



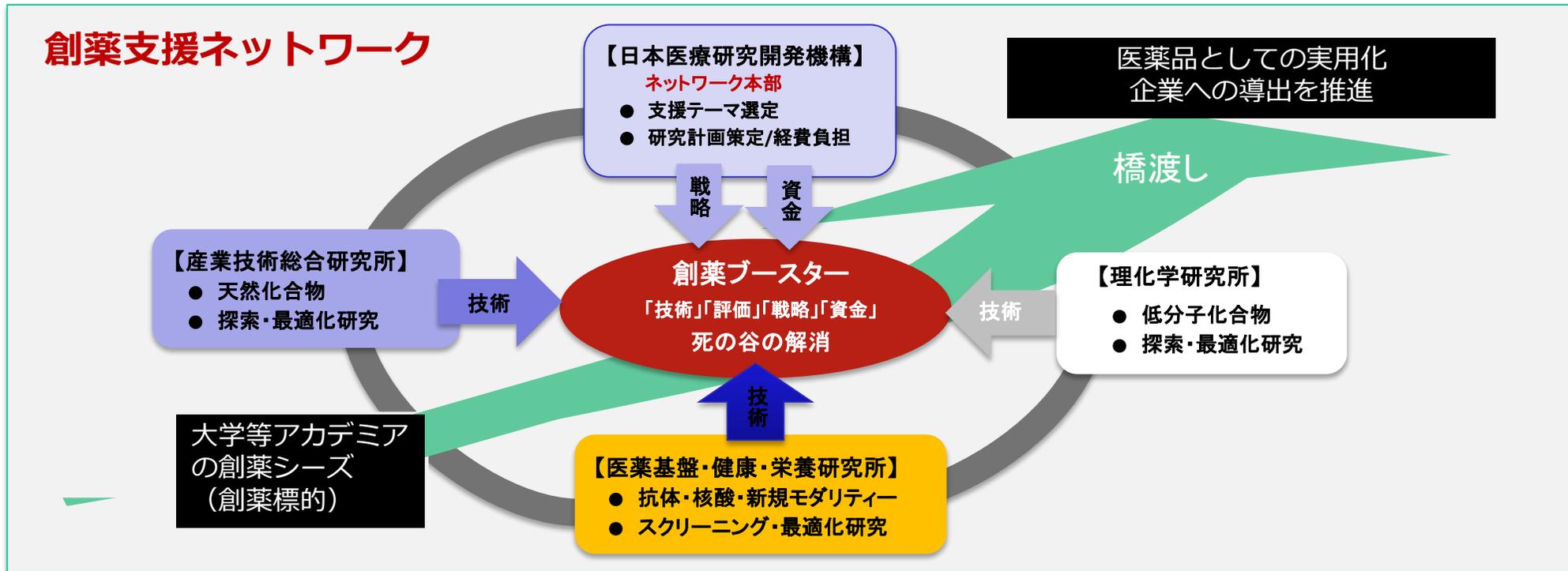
創薬デザイン研究センター

Center for Drug Design Research (CDDR)

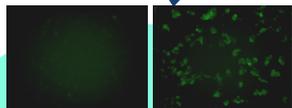
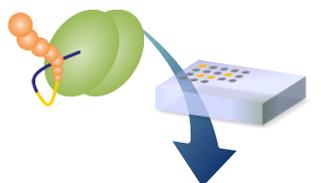
の取組と今後の展開

創薬デザイン研究センター長
近藤 裕郷

- 抗体医薬品、核酸医薬品、予防・治療ワクチンなどの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指します。
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担います。

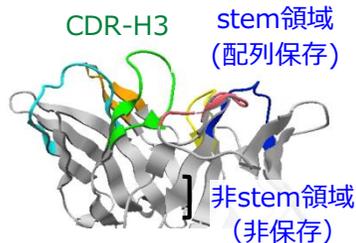


細胞膜透過キャリアー



細胞内導入効率の評価

抗体-抗原相互作用解析



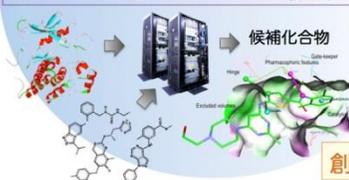
新技術の開発と改良

創薬標的の同定・解析

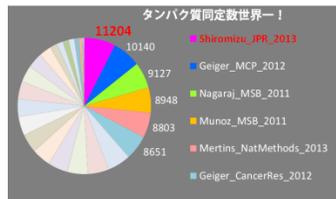
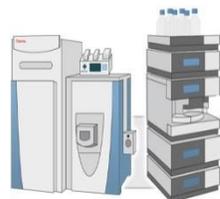
TargetMine
データウェアハウス

