

資料2-1



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*



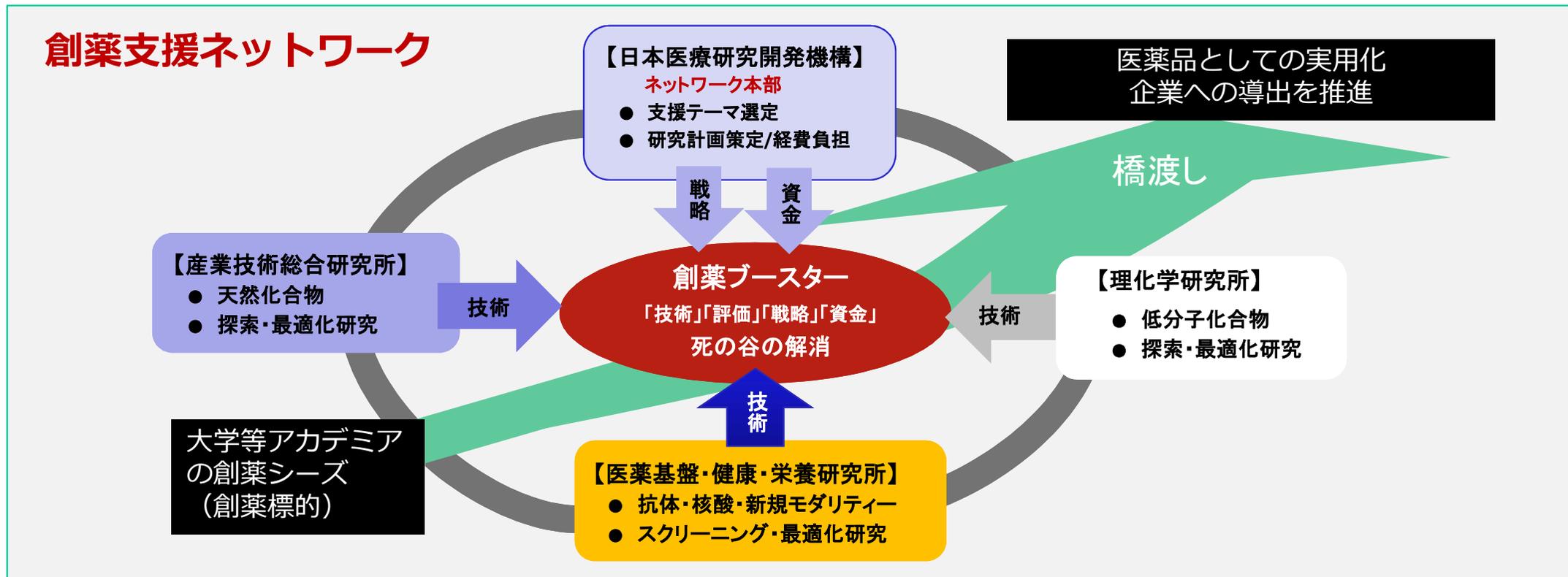
創薬デザイン研究センター

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

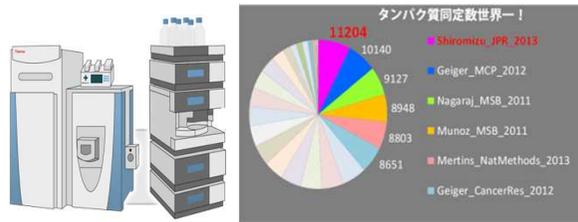
- 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指します。
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担います。



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



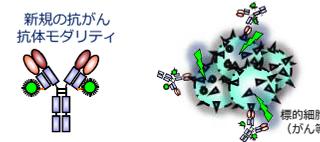
独自の創薬標的探索技術とその評価

独自のラベル化
プロテオミクス技術



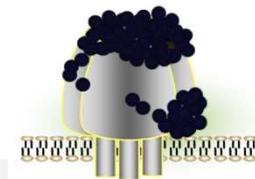
創薬標的の
バリデーション

新規の抗がん
抗体モダリティ



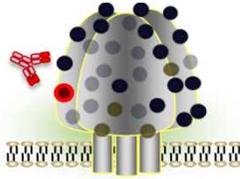
エピトープ均質化抗体パネル (高効率な機能抗体の取得技術)

従来法



高親和性
抗体の選択

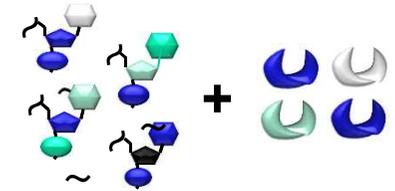
抗体パネル



網羅性と均質性を
確保した最小数の
抗体

人工核酸アプタマー合成技術

- ① 変異ポリメラーゼの開発
- ② アプタマー創出技術の確立

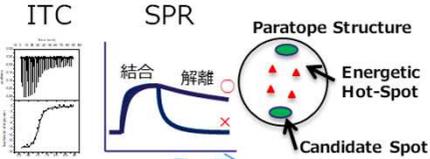


修飾型トリヌクレオチド + 変異ポリメラーゼライブラリ

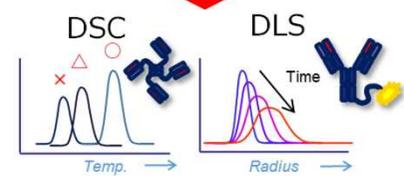
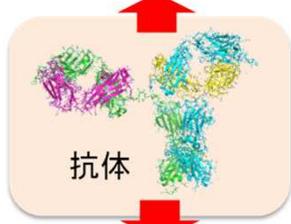


