オープンイノベーション③

創薬オープンイノベーションセンター —創薬シーズの創製に向けた研究支援ネットワーク—

小島 宏建, 岡部 隆義, 長野 哲雄

要約：我が国の低分子創薬の研究分野においては、アカデミアからオープンイノベーションを進める基盤がなく、偶然の発見や天然物の難しいスクリーニングから得られた数限られた創薬シーズを企業に橋渡しするしか手段がなかった。私たちはこの障壁を取り払うべく、化合物ライブラリー、スクリーニング設備、合成展開チームを整備し、創薬研究に挑戦できるスタート台に誰でも立てるように漸くできた。アカデミアに埋もれた創薬アイデアから企業が興味を持つレベルの創薬シーズへと磨き上げる本研究支援プロジェクトを加速させたく、今後とも各方面からのご協力をお願いしたい。

1. はじめに

大学等アカデミアにおいても基礎研究成果の応用、実用化が重視される時代になり、「産学連携」がキーワードとなって久しい。近年、新たなキーワードとして「オープンイノベーション」が取り上げられることが多くなっているが、実のところ、アカデミアにおいては共同研究、産学連携とほとんど同義であり、以前から行われている取り組みである。オープンイノベーションとは主に企業において、自社研究開発のみで製品開発を進めるのではなく、自社以外の知識や技術を取り入れて新たなテーマ創出や開発の効率化を進めることである。製薬企業においても、製品化合物の特許切れや創薬標的の涸渇などの問題から広く創薬テーマを公募し、研究の進め方について協議しながら、必要な研究経費を供与する取り組みが増えている。最近、海外も含め、数社がこのような公募を行っていることから、他社に優良テーマを青田買いされることを警戒してか、具体的な募集テーマの範囲を提示する公募の効

率化も行われるようになっている。

このように標的とするテーマ等、従来は手の内を明かすことのなかった企業側からの橋渡しが進められている一方、アカデミアにおいても、前臨床から臨床研究レベルのトランスレーショナルリサーチの支援が大学病院等ですでに進められてきている。私たちもさらに上流の基礎研究から創薬シーズ創製までを支援する全国規模のネットワークを構築してきた。元々製薬企業への創薬シーズの提案はアカデミアからも頻繁に行われていたと思われるが、再現性に欠けるチャンピオンデータの提示に留まるなどとして、ほとんどが丁重な門前払いを受ける提案だったと伺うことが多い。それは企業が望むレベルの創薬研究の土壌がアカデミアにはなかったことに起因する。私たちは、このような状況にあった創薬研究をボトムアップするために研究支援ネットワークを構築した。本プロジェクトについて以下に紹介したい。

2. アカデミアには創薬シーズが溢れんばかり？

「〇〇大学で××解明！ 新薬開発に繋がる大発見！！」といった新聞報道が毎日のようになされている。ならば、アカデミアで行われた基礎研究で得られた創薬シーズから臨床研究への橋渡し研究が、さぞや盛んに行われているのであろう。しかし、低分子医薬品創製研究における実態はそれとは全くかけ離れたものである。なぜだろうか？

解明された××を制御する低分子を見出すためには探索研究（化合物スクリーニング）が必要になる。化合物スクリーニングは製薬企業で日常的に行われているが、新聞報道される標的がヒトの疾病治療に関わっていることが全く明確になっていない段階で、スクリ

キーワード：スクリーニング、化合物ライブラリー、オープンイノベーション、公的支援、創薬
東京大学創薬オープンイノベーションセンター（〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 薬学部本館）

原稿受領日：2013年2月26日、依頼原稿

Title: Open innovation center for drug discovery: a research-supporting network for drug-seeds discovery

Author: Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano

ーニングが開始されることはない。一方において、大発見した〇〇大学の研究グループは化合物スクリーニングを自ら行って、××を制御する化合物を見出す研究を行う手段は全くなかった。そのため、当然ながら基礎研究で発見された生物活性を有する低分子化合物が我が国で橋渡しされることは、極めて稀なケースとなっていた。

