

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*



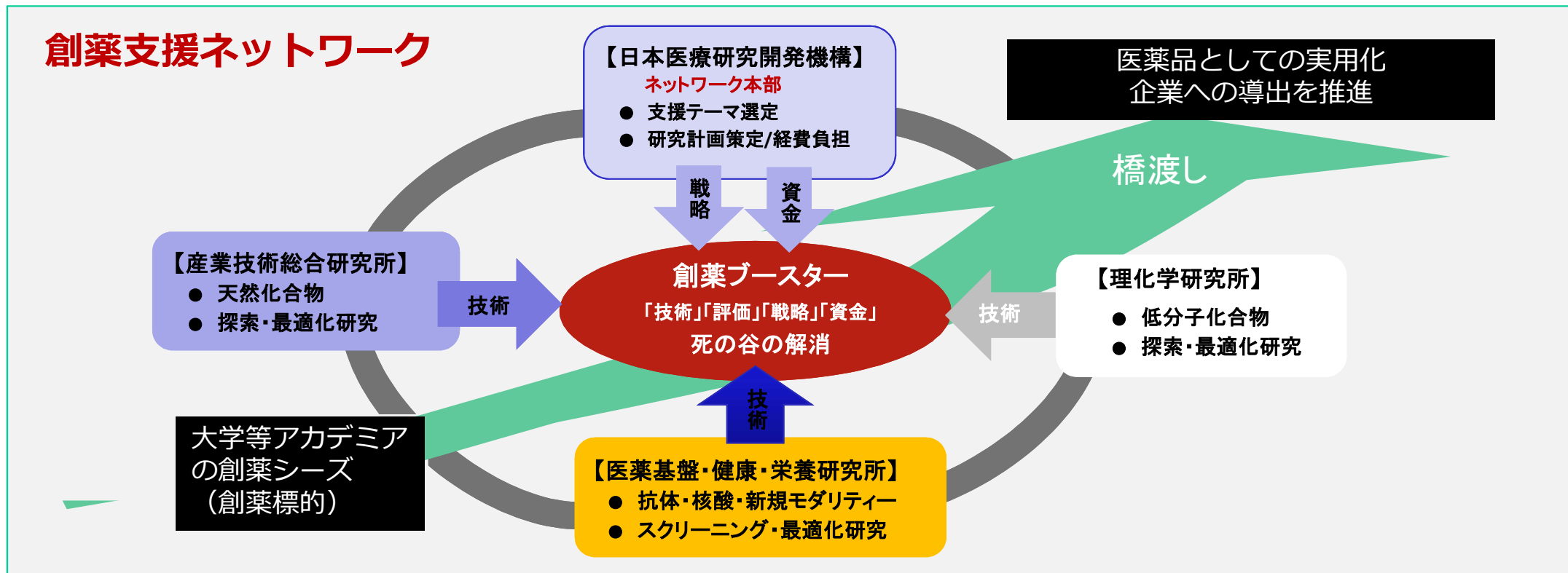
創薬デザイン研究センター

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

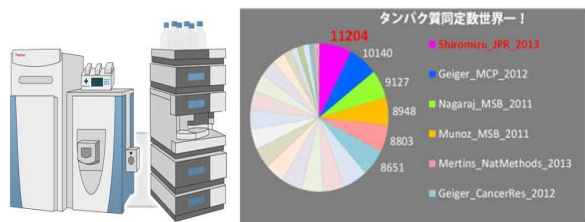
- 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいカテゴリーの医薬品をデザインする方法論及び技術の研究を通じて、革新的医薬品の開発を目指します。
- “創薬支援ネットワーク”の技術支援拠点として、大学等で見出された創薬シーズとなる研究成果を医薬品開発に橋渡しする役割を担います。



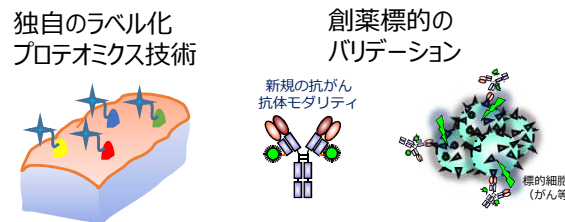
創薬デザイン研究センターの研究ユニット

概要

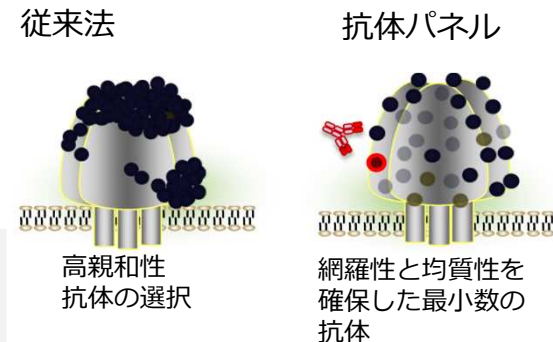
国内一の臨床プロテオミクス研究拠点



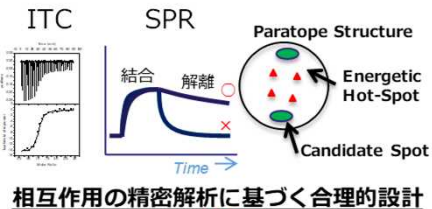
独自の創薬標的探索技術とその評価



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)