人工核酸アプタマーライブラリ

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

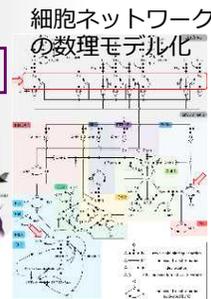
構造・機能・相互作用予測
インシリコスクリーニングと最適化
候補化合物
Pharmacophore feature
Ligand docking

Design Evaluation

- 創薬標的プロテオミクスプロジェクト
- 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

細胞ネットワークの数理モデル化



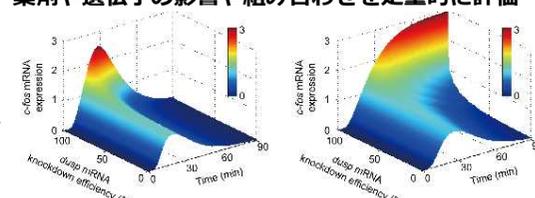
Profile Screening

- バイオ創薬プロジェクト
- 抗体デザインプロジェクト
- 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

CDDRの研究ユニット

創薬イメージングプロジェクト

薬剤や遺伝子の影響や組み合わせを定量的に評価



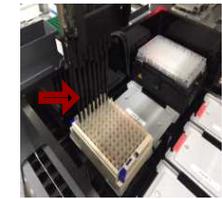
細胞制御の原理に基づいた
合理的なドラッグリポジショング



薬用植物エキスライブラリ 14,000種



分注機

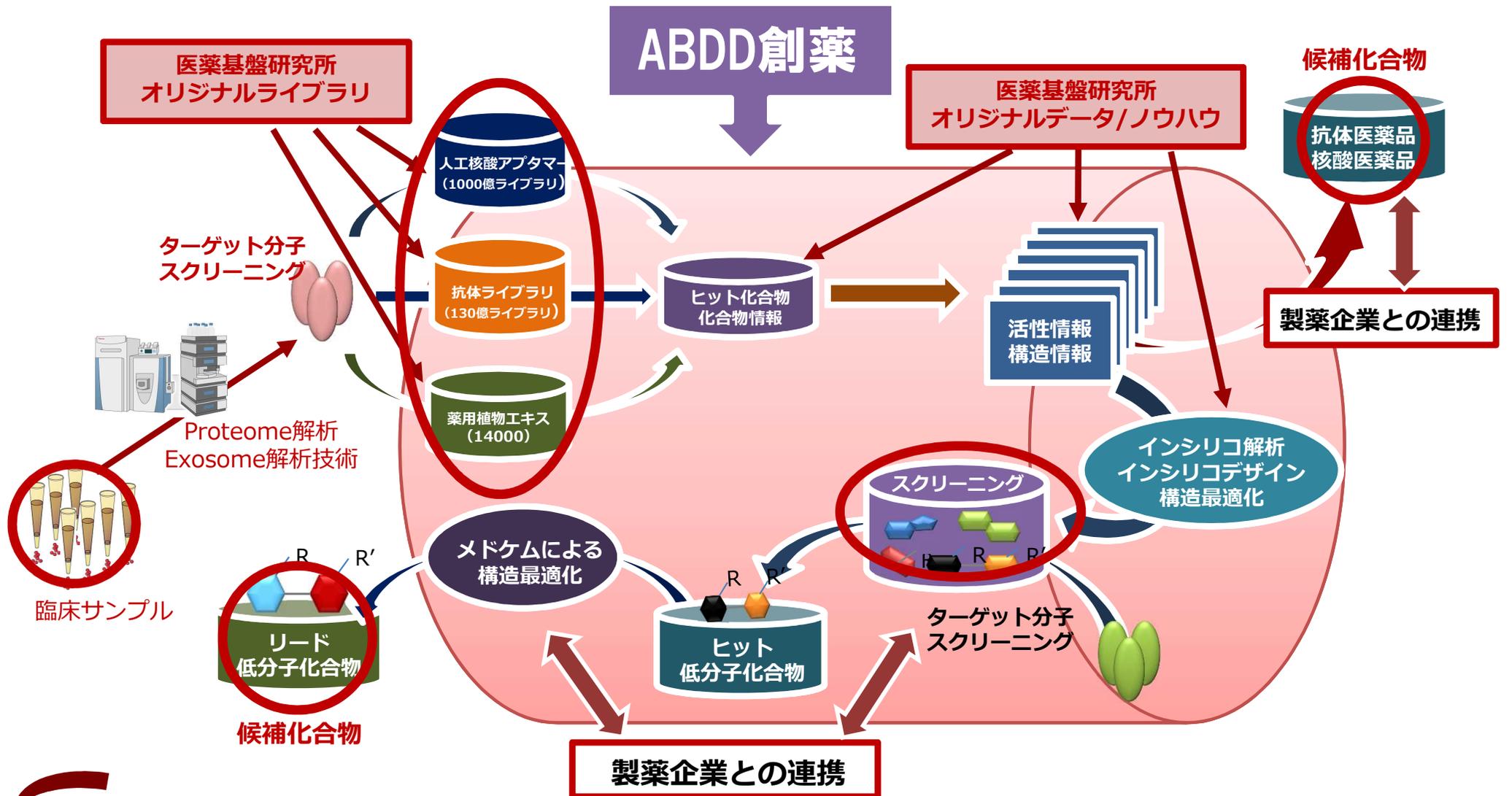


プレート分注



バーコード管理

医薬基盤研で進める創薬プラットフォームの全体像



臨床サンプルから抗体/核酸医薬へ、更に低分子化合物に変換する高速創薬基盤システム (AI) の構築中!

