

日本が世界を  
リードする 25の  
創薬技術



一目で分かる  
医薬品研究開発課の  
事業



新しい創薬を  
切り拓く代表的な  
研究リーダーたち  
(5つの技術)



革新的な  
創薬技術を開発する  
研究プロジェクト  
(20の技術)



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

(創薬事業部・医薬品研究開発課)

# 革新的な医薬品の実用化には 種を育てる土壌や環境の整備が鍵

科学技術の進展で新たな医薬品が開発され、がんや難病など、これまで治せなかった疾患が治療できるようになってきました。また、高齢化の進行で医薬品の需要はさらに高まると予想され、世界の医薬品市場は、2025年に約209兆円に拡大すると見込まれています。

しかし、新しい医薬品の研究開発には、長い時間と莫大な費用がかかり、簡単ではありません。新しい医薬品は、基礎・探索研究で候補を絞り込み、非臨床・臨床試験で医薬品の候補の安全性、有効性を確認した上で、各国の規制当局の審査を受けて承認され、初めて実用化できます。基礎研究から実用化までには10年以上を要し、数百億～数千億円規模の費用が必要です。また、探索研究で創製した新しい医薬品の候補のうち、最終的に承認を得られるのは2.3万分の1しかありません(成功確率は0.0044%)。

植物の種が芽吹き、大きく育つには、種に栄養を与える土壌や肥料、植物を育む空気や太陽、雨水などの環境が欠かせません。それと同じように、革新的な医薬品の種(シーズ)を実用化するためには、医薬品の種を創出する創薬技術や製造技術、有効性や安全性の評価技術、臨床試験の環境整備などが求められます。

日本医療研究開発機構(AMED)の医薬品プロジェクトは産学と連携し、(1) 医薬品のシーズの実用化を後押しするための事業群、(2) 医薬品の創出に必要な創薬・製造技術を開発するための事業群、(3) 医薬品の研究・開発環境、薬効および安全性評価方法や規制環境を整備するための事業群——で革新的医薬品の実用化を後押ししています。次ページでは、医薬品プロジェクトのうち、医薬品研究開発課が進めている事業を研究開発のステップと共にご紹介します。



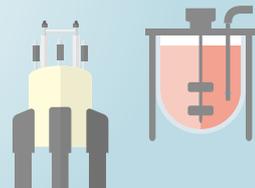
① 医薬品の種(シーズ)の実用化を後押しするための事業群

## 医薬品実用化研究開発



② 医薬品の創出に必要な創薬・製造技術を開発するための事業群

## 創薬技術開発



③ 医薬品の研究・開発環境、薬効および安全性評価方法や規制環境を整備するための事業群

## 基盤



## 医薬品プロジェクトが進めている事業



医薬品の  
研究開発の  
ステップ

基礎研究

探索研究

非臨床

臨床試験

実用化

### ① 医薬品実用化研究開発

#### 次世代がん医療加速化研究事業 (P-PROMOTE)

がんの生物学的本態解明研究等による創薬シーズの導出

連携

#### 革新的がん医療実用化研究事業

個別化治療に資する診断薬・治療薬の開発や免疫療法等をはじめとする新しい治療開発を推進

#### 難治性疾患実用化研究事業

核酸医薬などの新規モダリティ等の治療薬開発

#### 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

有効性の高いワクチン、迅速診断薬、感染症治療薬の開発

#### 腎疾患実用化研究事業／免疫アレルギー疾患実用化研究事業／ 肝炎等克服実用化研究事業／成育疾患克服等総合研究事業

### ② 創薬技術開発

#### 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業

バイオ医薬品の高機能化、医薬周辺技術、要素技術の研究開発

#### 創薬基盤推進研究事業

開発過程の迅速化等に向けた新規モダリティの創薬技術開発支援、産学共同研究

#### 次世代治療・診断実現のための 創薬基盤技術開発事業

企業等とともに事業化を志向した製造技術開発および実用化のための基盤技術開発を実施

### ③ 基盤

#### 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)

幅広い分野のライフサイエンス研究に資する高度な技術や施設等を共用する先端研究基盤を整備・強化

#### 創薬支援推進事業

アカデミアシーズを三法人等による支援<sup>(※)</sup>により企業導出<sup>(※)</sup>創薬支援ネットワークにおける理化学研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、産業技術総合研究所による創薬支援

#### 医薬品等規制調和・評価研究事業

最先端技術を用いた医薬品・医療機器等の適切な評価方法を開発する等、評価基盤を構築

#### 臨床研究・治験推進研究事業

革新的医薬品の創出を目指す質の高い臨床研究、医師主導治験等を支援

実用化（販売・医療現場への普及等）

# 9つの事業で革新的医薬品の創出を後押し

日本医療研究開発機構（AMED）の医薬品プロジェクトでは、革新的な医薬品の実用化を目指し、創薬を包括的に支援しています。ここでは、医薬品研究開発課が推進している、主に9つの事業について、事業の概要と担当省庁をご紹介します。



## ① 生命科学・創薬研究支援基盤事業

文部科学省

日本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た事業です。高度な技術や施設など、最先端の研究基盤を整備して、研究者が技術共有や支援を受けやすい環境を整え、ライフサイエンス分野の基礎研究に貢献します。

## ② 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業

文部科学省



日本が先進的な医薬品を開発するためには、アカデミアで開発された優れた技術を使って、新しい基盤技術を開発し、それを企業での医薬品開発に役立てる必要があります。本事業では、バイオ医薬品などに関するアカデミアでの強固な技術基盤の形成を支援し、企業への導出を目指します。

## ③ 創薬基盤推進研究事業

厚生労働省



革新的な医薬品の創出を目指して、創薬基盤技術の研究を支援します。具体的には、薬の候補となる化合物の効率的な選定など、医薬品の開発過程を迅速化・効率化するための研究を推進します。

## ④ 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業

経済産業省、詳細は5ページ以降



早期に疾病を探知し生存可能性を向上させる「先制医療」や、個人差を踏まえたより効能の高い治療を行う「個別化医療」といった次世代の治療・診断の実用化を推進し、健康長寿社会の実現と医薬品産業の競争力の向上を目指します。

## ⑤ 次世代がん医療加速化研究事業

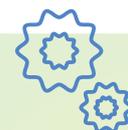
文部科学省



革新性・独自性が高い基礎研究に目を向け、基礎研究の有望な成果を厳選し臨床研究などへつなげたり、臨床研究で得られた臨床データを基礎研究などに還元したりすることで、新しいがん治療・診断法の開発を目指します。

## ⑥ 革新的がん医療実用化研究事業

厚生労働省



基礎研究の成果を確実に医療現場に届けるため、主に実用化や応用に向けた研究を支援します。がんの予防、早期発見の手法の開発、新たな医薬品・医療機器の開発、各治療法を組み合わせた標準治療の開発、ライフステージに応じた治療法の開発などを行います。

## ⑦ 腎疾患実用化研究事業

厚生労働省



国内では腎疾患患者が増加しており、死因の第8位を占めています。特に慢性腎臓病(CKD)は、生活習慣の改善や薬物療法で予防できるにもかかわらず、その重要性が十分に理解されていません。そこで、CKDの予防・診断・治療法開発につながる知見を集積し、診療ガイドラインの作成・更新を行います。

## ⑧ 免疫アレルギー疾患実用化研究事業

厚生労働省



アトピー性皮膚炎や関節リウマチなどの免疫アレルギー疾患は、患者さんの長期的なQOL(生活の質)の低下を招きます。そこで、免疫アレルギー疾患の病態を解明するとともに、根治的治療法の確立を目指します。

## ⑨ 成育疾患克服等総合研究事業

厚生労働省、2023年4月以降は  
内閣府こども家庭庁



胎児期から老年期に至るまで、それぞれのライフステージで健康課題が生じます。本事業では、受精・妊娠から、胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期、思春期までのライフステージに応じた病態の理解や治療・予防法の開発を支援します。

④ 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業

# 革新的な医薬品や診断薬を創出へ

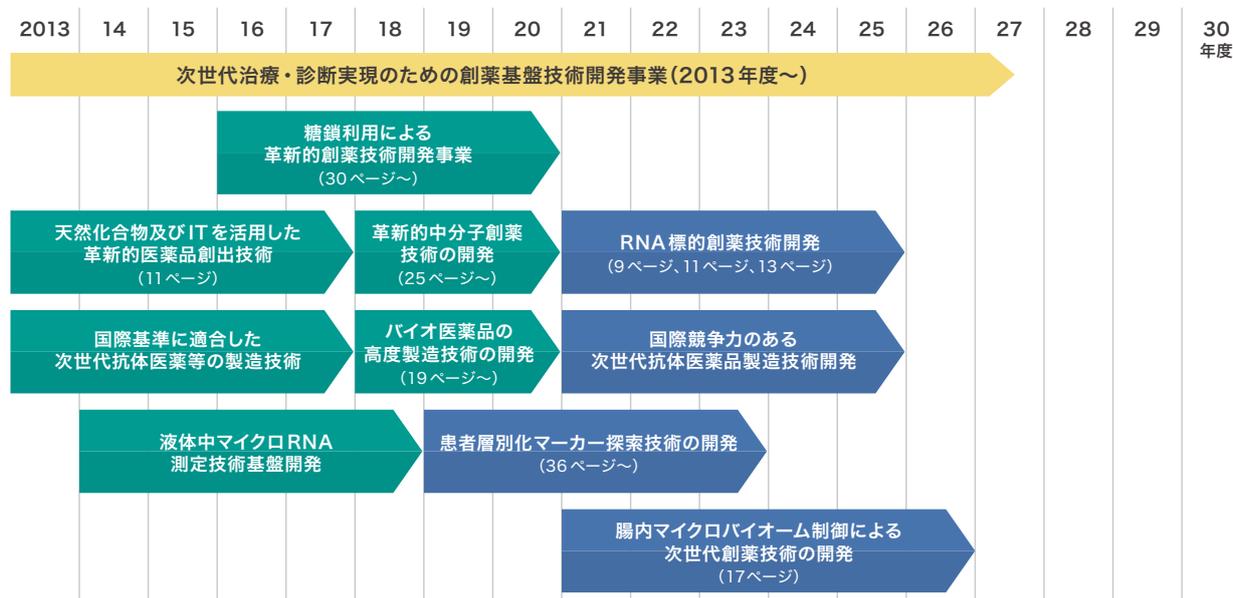
次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業は、2013年度に経済産業省の事業としてスタートしました。2015年度にAMEDが創設されてからは、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）が実施していた領域も含め、AMEDに移管されました。同事業が始まってから10年間。これまでに6つの領域が終了し、現在は4つの領域が進行中です（図1）。同事業では、世界で加速している創薬モダリティ（治療手段）の多様化に対応しながら、革新的な創薬基盤技術や製造基盤技術、診断技術などを多数開発してきました。具体的な成果の一部を19ページから38ページに紹介します。

国際基準に適合した次世代抗体医薬品の製造技術開発（2013～2017年度）では、抗体医薬などを製造するための基盤技術として、高性能な国産のチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である「CHO-MK細胞」が開発され、製薬企業に使われつつあります。また、糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業（2016～2020年度）では、難治性のがんである悪性中

皮腫に対する「抗体医薬の候補」が開発されました。そして、その抗体医薬の候補をCHO-MK細胞で試験的に製造するなど、研究成果を有機的につなげる取り組みも進めています。

現在進行中の患者層別化マーカー探索技術の開発（2019～2023年度）では、肝臓がんの発症や転移のリスクを判定できる「新たな血液検査」を開発しています。最近では、C型肝炎ウイルスに高い効果を示す治療薬が出てきたことで、ウイルスを排除できるようになりましたが、排除後も発がんのリスクが高い人がいます。同検査を活用すればそうした人を同定し、予防につなげられると期待されます。同じく患者層別化マーカー探索技術の開発（2019～2023年度）では、新たながん治療薬として普及している免疫チェックポイント阻害薬が効きにくい、効きやすいかをあらかじめ判定できる「新たな診断技術」の開発も進めています。こうした成果の中には、製薬企業や診断薬企業に引き渡され、社会実装が進んでいるものも出てきています。

図1 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業で実施された領域



緑色の矢印は終了した領域、青色の矢印は現在進行中の領域を示しています。

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の  
プログラムスーパーバイザー(PS)に聞く

## 「若手人材を育成し、 橋渡し研究を推進しよう」

札幌医科大学 今井浩三 名誉教授

1976年、札幌医科大学大学院医学研究科修了(医学博士)。  
札幌医科大学長、東京大学医科学研究所教授・同附属病院病院  
長などを歴任。2013年、紫綬褒章を受章



これまで約40年、医師として、研究者として、  
がんの研究を続けてきました。2007年、がん  
に高頻度に存在する遺伝子としてPRDM14を見  
いだしました。調べてみると、PRDM14は上皮  
組織から発生する腺がんが存在すること、また、  
PRDM14は遺伝子の転写を制御している転写  
因子であることが分かったのです。

### 発見した遺伝子を標的に核酸医薬を開発

PRDM14は、新しいがんの治療薬の創薬標  
的になる可能性があります。そこで私たちは、  
PRDM14遺伝子を標的として、siRNAと呼ばれ  
るタイプの核酸医薬の開発に乗り出しました。  
動物実験などで、PRDM14の働きを抑えるとが  
んの増殖が抑制される効果や、核酸医薬の安全  
性などを確認。2020年から国内でPRDM14遺  
伝子を標的としたsiRNA(開発番号:SRN-14/  
GL2-800)の臨床試験をスタートさせました。

