

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）宮地 弘幸

（英語）Hiroyuki Miyachi

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人東京大学 創薬機構構造展開ユニット 特任教授

（英語）Lead Exploration Unit, Drug Discovery Initiative, the University of Tokyo, Project Professor

II 補助事業の概要

東京大学創薬機構構造展開ユニット（以下、当ユニット）は、企業の現役研究員の出向を含めて全員が企業創薬実務の経験者によって構成されている。当ユニットでは、この特長を活かして従来アカデミアにはなかった企業の実践創薬ナレッジを最大限に活用し、アカデミアで見出されたスクリーニング・ヒット化合物や医薬品候補化合物を医薬品等の実用化に繋げるとともに国内アカデミア創薬における化合物創製能力の底上げに資することを目的として、支援と高度化に取り組んできた。支援においては、創薬機構（ライブラリー・スクリーニング領域）との緊密な連携を始めとして、創薬支援ネットワークなどAMED他事業や本事業内他課題との連携を深めながら、創薬支援及びADME*・物性評価支援を実施した。その結果、支援申請者との協業により創製した医薬品候補化合物の企業導出や公的医薬品開発支援事業等への橋渡しという最終目標に向けて、大きなマイルストーンとなる非臨床POC**を15課題で確立した。高度化においては、産学連携共同研究を含めて次世代の創薬を視野に入れた技術開発に取り組み、順次実装してきた。これらの活動により、支援申請者のリード探索を加速し支援機能の強化を実現するとともに、支援における伴走やアウトリーチ活動を通じて、アカデミア創薬を指向する研究者のレベルアップに貢献できたものと考えている。

*薬物動態（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretionの頭文字をとったもの）

**Proof of Concept：体内薬物動態の裏付けを含めて疾患モデル動物における有効性を実証すること

（1）支援：支援申請者がスクリーニングにより取得したヒット化合物や既知の薬理活性化合物を起点として構造展開を実施する創薬支援及び支援申請者が保有する医薬品候補化合物のADME・物性、安全性評価を行う

ADMET・物性評価支援を通じ、リード探索から非臨床 POC の確立までをワンストップでカバーする支援を行った。コンサルティング*を含め、事業期間を通じた実績は表 1 の通りである（企業の利用は ADME・物性評価支援 1 件のみ）。重要なマイルストーンとなる非臨床 POC の確立数は 15 であった。

支援の分類	コンサルティング	支援			非臨床 POC
		次期事業で継続	支援完了	計	
創薬支援**	51	19	29	48	10
ADME・物性評価支援	36	11	23	34	5

表 1

*支援依頼者の現在の立ち位置を確認・共有し研究の進め方について助言を行う創薬コンサルティング及び必要なデータの実測や結果解釈を含めた ADME・物性コンサルティングを行った。

**ADME・物性評価を含む

創薬支援では、競合・特許状況の予備的調査、ヒット化合物などを出発点とする創薬全体の進め方の提案、ヒット化合物類縁体の東大ライブラリーもしくは市販化合物からの選抜・提供による構造活性相関情報の取得と優先順位付け、スクリーニング・カスケードの整備、非臨床 POC の確立を目指す ADME・物性評価と一体となった構造展開、既存薬ライブラリーのスクリーニングから得られたドラッグ・リポジショニング候補の絞り込みへの助言などを実施した。主な成果としては、標的タンパク質の構造に基づく化合物デザイン (Structure-Based Drug Design ; SBDD) もしくはナレッジベースの構造展開による *in vitro* 活性の向上 (10~100 倍 ; 4 課題)、既存薬の構造修飾から創製した胎盤非通過性の化合物という今までにないカテゴリーの薬剤に関する非臨床 POC の確立などがあった。ADME・物性評価支援の成果は、化合物の *in vitro* ADME・物性プロファイルの取得に留まらず、単独もしくはカクテル投与での薬物動態試験による *in vivo* 薬効検証試験実施候補の絞り込み、暴露確保を目的とした投与経路探索による薬効検証試験の実現化を含む非臨床 POC 確立への貢献（血漿または標的組織・臓器中の化合物濃度が必要な時間以上 *in vitro* 有効濃度を上回ることを確認による薬効試験時の化合物の薬理効果の裏付け）などである。これらには、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応のための高分解能精密質量分析を用いた核酸医薬の薬物動態解析 2 件等が含まれる。

