



創薬基盤推進研究事業
産学官共同創薬技術活用プロジェクト（GAPFREE）
マッチングスキーム

アカデミア技術概要書集 Ver.5

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
創薬戦略部 医薬品研究課

1001

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	生体バリア（タイトジャンクション（TJ））を緩め、薬剤を透過させる技術 1) 皮膚バリア：顆粒層の TJ を緩める技術（現在のモダリティ：抗体） 2) 粘膜バリア：粘膜上皮の TJ を緩める技術（現在のモダリティ：抗体、タンパク質） 3) 血液脳関門：血管内皮の TJ を緩める技術（現在のモダリティ：抗体、タンパク質）
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	該当なし
提案可能な研究の概要	1) 現在のモダリティで、薬剤等[※]の生体バリア透過性を確認（proof of concept の確立） 2) High-throughput screening 系を用いて、低分子等のライブラリ^{※※}から、目的とする TJ を緩める可能性のある分子をスクリーニング（低分子等の druggability の高いモダリティで新規制御分子候補を探索） 3) 2) で得た候補分子の生体バリア制御活性、薬剤等の透過活性を解析し、druggable TJ modulator を取得（特許申請等） ※ 企業の求めに応じて、評価を希望する医薬品等を使用する予定。なお、企業からの医薬品等の提供が困難な場合は、生体バリア透過評価系を導出し、企業にて解析してもらうことも視野に入れている。 ※※ 企業が希望するスクリーニングソースを利用する予定。なお、企業からのライブラリ提供が困難な場合は high-throughput screening 系を導出し、企業にて候補分子の探索を実施してもらうことも視野に入れている。
自由記載	該当なし

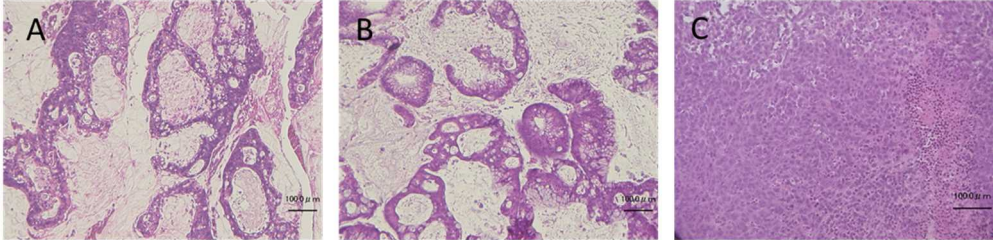
1002

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	○ 膵臓癌、肺癌等の上皮癌ターゲティング技術 悪性腫瘍において、発現亢進が観察されている claudin-1, claudin-2, claudin-4, LSR (lipolysis-stimulated lipoprotein receptor)の細胞外領域に結合する抗体、蛋白質。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	該当なし
提案可能な研究の概要	○ 低分子等への claudin 等ターゲティング能の付与 ① 抗体等薬物複合体の作製※ ② 抗体等薬物複合体の in vitro, in vivo 活性解析（特許申請等） ※ 原則、企業が希望する薬物、リンカー等を使用する予定。なお、状況に応じて、抗体等を企業に提供し、企業にて複合体の作製を実施して頂き、in vitro, in vivo 活性解析を支援することも視野に入れている。
自由記載	該当なし

1003

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	手術や検査などから採取したがん細胞を ex vivo で安定的に培養、維持することのできる技術と、がん幹細胞を可視化する技術により、がん幹細胞における key regulator となる分子を同定した。この分子の発現は不死化した細胞株だけでなく、実臨床における個々の患者の様々なステージのがん組織の中においても、がん組織を構成する幹細胞をターゲットとすること明らかとなった。このがん幹細胞に特徴的な分子は、がん組織を構成する根幹となりうるものと考えている。  手術で切除した大腸がん(図A)は不死化したがん細胞株(図C)とは大きく異なっているが、われわれの技術ではex vivoで患者のがん組織のミニチュアモデル(=アバター)を再構築できる(図B)。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	この分子をターゲットとする核酸や抗体薬などの開発（われわれが見出した幹細胞について特徴的な遺伝子は複数あり、それらに対する新規治療薬として抗体薬や阻害剤、特徴的な遺伝子の中で酵素として働くものについてはそのターゲット（基質）に蛍光をラベリングすることで作り出される診断薬の開発）など
提案可能な研究の概要	（われわれが見出したがん幹細胞について特徴的な遺伝子は複数あるため）それら（もしくはいずれか）に対する新規治療薬として、核酸や抗体薬、阻害剤を開発する研究、また特徴的な遺伝子の中でも酵素として働くものについてはそのターゲット（基質）に蛍光をラベリングすることで作り出される診断薬を開発する研究
自由記載	手術や検査などから採取したがん細胞を ex vivo で安定的に培養、維持することで、がん患者の「ミニチュアモデル = アバター」を疑似的に作製することができた（AMED 研究代表：三吉）。さらにその細胞の解析から、一つの細胞から大きながん組織を構成する特徴的な細胞集団（がん幹細胞）を同定することができた。これらの新規性の高い研究結果から明らかにされた分子メカニズムは、実際の臨床につながる有用なものであると考える。

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	・ヒト iPS 細胞からの高効率な神経分化誘導技術 ・ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞の老化を促進する技術 ・ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞を用いた神経変性疾患表現型の検出技術と創薬スクリーニング技術 ・パーキンソン病を中心とした国内最大規模（100 症例以上）の神経変性疾患患者 iPS 細胞ライブラリー
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	1.パーキンソン病など神経変性疾患に有効性が確認されているがその機序が不明な薬剤 2.大規模な化合物ライブラリー 3.自動化された創薬スクリーニング技術
提案可能な研究の概要	前項 1-3 にそれぞれ対応して 1. 患者 iPS ライブラリ（100 検体以上）由来神経細胞を用いた薬効評価と作用機序解明 2. 遺伝性、孤発性パーキンソン病患者細胞ライブラリーを用いた新規治療薬探索 3. iPS 細胞を用いた薬剤スクリーニング方法のスループットの向上
自由記載	日本最大数の神経変性疾患患者が通院する脳神経内科と共同でこれまでに 100 例以上の遺伝性・孤発性パーキンソン病 iPS 細胞を樹立し、400 例以上の患者体細胞を iPS 細胞が樹立出来る状態でバンク化しています。我々の有する iPS 細胞からの神経分化誘導技術を用いて高精度な創薬スクリーニング系を構築してきました。企業との連携のもと、より高精度で大規模な解析システムへと発展させたいと考えています。

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について

創薬技術の内容

(1) 特許

核酸導入用脂質誘導体.

出願番号: 特願 2017-078458. 出願日: 2017 年 4 月 11 日

国際出願番号: PCT/JP2018/7736, 出願日 (PCT) : 2018 年 3 月 1 日

発明者: 浅井知浩, 奥直人, 前田典之, 深田尚文, 富田康治.

出願人: 静岡県立大学, 日本精化株式会社

(2) 背景と発明内容

疾患の原因遺伝子の発現を抑制する RNA 干渉薬は、アンメットメディカルニーズの高い疾患領域への応用が期待されている。2018 年 8 月には世界初の RNA 干渉薬 Onpattro (トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス治療薬) が欧米で承認された。RNA 干渉薬の原薬である RNA は、生体内で分解され易く、細胞膜を透過しないため、その医療応用には DDS 技術の研究開発が伴う。Onpattro も DDS 技術 (脂質ナノ粒子化技術) が生んだ RNA 干渉薬といえる。

我々は、RNA 干渉薬等の画期的核酸医薬品の創出を目指し、従来技術に勝る DDS 技術の開発に取り組んでいる。今回、血液の pH において正電荷を有さない、両親媒性の電荷反転型脂質誘導体 (charge-reversible 脂質) を新規に設計し (図 1)、安全かつ安定な核酸導入用脂質ナノ粒子 (charge-reversible 脂質ナノ粒子) を開発した (図 2)。charge-reversible 脂質ナノ粒子を用いることにより、標的組織への核酸送達が可能になる。

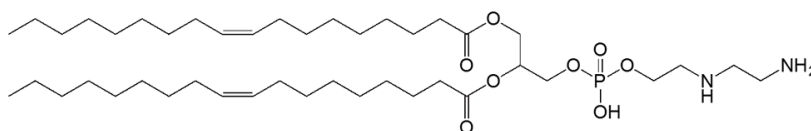
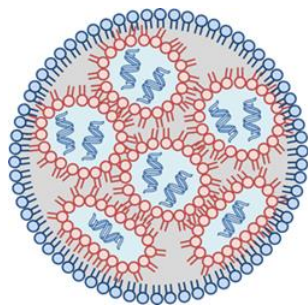


図 1 charge-reversible 脂質の構造式

a)



b)

