



# 「オールジャパンでの医薬品創出」 プロジェクト ～革新的な新薬創出への挑戦～

2018年度 公開シンポジウム  
プログラム

2019年3月4日(月) 於:イイノホール

10：25～	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主催者挨拶(「オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト」について) 末松 誠(日本医療研究開発機構 理事長)</li> <li>・来賓挨拶 厚生労働省、内閣官房(健康・医療戦略室)</li> </ul>	
	<b>第1部 プロジェクト各事業の顕著な成果について</b>	
10：45～	<p><b>革新的先端研究開発支援事業(インキュベートタイプ)</b> 座長 松田 謙PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・がん分子標的療法の新展開 _____ 07 問野博行(国立がん研究センター 研究所長／がんゲノム情報管理センター長)</li> <li>・インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発 _____ 08 河岡義裕(東京大学 医科学研究所 感染症国際研究センター長)</li> </ul>	
11：20～	<p><b>創薬基盤推進研究事業</b> 座長 高坂新一PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗PD-1 抗体治療患者における個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析研究 _____ 09 土井俊彦(国立がん研究センター 東病院副院長／先端医療科長)</li> </ul>	
11：40～	<p><b>創薬支援推進事業「創薬支援インフォマティクスシステム構築」</b> 座長 竹中登一PD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インフォマティクスとシミュレーションを融合した多面的心毒性予測システムの構築 _____ 10 本間光貴(理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー)</li> </ul>	
12：00～	<p><b>革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業</b> 座長 宮田敏男PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトIgG 特異的修飾技術による多様な機能性抗体医薬の創出 _____ 11 伊東祐二(鹿児島大学 大学院理工学研究科 教授)</li> </ul>	
12：20～	<p>休憩／事業紹介ポスター観覧(於：ロビー)</p>	
13：20～	<p><b>創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業</b> 座長 中村春木PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・創薬等ライフサイエンス研究のための多階層構造生命科学解析技術の支援と高度化 _____ 12 岩崎憲治(筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授)</li> <li>座長 近藤裕郷PO</li> <li>・化合物ライブラリーの整備と支援・高度化による創薬研究の推進 _____ 13 辻川和丈(大阪大学 大学院薬学研究科 教授)</li> </ul>	
13：55～	<p><b>次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業</b> 座長 加藤 紘PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バイオ医薬品連続生産における各要素技術及びプラットフォーム技術の開発 _____ 14 大政健史(次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 PL /大阪大学 大学院工学研究科 教授)</li> <li>・革新的中分子創薬技術の開発・中分子シミュレーション技術の開発 _____ 15 藤吉好則(名古屋大学 細胞生理学センター 客員教授)</li> </ul>	



14 : 30 ~	<p><b>創薬支援推進事業「創薬総合支援事業(創薬ブースター)」</b> 座長 竹中登一PD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小胞体ストレス応答の解析から創薬へ _____ 16 森 和俊(京都大学 大学院理学研究科 教授)</li> </ul>
14 : 50 ~	<p><b>臨床研究・治験推進研究事業</b> 座長 藤原康弘PO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験 _____ 17 武田伸一(国立精神・神経医療研究センター 理事)</li> </ul>
15 : 10 ~	休憩
15 : 20 ~	<p><b>遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業</b> 座長 島田 隆PO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発 _____ 18 峰野純一(タカラバイオ株式会社 常務取締役/バイオ産業支援事業部門本部長)</li> </ul>
15 : 40 ~	<p><b>クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業</b> 座長 中西洋一PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CIN 構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築 _____ 19 國土典宏(国立国際医療研究センター 理事長)</li> </ul>
16 : 00 ~	<p><b>医薬品等規制調和・評価研究事業</b> 座長 奥田晴宏PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発 _____ 20 斎藤嘉朗(国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長)</li> </ul>
	<p><b>第2部 オールジャパンでの医薬品創出に寄せられる期待</b></p>
16 : 30 ~	<ul style="list-style-type: none"> <li>・パネルディスカッション プロジェクトへの期待 コーディネーター：竹中登一PD</li> <li>・閉会挨拶 竹中登一(ヒューマンサイエンス振興財団 会長)</li> </ul> <p>※ PD：プログラムディレクター、PS：プログラムスーパーバイザー、PO：プログラムオフィサー ※講演者・演題等変更になる可能性があります。</p>

P07

## がん分子標的療法の新展開

間野 博行 国立がん研究センター



1984年東京大学医学部卒。東京大学医学部第三内科助手、自治医科大学ゲノム機能研究部教授、東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野教授等を経て、2016年から国立がん研究センター研究所長、2018年からは同センターがんゲノム情報管理センター長を兼務。紫綬褒章、慶應医学賞、武田医学賞等受賞多数。

P08

## インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発

河岡 義裕 東京大学



北海道大学獣医学部卒業、獣医学博士。St. Jude Children's Research Hospital, Tennessee教授研究員を経て、ウイスコンシン大学獣医学部教授、東京大学医科学研究所感染症国際研究センター長。紫綬褒章、日本学士院賞などを受賞。米国科学アカデミー外国人会員。

P09

## 抗PD-1抗体治療患者における個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析研究

土井 俊彦 国立がん研究センター



1994年岡山大学大学院医学研究科修了。国立病院四国がんセンターを経て、2002年国立がんセンター東病院に。消化管内科長、早期・探索臨床研究センター先端医療科長などを歴任後、2014年から副院長を兼務。2015年から先端医療科科長、先端医療開発センター新薬臨床開発分野長。

P10

## インフォマティクスとシミュレーションを融合した多面的心毒性予測システムの構築

本間 光貴 理化学研究所



1993年北海道大学大学院修士課程修了、2001年博士取得。1993年万有製薬に入社、2004年ファイザーに移り、主幹研究員。2007年理化学研究所に入所し、上級研究員、2008年からチームリーダー（現職）。理化学研究所医科学イノベーション推進プログラムの副グループディレクターを兼務。

P11

## ヒトIgG 特異的修飾技術 による多様な機能性抗体 医薬の創出

伊東 祐二 鹿児島大学



1985年3月、九州大学薬学部卒。1990年3月、同大学院薬学研究科博士後期課程修了(博士(薬学))。同大学助手の後、1997年鹿児島大学工学部に助教授として異動。2003年、NCI-Frederick 短期客員研究員。2010年4月より現職。ファージディスプレイ技術を使った抗体、機能性ペプチドのデザイン研究に従事。

P12

## 創薬等ライフサイエンス研究の ための多階層構造生命科学 解析技術の支援と高度化

岩崎 憲治 筑波大学



1992年京大理学部卒業、1994年京大院・理・修士課程修了、1998年阪大院・基礎工・博士後期課程修了(博士(理学))。1998年アメリカNIH ポスドク、2001年理研・播磨連携研究員、2003年阪大・超高压セ連携研究員、2005年阪大・蛋白研 助教授、2018年筑波大学・生存ダイナミクス研究センター教授。

P13

## 化合物ライブラリーの整備と 支援・高度化による創薬研究の 推進

辻川 和丈 大阪大学



大阪大学大学院薬学研究科修了後、藤沢薬品工業株式会社研究員を経て、2006年より大阪大学大学院薬学研究科准教授、2012年より同教授、現在に至る。また、大阪大学大学院薬学研究科化合物ライブラリー・スクリーニングセンター長(2017年より)、創薬センター長(2018年より)を兼任。

P14

## バイオ医薬品連続生産における 各要素技術及び プラットフォーム技術の開発

大政 健史 次世代バイオ医薬品製造技術  
研究組合／大阪大学



1992年大阪大学大学院博士後期課程修了、同年大阪大学助手、2005年大阪大学助教授、2010年徳島大学教授、2015年大阪大学教授、現在に至る。現在、大阪大学大学院工学研究科教授、徳島大学客員教授、神戸大学客員教授、日本動物細胞工学会副会長、化学工学会バイオ部会部会長を務める。

P15

### 革新的中分子創薬技術の 開発・中分子シミュレーション 技術の開発

藤吉 好則 名古屋大学



1971年名古屋大学理学部化学科卒業、1982年京都大学理学博士。1980年京都大学化学研究所教務職員・助手、1987年蛋白質工学研究所主任研究員・主席研究員、1994年松下国際研究所リサーチディレクター、1996年京都大学大学院理学研究科教授、2012年名古屋大学細胞生理学研究センター教授・特任教授。

P16

### 小胞体ストレス応答の 解析から創薬へ

森 和俊 京都大学

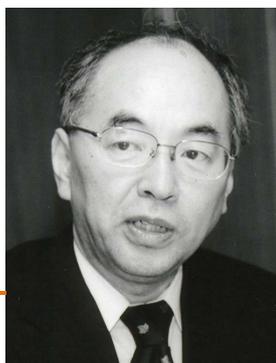


1981年京都大学薬学部卒業、1985年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程中途退学(1987年京都大学薬学博士)、1985年岐阜薬科大学助手、1989年米国テキサス大学博士研究員、1993年エイチ・エス・ピー研究所研究員、1999年京都大学大学院生命科学科助教授、2003年京都大学大学院理学研究科教授、現在に至る。

P17

### デュシェンヌ型筋ジストロフィーに 対するエクソン53スキップ治療薬 による早期探索的臨床試験

武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター



1977年秋田大学医学部卒業、1981年信州大学大学院博士課程修了(医学博士)。フランス・パストゥール研究所博士研究員を経て、1992年国立精神・神経センターに。神経研究所遺伝子疾患治療研究部長、トランスレーショナル・メディカルセンター長、国立精神・神経医療研究センター神経研究所長などを経て、2018年より理事。

