

研究シーズ・産学官連携ニーズ集

医薬品等に関する基盤的技術の研究及び創薬等支援

01

ヒトウテログロビンタンパク質を利用した低分子化二重特異性抗体の構築
 (先進バイオ医薬品プロジェクト)

キーワード 小分子化抗体、二重特異性抗体、ウテログロビン、バイオ医薬品

02

人工核酸の伸長が可能な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)

キーワード 核酸医薬、人工核酸アプタマー、酵素合成

医薬品等に関する生物資源に係る研究及び創薬等支援

03

新規凍結保存技術による機能細胞の提供体制構築に関する研究
 (創薬資源研究プロジェクト)

キーワード JCRB細胞バンク、創薬資源、凍結組織、PDXモデル、細胞工学

04

PDX・培養技術を活用した生物資源の開発
 (創薬資源研究プロジェクト)

キーワード JCRB細胞バンク、創薬資源、凍結組織、PDXモデル、細胞工学

05

幹細胞分化誘導系を利用した創薬基盤技術の開発と応用
 (創薬細胞モデル研究プロジェクト)

キーワード BBB(血液-脳関門)、iPS細胞、生体バリア、MPS(生体模倣システム)

健康と栄養に関する分野

06

人間の身体における水の代謝回転量に関する研究
 (身体活動研究部 運動ガイドライン研究室)

キーワード 二重標識水法、フレイル、サルコペニア、水分代謝回転量

07

エネルギー代謝に関する基盤的研究(ヒューマンカロリメーター法の紹介)
 (栄養・代謝研究部 エネルギー代謝研究室)

キーワード 消化・吸収、代謝、エネルギー消費量、ヒューマンカロリメーター

ヒトウテログロビンタンパク質を利用した低分子化二重特異性抗体の構築



先進バイオ医薬品プロジェクトリーダー 鎌田 春彦

01 研究の背景・目的

当研究室では、独自の新規バイオ医薬品の開発を目的として、様々なフォーマットを持つ抗体誘導体を創出しています。中でも、天然の抗体にはない新しい機能を持つ機能性抗体を利用したバイオ医薬品候補分子の開発を目指した研究に取り組んでいます。

本研究は、天然の抗体よりも分子量が小さく、また二つの創薬ターゲットに対して同時に結合可能な二重特異性抗体の創出を可能にする新規フォーマットを持った抗体誘導体の創出に向けた研究を推進しています。その中で、当研究室では、タンパク質工学の技術を応用し、ヒトウテログロビンのアミノ酸変異体を活用した低分子化二重特異性抗体の創出を進めています。

02 研究内容(特徴・独自性)

●概要

ヒトウテログロビンはわずか16kDaの二量体を形成する分泌タンパク質であり、これをヘテロ二量化の骨格とすることで、低分子量の二重特異性抗体が作製可能です。この手法では天然に存在するIgG型の抗体と同様に、可変領域のN末端が他の可変領域と連結されずに露出するために、抗原結合の制約が少なく、様々な抗体への応用が可能です。さらに、ヒトタンパク質の使用しているために、免疫原性が生じる可能性を最低限に留めることができる上、二量化の性質を有しながら、分子量が低く保たれるというメリットがあります。本研究の創出する手法では、簡便に低分子化二重特異性抗体が作製できるため、T細胞傷害型二重特異性抗体や、感染症中和抗体など、その選抜も含めた応用に広く利用でき、抗体医薬の迅速な創出が期待されます。

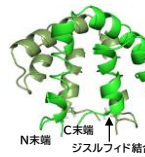
●現状

上記のフォーマットで作製した、抗PD1/PD-L1二重特異性抗体は、天然型IgGフォーマットで作製した二重特異性抗体と同等、あるいはそれ以上の活性を示しており、組織移行性の向上によってより強い抗がん活性を持つ抗体誘導体であることが示唆されています。またサルへの投与も実施しており、その有用性が期待されます。

👍 アピールポイント (期待される効果・応用)

- 小分子化抗体は、天然の抗体よりも組織浸透性に優れており、組織への移行が重視されるがんの免疫制御を目的とした抗体医薬の開発に繋がります
- 変異型ウテログロビンを利用することで、二重特異性を持つ抗体医薬フォーマットとしても利用可能であり、二つのターゲットに対する小分子化抗体の創出を実現します

ウテログロビン(UG)

