

2 | 俯瞰区分と研究開発領域

2.1 健康・医療

2.1.1 低・中分子創薬

(1) 研究開発領域の定義

医薬品モダリティは大きく2つに分類することができる。その製造技術に基づき、有機化学を基盤とする化学合成で得られる合成医薬と、生物学を基盤とするバイオテクノロジーで得られるバイオ医薬である。また、明確な定義のコンセンサスはないが、主に医薬品の分子量を指標に低分子医薬、中分子医薬、高分子医薬と分類されることもある。ここでは、バイオ医薬に分類されない低・中分子医薬品を扱う。低分子化合物のほか、中分子化合物として天然物、大環状化合物、ペプチド、核酸医薬などが含まれる。

(2) キーワード

中分子化合物、Macrocycles、天然物、タンパク質間相互作用 (PPI)、PROTAC、ユビキチンプロテアソーム系、アンチセンス、siRNA、miRNA、デリバリー

(3) 研究開発領域の概要

【本領域の意義】

有望な創薬標的の枯渇により低分子化合物を用いた創薬は壁にぶつかっているとされるが、抗体などバイオ医薬品がもつ問題点、即ち、高コスト、免疫原性のリスク、細胞内標的への展開が困難、経口剤にならない、などに対するソリューションとして、低・中分子医薬品は進展を見せている。米国FDAが2015～2019年の5年間に承認した医薬品における新規有効成分 (New molecular entity (NME)) と生物学的製剤 (Biologic License Application (BLA)) の比は、162/58 (33/12、15/7、34/12、42/17、38/10) であり、今でも薬物治療の根幹を成しているのは合成医薬品の存在である。

【中分子医薬】

ヒトゲノムには、タンパク質-タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI)) が65万種類存在すると予測されている¹⁾。細胞内外で情報伝達に関与するPPIは、有望な創薬標的として捉えられるようになったが、PPIを阻害する低分子化合物の創出は未だ困難な課題である²⁾。低分子創薬の主な標的となってきた低分子の生体成分を基質とする酵素の場合、基質結合部位は表面積300～1,000 Å²の深く狭いポケットであり³⁾、医薬品は分子量500以下の低分子化合物が結合しやすい。一方、PPIの相互作用面には浅い凹みはあるものの比較的平面で、表面積は1,500～3,000 Å²と広い。このような浅く広い形状の相互作用部位には低分子化合物は結合しにくく⁴⁾、新たな創薬モダリティが求められている。細胞外でPPIを標的とした医薬品として、抗体医薬が成功を収めている。抗体-抗原相互作用面積は1,000～2,500 Å²であり、多くのファンデルワールス相互作用、水素結合、静電相互作用、疎水性相互作用によって形状と電荷における相補的作用面を形成し、強い結合活性と高い特異性を示す。しかし、抗体医薬には以下のような問題点が指摘されている。①巨大タンパク質であるため、細胞内に導入したり、細胞内で機能させたりすることができず、細胞内の疾患関連タンパク質をターゲットとすることができない。②ヒトに対する抗原性を下げるため、ヒト化等が必要である。③経口投与など非侵襲的な投与が困難である。④生産に膨大なコストを必要とし、その結果として薬剤治療費が高騰し社会問題になっている。⑤開発や生産に関する特許の制限が複雑に絡み合っ

いる。これらの問題点は全て、抗体の基本構造に起因するものである。

このような背景を受け、低分子医薬と高分子（バイオ）医薬の両方の利点を併せ持つ可能性が中分子医薬に期待されている。低分子医薬品は、注射・経口・パッチなどさまざまな投与が可能であり、細胞膜透過性があるので細胞内疾患関連タンパク質を分子標的にすることができる。一方、抗体などの高分子医薬は、特異性が高く副作用が少ない反面、上述の課題がある。中分子医薬には、抗体など高分子医薬と同様に高い特異性と低分子医薬のような広い適応性が期待できる。また、細胞膜透過性を付与できる可能性も大きな魅力である。

【ケミカルノックダウン】

これまでの低分子創薬およびPPIを標的とする創薬は、疾患に関与するタンパク質に結合し、その機能を制御する阻害薬・拮抗薬・作動薬などが目標となる。しかし、そのようなアプローチでは対応が難しい疾患関連タンパク質も存在し、druggabilityが低いと考えられている。例えば、アルツハイマー病の原因となるアミロイドβは、タンパク質本来の機能がアルツハイマー病を引き起こすのではなく、アミロイドβの異常凝集により疾患が発症すると考えられている。また、がんや感染症においては、低分子薬の結合部位の変異や薬剤の無効化などをメカニズムとする薬剤耐性化が生じる例も多い。このことから、疾患原因タンパク質の機能制御以外の新しいモダリティが求められている。「標的とするタンパク質」と「タンパク質分解機構に関与しているタンパク質」の両方に結合する化合物が、両タンパク質を物理的に近接させることにより、標的タンパク質の存在量を翻訳後に減少させる創薬モダリティであるケミカルプロテインノックダウンが注目されている。タンパク質の機能制御とは異なり、ケミカルプロテインノックダウンはタンパク質の存在量を減少させるため、以下の長が期待される。①存在量が減少した疾患関連タンパク質が再度発現するまで時間を要するため、機能阻害薬よりも作用時間が長い。②ケミカルノックダウンを示す化合物が触媒的に作用し、機能阻害薬より低濃度で効果を示す。③主作用を示さないリガンドであっても、ケミカルノックダウンに利用できる。④標的タンパク質リガンドとしてその阻害薬を利用する場合、阻害+減少のデュアル作用が期待される。即ち、薬効が不十分な阻害薬のドラッグリポジショニングが期待される。⑤薬剤耐性化が問題となる標的タンパク質に対して、阻害+減少のデュアル作用により薬剤耐性化を遅延・解決できる。⑥ユビキチンリガーゼリガンドの主作用も併用して、薬効を増強できる。例えば、後述するIAP（inhibitor of apoptosis protein）リガンドを連結させる事例では、がん関連タンパク質とIAPのダブルノックダウンにより抗がん作用増強が期待される。⑦核酸医薬や抗体医薬など他モダリティと比較して、従来の低分子創薬のノウハウを利用してドラッグデリバリーの課題（例えば、経口吸収性、脳を含む組織移行性）を解決できる可能性がある。また、抗体医薬では現状難しい細胞内のタンパク質を標的にできる。この技術は、欧米の大手製薬会社を始め日本の製薬会社においても取り組みが始まっており、新たな創薬モダリティとして低・中分子医薬領域の新たな技術として重要になってきている。

【核酸医薬・核酸標的医薬】

疾病の原因となる遺伝子の発現を制御し、その治療や予防を実現する核酸医薬品の研究開発はますます活発化している。核酸医薬品とは、鎖状に連なった十数から数十塩基の核酸分子あるいはその化学修飾体を用いた医薬品の総称であり、アンチセンス核酸、siRNA、miRNA、デコイ核酸、核酸アプタマー、CpGオリゴなどが含まれる。その作用機序や有効成分となる核酸の構造の違い（RNA/DNA、一本鎖/二本鎖など）から様々なタイプに分類されているが、その多くは、標的とする遺伝子の発現を配列特異的に制御できるとい

