



Title	AMED-BINDSによるアカデミア創薬研究推進のためのイノベーション
Author(s)	善光, 龍哉
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/98676
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士学位論文

AMED-BINDSによる
アカデミア創薬研究推進のためのイノベーション

学位申請者 善光龍哉

目次

略語	2
緒論	3
 本論	
第 1 章 アカデミア創薬推進・加速化に関する課題	
第 1 節 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（PDIS）の内 容と成果	9
第 2 節 PDIS を通じて見たアカデミア創薬推進に関する課題	11
第 3 節 アカデミア創薬推進における課題の解決策	14
第 4 節 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS I） ...	16
第 5 節 BINDS I から生まれた成果	20
第 6 節 BINDS I 事業運営・推進から見えてきたアカデミア創薬 の課題とその解決策	27
第 2 章 生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS II）	
第 1 節 BINDS II 事業趣旨	29
第 2 節 BINDS 連携推進オフィス（司令塔・調整機能）	31
第 3 節 ユニット連携・融合課題	32
第 4 節 BINDS Fast Track Project	33
第 5 節 BINDS II 令和 4 年度（初年度）の成果	35
第 6 節 今後のアカデミア創薬の課題と展望	36
 総括	
結論	39
謝辞	42
引用文献	44
	45

略語（アルファベット順）

ADC	Antibody Drug Conjugate
ADME	A; absorption, D; distribution, M; metabolism, E; excretion
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development
BINDS	Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research
BSL3	Biosafety Level 3
CRO	Contract Research Organization
DELs	DNA-encoded Libraries
FBDD	Fragment Based Drug Design
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBD	Inflammatory Bowel Disease
J-PUBLIC	Japan Public Library Consortium
PDIS	Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science
PO	Program Officer
PROTAC	Proteolysis Targeting Chimera
PS	Program Supervisor
QOL	Quality of Life
SBDD	Structure Based Drug Design
SCARDA	Strategic Center of Biomedical Advanced Vaccine Research and Development for Preparedness and Response
SLC15A4	Solute Carrier Family 15A4
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
ZIC5	Zinc Finger of the Cerebellum 5

緒論

高齢化社会とは、高齢化率が 7% を超えた社会のことである。これは、1956 年の国連の報告書において、65 歳以上を高齢者と位置付け、当時の欧米先進国の水準を基にしながら、仮に 7% 以上を「高齢化した」人口と呼んだことが始まりといわれている¹⁾。

我が国の総人口は、令和 3 年 10 月 1 日現在、1 億 2,550 万人となっている²⁾。65 歳以上人口は、3,621 万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）も 28.9% となった。65 歳以上人口のうち、「65~74 歳人口」は 1,754 万人（男性 839 万人、女性 915 万人）で総人口に占める割合は 14.0% となっている。また、「75 歳以上人口」は 1,867 万人（男性 733 万人、女性 1,134 万人）で、総人口に占める割合は 14.9% であり、65~74 歳人口を上回っている。また、15~64 歳人口は、平成 7 年に 8,716 万人でピークを迎える、その後減少に転じ、令和 3 年には 7,450 万人と、総人口の 59.4% となった。さらに、我が国の総人口は、長期の人口減少過程に入っています。令和 11 年に人口 1 億 2,000 万人を下回った後も減少を続け、令和 35 年には 1 億人を割って 9,924 万人となり、令和 47 年には 8,808

単位：万人（人口）、%（構成比）

		令和3年10月1日		
		総数	男	女
人口	総人口	12,550	6,102	6,448
	65歳以上人口	3,621	1,572	2,049
	65~74歳人口	1,754	839	915
	75歳以上人口	1,867	733	1,134
	15~64歳人口	7,450	3,772	3,678
	15歳未満人口	1,478	757	721
構成比	総人口	100.0	100.0	100.0
	65歳以上人口（高齢化率）	28.9	25.8	31.8
	65~74歳人口	14.0	13.8	14.2
	75歳以上人口	14.9	12	17.6
	15~64歳人口	59.4	61.8	57.0
	15歳未満人口	11.8	12.4	11.2

資料：総務省「人口推計」令和3年10月1日（令和2年国勢調査を基準とする推計値）

Table 1. 高齢化社会の現状

万人になると推計されている (Table 1.²⁾) .

一方, 2000 年代後半の創薬研究は, 1990 年代から研究開発されてきた生活習慣病治療・改善薬（降圧薬, 高脂血症治療薬, 血糖降下薬など）に対するアンメットメディカルニーズがほぼ充足され, 残るはがん, 難病, 希少疾患という状態であった. 創薬研究プロセスは, 標的となるタンパク質の発見や, 化合物の新規作用を探索して, 創薬標的やリード化合物を選択する基礎研究の段階と, 臨床開発可能な医薬品候補化合物を選択する応用研究の段階に分けられる. このうち基礎研究の部分は, 製薬企業からは創出が困難な部分であり, 特にアカデミアの研究者の貢献が期待されていた³⁾⁴⁾.

このような背景から, 我が国における人口減少社会, 超高齢化社会に対し, アカデミアの基礎生命科学研究の成果を展開して, 医療分野の研究開発を推進し, 世界最先端の医療技術・サービス提供を実現することで, 健康寿命の延伸, 生活の質 (QOL) の改善や医療制度の持続性を確保することが求められていた. さらに, 我が国発の創薬, 医療機器及び医療技術の開発を通じて, 医療分野の産業競争力の向上を図り, 我が国の経済成長に貢献することが期待されていた⁵⁾.

このため, 内閣官房に設置された健康・医療戦略推進本部の下, 平成 26 年に閣議決定された「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」に基づき, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が, 医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため, 医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施や助成等を行う内閣官房の健康・医療戦略室の下部関係組織として 2015 年 4 月に設立された (Figure 1.⁶⁾).

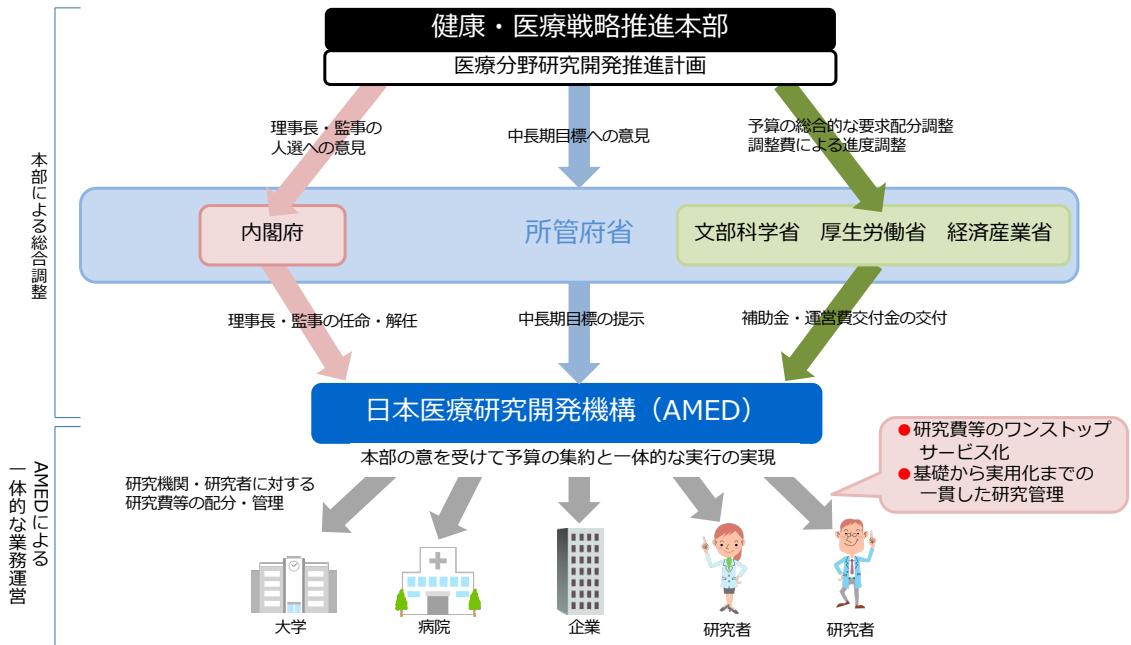


Figure 1. AMED関連組織図

第一期 5 年間は終了し、新たな中期計画が策定され現在第二期の 4 年目である。AMED では、現在、「医薬品プロジェクト」、「医療機器・ヘルスケアプロジェクト」、「再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト」、「ゲノム・データ基盤プロジェクト」、「疾患基礎研究プロジェクト」、「シーズ開発・研究基盤プロジェクト」の 6 つの統合プロジェクトを推進しているが、6 プロジェクトの成果を最大化するため事業横断的に特定疾患（がん、生活習慣病、精神・神経疾患、老年医学・認知症、難病、成育、感染症）を柔軟にマネジメントする体制を整えている（Figure 2.⁷⁾）。この中の一つ「医薬品プロジェクト」は、AMED による医薬品研究開発の中心になっているプロジェクトである。このプロジェクトは、産学官が連携して、アカデミアと企業の創薬研究者が一体となり、革新的な医薬品等の創出に挑戦する体制として構築され次のような特徴を持つ。医療現場のニーズに応える医薬品の実用化を推進するため、創薬標的の探索から臨床研究に至るまで、モダリティの特徴や性質を考慮した研究開発を行う。このために、新たなモダリティの創出から各モダリティのデザイン、最適化、活性評価、有効性・安全性評価手法や製造技術等の研究開

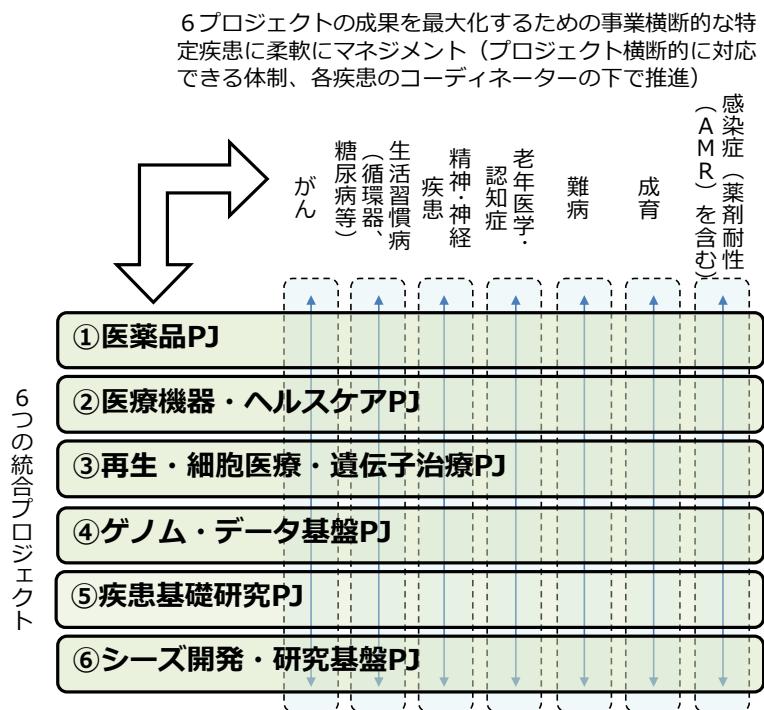


Figure 2. AMED 6つの統合プロジェクトと特定疾患

む。これまでの日本国内の医薬品研究開発は、ほとんどが製薬企業単独で行われてきたものであるが、世界的に創薬シーズ・創薬標的の枯渇が叫ばれている中、日本国内では特にそれが顕著に現れている。欧米では、アカデミアで発見した新規創薬シーズは、ベンチャー企業でインキュベーションされる。臨床試験 PIIa まで進み、POC in human を取得したところで、大手製薬企業が導入して、以降上市に至るまでを担当するよう、分業の仕組みがビジネスモデルとして確立している。一方、日本は世界的に見て比較的小さな企業が多く、創薬シーズを独自に探索する機能が弱いことや、長きにわたり、学会発表情報や論文情報などから創薬シーズ候補を見つけ出して、社内検討を経て取捨選択し、研究テーマにしていたことが挙げられる。また日本はベンチャー企業が育たない土壌であるため、ゲノミクスやエピジェネティクス、プロテオミクス解析など創薬標的を独自に探索するための研究は殆どがアカデミアや国立の研究機関によるものである。

