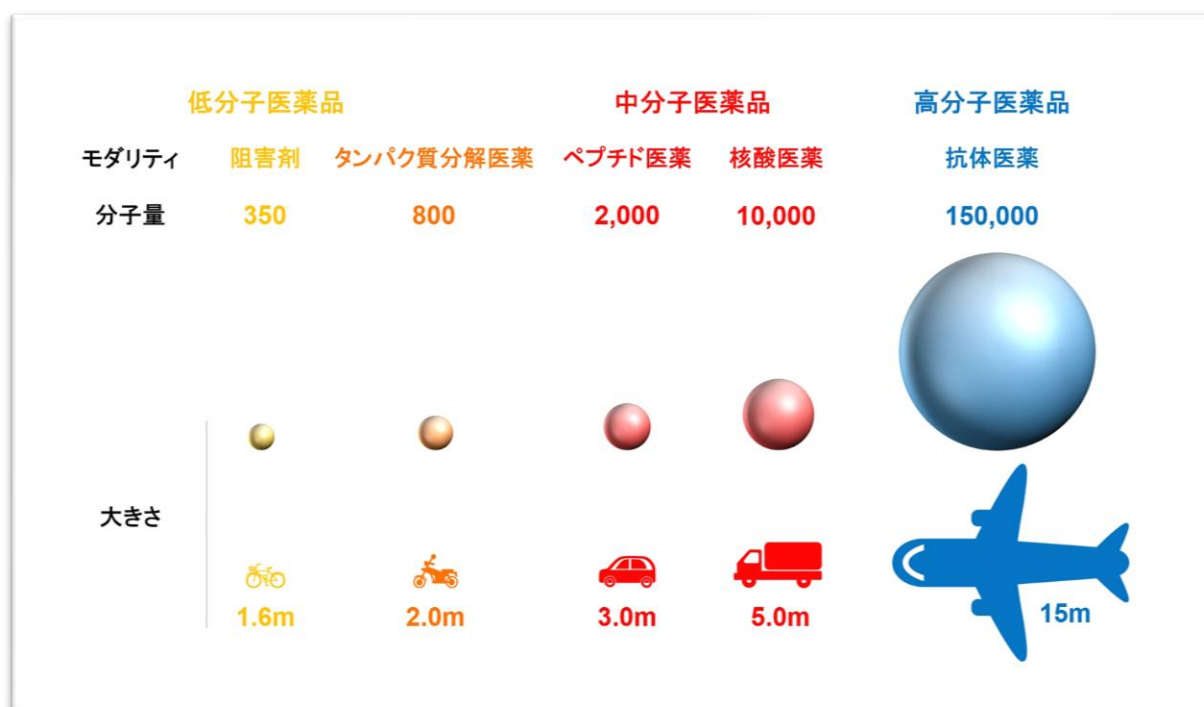


躍動する中分子創薬：現状と今後の展望

講演要旨集



コーディネーター：

坂田 恒昭 大阪大学 共創機構 特任教授

井上 貴雄 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

日時：2025年11月19日（水）10:20～16:50

会場：千里ライフサイエンスセンタービル 5F

山村雄一記念ライフホール（WEB 配信併用）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援：バイオコミュニティ関西、CBI 学会 CBI 研究機構次世代モダリティ研究所

【表紙イラストの解説】

中分子医薬品の大きさを「分子量が物体の体積に対応する」と仮定して、その相対的な大きさを視覚的に表現した。

（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 佐々木澄美 先生、井上貴雄 先生 提供）

開催の趣旨

大阪大学 共創機構 特任教授

さ か た つねあき

坂田 恒昭

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

いのうえ たか お

井上 貴雄

中分子医薬品は、分子量 500 程度以下の低分子医薬品と抗体医薬品に代表される分子量 10 万以上の高分子医薬品の間に位置付けられる医薬品である。その多くは細胞内の標的を狙える、標的特異性が高い、化学合成で比較的安価に製造可能といった特徴があり、低分子医薬品と高分子医薬品のメリットを併せ持つ次世代の医薬品として期待されている。

本セミナーでは、国内で開発される中分子医薬モダリティとして、核酸医薬品、環状ペプチド医薬品、ペプチド医薬品、VHH 抗体医薬品、ならびに、中分子医薬品の特徴を一部有するタンパク質分解医薬品を取り上げ、研究開発の現状と今後の展開について紹介する。

プログラム

10:20～10:25

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長

審良 静男

10:25～10:45

はじめに 大阪大学 共創機構 特任教授

坂田 恒昭

10:45～11:20 座長：坂田 恒昭

演題 1 核酸医薬の臨床開発動向と安全性確保に向けた取り組み 3
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長 井上 貴雄

11:20～11:55 座長：井上 貴雄

演題 2 人工核酸技術を基盤とした難治性神経疾患に対するアンチセンス医薬創薬 7
ルクサナバイオテク株式会社 代表取締役社長 佐藤 秀昭

11:55～13:05

昼 食

13:05～13:40 座長：井上 貴雄

演題 3 タンパク質分解医薬品 PROTAC と Molecular Glue 11
東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座 特任教授 内藤 幹彦

13:40～14:15 座長：井上 貴雄

演題 4 標的タンパク質分解誘導を基盤にした薬剤開発 15
アステラス製薬株式会社 オンコロジーリサーチ
エンジニアードスモールモレキュールズ 主管研究員 吉成 友博

14:15～14:50 座長：坂田 恒昭

演題 5 Drug-like ライブラリーによる細胞内タフターゲットを狙う中分子創薬 17
中外製薬株式会社 研究本部 シニアフェロー 小嶋 哲郎

14:50～15:00

休 憩

15:00～15:35 座長：坂田 恒昭

演題 6 ペプチドエピトープワクチンの開発 21
大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学寄附講座 教授 中神 啓徳

15:35～16:10 座長：坂田 恒昭

演題 7 組織移行性抗体 AccumBody®を用いた DDS による高機能性医薬品 25
鹿児島大学大学院理工学研究科 理学専攻化学プログラム 教授 伊東 祐二

16:10～16:45 座長：坂田 恒昭

演題 8 ナノゾラの研究開発と構造的特徴 29
大正製薬株式会社 研究本部 医薬研究センター 構造生物学研究室 副室長 黒川 智文

16:45～16:50

おわりに 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

井上 貴雄

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご留意ください。

はじめに

大阪大学 共創機構 特任教授

坂田 恒昭 (さかた つねあき)

住 所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2番8号
大阪大学テクノアライアンス棟 A306

学歴・職歴

1977 年	大阪大学・理学部・生物学科卒業
1979 年	大阪大学大学院・理学研究科・生理学専攻修了
1979 年	塩野義製薬株式会社研究所入社
2014～2021 年	塩野義製薬株式会社・シニアフェロー
1990～1991 年	米国カリフォルニア大学・ロスアンゼルス校 (UCLA) ・外科学・泌尿器学教室・客員研究員
2002～2023 年	大阪大学サイバーメディアセンター・客員教授
2014 年～現在	徳島大学研究支援・産学官連携推進部・客員教授
2019 年～現在	大阪大学共創機構・特任教授
2025 年～現在	神戸大学 神戸大学産官学連携本部・産官学連携アドバイザーフェロー

役職:

(独) 日本科学技術振興機構(JST) JST-CRDS 研究開発戦略センター ライフサイエンス・臨床医学ユニット 特任フェロー
国立研究開発法人産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 顧問
国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)評価委員、多数
特定非営利活動法人 近畿バイオインダストリー振興会議 理事長
大阪商工会議所 ライフサイエンス振興委員会 副委員長
バイオコミュニティ関西副委員長兼統括コーディネータ
情報計算化学生物学会(CBI 学会) 評議員
日本オミックス医療学会 顧問
特定非営利活動法人 情報化学生物学会(CBI 学会) CBI 研究機構 次世代モダリティ研究所 所長、他

学 位 医学博士

受 賞 歴

2014 年 大阪府薬事関係功労者知事表彰(薬学研究)

