

# 令和2年度“オール近大”新型コロナウイルス感染症 対策支援プロジェクト研究報告書

企画題目	ポストコロナ時代に活かす Kindai Library2.0 の整備
研究者所属・氏名	研究代表者：生物理工学部・白木琢磨 共同研究者：薬学総合研究所・森川敏生、生物理工学部・松川哲也

## 1. 研究、開発・改良、提案目的・内容

新型コロナウイルスが研究教育機関としての大学に与えた課題として、1) 事前にシミュレートし備えておき、起こったときに即時対応できる研究のあり方、さらに2) 登校禁止措置にそなえ、卒業研究のオンライン化である。これらの2つを解決するために、Kindai Library2.0 の整備とその自動化を目指した。

## 2. 研究、開発・改良、提案経過及び成果

これまでの創薬の歴史を振り返ると、化合物の収集から始まり化学構造の同定と分注ライブラリー化の整備、と展開してきた。実際に大学においても創薬をサポートする機構がいくつか設立されている。例えば、東京大学・創薬機構では 281,834 化合物をライブラリー化し、研究支援を目的として活動している。しかし、ライブラリーの規模を考えると日本の製薬会社1社で約 100 万化合物、海外の製薬会社では一社あたり約 300 万化合物を所有しており、大学で規模を競うことには限界がある。

本研究では歴史的に見た図書館（ライブラリー）での蔵書量の競争が、Google ブックスなどのデジタル化の波で一気に目的を変貌させたように、化合物ライブラリーもデジタル化が必要であると考えた。蔵書量を拡大することを目的とする Library1.0 に対し、デジタル化により別の拡大方法があるという意味で Library2.0 と名付けた。報告されている化合物のデジタル情報としては NCBI の pubchem データベースがすでに整備されているが、本研究では「存在しうる可能性のある化合物」をデジタル合成する全く新しい方法を開発しライブラリー化を行う。今回、この新しいデジタル化合物ライブラリーを Kindai Library2.0 と名付けた。

「存在しうる可能性のある化合物」をデジタル合成する全く新しい方法（スマイル法と呼ぶ）は、化合物の構造情報に加え、合成方法がデータベースとしてリンクされているのが特徴である。つまり、Kindai Library2.0 とは、特定の化学反応により作ることが可能な化合物を網羅的に合成し、どの材料の組み合わせでどのような反応で出来た化合物であるかをデータとして保管したものである。令和2年度は、Pubchem に登録されている実在する化合物を材料として、鈴木・宮浦カップリング反応による出来る化合物をデジタル合成する方法を整備した。

Kindai Library2.0 の有用性を確認するために、バイアグラの標的である phosphodiesterase に作用する化合物を探索した。phosphodiesterase は cGMP を分解する酵素であるが、cGMP 自身がアロステリックリガンドとして別の部位に結合し、酵素活性を誘導することで、別の cGMP 分子が分解される。バイアグラは触媒部位に結合する阻害剤である。Kindai Library2.0 の中から cGMP と同程度の強さで phosphodiesterase のアロステリック部位に結合する候補化合物を見つけた。今後、このデータベースにある合成法により化合物を実際に合成し、活性を確認することが可能である。

本研究の一環として、本年度の配属学生1名が「オンライン卒業研究」に従事し、成果を発表した。鈴木・宮浦カップリング反応やジアゾカップリング反応は、実際の工程として1) 溶液の選択、2) ピペットによる吸引、3) リアクターへの分注という作業で完了する。そこで、これらの反応をインターネットを介してオンラインで行うために、1~3)を自動化するためのデバイスを 3D プリンターを用いて準備し、IoT による制御、ストリーミングによる監視を行った。これらの情報についてはすべてデジタルデータであるため、他の研究室に転送し実行可能である。これまで研究室を行き来しないと出来なかった共同研究がオンラインで可能になった。

### 3. 本研究と関連した今後の研究、開発・改良、提案計画

2021年1月号の実験医学において「実験自動化・遠隔化」が特集された。この特集においては人型ロボット「まほろ」(LabDroidと呼ぶ)が人間に代わって実験を行うという内容であった。実際の動画などを見ると、かなり大型のロボットであり高価であると予想される。さらにもうにもゆっくりとした動きであり、普及実用化は厳しいという印象である。一方、我々の目指すオンライン研究は、Kindai Library2.0とリンクした化学合成に特化したデバイスを、3Dプリンターを介して準備可能であるため、安価でどこにでも転送可能である。今後Kindai Library2.0とともに、オープンソース化することで、必要な化合物を事前にKindai Library2.0のデジタル化合物の中から絞り込んでおき、その合成に必要なデバイスをダウンロードし、3Dプリンターで作れば実験可能になる。

現在のプロトタイプでは、1デバイスが1化合物の合成を担当する仕様になっているが、今後合成を並列化することにより、の整備も可能になる。並列合成デバイスを各々の研究室でダウンロード、合成することで超並列が可能になり、デジタル化合物からリアルなKindai Library3.0の整備へと発展可能になる。

### 4. 研究成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
第21回日本蛋白質科学会年会	シンポジウム・口頭	2021.6.18

### 5. 開発・改良、提案課題の成果発表等

データベースの規模を拡大する必要があるため、オープンソース化を予定している。その際には、事前の相談で共同研究を快諾してくださっていたプラム食品株式会社、株式会社梅丹本舗、福田商店、株式会社土屋商店、紀陽銀行、株式会社ユニソク等の会社とコンソーシアムを形成し、外部資金を調達することで、研究を拡大していきたい。NEDOやAMEDなどの研究費に応募し、本研究の実用化をすすめる。