P18

### 遺伝子・細胞治療用ベクター 新規大量製造技術開発

峰野 純一 タカラバイオ株式会社



1984年京都大学農学部食品工学科卒業、1984年宝酒造株式会社(現宝ホールディングス)入社、2007年学位取得(農学)。2014年タカラバイオ株式会社常務取締役、バイオ産業支援事業部門本部長、現在に至る。

P19

## CIN構想の加速・推進を目指した レジストリ情報統合拠点の構築

国土 典宏 国立国際医療研究センター



1981年東京大学医学部卒業。東京大学第二外科助手、癌研附属病院外科医長を経て2001年より東京大学肝胆膵外科助教授、2007年より同教授。2017年より国立国際医療研究センター理事長。2012-16年日本外科学会理事長。2015年より日本医学会連合理事。専門は肝胆膵外科、移植外科。

P20

## 官民共同による重篤副作用 バイオマーカー開発

斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所



1989年九州大学大学院薬学研究科修士課程修了、1996年博士(薬学)。1989年国立衛生試験所(現・国立医薬品食品衛生研究所)機能生化学部研究員、同主任研究官、同室長、医薬安全科学部室長を経て、2010年国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長。2009年日本薬物動態学会奨励賞受賞。

## がん分子標的療法の新展開

間野 博行 国立がん研究センター 研究所長／がんゲノム情報管理センター長

がんは先進国成人の最大の死因であり、日本においても2人に1人ががんに罹患する時代になりつつある。がんの撲滅のためには、発がんの本質的な原因分子を同定し、その機能を抑制することが重要と考えられる。我々はこのようなessential growth driverを見つけるため、独自の機能スクリーニング法を開発し、それを用いて肺がんの新規原因遺伝子EML4-ALKを発見することに成功した(Nature 448:561)。ALKに対する阻害剤であるクリゾチニブは臨床試験で優れた有効性を示し、標的発見からわずか4年後に承認・実用化されるに至った。また我々はクリゾチニブ耐性を誘導する機構も解明し(NEJM 363:1734)、奏効率の極めて高い第2世代のALK阻害剤開発を導いた。

思春期および若年成人(adolescent and young adult: AYA)世代がんの多くは原因が不明であり予後不良である。我々は、AYA世代で最も頻度の高いがんの一種である急性リンパ性白血病(ALL)を解析し、DUX4という転写因子がトランスポゾンのようにIGH遺伝子座に転座し、DUX4-IGH融合遺伝子を高頻度に生じることを新たに発見した(Nat Genet 48:569)。また、AYA ALLの大半は同様の融合型がん遺伝子によって発症することを明らかにした。このように、どのがん種であっても、腫瘍のゲノム異常を調べて最適な治療法を選択する「がんゲノム医療」時代が訪れたと言える。

そこで我々は、がん関連遺伝子変異を高精度・高感度に検出する、臨床検査としてのがん遺伝子解析システム「TOPパネル」を開発した。これは、478遺伝子の点突然変異・挿入・欠失・コピー数異常を同定するTOP DNAパネルと、675遺伝子の融合・発現異常・スプライス異

常を同定するTOP RNAパネルの2種類からなり、融合遺伝子の検出感度が他のがん遺伝子パネルに比べて極めて高い。すでに東大病院を中心として、TOPパネルの保険収載をめざした先進医療Bが開始されている。

またこのようながんゲノム解析が進んだ結果、発がんへの関連が不明な遺伝子変異(variants of unknown significance: VUS)が無数に見つっている。VUSの発がん能・薬剤感受性をハイスループットに解明するために、我々は新規機能アッセイ法であるMANO法を開発した(図、Sci Transl Med 9:eaan6556)。本手法を使うことにより1000以上のVUSの機能解析を一度の実験で行うことができ、ゲノム医療を加速すると期待される。

このように、がん研究の進歩がもたらした数多くの治療標的の同定とそれに対応した分子標的薬の開発、また上記の組み合わせの実用化に必要な臨床技術の革新は、がん治療のあり方を大きく変えようとしている。

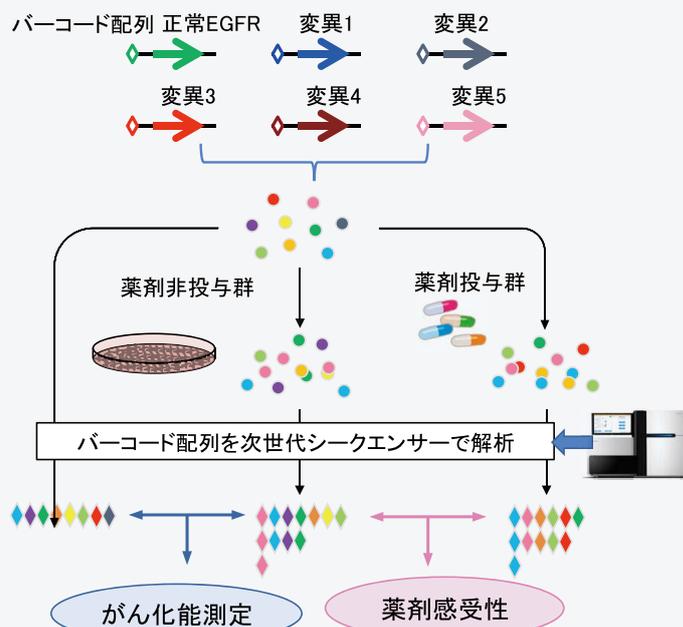


図 MANO法の原理

## インフルエンザ制圧を目指した革新的治療・予防法の研究・開発

河岡 義裕

東京大学 医科学研究所 感染症国際研究センター長

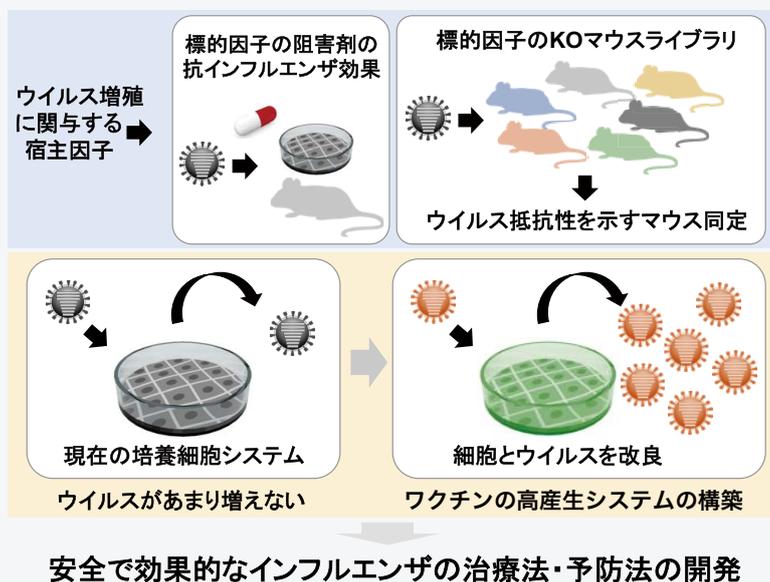
季節性インフルエンザは冬に流行する急性呼吸器疾患であり、高齢者や乳幼児で重症化しやすく、国内では毎年1万人程度の犠牲者を出す。さらに数十年に一度発生するパンデミックインフルエンザは、ヒトにとって新しい抗原性を有するウイルスによって引き起こされ、甚大な被害をもたらす。インフルエンザに対する対策として、ワクチンや抗ウイルス薬が使用されているが、現行ワクチンの有効性は20-50%で効果が高いとはいえず、また、現在承認されている抗ウイルス薬はウイルスタンパク質を標的としているため、薬剤耐性ウイルスの発生・蔓延のリスクが高い。したがって、インフルエンザを制圧するために、安全で効果的な予防法および治療法を開発することは最重要課題である。本プロジェクトでは、既存薬とは作用機構が異なり耐性化しづらい宿主因子を標的とした薬剤を開発し、さらに、有効性の高いワクチンの製造システムを確立することによって、インフルエンザの制圧を目指している。

我々はまず、インフルエンザウイルス感染に関わる宿主因子に着目し、マウスモデルを用いて、それらの阻害剤の抗インフルエンザ作用について検証した。その結果、JAK、STATなど、合計10種類の宿主因子を標的とする阻害剤を投与した群において、ウイルス感染による体重減少の抑制、および延命効果が観察された。さらに、48種類の標的因子のノックアウト(KO)マウスライブラリを作成し、ウイルス感染に対する感受性を調べたところ、インフルエンザウイルスに抵抗性を示す11系統のKOマウスを見いだした。本研究によって、抗インフル

エンザ薬の標的となりうる21種類の宿主因子が同定された。

また、我々は、インフルエンザワクチンの高産生システムを構築するために、A型あるいはB型インフルエンザウイルスに種々の変異を導入することによって、培養細胞で高い増殖性を示すワクチンウイルスの作出に成功した。さらに、培養細胞における季節性インフルエンザウイルスの増殖効率を向上させるため、培養細胞上に発現するインフルエンザウイルスのレセプター(糖鎖)の発現を調節した糖鎖改変細胞を作成した。糖鎖改変細胞における季節性インフルエンザウイルスの分離効率並びに増殖効率は、ウイルス分離に使われている従来の培養細胞と比べて顕著に高いことがわかった。本研究で確立した系はインフルエンザワクチン製造の効率化につながる。

