



CBI研究機構

量子構造生命科学研究所

キックオフシンポジウム

May 14, 2021



BIORRTUS

講演要旨 & 講師および司会プロフィール

注意事項:

1. 事前登録制ですので、あらかじめ事前登録をお願いいたします。
かならず表示名は、お名前、所属を明記し 例えば、山田 太郎 XX 会社(あるいは大学)としてくださるようお願いいたします。
2. ご質問は、司会が代読させていただきますので、マイクをミュートにして、チャットにご記入いただきますようよろしくお願いいたします。
3. 入場は、待機室にて待機いただき、約10分前より、HOST の承認をうけ、順次入場可能となります。

「Cryo-EM を基盤技術にしたベンチャー企業の創薬への視点」
～CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所 キックオフシンポジウム～

開催日: 2021 年 5 月 14 日(金)9 時—12 時 10 分

開催地: オンライン開催 (Zoom ミーティング) プログラム

はじめに 9:00-9:05 CBI 研究機構量子構造生命科学研究所所長 上村みどり

1: Biortus 社 (9:05-9:50)

“Seeing is believing in drug discovery by cryo-EM”

Cryo-EM at Biortus reveals the molecular mechanism of one promising drug for COVID-19

Jack Yan (Executive Director of CryoEM Platform at Biortus)

2: 沖縄プロテイントモグラフィ株式会社 (9:50-10:35)

「単粒子解析からトモグラフィ解析まで、創薬への適応 ～ 低分子医薬品から DDS、品質管理まで～」

亀井 朗 (沖縄プロテイントモグラフィ社 CEO)

3: RIGAKU-JEOL MicroED (10:40-11:25)

「電子線回折 (MicroED) 統合プラットフォームによるナノ結晶の楽々構造解析」

奥西栄治 (日本電子株式会社)、神田浩幸、山野昭人 (株式会社リガク)

4. 株式会社キュライオ (11:25-12:10)

「クライオ電顕構造解析に基づくタンパク質の分子機構と創薬に向けて」

濡木理 (東京大学理学部・株式会社キュライオ社外取締役)

開催趣旨:



CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所所長 上村みどり

コロナ禍のなか、本日は当研究所キックオフシンポジウムに150名以上のご登録をいただきまことにありがとうございました。2019年にCBI大会におきまして、構造生物学と計算科学領域の真の融合をめざすと名うって開催しましたが、この具現化のために昨年CBI研究機構の下に量子構造生命科学研究所を設立するにいたりました。今後も両領域の皆様の日常の業務や研究に役立つ情報をお届けるとともに、橋わたしの役目を担っていきたく思っております。今回のシンポジウムは、Biertus社がスポンサーとなってくださり、CBI学会員以外にも、フリーでご参加いただけるオープンシンポジウムといたしました。今回は、Cryo-EMを技術基盤とされておられるベンチャー企業の方々にご講演いただくという非常に興味深い内容とすることができました。日々の業務に少しでも活用していただければと存じます。当研究所としては、このようなオープンセミナーと連動して直下に量子構造生命科学研究会を創設し、いまだ創薬のなかで解決できていないSBDDの共通な課題は多く、構造生物学と計算科学基盤技術創出を含め、組織を超え専門を超えて、プロジェクトベースでチームを組み解決にむけて取り組みたいと思っております。このような趣旨にご賛同いただけます方がおられましたら、ぜひ当方 kamimura@cbi-society.org までお問い合わせください。

“Seeing is believing in drug discovery by cryo-EM”

Cryo-EM at Biortus reveals the molecular mechanism of one promising drug for COVID-19

Jack Yan (Executive Director of CryoEM Platform at Biortus)

As a core technology in Biortus' new-drug-discovery CRO service, our cryo-EM has been delivering valuable near-atomic-resolution structures of protein-compound complex to our clients all over the world. Our one-stop service, from protein production to cryo-EM structure under one roof, ensures high efficiency and success of projects. Here is an example. SARS-CoV is responsible for the ongoing pandemic of COVID-19. Its RNA-dependent-RNA polymerase (RdRp) is indispensable for viral genome replication. Therefore, RdRp becomes an essential drug target for treatment of COVID-19 and one of its potent inhibitor, named as AT-527 (Atea Pharmaceuticals), is currently in phase II clinical trials. However, the molecular mechanism of how AT-527 suffocates RdRp is still unknown. Biortus produced active RdRp complex and also successfully resolved the cryo-EM structure (2.9 Å resolution) of the RdRp-AT527 complex within 2 months. This near atomic resolution structure reveals that this small molecule simultaneously binds to both NiRAN domain and RdRp active site, blocking their respective activities.

