

記 録

文書番号	S C J 第 25 期 030629-25541000-081
委員会等名	日本学術会議化学委員会・物理学委員会合同 結晶学分科会 日本学術会議化学委員会 IUCr 分科会
標題	「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶 学の現状と今後」公開 WEB シンポジウム 開催記録
作成日	令和 3 年（2021 年）6 月 29 日

※ 本資料は、日本学術会議会則第二条に定める意思の表出ではない。掲載されたデータ等には、確認を要するものが含まれる可能性がある。

この記録は、第 25 期日本学術会議化学委員会、化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会、化学委員会 IUCr 分科会が開催した公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」について取りまとめ、記録として公表するものである。

日本学術会議化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会

委員長	菅原 洋子	(第三部会員)	豊田理化学研究所客員フェロー、北里大学名誉教授
副委員長	西野 吉則	(連携会員)	北海道大学電子科学研究所教授
幹事	阿久津典子	(連携会員)	大阪電気通信大学工学部環境科学科教授
幹事	上村みどり	(連携会員)	帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所上席研究員
	秋山 修志	(連携会員)	大学共同利用機関法人自然科学研究機構分子科学研究所教授
	井上 豪	(連携会員)	大阪大学薬学研究科創成薬学専攻教授
	奥部 真樹	(連携会員)	SuperOx Japan 合同会社 主幹研究員、東京工業大学科学技術創成研究院フロンティア材料研究所特任准教授
	片岡 幹雄	(連携会員)	奈良先端科学技術大学院大学名誉教授
	栗原 和枝	(連携会員)	東北大学未来科学技術共同研究センター教授
	黒田 玲子	(連携会員)	中部大学先端研究センター特任教授、東京大学名誉教授
	小島 優子	(連携会員)	三菱ケミカル株式会社分析物性研究所主幹研究員
	小林 昭子	(連携会員)	日本大学文理学部上席研究員、東京大学名誉教授
	佐々木 園	(連携会員)	京都工芸繊維大学繊維学系教授
	菅原 正	(連携会員)	神奈川大学理学部特任教授
	高田 昌樹	(連携会員)	東北大学多元物質科学研究所国際放射光イノベーション・スマート研究センター教授
	高原 淳	(連携会員)	九州大学特任教授
	富安 亮子	(連携会員)	九州大学マス・フォア・インダストリ研究所准教授
	難波 啓一	(連携会員)	大阪大学大学院生命機能研究科特任教授、国立研究開発法人理化学研究所放射光科学研究センター副センター長
	野田 岳志	(連携会員)	京都大学ウイルス・再生医科学研究所教授

森吉千佳子	(連携会員)	広島大学大学院先進理工系科学研究科教授
山下 敦子	(連携会員)	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

日本学術会議化学委員会 IUCr 分科会

委員長	高田 昌樹	(連携会員)	東北大学多元物質科学研究所国際放射光イノベーション・スマート研究センター教授
副委員長	井上 豪	(連携会員)	大阪大学薬学研究科創成薬学専攻教授
幹事	菅原 洋子	(第三部会員)	豊田理化学研究所客員フェロー、北里大学名誉教授
幹事	森吉千佳子	(連携会員)	広島大学大学院先進理工系科学研究科教授
	阿久津典子	(連携会員)	大阪電気通信大学工学部環境科学科教授
	奥部 真樹	(連携会員)	SuperOx Japan合同会社主幹研究員、東京工業大学科学技術創成研究院フロンティア材料研究所特任准教授
	片岡 幹雄	(連携会員)	奈良先端科学技術大学院大学名誉教授
	上村みどり	(連携会員)	帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所上席研究員
	栗原 和枝	(連携会員)	東北大学未来科学技術共同研究センター教授
	黒田 玲子	(連携会員)	中部大学先端研究センター特任教授、東京大学名誉教授
	高原 淳	(連携会員)	九州大学特任教授
	富安 亮子	(連携会員)	九州大学マス・フォア・インダストリ研究所准教授
	難波 啓一	(連携会員)	大阪大学大学院生命機能研究科特任教授、理化学研究所放射光科学研究センター副センター長
	西野 吉則	(連携会員)	北海道大学電子科学研究所教授

本記録の作成にあたり、以下の方に御協力いただいた。

山縣ゆり子	尚綱大学・尚綱短期大学部学長、熊本大学名誉教授
-------	-------------------------

本記録の作成にあたり、以下の職員が事務を担当した。

事務	松室 寛治	参事官 (審議第二担当)
	高橋 直也	参事官 (審議第二担当) 付参事官補佐
	大橋 睦	参事官 (審議第二担当) 付審議専門職

目 次

1. はじめに.....	1
2. 公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」.....	2
(1) シンポジウムの概要.....	2
(2) 講演概要：.....	3
① 開会挨拶と趣旨説明.....	3
② 新型コロナウイルス感染症と立体構造データベースー蛋白質科学の視点からー.....	4
③ Structural features of neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2... ..	6
④ ウィズ&アフターコロナ時代における放射光が果たすべき役割.....	8
⑤ コロナ時代の低環境負荷社会を目指して.....	9
⑥ COVID-19 対策に関連する AMED の研究開発について.....	10
⑦ AMED BINDS 事業における COVID-19 のインシリコドラッグリポジショニング..	12
⑧ COVID-19 国産ワクチンの創製に向けて.....	13
⑨ 総合討論.....	15
3. シンポジウムを踏まえた現状分析と今後の展望.....	17
(1) 現状分析.....	17
(2) 今後の展望.....	19
(3) 終わりに.....	20
4. 化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会、化学委員会 IUCr 分科会審議経緯..	22
<参考文献>.....	23
<付録 1> 専門用語にかかわる簡易解説.....	24
<付録 2> 公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」ポスター.....	26

1. はじめに

2020年初頭に COVID-19 パンデミックという事態が発生した。日本では、2020年1月に国内で初めての中国の武漢からの帰国者に COVID-19 感染者がいることが見出された。2月に横浜港に寄港したクルーズ船乗客に感染者が確認されたころから、感染拡大が大きな社会問題となった。夏に向けて収束が期待されたが、実際には、日本においては8月に第2波が生じ、その後も、対応に追われる1年となった。

6月開催の化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会（第24期・第5回）、化学委員会 IUCr 分科会（第24期・第5回）合同分科会において、今回のパンデミックの出現を契機に、このような危機への対応、および、今後の危機回避に向けて、結晶学、および、これに密接に関係する学問に携わる我々がどのような貢献ができるかを情報共有し、次世代を担う大学生、大学院生、そして、社会にこの情報を発信することが必要であるとの合意に達し、11月に公開シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」を企画することとした。シンポジウムにおいては、感染拡大への対応について、最も結晶学の寄与が期待されるウイルス構造の解析の現状、さらに、この成果を基盤とした治療薬の探索、ワクチン開発、また、ウイルス治療や感染対策にかかわる材料分野での研究の成果について、第一線の研究者7名に講演をお願いし、また、これを受けた総合討論を行った。講演者には、一般の参加者にも理解していただけるような配慮をお願いした。また、COVID-19の感染拡大が収まらない状況に鑑み、公開シンポジウムはWEB開催とした。WEB開催にあたっては共催団体である一般社団法人日本結晶学会令和2年度年会実行委員会にWEB開催拠点を引き受けていただくなど、全面的な協力をいただいた。

シンポジウムを終えて、改めて、ウィズ&アフターコロナの時代の「新しい生活様式」が模索されている現在、結晶学に何が期待され、どのような貢献をなしうるかについて、意見交換を行った。本記録は、シンポジウム概要を記録するとともに、分科会の意見交換により明確になった現状と今後の展望について公表するものである。

2. 公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」

(1) シンポジウムの概要

主催：日本学術会議化学委員会

日本学術会議化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会

日本学術会議化学委員会 IUCr 分科会

共催：一般社団法人日本結晶学会

後援：国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、日本放射光学会、

公益社団法人日本化学会

開催日時：令和2年11月29日(日) 10時～15時30分

開催場所：筑波大学数理物質系物理学域エネルギー物質科学研究センター(WEB開催拠点)

開催趣旨：日本結晶学会創立70周年にあたる2020年にCOVID-19のパンデミックという事態が発生した。このような危機への対応、および、今後の危機回避に向けて、結晶学、および、これに密接に関係する学問に携わる我々がどのような貢献ができるかを情報共有し、次世代を背負う大学生、大学院生、そして社会にこの情報を発信することを目的として、本シンポジウムを開催する。ウィズ&アフターコロナの時代の「新しい生活様式」が模索されている現在、結晶学に何が期待され、どのような貢献をなしうるかを議論する。なお、本会議は、COVID-19が拡大している深刻な状況を鑑み、WEBによる公開シンポジウムとして開催する。

