

## 研究開発課題事後評価結果

事業名（年度）	次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 （平成30年度～令和2年度）
研究開発課題名	革新的中分子創薬技術の開発／先端的な中分子創薬関連技術の開発
分担研究開発課題名	進化的in vitro及びin silico複合選択による中分子薬剤の調製
代表機関名	国立研究開発法人理化学研究所
研究開発代表者名	伊藤 嘉浩

### 【評価結果】

良い／総合的に計画した成果が得られた

### 【評価コメント】

ターゲットに親和性のあるペプチドを付加することにより、低分子化合物だけでは不十分な標的指向性や阻害活性を増強する中分子量医薬の創出する技術開発を目指した。「癌細胞指向性中分子化合物の創成」と「中分子量の免疫チェックポイント阻害剤の創成」の2つの課題について、進化的in silicoスクリーニング及びin vitro選別システムの確立を行い、一定の成果が得られた。前者では、in silico ドッキング・シミュレーションにより、特定の癌組織で発現している $\alpha$ 型葉酸受容体への指向性のあるペプチドを見だし、抗がん剤と複合化した抗がん剤デリバリー用キャリアーを合成し、細胞レベルの評価による検証を行った。また、「中分子量の免疫チェックポイント阻害剤の創成」については、in vitro選別システムを確立することができ、抗体に代わる中分子化合物の創出をめざして既知の低分子阻害剤や理研ライブラリーからの展開を図り、PD1/PD1受容体相互作用に対して中和活性をもつ分子を得ることができた。

一方、「癌細胞指向性中分子化合物の創成」では、合成した化合物の機能評価は細胞レベルの評価までに留まり、in vivoの評価には至らなかった。動物実験で効果が確認できれば、理研内の創薬・医療医療技術基盤プログラムなどを活用することによる研究推進と実用化を期待する。また、「中分子量の免疫チェックポイント阻害剤の創成」では、in vitro 進化分子工学によるスクリーニングを可能にしたが、中和抗体の活性を超える有望な化合物は得られていない。進化分子工学は将来性のある技術分野であり、進化的in silicoスクリーニング及びin vitro選別システムのシナジー効果が発揮されるようなさらなる工夫を行い、新たな化合物の探査を期待する。

以上