

# AMED-BINDSによる アカデミア創薬研究推進へ向けた取り組み

## 開催趣旨

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) は、医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うことを目的として、2015年4月に設立された。AMEDの「医薬品プロジェクト」は、産学官が連携して革新的な医薬品等を創出することを目標にしているものである。この「医薬品プロジェクト」のうち、創薬の標的検証ステージから前臨床研究の前までをカバーし、アカデミアや民間企業の研究者の研究を支援するのが「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)」である。本企画では、アカデミア創薬を推進するために AMED-BINDS で支援を受けた研究者の研究成果を発表し、今後のアカデミア創薬のさらなる発展について議論する場としたい。

プログラム番号  
**SPS-3**  
(仮番号:SPS-1)

## オーガナイザー

辻川和丈 (大阪大学) / 善光龍哉 (AMED)

## タイトル/講演者

**大阪医科大学におけるBINDSとの連携  
～バイオバンク検体の活用から創薬研究まで～**  
谷口高平 (大阪医科大学)

**iPS細胞由来心筋細胞を用いた創薬研究**  
内藤篤彦 (東邦大学)

**腫瘍細胞優先的にP53経路を活性する新たな機構の解明と  
がん分子標的治療薬の開発の試み**  
河原康一 (鹿児島大学)

**神経変性疾患ポリグルタミン病に対するタンパク質凝集阻害薬  
L-アルギニンによる治療法開発**  
永井義隆 (大阪大学)

**創薬研究の限界から見えてくるアカデミア創薬への期待とは?**  
近藤裕郷 (九州大学)

日時

2020年12月5日(土) 10:00～12:00 ※予定

会場

第41回日本臨床薬理学会学術総会  
福岡国際会議場 第1会場 3F メインホール  
〒812-0032 福岡市博多区石城町2-1

WEB同時開催

ランチョンセミナー  
同日開催  
詳しくは別紙をご覧ください



## 1 大阪医科大学におけるBINDS との連携～バイオバンク検体の活用から創薬研究まで～

谷口 高平 大阪医科大学 研究支援センター トランスレーショナルリサーチ部門、大阪医科大学 一般・消化器外科学教室

本学では、教室・領域間の壁を越えて横断的な研究を促進するため、「研究拠点育成奨励助成制度」が2016年度から開始され、その取り組みの一つとして「学内バイオバンク構築プロジェクト」に着手した。約2年の活動期間を経て、若手研究者が領域横断的に研究を活発に実施する環境として本学、研究支援センター内にトランスレーショナルリサーチ部門（TR部門）を2018年に設立した。TR部門の活動の主軸であるトランスレーショナル事業では、バイオバンク事業で収集された試料等を用いて、学内外の研究室、企業等と共同研究を促し、新規バイオマーカー、治療法の発見を視野に入れた医学的に有用な研究ならびに医学教育を行っている。我々は、BINDSの取り組みに2018年7月に出席し、同年10月から本格的に研究活動を開始している。本部門がBINDS内で取り組んでいる具体的課題は、臨床試料を用いた実験系を確立し、アカデミア創薬開発の支援体制に対する基盤整備と構築することである。また、同時に発表者個人が遂行している研究においてもBINDSの研究支援を活用している。本発表では第一に、これまでの部門としての取り組みの現状および将来の展望、第二に発表者が活用したBINDSの事例を中心に発表する。