アウトリーチ活動として、学会・セミナーなどで支援内容の発信を積極的に行った。事業期間を通じて計 25 件を実施し、11 件以上の支援課題を発掘した。また、アカデミア創薬研究者のレベルアップを図るため、創薬の知識やノウハウに関する講習会を開催した。2018 年度にはケミカルシーズ・リード探索ユニット構造展開領域と協力して MedChem 講習会を開催した（大学院生、博士研究員、大学教員を中心とした参加者約 40 名）。2019 年度には主催の大阪大学に協力する形で、また、2021 年度には同大との共催により、外部講師による講演を交えてのアカデミア創薬講習会を行った（後者は全 4 回のオンライン開催 ; 各回平均参加者数 300 弱）。

(2) 高度化 : ADME 評価系の拡充については、実需を先取りして新たな試験系を継続的に構築し、iPSC 由来心筋細胞を用いた心毒性リスク評価を含め 8 試験を実装した。化合物デザインの質的向上に向けた AI の活用についても取り組みを進めている。この間に、東京大学弥生キャンパスから本郷キャンパス薬学部内への移動により創薬機構との連携の強化を図った。2020 年度には COVID-19 対応として、薬学部南館地下 1 階の施設改修等を行って研究環境を強化するとともに、高分解能精密質量分析計を導入してその運用を確立した。併せて、新規スクリーニング用ライブラリー構築・実装のための設備導入を行い、検討を実施中である。東大ライブラリー強化のため、各年度の合成検体は全て創薬機構の化合物ライブラリーへと移管した。

- 1) 物性・ADME・安全性評価系の拡充 : 2017~2020 年度にかけて、当初から保有する溶解度、脂質膜透過性、肝ミクロソーム代謝安定性、タンパク結合、チトクロム P450 (CYP) 阻害の 5 種類に加えて、①~⑥の各試験系を構築・実装した : ①P 糖蛋白質基質性評価、②CYP 誘導評価、③肝細胞を用いた代謝安定性評

価、④血漿中安定性評価、⑤Caco-2 細胞膜透過性評価、⑥Caco-2 細胞を用いた排泄トランスポーター基質性評価。さらに、⑦*in vitro*, *in vivo* 代謝物検索機能を確立して 5 課題において活用した。⑧ヒト iPSC 由来心筋細胞を用いた心毒性リスク評価については、2020 年度より薬学系研究科ヒト細胞創薬学寄附講座関野祐子特任教授らの参画を得て、48 ウェル多点電極システムを用いた試験系を実装し 10 化合物の評価を実施した。⑨*in vitro* 血液脳関門モデルの基礎的検討を行って中枢神経系への薬物移行に関する評価の強化に必要な知見を蓄積した(④～⑨は研究開発提案書の当初計画にはない自主的な高度化の取り組みである)。それ以外にも、必要に応じて、光安定性・熱安定性・pH による安定性などの評価、薬効評価に用いる細胞への化合物の取り込み評価、薬効評価時における化合物の安定性や分解物の推定、体内薬物濃度推移と薬効との相関を調べる PK/PD 解析、シミュレーションを 1 つ以上の課題で実施した。安定した試験結果の取得に向け、細胞培養時のカビ発生を防ぐクリーンブースを設置した。