所 属 学 会 CBI 学会

専 門 分 野 分子生物学・創薬科学・バイオクラスター政策

～「はじめに」の要旨は、巻頭「開催の趣旨」を参照～

演題 1

核酸医薬の臨床開発動向と安全性確保に向けた取り組み

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

井上 貴雄 (いのうえ たかお)

住 所

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26

学歴・職歴

1998 年 3 月	東京大学薬学部薬学科 卒業
2003 年 3 月	東京大学大学院薬学系研究科 機能薬学専攻 博士後期課程 修了
2003 年 4 月	東京大学大学院薬学系研究科 助教
2011 年 10 月	国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)遺伝子細胞医薬部 主任研究官
2013 年 10 月	国立衛研 遺伝子細胞医薬部 第 5 室(核酸医薬室)室長
2014 年 10 月	日本医療研究開発機構(AMED)設立準備室(併任:2015 年 3 月まで)
2015 年 4 月	AMED 規制科学・臨床研究支援室 室長(出向:2017 年 5 月まで)
2017 年 6 月	国立衛研 遺伝子医薬部 第 2 室(核酸医薬室)室長
2020 年 4 月	国立衛研 遺伝子医薬部 部長(現職)

学 位 博士(薬学)

所 属 学 会 日本核酸医薬学会、日本遺伝子細胞治療学会、日本ゲノム編集学会、日本薬学会、
日本薬剤学会、日本毒性学会、日本免疫毒性学、レギュラトリーサイエンス学会、
日本臨床検査医学会

専 門 分 野 評価科学(品質評価・安全性評価)、分子生物学、生化学、遺伝学、核酸医薬、
mRNA 医薬、遺伝子治療用製品、ゲノム編集製品、タンパク質分解医薬、
RNA 標的低分子医薬、体外診断用医薬品

主な著書(2022 年以降)

【原著論文/総説】

1. Analytical factors for optimization of chain-length distribution analysis of mRNA using capillary gel electrophoresis. *Yamamoto T, Yoshida T, Uchida Y, Ohoka N, Yamashita T, Uchida E, *Inoue T. *J Chromatogr A*. 1754, 466019 (2025) *Co-corresponding author
2. Impact of Bridged Nucleic Acid Positions within Blocking Oligonucleotides on DNA Amplification Inhibition in Wild-Type Blocking PCR. Yamashita T, Tsukumo Y, Yamamoto T, Uchida E, Yoshida T, Uchida Y, Inoue T. *Biol Pharm Bull*. 48, 606–612 (2025)
3. Multispanning membrane protein SIDT2 increases knockdown activity of gapmer antisense oligonucleotides.
Kusumoto K, Sasaki K, Uchida Y, Utsumi A, Yoshida T, Obika S, *Inoue T, *Okuhira K. *Sci Rep*. 15, 586 (2025) *Co-corresponding author
4. Introduction of sugar-modified nucleotides into CpG-containing antisense oligonucleotides inhibits TLR9 activation. Yoshida T, Hagihara T, Uchida Y, Horiuchi Y, Sasaki K, Yamamoto T, Yamashita T, Goda Y, Saito Y, Yamaguchi T, Obika S, *Yamamoto S, *Inoue T. *Sci Rep*. 14, 11540 (2024) *Co-corresponding author
5. 共通ウイルスゲノム RNA を用いた COVID-19 診断用核酸増幅検査薬の一斉性能評価試験, 築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 鈴木孝昌, 米満研三, 上間匡, 本間正充, 合田幸広, 井上貴雄. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 55, 295–310 (2024)
6. Drug metabolism and pharmacokinetics of antisense oligonucleotide therapeutics: Typical profiles, evaluation approaches, and points to consider compared with small molecule drugs. Takakusa H, Iwazaki N, Nishikawa M, Yoshida T, Obika S, Inoue T. *Nucleic Acid Therapeutics*, 33, 83–94 (2023)
7. Identification of nucleobase chemical modifications that reduce the hepatotoxicity of gapmer antisense oligonucleotides. Yoshida T, Morihiro K, Naito Y, Mikami A, Kasahara Y, *Inoue T, *Obika S. *Nucleic Acids Research*, 50, 7224–7234 (2022). *Co-corresponding author
8. Reduction of off-target effects of gapmer antisense oligonucleotides by oligonucleotide extension. Yasuhara H, Yoshida T, Sasaki K, *Obika S, *Inoue T. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 26, 117–127 (2022) *Co-corresponding author
9. 新型コロナ mRNA ワクチンの輸送の影響に関する検証, 井上貴雄, 山本武範, 大岡伸通, 吉田徳幸, 内田恵理子, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 53, 219–222 (2022)

【書籍の監修】

10. タンパク質分解医薬の実用化に向けた基盤技術と評価, シーエムシー・リサーチ (2025)
11. 核酸医薬・mRNA 医薬の製造分析の基礎と基盤技術開発, シーエムシー・リサーチ (2023)
12. 核酸医薬品の CMC 管理戦略(品質評価・不純物管理), サイエンス&テクノロジー (2022)

【特集の企画】

13. アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター製品の安全性評価の考え方, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2025 年 10 月号
14. mRNA 医薬 ―技術開発と求められる評価科学―, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2023 年 8 月号
15. 台頭する mRNA 医薬, 現代化学, 2022 年 11 月号

要 旨

核酸医薬を構成するオリゴ核酸は、生体に備わった機構をうまく活用することで多彩な機能を生み出す。これにより、核酸医薬には作用機序の異なる多様なモダリティが含まれることとなり、臨床開発されているものに限定しても、アンチセンス、siRNA、miRNA、saRNA、RNA 編集核酸、核酸アプタマー、デコイ核酸、免疫賦活化オリゴ核酸の少なくとも 8 つの核酸医薬モダリティが存在する(下表)。この中で、RNA を標的とするアンチセンス、siRNA の臨床開発が特に進展しており、2025 年 4 月時点で、アンチセンス医薬品 13 品目、siRNA 医薬品 7 品目が承認されているほか、130 以上のアンチセンス/siRNA 医薬候補品について臨床試験が行われている(参考 1, 2)。

RNA を標的とする核酸医薬は、非コード RNA を含めたすべての RNA 分子を標的とすることが可能であり、タンパク質を標的とする低分子医薬や抗体医薬と比較して、創薬対象が圧倒的に多いという優位性がある。また、従来の医薬品では難しかった「タンパク質の量を減少あるいは増加させる」という作用機序が可能であり、新規の分子機構でアンメットメディカルニーズに対応しうるポテンシャルを有する。もうひとつの優位性としては開発スピードが挙げられる。すなわち、核酸医薬は核酸モノマーが連結したオリゴ核酸という共通の構造を有すること、有効性の高いリード化合物(核酸配列)を短期間で取得できること、得られたリード化合物がそのまま(あるいは短いステップで)臨床開発品になることなどから、一度開発スキームが完成すれば、創薬標的が変わっても迅速に開発を進めることが可能である。

本講演では、上記のような核酸医薬の特徴や開発動向を概説するとともに、安全性確保に向けた我々の取り組みについても紹介したい。

参考

1. <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf>(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 HP)
2. <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-2.pdf>(国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 HP)

	アンチセンス	siRNA	miRNA	saRNA	RNA編集核酸	核酸アプタマー	デコイ核酸	免疫賦活化オリゴ核酸
構造	1本鎖	2本鎖	2本鎖	2本鎖	1本鎖	1本鎖	2本鎖	1本鎖
塩基長	14-24	20-25	20-25	20-25	20-40	26-45	～20	～20
標的	mRNA pre-mRNA miRNA	mRNA	mRNA	mRNA	pre-mRNA	タンパク質	タンパク質 (転写因子)	タンパク質 (TLR等)
作用部位	細胞内 (核内, 細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (細胞質)	細胞内 (核内)	細胞内	細胞外	細胞内 (核内)	細胞外 (エンドソーム内)
作用機序	RNA分解 スプライシング制御 miRNA阻害	RNA分解	miRNA の補充	発現誘導	塩基編集	タンパク質の 機能阻害	転写阻害	自然免疫の 活性化

