

## 4. (2) 成果概要

### (I. 技術開発研究・各領域)

### 目的・目標

タンパク質の生産に関する共通性・汎用性の高い基盤的な技術を開発し、ライフサイエンス研究を支援することのできる研究基盤「タンパク質発現ライブラリー基盤」を構築することを目的とする。理研、東大、食総研において、多様な困難さをもつ重要ターゲットタンパク質について、発現方法、結晶化条件等の広範囲な探索と最適化を行うシステムを構築し、その結果を体系化することによって、構造解析や機能解析に適した試料調製を可能にする研究基盤を整備し、それによる支援と技術の普及を行う。

### 成果・目標の達成状況

高難度タンパク質として、ヒト由来の膜タンパク質、高分子量複合体、巨大タンパク質等をターゲットに選び、第一に、**高難度タンパク質の特性に合わせた優れた要素技術(無細胞タンパク質合成法、脂質メソフェーズ結晶化法、有用な非天然型アミノ酸の部位特異的導入法等)**を新たに開発・高度化し、第二に、それぞれのターゲットに適した方法を探索するスクリーニングシステムを構築した。これらの新規で有用な技術を体系的に活用する技術基盤として、他領域との連携を進めるとともに、プログラム内外の多数の課題との連携を、主に高難度試料作製・結晶化に関する共同研究の形で進めた。

### 効果

- ①**科学技術的效果** :本事業により構築した膜タンパク質の無細胞合成、脂質メソフェーズによる結晶化と立体構造解析等の研究基盤を活用し、**これまで不可能であった自己免疫疾患関連タンパク質群、メタボリックシンドローム関連タンパク質群の機能解析・構造解析に成功**し、飛躍的な研究進捗をもたらした。
- ②**社会経済的效果** :標的タンパク質の従来は困難であった抗GPCR抗体医薬品創製について、無細胞タンパク質合成法によって良質な免疫原となるGPCR試料の作成と医薬品候補となるモノクローナル抗体の作成に成功した。これにより、新たな薬剤創出技術を提供し、革新的なバイオリジクス創製という産業界のニーズに応えた。
- ③**国際的な効果** :ヒト由来の多数回膜貫通タンパク質等の高品質な試料調製や、ヒト細胞や大腸菌、独自の無細胞系等との組み合わせによる**非天然型アミノ酸の部位特異的組込技術等は、国際的にも類を見ない他の追随を許さないレベルを達成している。**

### 成果の活用(波及効果)

開発した技術基盤を活用することにより、それぞれのターゲットに対して最適のソリューションを提供することが可能になり、広くライフサイエンス研究の連携・共同研究を推進することができる。膜タンパク質(7回膜貫通受容体等)、巨大複合体など著しく高難度のターゲットについて、試料調製・結晶化・構造決定まで、さらに大きな科学的、社会的効果を上げられると考えている。構築した基盤を活用し、創薬等支援プラットフォームとして、構造に基づく創薬等に大きく貢献している。また、得られた知財等を活用し、ライセンス、製品化を推進している。

## 目的・目標

重要な生命現象や疾病、障害に関わる高難度タンパク質は、結晶の品質が悪く10ミクロン以下の微小結晶しか得られないことが多く、構造決定に必須の位相情報を得るための重原子誘導体結晶を得る事も困難である。超高輝度、低エネルギーマイクロビームラインを整備し、微小結晶解析技術を確立することで、高難度タンパク質構造解析を推進する。

## 成果・目標の達成状況

- Spring-8の超高輝度マイクロビームライン(BL32XU)において世界最高性能の1 $\mu$ m角の超高輝度マイクロビーム生成に成功
- PFの低エネルギーマイクロビームライン(BL-1A)で、波長4keV領域の高輝度ビームを用いたS-SAD実験が可能に
- 放射光ビームライン用の微小結晶キャピラリートップマウントシステムの開発
- SPring-8、PF共通サンプルカセットの開発
- 放射線損傷を低減するデータ測定・処理方法の開発

## 効果

### ①科学技術的效果

BL32XUにおいて1  $\mu$ mのマイクロビームおよび重篤な放射線損傷を回避する測定手法が膜タンパク質等の微小結晶構造解析に有効であることを世界で初めて実証した。

### ②社会経済的效果

1  $\mu$ mマイクロビームによるLCP結晶化膜タンパク質の構造解析は、創薬ターゲットとなる細胞膜受容体の構造解析につながる重要な基盤でとなり、製薬企業等による活用も進んでいる。

### ③国際的な効果

海外の先端放射光施設(NSLS-II、APS: 米国、TPS: 台湾、等)においても1  $\mu$ m集光のタンパク質結晶構造解析用ビームラインの提案・建設が進められている。低エネルギーSAD実験でのバックグラウンド低減技術も他の放射光施設からの関心が高い。

