

私立大学研究ブランディング事業

平成30年度の進捗状況

学校法人番号	131066	学校法人名			
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	<p>「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薬を実践する。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つ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。</p>				
①事業目的	<p>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薬の研究・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薬を実践する。</p>				
②30年度の実施目標及び実施計画	<p>実施目標: (1) 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薬に取り組んでいる大学であることを各ステークホルダー(アカデミア創薬研究者、製薬企業・医薬品関連企業、学生、高等学校(生徒、教員)、一般社会)に向けて発信する。(2) アカデミア創薬の取り組みを、論文、学会、シンポジウム等で発信する。数値目標は、論文(20報)、学会・シンポジウムでの発表計(60件)、新たに開始する共同研究(3件)とする。(3) アカデミア創薬の取り組みを、展示会で発信する。(目標3件)(4) アカデミア創薬の取り組みを学内セミナー等で発信する。(目標10件)創薬化学の基礎を学ぶ教科書の作成に着手する。(目標1冊、2021年刊行)(5) オープンキャンパスや模擬授業等でアカデミア創薬の取り組みを発信する。(目標5件)(6) 一般社会に対し、公開講座を行う。(目標2件)。(申請時と記載順を変更)</p> <p>実施計画: <情報発信> (1) アカデミア創薬者および製薬企業・医薬品関連企業研究者に向けて、アカデミア創薬の取り組みを(a)論文、学会・シンポジウムで発信する。また、(b)ホームページ等で学外の共同研究者を募る。これらのことを通し、新たな共同研究を開始する。(c) 展示会出展 (2) (a) 学生に対し、アカデミア創薬の取り組みを、外部講師を迎えた学内セミナーや学内報等で発信する。(b) 創薬化学の基礎を学ぶ教科書の作成に着手する。(3) オープンキャンパス、模擬講義、高等学校あるいは高校生向けの冊子、公開講座等で、本事業の取り組みを高校生・高校教員に向けて発信する。(4) 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・薬に関する公開講座を行う。 <研究計画> (1) 先天性末梢神経変性症(Charcot-Marie-Tooth病)に関して、ハイスループットスクリーニングのためのアッセイ系を構築し、化合物のスクリーニングシステムを開発する。(2) 先天性中枢神経髄鞘変性症(Pelizaeus-Merzbacher病)に関して、結合活性を指標にして化合物のスクリーニング系を確立する。(3) 第2の疾患をターゲットとしたPin1阻害剤に関し、構造最適化を進めながら企業導出を目指す。(4) GST-noboを標的とした昆虫発生阻害剤について、タンパク構造に基づいた化合物の構造最適化を行う。(5) ヒトGSTP1活性阻害剤について、化合物の構造最適化を進める。また、GSTP1とアポトーシス制御因子とのタンパク間相互作用を阻害する化合物をスクリーニングするためのアッセイ系を構築する。(6) PDC(ペプチド-医薬品架橋体)やAPDC(抗体-ペプチド-医薬品架橋体)の構築法開発に基づく抗体-核酸架橋体や独自創製した抗がん剤(Plinabulin)-抗体架橋体の創製を進める。また、架橋部位選択的ADC(抗体-医薬品架橋体)を実現するために必要な抗体への位置選択的官能基導入法の開発を進める。(7) 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を進める。(8) 光/超音波増感分子を用いた酸素化によるタンパク質の機能阻害を目指し、アミロイドβ等の疾患関連分子を不活性化分子を創製する。(9) ヒット化合物の自在かつ効率的構造展開を可能にする合成技術を高度化する。不斉中心をもたないキラル化合物の不斉合成法の開発と生物活性化合物合成への展開。芳香族骨格の選択的プレニル修飾法の開発と生物活性化合物合成への展開など。(10) タンパク構造に基づいた創薬支援技術を高度化する。高速GPCUサーブを用いたin silico構造解析システムの構築など。(11) クロロドメインタンパク質CBX2阻害剤の開発に関して、構造情報を基にしたスクリーニング-ヒット化合物の最適化研究を行う。(12) 慢性骨髄性白血病の原因遺伝子として同定されたエピゲノム因子について、化合物スクリーニング系を構築する。(13) ヒストンH3K9ジメチル化酵素G9aやリジンNAD依存性ジメチル化酵素SIRT2阻害剤の薬効を評価する。(14) 細胞のがん化に関わるYEATSドメインタンパク質について、アセチル化ヒストンとの結合活性を指標にした化合物スクリーニング系を確立する。</p>				
