October 29th, 2026, p.01-32
湘南アイパークサイエンス・プレス

Shonan iPark

Science Journal

vol.9

湘南アイパーク
サイエンス・ジャーナル



湘南アイパークサイエンスカフェ（iPark Science Café）では、湘南アイパークテナント・メンバーシップ団体のボランティア研究者によって、2019年7月から今日に至るまで、最新サイエンティフィックプレゼンテーションが実施されてきました。

本冊子は、iPark Science Caféにて提供された話題・発表内容をそれぞれ1ページにまとめたもので、iPark Science Caféの活動記録として発行し、湘南アイパーク内外へ配布します。本冊子を通じ、湘南アイパークのサイエンスの深化やネットワーキング、新たなイノベーションの創成にさらに貢献することが私たちの願いです。

Shonan iPark Science Café Website QR code

湘南アイパークサイエンスカフェ・ホームページ https://ipark-science-cafe.hatenablog.com/

湘南アイパークサイエンスカフェ新任幹事のご挨拶

皆さま、こんにちは。湘南アイパークサイエンスカフェ幹事の下林悦子です。2025年にサイエンスカフェ代表の野上さんからお声がけいただいたことをきっかけに、幹事の仕事をお手伝いさせていただくようになりました。さまざまな企業や研究機関が集まるアイパークの中でも特に、サイエンスカフェは、所属や専門分野の垣根を越えて研究者が集い、最新のサイエンスを学びながら率直に意見を交わせる、とても貴重な場だと感じています。

私自身は、2023年夏に武田薬品へ入社したことを機に、湘南アイパークで働くようになりました。分子生物学、生化学、神経疾患を専門としていますが、幹事として活動する中で、自身の専門分野を越えた幅広い研究について学ぶことができ、毎回の発表や活発なディスカッションから多くの刺激を受けています。また、研究者同士の交流から新しい視点やつながりが生まれていくことの大切さも、改めて実感しています。
このような活動があることは湘南アイパークの大きな魅力の一つであり、私自身、会社の枠を越えたつながりが生まれることをとてもうれしく思っています。

発表者と参加者の皆さまが気軽に交流し、新たな研究や連携のきっかけを得られる場づくりに少しでも貢献していきたいと思います。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

湘南アイパークサイエンスカフェ幹事 下林 悦子



しごとてん鎌倉2026（主催：鎌倉エフエム放送株式会社）でのおしごと体験ボランティア活動（2026年8月22日）にて撮影

目 次

ご挨拶

新幹事のご挨拶　下林 悦子（武田薬品工業株式会社）

スペシャルレヴュー

Update of KRAS Inhibitors　守 芳樹（田辺ファーマ株式会社）

発表内容

1.「帯状疱疹ワクチン接種が認知症に与える影響に関する自然実験」
2.「Microglial APOE3 Christchurch Protects Neurons from Tau Pathology in a Human iPSC-Based Model of Alzheimer' s Disease」
3.「2024–2025年のFDA承認薬レビュー：承認動向と創薬モダリティの進展」
4.「ミスマッチDNA結合分子が誘導する核酸構造変化をNMRで可視化し、新たな核酸標的分子設計へ展開する」
5.「音楽セッションと認知・心理機能♪」
6.「細胞表面に現れるRNAの新世界：GlycoRNAとcsRBPが拓く細胞表面RNA生物学」
7.「EGR2はLy6C陽性単球から線維化関連マクロファージへの分化を促すことでマウスMASH病態を進行させる」
8.「ランニングとヘルスサイエンス ～自分の健康から世界の健康へ～」
9.「血液で測る機能老化―Intrinsic Capacityを予測するIC clockの可能性」
10.「ハイスループットなプロテオミクス・プロファイリングに基づくCRBNネオ基質の網羅的な同定」
11.「トリグリセリドは脳のシナプス機能にとって重要な燃料貯蔵庫である」
12.「「推し」活動が人の健康に及ぼす影響」
13.「scRNA-seq解析による選択的ポリアデニル化制御因子の網羅的な特性評価」
14.「ADCリンカー技術の最前線：薬効と安全性を両立する次世代設計」
15.「ウイルスカプシドを過剰安定化する長時間作用型低分子薬Lenacapavirの創製」
16.「血中BD-tauで急性虚血性脳卒中の脳損傷を追う」
17.「A Plug-and-Play, Modular, Carrier-Agnostic Immunostimulation Platform for mRNA Vaccines」
18.「汗からドーピング物質を見分ける：ハイドロゲルSERSセンサーと機械学習による非侵襲センシング」
19.「遺伝的ストップコドン読み過ごし（リードスルー）は馬の酸素代謝とエネルギー産生を加速させる」
20.「C9orf72関連ALSにおけるアンチセンス核酸治療の分子的検証：中枢神経系に分布するも持続する病理」
21.「筋強直性ジストロフィー1型のCUGリピートを標的としたポットホール充填型リガンドの開発」
22.「「病名」から「パターン」へ―12年ぶりに改訂された間質性肺炎の国際分類」
23.「ケモインフォマティクス概説」
24.「VHL発現の不均一性が腎細胞癌の転移を促進する」
25.「AI拡張型Iterative Screening：拡大する標的・化学空間に挑む頑健な探索戦略」
26.「DNAガイド型CRISPR-Cas12による細胞内RNAターゲティング」
27.「AI創薬におけるデータの重要性と創薬R&Dビジネスの構造変化」

Update of KRAS Inhibitors

守 芳樹（田辺ファーマ株式会社）

yoshiki.mori@tanabe-pharma.com

はじめに

KRASはがんドライバー遺伝子で、2020年にアメリカでがんと診断された患者の11.6%にKRAS変異が認められたことが報告されている[1]。変異によってGTPアーゼ活性化タンパク質との結合が阻害されることで恒常活性化し、RAF、PI3K、RalGDSなど20種類に及ぶエフェクタータンパクと結合することで下流にシグナルを伝達する[2]。長きにわたりundruggable targetと認識されてきたが、2013年のKevan Shokatらの報告[3]をきっかけに状況が一変した。2021年には初めてのKRAS阻害薬となるsotorasib／AMG 510が、KRASG12C変異陽性の局所進行または転移性非小細胞肺癌を適応症として承認された[4]。2023年のScience Caféでは、環状ペプチド、標的タンパク質分解誘導薬およびtricomplex inhibitorといった新規モダリティの登場について紹介したが、その後の3年間で研究開発は大きく進展した。中でもdaraxonrasib／RMC-6236の第III相臨床試験成績[5]は特筆すべき成果であり、KRAS変異膵がんの治療成績を大きく変えることが期待される。今回はRevolution Medicines社の取り組みを中心に、KRAS阻害薬の現状についてメディシナルケミストの視点で解説する。

$KRAS^{G12D}$分解誘導薬

アステラス製薬は2022年6月にsetidegrasib／ASP3082の臨床試験（NCT05382559）を開始している。今回新たにKRAS G12D変異膵がん患者の二次治療を対象とした臨床試験において、overall survivalが10.3か月であることが報告された[6]。

一方でアステラス製薬は2剤目のKRASG12D分解誘導薬となるASP4396の臨床試験（NCT06364696）を開始している。構造情報は開示されていないが、setidegrasibとは異なるE3デグロンを用いていることが報告されている[7]。デグロン以外の部分構造が一致しているWO2022173032A1実施例70（VHLデグロン）とWO2024019103A1実施例10（CRBNデグロン）について、AsPC-1細胞におけるKRAS分解活性のDC_{50}値がそれぞれ14nMと8nMであることが報告されている。

$KRAS^{MULTI}$（ON/OFF）阻害薬

ソトラシブはGDPに結合している不活性型$KRAS^{G12C}$の阻害薬であるが、今回新たなカテゴリーとして、変異を問わずGTPに結合している活性型KRASも阻害可能な$KRAS^{MULTI}$（ON/OFF）阻害薬が登場した。

このカテゴリーの先駆けとなったのはBridgeBio Pharma社であり、BBO-11818の臨床試験（NCT06917079）が開始されている。BridgeBio Pharma社は$KRAS^{G12D}$（OFF）阻害薬にCysと共有結合するアクリルアミド型warheadを導入することで$KRAS^{G12C}$（OFF）阻害薬へと変換し、さらにGTP結合型への親和性を向上させることで$KRAS^{G12C}$（ON/OFF）阻害薬であるBBO-8520の創出に成功している[8]。BBO-11818はBBO-8520のアクリルアミ

ド部位を改変した化合物であり、これによってMULTI阻害を達成している。一方でBBO-11818のGTP結合型KRASへの親和性とGDP結合型KRASへの親和性には大きな解離（17 nM vs. < 0.1 nM）[9]があり、活性型KRAS阻害が薬効にどの程度寄与しているかについては今後の詳細な検証が待たれる。

Tricomplex Inhibitor

WarpDrive Bio社のSMART Drug™に端を発する。Revolution Medicines社は2018年10月にWarpDrive Bio社を買収し、それまでの開発プログラムをすべて中止するなど本技術基盤への経営資源の集中を進めてきた。その結果、同社のRAS創薬プログラムは大きく進展している。

WarpDrive Bio社はHarvard大学のGregory L. Verdineらによって設立されたスタートアップで、FKBP12やcyclophilin AといったPPIaseに共通する“Flat protein-protein interface”、“Large contact surface area”、“High surface complementarity”、“hydrophobic hotspot”や”Non-hydrophobic residues around the periphery contribute to selectivity”といったキャラクターに着目し、天然のtricomplex inhibitorであるFK506やcyclosporin Aと類似の作用機序を有する化合物創出に取り組んできた。彼らは2011年にtricomplex inhibitorのスクリーニング特許を出願[10]し、2017年にはcyclophilin Aに結合する天然物sanglifehrin Aの免疫抑制作用がIMPDH2との3者複合体形成[11]によることを世界に先駆けて報告するなど、この分野で先駆的な研究を実施してきたことで知られる。

Revolution Medicines社はこのコンセプトを引き継ぎ、sanglifehrin A部分構造とCys reactive warhead（S-S）を有するcompound 1がcyclophilin A・活性型$KRAS^{G12C}$と三者複合体を形成することを見出した[12]。この化合物を起点とし、warheadの変換、環化による活性向上といった合成展開を経て世界初となるRAS^{G12C}（ON）阻害薬RMC-4998を創製している[12]。さらにwarhead除去や部分構造最適化によるcyclophilin A親和性向上によってRAS^{MULTI}（ON）阻害薬daraxonrasibの創製に成功した[13]。Daraxonrasib は第三相臨床試験において、KRAS変異膵がん患者二次治療におけるoverall survivalが13.2ヵ月と、標準療法の6.7ヵ月を2倍近く延長する結果を示している[5]。Daraxonrasibは2026年8月26日にFDA承認を取得したが、国家優先プログラムによりNDA申請からわずか40日という極めて異例のスピード承認となった。

Revolution Medicines社はRAS MULTI阻害薬のみならず、変異特異的な阻害薬としてCys reactive warhead（propynamide）を有するG12C阻害薬elironrasib／RMC-6291[14]、Asp reactive warhead（aziridine）を有するG12D阻害薬zoldonrasib／RMC-9805[15]やG12V阻害薬RMC-5127[16]の創製にも成功している。

例えばelironrasibの場合、NCI-H2122 細胞（NSCLC、$KRAS^{G12C}$、$STK11^{mut}$、$KEAP1^{mut}$）を用いたマウスCDXモデルにおいてdaraxonrasibとの併用による優れた相乗効果が示されている[17]。Elironrasibやzoldonrasibはこれらの非臨床試験を根拠とし、daraxonrasibとの併用での臨床試験が進められている[16]。

おわりに

Tricomplex inhibitorには多くの企業が参入しており、ERAS-0015（ERASCA社）やAN9025（Adlai Nortye社）の臨床試験が開始されている[17, 18]。これらの化合物は非臨床試験において、daraxonrasibと比べてpotencyが向上していると報告されている[17, 18]。

またRevolution Medicines社はtricomplex inhibitorであるRM-055が活性型RASのGTP加水分解を促進することで不活性型に変換するという触媒的な作用を報告しており[16, 19]、今後の展開が注目される。

一言

この分野の先駆者であるKevan M. Shokat氏は2016年にRevolution Medicines社のacademic co-founderとして経営に参画し、2018年にはRAS tricomplex inhibitorのコンセプトを示す実験結果[20]を報告している。またdaraxonrasibの競合薬となり得るERAS-0015を開発するERASCA社のco-founderであり、現在も同社のScientific Advisory Boardに名を連ねている。同氏の今後の取り組みからも目が離せない。

参考文献

1) Cancer Discov. 2022 Apr 1;12(4):924-937.
2) 肺癌. 2022;62:188-199
3) Nature. 2013 Nov 28;503(7477):548-51.
4) RSC Med Chem. 2020 Jun 1;11(7):760-770
5) N Engl J Med. 2026 Jul 23;395(4):325-337
6) N Engl J Med 2026 Apr 9;394(14):1409-1420.
7) https://www.astellas.com/jp/
8) Cancer Discov. 2025 Mar 3;15(3):578-594.
9) https://bridgebio.com/
10) US9428845B1
11) Cell Rep. 2017 Jan 10;18(2):432-442.
12) Science. 2023 Aug 18;381(6659):794-799.
13) J Med Chem. 2025 Mar 27;68(6):6064-6083.
14) J Med Chem. 2025 Mar 27;68(6):6041-6063.
15) Science. 2025 Jul 24;389(6758):eads0239.
16) https://www.revmed.com/
17) https://www.erasca.com/
18) https://www.adlainortye.com/
19) Nature. 2025 Jan;637(8044):224-229.
20) Angew Chem Int Ed Engl. 2019 Nov 4;58(45):16314-16319.

帯状疱疹ワクチン接種が認知症に与える影響に関する自然実験

Eyting et al., Nature. 2025,
DOI: 10.1038/s41586-025-08800-x.
Epub 2025 Apr 2.

