ヒット化合物創出ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
大戸　茂弘（九州大学　大学院薬学研究院・特命教授）

グリーンファルマ創薬構造解析による支援高度化の推進

補助事業分担者（所属・職名）
山下　智大（九州大学　大学院薬学研究院・講師）、王子田　彰夫（同・教授）、大嶋　孝志（同・教授）、津田　誠（同・教授）、西田　基宏（同・教授）、松永　直哉（同・教授）、小柳　悟（同・教授）、Caaveiro　Jose（同・教授）、真柳　浩太（同・講師）

概要

九大薬学拠点では、BINDSを基盤にグリーンファルマ構造解析センターおよび感染症創薬研究センター（学共）の設置、統合的な薬効評価システムの構築、拠点内連携、ユニット内外連携、事業間連携を推進し、創薬ステージの基礎から臨床へと展開している。本拠点では、化合物スクリーニング、化合物の最適化、構造解析、薬効、動態、製剤評価をパッケージとして支援し、各専門家が外部拠点と連携し、支援体制を強化している。すなわち、化合物ライブラリーから標的分子に結合するシード化合物を抽出し、クライオ電子顕微鏡により、標的タンパク質と化合物の複合体構造を原子レベルで解析する。これにより、ヒット化合物の結合様式を精密に検証し同定につなげ、薬効動態製剤評価を組み合わせることで、次段階のリード化合物への最適化も可能となり、創薬初期段階のプロセスを加速化できる。それにより、産学官連携が強化され、AMEDの橋渡し、SCARDA、AIMGAINなど事業間連携による橋渡し研究や臨床研究などへと展開している。

支援の内容

九州大学薬学研究院では、下記の10項目の支援課題に取り組んでいる。

課題番号・課題内容・担当
- D1-1　化合物スクリーニング実務支援　山下、大戸
- D1-2　構造最適化合成支援　大嶋、王子田、平井
- D1-3　疾患モデルマウスによる薬効評価支援　津田（慢性疼痛・掻痒モデルでの解析）
- D1-4　疾患モデルマウスによる薬効評価支援　西田（循環器）
- D1-5　疾患モデルマウスによる薬効評価支援　松永、大戸（がんモデルでの解析）
- D1-6　薬物動態解析支援（in vivo）小柳、松永
- D1-7　タンパク質の相互作用解析　CAAVEIRO
- D1-8　タンパク質クライオ電子顕微鏡構造解析支援　真柳、松永、大戸
- D1-9　毒性/安全性評価支援（in vivo）西田
- D1-10　タンパク質X線結晶解析支援　CAAVEIRO

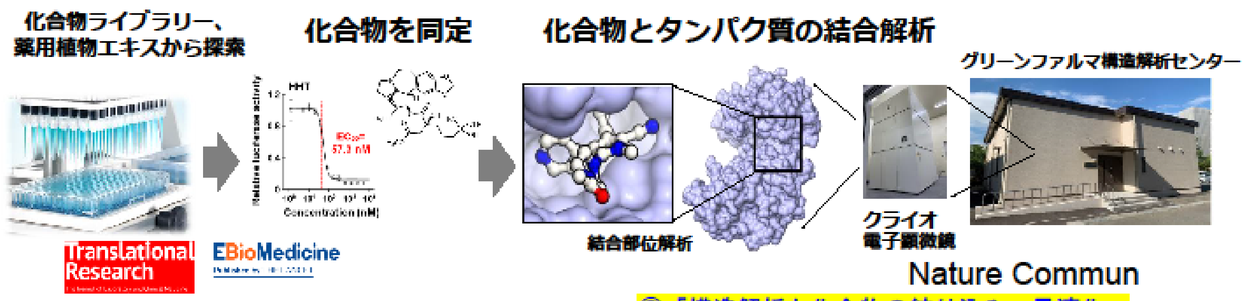
化合物ライブラリー：既存薬・新規化合物数千をはじめ、東大阪大医薬基盤研と連携して提供。

＜九大薬の統合的創薬支援の連携体制＞

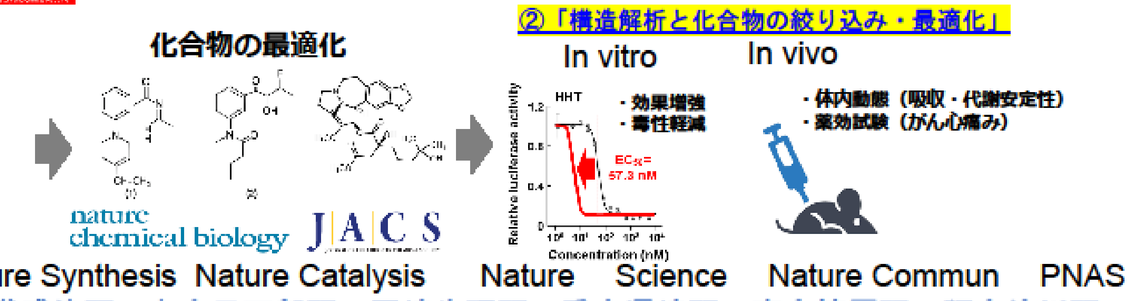
クライオ電子顕微鏡・薬効動態製剤・化合物スクリーニング
による創薬創剤育薬統合的支援：BINDSを基軸に2センター設置
グリーンファルマ構造解析センター　九州大学感染症創薬研究センター（学共）

