

資料3-1



国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所
*National Institutes of
Biomedical Innovation, Health and Nutrition*



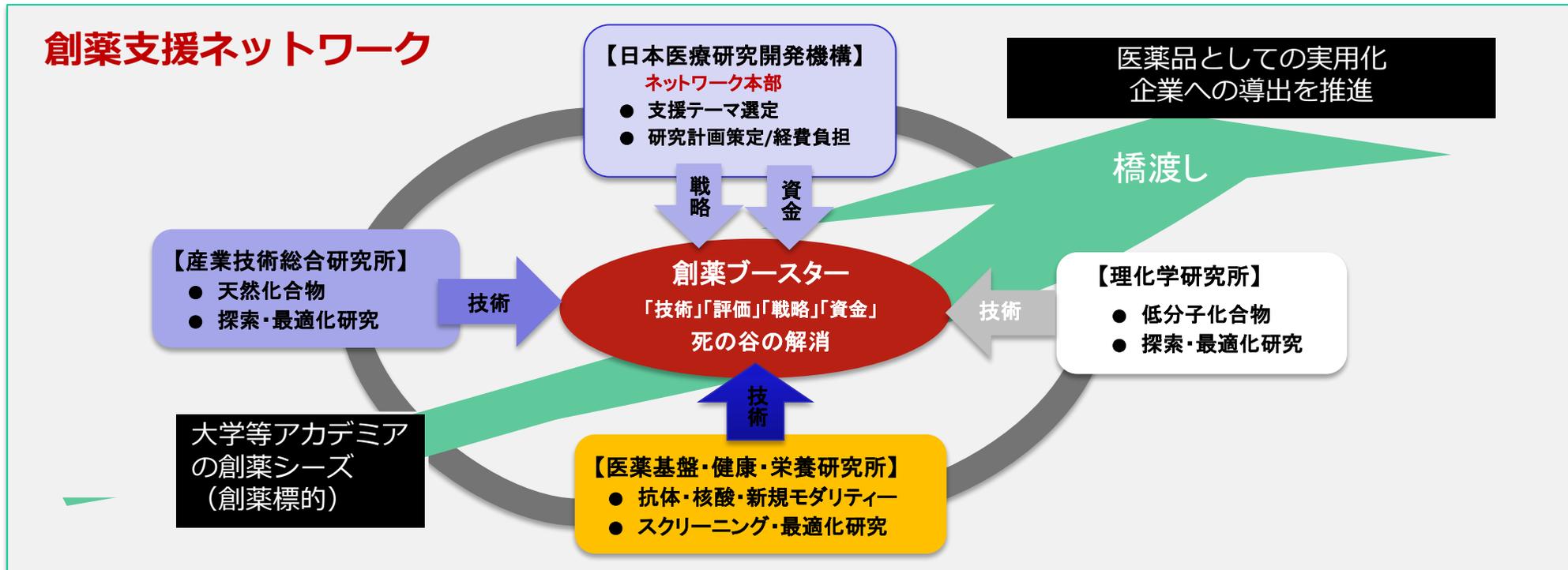
創薬デザイン研究センター

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

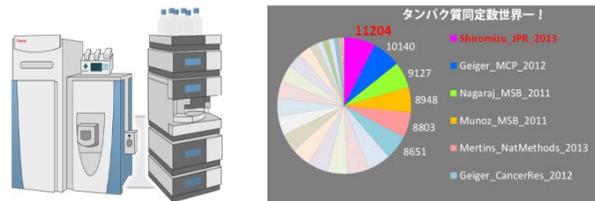
- 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指します。
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担います。



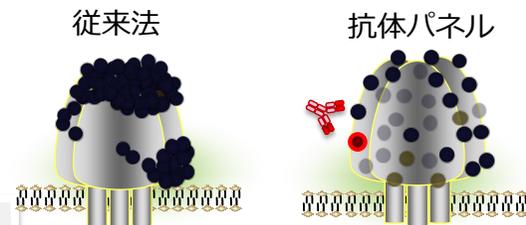
創薬デザイン研究センターの研究ユニット

概要

国内一の臨床プロテオミクス研究拠点（最先端Exosome解析）

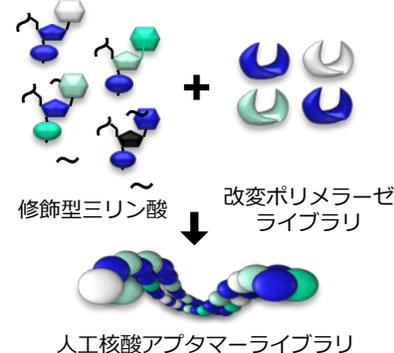


エピトープ均質化抗体パネル
(高効率な機能抗体の取得技術)