## 成果の活用(波及効果)

ターゲットタンパクプログラム内部へのビームタイム配分(総計7571時間)により、20件を超える論文がプレスリリースされ、医学、薬学、農学等の先端研究に有用な多くの知見を公表した。マイクロビームラインによる膜タンパク質の構造解析は、創薬ターゲットとなる細胞膜受容体の構造解析につながる。

### 目的・目標

生体において重要なタンパク質の構造・機能研究を推進するために、これらを制御する機能性小分子化合物を探索する基盤の構築とそのための技術開発を推進する。

### 成果・目標の達成状況

【ヒット効率の高い化合物ライブラリーの構築】数百万の市販化合物データベースから厳選した結果、**約21万サンプル収集**、天然物も微生物培養液から約8千フラクション収集。構築と並行してスクリーニング研究者にのべ292万サンプルの提供を行った。

【制御化合物探索基盤の整備と探索技術開発】**スクリーニング設備を整え、アカデミアの創薬を支援する体制を構築した。**

【ライブラリーおよびスクリーニング技術検証とインシリコアプローチ】インシリコスクリーニング技術開発も行いつつ、多数のタンパクにヒット化合物を見出す。**新薬開発に向けて大手製薬企業との共同研究に進んだ創薬シーズも有る。**

### 効果

#### ①科学技術的效果

我が国のアカデミア研究者が制御化合物探索研究を効率的に行えるようになった。構造生物学、生化学、薬学、医学、化学等様々な分野の研究者が化合物を中心にこれまでにない融合研究をする機会となり、複数の有用な化合物を発見した。

#### ②社会経済的效果

大規模公的化合物ライブラリーは産業界を含め、広く公開されており、ライフ・イノベーションに貢献できる重要な基盤となる。有用な化合物創出から最先端基礎研究の成果が国民に還元されることになる。その際には産業界との連携が必要となる。

#### ③国際的な効果

米国、韓国等では本事業開始以前より公的化合物ライブラリー基盤の整備がなされていたが、本邦のプレゼンスを示すことができるようになった。その証拠として外国からも本ライブラリーの見学希望がある。

### 成果の活用(波及効果)

築いた基盤については、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業で引き続き共用を行っており、最先端研究基盤事業で築かれた全国6大学のスクリーニング拠点と連携した創薬探索研究支援事業に発展させて継続運営している。また、大学での教育基盤としても活用され、創薬研究人材育成やアカデミア研究者の涵養に貢献している。

### 目的・目標

多様な課題からなるプログラムの紐帯となるとともに、プログラム外に研究成果を正しく伝えるべく、プログラム内における情報共有とプログラム外への情報発信の仕組みである情報プラットフォーム(以下、情報PF)を開発・運用する。本事業は、中核機関である遺伝研と分担機関である阪大蛋白研、東大農学部、お茶大、長浜バイオ大、産総研ならびに日立中研(2007-2010年)が協同体制を組んで実施する。

### 成果・目標の達成状況

- ①情報共有: 交流会・研究会と共有サイト・ニュース配信を両輪としてプログラム内共同研究の展開に貢献した。
- ②情報発信: 公開サイトからの構造解析と論文などの成果速報とデータベース・解析ツールの提供、ならびに、公開シンポジウム・産学懇談会・高校生ワークショップなどの開催によって、研究成果の普及と構造生物学に対する理解の広がりをもたらした。また、ターゲットタンパク研究の各課題と連携して、研究成果の新たな表現形式であるアトラス(TP AtlasとAT Atlas)、特定の課題を深掘したデータベース(eSOL・オートファジーDB・トリパノソーマDB)、世界初の実験プロトコルのデータベース(PREIMS)等、オールジャパンで活用できる有用なデータベースを構築し公開した。
- ③解析支援: バイオインフォマティクス技術を高度化し、モデリング技術によってドッキングの精密な機構解明を支援し、より薬理活性が高い分子の導出に貢献した。

### 効果

- ①科学技術的效果: 情報PFは、タンパク質のかたちとはたらきを解明する最先端技術と研究成果の情報を集約したことにより、構造生物学と生命科学の融合を深める場を提供した。
- ②社会経済的效果: 個々のタンパクの単なる構造・機能の集積を超えて、生命現象の反応経路の中に位置づけたタンパク質情報のアトラス、ならびに、タンパク質の発現・精製・結晶化等の実験プロトコル情報のデータベースは、ターゲットタンパク研究の成果を、創薬ターゲットとなるタンパク質の研究を進める産業界へと橋渡しするツールとして有用である。
- ③国際的な効果: 複合体構造予測において国際水準の精度を達成し、また、複合体界面についての新しい概念「絡まり性」は国際的レビューにも取り上げられた。

