



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

革新的バイオ医薬品創出 基盤技術開発事業

Basic Science and
Platform Technology Program
for Innovative Biological Medicine

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

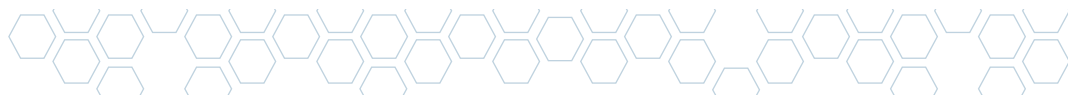
戦略推進部 医薬品研究課

目次 Index

事業概要 Program Summary	4
PSあいさつ Program Supervisor's Message	5
POあいさつ Program Officers' Messages	6・7
運営体制 Operating Structure	8
推進委員会/課題評価委員会 委員名簿 PS, POs, and Experts in Pharmaceutical Research and Development for Management and Evaluation	9
知財戦略課題 Project for Intellectual Property Strategy	9

平成26年度採択 研究開発課題 Research and Development Projects Adopted in FY2014

H26-1 特殊環状ペプチドを中核とした革新的次世代バイオ医薬品開発の加速 Acceleration of the development for the next generation bio-drugs based on macrocyclic nonstandard peptides	菅 裕明(東京大学) Suga Hiroaki (The University of Tokyo)	10
H26-2 新規CRISPR-Cas9システムセットの開発とその医療応用 Structure-based innovation of genome-editing tool (CRISPR) system and its medical application	濡木 理(東京大学) Nureki Osamu (The University of Tokyo)	10
H26-3 第3世代ヘテロ核酸の開発 Development of third generation DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide	横田 隆徳(東京医科歯科大学) Yokota Takanori (Tokyo Medical and Dental University)	11
H26-4 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築-デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価- Building a platform for innovative non-toxic oligonucleotide therapeutics-Synthesis, screening, and evaluation of dual-modified artificial nucleic acids-	小比賀 聡(大阪大学) Obika Satoshi (Osaka University)	11
H26-5 任意の遺伝子発現制御を可能にする革新的ポリアミド薬剤の開発 Development of innovative polyamides that control gene expression on-demand	杉山 弘(京都大学) Sugiyama Hiroshi (Kyoto University)	12
H26-6 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 Development of a series of advanced functional antibody drugs using techniques of specific modification to human IgG antibody	伊東 祐二(鹿児島大学) Ito Yuji (Kagoshima University)	12
H26-7 多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発 Manipulation of cell fate by multi-functional bio-molecules	岡崎 拓(徳島大学) Okazaki Taku (Tokushima University)	13
H26-8 高分子ナノテクノロジーを基盤とした革新的核酸医薬シース送達システムの創出 Development of innovative nucleic acids delivery systems based on polymer nanotechnology	西山 伸宏(東京工業大学) Nishiyama Nobuhiro (Tokyo Institute of Technology)	13
H26-9 染色体工学技術を用いたヒト抗体産生ラットの作製 Generation of transchromosomal rats that express human antibodies via chromosome engineering technology	香月 康宏(鳥取大学) Kazuki Yasuhiro (Tottori University)	14
H26-10 革新的次世代型がん特異的抗体の開発とその臨床応用 Development of innovative next generation cancer-specific monoclonal antibodies and clinical application	加藤 幸成(東北大学) Kato Yukinari (Tohoku University)	14
H26-11 臨床腫瘍特異的なシングルドメイン抗体機能複合体の取得技術に関する研究 Technology development for obtaining functional and cancer-specific single-domain antigen receptor complex	石川 俊平(東京医科歯科大学) Ishikawa Shumpei (Tokyo Medical and Dental University)	15
H26-12 バイオ医薬品局所徐放のための展開型ナノシート創出技術開発 Deployment type nanosheets creation technology development for biopharmaceutical local sustained release	阿部 俊明(東北大学) Abe Toshiaki (Tohoku University)	15
H26-13 エクソソーム改変技術を用いた新規ドラッグデリバリーシステムの開発 Development of a novel drug delivery system using engineered exosomes	吉岡 祐亮(国立がん研究センター) Yoshioka Yusuke (National Cancer Center)	16
H26-14 タンパク質翻訳を促進する新規ノンコーディングRNAを用いた革新的創薬プラットフォームの構築 Establishing innovative drug development platform with the novel non coding RNA enhancing protein translation	カルニンチ・ピエロ(理化学研究所) Piero Carninci (RIKEN)	16
H26-15 RNAi型医薬品を標的組織ならびに多能性幹細胞で持続的に発現させるウイルスベクター技術の開発 Development of an RNA virus vector system that stably expresses RNAi drug in target tissues and pluripotent stem cells	朝長 啓造(京都大学) Tomonaga Keizo (Kyoto University)	17
H26-16 アンメット疾患領域を開拓するスマートなケモバイオ抗体 Smart chemobio antibodies design for unmet disease	梅津 光央(東北大学) Umetsu Mitsuo (Tohoku University)	17
H26-17 バイオ医薬品評価のための新世代ヒト化マウスの開発 Development of next-generation humanized mice for pre-clinical in vivo testing	石川 文彦(理化学研究所) Ishikawa Fumihiko (RIKEN)	18



平成27年度採択 研究開発課題 Research and Development Projects Adopted in FY2015

H27-1	次世代バイオ医薬品を目指した低分子二重特異性抗体の基盤技術開発 Development of manufacturing technology on small bispecific antibody for next generation biologics	浅野 竜太郎 (東京農工大学) Asano Ryutaro (Tokyo University of Agriculture and Technology)	18
H27-2	新規アミノ酸を用いた高親和性・高安定性VHH抗体の作製技術の開発 Development of the technology for synthesizing VHH antibodies with high affinity and stability based on a novel repertoire of genetically encoded amino acids	坂本 健作 (理化学研究所) Sakamoto Kensaku (RIKEN)	19
H27-3	骨格筋指向性のあるペプチド付加モルフォリノ核酸DDS技術の臨床応用に向けた開発 Development of a novel muscle-directed DDS for peptide-conjugated morpholino	岡田 尚巳 (日本医科大学) Okada Takashi (Nippon Medical School)	19
H27-4	組織特異的送達能を有するコンジュゲートsiRNAの創成 Development of siRNA conjugates with tissue-specific delivery functions	上野 義仁 (岐阜大学) Ueno Yoshihito (Gifu University)	20
H27-5	糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の高機能化のための解析・制御・管理システムの開発 Development of a glycosylation analysis and control system to manufacture functionalized glycoprotein products	川崎 ナナ (横浜市立大学) Kawasaki Nana (Yokohama City University)	20
H27-6	バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量技術開発 Development of novel technologies for multi-modal imaging and quantification of bioactive pharmaceuticals	渡邊 恭良 (理化学研究所) Watanabe Yasuyoshi (RIKEN)	21
H27-7	全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発 Spatiotemporal visualization of biopharmaceuticals by whole-body/-organ imaging with single cell resolution	上田 泰己 (東京大学) Ueda Hiroki (The University of Tokyo)	21
H27-8	ゼノ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発 Development of core technology for therapeutic xeno nucleic acid aptamers	栞原 正靖 (群馬大学) Kuwahara Masayasu (Gunma University)	22
H27-9	細胞内がん抗原を標的とするT細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発 Development of the methods for high-performance isolation of T-cell receptor (TCR) like antibodies against intracellularly expressing tumor antigens	磯部 正治 (富山大学) Isobe Masaharu (University of Toyama)	22

研究機関マップ Map of Research Organizations

23



事業概要 Program Summary

背景 Background

**バイオ医薬品は効果が劇的であり副作用も少ない。
我が国の製薬企業も開発に取り組みつつあるが、多くの技術的課題があり解決が求められている。**

Biologics (also referred to as biopharmaceuticals) are radically effective and have relatively few side effects. Despite efforts to develop biologics, Japanese pharmaceutical companies still face many technological challenges.

- 細胞内標的を創薬ターゲットとする技術
Technology for developing drugs that target intracellular targets
- 特定の組織及び細胞へのバイオ医薬品の送達技術
Technology for delivering biologics to specific tissues and cells
- 経口投与を可能とするバイオ医薬の低分子化技術
Technology for developing low-molecular-weight oral biologics
- 糖鎖構造の制御技術 など
Technology for controlling the structure of carbohydrates and other molecules

実施内容 Program aims

バイオ医薬品における我が国の国際競争力を強化するため委託開発を実施

To commission development in order to strengthen Japan's competitiveness in international markets for biologics

- 製薬企業の抱える技術的課題の解決
Address technological challenges faced by Japanese pharmaceutical companies
- 世界初の革新的な次世代技術の創出
Develop the world's first innovative next-generation technologies

事業終了時まで企業等への導出を目指す

Transfer technologies to industry by the end of this program

達成目標 Final goal

世界初の次世代バイオ医薬品創出に係る革新的基盤技術を確立

To establish innovative technology that serves as a base for the development of the world's first next-generation biologics

バイオ医薬品は低分子医薬品よりターゲットへの特異性が高いことから効果が劇的であり、副作用も少ないことが期待されています。我が国の製薬企業もバイオ医薬品の開発に取り組みつつありますが、多くの技術的課題の解決（細胞内標的を創薬ターゲットとする技術、バイオ医薬品の低分子化、特定の組織や細胞にバイオ医薬品を送達する技術、核酸医薬の高活性化及び安定性向上、糖鎖構造の制御技術等）が求められています。

「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」は、これら背景を踏まえ、我が国のバイオ医薬品の国際競争力の強化を目的とし、バイオ医薬品の創出に関する先端技術の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目指した研究開発を平成26年度からの5か年計画で実施している委託事業（委託者：～H27.3文部科学省、H27.4～日本医療研究開発機構(AMED)）です。

Biopharmaceuticals have higher target specificity and thus more dramatic effects than do small molecule drugs, and therefore are expected to cause fewer side effects. Japanese pharmaceutical companies are engaged in the development of biopharmaceuticals, but many technical problems remain. Examples include technologies for drug discovery for intracellular targeting, development of low molecular weight biopharmaceuticals, technologies for the delivery of biopharmaceuticals to specific tissues or cells, high activity and stability improvements for nucleic acid pharmaceuticals, and technologies for controlling sugar chain structures.

Based on this state of affairs, the "Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine" aims at strengthening the international competitiveness of Japanese biopharmaceuticals. The program was inaugurated in FY2014 as a five-year consignment plan (headed by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) through March 2015, and the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) from April 2015). The program has continued research and development aimed at the resolution of technical challenges facing pharmaceutical companies and the creation of the world's first next-generation technologies for institutions with leading-edge technologies related to biopharmaceutical creation.

PSあいさつ - Program Supervisor's Message -



プログラムスーパーバイザー
Program Supervisor
東北大学大学院
医学系研究科 教授
Professor,
Graduate School of Medicine,
Tohoku University

宮田 敏男
Miyata Toshio

革新的なバイオ医薬品の創出に向けて

Collaboration with multiple stakeholders to launch innovative biopharmaceuticals in Japan

医薬品の開発は、我が国が目指している知識集約型産業の良い例であり、日本再興戦略でも次世代の成長産業として位置づけられています。しかし、世界の医薬品市場の主要品目で1/3以上を占めるバイオ医薬品ですが、このうち日本発のシーズを上市している製薬企業は数社だけです。そこで、本事業は、我が国の国際競争力を強化するため、当該分野が抱える技術的課題を解決し、知財やノウハウを企業に繋ぎ(導出)、日本発の革新的なバイオ医薬品を創出する目的でスタートしました。

近年の実用化研究を加速する様々な政策の下、アカデミアからの医薬品開発は、低分子医薬品を中心に、医薬品開発業務受託機関(CRO/CMO)などとうまく協業すれば、基礎研究からヒトでの有効性を確認する医師主導治験(POCの取得)までを繋げる環境が整備されてきました。

しかし、バイオ医薬品は分子量が大きく、構造も遥かに複雑です。ある一定の品質を確保するためには、培養条件、精製や濃縮など厳密な管理が必要で、大量の製品の同等性を確保することが難しい分野です。アカデミアとバイオ医薬品専門のCRO/CMO(バイオCRO)との連携も極めて乏しく、多くの製薬企業にも

十分な経験・ノウハウが蓄積できていないために、たとえアカデミアが革新的なシーズの開発に理論的に成功したとしても、実用化までのハードルはまだ高いと言えます。

日本発の革新的な次世代バイオ医薬品を創出するためには、単に要素技術やシーズ(コンセプト)を発見するだけではなく、複数の革新的な要素技術の組み合わせで付加価値や実用化可能性を高めたり、アカデミア、バイオCRO、製薬企業(バイオベンチャー)間でのオープンイノベーションの「場」を提供して経験やノウハウを繋いだりするなど、多くの課題を抽出して解決しなければいけません。また、多くのアカデミアシーズは開発の初期段階であり(育成フェーズ)、この初期段階でしっかりとした動機づけあるいは出口(導出や実用化)を見据えた支援をする必要があります。ただちに導出できないシーズは、アカデミア側で、適宜バイオCROなどを活用した上で、マテリアルの最適化、品質保証、薬事法に則った安全性試験というステップを踏んで育成していかなければなりません。本事業の趣旨とは若干違いますが、各研究開発課題の推進と並行して、このような問題解決に向けた議論や対応も重要であると認識しております。

平成27年4月からは、本事業は日本医療研究開発機構(AMED)に移管され、「オールジャパンでの医薬品創出」の一つの柱となりました。AMEDの他の事業と連携を図るとともに、規制当局、さらには民間企業(バイオベンチャー、バイオCRO、製薬企業)とも対話を交えながら、活動して参ります。皆様方のご支援を切にお願いする次第です。

Drug discovery and development is a good example of the type of knowledge-intensive industry that Japan is striving to cultivate. However, even though biopharmaceuticals account for over a third of major pharmaceutical products, only a few companies have successfully brought biopharmaceutical drugs developed in Japan to market. This program was started in response to this state of affairs, to strengthen Japan's ability to compete in the international market by solving technological problems faced in this field and out-licensing the resulting intellectual property and knowledge to companies so that they can develop innovative biopharmaceuticals.

