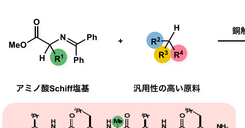
高度化における研究背景・目的

高度化では、生命科学・創薬研究につながる支援をさらに充実させるため、合成技術、タンパク質との相互作用解析技術、疾患モデルでの解析技術 、 ヒトでの動態解析技術、構造解析、新興ウイルス感染症治療薬探索と評価系を整備・強化することを目的とする。具体的には、化合物ライブラリーから標的分子に結合するシード化合物を抽出し、クライオ電子顕微鏡により、標的タンパク質と化合物の複合体構造を原子レベルで解析し、ヒット化合物の結合様式を精密に検証し同定につなげ、薬効動態製剤評価を組み合わせて、次段階のリード化合物への最適化も可能となり、創薬初期段階のプロセスを加速化する。**これらの高度化技術を研究支援に活用し、BINDS支援・高度化・好循環サイクルを構築し、最先端の研究成果の発信および新規医薬品の創出を目指す。**

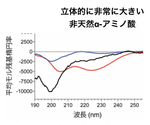
高度化の成果

合成技術の高度化

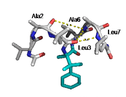
非天然α-アミノ酸を用いた中分子ペプチド医薬品創成



- 世界初の合成技術
- ペプチダーゼ耐性
- αヘリックス安定化
- 脂溶性向上



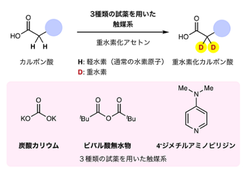
✓円偏光二色性(CD)スペクトル

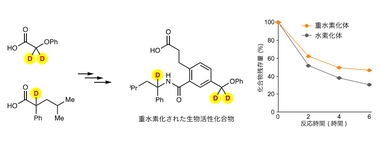


✓ in silico 構造解析

***Nature Synthesis* 2022**, *1*, 304.

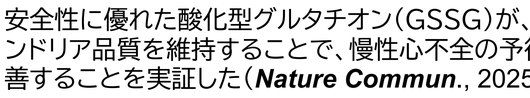
重水素化カルボン酸の効率的な合成法開発



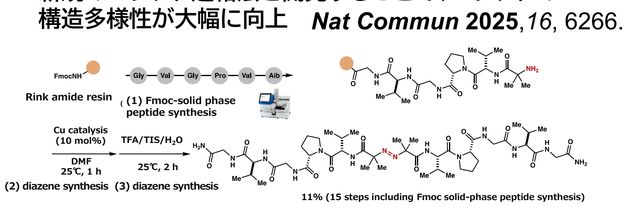


***Nature Synthesis* 2022**, *1*, 824.

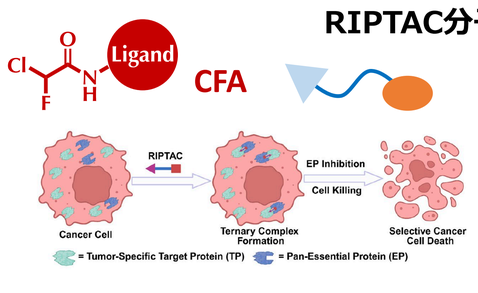
医薬品やペプチドの合成終盤における触媒的な重水素化反応を開発 ***Nat Catal.*** 2025, *8*, 1062.



新規のペプチド連結法を開発することで、ペプチドの構造多様性が大幅に向上 ***Nat Commun* 2025**,*16*, 6266.

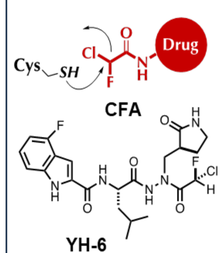


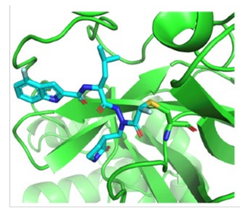
独自に構築したCFAライブラリーから細胞内でタンパク質Yと高選択的に共有結合を形成するコバレントリガンドCFA-627を発見。さらにその機能を活用して、がん細胞を選択的に死滅させるRIPTAC分子を新たに発見。***Natue Chem Biol***. *2019.*



新興ウイルス感染症治療薬探索と評価系の高度化

SARS-CoV2ウイルスのメインプロテアーゼに対するコバレントドラッグの開発を行った。CFA基を反応基として有する分子デザインにより強い阻害活性を有するYH-6を見出した(Ojida at al., ***J. Med. Chem.***, 2022)。YH-6を含む一連の阻害剤については国際特許出願を行った(PCT/JP2022/031407)。





