

高岡 裕 (富山大学先端抗体医薬開発センター バイオインフォマティクス部門 教授)

Yutaka Takaoka (Professor, Division of Bioinformatics, Center for Advanced Antibody Drug Development, University of Toyama)



[経歴]

明治鍼灸大学卒業後、徳島大学大学院栄養学研究科博士前期課程で生化学を学び、母校附属病院で臨床研修の後、九州大学大学院医学系研究科分子生命科学系専攻博士後期課程進学。翌年東京大学へ転学し、熊本大学発生医学研究所へ国内留学。東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻単位取得退学(1997)後、東大医科研/理化学研究所横浜研究所 GSC ポスドク (~1999)、理化学研究所播磨研究所研究員 (~2001)、岩手医科大学口腔生化学講座助手 (~2004)、神戸大学大学院医学研究科 CGI センター特命講師 (~2007)、同 特務准教授 (~2009)、同 小児科学分野特命准教授 (~2011)、神戸大学医学部附属病院准教授 (~2021)を経て、富山大学学術研究部医学系 教授 (2021.5 ~)。

[Curriculum Vitae / Biography]

Yutaka Takaoka is Professor in Bioinformatics Division, Center for Advanced Antibody Drug Development, University of Toyama from 2021 and a also visiting Professor in Kobe University Graduate school of Medicine, Kobe Tokiwa University, and Kumamoto University, too. In 1999, his PhD degree was obtained from the University of Tokyo for the investigation of molecular mechanisms of amyloid pathology by using mouse models. His specialties are based on both wet (molecular cell biology) and dry experiment (molecular simulation, data science, and AI). His research is focused on the computational drug design and in silico pathology from 2007. He has a national qualification for the Practitioner of Acupuncture and Moxibustion (PAM) in 1988.

分子動力学シミュレーションによる薬物有害反応と薬効の予測

創薬プロセスと疾患の分子メカニズム研究における計算機利用は、計算機の性能が向上したことでアカデミアでの利用が現実的になって久しい。またアカデミアでの創薬に際しては、ニッチな疾患を対象とした新しい計算創薬法の創出といった、製薬会社とは異なるアプローチも重要となる。これは製薬会社と異なり、用意できる研究費やマンパワーの制限が大きいことに起因する。

実際、我々の研究チームは3人程度と貧弱な体制である。しかし、計算機に投げた後に待ち時間ができることを利用し、複数の研究を同時並行的に進めていくことが可能である。解析には、研究室のワークステーションを使う場合もあるが、計算規模が大きい場合は富嶽のようなスーパーコンピュータを利用することで解析時間の短縮も図ってきた。そして、計算機を用いた解析では、*in vitro*での結果と併せて研究を進めることも重要である。

今回の講演では、①核酸医薬の評価 [1]、②計算DR（ドラッグリバーポージング）の研究開発 [2]、③疾患病態の予測 [3]、④分子シミュレーション解析と数理モデル導出による将来予測（副作用予測と治療予後の予測 [4]、コロナウイルス亜種の感染力予測 [5,6]）、等について、これまでの研究成果を基に紹介したい。

1. Nature Communications 11:2777., 2020
2. Biomedicines 9(3):249., 2021
3. Nature Genetics 55: 1009–1021, 2023
4. PLOS ONE 14(1): e0225244., 2019
5. Microbial Risk Analysis 22: 100227., 2022
6. Microorganisms 10(10): 2090.,2022

Prediction for the adverse reaction and efficacy of medicine by molecular dynamics simulation

In the last 10-15 years, computational drug discovery and the research for molecular mechanisms of diseases has become realistic in academia due to improvements in computer performance. In the research of drug discovery in academia, it is important to take a different approach from that of pharmaceutical companies, such as creating new computational drug discovery methods for niche diseases. This is because, academia has limitations in terms of research funding and manpower and cannot do as same as pharmaceutical companies.

Our research team is small, consisting of only three members, but it is possible to conduct multiple studies in parallel by taking advantage of the latency after starting the data analysis such as MD simulation in the computer. For analysis, we sometimes use workstations in our laboratory, but when the scale of computation is large, we have also tried to shorten the analysis time by using supercomputers. Then, it is also important to proceed the research together with *in vitro* results for the computational analysis.

I introduce four outcomes in this session: (1) evaluation of nucleic acid drugs [1]; (2) research and development of computational DR (drug repurposing) [2]; (3) prediction of disease pathology [3]; (4) future prediction by molecular simulation analysis and mathematical model derivation (prediction of side effects and treatment prognosis [4]; prediction of infectivity of coronavirus subspecies [5, 6].

