

次世代創薬基盤技術の俯瞰と潮流

2019年8月30日

JST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 辻 真博



国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

発表次第

1. 「ライフサイエンス（健康医療）」の全体俯瞰
2. 「次世代創薬基盤技術」の俯瞰
3. 「次世代創薬基盤技術」の将来予測（2030年、2050年？）

発表次第

1. 「ライフサイエンス(健康医療)」の全体俯瞰
2. 「次世代創薬基盤技術」の俯瞰
3. 「次世代創薬基盤技術」の将来予測(2030年、2050年?)

ライフサイエンス俯瞰図（健康・医療）

持続可能な社会の実現

社会実装

橋渡し・応用研究

基礎・基盤研究

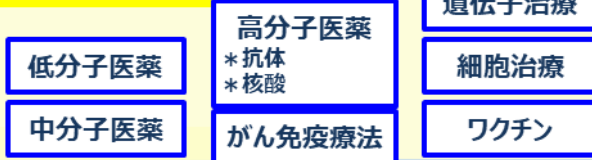
健康・医療産業の
活性化

健康寿命延伸の
実現

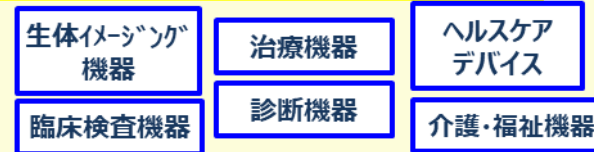
医療保障制度の
持続性確保

責任ある
研究・イノベーション

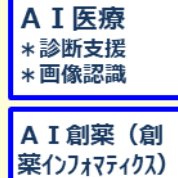
治療、医薬品



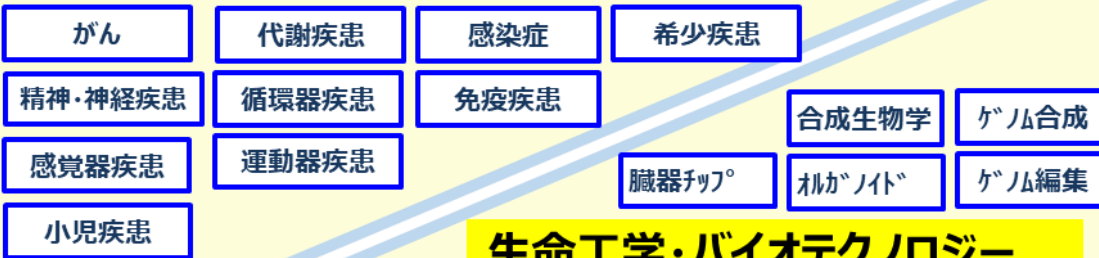
医療機器、健康・介護機器



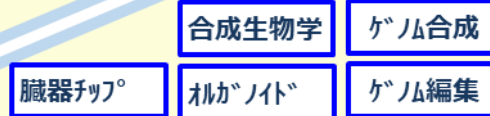
統計・情報



疾患科学



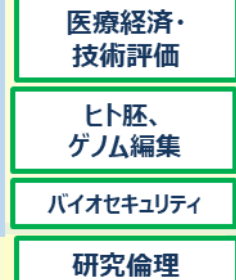
生命工学・バイオテクノロジー



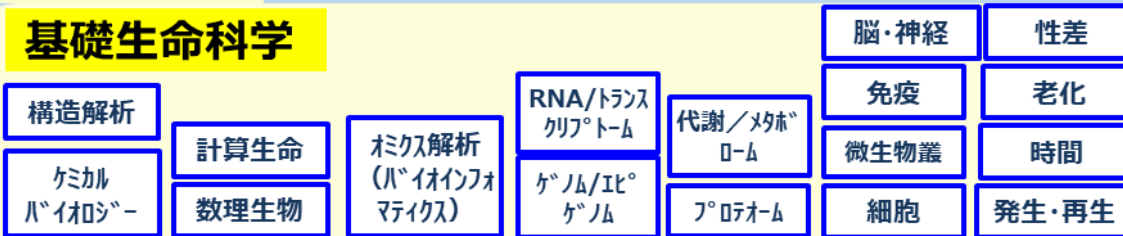
分析・計測技術



ELSI、法規制、経済、技術評価



基礎生命科学



研究基盤



【参考資料】ライフサイエンス俯瞰図

(食料・農業、物質生産、環境 : グリーンバイオ／ホワイトバイオ)

持続可能な社会の実現

食の安全、確保

農業・製造業の
活性化

持続可能性/環境

責任ある
研究・イノベーション

食品/農林水産業

高機能、高付加価値品種創出
ニュートリゲノミクス 栄養、生理機能
飼料自給率の向上 完全養殖

素材/物質生産

バイオリファイナリー 分離、精製
バイオマス作物 バイオマテリアル
バイオ燃料、化成品、医薬品
バイオミメティクス

環境負荷低減

温室効果ガス低減
生物多様性保全
資源の効率的・循環的な利用
土壌改良 環境災害予防

統計・情報

生物統計学
バイオインフォマ
ティクス
自動・省力化
メッシュ農業気象
データ
農業データ
プラットフォーム

応用生物科学/技術

育種、選抜

代謝工学 進化工学 細胞工学
タンパク質工学 進化分子工学 ゲノム(選抜)育種
ゲノム合成 ゲノム編集 QTL解析 GWAS

制御、生産

バイオリギング 系統維持、保存 病害虫対策
生物資源管理 生物間相互作用 モニタリング
培養工学 栽培学 養殖学 飼育学 品質管理

ELSI・ 法規制・ 経済

遺伝子組み
換え生物
デュアルユース
問題
農産物
生産工程認証

基礎生物科学

分子生物学 遺伝学 構造生物学 生物物理学 数理生物学 細胞生物学 繁殖生態学 各種オミクス
生化学 ケミカルバイオロジー システムズバイオロジー 免疫学 分類・進化・系統学 生理生態学 発生学

研究基盤 (データ、バイオリソース等)

トランスクリプトーム メタボローム フェノーム モデル生物
ゲノム/エピゲノム プロテオーム フィジオローム

世界の研究開発政策の概観

(1) 主要国に概ね共通してみられる大型研究プロジェクト

①『がん』

②『脳』

③ Precision Medicine (プレジジョンメディスン)、ゲノム医療

…「テーラーメイド医療、個別化医療」の社会実装

④ 医療技術開発の加速

…産学連携、非競争領域での企業間協働

(2) 米国が圧倒的な存在感を維持しつつも、中国も急拡大中

…米国すら上回る研究分野も

【参考資料】世界の研究開発政策の概観

国・地域		概要・特徴
米国	テーマ	脳、プレジジョンメディシン、がん、再生医療、薬物治療の5つのイニシアチブ。官民創薬ファンド。NIHの基礎研究では、クライオ電顕、ゲノム編集、分子・細胞アトラス、4Dヌクレオームなど。DARPA、DOEによる微生物など物質生産プログラム。NSF未来に向けて投資すべき10のビッグアイデア「生命法則の理解：表現型予測」。
	システム	NIHが莫大な投資（約3兆円）で全分野基礎から応用まで全方位。研究は私立大学、ブロード研究所、ジャネリア研究所など複合研究所、ベンチャーの存在感大。寄付・チャリティー（財団）の存在感大。
EU	テーマ	社会課題型研究として個別化医療、産業技術としてバイオテック活用の創薬、農業、物質生産など。未来研究としてヒト脳プロジェクト。官民パートナーシップの医薬品イニシアチブ。
	システム	人材育成、個別先端研究、インフラ整備も重視。政府、産業界、アカデミアが一体。
英国	テーマ	100,000 Genomes Project (NIHR)、ヘルス・インフォマティクス・リサーチ（医療バイオインフォマティクスイニシアチブ、MRC）。トップダウン型は創薬研究に重点化。
	システム	生物学、医学、工学分野ごとのマルチファンディング。基礎研究のプレーヤーは大学（国立）が中心。ウェルカムトラストなどチャリティーの存在感大。製薬産業の存在感大。カタパルトや産業戦略チャレンジ基金で橋渡し研究・拠点を強化。MRC主導で大規模融合拠点Francis Crick Instituteを設立。
ドイツ	テーマ	個別化医療として、メディカルインフォマティクス・イニシアチブ。がん、成人病などの主要な疾病研究（6つ健康研究センターによる強化）。
	システム	地域クラスター化や国研（研究協会）の役割・機能分担によるエコシステムの構築。基礎研究のプレーヤーはマックスプランクとヘルムホルツが中心。ヘルムホルツと大学病院によるTR。フレゼニウスやシーメンス等医療機器も強い。
中国	テーマ	脳科学と応用研究、育種技術、精密医療、生殖医療。研究は全包围網。
	システム	科学技術部はトップダウンの競争的資金「国家重点研究開発計画（プログラム）」に加え「国家自然科学基金委員会（NSFC）」も管理することになり、テーマの連動を意識。中国科学院は以前独立組織として存在。104の研究所と年間1兆円弱の予算。ウミガメ戦略による人材育成、研究力強化。近年、独自研究も増加。NGSやクライオ電顕などインフラ豊富。

研究開発アプローチのトレンド

★既存の**実験科学的なアプローチに加え**、**「データ駆動型」アプローチ**の存在感が、あらゆる分野において飛躍的に高まる

- 生命科学／疾患科学／植物科学
- バイオテクノロジー
- 医療技術／食糧・環境技術
- 成果の社会実装、普及展開



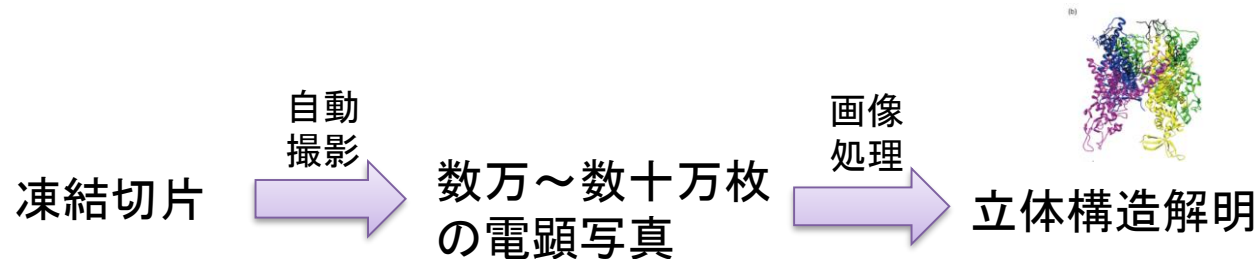
「精緻かつ予測的」な「理解と制御」へ

★その背景には、様々な技術革新がある（データ関連／それ以外）

近年の技術潮流(データ解析関連①)