**創薬支援ネットワーク技術支援
アカデミア創薬シーズの橋渡し研究の進捗状況**

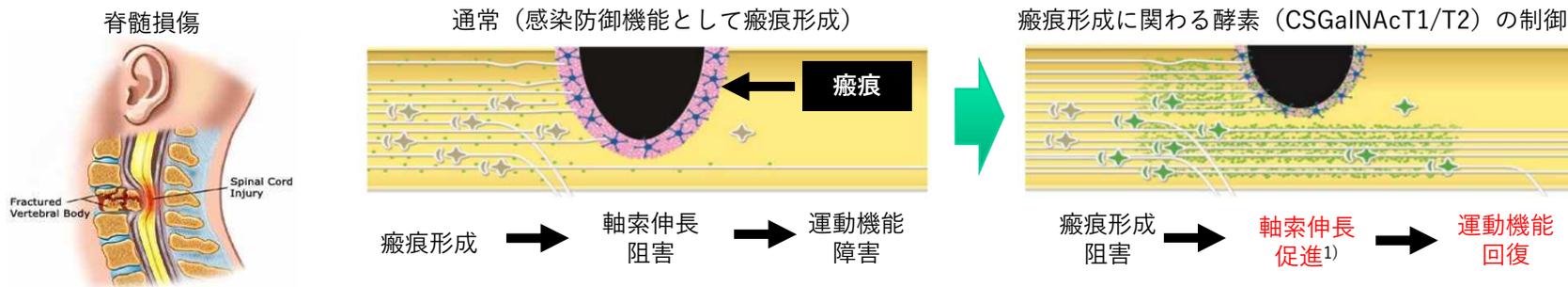
支援状況	ステージ	医薬健栄研による 支援開始年度	課題名	代表研究者 所属	支援方法
継続	標的実用化検証	平成30年度	Src Family Kinaseのがんシグナルに対する新規阻害剤の探索	小根山 千歳 愛知県がんセンター	生物資源(細胞)の提供
継続		平成30年度	脳動脈瘤治療薬の探索	青木 友浩 国立循環器病センター	抗体スクリーニング
継続		令和1年度	筋ジストロフィー新規治療法の探索	山内 啓太郎 東京大学	抗体スクリーニング
継続		令和1年度	眼内線維化を標的とする新規加齢黄斑変性治療薬の探索	中村信介 岐阜薬科大	バイオ創薬 /抗体デザイン
継続		令和1年度	嫌気的がん代謝経路を標的とする抗癌剤の探索	北 潔 長崎大学	生物資源(細胞)の提供
継続	スクリーニング	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
継続		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
継続	リード最適化	令和1年度	色素性乾皮症治療薬の開発	錦織 千佳子 神戸大学	生物資源(細胞)の提供
R1年度 支援終了	標的実用化検証	平成30年度	筋萎縮症の新規治療法開発	堀 正敏 東京大学	抗体スクリーニング
R1年度 支援終了		平成30年度	p53活性化新規抗がん薬の探索	前濱 朝彦 神戸大学	生物資源(細胞)の提供
R1年度 支援終了		令和1年度	新規結核薬開発にむけた革新的アプローチの検証	尾関百合子 新潟大学	人工核酸スクリーニング
R1年度 支援終了	スクリーニング	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
R1年度 支援終了		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
R1年度 支援終了		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

他に令和元年度までに支援終了したテーマが9件

医薬健栄研で支援し、R1年度に企業に導出した／導出が決まったテーマ（3テーマ）

支援	結果	医薬健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
R1年度支援終了	支援期間内に導出に成功	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
R1年度支援終了	支援期間内に導出決定⇒導出に成功	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
H28年度支援終了	支援終了後共同研究継続⇒導出に成功	平成27年度	nSR100を標的とする小細胞肺癌治療薬の探索	下條 正仁 大阪医科大学(現・大阪大学)	人工核酸スクリーニング

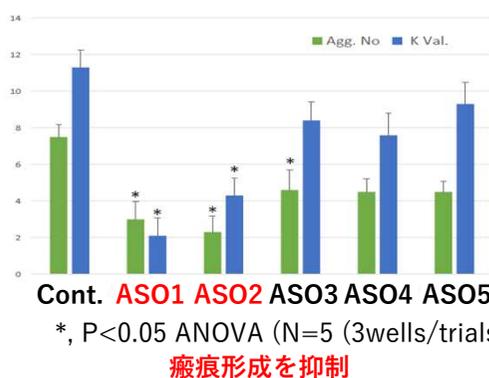
< 愛知医科大 武内恒成教授の研究支援 >



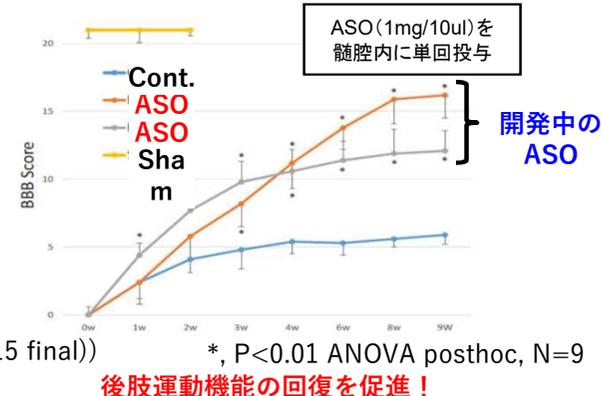
CSGalNAcT1 とCSGalNAcT2に有効なASO
PCT/JP2018/5909