構造と物性に基づく医薬品候補最適化



Design Evaluation

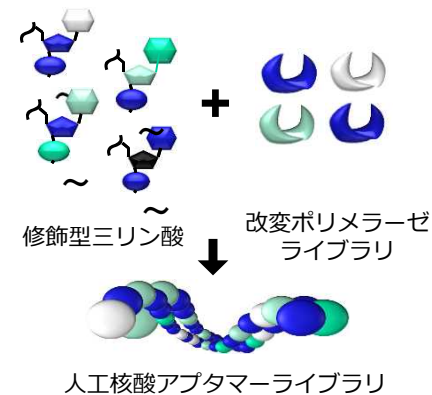
Profile Screening



CDDRの研究ユニット

人工核酸アプタマー合成技術

- ① 変態ポリメラーゼの開発
- ② アプタマー創出技術の確立



Hit Optimization

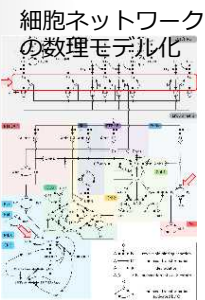
Compound Library

薬用植物エキスライブラリ 13,000種

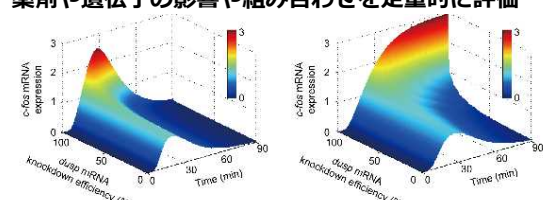
新技術の開発と改良
創薬標的の同定・解析

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

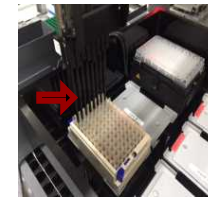
候補化合物
Pharmacophore feature
Toxicological feature
Cofactor



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



ステージ	医薬研究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
	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
	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
	令和元年度	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
	令和元年度	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
スクリーニング	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	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	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
	平成30年度	筋委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
	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
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 最適化支援
	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
	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
	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

