

創薬支援NWの創薬指向型プラットフォーム（産総研）

基礎
研究

標的特定

標的検証

アッセイ系・
評価系構築

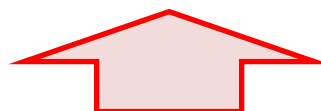
スクリー
ニング

リード探索

構造最適化

前臨床開発

産・学の創薬研究における様々なギャップ（死の谷）を超える



実用化の観点でアカデミアシーズが抱える課題	創薬NWが提供するSolution	創薬支援NWの技術
RNA標的分子に対して機能修飾分子が取得できない	RNA/低分子ドッキングシミュレーションとインシリコスクリーニングを用い、RNAを標的とする機能修飾低分子ヒット化合物の提供	RNA/低分子ドッキングシミュレーション技術
Undruggable標的分子に対して機能修飾分子を取得したい	標的分子の動的構造変化の際に一時的に形成される結合サイト（クリプティックサイト）予測による、結合ポケットが浅い標的分子に対する機能修飾分子の提供	クリプティックサイト予測技術
機能修飾中分子を医薬に仕上げるノウハウがない	機能性ペプチドの親和性を飛躍的に向上させる技術による新蛋白モダリティの提供	小型人工蛋白質進化分子工学技術
疾患標的コンセプトの妥当性を補強したい	iPS細胞や疾患細胞におけるゲノム編集技術を用い、自在に編集することで更なる創薬標的コンセプトを検証	ゲノム編集・デリバリー技術
標的分子に効率的に目的遺伝子を導入するベクターがない（AAVベクターではできない）	幅広い細胞腫に、150kbpもの巨大遺伝子の導入可能な、免疫回避に優れたHSVベースのゲノム非挿入型ウイルスベクターの提供	単純ヘルペスウイルス（HSV）ampliconベクター生産技術
臨床予測性を高めたい	臨床予測性を高める、Organ on a chipや3次元組織を用いたモデルの提供	薬効評価用Organ on chip・三次元組織構築技術

RNA/疾患関連タンパク質を標的としたin silico予測技術（産総研）

【保有技術】

- ・RNAを標的とした創薬支援技術(RNA-低分子ドッキングシミュレーション・インシリコスクリーニング)
- ・Undruggableな標的に対する創薬支援技術(クリプティックサイト予測)

① RNAを標的とした創薬支援技術(RNA-低分子ドッキングシミュレーション・インシリコスクリーニング)



RNA-低分子(緑)
複合体予測結果

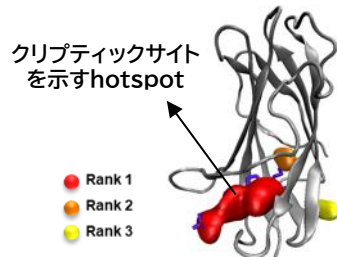
RNA-薬物複合体、蛋白質-薬物複合体予測
のドッキング精度 (Å)

Receptor	Protein	RNA
構造の数	227	502
RMSD < 1Å	30.0%	12.9%
RMSD < 2Å	59.5%	31.5%
RMSD < 3Å	65.0%	43.7%

- ・RNAは立体構造を形成し、低分子化合物と結合可能であり、低分子創薬の重要な標的
(例: ribocil, roseoflavin, risdiplamなど)。
- ・独自技術によりタンパク質-低分子ドッキングと同等精度のRNA-低分子ドッキング計算が可能。
- ・リボスイッチ、mRNA、miRNAを標的とした創薬に貢献可能

② Undruggableな標的に対する創薬支援技術(クリプティックサイト予測)

クリプティックサイト予測結果
(ホットスポットランキング)



標的	クリプティックサイトに 対応するホットスポット のランキング	ホットスポット数
1FVR	1	/ 21
1FXX	1	/ 6
1NEP	1	/ 16
2AM9	2	/ 18
2W9T	1	/ 16
3NX1	1	/ 16
3P53	1	/ 7
3QXW	1	/ 12

- ・創薬標的と期待される疾患関連タンパク質の多くは、結合ポケットが浅く、Undruggable.
- ・クリプティックサイトは、タンパク質の動的な構造変化によって化合物との相互作用時に、一時的に形成される結合サイトであり、undruggableな標的に対する創薬として重要な標的
- ・独自技術により高精度にクリプティックサイトを予測可能。
- ・undruggableな標的に対する創薬に貢献可能