以上、本研究開発によって得られた成果は、インフルエンザに対する安全で効果的な治療法および予防法の確立につながり、今後のインフルエンザ対策に大いに貢献することが期待される。



# 抗PD-1抗体治療患者における 個別免疫担当細胞レベルにおける免疫応答の解析研究

土井 俊彦 国立がん研究センター 東病院副院長／先端医療科長

免疫チェックポイント (IC) 阻害剤は、臨床導入され、同種薬の新薬試験は急速に拡大し、新薬治験の過半数を占める。しかし、その有効性は、限定的である。免疫新薬開発は、動物モデルでの予測、検証に限界があり、ベッドサイドTR (translational research) が重要である。早期TRでは、多領域がん腫に対する高精度検体採取処理、臨床データの品質、TR研究基盤が重要である。我々は、新薬開発+免疫モニタリング体制基盤により、複数企業と共同研究を実施している。しかし、治験の主体は海外のため、我が国の高い基礎研究レベルが新薬開発に反映されない (データの塩漬けなど) ジレンマを抱える。また、IC阻害剤を有しない企業は、IC阻害剤に関するTRデータにアクセス困難であり、出遅れた製薬企業やアカデミアは、次なる新薬開発が負のサイクルに陥る。今回、1細胞RNA解析 (scRNA解析) について先行的に行い、がん治療の最先端を担う国立がん研究センター (NCC) の知識、薬剤開発経験の強い国内3企業、AMEDが一体となり、新規治療開発加速モデルを目指した。研究は、胃癌患者を対象とし、生検組織を利用、

臨床応用可能な1細胞RNAシーケンス (scRNAseq) 解析の技術基盤 (Chromium (10x) システム) を構築し行った。対象は、抗PD-1抗体 (ニボルマブ: Nivo) が投与された投与前後胃癌患者でscRNAseq解析 (がん、間質、免疫細胞等) を行うこととした。末梢血単核球での検出遺伝子数のvalidate後、scRNAseqのポイントである

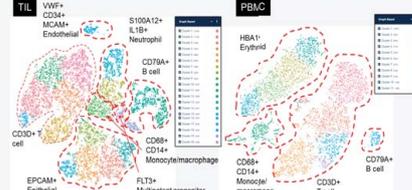
臨床サンプルの分散方法 (1細胞化) を検討、ソート方法・酵素の種類を最適化、免疫細胞と非免疫細胞を分離、1細胞単位にする胃癌組織で確立した。10xを用いて測定し、検出遺伝子数は1500-2000程度となり、免疫細胞、腫瘍細胞、血管内細胞など各分画にクラスタリングが可能となった。さらに、手術検体と生検検体レベルでの再現性も検討され、少量の検体から解析に足るシステムを確立した。臨床試験支援部門の協力の下、NCC-3企業のIRB承認後、抗PD-1抗体治療胃癌患者において、治療前後の生検組織を採取、現在まで、10例の患者での投与前後での解析RAWデータを得て共有した。すでに、企業3社は、共有されたデータから、新規薬剤の治験、開発を予定し、我々もアカデミアシーズのFIH試験対象を3剤予定している。高い基礎研究レベルと精度の高いベッドサイドTR体制、質の高い臨床のナレッジデータに基づく1細胞RNAシーケンスRAWデータの利他的共有後、競合開発する新しいスキームとしても注目され、モデルとしての意義もあると考えている。

## Single cell RNAseq for gastric cancer after A-PD1



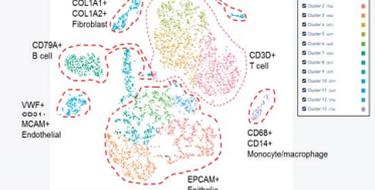
### Surgical samples from gastric cancer

Sample ID	Cell type	Number of cells	Number of genes	Number of transcripts
T1L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T2L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T3L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T4L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T5L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T6L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T7L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T8L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T9L	CD3+	1,000	1,500	2,000
T10L	CD3+	1,000	1,500	2,000



### Biopsy samples from gastric cancer

Sample ID	Cell type	Number of cells	Number of genes	Number of transcripts
B1	CD3+	1,000	1,500	2,000
B2	CD3+	1,000	1,500	2,000
B3	CD3+	1,000	1,500	2,000
B4	CD3+	1,000	1,500	2,000
B5	CD3+	1,000	1,500	2,000
B6	CD3+	1,000	1,500	2,000
B7	CD3+	1,000	1,500	2,000
B8	CD3+	1,000	1,500	2,000
B9	CD3+	1,000	1,500	2,000
B10	CD3+	1,000	1,500	2,000



# インフォマティクスとシミュレーションを融合した 多面的心毒性予測システムの構築

本間 光貴 理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー

近年の創薬において、シミュレーションやAIを含むインフォマティクスを利用したインシリコスクリーニングや最適化設計はなくてはならないものとなっている。すでに、多くの医薬品において、それらを包含したいわゆる「インシリコ創薬」手法が創薬の過程において用いられ、医薬品の創出に貢献している。

しかし、インシリコ創薬は、創薬初期のヒット探索では、ドッキング等の手法によってある程度の成功を収めているが、リード最適化以降におけるADMETの予測においては、十分に堅牢な予測を提供することが難しかった。これには、いくつかの原因があるが、最も大きな要因は、創薬後期では、多くの種類(10種類以上)のADMETプロファイルをすべて解決する必要があることで、そのような「同時最適化問題」の難しさがインシリコの貢献を限定的にしている。また、ADMETに関連するタンパク質の構造が一部しか解明されていないことや、コストの高い試験であるため、公知の試験結果データが非常に少なくAI構築が困難であることも影響している。

このような背景から、日本において2つの産官学の取り組みが始まっている。1つは、AMEDにおける「創薬支援インフォマティクスシステム構築」であり、2015年から5年計画でADMET予測を目的とした統合データベースと予測プラットフォームの構築を目指している。一方、奥野らが立ち上げたライフインテリジェンスコンソーシアム(LINC)においても創薬AI開発の中の1つの課題として、2017年からADMET予測のプロ

ジェクトが立ち上がっている。理研の本間研究室では、両方の取り組みにおける基盤構築やAI開発に参画しており、「創薬支援インフォマティクスシステム構築」では、心毒性(hERG)予測・回避のための構造提案システム開発、LINCでは、合成経路AI、構造発生AI、新規記述子開発、ADMET予測AIの開発を連携して進めている。

心毒性回避のための構造提案など、一部実用レベルに達しているものもあるが、まだまだ暗中模索の課題もある。当日は、それらの最近の進捗について紹介し、皆さんと今後の展望を議論したい。

構築した心毒性モデルの性能

Model	Acc	Kappa	ROC
AMED hERG model	<b>0.984</b>	<b>0.733</b>	<b>0.962</b>
ACD Percepta	<b>0.905</b>	<b>0.304</b>	<b>0.890</b>
ADMET Predictor	<b>0.664</b>	<b>0.095</b>	<b>0.866</b>
StarDrop	<b>0.568</b>	<b>0.063</b>	<b>0.831</b>

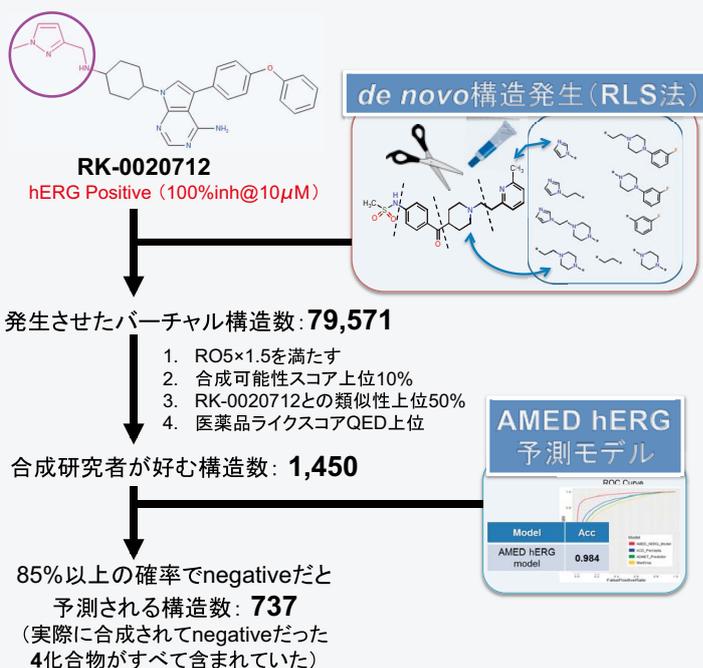


図 新規構造発生と予測モデルの組み合わせによる心毒性回避のための設計

## ヒトIgG 特異的修飾技術による多様な機能性抗体医薬の創出

伊東 祐二 鹿児島大学 大学院理工学研究科 教授

抗体医薬品は、高い効果をもつ医薬品として、種々の疾患の治療に使用されている。さらに近年では、抗体薬物複合体(ADC)といった、抗がん剤を効率的に標的のがん組織に送達する抗体薬剤も開発されている。このように、高い標的機能をもった抗体に、別の機能分子を付加することで、さらに新規の革新的な高機能性抗体医薬品の開発が可能であると考えられる。

