

# 私立大学研究ブランディング事業 令和元年度の進捗状況

学校法人番号	131066	学校法人名	東京薬科大学		
大学名	東京薬科大学				
事業名	健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人財育成				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	3406人
参画組織	生命科学部・生命科学研究科, 薬学部・薬学研究科				
事業概要	「人類の福祉と健康」に貢献する薬科大学としてのブランドを高める一環として、本事業では創薬化学的な展開にフォーカスしてアカデミア創業を実践する。文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業(PDIS)合成領域の一拠点として築いた実績を基盤に、学内外の生物学系研究者のもと創薬標的に対して創薬シーズ化合物の探索・構造最適化を行い、医薬シーズの企業導出を目指すとともに未来の創薬を担う人財を育成する。				
①事業目的	本事業では、「創薬化学により人類の福祉と健康に貢献する大学」として、私学におけるアカデミア創業の研究・教育拠点としてのブランディングを目的とし、学内外の共同研究によるアカデミア創業を実践する。				
②令和元年度の実施目標及び実施計画	<p><b>実施目標：</b>創薬化学を基盤とした研究活動を推進し、健康社会の実現に向けてアカデミア創業で成果のある大学であることを発信する。  (1) 新たな共同研究を開始する。(学外との共同研究 3件) (2) アカデミア研究者に対し、アカデミア創業の取り組みを、論文、学会、シンポジウムで発信する。(計20件) (3) 特許出願。(1件) (4) 企業に対し、アカデミア創業の取り組みを、展示会で発信する。(2件) (5) 学生に対し、アカデミア創業の取り組みを学内セミナー等で発信する。(2件) (6) 高校教員あるいは高校生に対し、オープンキャンパスや模擬授業等でアカデミア創業の取り組みを発信する。(計 3件) (7) 一般社会に対し、市民向け公開講座を行う。(1件)</p> <p><b>実施計画：</b>  &lt;情報発信&gt; (1) ホームページ等で本事業の進捗を発信する。(2) オープンキャンパスや模擬講義等で、本事業の取り組みを高校生・高校教員に向けて発信する。(3) BIO Tech 等で研究内容を企業及びアカデミアに向けて発信する。(4) シンポジウム、学会、学術誌等で研究内容をアカデミアや企業に向けて発信する。(5) 健康社会実現に向けたアウトリーチ活動として、生命・健康・薬に関する市民向け公開講座を行う。  &lt;研究計画&gt; (1) CMT病またはPM病、あるいは両者について、ハイスループットスクリーニング系を構築する。(2) ヒトGSTP1阻害剤の有用性を示す。(3) 摂食抑制作用の有るニューロメディンUペプチド様アゴニストの開発とAPDC化。(4) 新たな共同研究の推進。</p>				
③令和元年度の事業成果	<p><b>実施目標・実施計画-情報発信</b>  実施目標について、(1) 学外との共同研究を新たに9件開始し、従来からの継続と合わせて30件を実施した。(2) アカデミア研究者に対し、アカデミア創業の取り組みを論文27報、学会やシンポジウムでの発表109件により発信した。(3) 特許出願1件およびPCT特許出願1件を行い、日本、米国、欧州に各国移行した。また、昨年までに取得した特許4件を他大学と共同で設立した製薬系ベンチャー企業にライセンスアウトした。(4) 企業に向けて展示会での発信を1件行った。(5) 学生に対し学内セミナー1回、創業概論等の授業及び研究室紹介を通してアカデミア創業の取り組みを発信した。(6) 高校生に向けて模擬授業、セミナー等6件を行いアカデミア創業の取り組みを発信した。(7) アカデミアおよび一般社会に対し、ダンラップ・ヒューリン創薬化学の翻訳に加わり出版した。その他、大学ホームページ等より、アカデミア創業への取り組みと進捗状況を発信している。</p> <p><b>研究計画</b>  (1) CMT病の治療薬を同定するためのハイスループットスクリーニング (HTS) 系の構築を目指し、レポーターアッセイを指標に、サイトヘジタンタンパクの発現制御を評価した。その結果、実用には不十分であったため、戦略を変更して内在性サイトヘジタン発現レポーターアッセイ系の検討を開始した。一方、てんかん薬として販売されているバルプロ酸が、CMT病(神経軸索型)の治療薬として適応拡大される可能性があることを明らかにした。PM病(神経軸索型)の治療薬として、非ステロイド系消炎鎮痛剤イブプロフェンが適応拡大される可能性があることを明らかにした。PM病(グリア型)の治療標的候補分子の新たな探索を行い、細胞培養レベルで、PP1AおよびPP2Cであることを明らかにした。(2) ヒトGSTP1阻害能を指標にした21万化合物のHTSによって得られたヒット化合物のうち1つを再合成して阻害能を評価した。細胞増殖阻害を示すこと、およびTNF<math>\alpha</math>によるMAPKシグナルの活性化を強く抑制することを明らかにした。(3) 摂食抑制作用のあるニューロメディンUの1型受容体(NMUR1)選択的アゴニストに関し、副作用軽減に繋がるパーシャルアゴニスト並びに生体内で安定なアゴニストの創製に成功した。(4) その他、次の進展があった。○ポリコム複合体PRC1の構成因子CBX2とヒストンH3K27トリメチル化の結合を阻害する化合物の最適化研究を実施し、活性の改善された複数のヒット化合物誘導体を得た。○慢性骨髄単球性白血病の原因遺伝子であるヒストンアセチル化酵素について、ALPHAテクノロジーを利用したin vitroアッセイ系を構築した。今後、理化学研究所においてHTSを行う。○理化学研究所および製薬会社と共同開発したヒストンメチル化酵素阻害剤の鎌状赤血球症治療薬について薬効評価を行い、ヒト初代培養系におけるPOCの取得に成功し、特許出願した。○がん治療の分子標的として注目されるヒストンアセチル化を認識するYEATSドメイン含有タンパク質GAS41の阻害剤について、昨年度構築したHTSアッセイ系を用いて東京大学が保有する約1万化合物をスクリーニングし、ヒット化合物を取得した。SPRおよび細胞レベルでの評価を行い、今後の開発に資する化合物を絞り込んだ。</p>				