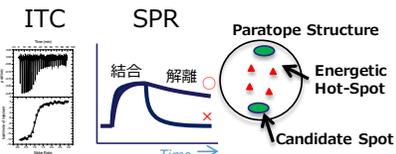


人工核酸アプタマー合成技術

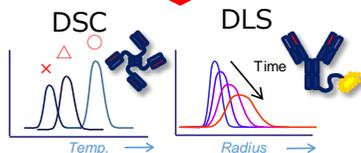
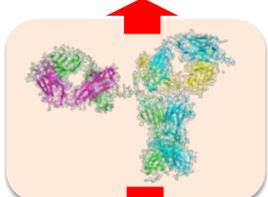
- ① 改変ポリマーゼの開発
- ② アプタマー創出技術の確立



構造と物性に基づく
医薬品候補最適化



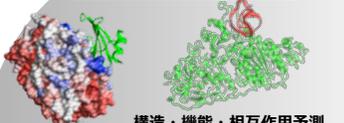
相互作用の精密解析に基づく合理的設計



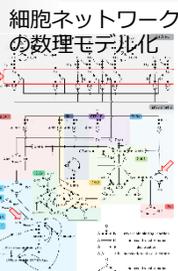
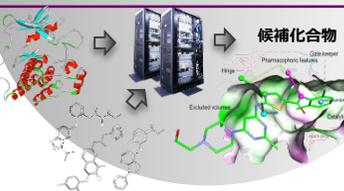
会合凝集形成制御・安定性向上