..... **MEMO**

演題 2

人工核酸技術を基盤とした難治性神経疾患に対するアンチセンス医薬創薬

ルクサナバイオテック株式会社 代表取締役社長

佐藤 秀昭（さとう ひであき）

住 所

〒565-0871 吹田市山田丘 2-8
テクノアライアンス C 棟 9F

学歴・職歴

1997 年 信州大学大学院 農学研究科 生命資源科学専攻 修士
2004 年 京都大学大学院 農学研究科 応用生命科学専攻 単位取得満期退学
2004 年 株式会社ジーンデザイン 入社 研究開発部 研究員
2006 年 学術部 部長（2008 年 学術営業部に組織変更）
2012 年 執行役員 就任
2015 年 事業開発部部長兼任
2016 年 取締役（事業担当）、2018 年退職
2018 年 ルクサナバイオテック株式会社創業
（共同創業者 大阪大学薬学研究科 小比賀 聡 教授）
代表取締役社長に就任 現在に至る

学 位 なし（農学修士）

受 賞 歴

ベーリンガーインゲルハイム・イノベーション・プライズ 2020 東京 第2位
Go Global! ENGLISH Pitch Competition 2024 第2位

所 属 学 会 日本核酸医薬学会

専 門 分 野 分子生物学、応用微生物学、核酸医薬

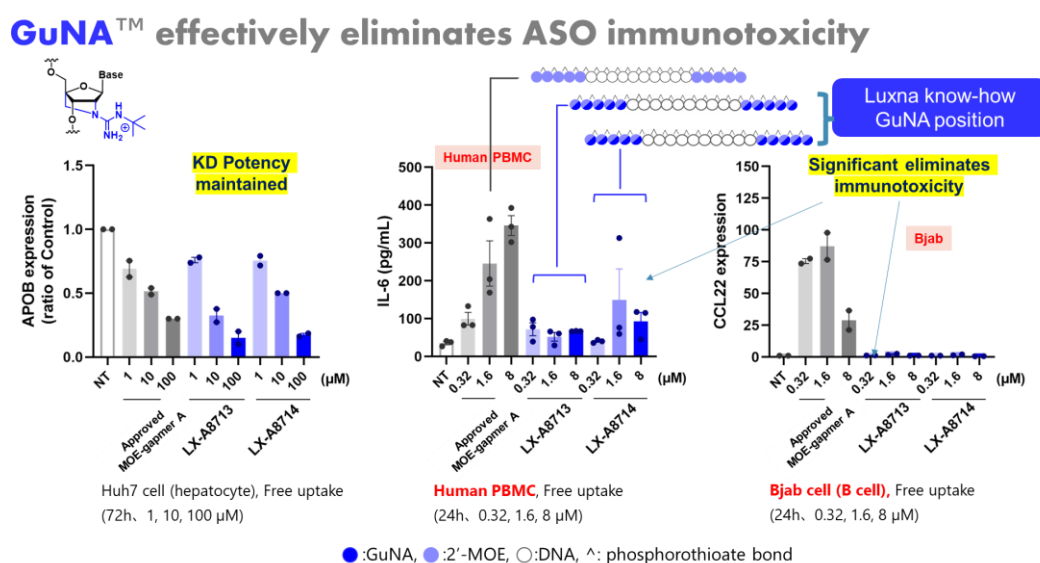
主な著書

1. CpG ODN核酸アジュバントの開発 佐藤秀昭、南海浩一 Bio Clin 26 1213-1218 2011
2. Development of Nonaggregating Poly-A Tailed Immunostimulatory A/D Type CpG Oligodeoxynucleotides Applicable for Clinical Use. Taiki Aoshi, Yasunari Haseda, Kouji Kobiyama, Hirotaka Narita, Hideaki Sato, Hirokazu Nankai, Shinichi Mochizuki, Kazuo Sakurai, Yuko Katakai, Yasuhiro Yasutomi, Etsushi Kuroda, Cevayir Coban, and Ken J. Ishii Journal of Immunology Research Volume 2015, Article ID 316364,
3. 核酸医薬の創製と応用展開 【第Ⅱ編 合成・製造】第1章 核酸医薬品の製造と物性評価 佐藤秀昭 発行日：2016年2月19日
4. A Novel PEGylation Method for Improving the Pharmacokinetic Properties of Anti-Interleukin-17A RNA Aptamers
Haruta K, Otaki N, Nagamine M, Kayo T, Sasaki A, Hiramoto S, Takahashi M, Hota K, Sato H, Yamazaki H. Nucleic Acid Ther. 2017 Feb;27(1):36-44
5. 核酸医薬品の創出に向けた産官学の取り組み(第2回) 糖部架橋型人工核酸の開発と核酸医薬創製への道 小比賀聡、佐藤秀昭 PHARM TECH JAPAN 2019年11月Vol.35 No.14
6. 糖部架橋型人工核酸の創薬応用とルクサナバイオテックの事業展開 佐藤秀昭 核酸医薬学会会誌2021年 p 58-65
7. 第3章 核酸医薬品の規格値設定と品質評価 第2節 核酸医薬品製造における出発物質の品質管理 佐藤秀昭 サイエンス&テクノロジー 核酸医薬品のCMC管理戦略(品質評価・不純物管理) 2022年

要 旨

ルクサナバイオテックは、大阪大学薬学研究科 小比賀 聡 教授の研究グループで発明された、優れた RNA 結合特性を有する架橋型核酸 (AmNA, scpBNA, GuNA) と高度なヌクレアーゼ耐性を有する修飾型 DNA (5'-CP) を創薬応用するために、対象をアンチセンス核酸 (ASO) におき活性と毒性のマージンを十分に確保しうる創薬モダリティの構築を目指して応用研究を進めてきた。その結果、従来技術で達成できなかった肝毒性の大幅な低減とメカニズムの一端を解明し、神経毒性 (急性、遅発性) においても ASO の化学修飾により大幅に低減し、安全性マージンを確保しつつ脳内深部における活性向上、長期持続性を認める ASO 構造体を見出すことに成功した。また、配列に依存しない毒性起因である ASO 由来の免疫刺激性を回避することが ASO 創薬を左右することから、化学修飾の効果を検証し、免疫刺激性を大幅に低減することに成功した。これらの知見を統合し、ASO 創薬プラットフォームとして LuxiAP® と命名したプラットフォームを構築した。本講演では、LuxiAP® ASO 創薬プラットフォームを支えるサイエンスバックグラウンドを紹介し、議論したい。

当社では、LuxiAP® ASO 創薬プラットフォームを活用し、1) 製薬会社との共同創薬、2) 遺伝子を特定した技術ライセンス、3) アカデミアとの連携による自社創薬、を進めている。本講演では、自社創薬のうち、重篤な神経変性疾患である多系統萎縮症に対する治療薬開発、神経筋疾患である筋ジストロフィーに対する治療薬開発、及び亜急性期における神経軸索再生のアシストを狙った脊髄損傷治療薬開発についてアウトラインを紹介する。



参考文献

1. Kawanobe T, Asano S, Kandori H, Aoki M, Shrestha AR, Sekiguchi K, Yokoyama K, Fukuda R, Umemoto T. Hepatotoxicity Reduction Profiles of Antisense Oligonucleotides Containing Amido-Bridged Nucleic Acid and 2'-O,4'-C-Spirocyclopropylene Bridged Nucleic Acid. *Nucleic Acid Ther.* 2025 Jun;35(3):114-124.
2. Advancing Oligonucleotide Therapeutics: Unveiling a New Era of Precision Gene Medicines Hideaki Sato The 29th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy

..... **MEMO**

演題 3

タンパク質分解医薬品 PROTAC と Molecular Glue

東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座 特任教授

内藤 幹彦 (ないとう みきひこ)

住 所

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

学歴・職歴

1982 年 東京大学薬学部卒業
1987 年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 薬学博士
1987 年 (財)癌研究会がん研究所 博士研究員(学術振興会特別研究員)
1989 年 東京大学応用微生物研究所 助手
1995 年 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授
(この間 1997-98 年 米国 Burnham 研究所客員研究員)
2009 年 国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長
2014 年 同上 遺伝子医薬部長
2020 年 東京大学大学院薬学系研究科タンパク質分解創薬社会連携講座 特任教授
2025 年～現在 同上 特任研究員

