

大阪大学構造展開ユニットの始動



夢はバラ色

辻 川 和 丈*

Starting Lead Exploration Units of Osaka University

Key Words : Drug discovery, Lead Exploration Units

我が国の健康・医療戦略において、創薬イノベーション力を強化することが健康・長寿社会を築く上での最重要課題の1つとされています。その創薬イノベーションを牽引する重要な使命がアカデミアにはあります。アカデミアでは生命の理を解き明かす基礎研究から、疾患の発症や悪性化機構の解明などの最先端研究がなされており、その研究成果から多くの創薬シーズが見つかっています。そして、その創薬シーズに基づく研究成果を社会に還元するという大きな使命を果たすためにアカデミアの研究者は創薬への挑戦を進めています。今回、「夢はばら色」というコラムの執筆を依頼されました。そこで現在私が関わり大阪大学で進められている重要な創薬事業の紹介をさせていただくことにより、アカデミア創薬を展開させる夢が大きく現実へと繋がっていることをお知らせしたいと考えます。

創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業

重要かつ難関な創薬へのアカデミア研究者による挑戦を国が支援するため、文部科学省は平成24年度に「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 (<http://pford.jp/items/docs/pamphlet.pdf>)」を開始しました。この事業は「タンパク3000プロジェクト」(平成14年度から平成18年度)、「ターゲットタンパク研究プログラム」(平成19年度から平成

23年度)、「ゲノムネットワークプロジェクト」(平成16年度から平成20年度)において生み出された研究成果の中で、創薬等ライフサイエンス研究に資する成果とともに、整備された施設・設備を、創薬等ライフサイエンス研究を行う研究者が広く共同利用する体制を整備することによって、創薬・医療技術開発支援の強化を図ることを目的とするもので、「解析拠点」、「制御拠点」及び「情報拠点」の3つの拠点から構成されています。

大阪大学もこの創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業において「制御拠点スクリーニング領域」として採択されました。この事業は平成27年度から、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)所管となり進められています。大阪大学制御拠点スクリーニング領域では、大阪大学の各部局や研究所との連携の下、薬学研究科が世話部局となり支援と高度化研究が進められています。例えば薬学研究科が所有する約55000種類、産学連携本部が所有する約18000種類の低分子化合物ライブラリーを大阪大学内の研究者に利用していただくとともに、東京大学創薬機構において整備された化合物も含めて、研究者が発見、着目する疾患標的分子に対するスクリーニングへの技術指導やハイスループットスクリーニング実施の支援を行っています。さらに新規骨格を有する化合物の合成技術や、創薬の高度化研究も推進しています。

一方創薬においては、基礎研究から応用研究、応用研究から臨床を経て薬としての製品化、さらに製品化以降の各段階において難関・障壁があり、それぞれ「魔の川」、「死の谷」、そして「ダーウィンの海」と呼ばれています。大阪大学制御拠点スクリーニング領域では、上記の支援と高度化研究により、疾患の標的となるタンパク質の機能を制御できるヒット化合物をスクリーニングにより同定し、リード化合物



* Kazutake TSUJIKAWA

1959年8月生

大阪大学 大学院薬学研究科(1984年)
現在、大阪大学 大学院薬学研究科細胞
生理学分野、附属創薬センター構造展開
ユニット 教授 博士(薬学)

細胞生理学

TEL: 06-6879-8190

FAX: 06-6879-8194

E-mail: tujikawa@phs.osaka-u.ac.jp

へとつなげる研究が多数展開されています。しかしながらこのリード化合物から、より高い薬効を示し、なおかつ安全性を有する化合物へと変えていく、リード化合物の最適化から医薬品候補化合物へと結びつけるところにおいて苦戦を強いられてきました。その理由として、これらの研究領域において重要な役割を果たす、豊富な創薬経験を持つメディシナルケミスト、また化合物の物性やADMETすなわち吸収 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion)、毒性 (toxicity) といった医薬品開発の初期段階で重要な検討項目を評価する薬物動態・物性評価研究者が不足していることが挙げられていました。よってアカデミアの有望なシーズに基づく創薬研究成果を社会に還元するためには、これら難関・障壁を打破する新たな策を講じる必要性がありました。この死の谷に架け橋を架ける目的で設置されたのが構造展開ユニットとなります。

大阪大学構造展開ユニットの始動

構造展開ユニット (Lead Exploration Units) は、AMED 医薬品研究課が「オールジャパンでの医薬品創出」プロジェクトとして、大学や産業界とが連携しながら新薬創出や革新的医薬品の研究開発を支援するという目的で立ち上げた事業の1つです。平成28年度から創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業内における新規事業として、この構造展開ユニットが大阪大学と東京大学に設置されました。大阪大学構造展開ユニットにおいては、関西の製薬企業を中心として第一線のメディシナルケミストと薬物動態・物性評価研究者が大阪大学薬学研究科に集結していただきました。そして、製薬企業間の枠を越えてそれぞれの創薬における知識や技術をアカデミア創薬に注ぐというこれまでにはない画期的な取り組みとしてスタートしました。この取り組みにより、アカデミアの有望で革新的な創薬の芽が、メディシナルケミストにより育まれ、薬物動態・物性評価者により花を咲かせる体制が整いました。また豊かな実をつけさせるための温室ともなる設備も平成27年度の調整費により整備されました。その設備においては、メディシナルケミストが誘導体展開を進めるためのドラフトチャンバーシステムや自動精製装置、液体クロマトグラフィー-質量分析装置 (図