支援終了
テーマ

CDDRにおける業務実績と研究成果

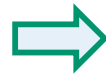
標的分子の機能エピトープ領域同定技術の開発

- 目的機能を発揮するエピトープベース抗体医薬開発の基礎技術 -

抗体スクリーニング
プロジェクト

創薬デザイン研究センター保有技術
エピトープ均質化抗体パネル
(PCT/JP2017/41683)
可能になったこと = 機能抗体の発掘

発展



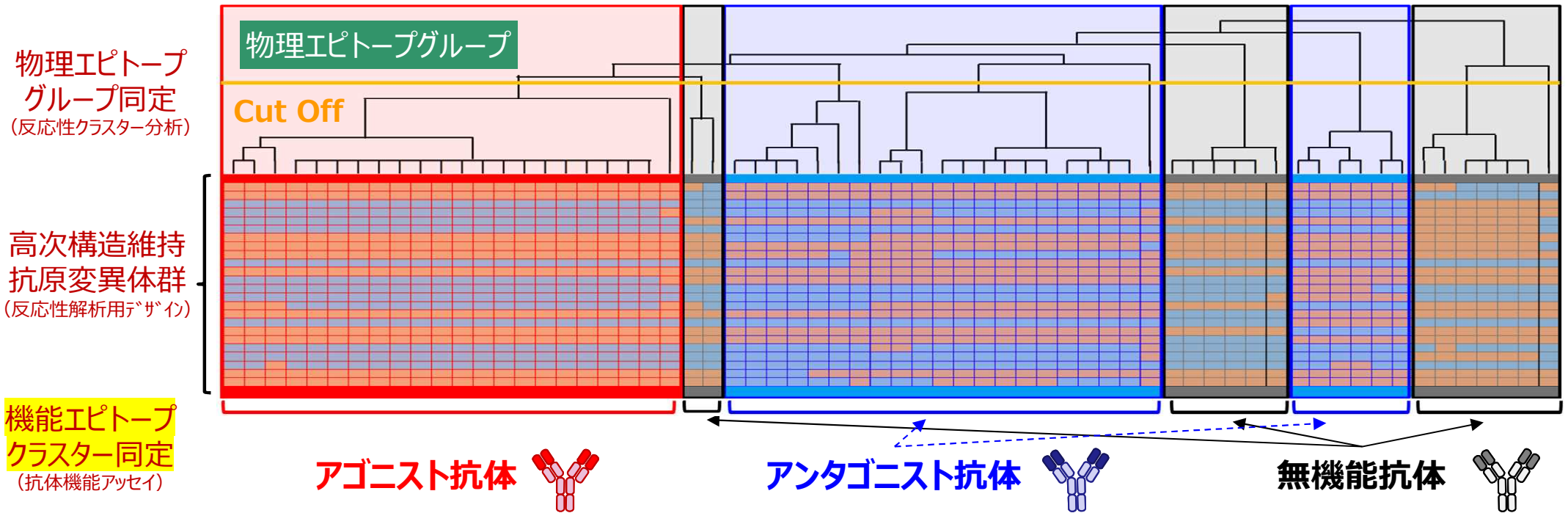
新しい成果

機能エピトープ領域同定技術

可能になったこと =
機能抗体の特許化を目指した、標的構造に
基づく機能エピトープ領域の同定

実験例：標的X

均質化抗体パネル技術を利用して取得された、標的表面を網羅する抗体群（65抗体）



開発技術パフォーマンスの実証

- 3種の機能エピトープクラスターを、同時に、単一標的に対して同定した。
- 機能エピトープクラスターと物理エピトープグループ分類が、完全に一致した。

創薬標的に対して異なる機能エピトープの同時同定に成功

創薬デザイン研究センターのノウハウ

抗天然構造抗体作製技術

コンフォメーション構造を標的

→生体内で機能する抗体取得

ノウハウ

抗体レパトア改変技術

多様な構造を標的

→抗体反応性をポリクローナルでデザイン

ノウハウ

抗体作製に応用

創薬標的候補群

患者がん組織に過剰発現する多様なトポロジーの膜タンパク質群

創薬標的プロトミクス
プロジェクトにおいて同定済み

多様なトポロジー
=通常は抗体取得が困難

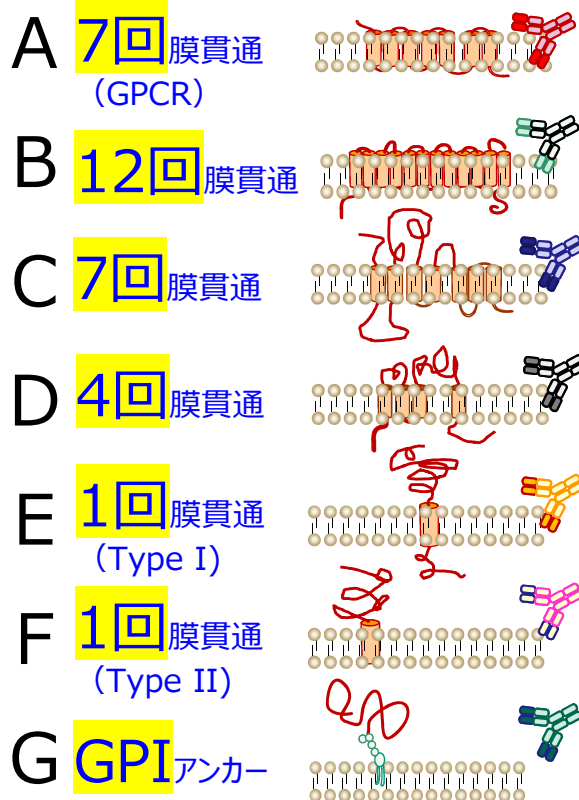
発展

新しい成果 膜タンパク質群の細胞外天然エピトープに対する抗体の創製技術

治療標的となる細胞外天然
構造エピトープのみに注目

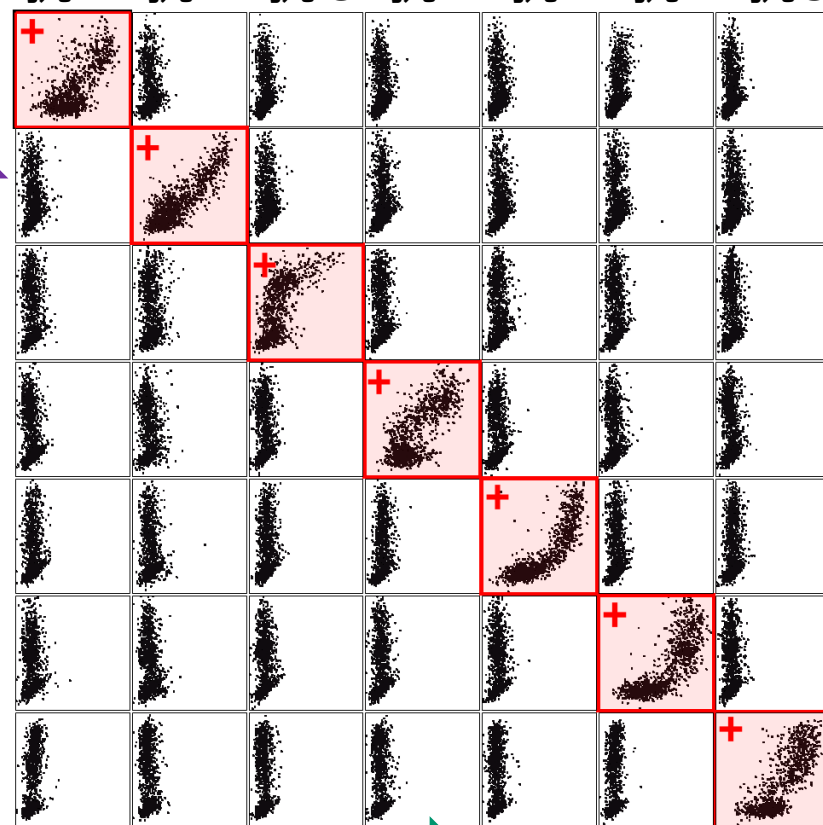
成功例：がん治療のための新規
抗体医薬候補群の作製に成功

同一のプロトコルで多様な標的に
特異的な抗体を作製



各種抗原発現量 (BFPLポーター)

我々が作製したOriginal 抗体
抗A 抗B 抗C 抗D 抗E 抗F 抗G

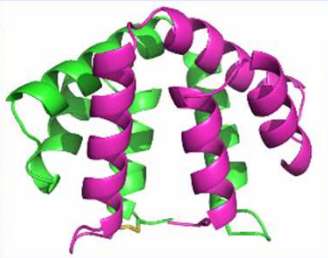


抗体の結合

GPCR等複数回膜貫通タンパク質標的の細胞外ドメインに対して抗体の創出に成功

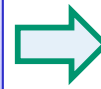
抗体モダリティの課題 → ウテログロビンの特性を最大限に利用

- 二重特異性を持つ新規フォーマットの開発（独自の知財）
- 薬物のデリバリーを可能にするアイデア（ADCの課題の克服）
- 安全性の高い（ヒトに投与経験のある）分子（臨床応用）



