



# 令和5年度運営評議会

創薬デザイン研究センター

▶ 背景・社会的意義等

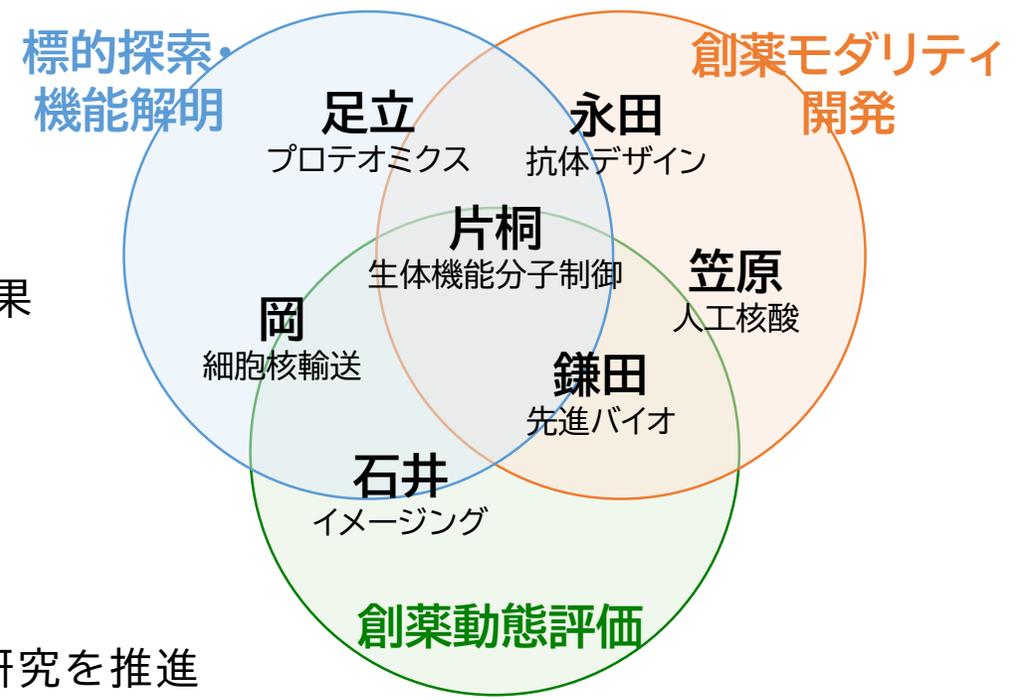
- **科学的理解に基づくモダリティ創薬への期待**: 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいカテゴリー(モダリティ)の医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指す。
- **社会貢献**: AMED “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担う。

▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

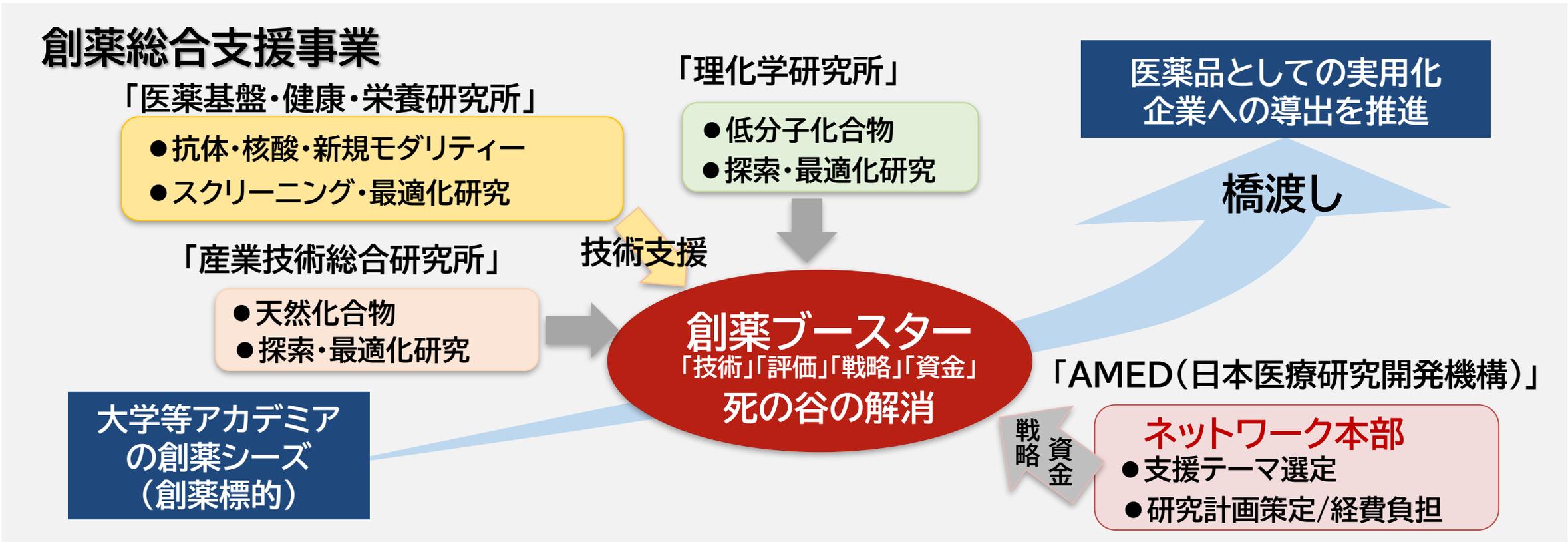
- **目標**: モダリティ創薬の基盤となる要素技術の先鋭化と応用  
**実績・成果**: 胃がん新規治療標的候補の核酸医薬開発、乳がんペプチド創薬の臨床試験に向けた製剤開発等
- **目標**: 橋渡し研究(創薬支援ネットワーク)、産業界との共同研究への持続的貢献
- **実績・成果**: ADCC治療抗体の創製、ブースターの人工核酸研究成果に関する社会実装、次世代生体イメージングによる創薬標的同定、スタートアップ起業等
- **課題**: 相談・実施件数の増加と更なる広報