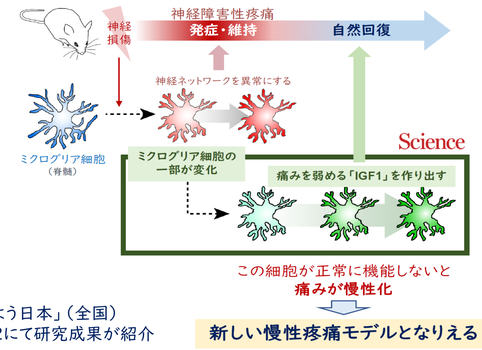
YH-6とメインプロテアーゼの
共結晶X線構造解析



西日本新聞 (2022年11月8日版)

疾患モデルおよび評価系の高度化（慢性疼痛・掻痒モデル）

神経障害性疼痛を和らげる細胞を発見



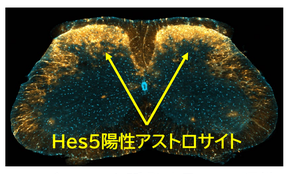
NHK「おはよう日本」(全国)
2022.4.12にて研究成果が紹介

Science. 2022, *376*, 86-90.



光遺伝学を利用した触覚神経刺激
による新規アロディニア評価法
Tashima et al., ***eNeuro***, 2018
Tashima et al., ***PNAS***, 2021

X



アロディニアを誘発するHes5陽性
アストロサイトサブセットを発見
Kohro et al., ***Nat Neurosci***, 2020

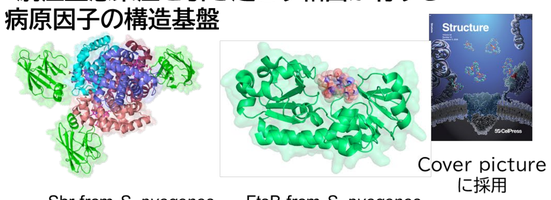
**2つの独自の成果・技術を組み合わせることで
アロディニアの新規評価法を確立**

① Hes5プロモーター搭載AAVを開発
② Hes5陽性アストロサイトにGq-DREADDを発現させたラットを作製
③ アストロサイトの活性化でアロディニアが出現

Sueto et al., ***J Pharmacol Sci*** 154: 312-315, 2024

タンパク質との相互作用解析技術の高度化

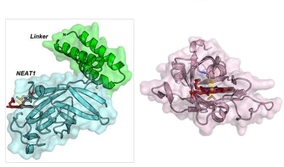
・劇症型感染症を引き起こす細菌が有する病原因子の構造基盤



Shr from *S. pyogenes* (***Sci. Rep.***, 2024, **14**, 5374.)　FtsB from *S. pyogenes* (***Structure***, 2024, **32**, 1-12.)

X線結晶構造解析によるタンパク質-タンパク質間相互作用やタンパク質-ペプチド間相互作用解析の高度化を実施した。化膿連鎖球菌など、**病原性細菌が有する病原因子タンパク質の構造基盤**を明らかにした。

