

日本医療研究開発機構（AMED）
平成30年度 創薬基盤推進研究事業
公開シンポジウム

—創薬のための基盤技術研究の推進と産学官連携の必要性—

講演要旨集



公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

日時

平成31年1月31日(木)
12:50 ~ 17:35

会場

灘尾ホール(東京 霞が関)
東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル LB 階

プログラム

- 12:10 開場
- 12:50 挨拶厚生労働省
- 12:55 創薬基盤推進研究事業の概要紹介AMED 井上 隆弘
- 第一部：創薬デザイン研究の最先端** 座長：AMED プログラムオフィサー 大野 泰雄
- 13:10 『アプタマー情報をベースにした
低分子医薬品創製プラットフォームの構築』笠原 勇矢 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
- 13:30 『分子腫瘍学・構造生物学・理論化学・臨床医学の融合による
「がんの悪性進展促進因子に対するドラッグデザイン研究」』原田 浩 (京都大学)
- 第二部：新たな創薬ソースとしての薬用植物研究** 座長：AMED プログラムオフィサー 大野 泰雄
- 13:50 『薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術
及び創薬資源の開発に関する研究』川原 信夫 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
- 14:10 『薬用植物ライブラリーを用いた薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の探索』切替 照雄 (順天堂大学)
- 第三部：新合成基盤技術の潮流** 座長：AMED プログラムオフィサー 大野 泰雄
- 14:30 『フロー精密合成を志向した高機能不均一系触媒の開発』小林 修 (東京大学)
- 14:50 『マイクロフロー技術を駆使する高収率・省スペースかつ
低コストの革新的ペプチド合成法の開発』布施 新一郎 (東京工業大学)
- 15:10 『核酸医薬開発に資する合成基盤技術開発』片岡 正典 (株式会社四国核酸化学)
- 15:30 休憩
- 第四部：産学官共同創薬研究プロジェクト(GAPFREE)** 座長：AMED プログラムスーパーバイザー 高坂 新一
- 15:45 『(GAPFREE 1 総括) 多層的オミックス解析による、
がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発』安田 和基 (国立国際医療研究センター)
- 15:55 『(GAPFREE 1 疾患 1) 多層的オミックスデータベース構築による
腫瘍免疫システムの解明と医薬品開発への応用』落合 淳志 (国立がん研究センター)
- 16:15 『(GAPFREE 1 疾患 4) 精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発』功刀 浩 (国立精神・神経医療研究センター)
- 16:35 『(GAPFREE 2) 抗 PD-1 抗体治療患者における
個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析研究』土井 俊彦 (国立がん研究センター)
- 第五部：創薬基盤研究に対する現状と将来** 座長：AMED プログラムスーパーバイザー 高坂 新一
- 16:55 『革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究』高柳 輝夫 (ヒューマンサイエンス振興財団)
- 17:15 『創薬基盤研究に対する製薬企業の期待』内田 渡 (東北大学 前アステラス製薬株式会社)

—目 次—

創薬基盤推進研究事業について	1
第一部：創薬デザイン研究の最先端	
『アプタマー情報をベースにした低分子医薬品創製プラットフォームの構築』	3
● 笠原 勇矢 (医薬基盤・健康・栄養研究所)	
『分子腫瘍学・構造生物学・理論化学・臨床医学の融合による 「がんの悪性進展促進因子に対するドラッグデザイン研究」』	5
● 原田 浩 (京都大学)	
第二部：新たな創薬ソースとしての薬用植物研究	
『薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究』	7
● 川原 信夫 (医薬基盤・健康・栄養研究所)	
『薬用植物ライブラリーを用いた薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の探索』	9
● 切替 照雄 (順天堂大学)	
第三部：新合成基盤技術の潮流	
『フロー精密合成を志向した高機能不均一系触媒の開発』	11
● 小林 修 (東京大学)	
『マイクロフロー技術を駆使する高収率・省スペース かつ低コストの革新的ペプチド合成法の開発』	13
● 布施 新一郎 (東京工業大学)	
『核酸医薬開発に資する合成基盤技術開発』	15
● 片岡 正典 (株式会社四国核酸化学)	

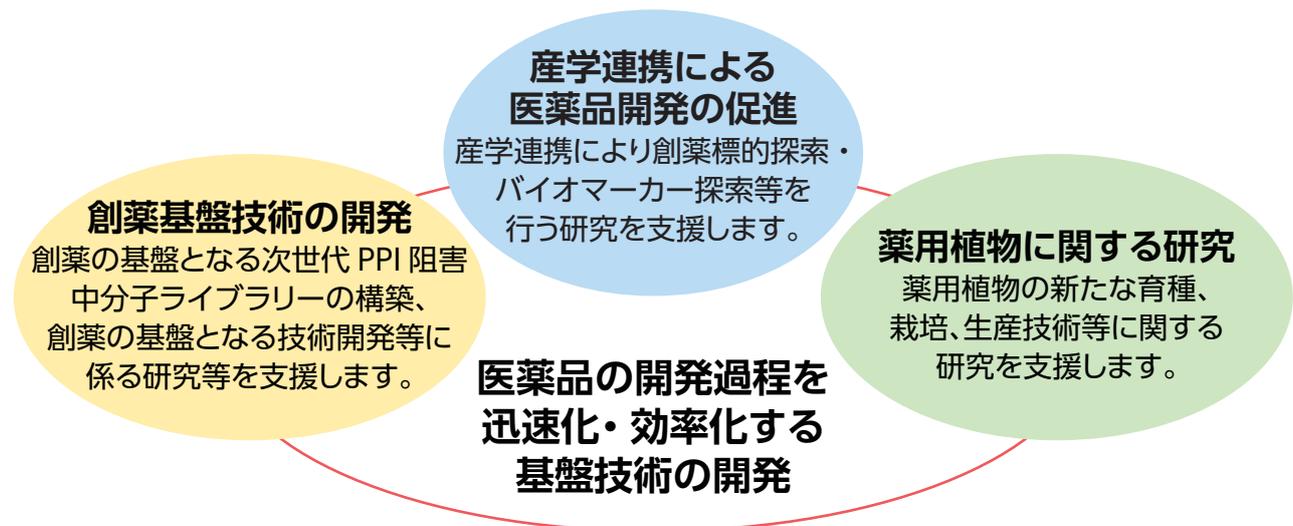
第四部：産学官共同創薬研究プロジェクト(GAPFREE)

- 『(GAPFREE 1 総括) 多層的オミックス解析による、
がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発』…………… 17
- 安田 和基 (国立国際医療研究センター)
- 『(GAPFREE 1 疾患 1) 多層的オミックスデータベース構築による
腫瘍免疫システムの解明と医薬品開発への応用』…………… 19
- 落合 淳志 (国立がん研究センター)
- 『(GAPFREE 1 疾患 4) 精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発』…………… 21
- 功刀 浩 (国立精神・神経医療研究センター)
- 『(GAPFREE 2) 抗 PD-1 抗体治療患者における
個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析研究』…………… 23
- 土井 俊彦 (国立がん研究センター)

第五部：創薬基盤研究に対する現状と将来

- 『革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究』…………… 25
- 高柳 輝夫 (ヒューマンサイエンス振興財団)
- 『創薬基盤研究に対する製薬企業の期待』…………… 27
- 内田 渡 (東北大学 前アステラス製薬株式会社)

■創薬基盤推進研究事業について



- プログラムスーパーバイザー：高坂新一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 名誉所長）
- プログラムオフィサー：大野泰雄（木原記念横浜生命科学振興財団 理事長）

AMED「オールジャパンでの医薬品創出」プロジェクトにおける創薬研究の高度化として位置付けられる創薬基盤推進研究事業は、革新的な医薬品の創出を目指して、創薬の基盤技術に係る研究を推進します。具体的には、新規標的探索や新薬候補物質の効率的な選定等に資するものとして、医薬品の研究開発の効率化・高度化等を支援するための研究を推進します。

■医薬品研究開発の効率化等を支援する

創薬基盤技術の開発

創薬基盤研究（次世代 PPI 阻害中分子ライブラリーの構築、創薬デザイン、医薬品製造工程の高度化、DDS 技術、生物資源の基盤整備等）、臨床情報に基づく創薬研究（ドラッグ・リポジショニング、コンパニオン診断薬、創薬標的探索等）、個別化医療、創薬に係る人材育成等を支援します。

■産学連携等による医薬品開発の促進

革新的な医薬品を創出するためには、疾患に対するアカデミアの先端的な知見を取り入れた臨床研究等を起点にした研究推進が不可欠です。このため、アカデミアの先端的知見に基づく臨床研究等と製薬企業の創薬技術の連携による創薬標的探索等からなる革新的医薬品の研究開発を支援します。

■薬用植物の新たな育種、栽培、生産技術等に関する研究

国内の漢方薬安定供給を目的として、薬用植物の国内自給率の向上に向けて、薬用植物の新たな育種、栽培、生産技術等に関する研究を支援します。

MEMO

■ アプタマー情報をベースにした 低分子医薬品創製プラットフォームの構築

医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター サブプロジェクトリーダー
笠原 勇矢

平成 26 年群馬大学大学院工学研究科博士後期課程修了。平成 23 年～ 26 年日本学術振興会特別研究員 (DC1)。平成 26 年～ 27 年独立行政法人医薬基盤研究所 創薬支援スクリーニングセンター 人工核酸スクリーニングプロジェクト 特任研究員。平成 27 年 4 月～ 10 月国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター 人工核酸スクリーニングプロジェクト プロジェクト研究員。平成 27 年 11 月～現在 同プロジェクト サブプロジェクトリーダー。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

抗体医薬品を代表とするバイオ医薬品の目覚ましい発展により低分子医薬品からバイオ医薬品へのパラダイムシフトが進み、従来の低分子医薬品では治療が困難であった疾患に対しても新たな治療戦略が開発されてきている。その反面、薬価高騰による国民医療費の増大が課題となっている。また、バイオ医薬品はその性質上、経口投与が難しいため患者の QOL 向上も課題の一つである。上記課題の解決には、バイオ医薬品の改良だけでなく、バイオ医薬品の優れた生理機能を論理的に低分子化合物に変換する技術開発によって、バイオ医薬品から低分子医薬品への「リバース・パラダイムシフト」を起こすことが有効である。一方で、従来の低分子医薬品開発においては、標的分子の枯渇などの問題があるため、「リバース・パラダイムシフト」を起こすためにはこれまでとは異なったアプローチによる低分子医薬品の創製法が必要である。

我々は上記課題を解決するための新たな低分子医薬品創製プラットフォームの構築を目指す中で、人工核酸アプタマーに情報ツールとしての可能性を見出した。人工核酸アプタマーは高次構造を形成することで抗体のように標的分子の構造を認識して特異的に結合することができる核酸分子である。化学合成が可能な人工核酸アプタマーは様々な官能基を任意の位置に導入することができるため、活性に必須の構造修飾や位置の情報を取得することが可能である。これら活性情報を元に構造活性相関及びファーマコフォアを取得し、低分子設計に組み込むことで、特異性と活性の両方を備えた次世代の低分子医薬品の開発を進めている。