参加人数：講演者および関係者 23名、一般参加者 208名

プログラム：

10:00-10:05 挨拶 茶谷直人(日本学術会議第三部会員、大阪大学大学院工学研究科教授)

10:10-10:20 趣旨説明「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」

山縣ゆり子(日本結晶学会会長、尚絅大学・尚絅短期大学部学長、熊本大学名誉教授)

10:25-10:50 講演「新型コロナウイルス感染症と立体構造データベースー蛋白質科学の視点から」

栗栖源嗣(大阪大学蛋白質研究所教授)

座長：山縣ゆり子(日本結晶学会会長、尚絅大学・尚絅短期大学部学長、熊本大学名誉教授)

10:55-11:20 講演「Structural features of neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2」

Ian Wilson(スクリプス研究所教授)(オンライン出演)

座長：上村みどり(日本学術会議連携会員、帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所上席研究員)

11:25-11:50 講演「アフターコロナ時代における放射光が果たすべき役割」

高田昌樹(日本学術会議連携会員、東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター教授)

座長：黒田玲子(日本学術会議連携会員、東京大学名誉教授、中部大学先端

研究センター特任教授)

11:55-12:20 講演「コロナ時代の低環境負荷社会を目指して」

高原淳 (日本学術会議連携会員、九州大学先導物質化学研究所教授)

座長：小林昭子 (日本学術会議連携会員、東京大学名誉教授、日本大学文理学部上席研究員)

12:25-13:30 休憩

13:30-13:55 講演「COVID-19 対策に関連する AMED の研究開発について」

三島良直 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長) (ビデオ出演)

座長：栗原和枝 (日本学術会議連携会員、東北大学未来科学技術共同研究センター教授)

14:00-14:25 講演「AMED BINDS 事業における COVID-19 のインシリコドラッグリポジショニング」

広川貴次 (国立研究開発法人産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門上級主任研究員)

座長：西野吉則 (日本学術会議連携会員、北海道大学電子科学研究所教授)

14:30-14:55 講演「COVID-19 国産ワクチンの創製に向けて」

森下 竜一 (内閣官房健康・医療戦略室戦略参与、大阪大学医学系研究科寄附講座教授)

座長：井上豪 (日本学術会議連携会員、大阪大学大学院薬学研究科教授)

15:00-15:30 総合討論

進行：菅原洋子 (日本学術会議第三部会員、豊田理化学研究所客員フェロー、北里大学名誉教授)

15:30 閉会

(2) 講演概要：

① 開会挨拶と趣旨説明

茶谷直人日本学術会議化学委員会委員長、山縣ゆり子日本結晶学会会長

はじめに主催者を代表して化学委員会の茶谷直人委員長が開会挨拶を行った。COVID-19 の感染拡大状況の中で、日本、そして世界の COVID-19 への取り組みをとりあげ、現在および今後の危機回避に向けて、サイエンスに携わる我々がどのような貢献ができるかをテーマとして、シンポジウムを企画したことが述べられた。さらに、7名のシンポジストの講演概略とそれぞれに対する期待が伝えられた。

次に、共催団体である日本結晶学会の山縣ゆり子会長が、本公開シンポジウムの趣旨説明を行った。日本結晶学会は本年 (2020 年) に創立 70 周年を迎えた。その創立は、1947 年国際結晶学連合 (IUCr) 発足に対応して 1949 年に組織された日本学術会議結晶学研究連絡委員会の協議に基づいている。すなわち、結晶学会は、創立から結晶学研究連絡委員会、そして現在は、IUCr 分科会や結晶学分科会を通して日本学術会議と連携していることが紹介された。一方、学問としての日本の結晶学は、1912 年にラウエが結晶

によるX線の回折を発見したことを受けて、翌年の1913年に寺田寅彦がNatureにX線回折実験の論文発表したことに始まった。その後、これまでの結晶学とこれに密接に関係する学問がどのように科学の発展や人々の健康および生活の向上に貢献したかについて、その概要が紹介された。このような背景のもとに、ウィズ&アフターコロナの時代の「新しい生活様式」が模索されている現在、本シンポジウムでは、結晶学に何が期待され、どのような貢献をなしうるかを議論・情報共有し、次世代を背負う大学生、大学院生、そして社会にこの情報を発信することを目的とすることが説明された。



左：茶谷直人 日本学術会議化学委員会委員長
右：山縣ゆり子 日本結晶学会会長

【質疑応答】なし

(記録：山縣ゆり子)

② 新型コロナウイルス感染症と立体構造データベース—蛋白質科学の視点から— 栗栖源嗣 (大阪大学蛋白質研究所教授)

ウイルス感染症を統合的に理解し、創薬まで発展させるためには蛋白質の立体構造の情報が欠かせない。「蛋白質立体構造データベース (Protein Data Bank (PDB))」の成り立ちとその利用、さらには新型コロナウイルスの構造データから、蛋白質科学の視点で貢献できることは何かについて紹介がなされた。

蛋白質研究は、蛋白質を「みる」「つくる」「しる」の三つの柱で進められており、「みる」、つまり蛋白質立体構造の決定には、結晶学が大きな役割を果たしている。蛋白質構造を明らかにすることによりウイルスの機能が理解され、治療薬の開発につながることができる。その例として、Prof. Rossmann のフェージ感染の様子を示すビデオが示された (Personally gifted by Prof. Rossmann)。「みる」方法の三種の神器とも呼ぶべき手段は、核磁気共鳴装置、放射光ビームライン、低温透過型電子顕微鏡 (Cryo-TEM) である。実験成果は、編集されてデータベースへ収納されるが、データベースの編集作業は、魚介類の質を目利きし、早く、ユーザーへ届ける「仲買人」の役割に相当する。

PDB (Protein Data Bank) は蛋白質構造の世界唯一のデータベースで (<https://pdj.org/>)、1971年にアメリカで始まり、2003年にはアメリカ (北米、中南米、オーストラリアをカバー)・ヨーロッパ (ヨーロッパとアフリカをカバー)・日本 (東アジア・中東地域をカバー) の連携が確立された。現在は、国際共同プロジェクトとして編集が行われていることが、ここに至るまでの経緯とともに紹介された。実験および

データ解析により蛋白質の構造が決定されると、まず、PDB に登録され、解析結果に問題がないかの検証が行われる。その後、論文投稿、査読を経て、論文公開と PDB データ公開が行われるというルートが確立されている。これにより、成果が漏れなく PDB に登録されるシステムとなっている。このデータが創薬研究にいかに関与しているかを示す例として、2010 年～2016 年にアメリカで承認された新薬の 8 割以上が PDB データを用いて開発されたことが紹介された。

講演の後半では、まず、新型コロナウイルスの性質の特徴が説明され、感染予防に石鹸やアルコールが有効であることが動画を使って示された (<https://pdb101.rcsb.org/learn/videos/fighting-coronavirus-with-soap>)。治療には、①感染部位をブロックする②RNA 複製を止める③新型コロナウイルスは前駆体として長い蛋白質を作りこれを特殊な酵素で分解して使用するので部品分解の機構を阻害する、という 3 つの標的があるが、これに係る蛋白質の構造、即ち感染に係るスパイクに中和抗体が結合した構造、RNA 複製に係る蛋白質に薬が結合した構造、そして、部品分解のハサミにあたる蛋白質の構造が PDB に登録されていることが示された。また、新型コロナウイルスに関連する蛋白質立体構造の PDB への登録数は 560 件 (2020 年 11 月 28 日現在) あるが、そのすべてについて、論文発表を待たずにデータを公開することをデータ登録者に直接依頼した。これにより、研究の遅れを防ぎ、ウイルスに対抗する手立てを素早く講じる手助けの役割を果たしたことが紹介された。新型コロナウイルス特集ページも WEB 公開されている (<https://pdj.org/featured/covid-19?tab=all>)。また、PDBj (<https://pdj.org/>) のサイトを利用して、蛋白質に薬を結合させ、解析する様子が紹介された。以上、PDB が地域を越えて世界的な問題に取り組む重要な役割を果たしていることが示された。



栗栖源嗣 大阪大学蛋白質研究所教授

【質疑応答】

まず、座長より、「PDB は、誰でも無料で使用できることから極めて重要なデータベースであり、特にコロナウイルスに係る蛋白質については、解析後にすぐに PDB において公開されることによって、ワクチン開発、創薬に大きく貢献しており、波及効果が大きい素晴らしいデータベースである。」というコメントがあった。また、コロナウイルスがどのように石鹸やアルコールに弱いのか、コロナウイルスの治療薬が、コロナウイルスの蛋白質にどのように結合して薬として働いているかを、動画も使ってわかりやすく示されたことに対する謝辞が述べられた。

会場からは、「糖蛋白質もウイルス等で重要だが、糖鎖についてはどれほどの情報がデータベースに登録されているか。」という質問があり、「糖鎖の解析は難しいことが多いが、ウイルスのスパイク部分も含め、構造に規則性を持つ部分の糖鎖の情報は PDB に含まれている。」という回答があった。

