連携・融合ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
辻川　和丈（大阪大学大学院薬学研究科・特任教授）

創薬サイエンス研究支援基盤の統合による創薬イノベーションの加速

補助事業分担者（所属・職名）
藤尾　慈（大阪大学大学院薬学研究科・教授）、橋本　均（大阪大学大学院薬学研究科・教授）、荒井　雅吉（大阪大学大学院薬学研究科・教授）有澤　光弘（大阪大学大学院薬学研究科・教授）、澤間　善成（大阪大学大学院薬学研究科・教授）、北崎　智幸（大阪大学大学院薬学研究科・特任准教授）、谷本　昭英（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授）、鈴木 孝禎（大阪大学産業科学研究所・教授）

創薬サイエンス研究支援拠点の概要

ヒット化合物創出ユニット
化合物ライブラリー・スクリーニングセンター（LiSC）

モダリティ探索ユニット
創薬センター（DiNC）

Docking解析・インシリコスクリーニング　筑波大学　広川先生

BINDS連携

Docking解析・インシリコスクリーニング　大阪大学　福澤先生　高谷先生

タンパク質調製
愛媛大学
竹田先生

創薬ターゲット探索及び検証 → 創薬シーズ探索 化合物スクリーニング → ヒット to リード、リード最適化（構造展開、ADME） → 薬物動態・安全性試験

創薬標的探索ユニット

最先端創薬研究機器利用
最新質量分析計解析
（プロテオミクス、メタボロミクス、リピドミクス、エピトランスクリプトミクス）
臨床検体を用いた疾患モデル評価

創薬スクリーニングユニット

創薬スクリーニングコンサルティング
HTSアッセイ系構築
化合物ライブラリー提供
HTS実施
ヒット化合物バリデーション

創薬データベース構築準備 ← HTSデータ収集

構造展開ユニット（LEU）

創薬構造展開コンサルティング
ヒット類縁体検索・評価
最適化誘導体合成
In vitro ADME評価

CryoEM、X線結晶解析
大阪大学
難波先生

薬物動態・安全性試験ユニット（PKSA）

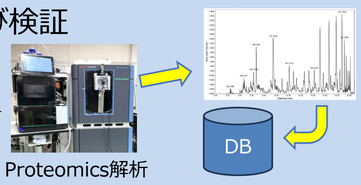
In vivo 薬物動態試験
In vivo 安全性試験

研究成果の実用化に向けて必要なデータ取得をシームレスにサポート

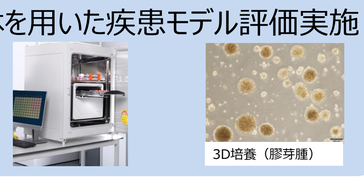
製薬会社への導出
医師主導治験等

創薬サイエンス研究支援拠点支援の内容

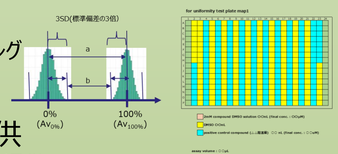
- Multi-omics解析による創薬ターゲット探索及び検証



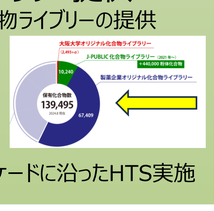
- 臨床検体を用いた疾患モデル評価実施



- 創薬スクリーニングコンサルティング
- HTSアッセイ系構築
  製薬企業レベルのスクリーニング指標の提案（Z'factor 等）



- 化合物ライブラリー提供
  製薬企業化合物ライブラリーの提供



FY26 AJLC ライブラリー
製薬企業由来
10240化合物追加

- HTS実施
  スクリーニングカスケードに沿ったHTS実施



- ヒット化合物からリード化合物への合成展開
  製薬企業出身者の知識と経験を活用
- *In vitro* ADMET試験
  活性とともに創薬研究で重要な*In vitro*評価

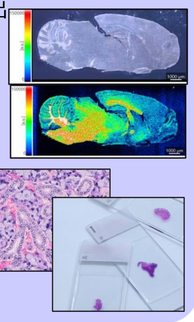


蛍光発光カイネティクス測定器 FDSS7000
- 細胞内カルシウムアッセイ
- 細胞膜電位アッセイ
- 各種イオンチャネルアッセイ
- 蛍光スキャン



デザイン→合成→活性評価→ADMET/物性評価を繰り返しながら誘導体合成展開し、効率よくリード化合物を創出

- *In vivo* 薬物動態評価
  動物試験実施化合物の選別とPK-PD相関検討
  ・血中濃度経時推移測定とPKパラメーターを算出
  ・各種臓器への移行量測定
  ・イメージング質量分析による臓器内分布の解析