＜ウテログロビン＞

- 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
- Phase studyで使用（抗炎症効果）



アミノ酸を変異させてヘテロ二量体として安定的に存在させる

→ 複数のアミノ酸を変異させヘテロ二量体を作製することに成功

↓ さらに…

薬物を包接可能なキャビティを利用した薬物デリバリー

→ キャビティの構造予測から包接可能な抗がん剤を選別

→ 結晶構造解析により薬物が包接されていることを確認

「ウテログロビンを構造基盤とする二重特異性ポリペプチド」 PCT出願（PCT/JP2019/009745）

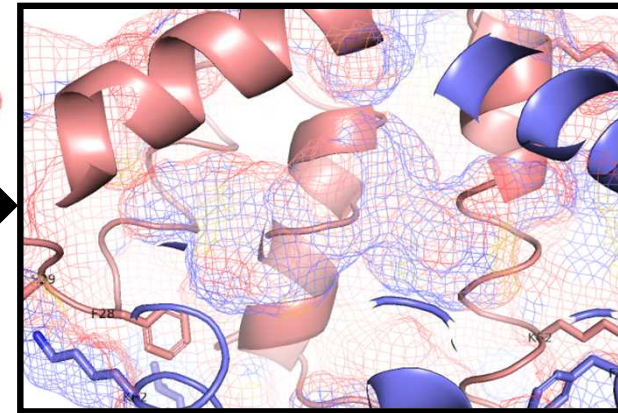
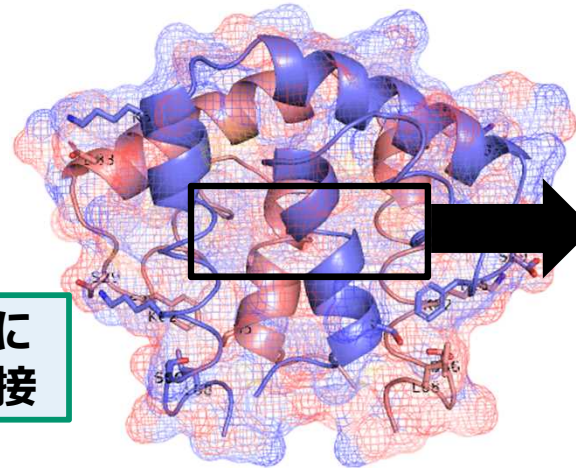
二重特異性を持つ薬物キャリアの創成



末端に異なる小分子抗体を融合

ウテログロビンをヘテロ二量体に

キャビティに薬物を包接



内部に疎水空間が存在 → 包接可能な化合物をインシリコ予測

二重特異性を持つ抗体フォーマットとしてDDSに応用可能な新規モダリティを開発

有望な抗体の抽出法確立

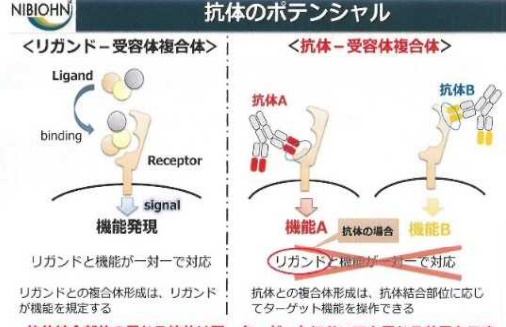


北大阪バイオクラスターの一角「彩都」内にある医薬基盤研究所



鎌田氏(下段中央)がリーダーを務める研究グループのスタッフ

医薬基盤・健康・栄養研究所創薬デザイン研究センターの鎌田春彦氏の研究グループは、新たな抗体医薬の創製に役立つ方法を確立した。標的分子上の抗体結合部位の数や場所を網羅的に明らかにしながら、それぞれの部位に結合する抗体群を作製する方法を構築し、活用することで、既存のアプローチでは見落としてしまう可能性があった高い効果を持つ抗体を抽出できる。将来は、抗体医薬創製に関する研究の一部を切り出し、ベンチャーを立ち上げることも視野に入れていく。



抗体結合部位の異なる抗体は同一ターゲットにおいても異なる効果を示す
低分子医薬開発とは全く異なるストラテジが可能に!

標的分子の結合部位を明らかに

医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬デザイン研究センター

2月1日開かれた大阪府立大学の創薬シーズ事業化コンペティションでは、大学や研究所の研究者が発表した創薬関連研究の中から、注目を集めた研究テーマの一つが、標的分子の結合部位に特異的に結合する抗体の創製だ。

生体内では多種の抗体が産生され、膜タンパク質などの標的分子に結合し効果を発揮する。標的分子での抗体の結合部位は力所に限定され、一つの標的分子に対して複数存在する(図)。結合部位によってそれぞれの抗体の効果は大きく異なるが、こうした状態はあまり解明されていないのが現状だ。

標的分子上の結合部位を意図せず、標的への親和性が高い抗体を抽出する従来の創薬アプローチでは、有望な抗体を見過してしまいう可能性があった。これは、標的分子に結合する抗体を探索し、いち早く医薬品の認可を得ることが重要な戦略だったが、今後抗体医薬が市場に出揃っていく中で、その戦略はいずれ行き詰まってしまう。

そこで鎌田氏は、標的分子上の抗体結合部位の数や場所を網羅的に明らかにすることを重視し、各部位に結合する抗体群を作製する方法を構築した。

ベンチャー設立も視野

2月1日開かれた大阪府立大学の創薬シーズ事業化コンペティションでは、大学や研究所の研究者が発表した創薬関連研究の中から、注目を集めた研究テーマの一つが、標的分子の結合部位に特異的に結合する抗体の創製だ。