構造・機能・相互作用予測

インシリコスクリーニングと最適化



国内一の臨床プロテオミクス研究拠点 (最先端Exosome解析)



患者由来特異抗体の同定



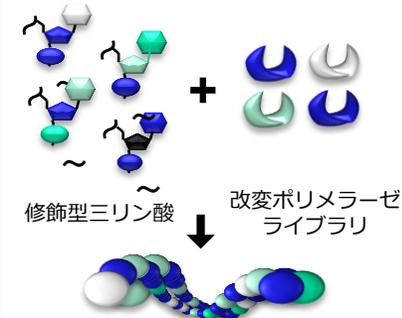
ヒト合成抗体ライブラリ



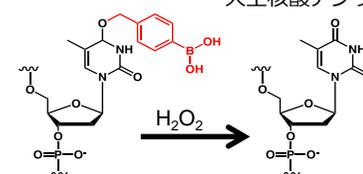
電気細胞融合

人工核酸アプタマー合成技術

- ① 改変ポリメラーゼの開発
- ② アプタマー創出技術の確立



人工核酸アプタマーライブラリ



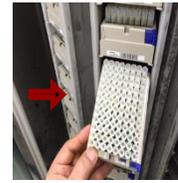
薬用植物エキスライブラリ 11,000種



分注機



プレート分注



バーコード管理

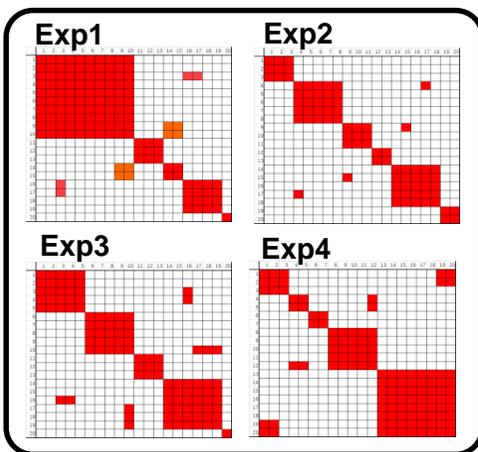
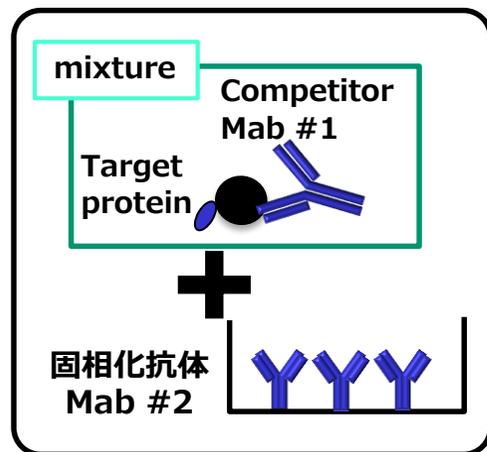
創薬支援ネットワークのテーマのうち医薬基盤・健康・栄養研究所による支援テーマ

新規支援テーマ*	ステージ	医薬研栄研による支援開始年度	課題名	代表研究者所属	支援方法
	標的実用化検証	平成27年度	HCMVワクチンの探索	白木 公康 富山大学	生物資源(細胞)の提供
		平成28年度	腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索	神田光郎 名古屋大学	人工核酸スクリーニング 生物資源(細胞)の提供
		平成28年度	S期チェックポイント阻害に基づく新規癌治療薬の探索	正井久雄 東京都医学総合研究所	生物資源(細胞)の提供
	スクリーニング	平成26年度	神経再生促進作用を持つ脊髄損傷治療薬の探索	武内 恒成 愛知医科大学	人工核酸スクリーニング 生物資源(細胞)の提供
		平成26年度	緑内障を対象とした神経保護薬の探索	林 秀樹 東京薬科大学	抗体スクリーニング ・最適化
		平成27年度	がん細胞の酸化ストレス防御機構を標的とする新規抗がん剤の探索	中別府 雄作 九州大学	生物資源(細胞)の提供
		平成27年度	低分子量Gタンパク質を標的とする新規がん治療のための核酸医薬の探索	菊池 章 大阪大学	人工核酸スクリーニング 生物資源(細胞)の提供
		平成28年度	子宮内膜症に対するペプチド治療薬の探索	杉原 一廣 浜松医科大学	生物資源(細胞)の提供
		平成28年度	miRNAファミリー分子を標的とした尿路上皮癌治療のための核酸医薬の探索	上田 裕子 大阪大学	人工核酸スクリーニング
○		平成29年度	細胞膜タンパク質を標的とする新規メカニズムがん治療薬の探索	麓 勝己 大阪大学	生物資源(細胞)の提供
	スクリーニング	平成26年度	新規がん治療薬のためのコンパニオン診断薬の探索	目加田 英輔 大阪大学	抗体スクリーニング
		平成27年度	小細胞肺がん治療を目的とした核酸医薬の探索	下條 正仁 大阪医科大学	人工核酸スクリーニング ・最適化

