

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 4 年度成果

令和 5 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：94,000千円（文部科学省）

元施策・有/PRISM事業・継続

施策開始時点：令和5年6月

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：**研究炉JRR-3内に設置の中性子単結晶回折装置の高度化**として、現在炉室に設置しているBIX-4をガイドホールにて冷中性子を利用できるように遮蔽体含めて整備するとともに、冷中性子に対応するモノクロメータの整備を実施する。これにより、**創薬ターゲットとなる大型のタンパク質の全原子構造解析を可能にする**。また、R3年度FSで開発した試料調製技術を用いて新たな創薬標的タンパク質の結晶作製・構造解析に着手するとともに、シトクロムP450について全原子構造解析を完了させる。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、新たな企業による中性子構造解析の参入を促す。**

「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（R4年度：437,990千円）
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も興味を示しており、上記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が期待できるため。
- テーマの全体像：JRR-3内に既設の中性子単結晶回折装置BIX-4を高度化し、冷中性子の利用を可能にするとともに、冷中性子に対応するモノクロメータを整備することで、これまでは解析が困難であった創薬ターゲットとなる大型複合タンパク質の高精度・全原子構造解析を実現する。

出口戦略

中性子単結晶回折装置BIX-4の高度化により、疾患関連タンパク質の基本情報に興味を持つ製薬メーカーを呼び込む。具体的には、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、本PRISMによる中性子回折装置高度化完了後、民間企業による利用が促進される。その結果、大型タンパク質の全原子構造情報に基づいてデザインされる創薬候補化合物の特許出願に向けて、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：R3年度FSにて発足した研究会への参加実績のある民間企業によるシトクロムP450（CYP）に関する研究内容の検証（月1回2時間 x 3名 x 12回の人件費として約700千円）。新たに1社と有償共同研究契約を締結（研究費として6,000千円）。

アドオン（文部科学省）：94,000千円
元施策名：量子生命科学に関する研究開発 437,990千円

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】

研究炉JRR-3内に設置の**中性子単結晶回折装置の高度化**として、現在炉室に設置している**BIX-4**をガイドホールにて冷中性子を利用できるように**遮蔽体含めて整備**するとともに、**冷中性子に対応するモノクロメータの整備**を実施する。これにより、大型の複合タンパク質の高精度全原子構造解析を実現する。

1. BIX-4の高度化

○冷中性子に対応する中性子ビームラインの改良

- ・回折装置移設・改造及びモノクロメータ遮蔽体の製作
- ・中性子ガイド管の購入

○冷中性子に対応するモノクロメータの整備

- ・シリコンモノクロメータの製作
- ・モノクロメータゴニオメータの製作

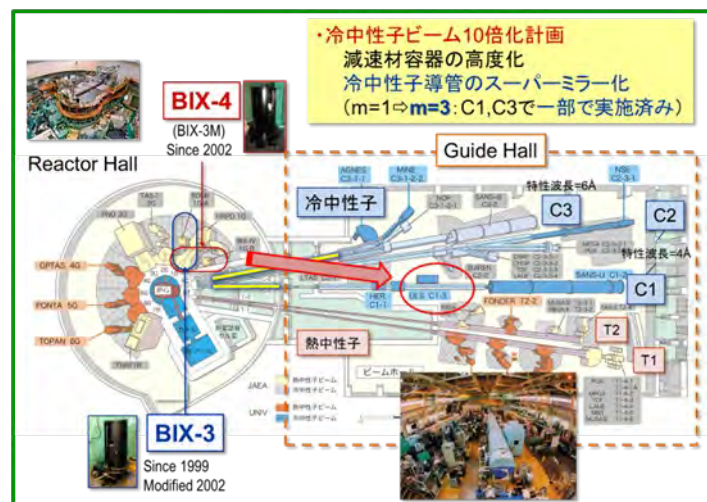
2. シトクロムP450の全原子構造解析

3. 企業参入の促進

【開発のイメージ】

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R5年度の立ち上げ開始に向けて、本事業に参画した企業・大学等と協働して、**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**を進める。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られるようにするため、**既存の中性子回折装置の高度化を行うことで、迅速な創薬デザイン・製品化を目指す**。

- 研究炉JRR-3内に設置の中性子単結晶回折装置BIX-4の高度化により、大型の複合タンパク質の高精度全原子構造解析を実現する
- R3年度FSで開発した試料調整技術を用い、新たな創薬標的タンパク質の結晶作成・構造解析に着手する
- シトクロムP450について、完全重水素化試料の作製法を確立し、全原子構造解析を完了させる
- NDA締結企業との共同研究により、タンパク質の大量発現系を構築し、情報発信を積極的に行い、新たな企業による中性子構造解析への参入を促進する



