

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

公開

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) 小島宏建
(英語) Hirotatsu Kojima

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京大学・創薬機構・特任教授
(英語) Professor, Drug Discovery Initiative, The University of Tokyo

II 補助事業の概要

本課題は、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーとスクリーニング施設、化学合成施設を基盤として、アカデミア発のヒット化合物発見から、*in vivo* 評価で適切な薬効を発現するリード化合物を創出し、最終的には製品化検討を希望する企業への橋渡しを行って実用化することが最終目的である。この目的達成のため、創薬研究経験豊かなスクリーニング研究支援者と創薬化学支援者と薬物動態 (ADME)・物性研究支援者がその持てる能力を最大限に発揮できる環境を確立した。化合物サンプル提供とスクリーニング研究支援を東京大学創薬機構小島グループが担い、ヒット化合物からより望ましい化合物への医薬化学合成研究および ADME・物性研究を同機構構造展開ユニット宮地グループが担った。発案して合成した化合物の活性情報は勿論のこと、ADME・毒性や物性に関する情報のタイムリーな入手が重要であるために、通常の測定は宮地グループが担当しているが、代謝物の同定などが必要な際には有機化学的なアプローチが可能で、企業での代謝や毒性研究担当経験者がいる慶應義塾大学増野・大江グループとの連携支援体制を整えた。また、新興・再興感染症研究や放射線障害防御等の特色ある創薬研究を掘り起こし、更には海洋天然物サンプル収集に注力している長崎大学武田グループが連携に加わり、強力な支援体制を常に維持してきた。海洋微生物抽出物ライブラリーには中分子に分類される天然化合物が含まれていると考えられることから、低分子を中心とする東京大学の合成化合物ライブラリーを補完する形で本ライブラリーが活用されることが期待された。

支援

化合物サンプルの提供

大部分を占める一般ライブラリーについては産学官の区別なく、提供希望者からの提供申請通りのサンプルを申請者の実費負担（容器代や送料のみ徴収、サンプル自体は無償）で提供した。初回申請時には提供サンプルの種類や数、提供形態、試験内容が目的に合致しているかを長年の経験に基づいた議論を行い、申請者自身に必要な応じ、再検討・改善していただいた。

また、アッセイする化合物サンプルを絞り込むためのインシリコスクリーニング技術の利用希望者には化合物サンプル提供に先立ち、化合物の構造データベースを提供した。インシリコユニットの支援を受ける場合にはインシリコユニット担当者に化合物データベースを提供して、連携支援を実施した。

そのような結果、2017年度はのべ188回コンサルテーションを行い（1課題につき複数回実施の場合有）、210件の課題を支援した（コンサルテーション、受付のみの課題や継続課題を含む）。化合物は約325万サンプル（307件の化合物提供契約）を提供した。2018年度はのべ221回コンサルテーションを行い、268件の課題を支援した。化合物は約272万サンプル（333件の化合物提供契約）を提供した。2019年度はのべ196回コンサルテーションを行い、296件の課題を支援した。化合物は約288万サンプル（307件の化合物提供契約）を提供した。2020年度はのべ107回コンサルテーションを行い、283件の課題を支援した。化合物は約165万サンプル（231件の化合物提供契約）を提供した。2021年度はのべ140回コンサルテーションを行い、316件の課題を支援した。化合物は約151万サンプル（291件の化合物提供契約）を提供した。サンプル提供支援で得られた成果のうち公表可能なものについては、創薬機構のウェブサイト <https://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/results/> に掲載するようにした。

スクリーニング設備の共用

東京大学創薬機構に設置されているスクリーニング関連機器を共用するため、希望者がスクリーニング時に利用できるよう常に整備し、維持した。利用料は徴収せず、必要な消耗品は持ち込んでいただいた。2017年度は1184件、2018年度は1564件、2019年度は1266件、2020年度は737件、2021年度は831件の延べ件数の利用があった。外部機関への溶液分注装置を貸出も行き、大規模スクリーニングを2～3ヶ月間で完了する支援課題もあり、アッセイ規模の拡大に貢献した。

スクリーニング系構築支援

High throughput screening (HTS) に用いるアッセイ手法は多岐にわたり、アカデミアの研究者はスクリーニングの経験がなく、妥当なアッセイ系の構築がなされていない場合が少なくない。そこで、化合物サンプル提供申請時のコンサルテーションでの申請者の要請と必要性に応じて、創薬機構の経験豊富なスタッフがアッセイ系構築の技術支援を実施した。その支援は単なる手法の教示から、実験室現場での実地指導まで支援依頼者の状況に柔軟に対応した。

