

【報告様式A】

作成／更新日:令和4年5月31日  
課題管理番号: 21am0101092j0005

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)萩原 正敏  
(英語)Masatoshi Hagiwara

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:  
(日本語)京都大学 大学院医学研究科 教授  
(英語)Professor, Graduate School of Medicine, Kyoto University

## II 補助事業の概要

京都大学では本事業 5 年間において、先行事業(PDIS)で確立した「ワンストップ創薬基盤」をさらに発展させ、創薬に関わる基礎研究から臨床研究まで、一貫して推進できるよう支援体制を大きく拡充してきた。

### (1) 支援

#### ① ワンストップ創薬基盤を活用した、製薬企業提携ないし医師主導治験を目指した創薬研究支援

京都大学では先行事業で確立した「ワンストップ創薬基盤」をさらに発展させ、アカデミア創薬研究の充実と製薬企業との連携拡充のため、医学研究支援センター・創薬拠点コアラボをした医薬系総合研究棟内に創薬医学研究支援を行う「ドラッグディスカバリーセンター」、ベンチャー創出・育成のためのインキュベーション施設支援施設「イノベーションハブ京都」が(2022年3月末現在25社入居)、別途終了事業から承継した化合物合成設備及び人材を活用した「合成展開支援室」(2018年10月運用開始)、アカデミア発開発シーズを米国へ展開するための基盤「サンディエゴ研究施設」、本学臨床サンプルを活用した産学連携体制を進めるための「先端バイオメディシン解析技術室」(2021年8月より運用開始)を医学研究支援センターの分室として設置した。さらに、医学研究科、薬学研究科、生命科学科、ウイルス・再生医学研究所、高等研究院・ヒト生物学高等研究拠点(ASHBi)が共同して2018年から「医学・生物学研究支援機構(Innovative Support Alliance for Life Science:iSAL)」を立ち上げ、2022年4月現在、iSAL全体で88種の共用機器、27の受託解析(うち医学研究支援センターでは65種の機器、7つの受託解析)が受付可能となっている(<https://support-center.med.kyoto-u.ac.jp/isal/>)。これらの多くが民間企業を含む学内外に開放されており、2022年度3月末現在で1111名のiSAL利用登録者があった(うち学外学術機関所属48名、企業所属69名)。

活動拡大に伴い膨大となった事務業務の効率化のため、他事業と連携して導入したオンライン利用者・機器運用管理システムKUMaCo(Kyoto University Management System for Core Facilities)は、2021年8月よりiSAL全支援室での運用を開始した。KUMaCo導入後、利用者はウェブ上から自身の機器利用予約、利用状況がリアルタイムで把握できると共に、運営者側でも利用者管理や利用状況集計業務が明らかに簡便になっている。KUMaCoは京都大学の全学共用施設拠点(5拠点)にも導入が決まり、うち4拠点に2022年4月時点で導入が完了している。これまで整備してきた医学研究科保有機能既知化合物ライブラリー(約2500個)及び薬学研究科独自化合物ライブラリー(約30000個)及び上記施設を活用し、多くの化合物スクリーニング・高次評価を支援した。

本拠点の特色は、化合物スクリーニングにとどまらず、引き続き高次評価及び臨床研究・治験を一貫して進める体制が整っているところにある。スプライシング操作化合物の創薬応用、抗ウイルス薬や眼難治疾患治療薬などの臨床研究など、本学設置の先端医療研究開発機構(iACT、旧:臨床研究総合センター)による橋渡し研究支援なども受けつつ順次進めている。また、上記案件を開発担当するベンチャー企業のいくつかはイノベーションハブ京都に入居しており、ドラッグディスカバリーセンター設備等を活用した開発研究を精力的に進めている。

#### ② ヒット化合物の合成最適化支援と非臨床試験に向けた対応支援

薬学研究科内において、CXCR7リガンドの開発に関する構造展開、スフィンゴシンキナーゼ阻害剤の開発に関する構造展開、生物活性天然デプシペプチドの構造展開を実施した。薬学研究科ではさらに薬物トランスポーターの細胞外への排出制御を指標とする構造活性相関研究を行い、トランスポーターの細胞外排出活性を抑制する低分子を見出すなど、製剤化・可溶化に関する技術開発と実装も行った。

また本事業新規設置の合成展開支援室において、皮膚疾病に対する創薬候補化合物の類縁体合成の他に、皮膚疾病に対する開発候補化合物の製剤化および安定性検討、動物POC取得等に向けた開発化合物の溶解条件検討、血管樹脂鋳型標本作成支援、ラット毛中化合物定量のためのサンプル前処理系確立など、合成展開以外の医学創薬研究支援も行った。

## (2) 高度化

### ③ 次世代創薬研究リーダー養成プログラムの実施

先行事業より引き続き、各種講習会・セミナーを開催するとともに、創薬医学講座を含めた医学研究科における修士・博士課程教育活動を通じて、創薬に重点を置いた大学院教育を推進した。2020 年度から 2021 年度ではコロナウイルス流行のため対面講習の最低限までの縮小を余儀なくされたが、Zoom を活用したオンライン開催に移行、特に学外研究者にとっては移動の労がなくむしろ参加しやすくなったと好評であった。また、事業期間内に支援内容の紹介と創薬技術向上に関するシンポジウムを主催した(計 10 回)。