(記録：森吉千佳子)

③ Structural features of neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2

Ian Wilson (Scripps 研究所教授)

講演者は、多くのインフルエンザや HIV 等の感染症について、構造に基づいて抗原に対し広く効果のある中和抗体やユニバーサルワクチンをデザインすることに挑戦している世界的に著名な研究者である。COVID-19 に対しても、既に多くの構造の論文の発表を行っている。

講演は、ヒトの膜タンパク質の一つである ACE2 (アンギオテンシン変換酵素 2, angiotensin-converting enzyme 2) に結合し、感染のトリガーとなるウイルス表面にあるスパイクタンパク質の説明から始まった。これに引き続いて、最新の話題である SARS-CoV (SARS コロナウイルス) の患者血清から精製され SARS-CoV-2 (新型コロナウイルス) にも結合するが中和活性を保有しない CR3022、SARS-CoV-2 患者から取得され SARS-CoV と SARS-CoV-2 両方に中和活性のある COVA1-16、および、その後作り出された SARS-CoV-2 特異的な中和抗体である IGVH3-53 を取り上げ、Cryo-EM で明らかにされ、PDB (Protein data bank) で公開されている構造に基づき、その結合様式が示され、感染防御のための中和抗体開発の指針が解説された。

ア CR3022 の結合様式について

構造生物学的アプローチは、初めは SARS-CoV-2 の患者血清から精製した抗体が存在しなかったため、以前 SARS-CoV の流行時に患者の血清より取得した 6 種類の中和抗体の研究から開始された。これらの中和抗体に対して、SARS-CoV-2 に親和性を持つ抗体のスクリーニングを行ったところ、CR3022 が SARS-CoV-2 にもクロスで結合する ($K_d=115\pm 3$ nM) ことを Scripps 研究所のバートン教授とともに見出した。この親和性は中和活性を十分示せるような値である。Wilson 研究室で Cryo-EM を用いた両者の複合体の構造解析が行われた。CR3022 の結合部位は、SARS-CoV-2 の ACE2 レセプター結合ドメイン (RBD) 部分ではあるが、SARS-CoV-2 の RBD が up した状態の時に提示される抗原部位であることが分かった。即ち、ACE2 レセプター結合部位とは異なる部位に結合をしていることが判明した [1]。本抗体についての SARS-CoV と SARS-CoV-2 のエピトープ部位 (抗体が認識する抗原部位) を比較すると、アミノ酸 28 残基のうち 24 残基が共通で、両者間で非常によく保存されていることが判明した。

イ IGVH3-53 の結合様式について

次に、2020 年 5 月に患者から精製された SARS-CoV-2 特異的な中和抗体である IGVH3-53 が紹介された。IGVH3-53 は様々な変異に対しても広く中和活性を保持し、まさに ACE2 結合部位をエピトープとする。その結合様式について解説があった。抗体は

H鎖とL鎖から成り、H鎖には、H1、H2、H3の領域があるが、15残基以上の長いH3ループをもつ群と10残基以下の短いH3の群の2種類のサブグループに分けられる。両者の代表としてCOVA2-04（短H3）とCAVA2-39（長H3）の相互作用様式が示された。両者ともRBDのACE2Rの結合部位と同じ個所に結合し、結合定数もほぼ同じであるが相互作用様式は異なっている。短いH3抗体の結合モードをAとして、長いH3抗体の結合モードをBとすると、A様式はH1とH2でメインに結合しており、特にH3を必要とせず構造的なひずみもなくB様式より自然にみえる。B様式は、RBDに対してH3とL鎖のL3でアンカリングしており、長さにより結合力を獲得しているようにみえる。

ウ COVA1-16の結合様式について

SARS-CoV-2患者から取得されSARS-CoVとSARS-CoV-2両方に中和活性のある抗体であるCOVA1-16は、RBD結合部位もCR3022とほぼ同じ部位であるが違う角度で結合している。この抗体はとても長いH3ループを持ち、広範囲にRBDに結合する。Fab部分単独よりも、IgG全体のほうがはるかに強い親和性を持つことから、ウイルス表面でIgGを介して架橋し、二つのスパイクタンパク質上のRBDと同時に結合して中和活性を保持していると推定している。

最後にSARS-CoV-2特異的な抗体およびSARS-CoVとクロスする抗体の相互様式が示され、このような構造に基づく知見を分析することにより効果的な中和抗体デザインにつながると講演は締めくくられた[2]。



Ian Wilson Scripps 研究所教授

【質疑応答】

会場から、「結合サイト以外の部分も免疫反応に重要であると思うがそれについてはどう思うか。」との質問があり、「今回は抗体とエピトープとなりうるSARS-COV-2のRBDの結合部位との相互作用様式について講演したが、もちろんそれだけでなく、例えばN末端部位を含むほかの部分との相互作用も重要であり、MERSや季節性ウイルスなどについても共通の部位も関与すると考えている。将来的にはこのような感染症すべてに対してクロスして応答するような抗体を見出していきたい。」との回答がなされた。また、座長より「ファイザーやアストラゼネカなどでワクチン開発も進んでいるが、特に重症患者にとっては、中和抗体が非常に要求されており、このような特異的な中和抗体開発について何が一番課題となるか。」との質問があった。講演者からは、「この質問に答えるには、現在は時期尚早である。中和抗体の生体内の正確な応答についてはまだよく把握できていない。今後、抗体のレスポンスおよびTセルレセプターへの応答性などが解っ

てくると思われ、それらの結果を分析することにより、課題もみえてくると考えている。」との回答があった。

(記録：上村みどり)

④ ウィズ&アフターコロナ時代における放射光が果たすべき役割

高田昌樹（東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター教授）

世界放射光施設関係者にとり、COVID-19 克服のための研究開発支援と国際協力は緊急課題と認識されている。2020年4月24日に世界の20の主要放射光施設の所長が参加して「第2回世界主要放射光施設サミット AOBA Summit 2 (SR20)」が開催され（ホスト：東北大学）、この課題を盛り込んだ AOBA Communique 2 が採択された (<http://www.sris.tohoku.ac.jp/covid-19.html>) ことの紹介から講演は始まった。

まず、構造解析、イメージング、蛍光分析などのX線を用いた構造情報取得方法における放射光の役割、光源としての放射光の平易な解説、放射光と科学技術開発とのかかわりの概要の紹介がなされた。また、COVID-19 克服に向けて社会から世界の放射光施設へ向けられている期待、および、世界各国の放射光施設から発信された COVID-19 に係るタンパク質等の構造解析成果の代表例が示された。放射光の特性を生かした肺臓のイメージング技術の進捗状況、コロナパンデミックで脚光を浴びたマスクを含む材料開発分野での放射光の成果などが説明され、創薬支援技術にかかわる研究の戦略、治療・診断・感染拡大防止技術に係る材料の開発に、放射光施設がなくてはならないことが説明された。

特に、体外式膜型人工肺 (ECMO) については、SPring-8 において 2020年4月～5月にコロナパンデミック下の緊急課題として優先的に研究が推進され、ECMO において課題となっていた管材料で発生する血栓の原因が軟X線を用いて解明された。この成果は、新しいポリマーコーティング剤の開発へとつながり、実装が予定されている。また、コロナ不活性化への効果が期待されるオゾンを含むマイクロナノバブルについても、コロナ不活性化に止まらず、その仕組みを解明し、活用方法を探索する研究が放射光を用いて進められている。

コロナパンデミックが示した非連続な社会変化に対応するために、創薬の基礎となる感染の仕組みの解明、構造情報を用いた評価による創薬技術開発の加速、医薬品の高速スクリーニングなど、将来的に放射光の担う役割は極めて重い。

最後に、COVID-19 を契機として、一層の促進が望まれる DX 化（デジタルトランスフォーメーション）について、世界の放射光施設で確立しつつある人の移動を伴わないシステム、即ち、試料を郵送し、リモート測定を行い、オンラインディスカッションで成果を挙げることができる流れについて、東北大学内に現在建設中の次世代放射光施設における設計も含めた紹介がなされた。ロボット化を含む遠隔実験の強化のための環境整備が推進されつつあり、ウィズ&アフターコロナ時代の要請に応える放射光の展開に期待がもたれる。



高田昌樹 東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター教授

【質疑応答】

会場より、「放射光実験施設 SPring-8 に併設されている X線自由電子レーザー施設 SACLA と比較して、次世代放射光の特徴はどのような点にあるか。」との質問があった。これに対して講演者より、「SACLA の特徴は、極めて速い反応過程を捉えることができる点にある。一方、様々な構造の可視化には、多くの研究者の参加が必要であり、この観点からは円形加速器が有利である。両施設の特徴を生かした役割分担が有効である。」との説明があった。