新技術の開発と改良

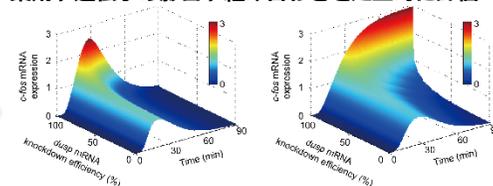
創薬標的の同定・解析



インシリコスクリーニングと最適化



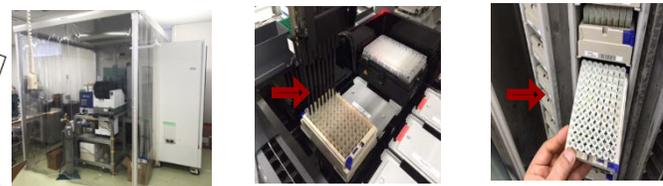
薬剤や遺伝子の影響や組み合わせを定量的に評価



細胞制御の原理に基づいた合理的なドラッグリポジショニング



薬用植物エキスをライブラリ 12,000種



Design Evaluation

最適化支援プロジェクト

インシリコ創薬支援プロジェクト

細胞ネットワーク制御プロジェクト

Hit Optimization

創薬標的プロテオミクスプロジェクト



CDDRの研究ユニット

創薬イメージングプロジェクト

Profile Screening

抗体スクリーニングプロジェクト

人工核酸スクリーニングプロジェクト

薬用植物スクリーニングプロジェクト

Compound Library

－ 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 －

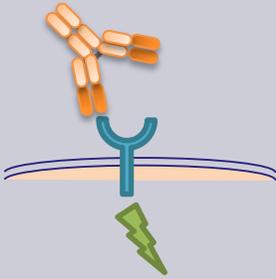
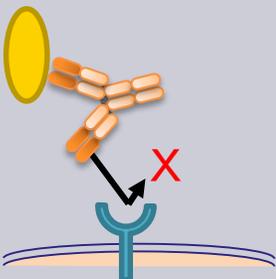
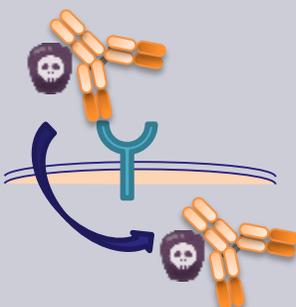
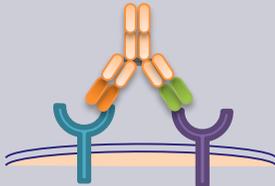
ステージ	医薬研栄研による 支援開始年度	課題名	代表研究者 所属	支援方法
標的実用化検証	平成27年度	HCMVワクチンの探索	白木 公康 富山大学	生物資源(細胞)の提供
	平成28年度	腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索	神田光郎 名古屋大学	人工核酸スクリーニング
				生物資源(細胞)の提供
平成29年度	癌代謝制御ハブ分子の新規阻害剤の探索	中山 敬一 九州大学	生物資源(細胞)の提供	
スクリーニング	平成26年度	神経再生促進作用を持つ脊髄損傷治療薬の探索	武内 恒成 愛知医科大学	人工核酸スクリーニング 生物資源(細胞)の提供
	平成26年度	緑内障を対象とし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	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
スクリーニング	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
	平成29年度	GM1-ガングリオシドーシス脳病態に有効な新規低分子シャペロン治療薬の探索	檜垣 克美 鳥取大学	生物資源(動物)の提供
標的実用化検証	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	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
	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

： 医薬健栄研 支援終了テーマ

CDDRにおける平成29年度業務実績と研究成果

抗体医薬の開発に重要なこと

抗体の { エピトープ
結合モード
フォーマット } を最適化し、薬効を最大化すること

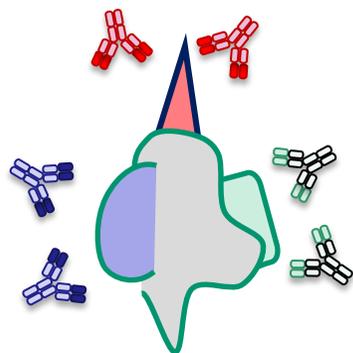
	アゴニスト	アンタゴニスト	ADC	活性向上
活性	シグナル伝達	結合阻害	インターナライズ	任意
フォーマット	任意	任意	細胞傷害活性	バイスペシフィック バイパラトピック
				

➡ { 開発途中でドロップした創薬ターゲットに対する新規抗体医薬の開発
POCの明らかな創薬ターゲットに対する活性に優れた抗体医薬の開発

新規な抗体医薬の創製に向けて様々な抗体フォーマットの開発が必要

目的とする機能を示す抗体をデザインすること

エピトープ均質化抗体パネル (既知抗原から新規の機能を発掘可能な技術) (特願2017-21553, PCT/JP2017/41683)