生体内では多種の抗体が産生され、膜タンパク質などの標的分子に結合し効果を発揮する。標的分子での抗体の結合部位は力所に限定され、一つの標的分子に対して複数存在する(図)。結合部位によってそれぞれの抗体の効果は大きく異なるが、こうした状態はあまり解明されていないのが現状だ。

標的分子上の結合部位を意図せず、標的への親和性が高い抗体を抽出する従来の創薬アプローチでは、有望な抗体を見過してしまいう可能性があった。これは、標的分子に結合する抗体を探索し、いち早く医薬品の認可を得ることが重要な戦略だったが、今後抗体医薬が市場に出揃っていく中で、その戦略はいずれ行き詰まってしまう。

そこで鎌田氏は、標的分子上の抗体結合部位の数や場所を網羅的に明らかにすることを重視し、各部位に結合する抗体群を作製する方法を構築した。

2019年2月12日 創薬シーズ事業化コンペティション 最優秀賞受賞



<受賞タイトル>
膜タンパク質を標的とした
抗がん抗体医薬候補分子の創製

医薬基盤研

医薬基盤・健康・栄養研究所創薬デザイン研究センターの鎌田春彦氏の研究グループは、機能の高い新たな抗体医薬の創製に役立つ方法を確立した。標的分子上の抗体結合部位の数を網羅的に明らかにしながら、それぞれの部位に結合する抗体群を作製する方法を構築し、活用することで、既存のアプローチでは見落としてしまう可能性があった高い効果を持つ抗体を作製できる。将来は抗体医薬の研究の一部を切り出し、ベンチャーを立ち上げることも視野に入れていく。

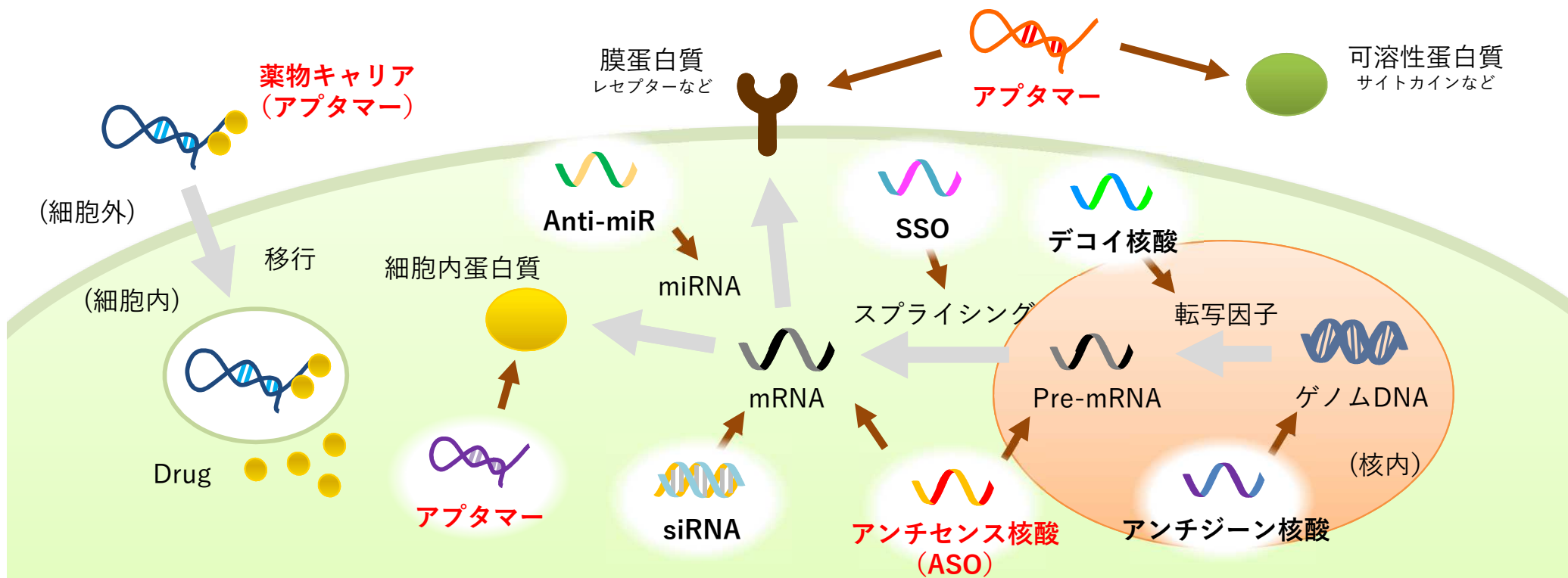
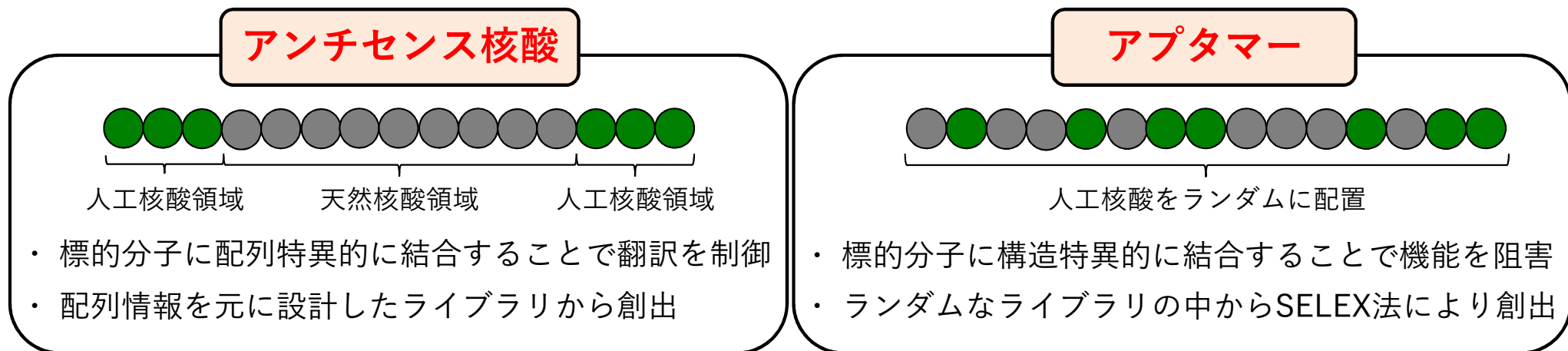
有望抗体を見逃さず抽出 標的分子の結合部位に焦点