学 位 薬学博士

受 賞 歴

1999 年 日本癌学会奨励賞
2017 年 日本がん分子標的治療学会 鶴尾隆賞
2025 年 日本薬学会賞

所 属 学 会 日本癌学会、日本がん分子標的治療学会、日本薬学会、日本生化学会、
日本分子生物学会、米国癌学会、米国化学会

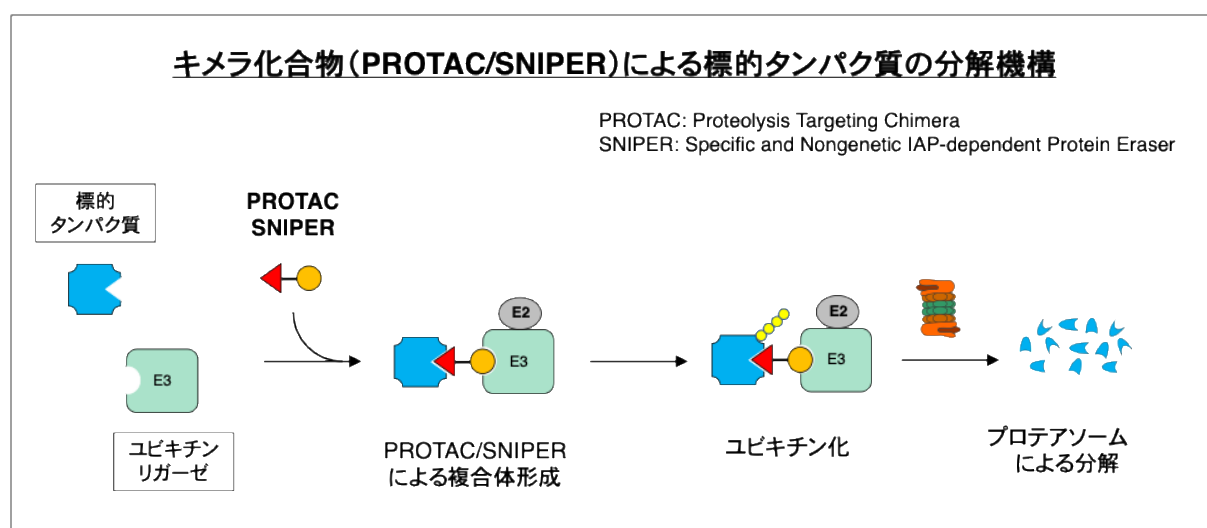
専 門 分 野 生化学・分子生物学・創薬化学

主な著書

1. Akizuki Y, Morita M, Mori Y, Kaiho-Soma A, Dixit S, Endo A, Shimogawa M, Hayashi G, Naito M, Okamoto A, Tanaka K, Saeki Y, and Ohtake F: cIAP1-based degraders induce degradation via branched ubiquitin architectures. *Nat Chem Biol* **19**, 311–322 (2023)
2. Naito M, and Murata S: Gluing Proteins for Targeted Degradation. *Cancer Cell* **39**, 19–21 (2021)
3. Kaiho-Soma A, Akizuki Y, Igarashi K, Endo A, Shoda T, Kawase Y, Demizu Y, Naito M, Saeki Y, Tanaka K, and Ohtake F: TRIP12 promotes small-molecule-induced degradation through K29/K48-branched ubiquitin chains. *Mol Cell* **81**, 1411–1424 e1417 (2021)
4. Naito M, Ohoka N, and Shibata N: SNIPERs–Hijacking IAP activity to induce protein degradation. *Drug Discov Today: Technol* **31**, 35–42 (2019)
5. Ohoka N, Okuhira K, Ito M, Nagai K, Shibata N, Hattori T, Ujikawa O, Shimokawa K, Sano O, Koyama R, Fujita H, Teratani M, Matsumoto H, Imaeda Y, Nara H, Cho N, and Naito M: In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)–dependent Protein Erasers (SNIPERs). *J Biol Chem* **292**, 4556–4570 (2017)
6. Itoh Y, Ishikawa M, Naito M, and Hashimoto Y: Protein knockdown using methyl bestatin–ligand hybrid molecules: design and synthesis of inducers of ubiquitination–mediated degradation of cellular retinoic acid–binding proteins. *J Am Chem Soc* **132**, 5820–5826 (2010)
7. Hao Y, Sekine K, Kawabata A, Nakamura H, Ishioka T, Ohata H, Katayama R, Hashimoto C, Zhang X, Noda T, Tsuruo T, and Naito M: Apollon ubiquitinates SMAC and caspase–9, and has an essential cytoprotection function. *Nat Cell Biol* **6**, 849–860 (2004)

要 旨

近年、PROTAC や Molecular Glue に代表されるタンパク質分解医薬品の開発に大きな注目が集まっている。これらの医薬品は細胞内で標的タンパク質と E3 ユビキチンリガーゼを近接させ、標的タンパク質のユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導する。現在の創薬モダリティの主流である小分子阻害剤や抗体と比較すると、(1)触媒的に作用するため低濃度で長時間薬効を維持できる、(2)標的タンパク質のすべての機能を抑制できる、(3)標的タンパク質に対して極めて特異性の高い医薬品を開発できる、(4)従来は Undruggable とされてきたタンパク質を分解するできる、等の特徴がある。2025 年 7 月末の時点で医薬品として承認された PROTAC はまだないが、6 月に FDA に承認申請された vepdegestrant (ARV-471) をはじめ現在 40 以上の PROTAC の臨床試験が行われており、近いうちに新規医薬品として臨床現場で患者の治療に使われるようになることが期待されている。また最近では標的タンパク質の分解だけでなく、脱ユビキチン化によるタンパク質の安定化や、リン酸化、アセチル化、メチル化等の翻訳後修飾を制御するキメラ化合物、さらには 2 つのタンパク質を近接させる事によってその機能を制御する Proximity-Inducing Drugs への応用も報告されるようになってきた。本セミナーでは、PROTAC、Molecular Glue によるタンパク質分解技術開発の経緯から最新知見までを紹介したい。



参考文献

1. Bekos, M. et al. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat Rev Drug Discov* **21**, 181-200 (2022)
2. Tsai, J. et al. Targeted protein degradation: from mechanisms to clinic. *Nat Rev Mol Cel Biol* **25**, 740-745, (2024)
3. Naito, M. Targeted protein degradation and drug discovery. *J Biochem* **172**, 61-69 (2022)

..... **MEMO**

演題 4

標的タンパク質分解誘導を基盤にした薬剤開発

アステラス製薬株式会社 オンコロジーリサーチ

エンジニアードスモールモレキュールズ 主管研究員

吉成 友博 (よしなり ともしろ)

住 所

〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 21

学歴・職歴

2005 年 3 月	東京工業大学理学部化学科 卒業
2010 年 3 月	東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻博士課程修了 理学博士
2010 年 4 月～2012 年 5 月	東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻 博士研究員
2010 年 6 月～2012 年 3 月	スイス連邦工科大学チューリッヒ校 博士研究員
2009 年 4 月～2011 年 3 月	日本学術振興会特別研究員 (DC2)
2012 年 4 月	アステラス製薬株式会社 入社
2025 年	アステラス製薬株式会社 Molecular Design Team Lead

学 位 博士(理学)、東京工業大学

所 属 学 会 日本化学会、有機合成化学協会

専 門 分 野 有機化学、有機合成化学、創薬化学

要 旨

近年、新しい創薬モダリティとして、生体内のタンパク分解機構を利用して標的タンパク質を分解に導くアプローチである「標的タンパク質分解誘導」が注目されている。そのようなアプローチの一つとして、細胞内のユビキチン・プロテアソームシステムを利用する手法が挙げられる。細胞内ではE3リガーゼが基質タンパク質を認識してユビキチン化し、ポリユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームに認識されて分解される。そこで、この生体内機構を利用して E3 リガーゼの本来の基質ではないタンパク質を分解に導く PROTAC や SNIPER と呼ばれる標的タンパク質分解誘導剤が開発された。