この達成に向け、我々は、抗体のFcに特異的に結合するペプチドを用いて、抗体を部位特異的に修飾する技術CCAP (Chemical Conjugation by Affinity Peptide) 法を開発した。この手法は、IgG抗体とCCAPペプチド試薬を、温和な条件下で混合するだけで、効率よく共有結合によるコンジュゲートを作製できる。このCCAP法を利用し、抗体に別の機能分子を連結すれば、抗原結合能を失うことなく抗体の高機能化を容易に図ることができる。本発表では、AMED革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業の中で生み出されたCCAP法の技術概要と、それを用いた高機能性の抗体医薬品の開発状況について報告する。

ADCの一般的な作製方法として用いられるアミンカップリング法は、ランダムな修飾反応であるため、抗体の抗原結合能の低下が懸念される。一方、CCAP法によるADCでは、修飾による抗原結合能の低下は見られず、均一かつ高い薬物抗体比(DAR)をもったADC作製が可能であり、DARが10以上の強力な抗がん活性が期待できるADCの作製にも成功している。

一方で、CCAP法を使って金属キレータを導入し、放射性金属同位体による抗体の放射性標識にも成功した。CCAP法による放射性標識抗体は、がん細胞移植モデルマウスのPETイメージングにおいて、従来法の標識抗体に比べ、2倍以上の感度でがん組織のイメージン

グを可能にした。現在、この技術は、日本メジフィジックス(株)に導入され、AMEDの医療研究開発革新基盤創成事業CICLEの中で、「セラノスティクス概念を具現化するための抗体標識・診断治療薬の開発」に利用されている。

抗体医薬品の不適応領域へ向けた技術開発も行い、成果として、協和発酵キリン(株)と共同で、抗体の脳移行技術の確立も達成した。これら以外にも、細胞内移行性抗体、二重特異性抗体の開発も進めている。

CCAP法は、図に示すように、親和性ペプチドを介し、様々な分子(低分子からタンパク質、材料等)の抗体への機能的連結ができるため、医薬品に限らず、種々の産業分野にも応用が可能である。産業界での積極的な活用をお願いしたい。

最後に、本成果は、東京薬科大学の林教授、理化学研究所の金山研究員、協和発酵キリン(株)の高橋グループ長のグループとの共同研究の成果であり、この場を借りて心より感謝申し上げます。

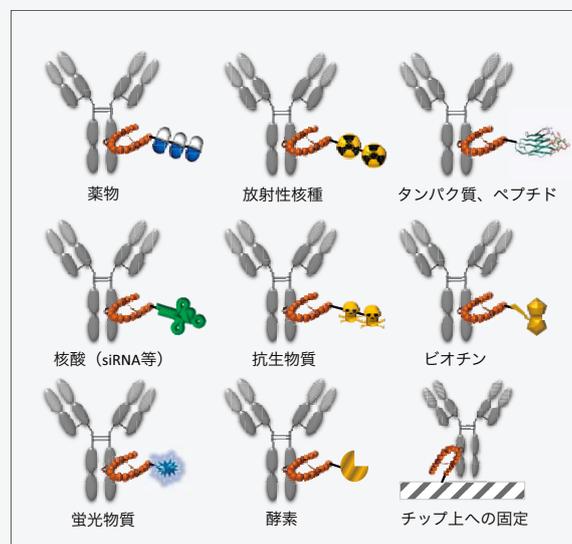


図 CCAP法によって生み出される様々なIgG抗体コンジュゲート

## 創薬等ライフサイエンス研究のための 多階層構造生命科学解析技術の支援と高度化

岩崎 憲治 筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授

生命現象を究極に理解するには分子のレベルで論じるためのデータが必須であり、その中で大きな役割を果たしているのが生体分子の立体構造情報です。また、医薬品分子の働きを理解するにも、医薬品分子が直接的に働きかける標的分子の立体構造を知る必要があります。今では、標的分子の立体構造に基づいた新薬の設計は創薬の基盤技術となっているといつてよいでしょう。

生体分子の立体構造を解明するためには、X線結晶構造解析法、NMRが大きな役割を果たしてきました。さらに、ここ数年でクライオ電子顕微鏡を使った単粒子解析法が新たに加わりました。2017年のノーベル化学賞がその技術の成熟度を物語っています。X線結晶構造解析法では、生体分子の結晶化が必須ですが、クライオ電子顕微鏡単粒子解析法では、結晶化は不要です。しかも、ウイルスやフィコビリソームのような巨大な超分子複合体の解析も可能であり、必要なサンプル量も比較的少ないことから急速に普及しています。これまで、その分解能が問題視されてきましたが、昨年、東京大学のRadostin Danev教授が1.62Å分解能で解析を行い(EMDB-9599)、多くの研究者を驚かせました。

AMEDのBINDS事業では、このときの装置を含め、大阪大学蛋白質研究所、高エネルギー加速器研究機構に最新鋭のクライオ電子顕微鏡を整備しました。いち早く整備の進んだ阪大蛋白研では、2016年度から多くの解析支援を行い、データを産出してきました。我が国が得意とする低分子医薬品創出への応用を目指し、500Da未満の分子の結合様式を単粒子解析法で可視化することを一つの目標とし、技術の高度化にも取り組んできました。2018年度は2.1Å解析の成功(図)によってこの目標を達成し、また、膜タンパク質においても世

界最高レベルの分解能に到達できました。単粒子解析法が医薬品創出のための一般的なツールとして機能するステージに入ったといえるでしょう。

一方で、クライオ電子顕微鏡は、細胞をナノメートル分解能で観察できるという特徴ももちます。ライフサイエンス研究では分子を原子座標で捉えるだけでなく、その分子が細胞環境の中でどのような階層構造を形成しているのかの解明も目指しています。クライオ電子顕微鏡法は、この点においても可能性を秘めた技術といえるでしょう。私たちは、微生物のもつ光センサーの解析において、センサーを構成する分子の原子構造からオルガネラ構造までを、クライオ電子顕微鏡技術を駆使して明らかにし、その成果を収めることができました。

また、生体分子はダイナミックに動くことでその機能を発揮しますが、その動きを、原子構造と計算機シミュレーションとを組み合わせる技術にも取り組んでいます。

今や、X線結晶構造解析法、NMR、クライオ電子顕微鏡、計算機シミュレーションと、あらゆる手法の専門家が連携して支援を行うことが可能になっています。

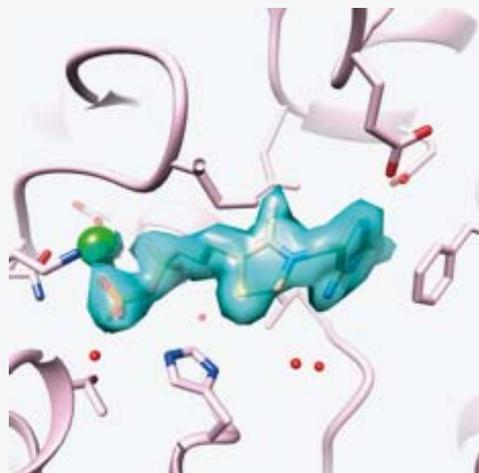


図 阪大蛋白研のクライオ電子顕微鏡による2.1Å分解能の解析例。青色の部分は、460Daの低分子。

## 化合物ライブラリーの整備と支援・高度化による創薬研究の推進

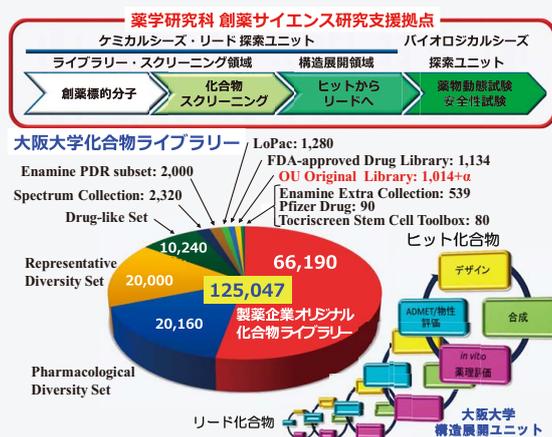
辻川 和丈 大阪大学 大学院薬学研究科 教授

アカデミアでは、基礎研究やクリニカルクエストンに基づく研究の成果により、有望な創薬標的分子が同定されている。しかし、その研究成果に基づき創薬研究を進めていくには、いくつものハードルが存在する。例えば、標的分子に対するスクリーニングを行うためのアッセイ系構築やそのハイスループット化は容易ではなく、ハイスループットスクリーニング(HTS)の実施においては実施経験や機器の問題がある。また、HTSで使用するdruggable化合物ライブラリーを研究者が個別に準備することは費用面からも非常に難しい。HTSの実施によりヒットが見つかったも、その化合物の見きわめと誘導体展開のためにはメディシナルケミストの参画が必須である。さらに、ヒットからリード化合物が創出されても、その薬物動態や安全性試験を実施して評価する必要がある。よって、これらの創薬プロセスを支援する体制が、アカデミア創薬を展開させるためには必要不可欠となる。

当研究科では、AMED創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業の一環である創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)において、これら創薬プロセスをシームレスに支援する体制を整えている。また、提供支援する化合物ライブラリーとして、大阪大学の研究者が合成した化合物や天然物研究者が収集・精製した天然物などを含む約59,000化合物とともに、製薬企業からオリジナル化合物ライブラリー約66,000の提供を受けており、本年2月にはそれらの化合物を提供開始する。この製薬企業の化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、ヒット化合物が取得されれば、化合物を提供した製薬企業との共同研究の開始が大いに期待される。一方、当研究科に設置されている構造展開ユニットには、製薬会社から出向中のメディシナルケミ

