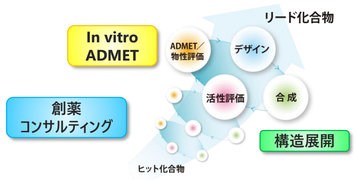
モダリティ探索ユニットの成果

構造展開ユニット (LEU)

アカデミア創薬の具現化をサポート

LEUの支援項目
- 創薬コンサルティング
- グローバル開発状況調査
- ヒット類縁化合物検索
- 構造展開（新規化合物合成）
- In vitro ADMET/物性評価



LEUの支援実績

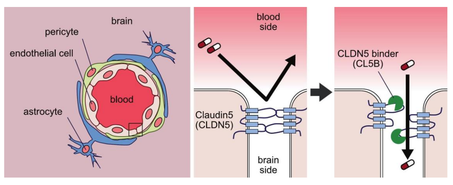
構造展開対応課題数	**28 課題**
合成化合物数	**2,514 化合物**
In vitro ADMET対応課題数	**103 課題**
血中濃度測定課題数（PK試験）	**46 課題**

支援課題 6514　血液脳関門制御技術を用いて送達できる分子の解析

大阪大学　岡田 欣晃 先生

目的：血液脳関門 (Blood–brain barrier: BBB) を構成する血管内皮細胞の tight junction タンパク質である Claudin5 に作用する CL5B の薬物動態評価
BBB を一時的に開放し、血液中の候補化合物が脳内へ送達される有用性を評価

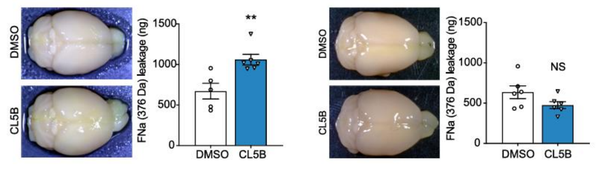
背景：Claudin5 結合化合物である CL5B は、tight junction を緩める活性を持つ



CL5B は Claudin5 に結合し tight junction を緩める
⇩ BBB 一時開放
候補化合物の脳内送達が可能

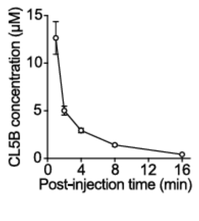
CL5B による蛍光物質 (FNa) の脳送達

CL5B と FNa を同時投与　　CL5B 投与30分後に FNa を投与



Claudin5 をヒト型に置換したマウスで、CL5B と FNa を同時投与した際には FNa が脳に送達されるが、CL5B 投与30分後に FNa を投与した際には FNa が脳に送達されない

⇒ **CL5B が一過的に BBB を開く機序を解明するため、CL5B の投与後血中濃度推移を検討**



- CL5B は投与後20分で血中からほぼ消失する（左図）
- BBB が緩まる時間は短時間であり、緩まったままにはならない

⇒ **目的の薬剤の脳送達を、投与するタイミングで調整可能**

- PROTAC、核酸などを含む様々な薬剤について、CL5B との併用による脳送達性を現在検討している。

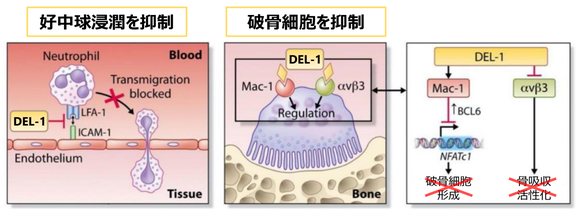
Inoue, S.; Kondoh, M.; Okada, Y. et al. *J. Control. Release* **2025**, *388*, 114314.