【例】クライオ電子顕微鏡電顕: 分子構造観察技術のブレイクスルー

- ✓ X線構造解析では結晶化が必須だが、本技術では結晶化が不要
- ✓ 計測装置(CMOSセンサ)と大規模画像処理技術の高度化で、近年顕著な成果
- ✓ 2017年ノーベル化学賞



様々な角度から撮影した数万~数十万枚のタンパク画像を解析し、
タンパク立体構造を解明

【例】一細胞オミクス解析技術: 1つの細胞から膨大な情報を取得可能に

- ✓ 1細胞レベルでのゲノム解析やトランスクリプトーム解析が実現し、普及・展開中
- ✓ 複数種のおミクス情報の統合化、空間情報とおミクス情報の重ね合わせなど、新技術が次々と登場

近年の技術潮流(データ解析関連②)

【例】AI、機械学習：基礎～応用研究、意思決定など、様々な局面と関連

対象分野		AIに期待される価値・効果
基礎・応用研究 加速	生命科学研究	<ul style="list-style-type: none"> ・細胞～組織画像の新規解析技術・新知見の創出 ・生体分子の立体構造解析の高度化 ・代謝パスウェイの予測精度の向上 ・膨大な生体ネットワークの再構築(脳におけるコネクトーム解明)
	疾患科学研究	<ul style="list-style-type: none"> ・疾患バイオマーカーの探索(表現型とゲノム、生化学データの相関解析) ・病理組織画像の新規解析技術・新知見の創出
産業活性化	医療技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ・創薬スクリーニングの効率化(動的立体構造解析) ・副作用予測 ・文献調査、シーズ探索の効率化
医療最適化	診断・患者層別化	<ul style="list-style-type: none"> ・診断精度の向上(画像からの判別精度向上、ゲノム情報からの判別精度向上、膨大な症例との高速照合と見落とし防止) ・医学知識の体系化と診断支援(IBM Watson等) ・症状進行等の予測精度の向上
	治療・投薬 手術	<ul style="list-style-type: none"> ・調剤ミス防止、組み合わせ不適合や副作用検知 ・手術ロボットによる人為ミスの低減、熟練の技
介護、ライフスタイル最適化	健康増進・予防	<ul style="list-style-type: none"> ・ウェアラブル活用による各自の生活習慣に応じた適時助言
	在宅医療 介護	<ul style="list-style-type: none"> ・音声対話エージェントによる在宅診断の促進、個別化した医療アドバイス ・介護ロボットによる人手不足の軽減、個別化した介護計画の立案
行政最適化	薬・機器認可	<ul style="list-style-type: none"> ・審査の効率化
	公衆衛生の意思決定支援	<ul style="list-style-type: none"> ・医療施策プランニングの最適化・迅速化(感染流行の早期検知・対応)

近年の技術潮流(データ解析以外①)

【例】ゲノム編集技術

- ✓ 2013年、「CRISPR/Cas9」システムが登場、圧倒的な簡便さ、自由度の高さから、幅広い研究者層へ普及(生命科学、医療、食料)
 - 医療応用に向けた開発が進展(遺伝子治療など)
 - 新品種の開発が進展(作物・動物)
 - ELSIの観点からの検討も必須(デザイナーベビー等)

【例】光分子操作・制御技術

- ✓ 抗体と近赤外線を使い、局所的にがん細胞を破壊する光免疫技術
(2011年米国NCIの小林久隆らが発表、2015年に米国で臨床応用が開始、2018年日本でも開始)
- ✓ マイクロ波や中性子でも研究が進み、光遺伝学(オプトジェネティクス)も含め外部からの刺激による生体内分子制御技術、及びその応用研究

近年の研究トピック(技術を活用した新発見へ)

【例】様々な疾患の起点となる現象を、最先端技術で深掘り

- ✓ 老化
- ✓ 免疫

【例】免疫学の新展開

- ✓ マイクロバイオーム(腸内細菌叢など)
- ✓ 神経×免疫

【例】生理学の新展開(恒常性)

- ✓ 多臓器ネットワーク ……脳×肝×膵×腎×腸etc
- ✓ 自律神経系

【例】合成生物“医”学の勃興

- ✓ ファージ全合成、酵母ゲノム完全人工合成
- ✓ 改変免疫細胞医薬: CAR-Tなど

発表次第

1. 「ライフサイエンス（健康医療）」の全体俯瞰
2. **「次世代創薬基盤技術」の俯瞰**
3. 「次世代創薬基盤技術」の将来予測（2030年、2050年？）

「次世代創薬基盤技術」俯瞰における視点

現時点で既に成熟し、確立した市場を形成している技術ではなく、、、

**現時点では萌芽的～部分的な実用化段階にあり、
中長期的(10-15年後)に世界の主流になると
考えられる技術潮流に注目**

すなわち、、、

**今後、わが国で取り組むべき
研究開発テーマ！**

「医薬品」の歴史(1900年～現在)

[生産系]

動物細胞

微生物

化学合成

由天然

タンパク医薬

抗体医薬

上市予想

抗体医薬の進化
・バイスベ化
・低分量化
・ADC化

リツキシマブ Enbrel (1997)抗体 (2005)改変抗体
抗ガン剤 リウマチ
トラスツズマブ Mircera (1998)抗体 (2007)融合タンパク
転移性乳がん PEG化エリスロポエチン

エリスロポエチン (1989)タンパク
腎性貧血

ヒトインスリン (1982-7)タンパク
インスリン製剤
インターフェロン (1980)タンパク
成長因子

Lucentis (2006)低分子抗体
加齢黄斑変性症

低分子医薬

ペニシリン (1941)低分子
抗生物質

ロスバスタチン (1987)低分子
降コレステロール薬

イブプロフェン (1960)低分子
非ステロイド系
消炎鎮痛剤
プロプラノロール (1962)低分子
β受容体遮断薬

カプトプリル (1981)低分子
ACE阻害剤・降圧薬

核酸医薬

Macugen (2004)核酸
加齢黄斑変性症
Mipomersen (2013)核酸
siRNA
コレステロール血症

核酸医薬の確立
・人工核酸

人工ヘプタド医薬
確立なるか?
(ヘプタドリーム)

ペプチド医薬

Lupron (1984)ペプチド
子宮筋腫

Copaxon (1996)ペプチド
多発性硬化症

アスピリン (1899)低分子
抗炎症剤
クロルプロマジ (1952)低分子
抗精神疾患

シメチジン (1964)低分子
H2受容体拮抗剤
(H2ブロッカー)

低分子医薬の復権
・バイオの低分子化
・標的分解

サリチル酸 (1829)低分子
抗炎症剤(柳の樹皮)

タキソール (1992)低分子
抗がん剤(太平洋イチイ)

アブラキサン (2005)
アルブミン+タキソール
抗がん剤

1900 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2018 2023?

生物学・有機化学 分子生物学 発生生物学 核酸化学 遺伝子工学 構造生物学 ファーマコゲミクス トキソゲミクス

[科学技術]

1932 ペプチド合成 1957 CHO細胞構築 1973 DNA組換え技術 1977 シークエンス技術 1983 PCR法 1990 遺伝子治療
1973 モノクローナル抗体 1990代 標的因子を用いた創薬 1998 ES細胞 2000 ヒトゲノム解読 2006 iPS細胞

「医薬品」の歴史(1900年～現在)

1900～2000

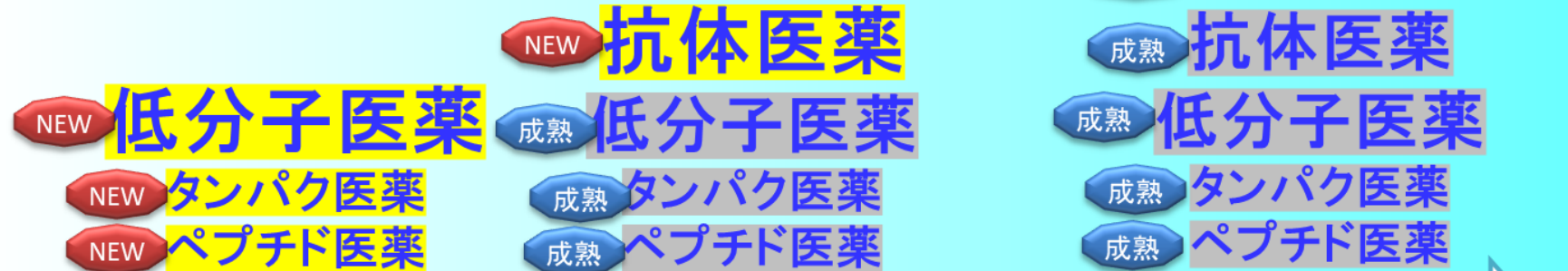
低分子医薬の全盛期
(化学合成)

2000～2018

抗体医薬の全盛期
(生物生産)

2019～

次世代医薬は？



技術革新の速度向上による
モダリティの短命化と多様化

「次世代創薬基盤技術」の俯瞰と技術潮流

A) 創薬プロセスの革新

【1】実験系、評価系

- ① ヒト高再現オルガノイド
- ② ゲノム編集 (モデル作出 / 医療応用)
- ③ 人工染色体 (ヒト化モデル / ヒト化抗体)
- ④ イメージング (機能ライブ観察、ネットワーク観察)
- ⑤ 臓器チップ (Organ-on-a-chip)

【2】標的探索、対象層別化

- ① 免疫インフォマティクス (レパトア解析)