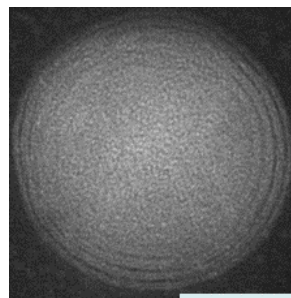


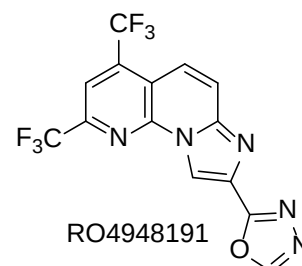
図 2 核酸を内包した脂質ナノ粒子を模式的に表した図 (a) および透過型電子顕微鏡で撮影した画像 (b, Bar: 50 nm)

	(3) 技術シーズの特徴 1. 今回開発した核酸導入用脂質ナノ粒子は、生理的条件下では中性～アニオン性であり、酸性条件下でのみカチオン性を示す charge-reversible 脂質としてふるまう。 2. 他社のイオナイザブル脂質は酸性で正に荷電するが、そのときの実効電荷の変化は一般的に $0 \rightarrow +1$ である。一方、本発明の charge-reversible 脂質の実効電荷の変化は、$-1 \rightarrow +2$であり、着眼点が異なる。 3. charge-reversible 脂質は中性条件下でもイオン化はしており、他社のイオナイザブル脂質とは物理化学的性質が異なる。charge-reversible 脂質は、中性条件下でも両親媒性脂質としてふるまう。そのため、高い安定性と安全性が期待できる。 4. charge-reversible 脂質の構造は、グリセロール骨格、リン酸基、脂肪酸を含み、天然のリン脂質に類似した構造をしている。 5. small interfering RNA (siRNA) を高効率 (>95%) に封入可能であり、また選択的な遺伝子サイレンシング効果が確認されている。 6. 脂質誘導体は、少ないステップ数で簡便かつ低コストで大量合成が可能であり、実用化に好適である。また原料供給の役割を担う日本精化は、GMP 製造に対応する開発拠点になる。 7. 脂質ナノ粒子はスケールアップ可能な方法で調製可能である。 8. 他の核酸医薬 (mRNA 薬、ゲノム編集薬等)、タンパク質・ペプチド医薬、ワクチンへの応用も想定される用途である。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・脂質ナノ粒子化技術を応用したい創薬シーズ (主に核酸、核酸以外も適宜対応) ・アクティブターゲティングを試みる場合は、リガンドとなる化合物 (ペプチド、抗体、アプタマー等)
提案可能な研究の概要	・創薬シーズの脂質ナノ粒子化と物性評価 ・アクティブターゲティング DDS の構築 (インビボにおける評価)
自由記載	創薬シーズと DDS 技術のマッチングにより、画期的医薬品の開発を目指したいと考えております。RNA 干渉薬以外も臨機応変に対応できます。

1006

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	生細胞などを利用した表現型スクリーニングにおいて見出された生物活性物質の細胞内標的（結合タンパク質、生体内分子など）を探索・同定するためのプラットフォーム技術として、5-sulfonyl tetrazole (5-SOxT) プローブ法、thiourea-modified amphiphilic lipid (TAL)プローブ法、改良 phage display 法などの創薬技術を有する。これらの技術は、副作用などが原因で開発中止になった化合物の原因因子の同定や薬剤のリプロファイリングにも適用可能である。さらには、生物活性物質及び標的タンパク質の in silico ドッキングシミュレーションなどによる生物活性物質の高次機能化技術を有する。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	本提案課題における開発候補化合物を模倣した化合物群や細胞レベル・動物レベルで詳細な作用機序は不明であるが、抗 HBV 活性を有する化合物。 本提案課題における開発候補化合物の安全性試験、薬物動態試験、遺伝毒性試験、薬効薬理試験などに有益となりうるデータ。
提案可能な研究の概要	B 型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染者数は世界中で約 2.4 億人、日本でも約 130 万人存在すると考えられている。現在、HBV に対する治療には、エンテカビルをはじめとする核酸アナログ製剤やインターフェロンα（IFNa）が広く用いられている。しかし、タンパク質製剤である IFNaは経口投与ができない上、重篤な副作用を引き起こすこと、長期経過における HBs 抗原陰性化率が低いこと（約 11%程度）などが問題である。一方、HBV 逆転写酵素阻害剤である核酸アナログ製剤は、HBV 複製の鋳型となる covalently closed circular DNA (cccDNA)を完全には阻害できないため、長期投与が必要となり、耐性ウイルス出現などの問題を抱えており、新規ファーマコホアを有する非核酸系抗 HBV 薬の開発が希求されている。 そこで本代表者は、抗 HCV 剤として報告された（Sci. Rep. 2:259 (2012)）IFNa様小分子化合物 RO4948191 の有するイミダゾ[1,2-a][1,8]ナフチジリン骨格を創薬テンプレートとして創薬化学的研究を展開し、本化合物群が cccDNA 量を減少させることに起因する抗 HBV 活性を示すことを明らかにした。また、第 1～第 3 世代の構造活性相関研究を展開した結果、現在までに、複数の開発候補化合物の設計・創製に成功している。なお、本開発候補化合物は IFNa様化合物ではあるが、受容体への結合様式は IFNaとは異なる可能性が高いことが示唆されている。 本提案では、これら開発候補化合物の実用化に向けて、安全性試験、薬物動態試験、遺伝毒性試験を行うとともに、さらに高次の薬効薬理試験などを行う予定である。
自由記載	本提案は HBV 治療薬開発に関する提案であるが、我々の技術は新規性の高い治療標的にも適用可能であり、他治療標的に関しても相談可能である。



1007

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	・キレート効果を有する化合物の幹細胞性制御機能の評価 近年、キレート剤のうち鉄キレート能を持つ化合物を細胞に投与すると、幹細胞性が維持できなくなる事が明らかとなり、癌幹細胞を標的とした治療法の開発や幹細胞研究領域への応用が期待されています。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・キレート能を有した化合物で、癌治療への応用や幹細胞研究への応用を目指している化合物に対する研究を希望します。
提案可能な研究の概要	・正常および癌細胞を用いて、化合物の幹細胞性制御能の有無を幹細胞性マーカーの発現変化で確認し、実際の幹細胞能の変化をスフェアアッセイ等で評価します。 ・化合物の基礎的な抗腫瘍効果を検討します。 ・化合物投与時の細胞内鉄動態の変化についてもイメージングで検討を行います。 ・予備的な安全性試験についても実施可能です。
自由記載	・当方では、鉄キレート剤を用いて癌細胞の幹細胞性を制御する技術の特許を申請中で、その研究開発のノウハウを活用し、化合物の幹細胞性制御機能について評価を行います。 ・in vitro から in vivo の実験において、市販の鉄キレート剤でのデータと比較しながら検討が可能です。

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について

申請者らは、イオンチャネル標的創薬、特にタンデム型 two pore K^+ (K_{2P}) channel や Calcium activated K^+ (K_{Ca}) channel などの background K^+ channel を標的とする様々な創薬に適用可能で極めて有効な高効率スクリーニングシステムを開発した。HEK293 細胞に深い静止膜電位を保持するための Kir2.1 チャネルと不活性化の非常に遅い変異型 Na^+ チャネル(Nav1.5 IFM/3Q)を遺伝子導入により定常発現させた。Kir2.X は Ba^{2+} に対して極めて高感受性である。電気刺激あるいは低濃度 Ba^{2+} 投与により 1 分を超える持続性活動電位が発生し細胞死に至る。これにより「一発の活動電位発生により細胞死を生じる細胞」を創成した。さらに、創薬標的となる第 3 番目のイオンチャネル、例えば K_{2P} チャネルなどをこの細胞に発現させると、電気刺激、あるいはより簡便な Ba^{2+} 刺激による持続的活動電位発生が抑制され、細胞死の割合が減少する(図 1 参照)。試験薬存在下でのこの細胞死の割合変化を測定する事により、創薬標的 K^+ チャネルに対する効力の定量的なアッセイを行うことができる。この方法を基に 2016-2017 年に日米欧中において特許を取得し、また追加特許を申請した(WO/2012/002460 及び PCT/JP2017/039641)。

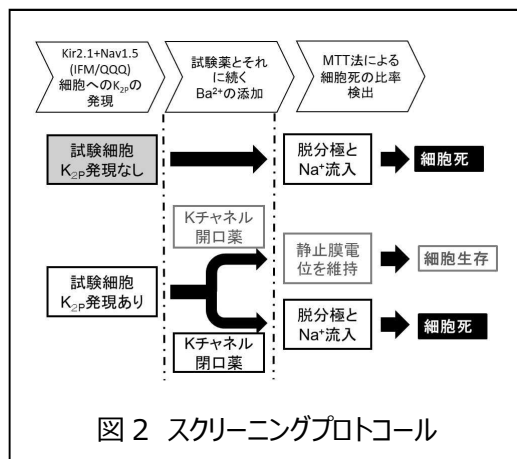
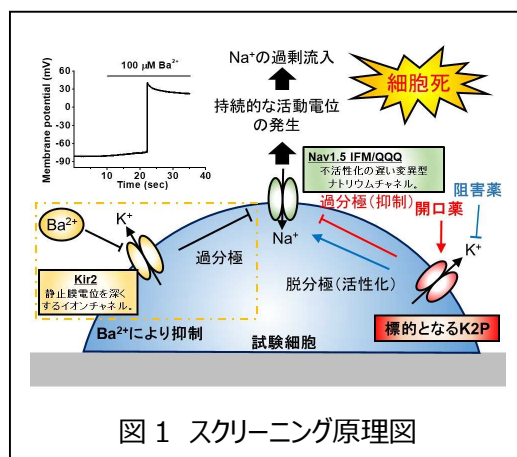
その技術内容は以下に示す 3 つの優位性を有する。