高度化

化合物ライブラリー構成の改良

・Advanced Core Library 新設

20万を超えるサンプルを用意していてもアカデミアにおいては、アッセイ手法や費用、マンパワーの関係で、全サンプルのアッセイが不可能な研究テーマが普通である。その場合のランダムスクリーニングはパイロットスクリーニング用の代表サンプルであるCore Libraryセット9600サンプル、あるいは既知薬理活性物質のセット3200サンプルで“満腹状態”で、終えてしまうことがほとんどである。そこで、次は20万のライブラリーを提示して拒絶させるのではなく、より多くのサンプル数のアッセイに取り組めるように後押し

すべく、Advanced Core Library という構造多様性と忌避構造を考慮した 22400 サンプルのセットを新設した。現在では Validated Library、Core Library と共に主要なセットとして汎用されている。

- ・細胞内標的アッセイ用 Core Library 設定

スループットの低い細胞アッセイ系に向け、Core Library の中より、脂溶性が高く、細胞毒性の報告がない化合物を 2400 サンプル抽出し、細胞内標的アッセイ用 Core Library を設けた。

- ・Validated Library の整理、効率化

Validated Library はドラッグリポジショニングや構築アッセイ系の確認に用いられ、利用頻度が高い。これまで本 Library には複数の市販のセットが含まれ、重複があってもセットのまま提供していたが、構造式に基づいて重複を排除してサンプル数を減らし、利用者の負担を軽減した。また、内訳の分類を市販のセット名に基づくのではなく、既存薬（医薬品登録があった化合物）とそれ以外の既知薬理活性物質とに整理し直した。また毎年、新製品リストを入手し、個々の化合物の必要性、有用性を吟味し、合計 668 サンプルを購入し、ライブラリーに加えた。

- ・ユニークな構造の化合物サンプルの追加

構造展開領域の名古屋大学、静岡県立大学による独自合成化合物として提案を受けた 695 サンプルより、ドラッグライクネスの観点から厳選し、285 サンプルを受け入れた。

macrocyclic、含 sp^3 炭素化合物など構造がユニークなサンプルを約 230 サンプル購入してライブラリーに加えた。

- ・AMED 中分子ライブラリーの提供

新モダリティに基づく創薬基盤として、AMED DISC 中分子ライブラリー（タンパク質間相互作用阻害を標的）56280 サンプルを AMED より受け入れ、その提供体制を速やかに整え、希望者に提供を始めた。

- ・企業ライブラリー利用環境の維持

自社化合物であることから企業のシーズ導入のハードルが下がり、初期からの産学連携が期待できる企業寄託ライブラリーの利用促進に努め、それら約 63400 サンプルをアカデミアが自由に利用できる環境を維持してきた。事業期間中に 10 課題で 67 件の利用があった。

- ・提供優先度の見直し、ユニークなサンプルの追加

LCMS で測定した純度が不明なサンプルや異なるアッセイでヒットし過ぎるサンプルは提供する優先順位として最後尾に移動することを進め、程度の酷いサンプルには廃棄フラグを付けた。最も汎用される Core Library については、不安定等で不適切な化合物やヒットし過ぎる標的選択性に乏しいサンプルを抽出し、除外するようにしている。これまでの報告アッセイデータを検証し、標的タンパク質に依らず、アッセイ手法に依存する共通ヒット化合物の同定を行い、利用者には有用な情報を伝達する検討を行ってきた。その結果、タンパク質間相互作用検出に汎用される AlphaScreen の共通ヒットや細胞毒性が多く報告されたサンプルについて、データを取りまとめた。

スクリーニング方法の開発

アッセイ系構築の技術支援において、それぞれのテーマに必要なアッセイ方法の開発を支援依頼者と試行錯誤しつつ、共同で実施した。われわれの場合は、簡便で高速に多検体をアッセイできる 384 穴や 1536 穴プレートリーダーを用いる蛍光あるいは発光アッセイ法が可能となるように依頼者と共に構築を進めることを得意としている。PDIS 事業で開発した安価で迅速、簡便な ADP 測定法をリン酸化酵素にも適用する手法を論文や学会で公表して広めると共に、支援テーマでのアッセイ系構築に適用した。市販キットを用いる発光法に基づくリン酸化酵素のアッセイ系を構築して我々とのコンサルティングに臨む申請者が通例であるが、キットが高価なため、1 万サンプル程度のアッセイを上限に予定される方が多い。そこで、本アッセイ系で構築し直して、想定予算内で全ライブラリーアッセイを可能にした例が複数ある。

