



私がこの課題の代表者です

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

D6-1 化合物スクリーニング実務支援

大阪公立大学 研究推進機構 特任教授

ふじい いくお
藤井 郁雄 先生
Ikuo Fujii

九州大学 (薬学博士)、九州大学・助手、蛋白工学研究所・主任研究員を経て、大阪府立大学・教授、2022 年から現職。孫娘のためなら、USJ で、2時間の長蛇の列にも並ぶことができます。そんな自分に驚いています。



免疫システムから学んだこと：分子進化学による人工生体分子の創出

学生時代は、有機化学が好きでした。有機電子論は、今日の量子化学的反応論のような精密性はありませんが、化学反応で生じる位置や方向を推定するには十分であり、合成スキームを練って、薬物設計に没頭しました。1989 年、米国スクリプス研究所に留学し、その時、初めて「分子免疫学」に出会い、抗体を生み出す免疫の巧みな「ものづくりシステム」に驚かされました。研究テーマは、「酵素活性をもつ抗体 (抗体酵素) の分子設計」です。酵素が化学反応の遷移状態に結合して反応を触媒しているように、遷移状態を立体電子的に模倣した安定な化合物を合成し、これをハプテン抗原として作製した抗体は、酵素のような触媒活性を獲得します。免疫システムは、膨大な抗体ライブラリーを準備しているので、抗原を工夫することでテラーメイドな人工酵素の創出が可能になる。すなわち、免疫システムは、進化の過程 (多様性創出と選別) を利用した「ものづくりシステム」であり、「進化分子工学」の始点でした。この研究に関連して、免疫システムを試験管の中で再現するファージ表層提示ヒト抗体ライブラリーの研究にも従事しました。抗体を医薬品にするためには、抗原性のないヒト抗体の作製が必要です。当時、抗体医薬品の開発を目指して、スクリプス研究所と英国 MRC がヒト抗体ライブラリーの研究でしのぎを削っていました。

1991 年、帰国し、蛋白工学研究所 (大阪、吹田) で研究をスタートしました。ここは、通産省のバックアップで設立された最先端の研究所で、「人工タンパク質設計」が大テーマでした。この研究を通して、構造生物学や計算化学などの多彩な視点からタンパク質設計について多くのことを学ぶことができました。1998 年、抗体医薬ハーセプチン (Genentech Inc.) やレミケード (Janssen Biotech Inc.) の FDA 承認を契機に、日本でも抗体医薬開発の気運が高まり、多くの製薬会社がヒト抗体ライブラリー研究に参画しました。実は、この時期から、現在、BINDS 支援事業で利用している「分子標的 HLH ペプチドライブラリー」の基礎研究をスタートしました。アカデミア研究者としては、オリジナルな研究をしなければいけないという使命感があり、これまでに培った抗体工学、進化分子工学、タンパク質人工設計の知識と技術を駆使し、新しいモダリティの分子ライブラリーの開発に挑戦することにしました。今日、抗体は優れた分子標的医薬品として汎用されていますが、免疫原性や高い生産コスト、また非細胞膜透過性などの問題点も指摘されています。それは、抗体の巨大で複雑な分子構造に起因しているので、タンパク質人工設計の経験を活かし、分子構造を単純化し、ダウンサイズしたヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH) 構造ペプチドを設計しました。大事なことは、しっかりとした立体構造をもつペプチドを設計することで、抗体のような強い結合活性と高い特異性を担保し、さらに、酵素分解に対して抵抗性を獲得して生体内でも安定に機能するようになります。当初は、C 末端ヘリックスだけにランダム変異を導入したシンプルなものでしたが、現在では、HLH のさまざまな領域にランダム変異を加え、トポロジー的にも多様な分子ライブラリーに仕上がっています。これまでもさまざまな疾患関連タンパク質に対してスクリーニングし、タンパク質相互作用 (PPI) を制御する分子標的 HLH ペプチドを獲得しています。この BINDS 支援事業において、さらに実績を積み重ねて、分子標的 HLH ペプチドとそれに関わる基盤技術が日本発信の新しい創薬モダリティとなることを期待しています。



大阪公立大学 大学院理学研究科生物化学専攻
生命化学研究室 講師

ふじわら だいすけ
藤原 大佑 先生
Daisuke Fujiwara



大阪府立大学博士 (理学)、株式会社グライナー・ジャパン総合職、大阪府立大学助教を経て、2019 年から現職。週末に 1~2 回程度の頻度で、趣味の楽器 (サクソ) を演奏しています。

今まで主に取り組んできた研究

学生時代から、進化分子工学・ペプチド科学に関する研究に携わり現在に至ります。細胞内タンパク質間相互作用に対する特異的阻害剤の設計・獲得研究を精力的に進めています。



大阪公立大学大学院 理学研究科
生物化学専攻 助教

みちがみ まさたか
道上 雅孝 先生
Masataka Michigami



2015 年大阪府立大学大学院理学系研究科にて博士 (理学) を取得後、同大学で博士研究員を経て 2017 年より現職 (2022 年 4 月より大阪府立大学から大阪公立大学へ名称変更)。週末の家族時間が幸せ。今年は家族キャンプデビュー。

今まで主に取り組んできた研究

学生時代からペプチド創薬に興味を持ち、進化分子工学を利用した機能性ペプチドの分子設計と生物機能の解明に取り組んでいる。