

## ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】金井 求（東京大学 大学院薬学系研究科／教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

北 泰行 （委員長；立命館大学 総合科学技術研究機構／招聘研究教授  
・創薬科学研究センター長）

久保 和生 （協和発酵キリン株式会社 研究開発本部研究機能ユニット化学研究所  
／所長）

眞貝 洋一 （理化学研究所 眞貝細胞記憶研究室／主任研究員）

杉山 弘 （京都大学 大学院理学研究科／教授）

野崎 京子 （東京大学 大学院工学系研究科／教授）

### 評価の概要

ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトは「触媒」をキーワードに、2つの方向性により医薬品開発への貢献を目指した。第1に、複雑な構造を有する合成困難な分子について、短工程でかつ環境負荷の少ない形で合成できる革新的触媒の開発を通じ、医薬品候補物質として利用可能にすることである。第2に、生体内の酵素機能と置き換えられる人工触媒システムを開発し、これを細胞内に導入して、触媒自体を医薬とする新しい病態治療概念「触媒医療」を提唱することである。そのために、金井研究総括の強いリーダーシップのもと、専門分野の異なる若手研究者が東京大学に結集し、3つの研究グループが緊密な連携の取れる研究環境を構築した。化学と生物の相乗的観点から触媒開発に取り組む研究集団は世界でも稀であり、本プロジェクトは挑戦的かつ融合的であると高く評価する。

プロジェクト発足からの5年間に於いて、新たな医薬品や機能性材料の開発と効率的合成のための基礎研究として、芳香環への位置選択的なトリフルオロメチル基の導入や、芳香環のメタ位選択的にボリル基を導入する合成手法の開発に成功した。この流れは2017年度より立ち上げられた科学研究費助成事業の新学術領域研究「ハイブリッド触媒」の領域総括として引き継がれた。こうした導入方法は、有機合成化学の分野では世界中で競争しているターゲットであり、学術的意義は高く、医薬品合成への応用として工業的なインパクトは高いと評価できる。

また、アルツハイマー病の治療につながる基盤研究として、発症に関与するとされるアミロイドβペプチド（Aβ）の凝集を抑制する低分子阻害剤や、Aβ凝集体中のアミロイド構造を識別して酸素化する光触媒、細胞傷害性の少ない長波長光で酸素化する光触媒の開発に成功した。ペプチド化学と触媒反応化学を合わせた治療法開発は非常に独創的であり、アルツハイマー病での毒性本体とされるAβの構造研究から動物個体レベルまでの成果は、世界に先駆けた優位な展開を示すものと考えられる。今後、企業との本格的な連携協力により、開発した化合物の構造最適化やin vivoでの薬効性を示すことが期待される。

さらに、生体内酵素の欠損・失活による細胞癌化や記憶障害等の代謝異常疾患の治療に向けて、エピジェネティックな遺伝子発現制御に注目し、生細胞内のヒストンのリジン残基を選択的にアシル化する人工触媒の開発に成功するなど、その生物学的意義を実証した。これらの成果は新規の分野融合を目指す極めて挑戦的な取り組みによるものであり、有機合成化

学を用いた遺伝子発現制御の方法として、新しい医薬フォーマットとしてのポテンシャルを示した。ただし、残念ながら本研究の流れは現時点では大型予算の獲得やプロジェクトの継続に至っていないが、近い将来に本研究を起点とする新たな科学分野が立ち上がる可能性を示せたことは、本プロジェクトの達成に資する十分な成果と評価する。今後、生物・医学系の研究機関や製薬企業とのさらなる共同研究から、新しい創薬概念の確立と次世代の医薬を担う成果が見出されると評価できる。