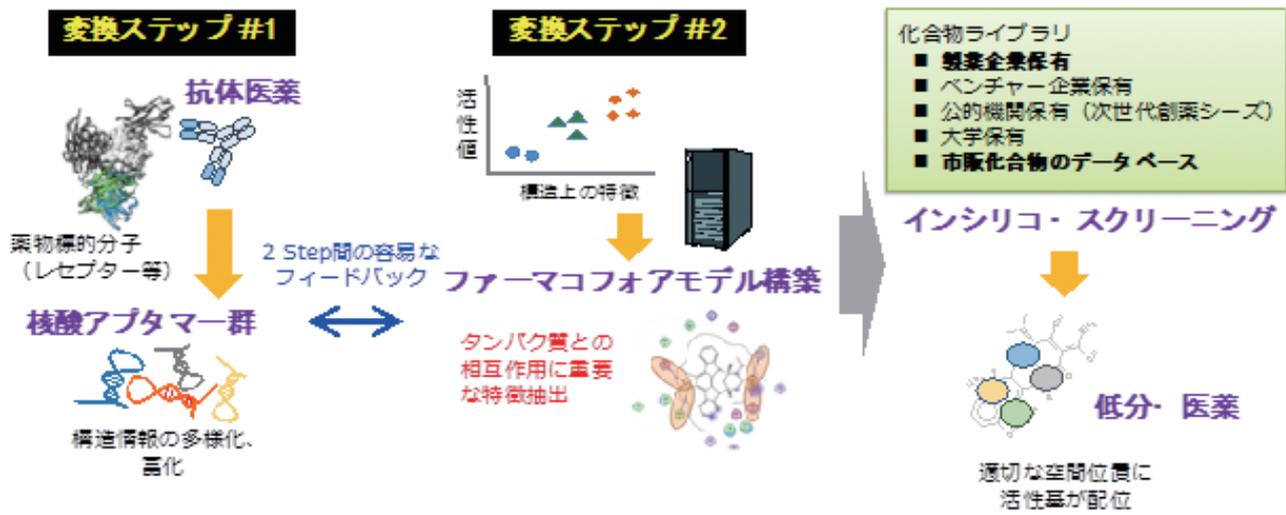
2. 研究の進捗状況 (成果)

変換ステップ #1 として、すでに抗体医薬として POC が確認されている標的タンパク質に対して試験管内選択法 (SELEX) を実施し、1011 通りの配列群の中から標的タンパク質に特異的に結合する配列 (人工核酸アプタマー) を選別した。選別した人工核酸アプタマーの標的分子に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴法により評価したところ、サブナノモラーレベルであることが確認された。さらに、バイオセンサーを用いて標的分子とそのリガンド分子とのタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) 阻害能を評価したところ、複数の配列において PPI 阻害活性を有していることが明らかとなった。

変換ステップ #1 と並行して、トロンビンとトロンビン結合アプタマーとの既知の複合体情報から変換ステップ #2 の検証実験を行った。複合体情報を元にファーマコフォア作成とインシリコスクリーニングによる候補化合物を選定し、それらの凝固阻害能評価を実施したところ、複数の化合物において凝固阻害能が認められたため、本手法の妥当性が証明された。

3. 今後の課題

今後は PPI 阻害活性が確認された人工核酸アプタマーの高次構造予測と、人工核酸アプタマーと標的タンパク質との結合様式を解明することで、活性に重要な構造的特徴の抽出とファーマコフォアの構築を進める。



分子腫瘍学・構造生物学・理論化学・臨床医学の融合による 「がんの悪性進展促進因子に対するドラッグデザイン研究」

京都大学大学院 生命科学研究科 がん細胞生物学分野 教授
原田 浩

京都大学大学院 生命科学研究科 がん細胞生物学分野 教授。名古屋大学理学部 卒業、名古屋大学大学院理学研究科 博士（理学）取得。1998 年(株)ポーラ化成工業医薬品研究所 研究員、2003 年京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 特定助教、2008 年同 特定講師、2009 年京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット 講師、2013 年京都大学医学部附属病院放射線治療科 特定准教授、2014 年英国オックスフォード大学 留学、2015 年京都大学白眉センター 准教授（JST さきがけを兼任）、2016 年京都大学放射線生物研究センター 教授を経て、2018 年より現職。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

抗がん剤開発の歴史を振り返ると、「細胞障害性化合物をスクリーニングした後に、標的タンパク質を同定する戦略（図 1 上）」から「創薬標的タンパク質を設定した上で、阻害物質をスクリーニングする戦略（図 1 下）」へのパラダイムシフトがあった。20 世紀末に分子標的薬の時代に突入して 20 年以上が経過した状況下、創薬の効率化には構造生物学・理論化学・計算化学といった複数の視点から標的タンパク質の特性を捉え、予め化合物ライブラリーの母集団を絞り込む、あるいは阻害物質をデザインすることが肝要である。我々は、異分野先端科学を融合させた創薬プラットフォームを構築しながら、独自に見出した新規標的タンパク質に着目しながら抗がん剤開発を進めている。

2. 研究の進捗状況（成果）

「p53 の機能欠失変異に代表されるがん抑制機構の破綻」と「低酸素誘導性転写因子 HIF-1 によるがん細胞の低酸素適応¹⁾」は、いずれもがんの悪性進展や治療抵抗性に関与する要因として知られている^{1,2)}。それぞれの重要性が認識されて久しいが、両者の機能的・作用機序的相互作用は未だ解明されておらず、がんの本質を理解し、新たな診断・治療法を確立する上で障壁となっている。我々はゲノムワイドな遺伝子スクリーニング実験^{3,4)}を通じて両者を介在する新規遺伝子を同定し、その HIF-1 活性化能から HIF-1-promoting factor 4 (HPF4) と命名した (unpublished)。そして分子腫瘍学研究を通じて、正常組織内では HPF4 の HIF-1 活性化能が p53 による抑制を受けること、一方、p53 が

不活化したがん細胞においては、HPF4 が HIF-1 依存的に細胞の浸潤能と腫瘍増殖能を亢進することを見出した（図 2）。また、構造生物学・理論化学研究を通じて、HPF4 の HIF-1 活性化能に HPF4 のホモ二量体形成が必須であることを（図 2）、臨床医学研究を通じて、HPF4 の腫瘍内発現量が肺がん患者の生命予後不良と関連することを見出し、『HPF4 のホモ二量体形成の阻害』が p53 変異型腫瘍に対する新たな治療コンセプトとなり得る可能性を確認してきた。さらに、分子腫瘍学・構造生物学・理論化学分野の研究技術を集約することで、HPF4 N 末端領域の α ヘリックスが HPF4 のホモ二量体形成を担っていること、そして同 α ヘリックスを模倣した中分子ペプチド (HPF4-N α) が、HPF4 のホモ二量体形成の阻害を介して HPF4-HIF-1 経路を遮断することを明らかにしてきた。

3. 今後の課題

分子腫瘍学・構造生物学・理論化学・臨床医学を有機的に融合させた研究プラットフォームにより、効率的な抗がん剤開発が可能になりつつある。HPF4 ホモ二量体形成阻害活性を持つ HPF4-N α を出発点に創薬研究を展開するためには、生体高分子化学のエッセンスを更に取り入れる必要性を実感している。

上述の通り、p53 が機能している正常細胞では HPF4 の HIF-1 活性化能が抑制されているため、HPF4-HIF-1 経路の遮断は正常組織への副作用の小さい治療法になり得ると期待される（図 2）。

本講演では、HPF4 ホモ二量体形成に対する Protein-Protein Interaction (PPI) inhibitor の創製を例に、私達の異分野融合型創薬プラットフォームを紹介したい。



図 1

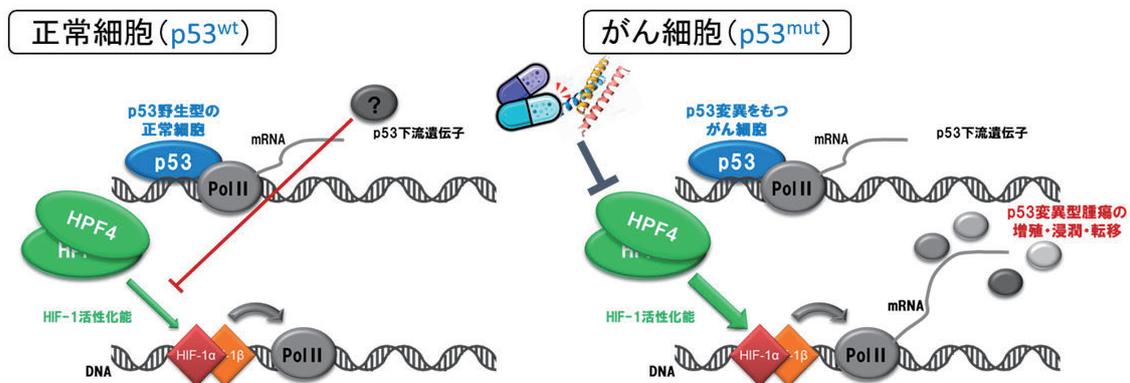


図 2

関連論文

1. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, [*Harada H](#). Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci*. 109:560-571. 2018.
2. [*Harada H](#), Inoue M, Itasaka S, Hirota K, Morinibu A, Shinomiya K, Zeng L, Ou G, Zhu Y, Yoshimura M, McKenna WG, Muschel RJ, Hiraoka M. Cancer cells that survive radiation therapy acquire HIF-1 activity and translocate towards tumour blood vessels. *Nat Commun*. 3:783. 2012.
3. Goto Y, Zeng L, Yeom CJ, Zhu Y, Morinibu A, Shinomiya K, Kobayashi M, Hirota K, Itasaka S, Yoshimura M, Tanimoto K, Torii M, Sowa T, Menju T, Sonobe M, Takeya H, Toi M, Date H, Hammond EM, Hiraoka M, [*Harada H](#). UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1α. *Nat Commun*. 6:6153. 2015.
4. Zeng L, Morinibu A, Kobayashi M, Zhu Y, Wang X, Goto Y, Yeom CJ, Zhao T, Hirota K, Shinomiya K, Itasaka S, Yoshimura M, Guo G, Hammond EM, Hiraoka M, [*Harada H](#). Aberrant IDH3α expression promotes malignant tumor growth by inducing HIF-1-mediated metabolic reprogramming and angiogenesis. *Oncogene*. 34:4758-66. 2015.

