

## 新たな創薬のイノベーションを求めて



研究室紹介

井上 豪\*

In Search of Innovation for Novel Drug Discovery

Key Words : Science in Drug discovery, Technology for Drug discovery, Proteomics of blood vessels

### はじめに

イノベーションの言葉は経済学者が用いて以来「技術革新」という意味で定着したと聞いたことがあります。イノベーションなしには経済成長もないとのことで、この20年、ライフイノベーション、グリーンイノベーションという言葉が盛んに使われています。しかし、ラテン語にルーツのあるこの言葉の本来の意味は革新的な考え方や捉え方を差し、誰かと話をしている「気づき」があり、考え方や見方が変われば既にイノベーションです。従って、色々なものを見たり、聞いたり、触ったりしながら人と会話して交流することが広義のイノベーションにとっても大事と言えます。

私は、平成元年に大阪大学工学部応用精密化学科を卒業し、大学院では工学研究科応用精密化学専攻「物理化学講座」において蛋白質のX線結晶構造解析を習得しました。笠井暢民先生の研究室には当時、金属錯体の構造機能相関の解明に注力しておられた故甲斐 泰先生や金久展子先生、ノーベル化学賞の受賞論文の4番目に名を連ね、留学先から戻られたばかりの三木邦夫先生、蛋白質研究所の角戸研出身の原田繁春先生がおられ、金属錯体の構造解析から蛋白質の構造解析へと移行する時期でした。

幸いにも理学研究科の鈴木晋一郎先生との共同研究に恵まれ、アズリン、シュードアズリン、プラス

トシアニンなどの銅含有電子伝達蛋白質の構造機能相関に関する研究で博士号を取得させて頂きました。当時はシンクロトロン放射光が稼働しはじめた黎明期で、今でこそ当たり前の低温下(100K)でのデータ収集も浸透しておらず、ガラスキャピラリー中に結晶を封入して常温でデータを収集していました。私の場合、これをさらに4軸自動回折計を用いて1点ずつ3日間もかけて収集し、1.5 Å分解能までのデータ収集に成功したことを今でも覚えています。話が逸れましたが、まだ当時は蛋白質の機能を構造から理解するのが手一杯で、新しい機能蛋白質を見つけてきたり、構造を基に機能を改変するまでには至りませんでした。今から思えば、昭和41年に「物理化学講座」が創設されて以来、新しい分子の創造というよりも面白い機能を持った分子の構造を次々と解析するという研究が主流で、普段から研究室の外との交流が絶えない研究室でした。

助教を拝命してから後は銅含有金属蛋白質として亜硝酸還元酵素のほか、他の金属中心を持つPEPCやRuBisCOなどの炭酸固定酵素の構造に基づく反応機構に関する研究に従事しましたが、ヒト由来造血器型プロスタグランジン合成酵素(H-PGDS)の構造に基づく阻害剤の分子設計に携わりました。2000年に英国ケンブリッジ大に留学して、フラグメントの分子設計を提唱してAstex社を起業したTom Blundell教授の下でパントテン酸合成酵素を標的とした薬物分子設計に従事し、当時の知見が特許となってGSKグラクソ・スミスクライン株式会社に移行され、自身の転機を迎えたと思います。

帰国してH-PGDSの構造を基にした阻害剤開発を本格化させ、Duchenne型筋ジストロフィーの進行を止める薬剤を設計に従事しました。犬のレベルで薬効が確認され、製薬企業にも引き継がれました。筋ジストロフィーの中でもDuchenne型は発症率が



\* Tsuyoshi INOUE

1966年4月生まれ  
大阪大学大学院 工学研究科 応用精密  
化学専攻博士後期課程 (1994年)  
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 創  
成薬学専攻 教授 博士(工学)  
構造生物化学  
TEL : 06-6879-8205  
FAX : 06-6879-8205  
E-mail : t\_inoue@phs.osaka-u.ac.jp