- ② 症例データ大規模構造化 (診断支援、DRなど)

- ③ 実験のロボット化 (拠点構築)

【3】分子設計・付加価値

- ① 立体構造解析 (Dry × WET、*de novo*設計、前処理)
- ② DDS / 生体材料 / デバイス

B) 既存モダリティの高度化・新たな視点

【4】低分子～中分子医薬 (化合物)

- PPI創薬 [タンパク間相互作用]
- Target Protein Degradation創薬 [タンパク分解]
- 高分子医薬の低分子置換 ほか

【5】中分子医薬 (ペプチド)

- 人工ペプチドの物性改良 (細胞膜透過性など)
- 治療標的開拓 (PPIなど)、低分子置換 ほか

【6】抗体医薬

- 多方面での活用 (DDS、実験技術、モダリティ融合)
- 多様な抗体取得 (構造ベース、*de novo*など) ほか

【7】ワクチン / アジュバント / 抗菌薬 / 抗ウイルス薬

- 微生物学基礎研究に基づく新規感染症治療・予防薬探索
- DNA/mRNAワクチン ほか

C) 新規モダリティへの挑戦

【8】核酸医薬

- レギュラトリーサイエンス (安全性、品質評価)
- 人工核酸改良、核酸医薬タイプの開拓 ほか

【9】免疫細胞医薬

- 人工免疫細胞創出 (ゲノム編集、免疫学など)
- GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか

【10】遺伝子治療

- *in vivo/ex vivo*技術 (ベクター、ゲノム編集など)
- GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか

【11】マイクロバイオーム医療

- 有用菌群同定 (生命・医科学、培養・評価技術)
- 製剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか

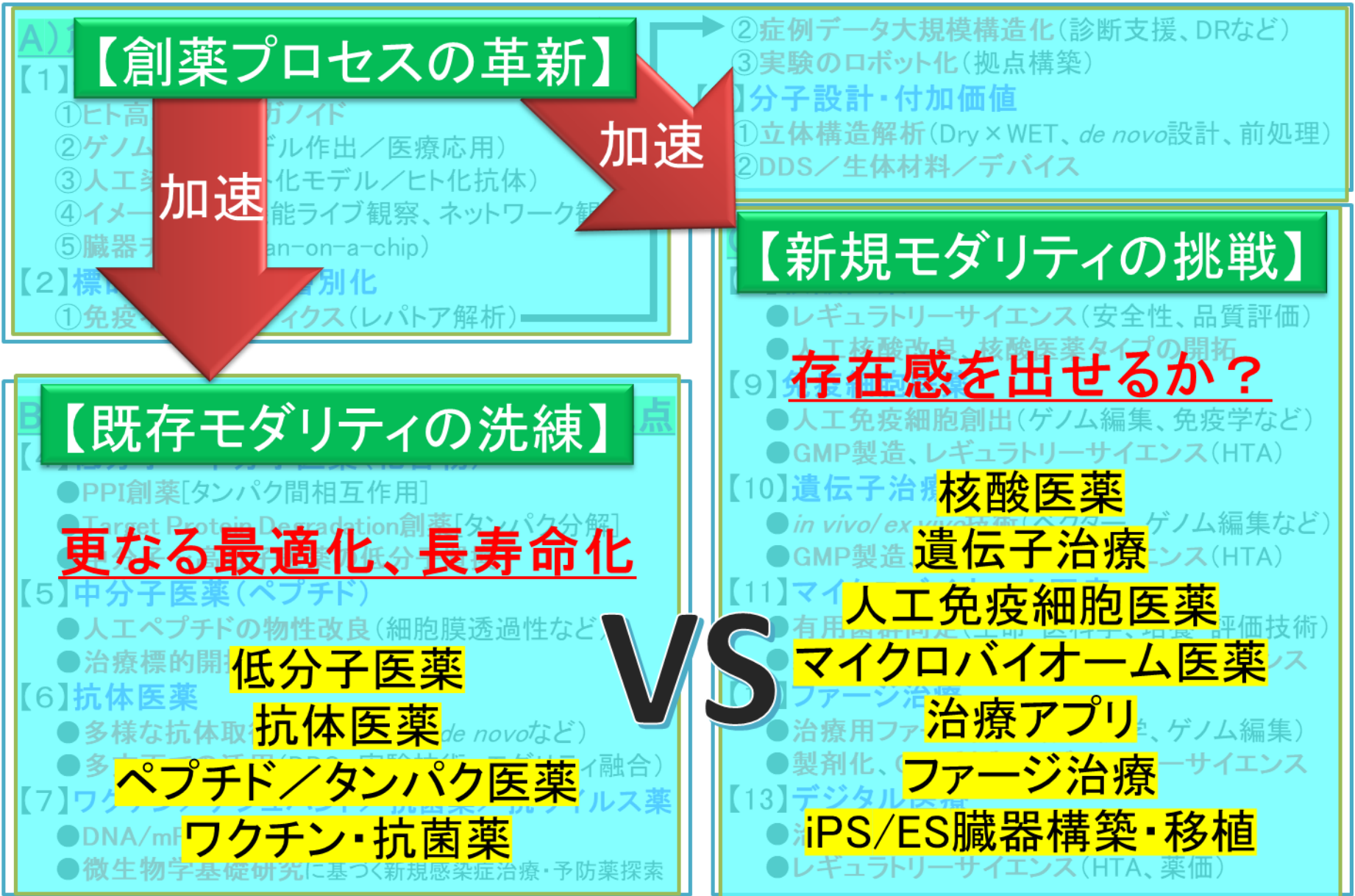
【12】ファージ治療

- 治療用ファージ設計 (微生物学、ゲノム編集)
- 製剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか

【13】デジタル医療

- 治療アプリ開発 (行動療法、疾患治療)
- レギュラトリーサイエンス (HTA、薬価) ほか

「次世代創薬基盤技術」の俯瞰と技術潮流



【創薬プロセスの革新】

加速

加速

- ② 症例データ大規模構造化 (診断支援、DRなど)
- ③ 実験のロボット化 (拠点構築)
- 【分子設計・付加価値】
- ① 立体構造解析 (Dry × WET、*de novo*設計、前処理)
- ② DDS / 生体材料 / デバイス

【新規モダリティの挑戦】

- レギュラトリーサイエンス (安全性、品質評価)
- 人工核酸改良、核酸医薬タイプの開拓
- 【9】 存在感を出せるか?
- 人工免疫細胞創出 (ゲノム編集、免疫学など)
- GMP製造、レギュラトリーサイエンス (HTA)
- 【10】 遺伝子治療 **核酸医薬**
- *in vivo/ex vivo* (ゲノム編集など)
- GMP製造 **遺伝子治療** (HTA)
- 【11】 **人工免疫細胞医薬**
- 有用菌種特定、工場の医療子、培養評価技術
- **マイクロバイーム医薬**
- **治療アプリ**
- 治療用ファージ (ゲノム編集)
- 剤剤化、**ファージ治療** (サイエンス)
- 【13】 **デジタル**
- **iPS/ES臓器構築・移植**
- レギュラトリーサイエンス (HTA、薬価)

【既存モダリティの洗練】

更なる最適化、長寿命化

VS

- PPI創薬 [タンパク間相互作用]
- Target Protein Degradation創薬 [タンパク分解]
- 低分子医薬**
- 【5】 中分子医薬 (ペプチド)
- 人工ペプチドの物性改良 (細胞膜透過性など)
- 治療標的開 **抗体医薬**
- 【6】 **抗体医薬**
- 多様な抗体取 **抗体医薬** (*de novo*など)
- 多 **ペプチド / タンパク医薬** (融合)
- 【7】 **ワクチン・抗菌薬**
- DNA/mf
- 微生物学基礎研究に基づく新規感染症治療・予防薬探索

<p>A) 創薬プロセスの革新</p> <p>【1】実験系・評価系</p> <ul style="list-style-type: none"> ①ヒト再現オルガノイド ②ゲノム編集(モデル作出/医療応用) ③人工染色体(ヒト化モデル/ヒト抗体) ④イメージング(機能ライブ観察、ネットワーク観察) ⑤臓器チップ(Organ-on-a-chip) <p>【2】標的探索・対象層別化</p> <ul style="list-style-type: none"> ①免疫インフォマティクス(レパトア解析) 	<p>②症例データ大規模構造化(診断支援、DRなど)</p> <p>③実験のロボット化(拠点構築)</p> <p>【3】分子設計・付加価値</p> <ul style="list-style-type: none"> ①立体構造解析(Dry x WET、de novo設計、前処理) ②DDS/生体材料/デバイス
<p>B) 既存モダリティの高度化・新たな視点</p> <p>【4】低分子～中分子医薬(化合物)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●PPI創薬[タンパク間相互作用] ●Target Protein Degradation創薬[タンパク分解] ●高分子医薬の低分子置換 ほか <p>【5】中分子医薬(ペプチド)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●人工ペプチドの物性改良(細胞膜透過性など) ●治療標的開拓(PPIなど)、低分子置換 ほか <p>【6】抗体医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●多方面での活用(DDS、実験技術、モダリティ融合) ●多様な抗体取得(構造ベース、de novoなど) ほか <p>【7】ワクチン/アジュバント/抗菌薬/抗ウイルス薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●微生物学基礎研究に基づく新規感染症治療・予防薬探索 ●DNA/mRNAワクチン ほか 	<p>C) 新規モダリティへの挑戦</p> <p>【8】核酸医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●レギュラトリーサイエンス(安全性、品質評価) ●人工核酸添付・核酸医薬全体の開拓 ほか <p>【9】免疫細胞医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●人工免疫細胞創出(ゲノム編集、免疫学など) ●GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか <p>【10】遺伝子治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●in vivo/ex vivo技術(ベクター、ゲノム編集など) ●GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか <p>【11】マイクロバイオーム医療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●有用菌群同定(生命・医科学、培養・評価技術) ●製剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか <p>【12】ファージ治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●治療用ファージ設計(微生物学、ゲノム編集) ●製剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか <p>【13】デジタル医療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●治療アプリ開発(行動療法、疾患治療) ●レギュラトリーサイエンス(HTA、薬価) ほか

