

シンポジウム | 特別企画：生命化学研究：若手研究者へつなぐバトン

📅 2025年3月29日(土) 9:00 ~ 11:40 📍 [F]4201(第4学舎 4号館 [2階] 4201)

[[F]4201-4am] 生命化学研究：若手研究者へつなぐバトン

座長、シンポジウム関係者：建石 寿枝、後藤 佑樹、清中 茂樹、石田 斉、築地 真也、津本 浩平、島本 哲男、藤枝 伸宇、堀本 眞吾

日本化学会 フロンティア生命化学研究会は、2026年2月に29年間の活動を終了します。同研究会は、生命システムを化学の言葉で理解することを目指すとともに、生命化学領域におけるイノベーションを指向して、基礎研究から応用研究まで幅広く展開し、国内外の交流を通じて日本のみならず国際的に生命化学研究分野をけん引してきました。研究会として世代交代をせず、若い世代の研究者の皆さんに自由な発想で研究していただくことが、この分野のさらなる発展につながると考えています。本特別企画では、研究会のメンバーであり、それぞれの研究分野を先導してきた講演者が、これまでの研究成果を振り返るとともに、若手研究者の皆さんへのエールを送ります。これが研究会としての最後の公的な発信の場となりますが、多くの若手研究者の皆さんの心に響くシンポジウムとなることを期待しています。

9:00 ~ 9:05

開会挨拶

◆ 日本語

9:05 ~ 9:35

[[F]4201-4am-01]

核医学治療と免疫療法をつなぐ：がん治療におけるイノベーションを目指して

○深瀬 浩一¹ (1. 大阪大学)

◆ 日本語

9:35 ~ 10:05

[[F]4201-4am-02]

核酸化学と超分子化学をつなぐ：革新的核酸医薬分子開発を目指して

○和田 健彦¹ (1. 東北大学)

◆ 日本語

10:05 ~ 10:35

[[F]4201-4am-03]

人工抗体を用いて新技術を創る

○村上 裕¹ (1. 名古屋大学)

◆ 日本語

10:35 ~ 11:05

[[F]4201-4am-04]

生体膜と相互作用する機能性ペプチドの設計と展開

○二木 史朗¹ (1. 京都大学)

◆ 日本語

11:05 ~ 11:35

[[F]4201-4am-05]

分子夾雑化学：生命化学のワンピース!?

○浜地 格¹ (1. 京都大学)

11:35 ~ 11:40

閉会挨拶

核医学治療と免疫療法をつなぐ：がん治療におけるイノベーションを目指して

(阪大院理) 深瀬 浩一

Bridging Targeted radionuclide therapy and Immunotherapy: Aiming for Innovation in Cancer Treatment (*Graduate School of Science, Osaka University*) Koichi Fukase

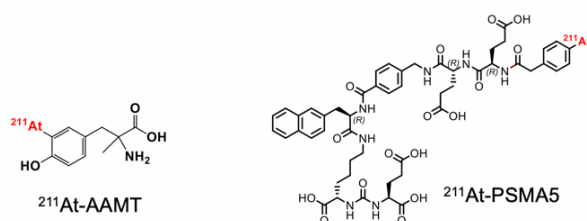
Targeted α -particle therapy (TAT) has garnered significant attention due to its high anti-tumor efficacy. We have been investigated in cancer treatment using astatine-211 (^{211}At) as a radionuclide at Osaka University. In animal models, we have confirmed that ^{211}At -labeled molecular targeted drugs not only exhibit extremely high therapeutic efficacy but also activate anti-tumor immunity. Meanwhile, we have been also investigated in the development of cancer vaccines and will discuss the potential for combination therapy with TAT.

Keywords : Cancer; Radionuclide; Therapy; Immunity; Vaccine

アルファ線核医学治療 (TAT) は、 α 線放出核種で標識した分子標的薬をがんに集積させ、内部からがんを照射する療法である。TAT は、高エネルギーの α 線照射により DNA を効果的に損傷して、高い抗腫瘍効果を示す一方で、 α 線の飛程が短いため周辺臓器への影響が少なく、副作用が少ない療法として注目されている。