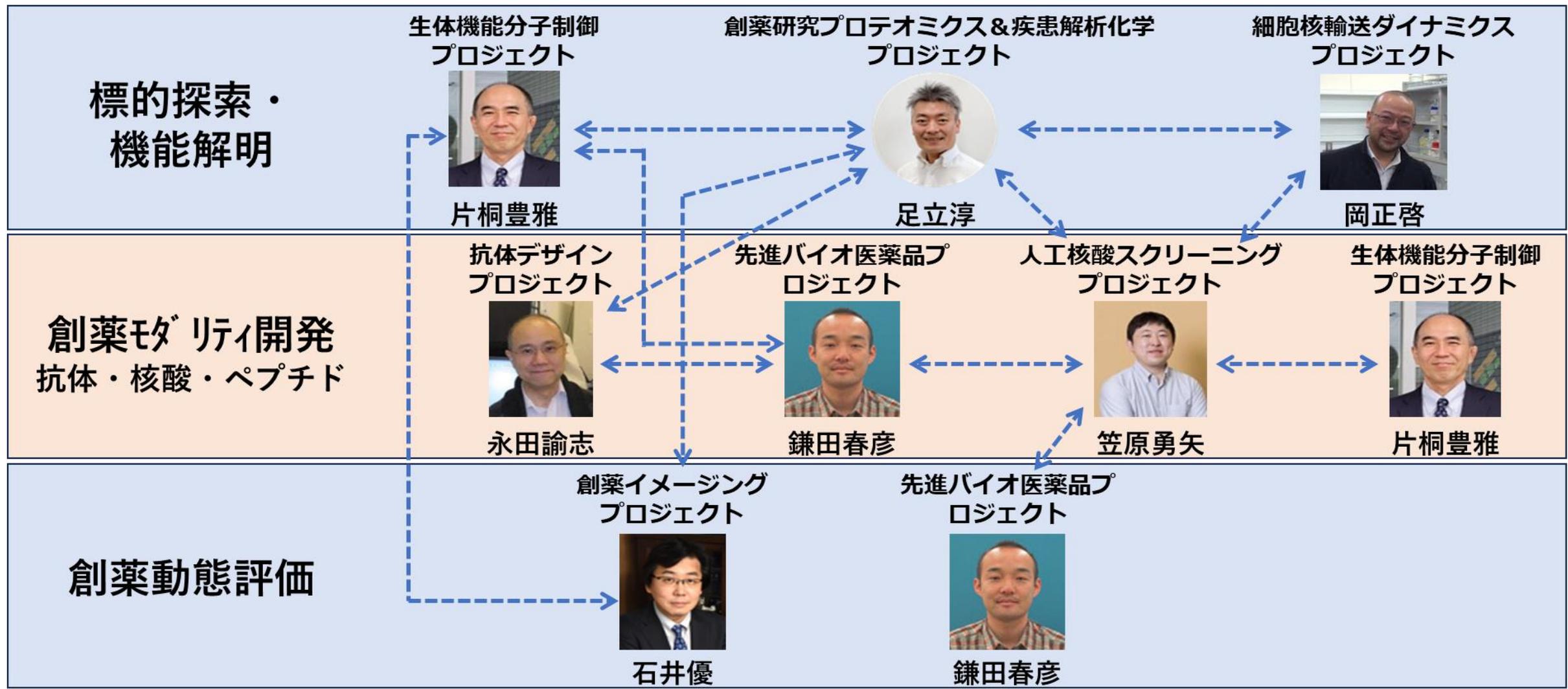
▶ ポイント

- 基盤構築フェーズから先鋭化、さらには応用段階へと発展  
 ※臨床現場との緊密な連携により、社会要請に応える治療薬の開発研究を推進
- 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



- 抗体医薬品、核酸医薬品, ペプチド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う





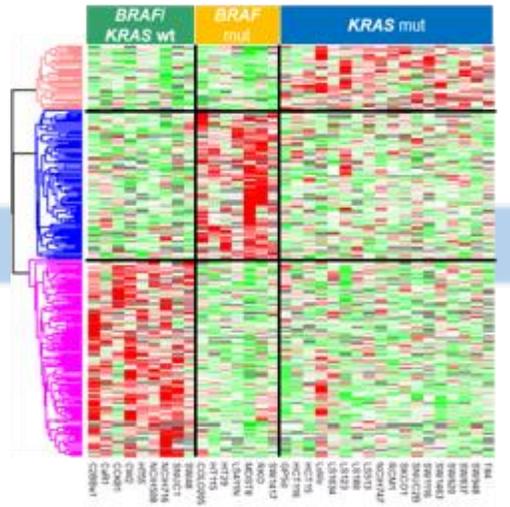
### リン酸化シグナル解析とCRISPR-Cas9スクリーニングを組み合わせたがんの脆弱性ポイント予測手法の開発



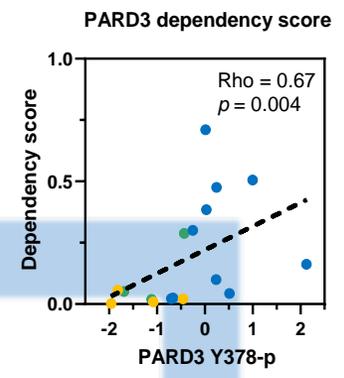
35大腸がん細胞株

プロテオーム  
リン酸化  
プロテオーム

Quantitative data  
>7,900 proteins  
>38,700 phosphosites

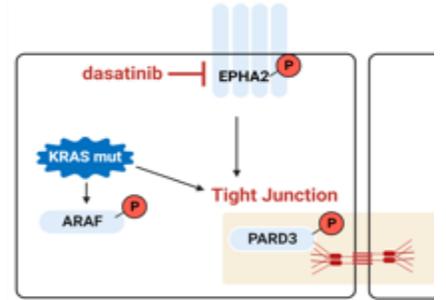


遺伝子変異に特異的なリン酸化シグナル・活性化キナーゼを抽出



リン酸化シグナルー遺伝子依存性相関解析

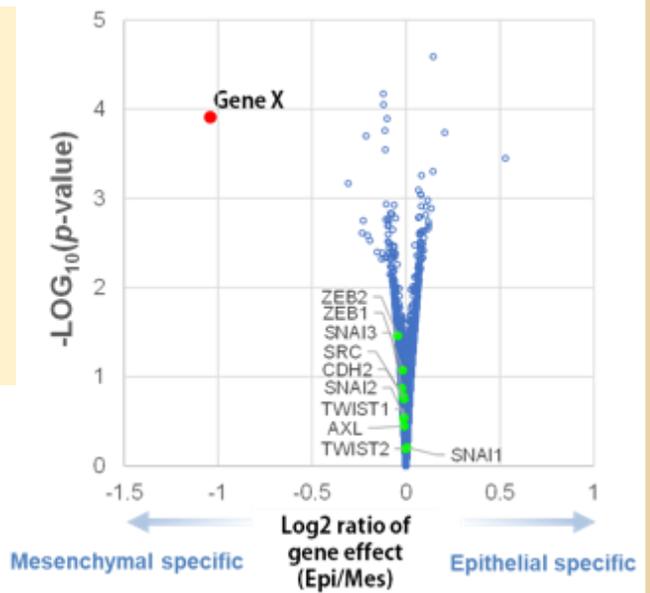
KRAS変異大腸がん細胞の脆弱性ポイント予測



Gunji et. al. *Mol. Omics*. 2023, 19(8):624-639.

### 間葉系胃がんの新規治療法開発 AMED創薬基盤推進研究事業にて実施 R5-R7

【背景】胃がん臨床検体解析から、化学療法耐性化に伴う、ダイナミックな上皮間葉転換を見出す。標準治療は間葉系胃がんにも有効でないため、治療法開発ニーズが高い。



間葉系胃がん細胞株に特異的に依存性の高い遺伝子を見出した

アンチセンス核酸\*の最適化を実施

\*人工核酸スクリーニングPJとの共同研究

今後は、リガンド分子のコンジュゲート化等のデリバリー能を向上させたアンチセンス核酸の開発を行う。

【背景】これまで血液中細胞外小胞(EV)を用いたマーカー探索は、各組織から分泌されたEVの集合体である“バルク”EVの組成が解析されてきた。疾患対象組織由来EVを解析できるようになれば、より組織の状態を反映した組成情報が得られると期待され、より高性能なマーカー開発につながる。

### 脳由来EVマーカーの絞り込み

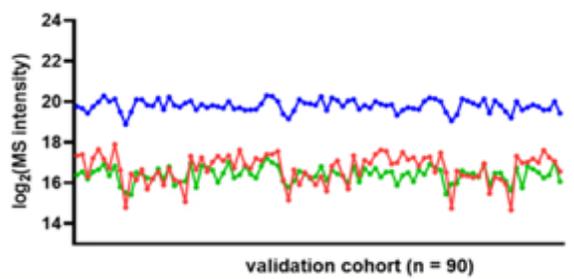
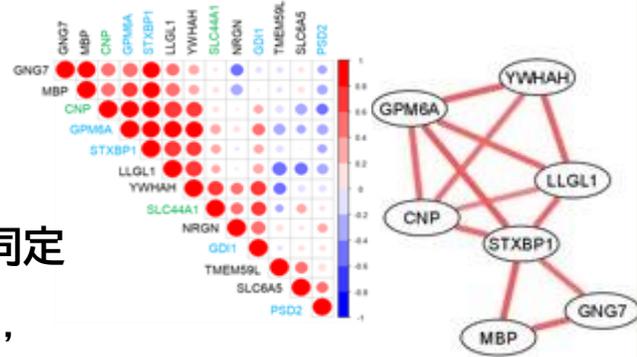
#### 第1コホート(健常人6名)

