

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05111

研究課題名（和文）マルチスケールな生理作用の因数分解基盤構築の支援

研究課題名（英文）Multi-scale platform for untangling physiological complexity

研究代表者

斉藤 毅 (Saitoh, Tsuyoshi)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授

研究者番号：80609933

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、次世代の「理論的創薬」を実現に向け、分子-細胞-個体の各スケールで高次元な情報を統合的に収集し、創薬研究に結びつける統合プラットフォームを確立することを目的とする。具体的には、分子レベルではタンパク質複合体の迅速構造解析技術、細胞レベルでは細胞内シグナル伝達の網羅的解析技術、個体レベルでは薬物刺激依存的な神経細胞標識技術を組み合わせた情報収集体制の構築と応用に取り組んだ。オンライン環境を活用することで領域内の連携を効率化するとともに、シンポジウム開催を通じて領域の成果を発信した。これにより、異分野の研究者が有機的に連携し、新しい融合領域研究を推進するための基盤を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、オピオイド受容体を始めとするGPCRの作用、構造、シグナル、神経回路に関する網羅的かつ高品質な情報を取得するプラットフォームが構築できることが示された。これにより、これまで困難であった動的に機能するタンパク質を標的とした創薬において、作用に紐づく意味のある構造情報を基にした分子設計手法の開発に繋がると考えられ、医療の進展に大きく寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This research area aims to establish an integrated platform for next-generation rational drug discovery by collecting and utilizing high-dimensional information across molecular, cellular, and organismal scales. Specifically, it focuses on constructing and applying a novel information collection platform that integrates rapid protein complex structure analysis at the molecular level, comprehensive intracellular signaling pathway analysis at the cellular level, and drug-stimulus-dependent neural cell labeling at the organismal level. To achieve this goal, we established an inter-group communication platform to share research progress by leveraging online environments. Additionally, to disseminate our research activities, we hosted and co-hosted several symposiums. These efforts have established a foundation for interdisciplinary collaboration among researchers from different fields, promoting new fusion research areas.

研究分野：創薬化学

キーワード：オピオイド受容体 Gタンパク質共役型受容体 シグナル伝達 クライオ電子顕微鏡単粒子解析 神経回路 創薬化学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

従来法に基づく創薬研究は、経験則に基づいた手探りのアプローチに依存しており、多数の分子を用いて「入力」を試行するものの、その「出力」の評価は一次元的な数値情報に止まり、神経システムを含めた多次元的情報を有効活用できていない。一例として G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の系を取り上げれば、G タンパク質や β アレスチン、GPCR キナーゼなどを介するシグナル伝達経路が、「細胞」レベルにおける「素過程」の具体例となる。一方で、近年盛んに取り沙汰される「AI/デジタル創薬」において、その成否は往々にして教師データの「質」が握っており、上述のような低次元の情報だけでは複雑な生体作用をデジタル化し、創薬関連研究に結びつけることは極めて困難である。そのため、次世代の「理論的創薬」を実現する上では、これら細胞内の情報に加え、シグナルのトリガーとなる分子レベルの構造情報 (上流)、また個体での薬効に直結する神経回路の活性/抑制作用 (下流) まで含めた、スケール横断的な情報の収集が不可欠となるが、これらの情報を効率的かつ統合的に収集する手法は確立されていない。

2. 研究の目的

本研究領域では、次世代の「理論的創薬」を見据えた創薬関連研究のデジタル化に変革を起こすべく、分子、細胞、個体の各スケールにおける高次元な情報を効率的に取得し、薬物創製へと結び付ける一連の統合プラットフォームの確立を目的とする。そのために、分子レベル: 「タンパク質複合体の迅速構造解析技術」(A01 班 寿野・関西医大)、細胞レベル: 「細胞内シグナル伝達の網羅的解析技術」(A02 班 井上・東北大)、個体レベル: 「薬物刺激依存的な神経細胞群の標識技術」(A03 班 櫻井・筑波大) からなる独自性の高い分析技術を集約し、領域代表 (A04 班 斉藤・筑波大) らが保有するユニークな作用を持つリガンド群を掛け合わせることで目的の達成を目指す。総括班は、計画班代表者 3 名で構成し、目的達成に向けた研究進捗管理、広く本領域の概念や成果を学協会ならびに社会に普及するための広報活動を行う。