■薬用植物の国内栽培推進を指向した基盤技術及び創薬資源の開発に関する研究

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター センター長
川原 信夫

星薬科大学卒、同大学大学院薬学研究科博士課程修了、薬学博士。大学院修了後、国立衛生試験所（現在の国立医薬品食品衛生研究所）生薬部研究員として着任。2009年4月独立行政法人 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター長。2015年4月組織改編により国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター・センター長、大阪大学大学院薬学研究科 薬用植物資源学分野・招へい教授併任（薬剤師）。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

近年、薬用植物の国内栽培化推進に関して、厚生労働省医政局経済課、農林水産省生産局農産部地域作物課及び日本漢方生薬製剤協会が中心となり、日本各地における生産者への説明会である「薬用作物に関する地域説明会・相談会」が企画、開催され、業界とのマッチングにより一部では委託栽培が開始される等、新たな薬用植物の国内栽培振興が動き始めている。しかしながら、依然として我が国では漢方薬原料として使用される生薬の約9割は海外からの輸入に依存しており、特に原料生薬の最大輸入相手国である中国は生産地の減少、環境破壊、中国国内需要の増加等により生薬の安定的確保が厳しい現状である。

本研究では、薬用植物の国内栽培推進を目指し、薬用植物に関連する基盤技術の開発、情報集積・発信及び創薬シーズ探索の3つの観点から、漢方薬原料生薬の品質及び安全性確保を目的とした行政支援及び漢方製剤原料となる遺伝資源の確保と維持を目的とした生物資源研究支援、産業振興並びに創薬資源の開発を目的とした薬用植物エキスライブラリー、トランスクリプトームデータを活用した天然物創薬の創出に資するための研究を遂行している。本シンポジウムでは、その研究事業概要について紹介する。

2. 研究の進捗状況（成果）

本研究では、基盤技術開発として、薬用植物の国内栽培の基盤的技術を確立、整備するために1) 薬用植物の新たな育種、栽培、生産技術等に関する研究、2) 薬用植物の実用化栽培のための栽培適地マップの作成に関す

る研究及び3) 種苗供給体制の確立に資するための全国種苗マップの構築に関する研究を行い、得られた成果の早期実現のために、企業、行政機関と連携して技術移転や実用化の基盤構築を図っている。また、情報集積・発信として、薬用植物総合情報データベース（MPDB: <http://mpdb.nibiohn.go.jp>）について、継続的に各種実測データの収集並びに情報の更新を行い、更なる拡充、整備を図るために4) 薬用植物総合情報データベースの情報更新と各種データを活用した多様性評価研究及び5) 国際的視野に立脚した薬用植物資源、関連情報の集積・調査研究を実施し、日本国内だけではなく、中国を除く諸外国における薬用植物の資源量、栽培適地の調査研究及び栽培拠点の構築に資する情報収集を行っている。さらに創薬シーズ探索では、近年我々が独自に構築を開始した薬用植物エキスライブラリー及びトランスクリプトームデータの活用による創薬資源探索並びに生薬の品質評価に関連する技術開発を目指すために6) 薬用植物エキスライブラリーを活用した創薬シーズ探索研究及び7) 薬用植物のトランスクリプトームデータの整備と活用に関する研究を実施している。

現在までの成果として、1) では、生薬ソヨウの基原植物であるシソの新品種開発を行った。ロズマリン酸及びペリルアルデヒド含量を指標とした選抜育種並びに候補系統の形質調査を実施し、しそ品種‘per-001’として品種出願した（品種出願番号 第32340号）。2) では、北海道内数地点でトウキ、ポウフウ、ダイオウ等の薬用植物栽培試験を実施し、ダイオウについては、2年間の栽培試験および気象データより、生育モデルのプロトタイプを作成した。3) では、全国の薬系大学が保有する医薬品原料生薬の基原植物保有状況に関するアン

ケート調査の実施及び各自治体における情報収集により、概ね国内の種苗保有状況を把握することを達成した。また、研究協力機関では地域の野生植物調査を通して来歴の明確な種苗確保を行い、将来の配布を念頭に種苗増殖の基礎データを得るための試験も実施し、品目は限られるが種苗確保も進捗している。4) では、MPDB のシステム更新について、栽培適地マップ、種苗マップの新規 2 カテゴリーのデータ項目案を作成し、富山大和漢薬データベースとの相互リンクを開始した。また、MPDB 収載データを活用した、新たな品質評価、活性評価開発に向けた情報基盤整備では、生薬モデル試料の LC/MS 情報について、45 生薬 232 サンプルの熱水抽出エキスの TIC、PDA データを JCAMP 形式でデータベースに登録した。さらに MPDB 登録情報を活用した試料間の多様性評価の基本機能のひとつとして、異種植物種間において類似機能を有すると推定される遺伝子群を植物種横断的に抽出することが可能な、EST 機能アノテーション横断検索機能の開発、実装を達成した。5) では、ミャンマー薬用植物資源調査において漢薬「縮砂」の基原植物である *Amomum xanthioides* と機能性表示食品「サラシア」の原料となり得る *Salacia* 属植物等を見出し、また、モンゴルの薬用植物資源調査では、麻黄、甘草、黄耆及び防風の資源植物が広範に自生していることを確認した。さらに上記植物の品質評価及び各地の土壤解析を通じて、栽培拠点候補地の絞り込みに成功した。6) では、植物エキスライブラリーのエンドトキシン活性の測定、エキスの LC/MS 測定及び食薬区分情報への対応を実施し、ライブラリーの情報拡充、高品質化を達成した。さらに各種活性評価、活性化合物の分

離、構造解析を実施し、抗糖化活性では、本エキスライブラリーの活用により、新たな素材探索の可能性が示唆する例を示すことに成功すると共にアポトーシス誘導剤のスクリーニングでは、ent-norabietane 骨格を有する新規化合物を単離した。7) では、薬用植物 34 種の器官ごとの RNA-seq データを取得した。これらについて、de novo トランスクリプトームアセンブリを行い、BLAST 検索によるアノテーション、ジーンオントロジー解析、パスウェイ解析を進め、新たな有用情報を付加した。

3. 今後の課題

薬用植物の国内栽培化は、種苗確保、品種育成、各種技術開発等、まだまだ克服しなければならない課題も多く、道半ばである。また近年は、地域振興及び農業政策の一環として薬用植物栽培が推奨される状況が増えてきているが、必ずしも収益が保証されているものではない。従って本研究による支援と共に生産者の方々も栽培を試みる際は、適切に情報を収集し、自治体、業界団体とも連携して、丹精込めて栽培した薬用植物が確実に漢方薬原料等として活用されるよう、出口を見据えた着実な産地化を進めることが肝要であると考えられる。

今後も我々は、本研究をさらなる展開を通じて、研究対象として貴重な生物資源であり、漢方薬等の医薬品原料となる薬用植物の安定確保を目指し、厚労省、農水省及び漢方関連業界団体とも連携し、オールジャパン体制による日本国内での栽培を積極的かつ持続的に推進する予定である。

■薬用植物ライブラリーを用いた 薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の探索

順天堂大学 大学院医学研究科 教授
切替 照雄

1982年岩手医科大学医学部卒業、1986年同大学大学院病理（細菌学）専攻を修了する。1987～1989年まで日本学術振興会特別研究員（岩手医科大学）、その後アレキサンダーフォンフンボルト財団奨学研究員（ドイツポルステル研究所）、米国カンザス大学医学部博士研究員、自治医科大学微生物学教室講師、国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部長を経て、2017年より順天堂大学医学部微生物学講座教授。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

薬剤耐性菌が医療施設を中心に新興し地球規模で拡大し、世界の医療安全を根底から脅かすようになってきた。2015年、WHOはAMR Global Action Planを公表し、新規抗菌薬の開発を最重要課題の1つとしている。我々は日本、ベトナム、ネパール、ミャンマーの医療機関で分離される多剤耐性菌の分子疫学解析を通して、アジア大陸において流行しているカルバペネム耐性因子をはじめとする種々の薬剤耐性因子を同定してきた。本研究ではこの疫学を通して収集した高度耐性臨床分離株（多剤耐性結核菌、多剤耐性緑膿菌・アシネトバクター、カルバペネム耐性腸内細菌）および薬剤耐性因子を用い、植物由来天然物から新規の抗菌物質および新規の薬剤耐性因子（カルバペネマーゼ）阻害剤を同定することを目的に研究を実施した。スクリーニングに用いる植物天然物は医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センターが収集し、順天堂大学で *in vitro* のスクリーニングを実施し、栃木県保健環境センターで動物実験を実施した。さらに日本医療研究開発機構 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）の構造展開ユニットとの共同研究を実施した。

2. 研究の進捗状況（成果）

医薬基盤健康栄養研究所薬用植物資源研究センターでは、植物由来エキスライブラリーの構築を推進した。期間中、東北、四国を中心に積極的に植物採集を行った。現在までに国内外の植物由来のエキス 12,000 サンプルを超えるがライブラリーが構築された。すべての植物エキスライブラリーはアルコール抽出後、DMSO 溶液

として保存している。

多剤耐性結核菌および多剤耐性緑膿菌に対して 11742 種、カルバペネマーゼ阻害活性に対しては 11758 種類、多剤耐性アシネトバクター、カルバペネム耐性腸内細菌（CRE）に対しては 11684 種類のエキスの一次スクリーニングを実施した。スクリーニングでヒットした植物エキスに関しては、原材料植物の入手の容易さ、文献検索、植物成分的な面からの有効性、特許性の判断を行い、分離・精製を行っていく植物の選抜を行った。その結果、多剤耐性結核菌においては、セリ科植物のミツバ、ストロブマツ、チョウセンゴヨウなどを選抜した。多剤耐性緑膿菌に関してはシャクヤク新芽、オールスパイス、イヌマキ枝、葉を選抜した。カルバペネム耐性腸内細菌はシャクヤク新芽、オオイタドリ、シロバナチョウセンアサガオ、アシネトバクターはマルバダイオウ葉、オオイタドリ、カシュウ、カルバペネマーゼ阻害活性についてはオオバスノキ果実、ギンゴウカン花、ソボクをそれぞれ候補植物素材に選定した。

多剤耐性結核菌株を標的とする一次スクリーニングで 563 サンプル（陽性率 4.8%）がヒットした。この中から 4 種類の異なる基本骨格を持った化合物を同定した。このうち 3 種類を、BINDS 構造展開ユニットとの共同研究で、東京大学創薬機構が持っている化合物サンプルを用いたスクリーニングを実施した。東大化合物ライブラリーの類縁体 613 サンプルの多剤耐性結核菌に対する抗結核菌活性を調べた結果、31 化合物が活性を示した（陽性率 5.1%）。これらの中から、最低阻止濃度（MIC）0.71 $\mu\text{g/ml}$ （1.56 μM ）の化合物（TKxx）を見出した。TKxx の類縁体 291 サンプルの抗結核菌活性を調べた。その結果 MIC 0.82 $\mu\text{g/ml}$ （3.15 μM ）を示し

た化合物 TKyy など 6 化合物が活性を示した。TKxx は薬剤感受性結核菌及びウシ型結核菌由来 BCG 株に対して MIC はそれぞれ 0.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び 1.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。TKxx の細胞毒性をヒト細胞株 HepG2 に対する細胞毒性 IC50 は 14.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、抗結核菌作用と比べると 20 倍弱かった。TKxx に関してマウス感染実験を実施予定である。

多剤耐性緑膿菌株で 607 サンプル（陽性率 5.2%）、多剤耐性アシネトバクター株で 489 サンプル（陽性率 4.2%）、カルバペネム耐性腸内細菌（クレブシエラ）で 16 サンプル（陽性率 0.14%）が陽性であった。これらの内、多剤耐性緑膿菌およびアシネトバクター両方に抗菌活性を示すサンプルの内 10 サンプルの活性分画、アシネトバクター及び CRE に抗菌活性を示す 4 サンプルの活性分画、多剤耐性緑膿菌、アシネトバクター及びカルバペネム耐性腸内細菌（クレブシエラ）に抗菌活性を持つ 1 サンプルの活性分画を特定した。

カルバペネマーゼ IMP-1、NDM-1 及び VIM-2 を用いた阻害剤スクリーニングを実施した。147 サンプル（陽性率 1.3%）が IMP-1 阻害活性を、236 サンプル（陽性率 2.0%）が NDM-1 阻害活性を、24 サンプル（陽性率 0.20%）が VIM-2 阻害活性を示した。

