

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*



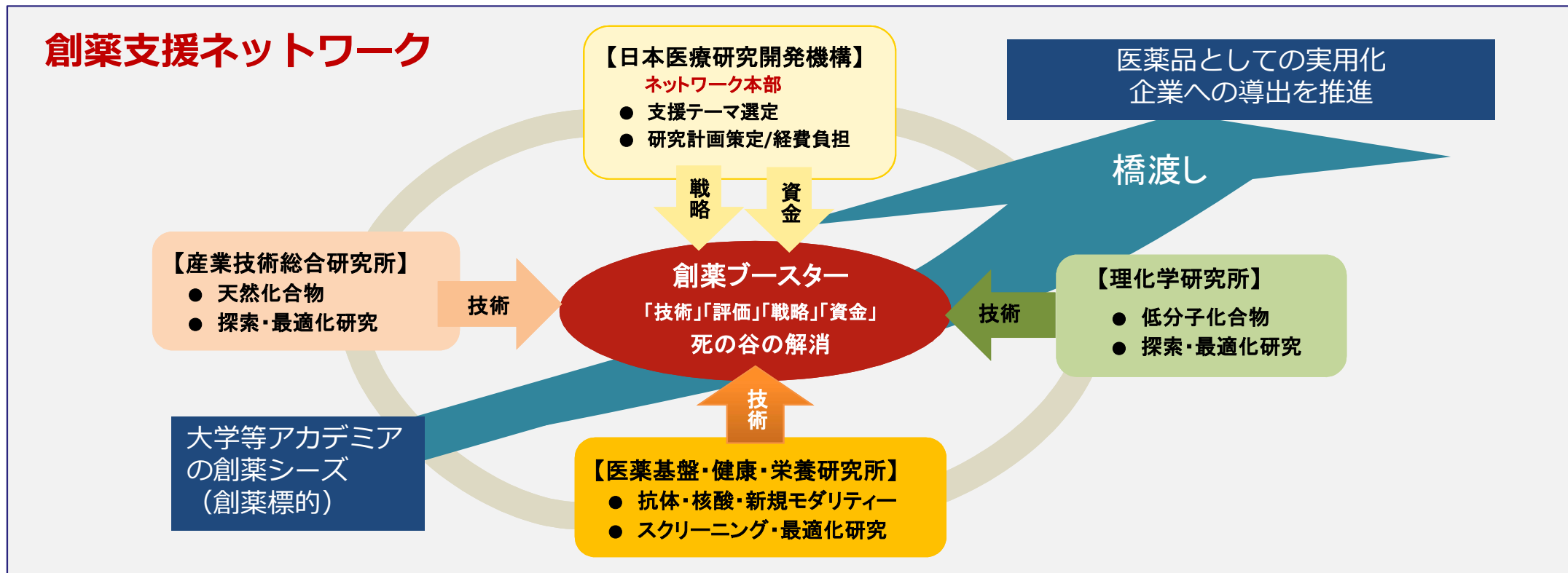
創薬デザイン研究センター

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
津本 浩平

- 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**

○令和2年度支援テーマ(6テーマ)

| 新規支援 テーマ* | 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 |
| | | 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 | 抗体医薬候補の提供 |
| | 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 |
| ○ | | 令和2年度 | デングウイルス非構造蛋白質組換えワクチンの探索 | 小原 恭子 鹿児島大学 | 霊長類モデルでの評価 |
| | 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 |

