

拠点紹介

東京大学大学院・薬学系研究科

竹内 恒

東京大学大学院・薬学系研究科の共用マグネット

共用機器

① Bruker AVANCE III HD 800 MHz



TCI クライオプローブ
TXO クライオプローブ (¹⁵N, ¹³C 直接観測)
AVANCE III HD 分光計

② Bruker AVANCE 500 MHz



TXI クライオプローブ
AVANCE III 分光計 (AVANCE を改修)

東京大学大学院薬学系研究科NMR施設では、2台の高磁場高感度NMR装置を共用に供します。創薬標的タンパク質や膜タンパク質などの高分子量タンパク質に対しても適用可能な、¹⁵N直接検出含む独自の測定技術を活用し、NMRを利用した研究開発やイノベーションの創出を支援します。

これまでのNMR共同利用実績

(1) 先端研究課題利用 (NMRプラットフォーム、敬称略)

2021年度 第2回	PF21-01-038 低分子量GTPase Rac1の細胞内動的構造解析 千葉大学大学院薬学研究院	西田 紀貴	創薬標的 In cell NMR
2022年度 第1回	PF21-01-044 N-メチルペプチドの立体構造解析基盤としてのKarplus係数の決定およびその応用 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻	森本 淳平	中分子
2022年度 第3回	PF22-01-055 修飾ヌクレオチドを利用した核酸ループ領域のシグナル帰属 産業技術総合研究所	山崎 和彦	RNA
2023年度 第1回	PF23-01-062 膜タンパク質PxRの高圧NMR解析 横浜市立大学	高橋栄夫	膜タンパク高圧NMR
	PF23-01-065 高分子量蛋白質をターゲットとした ¹⁹ F-NMRスクリーニング CBI研究機構量子構造生命科学研究所	上村みどり	低分子
2024年度 第2回	PF24-01-078 甲殻類血糖値上昇ホルモン (CHH) の溶液構造解析 東京大学	永田 宏次	構造解析

(2) 成果占有利用 (利用者制限なし、成果公開義務なし、有償)

8件
有機試薬の微量不純物の解析:¹³C直接観測で存在比が0.1% 程度の微量不純物を検出
抗菌ペプチドのNMR構造解析
他企業共同研究など

(3) 成果公開利用 (利用者制限なし、成果公開義務あり、有償 (割引料金適用))

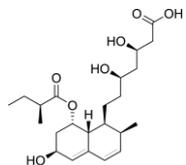
10件
慶應大学 薬学部、北里大学、東京大学など

(4) その他 (人材育成など)

次世代NMRワーキンググループを組織し、活動を行っている。
(阪大・宮ノ入先生、徳島大・斎尾先生、旭化成ファーマ・八木先生)