成果 PASSシステムを用いて2つの遺伝子を抑制できるASOの創製に成功した

細胞系での瘢痕形成抑制効果²⁾



ラット脊髄損傷モデルでの治療効果²⁾



1) Takeuchi K. *et.al*, Nat Commun, 2013 2) 武内他, PCT/JP2018/005909

革新的医薬品開発のための研究成果

研究の必要性

現在のがん個別化医療の課題

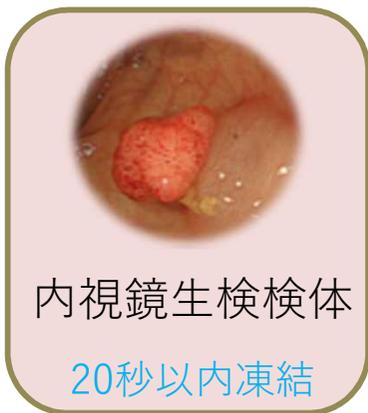
- ✓ 対象患者の拡大
最適な治療法が見つかる
確率は現状10-20%程度にとどまる
- ✓ 適確な治療法選択・評価



新たなコンセプトに基づいた手法が必要

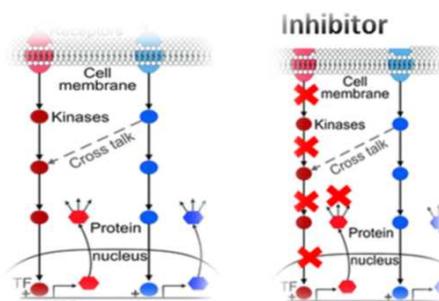
ポストゲノム時代の層別化医療として、設計図である遺伝子の変異だけではなく、プロテオームやメタボローム等の情報を活用し、薬剤の効果と関連する標的を探索する研究を推進すべきである。
「がん研究10か年戦略」の推進に関する報告書(中間評価)

我々のアプローチ



オンデマンド解析

治療前 治療直後

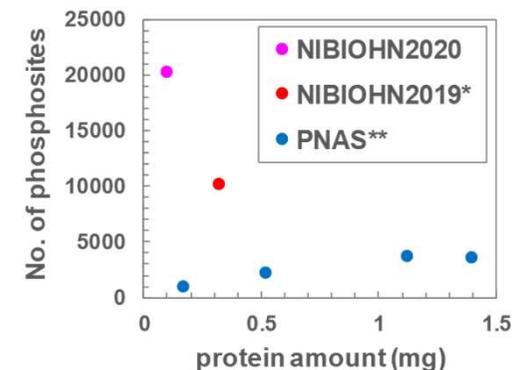


患者のリアルな
がんリン酸化
シグナル情報



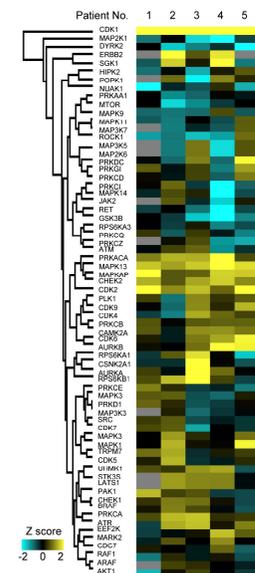
治療法の選択・評価
新規治療標的の同定

独自技術・成果



* Theranostics, 2020; 10(5):2115-2129.
** Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(5):1381-6.