また近年は、有望な創薬標的が限定されているため国際競争はますま

発まで、モダリティに関する基盤的な研究開発を行う。さらに、様々なモダリティに関する技術・知見等を疾患横断的に活用して新薬創出を目指す。また、創薬デザイン技術や化合物ライブラリー、解析機器の共用など創薬研究開発に必要な支援基盤の構築に取り組

す激化している。したがって製薬企業はアカデミアが保有している独自性が高く有望な創薬シーズに大きな期待を寄せている⁸⁾。一方、アカデミアによる医薬品研究開発（以下、アカデミア創薬）は、これまでもAMEDが中心になって取り組んできている。しかし、創薬プロセスのいずれかの段階で製薬企業への橋渡しが必要な状況であるが、以下に示す理由により、橋渡しは効率的に進んでいない⁹⁾。

- ① 創薬シーズの捉え方がアカデミアと製薬企業では異なっている。
- ② アカデミアでは創薬シーズの妥当性検証が進められない。
- ③ アカデミアでは臨床予測性を担保するための研究が進まない。
- ④ 特許戦略がアカデミアと製薬企業では異なっている。

①については、アカデミアは新規生理活性物質や病態特異的発現因子を同定するとそれだけで有望な創薬シーズと考えてしまう。しかし製薬企業は、発見した物質や発現因子の機能を抑制（または亢進）したときに、何らかの疾患や病態を改善することが示されたもの、すなわち Proof of Concept (POC) 試験が成功したものに限って創薬シーズと考える。②、③については、アカデミアで検証する基盤が整っていないことが原因である。④については製薬企業は利益を誘導するために特許戦略を立案し、出願、権利確保を進めるが、アカデミアには利益を追求するという考え方方が備わっていないのが原因と言える。

AMEDにおいて「医薬品プロジェクト」、特に BINDS の前身である PDIS 事業に携わっている中で、アカデミア創薬推進・加速化については、上記の課題以外にも、たとえばオミックス解析の機能が弱かったため創薬標的分子選定が進まなかったこと、予算や機器整備の問題でスクリーニングできる化合物数が限定期であったこと、医薬品合成化学の研究者が少なかったこと、薬物動態評価の機能がなかったこと、毒性・安全性評価の機能が足りなかったことなど、多くの課題が存在することが明らかになった。そこで、アカデミア創薬の課題を解決するため、PDIS の後継事業、また AMED 新規事業として BINDS の設計・運営を主導し、社会的かつ学術的成果の創出に繋げることができてきたことから学位論文とし

てまとめた。

本論

第1章 アカデミア創薬推進・加速化に関する課題

第1節 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（PDIS）の内容と成果

平成 24 年度に文部科学省において開始され、平成 27 年 4 月に AMED に移管されてから申請者が運営を担当していた「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」（以下「PDIS」という。）は、「タンパク 3000 プロジェクト」（平成 14 年度から平成 18 年度）、「ターゲットタンパク研究プログラム」（平成 19 年度から平成 23 年度）、「ゲノムネットワークプロジェクト」（平成 16 年度から平成 20 年度）及び「革新的細胞解析研究プログラム」（平成 21 年度から平成 25 年度）などの事業を通じて得られた創薬等ライフサイエンスに資する成果、並びに整備された施設・設備を、幅広い研究者が共同利用できる体制を整備することによって、創薬・医療研究開発の強化を図ることを目的としていた¹⁰⁾。



Figure 3. PDIS事業概要と体制図

PDIS は「解析拠点」、「制御拠点」及び「情報拠点」の 3 つの拠点か

ら構成されていた（Figure 3.）。

「解析拠点」は、タンパク質の構造と機能を解析すること、及びそのタンパク質構造に基づいた論理的な薬剤設計を進めることを支援目的とした。そこで「解析拠点」では、世界最高水準の放射光施設、タンパク質の発現・精製・結晶化・構造解析技術、計算科学を活用したインシリコ構造・機能予測、シミュレーション、スクリーニング技術、ゲノム関連の解析技術などの施設や技術を保有し、外部の研究者に提供・支援した。

「制御拠点」は、タンパク質の機能を「制御」する化合物の探索と改変により、創薬研究を進めて、医薬品候補化合物を見出すことを支援目的とした。そこで、外部研究者の依頼に応じて、全国 7 大学における化合物ライブラリーの提供とスクリーニング機器の共用を実施し、また、ヒット化合物からリード化合物探索と最適化合成をも提供・支援した。

「情報拠点」は、ゲノムとタンパク質の配列及び構造の「情報」を、創薬に活用することを支援目的としていた。これまでの関連するプロジェクトで構築されたデータベースやソフトウェアを維持・管理・運用し、さらに、タンパク質とゲノム解析用のデータベース・ツールや、ゲノムとタンパク質の複合情報検索技術を公開することで、幅広くライフサイエンス研究者へ情報・データベース活用を支援した。

PDIS は、多数の研究支援を実施し、数多くの研究者の研究基盤となつた。さらにそれらの研究成果の多くは、インパクトファクターの高い学術雑誌への原著論文公表や、医薬品候補としての企業導出、特許出願などにもつながった。実績数は、支援件数が 1,100 件、研究支援及び技術・施設の高度化研究に関する原著論文約 900 報、特許出願 85 件（うち、成立 2 件）、産業移転（シーズ、技術）12 件となつた¹¹⁾。

また、PDIS が実施されたことにより、日本の構造生物学は国際的にも先導的レベルに達したと評価された点は特筆すべきである。創薬の観点でも、創薬標的分子の構造及び機能解明や、化合物と標的分子との結合様式解明などに大きく貢献した。また、化合物ライブラリーのオープンリソース化による支援では、基礎的な薬理学研究から創薬シーズ探索ま

で幅広い分野へ化合物を提供した。これによりアカデミア研究者の創薬研究に対する意識を飛躍的に高め、創薬研究の推進に貢献した。

特に、アカデミア創薬の基礎研究段階において標的候補分子の構造解析は非常に有効な手法である。実際に、PDIS の支援により、これまで構造解析ができていなかったために標的候補となり得なかった分子構造を明らかにすることによって新たな標的候補分子の創出につながった例や、アカデミアのシーズを PDIS が有する複数の支援機能を連携させて企業導出まで導いた例¹²⁾など着実に成果が創出された。一方、これまでに分泌タンパク質や膜タンパク質の構造解析に関する技術は確立してきた。PDIS の取り組みの中で、核内タンパク質など、すなわち構造解析が容易ではないタンパク質などが新規創薬標的分子になることが明らかとなり、従前の構造解析では対応できないことが判明したため、今後は X 線結晶構造解析や NMR などの単独の技術による構造解析に留まらず、各種技術の組み合わせによる相関構造解析を含めた新たな技術開発を行い、その技術も取り入れた構造生物学の支援基盤の重要性がますます増していくと、申請者は考えた。

これら以外にも PDIS は、創薬プロセスに活用可能な技術基盤の整備や積極的な外部開放等を行うことで、アカデミアの創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品等に結び付けることにも貢献した。また、一研究機関・一企業で維持・管理・運用することが困難な最先端設備や、普遍的技術ではないアカデミア独自の最先端技術開発は民間では取り組めない領域であり、企業からも広く期待されていた。このような創薬プロセスに利用可能な研究支援基盤は、積極的に整備及び外部開放を進めることで、我が国のアカデミアやバイオベンチャー、製薬企業などの医薬品研究開発をより一層効率的に進めることができると考えられた。

第 2 節 PDIS を通じて見たアカデミア創薬推進に関する課題

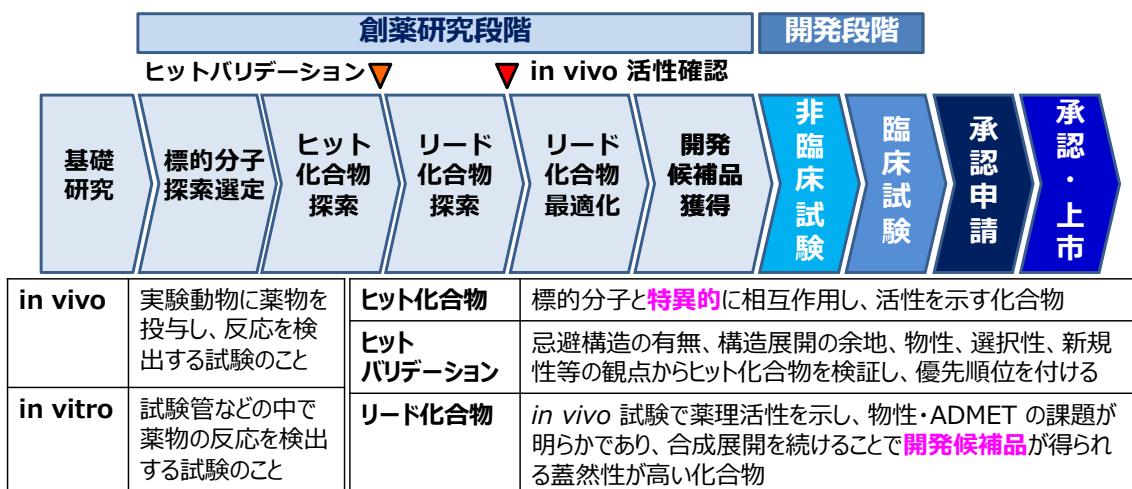


Figure 4. 創薬プロセス

標準的な創薬プロセスは Figure 4. のようになっている。製薬企業は、これらそれぞれのプロセスに対応したプラットフォームを、一部は外部委託することはあるが、ほとんど内部に整備しており、スピーディに、かつ効率よく研究を推進する体制が整えている。一方で、アカデミアでは、創薬プロセスに対応したプラットフォームを整備するという考え方自体が不足していると申請者は考えていた。事業設計の段階から、創薬を念頭に置いていた PDIS でも、基本的には基盤・拠点整備を旨としていたことから、その延長線上でアカデミア創薬を推進するには体制整備、保有している技術の両方とも物足りなさを感じるに至った。こういった考え方では、国内で初めて健康・医療戦略が策定されたところであり、AMED 設立から 2 年しか経過していなかった時期であったため、ほとんど広まっていなかった。

各創薬プロセスにおけるアカデミア創薬推進にかかる課題として、以下が挙げられた¹¹⁾.