もっとも、臨床試験を始めるまでの十数年は  
大変でした。ヒトに投与できるよう、一定の基  
準(GMP基準)を満たした製剤を作るにはとて  
も高額な費用がかかるのです。核酸医薬は、こ  
れまでの低分子薬などとは違う、新しい創薬モ  
ダリティ(治療手段)です。そのため、臨床試験  
向けに核酸医薬の製剤を製造できる場所は限  
られており、海外の企業に委託したのですが、知

識も経験もなく、安い費用で製造してもらえよ  
う交渉するのに非常に苦労しました。

基礎研究から見いだされた医薬品のシーズを  
実用化する一連の過程は、橋渡し研究(トラン  
スレーショナルリサーチ:TR)と呼ばれます。革  
新的な医薬品を世に出すには、TRは大いに進  
めるべきですが、実用化までたどり着くには長  
い時間と多くの苦難を要します。

日本には、情熱を持った優秀な若手研究者が  
数多く育っています。アカデミア発の医薬品の  
シーズも増えています。若手研究者が、自身の研  
究やTRに時間をかけて思い切り取り組める環  
境を作れば、TRの推進にも若手研究者の成  
長にもつながるはずです。

AMEDは、省庁が協力しながら、患者にとっ  
て役立つ治療法や医療技術を実用化するこ  
とを目指しています。中でも、私がプログラムス  
ーパーバイザー(PS)を務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は、革  
新的な治療法や診断法を実現するための基盤  
を開発しています。同事業からは、過去に幾つ  
もの成果が生まれ、現在も有望な研究結果が次々  
出ています。こうした事業を通じて、若手研究者  
を含めて多くの人材が育成されるとともに、TR  
が推進され、社会に役立つ治療法や医療技術  
が数多く出てくることを期待しています。(談)

# 研究プロジェクトに 技術研究組合が活用されるワケ

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業では、技術研究組合と呼ばれる組織が複数の課題を実施してきました(表1)。技術研究組合は、産業利用される技術に関して、産学官が連携して共同研究を行うために、技術研究組合法に基づいて設立される非営利の公益法人です。2009年に技術研究組合法へ改正されて研究対象が拡大し、どのような分野でも技術研究組合を設立することができるようになりました。現在では、産学官による大規模な共同研究や、運用資金や設備規模の大きい共同研究の管理組織として活用されています。

## 産学官での共同研究・事業化を後押し

複数の企業や大学・研究機関などが連携して共同研究を実施することで、異分野の技術を融合して単独では解決できない課題を克服したり、上流から下流まで多様な技術を一貫して開

発したりすることができます。また、研究開発が終わった後、特定の研究成果を切り出したり、技術研究組合を会社化したりして、事業化を図ることができます。さらに、企業や大学・研究機関など、技術研究組合の組合員は同組合に支払う賦課金を試験研究費として処理したり、法人税額から一定の税額が控除されたりします。

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業では、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合や次世代天然物化学技術研究組合、高機能遺伝子デザイン技術研究組合が課題を実施してきました。中でも、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合では、抗体医薬の研究開発や製造に関わる産学官が集結し、抗体医薬をはじめとするたんぱく質医薬の新しい製造技術を幾つも開発してきました。また最近では、同組合に新たな組合員を迎え、遺伝子治療の新しい製造技術の開発にも力を入れています。

表1 技術研究組合が次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業で実施した研究プロジェクト

技術組合	研究期間	領域名
次世代バイオ医薬品製造技術研究組合	2013～2017年度	国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術
	2018～2020年度	バイオ医薬品の高度製造技術の開発
	2018～2023年度	遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発
	2021～2025年度	国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発
次世代天然物化学技術研究組合	2013～2017年度	天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術
高機能遺伝子デザイン技術研究組合	2013～2017年度	国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術

## 人材の育成や規制の整備にも貢献

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の研究成果の1つが、抗体医薬をはじめとするたんぱく質医薬の製造に広く使われている、国産のチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞です。次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術(2013~2017年度)で開発されたCHO-MK細胞は、従来に比べて約2倍のスピードで増殖し、約4倍の生産性を有する高性能の細胞です。同組合に参画する国内の製薬企業は、このCHO-MK細胞と自社の技術を組み合わせることで、従来よりもはるかに高い生産性で抗体医薬を製造できるめどを見つけました。

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合はまた、国内に複数の技術開発拠点を有し、組合員がGMP(医薬品の製造管理及び品質管理の基準)に準拠した抗体医薬品の製造施設を使えるようにすることで、製薬企業や医薬品開発製造受託(CDMO)企業の製造技術の確立や、人材の育成などにも貢献してきました。さらに、

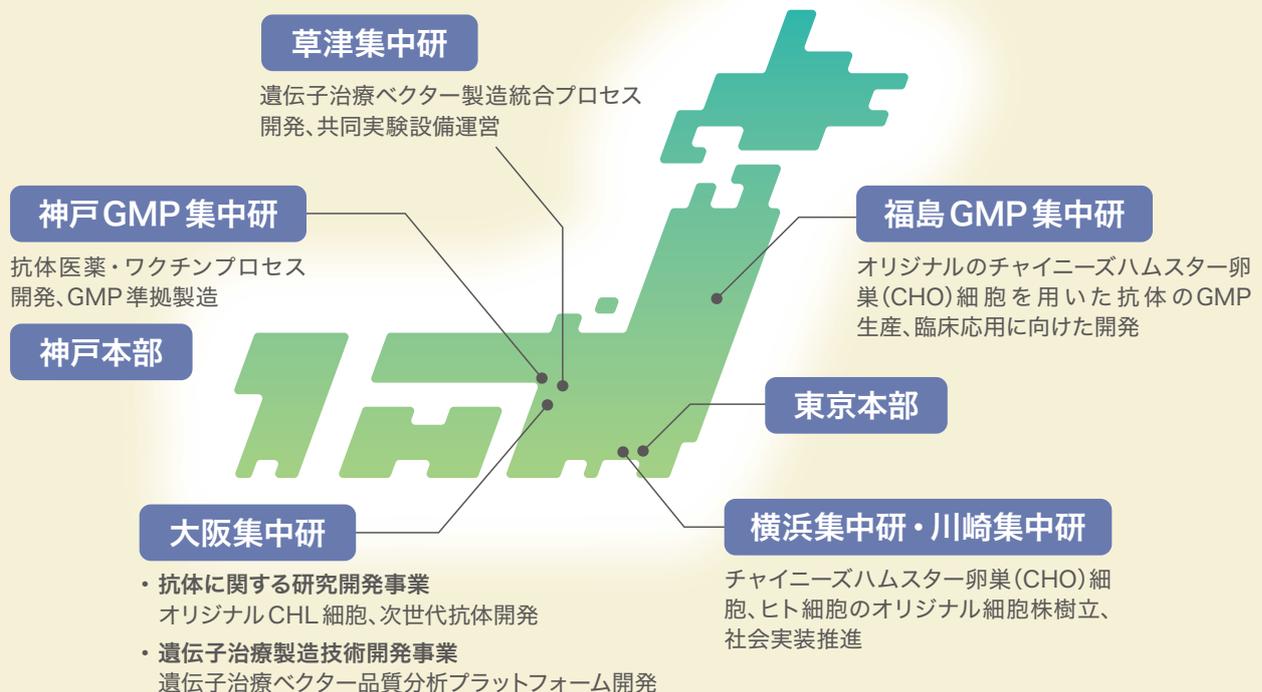


次世代バイオ医薬品製造技術研究組合のGMPに準拠した製造施設で、抗体医薬の培養工程について検証する実験の様子。こうした取り組みを通じ、技術の開発だけでなく、人材育成や規制整備も進めています。

医薬品の審査を行う医薬品医療機器総合機構(PMDA)と連携し、たんぱく質医薬の連続生産における留意事項を作成するなど、新しい製造技術がスムーズに社会実装できるよう規制環境の整備にも関わっています。

こうした成果が認められ、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合は、2021年12月、第5回日本医療研究開発大賞において経済産業大臣賞を受賞しました。

図2 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の拠点と機能





核酸医薬



創薬技術



製造技術

核酸医薬の想定  
市場規模 (2030年) 約 **2.1** 兆円

# 創製から製造、評価まで一貫して研究 革新的な核酸医薬の実用化へ産学が結集



**小比賀聡** 教授

大阪大学大学院  
薬学研究科

核酸医薬は、新たな創薬モダリティとして注目されていますが、創製や製造、評価に必要な要素技術は十分確立しているとは言えません。大阪大学大学院薬学研究科の小比賀聡教授は、産学の専門家を結集し、核酸医薬の創製から製造、評価まで一貫した研究開発を進めています。

新しい創薬モダリティ(治療手段)として、核酸医薬への期待が高まっています。核酸医薬は、化学合成された核酸(ヌクレオチド)を基本骨格とし、それが複数連結された医薬品です。作用メカニズムにより、siRNAやアンチセンス、アプタマーなど複数の種類に分類されます。

## 核酸医薬の要素技術の確立には課題もあり

中でも、研究開発が活発化しているのが、

疾患の原因となる遺伝子(DNAから転写されたmRNA)に直接作用して効果を発揮する、siRNAやアンチセンスと呼ばれる核酸医薬です。核酸医薬は新しい創薬モダリティであることから、創製や製造、評価に必要な要素技術が十分確立しているとは言い難い状況です。また、製造コストが高いことから現在は、一部の遺伝性疾患や難病を対象に研究開発が進められています。しかし、要素技術の確立や製造コスト

図1

アンチセンスの創出に  
向けた基盤づくり

### デリバリー(送達)技術

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業  
デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬  
プラットフォームの構築

### 人工核酸技術/配列設計技術

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業  
毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬  
プラットフォーム構築

### 安全性評価技術

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の  
開発とオフターゲット毒性の予測・評価法の確立

### アンチセンスのシーズの創出

新興・再興感染症に対する  
革新的医薬品等開発推進研究事業

新型コロナウイルス感染症に対するアンチセンス核酸医薬の開発  
SARS-CoV-2 変異株及び来るべきSARS-CoV-3に  
対する核酸医薬開発基盤の整備

科学研究費助成事業・基盤研究B

細胞接着因子を標的とするデュアル修飾型  
アンチセンス核酸を用いた革新的癌治療薬創出

### 製造(合成・精製)技術

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発

### 分析技術

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発

核酸医薬を実用化するには、人工核酸技術や配列設計技術、デリバリー技術など複数の要素技術が必要です。同時に、核酸医薬の安全性を評価したり、ヒトに投与できるレベルの核酸医薬を合成・精製・分析したりする要素技術の確立も求められます。小比賀教授は、国内のアカデミアや製薬・バイオ企業と共に、日本医療研究開発機構(AMED)の革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業や次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業を通じて、要素技術の開発・整備を進めています。

の低減が実現すれば、より患者数の多い疾患へ展開できると見込まれています。

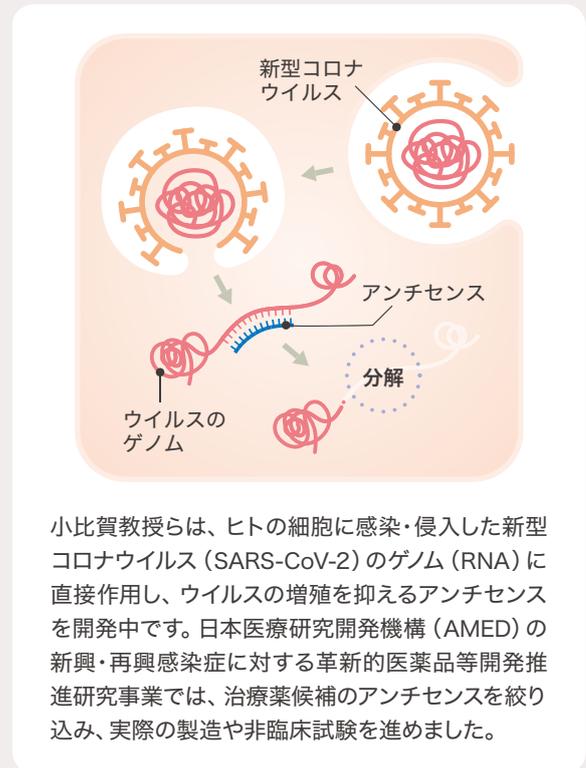
日本を代表する核酸医薬の研究者である小比賀教授は、自身の研究チームの研究プロジェクトや、自身が代表研究者を務める研究プロジェクトを通じて、国内の産学の専門家を結集し、核酸医薬の創製やデリバリーに必要な要素技術だけでなく、核酸医薬を高純度で製造したり、分析したり、評価したりするための要素技術を開発しています(図1)。

### 上流から下流まで一貫した研究開発を推進

核酸医薬の創製に関しては、核酸を人工的に化学修飾する人工核酸技術の開発を進めています。核酸医薬は、化学修飾の種類や核酸の配列によって毒性が出ることが分かっていますが、小比賀教授らの研究チームは配列にかかわらず毒性を回避できる新たな人工核酸技術を開発。これまで開発した人工核酸技術は、新型コロナの治療薬など複数の核酸医薬の創製に応用されています(図2)。