- *In vivo* 薬物動態評価
  動物での化合物安全性評価
  ・化合物を投与した実験動物の臓器から病理切片を作製
  ・毒性病理専門獣医師の所見に基づいた安全性評価

創薬HTS機器利用

EnVision Nexus マルチモードマイクロプレートリーダー
- 吸光度
- 蛍光
- TRF、FRET、TR-FRET
- 超高感度発光
- Enhanced Alpha



電磁バルブ型分注機 Nano liquid Flex8
- 細胞分注
- 試薬分注
- 96-, 384-, 1536-well plate対応
- 分注ダイナミックレンジ 35nL～2mL



ハイスループット細胞機能探索システム
CellVoyager CV8000
高精度なハイコンテントアナリシスシステム



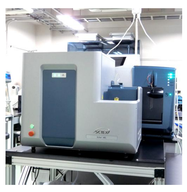
CFX Opus 384 リアルタイムPCRシステム
- リアルタイムqPCR
- Thrermal Shift assay



BiacoreTM 1S+
- タンパク質固定化後、化合物やタンパク質との結合解析
- Kd値、Kon、Koff算出
- 化合物結合スクリーニング



EchoMS
- 質量分析計による超高速定量分析
  従来のLC-MSより50倍も速く定量分析が可能
- ハイスループットスクリーニング（HTS）
- ASMS解析　Kd値算出



ヒット化合物創出ユニット支援の成果

支援内容	支援件数
臨床検体活用	11件
メタボローム等解析	82件
HTS系構築	86件
化合物ライブラリー	175件
HTS実施	43件

保有する化合物ライブラリーの一元管理



Echo655 アコースティック分注システム
- 音響技術を利用したナノリッター(Min. 2.5 nL) の非接触液体分注装置
- 96ウェル、384ウェル、1536ウェルマイクロプレートへの分注が可能
- DMSOベース溶液に加え、水系ベース溶液（タンパク質、DNA、RNA等）の分注が可能

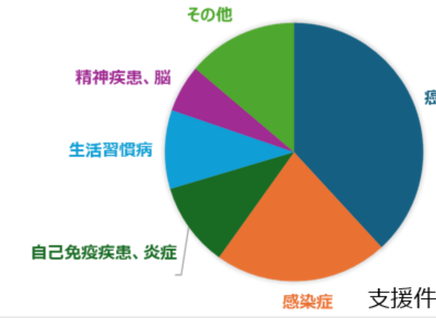
1支援につき、少なくとも4回の化合物提供あり。
- Primary screening
- 再現性アッセイ
- カウンターアッセイ
- QC



（175支援 x 4回）/（20日x12ヶ月 x4年）≒0.7提供/日

新規Echo導入により化合物提供を効率化

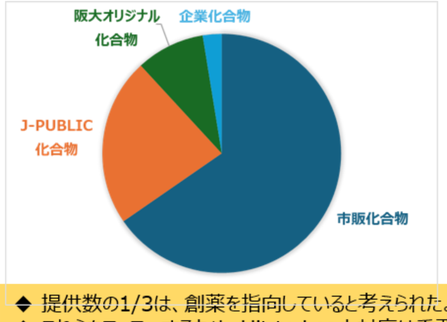
アカデミアのスクリーニング対象疾患



◆ アカデミアの特徴として、対象疾患は癌と感染症の割合が多い。感染症に関しては、製薬会社との棲み分けが示唆された。

アカデミア要望に対する推奨ライブラリー

◆ 創薬指向：J-PUBLIC、企業化合物、阪大オリジナル化合物ライブラリー
◆ ターゲットバリデーション、シグナル解析など：市販化合物ライブラリー
◆ 構造情報からのFocused library 作製：市販化合物ライブラリー
BINDS連携による J-PUBLICライブラリー