* R2年度に支援開始したテーマ

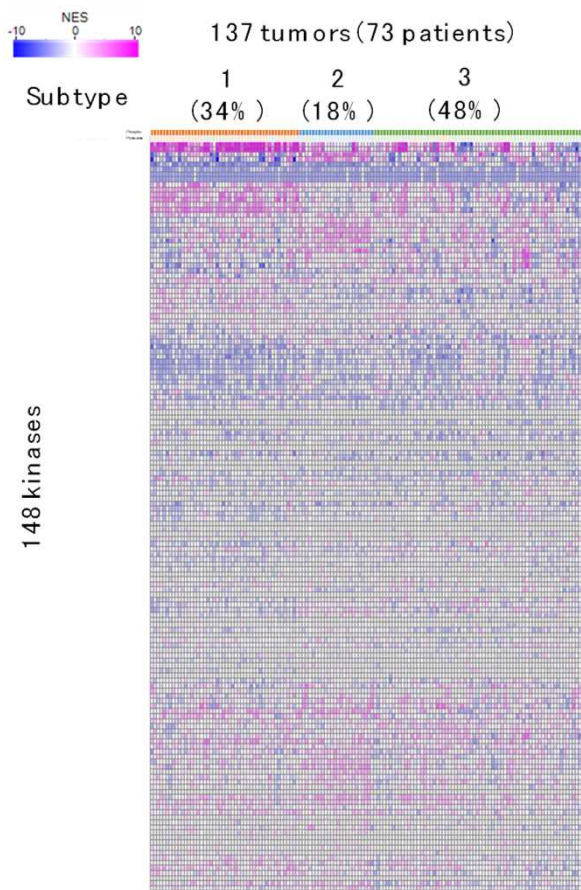
○令和元年度までに支援終了したテーマ(18テーマ)

| ステージ | 医薬研栄研による 支援開始年度 | 課題名 | 代表研究者 所属 | 支援方法 |
|------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| スクリーニング →導出済み | 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 |
| 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 |
| | 平成30年度 | p 5 3 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 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 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 |
| 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27年度 | 小細胞肺癌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 |
| | 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 | 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 | 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 |
| | 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 |

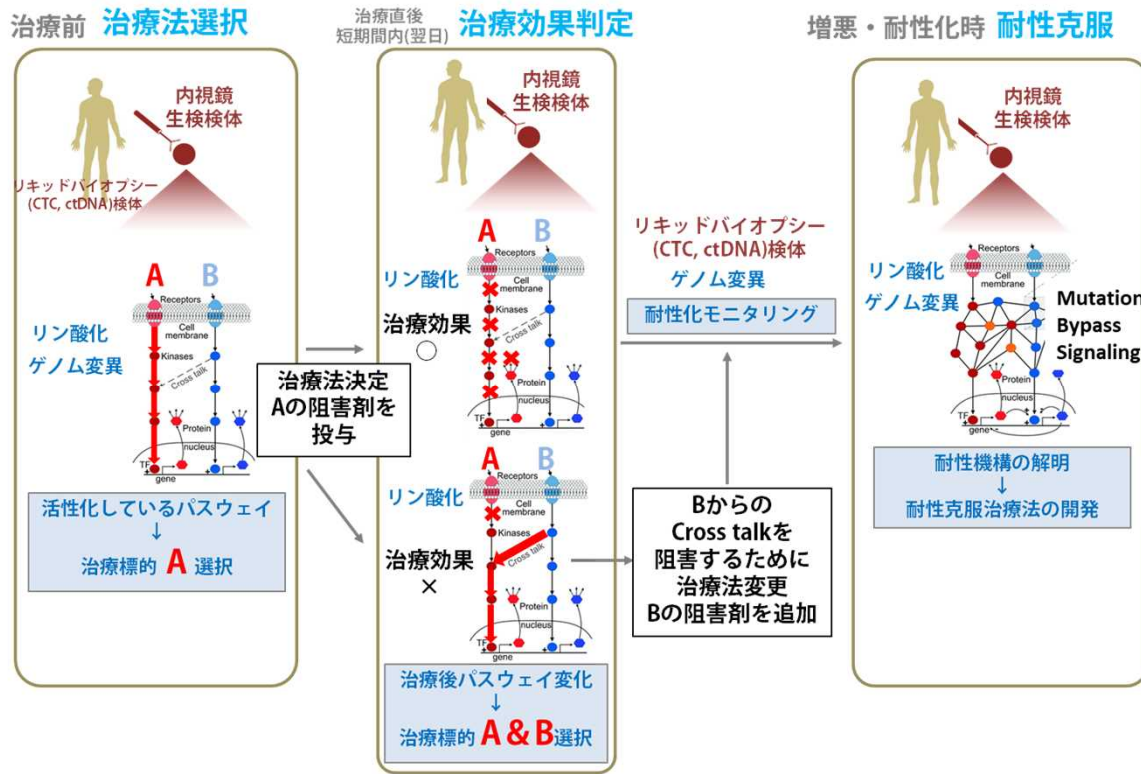
内視鏡検査で採取した直後に凍結した微量の生検検体から、世界トップレベルの2万個を超えるリン酸化部位を測定し、胃がん患者毎のリン酸化シグナルの特性を明らかにし、サブタイプを規定しました。