キーワード

- Herpes zoster vaccine（帯状疱疹ワクチン）
- Dementia（認知症）
- Natural experiment（自然実験）
- Regression discontinuity design（回帰不連続デザイン）

自然実験
研究者が介入を行わず、社会制度や環境の変化など自然に生じた状況を利用して、ある要因が結果に与える影響を評価する研究手法。

要旨

本研究では、生年月日に基づく接種資格の違いを利用した自然実験により、帯状疱疹ワクチン接種が認知症発症に与える影響を検証した。
その結果、7年間の認知症新規診断リスクが相対的に約20%低下し、この保護効果は女性でより顕著であった。また、別集団および異なるデータソースを用いた解析でも同様の結果が確認され、帯状疱疹ワクチンが認知症発症を予防または遅延させる可能性が示唆された。

背景

神経親和性ヘルペスウイルスは認知症の発症に関与する可能性が指摘されている。これまでの観察研究では、帯状疱疹ワクチン接種者で認知症リスクの低下が報告されてきたが、接種者と非接種者の健康状態や医療行動の違いによる交絡を排除できず、因果関係は明らかではなかった。本研究では、ウェールズにおける帯状疱疹ワクチン接種制度の生年月日による接種資格の違いを利用した自然実験により、ワクチン接種が認知症発症に与える影響を検証した。

生年月日で決まる接種資格を利用した自然実験

ウェールズでは、1933年9月2日以降に生まれた人のみが帯状疱疹ワクチン（Zostavax®、生ワクチン）の接種対象となった。この制度により、生年月日がわずか数日異なるだけで接種機会が大きく異なる集団が生じた。
著者らはこの制度上の境界を利用し、接種資格境界日前後の集団を比較する回帰不連続デザイン（Regression Discontinuity Design）により解析を行った。その結果、ワクチン接種率は0.01%から47.2%へ大きく上昇していた。

帯状疱疹ワクチン接種により認知症発症リスクが約20%低下

7年間の追跡の結果、ワクチン接種により認知症の新規診断リスクは3.5ポイント低下し、相対リスクでは20.0%低下した（95% CI 6.5–33.4%、P=0.019）。この効果は女性でより顕著であった。さらに、英国全体の死亡統計データを用いた独立解析でも同様の結果が得られ、ワクチン接種と認知症リスク低下との関連が再現された。

自然実験が示した認知症予防効果の意義

これまで帯状疱疹ワクチン接種と認知症リスク低下との関連は複数の観察研究で報告されていたが、健康意識や医療アクセスの違いによる交絡を排除することが難しかった。本研究は、生年月日に基づく接種資格の違いを利用した自然実験により、帯状疱疹ワクチン接種と認知症リスク低下との因果関係を支持する強いエビデンスを示した。作用機序は現時点では明らかではなく、水痘・帯状疱疹ウイルス（Varicella-Zoster Virus, VZV）再活性化の抑制や免疫系への影響など、複数の可能性が議論されている。

担当者 荒川 佑一 所属 ラクオリア創薬株式会社 専門 ニューロサイエンス, in vivo 薬理

一言 本研究は、生年月日に基づく接種資格の違いを利用した自然実験により、帯状疱疹ワクチン接種と認知症リスク低下との因果関係を支持するエビデンスを示した点で興味深い。さらに米国では、組換え型帯状疱疹ワクチンについても認知症リスク低下との関連が報告されており、本効果が生ワクチンに限定されない可能性も示唆されている。今後、作用機序の解明やさらなる臨床研究の進展に注目したい。

yuichi.arakawa@raqualia.com

Microglial APOE3 Christchurch Protects Neurons from Tau Pathology in a Human iPSC-Based Model of Alzheimer's Disease

Sun et al., Cell Rep, 2024, DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114982

キーワード

- APOE3 Christchurch (APOECh)
- Microglia
- Alzheimer's Disease
- Ferroptosis
- Tau Pathology

要旨

APOECh microglia are resistant to Aβ-induced lipid droplet accumulation, lipid peroxidation, and ferroptosis.

APOECh microglia maintain phagocytic activity under AD-like conditions, whereas APOE3 microglia lose this function.

Enhanced phagocytosis by APOECh microglia promotes clearance of pathological Tau and reduces neuronal pTau accumulation.

APOECh microglia preserve neuronal network function and reduce neuroinflammation.

An APOE mimetic peptide reproduces many of the beneficial effects observed with APOECh microglia.

背景

Alzheimer's disease (AD) is characterized by extracellular amyloid-β(Aβ) plaques and intracellular Tau pathology, leading to progressive neurodegeneration and cognitive decline. Although anti-amyloid therapies have recently been approved, their long-term impact on disease progression remains uncertain.
A remarkable case reported in 2019 described an individual carrying the familial AD mutation PSEN1 E280A who remained cognitively healthy for decades longer than expected despite extensive amyloid deposition. This individual was homozygous for the rare APOE3 Christchurch (APOECh; R136S) variant, suggesting a potentially protective role against AD. However, the cellular mechanisms underlying this protection remained unclear.
In this study, the authors used human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived neurons, microglia, and brain organoids to investigate whether APOECh directly protects against AD pathology and to define the underlying mechanisms.

APOECh Microglia Preserve Phagocytic Function in an Alzheimer's Disease Environment

When exposed to PSEN1-mutant neurons, APOE3 microglia showed a marked reduction in phagocytic activity. In contrast, APOECh microglia maintained efficient uptake of synaptosomes and displayed lower inflammatory responses, including reduced IL-1β expression.
These findings suggest that APOECh microglia are more resilient to AD-associated toxic environments.

APOECh Microglia Reduce Tau Pathology and Protect Neural Networks

Compared with APOE3 microglia:
- APOECh microglia cleared extracellular pathological Tau more effectively.
- Neurons co-cultured with APOECh microglia accumulated significantly less phosphorylated Tau (pTau).
- Neuroinflammatory responses remained lower.

An APOE Mimetic Peptide Mimics the Protective Effects of APOECh

Treatment with the peptide:
- Reduced lipid droplet accumulation in APOE3 microglia.
- Decreased lipid peroxidation.
- Restored phagocytic capacity.
- Reduced neuronal pTau accumulation.

APOECh Microglia Reduce Tau Pathology in 3D Brain Organoids

PSEN1-mutant organoids developed elevated pTau pathology. However, when APOECh microglia were introduced, pTau levels were significantly reduced compared with organoids receiving APOE3 microglia.
These results demonstrate that APOECh-mediated protection is reproducible in 2D neuron-microglia cultures and 3D brain-like systems.

担当者 Kushal Rugjee 所属 Axcelead Drug Discovery Partners 専門 Neuroscience, Metabolism

一言 I am interested in papers where the research can be applied for therapeutic purposes. In particular, I enjoy reading about rare genetic cases of disease or lack thereof, as they can help uncover biological mechanisms. Usually, genetic cases resulting in disease are easier to detect due to the obvious phenotype. On the other hand, protective mutations are less apparent. If we did manage to identify protective mechanisms, this could result in novel drug targets we desperately need.

kushal.rugjee@axcelead.com

2024–2025年のFDA承認薬レビュー：承認動向と創薬モダリティの進展

Nature Reviews Drug Discovery, 2025,
DOI: 10.1038/d41573-025-00001-5
Nature Reviews Drug Discovery, 2026,
DOI: 10.1038/d41573-026-00001-z

キーワード

- FDA（米国食品医薬品局）
- CDER／CBER
- 新規有効成分（NME）／生物製剤（BLA）
- 低分子／抗体／核酸医薬
- ADC／二重特異性抗体
- 細胞・遺伝子治療
- First-in-class

要旨

CDER承認は2024年50件、2025年46件で、前年から減少したものの、両年とも長期平均を上回る高水準であった。

低分子は2024年32件（64%）、2025年31件（67%）で主流を維持しているが、モダリティの種類は多様化した。

がんは両年とも最多で、2024年15件（30%）から2025年16件（35%）へ増加し、創薬を継続して牽引した。

First-in-class薬に加え、TIL療法、TCR-T細胞療法、mRNAワクチン、Adnectin、細胞シート型遺伝子治療など、新技術の実用化が続いた。

背景

米国FDAにおける新薬承認の動向は、単なる承認件数だけでなく、創薬研究の重点疾患、各モダリティの技術的成熟度、製薬企業の開発戦略、規制当局が求める有効性・安全性・品質水準を反映する重要な指標である。本稿では、2024年と2025年のCDER（医薬品評価研究センター）およびCBER（生物製剤評価研究センター）が承認した新規治療薬を概観し、承認数、疾患領域、モダリティ、代表的な薬剤と作用機序を整理した論文に関して2報を併せて紹介する。
補足: CDERとCBERは、いずれも米国FDAの審査部門だが、管轄する製品が異なる。

承認数とモダリティ：高水準を維持し、選択肢が多様化

CDERによる新規医薬品承認は2024年50件、2025年46件で、2023年の55件から減少したものの、いずれも1993年以降の平均約36件を上回った。低分子医薬は2024年32件（64%）、2025年31件（67%）と引き続き中心を占めた。一方、タンパク質医薬は16件から12件、核酸医薬は2件から3件となり、件数の構成に大きな変化はないものの、ADC、二重特異性抗体、siRNA、ASO、Adnectinなど、多様なモダリティの実用化が進んだ。

CDER承認薬：がん領域中心に新規作用機序が進展

がん領域は2024年15件（30%）、2025年16件（35%）と両年で最大の承認分野となった。2024年には統合失調症治療薬Cobenfy、MASH治療薬Rezdiffra、テロメラーゼ阻害薬Rytelo、メニン阻害薬Revuforjなど、長年研究されてきた標的や作用機序を臨床応用した薬剤がFirst-in-classとして登場した。2025年にはTROP2またはc-Metを標的とするADC、BCMA×CD3二重特異性抗体、PD-1 抗体の皮下製剤などが承認された。また、キナーゼ阻害薬は新たに10件承認され、累計100 件を超えた。両年を通じて、標的患者の細分化、新規作用機序の開拓、投与方法の改良が並行して進展した。

CBER承認品：細胞・遺伝子治療の実用化が拡大

CDER承認とは別に、CBERでは細胞・遺伝子治療やワクチンの進展がみられた。2024年には初のTIL療法Amtagvi、初のTCR遺伝子改変T細胞療法Tecelra、COVID-19以外を対象とする初のmRNAワクチンmResviaに加え、MLD、血友病B およびAADC欠損症に対する遺伝子治療が承認された。2025年には細胞シート型遺伝子治療ZevaskynとWiskott–Aldrich 症候群に対するWaskyra が承認された。Waskyraは非営利団体を申請者とする初のFDA 承認細胞・遺伝子治療であり、技術だけでなく希少疾患における開発・事業化モデルの多様化も示した。

担当者 内野 祐次郎 所属 Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 専門 メドケム、中分子、核酸医薬

一言 毎年恒例となったFDAの承認薬の紹介ですが、毎回知らないモダリティや機序の新薬があり、読んでいて驚きや発見があります。

yujiro.uchino@axcelead.com

ミスマッチDNA結合分子が誘導する核酸構造変化をNMRで可視化し、新たな核酸標的分子設計へ展開する

Sakurabayashi et al., J. Am. Chem. Soc., 2025, 147, 14254–14269, DOI: 10.1021/jacs.4c17538
Yamada et al., Nucleic Acids Res., 2022, 50, 9621-9631, DOI: 10.1093/nar/gkac740
Nakamori et al., Nat. Genet., 2020, 52, 146-159, DOI: 10.1038/s41588-019-0575-8.

キーワード

- NMR構造解析
- ミスマッチDNA
- RNA/DNA標的低分子
- トリプレットリピート病
- ハンチントン病
- Naphthyridine Dimer（ND）

要 旨

DNAミスマッチ部位を認識する低分子は、がんやリピート病の診断・治療薬として期待されているが、その結合機構には未解明な点が多かった。

NMRを用いて、これまで観測困難であった過渡的な1:1複合体と安定な1:2複合体を解析し、それぞれの立体構造と形成機構を明らかにした。

1:2複合体形成にはシトシンのフリップアウトとリンカー塩基間相互作用が寄与し、熱力学的安定化の駆動力となることが示された。

得られた構造情報を基に、新たに1:1複合体のみを形成する分子sNDを合理的に設計し、構造生物学に基づく核酸標的創薬の可能性を示した。

背景

ゲノムDNAの多くはA-TおよびG-Cからなるワトソン・クリック塩基対から構成されるが、複製エラーや変異によってミスマッチ塩基対が生じる。また、ハンチントン病や脆弱X症候群などのリピート病では、反復配列が形成するヘアピン構造中にもミスマッチ塩基対が存在する。これらの異常構造を選択的に認識する低分子は、新しい診断・治療モダリティとして期待されている。しかし、既存のミスマッチ結合分子がどのようにDNA構造を変化させながら結合するのかは十分に理解されておらず、合理的な分子設計を妨げる要因となっていた。

NMR解析により過渡的な1:1複合体の捕捉に成功

従来のミスマッチ結合分子NA（Naphthyridine-Azaquinolone）やNCD（Naphthyridine Carbamate Dimer）では、最終的に1:2複合体のみが観測されるため、中間状態の存在が不明であった。本研究では結合力を弱めたND（Naphthyridine Dimer）を用いることで、DNA との1:1複合体および1:2複合体の両方を観測した。さらに安定同位体標識と高磁場NMRを組み合わせることで、これまで解析できなかった過渡的中間体の立体構造決定を実現した。

1:2複合体形成の駆動力は核酸構造変化とアロステリック相互作用

1:1複合体ではG:Gミスマッチ周辺のG:C塩基対は維持される一方、1:2複合体ではシトシン塩基のフリップアウトが生じ、大きな構造再編成が起こった。また、1:2複合体特有のリンカー塩基間水素結合が観測され、これが熱力学的安定化をもたらすことが示唆された。すなわち、DNA自身の構造変化とアロステリックな分子間相互作用が協調して強固な複合体を形成していることが明らかとなった。

構造情報を利用した新規ミスマッチ認識分子の合理的設計

NMR解析から得られた知見を基に、1:2複合体形成に必要なリンカー塩基相互作用を排除した新規化合物sND（short-linker ND）を設計した。NMR滴定実験および構造解析の結果、sNDは期待どおりDNAと1:1複合体のみを形成し、G:G ミスマッチ上下の正常塩基対を保持したままミスマッチ部位を認識することが示された。本研究は、核酸標的低分子の設計を経験則から構造生物学主導へ転換する有力な実例といえる。

担当者 山田 剛史 所属 東京科学大学、核酸・ペプチド創薬治療研究センター 専門 核酸化学

一言 本研究で特に印象的だったのは、「最終状態」ではなく「過渡的中間体」を捉えることで分子設計の本質に迫ることができた点です。核酸標的創薬では標的との結合親和性が注目されがちですが、本研究は構造遷移の経路や安定化要因まで理解することが重要であることが分かりました。ASO創薬やRNA標的低分子創薬においても、望ましい構造変化を誘導する分子設計という視点は今後ますます重要になるでしょう。

yamada.t.72a2@m.isct.ac.jp

「音楽セッションと認知・心理機能♪」

Music Sessions and Cognitive & Psychological Function♪

Shinada et al., Front Aging, 2025, DOI: 10.3389/fragi.2025.1513359

キーワード

- 音楽セッション
- 認知機能
- 言語性記憶
- 気分状態
- マルチモーダル刺激
- 健康寿命

要旨

65〜74歳の健康な楽器未経験者を対象に、16週間・週1回90分のグループ音楽セッションを実施したランダム化比較試験。

介入群は電子ドラム、エレキベース、キーボードを用い、童謡・ポップス練習から発表会に向けた演奏へ進んだ。

介入群ではMMSE、WMS-LM II、POMS 2の活力（VA）スコアが有意に改善し、対照群では有意な変化はなかった。

グループ演奏は聴覚・視覚・触覚と他者との同期を同時に使うマルチモーダル活動であり、脳と心の健康維持への応用が期待される。

背景

高齢化と認知症の増加により健康寿命の拡大が喫緊の課題になっている。本研究は、音楽未経験の健康な高齢者に対する音楽セッションの効果を初めて客観的に検証したものである。全般的認知機能をMMSE、言語性記憶をWMSのLogical Memory、ワーキングメモリをDigit Span、実行機能や注意をTMT、Stroop Task、Verbal Fluency Taskで評価した。心理機能についてはPOMS 2などを用い、脳と心の両面から変化を捉えようとしている点が特徴である。