EV中存在量が共変動する  
脳特異的発現タンパク質7個  
→脳由来EVマーカー候補を同定

Muraoka et. al. *iScience*. 2021,  
25(4):104012.  
PCT/JP2022/39192

#### 第2コホート(健常人30名)

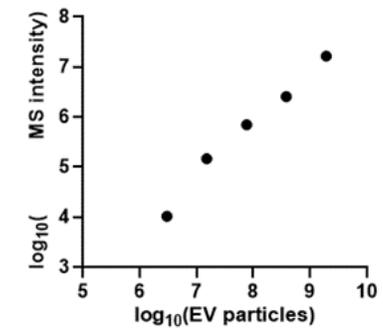
脳由来EVマーカー候補  
7個から3個に絞り込む  
ことに成功



### 脳由来EV精製手法の開発

抗体デザインプロジェクトとの共同研究

EV免疫沈降法(EV-IP)の最適化を実施  
脳由来EV-IPの定量性評価手法を構築



10<sup>4</sup>レンジでの定量性を確認

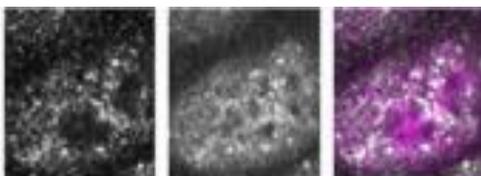
今後は、解析深度向上に向けた技術開発、  
神経変性疾患の患者検体を用いた概念実証研究  
を行う予定。

急性白血病で見られるヌクレオポリン(核膜孔構成因子)融合遺伝子産物の機能解明 (*Cell Reports*, 2023)

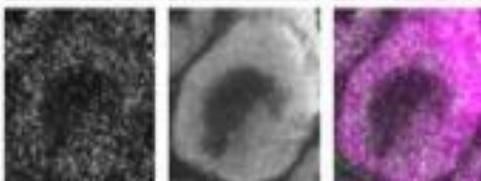
ヌクレオポリン融合遺伝子産物が形成する相分離構造体の生理機能および、その遺伝子発現異常との関連を明らかにした。