A) 創薬プロセスの革新

創薬研究 & 生命科学研究の原動力

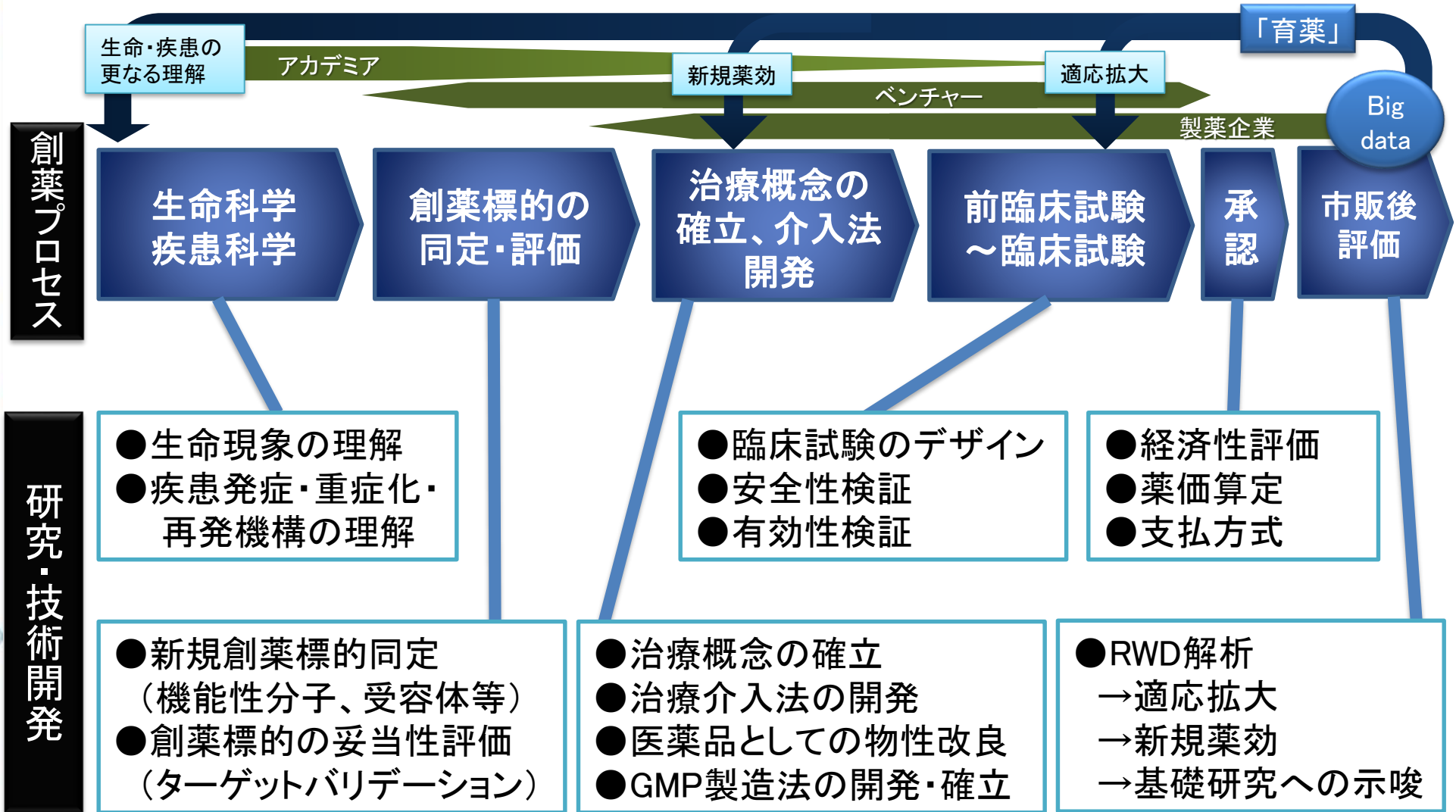
【1】実験・評価系

【2】標的探索・対象層別化

【3】分子設計・付加価値

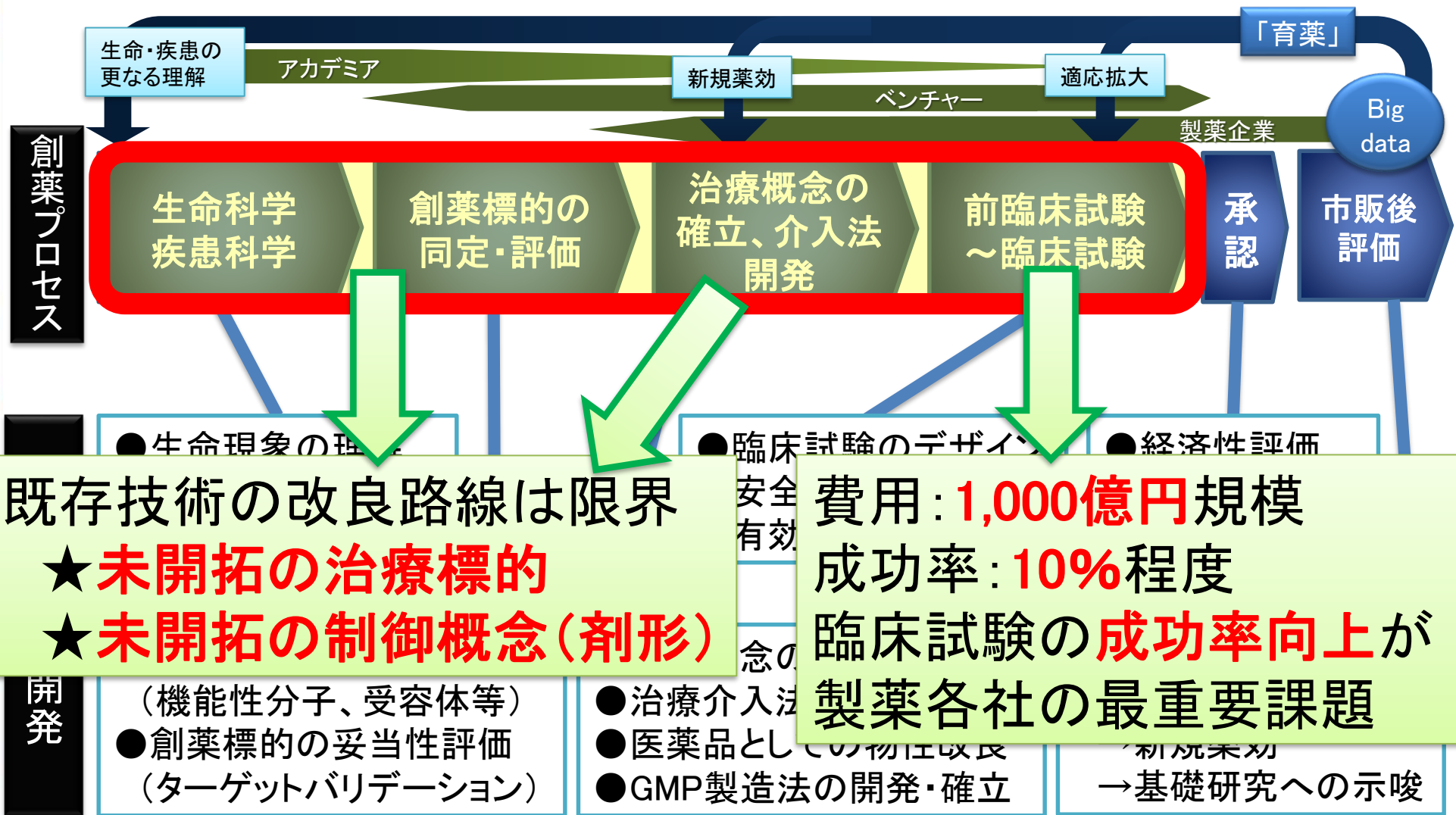
創薬プロセス概観

創薬プロセス全体の革新が、医薬品開発における大きな課題



創薬プロセス概観

創薬プロセス全体の革新が、医薬品開発における大きな課題



創薬プロセス概観

創薬プロセス全体の革新が、医薬品開発における大きな課題

次の2点を効率的、効果的に実施することがあらゆるモダリティ(医薬品の型)に共通して重要

- 1) **創薬標的の探索・評価**
(+新たな生命現象、疾患発症機構の解明)
- 2) **医薬品候補シーズの設計・臨床評価**



創薬プロセスの革新へ

【1】実験・評価系

【1】-①ヒト高再現オルガノイド

『ミニ臓器 in試験管培養』

→日本が世界を圧倒、基礎&創薬研究のヒト実験評価系、
動物実験代替、個別化医療への活用も

課題1) 様々な組織・臓器のヒトオルガノイドの開発、確立

課題2) ヒト複雑系オルガノイドの開発、確立

課題3) ヒト個体の状態(健常・疾患)をより精確に再現した
ヒト疾患オルガノイドの作成

課題4) ヒト組織・臓器の再現度向上(*in vivo*/*in vitro*比較)

課題5) ヒトオルガノイドの迅速かつ低コストな大量生産技術の開発

【1】-②ゲノム編集(医療応用/モデル作出)

『いわゆる「CRISPR(クリスパー)」、超正確なゲノム操作、
21世紀前半を代表する技術革新!』

→基本特許は米国、日本にも優れたシーズ、
モデル作出に加えて医療応用が加速

課題1) 医療応用を前提とした、ゲノム編集技術の改良(精緻化、体外制御など)

課題2) ゲノム編集技術の更なる高度化

課題3) ゲノム編集技術を応用した、多様なツール開発

課題4) 米国の基本特許に左右されないゲノム編集技術の開発(国産、特許切れ)

課題5) ゲノム編集の知財戦略の強化、推進

【1】実験・評価系

【1】-③人工染色体

『超巨大遺伝子群を細胞に導入可能な(ほぼ)唯一の技術』

→日本が世界を圧倒、ヒト化動物、医薬品製造

- 課題1)人工染色体技術の改良(汎用化、簡便化、安定化)
- 課題2)人工染色体技術を用いた完全ヒト化抗体の生産技術の確立
- 課題3)人工染色体技術を用いた多様な遺伝子群の機能解析研究の推進
- 課題4)日本発の生命・医科学研究／創薬研究プラットフォーム技術としての、国内外への戦略的な普及展開