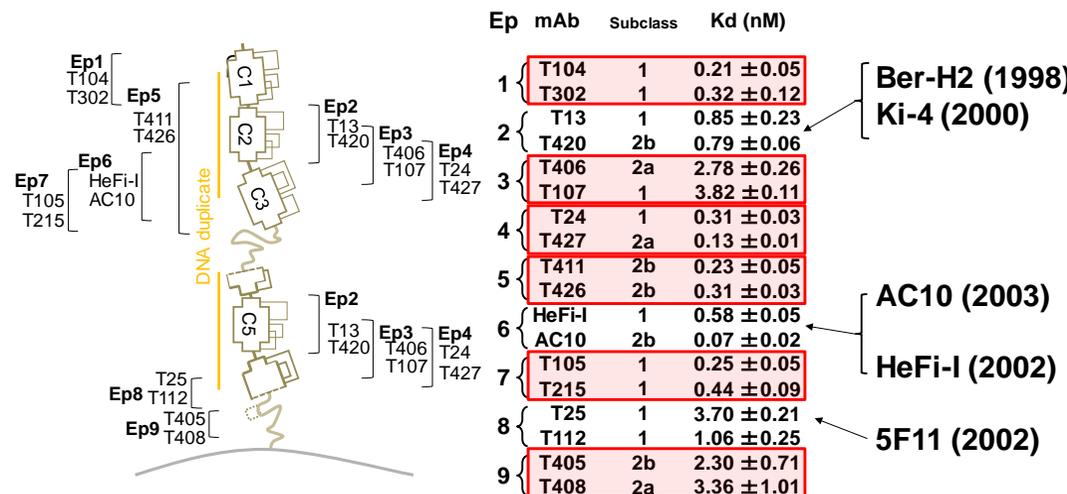


創薬ターゲットに対して**網羅的に結合する抗体のセット**の中から、複数の機能抗体により、**機能エピトープ領域構造を特定**する



抗体医薬候補となる、アゴニスト活性や、アンタゴニスト活性を示す抗体を取得可能。

<抗CD30抗体パネル>



平成29年度の実績

平成28年度に作製した抗体とは異なるターゲット (TNFR2を含めた複数のターゲット) に対して、抗体パネルの作製に成功。

機能エピトープを「発掘」することが可能な技術の開発・応用

同一エピトープ群から抗体パネルを用いて高安定性Fvを選別 →最適化支援プロジェクトとの共同研究

<例>

既存抗体



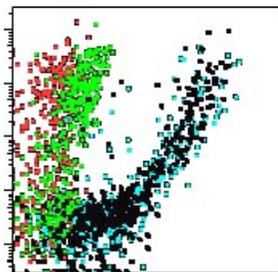
新規抗体パネル



熱処理

- 85° C
- 70° C
- 55° C
- No treat

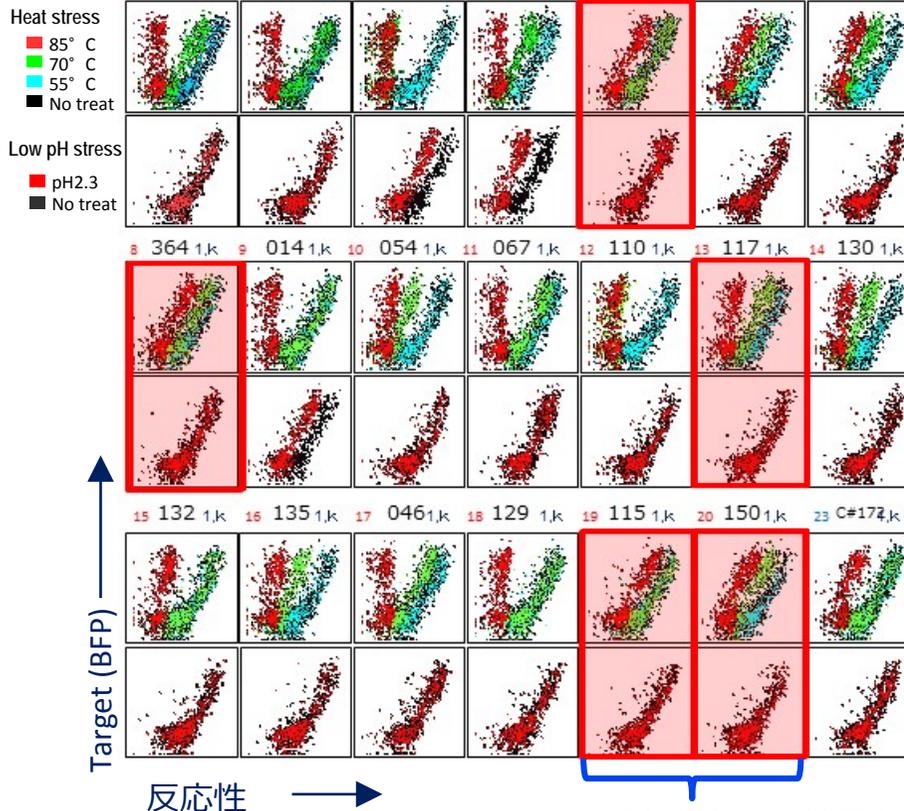
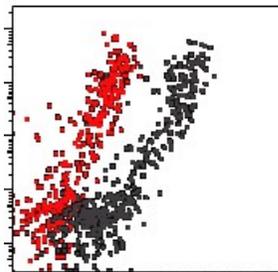
Target (BFP) ↑