- 1) K^+ チャネル標的創薬に主に利用されているタリウムフラックス法に比べ、膜電位変化に基づく検出法として原理的な優位性が高く、false negative が減少。
- 2) 特殊な機器を要しない 96 well plate による安価で単純な高効率探索系を確立。
- 3) 開口作用・阻害作用の両方の化合物を同時にスクリーニング可能(図 2 参照)。

上記特許も含め、全ての関連技術は大学内の研究チームと同大学発ベンチャー企業による共同開発である。現在までに上記方法より公的機関の低分子化合物ライブラリーを用いて、ある疾患の創薬標的イオンチャネルに対する作用薬の高効率探索を実施した結果、有望なヒット化合物を複数得ている。

企業に提供を希望する化合物や開発データ等について

- ① イオンチャネル標的創薬を目的とした低分子化合物ライブラリーの使用
- ② 上記スクリーニング法の 384well plate での確立についての技術的アドバイス
- ③ 各種のイオンチャネル標的創薬のニーズと市場性
- ④ イオンチャネル作用薬の臨床における一般的な課題、特に副作用など注意すべき点



提案可能な研究の概要	上記のスクリーニング方法を利用した K^+チャンネル標的創薬を提案したい。例えば以下の 3 種類の研究などを提案することができる。 I. 「多種の K_{2P} チャンネルに対する作用薬の選択的あるいは包括的探索開発研究」 K_{2P} チャンネルは 6 系統 15 種類が知られており、様々な疾患での治療標的と推測されているが、現在までのところ特異的な作用薬（開口薬・阻害薬）の上市に至る開発は成功していない。例えば TREK1、TRAAK、TASK2 などの K_{2P} チャンネルの開口薬については疼痛あるいは痒み治療標薬としての可能性が幾つかの製薬企業で検討されている。申請者らはこれらを含む主なヒト K_{2P} チャンネル遺伝子の内 13 種類をクローニングし、それらに対する包括的なスクリーニングシステムを上記の方法を用いて開発している。トリウムフラックス法に比べ、より膜電位変化を反映させた機能評価に基づくスクリーニング法を製薬企業の化合物ライブラリーに適用して、各種 K_{2P} チャンネルそれぞれに選択性の高い作用薬の探索開発研究を提案したい。製薬企業の希望に応じて、特定の K_{2P} チャンネルを選択した探索開発研究、あるいは特定疾患に係る K^+チャンネルを含む全てのイオンチャンネルを包括的に対象とした探索開発研究を提案する。 II. 「K^+ チャンネルが創薬標的となる悪性ガン増殖抑制薬の開発研究」 ある特定の悪性度の高いガン細胞に高発現し、増殖に関与している可能性がヒトで強く示唆されている K^+チャンネルを創薬標的として上記スクリーニング法を適用し、ヒット化合物を複数同定した。現在、その K^+チャンネル特異的作用をパッチクランプ法により確認する段階にある。有望な複数のヒット化合物を用いて cell-line 化したヒトガン細胞での増殖抑制試験、パッチクランプ試験、動物実験を実施する予定であり、化合物最適化を含めた開発研究を提案する。 III. 「新規てんかん治療薬開発を目指した特定 K^+ チャンネル作用薬開発研究」 てんかん治療の創薬標的と想定される特定 K^+ チャンネルに対して、特異的な作用を有する低分子化合物を、製薬企業の化合物ライブラリーを用いて上記スクリーニング法により探索する。当該チャンネルに対して上記スクリーニング法が極めて有効な探索手法であるため、本創薬研究を提案する。
自由記載	K^+チャンネル作用薬開発スクリーニング法として、簡便なトリウムフラックス法が汎用されているが、原理的な false negative の可能性の問題は未解決である。本提案は「一発の活動電位発生による細胞死の測定」を基にしたスクリーニング法のため、細胞膜脱分極の抑制という K^+チャンネルの本質的な機能に基づくアッセイ法であり、原理的な優位性がある。そして細胞死（アポトーシス）という不可逆な現象を検出するため、他の全てのスクリーニング法と比較しても工程が極めて単純・簡便である。また Initial & running costs ともに圧倒的に安価なため、アカデミアやベンチャー企業でも十分利用可能である。本方法を K^+チャンネル作用薬開発スクリーニング法の新たなグローバルスタンダードとして確立し、イオンチャンネル標的創薬に貢献したい。

1009

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	申請者は本学に設置されている AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業の創薬プラットフォームを利用可能であり、既に眼細胞によるハイスループットスクリーニング(HTS)を実施している。リード化合物の評価においては、ウイルスベクターによる <i>in vivo</i> レポーターアッセイが可能なイメージング技術を有し、動物モデルを用いた効率的な薬効評価をおこなうことができる。また、臨床所見を有した患者の血液サンプルを複合型バイオバンクとして保有し、バリデーションが出来る臨床環境を有している。iPS 細胞樹立の技術も有しており、これにより患者情報を有した iPS 細胞由来網膜神経節細胞 (iPS-RGC) を用いて創薬検証が可能である。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・本学薬学部オリジナルの天然物化合物ライブラリー ・レポーターコンストラクトおよびスクリーニング用 <i>stable formant cells</i> ・化合物スクリーニングの予備検討データ
提案可能な研究の概要	・レポータージーンアッセイによる神経保護薬の HTS ・ヒット化合物の ADME 検討、構造展開およびリード化合物選抜 ・緑内障モデル動物を用いた候補化合物の <i>in vivo</i> レポーターアッセイによる薬効評価 ・疾患特異的 iPS を利用した薬効評価 ・臨床情報やゲノムデータを組み合わせた緑内障疾患の細分化とバイオマーカー探索
自由記載	シーズ探索用マテリアルとして、本学薬学部オリジナルの天然物化合物ライブラリーを有している。その他、必要に応じて他大学や参画企業の化合物ライブラリーの利用も検討している。また、申請者は AMED の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)に支援依頼を既に登録しており（ライブラリー・スクリーニング領域、構造展開領域）、創薬研究において適宜アドバイスを受けられる環境にある。

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	疾病の原因となる遺伝子の発現を制御し、その治療や予防を実現しようとする核酸医薬に近年大きな注目が集まっている。核酸医薬はその作用機序や有効成分となる核酸の構造の違いから様々なタイプに分類されているが、その多くが、標的とする遺伝子の発現を配列特異的に制御可能であるという特徴を持つ。そのため、有効な治療法が見出されていない多くの難治性疾患に対する新たな治療法につながる事が期待される。しかし、天然の核酸がそのまま核酸医薬として用いられることはなく、多くの核酸医薬では化学的・生物学的特性を高めるための化学修飾が施されている。 我々は、これまで長年にわたり、核酸化学の領域で研究を行ってきたが、その中で、標的となる RNA と非常に強固にかつ配列特異的に結合する人工核酸として、世界で初めて架橋型人工核酸 (2',4'-BNA/LNA) の開発に成功した。核酸医薬の臨床試験は、現在国内外合わせて 140 件以上が進められているが、まだ解決すべき課題も多く残されている。特に「デリバリー技術の整備」は喫緊の課題となっている。核酸医薬のデリバリー技術は、ナノパーティクルやリポソームなどに核酸医薬を搭載する方法と、核酸医薬そのものにある種のリガンドをコンジュゲートする方法に大別される。特に後者では、<i>N</i>-アセチルガラクトサミン(GalNAc)をコンジュゲートしたアンチセンス核酸や siRNA が、肝臓へのデリバリーにおいて顕著な成果をあげている。我々も、GalNAc コンジュゲート技術により、従来数 mg/kg の投与が必要であったアンチセンス核酸の活性を数十倍以上向上させ、わずか 0.07mg/kg の投与にてマウス肝臓での標的遺伝子の発現を 80%抑制することに成功した。このように、GalNAc コンジュゲートは肝臓をターゲットとした際に極めて有効であるが、他の臓器をターゲットにする際には、ポスト GalNAc となるリガンドの探索が必要不可欠である。 このような背景の下、我々は、各種のリガンド分子（低分子化合物、糖、ペプチドなど）を種々のリンカーを介してアンチセンス核酸と結合させ、その細胞内移行性を評価するための技術基盤を構築してきた。また実際にこれらの技術を活用し、アンチセンス核酸に結合させた際にその細胞内取り込みや <i>in vitro</i> 活性を向上させるリガンド分子の探索を行っている。
(企業に提供を希望する化合物や開発データ等について)	核酸化学やコンジュゲート技術、薬物動態解析などに関わる情報・技術の提供（可能な範囲で）を希望する。
提案可能な研究の概要	核酸医薬の動態制御を目指したリガンドー核酸医薬（アンチセンス核酸）コンジュゲート体の設計・合成を実施するとともに、イメージング MS や LC/MS 解析等を用いた <i>in vivo</i> での効率的薬物動態評価法を確立し、核酸医薬を望む臓器に送達させるためのリガンド探索を進め、革新的な核酸医薬開発につなげる。

