ヒット化合物創出ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
萩原　正敏（京都大学医学研究科・特任教授）

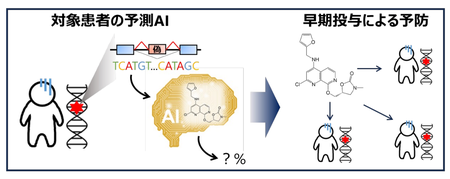
産学連携により臨床試験を目指すワンストップ創薬支援

補助事業分担者（所属・職名）
大野　浩章（京都大学　大学院薬学研究科　教授）、椛島　健治（京都大学　大学院医学研究科　教授）、鈴木　忍　（京都大学　成長戦略本部　特定教授）

支援・高度化実施例

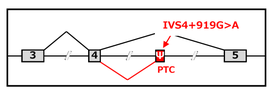
高度化（人工知能と組み合わせる革新的創薬研究）
RNAスプライシングに起因する疾患の予測と治療法の実証

ゲノム情報をもとにしたAI予測で、RNAスプライシング制御により治療・予防効果が期待できると判定された病原性変異保有者に、RNAスプライシング制御化合物を早期投与、発症防止または治療を目指す。

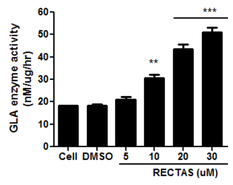


台湾型心ファブリー病での実証試験

原因：α-galactosidase A (GLA)のIVS4+919G>A変異による偽エクソン化（Ψ）に起因するGLA量/酵素活性の減少とスフィンゴ糖脂質の蓄積
酵素補充療法では心筋に到達しにくく、経口投与可能で心筋でのGLA酵素活性を上昇させるRNAスプライシング調節化合物を探索



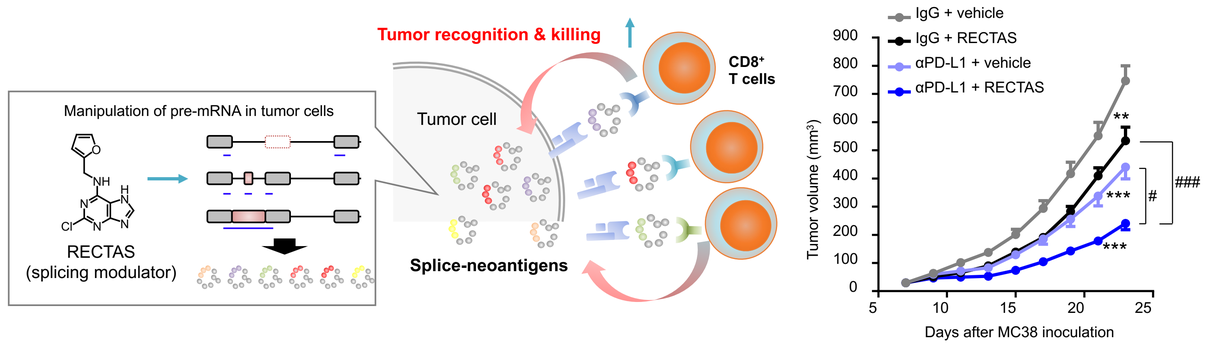
患者B細胞や由来iPS細胞を用い、スプライシング制御化合物によるGLA増加を確認
製薬企業及び医学研究支援センターにおいて体内動態を改善した類縁体RECTAS2.0を創製



モデルマウスにおいて経口投与による心筋内でのRNAスプライシング異常の修復を確認
現在非臨床試験を進めるとともに上記遺伝変異の多い台湾での治験実施に向け準備中

Kurosawa R. et al., BMC Genomics 2023, Awaya T, et al. Sci Adv 2025

高度化（複合モダリティ創薬）
スプライシング制御化合物とPD-L１抗体の組み合わせによる複合モダリティ療法の開発



RECTASによるRNAスプライシングの意図的な変調がネオ抗原産生を高め、癌細胞の免疫原性を亢進させることが明らかになった

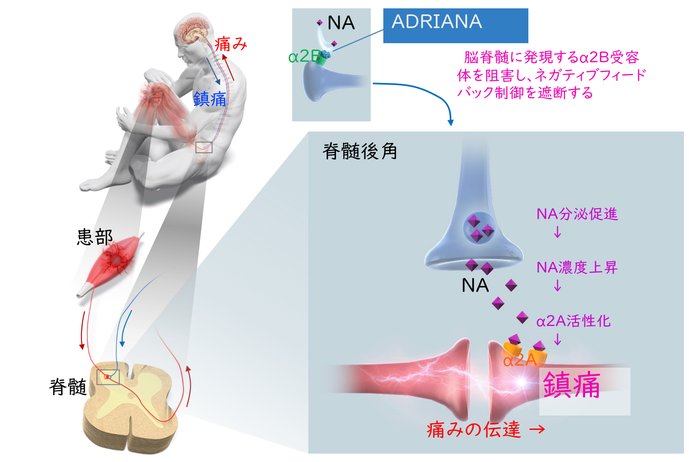
➡ 単剤もしくは免疫チェックポイント阻害剤等との併用による新規抗腫瘍免疫療法となることが期待