さらに分子標的治療前と治療中の検体を比較して、治療標的が薬剤によって阻害されているかを評価できることを明らかにしました。本研究成果は、がんの増殖や薬剤感受性を決定するのに重要なリン酸化酵素の活性をみることでできる技術の臨床応用を可能にしたものであり、新たながん精密医療の開発に貢献します。

患者毎のキナーゼ活性プロファイル



リアルタイムに患者を層別化、治療法選択、治療効果判定
できる革新的ながん精密医療システム



(株) エピトープサイエンス社を設立
(2020年8月設立)

代表：鎌田、取締役：永田

医薬基盤研究所(NIBIO)のお知らせ

医薬基盤・健康・栄養研究所発ベンチャーとして株式会社エピトープサイエンスを認定

2020年12月24日

医薬基盤・健康・栄養研究所(NIBIOHN)は、NIBIOHNが所有する知的財産権や研究成果等を社会実装に向けて活用することが期待されるベンチャー企業として、株式会社エピトープサイエンス(代表者:鎌田春彦、所在地:大阪府茨木市彩都あさぎ)を医薬基盤・健康・栄養研究所発ベンチャーとして認定しました。

認定を受けたベンチャー企業は、研究場所や機器等の貸与、知的財産権の実施許諾等において優遇を受けることができます。NIBIOHNが所有する知的財産や技術を積極的に活用していただくことにより、研究成果の社会実装化の推進を図っていきたくと考えております。

○株式会社エピトープサイエンス(令和2年8月設立)

株式会社エピトープサイエンスは、バイオ医薬品の代表である抗体を薬物として応用し、治療効果に優れた医薬品として臨床応用することを大きな目的として設立されました。

医薬基盤研究所内でこれまで積み重ねられてきた技術基盤を活用し、抗体と抗原との結合部分であるエピトープ(※1)をベースとして、抗体の持つ医薬品としてのポテンシャルを最大限に引き出した機能性抗体(※2)を作製することで、これまで有効な治療法のなかった難治性疾患の治療を可能にする抗体医薬を開発することを目指します。

2020年12月
基盤研究ベンチャーとして認定

ベンチャーキャピタルや製薬企業からのオファーを頂いている



2021年3月11日
日経バイオテック記事

エピトープサイエンス(Epitope Science, Co., Ltd)は、アゴニスト抗体やアンタゴニスト抗体、高親和性抗体など機能性の高い抗体を取得する基盤技術を有する、医薬基盤・健康・栄養研究所発の認定ベンチャー企業だ。高機能抗体の探索に関する受託研究や共同研究を手掛けながら、自社パイプラインも有しており、製薬企業へのライセンス導出を目指してデータ取得を進めている。

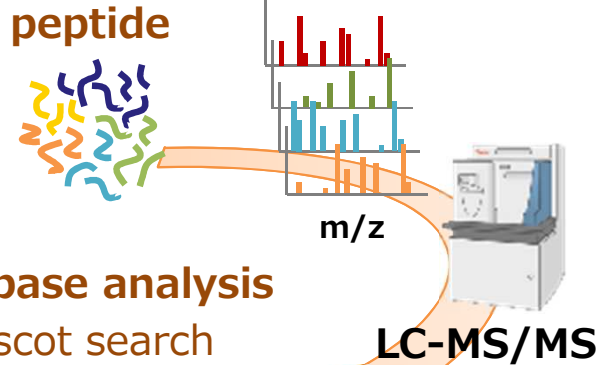


インキュベーションプログラムに採択済み

B細胞リンパ腫における新規創薬ターゲットの発見

バイオ創薬プロジェクト

独自のラベル化試薬によるラベル化と改変型SAを用いた精製 (新規法)



