ヒット化合物創出ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
前仲 勝実（北海道大学 大学院薬学研究院・教授）

FTP

ウイルス・細菌感染症治療薬開発のための事業横断多層的ネットワーク構築（ヒット化合物創出ユニット）

補助事業分担者（所属・職名）
主な補助事業参加者】橋口 隆生（京大・教授）、廣瀬友靖（北里大・教授）、武田弘資（長崎大・教授）、善光龍哉（北里大・センター長）、辻川和丈（阪大・教授）、市川聡（北大・教授）池口満徳（横浜市大・教授）、広川貴次（筑波大・教授）、澤崎達也（愛媛大・教授）、竹田誠（東大・教授）、南保明日香（長崎大・教授）、高橋宜聖(感染研・センター長) 加藤文博（感染研）、Matthias Wolf（OIST・教授）

Fast Track Project 背景・目的

基礎研究の発見を「創薬パイプライン」へ繋ぐ

■ **パンデミックに対する我が国の構造的課題**

・従来の国内感染症研究は基礎的な「病原性解明」に偏重する傾向があり、有事の際にワクチン・治療薬の創薬パイプラインを即座に動かす仕組みが脆弱であった。

・米国(BARDA等)や欧州では、平時から大規模なコンソーシアムが組織化されており、基礎研究の成果を即時に社会実装につなげる「両輪」の体制が整備されている。

■ **感染症創薬におけるアンメットニーズと公衆衛生**

・製薬企業単独では参入しにくい新興感染症創薬において、アカデミアと国家プラットフォームが一体となったオールジャパン体制の構築が必要不可欠である。

■ **本プロジェクト(FTP)の目的**

・AMED-BINDS事業のもと、「構造解析・タンパク質生産・化合物ライブラリー・インシリコ・モダリティ探索」を技術基盤として束ね、病原性研究の成果を迅速に創薬パイプラインへ接続する共通基盤を確立・実証する。

Fast Track Project 連携体制

BINDS Fast Track PJ ~感染症創薬プラットフォーム~



Fast Track Projectの成果

3. Fast Track Project の成果 (重点開発)

成果①: 麻疹ウイルス（MV）侵入阻害剤開発

■ **低分子・天然物スクリーニングの実証完了**

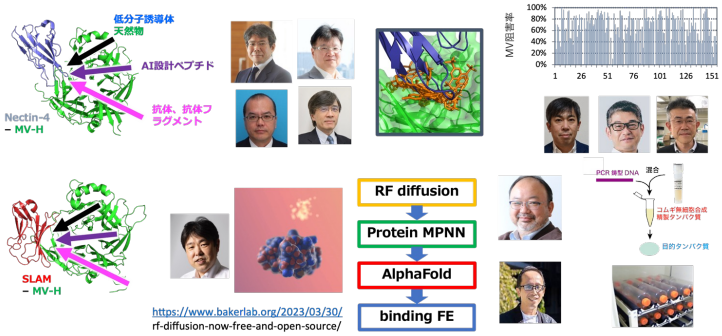
・北里・長崎・北大NWを活用しスクリーニングを完了。北里大「大村天然物」992化合物から44ヒット、長崎大「海洋微生物」240抽出物から2ヒットなど陽性化合物を同定。

・東大創薬機構ライブラリーより見出した候補化合物の活性プラークアッセイにより、複数の有力化合物の特異的感染阻害活性を確認し、EC50算出・誘導体展開へ移行中。

■ **AI中分子バインダーの創出と高速評価系確立**

・RF diffusionおよびProteinMPNNによりMV-H結合ペプチドを2,000種設計。AlphaFold2検証等を経て82種(SLAM/Nectin4競合領域)を厳選。

・コムギ無細胞合成系とAlphaScreen法を組み合わせたバインダー対応アッセイ系の構築に成功。数百種類以上の網羅的評価が可能な体制を確立。



成果②&③: ウイルス構造解析 & 歯周病菌阻害剤

■ **【成果②】ワクシニアウイルス構造解析の高度化**

・クライオFIB-SEM/Cryo-ETワークフローを確立。イオンビームミリング(FIB)加工切片による高解像度化ワークフローを確立。単粒子解析(SPA)のカプシド構造解析。

