



令和 6 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

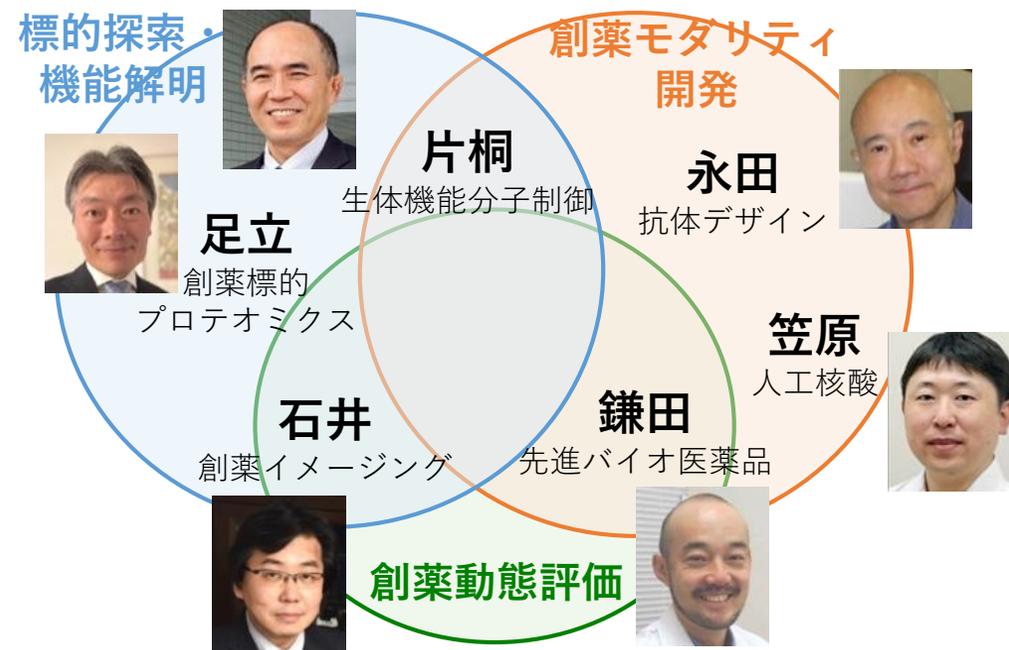
- **科学的理解に基づくモダリティ創薬への期待**：抗体・核酸・ペプチド医薬品などの新しいカテゴリー（モダリティ）の医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指す。
- **社会貢献**：AMED“創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等のアカデミアで見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担う。

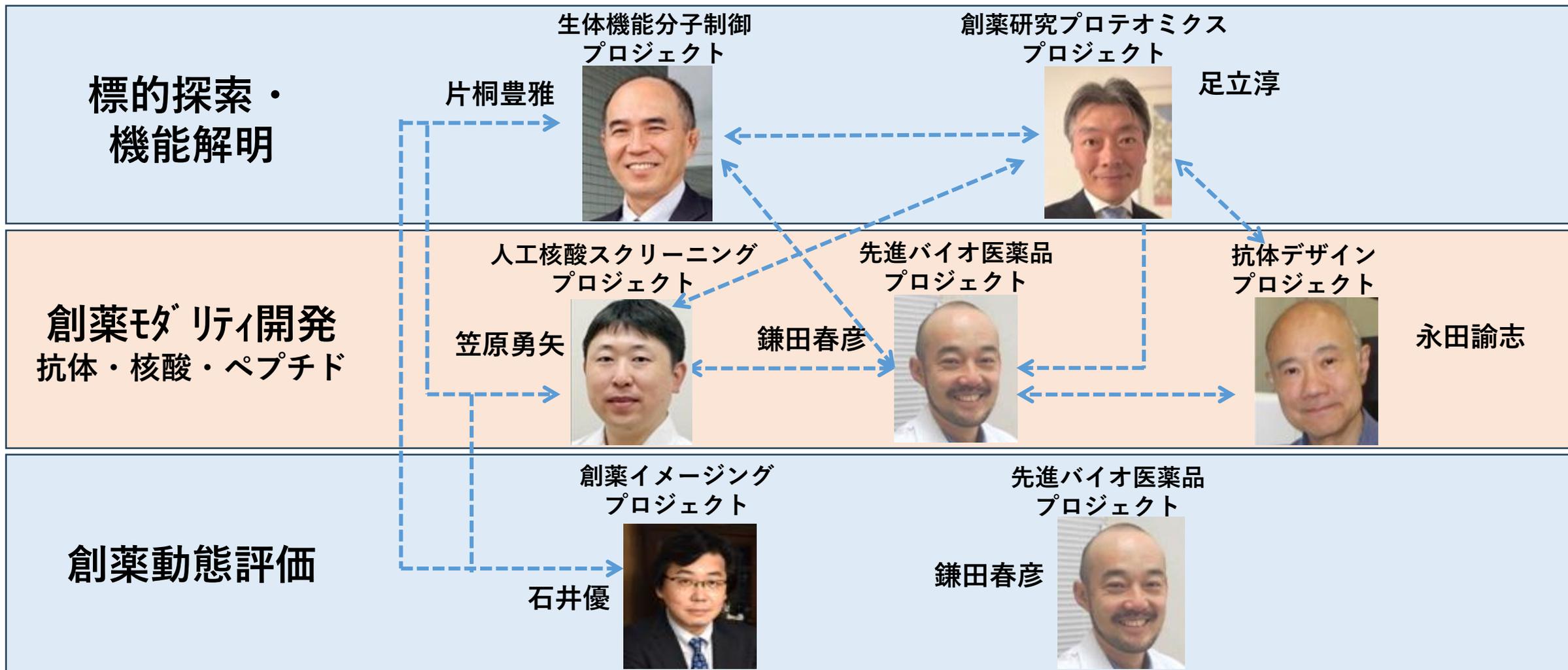
▶ 目標・令和6年度実績・成果・課題

- **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及び創薬支援ネットワーク、企業との共同研究の持続的貢献
- **実績・成果**：創薬支援ネットワークによる支援（抗体2件・核酸2件）、高精細リン酸化リン酸化解析によるがん悪性化予測、適切な薬剤選択法の開発・ADCC治療抗体及びBpAb抗体の創製、人工核酸研究成果に関する社会実装、乳がん抑制因子活性化ペプチド薬の製剤化、イメージングプラットフォームを用いた次世代生体イメージングによる創薬標的の同定
- **課題**：所内外の積極的な連携を通じた基盤研究の構築から創薬研究の推進、企業との共同研究及び企業への技術・候補品の導出

▶ 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**
大阪国際がんセンター・大阪母子医療センター等の臨床機能を有する機関との緊密な連携により、各プロジェクトの特性を活かし、対象となる疾患を明確にして、社会実装可能な創薬開発を目指す。
- **若手人材育成及び海外連携の促進**
若手人材育成、プロモーション促進、全国の大学院連携を通じての大学院生、若手研究者の育成、海外留学生の派遣の推進





- 核酸医薬とペプチド医薬で実用化に近い研究が進行
- 社会実装できる技術開発を進行（対象となる疾患を明確に）
 - センター内連携、所内連携を進行（CDDR内で2ヶ月に一度の研究報告会を実施）