う特徴を持つ。miRNAに代表される各種ncRNAの発見など、最近の網羅的バイオロジー研究の発展に伴い、核酸医薬品のターゲットとなる分子はむしろ増加していると言える。特に、有効な治療法が見出されていない多くの難治性疾患に対しても、原因となる遺伝子（mRNAやmiRNAなど）が同定されると、核酸医薬品を利用した新たな治療法開発につながるが大いに期待される。核酸医薬品を望む臓器や細胞へ効率よく送達させる、もしくは集積度を高めるデリバリー技術、核酸医薬品の最適な配列探索手法の確立、核酸医薬品が潜在的にもつリスクの評価など、今後解決しなくてはならない課題は残されているものの、一度その原理が確立したのちは、創薬ターゲットとなる遺伝子の特定から医薬候補品創出までの研究開発スピードは早い。実際、2004年に米国で承認された加齢黄斑変性症のアプタマー治療薬Pegaptanib（Macugen®）では開発から承認まで約18年を要していたのに対し、2020年に本邦で承認された日本新薬社のデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤Viltolarsen（Viltepso®）では、アカデミアと製薬企業の共同研究から約10年で承認に至っており、研究開発期間の大幅な短縮が達成されている。今後の新薬開発の加速に向けて、核酸医薬品およびその関連技術に関する研究開発の意義は極めて大きくさらに高まっていると言える。

核酸医薬とは別に、標的とする核酸（DNA、RNA）あるいは核酸-タンパク質相互作用界面に結合し、核酸あるいは核酸-タンパク質複合体の機能調節に関わる低分子量化合物である核酸標的の低分子医薬にも注目が集まっている。古くから核酸に結合する低分子の存在は知られており、共有結合生成を伴わずに核酸と結合して蛍光強度変化を示す低分子化合物は、核酸の呈色剤として重要な役割をもつ。一方、これらの核酸に非共有結合的あるいは共有結合を生成して結合する低分子化合物には、核酸そのものに化学的な反応（化学構造変化）を誘起する性質が知られており、医薬としては抗がん剤としての利用価値はあるものの、遺伝子障害、遺伝毒性などが懸念されていた。2003年にヒトゲノムの解読が終了し、その後のENCODE（ENCyclopedia Of DNA Elements）プロジェクトにより、ヒトゲノム30億塩基対のうち、タンパク質に翻訳される部分が3%以下であること、20%程度の機能不明な部分を除く残り75%は、RNAに転写されるものの翻訳されないことが明らかとなった。また、この非翻訳RNAに多くの機能性RNAが見いだされることと相まって、機能性非翻訳RNAが創薬標的として顕在化した。同時に、難治性、希少性疾患に対する医薬品開発への志向が高まり、遺伝子異常に伴う遺伝子疾患や、mRNAの成熟過程、すなわちスプライシング異常を原因とする疾患に対する核酸医薬（例えば、脊髄性筋萎縮症治療剤Nusinersen（Spinraza™））の治療効果が明らかになるにつれ、これら遺伝子疾患やスプライシング異常など、核酸を標的とした治療介入が期待されることとなった。極めて高額な遺伝子治療や核酸医薬に比べ、圧倒的に低コストかつ製剤技術の確立している低分子を用いた核酸標的の医薬品開発は、ごく自然に次世代の医薬品として認知されるに至っている。懸念される核酸に対する選択性については、配列選択的、二次、三次構造選択的な低分子の開発が進んでおり、研究の進展に伴い解決されると考えられる。

【研究開発の動向】

【中分子医薬】

中分子化合物を議論する場合、①分子量500～1,000範囲の化合物で、細胞内への移行性を重視し標的に対して作用する経口剤の開発を前提として挑戦している例と、②分子量1,000～3,000の天然物、環状ペプチドさらにはMacrocyclicを中心とするアプローチに分けて議論することが可能である。①の場合、分子量を大きくする上で、標的（比較的大きなポケット）に親和性の高い化合物をどの様にデザインして行くかがポイントとなる。このアプローチの成功例としては、C型肝炎ウイルスのNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤（例えば、Simeprevir（分子量750））や、慢性リンパ性白血病治療薬であるBcl-2阻害剤（Venetoclax（分子量

868.5)) が知られている。特にBcl-2阻害剤については、中分子化合物の開発の中でFragment-based Drug Discovery (FBDD) の手法を用いた成功例として挙げられている⁵⁾。FBDDは、PPI創薬の重要な手法の一つとして知られているが、現在までにPPI阻害の成功例の報告は限られており、新たな手法が模索されている。②では、天然物やMacrocyclicと呼ばれる大環状化合物群によるアプローチが主流となっている。天然物は非常に複雑な分子構造のため多様な類縁体の合成が困難であるが、PPIの標的分子となる医薬品は天然物構造が多く、天然物が再度注目を集めてきている⁶⁾。しかし、天然物によく見られる構造であるMacrocyclicは細胞内移行性を示す構造が限られていることなどから、近年大きな進展がみられていない。Macrocyclicの中に環状ペプチドを入れた場合、創薬探索のツールとしての環状ペプチドは広く使われているようであるが、医薬品としての展開は、抗体の低分子化以外は進んでいない。中分子の代表例であり経口剤として使われている大環状化合物シクロスポリン (分子量1,203) をもとに膜透過性の研究がなされたが、リジッドな環構造は標的タンパク質に対する親和性を上げるが、そのリジッドな性質が膜透過性 (細胞内への移行や経口剤としての性質) を下げる結果となり、両刃の剣として良い解決策が見つからないという課題がある。Macrocyclicでの成功例としては、俯瞰報告書 (2019年) にも挙げた分子量が1,000以下のC型肝炎ウイルス阻害剤Grazoprevir、Paritaprevir、Simeprevir、Vaniprevir、ALK/ROS1 tyrosine kinase阻害剤Lorlatinib、Dual JAK2 and FLT3阻害剤であるPacritinibなどから、大きな変化は無い。分子量1,000を越える化合物の開発は、環状ペプチドの抗体の低分子化にほぼ限られている。ほとんどの環状ペプチドは注射剤として開発されており、製薬会社が目指す経口剤としての開発は進んでいない。

【ケミカルノックダウン】

ケミカルノックダウンの土台は、生体内に備わっているタンパク質分解機構であり、ポリユビキチン鎖を認識して不要なタンパク質を分解する酵素複合体プロテアソームを発見した東京都医学総合研究所の田中ら、細胞内のタンパク質やオルガネラをリソソームにて分解する機構であるオートファジーを発見した東工大の大隅ら、国内研究者の成果が大きく貢献している。

ケミカルノックダウンの中で現在もっとも有名なアプローチは、PROTACs (proteolysis targeting chimeric molecules)⁷⁾ である。PROTACsは、「ユビキチンリガーゼが認識する分子」と「標的タンパク質が認識する分子」をリンカーを介して連結した分子であり、ユビキチンリガーゼと標的タンパク質を人工的に近接させることにより、標的タンパク質のユビキチン化と分解を誘導する。2001年にカリフォルニア工科大学のDeshaiesとYale大学のCrewsのグループは、ユビキチンリガーゼが認識する基質タンパク質上のペプチド配列と標的タンパク質に対するリガンドを連結したペプチド性高分子が、標的タンパク質のユビキチン化・プロテアソーム分解を誘導することを報告し、ケミカルプロテインノックダウンの源流を作った。Crewsらは2008年に、基質タンパク質を分解誘導する低分子をPROTACとして報告した⁸⁾。東京大学の橋本、内藤 (現国立医薬衛生研) らのグループは、ガン関連タンパク質であるユビキチンリガーゼIAP (inhibitor of apoptosis protein) に対するリガンドと標的タンパク質リガンドを連結した低分子により、ケミカルノックダウンの低分子化に2010年に成功し⁹⁾、またIAPとガン関連標的タンパク質のダブルノックダウンが抗がん剤として有望であることを提案した¹⁰⁾。IAPの利用と低分子化の成果を強調して、本手法をプロテインノックダウン、当該低分子をSNIPERs (specific and nongenetic IAP-dependent protein eraser) と名付けた。2015年、Harvard大学 (現Novartis) のBradner¹¹⁾ とCrews¹²⁾ はそれぞれ独立して、ユビキチンリガーゼの一種セレブロンに対する低分子リガンドであるサリドマイドを標的タンパク質リガンドに連結した低分子が、標的タンパク質を分解誘導することを報告した。Bradnerは、サリドマイドがIMiDs (Immunomodulatory

imide drugs) と呼ばれていることを念頭に、当該連結低分子を Degronimid と命名した。2017年、内藤と武田薬品工業社のグループは、IAPリガンドを連結した PROTACs を報告し¹³⁾、その後がんを標的とした活動を精力的に行なっている。2015年以降に報告された低分子の特徴として、nMオーダーの低濃度で分解誘導活性を示すこと、動物モデルにおいても有効性を示すことが挙げられる。この後、特にがんを適応疾患とした PROTACs 研究が一躍注目・加速された。2019年に様々なユビキチンリガーゼを利用したタンパク質分解低分子が報告され、これまで利用されたユビキチンリガーゼは合計9種類に拡張された。また、ユビキチンリガーゼ-PROTAC-標的タンパク質の複合体構造解析より、リンカーの構造が人工的なタンパク質間相互作用の形成に重要な働きをしている事例も報告されている¹⁴⁾。