主要結果：認知機能と言語性記憶の改善

MMSEは介入群で有意に増大（p=0.027）し、対照群では有意な変化を示さなかった（p=0.477）。また、WMS-LM IIは介入群で有意に増大（p<0.001）し、対照群では有意な変化を示さなかった（p=0.406）。楽器演奏そのものに加えて、メロディや曲の流れを聴き取り、他者の音と同期しながら自分の演奏を調整する活動が、言語性記憶や全般的認知機能の改善に寄与した可能性が示唆された。

心理機能：活力・気力への効果

POMS 2の活力（Vigor Activity: VA）スコアは介入群で有意に増加（p=0.049）し、対照群では有意な変化を示さなかった（p=0.346）。VA スコアの低下がMCI（軽度認知障害）におけるAβやタウ蓄積と相関する報告もあり（Chen et al., 2014）、活力や気分状態の改善は、生活の質や社会参加の維持という観点からも重要である。

考察：グループ演奏がもつ複合的な刺激

グループ演奏は、聴覚、視覚、触覚を同時に使うマルチモーダルな活動であり、さらに他者の音を聴いてタイミングを合わせる社会的同期を伴う。単独演奏とは異なり、他者との調和やコミュニケーションが求められるため、広範な脳機能を刺激する可能性がある。一方で、今回のセッションでは歌唱は行われていないものの、曲や歌詞の想起が言語記憶に影響した可能性も議論されている。

限界と関連情報

限界として、サンプルサイズが小さいこと、オープンラベルであること、社会的交流効果と音楽固有の効果を切り分けにくいこと、楽器ごとの影響が未検討であることが挙げられる。MRIなど神経生理学的データを用いた検証も意義があると考えられる。Science Caféでの本発表はカジュアルランチ会という形式で行っており、関連情報として、20 kHzを超える高周波非可聴音による耐糖能亢進などのハイパーソニックエフェクトや、音楽療法を取り入れた未病医療の取り組みについても紹介し、音楽が身体・心理・社会性にまたがる介入として広がる可能性が議論になった。

担当者 中島 康祐 所属 武田薬品工業株式会社 専門 In vitro pharmacology / Neuroscience

一言 音楽セッションは、難しい医療介入ではなく、仲間と音を合わせるという身近で楽しい活動を通じて、認知機能や活力を高める可能性を示している点が魅力的です。Science CaféやiPark音楽部のような場は、研究者同士の交流だけでなく、健康寿命延伸につながる実践知を考えるきっかけにもなると感じました。iPark音楽部では音楽を楽しむ仲間を随時募集しているのでお知らせください（未経験もOK）

kosuke.nakashima@takeda.com

細胞表面に現れるRNAの新世界：GlycoRNAとcsRBPが拓く細胞表面RNA生物学

Flynn et al., Cell. 2021, DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.023 Xie et al., Cell. 2024, DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.044 Perr et al., Cell. 2025, DOI: 10.1016/j.cell.2025.01.040 George et al., Nat Biotech, 2025, DOI: 10.1038/s41587-025-02648-2
Porat and Flynn, Trends in Biochem Sci, 2025, DOI:10.1016/j.tibs.2025.03.005

キーワード

- glycoRNA（糖鎖修飾RNA）
- 細胞表面RNA 結合タンパク質（cell-surface RBP：csRBP）
- N型糖鎖／acp³U（3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ウリジン）
- small noncoding RNA（Y RNA, snRNA, snoRNA, tRNA）
- 細胞膜透過ペプチド（cell-penetrating peptide：CPP／TAT ペプチド）
- 自己免疫疾患・自己抗原／核酸医薬・DDS応用

要旨

哺乳類細胞の表面には、N型糖鎖で修飾された小分子ノンコーディングRNA（glycoRNA）が提示されている。

RNA結合タンパク質の一部も細胞表面に存在し（csRBP）、glycoRNAとともにナノスケールのクラスターを形成する。

glycoRNA–csRBPクラスターは細胞膜透過ペプチドTATの取り込み足場として機能し、RNAを介した新しい取り込み機構（RIS）の存在を示唆する。

csRBPは自己免疫疾患の自己抗原と重なり、がん・中分子DDSの新規標的／送達技術としての可能性を持つ。

背景

糖鎖はこれまでタンパク質と脂質を修飾し、細胞表面での認識やシグナル伝達を担うと考えられてきた。RNAは糖鎖修飾の主要な標的とはみなされていなかったが、2021年にFlynnらが小分子ノンコーディングRNAがN型糖鎖で修飾され細胞表面に提示される「glycoRNA」を発見し、この常識が覆された。さらに、その糖鎖付着部位や、RNAとともに細胞表面に局在するタンパク質の実体は長く不明であった。本稿では、glycoRNAの糖鎖付着部位であるacp³U の同定から、細胞表面RNA結合タンパク質（csRBP）の発見、細胞膜透過ペプチドの取り込みや疾患との関わりに至る一連の研究を概観し、「細胞表面RNA 生物学」という新たな枠組みを紹介する。

glycoRNAはacp³Uを介してN型糖鎖で修飾される（Flynn 2021 / Xie 2024）

アジド糖前駆体Ac_4ManNAzによる代謝標識で、RNAが糖鎖修飾されること（RNase 感受性シグナル）が示された。glycoRNAはmRNAではなく200nt以下のsmall noncoding RNA（Y RNA・snRNA・snoRNA・tRNA）で構成され、糖鎖はシアル酸・フコースに富むN型糖鎖であった。高感度検出法rPALと質量分析により、修飾塩基acp³UがN型糖鎖の付着部位であり、DTWD2 酵素がacp³U の生合成に関与することが同定された。

csRBPはglycoRNAと細胞表面ナノクラスターを形成する(Perr 2025)

既存データベースの再解析から292種類のhigh-confidence csRBP候補を選定し、hnRNP-U・DDX21などが生細胞表面に存在することを抗体・Halo タグ・FACSで確認した。超解像顕微鏡により、csRBPは径約130–160nmの規則的なナノクラスターを形成し（比較対象のβ2Mは非形成）、抗dsRNA抗体で検出されるglycoRNAと共局在した。
RNase処理でシグナルとクラスターがともに消失し、クラスター形成がRNA依存的であることが示された。

TATペプチドの取り込みはRNA依存的である ー DDS・疾患への展開

細胞膜透過ペプチドTATはglycoRNA–csRBPクラスターと共局在し、RNase処理で表面結合が約30%・細胞内取り込みが約43%減少、RNA結合能を欠くR5K変異体では取り込みが約39%減少した。これはRNAを足場とする新しい取り込み機構（RNA-dependent import system：RIS）を示唆する。csRBPは全身性エリテマトーデス等の自己抗原と重なり、csNPM1のようにがん治療標的となる例もあることから、バイオマーカーや核酸医薬の細胞認識・送達技術への応用が期待される。

担当者 野上 真宏 所属 武田薬品工業株式会社 専門 RNA Biology, RNA-targeting Therapeutics

一言 細胞表面は「タンパク質と脂質の世界」と長く思ってきましたが、そこにRNAが堂々と顔を出しているという発見に驚かされました。とりわけglycoRNA–csRBPクラスターがTATペプチドの入り口として働くという結果は、核酸医薬やDDSの設計に新しい視点を与えてくれます。RNA生物学と糖鎖生物学が交わる新領域の今後の展開がとても楽しみです。

masahiro.nogami@takeda.com

EGR2はLy6C陽性単球から線維化関連マクロファージへの分化を促すことでマウスMASH病態を進行させる

Iwata et al., 2024, Communications Biology,
DOI: 10.1038/s42003-024-06357-5

キーワード

■ マクロファージ
■ 肝線維化
■ MASH
■ 不飽和脂肪酸
■ EGR2

要旨

CDAHFD給餌マウスの単球・マクロファージ集団を経時的に解析した。

単球およびマクロファージのRNA-seq解析を行った。

病期の進行に伴って増加するマクロファージが単球由来であり、EGR2がその分化を担う転写因子であることを明らかにした。

CDAHFD給餌マウスへの不飽和脂肪酸投与により、MASH関連マクロファージ分化が抑制され、病態改善が認められた。

背景

マクロファージは不均一な細胞集団で、炎症・自然免疫応答だけでなく、組織恒常性や病態形成に深く関与します。代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）は十分な治療法が確立されておらず、病態形成機構の解明が新たな治療法につながると考えられます。本研究ではMASHモデルマウスを用い、病態進行に伴う単球・マクロファージ集団の変化と、線維化関連マクロファージへの分化を制御する転写因子を解析しました。

MASH病態の進行に伴い、肝マクロファージはクッパー細胞から単球由来細胞へ置き換わる

CDAHFD給餌マウスで肝線維化と単球・マクロファージを経時的にFACS解析したところ、病態進行に伴って組織常在性マクロファージ（クッパー細胞）が減少し、単球由来マクロファージが増加した。さらにRNA-seq解析から、病態進行時に増える単球由来マクロファージの分化に関与する転写因子を予測した。

Egr2欠損は線維化促進マクロファージへの分化と肝線維化を抑制する

RNA-seq解析で予測した転写因子を欠損マウスで検証し、Egr2を単球由来マクロファージ分化に関与する因子として同定した。CDAHFD給餌Egr2欠損マウスでは、野生型と比べて線維化促進マクロファージへの分化が抑えられ、肝臓の線維化面積も有意に減少した。

不飽和脂肪酸はEgr2発現を抑え、MASH関連マクロファージ分化を減少させる

オレイン酸を添加したin vitro単球・マクロファージ培養ではEgr2発現が抑制された。さらにMASHモデルマウスへオレイン酸を投与すると、線維化促進マクロファージの割合が大幅に減少した。これらの結果は、不飽和脂肪酸によるMASH病態改善にEGR2を介したマクロファージ分化制御が関与する可能性を示す。

担当者 原田 生起　所属 EA ファーマ株式会社（現・アステラス製薬株式会社）
専門 免疫学、がん生物学、in vivo薬理

一言 マクロファージは、がんをはじめ様々な疾患に関与し、治療標的としても注目されています。本論文紹介では、マクロファージの基礎的背景から最新の知見までを概観し、参加者の皆様との議論につなげることを目的に、当時の研究分野に近い題材を選びました。楽しんでいただけましたら幸いです。

ibuki.harada@astellas.com

ランニングとヘルスサイエンス ～自分の健康から世界の健康へ～

Pedisic Z et al. Br J Sports Med. 2020;54:898-905.
Lavie CJ et al., Mayo Clin Proc. 2015;90(11):1541-1552.
Lee DC et al., J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):472-481.
van der Worp MP et al., Int J Environ Res Public Health. 2020;17:8059.
Nedergaard M et al., Nat Commun. 2025;16:3360.

キーワード

- ランニング
- ヘルスサイエンス
- メンタルヘルス
- トレーニング強度

要 旨

ランニングは全死因死亡率、心血管疾患、がん死亡率を有意に低下させる。

身体的健康に加え、メンタルヘルスおよび認知機能にも広範な好影響を示す。

VO_2maxや乳酸閾値など科学的指標に基づく実践がトレーニング効果を最大化する鍵となる。

まずは「週1回・10分」から始め、アプリ、ウェアラブルで自分を知ること、走る仲間を見つけて継続することが大切。

背景

自身の健康は、良い仕事と社会貢献を支える土台であり、睡眠、食事、運動など、日々の生活習慣の積み重ねによって育まれる。なかでもランニングは、特別な器具をほとんど必要とせず、時間や場所を選ばずに始めやすい身近な運動である。疫学研究および介入研究の双方から、ランニングには寿命延長、心血管疾患などの慢性疾患リスクの低減に加え、うつ・不安の軽減や気分の向上など、精神的ウェルビーイングを高める多面的な健康効果が示されている。一方で、こうした効果を安全かつ継続的に得るためには、ランニング能力に関わる基本的な生理指標を理解するとともに、初心者でも無理なく実践を続けられる具体的な方法を知ることが重要である。

ランニングと健康との関係

23万人以上を対象としたメタアナリシスでは、ランニング実施者は全死因死亡率が27%、心血管疾患死亡率が30%、がん死亡率が23%低いことが報告された。また、週1回、10分程度の短時間のランニングでも健康効果が認められた。さらに、心血管疾患、高血圧、2型糖尿病のリスク低減、体重管理、血中脂質の改善に加え、うつや不安の軽減、ウェルビーイングの向上など、身体と精神の両面に効果が期待される。一方で、走行量を増やすほど効果が高まるとは限らず、無理なく継続することが重要である。

科学的指標に基づくパフォーマンス向上

ランニング持久力を左右する主な要素は、VO_2max、乳酸閾値（LT値）、ランニングエコノミーである。VO_2maxは酸素を取り込み利用する能力、LT値は速いペースを維持できる能力、ランニングエコノミーは一定速度で走る際のエネルギー効率を示す。心拍数などを参考に運動強度を把握し、低強度の運動を中心として、長距離走、閾値走、インターバル走などを目的に応じて組み合わせることで、効率的な走力向上が期待できる。

実践的意義と継続の工夫

初心者は「週1回、10分」などの小さな目標から始め、歩行とジョギングを交互に行うWalk-runメソッドを取り入れながら、段階的に運動量を増やすとよい。また、快適性やクッション性を重視して自分に合ったランニングシューズを選ぶことは、走りやすさの向上やけが予防につながる可能性がある。カーボンプレートシューズ等高機能シューズについても、足の痛みや違和感に注意しながら徐々に慣らすことが望ましい。アプリやウェアラブルで走行距離やペースを記録し、心拍数、VO_2max、LT値の変化を確認することも、走る楽しさや意欲の向上につながる。さらに、仲間と一緒に走ることやランニングコミュニティへの参加も習慣化を後押しする。科学的な指標を活用しながら、自分の体力や目的に合わせて、無理なく継続することが重要である。

担当者 佐藤 歩 所属 Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 専門 メディシナルケミストリー、ペプチド合成
一言 ランニングも研究も、「ベストの方法で継続する」ことが最大の成果につながるはずです。フルマラソンでサブスリーを目指して走ります。
ayumu.sato@axcelead.com

血液で測る機能老化 ―Intrinsic Capacityを予測するIC clockの可能性

Fuentealba et al., Nat Aging, 2025, DOI: 10.1038/s43587-025-00883-5

キーワード

- DNA methylation clock（DNAm clock）
- Intrinsic Capacity（IC）
- エピジェネティクス
- 機能的老化
- 健康寿命

要旨

DNAメチル化の加齢変化から生物学的年齢を読むDNAm clockは、暦年齢から健康・死亡リスク、老化速度へと対象を広げてきた。

本研究ではWHOのIntrinsic Capacity（IC）を教師データとし、血液DNAの91 CpGから5領域の機能状態を推定するIC clockを開発した。

IC clockは既存clockと用いるCpGの重なりが少なく、暦年齢中心の指標とは異なる機能的老化を捉える可能性が示された。

Framingham Heart Studyで全死因死亡との関連が検証され、免疫・炎症指標、臨床機能、生活習慣とも関連した。

背景

DNAのCpG部位に付加されるメチル化は、加齢に伴い規則的に変化する。この性質を利用するDNAm clockは、Horvath／Hannum clockの暦年齢推定から、PhenoAge／GrimAgeの健康・死亡リスク、DunedinPACEの老化速度へと発展してきた。しかし、これらの指標が、日常生活を支える多面的な機能を必ずしも直接の教師データとしているわけではない。また、暦年齢だけでは、個人ごとの機能的な老化の違いを十分に表せない。一方、WHOは老化を疾患の有無だけでなく、認知、移動能力、心理、感覚、活力を合わせたIC（内在的能力）という「機能」で捉える。本研究では、このICをDNAメチル化から推定することを試みた。