Various policies implemented in recent years aimed at accelerating the practical applications of research have laid the groundwork for universities, if they strategically collaborate with entities such as contract research organizations and contract manufacturing organizations (CROs/CMOs), to take their basic research from the drug development process through investigator-initiated clinical trials for evaluating effectiveness in humans to establish proof of concept (PoC). This has mostly applied to studies on low-molecular-weight drugs. However, biopharmaceuticals have high molecular weights and much more complex structures. Parameters such as conditions for culturing, purification, and concentration must be strictly controlled to ensure a certain standard of quality, making it difficult to ensure the equivalency of large quantities of products. There is very little collaboration between academic researchers and CROs/CMOs that specialize in biopharmaceuticals (bio CROs), resulting in many pharmaceutical companies failing to build up sufficient experience or expertise in the field. This means that even if academic researchers make theoretically successful proposals for innovative biopharmaceuticals, there are major challenges in bringing those drugs to clinical trials and eventually to market.

If Japan is to create innovative next-generation biopharmaceuticals, we must do more than simply discover elemental technology, candidate drugs or new concepts; there are multiple other issues that must be identified and overcome. For example, we should increase added value and improve the likelihood that candidate drugs will actually be produced by combining multiple innovative elemental technologies. We should also establish a forum where academic researchers, bio CROs, and pharmaceutical companies (bio-ventures) can bring together their experience and expertise. Furthermore, many promising candidate drugs discovered by academic researchers are in the cultivation phase of development. It is at these early stages that we must provide either strong motivation or support for an exit strategy of out-licensing or commercialization. As for candidates that cannot be immediately out-licensed, universities must cultivate them through material optimization, quality assurance, GLP studies in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law, and investigator-initiated clinical trials, collaborating with bio CROs as necessary. Although this slightly diverges from the purpose of this program, I believe in the importance of discussing and implementing measures to solve these kinds of issues, while tackling various challenges in research and development.

In April 2015, the program was transferred to the auspices of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) and became a pillar of the government's "Project for Drug Discovery and Development" strategy. We aim to link the program with other AMED programs and maintain open dialogue with regulatory authorities and private businesses such as bio ventures, bio CROs, and pharmaceutical companies. I sincerely request your support in accomplishing our goals.

POあいさつ - Program Officer's Message -



プログラムオフィサー
Program Officer
慶應義塾大学医学部
特別招聘教授
Guest Professor,
School of Medicine, Keio University

堀内 正

Horiuchi Tadashi

「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」に期待すること

My hopes for the "Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine"

「抗体医薬」は1990年代後半に登場しましたが、当時の日本の大手製薬企業は比較的低分子医薬の開発指向が強く、バイオ医薬品の開発能力で、2000年代初期には、日本の製薬企業と欧米の企業との間に大きな差が生じていました。しかし、この差も、抗IL-6レセプター抗体や抗PD-1抗体、ポテリジェント技術、等の日本発のバイオ医薬品（抗体医薬）・技術が続々と開発されるに至り、現在はその差が少なくなったと言っても過言ではありません。

この様に画期的なバイオ新薬・技術が日本で開発され研究開発が活性化していますが、2012年に米国で開発されているバイオ医薬品は、ワクチン開発も含めると約900品目を超えているとの事です。今後欧米レベルのバイオ医薬品を日本で創出させるには、産官学での更なる研究開発の加速が必須であると思います。バイオ医薬品の研究開発を加速するため、文部科学省は2014年にオールジャパンの事業として「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」を立ち上げました。この事業のミッションは、革新的バイオ医薬品創出のための基盤技術を開発し、5年以内に企業等への技術移転を目指すものです。

前記の如く、この事業の大きな特徴の一つは、5年以内に企業等への技術導出にあります。そのためには、産業界で研究開発の経験のある人材が、アカデミアの研究者とは違う視点で、本事業の研究開発を評価・支援し必要なアドバイスを行うことが必須であると考えます。小職は30年間以上、製薬企業の創薬現場で主に低分子医薬品の創薬研究に関わって来ました。その後、慶應義塾大学に移り、現在は産官学連携業務及びTR(トランスレーショナル・リサーチ)研究に携わっています。小職は、前記の如く、製薬企業での長年の研究開発経験があり、また医薬品や診断薬開発の企業の研究開発担当者との交流も深く、必要に応じて企業のサポートを得る事が出来る人脈も豊富であります。福沢諭吉先生のお言葉に「活用なき学問は無学に等し」とありますが、この事業で得られた成果を、豊富な人脈を通じて積極的に技術移転(活用)して行きたいと考えております。

2015年4月には「日本医療研究開発機構(AMED)」が始動しました。それによって、日本のライフサイエンスの研究が大きく変化すると考えられます。この様な中で、本事業を確実に前進させ成果を得ることは、バイオ創薬の分野で「欧米に追いつき、追い越す」事になると確信しています。更に、この事業の成果が「アルツハイマー病」「がん」「統合失調症」等、未だに真の有効な薬が見いだされていない疾患の治療薬の開発に貢献することを大いに期待しています。

最後になりましたが、皆様のご指導ご鞭撻を宜しくお願い申し上げます。

When biopharmaceuticals first emerged in the latter half of the 1990s, major Japanese pharmaceutical companies were relatively focused on developing low-molecular-weight drugs. By the early 2000s, a major gap had emerged between the biopharmaceutical development expertise of Western and Japanese pharmaceutical companies. Now that a number of biopharmaceuticals (therapeutic antibodies) and biotechnologies such as the anti-IL-6 receptor antibody, the anti-PD-1 antibody, and Potelligent Technology have been successively developed in Japan, however, it is safe to say that the gap has narrowed.

As described above, breakthrough biopharmaceuticals and biotechnologies are being developed in Japan, and there is evidence of stronger commitment to such research and development in recent years. However, over 900 biopharmaceutical products, including vaccines, were developed in the United States in 2012. For Japan to create biopharmaceuticals at the same level as Western countries, it is essential that industry, government, and academia promote further research and development. To accelerate research and development of biopharmaceuticals, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology launched the "Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine" in 2014 as part of its Project for Drug Discovery and Development strategy. The mission of this program is to develop the underlying technology for producing innovative biopharmaceuticals and to transfer this technology to companies and other entities within five years.

To achieve the goal of out-licensing within this 5-year time span, I believe it is imperative that those with industry experience in research and development evaluate and support our program's research and development efforts by sharing their unique perspectives, which differ from those of academic researchers. I was involved in drug discovery research at a pharmaceutical company for over 30 years, mainly in low-molecular-weight drugs. I subsequently left to work at Keio University and am now involved in collaborative projects between industry, government, and academia as well as in translational research. Because I spent many years in research and development at a pharmaceutical company, I forged close relationships with people involved in research and development at companies that develop pharmaceuticals and diagnostics. I believe these personal connections are valuable in gaining corporate support when necessary. As Dr. Fukuzawa Yukichi once said, "Learning is no better than ignorance if you do not apply it." I hope to use my network of personal connections to proactively transfer and apply the technologies developed in our program.

The Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) was launched in April 2015, and Japanese research in the life sciences is expected to undergo major changes as a result. If we can assure that our program is carried out well and achieves good results amid these developments, I am convinced that Japan will catch up to and even surpass Western countries in the field of biopharmaceutical drug discovery. It is also my strong hope that the results of this program will contribute to the development of drugs to treat Alzheimer's disease, cancer, schizophrenia, and other diseases for which truly effective therapeutic drugs have yet to be discovered.

We appreciate your continued guidance and encouragement.

POあいさつ - Program Officer's Message -



プログラムオフィサー
Program Officer
株式会社 バイオフロンティア
パートナーズ 代表取締役社長
President,
BioFrontier Partners, Inc.

大滝 義博

Ohtaki Yoshihiro

世界に発信するバイオ医薬品の開発に向けて

Aiming for the development of biopharmaceuticals that appeal to the world

近年のバイオテクノロジーの進展は目覚ましく、次世代シーケンサーによる全ゲノム解析データの蓄積、新規標的分子の同定、医薬品候補物質の作用メカニズムの分子レベルでの解明、ゲノム編集技術の発展等、日進月歩の状況を呈しています。これら技術を利用することにより、従来にはなかった新規メカニズムのバイオ医薬品開発が可能となるのではないかと期待が広がっています。この状況の下、バイオ医薬品の熾烈な開発競争が世界各地で繰り広げられているのです。

これまで日本は基礎的研究の分野では標的となる分子の発見など世界に対して一定の貢献を続けてきました。しかしながら、それを受けての実用化が欧米の製薬企業により成し遂げられる等、開発の面では十分なシステム構築ができていなかったと指摘されています。

グローバルな企業間競争に勝ち残るためには、世界的に通用するバイオ医薬品を生み出す研究開発力とともに、開発した製品を迅速に市場に投入する為の取り組みも積極的に実行しなければなりません。実用化のための開発段階は、全世界の開発者が競争相手となるため、確実なエビデンスの蓄積とともに、知財戦略、

開発スケジュールの達成に向けたプロジェクトマネジメントなど、厳格な進捗管理、戦略が要求されます。すなわち、アカデミア発のシーズを用いた研究開発に於いては出口戦略を明確にして、基礎研究からバイオ医薬品の製品化に至るまでを切れ目なく支援する為のバイオ医薬品開発支援体制の構築が必須となるのです。まさに、この為に、2014年に文部科学省が立ち上げたのが「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」なのです。

本事業では出口を、「アカデミアでの研究開発成果を5年以内に企業に移転し、迅速に製品化に繋げる基盤技術を開発する」ことに置いています。そのためには、アカデミアでの研究成果は、開発を引き継ぐ企業がその先の開発過程で利用できる根拠となる質と量を持ったデータを適切な研究期間の間に確保しなければならないことになります。本事業では創薬経験者を含む推進委員会を設置し、製薬企業への技術移転に必要な試験デザインや項目を検討する際に一緒に議論して効率的に進める体制を構築しました。これにより、オールジャパン体制下でのバイオ医薬品の継続的創出を可能とする仕組みの第1歩が始まるのです。

2015年4月から、本事業は日本医療研究開発機構（AMED）に移管されました。日本医療研究開発機構では、医薬品開発に関わる各種事業が併行して実施されます。これら他の事業とも有機的な連携を図り、世界に発信できるバイオ医薬品の開発を目指せればと考えています。

今後とも、皆様のご支援を切にお願い申し上げます。

Biotechnology has made remarkable progress in recent years and is still advancing rapidly, resulting in the accumulation of evidence on whole-genome sequences with the use of next-generation sequencers, identification of new target molecules, elucidation of molecular mechanisms underlying the actions of drug candidates, and development of genome editing technology. There are growing expectations that these technologies will enable the development of unique biopharmaceuticals with new mechanisms. Amid such expectations, biopharmaceutical development has become a highly competitive field around the world.

Japan has continued to make significant contributions to the world in fundamental research, including identifying target molecules. However, clinical application of these findings has often been carried out by companies in the West, indicating the lack of an established system supporting actual product development in Japan.

In order to survive global corporate competition, it is important to possess the ability to conduct research and development that result in internationally competitive biopharmaceuticals, and further, to promptly bring newly developed products to market. The product development stage before commercialization requires strict progress management and strategies such as intellectual property strategies and schedule-oriented project management, in addition to the accumulation of solid evidence, since we are in competition with the rest of the world. In other words, we must establish a support system that clearly indicates an exit strategy and seamlessly provides assistance from the basic research stage of "seeds" to the commercialization of biopharmaceuticals. In fact, this is the reason why the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology launched the "Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine" in 2014.

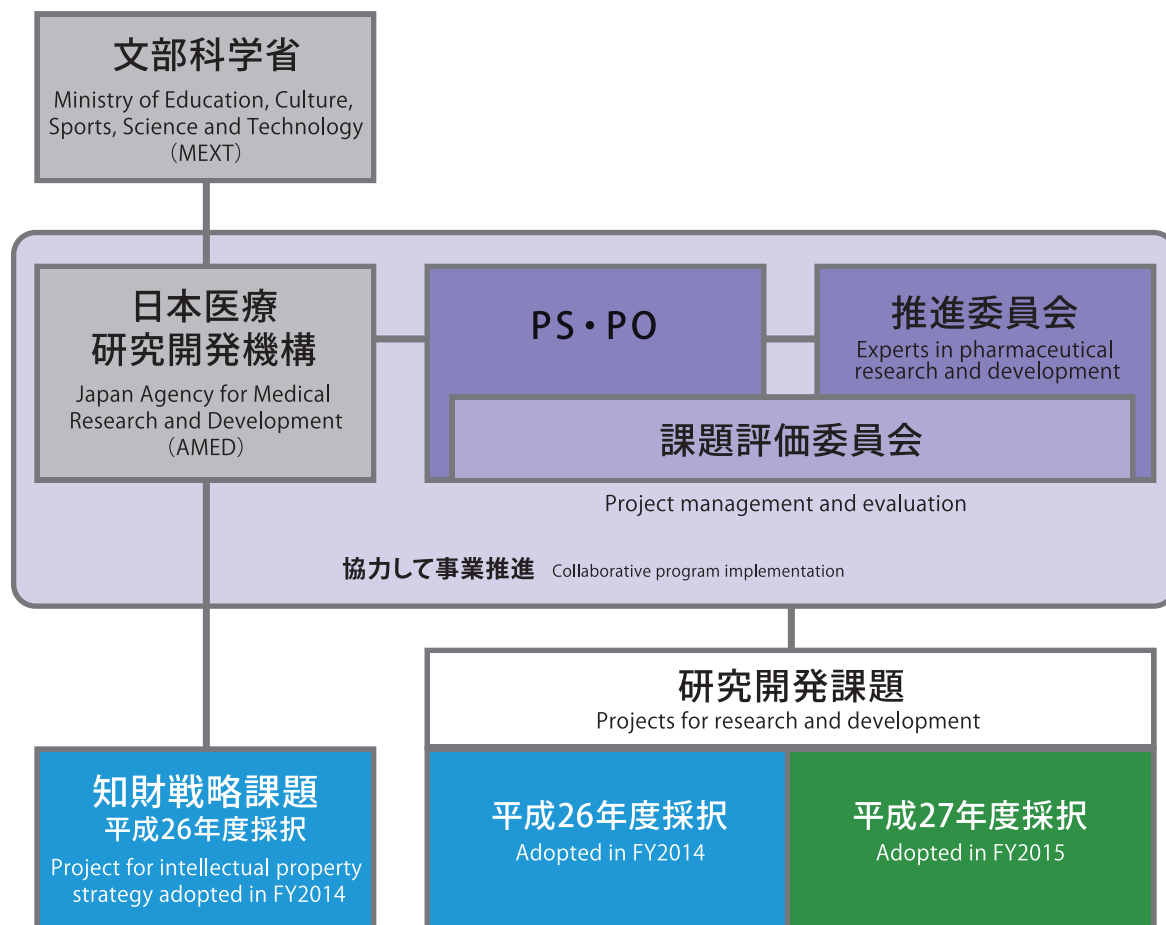
The ultimate goal of our program is to develop basic technologies in academia, the outcomes of which are then swiftly transferred to industry for commercialization, with a maximum transfer time of 5 years.