1. 創薬標的分子選定
オミックス解析の機能がなかったこと
2. ヒット化合物探索
スクリーニングできる化合物数が少なかったこと

3. リード化合物探索・最適化

医薬品合成化学の研究者が少なかったこと、薬物動態評価の機能がなかったこと

4. 開発候補品獲得

毒性・安全性評価の機能がなかったこと

創薬標的分子選定プロセスにおいて、アカデミアでは創薬標的が基礎生命科学研究の延長線上で見つかるケースが多い。緒論でも述べたように、アカデミアは新規生理活性物質や病態特異的発現因子を同定するとそれだけで有望な創薬シーズと考えてしまうが、製薬企業は、Proof of Concept (POC) 試験が成功したものに限って創薬シーズと考える。したがって発見したタンパク質等の機能を阻害、もしくは亢進したときに何が起こるか、その確認・検証が創薬研究のスタートになるはずであるが、アカデミアではそういう考え方が浸透していなかった。また、PDIS には、ゲノミクス解析や一部のメチローム解析などの課題はあった。しかし、機能解明に必要なプラットフォームが揃っていたとは言えず、これがアカデミアの基礎研究で発見された有望な標的候補が、効率良く医薬品の開発へ繋がらなかった要因として挙げられた。

ヒット化合物探索プロセスについては、すでに国及びアカデミア主導で化合物ライブラリー施設が整備され、スクリーニング方法の高度化、ハイスループット・ミニチュア化、化合物ライブラリーの提供、スクリーニング施設の外部開放や支援などが、アカデミア研究者に活用されるようになっていた。しかし、創薬の目的に応じたライブラリーの高度化、フリークエントヒッターを除外するなどの継続的な品質管理は、相変わらず重要な課題となっていた。また、ランダムスクリーニングであるにも関わらず、アカデミアの研究者にとっては、数千から数万化合物のスクリーニングを実施するのは、予算や人手の面から困難を極めていたことも課題の一つになっていた。実際には 5,000 化合物程度のスクリーニングに留まっているケースがほとんどであり、これでは良質なヒット化

合物を獲得していたとは言えない。

リード化合物探索・最適化プロセスについて、これまでの日本国内の医薬品研究開発は、ほとんどが製薬企業単独で行われてきたものであるが、特に Medicinal Chemistry（創薬化学・医薬品合成化学）の領域ではそれが顕著である。アカデミアの有機合成研究室は、新規反応開発や天然物の全合成などの研究を行って、成功した暁には論文発表する。一方で、製薬企業では、最終的にコストに跳ね返ってくる医薬品候補の探索では、できるだけ簡単で低成本の反応を用いる合成によって、薬効・薬理に優れた化合物を探索しなければならない。これは有機合成研究室で行われている研究とは全く異なる発想が必要である。また、成功しても医薬品が上市されるまでは発表されることはほとんどないため、各企業門外不出のノウハウを持って進めていて、アカデミアには決定的にこの部分のノウハウが不足していた。薬物動態研究については、アカデミアで行われているのは主として新規技術開発であり、創薬研究に関わってデータを取得・解析する機能が不足していたと言える。

開発候補品獲得プロセスについては、PDIS では最初からカバーしていなかった部分はあるが、アカデミア創薬を推進する時には、必ず必要になるものと捉えた。無理をしてアカデミアで実施するよりも豊富な経験を有する CRO 等への外部委託が適切な場合もあるが、一方で CRO が実施するようなフルセットの毒性・安全性評価が必要ではないケースも少なからず存在する。CRO 等への外部委託は高コストになりやすいため、部分的な毒性・安全性評価には対応できるようにしておくことが望ましいと考えた。

第 3 節 アカデミア創薬推進における課題の解決策

我が国のアカデミア発の創薬研究開発力を向上させるためには、創薬プロセス全体を見据えて戦略的に研究開発を行う必要がある。また、産学官の連携した取り組みが必須であり、とくにアカデミアは、製薬企業

や臨床研究者などが抱えている課題を共有し、アカデミアに期待されている役割を果たすことが重要である。

創薬標的分子選択プロセスは、アカデミア創薬におけるボトルネックとされていた。これまでアカデミアで発見された創薬標的候補を適正に評価する方法論がなかったことが原因の一つである。この問題を解決するために申請者は、疾患モデル動物を用いた薬効評価・薬物動態評価やヒト検体を初めとするオミックス解析などへの取り組みの強化などが必要であると考えた。

ヒット化合物探索プロセスについては、PDISでも研究支援が実施されていたが、さらに推進するためには、化合物ライブラリーの質的向上、ハイスループットスクリーニングの技術の高度化を進めていく必要があった。予算と人手が不足しているため、スクリーニングを行う化合物数を増やすのは困難であるが、計算化学の技術を用いて、Wet のスクリーニングを行う前にインシリコスクリーニングを行って、予め化合物の優先順位をつけておくことは、良質なヒット化合物を得るための一つの方法である¹³⁾。

リード化合物探索・最適化プロセスについて、創薬化学（Medicinal Chemistry）については、产学連携を進めて企業ノウハウを参考にしてアカデミア独自の手法・技術開発も重要であると申請者は考えた。さらに、創薬標的の構造解析を進めて、そこから得られる構造情報をもとにして計算科学によるドッキングシミュレーションや分子動力学計算などを駆使してリード化合物探索・最適化を効率よく進めるような取り組みが必要である¹⁴⁾。

創薬研究への利活用が期待される基礎研究及び技術開発分野としては、高度な結晶構造解析や革新的な立体構造解析法、例えば最新のクライオ電子顕微鏡を用いた解析などが挙げられた。従来は結晶構造解析が困難であった膜タンパク質や、天然変性タンパク質などの高難度構造が解析されれば、新たな創薬標的分子となることが期待された。また構造解析は、従来の Wet の研究に加えてインシリコのシミュレーション技術

(Dry) の高度化, Wet と Dry の融合研究が重要になると想定されていた¹⁵⁾.

また, 今後の創薬を見据えた生命科学研究は, 臨床予測性を担保するヒューマンバイオロジーに基づいたものであるべきであると申請者は考えた. 臨床で見出した課題を基礎研究に反映する reverse translational research が可能となる仕組みを構築する必要があった. ヒューマンバイオロジーに基づく研究のためには, ヒトの病理標本を用いる研究環境の整備や, 臨床カルテ情報, オミックス解析などの技術開発が必要になると考えた.

第4節 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS I）

PDIS 事業最終年度に行われた「平成 28 年 7 月ライフサイエンス委員会創薬研究戦略作業部会¹¹⁾」における議論内容を踏まえ, また前述したアカデミア創薬推進・加速化に関する課題とその解決を図るために体制を構築することを念頭に, PDIS の後継事業としての BINDS I の事業デザインを行った^{16) 17) 18) 19)}.

創薬プロセス又は基礎生命科学研究等のライフサイエンス研究に活用可能な基盤技術の整備や積極的な外部開放（共用）等を行うことで、創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品等に結び付ける革新的プロセスを実現することを目的とする。

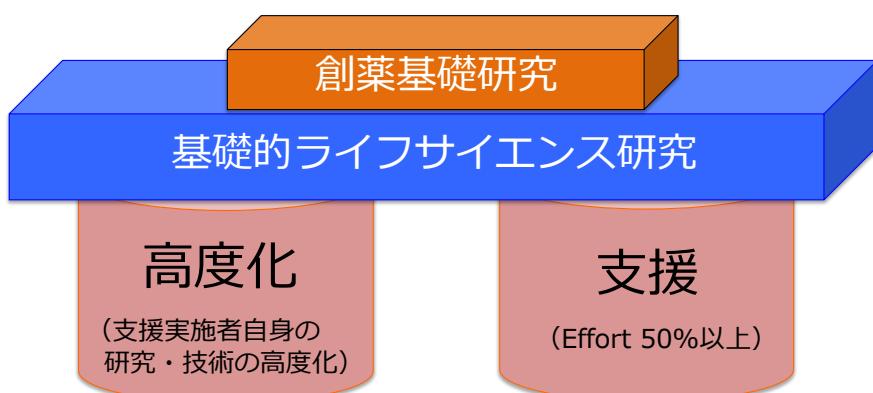


Figure 5. BINDS I 事業趣旨

BINDS I は、我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを事業の趣旨として、放射光施設（SPring-8, Photon Factory など）、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型ファシリティを整備・維持し、積極的な外部解放（共用）を行う体制とした。また、構造解析、タンパク質生産、ケミカルシーズ・リード探索、構造展開、ゲノミクス解析、インシリコスクリーニングなどの技術を有する最先端研究者の支援により、外部研究者の研究推進を強力にバックアップする組織体制を構築し、平成 29 年 4 月から事業を開始した（Figure 5.）。

また PDIS では、解析拠点、制御拠点、情報拠点の 3 拠点制であったため、技術ベースの支援基盤としては分かりやすかったが、創薬研究との関係が不明のままであるとの反省点があった。そこで、BINDS I は、プラットフォーム機能最適化ユニット（5 課題）、構造解析ユニット（17 課題）、ケミカルシーズ・リード探索ユニット（18 課題）、バイオロジカルシーズ探索ユニット（10 課題）、インシリコユニット（9 課題）の 5 つのユ



Figure 6. BINDS I 運営体制

ニット（全 59 課題）から構成することとし（Figure 6.），それぞれの研究領域において，エフォート（研究に費やす時間・予算）の 50%以上を使って外部研究者の支援を行う体制とした。残りのエフォートは，それぞれの支援実施研究者自身の研究や技術の高度化等に充てる。特に，高度化研究については，高度化した新たな技術を，また支援に供する形で社会に還元することを求めた。

プラットフォーム機能最適化ユニットは，データベースクラウドを保有し，これを活用した支援を行うもので，PDIS の情報拠点の一部を継承するユニットとした。構造解析ユニットは，タンパク質生産領域と構造解析領域から構成される。タンパク質生産領域は，大腸菌，コムギ無細胞系，動物細胞を用いた膜タンパク質を含む高難度タンパク質生産で支援する。構造解析領域は，X 線結晶解析，NMR，クライオ電子顕微鏡等を用いた構造解析を支援する。個々の技術支援のみではなく，種々の手法を組み合わせた相関構造解析を行うことにより，結晶等の「止まった」構造ではなく，生体内におけるダイナミクスを明らかにすることが可能となる。ケミカルシーザー・リード探索ユニットは，ライブラリー・スクリーニング領域と構造展開領域から構成した。ライブラリー・スクリーニング領域は，主として化合物ライブラリー提供支援とスクリーニング系構築支援，ハイスループット化支援等を行う。構造展開領域は，低分子を中心とする各種モダリティの誘導体合成支援と *in vitro* ADME 評価支援を担当する。バイオロジカルシーザー探索ユニットの支援内容は比較的多岐に渡り，ノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等疾患モデル動物提供支援，*in vivo* 薬物動態評価支援，安全性評価支援などを行う。インシリコユニットは，計算科学を駆使したドッキングシミュレーション，分子動力学シミュレーションやフラグメント分子軌道法などを行う。

創薬プロセスと BINDS I のユニットとの関係を Figure 7. に示す。創薬標的分子の探索・選定には，バイオロジカルシーザー探索ユニットの機能ゲノミクスによる支援を可能とした。ヒット化合物探索については，標的タンパク質の生産および構造解析には構造解析ユニットが，標的の構造



※プラットフォーム機能最適化ユニットは創薬プロセスの各ステップで利用可能であるため、図示していない。

Figure 7. 創薬プロセスとBINDS I ユニットとの関係

を理解した後、スクリーニング系の確立と実際のスクリーニングには、ケミカルシーザ・リード探索ユニットのライブラリー・スクリーニングとインシリコユニットの支援が受けられるものとした。リード化合物探索と最適化には、ケミカルシーザ・リード探索ユニットの構造展開とバイオロジカルシーザ探索ユニットの薬物動態・安全性・モデル動物による支援が受けられるものとした。このように、BINDS I の機能を有効に活用して支援を受けることで、創薬研究が効率的に進められるように事業を設計した。

コンサルティング・支援依頼は、BINDS I で新たに「ワンストップ支援依頼窓口」から一元的に依頼できる仕組みを構築した。BINDS I で支援を受けることを希望する研究者は、この Web 上の窓口から、支援内容や支援を希望する担当者を入力することで、システムティックに支援研究者と事前相談することができ、さらには支援を受けることが可能となった。

第 5 節 BINDS I から生まれた成果

BINDS I 5 年間（平成 29 年 4 月から令和 3 年 3 月）の基盤整備の成果として、クライオ電子顕微鏡については、少量のタンパク質試料で短期間に高分解能の構造が得られるため世界中で整備が進む中、我が国ではその導入が立ち遅れていたので、サンプルオートローダー、電子直接検出器と自動撮影機能が装備されたハイスループット型の最新鋭の機器を合計 15 台増設した²⁰⁾。構造解析専門の研究室・機関に整備するだけでなく、創薬研究に有効活用するために大学の医学研究科や薬学研究科にもバランス良く整備した。

クライオ電子顕微鏡による構造解析研究の一連の過程（サンプルグリッド調整、データ測定、解析）の中で、もっとも時間と手間がかかるのがサンプルグリッド調製である。サンプルグリッドは直径がおよそ 3 mm でその上に 3~5 μL の溶液を乗せ、余分な溶液をろ紙で吸い取った後、液体エタンで急速凍結する。通常のスピードで凍結すると氷は結晶になるが、結晶の氷は電子線を透過しないため、測定に使うことができない。そこで液体エタンを使って急速凍結することにより、非晶質の氷を作製するのである。この作業は試行錯誤の連続であり、また、実際に電子線を当ててみるとグリッドの出来不出来が分からぬいため、非常に効率が悪い。クライオ電子顕微鏡は、主として現在までに加速電圧 200 keV の機器と 300 keV の機器が普及している。一般的には 300 keV の機器の方が、より高分解能の測定に向いているといわれている。一方で 300 keV の機器の方がより高価であるため、グリッドの出来不出来の確認に 300 keV の機器を使っていると研究効率がさらに低下する。そこで、BINDS クライオ電子顕微鏡ネットワーク（Figure 8.²¹⁾）を構築し、この研究効率の低下を防ぐとともに、世界各国と比較して機器数が少なく²²⁾、困っている国内の研究者がクライオ電子顕微鏡にアクセスしやすい環境を整備した。