(記録：菅原洋子)

⑤ コロナ時代の低環境負荷社会を目指して

高原淳（九州大学先導物質化学研究所教授）

高分子材料は日常生活に欠かせない汎用プラスチック用途だけでなく高度情報化社会や医療分野を支える高機能素材として私たちの安心・安全で快適な生活に不可欠なものとなっている。プラスチック材料の用途、リサイクルの現状、今日話題になっているマイクロプラスチックおよびナノプラスチックの定義および問題性について、専門的視点に立ち、しかし、専門外の者に対する大変わかりやすい解説から、講演が始まった。

2019 年度末から COVID-19 感染拡大はこれまでにない脅威を私たちに与えている。その中で、これまで使用を控えることを目指していたプラスチックである包装材などが、食材の安全を確保するために使用され、使い捨てマスク、防護服、注射器、血液回路などの様々なディスポーザブル医療器具が医療現場で多くの命を救っている。このような安心・安全のためのプラスチックを社会でうまく活用しながら、環境に流出し害を及ぼすことがないようにする努力が、低環境負荷社会の実現には求められている。

こうした目的での高分子材料の開発にかかわるいくつかの具体的な研究例が挙げられた。

- 1) プラスチックが誤って環境に流出して生成した海洋マイクロプラスチックの結晶状態の解析が、放射光広角 X線回折により行われている。成型加工されたプラスチックが、分子の向きを保ったままマイクロプラスチックとなっていることが明らかとなった。
- 2) 海洋マイクロプラスチックの結晶状態の解析が放射光赤外吸収分光を用いて行わ

れ、実験室で作ったマイクロプラスチックとの比較に基づきポリプロピレンの酸化により C=O 結合ができていることが判明した。この結果を踏まえて、マイクロプラスチックの生成機構の検討が進められている。

- 3) 重症コロナ感染症患者に使われる体外式模型人工肺 (ECMO: Extracorporeal Membranous Oxygenation) は中空糸や血液回路の表面で血が固まらないようにする工夫が必要とされる。この問題の解決のための方策として、リン脂質系の双性イオンポリマーブラシ (PMPC) による材料表面処理がある。PMPC ポリマー分子は親水性で、PMPC の分子の鎖が水の中へ広がっていることが中性子反射率測定で示された。また X線発光分光により PMPC ブラシ中の水の構造を調べたところ、周囲の水と同じ構造であることがわかった。材料表面の水の構造が周囲の水と同じであるため、血液細胞は材料表面を異物と認識しないので血液が凝固しないと解釈できることが判明した。

その他、撥水性の長鎖フッ化アルキル系の有機化合物 (PFAS: Per- and polyfluoroalkyl substances) は環境汚染物質で生物に及ぼす影響が大きいことが示され、環境負荷が低い材料の開発についての紹介で講演は締めくくられた。



高原淳 九州大学先導物質化学研究所教授

【質疑応答】

まず、座長より、「現在すでに蓄積されているマイクロプラスチックを処理する取り組みは進んでいるのか。」という質問があり、これに対して、「リサイクルには限界があり、使い捨てをやめることが有効である。」との説明があった。また、会場からの「ナノプラスチックは海洋でどうなっていくのか。」という質問に対して、「まだ、基礎研究ができていない段階で、現在、基礎研究を進めるために必要となる分解実験を行っている。この結果を海洋物理学分野の研究者へフィードバックして、海洋でどのようなようになっていくかの予測を進めようという段階にある。それとともに、10 ミクロン以下となったプラスチックの状態を調べるシステムを構築していく努力をしている。海洋生物学や海洋工学とのこれまではなかった広範な共同研究を進めている。」との回答がなされた。

(記録: 小林昭子)

⑥ COVID-19 対策に関連する AMED の研究開発について

三島良直 (国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長)

(本講演はビデオ出演として行われた。)

三島理事長より、AMED の概要および COVID-19 に関連する AMED の研究開発事業の全容についての説明がなされた。

ア AMED の概要

健康・医療戦略推進法のもと 2015 年に設立された国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の目的、組織等の概要、および 2020 年 4 月からの第 2 期中長期計画についてそれぞれ説明があった。AMED の研究開発ではモダリティを軸とした 6 つの統合プロジェクト (PJ) (医薬品 PJ、医療機器・ヘルスケア PJ、再生・細胞医療・遺伝子治療 PJ、ゲノム・データ基盤 PJ、疾患基礎研究 PJ、シーズ開発・基盤研究 PJ) を推進しており、疾患研究については統合プロジェクトを横断してより柔軟な対応を取り進めている。新型コロナウイルス感染症対策のための研究開発は第 2 期の推進方針の中で重要な柱として位置づけられている。

イ COVID-19 に関連する AMED の研究開発事業

新型コロナウイルス感染症は 2019 年 12 月に中国武漢で発生が確認され、日本においても 2020 年 11 月 12 日時点で感染者は延べ 11 万人超、死亡者は 1800 人余に上っている。AMED は 2020 年 1 月 31 日に新型コロナウイルスの関連する研究成果とデータを広く迅速に共有する世界の研究支援機関・学術誌出版社の声明に署名し、関係機関と連携しながらその対策に取り組んでいる。COVID-19 に関連する AMED の研究開発の内容について 6 項目 (①分子疫学・病態解明、②診断法・検査機器開発、③治療法開発、④ワクチン開発、⑤コロナ研究を支える基盤、⑥国際展開・産業支援等) を挙げて、各項目の方針と現在までの主だった進捗、成果について図や具体的例を示しながら説明があった。ゲノム分子疫学から新型コロナウイルスの伝播、変異については解明されつつあり、これまでに新型コロナウイルスを迅速に検出できる PCR 検査キットや人工心肺装置 ECMO が開発、事業化された。治療薬開発においては基本的な安全性が確認できている既存薬から効果のある薬剤を探索することを最優先課題としており、既存薬のインシリコスクリーニング (コンピュータを用いた探索) の結果を実際のウイルスを用いた評価系に繋げている。今後の感染拡大を防ぐためには国内でのワクチンの生産を実現して安定供給をはかることが必要であり、ワクチンの開発が急がれる状況である。本日この後、インシリコスクリーニングについて広川氏、ワクチン開発についての森下氏の講演があることが紹介された。

The image shows a presentation slide on the left and a video frame on the right. The slide is titled '国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の概要' (Overview of the National Institute for Medical Research and Development (AMED)). It contains the following information:

- 1. 目的: 医療分野の研究開発に資する基盤から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための基盤の整備を統合的に推進するため、健康・医療政策推進本部が統括する医学分野研究開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発及びその基盤の整備の推進、協働等の取組を行う。
- 2. 設立日: 2015年4月1日
- 3. 組織等: 理事長 三島 良直、副理事長 橋 淳文、常務 (非専任) 榎本 洋三、白田 昌一、次長兼部長 (2020年4月1日現在) 加藤 勉 (兼 次長) 387名
- 4. 当初予算 (2020年度): 日本医療研究開発機構向け補助金等 1,272億円、創設費 175億円
- 5. 所在地: 東京都千代田区大手町1-7-1 筑波病院ビル20~24階

The video frame shows a man in a dark suit and glasses speaking. He is identified in the caption as the President of AMED, Ryoichi Mijima.

三島良直 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長

【質疑応答】

ビデオでの講演のため質疑応答はなく、座長より AMED に関しては丁寧なホームページ（以下）があるので、関心のある方はご参照くださいとアナウンスがあった。

<https://www.amed.go.jp/index.html>

<https://www.amed.go.jp/news/topics/covid-19.html>

（記録：小島優子）

⑦ AMED BINDS 事業における COVID-19 のインシリコドラッグリポジショニング 広川貴次（国立研究開発法人産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門上級主任研究員（現職：筑波大学医学医療系教授））

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）事業における COVID-19 のインシリコドラッグリポジショニングに関する成果について講演が行われた。ドラッグリポジショニング（既存薬再開発）とは、安全性が確認されている既存薬の中から、別の疾患に対する薬効を見出す創薬の戦略である。AMED BINDS 事業は5つのユニットで構成されるが、新型コロナウイルスの感染拡大に伴い、講演者が参画するインシリコユニットでは、COVID-19 に薬効のある化合物のスクリーニングを既承認薬データベースに基づき進めている。