大阪大学では、半減期 7.2 時間のアスタチン-211 (^{211}At) を放射性核種として用いる TAT 研究において、加速器を用いた ^{211}At の製造施設を整備し、薬剤開発、非臨床研究および臨床研究を推進している。2021 年には難治性甲状腺がんの治療を目的とした Na^{211}At の医師主導型臨床試験を開始した。次に、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的とした ^{211}At 標識 PSMA 阻害薬 (^{211}At -PSMA5) を開発した¹⁾。 ^{211}At -PSMA5 は、前立腺がんモデルマウスにおいて顕著ながん増殖抑制効果を示し、2024 年に前立腺がんの医師主導試験を開始した。その他にもがん特異的 L 型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) を標的とする ^{211}At 標識 α -メチル-L-チロシン (^{211}At -AAMT)²⁾や膵臓がんを高発現するグリピカン-1 (GPC1) を標的とした ^{211}At 標識抗 GPC1 抗体³⁾などを開発した。

我々は TAT が抗腫瘍免疫を活性化することを見出しつつあり、将来的ながんワクチンと核医学治療との併用療法の可能性についても議論する。



1) T. Watabe et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2023**, 50, 849.

2) K. Kaneda-Nakashima et al., *Cancer Sci.* **2021**, 112, 1132.

3) T. Watabe, K. Kabayama et al., *J. Nucl. Med.* **2023**, 64, 1949.

核酸化学と超分子化学をつなぐ: 革新的核酸医薬分子開発を目指して

(東北大多元研・東北大未来型医療創成センター) 和田健彦

Combining Nucleic Acid Chemistry and Supramolecular Chemistry: Towards the Development of Innovative Oligonucleotide Therapeutics

(IMRAM, Tohoku University, INGEM, Tohoku University) Takehiko Wada

In recent years, the landscape of drug development has seen a paradigm shift from small-molecule and antibody drugs to middle-molecule therapeutics. Among these, oligonucleotide therapeutics and peptide-based drugs have emerged as key representatives of this category, drawing significant attention. Notably, the successful deployment of mRNA vaccines against COVID-19 has further heightened expectations for oligonucleotide therapeutics as a transformative modality. While substantial progress has been made in the discovery of promising oligonucleotide compounds, several challenges remain, including the need to mitigate off-target effects and enhance therapeutic efficacy. Addressing these limitations requires innovative strategies that go beyond traditional nucleic acid chemistry, leveraging insights from a wide range of scientific disciplines. In this talk, I would like to present our recent efforts to advance oligonucleotide therapeutics through a supramolecular chemistry approach, aiming to overcome current barriers and unlock new possibilities in this rapidly evolving field.

Keywords : Oligonucleotide Therapeutics, Supramolecular Chemistry, Nucleic Acids Chemistry

近年、医薬品開発の潮流は、従来多用されてきた低分子医薬品、2000年代半ばから活用されている抗体医薬品から、中分子医薬品へと大きく変化してきている。なかでも核酸医薬品とペプチド医薬品などが、小分子医薬品、抗体医薬品に続く、代表的な中分子医薬品として注目されている。特に COVID-19 に対する mRNA ワクチンの成功も影響し、関連モダリティとして核酸医薬品への期待が高まっている。

核酸医薬品は、機能性 RNA を中心に遺伝情報を直接制御することで、従来の医薬品が困難としていた遺伝性疾患や、特定の遺伝子発現異常に基づく疾患をも根本的に治療する可能性を秘め、筋ジストロフィーの治療薬として脚光を浴びている Spinraza や Exondys 51 に代表されるように、抗体医薬でも標的とできない疾患も対象とでき、また化学合成により比較的安価に迅速供給できることなど多数の利点を有し、抗体医薬と相補的で汎用性の高い次世代創薬モダリティとして期待されている。

代表的な治療戦略として、mRNA 医薬や siRNA 医薬、そしてアンチセンス医薬が精力的に研究されている。実際、長い歴史を有する低分子医薬品に対する創薬研究戦略を礎とした核酸医薬品研究が推進され、優れた化合物も見出されてきたが、オフターゲット効果の抑制や限定的な薬効の向上など、解決すべき課題と限界も指摘されている。

これらの課題解決には、技術革新のみならず、従来創薬研究の延長線上にはない新概念の創出、パラダイムシフトを目指す必要があると個人的に考えてきた。そのためには核酸化学のみならず、幅広い科学的視点に立脚した新奇アプローチが必要不可欠であり、本稿では超分子化学的アプローチにより革新的核酸医薬品開発に取り組んだプロジェクトを紹介したい。

我々が生命化学研究会を起ち上げた 30 年前から「細胞内・生体内環境下での思うがままの生命化学」の実現を目指し、ヘテロな視点と価値観を大切に、「脇は甘く、懐は広く」を信条に楽しんできた研究が、少しでも若手研究者の方々の参考になればと願う。