支援課題 5906　骨再生･骨粗鬆症治療を目的とした DEL-1 誘導薬剤開発

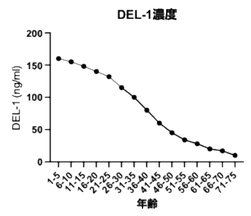
新潟大学　前川 知樹 先生
共同研究：北里大学　砂塚 敏明 先生、廣瀬 友靖 先生

目的：DEL-1 誘導活性を有する低分子治療薬の開発：歯周病、骨粗しょう症など
DEL-1 (Developmental endothelial locus-1)：
- 破骨細胞を抑制することで骨吸収を抑制し、骨芽細胞の活性化を通して骨形成を促進する
- 好中球の浸潤を抑制することで抗炎症作用を発揮する
- DEL-1 分子は歯周組織、骨、腎臓で発現しており、老化や炎症に伴って減少する

背景：前川らはエリスロマイシン類がDEL-1を誘導し、骨を産生することを既に見出している



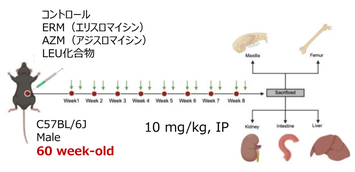
DEL-1 による抗炎症作用、骨吸収抑制



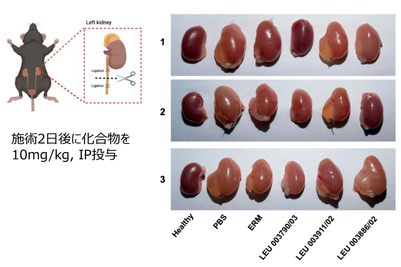
DEL-1は加齢と共に減少する

モデルマウスを用いたLEU化合物の評価

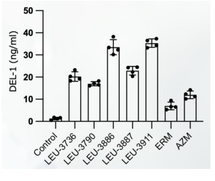
老齢マウスモデル（自然発症骨粗しょう症）



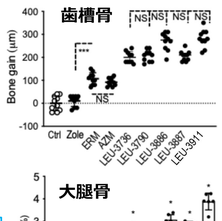
片側尿管結紮（UUO）モデル（腎疾患）



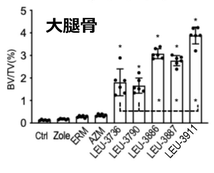
血中DEL-1濃度



歯槽骨

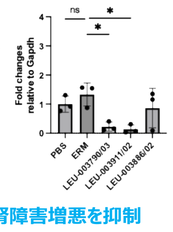


大腿骨



LEU化合物は
- DEL-1を強く誘導
- 骨の産生量も高い

Lcn2 (NGAL)



NGAL：好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
急性腎障害の尿中バイオマーカー

LEU化合物が腎障害増悪を抑制

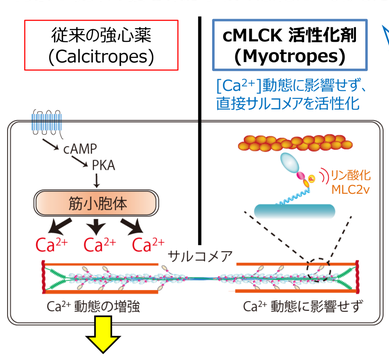
まとめ
- 老齢マウスを用いた自然発症骨粗しょう症モデルにおいて、LEU化合物投与群で骨の産生を確認し、その効果は ERM、AZM を凌駕した。
- マウス腎疾患モデルにおいて、LEU化合物で優れた効果を確認した。

支援課題 2678　cMLCK 活性化剤の開発

兵庫医科大学　塚本 蔵 先生

目的：cMLCK 活性化による新規心不全 (HFrEF) 治療薬の開発
cMLCK (Cardiac myosin light-chain kinase)：
- 筋肉の収縮機構において重要な役割をもつ
- 心筋特異的に発現している

背景：従来の強心薬は予後の悪化につながるため、新規メカニズムによる心不全治療薬が望まれている

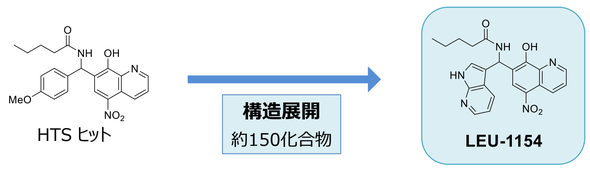




cMLCK 活性化剤のメリット：
- 心臓特異的に発現、高い基質選択性
- 直接心筋サルコメアを活性化して収縮力を改善
- 不全心筋における心筋サルコメアの修復
- カルシウム動態変化による副作用が起こらない

