

平成 29 年度 TIA 連携プログラム探索推進事業「かけはし」 調査研究報告書（公開版）

【研究題目】 ミクロとマクロをつなぐ新たな生物学の創生と創薬への応用を目指す調査研究

【整理番号】 TK17-028

【代表機関】 高エネルギー加速器研究機構

【調査研究代表者（氏名、連絡先 TEL & Mail）】

千田俊哉 教授、029-879-6178 & toshiya.senda@kek.jp

【TIA 内連携機関：連携機関代表者】

筑波大学・ 櫻井鉄也 教授
東京大学・ 木立尚孝 准教授
産業技術総合研究所・竹内恒 研究チーム長

【TIA 外連携機関】

シンシナティー大学、広島大学、東海大学、慶應義塾大学、**がんセンター、愛媛大学、群馬大学、東京理科大学**

【報告書作成者】

【報告書作成年月日】

産業技術総合研究所・竹内恒 2018 年 3 月 28 日

【連携推進（具体的な連携推進活動内容とその活動の効果等）】

本調査研究は、ミクロとマクロ状態の関係付けを実現する道を、幅広い分野による議論と調査研究により探り、異分野統合による新たな学問領域の創成と産業応用への展開を目指す目的で、TIA 連携 4 機関（KEK, 産総研、筑波大、東大）の発案・連携により遂行された。

具体的な連携推進活動内容とその効果

本年度は、TIA かけはし“ミクロとマクロをつなぐ新たな生物学の創生と創薬への応用を目指す調査研究”として、下記に示すように 4 回のシンポジウム等を開催するとともに、Conbio2017 においてワークショップを 1 回、企画・開催した。

期間を通じて、のべ **46** 名の先生方に講演をいただき、合計 **200** 名以上の方々の参加をいただいた。講演いただいた先生方の多くは TIA 連携研究機関の所属であったが（**34** 名）、TIA 外からも、シンシナティー大学、広島大学、東海大学、慶應義塾大学、がんセンター、愛媛大学、群馬大学、東京理科大学など計 12 名の TIA 外の先生方にも講演をいただき、連携をさらに拡大すべく活動を行った。

その結果、TIA 機関、他機関の研究者との連携が推進し、領域内において、複数の共同研究が開始されるとともに、共同での研究資金の共同での獲得につながった、さらに、連携機関の枠を超え

た、連携研究の発展にも有意義な情報交換がなされ、KEK・産総研・東海大学の間で、GTP センサーの進化に関わる共同研究が開始されるなど、研究領域の拡大につながった。

TIA kickoff Meeting

日時：2017/7/21

場所：産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館

発表者：6名（参加者：9名）

KEK 千田俊哉

AIST 竹内恒

筑波大 櫻井鉄也、谷口俊介、丹羽隆介

東大 新井宗仁

TIA 連携4機関（KEK、産総研、筑波大、東大）の研究室主宰者およびスタッフが参加し、TIA かけはしの研究の方向性について議論を行った。

The 2nd international GTP workshop @ Tokyo

日時：2017/7/22

場所：産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館

発表者・参加者：14名

KEK 千田俊哉、原田彩佳、千田美紀

AIST 竹内恒、徳永裕二

東大 木立尚孝、岡芳樹、新井宗仁

TIA 外 杉浦悠毅（慶應大）、有村源一郎（東京理科大）、佐々木敦朗（シンシナティー大）、池田幸樹（シンシナティー大）、小藤智史（広島大）、中川草（東海大）

細胞内エネルギー物質である GTP を中心として、TIA 連携4機関に加え、多様な専門性を持った全9機関の研究者が、活発に議論をすることで、ミクロとマクロをつなぐ新たな生物学の創生に向けた情報交換を行った。細胞内 GTP 検知機構については、本研究課題の代表者である高エネルギー加速器研究機構の千田、産総研代表者である竹内、シンシナティー大学の佐々木らの、2010年からの学際的な共同研究により、ミクロからマクロまですべての技術要素が揃ったプラットフォームが構築されており TIA 研究テーマの目的達成および創薬への応用に最適なテーマの一つである。

生命の機能とかたち 連携セミナーシリーズ第3回

日時：2017/10/2

場所：つくば大学

発表者：8名

KEK 千田俊哉、兵藤一行、加藤龍一、清水伸隆

筑波大 島野仁、櫻井鉄也、佐藤孝明、丹羽隆介

参加者：50名以上

TIA 連携2機関（KEK、筑波大学）の研究室主宰者、スタッフ、研究者が参加し、TIA かけはしの具体的な共同研究に向けた議論を行った。本シンポジウムがきっかけとなって、昆虫ステロイドホルモ

ン合成制御に関して、ミクロな立体構造からマクロな生体内基質や機能を探る研究や、古生物タンパク質の立体構造解析を行いその機能を明らかにする研究など、新たな研究がスタートした。

