

# 令和7年度運営評議会

創薬デザイン研究センター



**NIBN**

National  
Institutes of  
Biomedical Innovation, Health and  
Nutrition

# 『創薬デザイン研究センター CDDR (Center for Drug Design Research)』

## ▶ 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・生体イメージングなどの新しい技術・方法論の研究を通じて、疾患を克服するための革新的な医薬品（モダリティ）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7年度実績・成果・課題

### 成果：

1. 高精細リン酸化シグナル解析による大腸がんのリン酸化サブタイプの同定およびFFPEからのタンパク質抽出法QUEST法の開発（**創薬標的プロテオミクス**）
2. 乳がんにおけるがん抑制因子活性化ペプチド創薬開発の治験薬製造から次期臨床試験体制整備（**生体機能分子制御**）
3. 各種疾患に対するASO核酸医薬品の開発研究（**人工核酸スクリーニング**）
4. GPCR治療抗体の開発（**抗体デザイン**）
5. 各種創薬ターゲットに対する抗体開発、特に抗GPCR抗体の最適化～（**先進バイオ医薬品**）
6. 生体イメージングによる血管透過性評価系の確立（**創薬イメージング**）

### 課題：

創薬の実装化を見据えてのアカデミア・企業との連携促進を目指す

## ▶ ポイント

- 基盤構築フェーズから応用段階への発展を指向
- 各創薬開発の対象となる疾患に関係する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（核酸、抗体・ペプチド・イメージングによる医薬品）の開発研究の推進
- AI活用型リアルタイム創薬プラットフォームを軸としての臨床検体・情報の利活用による創薬還元型に貢献する

# 『創薬デザイン研究センター CDDR (Center for Drug Design Research)』

標的探索・  
機能解明

創薬標的プロテオミクス  
プロジェクト

足立淳



生体機能分子制御  
プロジェクト

片桐豊雅



創薬ターゲット開発  
抗体・核酸・ペプチド

人工核酸スクリーニング  
プロジェクト

笠原勇矢



抗体デザイン  
プロジェクト

永田諭志



先進バイオ医薬品  
プロジェクト

鎌田春彦



創薬動態評価  
(標的探索)

創薬イメージング  
プロジェクト

石井優



# 『創薬総合支援事業：創薬支援ネットワークにおける技術支援』

## ○ 令和7年度の支援テーマ（3テーマ、抗体1件、核酸2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
標的検証	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	新規エピトープ抗体デザイン

## ○ 支援テーマ以外への技術相談対応（3テーマ、核酸2件・抗体1件）

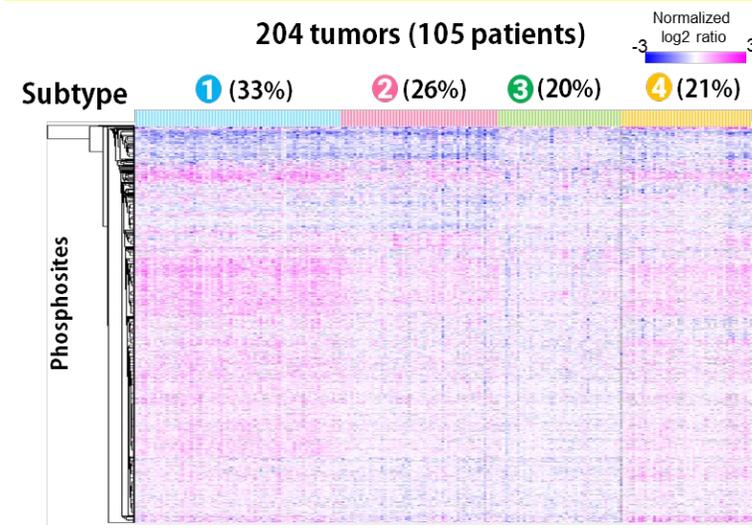
代表研究者所属	対象疾患	支援方法
私立大学・医学部	循環器系疾患	核酸医薬開発に関する技術相談
私立大学・医学部	自己炎症性疾患	核酸医薬開発に関する技術相談
私立大学・医学部	悪性腫瘍	抗体医薬開発に関する技術相談

- 令和5年度から継続して3つのテーマ（核酸2件・抗体1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2件・抗体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