### 成果の活用(波及効果)

- ①情報PFの公開サイトはプログラム終了後の2012年度も年間3万人程度の一意な利用者によるアクセスが見込まれる。
- ②情報PFが構築したデータベースは、バイオサイエンスデータベースセンターのTogoProtや金沢大学の和漢薬研究開発用データベースに組み込まれている。
- ③プロジェクトの運用支援システム(ビームライン運用支援など)、データベース及び解析ツール群は、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業(以下、創薬等PF)に継承され、更なる高度化を進めている。

## 4. (3) 成果概要

### (II. ターゲットタンパク研究・各分野)



### 目的・目標

解明が極めて困難であるが、学術研究に欠かせない重要なタンパク質をターゲットに選定し、それらの構造・機能解析を行うことを通して、基本的な生命機能の解明を目指す。このため、「物質輸送」「タンパク質分解」「遺伝子複製・転写」など、重要なテーマの解明を目指す13課題を選定。

### 成果・目標の達成状況

本分野の研究は、当初の目標に沿った形で着実に進展し、これまで解析が不可能であった膜蛋白質や複雑な複合体の構造解析が進み、また、動的な構造変化も解析可能となり、複雑な生命システムの動作原理の解明に大きく貢献した。国際的な最高水準のジャーナルに数多くの論文を発表することができ、生命科学、医学の分野に大きなインパクトを与えることができた。また、いくつかのテーマから、関連する特許が出願されるなど、社会的波及効果も大きい。

### 効果

#### ①科学技術的效果

複雑な超分子複合体の構造解析、解析困難な膜蛋白質の構造解析などが進むとともに、その構造解析に基づく機能解析が進められた結果、蛋白質分解、オートファジー、ストレス応答、転写調節機構など、複雑な生命現象の統合的理解に大きく貢献した。

#### ②社会経済的效果

膜蛋白質の抗体作製支援活動、製薬企業への技術指導、異分野の知識を有する多様な人材の輩出など、社会的貢献は大きい。

#### ③国際的な効果

多くの研究テーマで、積極的な国際共同研究が進むとともに、海外の研究者への技術指導、資料供与などを通して、国際的に大きく貢献した。

### 成果の活用(波及効果)

研究の対象としてきた分子群は、それぞれ神経変性疾患、感染症、免疫疾患、がんなど、多くの疾患と関連することが明らかとなり、それらを標的とした低分子化合物ライブラリーのスクリーニングなどを通して、新たな創薬に向けた成果の活用が大いに期待される。また、抗体医薬、ペプチド医薬、RNA医薬、新規抗感染症薬開発などへの成果の活用が期待される。

**目的・目標** 生活習慣病、神経疾患、免疫疾患、感染症、がん、炎症、線維化疾患などに関わる重要な医学・薬学分野の疾患標的蛋白質についての構造解析から制御化合物を見だし、創薬基礎の構築とすることを目的とする。医学・薬学分野研究者が中心となり、生産・解析・制御分野と共同する実施体制のもとで戦略的研究を行い、構造情報に基づいた創薬リード化合物を見出す。

### 成果・目標の達成状況

課題のうちほぼ全てにおいて標的蛋白質の立体構造解析に成功した。超難易度のタンパク質として、7回膜貫通型アディポネクチン受容体の構造解明は世界初である。重要疾患治療の基礎となる制御分子の入手や企業導出に成功した例も見られた。生産・解析・制御・情報全ての基盤分野との緊密な連携による成功例は大半の課題において見られ、ほぼ全てにおいて若手・女性研究者ならびに学生の積極的参加実績のため、最先端技術を通じた人材育成・キャリアパス支援に成功した。

### 効果

- ①**科学技術的效果**: 超難易度のアディポネクチン受容体、細胞間情報伝達セマフォリン-プレキシン複合体、大きく異なる基質特異性をもつNPPファミリー酵素、免疫特異的DOCK2複合体など多種の構造解析と阻害剤の開発などに成功している。特許出願は17件、企業等との共同研究・技術移転7件などに成果が表れている。
- ②**社会経済的效果**: 生活習慣病、神経疾患、免疫疾患、感染症、がん、炎症、線維化疾患などの社会経済的にも重要な疾患に関して創薬基盤としての期待に応える成果を得ている。新聞等での報道6件、受賞17件としても表れている。若手、女性研究者、学生として208名以上の分担・共同研究者の参画による研究を行い人材育成に貢献した。
- ③**国際的な効果**: 国際的に評価の高い科学雑誌への採択として、Nature Science/Cellで9報、その姉妹誌18報、PNAS/EMBOで13報が論文掲載された。熱帯感染症創薬に関して高品質のリード化合物の開発に成功したことは高い国際社会貢献性がある。