To accomplish this goal, academia must produce data of sufficient quality and quantity to serve as a solid foundation for further development in industry within an appropriate research period. In our program, a program supervisor (PS), two program officers (POs) and eight experts in drug discovery and development are assigned to a management group. Together with academic researchers, we will discuss the design and types of tests required for efficient technology transfers to pharmaceutical companies. This is the first step toward a Japan-wide system that will enable the continuous production of biopharmaceuticals.

In April 2015, the program was transferred to the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), which conducts several pharmaceutical development-related programs simultaneously. We hope to collaborate with its other programs and aim to develop biopharmaceuticals that appeal to the world.

Your continued support is greatly appreciated.

運営体制 Operating Structure

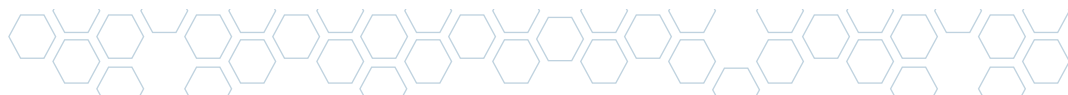


本事業は、文部科学省との連携の下、AMEDによって推進されています。本事業では、1名のプログラムスーパーバイザー（PS）と2名のプログラムオフィサー（PO）が配置されており、事業全体の進捗状況を把握し、事業の円滑な推進にあたり必要となる指導・助言等を行っています。推進委員会は、医薬品の研究開発に精通した有識者からなる機関であり、事業推進、導出活動、成果の公開・利用方策の検討や課題の進捗管理にあたり、PS及びPOに意見を述べるとともに補佐をしています。また、PS、PO及び推進委員をメンバーとする課題評価委員会が設置されており、事前評価、中間評価、事後評価等を実施していきます。

革新的なバイオ医薬品の基盤技術を開発する研究開発課題は、平成26年度に17件、平成27年度に9件が採択されました。また、これら研究開発課題における知財・出口戦略の策定を支援するため、平成26年度に知財戦略課題が採択されています。

This program is promoted by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) in collaboration with the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. One program supervisor (PS) and two program officers (POs) monitor the progress of the overall program, and provide instruction and advice necessary for smooth implementation. In addition to the PS and POs, eight pharmaceutical research and development (R&D) experts manage and evaluate each project.

Twenty-six research projects have been carried out thus far—17 in FY 2014 and nine in FY 2015. In addition, one project for the development of intellectual property strategy was conducted in FY2014.



推進委員会 / 課題評価委員会 委員名簿

PS, POs, and Experts in Pharmaceutical Research and Development for Management and Evaluation

プログラムスーパーバイザー (PS) 兼 課題評価委員

Program Supervisor (PS)

宮田 敏男 東北大学 大学院医学系研究科 教授
Miyata Toshio Professor, Graduate School of Medicine, Tohoku University

プログラムオフィサー (PO) 兼 課題評価委員

Program Officers (POs)

堀内 正 慶應義塾大学 医学部 特別招聘教授
Horiuchi Tadashi Guest Professor, School of Medicine, Keio University

大滝 義博 株式会社バイオフィロントニア パートナース 代表取締役社長
Ohtaki Yoshihiro President, BioFrontier Partners, Inc.

推進委員 兼 課題評価委員

Experts in pharmaceutical research and development

岡崎 寛 協和発酵キリン株式会社 執行役員 研究開発本部副本部長 兼 トランスレーショナルリサーチユニット長
Okazaki Hiroshi Executive Officer, Vice President Head R&D Division; Director Translational Research Unit, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

落谷 孝広 国立がん研究センター研究所 分子標的研究グループ 分子細胞治療研究分野 主任分野長
Ochiya Takahiro Chief, Division of Molecular and Cellular Medicine, Group for Research of Molecular Functions and Targets, National Cancer Center Research Institute

川口 勉 株式会社カイオム・バイオサイエンス 社外取締役
Kawaguchi Tsutomu External Director, Chiome Bioscience Inc.

小梅川純一 株式会社バイオフィロントニア パートナース 技術顧問
Koumegawa Junichi Advisor, BioFrontier Partners, Inc.

後藤 俊男 理化学研究所 産業連携本部 創薬・医療技術基盤プログラム プログラムディレクター
Goto Toshio Program Director, Program for Drug Discovery and Medical Technology Platforms, Cluster for Industry Partnerships, RIKEN

津本 浩平 東京大学 大学院工学系研究科 教授
Tsumoto Kouhei Professor, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

南学 正臣 東京大学 大学院医学系研究科 教授
Nangaku Masaomi Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

宮田 満 株式会社日経BP 特命編集委員
Miyata Mitsuru Executive Leader Writer, Nikkei Business Publications, Inc.

知財戦略課題

Project for Intellectual Property Strategy

革新的バイオ医薬品創出に向けての知財・出口戦略の策定

Development of intellectual property and exit strategies for creating innovative biopharmaceuticals

赤堀 浩司 Akahori Koji 東北大学 大学院医学系研究科 特任准教授 Associate Professor, Graduate School of Medicine, Tohoku University

本事業では、研究開発課題の成果を企業等へ導出することを目指しており、企業導出のための知財戦略、出口戦略の策定を支援することが必要とされています。

本課題は、この支援を行うために設置されており、知的財産や医薬品開発の専門家をメンバーとしています。

知財戦略については、各研究開発課題の進捗状況や知財取得状況を分析し、必要に応じて周辺技術の調査を行って、その検討を進めています。そして、AMED、PS・PO、推進委員に相談をした上で、各技術開発課題やその知的財産部門へ助言を行っています。

また、出口戦略については、事業化の妥当性の評価・検討や、市場調査・評価を通じて、各技術開発課題に助言を行っています。企業連携や薬事規制に関する助言も出口戦略の重要な要素です。

知財戦略、出口戦略に磨きをかけ、研究開発課題の成果が企業等へ円滑に導出されるよう鋭意支援を進めています。

The aim of this program is the technology transfer of 26 projects implemented in this program to companies, which requires support in formulating intellectual property strategies and exit strategies.

This project brings together specialists in intellectual property and pharmaceutical development to provide such support.

We assess intellectual property strategies based on analyses of individual research and development (R&D) projects' progress and granted patents. Research on surrounding technologies is performed when necessary. After consulting with the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), a program supervisor (PS), two program officers (POs), and eight experts in pharmaceutical R&D make recommendations to each R&D project and the corresponding intellectual property division.

Advice on exit strategies are provided to each R&D project based on analyses of progress and validity of commercialization, and the results of market research and assessment. Providing advice on corporate collaboration and pharmaceutical regulations is another important element of exit strategies.

This project continues to refine intellectual property strategies and exit strategies, and to assist the smooth the transfer of R&D outcomes to companies and other entities.



H26-1 特殊環状ペプチドを中核とした革新的次世代バイオ医薬品開発の加速

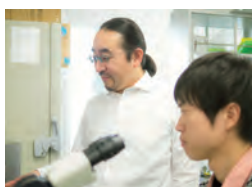
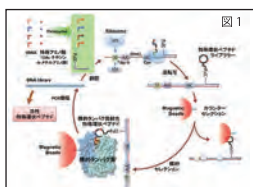
Acceleration of the development for the next generation bio-drugs based on macrocyclic nonstandard peptides



東京大学 大学院理学系研究科 教授
Professor, Graduate School of Science, The University of Tokyo

菅 裕明 (Suga Hiroaki)

菅らが開発した創薬プラットフォーム技術RaPID (Random non-standard peptide integrated discovery) システム (図1) は、人工RNA酵素「フレキシザイム」と大腸菌再構成翻訳を組み合わせたFIT (Flexible *In-vitro* Translation) システムに、ディスプレイ技術を組み合わせて構築されました。本システムは、mRNAを鋳型として、特殊アミノ酸を取り込んだ環状特殊ペプチドを自在かつ簡便に合成し、活性種を迅速かつ安価にスクリーニングする技術です。この技術を駆使すれば、翻訳合成された1兆種類から成るそのライブラリーから、抗体並みの選択性と強さで任意の標的タンパク質に結合する特殊環状ペプチドを数週間で同定することができます。また、環状特殊ペプチドは、低分子のように細胞膜を透過できる可能性も秘めています。本プロジェクトでは、この日本発・世界初の創薬基盤技術と言えるRaPIDシステムを活用することで、そこから生み出される特殊環状ペプチドを日本発の次世代バイオ医薬品として確固たる地位を確立させ、医薬品開発のパラダイムシフトを起こすことを達成目標としています。



Suga *et al.* have developed a breakthrough drug discovery platform for natural product-inspired peptides, referred to as RaPID (Random non-standard peptide integrated discovery) system (Fig. 1). In this system, the flexizyme technology, consisting of a set of flexible tRNA acylation ribozymes, is integrated with mRNA display expressed by a reconstituted *in-vitro* translation system, referred to as FIT (Flexible *In-vitro* Translation) system. This system enables us to readily prepare various libraries of natural product inspired macrocyclic peptides and rapidly screen highly potent ligands against various target proteins in an inexpensive manner. It should be noted that the molecular weights of the macrocyclic peptides discovered by the RaPID system are ranging from 2,000 to 3,000 Da, which are far smaller than antibodies, and thereby they have potential to passively penetrate into cells, i.e. they can target to intracellular proteins. We believe that this technology is a powerful, reliable, and unique drug discovery platform from Japan.

H26-2 新規CRISPR-Cas9システムセットの開発とその医療応用

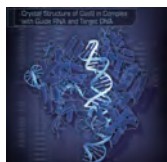
Structure-based innovation of genome-editing tool (CRISPR) system and its medical application



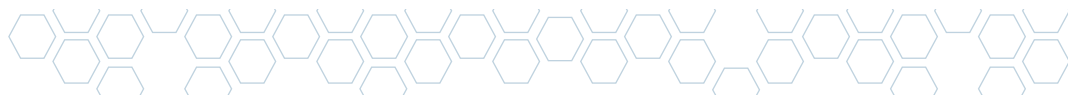
東京大学 大学院理学系研究科 教授
Professor, Graduate School of Science, The University of Tokyo

濡木 理 (Nureki Osamu)

我々は、ゲノム編集ツールとして脚光を浴びているCRISPR-Cas9に焦点を当てて、分子構造から医療応用までを目指します。まず、様々なPAM配列を認識するCas9複合体の結晶構造を決定し、PAM配列の特異的な認識機構を理解し、これに基づきいかなるゲノム配列も切断できる改変CRISPR-Cas9システムセットを開発します (国立大学法人東京大学)。また、セミインタクト細胞リシール技術を利用して、細胞を使った簡便かつ安全で汎用性の高い改変CRISPR-Cas9システムセットの評価系を構築します。また、同法による複数の特定遺伝子座の同時可視化法を構築し、オフターゲットの定量的評価法を開発します (国立大学法人東京大学)。また、既に構築しているマウス受精卵を用いたゲノム編集による遺伝子ノックアウトマウス評価系を用いて、新たに開発する改変CRISPR-Cas9システムを最適化します (国立大学法人群馬大学)。さらに、これまでに蓄積したDNA相同組換えの開始機構制御に関する知見に基づき、造血幹細胞等の内在性相同組換え活性を制御し、CRISPR-Cas9の課題である低頻度の相同配列置換効率を克服する新技術の開発を行い (国立大学法人東京大学)、ヒト遺伝病モデルブタ (具体的には、X-SCIDブタ等) を用いたゲノム矯正造血幹細胞移植治療法を確立します (学校法人自治医科大学)。



We focus on CRISPR-Cas9, acting in DNA double strand break depending on guide RNA, from the molecular structure level to medical application. We will first solve the crystal structures of quaternary complexes of various Cas9 proteins recognizing different PAM sequences to fully understand the specific recognition mechanism of PAM sequence by Cas9, and will develop the Cas9 mutant set that can cleave any genome sequence (The University of Tokyo Team). Then, using semi-intact re-seal technology, we will establish the evaluation system for simple, safe and generally-usable Cas9 set system. Furthermore, we will develop the technology of simultaneous visualization of a number of gene loci to quantitatively evaluate the off-target (The University of Tokyo Team). We have already established *in vivo* evaluation system of gene knock-out by genome editing using fertilized mouse ovum, and we will use the system to optimize the newly-developed CRISPR-Cas9 system (The Gunma University Team). Furthermore, based on our recent study on DNA homologous recombination initiation mechanism, we will enhance the endogenous homologous recombination efficiency in hematopoietic stem cells etc. (The University of Tokyo Team). Finally, combined all together, we will establish the methodology of treatment of pig model of human genetic diseases (X-SCID etc.) by transplantation of hematopoietic stem cells genome-edited by the new CRISPR-Cas9 set system (The Jichi Medical University Team).