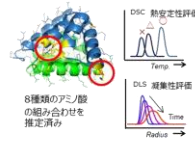
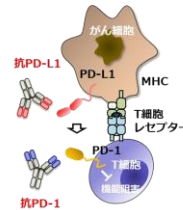


- 医薬品応用に有望な種々の性質
- ・分子量16kDaの低分子量
 - ・phase studyにも利用された安全性の高い分子
 - ・高い安定性・低分解性
 - ・N末端融合による立体障害が生じない



独自にヒト由来ウテログロビン分子の結晶構造解析を実施済
→現在、論文投稿中

モデルとして抗PD1/PD-L1抗体を用いた低分子二重特異性抗体を創出



関連する情報

[特許]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 (WO/2019/176866)

研究キーワード

小分子化抗体、二重特異性抗体、ウテログロビン、バイオ医薬品

先進バイオ医薬品プロジェクト

<https://www.nibiohn.go.jp/bio-r/research.html>



是非、ご相談ください

人工核酸の伸長が可能な 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
リーダー 笠原 勇矢 / 研究員 星野 秀和

01 研究の背景・目的

アプタマーは標的分子に対して特異的に結合することのできる核酸分子であり、分子標的薬としての利用が期待されています。

しかし、一般的なアプタマーはDNA・RNAで構成されており、生体内の酵素により容易に分解されてしまいます。そこで、化学修飾を施した人工核酸をアプタマーに利用することで、生体内酵素による分解を回避することができます。

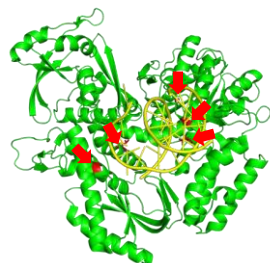
人工核酸アプタマーの開発のためには人工核酸の伸長反応が必要になりますが、当研究室では特殊な改変ポリメラーゼを開発することで、この問題の解決を図っています。実際に、人工核酸である LNA や 2'-O-methyl RNA を伸長可能な改変ポリメラーゼの開発に成功しています(WO2016/153053)。

現在、人工核酸の種類の変なる拡充に向けて、改変ポリメラーゼの開発を進めています。人工核酸アプタマー等の核酸医薬開発や改変ポリメラーゼの応用技術に関する技術支援の期待に応えていきたいと考えています。

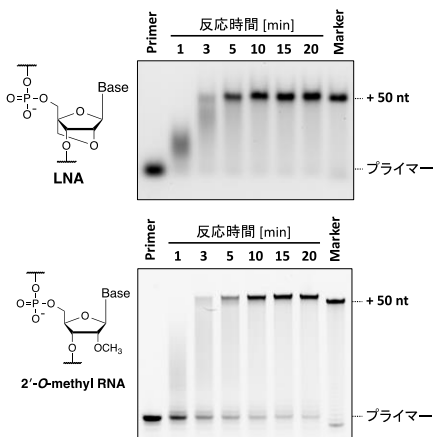
02 研究内容(特徴・独自性)

● 概要

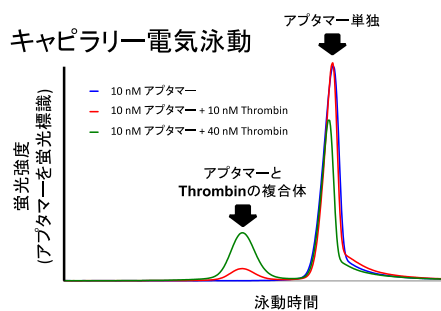
KOD DNAポリメラーゼの構造解析データを元に変異を導入し、LNA と 2'-O-methyl RNA を伸長可能な独自の改変ポリメラーゼを開発しました。改変ポリメラーゼを用いることで人工核酸アプタマーの選別を実施しました。



KOD DNAポリメラーゼの構造情報を元に複数箇所に
変異を導入



10 min程度の反応時間で
人工核酸ライブラリの合成を達成



LNA と 2'-O-methyl RNA の混合ライブラリから抗トロンビンアプタマー ($K_d = 34 \pm 4$ nM) を取得 (Hoshino, H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 21530-21537)

● 現状

伸長可能な核酸の種類は LNA, 2'-O-methyl RNA, RNA, 2'-O-alkyl修飾核酸, 2'-MOEなどがあります。人工核酸を鋳型にDNAを伸長することも可能です。180種類以上の改変ポリメラーゼを保有しており、更なる変異導入による機能向上も進めています。

