

## 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）春田 純一  
（英語）Junichi Haruta

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：  
（日本語）国立大学法人大阪大学・大学院薬学研究科・特任教授  
（英語）Osaka University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Specially Appointed Professor

### II 補助事業の概要

アカデミア研究者により見出された疾患標的分子に対するヒット化合物を初期 ADMET 評価とともに誘導体展開により磨き上げ、リード化合物の取得、開発候補化合物やツール化合物の創製へと繋げる支援と高度化研究を行うことを目的とした。

#### 【支援成果】

構造展開・ADMET 支援を中心に計 54 件の課題を支援し、アカデミア創薬の推進に貢献した。その中で、1 課題は企業との共同研究が成立した。また、3 課題については、大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域（代表者 辻川和丈）あるいは大阪大学バイオリジカルシーズ探索ユニット（代表者 中川晋作）との連携により企業面談のステップまで進んだ。以下に主な課題の概要を示す。

#### <企業との共同研究が成立した課題（1件）>

1. 神経変性疾患のテーマにおいて、より高活性で服薬アドヒアランスの良い治療薬を目指し支援を行った。ヒットバリデーションを行い、テーマのコンセプトに合致した評価カスケードの提案に沿って誘導体合成を進めた。その結果、明瞭な構造活性相関情報を取得した。本テーマは国内製薬企業との共同研究成立へ発展した。

#### <企業面談のステップまで進捗した課題（3件）>

1. 心不全治療薬のテーマにおいて、大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域と連携し、製薬企業ライブラリーを用いた HTS を実施した。得られたプライマリーヒット化合物を精査し、阻害剤と活性化剤を真のヒット化合物として見いだした。これらの成果がライブラリー提供企業との面談につながったが、共同研究には至らなかった。得られたヒット化合物は提供企業から大阪大学構造展開領域で構造展開する承諾を頂き、阻害剤、活性化剤の 2 課題として支援を実施し、誘導体合成を行った。
2. 新規がん治療薬の開発では、大阪大学バイオリジカルシーズ探索ユニット及び大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域と連携し、構造最適化研究を進めた。その結果、ヒット化合物よりも活性、薬物動態プロファイルが大幅に改善した化合物を見出した。本化合物は、正常マウスを用いた 14 日間の連投試験にて毒性が認められないことから、*in vivo* 薬効試験に供することが可能な誘導体であり、活性及び ADMET の両面でマイルストーンを達成した化合物となった。本テーマに興味を持った製薬企業と秘密保持契約を締結した上で面談したが、共同研究には至らなかった。
3. 新規筋変性疾患治療薬の開発において、構造展開した代表化合物が疾患モデルマウスにおいて、治療効果及び用量相関を示した。さらに構造展開を実施した結果、主活性、選択性、代謝安定性の全てが改善した化合物を見出した。PK 試験を実施したところ、持続性の改善が認められた。海外製薬企業が申請者の研究に興味を持ち、CDA を締結した。

#### <主な支援課題>

1. 多剤耐性菌に有効な抗菌薬開発テーマにおいて、大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域と連携して HTS 可能なアッセイ系の構築に成功した。HTS を実施しヒット化合物を得た。
2. 抗がん剤のテーマにおいて、標的タンパク質同定のためにプローブ化した化合物を合成し、プロテオーム解析を実施した。複数の候補タンパク質が確認され、標的タンパク質同定を目指している。
3. 標的タンパク質分解誘導薬の開発のテーマにおいて、PROTAC 化合物の創製を目指し、モデル化合物の合成を実施した。アッセイ系については大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域と連携して構築している。
4. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 メインプロテアーゼを標的とした阻害剤研究では、申請者が独自コンセプトで精度を向上させたインシリコスクリーニング法による阻害剤候補を得ており、候補リストのうち保有する化合物の供給を行った。得られた化合物のスクリーニングを北海道大学及び大阪大学のライブラリー・スクリーニング領域と連携して実施した。
5. ATP 産生増強剤の探索において、コンサルティングを実施し、ヒット化合物群の改善すべき課題抽出、ADME 評価、構造展開を実施した。作用機序について大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域と連携して検証した結果、LC-MS を用いた解析から明らかにした。また、大阪大学バイオリジカルシーズ探索ユニットと連携し PK 試験を実施したところ、十分な血中濃度を維持していることが分かったため *in vivo* 試験を実施した。病態モデルにおいて標的タンパク質が増加傾向にあり、さらに内在性タンパク質を増加させる化合物が合成できた。
6. 新規イオンチャネル阻害化合物の薬物動態・安全性評価では、大阪大学バイオリジカルシーズ探索ユニットと連携し、PK 試験を実施したところ、薬効と同様に投与後早期に消失が認められた。肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝安定性試験により、安定性が低いことが明らかになった。麻酔時の悪性高熱症に対する治療薬としては血中からの早期の消失は利点であることを強調した論文投稿につながった。
7. 臓器線維症治療薬の開発において、病態モデルマウスで薬効を示す化合物 A を得ているものの、生体内安定性が低く活性本体が不明であったことから、コンサルティングを行い活性本体の同定を目指した。その結果、化合物 A 自体に活性があること、また解析過程で新たな作用機序を有する化合物 B を見出した。これら 2 化合物系統に関して、活性向上の余地があるか構造展開して確認している。