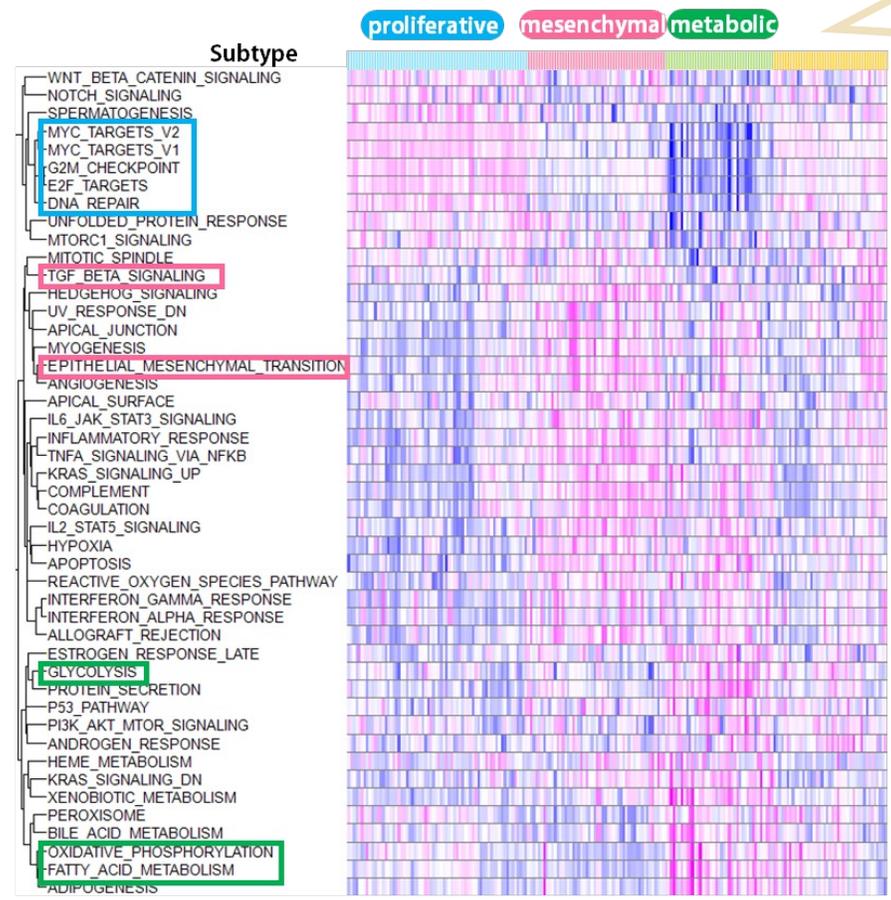
# 創薬標的プロテオミクスPJ：高精細リン酸化シグナル解析①

## 高精細リン酸化シグナル解析により大腸がんのリン酸化サブタイプを同定 ～右側、左側のリン酸化シグナルの差異も明らかに～

大腸癌（未治療）患者の採取直後に凍結した微量の内視鏡生検検体（204個）  
2万以上のリン酸化部位を測定



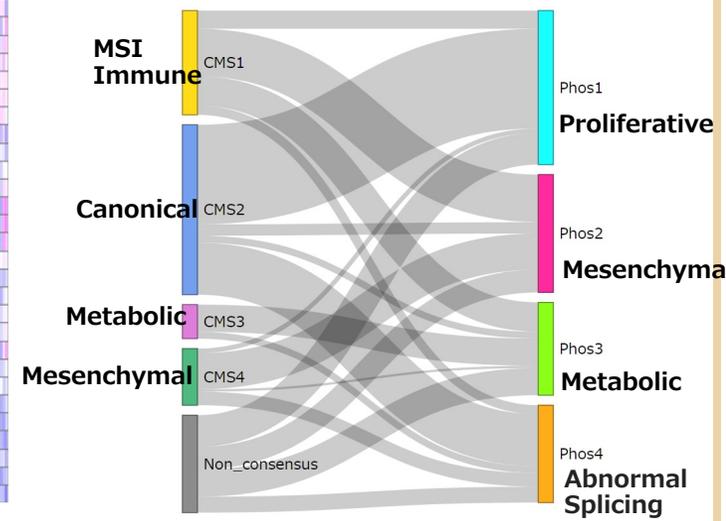
リン酸化サブタイプの特徴  
ssGSEA (cancer hallmark)



サブタイプ4はスプライシング因子が強くリン酸化されたスプライシング異常の特徴を有する

- ① 細胞増殖早いproliferativeタイプ
- ② 間葉系mesenchymalタイプ
- ③ 解糖系、酸化的リン酸化亢進metabolicタイプ
- ④ スプライシング因子リン酸化タイプ

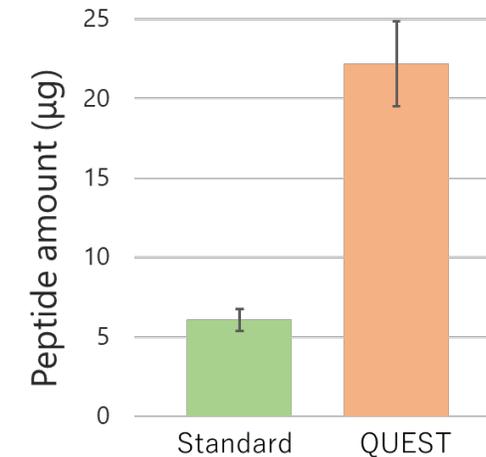
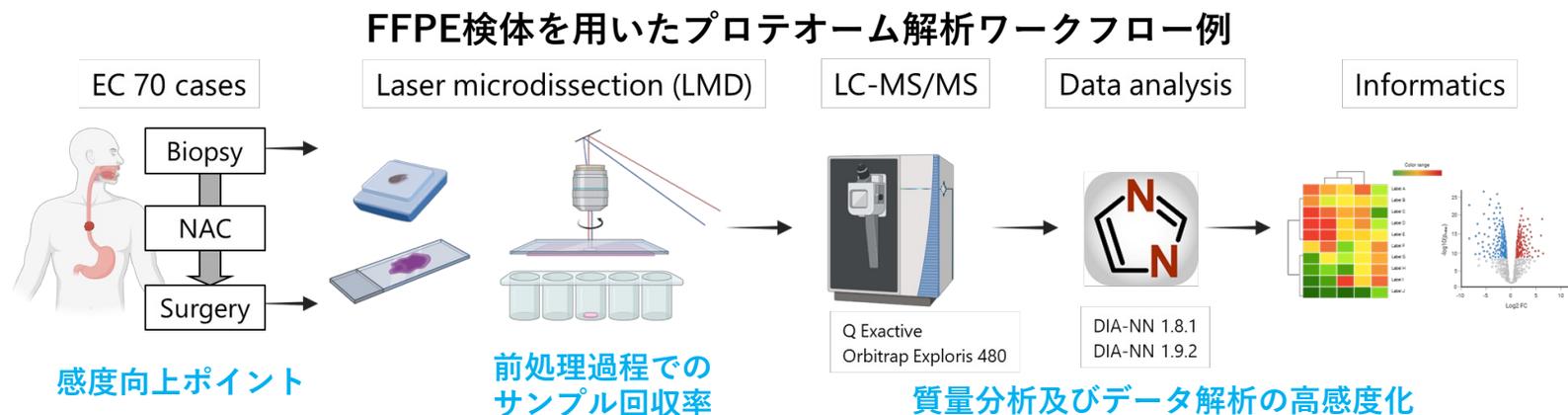
CMS分類とリン酸化サブタイプの相関関係