1. Nature Communications 11:2777., 2020
2. Biomedicines 9(3):249., 2021
3. Nature Genetics 55: 1009–1021, 2023
4. PLOS ONE 14(1): e0225244., 2019
5. Microbial Risk Analysis 22: 100227., 2022
6. Microorganisms 10(10): 2090.,2022

黒澤 信幸 (富山大学学術研究部工学系 教授)

Nobuyuki Kurosawa (Professor, Faculty of Engineering, University of Toyama)



[経歴]

1991年 富山医科薬科大学大学院薬学研究科 (博士後期課程) 修了 (薬学博士) (第1種放射線取扱主任者)
1991年-1992年 理化学研究所 研究員 アクチビン-フォリスタチン-インヒビンに関する研究
1992年-1997年 理化学研究所 研究員 糖鎖転移酵素に関する研究
1997年-2000年 名古屋大学医学部 助手 硫酸化糖鎖及びミッドカインに関する研究
2000年-2001年 富山大学工学部 助教授 成人T細胞白血病原因遺伝子に関する研究
2001年-2013年 富山大学大学院理工学研究部 (工学) 准教授 抗体工学に関する研究
2013年-2019年 富山大学大学院理工学研究部 (工学) 教授 抗体工学に関する研究
2019年-現在に至る 富山大学学術研究部工学系 教授 抗体工学に関する研究

[Curriculum Vitae / Biography]

2013-Present, Professor, Faculty of Engineering, University of Toyama
Antibody Engineering and Technology for Application

2000-2013, Associate Professor, Faculty of Engineering, University of Toyama
Research on the gene responsible for adult T-cell leukemia

1997-2000, Assistant Professor, School of Medicine, Nagoya University
Research on sulfated glycans and midkine

1992-1997, Researcher, RIKEN
Research on glycosyltransferase

1991-1992, Researcher, RIKEN
Research on activin, inhibin and follistatin

1991 PhD, Toyama Medical and Pharmaceutical University

SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の鼻腔内投与により誘導される鼻腔内 IgA 抗体の網羅的解析

ウイルスに対する生体防御には、ワクチン接種が有効である。注射型ワクチンは血中 IgG 抗体を誘導することで感染後の重症化予防が可能であるが、インフルエンザやコロナウイルスなどの呼吸器系ウイルスに対する感染防御に重要な鼻粘膜への分泌型 IgA 抗体の誘導力が乏しいという欠点を有する。このため鼻粘膜において分泌型 IgA 抗体を誘導できる経鼻ワクチンが感染症対策の強力な武器になると期待されている。しかし現在まで、経鼻免疫により誘導される個々の分泌型 IgA 抗体がどのように感染防御に寄与しているか明らかにされていない。本研究では、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を経鼻免疫したマウスの鼻粘膜及び非粘膜組織から多数のモノクローナル IgA 抗体を取得し、それらの遺伝子配列解析を行なった。その結果、鼻粘膜組織に由来する分泌型 IgA 抗体と非粘膜組織に由来する単量体 IgA や IgG 抗体が共通の B 細胞に由来する抗原特異的形質細胞から産生されることを見出し、経鼻ワクチンが粘膜と全身の両方に防御免疫を誘導することを分子レベルで明らかにした。更に我々は、中和活性を持たない抗原特異的単量体 IgA 抗体であっても、これらが多量体化して分泌型 IgA 抗体となることでウイルス中和活性を獲得することを見出し、経鼻免疫により鼻粘膜組織に誘導される様々なエピトープを認識する分泌型 IgA 抗体がウイルス中和活性を有することを明らかにした。これらの結果は、効果的な粘膜免疫応答を誘導するための粘膜アジュバントや粘膜抗原デリバリー法の開発など今後の経鼻ワクチン開発に大きく貢献するものと思われる。

Comprehensive analysis of nasal IgA antibodies induced by intranasal administration of the SARS-CoV-2 spike protein

Intramuscular vaccines are recognized as capable of eliciting antigen-specific systemic humoral immune responses but are generally recognized as incapable of inducing mucosal immune responses, which is important for protection against respiratory viruses such as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus. The emergence of such highly infectious viruses may undermine the therapeutic efficacy of the intramuscular vaccines, requiring more effective vaccination to prevent the viral transmission through the upper respiratory tract. Immunoglobulin A (IgA) is differentially distributed between the systemic and mucosal immune systems. Monomeric IgA (M-IgA) is predominantly present in serum, whereas multimeric secretory IgA (S-IgA) is the most prevalent IgA in mucous secretions. Since nose epithelial cells are a primary target for airborne viruses, intranasal vaccination that induces S-IgA in the upper respiratory tract is desirable for protection against the infection and transmission of the viruses. To understand the precise contribution and molecular nature of S-IgA induced by intranasal vaccination with respect to its antiviral function, we developed over one hundred antigen-specific monoclonal M-IgAs from mice that were intranasally immunized with a SARS-CoV-2 spike protein. Antibody phylogenetic analysis revealed that antibodies obtained from nasal mucosa and non-mucosal tissues originated from common ancestral B cells, suggesting that intranasal vaccination can elicit a systemic antibody response. Analysis of the reactivity and functionality of the antibodies revealed that non-neutralizing M-IgAs recognizing various epitopes on SARS-CoV-2 spike protein can protect against SARS-CoV-2 infection when expressed as S-IgAs, indicating that IgA multimerization contributes to efficient virus neutralization on upper respiratory mucosa. Our investigation is the first to demonstrate the function of nasal S-IgA at monoclonal level, which will contribute to future intranasal vaccine development, including the improvement of mucosal adjuvants and mucosal antigen delivery methods to induce effective mucosal immune responses.