①「スクリーニング基盤の構築と化合物の一次探索」

連携先：医薬基盤研　東大小島研　東大津本研　北大前仲研　KEK千田研　東大寺田研



②「構造解析と化合物の絞り込み・最適化」



北大人獣感染研　九大日下部研　岡崎生理研　愛大澤崎研　東大楠原研　阪大辻川研

③「最適化化合物の実用性検証とin vivo評価」

AMED連携：　FTP橋渡し研究　SCARDAワクチン開発　AIMGAIN産学官AI創薬

・橋渡しとの連携：九大独自のLNP製剤の開発。BINDSのFast Track Project「世界を追い越すための新規がんmRNAワクチン製剤の早期導出」を基軸に、LNP製剤の合成、クライオ電顕構造解析、薬効動態評価など九大独自の統合的薬効評価によりLNP製剤の最適化を推進。橋渡し研究事業へスケールアップし、がんはCancer Immuno、感染症は阪大微研と展開。次期段階に備え企業連携でGMP製造。「トリプルネガティブ乳がん(TNBC)に対する新規DC指向性mRNA-LNPワクチン(KYU-LNP)の開発（代表：大戸特命教授）」（詳細はポスター3枚目　FTP）

・SCARDAとの連携：九大カイコワクチン開発。統合的薬効評価システムを活用し、抗体の薬効、安全性、薬物動態、LNP製剤開発、クライオ電顕によるVLPの撮影に成功、ワクチンの最適化を推進。「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（代表：九大　日下部教授）」

・AIMGAINとの連携：クライオ電子顕微鏡のネットワークを構築し、ADC創薬。阪大、東大をはじめ産学官のユニット内外で連携して、AI創薬プラットフォームを構築、抗体ライブラリーから抗原を探索し、クライオ電顕による構造解析データを駆使して、AI創薬により開発したADCは、ペイロード単独の200分の1の投与量で、同等の腫瘍内薬物濃度の送達と抗腫瘍効果を達成。「希少構造を標的とする知財戦略：AlphaFoldを超えるAI創薬プラットフォーム ～IT(IBMET: 逆探索法) と構造生物学の融合～（代表：阪大　井上豪教授）」IBMET:アルパカに免疫後、取得抗体をデータ化し、AI技術で巨大なVHHデータライブラリーから創薬ターゲットを特定する手法。

支援の成果

支援完了率	コンサルティング数	通常支援数（成果公開）			企業利用・成果占有利用数		
		支援中	支援完了	計	支援中	支援完了	計
87.4%	111	14	88	102	0	9	9

支援した学外機関
東京理科大学、静岡県立大学、国立精神・神経医療研究センター、インペリアルカレッジロンドン、京都大学、信州大学、崇城大学、 大阪大学、弘前大学、愛媛大学、熊本大学、筑波大学、久留米大学 、佐賀大学、東京科学大学、東京大学、神戸大学、岐阜大学、名古屋大学、福岡大学、山陽小野田市立山口東京理科大学、大阪府立大学(大阪公立大学)、自然科学研究機構生理学研究所、第一薬科大学、国立医薬品食品衛生研究所、脳神経疾患研究所先端医療研究センター、鹿児島大学病院、スタンフォード大学、岐阜薬科大学、和歌山県立医科大学、奈良先端科学技術大学院大学、徳島文理大学、国立感染症研究所、国立がん研究センター

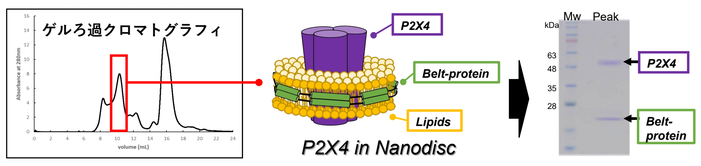
・支援件数は111件、学外支援50%以上、支援完了率87.4%
・ヒット化合物創出ユニット8ユニット総支援数（453件）の約4分の1（111件）を担当