人工抗体を用いて新技術を創る

(名大院工) ○村上 裕

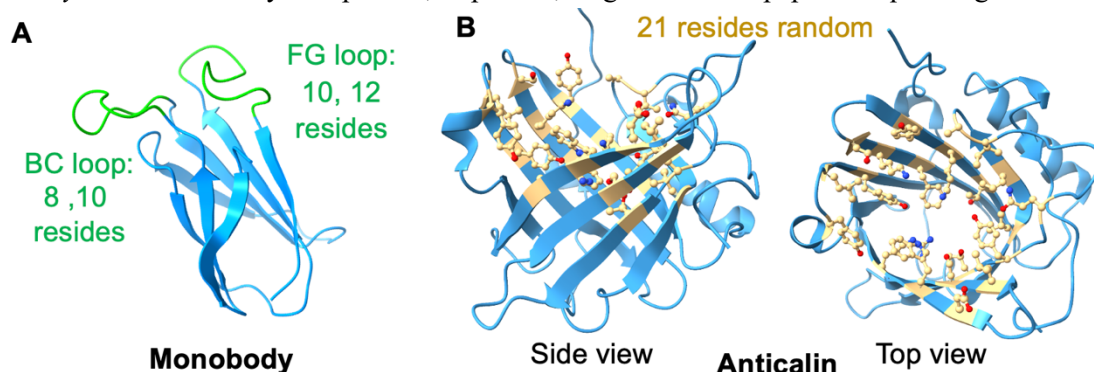
Development of novel technologies through antibody-like proteins (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*)○Hiroshi Murakami

Antibody-like proteins (ALPs) are alternatives to antibodies, generated through in vitro selection methods such as phage display and mRNA display. Previously, we reported the development of a high-speed in vitro selection method, TRAP display, for selecting ALPs and its application in selecting neutralizing antibodies for SARS-CoV-2.¹

In this presentation, I will describe the development of a D-monobody against Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) using mirror image selection.² Through TRAP display, we selected an L-monobody against D-MCP-1 from a library of 10^{13} diverse molecules with 18–22 randomized residues in the BC and FG loops of the human fibronectin domain III (Fig. A). To increase the monobody affinity, we conducted saturation mutagenesis on the randomized loops and re-selected high-affinity monobodies. One of the L-monobodies exhibited high affinity for D-MCP-1. Moreover, the synthesized D-monobody, an enantiomer of the selected L-monobody, effectively inhibited MCP-1 activity ($IC_{50} = 2$ nM).

I will also present anticalins targeting the N-terminal residues of a peptide for the development of a single-molecule peptide sequencing method. We selected several anticalins from a library with 21 randomized residues in the interior of human lipocalin-2 (Fig. B) and demonstrated N-terminal residue-specific binding of the selected anticalins. By developing a complete set of anticalins for all proteogenic amino acids, it will be possible to construct a single-molecule peptide sequencing method in the future.

Keywords : antibody-like protein, D-protein, single-molecule peptide sequencing.



1)a) T. Kondo, Y. Iwatani, K. Matsuoka, T. Fujino, S. Umemoto, Y. Yokomaku, K. Ishizaki, S. Kito, T. Sezaki, G. Hayashi, H. Murakami*, *Sci. Adv.* **2020**, 6(42), eabd3916. b) T. Kondo, K. Matsuoka, S. Umemoto, T. Fujino, G. Hayashi, Y. Iwatani*, H. Murakami*, Monobodies with potent neutralizing activity against SARS-CoV-2 Delta and other variants of concern. *Life Sci. Alliance*, **2022**, 5, 6, e202101322. ; 3) G. Hayashi*, T. Naito, S. Miura, N. Iwamoto, Y. Usui, M. Bando-Shimizu, S. Suzuki, K. Higashi., M. Nonaka*, S. Oishi*, H. Murakami*, Generating a mirror-image monobody targeting MCP-1 via TRAP display and chemical protein synthesis. *Nat. Commun.* **2024**, 15, 10723.

生体膜と相互作用する機能性ペプチドの設計と展開

(京大化研) ○二木史朗

Design and Innovation of Functional Peptides That Interact with Biological Membranes
(*Institute for Chemical Research, Kyoto University*) ○Shiroh Futaki

Biomembranes are important targets for molecular design. Our laboratory has explored the design of functional peptides that modulate membrane barrier function, lipid packing, and structure. Evaluation of the results obtained and analysis of cellular mechanisms have led to peptides with more refined designs and functions.¹⁻³⁾ This talk will highlight the accomplishments of our laboratory in developing unique peptides that modulate membrane properties.