3. 今後の課題

抗結核薬リード化合物：MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で細胞毒性の低い低分子化合物が同定された。今後は、本化合物の推定構造を持つ化合物を合成し、構造確認、活性評価、物性評価、薬物動態試験（PK 試験）、作用機序解明を経て感染マウス実験を実施する。同時に合成的な手法を用いた最適化を実施する。

薬用植物ライブラリー：一連の植物エキスライブラリー作製、抗菌薬スクリーニング、構造決定および in vivo 評価ができる体制を今後も継続する必要がある。カルバペネム耐性腸内細菌、多剤耐性アシネトバクター・緑膿菌に対して抗菌活性のある 20 化合物の構造を決定したが、活性の強い低分子を検出する新たなシステムの構築が必要である。植物エキスの作製法の変更、標的分子をさらに絞った抗菌薬スクリーニング法の開発、スクリーニングの早い段階での BINDS 支援の申請などの研究体制の構築を行う。

創薬の基盤として汎用性および継続・発展性：薬用植物ライブラリーを用いた抗菌薬探索はライブラリー作製促進のためにも必要である。本研究によって新たなリード化合物が同定され、これらの化合物に関する創薬研究を発展させる必要がある。

■フロー精密合成を志向した高機能不均一系触媒の開発

東京大学大学院理学系研究科化学専攻
小林 修

東京大学大学院理学系研究科教授。1983年東京大学理学部化学科卒。1987年東京大学大学院理学系研究科博士課程中退。同年東京理科大学理学部応用化学科助手。1988年理学博士（東京大学）。東京理科大学講師、助教授を経て、1998年東京大学大学院薬学系研究科教授。2007年より現職。この間、1993年レイパスツール大学（フランス）客員教授（併任）、1996年ナイメーヘン大学（オランダ）客員教授（併任）、1997年マールブルグ大学（ドイツ）客員教授（併任）、2010年パリ南大学（フランス）客員教授（併任）、2013年武漢工程大学（中国）客員教授（併任）、2014年武漢理工大学（中国）客員教授（併任）、2016年パリ工業理化学研究大学（フランス）客員教授（併任）。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

化学品の合成は、主にバッチ法かフロー法によって行われる。バッチ法は、反応に用いる出発原料、添加剤、溶媒などをフラスコや反応釜に入れて反応を行い、反応終了後に反応を停止させ、抽出や精製など様々な後処理を行って生成物を取り出す反応法である。現在、ほとんどの有機化学・有機合成化学の研究室で行われている方法であり、医薬品原体・化成品・農薬などのファインケミカルの製造も、ほとんどがバッチ法の繰り返しで行われている。一方、フロー法は、バッチ法と異なり、出発原料をカラムやループの一端から連続的に投入して生成物を他端から連続的に得る方法である。フロー法はこれまで、ハーバー・ボッシュ法によるアンモニア合成のような、気体分子の反応による基礎化学品の大量合成に用いられてきた。

方法論的には、フロー法はバッチ法に比べて、環境負荷の低減、効率、安全性の面で優れている。一方、フロー法はバッチ法に比べると合成が難しく、簡単な気体の合成には使えても、複雑な構造を有する医薬品原体などの有機化合物の合成に用いることは困難であると考えられてきた。

2. 研究の進捗状況（成果）

筆者らは、フロー法による抗炎症薬の有効成分である(R)-ロリプラムの合成を行った。(R)-ロリプラム¹⁾は、γ-アミノ酪酸(GABA)の一つである。GABAは、抑制性の神経伝達物質であり、(R)-ロリプラムの他にも、(S)-Pregabalinや(R)-BaclofenなどGABAを有効成分とする医薬品である。また、(R)-ロリプラム自体、抗炎

症作用の他に、免疫抑制作用、抗腫瘍作用などが知られている。

図1に示したように、すべて市販の出発物質を、アキラル及びキラル固定化触媒を充填したカラムに順次通過させるだけで、目的とする医薬品原体を高いエナンチオ選択性をもって直接得ることができる。化学的には、4つのアキラル及びキラル固定化触媒を含むカラムを通過する間に、8段階の化学反応が円滑に進行する。ここでは、過剰な試薬、副生成物、共生成物を除去したり、中間体を単離したりする必要がない。

さらに、プレガバリンのフロー合成を検討し、固定化塩基触媒によるKnoevenagel縮合、ニトロメタン1,4-付加(アキラル)、ニトロ基水素化-ラクタム化をそれぞれ連続フロー条件で検討、連結フローに最適な系を明らかにし、プレガバリンラセミ体前駆体のフロー合成を達成した。空間時間収率は52.2 g/L・dayを記録した。また、不斉合成を行うため、不均一系触媒を用いる鍵中間体の不斉合成を2ルートで検討し、両ルートに効果的な新しい固定化キラル触媒を開発した。ニトロオレフィンへのマロネートの付加反応では、既往の均一系不斉触媒と同程度あるいはそれ以上、ビニリデンマロネートへのニトロメタンの1,4-付加では、均一系不斉触媒では未達成な好成績を得た。さらに連続フロー系への展開が可能であることを明らかにした。また、種々のアルデヒドとニトロメタンの連続フローニトロオレフィン化反応とこれに続くマロン酸エステル付加反応を鍵工程として、種々のGABA前駆体の合成を計画し、その一例としてバクロフェンの不斉連結・連続フロー合成が可能であることを示した。さらに、ベンラファキシ

ン（商品名：イフェクサー）の連続フロー合成に関し、第1段階のフローアルドール縮合、第2段階のニトリル基のフロー水素化に、塩基性樹脂触媒、固定化パラジウム触媒がそれぞれ有効であることを見出した。生成する合成中間体は、バッチ法により簡便にベンラファキシンに誘導することができた。加えて、タムスロシン塩酸塩の不斉合成のため、ケトイミン、エナミドの不斉還元を不均一触媒系でそれぞれ検討した。その結果、前者には固定化Ir + キラルリン酸触媒系が、後者にはアルミナ固定化キラルRh 錯体触媒系が有効であることを見出した。

同時にジアステレオ選択的不斉合成ルートも検討し、2工程でキラルアミンを得ることができた。

3. 今後の課題

フロー精密合成のための新反応、新触媒の開発を引き続き行う。また、すでいくつかの医薬品原体の連続合成について、実験室レベルでの検討を終えており、スケールアップ、企業との共同研究を始めたいと考えている。

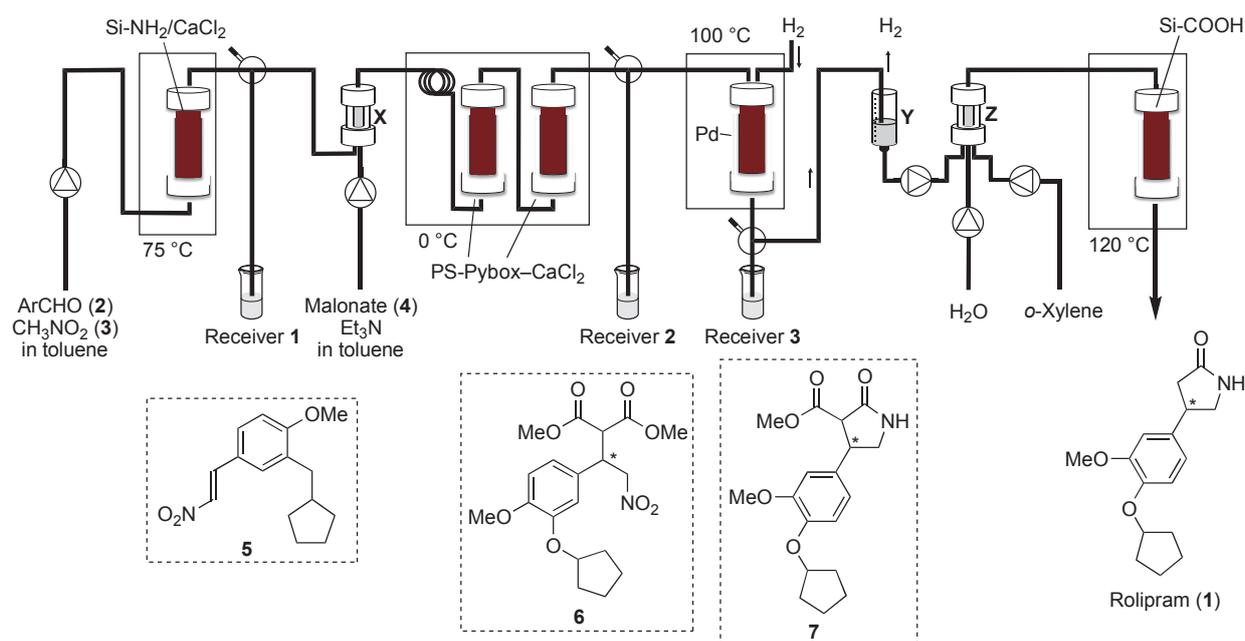


図1 ロリプラムのフロー不斉全合成

関連論文

1. T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, Multistep Continuous Flow Synthesis of (R)- and (S)- Rolipram Using Heterogeneous Catalysts, *Nature*, 520, 329 (2015).

■マイクロフロー技術を駆使する高収率・省スペース かつ低コストの革新的ペプチド合成法の開発

東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授
布施 新一郎

2000年東京工業大学工学部化学工学科卒業、2005年東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了、2005年株式会社ケムジェネシス主任研究員、2006年ハーバード大学化学・化学生物学科博士研究員、2008年3月より東京工業大学大学院理工学研究科助教、2015年2月より東京工業大学資源化学研究所准教授、2015年4月より組織改称により東京工業大学科学技術創成研究院化学生命科学研究科准教授。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

ペプチド医薬品は抗体医薬品の副作用リスクの低さと低分子医薬品の生産コストの低さ、経口投与を可能にする点、細胞内の生体分子を標的とできる点等、双方の長所を併せもつと考えられていることから、近年脚光を浴びている。特に過去に上市された医薬品のうち約94%が20残基以下のアミノ酸から構成されており、いわゆる中分子ペプチドが医薬品として重要である¹⁾。長鎖ペプチドの生産は現在でも固相合成法が唯一の選択肢であるが、レジンのコストが高いため、低コスト生産は困難である²⁾。一方で、中分子ペプチドの生産にはより低コストな液相合成法も選択肢に入る。さて、ペプチド合成は既に解決すべき課題が残っていないとの誤解を与えがちであるが、実際には、ペプチド合成で最も重要なアミド化では大量の廃棄物を生じ、過剰量の高価な縮合剤を要する点が問題となっている³⁾。また、嵩高いアミノ酸(N-メチルアミノ酸等)を含むペプチドは代謝安定性や膜透過性の向上に寄与し、経口投与を可能にすることもあるため医薬品として特に重要だが⁴⁾、高収率で連結することは容易でない。実際に過去15年間、米国製薬企業の特許で報告された縮合剤によるアミド化の平均収率は年々下降し続けている⁵⁾。この背景のもと、演者らは安価で高活性、廃棄物を多く出さない反応剤を用いるアミド化法開発に取り組んできた。通常このような反応剤を用いると副反応を抑制できないが、微小流路を反応場とするマイクロフロー法を駆使することにより温度や時間(1秒未満の制御も可能)を精密に制御することで副反応の抑制に成功した⁶⁻⁸⁾。