- 冷中性子に対応する中性子ビームラインの改良
- 冷中性子に対応するモノクロメータの整備

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

施策完了時点：令和5年3月

○施策全体の目標

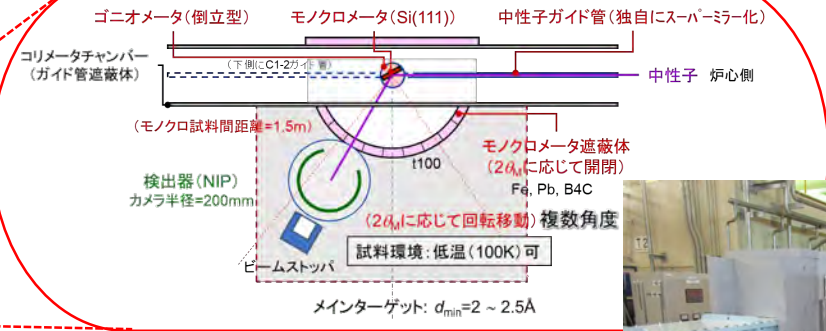
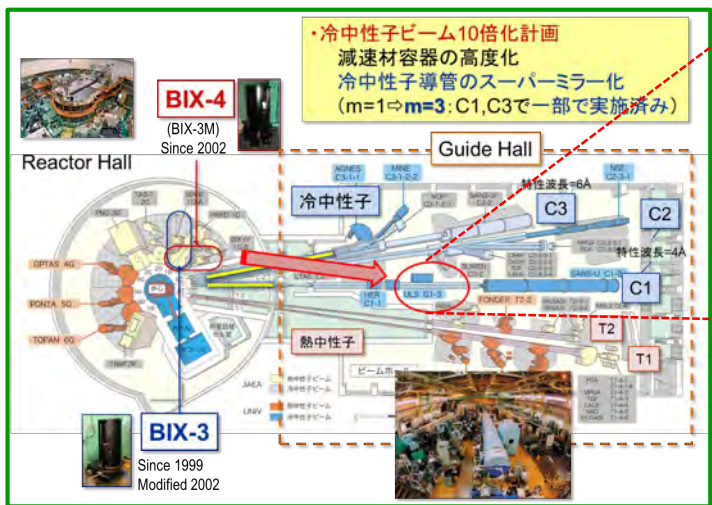
構造情報を用いた創薬研究を加速するため、研究炉JRR-3内に設置の中性子単結晶回折装置BIX-4の高度化として、冷中性子を利用できるように遮蔽体を含めて整備するとともに、冷中性子に対応するモノクロメータの整備を実施する。また、R3年度FSで開発した試料調製技術を用いて、FSで検討したシトクロムP450全原子構造解析を完了させるとともに、新たな創薬標的タンパク質の結晶作製・構造解析に着手し、これらデータ・成果に関する情報を企業等に積極的に発信し、新たな企業による中性子構造解析の参入を促す。

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
①BIX-4の高度化	冷中性子を利用できるように中性子回折装置BIX-4を炉室からガイドホールに移設し、中性子ビームラインを改良するとともに、モノクロメータ遮蔽体等を製作・整備する。 また、冷中性子に対応するシリコンモノクロメータおよびゴニオメータを製作・整備する。	冷中性子を利用できるように中性子回折装置BIX-4を炉室からガイドホールに移設し、モノクロメータ遮蔽体、試料位置調整機構、試料冷却装置等を整備した。また、ビーム強度を落とさず試料に導くための中性子ガイド管を設置した。さらに、試料の分解能および格子サイズに対応するためのシリコンモノクロメータおよびゴニオメータを製作・整備した。
②シトクロムP450の全原子構造解析	複数の医薬品候補化合物との結合状態を予備的X線結晶構造解析により精緻に決定する。完全重水素化試料の作製法を確立し、中性子回折実験による全原子構造解析に向けて、大型結晶作製のガイドラインを完成させる。	計3種の医薬品候補化合物（阻害剤）との結合状態を予備的X線結晶構造解析により精緻に決定し、活性測定により得られた阻害効果を構造から考察した。また、完全重水素化試料の作製法を確立し、中性子回折実験に供する大型結晶の作製に向けてガイドラインを完成させた。
③企業参入の促進	タンパク質の大量発現、大型タンパク質の結晶化、構造解析の実施例を蓄積し、上記②の成果と併せて企業等に積極的に情報発信する。製薬メーカーが広く興味を有する新たなタンパク質の中性子構造解析に着手する。	タンパク質の大量発現、大型タンパク質の結晶化、構造解析の実施例を蓄積し、上記②の成果と併せて企業等に積極的に情報発信した。その結果、1社と中性子結晶構造解析に関する共同研究契約締結に至った。また、製薬メーカーが広く興味を有する新たなタンパク質の中性子構造解析に着手した。