機能分子の濃縮

NUP98::  
HOXA9

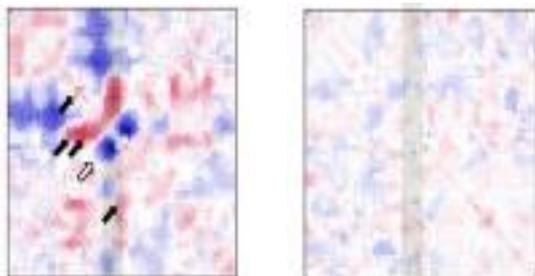


相分離  
変異型



高次ゲノム構造の再編成

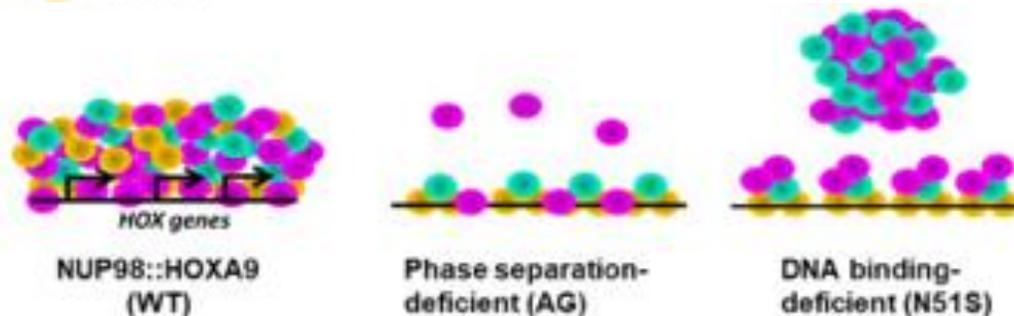
NUP98::  
HOXA9 相分離変異型



相分離依存的にヒストン修飾酵素MLL1を標的遺伝子領域に濃縮して遺伝子を活性化することを明らかにした

- NUP98::  
HOXA9
- CRM1
- MLL1

モデル図



①

乳がん



②

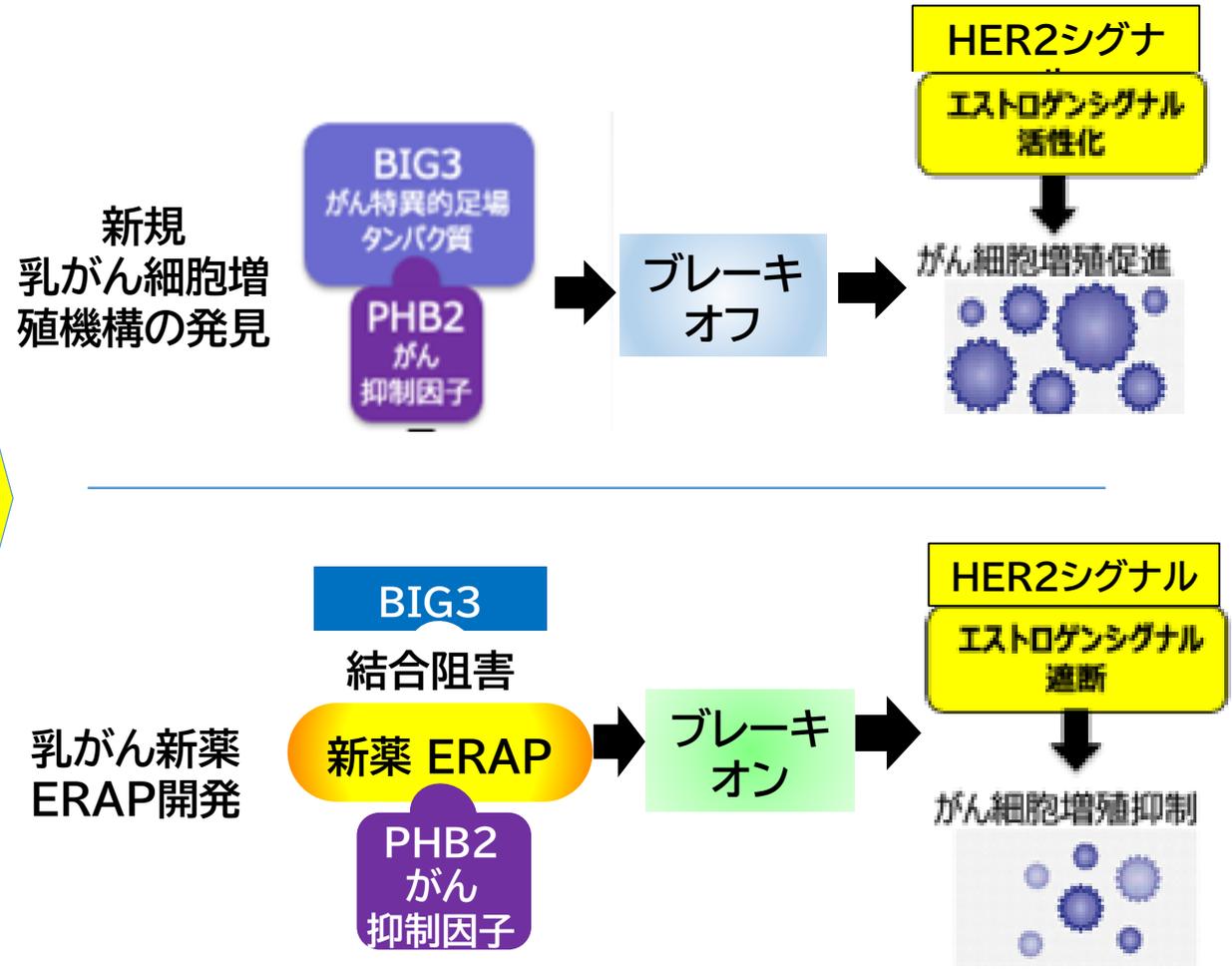
エストロゲン依存性・HER2陽性乳がん

- 化学療法
- 放射線療法
- ホルモン療法
- 抗HER2薬
- 分子標的治療薬

治療の問題点

- 5~10年投与で耐性獲得
- 更年期障害様の副作用
- 分子標的治療薬の副作用 (抗HER2剤による心毒性)
- 閉経前後の治療が異なる

③ 新規治療法の開発

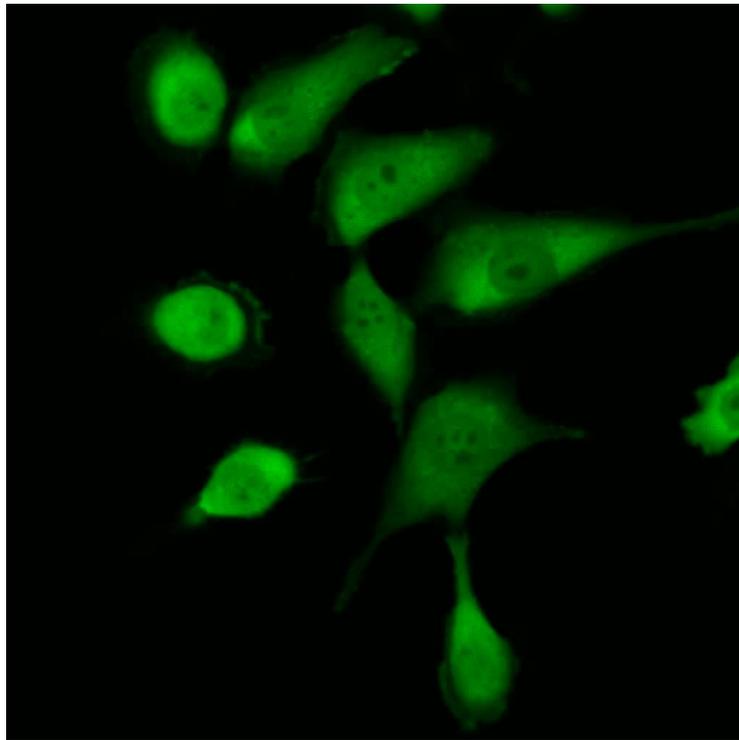


Nat Communi. 2013, 2017, Sci Rep. 2017, IJO 2021

④ ブレーキタンパク(がん抑制因子)を活性化するERAPペプチドの効果

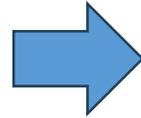
女性ホルモン受容体が活発に働く乳がん細胞にERAPペプチドを投与

ブレーキを活性化できないペプチド

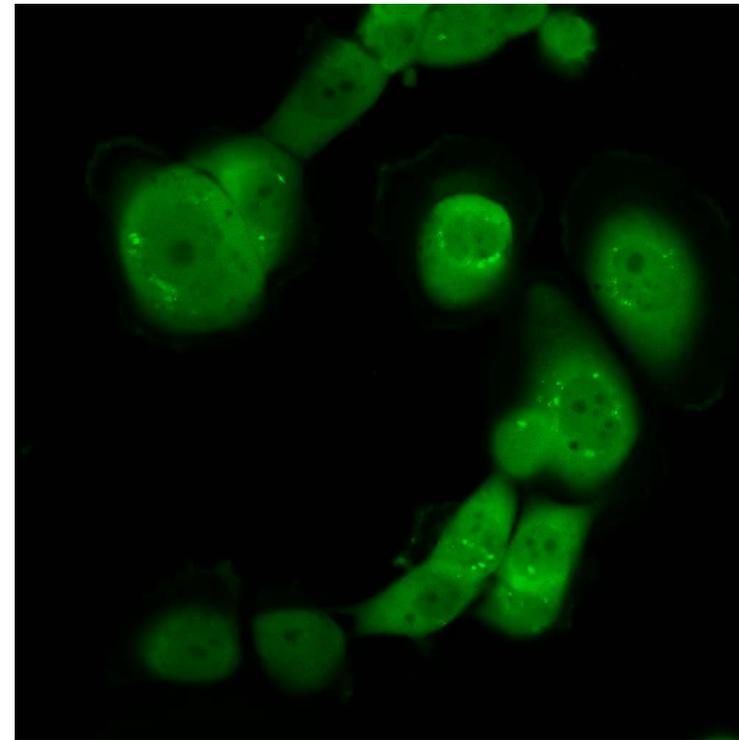


投与後42時間まで30分毎に観察

乳がん細胞がどんどん増えていく



ERAPペプチド

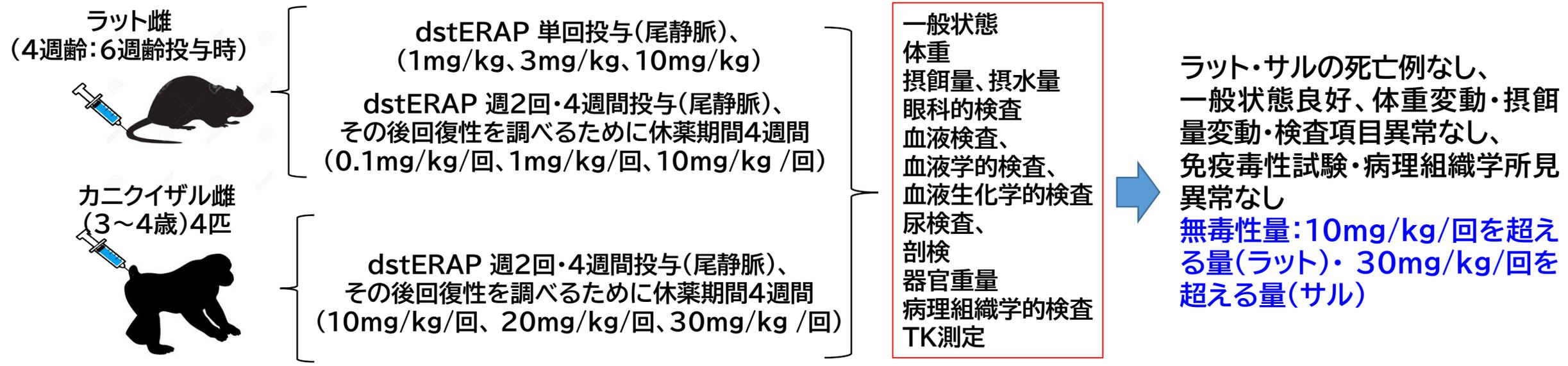


投与後49時間30分まで30分毎に観察

乳がん細胞がどんどん死んでいく

⑤ 非臨床試験の結果:AMED 革新的がん医療実用化研究事業 H31~R3

- 1 毒性試験「dstERAPのラットにおける単回静脈内投与毒性試験」(GLP基準)
- 2 毒性試験「dstERAPのラット4週+回復4週間歇静脈内投与毒性試験」(GLP基準)
- 3 毒性試験「dstERAPのサル4週+回復4週間歇静脈内投与毒性試験」(GLP基準)

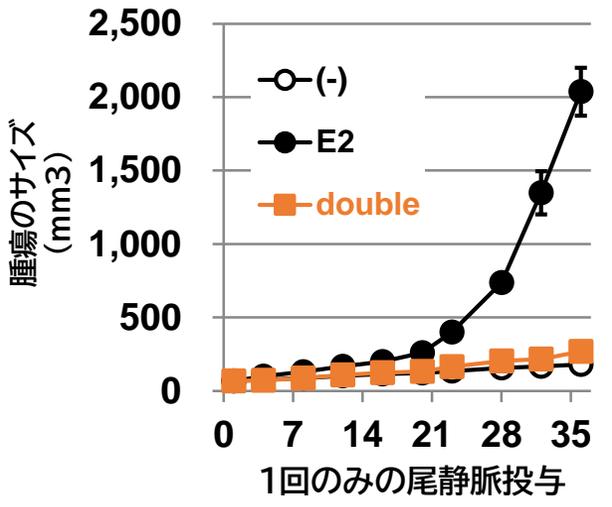


⑥ 本研究開発課題の目標

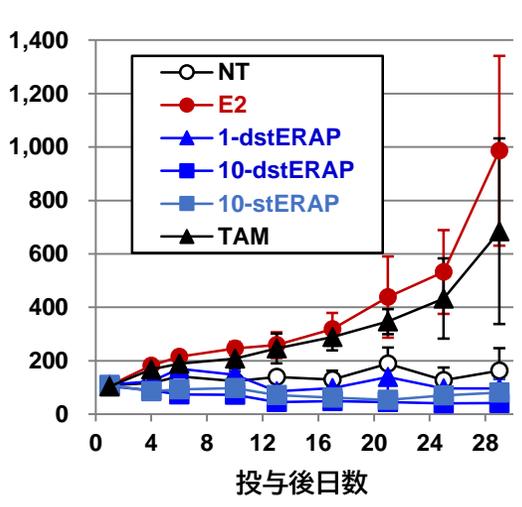
AMED革新がん事業(R5~R7)代表採択 がん抑制因子活性化ペプチドERAPの製剤化から治験へ