③30年度の事業成果	<p>実施目標・実施計画-情報発信 (1) (a) アカデミア等に向けて論文・総説46報、学会やシンポジウムの主催6件、シンポジウムや学会での発表115件(招待講演7件)により情報を発信した。(b) 大学ホームページ、https://www.toyaku.ac.jp/about/effort/branding、分子生命科学科 医薬品開発プロジェクトのページ http://www.ls.toyaku.ac.jp/~souyaku/、及び独自のサイト http://toyaku-branding.jp/ より、アカデミア創薬への取り組みと進捗状況を発信している。学外との共同研究を新たに5件を開始し、また、従来からの継続課題15件のうち2件を論文発表を行ったため、新規・継続合わせて18件を実施した。(c) 企業に向けて展示会での発信を3件行った。(その他) Nature Index2019に本学の研究力の高さを示す広告記事を掲載した。(2) (a) 学生に対し学内セミナー4回、及び研究室紹介を通してアカデミア創薬の取り組みを発信した。また、創薬に関する講義を学部・大学院で開講した。(b) 大学初年次対象の物理、化学、生物、生化学、分子生物学の教科書作成に着手した。出版は、2019年から2020年を予定している。(3) 高校生に向けて、模擬授業9件、学内外の入試説明会等(7回)、オープンキャンパスや「薬学体験実習」でアカデミア創薬に関する取り組みを紹介した。中高生向けのSomeone誌(リパネス)夏号に研究紹介の記事を掲載した。(4) 八王子学園都市大学(いちよう塾)公開講座で、一般市民向けに生命に関する講座を提供した。生命科学部創立25周年記念シンポジウムにて、アカデミア創薬に関する取り組みを紹介した。</p> <p>研究計画 (1) (a) 昨年度から継続して、てんかん薬として販売されているバルプロ酸が、他のタイプのCharcot-Marie-Tooth病(CMT2W)の治療薬として適応拡大される可能性があることを報告した。(b) CMT病の治療薬の同定を目指し、タンパクレベル-レポーターアッセイを指標に、サイトヘンタンパクの発現制御について評価した。その結果を踏まえ、タンパク発現を指標としたHTSに資するアッセイ系をCRISPER/CAS9システムによって構築することに着手した。(2) 昨年度の繰り越し事項として、Pelizaeus-Merzbacher病の治療標的候補分子の新たな探索をあげた。本年度に、それがp70S6Kである可能性があることが研究結果より明らかになった。(3) (a) 広島大学と東京大学との共同研究において、潰瘍性大腸炎の分子標的であるPin1の阻害剤に関して一昨年11月にPCT出願を行っている。また、本特許化合物に関し、外資系製薬企業にMTA契約下化合物を提供し、in vitro評価で良好なプロファイルを得たため、MTA契約を延長してin vivo評価に進むこととなった。(b) Pin1阻害剤開発に関し、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PCT出願した。これらのPin1阻害剤に関する研究と東京大学谷口教授らの研究成果を基に、製薬系ベンチャー企業(アネンティ・セラピューティクス)を設立した。(c) Pin1阻害剤開発に関し、食品企業と共同研究を立ち上げ、機能性食品の開発を目指すこととなった。</p>				

	<p>(4) マラリアを媒介する蚊などの発生に必要であるGST(GSTnobo)は殺虫剤の標的として有用である。筑波大学・KEKおよび京都大学と協働して、nobo活性の阻害能を有する化合物およびその阻害メカニズムを野生型および変異型酵素を用いてin vitroで評価した。その結果、阻害剤の機能発揮に必要とされるアミノ酸残基を同定した。(5) (a) GSTP1阻害剤およびその構造最適化分子について高エネルギー加速器機構(KEK)と共同で結晶構造解析を行ない、3次元構造を取得した。その結果、in vitroでの酵素アッセイと同様にタンパク中でグルタチオンと共有結合を有することが示された。本結果について、現在投稿準備中である。(b) 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見出し(現在投稿準備中)、細胞内で化合物の阻害活性を評価する評価系を構築した。それを用いて20万化合物ライブラリーから得たGSTP1サブタイプ特異性のある化合物を評価し、細胞内で特異性が比較的担保されることが期待できる構造を有する化合物を数種見出した。(6) 筋ジストロフィー治療薬としてアンチセンス核酸-抗体架橋体の創製をめざした。抗体結合ペプチドを介した、ラット由来抗CD239抗体とアンチセンス核酸の架橋体の調製を検討したが、ペプチドのラット抗体に対する結合力が弱く、架橋に適さないことが判明した。現在、ラット抗体の修飾は断念し、抗体Fc部のヒト化を本学薬学部病態生化学教室の吉川大和准教授に依頼している。