ヒット化合物創出ユニット

補助事業代表者
山本　雅之（東北大学医学系研究科・特別栄誉教授）

BINDS

ゲノム・オミックス・タンパク質構造情報を活用した アカデミア発の創薬支援（東北大学化合物ライブラリー）

補助事業分担者
土井　隆行（東北大学薬学科・教授）、斎藤　芳郎（東北大学薬学科・教授）、浅井　禎吾（東北大学薬学科・教授）、小柴　生造（東北大学高等研究機構未来型医療創成センター・教授）、田中　良和（東北大学生命科学研究科・教授）清水　律子（東北大学医学系研究科・教授）

東北大学化合物ライブラリーの概要

東北大学化合物ライブラリーの提供: 歴代の化学者が構築した独自性が高くドラッグライクな約8,000化合物を保有（スクリーニングヒット率93%以上）。インシリコおよびハイスループット・スクリーニング（HTS）の実施から、合成化学者との連携による構造展開、モデル動物への適用までシームレスな支援を実施する。

ライブラリー拡充と独自スクリーニング系の開発: 中分子および生合成遺伝子改変天然物などを中心にライブラリーを拡充する。また、標的分子を同定するセルベーススクリーニング系の構築や、セレンに着目したポリファーマコロジー型の新規モダリティ開発、高精度な定量計測系の開発を推進する。

最先端クライオ電子顕微鏡によるSBDD支援: 東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）のスパコンに直結したクライオ電顕およびFIB-SEMを活用し、高効率なデータ解析とクライオ電子線トモグラフィー解析を実現する。難結晶化タンパク質の構造解析やStructure Based Drug Design（SBDD）支援により、中分子・抗体医薬開発を加速させる。

ToMMo連携による層別化・個別化創薬: 10万人規模の全ゲノム・オミックス情報と前向きコホート情報を統合解析。アミノ酸置換を伴う遺伝子多型（SNP）や薬物代謝系遺伝子情報を活用し、ゲノム情報に基づく創薬ターゲットの選定と薬効・薬物動態評価系の高度化を推進する。

実践を通じたエキスパート育成: 若手研究者やリサーチアシスタント（大学院生）を雇用し、HTS機器の運用、外部支援業務、新規スクリーニング系の構築等の実践を通じた技術指導を実施する。

教育・普及活動の展開: 学内外の研究者・学生を対象とした講習会やセミナーを開催し、創薬マインドの醸成と最先端機器に習熟した人材を育成する。

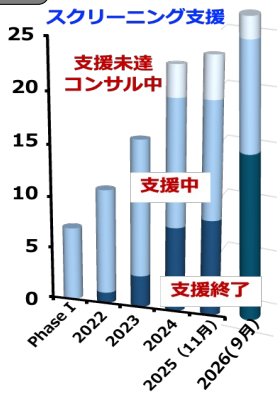


支援の内容・成果

■スクリーニング支援、支援課題数が順調に増加している
■R6～８年度にかけて支援完了課題数も増加
■R8年度終了時までには支援完了予定

2026年度（9月まで）の支援状況

2025年度末から2026年にかけて、７件の支援課題が終了した。2026年度は10件にスクリーニング支援を行っており、東北大学ライブラリーを用いたスクリーニング支援、および二次スクリーニングまたは構造展開にむけての支援を実施している。その他、スクリーニング指導、HTS機器利用指導、動物モデルでの評価支援を行っている。