単粒子解析からトモグラフィー解析まで、創薬への適応 ～低分子医薬品から DDS、品質管理まで～

沖縄プロテイントモグラフィー株式会社
CEO 亀井 朗

沖縄プロテイントモグラフィー株式会社(以下、弊社)は、まだアカデミアでクライオ電子顕微鏡の活用法が模索されていた2014年に設立されました。海外でようやく「タンパク質の構造解析に使える手法の1つ」として認識されていましたが、日本国内での初めての商用サービス開始は非常にハードルが高いものでした。弊社は沖縄科学技術大学院大学(OIST)の第一号ベンチャーとして、同学が保有する最先端のクライオ電子顕微鏡設備へのアクセスが可能であり、同学で開発されたトモグラフィー法による解析ソフトウェア COMET を利用することができました。しかし、当時は、国内外の商談会での弊社サービス紹介においても、技術説明に手間取り、なかなか実用的な話まで発展しなかったことを覚えています。クライオ電子顕微鏡に対して、創薬・製薬への適応という視点での理解が広がったのは2017年のノーベル化学賞受賞の影響が大きく、その後は BINDS プロジェクトの活動もあり、国内のユーザー数も増加したと考えます。企業研究者からの認知も向上し、本シンポジウムを始めとした情報共有の機会が増えたことで、市場全体の活性化がようやく始まったと感じています。

弊社では、クライオ電子顕微鏡を活用した2つの手法(単粒子解析法・トモグラフィー解析法)による受託解析サービスを展開しています。単粒子解析法はその名前の意味とは少し異なり、非常に多くの分子の投影像を平均化することで高分解能の構造を得る手法であり、結晶構造解析の代替のポジションと考えられます。一方、トモグラフィー解析法は、タンパク質1分子を多角的に撮影し連続傾斜像から個々の分子の構造を可視化できるため、より本来の姿に近い生体高分子を見ることができる手法です。弊社社名の由来とした、弊社が得意とする手法であり、抗体の全長構造などの揺らぎが大きい試料も解析可能であるため、すでに抗体医薬品と抗原の複合体解析を通じた品質管理(結合能、結合位置、構造安定性の検証)等に活用されています。また、近年、DDS への応用が盛んに研究されているリポソーム、エクソソーム、ナノ粒子の全体構造の解析や、複数の会合状態が混在している多分散系の試料への応用など、単粒子解析法が苦手とする試料をカバーする相補的關係にある解析手法だと考えています。

本シンポジウムでは、上記2手法の一般的な使い分けや解析事例の紹介、アカデミアでの研究が進むトモグラフィー法の応用事例や今後の展開についてご紹介させていただきます。

電子線回折 (MicroED) 統合プラットフォームによる

ナノ結晶の楽々構造解析

日本電子株式会社 奥西栄治、株式会社リガク 神田浩幸・山野昭人

1. はじめに

「新規化合物の分子構造を決めたいが、単結晶X線構造解析に適した大きさの結晶が得られない」。このような状況を経験した研究者にとって、電子線回折はすぐにでも取り入れたい分析手法であると推察いたします。しかしながら現状では、データ測定には電顕の専門家の、データ処理と解析には結晶学の専門家の、両者の協力が必要です。このような現状を打破すべく開始されたのが、日本電子-リガク共同製品開発プロジェクトです。このプロジェクト開始後1年間の成果が今回ご紹介いたします「電子線回折統合プラットフォームです。

2. 日本電子-リガク電子線回折統合プラットフォームの特徴

日本電子-リガク電子線回折統合プラットフォームは、①電子線回折用に最適化された透過型電子顕微鏡、②ハイブリッド型電子計数検出器、および③これらのコア技術を結合しシナジー効果を最大化するソフトウェア、電子線回折用 CrysAllis^{Pro} から成り立っています。電子線回折用 CrysAllis^{Pro} は、単結晶X線構造解析分野で定評のある CrysAlis^{Pro} をベースに、電子線回折に特化したソフトウェアとして新たに開発されました。測定・処理・自動構造解析の同時進行はもとより、CrysAlis^{Pro} の強みである困難な試料に対応するためのツールもそのまま利用することが可能です。画面構成も保たれているため、単結晶X線回折システムを利用している研究者は、すぐに使いこなすことができます。講演ではビデオ等により、使い勝手を中心にご紹介いたします。