また、核酸医薬の製造に関しては、国内のアカデミアや企業と連携し、核酸医薬の基本骨格やそれを連結した原薬を高純度かつ高効率で合成・精製する製造技術の開発を進めている他、原薬を高精度に解析する分析技術の開発を推進しています。さらに、核酸医薬の臨床試験を実施したり、審査・承認したりするには、核酸医

図2 新型コロナに対する核酸医薬を開発中



小比賀教授らは、ヒトの細胞に感染・侵入した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のゲノム(RNA)に直接作用し、ウイルスの増殖を抑えるアンチセンスを開発中です。日本医療研究開発機構(AMED)の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業では、治療薬候補のアンチセンスを絞り込み、実際の製造や非臨床試験を進めました。

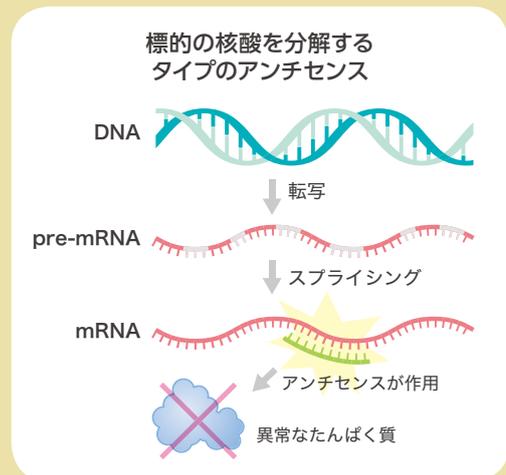
薬を評価するための規制科学(レギュラトリーサイエンス)が必要となりますが、国内のアカデミアや審査当局と連携し、核酸医薬に含まれる不純物の毒性を科学的に評価するための研究も進めています。

こうした要素技術の確立により、製造コストが低減され、革新的な核酸医薬の早期実用化につながると期待されます。また、産学官協働で研究開発を進めることで、国内の核酸医薬の専門家ネットワークの構築にも役立ちます。

## KEYWORD

### アンチセンス

核酸医薬は、siRNAやアンチセンス、アプタマーなど複数の種類に分類されます。アンチセンス(アンチセンス医薬)はその一種で、標的とする核酸(mRNA)に相補的に結合し、(1)標的の核酸を分解するタイプと、(2)たんぱく質産生に向けたスプライシングを制御するタイプ——に大別されます。分解型のアンチセンスは、標的の核酸を分解し、疾患に関連する異常なたんぱく質の産生を抑えることで、効果を発揮します。





低分子薬 中分子薬 核酸医薬 創薬技術

新たな創薬標的になり  
得たんぱく質数 **約1300個**

## 標的の構造を解析する「構造生物学」 理想的な化合物のデザインが可能に

治療薬の多くは、疾患関連たんぱく質などの創薬標的に働きかけることによって機能しています。近年、こうした創薬標的の立体構造を解析し、最適な候補化合物をデザインする手法が創薬の1つの潮流となっています。



理化学研究所生体分子動的構造研究チーム  
嶋田一夫チームリーダー



東京医科歯科大学高等  
研究院卓越研究部門  
藤吉好則特別栄誉教授



産業技術総合研究所  
細胞分子工学研究部門  
福西快文主任研究員

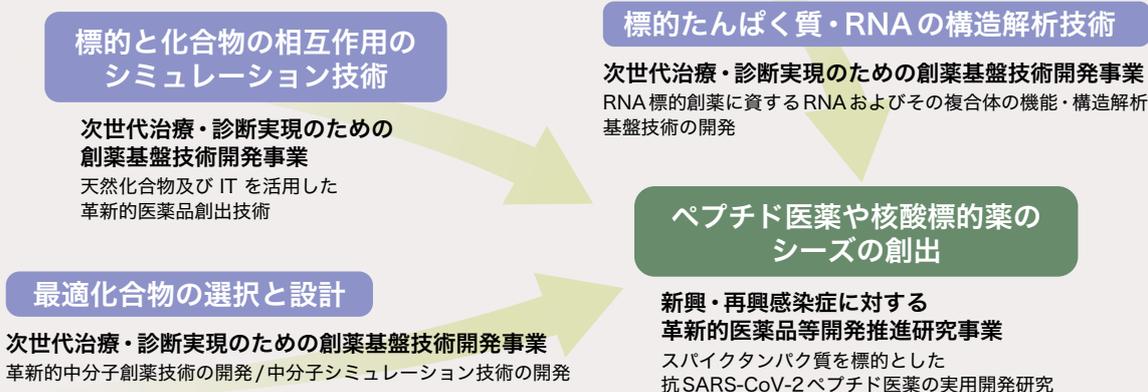
近年、創薬標的の立体構造を精密に解析することで、候補化合物を効率的に創製する試みが広がっています。立体構造が分かれば、適当な作用点が見つからなかった創薬標的も標的化できるようになると見込まれています。たんぱく質などの立体構造を解析し、その機能を探る学問は「構造生物学」と呼ばれますが、構造生物学の活用が創薬の新潮流となっているのです。

### 立体構造を解析する技術は主に3種類

理化学研究所生体分子動的構造研究チームの嶋田一夫チームリーダー、東京医科歯科大学

高等研究院卓越研究部門の藤吉好則特別栄誉教授、産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門の福西快文主任研究員の3人は、構造生物学を創薬に活用するための基盤づくりをけん引している研究者です。たんぱく質や核酸などの立体構造を解析する技術には「X線結晶構造解析」や「核磁気共鳴 (NMR) 法」などがありますが、最近では試料を薄い氷の膜に埋め込んで電子顕微鏡で観察する「クライオ電子顕微鏡」の活用も進んでいます (図2)。また、解析結果を基に、創薬標的にマッチする候補化合物を創製するためのアルゴリズム (ソフトウェア) も必要に

図1 構造生物学を創薬に応用するための基盤づくり



日本医療研究開発機構 (AMED) は、複数の事業を通じて、構造生物学を創薬に活用するための基盤づくりを進めてきました。列挙した事業は、理化学研究所生体分子動的構造研究チームの嶋田一夫チームリーダー、東京医科歯科大学高等研究院卓越研究部門の藤吉好則特別栄誉教授、産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門の福西快文主任研究員が関与したものです。

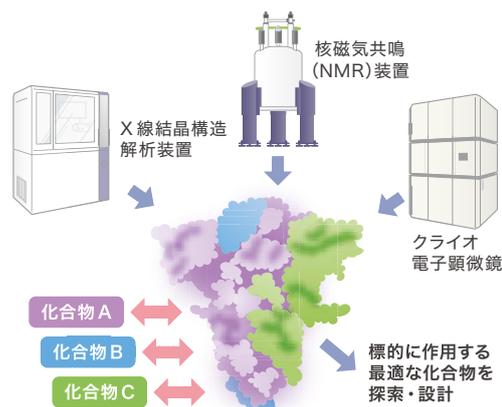
なります。3人の研究者は、これらの技術を創薬に活用するため複数の要素技術を確立してきました(図1)。

例えば、細胞上や細胞内のたんぱく質は、多くの治療薬の創薬標的になっていますが、常時一定の構造をとっているわけではなく、ダイナミックに構造を変化させながら機能します。そこで構造を変化させることを念頭に、創薬標的のたんぱく質の立体構造を解析し、候補化合物を設計できるようなモデリング手法を開発。創薬標的となる複数のたんぱく質に同モデリング手法を適用することで、有望な候補化合物を見いだしました。また例えば、細胞膜に埋まったたんぱく質(膜たんぱく質)は、今後も多くの治療薬の創薬標的になると期待されていますが、膜から取り出すと構造が崩れてしまう課題がありました。そこでクライオ電子顕微鏡やNMR装置を用いて膜たんぱく質の立体構造を解析する手法を開発。複数の膜たんぱく質の立体構造を決定しました。

### たんぱく質間相互作用を阻害する中分子薬に挑戦

3人の研究者は、低分子薬とは異なる、新たな創薬モダリティの創製に、構造生物学を活用するための基盤づくりも進めています。その1つが、中分子薬の創製に構造生物学を用いるための基盤づくりです。たんぱく質間相互作用(PPI)は有望な創薬標的として期待されていますが、それを阻害したり、強化したりするには、大きめの化合物が必要になります。低分子薬より分子量が大きい中分子薬は、低分子薬では不可能だったPPIを標的化できると期待されています。ただし、大きい故に細胞膜を透過しにくく、細胞

図2 構造生物学に用いられる主な解析技術



X線結晶構造解析、核磁気共鳴(NMR)法、クライオ電子顕微鏡は、それぞれ得意とする解析対象の分子量が異なるなど、一長一短があります。個別の技術には限界がありましたが、複数の技術を組み合わせることで、たんぱく質の複合体など幅広い創薬標的の立体構造を明らかにできるようになりました。それにより、構造生物学の創薬応用が一気に加速しました。

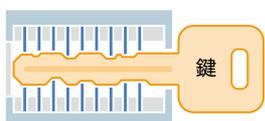
内の創薬標的にほとんど届かないという課題がありました。そこで、中分子薬の一種であるペプチドを材料に、構造生物学を応用して細胞膜透過能を持つペプチドをデザインする手法を開発。細胞膜を透過しやすいペプチドなどを設計することが可能になりました。

現在は、mRNAとたんぱく質、mRNAと低分子薬の立体構造を解析する技術の開発に着手しています。mRNAに作用する核酸医薬やmRNAに作用する低分子薬の実用化が始まったことで、mRNAを標的とした創薬は世界的に活発化しています。こうした新しい創薬モダリティの創製に立体構造を活用できれば、革新的な核酸医薬や低分子薬を患者に届けられるようになることが期待されています。

## KEYWORD

### 構造生物学

創薬標的(鍵穴)の構造を解明することが重要



構造生物学は、たんぱく質、核酸(DNAやRNA)といった生体高分子の立体構造や運動性を解明することによって生命活動の理解を目指す学問です。疾患の病態に関わる生体高分子を解明することによって疾患の発症機構を明らかにできれば、新しい低分子薬や中分子薬の開発につながると期待されます。



ハンチントン病治療薬  
市場の推定成長率 **30%超**

# 希少難病のトリプレットリピート病に挑む 繰り返し配列を短縮化する新アプローチ

希少難病のトリプレットリピート病は、特定の3塩基の繰り返し配列が異常に伸長して引き起こされる疾患です。山口大学大学院医学系研究科の中森雅之教授は、伸長した繰り返し配列を短縮化するという、前例のないアプローチでトリプレットリピート病を治そうとしています。

**中森雅之** 教授

山口大学大学院  
医学系研究科



トリプレットリピート病は、ゲノムを構成する4塩基のうち、特定の3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することで引き起こされる遺伝性神経疾患の総称です。これまでの研究により、ハンチントン病や脊髄小脳失調、筋強直性ジストロフィー1型などがトリプレットリピート病であることが分かっていますが、現在のところ、有効な治療法はありません。中森教授らの研究チームは、そうしたトリプレットリピート病の治療法を開発しようと研究開発を進めています。

現在、開発しているのは、ハンチントン病に対する低分子薬です。ハンチントン病は、自分の意思と無関係に体が動いたり、人格が変わったり、認知機能が低下したりと、様々な症状を呈する神経変性疾患です。国内有病率は10万人に1人程度と極めてまれで、治療法はありません。

## 繰り返し配列が長いほど重症化する

ハンチントン病は、ハンチンチン (HTT) 遺伝子上にある3塩基の繰り返し配列 (CAGリピー

図1 トリプレットリピート病に対する治療薬の開発段階



**科学研究費助成事業・研究活動スタート支援**

トリプレットリピート病における  
リピート伸長機構の解明と制御

**科学研究費助成事業・挑戦的萌芽研究**

伸長リピート 特異的転写抑制による  
リピート病の根源的治療開発

**科学研究費助成事業・若手研究 A**

リピート長制御による  
トリプレットリピート病の新規治療法の開発

**難治性疾患実用化研究事業**

核酸標的低分子による  
トリプレットリピート病の治療開発

**科学研究費助成事業・基盤研究 B**

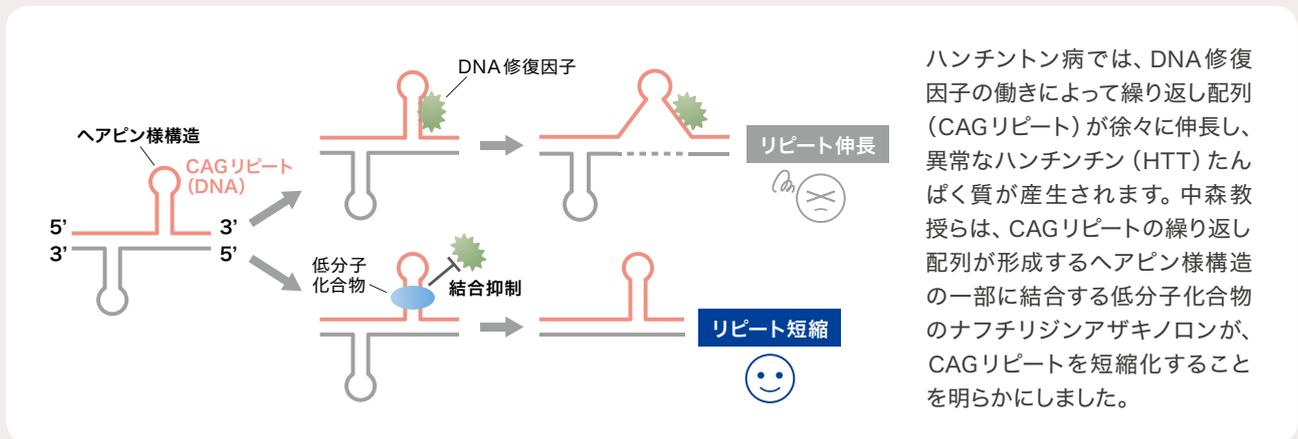
トリプレットリピート病のリピート長変動機構解明と  
リピート短縮治療の基盤確立