* 前回協議会以降、新規に支援を開始したテーマ

: 支援終了テーマ

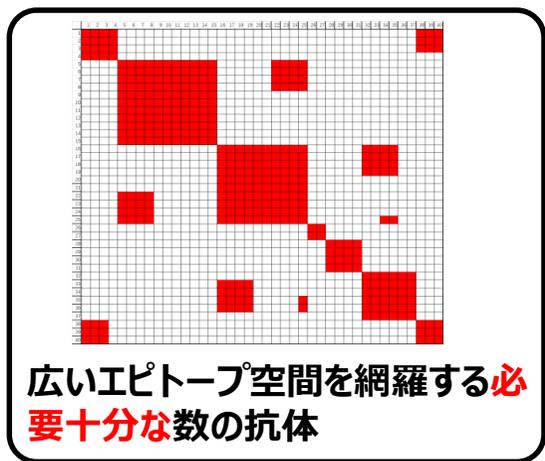
CDDRにおける平成28年度業務実績と研究成果



ペア逐次アッセイ

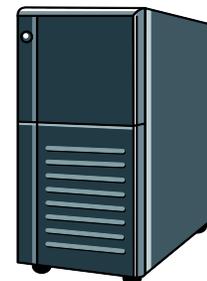
各アッセイからreference 抗体の取得

レアエピトープグループを同 定し、それらの抗体を随時取 得する



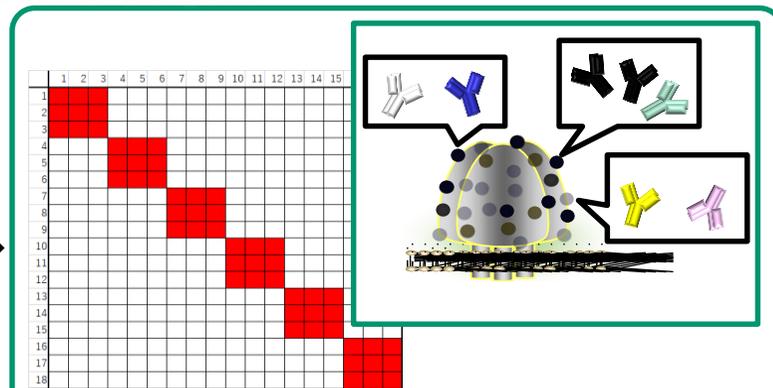
実験デザイン

X線結晶構造データ
タンパク質構造予測
エピトープ間距離
分子表面積 etc.

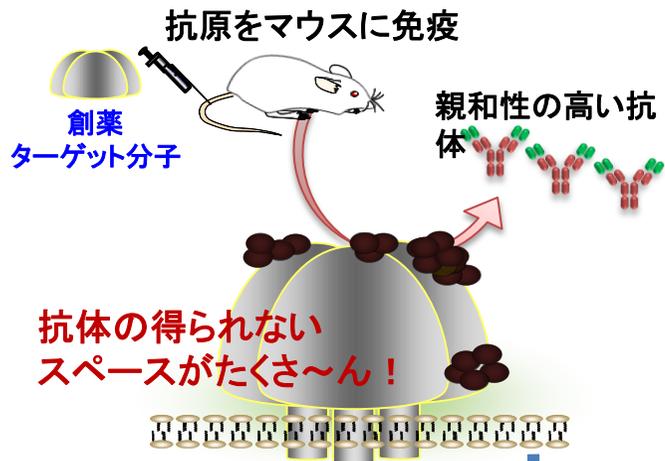


計算機処理

クラスタリング 標準化(均質化)

