

量子技術を用いた生体高分子構造情報 取得に向けた中性子回折装置の高度化 (量子生命科学研究拠点の形成)

官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM)

「量子技術領域」

令和3年度成果

令和4年3月

文部科学省

資料1 「量子技術を用いた生体高分子構造情報取得に向けた中性子回折装置の高度化」の概要

アドオン額:30,000千円(文部科学省)

元施策・有/PRISM事業・新規/継続予定

課題と目標

- (課題) 創薬ターゲットとなるタンパク質分子は多量体や複合体の状態では巨大分子として機能している。他の手法では困難な水素原子を含む全原子の精密構造解析が可能である中性子構造解析の有用性は企業等に広く認知されているところであるが、良質な試料作製の難しさが障壁となり企業等の利用が進んでいない。
- (目標) 構造情報を用いた創薬研究を加速するため、中性子構造解析の課題となっている試料調製技術に関するFSを大学・企業と共同で実施する。FSとしてはトランスサイレチン、シトクロムP450等のタンパク質の良質大型結晶作製や、結晶の完全重水素化による試料サイズの低減化を図るとともに、全原子構造解析実験を実施し、これらデータ・成果に関する情報を企業等に積極的に発信し、企業による中性子構造解析の本格的利用を促進する。

「量子技術を用いた生体機能計測の効率化」の概要

- 元施策：量子生命科学に関する研究開発（R3年度：271,292千円）
多様な量子技術と医学・生命科学に関する知見を活かし、量子技術・量子論を基盤として生命現象の根本原理の解明を目指すとともに、医療・健康分野等に革新を起こすべく経済・社会的にインパクトの高いがん発生メカニズムや脳機能等複雑な生命現象に関する先端的研究開発を行う。
- PRISMで実施する理由：
R3年度に再稼働したJRR-3の中性子回折装置に対して高度化を実施することで、企業ニーズが高い大型複合タンパク質の水素を含めた全原子構造解析が可能となる。この大型複合タンパク質の高精度・全原子構造解析については、R3年度FSで新たな提携先となった企業をはじめ複数の企業（研究者）も興味を示しており、創薬コンソーシアム等への参画も見込まれていることから、PRISMが目指す民間研究開発投資誘発効果も期待できるため。
- テーマの全体像：
タンパク質の中性子構造解析において、大きな課題であるタンパク質結晶の小型化・良質化に係る技術開発を進め、中性子を用いた全原子構造解析実験により得られたデータの有用性や成果を企業等へ積極的に発信することを通じて、企業による中性子構造解析を利用した創薬の事業化を推進する。

出口戦略

QSTを中核として、本事業に参画した企業、大学等と中性子構造解析技術による創薬スクリーニングのコンソーシアムの立ち上げをR5年度より開始する。当該コンソーシアムでは、QSTや大学の中性子構造解析技術・シミュレーション解析技術と企業が有する化合物ライブラリーとの相互活用を進め、創薬ターゲットとなる疾病関連タンパク質の全原子構造情報等を効率的に得ることにより、迅速な創薬デザイン・製品化を可能とし、国際競争の激しい創薬事業で優位に立つことを目指す。

民間研究開発投資誘発効果等

- 民間投資誘発効果として、中性子構造情報に基づいてデザインした化合物の参画企業からの特許出願が見込まれ、PRISM完了後35,000千円以上の投資が見込まれ、産業振興への貢献が期待できる。
民間からの貢献額：FS初年度は民間から研究会への参加実績がある。FSの実施内容について評価・検討をいただいている（月1回（4時間）×2名×9回の人件費として約70万円）。

アドオン（文部科学省）：30,000千円
元施策名：量子生命科学に関する研究開発 271,292千円

多様な量子技術と医学・生命科学に関する知見を活かし、**量子技術・量子論を基盤として生命現象の根本原理の解明を目指す**とともに、**医療・健康分野等に革新を起こす**べく経済・社会的にインパクトの高いがん発生メカニズムや脳機能等**複雑な生命現象に関する先端的研究開発を行う**。特に**中性子によるタンパク質の構造解析**について、複数の状態にあるタンパク質に対する全原子構造解析を実施し、**量子レベルでの超精密構造生物学を実現**する。