👍 アピールポイント (期待される効果・応用)

- 人工核酸アプタマーの取得には、高い正確性と伸長効率を両立した改変ポリメラーゼ (特許取得済) を用いています。
- LNA, 2'-O-methyl RNA以外の人工核酸にも利用可能です。
- 180種類以上の改変ポリメラーゼを保有しています。
- 核酸医薬の研究進展および実用化における課題の克服において、ご興味がありましたら、ご連絡をお願いいたします。

人工核酸スクリーニングプロジェクト

<https://www.nibiohn.go.jp/activities/XNA-Screening-and-Design.html>



関連する情報

[特許] WO2016/153053
特許第6826275号(日本)

[論文] Hoshino, H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 21530-21537.

研究キーワード

核酸医薬、人工核酸アプタマー、酵素合成

是非、ご相談ください

新規凍結保存技術による機能細胞の提供体制構築に関する研究



創薬資源研究支援センター
センター長 小原 有弘

01 研究の背景・目的

当研究室ではJCRB細胞バンク等の公的バンクの運営を通じて、国内の研究基盤を支えると共に、常に最新技術動向に目を向けて、創薬・疾患研究等を加速・活性化するための新規細胞資源開発、供給体制の整備を進めています。

本研究では、機能細胞、特に細胞集塊（コロニー、スフェロイド、オルガノイド、組織等）で機能を発揮する細胞の提供体制に構築するため、これまで効率よく凍結できなかった細胞集塊の凍結保存技術開発を行っています。

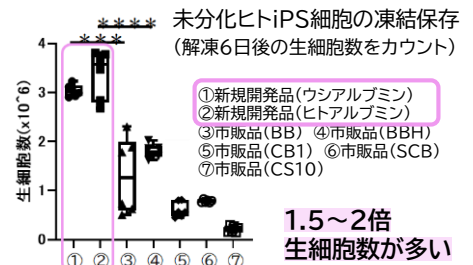


02 研究内容（特徴・独自性）

● Step1 凍結保護剤



タンパク質種類・濃度、糖類の変更等により、市販の凍結保護剤よりも解凍後に高い生存率を得る、新規凍結保護剤を開発しました。



● Step2 凍結技術

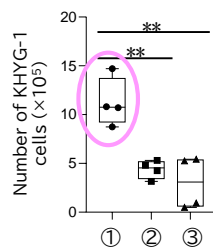


医療分野では緩慢凍結法（-1°C/minで凍結）が中心でしたが、食品の凍結装置開発メーカーとの共同研究により機能性細胞の凍結技術を開発。その結果、凍結解凍後の機能性細胞の高効率な獲得に成功しました。

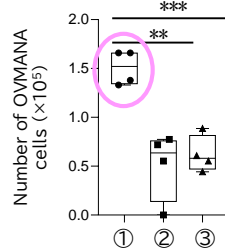
いずれのがん細胞株でも高い生細胞数で凍結可能

- ① 開発した凍結技術
- ② 従来型のフリーザー
- ③ 簡易凍結法

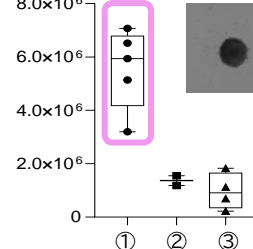
【浮遊細胞】



【接着細胞】



【機能性スフェロイド】



即時分化誘導
スフェロイド
(細胞集塊)
の凍結も可能!

👍 アピールポイント（期待される効果・応用）

● 本技術は単にiPS細胞から分化誘導された機能性細胞の凍結技術に留まらず、神経組織、皮膚シート、角膜など再生医療に用いる最終製品の凍結等へも応用可能な技術と考えられ、現在、