反応性 →

低pH処理

- pH2.3
- No treat



膜型抗原に特異的抗体

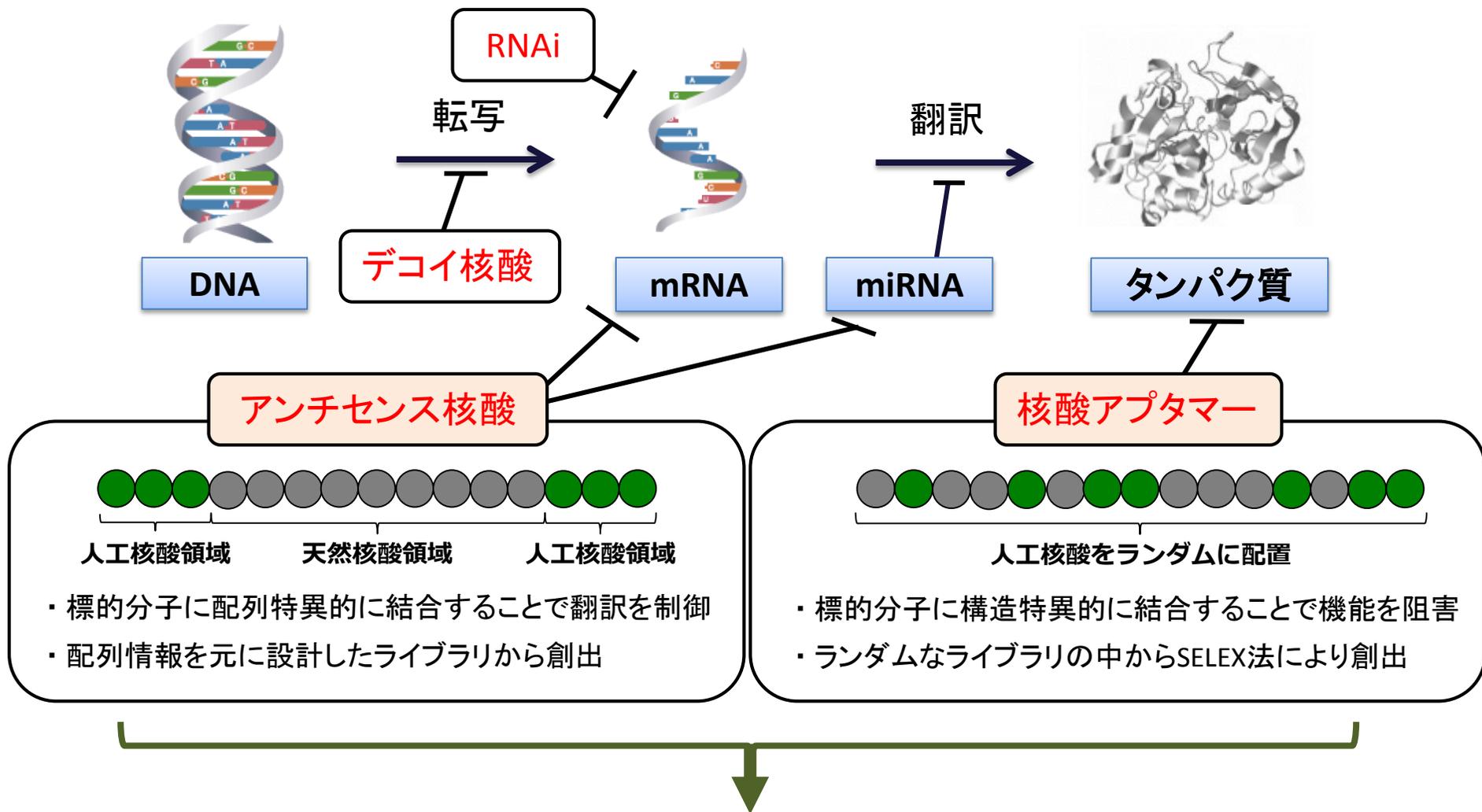
パネル抗体技術により既存抗体より物性安定性の高いFvを持つ抗体が得られた



Developability (開発可能性) の高いFvを取得

抗体の熱安定性と低pH安定性を膜型抗原への結合力で評価

開発可能性の高い抗体の取得に成功



基盤研で進める核酸医薬の技術開発
(アンチセンス、アプタマー)