【1】-④イメージング

『かたち、機能、ネットワークを可視化し評価』

→日本の長年のお家芸(アカデミア&企業)

- 課題1)生体機能のライブ定量解析イメージング技術の開発
- 課題2)生体内ネットワーク構造の可視化技術の開発

【1】-⑤臓器チップ(organ-on-a-chipなど)

『ヒトの体・臓器を模倣した人工チップ』

→米国主導で日本も追随、動物実験代替

- 課題1)様々なヒト由来細胞の培養技術の高度化
- 課題2)マイクロ流体デバイス技術の高度化
- 課題3)organ-on-a-chipの*in vitro*/*in vivo*関連の評価と技術改良
- 課題4)より複雑な生体を模した系の開発

【2】標的探索・対象層別化

【2】-①免疫インフォマティクス(免疫レパトア)

『免疫細胞の多様性を紐解くオミクス系の新技術』

→免疫系の新規評価法、新興技術で未成熟

多方面へのポテンシャル大(生命科学、食品、医療)

課題1)レパトア解析技術の高度化

課題2)バイオマーカーの探索:層別化診断・予測・評価技術としての展開

課題3)創薬ターゲットの探索:抗体医薬、免疫細胞医薬など

課題4)生命・医科学研究の加速

【2】-②症例データ大規模構造化

『症例データを大規模構造化し、医学知新発見の源泉へ』

→日本特有の高品質症例データ(未利用状態で死蔵)

課題1)非定型データの自動/半自動構造化技術開発

課題2)未利用の非定型データ群の構造化、疾患・医学“知”の知識基盤整備

課題3)新しいタイプの非定型データなどの取得、構造化の推進

課題4)次世代電子カルテシステムの開発&社会実装、応用展開

【2】-③ 実験のロボット化

『実験の自動化』

→正確な実験操作が可能、再現性の向上が期待

課題1)実験ロボットの開発、改良

課題2)実験ロボットによる代替が期待される実験タイプの抽出

課題3)実験を遂行可能なソフトウェアの開発

課題4)大量導入した共用拠点の構築(1~複数カ所)

【3】分子設計・付加価値

【3】-① 立体構造解析

『分子の正確な3次元構造、4次元構造を解析』

→WET解析は日本に強み、予測・設計への期待

課題1) 従来技術では解析困難な対象のDRY×WET構造解析法の開発

課題2) *de novo*分子設計技術の高度化

課題3) 立体構造解析の前処理技術の開発

【3】-② DDS／生体材料／デバイス

『目的のモノを、適切な場所で、適切に機能させる』

→ICT技術との融合が加速

課題1) 医薬品開発におけるボトルネックと克服するDDS技術の開発

課題2) 細胞、組織機能を自在に制御可能な生体材料の開発

課題3) 埋込み型の医薬品自動投与デバイスの開発、臨床応用

課題4) 新奇な“DDS／生体材料／デバイス”コンセプトの創出

に向けた環境整備

<p>A) 創薬プロセスの革新</p> <p>【1】実験系・評価系</p> <ul style="list-style-type: none"> ①ヒト高再現オルガノイド ②ゲノム編集(モデル作出/医療応用) ③人工染色体(ヒト化モデル/ヒト化抗体) ④イメージング(機能ライブ観察、ネットワーク観察) ⑤臓器チップ(Organ-on-a-chip) <p>【2】標的探索、対象層別化</p> <ul style="list-style-type: none"> ①免疫インフォマティクス(レパトア解析) 	<ul style="list-style-type: none"> ②症例データ大規模構造化(診断支援、DRなど) ③実験のロボット化(拠点構築) <p>【3】分子設計・付加価値</p> <ul style="list-style-type: none"> ①立体構造解析(Dry x WET、de novo設計、前処理) ②DDS/生体材料/デバイス
<p>B) 既存モダリティの高度化・新たな視点</p> <p>【4】低分子～中分子医薬(化合物)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●PPI創薬[タンパク間相互作用] ●Target Protein Degradation創薬[タンパク分解] ●高分子医薬の低分子置換 ほか <p>【5】中分子医薬(ペプチド)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●人工ペプチドの物性改良(細胞膜透過性など) ●治療標的開拓(PPIなど)、低分子置換 ほか <p>【6】抗体医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●多方面での活用(DDS、実験技術、モダリティ融合) ●多様な抗体取得(構造ベース、de novoなど) ほか <p>【7】ワクチン・アジュバント・抗菌薬・抗ウイルス薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●微生物学基礎研究に基づく新規感染症治療・予防薬探索 	<p>C) 新規モダリティへの挑戦</p> <p>【8】核酸医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●レギュラトリーサイエンス(安全性、品質評価) ●人工核酸改良、核酸医薬タイプの開拓 ほか <p>【9】免疫細胞医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●人工免疫細胞創出(ゲノム編集、免疫学など) ●GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか <p>【10】遺伝子治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●in vivo/ex vivo技術(ベクター、ゲノム編集など) ●GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか <p>【11】マイクロバイオーム医薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ●有用菌群同定(生命・医科学、培養・評価技術) ●製剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか <p>【12】ファージ治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●治療用ファージ設計(微生物学、ゲノム編集) ●製剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか <p>【13】デジタル医療</p> <ul style="list-style-type: none"> ●治療アプリ開発(行動療法、疾患治療) ●レギュラトリーサイエンス(HTA、薬価) ほか

B) 既存モダリティの高度化・新たな視点

【4】低／中分子医薬(化合物)

【5】中分子医薬(ペプチド)

【6】抗体医薬

【7】ワクチン・アジュバント・抗菌薬・抗ウイルス薬

ポイント

- 既に巨大市場が世界で形成、
欧米のメガファーマを中心に競争が極めて激しい
- アカデミアと製薬企業の役割分担が必要
 - 既に、製薬企業が圧倒的な開発能力、ノウハウを有する
 - アカデミアには、大胆な切り口からの取り組みが期待

【4】低／中分子医薬（化合物）

●PPI創薬[タンパク-タンパク間相互作用]

『タンパクどうしの相互作用を制御する創薬コンセプト』

→成功事例が登場、PPI解析技術への期待

課題1) PPI創薬分子標的の同定(生命・医科学研究)

課題2) PPI動的タンパク構造の解明(構造化学、*in silico*構造予測)

課題3) PPI制御化合物の探索、合成、*in vitro/vivo*検証(有機化学、物性化学)

●Target Protein Degradation創薬[タンパク質分解]

『標的タンパク特異的に分解誘導する創薬コンセプト』

→成功事例が登場、日本に大きな存在感

課題1) 分解標的タンパクの同定(生命・医科学研究)

課題2) 新規E3リガーゼの探索(タンパク品質管理研究)

課題3) 標的結合リガンドの探索(構造化学、HTS)

課題4) E3リガーゼ結合リガンドの探索(構造化学、HTS)

課題5) 化合物構造の最適化(有機化学、物性化学)

●高分子医薬の低分子置換

『低分子量化による製造コスト大幅低減』

→社会ニーズが非常に大きく挑戦すべき課題

課題1) 高分子医薬(抗体医薬など)と標的分子の結合部位の相互作用を、
4次元動的構造の観点から精緻に解析

課題2) 当該相互作用を制御可能な、より低分子量の分子の同定or設計

課題3) 超高精度な*de novo*分子設計のため、大規模な実験データ収集と検証

【5】中分子医薬(ペプチド)

『人工中分子の医薬品化』

→国家PJで活発に支援、日本に強み

課題1)人工ペプチドの物性改良(細胞膜透過ほか)

課題2)強みを発揮できる治療標的の開拓

課題3)人工ペプチドの創薬ツール化(DDS、低分子医薬の探索)

【6】抗体医薬

『標的・特異的に結合・作用、現在最大の潮流』

→製薬企業中心に高度なものづくり

課題1)多様な抗体の取得・設計(抗体医薬シーズに限定しない)

課題2)多方面での抗体活用(実験ツール、診断ツール、
他のモダリティとの融合)

課題3)創薬ターゲットの拡大、適応拡大

課題4)臨床予測性の向上(物性評価、予測)

課題5)生産・製造技術

【7】ワクチン／アジュバント／抗菌薬／抗ウイルス薬

『新興・再興感染症の予防・診断・治療、未だ世界で大きなニーズ』

→病原体との知恵比べ、多剤耐性菌治療の新コンセプト

課題1)微生物学の基礎研究の推進

課題2)感染症タイプ毎のワクチン・アジュバント開発(新興・再興感染症)

課題3)インフルエンザワクチン生産技術の開発

課題4)多剤耐性菌への対応

課題5)感染症の発生予測、流行拡大予測

課題6)非感染性疾患(生活習慣病など)に対するワクチン開発

A) 創薬プロセスの革新

[1] 実験系・評価系

- ① ヒト高再現オルガノイド
- ② ゲノム編集 (モデル作出 / 医療応用)
- ③ 人工染色体 (ヒト化モデル / ヒト抗体)
- ④ イメージング (機能ライブ観察、ネットワーク観察)
- ⑤ 臓器チップ (Organ-on-a-chip)

[2] 標的探索、対象層別化

- ① 免疫インフォマティクス (レパトア解析)
- ② 症例データ大規模構造化 (診断支援、DRなど)
- ③ 実験のロボット化 (拠点構築)

[3] 分子設計・付加価値

- ① 立体構造解析 (Dry x WET、de novo設計、前処理)
- ② DDS / 生体材料 / デバイス

B) 既存モダリティの高度化・新たな視点

[4] 低分子～中分子医薬 (化合物)

- PPI創薬 [タンパク間相互作用]
- Target Protein Degradation創薬 [タンパク分解]
- 高分子医薬の低分子置換 ほか

[5] 中分子医薬 (ペプチド)