5つの機能を束ねたICは、年齢とともに低下した

INSPIRE-T（20〜102歳、1,014名）で、5領域すべてを評価できた973名のデータからIC scoreを作成した。各領域を0〜1に再尺度化し、zスコア化後に平均して、全体を0〜1へ正規化した。これにより、性質の異なる5領域を共通尺度上で比較し、一つの総合値として扱える。ICは暦年齢と負に相関し（Spearmanの$\rho = -0.65$）、年齢が高いほど概して低かった。また、領域同士の相関よりも各領域と総合ICとの相関が強く、単一機能の代理ではなく、複数の機能低下を統合して全体的な機能状態を表す指標であることが支持された。

91 CpGは、暦年齢ではなくICを教師に選択された

血液DNAメチル化データとIC scoreがそろった933名を用い、elastic net回帰と10分割交差検証でモデルを構築した。最終モデルは91 CpGからなり、実測ICとの相関は$\rho = 0.61$であった。CpGは既知の生理機能から選んだのではなく、予測相関、誤差、特徴量数のバランスで選択された点が重要である。従来clockが暦年齢、死亡リスク、老化速度に最適化されてきたのに対し、IC clockは臨床的な機能能力そのものを学習している。入力は同じでも、学習目標は従来clockとは明確に異なる。すなわち、年齢そのものではなく、機能状態の推定に最適化されたモデルである。

異なるCpG集合が、機能的老化と死亡リスクをつないだ

DNAm ICは年齢調整後も4 clockと負の相関を示し、使用CpGの重複はHorvath 0、Hannum 4、PhenoAge 1、GrimAge 2サイトにすぎなかった。著者らは、重複の少なさを異なる老化生物学の根拠の一つとしたが、それだけで独立した機序は証明されない。FHS 1,680名では、年齢・性別調整後のDNAm ICと全死因死亡との関連がHorvath、Hannum、PhenoAgeより強かった。これは、機能状態を表す指標が予後とも関連する可能性を示す。免疫・炎症、臨床機能、生活習慣とも関連したが、観察研究であり因果関係は示されていない。

担当者 柳瀬 雄太　所属 発表時：株式会社ナレッジパレット（現、東和薬品株式会社）

専門 分子・細胞生物学、核酸医薬、トランスクリプトーム解析

一言 老化を「何歳か」ではなく「どの程度、機能を保っているか」という観点から分子レベルで捉えようとする点に惹かれました。比較的安定なDNAメチル化から機能状態や介入効果を追える可能性は魅力的です。一方、複雑なICを91 CpGでどこまで集団・年齢・試料種を越えて一般化できるのか、縦断研究での検証にも注目したいと思います。

yuuta-yanase@towayakuhin.co.jp

ハイスループットなプロテオミクス・プロファイリングに基づくCRBNネオ基質の網羅的な同定

Steger et al., Nat Commun. 2025,
DOI: 10.1038/s41467-025-62829-0

キーワード

- MGD（Molecular Glue Degrader）
- PROTAC（Proteolysis Targeting Chimera）
- CRBN（Cereblon）
- DIA-MS（Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry）

要旨

DIA-MSを中心とするプロテオミクス／ユビキチノミクスの統合解析により、MGDの分解プロファイルがプロテオミクスレベルで明らかになる

CRBNに結合するMGD 100化合物をスクリーニングした結果、50個の新規ネオ基質が同定され、各標的を分解誘導するヒット化合物の取得も同時に達成された

KDM4B、G3BP2、VCLなどの新規ネオ基質を分解するフェニルグルタリミド（PG）タイプのMGDプロファイリングが行われ、IMiDタイプに対する分解選択性の相違等が明らかになった

背景

PROTAC/MGDは、イベント駆動型の薬理作用に基づく次世代型低分子薬として注目され、精力的に研究が行われている。PROTACは論理的な分子デザインが可能である一方、MGDはセレンディピティに依存した化合物探索が中心であり、戦略的なヒット創出やリガンドデザインが難しいという課題があった。本報告では、質量分析を用いたハイスループットなプロテオミクス基盤を用いて、プロテオミクス解析とユビキチノミクス解析を組み合わせるアプローチを提案している。100種類のCRBN MGDの分解プロテオミクス、ユビキチノミクスを包括的に解析した結果、CRBNの新規ネオ基質を50個同定し、ケミカルシリーズごとの相違も明らかにした。各化合物ごとに細胞内のタンパク質変動、分解選択性、作用機序を網羅的に評価できる本アプローチは、次世代の低分子創薬に対する高い貢献が期待される。

ハイスループット・プロテオミクス基盤の開拓

DIA-MSを用いた、プロテオミクスおよびユビキチノミクスの統合解析プラットフォームが構築された。標的タンパク質の多様性を確保するため、Huh7/NB4の2つの細胞株が選択された。これら細胞株をMGDで処理し、分解選択性の評価、ユビキチン化サイトの同定（Lys）、CRL依存性の評価等、一連の化合物評価を実施することで、MGDのプロファイリングが進められる。また、分解誘導の検出感度を向上するため、CRBNを過剰発現したHEK293細胞株も使用している。さらに、近接依存性標識（TurboID）を利用した結合評価も組み合わせ、標的妥当性の解析を工夫している。

MGD Focused Libraryを用いたスクリーニング

細胞生存率アッセイを用いて構築されたFocused Library（約5000化合物、CRBN MGD）から、多様な構造を持つ100化合物を抽出し、上記プラットフォームで評価した。その結果、CRBN依存的にユビキチン化、分解が誘導される新規ネオ基質50個が同定された。同定された新規ネオ基質の多くは、βヘアピン（Gループ）デグロンを有しておらず、CRBNが標的化可能なタンパク質の範囲が、従来考えられていたよりも広いことが実証された。

同定された新規ネオ基質、PG型MGDの特性評価

注目すべき新規ターゲットとして、KDM4B、G3BP2、VCLなどが挙げられ、それぞれに対するMGDが同定された。KDM4Bについては、ヒット段階でDC_{50}=36 nM, D_{max}=92%を達成しており、本プラットフォームの高い実用性が確認されている。また、CRBN MGDのケミカルシリーズについて、フェニルグルタリミド（PG）モチーフを有するMGDが、IMiD モチーフの場合と比較して、一般的に分解選択性が高くなることが実証された。

担当者 山口 龍一　所属 ラクオリア創薬株式会社　専門 創薬化学、有機合成化学、AI／Informatics

一言 最近は、AI／ロボットの急速な発展を受けて、研究の進め方や知的生産のプロセス自体に大きな変化を感じています。昨今の世界情勢の変化を見ても、「すでに次の時代に入っている」ことを日々実感しています。個人的には、新規モダリティの概念を低分子創薬に適用した、次世代型低分子創薬の可能性に注目しています。変化の時代にうまく適応できるよう、好奇心を忘れず、今後も取り組んでいきたいと思います。

ryuichi.yamaguchi@raqualia.com

トリグリセリドは脳のシナプス機能にとって重要な燃料貯蔵庫である

Kumar et al., 2025, Nature Metabolism, 10.1038/s42255-025-01321-x
Inloes et al., 2014, Proc Natl Acad Sci U S A, 10.1073/pnas.1413706111

キーワード

- DDHD2
- 遺伝性痙性対麻痺
- トリグリセリド（TG）／脂肪滴
- ミトコンドリア
- 脂肪酸β酸化／CPT1
- シナプス前終末
- 認知・運動障害／torpor様状態

要旨

DDHD2はシナプス前終末に発現するTGリパーゼであり、阻害または欠損により、シナプス前終末で脂肪滴が蓄積した。

脂肪滴TG由来の脂肪酸は神経活動依存的にミトコンドリアへ輸送され、低栄養条件下のミトコンドリアATP産生およびシナプス機能の維持に寄与した。この効果はDDHD2阻害、CPT1阻害、または電子伝達系阻害によって消失した。

in vivoでは、絶食下マウスにおけるDDHD2阻害またはCPT1阻害により急速な体温低下、すなわちtorpor様状態が誘導された。

背景

脳、特に神経は、エネルギー代謝の大部分をグルコースに依存し、脂肪酸を燃料として積極的に利用しないと考えられてきた。一方、遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子であるDDHD2が、脳神経細胞に特異的なトリグリセリドリパーゼであることが報告され、DDHD2機能喪失により神経内に脂肪滴が蓄積することが明らかとなっていた。この知見は、神経細胞がトリグリセリド由来の脂肪酸をβ酸化に利用し、シナプス機能や神経活動を支えている可能性を示唆する。しかし、神経内脂肪滴が実際にエネルギー源として機能するか、またその破綻が神経機能障害に直結するかは十分に検証されていなかった。

DDHD2は神経シナプス前終末に局在し、TG分解を担う主要リパーゼとして脂肪滴蓄積を制御する

本研究において、遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子であるDDHD2が神経に発現し、特にシナプス前終末に局在することが示された。DDHD2阻害または欠損により、神経内、とりわけシナプス終末に脂肪滴が蓄積したことから、DDHD2は神経細胞におけるトリグリセリド分解を担う主要なリパーゼであると考えられた。

脂肪滴由来脂肪酸は神経活動に応じてCPT1依存的にミトコンドリアへ移行しATP産生を支える

標識脂肪酸を用いた解析により、脂肪滴に蓄えられた脂肪酸が、DDHD2活性の回復に伴ってミトコンドリアへ移行することが示された。この移行はCPT1阻害剤により抑制されることからCPT1（長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への輸送に関与する酵素）依存的であることが示された。また、TTXによる神経活動抑制では脂肪酸移行が低下し、電気刺激では促進された。さらに、脂肪酸を前処理した神経では、グルコース非存在下でもミトコンドリアATP低下が抑制された。

TG由来脂肪酸代謝は低栄養下のシナプス機能維持と全身代謝状態の安定化に寄与する

脂肪滴を蓄積した神経では、グルコース非存在下でもシナプス小胞リサイクリングが維持されることから、脂肪酸が低栄養条件下でのシナプス機能を支えることが示された。この効果はDDHD2阻害、CPT1阻害、電子伝達系阻害により消失することから、TG由来脂肪酸が脂肪酸β酸化を介してATP産生に利用されることが重要と考えられる。さらにin vivoでは、絶食下マウスにDDHD2阻害剤またはCPT1阻害剤を投与すると急速な体温低下が生じ、神経脂質代謝の破綻がtorpor様状態を誘導しうることが示された。DDHD2機能喪失はヒトおよびマウスで認知障害や運動協調障害を伴うため、神経における脂肪酸/TG代謝は、これまでの常識とは異なり、神経機能維持に必要なエネルギー供給経路と考えられる。

担当者 丸山 穣　所属 武田薬品工業株式会社　専門 神経科学、ミトコンドリア創薬、GPCR創薬

一言 入社以来orphan GPCR-based drug discoveryやmitochondria-based drug discoveryなど、初期の薬剤開発に関わってきました。Drug developmentフローの中で特にtarget identificationに興味があります。Scientificなブレークスルーを通じて新しい価値を見出すような創薬がしたいと思っています。好きな言葉：「Focus on out of focus」

minoru.maruyama@takeda.com

「推し」活動が人の健康に及ぼす影響

原田祐理花ら, 2023, 山口県立大学学術情報:
看護栄養学部紀要 通巻第16 号,
DOI:付与なし

キーワード

- 推し活
- ウェルビーイング
- 自己肯定感
- 主観的健康感

要 旨

推し活は、好きな対象を応援する活動を通じて、充実感、ストレス軽減、交流の増加につながる可能性がある。

本研究では、推しがいる172名を対象に、推しの人数、活動時間、費用と自己肯定感・健康感への影響を検討した。

自己肯定感や主観的健康感にポジティブな影響を感じる回答が多く、活動の熱量が影響の強さに関係していた。

背景

「推し活」とは、アイドル、アニメキャラクター、スポーツ選手、俳優など、自分が「推し」と呼ぶ好きな存在を、ライブやイベントへの参加、グッズ収集、SNSでの情報発信や交流など、さまざまな形で応援する活動を指します。近年、推し活は自己肯定感の向上、仲間づくり、ストレス解消などのポジティブな効果をもたらすと言われていますが、科学的根拠はまだ十分ではありません。本研究では、推しがいる人を対象に、推し活動の実態と自己肯定感・健康感への影響を調査し、現代的な趣味活動がウェルビーイングにどのように関係するかを検討しています。

推し活は多様な対象と活動形態を持つ生活習慣的な応援行動である

調査では、2021年4月から9月にGoogleフォームによるオンライン調査を実施し、推しがいる172名を分析対象とした。対象者は10代、20代が中心で、推しのジャンルはアイドル、アニメ、YouTuber、俳優・女優など多岐にわたった。推しの人数、1日に費やす時間、活動にかける費用には幅があり、推し活は単一の行動ではなく、対象、時間、費用、関与の仕方に個人差の大きい生活習慣的な活動と捉えられる。

自己肯定感・健康感にポジティブな影響を与える可能性がある

結果として、推し活動により「充実感」や「疲労感の軽減」などの好影響を感じる回答が多く示された。活動時間や費用などの熱量は、自己肯定感や健康感への影響の強さと関連する可能性がある。一方で、家族関係など影響が比較的小さい項目もあり、推し活の効果は一様ではなく、活動内容や生活とのバランスによって変化すると考えられる。

創薬研究者のメンタルヘルスを支える回復資源としての可能性(発表者コメント)

創薬研究は、長期にわたる試行錯誤、失敗、成果の不確実性、締切や規制対応などにより慢性的なストレスが生じやすい。心理的安全性のある職場づくり、相談しやすい雰囲気、マインドフルネスや認知行動療法の導入に加え、推し活のように仕事以外で情熱を向けられる活動は、回復力を高める身近な資源となる可能性がある。

担当者 岡田 亮 所属 あすか製薬株式会社 専門 創薬化学、研究管理、Chemical Biology

一言 推し活は一見すると娯楽や消費行動として捉えられがちですが、好きな対象を応援する行動には、日常生活に意味づけを与え、人とのつながりを作り、気持ちを回復させる力があると感じます。創薬研究は不確実性の高い仕事だからこそ、研究者自身が心身の余白を保つことも大切です。推し活を「健康にいい習慣」の一つとして捉え直すことは、職場のメンタルヘルスを考える上でも興味深い視点だと思います。

okada-m1@aska-pharma.co.jp

scRNA-seq解析による選択的ポリアデニル化制御因子の網羅的な特性評価

Kowalski et al., Cell, 2024, DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.005

キーワード

- Single-cell RNA sequencing（scRNA-seq）
- Alternative polyadenylation（APA）
- CPA複合体（Cleavage and Polyadenylation）
- CPA-Perturb-seq
- CRISPRi
- intronic APAとtandem APA
- APARENT-Perturb