2. 研究の進捗状況(成果)

嵩高いN-メチルアミノ酸を高収率で連結するには反応性の高い活性種を用いる必要があると我々は考えた。そこで、カルボン酸1を高活性なアシルピリジニウムカチオン6へ誘導し、これに対してN-メチルアミノ酸3を反応させることにより目的のN-メチル化ペプチド7を得ようと考えた(図1)。なお、アシルピリジニウムカチオン6はクロロギ酸イソプロピル2とNMMから反応系中で調製されるアシルアンモニウムカチオンをカルボン酸1と反応させて混合炭酸無水物5へ誘導し、これに対して4-モルホリノピリジン(4)を反応させることにより調製しようと計画した。ただし、ここで問題となるのは高活性なアシルピリジニウムカチオン6(および混合炭酸無水物5)が引き起こす副反応である。実際に従来のペプチド合成において、6は反応性が高すぎるがあまり、副反応を抑制できないとみなされてきたため、副反応の心配がない極めて限定されたケースにしか使用されてこなかった。我々はマイクロフロー合成法の得意とする反応温度と時間の厳密制御によりこの問題を解決できるものと期待し、条件を検討したところ、高収率かつ、副反応を抑制しつつ目的のN-メチル化ペプチドを得る手法の開発に成功した(特願2018-114782、特願2018-114577)。

本プロジェクトでは特に医薬品として重要な環状N-メチル化ペプチドの合成法開発を現在進めており、既に上述のマイクロフロー法で合成した化合物13を用い、さらに独自に開発した光マイクロフロー反応を駆使する環化反応により目的のcilengitide(14)を合成することに成功している。

3. 今後の課題

本プロジェクトを推進する過程で当初予測していなかった添加物の利用によるさらなる収率向上を観察した。現

在その条件最適化を進めている。また、光環化反応においては、光リアクターや光源を検討し、収率向上につなげられるか否かについて明らかにする必要がある。

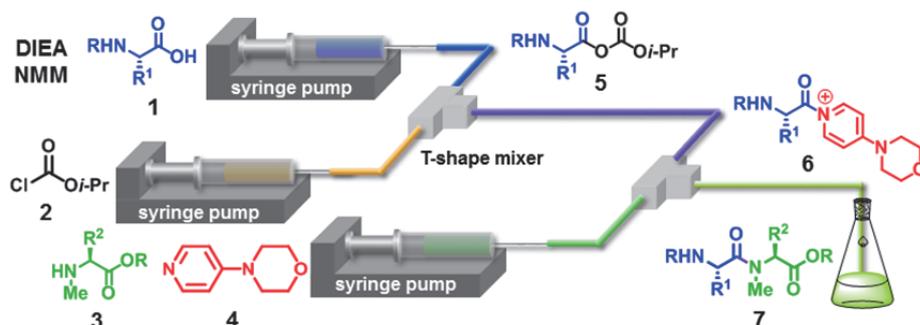


図1 N-メチル化ペプチド7のマイクロフロー合成

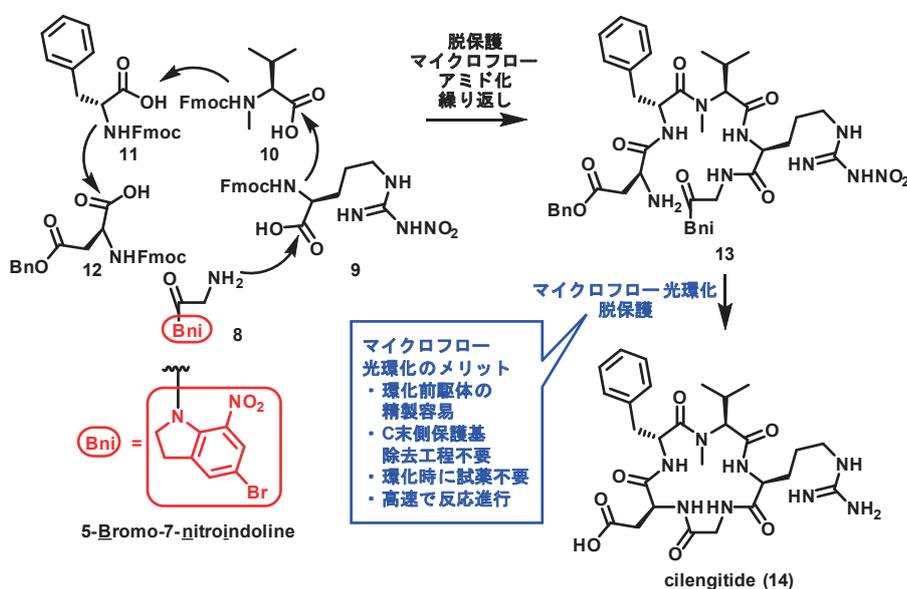


図2 環状N-メチル化ペプチド cilengitide (14)のマイクロフロー合成

関連論文

1. G. B. Santos, A. Ganesan, F. S. Emery, *ChemMedChem*, **11**, 2245 (2016).
2. E. R. Lax, G. Stærkær, P. Möller, A. Swietlow, P. Larsson, B. Zell, *Chim. Oggi-Chem. Today*, **34**, 27 (2018).
3. M. C. Bryan, P. J. Dunn, D. Entwistle, F. Gallou, S. G. Koenig, J. D. Hayler, M. R. Hickey, S. Hughes, M. E. Kopach, G. Moine, P. Richardson, F. Roschangar, A. Steven, F. J. Weiberth, *Green Chem.*, **20**, 5082 (2018).
4. D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.*, **81**, 136 (2013).
5. N. Schneider, D. M. Lowe, R. A. Sayle, M. A. Tarselli, G. A. Landrum, *J. Med. Chem.*, **59**, 4385 (2016).
6. S. Fuse, N. Tanabe, T. Takahashi, *Chem. Commun.*, **47**, 12661 (2011).
7. S. Fuse, Y. Mifune, T. Takahashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 851 (2014). 8) S. Fuse, Y. Mifune, H. Nakamura, H. Tanaka, *Nat. Commun.*, **7**, 13491 (2016).

■核酸医薬開発に資する合成基盤技術開発

株式会社四国核酸化学神戸ラボ 取締役（研究担当）
片岡 正典

平成8年4月 名古屋大学 日本学術振興会特別研究員（リン酸エステルの動的不斉合成に関する研究）平成11年8月 名古屋大学物質科学国際研究センター非常勤講師（ホスホペプチドに関する合成研究）平成12年4月 名古屋大学大学院人間情報学研究所派遣研究員（RNAの簡易合成に関する研究）平成12年9月 名古屋大学化学測定機器センター助手（人工核酸の簡易合成に関する研究）平成15年8月 岡崎国立共同研究機構計算科学研究センター助手（全塩基標識核酸に関する研究）平成23年4月 国立大学法人高知大学総合研究センター特任講師（RNAの大量合成に関する研究、海洋性天然化合物の単離と合成に関する研究、新規ユニバーサル核酸に関する研究）平成27年10月 株式会社四国核酸化学CTO併任（核酸医薬原薬の大量製造法開発、製造装置開発、核酸医薬原料の供給）平成28年9月 国立大学法人神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科特命講師（ユニバーサル核酸を利用する創薬研究）



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

次世代医薬の一つとして注目されている核酸医薬は、ゲノム情報から創薬が直結する唯一治療薬として大きな期待が寄せられている。核酸医薬の本体であるオリゴヌクレオチドは、高い製造コストや製造スケールの限界などの技術的課題が山積する。広く利用されるモノマー型ビルディングブロックを使用する固相合成法は、微量のオリゴヌクレオチドを迅速並列的に合成するために特化された手法であり、大量製造に対する本質的な問題を内包する。

2. 研究の進捗状況（成果）

本課題においては、これらの製造上の問題を解決するため、当社のコア技術である、液相法によるヌクレオチドセグメント型ビルディングブロックを採用した装置化を検討した。これまでにGMP準拠製造に向けて、ヌクレオチドセグメントビルディングブロックを開発した。その原料としての妥当性を確立するために、大量合成試験を自社内、社外委託で実施し、市販化に向けた検討をおこなった。様々な配列のデオキシ型トリマービルディングブロックを98%以上の純度で製造することに成功し、品質管理に向けてプロセス開発を実施した。トリマービルディングブロックを使用したオリゴヌクレオチド製造試験においては、核磁気共鳴モニターや熱量計を組み込んだ実証試験機によるバッチ合成で得られた基本条件にもとづいて工程最適化をおこない、製造工程の基本条件を設定した。一方で、現在は数万種のジアステレオマー混合物として原薬利用されるS化オリゴ合成の原料として光学活性オキサアザホスホリジン型4-6量体ホスホ

アミダイトセグメントを98%以上の光学純度で合成し、核酸医薬原薬製造に向けた合成工程の最適化を検討した。

3. 今後の課題

ヌクレオチドセグメント型ビルディングブロックのサンプル供給と市販を進めてGMP準拠製造の原料としての妥当性を高める。試作したオリゴヌクレオチド液相合成装置について、市販に向けたプロトタイプを作成するとともにメーカーとの共同研究を進める。一部固相法を取り入れた、オリゴヌクレオチドの液相／固相ハイブリッド法を適用した製造装置のプロトタイプを作成する。

MEMO

■多層的オミックス解析による、 がん、精神疾患、腎疾患を対象とした医療技術開発

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター代謝疾患研究部 部長
安田 和基

昭和62年 東京大学医学部卒業、平成元年、東京女子医科大学糖尿病センター。平成2年より 米国シカゴ大学生化学／ハワードヒューズ医学研究所、平成5年帰国後、東京大学医学部第三内科、朝日生命糖尿病研究所研究員、千葉大学医学部遺伝子病態学講座客員助教授を経て、平成12年4月より現職、現在同センターバイオバンク臨床研究試料支援室長 併任。主な研究領域は、糖尿病・肥満・代謝疾患の分子病態・分子遺伝学、ヒト疾患組織のオミックス研究、分子マーカー探索など。厚生労働省ミレニアムプロジェクト（糖尿病）ほかを担当した。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

創薬をめざした疾患研究が、臨床応用に有効に直結しない現状を克服するために、ヒト臨床試料を対象とした産学連携研究が奨励されているが、アカデミアと企業を単純に合体させただけでは、創薬の壁を破ることはできない。本研究開発課題は、本格的な産学官共同研究として企業の持つ豊富なシーズ、開発能力、創薬ノウハウと、アカデミアが持つ良質な臨床試料・情報や、医療・医学における経験知、さらに先進的なオミックス解析技術を、AMEDが有機的に繋げることにより、短期間にヒトへの応用可能な医療技術開発（広義の創薬）を目指す前向き臨床研究である。可能ならばfirst-in-humanあるいはそれに準じた臨床試験の開始、を目標とし、いくつかの特徴を有する。