Data base analysis
Mascot search

LC-MS/MS

Target Identification with MS

Target

Proteins expressed on cell membrane

$$\text{Fold Change (FC)} = \frac{\text{発現量 (リンパ腫)}}{\text{発現量 (健常)}}$$

発現上昇: FC ≥ 1.5
発現低下: FC ≤ 0.5

| 遺伝子ID | FC |
|-----------------|------|
| Slc16a3 | 4.25 |
| Target X | 4.00 |
| Hist1h2ak | 3.99 |
| Hist1h4a | 3.70 |
| Fbl | 3.14 |
| Ptpnc1 | 3.14 |
| Nolc1 | 3.08 |
| Tubb5 | 2.91 |
| Clu | 2.77 |
| Ddx21 | 2.74 |
| Tuba1c | 2.69 |
| Coro1a | 2.58 |
| Hba | 2.58 |
| Actb | 2.54 |
| Fgg | 2.45 |

ヒトB細胞リンパ腫での発現上昇報告は無し

発現上昇報告
 リンパ腫
 その他がん

| | タンパク質同定数 |
|------|----------|
| 全体 | 429 |
| 発現上昇 | 69 |
| 発現低下 | 167 |

上位15

MCT4

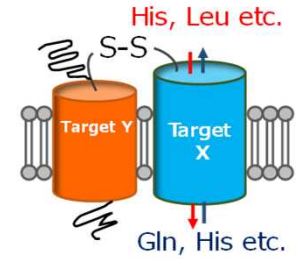
- ・ 乳酸の排出を促進
- ・ 子宮頸がん等で高発現



Payen VL. et al. Mol Metab, 2020, 33, 48-66.