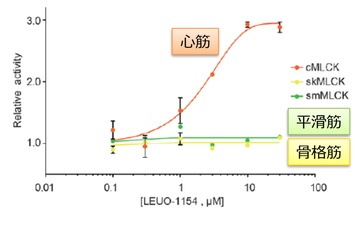
従来の強心薬のデメリット：
[Ca2+] 動態の増強による副作用（不整脈、虚血、頻脈、心臓突然死、長期予後不良）

ヒット化合物からの構造展開と薬理活性

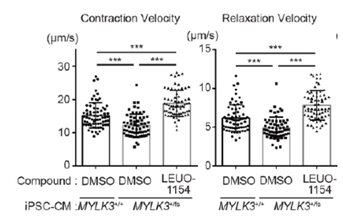


良好な ADME
PBS 溶解度 79.6 μM
膜透過性 (Caco-2) 1.9×10^{-6} cm/sec
代謝安定性 (ヒト) 70% (60分残存率)

動物モデルに投与可能な化合物を取得
特願2022-162292



In vitro で良好な活性と選択性



iPS 心筋細胞で収縮力の改善を確認

Hitsumoto, T.; Tsukamoto, O.; Takashima, S. et al. *Circulation* **2023**, *147*, 1902-1918.

- 大阪大学共創機構と連携し、製薬企業への導出を目指している。
- メガファーマやベンチャーなど幅広く面談を実施している。
- 海外ベンチャー企業と「**ライセンス契約**」を締結。
- AMED「難治性疾患実用化研究事業」に採択された。

高度化の成果

脳機能評価法の確立：非臨床と臨床を双方向に橋渡しする予測精度が高い新たな脳機能評価法へ

大阪大学　橋本 均 先生

1．研究背景、目的

精神神経疾患の創薬を成功に導くためには、以下の2点が重要な鍵となる。
- **非臨床研究における予測精度の向上：**疾患モデル動物等を用いた脳機能・病態解析により、臨床での有効性や安全性を正確に予測すること。
- **客観的診断に基づく患者の層別化：**問診や経過観察が主体の精神疾患において、客観的な診断補助法を開発し、有効な治療が可能な患者を絞り込む(層別化する)ことで、治験の成功確率と治療成績を向上させること。

最近、日本の認知ゲノム共同研究機構（COCORO）が統合失調症、双極症、うつ病、自閉スペクトラム症、健常者5,604例のMRI脳画像のデータ駆動型クラスタリング解析を実施し、4つのバイオタイプへの分類に成功した。

脳構造をバイオマーカーとするバイオタイプ１は感度・特異度が99%と高く、効果サイズも非常に大きいことから、この統合失調症サブタイプの客観的な診断と患者層別化が世界で初めて可能になったものと期待されている（Okada N, et al, **Mol Psychiatry** 2023; Yasuda Y, et al, **NPPR** 2025; 橋本 亮太, et al, **精神経誌** 2026）。

目的：本事業は、全脳活動・構造地図解析により、ヒト臨床での予測精度が高い**脳機能評価法の確立**と、**アカデミア中枢創薬の推進**のため、ヒトバイオタイプを反映し得る薬物投与等の**疾患モデルマウスの全脳画像解析を行う顕微鏡システムと計測・解析系を整備することを目的とする。**

主な発表論文

1) Takano H, et al. Glyoxal fixation is applicable to whole-brain serial section imaging in mice. **J Pharmacol Sci** 161:130-135, 2026
2) Shintani Y, et al. Rapid and long-lasting antidepressant-like effects of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor antagonist PA-915 in chronic stress mouse models. **Mol Psychiatry (Nature Portfolio 誌)** 31:1014-1026, 2026
3) Ueno H, et al. Recovery of centralities in medial prefrontal and sensory-related cortices associated with social behavior improvements in an autism mouse model. **Sci Rep** 15:22895, 2025
4) Ichimura T, et al. Volumetric trans-scale imaging of massive quantity of heterogeneous cell populations in centimeter-wide tissue and embryo. **eLife** 13:RP93633, 2025
5) Kojima L, et al. Optimization of AAV vectors for transactivator-regulated enhanced gene expression within targeted neuronal populations. **iScience** 27:109878, 2024
6) Yokoyama R, et al. (*R*)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice. **Mol Psychiatry** 29:1406-1416, 2024

