

AMED「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」平成26、27年度採択27課題紹介



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

得られた成果 やがて社会を変えていく

AMED「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」は、広く市販されている低分子薬よりも治療効果が高く、副作用が少ないことで注目されているバイオ医薬品を創出するための研究開発を推進している。この事業では、これまでにないサポート体制(マイルストーン管理、知財や契約などの推進・支援)を構築し、研究成果を確実に社会へ還元できる先導的な仕組みを取り入れている。今回の特集では、平成26、27年度に採択された計27課題の研究内容やこれまでの成果、目標などを紹介する。



プログラム
スーパーバイザー
宮田 敏男

秘めたポテンシャルに期待

日本医療研究開発機構(AMED)の「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」では、広く市販されている低分子薬よりも治療効果が高く、副作用が少ないことで注目されているバイオ医薬品を創出するための研究開発を推進している。この事業では、これまでにないサポート体制(マイルストーン管理、知財や契約などの推進・支援)を構築し、研究成果を確実に社会へ還元できる先導的な仕組みを取り入れている。今回の特集では、平成26、27年度に採択された計27課題の研究内容やこれまでの成果、目標などを紹介する。

核酸医薬の高機能化及び安全性向上の技術

「第3世代ヘテロ核酸の開発」

我々は、アンチセンスやsiRNAとその分子構造、作用機構が異なる第3の核酸医薬であるDNA/RNA 2本鎖ヘテロ核酸を創生しました(Nat Commun. 2015)。2本鎖ヘテロ核酸は標的mRNAに結合するアンチセンスgapmerの主鎖と、主鎖に相補的なRNAからなる非天然機能核酸です。その有効性は臓器へのデリバリー効果のみでなく、細胞内での特有のプロセッシング経路による増



横田 隆徳(東京医科歯科大学大学院医学総合研究科脳神経病態学分野(神経内科)教授)

強効果があることが想定されており、その背景には生体内での生物学的に新規の機序があると考え、第3の核酸医薬であると考えています。本事業では、ヘテロ核酸を改良することにより、従来認められていた毒性の軽減を実現しています。さらに改良を加えて、いくつかの臓器で特異性の向上を実現しており、この技術を企業導出しています。

「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—」

本プロジェクトでは「毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム」の構築を目指し、核酸の塩基部分と糖部分のそれぞれにあるいは双方に化学修飾を施した新たな人工核酸の設計・合成を進めています。もともと高い毒性を示すギャプマー型アンチセンス核酸に、合成した人工核酸を導入したところ、いくつかの人工核酸において顕著な毒性低減効果が認められました。こうした成果



小比賀 聡(大阪大学薬学研究所 教授)

の一部については特許出願するとともに、本プロジェクトでは複数の製薬企業との共同研究や成果の企業導出も進めています。さらに研究成果の社会実装を促進するために、核酸創薬並に創薬支援を実施する大学発ベンチャー「ルクサナバイオテック(Luxna Biotech)」を設立するに至りました。今後もより良い核酸医薬につながる研究開発を産官学連携のもと推進していきます。

細胞内標的を創薬ターゲットとする技術

「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」

菅チームは「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」と題した研究事業を展開しています。本研究事業では、菅チームが独自に開発した特殊環状ペプチド探索技術を駆使して獲得した標的タンパク質に高活性・高選択性を有する特殊環状ペプチドリガンドを



菅 裕明(東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授)

用いて、がん細胞、特にかん幹細胞を特異的に攻撃できる薬剤開発を中心に進めています。また、既存の薬剤モダリティとは一線を画す新たな薬剤モダリティを生み出す薬剤開発基盤技術も手がけており、特殊環状ペプチドを中心としたバイオ医薬品としての発展を目指しています。

「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」

SINEUPは任意のタンパク質翻訳を促進するノンコーディングRNAで、標的タンパク質のmRNAに結合し、その翻訳を促します。翻訳を促進する領域と、標的mRNAへ特異的に結合する領域を結合させた二つのドメインから構成されています。人工的に設計できるためツールとして使いやすく、タンパク質生産効率の向上、核酸医薬品開発への応用など様々な分野に活用できます。また、内在



カルニチン・ヒエロ(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)

mRNAに働きかける作用機序であるため、医療分野で応用する際に比較的安全性が高いと考えられます。本事業では、SINEUPの医療分野での実用化を目標として、結合部位の効率的な設計法を確立し、機能領域の二次元構造を同定し、さらに、健康マウスに投与して肝臓におけるSINEUPの効果を確認しました。現在、疾患モデルマウスに投与して有効性を調べる実験を進めています。

「ゼロ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発」

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。本研究ではスクリーン法を用いたゼロ核酸アプタマー創製法に関する基盤技術開発に取り組んでいます。さらに、アプタマーの大量製造法や、アプタマーを用いた新しいバイオマーカー簡便



泉原 正晴(群馬大学大学院理工学府 准教授)

検出法等も開発しました。当該検出法は、標的を含むサンプルを試薬と混ぜ37°Cで放置しておくだけで発光反応が生じるという簡便法であり、ポイントオブケア検査などへの応用が期待されます。この間、国際特許出願4件(指定国移行2件)を含む7件の特許申請を行うと共に、研究成果は米国化学会アナリティカル・ケミストリー誌やサイエンティフィック・リポート誌等に掲載しました。

「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」

DNA配列特異的な結合分子であるピロロール-イミダゾールポリアミド(Pi-ポリアミド)の研究結果として、難治性白血病の増殖に鍵を握る遺伝子群を標的としたクロラムブシリンPI-ポリアミド(Chb-PIP)の開発が挙げられます。企業導出に向けて出願している特許



杉山 弘(京都大学大学院理学系研究科 教授)

施中の薬効・薬理、変異原性試験等の初期安全性評価を踏まえて、様々ながん種への適用を含めて京大インキュベーションプログラムを基に設立するRegugene(仮称)(岸江和夫社長)へ権利移行を進めていく予定です。また、Chb-PIPを用いるがん細胞移植マウスへの抗腫瘍活性を中心とした研究成果は論文としてまとめて報告しています。(J. Clin. Invest. 2017, 127, 2815.)