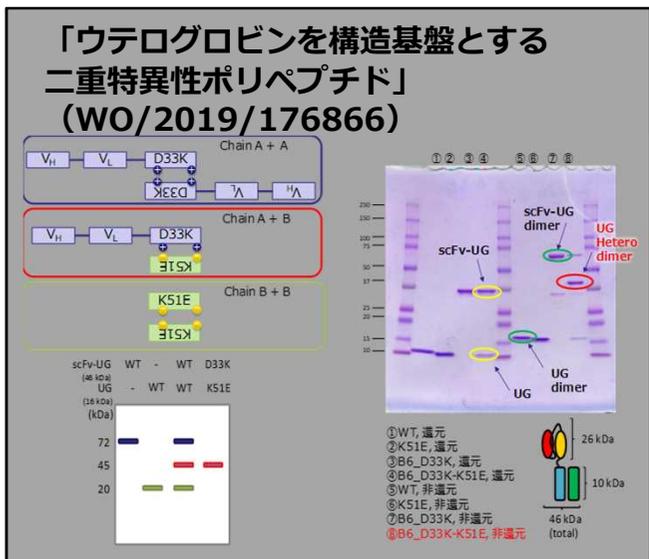
微小生検検体から20000個以上のリン酸化部位を同定可能な超高感度リン酸化解析



胃がんのキナーゼ活性プロファイルは、患者特異性が高いことを見出した

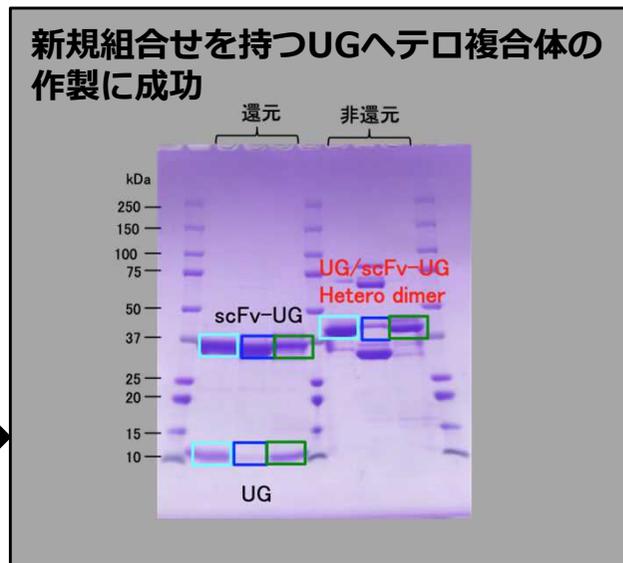
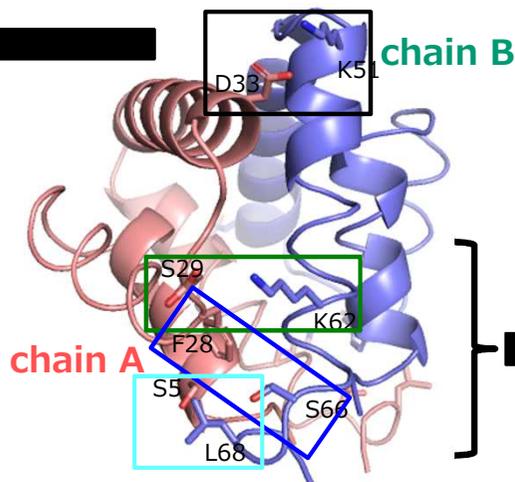


大規模検体解析基盤の構築に成功



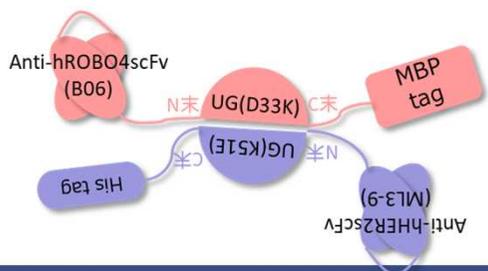
<ウテログロビン(UG)>

- ホモ二量体として生体内で安定的に存在
- 末端に抗体を結合可能

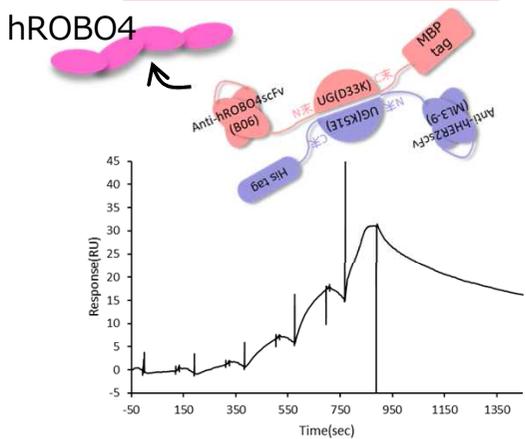


UGを基盤とした二重特異性抗体の作製に向けて

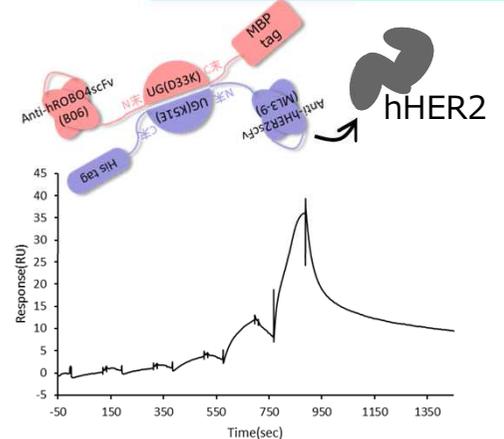
- 精製Tagの選択と最適化
 - UGヘテロ二量体精製法を確立
- ➔ anti-hROBO4scFv(B06)-UG(D33K)-MBP
/ anti-hHER2scFv(ML3-9)-UG(K51E)-His
ヘテロ二量体を設計し、発現・精製



hROBO4への結合



hHER2への結合



抗体を融合した変異型UGの作製に成功し、ターゲットとなる両抗原に結合した。

UGを用いた二重特異性抗体が二つの抗原に結合することを確認し、
実用化に向けて更なる最適化を目指す

これまでの成果

エピトープ均質化抗体パネル (PCT/JP2017/41683)