手術摘出試料や再生医療用細胞等において凍結技術の応用検証を実施しています。
創薬資源研究プロジェクト

<https://www.nibiohn.go.jp/activities/culture-resources.html>



関連する情報

【特許】PCT/JP2022/024417: 生細胞凍結方法および生細胞凍結システム

研究キーワード

JCRB細胞バンク、創薬資源、凍結組織、PDXモデル、細胞工学

是非、ご相談ください

PDX・培養技術を活用した生物資源の開発 ～創薬研究に貢献する次世代の生物資源～

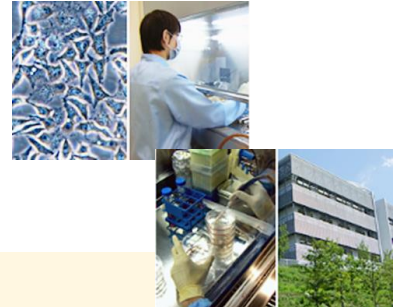


創薬資源研究支援センター
センター長 小原 有弘

01 研究の背景・目的

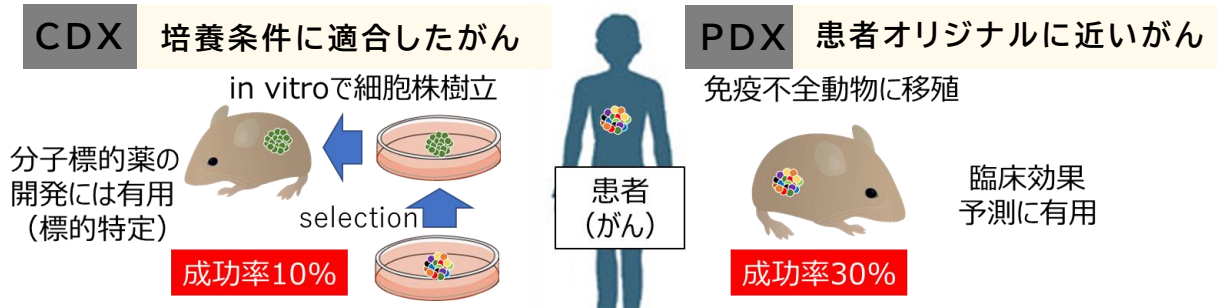
当研究室ではJCRB細胞バンク等の公的バンクの運営を通じて、国内の研究基盤を支えると共に、常に最新技術動向に目を向けて、創薬・疾患研究等を加速・活性化するための新規細胞資源開発、供給体制の整備を進めています。

本研究では、ヒト由来の試料（主にがん組織）を免疫不全マウスに移殖・生着・増殖・継代を行う技術開発を行い、様々な種類のがん組織提供体制に構築しています。これまでがん細胞株では実臨床との乖離が指摘されていましたが、本材料を使用することで実臨床に近い評価が可能になります。

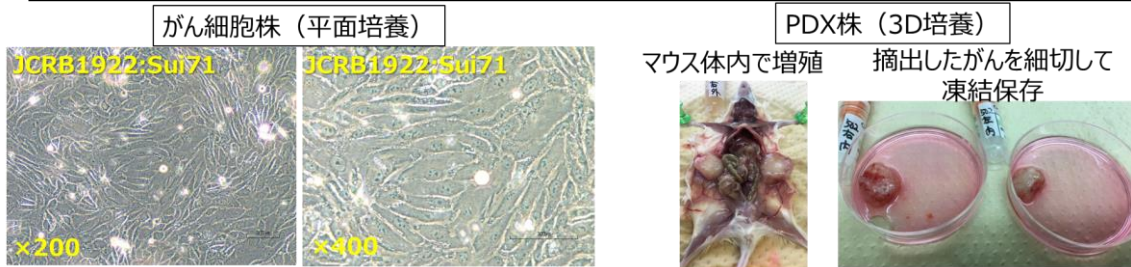


02 研究内容（特徴・独自性）

様々ながん組織を用いてがん細胞株とPDX株がセットで利用可能になると、標的探索などのスクリーニングと実臨床に近い検証が可能となり、創薬研究が加速されることが予測できます。