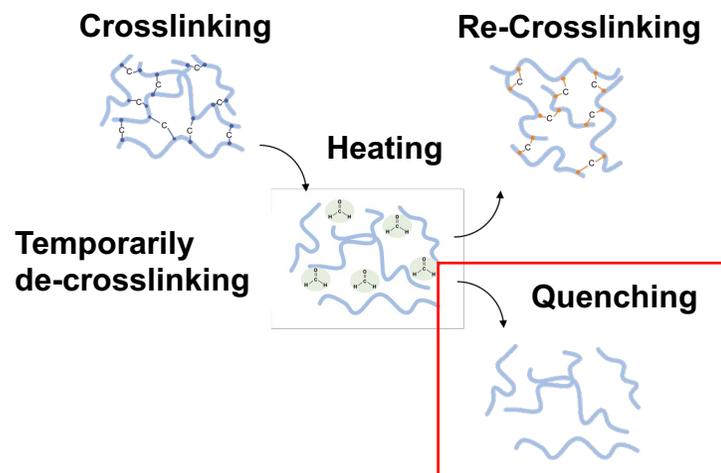
ANOVA  $q < 0.05$

# 創薬標的プロテオミクスPJ：FFPE検体を用いた高感度空間プロテオミクス

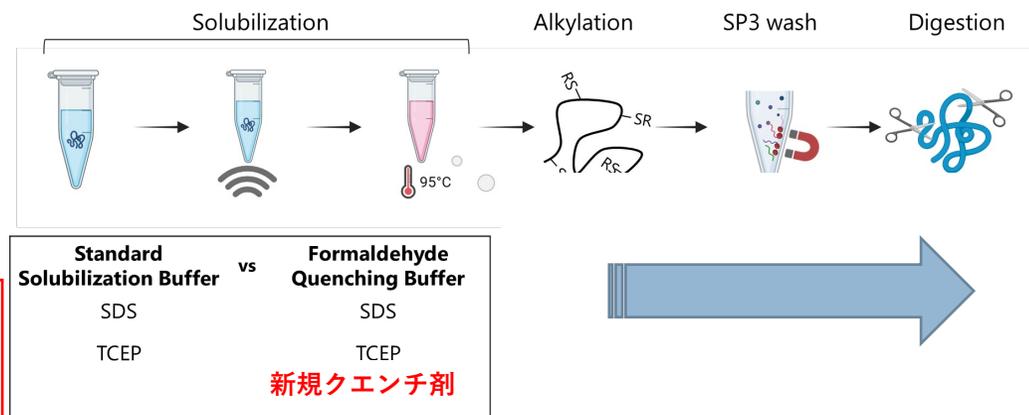
## ～ 1細胞レベルの空間プロテオミクス解析の鍵となるFFPEからのタンパク質抽出法：QUEST法\*を開発～



### ホルムアルデヒドのクエンチング



### QUEST法\*によるサンプル溶解度の向上



\*QUEST法 QUench formaldehyde and Exchange buffer by Sp3 Technique

# 生体機能分子制御PJ：難治性乳がんを対象としたがん抑制因子活性化ペプチド創薬開発

## ① ホルモン受容体陽性・HER2陽性・トリプルネガティブ乳がんの治療



化学療法  
放射線療法  
薬物療法  
(ホルモン療法)  
(抗HER2薬)  
(分子標的治療薬)  
(免疫チェックポイント阻害剤:ICI)

### 治療上の問題点

5~10年投与で耐性獲得

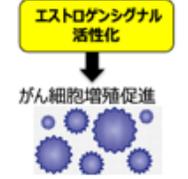
更年期障害様の副作用  
薬物療法の長期服用の副作用  
(ホルモン療法・抗HER2剤・分子標的薬・ICI)

## ② 新規治療法の開発

新規乳がん細胞増殖機構の発見



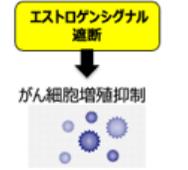
がん促進シグナル



乳がん新薬 dstERAP開発

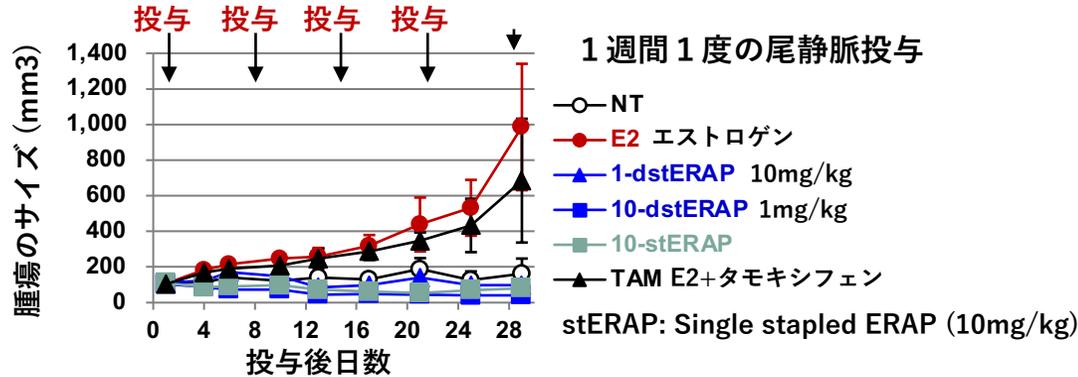


がん促進シグナル



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

## ③ タモキシフェン耐性乳がんの *in vivo* 抗腫瘍効果

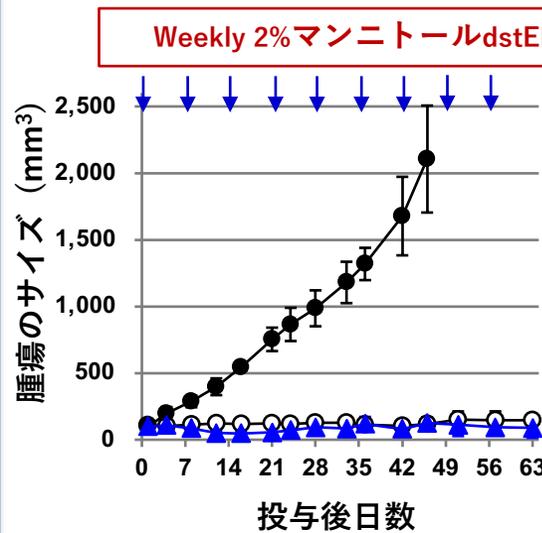


## ④ 非臨床試験 (毒性)



- 呼吸系・中枢神経系・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・免疫毒性、局所刺激性試験にて毒性を認めず
- 毒性無し。無毒性量：10mg/kg/回 (ラット)・30mg/kg/回 (サル)