⑦

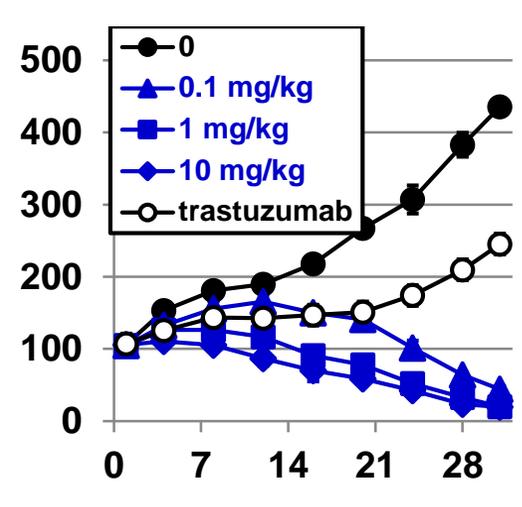
ER陽性乳がん



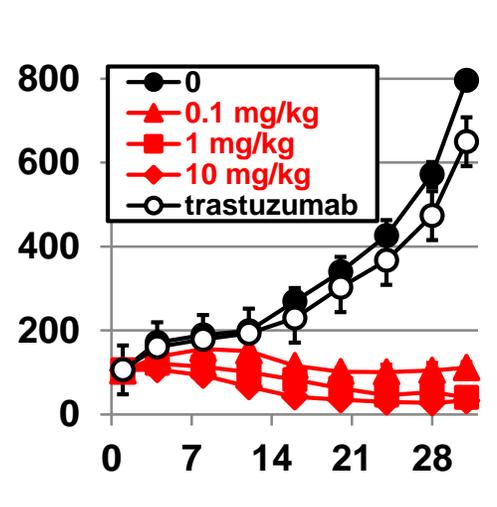
タモキシフェン耐性ER乳がん



HER2乳がん

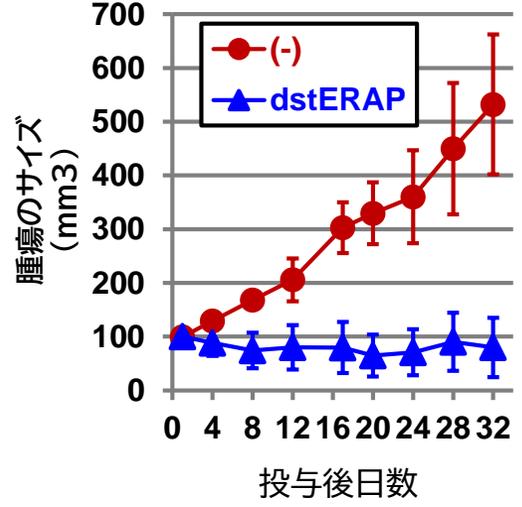


トラツズマブ耐性乳がん



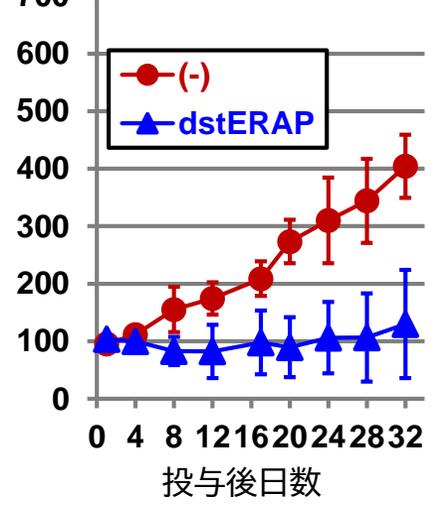
TN乳がん

MM468



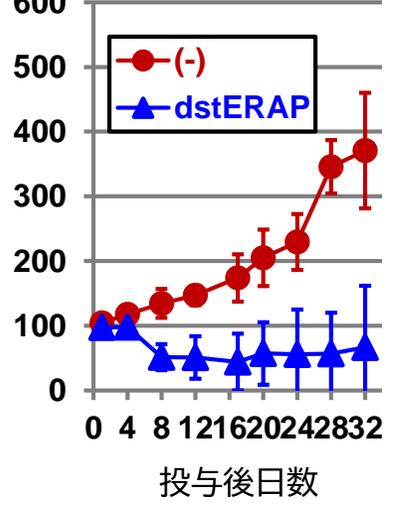
TN乳がん

MM231



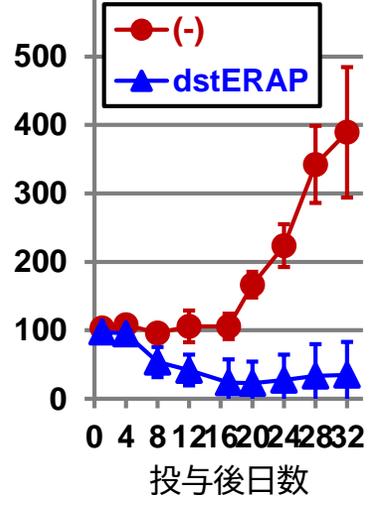
TN乳がん

BT-549

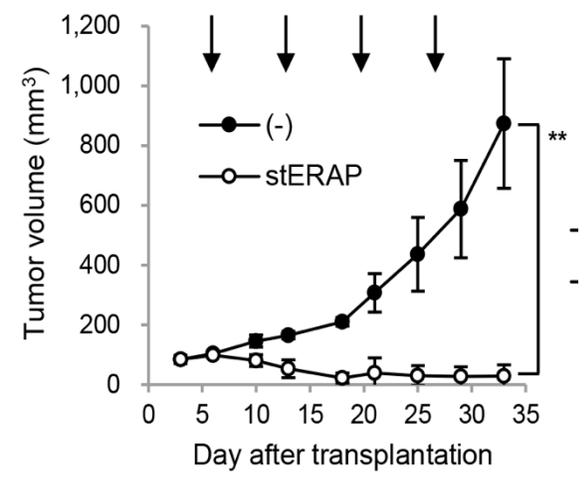


TN乳がん

BT-20



骨肉腫



### アンチセンス核酸開発プラットフォーム

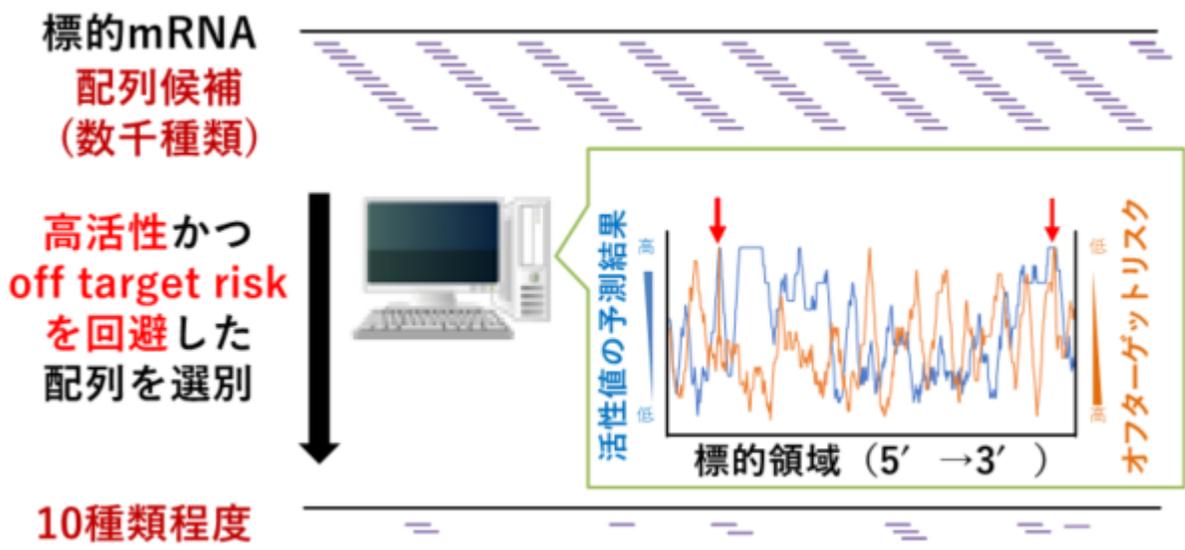
#### Gapmer型アンチセンス核酸 (ASO)