H26-3 第3世代ヘテロ核酸の開発

Development of third generation DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide

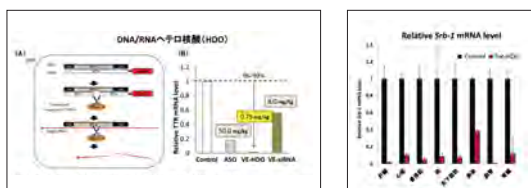


東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授
Professor, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University

横田 隆徳 (Yokota Takanori)

核酸医薬品は標的遺伝子への特異性が高いことから次世代バイオ医薬品として期待されていますが、核酸医薬の主流であるアンチセンス核酸、siRNAは基本特許が欧米に抑えられていて、日本は大きく遅れをとっており、現状では世界をリードする創薬は困難です。日本での核酸医薬開発の課題(ボトルネック)の解決には、1)細胞内の標的をより効率的に制御する日本独自の基盤技術、2)肝臓以外の特定の臓器および細胞への送達する技術、3)経口や経皮など侵襲度の低い投与を可能とする技術が必要と考えられます。

我々の開発したDNA/RNA 2本鎖ヘテロ核酸はアンチセンス核酸やsiRNAとその分子構造・作用機構が異なる第3の核酸医薬で、既存核酸医薬の20倍以上の有効性を有し(第1世代)、mRNA以外にもマイクロRNAなどの非コードRNAやRNA編集制御も可能とする(第2世代)日本独自の基盤技術です。さらにその発展型によって肝臓以外の多くの腹部臓器の遺伝子制御も可能となりましたが、肝障害の副作用があり実用には不十分です。本研究では、肝臓へのnegative targetingと標的臓器へのpositive targetingによって副作用なく目的臓器の遺伝子制御を可能とする新規の基盤技術である第3世代ヘテロ核酸の創生を目的とします。



Here we developed a DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) that achieved silencing ability about 20 times that of ASO alone and can amplify effect of any reported ASOs. The enhanced silencing ability included HDO effects as well as delivery effect of α -tocopherol to the liver. Since the HDO has a specific intracellular processing machinery, we think that HDO is a brand new type oligonucleotide drug.

Although delivery organ of HDO was still limited to the liver, we recently developed modified structure of HDO with administration method, which can regulate many extra-hepatic organs, such as heart, kidney and lung as a second break of HDO. This technology however has a considerable adverse effect of liver toxicity. In this project, we try to develop a sophisticated molecular design with negative targeting of liver and positive targeting to each extra-hepatic organs, and furthermore explore the new technology for oral and transdermal administration of HDO.

H26-4 毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築 -デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価-

Building a platform for innovative non-toxic oligonucleotide therapeutics-Synthesis, screening, and evaluation of dual-modified artificial nucleic acids-



大阪大学 大学院薬学研究科 教授
Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

小比賀 聡 (Obika Satoshi)

核酸医薬は特定の遺伝子の発現を細胞内で抑制できることから、これまで治療困難であった疾患に対する革新的な医薬品の創出につながると期待されています。その実用化に必要な技術として「医薬候補となる配列の効率的なスクリーニング法」、「人工オリゴヌクレオチドが潜在的に有する毒性を回避する技術」等があげられますが、前者については確立された手法は存在せず、未だ研究者の経験則や計算科学に頼った配列探索が展開されています。後者に至っては毒性発現メカニズムさえ十分に理解されていないのが現状です。我が国の核酸創薬の技術レベルを一段と引き上げ、国際競争力を強化するためには、これら両技術の早期確立が必要であると言えます。

本研究課題では、「毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム」構築を目指し、塩基部と糖部の双方に化学修飾を施したデュアル修飾型人工核酸の開発を行います。核酸化学に立脚した革新的な人工核酸技術の中核とし、膨大な医薬候補配列から有望なシーズを超効率的に選り出すスクリーニング技術、核酸医薬の安全性の高い信頼性で担保する毒性評価技術を併せて開発することで、今後の核酸医薬開発における世界的なデファクトスタンダードとなり得る革新的な核酸医薬品創出基盤技術の創出を目指します。



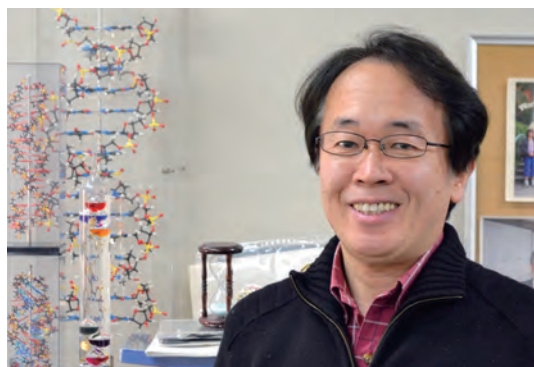
Oligonucleotide therapeutics can inhibit the intracellular expression of certain genes, giving rise to expectations of innovative new drugs that can treat intractable diseases. Technologies required to realize practical applications for oligonucleotide therapeutics include efficient sequence screening techniques and technologies for preventing potential toxicity of artificial oligonucleotides.

Our research aims to create a platform for non-toxic oligonucleotide therapeutics through the development of dual-modified artificial nucleic acids involving the chemical modification of both base and sugar moieties. Focusing on innovative artificial nucleic acid technologies grounded in nucleic acid chemistry, we will develop screening techniques capable of ultra-efficient identification of promising seeds from numerous drug candidate sequences, and toxicity assessment technologies to ensure the safety of oligonucleotide therapeutics with a high level of reliability. Through the promotion of these core technologies, we intend to realize the creation of innovative nucleic acid discovery platform technologies with the potential to become the new global de facto standard in oligonucleotide therapeutics development.



H26-5 任意の遺伝子発現制御を可能にする革新的ポリアミド薬剤の開発

Development of innovative polyamides that control gene expression on-demand



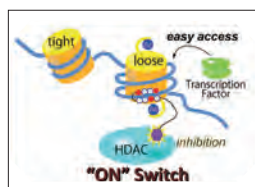
京都大学 大学院理学研究科 教授
Professor, Graduate School of Science, Kyoto University

杉山 弘 (Sugiyama Hiroshi)

遺伝子の診断、測定技術の進歩によって様々な疾病が特定遺伝子の発現異常によるものであることが解明されてきています。しかしながら、それらの疾患に対する直接的な遺伝子制御を基盤にする薬剤治療法は未だ開発の余地が残されています。

我々は、細胞核内に存在するDNAの特定塩基配列を認識して、その塩基配列に対して可逆的に結合する特性（塩基配列特異性）を有するピロール-イミダゾールポリアミド（PI-ポリアミド）の研究を1990年代から続けてきました。

このPI-ポリアミドと既存の薬剤を複合体化（ポリアミド化）することによって、特定の遺伝子発現を制御する革新的なポリアミド薬剤を実現したいと考えています。また、既存の薬剤のポリアミド化により、PI-ポリアミド自身の優れた膜透過性によって細胞核内への効率的な薬剤の送達を検討します。この特異的な薬剤の送達によって、標的とする特定遺伝子の発現制御、ひいては根本的な遺伝子性疾患の治療に繋がると考えています。将来的に得られる研究成果は、製薬企業への技術移転等を通じ、革新的な薬剤の開発・普及に繋がると期待しています。



By the epoch-making developments for the technology of both diagnosis and measurement, various genetic information including the human genome sequences and mutations is being unraveled. However, direct gene-regulating therapy by chemical drugs has until now remained in various research stages of chemical biology. N-Methylpyrrole (P)-N-methylimidazole (I) polyamides are versatile sequence-specific molecules that can recognize and bind predetermined DNA sequences, and we have been exploring the prospect of developing them as innovative PI-polyamide drugs to control specific gene expression since the 1990's. We propose to achieve effective specific drug-delivery by programmable DNA-binding PI-polyamides, which possess good membrane permeability. We strongly believe that this project will make a significant contribution towards specific gene-regulation and treatment by delivering PI-polyamide conjugates. In the future, we expect that the results of our PI polyamide research will contribute to the development of innovative drugs, which will be licensed to pharmaceutical corporations.

H26-6 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

Development of a series of advanced functional antibody drugs using techniques of specific modification to human IgG antibody



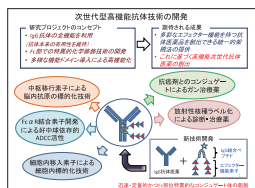
鹿児島大学 大学院理工学研究科 教授
Professor, Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University

伊東 祐二 (Ito Yuji)

今日のバイオ医薬品の主役である抗体医薬は、様々な疾患に対する有効な治療薬として注目されていますが、抗体医薬品の更なる高度化を図るには、抗体が有するエフェクター機能の高機能化・多様化に加え、抗体治療の対象となる新規疾患標的分子の発掘とそれらへの適用の拡大が必要です。

本プロジェクトでは、迅速かつ高い反応収率でヒトIgGを特異的に修飾できる新規ペプチド試薬を独自技術基盤とし、任意のエフェクター分子を抗体に担持させることで、高度で多様な機能を持った一連の抗体医薬の創出を狙います。従来、抗体医薬の対象とされてこなかった細胞内や脳内の疾患関連標的分子に対する抗体医薬の開発も含まれています。

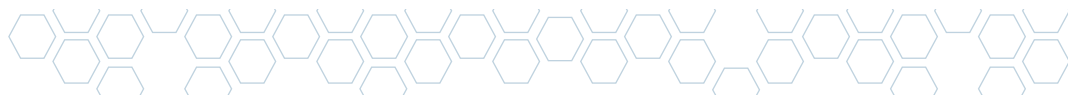
この事業は、標的分子に特異的なペプチドや抗体のデザイン技術に実績を持つ鹿児島大学の研究チームを中核に、ペプチドケミストリーに基づいた抗癌剤の開発およびペプチドミメティックスに技術を持つ東京薬科大学（林良雄 教授）、開発抗体の*in vivo* イメージングへの展開を図る理化学研究所（金山洋介 研究員）、開発抗体の有効性評価を細胞や*in vivo*で実施する協和発酵キリン株式会社（高橋信明 主任研究員）の研究チームが協力して推進します。これらのチームが連携することで、従来にない新しい型の抗体開発の基盤技術形成と一連の多様な高度化機能抗体の開拓を目指します。



Antibody drugs play a leading role in today's biopharmaceuticals, attracting much attention as an effective therapeutics for various diseases. In order to achieve further their progress, we need to further improve and diversify the effector functions of antibodies, as well as to explore new disease molecules targeted by antibody drugs and expand their application.

Based on a unique technology of new peptide reagent that can specifically modify human IgG quickly and efficiently, the project aims to create a series of antibody drugs with advanced functions by connecting the specific molecules with the effector function to antibody. The project also develops antibody drugs for disease-associated target molecules in brain and inner cell which have not been targeted by antibody drugs currently.

The project is jointly conducted by the research team of Kagoshima University, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Institute of Physical and Chemical Research, and the research team of Kyowa Hakko Kirin. The teams aim to establish the technical foundation for the development of a series of new advanced antibodies.



H26-7 多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発

Manipulation of cell fate by multi-functional bio-molecules



徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター 教授
Professor, Institute for Genome Research, Tokushima University

岡崎 拓 (Okazaki Taku)

生命科学研究の発展により、特定の分子を標的としたバイオ医薬品の開発が可能となりました。現在、標的分子の機能を阻害する抗体や、標的分子を発現する細胞に目印をつける抗体の開発が世界中で精力的に進められていますが、標的分子（特に抑制性分子）の機能を賦活化させる生体分子や、複数の分子の機能のバランスを変化させる生体分子の開発は、以前より期待されているものの、あまり進んではいません。

細胞表面分子に対する生体分子は、標的分子を発現する細胞の機能を変化させる、あるいは他の細胞から受ける影響への感受性を変化させることにより効果を発揮します。より多くの分子の機能を同時あるいは段階的に制御することにより、より多様かつ詳細に、注目する細胞の機能や感受性を操作することが可能となれば、様々な疾患に対する根治療法の開発につながると期待されます。

本研究では、分担機関である小野薬品工業株式会社（代表者：柴山史朗主席）と協力して、複数の細胞表面分子の機能のバランスを変化させることにより細胞の機能を自在に操作するための基盤技術を開発することを目的とします。

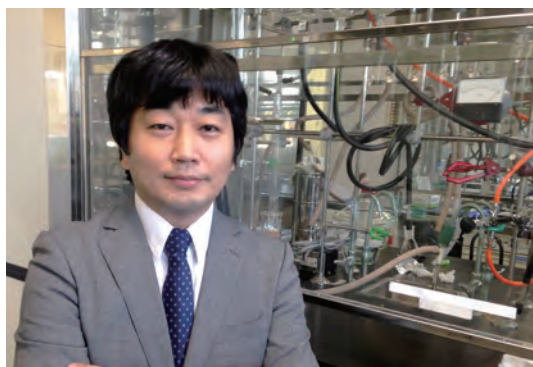


The advancement of biotechnology enabled us to create various kinds of bio-pharmaceuticals. To date, antibodies that block the function of target molecules or label cells expressing cognate antigens have been vigorously explored. In contrast, the development of bio-molecules that activate the function of target molecules, especially inhibitory molecules, has not been as successful as they were expected to be, so far. In addition, the development of bio-molecules that modulates the balance of multiple stimulatory and inhibitory molecules remains little more than fantasy. By regulating the function of multiple molecules simultaneously or in a step-wise fashion, we may be able to control the function or sensitivity of the cells of interest as we wish and achieve complete cure of diverse diseases.

The aim of this project is to develop fundamental technologies that enable us to regulate the function or sensitivity of the cells of interest by modulating the balance of multiple stimulatory and inhibitory molecules.