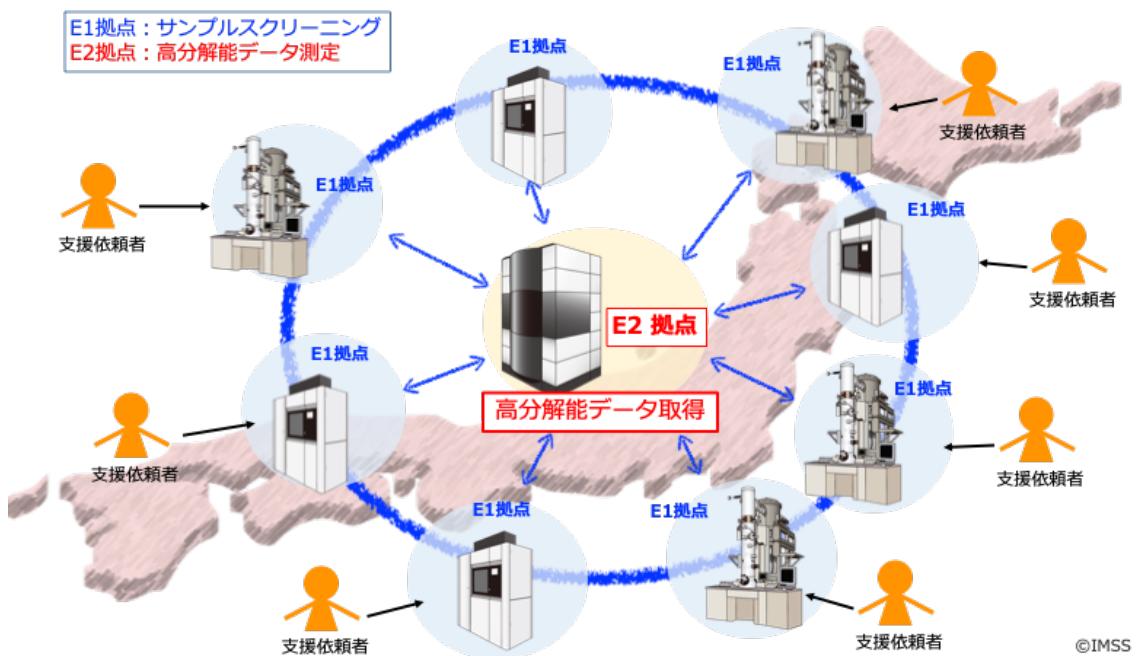


Figure 8. クライオ電子顕微鏡ネットワーク

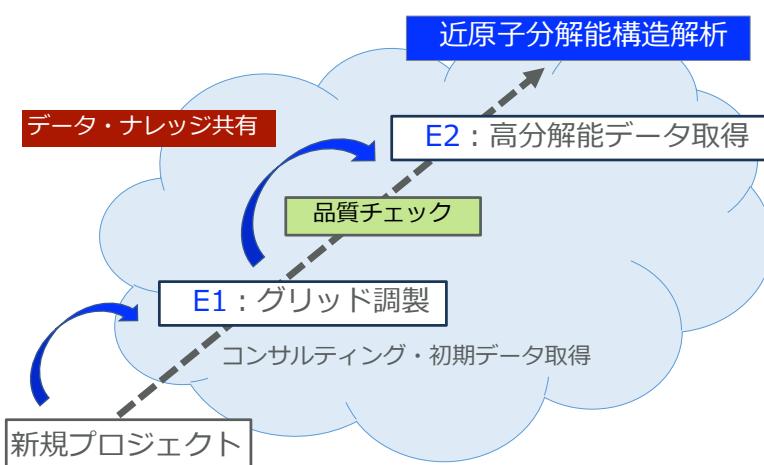


Figure 9. クライオ電子顕微鏡ネットワーク E1, E2の役割

BINDS でクライオ電子顕微鏡研究支援を受ける場合、まず 200 keV のクライオ電子顕微鏡でサンプルグリッドスクリーニングを実施する。ここで良いグリッドと判定されたものだけが、300 keV のクラ

イオ電子顕微鏡による高分解能測定に持ち込むことができる (Figure 9.)。

さらに、クライオ電子顕微鏡の地域偏在の解消を図るとともに、サンプルの調製、機器への装填及び撮影等の自動化を進めて効率的に運用することで、多数の研究者や企業がマシンタイムを確保できるよう技術開発にも取り組みがなされた。併せて、コロナ禍においても遠方からクライオ電子顕微鏡にアクセスしサンプルの構造データを取得できるよう、

クライオ電子顕微鏡研究の自動化・遠隔化を含めた環境整備を図った。

化合物ライブラリーについては、これまでのライブラリーは市販の試薬などが大半を占めていたが、BINDS Iではよりドラッグライク・リードライクな化合物を使用できる基盤構築を目指すこととした。製薬企業に個別に声をかけてライブラリーを提供してもらう取り組みを行い、大阪大学に約 67,000 化合物からなるライブラリーを整備した²³⁾。また、J-PUBLIC という製薬企業が主体のライブラリーコンソーシアムと協議し、大阪大学に「アカデミア会員」として参画してもらえるようにした。J-PUBLIC のライブラリーは、製薬企業が医薬品の研究開発に取り組む中で合成されたものであり、これまでのアカデミアのライブラリーより、ドラッグライク・リードライクな化合物ライブラリーである。全国のアカデミアの研究者は、BINDS の仕組みを使って大阪大学に支援依頼をすることで、大阪大学から J-PUBLIC のライブラリー（コアセット：10,240 化合物）の提供を受けることができる。J-PUBLIC 全体では約 44 万化合物が保有されており、コアセットからヒットが見出された場合、全体の約 44 万化合物の類縁体検索・薬効評価を行って、さらにスクリーニングをすることで、効率的な創薬研究に資する。また、「全構造閲覧者」には、約 44 万化合物全構造情報を閲覧する権限が与えられており、効率的なヒット化合物創出にインシリコスクリーニングの技術を用いることができるようになった。

さらに、新規モダリティとして大きな期待がかけられていた「中分子」については、AMED の他事業で構築されたライブラリーをアカデミアでも利用ができるようにするため、東京大学創薬機構に約 70,000 化合物を寄託した²⁴⁾。他のライブラリーと同様に、BINDS の仕組みを使って支援依頼をすればアカデミア/企業所属を問わず、研究者であれば誰でも利用できる体制を整えた。

アカデミア創薬を推進していくなかで必要な要素技術として、Medicinal Chemistry（薬物動態研究を含む）があるが、この Medicinal Chemistry の技術は、従来、各製薬企業が独自に門外不出として開発・活

用してきた歴史があって、アカデミアの技術とは大きな乖離があった。それまでアカデミアで行われてきたように、薬理作用だけを指標にした誘導体合成を進めると、一般的に化合物の水溶性が低下し、肝臓で代謝を受けやすくなる²⁵⁾。すなわち、*in vitro* の活性は向上するが、*in vivo* の活性は向上しないどころか逆に低下することになる。製薬企業では、薬理作用だけを指標にするのではなく、同時に水溶性、膜透過性、代謝安定性などを測定し、トータルでバランスが良い化合物を探索するのである^{26) 27)}。

この製薬企業が保有していた技術をアカデミアに導入して創薬研究を推進することを目的として、東京大学と大阪大学に「構造展開ユニット」(Figure 10.) を設置した。

製薬企業の第一線のMedicinal Chemistと薬物動態研究者がアカデミアに出向して、企業のKnow-Howをベースにした研究をアカデミアで実践することにより、「アカデミア創薬」を強力に推進し、オールジャパンでの医薬品創出プロジェクトを成功裡に導く

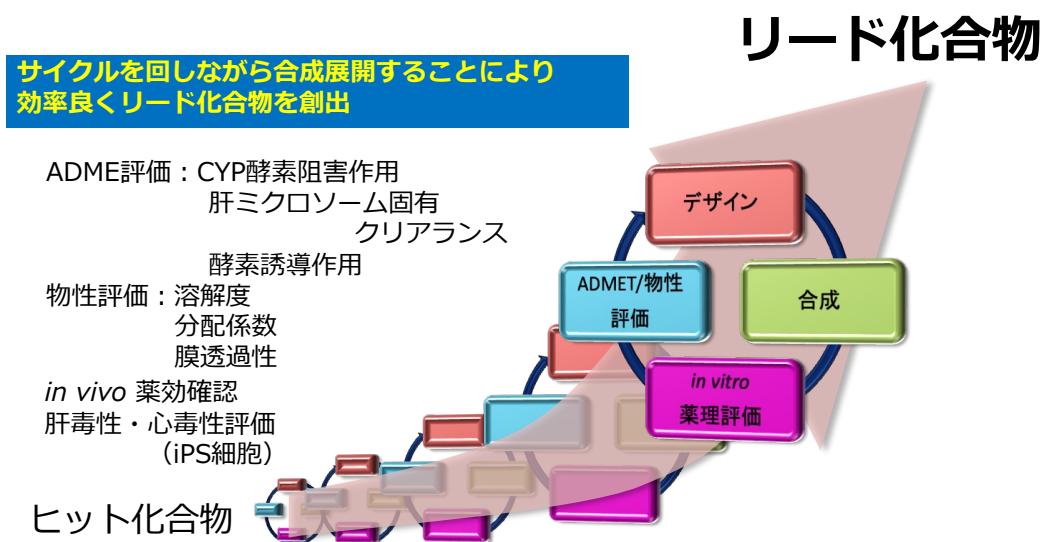


Figure 10. 構造展開ユニットの役割

すなわち、製薬企業の第一線の Medicinal Chemist と薬物動態研究者がアカデミアに出向して、企業の Know-How をベースにした研究をアカデミアで実践することにより、アカデミア創薬を強力に推進しようとするものである。この取り組みは、従来の産学官連携の枠にとらわれない新しい取り組みとして、アカデミアからも民間企業からも注目されて

いる。BINDS の枠組みのなかで「構造展開ユニット」の企業出向者からコンサルティング・支援を受けたアカデミアの研究者からは概ね良好な評価をいただいており、この取り組みを継続することがアカデミア創薬推進にポジティブな効果をもたらすと申請者は考えている。

構造展開ユニットによる支援の成果としては、12回膜貫通型トランスポーターの一種である SLC15A4 阻害作用を有する化合物の構造展開が挙げられる。全身性エリテマトーデス（SLE）や潰瘍性大腸炎（IBD）のような自己免疫疾患治療薬の開発を目指し、SLC15A4 阻害作用を有するヒット化合物から約 100 倍活性が向上したリード化合物を創製することに成功した。この新規創薬シーズと創出した化合物は、企業導出するに至った。また、がん特異的転写因子 ZIC5 の発現あるいは機能を制御する化合物を見出すことにも成功し、この成果は製薬企業との共同研究に繋がった²⁸⁾。