標的分子上の結合部位は、標的分子に結合する抗体の親和性を高めるだけでなく、標的分子の機能を抑制する効果も期待できる。標的分子の結合部位を網羅的に明らかにしながら、それぞれの部位に結合する抗体群を作製する方法を構築し、活用することで、既存のアプローチでは見落としてしまう可能性があった高い効果を持つ抗体を作製できる。将来は抗体医薬の研究の一部を切り出し、ベンチャーを立ち上げることも視野に入れていく。

鎌田氏は、この研究を「手前がめらめら、標的の幅を狭くする抗体群を作製して、標的分子の機能を抑制する」という必要になるため、創薬企業と連携して、標的分子の結合部位を網羅的に明らかにしながら、それぞれの部位に結合する抗体群を作製する方法を構築した。

鎌田氏は、この研究を「手前がめらめら、標的の幅を狭くする抗体群を作製して、標的分子の機能を抑制する」という必要になるため、創薬企業と連携して、標的分子の結合部位を網羅的に明らかにしながら、それぞれの部位に結合する抗体群を作製する方法を構築した。

医薬健栄研で進める核酸医薬の技術開発
(アンチセンス核酸、アプタマー)



● <アンチセンス核酸医薬 (ASO) の実用化に向けた解決すべき課題>

- ① 活性ASOの迅速な取得 ② off target riskの低いASOの効率的デザイン

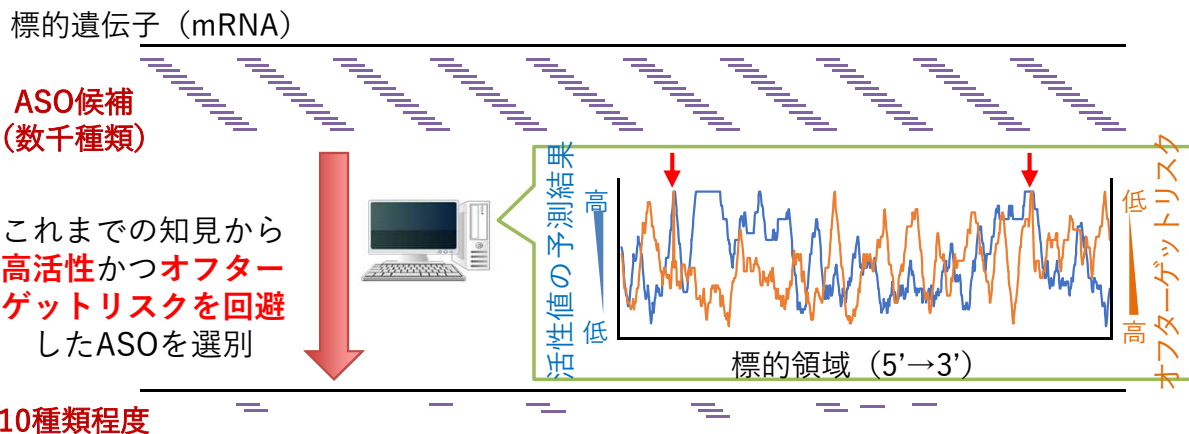
● 課題を解決した研究成果 → 迅速かつ効率的な核酸医薬創出プラットフォーム (PASS)の開発に成功

PASS : Promising Antisense oligonucleotide Salvage System

① PASSを用いた活性ASOの効率的な取得



② PASSを用いてoff target riskの低い活性ASOの効率的デザインに成功



成果 配列1本あたりのHit率も大幅に向上: 50%以下 (従来技術) → 90% (PASS)

