

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) 岩渕 好治  
(英語) Iwabuchi, Yoshiharu

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人東北大学・大学院薬学研究科・教授  
(英語) Tohoku University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor

## II 補助事業の概要

本事業ではライブラリー・スクリーニング領域で見出された化合物および東北大学化合物ライブラリーのスクリーニングにより得られたヒット化合物を基に、狙ったターゲットが創薬ターゲットとして相応しいかどうかについて動物レベルで Proof of Concept (POC)をとることを目標に研究を進めた。ヒット化合物について構造展開を行い、高次のスクリーニングに提供した。活性の有望な化合物については、薬物動態試験のための再合成やプロファイルの改善を目的とした構造展開、さらに *in vivo* 試験を行うために必要な量的合成供給を行う等の支援を行った。また、医薬品開発に不可欠なヘテロ元素を含みユニークな構造をもつ化合物群を合成する技術を高度化し、得られた合成化合物を東北大学化合物ライブラリーに提供した。さらに高度化により得られた技術を用いて構造展開の支援を実施し、後述する成果を挙げた。

2017年5月20日のキックオフシンポジウムの開催をかわきりに支援体制の整備を行った。まず、薬学研究科医薬品研究開発推進室内に独立して実験できる環境を整えた。その後、本事業の期間内に薬学研究科医薬品開発研究センターを立ち上げ創薬支援を行う体制を整えた。また、女性教員の創薬人材育成を目的として女性機能有機分子創生チーム「ORCHID」を立ち上げ、本研究テーマ2件の支援を実施した。これを展開し、女性薬学研究者育成チーム medical Pharmacy and Organic chemistry Lighten Scientific Hearts (POLISH) を立ち上げ、女性教員の創薬人育成を図った。毎月運営委員会を開催して支援の進捗状況を報告し、その後の研究展開について議論した。支援依頼者から随時研究成果の報告を受け、オンライン会議を活用して情報・意見交換を行った。

支援については、次に示す19課題について実施した。①認知機能改善薬開発のための化合物の構造展開、②中枢移行性代謝酵素阻害剤の探索研究、③糖尿病性腎症の新規創薬、④線溶系制御因子阻害剤の開発、⑤緑内障治療薬の開発、⑥抗炎症作用を有する緑内障治療薬の開発、⑦多剤耐性抑制剤の開発、⑧サイトカイン産生誘導による自己免疫疾患治療薬の開発、⑨イオン輸送体調整剤の開発、⑩中枢移行性代謝酵素阻害剤の探索研究2、⑪アルツハイマー治療薬の開発、⑫シヌクレイノパチー治療薬の開発、⑬進化分子工学を基盤とする新しい分子標的化合物設計法の開発、⑭共結晶化に向けた阻害剤化合物の改変、⑮肺高血圧症治療薬の開発、⑯新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療薬のための低分子有機ヘテロ元素化合物の開発と構造展開、⑰エピゲノム修飾における新規阻害薬の開発、⑱川崎病治療薬の開発、⑲肺線維症治療薬の開発。ヒット化合物からの構造展開により、動物による *in vivo* の試験を5件進めた。4件について *in vivo* で薬効を示す有望な化合物を見出した。さらに1件については前臨床試験を実施している。これらの研究課題でPCT出願3件を含む特許6件を出願した。そのうち「橋渡し研究プログラム(シーズA)」に6件、および「脳とこころの研究推進プログラム(領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト)」に1件の支援研究課題が採択されるなど、支援の成果を創薬開発に展開している。

また、以下に示す8つの項目に関して、高次構造化合物の類縁体合成技術の高度化を行った。開発した合成技術を用いて従来にない化合物群を合成し、東北大学化合物ライブラリーに供すとともに、構造展開の支援に活かし、高い新規性をもつ化合物を得て、上述の特許出願に至った。