本プロジェクトの研究成果は、国際学術誌への掲載やプレス発表、学会発表を通して積極的に外部発信しただけでなく、国内外の研究者や産業界との共同研究により、効果的な研究成果の推進に努めたと判断する。また、知的財産として権利化するにふさわしい研究成果は、積極的に国内特許出願を行い、より有効性の高いものは外国特許出願を行った。こうした取り組みは、基礎科学が産業界や医療の方向に進むことをプロジェクト関係者全員が意識した賜物と言える。プロジェクトの若手研究者に対しては、研究会での活発なディスカッションの他、ERATO レクチャーシップによる海外での研究成果の講演やディスカッション、国際共同研究による研究員の海外派遣を行っており、これらの活動は人材育成とキャリアパスに大きく貢献したと高く評価したい。

以上を総合すると、本プロジェクトは卓越した研究水準を示し、戦略目標「レアメタルフリー材料の実用化及び超高保磁力・超高靱性等の新規目的機能を目指した原子配列制御等のナノスケール物質構造制御技術による物質・材料の革新的機能の創出」の達成に資する十分な成果が得られたと評価する。

## 1. 研究プロジェクトの設定および運営

### 1-1. プロジェクトの全体構想

近年の生物科学の進歩により、創薬ターゲットとなりうる生物機能の分子機構が次々と解明されている。しかし、優れた薬理作用の期待される医薬品候補分子であっても、複雑な分子構造を持つことで合成コストが高くなり、開発から除外される場合が多い。候補となる分子構造の多様性を拡張することにより、合成技術の点で医薬品開発が限定される現状を克服するためにも、候補化合物合成を抜本的に変革する真に強力な触媒の創製が求められている。

また、現在の医薬の中心である低分子医薬品以外に、近年、抗体や核酸といったバイオ医薬品や幹細胞を利用した再生医療などの新しい医薬や治療の概念が提唱され始めた。低分子医薬品だけに頼るのではなく、新しい医薬や治療の概念を模索していくことが、医療の進歩につながると考えられる。

本プロジェクトは「触媒」をキーワードに、日本が技術の点で強みをもち発展させてきた触媒化学を生命科学分野と融合させ、産業応用に耐える医薬品開発技術の確立を目指し、2011年10月に発足した。本プロジェクトを指揮する金井研究総括は、①複雑な分子構造を有する医薬品候補物質を短工程でかつ環境負荷の少ない形で合成できる革新的触媒を開発し、合成難度にとらわれない独自の医薬品リードを創出するとともに、②生体内の酵素機能と置き換えられる人工触媒システムを開発し、細胞内に導入することで触媒自体が医薬となる新しい「触媒医療」の概念の提唱と実証、という2つの方向性から医薬開発に取り組んだ。金井研究総括のこれまでの研究の延長や大規模化とは全く異なり、化学と生物学の研究の敷居を取り払い、生体内（細胞内さらには生体内）で利用可能な技術を確認するという生命指向型の課題設定は、挑戦的かつ融合的な構想であり、「新しい科学技術の源流」を創出する

ERATO に相応しいものと評価できる。

特に、本プロジェクトの「触媒医療」で提唱する化合物は人工的酵素と考えられ、天然の酵素に匹敵する基質特異性、反応特異性に迫ることができれば、画期的な医薬になりうると考えられる。将来的には、生体酵素では達成できない機能をもたらす医薬への応用につながる可能性があり、大きな波及効果が期待できる。

## 1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトの目標は、「革新的触媒の開発」「独自の触媒を用いた特色ある医薬リードの創出」および「生体へ導入するための人工触媒システムの開発」であり、化学的手法である「触媒」を医薬として利用するという挑戦的なものである。当然、目標達成には分野融合による連携が必須となるが、本プロジェクトでは「触媒グループ」、「医薬機能グループ」、「触媒医療グループ」の3グループが同一拠点内での密な連携を通じ研究を推進した。

「触媒グループ」では、独自の触媒や反応創出による効率的分子変換の達成を目標とした。製薬企業では、医療経済的な視点から短工程、迅速かつ環境への負荷の少ない合成手法を常に求めており、C-H 活性化反応の適用、 $\pi$ 結合保護脱保護を経由しない合成手法の開発は、製造コスト低減に直結するものであり、目標設定として適切と評価できる。