Target X

- ・ アミノ酸の取り込みと排出
- ・ 胆道がん等で高発現



Target X発現腫瘍移植モデル



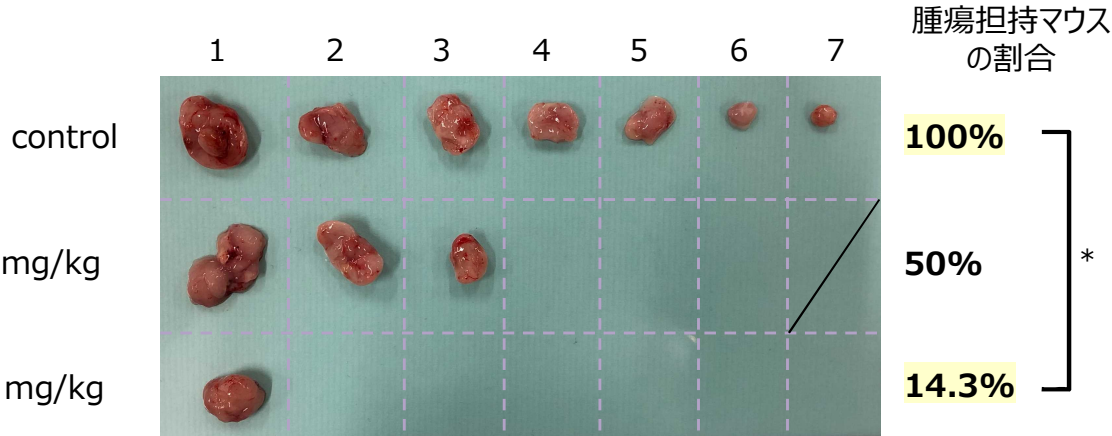
2週間後

2週間連続 Target X 阻害剤



13日間 腫瘍体積測定

解剖



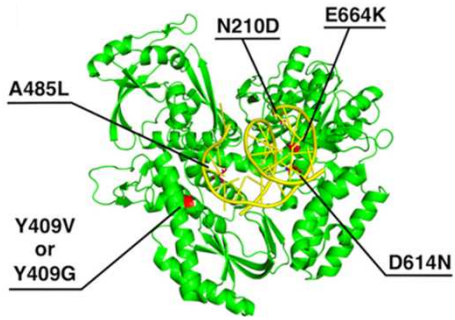
*P < 0.05 by Fisher's exact test

Target X阻害剤が腫瘍の形成を抑制

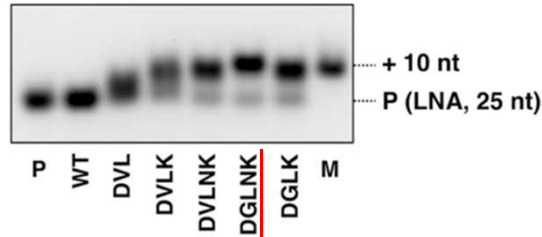
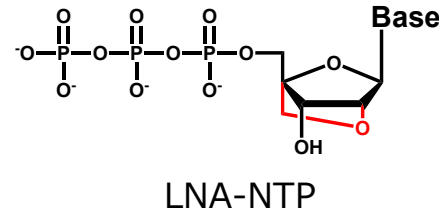
DLBCLの新規創薬ターゲット候補としてTarget Xを同定

改変ポリメラーゼの開発

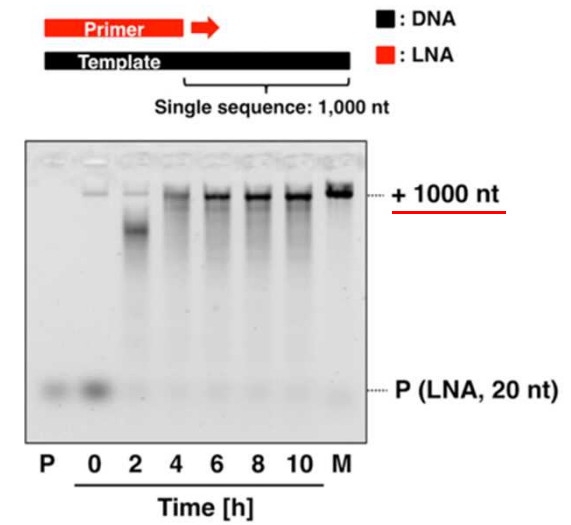
人工核酸スクリーニングプロジェクト



| name | substitution |
|-----------|-------------------------------|
| KOD D | N210D |
| KOD DL | N210D/A485L |
| KOD DLK | N210D/A485L/E664K |
| KOD DVL | N210D/Y409V/A485L |
| KOD DVLK | N210D/Y409V/A485L/E664K |
| KOD DGLK | N210D/Y409G/A485L/E664K |
| KOD DVLNK | N210D/Y409V/A485L/D614N/E664K |
| KOD DGLNK | N210D/Y409G/A485L/D614N/E664K |



LNA：核酸の糖部に人工的に架橋構造を加えることで、二重鎖形成力を高めつつ生体内で分解されにくくした核酸誘導体



- ✓ 構造情報をもとに新規の変異を設計・導入し、優れたLNA伸長性能を有する**KOD DGLNKを開発**
- ✓ 伸長活性：従来技術より**25倍以上高速** (5 min/base → 0.2 min/base)
- ✓ 正確性：従来技術より**10倍以上正確** (Error rate : 5.8×10^{-3} /base)
- ✓ LNAを**1000塩基以上伸長可能** (他の人工核酸を含め**前例なし**)

【世界初】 高い伸長活性と正確性を兼ね備えたポリメラーゼの開発に成功



pubs.acs.org/JACS

Article

DNA Polymerase Variants with High Processivity and Accuracy for Encoding and Decoding Locked Nucleic Acid Sequences

Hidekazu Hoshino,^{*||} Yuuya Kasahara, Masayasu Kuwahara,^{*||} and Satoshi Obika

Author Information

Hidekazu Hoshino, Yuuya Kasahara, and Satoshi Obika: National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition; Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
Masayasu Kuwahara: Graduate School of Integrated Basic Sciences, Nihon University