▶ 令和6年度の支援テーマ（4テーマ、抗体2件、核酸2件） ：令和7年度も継続予定 ：令和6年度で支援終了

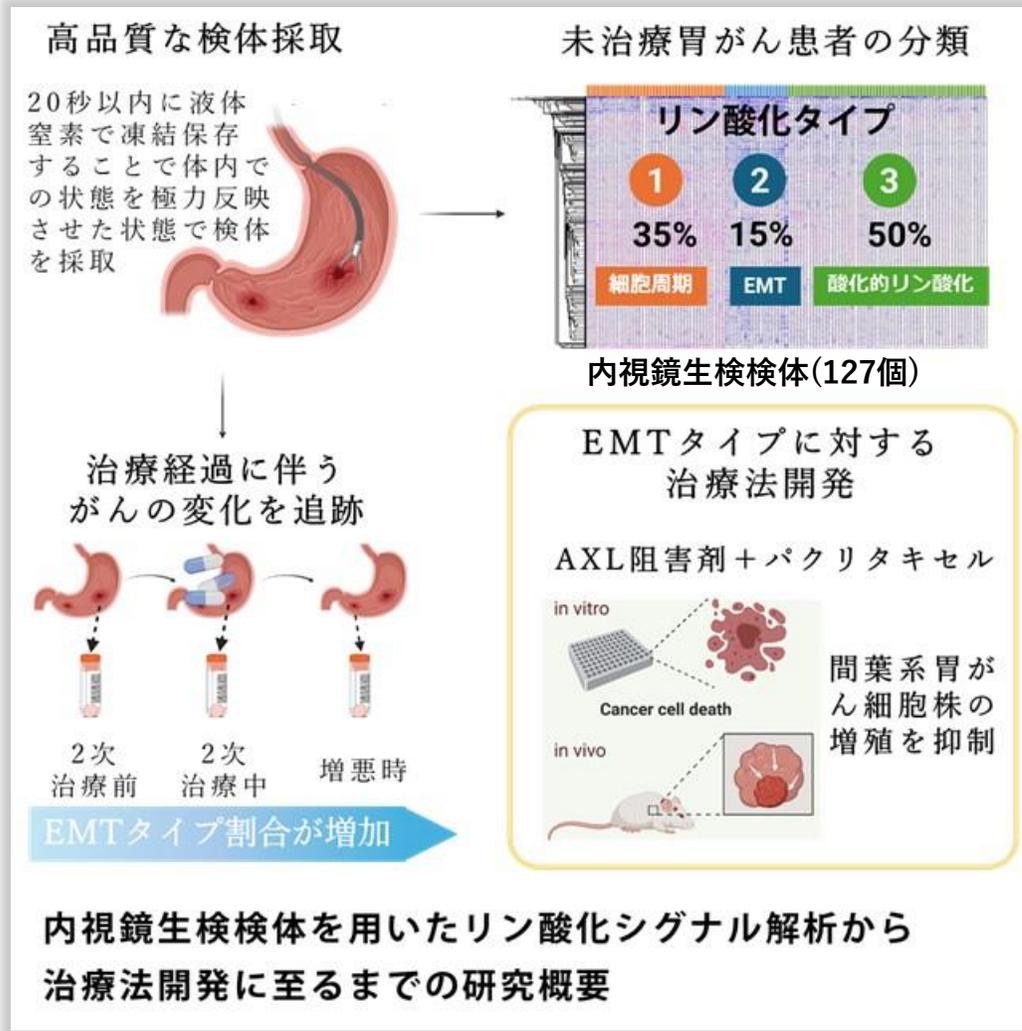
ステージ	医薬健栄研による支援開始年度	課題名	代表研究者所属	支援方法
標的実用化 検証	令和3年度	筋線維芽細胞を標的とした新規NASH治療薬の探索	仲矢 道雄 九州大学	抗体医薬候補の提供 抗体の特性解析
	令和5年度	ラミン心筋症に対する新規核酸治療薬の探索	新谷 泰範 国立循環器病研究センター研究所	人工核酸のデザイン
	令和5年度	転座型がん遺伝子の新規核酸医薬品の探索	大内田 守 岡山大学	人工核酸のデザイン
	令和5年度	老化細胞による筋再生抑制阻害剤の探索	山内 啓太郎 東京大学	抗体医薬候補の提供

▶ 支援テーマ以外への技術相談対応（1テーマ、核酸1件）

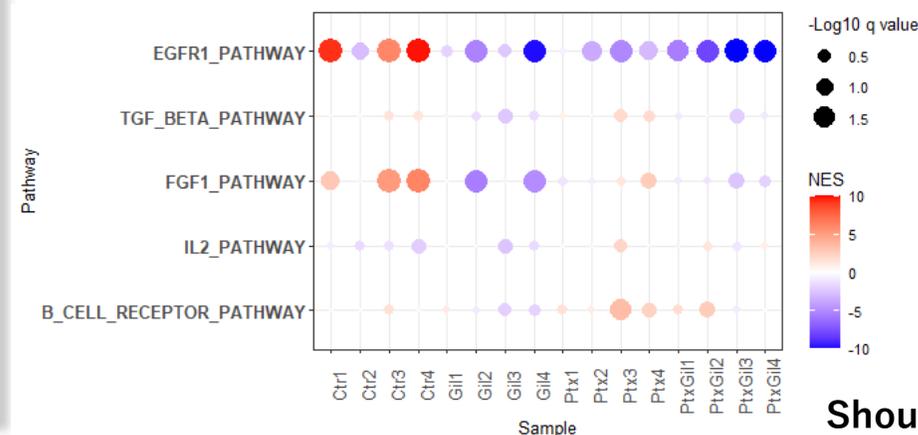
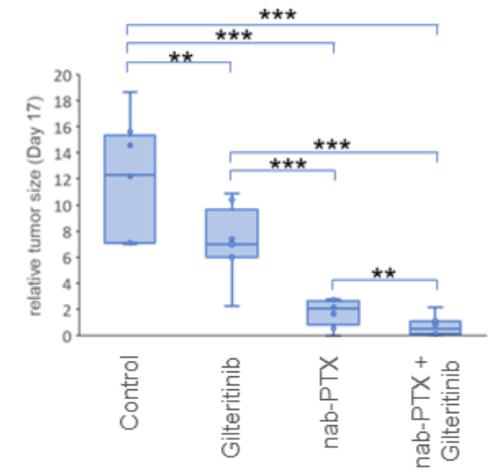
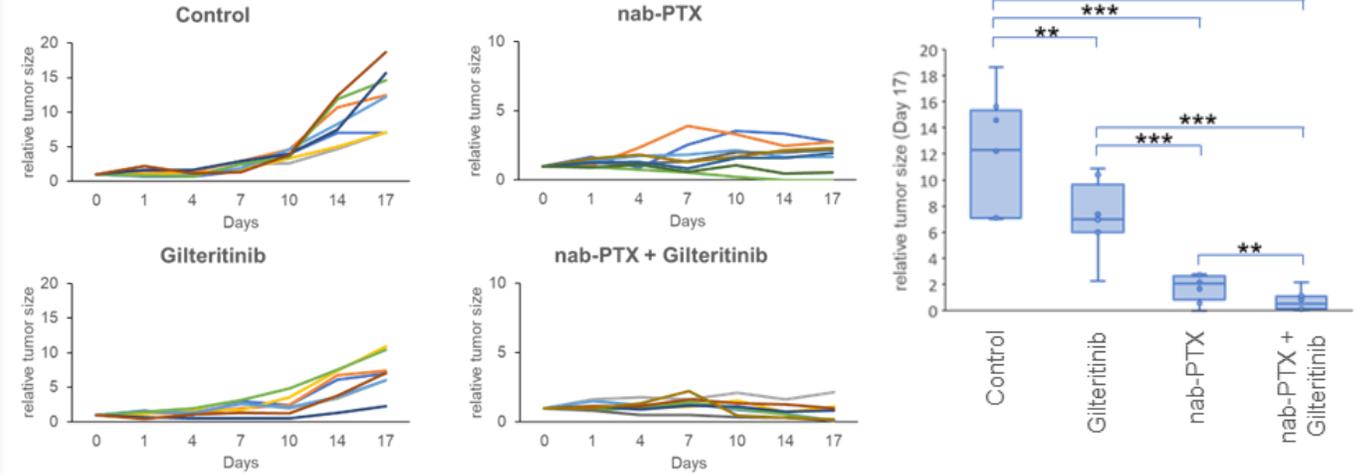
ステージ	医薬健栄研による支援開始年度	課題名	代表研究者所属	支援方法
標的実用化 検証	-	下肢閉塞性動脈疾患に対する血管新生治療薬の探索	外山 研介 久留米大学	核酸医薬開発に関する 技術相談

- ▶ 令和5年度から継続して4つのテーマ（抗体2件、核酸2件）について技術支援を実施中
- ▶ そのほか、事業内の別課題に対しても新規モダリティ開発に関する技術相談に対応（核酸1件）
- ▶ 導出パッケージ（動物実験によるPOCの取得 & 関連知財確保）をまとめて企業への導出を目指す。