ミスフォールドタンパク質は、本来タンパク質内側に存在するはずの疎水性アミノ酸側鎖が外側に露出している構造的特徴を有する。タンパク質の品質管理機構によりこの疎水性アミノ酸側鎖が認識され、ミスフォールドタンパク質はユビキチン-プロテアソーム系にて分解される。疎水性の部分構造と標的タンパク質リガンドのハイブリッド低分子は、この品質管理機構を人工的に活用することにより、標的タンパク質を分解誘導すると考えられている。2002年に米国、2011年に日本でも発売された Fulvestrant は、エストロゲン受容体(ER)リガンドに疎水性のペンタフルオロアルキル基を導入した化合物で、アンタゴニスト作用に加えてER存在量を減少させる作用を併せ持つ。その後2011年に Crewsらは、疎水性タグとしてアダマンチル基をリンカーを介して標的タンパク質に連結した化合物を報告した¹⁵⁾。

ケミカルプロテインノックダウンにおける分子糊は、ユビキチンリガーゼと標的タンパク質を人工的に近接させる点で PROTACs と共通するが、リンカーで両リガンドを連結していない比較的低分子量の化合物が、両タンパク質の間に糊のように結合し、標的タンパク質を分解誘導する特徴を有する。2010年に東工大の半田(現東京医大)らは、サリドマイドが、ユビキチンリガーゼであるセレブロンに結合して催奇形性を示すこと、またセレブロンに加えて Ikaros、Aiolos ととも結合する分子糊として働き、これらのユビキチン化・分解を誘導することを明らかにした¹⁶⁾。その後2014年に、サリドマイド誘導体である多発性骨髄腫治療薬レナリドミドが、セレブロンと IKZF1・IKZF3・casein kinase 1 α (CK1 α)の両方に結合する分子糊として機能し、これらを分解誘導することが報告された¹⁷⁾。レナリドミドなどが IMiDs と呼ばれていたのに対し、別のサリドマイド誘導体が別の基質タンパク質(ネオ基質)を分解誘導することにより IMiDs とは異なる効果を示すことも明らかになり、近年では一連の化合物を CELMoDs (cereblon E3 ligase modulators) と呼ぶようになった。分子糊の類縁体構造の違いにより、ユビキチンリガーゼに対する新規のネオ基質が続々と発見されていることは特筆すべきである。更に、サリドマイド以外の分子糊も発見された。エーザイ社の大和らのグループと University of Texas Southwestern Medical Center のグループはそれぞれ独立して、スルホンアミド系抗がん剤 E7820 や indisulam が、ユビキチンリガーゼ DCAF15 とスプライシング因子 CAPER α の分子糊として働き、CAPER α を分解誘導していることを2017年に報告した^{18), 19)}。分子糊は、阻害薬が発見されていない標的タンパク質に対する創薬モダリティとしても注目される。

【核酸医薬・核酸標的医薬】

最近の核酸医薬品の研究開発はますます活発化している。アンチセンス医薬や siRNA 医薬を中心に世界的には2-3件/年の承認ペースが続いており、2016年以降では世界中で9品目が承認されている。さらに、核酸医薬品の臨床パイプラインには現時点で155の候補品が存在していることから(Phase 1: 59、Phase 2: 76、Phase 3: 20)、今後しばらくはこの承認ペースが続くものと考えられる。また、候補薬の対象疾患は多岐にわたっており、核酸医薬品の特性を生かした開発が今後も多様に進んでいくことを示している。これら

のことから、核酸医薬品の研究開発はいよいよ実用化フェーズに入ったと言えよう。

近年承認された核酸医薬品は、臨床実績の豊富な化学修飾核酸の利用、核酸医薬品が届きやすい疾患臓器の選定や臓器集積性を高めるデリバリー技術・投与手法の活用などが進められており、核酸医薬品が得意とする疾患に対し実用化が拡大していることがわかる。成功例としては、2016年に米国で、2017年に欧州・日本で承認された脊髄性筋萎縮症（SMA）治療剤 Nusinersen（Spinraza™）が挙げられる。髄腔内投与によりデリバリーの問題を回避したスプライススイッチ型のアンチセンス医薬である、本剤は毎年約2,000億円の売上を達成するいわゆる“ニッチバスター”として認知されている。Nusinersenの成功を機に、髄腔内投与での核酸医薬品開発は積極的に進められている。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対する Alnylam 社の siRNA 医薬 Patisiran（Onpattro®）は、2018年に米国及び欧州で、2019年には日本でも承認された。Patisiranは世界初の siRNA 医薬であり、2006年のノーベル生理学・医学賞以来注目され続けてきた siRNA が医薬品として登場したインパクトは大きい。siRNA は2本鎖の RNA で、細胞内で mRNA を分解し疾患の原因タンパク質そのものをなくす作用を持つ。Patisiran は、2本鎖 RNA に由来する自然免疫の活性化を抑制し且つ臨床投与実績が豊富な化学修飾核酸を搭載した siRNA を、脂質ナノ粒子で抱合した製剤であり、DDS を実装した初の核酸医薬としてもその意義は深い。

一方で、Patisiran 承認の翌年である2019年に米国にて承認された Alnylam 社の急性肝性ポルフィリン症治療薬 Givosiran（Givlaari®）では、DDSとして脂質ナノ粒子は用いられていない。Patisiran に比べ RNA への化学修飾がより顕著となり、生体内での安定性を大幅に高めている。さらに、肝実質細胞に高発現するアジア糖タンパク質受容体のリガンドである N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）を siRNA の末端に結合させ、肝臓での取り込み効率を向上させている。今後 siRNA 医薬の DDS 技術として、両者がどのように活用されていくのかまた差別化されていくのかが注目される。アンチセンス医薬においても、siRNA と同じくリガンド結合型の DDS が実用化されようとしている。肝臓を標的とした場合には、siRNA と同様に GalNAc を付加するアプローチが開発が進んでおり、GalNAc は肝臓を標的としたリガンドの第一選択肢となっている。核酸医薬品が集積しやすい肝臓や腎臓以外の臓器を標的とするためには、臓器特異的なリガンドが必要とされてきたが、アンチセンス医薬を膵臓β細胞へ送達させるためにグルカゴン様ペプチド-1受容体（GLP1R）に対するペプチドリガンドが有効であることが近年報告され²⁰⁾、2型糖尿病をはじめとした慢性疾患へのアプローチに活用され始めている。こうしたデリバリー技術の進展も核酸医薬品の開発を強力に押し進める原動力になっている。

