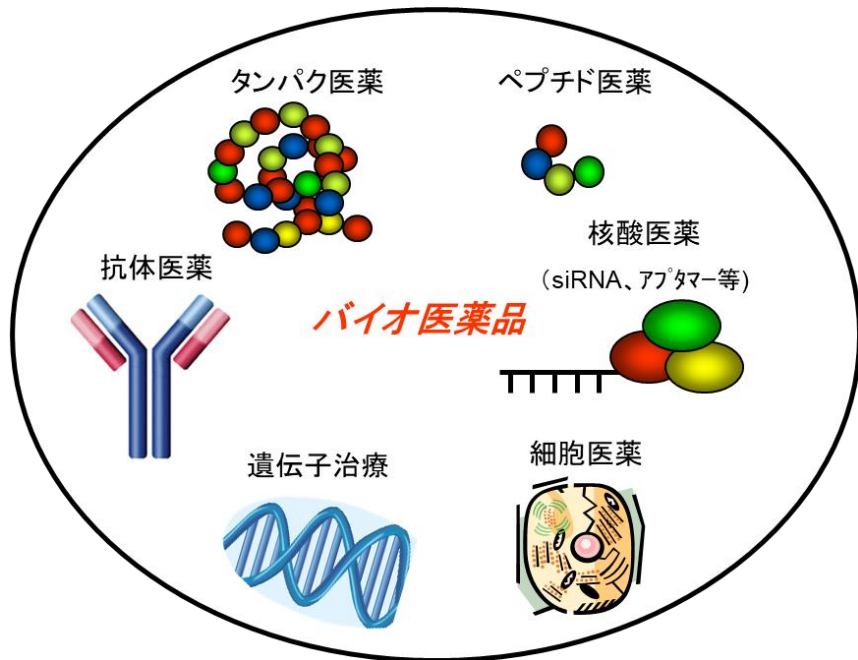


新しい医薬品概念が 変える医療



コーディネーター：

坂田 恒昭 大阪大学産学共創・渉外本部 特任教授

日時：2020年5月21日(金) 10:30 - 16:50
場所：千里ライフサイエンスセンタービル5階
山村雄一記念ライフホール・Web同時配信

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

表紙の写真:

体内物質を活用したバイオ医薬品(低分子医薬品とバイオ医薬品の薬剤イメージ)
医薬品の形には低分子化合物から体内物質を活用したバイオ医薬品など様々な形に
多様化している (出所; いちよし経済研究所)。

----- 千里ライフサイエンスセミナー S1 -----

「新しい医薬品概念が変える医療」

プログラム

10:35-11:20 (45分) -----

【概論】医療技術開発の動向と将来展望 p.2

辻 真博 (科学技術振興機構 研究開発戦略センター フェロー)

11:20-12:00 (40分) -----

【演題1】血液がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発 p.4

保仙 直毅 (大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科 教授)

12:00-12:40 (40分) -----

【演題2】わが国におけるゲノム編集細胞創薬の展望 p.8

一戸 辰夫 (広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授)

12:40-13:30

昼 食

13:30-14:10 (40分) -----

【演題3】腸内細菌株を用いた新規治療法の開発 p.12

本田 賢也 (慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授)

14:10-14:50 (40分) -----

【演題4】バクテリオファージを用いた疾患治療法の開発 p.16

氣駕 恒太郎 (自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座 講師)

14:50-15:00

休 憩

15:00-15:40 (40分) -----

【演題5】創薬のための抗体工学技術開発 p.20

小西 博子 (中外製薬株式会社 研究本部 タンパク質科学研究部 部長)

15:40-16:20 (40分) -----

【演題6】ヘルスケア業界の抱える課題と新たなフェーズへの挑戦 p.24

小林 博幸 (塩野義製薬株式会社 デジタルインテリジェンス部 部長)

16:20-16:30 (10分) -----

おわりに p.26

坂田 恒昭 (大阪大学産学共創・渉外本部 特任教授)

・記載の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

【概 論】

医療技術開発の動向と将来展望

科学技術振興機構 研究開発戦略センター

フェロー 辻 真博 (つじ まさひろ)

勤務先：

国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST) 研究開発戦略センター (CRDS)
ライフサイエンス・臨床医学ユニット

学歴・職歴：

2004年3月 東京大学農学部 卒業
2004年4月 科学技術振興機構 (JST) 入構
2009年4月 同 研究開発戦略センター (CRDS) ライフサイエンス臨床医学ユニット
現在に至る

専門分野：

ライフサイエンス・健康医療研究全般の調査・分析、および政策提言・施策化支援

20世紀後半以降のライフサイエンス研究の急速な進展が、今日に至る医療産業の発展の原動力となっていることは論を待たない。本講演では、それらライフサイエンス研究の最先端で進められている、様々な動向をご紹介する。また、最先端ライフサイエンスの知見を最大限に活用した、多様なモダリティの試行錯誤が世界中で現在も進められており、それらモダリティ全体の動向について、医薬品を中心としつつ、その背景にあるライフサイエンス研究も含めて申し上げたい。

国家プロジェクトの観点から、わが国は「再生医療」への戦略的な重点化が進められており、諸外国でも国家プロジェクトとして一定の動きが見られていた。しかし、諸外国では「再生医療」の動きは縮小し、新たな方向へ向かいつつある。わが国の「再生医療」も、大きな転換点に来ているのではないかと個人的に考えている。本講演では、海外の政府系ファンディング動向の詳細解析の結果見えてきた新たな方向性についても紹介したい。