PROTAC は、標的タンパク質と E3 リガーゼの複合体形成を誘導する二官能性化合物であり、標的タンパク binder および E3 リガーゼ binder をリンカーでつなぎ合わせた中分子化合物である。この化合物は、標的とするタンパク質を強制的に E3 リガーゼに近接させることでユビキチン化を誘導し、分解に導くことができる。標的タンパク binder は必ずしも機能阻害能や高い結合能を持つ必要が無いため、従来創薬が困難と考えられてきたアンドラッグブルな標的タンパクへの展開も期待されている。また、従来の低分子阻害薬が標的タンパクの特定の機能のみを阻害する一方で、タンパク分解誘導剤はタンパクのすべての機能を失わせることができる。

そのような魅力的な特長に注目し、アステラス製薬では 2010 年代から標的タンパク質分解誘導剤の研究に取り組み、基盤技術としての知見を得るとともに、臨床開発化合物の創製に向けて研究を行ってきた。本発表では、昨今の標的タンパク質分解誘導研究について概説するとともに、アステラス製薬における本研究の取り組み、および KRAS(G12D)タンパク分解誘導剤 ASP3082 の創製などに関してご紹介したい。

演題 5

Drug-like ライブラリーによる細胞内タフターターゲットを狙う中分子創薬

中外製薬株式会社 研究本部 シニアフェロー

小嶋 哲郎 (こじま てつお)

住 所

〒244-8602 神奈川県横浜市戸塚区戸塚町 216 番地
中外ライフサイエンスパーク横浜

学歴・職歴

1987 年 大阪大学大学院工学研究科醗酵工学修士課程修了、中外製薬株式会社 入社
1997 年 東京大学医科学研究所造血因子探索研究部門客員研究員(～2000 年)
2001 年 大阪大学薬学博士号取得
2023 年～現在 中外製薬株式会社 シニアフェロー

学 位 薬学博士

受 賞 歴

2024 年度 日本薬学会医薬化学部会賞

所 属 学 会 日本薬学会

専 門 分 野 分子生物学

主な著書

1. Kojima T, Oh-eda M, Hattori K, Taniguchi Y, Tamura M, Ochi N, Yamaguchi N: Molecular cloning and expression of megakaryocyte potentiating factor cDNA. *J Biol Chem*. 270:21984–90 1995.
2. Kojima T, Kitamura T: A signal sequence trap based on a constitutively active cytokine receptor. *Nat Biotechnol*. 17:487–90 1999
3. Kojima T, Morikawa Y, Copeland NG, GilbertDJ, Jenkins NA, E Senba, T Kitamura: TROY, a newly identified member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, exhibits a homology with Edar and is expressed in embryonic skin and hair follicles. *J Biol Chem*. 275: 20742–7 2000
4. Morita S, Kojima T, Kitamura T: Plat-E: an efficient and stable system for transient packaging of retroviruses. *Gene Ther*. 7:1063–6 2000.
5. K Fujio K, Nosaka T, Kojima T, Kawashima T, Yahata T, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Yamamoto K, Nishimura T, Kitamura T: Molecular cloning of a novel type 1 cytokine receptor similar to the common gamma chain. *Blood* 95:2204–10 2000.
6. Sugiyama T, Kumagai H, Morikawa Y, Wada Y, Sugiyama A, Yasuda K, Yokoi N, Tamura S, Kojima T, Nosaka T, Senba E, Kimura S, Kadowaki T, Kodama T, Kitamura T: A novel low-density lipoprotein receptor-related protein mediating cellular uptake of apolipoprotein E-enriched beta-VLDL in vitro. *Biochemistry*. 39(51):15817–25 2000.
7. Nakano K, Kojima T, Kasutani K, Senoh C, Natori O, Ishii S, Tsunoda H, Hattori K: Effective screening method of agonistic diabodies based on autocrine growth. *J Immunol Methods*. 347:31–5 2009.
8. Igawa T, Ishii S, Tachibana T, Maeda A, Higuchi Y, Shimaoka S, Moriyama C, Watanabe T, Takubo R, Doi Y, Wakabayashi T, Hayasaka A, Kadono S, Miyazaki T, Haraya K, Sekimori Y, Kojima T, Nabuchi Y, Aso Y, Kawabe Y, Hattori K: Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol*. 28:1203–7 2010
9. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Haraya K, Tachibana T, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K: A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 18:1570–4 2012.
10. Ohta A, Tanada M, Shinohara S, Morita Y, Nakano K, Yamagishi Y, Takano R, Kariyuki S, Iida T, Matsuo A, Ozeki K, Emura T, Sakurai Y, Takano K, Higashida A, Kojima M, Muraoka T, Takeyama R, Kato T, Kimura K, Ogawa K, Ohara K, Tanaka S, Kikuchi Y, Hisada N, Hayashi R, Nishimura Y, Nomura K, Tachibana T, Irie M, Kawada H, Torizawa T, Murao N, Kotake T, Tanaka M, Ishikawa S, Miyake T, Tamiya M, Arai M, Chiyoda A, Akai S, Sase H, Kuramoto S, Ito T, Shiraishi T, Kojima T, Iikura H: Validation of a New Methodology to Create Oral Drugs beyond the Rule of 5 for Intracellular Tough Targets. *J Am Chem Soc*. 145: 24035–24051 2023

要 旨

低分子化合物、抗体は医薬品として大きな成功を収めているが、それぞれ標的タンパク質にポケットが存在すること、細胞外に存在することが必要であり、細胞内タンパク質表面に結合しタンパク質間相互作用(PPI)を阻害することは容易ではなかった。Nature(doi: 10.1038/nature06526)の情報を参考に PPI 阻害には抗体ほどの分子サイズは必要なく分子量 1000 程度の中分子で可能であると考えた。経口剤は分子量 500 までが望ましいとする rule of 5 は広く受け入れられているが、我々は膜透過性を示す天然物シクロスポリンに着目し、経口薬として重要な膜透過性、代謝安定性を有し得る中分子ペプチドの criteria を明らかにした。

従来のペプチド創薬ではタンパク性の 20 種アミノ酸からなるペプチドのライブラリーから活性ペプチドを得た後、膜透過性、代謝安定性を付与するための変換の過程で主鎖構造変化を来し活性を減じてしまうという困難な過程を強いられてきた。そこで我々は薬らしい性質の criteria を満たす中分子ペプチドのライブラリーを構築し、これより活性中分子を取得し、大きな構造変化を伴わない構造最適化により医薬候補品を創製する戦略を立案した。

蛋白質表面上での PPI 阻害では疎水的な相互作用が支配的となり、ヒット化合物を得るためにはライブラリーには極めて高い構造多様性が求められると考えられる。大規模なライブラリーを容易にスクリーニング(パニング)出来る mRNA ディスプレイライブラリーに着目した。大腸菌の翻訳因子の改変によって膜透過性と代謝安定性を両立させるための criteria の一つである N-アルキルアミノ酸を6つ以上含むペプチドの効率的な試験管内翻訳系を開発した。この翻訳系を用いてN-アルキルアミノ酸を多数含む環状ペプチドの大規模なスクリーニングを可能とする mRNA display ライブラリーの構築に成功した。

K-Ras を標的としたパニングにて、活性化因子 SOS との相互作用を阻害する7つの N-メチルアミノ酸を含むペプチドを得た。高膜透過性の主鎖構造の特定を含む構造最適化の全般は、設定した criteria に従う形で進められた。疎水性相互作用の最適化のみで医薬抗体並みの高親和性(KD = 35 pM)を達成し xenograft model マウスへの経口投与にて高い抗腫瘍効果を認めたことから我々のペプチドライブラリーを用いた創薬コンセプトの実効性を示すことが出来たと考える。本中分子創薬技術を適用し既に 8 つ以上の標的に対して in vivo にて薬効を示す中分子を得ている。

参考文献

1. Ohta A. et al., Validation of a New Methodology to Create Oral Drugs beyond the Rule of 5 for Intracellular Tough Targets. J Am Chem Soc. 145: 24035-24051 2023
2. Tanada M. et al. Development of Orally Bioavailable Peptides Targeting an Intracellular Protein: From a Hit to a Clinical KRAS Inhibitor. J Am Chem Soc. 145:16610-16620 2023.