Keywords : *Biomembrane; Peptide; Intracellular Delivery; Lipid Packing*

生体膜は分子設計の重要なターゲットである。我々の研究室では、膜バリア機能、脂質パッキング、構造を調節する機能性ペプチドのデザインを探索してきた。得られた結果を評価し、細胞メカニズムを解析することで、より洗練されたデザインと機能を持つペプチドが生み出されてきた¹⁻³⁾。本講演では、膜の特性を調節するユニークなペプチドの開発における我々の研究室の成果を紹介する。

1) Peptide-Assisted Intracellular Delivery of Biomacromolecules. S. Futaki, J. V. V. Arafiles, H. Hirose, *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 1088–1094.

2) Functional Peptides That Target Biomembranes: Design and Modes of Action. S. Futaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2021**, *69*, 601.

3) Finding Ways into The Cytosol: Peptide-mediated Approaches for Delivering Proteins into Cells. Y. Kawaguchi, S. Futaki, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2024**, *81*, 102482.

分子夾雑化学：生命化学のワンピース!?

(京大院工¹・ERATO/JST²) 浜地 格^{1,2}

Chemistry of Multimolecular Crowding Systems as One-piece of Chemical Biology!?
(¹Graduate School of Engineering, Kyoto University, ²ERATO: Innovative Molecular Technology for Neuroscience, JST)○Itaru Hamachi,^{1,2}

During the past three decades, chemistry-biology interface has rapidly expanded and many of dreams come true, such as genome editing, protein engineering, bioinformatics, and others. Under such situations, biochemistry and chemistry for biomolecules are now being transformed into chemical biology. In my talk, I would like to discuss, using our primitive examples, how chemistry can contribute to such newly pioneering chemistry-biology interface and what are the exciting and essential concepts produced by chemistry therein.

Keywords : Chemical biology; Multimolecular crowding biosystems; Bioorthogonal chemistry; Spatiotemporal decoding

私たちが生命化学研究会を立ち上げた 20 世紀末は、タンパク質、核酸、脂質、糖鎖などの生体分子の精緻な取り扱いは極めて困難で、これらを有機小分子のように合成・解析・改変することを目指して試行錯誤を行っていた。その後の 30 年間、遺伝子工学の発展はゲノム編集を可能にし、タンパク質工学を産み出し、ゲノム project 読了とともにバイオ情報科学、AI との連関が実現し、新たな境界が広がりつつある。chemical biology が勃興し、単離精製した生体分子の精密 biochemistry だけでなく、細胞や組織・個体などの生物 context そのものでの生体分子やそのネットワークの理解が重要な研究対象となって来た。では、これからの生命化学に必要な One piece は何なのか??? 私の研究室での悪戦苦闘を例に議論させて頂きたい。

- [0] Nagase, T.; Shinkai, S.; Hamachi, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12065-12066 (2000).
- [1] Tsukiji, S.; Takaoka, Y.; Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **5**, 341-343 (2009).
- [2] Kiyonaka, S.; Kubota, R.; Hamachi, I. et.al., *Nature Chem.*, **8**, 958-967 (2016).
- [3] Yamaura, K.; Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **12**, 822-830 (2016).
- [4] Miki, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature Methods*, **13**, 931-937 (2016).
- [5] Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **8**, 14850 (2017).
- [6] Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **9**, 1870 (2018).
- [7] Fujisawa, A.; Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 17060-17070 (2018).
- [8] Shindo, N.; Hamachi, I. Ojida, A. et.al., *Nature ChemBio.*, **15**, 250-258 (2019).
- [9] Tamura, T. and Hamachi, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, Perspective, 2782-2799 (2019).
- [10] Tamura, T., Hamachi, I., et.al., *Nature ChemBio.*, **16**, 1371 (2020)
- [11] Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **12**, 831 (2021).
- [12] Tsuchiya M.; Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Cell Metabo.*, **35**, 1027(2023).
- [13] Nonaka, H.; Mino. T.; Hamachi, I. et.al., *Chem* **9**, 523-540 (2023).
- [14] Nonaka, H.; Hamachi, I. et.al., *PNAS* **9**, 523-540 (2024).
- [15] Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **20**, [doi: 10.1038/s41589-024-01692-4](https://doi.org/10.1038/s41589-024-01692-4) (2024).