であるからと言って、その発見を学会や論文での発表でそのままにしてしまい、誰もリスクを取らなければ、創薬テーマが涸渇するのは当たり前である。そこで、私たちは以下に述べるように、アカデミアにおいて創薬研究の基盤が整備されていない現状を一つ一つ解決すべく、スクリーニングのために誰もが利用できる大規模な公的化合物ライブラリーを整えた。最先端の基礎研究の成果に由来する創薬アイデアから、企業が興味をもつレベルの創薬シーズに磨き上げることを目指してきている。

3. 基盤と体制の整備

私たちが本プロジェクトに着手した2006年以前から、海外においてはスクリーニング用の化合物ライブラリーがアカデミアにおいても整えられていた。特に米国においては個々の大学で保有されていることも珍しくない。我が国においては、職人技とも言える天然物スクリーニングや偶然の発見などに頼らざるをえない状態で、誰もが創薬研究に着手することはできなかった。

そのような状況下、文部科学省事業「ターゲットタンパク研究プログラム」において、タンパク質機能の制御化合物の発見に有用な基盤として、公的な大規模

化合物ライブラリーを整備することに私たちは取り組んだ。創薬研究は様々な知識を集約して行う必要があり、個人研究としては決して完遂できない。この事業では生物学、生化学、医学、構造生物学、有機化学、情報学等異分野の研究者が一つのチームを組んだ。標的タンパク質の制御化合物を探索するという従来にはない体制で推進され、数々の興味深い化合物の発見に繋がっている。研究者が同じ目標を目指し、タンパク質と化合物を中心に置いて対等に議論する土壌が拓かれた意義のある事業であった。同事業で築かれた化合物ライブラリーは21万サンプルを所蔵するに至っており(図1)、文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業で引き続き運営され、利用を希望する研究者に産・学・官の区別なく公開されている。

化合物ライブラリーの詳細は東京大学創薬オープンイノベーションセンターのホームページ(1)をご覧ください。ただきたいが、なるべく多くの標的に活性化合物が見出されるよう分子構造の多様性を考慮して収集されている。そのような汎用ライブラリ(General Library)の他にもキナーゼ(kinase)やGPCR、タンパク質間相互作用など特定の標的を阻害する確率が汎用ライブラリより高いと予測した候補化合物のセットであるフォーカストライブラリ(Focused Library)、あるいは、既知薬理活性化合物が取り揃えられている。既知薬理活性化合物は、構築したアッセイ系の評価や制御したい生体標的の探索、あるいは既知活性以外の薬理活性の発見を目指す研究テーマで用いられる。申請書を受理すると、そのライブラリーより化合物サンプルの2 mM または 10 mM のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を96穴や384穴のマイクロプレートに分注して、

図1 東京大学の化合物ライブラリーの構成 (2013年3月)

冷凍便にて発送している（図2）。化合物サンプル自体は無償で、提供に要する消耗品や送料等の実費負担のみで利用可能である。

このように誰でも化合物サンプルにアクセスできる体制が整ったが、アカデミアではマイクロプレートに入った化合物サンプルを取り扱う装置類はこれまで必要とされず、全くと言ってよいほど備わっていなかった。そこで、文部科学省の補助を得て、東京大学以外にも北海道、東北、京都、大阪、九州、長崎の各大学

に自動分注装置やスクリーニング装置を設置し、全国規模でのスクリーニング研究支援体制を整えることができた。これらの装置を外部利用者にも開放する（図3）だけでなく、化合物スクリーニングが初めてであるほとんどの利用者に、スクリーニング講習会を催すなどソフト面での支援内容も充実させている。

各センターでの研究支援は、アイデアやテーマ持込に対応したスクリーニング請負というよりは、手厚い支援を受けながらも申請者のグループ自身が主体とし

図2 化合物サンプルの送付方法

96穴や384穴のマイクロプレートに化合物サンプルの溶液を分注して冷凍便で届けている。Plate on Demand (POD) 装置により、5 nL 刻みでの分注も可能となり、届いたプレートを中間希釈せず、プレートヘダイレクトに試験液を加えて測定できるアッセイレディプレートの提供も開始している。