- 創薬デザイン研究センターが保有する独自技術

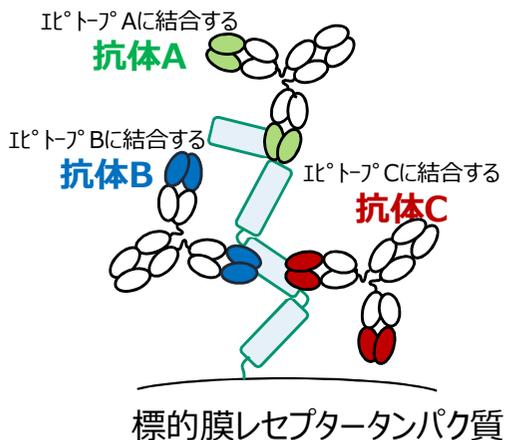
新しい成果

バイパラトピック人工抗体の創製

- (特願2020-61014)
- 異なる2つのエピトープを同時に認識
 - 天然型抗体では起こり得ない結合モード

超機能バイパラトピック人工抗体の作出に成功

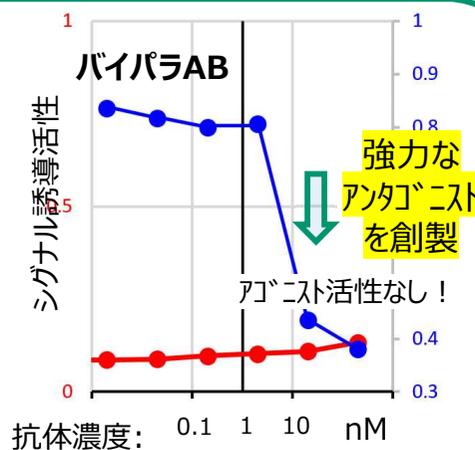
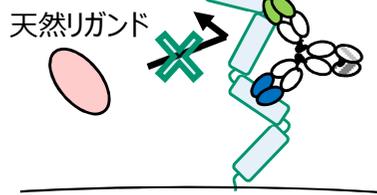
→ 飛躍的な高機能化を達成



求める機能によって異なるエピトープペアをデザイン

<例1：超アンタゴニスト抗体>

$\text{バイパラAB} = \text{抗体A} + \text{抗体B}$



青：アンタゴニスト活性 (リガンドあり)

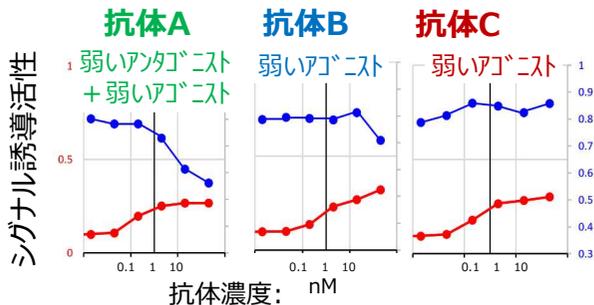
赤：アゴニスト活性 (リガンドなし)

大きな意義：
同一の標的分子に対し、互いに相反し卓越した機能を有する、異なる人工抗体の創出が実現可能なことを示した。

天然型抗体

創薬ターゲット上の多様なエピトープを網羅的に同定

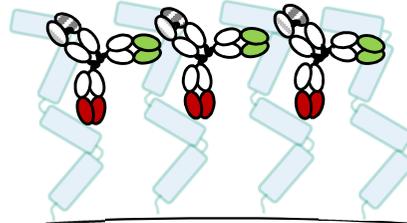
エピトープに対応した抗体の機能発掘に成功



バイパラ人工抗体へのエピトープアSEMBルで抗体機能のコントロール

<例2：超アゴニスト抗体>

$\text{バイパラAC} = \text{抗体A} + \text{抗体C}$



天然の抗体を凌駕する機能を示す人工抗体の創出に成功

新型コロナウイルス対策研究（抗体・人工核酸アプタマー）

新型コロナウイルスおよび類縁コロナウイルスに広範な有効性を示す頑健な抗ウイルス抗体医薬開発

抗体デザインプロジェクト
バイオ創薬プロジェクト

■ 新型コロナウイルス感染症は、治療薬、ワクチン開発後も、なお次の脅威が残存

1. SARS-CoV-2の変異による治療耐性の獲得やワクチン効果の低下危惧
2. 他の動物コロナウイルスの変異による新たなヒト感染コロナウイルスの出現

⇒ 新たなコロナパンデミック危機を克服する抗体医薬を開発する必要性！

実現可能な技術基盤 (NIBIOHN独自技術)

- エピトープ均質化抗体パネル (特許)
- 抗天然構造抗体作製技術 (ノウハウ)
- 抗体レパトア改変技術 (ノウハウ)



⇒ 新型コロナウイルスおよび類縁コロナウイルスに共通して結合活性を示す抗体の取得に成功

COVID-19の診断・予防・治療を目指した人工核酸アプタマーの開発

人工核酸スクリーニングプロジェクト

■ AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業に採択

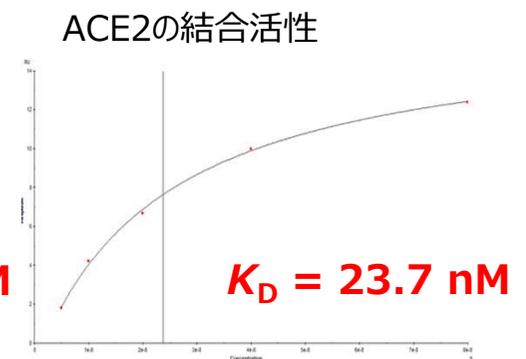
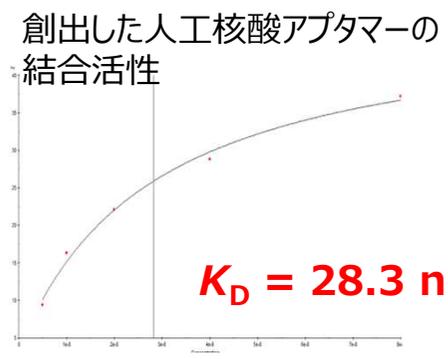
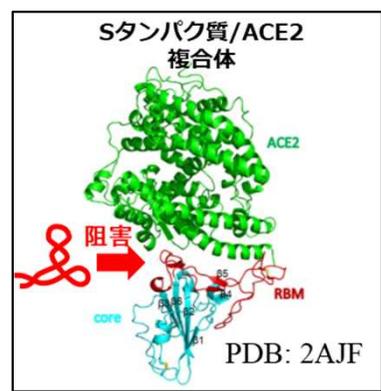
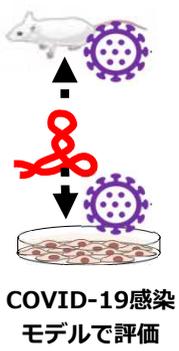
■ Sタンパク質/ACE2のタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) を阻害する分子としてアプタマーに着目