◆ 提供数の1/3は、創薬を指向していると考えられた。
◆ これらをフォローするため、Hit to Lead 対応は重要である。

課題番号: 4272　無機含ケイ素合成化合物の創薬研究への応用　（クニミネ工業株式会社 篠木 進先生）

簡便、安価、操作性に優れた３次元培養系構築

内閣府 第７回オープンイノベーション大賞(R7.2)
文部科学大臣賞

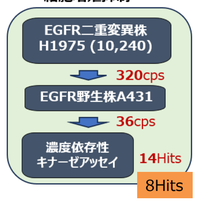
COI：クニミネ工業株式会社から共同研究費を受けている。

支援課題5979　細胞内1分子自動イメージングによる薬剤スクリーニング法の創出（大阪大学　上田昌弘先生）

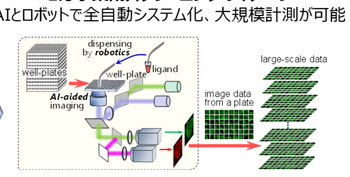
細胞内1分子自動イメージング：生細胞内で分子を蛍光によって光らせることで分子動態を直接可視化し、標的分子に対して化合物が引き起こす動態変化を感度良く検出し、化合物の効果を定量的に評価する1分子トラッキングスクリーニング法　⇒ EGFR二重変異癌細胞株に対して適応

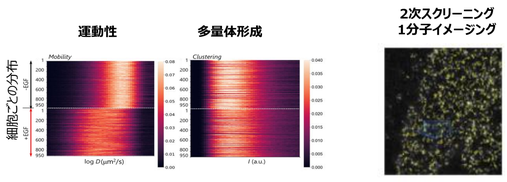
R6年度：EGFR二重変異癌細胞株に対してJ-PUBLICライブラリーによりスクリーニング→野生型癌細胞で二次評価
R7、8年度：濃度依存性などのconfirmation→14化合物取得→分子イメージングによるスクリーニング、プロファイル解析（上田先生）→チロシンキナーゼ阻害以外の機序を有する8化合物をこれまでに取得

1次スクリーニング 細胞増殖抑制



1分子薬剤スクリーニングのイメージ
AIとロボットで全自動システム化、大規模計測が可能





- 細胞内で個々の分子の動態を追跡して運動性を数値化
- 変異型の動態に特異的に効果を示す化合物を選出

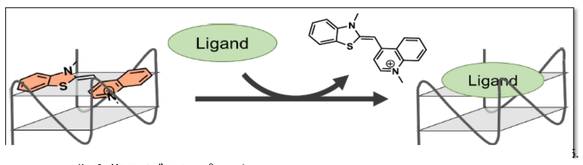
変異受容体の細胞内動態（多量体化、内在化、分解）を変化させることで薬効を示しているヒット8化合物を取得

- 新規作用機序を有する化合物のスクリーニング法として期待できる
- AMED橋渡し研究プログラムに採択された
- 本スクリーニング法は、企業との共同研究にも採択された

課題番号6683： AML関連がん遺伝子に結合する低分子スクリーニング　（東京農工大学　寺正行先生）

G4 RNA結合化合物スクリーニング：遺伝子上のグアニン四重鎖構造（G4構造）に低分子が結合するとG4構造は安定化し、リボソームによる翻訳が阻害されることから、RNA G4構造が新たな創薬標的である。遺伝子上のG4構造の位置を特定する技術を独自に開発し、それを用いてRNAの標的結合部位を同定している。その中で、AML関連がん細胞増殖に関わるタンパク質であるがん関連遺伝子上に存在するG4構造を特定し、これに特異的に結合する化合物探索を実施

R6、7年度：AML関連がん遺伝子上のG4構造を有するRNAと蛍光プローブの結合を阻害するHTS評価系を構築し、J-PUBLICライブラリーを用いたスクリーニングを行った。得られたヒット化合物は二次評価において標的タンパク質の発現低下作用が認められた。



化合物ライブラリープレート
J-PUBLIC Library 10,240 化合物

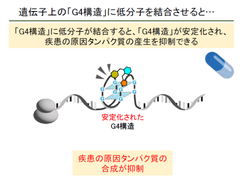
Pilot screening　G4 RNA binding assay
J-PUBLIC Core Library 960 化合物　384 well plate 3枚
化合物濃度　1μM and 10μM

Primary screening
J-PUBLIC Library　9,280 化合物　384 well plate 29枚
化合物濃度　10 μM

濃度依存性試験 72 化合物、4濃度、N=2
G4 RNA binding assay
G4 DNA binding assay
Confirmation assay

Compound QC　26化合物

HTS hit
構造開示 22化合物
ヒット化合物により、標的タンパク質の減少を確認



- J-Public libraryより、RNA結合ヒット化合物を取得した。
- 本ヒット化合物同定により、JSTのGAPファンドである、GTIEエクスプロールコースへ採択された