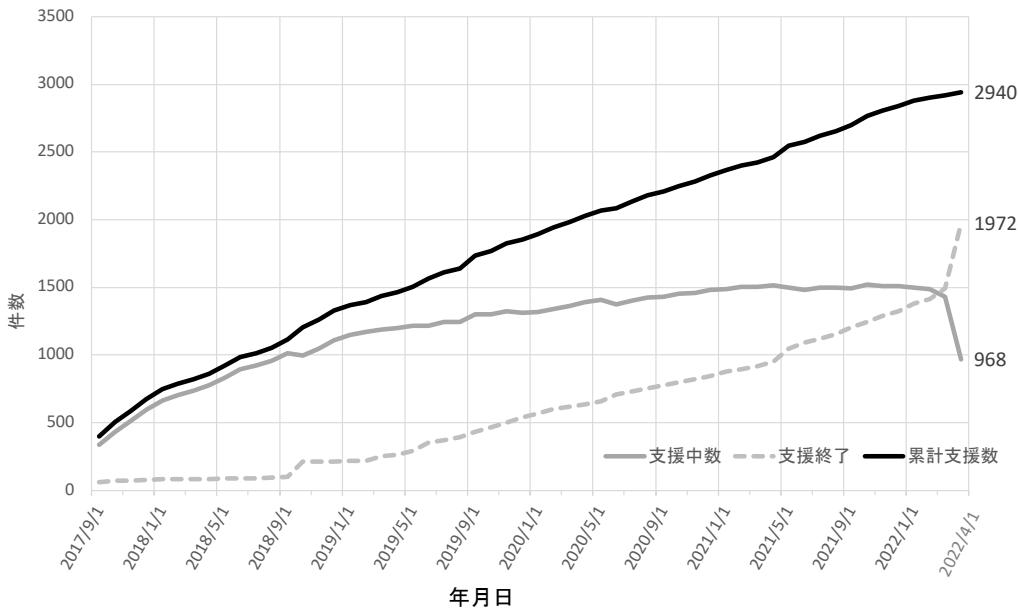
また、この「構造展開ユニット」の設置・Wet 研究推進をさらに発展させて、日本全体の創薬研究やライフサイエンス研究について、産学官が一体となって議論する場として、令和元年に「創薬サロン」を設置した。これは、アカデミアで創薬研究に携わっている第一線の若手研究者を招へいし、創薬を志しているアカデミア研究者、製薬企業研究者や研究企画・アライアンス担当者が参加し、第一線若手研究者の研究内容紹介を題材に議論をし、より広くざっくばらんに相談や連絡する場を提供する場とした。創薬サロンは従来にはなかった新しい産学官連携の取り組みとして、アカデミア研究者や企業研究者等から注目されている。

一方、事業期間内に発生した COVID-19 への研究支援にも迅速に対応するため、感染症治療薬探索・評価基盤（*in vitro* 薬効評価支援）等を整備し、COVID-19 関連で計 83 件の支援を実施した²⁹⁾。東京大学と大阪大学には最高峰の Echo MS システムを導入し、SARS-CoV-2 メインプロテアーゼのスクリーニング系を構築、スクリーニングを実施し、短期間のうちにヒット化合物を見出すことに成功した。さらに、国内の BSL3 施設にハイエンドなクライオ電子顕微鏡、試料準備・作製システムの導

入も進め、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所に、世界で初めて 300 keV のクライオ電子顕微鏡を整備、イギリスのオックスフォード大学の連携・協力を得ながら、その本格稼働に成功した。本格稼働後すぐに、SARS-CoV-2（武漢株・オミクロン株）生ウイルスの構造解析に取り組んだ。オミクロン株についてはその取り扱いの難度が高く困難を極めたものの、武漢株については世界で初めて構造解析に成功した³⁰⁾。従来用いられていたホルマリン固定（不活化）ウイルスとは異なり、ウイルスの動的構造の理解が進む画期的な成果であった。また、SARS-CoV-2 ウィルスタンパク質の三次元構造をベースにした既存薬ライブラリーのインシリコ（バーチャル）スクリーニングにより、HIV 阻害薬として承認されていたネルフィナビルを同定し、さらにネルフィナビルと天然物由来のセフアランチンの併用による相乗的な抗ウイルス活性を見いだした³¹⁾。

ネルフィナビルは、北海道大学の BINDS 課題の既存薬ライブラリーに保管してあるものを出庫して、国立感染症研究所で迅速に抗ウイルス活性評価を行うことができた。この時点（令和 2 年）で、世界中の既存薬（一部開発中のものも含む）はデータベース上では約 10,000 化合物あったが、北海道大学で整備していた既存薬ライブラリーは約 3,200 化合物のみであった。そこで北海道大学と協議を重ね、近い将来にまた発生するであろう緊急事態（感染症パンデミック等）に備えて、既存薬ライブラリーの拡充を行った。現在の北海道大学既存薬ライブラリーは、約 5,000 化合物まで増加している。残り 5,000 化合物は、化合物の性質や知的財産権の問題で日本国内に持ち込めないため、揃えることができないものである。

BINDS ユニット間連携の成果としては、バイオロジカルシーズ探索ユニットの人工染色体技術を用いた完全ヒト化抗体産生マウスを活用し、ケミカルシーズ・リード探索ユニットとの連携により、SARS-CoV-2 中和抗体取得に成功したことが挙げられる³²⁾。この中和抗体は SARS-CoV-2 武漢株には有効であったが、残念ながらオミクロン株には有効性が示せず、開発には至らなかった。しかし、ヒトの抗体を短期間のうちにマウス



※2017年8月にワンストップ窓口をオープンしたため、2017/9/1の数値には、前事業からの継続課題と窓口オープンまでの支援依頼件数、支援終了件数が含まれる。

Figure 11. BINDS I 支援件数

に作らせるという意味においては、画期的な成果である。BINDS I 5 年間の数的研究成果としては、総支援課題数 2,940 (Figure 11.³³⁾)、うち構造解析ユニットによる支援が 1,177 件、ケミカルシーズ・リード探索ユニットによる支援が 1,104 件とそれぞれ約 40% ずつを占める結果となった (Table 2.)。構造解析ユニットによる支援の内容は、構造解析に資するタンパク質生産が 485 件、構造解析が 692 件となっている。構造解析

ユニット	構造解析		ケミカルシーズ・リード探索		バイオロジカルシース探索	インシリコ	プラットフォーム機能最適化
領域	構造解析	タンパク質生産	ライブラリー・スクリーニング	構造展開			
累積支援数	692	485	919	187	404	233	20
	1,177		1,106				

Table 2. BINDS I ユニット/領域別支援件数

については、BINDS I 初年度（平成 29 年度）は X 線結晶構造解析によるものがほとんどで、クライオ電子顕微鏡による支援は 27 件（15%）であったが、最終年度（令和 3 年度）には 107 件（75%）と大幅な増加が見られ、クライオ電子顕微鏡整備の成果が数字になって表れた。ケミカルシーズ・リード探索ユニットの支援の内容は、化合物ライブラリー提供支

(A)構造解析実施件数 (X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡、NMRなど)				(B)ライブラリー提供件数・ヒットPJ数		
年度	件数	クライオ電顕	クライオ比率 ^{注)}	年度	ライブラリー提供件数	ヒットPJ数
H29	176	27	15.3%	H29	237	90
H30	181	91	50.2%	H30	234	114
R1	120	63	52.5%	R1	206	95
R2	73	35	47.9%	R2	114	81
R3	142	107	75.3%	R3	128	80
計	692	323	46.7%	合計	919	460

注) クライオ電顕構造解析数/全件数

Table 3. BINDS I 成果

援が 919 件、構造展開が 187 件となった。ライブラリー提供の結果ヒット化合物が得られたプロジェクトは 460 となっており、数字上は 2 プロジェクトに 1 つはヒット化合物を得ていることになる (Table 3.)。

BINDS I 関連論文 (Acknowledgement に BINDS の記載がある論文) は、5 年間で 2,317 報発表され³⁴⁾、特許は 136 件出願された。技術導出を含む企業導出は 117 件に及んでおり、幅広い支援によるアカデミア創薬とライフサイエンス研究への貢献ができたと言える。

第 6 節 BINDS I 事業運営・推進から見えてきたアカデミア創薬の課題とその解決策

このように BINDS I (平成 29 年 4 月～令和 3 年 3 月) 5 年間で多くの成果を生み出してきたが、一方で以下のようないくつかの課題が顕在化した。

- ① BINDS I 内部・AMED 他事業との連携が進まなかった。
- ② アカデミア特有の技術の産業利用が進まなかった。
- ③ 創薬標的探索・妥当性検証が進まなかった
- ④ クライオ電子顕微鏡研究者・生物情報研究者等の人材不足
- ⑤ (COVID-19 流行を経験した結果) 感染症関連研究の力量不足

①については、事業全体の運営においてユニット制を取り入れたことから縦割り現象が発生し、ユニット横断的な運営が困難となつたことや支援中や支援終了後のフォローアップが十分にできていないことなどから、事業内課題・ユニット間、AMED 他事業との連携が一定程度以上進まなかつた。そこで次期事業では横断的連携を進めるための仕掛けが必要であると申請者は考えた。②については、特にクライオ電子顕微鏡について言えることであるが、整備を進めてきた結果、企業にもマシンタイムが配分できるぐらいの時間確保はできているはずであるが、実際には利用増には至っていない。他にもオミックス解析、疾患モデル動物作製等、BINDS I が保有するアカデミア特有の技術が産業界に有効活用されなかつた。申請者は次期事業で産業利用を進めるためには産業界が使用しやすいシステムの導入と広報活動が必要であると考えた。③については、アカデミアの研究者は創薬標的の妥当性を検証することの重要性を理解していない場合が多いいため、次期事業では、BINDS I で不足していた創薬標的探索・妥当性検証の機能を強化し、また、事業に参加している企業創薬の経験者とアカデミアの研究者間のコミュニケーションを深めて、創薬標的妥当性検証の重要性を理解してもらうような仕組みを導入することで対応することとした。④については、クライオ電子顕微鏡、生物情報研究それぞれについて、研究環境整備が進んだ結果顕著になつてきた。申請者は、オン・ザ・ジョブ・トレーニングを進めることでの対応を考えた。⑤に関しては、COVID-19パンデミックという未曾有の危機を経験し、世界のスピードについて行けなかつた COVID-19 感染症研究の反省に基づき、緊急時に慌てて対応するのではなく、平時から緊急時に備えたシミュレーションを行い、緊急対応可能な研究体制を構築しておくべきであると申請者は考えた。

第2章 生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS II）

第1節 BINDS II 事業趣旨

BINDS I 事業最終年度に行われた「令和3年8月文部科学省ライフサイエンス委員会³⁵⁾」における議論内容を踏まえ、BINDS I で見えてきたアカデミア創薬が抱えている課題を解決して、さらに効率化・加速化を図る目的で「生命科学・創薬研究支援基盤事業/創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS II）」を事業設計し、令和4年4月1日から5年間の予定で設立・開始した^{36) 37) 38)}。Figure 12.に事業趣旨と運営体制を示す。

幅広い分野のライフサイエンス研究発展に資する高度な技術や施設等の先端研究基盤を整備・維持・共用して支援に活用することにより、大学・研究機関等による基礎的研究成果の実用化を進めるとともに、医薬品研究開発に留まらないライフサイエンス研究全般の推進に貢献する。



Figure 12. BINDS II 事業趣旨と運営体制

事業趣旨は、「幅広い分野のライフサイエンス研究発展に資する高度な技術や施設等の先端研究基盤を整備・維持・共用して支援に活用することにより、大学・研究機関等による基礎的研究成果の実用化を進めるとともに、医薬品研究開発に留まらないライフサイエンス研究全般の推進に貢献する。」とした。特に力を注ぐ部分として、①クライオ電子顕微鏡、蛍光顕微鏡、マルチアングル顕微鏡等の積極的活用による感染症関

連研究を含めた支援, ②支援技術の自動化, 遠隔化, DX の推進, ③新規モダリティ（核酸医薬, 中分子医薬, 改変抗体など）に対応した技術支援基盤の構築を掲げた。

ユニット体制については, BINDS I は 5 ユニットで構成したが, 整理・見直しを行い, BINDS II では基礎・基盤研究ユニット（大型機器・先端技術等の整備・高度化によるライフサイエンス研究支援基盤）として, 構造解析ユニット, 発現・機能解析ユニット, インシリコ解析ユニットの 3 ユニット, 創薬研究ユニット（創薬等の実用化につなげるための領域横断的な支援機能）として, ヒット化合物創出ユニット, モダリティ探索ユニット, 薬効・安全性評価ユニットの 3 ユニットのあわせて 6 ユニットの体制とした。BINDS I と同様に, それぞれの研究領域において, エフォート（研究に費やす時間・予算）の 50%以上を使って外部研究者からの依頼を受けて研究支援を行う。残りのエフォートは, それぞれの支援実施研究者自身の研究や技術の高度化等に充てる。特に, 高度化研究については, 高度化した新たな技術を, また支援に供する形で社会に還元することを求めるものとした。さらに, BINDS I で行ってきた基盤・機器整備の結果, 課題として浮き彫りになっていた機器のオペレーションを行う人材不足についての対応策として, それぞれの研究領域・課題において人材育成を進めることにした。