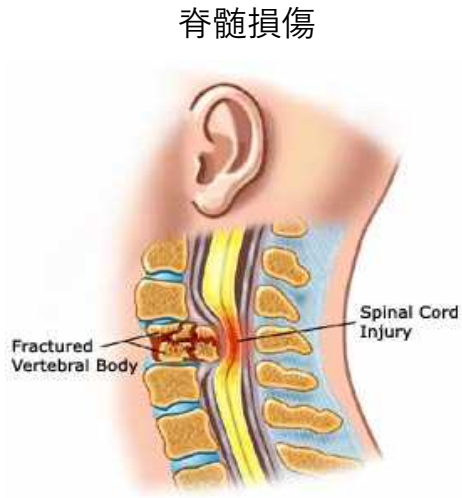
③ 96連チップ搭載のSCRシステム



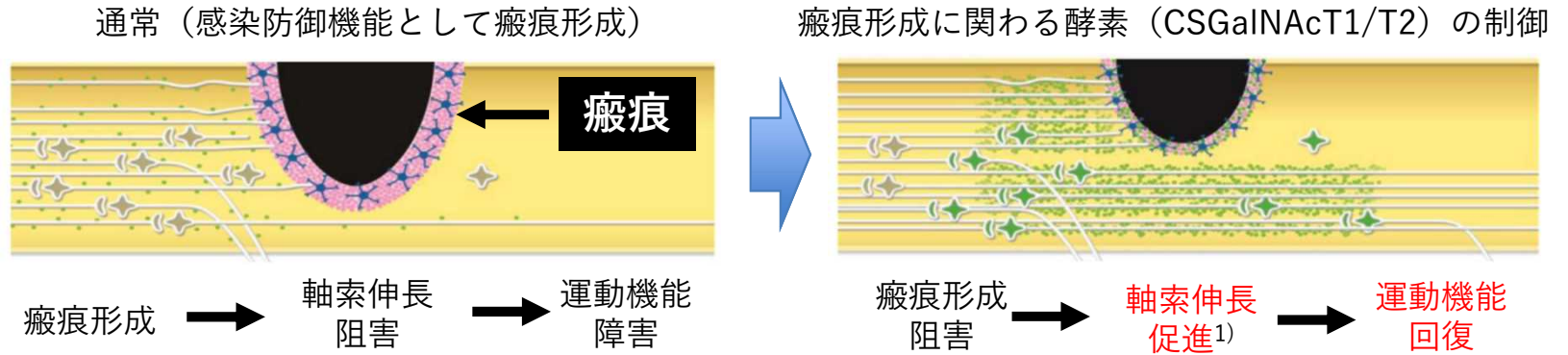
- ASOの濃度測定
 - トランスフェクション
 - mRNA抽出
 - cDNA合成
- 各ステップを自動化

成果 迅速なin vitro活性評価が可能

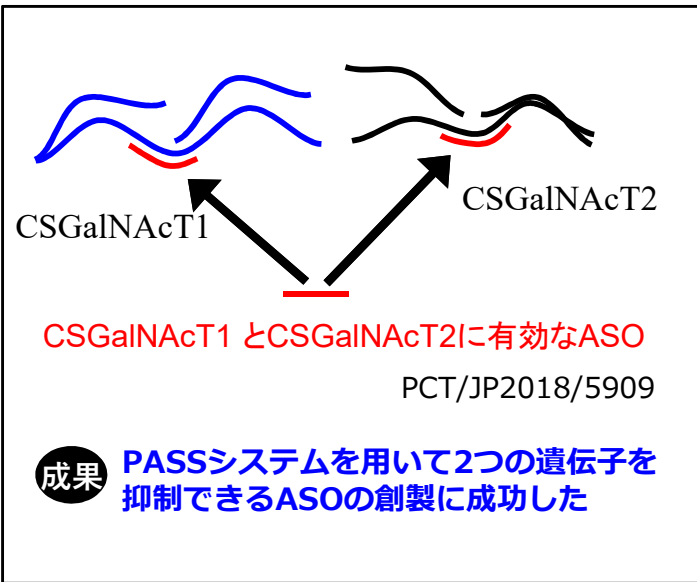
標的遺伝子の配列情報入手から活性ASO取得まで最短約1ヶ月!!