## ⑤ dstERAP製剤化 (R5~7 AMED革新がん事業採択)



## ⑥ dstERAP治験製造

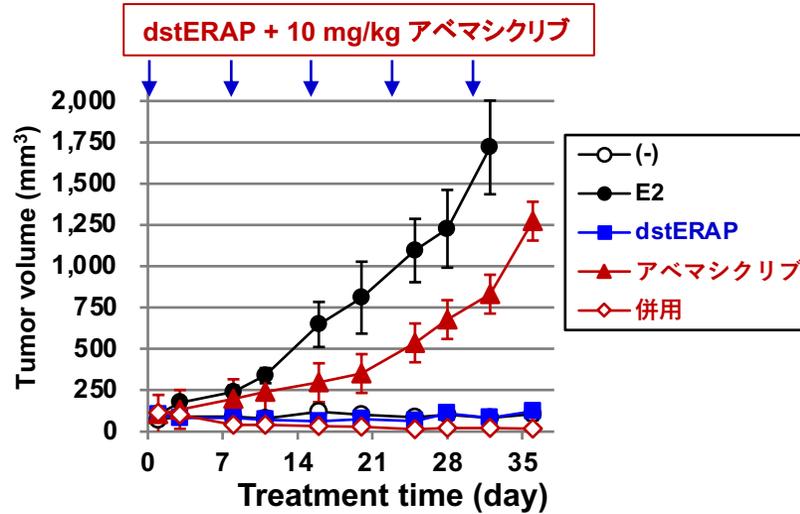
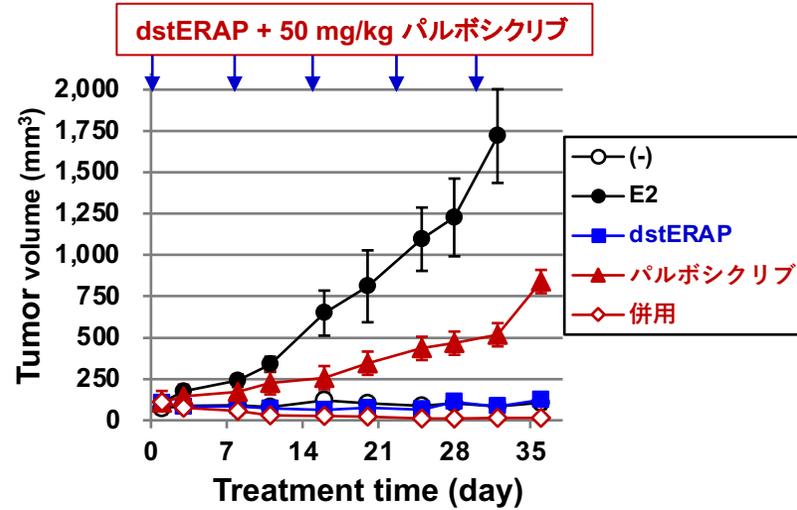
CDMO企業から倉庫会社にて治験開始まで保管