▶ 治療の経過に伴う胃がんの悪性化の実態も明らかに



ゼノグラフトマウスを用いたAXL阻害剤とパクリタキセルの併用治療効果の検証

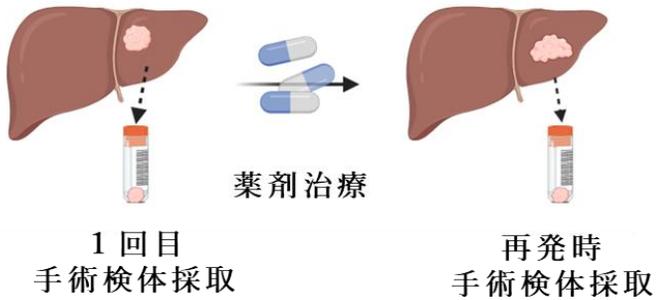


薬理プロテオミクスによってEGFR経路が併用治療によって有意に不活性化されていることが判明した。

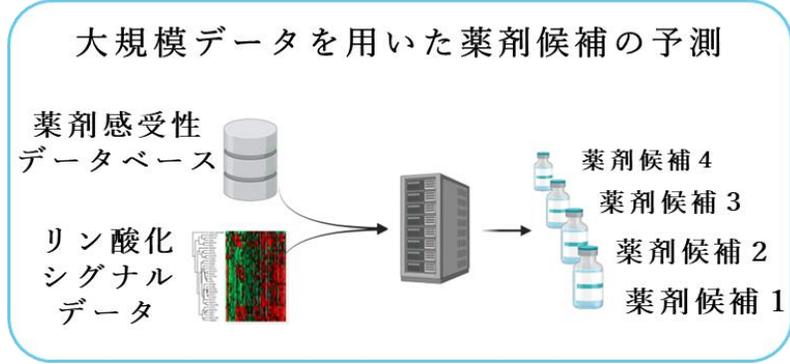
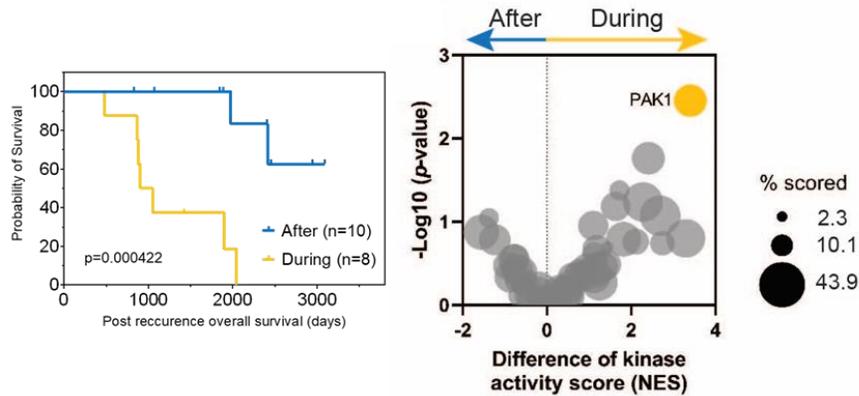
Shouji et. al. *Cell Rep.* 2024

リン酸化シグナル情報を用いた薬剤選択法も開発

大腸がん肝転移

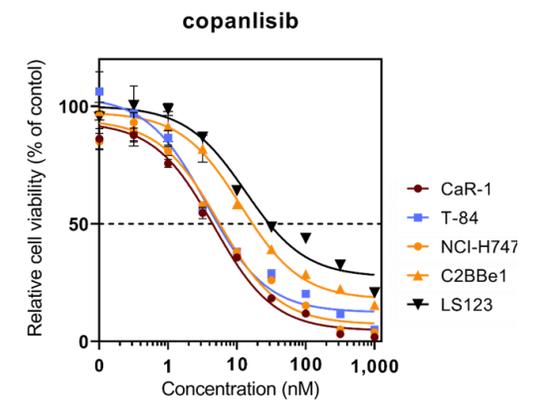
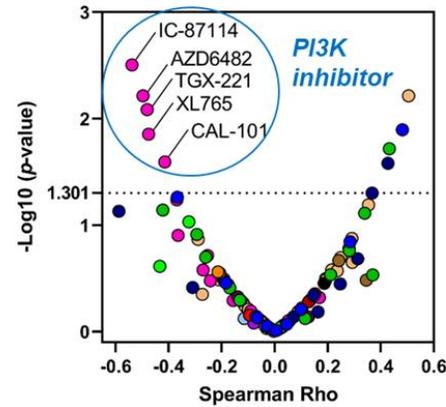
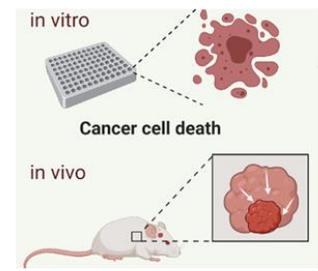


薬剤治療中に再発した悪性のがんではPAK1キナーゼが活性化



PAK1キナーゼの活性が高い大腸がんに対する治療法開発

PI3K阻害剤
コパンリシブ
が抗腫瘍効果



大腸がん肝転移手術切除検体を用いたリン酸化シグナル解析から治療法開発に至るまでの研究概要



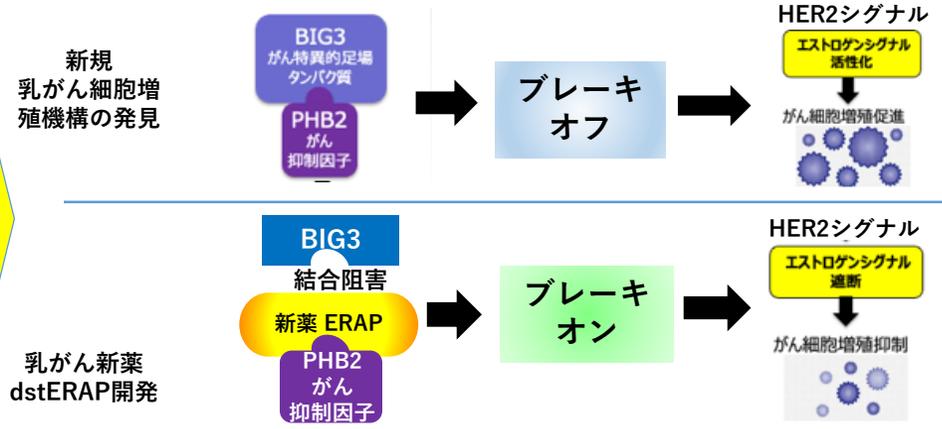
80%以上

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

治療上の問題点
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

⑥ 非臨床試験の結果

1. タモキシフェン耐性ER陽性乳がん細胞におけるERAPの抗腫瘍効果の確認。
2. 呼吸系及び中枢神経系への影響及び心拍数、血圧及び心血管系へのリスク評価・エストロゲンやインスリン産生量への影響・ERAPの免疫毒性、局所刺激性試験にて影響、毒性を認めず
3. 毒性無し。無毒性量：10mg/kg/回（ラット）・30mg/kg/回（サル）



カニクイザル雌
(3~4歳) 4匹



ラット雌
(4週齢：6週齢投与時)

⑦ 製剤化から治験へ

R5年度 AMED革新がん事業採択：ERAPの製剤化から治験へ

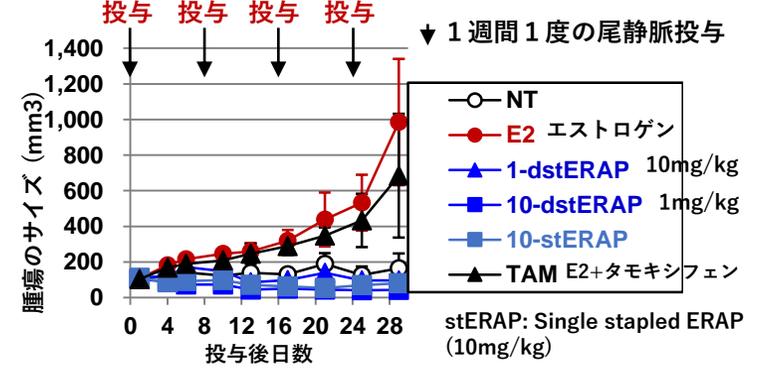
【領域3】アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究

【領域3-1】革新的がん治療薬（医薬品）の実用化に向けた非臨床試験

研究開発課題名	研究開発代表者	所属	役職名
がん抑制因子活性化を利用した治療耐性難治性乳がんに対する治療薬開発のための製剤化検討	片桐 豊雅	医薬基盤・健康・栄養研究所	所長