■ **【成果③】歯周病菌(P. gingivalis)線毛(FimA)重合阻害剤開発**

・筑波大によるインシリコスクリーニングより、FimAタンパク質に結合可能な既存薬候補を同定。迅速評価を可能とするSPR(表面プラズモン共鳴)評価系新規ヒット候補を同定。

2. 多層的創薬ネットワークの連携体制

オールジャパン体制による多層的ネットワークの構築

■ **平時・有事両対応の「事業横断多層的創薬ネットワーク」**

・普段接点のない基礎研究者、臨床医、アカデミア、産業界を橋渡しするワンストップ窓口として機能するエコシステムを実証運用中。

■ **3つの主要連携レイヤー**

1. 化合物・天然物ライブラリーの結集と相互供与

- 北大既存薬(3,000化合物)、北里大(大村天然物992化合物)、長崎大(中分子・海洋微生物)、阪大(J-PUBLIC)などの多様で高品質なライブラリーをシームレスに相互供与。

2. インシリコAIと最先端実験アッセイのハイブリッド創薬

- 筑波大・横浜市大によるインシリコAI分子設計と、愛媛大のコムギ無細胞タンパク質合成系を用いたハイスループット評価が緊密に連携。

3. 最先端構造解析と高度ウイルス評価

- OIST・北大・京大・東大・感染研等によるクライオ電顕をフル活用した標的構造解明および高病原性ウイルス評価系の有機的連携。

成果④: 国際創薬プラットフォームとしての拡張

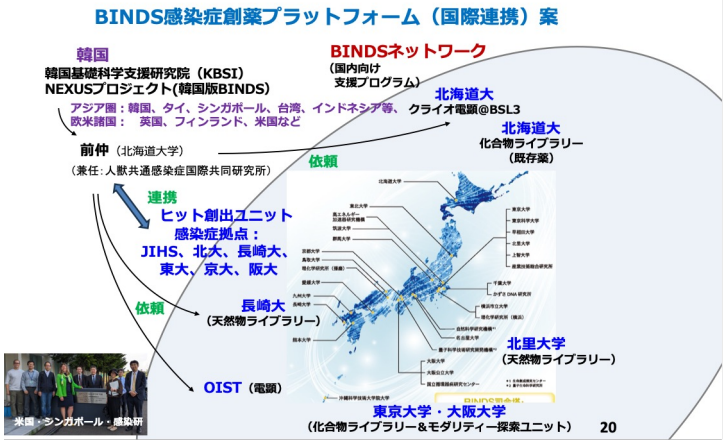
■ **日韓・グローバル連携の具体化とキックオフ**

・第25回日本蛋白質科学会にて韓国NEXUS(韓国版BINDS)との共同シンポジウムを開催し、日韓連携を正式にキックオフ。

・米国クライオEM拠点(UCSF、Stanford大、UCLA、Caltech)や台湾Academia Sinicaを訪問。有事の際に両国間でライブラリー・高額機器利用を可能とする運用ノウハウ・MTAの情報交換。



BINDS感染症創薬プラットフォーム（国際連携）案



今後の課題

今後の課題・将来展望 (持続可能な創薬エコシステムへ)

■ **DDI等の連携加速に向けた契約手続きの簡素化**

・化合物提供を従来の「1提供1契約」から「1プロジェクト1契約」へと移行。事務手続きの劇的な簡素化により連携を加速化。北大は初動時契約不要設計へと移行中。

■ **平時からの専門職継続雇用と機器シェアモデル**

・有事即応技術を維持するため、属人性を排除した「専門職継続雇用モデル」の構築、クライオ電顕等の10年サイクル更新計画をアジア規模のプラットフォームで共有。

COIの開示（発表者は、本発表内容に関連する複数の特許および特許出願の発明者です。当該特許および特許を受ける権利は北海道大学に帰属します。）