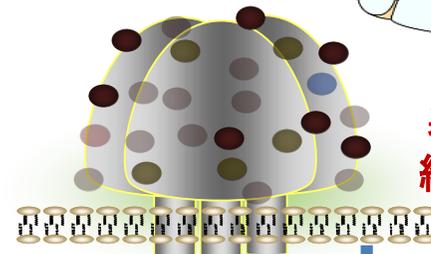


エピトープ均質化抗体パネル (特許出願済み)



現在の抗体作製法

標的分子の抗体をもっと作製できないかな？



親和性等に基づいた
従来の抗体ライブラリー

<高親和性抗体> = 既存抗体
親和性に優れた抗体の中から機能を発現する抗体を選別
<難点> → 優れた機能性を持つ抗体を見逃す可能性

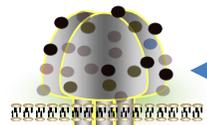
高親和性抗体

エピトープ
均質化抗体パネル

機能発現に重要なエピトープ抗体パネルから親和性に優れた抗体に加え、新しい機能抗体を選別
<利点> → 目的機能の抗体を取得することが可能
PD-1抗体、TNFR2抗体、CD30抗体など、すでにいくつかのエピトープ抗体パネルの作製に成功。

高親和性抗体

高親和性以外の多機能性抗体



基盤研の独自技術

<アンチセンス核酸>

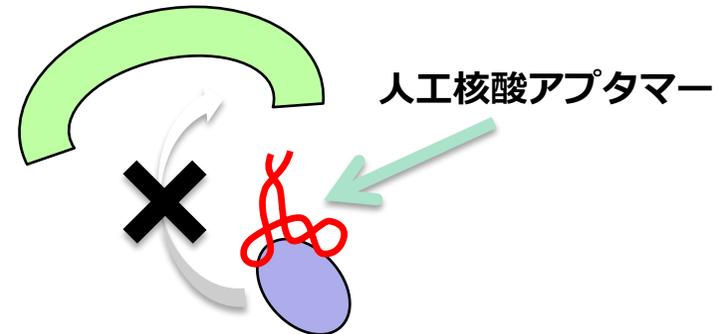
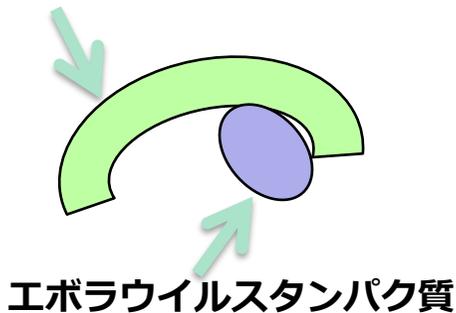
創薬標的として有望な5つの標的mRNAに対してアンチセンス核酸の設計を行った。うち3件については、*in vitro*で標的mRNAのノックダウン効果を確認し、**活性の高いアンチセンス核酸を創出することに成功した**（残り2件については次年度実施予定）。また、**1種類のアンチセンス核酸を用いて2種類のmRNAを高効率かつ同時に落とすことに成功し**、年度末に特許出願を完了した。

<核酸アプタマー>

エボラ出血熱の治療薬開発を目指して、エボラウイルスタンパク質に対する結合阻害剤の創出を試みた。人工核酸ライブラリとキャピラリー電気泳動法を組み合わせることでエボラウイルスタンパク質に対して**結合親和性が高い人工核酸アプタマーを創出することに成功した**。同様の手法で得られた天然型核酸アプタマーに比べて、得られた人工核酸アプタマーの結合親和性は**20倍以上向上**していた。さらに、試験管内でエボラウイルスタンパク質と核輸送タンパク質とのPPI阻害能を評価したところ、得られた**人工核酸アプタマーがPPI阻害能を有している**ことが明らかになった。

人工核酸アプタマーによるPPI阻害

核輸送タンパク質



その他、改変ポリメラーゼの工業利用を目指した特許を出願

CDDRで取組む次世代の創薬デザイン技術開発

— 抗体を低分子化合物に変換する汎用技術の開発 —

— AI技術を用いた創薬ターゲット分子の発見と同定 —

次世代の創薬デザイン技術開発：抗体→低分子変換

世界市場で急成長を続けている

バイオ医薬品

(2020年予測=トップ20医薬品の64%)