参考資料

1. 平成31年3月刊行『次世代医薬・基盤技術の動向と展望、推進すべき研究開発戦略～①創薬プロセスの革新（ゲノム編集等）／②既存モダリティの洗練（低～高分子医薬等）／③新規モダリティの挑戦（免疫細胞医薬等）
(<https://www.jst.go.jp/crds/pdf/2018/WR/CRDS-FY2018-WR-12.pdf>)
2. 令和2年4月刊行予定『デザイン細胞 ～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～』
下記URLに、令和2年4月末を目処に公開予定
(<https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/index.html>)

【演題 1】

血液がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

教授 保仙 直毅 (ほせん なおき)

勤務先：

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

学歴・職歴：

平成 6 年	大阪大学医学部卒業
平成 6 年～10 年	大阪府立成人病センター等にて一般内科及び血液内科 臨床研修
平成 10 年～	大阪大学大学院医学系研究科 博士課程入学
平成 14 年	博士号（内科学）取得（大阪大学）
平成 16 年～19 年	スタンフォード大学医学部 ポスドク研究員
平成 19 年～令和元年	大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座 准教授
（平成 21 年～25 年	大阪大学大学院医学系研究科 生体情報科学 准教授兼任）
令和 2 年～	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

学位：

医学博士

所属学会：

日本血液学会、日本癌学会、日本内科学会、他

専門分野：

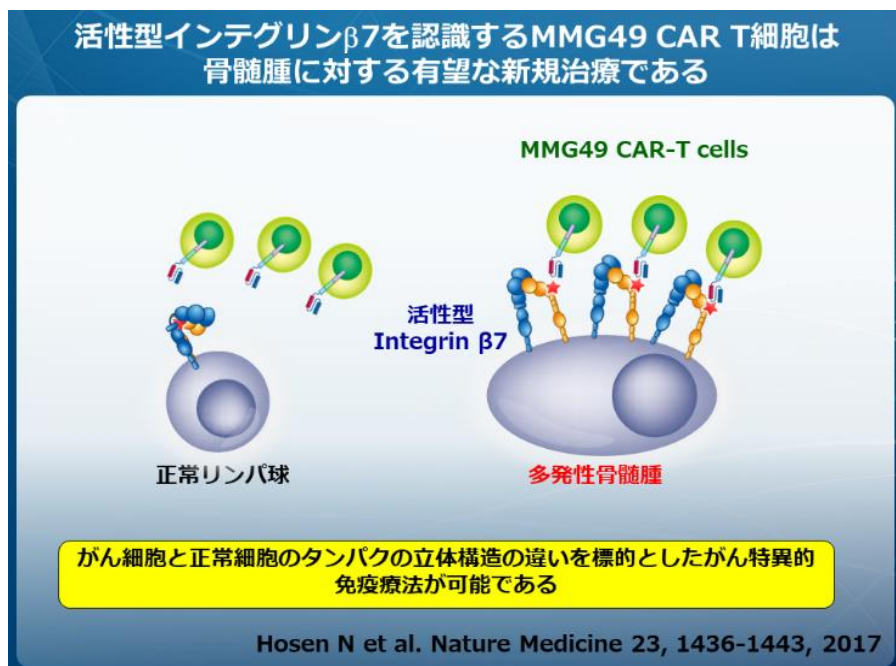
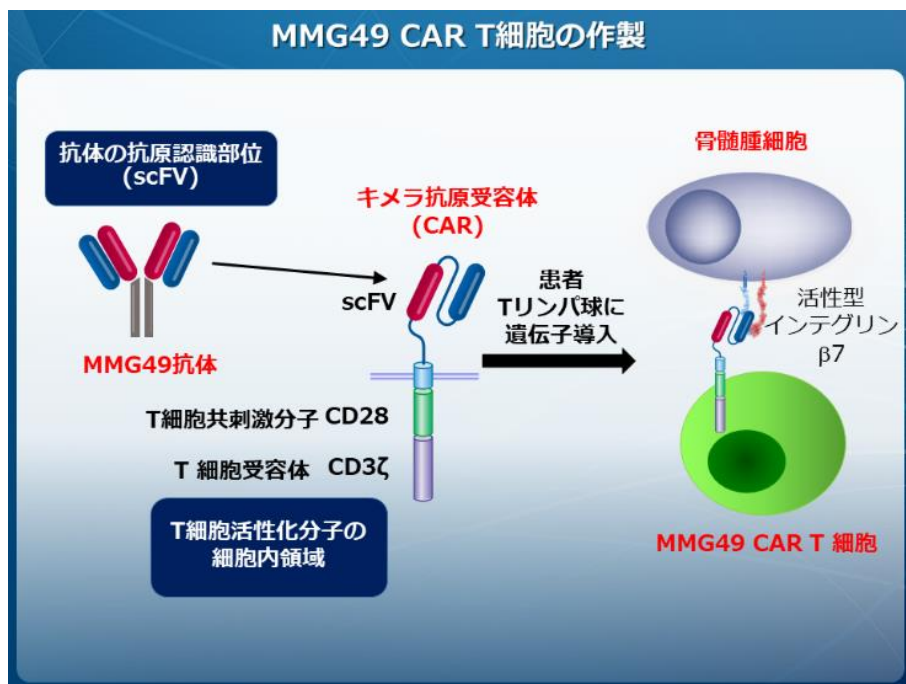
血液内科学、腫瘍免疫学