- 人工ペプチドの物性改良 (細胞膜透過性など)
- 治療標的開拓 (PPIなど)、低分子置換 ほか

[6] 抗体医薬

- 多方面での活用 (DDS、実験技術、モダリティ融合)
- 多様な抗体取得 (構造ベース、de novoなど) ほか

[7] ワクチン / アジュバント / 抗菌薬 / 抗ウイルス薬

- 微生物学基礎研究に基づく新規感染症治療・予防薬探索
- DNA / mRNAワクチン ほか

C) 新規モダリティへの挑戦

[8] 核酸医薬

- レギュラトリーサイエンス (安全性、品質評価)
- 人工核酸改良、核酸医薬タイプの開拓 ほか

[9] 免疫細胞医薬

- 人工免疫細胞創出 (ゲノム編集、免疫学など)
- GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか

[10] 遺伝子治療

- in vivo/ex vivo技術 (ベクター、ゲノム編集など)
- GMP製造、レギュラトリーサイエンス ほか

[11] マイクロバイオーム医療

- 有用菌群同定 (生命・医科学、培養・評価技術)
- 賦剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか

[12] ファージ治療

- 治療用ファージ設計 (微生物学、ゲノム編集)
- 賦剤化、GMP製造、レギュラトリーサイエンスほか

[13] デジタル医療

- 治療アプリ開発 (行動療法、疾患治療)

C) 新規モダリティへの挑戦

【8】核酸医薬

【9】人工免疫細胞医薬

【10】遺伝子治療

【11】マイクロバイオーム治療

【12】ファージ治療

【13】デジタル医療

ポイント

【8】核酸医薬

- 安全性評価法を確立し、開発プラットフォームを構築することで、今後、確固たるモダリティとなる可能性が大きい

【9】～【13】

- 既存モダリティと比較し、より複雑で制御困難、、、
多面的な基礎研究含め、やるべきことが山積み
- アカデミアorベンチャーが主戦場、製薬企業は成功事例を吸収
→**アカデミアorベンチャーの研究開発への期待が非常に大きい**
- 国を挙げての研究開発支援、並びに**研究開発基盤整備が重要**
(海外とのクロスライセンス(ゲノム編集)、GMP製造基盤整備、医療技術評価など)

【8】核酸医薬

『人工合成した核酸を用い標的のDNAやRNAを制御し治療』

→徐々に上市事例が登場、安全性評価によりモダリティ確立へ

課題1)レギュラトリーサイエンスの推進

課題2)DDS技術の開発(siRNAほか)

課題3)人工修飾核酸の開発

課題4)核酸医薬の候補配列設計

課題5)多様な核酸医薬タイプの展開(アンチセンス、siRNA以外)

【9】人工免疫細胞医薬

『人工改変した免疫細胞(CAR-T等)を用いた治療』

→細胞が画期的治療技術として初めて成立

課題1)基盤技術の開発(ゲノム編集・修復技術/ベクター技術)

課題2)治療用の人工免疫細胞の作出(有効性/安全性、細胞種拡大)

課題3)他家技術の開発

課題4)治療用細胞生産基盤の構築

課題5)GMP品質の国内材料供給基盤の構築

【10】遺伝子治療

『遺伝子導入により生体機能を修復し治療』

→近年上市事例が続々と登場

課題1)基盤技術の開発(ゲノム編集・修復技術、ベクター技術)