### 成果の活用(波及効果)

アディポネクチン受容体、セマフォリン-プレキシン複合体、NPPファミリー酵素の構造解析はさらなる多くのファミリー蛋白質構造解析に大いに貢献し、創薬課題に関して、企業との共同研究・技術移転導出に成功しているものは引き続き企業における最適化活動に進め、育成された人材は一部はPIとしての独立研究者として研究マインドの波及を担い、数々の受賞実績や国際的に高い水準の科学雑誌への掲載により本プロジェクトの社会的認知度が高まった。この活動は我が国における創薬研究の牽引役として大きく貢献しつつある。



### 目的・目標

食品をはじめとする産業プロセスや様々な環境問題の解決につながる新しい生命現象を見いだすことを目的とする。また、それにより食糧増産、有用物質生産、環境改善等、将来の日本の産業の持続的な成長への貢献を目指す。

### 成果・目標の達成状況

環境ストレス耐性作物の開発に資する研究において植物ホルモンを対象とした成果が**Science誌によるその年の10大発見に選ばれるなど、世界をリードする多くの優れた成果**が得られた。また、微生物による有用物質生産に関連する酵素等の構造・機能解析に成功し、医薬品原料の生産等に利用可能な**多数の高機能化酵素を創出し、実用化に向けて産業界との共同研究に発展**している。

### 効果

#### ①科学技術的效果

微生物の有用物質生産に関連する多数のタンパク質の立体構造の決定に成功し、分子機構が解明された。また、植物ホルモン関連研究の成果はNature誌を初めとする主要科学雑誌に掲載され、この分野の基礎研究を大きく進展させた。

#### ②社会経済的效果

植物のホルモン機能に関する研究成果は食糧増産に役立つ有用作物の育種への応用が期待される。また、微生物の酵素に関する成果は、有用物質生産を目的とする産業利用に直接結びつく知見である。

#### ③国際的な効果

植物ホルモン関連の転写因子や有用物質生産に関与する酵素の機能解析の決め手となった立体構造解析の成果は多くがNature誌を初めとする主要科学雑誌に掲載され、構造生物学をリードする成果と国際的にも高く評価されている。

### 成果の活用(波及効果)

植物ホルモンに関連する成果はいずれも環境ストレス耐性やバイオマス増産など有用作物の作出につながる成果であり、特許の取得に結びつくとともに一部で成果の産業移転が実施されている。また、齧歯類のペプチド性フェロモンおよびキラル化合物生産酵素に関する成果から特許が取得され、産業への応用が進められている。

## 4. (4) 具体的な成果指標

# 代表的な成果指標

※平成24年9月時点までの成果情報を集計

成果指標	件数	備考
論文	1,598報	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Nature シリーズ: 76報 (うちNature: 32報)</li> <li>・Science: 7報</li> <li>・Cell: 15報</li> <li>・PNAS: 61報</li> <li>・EMBO J: 24報</li> </ul> <p>ライフサイエンス分野で特に著名な科学雑誌</p>
関連特許出願	62件	うちPCT出願: 28件 <sup>※1</sup>
タンパク質構造解析 (PDB登録済) <sup>※2</sup>	468件	
ホモロジーモデリング (タンパク質数)	486種類	部分配列の構造を含め、構築したタンパク質モデル構造数は1843件
ライセンスアウト	14件	研究試薬キット、技術移転等
製薬企業と共同研究	27件	11課題
共同研究	412件	うちプログラム内: 190件
データベース等開発	13件	
解析ツール開発	14件	

※1 PCT出願 : 特許協力条約に基づく国際出願。ひとつの出願願書を条約に従って提出することによって、PCT加盟国であるすべての国に同時に出願したことと同じ効果を与える出願制度

※2 PDB (Protein Data Bank) : タンパク質と核酸の3次元構造の構造座標を蓄積している国際的な公共のデータベース

# 成果の具体例 — 論文 —

## 論文発表件数

論文発表の総数は**1,598報**にのぼり、うちインパクトファクター5以上の論文が587報を占め、研究活動の活性や水準の高さが示された。

## 著名なジャーナルへの論文発表件数

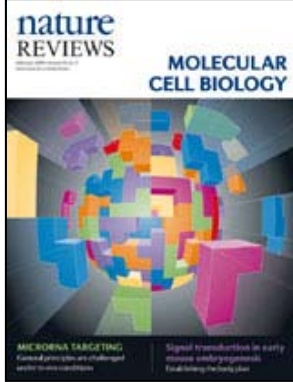
雑誌名	件数	Impact Factor
Nature	32報	36.28
他Nature シリーズ	44報	7.94 - 39.12
Cell	15報	32.4
Science	7報	31.2
Molecular Cell	12報	14.18
Acta Crystallographica Section D -Biological Crystallography	20報	12.62
Journal American Chemical Society	22報	9.91
PNAS	61報	9.68
EMBO Journal	24報	9.21
Plant Cell	14報	8.99
Nucleic Acid Research	27報	8.03