受賞歴：

平成 19 年度 日本白血病研究基金若手研究奨励賞

がん特異的 T 細胞が認識しているのは、遺伝子変異に伴ってできるネオアンチゲンである。そのため、チェックポイント抗体療法の効果が期待されるのは、メラノーマや一部の肺癌等の遺伝子変異の多いがんである。そのため、それ以外の遺伝子変異の比較的少ないがんを自己の免疫系により攻撃させるためには、T リンパ球にがん細胞を異物として上手く認識させるための戦略が必要である。がんを免疫系に異物として認識・排除させる方法として、モノクローナル抗体が既に広く臨床応用されている。そこで、モノクローナル抗体の抗原認識部位を利用し、T リンパ球にがん細胞を異物として上手く認識させようというのがキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor : CAR) のアイディアである。抗体の抗原認識部位(single chain Fv : scFv)と T 細胞受容体のシグナル伝達部位 (CD3 ζ)、T 細胞の共刺激分子である CD28 あるいは 41BB を融合させて CAR を構築する。レトロウイルスベクター等により、CAR を T 細胞に遺伝子導入したものが CAR T 細胞である。実際には、患者から採取した末梢血リンパ球に CAR 遺伝子を導入し、増幅培養した後、体内へ戻すことで治療が行われる。CAR T 細胞は、抗体と細胞傷害性 T 細胞の長所を併せ持った細胞で、抗体のように高い特異性でがん特異的抗原を認識し、細胞傷害性 T 細胞のように強い細胞傷害活性と高い増殖力をもってがんを攻撃する。CD19 を標的としたリンパ性白血病に対する CAR T 細胞療法が今年我が国でも承認され、非常に注目を浴びているが、それ以外の疾患については良いがん特異的標的を見出すのに世界中が苦勞しているのが現状である。遺伝子やタンパク質の探索はすでに世界中で徹底的に行われ、新規治療標的の同定はきわめて困難と考えられる。しかし、もし、タンパク質の翻訳後変化 (糖鎖修飾や立体構造変化など) により形成されるがん特異的抗原があれば、それらは今までの網羅的解析では見逃されているのではないかと我々は考えた。そこで、難治性血液がんである多発性骨髄腫においてそのような細胞表面抗原を同定することを目指して研究を開始した。骨髄腫特異的標的抗原を同定するために、骨髄腫細胞に結合する抗体を 10,000 クローン以上作製し、その中から正常血液細胞には結合せず、骨髄腫細胞に特異的に結合する抗体 MMG49 を同定した。この MMG49 が認識しているタンパクを同定したところ、不思議なことにリンパ球に広く発現しているはずのインテグリン β 7であった。さらに解析を進めたところ、MMG49 は活性化型立体構造のインテグリン β 7のみを認識すること、そして、インテグリン β 7 は骨髄腫細胞では恒常的に活性化型立体構造をとっているために、MMG49 は骨髄腫細胞に非常に多く結合することが明らかになった。MMG49 由来のキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞は、正常な造血細胞を損傷することなく抗骨髄腫効果を発揮した。これらの結果は、MMG49 CAR T 細胞療法が MM に対して有望であることを示しているだけでなく、細胞膜タンパクの発現自体ががん特異性を有さなくても、その活性化型構造が癌免疫療法の標的

となり得ることを示している。



<MEMO>

【演題 2】

わが国におけるゲノム編集細胞創薬の展望

広島大学 原爆放射線医科学研究所

教授 一戸 辰夫 (いちのへ たつお)

勤務先：

広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

広島大学原爆放射線医科学研究所 次世代ゲノム細胞創薬共同研究講座（兼任）

〒734-8553 広島市南区霞一丁目 2-3

学歴・職歴：

1989年3月 京都大学医学部医学科 卒業

1989年6月 京都大学医学部附属病院勤務（研修医）

1990年6月 大阪府済生会中津病院勤務（内科医員）

1992年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程（内科系専攻）入学

1996年4月 京都大学大学院医学研究科研修員（血液病態学専攻）

1996年10月 京都大学医学部附属病院勤務（内科医員）

1997年4月 静岡県立総合病院勤務（第一内科副医長）

1999年8月 京都大学大学院医学研究科助手採用（血液病態学）

1999年12月 MD Anderson Cancer Center, Section of Blood and Marrow Transplantation
短期研修

2011年4月 佐賀大学医学部附属病院血液・腫瘍内科 准教授

2013年1月 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 教授

現在に至る

学位：

博士(医学)

所属学会：

日本造血細胞移植学会（理事）、日本組織適合性学会（理事）、日本血液学会（評議員）

日本検査血液学会（評議員）、日本ゲノム編集学会、日本がん免疫学会、日本臨床倫理学会、
American Society of Hematology, European Hematology Association など

専門分野：

血液免疫学

受賞歴：

1995年 日本血液学会学会奨励賞

人類が創出してきた「医薬」は、歴史的には自然界に存在する鉱物や天然物の利用に端を発する。19世紀以降はそれらに含有される有効成分の分析法と類似化合物の化学的合成法が確立され（第一次創薬革命）、20世紀後半に至り分子標的作用を有する低分子化合物の人為的デザインが実現するとともに生体分子をプロトタイプとしたバイオ医薬品の隆盛を迎えることとなり（第二次創薬革命）、今日においては特定の機能を人工的に賦活化あるいは付与した「デザイナー細胞」を医薬として活用する新時代が到来している（第三次創薬革命）。この大きなパラダイムの転換期において、細胞創薬の次世代を切り開く極めて重要な先端テクノロジーの一つがゲノム編集技術であることは言うまでもない。

現在、悪性腫瘍の新規モダリティとしての遺伝子改変 T 細胞の開発を中心として、国際的に *ex vivo* でのヒト細胞の加工手段としてゲノム編集の応用が急速に進められている。すでに欧州・米国・中国においてゲノム編集による加工を施した T 細胞療法の臨床試験が行われており、北米では CRISPR/Cas9 を用いたネオアンチゲン特異的 T 細胞受容体導入自家 T 細胞(TCR-T)と免疫チェックポイント阻害薬を併用する多施設臨床第 I 相試験も開始されている。