④ PHB2の抑制活性を利用した治療薬開発

タモキシフェン耐性乳がんの *in vivo* 抗腫瘍効果



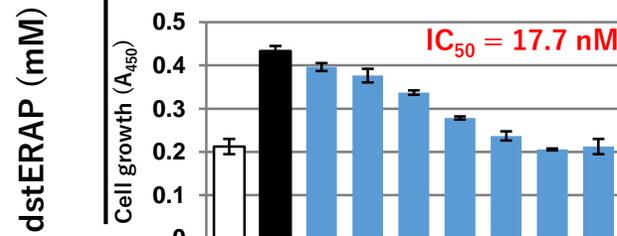
⑤ ERAP治療薬の優位点

ホルモン療法耐性・HER2剤耐性乳がんにも効果あり
更年期障害様・心毒性などの副作用が起きない

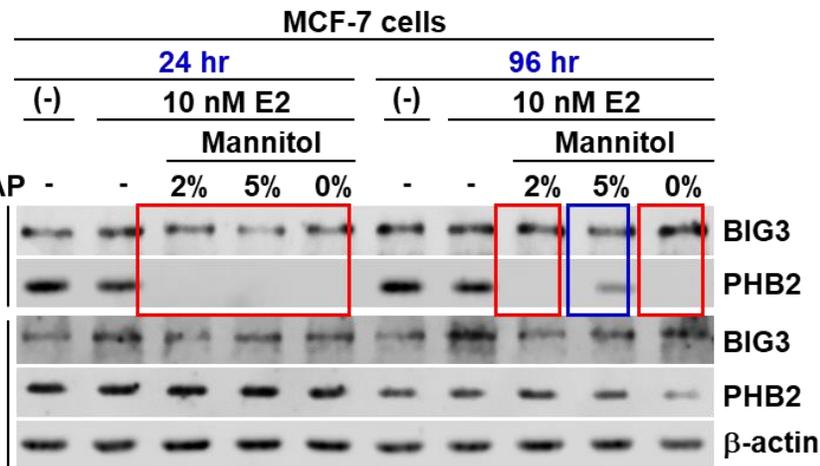
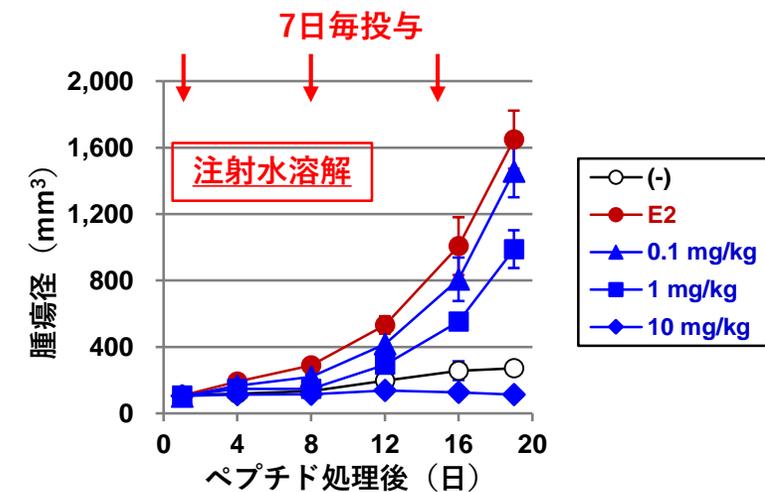
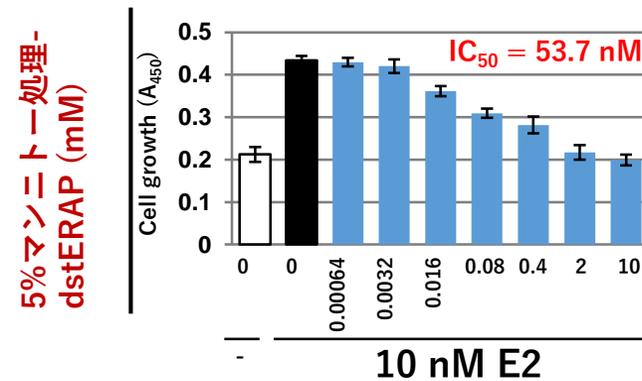
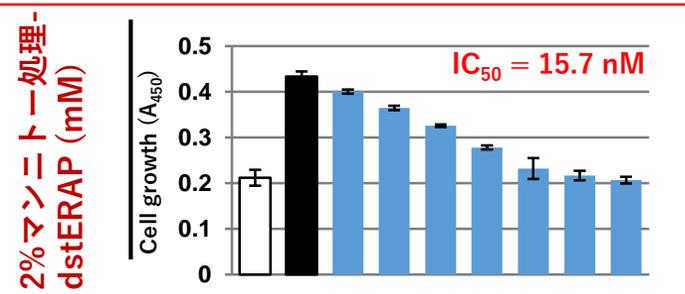
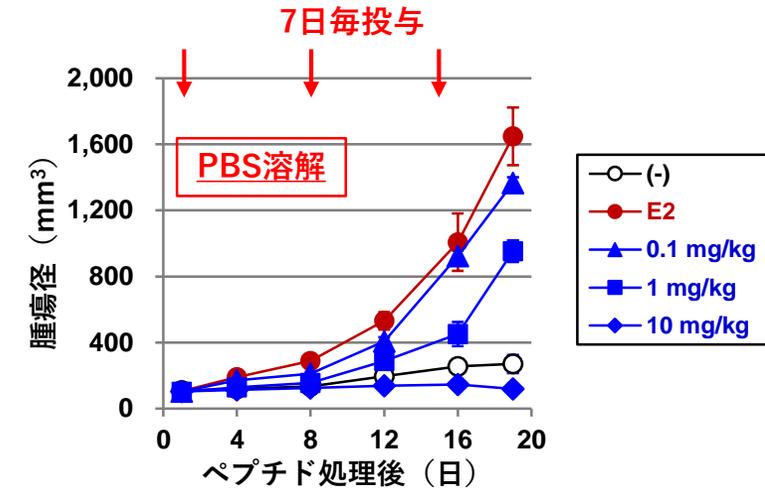
dstERAPの製剤化検討 (AMED革新がん)

		再溶解時間	消泡時間
5%マンニトール処方	プラセボ	2分26秒	—
2%マンニトール処方	プラセボ	1分08秒	—
5%マンニトール処方	実薬	1分25秒	15分
2%マンニトール処方	実薬	1分04秒	2分