「医薬機能グループ」では、アルツハイマー病の原因物質とされる  $A\beta$  をターゲットとして、独自の分子特性を活かした画期的な治療体系の構築を目標とした。高齢化社会を迎え、今後患者数の増加が見込まれるアルツハイマー病は大きな社会問題であり、世界の多くのグループがしのぎを削る中、独自の医薬リード開発は貢献が大きい。

「触媒医療グループ」では、真核生物のクロマチン（染色体）を構成する主要なタンパク質（ヒストン）のリジン残基を生細胞内で選択的にアシル化する触媒の開発、および開発した人工触媒による細胞機能制御を目標とした。細胞内で化学反応を進行させる「人工触媒システム」という新規概念の提案とこれを用いた疾病治療へのアプローチは、従来の医薬品では適わない疾患に対する新規医薬の創出が期待できる。

特に医薬リード創出を行う医薬機能グループと、生体に導入するための人工触媒システムを開発する触媒医療グループのテーマは、いずれも触媒化学の合成手法をベースに研究計画を立案した壮大なものである。新しい病態治療概念の確立を目指した本プロジェクトの目標および研究計画の設定は、ERATO のような課題解決型基礎研究でしか扱えないテーマである。研究計画の難易度は非常に高いが、これまでの金井研究総括の研究経験を踏まえて十分に練られたものであると判断でき、高く評価できる。多様な夾雑物が存在する生細胞内で反応を誘導することを示すために、どのターゲットを *in vivo* の評価まで進めるか、優先順位をつけることが重要と考えられる。

## 1-3. プロジェクトの運営

プロジェクト推進にあたっては、種々の分野の経験豊かな研究者と若手研究者を結集した。プロジェクト立ち上げ時は、研究が先行する触媒グループの研究員の割合が多かったが、研究が進展するにつれ全グループにバランスよく配置され、企業や海外の研究者との連携も図られた。研究の進展に伴い触媒グループから複数グループにまたがって活躍した者も見られ、研究総括はもとより各グループリーダーのリーダーシップが発揮され、若手研究者の育成も十分に行われた。5年間で120名が本プロジェクトに関与しているのは分野融合が成功した証左でもあり、適格な運営であると言える。

本プロジェクトが触媒をキーワードに触媒化学と生命化学の双方向の研究を推進するために、触媒グループ、医薬機能グループおよび触媒医療グループを設置し、相互に連携しながら研究を推進したのは適切である。金井研究総括のリーダーシップのもと、有機合成化学、有機金属化学、創薬科学、ペプチド化学、蛋白質化学、細胞生物学、高分子化学、材料化学、生化学など様々なバックグラウンドを持つ、経験豊かな研究者や若手メンバーが参画し、他大学、企業、研究所、外国の研究者などと連携し、効果的なプロジェクトが運営された。とくに研究総括、プロジェクトヘッドクォーター、各研究グループとは十分な意見交換が行われたことで、論文発表やプレスリリース、研究成果実用化に向けた特許出願、シンポジウム開催等がより効果的に進められた。本プロジェクトのように分野の異なるグループがほぼ対等の立場で、1つの大きな目標に向かって連携・融合し、互いにプラスの成果をあげつつ全体が大きな目標に向かって挑戦するプロジェクトは、極めて稀である。構想の実現に最適な研究体制を構築しており、非常に効果的に運営されたと評価できる。

研究成果の公表に際しては、プレスリリースの実施とともに、それにふさわしい国内外の研究者や産業界等とのさらなる共同研究を行い効果的に連携する他、知的財産の権利化を積極的に行った。医療機能グループで見出された  $A\beta$  凝集を阻害する低分子型阻害分子研究については、計算化学や薬物評価による分子設計を、本プロジェクトの触媒グループだけでなく、企業や研究所の創薬の専門家と本格的に連携協力して行う時期に来たように思われる。