本邦における最大のトピックとしては、日本新薬社のジストロフィン遺伝子のエクソン53のスキッピングに基づくデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）治療薬 Viltolarsen（Viltepso®）の国内及び米国での承認を挙げることができる。先行する DMD 治療薬としては、2016年、2019年にそれぞれ米国で承認された Eteplirsen（Exondys 51®）（Sarepta 社）と Golodirsen（Vyondys 53®）（Sarepta 社）があるが、いずれもジストロフィンタンパク質の十分な産生が見られず有効性に関する議論が起きている。これに対し、Viltolarsen は国内第 I / II 相試験、海外第 II 相試験において、エクソン53スキッピングにより、ジストロフィンタンパク質の発現が確認され、運動機能の改善又は維持につながることを示唆する結果が得られたこと、これらの臨床試験において、死亡及び中止・減量に至った有害事象は認められなかったことから、2020年3月に承認に至った。この開発においては、先駆け審査指定制度対象品目指定と希少疾病用医薬品指定の両方を受け承認を加速させた点も重要である。2020年8月には米国承認を得ており、日本発の核酸医薬が日本で最初に承認され海外に展開されるという画期的な事例であると言える。

核酸標的低分子について我が国では、世界をリードする研究が続けられてきた。もともと抗がん剤としての核酸標的低分子医薬品が存在したが、がん細胞と正常細胞を遺伝子レベルで見分けることができないことが課題として残されていた。カリフォルニア工科大学のPeter Dervanが開発を始めたピロールイミダゾールリアミド (PIP) は、DNA二本鎖の副溝 (マイナーグループ) に結合する分子で、ピロールとイミダゾールの組み合わせにより、副溝底面の核酸塩基対が形成する水素結合面を読み取れる分子であり、現在、DNAの任意の塩基配列を読み取ることができる唯一の分子システムである。我が国では、京都大学の杉山が長年PIPに関する研究とその医薬品への応用研究を進めている。2018年にはReguGene社を立ち上げ、細胞内の二本鎖DNAを標的とする分子標的薬の開発、難病治療薬・希少疾病用医薬品を目指している。米国では、St. Jude Children's Research HospitalのAseem Ansariが、フリードライヒ運動失調症の治療を目指した研究で見出したSyn-TEF1 (sequence-specific synthetic transcription elongation factor 1)²¹⁾をもとに、Designed Therapeutics社を立ち上げている。PIPはDNAが完全に相補的な二本鎖を形成した構造を標的として結合する分子群であるが、大阪大学の中谷は、DNA二本鎖中に存在するミスマッチ塩基対をその構成塩基を識別して結合するミスマッチ結合分子 (Mismatch binding ligand (MBL)) の開発を続けてきている。MBLはミスマッチ塩基対の二つの核酸塩基に相補的な水素結合面をもつ二種類の複素環とそれらをつなぐリンカーから構成される分子群である。MBLの特徴の一つは、ミスマッチ塩基対に結合するものの、相補的な塩基対から構成される二本鎖には結合しないことであり、従来の平面的な構造の核酸結合分子のようにインターカレーションにより二本鎖DNAに多数結合することはない。さらに、MBLのミスマッチ結合はRNAに対しても有効であることが近年の研究から示されている。RNAは通常一本鎖で存在するが複雑に折りたたまれた構造、あるいは、さらにタンパク質が結合した状態で存在する。RNAが折りたたまれた構造として、ヘアピン型構造や、複数のヘアピン構造から形成されるシュドノットなどの構造が知られている。これらの二次、三次構造は完全な相補的な塩基対のみから構成されているわけではなく、ヘアピンの二本鎖領域 (ステム領域) に相補的に水素結合していない領域 (ステムループ) や、ヘアピンループ領域、また、水素結合すべき塩基が対面しないバルジループなど、多数の水素結合形成が弱い、もしくは、無い領域が多数存在する。MBLは元来ミスマッチ塩基対のように、部分的な水素結合しかない塩基対を選んで結合することが可能であり、RNAの各種ループ領域にも配列依存的に結合することが明らかとなっている。PIPは抗がん剤として、また、MBLは神経変性疾患 (例えばハンチントン病、筋強直性ジストロフィー1型、脊髄小脳変性症31型など) を対象として、モデル動物での有効性が検討されるステージにある。

核酸標的低分子医薬品は、次世代医薬品として認知される一方、製薬企業にとっては知識・技術の蓄積がなく、参入障壁が高い領域であった。近年、M&Aなどによりベンチャー企業の知識・技術・人を取り込んで大手製薬企業が核酸標的低分子医薬品開発分野に積極的に参入している。2020年Rocheの脊髄性筋萎縮症 (SMA) 治療低分子薬 Risdiplam がFDAで承認された。経口薬であり、スピラザと同程度の効果があるのではないかと推察される。

我が国での核酸標的低分子創薬は、残念ながら遅々として進まない状況が長らく続いたが、上記の欧米の猛烈な研究推進を目前にして、ようやく各社が取り組み始めている状況にある。

(4) 注目動向

[新展開・技術ピックアップ]

- ・ DNA コード化ライブラリー (DNA-encoded Library (DEL))

大環状化合物は構造の複雑さから誘導体合成の難易度は非常に高く、従来の低分子化合物ライブラリーの

構築で用いたコンビナトリアル・ケミストリーでは、大規模な大環状化合物ライブラリーの構築が困難な状況であった。DELは、ひとつひとつの化合物を合成するのではなく、DNA上で3つのフラグメントを結合させることで大環状化合物群を億単位で作製し、標的との結合により選抜された化合物のDNAタグを解析することで活性体の構造を同定するシステムである²²⁾。従来の化合物ライブラリーからのHTSと比較して、DELによるスクリーニングからのヒット化合物探索は、コスト面も含め効率的であり、次世代の化合物ライブラリーの基盤技術として期待されている。Ensemble Therapeutics社、X-Chem社、DiCE Molecule社などDELをプラットフォーム技術とする複数の創薬ベンチャーが登場してきており、国内外の製薬会社との提携も活発に行われている。また、PROTACの探索にも活用されている。

・ 遺伝子改変技術による天然物の構造変換技術

天然化合物は、多様な生物活性と人類の叡智を超えた構造からなり、医薬品開発の優れたリソースとして用いられている。しかし、構造が複雑であることから、活性増強、薬物代謝改善あるいは副作用軽減を目的とした誘導体展開が、今までの技術ではほぼ不可能であった。この課題に対して、天然物生産菌の生合成遺伝子の一部を改変、もしくは新たに人工合成した遺伝子を導入して天然物の構造変換を行う技術が、産業技術総合研究所の新家を中心に次世代天然物化学技術研究組合で開発されている。中分子天然化合物の代表であるErythromycin、Avermectin、FK506およびRapamycinなどは、I型ポリケタイド生合成(PKS)により生合成されるマクロライド系化合物と呼ばれる一群の環状化合物であり、多くのマクロライド系化合物が医薬品として開発されている。I型PKS生合成遺伝子は、モジュールと呼ばれるユニットが連なった遺伝子クラスター構造からなり、各々のモジュール毎に炭素鎖が伸長し、また修飾酵素反応を行うドメインと呼ばれるユニットの構成の違いにより、ケトン、水酸基、二重結合などの酸化還元度の多様性を生み出す。したがって、これらのモジュールの組み合わせの違いにより多種多様な構造を構築することが可能であるが、I型PKS生合成遺伝子は100 kbを超える巨大かつ極めて相同性の高い繰り返し配列からなる遺伝子群で構成されているため、正確な遺伝子改変が不可能であった。次世代天然物化学技術研究組合が開発したモジュール編集技術は、これらの巨大な生合成遺伝子を、CRISPR-Cas9とGibson's assemblyをin vitroの反応系で行うことにより一塩基のエラーも無く、精密に望む通りに遺伝子の改変を可能にするものである。本技術を用いて、Rapamycinを対象に種々の誘導体の調製を試みた結果、成功率高く構造改变化合物の創製に成功した。環数を減らしたり増やしたりすることも達成しており、水酸基の立体反転など天然化合物の重要な特徴である立体化学の制御も可能であることを明らかにした²³⁾。本技術は、マクロライド系化合物のみならず、非リボゾームペプチド合成(NRPS)生合成遺伝子へも応用可能であり、アミノ酸ユニットの違いの多様性を生み出すことが可能である。リボソーム翻訳系翻訳後修飾ペプチド生合成(Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides, RiPPs)に関しては前駆体ペプチドのアミノ酸配列を変えることで、迅速な誘導体調製を可能にするシステムを確立している²⁴⁾。また、本技術の応用系として、ひとつのテンプレートに対して、多様なモジュールをカセット交換することにより、多様な化合物を創出する、combinatorial biosynthesisを可能にする技術の開発を進めている。これにより今まで困難であった天然物の構造変換や同系統の化合物構造のライブラリー化が可能になり、天然物創薬の可能性を広げる技術といえる。中分子化合物ライブラリー創出において、天然化合物は重要な役割を担っており、多種多様な骨格を持つ天然化合物の創出法の開発は、医薬品開発に大きく貢献することが期待される。