2. 成果

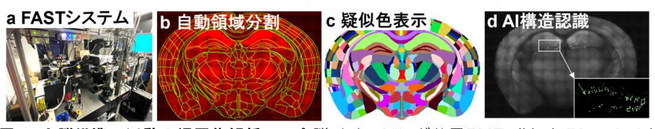


図1．全脳構造・活動の網羅的解析　a. 全脳イメージング装置FAST（block-**FA**ce **S**erial microscopy **T**omography）の外観　**b.** 深層学習による全脳の約1,500領域の自動分割　**c. b**の結果の疑似色表示　**d.** 最初期遺伝子を発現する活性化神経細胞の機械学習(AI)による認識

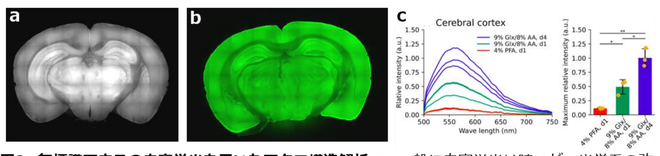


図2．無標識マウスの自家蛍光を用いたマクロ構造解析　a. 一般に自家蛍光は暗いが、光学系の改良で高輝度な撮影が実現　**b.** 固定方法の改良でさらに高輝度化に成功　**c.** スペクトル解析の結果、**a**に比べて**b**の輝度は約11倍であった。**自家蛍光の観察だけでマクロと微細構造の解析が容易になった**（**a.** 未発表、**b.とc.** H. Takanoらの発表論文(1)のSupplementary movie 1。CC BY-NC-ND 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) に基づいて引用。両方とも全脳画像動画の一部を示す）

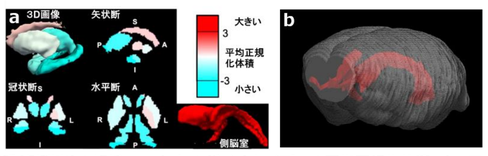


図3．脳室系(側脳室)の解析　a. ヒトのバイオタイプ１の平均正規化体積　b. マウスの脳室系の3D画像　ヒトのバイオタイプ１では側脳室の平均正規化体積が大きい。
マウス脳室の3D画像を構築し、体積や形態を解析できるようになり、ヒト疾患に対応するモデルマウスでの解析が可能になった（**a.** N. Okada, et al, Mol Psychiatry 28:5206–5216, 2023の図5a、CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)に基づいて引用。日本語の説明を追加。　**b.** 未発表、全脳3D画像の一部を示す）

3. 今後の展望

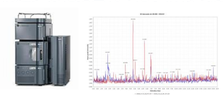
1.これまでに本研究で見出した超高輝度自家蛍光観察系等を用いて、マクロ・メゾ(細胞レベル) スケールの脳構造解析を通して、脳疾患の病態機構、予防・治療効果を疾患モデルマウスで解析できるようにする。
2.本研究は大規模画像を取り扱うことから、機械学習を併用した解析も行う。
3.以上を通して、脳疾患に汎化した病態解析と創薬研究に有用な技術を確立する。