図1：合成研究室に設置されたドラフトチャンバーシステムや自動精製装置、液体クロマトグラフィー-質量分析装置



図2：400 MHz NMR

1) といったこれまでの薬学の化学系研究室でもすべてを十分備えることが難しかった設備や機器が完備されました。また400 MHzの核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR、図2) システムも構造展開ユニットの研究室内に設置することが出来ました。一方、薬物動態・物性評価用として専用の実験室とともに、最新の超高速、超高分離液体クロマトグラフィー-イオンモビリティ四重極-飛行時間型質量分析計 (図3) と超高速、超高分離液体クロマトグラフィー-タンデム四重極型質量分析計 (図4) の2台の質量分析計が設置されました。さらに研究員の居室等も整えることが出来ました。



図3：超高速、超高分離液体クロマトグラフィー
- イオンモビリティ四重極-飛行時間型
質量分析計

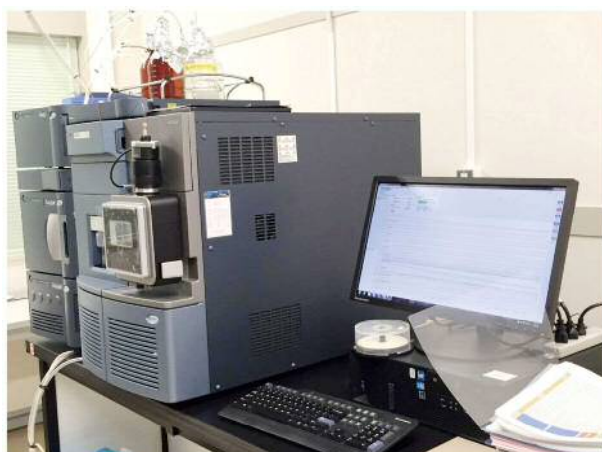


図4：超高速、超高分離液体クロマトグラフィー
- タンデム四重極型質量分析計

この構造展開ユニットにおいて創薬研究を進めるシーズは、大阪大学や大阪大学以外の研究者が発見したものとなります。創薬研究を進めるためには、メディシナルケミストや薬物動態・物性評価研究者だけでは不可能であり、生物活性評価者との緊密な連携が必要不可欠となります。ここにおいても製薬企業の枠を超えたアイデアに基づき効果的、効率的な評価と情報交換の体制構築がなされるようになりました。さらにAMEDからも積極的かつ効果的な助言、サポートを得ることができる基盤も整いました。

このような創薬研究における充実した設備や体制が大阪大学に導入・整備されて、順調に始動できたことは大阪大学とともに我が国のアカデミア創薬が本格的に始動したことになり、今後その成果が大きく期待できるものと考えます。

次世代メディシナルケミスト等人材育成

大阪大学構造展開ユニットには現在、製薬企業から7名のメディシナルケミストと薬物動態・物性評価研究者が参画していただき、アカデミア創薬研究に携わっていただいております。これまでには構築されたことがないこのような創薬研究における最高の機会を、次世代を担う若手の研究者育成に繋げていくことがアカデミア創薬をさらに発展させるためには重要となります。AMEDは、構造展開ユニットと同じく平成28年度から製薬企業における豊富な構造展開経験を有するメディシナルケミストと薬物動態・物性評価研究者による指導も含めて、次世代のメディシナルケミストと薬物動態・物性評価研究者の人材を育成するための研究を行い、さらに育成されたメディシナルケミストや薬物動態・物性評価研究者が、アカデミアにおいて、将来的にアカデミア創薬やAMED創薬支援ネットワークが進める医薬品開発における構造展開を第一線で担えるよう育成することを目的とした事業として創薬基盤推進研究事業「次世代メディシナルケミスト等人材育成プログラム」を設置しました。私が代表研究者としてこの事業の採択を受け、現在5名のポスドクに対し、1) 構造展開における知識の蓄積（知識）、2) 創薬研究実施内容の進捗（技能）、3) hit-to-leadを目指した構造展開研究を進めるうえでの意欲（態度）、の各評価を行うことにより製薬企業の研究者の方々と共に次世代メディシナルケミスト、薬物動態・物性評価研究者として育成しています。またこのプロジェクトにおいては、高度な合成基礎研究とともに、アカデミア創薬において重要と考える最新質量分析計を活用したメタボロミクスや臨床薬物動態の研究にも力を注ぐことを計画しています。

大阪大学におけるアカデミア創薬の未来

このように創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業、大阪大学構造展開ユニット、創薬基盤推進研究事業「次世代メディシナルケミスト等人材育成プログラム」といった創薬研究が大きく展開できる基盤が大阪大学に築かれました。これにより、アカデミアの最先端研究に基づく創薬が実現可能となりました。しかし一方で、アカデミア創薬は製薬企業とは異なる特徴をも有するべきであると考えます。もちろんアカデミアで見つかったシーズを薬として病

気で苦しむ方々に届けられることは研究者の願いであり、使命です。しかしアカデミア創薬では、製薬企業が研究開発着手を躊躇するような難病や希少疾患に対する創薬、新規コンセプトに基づくリスクのある創薬にも挑むことが大きな役割と考えます。このような社会で切望されてはいるがチャレンジング

な創薬研究を進め、挑戦し続けられる体制が大阪大学には整い、さらに高度な技能を有する人材育成も開始されました。

今、アカデミア創薬を大阪大学から大きく展開させることができる夢への扉が開きました。