■独自の化合物合成技術を駆使した広いケミカルスペースをもつ東北大学化合物ライブラリーは、93%以上のスクリーニングヒット率がある。

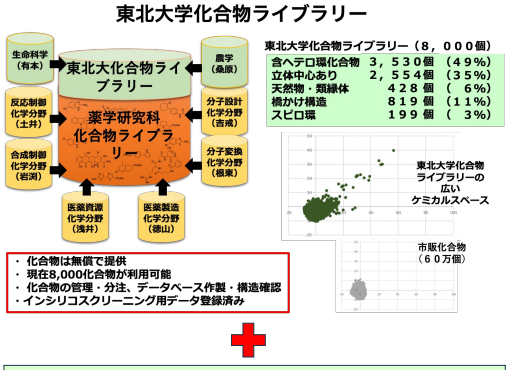
■東北大薬学研究科の複数の研究室で合成した独自化合物が多く含まれおり、化合物を提供した研究室の冷凍庫にはその周辺化合物があり、それらの合成法もある。
ヒット化合物からの構造展開までスムーズな支援ができる。（モダリティ探索ユニット連携）

■化合物データベースを活用したインシリコスクリーニングを実施（インシリコユニット連携）

■合成生物学を活用した天然物様化合物ライブラリーの構築に成功し、支援に活用できるよう整備した。

糖尿病性腎症の治療薬開発
菅原明教授（東北大学医学系研究科）

東北大学化合物ライブラリーから糖質応答転写因子ChREBPの活性阻害薬を発見。モダリティ探索ユニット（岩渕好治代表）と連携。1型・2型糖尿病モデルマウスにおいて、著明な尿タンパク減少効果、腎機能改善効果ならびに腎病理組織改善作用を示した。糖尿病性腎臓病治療薬として研究開発中
2024年クラウドファンディングを実施
https://readyfor.jp/projects/tohoku-ChREBP



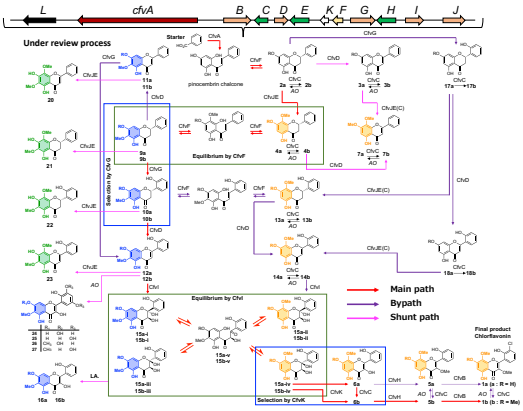
天然物の遺伝子クラスターをもとに合成生物学を利用して天然物構成成分となる脂肪酸とペプチドを連結・環化する手法を確立し、天然物様マクロサイクルの独自ライブラリーを構築。下記、高度化の成果
別途ライブラリーとして、スクリーニングに提供準備完了

高度化の成果

複数のバイパス経路とシャント経路の開拓に成功、多様なフラボノイドの創製経路を構築
浅井禎吾教授（東北大院薬）

フラボノイドの化合物ライブラリーの拡充に成功！
Comprehensive heterologous reconstitution of the pathway

天然物類縁体ライブラリーとして支援に活用可能！



糸状菌由来ALS阻害活性フラボノイド
クロロフラボニンの生合成研究
↓
クロロフラボニン生合成経路の完全解明
↓
主経路に加え、バイパスやシャント経路の開拓
↓
42種のフラボノイドの合成生物学的創製法の確立

6種の新規フラボノイド
30種の植物フラボノイド
14種の希少フラボノイド

Furumura, S.; Ozaki, T.; Hasegawa, K.; Hayashi, H.; Inoue, M.; Fujimoto, K.; Morishita, Y.; Ikeguchi, M.; Kumasaka, T.; Kodama, E. N.; Taniguchi, T.; Asai, T. J. Am. Chem. Soc. 2026, in press. DOI:10.1021/jacs.6c13856

その他、ペプチドと脂肪酸を連結・環化したマクロサイクルのライブラリーの拡充に成功

今後の発展

■独自性の高い化合物ライブラリーの継続的な拡充
■臨床応用を見据えた物性データ（溶解度・膜透過性・薬物代謝等）の蓄積
■合成化学連携によるシームレスな構造最適化と、核酸創薬への応用展開

COIの開示（本発表に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。）