ストが在籍しており、企業間の壁を越えてアカデミア創薬を推進するため、誘導体合成展開によりヒットからリードに繋げる体制を構築できている。

このような支援体制を利用して、本事業では創薬の高度化研究も推進されている。その一例としてAlkB homolog 3 (ALKBH3)を分子標的としたfirst-in-classのがん治療創薬を紹介する。ALKBH3は、酸化脱メチル化機構によりメチル化RNA塩基である1-methyladenineやN6-methyladenine等を脱メチル化する酵素活性を発現する。ALKBH3は前立腺がん、膵がんや非小細胞肺がん等で高発現が認められ、また、その高発現と予後不良性が有意に相関することもわかっている。さらに、ALKBH3の発現抑制によりがん細胞はタンパク質の翻訳が抑制され、アポトーシスが誘導される。そこで、ALKBH3のRNA脱メチル化酵素活性阻害化合物のスクリーニングを実施し、ヒット化合物を取得した。さらに、BINDSの支援も受け、誘導体展開や薬物動態試験も進めた。現在、RNAの修飾制御によるタンパク質の翻訳調節はエピトランスクリプトミクスと呼ばれている。ALKBH3の酵素活性阻害剤は、エピトランスクリプトミクス創薬というがん領域の新たな創薬展開につながる事が期待される。



# バイオ医薬品連続生産における 各要素技術及びプラットフォーム技術の開発

大政 健史 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 PL / 大阪大学 大学院工学研究科 教授

抗体等のバイオ医薬品が今後も対象疾患を拡大し、ますますの普及が見込まれる中、連続生産技術の開発の流れが加速している。高度製造の一環としての連続生産技術はすでに様々な産業分野で活用され、その効果を実証されており、バイオ医薬品製造分野においても、開発期間が短縮される・スケール変更が不要になる・フットプリントが低減できる等様々な効果が期待されているが、製造プロセス全体の中でその効果が十分に検証されているとはいまだに言い難い。本研究開発では、連続生産を含めた高度製造技術の開発を目的として、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合において、以下の項目にて各要素技術開発とプラットフォーム技術の開発を行っている。

(2-1) 高性能な国産細胞株の構築：本研究では、連続生産での使用を考慮した生産細胞構築に関する方法論を確立することを目的に、独自にチャイニーズハムスター卵巣組織から樹立したCHO細胞を宿主として、バイオ医薬品の生産細胞構築技術の開発を行っている。

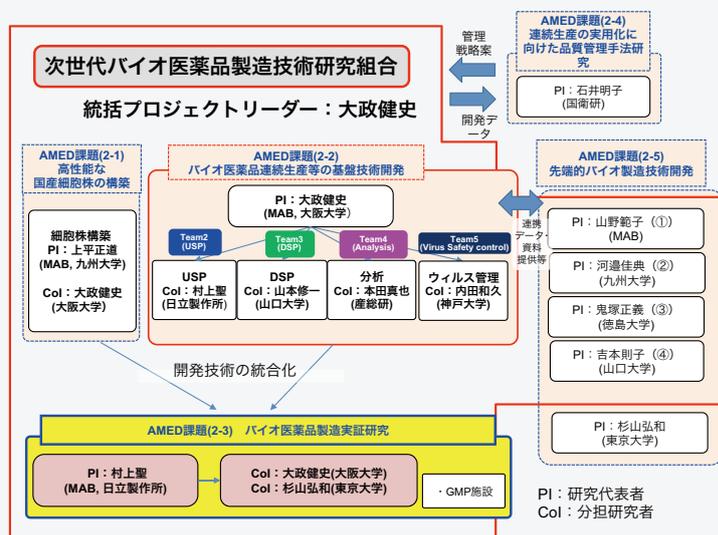
(2-2) バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発：バイオ医薬品連続生産に関わる細胞培養、ダウンストリーム、品質管理、さらにウイルス等安全性管理に関する個々の要素技術開発と、それらを統合化したプラットフォーム技術・部分的連続生産システムを構築している。

(2-3) バイオ医薬品製造技術の実証研究：GMP準拠の製造施設として神戸GMP集中研施設を活用し、連続生産プロセス構築に対応できるGMP環境を新たに整備する。また、開発技術統合プロセスの性能を比較評価するためのレファレンスプロセスの製造実証と性能確認準備を進めている。

(2-5) 先端的バイオ製造技術開発

①国産オリジナルCHL-YN細胞株を用いた生産システム構築のため、細胞のレトロウイルス感染の有無の確認、網羅的遺伝子発現解析による細胞に適したプロモーター探索、迅速発現細胞株構築法の開発を行っている。②国産オリジナルCHK細胞を用いて、セルエンジニアリングにより増殖と機能性を任意のタイミングで制御可能なバイオ医薬品生産宿主細胞の創製を行っている。③細胞の高機能化のために、1.人工染色体を用いた細胞開発の有用性を実証するため、同定済みの高機能化因子を人工染色体上に搭載したCHO細胞を構築している。2.連続培養におけるコスト削減を目的として、新規高機能化因子の同定を行っている。④タンパク質-薬物複合体の連続的生成成分離プロセスの構築に向けて、連続化に必要な個々の要素技術の開発を行っている。また、モデル薬物を用いてタンパク質修飾反応の解析を行うと同時に、生成したタンパク質-モデル薬物複合体の物理的特性に基づき反応生成物の分離操作条件の最適化を行っている。

なお、全体としては、国立医薬品食品衛生研究所、東京大学とともに図のような体制で取り組んでいる。



## 革新的中分子創薬技術の開発・中分子シミュレーション技術の開発

藤吉 好則 名古屋大学 細胞生理学研究センター 客員教授

革新的中分子創薬技術開発プロジェクトでは[1]膜透過能を有する構造的特徴を予測する、実証に基づくシミュレーション技術の開発、[2] 実証に基づくPPIなどの細胞内創薬作用点に対する中分子の探索および構造最適化技術の開発、という2つの研究課題を進めている。

[1]に関しては、トランスセルラーとパラセルラーの2種類の膜透過機構の課題がある。血液脳関門に代表されるパラセルラーのチャンネルは、タイト結合によって制御されている。プロジェクト開始前にタイト結合の鍵となるクローデインの構造解析に成功 (*Science*, 2014) し、タイト結合モデルを提案していた (*JMB*, 2015)。さらに、クローデイン19とウェルシュ菌毒素のC末端ドメイン (C-CPE) との複合体の構造を解析して、タイト結合を崩壊させる機構を提案していた (*Science*, 2015)。血液脳関門の制御にはクローデイン3と5が重要であるが、本課題では、クローデイン3とC-CPEとの複合体の構造解析に成功した (*Nature Comms*, in press)。

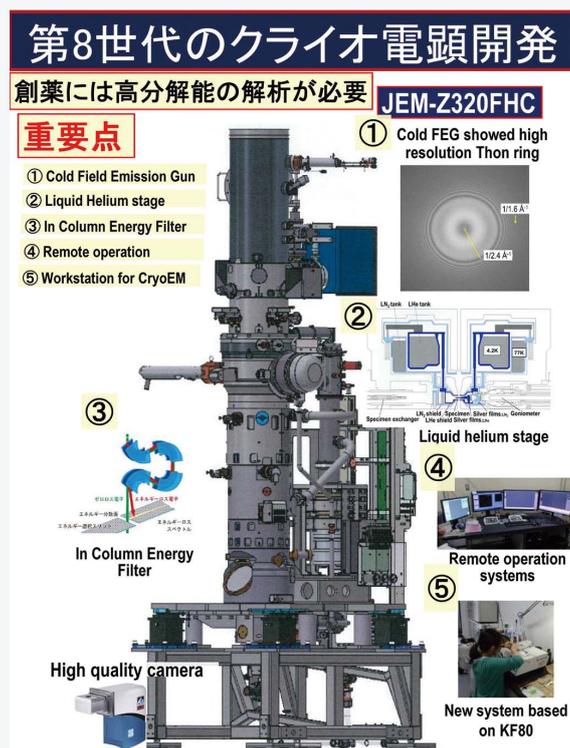
トランスセルラーの課題では、ギャップ結合チャンネルの研究を進めている。ギャップ結合は、発生制御、炎症、細胞死、免疫応答、筋収縮などの重要な機能に関わっており、創薬にとっても構造情報の取得が望まれている。プロジェクト開始前に単粒子解析法を用いることによってイネキシンの構造解析に成功していた (*Nature Comms*, 2016)。その研究をさらに進めている。

[2]の課題に関しては、胃薬がクリプトサイトに結合することによってプロトンポンプを阻害している機構の詳細を明らかにすることができた (*Nature*, 2018)。また、この解析によって、胃内腔をpH1にする強力なプロトンポンピング機構 (膜内外で100万倍の濃度勾配

を達成) を説明するモデルも提案した。

一方、極低温電子顕微鏡 (第8世代の極低温電子顕微鏡) 開発の課題も、順調に推移している。日本電子が開発中のcold FEG (冷陰極の電界放射型電子銃) 搭載機種 (JEM-X300CF) を用いて、可溶性タンパク質について、2.5Åより高い分解能での構造解析に成功し、cold FEGの有用性を示すことができた。また、水チャンネルAQP4の2次元結晶を用いることによって、液体ヘリウムで冷却できる低温ステージが、液体窒素で冷却するステージよりも損傷を軽減できることを確認した。さらに、インカラムに装着するエネルギーフィルター (Ωフィルター) によって、氷包埋試料のバックグラウンドを低減できることが知られている。