このような海外の状況と比較して、わが国におけるゲノム編集技術の臨床領域への応用開発は、残念ながら諸外国に大きく後塵を拝している状況にある。あくまで愚昧な私見であるが、可及的早期に解決が目指されるべき課題は、国家的なプロジェクトとして、国内で開発された先端技術を積極的に国際知財として保護するための戦略と財政基盤を確立するための方策を具現化することであろう。我々のグループでは、国内で開発されたゲノム編集ツールである Platinum TALEN の優れた特性を活用し、がん関連抗原を標的とする TCR-T の開発に取り組んでおり、「より合理的な費用でより多くの患者さんへ」免疫細胞製剤を届けることを目標に掲げ、国際的な標準技術となり得る細胞加工プロトコルの開発を進めている。本セミナーでは、我々のこれまでの経験から、ヒト細胞加工製品作出におけるゲノム編集技術のポテンシャルとその社会実装を実現するために克服すべき課題を提示したい。

参考文献：

1. 一戸辰夫. 細胞創薬の発展と細胞治療の展望. 日本内科学会雑誌. 2019; 108:1355-1358.
2. Ichinohe T, et al. Full replacement technique for T cell receptor using Platinum TALEN. WO/2019/073964
3. Miyama T, et al. Highly functional T-cell receptor repertoires are abundant in stem memory T cells and highly shared among individuals. **Sci Rep. 2017 Jun 16;7(1):3663.**
4. Sakuma T, et al. MMEJ-assisted gene knock-in using TALENs and CRSIPR-Cas9 with the PITCh system. **Nat Protoc. 2016; 11:118-33.**

<MEMO>

【演題 3】

腸内細菌株を用いた新規治療法の開発

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室

教授 本田 賢也 (ほんだ けんや)

勤務先：

慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室
〒160-8582 新宿区信濃町 35 東校舎 3F

学歴・職歴：

1994年 神戸大学医学部 卒業
2001年 京都大学大学院医学系研究科 博士課程修了
2001年 東京大学医学系研究科 免疫学講座・助教
2007年 大阪大学医学系研究科 免疫制御学・准教授
2009年 東京大学医学系研究科 免疫学講座・准教授
2013年 理化学研究所 IMS 消化管恒常性チーム・チームリーダー
(2014年6月まで専任、2014年7月から兼任)
2014年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室・教授
現在に至る

学位：

博士 (医学)

所属学会：

日本免疫学会・日本分子生物学会

専門分野：

微生物学・免疫学

受賞歴：

2013年 科学技術・学術政策研究所 ナイスステップな研究者
2014年 ゴットフリード・ワグネル賞 優秀賞
2014年 野村達次賞
2015年 日本免疫学会賞
2016年 井上學術賞
2016年 持田學術賞
2016年 ベルツ賞
2018年 北里賞

公職・その他：

2011年～Vedanta Biosciences, Scientific advisory board member
2015年～Science Translational Medicine, Advisory Board member
2016年～AMED LEAP 研究代表
2020年～4BIO PARTNERS LLP, Scientific advisory board member

米国 Human Microbiome Project や欧州 MetaHIT プロジェクトなど、次世代シーケンサーを用いた大型プロジェクトが行われ、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト腸内細菌の状態との相関関係が見出された。さらに健常人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢がマニピュレーション可能であることが明らかになり、腸内細菌叢に着目した治療法開発が現実味を帯びている。そして現在、微生物叢と宿主（ヒト）の相関関係の解明から更に一步踏み込んで、詳細なメカニズムの理解を進め、微生物叢の制御、或いは宿主に作用する機能性分子に着目した予防、治療技術の開発を加速させるべきフェーズにある。また、微生物叢の差異に着目することで、より精緻なプレジジョンメディシン・サブグループ化の実現が期待されている。しかしながら、世界的なマイクロバイーム研究の進展にもかかわらず、病態悪化や逆に病態改善へと繋がる「causative」な菌種を同定できた例は数えるほどしかなく、菌株として臨床応用出来ている例は見当たらない。その要因は、腸内細菌叢を構成する細菌種の単離・培養研究が進んでいないことにあると考えられる。例えば感染症の原因微生物を特定する時、病巣から微生物を分離し、分離した微生物を動物に感染させて同じ病気を起こせるかどうかを検討するのが定石である。一方、腸内細菌叢研究は、情報収集が先行し、構成する菌種の多くは未分離未培養あるいは未解析のまま取り残されており、それぞれの特徴付けがなされておらず、「Cause-and-Effect 関係」が明確ではない状況にある。しかも、わずか1種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、腸内細菌叢の生理機能は複数の細菌種からなるコミュニティとして発序されることが多い。にもかかわらず、どの細菌種の組み合わせが機能的コミュニティとしての最小単位を構成しているのか、まだほとんどわかっていない。よって、今日の次世代シーケンサーを用いたビッグデータから「相関」する関連菌を情報学的に割り出すデータ駆動型のトップダウンアプローチに加えて、個々の菌種の単離と機能解明を進め、菌株の組み合わせによるコミュニティとしての働きを理解する必要がある。