要旨

真核生物の多くの遺伝子は複数のpolyA部位を持ち、選択的ポリアデニル化がmRNAの安定性や局在を左右する。

CPA関連42因子をCRISPRiでノックダウン（KD）し、3'scRNA-seqでAPA変化を網羅的に定量する「CPA-Perturb-seq」を開発した。

intronic APAとtandem APAは制御機構が異なり、前者はRNA life cycleに関わる構成因子ごとに、後者は局所配列モチーフによって規定される。

既存の深層学習モデルを応用した新たな解析法（APARENT-Perturb）により、各CPA関連因子をKDした際のAPA変化をmRNA上の局所配列モチーフから予測し、MPRAで実験的に検証した。

背景

哺乳類の多くの遺伝子は複数のポリA（polyA）部位を持ち、選択的ポリアデニル化（APA）によって3'UTR長や翻訳領域が変化し、mRNAの安定性・局在・機能に影響を与える。CPSF・CFIm・CFIIm・CSTFなど複数の複合体からなるCPA（cleavage and polyadenylation）機構がpolyA部位の選択を制御しているが、どの因子がどの部位の選択に関与するのかは十分に解明されていなかった。

CPA-Perturb-seq：42因子の網羅的KDとpolyA部位変化の定量

CRISPRiでCPA関連42因子を個別にKDし、3' scRNA-seqで各細胞のpolyA部位利用率を網羅的に解析する「CPA-Perturb-seq」を構築した。sc-RNAseqはリード数が比較的少ないため、「遺伝子のtotal発現量の変化に伴うpolyA領域の変動」と「APA変化に伴うpolyA領域の変動」を分離することが難しいという課題がある。この点を解決するため、筆者らはネガティブコントロール細胞のpolyA部位利用分布をDirichlet-multinomial分布（scRNA-seqのように0カウントが多い過分散を含むデータの解析に適した分布）でモデル化した。そして、各因子をKDした際に、各細胞・各polyA siteにおいて「ネガティブコントロール細胞の結果から予想される期待値からの逸脱度（polyA residual）」を計算することで、CPA関連因子をKDした際のpolyA変化率を定量化した。これに伴い、遺伝子発現量の変化とAPA変化を分離して定量化できるようになり、ノイズの大きい単一細胞データからも高精度にAPA変化を検出できるようになった。

intronic APAとtandem APAでは制御機構が異なる

網羅的解析を基に“intron内polyA部位（intronic APA）”と”3' UTR内tandem polyA 部位（tandem APA）”の制御機構における相違点を検証した。

intronic APAの場合、「PAF complex（PAF1, CTR9, CDC73）, Antiterminator（SCAF8, SCAF4）, Integrator（CPSF3L, RPAP2）, PABPN1」をKDした際に変化が認められた。各因子の機能（RNAの伸長・スプライシング・終結・監視などのRNA life cycleのどこに関わるか）に応じて、KD時のAPA変化はクラスタリングを形成したため、intronic APAは主にタンパク質の機能に応じて規定されることが示唆された。一方でtandem APAは、複数の因子が協調して同じ部位のpolyA部位を制御する傾向が認められた。そのため、tandem APAはタンパク質側というよりもmRNA上の局所配列モチーフによって規定される可能性が示唆された。

ディープラーニングで配列からAPA応答性を予測・検証

tandem APAにおける局所配列モチーフの重要性を検証するため、既存の深層学習モデルAPARENT2を用いた解析（APARENT-Perturb）を行った。polyA部位周辺の約200塩基に対し、配列の一部をランダムな配列にin silico上で置換した際に、APA応答スコア（KD時とネガティブコントロールのpolyA化率の差分）がどれだけ変化するかを算出し、変化が大きかった領域を「各因子が認識する重要な局所配列モチーフ候補」と推定した。CPA関連因子の1つであるCSTF3の予測モチーフをMassively Parallel Reporter Assay（MPRA）で検証した結果、CSTF3 KD時のAPA変化が予測と良好な相関性を示し、局所配列モチーフ仮説が実証された。

担当者 小笠原 彬 所属 武田薬品工業株式会社 専門 In Vitro Pharmacology

一言 polyA制御機構がこんなにも色々な要因で複雑に制御されているとは想像しておらず、読んでいて衝撃を受けました。今回は割愛しましたが、文献の後半ではCPA関連因子以外のRNA結合タンパク質もAPA 制御に関与している可能性が示されています。まだまだ奥が深い領域のようです。

akira.ogasawara@takeda.com

ADCリンカー技術の最前線：薬効と安全性を両立する次世代設計

Lu et al., J. Med. Chem., 2025, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c01982

キーワード

- ADC
- 切断型リンカー
- Val-Cit
- Exolinker
- 高DAR化

要旨

ADCは抗体の標的特異性と細胞毒性を組み合わせた次世代がん治療である。

リンカーは薬物放出の選択性と体内安定性を左右し、薬効と安全性に直結する。

Val-Cit偏重、血漿中での不安定性、疎水性による高DAR化の難しさが課題である。

新規ペプチド、Exolinker、二段階切断、親水性修飾が次世代戦略として期待される。

背景

抗体薬物複合体（ADC）は、抗体の高い標的特異性と強力な細胞毒性を組み合わせた次世代がん治療です。リンカーは抗体とペイロードを結び、血中安定性、腫瘍内での薬物放出、薬効と安全性を左右します。現在主流の酵素切断型ペプチドリンカーには、配列の偏り、血漿中での非特異的切断、疎水性増加に伴う高DAR化の難しさがあります。本レビューは、これらを克服する新規ペプチド、Exolinker、二段階切断、親水性修飾などの設計戦略を整理しています。

従来型Val-CitリンカーはADC開発の基盤技術である

Val-Cit/PABCリンカーは、リソソーム内のカテプシンで切断され、自己切断型スペーサーを介してペイロードを放出します。最も汎用される一方、PABC由来の疎水性は、高DAR化に伴う凝集リスクを高めます。Val-Alaは脂溶性を抑えられるものの、切断酵素の違いによって非特異的切断の可能性があります。

次世代ペプチドリンカーは安定性と標的範囲を拡張する

VKGリンカーは腫瘍微小環境で細胞外切断されるため、内在化しにくい抗体にも応用でき、強いバイスタンダー効果が期待されます。EVCit、EGCit、Asn-Asnリンカーは、血漿中の非特異的切断への耐性やリソソーム内切断活性の改善を目指した設計です。

Exolinkerと親水性設計は高DAR化と安全域の向上に寄与する

Exolinkerは酵素切断部位を末端側に配置し、非特異的切断への耐性と高DAR 適性を高めます。Dual-cascadeリンカーはリソソーム内特異的な糖切断を組み合わせ、血漿安定性と親水性を向上させます。親水性マスキングは凝集を抑え、血中滞留性を改善しますが、過度な親水化による腫瘍集積低下には注意が必要です。

担当者 杵渕 政彦 所属 Axcelead Drug Discovery Partners株式会社

専門 Medicinal chemistry、Peptide chemistry、ADC

一言 ADCでは抗体やペイロードに注目が集まりがちですが、リンカー設計は薬効と安全性を大きく左右します。本レビューは次世代技術を俯瞰でき、ADC創薬の方向性を考える上で有用でした。

masahiko.kinebuchi@axcelead.com

ウイルスカプシドを過剰安定化する長時間作用型低分子薬Lenacapavirの創製

Canales et al., Journal of Medicinal Chemistry.
2025, 68, 21072-21094

キーワード

- Lenacapavir（レナカパビル）
- HIV-1カプシド阻害薬
- カプシド異常集合・過剰安定化
- タンパク質間相互作用阻害（PPI）
- 長時間作用デポ製剤／flip-flop kinetics
- Medicinal Chemistry／ADME
- 曝露前予防（PrEP）

要旨

HIV-1カプシドの集合を阻害するのではなく、異常な集合を促進して過剰安定化させることでウイルスの組立、核内移行、脱殻など複数の感染段階を破綻させる新規作用機序を確立した。約10年にわたる創薬研究と約6年の構造最適化により、pMレベルの抗ウイルス活性と極めて優れた代謝安定性、in vitroとin vivoのクリアランスの乖離やアトロプ異性体を精査し、開発候補としてのPKリスクを低減した。高活性、高代謝安定性、低溶解性を活かした皮下デポ製剤を開発し、flip-flop kineticsによる半年に1回の投与プロファイルを実現した。

背景

抗レトロウイルス療法（ART）の進歩によりHIV感染症は長期管理可能となった一方、生涯にわたる毎日服薬は、治療、特に曝露前予防（PrEP）のアドヒアランスを左右する大きな課題であり、長時間作用型薬が求められていた。HIV-1カプシドは、ウイルスの組立、核内移行、脱殻など複数の感染段階に必須であり、既存薬とは異なる作用機序を有する有望な創薬標的である。本論文は、集合阻害から異常集合・過剰安定化へ戦略を転換し、Lenacapavirの創製と半年に1回投与可能な皮下デポ製剤の実現に至った約10年にわたる創薬研究を報告している。

集合阻害から過剰安定化へ：作用機序に基づく戦略転換

当初はカプシドモノマーの集合阻害を目指したが、約4mMの高濃度基質と広いタンパク質間相互作用面に逆らうため活性が頭打ちとなった。そこで、六量体界面に優先的に結合し、カプシド形成を異常な方向へ促進して過剰安定化を引き起こすSite IIを標的とする戦略へ転換した。集まりたがる流れを止めるのではなく、非機能的な集合体へ誘導することで、組立、核内移行、脱殻を同時に破綻させる創薬戦略が確立された。

約6年の多面的な構造最適化によりpM活性と高代謝安定性を獲得

初期リードはアミド加水分解、複数の酸化代謝部位、CYP3Aのメカニズムベース阻害など多くの課題を抱えた。アミドのヘテロ環化、インドール変換、疎水性ポケットへの適合、フッ素・シクロプロピルによる代謝部位遮蔽、R3置換基の最適化を進めた。活性、代謝安定性、CYP阻害を並列評価し、ほぼ全領域を再設計することで、LenacapavirはEC_{50}=105pMという高活性と極めて低いクリアランスの両方を達成した。

ADMEリスクの解明とデポ製剤による半年1回投与の実現

高いin vitro代謝安定性を示す一方で、in vitroデータから予測されるクリアランスと実際の in vivoクリアランスとの乖離が新たな課題となった。そこで、乖離の大きかった候補を除外し、活性と代謝安定性のマージンをさらに拡大した。Lenacapavirは候補群の中で最小の乖離を示し、アトロプ異性体も血漿中で2時間未満に相互変換するため、PKへの影響は小さいと判断された。また、in vivoでの半減期はラットで28時間、サルで12時間を示した。さらに、アドヒアランス向上のため、高活性、高代謝安定性、極低溶解性を活かし、皮下で結晶化して緩徐に放出されるデポ製剤を開発した。
薬物放出が消失より遅いflip-flop kineticsにより、半年に1回の投与を実現した。

担当者 内野 祐次郎 所属 Axcelead Drug Discovery Partners株式会社 専門 メドケム、中分子、核酸医薬

一言 低活性などの問題を抱えながら10年間かけて創薬したストーリーは感動しました。やはり疾患の鍵となっている創薬ターゲットに対して、妥協しない姿勢が大事だと思いました。

yujiro.uchino@axcelead.com

血中BD-tauで急性虚血性脳卒中の脳損傷を追う

脳損傷モニタリング、予後層別化、治療効果判定をつなぐ新規バイオマーカー

Vlegels et al., Sci. Transl. Med., 2026,
DOI: 10.1126/scitranslmed.adz1280

キーワード

- 脳由来タウ（brain-derived tau; BD-tau）
- 急性虚血性脳卒中
- 血液バイオマーカー
- 脳損傷モニタリング
- 機能予後予測
- 治療効果判定

要 旨

脳由来タウ（BD-tau）は、中枢神経系由来のタウを選択的に捉える血液バイオマーカーであり、急性虚血性脳卒中における脳損傷の進行を反映する。

PROMISEコホート（n=502）では、BD-tau濃度は発症後7日間にわたり上昇し、臨床重症度や最終梗塞体積と関連した。

入院時から数日以内のBD-tauは、90日後の機能予後に加え、最大3年までの長期予後予測にも有用であった。

再開通の程度や神経保護薬ネリネチドの効果を血液で捉えられる可能性が示され、治療モニタリングへの応用が期待される。

背景

急性虚血性脳卒中では、再開通療法や神経保護治療の発展に伴い、脳損傷が「いつ、どの程度進んでいるか」を簡便かつ連続的に把握する指標が求められている。MRI などの画像検査は強力であるが、頻回測定や治療反応のリアルタイム評価には限界がある。近年、血漿中のGFAPやNfLなどが神経損傷マーカーとして注目されているが、急性期の梗塞進展や治療効果を十分に反映できるとは限らない。本研究では、末梢組織由来の“big tau”の影響を避け、脳由来タウを選択的に測定するBD-tauアッセイを用いて、急性脳卒中診療における臨床的価値が検証された。

BD-tauは梗塞進展と臨床重症度を反映する

PROMISEコホートでは、入院時のBD-tau濃度がNIHSSスコアおよび最終梗塞体積と有意に関連し、発症後7日間にわたり段階的に上昇した。特に重症例では上昇が急峻であり、側副血行が良好な症例では上昇が抑えられる傾向が示された。さらに、1時間ごとの高頻度サンプリングでも一貫した増加パターンが確認され、BD-tauが脳損傷の動的なモニタリング指標となる可能性が支持された。

画像指標・既存血液マーカーを補完する予後予測能

BD-tauは90日後の機能予後（modified Rankin Scale）を強く予測し、NfLやGFAPなどの既存マーカーより高い予測性能を示す場面があった。ランダムフォレスト解析では、Day 2およびDay 3のBD-tauが最終梗塞体積やASPECTS スコアを上回る重要度を示した。独立検証コホートDEMDAS（n=489）でも、3か月、12か月、36か月の長期予後に対する予測能が再現され、画像情報との併用により精度がさらに高まることが示唆された。

治療効果を血液で客観的に捉える

血管内治療後の再開通度（mTICI スコア）とBD-tau上昇には関連があり、完全再開通例ではBD-tau上昇が抑えられた。また、ESCAPENEXT試験では、神経保護薬ネリネチド投与によりBD-tau上昇が有意に抑制された。これは、急性期治療の効果を数日以内に血液で評価できる可能性を示すものであり、新規治療薬の臨床試験や個別化治療戦略におけるサロゲートマーカーとしての活用が期待される。

担当者 下林 悦子 所属 武田薬品工業株式会社 専門 Neuroscience

一言 BD-tauは、急性脳卒中における「画像検査では捉えにくい脳損傷の経時的変化」を血液バイオマーカーとして可視化しようとする点が非常に魅力的である。画像検査だけでは追跡しにくい治療介入後の神経損傷の推移を簡便な血液検査で補完できれば、臨床試験の設計や患者層別化の考え方を大きく変える可能性がある。

etsuko.shimobayashi@takeda.com

A Plug-and-Play, Modular, Carrier-Agnostic Immunostimulation Platform for mRNA Vaccines

Tockary et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2023, DOI: 10.1073/pnas.2214320120

キーワード

- mRNA cancer vaccine
- Adjuvant
- Double-stranded RNA, dsRNA
- Retinoic acid-inducible gene I, RIG-I
- Cellular immunity

要旨

Effective mRNA cancer vaccines require both antigen expression and an appropriate level of innate immune stimulation.