クライオ電顕構造解析に基づくタンパク質の分子機構と創薬に向けて

濡木 理(キュライオ・社外取締役)

ここ数年検出器の進展により、クライオ電子顕微鏡単粒子解析による生体分子の構造解析技術がX線結晶構造解析を凌駕し、より多くの標的タンパク質に関して、より生体内に近い状態の立体構造が迅速に決定できる時代になった。これに伴い、ライフサイエンスは生命活動に重要なタンパク質(遺伝子)の同定(分子生物学)、その作用機序の解明(構造生命科学)、医薬応用(治療薬、治療技術の開発)とシームレスにつながる時代になった。このような科学の発展に伴い、我々は2019年8月にクライオ電顕創薬ベンチャー、キュライオを創立し、研究室と連動して創薬事業を開始しており、これまでに30種以上の新規タンパク質の立体構造を単粒子解析で決定することに成功している。例えば、温度を感受するTRPチャンネルに関しては、ナノディスクを用いて脂質中の構造を解明することで、内在性の脂質が熱で解離することで、チャンネルのゲートが開く分子機構が明らかになった。Eat-meシグナルであるフォスファチジルセリンを細胞膜表面から細胞質側に反転するP4フリッパーゼに関しては、6状態全ての輸送中間体の構造を解くことに成功し、脂質輸送の分子機構が明らかになった。また5種のGPCRに関して、リガンドおよび共役する3量体Gタンパク質との複合体の構造を解明し、リガンド捕獲およびGタンパク質活性化の動的機構に関して新たな知見を得ることに成功した。現在クライオ電子顕微鏡の単粒子解析の特長を活かし、タンパク質のダイナミクスから機能発現のメカニズム解明、そしてこれを制御する薬剤の創出を目指している。

<文献>

1. “Cryo-EM structures of the human volume-regulated anion channel LRRC8” G. Kasuya, T. Nakane, T. Yokoyama, Y. Jia, M. Inoue, K. Watanabe, R. Nakamura, T. Nishizawa, T. Kusakizako, A. Tsutsumi, H. Yanagisawa, N. Dohmae, M. Hattori, H. Ichijo, Z. Yan, M. Kikkawa, M. Shirouzu, R. Ishitani, O. Nureki
Nat. Struct. Mol. Biol. **25**, 797-804 (2018).
2. “Cryo-EM structure of the human L-type amino acid transporter 1 in complex with glycoprotein CD98hc” Y. Lee, P. Wiriyasermkul, C. Jin, L. Quan, R. Ohgaki, S. Okuda, T. Kusakizako, T. Nishizawa, K. Oda, R. Ishitani, T. Yokoyama, T. Nakane, M. Shirouzu, H. Endou, S. Nagamori, Y. Kanai, O. Nureki
Nat. Struct. Mol. Biol. **26**, 510-517 (2019).
3. “[Cryo-EM structures capture the transport cycle of the P4-ATPase flippase](#)” M. Hiraizumi, K. Yamashita, T. Nishizawa and O. Nureki.
Science **365**, 1149-1155 (2019).
4. “Cryo-EM structure of the human PAC1 receptor coupled to an engineered heterotrimeric G protein” K. Kobayashi, W. Shihoya, T. Nishizawa, A. Inoue, F. M. N. Kadji, J. Aoki and O. Nureki.
Nat. Struct. Mol. Biol. *In press* (2020).

講師略歴

Dr. Jack Yan (BiorTus)



Jack (Xiaodong) Yan: Dr. Jack Yan specializes in cryoEM technology since his graduate work at Purdue University, and he continued his work in this area at the University of California at San Diego, where he was a professor for about 14 years. He joined BiorTus about three years ago and established the cryoEM platform. He currently serves as the Executive Director of CryoEM Platform at BiorTus.