創薬等PF事業ステージ（S0～L3）を橋渡し研究・臨床研究・産学官連携へステージアップ展開

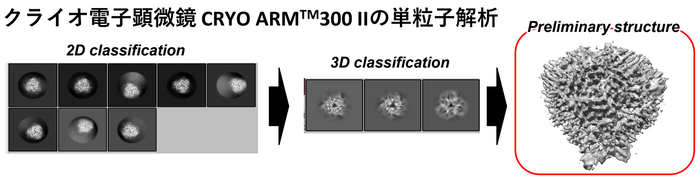
S0：ターゲットを同定し、スクリーニング系を構築段階　S1：スクリーニング系（1次、2次）を実施段階
14件（スクリーニング支援）
S2：スクリーニングヒット化合物及びその類縁化合物（再合成含む）を評価段階
S3：最適化合成候補（リード化合物）取得のため探索的合成段階
16件（ヒット化合物最適化、タンパク質相互作用）
L1：リード化合物を元に、活性や選択性（やADMET向上）の最適化合成段階
L2：最適化化合物を用いて動物レベルで薬効が実証（POC）段階
36件（薬効評価、薬物動態解析）
L3：臨床試験に向けてnon GLP試験を実施段階　1件
臨床研究2件、企業への導出2件、特許9件
クライオEM　41件（企業成果専有　含む）

化合物スクリーニング実務支援：14件（学外5、部局外8）支援：ヒット化合物７件取得
・脳神経疾患研究所の先端医療研究センターへの支援により、ニーマン・ピック病C型（NPC）の神経変性治療を目的として、NPC神経細胞におけるコレステロール蓄積及び神経突起成長阻害を改善する薬剤を同定し、さらにコレステロールレベルを低下させ、神経突起の伸長を促進する効果を示した（BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids 2025 ）。
・歯学研究院への支援で、STIM1/2を介したCa^{2+}流入が唾液分泌とKCaチャネルを制御する仕組みを解明した（Biochem Biophys Res Commun 2026）。
・BINDS Phase Iの支援により、熊本大学（J Pharmacol Sci 2022）、東京医科歯科大学（J Biochem 2024）、九大薬（Redox Biology 2024）から論文成果が報告された。
コバレント阻害剤開発の支援および高度化・構造最適化合成支援：システインやリジンを標的とした様々な反応基を含む独自のフラグメントコバレントリガンドライブラリーを拡張。700以上のコバレントを保有。CFAライブラリーはスクリーニング支援として他大学に提供。

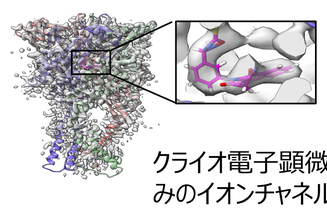
創薬に特化した構造解析の支援：慢性神経疼痛P2X4受容体の立体構造解析
- 生体脂質膜模倣環境“Nanodisc”に純度よくP2X4調製



- クライオ電子顕微鏡 CRYO ARM™300 IIの単粒子解析



タンパク質との相互作用解析技術の支援
・神経障害性疼痛に関わるイオンチャネルのクライオ電子顕微鏡構造解析



クライオ電子顕微鏡で痛み・かゆみのイオンチャネルと内在性リガンドの複合体構造を取得。

創薬に特化した構造解析（クライオ電子顕微鏡）

300 kV



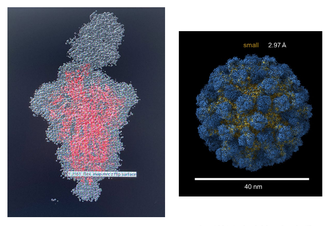
200 kV





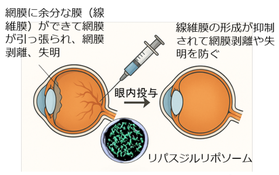
最高性能を引き出す専用棟の新設

ワクチン・製剤関連の支援の増加

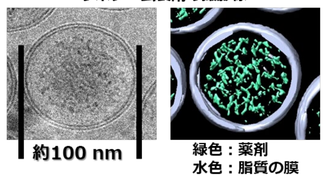


AMED SCARDAとの事業連携支援
（左）Sタンパク質と抗体複合体
（右）ノロウイルスVLPの構造解析

網膜剥離を防ぐ新薬開発支援（cryo-ET）

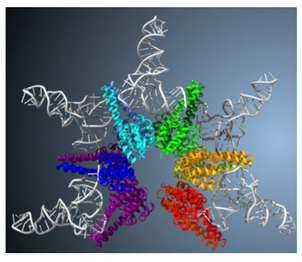


クライオ電子顕微鏡によるリバスジル
リポソーム製剤の撮影像



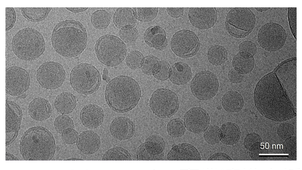
Invest Ophthalmol Vis Sci. 66, 56, 2025.

構造解析支援(単粒子解析)

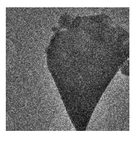


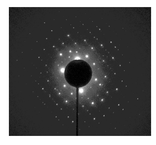
HARP12量体とtRNA 前駆体の複合体
Nature Commun. 16, 5456, 2025.
構造解析ユニット（KEK）との連携

A社LNP



AMED SCARDAとの事業連携支援
LNP製剤の構造解析





MicroED法による薬剤構造解析支援

九州・西日本エリアを中心に41件の構造解析支援。地域偏在の解消に貢献。

開示すべきCOIはありません