H26-8 高分子ナノテクノロジーを基盤とした革新的核酸医薬シーズ送達システムの創出

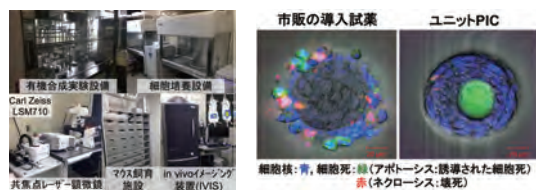
Development of innovative nucleic acids delivery systems based on polymer nanotechnology



東京工業大学 資源化学研究所 教授
Professor, Chemical Resources Laboratory, Tokyo Institute of Technology

西山 伸宏 (Nishiyama Nobuhiro)

siRNA等のオリゴ核酸は、次世代の医薬品として大きな可能性を秘めています。が、疾患治療へと展開するためには、DDSの開発が必要不可欠となります。現在までに、カチオン性脂質や高分子を利用したDDSが開発されていますが、実用化にはまだ遠く、技術的課題が多く存在しているのが現状です。研究代表者は、“全身デリバリーで真に実用化が可能な核酸送達DDSとは、必要な機能をなるべくシンプルな構造の中に創り込んだシステムである”と考え、合成ポリマーとオリゴ核酸1分子から形成されるユニットPIC型核酸送達システムの開発に取り組んできました。これまでの研究により、ユニットPICは、優れたがん集積性と抗腫瘍効果を示すことが確認されています。そこで本研究では、ユニットPICの機能と安全性をさらに高めるための新規ポリマー設計等のさまざまな要素技術の開発を行い、ユニットPICに組み込むことによって臨床応用が可能なオリゴ核酸のDDSの構築を目指します。日本発の核酸送達DDSによる難病の克服や新産業の創出に向けて、民間企業との共同研究やライセンスアウト、国内医療機関との共同研究も活発に行っており考えています。



Nucleic acid-based drugs such as siRNAs have a great potential as innovative therapeutics. It is essential to develop efficient delivery systems of nucleic acids to the target cells; however, clinically useful delivery systems remain to be established yet. Recently, we have developed a novel siRNA delivery system based on a unit polyion complex (uPIC) composed of a single molecule siRNA and synthetic block copolymers. The uPIC-based siRNA delivery systems revealed prolonged circulation, tumor-specific accumulation and potent therapeutic efficacy after the systemic administration. In this project, we aim to optimize the chemical structures of uPIC-forming block copolymers to enhance the delivery efficiency. Also, we develop elemental technologies such as novel tumor cell-targetable ligands and environment-responsive functional polymers, and integrate these technologies into uPIC to construct a clinically useful nucleic acids delivery system. We are willing to collaborate with companies and medical institutions towards overcoming intractable diseases and creation of new industries.



H26-9 染色体工学技術を用いたヒト抗体産生ラットの作製

Generation of transchromosomal rats that express human antibodies via chromosome engineering technology



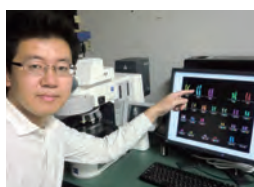
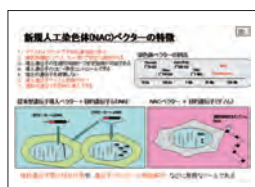
鳥取大学 染色体工学研究センター 准教授

Associate Professor, Chromosome Engineering Resrch Center, Tottori University

香月 康宏 (Kazuki Yasuhiro)

ヒト免疫グロブリン (Ig) 遺伝子トランスジェニックマウスによるモノクローナル抗体作製技術は抗体医薬候補取得のための標準的技術として利用されています。我々は1997年、トランスクロモソミックマウス作製技術により完全長のヒトIg遺伝子座を保持し完全ヒト抗体を産生するマウス作製に世界で初めて成功しました。しかしながら、ヒト由来のセントロメア配列を持つヒト人工染色体のマウスにおける安定性は完全でなく、その安定化により更に高性能化できると考えられました。また、非マウスげっ歯類に本技術が適用できれば、より広範な抗原に対して望みの特徴を持つ抗体取得の確率を高める画期的なプラットフォーム技術になると期待されます。

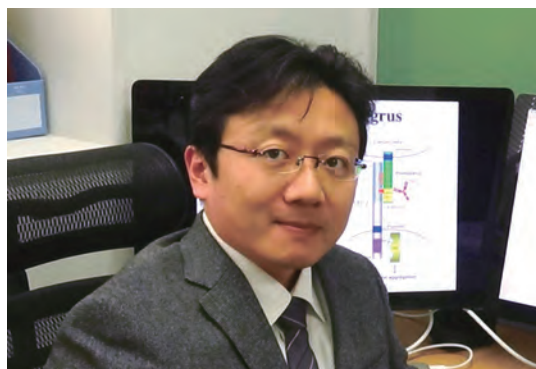
本研究では、ヒトIg重鎖および軽鎖2種(κ , λ)について、巨大なヒトゲノム遺伝子の完全長を保持でき、かつラットで極めて安定な新規の人工染色体を用いてラットへ導入し、加えてラット内因性Ig遺伝子群を破壊することで、完全ヒト抗体産生ラットを作製します。本研究開発は、安全かつ高機能なヒト抗体を取得するための世界初の基盤技術の確立、ひいては次世代バイオ医薬品の創出に大きく貢献できるものと期待されます。



Monoclonal antibody production using transgenic mice expressing the human immunoglobulin (Ig) gene has become the standard technique for the screening of candidate antibodies for medical use. In 1997, we succeeded in generating the first humanized mouse, in which the fully human antibody was produced, via transchromosomal (Tc) technology. However, the stability of the human artificial chromosome (HAC) was not perfect in mice. Stabilization of the introduced human Ig genes in mice using the newly developed NAC (novel artificial chromosome) vector may improve the quality of the humanized mice. In this study, we will generate non-mouse rodents, rats, expressing fully human antibodies by transferring the human Ig heavy and light chains (κ and λ) using the NAC vector and by knocking out the endogenous rat Ig genes. This study will be useful for the establishment of a basic technology to obtain safe human antibodies with enhanced functionality.

H26-10 革新的次世代型がん特異的抗体の開発とその臨床応用

Development of innovative next generation cancer-specific monoclonal antibodies and clinical application

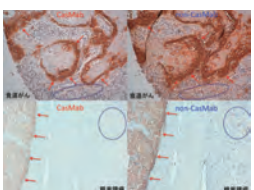


東北大学 大学院医学系研究科 教授

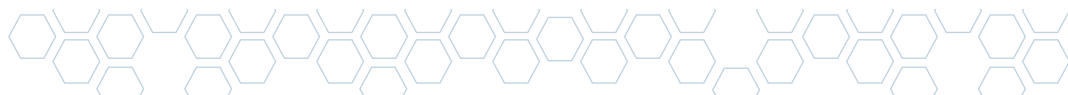
Professor, Graduate School of Medicine, Tohoku University

加藤 幸成 (Kato Yukinari)

従来の抗体医薬開発では、がん細胞/正常細胞比が高い抗原が標的とされています。よって、がん細胞に高発現しているも、正常組織にも発現していると、抗体医薬の開発は断念されました。そこで我々は、がん細胞と正常細胞に同一のアミノ酸配列の膜タンパク質が発現している場合、糖鎖などの翻訳後修飾の違いを利用し、がん細胞のみに反応する抗体医薬品を作製するCasMab法を開発しました。この手法により、開発が断念されていた標的に対しても、新たに抗体医薬品を開発することができます。しかも、新規の標的に対する抗体医薬の開発だけでなく、既存の抗体医薬品を副作用のほとんどない抗体医薬品に置き換えることが可能となりました。また、悪性脳腫瘍や悪性中皮腫のような、全く治療法の開発されていない難治性のがんに対する抗体医薬を開発することが可能となります。すでに我々は、ポドプラニンに対するCasMabの開発に成功しており、ポドプラニンがリンパ管や肺上皮細胞のような正常細胞にも高発現しているにも関わらず、ポドプラニンが高発現するがんを治療することができます。本プロジェクトでは、複数の標的に対してCasMabを開発していきます。



Although many antigens are expressed highly in tumors, those antigens have been removed from the candidates of antibody-drug targets because they were also expressed in normal tissues. When one protein in cancer cells and normal cells possesses the same amino acid sequence, the post-translational difference such as glycans should be utilized to produce the cancer-specific mAb (CasMab). The CasMab method is the platform to develop mAbs, which could attack only cancer cells. Importantly, this method is useful for not only producing CasMabs against novel targets but also replace the existing mAbs into the side effect-free ones. Podoplanin, a cancer metastasis-inducing protein, is expressed in many cancers, while it is also expressed in normal cells such as lymphatic endothelial cells and lung type I alveolar cells. We have already produced CasMabs against human podoplanin. In this project, we will refine our technologies and develop CasMabs against several molecular targets.



H26-11 臨床腫瘍特異的なシングルドメイン抗体機能複合体の取得技術に関する研究

Technology development for obtaining functional and cancer-specific single-domain antigen receptor complex

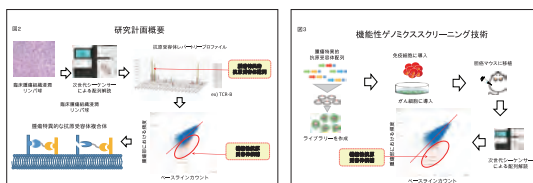


東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

Professor, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

石川 俊平 (Ishikawa Shumpei)

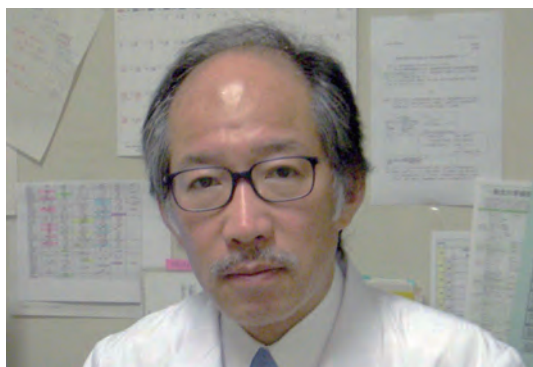
近年がん免疫療法の有効性が着目されてきており、潜在的にがん免疫が生体内でおこっていることが分かってきています。我々はがん浸潤するリンパ球の抗原受容体可変部のシーケンシングを行う技術を開発しており、がん組織のゲノムシーケンシングにより腫瘍特異的な抗原受容体可変領域の配列の探索を行っています。我々の研究グループではゲノミクススクリーニング技術を使ってがん特異的な抗原受容体配列のなかから抗腫瘍活性を持つものを探し出します。またこの抗原受容体ドメインを組み合わせることで相乗的な機能・効果を持つものを選び出し、機能複合体としてのPOC研究の取得を行います。近年のゲノムシーケンシングの著しい発達に伴いがんのドライバー遺伝子が多数同定されているにも関わらず、そのなかでDruggableな標的は多くはなく、同じ標的分子に対して多くの医薬品が作られているのが現状です。本研究ではゲノムシーケンシングの技術を複数の段階で取り入れ、機能性抗原受容体配列の取得と並行して新規の癌抗原の同定も行っていきます。



Cancer immune therapies have gained significant attentions recently, and it has been hypothesized that the tumor immunity really works against cancers in our body. Lymphocytes acquire various antigen-receptor repertoire by the genetic recombination of immune-receptor gene loci in each cells, and tumor-infiltrating lymphocytes show their specific repertoire against tumor antigens. We are developing a novel method for sequencing such antigen-receptor repertoire among tumor infiltrating lymphocytes. In this project, by combining sequencing technologies and functional genomics screenings, we are planning to identify antigen-receptors with effective anti-tumor functions. Moreover, by combining such effective antigen-receptor domains, we will develop antigen-receptor complexes with synergistic functions and effects against cancers. Incorporating the state-of-the-art technologies, we aim to identify novel cancer antigens in addition to the functional antigen receptor complexes. We will aim to develop novel bio-medical pharmaceuticals against cancers depending on our new molecular insights into the cancer immunity system.

H26-12 バイオ医薬品局所徐放のための展開型ナノシート創出技術開発

Deployment type nanosheets creation technology development for biopharmaceutical local sustained release



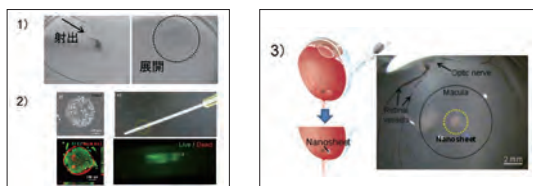
東北大学 大学院医学系研究科 教授

Professor, Graduate School of Medicine, Tohoku University

阿部 俊明 (Abe Toshiki)

我々は、薬剤を局所で徐放したり、細胞を局所へ送達する技術開発を行ってきました。眼疾患の治療を目指して行われてきたものですが、この技術は広くさまざまな疾患を対象にできます。まず眼の最深部にある網膜に薬を届けることを目標にしました。眼内ではなく強膜上から薬剤を徐放する経強膜ドラッグデリバリーシステムで、眼外から薬物を網膜へ持続的に長期間投与できるようになりました。眼内操作がない安全な方法で、網膜以外にも応用可能です。このシステムを利用して近いうちに治験が開始される予定になっています。これらは工学研究科の西澤松彦教授、梶弘和准教授、眼科の中澤徹教授との共同研究で行われてきました。

さらに今回の革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業では、これまでの技術を利用してバイオ医薬品を有効に容易に局所へ送達する技術開発を目指します。微細加工ナノシート作製と針のような狭い空間を通過しても、局所スペースに合わせた自由な展開ができるナノシート生体内局所展開技術開発を行います。本シートは重ね合わせができれば、遺伝子搭載やバイオ医薬品の基になる標的蛋白分泌細胞培養も可能です。



We have been developing drug and/or cell delivery system. Although we performed these studies for eye diseases, these techniques will be able to expand other organs. Because most of the blindness is attributed to retinal diseases, administration of some drugs to treat degenerating retina has been tried. Using our novel device, we can perform sustained long-term drug administration to the retina. We have performed our work in collaboration with Prof Nishizawa and Associate Prof. Kaji (Department of Bioengineering and Robotics) and Prof Nakazawa (Department of Ophthalmology).

We have also developed a biodegradable and transplantable sheet that can culture the cells using microfabrication techniques. We developed micropatterned nanosheets that can be ejected from a syringe through the needle. It can be expanded to conform to the local space according to the necessity. The sheet is gene- and drug-containable and is easily attached to the target tissue, which enable the target molecules could be released locally.