がん関連遺伝子のプロファイル情報付加 ⇒ 提供体制構築



👍 アピールポイント（期待される効果・応用）

● 本技術は様々ながん組織で実施されており、多くのがん種で利用が可能となっています。また、免疫不全動物の提供を含め、

新たな資源開発にも有用な技術であり、がん以外の疾患組織（皮膚、甲状腺、前立腺など）についてもその応用可能性について検証を行っています。

創薬資源研究プロジェクト

<https://www.nibiohn.go.jp/activities/culture-resources.html>



関連する情報

がん医療推進のための日本人がん患者由来PDXライブラリー整備事業

<https://www.nibiohn.go.jp/information/nibio/2020/10/006626.html>

研究キーワード

JCRB細胞バンク、創薬資源、凍結組織、PDXモデル、細胞工学

是非、ご相談ください

幹細胞分化誘導系を利用した創薬基盤技術の開発と応用

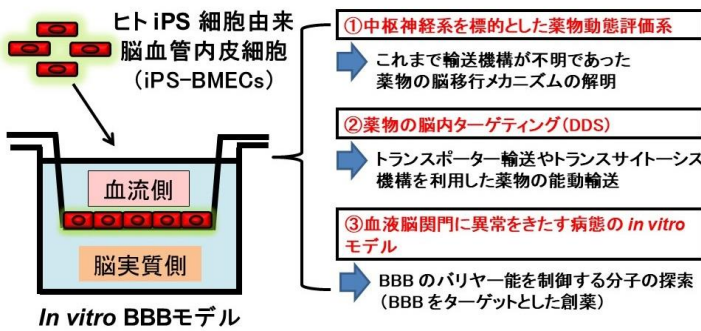


創薬細胞モデル研究プロジェクトリーダー 川端 健二

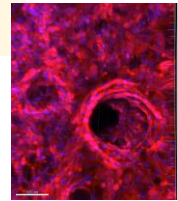
01 研究の背景・目的

当研究室では、ヒト iPS 細胞から脳血管内皮細胞などを分化誘導 (iPS-BMECs) し、そこから開発した *in vitro* 血液-脳関門モデル (BBB モデル) を利用して、薬物動態や DDS 等種々の創薬基盤技術へ応用することを目指しています。すなわち、この BBB モデルを利用して、中枢神経に作用する薬物の薬物動態評価 (トランスポーターの発現と機能解析)、薬物を能動的に脳へ輸送させる DDS 技術の開発、虚血性脳血管障害等 BBB に異常をきたす病態の *in vitro* での再現、に関する研究を行っています。また、*in vitro* BBB モデルに関しては、脳血管内皮細胞自身の改良や他の細胞との共培養、3D培養等を行い、商業利用を目的とした MPS (生体模倣システム) に搭載できるよう、改良を進めています。

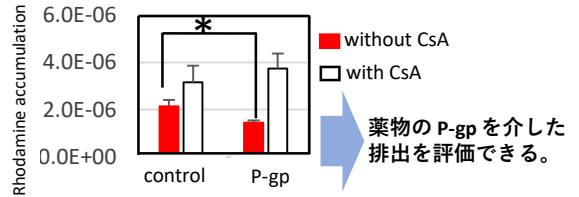
02 研究内容 (特徴・独自性)



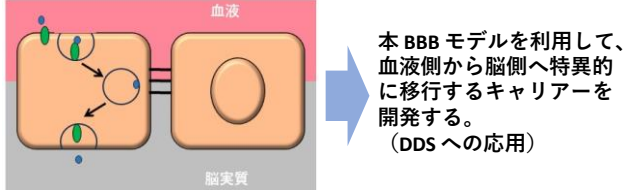
I. 管腔形成する iPS-BMECs



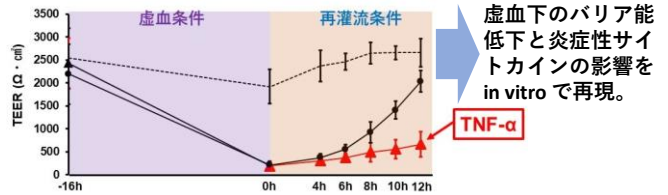
II. iPS-BMECs における P-gp を介した薬物排出



III. トランスサイトシスを利用した薬物の脳へのデリバリー



IV. 虚血-再灌流におけるバリア能の変化



アピールポイント (期待される効果・応用)

● iPS-BMEC を利用した *in vitro* BBB モデルは、非常に高い

バリア能を有します (2,000 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ 以上)。したがって、従来の細胞株で作られた BBB モデルのように非特異的な輸送は認められず、特異的な輸送のみを評価することができます。また、遺伝子導入や遺伝子欠損技術により、特異的なトランスポーターや受容体を高発現あるいは消失した BBB モデルを作製することも可能です。低分子化合物や高分子キャリアーをお持ちであれば、それらがどの程度 BBB を透過するか、あるいはどの程

度参考 URL 創薬細胞モデル研究プロジェクト

がバリアの関与に影響を与えるか等が評価可能です。

control.html



関連する情報

[特許] PCT/JP2022/037993: 多能性幹細胞由来脳血管内皮細胞及びその製造方法

[論文] 1) J.Pharm.Sci., 112, 3216 (2023) 2) Fluids Barriers CNS, doi:10.1186/s12987-023-00408-