3. 研究の方法

研究領域全体の研究方針は、定例オンライン会議で決定することとし、各計画研究の進捗はオンラインコミュニケーションツールを導入することで可視化、管理し、連絡調整はチャットツールで円滑に行える基盤を構築することとした。また、上記会議にて、本研究領域が構築を目指す全く新しい融合学問分野を積極的に科学コミュニティ、産業界を始めとした社会全体にアウトリーチする方法を話合うとともに、領域会議 / 公開領域シンポジウム、関連学会での公募シンポジウムの開催を企画することとした。研究評価は、各分野の第一線の研究者の協力の下、それぞれの専門から本領域研究推進のための評価、助言を行っていただくこととした。研究成果は知的財産権を確保した後、主に学術誌への論文投稿や国内・国際会議での講演などを通じて発信する計画とした。特に重要な成果については、プレスリリースを行い、世界に向けて公表するとともに、広く社会にリーチするために、領域のホームページを作成し、最新の研究成果を発信することとした。

4. 研究成果

(1) 領域内コミュニケーション

オンラインコミュニケーションツールを活用し、領域内の連携、データ共有を行うためのプラットフォームを構築した。各計画班のチャンネルにおいて、研究状況の報告、サンプル授受連絡等を行うことで、円滑な進捗管理を行った。また、同ツール内において、最新論文情報の共有、論文執筆の討議、シンポジウム開催の議論を行い、シームレスな協業体制を構築した。領域全体の研究方針を議論するために、領域会議(オンライン会議 5 回、オンサイト会議 2 回)を開催し、細かな方針変更や四半期進捗はオンラインコミュニケーションツール上で随時実施した。また、アドバイザーである長瀬博筑波大学名誉教授、成田年教授には創薬としての出口戦略のディスカッションを、Brian Kobilika 教授、柳沢正史教授には研究ディスカッションをして頂いた。

(2) シンポジウム, セミナー開催

総括班でシンポジウムを企画し、2022 年 11 月開催の第 95 回日本生化学会大会において領域主催シンポジウム「マルチレイヤー解析技術によるシグナル伝達-生命現象の解読」を開催した。また、本領域で注目している GPCR 研究領域に本領域をアピールするために、2022 年 11 月開催の第 17 回 GPCR 研究会を共催した。学術変革領域 (B) 間の連携にも目を向け、学術変革領域

(B)「糖化学ノックイン」とシンポジウムを企画し、2023年3月開催の日本薬学会第143年会において共催シンポジウム「異分野融合で切り込む！膜タンパク質の世界」を開催した。この他にも、領域代表者は、第97回日本薬理学会年会の公募シンポジウム「心理的ストレスの感受性・抵抗性に関する神経基盤」のオーガナイザーを行った。また、本領域で取り扱うモルヒネ等のアルカロイドの化学合成に関する知見を深めるために、千田憲孝 慶應義塾大学名誉教授を招いてセミナーを開催し、領域内外の多く研究者が参加した。

(3) 領域ホームページ

領域の研究成果や活動を発信するために、領域のホームページ (<https://seiri-bunkai.com/>) を作成した。ホームページには、領域の活動履歴や最新の論文情報などのニュース、領域メンバーの昇任、シンポジウム開催連絡などを掲載した。

(4) 領域特集論文

総括班で領域を広報するために、GPCR 研究におけるマルチスケールプラットフォームの紹介として、GPCR の機能理解に向けた各スケールにおける独自性の高い解析技術の最近の進展をまとめた特集号を Journal of Biochemistry 誌 JB Special Issue – Multi-scale platform for GPCR biology を企画し、斉藤 (Morphinan Evolution: The Impact of Advances in Biochemistry and Molecular Biology)、寿野 (Exploring Diverse Signaling Mechanisms of G Protein-Coupled Receptors through Structural Biology)、井上 (GPCR signaling bias: an emerging framework for opioid drug development)、櫻井 (Rethinking c-Fos for understanding drug action in the brain) がそれぞれ総説を寄稿した。2024年6月時点において、うち2報が Journal of Biochemistry 誌の Most Read Article に選出されている。