### 【高度化成果】

1. 多検体効率化解析技術の確立では、*in vitro* での初期 ADME 解析の作業を効率化するために、分注ロボットを用いた処理方法を検討した結果、効率的な実施が可能となった。
2. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞での毒性評価系の改善では、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いて、薬剤による細胞膜チャンネル蛋白質のトラフィック阻害によるシグナルが検出された。本法は、チャンネルタンパク質に直接作用する化合物に加え、チャンネルタンパク質のトラフィックを阻害する化合物の評価にも有用であることが明らかになった。
3. iPS 細胞由来神経細胞を用いた神経毒性評価系構築に向けた検討では、ヒト iPS 由来神経細胞をスフェロイド培養し、6 週間後に自然発火とコントロール化合物添加後の発火数増加を検討した。その結果、6 週間のスフェロイド培養でも薬剤応答性が検討出来ることが明らかになった。
4. 核内受容体 X を治療標的分子とした非アルコール性脂肪肝炎治療創薬では、大阪大学ライブラリー・スクリーニング領域やバイオリジカルシーズ探索ユニットとの連携により、活性が高まり物性が向上した化合物を取得し、*in vivo* 疾患モデルにおいて POC も取得された。

### 【連携】

各種アウトリーチ活動、大阪大学内及び大阪大学外（北海道大学、愛媛大学、理化学研究所）とのユニット間連携、創薬総合支援事業との連携（*in vitro* ADMET 支援）を進めた。

### 【人材育成】

若手の博士研究員を雇用し、構造展開領域の支援課題を製薬会社出向のメディシナルケミストの OJT による指導、助言を受けつつ展開させることでメディシナルケミストとして育成した。また、東京大学構造展開領域と連携してアカデミア創薬講習会を開催し、製薬企業ベースの実践的創薬ノウハウを他大学・研究機関に広めてより多くの創薬人材育成を目指した。学内では大学院講義として、学生にも創薬について講義した。

The goal in this Units is to create of clinical candidates low-molecular compound for treating intractable and rare diseases based on biological research outcomes at academia.

**[Support summary]** We supported a total of 54 themes for structural development and ADMET, and contributed to the promotion of academia drug discovery.

**<Established joint research with company>** In the theme of neurodegenerative diseases, we provided support with the aim of creating a therapeutic drug with good activity and better adherence. Clear structure-activity relationship information was obtained. This theme has evolved into the establishment of joint research with a domestic pharmaceutical company.

**<Progressed to the step of the company interview>**

1) In the theme of heart failure therapeutic agents, we conducted HTS using the pharmaceutical company library, and corresponding inhibitors and activators were found.

2) In the development of new cancer therapeutic agents, we found a compound with good activity and pharmacokinetic profile.

3) In the development of new therapeutic agents for muscle degenerative diseases, a representative compound showed therapeutic effect and dose correlation in disease model mice. We found a modified compound for the main activity, selectivity and metabolic stability.

**<Representative theme>**

1) In the theme of developing an antibacterial drug, good hit compounds were obtained by the HTS system.

2) In the theme of anti-cancer drugs, we synthesized probed compounds for target protein identification and performed proteome analysis.

3) In the development of target proteolysis inducer, we synthesized model compounds for PROTAC.

4) In the development of the SARS-CoV-2 main protease inhibitor, the compounds obtained by the in-silico screening method were evaluated in collaboration with the Osaka University and Hokkaido University.

5) In the search for ATP production enhancer, a hit compound was optimized and the increasing target protein in the pathological model was confirmed by the compound.

6) In the pharmacokinetic and safety evaluation of the novel ion channel inhibitor, a PK experiment indicated that disappearance was observed early after administration.

7) In the development of a therapeutic drug for organ fibrosis, a compound with efficacy in a pathological model mouse was obtained, and another compound having a new mechanism of action was found in the analysis process. We have performed by structural development for improving activity.

**[Sophistication]**

1) To improve the efficiency of early in vitro ADME analysis, the processing method using a pipetting robot was investigated, which enabled efficient analysis of multiple sample.

2) The use of human iPS cell-derived cardiomyocytes proved useful for the evaluation of compounds that inhibit channel protein trafficking, in addition to compounds that act directly on channel proteins.

3) Using human iPS cell-derived neurons, it was found that drug responsiveness can be studied even in 6-week spheroid culture.

4) The compounds targeting nuclear receptor X related to nonalcoholic steatohepatitis were obtained and a POC was also obtained in an in vivo disease model.

**[Cooperation]** We promoted various outreach activities, collaboration between units within Osaka University and other University (Hokkaido University, Ehime University, RIKEN), and collaboration with comprehensive drug discovery support projects.