亀井 朗 (カメイ アキラ)



現職：代表取締役社長（沖縄プロテントモグラフィ株式会社）

経歴：1976年3月 京都大学工学部情報工学科卒業

1978年3月 京都大学大学院工学研究科情報工学専攻 修士課程修了

1978年4月 東洋エンジニアリング株式会社入社 SE & PM

1986年4月 同 京都大学受託研究員（情報工学教室）

1988年10月 同 （財）京都高度技術研究所 出向 研究企画室室長

1999年4月 東洋ビジネスエンジニアリング株式会社 FrontOffice ソリュー

シオン部部长

1999年5月 ペレグリンシステムズ株式会社 パートナーサポート部長

2000年2月 ソフトバンク・メディア・アンド・マーケティング株式会社
部長・取締役

2000年2月 同 株式会社コンパス 代表取締役社長

2002年3月 同 クリック・トゥー・ラーン株式会社（現サムトータル・システムズ） 代表取締役社長

2004年7月 同 イーブック・システムズ株式会社 代表取締役副社長

2009年9月 NRI ネットコム株式会社 Web マーケティング事業部部长

2014年6月 - 現在 現職

Akira Kamei CEO, Okinawa Protein Tomography, Ltd.

Career path: Mar 1976 B.S. in Information Science, Faculty of Engineering, Kyoto University

Mar 1978 M.S. in Information Science, Graduate School of Engineering, Kyoto University

Apr 1978 System Engineer & Project Manager, Toyo Engineering Corp. (TEC)

Apr 1986 Joint Researcher, Information Science, Kyoto University (TEC)

Oct 1988 Manager of Research Planning, Advanced Science, Technology & Management Research Institute of Kyoto (ASTEM) (TEC)

Apr 1999 Director of Front Office Solution Dept., Toyo Business Engineering Corp.

May 1999 Director of Partner Support, Peregrine Systems K.K.

Feb 2000 Director, Softbank Creative, Corp. (SBCR)

Feb 2000 CEO, Com-path Corp. (SBCR)

Mar 2002 CEO, Click2learn Japan Corp. (Current SumTotal Systems Japan) (SBCR)

Jul 2004 COO, E-book Systems Corp. (SBCR)

Sep 2009 General Manager, Web Marketing Dept., NRI Netcom Ltd.

Jun 2014 CEO. Okinawa Protein Tomography, Ltd.

奥西 栄治 (オクニシ エイジ)



現職: EM 事業ユニット 副ユニット長 (日本電子株式会社)

経歴: 1998 年 3 月 筑波大学物質工学系修士

1998 年 4 月 日本電子株式会社入社

2012 年 9 月 九州大学 博士

2021 年 4 月 現職

Eiji Okunishi, Ph D.

Assistant General Manager, EM Business Unit, JEOL Ltd.

Mar. 1998 Ms., University of Tsukuba.

Apr. 1998 JEOL Ltd.

Sep. 2012 Ph D., Kyushu University

Apr. 2021 Present post

神田 浩幸 (カンダ ヒロユキ)



現職: X線機器事業部 SBU ROD 戦略ビジネスユニットマネージャー (株式会社リガク)

経歴: 2003 年 3 月 島根大学総合理工学研究科修士

2003 年 4 月 株式会社リガク入社

2021年4月 現職

Hiroyuki Kanda

Head of SBU ROD, X-ray Instrument Division, Rigaku Corporation

Mar. 2003 Ms., Shimane University Interdisciplinary Faculty of Science and Engineering

Apr. 2003 Rigaku Corp.

Apr. 2021 Present post

山野 昭人 (ヤマノ アキヒト)



現職：応用技術センター 主幹研究員（株式会社リガク）

経歴：1987年3月 東京工業大学理学修士

1987年4月 株式会社リガク入社

1994年12月 ボストン大学 Ph. D.

2020年4月 現職

Akihito Yamano, Ph.D.

Senior Application Scientist, Application Laboratories, Rigaku Corporation

Mar. 1987 Ms., Tokyo Inst. Of Tech.

Apr. 1987 Rigaku Corp.

Dec. 1984 Ph.D., Boston College

Apr. 2020 Present post

濡木 理 (ヌレキ オサム)



現職:キュライオ社 社外取締役

経歴

1988年(昭和63年)3月 東京大学理学部生物化学科卒業

1990年(平成2年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了

1990年～1991年 フランス ルイ・パスツール大学 HFSP 研究員

1991年～1993年 蛋白質工学研究所(森川博士に師事)

1993年(平成5年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了 博士
(理学)(東京大学)取得

1992年(平成4年)4月 日本学術振興会特別研究員 DC2

1993年(平成5年)4月 日本学術振興会特別研究員 PD(蛋白質工学研究所)