研究キーワード

BBB (血液-脳関門)、iPS 細胞、生体バリア、MPS (生体模倣システム)

是非、ご相談ください

人間の身体における水の代謝回転量に関する研究



身体活動研究部
運動ガイドライン研究室
室長 山田 陽介

01 研究の背景・目的

水は人間の生命維持・身体活動に必須であるが、世界で22億人が安全な飲料水を家庭で手に入れることができないと推計。

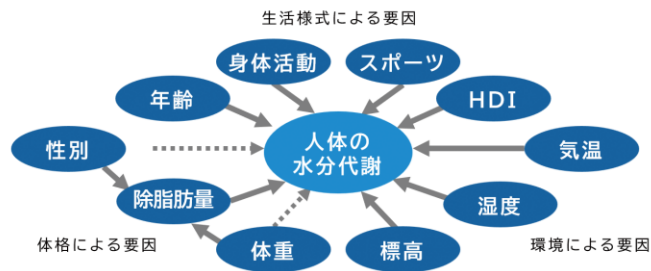
世界が直面している気候変動や爆発的な人口増加は、人間が必要とする水の供給量や人間の水の需要量に多大な影響を与え、今後、安全な水を如何に確保するかが人類規模の課題であり、人間の体における水の代謝回転量に関する情報は、上記課題に対応するために大きな役割を果たす。

02 研究内容(特徴・独自性)

概要

今まで、ヒトの身体の水保有量(ストック)は把握することができたが、ヒトの身体にどれだけの水が入り出しているか(フロー)は把握できなかった。今回、大規模な世界的データセットから成人の水の代謝回転量を予測する式を世界で初めて発明。今後、災害や有事の際の飲料水と食糧の確保戦略や、世界の人口増加や気候の変動による水不足予測モデル構築に役立つことが想定される。

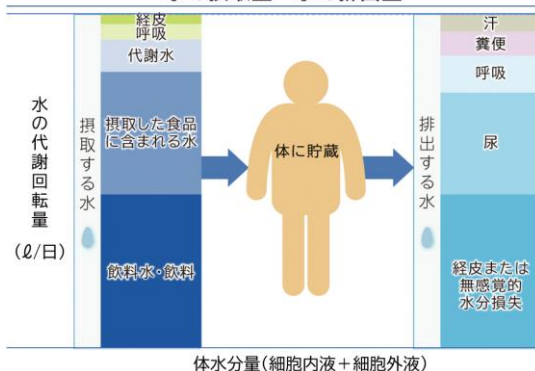
今回発明した成人の水の代謝回転量の計算式



$$\begin{aligned} \text{水分代謝量 (mL/日)} = & 1076 \times \text{身体活動レベル} + 14.34 \times \text{体重 (kg)} + 374.9 \times \text{性別} + 5.823 \times \text{湿度 (\%)} + 1070 \times \text{スポーツ} [0,1] \\ & + 104.6 \times \text{Human development index (HDI)} [0,1,2] + 0.4726 \times \text{標高 (m)} \\ & - 0.3529 \times \text{年齢(歳)}^2 + 24.78 \times \text{年齢(歳)} + 1.865 \times \text{気温(}^\circ\text{C)}^2 - 19.66 \times \text{気温(}^\circ\text{C)} - 713.1 \end{aligned}$$

Yamada et al. Science 2022

水の代謝回転量 = 身体の中で入れ替わる水の量
= 水の摂取量 = 水の排出量



大規模な世界的データセットから得られた水分代謝の客観的測定値は、水分代謝が身体測定、ライフスタイル、環境因子と強く関連していることを示していた。

👍 アピールポイント (期待される効果・応用)

- 水の代謝回転量は、身体の代謝的健康度の有用な統合的バイオマーカーとなる可能性がある。
- 災害や有事の際の飲料水と食糧の確保戦略や、世界の人口増加や気候の変動による水不足予測モデル構築に役立つ推定式を発明した。
- 食品企業や飲料企業、スポーツ科学や栄養学分野のアカデミア等において、本件ご興味がありましたらご連絡をお願いいたします。