**次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業**

RNA 結合 PPR 蛋白を用いた  
難治性神経筋疾患における異常 RNA 標的治療

日本学術振興会や日本医療研究開発機構 (AMED) はこれまで、科学研究費助成事業や次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業、難治性疾患実用化研究事業などを通じ、トリプレットリピート病に対する治療薬の研究開発を支援してきました。ハンチントン病の原因である繰り返し配列 (CAG リピート) を短縮させる低分子化合物については、動物で有効性が確認された段階です。

図2 ハンチントン病に対する低分子化合物の作用メカニズム



ハンチントン病では、DNA修復因子の働きによって繰り返し配列（CAGリピート）が徐々に伸長し、異常なハンチンチン（HTT）たんぱく質が産生されます。中森教授らは、CAGリピートの繰り返し配列が形成するヘアピン様構造の一部に結合する低分子化合物のナフチリジンアザキノロンが、CAGリピートを短縮化することを明らかにしました。

ト)が異常に伸長。その結果、異常なハンチンチンたんぱく質が産生され、それが凝集体を形成して、多様な障害を誘導し、神経細胞の変性が引き起こされます。CAGリピートが長ければ長いほど重症化することや、年をとればとるほどCAGリピートが伸長することが分かっています。

### ヘアピン様構造に作用しリピートを短縮化

中森教授らは、異常伸長したCAGリピートに直接作用する低分子薬などを用いて同配列を短縮化することで、ハンチントン病の重症化を抑制したり、発症を遅らせたりすることを目指しています。研究チームは、異常伸長によってCAGリピート（DNA）がたわみ、ヘアピン様構造をとることに着目。特定のDNAの構造に結合することが知られていた低分子化合物（ナフチリジンアザキノロン）が、ヘアピン様の構造の一部に直接作用してCAGリピートの伸長を抑制し、結果

的にCAGリピートの短縮を促すことを細胞レベルの実験で突き止めました。

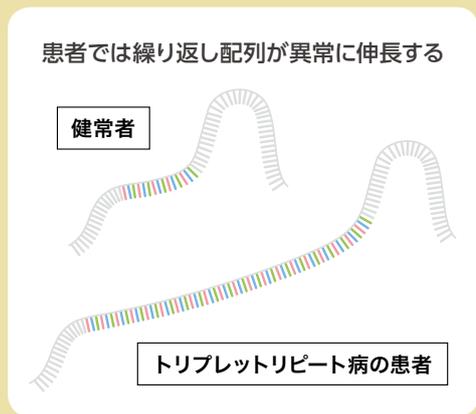
さらに、ハンチントン病を再現したモデルマウスの脳に、低分子化合物を投与したところ、CAGリピートが短くなることを証明しました（図1、図2）。研究チームは、その低分子化合物をハンチントン病の治療薬として実用化するべく、研究開発を続けています。

別のトリプレットリピート病である筋強直性ジストロフィー1型に対する治療法の開発にも取り組んでいます。筋強直性ジストロフィーは、筋強直性ジストロフィープロテインキナーゼ（DMPK）遺伝子上にあるCTGリピートが異常に伸長する筋疾患です。研究チームは、CTGリピート（DNA）から転写されるCUGリピート（mRNA）に直接作用するPPRたんぱく質を活用し、遺伝子治療によって筋強直性ジストロフィー1型を治せないか、検討を進めています。

## KEYWORD

### トリプレットリピート病

ゲノムを構成するアデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、チミン（T）のうち特定の3塩基の繰り返し配列が、健常者に比べて異常伸長することで引き起こされる遺伝性神経疾患の総称。日本で指定難病となっているハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、球脊髄性筋萎縮症など、複数の疾患がトリプレットリピート病であることが分かっていますが、有効な治療法はありません。





新たにがんと診断された国内患者数 **約99万人**

# がん攻撃に「待った」をかける細胞を封印 免疫にがんを攻撃させる治療法を開発中

免疫にがんを攻撃させるがん免疫療法は、「制御性T細胞」の存在で十分効果を発揮できないことがあります。国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野の西川博嘉分野長は、制御性T細胞に着目し、がんの予防から治療、予後の改善まで広範な研究を推進しています。

## 西川博嘉 分野長

国立がん研究センター研究所  
腫瘍免疫研究分野



ヒトの免疫システムは、外来の微生物と同様、がんを異物と認識すれば排除しようとします。多くの場合、がん細胞が生まれても免疫が発動して排除にかかります。しかし、免疫が十分機能しないとがん細胞が増え続け、死に至ります。2021年、国内では約38万人が、がんで命を落としました。

## がんへの攻撃に「待った」をかける制御性T細胞

免疫システムは様々な役割を持った多様な免疫細胞によって機能しています。ある細胞は、が

んや細菌などの異物を攻撃します。ただし免疫細胞の中には、こうした攻撃に「待った」をかける細胞がいることが分かってきました。その代表が制御性T細胞です。西川分野長は、がんへの攻撃に「待った」をかける制御性T細胞に着目し、がんの予防から早期発見、新規治療法の開発、治療効果の予測や増強、予後の改善まで広範な研究を推進しています(図1)。

その一例が、制御性T細胞を封印して、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の効果をも高める治療法の開発です。ICIは、免疫細胞にかかって

図1 がん細胞への攻撃に「待った」をかける制御性T細胞を封印する治療法の開発段階



### 次世代がん医療創生研究事業

がん細胞および免疫応答解析に基づく  
がん免疫療法効果予測診断法の確立

### 次世代がん医療加速化研究事業

腫瘍浸潤細胞の時間的空間的变化に基づく  
免疫抑制機構の解明と治療への展開

### 革新的先端研究開発支援事業

### 革新的がん医療実用化研究事業

T細胞応答の多様性回復による  
がん免疫併用療法の開発

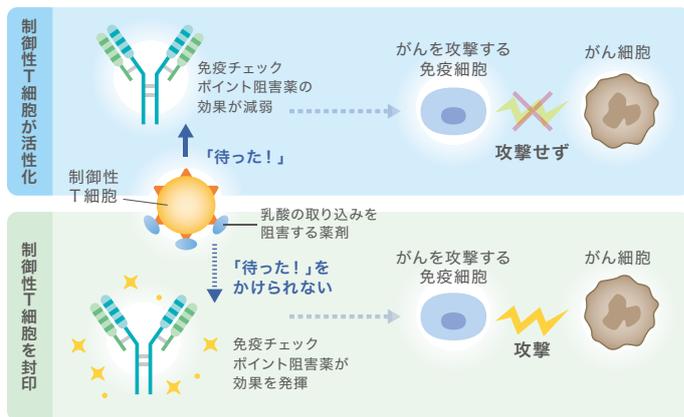
### 革新的がん医療実用化研究事業

臓器・組織の特異性に着目した  
新規免疫複合療法の開発

腸内細菌叢のがん免疫応答への  
関わりの解明によるがん治療への展開

日本医療研究開発機構(AMED)は、次世代がん医療創生研究事業や次世代がん医療加速化研究事業、革新的がん医療実用化研究事業などを通じて、がんにおける制御性T細胞の役割の解明を後押ししてきた他、制御性T細胞を封印したり、除去したりする治療法の開発を支援してきました。現在、治療法の開発は、探索研究段階にあります。

図2 制御性T細胞を封印すると免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果が高まる



肝臓に転移したがん組織において、制御性T細胞は乳酸を積極的に取り込み、エネルギーに変えて活性化するため、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が効きにくくなっていました。西川分野長らは、乳酸の取り込みを阻害して制御性T細胞を封印することで、ICIの効果が高まることを突き止めました。

いるブレーキを解除し、免疫が再び、がん細胞を攻撃できるようにするがん免疫療法の一つです。ICIは、2018年、京都大学の本庶佑特別教授がノーベル生理学・医学賞を受賞したことで話題になりました。

ICIの登場によって、進行がんの患者の中には長期に生存できるケースが出てきました。一方、ICIで治療しても、半数の患者で効果が認められないという現実があります。さらに困ったことに、肝臓に転移を起こしたがん患者などでは、ICIで治療すると、かえってがんが悪化してしまうことがあるのです。

西川分野長らの研究チームは、肝臓に転移を起こしたがん患者を対象に解析を実施。がん組

織に入り込んだ制御性T細胞が、ICIの標的分子 (PD-1) を強力に発現して活性化し、ICIを効きにくくしていることを突き止めました。他の免疫細胞とは違い、制御性T細胞上には乳酸を取り込む輸送たんぱく質 (乳酸トランスポーター) が高発現していることから、乳酸を積極的に取り込み、それをエネルギーに変えて活性化できるのです。

実は、肝臓に転移したがん組織では、乳酸の濃度が高くなることが知られています。肝臓に転移を起こしたがん患者がICIの治療で悪化するのには、制御性T細胞が乳酸をエネルギーとして取り込んで

活性化し、免疫システムによるがんへの攻撃に「待った」をかけているためだったのです。

### 乳酸の取り込み阻害で制御性T細胞を封印

西川分野長らは、乳酸の取り込みを阻害する薬剤 (モノカルボン酸輸送体1阻害薬) が、制御性T細胞の活性化を抑えることを確認。さらに、肝臓に転移を起こしたモデルマウスに対し、同薬剤とICIを併用投与すると、制御性T細胞の活性化が封印され、ICIの効果が高まることを明らかにしました (図2)。こうした治療法が実現すれば、現在はICIで十分な効果が得られないがん患者を減らし、より多くのがん患者がICIの恩恵を受けられるようになると期待されています。

## KEYWORD

### 制御性T細胞

制御性T細胞には二面性がある

- リウマチや1型糖尿病などの自己免疫疾患を抑える
- がん細胞を助ける
- 感染症を助ける

制御性T細胞は、活性化すると免疫細胞による攻撃に「待った」をかける機能を持っています。自己免疫疾患では、制御性T細胞は疾患を食い止める機能を果たしており、制御性T細胞をさらに活性化して免疫を抑えるアプローチが検討されています。がんや感染症においては、制御性T細胞はがんや感染症を悪化させる機能を果たしており、制御性T細胞を封印して免疫を援護するアプローチが検討されています。



腸内細菌を利用した  
治療薬の想定市場規模  
(2027年)

約2000億円

# 免疫を増強したり沈静化する腸内細菌 抗がん剤の効果増や感染症治療に期待

慶應義塾大学医学部の本田賢也教授は、免疫の働きに深く関与している腸内細菌を突き止めました。腸内細菌は、免疫に働き掛ける抗がん剤の効果を強化したり、新型コロナなどの感染症を予防・治療したりする医薬品に応用される可能性を秘めています。

## 本田賢也 教授

慶應義塾大学医学部  
微生物学・免疫学教室



腸管内に生息する腸内細菌が注目されています。その種類は1000種類に及び、菌数はヒトの細胞の60兆個を上回る100兆~200兆個に達します。これらの菌の固まりを腸内細菌叢と呼びます。従来、腸内細菌の生態には不明な点が多く、私たちの健康にどのような影響を与えるのかが、はっきりしませんでした。

近年、様々な解析技術や実験手法が確立したことで、腸内細菌の実態解明が急速に進展。腸内細菌を治療や創薬に応用する試みのいくつかは、臨床応用の段階に到達しています。米国では、腸内細菌製剤の「REBYOTA」が、重症の下

痢などを引き起こすクロストリジウム・ディフィシル感染症の再発予防薬として承認されました。REBYOTAは、健康な人の糞便から調製した「腸内細菌カクテル」という医薬品です。

## 免疫を増強する腸内細菌を発見

現在、腸内細菌研究のトピックスとして注目されているのは、免疫と腸内細菌の関係です。新しいタイプの抗がん剤として普及が進んでいる免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果も、患者の腸管の腸内細菌叢の種類に左右されます。ICIは、患者自身が持っている「がん細胞を攻撃

図1 腸内細菌を利用した治療薬の開発段階



### 革新的先端研究開発支援事業

腸内細菌株カクテルを用いた新規医薬品の創出

### 革新的先端研究開発支援事業

腸内常在細菌特性理解に基づく  
難治性疾患新規治療法の開発

### 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業

腸内マイクロバイーム制御による次世代創薬技術の開発/  
有益細菌探索に基づく合理的に設計された新規MB制御医薬品の創出

### ウイルス等感染症対策技術開発事業

腸内細菌モデュレーションによるSARS-CoV2感染制御

日本医療研究開発機構 (AMED) はこれまで、革新的先端研究開発支援事業、ウイルス等感染症対策技術開発事業、次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業など、複数の事業を通じて本田教授の腸内細菌研究を支援してきました。免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の効果を高める腸内細菌製剤については、動物で有効性が確認された段階です。