保有する創薬技術について

当研究グループは、①膜タンパク質立体構造解析、②高難度の特殊抗体作製、③構造データに基づく中分子リガンドの合理的デザイン、等の次世代創薬に必要な技術を集約させた、複数のアカデミア研究室から成るコンソーシアムである。これらの技術を有機的に連携させることにより、製薬企業における創薬研究の早い流れとニーズに即応して、医薬品の「種」の探索から最適化までの包括的な共同研究をワンストップにて対応できるプラットフォームを提供可能である。具体的な保有技術は以下の通りである。

(1) 創薬ターゲット膜タンパク質精製標品の大量生産

総括研究代表者らは長年、ヒト・哺乳類の膜タンパク質のX線結晶構造解析に携わってきたため、膜タンパク質の高品質精製標品を大量生産できるという技術的強みを有している。標的膜タンパク質の天然の生物学的・薬理学的機能には影響を与えず、構造安定性を顕著に増強させることのできる安定化変異を、膨大な候補変異群とその組み合わせの中から迅速にスクリーニングする複数の相補的な技術（出芽酵母*Saccharomyces* GFP融合発現系、蛍光ゲル濾過分析、CPMアッセイ等）を有している。発現量・単分散性および安定性において一定の基準を満たした膜タンパク質の安定化変異体コンストラクトは、昆虫細胞*Sf9*発現系を用いて大量生産・精製を行う技術と経験を有している。

(2) 完全ヒト抗体産生マウスを用いた膜タンパク質の細胞外ドメインを認識する立体構造認識抗体の取得

膜タンパク質は現在上市されている医薬品の半数以上の作用点であり、今後の抗体医薬品開発の標的としても膜タンパク質の重要性は高い。しかしながら、膜タンパク質の細胞外ドメイン（ECD）を結合標的とする機能性抗体の取得は依然として技術的に難しく、EGFR や PD-1 等の大きな ECD をもつ膜タンパク質など限られた標的に開発が集中しているため、多様な膜タンパク質に作用する抗体医薬品の新規承認数の順調な伸びにはつながっていないのが現状である。当研究グループはその技術的困難を克服する基盤技術を有している。その中核は、大量に生産できる膜タンパク質精製品を脂質二重膜中に稠密に再構成したプロテオリポソームを用いたりポソーム免疫法、ならびにリポソーム ELISA スクリーニング技術であり、この技術を用いれば ECD が小さな膜タンパク質に対しても立体構造認識抗体が効率よく取得できる。

ヒトに投与した際の「低免疫原性」は、抗体医薬の重要な必要条件の一つである。当研究グループでは無傷のヒト Ig 遺伝子座を搭載したマウス細胞内で安定な人工染色体をマウスに導入し、さらにマウス内因性 IgG 遺伝子群を破壊することにより、完全ヒト抗体産生マウスの作製に成功した（Nature Biotech, 2000）。この技術に基づき製薬企業と共同で低免疫原性の完全ヒト抗体医薬品を開発した実績もある。

(3) 膜タンパク質-抗体複合体のX線結晶構造解析

膜タンパク質に立体構造認識抗体を結合させて結晶化を促進する独自技術により X 線結晶構造解析を効率よく推進するノウハウと経験を有する。これまでにヒトアデノシン A2a 受容体（Nature, 2012）、創薬ターゲット膜酵素の細菌ホモログ Rce1（Nature,

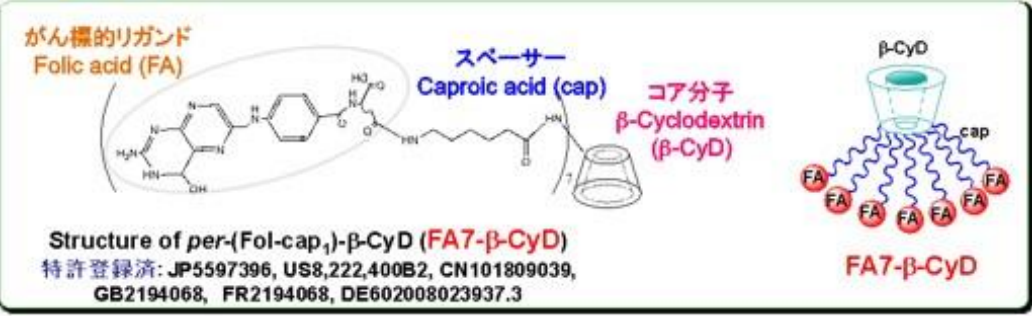
	2013)、ヒトアディポネクチン受容体 (Nature, 2015)、ヒト赤血球膜イオン交換体 Band3 (Science, 2015)、ラットフルクトース輸送体 GLUT5 (Nature, 2015)、細菌多剤排出輸送体 (Nature Commun, 2018) など多くの膜タンパク質-抗体複合体の構造決定に成功した。また ECD 構造認識抗体を高効率で取得できる特殊な抗体スクリーニング法を確立し、ヒトプロスタグランジン EP4 受容体 (Nature Chem Biol, 2018)、ヒトアンジオテンシン AT2 受容体 (Nature Struc Mol Biol, 2018)、ヒトドーパミン D2 受容体 (論文投稿中) の新規構造を ECD 認識抗体を結合させて解くことにも成功した。 X 線自由電子レーザー (XFEL) 施設 SACLA にて総括研究代表者らが保有する技術を用いれば、生体内に近い環境である常温で膜タンパク質を構成する原子の運動を 4 次元時空間計測 (空間軸: 3 次元+時間軸: 1 次元) し、反応過程の追跡が可能である。 (4) 構造データに基づく抗体ミメティック中分子バインダーの合理的デザイン 抗原-抗体複合体の構造を基にした中分子バインダーのデザイン技術を有する。結合エネルギー計算により抗原との結合に重要なペプチド配列を抽出し、適切な足場中分子に組み込むことで、強力なバインダーをデザインできる。これまでに、Herceptin から分子量 10 kDa、解離定数 24 nM の中分子バインダーの創出に成功した (論文投稿中)。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	機能性抗体・中分子を探索する際に必要な薬理活性のアッセイ系をすでに保有している場合は、その実験技術・データに関する情報共有を希望する。また、創薬ターゲットとして公知ではない膜タンパク質を共同研究の対象に定める場合は、創薬ターゲットとしての有用性の実験的根拠、および開発しようとする医薬品の想定される作用機序を開示していただくことを希望する。
提案可能な研究の概要	「保有する創薬技術について」の欄で列挙した技術基盤を統合して、①さまざまな創薬標的膜タンパク質に対して、ヒト抗体産生マウスを用いて低免疫原性の機能性ヒト抗体を探索する、②膜タンパク質-抗体複合体の結晶構造解析、③構造データに基づく抗体医薬リードの中分子へのモダリティ変換・構造デザイン・最適化、④膜タンパク質-中分子複合体の結晶構造解析を行うことが可能である。 ①～④のすべて、あるいは③～④の部分的なフィードバックサイクルをまわすことにより、抗体医薬・中分子医薬リードの親和性や薬効の向上に資する構造最適化、副作用低減・安全性の検証などの創薬に直結する有用な知見を得ることをめざす。
自由記載	■ 当研究グループの世界最高水準の技術力を活用した膜タンパク質・抗体研究には、国内外、アカデミア・産業界の別を問わず多くの外部研究者が関心を寄せ、現在 10 件以上の共同研究が進行中という実績がある。 ■ とくに G タンパク質共役受容体 (GPCR) 立体構造解析に関しては、最近著しく結果 (構造決定) に至るまでのスピードが改善されており、ある国内製薬企業との成果専有型共同研究では 3 年間以内に 2 件の新規構造決定を完遂した例もある。 ■ 当研究グループの特徴は、単に一つの技術課題を克服することを目的とするのではなく、創薬研究における多様な局面 (リード探索、構造解析、分子設計・デザイン・最適化) やモダリティ (抗体、中分子) に対応していることである。そのため、創薬目標に向けての総合的かつ実用性に富む技術支援・方向性の提案が可能である。

1012

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	シチジン脱アミノ化酵素 APOBEC3 を標的とした新規抗癌剤開発
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	化合物ライブラリ、合成展開、その後の導出に関する支援
提案可能な研究の概要	申請者は、シチジン脱アミノ化酵素 APOBEC3 によるゲノム変異導入とそれによる癌の heterogeneity やクローン進化に関する基礎研究を継続して遂行しており、本酵素の in vitro, in vivo(細胞) アッセイ系や Tg マウスを有している。In vitro のハイスループットスクリーニング系を用いて阻害物質の同定、in vivo (細胞) アッセイによる 2 次スクリーニングにより、化合物を同定し、マウスモデルを用いてがんのクローン進化阻止の検証を行う。
自由記載	APOBEC3 による癌ゲノム変異は、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌、肺癌、頭頸部癌で高頻度に認められるのみならず、多くの癌で見られることから、その阻害薬の開発は、多くのがんでの有効性が期待できる。また、がんのクローン進化や薬剤耐性出現を阻止するという新たなコンセプトの抗癌治療を創出できる。