## 2 iPS細胞由来心筋細胞を用いた創薬研究

内藤 篤彦 東邦大学医学部生理学講座細胞生理学分野

心臓に対する毒性は医薬品の開発中止理由として最も大きな割合を占めている。医薬品の心毒性は副作用死に直結するものであるため、その評価は非常に重要である。1990年前後に複数の市販されている医薬品が致死性の不整脈を引き起こしたことを受け、医薬品を開発する過程で心臓に対する潜在的な催不整脈性、および心血管系に対する安全性を評価するための薬理試験が必ず行われている。致死性不整脈を引き起こした薬物に共通する特徴としてhERGチャネル阻害作用と、心電図上のQT間隔を延長させる作用が認められたことから、医薬品の心臓に対する安全性を評価するためのin vitro試験としてhERGチャネル阻害活性の評価、in vivo試験として非げっ歯類におけるQT間隔延長作用を評価する試験が行われている。一方、hERGチャネル阻害作用とQT間隔延長作用および催不整脈作用が結びつかない事例も存在しており、本来は有望で安全な化合物であるにも関わらず、hERG試験の結果から開発が中止される事例も存在すると考えられていることから、催不整脈性をより正確に評価するための評価試験系の探索が続いている。ヒトiPS細胞由来心筋細胞はヒトゲノムを有しており、薬理作用の動物種による違いを克服できる評価試験系の材料として期待されている。我々はこれまで、ヒトiPS細胞由来心筋細胞（ヒトiPS心筋）を用いた創薬研究を実施してきており、その中でヒトiPS心筋を心臓安全性評価に利用するための研究にも取り組んできた。本セッションでは我々の取り組みの中から、心臓のポンプ機能に対する毒性を評価しようとする試みを紹介するとともに、その応用研究として薬物による心臓のポンプ機能低下を回復させる可能性のある化合物の探索に関する話題を提供する。

## 3 腫瘍細胞優先的にP53経路を活性化する新たな機構の解明とがん分子標的治療薬の開発の試み

河原 康一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍学

近年、癌抑制因子P53の分解を促進するMDM2に対する阻害薬の治験が進められており、P53経路を活性化する癌分子標的治療薬が注目されている。しかしながら、MDM2阻害剤は正常細胞にもP53応答を引き起こし、造血障害がみられ、副作用を軽減した新たな機序でP53を活性化する分子標的薬の開発が求められている。P53経路を制御する機構として核小体ストレス応答が明らかとなってきた。我々はこの機構の新規因子であるPICT1遺伝子の欠損マウスや、腫瘍患者検体を解析した。PICT1遺伝子の欠損は、P53を増加させ、腫瘍細胞の増殖や個体の腫瘍形成を抑制した。さらにPICT1の発現が低い腫瘍患者は、P53野生型患者のみより良好さと相関した。また核小体でPICT1はリボソームタンパク質L11(RPL11)と結合し、PICT1が低下すると、RPL11が核小体から遊離し、遊離RPL11はMDM2と結合し、その機能を阻害した。結果として、PICT1の低下はP53が増加し、細胞増殖を抑制する核小体ストレス応答を誘起した。PICT1/RPL11結合を介した核小体ストレス応答は癌治療につながると思われたことから、独自に構築した核小体ストレス応答レポーターシステムにより、20万規模の化合物ライブラリーをスクリーニングした。次にカウンター、プロファイリングアッセイを行い、核小体ストレス応答によりP53経路を活性化させ、腫瘍細胞にアポトーシスを誘導するシード化合物を同定した。さらにシード化合物の構造展開を検討し、腫瘍細胞でのIC50値が30nM未満と活性や特異性が高まったPrelead化合物を同定した。興味深いことに正常なヒト末梢血細胞に比べて、腫瘍細胞は、この化合物に100倍以上も感受性が高く、MDM2阻害剤と比べ正常な血液細胞への毒性が低い。この化合物は、PICT1/RPL11結合を阻害し、核小体ストレス応答を誘導するメカニズムを有する。ヒト腫瘍でPICT1とRPL11は発現が高いことから、今回腫瘍のPICT1/RPL11結合を標的化し、P53経路を活性化させることで、正常細胞への作用を抑え、強い抗腫瘍作用を発揮するPrelead化合物を見出した。現在、マウス個体の薬物動態が良好な構造改変化合物を製し、in vivoの抗腫瘍効果を検討するとともに、光親和性標識技術を利用した標的タンパク質の同定を進めている。今後開発を進め、副作用を軽減した新たな作用機序でP53経路を作用させる癌治療薬が期待される。

## 4 神経変性疾患ポリグルタミン病に対するタンパク質凝集阻害薬L-アルギニンによる治療法開発

永井 義隆 大阪大学医学部神経難病治療学

アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン（PolyQ）病などの多くの神経変性疾患において、タンパク質のミスフォールディング・凝集が神経変性を引き起こすという共通の発症分子メカニズムが考えられている。このうちPolyQ病は、原因タンパク質内のPolyQ鎖の異常伸長を原因とするハンチントン病、様々な脊髄小脳失調症など9疾患の総称である。これらの疾患では異常伸長PolyQ鎖を持つ変異タンパク質がミスフォールディングを生じて凝集体を形成し、その結果神経細胞内に封入体として蓄積し、最終的に神経変性を引き起こすと考えられている。