まず、インシリコスクリーニングにおける標的タンパク質とスクリーニングライブラリの選定の指針が説明された。COVID-19 治療薬探索は、作用点としてウイルスの侵入や複製を対象とすることが有効と考えられている。標的タンパク質としては、N3 と呼ばれる阻害剤候補物質との複合体の結晶構造が存在すること、およびドラッグビリティ（低分子化合物による制御可能性）があることから複製において重要な作用点を担っているメインプロテアーゼを選んだ。既存薬のスクリーニングライブラリとしては KEGG-Drug データベースを用い、メインプロテアーゼとの結合親和性を調べるドッキングシミュレーションを行った。ドッキングシミュレーションでは、相互作用スコア（結合エネルギーの評価）に加えて、N3 との相互作用類似度スコアを新たに導入し、選定の精度を向上させた。これは、N3 とメインプロテアーゼとの相互作用をミミックすることに相当する。インシリコスクリーニングで高評価となった既存薬が示され、また、スクリーニングの様子が、動画で示された。候補となった 119 品目の中には、国立感染症研究所の渡士幸一氏らの感染細胞を用いたウェットなドラッグリポジショニングで選定されたネルフィナビルが含まれており、相互作用類似度スコアの導入が有効であったことが示された。

同様な手法を用いて、スクリーニングライブラリとして KNApSACk データベース（天然物データベース）を用いたドッキングシミュレーションも行った。パンダミン他が候補として選定され、本当の薬効化合物に結び付くか現在評価を進めている。また、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質はヒト細胞の細胞膜の ACE2 受容体に結合し感染するが、この結合を阻害するセファランチンに関して、スパイクタンパク質とのドッキングシミュレーションを行ったところ、スパイクタンパク質の表面にセファランチンが結合しうることが示された。

さらに、宿主であるヒト細胞のタンパク質を標的としたメカニズムの解析や、候補医薬品の探索も開始しており、COVID-19 への効果が期待されているイベルメクチンとタンパク質を細胞核の中に運び込む役割を担うインポートン α との結合部位についてのドッキングシミュレーションも進めている[3]。



広川貴次 国立研究開発法人産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門上級主任研究員
(現職：筑波大学医学医療系教授)

【質疑応答】

会場から、以下の質問があり、講演者より回答がなされた。第1の質問は「今回の研究は、富岳を利用しているか。」との内容で、「既承認薬を対象としたスクリーニングで数も少なく、急を要してしていたので、研究所のミニクラスターで解析を行ったが、富岳を使った新薬創成を目指した作業も計画している。」との回答があった。第2の質問は「既承認薬のスクリーニングの結果得られたヒット化合物と標的タンパク質との複合体の結晶構造解析による相互作用様式の検証は実施しているか。」というもので、「ネルフィナブルとメインプロテアーゼとの複合体の結晶構造は得られておらず、BINDS 事業では是非結晶構造の決定を進めていきたい。」との回答がなされた。以下、「インシリコ創薬を行う上で、現在のタンパク質結晶構造データの解像度は十分か。」との質問には、「十分な解像度はあるが、並行してフラグメント分子軌道 (FMO) 法などの量子化学計算と組み合わせた最適化の試みも行っている。」、「ドラッグカブルな手法で副反応の推定は可能か」との質問には、「今回の対象は既承認薬であるので、副作用はあまり問題にならないが、新規の医薬品デザインの場合は、ポケットの形状比較のアプローチで、生体内に似た結合をするタンパク質があるかは重要なチェックとなる。」、「ワクチン開発においてもインシリコ解析が用いられているか。」との質問には、「ワクチンは生体高分子の一様式と捉えることができる。抗体との複合体でどの結合が重要か、耐性が起こりうる可能性がどこにあるかを解明したり、抗体の結合様式をまねた低分子薬を開発したりする横断的アプローチも今後ありえて、インシリコ解析が重要となると思う。」との回答がなされた。

(記録：西野吉則)

⑧ COVID-19 国産ワクチンの創製に向けて

森下竜一 (内閣官房 健康・医療戦略室 戦略参与、大阪大学医学系研究科寄附講座教授)

ワクチン開発の様々な手法についての分かりやすい解説から講演は始まった。講演者らのグループで採用している DNA プラスミド法は、コロナウイルスのスパイク遺伝子をプラスミドに組み込んだものである。扱う物質が遺伝子のみであり、新型コロナウイルスそのものを扱う必要が全くないことから開発期間が圧倒的に短く、従来の鶏卵法や細胞培養法と比べて半年以上も短い6-8週で完了する。また、DNA ワクチンは、繰り返し投与が可能な点で、アデノ随伴ウイルスを用いたウイルスベクターワクチンと比べても優れていることなど、その長所が説明された。講演者らは DNA プラスミド法を、既に再生医療のための治療薬として実用化していることから、そのノウハウを生かすことができるという利点もあることが説明された。

一方、全世界の Phase I/Phase II の段階まで進んでいるワクチン開発の現状について、その効果と副作用についての説明、および、ワクチン接種に関する現状の問題について説明があった。費用負担、副反応が出た場合の対応や供給体制など、解決すべき課題もまだまだ多く、国や自治体との連携体制の構築が重要である。

講演者らのグループが採用する DNA ワクチンについて、現在、安全性と免疫原性の評価を進めていることがデータと共に示された。また、プラスミド DNA の大量生産の準備も進んでおり、オールジャパン体制が構築されていることが説明された。他社の採用する RNA ワクチンに比べても長期保存が可能で、有効性も高いことが期待される。現在、長期の有効性等を慎重に検証しており、少しでも安全性の高いワクチンを開発したいことが述べられ、講演は締めくくられた。



森下竜一 内閣官房 健康・医療戦略室 戦略参与、大阪大学医学系研究科寄附講座教授

【質疑応答】

会場より、「接種したプラスミド DNA は生体内でどれ位の期間安定で、どのような機構で分解されるのか」という質問があり、「DNA ワクチンの分解速度は中程度であり、基本的には筋肉注射では1ヵ月以内にエンドヌクレアーゼによって分解され、血中に入ったものは1日以内に分解される。これに対して RNA ワクチンは分解が速いが、脂質と混ぜることで1週間は保つよう工夫されている。アデノウイルスをベクターとするワクチンは2週間ぐらいで分解される。この点で DNA ワクチンは有利である。」との説明がなされた。次に、座長より、「今回の DNA ワクチンにはスパイクタンパク質の全長の遺伝子が用いられているが、スパイクのどの部分を利用するかで、ワクチンの有効な期間は変わってくるのか」という質問があり、「その可能性はある。しかし、毎年接種することはおそらく必要になるであろう。」との回答がなされた。また、「エピトープの同定には

抗原-抗体複合体の構造情報が役に立つことから、結晶学との接点があるのではないか。」との質問に対して、「第2世代の DNA ワクチンの作製に抗原抗体複合体の X線構造解析による構造情報が有効である。」との説明があった。

(記録：井上豪)

⑨ 総合討論

進行 菅原洋子 (豊田理化学研究所客員フェロー、北里大学名誉教授)

WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」の7講演の後に総合討論の時間がもたれ、まず、当日の講演について、生物学、化学、物理学の分野で構造解析の重要性を認識している3名のパネリストからの話題提供およびコメントがあった。

京都大学ウイルス・再生医学研究所の野田岳志氏からは、コロナ禍の解消のためには、病原性ウイルス学解析と X線構造解析・電子顕微鏡解析との連携が不可欠であるとの指摘があり、本講演会の重要性が強調された。中国でコロナの患者が報告された 2019 年 12 月 8 日から今日までの経緯とコロナ禍への生物学的・医学的対応が紹介され、これまで世界で 560 におよぶコロナウイルスの構造決定が報告されているのに対し、我が国からの報告は 1 例もないとの指摘があった。この原因として、日本では病理学者と X線あるいは電子顕微鏡を手段とする研究者との連携が乏しいこと、遺伝子組み換えの許可が下りるのに非常に時間がかかることが挙げられた。「今後は平時からウイルス学と構造生物学との緊密な連携を持つようにしないと、パンデミックな感染症に即応できないのではないか。」との強い危惧の念が述べられた。

この提言を受けて、三菱ケミカル(株)の小島優子氏は化学の立場から、「材料の構造解析に関わっているが、結晶学は、物理学、化学、生物学分野との連携が密であるところに特徴があると思う。今後、より広い分野との迅速な連携が必要とされる時代となっていくことを感じた。また、データベースの蓄積と迅速な開示を通じて結晶学の知見を広く活かしていければと考えている。また、今回の経験が、より素早い対応および意思決定の実現に生かされることを期待する。」との発言があった。また物性物理学を専門分野とする広島大学大学院先進理工系科学研究科の森吉千佳子氏からは、「本日の話題と結晶学とは、放射光などの先端ビームの利用に係るシステム開発などを通じてつながっている。大学の専門教育に係るものとして、研究者の人材育成を行うとともに、テレビなどの報道では現れない COVID-19 に関する科学的知見を周辺と共有していくことの必要性を感じている。」との発言があった。

次いで、講演後の質問時間内で対応できなかった質問について、講演者からの回答があった。栗栖氏の講演に関しては、「カテキンがコロナウイルスの表面のスパイクと相互作用するという報告を聞いたが、その可能性があるか。」との質問があった。その点に関して栗栖氏からは、「本シンポジウムで広川氏が講演されたように、コンピュータによるシミュレーションを行うことが有効ではないか。」との回答があり、さらに、「今後コロナの弱毒化物質の発見数が増加し、構造相関に関するデータが蓄積すれば、より明

