

平成 26 年 9 月 18 日

報道機関 各位

東京大学創薬オープンイノベーションセンター
東京大学大学院薬学系研究科
東京大学大学院理学系研究科
東北大学大学院薬学研究科

「健康・医療戦略」の成果

腎臓病等治療薬創製に向けたリード化合物の塩野義製薬株式会社への導出

概要：

東京大学^{注1)}と東北大学^{注2)}は創薬の共同研究を展開してきた結果、この度、得られた成果の一つを塩野義製薬株式会社に慢性腎臓病等の治療薬創製に向けたリード化合物として導出することに成功しました。同社では、臨床開発段階に移行させるべく本リード化合物に関する構造最適化研究を精力的に開始しています。

大学などアカデミアの生命科学の基礎研究を日本発の新薬開発に繋げる「健康医療戦略」が安倍政権の重要施策の一つに掲げられていますが、国家プロジェクト^{注3)}で整備された大型創薬基盤設備を用いて得られたこの成果はその施策を具現化したものです(図*)。

国家プロジェクトで構築された東京大学の大型化合物ライブラリー^{注4)}から、臓器の線維化や炎症等に関わる酵素オートタキシンの作用を抑制する化合物を東京大学と東北大学が共同研究において新たに見出しました。その化合物が標的分子オートタキシンに結合している様子を X 線結晶構造解析により明らかにし、その知見に基づき、更に優れた化合物を論理的に設計・創出することに成功しました。今回の塩野義製薬株式会社への創薬リード化合物の導出は、見出された化合物の薬理効果も合わせて、アカデミアで得られた成果を同社が高く評価したことによるものです。

*図は健康・医療戦略推進本部ホームページ「平成 27 年度医療分野の研究開発予算要求のポイント」の PDF から抜粋(赤枠の「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」が本プロジェクトの関連事業)

注1) 東京大学創薬オープンイノベーションセンター・大学院薬学系研究科 長野哲雄名誉教授、東京大学大学院理学系研究科 濡木理教授ら

注2) 東北大学大学院薬学研究科 青木淳賢教授ら

注3) 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラムおよび創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業(「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」の中の一事業)

注4) 約 20 万種の医薬品候補化合物群

詳細：

従来、大学等アカデミアが創薬シーズの探索研究に利用できる大型の化合物ライブラリーは日本には存在しなかったため、低分子に基づく医薬品開発においては、偶然の発見や長年にわたる天然物の地道な探索に基づく以外に創薬シーズを見出すことはできませんでした。そこで、効率的に創薬シーズを発見するために、その候補となり得る化合物サンプルを多種取り揃えた大型化合物ライブラリーを整備し、創薬研究を志すアカデミア研究者の誰でもが容易にアクセスできるシステムを国家プロジェクトとして構築してきました。

東北大学の青木教授らは、現在までオートタキシンを始めとする種々のリン脂質関連タンパク質や生体内情報伝達についての最先端研究を精力的に進めてきています。オートタキシンはリゾホスファチジルコリンをリゾホスファチジン酸に加水分解する酵素で、リゾホスファチジン酸は細胞膜表面上に発現するG蛋白質共役型受容体を介して細胞増殖、細胞内カルシウム流入、細胞骨格変化、細胞遊走など多彩な作用を発揮する脂質です。この脂質は、臓器の線維化、疼痛、癌、炎症、動脈硬化などの生体の異常に関与することが報告されています。

新薬創出の観点から、種々の疾患に関わるタンパク質であることが明らかにされているオートタキシンの働きを止める阻害剤の開発研究を東京大学と東北大学が共同で取り組むことになりました。その際に、上述の化合物ライブラリーから供給された多種のサンプルを網羅的に効率良く調べる必要があります。スクリーニング系に関しても独自のアイディア、すなわちオートタキシンの活性に依存して蛍光強度が変化する色素を新規に開発し、この阻害剤探索試験に適用しました^{注5)}。

その結果、有効な物質を発見することに成功し、タンパク質の立体構造解析で数々の優れた成果を発表している東京大学の濡木教授らと共同して、その物質とオートタキシンの共結晶を得、X線結晶構造解析を行いました。その構造に基づいて、さらに化合物の化学構造を改変し、より強い阻害剤を創り出すことができました。これらの化合物の薬理効果も同時に検討しました。

これらの研究成果を塩野義製薬株式会社に紹介したところ、同社は成果の有用性・新規性・独創性を高く評価し、慢性腎臓病等の線維化疾患治療薬としての製品化を目指すべく導入し、本化合物をリード化合物とした最適化研究を開始した次第です。

問い合わせ：

東京大学創薬オープンイノベーションセンター
担当：特任教授 岡部隆義、小島宏建
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 薬学部本館
メール：ocddinfo@mol.f.u-tokyo.ac.jp
電話：03-5841-1960 ファックス：03-5841-1959
ホームページ：http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/
東北大学大学院薬学研究科
担当：教授 青木淳賢
〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3
メール：jaoki@mail.pharm.tohoku.ac.jp
電話：022-795-6860 ファックス：022-795-6859

注5) 本方法は米国化学会の学術誌に掲載されました。

Kawaguchi et al. ACS Chemical Biology, 8, 1713-1721 (2013).