・ゲノムマイニングによる未利用生合成遺伝子の応用

微生物の未利用二次代謝産物生合成遺伝子をゲノムマイニングにより見出し、異種発現生産による新規天然物探索が行われている。次世代天然物化学技術研究組合では、バクテリア人工染色体を用いる200 kbを超えるような巨大な遺伝子をクローニングする技術と、内在性生合成遺伝子をノックアウトした宿主を用いた系を応用することで、巨大な未利用生合成遺伝子を用いた化合物生産を達成している²⁵⁾。

・立体構造規制ペプチドライブラリー

完全 de novo 設計 (天然タンパク質にはないアミノ酸配列) によりヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH) 構造をもつ立体構造規制ペプチドが抗体様中分子として開発されている²⁶⁾。分子量が5,000以下に抑えられ、非免疫原性、細胞透過性を獲得し、さらに低コストでの化学合成が可能になるなど、中分子創薬の新しいモダリティとして期待されている。この分子標的HLHペプチドは、分子量約4,000の比較的小さな分子であるにもかかわらず抗体と同等の結合活性 (Kd: 数nM以下) と安定性 (血清中半減期: 14日以上) を持ち、抗原性を示さない。ファージライブラリーや酵母ライブラリーが構築されており、さまざまな標的タンパク質に特異的に作用する分子標的ペプチドが獲得されている。

・PROTAC創薬

Arvinas社は、アンドロゲン受容体を標的としたARV-110 (前立腺がん)、エストロゲン受容体を標的としたARV-471 (乳がん) の臨床第1相試験を2019年に開始している。どちらも経口剤である。中間解析では、安全性と標的分子の減少など有望な結果が得られていることが発表されている。また、神経変性疾患への展開が進んでいる。神経変性疾患は、細胞内外に存在する疾患原因タンパク質が異常凝集することで発症すると考えられている。東京大学の石川ら (現東北大) は、凝集タンパク質に特異的に結合する凝集タンパク質診断薬とユビキチンリガーゼリガンドを連結した低分子PROTACsが、ハンチントン病原原因タンパク質とその凝集体量を減少させることを2017年に報告した²⁷⁾。Arvinas社はタウタンパク質、 α -シヌクレインを標的とした低分子PROTACを創製しており、マウス実験において脳内移行性を示し、in vivoでタウタンパク質を減少させたことを発表している。

・オートファジーを誘導するAUTAC (AUtophagy-TARgeting Chimera) など

東北大学の有本らは、グアニン類縁体と標的タンパク質リガンドを連結したハイブリッド低分子が、オートファジーにより標的タンパク質を減少させることを2019年に報告した²⁸⁾。このAUTACは標的タンパク質だけでなくミトコンドリアも分解誘導できることが示された。凝集タンパク質はユビキチンプロテアソーム系よりもオートファジーで分解されていると考えられている。加えて、例えば神経変性疾患においてはプロテアソームの機能不全などが報告されており、このような疾患の治療に対してはPROTACsが利用しにくいことも危惧される。また、これに対してAUTACは、PROTACを利用しにくい上記疾患原因タンパク質やオルガネラに対してモダリティの選択肢が増える可能性がある。また、東京理科大学の宮本はE3リガーゼを介さず、直接プロテアソームと標的タンパク質を分解させる化合物を見出している (CANDDY (Chemical knockdown with Affinities and Degradation Dynamics))²⁹⁾。プロテアソームに結合する化合物の構造情報は、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibなどで知られており、今後周辺誘導体の検討が進みバランスの取れた化合物が得られればPROTACに匹敵する成果が期待される。この他、人工的な系や高分子を用いているものの、細胞外タンパク質や膜タンパク質に対するENDOTAC (ENDosome TARgeting Chimera)、

LYTAC (LYsosome-TArgeting Chimaera) など新たな概念も報告されている³⁰⁾。

・スクリーニングによる分子糊の発見

2019年に復旦大学のLuらは、オートファゴソームタンパク質とハンチントン病原因タンパク質の両方に結合する分子糊が、マクロオートファジーによりハンチントン病原因タンパク質を減少させることを報告した³¹⁾。脳内移行性を示す本分子糊は、化合物マイクロアレイのスクリーニングから発見されたことから、同手法が分子糊を見出す一般的な方法になることが期待される。

・核酸医薬によるスプライス制御/mRNAの発現上昇

核酸医薬品で遺伝子変異などにより発現が低下してしまった遺伝子の発現を上昇させたり、機能を失った遺伝子の機能を回復させるものがある。代表例がスプライススイッチ型アンチセンス医薬であり³²⁾、remRNAからmRNAへのスプライシング過程を制御し、特定のエキソンをmRNAから除いたり(エキソンスキッピング)、望まないスプライシングによって除かれてしまうエキソンをmRNAに留めておくこと(エキソンインクルージョン)が可能となる。エキソンスキッピングとしては前述のDMD治療薬が臨床応用されている。DMDは原因遺伝子(ジストロフィン)が大きいいため遺伝子治療が困難とされており、核酸医薬品はモダリティーとして有利である。エキソンインクルージョンとしては、前述のSMA治療剤Nusinersenがある。これらは従来の創薬手法では非常に困難であった遺伝子の機能回復を実現するもので、難病の治療に新たな道筋を開くものである。特にNusinersenは商業的に成功した最初のアンチセンス薬となった。遺伝子変異などにより発現が低下してしまった遺伝子の発現を上昇させるアプローチとして、Stoke社のTANGO(Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output)技術も注目に値する。これは、常染色体優性ハプロ不全として知られる重度の遺伝性疾患を治療する目的で開発された技術である。ハプロ不全の患者では、遺伝子の1つのコピーの変異に基づく正常なタンパク質発現の大幅低下が生じることが知られており、TANGO技術によりその遺伝子発現を正確にアップレギュレートすることが可能となる。現在、STK-001がドラベ症候群の治療薬として臨床開発(第1/2a相)にある。

・各種コンジュゲート技術

核酸医薬品のデリバリー技術はここ数年大きく進歩しつつあるが、中でも肝臓へのデリバリー技術の進歩は目覚ましい。GalNAcは肝実質細胞に高発現するアシアロ糖タンパク質受容体のリガンドであり、適切なリンカーを介して核酸医薬品に共有結合させることで核酸医薬品の肝臓への移行量を数十倍程度向上させる³³⁾。ここ数年で、搭載するGalNAcの数や位置、リンカー構造の最適化が進み^{34), 35)}、siRNAやアンチセンスの肝臓へのデリバリー効率が飛躍的に高まったことから、GalNAc搭載型核酸医薬品の臨床試験は増加傾向にある。GalNAc以外の適切なリガンド分子やデリバリー技術の開発も活発化している。例えば、膵臓β細胞へのデリバリーを可能とするGLP-1ペプチドリガンド²⁰⁾と核酸医薬品とのコンジュゲート(IONIS社/AstraZeneca社)や抗体と核酸医薬品とのコンジュゲート(Avidity社/Eli Lilly社)を用いたアプローチなどがあげられる。これら新しい技術を利用した核酸医薬品の肝臓以外の臓器へのデリバリーに期待が寄せられている。