さらに本事業で支援の進んだ基礎研究やそれを元に設立されたベンチャー企業をより高度な開発に結びつけるため、「創薬技術シーズの実用化に関するエコシステム構築のための調査研究事業」により支援されたアドバイザープログラム「Kyoto-SPARK」と連携し、創始元である米国 SPARK-Stanford と連携して企業導出や臨床研究に向けた教育セミナー、開発コンサルテーションを開催した。また、Kyoto-SPARK の支援の元、京都大学発の開発案件が 2017 BIO SPARK Showcase でのプレゼンテーションに参加、内容を投資家むけ発表、意見交換した。

さらに 2019 年 9 月に海外共同研究推進のため開設した京都大学サンディエゴ研究施設と、京都大学学術研究支援室(KURA)、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター(iACT)、UCSD との連携のもと、京大を中心としたアカデミア発の医学・生命領域イノベーションの海外事業展開を促進・支援する目的で、活動紹介ショーケース(スタートアップ企業の開発計画プレゼンテーション、及びコメンテーター及び来場投資家との意見交換)を年一回、現在までに計 3 回行った。本イベントは年を追うごとに拡大し、2022 年 3 月には LINK-J、JETRO、神戸医療産業都市推進機構との共催で 16 チーム(うち米国 2 チーム)のプレゼンテーションをオンラインで開催、294 名の参加があった。

### ④ 化合物合成最適化に資する創薬基盤技術の高度化

薬学研究科では合成最適化支援に資する、新規反応開発(18 件)、生物活性化合物の合成(23 件)など多数の基盤技術開発を行った。これら開発された技術は薬学研究科化合物ライブラリーの拡充、及びヒット化合物の合成最適化に関する支援や共同研究に利用されている。さらにスクリーニングおよび高次評価に資する各種技術開発(蛍光レポーター分子の設計、天然物ケミカルスペース拡充に資する微生物の複合培養法の検討・確立、血管樹脂鋳型標本作成技術の共同開発など)を進めた。

### ⑤ iPS 細胞等アカデミア発技術を活用した創薬候補化合物の高次評価系の開発

ドラッグディスカバリーセンターでは支援を希望する研究者らと共同して、iPS 細胞やイメージング技術を活用した評価系の確立を行い、肺線維症を改善する化合物の同定など、複数の研究でヒット化合物同定に資することができた。

本拠点は、2011 年度より始まる先行事業等で培ったユニット内研究者の連携関係も発展させている。長崎大学受付のスクリーニング案件に向けた薬学研究科保有のオリジナルライブラリーの提供、Spring-8 利用の結晶構造解析研究者による薬学研究科保有ライブラリーのスクリーニングの推進、ケミカルシーズ・リード 探索ユニット(構造展開領域)・東京医科歯科大学拠点、東北大学拠点と連携した抗がん剤の創製と作用機序解析(Toyomoto et al., 2021)、及び京都大学生産拠点と連携した、上記抗がん剤の作用機序に関わる GPCR の結晶解析(Maeda et al., 2021)など。

現在我々は本事業で拡充された支援体制と企業も含めた学内外連携関係を元に、産学連携の元、更なる臨床試験が推進する体制の拡充を進めている。

In the past 10 years, with the support of PDIS and BINDS, we have established the Medical Research Support Center (MRSC), a core facility, which enables researchers to conduct chemical screening with Kyoto University original compound collection, determine MOA, lead optimization, and obtain POC with animals. We further developed this MRSC to a joint operating entity of the shared facility in five departments (Graduate School of Medicine, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Biostudies, Institute for Life and Medical Sciences, and Institute for the Advanced Study of Human Biology : ASHBi) of Kyoto University Support Alliance for Life Science (iSAL). For the management of iSAL, we developed our own DX system "KUMaCo (Kyoto University Management System for Core Facilities)" to enable the online reservation and usage charge for all users of facilities. Currently 88 instruments and 27 research services are available for not only researchers in Kyoto University but also researchers outside Kyoto University, including industrial researchers. In addition, more than 30,000 compounds developed by researchers in Graduate School of Pharmaceutical Sciences and 2,500 function-known compounds library are available for researchers desiring chemical screening. To support the activity of academia-derived start-ups, we established a facility for open innovation, Innovation Hub Kyoto, and a branch facility of MRSC in San Diego, USA, to promote international cooperation for drug development.

Based on these facilities and collaboration with other facilities in Kyoto University (Kyoto University Medical Science and Business Liaison Organization : KUMBL, Institute for Advancement of Clinical and Translational Science : iACT, Kyoto University Innovation Capital Co., Ltd. : KYOTO-iCAP, etc), which supports academic-industrial alliance in intellectual property issue, clinical research issue, and financial issue, we have established a "one-stop drug discovery platform" to facilitate to reach clinical trial and academic-industrial alliance. In this five years, our "one-stop drug discovery platform" has resulted in the establishment many joint research projects with a pharmaceutical companies and three investigator-initiated clinical trials. We have also developed therapeutic drugs for genetic diseases, using our unique splicing visualization technology, and reached the stage of clinical trial.

Currently we are focusing to further development of our one-stop support platform for more acceleration of the drug-development to the clinical trials by the academic-industrial alliance.