

# 創薬開発のための 技術支援の活用について

公益財団法人がん研究会  
がん研究所 所長  
野田 哲生

第3回 がん研究の推進の在り方に関する検討会  
2021年3月23日(火)

# 目次

組織・体制

1. P-CREATEにおける創薬開発のための研究者支援システム  
(PS/POのもとでの支援システム構成と技術支援の内容)

2. アカデミア発の優れたシーズからのがん創薬実現に向けた、  
これからの技術支援のあり方 構成要素

(いま目指すべき変革-innovation-の方向性)

組織・体制

3. 出口に向けて創薬を加速する導出システムの構築について

組織・体制

4. 若手研究者に対する創薬研究支援システムのあり方について

これからのがん研究における技術支援のあり方

組織・体制の拡充強化と、それを構成する技術要素の変革

# P-CREATEにおける創薬開発のための研究者支援システム

組織・体制

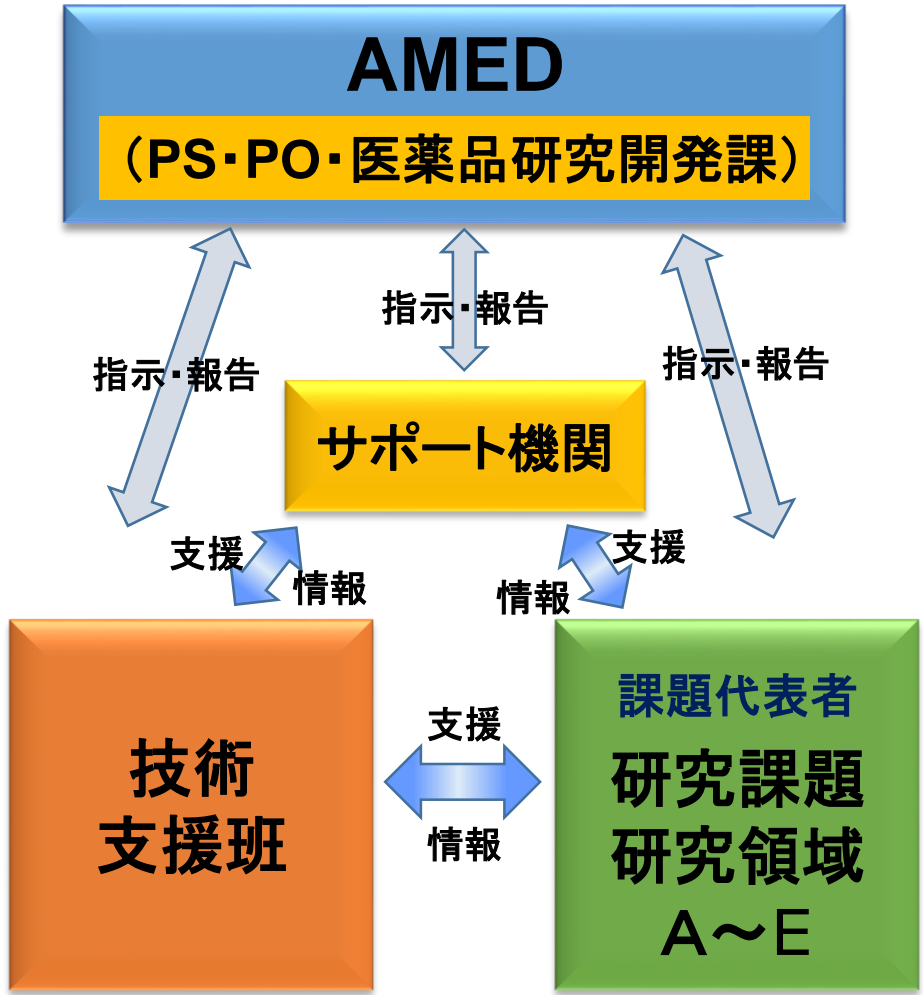
## 技術支援実績(H28～R2年度)

H28～R2年度に採択された262課題のうち、119課題が技術支援を受けている

実施中・実施完了した技術支援	領域 A	領域 B	領域 C	領域 D	領域 E	合計	マッチング実施
課題数	49	33	16	7	14	119	110

【内訳】実施中の支援項目	領域 A	領域 B	領域 C	領域 D	領域 E	合計
① POC取得	18	12	1	2	1	34
② ケミカル バイオロジー評価	36	15	6	3	7	67
③ 薬効評価	23	13	2	1	7	46
④ 最適化・合成展開	19	14	0	0	1	34
⑤ 抗体・機能阻害ペプチド	23	21	12	2	5	63
⑤-1. 抗体作製	13	11	7	2	4	37
⑤-2. 特殊ペプチド作製	10	10	5	0	1	26
⑥ DDS・PETイメージング	11	11	1	2	4	29
⑥-1. DDS技術	7	4	0	0	2	13
⑥-2. PETイメージング技術	4	7	1	2	2	16
⑦ 単一細胞・オルガノイド調製	8	9	2	1	1	21
合計(延べ数)	138	95	24	11	26	294

