

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
(オープンイノベーションに基づくアカデミア発創薬)
3. 研究開発代表者： 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授 山本雅之
4. 研究開発の成果

東北大学拠点では、平成 19-22 年のターゲットタンパク研究プログラムや、平成 23-24 年の最先端研究基盤事業「化合物ライブラリーを活用した創薬等最先端研究・教育基盤の整備」に採択され、創薬研究基盤を構築した。本補助事業では、これらの基盤を活用し、東北地方の大学、研究所、企業とも連携して、地域に眠る創薬シーズ発掘をすすめるとともに、これまでに培った創薬研究基盤及び人材を活用して学内外の創薬研究者を育成し、東北地方に創薬研究を根付かせることを目標とした。特に、本補助事業以前に導入した大型インフラの再統合を通して、学内外の多くの研究者に創薬探索研究などが容易に実践できることを周知し、実施時には助言と支援を提供し導出に向けた具体的なロードマップを示すことを目指して、事業を展開した。

<支援>

すでに導入されている大型インフラ活用の効率化を進めた。東北大学内に点在していた多検体解析に適する吸光・蛍光・発光測定用多機能プレートリーダー、タンパク質の分離調整からマイクロチップを用いた多検体スクリーニングシステム、生細胞の蛍光値を定量するためのイメージングシステム等の大型測定機器を本事業拠点に移設して有機的に再統合し、事務局による一括管理・運営を実現した。これらの装置について、拠点ホームページ上にオンライン予約システムを構築しハイスループット・スクリーニング (HTS) 装置利用体制を整備することで、利用者の利便性を向上させた。利用者は拠点事務局への事前登録制とし、機器利用に係る事前教育を専任助教 4 名が担当することで、初学者でも参入しやすい環境を整えることで、HTS 装置の稼働率を高めた。

初心者や学外からの利用者に対する支援を充実させる目的で、機器の簡易マニュアルを設置し、さらに機器の制御プログラムが難しい HTS 装置については制御プログラムのテンプレート作成を進め、スクリーニング研究実施者に応じた最適なテンプレートを提供することで、より敷居の低いスクリーニング実施を可能にした。スクリーニング研究実施者に対しては、スクリーニングに供する化合物ライブラリーは、スクリーニング開始に係る事前実験への助言や、化合物ライブラリー取得に向けた申請書作成についても積極的に支援した。特に、後述する東北大学薬学部の有機化学研究者を中心に作成された“東北大学ライブラリー”に関しては煩雑な手続きなしに無償で研究者に提供しスクリーニング普及に貢献した。

創薬研究の新規開拓が本事業の中核目標の一つであるが、そのための広報活動を積極的に展開した。創薬研究に関連している東北地方の大学を継続して巡回し事業説明会を開催し、創薬に興味を持つ研究者の事業への参入を促した。加えて、本拠点主催では頻繁に公開シンポジウムやセミナーなどを開催し、創薬の知識の無い研究者も含めた広報を行うことで、埋もれたシーズの掘り起こしを行った。創薬研究の拠点内での拡大を目的として、学内向けの創薬関連機器利用説明会を開催した。

若手研究者教育についても推進し、若手教員を運営委員に起用し、事業管理を経験させた。専任教員は、運営委員の指導のもと、スクリーニング系構築・高度化支援、外部研究者の補助、機器取り扱いの指導、化合物選択の助言、化合物ライブラリーの拡充などの実務管理を行った。さらに、上記のシンポジウム、セミナー、機器説明会を開催し、若手研究者が創薬の最新機器の知識を得る機会を設けた。また、薬学部学部3年生の学生実習の一環として化合物ライブラリーと HTS について説明を行った。

<高度化>

創薬研究の課題管理を実施し、研究テーマ毎に専任の担当者を配置した。これにより、スクリーニングの高度化への助言、類縁体の購入、合成展開の戦略アドバイス等、一貫した高度化支援体制を整えた。また、本拠点で実施された創薬研究の情報のデータベース化を進め、情報を運営委員や専任教員の間で共有することで、後進研究に対してよりの確で効率的な運用が可能となり、技術の高度化の推進に大きく寄与した。

スクリーニングの高度化として、東北大学薬学部の合成系研究室が保有する化合物群を集約し、構造的なバリエーションも考慮した約 6,200 種類の化合物からなる本拠点独自の化合物ライブラリーを構築した。本化合物ライブラリーは、天然物由来の骨格をもつ化合物群を多く含む東北大学拠点独自の化合物ライブラリーであり、多くのスクリーニングテーマで利用されている。行った全てのスクリーニングでヒット化合物が得られたことから、確実性の高い化合物ライブラリーであると考えられる。

当拠点ではヒット化合物の構造最適化のための化合物合成施設を整備するなど、化合物の合成展開についても順調に高度化が進捗した。当拠点では、1 件の創薬候補化合物の企業導出に成功したが、それ以外にも、スクリーニングが完了した 5 件で高度な化合物最適化を進め、企業導出を目指している。

本補助事業では酸素医学に関連した課題も多く取り扱っているが、低酸素下での実験が難しかったことから、化合物活性評価が難航していた。このため、既設の低酸素培養装置およびその周辺実験機器を再統合し、低酸素培養ファシリティを整備し、学内外に開放した。この整備により、酸素濃度応答性転写因子群の活性化剤を対象とした高感度カウンター・スクリーニング系の構築に成功した。これにより酸素濃度応答性転写因子群活性化剤のヒット化合物取得後の評価系が拡充した。さらに、遺伝子改変動物を中心とした悪性疾患、血液疾患、腎臓疾患、代謝性疾患を含む疾患モデル動物の実験環境を整備した。これによりヒット化合物取得後の *in vivo* 実験へ速やかな移行が可能となり、得られたヒット化合物の効果を早期に確認できる体制を整え、活用した。