・RNA編集

近年創薬技術としての利用に注目が集まっているRNA編集は、内在性のA-to-I RNA編集酵素ADARの

配列特異的な編集機構に着目したRNA配列の編集技術である。CRISPR-Cas9によるDNA編集とは異なりRNAを対象としていることからゲノムへの予期せぬ変異の導入リスクは少ない。また、RNA編集ではヒトADARを用いることから、Cas9でみられる免疫応答の誘導も起こさないとされている。国内外での研究がこの数年活発化しているほか、核酸医薬品としての実用化に向けた研究もオランダProQR Therapeutics社などを中心に繰り広げられており、複数の候補品が臨床段階にある。本格的な実用化にはまだ解決すべき技術的課題も残されているが、今後の基盤研究の進展とともに大きな飛躍が期待される技術である。

・一人の患者のための医薬品開発：Milasen

一般に新薬の開発には10～20年の歳月と膨大な研究開発費を要する。しかし、米国では難病を患う一人の女児のために、核酸医薬品の開発が行われた。さらに驚くべきことに、患者の受診から核酸医薬品の設計、安全性・有効性評価、そして投与までが1年という短期間で完遂された³⁶⁾。今回の事例は、医師、研究者チーム、CRO、CMOがそれぞれのパフォーマンスを最大限に発揮するとともに規制当局の協力を得て実現したものであるが、核酸医薬品という創薬モダリティの可能性を大いに示すものとなった。

・規制科学の議論の活発化

欧米ではOligonucleotide Safety Working Group (OSWG) が中心となり、核酸医薬品の品質や安全性評価に関するホワイトペーパーを継続して発表している。日本でも規制科学の側面からの議論が活発化している。厚生省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業（大阪大学）での成果が報告書として取りまとめられている他、ICH-S6対応研究班（国立衛研）でも核酸医薬品の安全性評価に関して活発な議論と成果の論文化がなされてきた^{37), 38)}。これらの成果を受けて、2018年9月に「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」（薬生薬審発 0927 第3号）が、また2020年3月には「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」（薬生薬審発 0330 第1号）が厚生労働省より発出されている^{39), 40)}。こうした規制面での議論の活発化やガイドラインの整備は、核酸医薬品の研究開発を一層加速するものと期待される。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

わが国における中分子医薬品の開発を進める上で注目される政府主導プロジェクトとして、AMEDが実施する「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」（2019～2023年）が挙げられる。中分子、核酸医薬品に関連するプロジェクトも複数採択されており、基盤技術開発や応用研究の推進に加えて、新たなベンチャー企業創出やアカデミアから企業への技術導出などにも期待が寄せられている。「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」（2017年～2021年（予定））では、我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的として、放射光施設（SPring-8, Photon Factory）、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、NGSなどの大型施設・装置を整備・維持し、積極的に外部解放を行っている。化合物ライブラリーの中には、天然物・大環状化合物・ペプチドなどの中分子ライブラリーが準備されている。AMED創薬基盤推進研究事業「医薬品の開発過程の迅速化・効率化等の創薬基盤技術の開発」では、創薬の基盤となる次世代PPI阻害中分子ライブラリーの構築、創薬の基盤となる技術開発等に係る研究等を支援している。この事業の中には中分子医に関する創薬基盤技術の開発が含まれ、中分子医薬品の新規DDSの開発を支援している。

また、一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）において、「次世代天然物化学技術研究組合」

事業の中で「革新的中分子創薬技術の開発/中分子製造技術の開発」と「革新的中分子創薬技術の開発/中分子シミュレーション技術の開発」が実施されている。

東京工業大学における独自の組織である「イノベーション研究推進体」のひとつとして、「中分子IT創薬研究推進体」(2017年～)が設立されている。中分子創薬として関心が高まっているペプチド医薬品と核酸医薬品に関して、東工大が有するIT創薬の技術や化学合成技術などを組み合わせて中分子創薬の事業フローを創出することを目指している。

新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」(2018～2022年)では、有機化学によるケモテクノロジーを新たな武器としてユビキチンコードを「識る」「操る」「創る」研究を展開し、ユビキチンコードの動作原理を解き明かすと共に、ユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術の創成を目指し、国内での研究推進、共同研究が加速されている。ケミカルプロテインノックダウン技術の開発など、ユビキチン創薬関連のテーマにも取り組んでいる。

核酸標的低分子に関しては、核酸標的低分子創薬研究会、mRNAターゲット創薬研究機構が密接に連携し、創薬研究を支援し、ネットワーク形成を進めている。

(5) 科学技術的課題

・デリバリー技術

中分子医薬は、分子量が1,000を超えると細胞膜透過性が低下するため、細胞内へのデリバリーが大きな課題である。核酸医薬は、肝臓など集積させやすい臓器以外に送達させる技術の開発が重要となっている。PROTACに見られるような化学と生物学の知識の融合が必須であると考えられる。また、脂質ナノ粒子やミセルなど製剤技術を含めた多角的研究により、デリバリーの改善を実現させなければならない。

・安全性向上に向けた基礎研究・技術開発

PROTACsでは、適応疾患によって利用すべきユビキチンリガーゼが存在すると考えられ、利用可能なユビキチンリガーゼの選択枝を増やすことが望ましい。同時に、druglikeで安全性、標的への特異性の高いユビキチンリガーゼリガンドの開発も望まれる。また、核酸医薬品はその標的の特異性の高さから副作用が少ないと考えられていたが、安全性の懸念から開発中止になった開発候補品も存在する。核酸医薬品の副作用発現機構を明らかにするための取り組みは喫緊の課題としてあげられる。

・核酸医薬の製造

核酸医薬品の研究開発段階に応じて、求められる製造技術は大きく二つに大別される。初期の研究段階においては、in vitroスクリーニングに用いるための少量多種の核酸合成が求められる。後者については、国内で開発が進められている液相合成技術に期待したいが、それ以外にも連続合成(フロー合成)などを取り入れた新たな手法の開発が求められる。また、全世界的に核酸医薬品を受託製造する会社(核酸医薬品CMO)は依然として限定されており、プロジェクト平均で9-12カ月のリードタイムを要する場合があるなど開発進捗に大きな影響を及ぼしている。Alynlam社などは自社生産サイトを立ち上げているが、我が国ではまず核酸医薬品CMOの健全な育成が喫緊の課題である。いずれにしても、安価で迅速かつ確実な核酸製造法の確立は、核酸医薬品の研究開発を加速する鍵となるであろう。

・ DNA、RNA 結合性分子の学術的理解不足

RNAに低分子が結合することで構造が大きく変わる可能性は、タンパク質標的に比べて遥かに高い。誘導適合 (Induced fit) や配座選択 (Conformational selection) で複合体が形成するため、通常のドッキングシミュレーションやin silicoスクリーニングは役に立たない可能性がある。また、どのような化合物がDNAやRNAに結合しやすい性質、選択性を示す可能性があるのかや、構造変化を伴う結合の過程 (結合経路) については、全く未開の研究領域である。

(6) その他の課題

・ 分野連携

「学」での研究はその性質上、一点集中型となる傾向がある。もちろん、ひとつの分野について深掘りしていくことは非常に重要であるが、医薬品の研究開発においては、化学、生物学、薬学、工学、情報科学、臨床、規制科学など幅広い分野の研究者が協働することが必要となる。こうした分野融合の場として、様々な学会や研究会がその機能を果たしているが、さらに一歩進んで分野連携型のプロジェクト研究を進めていくための環境整備や支援が必要であろう。