最も高く、幼少期から筋力が落ち、二十歳前後で呼吸困難に陥るといった病気で、少しでも貢献したいという気持ちが先行していたのを覚えています。

マラリア、リーシュマニア、トリパノソーマなどの寄生虫由来の関連酵素のX線構造を解析し、化合物探索を進める一方で、大学発ベンチャーである株式会社創晶の立ち上げにも協力し、創薬を加速する技術開発に寄与しました。レーザー照射による結晶の核発生技術、溶液攪拌による結晶の高良質化技術、レーザー加工による単結晶化技術などが生まれました。また、創晶を代表してNPO法人バイオグリッドセンター関西によるIT創薬の研究会にも参加し、インシリコ創薬の有効性や将来性に関する実証研究にも携わりました（詳細は過去にも報告（2008年 vol.60, No.4）しています）。

この頃から学際研究である創薬の共同研究の輪が大きく広がり、大規模な有機合成に携わって頂けるグループとの共同研究が必要となり、知財を1つにまとめる目的で技術研究組合を設置するために随分と奔走しました。その結果2012年に設立されたのが大阪大学未来戦略機構「創薬基盤科学研究部門」で、今の先導的学際研究機構「創薬サイエンス部門」に引き継がれています。

見方を変えれば自分では何1つできないと言えるかも知れませんが、創薬に関わる技術の高度化を縦糸に、創薬標的蛋白質の構造情報を創薬に活かしたいという周囲の方々との研究交流を横糸として、創薬活動に従事してきました。

折しも2009年、最先端研究開発支援プログラム（FIRST、代表：東大先端研 児玉龍彦教授）に参画し、抗原-抗体のX線構造を基に親和性の高い抗体を設計したり、天然型ピオチンに非結合性で、非天然のイミノピオチンにのみ結合性を示す改変型ストレプトアビジンの開発に従事し、薬物送達技術が生まれました。光免疫法を用いた新たな癌治療法が開発されつつある一方で、私は日本医療研究開発機構（AMED）の支援を得て電子スピン共鳴（EPR）を用いた癌のイメージング技術への応用を展開し、

血中半減期8.5分のラジカル活性種を送達し、癌を10分後から3時間後まで特定することに成功しています。また、同技術を極微量の蛋白質のラベル化プロテオミクスに応用し、腫瘍血管の内皮に存在する膜表在性蛋白質を同定して抗体医薬品の開発に繋がる新規標的探索技術も開発しています。創薬に関する周辺技術の開発に注力しながら、横糸を繋ぐ活動を続けているところです。

そんな中で創薬サイエンス部門に対する創薬相談から大きな「気づき」に遭遇することがありました。大手航空機で使用中の、安全性の高い除菌・消臭剤を医師が主導して入院患者の疾患部位の消臭に使用したところ病態の改善に繋がったことから受けた相談でした。当時は「謎の水」で受けた相談でしたが、ヤマ勘が働いてアポトーシスが起これたと解釈し、ラジカル活性種の存在を化学の先生に依頼して証明して貰いました。数か月後に欧米の飲料水に利用されている亜塩素酸ナトリウムが主成分であることを知りましたが、大阪大学高等共創研究院の大久保敬教授はその活性化機構を解明し、さらに強く活性化して21世紀のドリーム反応と考えられてきたメタン酸化に応用し、気体燃料であるメタンを常温常圧下で全て液体燃料であるメタノールとギ酸に変換することに成功しています。新たな酸化反応の開発が大久保研で進む中、高分子表面への酸素官能基の導入技術に気づき、医療機器や理化学機器も含めた様々な応用展開を模索中です。

昨年11月には、かつて薬学研究科で分子反応解析学分野を主宰されておられた故宇野公之教授の後任として、生体構造機能分析分野を主宰させていただく機会を得ました。また、学外でも日本医療研究開発機構（AMED）の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）事業でも活動させて頂く機会を得て、これまで培ってきた創薬に関する縦糸の技術を、新たな出会いの場で横糸に繋げる活動をしながら新しいものの考え方や捉え方を積極的に進め、さらに新たなイノベーションに繋げていくことができると期待しています。