量子生命科学の中核的な研究開発拠点として、企業を含む外部機関と連携した研究開発を行うことに加え、基礎研究から技術実証、ニーズとシーズのマッチングや知財管理等を実施し、先駆的なイノベーションの創出に向けた取組を行う。

【PRISM (R3年度FS)】



量子生命技術である中性子によるタンパク質の構造解析において、大きな課題である**タンパク質結晶の小型化・良質化に係る技術開発**を進め、**中性子を用いた全原子構造解析実験**により得られたデータの有用性や成果を企業等に積極的に発信し、**企業による中性子構造解析の本格的利用を促進**する。

- ・完全重水素化による結晶サイズの小型化
- ・嫌気環境下での良質な結晶作製条件の検索
- ・トランスサイレチン（TTR）の構造解析実験
- ・シクロムP450（CYP）の構造解析実験

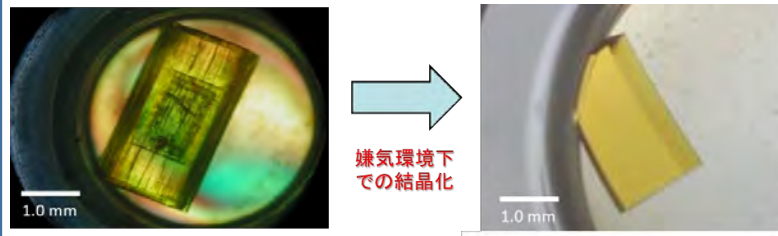
【開発のイメージ】

企業、茨城県（茨城大学茨城県寄付講座等）と共同で中性子構造解析に関する以下FSを実施することにより、結晶試料の小型化・良質化技術を確立し、**企業利用の障壁である結晶試料の作製を克服**できることを示す。さらに、JRR-3、J-PARC等の既存施設を用いて、**中性子による全原子構造解析を実施し、その創薬への有効性を検証**する。

(1) タンパク質結晶の小型化・良質化技術の確立

- 解析精度向上が見込める結晶の完全重水素化による試料サイズの小型化
- 酸素を除去した環境（嫌気環境）下での良質な結晶作製条件の検索

嫌気環境下での良質な結晶作製条件の検索



(2) JRR-3、J-PARC等による全原子構造解析実験

- トランスサイレチンの構造解析実験
 - ⇒ FSで実施した良質な結晶試料の試験データと従来法で作製した試料のデータとを比較し、その有効性を評価
- シクロムP450の構造解析実験
 - ⇒ 企業ニーズが高い、タンパク質巨大分子の中性子回折データ収集及び解析に目処を立てる
- X線回折データを用いて更なる高精度構造精密化

資料3 「量子技術を用いた生体高分子構造情報取得に向けた中性子回折装置の高度化」の目標達成状況

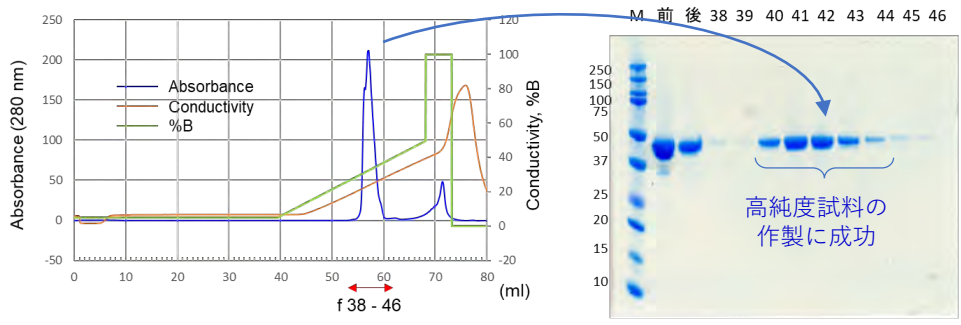
○施策全体の目標：

構造情報を用いた創薬研究を加速するため、中性子構造解析の課題となっている試料調整技術に関するFSを大学・企業と共同で実施する。FSとしてはトランスサイレチン（TTR）、シトクロムP450（CYP）等のタンパク質の良質大型結晶作製や結晶の完全重水素化による試料サイズの低減化を図るとともに、全原子構造解析実験を実施し、これらデータ・成果に関する情報を企業等に積極的に発信し、企業による中性子構造解析の本格的利用を促進する。

