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
（細胞アッセイから治験までのワンストップ創薬支援）
３．研究開発代表者：国立大学法人京都大学　大学院医学研究科　教授　萩原　正敏

４．研究開発の成果

最先端研究基盤事業により設置された創薬拠点コアラボを活用してワンストップ創薬ネットワーク体制を確立し、関西圏に構築する産官学横断型のオープンイノベーション創薬ネットワークの中核として機能させることを目指し、事業開始年度より引き続き創薬研究支援事業を展開してきた。京都大学では本事業により創薬シーズの掘り起こしとそれを支える合成も含めた基礎技術の確立、動物 POC までの検証を支援し、その成果を臨床研究中核病院整備事業及び臨床研究総合センターの支援による京都大学医学部付属病院での橋渡し研究及び臨床研究・治験につなげるまでの、一貫した支援が可能な体制を確立した。平成 27 年度は事業開始から 4 年目となり、本事業及び連携事業により支援された案件の一部が前臨床・治験にまで到達しつつあることは特筆すべきことである。

本事業にて計画した事業各種項目に関する進捗状況を以下にまとめる。

支援

①　多検体スクリーニング支援

昨年度に引き続き、京都大学ワンストップ創薬拠点を核とする創薬コアラボ（医学拠点・薬学拠点）の学内外のネットワーク体制を活用し、学外も含めた多検体スクリーニングの支援を行った。事業開始から平成 27 年度末までの本学からの化合物提供数は約 33 万検体、スクリーニング支援総数は 42 件（うち学外支援 7 件）であった。同時に学内外に解放された保有機器の共通利用環境整備を進め、事業開始から平成 27 年度末までにのべ 13,343 人日の利用があった。医学・創薬拠点コアラボでは京都大学外からの機器利用促進のため、学外経費で機器利用可能な体制を整備し、現在までに京都府立医科大学、京都府立大学、京都産業大学、京都女子大学、神戸大学からの利用があった（事業開始から平成 27 年度末まで学外からの利用のべ人数：105 人日）。学外開放に関する取り組みはメディアにも取り上げられた（京都新聞、平成 27 年 12 月 5 日朝刊、1 面、30 面）

②　ヒット化合物の最適化支援と共用ライブラリー化合物合成

昨年度に引き続き、本事業の参画機関等や本学におけるスクリーニングにより見出されたヒット化合物についての構造最適化研究を支援した。うち 1 件の研究成果については特許出願を完了し、別の 1 件の研究成果については学術論文にて報告した。また、東京大学創薬オープンイノベーションセンター（創薬機構）保有公共化合物の拡充のため、平成 27 年度までに在庫化合物 231 品目の代表機関への譲渡を完了した。また、平成 25～27 年度の期間中に京都大学におけるライブラリー化合物合成と構造最適化研究の過程で得られた計 1,818 化合物について、本年度にデータベースの構築を完了した。

高度化

③　次世代創薬研究リーダー養成プログラム作成

昨年度に引き続き、創薬に関する実践的な大学院教育充実と若手・女性研究者育成を推進し、次世代の創薬研究リーダーを養成するプログラムを実施するために、以下の活動を行った。

・東大拠点他と連携した関西地区創薬講習会を平成 27 年度は 4 回行った。また、学外研究者による創薬に関わる基盤技術や知見の導入を行う観点から、薬学研究科主体の創薬セミナーを複数回実施した。開催情報はホームページへの掲載、学内メール配信と同時に、他大学へのメール配信により行い、本拠点利用者の学外への拡大につながった。
・昨年度に引き続き、医学研究科修士課程に在学する大学院生向けに、創薬研究の実践を重視した大学院演習を実施した。また創薬医学研究の高度化及び、特に製薬関連での社会人での学位取得機会の増大を図るため、大学院医学研究科内に創薬医学講座を創設した。(平成 29 年 4 月開講)。平成 27 年度は開設に向けた準備として運営委員会を設置し、専攻内容等のとりまとめを行った。

④　最適化支援とライブラリー化合物供給に資する基盤技術の高度化

迅速な構造最適化研究の支援や市販化合物にない独自性の高い分子骨格を有するライブラリー化合物の創製のため、以下の化学合成の基盤技術の高度化研究を行った。特に化合物ライブラリーに含まれる天然物をはじめとするキラル化合物を有効活用するため、化学合成により得られる鏡像体タンパク質を用いたキラル化合物ライブラリーのスクリーニング法の開発を行った。この手法を利用し、がんの増殖に関与するタンパク質間相互作用に対する新規阻害剤をキラルな天然物誘導体の鏡像体から取得することに成功した。

⑤　創薬テーマ研究

創薬シーズの創出に加えて、創薬基盤技術の高度化を視野に入れた複数の創薬テーマ研究を実施し、これらのなかから企業への導出が期待される有力な化合物を取得した。薬学研究科発 KSP 阻害剤、スフィンゴシンキナーゼ阻害剤、ケモカイン受容体 CXCR7 リガンドの開発（特許出願済み、一部企業へのライセンス活動中）と共に、医学研究科からは表現形スクリーニングに基づいた化合物（スプライシング操作化合物、血管新生抑制剤等）が数種創製され、企業 1 社との共同研究がスタートした。また、キナーゼ阻害剤から創製された抗汎ウイルス剤 FIT-039 については、平成 27 年度末より京都大学医学部附属病院/中核拠点病院事業と連携して、パピローマウイルス感染による疣贅に対する医師主導治験を開始した。また、医学研究科発シーズとして、ATPase の一つである VCP の阻害剤の同定及び高次評価を支援してきたが、当該化合物が神経保護効果をもち、網膜色素変性の進行を抑制する効果を持つことが示された。現在臨床試験の準備中である。

またアウトリーチ活動として、平成 28 年 2 月 8 日に特別研究経費事業（バイオ・フロンティア・プラットフォーム事業）との共催で創薬医学シンポジウム「アカデミアにおけるワンストップ創薬：化合物スクリーニングから医師主導治験まで」を開催した。アカデミア発医薬研究から、実際の企業連携及び導出についての 6 講演を企画した。参加人数 251 名のうち学外参加者は 119 名（うち企業 71 名）と、ほぼ半数が学外参加者となり、創薬における産学連携に対する外部からの期待が高いことが示された。

京都大学では創薬に向けた産学連携事業も盛んであり、拠点ではこれら事業に関する研究支援も精力的に行っている。臨床系研究科からは iPS 細胞より特定組織細胞に分化誘導された細胞を用いた化合物スクリーニングの支援もスタートしており、今後このような大学発創薬シーズを産学連携につなげていく努力を進めていく。