第一は、「アカデミアの研究と企業創薬の方向性を一致させること」である。まず、AMEDによる「マッチングスキーム」に基づいて、個別の創薬テーマ・仮説を持つ製薬企業と、共同研究をおこなうアカデミア（ナショナルセンター）とから成る研究グループを複数決定した。その上で、それぞれの疾患の特性や、マッチングした企業の創薬戦略をもとに、前向き臨床研究として、創薬テーマ・仮説に従った計画的・経時的な試料・情報の試料収集段階から、として、企業と共同で研究開発計画を立案した。第二は、ヒト試料に対する「多層的オミックス解析」である。病態が非常に複雑で、多数の分子やパスウェイが関与する疾患では、創薬のために、ヒト試料の多層的オミックス解析の必要がある。本研究チームは、先行研究（「多層的オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究」）を担当した研究者・研究機関を基

盤として、共通のオミックス解析拠点を形成し、臨床試料のSOP(Standard Operation Protocol)、解析技術やデータベース化のノウハウなどを最大限に活かして本研究に応用した。第三に、「研究成果の最大化」である。各個別疾患研究は、それぞれ担当の疾患拠点と企業が中心となるが、オミックス解析拠点が同席した議論を推進することにより疾患の理解を深め、成果を促進する。一方科学的見地からは、疾患・オミックス横断的な成果の吟味により、得られる成果も最大化し、結果的に研究の進捗や創薬を加速させることができるため、企業戦略の機密性に配慮しつつ、全体会議で科学的な情報交換と討論を行い、より高い次元の科学的成果も目指す。また、護送船団方式を避けるため、AMEDからの基盤的予算の一部を、実績と必要に応じて機動的・弾力的に配分する仕組みを作り、成果の最大化を図っている。

なおAMEDでは本研究を、「Funding for research to expedite effective drug discovery by Government, Academia and Private partnership」略称「GAPFREE」と命名している。これまで日本の創薬研究において常に課題とされてきた、アカデミア研究から創薬へ至る溝(gap)、産学官連携・共同研究の溝(gap)をなくすというチャレンジングな理念・目標を端的に象徴している。

2. 研究の進捗状況（成果）

本研究は、以下の5つの分担課題から成り、研究開発代表者の清水孝雄が、2名の総括調整責任者とともにプロジェクトを統括し、各創薬研究を最大限に効率的にすすめる。

<疾患1> 「多層的オミックスデータベース構築による腫瘍免疫システムの解明と医薬品開発への応用」（国立

がん研究センター:中外製薬株式会社)、<疾患2>「臨床試料に基づくがん免疫療法剤の評価システムの構築とその応用」(国立がん研究センター:小野薬品工業株式会社)、<疾患3>「微小環境の解析に基づく新規抗がん剤の開発」(国立がん研究センター:エーザイ株式会社)、<疾患4>「精神疾患:精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法の開発」(国立精神・神経医療研究センター:第一三共株式会社)、<疾患5>「糖尿病腎症の疾患標的分子の探索と重症化予防を目指した新規治療法、診断法の確立」(国立国際医療研究センター:アステラス製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社)(試料収集は国立病院機構千葉東病院と協力)

各疾患研究とも企業とアカデミアが十分議論を重ね、前向き臨床研究のための研究計画立案、SOP 確立、企業との共同研究契約締結、倫理委員会申請を経て試料収集、オミックス解析を進めている。

各疾患研究は、きわめて探索的な疾患オミックス解析から企業の有する創薬候補物品との関連を調べる研究まで様々な戦略やフェーズから成る。各オミックス解析拠点での解析サンプル数は2018年11月時点で、およそ以下の通りであり、多くの創薬シーズ候補が得られつつある。

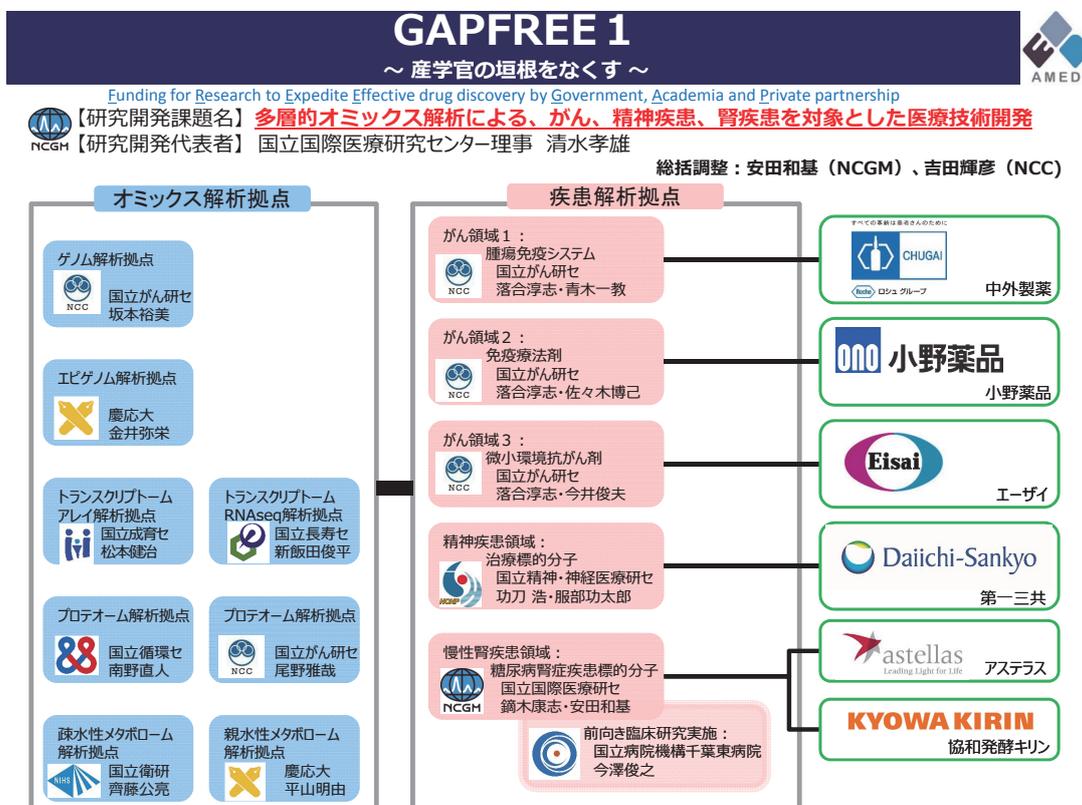
ゲノム (Exome、OncoPanel、SNP chip) : 613、

エピゲノム (Infinium MethylationEPIC) : 400、トランスクリプトーム (mRNA アレイ、miRNA アレイ) : 347、トランスクリプトーム (RNA-Seq) : 253、プロテオーム (組織、髄液、細胞株、尿) : 224、疎水性メタボローム (血漿、CSF、尿) : 1007、親水性メタボローム (血漿、尿) : 58

各疾患研究については解析拠点・企業を交えた会議を積極的に行い、研究開発代表者やAMEDからも助言・支援を行った。また疾患積極的な全体班会議も年1~2回行い、それぞれの疾患研究の進捗の情報を共有するとともに、意見交換を行った。

3. 今後の課題

本研究は、ほぼ順調に進んでいるが、企業の機密保持と、研究班全体での情報共有、あるいは研究者に必要な研究業績(論文化、学会発表など)との両立、など、今後の産学官連携共同研究において考慮すべき課題が存在した。また大きな課題として、得られた貴重なオミックスデータの学術的な共有、データベース化の問題がある。さらに創薬医療技術開発を目指す本研究が最終的に指向する、薬機法による承認申請に必要な介入研究は膨大な費用がかかり、その予算措置は、産学官連携研究の真の成功例と成るためにcriticalである。



■多層的オミックスデータベース構築による 腫瘍免疫システムの解明と医薬品開発への応用

国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター センター長
落合 淳志

現職：国立研究開発法人 国立がん研究センター先端医療開発センター長

昭和 61 年広島大学医学部大学院病理学学位取得、昭和 63 年から平成 3 年までドイツハノーバー医科大学、平成 3 年国立がんセンター研究所病理部、平成 10 年臨床腫瘍病理部長、平成 26 年研究所副所長、平成 28 年から現職。腫瘍病理学が専門。がん微小環境の研究を行なってきた。現在第 5 版 WHO 組織分類編集の日本代表。多くの早期から第 3 相国際臨床研究への参加および国内承認試験を経験してきている。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤は、20-30% の症例に長期的な治療効果をもたらすが、依然として半数以上の患者では効果が認められない。また、耐性獲得例の出現も臨床腫瘍学上の重要な問題である。この抵抗性・耐性は、がん組織が多様な免疫抑制環境を構築して宿主の免疫系から逃避することによる。がんの免疫抑制環境はがん細胞の様々な遺伝子異常に起因し、遺伝子異常やシグナリング変化が、直接的にあるいはサイトカイン等の発現変化を介して、免疫微小環境の構築に作用している。本研究は、難治固形がん（肺がん・膵がん）を対象に、外科切除標本を用いて、(1) がんの遺伝子異常と免疫環境の解析に基づいて、免疫微小環境の分子基盤を解明する。ついで、(2) 新たな診断・治療シーズを探索し、臨床導入を図るシーズを確定する。さらに、(3) 膵がんを対象に、免疫抑制環境成立に関連する分子を標的とする臨床試験を行い、新たな治療法の開発につなげる。本研究の流れを上図に示す。

2. 研究の進捗状況（成果）

(1) がんの遺伝子異常と免疫環境の解析

H28 年 10 月 4 日から H30 年 10 月 31 日の約 2 年間に 330 例（肺がん 292 例、膵がん 38 例）の外科切除標本を集積し、がん組織の免疫微小環境を、マルチカラーフローサイトメーターによる腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) ポピュレーションや活性化・抑制性マーカーのプロファイリング、及びトランスクリプトーム解析による腫瘍組織の網羅的遺伝子発現の観点から解析している。さらに、特徴的なゲノム・代謝異常や、TCR レパトア

解析を通じたがん組織内の T 細胞反応性の検討も行っている。サンプル解析の役割分担として、免疫細胞の解析は中外製薬株式会社（株式会社未来創薬研究所）で、各種オミックス解析は解析拠点で、病理学的解析や T 細胞レパトア解析は国立がん研究センター研究所で実施している（右図）。免疫・オミックス解析データは、臨床情報・病理情報とあわせてデータベース化を進めている。

(2) 新たな診断・治療シーズを探索

肺がんを中心に、データベースを用いて遺伝子発現と免疫細胞の統合的解析を行っている。TIL の浸潤・活性化状態に着目した解析を行ったところ、いくつかのクラスターに分かれることが明らかとなり、現在その制御因子を探索している。TIL 浸潤と発現が相関する遺伝子群を抽出し、予後予測性との関連も検討している。

また、細胞ネットワーク機構を解明するため、肺がん・膵がん組織由来のがん関連線維芽細胞 (CAF) を 50 株以上樹立し免疫学的解析を進めたところ、膵がん組織では CAF の産生する特定のサイトカインが免疫抑制環境構築に重要な役割を果たしていることを見出した。