これらを総合して、第8世代のクライオ電顕の開発を順調に進めている (下図)。



## 小胞体ストレス応答の解析から創薬へ

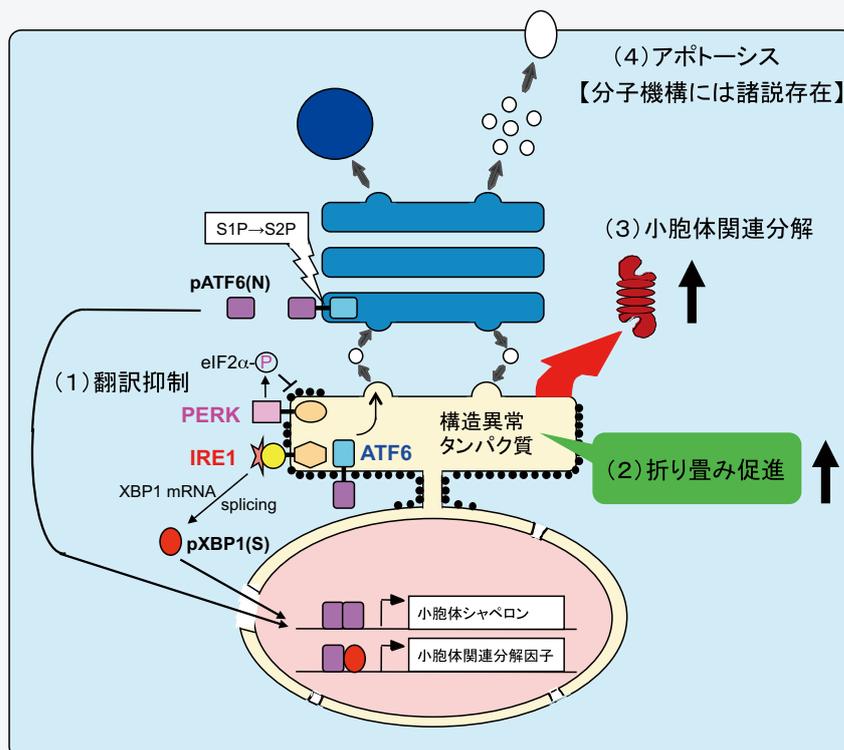
森 和俊 京都大学 大学院理学研究科 教授

新規に合成された分泌タンパク質や膜タンパク質の高次構造形成が行われる小胞体は、これらのタンパク質が正しい立体構造をとっているかどうか峻別する能力を有し、タンパク質の品質を管理するオルガネラとして知られている。正しく折り畳まれたタンパク質はゴルジ装置以降の分泌過程に進むことが許され、折り畳まれていないタンパク質は小胞体に留められる。小胞体内には高次構造形成を介助・促進する分子シャペロンやフォールディング酵素(小胞体シャペロン)が多種多量に存在し、通常、新生タンパク質は効率よく折り畳まれている。一方、折り畳みに失敗したタンパク質は細胞質に引き出され、ユビキチン・プロテアソーム系により分解される。この廃棄システムは小胞体関連分解機構(Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation; ERAD)と呼ばれている。このように、折り畳みと分解という2つの相反する仕組みによって小胞体におけるタンパク質品質管理は成立している。

しかしながら、いわゆる小胞体ストレスと総括されている状況下で、小胞体内に高次構造の異常なタンパク質が蓄積すると小胞体ストレス応答(Unfolded Protein Response; UPR)が活性化される(図)。UPRは、小胞体ストレスを感知して小胞体膜を貫いたシグナル伝達を行うことができるセンサー兼トランスドューサーによって媒介され、哺乳動物では、小胞体膜貫通型リン酸化酵素(PERK)、小胞体膜

貫通型転写因子(ATF6)、小胞体膜貫通型リボヌクレアーゼ(IRE1)というユビキタスに発現している3種類のタンパク質が重要な役割を果たしている。すなわち、(1) PERK経路が活性化して新規合成タンパク質がそれ以上小胞体内に送り込まれないように翻訳を抑制することによる小胞体の負荷軽減、(2) ATF6経路が活性化して小胞体シャペロンを転写誘導することによる折り畳み容量の増強、(3) ATF6経路とIRE1経路が同時に活性化してERAD因子を転写誘導することによる分解システムの増強の3つの対応がなされ、小胞体の恒常性は維持される。それでもなお小胞体ストレスが持続する場合は、(4) 細胞がアポトーシスを起こし排除されるという対応がなされる。

本講演では、小胞体ストレス応答の解析結果を概説し、この解析を創薬へ活用しようとする試みを紹介したい。



# デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する エクソン53スキップ治療薬による早期探索的臨床試験

武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター 理事

希少性疾患の代表であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、X-染色体連鎖性遺伝形式をとり、ジストロフィンの欠損を原因とする進行性で重症の遺伝性筋疾患である。副腎皮質ステロイド剤の進行抑制効果が認められているものの、いまだ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はない。本疾患に対しては、様々な治療法の開発が進められているが、その背景として、本疾患に対して治療を開発することは広く遺伝性神経筋疾患に対する波及効果が期待されていることがある。開発が進められている治療法には、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療法、iPS細胞を出発点とした再生治療法、ウイルスベクターあるいはiPS細胞を用いたゲノム編集治療法などがある。現在、最も注目されている治療法としてアンチセンス・オリゴヌクレオチド (AON) を用いたエクソン・スキップ誘導療法がある。

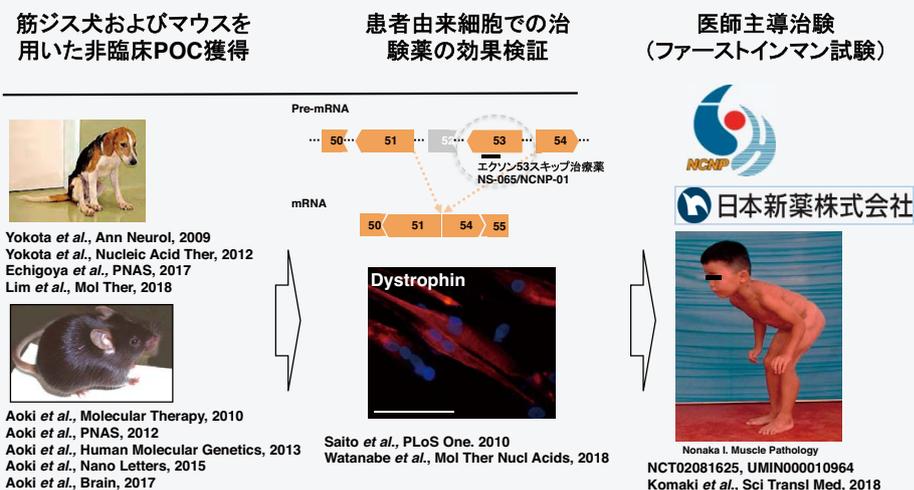
我々は、ジストロフィン遺伝子のイントロン6のスプライシング変異によりエクソン7が欠失し、ジストロフィンの発現を欠く筋ジストロフィー犬に対しAONを投与した結

果、全身骨格筋でジストロフィンが発現し、骨格筋障害の進行が抑制されることを明らかにした (*Ann Neurol*, 2009)。

次に、企業と共同開発契約を結んだ上で、ジストロフィン遺伝子のエクソン53スキップを誘導する治療薬を創製し、医師主導治験に向けた準備を進めた。2013年6月に早期探索的臨床試験として開始し、大きな有害事象なく投与を終了することができた (*Sci Transl Med*, 2018)。本薬は、同試験の結果を受けて2015年10月厚生労働省により「先駆け審査指定制度の対象品目」に指定され、2016年10月には米国FDAからもFast track並びにOrphan drugの認定を受けた。同年初頭から、日本と米国において次相試験 (日本：第I/II相、米国：第II相) が行われ、ジストロフィン発現の上でも臨床評価指標の上でも有望な結果が得られたことから、速やかに承認申請のプロセスに移行したいと考えている。

本講演では、エクソン・スキップ誘導療法の現状、課題と将来の見通しについて概説する。

## エクソン53スキップ治療薬の開発



エクソン53スキップ薬の次相試験を日本と米国 実施 (日本 第I/II相、USA 第II相)

## 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発

峰野 純一 タカラバイオ株式会社 常務取締役／バイオ産業支援事業部門本部長

近年、奏効率がきわめて高く根本治療の可能性も期待される治療方法として、遺伝子・細胞治療技術が注目され、開発が進められている。遺伝子治療は、患者の体内へ治療用遺伝子を直接投与する *in vivo* (体内) 遺伝子治療と、患者もしくはドナーから採取・提供された細胞に体外で治療用遺伝子を導入して患者へ投与する *ex vivo* (体外) 遺伝子治療に大別されるが、両方の遺伝子治療について2015年以降、欧米を中心として規制当局による承認、市場化が急速に進展している。そのため、遺伝子治療の非臨床試験および臨床試験で使用可能な品質のウイルスベクターに加えて、商用スケールでの需要が急速に増大している。しかしながら、我が国においては、複数の企業・アカデミアが研究開発に取り組んでいるものの、実用化を前提とした製造技術の開発・技術基盤の整備が海外に比べて停滞しており、我が国の製造技術の遅れが本分野での国際競争力の低下を惹起することが懸念されている。

