

日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名：（日本語）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業

（プログラム名）（英語）Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research

実施期間：平成29年4月1日～令和4年3月31日

補助事業担当者 氏名：（日本語）辻川 和丈

（英語）Kazutake Tsujikawa

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：

（日本語）大阪大学・大学院薬学研究科・教授

（英語）Osaka University・Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor

II 補助事業の概要

アカデミア創薬研究を強力に推進し、戦略的なイノベーション創出によるオールジャパンでの革新的医薬品創出を目指すため、独自の創薬研究支援体制を構築し、特徴的な支援を行うとともに高度化研究を推進することを目的とした。その目的において、創薬研究のノウハウ等をアカデミア創薬に導入するため大手製薬企業出身の創薬研究者を専任で雇用し、創薬相談、アッセイ系確立とハイスループットスクリーニング（HTS）系の構築、さらに化合物ライブラリーの提供によるHTSの実施を支援した。

高度化では、癌や心疾患に対する革新的アカデミア創薬を推進するとともに、脳における薬物作用のイメージング技術の構築などの独創的研究も推進した。さらに臨床グループとのネットワーク体制を構成し、癌臨床検体を利用した創薬研究の推進と臨床予測性を高める研究基盤の構築も展開した。

【支援成果】

本事業開始に当たり、まず支援を効果的・効率的に実施できる基盤体制として、2017年7月に薬学研究科に附属化合物ライブラリー・スクリーニングセンターを設置した。そしてこのセンターに大阪大学が保有していた化合物ライブラリーや創薬スクリーニング機器を集結させた。本事業5年間における支援総数は179件であり、大阪大学（90件）に限らず国公立大学（38件）、私立大学（26件）、国公立研究所・病院（15件）とともに企業（10件）の研究者にも支援を行った。化合物ライブラリー・スクリーニングセンターには最新・最先端の創薬機器を整備し、学内外の研究者に広く利用された。創薬機器の総利用件数は17,114件、総利用時間は45,798時間であり、その総利用件数、総利用時間ともに年度進行に伴い大きく増加した。これはHP (https://www.phs.osaka-u.ac.jp/souyaku_kyoten/) を活用した積極的な情報提供や下記に記すアウトリーチ活動の成果であると考えられる。化合物ライブラリー・スクリーニングセンターには、高度化研究において大阪大学の研究者が新たにデザイン、

合成した低分子化合物 1,494 個や海洋天然物エキス 201 個の合計 1,695 化合物、市販化合物ライブラリー 55,843 個とともに製薬企業等のオリジナル化合物 67,409 個の供与を受け提供した。また、2021 年度からは国内企業 9 社が参画し、All Japan として化合物ライブラリー構築を進める組織である「日本パブリックライブラリーコンソーシアム (J-PUBLIC)」との連携により、アカデミアでは初となる J-PUBLIC ライブラリー 10,240 個の提供を開始した。これにより大阪大学化合物ライブラリーの総数は 135,187 化合物となった。J-PUBLIC ライブラリーでは、類縁体検索により約 44 万の化合物粉体の利用も可能とした。以上により、アカデミアでも最大規模の低分子化合物支援基盤を大阪大学化合物ライブラリー・スクリーニングセンターに構築した。整備された化合物ライブラリーの提供件数は 131 件 (学内 68 件、学外 63 件)、提供化合物総数は 905,961 (学内 384,713、学外 421,248) であった。大阪大学オリジナル化合物ライブラリー利用によりヒットが得られた課題 4 件に関しては、化合物を合成した大阪大学研究者との共同研究が開始された。一方、製薬企業化合物ライブラリーの提供支援件数は合計 6 件 (学内 4 件、学外 2 件) であり、利用化合物数は 229,107 化合物に上った。ヒットが得られた 5 課題の中で 3 課題はネットワーク連携によりケミカルシーズ・リード探索ユニット構造展開領域で構造展開支援がなされた。また別の 1 課題は、ヒット化合物提供製薬会社と共同研究契約が締結され、構造展開領域と連携した共同研究へと発展した。また J-PUBLIC 化合物の提供支援は 10 件であった。化合物ライブラリー・スクリーニングセンターの創薬研究支援により、アッセイ系構築→スクリーニング (42 課題)、スクリーニング→プロファイリング (51 課題)、プロファイリング→合成展開 (5 課題) へとステージアップした課題があり、シームレスな支援が実施された。