高価 海外での生産

変換技術
(置き換え)

緊急課題:新技術開発

バイオで出遅れている日本製薬業界の強みを生かす

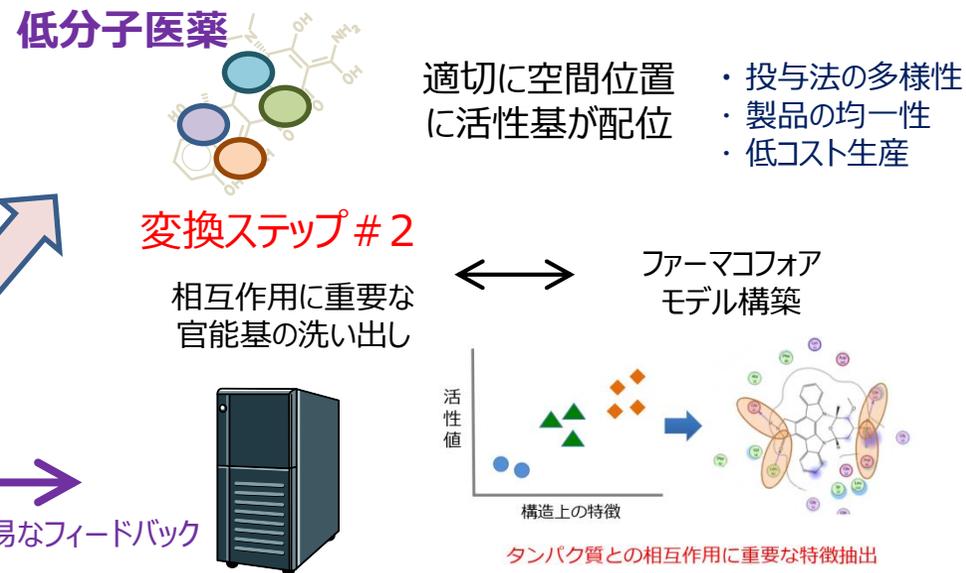
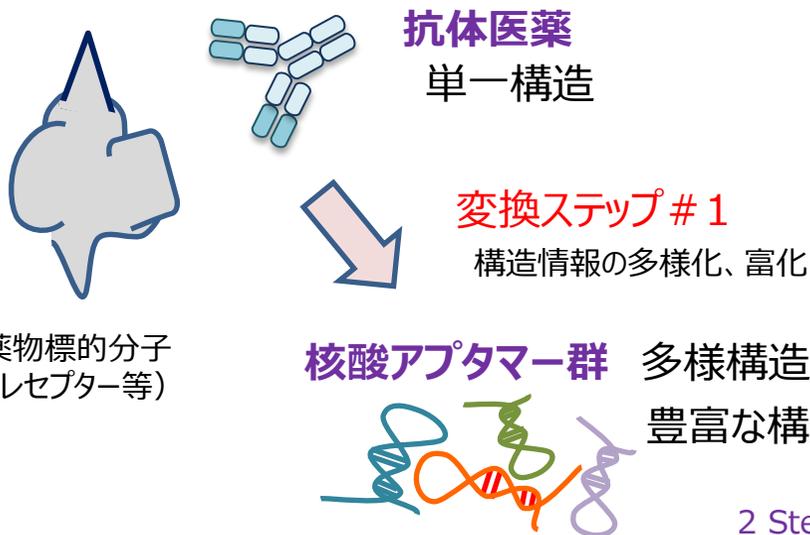
新しい低分子医薬品

安価 国内既存設備での生産可

どうやってバイオ医薬品を低分子に置き換えるのか？ (変換技術のフロー)

Step1: バイオ医薬品と活性等価なアプタマー群を作製し、低分子デザインのための構造情報を得る

Step2: インシリコにより、官能基を適切な空間配位に有する低分子を設計し活性等価な化合物を合成する



構造情報が乏しい抗体などのバイオ医薬品を、構造情報が豊かでかつハイスループットの作製が容易な、活性等価アプタマー (核酸分子) 群に変換する

得られたアプタマー群と標的分子の構造活性相関及び相互作用解析より、ファーマコフォアをモデル化し、インシリコにより活性等価な、低分子・中分子をデザインする

次世代の創薬デザイン技術開発：AIによる創薬ターゲット探索



基盤研究所ではAI創薬を本格的にスタート！