図2  
トリプシンを分解して悪玉菌を減ばす腸内細菌

たんぱく質分解酵素であるトリプシンは、悪玉菌を撃退する抗体 (IgA) をも分解してしまいます。トリプシンを分解する腸内細菌は、IgAの分解を防ぎ、悪玉菌の排除に役立つことが期待されています。



する免疫細胞 (CD8 陽性 T 細胞) が多いほど、強い抗がん作用を発揮します。この CD8 陽性 T 細胞の増減に、患者の腸内細菌叢が関係しているのだということが明らかになっています。

本田教授らの研究チームは、健康な人の糞便中から CD8 陽性 T 細胞を活性化させる作用がある 11 種類の菌株を同定し、取り出すことに成功しました。また、皮下にがん細胞を移植して人工的にがんを発病させたマウスに、ICI と腸内細菌を一緒に投与したところ、ICI を単独で投与した場合より、強いがん縮小効果が得られることも確認しました。この成果を基に今後、ICI の効果を高める腸内細菌製剤が開発される可能性があります (図1)。

### ヒト体内の腸内細菌はヒトに応用しやすい

「ヒトの体内にいる菌は、体外で生息する菌より治療薬として利用しやすいはず」——。こう考える本田教授は、有用な菌をヒトから取り出すこ

とを重視しています。「トリプシン分解菌」の発見は、そうした考えから生まれた研究成果です。

トリプシンは強力なたんぱく質分解酵素の一種で、腸内で病原菌を撃退する働きを持つ抗体まで分解してしまうことが分かっていました。トリプシンが分解されないまま腸内にとどまると、抗体が無くなってしまい、有害な細菌やウイルスに感染しやすくなります。そこでトリプシンを分解する菌を探したところ、首尾よく発見することができました (図2)。

トリプシン分解菌を植え付けたマウスを「ノトバイオート解析」したところ、ウイルスによる死亡率が減るとともに、体内のウイルス量も減少していました。またトリプシン分解菌には、新型コロナウイルスなどの感染症による下痢や呼吸困難を軽減させる働きがあることも明らかになりました。今後は腸管感染症や新型コロナウイルスなどの感染症を対象に、トリプシン分解菌の働きを利用した予防法や治療法の開発が期待されます。

## KEYWORD

### ノトバイオート解析

ヒトの腸内細菌の機能を調べるためには、無菌状態の動物の腸管に特定の細菌を植え付けて、その菌の役割や機能、体内での分布状態などを解析します。この手法を「ノトバイオート解析」といいます。腸内細菌は試験管内でも培養できますが、ヒトの腸内とは異なる挙動をします。マウスなどの実験動物を用いて、ヒトの腸内に近い環境で腸内細菌を解析できれば、治療応用が早まると期待されています。



# 連続生産向けに国産細胞を開発 高密度かつ長期間の培養が可能に

たんぱく質医薬の新たな生産方式として、複数の製造工程をつなげ、原材料を絶えず投入して最終産物まで仕上げる連続生産が注目されています。本研究では、連続生産の実現に向け、高密度で長期間培養できる国産のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を開発しました。

複数の製造工程をつなげ、一気通貫で最終産物まで仕上げる連続生産方式で、たんぱく質医薬を製造する動きが活発化しています。連続生産には、施設の小規模化、製造コストの低減、品質の向上といった多くの利点があります。

## 連続生産にはくたびれずに働く細胞が必須

たんぱく質医薬の製造工程のうち、初期の重要な工程が、培養槽でチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞などを培養し、目的のたんぱく質を生産する培養工程です。そして、たんぱく質医薬 (特に抗体医薬) の連続生産には、培養工程において、長期間、高密度で培養しても、くたびれずによく働き、質の高いたんぱく質をたくさん作り続ける CHO 細胞が欠かせません。

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合ではこれまで、既存の CHO 細胞の約2倍のスピードで増殖するなど、高性能の国産 CHO 細胞である「CHO-MK 細胞」を開発してきました。本研究では、九州大学大学院工学研究院の上平正道教授らの研究チームが、連続生産の実現に向け、CHO-MK 細胞を育種。同細胞を用いて、試験的に複数のたんぱく質医薬 (抗体医薬) を連続生産し、その性能を検証しました。その結果、培養槽の中で長期間、高密度で培養しても、高い生存率を維持し、安定的に高品質のたんぱく質 (抗体) を生産し、ウイルスに抵抗性を示す高性能の CHO-MK 細胞が開発できました (図1)。現在製薬企業が、実際のたんぱく質医薬の製造に同細胞を活用する段階に入っています。

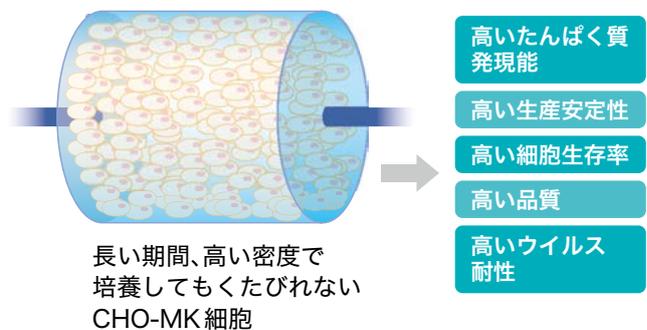
## K E Y W O R D

### CHO 細胞



チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞は、抗体医薬をはじめとするたんぱく質医薬の製造に広く使われている動物細胞です。たんぱく質医薬はたんぱく質が主成分のため、化学合成できません。そこで、目的のたんぱく質を発現する遺伝子を CHO 細胞などに導入。培養槽で培養し、分泌されたたんぱく質を分離・精製して製造します。

図1 連続生産に適した国産細胞 (CHO-MK 細胞)



たんぱく質医薬 (特に抗体医薬) の連続生産には、長期間、高密度で培養してもよく働く CHO 細胞が欠かせません。本研究では、国産の CHO-MK 細胞をベースにさらなる育種を行った結果、長期間、高密度で培養しても、高い性能を発揮する連続生産向けの CHO-MK 細胞が開発できました。

# たんぱく質医薬の連続生産に向け 複数のシステムから成る基盤確立

たんぱく質医薬を連続生産するには、連続的な培養・分離・精製を可能にしたり、その工程を管理したりするシステムが必要です。本研究では、たんぱく質医薬の連続生産に必要な複数のシステムや技術を開発し、高収率、高品質で連続生産できるプラットフォームを確立しました。

医薬品の製造を、従来のバッチ生産から連続生産にシフトさせる動きが広がっています。バッチ生産は、1つの製造工程（培養槽や装置）に原材料を投入し、中間産物を製造後に一度取り出し、次に移行する、ステップ・バイ・ステップの生産方式です。一方、連続生産は複数の製造工程（培養槽や装置）をつなぎ、原材料を絶えず投入して最終産物まで一気通貫で仕上げる生産方式です。連続生産には、施設の小規模化、製造工程の開発期間短縮、製造コストの低減、品質の向上など、数多くの利点があります。

## 複数工程組み合わせて製造するたんぱく質医薬

連続生産は、これまで低分子薬に導入されてきましたが、近年は抗体医薬をはじめとするた

んぱく質医薬に導入する動きが出ています。ただ、たんぱく質医薬は複数の工程を複雑に組み合わせるため、連続生産の実現は、簡単ではありません（図1）。

大阪大学大学院工学研究科の大政健史教授らの研究チームは、抗体医薬を連続生産するために(1)連続的に培養を行う灌流培養システム、(2)連続的な分離・精製システム、(3)連続生産のプロセスを管理し、品質をモニタリングするシステム、(4)連続生産を前提としたウイルス安全性の管理技術——を開発しました。同時に、連続生産に必要な装置や試薬なども開発しました。その上で、各システム・技術を集約し、高収率、高品質でたんぱく質医薬を連続生産できるプラットフォームを確立しました。

### KEYWORD

## 連続生産



連続生産は、複数の製造工程をつなげた上で、原材料を絶えず投入することで、最終産物まで一気通貫で仕上げる生産方式です。化学品や食品の製造に導入されてきましたが、近年、医薬品の製造にも使われるようになり、低分子薬に先行して導入されていました。さらに近年は、抗体医薬などたんぱく質医薬の製造にも使われつつあります。



図1  
たんぱく質医薬の  
基本的な製造工程

目的たんぱく質を産生する細胞を培養し、たんぱく質を分離後に、ウイルスを不活化し、最終精製後、ウイルスを除去。たんぱく質を分注・充填して原薬を製造します。この流れを原薬まで一気通貫で仕上げるのが連続生産です。

# 高機能なCHO細胞を創出へ 遺伝子の探索法や導入法を確立

抗体医薬などの製造では、高い品質の抗体を高い生産性で産生するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を創出できれば理想的です。本研究では、高機能化に寄与する遺伝子を探索し、人工染色体を用いてCHO細胞に導入。高い機能が発揮されることを確認しました。

抗体医薬などのたんぱく質医薬では、目的たんぱく質を生産するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞の機能が、品質や製造コストを大きく左右します。高品質のたんぱく質を高い生産性で産生・分泌するCHO細胞を用いることができれば理想的ですが、既存のCHO細胞には改善の余地があるのが実情です。本研究では、理想的なCHO細胞を、人為的に創出するための基盤技術を開発しました。

## 遺伝子の運び屋として人工染色体を利用

徳島大学大学院社会産業理工学研究部の鬼塚正義助教(現講師)らの研究チームはまず、CHO細胞を高機能化する複数の遺伝子(高機能化因子)

を、因子同士の相性も含めて探索。見いだした候補因子をCHO細胞に簡易的に導入・評価し、高機能化因子を同定しました。次に、あらかじめ人工染色体が搭載されたCHO細胞を用いて、その人工染色体上に高機能化因子2(PEG2)を導入。培養槽でそのCHO細胞を培養して抗体を産生させ、抗体の産生量や細胞生存率が大幅に向上することを確認しました。

加えて、PEG2を導入済みのCHO細胞の人工染色体上に、さらに別の高機能化因子3(PEG3)を導入(図1)。複数遺伝子を導入するベクターとして人工染色体を利用できることや、複数の遺伝子を導入した人工染色体をそのまま他の細胞に移植できることも明らかにしました。

K E Y W O R D

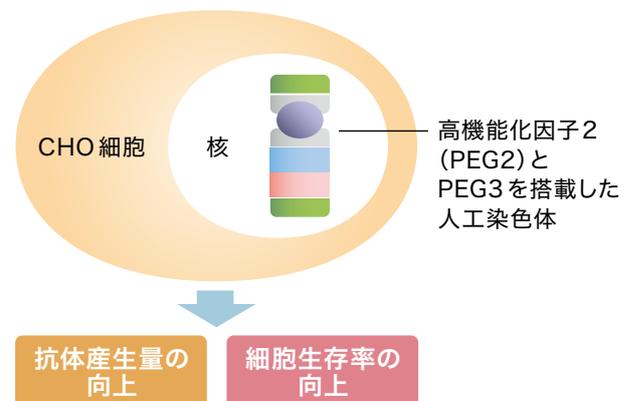
### 人工染色体

染色体 人工染色体

テロメア セントロメア(動原体)

染色体の構成要素を基に、染色体の維持や分裂に不要な遺伝子領域を削って開発されたミニ染色体のこと。ヒト細胞や哺乳類細胞に遺伝子を導入するためのベクターとして利用されています。人工染色体に、目的の遺伝子を導入すると、細胞に内在する染色体とは独立して維持、複製され、遺伝子を安定的に発現します。

図1 人工染色体を用いて機能を強化したCHO細胞



本研究では、あらかじめ人工染色体が搭載されたCHO細胞の人工染色体上に部位特異的に高機能化因子2(PEG2)を導入。抗体の産生量や細胞生存率が大幅に向上したことが分かりました。加えて、その人工染色体上に、さらに高機能化因子3(PEG3)を累積的に導入することにも成功しました。

# 抗体医薬の製造に国産の細胞を開発 これまでの倍速で増えるCHL-YN細胞

本研究では、たんぱく質医薬の製造に広く使われているチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に代わり、国産のチャイニーズハムスター肺由来 (CHL-YN) 細胞を開発しました。CHO 細胞の約2倍のスピードで増殖する特長を有し、複数の企業へライセンスされています。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞は、抗体医薬など、たんぱく質医薬の製造に広く使われている細胞です。その理由は、CHO細胞がたんぱく質の高次構造を形作ったり、糖鎖でたんぱく質を修飾したり、無血清培地で培養したりできるためです。ただ、増殖する速度が遅い、米国で樹立されたため高額なライセンス料を支払う必要があるなど、課題があります。

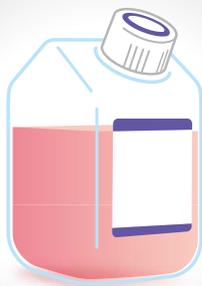
## セルバンクに登録、ライセンスの実績も

大阪大学大学院工学研究科の山野範子助教 (現准教授) らの研究チームは、CHO細胞に代わってたんぱく質医薬の製造に使えるチャイニー

ズハムスター肺由来 (CHL-YN) 細胞を樹立しました。同細胞はCHO細胞と同様、たんぱく質の高次構造を形作ったり、糖鎖でたんぱく質を修飾したりすることができます。本研究では、無血清培地でもCHL-YN細胞が増殖するよう馴化させた結果、CHO細胞の約2倍のスピードで増殖するようになりました。現状、たんぱく質医薬の生産性はCHO細胞と同程度ですが、培養方法の検討などで生産性の向上も図る計画です。