我々は、微生物叢-宿主相互作用の理解を加速・深化し、健康・医療技術を創出するために、免疫システム増強・粘膜バリア維持という課題に焦点を当て、目的とする表現型を維持しながら出来るだけ腸内細菌叢を絞り込み、最終的には本質的に重要な働きをする腸内細菌株セットの単離を試みている。そのため、「特定の腸内細菌だけを持つ動物を作成する技術（ノトバイオート技術）」・「嫌気性菌培養技術」・「次世代シーケンサーによる腸内細菌叢解析（メタゲノム解析）」を組み合わせた統合的なアプローチにより、複雑な腸内細菌叢を細分・要素化し、宿主細胞の機能と明確に関係づける方法をとっている。ヒト腸内細菌叢の殆どを培養できる技術を用いることで、複雑な腸内細菌叢を培養菌株だけでマウスの中で概ね再現することができる。したがって、機能・表現型に紐づけられた腸内細菌株を得て、ノトバイオートマウスを作製することで、相関から更に踏み込んだ「Cause-and-Effect 関係」を明らかにすることが出来る。この方法によってこれまでに、制御性T細胞、Th17細胞、Th1細胞、CD8 T細胞を特異的に誘導する腸内細菌種の同定に成功した。この方法論に基づいて、これまでに Treg 細胞・TH17細胞・TH1細胞・CD8 T細胞

に影響を与えるヒト腸内細菌株セットの同定・単離に成功した。取り出したいくつかの細菌株カクテルを用いた臨床治験も始まっており、炎症性腸疾患・アレルギー・がんに対する新しい治療モダリティーとして期待されている。

参考文献：

1. Tanoue T, et al., A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. **Nature**. 565(7741):600-605. (2019)
2. Atarashi K, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. **Science**. 358:359-365 (2017)
3. Atarashi K, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. **Cell**. 163(2):367-80 (2015).
4. Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. **Nature**. 500(7461):232-6. (2013)
5. Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. **Science**. 331:337-41. (2011)

<MEMO>

【演題 4】

バクテリオファージを用いた疾患治療法の開発

自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座

講師 氣賀 恒太郎 (きが こうたろう)

勤務先：

自治医科大学

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

学歴・職歴：

2016年9月 - 現在

自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座 細菌学部門 講師

2014年11月 - 2016年8月

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 細菌学分野 特任助教

2014年3月 - 2014年10月

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 細菌学分野 特任研究員

2011年4月 - 2014年2月

Max-Planck-Institute of Immunobiology and Epigenetics 博士研究員

2008年4月 - 2011年3月

日本学術振興会特別研究員 (DC1)

2007年4月 - 2011年3月

東京大学 医学系研究科 病因・病理学専攻

2005年4月 - 2007年3月

東京大学 工学系研究科 化学生命工学専攻

2001年4月 - 2005年3月

東京大学 工学部 化学生命工学科

学位：

博士 (2011年 東京大学)

所属学会：

日本細菌学会

専門分野：

バクテリオファージ、細菌学、遺伝子工学

受賞歴：

2019年 JMU シンポジウム講演優秀賞

2014年 東京大学医科学研究所成果発表会 ベストポスター賞

我々人類は、これまでに数多くの抗菌薬を開発し続け、様々な細菌感染症を治療してきた。しかし、抗菌薬の使用から間もなく薬剤耐性菌（抗菌薬が効かない細菌）が報告され始めた。今や耐性菌は世界中いたるところに存在し、臨床で使用されているほぼ全ての抗菌薬に対して耐性菌が出現している。その一方で、近年は新しい抗菌薬の開発が進んでおらず、薬剤耐性菌に起因する感染症の抗菌治療はますます困難になっている。このような状況を放置しておくと、2050年には年間1000万人の死者が出るというイギリス政府の報告もあり、耐性菌感染症の問題は解決しなければならない世界的な課題となっている。このような危機的な状況のなか、近年本国を含め、世界各国が相次いで薬剤耐性対策アクションプランを策定し、耐性菌に対する新たな予防・診断・治療法の開発を国家戦略として推進している。