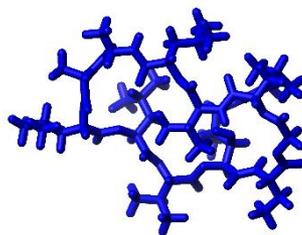
創薬における様々なモダリティの発展

低分子医薬



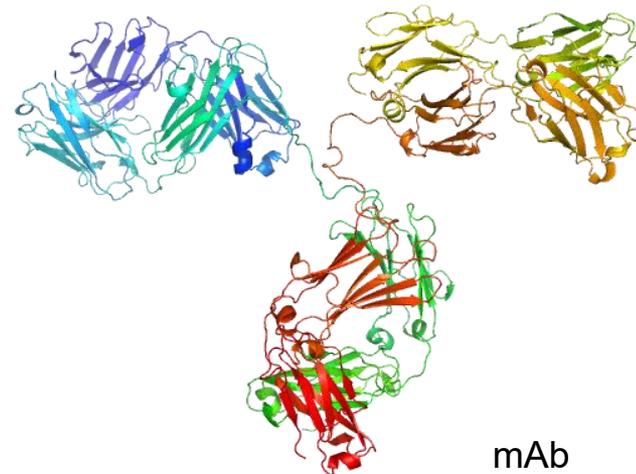
pravastatin

中分子医薬



Cyclosporine

高分子バイオ医薬



mAb

~500 Da

1000 ~ 数1000 Da程度

>10 kDa

低分子化合物

(環状) ペプチド
天然物・RNAなど

蛋白質
抗体など

- 分子量に依存して生物学的・物理化学的な性質が大きく異なる。
- それぞれの特性を生かした創薬への応用がなされている。

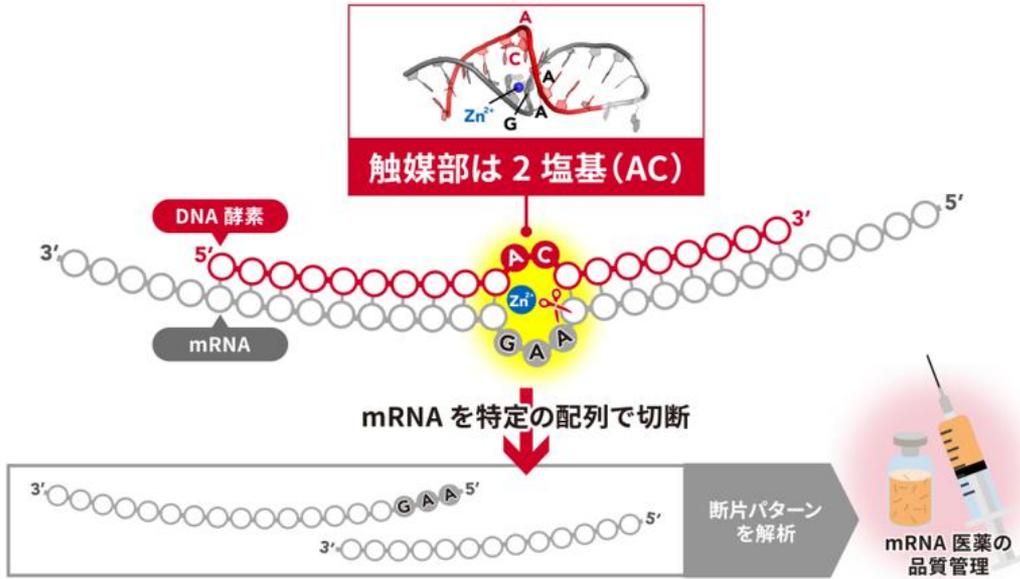
NMR法は応用範囲の広さにより多様なモダリティの抱える課題に対処可能

わずか2塩基でRNA切断を触媒する世界最小DNA酵素の構造機能解析

https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2026/pr20260121_2/pr20260121_2.htmより転載

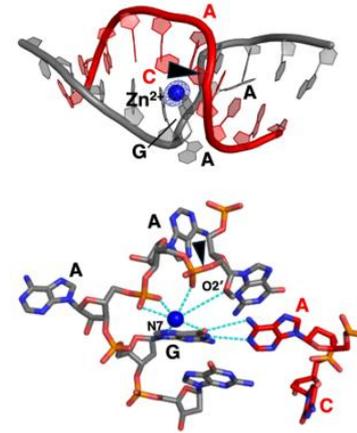
PF22-01-055 修飾ヌクレオチドを利用した核酸ループ領域のシグナル帰属 産業技術総合研究所 山崎 和彦先生

Yamasaki K et al., *Nucleic Acids Res.* (2026)