- ① アルカロイドを含む多環性骨格合成技術の高度化：  
(i)  $\text{AgNTf}_2$  を用いた求核置換反応による四置換炭素原子の導入法を開発し、ピロロインドールの立体的に込み入った C3a 位への様々な芳香環や複素芳香環、プレニル基などの導入に成功した。  
(ii) 求核置換反応と環化反応が連続的に進行する新たなカスケード反応を開発し、ピロロインドール 3a 位とインドール N1 位の結合形成を実現し、高度な構造を有する7環性の(+)-pestalazine B の全合成を達成した。  
(iii) パラジウム試薬を連続的に用いるインドール環構築法を開発し、抗菌活性を有する asporyzin C の全合成に成功した。Asporyzin C を Pd(II) で処理すると、多様な生物活性を示す JBIR-03 に単一の立体異性体として変換できることを見出した。  
(iv)  $\text{SmI}_2$  による還元的ラジカル環化反応の適用を鍵として hiemalensine の全炭素骨格に相当する ABCDF 縮合環構造を増築

することに成功し、これより関連ユズリハアルカロイド誘導体提供への途を拓いた。

- ② マクロライド合成技術の高度化：(i) 抗トリパノソーマ活性を持つ actinoalloid A の 12 員環ラクトン形成において、アシルケテンを経由する方法が有効であることを見出した。銅触媒によるアルキンへの高位置選択的ヒドロホウ酸エステル化反応条件を確立し、これよりアルケニルホウ酸エステルライブラリーを構築するとともに、それらの鈴木カップリング条件での連続的な連結とマクロラクタム環化によって、heronamide C とその誘導体の合成に成功した。(ii) アンサマイシン系マクロラクタム cytotrienine A を構成する共役トリエンの立体選択的構築に資する触媒的アルケン-アルケンクロスカップリング反応を適用し、cytotrienine A のコア構造を合成することに成功した。
- ③ リン脂質合成技術の高度化：ホスホノ酢酸エステル化したグリセリルホスホリルコリンとカルボニル化合物との Horner-Wadsworth-Emmons 反応を実現し、効率良くアシルグリセリルホスホリルコリンを構築する手法を開発した。この手法を用いてタンパク質間相互作用 (Hdm2/p53) 阻害剤である天然物 siladenoserinol A、およびその類縁体の全合成に成功した。
- ④ 環状ペプチド合成技術および人工アミノ酸の合成技術の高度化：光学活性なアジリジン化合物に対してマロン酸エステルの分子間アルキル化、環化を連続的に行うことで三員環の構築を効率よく行い、得られたジエステルの位置選択的加水分解を介して、耐性菌に効果のある抗生物質の構成成分であるカルノサジンラクタムの不斉合成法を開発した。光学活性な特殊アミノ酸を迅速に得る技術を開発した。
- ⑤ 核酸ミメティクスの合成技術の高度化：オートファジー機構に基づく疾患関連物質の選択分解を目指して、新規ミメティクスのデザインと合成を行った。得られた化合物は、ヒト培養細胞にて標的タンパク質やオルガネラの分解に活性を評価した。ここで核酸塩基に多彩な複素環をクロスカップリングにより導入した。
- ⑥ 多環式複素環の新規合成法の高度化：(i) オキシムスルホナートの環拡大反応を利用した新規インドール合成法を開発した。本法と、ベンザイン中間体を経由する環化付加反応および環化官能基化反応を組み合わせることで、これまで困難であった多置換ピロロインドール骨格の迅速合成法を確立した。さらに、開発した手法を基盤に、(+)-CC-1065、isobatzelline A および B、batzelline A の全合成を達成した。(ii) 二つの有機複素環化合物間の結合切断と交換を利用する新しいロジウム触媒法を開発し、二種の異なる複素環を一原子リンカーで連結した前例のない非対称ビス複素環化合物を合成した。本法を四つの支援に活用し、多種類の新規生物活性化合物を見出した。本事業で導入した多元素系の NMR 解析のための観測装置を用いてヘテロ元素化合物の新しい構造解析技術を開発し、本化合物の構造解析に活用した。
- ⑦ 天然化合物を基盤とした多様性指向型合成による構造多様化合物群の創出：(i) 天然化合物と同等以上の構造多様化合物群を生み出すための手法として、天然化合物の生合成に関わる基本構造を複合した。ポリケチドの基本構造である 1,3-ジカルボニル構造と、ペプチドの基本構造であるアミノ酸を組み合わせた  $\beta$ -オキシ- $\gamma/\delta$ -アミノ酸を基本単位構造とする「ペプチド-ポリケチド複合体」を考案し、その合成技術の高度化を進め、ペプチド型化合物を得た。また、ジペプチド型ペプチド-ポリケチド複合体に対し適切な塩基を作用させることで、ポリケチドの生合成に類似した縮合環化が起り、ベンゼン環・ピロン環とアミノ酸由来構造を併せ持つ新規性の高いヘテロ環化合物の創製に成功した。既存の化合物群とは異なる構造多様化合物群を生み出す「ペプチド-ポリケチド複合体」の基礎的な技術を構築した。
- ⑧ 天然物・合成化合物ハイブリッドによる新規化合物群の創出：従来法では困難であった C3a-N1'結合形成を含むインドール環の新たな導入法を開発した。さらに、生体内酵素反応を模倣した鉄触媒と酸素によるインドールアルカロイドの酸化的カップリング法を確立し、ピロロインドールの二量体構造の新たな構築法を確立した。これらの開発した独自の手法を基盤に、天然アミノ酸であるトリプトファンを出発原料に用い、天然および非天然のピロロインドール化合物の多様なライブラリー構築に成功した。