田之倉らの決定した  
アブシジン酸 (ABA) -  
受容体複合体の立体構造  
(*Nature* 2009)

© 2009 東大

2009年のScience誌10大科学的発見に選ばれた。



田中らのグループによる  
プロテアソームの  
分子集合のメカニズム  
に関する総説を掲載

Nature Reviews Molecular Cell Biology誌  
2009年2月号の表紙を飾った。

# 成果の具体例 —特許(1/6)—

各機関の知財担当者と連携し、適切な知財戦略のもとで研究を推進し、合計62件の特許(うちPCT出願は28件)が出願された。

## 知的財産の考え方

考え方(プログラム推進委員会、運営委員会で共有)

- ・特許出願については件数のみを重視せず、産業化が見込めるものについて戦略的に申請・取得する。
- ・機関の知財担当者等と連携し、十分に知財戦略を検討した上で研究を推進する。
- ・研究成果を実用化につなげるために早期にオープンイノベーションを進める。

## PD・POによるサイトビジットを通じた指導

方針を踏まえ、特に知財戦略が重要と考えられた21課題、27機関に対してPD・POによるサイトビジットを実施した。打合せは各研究機関の知財担当者の同席のもと、知財に対する支援や取り組みの実情等について聴取し状況を把握するとともに、助言・指導を行った。

サイトビジットを実施した機関・代表者名、担当PO一覧

課題	訪問先機関	代表者	PO	課題	訪問先機関	代表者	PO	課題	訪問先機関	代表者	PO
生命A2	兵庫県立大学	水島 恒裕	米田	生命B5	東京大学	鈴木 勉	米田	医薬B1	東京大学	松島 網治	植田
生命A4	横浜市立大学	西村 善文			北海道大学	田中 勲		医薬B2	筑波大学	柳澤 純	
	富山大学	大熊 芳明		生命B1	産業技術総合研究所	佐藤 主税	医薬B3	大阪大学	高木 淳一		
生命A7	神戸大学	匂坂 敏朗		医薬A1	大阪大学	石井 健		東北大学	青木 淳賢		
	大阪大学	鈴木 守		医薬A4	東京大学	富田 泰輔	医薬A2、6	理化学研究所	横山 茂之		
生命B2	大阪大学	阿久津 秀雄		医薬A2	九州大学	福井 宣規	制御C1	理化学研究所	田仲 昭子		
生命B4	京都大学	加藤 博章		医薬A3	九州大学	住本 英樹	食環A1	東京大学	永田 宏次		
	理化学研究所	①村田 武士 ②山下 敦子	医薬A4	大阪大学	高木 淳一	食環A6		理化学研究所	伊藤 昭博		
	東京大学	浜窪 隆雄	医薬A5	東京大学	北 潔	解析C1	理化学研究所	山本 雅貴			
											中島
											月原