膨大なデータの蓄積から各パラメーターと活性との相関を予測

標的mRNAの配列情報

- インシリコでの高次構造予測
- 予測結果に基づいた領域の選定

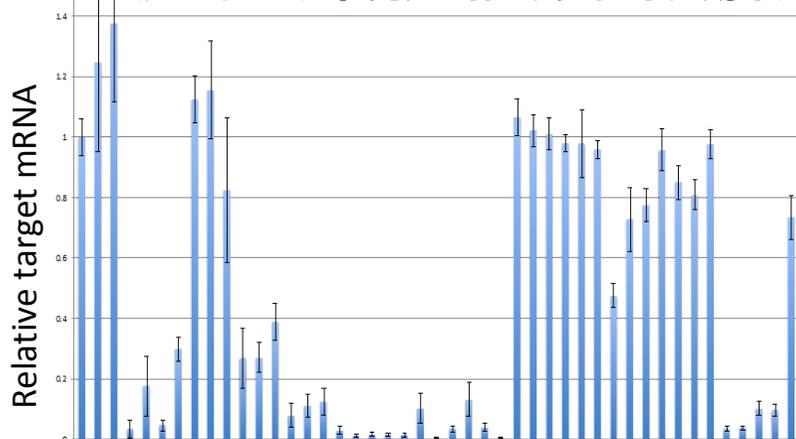
アンチセンス核酸の物性

- 標的mRNAへの結合能
- 高次構造形成リスク
- オフターゲットの回避

高いデザイン効率

アンチセンス核酸のデザイン効率が大きく向上！

<プロジェクト発足当初のデザイン効率>



各ASOの配列 (5' → 3')



<現在のデザイン効率>



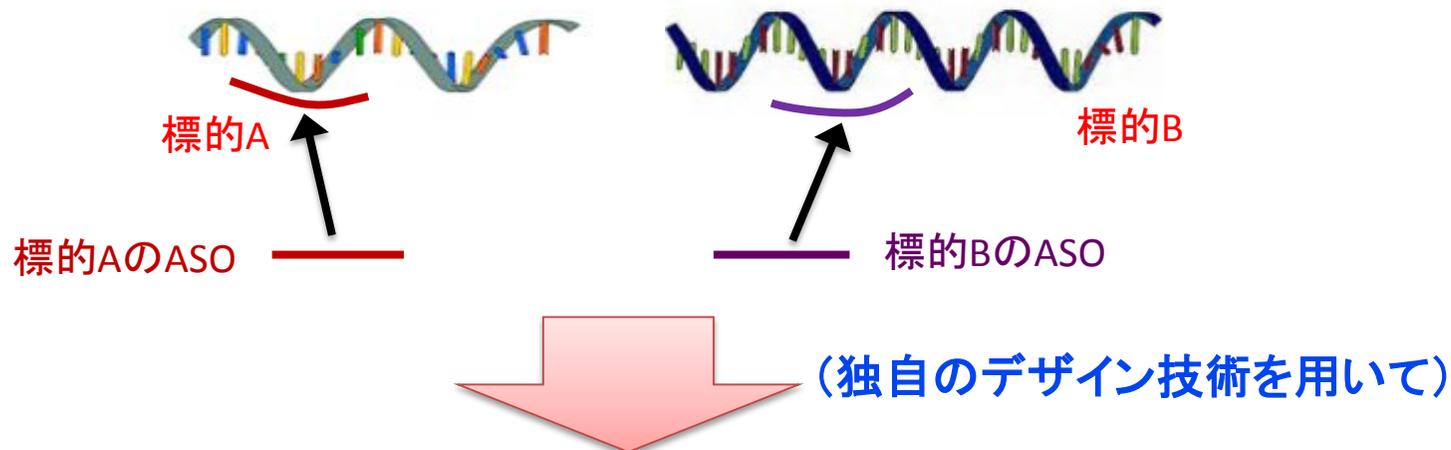
ターゲットの細胞発現が効率的に抑えられている！

各ASOの配列 (5' → 3')