BINDS II の運用状況としては, 事業運営にあたるプログラムスーパーバイザー (PS) は 1 名, プログラムオフィサー (PO) は 4 名がアサインされた。策定した BINDS II 公募要領に準じて公募を行い 56 課題が採択された。BINDS I で課題になっていた創薬標的探索・妥当性検証機能について, 発現・機能解析（空間的オミックス解析等）は, BINDS I では 4 課題のみであったところ, BINDS II では 8 課題と倍増した。同様に, 薬効・安全性評価は BINDS I では 6 課題だったものが BINDS II では 8 課題となり,BINDS I で課題となっていた創薬標的探索・妥当性検証機能（第 1 章 6 節の課題③）の強化はできたと申請者は考えている (Table 4.^{39) 40)}。

BINDS II		BINDS I	
ユニット	課題数	旧ユニット	課題数
構造解析	14	構造解析	17
インシリコ解析	8	インシリコ	9
発現・機能解析	8	バイオロジカルシーズ探索 (機能ゲノミクス)	4
ヒット化合物創出	8	ケミカルシーズ・リード探索	11
モダリティ探索	6		7
葉効・安全性評価	8	バイオロジカルシーズ探索 (薬物動態・安全性評価)	6
連携・融合	3	—	—
サポート班	1	プラットフォーム機能最適化	5
計	56	計	59

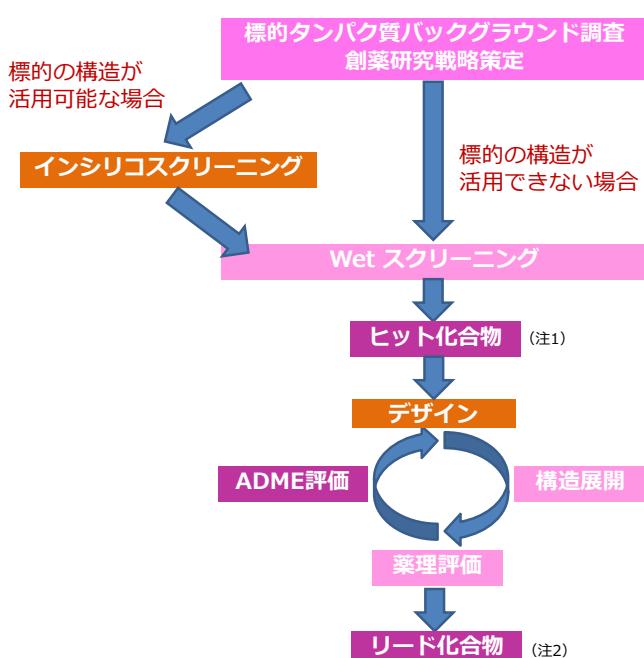
Table 4. BINDS I, II ユニット体制比較

第 2 節 BINDS 連携推進オフィス（司令塔・調整機能）

BINDS I で発生したようなユニット体制による縦割り化を防止し、課題/ユニット間の横断的連携や AMED 他事業との連携を強化する（第 1 章 6 節の課題①）目的で、BINDS 司令塔・調整機能としての「BINDS 連携推進オフィス」を設置した³⁸⁾。このオフィスは PS, PO, 補助事業課題代表者, AMED 事務局から構成される。具体的業務としては、①支援テーマのコーディネート, ②ユニット連携のマネジメント, ③創薬標的妥当性検証機能のマネジメント, ④自然災害やパンデミック発生時にも迅速に研究支援が可能になる体制構築, ⑤連携・加速すべきプロジェクトの選抜・推進の 5 項目を掲げた。各項目の推進戦略は、2 ヶ月に一度の頻度で開催する「BINDS 連携推進会議」において、検討・議論して立案し、それに従って進める。また、オフィスの活動をサポートする事務局として、「BINDS 司令塔・調整機能活動サポート班」を設定した。このサポート班は、BINDS 関連イベント（学会シンポジウム, BINDS 主催セミナー・講習会など）の企画・運営・広報活動を行う。

第3節 ユニット連携・融合課題

ユニット・課題間連携を推進する（第1章6節の課題①）ための積極的な仕組みとして、申請者らは、ヒット化合物創出ユニットの課題とモダリティ探索ユニットの課題が一つの課題として活動する「ユニット連携・融合課題」を2課題、発現・機能解析ユニットの課題とインシリコ解析ユニットの課題が一つの課題として活動する「ユニット連携・融合課題」を1課題設定することにした³⁷⁾。



注1:標的分子と特異的に相互作用し、活性を示す化合物

注2:*in vivo* 試験で薬理活性を示し、物性・ADMEの課題が明らかであり、合成展開を続けることで開発候補品が得られる蓋然性が高い化合物

Figure 13. ヒット化合物創出ユニットとモダリティ探索ユニットの連携・融合課題によるシームレス支援

ヒット化合物創出ユニットとモダリティ探索ユニットの連携・融合課題によるシームレスな支援をFigure 13.に示す。本課題には BINDS I 時の構造展開ユニットが含まれております。製薬企業の経験を有する Medicinal Chemist や薬物動態研究者による企業 Know-How による創薬研究が展開できる体制を整えています。本課題のコンサルティング・支援は、まず創薬標的に関しての外部環境調査を実施し、過去の同標的ある

いは類縁タンパク質に関する研究のバックグラウンドを理解した上で、創薬研究戦略や知的財産獲得戦略について綿密な議論を行い策定するところからの支援を受けることが可能となる。薬理評価方法の精査・ブラッシュアップが行われた後、適切なライブラリーの提供を受けてスクリーニングを行う。インシリコ解析ユニットに協力を仰ぎ、標的タンパク質や既知のリガンドの構造を活用して、インシリコ（バーチャル）スクリーニングにより、化合物の優先順位をつけてから、Wet の評価を行うことも効率的なヒット化合物創出に資する。ヒット化合物が見いだされれば、再現性評価、選択性評価、ADME 評価等による課題の抽出、構造展開ユニットによる誘導体合成によって課題を解決してリード化合物を見出すための支援をシームレスに受けることができる。

また、発現・機能解析ユニットとインシリコ解析ユニットが一つの課題として活動する連携・融合課題は、一般的に、これまで遅々として進んでいなかつたと言われている「Dry と Wet の融合」が一気に進み、両者による効率的な研究が、創薬研究に大きな貢献をすることを期待するものである。

ライフサイエンス分野におけるデータ駆動型研究に関して、我が国は、世界から遅れを取っている。この課題解決に必要なのは、「Dry と Wet の融合」である。これまでではデータサイエンティストと生物学者の連携が進まず、それぞれ独立して研究を進めていた。融合を進めるためには、データ駆動型研究から得られた知見を、生物学者が Wet 実験で検証する連携が必要である。検証を進めることで、データ駆動型研究をさらに推進するようなサイクルを回していくことができる。それによって新たな創薬標的発見や妥当性検証をスピードアップすることができれば、アカデミア創薬のさらなる推進に繋がっていくはずである。

第 4 節 BINDS Fast Track Project

BINDS I では、「重点プロジェクト」や「産学連携による高度化推進プ

「プロジェクト」等の特別なプロジェクトを設定して、アカデミア創薬の加速化に取り組んだ。「重点プロジェクト」は、支援課題の中から、PS、POとAMED事務局が将来有望なプロジェクトを選抜した。「産学連携による高度化推進プロジェクト」は、高度化研究の中から産学連携に資するプロジェクトを課題研究者からの提案を受けて、PS、POの審査を経て選抜した。いずれもアカデミア創薬の加速・効率化をさらに進めるための施策であったが、残念ながら係る予算が十分でなかったことなどから、必ずしも成功したとは言えない結果となつたと申請者は考えた。

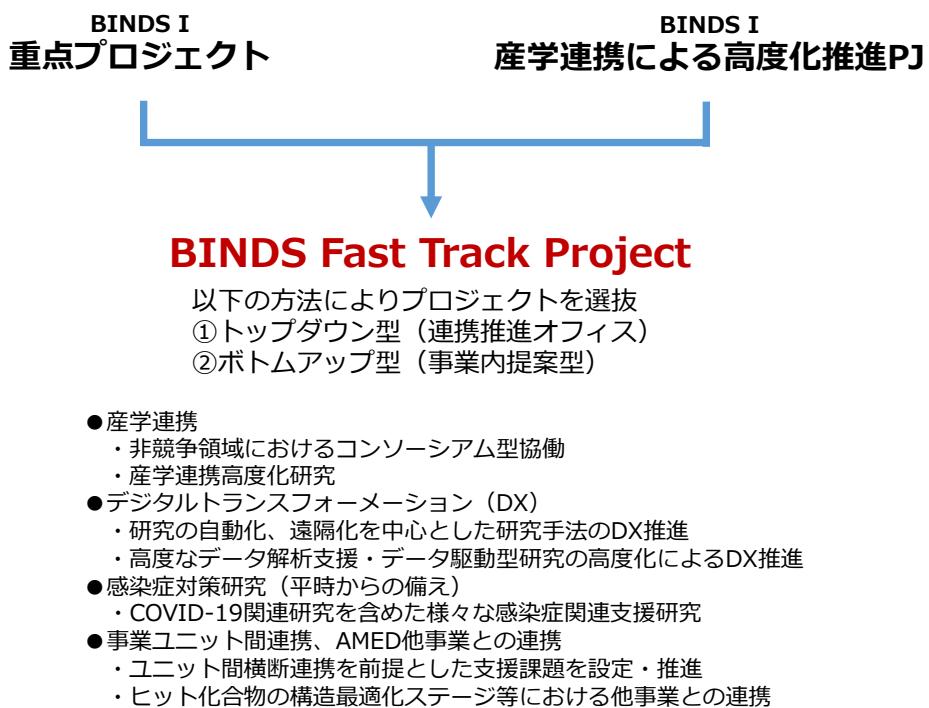


Figure 14. BINDS Fast Track Project

そこで Figure 14.⁴¹⁾に示すように、BINDS Iにおいて顕在化した課題（第1章6節の課題①、②、③、⑤）の解決に資するため、BINDS Iにおけるこれら特別プロジェクトを整理・統合する形で、申請者らは「BINDS Fast Track Project」を設定した。

本プロジェクトは、事業内（課題実施者）提案によりプロジェクトを選抜、すなわち事業内において一定期間提案を募集、PS、POによる書面・ヒアリング審査を経て選抜することにした。選抜されたプロジェクトに

は、一定の研究期間を設定した上で、特別な予算を措置した。募集するプロジェクトは、事業ユニット横断的連携、AMED 他事業との連携、デジタルトランスフォーメーション（DX）、感染症対策研究、あるいは产学連携のいずれかに関係するものとした。

3 週間の提案募集期間において、事業内部限定にも関わらず、23 課題の応募があった。厳正な書面・ヒアリング審査を経て、10 課題の創薬研究に資するプロジェクトを採択した。この BINDS Fast Track Project 第一期の研究期間は令和 4 年 10 月から令和 6 年 3 月までの一年半としている。少しずつ革新的な成果が生まれつつあることから、第二期以降の設定も計画しており、主として創薬研究について企業導出等の大きな成果が生まれることに期待している。

第 5 節 BINDS II 令和 4 年度（初年度）の成果

BINDS II 初年度の数的研究成果としては、総支援課題数 1,430 件、うち構造解析ユニットによる支援が 588 件、ヒット化合物創出ユニットによる支援が 184 件、ユニット連携・融合課題による支援が 326 件、この 3 つのユニットで 1,098 件、76% を占める結果となった。構造解析ユニットによる支援の内容は、構造解析に資するタンパク質生産が 78 件、構造解析が 510 件となっている。このうちクライオ電子顕微鏡関連研究が 326 件、構造解析全体の 64% を占めている。他は X 線結晶構造解析関連が 131 件、中性子線構造解析関連が 15 件、NMR 関連が 13 件、その他が 25 件となった。化合物ライブラリー提供支援が 269 件、ライブラリー提供の結果ヒット化合物が得られたプロジェクトは 75 となった。

