

## 多変量 4 次元創薬に向けたインキュベーション・イノベーション研究拠点の形成

### ① 計画の概要

次世代ゲノムシーケンサ、ゲノム編集、iPS 細胞、オルガノイド、1細胞解析、質量分析、超解像顕微鏡、クライオ電顕等の、今までの創薬の根幹を揺るがす大きな技術革新が最近の5-10年で次々起きている。さらに、深層学習や人工知能のような情報科学の新規技術や超大型計算機を用いた大規模計算機科学の登場により、今までの目利きに頼った創薬から多変量複雑系を包括する解析が可能になりつつある。これらの Human Biology の新しい基盤技術の登場により、創薬およびそれを担う人物に求められるスキルは大きく変化している。ゲノム等コホート研究が進み、大量のデータが蓄積する中でさらに必要とされるのは、ゲノム情報の薬物標的分子やバイオマーカー分子への変換であり、統合オミクス計測と高精度情報解析による多変量オミクスデータに基づく病態の理解と新規薬物標的となる鍵分子の情報科学的見極めである。単一生細胞およびオルガノイド中におけるこれらの分子群や細胞小器官および細胞そのものの動態を観察・定量化する新技術も開発されつつあり、創薬応用への期待も大きい。

一方、従来の創薬研究には、標的指向性を有する低分子化合物の利用が主流であったが、近年、生理活性ペプチド等の中分子化合物、抗体等の高分子化合物、さらには核酸医薬や細胞医薬等を利用した次世代創薬への期待も大きく、高精度ナリガンドタンパク質のドッキングシミュレーションや ADME を予測する AI 創薬のような基礎と臨床をより太くつなげる次世代トランスレーショナル研究も求められている。

本計画は、この来るべき「創薬パラダイムシフト」を積極的に牽引する産官学創薬ネットワーク研究拠点の形成を企図するもので、iPS 細胞技術などで強みを持つ関西地区で、2025 年に開催される大阪万博を起爆剤として、健康・長寿を地球規模で実現する多変量 4 次元創薬科学を加速させる。

### ② 学術的な意義

新技術がもたらす大量の多変量 4 次元データにより創薬科学は革新的な変貌を遂げる。これには、従来の 1 : 1 の分子標的薬や、また昨今のマルチターゲットドラッグ・マルチコンポーネント創薬でもない、これまでの定性的・定数的創薬を大きく発展させた、定量的オミクスを活用した、多変量 4 次元情報に基づく次世代創薬科学の創成が必須である。本計画の最初の5年間は、疾病領域に関わらず、創薬の基盤となる技術開発を目指す。これにより、疾病メカニズムの理解が進んだり、超分子構造体等に対して原子レベルでの構造が明らかにされたりすることにより、その動作原理の理解が進むことが期待できる。また、システム全体での生体分子の構成プロファイルは、それぞれの状態を示すバイオマーカーになりうるものであり、診断や治療にも役に立つと考えられる。個々の技術については、創薬以外にも基礎生物学分野や農薬、材料解析などにも応用範囲があり、ライフサイエンス全体にとどまらず、ありとあらゆるところに効果があると考えられる。

また、もう一つの柱である「インキュベーション」では、分野の壁を超えて、創薬という共通ゴールに向けて新たな融合領域がうまれることが期待される。ミリ秒から年に至る多時相での多変量 4 次元データはあまりにも膨大であり、それらのリンクを解明するには生物学と情報学を理解した次世代生物情報科学者の参画・育成が不可欠である。生体の制御システムが採用する時間オーダーは、神経（ミリ秒）、内分泌（時間）、概日時計（日）、免疫（週）、加齢（年）と多岐にわたり、それぞれがそれぞれの時間軸で相互作用するため、データのスナップショット分析にはその見極めができる分野横断的研究者が不可欠である。特に進展著しい計算機科学、数理統計学に加え、バイオイメージングと直結する高度な生理学が融合した革新的な応用分野において発展が期待できる。