We developed a comb-structured mRNA in which short dsRNA adjuvants are tethered directly to antigen-encoding mRNA.

The number and structure of the dsRNA units can be adjusted to tune RIG-I activation while preserving antigen expression.

The optimized design enhanced dendritic-cell activation, cellular immunity, and antitumor efficacy across different antigens and delivery carriers.

背景

mRNA vaccines are promising platforms for cancer immunotherapy because they can be rapidly designed to encode different tumor antigens and induce cytotoxic T lymphocyte responses. However, effective vaccination requires more than high antigen expression. Insufficient innate immune stimulation can result in weak dendritic-cell activation, whereas excessive stimulation can inhibit translation and increase inflammatory risk. Many existing strategies introduce immunostimulatory properties through the delivery carrier, coupling immune regulation to carrier optimization and increasing formulation complexity.

Short dsRNA Converts mRNA into a Self-Adjuvanted Vaccine

We developed a comb-structured mRNA by tethering short dsRNA "teeth" to antigen-encoding mRNA through sequence-specific hybridization. The dsRNA units activate RIG-I, an intracellular receptor involved in antiviral innate immunity. Because the adjuvant is composed entirely of RNA, the construct can be incorporated into existing mRNA delivery systems with only minimal changes to carrier composition.

Innate Immune Activation Can Be Tuned While Preserving Expression

The length, sequence, and local environment of the dsRNA teeth were optimized to activate RIG-I while maintaining antigen expression. The optimized construct activated murine and human dendritic cells and promoted broad proinflammatory cytokine secretion without increasing anti-inflammatory cytokines. The number of dsRNA teeth can also be adjusted to match the intrinsic immunogenicity of different antigens and carriers, providing a means of controlling the overall immune response.

The Design Functions Across Antigens and Delivery Systems

OVA mRNA carrying dsRNA teeth enhanced cellular immunity and therapeutic efficacy in an E.G7-OVA lymphoma model when formulated in a clinically relevant anionic lipoplex. The same RNA architecture also functioned with ionizable lipid nanoparticles and polyplex micelles. In a B16F0 melanoma model, Trp2 mRNA carrying a dsRNA tooth produced stronger antitumor activity than unmodified Trp2 mRNA. These results demonstrate that the platform can be applied across different tumor antigens and carrier classes.

担当者 Theofilus A. Tockary 所属 Innovation Center of NanoMedicine (iCONM)

専門 mRNA delivery, nucleic-acid therapeutics, and nanomedicine

一言 What I want to emphasize about this platform is that immune stimulation can be adjusted without redesigning the entire delivery system. During its development, it became clear that stronger innate immune activation was not necessarily always better. Balancing immune stimulation with antigen expression was therefore central to the design. I believe this modularity could make mRNA vaccine development more flexible by allowing the RNA and carrier components to be optimized more independently.

✉ tockary-t@kawasaki-net.ne.jp

汗からドーピング物質を見分ける：ハイドロゲルSERSセンサーと機械学習による非侵襲センシング

Liu et al., Chem. Eng. J., 2026, DOI: 10.1016/j.cej.2025.171522

キーワード

- 表面増強ラマン散乱（SERS）
- ウェアラブルセンサー
- ナノコンポジットハイドロゲル
- Au@Ag ナノロッド
- 機械学習・アンチドーピング

要 旨

汗中のHCTZ、TMZ、SALを検出する、柔軟で皮膚接着性を持つSERSセンサーを開発した。

S-CNFがAu@Agナノロッドの凝集を抑え、PAA/PAAM二重ネットワークが強度、伸縮性、接着性、汗の吸収・濃縮能を付与した。

実汗試料で97.5～116.2%の回収率を示し、細胞生存率96%以上、2菌種への抗菌率99%以上を確認した。

6種類の機械学習モデルは3薬物を100%の精度で分類し、AUCは1.0であった。

背景

ドーピング検査で用いられるLC-MS/MSやGC-MSは高感度ですが、装置が大型で前処理に時間を要し、競技現場での迅速なスクリーニングには限界があります。表面増強ラマン散乱（SERS）は、金属ナノ構造が生み出す局在電場によって微量分子のラマン信号を増強でき、汗を用いた非侵襲・携帯型検査への応用が期待されています。一方、従来のハイドロゲルSERS基板には、ナノ粒子の凝集、信号の不均一性、機械的脆弱性という課題がありました。本研究では、ナノ粒子の分散安定化、柔軟性、皮膚接着性、汗の吸収・濃縮能を一体化したセンサーを開発しました。

S-CNFがナノ粒子を安定化し、均一なSERS基板を形成する

研究チームは、金コア・銀シェル構造のAu@Agナノロッドをスルホン化セルロースナノファイバー（S-CNF）で安定化し、PAA/PAAM二重ネットワークへ組み込みました。S-CNFは静電相互作用や立体効果によって凝集を抑え、多孔質ハイドロゲル内で均一な分散を実現しました。モデル分子R6Gでは10^{-10} Mまで検出でき、100点測定の相対標準偏差は4.58%でした。60日保存後も初期信号の約8割を保持し、測定面による差も5%未満でした。

二重ネットワークがウェアラブル用途の機械特性を付与する

PAA/PAAM二重ネットワークは、柔軟性、伸縮性、皮膚接着性を両立させ、汗の吸収と分析物の濃縮を可能にしました。最適組成は約176.6%の引張ひずみを示し、50%ひずみで500回繰り返しても安定した抵抗応答を維持しました。また、大腸菌と黄色ブドウ球菌を99%以上抑制し、L929細胞の生存率は72時間まで96%以上でした。長時間の皮膚装着を見据えた材料特性を備えています。

実汗中の3薬物を高感度検出し、機械学習で識別する

本センサーは汗中のHCTZ、TMZ、SALを低濃度域で検出しました。運動後の汗を用いた添加回収試験では97.5～116.2%の回収率を示し、LC-MS/MSとも概ね一致しました。さらに、PCAで特徴抽出した150本のSERSスペクトルをSVM、RF、MLPなど6種類の教師あり学習モデルで解析したところ、すべて分類精度100%、AUC 1.0でした。ただし、サンプル数は限定的であり、多様な被験者と夾雑条件を用いた外部検証が必要です。

担当者 田中 惇　所属 あすか製薬株式会社（CMC品質）　専門 製剤学、レオロジー

一言 ゲルには「柔らかい材料」という印象がありますが、本研究では、ナノ粒子を均一に保持する分析基板、汗を取り込む採取媒体、皮膚に追従する装着材料という複数の役割を一体化しています。製剤学の材料設計が分析技術や機械学習と結びつき、新しい医薬・ヘルスケアデバイスへ展開される点に魅力を感じました。実使用環境での再現性や定量性が今後どこまで高まるのか注目したいです。

s26402@u-shizuoka-ken.ac.jp

遺伝的ストップコドン読み過ごし（リードスルー）は馬の酸素代謝とエネルギー産生を加速させる

Castiglione et al. Science. 2025;387(6741):1375. DOI: 10.1126/science.adr8589

キーワード

- KEAP1
- NRF2
- UGAストップコドン読み過ごし（リードスルー）
- 酸化ストレス
- Equus（馬・ロバ・シマウマ、馬類）
- 活性酸素（ROS）

要旨

馬類に特徴的にみられるKEAP1のR15Xストップコドンが翻訳過程でCysへ読み替えられてリードスルーし、機能的KEAP1が産生される。

SBP2・eEFSecと、KEAP1 mRNAの3′ UTR構造の共進化がリードスルーを強化し、基礎状態からNRF2活性を高く維持している。

その結果、馬は高い酸化ストレス耐性と卓越したATP産生能力を兼ね備えている。

背景

馬は哺乳類の中でも最大酸素摂取量や筋の酸素消費量が突出し、密なミトコンドリアにより大量のATPを産生する一方で、呼吸は活性化酸素（ROS）増加を伴い、酸化ストレスによるDNA・脂質・タンパク質損傷や細胞死を招きやすい。抗酸化応答の中枢転写因子NRF2は防御遺伝子を誘導し、抑制因子KEAP1はNRF2をユビキチン化して分解へ導く。ストレス時にはKEAP1の感受性システインが修飾されNRF2が活性化する。
それではいったい馬類はどのようにして高い酸化ストレスへ対処しているのか？馬類に特異な遺伝子配列変化と翻訳制御（ストップコドンのリードスルー）がKEAP1/NRF2系を再配線し、抗酸化能と代謝を同時に強化したという新説を、進化解析と生化学・細胞実験から明らかにした研究である。

Equus特異的「終止コドン」R15Xの固定

196種哺乳類の系統解析で、Equus（馬・ロバ・シマウマ）だけがKEAP1のN末端15位にUGA（R15X）を保有していた。祖先復元からArg（CGA）がUGAストップコドンへ置換され、約400万年以上前のEquus祖先で成立したと推定される。本来であれば翻訳の早期終止で機能喪失となるはずだが、馬細胞では完全長KEAP1が発現して機能が保たれた。質量分析でUGAがシステイン（Cys）として挿入されるリードスルーが示され、致死的変異を“利用”する進化的現象であると結論づけられた。

SBP2/eEFSecと3′ UTRが作るリードスルー装置

ストップコドンリードスルーは通常セレノシステイン（Sec）翻訳で知られ、SBP2とeEFSecなどの因子と、標的mRNA側の二次構造が関与する。馬KEAP1ではSecではなくCysが入るが、馬類特異的にSBP2/eEFSecへgain-of-function 変異が蓄積し、RNA結合やtRNA結合界面が強化されていた。さらに馬KEAP1 mRNAの3′ UTRにSECIS-like stem-loopが形成され、RNA pulldownと翻訳系試験を通じてリードスルー促進が示された。タンパク質因子側とRNA 側が両輪となってリードスルー効率が上がる。

NRF2活性化がもたらす、馬での抗酸化・代謝強化

馬型KEAP1（R15C）はNRF2抑制が相対的に弱く、ARE-lucレポーターや標的遺伝子（NQO1, GCLM, PRDX1等）で基礎活性と誘導感度の上昇が示された。馬の筋細胞・線維芽細胞をTBH（tert-butyl hydroperoxide）処理してROS誘導してもROS蓄積や細胞形態破綻、細胞死が起こりにくく、圧倒的なROS耐性が示された。NRF2/KEAP1を欠いたヒトHEK293T細胞へ馬型NRF2＋馬型KEAP1（R15C）を導入すると、酸素消費量とミトコンドリアATP産生が増え、高代謝表現型が再現された。馬の線維芽細胞でもヒトより高い呼吸とATP産生が示され、基礎代謝レベルからの強化が裏づけられた。

担当者 :野上 真宏 所属 武田薬品工業株式会社 専門 RNA Biology, RNA-targeting Therapeutics

一言 馬類のKEAP1にはUGAストップコドンがあるにもかかわらず、特別なリードスルーメカニズムの獲得によりKEAP1が機能化し、さらにNRF2/KEAP1経路が進化的に“調律”されて、高代謝と低酸化ストレスを両立させていた。馬類に備わったスーパー能力を説明可能な、遺伝子の分子進化に関する発見の数々にとても感動しました。

masahiro.nogami@takeda.com

C9orf72関連ALSにおけるアンチセンス核酸治療の分子的検証：中枢神経系に分布するも持続する病理

McEachin et al., Cell, 2025, DOI : 10.1016/j.cell.2025.07.045

キーワード

- C9orf72遺伝子
- アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）
- ジペプチドリピートタンパク質（DPR）
- TDP-43病理
- RNase T2/DNase II

要旨

アンチセンスオリゴヌクレオチド（BIIB078）はCNS全体に広範かつ長期間分布したが、G4C2リピート含有transcriptの一貫した減少やDPRおよびリン酸化TDP-43病理の改善は認められなかった。

CSF中polyGPは多くの症例で低下したものの、BIIB078濃度や臨床スコア（ALSFRS-R）との明確な相関はなく、標的関与と病理改善の乖離が示された。

脊髄プロテオーム解析ではBIIB078投与による病態の是正は見られず、一方でリソソーム酵素RNaseT2/DNaseIIがBIIB078濃度と強く相関して上昇し、ASOの細胞内動態を反映していた。

背景

筋委縮性側索硬化症（ALS）は運動神経が徐々に失われていく進行性の神経難病であり、その最も多い遺伝的原因がC9orf72という遺伝子内の異常なリピート配列の伸長である。このリピートは毒性を持つRNAや異常なジペプチドリピートタンパク質（DPR）を生成し、神経細胞を傷つけるとされてきた。この仕組みを標的としてリピートを含むRNAを分解するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）の薬剤（BIIB078）が開発され、臨床試験では脳脊髄液（CSF）中の異常タンパク質polyGPを減少させる効果が確認されたが、患者の症状改善には至らず試験は中止された。薬剤が脳に到達しても効果が現れなかった原因は不明であり、本研究は、実際に治療を受けた患者の剖検組織を用いて、その要因を分子レベルで検証することを目的としている。

BIIB078は脳に分布するが、標的リピート転写産物の減少は限定的

BIIB078は脊髄、運動野、前頭野、小脳、海馬など中枢神経系のほぼ全域で最終投与から1年以上経過した症例でも検出された。しかし脊髄でのG4C2リピート含有転写産物の減少は一部の高濃度症例に限られ、運動野ではその相関も消失した。広範な組織到達と標的RNAへの実効的な作用との間に乖離があることが示された。

DPR/TDP-43病理は治療後も改善せず、脊髄プロテオームも是正されない

CSF中のpolyGPが多くの症例で低下したが、脊髄、運動野、前頭野の組織中DPR封入体、リン酸化TDP-43、tSTMN2発現はいずれも未治療群と差がなかった。脊髄全体のプロテオーム変化（神経細胞減少、グリオーシスを反映するシグネチャーを含む）もBIIB078により是正されなかった。
CSFバイオマーカーの改善が実際の脳内病理の改善を意味しないことが示唆された。

RNase T2/DNase IIが新たな薬力学マーカー候補に

CSF中のCCL26（エオタキシン-3）は全症例および全時点で一貫して上昇し、プラセボ投与時には変化しなかったことから、免疫関連の薬剤応答マーカーとして有望と考えられた。また脊髄組織ではリソソーム酵素RNaseT2/DNase IIがBIIB078濃度と強く相関して増加し、in vitro実験ではBIIB078がRNase T2に結合し分解を免れつつ酵素活性を阻害することが確認された。これらは臨床効果とは独立した、薬剤の生体内動態や免疫応答を反映する分子指標となりうる。

担当者 大宮 寛子　所属 武田薬品工業株式会社　専門 遺伝学、バイオインフォマティクス、神経科学

一言　正直、この論文を読んで身が引き締まる思いがしました。従来のマーカーであるpolyGPが下がっているのを見て効いていると早合点したくなる気持ちはASOに関わる者なら共感できると思います。しかしこの論文はそれが病理の改善とは別物であり得ることを冷静に突きつけてきます。RNase T2との結合のような意図しない相互作用まで丁寧に掘り下げた姿勢も含めて、自分たちの開発においても都合の良い指標だけを見て安心していないか、一度立ち止まって問い直すきっかけになると考えて紹介させていただきました。

hiroko.ohmiya@takeda.com

筋強直性ジストロフィー1型のCUGリピートを標的としたポットホール充填型リガンドの開発

PNAS 2026, Vol. 123, No. 2, e2507065123

キーワード

- 筋強直性ジストロフィー1型（DM1）
- 異常伸長rCUGリピート
- Janus塩基
- γPNA（γペプチド核酸）
- MBNL1
- スプライシング異常
- トリプレットリピート病