## ⑦ 大阪大学未来医療センターシーズ開発支援シーズに採択 AMEDシーズアクセラレーションピッチ選抜 (VC)

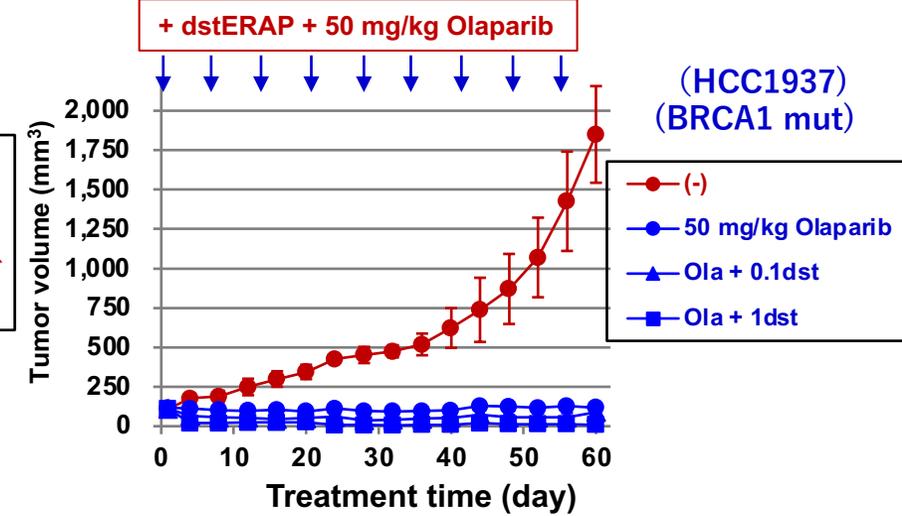
第一相臨床試験に向けての準備を進めている

# 生体機能分子制御PJ：がん抑制因子活性化ペプチドの既存乳がん治療薬との併用効果

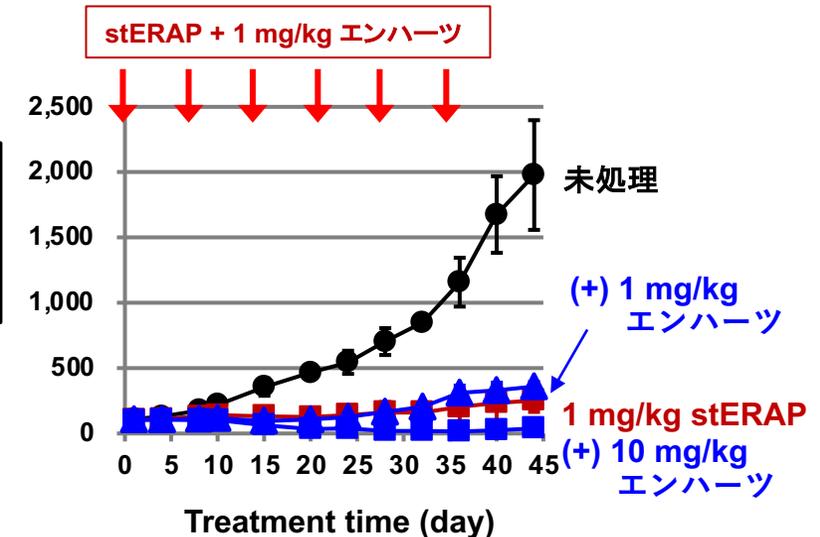
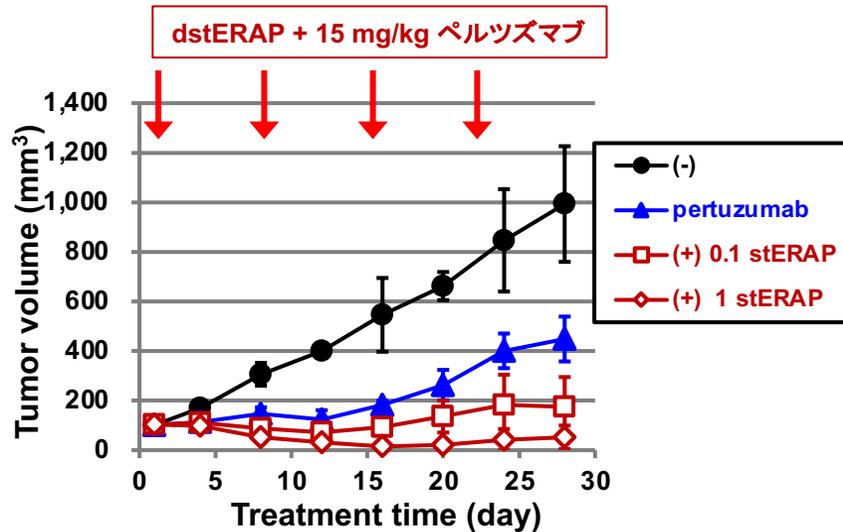
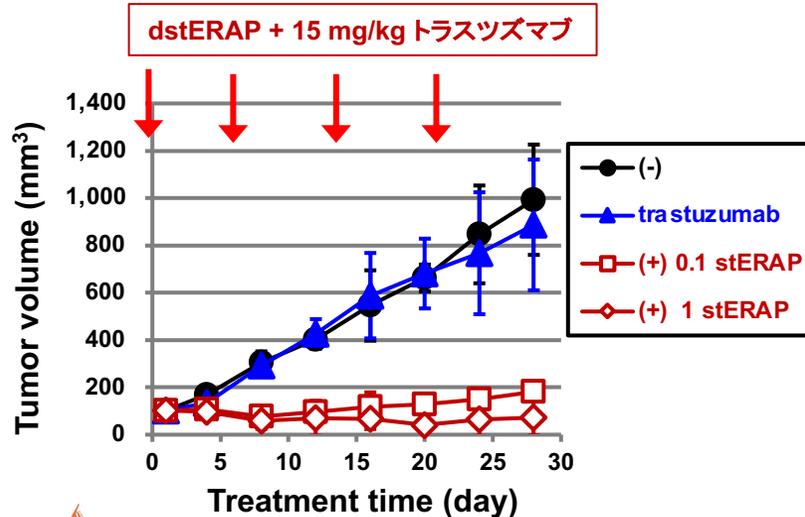
## CDK4/6阻害剤 + dstERAP