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 BIX-4の高度化

施策完了時点：令和5年3月



移設・高度化したBIX-4



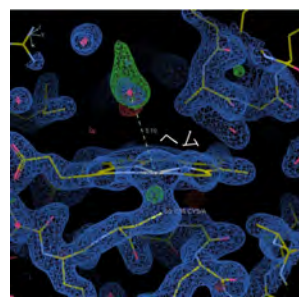
- ◆ 冷中性子（長波長）利用
⇒ 大型格子結晶の測定
- ◆ 使用波長可変（複数角度）
⇒ 最適な波長選択

冷中性子（長波長）の利用

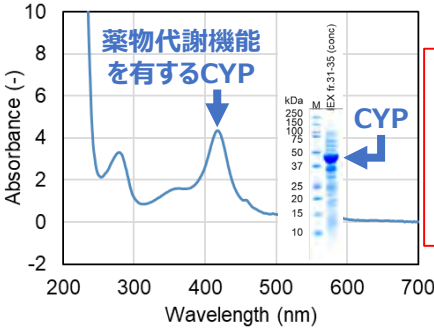
② シトクロムP450の全原子構造解析

シトクロムP450 (CYP, ID:3K9Vなど、分子量45~60 kDa)

- これまでに中性子構造解析例は無し。
- ヘムタンパク質で薬物・異物の代謝に関与。
- 創薬シーズの標的ターゲット。
- 水素原子を含めた精密構造が計算科学者から求められている。



FSで良質結晶取得を確認



完全重水素化CYP
調整法確立
↓
高度化したBIX-4による
全原子構造解析実施へ

CYPと医薬品候補化合物複合体解析 (X線)

- 候補1) ミコナゾール 2) ケトコナゾール 3) VID400

未公開
データ

未公開
データ

未公開
データ

医薬品候補化合物鏡像異性体の
結合状態・選択性を明瞭に確認

阻害効果の構造-
活性相関解明へ

③ 企業参入の促進

- 製薬メーカーが広く興味を有する新たなタンパク質の中性子構造解析に着手
- 大型タンパク質結晶化・構造解析の実施例を蓄積

上記②の成果と併せて企業等に積極的に情報を発信

- ・ 新たに1社と共同研究締結
- ・ 新たな創薬標的タンパク質の中性子構造解析に着手

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

施策完了時点：令和5年3月

○民間からの貢献額：R3年度FSにて発足した研究会への参加実績がある民間企業により、R4年度も引き続き、シトクロムP450（CYP）に関する研究内容について検証が行われた（月1回2時間 × 3名 × 12回の人件費として約700千円）。また、新たに1社と有償共同研究契約を締結した（共同研究費として6,000千円）。さらに、本PRISMによる中性子回折装置高度化完了後、民間企業による利用が促進され、大型タンパク質の全原子構造情報に基づいてデザインされる創薬候補化合物の特許出願に向けて、35,000千円相当（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）の投資が見込まれる。

当年度当初見込み

当年度は、中性子構造解析研究への参画を促すため、茨城大学、京都大学および帝人ファーマ(株)/CBI研究機構、アクセリード(株)等と共同で、解析対象を広げるためのBIX-4高度化、および良質な試料作製の障壁を取り除くための取り組み内容について検証する。

当年度実績

当年度実績としては、R3年度に発足した研究会への参加実績がある民間企業により、引き続き、シトクロムP450（CYP）の全原子構造解析に向けて作成したガイドラインの有効性について検証が行われた（月1回2時間 × 3名 × 12回の人件費として約700千円）。また、新たに1社と有償共同研究を締結した（共同研究費として6,000千円）。さらに、民間企業に対して検証内容に関するヒアリングを実施した結果、本PRISMによる中性子回折装置の高度化完了後には、全原子構造情報に基づいてデザインされる創薬候補化合物に関する特許出願に向けて、共同研究に参画する研究者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5,000千円の投資が見込めることがわかった。

○出口戦略

中性子単結晶回折装置BIX-4の高度化により、疾患関連タンパク質の基本情報に興味を持つ製薬メーカーを呼び込む。具体的には、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。

当年度当初見込み

R4年度に高度化を完了するBIX-4での全原子構造解析に向けて、R3年度FSで実施した嫌気環境下での良質結晶作製・完全重水素化試料による結晶サイズの小型化に関する条件検討結果に基づき、創薬関連企業が広く興味を有するシトクロムP450について試料調製法を確立し、広く関連企業に向けて情報発信し、R5年度に着手する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立ち上げに向けて、R3年度FSにてMTAやNDAを締結した企業以外に新規の企業の参入を促進する。

当年度実績

R4年度に高度化を完了するBIX-4での全原子構造解析に向けて、創薬関連企業が広く興味を有するシトクロムP450（CYP）について試料調製法を確立した。また、CYPと医薬品候補化合物との結合状態や選択性を解析し、これらの情報を広く関連企業に向けて情報発信し、R5年度に着手する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立ち上げに向けて、新規の企業の参入を促進した。その結果、1社と新たに中性子結晶構造解析に関する共同研究契約を締結した。