(7) 難水溶性薬物を用いた抗体薬物複合体を調製した。本化合物に関して、特許出願準備中である(8) 筋萎縮性疾患における新しい治療法の開発を目指し、マイオスタチンの不可逆的阻害に取り組んだ。マイオスタチン結合ペプチドと光増感剤との架橋体の合成を達成し、本架橋体によるマイオスタチンの光酸化および不活化を確認した。(9) (a) 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、天然および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構築する基盤を整えた。また、その途上、一つの炭素原子上に二つのプレニル基がジェミナル置換した構造を有し、優れたPAFアンタゴニスト活性を示す天然キサントンpatuloneの初の全合成を達成した。(b) 古来より薬用植物として利用されてきたSchisandraceae科植物の活性成分であり、cAMPホスホジエステラーゼ阻害、PAFアンタゴニスト活性、ヒト末梢血リンパ球増殖阻害、逆転写酵素阻害等の種々の活性が報告されているジベンゾクロクマジン型リグナンを効率的に不斉合成する経路を開発し、酸化度、置換パターン、および立体配置の異なる種々の誘導体を網羅的に合成可能な状況を整えた。(10) in silico創薬の現状を踏まえ、幾何学に基づく次世代タンパク質立体構造解析パッケージJVOLTESの開発に着手し、その第1ステージであるVOLTES1プログラムを完成した。(11) (a) インシリコスクリーニングにより得られたポリコム複合体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ヒット化合物の誘導体を設計、評価し、親化合物より活性の強い複数のヒット化合物誘導体を得ることに成功した。(b) CBX2阻害剤開発に関し、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に関し最適化合成を開始し、ヒット化合物より活性の優れた化合物の開発に成功した。(12) 慢性骨髄性単球白血病の原因遺伝子であるヒストンAセチル化酵素について、大腸菌を用いてAセチル化酵素活性を有するコンビナントタンパク質を精製した。精製したタンパク質を用いてHTS可能なin vitroアッセイ系の構築を行っている。(13) 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投与により、細胞および動物レベルで胎児型ヘモグロビン遺伝子の発現が増加することを見出し、本阻害剤が鎌状赤血球症などのβグロビン異常症の治療薬になり得ることを示した。(14) 本年度から開始した理化学研究所との共同プロジェクトとして、がん治療の分子標的として注目されており、ヒストンAセチル化を認識するYEATSドメイン含有タンパク質GAS41の阻害剤探索研究を行った。ALPHAテクノロジーを用いてGAS41のYEATSドメインとAセチル化ヒストンの結合活性を測定可能なアッセイ系を構築し、理化学研究所が保有する約2万化合物からGAS41阻害剤のスクリーニングを実施した。(15) その他、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、その共同研究内容に関する化合物を最適化中である。また、本プロジェクトに関しバイオ系ベンチャー企業(Jiksak bioengineering社)と秘密保持契約下、共同研究契約締結に向け交渉中である</p>								
<p>④30年度の自己点検・評価及び外部評価の結果</p>	<p>(自己点検・評価) 年次計画の数値目標はほぼすべてを達成し、初年度の「健康社会の実現に向けて創薬化学を基盤にアカデミア創業に取り組んでいる大学」としての基盤構築を順調に進めることができた。特許出願は新規の実績はなかったが、PCT出願を3件行い、また、企業と共同研究契約に関する協議を行うなど、目標に向けて進展している。一方、高校や一般社会に向けて本学のイメージの発信は、生命科学部25周年記念シンポジウムでの発信や、高校生向けの冊子への記事の掲載、Nature Index 2019Japan誌への広告記事の掲載などで実施することができた。2019年度入学試験の受験者数という指標には反映されていないが、2020年度における成果を見て行きたい。</p>								
<p>⑤30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>40,000千円</td> </tr> <tr> <td>経費の実績額</td> <td>40,000千円</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	40,000千円	経費の実績額	40,000千円	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	40,000千円								
経費の実績額	40,000千円								
補助金返還額	0円								