課題2)GMP品質の国内材料供給基盤の構築

課題3)研究開発におけるレギュラトリーサイエンス対応

課題4)社会実装における課題対応

【11】マイクロバイオーム治療

『マイクロバイオーム(腸内細菌叢)を制御、治療』

→実験技術と医療技術の両面で日本に強み

課題1) マイクロバイオームの基盤的理解、関連疾患・健康状態の探索

課題2) 解析手法の標準化

課題3) コア菌群の同定技術の開発、有用菌群の評価・制御法の開発

課題4) マイクロバイオーム製剤技術の開発

課題5) 多様なマイクロバイオーム制御因子の探索と、臨床応用

課題6) レギュラトリーサイエンスの推進

【12】ファージ治療

『改変ファージで標的細菌を特異的に攻撃』

→多剤耐性菌治療などへの期待

課題1) ファージの探索、有用ファージライブラリの構築

課題2) 治療用ファージの設計・作成

課題3) 治療用ファージの評価・検証

課題4) 製剤化、GMP製造

【13】治療アプリ

『デジタル情報による治療』

→「飲み薬」「注射」ではなく「(スマホ等の)アプリ」で治す

課題1) 治療アプリで標的とすべき事象、疾患などの設定

課題2) 治療アプリの開発

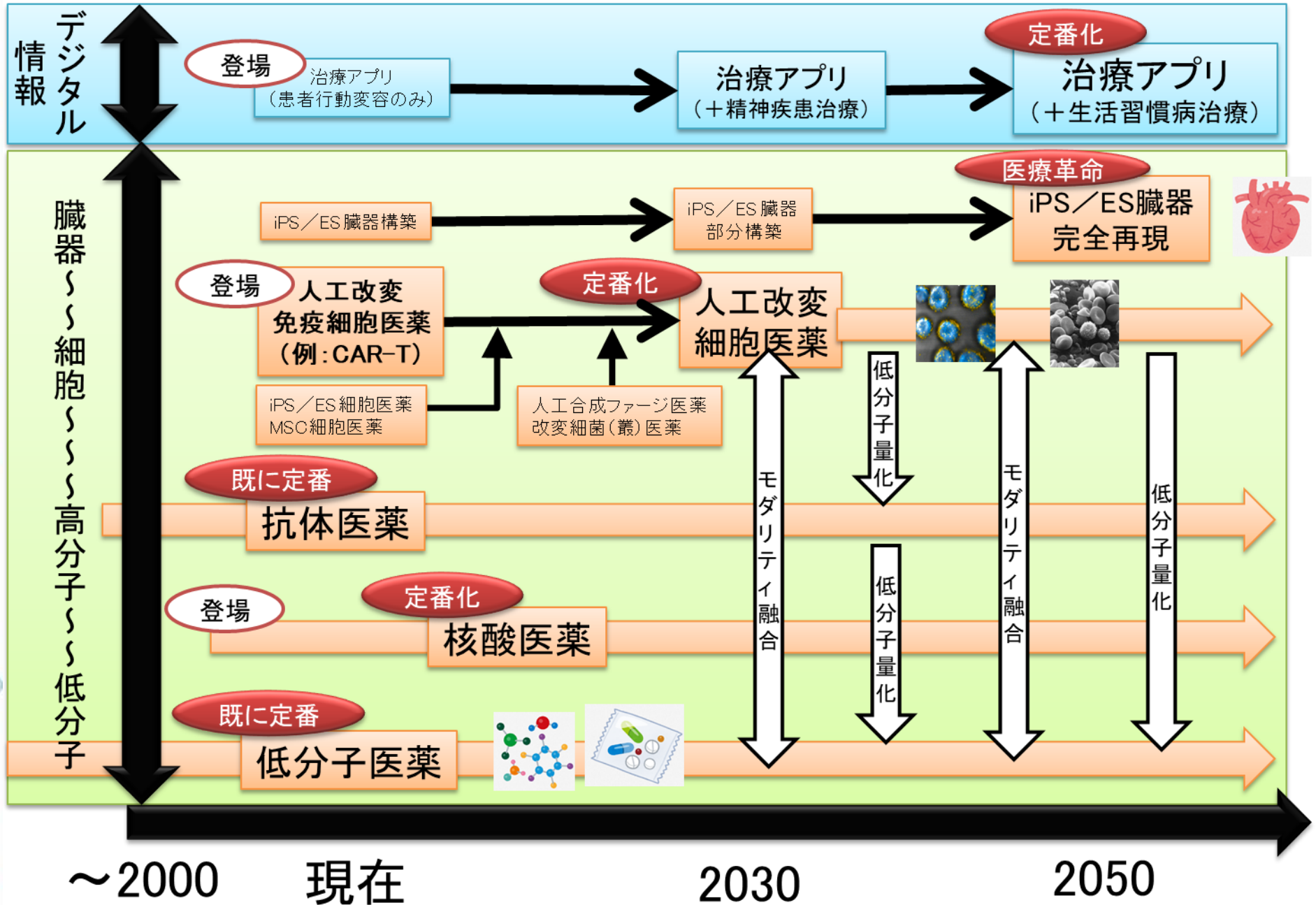
課題3) 規制環境の整備

課題4) 若手研究者層の拡大、若いアイデアの具現化に向けた支援

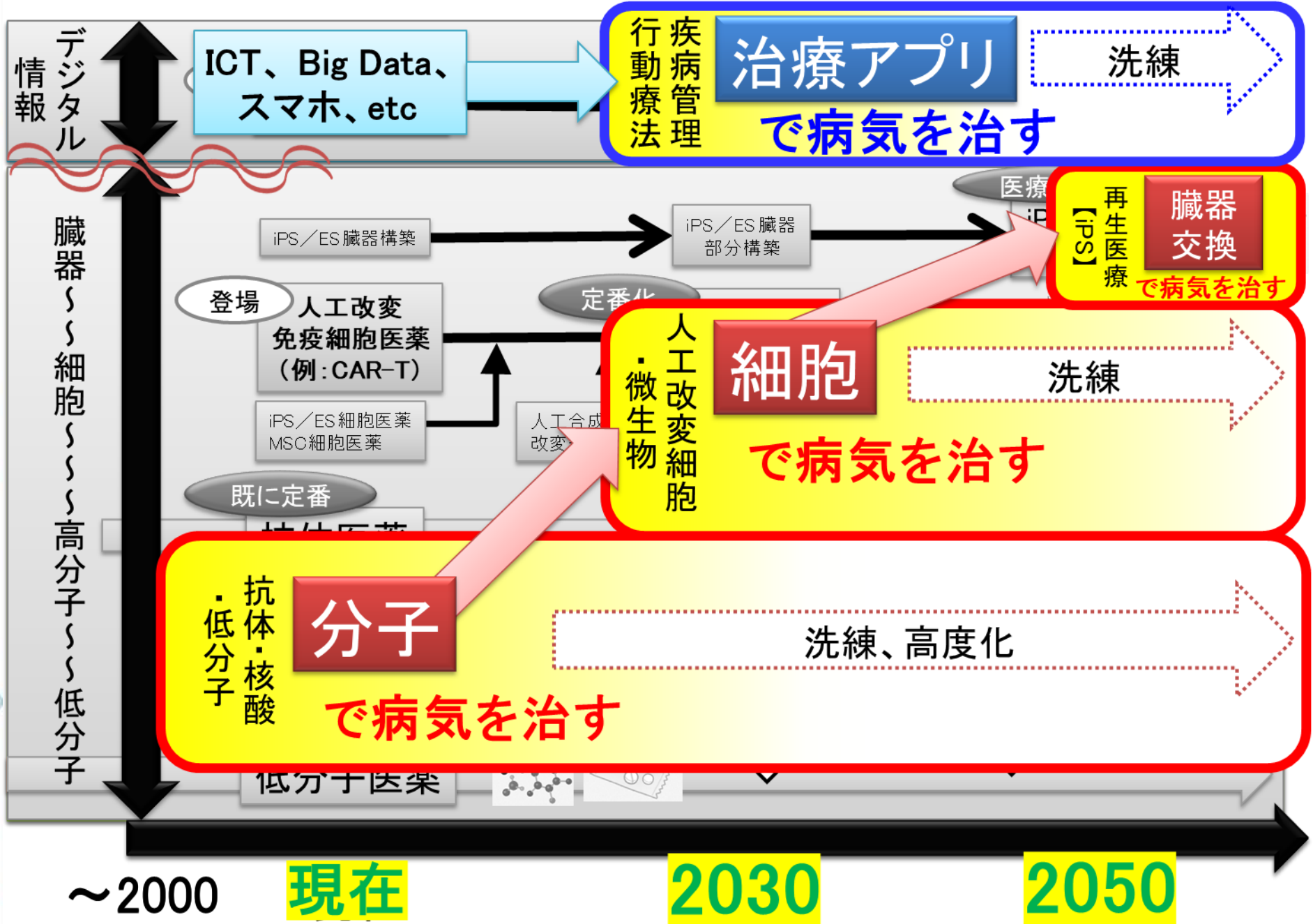
発表次第

1. 「ライフサイエンス（健康医療）」の全体俯瞰
2. 「次世代創薬基盤技術」の俯瞰
3. 「次世代創薬基盤技術」の将来予測（2030年、2050年？）

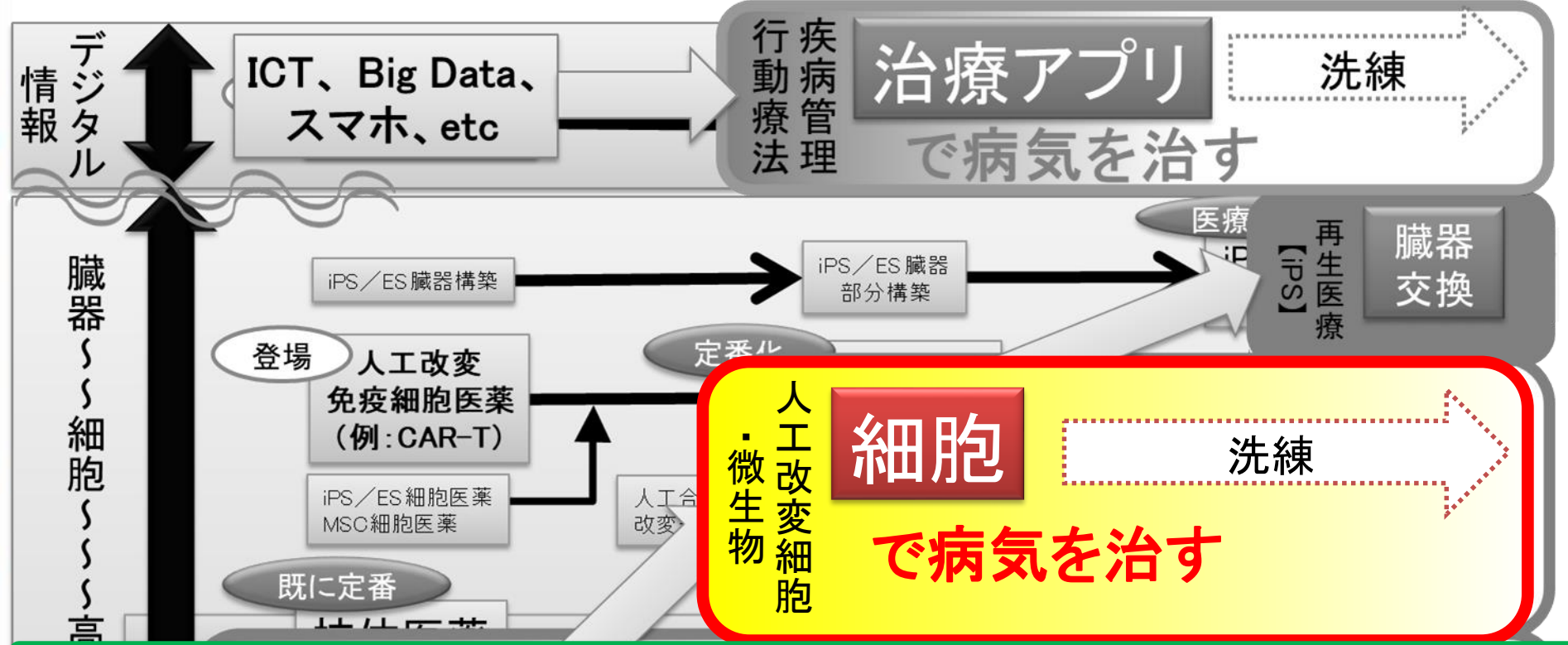
「医薬品」の将来展望（～2030年～2050年）



「医薬品」の将来展望（～2030年～2050年）



将来展望2030-①「細胞」で病気を治す



「細胞・微生物」を、緻密に設計し、精緻に作りこみ、疾患を根治・制御可能な「デザイン細胞・微生物」が、2030年頃に主要な治療モダリティの1つになるはず (低分子医薬、抗体医薬などと並び立つモダリティへ)

~2000 現在 2030 2050

将来展望2030-①「細胞」で病気を治す：定義付け

【仮称】デザイン細胞医薬 ～シン・細胞医薬～

Synthetic／新／真、..

2020年3月報告書刊行・CRDSホームページで公開予定

【定義(案)】

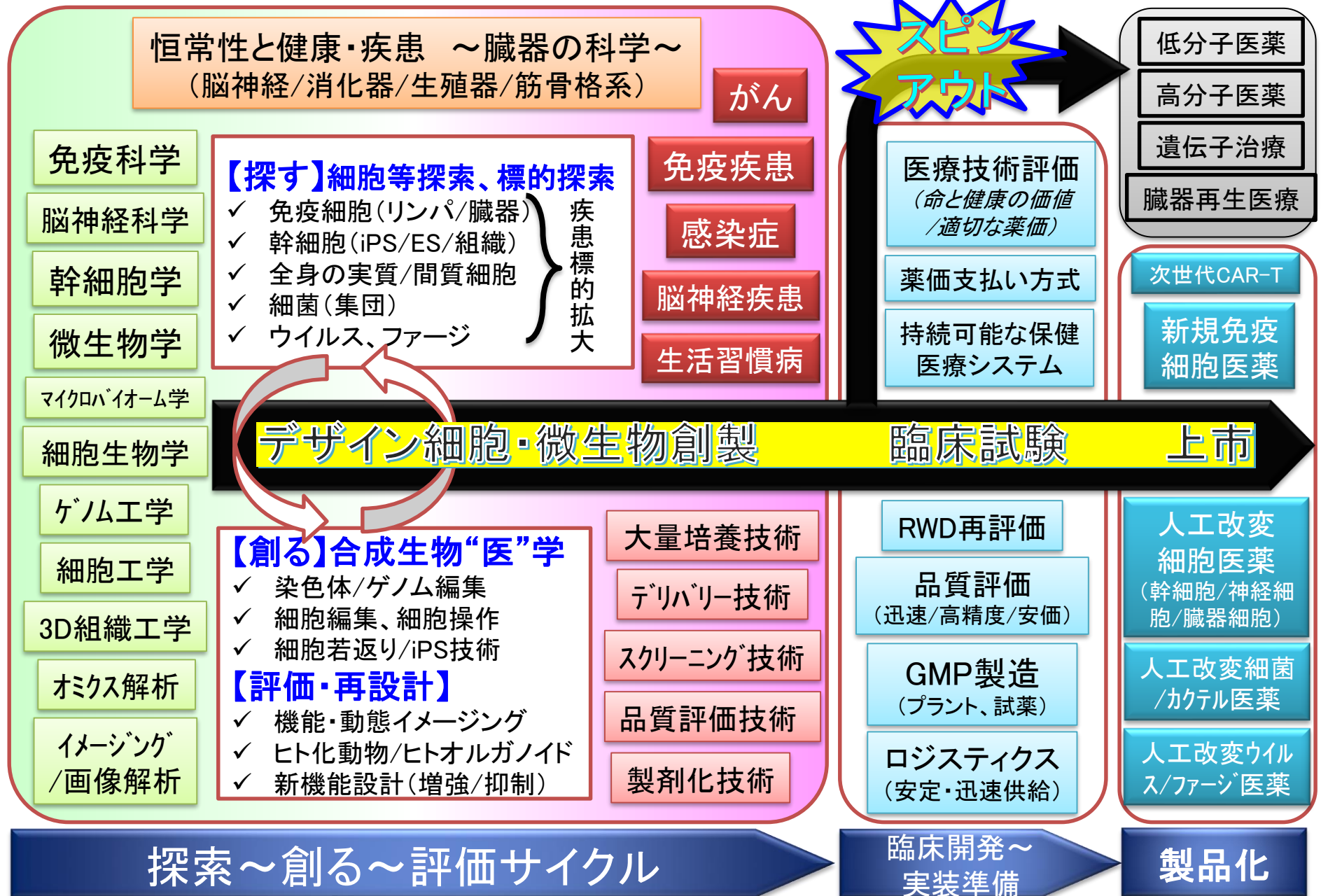
- ①細胞or微生物(細菌/ウイルス/ファージ)をベースに、
- ②人工改変(ゲノム/培養/各種刺激etc)をすることで、
- ③治療につながりうる機能強化/抑制etcを施したものの