こうした事態に対処するために、本研究事業では、遺伝子治療の事業化に必要な上流から下流までの国内の関連技術を保有する産官学が結集(オールジャパン)し、治験等の実施の際の規制への対応まで想定した要素技術開発および製造技術プラットフォームを構築することを目指す。

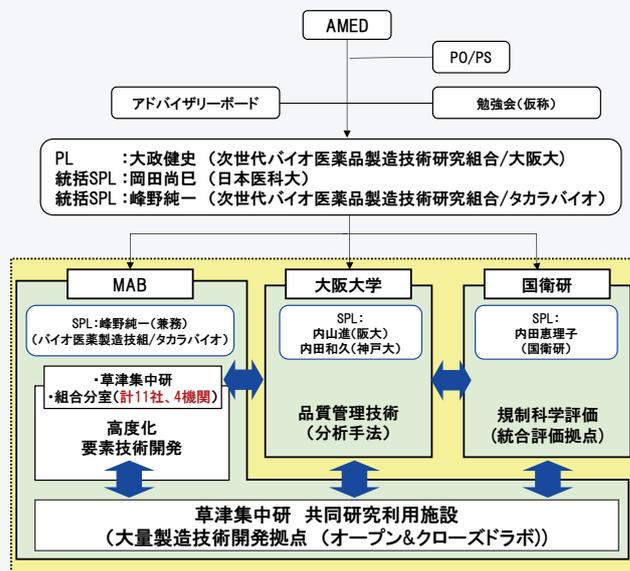
生産要素技術の開発として、遺伝子治療用ベクターの製造に必要な要素技術を保有する産官学が参画し、既存特許を回避する知財戦略を基本に、種々のベクター製造における生産技術の開発を進めていく。*in vivo* 遺伝子治療用としてAAVベクター、*ex vivo* 遺伝子治療用としてレンチウイルスベクターを手始めとして、培養技術の開発から濃縮精製技術・クロマトグラフィー技術等の開発を実施する。大量製造

技術開発拠点として滋賀県草津市に共同研究利用施設(草津集中研)を整備し、本研究事業への参画者は本集中研にて開発成果の検証を行い、小スケールから大スケールまで見据えた培養精製技術のプラットフォームを構築する。

高度な品質管理技術の開発として、ウイルスベクターの品質管理に特化した最先端技術を有する分析拠点を構築し、物理化学特性解析・生物活性試験の分析条件を確立、規制科学の評価を反映した高度品質管理技術を開発する。また、分析値を品質特性の指標としたウイルスベクターの知財戦略も進める。

品質・安全性確保のための規制科学による評価として、集中管理システムを構築し、各拠点における工程結果や分析結果をすべて集約・解析し、ウイルスベクターごとに製造における安全性確保に重要な工程管理・品質管理の分析項目、評価基準を規制科学により明確化する。

これらの要素技術や各々の拠点で出た成果を集約し、製造技術のプラットフォーム化を図り、さらには競争力のある関連技術を結集した先端的技術研究拠点等との連携を進めていく。



## CIN構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築

国土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長

クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)は、患者レジストリを用いて効率的な治験ができる環境を整備することによって臨床開発を加速し、新薬等の早期開発により国民の健康寿命を延伸することを目指す厚生労働省の事業である。患者レジストリは、市場性調査、治験計画の立案、治験へのエントリー、治験対照群、市販後安全対策等、様々な目的の用途で、医薬品等の治験・臨床研究の推進への貢献が期待されている。しかし、利用目的に応じた必要な情報が収集されていないこと、大学、国立高度専門医療研究センター(NC)、学会、研究グループなど様々な組織が独自に運用を行っていること、また、本邦における患者レジストリの整備状況等について、情報の一元的な集約・可視化ができていないことなど、患者レジストリの活用が容易とは言えない現状がある。

そのような状況を踏まえ、当事業班は、国内に存在する患者レジストリに関する情報を収集し、得られた情報をウェブサイトで一元的に把握・検索できるシステムを構築・公開するとともに、レジストリの構築・運営・活用についての情報発信や相談対応を行うための準備を進めている。事業を進めるに当たっては、国立精神・神経医療研究センターの武田伸一理事および群馬大学の林邦彦教授が研究代表者を務め、CINの横断的な研究を行う2つの研究班や、京都大学の松田文彦教授が研究代表者を務め、難治性疾患実用化研究事業のプラットフォームを提供する研究班とも連携しながら、患者レジストリの構築・運用・活用に関わる方々の支援ができるように、各NCおよび医薬基盤・健康・栄養研究所を事業分担施設として事業班を構成した。

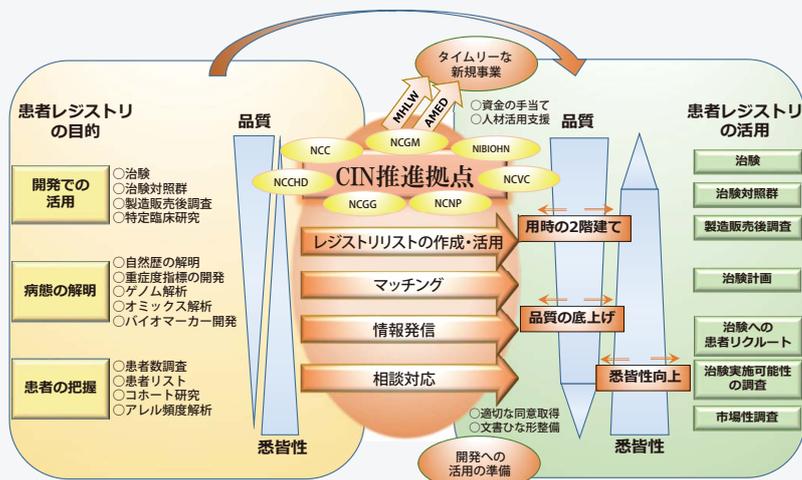
国内の患者レジストリに関する情報

収集については、2017年度は、日本医学会連合加盟の多くの臨床系学会と各NCの協力を得て、学会会員とNC職員を対象に患者レジストリおよびコホート研究についての調査を行い、1次調査での有効回答557件、詳細な2次調査での有効回答407件について、2018年7月12日開催のAMED CIN推進支援事業公開シンポジウムで集計結果の概要を報告した。本シンポジウムでは、いくつかの探索的な解析の結果について紹介する。

なお、2017年度の調査では、調査の回答期限後にも回答が寄せられ、2018年12月末時点では、1次調査での有効回答は568件、詳細な2次調査での有効回答は416件となっている。より多くの患者レジストリを収集するため、2018年度も調査を継続する予定である。同時に、2017年度の調査の回答内容に対して更新依頼とクエリ発行を行い、情報のアップデートと正確性向上を図った上で、2019年度内に、患者レジストリ検索システムを一般公開することを予定している。

情報発信および相談対応については、患者レジストリ検索システムの一般公開と前後して、当事業班のポータルサイトを開設・公開し、実施していく予定である。

### CINによる医療開発の促進 —産学官連携を支援—



## 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発

齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長

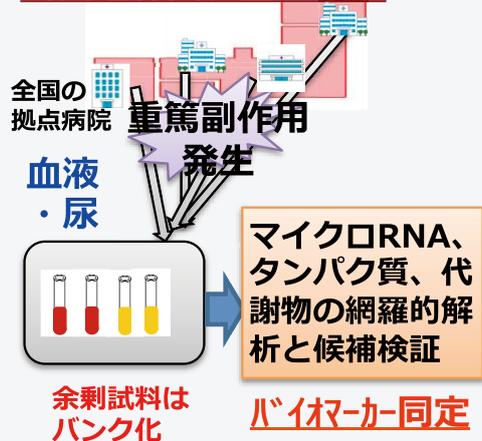
健康・医療戦略推進法において、「医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興」が謳われており、これがレギュラトリーサイエンスとされている。医薬品分野では、新しい医薬品の開発を促進できるよう、適切にその品質・有効性・安全性を予測・評価しうる方法を開発し、医薬行政を通じて国民の健康に資する科学(医薬品規制・評価科学)である。

医薬品開発において、臨床試験後期の成功確率は、約50%と報告されているが、これら臨床試験後期での開発中止原因の約1/4は安全性の問題であり、主要原因の一つである。承認申請直前での開発中止は、製薬企業にとって大きな損失となるのみでなく、革新的医薬品を望む患者への不利益ともなる。一方、副作用を早期に予測・評価しうるバイオマーカーの利用は、臨床試験における副作用の重篤化回避や発症高リスク患者の除外により、医薬品開発の効率化をもたらすと期待される。また、製造販売後の重篤副作用被害を減らすことができるなど、医薬品適正使用推進につながる。

平成27年度より、産学官共同で、薬物性の肝障害、間質性肺炎および重症薬疹に関し、血液および尿試料を収集し、マイクロRNA、タンパク質、内在性代謝物の解析を行って新規バイオマーカーの探索を行うとともに、論文等で既報のマーカー候補を含めて日本人試料による検証を行い、医薬品開発や製造販売後適正使用に利用しうるバイオマーカーの開発を行っている(研究代表者：木原記念横浜生命科学振興財団 大野泰雄)。平成30年8月までに、薬物性肝障害101例、間質性肺炎122例、および重症薬疹55例、並びにそれぞれの関連臓器疾患211～584例の資試料を収集した。