(5) その他

研究期間内に各計画班の研究代表者4名が昇任した。

2023.1	A01 班代表 寿野良二	関西医科大学医科学講座・講師 → 関西医科大学医科学講座・准教授
2022.4	A02 班代表 井上飛鳥	東北大学大学院薬学研究科・准教授 → 東北大学大学院薬学研究科・教授(現 京都大学教授)
2023.3	A03 班代表 櫻井勝康	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・助教 → 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・准教授 筑波大学医学医療系・准教授
2023.3	A01 班代表 斉藤毅	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・助教 → 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・准教授 筑波大学医学医療系・准教授

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kajino Keita, Tokuda Akihisa, Saitoh Tsuyoshi	4. 巻 175
2. 論文標題 Morphinan Evolution: The Impact of Advances in Biochemistry and Molecular Biology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 337 ~ 355
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvae021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sunno Ryoji	4. 巻 175
2. 論文標題 Exploring Diverse Signaling Mechanisms of G Protein-Coupled Receptors through Structural Biology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 357 ~ 365
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvae018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kise Ryoji, Inoue Asuka	4. 巻 175
2. 論文標題 GPCR signaling bias: an emerging framework for opioid drug development	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 367 ~ 376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvae013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sakurai Katsuyasu	4. 巻 175
2. 論文標題 Rethinking c-Fos for understanding drug action in the brain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 377 ~ 381
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvad110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 斉藤毅、梶野景太、谷田誠浩、徳田明久、南雲康行、寿野千代、寿野良二、小林拓也、長瀬博
2. 発表標題 鎮静作用を分離した オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斉藤毅
2. 発表標題 Re: ゼロから始めるメドケム研究
3. 学会等名 第56回天然物化学談話会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斉藤毅
2. 発表標題 三元配向制御に立脚したオレキシン受容体作動薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斉藤毅
2. 発表標題 意識をハックする分子の創製
3. 学会等名 第9回慶應有機化学若手シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斎藤毅、梶野景太、谷田誠浩、徳田明久、南雲康行、長瀬博
2. 発表標題 生理作用の因数分解：副作用のない薬の創製を目指して
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斎藤毅、梶野景太、谷田誠浩、徳田明久、南雲康行、長瀬博
2. 発表標題 鎮静作用を分離した オピオイド受容体作動薬の創製
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寿野良二
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体の構造解析によるシグナル伝達機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寿野良二
2. 発表標題 構造生物学的技術によるGPCRの多様なシグナル伝達機構の解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寿野良二
2. 発表標題 「創薬に資するGPCRの構生物学」異分野融合による精神神経疾患の新規治療標的に基づいた創薬研究
3. 学会等名 Neuro 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asuka Inoue
2. 発表標題 GRK-independent arrestin activation
3. 学会等名 FASEB SRC: The G Protein-coupled Receptor Kinases and Arrestins Conference: Key Modulators of Signal Transduction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上飛鳥
2. 発表標題 オピオイド受容体のシグナル解読とバイアス型リガンドによる自在制御
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上飛鳥
2. 発表標題 細分化して見えてくるGPCRシグナル原理第17回 GPCR研究会
3. 学会等名 第17回 GPCR研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asuka Inoue
2. 発表標題 Non-canonical activation of β -arrestin and G protein
3. 学会等名 GPCR Workshop 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫻井勝康
2. 発表標題 新規機能的コネクトーム解析法
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井勝康
2. 発表標題 ON-OFFを見る -神経活動の遷移の大規模な可視化-
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寿野良二
2. 発表標題 ヒトプロスタグランジン受容体EP3-Gタンパク質複合体の構造解析
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斉藤毅
2. 発表標題 分子の形に注目した創薬研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

領域ホームページ https://seiri-bunkai.com/report/ 化学ポータルサイトChemStationにおける紹介記事 https://www.chem-station.com/blog/2023/03/sympo.html 日本薬学会第143年会（共同主催シンポジウム） https://confit.atlas.jp/guide/event/pharm143/session/2B115-19/category 第17回GPCR研究会（共催シンポジウム） https://www.gpcr.info/ 第95階日本生化学会大会（主催シンポジウム） https://www2.aeplan.co.jp/jbs2022/program/#1S15e 日本生化学会誌領域特集号 https://academic.oup.com/jb/issue/175/4
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 飛鳥 (Inoue Asuka) (50525813)	東北大学・薬学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	寿野 良二 (Sunno Ryoji) (60447521)	関西医科大学・医学部・准教授 (34417)	
研究分担者	櫻井 勝康 (Sakurai Katsuyasu) (70507920)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------