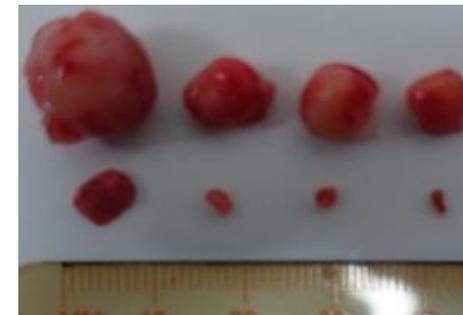
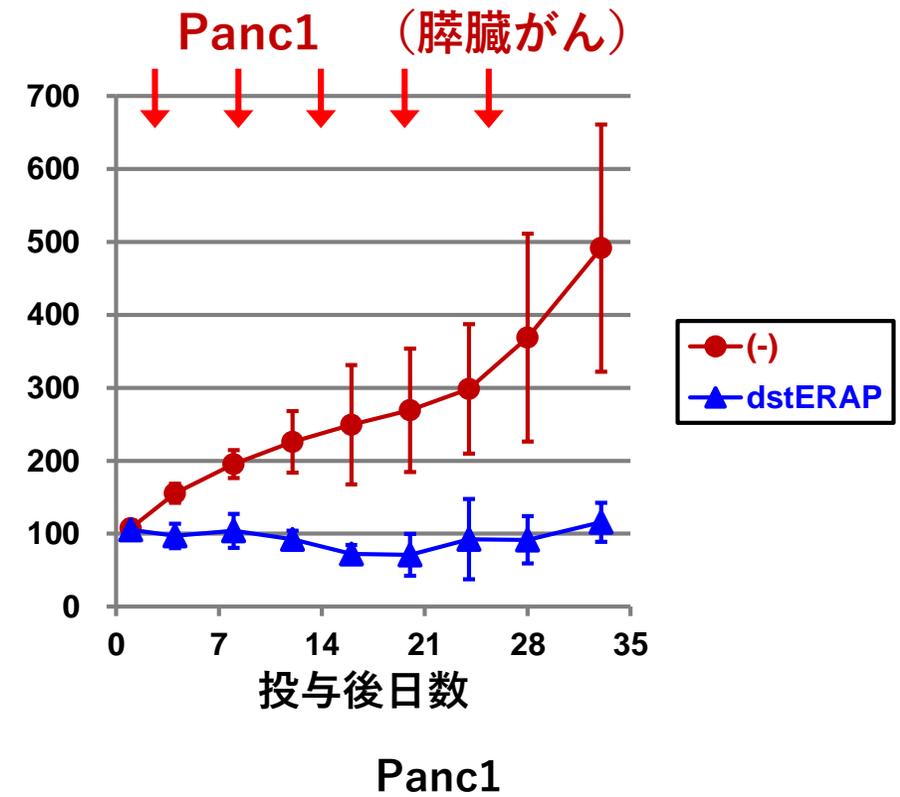
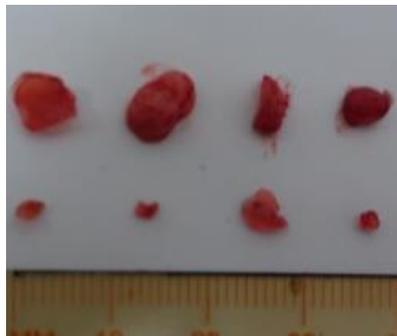
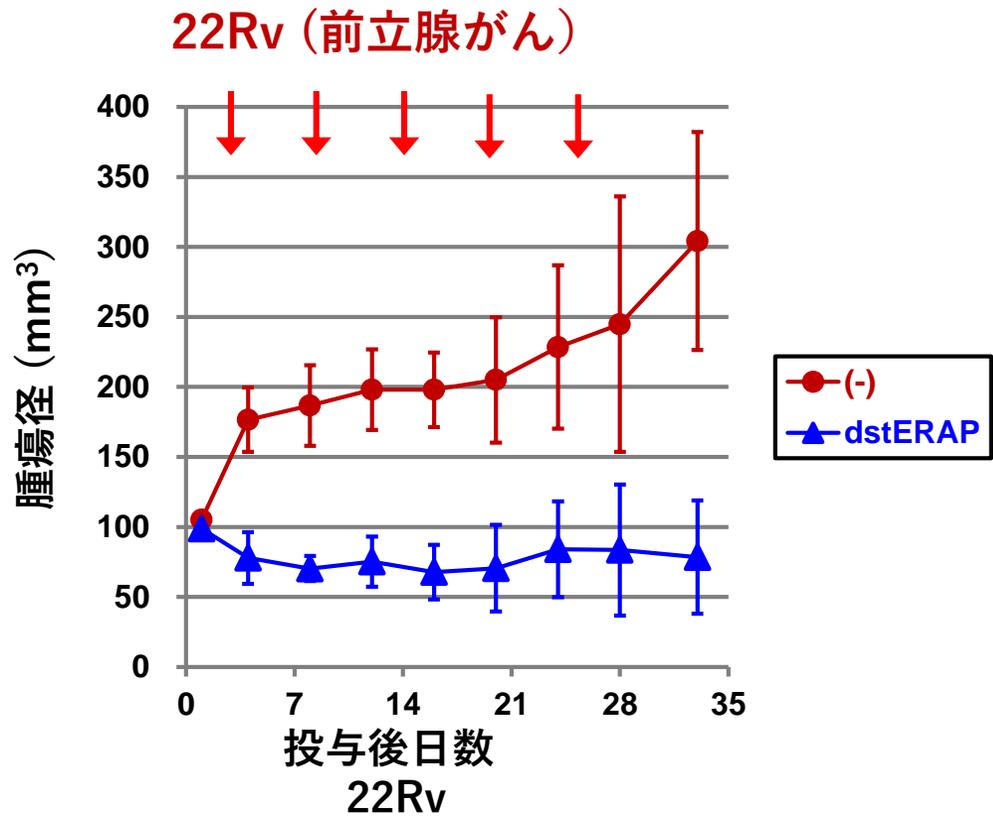
マンニトールdstERAPのE2依存性増殖のin vitro 抑制効果