以上の成果等について学会誌・雑誌等に 148 件の論文発表を行った。また、学会・シンポジウム等において 474 件の発表（口頭 312 件、ポスター 162 件、うち国外発表 38 件）を行い、研究成果を公表した。また、特許出願を 1 件行った。さらに「国民との科学・技術対話」に取り組み、7 件の国内発表を行った。

本事業におけるユニット間の連携も進め、ライブラリー・スクリーニング領域（山本雅之代表）と連携して、スクリーニングで見出されたヒット化合物を基に 5 課題の支援を実施した。また、インシリコユニット（広川貴次代表）と連携してインシリコを活用した分子設計を基に合成目標化合物を決定し、構造展開を実施した。さらに、構造解析領域（山本雅貴代表）と連携して、支援課題の共結晶 X 線結晶構造解析を進めた。東北大学大学院薬学研究科発の創薬ベンチャーと連携している。

これらに加えて創薬人の育成に努め、特に若手および女性研究者において次にあげる成果を得た。ライブラリー・スクリーニング領域（山本雅之代表）と共同してジョイントシンポジウム（2019 年 5 月 18 日）を開催し、本事業の内容を広く伝え、その成果を報告するとともに若手研究者に発表の機会を設け、若手研究者の育成に努めた。また 8 回の関連する講演会と 1 度の講習会を設け、研究マインドの醸成と技量向上を図った。英国イーストアングリア大学薬学部若手研究者 3 名を派遣し、共同開催したシンポジウムで口頭発表・意見交換を行い、国際交流をもとに研究マインドの活性化を図った。上述の ORCHID および POLISH の活動により、女性教員が主体的に創薬研究に携わる場を設け、積極的登用を図り独自のアイデアによる創薬研究マインドを構築した。この際、東北大学女性教員採用促進事業からも支援を受けた。また、本事業で雇用した若手研究者 3 名は本格的に創薬研究に携わり、生物活性を強く意識したメドケム研究の経験を積んだ。うち 1 名は本研究科の助教に採用され、2 名は企業の研究職に就いた。さらに、構造展開ユニットの事業紹介セミナーをライブラリー・スクリーニング領域（山本雅之代表）と合同で実施し、ADME に関する知識を習得するとともに、テーマ 3 件について ADME 支援の個別相談を実施した。また、名古屋大学で開催されたメドケム講習会に若手を含めて参加し、メドケムの講習を受け、積極的な支援を行うための能力向上を図った。若手の研究分担者のうち准教授 4 名が他大学の教授に栄転し、助教 1 名が他大学の准教授に栄転した。このように人材の育成、流動化の一助となっている。