CHL-YN細胞は、理化学研究所のセルバンクへの登録を経て、複数企業にライセンスされています。今後、抗体医薬などの実際の製造に使われることが期待されます (図1)。

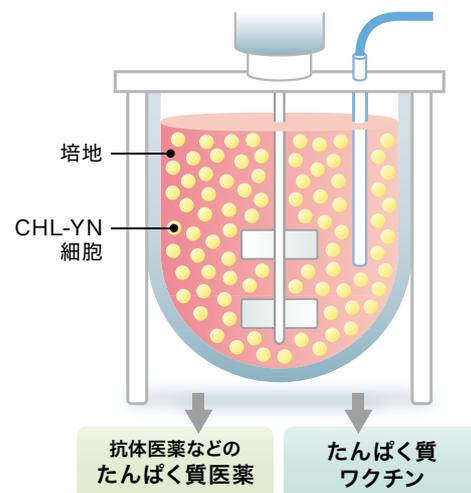
## KEYWORD



## 無血清 培地

ヒトや動物由来の血清を含まない培地のこと。動物細胞は、動物由来の血清を含む培地で培養すると、生体の環境に近く、よく増える性質があります。ただ、動物由来の血清は、組成にばらつきがある上、病原体の感染や免疫反応の発生リスクが払拭できません。そこで医薬品や再生医療等製品の製造には無血清培地が広く使われています。

図1 CHL-YN細胞によるたんぱく質医薬の製造



たんぱく質医薬は、目的のたんぱく質を発現する遺伝子を細胞に導入し、培養槽で培養後、精製して製造します。チャイニーズハムスター肺由来 (CHL-YN) 細胞は、たんぱく質医薬の製造を担う細胞として使われる見通しです。

# 抗体医薬の生産性や経済性を評価する 培養・精製工程のシミュレーション開発

抗体医薬の製造工程は、数多くの単位操作の組み合わせから構成されており、条件設定や技術・装置の組み合わせによって、生産性や経済性が左右されます。本研究では、培養工程、精製工程をシミュレーションし、あらかじめ生産性や経済性を予測できるモデルを開発しました。

抗体医薬は、抗体を産生する細胞の培養工程、抗体を取り出す精製工程など、複数の工程を経て製造されます。ただ、各工程で必要となる単位操作を組み合わせたり、培養工程や精製工程の条件を設定したりと、臨床試験や商業生産向けに抗体医薬の製造工程を確立するには時間や手間がかかっているのが実態です。

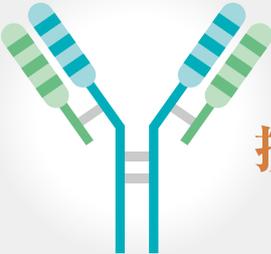
## 製造の実態に応じたシミュレーションが可能に

本研究では、東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻の杉山弘和准教授（現教授）らの研究チームが、実験データや文献情報に基づき、培養工程、精製工程をシミュレーシ

ンできる数理モデルを開発しました。

培養工程については、細胞の増殖や代謝などをシミュレーションするだけでなく、その影響を受けて、抗体の産生量や代謝物の濃度、生細胞の密度、不純物の濃度などがどのように変化するかまでシミュレーションできるようにしました。また、精製工程は、細胞除去、初期精製、ウイルス不活化、最終精製、濃縮といった複数の単位操作から構成されますが、各操作で用いる技術や装置の組み合わせを踏まえて、シミュレーションを実施できるようにしました。その結果、培養・精製工程それぞれの生産性や経済性などを事前に予測できるようになりました（図1）。

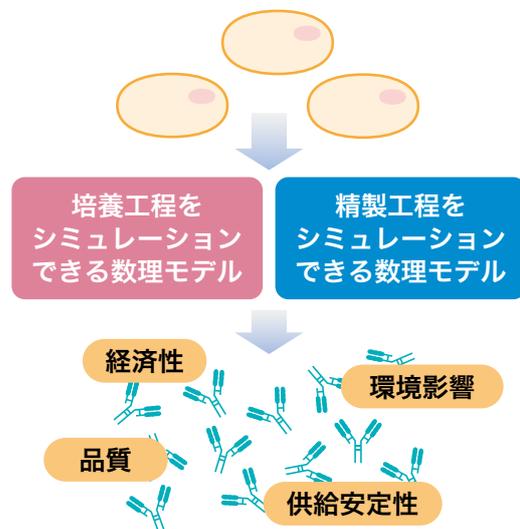
K E Y W O R D



### 抗体医薬

抗体医薬は、生体に元来備わっており、免疫機能で重要な役割を果たしている抗体を主成分とした医薬品です。抗体は免疫グロブリン (IgG) と呼ばれるたんぱく質であるため、抗体医薬はたんぱく質医薬の一種に位置付けられます。疾患の原因分子や増悪分子を標的とした1種類の抗体（モノクローナル抗体）を遺伝子組換え技術などを用いて製造し、投与することで、治療効果を発揮します。

図1 抗体医薬の製造工程のシミュレーション



培養工程、精製工程を対象に、条件、技術・装置を組み合わせることで、抗体医薬の生産性や経済性がどのように変化するかを、シミュレーションできるようになりました。

# ミニサイズの抗体医薬製造へ 高性能の国産微生物を開発

抗体医薬の弱点を克服できる創薬モダリティ(治療手段)として、ミニサイズの抗体医薬(低分子抗体)の開発が進んでいます。本研究では、低分子抗体を高効率に製造できる国産の微生物を開発。活性が高く、生産性も高い低分子抗体を設計するためのルールを確立しました。

抗体医薬は、創薬モダリティの1つとして定着し、がんや自己免疫疾患の治療薬として数多く実用化されています。ただ、通常の抗体医薬(免疫グロブリン)は、分子量が約15万程度と大きく、動物細胞で製造するのでコストがかかる、細胞内に入りにくいといった弱点があります。

## 低分子抗体の製造基盤の確立はこれから

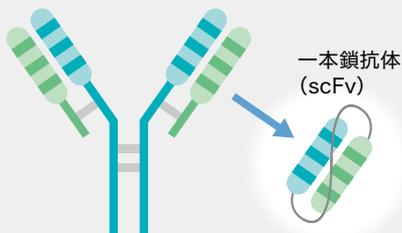
近年、抗体医薬のうち標的に作用する先端部分を取り出した、ミニサイズの抗体医薬(低分子抗体)を開発する動きが出てきています。低分子抗体は、分子量が約3万程度と小さく、微生物で製造できコストが低減できる、細胞内標的を狙えるといった利点があります。ただ現状、低分子

抗体の製造基盤は十分に確立されていません。

神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科の近藤昭彦教授らの研究チームは、低分子抗体の製造用微生物としてピキア酵母と呼ばれる酵母の一種を活用しました。低分子抗体が、どのような構造や配列をしていると効果が高くなり、かつ、ピキア酵母での生産性が高くなるかなど、効率的に低分子抗体を設計するルールを確立しました。また、ピキア酵母に低分子抗体の遺伝子を簡便に導入する技術を確認して複数の遺伝子を破壊するなどし、低分子抗体の生産効率や分泌効率を高めた高性能のピキア酵母を開発しました(図1)。今後、製薬企業が低分子抗体の製造に活用することが期待されます。

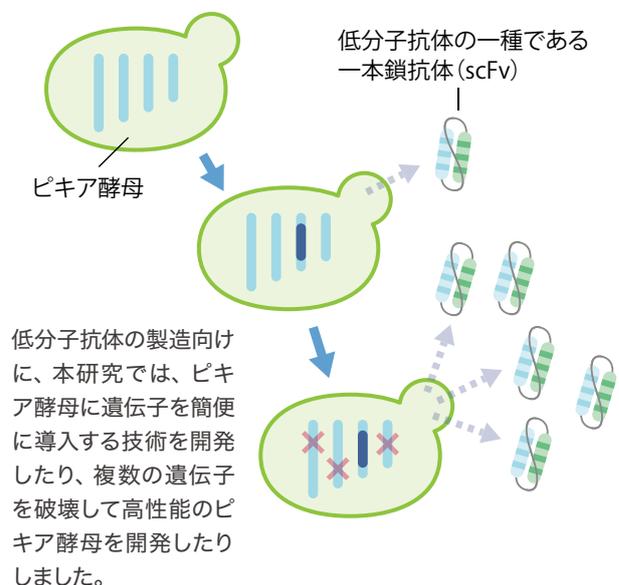
## KEYWORD

### 低分子抗体



低分子抗体は、抗体医薬のうち標的に作用する先端部分を取り出したミニサイズの抗体医薬です。抗体医薬のうち、標的に作用する部分を取り出したフラグメント抗原結合領域(Fab)や重鎖と軽鎖の可変領域をリンカーでつないだ一本鎖抗体(scFv)などが低分子抗体と呼ばれています。

図1 低分子抗体を産生するピキア酵母の開発





中分子薬



創薬技術

中分子薬の想定市場規模 (2030年)

約6.8兆円

# 中分子薬の効率的な設計が可能に 多様な化合物を収集し仮想技術を確立

中分子薬は、新たな創薬モダリティ(治療手段)として期待されています。本研究では、中分子薬の創製に向け、化合物ライブラリーの構築、実験データベースの整備、シミュレーション技術の開発にめどをつけ、中分子薬を効率的に設計できる創薬基盤技術を確立しました。

中分子薬は、たんぱく質同士の相互作用を阻害できるなど、これまでの治療薬では難しかった作用機序を発揮できると期待されています。ただ、中分子薬を効率的に設計できる創薬基盤技術は、十分に確立していませんでした。

北海道大学大学院薬学研究院の前仲勝実教授らの研究チームは、中分子薬の創薬基盤技術を構築するため、(1) 中分子化合物ライブラリーの構築、(2) 実験データベースの整備、(3) 中分子薬シミュレーション技術の開発——を進め、中分子薬の創薬基盤技術を確立しました。

## 製薬企業などで確立した技術の活用が進む

(1) では、北里大学、北海道大学、東京大学の化合物ライブラリーから、天然化合物、環状ペプチド、核酸誘導体など900種類以上の新

規化合物を含む、約2000種類以上の中分子化合物を系統的に収集。「北大-北里大-東大中分子ライブラリー」を構築しました。(2) では、同ライブラリーの中分子化合物について、医薬品としてのポテンシャルを評価する際に重要な、細胞膜の透過性や溶解度といった薬物動態に関わる実験データを収集し、データベース化しました。(3) では、実験データなどを基に中分子化合物の標的への作用の仕方や膜透過性をシミュレーションする技術を開発しました(図1)。製薬企業が創薬に用いている既存の低分子薬のシミュレーション技術のように、中分子薬についてシミュレーションできる技術を確立しました。同技術は製薬企業で実際に使われており、がんや感染症などの治療薬の創製につながると見込まれています。

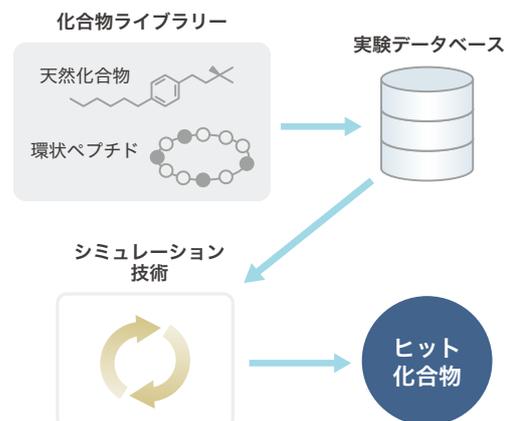
## KEYWORD

### 中分子薬

	低分子薬	中分子薬	たんぱく質医薬
分子量	500未満	500~2000	数万~十数万
具体例	低分子化合物	天然化合物 環状ペプチド 核酸誘導体	生理活性たんぱく質 抗体医薬
特異性	低い	高い	高い
細胞内標的	狙える	狙える	狙えない

中分子薬は、低分子薬とたんぱく質医薬(高分子薬)の中間に位置し、標的に対する特異性が高い、細胞内標的を狙えるといった特長があります。

図1 本研究で確立した中分子薬のシミュレーション技術



本研究では、中分子化合物のライブラリー構築、実験データの収集・整備、シミュレーション技術の開発を進めました。



# 微生物からユニークな化合物を生成 構造を改変してライブラリーを構築

微生物などが産生する天然化合物は、人為的には創出できないユニークな構造を持っていることから、独創的な医薬品のシーズとなります。本研究では、天然化合物の構造の一部や骨格を改変して、中分子薬の候補となる化合物群を作製する創薬技術を開発しました。

天然化合物由来の創薬は日本のお家芸で、これまで多くの医薬品が実用化しています。抗寄生虫薬として製品化された天然化合物を発見したことで、2015年に北里大学の北里大智特別栄誉教授がノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

創薬の過程では、化学合成で化合物の骨格を改変したり、構造の一部を化学修飾したりして、様々な化合物を創出します。しかし、比較的分子量が大きく、不斉炭素の多い天然化合物は化学合成には不利で、構造の改変は困難でした。