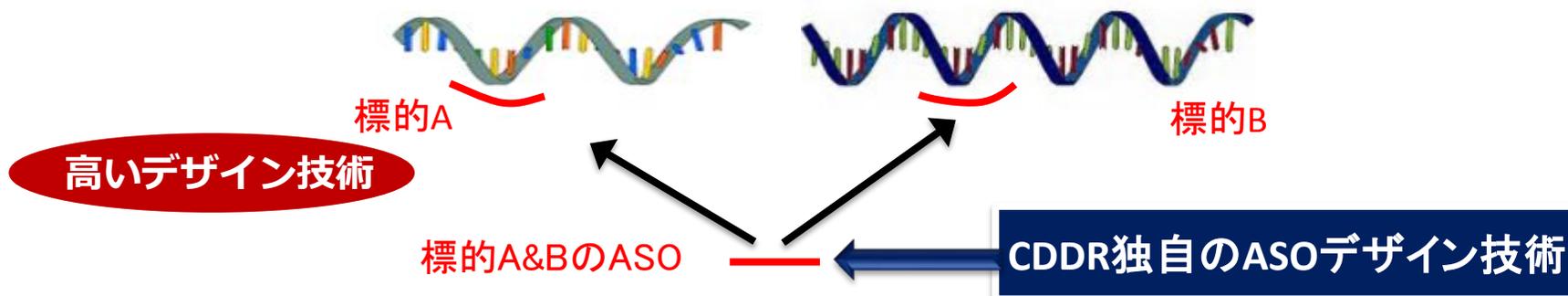
機能的なASOのデザイン技術が飛躍的に向上した！

疾患発症に複数の標的mRNAが関与している場合

- 通常は標的mRNAそれぞれに対応するアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)が必要



- 1種類のASOで異なるmRNAを同時にノックダウン可能な配列デザインも可能



CDDRで取組む次世代の創薬デザイン技術開発

— 次世代の低分子医薬品創成プラットフォームの構築 —

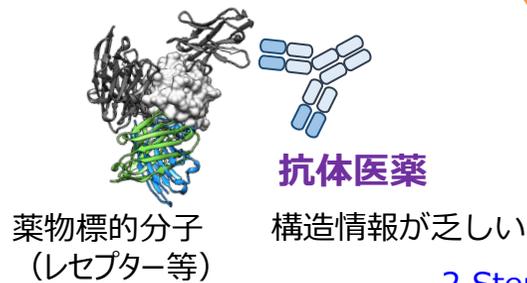
— モダリティ創薬デザイン研究会の設立 —

次世代の低分子医薬品創成プラットフォームの構築

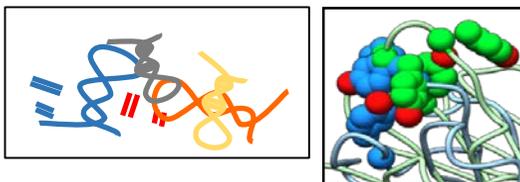
- 急成長を続けている抗体等のバイオ医薬品：薬剤費高騰の原因
- バイオ医薬品を低分子医薬品に置き換える技術開発が急務

特異性と活性の両方を備えた次世代の低分子医薬品を創出するためのプラットフォームを構築

変換ステップ#1



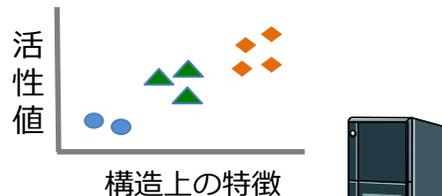
核酸アプタマー・小分子抗体群



構造情報の多様化、富化

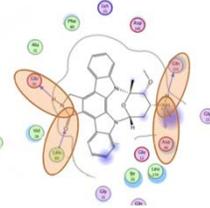
2 Step間の容易なフィードバック

変換ステップ#2



ファーマコフォアモデル構築

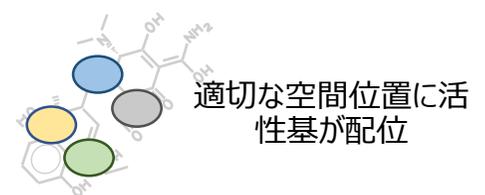
タンパク質との相互作用に重要な特徴抽出



製薬企業との共同研究
AMED 創薬基盤推進事業
(平成30年度開始)