1. オールジャパンでの医薬品創出

新独法対象経費
平成27年度概算要求額 245億円

インハウス研究機関経費
平成27年度概算要求額 52億円

創薬支援ネットワークの構築により、大学や産業界と連携しながら、新薬創出に向けた研究開発を支援するとともに、創薬支援のための基盤強化を図る。また、創薬ターゲットの同定に係る研究、創薬の基盤となる技術開発、医療技術の実用化に係る研究を推進し、革新的医薬品及び希少疾患治療薬等の開発を支援する。

フェーズ

基礎研究

応用研究

非臨床

臨床研究・治験

実用化

創薬・基盤技術開発

その他

支援基盤

※インハウス予算は推計値 ■:文科省、■:厚労省、■:経産省

● **革新的先端研究開発支援事業**
基礎研究段階で成果が出つつある優れたアカデミア発シーズからの革新的医薬品創出に向けた取組を支援
平成27年度概算要求額: 7.6億円

● **革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発**
次世代バイオ医薬品創出基盤技術開発の実施、企業等への移転
平成27年度概算要求額: 20.0億円

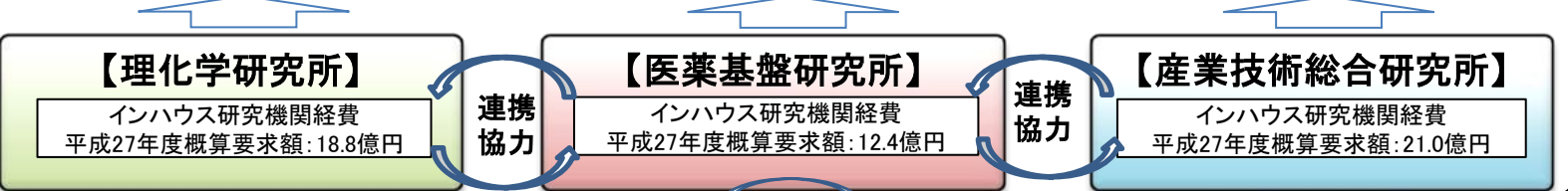
● **次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発**
高品質バイオ医薬品製造、高効率医薬品シーズ探索、低侵襲サンプリング診断
平成27年度概算要求額: 52.7億円

● **先端的基盤開発研究(創薬基盤推進研究事業)**
● **臨床応用基盤研究(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究))**
臨床研究・治験の推進及びコンパニオン診断薬、ドラッグリポジショニング等の創薬の基盤研究の推進
平成27年度概算要求額: 72.8億円

● **審査の迅速化、質の向上と安全対策の強化**
最先端技術を用いた革新的医薬品について、その適切な評価方法を開発し、実用化への道筋を明確化すること等に資する研究を推進
平成27年度概算要求額: 18.5億円

● **創薬支援ネットワーク: 創薬支援ネットワーク協議会による強固な連携・協力体制を形成し、大学等の基礎的研究成果を革新的医薬品として実用化に導くため、新薬創出に向けた研究開発を支援**

● **創薬支援推進事業(仮称)** 創薬支援上の課題を解決し、創薬支援ネットワークによる支援機能を強化
平成27年度概算要求額: 34.8億円



● **創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業【創薬連携研究機関】**
創薬等の研究に資する高度な技術や施設等を共用する創薬・医療技術支援基盤を構築
大学・研究機関等による創薬等の研究を支援
平成27年度概算要求額: 38.9億円

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)による支援

企業/ベンチャー等による開発の推進

実用化(市販・医療現場への普及等)

【2015年度までの達成目標】

- 相談・シーズ評価 400件
- 有望シーズへの創薬支援 40件
- 企業への導出(ライセンスアウト) 1件

【2020年頃までの達成目標】

- 相談・シーズ評価 1500件
- 有望シーズへの創薬支援 200件
- 企業への導出(ライセンスアウト) 5件

○創薬ターゲットの同定 10個