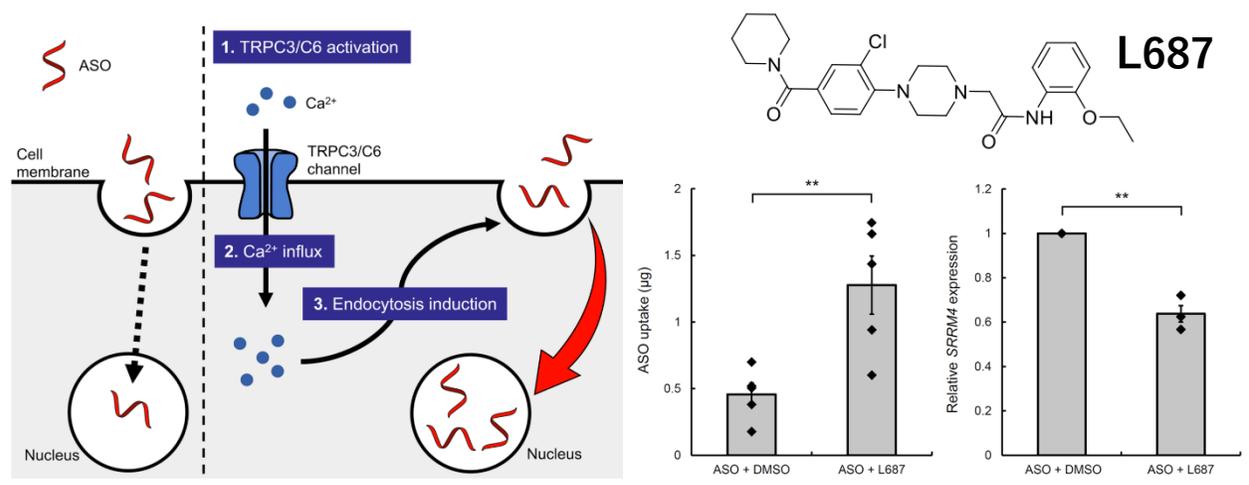
2%マンニトールdstERAPのE2依存性増殖のin vivo 抑制効果



2%マンニトール処方による凍乾試作：バイアルを用いて良好な仕上りを獲得

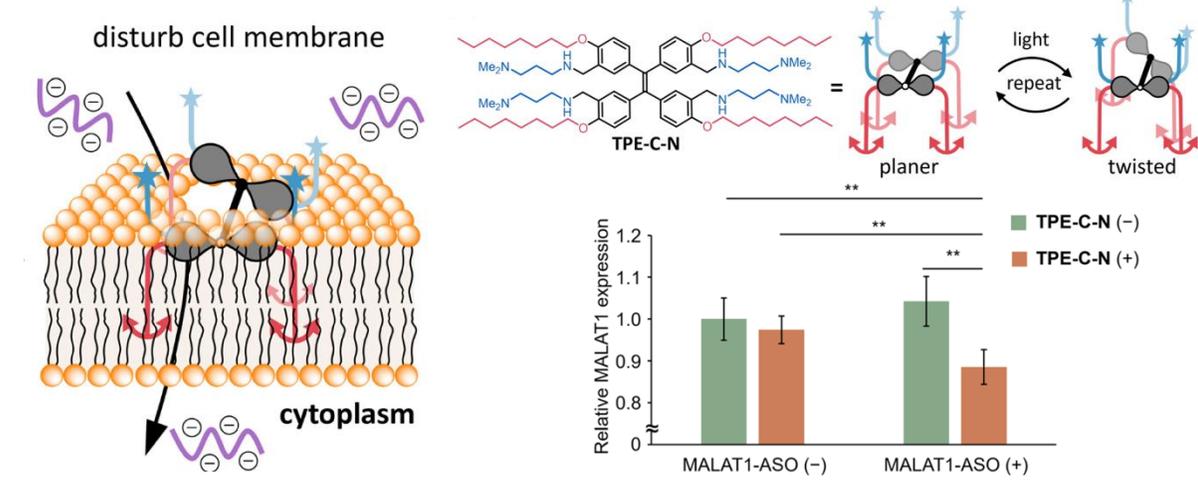


TRPC3/C6チャンネル選択的活性化剤によるがん細胞への取り込み効率の向上



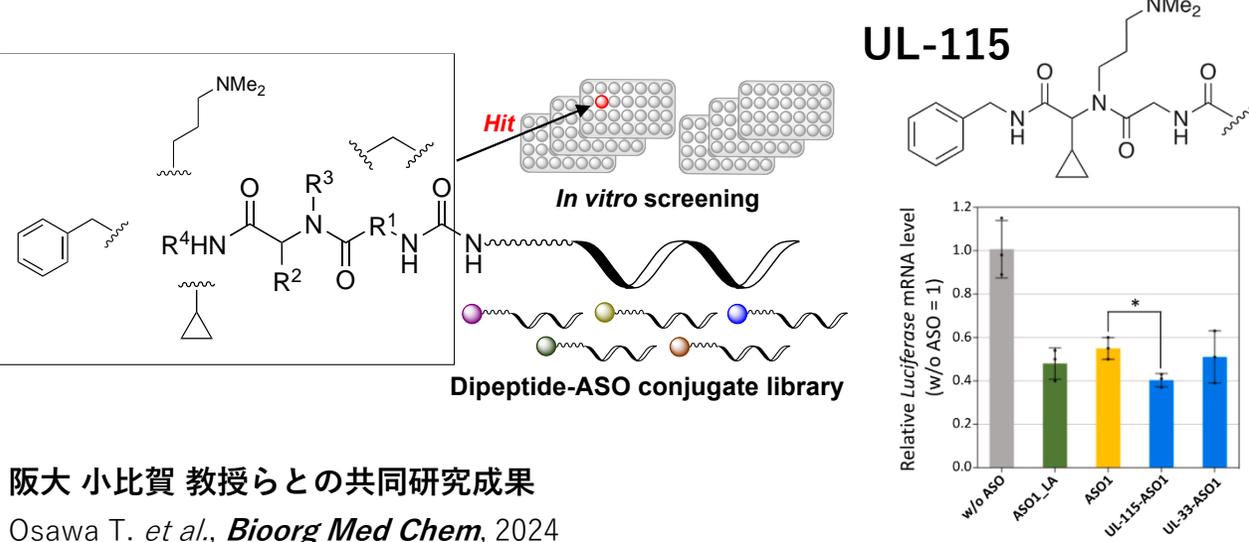
阪大 永田 特任准教授らとの共同研究成果 Kohashi H. *et al.*, *Nucleic Acids Res*, 2024

光照射による分子内捻れ構造形成を利用した細胞内デリバリー



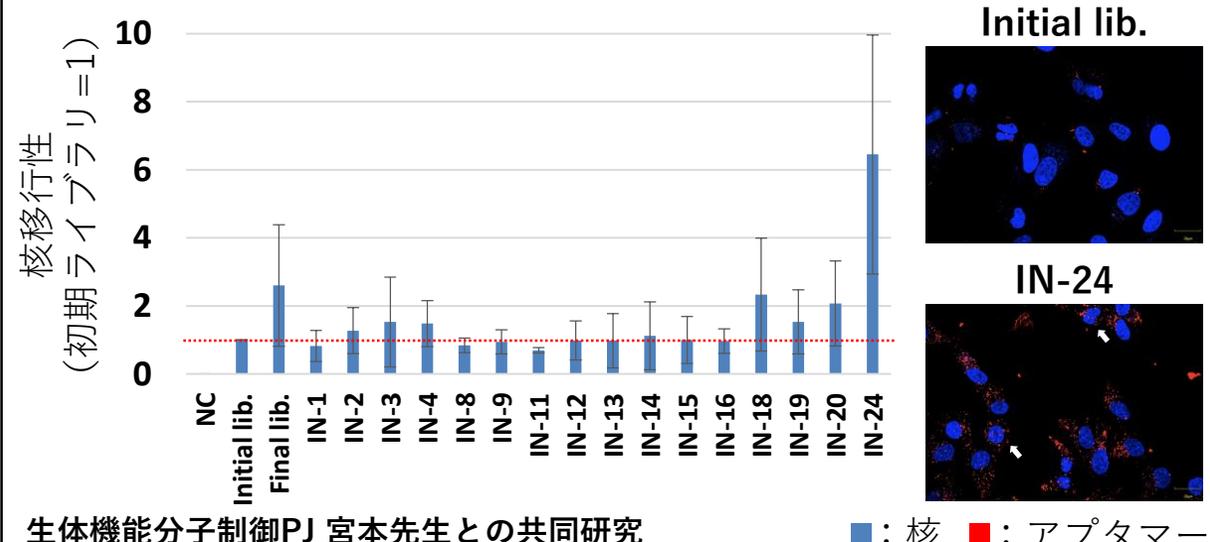
京大 三木 准教授らとの共同研究成果 Huo W. *et al.*, *J Mater Chem B*, 2024

アンチセンス核酸の活性を向上させる低分子リガンド



阪大 小比賀 教授らとの共同研究成果 Osawa T. *et al.*, *Bioorg Med Chem*, 2024

核移行性に着目したアプタマーの開発



生体機能分子制御PJ 宮本先生との共同研究 ■: 核 ■: アプタマー

▶ バイパラトピック抗体の分子認識基盤の解明：TNFR2
アゴニストのアンタゴニストへの改変

BpAbの活性を人為的に制御



レポーター細胞による機能評価

GP0 (元のBpAb)
→強いアゴニスト

GP4 (リンカー挿入)
→アゴニスト活性なし
→アンタゴニストに転換!

= 1:1複合体形成に由来

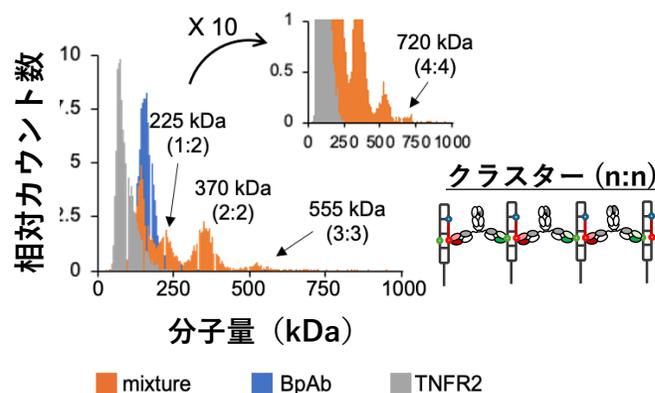
アゴニスト ⇔ アンタゴニストの
リンカーによる相互変換に成功

Agonism
Antagonism

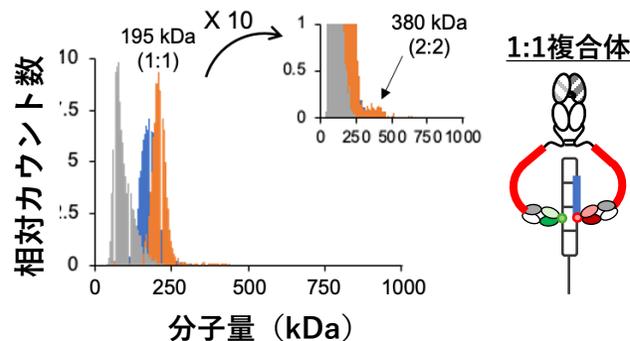
GP0 GP4

マスマフトメトリー単粒子分析 (MP)
による分子サイズの測定を実施

強いアゴニスト活性：GP0 (2:2, 3:3, 4:4 ...)

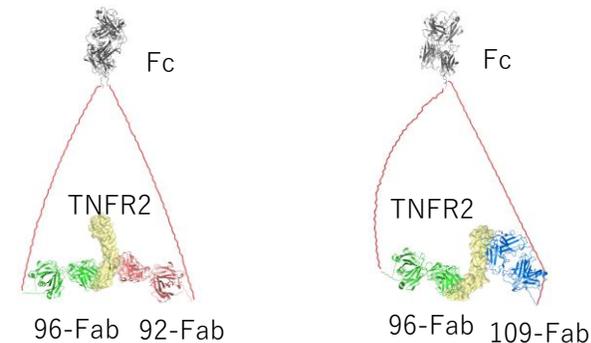


弱いアンタゴニスト活性：GP4 (1:1)