例)上記①の対象となりうる細胞・微生物は多種多様！

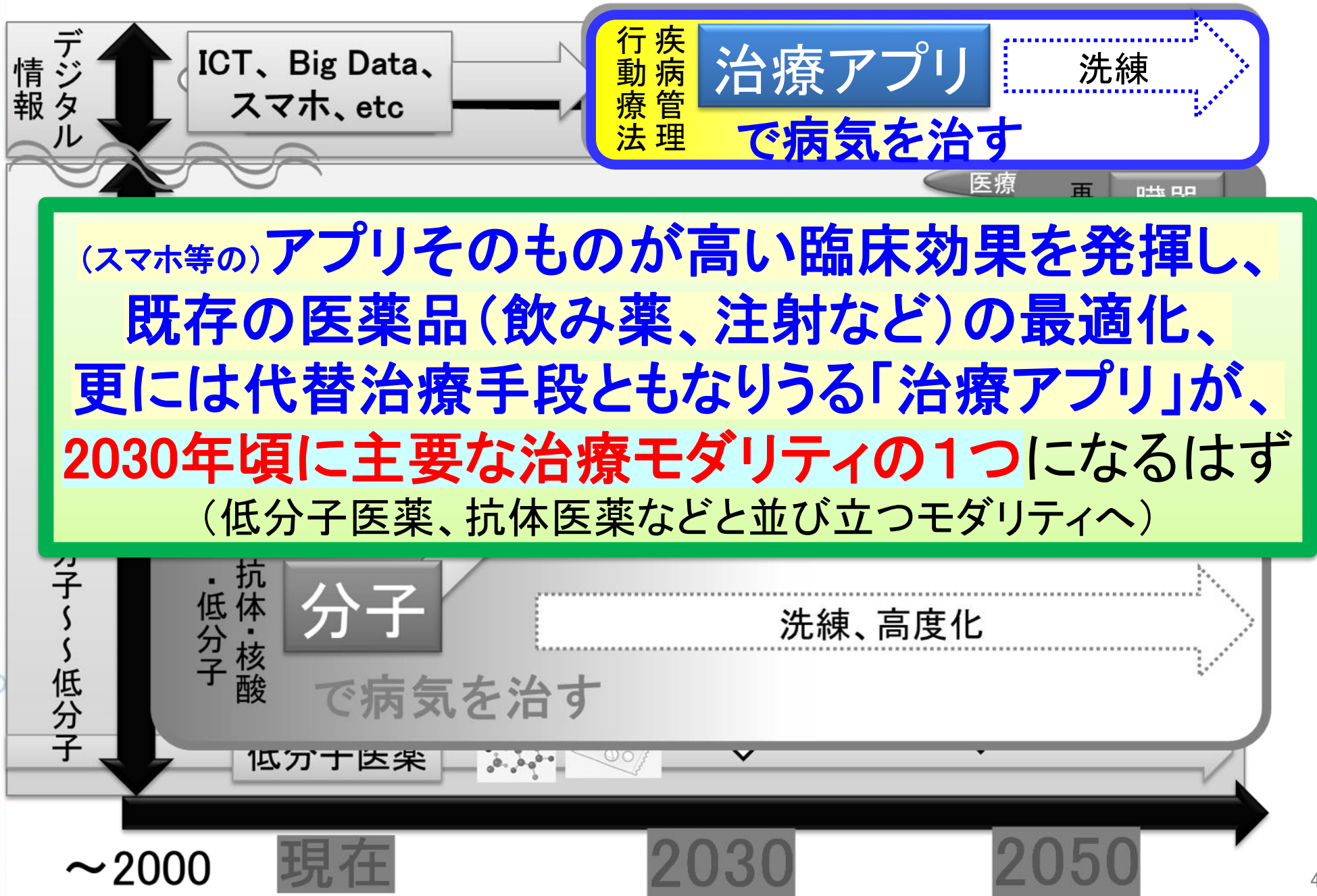
- ・免疫細胞系：キラーT、マクロファージ、NK、NKT、Treg、ヘルパーT、メモリー、etc
- ・幹細胞系：iPS、ES、MSC、組織幹細胞、etc
- ・臓器細胞：実質細胞／間質細胞、グリア、肝細胞、膵細胞、etc
- ・微生物：細菌、細菌集団、ウイルス、バクテリオファージ、etc

わが国の【基礎研究】と【産業競争力】を短期～中長期的に大幅に強化可能な、今後重点化すべき研究開発の方向性である

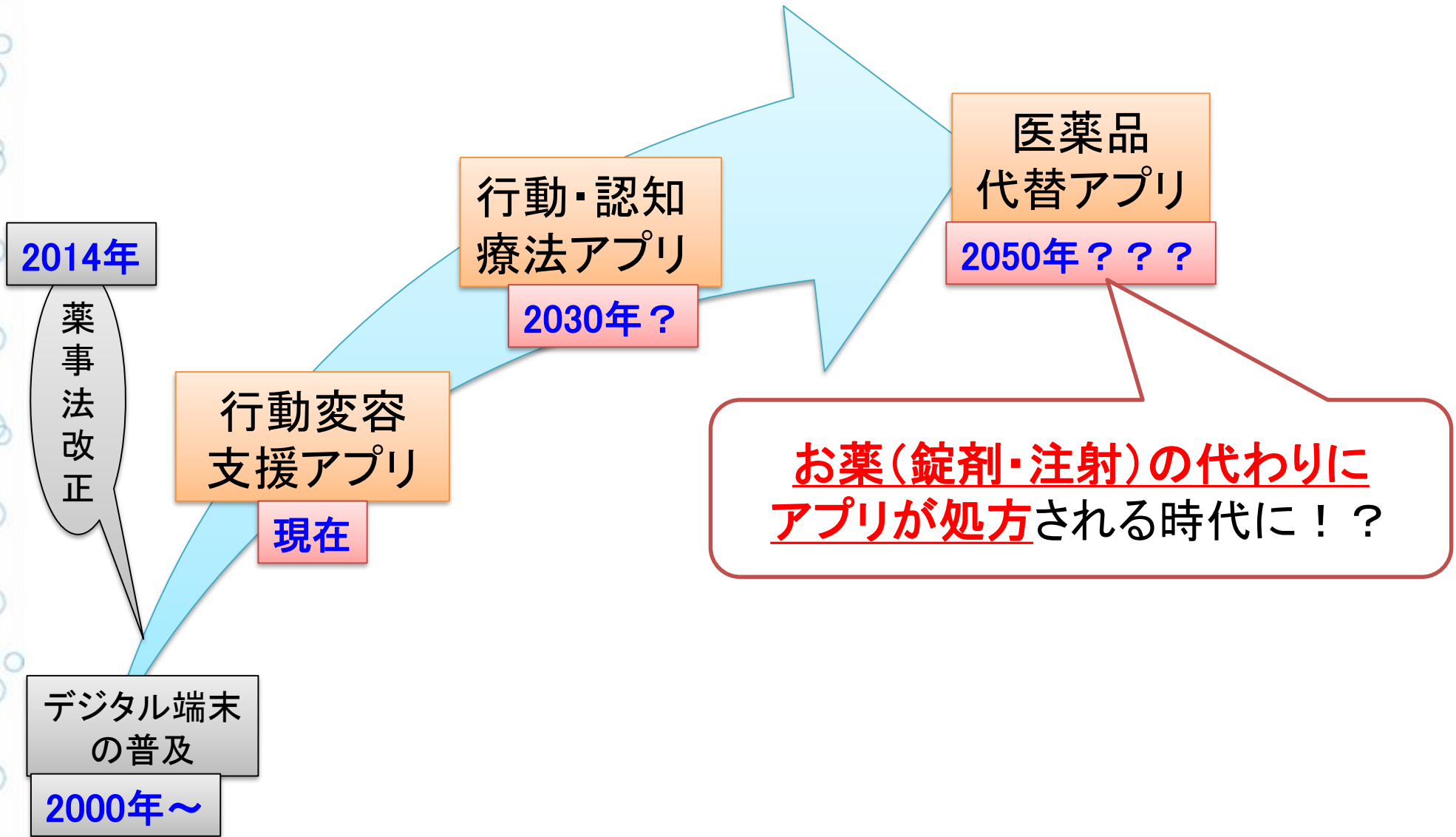
将来展望2030-①「細胞」で病気を治す：研究開発イメージ図



将来展望2030-②「アプリ」で病気を治す



将来展望2030-②「アプリ」で病気を治す



本日のまとめ

★主要国のライフサイエンス系の国家プロジェクト

① がん研究 / ② 脳研究 / ③ Precision Medicine / ④ 研究成果の実用加速

★近年の技術トピック(全般)

- > データ解析で攻める(クライオ電顕、1細胞オミクス、ライフ×AIなど)
- > 自由自在な生体改変(ゲノム編集など)

★近年の研究トピック(全般)

免疫学 / 老化科学 / 生理学 / 合成生物“医”学など

★「医薬」関連の潮流

- A) 創薬プロセスの革新(実験・評価系、標的探索、分子設計等)
- B) 既存モダリティの高度化、新たな視点(低分子、中分子、高分子等)
- C) 新規モダリティへの挑戦(核酸医薬、遺伝子治療、細胞系医薬等)

★「医薬」関連の将来展望(、、、2030年、、、2050年、、、?)

- ① 現行モダリティも引き続き一定の存在感・・・今後も取組みを続けるべき
- ② 新たに【デザイン細胞医薬 ~シン・細胞医薬~(※)】【治療アプリ】の存在感が急拡大すると思われ、今から産官学で戦略的な取組みを開始すべき

(※)2020年3月報告書刊行・CRDS-HPに公開予定 Synthetic/新/真、、、

ご静聴、有り難うございました



国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency