

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

医薬品のモダリティ（医薬品業界では製造方法や作用機序などに基づく種別をモダリティと呼ぶ）は、その製造技術に基づき、二つに大別される。有機化学を基盤とする化学合成で得られる合成医薬品と、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品である。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品、中分子医薬品、高分子医薬品と分類されることもある。ここでは、バイオ医薬品に分類されない低・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、核酸医薬などを含める。

(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、mRNA、アンチセンス、siRNA、miRNA、RNA編集、核医学治療薬、ドラッグデリバリーシステム（DDS）

(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言われるが、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2019～2023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、173/68（2019：38/10、2020：40/13、2021：36/14、2022：22/15、2023：37/16）であり、生物学的製剤の割合が増えつつあるものの、薬物治療の根幹を成しているのは合成医薬品である。

【低分子医薬品】

• 標的タンパク質分解

ヒトゲノムにコードされるタンパク質間に存在する、タンパク質-タンパク質間相互作用（Protein-Protein Interaction：PPI）は約65万種類存在すると予測され、PPIは細胞内外で重要な情報伝達を担っていると考えられている¹⁾。

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・作動薬などが目標であった。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考えられるアミロイド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、原因タンパク質における低分子薬の結合部位の変異や薬剤の無効化などによ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

2.1

与しているタンパク質」の両方に化合物が結合し、両タンパク質を物理的に近接させることにより、標的タンパク質を翻訳後に減少させる創薬モダリティである標的タンパク質分解が注目されている。標的タンパク質の機能制御とは異なり、タンパク質分解は標的タンパク質の存在量を減少させるため、以下の特長が期待される。

①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化合物が触媒的に作用するので、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 (undruggableなタンパク質に対するリガンド) であっても、標的タンパク質分解に利用できる。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inhibitor of apoptosis protein (IAP) 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。⑧抗体医薬では標的にするのが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はじめ日本の製薬会社においても取り組みが始まっており、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。

• コバレントドラッグ

コバレントドラッグ (共有結合性阻害剤) は標的タンパク質と不可逆的に結合することで、強力で持続的な薬効を發揮できる薬剤である。初期の例としては1899年から販売されている非ステロイド性抗炎症薬のアスピリンや1928年に発見された β -ラクタム系抗生物質ペニシリンなど天然由来の医薬品が挙げられる。アスピリンは発売から70年以上経った1971年にそのメカニズムが解明されて、偶然コバレントドラッグであることが判明した。一方、ここ数十年で既存の可逆的阻害剤にwarheadと呼ばれる反応性官能基を付与することで、標的にに対して選択的に結合するような化合物を創製する動きが主流になってきており、既に複数の医薬品が上市されている。

【中分子医薬品】

細胞内外で情報伝達に関与するPPIは、有望な創薬標的であるものの、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のは、酵素の基質結合部位である。基質結合部位は表面積 $300 \sim 1,000 \text{ \AA}^2$ の深く狭いポケットであり³⁾、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らで、表面積は $1,500 \sim 3,000 \text{ \AA}^2$ 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、高分子医薬品である抗体医薬品が成功を収めている。抗体-抗原相互作用面積は $1,000 \sim 2,500 \text{ \AA}^2$ 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よ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、抗体医薬品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、ヒト化などが必要である。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する。⑤開発や生産に関する特許の制限が複雑に絡み合っている。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、低分子医薬品と高分子医薬品の両方の利点を併せ持つ可能性が中分子医薬品に期待されている。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品は、特異性が高く副作用が少ない反面、上述の課題がある。中分子医薬品には、抗体など高分子医薬品と同様に高い特異性と低分子医薬品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。

・核酸医薬品・核酸標的医薬品

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、mRNA、デコイ核酸、核酸アプタマー、CpGオリゴ、RNA編集などが含まれる。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）からさまざま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が、一度その原理が確立すれば、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年からのCOVID-19のパンデミックにおいては、驚異的なスピードでmRNAワクチンが承認され全世界で接種されている。また、このパンデミックにおいては、HBVウイルスに対するワクチンのアジュバントとして承認されていたCpGオリゴが、中国及びインドにおけるタンパク質ワクチンのアジュバントとして活用されるなど、核酸医薬品の応用性の高さを再認識することとなった。このようなスピード感は核酸医薬品開発の重要な特長の一つであり、特に緊急性を有する希少疾患に対する個別化医療（N-of-1+創薬）に対して大きな意義を持つ。

核酸医薬品とは別に、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を制御する低分子化合物である核酸標的的低分子医薬品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、核酸の化学構造変化を誘起する性質が知られており、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ENCyclopedia Of DNA Elements（ENCODE）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、即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品（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品に比べ、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、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特異性については、配列特異的、二次、三次構造特異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。

また、核酸医薬品の中でもmRNAは、COVID-19の影響で広く知れ渡ったモダリティである。mRNA医薬品・ワクチンは、人工的に合成したmRNAを医薬品として体内に投与し、ワクチンや治療薬として働くタンパク質を体内の細胞に産生させるという、新しい創薬モダリティである。新型コロナウイルスワクチンとして2020年末に初めて実用化された。核酸配列を変えるだけでどのようなタンパク質でも産生できる汎用性から、さらに多くの疾患に対するワクチン・治療薬としての開発が期待される。

mRNA創薬は2010年代に入り、欧米ベンチャー企業を中心に活発化し、2010年代末には30を超える臨床試験パイプラインが既に走っていた。その適応はがんワクチン、感染症ワクチンが主で、特に悪性黒色腫に対する個別化mRNAワクチンは、早期の実用化が期待されていた。そこへ2019年末にCOVID-19が発生し、各企業は開発リソースを全面的に新型コロナウイルスワクチン開発へ振り向け、1年にも満たない期間で実用化に至った。mRNA製剤としての基本的なフォーマットが固まっていれば、核酸配列を変えるだけでどのようなタンパク質の産生でも可能というmRNAの威力が最大限発揮された結果と言える。つまり、あらゆる生命現象はタンパク質を介したものである以上、ほとんどすべての疾患や病態に対して、mRNAが応用される潜在的可能性がある。mRNA創薬はまだそのスタート地点にあると言えるが、既に感染症、がん、遺伝性疾患などを中心に開発パイプラインは急増しており、ポストCOVID-19を迎えて、今後さらに活発化することが見込まれる。

・核医学治療薬

がんは、1981年から日本人の死因の1位であり、2020年には37万8,385人ががんで亡くなっている。がんの診断法や治療法の進歩により、生存率は徐々に改善されてきているが、2011～2013年にがんと診断された人の5年相対生存率は68.9%であり（国立がん研究センター2021年11月）、早期診断法ならびに効果的治療法の開発が強く望まれている。中でも隣接臓器浸潤、遠隔転移などの進行がんでは、現在の治療では生存率は低い（5年相対生存率が15%以下）。また抗がん剤耐性、放射線耐性などの悪性化により、がん治療は困難となる。そこで新治療法として、放射性同位元素をがん病巣に集中させて、体内からがんを照射するという核医学治療（Targeted radionuclide therapy）が注目されている。核医学治療では、短寿命放射性核種を結合させた治療薬を用い、これをがん細胞に特異的に取り込ませて、内部照射でがん細胞を殺傷する。核医学治療に用いられる核種は主に α 線放出核種と β 線放出核種である。

【研究開発の動向】

【低分子医薬品】

・標的タンパク質分解

標的タンパク質分解の土台は、生体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などの、国内研究者の成果が大きく貢献している。

標的タンパク質分解の中で現在もっとも有名なアプローチは、proteolysis targeting chimeric molecules (PROTACs)⁵⁾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」と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とイェール大学の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中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、標的タンパク質分解の源流を作った。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⁶⁾。東京大学の橋本、内藤（現国立医薬衛生研）らのグループは、がん関連タンパク質であるユビキチンリガーゼinhibitor of apoptosis protein (IAP) 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、標的タンパク質分解の低分子化に2010年に成功し⁷⁾、またIAPとがん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⁸⁾。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specific and nongenetic IAP-dependent protein eraser (SNIPERs)と名付けた。2015年、Harvard大学のBradner⁹⁾（現Novartis社）とイェール大学のCrews¹⁰⁾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Immunomodulatory imide drugs (IMiDs) 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¹¹⁾、その後がんを標的とした研究を精力的に行っている。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年以降にさまざま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10種類以上に拡張された。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¹²⁾。

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、リンカーを介して疎水性タグとしてアダマンチル基を標的タンパク質に連結した化合物を報告した¹³⁾。

標的タンパク質分解における分子糊は、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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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cereblon E3 ligase modulators (CELMoDs)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^{16, 17)}。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。2024年現在、ブリistolマイヤーズスクイブ社が2種の分子糊のPhase III臨床試験を実施している。

・コバレントドラッグ

コバレントドラッグ医薬品創製アプローチは主に二つに分類される。一つはリガンドファーストのアプローチ、もう一つは求電子ファーストアプローチである。

リガンドファーストアプローチは、反応性の弱い求電子官能基を既存の可逆リガンドに組込む。このプロセスで創製された主な薬剤は第2世代EGFR(チロシンキナーゼ型受容体)阻害剤のNeratinib (NERLYNX[®])やAfatinib (GIOTRIF[®])などが挙げられる。他の阻害剤としては、2023年に承認されたJAK3選択的阻害剤リトレスチニブ(リットフォーロ[®])、臨床試験中ではあるが可逆的共有結合FGFR4阻害剤ロブリチニブなどが挙げられる。今後、warheadと呼ばれる反応性官能基を導入するアミノ酸残基をCys以外にも広げる技術などの開発が進めば、より幅広い標的に対してコバレントドラッグが創製可能になると考えられる。

求電子ファーストアプローチは、既存の可逆的リガンドを使わず共有結合リガンドの発見プロセスからスタートする。このプロセスで創製された主な薬剤はKRAS (G12C) 阻害剤のソトラシブや SARS-CoV-2 M pro 阻害剤のニルマトレルビルが挙げられる。

【中分子医薬品】

中分子化合物を議論する場合、①分子量500~1,000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する例と、②分子量1,000~3,000の天然物、環状ペプチド、さらには大環状化合物群であるMacrocycle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阻害剤は、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¹⁸⁾。FBDDは、PPI創薬の重要な手法の一つとして知られているが、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Macrocycle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いる¹⁹⁾。しかし、天然物によく見られるMacrocycle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。Macrocycle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は膜透過性を下げ、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。Macrocycleでの成功例としては、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、環状ペプチドや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いるが、2021年10月に中外製薬は固形がんを標的にしたRAS阻害剤として経口の環状ペプチドの臨床試験を開始した。

• 核酸医薬品・核酸標的医薬品

◆ mRNA以外の核酸医薬品・核酸標的医薬品

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。アンチセンス医薬品やsiRNA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、2022年10月現在、世界中で16品目が承認されている（除mRNA医薬品²⁰⁾）。さらに、核酸医薬品の臨床パイプラインには現時点で百数十の候補品が存在していることから、今後もこの承認ペースは継続すると考えられる。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むことが見込まれる。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る。

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。たとえば、筋萎縮性側索硬化症に対するアンチセンス

医薬品である Tofersen (Ionis社/Biogen社) は髄腔内投与であり、2022年7月にFDAから優先審査査定を受けた。

食事療法および最大耐用量のスタチン療法を受けても LDL-C のさらなる低下が必要な動脈硬化性心血管疾患または家族性高コレステロール血症の治療薬として承認された Inclisiran は、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) 結合型 siRNA であり、年2回投与で治療が可能な画期的持続性を有する。アンチセンス医薬品においても、siRNA と同じく GalNAc を付加するアプローチで開発が進んでおり、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。一方で、B型肝炎ウイルスに対する治療薬 Bepirovirsen (GSK社) は、B型肝炎ウイルスのクリアランスを促進する作用を期待して、リガンドを搭載しない Naked アンチセンスとして臨床開発が進められている。このように肝臓を標的とした場合でも、対処疾患の病態に合わせてリガンドの有無を選択するケースも出てきたことは興味深い。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の利用が有効である。臨床応用が進む髄腔内投与においては脳内分布を改善させる試みとして、siRNA に脂溶性リガンドを付加することにより、脳内分布の改善を図る試みがなされており²¹⁾、デリバリー技術のチューニングが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。

ジストロフィン遺伝子のエキソン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治療薬(DMD)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)、2020年に国内及び米国で迅速承認を受けた Viltolarsen (Viltepso[®]; 日本新薬社) があるが、いずれも十分な薬効が示されなかった。

核酸標的低分子についてわが国では、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 Dervan が開発を始めたピロールイミダゾールポリアミド (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る。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。わが国では、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2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 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 sequence-specific synthetic transcription elongation factor 1 (Syn-TEF1)²²⁾ 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、DNA2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) の開発を続けている。MBLは、ミスマッチ塩基対の2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場合もある。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ー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、水素結合する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、な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的低分子医薬品開発に積極的に参入している。2020年Roche社の脊髄性筋萎縮症（SMA）治療低分子薬RisdiplamがFDAで承認された。経口投与可能であることが特徴である。1型SMAは治療しなければ、2歳を超える生存することは難しい。2024年にRoche社から報告された5-year follow-upでは、投与を受けた91%の患児が生存、更に歩行、走行などの運動機能や嚥下、食事能力の維持・向上させており、持続的な有効性と安全性を示した。

わが国での核酸標的的低分子創薬は、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前にして、ようやく各社が取り組み始めている。

◆ mRNA 医薬品

最初の *in vivo* 遺伝子投与は1990年に行われ、DNAとmRNAが同列に検討された。遺伝子の転写・翻訳のメカニズムを考えるとごく自然な発想であったと言えるが、結果としては、DNA投与ではタンパク質産生があり、mRNA投与ではほとんどタンパク質産生はなかった²³⁾。その理由として、当時のmRNA作成・精製技術の低さもあるが、最大の理由はmRNAが極めて不安定な物質であることであった。

2000年代に入り、次に示す技術的ブレイクスルーがあり、実用化につながった。

▶ 目的の mRNA 収率の向上

mRNAは1本鎖DNAテンプレートからの *in vitro* 転写（IVT）により作成され、mRNAの5'末端に付加されるcap構造を転写開始点にすることが多い。従来はこの転写の方向を制御することができなかったが、転写の方向を制御可能なanti-reverse cap analogues（ARCA）法が開発され、目的のmRNA作成効率を原理的に2倍とし、結果として収率を飛躍的に高めた²⁴⁾。現在、ARCA法に基づいた転写制御は市販試薬を用いて容易に実施可能となっており、より高い収率を達成するシステムも開発されている²⁵⁾。

▶ コドン最適化によるタンパク質発現効率の上昇

タンパク質はDNAから転写されたmRNA上のコドン（3つの塩基配列）が翻訳されることで合成される。そのコドンのパターンが複数あることを利用し、天然の配列とは異なる塩基配列を用いることによって、翻訳効率を高める研究が1990年代後半から2000年代にかけて活発にされた²⁶⁾。現在では商業ベースでのサービスとして広く用いられる手法となっている。

▶ 免疫原性制御

生体内投与への応用に向けて、重要なポイントの一つには、mRNAの免疫原性の制御がある。mRNAは自然免疫機構を介した強い免疫原性を持ち、薬物として使用する際にはその制御が不可欠である。メチル化核酸、チオール化核酸など修飾核酸を含んだmRNAでは免疫誘導が抑えられることが知られ、2000年代に入ってmRNA修飾プロトコルが多く報告された。特に当時ペンシルベニア大のKarikoらの、シュードウリジンを含むmRNAを用いることで、mRNA投与後の免疫反応抑制・タンパク質翻訳効率の向上を示した研究は有名である²⁷⁾。現在世界的に接種されている新型コロナウイルスワクチンでも、このシュードウリジンの改変型であるN1-メチル化シュードウリジンが用いられている。ただ、修飾mRNAはその他にも多くの核酸修飾プロトコルが報告されており、また現在各企業で用いられる修飾条件の詳細は非開示のものが多く、修飾プロトコルの優劣を学術的に検討することは難しい。種々の修飾核酸を用いて、タンパク質翻訳効率向上、免疫反応抑制の効果を調べると、その核酸配列、標的細胞、そして投与方法によっても、最も高い効果が得られる修飾条件は異なるという報告もあり²⁸⁾、最適な核酸修飾法の確立は今後も課題として残る。

▶ドラッグデリバリーシステム開発

mRNA創薬実現の鍵となったのは、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発である。先述のように、mRNAは生体内で極めて不安定な物質であり、これを標的組織・細胞へ送達するためのDDSの果たす役割は重要である。現在mRNAワクチンに用いられるDDSは、ほぼ脂質ナノ粒子 (LNP) 一択である²⁹⁾。これは細胞膜 (脂質二重膜) 成分である脂質を主材料とし、種々の機能化分子を配合したキャリアである。このLNPの最初の報告 (Lipofection法) はプラスミドDNAの培養細胞へのtransfectionを行った1987年の論文³⁰⁾、さらにmRNA transfectionへの応用も1989年に論文があり³¹⁾、奇しくも先述のmRNA生体内投与の第一報と同時期である。LNPはその後1990年から2000年代にかけて、主にpDNA transfection法として活発に研究開発が進められ、効率は大きく向上した。現在mRNAに用いられているLNPは、基本的にはこのpDNA用に開発が進められてきたシステムの延長であり、むしろその開発には既に長い歴史があるとも言える。

mRNAワクチンにLNPが用いられる理由として、脂質の持つ免疫誘導能を利用して、LNP自体がアジュバントとして機能することが重要なポイントである³²⁾。ただ、コロナウイルスワクチン接種後の副反応が問題となっているように、現在のLNPは平均してその免疫誘導能がやや高すぎる傾向があるとも言える。これは、mRNAワクチンが当初がんワクチンを主な適応として開発が進められた経緯とも関係している。今後はがんワクチン、感染症ワクチンなど、それぞれの目的に最適化したDDS開発が進められるであろう。さらに、疾患治療を目的とするmRNA創薬の場合、むしろ投与局所に炎症を起こしてはならず、そのためのDDS開発が喫緊の課題と言える。また、mRNAの治療用医薬品への応用はまだこれからの分野であるが、mRNAを用いることによって、成長因子などの分泌タンパク質だけでなく、細胞内のシグナル因子などを投与することが可能で、標的細胞も選ばないことから、多くの疾患に対する研究が進められている。中でも新しい展開としては再生医療領域があり、軟骨再生医療への応用に向けたmRNA医薬品開発は現在前臨床試験が進行中である。また、mRNAを用いた生体内細胞のdirect reprogrammingも高い将来性のあるテーマで、国内外で研究が進められている。

以上、mRNA、DDSに関わる技術進歩を背景に、mRNA医薬はがんワクチン、感染症ワクチンへの応用を中心に開発が進められてきた。ポストCOVID-19を迎えて、参入企業も急増している。

• 核医学治療薬

β 線核医学治療としては、甲状腺がんを対象にした Na^{131}I 、B細胞性非ホジキンリンパ腫治療薬ゼヴァリン (^{90}Y -anti CD20)、神経内分泌腫瘍を対象にしたLutathera[®] (^{177}Lu -oxodotreotide) が治療薬として実用化され、 α 線核医学治療 (Targeted α -particle therapy : TAT) としては、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺がん治療薬ゾーフィゴ ($^{223}\text{RaCl}_2$) が上市されている。 α 線は高エネルギーであり、DNA二重鎖の切断効果が高く、活性酸素を発生させるため、がん細胞の殺傷能力が高い。また免疫応答を高め、抗腫瘍免疫を効果的に誘導することも期待される。一方で、飛程が短いため周辺臓器の侵襲が少なく、高効率ターゲティングによりがん細胞だけを攻撃することで、治療効果が高く副作用の少ない療法となり得る。また、 α 線治療薬を投与された患者からの放射能漏れがないことから、 β 線核医学治療に必要な専門棟が必要とされない。投与後しばらくすると患者体内から放射能が消失するため、多くの病院で外来加療が可能となる。このように、TATは安全性や患者のQOLの向上など利便性にも優れた療法になり得る。

2016年には、 ^{225}Ac -PSMA-617 (1) が、全身転移した前立腺がん患者に対して劇的な治療効果を示すことが報告され注目を集めた³³⁾。現在Novartis社は、転移性の去勢抵抗性前立腺がんの治療薬として ^{225}Ac -PSMA-617の臨床研究を進めている。 ^{225}Ac は、核燃料由来の ^{229}Th を原料として製造されるが、炉規法により ^{229}Th の輸出入制限があり日本では入手困難である。米国やロシアは ^{229}Th を保有しているが、世界的に見ても現行のジェネレータ製造では ^{225}Ac は供給不足であり、別法による ^{225}Ac 製造開発競争が激化している。日本では量子科学技術研究開発機構 (QST) が加速器を用いた ^{225}Ac の製造に成功し³⁴⁾、日本メジフィ

ジックス社が小型加速器による治験薬製造スケールでの製造に世界で初めて成功した。

一方、日本はアスタチン ^{211}At (半減期7.2時間、 α 壊変1回)を用いたTATでは世界をリードしている。QSTと福島県立医科大学の共同研究グループは、悪性褐色細胞腫に対する α 線核医学治療薬候補として ^{211}At -MABGを開発し³⁵⁾、2022年から医師主導治験を開始した。大阪大学は、同一キャンパスに国内最大級の加速器と臨床研究の中核となる病院を有する利点を活かして、2015年に「医理核連携によるアルファ線核医学治療薬の開発プロジェクト」が、理学研究科、医学系研究科、核物理研究センターの部局間共同研究としてスタートした。2018年には、放射線科学基盤機構を設置して、放射線の管理、教育、研究を行っている。2017年にはJST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA) に量子アプリ共創コンソーシアム (QiSS) が採択され (代表：大阪大学核物理研究センター中野貴志)、多数の大学・企業が連携して、宇宙線起因ソフトウェア評価技術の開発に加え、主に ^{211}At を用いた α 線核医学治療薬の開発とレギュラトリーサイエンスについて研究が行われた。

^{211}At では半減期の制約を受けるため、病巣への速やかなデリバリーが必要となる。 ^{211}At はハロゲン元素であるため、直接ベンゼン環など炭素原子に結合させることができるので、物性を大きく変化させることなく、低分子や中分子 (ペプチドなど) に導入可能である。一方、 ^{225}Ac は、半減期10.0日、 α 壊変4回であるので、治療効果は極めて高く、デリバリーのための時間的制約は少ないが、娘核種 (6種) が複雑であり、体内動態の制御 (特に娘核種のクリアランスの制御) は簡単ではなく、副作用抑制のために腫瘍集積性の制御は極めて重要である。 ^{225}Ac の導入にはキレート部が必要であり、分子サイズが小さいとその物性にかなりの影響を与える。TAT開発には、薬剤の時空間的な制御が重要であり、用いる核種の半減期と、標的薬の集積時間、体内分布、クリアランス速度などの体内動態を考慮し、 ^{225}Ac と ^{211}At に応じて標的ならびに標的薬を選択する必要がある。 ^{223}Ra (アルカリ土類金属、Caと同様に骨代謝亢進部位に集積)、 ^{211}At (ヨウ素と同様に甲状腺に集積) は、元素が本来持つ性質により腫瘍に集積する。その他のがんについては、腫瘍標的分子 (分子標的薬) へ α 線放出核種を導入して、ターゲティングを行う。TATの標的となる分子は、がん抗原や酵素、がん特異的に発現するアミノ酸トランスポーターなどである。PET診断やSPECT診断などにおいて、腫瘍選択性の高い放射線診断薬が開発されており、それらの研究成果を活用し、診断用核種を治療用 α 線放出核種に切り替えることによっても治療薬の開発につながる可能性がある。新しい医療技術として、治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を一体化した療法であるセラノスティクス (Theranostics) が注目されているが、TATにおいてはセラノスティクスが標準であり、診断薬との同時開発が必要とされる。

国内では大阪大学が複数の開発パイプラインを有する。その中の一つ前立腺特異的膜抗原 (Prostate Specific Membrane Antigen: PSMA) を標的とした ^{211}At -PSMA-5はモデルマウスで腫瘍集積性と腫瘍増殖抑制効果を示した。腎臓に若干集積があるが、腎毒性の所見は認められていない。副作用の少ない前立腺がん治療薬を目指して、非臨床研究が続けられている。他にも、脳腫瘍治療を目指し ^{211}At -PA (アスタチン標識フェニルアラニン) を³⁶⁾、膵臓がんや転移性の悪性黒色腫の治療薬候補として ^{211}At -AAMT (アスタチン標識アルファメチルチロシン) を開発中であり³⁷⁾、モデルマウスにおいて腫瘍増殖抑制効果を報告している。また、 ^{225}Ac 標識線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) 阻害剤 (FAPI) が、膵臓がんモデルマウスで顕著な抗腫瘍効果を示すことも報告されている³⁸⁾。FAPはがん周囲の間質に過剰発現する酵素である。さらに近年、特異性を高める取組みも行われている。標的の特異性の高い抗体を利用する方法や金ナノ粒子がハロゲンの吸着性に優れることを利用して ^{211}At 標識金ナノ粒子を用いる検討も行われている³⁹⁾。

【特許・論文動向】

論文動向に関しては、他の領域と比較して中国の伸びが著しく2022年現在は論文数・高被引用論文数共にトップレベルである。中国の勢いに押され、米国、欧州のシェアは年々減少傾向である。特許ファミリー件数のシェアに関して、2023年には中国が米国を上回る気配を見せるが、Patent Asset Indexのシェアでは米国の強さが目立つ。一方で、日本は論文、特許共に大きな存在感は示せていない。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・ 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⁴⁰⁾。従来の化合物ライブラリーからのハイスループットスクリーニングと比較して、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、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した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、成功率高く構造改変化合物の創製に成功した。環数の増減も達成しており、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⁴¹⁾。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が確立している⁴²⁾。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が進められている。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が広がると考えられる。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

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

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⁴³⁾。

・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⁴⁴⁾。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およびARV-766 (前立腺がん) Phase I/II 試験をそれぞれ2019年、2021年に開始した。また、エストロゲン受容体を標的としたARV-471 (乳がん) のPhase III 試験を2023年に開始し、2024年にFDAからファストトラック品として指定された。いずれも経口剤である。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⁴⁵⁾。続いて2022年に、ハンチントン病原因タンパク質を分解する凝集タンパク質診断薬と疎水性タグを連結した低分子PROTAC類縁体が、マウス脳内移行性を示すことを報告した⁴⁶⁾。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中枢移行性を示し、*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。

・リソソーム分解を誘導するAUtophagy-TArgeting Chimera (AUTAC) など

不溶性凝集タンパク質は、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。これに対してリソソーム分解を誘導する標的タンパク質分解は、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。

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autophagy-targeting chimera (AUTAC) 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⁴⁷⁾。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。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 (Chemical knockdown with Affinities and Degradation Dynamics: CANDDY)⁴⁸⁾。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。

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LC-3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autophagosome-tethering compound (ATTEC) 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⁴⁹⁾。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。しかしこの続報は、ATTECをキメラ分子として使用している。

ノーベル賞受賞者であるスタンフォード大のBertozziらは、2020年に、細胞表面に局在するマンノース-6-リン酸受容体に結合するマンノース-6-リン酸類縁体を多数担持した高分子と抗体を連結した高分子lysosome targeting chimera (LYTAC) が、細胞外や膜に局在する抗原タンパク質をリソソームへ誘導し

て分解することを報告した。PROTACs が標的にできない分泌タンパク質を分解できる特徴をもつ⁵⁰⁾。

2022年にソウル大のKwonらは、ユビキチン結合タンパク質p62に対するリガンドを探索し、これと標的タンパク質リガンドを連結したautophagy-targeting chimera (AUTOTAC) が、標的タンパク質をオートファジーにより標的タンパク質を分解することを報告した。エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体だけでなく、タウタンパク質やハンチントン病原因タンパク質などの神経変性タンパク質も減少させ、マウス動物モデルにおいても脳内のタウを減少させた⁵¹⁾。

この他、膜局在のユビキチンリガーゼと膜局在の標的タンパク質に結合するbispecific抗体antibody-based PROTAC (AbTAC) が、リソソーム分解経路によって標的タンパク質を分解することが報告されている。

・5価のリン原子を用いたオリゴ核酸合成

オリゴ核酸の合成には、Caruthersらによって1980年代に開発されたホスホロアミダイト法による固相合成が主に用いられてきた。3価のリン原子を含むホスホロアミダイトモノマーは十分な安定性と反応性を兼ね備えており、核酸合成装置を利用した自動合成のためのプロトコルもこの40年間の研究により最適化されている。一方、最近になってBaranらは5価のリン原子を用いたオリゴ核酸合成の新たな方法を開発した。これまでは5価のリン原子の反応性が乏しいため、実用的なオリゴ核酸合成には利用できないと考えられてきたが、彼らは十分な反応性を持つ5価のリン試薬を開発し、オリゴ核酸の合成に利用できることを示している。従来のホスホロアミダイト法では、モノマーの反応ごとに3価のリン原子を5価に酸化する必要があったが、今回の方法ではその必要がない⁵²⁾。また、通常のホスホジエステル結合に加えて、立体化学を制御したホスホロチオアート結合やホスホジチオアート結合などの合成にも対応している。今後の進展に注目すべき技術である。

・核酸医薬品によるスプライス制御/mRNAの発現上昇

実用化が進む核酸医薬品としてスプライススイッチ型アンチセンス医薬が挙げられる⁵³⁾。これはpre-mRNAからmRNAへのスプライシング過程を制御し、特定のエクソンをmRNAから除くこと(エクソンスキッピング)や、望まないスプライシングによって除かれてしまうエクソンをmRNAに留めておくこと(エクソンインクルージョン)が可能となる。エク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として有利である。エク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Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output (TANGO) 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。てんかんの一種であるドラベ症候群は遺伝子変異により発症する。ドラベ症候群の治療薬候補であるSTK-001はPhase I/II試験において継続的なけいれん発作の頻度の軽減効果を示した。この結果を受けてStoke社はPhase III試験の実施を予定している。

2024年、低リスク骨髄異形成症候群及び輸血依存性貧血の治療薬としてテロメラーゼ阻害剤 imetelstat (RYTELO™, geron社) がFDAに承認された。ImetelstatはFirst-in-classのオリゴヌクレオチド核酸医薬であり、テロメラーゼ活性に必須なテロメラーゼRNAに相補的配列を持つ。異常な骨髄細胞に発現するテロメラーゼRNAに結合することでテロメアDNAに結合を阻害し、テロメアの再構成及び成制御不能な細胞分裂を抑制する。テロメラーゼRNAを標的にするため、生殖細胞や幹細胞などの増殖も抑制されると考えられるが、がん細胞のテロメアが短く増殖頻度も高いため、より短いタイムスケールでテロメア短小化と増殖停止に到達すると考えられている。

・各種コンジュゲート技術など

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、その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ジア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⁵⁴⁾。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^{55, 56)}、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⁵⁷⁾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。Avity社は本プラットフォームをAntibody Oligonucleotide Conjugate (AOC™) と命名し、筋強直性ジストロフィー 1型に対する治療薬であるAOC 1001 (トランスフェリン受容体 1に結合するモノクローナル抗体を結合したsiRNA) のPhase I/II試験を2021年に開始しており、筋肉への送達と薬効を確認した。この結果を受けて、2024年にPhase III試験を開始した。

またmRNAワクチンに関してはアジュバンド技術が必要であり、その機能を担うLNPが有効に機能したが、治療薬としての用途には、むしろ起炎性の低い、あるいは炎症を起こさないDDSが必要である。そのためのLNPの改良、高分子など他の素材によるキャリア、あるいはキャリアフリーでのmRNA投与の研究開発が国内外で活発に行われており、治療用mRNA医薬品の実用化に向けた鍵を握る。これらの新しい技術開発に期待が寄せられている。

・機能性 mRNA

投与したmRNAからのタンパク質翻訳は通常の体内での翻訳メカニズムと同じで、そのシンプルさがmRNAの高い汎用性・安全性に繋がっているとも言える。一方、mRNAに機能性を持たせる代表的な技術が自己増幅型RNA (saRNA) で、ウイルス由来の増幅因子を挿入することによって、投与したRNAが一定期間細胞質内で増幅される⁵⁸⁾。mRNAからのタンパク質翻訳を持続させ、少ない投与量で同等の効果を達成することが期待されるが、その安全性についてはまだ結論が出ていないのが実情である。

一方、mRNAに医薬品としての機能性を持たせる試みとして、細胞内のタンパク質、miRNAなどを検知するモチーフ配列を挿入することにより、投与mRNAからのタンパク質翻訳を制御する研究が進められており、投与したmRNAからの翻訳の細胞選択的制御、細胞選別システムへの応用などが検討されている⁵⁹⁾。

・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^{60, 61)}。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こ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。また米国WAVE Lifesciences社は同社が新たに実用化したリン酸基修飾体であるPN化を活用し、従来のRNA編集効率を大きく凌駕する結果を得ており⁶²⁾、本技術を用いた臨床準備段階にある。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。

・がんワクチン

感染症ワクチンに加えて、がんワクチン開発が盛んになっている。がんワクチンはがん細胞のネオ抗原を標的とするワクチンを投与し、ホストの細胞性免疫を活性化させてがん免疫療法を行うもので、mRNA創薬の最も期待される適応分野の1つである⁶³⁾。特にがん患者一人一人の遺伝子変異を解析し、個別最適化したワクチン投与を行うがん個別化免疫療法は、mRNAでなければできない新しい治療方法である。2022年に米Moderna社より、大規模臨床試験での良好な成績がリリースされ、近い将来の実用化が期待される。

・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

の女兒のために、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。このMilasenの開発以降、超希少疾患（患者数が1～10人程度）の患者に対する治療法開発（N-of-1 + 創薬）の進め方が欧米を中心に活発に議論されており、2021年にはFDAより、アンチセンス医薬によるN-of-1 + 創薬に関するガイダンスが示された⁶⁴⁾。

・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。厚労省の革新的医薬品・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^{65, 66)}。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^{67, 68)}、さらに2022年4月には「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」に関する質疑応答集（Q&A）について」（事務連絡）が厚生労働省より発出された⁶⁹⁾。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。

・α線核医学治療（Targeted α-particle therapy : TAT）

大阪大学では、α線核医学治療の社会実装を目指すベンチャー企業としてアルファフュージョン社を2021年4月に設立した。2022年に、内閣府原子力委員会アクションプランにおいて、²¹¹Atと²²⁵Acは、「重要ラジオアイソトープ」と位置付けられた。種々の難治性がんの制圧のために、多くの国内外の機関、企業と連携してさまざまなα線核医学治療薬の実現を目指している。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

・先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業

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。

「生命科学・創薬研究支援基盤事業」（BINDS、2017年～2021年）では、わが国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品など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た。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た。2022年4月からその後継として「生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS Phase II）」が始まった。クライオ電子顕微鏡などの共用ファシリティのDXの推進など研究支援基盤の高度化、また新しいモダリティ（核酸医薬、中分子医薬、改変抗体など）に対応した技術支援基盤の構築などにより、医薬品のモダリティの多様化や各種技術の高度化に対応したライフサイエンス研究支援基盤のさらなる拡充を図り、創薬研究のみならず広くライフサイエンスの発展に資する基礎研究を推進する。

・革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子製造技術の開発、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

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、2018年4月から実施されている。これまで不可能であった中分子天然化合物の構造改変を可能にする革新的な技術開発、さらに中分子の膜透過性

シミュレーションおよび細胞内PPI制御を目指したシミュレーション技術開発を目指している^{70,71)}。

・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」

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す(2018～2022年)。これにより、国内での研究推進、共同研究が加速されている。標的タンパク質分解技術の開発など、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、加速、ネットワーク形成を進めている。

・次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 (RNA標的創薬技術開発)

2021年度に、RNAの機能を制御する創薬基盤技術の開発を目的として創設されたAMEDの事業である。本事業では、RNA標的医薬品の代表である核酸医薬品の開発を加速するために、核酸医薬品の製造技術、精製技術、分析技術などの研究開発を始めとして、核酸医薬品関連プロジェクトが実施されている⁷²⁾。

・n-Lorem財団

n-Loremは2020年にIonis社の創設者であるCrookeが設立した財団であり、超希少疾患の患者を対象としたアンチセンス医薬の開発並びに治療推進を目指す非営利団体である。対象となる患者数が少ないN-of-1+創薬は、一般的な商業モデルでの実施はほぼ不可能である⁷³⁾。n-Lorem財団では、Ionis社との協業により個々の患者に対するアンチセンス医薬をオーダーメイドで開発し、生涯無料で提供する。アンチセンス医薬品の開発並びにその後の治療に必要なコストは、創設者らの寄付金により賄われている。

(5) 科学技術的課題

・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肢を増やすことが望ましい。同時に、安全性や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挙げられる。

・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。核酸医薬品は、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の製剤技術、コンジュゲート技術を含めた多角的研究により、効率的なデリバリーや取り込まれた臓器内での分布拡大などを実現させなければならない。

・核酸医薬品の製造

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。一方、研究開発の中盤から後半においては、少数の配列を大量に合成することが必要となる。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。Alnylam社などは自社生産サイトを立ち上げているが、わ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。

・ mRNA 製造技術

mRNA 創薬の大きな課題として、その製造プロセスの煩雑さ、および大量生産の難しさがある。特に、現状は大腸菌で増殖させた DNA を処理して IVT の鋳型とするステップが不可避であるが、これを回避するため、大腸菌を用いない DNA 増幅技術、さらに mRNA 自体を完全化学合成する技術開発などが進められている。新型コロナウイルスワクチンなど比較的大量の備蓄が必要なもの、個別化がんワクチンなど、少量多品種の製造が求められるものなど、mRNA 製造に対するニーズは多様であり、これらに対応する技術開発が望まれる。

・ 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、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。

・ α 線核医学治療 (Targeted α -particle therapy : TAT)

標的がん細胞にのみ送達する高度なドラッグデリバリー (DDS) 技術の開発と α 線の飛程が短いため、核種の効率的な細胞内への取り込みが活性向上に重要でありその技術開発が求められる。

(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、基礎医学、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、さまざま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

中分子医薬品や核酸医薬品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、おそらくわが国におけるこれまでの医薬品研究開発の構造上の問題であると言える。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。ベンチャーキャピタルなどの日本の投資額は米国の 1/50、欧州の 1/5 程度に留まっている。日本型のベンチャー育成方法として、民間投資にレバレッジを効かせるなどの対策が必要である。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の議論も合わせて行っていくことが重要である。

・ 萌芽的研究の実用化

欧米で萌芽的・挑戦的な技術であっても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で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あることが挙げられる。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、経営プロフェッショナル人材が集まりにくく、医薬品開発の視点が不足する傾向にある。この点に関してわ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を中心に中分子創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や技術導出が進展している。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と対外発信力を高めている。 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品が上市され、他にも国内ベンチャーを中心に臨床応用を目的に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。 ノーベル賞受賞者 Bertozziをはじめ多くの創薬化学研究者がタンパク質分解分野に参入し、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、Alynam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、イリノイ大 Zimmerman、カリフォルニア大サンディエゴ校 Tor、デューク大 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社などの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。Arvinas社は2品目の第2相臨床試験を実施中である。さまざまな企業が合計10剤の第一相臨床試験を実施中。 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。 RNA編集（WAVE社）技術を創薬応用する開発が加速。
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。2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。 グローバル製薬会社では、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。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> グローバルな大手製薬企業を中心となって、中分子医薬品、PROTACs 開発を活発に行っている。 大手製薬企業に天然物・マクロライド化合物ライブラリーがあり、天然物やマクロライドを基にした創薬に積極的である。 オランダ ProQR Therapeutics社がRNA編集技術で臨床段階に進んだ。 Aptamer Group社などアプタマーのDDS応用が進む。

2.1 俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

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公表している。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 (ATTEC) 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"> PROTAC創薬を展開する米Cullgen社が上海に研究所を開設し、PROTACのIND-enabling preclinical studiesを米国で実施中。 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。 Sirnaomics社が米国と中国で複数のsiRNA臨床開発を展開。
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 新規ペプチド核酸技術を有するOliPass社がVanda社との技術アライアンスに成功。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> RNAi創薬ベンチャーOliX Pharmaceuticals社は瘢痕再発予防RNAi治療薬OLX10010のP2試験を米国で実施中。 AUTOTACのベンチャー企業が設立。

(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

- 蓄エネルギー技術 (環境・エネ分野 2.2.1)
- 生体関連ナノ・分子システム (ナノテク・材料分野 2.2.2)

参考文献

- 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.jmkgm.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) 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).

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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).
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Ito, T. et al., "Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity." *Science* 327, no. 5971 (2010): 1345-1350. DOI: 10.1126/science.1177319
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Han, T. et al., "Anticancer Sulfonamides Target Splicing by Inducing RBM39 Degradation via Recruitment to DCAF15.", *Science* 356(2017). DOI: 10.1126/science.aal3755.
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) 国立医薬品食品衛生研究所「日米欧で承認された核酸医薬品(2022年10月時点)」<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf>(2023年2月5日アクセス)
- 21) Brown, K.M., Nair, J.K., Janas, M.M. et al. "Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates" *Nat. Biotechnol.* 40(2022): 1500-1508. doi:10.1038/s41587-022-01334-x.
- 22) Graham S. Erwin et al., "Synthetic transcription elongation factors license transcription across repressive chromatin", *Science* 358, no. 6370(2017): 1617-1622. DOI: 10.1126/

2.1

science.aan6414

- 23) Wolff, J.A. et al., “Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*”, *Science* 247, 1465-1468(1990).
- 24) Stepinski, J. et al., “Synthesis and properties of mRNAs containing the novel “anti-reverse” cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'-deoxy)GpppG” *RNA* 7, 1486-1495(2001).
- 25) Henderson, J.M. et al., “Cap 1 Messenger RNA Synthesis with Co-transcriptional CleanCap((R))Analog by In vitro Transcription”, *Curr Protoc* 1, e39(2021).
- 26) Gustafsson, C. et al., “Codon bias and heterologous protein expression”, *Trends Biotechnol* 22, 346-353(2004).
- 27) Kariko, K. et al., “Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA”, *Immunity* 23, 165-175(2005).
- 28) Uchida, S. et al., “Screening of mRNA Chemical Modification to Maximize Protein Expression with Reduced Immunogenicity”, *Pharmaceutics* 7, 137-151(2015).
- 29) Han, X. et al., “An ionizable lipid toolbox for RNA delivery”, *Nat Commun* 12, 7233(2021).
- 30) Felgner, P.L. et al., “Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure”, *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 7413-7417(1987).
- 31) Malone, R.W. et al., “Cationic liposome-mediated RNA transfection”, *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 6077-6081(1989).
- 32) Alameh, M.G. et al., “Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses”, *Immunity* 54, 2877-2892 e2877(2021).
- 33) C. Kratochwil. et al., “²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”, *J. Nucl. Med.*, 57, 1941(2016).
- 34) T. Higashi et al., “Research and Development for Cyclotron Production of ²²⁵Ac from ²²⁶Ra—The Challenges in a Country Lacking Natural Resources for Medical Applications”, *Process*, 10, 1215(2022).
- 35) Y. Ohshima et al., “Absorbed dose simulation of meta-²¹¹At-astato-benzylguanidine using pharmacokinetics of ¹³¹I-MIBG and a novel dose conversion method, RAP”, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 45, 999(2018).
- 36) T. Watabe et al., “Targeted alpha therapy using astatine(²¹¹At)-labeled phenylalanine: A preclinical study in glioma bearing mice”, *Oncotarget*, 11, 1388(2020).
- 37) K. Kaneda-Nakashima et al., “ α -Emitting cancer therapy using ²¹¹At-AAMT targeting LAT1”, *Cancer Sci.* 112, 1132(2021).
- 38) T. Watabe et al., “Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: ⁶⁴Cu- and ²²⁵Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models”, *J. Nucl. Med.*, 61, 563(2020).
- 39) H. Kato et al., “Intratatumoral administration of astatine-211-labeled gold nanoparticle for alpha therapy”, *J. Nanobiotechnol.*, 19, 223(2021).
- 40) 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.
- 41) 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.

- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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
- 45) 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).
- 46) Tomoshige, S et al., “Discovery of Small Molecules That Induce Degradation of Huntingtin”, *Angew. Chemie Int. Ed.* 2017, 56, 11530-11533.
- 47) Takahashi, D. et al., “Cargo-Specific Degradation Using Selective Autophagy”, *Mol. Cell* 76(2019): 797-810. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.009.
- 48) WO2016204197A1, <https://patents.google.com/patent/WO2016204197A1/ja>(2021年2月1日アクセス).
- 49) 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.
- 50) Banik, S. M.; Pedram, K.; Wisnovsky, S.; Ahn, G.; Riley, N. M.; Bertozzi, C. R. Lysosome-Targeting Chimaeras for Degradation of Extracellular Proteins. *Nature* 2020, 584, 291-297.
- 51) Ji, C. H. et al. “The AUTOTAC Chemical Biology Platform for Targeted Protein Degradation via the Autophagy-Lysosome System”, *Nat. Commun.* 2022, 13, 1-14.
- 52) Huang, Y. et al., “A P(V)-Platform for Oligonucleotide Synthesis.” *Science*, 373(2021): 1265-1270. doi: 10.1126/science.abi9727.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) de Alwis, R. et al., “A single dose of self-transcribing and replicating RNA-based SARS-CoV-2 vaccine produces protective adaptive immunity in mice”, *Mol Ther* 29, 1970-1983(2021).
- 59) Nakanishi, H., Saito, H. Itaka, K. “Versatile Design of Intracellular Protein-Responsive

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

- Translational Regulation System for Synthetic mRNA”, ACS Synth Biol 11, 1077-1085(2022).
- 60) Nishikura, K. “Functions and Regulation of RNA Editing by ADAR Deaminases.” Annu. Rev. Biochem. 79, no.1 (2010): 321-349. doi:10.1146/annurev-biochem-060208-105251.
- 61) Reardon, S. “Step Aside CRISPR, RNA Editing Is Taking Off.” Nature 258,(2020): 24-27. doi:10.1038/d41586-020-00272-5.
- 62) Monian, P., Shivalila, C., Lu, G. et al. “Endogenous ADAR-mediated RNA editing in non-human primates using stereopure chemically modified oligonucleotides.” Nat. Biotechnol. 40,(2022): 1093-1102. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01225-1>.
- 63) Sahin, U. et al., “An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma”, Nature 585, 107-112(2020).
- 64) U.S. FOOD & DRUG Administration “Nonclinical Testing of Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases” <https://www.fda.gov/media/147876/download>(2023年2月5日アクセス)
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) 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).
- 68) 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).
- 69) 厚生労働省 「「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」に関する質疑応答集(Q&A)について」 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T220610I0010.pdf>(2021年2月25日アクセス).
- 70) JBiC 「革新的中分子創薬技術の開発/中分子製造技術の開発」 https://www.jbic.or.jp/enterprise_developer/023.html(2023年2月25日アクセス).
- 71) JBiC 「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」 https://www.jbic.or.jp/enterprise_developer/024.html(2023年2月25日アクセス).
- 72) AMED 「令和3年度「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業(RNA標的創薬技術開発)」の採択課題について」 https://www.amed.go.jp/koubo/11/01/1101C_00004.html(2023年2月25日アクセス).
- 73) n-lorem Foundation HP, <https://www.nlorem.org>(2023年2月25日アクセス).