〔研究プロジェクトの全体構想〕〔研究プロジェクトの目標・計画〕〔研究プロジェクトの運営〕

a+（十分に的確かつ効果的である）

## 2. 研究の達成状況および得られた研究成果

### 2-1. 触媒グループ

触媒グループでは、複雑な分子構造を有する医薬品リードを短工程で迅速に、かつ環境への負荷の少ない形で合成できる、新しい反応形式を有する革新的触媒反応の開発を目指した。これまでの有機合成化学で用いられる方法にとらわれない、効率的かつ選択的な反応を開発することにより、従来の医薬品開発の範疇に入らない合成困難な複雑な分子構造をも医薬品候補に加えようとする野心的なものと言える。

医薬品において、フッ素系官能基は代謝安定性の向上や標的タンパク質との結合強化といった機能発現に重要な役割を担うため、医薬品リード化合物の芳香環やヘテロ芳香環への効率的かつ実用的な導入法の開発は重要である。しかし、6員環ヘテロ芳香族化合物への直截的かつ位置選択的なフッ素系官能基導入反応の報告例はこれまでなかった。これに対して本グループでは、ピリジンやキノリンなどの窒素原子を含む6員環ヘテロ芳香族化合物を酸化した N-オキシドを電子求引性基のトリフルオロメチルボリル基 ( $BF_2CF_3$ ) で活性化することで、他の電子求引性基で活性化した場合よりも含窒素ヘテロ芳香環の LUMO が低下し、2位への求核種の反応が高められると予想し、初めて含窒素ヘテロ芳香環の2位やベンジル位へのトリフルオロメチル ( $CF_3$ ) 化に成功した。これまでフッ素源として利用されてきた  $CF_3$  化試薬の利用を省略できる本グループの方法は、革新的かつ有効な反応と評価できる。また、研究の途上で、 $BF_2CF_3$  基を導入したピリジンやキノリンの N-オキシドは溶液のみならず固体でも発光する蛍光材料となることを見出した。この蛍光材料は、安定でかつ強力な

電子吸引基のトリフルオロメチルジフルオロホウ素構造を含むため、医薬機能グループにとって安定性と活性の優れた有機分子酸素化触媒創出へと発展すると考えられ、今後の発展を期待したい。

また、反応位置選択性、とくに C-H 結合変換反応については配向基が必要となり、これまで位置選択性の制御が困難という問題があった。これに対し、触媒配位子に基質を認識、捕捉できる水素結合部位を持つ触媒系の構築より問題の克服を目指した。イリジウム-ジビピリジル系触媒を用いる芳香族化合物のボリル化反応を標的とし、尿素部位と反応基質を水素結合させ、触媒と基質との 2 次的相互作用を利用することで、芳香環のメタ位選択的な C-H ボリル化反応の開発に成功した。さらに本反応においては、水素結合を用いることによる反応の位置選択性向上だけではなく、反応の加速が見られること、官能基特異性が発現することを見出した。また水素結合より強固な結合である Lewis 酸-塩基相互作用を用いて通常進行しないオルト位選択的 C-H ボリル化反応を達成した。本反応の開発は、ユニークな触媒設計によるアプローチとして、画期的な成果と言える。さらに、この触媒設計の考え方は、触媒医療グループにおいて、ヒストン選択的なアセチル化を行う人工触媒システムの構築の考え方に応用され、また逆に本触媒グループにフィードバックされており、グループ間の相乗効果をもたらしたと認められる。