(3) 膵がんを対象とした医師主導臨床試験

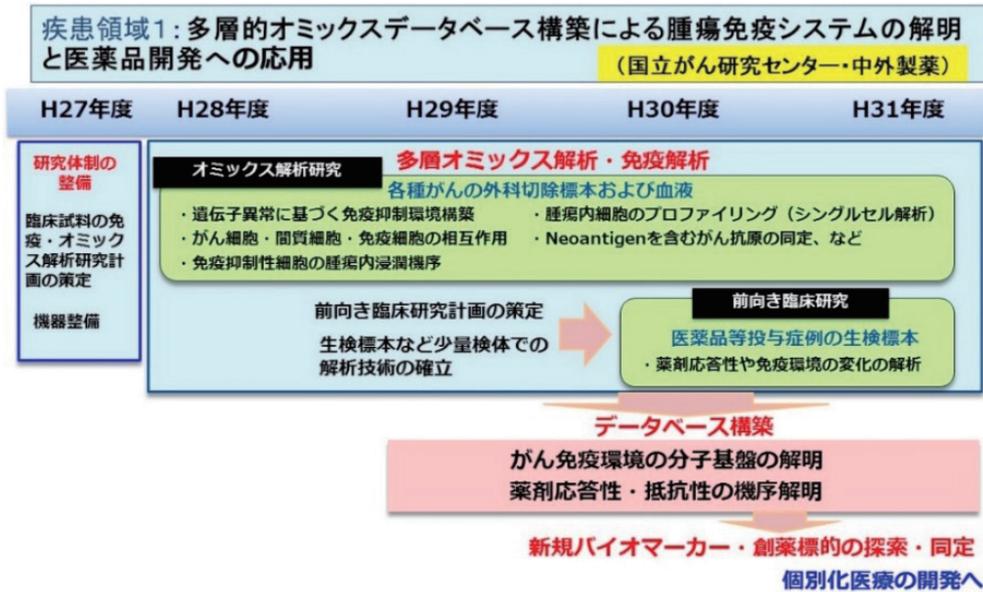
上記膵がん免疫抑制環境構築に重要な果たす分子を標的とした医師主導臨床試験と、その付随研究の臨床プロトコルを作成し研究倫理審査委員会に提出し、臨床試験の準備を進めている。本臨床試験で、基礎研究により得られた結果を検証する。

3. 今後の課題

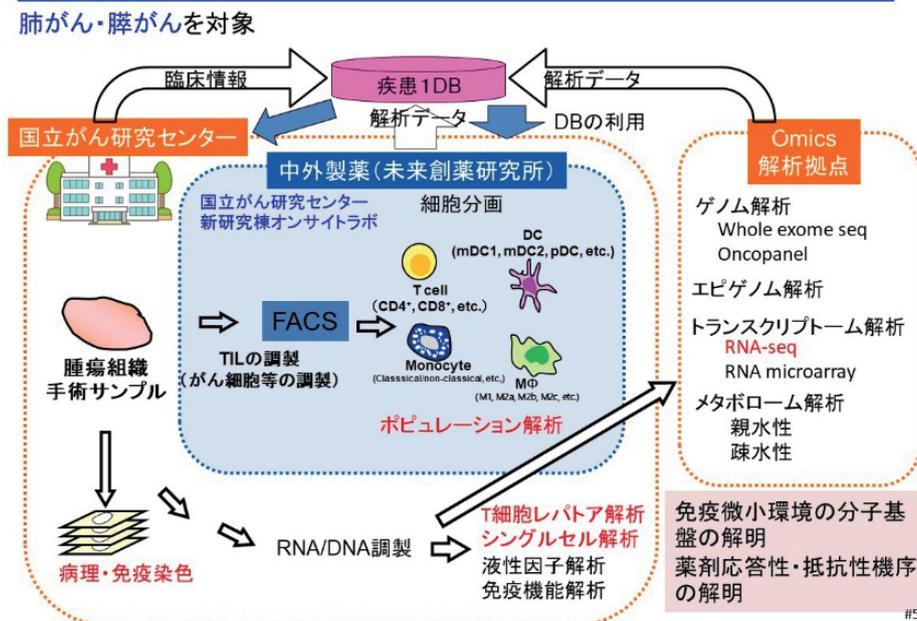
これまでに、検体集積と解析体制は確立し、現在データベースを構築、免疫微小環境の分子基盤を解析している。今後、同定された標的分子の有用性を大規模臨床検体で検証する必要がある。また、構築したデータベース

を一般に公開する道筋を確立していく。

本研究で、膵がん微小環境構築に重要な分子を標的とする治療法の医師主導臨床試験とその付随研究を完遂して、次期に本治療法を含めた複合的治療法の開発に結び付け、膵がんの治療体系に新たな選択肢を提供する。



サンプル解析の役割分担とデータベース構築



■精神疾患の治療標的分子の同定と新たな治療法開発

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 部長
功刀 浩

1986年東京大学医学部卒。1994年ロンドン大学精神医学研究所にて研究。1998年帝京大学医学部精神科学教室講師。2002年現職。山梨大学、早稲田大学客員教授、東京医科歯科大学、東北大学連携教授。〈資格等〉医学博士、精神保健指定医、日本精神神経学会認定医・指導医、日本臨床精神神経薬理学会認定医・指導医ほか。〈学会活動〉日本生物学的精神医学会副理事長、日本神経精神薬理学会評議員ほか。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

気分障害（大うつ病、双極性障害）や統合失調症などの精神疾患の本態はいまだに不明の部分が多い。しかし、近年の技術の進歩により遺伝子、転写産物、タンパク、代謝産物などの分子について網羅的に解析（オミックス解析）することが可能になった。本研究は精神疾患の脳病態を解明し新たな治療薬を開発するために、患者と健常者の脳脊髄液・血液を収集し、多層的オミックス解析（プロテオーム、メタボローム、microRNA 網羅的解析、ゲノム、メチローム解析）を中心に行い、脳内の創薬標的分子・バイオマーカーを同定することを第一の目的とする。さらに、参画企業によって既に精神疾患の治療に有望であることが示唆されている化合物の薬理作用を明らかにし、今後の臨床試験に有用な知見を得ることを第二の目的とする。

2. 研究の進捗状況（成果）

脳脊髄液の収集は安全性に配慮し順調に進捗し、2016年度以降およそ400検体を収集した。その結果、既存の検体と合わせて、精神疾患・健常者の脳脊髄液リソースはおよそ1200検体となった（統合失調症350、大うつ病性障害220、双極性障害170、健常者350ほか）。脳脊髄液と血液を同時に採取した症例に関してメタボローム解析（親水性、疎水性）を行ったほか、メチローム、全ゲノム解析、microRNAの網羅的解析、プロテオーム解析などを行い、データベースを構築している（抄録作成時点で1736解析終了）。その中で有力バイオマーカー候補を見出している。特に脂質メタボローム解析の結果、脳脊髄液と血漿において疾患に特徴的な分子変化

が多数見られたほか、脳脊髄液と血漿のメタボライトの相関関係も明らかになった。また、既存データを用いてプロテオームデータの全ゲノム解析（pQTL解析）を行い、脳脊髄液中のタンパク濃度を規定する1026の一塩基多型を同定し公表した（Hum Mol Genet, 2017; PMID 28031287）。参画企業が治療薬候補としている化合物については、培養神経細胞を用いた解析により興味深い薬理作用の知見が得られている。

3. 今後の課題

本研究によって、精神疾患患者のみならず、健常者の脳脊髄液中のタンパク、代謝物、microRNAなどの多層的分子データベースの構築が進捗し、今後は、それに基づいてバイオマーカーの実用化を行うと共に、それを標的／層別化分子とした創薬を推進することが重要である。また今後の中枢神経疾患の解明に役立つようデータベースを公開していきたい。参画企業の有望化合物については、作用メカニズムについてさらに明らかにし、臨床試験に資する成果を得たいと考えている。

MEMO

■抗 PD-1 抗体治療胃癌患者における 個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析 (GAPFREE2)

国立がんセンター東病院 副院長 (研究担当) 先端医療科長
土井 俊彦

1989年岡山大学医学部卒業。1994年岡山大学大学院医学研究科第一内科卒業、国立病院四国がんセンター内科。2002年国立がんセンター東病院内視鏡部。2004年同院内視鏡部消化器内視鏡室医長/病棟部病棟医長。2009年7月から2014年5月同院治験管理室室長併任。2012年から消化器内科長を経て2013年早期・探索臨床研究センター先端医療科長/消化器内科長併任。2014年から副院長 (研究担当) を兼務。2015年から先端医療科科長、先端医療開発センター新薬臨床開発分野長。医学博士。日本内科学会認定医・指導医、日本消化器病学会認定指導医【専門領域】近年では、第I相臨床試験を中心に早期新薬開発、消化器癌の治療開発。現在進行中の新薬開発のみでなく、バイオマーカー探索や画像解析などにもかかわる。



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

現在のIC阻害剤の開発は、その有効性向上のため、抗PD-1抗体の最適化をめざす併用療法やバイオマーカー探索が主な開発とTR (translational research) の中心になっている。しかし、抗PD-1抗体を有しない企業は、IC阻害剤に関する臨床TRデータを早期に入手することは困難である。“IC阻害剤レース”に出遅れた製薬企業やアカデミアは、多くの化合物ライブラリーを有しながら臨床導出ができない。本研究の目標は、抗PD-1抗体を有しない国内企業3社+アカデミアとしての国立がん研究センター+官としてのAMEDとのTR研究コンソーシアムが、抗PD-1抗体投与患者における1細胞RNA解析を共同で行い、解析データベースの共有により、reverse-translational research (rTR) 計画や化合物の候補選択を行い、新規創薬、治療開発を加速、抗PD-1抗体抵抗症例に対する新たなクラス薬剤の開発を加速し、我が国からの新薬開発を推進することである。

2. 研究の進捗状況 (成果)

ヒト組織 (手術・生検) を用いたscRNAseq技術の最適化と技術確立のため、Chromium(10x)のシステムでの基盤整備をおこなった。scRNAseqの問題点である臨床検体の分散方法 (1細胞化) を工夫し、免疫細胞と非免疫細胞を分離、1細胞単位にする最適化した方法を胃癌組織で確立した。結果、検出遺伝子数は1500-2000程度となり、免疫細胞、腫瘍細胞、血管内細胞などクラスタリングが可能となった。胃癌生検検体での再現性も確認され、少量の検体から解析に足るcDNA量

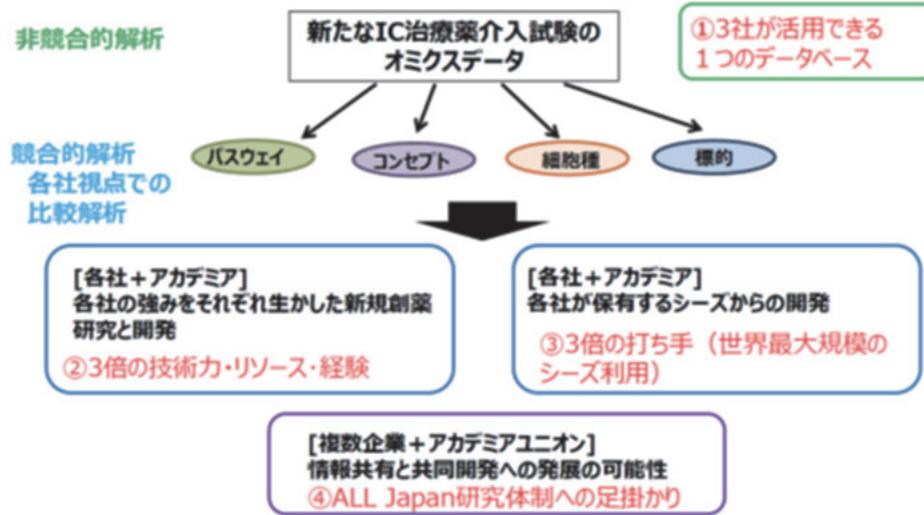
を得ることが可能となった。PD-1投与患者投与前後患者生検サンプルでの測定について、10例の患者での投与前後での解析RAWデータを企業・研究グループにおいて共有し、各社が競合的な解析、おのおのナレッジデータベースをもとに臨床試験の開始に向けた検討をしている。結果的に各企業において、複数のFIH試験が国内で開始することになり、国内からの治験が次年度複数開始される予定である。