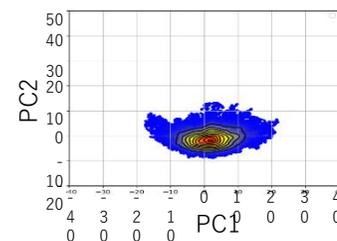


分子認識はエピソード依存：
相互変換できない場合との相違
→粗視化MDシミュレーションによる理解

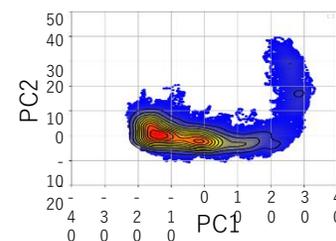
リンカー伸長BpAbの結合した抗原TNFR2
分子の挙動



アンタゴニスト
転換型



非転換型



TNFR2分子が「動かない」性質
→BpAbの設計柔軟性につながる。

『抗体デザインPJ』：エピトープを考慮した高機能治療の抗体開発状況

▶ 作製した抗体のうち治療抗体を目指しているリスト（エピトープを考慮した高機能治療抗体開発を進めている）

	標的分子	標的疾患	事業形態	共同研究先 (事業会社)	開始年	進捗状況
#1	LRP1		AMED創薬支援	東京薬科大 カイオム・バイオサイエンス社	2015	支援終了、導出済 2023 主要国各国特許国内移行
#2	hTNFR2	がん	当初、抗体DP独自で始めたが、所内共同研究となり、その後、製薬会社共同研究となるか	最適化支援P エピトープサイエンス社 Roche社でMTA下評価中	2015	抗体取得済 技術特許ENAP登録（2022） 技術特許ERBBA登録（2022） 基盤技術研究継続中 共同研究継続中
#3	PD-1	自己免疫疾患	当初、抗体DP独自で始めたが、アカデミア共同研究となり、その後、製薬会社共同研究となった	神戸先端研 (明治製菓ファルマ)	2016	2018 共同研究終了 国内特許申請 PCT国際特許申請 2023 16カ国各国特許国内移行
#4	Target A	公開不可	アカデミア共同研究	△△大学 先進バイオP	2016	抗体取得済 共同研究継続中 本年度内国内特許申請予定
#5	Target B	がん	当初、抗体DP独自で始めたが、その後、製薬会社共同研究となった	〇〇社	2018	2020 共同研究終了 国内特許申請 PCT国際特許申請 2024 14カ国各国特許国内移行
#6	Target C	公開不可	アカデミア共同研究 AMED創薬支援	☆☆大学	2018	抗体取得済 支援終了、共同研究継続中 スポンサー募集中
#7	Target D	がん	受託研究	○×社	2019	2021 受託研究は終了したが、 提供した抗体は開発中
#8	Target E	公開不可	AMED創薬支援	△☆大学	2019	支援継続中
#9	Target F	がん	製薬会社共同研究	×△社	2019	抗体取得済 共同研究継続中 2024 国内特許申請済
#10	Target G	公開不可	アカデミア共同研究	×〇大学	2021	取得済抗体での開発研究進行中 新規抗体も取得中 共同研究継続中
#11	CD40	がん、自己免疫疾患	当初、抗体DP独自で始めたが、その後、アカデミア共同研究となった	東京大学	2022	取得済抗体での基盤技術研究継続中 新規抗体も取得中 共同研究継続中
#12	Target I	公開不可	AMED創薬支援	☆☆大学	2023	取得済抗体での基礎研究進行中 新規抗体も取得中 支援継続中

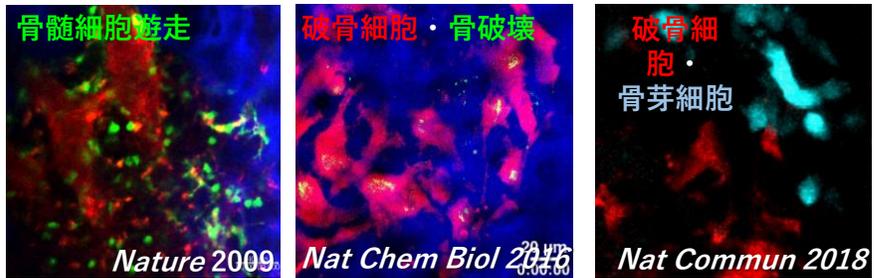
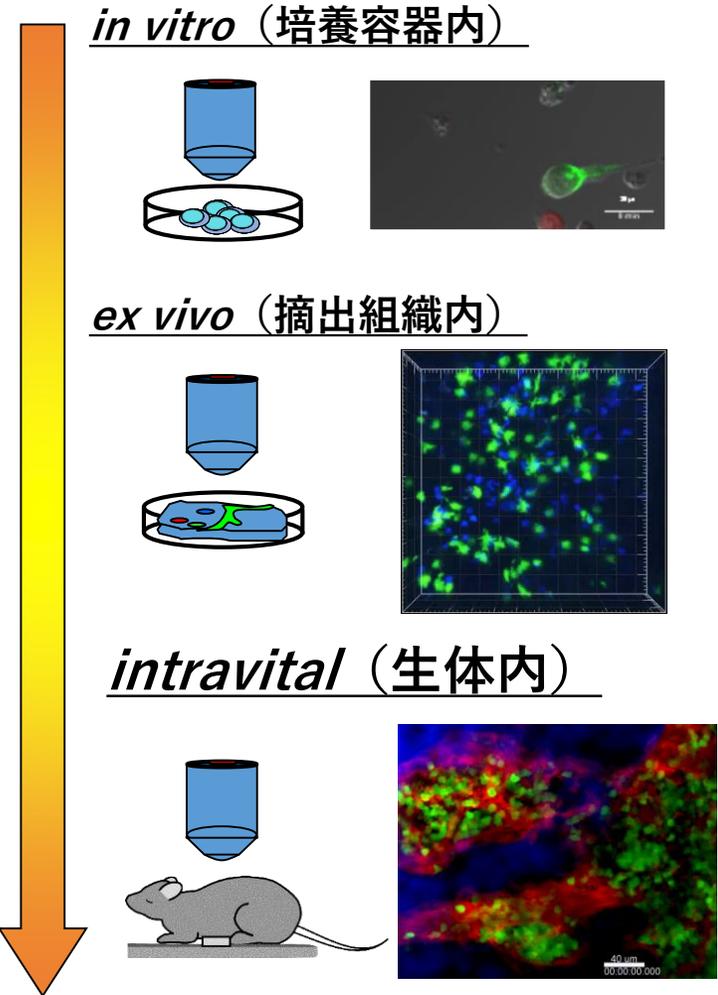
独自研究、共同研究や支援が継続中

▶ 生体（ライブ）イメージング技術：生命の生きた動きを見る方法論 ⇒ 新たな創薬基盤ツールへ

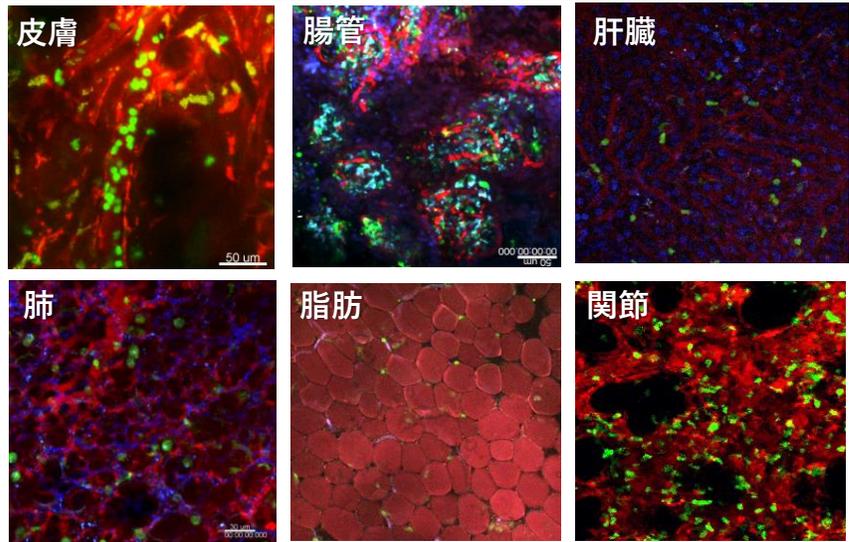
ライブイメージング：
*in vitro*から*intravital*（生体）へ

生きたままの骨髄内部の可視化に成功
世界初の生体骨内の“非破壊検査”法

In vivoにおける新たな薬効評価系
（標的分子・細胞の動態，DDS評価）
各種疾患モデル・担癌モデルにおける
生体イメージングによる各種疾患に対
する医薬品のin vivo薬効評価