ほとんどの医薬品や生物活性分子は分子内に酸素、窒素、硫黄などのヘテロ原子を有している。そのため、C-H 結合からヘテロ原子含有官能基への直接的な変換、これらの基本骨格である C-C 結合を C-H 結合の変換により構築する反応も重要となる。本グループでは C-H アルコキシ化や C-H アセトキシ化、C-H アミド化、C-H カーバメート化、C-H シリル化、C-H アリール化、C-H アルキル化反応を開発し、特許出願や論文発表につなげた。特に銅触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H アミド化、C-H カーバメート化反応は独自性が高いものと言える。また、アルデヒドとアリールハライドをパラジウム存在下、ピコリンアミドを遷移金属配位子として用いた C-H 変換反応で直接的なケトン体合成に成功するなど、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合活性化による触媒的クロスカップリング反応については、現在も活発な研究を展開中である。本グループでの研究成果は Nature Communication や Nature Chemistry をはじめとした国際的なトップジャーナルに多数掲載され、会議での発表も口頭・ポスター共に国内外で活発に行われた。有機合成化学の領域では、例えば米国ではプリンストン大学の MacMillan グループなどとしのぎを削りながら競争している分野であり、学問的意義は高く、この流れは本年度より開始された科学研究費助成事業の新学術領域研究「ハイブリッド触媒」の領域総括として引き継がれた。また医薬品合成への応用として社会的・工業的なインパクトも高いと評価できる。

## 2-2. 医薬機能グループ

タンパク質はフォールディングすることにより、特定の立体構造を形成して生命機能を果たす。一方、異常なフォールディングによって凝集体を形成し、この凝集体が細胞毒性を呈することにより種々の疾患を引き起こすタンパク質が存在する。これらはアミロイドタンパク質と呼ばれ、ヒトの疾患に関連するアミロイドタンパク質は 20 種類以上存在する。例えば、Aβ や α シヌクレイン (α-Syn) は凝集して神経毒性を呈することで、それぞれアルツハイマー病やパーキンソン病の原因となる。特に高齢化社会を迎える国々においては、認知症やその原因疾患の一つであるアルツハイマー病の治療・症状改善は非常に大きな社会問題であり、世界の多くのグループがしのぎを削る分野である。

医薬機能グループでは、アミロイドタンパク質の凝集体を標的とした創薬化学アプローチを目指し、（１）アルツハイマー病に関する  $A\beta$  の凝集を阻害する分子の開発、（２）病原性アミロイドを標的とする人工触媒の開発研究を行った。病態の分子レベルでの理解に基づく治療法の開発は非常にユニークなものであり、これまでにない効果的な阻害剤の開発と治療法を開拓した。

低分子型阻害分子の開発研究で  $A\beta$  配列のうち凝集に重要な領域である  $A\beta$  16-20 の部分ペプチドを環状化し、優れた凝集阻害活性を示すファーマコアを捜し、論理的なデザインによりペプチドからピリジンやピリミジン骨格を有する低分子への化合物変換を達成した。また、触媒反応によりタンパク質を酸素化する人工触媒の開発に着手し、フラビン分子に対して  $A\beta$  親和性ペプチドを連結した光触媒の開発に成功した。

また、病原性アミロイドタンパク質に特徴的な高次構造（クロス  $\beta$  シート）を認識することにより、選択的に活性化する酸素化触媒の開発にも成功した。本触媒は非アミロイド性基質を酸素化せず、凝集した  $A\beta$  を効率的に酸素化し、 $A\beta$  1-42 由来の細胞毒性を低減する特徴を有する。また、触媒グループで得られた知見を活かして、650nm 以上の長波長の光照射により酸素化活性を発現し、かつ光耐性に優れたホウ素・トリフルオロメチル結合を有する触媒を開発し、マウス皮下や脳内環境での酸素化活性も確認できた。これらの成果については特許を出願済である。今後、アルツハイマー病モデルマウスを用いた脳内  $A\beta$  の凝集や神経毒性に体する阻害作用の検証、神経変性部位への選択的な光照射など、社会実装を意識した研究も期待される。

また、毒性の少ない超原子価ヨウ素反応剤  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  を用いることで、アミロイドタンパク質のペプチド結合の選択的切断を試みているが、アスパラギン酸残基選択的なアミド結合切断反応には反応剤自身の分子設計とチューニングが課題となっており、今後も触媒グループとのさらなる連携が必要と考えられる。