H26-13 エクソソーム改変技術を用いた新規ドラッグデリバリーシステムの開発

Development of a novel drug delivery system using engineered exosomes

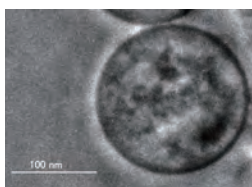
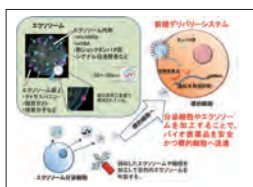


国立がん研究センター研究所 分子標的研究グループ 分子細胞治療研究分野 特別研究員

Research Fellow, Division of Molecular and Cellular Medicine, Group for Research of Molecular Functions and Targets, National Cancer Center Research Institute

吉岡 祐亮 (Yoshioka Yusuke)

現在、核酸医薬品や抗体医薬品などのバイオ医薬品開発分野が急成長を遂げており、精力的に研究が行われています。しかし、これらバイオ医薬品は安全かつ特定の組織や細胞に、高効率に送達（デリバリー）されて初めて効果を発揮します。従って、バイオ医薬品開発の成功には、ドラッグデリバリーシステム（DDS）の確立が非常に重要です。わたしたちは、エクソソーム（Exosome）と呼ばれる脂質二重膜を有する100nmほどの大きさの粒子をDDSに応用することを試んでいます。エクソソームは様々な細胞から分泌され、わたしたちの体液中を循環し、細胞に由来するタンパク質や機能性小分子RNAであるmicroRNA(miRNA)などの核酸を内包して、近接する細胞や遠隔地に存在する細胞へ内包物を届ける役割があるとされています。これらエクソソームを加工することで、特定の組織や細胞へ効率的に送達可能なエクソソームを作製し、さらに、miRNAやsiRNAなどのバイオ医薬品をエクソソームに内包させる技術開発を通して、バイオ医薬品を安全かつ高効率に疾患部位まで運ぶ新たなシステムの開発を目指しています。



Currently, biopharmaceutical such as RNAi and antibody therapy is one of the most rapidly growing fields in drug development research. However, even though these drugs may have potential and strong utility, difficulty in delivering these drugs to appropriate organs or tissues remains a major impediment to their broad clinical applications. We try to develop a novel effective drug delivery systems (DDS) based on exosome which are small membrane vesicles (about 100 nm in diameter). Exosomes are secreted by all types of cells and are also found abundantly in the body fluids. One of the main functions of exosomes is to transmit intracellular molecular messages through mRNAs, microRNAs (miRNAs), and various proteins. In order to deliver therapeutic oligonucleotides such as siRNAs or miRNAs via exosomes to a desired cell type, tissue, or organ, we plan to add (a) specific membrane protein(s) to exosome membrane and/or alter surface glycosylation of exosomes. We aim to develop a novel DDS based on exosomes which deliver biopharmaceutical to target organs or tissues in a safe and effective manner through this research project to help many people suffering from various diseases.

H26-14 タンパク質翻訳を促進する新規ノンコーディングRNAを用いた革新的創薬プラットフォームの構築

Establishing innovative drug development platform with the novel non coding RNA enhancing protein translation



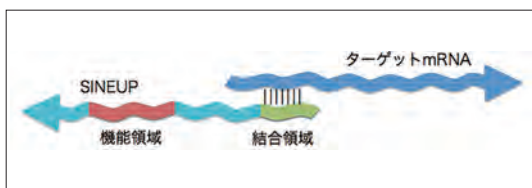
理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 副センター長 機能性ゲノム解析部門 部門長

Deputy Director, Division Director, Division of Genomic Technologies, Center for Life Science Technologies, RIKEN

カルニンチ・ピエロ (Piero Carninci)

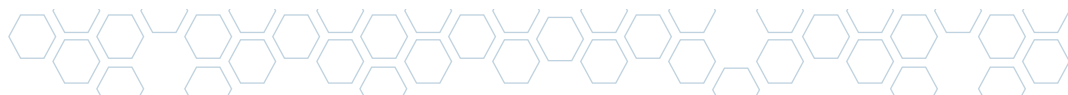
SINEUPは、2012年 (*Nature*. 491:454-7.2012) に発表された、新しいノンコーディングRNAです。任意の対象mRNAからのタンパク質翻訳を促進するツールとして、研究用試薬から核酸医薬までの幅広いアプリケーションに使用できます。SINEUPは機能領域(ED: Effector Domain)と結合領域(BD: Binding Domain)の2つのドメインで構成されます。EDはタンパク質翻訳を促進する機能を持つドメインで一定であるのに対し、BDは標的mRNAごとに、特異的に結合するように設計されます。タンパク質の減少に起因する疾患に対して、RNAiでは対処することができませんが、SINEUPはこの未開拓領域にアプローチすることができます。

SINEUPは、標的遺伝子特異的に設計する必要があります。そこで我々は、効率的なSINEUPの配列設計を行うためのプラットフォームを構築しています。様々な疾患に関わる遺伝子に対してこのプラットフォームを適用し、SINEUPによる創薬の土台作りを行います。



SINEUP is a class of novel non-coding RNAs (ncRNAs), which was reported in 2012 (*Nature*. 491:454-7.2012). Since they can be used as a tool to stimulate protein translation of mRNA of interest, broad applications of it is expected from research reagent to therapeutic. They are composed with Effector Domain(ED) and Biding Domain(BD). ED is the domain that has function of stimulation of protein translation and BD is the domain designed specifically binds target mRNA. RNAi theoretically cannot cure diseases that are caused by insufficient protein production. On the contrary, SINEUPs are the tools needed to approach these unmet medical needs.

SINEUP needs to be designed specifically for target. Now, we are building up platform for SINEUP design, more effectively. Applying this SINEUP platform to various disease related gene, we will establish SINEUP basis therapy.



H26-15 RNAi型医薬品を標的組織ならびに多能性幹細胞で持続的に発現させるウイルスベクター技術の開発

Development of an RNA virus vector system that stably expresses RNAi drug in target tissues and pluripotent stem cells



京都大学 ウイルス研究所 教授

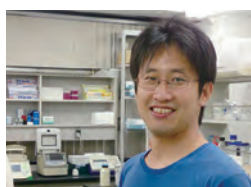
Professor, Institute for Virus Research, Kyoto University

朝長 啓造 (Tomonaga Keizo)

疾患に関連する遺伝子を特異的に制御できる遺伝子サイレンシング技術「RNA干渉(RNAi)」は、次世代の治療法として先進国で開発競争にしのぎが削られています。しかしながら、RNAi型医薬品の要素である低分子RNAを生体局所に効率的に輸送するとともに、持続的に発現させる技術開発が大きな壁となり、臨床応用は進んでいません。

本研究課題では特許技術であるボルナウイルスを利用したベクターシステムを用いて、標的臓器あるいは標的細胞へのRNAi型医薬品の安全な輸送ならびに、適切なタイミングで持続的に発現させる要素技術の開発を行うことを目的としています。

ボルナウイルスはRNA型のウイルスであり、標的細胞の核内で持続的に複製を行うため、低分子RNAの発現に最適なプラットフォームとなります。ボルナウイルスベクターは、神経細胞をはじめ多くの組織を標的とできるとともに、iPS細胞や間葉系幹細胞へも遺伝子導入が可能な次世代のウイルスベクターです。ボルナウイルスを利用したウイルスベクターは、RNAi型医薬品の実現に向けた画期的な要素技術となると期待されます。



The clinical development of RNA interference (RNAi) technology, the gene silencing method that could control disease-related gene expressions, has been highly competitive in industrialized countries. However, because there are some technical difficulties in the efficient local delivery and the long-term stable expression of small RNA molecules, clinical application of RNAi therapies has not yet progressed for the last decade. Our long-term goal is to develop the breakthrough technology that resolves the existing problems on the clinical application of RNAi therapies and that enables to deliver therapeutic RNA molecules to the right cells at the right time.

Bornavirus, animal-derived RNA virus, has a unique property in that it persistently infects in the nucleus of various-type of cells. This characteristic allows this virus to serve as a new platform of small RNA expression vector system. Our study will achieve a breakthrough of the clinical application of RNAi *in vitro* and *in vivo*, and will provide a new therapeutic technology for the treatment of refractory diseases, such as neurodegenerative diseases and cancers. Since bornavirus vector can be available for stem cell modifications, our system will also contribute to the regenerative therapy and aging medicine in future.

H26-16 アンメット疾患領域を開拓するスマートなケモバイオ抗体

Smart chemobio antibodies design for unmet disease



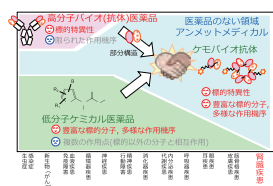
東北大学 大学院工学研究科 教授

Professor, Graduate School of Engineering, Tohoku University

梅津 光央 (Umetsu Mitsuo)

私どもの研究は、低分子医薬と抗体の利点を併せ持つケモバイオ抗体を創り出し、腎臓病をモデルとしてアンメットな疾患の標的分子をターゲットにできる医薬品フォーマットを提案することを目指します。

低分子医薬は、細胞内外の幅広い標的分子を対象として多様な作用機序が狙えるものの、低い標的特異性のためオフターゲット作用を生じる場合が多く、また、特定の組織へ分布させることが難しい欠点があります。一方、抗体医薬は、標的特異性が高く特定組織へ集積させることができますが、利用領域が細胞外に限定され、中和活性と抗体依存性や補体依存性の細胞障害作用に限られます。そこで、私どもは、低分子医薬に抗体の必要最小限な構造を結合させて、幅広い標的分子を対象として多様な作用機序を設計できる低分子医薬に抗体レベルの高い標的特異性を付与することによって、腎臓病疾患をモデルとしてアンメットな疾患の標的分子を対象にできる汎用性と実効性のある医薬品フォーマット(ケモバイオ抗体)を提案できると考えました。本研究では、アンメット領域でも難関な代表的疾患である腎臓病疾患をモデルとして、その有用性を実証していきます。



In this project, we propose a novel medical molecular format which has effective activity for unmet disease by conjugating low molecular organic medicine with antibody fragments. Low-molecular medicines can be designed for targeting various molecules present in and out of cells and they have various interaction with target molecules to express various function; however, the affinity and specificity of low-molecular medicines is so low to lead to off-target reaction. Whereas, antibodies have high affinity for target molecules and its specificity leads to high accumulation on a specific tissue, but the antibodies are not functional in cell and they only have the functions of neutralization and cell cytotoxicity. Here, we conjugates the effective fragment of low-molecular medicine with antibody fragment to construct a medical molecule with novel structural format (chemobio antibody), which has the same targeting capacity and functionality as low molecular organic medicine and further has the same affinity and specificity for targets as antibody. Here, we generate the chemobio antibody for kidney disease as an unmet disease.



H26-17 バイオ医薬品評価のための新世代ヒト化マウスの開発

Development of next-generation humanized mice for pre-clinical *in vivo* testing



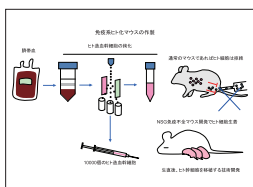
理化学研究所 統合生命医科学研究センター ヒト疾患
モデル研究グループ グループディレクター・主任研究員
Group Director and Chief Scientist, Laboratory for Human Disease Models,
Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN

石川 文彦 (Ishikawa Fumihiko)

バイオ医薬品(抗体医薬・ペプチド・アジュバントなど)は、さまざまな疾患において、あたらしい治療法としての期待が寄せられています。しかし、その効果や副作用は、ヒトとマウスにおいて同様に見られるわけではありません。そのため、マウスだけでなく、ヒトの細胞や分子に対する検証を行うことで、より効率で安全性の高い臨床応用が実現すると考えられます。

このような背景から、私たちは、ヒトの血液・免疫システムをマウスに再現するヒト化マウスを開発してきました。10種類以上にも及ぶ多様なヒト免疫細胞を作る能力を持つ造血幹細胞を、免疫のよいマウスの生直後に移植することで、マウスの中にヒトの造血・免疫システムが作られます。

今回、バイオ医薬品の創薬を加速するため、ヒト樹状細胞・T細胞・B細胞という3つの細胞が相互に作用して、病気の原因となる細胞を認識し、排除できるような新世代ヒト化マウスを作ることとを目的として研究を実施します。新世代ヒト化マウスを用いて、抗体医薬がヒトの白血病やヒトの免疫システムにどのように作用するか、がん・白血病抗原に対する免疫応答をどのように惹起できるかについて評価できれば、製薬企業から創り出される新規バイオ医薬品の、前臨床段階で用いるアッセイ系として位置づけられ、創薬から臨床応用への時間を短縮し、安全性と効果を高めると期待されます。



Development of antibody drugs, vaccines/adjuvants, and cellular therapy is expected to help improve outcomes in various human diseases. Nevertheless, accurate prediction of therapeutic efficacy as well as adverse effect is not always possible in experimental animals such as rodents. Direct examination of human cells or human molecules should lead to safe and efficient drug development.

Based on this, we have been creating a xenograft model called "humanized mice". By injecting human hematopoietic stem cells into immune-compromised NOD/SCID/IL2rgKO mice, we have successfully reconstituted the recipient mice with human acquired and innate immune system.

In this project, we aim to develop "next-generation" humanized mice that enable reconstituted human acquired and innate immunity to interact each other resulting in the antigen-specific human immune response *in vivo*. By using the humanized mice, we will evaluate how antibody drugs or vaccination can target human diseases or to elicit antigen-specific immune response *in vivo*. Through the *in vivo* examination of bioactive agents using humanized mice, we would like to help pharmaceutical industry to facilitate the drug development.

H27-1 次世代バイオ医薬品を目指した低分子二重特異性抗体の基盤技術開発

Development of manufacturing technology on small bispecific antibody for next generation biologics

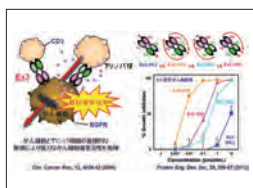


東京農工大学 大学院工学研究院 准教授

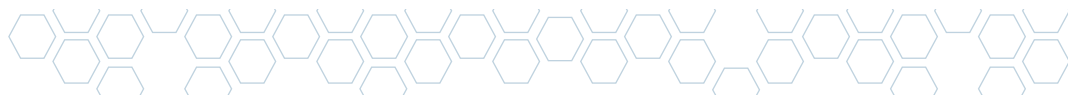
Associate Professor, Graduate School of Engineering,
Tokyo University of Agriculture and Technology

浅野 竜太郎 (Asano Ryutaro)

これまでに研究代表者らが開発してきた低分子二重特異性抗体医薬シーズであるEx3は、担がんマウスモデルに於ける薬効、および製剤化に十分な安定性を有していることを確認してきましたが、既存の調製技術では、実製造プロセスを見据えることはできませんでした。即ち、言い換えれば新たに調製に係る革新的な基盤技術を確認することができれば、このEx3のみならず同様の低分子抗体医薬の実用化を加速させることが期待できます。本プロジェクトでは、より実用化に適した分子設計、遺伝子改変を活用した微生物発現の最適化、プロテインLを利用した高効率精製、の観点から低分子二重特異性抗体の調製に係る基盤技術開発を進めます。宿主微生物としては、汎用的に用いられている大腸菌と酵母に加え、組換えタンパク質の分泌生産に優れ、エンドキシンを持たないことから、低コストでの製造プロセス構築が期待できるブレヴィバチルス菌を用いて、機能の保持と生産量の観点から至適な宿主と配向性の選抜を進め、微生物発現の最適化と高効率精製法の確立へと展開させます。



We have confirmed the *in vivo* anti-tumor effects of Ex3, a small bispecific antibody with specificity for EGFR and CD3, and also confirmed its stability enough for formulation; however, we have not yet established an efficient manufacturing process for applying it as a therapeutic use. In other words, if we develop an innovative manufacturing technology, it will be expected to accelerate a practical application not only of Ex3 but also of other small therapeutic antibodies. In this project, we will develop a manufacturing technology for small bispecific antibodies in the points of view of appropriate molecular design, optimization of microbial expression, and efficient purification using protein L. As an expression host, in addition to *Escherichia coli* (*E. coli*) and yeast which have been generally used, we will use *Brevibacillus* which leads to low cost production because of no endotoxin production. After selection of promising combinations of host cell and format, we will further try to enhance the productivity and establish efficient purification process.