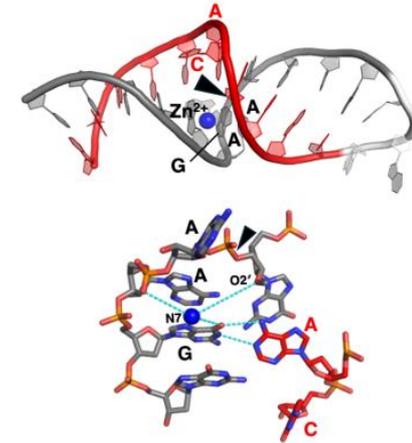


mRNAの品質を管理するためのツールとして期待される
2塩基の配列部分が触媒部として機能する世界最小のDNA酵素

(A) X線結晶構造解析による立体構造



(B) NMRスペクトル解析による立体構造

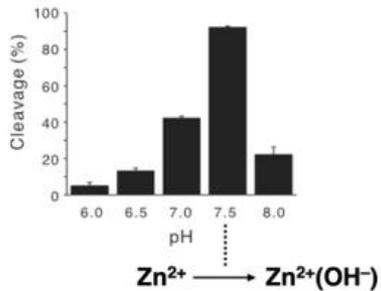


X線結晶構造解析とNMRの組み合わせで
活性中心の構造ダイナミクスを解析

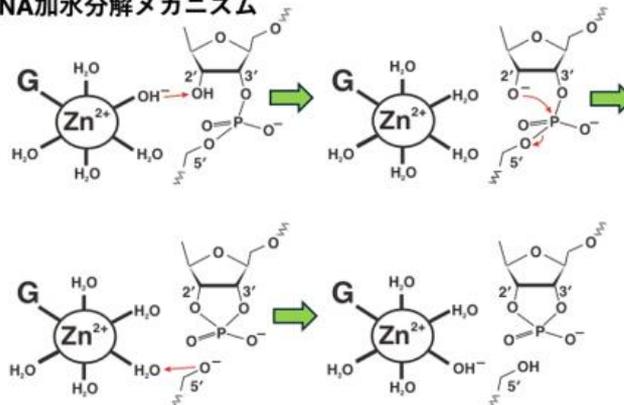


反応のpH特性なども考え併せ
Zn依存的な反応機構を解明

(A) 反応のpH依存性

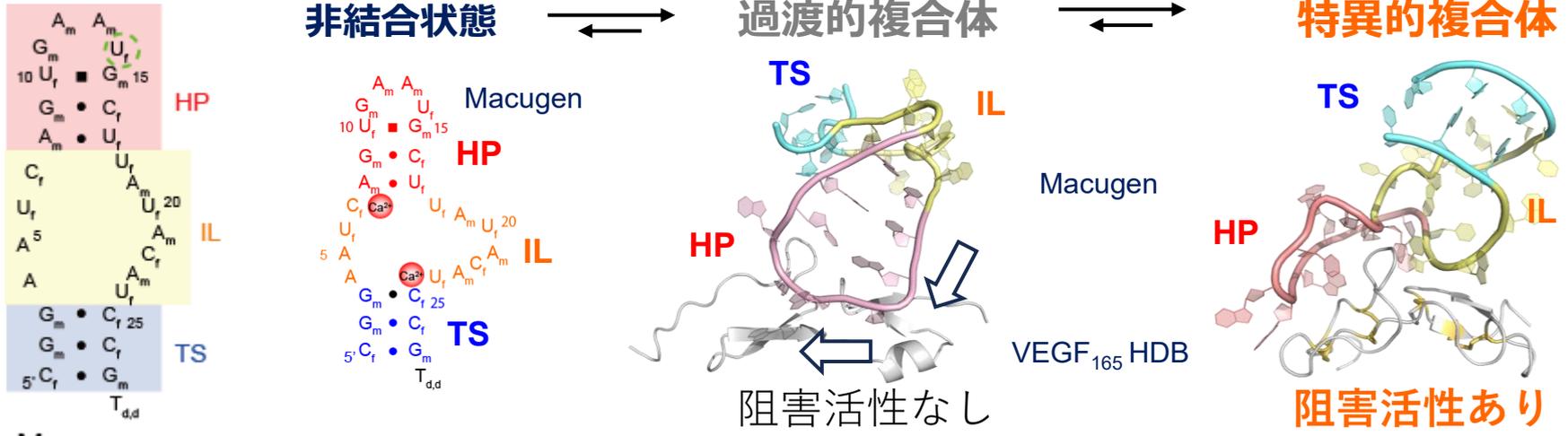


(B) RNA加水分解メカニズム