「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」

核酸医薬は、近年、画期的な医薬品が次々に承認され、今後ますます重要性が高まっていくものと思われ、幅広い疾患治療への展開にはDDSの開発が必要不可欠となります。研究代表者は、シンプルかつ高機能を実現する核酸送達DDSとして、合成ポリマーと核酸1分子から形成されるユニットPICの開発に取り組み、膵臓がんなどの治療における有用性を明らかにしてきました。また、ユニットPICの安全性



西山 伸宏(東京工業大学科学技術創成研究院 教授)

と有効性を高める新規技術として、膜輸送体(トランスポーター)の密度を認識するポリマーや、病変部位の微小環境の変化を感知し標的細胞に取り込まれるように性質が変化するポリマーを開発し、化学メーカーと実用化を視野に入れた共同研究を開始しています。これらの技術は、核酸医薬にとどまらず、様々なバイオ医薬品の高機能化へと適用でき、日本発の画期的な医薬品をもたらすことが期待されます。

特定の組織や細胞にバイオ医薬品を送達する技術

「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」

我々は、失明疾患の原因となる網膜疾患治療を目指して薬剤を局所で徐放する技術開発を行ってきました。最近行われたように、眼内注射は眼の最深部にある網膜に薬を届けやすい反面、副作用の危険性もあり長期投与にも向きません。我々が開発した展開型のデバイスがバイオ医薬品の局所徐放が可能で、眼内操作が必要なく眼の外側(強膜上)から薬を網膜に



阿部 俊明(東北大学大学院医学系研究科細胞治療分野 教授)

持続的に長期投与できます。最近執筆したレビュー論文(Adv. Drug Deliv. Rev. doi: 10.1016/j.addr.2017.07.002.)では、我々のこれまでの成果も含めて網膜疾患治療に関する薬の徐放技術を総括し、今後の展望を概観しています。現在、デバイスの皮下埋め込みなど眼疾患以外への適用も検討しつつ、関連企業への技術導出を進めています。

ボルナウイルスを利用したベクターシステムは、外来遺伝子や低分子RNAを神経細胞やグリア細胞などの神経系由来細胞、iPS細胞、神経幹細胞や造血幹細胞をはじめ様々な幹細胞に安定して発現させることのできる新しい技術です。現在、企業への技術指導を行い、共同開発と導出に向けた技術の最適



朝長 啓造(京都大学ウイルス・再生医学研究所 教授)

主な論文成果としては、iPS細胞を含む幹細胞への応用技術、miRNAを持続的に発現する新規ベクター樹立、抗ウイルス剤によるベクターの排除技術の確立、そして安全性を高めたい非伝播型ベクターの樹立などがあります。ボルナウイルスベクターは、ゲノムを汚染しない安全性や分裂細胞でも持続的に発現できる安

「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」

核酸医薬品や抗体医薬品などのバイオ医薬品を疾患部位に安全に効率よく送達する技術の開発を行ってきました。私たちが注目したのはエクソソームと呼ばれる100nmほどの大きさの小胞で、エクソソームは、あらゆる細胞から分泌され、ヒト以外の多くの生物でも、その存在が確認されています。私たちは牛乳に含まれるエクソソームを精製する技術を開発し、ミルク由来エクソソームの安全性を確認しまし



吉岡 祐亮(国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 研究員)

た。培養細胞に由来するエクソソームと比較して、ミルクに由来するエクソソームは安価で大量に得ることができます。現在、ミルク由来エクソソームに核酸を内封する方法の開発や、腫瘍部位に存在する細胞へ効率よく送達する技術の開発を行っており、これら技術を企業等に導出させ、新規ドラッグデリバリーシステムによる、がん治療を目指しています。

「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」

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がないため、骨格筋や心筋の治療効果が不十分であり、投与量の増大に伴う毒性が懸念されます。このため、高い安全性と組織親和性をもつ核酸医薬品DDSの開発を行い、国立精神・神経医療研究センターと



岡田 尚巳(日本医科大学大学院医学研究科 教授)

筋指向性のあるAAV中空粒子の製造・精製技術や、高い治療効果を有するP-PMOの開発を推進しました。AAV中空粒子をDDSとしたP-PMOの作用増強効果を培養細胞の系で確認し、げっ歯類における安全性や非臨床POCの検証を推進しています。今後、低用量で効果的に治療用核酸を送達する手法の確立が期待され、当該DDSを応用したエクソン・スキップ治療の社会実装を目指します。

「組織特異的送達能を有するコンジュゲートsiRNAの創成」

siRNA医薬品は、優れた医薬品ポテンシャルを有するにもかかわらず、細胞膜透過の困難性、スクリーニング感受性などの弱点が指摘されています。我々は、この問題を突破する手段として、内在性アミノアルキル基、および、標的細胞に特異的なリガンドを糖部に付加修飾した人工核酸を合成し



上野 義仁(岐阜大学応用生物科学部 教授)

的組織内のがん細胞選択的な輸送を可能とする「DDSフリーのコンジュゲート型siRNA」の合成を実現し、既存の手法では達成困難な静脈内投与が可能な核酸医薬を開発することを目指しています。特許出願を行い、また、成果の一部を日本核酸医薬学会年會等で発表を行っています。これらの人工核酸を用いて