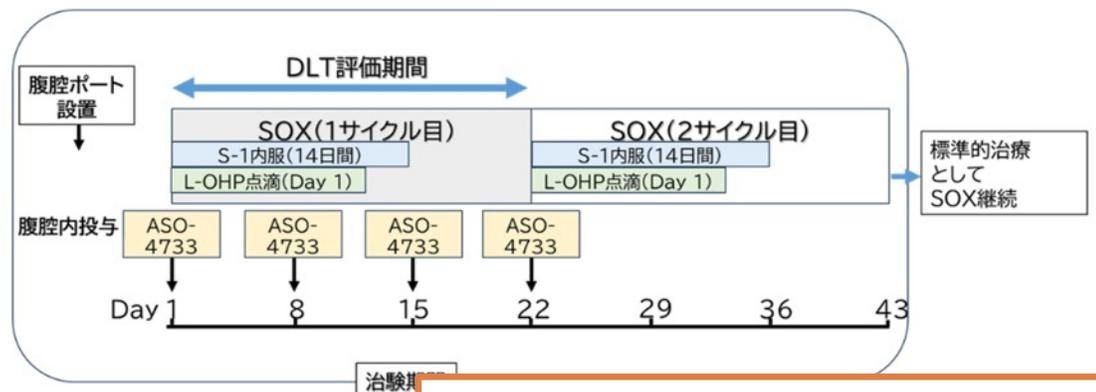
## PARP阻害剤 + dstERAP



## 抗HER2薬 + stERAP

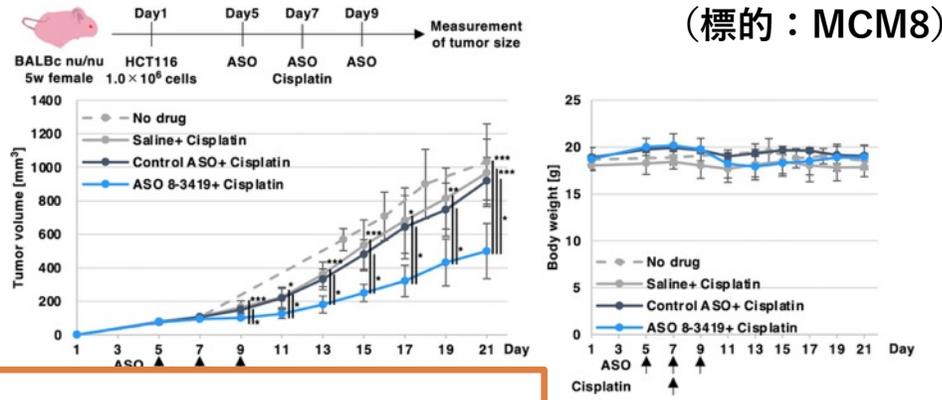


# 人工核酸スクリーニングPJ：アンチセンス核酸(ASO)に関する研究成果



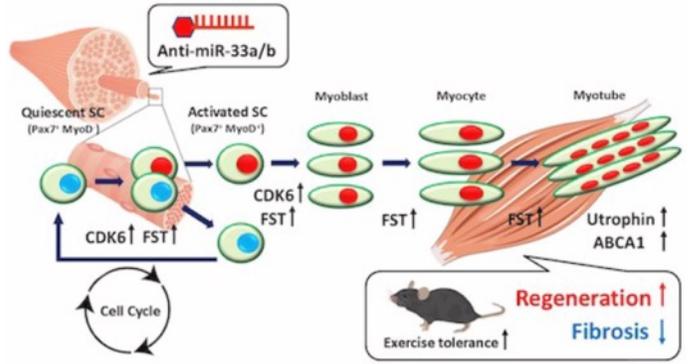
✓ 2025年5月から名大病院で  
25.06.30付けプレス「腹膜播種  
名大 神田 教授らとの共同研究成果

その他、40種類以上の創薬標的候補に対するASO開発を遂行中  
(悪性腫瘍、中枢疾患、超希少疾患、呼吸器感染症など)

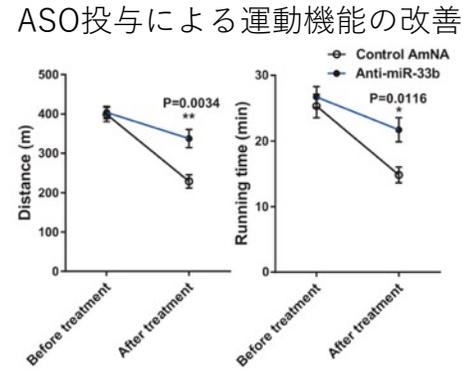


性を向上させるASOを開発  
腫瘍効果を確認  
Uchibori Y. *et al.*, *Cancer Sci*, 2025

## 筋ジストロフィー治療

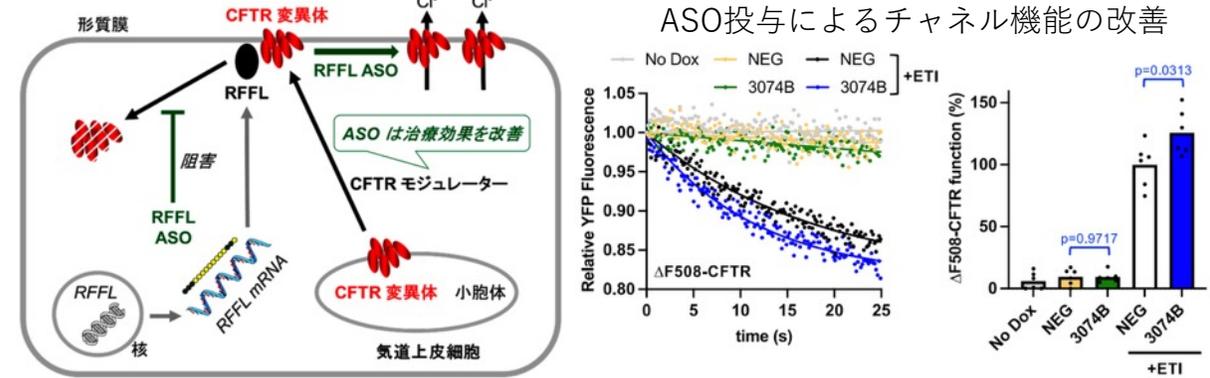


✓ ASOを投与することで筋ジストロフィーの病態を大きく改善  
25.08.04付けプレス「マイクロRNA-33の阻害は筋ジストロフィーを改善させる」  
京大 尾野 教授らとの共同研究成果



Sowa N. *et al.*, *EMBO Mol Med*, 2025

## (標的：RFFL)



✓ ASO投与でCFTR変異体の分解を抑制・細胞膜上への機能的発現を促進  
25.11.14付けプレス「マイクロRNA-33の阻害は筋ジストロフィーを改善させる」  
関学 沖米田 教授らとの共同研究成果

Hinata D. *et al.*, *Mol Ther Nucleic Acids*, 2025

# 抗体デザインPJ・先進バイオ医薬品PJ： 抗体取得困難なGPCRファミリーの抗体作製と実用化を目指した特性解析

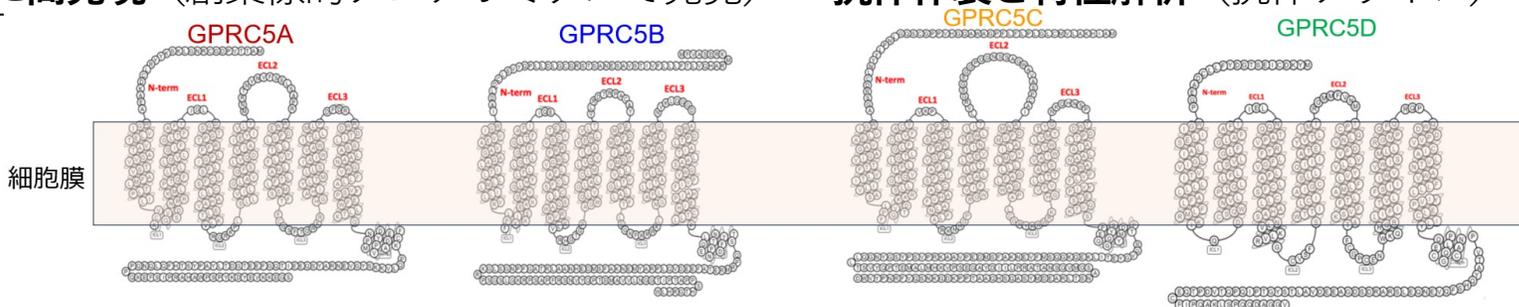
GPRC5A (GPCRファミリー分子) は大腸がんに高発現 (創薬標的プロテオミクスで発見) → **抗体作製と特性解析 (抗体デザイン)**