H27-2 新規アミノ酸を用いた高親和性・高安定性VHH抗体の作製技術の開発

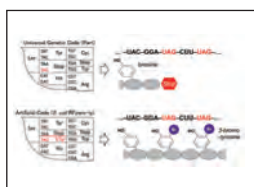
Development of the technology for synthesizing VHH antibodies with high affinity and stability based on a novel repertoire of genetically encoded amino acids



理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター
構造・合成生物学部門 生命分子制御研究グループ グループディレクター
Group Director, Bio-Functional Molecule Development Group,
Division of Structural and Synthetic Biology, Center for Life Science Technologies, RIKEN

坂本 健作 (Sakamoto Kensaku)

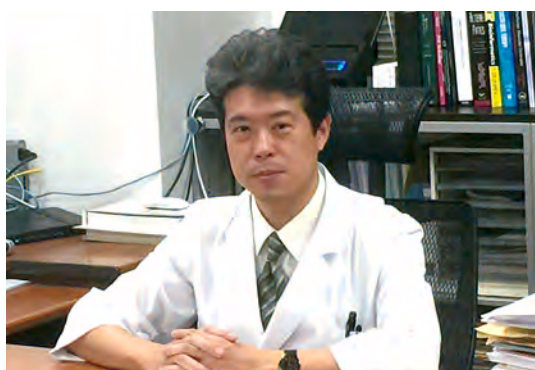
VHH抗体はラクダの重鎖抗体の抗原結合ドメインを切り出した分子です。シングル・ドメインで構成されていて、通常の抗体に比べて分子量は10分の1以下の小ささです。糖鎖を有さないので微生物を用いた生産に適しています。これらの特長から、製造や品質管理が通常の抗体よりも格段に容易であるとともに、通常の抗体の適用領域を超えた医療・診断分野での活用が期待されています。わたしたちは、新規のアミノ酸を取り込んだ組換えタンパク質を生合成する技術を持っており、この技術をVHH抗体の改良に生かしたいと考えています。新規なアミノ酸レパートリーは蛋白工芸上の課題に新しい解決法を提供できるとされています。新規アミノ酸の特長を生かしてVHH抗体の親和性向上、性状改善を実現する技術の開発を行います。分担機関として東京大学(長門石博士)と味の素株式会社に加わっています。味の素には本課題の研究結果を社会に還元することに関わって頂きます。本課題の目的は、個別のVHH抗体の開発ではなく、将来の医薬品開発につながることを想定した技術基盤の創出であり、開発された技術が広く利用されることを期待しています。



A VHH antibody is a single-domain protein ten times smaller than IgG, consisting of the antigen-binding domain of a certain-type of camelid antibody. VHH is expected to be applicable in medical and diagnostic areas that are not suitable for IgG. Here, we plan to develop methods to improve the affinity and stability of VHH and thus facilitate its industrial use, by exploiting a novel repertoire of amino acids. Designer amino acids can be incorporated into proteins at desired sites, to improve, modify, and change the properties and functions of proteins. Such synthetic molecules have been made available through the many-year quest for "artificial genetic codes" by Dr. Sakamoto and his colleagues. The primary goal of this project is more than developing individual VHH antibodies; we intend to develop the platform catering to pharmaceutical and other industries, and the participation of researchers from Ajinomoto Co. Ltd. in this project is appreciated in this regard.

H27-3 骨格筋指向性のあるペプチド付加モルフォリノ核酸DDS技術の臨床応用に向けた開発

Development of a novel muscle-directed DDS for peptide-conjugated morpholino



日本医科大学 大学院医学研究科 教授
Professor, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

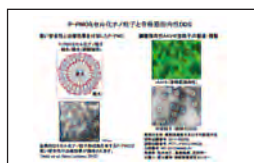
岡田 尚巳 (Okada Takashi)

筋ジストロフィーを対象に、核酸医薬品によるエクソン・スキップ治療が期待されています。ただし適切なDDSがなく、横隔膜を含む骨格筋の治療効果が不十分であり、投与用量の増大に伴う毒性が懸念されます。

高い安全性と膜透過性、骨格筋指向性をもつ画期的な核酸医薬品DDS複合体の開発を目標としています。国立精神・神経医療研究センター神経研究所(青木吉嗣室長、武田伸一所長)との共同研究により、製薬企業への技術導出による治験実施を目標とします。

これまでの成果として、骨格筋指向性のあるAAV8中空粒子の製造・精製技術を開発しました。また、高い安全性と治療効果を付加したP-PMOの開発に成功しました。(Nano Letters, 2015)

今後の展開として、当該技術の開発によって、安全な治療濃度域で、横隔膜を含む骨格筋へ効果的にP-PMOを送達することが期待されます。これらの成果を応用し、エクソン・スキップ治療の本格的実用化を目指します。



A considerable amount of attention has been focused on the oligonucleotide-based exon-skipping therapy to restore dystrophin expression in the affected muscle tissues of Duchenne muscular dystrophy patients with promising data obtained from a series of world-wide clinical trials. One of the current concerns in the oligonucleotide-based approach is the limited efficacy in the skeletal muscles including diaphragm due to a lack of the adequate drug delivery system (DDS).

To address this issue, we have recently demonstrated an innovative work published in the *Nano Letters* (Ezzat and Aoki *et al.* 2015) to state that self-assembly of nanoparticles is essential for receptor-mediated uptake of the peptide-conjugated morpholino antisense oligo (P-PMO). In addition, we also successfully established a large-scale manufacturing methods for the muscle-directed AAV type 8 (AAV8) empty capsids as a candidate of a novel DDS (Kinoh and Okada *et al.*, unpublished).

Here we would like to extend these works to the establishment of a novel muscle-directed P-PMO in combination with AAV 8 empty capsids that are being developed with the Japan Agency for Medical Research and Development funding, to realize a safe and effective exon skipping approach to treat DMD patients.



H27-4 組織特異的送達能を有するコンジュゲートsiRNAの創成

Development of siRNA conjugates with tissue-specific delivery functions

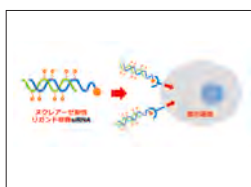


岐阜大学 大学院応用生物科学研究科 教授

Professor, Graduate School of Applied Biological Sciences, Gifu University

上野 義仁 (Ueno Yoshihito)

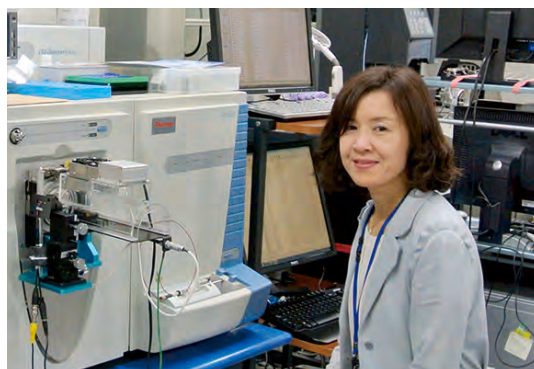
核酸医薬、特にsiRNA医薬は、その特異性と安全性の高さから次世代の抗がん剤候補として大きく期待されていますが、生体内での不安定性や、標的細胞、組織への効率的な送達で課題となり、未だ医薬品として世に出ているものはありません。本プロジェクトでは、siRNA医薬の創出を目的とし、岐阜大学が有する核酸化学と糖鎖化学の力を最大限に活用して、1) siRNAに新規化学修飾を施して生体内でも安定なsiRNAを創出し、2) がん細胞表面に過剰発現している受容体を標的とした化合物をパイロット分子として、上記安定化siRNAと組み合わせることによりシンプルで有効性と安全性に優れたsiRNA医薬の創出を行います。本プロジェクトで開発される化学修飾siRNAは、ヌクレアーゼ耐性が強化された基本構造を持っているので、今後の研究により、付加するLigandを選択することにより特定組織中のがん細胞への選択的な送達が可能となり、様々ながんに対し有効で安全性の高い画期的な抗がん剤になることが期待されます。



Small interfering RNAs (siRNAs) have considerable potential as therapeutic drugs for intractable diseases such as cancer because they can be rationally designed and synthesized if the sequences of disease-causing genes are known. However, several barriers exist in the therapeutic application of siRNAs. Unmodified siRNA is easily degraded by nucleases existing either inside or outside cells, does not readily cross membranes to enter cells, and can stimulate the innate immune system. Development of an effective drug delivery system (DDS) to deliver siRNAs to the target tissues is also one of the critical issues in therapeutic application of siRNAs. In this project, to overcome the above problems, we will create chemically modified siRNAs that are resistant to nucleases. Furthermore, to impart DDS functions to these siRNAs, we will create siRNA conjugates with tissue-specific delivery functions by covalently conjugating the siRNAs with ligands for receptors overexpressed on cancer cell surfaces.

H27-5 糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の高機能化のための解析・制御・管理システムの開発

Development of a glycosylation analysis and control system to manufacture functionalized glycoprotein products



横浜市立大学 大学院生命医科学研究科 教授

Professor, Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University

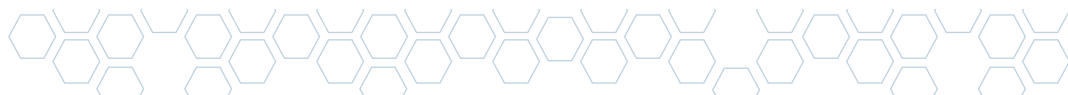
川崎 ナナ (Kawasaki Nana)

糖タンパク質の糖鎖部分は、不均一性が高く、製造方法によって変動することが知られています。糖鎖不均一性の変動は、医薬品の活性、体内動態、免疫原性、物理的・化学的性質などに影響し、結果として、有効性・安全性に影響を及ぼす可能性があります。そのため、目標とする品質・有効性・安全性の確保に必要な糖鎖構造を明らかにし、それを管理する戦略を構築することが重要です。しかし、糖タンパク質の糖鎖の解析や、製造工程・管理方法の開発には、莫大な費用と時間が必要です。そのため、糖鎖の構造・定量解析、及び工程管理を迅速に、かつ自動で行えるシステムの開発が求められています。

横浜市立大学、三井情報科学株式会社、及びThermoFisherScientific株式会社は、LC/MSとアルゴリズムを含む糖鎖の解析・管理システムを開発します。公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団は、抗体製造における糖鎖管理システムの実用性を、シングルユースパーフュージョンシステムを用いて検証します。プロジェクトの成功により、糖鎖管理が可能な工程が提供され、革新的糖タンパク質バイオ医薬品の開発が加速されると期待されます。



Carbohydrate moieties in glycoprotein products are heterogeneous and can be altered depending on the variations in the manufacturing processes. Changes in the heterogeneity possibly affect their activity, half-life, immunogenicity, and physicochemical properties, and can consequently have harmful impacts on the efficacy and safety. Therefore, it is crucial to understand the carbohydrate structures for ensuring the target quality, efficacy and safety and to develop the appropriate control strategy for manufacturing glycoprotein products. However, glycosylation analysis and development of the glycan-control strategy are expensive and time consuming, and therefore manufacturers desire the automated and rapid system for analysis and control of glycosylation. Yokohama City University, Mitsui knowledge industry and Thermo Fisher Scientific develop the glycosylation-analysis and control system, including LC/MS and an algorithm. Using single use perfusion systems, the Kihara Memorial Yokohama Foundation evaluates the feasibility of the system for manufacturing mAb products. The success of our project will provide a glycosylation-controllable manufacturing system, and it will facilitate a development of glycoprotein products.



H27-6 バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量技術開発

Development of novel technologies for multi-modal imaging and quantification of bioactive pharmaceuticals



理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長 生命機能動的イメージング部門 部門長

Director, Division Director, Division of Bio-Function Dynamics Imaging, Center for Life Science Technologies, RIKEN

渡邊 恭良 (Watanabe Yasuyoshi)

バイオ医薬品は、疾患ターゲットへの特異性が高いことから、患者負担の少ない医療を実現すると期待されています。その実現には、バイオ医薬品が疾患部位に正しく集積し機能を発揮していることを可視化し、高精度で定量することが重要です。PETイメージングとCTスキャンのように複数の画像計測手法を組み合わせることで、個別の手法では得られない有用な生体画像情報を引き出すことができます。本研究では、複数のモダリティ（検査技術）を用いて、生体内のバイオ医薬品の動態を観察する技術基盤を構築することで、診断精度の高い可視化・定量計測技術を開発します。複数の機能性分子をバイオ医薬品に導入するためには、既存の化学技術では十分ではありません。そこで本研究では、必要に応じて、簡単に、確実に、迅速に、二つ以上の化学修飾を、同時に、バイオ医薬品の同一箇所を導入する技術を開発します。この技術により、バイオ医薬品の高精度な解析を行えるほか、治療用の薬剤を導入することで、バイオ医薬品の性能を飛躍的に向上させることが可能となると期待されます。様々なバイオ医薬品に適用可能な技術基盤を構築し、グローバル競争に打ち勝つ日本独自技術の創出を目指します。



Biopharmaceuticals (Drugs based on biological molecule(s), such as antibody and nucleic acids) show good therapeutic efficacy due to high selectivity toward particular disease-related targets. In order to accelerate development of this ideal medical technology, the distribution and dynamics of biopharmaceuticals need to be visualized and quantitated in living organs of our body. We have been developed diagnostic technology using positron emission tomography (PET). PET is a technology capable of visualizing distribution of a molecule labeled with short-lived radioisotope. Although PET imaging is a powerful method, combination with other diagnostic technologies, such as computed tomography (CT) imaging, gives more informative data than that obtained only from PET imaging. Thus, obtaining images simultaneously from different modalities provides us accurate information on state of disease for diagnosis. In this project, we develop a method to combine different diagnostic technologies (modalities) through establishment of a method for multiple chemical modifications of biopharmaceuticals that are applicable to multi-modal imaging.