確な解答が得られるであろう。」との見通しが述べられた。また森下氏の講演について、「RNA 型ウイルスは変異が速いと言われているので、有効なワクチンが開発されたとしても、効力が失われるのではないか。」との質問が寄せられた。この質問に関して森下氏は、「スパイクタンパクの変異が1、2箇所でも起きてもおそらく効力に問題はなく、また、ある程度大きな変異が起こったとしても、これに対応したワクチンの産生には、時間はそれほどかからないと期待される。」との回答があった。

また、海外からの講演者である Wilson 教授の座長を務めた上村氏(帝人ファーマ(株))より、「この WEB シンポジウムを聞いて、外国では平時から異分野の連携が大変強いとの印象を持った。その重要性がわかっただけでも、シンポジウムを開催した意味が十分にある。この機会に、是非とも異分野との連携を密にしていくことが必要であり、これが、世界における日本のプレゼンス持続の鍵になる。」との発言があった。

以上の討議の後に、開催者を代表して菅原洋子(進行担当)から、閉会の辞として、「今回の WEB シンポジウムは、COVID-19 のパンデミックという緊急事態の出現に対して結晶学にかかわる種々の分野からの取り組みの進捗状況を、一般の参加者にもわかっていただくことを目指して開催された。一部専門的過ぎたのではとの反省もあるが、コロナへの対応を当面の最重要課題とし、広い意味での結晶学が連携して進める研究の流れを感じていただければ、WEB シンポジウムを開催した意義があったと考えている。日頃から他分野との連携を強めることで日本の結晶学の貢献を高めていきたい。」との決意が述べられ、講演者、参加者への謝辞でシンポジウムは終了した。



野田岳志 京都大学ウイルス・再生医学研究所 教授



左：小島優子 三菱ケミカル株式会社分析物性研究所主幹研究員
中央：森吉千佳子 広島大学大学院先進理工系科学研究科教授
右：上村みどり 帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所上席研究員
(記録者：菅原正)

3. シンポジウムを踏まえた現状分析と今後の展望

(1) 現状分析

ウィズ&アフターコロナの時代の「新しい生活様式」が模索されている現在、2020年11月29日に開催された公開WEBシンポジウムを受けて、結晶学に何が期待され、どのような貢献をなしうるか、我々は、どこまでそれに応えることができているか、また、何が欠けているかについて、分科会で意見交換を行った。

2019年12月に中国より湖北省武漢市において原因不明の肺炎のクラスターが発生したことがWHOに報告され[4]、WHOは2020年1月に新型コロナウイルス感染症と宣言、3月にパンデミックが宣言された[5]。これに対して、2020年1月には、中国が遺伝子配列情報を提供し[6]、同年2月末からは、COVID-19に係る構造解析（ウイルスに対する受容体や、ウイルスのスパイクと抗体の複合体の構造決定など）の成果が中国、米国等から報告され始めた[7]。2021年1月時点でタンパク質の国際規模のデータベースとして確立されているProtein Data Bank (PDB) には、500個以上のコロナ関連タンパク質の構造が登録された。これらの構造データは、抗体ワクチンの検討や、医薬品のサーベイを進める上で活用されており、世界の結晶学は、十分に、社会の期待に応えうるスピードで成果を出してきたといえる。加えて、シンポジウムでの栗栖氏（大阪大学蛋白質研究所教授）の講演で説明がなされたように、通常は、タンパク質の構造解析の結果は、PDBに登録されたのち論文発表を待って公開となるが、緊急性に鑑みて、PDBが、登録者に論文発表を待たずに公開する許可を得て、速やかな公開を行い[8]、その成果が迅速にワクチンや医薬品の開発へ向けた研究へと提供されたことは高く評価されよう。

一方、ワクチンの開発については、2020年9月の段階でイギリス、アメリカ合衆国、中国、ロシア等においてワクチン開発がP3（最終段階の臨床試験）に入り[9]、これを踏まえて、例えば、イギリスや、アメリカ合衆国では2020年12月より国民へのワクチン接種が始まった[10]。

今回のCOVID-19に対する日本の広義の結晶学に係る分野での活動の評価として、以下の5点が挙げられる。これらのうち、1)～3)はプラス、4)と5)はマイナスの評価が与えられる項目である。

- 1) タンパク質構造のデータベースであるProtein Data Bank (PDB) はデータ収録をアメリカ（北米、中米、南米）・オーストラリア地域、欧州・アフリカ・ロシア地域、アジア地域に分け、3拠点において分担しているが、シンポジウムでの栗栖氏（大阪大学蛋白質研究所教授）の講演で説明されたように、アジア地域を担当するProtein Data Bank Japan (PDBj) は、上述のPDBにおけるコロナ関連の構造解析データ公開の迅速化、関連データのサイトの開設などを行い、着実に貢献している[7]。
- 2) 材料分野においては、高田氏（東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター教授）および高原氏（九州大学先端物質化学研究所教授）の講演にあったように、体外式膜型人工肺 (ECMO) に用いられているチューブで発生する血栓の原因を、放射光（軟X線）を用いて解明するなどの成果があり、治療や感染防止へ貢献している[11]。これと関連して、広義の結晶学の最先端研究と深くかかわる大型施設 (SPRING-8、J-PARC

等)は、COVID-19に関連する緊急課題の受付を4月～5月より開始し、現在も継続している[12]。また、COVID-19の感染拡大を受けて、国内外での移動が厳しくなった状況を踏まえてリモート実験の実施などを進めている。この対応が可能になった背景には、DX (Digital Transformation) 化が、既に一定段階進行していたことが寄与している。

- 3) スーパーコンピュータ富岳は、2021年度より本格稼働開始の予定であったが、COVID-19の感染拡大を受けて共同利用開始の前倒しを決め、新型コロナ関連の緊急課題の受付が4月から開始された[13]。治療薬候補の同定、関連タンパク質の構造予測などが開始され、特に、マスクなどを用いたときのウイルス飛散への防止効果の解析結果などは大きく報道され、感染対策において参照されている。また、スパコンに限らず、インシリコドラッグリポジショニング(計算機を用いた既存薬再開発)の取り組みは、2020年2月からスタートした。その成果および現状については、広川貴次氏(国立研究開発法人 産業技術総合研究所上級主任研究員)より紹介された。
- 4) 世界的には、COVID-19に係る結晶構造解析(ウイルスに対する受容体や、ウイルスのスパイクと抗体の複合体の構造決定など)の成果について、上述のように2021年1月時点で500個以上のコロナ関連タンパク質の構造が登録されているが、このうちで日本の寄与は1報[14]に留まっている。
- 5) 国産ワクチンの開発については、この課題に積極的に取り組んでいる森下氏(内閣官房健康・医療戦略室戦略参与、大阪大学医学系研究科寄附講座教授)より、これまでの経験を活かしたワクチン開発に向けた取り組みの進捗状況が紹介された。しかし、その努力にもかかわらず、他の企業体等も含め、国内ワクチンは、2021年2月末時点で、実用化には至っていない[9]。国際的には、イギリスや、アメリカ合衆国では2020年12月より国民へのワクチン接種が始まっている。一方、日本においては、イギリスのアストラゼネカ社よりワクチンの供給を受けて、2年半ばかりから接種が開始されたばかりであり、今後アストラゼネカ社、および、アメリカのファイザー社、モデルナ社などからワクチン供給を受けることは決まっているが、安定的な供給の見通しが立っている訳ではない。この点においても、残念ながら、世界の動向からみて遅れをとったことは否めない。

負の評価項目の原因として、以下の点が指摘された。これらのうち、1)と2)はアカデミアの側の問題、3)と4)は企業側の問題である。

- 1) 日本の結晶構造解析にかかわる研究機関の大半は、これまでウイルスを扱ったことがなかった。このため、安全指針にのっとり国の許可を得るところからのスタートとなり、研究の着手が遅れた。
- 2) このような研究に対応できる研究手段(低温透過型電子顕微鏡など)を所有し、協力の意思がある研究者は存在するが、COVID-19の研究に向け、共同研究を呼びかけるなどの積極行動には至らなかった。また、予算、安全許可などの難しい枠組みがある中でも、ウイルスの変位型の解析など、国内の研究者が十分に寄与できる対象が存在するが、現

状、世界に向けて発信されていない、世界からの共同研究の呼びかけに呼応できていないなど、柔軟な対応に欠落する面がある。

- 3) ワクチン開発は投資リスクが大きいため、国内の参入企業が少ない。第一次～第三次補正予算で、ワクチン開発支援にかかわり、約 2700 億円が計上され、AMED より課題募集が行われた。大阪大学発の製薬ベンチャー「アンジェス」や、塩野義製薬などが開発に取り組んでいるが、アメリカでは 1 兆円規模の予算が計上されており、予算枠として十分とは言い難い [9]。また、初めに触れた、パンデミック発生前の時点でのワクチン開発研究の実績における差異は深刻な問題であり、国内からはオリジナルな提案が残念ながら出てきていない状況にある。
- 4) 一般に企業のブレイクスルーはサイエンスの基盤なしにはありえない。ワクチン開発、医薬品開発などにおいても、産学の共同体制が不可欠となるが、この体制が現状、必ずしも整っていない。平時から、企業とアカデミア、また、国内外の人事交流が不足している。このような交流の活性化が、製品開発に不可欠な研究の多様な取り組みの実現につながる。

(2) 今後の展望

以上の現状分析を踏まえて、プラスの点を伸ばし、マイナスの点をどう改善すべきかについて分科会としての見解を以下にまとめる。

- 1) 今回、残念ながら日本の対応が遅れた根底には、日本の研究面での予算、人材面における基礎体力に余力が不足していることがあることは否定できない。
- 2) 緊急事態に対応するには、分野をまたがったチームの編成が必要である。例えば COVID-19 への対応については、結晶学とウイルス学の協力体制の構築が有用である。この実現には、常日頃からの広い視野に立った交流体制の構築が不可欠である。
- 3) 2) を基盤に、加えて、緊急事態に対応するには、個人ベースや学会レベルでの対応では不十分で、国レベルで、標的を絞り、産業界も含めた分担体制を調整することが求められる。このようなケースに対応できる司令塔をもったシステムが平時から構築され、10 年先を見据えた議論を常に行っていることが必要である。例えば、英国においては政府首席科学顧問とそれを支える組織が構築されている [15]。残念ながら、日本の現状においては、このような体制が欠落している。また、このようなシステムの構築および議論を進める上で、政府が施策に科学の視点からの発言を取り入れていく姿勢が必要であるが、昨今、現場に関わる科学者から広く意見を聴取する機会が減っている。
- 4) タンパク質構造解析関連の分野において PDB が有効であるように、他の領域においても、科学資産のデータベース化の促進が必要である。データベースは、当該分野の研究のみならず、関連分野の研究展開に寄与するものとなる。また、データベース構築と共に、DX 化、AI 化の推進が不可欠である。DX 化はスタートを切って間もない状況にあるが、コロナ禍におけるリモート測定、より日常的にはリモートワークの実現において極

めて有効に機能した。今後、人的配置、サーバーおよびWEB環境の充実、モニタリング体制の確立など、一層の拡充が必要とされる。

5) 以下の視点についても忘れてはならない。

- i) DX化により、現場に触れないで研究が推進することが日常化すると、人材育成の観点からは問題が生じる。インターンシップ等の形での現場経験を導入し、後継者を育成していくことへの配慮が不可欠である。
- ii) 緊急時対応としてはトップダウンの施策が不可欠であるが、環境問題における若者からの発言が効果的であったことに代表されるように、ボトムアップも同時に重視すべきである。
- iii) 非常時における、また、非常時に備えた研究の遂行には、予算の集中措置が必要とされるが、これが認められるには、日頃から一般の人に重要課題に対して科学がどのように貢献できるかを説明し、その価値について理解を得ていることが不可欠である。
- iv) 非常時においても、通常の研究の保持を忘れてはならない。非常時対応で、その他の研究の全面休止がもたらされると、その遅れを取り戻すのは、場合によっては休止期間の数倍の期間がかかることとなる。

(3) 終わりに

前項の記載ともかかわっているが、学術会議の使命の一つとして、一般の方に学術の成果と展望を正しく伝えることがある。この視点から、本シンポジウムを振り返ってみる。公開シンポジウムの参加者は、講師および主催者側のメンバー23名、一般参加者208名であった。一般参加者は、予想されたように大学および研究機関のメンバー、大学院生、製薬会社などの関連企業の方が多かったが、専門外の方（狭義の一般参加者）の参加も一割程度あった。終了後に、狭義の一般参加者の方（複数）から、本シンポジウムでは、COVID-19について科学的な視点からの情報が示され、その内容の解説を聞くことができ満足したという感想が寄せられた。昨今、社会に発信されているCOVID-19に係る多くの情報において、サイエンスに立脚した議論が不足していることが背景にあるとみられ、サイエンスの観点から、最新の情報を正しく伝える使命の重要性を再認識することができた。これは、我々の視点の一つが実現できたといえる一方、まだ、専門外の方にとっては、専門用語も多く、分かりにくく、専門用語についての用語解説集を用意するなどの一層の工夫が必要とされるとの指摘がこの記録をまとめていく過程においてなされた。そこで、本記録には、専門用語の簡易解説を付録として用意したが、本来は、シンポジウムの時点において参加者に提供することが望まれる。この点は今後の検討課題としたい。

WEBシンポジウムのタイトルをみたとき、X線結晶学という基礎的な学問が、コロナ対策に係る感染医療学という人間の生命にかかわる問題と関連があるとは、全く想像がつかない人も多かったと思われる。しかしその中で、200名以上の参加者があり、多くの参加者が、結晶学と医療等の緊密な連携が必要であることを改めて認識し、また、今まで無関心だった方に本シンポジウムを通じてこのことを多少なりとも伝えることができたなら

ば、本シンポジウムの大きな成果といえるだろう。

交通網が世界に広がった現在、パンデミックが再び起こることは十分に予測される。また、緊急事態は、パンデミックに限ったことではない。これまでも、東日本大震災、福島原発事故、また、地球温暖化や環境問題の緊急化などが起きた。今後も予期せぬ事態が発生することを十分に意識し、これに備えていくことが求められる。日本学術会議は、広く学問分野横断的な研究者の集まりであり、緊急事態発生への対応において、また、近未来に、どのような緊急事態の発生が起こりうるかを見据え、これへどう備えていくべきかを発信していく司令塔の役割が課せられている。

4. 化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会、化学委員会 IUCr 分科会審議経緯

令和2年(2020年度)

6月12日 化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会(第24期・第5回)、化学委員会 IUCr 分科会(第24期・第5回) 合同分科会(遠隔会議)

○COVID-19 に対して結晶学がどう貢献できるかを議論していく必要性があるとの提案があり、これを受けて意見交換を行い、COVID-19 にかかわる公開シンポジウム開催の立案を行い、日本結晶学会に共催を提案することとした¹。

7月22日 化学委員会(メール審議)

○公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」(日本学術会議化学委員会、化学委員会・物理学委員合同結晶学分科会、化学委員会 IUCr 分科会、主催開催)の企画がメール審議により承認された。

8月27日 第297回幹事会

○公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」を令和2年11月29日(日)に日本学術会議化学委員会、化学委員会・物理学委員合同結晶学分科会、化学委員会 IUCr 分科会、主催により開催することが承認された。

10月16日 化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会(第25期・第1回)、化学委員会 IUCr 分科会(第25期・第1回) 合同分科会(遠隔会議)

○公開シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」の準備状況(WEB サイトおよび申し込みサイトの立ち上げ、申込数の現状、ポスターの作成、座長の依頼、広報活動等)について確認し、当日の進行方法についての方針を定めた。

○記録作成へ向けて、役割分担等についての確認を行った。

12月25日 化学委員会・物理学委員会合同結晶学分科会(第25期・第2回)、化学委員会 IUCr 分科会(第25期・第2回) 合同分科会(遠隔会議)

○活動を分科会の「記録」としてまとめるにあたって、公開シンポジウムを踏まえ、「非連続的な重要課題の出現にどう対応するか、どのような対応を常時から構築しておくべきか」について、結晶学分科会・IUCr 分科会委員の意見交換会を1月中に WEB 開催することとした。全体では人数が多いので、グループ分けを行い、当該グループに属さない委員もオブザーバーとして参加することとした²。

¹ 7月4日の日本結晶学会評議員会において、COVID-19にかかわる公開シンポジウムへの共催が承認された。

² 令和3年1月29日11:00~12:00、2月2日10:30~11:15および11:15~12:00の3回に分けて意見交換会がWEB開催された。

<参考文献>

- [1] M. Yuan et al. *Science*, 368, 630–633 (2020). doi: 10.1126/science.abb7269.
- [2] N. C. Wu et al. *Cell Rep.* 33, 108274 (2020). doi: 10.1016/j.celrep.2020.108274.
- [3] H. Ohashi et al., *BioRxiv*, 10.1101. <https://www.newsweek.com/nelfinavir-cepharathine-labolatory-tests-coronavirous-1498512>. ; H. Ohashi et al., *iScience*. 24, 102367 (2021). doi: 10.1016/j.isci.2021.102367.
- [4] <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
- [5] <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [6] F. Wuet al., *Nature*, 579, 265–269 (2020). doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [7] <https://pd bj.org/featured/covid-19?tab=all>
- [8] <https://www.rcsb.org/news?year=2020&article=5e74d55d2d410731e9944f52&feature=true>
- [9] https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html
- [10] <https://vdata.nikkei.com/newsgraphics/coronavirus-vaccine-status/>
- [11] https://www.issp.u-tokyo.ac.jp/labs/sor/HP_harima/harima_new/index.html
- [12] <https://user.spring8.or.jp/?p=35484>
- [13] https://www.riken.jp/pr/news/2020/20200407_1/index.html
- [14] PDB ID: 7dmu ; <https://pd bj.org/news/20201223>
- [15] <https://www.gov.uk/government/groups/chief-scientific-advisers>