図3 スクリーニング機器の利用開放

北海道、東北、東京、京都、大阪、九州、長崎の各大学の創薬拠点では、スクリーニングに必要な機器をご利用いただくこともご相談により可能。

を進めることを基本にしている。スクリーニングに慣れたスタッフが請負って行う方が効率的ではあるが、請負えるキャパシティには限りがあるため、採択するテーマを厳しく選定する必要がある。アカデミア研究の長所である自由で豊かな発想からの発見が阻害される懸念がある。さらに、そのテーマに対して最も熱意のある研究者自身が中心となって推進する方が、成功の鍵を粘り強く探索できる。「創薬」という語を造られた野口照久先生が残された

新たなる創造は 夢で作られ 情熱で究められ
使命感で結晶する

というお言葉がまさにそのことを物語っているように思う。

表1に示したのは最近までの東京大学創薬オープンイノベーションセンターの支援実績である。全国複数の拠点のスクリーニング設備にアクセスできるようになったことから、相談件数が飛躍的に増えてきている。これらの支援内容は企業にも開放されているが、研究

テーマの開示を躊躇したり、知的財産権の取り扱いを懸念して利用を見送るケースが多いように思う。とはいえ、別の企業への提供実績を見て、情報漏洩等の懸念が払拭されたためか、提供件数が最近は着実に増加している。

化合物サンプル提供前には、提供する化合物サンプルの種類や数、スクリーニング方法と活性化合物候補（ヒット化合物）が見出された場合の見極め方法など、細部に至るまで丁寧に打ち合わせを当センターにおいて必ず行っている（表2）。当センターには製薬企業でのスクリーニング研究実績のあるエキスパートが複数名在籍しており、アカデミア研究者に対しても厳しい指摘を行っているが、決して申請者をいじめるわけではない。より適切なアッセイ系や、スクリーニングを実施した後に行き詰まることを回避するための対策を提案するなど、遠方から来られるアカデミアの研究者も、皆さん納得し、満足して戻られる。

スクリーニング基盤が形成されると、次のステップとしてはスクリーニングヒット化合物から活性や物性のさらに良い化合物を探索するための化学合成基盤が

表1 平成25年3月現在までの東京大学における化合物提供支援実績

	問い合わせ研究者数	化合物データベースや サンプル提供者数
国公立大学	174	113
私立大学	17	10
公的研究機関	61	46
企業	34	9
合計	286	178
申請書件数ベースでは865件受付（内部利用含） サンプル数ベースでは583万サンプル提供済（内部利用含） 外部研究者との打合せ等：818回（週に2～3回の頻度）		

平成19年度から始まったターゲットタンパク研究プログラムで東京大学に化合物ライブラリーを構築してサンプル提供支援を開始し、平成21年からはサンプル提供支援を産学官の区別なく一般研究者にも開始した。スクリーニング設備の共用も行っており、学内外の研究者のべ1000名以上の利用実績がある。

表2 打合せ時にご説明いただきたい内容

1. 研究背景、目的 <ul style="list-style-type: none"> ・ターゲット名、対象疾患、既存治療法の課題 ・創薬リードか、研究ツールか 2. コンセプト、機序、先行化合物情報 <ul style="list-style-type: none"> ・ターゲット分子と疾患との関連性（薬効が期待される根拠） ・作用機序、求める化合物のコンセプト ・先行化合物の情報 3. スクリーニングの具体的な進め方 <ul style="list-style-type: none"> ・1次スクリーニングの方法と系構築状況（系バリデーションの到達度） ・2次スクリーニングの方法（偽陽性を排除し真のヒットに絞る具体的方法） ・高次評価の方法 ・使用を希望する化合物ライブラリーの種類と数 <p>以上を説明資料配布かパワーポイント（＋ハンドアウト）を用いて</p>
--

図4 創薬等支援技術基盤プラットフォーム制御拠点

必要となる。そのため、文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業で、9大学からなる8チームを選定していただいた。これらの大学はヒット化合物からの最適化合成を支援すると共に、公的化合物ライブラリーの充実のためにユニークな化合物を提供している（図4）。