要 旨

Janus塩基とγPNA骨格を組み合わせ、3残基でrCUG二重鎖を認識するリガンドを設計した。

リード化合物LG2bはCUG配列に対する高い配列特異性を示した。

LG2bは短いrCUGより長いrCUGを優先し、rCUG-MBNL1相互作用を阻害した。

細胞移行性を付与したLG2cは、DM1患者細胞のスプライシング異常と核内fociを改善した。

背景

筋強直性ジストロフィー1型（DM1）は、DMPK遺伝子のCTGリピート異常伸長により生じる。転写されたrCUGリピートはヘアピン構造を形成し、MBNL1を異常に捕捉してスプライシング異常を引き起こす。既存のASOは高い標的結合能を持つ一方、細胞内移行性や薬物動態、構造化RNAへの結合に伴うRNA unfolding、リピート長選択性が課題である。本研究では、RNAをアンフォールドせず、既存の二次構造を利用して病的な長いrCUGへ選択的に結合する小型リガンドの創出を目指した。

Janus塩基×γPNAによるrCUG結合リガンドの設計

Janus塩基は塩基対を両面から認識でき、γPNAは高い結合能とミスマッチ識別性を持つ。著者らはC-G、U-U、G-C塩基対を認識するJanus塩基を並べ、6種の3残基リガンドを設計した。MD計算では、LG1a（eKF）とLG1b（EKF）の比較で、Eを用いたLG1bの方が形成された水素結合数は多く、三重鎖の安定化が示唆された。

LG2bはCUG配列選択性とリピート長選択性を示す

モデルRNAにおいてLG2b（KFE）はCAG、CCG、CGGよりCUGリピートへ選択的に結合した。また、リピート数が多いほど結合しやすく、短いrCUGが共存しても長いrCUGを優先した。PMO-CAG25がrCUG33とrCUG98へ同程度に結合したのに対し、LG2bはrCUG98を選択し、正常長のリピートへの作用を抑え得る特性を示した。

MBNL1捕捉と患者由来細胞のスプライシング異常を改善

LG2bは添加順序の異なる条件でもrCUG-MBNL1結合を阻害し、非標的のrCAG-MBNL1結合には作用しなかった。細胞移行性を向上させるためにArg6を付加した上で、結合能を向上させるためにγ-miniPEG側鎖をヒドロキシメチル基に置換したLG2cは、DM1患者筋管細胞でSERCA1 exon 22、cardiac troponin T exon 5、insulin receptor Bアイソフォームの異常を改善し、核内fociを著明に減少させた。RNAをアンフォールドせず病的リピートを優先する点は魅力的だが、細胞移行性が今後の課題である。

担当者 村上 量弘 所属 田辺ファーマ株式会社 専門 核酸医薬、ドラッグデリバリーシステム、神経系疾患

一言 未だ有効な治療法の無いトリプレットリピート病に対して、ペプチド核酸とヤヌス塩基を用いる新たなアプローチを紹介させていただきました。rCUGリピートが形成する2本鎖に入り込む形で結合すること、リピート数が多いほど選択的に結合すること、rCUGとMBNL1との相互作用を阻害することで病態改善が期待できることなど、魅力的なデータが報告されています。

kazuhiro.murakami@tanabe-pharma.com

「病名」から「パターン」へ ―12年ぶりに改訂された間質性肺炎の国際分類

Ryerson et al., Eur. Respir. J., 2025, DOI: 10.1183/13993003.00158-2025

キーワード

- Interstitial pneumonia（間質性肺炎）
- Multidisciplinary diagnosis（MDD）
- Bronchiolocentric interstitial pneumonia（BIP）
- Alveolar macrophage pneumonia（AMP）
- Species differences（種差）

要 旨

2025年、ERS/ATSは約12年ぶりに間質性肺炎の国際分類を改訂し、従来の特発性間質性肺炎を中心とする枠組みから、二次性疾患も含む統合的な分類体系へと拡張した。

新分類では、画像・病理に現れる「パターン」と臨床診断を明確に区別し、interstitial patternとalveolar filling patternを基本とする整理が導入された。

BIPの主要パターンへの追加やDIPからAMPへの名称変更は、疾患名よりも肺に実際に生じている傷害の場所と形態を重視する方向性を象徴している。

この「パターン」の考え方を実験動物へ応用する際には、ヒトと動物で異なる肺構造そのものを考慮する必要がある。

背景

間質性肺炎は、肺胞隔壁などの間質だけでなく、小気道や肺胞腔を含む肺のさまざまな構造に病変を形成する疾患群です。2002年、2013年のERS/ATS国際分類では、臨床・画像・病理を統合するmultidisciplinary diagnosis（MDD）が確立されました。今回の改訂ではこの基本理念を維持しつつ、過去10年以上の知見を踏まえて、疾患を「原因」だけでなく「肺のどこに、どのような傷害パターンが形成されているか」という視点から整理する方向性がより明確になりました。

「特発性」だけを特別扱いしない ―パターンから診断へ

従来の分類はidiopathic interstitial pneumonias（IIPs）が中心でしたが、新分類では特発性と二次性を別々の分類体系として扱う必然性が薄れ、両者が同じ枠組みで整理されました。ただし、原因検索の重要性が失われたわけではありません。まず画像・病理からUIP、NSIP、BIPなどのmorphological patternを捉え、その後に臨床情報や曝露歴、血液検査などを統合して最終診断に至ります。また、診断の不確実性を排除するのではなく、diagnostic confidenceとして明示的に扱う考え方も示されました。

DIPからAMPへ、そしてBIPの主要パターン化

今回の改訂では、desquamative interstitial pneumonia（DIP）がalveolar macrophage pneumonia（AMP）へ変更されました。DIPという名称は、肺胞腔を満たす細胞が「剥離した肺胞上皮」と考えられていた時代の名残であり、現在の病理学的理解とは一致しません。さらに、airwaycentredな病変を示すbronchiolocentric interstitial pneumonia（BIP）が主要なinterstitial patternとして位置づけられました。BIPは過敏性肺炎（HP）に代表されますが、膠原病、誤嚥、薬剤、吸入曝露などでもみられます。「疾患名」より先に、肺のどこに、どのような傷害が存在するかを記述するという新分類の姿勢を象徴する変更です。

同じ「肺傷害パターン」は、動物種を超えて同じなのか？

ここからは、この声明を読んで私自身が考えた問いです。吸入毒性研究では齧歯類が広く用いられていますが、ヒトと齧歯類では気道構造、脈管・リンパ系の配置、さらには吸入粒子が沈着しやすい場所が異なります。そのため、ある動物で観察された肺胞炎症や線維化を、そのままヒトの特定の「疾患名」に置き換えることには慎重であるべきです。疾患名を動物に当てはめるのではなく、どの解剖学的構造に、どのような傷害パターンが形成されたのかを比較する。その視点から、呼吸細気管支を有するブタなどを含めた比較肺病理学は、ヒト肺疾患と実験モデルをつなぐ重要な手掛かりになると考えています。

担当者 山野 荘太郎 所属 労働安全衛生総合研究所 専門 毒性病理、呼吸器病理、肺疾患

一言 ヒトの間質性肺炎の最新分類を読んでいたはずが、最後には「そもそも肺とは、動物種を超えて同じ臓器なのだろうか？」という問いに行き着きました。今回の新分類は、臨床だけでなく実験病理を考える上でも多くの示唆を与えてくれる声明だと感じています。

yamano-shotaro@h.jniosh.johas.go.jp

ケモインフォマティクス概説

参考文献:
井上 貴央、結城 伸哉:「AI創薬のための基礎事項」、日本農薬学会誌、49(2), 78-82(2024)

キーワード

- ケモインフォマティクス
- 化学データ
- 予測モデル
- 分子構造生成

要 旨

物性・活性データや計算機シミュレーションの結果といった化学データがこれまでに蓄積されてきており、ケモインフォマティクスはこうした化学データの活用手段を与える。

ケモインフォマティクスを用いることで、既存のデータをもとに未知の対象について推論したり、新たなアイディアを提示したりすることができる。

ケモインフォマティクスを用いたタスクの成果は、利用するデータの質に大きく依存する。

ケモインフォマティクスのみでタスクが解決できるわけではなく、化学者の知見と合わせて利用することで真価を発揮する。

背景

化学的にあり得る化合物の数は約10^{60}個と推算されており、創薬化学者はこうした膨大な候補の中から医薬品として有効な化合物を発見しようと模索している。しかし、実験資源が有限であることを考えると、創薬化学者が現実的に検討できるのはあり得る化合物群のごく一部に過ぎず、有効な化合物を効率よく発見するための方法が必要である。これまでに、物性・活性データや計算機シミュレーションの結果といった化学データが大量に蓄積されており、化学データを活用することで創薬研究を効率化できる可能性がある。こうした化学データを活用する手段を提供するのがケモインフォマティクス(化学情報学)の技術である。本発表では、ケモインフォマティクスでできることと、活用上の注意点について概説する。

ケモインフォマティクスは化学データの活用手段を与える

ケモインフォマティクスでできることを大きく分類すると次の四つである。(1)検索/選択する:既存の化合物(例えばデータベース、バーチャルライブラリ、手持ちの化合物群など)から、目的の化合物を選ぶ。(2)整理する:既存のデータを可視化するなどして知見を取り出すことで、化学者の意思決定に役立てる。(3)予測する:既存のデータに含まれる化合物と物性・活性など(ラベル)の関係性を予測モデルと呼ばれるモデルに捉えさせて、モデルで未知の化合物についても推論できるようにする。(4)考案する:既存のデータを踏まえて、化学者の発想を広げるアイディアを提示する。例えば、所望の性質を持つと期待される分子構造を生成したり、実験計画を提示したりする手法がある。

ケモインフォマティクスは万能ではない

ケモインフォマティクスは手持ちのデータを活用する手段を与えるものなので、ケモインフォマティクスを用いて得られる結果は利用データの影響を強く受ける。このため、活用できるデータが十分でない場合やモデルの適用対象がモデル構築に利用したデータから乖離している場合、データの質が悪い場合など、ケモインフォマティクスで十分な成果を出すのが難しいこともある。こうした場合は、ケモインフォマティクスを利用する前にデータの取得に注力するほうが良いだろう。

ケモインフォマティクスだけで課題を解決できるわけではない

ケモインフォマティクスの技術は便利だが、ケモインフォマティクスを用いて得られた結果が化学者の期待通りにならないこともある。例えば、構造生成で得られた化合物は合成可能性・安定性・安全性・特許性など、様々な観点で問題があるかもしれない。課題を解決するには、得られた結果を化学者の知見と照らし合わせて、望ましい結果を得るために次にどうするのが良いかを試行錯誤することが大切である。ケモインフォマティクスはあくまでも化学者の意思決定をサポートするためのものであると認識しておくのがよい。

担当者 井上 貴央 所属 株式会社Elix 専門 ケモインフォマティクス

一言 この度はサイエンスカフェにて発表する機会をいただきありがとうございました。発表を聞いてケモインフォマティクスに興味を持っていただけたら嬉しく思います。情報科学と化学の境界分野ということもあり、なかなかケモインフォマティクスの参入ハードルは高いかもしれませんが、化学者の皆様がケモインフォマティクスを活用できるように今後もサポートできるといいなと考えています。

takahiro.inoue@elix-inc.com

VHL発現の不均一性が腎細胞癌の転移を促進する

Hu et al., Sig Transduct Target Ther, 2023, DOI : 10.1038/s41392-023-01362-2

キーワード

- Von Hippel-Lindau（VHL）
- 淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）
- 腫瘍内不均一性
- 協働性転移
- Periostin（POSTN）
- 上皮間葉転換（EMT）

要旨

ccRCCの多くではVHL遺伝子異常が認められるが、VHL発現状態は腫瘍内で必ずしも均一ではない。

VHL陽性細胞（VHL$^+$）とVHL欠損細胞（VHL$^-$）が共存する腫瘍のみが遠隔転移を形成し、VHL不均一性そのものが転移に重要であることが示された。

VHL$^-$細胞は分泌因子を介してVHL$^+$細胞の転移能を高める「協働性転移」を誘導していた。

VHL$^-$細胞由来のPOSTNを阻害すると転移が抑制されたことから、腫瘍内細胞間コミュニケーションを標的とした新たな転移治療戦略が期待される。

背景

腎細胞癌の約80%を占める淡明細胞型腎細胞癌（ccRCC）では、腫瘍抑制遺伝子VHLの機能喪失が最も代表的な分子異常として知られている。一方で、原発腫瘍を外科的に切除できたとしても、患者の一部は肺などへの遠隔転移を来し、転移後の予後は極めて不良である。これまでVHL欠損細胞そのものが転移を担うと考えられてきたが、実際の患者腫瘍ではVHL発現状態は均一ではなく、VHL$^+$細胞とVHL$^-$細胞が混在している。本研究では、この「VHL不均一性」が転移に果たす役割を明らかにすることを目的とした。

VHL欠損細胞はEMT化し、高い遊走能を獲得する

CRISPR-Cas9を用いてVHLを欠損させたマウス腎癌細胞（RENCA）を作製したところ、VHL欠損細胞では低酸素応答経路が活性化し、EMT関連遺伝子の発現上昇と細胞遊走能の亢進が認められた。一方、増殖速度はむしろ低下していたことから、単純な増殖優位性ではなく、細胞状態の変化が誘導されていることが示された。

転移にはVHL不均一性が必要であり、転移したのはVHL陽性細胞だった

同所移植マウスモデルを用いて転移能を評価したところ、VHL$^+$細胞単独群およびVHL$^-$細胞単独群では明確な肺転移は認められなかった。しかし両者を混合した腫瘍では高頻度に肺転移が形成された。さらに系譜追跡解析により、転移巣を形成していた細胞の大部分はVHL$^+$細胞であることが判明した。すなわちVHL$^-$細胞自身が転移するのではなく、周囲のVHL$^+$細胞の転移を促進する役割を担っていた。著者らはこの現象を「協働性転移（cooperative metastasis）」と提唱した。

POSTNが協働性転移を媒介する

分泌因子の解析から、VHL$^-$細胞ではペリオスチン（Periostin：POSTN）の発現が著しく上昇していることが明らかになった。POSTNは細胞外マトリックスタンパク質であり、インテグリンを介して細胞遊走やEMTを促進することが知られている。実際、POSTNを遺伝学的に欠損させる、または抗体で阻害すると、VHL$^-$細胞によるVHL$^+$細胞の遊走促進作用と肺転移形成はいずれも抑制された。これらの結果から、POSTNは、VHL発現の不均一性に起因する協働性転移を媒介する主要因子であることが示された。