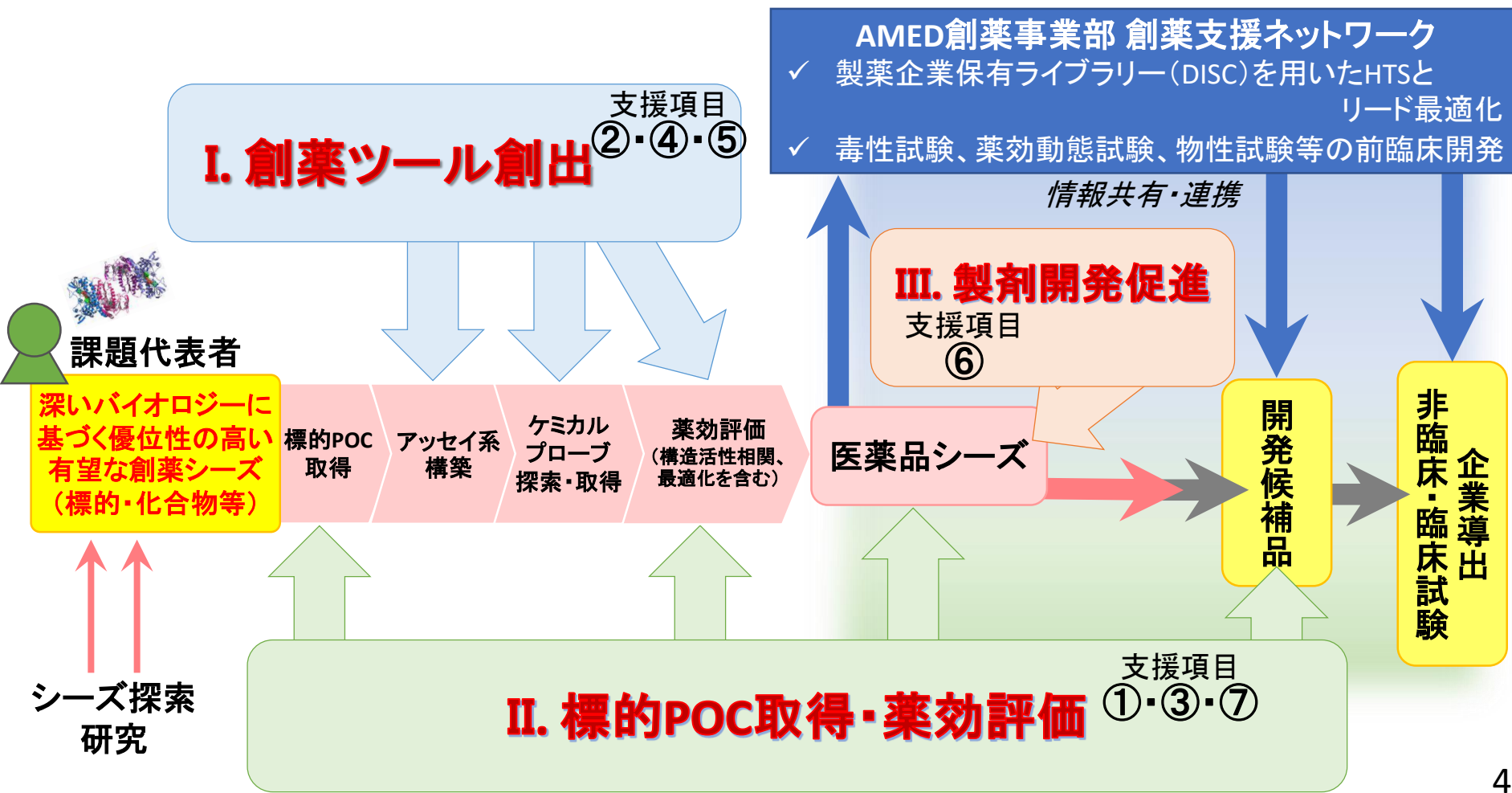
## 支援実施システム ～PS/POによるマネジメント～



# 創薬開発のための技術支援 (P-CREATE) 組織・体制

## 支援項目

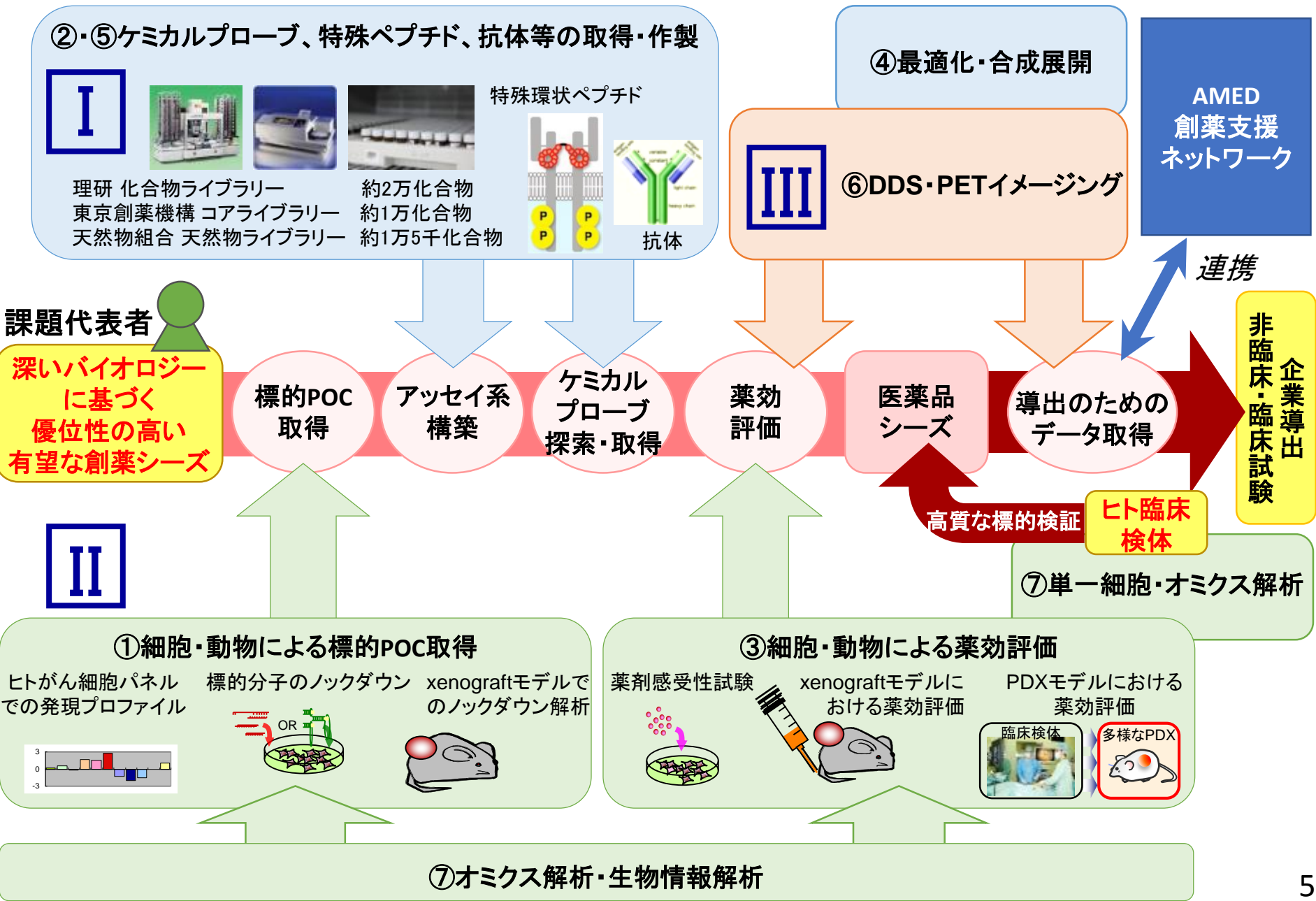
- ① 分子標的候補のPOC取得のための技術支援
- ② 標的のケミカルバイオロジー評価のための技術支援
- ③ 創薬シーズ化合物の薬効評価のための技術支援
- ④ 最適化・合成展開のための技術支援
- ⑤ 抗体及び機能阻害ペプチド作製のための技術支援
- ⑥ 効率的がん治療薬の  
薬物動態・DDS開発支援プラットフォーム
- ⑦ 単一細胞・オルガノイドの調製及び  
各種解析のための技術支援



# 支援技術の具体的内容

①～⑦: 支援項目  
I～III: TS (Technical Support) カテゴリ

## 構成要素



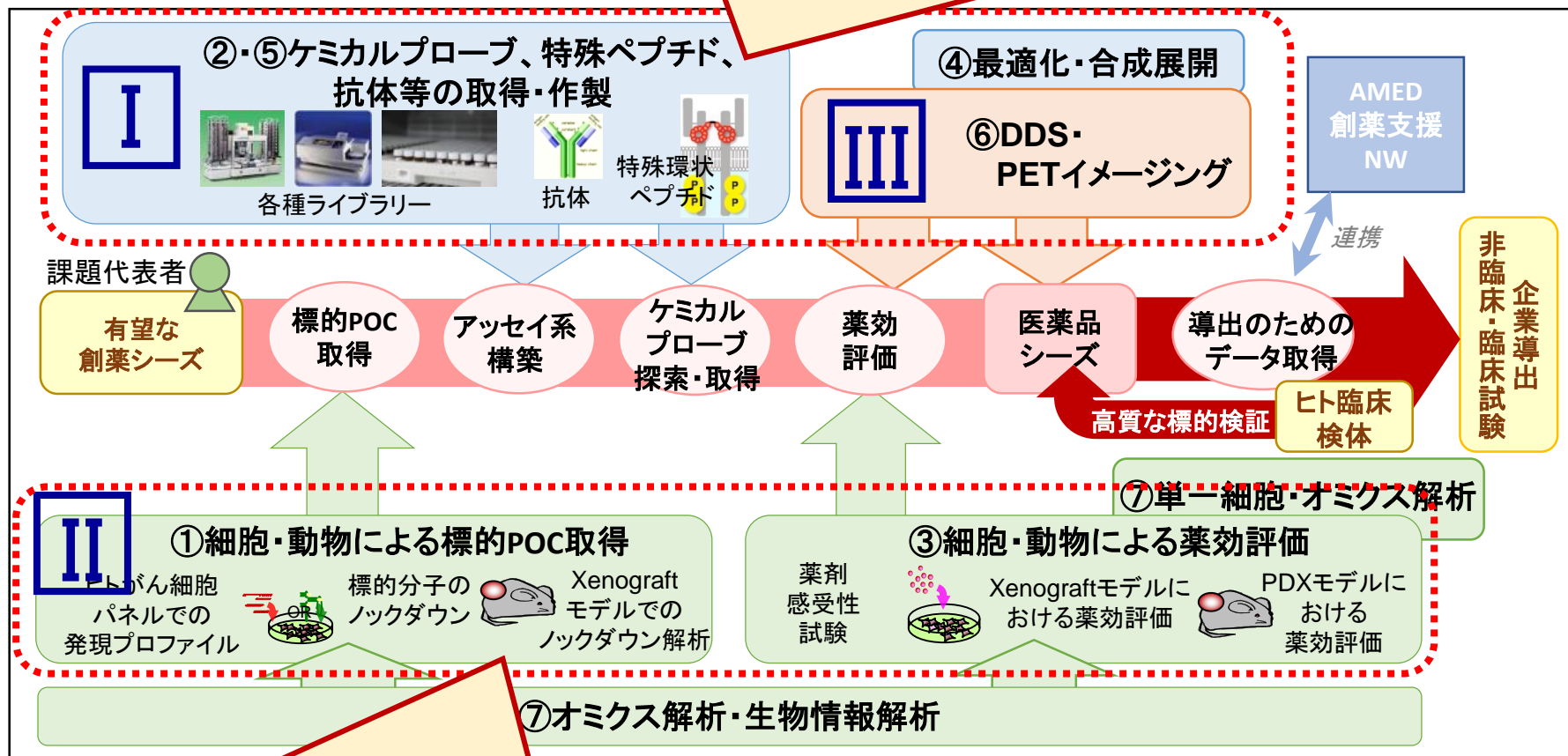
# これからの技術支援のあり方

～目指すべき変革 (innovation) の方向性～

構成要素

(A) 出口への推進力強化のための新規戦略  
(B) 中分子創薬支援の拡充

より早く、  
より多彩に



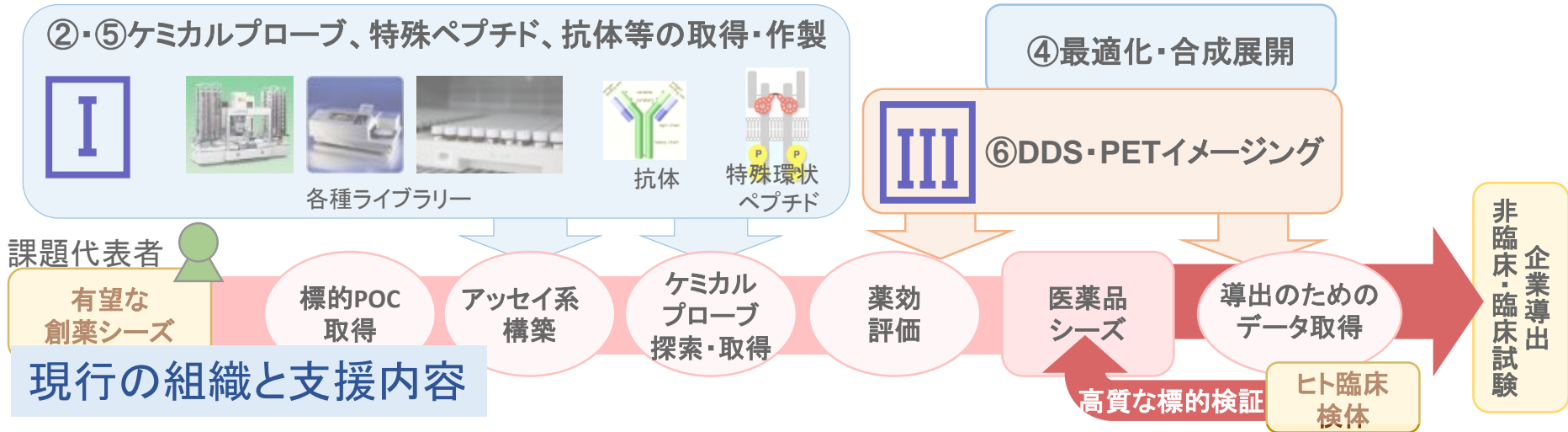
(A) さらに深いレベルでのPOC取得へ  
(B) 患者由来バイオリソースへのアクセス強化

より深く、  
より詳細に

# 次期技術支援の目指すべき変革 (innovation) の方向性

構成要素

～ I 創薬ツール創出、III 製剤開発促進の強化 ～



## (A) 出口への推進力強化のための新規戦略展開

A-1. 最適化を効率的に加速するハイブリッド創薬 (スクリーン & コンピュータ/AI) **I**

A-2. 抗体からの積極的な創薬展開 (ADC、CAR-Tなど) **I**

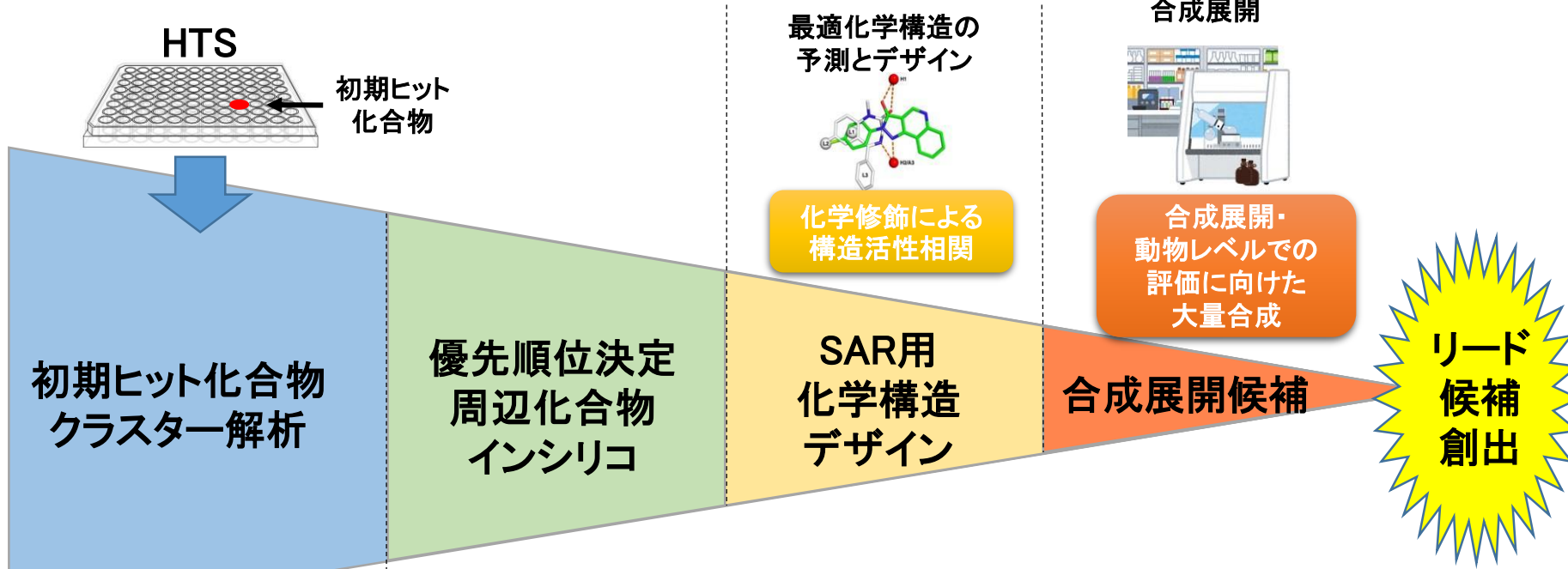
## (B) 新規の先進的技術提供による中分子創薬支援の拡充

B-1. Protac、ペプチド、核酸医薬 **I**

B-2. 高分子の全身投与を可能にするDDS製剤化 **III**

# 出口への推進力強化のための新規戦略展開

## A-1.最適化を効率的に加速するハイブリッド創薬



**初期ヒットクラスタ解析**

データベースより類似骨格を有する化合物の絞り込み

**周辺化合物探索 インシリコ・活性評価**

共結晶構造の活用等による候補化合物の最適化

Inactive group  
Active group

**低分子化合物**

**共結晶構造の活用例**

スパコンを用いた最適化 (AIの活用)

- 3D解析から得られた条件を満たす化合物をインシリコによって検索
- 既存化合物がない場合には、インシリコによって候補案提示

この他、類似の条件で化合物が結合する可能性のあるタンパク質(交差性)を、予めインシリコで予測できる



# 出口への推進力強化のための新規戦略展開

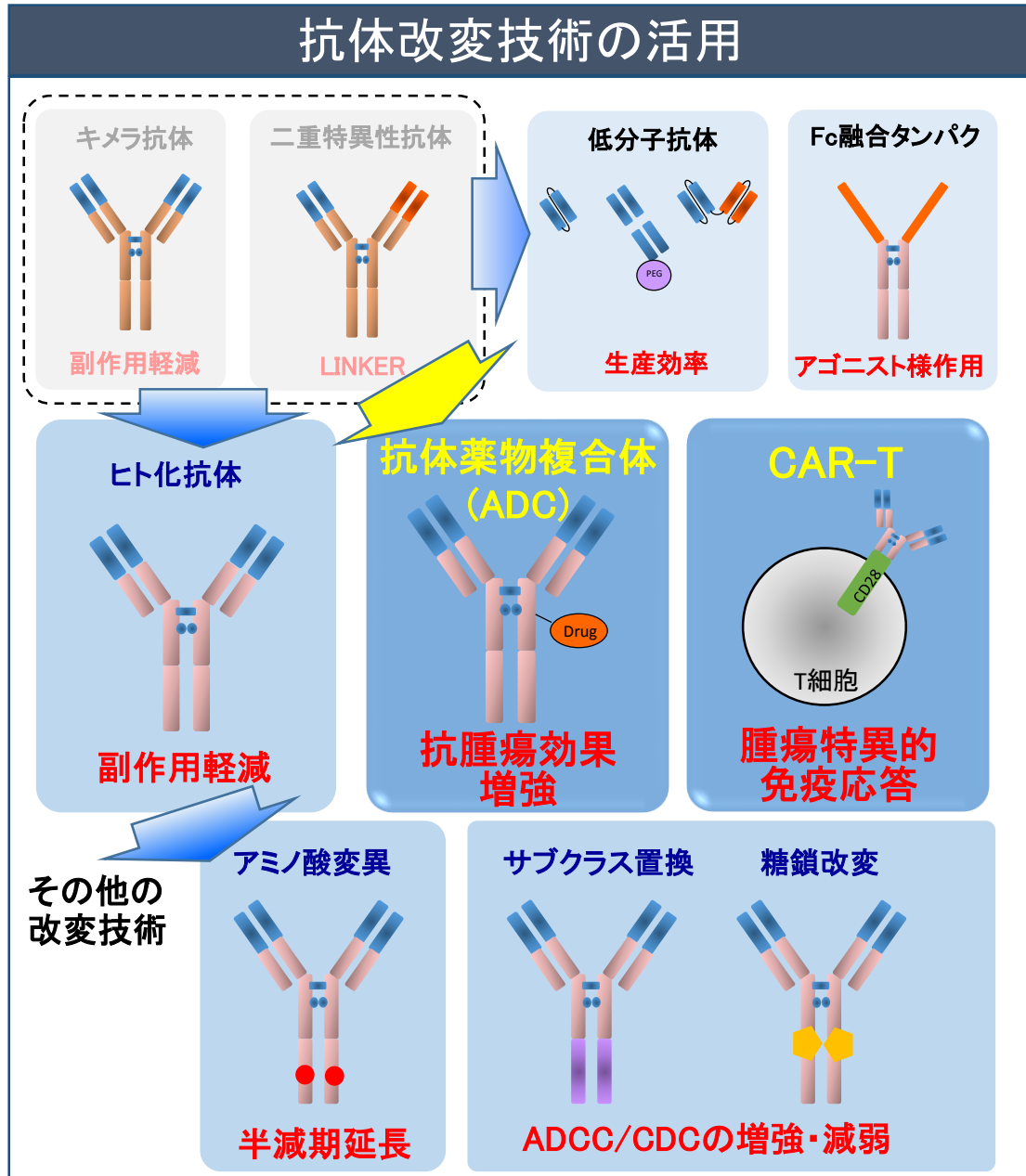
構成要素

## A-2.抗体からの積極的な創薬展開(ADC、CAR-Tなど)



抗体薬の最適化による創薬への加速化

- Mode of Actionに最適な抗体改変技術の選択
- 中和
  - シグナル伝達阻害
  - ADCC、CDC
  - アゴニスト様作用
  - ADC
  - Linker



# 新規の先進的技術提供による中分子創薬支援の拡充

## 構成要素

### B-1. Protac、ペプチド、核酸医薬

### B-2. 高分子の全身投与を可能にするDDS製剤化

#### I 創薬ツール創出

##### 特殊ペプチド創薬

- 抗体に匹敵する結合活性と特異性を有する15残基程度の特殊環状ペプチドリガンドを取得 (Kd=数nM~サブnM、MW=1050~3000Da程度)
- 生体内での安定性も担保
- 新規化合物として特許性を有する

##### 標的タンパク質分解 (TPD)

- 膜透過性を持たせた化合物(アルキン誘導体)とユビキチンリガーゼを細胞内で強制的に結合させ、標的となるタンパク質を分解
- 結合する領域を問わず、標的タンパク質のノックダウンが可能

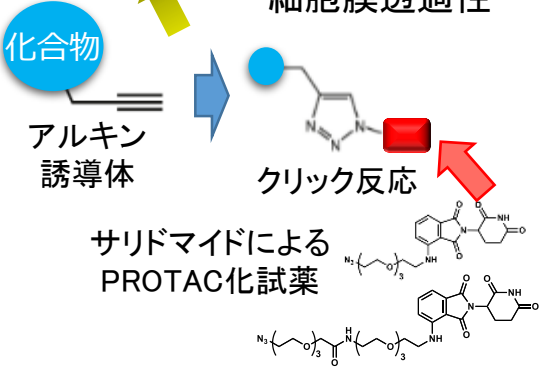
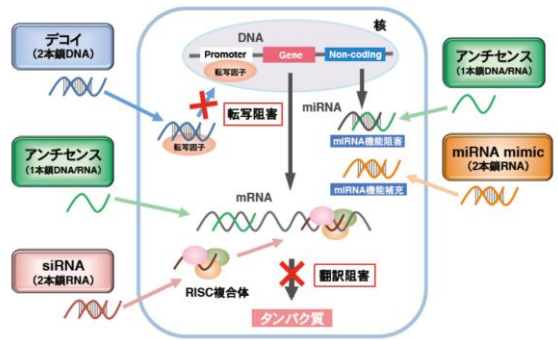
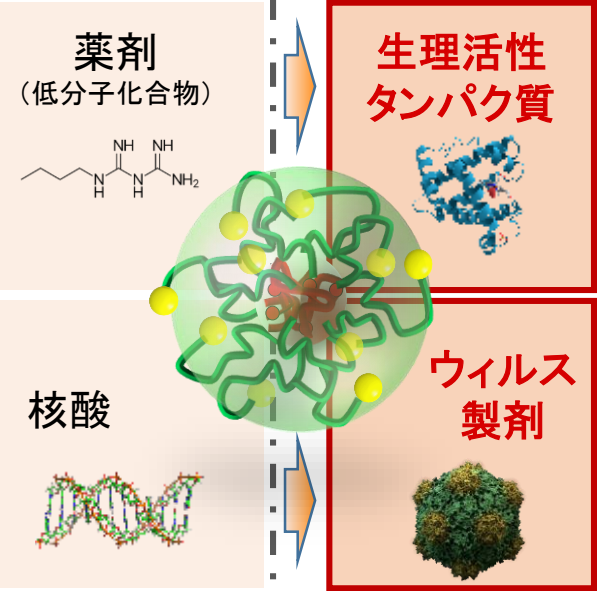
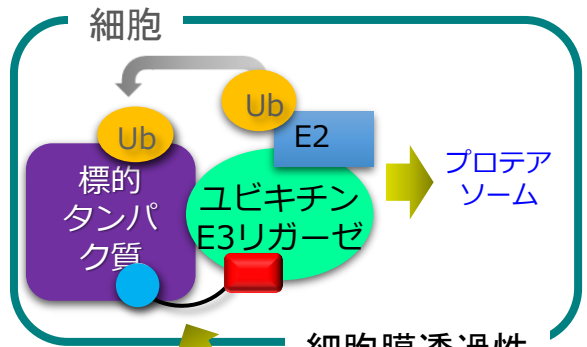
#### III 製剤開発促進

##### DDS製剤化

- 低分子から高分子まで腫瘍組織選択的な送達を可能にする
- 高分子の全身投与可能にする

##### 核酸創薬

- 従来の低分子医薬品や抗体医薬品では標的にできなかった新規分子(RNA、DNA等)をターゲットとすることができる
- 修飾核酸技術やDDS技術の進展により、安定で有効性の高い候補品の創出が可能



- 最適なDDSを設計・提供
- 物性評価
- 基本性能評価
- 薬物動態評価

# 次期技術支援の目指すべき変革 (innovation) の方向性

## ~ II 標的POC取得・薬効評価の強化 ~

### (A) 多様性の理解に基づく、さらに深いレベルでのPOC取得

- A-1. 細胞レベルでのPOC取得技術の深化 II
  - a. データを活用した適応がん種 (細胞) のバーチャル探索
  - b. 合成致死スクリーニング II

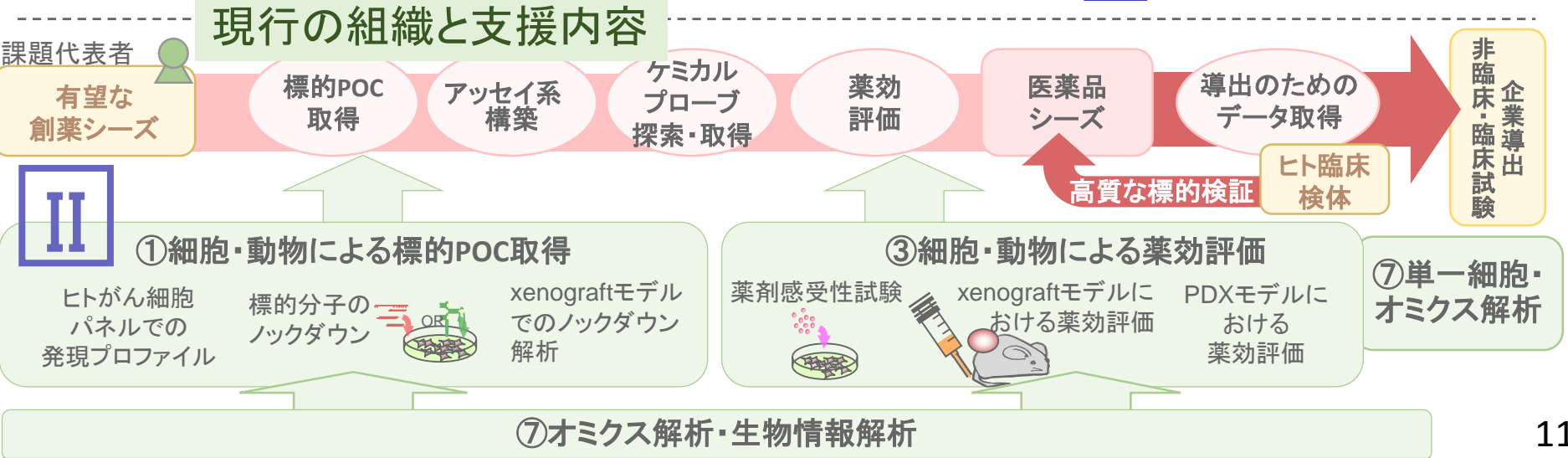
A-2. 単一細胞解析による腫瘍内多様性、免疫微小環境等の解析

### (B) 患者由来バイオリソースへのアクセス強化

組織・体制

B-1. 新規リソース (オルガノイド等) のPOCへの活用 II

B-2. ハイボリュームセンター/バイオバンクとの連携促進 II



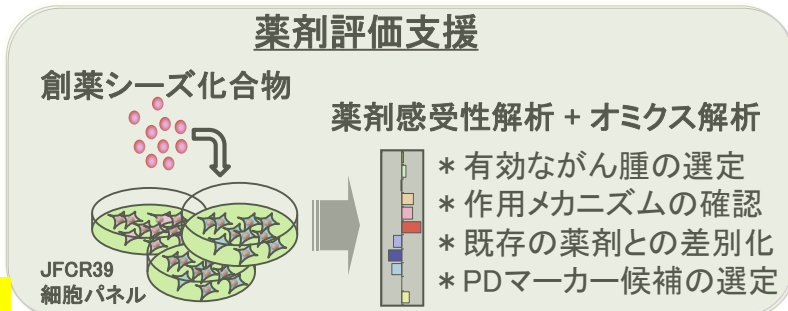
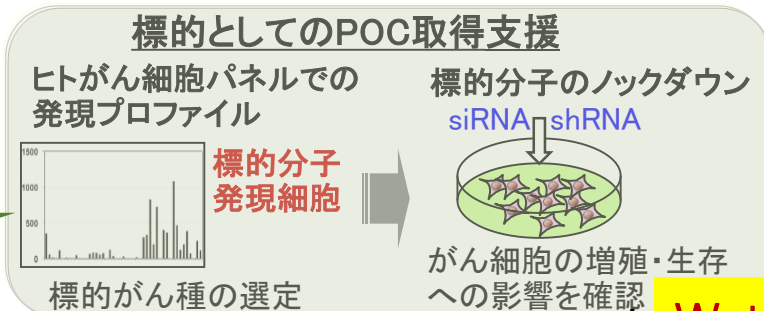
# 多様性の理解に基づく、さらに深いレベルでのPOC取得

## A-1.細胞レベルでのPOC取得技術の深化

細胞パネルを活用したPOC取得・薬効評価支援

Dry

深化



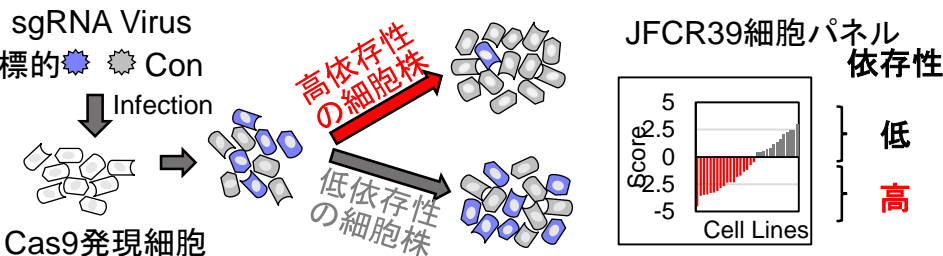
Wet

### 適応がん種(細胞)のバーチャル探索

### 合成致死スクリーニング

#### 標的遺伝子への依存性検討

ゲノム編集 (CRISPR/Cas9)  
RNA干渉 (siRNA, shRNA)



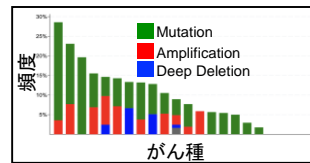
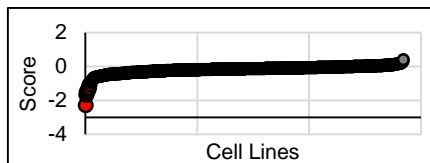
#### バーチャル探索

#### DepMap, CCLE等の公共DB活用

約 1,000 細胞株  
約 20,000 遺伝子

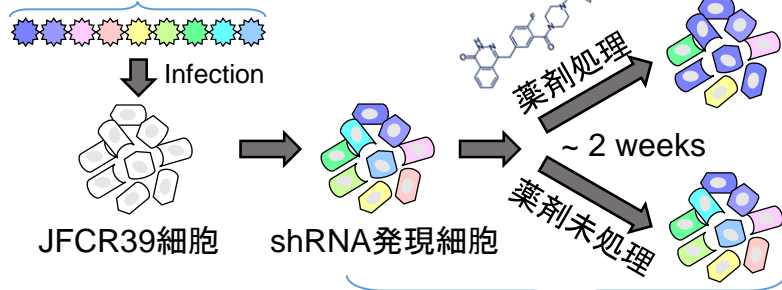
標的遺伝子への依存性

ゲノム情報(変異、コピー数等)

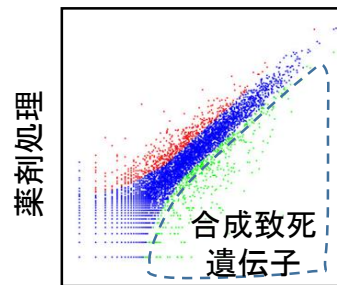


適応がん種、細胞を広く検討

#### ゲノムワイドshRNAライブラリー



#### バーコードDNA量の比較



PCR増幅 ↓

NGS解析 ↓

バーコードDNA



合成致死遺伝子の同定、併用薬への展開

# 多様性の理解に基づく、さらに深いレベルでのPOC取得

## A-2. 単一細胞解析による腫瘍内多様性、免疫微小環境等の解析

組織での多数の蛋白発現の直接的解析

By *Highly Multiplexed Imaging Immunohistochemistry*

- ✓ がんの組織内多様性・不均一性の評価
- ✓ 腫瘍内免疫微小環境の評価
- ✓ 腫瘍内での薬剤応答性の評価



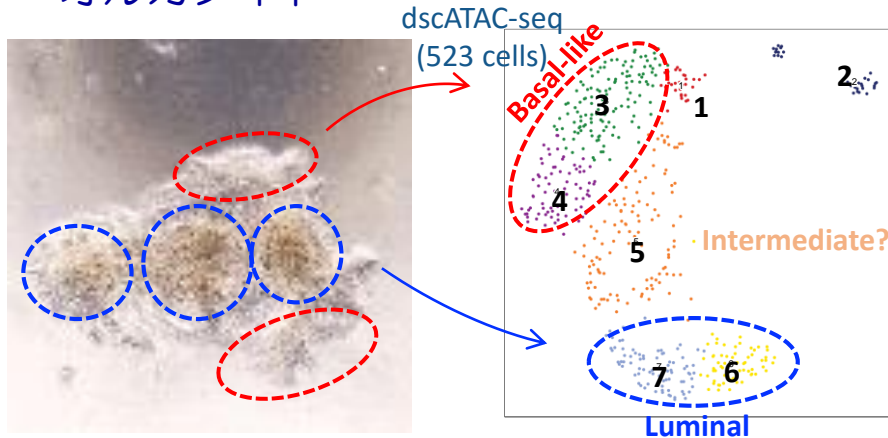
がんの多様性・不均一性の理解

薬剤の作用機序およびがんの耐性・再発・転移機序の理解

### 単一細胞の解析

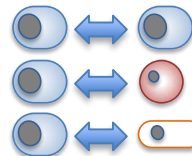
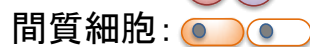
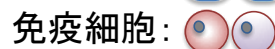
### 腫瘍を構成する細胞の特性・多様性

- in vivo の腫瘍（動物）
- オルガノイド

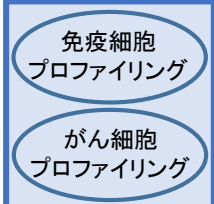
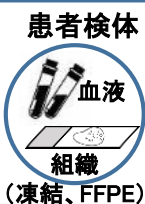
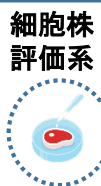


### トランスクリプトーム、エピゲノム解析

各細胞の特性・多様性 細胞間コミュニケーション



### Hyperion



検体

解析

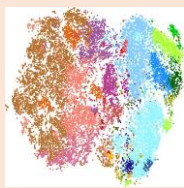
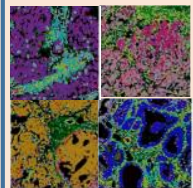
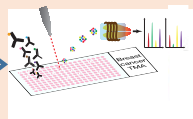
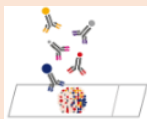
標的・POC/薬効評価

最大37色まで同時染色が可能

自家蛍光の影響を受けない高精度解析が可能

位置情報と定量的データの取得

細胞集団セグメンテーション・多変量データ解析が可能



- 少量の検体で一度に多くのタンパク質発現強度を定量的に測定
- 位置情報とシングルセル情報を一度に取得

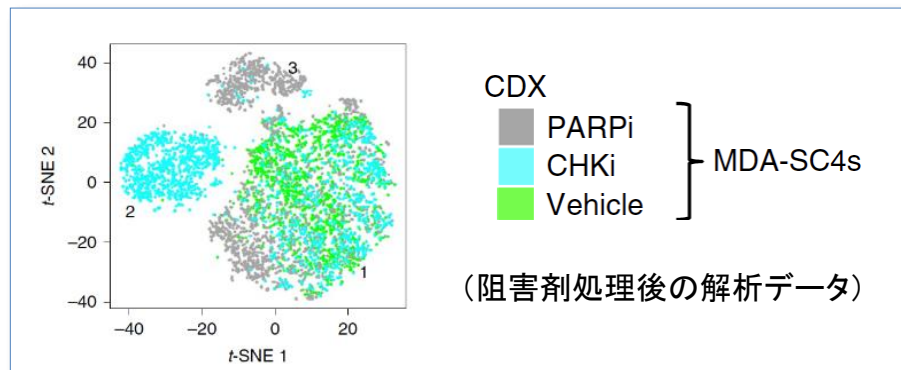
# 多様性の理解に基づく、さらに深いレベルでのPOC取得

## A-2. 単一細胞解析による腫瘍内多様性、免疫微小環境等の解析

### シングルセル解析の実施例

#### ・がん細胞株 (small-cell lung cancer) のscRNA-seq実施例

#### トランスクリプトーム



#### 薬剤処理による多様性獲得の一例

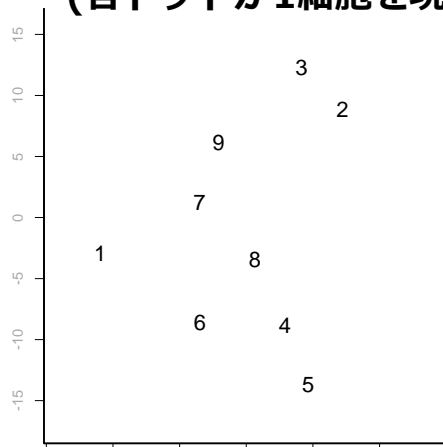
MDA-SC4s CDXに新たなクラスターが出現(2, 3)