創薬研究においては、臨床検体の利用により重要な知見の取得や研究展開が可能となる。そこで臨床医との連携体制を構築し、臨床検体の創薬研究利用基盤の構築を進めた。その中で、癌術後検体を用いた 3 次元培養系 patient-derived cells (PDC) の構築を行った。多癌種合計 300 系統以上を樹立した。この PDC を用いた研究は、癌治療創薬において臨床効果予測につながる *in vitro* モデルとなることが大きく期待できる。

以上の支援や機器利用により、企業との共同研究に繋がった研究が 7 課題、論文総数 164 報、学会発表総数 543 件となる成果も得られた。

【高度化】

1. 化合物ライブラリーの構築

有機合成研究者による多置換並びに多環性複素環化合物群の革新的構築法の開発と、その方法論を基盤とした新規な drug-like 低分子複素環化合物の合成を展開した。また天然物化学研究者は底生海洋生物や海洋微生物を資源とした天然物エキスライブラリーの整備を行うとともに、活性物質の濃縮によるスクリーニングでのヒット率向上を期待した「分画エキスライブラリー」の整備、さらには天然物エキスに対して酸化、還元または炭素-水素結合活性化反応等を行うことにより、天然物エキスの化学構造多様性をさらに拡大した「ケミカルコンバージョンエキスライブラリー」の構築を進めた。その結果 1,494 個の構造多様性に富む新規化合物を合成し、大阪大学独自化合物ライブラリーに格納、充実させた。天然物エキスライブラリーでは天然物エキス等 201 サンプルを整備した。これら格納したライブラリーは、多数の研究者により新規医薬シーズ創出のためのスクリーニングに利用された。

2. 革新的癌治療創薬

RNA 修飾制御酵素ファミリー分子を標的とした癌治療創薬を癌臨床検体を活用して進めた。その成果として、膵癌や非小細胞肺癌に対して治療標的となることを示し、構造展開領域との連携によりその酵素活性阻害剤の誘導体展開を進めた。その研究内で企業との共同研究も実施され、エピトランスクリプトミクス創薬として革新的癌治療創薬研究が展開された。

一方、収集された癌臨床検体を用いて癌組織が放出する細胞外小胞に着目した創薬研究も展開された。この研究では、癌術後検体を用いて取得された細胞外小胞に対する抗体が取得された。癌細胞外小胞は癌細胞の増殖や悪性化に関わっていることが知られている。よって取得した抗体は細胞外小胞創薬という新たな創薬研究への応

用が期待できる。

3. 精神疾患治療創薬

本研究は、脳の詳細な活動情報を得るための多色神経活動リポーター系を作製し、脳疾患の既存薬・候補化合物による全脳活動の変化からその有効性や安全性を予測する評価系を構築することを目的とした。その成果として、複数の神経活動レポーターマウスを用いた全脳活動マッピングから、同じ刺激によって蛍光標識される細胞数が異なる等、神経活動レポーター系の種類による特性の違いを明らかにした。また、同一個体内で複数の刺激による神経活性化を比較できる多色神経活動レポーターマウスも作出した。それらマウスを用いて、中枢神経疾患の治療薬や候補薬を用いて、全脳活動マッピングを実施した。仮説フリーな解析により、薬効に関わる特徴的な脳活動や脳領域を見出した。本成果は、全脳活動マッピングが候補化合物の有効性や有害作用の発現予測に有用であることを示しており、脳疾患創薬に資する重要な知見が得られたものである。

4. 心不全治療創薬

心不全治療創薬を目指し、心筋細胞増殖評価セルイメージングモデルの作製と化合物評価を展開し、心筋細胞の増殖を促進するシグナル群を同定することを目的とした。その成果として Fucci システムを用いた培養新生児ラット心筋細胞の増殖活性評価系を構築し、化合物スクリーニングを実施した。その結果、シグナル伝達分子阻害剤がラット新生児心筋細胞およびヒト iPS 細胞由来心筋細胞の増殖を促進することを見出した。さらにそのシグナル伝達分子とクロストークする分子も同定した。これにより心筋細胞の増殖を制御するシグナル伝達系を明示することができた。