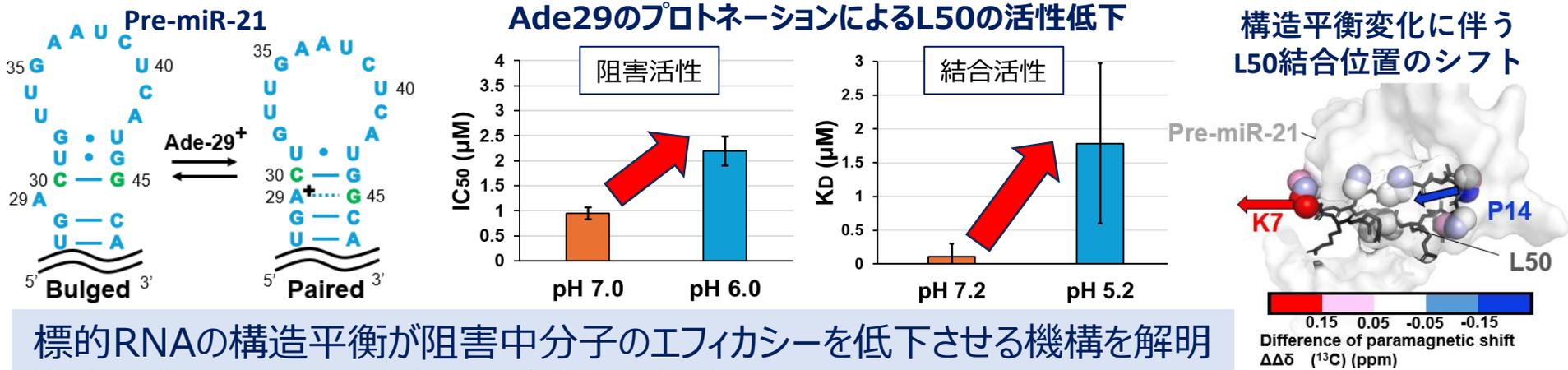
動的平衡制御を通じたRNA医薬およびRNA標的リガンドの改善

1. 加齢黄斑変性症治療RNA医薬：Macugenの活性発現機構の解明



Macugenの2段階結合が阻害活性の発現に必須であることを解明
高親和性達成機構を提案
Takeuchi K et al. *RNA* (2025)

2. Pre-miR-21の動的構造解析に基づく阻害中分子L50の活性低下機構の解明



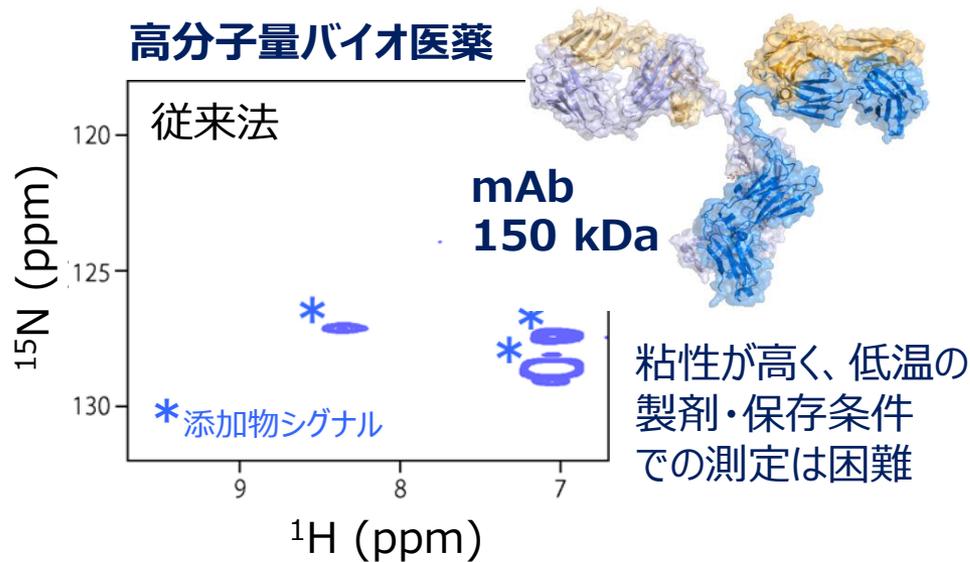
標的RNAの構造平衡が阻害中分子のエフィカシーを低下させる機構を解明
構造変化に追従して結合するデザインを提案
Nishimura et al. submitted

NMRによるバイオ医薬の高次構造評価

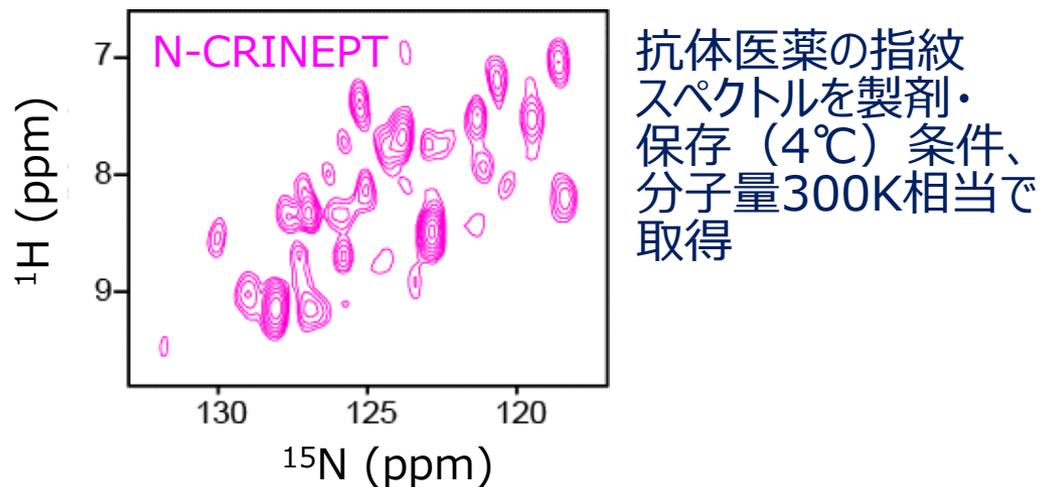
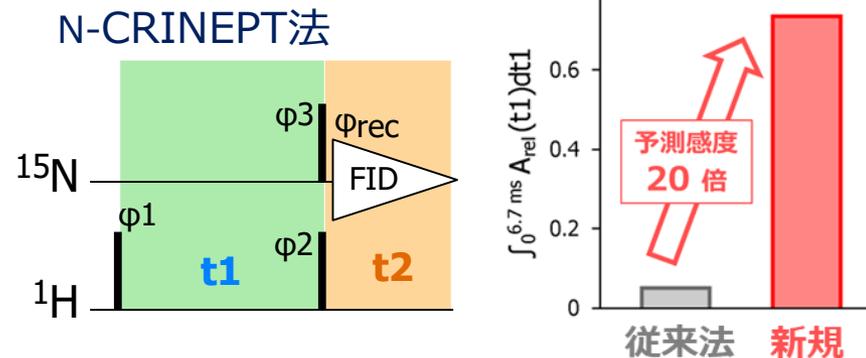
Tokunaga, *Takeuchi et al., *J Med Chem*, 2020