## GPCR ファミリー：

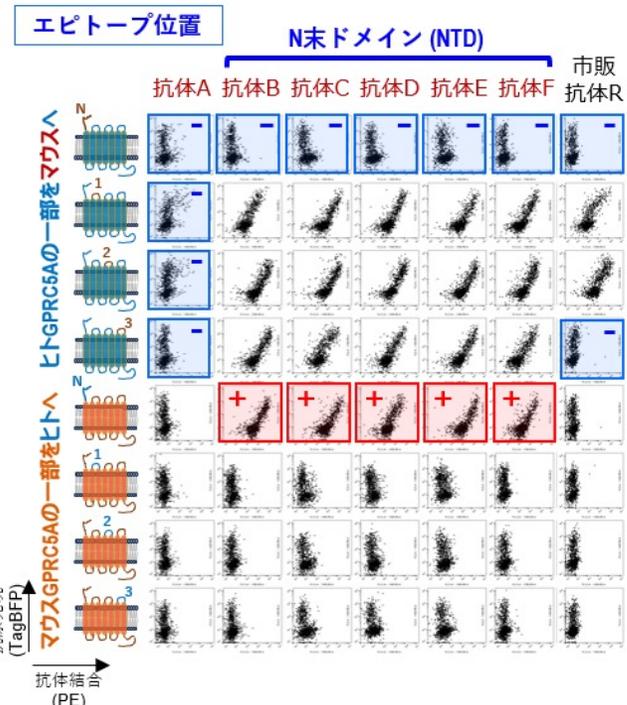
- 300 種以上の未踏の創薬標的を含み、
- 多様な疾患で有望な治療標的となる

通常技術で実用抗体の作製が困難であり、  
抗体が認識する立体構造の特定も難しい

**GPRC5Aの立体構造 (= 抗体機能に直結する構造) を認識する抗体作製に成功**

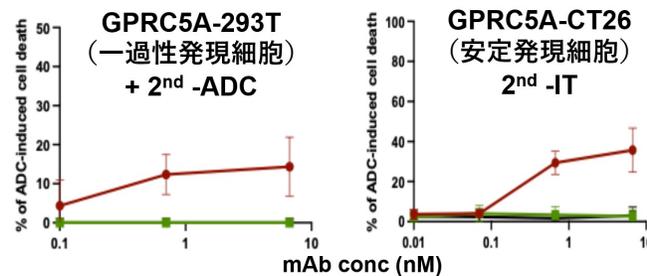


エピトープ解析 (キメラ変異体を用いて)



抗体薬物複合体 (ADC) への応用可能性検討

- ◆ **抗GPRC5A抗体B** → 2ndADCにより抗原特異的で、かつ濃度依存的な細胞障害活性を確認
- ◆ 抗GPRC5D抗体
- ◆ ヒトIgG1抗体

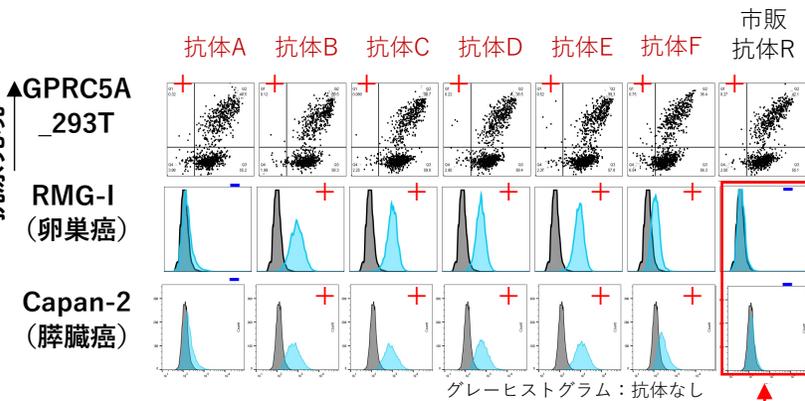


**抗体薬物複合体 (ADC) への応用可能性を示した**

ADC以外の他の抗体ベース医薬品 (CAR-Tや二重特異性抗体) への応用も期待

今後予定：GPRC5A抗体の開発を目指した改変 (先進バイオ医薬品プロジェクト)