In this BINDS project, based on the compounds found in the library screening area and the hit compounds obtained from the screening of the Tohoku University Compound Library, research was conducted with the goal of obtaining Proof of Concept (POC) at the animal level to determine whether the target is suitable for drug discovery. Structural development of the hit compounds was performed and various synthetic derivatives were provided for higher level of screening. For compounds with promising activity, we have supported pharmacokinetic studies, structure development to improve profiles, and providing the necessary quantitative synthetic supply for further in vivo studies. In addition, we have advanced the technology for synthesizing compounds with unique structures including heterocycles, which are indispensable for drug development, and have registered the synthetic compounds to the Tohoku University Compound Library. Furthermore, we have provided support for structural development using the technology obtained during the project.

Nineteen subjects were supported in the project. As a result, we have conducted five in vivo animal studies based on structural development of hit compounds, and found promising compounds with in vivo efficacy in four cases. Preclinical studies are underway for one additional case. Six patents, including three PCT applications, have been applied for these research projects. Six of them were selected for "Seeds A" and one for the "Brain and Mind Research Promotion Program", and the results of the support have been further applied to drug discovery and development.

In addition, we have advanced the technology for synthesizing analogues of higher-order structural compounds with respect to the eight issues. Using the developed synthetic technology, we synthesized unique compounds and provided them to the Tohoku University Compound Library and utilized them to support structural development, resulting in compounds with high novelty and the patent application described above. We published 148 papers on the above results in journals. In addition, 474 presentations (312 oral, 162 poster, including 38 overseas presentations) were made at conferences and symposiums, and one patent has been applied. Collaboration between units in the project was also promoted, and in collaboration with the Library and Screening Area (Representative: Prof. Masayuki Yamamoto), five subjects were supported based on hit compounds found in the screening. In addition, in collaboration with the In Silico Unit (headed by Prof. Takatsugu Hirokawa), target compounds for synthesis were determined based on molecular design using in silico, and structural development was conducted. Furthermore, in collaboration with the Structural Analysis Area (headed by Dr. Masaki Yamamoto), co-crystal X-ray structure analysis of a supported subject was attempted. We are collaborating with a drug discovery venture originating from the Graduate School of Pharmaceutical Sciences in Tohoku University.

We have made efforts to nurture young researchers and female researchers in drug discovery, and achieved the following results. A joint symposium (May 18, 2019) was held with the Library and Screening Area to widely present the contents of this project, report the results, and provide young researchers with opportunities to present their research achievements. In addition, eight related lectures and one workshop were held to foster a research mindset and improve skills. Three young researchers were sent to the Faculty of Pharmacy at the University of East Anglia in the U.K. to give oral presentations and exchange opinions at a joint symposium to revitalize the research mindset based on international exchange. Through the "Organic Chemist Female Team for Function Development (ORCHID)" and "Medical Pharmacy and Organic Chemistry Lighten Scientific Hearts (POLISH)" activities, we created opportunities for female faculty members to engage in drug discovery research, actively promoted them, and built a drug discovery research mindset based on their own ideas. The project received support from the Tohoku University Female Faculty Recruitment Promotion Program. Three young researchers hired through the project were engaged in drug discovery research and gained experience in MEDCHEM research. One of them was hired as an Assistant Professor at the Graduate School, and two of them took up research positions at companies. Furthermore, a seminar to introduce the Structure Deployment Unit's projects was held with the Library and Screening Area to acquire knowledge on ADME and to provide individual consultation on ADME support for three subjects. In addition, young researchers and others participated in a MEDCEM workshop held at Nagoya University, where they received training on MEDCEM and improved their ability. Among the young faculty members joined in the project, four Associate Professors were

promoted to Professors at other universities, and one Assistant Professor was promoted to an Associate Professor at another university. Thus, the program has contributed to the development and mobility of human resources.