運動ガイドライン研究室

https://www.nibiohn.go.jp/eiken/programs/kenko_undo.html



関連する情報

[特許] 特許第6709462号(P6709462): 行動体力評価装置、行動体力評価装置の作動方法及びプログラム

[特許] 特願2022-132055: モデル決定装置、水分代謝指標推定装置、健康度推定装置、モデル決定方法、水分代謝指標推定方法、健康度推定方法、およびプログラム

研究キーワード

二重標識水法、フレイル、サルコペニア、水分代謝回転量

是非、ご相談ください

エネルギー代謝に関する基盤的研究 (ヒューマンカロリメーター法の紹介)



栄養・代謝研究部
エネルギー代謝研究室
室長 吉村 英一

栄養・代謝研究部
主任研究員
畑本 陽一

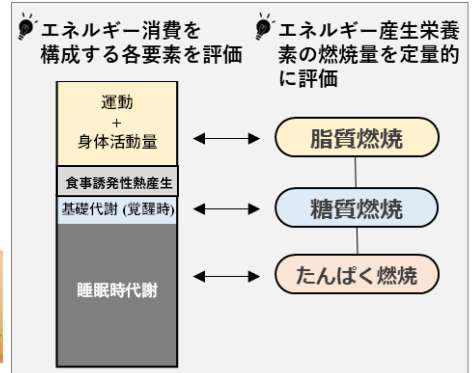
01 研究の背景・目的

栄養・代謝研究部には、エネルギー代謝研究室と時間栄養研究室があります。エネルギー代謝研究室では、ヒューマンカロリメーターや二重標識水法などを用いて、日常生活におけるエネルギー消費量の推定法を検討し、「日本人の食事摂取基準」における「推定エネルギー必要量」の策定に資する調査研究を行っています。また、安静時や活動時におけるエネルギー代謝(エネルギー消費量や基質利用)、および食事を含めたエネルギーバランスの制御機構や変動要因に関する調査分析を実施しています。

02 研究内容(特徴・独自性)

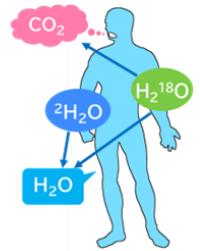
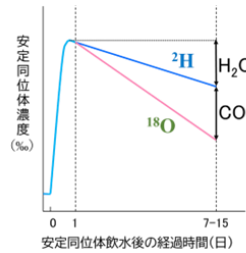
●ヒューマンカロリメーター法

ホテルのシングルルームと同様の測定室内に滞在し、室内の酸素濃度や二酸化炭素濃度などから酸素摂取量と二酸化炭素産生量を推定し、滞在中のエネルギー消費量・基質酸化量(脂肪、糖質、たんぱく質燃焼量)を連続的に定量可能な方法。部屋の中でエネルギー消費量やエネルギー源(基質)を精密に計測可能な機器で、高性能な質量分析計を採用し、時間分解能にも長け、微細な変動を抽出し解析が可能。



●二重標識水法

安定同位体を用いて日常生活下で習慣的なエネルギー消費量を正確に評価する方法。



独自性

実験環境下における測定(ヒューマンカロリメーター法)と、日常生活環境下における測定(二重標識水法)の両方を組み合わせた研究ができるのは、日本国内で国立健康・栄養研究所だけ!!

👍 アピールポイント(期待される効果・応用)

- 例えば、どのような食事や運動の方法が、1日のエネルギー消費量や脂肪燃焼量を増加させるのかなどの検証が可能です
- 製薬企業、ヘルスケアメーカー、食品関連企業や、健康科学・栄養学のアカデミアなど、精密な測定が可能な特性を活かし、様々な分野との共同研究への発展に期待しています
- 共同研究事例
健康オフィスの概念や製品の開発(株式会社イトーキ)
『Wii Fit』シリーズの開発(任天堂株式会社)



『Wii Fit Plus』(発売元:任天堂株式会社)



© 2007-2009 Nintendo

栄養・代謝研究部

https://www.nibiohn.go.jp/eiken/programs/program_kiso.html

関連する情報

[論文]日本人の基礎代謝量の推定式を開発 (Ganpule et al., Eur J Clin Nutr. 2007)

[論文]細切れの運動は、1日の脂肪燃焼を促進する可能性 (Ando et al., Med Sci Sports Exerc. 2013)

研究キーワード

消化・吸収、代謝、エネルギー消費量、ヒューマンカロリメーター

民間企業の皆様のアイデアや技術が大きな助けとなります。

是非、ご相談ください!