製薬企業及び合成展開支援室が協力して物性を改善したRECTAS展開化合物を取得、
現在ヒト化MHCマウスを使ってPOC取得中（鳥取大学香月博士との共同研究）

Matsushima, S. et al., Sci Transl Med 2022

支援・高度化（治験・産業導出も含めた創薬開発支援）
非オピオイド鎮痛化合物 ADRIANA（開発名：ENDOPIN ）の創製

アドレナリン受容体α2B阻害による疼痛抑制作用



- ✓ ヒトを含む動物は危機的状況下では痛みが抑制される仕組みに着目、BINDS（東北大学）より技術支援提供されたTGFαシェディングアッセイで化合物スクリーニングを実施、α2Bアドレナリン受容体に対する選択的阻害剤としてADRIANA（開発名：ENDOPIN)を創製。
- ✓ ADRIANAがオピオイドと異なる作用機序を持つ鎮痛化合物であることを最初に示唆した実験は、本拠点に整備したマウス行動解析室において実施。
- ✓ 京大病院において健康成人および術後疼痛患者に対する単回投与での安全性及び血漿中薬物濃度を検討する第I／II相試験を終了、その実績に基づき、非オピオイド鎮痛薬候補化合物の米国における臨床試験準備を、本事業で設立した京都大学サンディエゴ研究施設を活用して、本学発ベンチャー企業を通して推進。
- ✓ 次世代非オピオイド鎮痛薬のAI支援設計・ドッキングシミュレーションを、本拠点の合成展開支援室と協力して推進

✓広汎な炎症性疼痛に対して有効
✓オピオイドに比肩する強力な鎮痛効果
✓薬効域で副作用や依存性は認めない

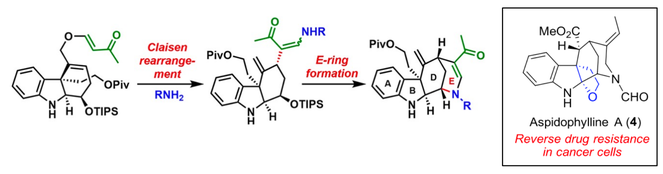
➡ **オピオイド危機を解決する ブロックバスターとなる可能性**

Toyomoto M, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2025

高度化（創薬基盤技術の高度化）
化合物構造最適化に資する新規反応開発

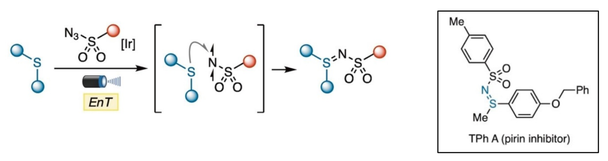
薬学研究科では独自化合物ライブラリー拡充と同定される候補薬の構造最適化に資する合成反応技術を精力的に開発

実施例１）Akuammilineアルカロイドのコア骨格の構築



Hashimoto, N. et al., J. Org. Chem. 2024, 89, 10388.

実施例２）可視光誘起エネルギー移動（EnT）を利用したスルフィルイミンの合成



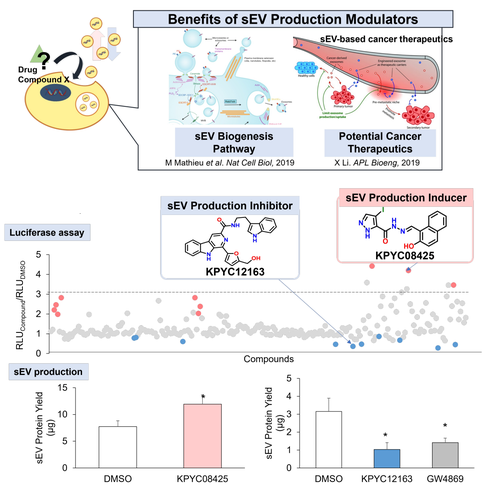
薬学研究科　大野・有地

Arichi, N. et al., Chem. Eur. J. 2024, 30, e202401842.