# 成果の具体例 — 特許(2/6) —

## 特許出願リスト 「I. 技術開発研究」—(1/2)

	課題番号	発明名称	発明者	出願日	出願番号
1	生産C1	膜タンパク質の製造方法	横山茂之、下野和実、白水美香子、五島美絵	2007/11/5	特願2007-286899 PCT/JP2008/070116
2	生産C1	エステル結合を含む非天然タンパク質の製造方法	横山茂之、坂本健作、柳沢達男、向井崇人、小林隆嗣	2007/11/22	特願2007-302452 PCT/JP2008/071221
3	生産C1	アミノアシルtRNA合成酵素活性を有するポリペプチド及びその利用	横山茂之、坂本健作、大木健二、向井崇人	2008/2/8	特願2008-029236 特願2009-24136 US12/322782 US13/180209
4	生産C1	高選択・高効率でPCR増幅が可能な新規DNA	平尾一郎、平尾路子、横山茂之	2008/3/31	特願2008-094255 PCT/JP2009/056718
5	生産C1	非天然タンパク質製造用の組換え細菌の作製方法、及びその利用	横山茂之、向井崇人、坂本健作、松元明子	2010/6/16	特願2010-137635 特願2011-047663 PCT/JP2011/063778
6	生産C1	新規な非天然タンパク質、及びその利用 (N-(p-trifluoromethyl diazirinylbenzyloxycarbonyl)-lysine)	坂本健作、樋野展正、伊良波史枝、横山茂之	2011/11/18	特願2011-253307
7	生産C1	標的タンパク質に結合する核酸断片	平尾一郎、平尾路子、山重りえ、横山茂之	2011/11/18	特願2012-148962
8	生産C1	試料分注装置、タンパク質の結晶化方法、およびマイクロプレート形成シート	羽藤正勝	2012/6/18	特願2012-137243
9	生産C1	High-speed maturation method for an oligonucleotide library for the purpose of preparing a protein library	UEDA Takuya, KANAMORI Takashi, KOJOH Kanehisa, KATOH Shizue, MIYAKOSHI Akira	2010/6/23	特願2010-142470 PCT/JP2011/064455
10	生産C1	in vitro再構成タンパク質合成系による膜タンパク質合成方法	上田卓也、金森 崇、伊藤悠美	2010/3/12	特願2010-056454
11	生産C1	蛍光免疫測定法	上田 宏、阿部亮二、伊原正喜、高木広明	2010/11/19	PCT/JP2010/006809
12	生産C1	蛍光標識抗体可変領域含有ポリペプチド複合体を用いた蛍光免疫測定方法	上田 宏、阿部亮二、高木広明	2011/11/2	特願2011-241402
13	生産D1	タグペプチドが結合した融合タンパク質、タグペプチドに対する抗体及びこれらを用いるタンパク質の精製方法	高木淳一	2008/1/31	特願2008-020804 PCT/JP2008/073069
14	生産D1	プロテアーゼ認識配列を有するタグペプチドおよびその利用	高木淳一	2009/4/22	特願2009-103925 PCT/JP2010/057028

# 成果の具体例 — 特許(3/6) —

## 特許出願リスト 「I. 技術開発研究」—(2/2)

	課題番号	発明名称	発明者	出願日	出願番号
15	生産D2	培養細胞を用いたタンパク質発現のリアルタイム測定法	山下敦子、芦川雄二	2008/2/8	特願2008-29624
16	生産D3	抗膜貫通型タンパク質抗体の抗原結合部位を決定する方法	荒川孝俊、村田武士、岩田 想	2008/12/18	特願2008-322607
17	生産D3	膜蛋白質の立体構造を認識するモノクローナル抗体のスクリーニング方法	日野智也、村田武士、荒川孝俊、野村紀通、岩田 想	2009/4/30	特願2009-110994 PCT/JP2010/057631
18	生産D3	抗ヒトアデノシンA2a受容体モノクローナル抗体	荒川孝俊、日野智也、寿野千代、野村紀通、村田武士、岩田 想、浜窪隆雄、岩成宏子、中田淑子、新井 修	2009/11/5	特願2009-254463
19	制御C1	細胞増殖阻害剤	田仲昭子、長野哲雄、岡部隆義、小島宏建、加藤美紀、本間光貴、安野和浩	2008/5/16	特願2008-129953
20	制御C1	細胞増殖阻害剤	田仲昭子、加藤美紀、本間光貴、長野哲雄、岡部隆義、小島宏建、安野和浩	2008/10/31	特願2008-282181
21	制御C1	NPP検出用蛍光プローブ	長野哲雄、岡部隆義、小島宏建、川口充康	2009/4/30	特願2009-110317 PCT/JP2010/057539
22	制御C1	抗ガン剤(インダゾール化合物、キナーゼ阻害剤)	長野哲雄、岡部隆義、小島宏建、齊藤奈英、中野浩史、阿部昌尚、田仲昭子、本間光貴、横山茂之、津金沢恵子、幸 瞳	2010/4/30	特願2010-105280 特願2010-105281 PCT/JP2011/060356
23	制御C1	コイルドコイルを利用した膜タンパク質標識方法	松崎勝巳、矢野義明、杉本幸彦、辻本豪三、藤井信孝	2007/9/28	特願2007-255648 特願2009-534428 PCT/JP2008/067518
24	制御C1	Eg5 阻害剤	藤井信孝、大野浩章、大石真也、渡部敏明、浅井章良、澤田潤一	2008/12/26	特願2008-331963 PCT/JP2009/007298
25	制御C1	シリルエノールエーテル類の製造法	高須清誠、竹本佳司、倉橋 慧	2010/3/4	特願2010-048290 特願2012-503260 PCT/JP2011/054945
26	制御C1	複素環骨格を有する化合物および該化合物を不斉触媒として用いる光学活性化合物の製造方法	竹本佳司、村上和夫	2009/4/10	特願2009-096449 PCT/JP2010/056463
27	制御C1	新規ケモカイン受容体拮抗剤	藤井信孝、大野浩章、大石真也、井ノ口恵利子、久保達彦、松岡雅雄、志村和也	2011/3/1	特願2011-044035 PCT/JP2012/055099