取り出さない“ありのまま”の細胞ダイナミクス

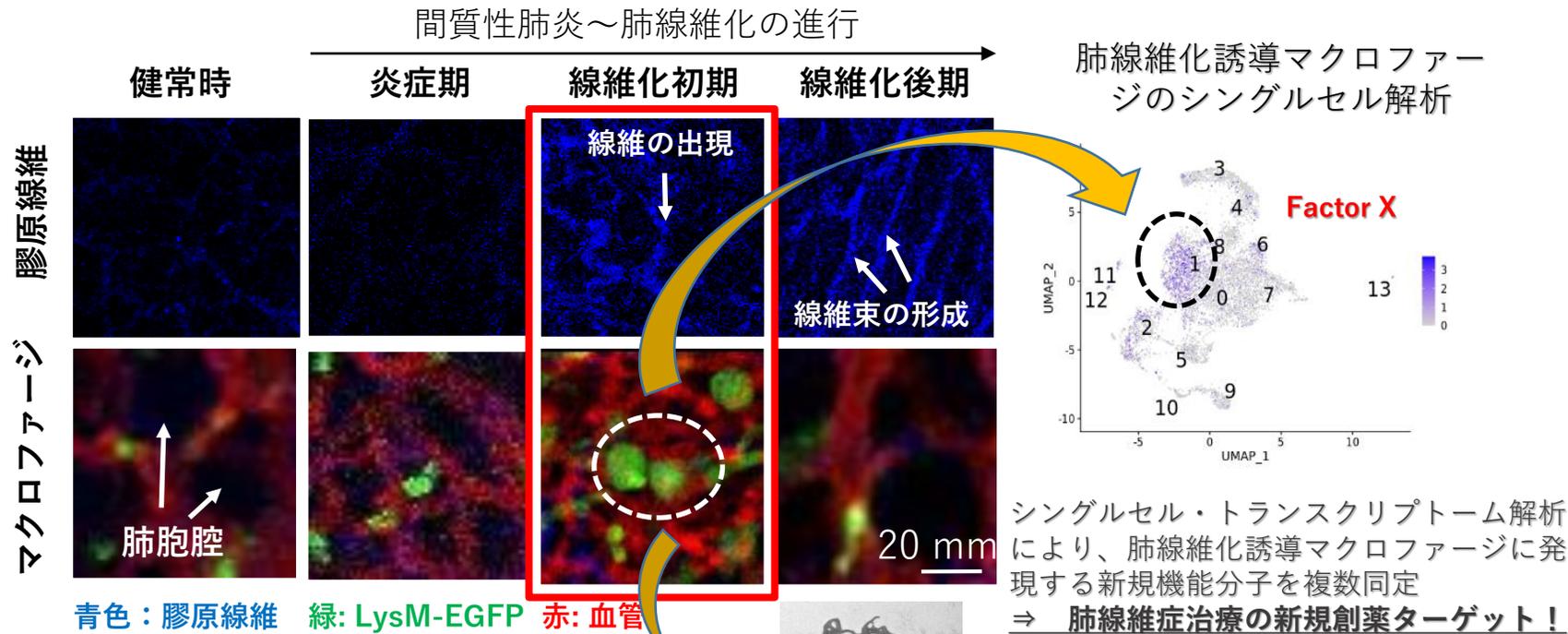


In vivoで見ることのできる新規
創薬ターゲットの同定
生体内を可視化することで始めて発見
できる創薬ターゲットとなる分子・細
胞・現象の探索

▶ In vivoで見ることで発見できる新規創薬ターゲットの同定

生体内を可視化することで始めて発見できる創薬ターゲットとなる分子・細胞・現象の探索

肺の線維化を誘導する新規病原性マクロファージを同定



間質性肺炎から肺線維症に移行する過程で、特に線維化初期に大型マクロファージが出現し、これがトリガーとなって線維化が急速に進行することを発見、さらにこの大型マクロファージを健康な肺組織に移入すると線維化が進行することを確認
⇒ **肺線維化誘導（病原性）マクロファージの同定**

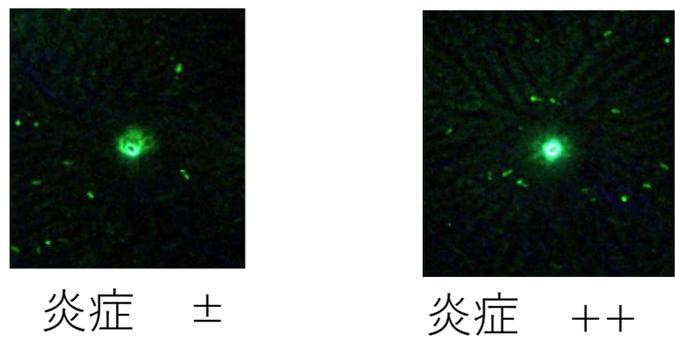
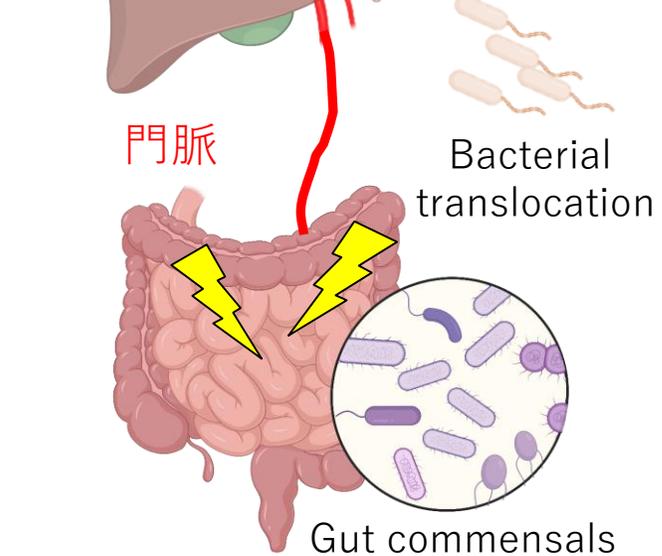
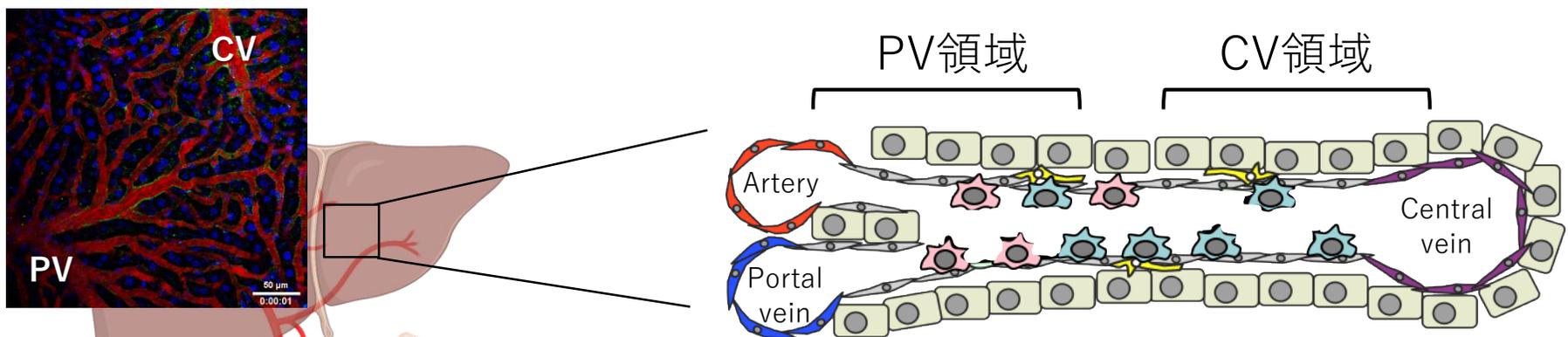


病理組織を生きた状態で観察できることで、様々な新規病原性細胞の発見・新規創薬標的の同定につながる。

Kikuta *et al.*, *under review*

▶ **In vivoで見ることで発見できる新規創薬ターゲットの同定**

生体内を可視化することで始めて発見できる創薬ターゲットとなる分子・細胞・現象の探索



**PV領域での免疫制御が破綻すると、MASH/MASLDなどの肝臓の慢性炎症疾患へとつながる。
→ 将来的な治療標的として有望**

Periportal immunosuppressive (regulatory) macrophages (MP2)

Miyamoto *et al.*, *Nature*, 2024

『創薬デザイン研究センターに』 おける今後の取組

▶ 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機能を有する機関との緊密な連携により、各プロジェクトの特性を活かし、対象となる疾患を明確にして、社会実装可能な創薬開発を目指す。

- AI活用型リアルタイム創薬プラットフォームを利活用
 - 各患者の経時的な臨床サンプルを採取してのオミクス解析（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／（疾患と関わる）GPCR膜タンパク抗原に対する抗体
 - 製薬企業との共同研究に発展
- 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の開始）
- 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
 - がん抑制因子活性化ペプチドERAPの製剤化から乳がん治験へ

所内外の積極的な連携を通じた疾患治療法・診断法の刷新を目指す。

▶ 若手人材育成及び海外連携

- 京大薬学部連携による若手人材育成、プロモーション促進
- 名古屋市立大学大学院薬学研究科、旭川医大医学部、徳島大学大学院医学研究科、大阪大学大学院医学研究科などの大学院を通じた大学院生の育成、海外留学生の積極的な研究室への配属