支援（化合物ライブラリー提供と構造最適化）
sEV産生制御化合物の探索

細胞外小胞 (sEV)はがんをはじめとした生体内イベントに関与している。本研究では、sEV量をルシフェラーゼにより測定可能な定量系を開発し、sEV産生制御可能な化合物の探索を試みた。

1次スクリーニング（240 化合物）および2次スクリーニング（ヒット類縁体化合物240個）により、再現性よく上清中のgLuc活性を変化させた化合物、KPYC08425とKPYC12163を同定した。

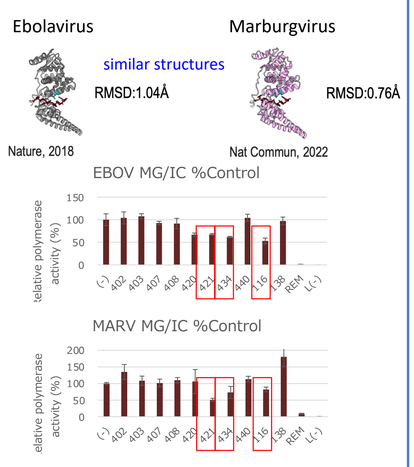


薬学・井貫G

Yamamoto, A., et al., J. Extracell. Biol. 2022, 1, e62.

支援（化合物ライブラリー提供と構造最適化）
フィロウイルスの転写複製阻害薬の探索

- ✓ フィロウイルス（エボラウイルス、マールブルクウイルスなど）起因の感染症はヒトに対して致死的。ワクチン開発は進展しつつあるが、低分子治療薬は未だ存在しない。
- ✓ フィロウイルスに共通するゲノムRNA転写・複製因子の活性を阻害する化合物を探索
- ✓ 薬学研究科独自の化合物ライブラリーから、フィロウイルスNPタンパク質に結合すると予想される50化合物をin　silicoスクリーニングにより選定、1次スクリーニングを実施。さらに得られたヒット化合物の類縁体（91化合物）を提供

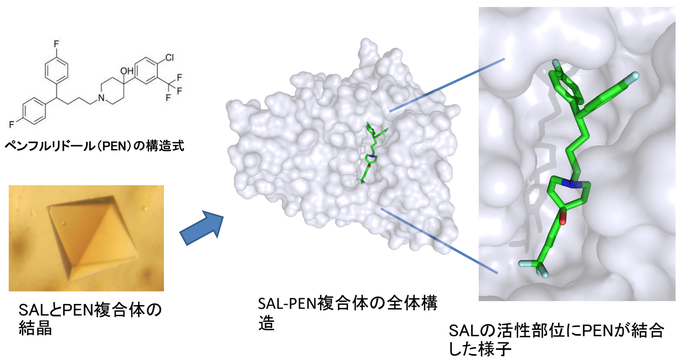


エボラウイルス・マールブルクウイルス
双方に対し、ウイルスゲノム複製が
再現性よく阻害される3つの化合物を同定

薬学研究科　大野・有地

支援（解析環境提供）
黄色ブドウ球菌病原因子リパーゼの阻害メカニズム解明

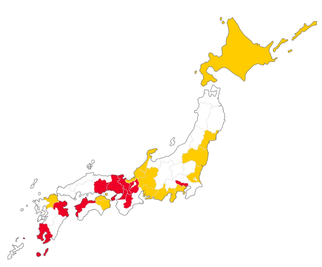
- ✓ 黄色ブドウ球菌の病原因子「リパーゼ(SAL)」の複合体の立体構造を解明、これを元にしたインシリコスクリーニングより抗精神病薬の「ペンフルリドール(PEN)」を同定、黄色ブドウ球菌のSALを阻害し、 強い阻害活性を持つことを見出すとともに、阻害のメカニズムを解明
- ✓ 黄色ブドウ球菌により引き起こされるアトピー性皮膚炎、敗血症等の治療薬の新規開発が期待



Kitadokoro, J. et al., Scientific Reports (2025)

今後の発展に向けた提案：持続可能な研究支援エコシステムの構築

① つなぐ｜オンライン利用管理システムの広域展開



全国各支援組織の利用情報を
共通フォーマットで管理
↓
各拠点の研究資源情報の広域共有化
↓
持続可能な共用研究基盤構築

研究者と研究テーマを継続的に支える広域支援基盤の構築

② 育てる｜アカデミア創薬の事業化支援



地方自治体（本拠点では京都市・京都府）と連携し
創薬シーズの事業化を支えるエコシステムを形成

アカデミアシーズの産業化を支える連携体制の強化

③ 広げる｜国際共同研究・臨床開発への接続



海外研究交流拠点を活用し
海外研究者・企業との交流・連携を促進

国際共同研究・臨床開発を支える人的ネットワークの拡充

**利益相反（COI）の開示：RECTAS 2.0に関してはBTB Therapeutics, Inc.およびマグミット製薬株式会社と、ADRIANA（開発名：ENDOPIN）に関してはBTB Therapeutics, Inc.と共同研究を進めています。
代表者の萩原はBTB Therapeutics, Inc.のCSOを務めています。**