世界最先端技術に基づく、微量質量分析高速スクリーニング機器 EchoMS システムを 2020 年度に導入し

た。本システムにより、酵素の反応前の基質と反応後の生成物の量を蛍光ラベル化などを検討することなく、直接的に（ノンラベルで）高速測定（約6万検体/日）できる体制を整えた。新型コロナウイルス感染症治療薬の薬剤候補物質探索の迅速化、効率化、多検体化を図るべく、SARS-CoV-2 ウイルスのタンパク質機能阻害剤のスクリーニングに応用し、32000 化合物サンプルからのヒット化合物発見について論文発表した。

創薬研究出口方策の開拓

PDIS 事業で成果が得られた、あるいは得られつつあった課題への支援を可能な限り継続してきた。その結果、Pin1 阻害剤については、7 件のアカデミア新規特許出願を行い、その成果をベンチャー企業に導出した。

今後の計画

本課題の目標は、日本の優れた基礎研究成果を医薬品等への実用化につなげるため、多くのアカデミア研究者には浸透していない製薬企業が求めるレベルの創薬シーズ探索研究の知識や技術を普及させることにある。しかし、その目標を一朝一夕に達成することは困難である。アカデミア発創薬ヒット化合物発見からリード化合物創製の過程において、個々の研究者に寄り添って手厚く支援するという地道な毎日の積み重ねが、利用者の口コミも手伝い、5 年、10 年後に大きな成果を生むと信じ、順調に進捗した支援スタイルを今後も継続させたい。この2年ほどコロナ禍で各機関の研究活動制限を余儀なくされているためか、支援依頼件数が若干低迷しているが、健康増進は国民の願いであり、本研究分野の活性化に引き続き尽力したい。

以上

英文要約

This project is based on the compound library, screening facilities, and chemical synthesis facilities of the Drug Discovery Initiative at the University of Tokyo. The ultimate goal of this project is to create lead compounds that possess appropriate drug efficacy through in vivo evaluation based on the discovery of hit compounds originating from academia, and ultimately to put them to practical use by bridging to companies that wish to consider commercialization. To achieve this goal, a team of Screening Research Supporters, Drug Discovery Chemistry Supporters, and ADME/Properties Research Supporters with rich drug discovery research experience has been established to maximize their capabilities. Kojima Group of Drug Discovery Initiative, the University of Tokyo was in charge of providing chemical samples and screening research support, while Miyachi Group of the same organization's Lead Exploratory Unit was in charge of medicinal chemistry synthesis research from hit compounds to more desirable compounds and ADME and physical properties research. Since it is important to obtain timely information on ADME, toxicity, and physical properties, not to mention activity information, of the invented and synthesized compounds, the Miyachi Group is in charge of ordinary measurements, but when identification of metabolites is required, we have established a collaborative support system with Mashino and Ohe Group at Keio University, who can take an organic chemistry approach and has rich experience in metabolism and toxicity research in industry. In addition, Takeda Group of Nagasaki University, which is focusing on research into emerging and reemerging infectious diseases, radiation damage protection, and other distinctive drug discovery research, and the collection of marine natural product samples, has joined the collaboration to maintain a strong support system at all times.

As for the general library, which makes up the majority, samples were provided at actual expense as requested by the applicants, regardless of whether the applicant was from industry, academia, or government. At the time of the initial application, we held a discussion based on our many years of experience to determine whether the type and number of samples provided, the format of sample plates, and the content of the study met the objectives, and asked the applicants

themselves to reconsider and make improvements as necessary.

As a result, in FY 2017, a total of 188 consultations were conducted, 210 themes were supported, and approximately 3.25 million samples of compounds were provided. In FY2018, a total of 221 consultations were conducted, 268 themes were supported, and approximately 2.72 million samples of compounds were provided. In FY2019, a total of 196 consultations were conducted, 296 themes were supported, and approximately 2.88 million samples of compounds were provided. In FY2020, a total of 107 consultations were conducted, 283 themes were supported, and approximately 1.65 million samples of compounds were provided. In FY2021, a total of 140 consultations were conducted, 316 themes were supported, and approximately 1.51 million samples of compounds were provided. The results obtained from the sample provision support, which can be published, are posted on our website, <https://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/results/>.

In addition, we improved the compound library by supplementing it with new compound samples, and developed HTS methods based on mass spectrometry by introducing an EchoMS system.