BINDS II で大幅に強化した発現・機能解析は、1 年間で 124 件の支援を行った。BINDS I では 5 年間で 146 件であったので、数字的には BINDS I 5 年分の支援を BINDS II では 1 年間でほぼ達成したことになり、当初計画通り、支援ニーズの高まりに合わせたこの部分の強化は功を奏していると言える。

論文 (Acknowledgement に BINDS の記載がある論文) は、1 年間で 841 報発表され、特許は 26 件出願された。技術導出を含む企業導出は 16 件に及んでいる。これらの結果は、BINDS I と比較しても遜色ない結果と言える。

第 6 節 今後のアカデミア創薬の課題と展望

AMED 他事業関連の支援課題数は、1 年間で 189 件という結果となつた。BINDS I からの課題であった「AMED 他事業連携」についてはまだようやく緒についたところであり、今後一層力を入れて取り組む必要がある。その取り組みの一つとして、申請者らは AMED 他事業参加研究者向けの「BINDS 説明会」を始めている。これまでに、「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業 (SCARDA)」や「脳とこの研究推進プログラム」でオンライン説明会を実施した。説明会にはそれぞれ 50~100 名程度の研究者が参加、説明会後には個別の問い合わせも受けており、実際に支援開始となった課題が 3 件、今後支援予定の課題が 5 件ほど控えている。実際に、SCARDA のワクチン開発に関する支援として、BINDS の構造解析ユニットが重点感染症であるサル痘のワクチン開発に必要な抗原タンパク質生産を支援し、同時に緊急時に備えるための研究シミュレーションを行うなどして、問題点（たとえばゲノム編集によるタンパク質生産の大変承認に日本は極端に長い時間がかかるなど）を抽出するなど、具体的な成果も現れつつある。地道な取り組みではあるが、今後も継続していきたい。

支援課題数で見ると、BINDS I では 5 年間で 2,940 件、BINDS II 初年度は 1,430 件、2 年目もほとんど変わらないペースで申請を受けており、このまま推移すると 2 年間累積で 2,400 件程度になると予想される。BINDS I と比較しておよそ 2 倍のペースで支援していることになる。予算の制限がある中で、このペースで支援を継続するためには、申請者はさらに基盤整備を進めるとともに、個々の支援に供する技術について、

新規技術開発を行って、かかる時間を短縮・コスト低減等を図って行く必要があると考えている。また新たな創薬システムを導入して、研究効率を上げることが必要となる。

新たな創薬システムについて、申請者らは「アカデミア創薬センター」(バーチャル)の構築を計画中である (Figure 15)。

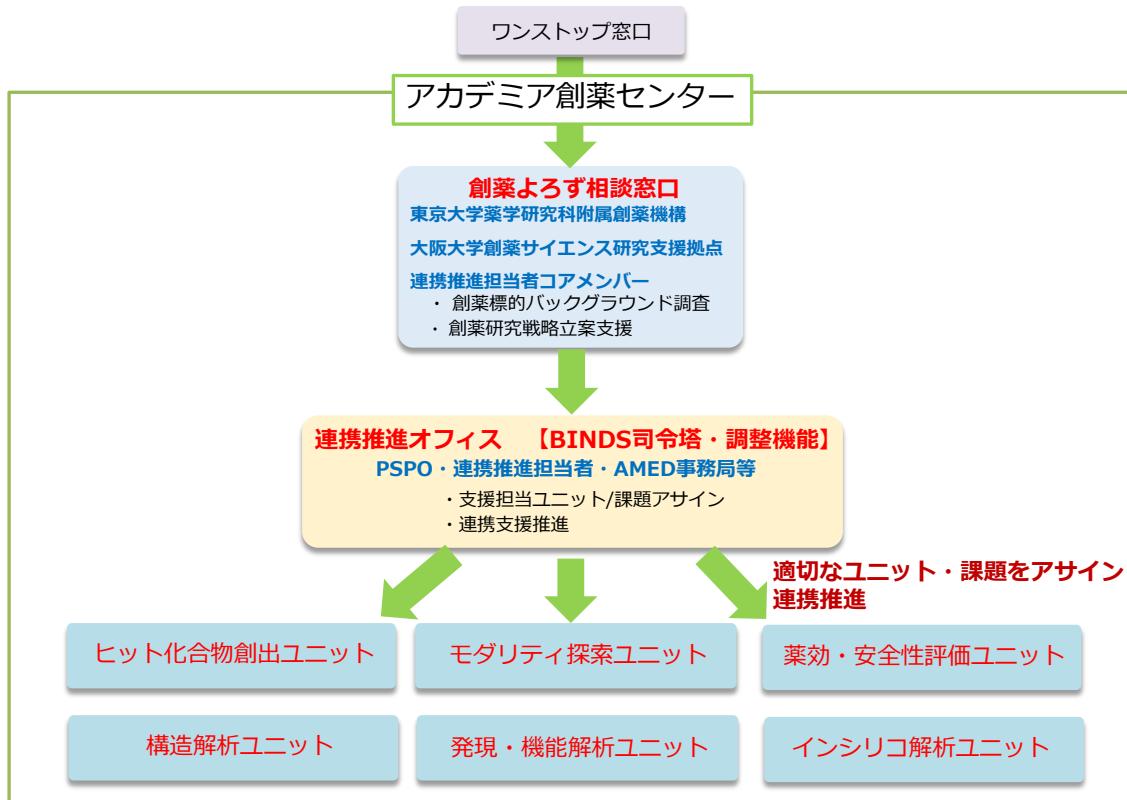


Figure 15. BINDS アカデミア創薬センター (バーチャル)

BINDS I から、コンサルティング・支援依頼は一元的に「ワンストップ支援依頼窓口」から依頼することになっているが、ここでは支援内容や支援を希望する担当者は、依頼する研究者が選択して入力するシステムになっている。構造解析など決まった技術支援を希望する場合や、創薬研究に詳しく自身で研究戦略を立案できるような研究者にとってはとても良いシステムである。しかし、創薬研究初心者で自身では研究戦略を立案できないような研究者にとっては、どういう支援をどのような順番で受けるのがベストなのか判断できず、支援先の選択で迷うとの相談が

ある。「アカデミア創薬センター」は、「創薬支援」を希望する研究者の支援依頼を最初にセンター内の「創薬よろず相談窓口」担当者が一元的に受け、創薬標的に関するバックグラウンド調査（同じ創薬標的について研究・開発の前例調査など）を行った後、支援依頼者の希望を聞きながら事業のPSやPOとも議論しつつ研究戦略を立案する。そしてその研究戦略に基づいて、連携推進オフィスが必要な技術支援を選択・アサインして研究を進めていく。この仕組みは、必ずしも順調に進められるわけではない創薬研究について、いろいろな分野のアカデミア研究者・専門家が協力し、様々な意見を取り入れながら、また場合によっては企業と連携しながら、可能な限りスピーディに高効率的に研究を進める方法として、期待が寄せられる。

総括

平成 24 年度に文部科学省において開始され、平成 27 年 4 月に AMED に移管された「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（PDIS）」は、過去の事業を通じて得られた創薬等ライフサイエンスに資する成果、並びに整備された施設・設備を、幅広い研究者が共同利用できる体制を整備することによって、創薬・医療研究開発の強化を図ることを目的としていた。創薬を念頭に置いていた PDIS でも、基本的に基盤・拠点整備を目指としていたことから、その延長線上でアカデミア創薬を推進するには体制整備、保有している技術の両方とも物足りなさを感じるに至った。各創薬プロセスにおけるアカデミア創薬推進にかかる課題として、創薬標的分子選定プロセスにおいてはオミックス解析の機能がなかったこと、ヒット化合物探索プロセスについては、スクリーニングに付す化合物数が少なかったこと、リード化合物探索・最適化プロセスにおいては、医薬品合成化学と薬物動態評価の機能が足りなかったこと、開発候補品獲得プロセスにおいては、毒性・安全性評価の機能がなかったことなどが挙げられた。そこでアカデミア創薬推進・加速化に関する課題とその解決を図るために体制を構築することを念頭に、PDIS の後継事業としての BINDS I の事業デザインを行った。

BINDS I では、我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを事業の趣旨として、放射光施設（SPring-8, Photon Factory など）、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型ファシリティを整備・維持し、積極的な外部解放（共用）を行う体制とした。また、構造解析、タンパク質生産、ケミカルシーズ・リード探索、構造展開、ゲノミクス解析、インシリコススクリーニングなどの技術を有する最先端研究者の支援により、外部研究者の研究推進を強力にバックアップすることとして平成 29 年 4 月から開始した。BINDS I では、プラットフォーム機能最適化ユニット（5 課題）、構造解析ユニット（17 課題）、ケミカルシーズ・リード探索ユニット（18

課題), バイオロジカルシーズ探索ユニット(10課題), インシリコユニット(9課題)の5つのユニット(全59課題)から構成した.

創薬標的分子の探索・選定には、バイオロジカルシーズ探索ユニットの機能ゲノミクスによる支援を可能とした.ヒット化合物探索については、標的タンパク質の生産および構造解析には構造解析ユニットが、標的の構造を理解した後、スクリーニング系の確立と実際のスクリーニングには、ケミカルシーズ・リード探索ユニットのライブラリー・スクリーニングとインシリコユニットの支援が受けられるものとした.リード化合物探索と最適化には、ケミカルシーズ・リード探索ユニットの構造展開とバイオロジカルシーズ探索ユニットの薬物動態・安全性・モデル動物による支援が受けられるものとした.このように、BINDS Iの機能を有効に活用して支援を受けることで、創薬研究が効率的に進められるよう事業を設計した.その結果、BINDS I 5年間の数的研究成果としては、総支援課題数2,940件、うち構造解析ユニットによる支援が1,177件、ケミカルシーズ・リード探索ユニットによる支援が1,104件とそれぞれ約40%ずつを占める結果となった.

BINDS Iでは数々の成果を創出することができたが、一方で、BINDS I内部・AMED他事業との連携が進まなかっこと、アカデミア特有の技術の産業利用が進まなかっこと、創薬標的探索・妥当性検証が進まなかっこと、クライオ電子顕微鏡研究者・生物情報研究者等の人材不足と(COVID-19流行を経験した結果)感染症関連研究の力量不足であることなど、課題も顕在化した.BINDS I実施により顕在化した課題を解決して、さらに効率化・加速化を図る目的で「生命科学・創薬研究支援基盤事業/創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS II)」を事業設計し、令和4年4月1日から5年間の予定で設立・開始した.