Press Release

令和3年1月15日

架橋型人工核酸を転写・逆転写可能な改変ポリメラーゼの開発に成功
～生体内で安定な人工核酸アプタマーを創出するための要素技術～



スポットライトリサーチ

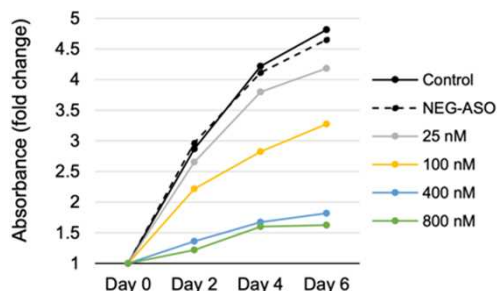
高効率・高正確な人工核酸ポリメラーゼの開発
2021/4/2 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき

特許取得：「改変ポリメラーゼ」, 特許第6826275号, 2021/1/19

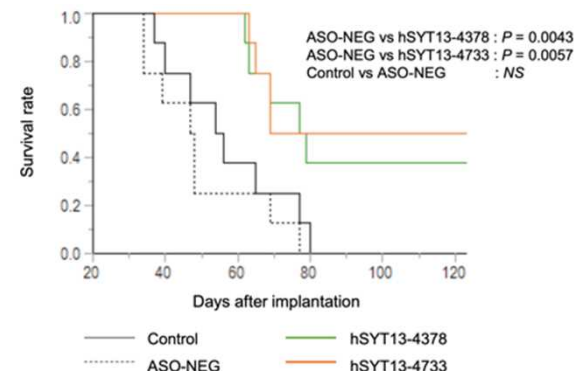
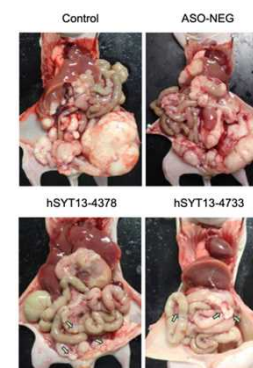
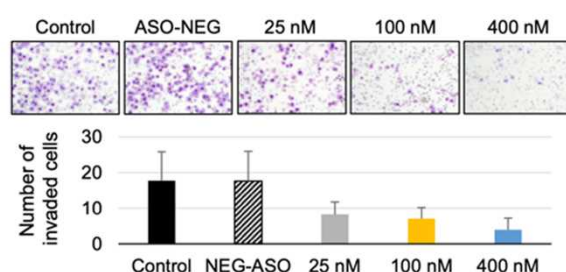
創薬総合支援事業（創薬ブースター）の成果を実用化へ
名古屋大学 神田 光郎 講師（支援期間：H28～R1年度）
「DNW-16012：腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索」

- ✓ 腹膜播種を起こす胃がんで特徴的に高発現する特徴的な分子であるsynaptotagmin 13 (SYT13) を標的にしたアンチセンス核酸医薬 (ASO) によって、**胃がん細胞の活動性を著しく低下させ、細胞死を引き起こす**ことを解明（左図）
- ✓ 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）
- ✓ PMDAの対面助言を受けて試験方法や評価項目などの**非臨床安全試験パッケージを確定**

細胞増殖能の阻害効果



細胞浸潤能の阻害効果



- ✓ 独自の配列設計プラットフォームを活用して設計したASOは**腹膜播種形成に重要な細胞の増殖・遊走・浸潤を濃度依存的に阻害**

- ✓ 腹膜播種形成を阻害し生存期間も延長

論文発表：Kanda M *et al.*, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2020 ; PCT出願完了

- AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム（代表：神田光郎, 令和3～5年度）に採択
 - 非臨床安全性試験に使用する原薬製造を開始、令和3年度内に**原薬製造完了予定**
 - 令和4年度から**非臨床安全性試験を開始予定**

名大との連携のもと実用化に向けて着実にステップアップ

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

2021年度はWeb形式で開催予定（計画中） *

* 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
 - 広範なコロナ属ウイルスに対する抗体治療薬の探索 ➡ 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（AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム事業）
➡ 現在非臨床安全性試験を実施するための原薬を製造中（年度内に製造完了予定）
- 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の実用化
 - 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