Conbio2017「多角的解析からみえてくる GTP の新たな機能と人疾患への治療戦略」

日時： 2017/12/9

場所：ポートピア神戸

発表者：10名

KEK 千田俊哉

東大 新井宗仁

産総研 竹内恒、河口理紗

TIA 外 佐々木敦朗（シンシナティール大）、中川草（東海大）、吉田知史（群馬大学）、梅村茂樹（がんセンター）、高橋宏隆（愛媛大）、松浦徹（シンシナティール大）

参加者：100名

細胞内エネルギー物質である GTP を中心として、TIA 連携 4 機関に加え、構造生物学、細胞生物学、タンパク質工学、情報科学、創薬科学、臨床医学など多様な専門性を持った全 9 機関の研究者が、活発に議論をすることで、ミクロとマクロをつなぐ新たな生物学の創生と創薬応用について向けた情報交換を行った。

生命の機能とカタチ 連携セミナーシリーズ第 4 回

日時：2018/3/7

場所：つくば大学

発表者：8名

KEK 千田俊哉、長瀬里沙、田辺幹雄、湯本史明、原田義則

産総研 竹内恒、河口理紗

東大 岡芳樹

筑波大 三浦佑晟、稲葉和恵、山本泰彦、Ho Kiong、松坂賢、Evgeniia Borisova

参加者：50名

TIA 連携 4 機関（KEK、産総研、筑波大学、東京大学）の研究室主宰者、スタッフ、研究者が参加し、TIA かけはしを通じてあげられた成果について発表を行うとともに、さらなる連携の拡大について活発な議論を行った。

このほか以下の TIA 主催のシンポジウムに参加し、議論を行った。

第 9 回 TIA シンポジウム ポスターセッション

発表者：2名

KEK 千田俊哉

産総研 竹内恒

【調査研究内容（実験等中心に背景・課題と実行された課題解決の内容と結果）】

本調査研究においては、ミクロとマクロつなぐ新たな生物学の創生という観点において、上記の様なシンポジウム、ワークショップで活発な議論がなされ、複数の共同研究が遂行された。そのうち1件については、特許申請および外部資金の獲得に繋がっていることから、以下に具体的に述べる。

GTP センサーPI5P4K β に対する創薬を目指した研究

ミクロとマクロつなぐ新たな生物学の創生という観点において、創薬は、ミクロな要素に摂動を与えることで、マクロな異常（疾患）を治そうという試みである。先にも述べたように、本研究課題の代表者である高エネルギー加速器研究機構の千田、産総研代表者である竹内、シンシナティエー大学の佐々木らは、2010年からの学際的な共同研究を進めており、2016年に細胞内のGTPセンサーPI5P4K β を発見し、その立体構造を決定するとともに、機能的変異体の作製、各種オミックスデータの取得、抗がん剤として働くことが期待される特異的阻害化合物候補の同定に成功している。すなわち、本研究の推進は、ミクロからマクロに至るすべての技術要素が揃っており、TIA研究テーマの目的の達成および創薬への応用に最適である。そこで、本年度はこれらの技術要素を活用することで、GTPセンサーを介して、細胞のGTP検知機構を制御し、抗がん活性を示す特異的阻害化合物の探索および構築に取り組んだ。

その結果、十分な活性を持つ特異的化合物4種を樹立するに至り、これらについて、2018年12月5日に米国特許庁に特許を申請した。また、これに関連する学会発表を2017年12月9日にConbio2017において竹内が行った。さらに、本研究内容を発展させるため、つくば大学つくば臨床医学開発機構（T-CreDo）の「平成30年度AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム」支援課題に応募し、採択されたことで、研究費の獲得と初期シーズとしての支援を受けることが決定した。なお、GTPセンサータンパク質に関連する共同研究契約を国内製薬企業と1件締結している。

論文発表（計14件、TIA連携4機関の著者に下線）

1. **Harada A**, Kamimura N, **Takeuchi K**, Yu HY, Masai E, **Senda T** The crystal structure of a new O-demethylase from *Sphingobium* sp. strain SYK-6. *FEBS J.*, 284, 1855-1867. (2017)
2. Takenaka T, Nakamura T, Yanaka S, Yagi-Utsumi M, Chandak MS, Takahashi K, Paul S, Makabe K, **Arai M**, Kato K, Kuwajima K. Formation of the chaperonin complex studied by 2D NMR spectroscopy. *PLoS ONE* 12, e0187022 (2017)
3. **Tokunaga Y**, **Takeuchi K**, Shimada I, Forbidden coherence transfer of ^{19}F nuclei to quantitatively measure the dynamics of a CF₃-containing ligand in receptor-bound states. *Molecules* 22, 1492, (2017)
4. Ito S, Ogawa K, **Takeuchi K**, Takagi M, Yoshida M, Hirokawa T, Hirayama S, Shin-Ya K, Shimada I, Doi T, Goshima N, Natsume T, Nagata K. A small-molecule compound inhibits a collagen-specific molecular chaperone and could represent a potential remedy for fibrosis. *J Biol Chem.* 292, 20076-20085, (2017).
5. Otsu T, Ishii K, Oikawa H, **Arai M**, Takahashi S, Tahara T. Highly heterogeneous nature of the native and unfolded states of B domain of protein A revealed by two-

dimensional fluorescence lifetime correlation spectroscopy. J. Phys. Chem. B 121, 5463-5473 (2017)