・ 産学官連携

中分子医薬や核酸医薬といった新規創薬モダリティの研究開発は、医薬品創出という明確な出口を見据えたものであることから、産学連携の必要性・重要性については論を俟たない。しかしながら、「学」がカバーする研究領域と「産」のニーズとの間には大きな隔たりがあるように感じられる。これは、おそらく我が国におけるこれまでの研究開発の構造上の問題であると言えよう。その解決の一つの鍵となるのは、両者をつなぐ技術開発型のベンチャー企業であろう。「学」の技術を「産」のニーズを満たすレベルに仕上げ、医薬品創出を目指すベンチャー企業の役割は大きい。新たな創薬モダリティの開発では、最先端の研究開発とともに規制面での議論も合わせて行なっていくことが非常に重要である。

・ 萌芽的研究の実用化

萌芽的・挑戦的な技術であっても欧米では実用化に向けた研究開発が活発に進められている理由としては、アーリーフェーズのベンチャーに対する大型グラントが供給されること、萌芽的技術への評価が得やすく資金調達が比較的容易あり且つ規模が大きいこと、製薬会社、大学、ベンチャーを循環する流動性の高い人材環境が挙げられる。特に人材流動性に関しては、日本ではベンチャーや大学に製薬会社の現役の創薬研究者、開発担当者、事業開発担当者が集まりにくく、医薬品開発の視点が不足する傾向にある。この点に関して我が国はアジア諸国と比較しても大きく後れを取っており、活性化を後押しする適切な施策が求められる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> AMED・JBICを中心に中分子医薬に焦点をあてたプロジェクトが進んでおり、今後の成果に期待できる。 天然物のリソースの蓄積は、日本が世界をリードできる状況にある。異種発現生産による中分子天然化合物創製技術に関しては世界トップと考えられる。 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業を基にアカデミアから創出されたベンチャー企業の開発が進展している。産学官が一体となり運営する日本核酸医薬学会が基盤技術コア学会として機能を高めている。 核酸標的分子の創製、核酸高次構造解析など世界をリードする研究成果を発出している。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 製薬企業が中分子化合物（天然物を含む）、PROTACsの研究開発に進出しており、今後の展開が期待される。 独自の技術プラットフォームを基にしたベンチャー企業が中分子創薬、PROTACsに取り組んでいる（インタープロテイン社、JITSUBO社、PRISM BioLab社、ペプチドリーム社、ファイメクス社など） 国内創出の核酸医薬が上市され、他にも開発が進捗している。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> Macrocycleの基礎研究では大きく先行しており、バイオベンチャーの設立、製薬企業との提携も続いている。 多くの創薬化学研究者がPROTACs分野に参入し、技術の発展・高活性化に貢献している。 環状ペプチドの研究では先端を走っているが、医薬品としての目立った成果は挙がっていない。 海洋生物共生難培養微生物由来の化合物の異種発現生産を行い、新たな生理活性を見出すなどの成果が見られる。 Ionis社、Alnyam社が基礎段階から核酸医薬研究をリードしている。Scripps研Disney、Illinois大Zimmerman、California大San Diego校Tor、Duke大Hargrove他、アカデミアでの核酸標的分子の研究競争力は高い。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 中分子領域において比較的小さい分子量900以下の化合物の開発において規模を含めて先端を走っている。 PROTACs創薬を推進するArvinus社、C4 Therapeutics社、Kymera Therapeutics社などベンチャーが巨額資金を調達、大手製薬企業との提携が進んでいる。Arvinus社は2品目の第1相臨床試験を実施中である。 世界をリードする成果をもとにした臨床試験は、まず米国で実施され世界で最初に医薬品となることが多い。 核酸医薬品の上市が継続している。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> Macrocycleの研究では、多くのアプローチが発表されている。二環性環状ペプチドなど新しいモダリティをベースとしたベンチャー企業が設立されている（Bicycle Therapeutics社）。PROTACs研究で高活性化、構造生物学的解析など多くの成果が出ている。 最近のグローバル展開している製薬会社の研究所では、世界をリードする研究も進んでいる。 メタゲノム解析で明らかにした二次代謝産物生合成遺伝子をクローニングし、異種発現生産を達成している。 Secarna Pharmaceuticals社など核酸医薬プラットフォームが顕在化している。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ グローバルな大手製薬企業が中心となって、中分子医薬品、PROTACs 開発を活発に行っている。米国との区別が難しいが、先端を走っている。 ・ 大手製薬企業による積極的な天然物、マクロライド化合物ライブラリーの収集の情報があり、天然物やマクロライドを基にした創薬についても積極的である。 ・ オランダ ProQR Therapeutics 社が RNA 編集技術で臨床段階に進んだ。
中国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中分子創薬に関して多くの研究者が総説を発表している。独自の展開とは言えないが、中分子創薬の研究が行われている。 ・ スクリーニングによる分子糊の発見、神経変性疾患への展開などが報告されている^{41), 42)}。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ WuXi STA 社は 2018 年から miRNA 創薬に特化した米国 Regulus 社と協業し、存在感が増している。モノマー（原料）については既に生産の中心となっている企業が Hongene 社以外複数存在している。 ・ PROTAC 創薬を展開する米 Cullgen 社が上海に研究所を開設している。
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 顕著な活動・成果が見えていない
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ RNAi 創薬ベンチャー OliX Pharmaceuticals 社は癒痕再発予防 RNAi 治療薬 OLX10010 の P2 試験を米国で開始予定である。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ ナノ医療システム (ナノテク・材料分野 2.2.2)

参考・引用文献

- 1) Stumpf M.P., et al., “Estimating the size of the human interactome” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** (2008) : 6959-6964. DOI : org/10.1073/pnas.0708078105
- 2) Sheng C., et al., “State-of-the-art strategies for targeting protein–protein interactions by small-molecule inhibitors” *Chem. Soc. Rev.*, **44** (2015) : 8238-8259. DOI : 10.1039/c5cs00252d
- 3) Smith, R. D. et al., “Exploring protein–ligand recognition with Binding MOAD” *J. Mol. Graph. Model.*, **24** (2006) : 414–425. DOI : 10.1016/j.jm gm.2005.08.002, Cheng, A. C. et al., “Structure-based maximal affinity model predicts small-molecule druggability” *Nat. Biotechnol.* **25** (2007) : 71–75. DOI : 10.1038/nbt1273
- 4) Fischer, G. et al., “Alternative modulation of protein–protein interactions by small molecules” *Curr. Opin. Biotech.*, **35** (2015) : 78–85, DOI : org/10.1016/j.copbio.2015.04.006,