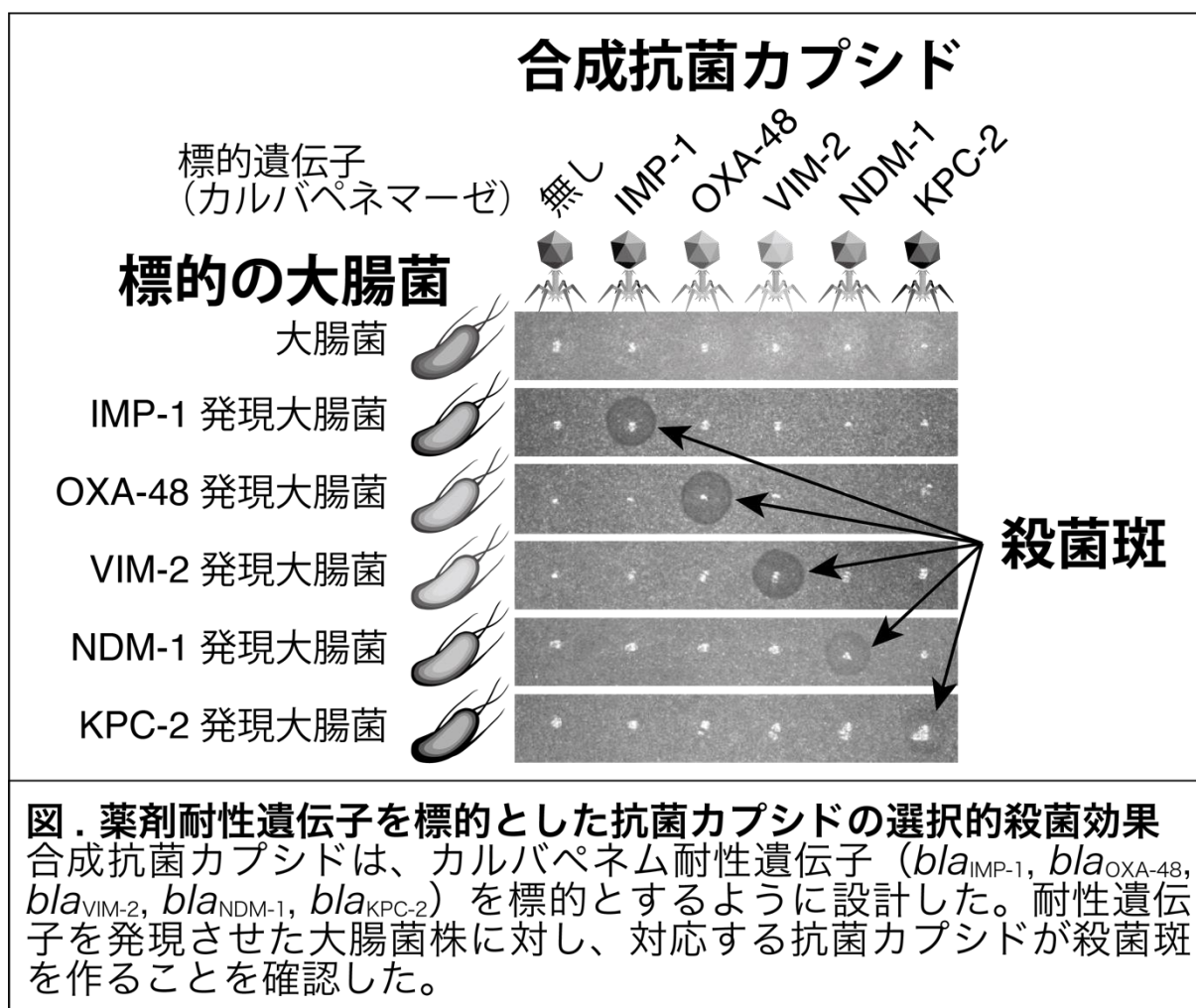
薬剤耐性菌が生じてしまう原因として、抗菌薬の乱用や、抗菌スペクトルの広さが挙げられる。そのため、抗菌薬の適正使用や、病原細菌を狙い撃ちできるような抗菌薬の開発が求められている。そこで我々は、狙った細菌を選択的に殺菌できる抗菌薬の開発を試みた。まず初めに着目したのが配列標的型 RNA 切断酵素である CRISPR-Cas13 である。CRISPR-Cas13a は 2016 年に機能が解明された CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeat and CRISPR-associated proteins) システムで、標的 RNA を認識すると RNA 切断酵素の活性部位が露出し、菌の RNA を無差別に切断することで菌の増殖を抑制する (Abudayyeh O. O. et al., 2016, Science)。そこで私は、CRISPR-Cas13a に薬剤耐性遺伝子を狙わせることで、薬剤耐性菌の増殖を抑制できるのではないかと考えた。実際に、薬剤耐性遺伝子を標的にするよう設計した CRISPR-Cas13a を薬剤耐性遺伝子保有菌株に発現させると、その増殖を顕著に抑制した。

CRISPR-Cas13a の抗菌活性を発揮させるためには、それを菌体内へデリバリーする必要がある。そこで私は、細菌に核酸を注入することができるバクテリオファージ（通称ファージ）に着目した。実際に、ファージの殻（カプシド）に CRISPR-Cas13a 遺伝子を搭載した抗菌剤を作製し、これが狙った細菌を選択的に殺菌することを確認した（図）。類似の手法は配列標的型 DNA 切断酵素である CRISPR-Cas9 でも報告されていたが、CRISPR-Cas9 搭載ファージではプラスミド上に標的遺伝子が存在（実際に多くの薬剤耐性遺伝子はプラスミド性）すると殺菌できないことや、標的 DNA の切断が細菌に予期せぬ進化を引き起こす恐れがあったため、CRISPR-Cas13 の方が臨床使用に有利であることが示唆された。

このようにして我々は狙った細菌を殺菌できる新しい抗菌薬の開発に成功した (Kiga K. et al., in revision)。この抗菌剤はカプシドに抗菌性物質をコードする遺伝子を搭載したものであるため、抗菌カプシドと名付けた。抗菌カプシドは、薬剤耐性菌を選択的に殺菌できるため、薬剤耐性問題の解決に大きく貢献することが期待される。また、抗菌カプシドは抗菌治療のみならず、細菌叢の編集や、遺伝子検査にも応用できるため、医療、農林畜水産業、自然環境保全、食品製造などの幅広い分野での応用が期待される。

参考文献：

Kiga K. et al., Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria. bioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/808741> 2019



<MEMO>

【演題 5】

創薬のための抗体工学技術開発

中外製薬株式会社 研究本部 タンパク質科学研究部
部長 小西 博子（こにし ひろこ）

勤務先：

中外製薬株式会社 研究本部 バイオ医薬研究部
〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1-135

学歴・職歴：

1998年 大阪大学薬学部 卒業
2000年 大阪大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了（修士）
2000年 中外製薬株式会社 入社
2019年 中外製薬株式会社 研究本部 バイオ医薬研究部長
2021年 中外製薬株式会社 中外製薬株式会社 研究本部 タンパク質科学研究部部長

1990年代後半から現在に至るまで数多くの抗体医薬品が研究開発され、既に70品目を超える医薬品が承認されている。更に近年ではバイオシミラーの承認数も増加している。抗体は医療への貢献が引き続き期待されるモダリティであるといえる。