<付録 1> 専門用語にかかわる簡易解説

インシリコ

in silico (シリコンの中で) は、in vivo (生体内で)、in vitro (試験管内で) と対になっており、計算機は、シリコンを材料とする半導体でできていることから、「計算機を用いた」という意味。これに対して、ウエットは in vivo (生体内で)、in vitro (試験管内で) でのリアルな実験を指す。

エピトープ部位

抗体が認識する抗原部位。

海洋マイクロプラスチック

マイクロプラスチックは数ミリメートルより小さいプラスチック粒子で、海洋環境の問題となっている。

スクリーニング

対象を集団の中から選別すること。例えば、健康診断により癌患者を見つけ出すのも一つのスクリーニング。

スパイクタンパク質

コロナウイルス、スパイクタンパク質などのウイルス学的特徴の解説は以下の国立感染症研究所 WEB サイト参照。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/2482-2020-01-10-06-50-40/9303coronavirus.html>

双性イオンポリマーブラシ (PMPC)

双性イオンは、1 分子内に正電荷と負電荷をもつ分子のことで、ポリマーブラシは、材料表面上に細長い高分子を密にはやしたものの。

第 2 世代ワクチン

弱毒化ワクチンや、不活化ワクチンに対して、病原体の一部 (タンパク質あるいは糖質など) を投与して防御免疫を誘導するタイプのワクチン。

中和活性

病原体や感染性粒子が細胞に対して及ぼす生物学的な影響を中和することを中和活性という。

中和抗体

感染性を有する粒子の表面構造を抗原として特異的に結合する抗体のうちで、感染防止能 (中和活性) をもつもの。ウイルスが宿主へ結合する部位に対する抗体は、中和活性をもつ確率が高い。

ドラッグリポジショニング (既存薬再開発)

ある疾患に有効な治療薬として開発された既存の治療薬の中から、別の疾患に有効な薬効を見つけ出すこと。

ドラッグビリティ

病気の原因となるタンパク質などに対する低分子化合物による制御可能性。

ドッキングシミュレーション

計算により、タンパク質等の標的分子に対して、薬剤候補となる化合物を結合させて、複合体の構造、結合性などを推定すること。

ユニバーサルワクチン

インフルエンザウイルスは、複数の型があり、また、抗原変異が高い確率で起こるが、これらに対し共通して通用可能なワクチンのことを指す。

COVID-19 (coronavirus disease-19)

新型コロナウイルス感染症に対する国際正式名称(19は2019年に発生したことに由来)。

DNA ワクチン、DNA プラスミド法

大腸菌や酵母の核外に存在するプラスミドと呼ばれる DNA に、抗原タンパク質の塩基配列を作る情報を組み込んだものを投与するワクチン。

DX (デジタルトランスフォーメーション)

IT (Information Technology : 情報技術) の活用を指す。経済産業省のデジタルトランスフォーメーションを推進するためのガイドライン (DX 推進ガイドライン) において、「企業がビジネス環境の激しい変化に対応し、データとデジタル技術を活用して、顧客や社会のニーズを基に、製品やサービス、ビジネスモデルを変革するとともに、業務そのものや、組織、プロセス、企業文化・風土を変革し、競争上の優位性を確立すること。」と定義されている (<https://www.meti.go.jp/press/2018/12/20181212004/20181212004-1.pdf>)。

KEGG -Drug データベース (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)

KEGG データベースの内の一つで、日本、米国、欧州の医薬品情報を、化学構造と成分の観点から集約したもの。

KNapSAcK データベース

生物の代謝物のうち、生命現象へ直接関与していない、もしくは役割が不明な代謝物を二次代謝物と呼び、植物の二次代謝物は 10 万種以上が同定されているが、その中で約 5 万種の代謝物と約 10 万の生物種の関係のデータベース。

PDB (Protein Data Bank)

世界唯一のタンパク質構造の統合データベース。結晶構造解析により決定された構造が最も多いが、NMR、電子顕微鏡などの手法により決定された構造も含む。

RNA 型ウイルス

遺伝情報を RNA の形で持つウイルスを RNA (型) ウイルスと呼ぶ。一方、DNA の形で持つウイルスは DNA ウイルスと呼ばれる。SARS-CoV-2 は RNA ウイルスであり、二本鎖の DNA と比べて、一本鎖の RNA の方が、変異が起こりやすい可能性がある。

SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus)

2002 年に中国広東省で発生したコロナウイルスの名称。

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

COVID-19 の原因となる重症急性呼吸器症候群コロナウイルスの名称。

<付録 2> 公開 WEB シンポジウム「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」ポスター

10:00-10:05 開会挨拶 菅原 洋子 | 日本学術会議第三部委員、大阪大学大学院工学研究科 教授

10:10-10:20 趣旨説明「COVID-19 パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後」
山崎 ゆり子 | 日本結晶学会会長、清瀬大学・尚絅短期大学学長、熊本大学 名誉教授

10:25-10:50 座長 山崎 ゆり子 | 日本結晶学会会長、清瀬大学・尚絅短期大学学長、熊本大学 名誉教授
新型コロナウイルス感染症と立体構造データベース
ー 蛋白質科学の視点から
栗橋 源嗣 | 大阪大学蛋白質研究所 教授

10:55-11:20 座長 上村 みどり | 日本学術会議連携委員、帯人ファーマ(株) 生物医学総合研究所 上席研究員
Structural features of neutralizing antibody responses to SARS CoV-2
Ian Wilson | スクリプス研究所 教授 [ポスターセッション](#)

11:25-11:50 座長 黒田 玲子 | 日本学術会議連携委員、東京大学名誉教授、中部大学先端研究センター 特任教授
ウィズ&アフターコロナ時代における放射光が果たすべき役割
高田 昌樹 | 日本学術会議連携委員、東北大学国際放射光イノベーション・スマート研究センター 教授

11:55-12:20 座長 小林 聡子 | 日本学術会議連携委員、東京大学 名誉教授、日本大学文理学部 上席研究員
コロナ時代の低環境負荷社会を目指して
高原 淳 | 日本学術会議連携委員、九州大学先端物質化学研究所 教授

12:25-13:30 休憩

13:30-13:55 座長 高原 和枝 | 日本学術会議連携委員、東北大学先端科学技術共同研究センター 教授
COVID-19対策に関連するAMEDによる研究開発支援について
三島 良直 | 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長 [ポスターセッション](#) #157414

14:00-14:25 座長 高野 吉嗣 | 日本学術会議連携委員、北海道大学電子科学研究所 教授
AMED BINDS事業におけるCOVID-19のインシリコドラッグリポジショニング
広川 貴次 | 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 超分子工学研究部門 上級主任研究員

14:30-14:55 座長 井上 豪 | 日本学術会議連携委員、大阪大学大学院薬学研究科 教授
COVID-19 国産ワクチンの創製に向けて
森下 竜一 | 内閣府 健康・医療戦略室 戦略参与、大阪大学医学部研究科 寄附講座教授

15:00-15:30 総会討論 座長 菅原 洋子 | 日本学術会議第三部委員、豊田理化学研究所客員フェロー、北里大学 名誉教授

15:30 閉会

COVID-19パンデミックを契機として考える日本の結晶学の現状と今後

令和2年11月29日(日) 10:00 - 15:30

公開WEBシンポジウム

場所 Webexによるオンライン開催 WEB開催URL | 筑波大学理理学部物質科学棟 エネルギー物質科学研究所センター **対象** どなたでもご参加いただけます **お問い合わせ**

参加 無料、要事前登録 **事前登録** <https://pf-form.kek.jp/cra/2020-sate-lite-sankaform/>

主催 日本学術会議化学委員会、日本学術会議化学委員会・物理学委員会合同結晶学分会、同化学委員会IUCr分科会
共催 一般社団法人日本結晶学会 **後援** 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、日本放射光学会、公益社団法人日本化学会

司会 菅原 洋子 (日本学術会議第三部委員)
連絡先 sec1129-at-phys.osaka-u.ac.jp
※送信時に-at-を@に置き換えて下さい。