- 2) 核酸、タンパク質などのモダリティーの広がりへの対応：高分解能精密質量分析器を導入し、運用を開始した(2020/11～)。オリゴ核酸の分子量や配列の確認、定量、代謝物検索と構造推定などのための測定系を確立し、COVID-19 治療を目指す核酸医薬の分析等で実装済みである。
- 3) 新規スクリーニング用ライブラリーの構築：2020 年度より COVID-19 等の重症感染症に対する迅速な予防・治療薬の開発体制整備の一環として、細胞内における PPI を制御可能な中分子を中心とした新規ライブラリー構築に向けた基礎的な検討に着手し、併せて産学連携による共同研究を開始した。本件は当ユニットにおける次世代構造展開プラットフォームの確立を目的としており、バイオロジー、データ解析、ライブラリーの管理・運用、関連設備の導入・立ち上げ等に関し創薬機構と緊密な連携の下に検討を進めている。
- 4) AI の活用：次期事業への展開を念頭に、構造展開のより一層のレベルアップに向けて化合物デザインに AI をとり入れるべく、2021 年度より外部研究機関との共同研究による予備的な検討に着手した。
- 5) 組織能力の強化・拡充：創薬機構との支援・高度化に関する連携強化とより広い研究スペースの確保のため、2018 年度末に東京大学弥生キャンパスから本郷キャンパス薬学部建屋内への移動を行った(258 m²→337 m²)。2020 年度には新型コロナウイルス感染症緊急対策のための令和 2 年度第一次補正予算の配分を受け、薬学部南館地下 1 階の施設(345 m²)を改修して ADME・物性研究機能を集約するとともに高分解能精密質量分析計を設置し、新規スクリーニング用ライブラリー構築用の設備類もこれと併せて実施した。人的リソース面では、事業開始時の 9 名から医薬品化学、薬物動態研究員各 1 名(2019/4)、ライブラリー構築担当の医薬品化学研究員 1 名(2020/8)を増員した。2020 年度末の企業出向者 1 名の帰任により、2022 年 3 月末現在構成員は 11 名となった。

To turn the fruits of life science research in academia into practical applications such as drugs and raise the level of the ability to create new chemical entities in academia in Japan, we worked on support and sophistication throughout the Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research. While deepening cooperation with Drug Discovery Initiative of the University of Tokyo (library screening area), other AMED programs like Project Promoting Support for Drug Discovery and the other projects within BINDS program, we made continuous efforts to support drug discovery in academia with final goals of out-licensing of the drug candidates to industries and/or transferring them to the public drug development support projects. In this process, we took full advantage of the practical Know-How long fostered among the pharmaceutical industries which all the members of our unit, who have much experience in industrial drug discovery research, shared. As for sophistication, with a view to the next-generation drug discovery we committed to technology development, a part through an industry-academia cooperation, and continuously expanded our capacity of support by

implementing new items into practice. Through these efforts we accelerated the process of new chemical entity creation in academia in Japan. With close collaboration in the supports and the out-reach activities, we contributed to raise the potential of the Japanese academic researchers who seek the opportunities for drug discovery.

(1) Support: through the drug discovery research in collaboration with the applicants, we provided a one-stop support from chemical structure development starting from the hit compounds obtained by screening of chemical libraries and ADME/physicochemical property evaluation of them to verification of therapeutic value of the drug candidates by a consistent pharmacokinetics to their efficacy in the disease model animals (confirmation of non-clinical POC). “Drug discovery consulting” confirms the current position of the applicant in the process of drug discovery research and gives advice on how to proceed with the research. “ADME/physicochemical property consulting” includes actual measurement of the properties in question and interpretation of the data obtained. The results throughout the program period were as follows: the total number of the consulting was 87, that of the supports 82, and the number of the achievements of the major milestone of support (confirmation of non-clinical POC) amounted to 15.

(2) Sophistication: to catch up with the ever-growing number of modalities, we continuously developed new evaluation systems and implemented 8 *in vitro* ADMET profiling tests including cardiotoxicity risk assessment using iPSC-derived cardiomyocytes. At the end of 2018, we moved to the Faculty of Pharmaceutical Sciences Building of Hongo campus from Yayoi campus in the University of Tokyo. In 2020, based on the first supplementary budget for emergency measures against the novel coronaviral infections, the research facilities for ADME/physicochemical evaluation were consolidated to the basement of the faculty building. A high-resolution precision mass spectrometer was introduced and its operation to evaluate pharmacokinetics of oligo-nucleic acid derivatives and protein pharmaceuticals was established. After the refurbishment of the research facilities and installation of new equipment for construction of new screening libraries, we started preliminary studies through an industry-academia collaboration to speed up screening campaigns and structural optimizations. We also started to make efforts to utilize AI to improve the quality of compound design in 2020. All the synthetic compounds were transferred to the chemical library of the Drug Discovery Initiative each year. The number of personnel increased by two in total compared to that of the beginning of this program.