事業目的は、「幅広い分野のライフサイエンス研究発展に資する高度な技術や施設等の先端研究基盤を整備・維持・共用して支援に活用することにより、大学・研究機関等による基礎的研究成果の実用化を進めるとともに、医薬品研究開発に留まらないライフサイエンス研究全般の推

進に貢献する。」とした。この事業では放射光施設（SPring-8 および Photon Factory），クライオ電子顕微鏡，化合物ライブラリー，次世代シーケンサーなどの主要な技術インフラの積極的な提供および共有を行っている。さらに構造生物学，タンパク質生産，ケミカルシーズ・リード探索，構造展開，オミックス解析，インシリコスクリーニングなどの最先端技術を有する研究者が，外部研究者から依頼を受けたライフサイエンスや創薬に関する研究を支援している。

ユニット体制については，BINDS I では 5 ユニットで構成していたが，整理・見直しを行い，BINDS II では基礎・基盤研究ユニット（大型機器・先端技術等の整備・高度化によるライフサイエンス研究支援基盤）として，構造解析ユニット，発現・機能解析ユニット，インシリコ解析ユニットの 3 ユニット，創薬研究ユニット（創薬等の実用化につなげるための領域横断的な支援機能）として，ヒット化合物創出ユニット，モダリティ探索ユニット，薬効・安全性評価ユニットの 3 ユニットのあわせて 6 ユニットの体制とした。

BINDS II の新しい取り組みとして，BINDS I で発生したようなユニット体制による縦割り化を防止し，課題/ユニット間連携や AMED 他事業との連携を強化する目的で，BINDS 司令塔・調整機能としての「BINDS 連携推進オフィス」を設置した。また，ユニット・課題間連携を推進するための積極的な仕組みとして，ユニット連携・融合課題を 3 課題設置した。さらに BINDS I における「重点プロジェクト」や「产学連携による高度化推進プロジェクト」等の特別プロジェクトを整理・統合する形で，「BINDS Fast Track Project」を設定した。

BINDS I と比較すると，BINDS II では 2 倍のペースで支援依頼を受けている。このペースで支援を継続するためには，さらに基盤整備を進めるとともに，個々の支援に供する技術について，新規技術開発を行って，かかる時間を短縮・コスト低減等を図って行く必要がある。また新たな創薬システムを導入して，研究効率を上げることが必要となる。

結論

アカデミア創薬がクローズアップされるようになったのは 2000 年代後半のことであった。医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うために 2015 年 4 月に設立された AMED は、その中心となる「医薬品プロジェクト」の中でアカデミア創薬支援を強力に推進してきた。筆者が主体的に運営してきた BINDS I, BINDS II は「医薬品プロジェクト」の一丁目一番地との評価を受けている。

PDIS の運営の中で顕在化してきたアカデミア創薬の課題、特に製薬企業なら普通に実施していることであるがアカデミアでは簡単にできなかつたこと、たとえばヒット化合物探索やリード化合物探索・最適化などの推進を念頭に置いた制度設計を行って、BINDS I を設立し、運営した。BINDS I 運営の中で見えてきた新たなアカデミア創薬の課題、たとえば BINDS I 内部・AMED 他事業との連携が進まなかつたこと、アカデミア特有の技術の産業利用が進まなかつたこと、創薬標的探索・妥当性検証が進まなかつたこと、クライオ電子顕微鏡研究者・生物情報研究者等の人材不足、(COVID-19 流行を経験した結果) 感染症関連研究の力量不足などの解決を図るために、新規事業デザインを行って BINDS II を設立・運営している。企業導出などの成果も現れはじめている。

このようにアカデミア創薬そのものは、AMED や関係省庁の強力なバックアップと産学連携などによって順調に推進・加速化されて来ている。一方で、これまでどちらかというと、企業創薬の Know-How をアカデミアに導入することが重要視されてきたが、創薬研究は元来、製薬企業が中心に行ってきた歴史があり、化合物構造展開、薬効薬理評価、薬物動態・安全性評価などに関しては、膨大な経験を蓄積している。アカデミアは創薬標的探索やその妥当性評価など基礎的研究に一日の長がある。したがって、今後の医薬品研究開発にとっては、企業とアカデミアがば

らばらに研究活動を進めるのではなく、両者それぞれが得意分野を意識して適切な役割分担をした連携体制構築が重要である。

アカデミア創薬の今後については、アカデミアの技術を有効活用した新たな創薬手法の開発と新規モダリティへの取り組みが重要である。計算科学は、近年目覚ましい発展を遂げており、その技術を用いたインシリコスクリーニングの重要性は今後ますます高まっていくであろう。また、これまで主として X 線結晶構造解析によるものが多かった標的タンパク質やタンパク質-リガンド複合体の三次元構造解析は、クライオ電子顕微鏡の技術革新に伴い、結晶が取得できなくても解析が可能になっており、本技術に基づく SBDD, FBDD などの構造ベースの論理的ドラッグデザインが従前にも増して、アカデミアが得意とするところとなっている。さらに製薬企業が注目している PROTAC, ADC や DELs などもアカデミアによるさらなる技術開発が待たれているように思われる。

高血圧症、糖尿病や高脂血症などの生活習慣病等、一時社会的に大きな問題になっていた疾患の治療薬開発が進み、アンメットメディカルニーズが充足されてきた結果、創薬標的の枯渇が叫ばれ、新薬創出確率の大幅な低下と研究開発費の高騰が社会的問題になっている。製薬企業と言うより、世界中の新薬開発パイプラインを充足するためにアカデミアが果たすべき役割は、今後さらに増していくと予想され、アカデミア創薬の今後一層の推進・加速化に寄せられる期待は大きい。

謝辞

BINDS I, BINDS II の事業運営に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました国立研究開発法人日本医療研究開発機構 元執行役（現 神戸大学大学院医学研究科 教授）の博林陽一氏に衷心より感謝いたします。

BINDS I の事業設計・運営に際し、終始有益な御指導と御鞭撻を賜りました国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戰略推進部 医薬品研究課元課長（現 厚生労働省医薬局 国際医薬審査情報分析官）の井上隆弘氏に感謝いたします。

BINDS II の事業設計・運営に際し、終始有益な御指導と御鞭撻を賜りました国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬戦略部 医薬品研究開発課 元課長（現 厚生労働省医薬局）の浦克彰氏に感謝いたします。

BINDS I, BINDS II の事業運営に際し、有益なる御助言、御討論をしていただきました大阪大学大学院薬学研究科の辻川和丈教授、春田純一特任教授、並びに東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構の安田公助特任准教授、金光佳代子特任講師に感謝いたします。

有益なる御助言、御討論をしていただきました文部科学省研究振興局ライフサイエンス課のみなさまに感謝いたします。

有益なる御助言、御討論をしていただきました国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬戦略部 医薬品研究開発課のみなさまに感謝いたします。

引用文献

- 1) 内閣府ホームページ：平成 18 年版高齢社会白書（全体版） 第 1 章
第 1 節 高齢化の状況 1 コラム 1 「高齢社会」「高齢化社会」とは?
<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2006/zenbun/html/i1111000.html>
- 2) 総務省ホームページ：人口推計 人口推計（2021 年（令和 3 年）10 月 1 日現在）結果の要約
<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2021np/index.html>
- 3) 柳原統子, 吉岡龍藏, 松本和男, 第 2 章 日本の創薬技術と医薬品開発の変遷（1980～2010），薬史学雑誌 **49** (1), 39-49 (2014)
- 4) 奥山亮, 辻本将晴, アカデミア創薬の背景と現状-産学官おののおの立場からの分析-, 産学連携学 13 (2), 127-134 (2017)
- 5) 健康・医療戦略
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/ketteisiryou/kakugi/r020327senryaku.pdf>
- 6) 善光龍哉, 創薬イノベーションを活性化するための AMED の取り組み, *PHARM STAGE*, 技術情報協会 2019, **19**(3) 24-30.
- 7) AMED ホームページ：第 2 期健康・医療戦略, 中長期計画に定められた 6 つの統合プロジェクトでの研究開発の推進
https://wwwAMED.go.jp/aboutus/hyouka_unei.html
- 8) 田原 俊介, 小林 伸好, 新井 裕幸, 倍味 繁, 伊藤 晋介, 中原 夕子,

ほか, 日薬理誌 (*Folia Pharmacol. Jpn.*) 143, 198~202 (2014)

9) アカデミアと企業との連携による創薬を促進するための課題と提言
<https://www.pmda.go.jp/files/000223399.pdf>

10) AMED ホームページ: 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業〔創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 (PDIS), 生命動態システム科学推進拠点事業〕(平成 24 年度～平成 28 年度)
https://wwwAMED.go.jp/program/list/11/01/001_h24-h28.html

11) 平成 28 年 7 月文部科学省ライフサイエンス委員会創薬研究戦略作業部会

https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1739_06.pdf

12) Miki Okada-Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Teruki Honma, Ken-ichi Hamagami, Koichi Matsuda, *et al.*, A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity, *Nature* 2013 Nov 28;503(7477):493-9. doi: 10.1038/nature12656.

13) 本間光貴, インフォマティクスとシミュレーションを融合したインシリコスクリーニング, 学術の動向, 2017.7, 66-72.

14) 木下誉富, X 線結晶構造解析から Structure-Based Drug Design への応用と展開, 日薬理誌 (*Folia Pharmacol. Jpn.*) 129, 186~190 (2007)

15) 常盤広明, ウェット-ドライ融合型医薬カテゴリを基盤とする創薬学の可能性—薬学における真の統合化領域創成を目指して—, *YAKUGAKU ZASSHI*, 135(9), 1001-1002 (2015)

16) 事前評価書（創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（新規））
https://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2016/09/14/1376726_10.pdf

17) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 公募要領（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）
<https://wwwAMED.go.jp/content/000003952.pdf>（平成29年度一次公募）
<https://wwwAMED.go.jp/content/000003958.pdf>（平成29年度二次公募）
<https://wwwAMED.go.jp/content/000015343.pdf>（平成29年度三次公募）

18) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム）総合パンフレット
<https://wwwAMED.go.jp/content/000081058.pdf>

19) 中村春木, 近藤裕郷, 善光龍哉, 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）「知って、使って、進む　あなたの研究」
MEDCHEM NEWS, 日本薬学会医薬化学部会 2020, 30(2), 58-62.

20) a)2020年11月24日 令和2年11月度PSPO打ち合わせ資料5
b)2023年11月14日 調整費（秋）古川委員レク資料

21) Cryo EM Network ホームページ
<https://www.cryoemnet.org/cryoem>

22) 高エネルギー加速器研究機構ホームページ
https://research.kek.jp/group/pxpfug/katsudo/20211113/20211113_1.pdf

23) 大阪大学創薬サイエンス研究支援拠点：製薬企業ライブラリー

https://www.phs.osaka-u.ac.jp/souyaku_kyoten/clsc/

24) 東京大学創薬機構 : AMED 中分子ライブラリー

https://www.ddi.f.u-tokyo.ac.jp/chemical_library/

25) 堀井郁夫, 新薬の創出に重要な創薬初期段階での安全性, 薬物動態
および物性試験, 日薬理誌(*Folia Pharmacol. Jpn.*)**127**, 217~221(2006)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/127/3/127_3_217/_pdf

26) Kola I *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, 3: 711, 2004

27) Bayliss MK *et al.*, *Drug Discovery Today*, 21: 1719, 2016

28) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

BINDS 成果集 <https://www.amed.go.jp/content/000080188.pdf>

13-14 ページ (accessed 2023-11-19)

29) BINDS I ホームページ : 新型コロナウイルスに関する取り組み

<https://2017-2021.binds.jp/SARS-CoV-2>

30) BioRxiv

Hideo Fukuhara, Hisham M. Dokainish, Shunsuke Kita, Koshiro Tabata,
Akira Takasu, Juha T. Huiskonen, *et al*, Unprecedented spike flexibility
revealed by BSL3 Cryo-ET of active SARS-CoV-2 virions, bioRxiv
[2023.10.10.561643;doi:<https://doi.org/10.1101/2023.10.10.561643>](https://doi.org/10.1101/2023.10.10.561643)

31) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T,
et al. Potential anti-COVID-19 agents, cepharamthine and nelfinavir,
and their usage for combination treatment. *iScience*, 2021 Apr

23;24(4):102367. doi: 10.1016/j.isci.2021.102367.

32) Taishi Onodera, Shunsuke Kita, Yu Adachi, Saya Moriyama, Akihiko Sato, Takao Nomura, *et al.* A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. *Immunity*, 2021 Oct 12;54(10):2385-2398.e10. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.025.

33) 2022 年 5 月 18 日 生命科学・創薬研究支援基盤事業
令和 4 年 5 月度 PSPO 打ち合わせ資料 1

34) BINDS I ホームページ：成果
<https://2017-2021.binds.jp/results>

35) 令和 3 年 8 月 3 日 ライフサイエンス委員会資料 2-1
https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2283_02.pdf

36) 事前評価書（生命科学・創薬研究支援基盤事業（新規））
https://www.mext.go.jp/content/20210831-mxt_kanseisk02-000017743-02.pdf

37) 生命科学・創薬研究支援基盤事業 令和 4 年度公募要領（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）
<https://wwwAMED.go.jp/content/000090666.pdf>

38) 生命科学・創薬研究支援基盤事業（創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム）総合パンフレット
https://www.binds.jp/files/AMED_BINDS_pamph2023_202304_light.pdf

39) AMED ホームページ：BINDS I 採択課題一覧

https://wwwAMED.go.jp/program/list/11/01/001_list.html

40) AMED ホームページ：BINDS II 採択課題一覧

https://wwwAMED.go.jp/program/list/11/01/008_list.html

41) 2022 年 6 月 23 日 生命科学・創薬研究支援基盤事業

令和 4 年 6 月度 PSPO 打ち合わせ資料 3-1