5. 癌臨床検体を用いた創薬技術基盤構築

癌治療創薬研究ではこれまでの癌細胞株の使用から、癌術後検体を用いた *in vitro* 培養系 (patient-derived cells: PDC) の構築と *in vivo* モデルとして patient-derived xenograft (PDX) の作製と活用が期待されている。そこで臨床医との連携体制を構築し、多癌種の術後検体を利用して PDC を 317 ライン、PDX を 101 ライン樹立した。PDC は支援に繋がるとともに、ホームページ上 (https://www.phs.osaka-u.ac.jp/souyaku_kyoten/support_02/) でも「臨床検体活用研究支援」ページにおいてその成果の紹介と情報適用を行った。

【人材育成】

人材育成の実績及び成果として、高度化を担当した研究者 5 名がアカデミアポジションを取得した。また BINDS を基盤としたアカデミア創薬研究等を学生に伝達し、創薬への夢を持ってもらうための大学院生、学部生を対象とした講義「創薬サイエンス特別講義」を開講した。

【「国民との科学・技術対話」に対する取り組み】

BINDS の積極的なアウトリーチ活動として、学会やセミナー等において 62 件の取り組みを行った。またこの取り組みでは、48 件が大阪大学ケミカルシーズ・リード探索ユニット (構造展開領域) やバイオリジカルシーズ探索ユニットと、22 件が東京大学構造展開領域や AMED との連携で実施された。

To strongly promote drug discovery research in academia and to create innovative drugs through strategic innovation, we established a unique drug discovery research support system that provides distinctive support and promotes advanced research.

【Support outcome】

To launch this project, the Graduate School of Pharmaceutical Sciences established the Compound Library Screening Center as a basic structure to enable the effective and efficient implementation of support. With this center as the core, 179 cases of support were provided during the five years of this project. The total number of cases of drug discovery equipment utilization was 17,114, and the total number of hours of utilization was 45,798. The Compound Library Screening Center received and provided 1,494 newly designed and synthesized small-molecule compounds at Osaka University, 201 marine natural product extracts, a library of 55,843 commercial compounds, and 67,409 original compounds from five pharmaceutical companies. In addition, in 2021, in collaboration with J-PUBLIC, an organization that promotes the construction of compound libraries as an all-Japan organization, we began, for the first time in the academia, to provide 10,240 J-PUBLIC libraries. This brings the total number of compounds in the Osaka University compound library to 135,187. The number of compound libraries provided was 131, and the total number of compounds provided was 905,961. In drug discovery research, the use of clinical specimens makes it possible to enable research projects and obtain high impact findings. Therefore, a system for collaboration with clinicians was established, and a foundation for the use of clinical specimens in drug discovery research was built. In this process, we established more than 300 patient-derived cell (PDC) lines using postoperative cancer specimens. A total of 164 papers and 543 conference presentations were obtained through the above support and equipment use.

【Achievements in Research and Development】

In compound library construction, 1,494 new compounds with rich structural diversity were synthesized, and the original compound library of Osaka University was enhanced. From the natural product extract library, 201 samples of natural product extracts were prepared. In innovative cancer drug discovery, drug discovery research targeting RNA modification regulatory enzyme family molecules and drug discovery research focusing on extracellular vesicles have been conducted, leading to collaborative research with companies. In the area of drug discovery for psychiatric disorders, whole-brain activity mapping using multiple neural activity reporter mice has revealed differences in the characteristics of different types of neural activity reporter systems. An analysis using multicolor neural activity reporter mice revealed characteristic brain activity and regions associated with drug efficacy. In the area of drug discovery for the treatment of heart failure, we found that a signaling inhibitor promoted the proliferation of neonatal rat cardiomyocytes and human iPS cell-derived cardiomyocytes through compound library screening.

【Human Resource Development】

As a result of human resource development, five researchers upgraded their positions in academia.

【Science and Technology Dialogue with the Public】

Sixty-two outreach activities, including inter-unit collaboration, were conducted at academic conferences and seminars.