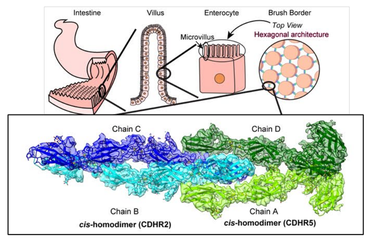
・薬剤耐性菌の病原因子タンパク質の構造解析



Seki *et al.* ***J. Biol. Chem.***, *2026.*

人喰いバクテリアとしても知られる薬剤耐性菌が有する病原因子の構造解析に世界で初めて成功した。

・吸収上皮の微絨毛間接着の構造基盤

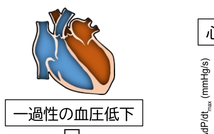


クライオ電子顕微鏡によって吸収上皮細胞の栄養吸収を司る微絨毛会合体の形成原理を支える構造基盤を明らかにした。

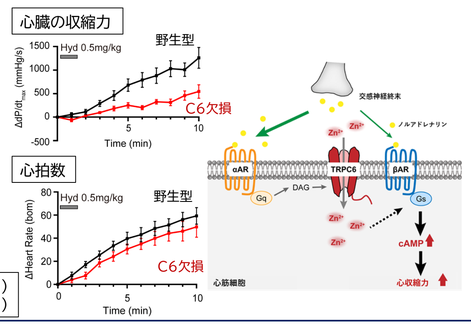
Senoo *et al.* ***bioRxiv***, *2026.*

疾患モデルおよび評価系の高度化（心循環モデル）

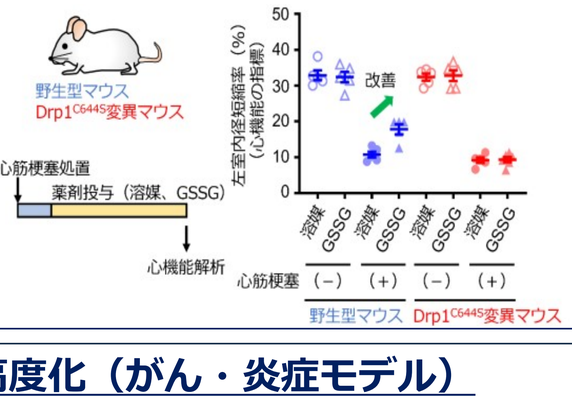
亜鉛イオンが心筋の収縮力を高める機構を解明
ー慢性心不全の急性増悪に対する新たな強心薬開発へ期待ー(***Nature Commun.***, 2022)



一過性の血圧低下
⇩
圧受容反射
(Baroreflex)
⇩
ノルアドレナリン放出
⇩
収縮力増加(陽性変力作用)
心拍数増加(陽性変時作用)



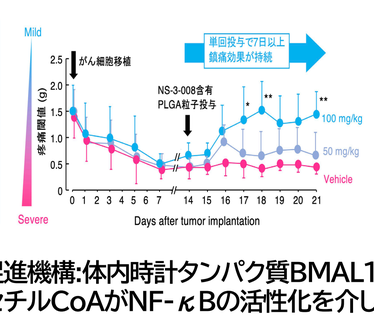
安全性に優れた酸化型グルタチオン(GSSG)が、ミトコンドリア品質を維持することで、慢性心不全の予後を改善することを実証した(***Nature Commun.***, 2025)

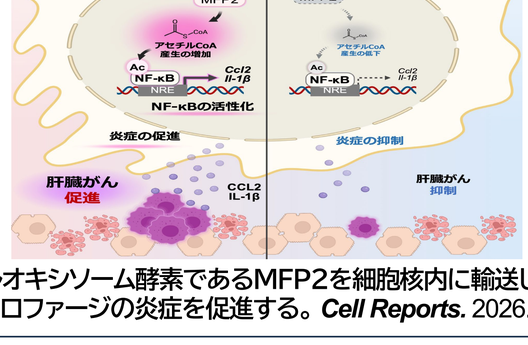


動態解析技術の高度化

ヒット化合物(NS-3-008)を含有するPLGAナノ粒子を作製し、がん性疼痛過敏に対して長期間の緩和効果を示す持続製剤の開発。***Mol Pharmacol.*** 2023.



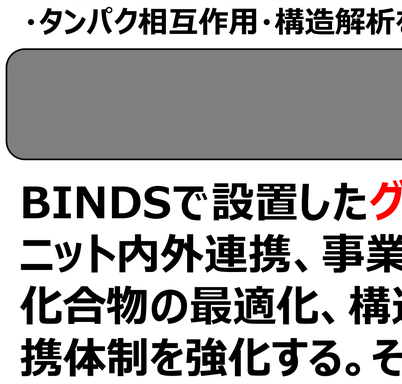




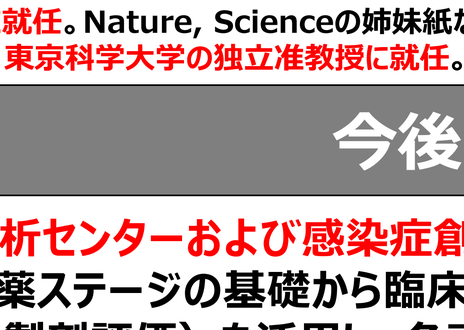
BMAL1による炎症促進機構:体内時計タンパク質BMAL1がペルオキシソーム酵素であるMFP2を細胞核内に輸送し、そこで産生されるアセチルCoAがNF-κBの活性化を介してマクロファージの炎症を促進する。***Cell Reports.*** 2026.

疾患モデルおよび評価系の高度化（がん・炎症モデル）

CKD時の心線維化抑制薬用植物エキス



スクリーニングした最適化化合物の薬理作用を検証、POC取得、基礎研究成果を医薬品へ実用化。病態機序を解明し、疾患の原因遺伝子操作によりヒト疾患モデル動物等を作出。高度化した疾患動物モデルで化合物の最適化支援。生体リズムを考慮した疾患解析(がん、肝・肺・腎炎など)の支援に活用。***Trans Res.*** 2024

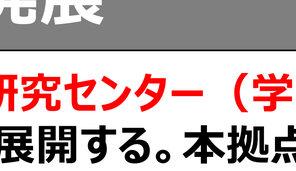


微弱な電気刺激によってマクロファージの機能を活性化し抑制につながる機構を解明。***Theranostics***. 2025.