6. Mizuno K, Shiba K, Yaguchi J, Shibata D, **Yaguchi S**, Pruliere G, Chenevert J, Inaba K, 2017. Calaxin establishes basal body orientation and coordinates movement of monocilia in sea urchin embryos. Sci Rep. 7, 10751 (2017).

7. Hayashi T, Senda M, Suzuki N, Nishikawa H, Ben C, Tang C, Nagase L, Inoue K, **Senda T**, Hatakeyama M. Differential Mechanisms for SHP2 Binding and Activation Are Exploited by Geographically Distinct Helicobacter pylori CagA Oncoproteins. Cell Reports 20, 2876-2890, (2017)

8. Kawakami, E., Adachi, N., **Senda, T.**, and Horikoshi, M. Leading role of TBP in the establishment of complexity in eukaryotic transcription initiation systems. Cell Reports 21, 3941-3956, (2017)

9. **Yaguchi S**, Yaguchi J, Tanaka H, 2017. Troponin-I is present as an essential component of muscles in echinoderm larvae. Sci Rep. 7, 43563 (2017).

10. Robson S, **Takeuchi K**, Boeszoermyeni A, Coote P, Dubey A, Hyberts S, Wagner G, Arthanari H, Mixed pyruvate labeling enables backbone resonance assignment of large proteins using a single experiment. Nat Commun. 9, 356, (2018).

11. Chhabra S, Fischer P, **Takeuchi K**, Dubey A, Ziarek JJ, Boeszoermyeni A, Mathieu D, Bermel W, Davey NE, Wagner G, Arthanari H. 15N detection harnesses the slow relaxation property of nitrogen: Delivering enhanced resolution for intrinsically disordered proteins. PNAS, 115, 1710-1719, (2018).

12. **Arai, M.** Unified understanding of folding and binding mechanisms of globular and intrinsically disordered proteins. Biophysical Reviews, *in press* (2018)

13. Nakashima Y, Mori T, Nakamura H, Awakawa T, Hoshino S, Senda M, **Senda T**, Abe I. Structure, function and engineering of multifunctional non-heme iron dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis. Nat Commun. 9, 101 (2018).

14. Kinko S, Kiyomoto M, Yamamoto T, Ikeo K, **Yaguchi S**. HpBase: A genome database of a sea urchin, Hemicentrotus pulcherrimus. Dev Growth Differ in press

口頭発表・講演：63件

共同研究契約：10件（TIA内2件）

共同施設利用：3件

外部資金の獲得：3件、計900万円

(但し*本TIAかけはしの活動の結果得られたものに限る)

受賞：3件

【今後の活動予定】

さらなる連携研究の推進と拡大

現在、GTP 検知機構について KEK・産総研・筑波大との連携により AI を活用したマルチオミックス解析が進行中であり。細胞のエネルギー検知機構を、マクロな視点からミクロな標的に落とし込むことが可能となる。本研究により、ミクロとマクロが今年度の成果とは逆の方向から結ばれ、研究課題全体が大きく進展することが期待される。このような研究は、臨床面においては、がんマーカーの探索や患者の層別化という観点で重要である。さらに、昆虫ステロイドホルモン生合成制御に関して、立体構造(ミクロ)から生体内基質や細胞内制御機構(マクロ)を探る研究や、古生物タンパク質の立体構造解析および生化学的解析(ミクロ)に基づきその細胞機能(マクロ)を明らかにする研究など、様々な共同研究成果が来年度さらなる発展を示すことが期待されている。本研究をさらに多様な局面において発展させるために、平成30年度もTIAかけはしへの応募を考えている。

外部資金の獲得

また、本調査研究から発展し、T-Credoの平成30年度AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム「支援課題に採択された課題については、POC取得を目指すシーズBへのステップアップを目指すことで、もう一回り大きな研究費(最大年間7000万円)を獲得すべく研究を行っていきたい。

新たな資金獲得に向けた方針・施策として、平成30年度中に日本学術振興会(JSPS)の科学研究費助成事業(基盤研究および新学術領域研究)に応募を行っている。また、企業との共同研究開発契約についても、複数締結を行う予定である。

以上