..... **MEMO**

演題 6

ペプチドエピトープワクチンの開発

大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学寄附講座 教授

中神 啓徳 (なかがみ ひろのり)

住 所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 CoMIT 0612B

学歴・職歴

1994 年 奈良県立医科大学卒業
1994 年 自治医科大学内科レジデント・循環器内科医員
1997 年 大阪大学医学部老年病学(第4内科)研究生
2000 年 愛媛大学医学部医化学第一講座 助手
2001 年 米国 Harvard 大学医学部 Brigham and Women's 病院 ポスドク
2003 年 大阪大学医学部附属病院未来医療センター ポスドク
2003 年 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 助手(のち助教)
2010 年 大阪大学大学院連合小児発達学研究科健康発達医学 寄附講座教授
2015 年 大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学 寄附講座教授

学 位 医学博士

受 賞 歴

第7回(2003年) 心血管内分泌代謝学会若手研究奨励賞
第13回(2005年) 血管生物医学会若手研究奨励賞
第15回(2006年) 日本循環器学会八木賞
第24回(2007年) 日本循環器学会若手研究奨励賞
2008年 成人血管病研究振興財団岡本研究奨励賞
第33回(2008年) 日本心臓財団研究奨励
2013年 日本心血管内分泌代謝学会 高峰譲吉研究奨励賞
2014、2015年 阪大総長顕彰(研究部門)
第1回(2018年) 大阪大学医学部附属病院特定臨床研究奨励賞最優秀賞論文賞
第4回(2019年) 老化および老年医学研究助成

所 属 学 会 日本遺伝子細胞治療学会、日本老年医学会、日本循環器学会、日本血管生物医学会、
日本高血圧学会、日本抗加齢医学会 など

専 門 分 野 老年医学・遺伝子治療学・高血圧

主な著書

1. Yoshida S, Hayashi H, Kawahara T, Katsuki S, Kimura M, Hino R, Sun J, Nakamaru R, Tenma A, Toyoura M, Baba S, Shimamura M, Katsuya T, Morishita R, Rakugi H, Matoba T, **Nakagami H**. A Vaccine Against Fibroblast Activation Protein Improves Murine Cardiac Fibrosis by Preventing the Accumulation of Myofibroblasts *Circ Res*. 2025 Jan 3;136(1):26–40.
2. Katoh M, Nomura S, Yamada S, Ito M, Hayashi H, Katagiri M, Heryed T, Fujiwara T, Takeda N, Nishida M, Sugaya M, Kato M, Osawa T, Abe H, Sakurai Y, Ko T, Fujita K, Zhang B, Hatsuse S, Yamada T, Inoue S, Dai Z, Kubota M, Sawami K, Ono M, Morita H, Kubota Y, Mizuno S, Takahashi S, Nakanishi M, Ushiku T, **Nakagami H**, Aburatani H, Komuro I. Vaccine Therapy for Heart Failure Targeting the Inflammatory Cytokine Igfbp7 *Circulation*. 2024 Jul 30;150(5):374–389.
3. Suda M, Shimizu I, Katsuumi G, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, **Nakagami H**, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat Aging* 2021 Dec, 1, 1117–1126.
4. Fukami H, Morinaga J, **Nakagami H**, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Kuwabara T, Miyata K, Mukoyama M, Morishita R, Oike Y. Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cell Rep Med*. 2021 Nov 16;2(11):100446. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100446
5. Yoshida S, **Nakagami H**, Hayashi H, Ikeda Y, Sun J, Tenma A, **Tomioka H**, Kawano T, Shimamura M, Morishita R, Rakugi H., The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. *Nat Commun*. 2020 May 18;11(1):2482

要 旨

心血管イベントの更なる抑制・生命予後改善に向けて、心不全や脂質異常症に対し、生活習慣の改善に加えて複数の内服薬を用いた厳格な管理が求められている。この内服治療と同等の薬効が期待できる治療ワクチンが開発できれば、毎日の内服薬が減らせる可能性があり、飲み忘れに代表される薬剤アドヒアランスの改善も期待できる。我々は最初に生活習慣病を標的としたペプチドワクチンの開発に取り組み、内因性蛋白に対しても抗体誘導が可能であり、細胞性免疫を惹起することなく抗体産生を誘導する治療ワクチンを報告した。各種モデル動物を用いた検討で、IGFBP7 や FAP を標的とした心不全治療ワクチン (Circulation 2024, Circ Res 2025) や ANGPTL3 (Cell Rep Med 2021) を標的とした脂質異常症ワクチンの動物モデルでの有効性を報告した。一方、世界では、これらの疾患に対する核酸医薬の開発も進んでおり、アンジオテンシノーゲンに対する siRNA、PCSK9 に対する siRNA は臨床試験実施中であり、PCSK9 に対する siRNA は我が国でもすでに実臨床で使用されている。これらの長期作動薬の実用化により、今後の生活習慣病治療は大きな転換期を迎えると予想される。

治療ワクチンのその他の標的疾患として、抗体医薬がすでに実績を有しているがんや炎症性疾患を想定し、分子標的医薬が奏功している難治性疾患に対する治療ワクチンの開発や、老化細胞除去のような新規治療コンセプトに対する治療ワクチンを用いた挑戦も行っている。将来的には、様々な疾患治療薬選択において、様々なオプションを提供できるように実用化研究を進めたいと考えており、本セッションでは新規治療法としての治療ワクチンの可能性および実用化に向けた課題について概説したい。

参考文献

1. Yoshida S, et al. A Vaccine Against Fibroblast Activation Protein Improves Murine Cardiac Fibrosis by Preventing the Accumulation of Myofibroblasts *Circ Res.* 2025 Jan 3;136(1):26-40.
2. Katoh M, et al. Vaccine Therapy for Heart Failure Targeting the Inflammatory Cytokine Igfbp7 *Circulation.* 2024 Jul 30;150(5):374-389.
3. Suda M, et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nat Aging* 2021 Dec, 1, 1117-1126.
4. Fukami H, et al. *Cell Rep Med.* 2021 Nov 16;2(11):100446.
5. Yoshida S, et al. The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice. *Nat Commun.* 2020 May 18;11(1):2482

..... **MEMO**

演題 7

組織移行性抗体 AccumBody®を用いた DDS による高機能性 医薬品

鹿児島大学大学院理工学研究科 理学専攻化学プログラム 教授

伊東 祐二 (いとう ゆうじ)

住 所

〒890-0065 鹿児島県鹿児島市郡元1丁目21-35
鹿児島大学理学部2号館

学歴・職歴

1985 年	九州大学薬学部卒業(薬学士)
1987 年	九州大学大学院薬学研究科博士前期課程修了(薬学修士)
1990 年	九州大学大学院薬学研究科博士課程課程 単位取得退学
1990 年	九州大学薬学部 助手
1991 年	九州大学大学院薬学部 教務員
1992 年	九州大学大学院薬学研究科 教務員
1993 年	九州大学大学院薬学研究科 助手
1997 年	鹿児島大学工学部 助教授
2003 年	日本学術振興会海外特別研究員(米国 NCI-Frederick)
2007 年	鹿児島大学工学部 准教授
2009 年	鹿児島大学大学院理工学研究科 准教授
2010 年	鹿児島大学大学院理工学研究科 教授
2015 年～現在	鹿児島大学学術研究員理工学域理学系 教授

学 位 博士(薬学)