担当者 石原 萌恵　所属 武田薬品工業株式会社　専門 オンコロジー、オルガノイド、分子生物学

一言　アイパークに来て約半年、いつも幅広い題材で勉強させて頂いているScience Cafeにて、自己紹介も兼ねて、前職で最初に関わった研究内容を発表させて頂きました。現在では、腫瘍内不均一性は広く認識される概念となり、オルガノイドなどを用いてin vitroで比較的容易に再現・解析できるようになりました。一方、この研究を開始した15年前は、KO細胞とWT細胞を混合したシンプルな実験系であっても、細胞間相互作用を検証するアプローチ自体が挑戦的でした。技術の進歩によって、この分野で可能になったことの広がりを改めて感じています。

moe.ishihara@takeda.com

AI拡張型Iterative Screening：拡大する標的・化学空間に挑む頑健な探索戦略

Hattori et al., Small Sci., 2026, DOI: 10.1002/smsc.202600007

キーワード

- High-throughput screening（HTS）
- Iterative Screening
- 機械学習／Random Forest
- RNA標的低分子創薬
- qFRET thermal shift assay
- 構造活性相関（SAR）
- AISLAR

要旨

HTSライブラリの拡大に対し、実験結果を逐次学習して次の試験化合物群を選ぶ“Iterative Screening”が、効率的な探索戦略として発展してきた。

AISLARでは、p53 mRNA由来の2種類のRNAモチーフに対するqFRET HTSデータを用い、機械学習による反復スクリーニングを検証した。

両RNAモチーフで活性化合物がランダム選択より効率よく回収され、特にSAR解析に適した化合物クラスターが優先的に得られた。

直交的な結合評価、SAR解析、類縁体設計、X線結晶構造を用いたドッキングとMD計算を統合し、RNAバインダーの合理的最適化へつなげた。

背景

HTSは創薬に不可欠なヒット探索法であるが、化合物空間の拡大により総当たり評価は現実的ではない。Iterative Screeningは、実験結果を逐次学習して予測モデルを更新しながら次に評価する化合物を選択するという戦略である。本発表では、その発展の歴史とRNA創薬への応用例であるAISLAR（AI-Augmented Iterative Screening of Libraries Against RNA Targets）を紹介した。AISLARは、限られた評価数で有望なRNA結合化合物を効率的に濃縮し、SAR解析や合理的な類縁体設計につなげることを目指している。

Iterative Screeningは、拡大する化合物空間を段階的に探索する

Iterative Screeningは、多様性を反映した初期セットの結果を用いて未評価化合物を順位付けし、予測上位を追加評価しながらモデルを更新する探索戦略である。遅くとも2000年代初頭に概念が体系的に整理され、その後、機械学習との統合や大規模実証研究へと発展してきた。限られた実験量で有望な化学系列を効率的に見いだすことが主たる目的である。

AISLARは、2種類のp53 mRNA由来RNAモチーフで活性化合物を濃縮した

AISLARでは、p53 mRNA由来RNAモチーフに対する約7万化合物のqFRETデータを用い、10%の初期セットからRandom Forestモデルを構築した。予測上位5%を段階的に追加することで、両モチーフでランダム選択を上回る活性化合物の回収に成功した。RNA motif 1では、ライブラリの35%を評価した時点で活性化合物の71.3%を回収し、手法の有効性が示された。

クラスター化した活性化合物の回収が、結合検証とSARに結びついた

AISLARは、シングルトンよりも構造類似の活性化合物からなるクラスター化した活性化合物を優先的に回収した。2つの代表化合物は等温滴定型カロリメトリー（ITC）でRNA motif 2への直接結合が確認され、SAR解析からファーマコフォア仮説を構築できた。さらに類縁体を設計、評価し、結合活性を維持しながら予測hERGリスクの低減を達成した。

構造生物学とシミュレーションが、RNA認識様式の仮説を与えた

RNA motif 2のポケット部位のモデルX線結晶構造（PDB：9VSN）を基盤に、化合物9のドッキングとMDシミュレーションを実施した。推定モデルでは、SARから得られたファーマコフォア仮説を支持するスタッキングや、リン酸基との相互作用が観察された。ただし、この結合様式はRNAの柔軟性を考慮した作業仮説として位置付けられる。

担当者 服部 治彦 所属 Veritas In Silico Inc.、 専門 RNA標的低分子創薬、メディシナルケミストリー

一言 ヒット探索技術を開発する際に私が重視していることは、ヒット率だけを指標とせず、限られた資源でいかにSARを読み解ける化学空間を同定しプロジェクトの要請に応えるか、ということです。私たちの知る限り、AISLARはこの難題に応える戦略の一つであるIterative Screeningの概念を挑戦的な標的クラスであるRNAに拡張した、初めての事例だと考えております。

hhh@vi14si.com

DNAガイド型CRISPR-Cas12による細胞内RNAターゲティング

Orosco et al., Nat. Biotechnol., 2026, DOI: 10.1038/s41587-026-03129-w

キーワード

- CRISPR-Cas12
- ΨDNA（シュードガイドDNA）
- RNAターゲティング
- 遺伝子サイレンシング
- エピトランスクリプトーム編集

要旨

DNAガイドの3′末端にスキャフォールド様配列を付加したΨDNAにより、AsCas12aとCas12i1によるRNAターゲティングを実現した。

ΨDNA-Cas12はウイルスRNAを高感度に検出し、細胞内では複数の内在性mRNAを効率よくノックダウンした。

RNA-seqではCas13よりオフターゲット転写産物の変化が少なく、高い特異性を示した。

RNAノックダウンとDNA編集の同時実行や、METTL3融合Cas12によるm6A導入にも応用可能であった。

背景

CRISPR-Casシステムでは、ガイド分子が標的配列を指定し、Casタンパク質が切断・編集などの機能を担う。RNAを標的とするCRISPRツールとしてCas13が広く用いられているが、標的RNAの認識を契機に周囲の非標的RNAも切断するcollateral cleavageが生じうるため、特異性が課題となる。一方、Cas12は主にDNA編集酵素として利用され、RNAターゲティングへの応用は限定的であった。本研究では、RNAガイドより合成が容易で安定性にも優れるDNAガイドを用いてCas12をRNAターゲティングへ転用し、RNA検出、細胞内遺伝子サイレンシング、さらにRNA修飾への展開可能性を検証した。

3′DNAスキャフォールドの付加によりΨDNA-Cas12のRNAターゲティング活性が向上

著者らはまず、crRNAのスキャフォールドを段階的に削除し、Cas12の活性を評価した。スキャフォールドを除いたDNAガイドでもAsCas12aとCas12i1はRNA標的依存的な活性を示したが、活性は十分ではなかった。そこでDNAガイドの3′末端にスキャフォールド様配列を付加したところ活性が大きく向上し、著者らはこのガイドをΨDNAと命名した。

ΨDNA-Cas12はRNA検出と細胞内遺伝子サイレンシングの両方に利用できる

ΨDNA-Cas12はHCV、Dengue、Zikaなど複数のRNAをピコモルレベルで検出し、HCV患者由来40検体でも高い診断性能を示した。さらにAsCas12aとΨDNAを細胞へ導入すると、PPIA、RPL4、PCSK9などの内在性mRNAが低下し、一過性導入では約50-70%、安定発現系では複数標的で80-95%のノックダウンが得られた。著者らはribosome stallingとno-go decayの関与を提案している。

Cas13より低いオフターゲットを示し、RNA修飾へも機能拡張できる

RNA-seqでは、AsCas12a-ΨDNAはRfxCas13dと比較してオフターゲット転写産物の変化が大幅に少ないことが示された。また、ΨDNAとcrRNAを同じCas12に組み合わせることでRNAノックダウンとDNA編集を同時に実行でき、METTL3融合AsCas12aでは標的RNAへのm6A導入も確認された。Cas12をRNA検出・抑制・修飾へ拡張するプラットフォームとしての可能性が示された。

担当者 森下 えら 所属 株式会社ウェリタス・イン・シリコ 専門 RNA標的創薬、構造生物学、生物物理学

一言 DNA編集ツールとして知られるCas12を、DNAガイドというシンプルな発想でRNAへ拡張した点が印象的でした。構造生物学の観点からは、なぜAsCas12aとCas12i1だけがDNAガイドを利用できるのか、またΨDNA-Cas12-RNA複合体がどのように安定化されるのかが特に興味深い点です。構造基盤の解明が、より高活性・高選択的なRNAターゲティング技術につながることを期待します。

ecm@vi14si.com

AI創薬における データの重要性と 創薬R&Dビジネスの 構造変化

キーワード

- 低分子創薬
- AI創薬
- 物理シミュレーション
- 学習データ
- 創薬ビジネス

要 旨

低分子AI創薬は、臨床応用が進む一方、新規標的・構造の創出は限定的で、膨大な化合物空間に対する学習データ不足が課題であると考えられる。

アリヴェクシス社のModBindは、高速・高精度シミュレーションで多様な化合物構造のデータを予測し、すでに複数の臨床候補群を創出している上、生成AIの学習ソースとしてモデルの性能向上を実現している。

今後の創薬は、AIと実験・シミュレーションによる学習データ生成が中心となり、企業連携とiPark のようなハブが重要となる。

背景

AI創薬の分野では、バイオテックをはじめとして臨床試験中のプロジェクトを持つ多くのプレーヤーが群雄割拠しており、また大手製薬企業も自社・提携により技術導入・実運用を進めている。論文などでは、毎日と言っていいほど新たなモデルが報告されており、性能向上も華々しい。一方、創薬研究者目線で見ると、当初AI創薬に期待していた、全く新しい標的や化合物を対象としたプロジェクトはなかなか見つけられず、創薬の分野では、AIの性能の最大化にはまだまだ至っていないと考えられる。
今回は、低分子AI創薬をめぐる現況を考察しつつ、モデルと同時に重要な学習データに焦点を当て、新たな技術によるデータ生成の可能性と、それによるAI創薬の将来展望を議論したい。

低分子AI創薬の現在とデータの重要性

AI創薬では、欧米の企業がメインプレーヤーとして特に低分子で多くの臨床プロジェクトを生み出しているが、全く新しい標的・化合物構造は決して多くはない。Boltz-2などの最新のAIモデルでも、予測性能が低い領域があることが知られ、これはとりもなおさず学習データが足りていない範囲である。これは、低分子がタンパクのように進化の過程を経ておらず、膨大な化合物空間の全域が創薬の対象となっているためであり、モデル開発と同時にデータのさらなる収集が大きな課題である。ただし、実験で補える範囲は、DELなどの技術を用いて少量・超多数の合成はできても、合成手技の問題からカバーできる化合物空間は狭く、多様性は低いと言わざるを得ない。

シミュレーションによるデータ補完

シミュレーションによる学習データ補完は、すでに他の産業領域では実用化されているが、創薬では、超高速・高精度かつ多様な化合物構造に対応できる技術はなかった。Alivexisが開発したModBindは、この条件を満たす技術であり、これまで5つ以上の臨床候補化合物を生み出した実績と共に、すでに生成AIモデルとの組み合わせにより、元のモデルの学習性能を大きく向上する成果を挙げており、次世代の現実的な学習データソースとなりうる。

AI創薬革命と、iParkをはじめとした創薬ハブの意義

今後創薬プロセスのデジタル化が進行し、計算機上でのAIによるアイデア生成とシミュレーションによる評価、そして、自動実験による検証のサイクルが繰り返され、その過程においてさらにデータが増え、創薬AIが進化するという、いわば創薬AI革命の時代が近く訪れ、またこれにより産業構造が大きく変化する。この世界線では、データ、モデル、実験、規制対応などの有機的な連携が必須で、個社の競合よりも企業間の緊密な連携が大きな強みとなるため、そのハブとしてiParkのような存在がさらに重要になるだろう。

担当者 寺田 央 所属 アリヴェクシス株式会社 専門 創薬、薬学、分子細胞生物学

一言 つい数年前までは形もなかったAIが、世界で最大の産業となり生活にも深く入り込んでいる世の中、数年先に創薬に何が起こるのかは正直予測できません。ただ、AIのさらなる発展は止めることはできず、であるならば世界と戦わねばなりません。見回してみると世界のAIプレーヤーは超巨大で、コンセプト上もAIはスケールさせることが避けられないものである以上、我々に残された勝ち筋は自らを省みぬ連携だけではないでしょうか

terada@alivexis.com

iPark Science Journal 編集委員・Science Café幹事

野上真宏（代表）、小笠原彬（副代表）、中島康祐、下林悦子（武田薬品工業）／
佐藤歩、内野祐次郎（Axcelead DDP）／荒川佑一（ラクオリア創薬）／
吉田俊介（ケイファーマ）／岡田亮（あすか製薬）

編集後記

- 芸術家たちは先人の作品を模写し「まねぶ」ことによって技術と感性を磨いてきました。サイエンスカフェでの発表〜まさに先行研究から学んで知を共有する実践の場〜が、iParkにおける「まねぶ」の輪を広げ、形になることを願っています。（野上）

- この第9号の準備中、ありがたい事に何度かメディアに出演する機会を頂けたのも、コミュニティーに参加して盛り上げてくださる皆様のお陰です。サイエンスカフェの活動の輪が一層広がるよう頑張りたいと思います。（小笠原）

- 今期も、多彩なバックグラウンドを持つ参加者の皆様との活発な対話を通じて、多くの学びと新たな視点を得ることができました。アイパークでは今後6棟目の建設も予定されており、さらなる研究者・企業の集積と共創が期待されます。（中島）

- まず、ご発表および原稿をご提供くださった皆様に、心より感謝申し上げます。1年半前の編集後記で生成系AIの発展に驚いたことを記しましたが、今では仕事のあり方そのものを変えつつあります。個人の価値観や発想が重要な時代だと感じます。（荒川）

- 湘南鎌倉病院様とのコラボでは研究と医療との距離の近さを感じ、三菱商事様とのコラボでは、日本中のベンチャーへとつながれる可能性を感じました。今後もサイエンスカフェを通じた交流の輪がさらに広がることを楽しみにしております。（佐藤）

- 「会社の垣根を越えて本当に仲良くやれるの？」先日、この活動に対して質問を受けました。湘南アイパーク所属だけでなく転職や所属が変わられても発表いただいておりますし、他の関連イベントに参加する機会もあり楽しく活動しております。（吉田）

- 下林さんが幹事に加わられたことで、海外でのご経験や様々なお話を伺う機会が増え、大変新鮮で多くの学びをいただいております。第9号の表紙デザインもとても素晴らしく、読者の目を引く魅力的な仕上がりに。（岡田）

- 第9号から幹事として参加いたしました。イノベーションは、多様な人々が自由に意見を交わす中から生まれると信じています。サイエンスカフェが多様な人々の交流と学びの場として発展しコラボレーションにつながることを楽しみにしています。（下林）

- サイエンスカフェを通して様々な分野の研究を知る機会があり、全然関係無いと思っていた分野が自分の専門と繋がっていたりする時などとても感動します。サイエンスカフェを通じて築いたつながりを大切に、活動を続けていきたいと思います。（内野）

Memo

Shonan Health Innovation Park
湘南ヘルスイノベーションパーク

〒251-8555 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地1

E-mail: shonan-health-innovation-park@takeda.com
Website: https://www.shonan-health-innovation-park.com/

発行元：湘南アイパークサイエンス・プレス
2026.10-E9