# 成果の具体例 — 特許(4/6) —

## 特許出願リスト 「II-① 基本的生命の解明」

課題番号	発明名称	発明者	出願日	出願番号
28	生命A4 神経選択的転写抑制因子NRSFに特異的に結合するmSin3Bに結合する化合物の利用	西村善文、長土居有隆、平尾優佳、五嶋良郎、山下直也	2010/2/10	特願2010-027066 PCT/JP2011/052710
29	生命A4 抗PAD4抗体医薬の創成	佐藤 衛、清水敏之、山田道之、金澤 智	2010/8/23	特願2010-185734 PCT/JP2011/68022
30	生命A8 新規なユビキチンリガーゼ及びその利用	岩井一宏	2009/8/7	特願2009-184878 特願2011-525944 PCT/JP2010/063345
31	生命B4 メチル化カテキンの効率的製法方法	菅 敏幸、古田 巧	2008/3/24	特願2008-76383
32	生命B4 テアフラビン類の汎用性の高い製造法	菅 敏幸、古田 巧	2008/6/25	特願2008-166085
33	生命B4 新規カテキン誘導体、その製造方法および抗インフルエンザウィルス剤	菅 敏幸、鈴木 隆、古田 巧	2008/8/28	特願2008-219285
34	生命B4 フラボン誘導体の製造方法およびシアル酸転移酵素阻害剤	菅 敏幸、鈴木 隆、左 一八、古田 巧	2008/8/28	特願2008-219288
35	生命B4 アルキル化カテキンの効率的製造方法	菅 敏幸、脇本敏幸、古田 巧	2008/12/9	特願2008-312819
36	生命B4 チオール基を有する人工リン脂質誘導体、及びその利用方法	古田 巧、菅 敏幸、中山 勉、石井剛志	2008/12/11	特願2008-315988
37	生命B4 改変CBB を用いた新規Clear Native 電気泳動法	村田武士、岩田 想、日野智也、菅 敏幸	2008/12/12	特願2008-307507
38	生命B4 芳香族スルホン酸化合物を用いた新規Clear Native電気泳動	日野智也、村田武士、岩田 想、菅 敏幸	2009/3/23	特願2009-070199
39	生命B4 ヒドロキシビアリルカルボン酸誘導体、その製造方法および抗インフルエンザウィルス活性	菅 敏幸、鈴木 隆、脇本敏幸	2009/4/14	特願2009-98340
40	生命B4 多環芳香族化合物	平竹 潤、渡辺文太、山口知宏、崎山慶太、中津 亨、加藤博章	2010/11/25	特願2010-262291
41	生命B4 抗ヒトバンド3モノクローナル抗体	荒川孝俊、小林拓也、万木貴美、日野智也、村田武士、野村紀通、岩田 想、浜窪隆雄、岩成宏子、望月康弘、濱崎 直孝	2011/11/10	特願2011-246364

# 成果の具体例 — 特許(5/6) —

## 特許出願リスト 「II-② 医学・薬学等への貢献」

	課題番号	発明名称	発明者	出願日	出願番号	
	42	医薬A1	自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析	審良静男、石井 健、チョバンジェヴァイア、津久井利広	2007/11/2	特願2007-285737
	43	医薬A1	$\beta$ ヘマチンを含むアジュバント	審良静男、石井 健、Coban Cevayir、猪狩義勝、津久井利広、大畑敬一	2009/12/18	特願2009-287709
	44	医薬A2	DOCK2によるRac活性化を制御する低分子化合物およびその用途	福井宣規、錦見昭彦、金井 求、神田大介、斉藤貴士	2011/5/16	特願2011-109334
	45	医薬A4	抗ニカストリン <sub>scFv</sub>	富田泰輔、岩坪 威、林 幾雄、児玉龍彦、浜窪隆雄、岩成宏子、浦野泰臣、須藤幸夫、大口正夫	2009/2/3	61/149419
	46	医薬A6	アディポネクチン/AdipoR1の骨格筋における運動模倣効果	門脇 孝、山内敏正、岩部真人、岩部 美紀	2010/3/16	61/314280
	47	医薬A6	アディポネクチン受容体1に対するアゴニスト候補化合物のスクリーニング法	門脇 孝、山内敏正、岩部真人、岩部 美紀	2011/3/15	PCT/JP2011/056039
	48	医薬A6	疑似運動療法のための医薬	門脇 孝、山内敏正、岩部真人、岩部 美紀	2011/3/15	PCT/JP2011/056043
	49	医薬B1	受容体細胞内C末側領域会合分子	寺島裕也、松島綱治	2004/8/2	特願2003-569839 PCT/JP2003/001699
	50	医薬B2	置換フェニルプロピオン酸誘導体を含有する医薬組成物	宮地弘幸、柳澤 純、横山敬太郎	2009/3/11	特願2009-057264
	51	医薬B2	置換ジフェニルメタン酸誘導体を含有する医薬組成物	宮地弘幸、柳澤 純、横山敬太郎	2009/3/11	特願2009-057265
	52	医薬B2	繊維化疾患治療剤	宮地弘幸、柳澤 純、横山敬太郎	2011/9/7	特願2011-194684
	53	医薬B3	天然形態ヒトオートタキシン特異的抗体、そのスクリーニング方法、及びオートタキシン測定による悪性リンパ腫の検査方法および検査薬	青木淳賢、新井洋由、矢富 裕、池田 均、中村和宏、五十嵐浩二、井手和史	2007/3/30	特願2007-092412 PCT/JP2007/065573
	54	医薬B3	抗オートタキシン・モノクローナル抗体からなる間質性肺疾患治療剤	青木淳賢、新井洋由	2009/5/14	特願2009-117717
	55	医薬B4	自己免疫疾患又はアレルギー治療剤とそのスクリーニング方法	熊ノ郷 淳	2009/11/5	特願2009-254108