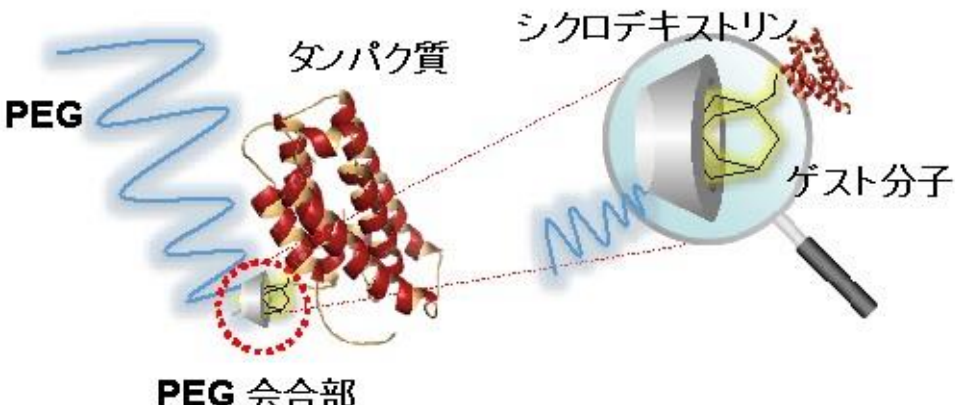
アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	がん細胞選択的抗がん剤デリバリー用キャリア（葉酸クラスター型シクロデキストリン；FA7-β-CyD）  がん標的リガンド Folic acid (FA) スペーサー Caproic acid (cap) コア分子 β-Cyclodextrin (β-CyD) Structure of per-(Fol-cap)₇-β-CyD (FA7-β-CyD) 特許登録済: JP5597396, US8,222,400B2, CN101809039, GB2194068, FR2194068, DE602008023937.3 本技術は、体内動態制御が不十分であったため、薬効が低いことや副作用が強いことを理由に臨床試験で開発中止に追い込まれた低分子抗がん剤を復活させる可能性がある。本技術を用いることで、様々な抗がん剤を腫瘍特異的に送達することが可能となるために、抗腫瘍効果の増強および副作用の軽減に大きく貢献し、製薬メーカーが有する医薬品シーズの開発成功率が上昇することが期待できる。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	体内動態制御が十分でなかったために、副作用が発現したり、抗腫瘍効果が不十分であったりすることが原因で、開発中止を余儀なくされた抗がん剤候補化合物
提案可能な研究の概要	上記抗がん剤について、本 DDS 技術を活用することで、抗腫瘍効果の増強を検討する研究。抗がん剤と本技術の安全性や副作用に関する研究。
自由記載	

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	遺伝子・核酸医薬デリバリー用キャリア (デンドリマー/シクロデキストリン結合体 ; α-CDE) 近年注目を集めている遺伝子・核酸医薬品は、有効性が不十分なことや副作用の発現により臨床試験の中止が頻発している。本技術は、α-CDE に各種リガンドを修飾することにより、遺伝子・核酸医薬品を標的の細胞(例えば、腫瘍細胞や肝細胞)に特異的に送達することに加え、生体内の安定性や効率的な導入を可能とするデリバリー技術である。したがって、α-CDE は、効果の増強および副作用の軽減に大きく貢献し、製薬メーカーが有する遺伝子・核酸医薬品の開発成功率が上昇することが期待できる。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	免疫原性などの副作用が発現したり、生体内安定性や導入効率が不十分なことにより効果が不十分であったりすることが原因で、開発中止を余儀なくされた遺伝子・核酸医薬品 現在、開発中でデリバリー技術が必要な遺伝子・核酸医薬品
提案可能な研究の概要	上記遺伝子・核酸医薬品について、本 DDS 技術を活用することで、効果の増強を検討する研究。 遺伝子・核酸医薬品と本技術の安全性や副作用に関する研究。
自由記載	

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	超分子 PEG 化技術  PEG 会合部 タンパク質 シクロデキストリン ゲスト分子 PEG タンパク質製剤の PEG 化は、安定性や血中滞留性向上に大きく貢献するものの、生理活性の大幅な低下が致命的な問題である。本技術は、シクロデキストリンのホスト-ゲスト相互作用を利用し、間接的に PEG 化することで、生理活性を保持したまま、安定性や血中滞留性を向上させる革新的技術である。さらに、タンパク質以外にも様々な分子に対する修飾にも応用可能である。したがって、本技術は、画期的なバイオ医薬品の開発に貢献できる可能性がある。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	①開発が中止されたタンパク質製剤を中心としたバイオ医薬品の開発段階で得たデータ ②膵臓がんを標的とした抗がん剤
提案可能な研究の概要	①開発が中止されたタンパク質製剤を中心としたバイオ医薬品の開発段階で得たデータをもとに、本 DDS 技術が応用可能かの研究 ②これまでに、膵臓がん周辺の間質を分解するタンパク質に本技術を応用し、高い血中滞留性および生理活性を有することを明らかにした(特許申請中)。そこで、膵臓がんを標的とした抗がん剤と組み合わせることによる、有用性の研究
自由記載	

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創
薬技術につ
いて

ヘリックス-ループ-ヘリックス (HLH) 構造をもつ分子標的 HLH ペプチドの開発技術を保有している。これまでに独自の HLH ペプチドのファージ表面提示ペプチドライブラリーの作製に成功している (図 1)。すでに、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 受容体や血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などに対してスクリーニングし、特異的結合性ペプチドの獲得に成功している。この分子標的 HLH ペプチドは、比較的小さなペプチドであるにもかかわらず抗体と同等の結合活性 (Kd: 数 nM 以下) と安定性 (血清中半減期: 14 日以上) を持つことから、抗体に代わる新しい創薬モダリティになる。分子サイズが比較的小さい (約 40 アミノ酸) ことから、抗原性がなく、また、細胞導入が可能であることから、従来とは異なる新しい作用機序の医薬品開発に利用可能な技術である。