- ✓ 人工核酸によって標的RNAとの結合力を向上
- ✓ 標的RNAと二重鎖を形成し、RNaseHによる分解を誘導

#### 独自の配列設計アルゴリズム

→ 高活性かつ低毒性なASOをデザイン



### ASOの物性予測モデルの構築

#### R5年度成果

- ✓ 能動学習を利用することで、新規物性予測法を開発することに成功
- ✓ 標的RNAとの結合力を**高精度に予測可能に!**

#### バイオインフォマティクスPJとの共同研究

| 手法           | 平均二乗誤差 (MSE) | 決定係数 (R2)    |
|--------------|--------------|--------------|
| <b>新規予測法</b> | <b>15.7</b>  | <b>0.835</b> |
| 従来法1         | 133          | -0.651       |
| 従来法2         | 87.5         | -0.0231      |
| 従来法3         | 32.7         | 0.605        |

## 実用化を目指したアンチセンス核酸医薬の開発

創薬総合支援事業の成果を実用化へ

名古屋大学 神田 光郎 講師 (H28~R1年度, DNW-16012)

「腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索」

- ✓ 腹膜播種を起こす胃癌で特徴的に高発現する synaptotagmin 13 (SYT13) を標的にしたASOによって、**胃癌細胞の活動性を著しく低下させ細胞死を誘導**
- ✓ 腹腔内治療によって、がんを移植したマウスの**腹膜播種の進展を止めることに成功** (右図)
- ✓ R4年度: カクゲルを用いた非臨床試験完了 → **有害事象なし**

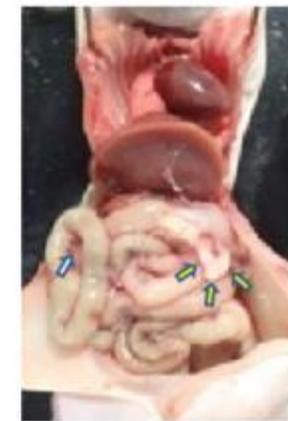
Kanda M *et al.*, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2020 ;

関連知財を各国移行済み

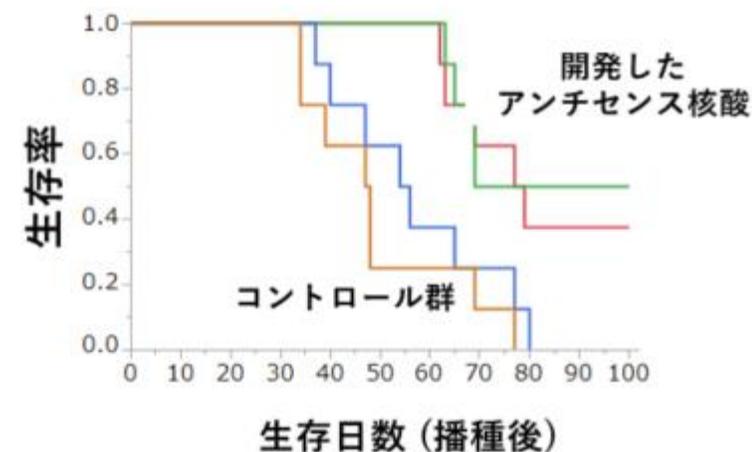
## R5年度成果

- ✓ ラットを用いた非臨床試験完了 → **軽微なクラスエフェクトのみ**
- ✓ R6年度中の治験届け提出を目指している

コントロール群      開発したアンチセンス核酸



生存解析 (各群 n=8)

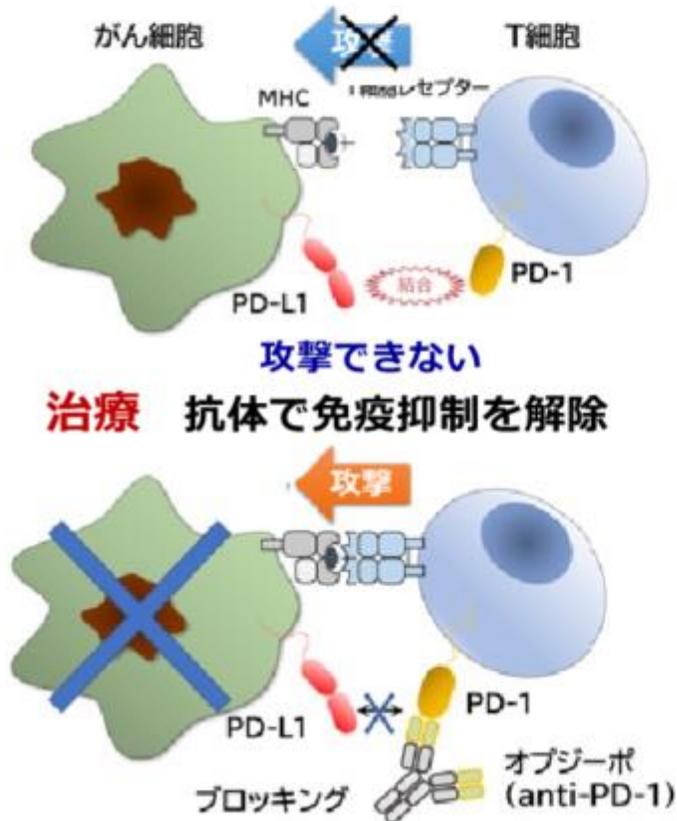


新規機能を有する抗PD-1アゴニスト抗体の創製に成功 (情報公開)

—新たな自己免疫疾患治療抗体開発へ—

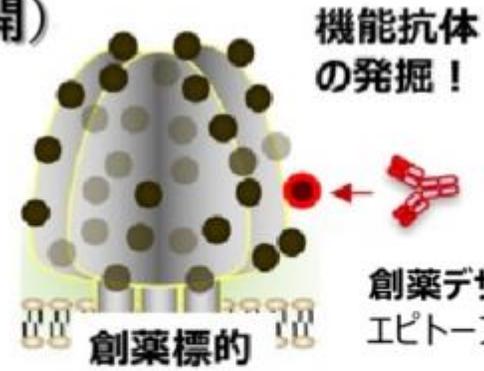
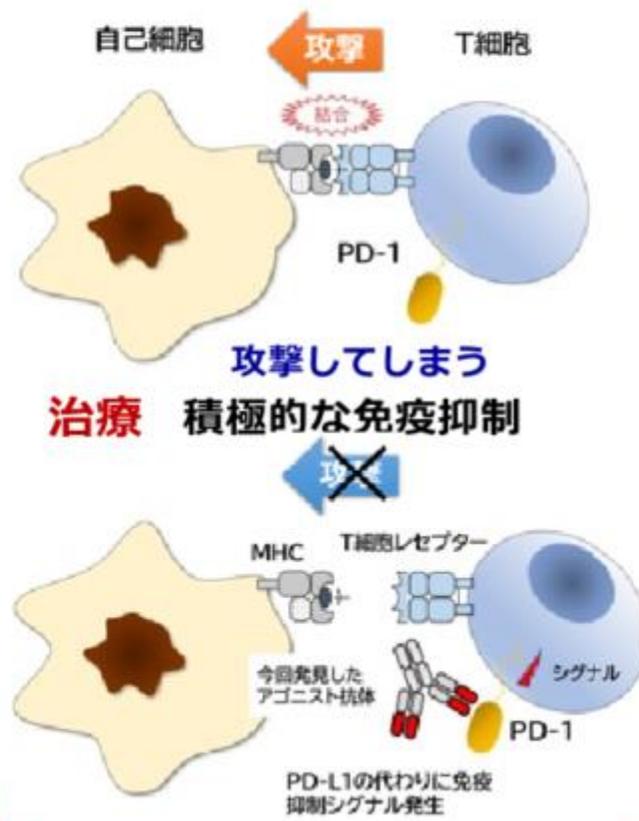
今までのブロック  
ング抗体