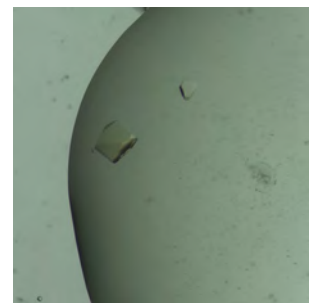
事業名等（※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①重水素化による結晶サイズの小型化	従来、1 mm ³ 以上のサイズの結晶が構造解析に必要とされていたが、タンパク質分子の完全重水素化により0.3 mm ³ まで結晶サイズを小型化しても解析に供することが可能か検討する。	CYPについて完全重水素化試料作製条件を確立することに成功。現在、当該試料を用いた結晶化実験を実施中で、作製した結晶を用いて左記目標の実現性を確認する。
②嫌気環境下での良質な結晶作製条件の検索	結晶成長時の酸化による不均一性を低減させ、良質な大型結晶を育成するための条件を検討する。	TTRおよびCYPの嫌気環境下での結晶化を行い、結晶の作製に成功した。現在、大型結晶育成のための条件検討中である。
③トランスサイレチン（TTR）の構造解析実験	これまでに複数の変異体の中性子構造解析例があり、J-PARCでの構造解析も実績があるTTRについて、嫌気環境下で作製した結晶からのデータと従来法で作製した結晶のデータを比較検討する。	従来法で作製した大型結晶を用いて、JRR-3で構造解析実験を実施したが、実験途中で発生した地震の影響で中止せざるを得なかった。嫌気環境下で作製する大型結晶を用いた構造解析実験をJ-PARCで実施予定であり、J-PARCで既得のデータとの比較検討は実施可能である。
④シトクロムP450（CYP）の構造解析実験	製薬メーカーが広く興味を持っているものの、中性子構造解析を実施した例のないCYPについて、完全重水素化および嫌気環境下で作製した大型結晶を用いて中性子構造解析実験を実施する。	従来法で作製した結晶を用いて、放射光X線を用いた結晶の事前評価を行い、良質なデータであることを確認できた。J-PARCにおいて実施する構造解析実験によって、完全重水素化および嫌気環境下での結晶化の有効性の実証を行う。
⑤中性子構造解析の有用性の認知の促進	企業（製薬・バイオ系メーカー）、茨城県およびアカデミア（茨城大学）でグループを形成し、QSTおよび茨城大学の専門家がタンパク質の調整～結晶化～水素原子を含む立体構造決定までをサポートすることで、企業による中性子構造解析の有用性認知を促進する。	FSに参画した2社のうち 1社とはNDA締結済み 、もう1社とは研究会の発足を実現した。また、あらたに4社に創薬研究における中性子構造解析について説明し、その有用性について認知いただいた。うち 1社からのニーズと関心は極めて高く、MTAを締結した 。