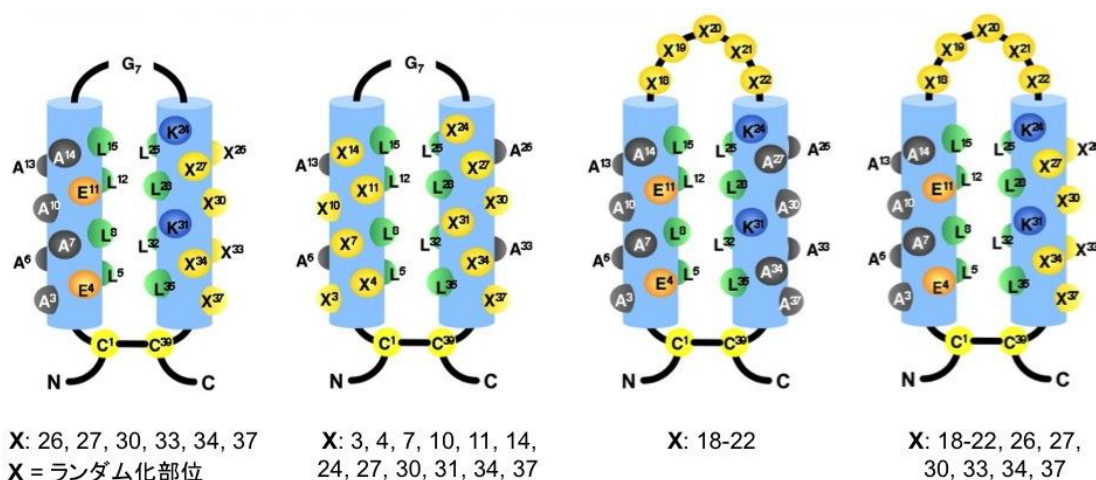


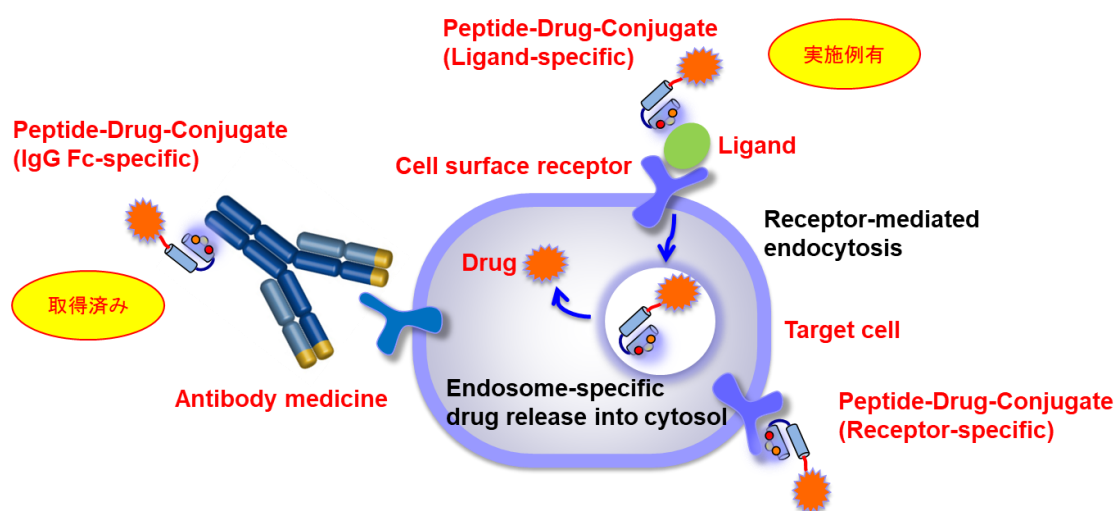
図 1 立体構造規制された分子標的 HLH ペプチドライブラリーの構築

このペプチドの 2 つのヘリックスは、内側に存在する Leu 基の疎水相互作用および側面の Glu 基-Lys 基の静電相互作用により寄り添い、安定な立体構造を形成する。したがって外側のアミノ酸 (黄色の部分) をさまざまなアミノ酸に置換することにより、同一立体構造のペプチドライブラリーを構築することができる。さまざまなタンパク質相互作用トポロジーを考慮し、ループ部分ライブラリーおよびヘリックス+ループ部分ライブラリーを構築している (ライブラリーサイズ: 1×10^9)。さらに、構造安定性および酵素分解耐性を考慮して、N 末端および C 末端を連結して環状化している。

企業に提
供を希望す
る化合物や
開発データ
等について

抗体薬物複合体などの開発をお考えの企業様、目的の薬物を特定の細胞や組織にデリバリーしたいという企業様、目的の薬物について血液脳関門を通過させたいとお考えの企業様は、標的分子や目的などの情報をご提供ください。目的に応じた分子標的 HLH ペプチドをご提供いたします。

提案可能な研究の概要	1. 蛋白質－蛋白質相互作用を阻害する分子標的 HLH ペプチドの探索 2. 分子標的 HLH ペプチドを薬物キャリアとして利用 1) 抗体薬物複合体からペプチド薬物複合体へ 高い特異性と親和性を持つ分子標的 HLH ペプチドを抗体の代わりに利用可能である。ヒト型化など特殊な技術を必要とせず、新規なペプチドとして取得できる。天然アミノ酸を用いた合成ペプチドのため、薬物複合体の規格化が容易である。全行程が化学合成で完結するため生産コストを抑制でき、生物学的プラントも不要である。 2) 血液脳関門の透過 血液脳関門を透過できる HLH ペプチドに目的の薬物をカップリングすることで脳へのデリバリーが可能である。 3. サロゲートリガンドとして利用し低分子化合物へ変換 蛋白質－蛋白質相互作用を阻害する合成医薬品の開発は難しいと考えられている。また、標的蛋白質の分子構造が明らかになっていない場合は、インシリコの分子モデリングの活用も難しい。そのようなケースでも、分子標的 HLH ペプチドを利用することで解決が可能である。分子標的 HLH ペプチドのスクリーニングには、標的蛋白質の分子構造情報は不要である。一方、獲得した分子標的 HLH ペプチドは立体構造が規制されており、安定なコンフォメーションを有している。すなわち、サロゲートリガンドとして利用することで、分子標的 HLH ペプチドの構造情報から低分子化合物への変換が可能となる。
自由記載	G-CSF 受容体、VEGF、TNFα、IgG、オーロキナーゼ等に対する HLH ペプチドの取得に成功。薬物複合体としての利用も実績あり。 細胞膜透過、血液脳関門透過について研究進展中。 複数の製薬企業と標的ベースで共同研究中。



アカデミア技術概要書【本文】

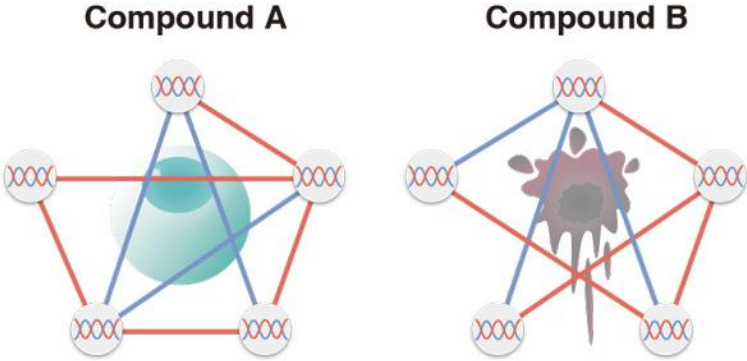
保有する創薬技術について	あらゆる微生物や細胞が有する鉄捕捉機能を利用した、特定の微生物固定化法である。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・ 微生物が取り込み可能な鉄を捕捉する化合物を複数種類合成し、保有している。 ・ 鉄を捕捉する化合物を電極等の基板に固定化する技術を保有している。 ・ 鉄を捕捉する化合物を用いた、特定の微生物の捕捉・固定化技術を保有している。 ・ 固定化した微生物を用いてのバイオリアクターとしての機能発現を試験的に実施した。
提案可能な研究の概要	・ 特定の微生物を捕捉し、その微生物の有する機能を発現させることができる。 ・ 空中浮遊菌等の捕捉・確認に利用できる。 ・ 未知の微生物の発掘ができる。 ・ 未知の高機能性薬剤の探索ができる。
自由記載	提案する技術は直接に創薬を目指す技術ではないが、特定の微生物等を捕捉する技術であり、この微生物を用いることにより、創薬研究に繋がるものである。

1018

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	・ 小細胞肺がんの特異的に発現し、がんの進展に関与するスプライシングバリエントを同定 ・ スプライシングバリエントの発現を抑制し、小細胞肺がん担癌マウスに強い抗腫瘍効果を示すアンチセンス核酸配列とその評価方法 ・ in vitro/in vivo スクリーニングにより最適化された配列と複数のバックアップ配列 ・ 有効性・安全性に優れた人工核酸（モノマー・オリゴマー）合成技術・供給体制 ・ 治療に有効なコンパニオン診断薬として活用できる小細胞肺がんの特異的血中バイオマーカーとその解析技術
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・ 薬剤耐性が問題となる小細胞肺がん、去勢抵抗性前立腺がん、及び悪性乳がんのモデル動物 ・ 核酸医薬の PK/PD 試験の実施 ・ 治験届提出に向けた知見・実験技術等
提案可能な研究の概要	・ 予備毒性試験及び一般毒性試験の実施 ・ 小細胞肺がんのほか、分子標的薬耐性非小細胞肺がんおよび前立腺がんへの適用拡大と、その解析法
自由記載	一次治療以降に有効な治療手段のない小細胞肺がんに対する有効な治療薬として期待される

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	技術名：「ヒトES細胞と遺伝子ネットワークを用いた化合物の薬力学的作用予測システム」 我々はヒト胚性幹(hES)細胞へ化合物を暴露した際の遺伝子ネットワーク状態から化合物の人体への作用を予測する手法を開発し、インパクトファクターが 10 以上の論文誌に掲載された(下図)。ES 細胞は分化した細胞に比べ非常に広範囲な化合物に高い感受性を示すことが知られており (Laschinski, et al. <i>Reproductive Toxicology</i> 1991)、hES 細胞を高性能な化合物反応デバイスとして活用し、これを用いた人体への作用既知の化合物反応データベースを開発し、新規化合物の毒性及び薬力学的作用のカテゴリー予測を機械学習や AI の能力によって可能とするものである。 論文中では発達毒性物質 20 種(神経性 9、遺伝的発がん性 5、非遺伝的発がん性 6)を用いて、遺伝子発現データを取得後にベイジアンネットワークを構築し、このネットワークをサポートベクターマシンを用いて機械学習させ、1 種抜き取り交差検定を行った結果、予測率 95% 以上の高正確性を得る方法を開発した。これは、化合物暴露後の後発性発達毒性のカテゴリーを予測できることを実証した画期的な技術である。また、一度、hES 細胞による化合物の遺伝子反応データベースが完成すれば、実際の新規化合物での評価試験は、倫理問題の少ない hiPS 細胞を利用したスクリーニング系に移行していくことも可能である。このため、現在は hES-hiPS でのデータベースと評価試験データでの相互互換技術を開発中である。  遺伝子ネットワークによる毒性化合物予測の概念図
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	毒性または薬力学的作用既知のカテゴリー分類した化合物を提供してもらうことが必要である。単独企業で化合物リストを提供することも可能であるが、複数社がコンソーシアムとして、できる限り広範囲のカテゴリーの化合物について遺伝子発現データベースを開発した方が、機械学習によって認識できる化合物の範囲が広がり、高精度な予測に繋がる。また、公開したくない化合物が存在する場合には、化合物名や毒性・薬力学的作用カテゴリーを非公開のまま含んだシステムを構築することも可能である。企業の要望に応じて、柔軟にデータベースを開発し、ユーザー管理を行っていく方針である。 細胞種や培養方法、化合物暴露方法など実験手法はコンソーシアムで規格化し、共通プロトコルに従って各社が分担して遺伝子発現データベースを構築することが考えられる。または、実験場所の違いによるアーティファクトを避けるため、委託可能な企業などにアウトソーシングして実験を進める手も考えられる。NGS を用いた新規プロトコルについて、開発が現在進行している。