本グループはペプチド化学と触媒反応化学を合わせた独創的な研究を展開し、アルツハイマー病に対する動物実験や毒性本体と想定される  $A\beta$  の構造研究にまで進んだ成果をあげ、生物分野にも革新的な影響を与えたと言える。

### 2-3. 触媒医療グループ

触媒医療グループは、生体分子をターゲットとして細胞内で化学反応を進行させる人工触媒システムの開発、すなわち触媒自体が医薬とする新概念（触媒医療）の創出を目的とした。細胞内で人工的に化学反応を行う試みは盛んに行われているが、人工化学システムによる生体内翻訳後修飾とそれによる細胞機能制御は全く未開拓領域である。これまでにヒストン選択的およびヒストンのリジン残基選択的アシル化人工触媒システム構築を検討し、まず新規人工触媒システム 8DMAP-3NMD-8R を構築しヒストン選択的なアセチル化が達成できた。しかしながら、この反応系では十分な残基選択性が発揮できなかった。ついで、リジン残基選択的アセチル化を指向した新規人工触媒 DMAP-SH を開発、非選択的アセチル化を大幅に抑えた反応を実現した。さらにヌクレオソーム内の特異的な位置に結合するリガンドを設計し新規触媒に結合させることにより、ヒストンのリジン残基選択的アセチル化を初めて可能とした。現在、生細胞への応用を目指した新規触媒開発が進行中である。また本触媒システムを用いてアセチル化以外のアシル化体を調製し、近年発見された生体内アセチル化以外のアシル化の機能解明に世界に先んじて取組み、興味深い知見も得られた。現在、ヒストン（リジン）のアセチル化やセリンのリン酸化、DNA のメチル化および脂肪酸化による細胞

内局在制御も研究している。

ヒストンのアセチル化は2つの酵素で制御されており、histone deacetylase (HDAC) 阻害剤は抗がん剤として使用されている。Histone acetyltransferase (HAT) に機能異常が生じると HDAC 阻害剤の効果も失われると予想されるため、酵素を介さずにアセチル化を導入する合成化学的なヒストンアセチル化を目的とし、触媒反応自体を医薬とする独創的かつ挑戦的なアプローチである。

本グループは、既にヒストンアセチル化のリジン残基を網羅解析できる LC-MS/MS による評価系を確立し、さらにアセチル化の位置によりその機能が異なることを明らかにしたのは特筆すべき成果である。

本グループでの取り組みは新規の分野融合を目指す極めて挑戦的なものにも拘わらず、5年間の成果からそう遠くない将来に本研究が起点となる新科学分野が立ち上がる可能性を示せたことから、本プロジェクトの達成に資する十分な成果が得られたと評価する。

以上にに基づき研究成果を俯瞰すると、当初は、触媒というキーワードで分子の構造変換という基盤はあるものの触媒化学と生命科学の融合は困難なことが予想されたが、本プロジェクトでは分子を造る物質科学と生命科学分野の医療機能や触媒医療グループとの連携が顕著であり、各グループの方向性がそれぞれ発展し興味深い成果の創出と蓄積に繋がったと評価できる。

プロジェクト全体では、同一拠点内で専門の異なるグループが共存し、議論しながら研究を進めたため、互いの専門性を補い、高め合いながらの協働・連携につながった。縦割り体制の多い日本では今までこのようなアプローチがほとんど見られなかったが、外国ではこうしたものづくりの基礎科学が、産業界や医療の方向にスムーズに向かう道が既に敷かれている。大学において金井触媒分子生命プロジェクトのような研究を支援するためにも、ベンチャーキャピタルや企業との連携を実現するサポート体制づくりについて、国や企業からも本格的に議論・検討する時期に来ている。このような動きから革新的な次世代医療産業が創出されることも夢ではないと思われるため、今後の展開に期待したい。