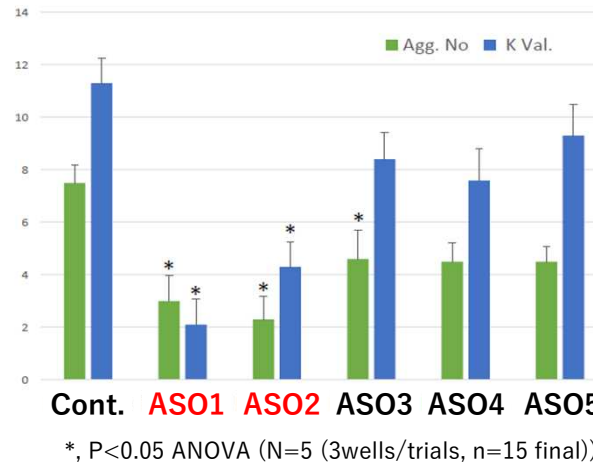
脊髄損傷



CSGalNAcT1/T2の発現をASOで抑制 → 脊髄損傷による運動機能障害等を治療

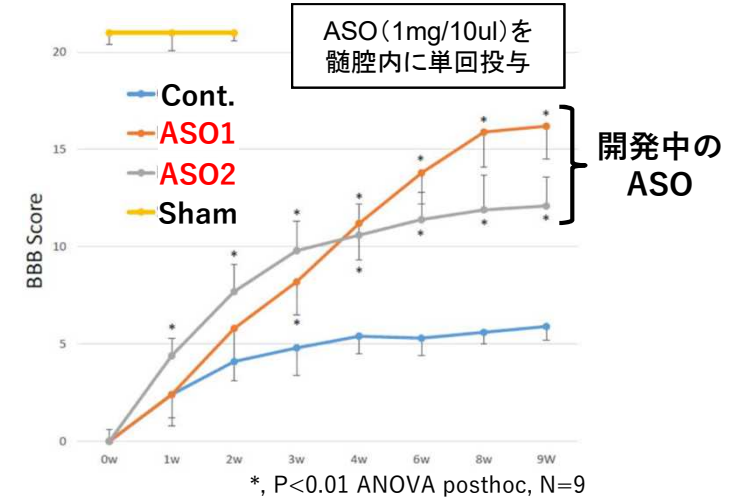


細胞系での瘢痕形成抑制効果²⁾



瘢痕形成を抑制

ラット脊髄損傷モデルでの治療効果²⁾

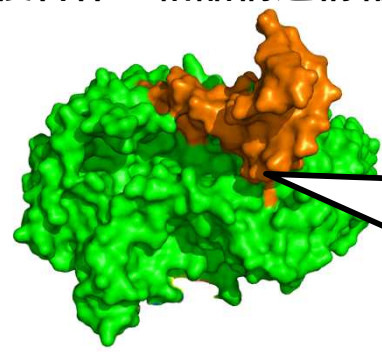


後肢運動機能の回復を促進！

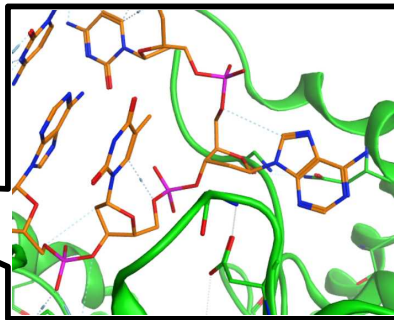
1) Takeuchi K. *et.al*, Nat Commun, 2013 2) 武内他, PCT/JP2018/005909

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

創薬標的/人工核酸アプタマー
複合体の結晶構造情報

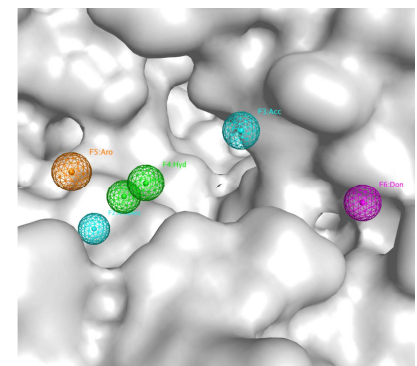


相互作用解析



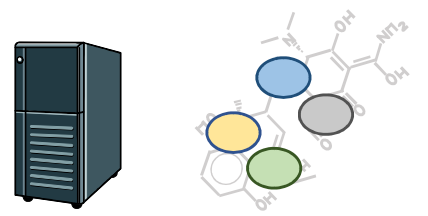
創薬標的との
相互作用に重要な
特徴を抽出

ファーマコフォア作成



※画像はイメージ

インシリコスクリーニング

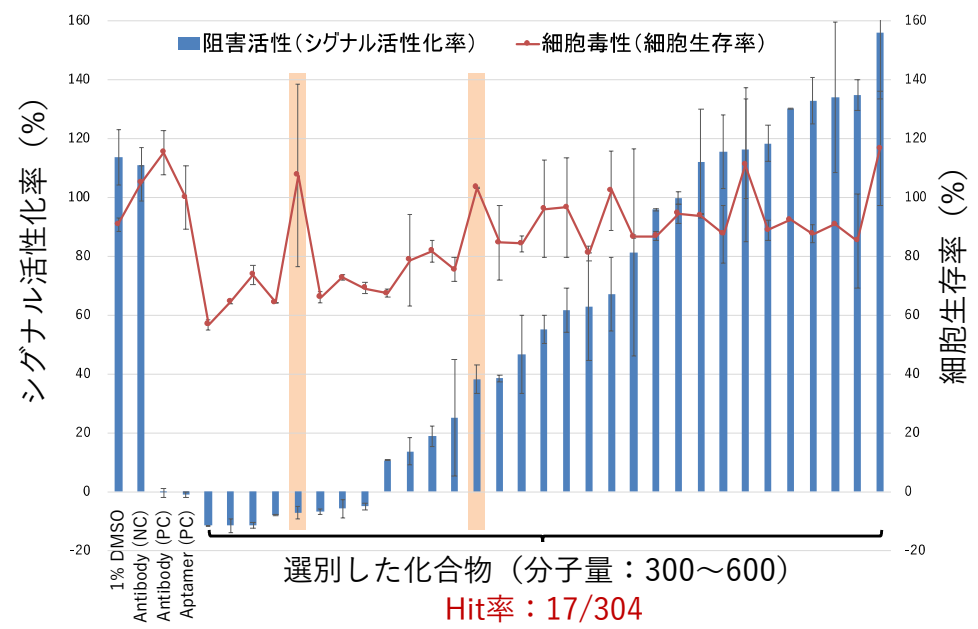


化合物ライブラリ

- ・ナミキ商事
- ・キシダ化学
- ・共同研究先の製薬企業

適切な空間位置に
活性基が配位している
化合物を選別

細胞を用いた阻害活性評価



ファーマコフォアから低分子化合物の選別に成功

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—

—モダリティ創薬デザイン研究会の進展—

社会実装に向けた今後の主な取組み

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
- 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」を開催
医薬基盤・健康・栄養研究所が主催
(2018年11月26日)

進展

- 研究会メンバーによる研究成果の発表・課題抽出
- 研究会および製薬企業における創薬デザイン技術の共有
- 成長するモダリティ創薬の進むべき方向について議論

「第3回モダリティ創薬デザイン研究会」
(2019年11月13日)

「第2回モダリティ創薬デザイン研究会
シンポジウム」(2019年11月12日)

今後

創薬ニーズを満たす技術として社会実装の検討

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

革新的な医薬品の創製