提案可能な研究の概要	本技術は、「毒性」と「薬力学的作用」の予測の両方に適用でき、どちらの研究開発を旨としたコンソーシアムでも受け入れ可能である。「毒性」の場合には、神経毒・肝毒・心毒・腎毒などのカテゴリーに属する化合物数 1000 種のリストを作成し準備する。一方、「薬力学的作用」の場合には、作用既知の血圧降下剤・鎮咳剤・抗ヒスタミン剤など、開発するカテゴリーに属する化合物リストを作成する。 どちらの予測の場合においても hES 細胞での遺伝子発現データベースを作成する必要がある。遺伝子発現データベースの作成には、まず、各化合物で NGS などによる遺伝子全体の発現を網羅的に収集したデータが必要である。この場合の容量は細胞が致死にならない 1 ～ 2 段階で反応時間も 1 ～ 2 点で構わない。作成したデータベースから反応性遺伝子を選択し、これを用いて詳細な容量段階・時系列化合物反応データを取得し、これもデータベース化する。 取得されたデータからベイジアンネットワーク等のネットワーク推論アルゴリズムを用いて反応性の高い遺伝子によるネットワークを構築し、このネットワークのトポロジー（遺伝子間のエッジの方向と重み）を機械学習させ、新規化合物でのデータの毒性や薬力学的作用を予測する。
自由記載	本技術は、新規もしくはリポジショニング候補化合物を i)一次スクリーニングとして作用カテゴリーを予測する場合と、より詳細に ii)化合物の作用容量を予測する場合、の両方に使用可能である。毒性学では前者は「ハザード評価」、後者は「リスク評価」に対応し、情報学では前者は「判別分析」、後者は「回帰分析」に対応する。本手法は、コストのかかる ADMET による作用機序の解明という従来の概念を完全に脱し、化合物感受性の非常に高い hES 細胞の遺伝子の反応シグナルを、機械学習や AI を活用して化合物の人体への作用を予測するという斬新な技術である。 遺伝子ネットワークは最近の幹細胞や細胞分化研究では非常に多く用いられており、ES/iPS 細胞の系統的・品質的な分類をする場合にも利用されている (PluriNet: Müller, et al. <i>Nature</i> 2008、The International Stem Cell Initiative. <i>Nature Communications</i> 2018)。化合物が細胞に取り込まれ、シグナル伝達や代謝によって転写因子へと情報が収束し、新たな遺伝子発現の反応が起こることでこの遺伝子ネットワークが変化し、これをシグネチャーとして計算機で学習すれば化合物の毒性ないし薬力学的作用を予測可能となる。我々は転写因子に着目し、この遺伝子ネットワークを用いることで高精度な予測を達成した。また、hES 細胞では非常に多くの遺伝子が発現しており、化合物の取り込みに重要なトランスポーターやチャネル遺伝子、さらに転写因子の遺伝子が分化細胞に比べて発現量が高いため、広範囲の化合物への感受性が高く、この遺伝子ネットワークの変化が起こり易いと考えている。

保有する創薬技術について	NF-κB の脱制御はがん、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、生活習慣病、神経変性疾患等多くの病態に関わる。創薬標的としての重要性は高く注目されているが、特異的なNF-κB 阻害薬は未だ臨床応用されていない。 2000年代に製薬企業はIKKβ (IKK) 阻害薬の開発を試みたが、その多くはIKKβ を標的として、キナーゼドメイン内のCys-179との相互作用を利用するか、キナーゼ活性のアロステリック効果を利用するものであった。しかし、後の研究によりIKKが他の経路の活性化に関与すること、それによってIKKβ 阻害薬の特異性とオフターゲット効果の問題を引き起こすことが明らかとなり、開発において技術的な困難に直面している。 NF-κB 経路への特異性を考えるとNF-κB 阻害薬の理想的な標的として、NF-κB の核移行又はNF-κB のDNA結合があげられる。薬剤の新規性と対象疾患の多さを考えて、特異的なNF-κB 阻害薬の開発は挑戦するに値するプロジェクトと考える。本学ではNF-κB の核移行を阻害するユニークな低分子化合物の開発を行っており、多数の誘導体を作製している。in vitro の評価系と作用機序の解析技術、新たな誘導体の合成技術を保有している。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	NF-κB と反応しうる低分子化合物であって、核移行の段階でNF-κB 阻害能を有するものを、本学が所有している天然化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行った。その結果得られた化合物から 50 種以上の誘導体を合成してNF-κB 阻害能の高い化合物を得ている（特許出願済）。NF-κB 阻害の詳細なメカニズムについても解析している。 得られているNF-κB 阻害薬と関連技術の特徴は以下の通りである。 (1) NF-κB そのものを標的として関連蛋白質との会合を阻害、核移行の初期の段階で作用する。 (2) 転写誘導能を持つNF-κB をより強く抑制する。

	(3)ユニークな作用機序を有し、多数の誘導体が合成され、有効作用濃度がナノグラムレベルのものを含む。 (4) $\text{TNF}\alpha$による一過性の$\text{NF}-\kappa\text{B}$活性化および様々な原因で誘導される強い恒常的$\text{NF}-\kappa\text{B}$活性化を阻害する。 (5) 強い恒常的$\text{NF}-\kappa\text{B}$活性化を示す成人T細胞白血病・リンパ腫、多発性骨髄腫、古典的ホジキンリンパ腫細胞株の生存率を、強い恒常的$\text{NF}-\kappa\text{B}$活性化を示さない細胞株と比較して強く抑制した。 (6)これまでの研究で、$\text{NF}-\kappa\text{B}$阻害薬の対象となる疾患群を同定すると同時に、バイオマーカーとしての$\text{NF}-\kappa\text{B}$活性化を検出するコンパニオンについても開発を進めてきた。 (7) $\text{NF}-\kappa\text{B}$阻害薬開発において以下のような優位性を有すると考えられる。 低分子化合物であること、ユニークな阻害部位、数多くの誘導体がすでに合成されており、特許も出願済み。より高い効果を得るためにさらなる誘導体の合成が可能。
提案可能な研究 の概要	得られた新規$\text{NF}-\kappa\text{B}$阻害薬の抗がん活性、核移行阻害機序については解析が概ね済んでいる。有望と考えられる誘導体を複数得ているので、$\text{NF}-\kappa\text{B}$の恒常的な活性化を有するがん（成人T細胞白血病・リンパ腫、多発性骨髄腫、古典的ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病などの血液系腫瘍、肺がん、乳がん、前立腺がんなどの固形腫瘍）に対する分子標的薬としての前臨床開発研究を進める。また、がん全般に対して従来の抗がん剤使用時に誘導される$\text{NF}-\kappa\text{B}$阻害による抗がん剤の作用増強作用も期待できるので、開発における応用目標とする。 前臨床開発研究として必要な基本的データを2年間で取得することを目指す。 $\text{NF}-\kappa\text{B}$はがん以外でも重要な創薬の対象であるので、がんについての開発に平行して、がん以外の疾患についても本$\text{NF}-\kappa\text{B}$阻害薬の有用性の研究を継続する。 これにより自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、生活習慣病、神経変性疾患等に対する本阻害薬の応用範囲は大きく広がることが期待出来る。
自由記載	

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	低分子化合物のインシリコ設計技術 ・コンピュータを使った低分子化合物の設計が可能。 ・ソフトウェアは独自に設計、実装したものであり、市販されていない。 ・リガンドベースで化合物を設計する手法であり、メディシナルケミストとの親和性が高い。 ・技術自体は公知である（特許なし、論文公開済）。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・活性化合物の構造情報が、最低 1 件必要。
提案可能な研究の概要	合成候補となる低分子化合物の設計を行います。主に、以下の 2 つの方法があります。 ・パターン 1：当方が開発したソフトウェアを貴社に提供し、貴社内におけるソフトウェアの利活用をコンサルティングにより支援します。貴社の機密情報には一切触れません。 ・パターン 2：合成候補となる化合物の提案等、ソフトウェアを利用した作業を当方で実施します。NDA を締結した上で、貴社の機密情報（標的分子、活性化合物の構造情報）に接するケースも想定されます。
自由記載	製薬企業で種々の標的を対象とした創薬経験があります（製薬企業における研究歴：15 年以上）。