〔研究の達成状況および得られた研究成果〕 a+（十分に高い水準にある）

### 3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

#### 3-1. 科学技術への貢献

本プロジェクトは「触媒」をキーワードに医薬への貢献を全体構想として掲げた。プロジェクトで開発した革新的触媒や反応は、医薬・農薬等機能性分子合成において高いニーズを有し、国際的な評価も高い。先導的・独創的な科学技術上に大きなインパクト与えたと言える。特にプロジェクトで取り扱ったアルツハイマー病に対する独自の医薬品リード開発は貢献が大きい。触媒医療グループはアルツハイマー病の病原性標的分子の化学変換や、がん等の治療への発展も考えられる、人為的に望む位置へのエピジェネティクス制御を行う独自の人工触媒を開発し、さらにこれを応用して未解明な生命現象にアプローチする等、触媒医療という革新的な分野を切り拓く可能性があり、科学技術への貢献は極めて大きいと言える。

#### 3-2. 社会・経済への貢献

本プロジェクトでの金井研究総括のアプローチは、これまでの研究の延長ではなく、現代

社会が抱える様々な問題に解決策を提示する可能性がある。この研究によって生まれる技術や知財は、現時点では合成手法や医薬品として確立していないが、今後の発展により社会に大きく貢献することが期待される。

触媒グループの革新的な触媒開発や機能性分子合成法の確立は、これまで合成技術の問題で排除された分子を医薬品候補物質として利用することを可能にすると考えられる。人工触媒自体を医薬とする新概念に基づき薬をつくる、それはすなわち新領域の創生であり、社会・経済への大きな貢献が期待される。また、医薬機能グループでの研究はアルツハイマー病の治療につながる新たな基盤研究として期待できる。クロス $\beta$ シート構造を認識する触媒スイッチシステムは、様々な局面で応用できる技術と評価できる。触媒医療グループの人工触媒システムの開発は、これまで解決できなかった生体の酵素欠損・失活を病因とする先天性代謝異常疾患の治療等を実現する新しい医薬フォーマットとして発展しうる。化学合成可能というメリットを有し、新しい概念で医薬開発となるため、日本が世界に先駆け優位に展開できると期待できる。

〔科学技術への貢献〕〔社会・経済への貢献〕 a+（十分な貢献が期待できる）

#### 4. その他特記すべき事項

##### 4-1. 若手研究者支援

プロジェクトでは、研究総括補佐、研究推進委員、研究推進主任、グループリーダーのすべてに若手の人材を登用した。さらに研究員やリサーチアシスタントとしても、多くの若手研究者や大学院の学生が参画した。本プロジェクトの研究に参画した若手研究者は、研究会でのディスカッションを継続的に実施し、研究の進捗状況の共有やアイディアの交換を行い、外部アドバイザーの招聘、海外講演、また国際共同研究も進め、若手研究者は大きく成長したと推測できる。海外からの優秀な研究者を雇用してプロジェクトの国際化を図り、国内研究者のみでは得難い研究スタイルのノウハウの共有や英語でのコミュニケーションを行うなど、多様な研究環境のために様々な努力がなされた。その効果は、若手研究者の多くがシンポジウムや学会での優秀発表賞や奨励賞の受賞からも明らかである。研究成果は若手研究者との連名で、論文、国内外での学会発表、書籍・総説および知的財産権も取得している。プロジェクトのホームページや研究成果のプレスリリースなども十分に行われており、結果的には若手研究者のステップアップのための大きな支援となり、次世代の研究リーダーの育成につながったと実感できる。さらに、複数の研究者が外部機関へ転出し、さらに上位の職を得ていることから、キャリアパスに貢献したことが窺える。

また、ERATO レクチャーシップの実施により、触媒グループのグループリーダーはイギリス・ドイツ・スイスを歴訪し、本プロジェクトの研究成果について講演やディスカッションを行った。またヒストンアシル化剤 DMAP-SH については、米国ロックフェラー大学に触媒医療グループの研究員を派遣して共同研究を鋭意進めており、国際共同研究として成果が期待される。これら一連の活動は人材育成という観点からも大きく貢献したと言える。