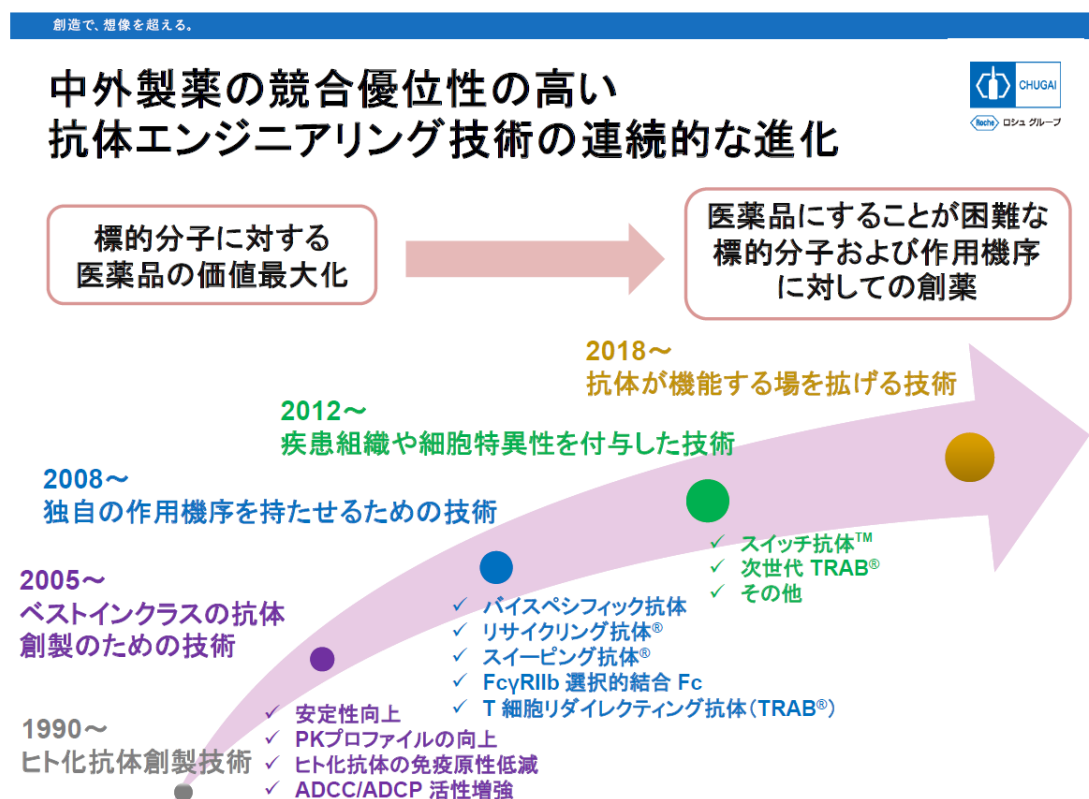
抗体が医薬品モダリティとして発展した背景の一つに、抗体分子に本来備わっている特性が医薬品として有利であったことが挙げられる。抗体分子は可変領域を介して標的分子に高い特異性と親和性をもって結合することができ、また長い血中滞留性を発揮し、更にはタンパク質としては比較的高い安定性を有することが多い。これら特徴を活かし創製されたのがトシリズマブであり、中外製薬(株)における第一世代抗体医薬品となる。しかしながら、抗体本来の特性を活かすことのみで狙える標的分子は限られており、それ故に有望な標的分子に対しては熾烈な研究開発競争が展開されている。また、抗体分子創出・改変から製造に至るまでこの領域における技術開発は日進月歩で進んでおり、一度確立された技術は速やかに普及し一般化される。一般化した技術を利用して抗体医薬品を創製しても、競合品との差別化において困難が生じるであろうことは想像に難くない。このような状況下、競合優位性のある価値の高い抗体医薬品を創製し世界の医療と人々の健康に貢献し続けるためには、新たな標的分子を見出す、もしくは従来技術では達成し得ない価値を独自のアイデアによって生み出し続ける必要がある。本講演では抗体医薬品の特性改良・機能付加に関する技術の進歩に関して、中外製薬での実例として以下の抗体技術の概要説明および関連データを紹介したい。

血液中に多く存在する IgG 抗体は、血管内皮細胞などの細胞に取り込まれてもエンドソームで胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に結合することにより血液中に汲み出される。そのため、他のタンパク質に比べて長い血中滞留性を示す。しかし、標的が受容体などの膜型抗原の場合、抗体は抗原に結合し細胞内に取り込まれると、膜型抗原との複合体のままライソソームに移行し分解される。また、サイトカインなどの可溶性抗原を標的とした場合、抗原に結合した抗体は可溶性複合体の状態でも FcRn に結合して血液中に汲み出されるため、ライソソームで分解されるはずの抗原が血液中に蓄積してしまう。そのため、抗原の作用を長期間阻害するためには大量の抗体を投与する必要がある。これら課題を解決するため、中外製薬は抗体可変領域のエンジニアリングにより pH 依存的に抗原に結合する抗体を創製した。中性 pH である血液中では抗原に結合し、血液に比べて酸性 pH であるエンドソームでは抗原からかい離することにより、抗原のみがライソソームに移行・分解され、抗体は汲み出されて血液中の抗原に結合して作用を発揮することができる。これの応用として、可変領域の pH 依存的抗原結合に、抗原・抗体複合体を細胞内に積極的に取り込ませる独自技術を組み合わせることにより抗原の分解速度を加速させる技術も確立した。これらの技術は幅広い創薬への応用が期待でき、複数の開発プロジェクトを進行している。

バイスペシフィック抗体は一分子の IgG 抗体が 2 つの異なる抗原結合部位を有し、2 種類の異なる抗原と結合できる抗体である。バイスペシフィック抗体は様々な創薬への応用が