私たちは、異常伸長PolyQタンパク質の凝集体形成に至る構造変化を明らかにするために構造生物学的解析を行い、異常伸長PolyQタンパク質はモノマーレベルでβシート構造への異常コンフォメーション転移を生じて不溶性のアミロイド線維様凝集体を形成し、可溶性のβシートモノマーの段階で細胞毒性を獲得することを見出した。以上の結果から、異常伸長PolyQタンパク質のβシート構造への異常コンフォメーション転移が治療標的として重要であると結論した。

続いてPolyQ病の疾患修飾治療薬の開発を目指して、低分子化合物ライブラリー（46,000化合物）からPolyQ凝集阻害化合物のハイスループットスクリーニングを行い、約100個の新規PolyQ凝集阻害化合物を同定した。そのうち、化学シャペロン作用が知られており、血液脳関門の透過性が高い既存薬L-アルギニンに着目し、L-アルギニンが異常伸長PolyQタンパク質のβシート構造への異常コンフォメーション転移を阻害することを確認した。次に、PolyQ病モデル培養細胞にL-アルギニンを添加したところ、細胞内でのPolyQタンパク質のオリゴマー形成を阻害した。さらにPolyQ病モデルショウジョウバエにL-アルギニンを投与したところ、PolyQタンパク質の封入体形成、複眼変性を抑制することを明らかにした。続いて、2種類のPolyQ病モデルマウスにL-アルギニンを経口投与したところ、PolyQタンパク質封入体および神経変性、運動障害を抑制することを明らかにし、さらに発症後からの投与でも有効性を確認した。以上の結果から、L-アルギニンのPolyQ病に対する疾患修飾治療効果が明らかになり、現在医師主導治験の準備を進めている。

## 5 創薬研究の限界から見えてくるアカデミア創薬への期待とは？

近藤 裕郷 九州大学大学院薬学研究院グローバルファーマシー分野、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

医薬品研究開発の成功確率を上げるには疾患の発症や増悪化に働く創薬標的分子を正確に同定し、その標的分子の制御に働く化合物を効率的に見出すことが重要になります。これまで数々の創薬標的分子が同定され、各種の疾患治療薬の創製に供されてきました。その中には実用的な治療薬の発見につながったものがたくさんあります。一方、創薬標的候補分子は非常にたくさん同定されたにも拘らず有効な治療薬の創製につながっていない疾患領域もあります。特に、難治性でメдикаルアンメットニーズの高い疾患においては、創薬標的候補分子が非常にたくさんあり、創薬探索の機会が広がっているにも拘らず標的分子の正確な絞り込みが不十分なためヒトで有効性を示す治療薬の創製になかなか至っていません。従って、数多くの創薬標的分子の中から有望な標的分子の絞り込みを正確に且つ効率的に行うことが重要になり、そのため色々な方法論が開発されてきています。最近では文献情報や臨床情報あるいは実際の臨床検体のオミックス情報など疾患に関するたくさんの情報をAI技術によって解析し、標的候補分子の絞り込みや同定が試みられています。AIを用いた絞り込みは従来法と比較して、異次元のデータ数を短時間で解析できるため創薬標的分子や治療薬を高い精度で探索する新しい手法の一つとして期待されています。一方、創薬標的を効率的に絞り込み同定できると、次に標的分子が疾患治療薬を創製する標的として妥当であるかの検証（バリデーション）が重要になります。研究開発型製薬企業では色々なバリデーション方法によって創薬標的の妥当性を検証していますが、特にメдикаルアンメットニーズの高い疾患、例えば、がん、認知症、希少疾患などの疾患領域では標的の妥当性検証の精度に限界があるため、昨今の臨床POC（proof of Consent）試験の成功確率が非常に低いという大きな課題を抱えています。従って、標的探索とそのバリデーション法の解決が喫緊の課題となっており、課題解決の一つとしてアカデミアへの期待が増大されてきています。本日のシンポジウムでは、創薬研究の限界を鑑み、課題解決に向けた我々の取り組みについてご紹介します。