中外製薬との共同研究

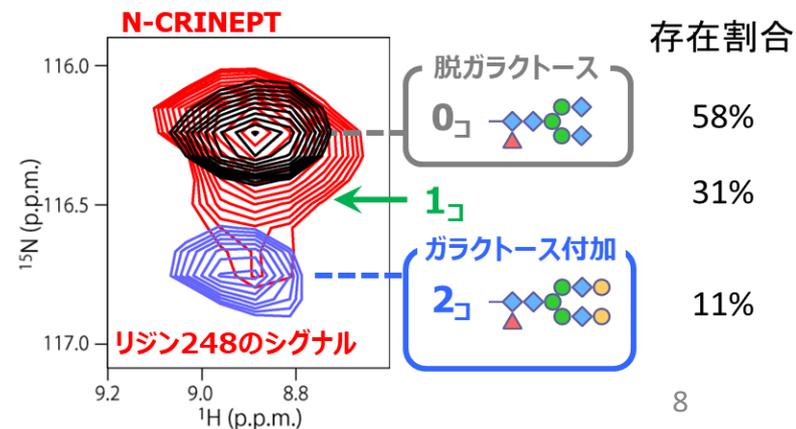
高分子量バイオ医薬



検出核や検出方法を抜本的に改善したN-CRINEPT法を開発



糖鎖末端Galの定量



クリプティックサイトを同定し活用する戦略

#Mizukoshi, #*Takeuchi et al., *Sci Adv*, 2020

第一三共との共同研究

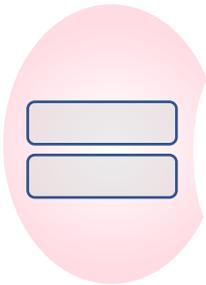
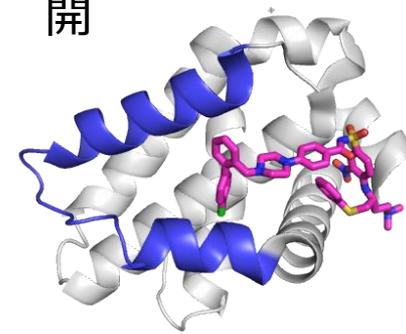
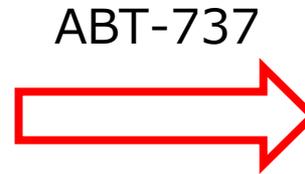
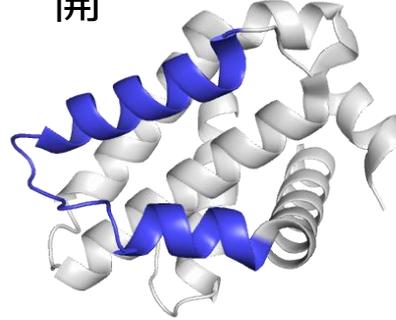
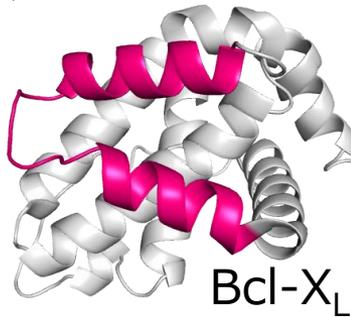
1. 温度依存性を指標にクリプティックサイトを非結合状態で同定

クリプティック
サイト

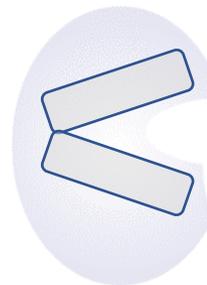
閉

開

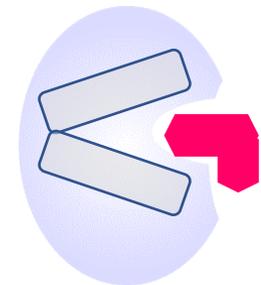
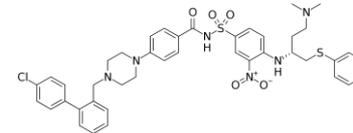
開



>95%

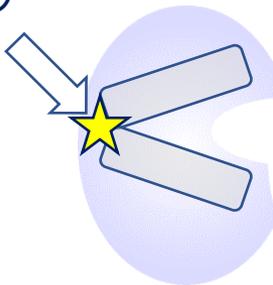
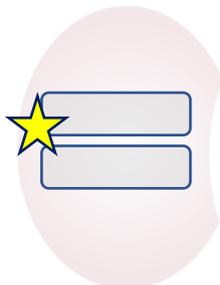