3. 今後の課題

少数例の結果ではあるが、我が国におけるFIHを短期間に実施可能としたことは興味深い点である。しかしながら、企業におけるナレッジデータベースの秘匿性、開発の守秘により、データの公開 (利他的利用)、成果物報告が先送りになることから、閉鎖的コンソーシアムとなるリスクが高い。また、市販後製品でのTR研究の場合、その研究速度の遅延はTRの価値を下げってしまうことから迅速な運用方法の検討が必要である。

欧米のR&Dに競争可能な「TR研究を基盤とした産官学開発 コンソーシアムの新規モデル」の提案

3社の課題：Immune-Checkpoint阻害剤を持たないため、不応腫瘍のデータ取得、及び創薬が困難



■革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究

公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団 理事長
高柳 輝夫

東京大学薬学部卒業 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 第一製薬株式会社（主として新医薬品の研究開発、市販後調査管理責任者、取締役）第一三共株式会社（常勤監査役、顧問）公益社団法人日本薬学会常任理事 一般社団法人日本医薬品情報学会副理事長【以下 現任】日本薬学会監事 日本医薬品情報学会監事 昭和薬科大学理事 名古屋大学大学院創薬科学研究科非常勤講師 カルナバイオサイエンス株式会社取締役



【発表要旨】

1. 研究の背景と目的

弊財団は、医薬品、医療・福祉機器、保健衛生等に関連する先端・基盤の科学技術の振興を図り、人類の健康と福祉に寄与することを目的として設立され、その趣旨の実現のために事業を実施している。現在実施中の研究開発課題である医療ニーズ調査および創薬技術調査の遂行を通して、新医薬品や医療技術の創製に寄与することを目的とする。

医療ニーズ調査は、一般内科医を対象として社会的に重要な一般 60 疾患に対する治療満足度・薬剤貢献度のアンケート調査を約 5 年毎に実施し、創薬に取り組むべき疾患を明らかにしてきた。平成 30 年度は平成 25 年度に一般社団法人 日本神経治療学会と共同で実施・報告した「神経 60 疾患に対する治療満足度・薬剤貢献度のアンケート調査」の 2 回目の調査を同じく同学会と共同で実施し、難病の多い神経疾患の医療ニーズの変化を明らかにする。

創薬技術調査実施の背景には、これまでの低分子創薬の行き詰り感から、新規創薬モダリティへの転換・展開や創薬への AI 等 ICT 技術の利活用という製薬業界での喫緊の課題がある。さらに弊財団の平成 29 年度の調査研究によるとわが国の抗体、核酸、ゲノム編集、中分子化合物等の新規創薬モダリティ技術や再生医療、細胞治療、遺伝子治療等への取り組みも米国、欧州のバイオテック企業や製薬企業に比べて遅れを取っている感が否めない。平成 30 年度は、わが国における当該分野の状況を的確に把握し、さらにはわが国独自の新規技術を確立するために、時宜を得た創薬技術を、関連する規制動向を含めて調査対象とし、創薬現場の企業研究者の視点でヒ

アリング調査し、調査を通じて日本発の新薬や医療技術の創製に寄与すべく提言を行う。

2. 研究の進捗状況（成果）

1) 医療ニーズ調査においては、前回の平成 25 年度と同様、対象神経疾患の見直し、アンケート項目の検討、効率的な調査方法の検討等を行った。併せて、学会からの要望があり、アルツハイマー病（AD）に対するアンケート調査を追加した。アンケートは日本神経治療学会の役員、評議員、学会員を対象に、インターネットを利用した Web アンケート調査を実施し、217 名から回答を得た。現在、アンケート結果を取りまとめ中であり、結果の一部を示す。図に示したように治療満足度と薬剤貢献度に相関がみられたが、治療満足度・薬剤貢献度いずれも 50% 以上といずれも 50% 以下に 2 極化していた。（平成 25 年度と同傾向）

2) 創薬技術調査においては、わが国の創薬研究および製薬業界の課題とその解決策を探索するために、

- ①創薬へのビッグデータ・ICT・AI の活用動向
- ②創薬モダリティ： 低中分子薬と核酸薬の技術動向
- ③創薬技術としての合成生物学関連技術の動向
- ④レジストリ等のビッグデータの治験および承認申請への活用と関連規制動向

の 4 つのトピックスについて、計 27 件のヒアリングをそれぞれの分野の専門家や専門技術を有する企業、バイオベンチャー等に対して終了したところであり、現在、調査班メンバーにより、全体の取りまとめを行っている。

3. 今後の課題

平成 30 年度の医療ニーズ調査において、有効な治療

■革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研究

東北大学オープンイノベーション戦略機構 特任教授
内田 渡

1984年東北大学大学院薬学研究科博士課程前期課程修了。同年4月山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）入社。2011年同執行役員・研究本部薬理研究所長、2015年同上席執行役員・研究本部長。2018年6月退任後、12月より、東北大学オープンイノベーション戦略機構・特任教授・統括クリエイティブ・マネージャー。2018年科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会創薬研究戦略作業部会委員。薬学博士。



【発表要旨】

今日の創薬は、科学技術の革新に伴う「創薬基盤研究」の発展によって飛躍的な成長を遂げてきました。特に、近年の遺伝子編集技術やベクター技術、並びに人工細胞技術などの基盤技術の進展により、遺伝子療法、核酸医薬、或いは細胞療法といった革新的なモダリティが医療現場に浸透しつつあります。更に、直近では、人工知能（AI）を含めた工学系技術の急速な進展に伴い、工学技術との融合による新たな医療の模索も進んでおり、医薬から医療ソリューションへと、医療そのものの在り方が変わる可能性が出て来ています。こうした創薬を取り巻く環境変化に伴い、製薬企業ではシーズ探索や基盤技術構築から研究開発までの全てを自社で賄うことがもはや現実的ではなく、それぞれの技術・機能に関する高い専門性を有しているアカデミア・ベンチャー・企業との水平分業型の創薬モデルへと構造転換を進めていく必要があります。即ち、創薬を支える基盤となる要素技術が益々多様化・高度化してくる環境におきましては、それぞれの要素技術に関して、より高い専門性・効率性が求められ、特化した機能毎に分担化・分業化されてくることとなります。

一方で、こうしたアカデミアやベンチャー発の先端的な創薬基盤技術の実用化に向けた“磨き上げ”には、個々の製品化やサービス化の視点から、それぞれの要素技術の融合や最適化を図っていくことが効果的な打ち手になると考えられます。

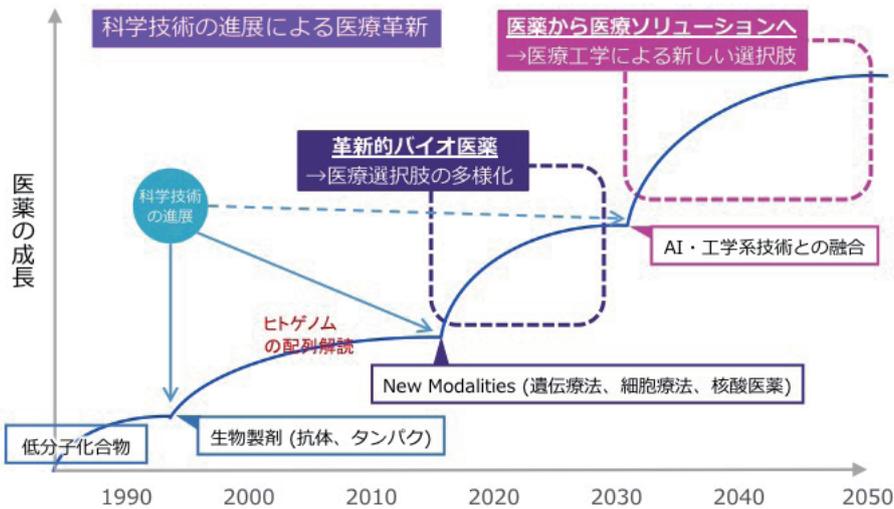
例えば、AIのみならず、センサー・素材・イメージング等の工学技術分野でも数多くの先進的な技術が報告されていますが、革新的な医療ソリューションの創出に向けて、こうした複数の要素技術の組み合わせや医療との積極的な融合など、まだまだ十分な状況にありません。

そこで、アカデミアやベンチャーの有する先進的な基盤技術を結集して革新的な製品を創出するためには、複数の製薬企業のみならず、多くの異業種が参画し、異なる分野の知恵を出し合い、最先端のイノベーションの創出に向けて協働して行く、所謂オープンイノベーションの取り組みが重要となってきています。特に、革新的な領域のイノベーション創出においては、共有された明確な目標設定の下、研究の早い段階から、産官学が機能的に融合し連携できるエコシステムの構築が必須となります。そして、こうしたエコシステムにおいては、アカデミアと企業とのギャップを埋める、所謂“橋渡し”となるベンチャーの存在が大きな役割を演じることとなります。

こうした観点から、創薬を支える一つ一つの革新的な要素技術に関して高い新規性・進歩性・信頼性を確保すること、そして開かれたオープンイノベーション活動を通じて事業化に向けての融合・最適化をいち早く図っていけるエコシステムが構築されること、更には、最先端のサイエンス・技術を担うベンチャーの出現とそれを支える環境の整備を、製薬企業として強く期待しています。



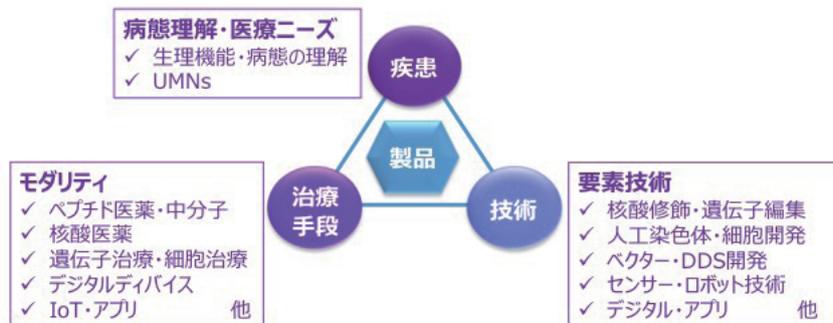
医薬・創薬を取り巻く環境変化



多様化する創薬研究

● 要素技術の磨き上げ

→ 製品化の視点から各要素の融合・最適化を図る



革新的医療を支える創薬基盤研究

➢ 革新的な医療ソリューションの達成に向けて、製品化の視点から各要素の融合・最適化を推進できる取り組み、例えば、オープンイノベーション機能などが効果的な打ち手となる。

MEMO

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構