アプタマー：標的分子に特異的に結合する核酸分子

人工核酸ライブラリ (10¹⁴通りの配列) 人工核酸アプタマー



独自の改変ポリメラーゼを用いて Sタンパク質に対するアプタマーを選別



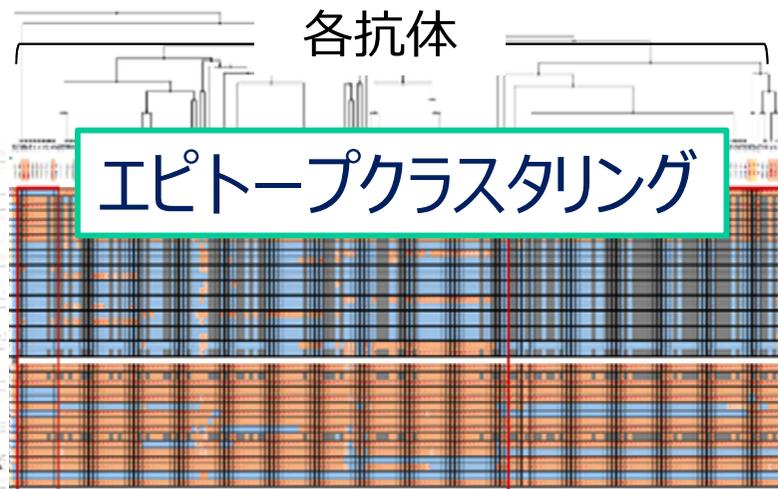
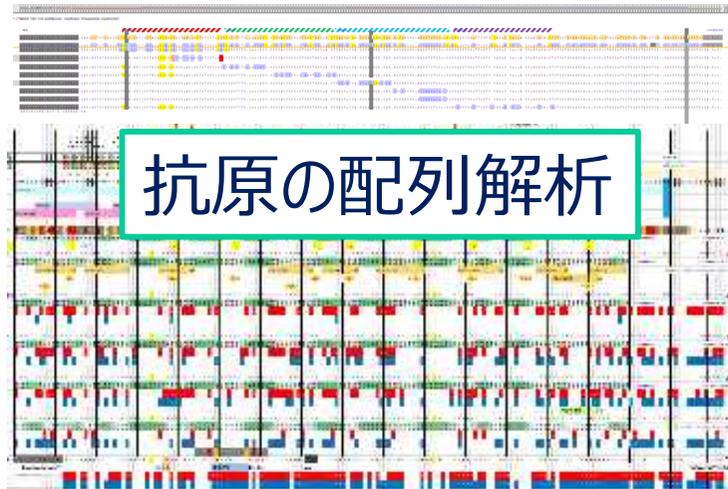
Sタンパク質に対してACE2と同等の結合活性を有する人工核酸アプタマーの創出に成功

独自の高性能抗体デザイン技術「エピトープ均質化抗体パネル」の実用化

エピトープ均質化抗体パネル作製
のための標的“X”の高次構造保
持変異体シリーズのデザイン

エピトープ均質化抗体パネルの作製
エピトーププロファイルを網羅的に
標準化する多段階の抗体取得

抗体の物理エピトープの基
づき実用的な少数への絞り込み



抗腫瘍活性

達成！

高性能抗体のエピトープ
同時同定

■ エピトープ均質化抗体パネル技術の有用性が示された

実用性

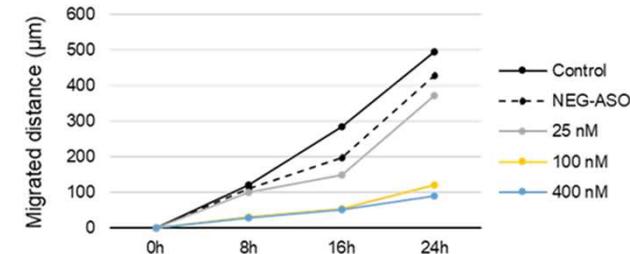
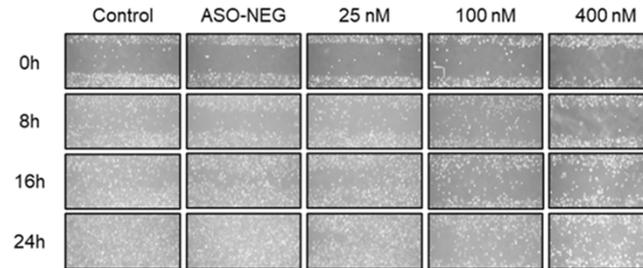
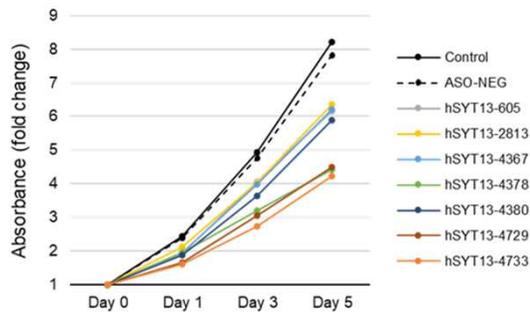
エピトープ均質化抗体パネル技術で、少数の候補抗体を絞り込み、
高性能抗体とそのエピトープを同時に同定できた