抗原発現

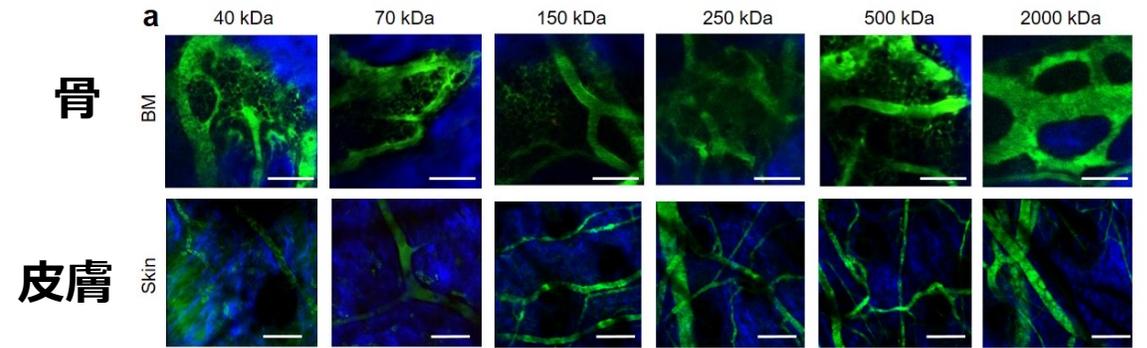
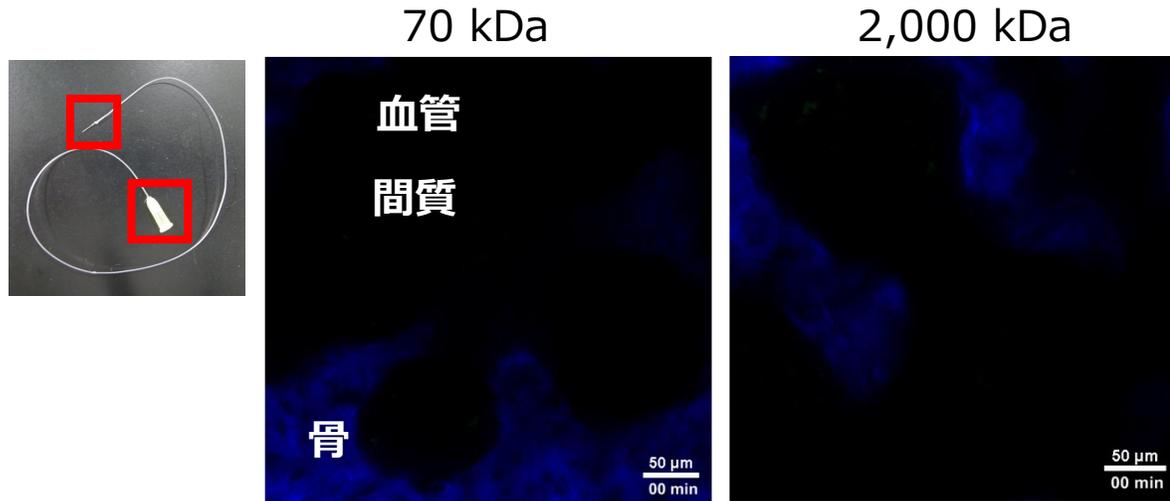


既存抗体はがん細胞の内在性抗原と反応しない

**がん細胞を認識する抗体のエピトープを構成するにはN末ドメインが重要なことを示した**

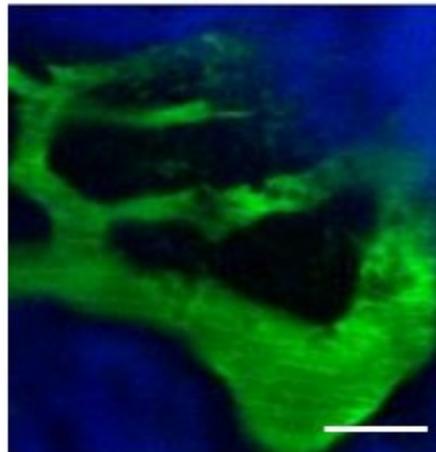
# 創薬イメージングPJ: *In vivo*における新たな薬効評価系

## 生体イメージングによる血管透過性評価系の確立

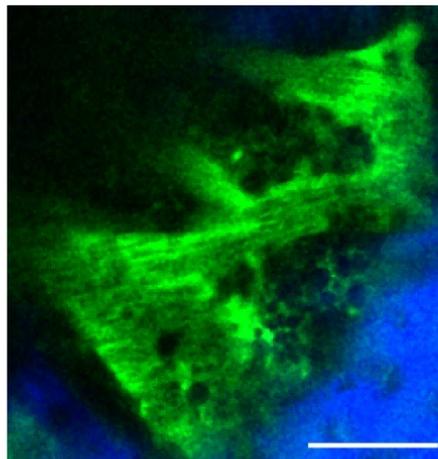


骨吸収亢進時には骨血管透過性が亢進し、  
RANKL阻害によって中和される

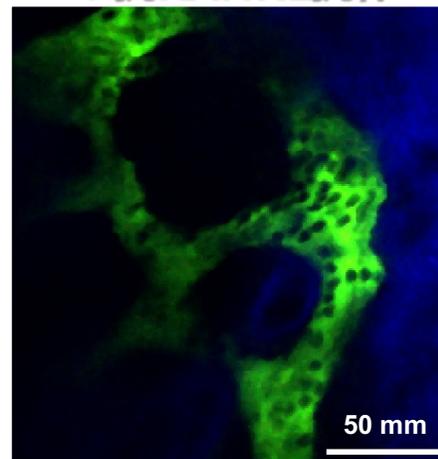
通常時



骨吸収亢進時



骨吸収亢進時  
+ 抗RANKL抗体



生体イメージング系を用いて、*in vivo*での血管透過性を評価する系を独自に確立  
(血管透過性は、生きた個体で血流が保たれた状態での生きた組織の観察でしか評価できない)

骨粗しょう症などで骨吸収が亢進するときRANKL依存性に血管透過性が亢進  
→ 抗RANKL抗体で抑制

Kaneko *et al.*, *PNAS*, 2025

# 創薬デザイン研究センターにおける創薬デザイン研究の現状と今後

## ■ 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をはじめとした臨床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
- 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の製剤化から乳がん治験へ
- エピトープ均質化抗体パネル
  - 疾患関連GPCR膜タンパク抗原に対する抗体の創出
  - 製薬企業との共同研究に発展
- アンチセンス核酸(ASO)のデザイン技術開発
  - 胃がん腹膜播種形成阻害薬（第一相臨床試験中）40種類以上の創薬標的候補に対するASO開発を遂行中（悪性腫瘍、中枢疾患、超希少疾患、呼吸器感染症など）
- イメージング創薬研究事業
  - イメージングプラットフォームの構築による創薬研究推進／製薬企業との連携、共同研究へ促進

## ■ 若手人材育成及び海外連携（留学生の獲得、育成）

- 京大薬学部クローポ連携による若手人材育成（創薬プロテオミクス・先進バイオ医薬品）
- 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配属、育成、
- 留学生の積極的な配属（マレーシア・中国・モンゴル・インドなど）