# 成果の具体例 — 特許(6/6) —

## 特許出願リスト 「II-③ 食品・環境等への産業利用」

	課題番号	発明名称	発明者	出願日	出願番号
56	食環A3	NF-YC10による植物の高温ストレス耐性の向上	篠崎和子、佐藤 輝	2012/1/25	61/590488
57	食環A5	有機高分子結晶製造装置	杉山 成、安達宏昭、松村浩由、高野和文、村上 聡、井上 豪、森 勇介、国宗範彰	2009/12/3	特願2009-275465
58	食環B1	マウスフェロモン	東原和成、菊水健史、寺沢宏明	2009/9/14	特願2011-530905 PCT/JP2010/065759
59	食環B5	アルコール脱水素酵素、これをコードする遺伝子、およびそれを用いた光学活性(R)-3-キヌクリジノールの製造方法	清水 昌、片岡 道彦、野本 史樹、卯津羅 淳子	2007/12/19	特願2007-327439
60	食環B5	4-ヒドロキシイソロイシン又は2-アミノ-3-メチル-4-ケトペンタン酸の製造法	小寺智博、清水 昌、小川 順、日比 慎、セルゲイ ヴァシリエヴィッチ スミルノフ、ナタリア ニコラエブナ サムソノヴァ、ヴェロニカ アレクサンドロヴナ コトリャロヴァ、ナタリア ユリエヴナ ルシュケヴィッチ、ユーリー イヴァノヴィッチ コズロフ	2008/11/7	特願2008-287218
61	食環B5	4-ヒドロキシー-L-イソロイシンの製造法	小寺智博、セルゲイ ヴァシリエヴィッチ スミルノフ、ナタリア ニコラエブナ サムソノヴァ、ヴェロニカ アレクサンドロヴナ コトリャロヴァ、ナタリア ユリエヴナ ルシュケヴィッチ、ユーリー イヴァノヴィッチ コズロフ、清水 昌、小川 順、日比 慎	2007/9/28	特願2007-254762
62	食環B6	フロリゲン活性化複合体およびその結晶	大木 出、田岡健一郎、辻 寛之、児嶋長次郎、島本 功	2010/3/17	特願2010-61562 PCT/JP2011/056426



# 成果の具体例 – 立体構造解析(PDB登録)、ホモロジーモデリング

X線結晶構造解析やNMR解析等により立体構造解析を決定し、PDBに登録した構造数は468件。  
特に構造解析が困難なタンパク質についてはホモロジーモデリングも活用。

## PDBj (Protein Data Bank Japan) 公開(登録)済みの構造 年度・分野別件数

公開年度	生命	医薬	食環	技術	total
2007	10	6	6	3	25
2008	27	0.5	11	8.5	47
2009	49.5	4.5	13	19	86
2010	31.5	25.5	20	35	112
2011	40.5	11	8.5	27	87
2012	13	7	2	18	40
未公開構造数*	18.5	14	18	20.5	71
total	190	68.5	78.5	131	468

\*登録済みだが、  
論文発表まで構造未公開

## 構造解析が困難なタンパク質のホモロジーモデリング

生命	医薬	食環	total
222	180	84	486

ホモロジーモデリング; アミノ酸配列が似通っている構造既知のタンパク質の立体構造を鋳型に、構造が未知のタンパク質の立体構造を計算機上で予測する手法  
ホモロジーモデリング件数; 構造解析が困難なタンパク質について網羅的にホモロジーモデリングを実施し、486種類のタンパク質について部分的な構造を含め1843件のタンパク質モデル構造を構築した。