<5%



2. クリプティックサイトをアロステリック変異により開いた状態で安定化

アロステリック
変異

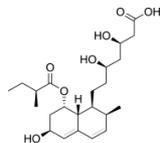


3. 結合可能な構造を増やし
スクリーニングを効率化

多様化する創薬モダリティへの対応

低分子医薬

スクリーニング
構造最適化
クリップティック創薬



Mizukoshi, Takeuchi *et al.*, *Sci Adv*, 2020

Konno *et al.*, *J Med Chem*, 2022

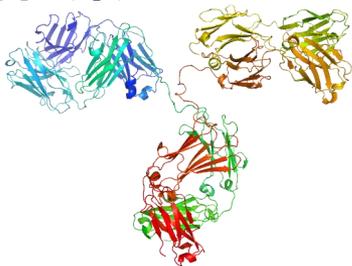
Ito *et al.*, *J Biol Chem*, 2017

Moriya *et al.*, *J Med Chem*, 2015

Mizukoshi *et al.*, *ChemMedChem*, 2015

高分子バイオ医薬

高次構造評価
不均一性評価
非侵襲解析

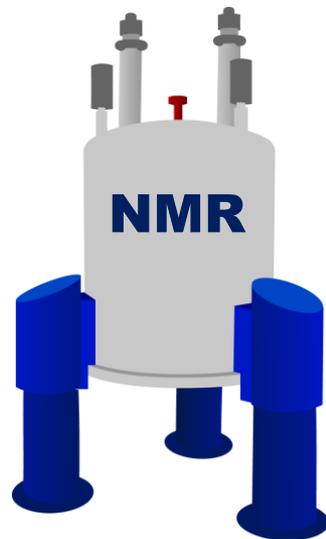


Boeszoermyeni *et al.*, *Nat Chem*, 2025

Tokunaga *et al.*, *J Med Chem*, 2020

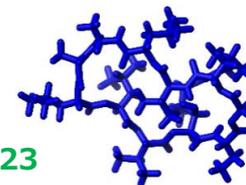
Tokunaga *et al.*, *Int J Mol Sci*, 2020

Boeszoermyeni *et al.*, *Nat Meth*, 2019



中分子医薬

細胞内移行性改善
構造最適化



Hosono *et al.*, *Nat Commn*, 2023

Takeuchi *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2021

Moritsugu *et al.*, *J Chem Inf Model*, 2021

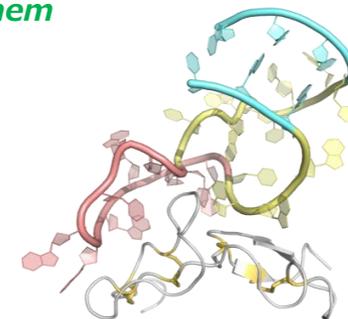
Fukunishi *et al.*, *Mol Inform.* 2020

Mizukoshi *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016

Ono *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014

核酸医薬

薬効発現機構
核酸標的創薬
Mg²⁺結合



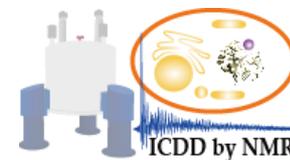
Nishimura *et al.*, *submitted*

Yamasaki *et al.*, *Nuc Acid Res* 2026

Takeuchi *et al.*, *RNA* 2025

新たな創薬モダリティに特有の課題解決に向けた柔軟な対応
他の構造解析手法と連携しながら創薬全体の抱える課題解決に貢献

細胞内創薬の実現に向けて



動態・活性・安全性を高度に達成したリード候補を提示

Cryo-ETやイメージング技術との相補的活用

東京大学のNMR使用申請について

1. 概要

本学では、大学院薬学系研究科の**高磁場高感度NMR装置 2台**の利用時間（マシンタイム）を一部開放します。膜タンパク質などの高分子量タンパク質に対しても適用可能な独自の測定技術を活用して、NMRを利用した研究開発やイノベーションの創出を支援します。「**NMRプラットフォーム**」による「**先端研究課題**」利用は年に**3回程度公募**を行います。本学独自の**有償利用(成果専有利用、成果公開利用)**も随時募集しております。

2. 募集する利用区分

利用形態は、以下の3種類です。

(1) **先端研究課題利用 (NMRプラットフォーム)**

(2) **成果占有利用 (利用者制限なし、成果公開義務なし、有償)**

(3) **成果公開利用 (利用者制限なし、成果公開義務あり、有償 (割引料金適用))**

いずれの場合もNMR利用の経験の有無については問いません。

3. 実施課題の選考

(1) 先端研究課題利用については、利用申請書の内容をもとに、**NMRプラットフォーム課題選定委員会**が、**利用課題の審査を行い、採択課題を決定**いたします。

(2) (3)の有償利用については、利用申請書の内容をもとに、**本施設の課題選定委員会**が**審査**を行います。

4. 応募の詳細

詳しい内容および応募書類等については、下記の**NMR共用担当**にお問い合わせください。

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院薬学系研究科生命物理化学教室

NMR共用担当

TEL 03-5841-4812

E-mail happy@nmrlab.f.u-tokyo.ac.jp