## モジュール編集技術で化合物の骨格を改変

多くが医薬品となっている「ポリケタイド」と呼ばれる天然化合物群は、モジュールという酵

素複合体により生産されます。産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門の新家一男研究グループ長らの研究チームは、ノーベル化学賞の受賞で話題になったゲノム編集技術やDNA断片の連結技術を用いて、モジュールの入れ替え、挿入および欠失を精密に行い、構築した遺伝子群を微生物に導入することで、狙い通りの骨格を持った化合物を生合成する技術を開発しました(図1)。

また、化合物の化学修飾に関わる酵素の遺伝子を特定して、微生物に導入。微生物が生成する酵素により、化合物の構造を化学修飾できるようにしました。これらの技術は、製薬企業の創薬研究などで活用され始めています。

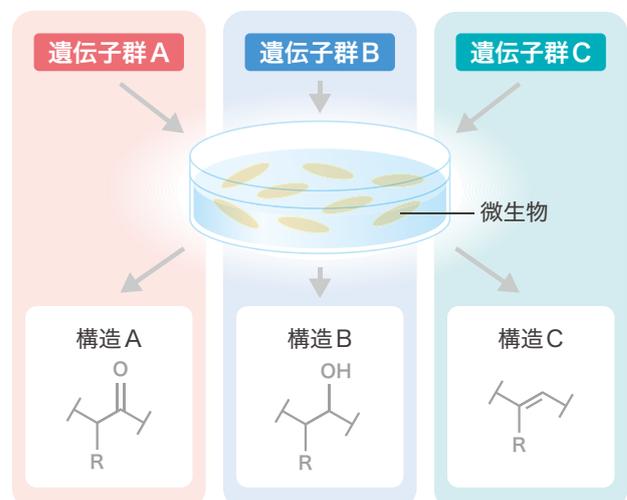
K E Y W O R D

## ゲノム編集技術

特定の配列を破壊する  
新たな配列を加える

遺伝子の配列を狙い通りに改変する技術のこと。任意のDNA配列をガイドRNAで認識して、ヌクレアーゼで切断することで、特定の遺伝子を破壊したり、外来遺伝子を加えたりできます。

図1 構築した遺伝子群から目的の化合物を生成



遺伝子群を構築するモジュールと合成される化合物の構造は対応しています。人工的に構築した遺伝子群を微生物に導入することで、狙い通りの構造を持った化合物を生合成できます。

# 核酸医薬は細胞内への送達に課題 細胞内への移行増強する遺伝子同定

核酸医薬は、遺伝性疾患などの治療薬として期待されていますが、細胞内に取り込まれにくいことが知られています。本研究では、代表的な核酸医薬であるアンチセンスの細胞内への移行に関わる遺伝子を突き止め、核酸医薬の効果を増強できることを示しました。

低分子薬、たんぱく質医薬に続く、新たな創薬モダリティ(治療手段)として、核酸医薬の研究開発が活発化しています。核酸医薬は、核酸を複数連結して構成されます。特定の遺伝子を狙い撃ちできるという、これまでにない作用機序を発揮し、従来の治療薬では狙えなかった標的を狙えるといった利点から、遺伝性疾患や難治性疾患の治療薬として期待されています。

## アンチセンスは構造上、細胞内に移行しにくい

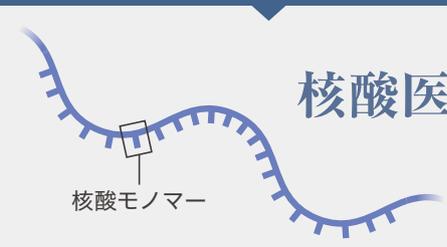
核酸医薬は作用機序によって複数のタイプに分類できますが、アンチセンスと呼ばれるタイプの核酸医薬の開発が先行しています。中でも、RNA分解型のアンチセンスは細胞の核内に入り込み、標的RNAに作用・分解することで効果を発揮します。しかしアンチセンスは構造上、細胞

内に取り込まれにくく、ごく一部のアンチセンスしか標的に作用しないという課題がありました。

国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部の井上貴雄部長らの研究チームは、アンチセンスを細胞内に取り込まれやすくするため、取り込みに関与する遺伝子を探索しました。ヒトの全遺伝子(約1万8000種)から候補を抽出し、細胞レベルの実験で22種の遺伝子を同定。うち、細胞内取り込みに関与すると考えられる遺伝子を複数選んで、それらの遺伝子の働きを増強した細胞を人為的に作製しました。その細胞にアンチセンスを作用させると、標的RNAを分解する効果が増強されることが示されました(図1)。こうした成果は、核酸医薬の細胞内取り込み機構の解明につながり、これまでにない画期的な治療薬の開発に役立つと考えられています。

K E Y W O R D

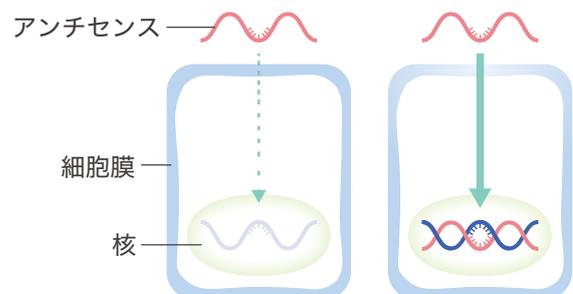
## 核酸医薬



核酸モノマー

核酸医薬は、DNAやRNAのような核酸(核酸モノマー)を連結して作られる医薬品です。作用メカニズムにより、アンチセンスやsiRNA、アプタマーなどのタイプに分けられます。代表格であるアンチセンスやsiRNAの分子量は数千~2万程度であり、核酸医薬は中分子薬に位置付けられています。

図1 細胞への取り込みを増やすと核酸医薬の効果が増強



核酸医薬の中でも、RNA分解型のアンチセンスは、細胞内の核内に入り込んで標的RNAに作用し、標的RNAを分解することで効果を発揮します。これまでアンチセンスは細胞内に取り込まれにくいという課題がありましたが、本研究では細胞内への取り込みを増やす複数の遺伝子を同定。それらの遺伝子の働きを増強するとアンチセンスの効果が増強されることが分かりました。



中分子薬



創薬技術

創薬の標的になりにくい  
たんぱく質の割合

約80%

# 病気の原因を自食作用で丸ごと分解 ミトコンドリア関連疾患の治療に応用

細胞には内部の部品を分解するオートファジー(自食作用)という機能が備わっています。本研究では、薬剤によってオートファジーを誘導して、これまで創薬の標的にするのが困難だったたんぱく質やミトコンドリアを丸ごと分解する治療法の開発を目指します。

細胞には、たんぱく質やミトコンドリアなどを分解するオートファジーという機能が備わっています。2016年、東京工業大学の大隅良典栄誉教授がオートファジーのメカニズムを解明した功績でノーベル生理学・医学賞を受賞しました。オートファジーは日本が強みを持つ研究分野であり、創薬への応用に期待が高まっています。

東北大学大学院生命科学研究所の有本博一教授らの研究チームは、オートファジーを利用した創薬技術「AUTAC(オータック)」を開発しました。AUTACを使って、疾患に関わるたんぱく質やミトコンドリアを分解する治療法の実用化を目指しています。

研究チームはこれまでに、オートファジーを誘

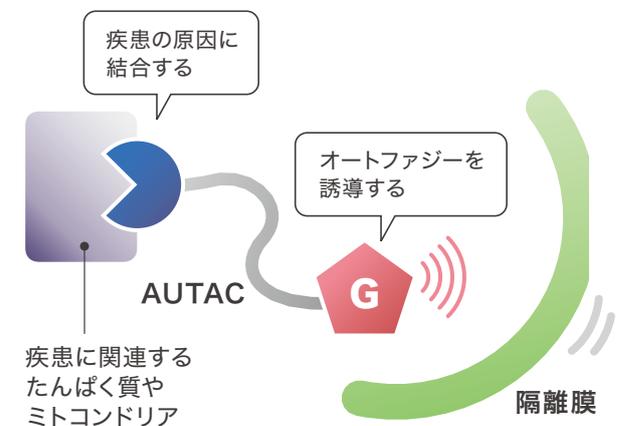
導する特定の化学構造(グアニン誘導体)を発見しました。AUTACは、グアニン誘導体と、疾患に関連するたんぱく質やミトコンドリアに結合する化合物(標的化リガンド)をリンカーで結合したキメラ化合物です(図1)。創薬標的となるたんぱく質などの周辺にオートファジーを誘導して、たんぱく質などの分解を引き起こします。

## ミトコンドリア関連疾患への効果を期待

ミトコンドリアは疾患や老化によって徐々に機能が低下して、機能不全に至ります。これをオートファジーで分解することで、ダウン症などミトコンドリアの機能不全と関連する疾患に効果を示す可能性があります。



図1 「AUTAC(オータック)」の仕組み



左の青色の部位が疾患に関連するたんぱく質やミトコンドリアに結合し、右の赤色の部位(グアニン誘導体)がオートファジーを誘導します。AUTACは創薬標的のたんぱく質などの周辺にオートファジーを誘導し、たんぱく質などの分解を引き起こします。



中分子薬



創薬技術

生体内に存在する  
脂質分子の種類

約10万種

# たんぱく質と脂質の相互作用を標的化 免疫を調整する中分子薬を創製へ

たんぱく質と脂質は、体内で相手を決めて相互作用して活性を示すことから、創薬標的としてのポテンシャルを秘めています。そこで本研究では、たんぱく質と脂質の間の相互作用を増強したり、阻害したりして効果を発揮する中分子薬の開発に向け、研究を進めています。

たんぱく質と脂質の間の相互作用（たんぱく質-脂質間相互作用：PLI）については、これまで十分に研究されておらず、また、たんぱく質と脂質は相手を決めずに（非特異的に）作用していると考えられていました。慶應義塾大学理工学部の藤本ゆかり教授らの研究チームは、一部のたんぱく質と脂質が相手を決めて（特異的に）相互作用することが、種々の生体機能にとって必要であると明らかにしました。このことから、疾患関連のPLIは創薬標的になり得ると考えられ、本研究ではPLIを標的化するための創薬技術の確立を進めました。

脂質のうちリン酸や糖が付加されたものは複合脂質と呼ばれ、様々な生命現象に関わっています。研究チームは複合脂質を人為的に合成す

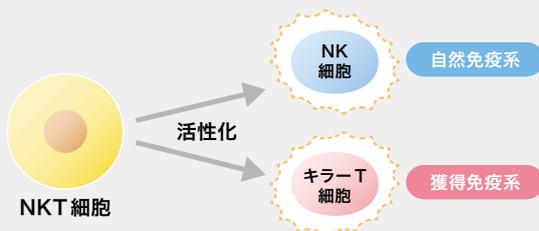
る手法を開発して、多数の複合脂質から成るライブラリーを構築しました。また、それらの複合脂質と標的たんぱく質との親和性や、相互作用がもたらす活性などのデータを収集しました。

## NKT細胞を活性化させる複合脂質を発見

さらに前述のライブラリーから、CD1dという分子に高い親和性を示し、特徴的な脂質構造を持つ複合脂質（GalCer関連物質など）を見いだしました。CD1dとGalCerが結合すると、ナチュラルキラーT（NKT）細胞という免疫細胞が間接的に活性化されることが分かっています（図1）。NKT細胞は他の免疫細胞の機能を高め、免疫力を増強させます。発見された複合脂質は、自己免疫疾患などの治療薬としての実用化が期待されます。

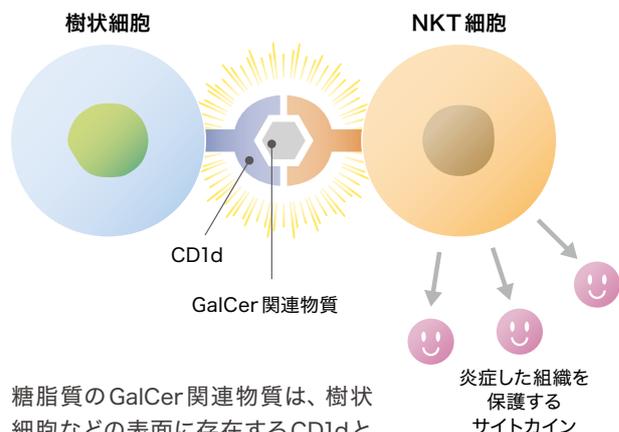
### KEYWORD

## ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞)



NK細胞とキラーT細胞の特徴を併せ持つ免疫細胞のこと。体内の免疫には、生まれながらの自然免疫と、後天的に備わる獲得免疫があります。NKT細胞はこれらを同時に活性化して免疫を強めます。

図1 GalCer関連物質がNKT細胞を活性化させる



糖脂質のGalCer関連物質は、樹状細胞などの表面に存在するCD1dと複合体を形成します。NKT細胞は、その複合体を認識すると活性化して、様々なサイトカインを分泌します。



糖鎖関連



創薬技術

糖鎖修飾を受けた  
体内のたんぱく質

約50%

# 疾患に関連する糖鎖の構造を解析 創薬標的となる糖たんぱく質の発見へ

生体内のたんぱく質に付加された糖鎖は、たんぱく質の機能に不可欠な存在です。日本ではこれまでに糖鎖に関する多くの論文が生み出され、糖鎖研究で世界をリードしてきました。本研究では、疾患に関係する糖鎖を標的とした、これまでにない治療薬の開発を目指しています。