アカデミア技術概要書【本文】

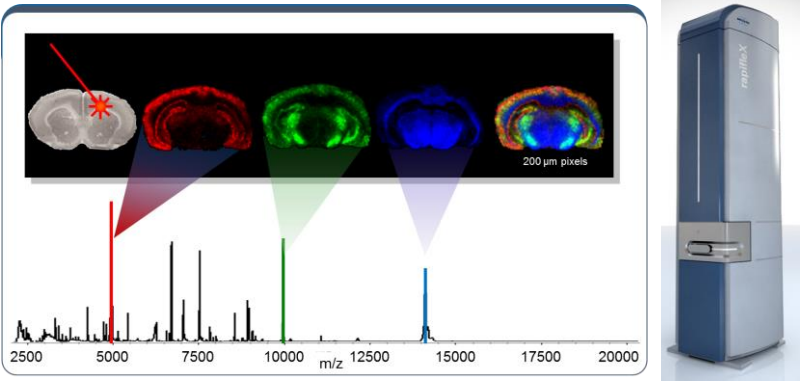
保有する創薬技術について	タンパク質酸化的フォールディングを促進する技術
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・フォールディング制御が困難なタンパク質製剤 ・インクルージョンボディ（凝集体）の形成が問題となるタンパク質製剤
提案可能な研究の概要	多数のジスルフィド結合を有するタンパク質に対し、そのフォールディングを加速し、活性型タンパク質製剤の収率を向上させる低分子化合物
自由記載	本技術に関する特許出願済

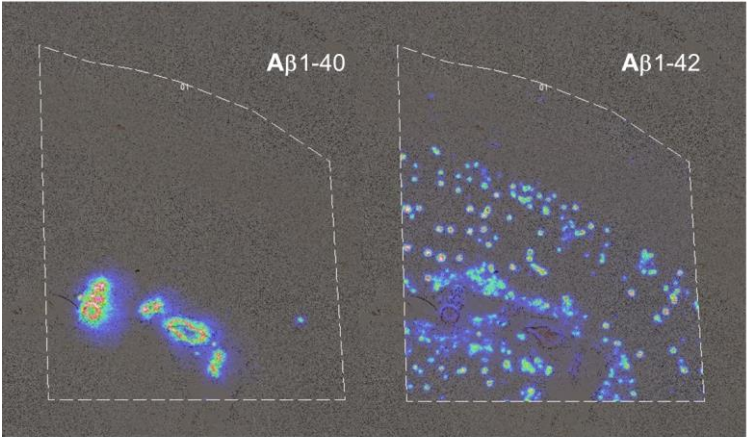
1023

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	・急性痛・慢性痛患者における主観的な痛みの評価方法 痛みについて加療するにあたり、痛みの程度を評価することは重要であるが、痛みは主観的なもので、患者個々によって異なり、血液検査値などの様な客観的な評価方法が確立されていないのが現状である。 主観的な評価方法として、VAS、NRS、フェイススケールなどが用いられ、また慢性痛患者においては、各種問診票が用いられているが、それらは全て患者自身が答えるものであり、客観的ではない。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	・従来の主観的な方法で評価された、痛みを有する患者の痛みの強さのデータ 申請者らはペインクリニック外来において、带状疱疹後神経痛や開胸術後痛で長期間加療が必要な慢性痛患者の治療を年間のべ約 3000 例に行っている。また手術後に急性期の痛みがある患者に関しては、年間約 7000 例の周術期管理を担当している。これらの患者について、上記主観的評価法による痛みの強さのデータを保有している。
提案可能な研究の概要	・AI を活用した客観的な痛みの評価方法の確立 近年の画像処理技術の進歩に伴い、携帯端末でさえ、人の表情を詳細に捉えることが可能となっている。画像から、瞬時に性別や年齢を判断するソフトも開発されている。これらの技術により、患者の表情を詳細に分析し、加えてこれまで我々が保有するデータを解析に用いることによって、痛みを客観的に評価する方法を確立することを目的とした研究を行いたい。
自由記載	今回の提案は、直接的に創薬技術とは関連がないが、痛みの評価方法の確立、痛みのバイオマーカーの同定は、鎮痛薬開発において重要であり、本研究は非常に意義深い。

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	医療・創薬・食品分野におけるイメージング質量分析法の応用：本研究室では、イメージング質量分析（Imaging Mass Spectrometry: IMS）法を用いて、組織中の様々な生体分子を2次元画像で描出することによって、機能・代謝異常の存在を網羅的に調べ創薬ターゲットの探索を行う技術を提案する。現在、マトリックス支援レーザー脱離イオン化（MALDI）型質量分析法を用いたイメージング質量分析の対象分子には、リン脂質・アミノ酸・ペプチド・タンパク質・ヌクレオチド等がある。我々は、従来の報告では可視化できなかった生体試料中タンパク質・ペプチド分子の可視化の技術開発において特許取得も行い、さらに様々な組織におけるイメージング質量分析解析に取り組んできた。また、マウスの whole body imaging の基盤技術の開発にも成功している。 
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	1) アルツハイマー病脳病理解析のための質量分析イメージング法 2) 肝胆脾外科領域のブタ疾患モデル作製と血清プロテオミクス 3) 実験的自己免疫性脳脊髄炎マウス脳のイメージング質量分析法による病態解析とバイオマーカーおよび創薬ターゲットの発見 4) 心血管系疾患（心臓移植・動脈硬化・アミロイドーシス・拡張型心筋症）のプロテオミックバイオマーカーおよび創薬ターゲットの発見 5) 糖尿病性腎症のモデル動物のプロテオミックイメージング解析とバイオマーカー探索 6) ホルマリン固定パラホルムアルデヒド包埋サンプルからイメージング質量分析のための基盤技術開発 7) 食品の消化吸収機構の可視化方法の開発および特許取得とその応用例について
提案可能な研究の概要	① モデル動物を対象としたバイオマーカー探索について：疾患モデル動物の組織を対象としたイメージング質量分析法の解析について、個体一個全体のイメージング質量分析を用いた解析を行い、組織プロテオーム解析を俯瞰的に行いバイオマーカー探索を行う。 ② 臨床組織検体を対象としたバイオマーカー探索：ホルマリン固定パラホルムアルデヒド包埋サンプルからイメージング質量分析のための基盤技術を確立した。本目的達成のためには、脱パラフィン法やトリプシン処理適正化のため機器開発が必要であった。この手法を用いて心臓や腎臓のアミロイドーシスのタイピングが可能となり、臨床検体から新たな診断技術としての可能性を示唆するものである。

	③ バイオマーカー候補タンパク質の多施設検証：候補タンパク質の免疫組織化学的検証のため、免疫組織化学多重染色法を用いバイオマーカー候補タンパク質の検証法を確立した。
自由記載	本研究室では、2017年度に国内初となる超高速質量分析イメージングマススペクトロメトリが装備され、従来の研究速度を一挙に加速することが現実化した。その結果、高齢者ブレインバンクとの共同研究によりアルツハイマー病および健常コントロールのヒト脳を対象に程度の異なるアミロイドアンジオパチー（cerebral amyloid angiopathy: CAA）症例のAβペプチドの描出に成功した。超高速 MALDI-IMS 法を用いた脳タンパク質イメージング法は、免疫組織化学的手法に比肩する技術であり、脳タンパク質老化のプロセスを追跡できる可能性が示唆された。 MALDI-IMS for AD/CAA brain : 20 μm resolution  Kakuda and Miyasaka et al., Acta Neuropathologica Comm. 2017 Kakuda N., Miyasaka T., Iwasaki N., Nirasawa T., Wada-Kakuda S., Takahashi-Fujigasaki J., Murayama S., Ihara Y. and Ikegawa M. Distinct deposition of amyloid-β species in brains with Alzheimer's disease pathology visualized with MALDI imaging mass spectrometry. Acta Neuropathologica Communications, 2017, 5:73.

1025

アカデミア技術概要書【本文】

保有する創薬技術について	天然物であるアルカロイド由来のペプチド模倣化合物をデザイン・合成した。大分大学で保有する Unstructured タンパク質をターゲットにしたケースで、ヒット化合物（分子量は約 400）を得ることに成功した。周辺構造を検討し得られたリード化合物は、動物実験でも活性を示した。現在、臨床試験実現に向けて最適化研究を実施中。これ以外にも、アルカロイド骨格を用いて複数のアカデミックシーズにヒット化合物を得ることができている。現在、アルカロイド骨格を用いた化合物ライブラリーを作成中。
企業に提供を希望する化合物や開発データ等について	大分大学で実施可能な技術 1. アルカロイド骨格を持つ仮想ライブラリー（3 万化合物）を用いて仮想スクリーニングを実施できる。企業サイドからは、標的タンパクの 3 次元構造情報の提供が必須。 2. アルカロイド骨格を持つ化合物ライブラリー（2000 化合物）を用いた活性スクリーニングが実施できる。企業サイドからは、標的タンパクを含む細胞を用いた活性評価系の提供が必須。
提案可能な研究の概要	上記の技術にマッチする標的に医薬品シーズを得たい企業があれば、共同研究が可能。特に Unstructured/Structured 相互作用の 3 次元構造を保有している企業とは、共同研究を希望したい。
自由記載	