synaptotagmin 13 (SYT13) : 臨床検体より見出した腹膜播種を起こす胃がん細胞に高発現する特徴的な分子



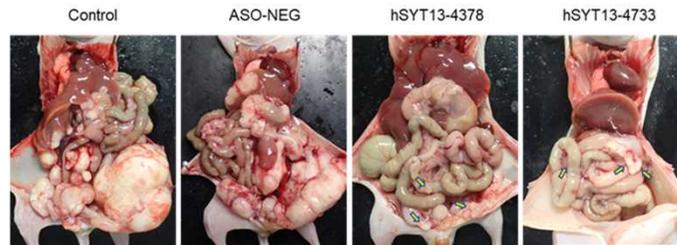
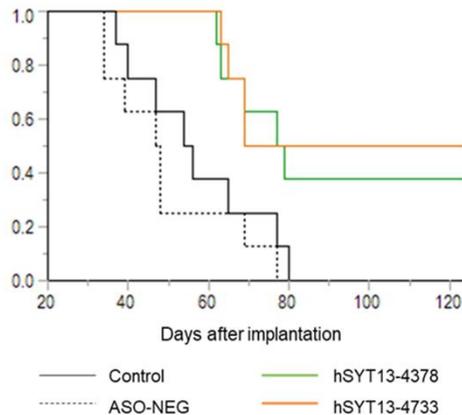
創薬支援ネットワーク事業において技術支援 (DNW-16012)

SYT13の発現抑制効果が高く、オフターゲットリスクが低いアンチセンス核酸をデザイン



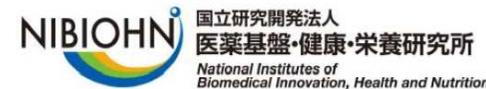
アンチセンス核酸によってがん細胞増殖能を阻害

アンチセンス核酸によってがん細胞遊走能を抑制



アンチセンス核酸の腹腔内投与により
マウスの胃がん腹膜播種形成が阻害
され、生存期間も延長

名古屋大学と共同でプレスリリース (2020年10月8日)



令和2年10月8日

Press Release

核酸医薬を用いた腹腔内治療で、
難治性の胃がん腹膜播種 (ふくまはしゅ) を治療する
～がん細胞を直接攻撃する次世代医薬の開発へ～

論文発表 : Kanda M et al., *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2020

PCT出願 : PCT/JP2020/032270

AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム事業に採択
→ 非臨床安全性試験に向けて準備中 (PMDA対面助言終了)

CDDRにおける今後の取り組み

—NIBIOHN発の技術・新薬候補の社会実装に向けて—

社会実装に向けた今後の主な取り組み

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
- 研究会メンバーの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

2018年度

第1回モダリティ創薬デザイン研究会シンポジウム *

キックオフ & 第2回モダリティ創薬デザイン研究会

2019年度

第2回モダリティ創薬デザイン研究会シンポジウム *

第3回モダリティ創薬デザイン研究会

(2020年度のシンポジウム・研究会は中止)

* 医薬基盤・健康・栄養研究所が主催

CDDRにおけるモダリティ創薬デザインに係る技術の現状と今後

- 基盤構築フェーズから応用段階へと発展
 - エピトープ均質化抗体パネル
新規抗がん抗体医薬の候補選定に成功 ➡ 新薬創出に向けた研究推進
 - アンチセンス核酸のデザイン技術
脊髄損傷治療薬・小細胞肺癌治療薬の企業導出に成功 ➡ 臨床試験入りを目指す
胃がん腹膜播種形成阻害薬の高活性アンチセンス核酸の創製に成功 ➡ 導出先を検討
(AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム事業に採択)
- 社会実装及び新たなモダリティ開発へ
 - 企業との共同研究や企業への技術・候補品の導出を更に加速
 - 新規抗体（二重特異性抗体・バイパラトピック抗体など）の実用化検証
 - エピトープ均質化抗体パネル法によるGPCRなどの膜タンパク抗原に対する抗体への応用
 - アプタマー・アンチセンス核酸の創薬ツールとしての革新的技術開発 など

アカデミアとの連携強化（京大院薬との連携）

CDDRにおける今後の課題解決に向けた取組み

- CDDRにおける評価系（in vitro, in vivo）の強化
- アカデミアとの連携強化
- 企業との連携推進

目標

- 革新的な医薬品の創製

達成方法

- アカデミアと基盤研の最先端技術の融合
- 相応しいパートナーとして京大院薬と連携

■ 包括的連携協力に関する協定を締結

■ 実践創薬研究プロジェクトを創設

- 先進バイオ医薬品プロジェクト／バイオ医薬品化学分野
- 疾患解析化学プロジェクト／創薬プロテオミクス分野