4. アカデミア創薬の方針と問題点

基礎研究を担うアカデミアと製品開発を行う企業の双方から歩み寄り、オープンイノベーションを進めることは、間違いなく新しい創薬シーズの発見に不可欠な取り組みであろう。開発が後回しにされてきた稀少疾患や難治疾患の治療薬開発のハードル低下に繋がるであろうし、創薬コンセプトが確立していない研究テーマについては、企業が担う創薬リスクの低減を図ることができる。アカデミアでのスクリーニングは具体的な標的生体分子を定めずに行う、フェノタイプスクリーニングが非常に多い。目標に到達するまでの手数や時間がかかるであろうが、その中から一つでも、二つでも画期的な医薬品開発に繋がることを期待できると考えている。

現在、政府が進める医療イノベーションの取り組みの一つとして、私たちが推進してきたような基礎研究から企業への橋渡し支援が検討されているようである。どのような予算配分や取り組みを行うにせよ、問題となるのは支援を行う人材である。すなわちアカデミアにおいて製薬企業等で行われるレベルの創薬探索研究経験がなく、当然ながら、指導の人材が圧倒的に不足

している。我が国の創薬分野においても、アカデミアと企業間の転職や出向を含む人事交流が進むことが望まれるが、そのためにはアカデミア側の受入体制や規則（長期契約可能ポストやキャリアパス）の整備が必要である。もちろん、改正労働契約法、雇用財源、承継教員ポストの削減といった様々な問題が関係し、研究分野の事情のみで進められるわけではないので、各方面を調整しつつ、徐々に解決したい問題である。元来大学では教育を本務としており、これまでに全くなかったこのような取り組みや創薬関連設備に、学生や若手研究者が間近に触れることができることは、長期視点での人材養成には確実に貢献できる。

一方、アカデミアにおける人事評価が公表論文に基づくため、キャリアアップや学位取得には成果の公表が必要で、知的財産権確保や特許戦略とのコンフリクトが生じる。製薬企業が活用できる特許は単なるスクリーニングヒット化合物の用途特許ではない。類縁化合物を合成し、活性比較等を行った上で、確保が必要な権利範囲をクレームした特許出願が必要となる。研究開始からその特許が公開されるまでの期間は情報秘匿されなければならない、見つかったシーズが良いほど、関わった研究者のキャリアアップにはダメージとなる。従って、ヒット化合物発見後の検討はできる限り迅速に行いたい、人材や資金等のリソースが充足していることはまずないので、魅力的なテーマであれば、出願前に企業と共同研究に進め、加速することも必要であろう。アカデミアの研究現場では、複数のテーマに学生等がかかわることにより、学位取得で不利になら

ないような工夫をしたり, ヒット化合物のうち, 発表用の化合物と創薬展開を模索する化合物をあらかじめ分離するなど, 様々な対策が事前に必要になるかと思う.

5. おわりに

これまで本プロジェクトに携わってきて, お願いしたいことの一つが短期の評価ではなく, 中長期的な視点での評価である. 貴重な税金を用いた事業なので効率性や経済性のチェックが必要で, 致し方ない面もあるが, 創薬研究の土壌がほとんどなかったところからスタートしているため, 体制整備や人材育成にそれなりの時間を要し, さらに創薬研究自体, 数年以上の年月を必要とすることをご理解いただきたい. また, 企業での経験者の参画がもっと増えれば, シーズ発掘のスピードが加速するものと思う. 皆さまのご協力を衷

心よりお願いする次第である.

参 考 情 報

1) <http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/>

著者プロフィール

小島 宏建 (こじま ひろたつ)

東京大学 創薬オープンイノベーションセンター, 副センター長・特任教授. 博士 (薬学).

◇ 1995 年東京大学薬学部薬学科卒業, ☑ 00 年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了, ☑ 00 年~☑ 02 年米国カリフォルニア大学サンディエゴ校博士研究員, ☑ 02 年東京大学大学院薬学系研究科助手, ☑ 07 年東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構特任准教授, ☑ 12 年より現職.