H27-7 全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発

Spatiotemporal visualization of biopharmaceuticals by whole-body/-organ imaging with single cell resolution



東京大学 大学院医学系研究科 教授

Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

上田 泰己 (Ueda Hiroki)

本研究では、バイオ医薬品の生体高分子としての性質を最大限に活用し、CUBIC法を用いることで全身丸ごと透明化・イメージング技術によるバイオ医薬品の体内局在解析パイプラインの開発に取り組みます。具体的には、体内に投与されたバイオ医薬品が、臓器内のどのような部位に局在しているかを明らかにするために、複数のバイオ医薬品を異なる波長で検出する手法、及びシグナルの解剖学的な空間情報を特定するための細胞核の対比染色系と組み合わせることで2色以上のシグナルを同時に取得可能な観察系を構築します。また、様々な遺伝子に蛍光タンパク質がコードされたレポーターマウスや臓器のホルマウント免疫染色系を適用し、バイオ医薬品のシグナルと重ね合わせることで、バイオ医薬品が作用する細胞種の特が可能な検出系を確立します。更に、動物個体の時系列サンプリングを行うことで、バイオ医薬品が時間依存的にどのような体内局在変化を示すかを明らかにし、バイオ医薬品の体内動態を解析するための基盤を整えます。以上のようなバイオ医薬品の体内局在解析パイプラインを開発することで、世界標準となるバイオ医薬品可視化・測定技術を確立します。

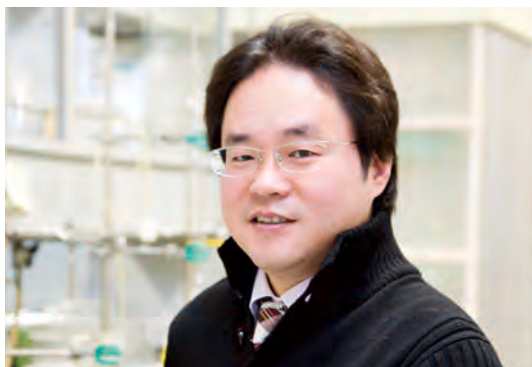


Biopharmaceutical industry wishes state-of-the-art technologies such as a comprehensive and high-throughput analytical platform of *in vivo* dynamics of biopharmaceuticals with cellular resolution. We have recently developed 1) whole-body/-organ clearing protocol, 2) whole-organ/-body imaging with single cell resolution, and 3) computational analysis pipeline, termed CUBIC (clear, unobstructed brain imaging cocktails and computational analysis). CUBIC preserves the fluorescent signals from endogenous reporter proteins, and is compatible with a whole-body/-organ cell-nuclear counterstaining and a whole-organ immunostaining. Since biopharmaceuticals can be chemically crosslinked with endogenous adjacent proteins via a conventional PFA fixation, CUBIC is potentially applicable to visualize spatiotemporal cellular distributions of biopharmaceuticals. In this project, we aim at developing a novel analytical pipeline of *in vivo* dynamics of biopharmaceuticals based on the CUBIC technology, such as 1) multicolor detection of various kinds of fluorescent-labeled biopharmaceuticals, 2) superposition of biopharmaceutical distribution and nuclear/fluorescent protein/immunostained images, and 3) temporal *in vivo* dynamics of biopharmaceuticals.



H27-8 ゼノ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発

Development of core technology for therapeutic xeno nucleic acid aptamers



群馬大学 大学院理工学府 准教授

Associate Professor, Graduate School of Science and Technology, Gunma University

榑原 正靖 (Kuwahara Masayasu)

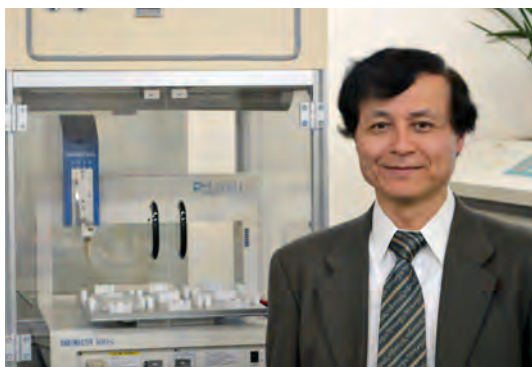
核酸アプタマーは、標的を特異的に認識できる一本鎖のDNAやRNAであり、抗体と同様に治療薬や診断薬等への応用が期待されています。近年、我が国のバイオマーカー(標的)探索技術は世界最高水準となり、がんや循環器系をはじめとするさまざまな疾患関連バイオマーカーが見出されています。また、アジア経済の発展やグローバル化に伴い、PM2.5に含まれる汚染物質や、輸入食品に含まれる農薬等の有害化合物、MERSコロナウイルス、デングウイルス、SARSコロナウイルス等が、身近な脅威として迫りつつあります。故に、標的に対して特異的に結合するレセプター分子を自在に創製する技術の開発が急務となっています。本研究では、生体内安定性(ヌクレアーゼ抵抗性)に優れたゼノ核酸であるLNA(Locked Nucleic Acid)からなるゼノ核酸アプタマーの創製法を確立します。さらに、SOMAmer®に代表される塩基修飾核酸と組み合わせることで、DNAやRNAなどの天然型核酸アプタマーで懸案となっている構造多様性の限界を克服したセレクション系を新たに開発し、ゼノ核酸アプタマー創薬の基盤技術を確立します。実施例として、アルドステロン産生副腎腺腫やアルドステロン症疾患マーカーを標的としたアプタマー治療薬・診断薬の開発を行います。



Nucleic acid aptamers are single-stranded DNA/RNA molecules that can specifically bind to their targets, similar to the function of antibodies; they are expected to be applied to therapeutic drugs and diagnostic agents. Recently, technologies for biomarker discovery in our country have reached the top international level; various biomarkers related to diseases, such as cancers and various circulatory system diseases, are being discovered. Therefore, social needs for methods to specifically detect and inhibit these targets have arisen. In this study, we are attempting to establish a core technology for therapeutic nucleic acid aptamers containing locked nucleic acids (LNAs), which are known to exhibit enhanced biostability, that is, nuclease resistance. Furthermore, we will combine those xeno nucleotides with base-modified nucleotides to expand the structural diversity of nucleic acid aptamers. As an example, we will develop therapeutic xeno nucleic acid aptamers for adrenal adenoma and disease markers of aldosteronism.

H27-9 細胞内がん抗原を標的とするT細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発

Development of the methods for high-performance isolation of T-cell receptor (TCR) like antibodies against intracellularly expressing tumor antigens

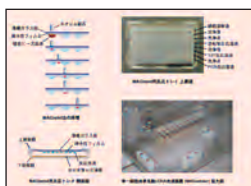


富山大学 大学院理工学研究部 教授

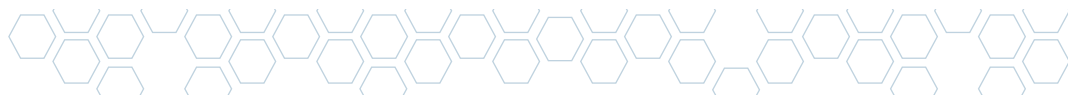
Professor, Graduate School of Science and Engineering for Research, University of Toyama

磯部 正治 (Isobe Masaharu)

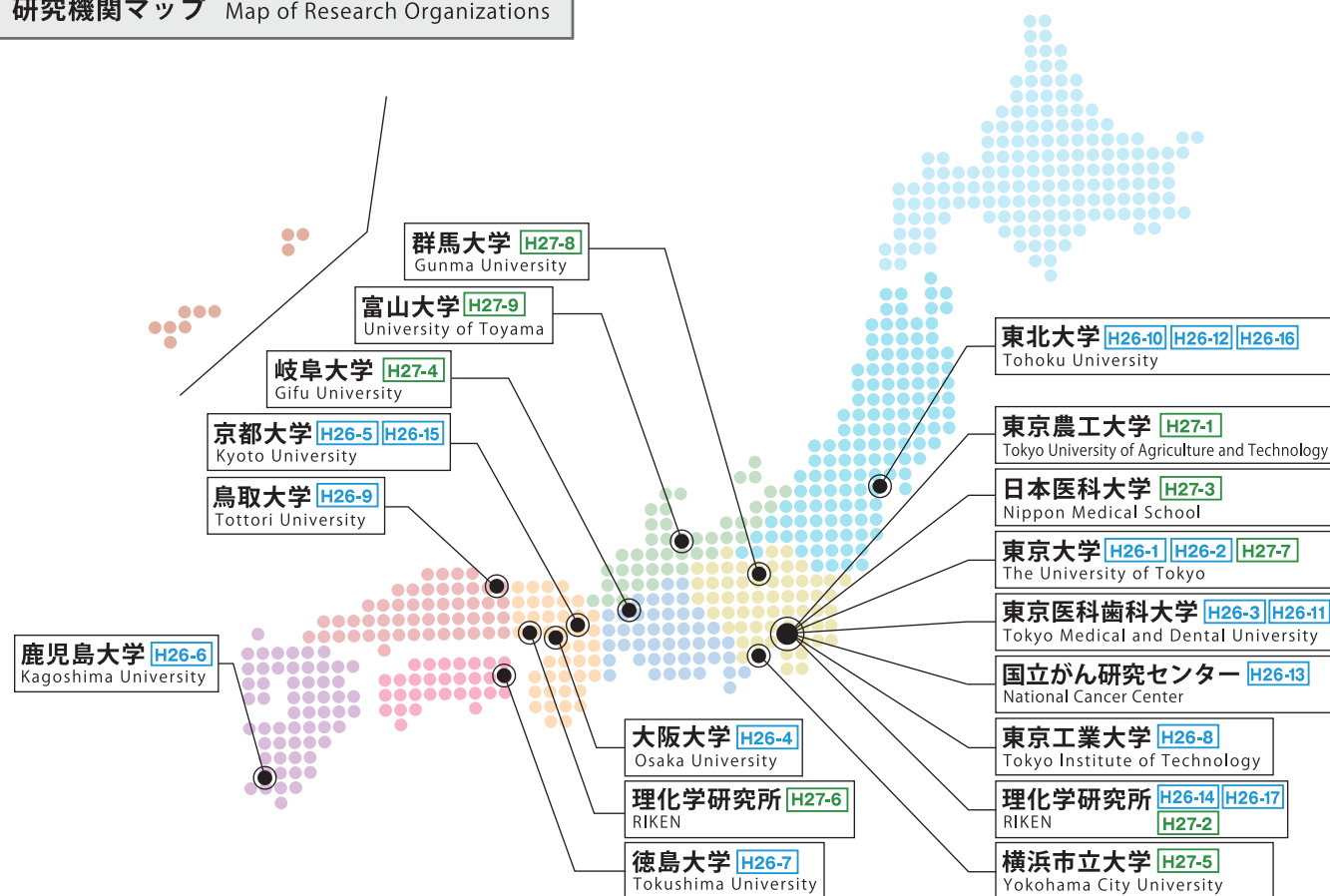
がん治療用抗体の開発では、がん細胞の表面で選択的な発現を示す抗原分子が標的として利用されます。がん細胞で発現する抗原分子には、がん細胞のみで発現する「がん抗原」や、がん細胞と正常細胞で発現するものの、がん細胞で遙かに高い発現が観察される「がん関連抗原」が存在し、これらを合わせると数百種類以上の抗原が同定されています。しかし、これらのがん(関連)抗原のほとんどは細胞内でのみ発現し細胞表面で発現しないことから、細胞外から作用する治療用抗体の標的分子としては適さないと考えられてきました。その結果、標的抗原の枯渇という大きな障害が新規抗体医薬品の開発現場で引き起こされています。しかし細胞内タンパク質であっても、その一部分は抗原ペプチドとしてMHCクラスII分子と複合体を形成することで細胞表面に提示されることから、この複合体を認識するT細胞受容体(TCR)様抗体の利用に注目が集まっています。本研究では、われわれがこれまでに開発した抗体単離技術をさらに進化させ、TCR様抗体の取得に適した技術を開発し、取得されたTCR様抗体を用いて、がん細胞に対する抗体療法のための抗体シーズの開発を目指します。



In the development of the therapeutic antibody for cancer treatment, an antigen molecule showing selective expression on the surface of the cancer cells is usually chosen as a target. Since the majority of such cancer (-related) antigens are only expressed within the cells but not on the surface of cancerous cells, it has been believed that those antigens are not suitable targets for cancer therapeutic antibodies, which ultimately cause a shortage of target antigen. Recent findings indicate that a part of peptides derived even from the cancer antigen only expressed within the cells are presented on the surface of cancer cells by forming a complex with major histocompatibility antigen (MHC) class II molecules (cancer pMHC). The use of the TCR-like monoclonal antibody (mAb) recognizing such a cancer pMHC attracts attention due to its potential on the recognition of intracellular cancer antigen. In this project, we aim the development of the reliable method for generation of TCR-like mAbs and explore the possibilities of deriving seeds for cancer therapy.



研究機関マップ Map of Research Organizations



メモ



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

戦略推進部 医薬品研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞社ビル22F

Tel: 03-6870-2219 Fax: 03-6870-2244

Email: kaku-bio27@amed.go.jp

URL: <http://www.amed.go.jp/>

URL: <http://www.i-biomed.jp/>