これまでのマーカー探索において、単独または組み合わせにより、間質性肺炎ではびまん性肺胞障害の診断に用いる候補、重症薬疹では重症薬疹全般、あるいは各病型に特異的な候補を見だし、現在、別群試料を用いた検証を行っている。また、薬物性肝障害に関しては、既報マーカー候補の検証を中心に、グルタミン酸脱水素酵素が、肝細胞障害型のみならず胆汁うっ滞型も検出しうることを明らかにした。

**対象：薬物性肝障害、  
間質性肺炎、重症薬疹**



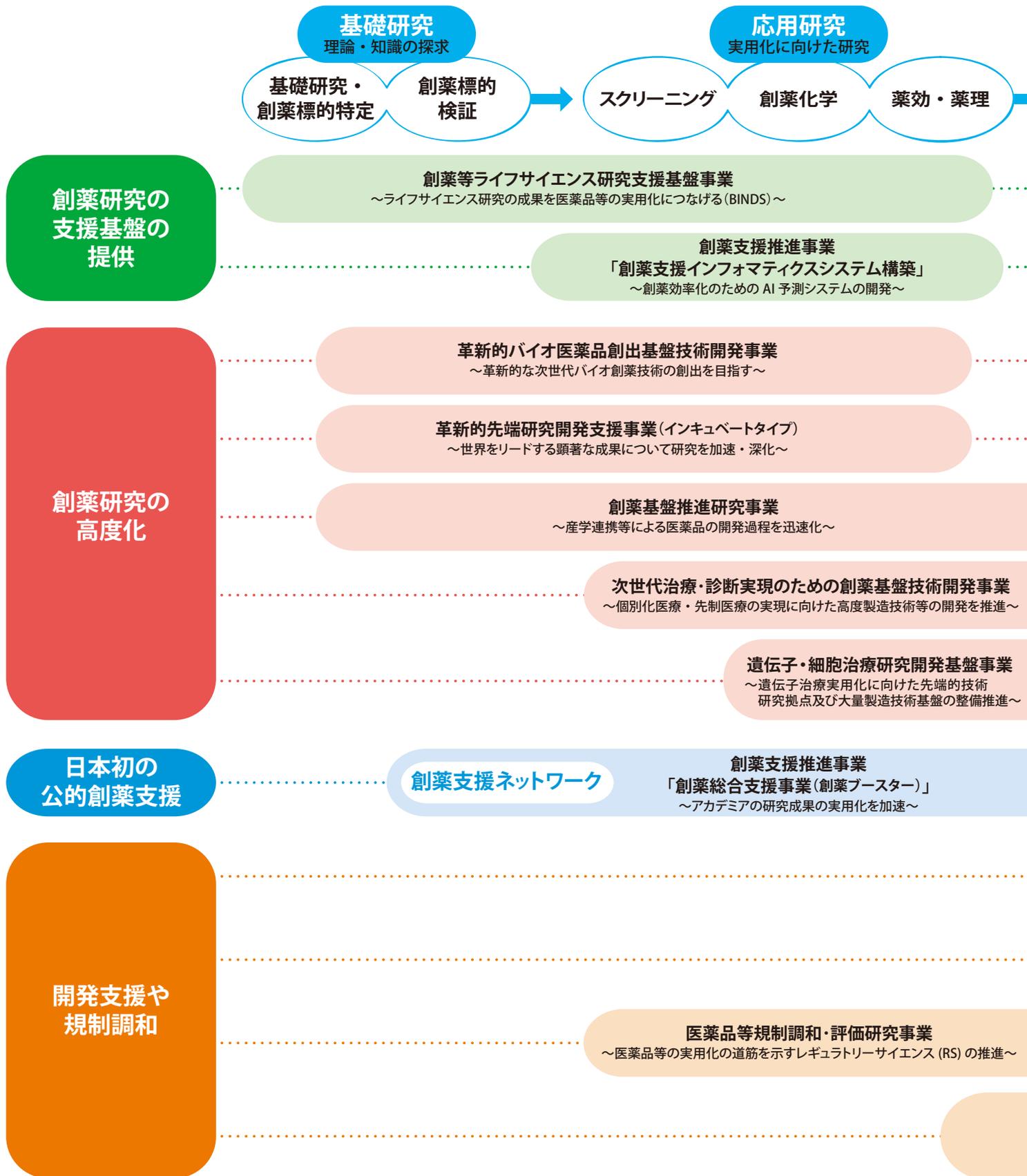
**参加機関：木原財団、国立衛研、  
大学病院等16箇所、第一三共、  
アステラス製薬、他**

また、別研究として、重篤副作用を発現した患者のゲノム試料も収集しており、日本人において予測診断に用いるゲノムバイオマーカーの探索を行っている。これまでにアロプリノール、カルバマゼピン、フェニトイン、アセトアミノフェンなどによる重症薬疹について、また、スタチン薬による薬剤性筋障害について、有意に関連するHLA型や遺伝子多型(一部、候補)を見いだした。

本講演では、AMED研究で得られたこれまでの成果を紹介するとともに、今後の展望を述べる。

# 「オールジャパンでの医薬品創出」プロジェクトについて

革新的医薬品創出に向けた研究開発の充実を図るとともに、創薬標的やモダリティの多様化に対応するための開発環境



ロビーに各事業のポスターを展示しております。ぜひご覧ください。(AMED ウェブサイトにも掲載しております)



# て(2019年3月現在)

等を整備していきます。



ライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的として、放射光施設、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型施設・設備を整備・維持し、積極的な外部解放(共用)を行います。

薬物動態、心毒性、肝毒性のインシリコ予測システムと、それらの基となるデータベースやAI技術基盤を構築し、創薬研究初期の候補化合物のふるい分けや、構造最適化段階における分子設計を支援します。

日本のバイオ医薬品の国際競争力を強化するため、バイオ医薬品の創出に関する先端的技術を有する機関に対して、製薬企業が抱える技術的課題の解決及び世界初の革新的な次世代技術の創出を支援します。

革新的な医薬品や医療機器、医療技術等を創出することを目的に、組織の枠を超えた時限的な研究体制を構築し、画期的シーズの創出・育成に向けた先端的な研究開発を推進するとともに、有望な成果について研究を加速・深化します。

革新的な医薬品の創出を目指して、創薬の基盤技術に係る研究を推進します。具体的には、新薬候補物質の効率的な選定等に資するものとして、医薬品の開発過程を迅速化・効率化するための研究を推進します。

次世代治療・診断を実現するための課題を解決し、先制医療、個別化医療といった次世代治療・診断の実現を推進し、患者のQOL向上と医療費増加の抑制を目指す技術、研究開発を支援します。

遺伝子・細胞治療の実用化のためのベクター製造技術の開発・技術基盤の整備のため、先端的技術研究拠点と大量製造技術開発拠点を連携させ、医療現場に提供する基盤を整備すること及び、先端的な遺伝子・細胞治療のために必要な高度な製造技術、安全性向上技術等の研究開発の加速化を目指します。

創薬支援ネットワーク構成機関が保有する創薬技術や設備等を活用し、HTS、構造最適化、非臨床試験等を、策定した戦略に基づき、切れ目なく支援します。また、医薬品としての実用化につなげるため、導出等に係わる支援を行います。

## 臨床研究・治験推進研究事業 ～質の高い臨床試験の実施を支援～

日本で生み出された基礎研究の成果を革新的な医薬品等の薬事承認に繋げる研究、実用化の見込みが高く、科学性・倫理性が十分に担保され得る質の高い臨床研究・医師主導治験等を支援します。

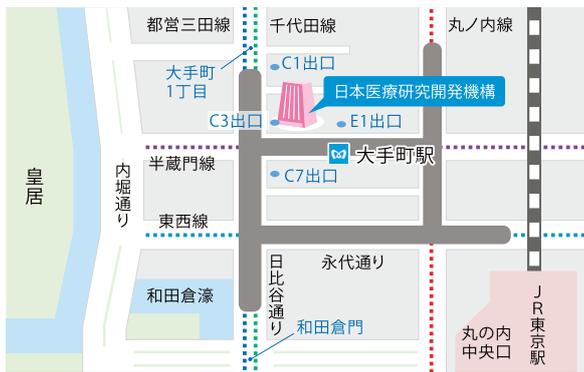
## クリニカル・イノベーション・ ネットワーク推進支援事業 ～CIN構想の加速を支援～

国内のレジストリ情報を収集・整理し、それらを一元的に把握できるシステムの構築やレジストリに関する情報提供・相談等を行い、治験・臨床研究の推進に寄与するCIN推進拠点の整備を支援します。

## 創薬支援推進事業 「希少疾病用医薬品指定前 実用化支援事業」 ～希少疾患領域の研究開発を支援～

科学的根拠に基づいた審査指針や基準等の策定、あるいは最先端の技術を活用した医薬品、医療機器、再生医療等製品の評価法開発、すなわちRS研究を実施し、世界に先駆けた国際規格・基準の策定の提案等を目指します。

希少疾病用医薬品の製造販売承認取得を目指す研究開発型企業等におけるヒト初回投与試験実施前及びヒト初回投与試験以降の開発を推進するため、その環境整備の一環として、一定の開発費用を補助します。



**国立研究開発法人 日本医療研究開発機構**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞社ビル

**創薬戦略部 (22F)**

Tel: 03-6870-2219

**臨床研究・治験基盤事業部 (21F)**

Tel: 03-6870-2229

**東日本統括部**

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1-5-5 室町ちばぎん三井ビルディング 8F

Tel: 03-3516-6181

**西日本統括部**

〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪 タワーB 11F

Tel: 06-6372-1771

URL : <https://www.amed.go.jp/program/list/index01.html>