天然物･低分子化合物ライブラリーの高度化とヒトCYP群による代謝解析

大阪大学　荒井 雅吉 先生、有澤 光弘 先生、澤間 善成 先生

1．研究背景、目的

天然物ライブラリーの高度化
・構造多様化抽出物の化学情報の拡充

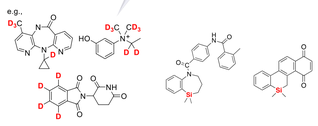


モダリティ探索ユニットとの連携
ヒット化合物創出ユニットとの連携

元素多様化が拓く低分子創薬
新たな低分子モダリティの創生
極微量代謝物の構造解析法の確立

・元素置換化合物の有用性評価
・初期ADMETの改善（代謝安定性や膜透過性の向上）
・極微量代謝物の構造決定方法の創出

低分子化合物ライブラリーの高度化
・天然、非天然アミノ酸の環状ペプチドや核酸の元素置換体合成
・天然物、薬理活性物質誘導体、これらの元素置換体合成

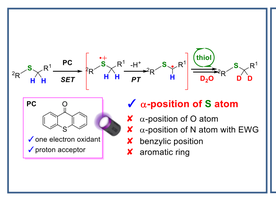


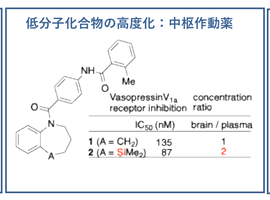
ヒトCYP群による代謝解析
・代謝パラメーターの取得
・クライオ電子顕微鏡による微量代謝物の構造決定

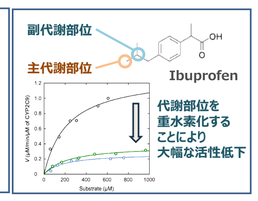


2. 成果

① **化合物ライブラリーの充実（665化合物）と構造多様化天然抽出物のプロファイル解析（175サンプル）**
② **５種のヒトリコンビナントCYPの獲得と代謝パラメータ取得体制の確立**
③ **論文業績：84 報**　④ **特許出願：５件**　⑤ **共同研究契約締結：3件**





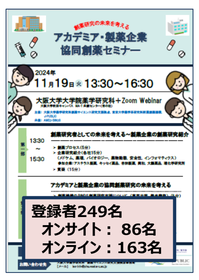


3．今後の展望

- 元素置換体合成技術のさらなる高度化
- リコンビナントCYPを用いたeADME・微量代謝産物解析技術の確立と提供
- 共同研究の推進と創薬への展開

人材育成・アウトリーチ活動

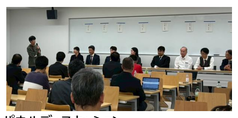
協同創薬セミナー開催





- J-PUBLIC 参画企業の企業研究が、自社の研究内容・研究環境を紹介。アカデミアや企業での創薬研究について学生、研究者の間で活発な意見交換が行われた。
- 後に続く学生のキャリアデザインの参考に。
- 次回、2026年11月10日に開催予定。


セミナー


パネルディスカッション

大阪大学総合博物館展示



- 2025年10月11日～2026年1月16日 大阪大学総合学術博物館で開催、大阪大学薬学研究科の特別展でBINDS支援を紹介。
- 会期中、5,200人を超える来場者があった。

書籍の出版



支援紹介動画の制作



- 拠点の支援体制や支援内容をわかりやすく伝えるため、動画を作成した。

HP でのBINDS 支援紹介



- 支援内容の紹介、セミナー開催の情報発信などを行った。中高生へ向けて創薬研究に関する情報発信のサイトを新しく制作中。

BINDS支援紹介セミナー





- BINDS 支援を紹介するセミナーを開催。
- 各回、400名を超える多くの方に参加いただいた。

- 講義
  ・薬学入門特別講義（大阪大学薬学部1年生対象）2022–2025
  ・創薬サイエンス特別講義（大阪大学大学院薬学研究科対象）2022–2026
- 大阪大学大学祭『いちょう祭』での公開講座（2022年、2023年）
- 創薬サイエンス研究支援拠点での若手研究者育成。
  OJT での創薬化学研究者としての実践育成やアカデミア研究への経験蓄積

テクニカルセミナー



- 機器の解析原理、使用方法を解説。
- 5年間で計13回のテクニカルセミナーを開催。
- 延べ718人が参加登録。

学会へのブース出展・バナー広告掲載

- 学会でのブース出展や、学会HP へのバナー広告掲載など、延べ46件のアウトリーチ活動を行った。



大阪大学 薬学研究科
創薬サイエンス研究支援拠点