【応用例】

- ・RNAを標的とした低分子化合物のインシリコスクリーニングや薬剤設計
- ・明確な結合部位のない標的に対する創薬標的部位探索

RNA-低分子ドッキングシミュレーション技術、クリプティックサイト予測
技術を活用することで、創薬標的の枯渇問題解決の一助となる



機能性ペプチドを骨格とした小型人工タンパク質作製技術（産総研）

【保有技術】

- 機能性ペプチドと10残基タンパク質を骨格とした小型人工タンパク質の作製技術

高機能化 小型人工タンパク質の作製技術

様々な機能性ペプチドを
創薬資源として活用

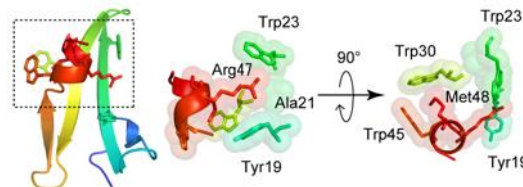
10残基タンパク質



小型人工タンパク質を進化分子工学により作製

親和性**197倍**上昇

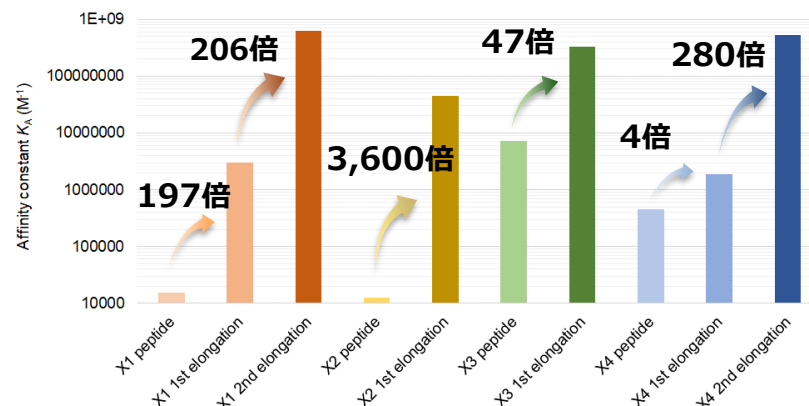
親和性**206倍**上昇



機能性ペプチドの構造をテイラー
メイドに最適化することで大幅な
機能向上が可能

【応用例】 新たなモダリティ（小型人工タンパク質）による薬剤候補物質の作製

ペプチド高機能化技術としての汎用性



機能性ペプチドの親和性を飛躍的に向上させる技術を活用することで、
機能修飾ヒット蛋白質の取得ができる

疾患細胞を標的としたゲノム編集・デリバリー技術（産総研）

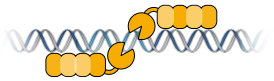
疾患細胞におけるゲノム編集により、創薬コンセプトの検証を効率化

保有技術

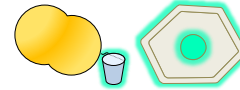
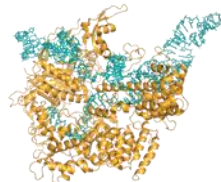
- ・目的に適した、ゲノム編集手法の比較：創薬検証に適したゲノム編集酵素を抽出
- ・タンパク質の直接デリバリー技術：精製したタンパク質を細胞内に直接送達する技術
- ・デリバリー効率の評価技術：対象生物種に依存しないデリバリー効率の評価方法