インシリコ・スクリーニング

低分子・中分子医薬

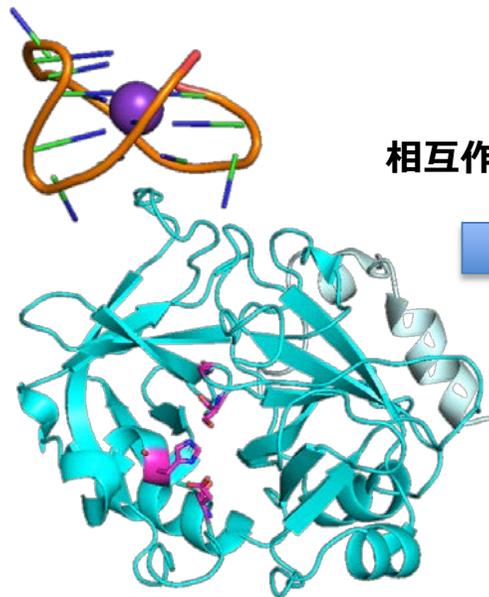


アプタマーとターゲットの複合体構造からの 低分子化合物のデザイン

テストケース : Anti-thrombin aptamers

既知の複合体構造を解析し、ファーマコフォアを計算
低分子ライブラリ、PPIライブラリを用いてインシリコスクリーニングを実施
実験による検証を進めている

Exosite I



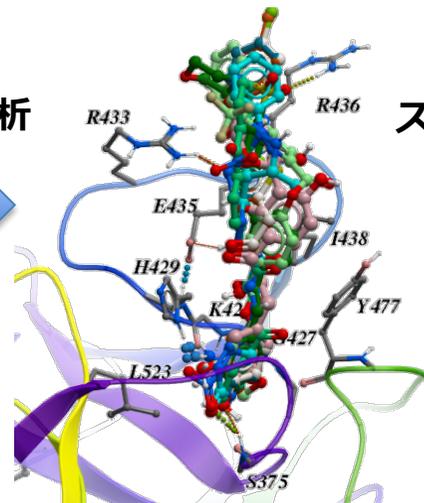
G-quadruplexes

Fibrinogenとの相互作用に重要な残基をブロック

相互作用解析



ファーマコフォア



インシリコ
スクリーニング



74個の化合物を選択

mol	Sum	L	NAME	minimizedAffinity
	ND	<input type="checkbox"/>	XXXXXXXXXX	-9.251
	-19.26	<input type="checkbox"/>	XXXXXXXXXX	-8.866
	-13.28	<input type="checkbox"/>	XXXXXXXXXX	-8.843
	-21.35	<input type="checkbox"/>	XXXXXXXXXX	-8.78
	-9.128	<input type="checkbox"/>	XXXXXXXXXX	-8.54
	-13.34	<input type="checkbox"/>	XXXXXXXXXX	-8.037

モダリティ創薬デザイン研究会の設立

AMED創薬基盤推進研究事業（平成29～30年度）のうち

- 創薬ターゲットに対するドラッグデザイン研究
- バイオ医薬品のデザイン技術開発
- ドラッグデザイン技術開発

医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬デザイン研究センターから
2課題

創薬ニーズを満たす技術として採択された11課題

今後の創薬の方向性

- 最新の構造解析技術の活用（膜タンパク質の機能や薬物の結合様式）
- 抗体の高機能化
- 低分子回帰、中分子創薬「リバースパラダイムシフト」
- 先端的なライブラリ構築技術
- 次世代ハイスループットスクリーニング技術 など

モダリティ創薬デザイン研究会

- **医薬基盤・健康・栄養研究所**が中心となり、2018年5月に研究会として活動開始
- 基盤技術を融合することでdrug likeなものを創り出すための場

研究者間の交流～共同研究などにより、

目的

- ✓ プロジェクト単独ではできないことを実現
- ✓ 技術の融合による新しい創薬手法の開発
- ✓ 種々のモダリティを医薬品として価値の高いものへ変換

「第1回モダリティ創薬デザイン研究会
シンポジウム」を、研究会を軸に、
医薬基盤・健康・栄養研究所が主催
(2018年11月26日)

研究会の枠を超えた産官学の創薬関係者の英知を結集！