特別企画シンポジウム  
同日開催  
詳しくは別紙をご覧ください

会場

第41回日本臨床薬理学会学術総会  
福岡国際会議場 第1会場 3Fメインホール

日時

2020年12月5日(土) 12時15分～13時15分 ※予定

参加要予約

詳しくは学会ホームページをご確認ください

# ランチヨンセミナー9

第41回日本臨床薬理学会学術総会

座長

「AMED医薬品プロジェクト-BINDSによる  
アカデミア創薬推進」 善光龍哉(AMED)  
「大阪大学創薬サイエンス研究支援拠点における  
シームレス創薬研究支援」 辻川和丈(大阪大学)

お問い合わせ先

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬事業部 医薬品研究開発課  
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 22 階  
TEL: 03-6870-2219 FAX: 03-6870-2244  
E-mail: 20-DDLSG-16@amed.go.jp URL: <https://www.amed.go.jp/>



創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム  
Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research

BINDS HPはこちら



## 講演要旨

### 1 AMED医薬品プロジェクト-BINDSによるアカデミア創薬推進

善光 龍哉 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)

平成29年度から「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」を開始、3年半が経過した（令和3年度終了予定）。本事業は、5つのユニット（プラットフォーム機能最適化ユニット、構造解析ユニット、ケミカルシーズ・リード探索ユニット、バイオリジカルシーズ探索ユニット、インシリコユニット）から構成され、課題間・ユニット内外での研究連携を図るなど、研究資金の効率的な活用と優れた成果創出を目指している。

本事業では、ライフサイエンス分野の研究の推進に役立てて頂くためのプラットフォーム（BINDS）を整備している。たとえば放射光施設（SPring-8、Photon Factory）ビームラインやクライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型施設・設備を整備・維持し、積極的な外部開放（共用）を行っているところである。

本講演では、この BINDS の支援技術と利用方法を紹介する。

### 2 大阪大学創薬サイエンス研究支援拠点におけるシームレス創薬研究支援

辻川 和丈 大阪大学

アカデミアでは基礎研究成果に基づき、種々の疾患に対する治療標的分子候補を同定している。しかしながら、引き続き創薬研究へと展開するためには創薬知識と経験、創薬機器、化合物ライブラリーや創薬化学技術等において大きなハードルがあり、研究者が個別に対応することは容易ではない。しかしアカデミア創薬の進展は、難病や希少疾患等の治療薬の創成において大きく期待されている現状にある。大阪大学では BINDS との強力な連携により、薬学研究科に創薬サイエンス研究支援拠点を設置し、アカデミア創薬研究をシームレスに支援する体制を構築した。創薬サイエンス研究支援拠点は、化合物ライブラリー・スクリーニングセンターと創薬センターから構成されている。化合物ライブラリー・スクリーニングセンターでは最新の創薬機器が設置されており、標的分子の探索からハイスループットスクリーニング系構築において製薬会社等において豊富なスクリーニング経験を有する専任研究者からの助言と協力が得られる体制となっている。またハイスループットスクリーニングに利用できる化合物ライブラリーとしては、大阪大学の合成・天然物研究者から提供されたオリジナル化合物や市販化合物ライブラリーとともに、製薬会社の druggable なオリジナル化合物ライブラリーを含めた約13万の化合物が利用可能となっている。スクリーニングによりヒット化合物が得られるとリード創製に向けた誘導体合成展開が重要となる。創薬センター構造展開ユニットでは、製薬企業出身・出向のメディシナルケミストがアカデミア創薬のために誘導体合成展開支援を担当している。さらに創薬センター薬物動態・安全性試験ユニットでは、in vivo における薬物動態を実験動物技術資格を有する研究者や薬物動態研究者のサポートにより実施している。安全性試験では毒性病理認定資格を有する獣医師による病理組織学的解析支援が得られる。本セミナーでは、大阪大学薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点におけるこれらの支援体制を紹介し、アカデミア創薬研究を展開していただくための情報提供を行う。