1994年(平成6年)4月 理化学研究所基礎科学特別研究員

1995年(平成7年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 助手

2002年(平成14年)4月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 助教授

2003年(平成15年)5月 東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻 教授

2008年(平成20年)4月 東京大学医科学研究所基礎医科学部門 教授

2010年(平成22年)4月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授

現在に至る

1988.3 Bachelor degree from Faculty of Science, the University of Tokyo

1990.3 Master degree from Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, the University of Tokyo under Prof. S. Yokoyama

1990.11–1991.2
HFSP Researcher at Louis Pasteur University–IBMC, CNRS, France under Dr. R. Giege

1993.3 Graduation from Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, the University of Tokyo (Doctor of Science)

1993.4–1994.3
Post Doctor at Protein Engineering Research Institute (PERI) under Dr. K. Morikawa

1994.4–1995.3
Special Researcher at Crystallography Laboratory in RIKEN under Dr. Iwasaki & Dr. Kamiya

1995.4–2003.4
Assistant Professor at Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, the University of Tokyo

2002.4–2003.4
Associate Professor at Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, the University of Tokyo

2003.5–2008.3
Professor at Department of Biological Information, Graduate School of Biosciences and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology

2008.4–2010.3
Professor at Department of Basic Medical Sciences, Institute of Medical Science, University of Tokyo

2010.4–present
Professor, Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo

座長略歴

葦原 雅道 (アシハラ マサミチ)



現職: シニアプロダクトスペシャリスト (サーモフィッシャーサイエンティフィック)

経歴: 2006年3月 神戸大学工学部電気電子工学科卒業

2008年3月 大阪大学大学院生命機能研究科博士前期課程修了

2011年3月 大阪大学大学院生命機能研究科博士課程後期課程修了(工学博士)

2011年4月 日本エフイー・アイ株式会社入社 アプリケーションエンジニア

2012年3月 同 プロダクトマーケティングエンジニア

2014年10月 同 アカウントマネージャー (ライフサイエンス)

2016年9月 サーモフィッシャーサイエンティフィック

アカウントマネージャー (ライフサイエンス)

2019年9月 - 現在 現職

Masamichi Ashihara

Current role: Sr. Product Specialist, APAC Pharma, Thermo Fisher Scientific

Career path:

Mar 2006 Bachelor degree from Faculty of Engineering, Kobe University

Mar 2008 Master degree from Graduate School of Frontier Biosciences,
Osaka University

Mar 2011 Doctoral degree from Graduate School of Frontier Biosciences,
Osaka University

Apr 2011 Application Engineer, Life Sciences, FEI Company Japan

Mar 2012 Product Marketing Engineer, Life Sciences, FEI Company Japan

Oct 2014 Sales Account Manager, Life Sciences, FEI Company Japan

Sep 2016 Sales Account Manager, Life Sciences, Thermo Fisher Scientific

Sep 2019 Sr. Product Specialist, APAC Pharma, Thermo Fisher Scientific

中川 敦史 (ナカガワ アツシ)



現職：大阪大学 蛋白質研究所 教授・所長

経歴：1983年3月 名古屋大学理学部化学科 卒業

1985年3月 大阪大学大学院理学研究科 博士前期課程修了

1986年3月 大阪大学大学院理学研究科 博士後期課程中退

1986年4月 高エネルギー物理学研究所 放射光実験施設 助手

1994年4月～1995年4月

英国 MRC 分子生物学研究所 (日本学術振興会特定国派遣研究者)

1995年5月 北海道大学大学院理学研究科 助教授

1999年3月 大阪大学蛋白質研究所 助教授

2003年3月- 現在 大阪大学蛋白質研究所 教授

2018年4月- 現在 大阪大学蛋白質研究所 所長

1989年12月 理学博士 (大阪大学)

Atsushi NAKAGAWA

Current position: Professor and Director, Institute for Protein Research, Osaka University

Biography:

Mar 1983 Bachelor degree of Science from Faculty of Science, Nagoya University

Mar 1985 Master of Science from Graduate School of Science, Osaka University

Apr 1986 Assistant Professor, Photon Factory,
National Laboratory for High Energy Physics

Dec 1989 Doctor of Science from Graduate School of Science, Osaka University

Apr 1994 – Apr 1995

Visiting Scientist, Laboratory of Molecular Biology, MRC, Cambridge, UK

May 1995 Associate Professor, Graduate School of Science,

Hokkaido University, Japan.

Mar 1999 Associate Professor, Institute for Protein Research, Osaka University

Mar 2003 – Present Professor, Institute for Protein Research, Osaka University

Apr 2018 – Present Director, Institute for Protein Research, Osaka University