所 属 学 会 日本生化学会、日本薬学会、日本ペプチド学会、日本蛋白質科学会、
日本免疫学会、日本生物工学会、日本化学会、日本抗体学会

専 門 分 野 抗体工学・ペプチド科学

主な著書

1. Hichiwa, G., Rafique, A., Nagashima, A., Wang, Y., Kazuki, K., Ogihara, R., Jatnika, M. F., Shimamoto, R., Iwai, Y., Uno, N., Satofuka, H., Tomizuka, K., Ito, Y., & Kazuki, Y. (2025). Targeting of bowel tissue by fully human antibodies cross-reactive with human and mouse GPA33 antigen. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **189**, 118336. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118336>
2. Kiyoshi, M., Nakakido, M., Rafique, A., Tada, M., Aoyama, M., Terao, Y., Nagatoishi, S., Shibata, H., Ide, T., Tsumoto, K., Ito, Y., & Ishii-Watabe, A. (2023). Specific peptide conjugation to a therapeutic antibody leads to enhanced therapeutic potency and thermal stability by reduced Fc dynamics. *Scientific Reports*, **13**(1), 16561. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43431-0>
3. Yokota, R., Hashimoto, S., Watanabe, I., Kishimoto, S., Toyama, M., Okamoto, M., Yoshimitsu, M., Ishitsuka, K., Ito, Y., & Baba, M. (2020). Novel anti-CD70 antibody drug conjugate for the treatment of adult T-cell leukemia (ATL). *Anticancer Research*, **40**(8), 4471-4479. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14452>.
4. Kishimoto, S., Nakashimada, Y., Yokota, R., Hatanaka, T., Adachi, M., & Ito, Y. (2019). Site-Specific Chemical Conjugation of Antibodies by Using Affinity Peptide for the Development of Therapeutic Antibody Format. *Bioconjugate Chemistry*, **30**(3), 698-702. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00865>
5. Nakano, R., Takagi-Maeda, S., Ito, Y., Kishimoto, S., Osato, T., Noguchi, K., Kurihara-Suda, K., & Takahashi, N. (2019). A new technology for increasing therapeutic protein levels in the brain over extended periods. *Plos One*, **14**(4), e0214404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214404>
6. Yamada, K., & Ito, Y. (2019). Recent Chemical Approaches for Site-Specific Conjugation of Native Antibodies: Technologies toward Next - Generation Antibody -Drug Conjugates. *ChemBioChem*, **20**(21), 2729-2737. <https://doi.org/10.1002/cbic.201900178>
7. Enomoto-Okawa, Y., Ito, Y., Kikkawa, Y., Harashima, N., Sugawara, Y., Negishi, Y., Nomizu, M., Katagiri, F., Fujiyama, A., Fukuhara, T., & Hozumi, K. (2018). Internalization of CD239 highly expressed in breast cancer cells: a potential antigen for antibody-drug conjugates. *Scientific Reports*, **8**(1), 6612. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24961-4>

要 旨

近年、抗体医薬品は多様な疾患に対する治療手段として確固たる地位を築いており、なかでも抗体をドラッグデリバリーシステム(DDS)の担体として活用することで、副作用の軽減と高い治療効果を両立する抗体薬物複合体(ADC)が注目を集めている。我々はこのコンセプトをさらに発展させ、腸や脳、筋肉といった疾患標的臓器に選択的に移行する抗体「AccumBody」を基盤とした高機能性抗体医薬の創製に取り組んできた。

腸 AccumBody の開発においては、標的抗原として GPA33 を選定し、ヒト抗体産生動物および抗体ファージライブラリ技術を用いて、ヒト・マウス双方の抗原に交差反応する抗体を取得した。これらの蛍光標識抗体は、マウスに静脈投与後 24 時間で腸組織へ効率的に集積することが確認された。さらに、腸 AccumBody 単鎖 Fv に腸幹細胞の成長因子である R-spondin のドメインを融合させることで、高い腸再生能を有する分子の創製にも成功した。

一方、脳への薬物送達に関しては、近年、抗トランスフェリン受容体(TfR)抗体を用いた Brain Shuttle などの技術が注目されているが、我々は独自に「脳 AccumBody」技術を開発した。これは、脳特異的抗原に対する抗体の中から、血中投与後に脳内へ移行・滞留するものを選抜したものであり、脳への移行速度は緩やかであるものの、長時間の滞留性を示す点に特長がある。さらに、移行性と滞留性の両面を強化した改良型「脳 TransAccumBody」も開発している。

加えて、AccumBody と他モダリティを連結するための新たなコンジュゲーション技術「tCAP」を確立し、標的臓器での遺伝子のスキッピングやサイレンシングに向けた抗体-オリゴ核酸複合体の創製にも取り組んでいる。本講演では、これらの複合体の標的臓器への送達効率や生物活性の評価結果についても併せてご紹介する。

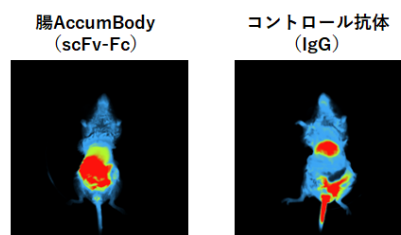


図 蛍光標識 (IR-800) した腸 AccumBody のマウス尾静脈投与 24 時間後の蛍光画像

参考文献

1. Hichiwa, G., Rafique, A., Nagashima, A., Wang, Y., Kazuki, K., Ogihara, R., Jatnika, M. F., Shimamoto, R., Iwai, Y., Uno, N., Satofuka, H., Tomizuka, K., Ito, Y., & Kazuki, Y. (2025). Targeting of bowel tissue by fully human antibodies cross-reactive with human and mouse GPA33 antigen. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **189**, 118336. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118336>
2. Nakano, R., Takagi-Maeda, S., Ito, Y., Kishimoto, S., Osato, T., Noguchi, K., Kurihara-Suda, K., & Takahashi, N. (2019). A new technology for increasing therapeutic protein levels in the brain over extended periods. *Plos One*, **14**(4), e0214404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214404>
3. Kishimoto, S., Nakashimada, Y., Yokota, R., Hatanaka, T., Adachi, M., & Ito, Y. (2019). Site-Specific Chemical Conjugation of Antibodies by Using Affinity Peptide for the Development of Therapeutic Antibody Format. *Bioconjugate Chemistry*, **30**(3), 698-702. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00865>

..... **MEMO**

演題 8

ナノゾラの研究開発と構造的特徴

大正製薬株式会社 研究本部 医薬研究センター構造生物学的研究室 副室長

黒川 智文 (くろかわ ともふみ)

住 所

〒331-9530 埼玉県さいたま市北区吉野町 1-403

学歴・職歴

1985 年	大阪大学理学部化学科卒業
1987 年	大阪大学大学院理学研究科・生物有機化学専攻 修士課程修了
1987 年	武田薬品工業株式会社 医薬研究本部
1997 年	大阪大学大学院薬学研究科 薬学博士
2002 年	武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 主席研究員
2017 年	大正製薬株式会社 医薬研究本部 生物資源研究室 副室長
2019 年	大正製薬株式会社 医薬研究本部 創薬技術研究室 室長
2022 年	大正製薬株式会社 医薬研究本部 創薬技術研究室 副室長
2023 年～現在	大正製薬株式会社 研究本部 医薬研究センター 構造生物学的研究室 副室長

