

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進
3. 研究開発代表者：国立大学法人東京大学創薬機構 機構長 一條秀憲
4. 研究開発の成果

1. 研究支援

①化合物スクリーニング支援：創薬等のスクリーニングのための化合物を集積した化合物ライブラリーの整備・運用を行い、スクリーニングを希望する機関内外の研究者に対して、産学官問わず約 287 万の化合物サンプルを提供し、345 件の化合物提供契約を行った。その際、支援研究者を交えた 180 件の最も効果的な研究方針を議論する打合せや相談を行い、インシリコ解析による化合物の絞り込み技術、精度と感度の高いアッセイ技術を活用して創薬シーズ等の探索を支援した。支援研究者の希望と必要性に応じて多検体スクリーニング設備の共用を行い、平成 27 年度はのべ 780 人の利用実績があった。

②化合物最適化支援：①により優れたヒット化合物が得られた時点で、有機合成化学の知識や技術を活用し、創薬に向け、より望ましい分子の設計について合成領域の研究担当者と共に議論を行った。具体的には大阪医大の支援研究者の研究室に合成領域担当者と共に出張し、データの解釈、今後の進め方について議論を行うなどした。平成 27 年度に合成領域と連携したヒットとされる化合物の検証や展開を開始したのは 1 件。スクリーニングヒットを新たに見出したテーマは 56 件あり、有望なテーマについてはヒット展開に向け、確定ヒット精査に進めた段階である。

2. 研究委託

③創薬プロセスの推進：重要な創薬ターゲットやスクリーニング系を持つ外部機関の公募を行い、3 件の応募を受け付けた。制御拠点推進委員会にて選考を行い、創薬等支援技術基盤プラットフォーム推進委員会の承認の下、3 機関（徳島大学、大阪市立大学、名古屋市立大学）に対し、創薬のためのスクリーニング研究を委託することで優れた創薬シーズを掘り起こし、創薬プロセスを推進した。

3. 高度化

④化合物ライブラリー基盤の高度化：これまでに蓄積したスクリーニングデータを解析し、非特異的な結合をするような化合物を除くことや新たな化合物を入手することで公的化合物ライブラリーとして世界最高水準の構成を維持するよう引き続き高度化を行う。特に今年度は最も利用される 9600 サンプルのセットであるコアライブラリーの構成を大規模に見直し、約 1 割のサンプルの入れ替えを実施し、改善を図った。また、企業独自のライブラリーの導入に向けて、交渉を継続し、第一三共(株)よりアカデミアで利用できるサンプルを受け入れた。その結果、約 23 万サンプルを擁するライブラリーとなった。

⑤スクリーニング技術開発：物理化学的観点に基づくスクリーニング技術開発とヒット候補化合物を合理的に選別できるランキング法開発をさらに推進し、具体的な研究テーマでの適用において検証を進め、結合親和性向上に資するというデータを得つつある。具体的には以下の 3 点。

(A) RNA 品質管理に関わるタンパク質間の相互作用 (Tob1-CNOT7) を制御する化合物探索において、フラグメントライブラリー（約 2000 化合物）を用いてスクリーニングを実施した結果、SPR 法にて Tob1 結合型の阻害化合物を複数取得し、そのうちの 1 つは X 線共結晶構造を得ることに成功した。

(B) パーキンソン病関連タンパク質 DJ-1 の機能を制御する化合物の探索を行い、SPR より KD 値 2.5 μ M の DJ-1 結合化合物を得た。ITC と X 線結晶構造解析による熱力学的な structural-based ligand

design を実施した結果、760 nM の高親和性化合物の設計に成功した。このようにヒット候補化合物の類似構造化合物から、ITC を指標とした構造活性相関を行い、結合親和性・特異性向上に成功した。

(C)Mint3-FIH1 間相互作用の阻害剤探索において、AlphaScreen による 1 次スクリーニングにて 8331 化合物から 30%以上阻害を示す化合物をヒットとして 274 化合物選抜した後、選抜した化合物群を SPR (Biacore) と RWG (ParkinElmer 社 Enspire) を用いて競合アッセイ法により阻害活性を示す 13 化合物へ絞り込みを行った。その結果、濃度依存的な阻害活性を示す上位の化合物は、Biacore と Enspire 共に共通する化合物であることが明らかとなった。

また、化膿レンサ球菌 SHR を標的とした PPI 阻害剤探索において、1 次スクリーニングにて BLI (Pall-ForteBio 社 Octet) を活用し、一日 1280 サンプルを評価できるスループット性があるアッセイ系を立ち上げた。このヒット化合物 (10909 化合物から 20%以上の阻害率を示す 509 化合物を選抜) を SPR (Biacore) と BLI (Pall-ForteBio 社 Octet) を併用して選抜を行った。その結果、SPR と BLI では異なるヒット化合物が得られることも明らかとなってきた。このように ParkinElmer 社 Enspire と Pall-ForteBio 社 Octet を活用したタンパク質間相互作用 PPI 阻害剤探索のためのアッセイ系を構築し、ヒット化合物の取得に役立てている。

⑥アカデミア創薬スキームの開拓：具体的な創薬テーマとして、複数のキナーゼを設定して探索研究を推進してきた。がんに関わる PIM1、PIM3、FLT3 について、これまでに得られているリード化合物の展開を継続して進めている。また、高度化で開発した新規キナーゼアッセイ法のさらなる応用例を示すべく、偽性低アルドステロン症 に関係するとされるキナーゼ WNK1 や WNK4 の阻害剤大規模探索に適用し、オリジナルのヒット化合物を取得した。本ヒット化合物の展開を目標に、合成領域の昭和薬大や解析領域の高エネ研と連携した創薬研究経験を重ねている。

⑦構造展開ユニット設置準備：②、⑥の事業内容をさらに強化し、創薬機能と国際競争力の飛躍的向上を図るべく、平成 28 年度よりリード化合物探索と薬物動態解析に特化した「構造展開ユニット」を稼働させるために、実験室環境と設備・機器の整備、人員の確保を行った。

4. 運営

⑧制御拠点の運営：「制御拠点事務局」を設置して、「制御拠点推進委員会」を東京にて 2 月 22 日に開催し、「制御拠点協議会」を 9 月に九州大学、3 月に大阪大学で開催するなど、拠点会議運営を支援した。合成領域とも連携し、化合物最適化支援の総合窓口を担った。また、雑誌媒体や各種学会、10 月に開催された公開シンポジウムや 12 月に開催された BMB2015 での創薬 PF 事業紹介シンポジウムなどを通し、外部への情報発信を行い、外部からの総合窓口としての機能を担った。