資料4 「量子技術を用いた生体高分子構造情報取得に向けた中性子回折装置の高度化」の成果

- ①重水素化による結晶サイズの小型化
 - ・ CYPの完全重水素化試料作製条件を確立

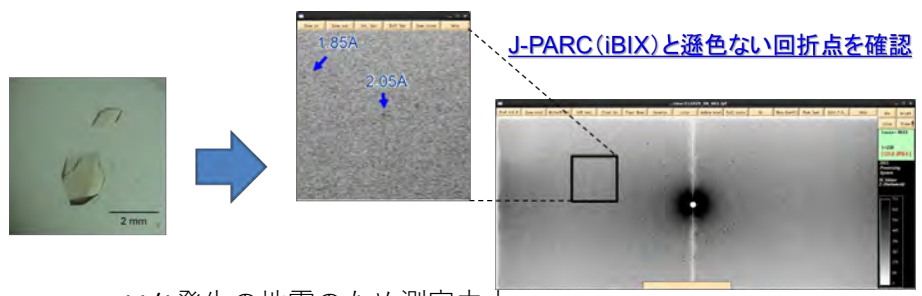


- ②嫌気環境下での良質な結晶作製条件の検索
 - ・ TTRおよびCYPの結晶作製条件の検索中



嫌気下で作製したTTR結晶
 : 従来法 (好気下③) の結晶と異なり、ヒビの発生は見られない

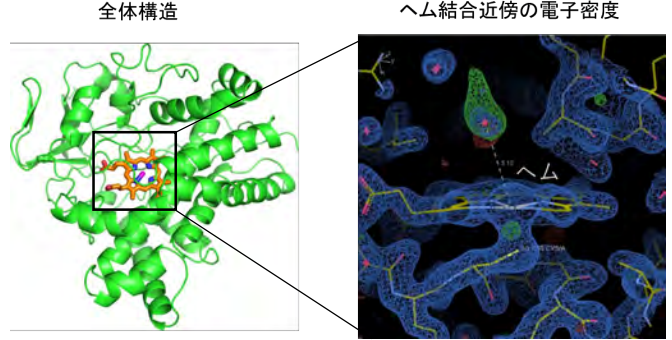
- ③トランスサイレチン (TTR) の構造解析実験
 - ・ 従来法で作製した大型結晶を用いて中性子回折実験を実施



J-PARC (iBIX)と遜色ない回折点を確認

11/1発生の地震のため測定中止

- ④シトクロムP450 (CYP) の構造解析実験
 - ・ 放射光X線を用いた事前評価で良質な結晶取得を確認



全体構造

ヘム結合近傍の電子密度

2つのタンパク質を対象に結晶の小型化・良質化を目的とした技術開発と、取得した結晶を用いた構造解析実験を実施した。さらに、一連の取り組みを通じて中性子構造解析の有用性の認知促進の取り組みを行った。技術開発は順調に進んでおり、構造解析実験も地震発生や施設運転の変更が生じたが、R3年度内に達成予定である。

中性子構造解析の有用性の認知の促進については、FS参画2社のうち**1社とはNDA締結済み**である。また、新たに4社への創薬研究における中性子構造解析について説明を実施し、その有用性について認知いただいた。うち**1社からのニーズと関心は極めて高くMTAを締結**した。さらに、産官学連携のCYPを研究対象とした研究会の発足をFS参画の1社と共同で実現した。この研究会については次年度以降も継続しさらに発展させる。このように、本FSを通じて、JRR-3高度化に向けた技術開発、および企業コンソーシアム形成のための基盤構築を達成するとともに、次年度以降の本格整備への賛同を得られた。

資料5 「量子技術を用いた生体高分子構造情報取得に向けた中性子回折装置の高度化」の民間からの貢献及び出口の実績

○民間からの貢献額：PRISM本実施以降35,000千円相当

本実施時の共同研究に参画する研究員の人件費や技術開発に係る物品費として30,000千円、評価試験時に提供されるタンパク質試料の作製費として5,000千円が見込まれる。

当年度当初見込み

当年度はFSとして、中性子構造解析研究への参画を促すため、良質な試料作製の障壁を取り除くための取り組みを茨城大学および帝人ファーマ(株)/CBI研究機構、等と共同で検証した。

当年度実績

当年度実績としては、今年度発足した研究会への参加実績がある。FSの実施内容について評価・検討をいただいた（月1回（4時間）×2名×9回の人件費として約70万円）。

さらに、FSとしての検証内容についてのヒアリングを民間企業に対して実施した結果、研究に参画する研究者の人件費として30,000千円、評価試験に供試されるタンパク質試料の作製費等として5,000千円の民間投資が本PRISM実施以降に見込めることがわかった。

○出口戦略：

製薬企業等と共同した中性子構造解析技術・シミュレーション解析技術の開発と、それに基づく迅速な創薬デザイン・特許化および製品化を想定している。

当年度当初見込み

民間企業等と共同する場合、中性子構造解析研究の有用性の認知の促進と実施ハードルになっている試料作製の障壁の軽減が必要であり、良質な試料作製技術開発および中性子構造解析実験に茨城大学と共同で取り組んだ。

当年度実績

良質な試料作製技術開発については、重水素化による結晶サイズの小型化、嫌気環境下での良質結晶作製の試料技術開発を達成、2件の構造解析実験についても達成した。ニーズの掘り起こしについては、FS参画2社のうち1社とはNDA締結済みである。また、新たに4社への説明を実施し、うち1社とMTAを締結した。さらに、産官学連携のCYPを研究対象とした研究会の発足をFS参画の1社と共同で実現した。