がん治療目的



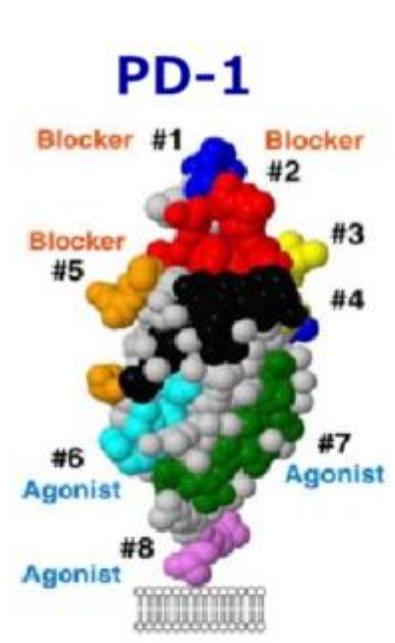
今回創成した  
アゴニスト抗体

自己免疫疾患  
治療目的



独自技術

創薬デザイン研究センター 特許技術  
エpitope均質化抗体パネル (ENAP)



Kensuke Suzuki et al.,  
Anti-PD-1 antibodies recognizing the  
membrane proximal region are PD-1  
agonists that can downregulate  
inflammatory diseases.  
SCIENCE IMMUNOLOGY 8, no. 79 (Jan 13  
2023): eadd4947. 2023

エpitopeが細胞膜  
から遠い  
= ブロッキング抗体

エpitopeが細胞膜  
に近い  
= アゴニスト抗体

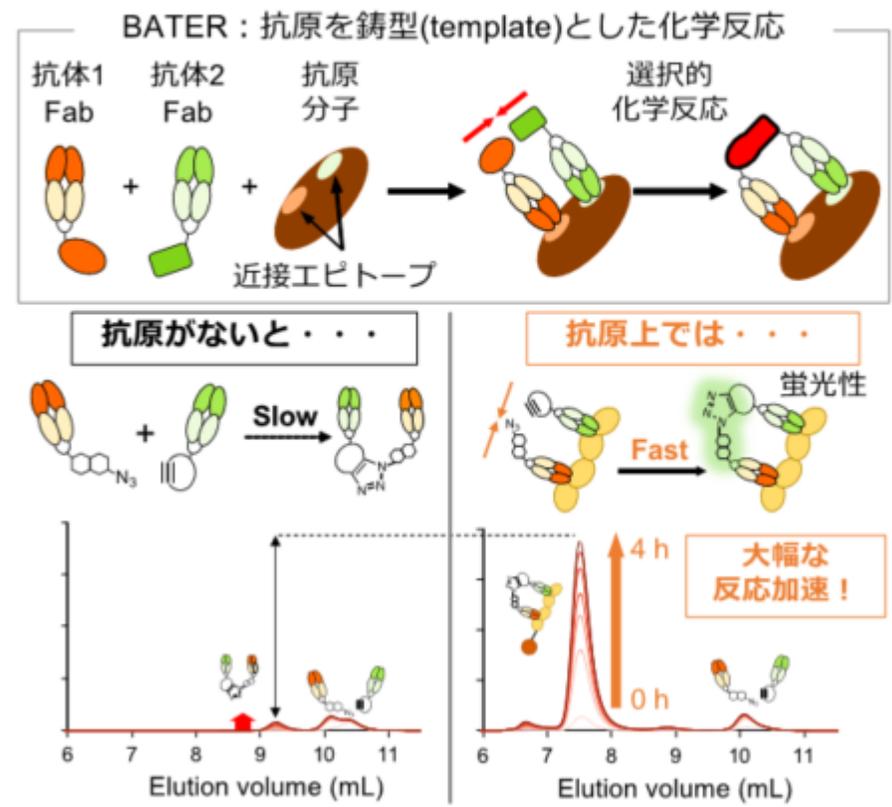
新治療につながる、エpitope位置  
による抗体機能の逆転を発見

AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) 京都大学 竹本 佳司 教授代表 (研究期間: R4~R9年度)

「精密合成技術に基づくハイブリッド型ニューモダリティ創製の創薬支援」

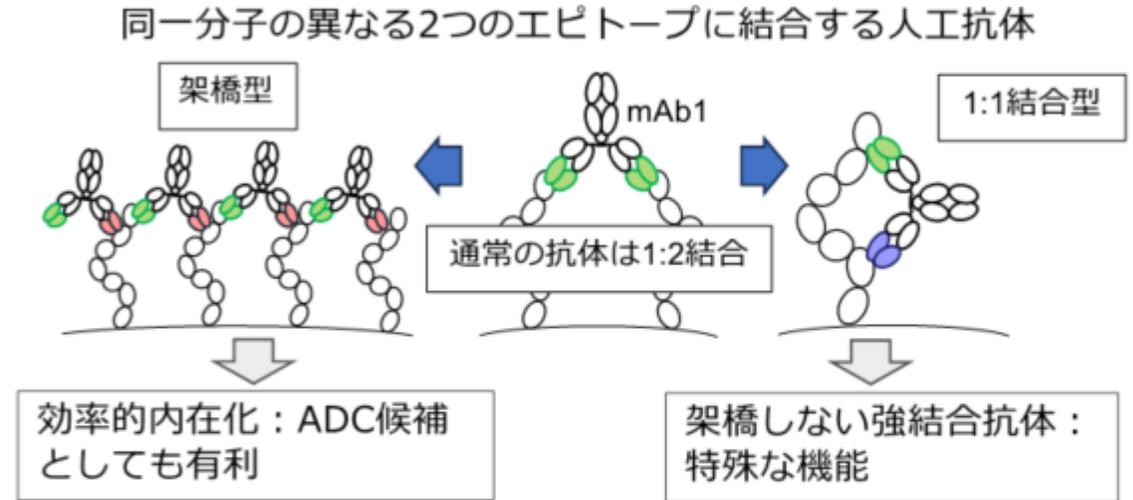
- 【目的】 ✓ ハイブリッド分子としての改変抗体を取得する
- ✓ 抗体等に低分子・中分子等を融合したハイブリッド分子を作る

### ①反応性官能基導入による化学反応制御

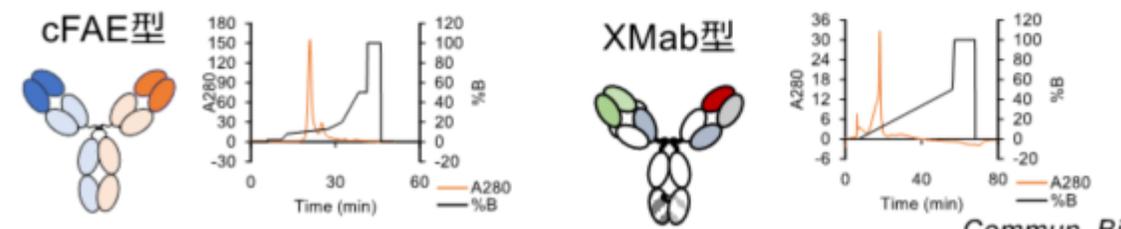


Angew. Chem. Int. Ed. 2023, 62, e202306431.