	<p>○がん抑制経路であるHippo経路下で働く転写因子TEADとその転写共役因子であるYAPとの結合を阻害する化合物の探索するためのHTSアッセイ系を構築し、理化学研究所および東京大学が保有する計3万化合物からスクリーニングを行った。ヒット化合物について高次評価を行い、今後の開発に資する化合物を絞り込んだ。○広島大学と東京大学とのPin1阻害剤開発共同研究において、製薬系ベンチャー企業 (Anenti Therapeutics社) を設立した。潰瘍性大腸炎の分子標的であるPin1の阻害剤に関してPCT出願を行い、日本、米国、欧州に各国移行した。また、Anenti Therapeutics社にライセンスアウトした。Pin1阻害剤に関し、非アルコール性脂肪肝 (NASH) をターゲットとした3種類の特許 (物質特許2件、用途特許1件) を、Anenti Therapeutics社にライセンスアウトし、各国移行中 (日本、米国、欧州、中国、韓国) である。さらに第5の特許 (物質特許) を出願準備中である。この特許化合物を含め、162化合物を東大・広大に提供した。また、食品企業と共同研究契約を締結し、健康食品の開発に向けて検討している。○国立精神神経医療研究センターと神経保護作用薬の開発に関し共同研究を行い、化合物を最適化中である。バイオ系ベンチャー企業 (Jiksak Bioengineering社) と共同研究契約を締結した。114化合物を提供し、5種の化合物について薬理試験に進むこととなった。○CBX2阻害剤に関し、インシリコスクリーニングにて高評価が得られた化合物群の最適化を行い、活性の優れる化合物を開発した。42化合物を提供した。○細胞内でGSTP1活性を捉えることのできる新たな蛍光プローブを開発し、論文発表とともに、フナコシ株式会社より市販化した。また、既存の蛍光団の新たな光学特性を見出し、レンゾ型蛍光プローブの新たなデザイン法を確立した。○エクジステロイドの生合成に必須なGSTnoboは殺虫剤の標的として有用である。筑波大学・KEKおよび京都大学と共同して、阻害剤の機能発揮に必要なアミノ酸残基がin vivoにおいてもエクジステロイド生合成に重要であることを明らかにした。○昨年度完成したVOLTES1プログラムを用いて、タンパク質工学において幾何学に基づく新しい構造設計法を構築した。○自治医科大学との共同研究において、リン代謝と加齢の相関において重要な役割を果たすCalciProtein Particleの構造をSAXS法を用いて明らかにした。○in silico創薬の手法を用いて、新規機能性ペプチドの論理デザインと最適化を行った。○新規ジスルフィド構築法の確立と環状ペプチド性医薬品合成への応用に関して、ジスルフィド環状ペプチドを簡便に獲得できる固相担持型3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル-Clを介した固相ジスルフィドライゲーション法を考案し、従来法とは異なるジスルフィド駆動型環状ペプチド合成法を創製した。○筋萎縮性疾患に対する新規治療法の開発を目指し、マイオスタチンの選択的光酸化および不活化を達成し、従来のマイオスタチン結合ペプチドよりはるかに高い阻害効果を得た。○キサントン骨格に自在に複数のプレニル側鎖を導入する方法を確立し、dulcisxanthone B等の全合成を達成した。また、これらの非天然アナログを種々合成し、天然・非天然のプレニル修飾キサントン誘導体ライブラリーを充実化した。○薬用Schisandraceae科植物の活性成分であるジベンゾシクロオクタジエン型リグナンを効率的に不斉合成する経路を開発し、種々の誘導体の全合成に成功し、関連化合物の構造異性体ライブラリーを構築した。</p>								
<p>④令和元年度の自己点検・評価及び外部評価の結果</p>	<p>概ね、目標を達成している。特に、Pin1阻害剤に関するプロジェクトがベンチャー企業の設立やライセンスアウトに至ったことは大きい。他にも、ヒット化合物探索のレベルでは成果のあるプロジェクトが複数あり、今後さらなる展開をはかっていく。また、これらのプロジェクトには多くの大学院生や学部学生が参加しており、学生教育という点で意義があり、入学試験の受験者数も大きな変化ではないが増加に転じており、大学の広報にも一定の成果があった。</p>								
<p>⑤令和元年度の補助金の使用状況</p>	<table border="0"> <tr> <td>事業実施に必要な経費 (= 調書に記載した額)</td> <td>30,000千円</td> </tr> <tr> <td>補助金交付決定額</td> <td>24,000千円</td> </tr> <tr> <td>経費の実績額</td> <td>24,000千円</td> </tr> <tr> <td>補助金返還額</td> <td>0円</td> </tr> </table>	事業実施に必要な経費 (= 調書に記載した額)	30,000千円	補助金交付決定額	24,000千円	経費の実績額	24,000千円	補助金返還額	0円
事業実施に必要な経費 (= 調書に記載した額)	30,000千円								
補助金交付決定額	24,000千円								
経費の実績額	24,000千円								
補助金返還額	0円								