### ③ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

創薬を標榜したアカデミア基礎研究は多いが、実際に製薬会社が開発するに至るものはほとんどない。また、製薬業界においても壁があり、FDA で昨年承認された薬剤の 70%以上が First-in-Class であるが、臨床試験フェーズ 2 の成功確率は 3 割～4 割であり、Proof-of-Concept をとる段階で大きく低下する。患者選別の不適当や病因を真に反映した創薬標的ではなかったことが原因であるが、その背景には、承認に至るまでの様々な障壁を研究者がその経験や目利きだけでは見通すことができないこと、そして見通すために必要な情報処理能力の限界を超えてしまっていることがある。一方、個々の新技術については、iPS 細胞など創薬への応用も進んでいるものもある。しかし、あらゆる新技術群と真の創薬プロフェッショナル達を一堂に集めてインキュベーションさせながら、創薬にとり組むという試みは、少なくとも国内には存在していない。また、本計画では、多くの国際的創薬研究者を輩出してきた京大・阪大をコアとして、アカデミア最先端の新技術群、産業界にいる創薬マイスタ

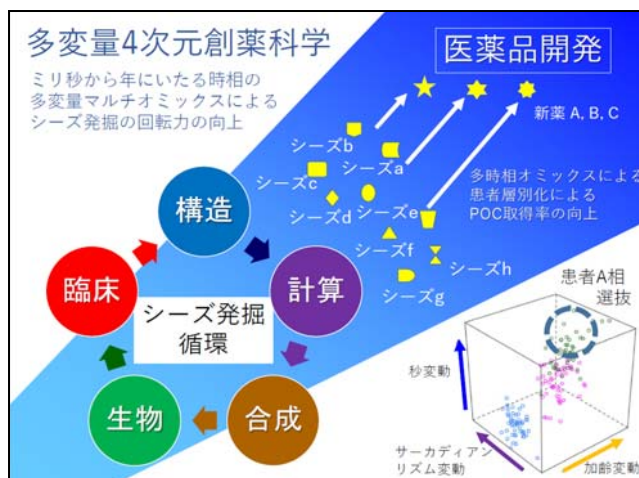


図1 多変量 4 次元創薬科学

一、若手研究者をインキュベーションし、創薬イノベーションを起こす。

#### ④ 実施機関と実施体制

京都大学大学院薬学研究科（京大薬）が中心となり、京都大学大学院生命科学研究所（京大生命）、大阪大学大学院薬学研究科（阪大薬）が協力機関として参画することについては、研究科間で正式な合意が得られている。さらに、創薬を目的とした唯一の国立研究機関である国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（医薬基盤研）とは研究所のレベルで本計画に参画することについて正式な合意が得られている。

京大薬および阪大薬では、すでにそれぞれ医薬基盤研との連携研究組織を有しており、また京大薬と京大生命は長年にわたる研究協力組織の関係にある。京大薬において、様々な外部資金で運用してきた先端創薬研究プロジェクト、創薬 iPS プロテオミクスセンター、ファーマコゲノミクス・ケモゲノミクス創薬コアラボ等を発展的に解消し、新たに創薬インキュベーション&イノベーションセンター（Incubation and Innovation Center for Drug Discovery, IICDD）を参画研究機関とともに設立する。総合科学である薬学のアカデミアにおける幅広い最先端技術と我が国の製薬産業界における長年の経験を効率的に融合させ、「創薬」という明確で唯一無二のベクトルにむけて総結集する体制をとる。この IICDD では、ある特定の分野のみに特化するのではなく、創薬のための全分野をカバーし、かつ創薬パラダイムシフトをけん引する新技術をインキュベーションさせることにより、「新薬開発」そのものを目指す。そのために、情報・計測・構造・統合生物・化学生物・オミクス・生体分子イメージング等の新分野を設置するとともに、産より真の創薬を知るマイスター研究者を招へいし、次世代を担う若手創薬研究者とともに最先端創薬技術と創薬に向けた強い執念に基づく、真の創薬イノベーションを目指す。

#### ⑤ 所要経費

- (1) 新規教員ポスト：30 億円（教授・准教授・助教 各 10 名 x 10 年間）
  - (2) 新規建物：5 億円
  - (3) 大型設備：25 億円（計測機器で 20 億円、大型計算機で 5 億円、付帯設備・運営保守費込）
- 合計 60 億円