#### 5. 総合評価

本プロジェクトは「触媒」をキーワードに、医薬開発へ貢献することを目指して、複雑な分子構造を有する医薬品候補物質を短工程で環境への負荷の少ない形で合成できる革新的



触媒の開発、生体内の酵素機能を置換する人工触媒システムの開発および細胞内導入などに取り組んだ。挑戦的な目標を達成するために「触媒グループ」、「医薬機能グループ」、「触媒医療グループ」という3つのグループを設置し、このグループが1つの拠点で研究を推進することでグループ間の連携、協力を密に行う体制を構築した。このマネジメント体制は極めて有効に機能し、通常はグループ毎に立案する研究計画の一部をグループ間共同で策定するなど、グループの垣根を越えた融合研究が推進された。

学術面では、触媒グループが開発した芳香環のフルオロアルキル化反応や位置選択的ホウ素化触媒は、既存の医薬品開発をより効果的かつ実用的なステージへと上昇させ、より迅速な医薬品供給を実現するものと期待される。また、医薬機能グループで見出したアルツハイマー病に対する独自の医薬骨格と実践的な治療薬開発手法は、ペプチド化学と触媒反応化学を併せた世界でも類のない観点からの研究を進展しており、本医薬リード開発は、アルツハイマー病治療薬開発を大いに加速するものと期待される。触媒医療グループでは、独自に開発した人工触媒によるエピジェネティクス制御を可能とする一定の概念実証を達成した。このようなアプローチは先進的かつハイインパクトであるとともに、重大疾患に対する独創的かつ新規な治療アプローチの源流を生み出すものとして、今後の開発に期待が持てるものである。研究進捗においても、海外の一流学術雑誌に多数の成果を掲載し、その成果を基にした ERATO レクチャーシップによる海外での講演やディスカッション、国際共同研究による研究員の海外派遣に繋がるなど、国際的にも認知・評価される活動を行った。

社会への貢献という観点では、アルツハイマー病克服が期待される  $A\beta$  に関する基盤研究に果敢に挑戦し、課題解決の糸口発見にこぎ着けた。この研究の進展から社会への大きな貢献が期待できる。また、本プロジェクトで提唱する触媒反応システムによる「触媒医療」という新しい概念は、応用範囲が非常に広いことから、生物・医学系の研究機関や製薬企業との共同研究を積極的に実施することで次世代医薬を担う成果の創出が見込まれる。今後、この技術がどこまでの可能性を有するか、低分子医薬品、抗体医薬、再生医療に次ぐ第4の創薬コンセプトとなり得るかを示すために、試験管内反応に終わらず、少なくとも生細胞での反応を誘導できるかをぜひ明らかにしてほしい。このような発展は、これまでの単純な延長線上では無い研究課題に取り組んだ結果であり、高く評価されるべきものである。

また、本プロジェクトにはグループリーダーを始めとした研究者の他、プロジェクトを支援する研究推進要員にも若手を多く登用した。そのため、研究者が積極的にディスカッション出来る場を継続的に設け、その場に研究推進要員も同席するといったスタイルを構築することで、研究の進捗状況の共有や意見交換などを活発に実施出来る体制を構築しており、結果的に若手研究者および研究推進要員の人材育成といった面で、大きな貢献を果たした。

残された課題を挙げるとすれば、触媒グループで開発した反応の他グループでのさらなる応用や、医薬機能グループで創製された低分子凝集抑制剤の最適化などが挙げられる。これらについては既に予備的な試みがなされているが、今後も積極的に取り組み、成果を挙げることを期待したい。

以上を総合すると、本プロジェクトは卓越した研究水準を示し、戦略目標「レアメタルフリー材料の実用化及び超高保磁力・超高靱性等の新規目的機能を目指した原子配列制御等のナノスケール物質構造制御技術による物質・材料の革新的機能の創出」の達成に資する十分な成果が得られたと評価する。

〔総合評価〕 A+（戦略目標の達成に資する十分な成果が得られた）

以上