学 位 薬学博士

所 属 学 会 日本抗体学会

専 門 分 野 生物工学、タンパク質工学、抗体工学、DDS

主な著書

1. T. Kurokawa, S. Iwasa, and A. Kakinuma *Bio/Technology* **7** (1989), 1163–1167 Enhanced fibrinolysis by a bispecific monoclonal antibody reactive to fibrin and tissue plasminogen activator
2. T. Kurokawa, S. Iwasa, A. Kakinuma, J.M. Stassen, H. R. Lijnen, and D. Collen *Thromb. Haemost* **66** (1991), 684–693 Enhancement of clot lysis *in vitro* and *in vivo* with a bispecific monoclonal antibody directed against human fibrin and against urokinase-type plasminogen activator
3. T. Kurokawa, A. Watanabe, A. Kakinuma, and S. Iwasa *Fibrinolysis* **8** (1994), 126–133 Thrombolytic properties of an immunoconjugate between single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA) and F(ab')₂ of bispecific monoclonal antibody against fibrin and against u-PA in hamsters
4. I. Tsuji, S. Sato, K. Otake, T. Watanabe, H. Kamada, and T. Kurokawa *mAbs* **4** (2014), 732–739 Characterization of a variety of neutralizing anti-heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor monoclonal antibodies by different immunization methods
5. T. Oshima, S. Sato, J. Kato, Y. Ito, T. Watanabe, I. Tsuji, A. Hori, T. Kurokawa and T. Kokubo *Molecular Cancer* **12** (2013), 60 Nectin-2 is a potential target for antibody therapy of breast and ovarian cancers
6. T. Oshima, H. Miyashita, Y. Ishimura, Y. Ito, Y. Tanaka, A. Hori, T. Kokubo, and T. Kurokawa *PLoS ONE* **13** (2018): e0196422 Fc engineering of anti-Nectin-2 antibody improved thrombocytopenic adverse event in monkey
7. T. Hata, Y. Uematsu, A. Sugita, H. Adachi, S. Kato, M. Hirate, K. Ishikura, A. Kaku, H. Ohara N., Kojima, T. Takahashi, and T. Kurokawa *Endocrinology*, 2024, **165**, bqae033 A potent neutralizing monoclonal antibody to human growth hormone suppresses insulin-like growth factor-1 in female rats
8. M. Mima, C. M.-Tsumagari, K. Nakano, M. Morimoto, H. Ogata, M. Sakata, R. Iwaoka, K. Iwata, K. Hachiuma, K. Iwamoto, Y. Fujii, and T. Kurokawa *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2024, **734**, 150454 Structural design of the anti-TNF α therapeutic NANOBODY[®] compound, ozoralizumab, to support its potent and sustained clinical efficacy

要 旨

これまでに世界で 200 品目、国内で 100 品目を超える抗体医薬が承認され、2023 年の世界の医薬品売上高トップ 20 のうち 9 品目を抗体医薬が占めている。これらの上市・開発抗体薬の多くは IgG 抗体であるが、二重特異性抗体、抗体－薬物複合体、低分子抗体などの次世代抗体も上市されはじめている。1993 年に Hamers 教授ら(ベルギー・ブリュッセル自由大学)によりラクダ科動物の血中に見出された H 鎖抗体の可変領域からなる VHH (Variable domain of Heavy chain of Heavy chain antibody)は低分子抗体の一種であるが、機能・物性面において IgG とは異なる特長を有する。VHH を NANOBODY[®]と商標登録し、これを事業化した Ablynx 社(現 Sanofi 子会社)を中心に創薬研究が進み、2024 年の時点で少なくとも世界で 3 品目が上市され、22 品目が臨床開発中である¹⁾。

本発表では、大正製薬が Ablynx 社より導入開発し、2022 年 9 月に関節リウマチの治療薬として国内製造販売承認を頂いた新規の抗 TNF- α NANOBODY[®]製剤、ナノゾラ(一般名オゾラリズマブ)について、その創出方法、前臨床・臨床成績、およびその臨床効果に繋がる構造上の特徴を簡単に紹介する²⁻⁵⁾。

参考文献

- 1) ClinicalTrials.gov. (accessed July 19, 2024)
- 2) PMDA 審議結果報告書「ナノゾラ皮下注 30mg シリンジ」(2022)
- 3) Ishiwatari-Ogata, C. *et al.* Ozoralizumab, a humanized anti-TNF α NANOBODY[®] compound, exhibits efficacy not only at the onset of arthritis in a human TNF transgenic mouse but also during secondary failure of administration of an anti-TNF α IgG. *Front. Immunol.* **13**, 853008, (2022)
- 4) Oyama S. *et al.* A novel anti-TNF- α drug ozoralizumab rapidly distributes to inflamed joint tissues in a mouse model of collagen induced arthritis. *Sci. Reports* **12**, 18102, (2022)
- 5) Mima M. *et al.* Structural Design of the anti-TNF α Therapeutic NANOBODY[®] compound, ozoralizumab, to support its potent and sustained clinical efficacy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **734**, 150454, (2024)

..... MEMO

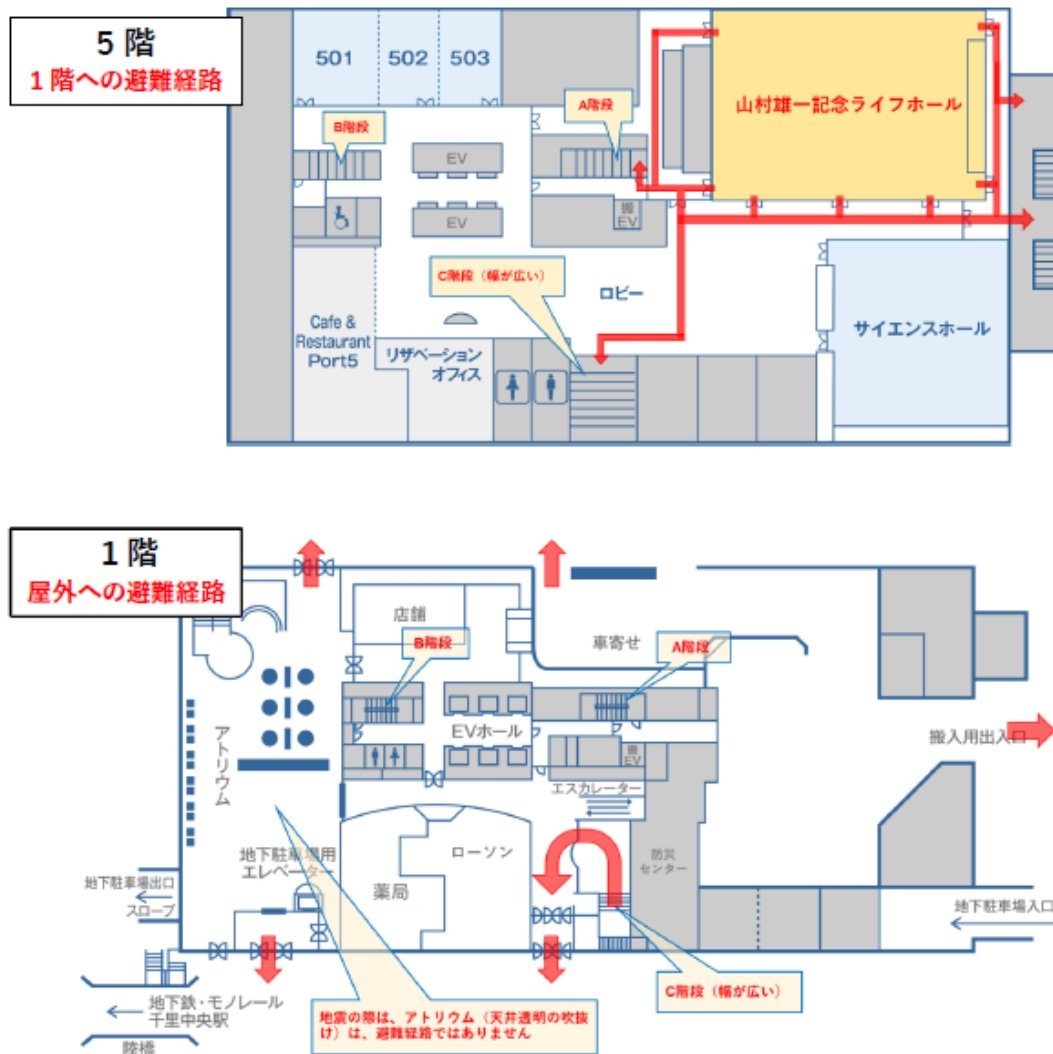
おわりに

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長

井上 貴雄 (いのうえ たかお)

..... MEMO

【防災対応について】



- 地震・火災等の非常時には、当ビルの“防災センター(1階)”と協力し、状況を確認の上、万一、避難が必要な場合はご案内いたします。お席を離れず、落ち着いて係員の指示をお待ちください。
- 避難の際には、エレベーター/エスカレーターは使用せず、階段をご使用ください。
- 当ビルは、建築基準法の新耐震基準に対応しています。



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1－4－2
千里ライフサイエンスセンタービル 20 階
TEL : 06-6873-2006 FAX : 06-6873-2002
E-mail : sng-2023@senri-life.or.jp
URL : <https://www.senri-life.or.jp/>