#### ⑥ 年次計画

創薬インキュベーション&イノベーションセンター（IICDD）を設置し、創薬パラダイムシフトをけん引する新技術をインキュベーションさせるための連携研究組織を立ち上げる。経験豊富な創薬マイスターと若手研究者を産官学から 30 名規模で広く招へいし、情報・計測・構造・統合生物・化学生物・オミクス・生体分子イメージング等の新分野をカバーする。最初の 5 年間で、現在勃興してきている関連技術を直接創薬に役に立つ技術にするための検討を行う。計測機器や大型計算機等の大型設備費として 10 年間で 25 億円を計画している。また、そのための建物整備費として 5 億円を計上している。ゲノムシーケンサについては、疾患特異的ゲノム、パーソナルゲノム等の情報収集がすすむ中、どのような情報科学的アプローチで疾病の原因解明・再定義を行うかについて検討する。質量分析については、プロテオミクス、メタボロミクス、リポドミクス等の生体分子大規模解析法の確立と、大量データと機能に関する情報をどのようにリンクさせるかの検討が必要となる。クライオ電顕については、見たい対象の超分子構造に対して、データ解析法そのものの開発が必要となる。最初の 5 年間で、大型機器の設備整備を完了する。6 年目以降は、研究者および確立した技術のインキュベーションを行うとともに、疾病も絞って実際の創薬を目指す。経験豊富な創薬マイスターと若手研究者、産と学、科学と技術、伝統的手法と新規手法、実験と計算、など正反対の組み合わせでのインキュベーションを本格化する。本プロジェクトで育成された研究者は、期間終了後はそれぞれの研究参画機関をはじめとするアカデミアポストの取得や創薬ベンチャーの起業、もしくは製薬企業における創薬研究者として我が国の創薬研究分野を先導する人材として幅広く活躍することが期待される。

最初の 5 年間で、大型機器の設備整備を完了する。6 年目以降は、研究者および確立した技術のインキュベーションを行うとともに、疾病も絞って実際の創薬を目指す。経験豊富な創薬マイスターと若手研究者、産と学、科学と技術、伝統的手法と新規手法、実験と計算、など正反対の組み合わせでのインキュベーションを本格化する。本プロジェクトで育成された研究者は、期間終了後はそれぞれの研究参画機関をはじめとするアカデミアポストの取得や創薬ベンチャーの起業、もしくは製薬企業における創薬研究者として我が国の創薬研究分野を先導する人材として幅広く活躍することが期待される。

#### ⑦ 社会的価値

「いのち」に関わる薬の開発に関するものであるため、国民の関心も高く、日常的に一般新聞紙の紙面を飾ったり、TVでも取り上げられたりすることも多い。しかし、国民の関心が高いわりに医薬品の輸入量は輸出を大きく超過しており、産業構造上、大きな問題である。一方、世界でまともに研究開発型製薬企業が成り立っているのは日米欧くらいであり、国としても何とか製薬産業をグローバルな競争から生き残らせる必要がある、そういう意味でも産学官が一体になって行うオールジャパン創薬は一つの鍵となると考えられる。また、本計画実施後は、その創薬技術を基盤として新しい製薬産業が起業されることも期待できる。

#### ⑧ 本計画に関する連絡先

中山 和久（京都大学大学院薬学研究科）

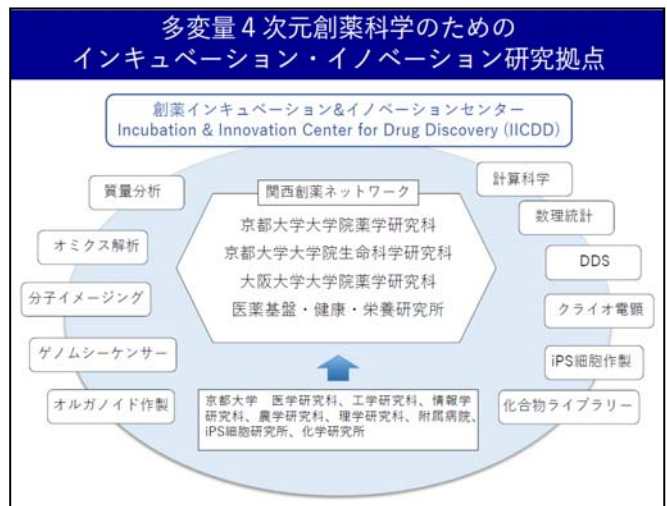


図2 多変量 4 次元創薬科学の研究拠点