- ・薬剤
  - ・PARPi: PAR阻害剤, talazoparib
  - ・CHKi: DNA損傷チェックポイント阻害剤, prexasertib

#### ・乳がん摘出腫瘍の針生検検体からのscATAC-seq実施例

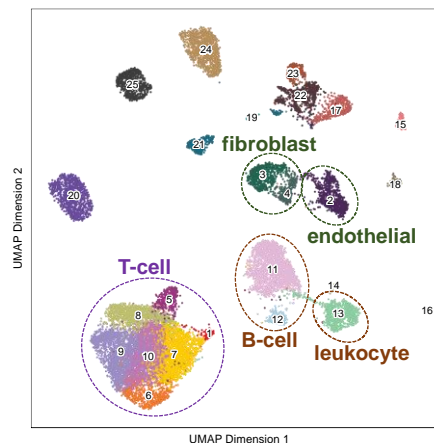
#### エピゲノム

1症例の421細胞を解析  
(各ドットが1細胞を現す)

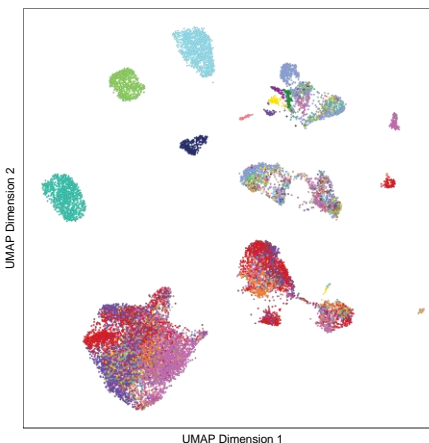


16症例の17,573細胞をまとめて解析

細胞種毎に色分け



症例毎に色分け



近接する細胞は ATACのパターン  
(すなわちエピゲノム)が似ている

細胞種ごとに明確に分かれる

症例毎に、腫瘍を構成する細胞種と  
その比率を定量できる

# 出口に向けて創薬を加速するための導出システムの構築

## - 共同研究の活性化と導出システム確立 -

組織・体制

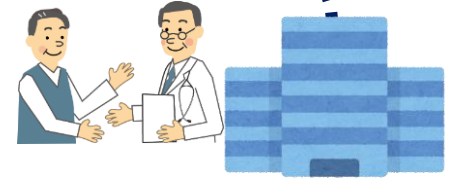
キメラ化

抗体

ヒト化

ADC

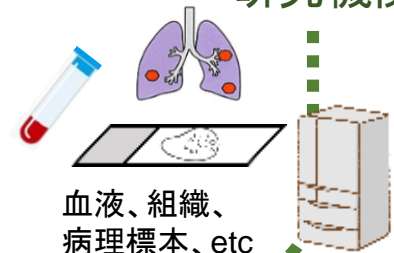
CAR-T



企業パートナー  
(抗体改変技術を有する企業)

高い専門性 (know-how) と  
知財性の壁

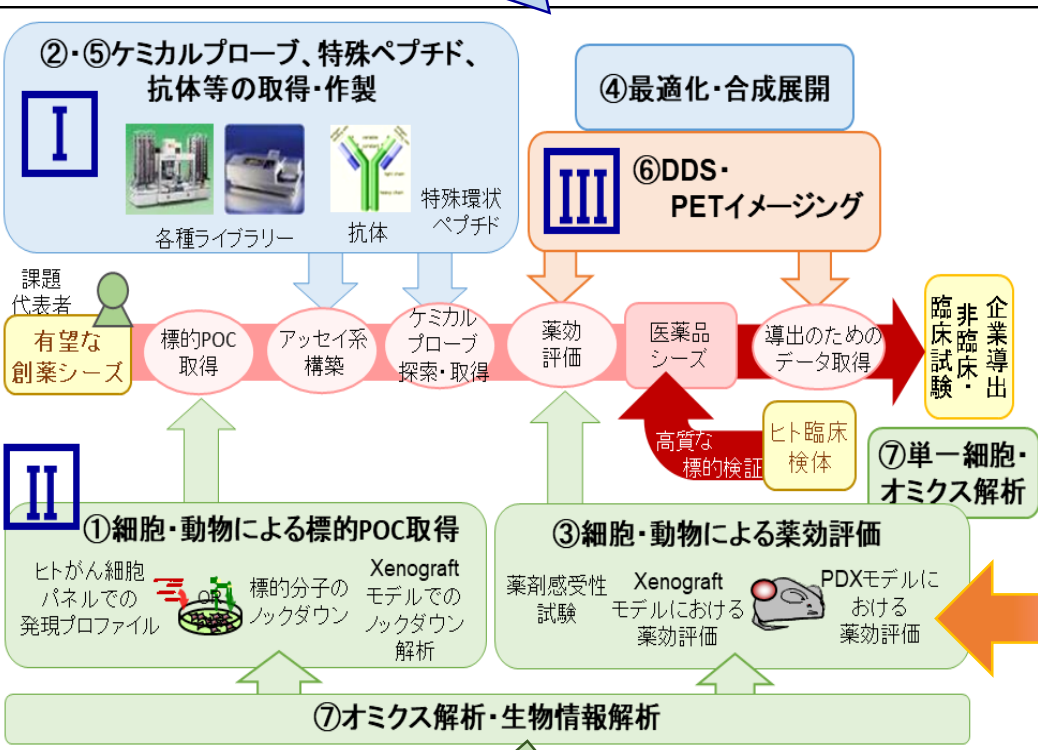
研究機関



血液、組織、  
病理標本、etc

POC

Human  
Samples



### 若手研究者課題とそのシーズの特徴

- バイオロジーレベルにとどまっている
- 優れたがん研究を行っているが、創薬研究の経験がない研究者が多い

### 技術支援を通じた創薬研究理解の促進

- 各種データベースを活用するための研修と検索サポート
  - a. ゲノムを始めとするマルチオミックスデータ検索
  - b. がん細胞が依存する遺伝子や薬剤感受性情報の検索
  - c. 利用可能なパブリックドメインのバイオリソース検索
- マッチング会議を通じた開発志向性の強化
  - a. 標的としての妥当性の改善強化
  - b. 種々のモダリティを考慮した創薬シーズ育成方針の最適化
  - c. Target Product Profileの意識づけによる出口の明確化



# まとめ

組織・体制

1. P-CREATEの研究者支援システムにおける、研究代表者に対する技術支援班による効果的な支援は、PS/PO、サポート機関との緊密な連携によって可能となっている。

2. これからの研究開発を強力に牽引するためには、支援技術をさらに変革して、技術支援班による出口に向けての牽引力をさらに強化することが必要となる。

構成要素

3. 創薬ツール創出においては中分子創薬支援の強化が重要であり、さらに出口に向けた推進力強化の戦略が必要となる。

構成要素

4. これからのがん創薬においては、より深化した創薬POCの取得のため、がんの多様性・可塑性、そして免疫微小環境の理解が必須となる。

構成要素

5. 創薬シーズの積極的な導出に向けて、共同研究活性化のための新たな戦略が必要であり、一方、若手研究者育成に向けた新規の技術支援戦略も重要である。

組織・体制