

平成 27 年度 全体研究開発報告書

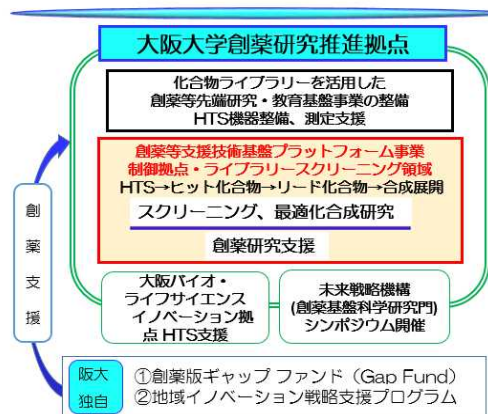
1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：大型創薬研究基盤を活用したオープンイノベーションの推進（ヒットからリードへとつなぐ創薬研究の推進）
3. 研究開発代表者：国立大学法人大阪大学 大学院薬学研究科 教授 辻川和丈
4. 研究開発の成果：

大阪大学では、最先端の創薬研究によって、世界に先駆けた新たな研究シーズとなる材料・原理・技術等の創出を目指した。また、若手研究者を次世代の創薬研究のリーダーとして育成するとともに頭脳循環の加速を実施した。さらに、創出された創薬・医療技術等を代表・分担機関との間でネットワーク化することにより、創薬機能の大幅な強化と我が国の創薬研究分野の国際競争力の強化に貢献する事を目指して、本事業に取り組んだ。以下に具体的な取り組み体制と成果について紹介する。

オール阪大による創薬 PF 事業への取り組み体制

全学的な創薬等支援技術基盤プラットフォーム（創薬 PF）事業への取り組み支援体制を構築・維持した（右図）。創薬 PF 事業をコアに大阪大学創薬推進拠点を設置し阪大独自の創薬支援プログラム（創薬版ギャップファンドや地域イノベーション戦略支援プログラム）とのシナジーで創薬研究を加速し上記の成果をあげるとともに、セミナーやシンポジウムを開催し人材育成にも注力した。

オール阪大による創薬PF事業への取り組み



事業の成果概要

本事業の主要項目は、1) 外部開放、2) 指導・助言、3) シーズ探索、4) 最適化合成展開、5) 橋渡し研究、6) 創薬研究テーマ、7) 構造展開ユニットであり、その成果を下記に示す。

1) 外部開放

創薬推進研究拠点を中心に創薬研究を推進しているが、文科省・最先端研究基盤事業により整備された大規模多検体スクリーニング（HTS）機器等を積極的に外部開放するため、技術講習会や説明会、シンポジウム等を開催し、本事業にかかる本学の取組みを内外の創薬研究者に広く周知した。具体的には、生物発光アッセイセミナー、創薬を支援する先進スクリーニング技術セミナー等 21 回実施（平成 24 年度からの合計 70 回：以下、括弧内は平成 24 年度からの合計）である。更に、スクリーニング機器の外部開放を図るため、本学創薬研究推進拠点

(http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/souyaku_kyoten/guide/index.html) 及び大阪バイオ・ライフサイエンスイノベーション拠点 (<http://www.uic.osaka-u.ac.jp/JST/>) のホームページに創薬機器やサービスの一覧を掲載し、機器使用の予約が出来るシステムを構築・維持した。その結果、他大学や企業からのスクリーニング相談は 1 件（16 件）、機器活用関連相談は 23 件（55 件）、化合物ライブラリー関連相談は 1 件（11 件）となった。

2) 指導・助言

学内外の研究者が保有する有用な創薬シーズを掘り起こし、それらを製薬企業等へ導出することを

支援するために必要な人員を配し、専門性を活かした指導・助言を行った。

- ・学内のスクリーニング相談は 13 件 (78 件)、機器活用関連相談は 18 件 (57 件)、化合物ライブラリー関連相談は 8 件 (19 件)、トライアルユースは 11 件 (69 件) となった。
- ・PDIS 支援メニュー100 プラス No77 (ヒット化合物の周辺化合物の検索と提案) : 約 990 万化合物のデータベースから、ドラッグライクネスやケミカルアラートを考慮して購入化合物を提案し、大学での合成戦力不足を補完するシステムを構築・維持した。特筆すべきその成果として、本学および大阪市立大学の事例では本支援メニューを活用して創薬研究が加速され、一部では特許に繋がる成果を得つつある。

3) シーズ探索

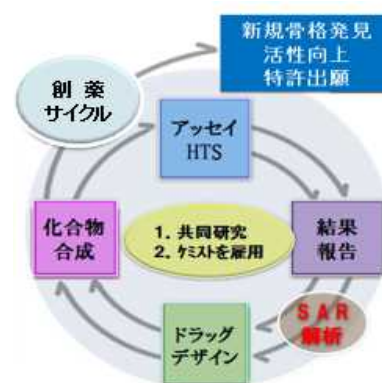
臨床でのドロップ率が高い肝・心毒性と Cytochrome P450 酵素 (CYP) 阻害 (in vitro の毒性) のアッセイ系を構築した。実施累計としては、肝毒性 7 件、心毒性 4 件、CYP 阻害 4 件であり、各データは合成展開に活用された。

4) 最適化合成展開

2 研究課題について、「本事業合成領域との共同研究」と「若手ケミストと企業出身のメドケムの雇用」により創薬サイクル (右図) を、回転させることにより合成研究を加速し、以下の成果をあげた。

・合成領域との共同研究：脂質代謝異常症にかかわる標的 A に対して、密接な連携でプロジェクトを推進し約 1 年間で特許出願に至った。

・若手ケミストと企業出身メドケム雇用と連携：大手製薬企業で製品化実績の豊富なメドケムの参画と若手ケミストの指導により、若手ケミストを創薬研究者として育成しつつ合成研究を進捗させた。その成果として、抗がん薬の標的となる酵素 B 阻害の K_i 値がサブ μM の新規化合物を発見した。



5) 橋渡し研究

医学系研究科附属 PET 分子イメージングセンターでは、信頼性基準下で運用し化合物 X の体内動態 (ラット) を画像化し、腫瘍集積性、腸管排泄、尿路排泄についての情報を得た。また、悪性腫瘍診断薬 Y の健常者試験を行い、腎尿路系以外への集積が低い事を確認し、悪性腫瘍診断薬および癌標的薬の医薬品候補化合物の臨床評価に極めて有効であることを明らかにした。

6) 創薬研究テーマ

稼働中の各ステージの研究課題数 (企業と他大学各 1 課題含む) は、S0 は 8 課題、S1 は 15 課題、S2 は 4 課題、S3 は 2 課題、L1 は 2 課題、L2 は 1 課題である。主な成果は、以下の通りである。

- 癌細胞 DNA 脱メチル化酵素を標的とする First-in-class がん治療薬が、AMED の創薬支援ネットワーク、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの支援テーマに採用された。
- 新規ミトコンドリア病治療薬が、ANED の創薬支援ネットワークに採用された。
- 感染症治療薬 Z では、本学の研究者が世界に先駆けて決定した蛋白質の立体構造に基づく薬剤設計によって合成して新規阻害剤を得た。本化合物については特許も出願した。

7) 構造展開ユニット

創薬研究を強力に推進するために必要となるリード化合物探索機能を強化し、さらなる創薬機能と国際競争力の強化を推し進めるため、リード化合物誘導体合成展開と薬物動態解析に特化した構造展開ユニットを立ち上げるための実験室・設備・機器の整備の充実を図り、平成 28 年度の実施へとつなげた。