目的に適した、ゲノム編集酵素の比較評価

知財フリー-ZFN



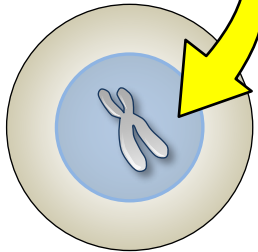
タンパク質デザイン



タンパク質が細胞内に入ると光る
工学的な仕組み

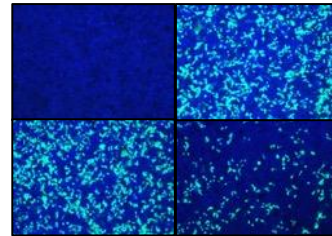
タンパク質の直接デリバリー技術

安全な導入：
外来遺伝子の
ゲノム挿入の
リスクがゼロ



直接導入

デリバリー効率の評価技術



ゲノム編集効率と
デリバリー効率を
区別して、それぞれ
定量評価

技術的な特徴

- ・知財フリー-ZFNの設計・構築・評価
- ・核酸を使用せず、低いオフターゲット
- ・対象細胞での導入効率を比較評価



支援提案

- ・目的に適したゲノム編集ツールの提案
- ・細胞種に応じたデリバリー選択の提案
- ・知財フリーゲノム編集による細胞株樹立



応用例

- ・HIV感染受容体のノックアウト
- ・鎌形赤血球原因遺伝子ノックアウト
- ・バイオ医薬品生産モデル細胞の作出

iPS細胞や疾患細胞を標的としたゲノム編集技術を活用することで、標的コンセプト検証を効率的にできる



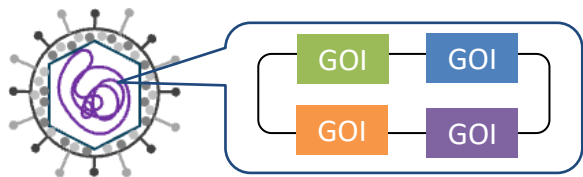
単純ヘルペスウイルス（HSV）ベクター産生技術（産総研）

【保有技術】 単純ヘルペスウイルス（HSV）Amplicon ベクター産生技術

最大約150kbの巨大な遺伝子積載容量を持ち、反復投与例のある、
ゲノム非挿入型DNAウイルスベクター

HSV amplicon vectorの特徴

ウイルスゲノムは保持せず、GOI発現
プラスミド（amplicon plasmid）のみを保持



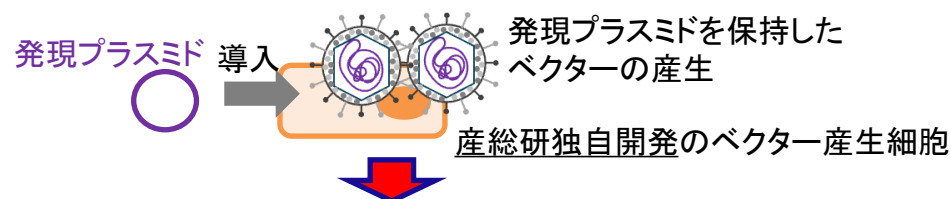
- 最大約150kbpの遺伝子積載容量
→複数遺伝子、制御領域積載可
- 幅広い細胞種に感染
- 非常に低い細胞毒性、低い免疫原性
- 反復投与例あり

HSV ampliconベクター提供の流れ（例）

1. Amplicon plasmidへの目的遺伝子（GOI）の挿入
（依頼者または産総研）



2. ウイルスベクターストックの調製（産総研）



3. ウイルスベクターストックの送付（産総研 → 依頼者）

【応用例】目的遺伝子を発現するHSV ampliconベクターの提供



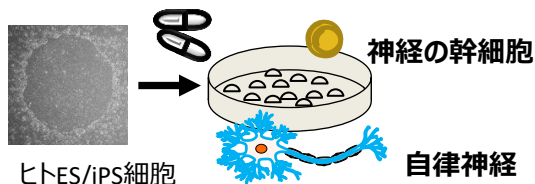
広範囲な細胞に遺伝子導入可能なHSVベクター技術を活用することで、ゲノムサイズの制約などAAVベクターの欠点を克服できる

薬効評価用Organ-on-a-chip/三次元組織構築技術（産総研）

【保有技術】

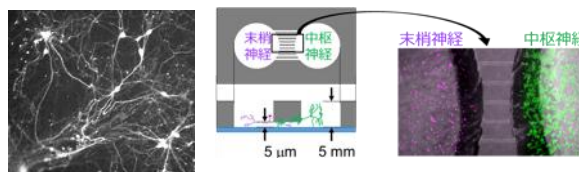
- ・ヒト多能性幹細胞からの自律神経分化誘導技術
- ・生体外での神経ネットワーク再構築技術(Organ on a chip)
- ・血管付き3次元組織の構築技術

ヒト多能性幹細胞からの自律神経分化誘導法



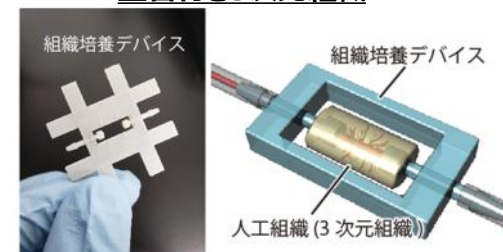
ヒトES/iPS細胞から、自律神経系(交感神経と副交感神経)の誘導が可能。薬剤のアッセイに利用できる。

自律神経ネットワークモデル



自律神経と他の臓器(中枢神経など)を接続したOrgan on chipを作製可能。自律神経との相互作用を解析できる。

血管付き3次元組織



灌流可能な血管を有する3次元組織（肝臓、腫瘍など）を構築可能。抗がん剤など薬剤の評価に利用可能。特に血管が重要なユースケースにて効果を発揮する。



Organ on chipや3次元組織を用いたモデルを活用することで、臨床予測性を高めることができる