- Whitty, A. and Kumaravel, G. “Between a rock and a hard place?” *Nat. Chem. Biol.* **2** (2006) 112–118, <https://www.nature.com/articles/nchembio0306-112>. (2021年2月1日アクセス) .
- 5) William Garland et al., *Medicinal Chemistry Review*, Chapter 5 (2015) , <https://www.acsmedchem.org/?nd=mcr5005> (2021年2月1日アクセス) .
- 6) Harvey, A. L. et al., “The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era” *Nat. Rev. Drug Discovery* **14** (2015) : 111–129. <https://www.nature.com/articles/nrd4510> (2021年2月1日アクセス) .
- 7) Lai, A. C. and Crews, C. M., “Induced Protein Degradation : An Emerging Drug Discovery Paradigm”, *Nat. Rev. Drug Discov.*, no. 16 (2017) : 101–114, <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.211> (2021年2月1日アクセス) .
- 8) Schneekloth, A. R. et al., “Targeted Intracellular Protein Degradation Induced by a Small Molecule : En Route to Chemical Proteomics”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18** (2008) : 5904–5908. DOI : 10.1016/j.bmcl.2008.07.114.
- 9) Itoh, Y., et al., “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** (2010) : 5820–5826. DOI : 10.1021/ja100691p.
- 10) Itoh, Y. et al., “Double Protein Knockdown of CIAP1 and CRABP-II Using a Hybrid Molecule Consisting of ATRA and IAPs Antagonist” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22** (2012) : 4453–4457. DOI : 10.1016/j.bmcl.2012.04.134.
- 11) Winter, G. E. et al., “Phthalimide Conjugation as a Strategy for in Vivo Target Protein Degradation.”, *Science* **348**, no. 6241 (2015) : 1376–1381. DOI : 10.1126/science.aab1433
- 12) Lu, J., et al., “Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4.”, *Chem. Biol.* **22**, no. 6 (2015) : 755–763. DOI : [org/10.1016/j.chembiol.2015.05.009](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.05.009)
- 13) Ohoka, N. et al., “In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) -Dependent Protein Erasers (SNIPERs) .” *J. Biol. Chem.* **292** (2017) : 4556–4570, [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)52181-9/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)52181-9/pdf) (2021年2月1日アクセス) .
- 14) Gadd, M. et al., “Structural Basis of PROTAC Cooperative Recognition for Selective Protein Degradation.”, *Nat.Chem.Biol.* **13** (2017) : 514–521. DOI : 10.1038/nchembio.2329.
- 15) Neklesa, T. K. et al., “Small-Molecule Hydrophobic Tagging-Induced Degradation of HaloTag Fusion Proteins.”, *Nat. Chem. Biol.* **7** (2011) : 538–543. DOI : [org/10.1038/nchembio.597](https://doi.org/10.1038/nchembio.597).
- 16) Ito, T. et al., “Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity.” *Science* **327**, no. 5971 (2010) : 1345–1350. DOI : 10.1126/science.1177319
- 17) Lu, G. et al., “G. The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins.”, *Science* **343** (2014) : 305–309. DOI : 10.1126/science.1244917.
- 18) Uehara, T. et al., “Selective Degradation of Splicing Factor CAPER α by Anticancer Sulfonamides.”, *Nat. Chem. Biol.* **13** (2017) : 675–680. DOI : 10.1038/nchembio.2363.

- 19) Han, T. et al., “Anticancer Sulfonamides Target Splicing by Inducing RBM39 Degradation via Recruitment to DCAF15.”, *Science* 356 (2017) . DOI : 10.1126/science.aal3755.
- 20) Ämmälä, C., et al., “Receptor-dependent Productive Uptake of GLP1-conjugated Antisense Oligonucleotides Occurs Selectively in Pancreatic β -cells.” *Sci. Adv.* 4, no. 10 (2018) : eaat3386. DOI : 10.1126/sciadv.aat3386.
- 21) Graham S. Erwin et al., “Synthetic transcription elongation factors license transcription across repressive chromatin”, *Science* 358, no. 6370 (2017) : 1617-1622. DOI : 10.1126/science.aan6414
- 22) Chan, A. I. et al., “Novel selection methods for DNA-encoded chemical libraries” *Curr. Opin. Chem. Biol.* 26 (2015) : 55–61. DOI : 10.1016/j.cbpa.2015.02.010.
- 23) Kei Kudo et al., “In vitro cas9-assisted editing of modular polyketide synthase genes to produce desired natural product derivatives”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 4022. DOI : 10.1038/s41467-020-17769-2.
- 24) Kei Kudo et al., “Comprehensive derivatization of thioviridamides by heterologous expression” *ACS Chem. Biol.* 14, no. 6 (2019) : 1135-1140. DOI : 10.1021/acscchembio.9b00330.
- 25) Takuya Hashimoto et al., “Novel macrolactam compound produced by the heterologous expression of a large cryptic biosynthetic gene cluster of *Streptomyces rochei* IFO12908”, *J. Antibiot.*, 73, no. 3 (2020) : 171-174. DOI : 10.1038/s41429-019-0265-x.
- 26) 藤井郁雄, 藤原大佑, 道上雅孝 「分子標的HLHペプチドを基盤とした新しい創薬モダリティー」『*Drug Delivery System*』35巻3号 (2020) : 212-221. DOI : org/10.2745/dd.35.212
- 27) Tomoshige, S. et al., “Discovery of Small Molecules That Induce Degradation of Huntingtin”, *Angew. Chemie Int. Ed.* 56 (2017) : 11530–11533, <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/IMCB-8ken-HP/Publications.html> (2021年2月1日アクセス) .
- 28) Takahashi, D. et al., “Cargo-Specific Degradation Using Selective Autophagy”, *Mol. Cell* 76 (2019) : 797-810. DOI : 10.1016/j.molcel.2019.09.009.
- 29) WO2016204197A1, <https://patents.google.com/patent/WO2016204197A1/ja> (2021年2月1日アクセス) .
- 30) Banik, S.M. et al., ACS Cent. Sci. 2019, 5, 6, 1079–1084, “Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins”, *Nature* 584 (2020) : 291–297, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2545-9> (2021年2月1日アクセス) .
- 31) Li, Z. et al. “Allele-Selective Lowering of Mutant HTT Protein by HTT–LC3 Linker Compounds”, *Nature* 575 (2019) : 203–209. DOI : org/10.1038/s41586-019-1722-1.
- 32) Havens, M. A. and Hastings, M. L., “Splice-switching Antisense Oligonucleotides as Therapeutic Drugs.” *Nucleic Acids Res.* 44, no. 14 (2016) : 6549-6563. DOI : 10.1093/nar/gkw533.
- 33) Prakash, T.P. et al, “Targeted Delivery of Antisense Oligonucleotides to Hepatocytes Using Triantennary *N*-Acetyl Galactosamine Improves Potency 10-Fold in Mice.” *Nucleic Acids Res.* 42, no. 13 (2014) : 8796-807. DOI : 10.1093/nar/gku531.

2.1

- 34) Matsuda, S. et al., “siRNA Conjugates Carrying Sequentially Assembled Trivalent N-Acetylgalactosamine Linked Through Nucleosides Elicit Robust Gene Silencing *in vivo* in Hepatocytes.” *ACS Chem. Biol.* 10, no. 5 (2015) : 1181-1187. DOI : 10.1021/cb501028c.
- 35) Yamamoto, T. et al., “Serial Incorporation of A Monovalent GalNAc Phosphoramidite Unit into Hepatocyte-targeting Antisense Oligonucleotides.” *Bioorg. Med. Chem.* 24, no. 1 (2016) : 26-32. DOI : 10.1016/j.bmc.2015.11.036.
- 36) Ryan Cross, “Milasen : The drug that went from idea to injection in 10 months.” *Chemical & Engineering News* 97 (42) (2019) , <https://cen.acs.org/business/Milasen-drug-idea-injection-10/97/i42> (2021年2月25日アクセス) .
- 37) ICH S6 対応研究班「SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える」『医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス』46巻5号(2015) : 286-289、46巻6号(2015) : 374-379、46巻8号(2015) : 523-527、46巻10号(2015) : 681- 686、46巻12号(2015) : 846- 851、47巻2号(2016) : 101-104、47巻4号(2016) : 250-253、47巻8号(2016) : 568-574、47巻10号(2016) : 724-729.
- 38) 木下潔他「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方 —仮想核酸医薬品をモデルとして—」『医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス』49巻2号(2018) : 105-111、49巻3号(2018) : 157-163、49巻4号(2018) : 207-214.
- 39) PMDA「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」薬生薬審発 0927 第3号、<https://www.pmda.go.jp/files/000228569.pdf> (2021年2月25日アクセス) .
- 40) PMDA「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」薬生薬審発 0330 第1号、<https://www.pmda.go.jp/files/000234603.pdf> (2021年2月25日アクセス) .
- 41) Li, Zhaoyang et al., “ATTEC : a potential new approach to target proteinopathies”, *Autophagy* 16, no. 1 (2020) : 185-187. DOI : 10.1080/15548627.2019.1688556.
- 42) Lu Lv et al., “Discovery of a molecular glue promoting CDK12-DDB1 interaction to trigger Cyclin K degradation”, *eLife* 9 (2020) : e59994. DOI : 10.7554/eLife.59994

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療