考えられるものの、その構造の複雑さにより生産上の課題が多く IgG 分子形としての遺伝子組換え型薬剤は創製が困難であった。中外製薬はバイスペシフィック抗体の工業生産を可能とする独自の抗体工学技術を確立し、活性化凝固第 IX 因子と第 X 因子を標的とする二重特異性抗体エミシズマブの上市を実現した。この技術を更に進化させた第二世代バイスペシフィック抗体技術、またバイスペシフィック抗体技術を応用した活性増強技術も確立し、これらを応用した複数のプロジェクトを進行している。

上記技術に加え、病態微小環境に応答する抗体技術等、幾つかの事例を紹介したいと考えている。



<MEMO>

【演題 6】

ヘルスケア業界の抱える課題と新たなフェーズへの挑戦

塩野義製薬株式会社 デジタルインテリジェンス部

部長 小林 博幸 (こばやし ひろゆき)

勤務先：

塩野義製薬株式会社

〒541-0042 大阪市中央区今橋3丁目3番13号 ニッセイ淀屋橋イースト2階

学歴・職歴：

1999年3月 博士（薬学）取得/北海道大学

1999-2001年 Postdoctoral Research Fellow/Yale University

2001-2017年 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部

2017-2018年 Axcelead Drug Discovery Partners, Inc. 研究本部

2018-現在 塩野義製薬株式会社 デジタルインテリジェンス部

学位：

博士（薬学）

所属学会：

クリニカルバイオバンク研究会、日本メディカルAI学会

専門分野：

分子生物学、核酸化学、抗体工学、トランスレーショナルリサーチ、デジタル治療

公職・その他：

日本医療研究開発機構（AMED）評価委員

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）評価員

一般社団法人 日本生物資源産業利用協議会（CIBER）理事

一般社団法人 クリニカルバイオバンク研究会 理事

株式会社 フローラインデックス 社外取締役

要 旨

製薬ビジネスは非常に効率が悪い。1つの新薬を創り出すには約9～17年の長い期間と、数百億円以上の高額費用が必要とされる。一方、その成功確率は0.01%以下と非常に低いと言われている。医療現場のニーズが高いにもかかわらず、新薬開発の難易度が上がる中、この生産性をいかに効率化していくかが製薬企業にとって大きな課題となっている。

一方で、改善の余地が非常に大きい業界とも言える。製薬企業はGMP、GLP、GCPなどGxPに代表される規制産業であるため、各社内には質の良いデータが眠っている可能性が高い。また、昨今、デジタル技術の進歩により携帯電話や持ち運び可能なデバイスなどによりライフログなど健康にまつわる情報の集約、利活用が進んでいる。デジタルやAIなど最新技術を駆使することができれば、製薬ビジネスを根底から変えていくことができるのではなかろうか。

本日はシオノギ製薬が進めるAI¹やデジタル治療^{2,3}の取組例を交えながら紹介させて頂き、健康に関わる新たなエコシステムの構築やイノベーションへつながる機会としたい。

1: 人工知能 (AI) を利用した 24 時間顧客問合せ対応のシステム導入について

<http://www.shionogi.co.jp/company/news/2019/qdv9fu000001l6pj-att/191202.pdf>

2: デジタル治療用アプリ AKL-T01、AKL-T02 の導入に関する Akili 社とのライセンス契約締結について

<http://www.shionogi.co.jp/company/news/2019/qdv9fu000001fvp2-att/190307.pdf>

3: Akili and Shionogi Announce Strategic Partnership to Develop and Commercialize Digital Therapeutics in Key Asian Markets

<https://www.akiliinteractive.com/news-collection/akili-and-shionogi-announce-strategic-partnership-to-develop-and-commercialize-digital-therapeutics-in-key-asian-markets>

おわりに

大阪大学産学共創・渉外本部

特任教授 坂田 恒昭 (さかた つねあき)

勤務先：

大阪大学 テクノアライアンス棟 A306

〒565-0871 吹田市山田丘 2-8

塩野義製薬株式会社 梅田オフィス

〒530-0012 大阪市北区芝田 1-1-4 阪急ターミナルビル 12 階

学歴・職歴：

昭和 52 年 大阪大学・理学部・生物学科卒業

昭和 54 年 大阪大学大学院・理学研究科・生理学専攻修了

昭和 54 年 塩野義製薬株式会社研究所入社

平成 26 年～現在 塩野義製薬株式会社・シニアフェロー

平成 2 年～平成 3 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

平成 14 年～現在 大阪大学サイバーメディアセンター・客員教授

平成 26 年～現在 徳島大学研究支援・産学官連携推進部・客員教授

令和元年～現在 大阪大学産学共創・渉外本部 特任教授

学位：

博士 (医学)

所属学会：

情報計算化学生物学会 (CBI 学会)

専門分野：

分子生物学、オープンイノベーション

受賞歴：

平成 26 年 大阪府薬事関係功労者知事表彰 (薬学研究)

公職・その他：

(独)日本科学技術振興機構 (J S T) 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

大阪商工会議所 ライフサイエンス振興委員会 副委員長

日本オミックス医療学会 顧問

情報計算化学生物学会 (CBI 学会) 評議員

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 副理事長

特定非営利活動法人 バイオグリッドセンター関西 理事

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) インダストリーアドバイザーレポートメンバー

他 多数

次回の千里ライフサイエンスセミナー

セミナーP2 「精神・神経疾患病態解明を切り開く新しい脳機能研究」

日時：2020年7月21日(火)

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

コーディネーター：

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞学 教授、和氣 弘明

理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー、林（高木） 朗子

詳細は財団ホームページをご覧ください。

<http://www.senri-life.or.jp/seminar/seminar-1-20200721a.html>

☆ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。

<MEMO>

千里ライフサイエンスセミナー 2020/5/21 - S1



〒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

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

TEL: 06-6873-2001

E-mail: sng-2021@senri-life.or.jp

URL: <http://www.senri-life.or.jp>