### ②バイパラティック抗体の最適化



製造上の欠点: 通常型抗体の紛れ込みを防ぐ必要がある  
→多様なフォーマットでの生産・多段階精製法の最適化パッケージの構築



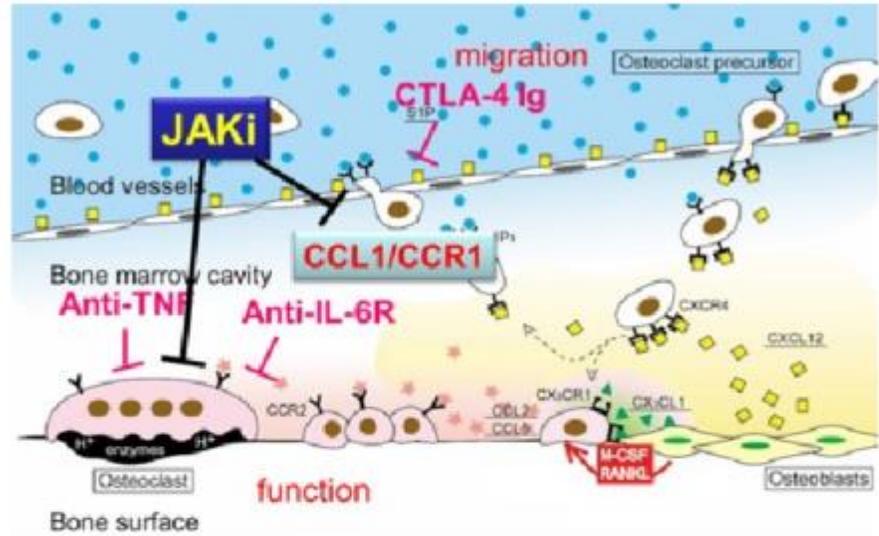
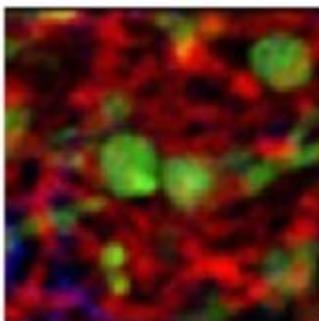
Commun. Biol. 2023, 6, 987.

抗体分子を利用した新規モダリティの創出を目指す

創薬イメージングプロジェクトでは、最新の生体イメージング技術を駆使して、薬剤のin vivo作用機序の解明や新規標的による創薬を目指した研究

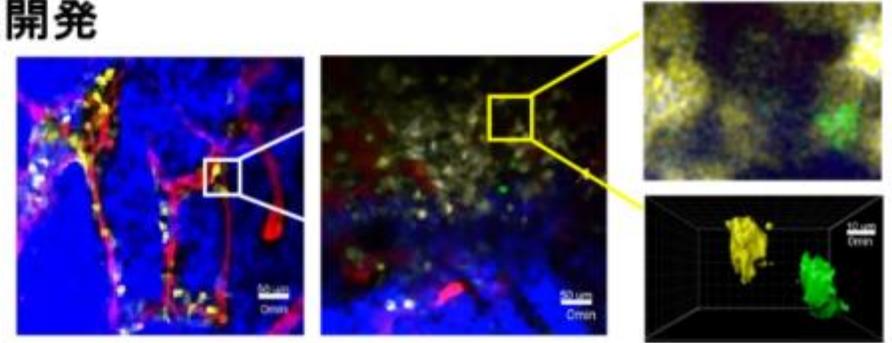
1. モノクローナル抗体製剤などのバイオ医薬品のin vivo評価系開発

- 1) JAK阻害剤による骨破壊抑制効果のin vivo作用機序を解明し、新たな薬効作用点を発見 (A社との共同研究、右図)
- 2) PTH製剤テリパラチドによる骨形成作用のin vivo薬理効果を解明 (旭化成ファーマとの共同研究、Nature Communications誌に発表)
- 3) 肺線維症・非アルコール性脂肪肝炎のイメージング系を開発し、新規創薬標的の発見に成功。



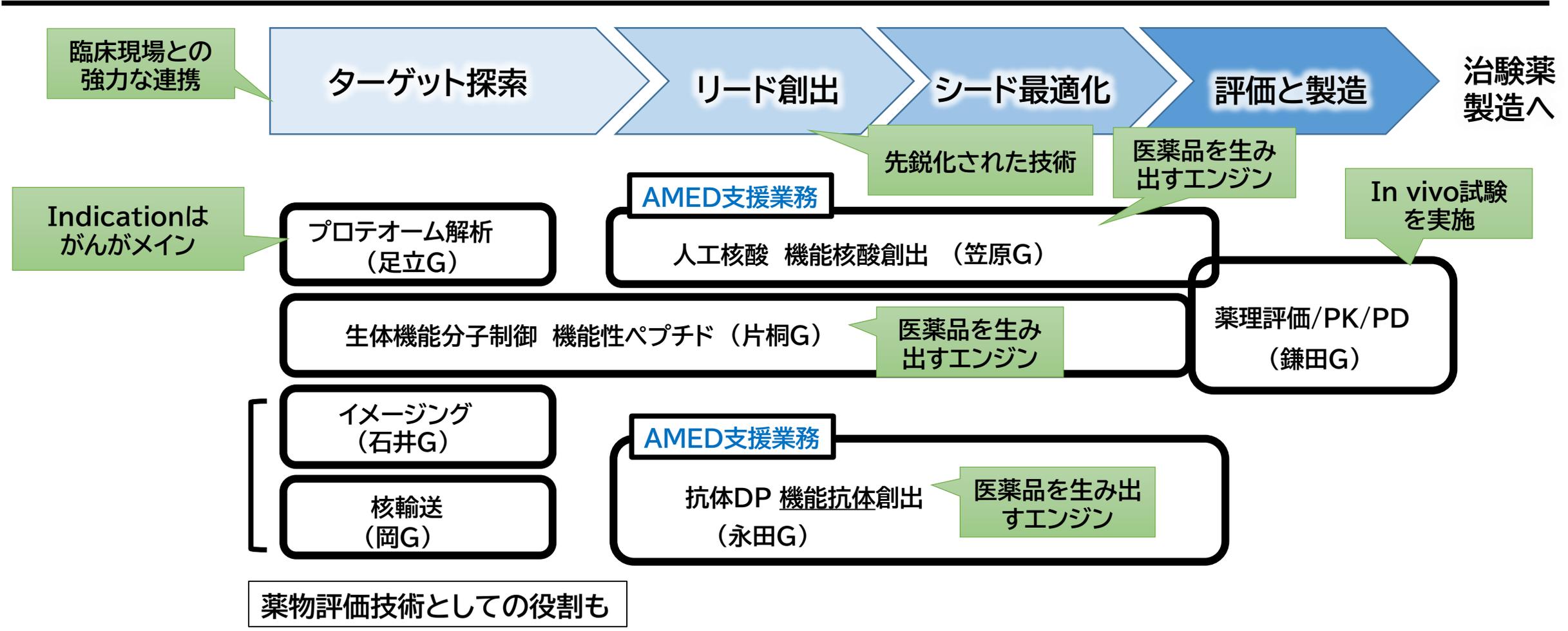
2. CAR-T細胞などの遺伝子改変細胞によるバイオ医薬品のin vivo評価系開発

CD19-CAR-T細胞とRaji B細胞リンパ腫のイメージング系を確立し、生体骨髄内における腫瘍細胞のkillingの可視化に成功。



－NIBIOHN発の技術・新薬候補の社会実装に向けて－

### 創薬におけるバリューチェーンと今後の体制



## ■ 臨床との連携による基盤研究の構築からの創薬開発

大阪国際がんセンター・大阪母子医療センター等の臨床との緊密な連携

→対象疾患を明確にして、創薬開発を目指す。

- AI活用型リアルタイム創薬プラットフォームを利活用

→リアルタイムに入手した臨床サンプルのオミクス解析(プロテオミクス等)に基づいた標的探索

- エピトープ均質化抗体パネル

アンタゴニスト・アゴニスト抗体治療薬の探索／GPCR膜タンパク抗原に対する抗体

→製薬企業との共同研究

- アンチセンス核酸のデザイン技術

→胃がん腹膜播種形成阻害薬 (非臨床試験の成果から治験届け提出)

- イメージング創薬研究事業

→イメージングシステムの構築による創薬研究推進／産学連携の推進

- がん抑制因子活性化ペプチド創薬開発

→AMED革新がん事業(R5～R7)採択 がん抑制因子活性化ペプチドERAPの製剤化から治験届けへ。

**基盤研内の連携により、疾患治療法・診断法の刷新を目指す。**

## ■ 若手人材育成及び海外連携

- ドラゴンプログラムを通じた台北医科大学等からの派遣留学生・ポスドクの育成

- 京大薬学部連携による若手育成