構造解析の高度化

単粒子解析

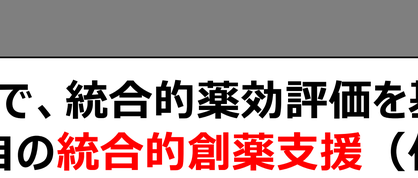
- 通信環境の刷新と制御システムの改善により、高速化およびデータ収集効率の向上
- ストレージ環境の強化による支援体制の安定性、効率、及び柔軟性の向上
- 構造計算の高度化



九大スパコン玄界との連携
Relion, CryoSPARC,
AlphaFold3
の高速化、大規模化

Cryo-ET
解析システムの構築・改善

傾斜シリーズの自動収集

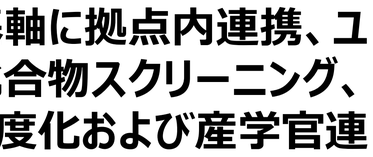


薬物(green)内包 liposome(cyan)
のトモグラフィー解析(九大　松永研)

MicroED
解析システムの構築・改善



脆弱な試料に対する電子線損傷の抑制



dexamethasone(左)nifedipine(右)
牧野、中根(大阪大)、荒巻(TVIPS社)、等との連携

人材育成

・グリーンファルマ構造解析センター(R4年1月に竣工　R4年4月1日に設置)では、クライオ電子顕微鏡（CRYO　ARM　300　II、200）を基盤とした構造解析支援を中核事業として位置づけ、令和4年度（R4）以降、段階的に支援体制の整備と高度化を推進し、新たに創薬構造解析学分野を設置した。クライオEMの専門家である、生体防御医学研究所の助教を講師として招聘。化合物スクリーニング・薬理学の専門家である助教が講師に昇任。九大独自の大学改革活性化制度で、若手特任助教を助教として国際公募により令和4年4月1日付で採用し、クライオEMを活用した創薬研究を中核に据えた研究体制を構築し、Nature Commonなどに発表、JST ACT-X、AMEDプロジェクトなど外部資金を獲得し、学会賞受賞。当該助教の支援、次世代研究者の育成を加速する目的で、博士後期課程学生を学術研究員として雇用。当該研究員は、クライオEMを用いたタンパク質構造解析を軸に、革新的な医薬品および診断マーカーの迅速かつ効率的な創出を目指す研究を推進し、投稿論文5報の成果を上げ、2026年4月より助教に採用。タンパクの調整や抗体抗原反応に精通している博士修了生を特任助教として招聘し、東京理科大の有期教員、鹿児島大学の専任教員へとステップアップ。このように、助教ー学術研究員ー大学院生が一体となった研究・教育体制を構築し、クライオEMを基盤とした創薬研究を通じて、国際競争力を有するBINDS次世代創薬人材を継続的輩出。
・北大からクロアポ教授1名を招聘し（ヒット化合物創出ユニット、前仲教授）、感染症を指向した創薬研究およびクライオEM研究を強化。九大から北大、北大から九大へ若手研究者を派遣・招聘し、次世代人材育成を推進。若手講師が、徳島大学の教授に就任。コバレントドラッグに関する成果をNature Chemical Biologyなどに発表。
・合成を専門とする若手講師が、九州工業大学の准教授に就任。重水素化反応及び非天然アミノ酸の合成を専門とする若手助教が学内の独立准教授に就任。JST創発事業やAMED他事業にも採択。Nature Synthesis, Nature Commun, Nature Catalysisなどに発表。
・グリア細胞を専門とする若手准教授が、生体防御医学研究所の教授に就任。若手講師が独立准教授に就任。JST創発事業などにも採択。Nature, Scienceをはじめ,その姉妹紙などに発表。
・心循環を専門とする若手講師が、大阪公立大学の准教授に就任。Nature, Scienceの姉妹紙などに成果を発表。活性化制度による女性若手助教が講師に昇任。
・タンパク相互作用・構造解析を専門とする女性若手講師が、東京科学大学の独立准教授に就任。

今後の発展

BINDSで設置したグリーンファルマ構造解析センターおよび感染症創薬研究センター（学共）で、統合的薬効評価を基軸に拠点内連携、ユニット内外連携、事業間連携を推進し、創薬ステージの基礎から臨床へと展開する。本拠点独自の統合的創薬支援（化合物スクリーニング、化合物の最適化、構造解析、薬効、動態、製剤評価）を活用し、各専門家が外部拠点と連携を一層深化させ、支援、高度化および産学官連携体制を強化する。それによりAMEDの橋渡し、SCARDA、AIMGAINをはじめ、他事業間連携により橋渡し研究や臨床研究などへと展開し、医薬品導出を加速化させる。