生体内のたんぱく質の多くは、マンノースなどの糖が連なった糖鎖による修飾を受け、糖たんぱく質として存在しています。たんぱく質の様々な部位には、長い直鎖状や分岐状など多様な構造の糖鎖が付いています。たんぱく質に付加された糖鎖は、疾患に関連して付加部位や構造を変えることが分かっています。疾患でのみ認められる糖たんぱく質を創薬標的にできれば、これまでに治療法がなかった疾患の治療につながると期待されます。そこで慶應義塾大学医学部病理学教室の坂元亨宇教授らの研究チームは、治療目的で切除された病変組織中の糖たんぱく質を解析するシステムの構築と、創薬標的と

なる糖鎖の探索を進めています(図1)。

## 2つの技術を組み合わせる糖鎖を精密に解析

研究チームは、糖鎖の質量分析をベースにした技術とレクチン認識による指紋照合をベースにした技術(レクチンアレイ)を組み合わせ、糖たんぱく質を修飾する糖鎖の構造を精密に分析する基盤技術を開発しました。同技術で実際の病変組織を解析したところ、疾患に関連する複数の糖たんぱく質に付加された糖鎖の詳細な構造が得られました。本研究により、疾患でのみ認められる糖たんぱく質を標的とした、これまでにない治療薬が誕生する可能性があります。

K E Y W O R D

レクチン A

レクチン B

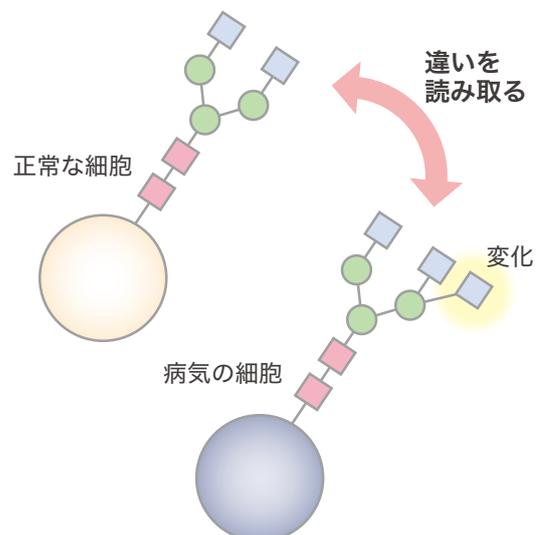
構造 A

構造 B

レクチン

それぞれ決まった糖鎖と結合する能力を持つたんぱく質の総称。多様なレクチンを並べておき、解析したい糖鎖を作用させることで、糖鎖の構造を分析する技術(レクチンアレイ)が実用化しています。

図1 正常な細胞と病気の細胞の糖鎖の違い



疾患になると糖たんぱく質を修飾する糖鎖の構造が変化することが知られています。疾患に関連する糖鎖を解析することで、疾患の診断や治療に役立つと期待されています。



# 免疫受容体と糖鎖の相互作用に着目 免疫・骨代謝異常・がんの治療薬開発へ

自己免疫疾患に対する抗体医薬が複数実用化されていますが、抗体医薬が無効な患者や、徐々に効かなくなる患者もいるため、新たなメカニズムの治療薬が求められています。本研究では免疫受容体と糖鎖の相互作用に着目し、免疫・骨代謝異常・がんに対する治療薬を開発しています。

関節リウマチなどの自己免疫疾患では、免疫細胞が放出する炎症性物質が炎症を引き起こすと考えられています。そこで炎症性物質の働きを阻害する抗体医薬が実用化されていますが、効果が不十分な患者もいます。

東京理科大学研究推進機構生命医学研究所実験動物学研究部門の岩倉洋一郎教授らの研究チームは、骨を破壊する破骨細胞や免疫を調整する樹状細胞上に存在し、免疫の制御や骨の代謝に関わる免疫受容体（樹状細胞免疫受容体：DCIR）に着目しました。DCIRからのシグナルは、それらの細胞の過剰な働きを抑え、疾患の治療に役立つと考えられていましたが、シグナルの引き金（リガンド）は不明でした。そこで研究チームは、特定の糖鎖（二本鎖アシアロ

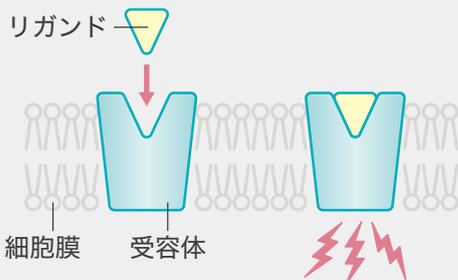
N型糖鎖：NA2）がDCIRのリガンドであることを明らかにしました。

## DCIRとNA2に対する抗体を開発

研究チームは、DCIRとNA2の結合を創薬標的とするために、NA2の量を増やしたり、DCIRを活性化させたりするアプローチを試みました。その結果、特定の酵素を自己免疫疾患のマウスに投与すると、NA2の量が増えて症状が改善することが分かりました。また、DCIRに結合してシグナルを活性化させる抗体も取得できました（図1）。さらに、抗NA2抗体は大腸炎や大腸がんの発症を抑制することが分かりました。発見された酵素や抗体は、免疫・骨代謝異常・がんに対する新たな治療薬になると期待されます。

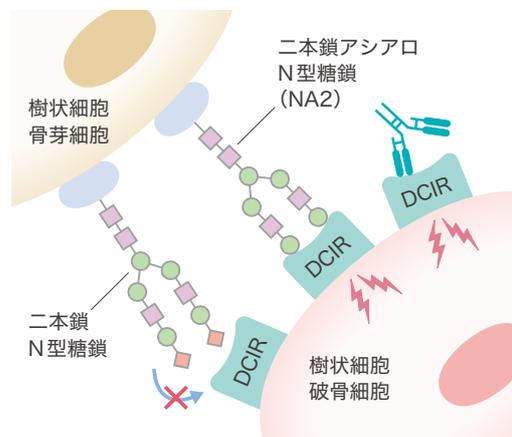
### KEYWORD

## リガンド



生体内で特定の受容体（たんぱく質）に結合して生物学的な反応（シグナル）を引き起こす分子のこと。各受容体に決まったリガンドが結合するため、鍵と鍵穴の関係に例えられます。

図1 樹状細胞免疫受容体 (DCIR) と糖鎖の相互作用



二本鎖N型糖鎖のシアル酸を酵素で除去すると、二本鎖アシアロN型糖鎖 (NA2) になります。研究チームは、樹状細胞免疫受容体 (DCIR) にNA2が結合すると、樹状細胞や破骨細胞に抑制のシグナルが伝達することを発見しました。



糖鎖関連



製造技術

# 糖たんぱく質の機能解明に貢献 工程数を削減し化学合成に道筋

糖たんぱく質は様々な生命現象に関わっており、その機能の解明が重要視されています。しかし、糖たんぱく質を化学合成するには莫大な費用がかかり、機能の解明は限定的でした。本研究では、短い工程で均一な糖たんぱく質を化学合成する新しい手法を開発しました。

細胞にあるたんぱく質の多くは、糖鎖が付加された糖たんぱく質として存在します。糖たんぱく質の機能を理解するため、糖たんぱく質を合成する様々な手法が生み出されてきました。

一般的な合成手法は、動物細胞で糖たんぱく質を生成するもので、医薬品の製造にも用いられています。しかし、動物細胞で生産される糖たんぱく質は糖鎖の構造が不均一で、機能の解明が困難でした。化学合成できれば均一な糖たんぱく質が得られますが、約100工程以上もの合成ステップが必要になるため、莫大な手間や費用がかかってしまいます。大阪大学大学院理学研究科化学専攻の梶原康宏教授らの研究チームは、少ない工程で均一な糖たんぱく質を高純度で化学合成する手法を開発しました。

## 2つの長鎖ペプチドに糖鎖を挿入

アミノ酸が数個つながるとペプチド、数十個以上つながるとたんぱく質と呼ばれます。従来の合成法では、まず糖鎖が付加されたペプチドを合成し、そこにステップ・バイ・ステップでペプチドを連結していました。研究チームは、細胞培養で2つの長いペプチド鎖を生成し、その間に糖鎖が付加されたアミノ酸（糖鎖アスパラギン酸）を挿入する合成法を確立しました（図1）。

本研究により、わずか5工程（従来比20分の1）ほどで手軽かつ自在に糖鎖をたんぱく質へ組み込むことができるようになりました。糖たんぱく質の糖鎖の機能の解明や、バイオ医薬品の製造コストの低減に貢献すると考えられます。

**K E Y W O R D**

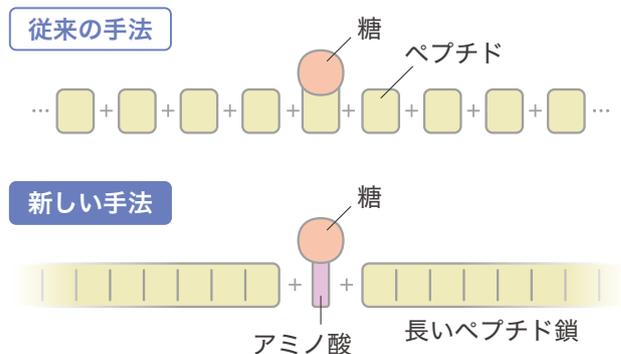
糖たんぱく質

糖鎖

たんぱく質

糖が連なった糖鎖が、たんぱく質に結合したものの総称。様々な生命現象に関わるため、糖たんぱく質を標的にした創薬や、糖たんぱく質そのものを医薬品にする取り組みが進んでいます。

図1 従来の化学合成法との比較



従来の化学合成法では、まず糖ペプチドを作製して、そこに次々とペプチドを結合していました。研究チームが開発した新しい手法では、2つの長いペプチド鎖の間に、糖鎖が付加されたアミノ酸を挿入します。



糖鎖関連



創薬技術

喘息の  
国内患者数

約179万人

# 抗糖鎖抗体の開発に向け世界初の試み 喘息に効果を示す新たな抗体を作製

糖鎖だけに結合する抗体（抗糖鎖抗体）を作製できれば、糖鎖の機能を制御する治療薬の開発につながります。しかし、抗糖鎖抗体の作製は困難なため、実用化の動きはほとんどありませんでした。本研究では、抗糖鎖抗体を効率よく作製する新しい創薬技術を確立しました。

糖が連結した糖鎖は、たんぱく質や脂質と結合して、細胞の表面や内部に存在しています。そして細胞間の情報伝達を担うなど、生体内で様々な機能を発揮します。糖鎖だけに結合する抗体（抗糖鎖抗体）を作製できれば、糖鎖の機能を制御する治療薬の開発につながります。

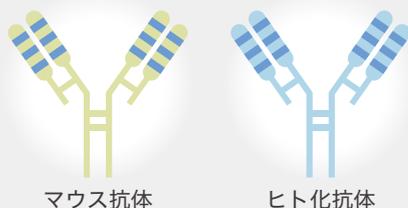
抗体を作製するには、動物にあえて異物（抗原）を投与して、強制的に異物を認識する抗体を産生させます。しかし、糖鎖は異物として認識されにくく、従来手法では抗体の作製が困難でした。千葉大学大学院薬学研究院の川島博人教授らの研究チームは、糖鎖を異物として認識する特殊なマウスを用いて、抗糖鎖抗体を効率よく作製する技術を開発しました。そして、同技術を活用して、喘息に効く可能性のある抗糖鎖抗体を作製することに成功しました。

## 喘息に効果を示す抗糖鎖抗体を発見

喘息は気管支や肺の炎症によって起こる疾患で、炎症部位に白血球が集まって進行します。現時点で根治療法はなく、炎症を抑える薬や気管支拡張薬を用いて症状を緩和します。研究チームは、特定の白血球（好酸球）上の糖たんぱく質に付加された糖鎖が、白血球の炎症部位への移行に関わることを突き止めました（図1）。さらに抗糖鎖抗体が糖鎖に結合することで、炎症部位への移行を妨げ、喘息の治療につながる可能性があることを動物レベルの実験で示しました。今後、マウス由来の抗糖鎖抗体の配列の大半をヒト由来の配列に変えたヒト化抗体を作り、有用性を高めていくことで、抗糖鎖抗体の実用化に向けた創薬基盤技術が確立すると期待されます。

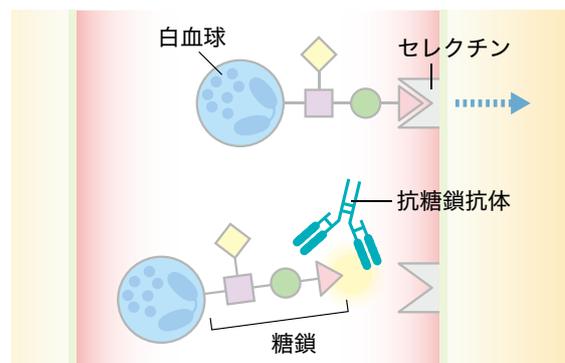
### KEYWORD

## ヒト化抗体



マウス由来の抗体の遺伝子配列のうち、大半をヒトの遺伝子配列に置き換えたもの。マウス由来の抗体は、ヒトの体内で異物として認識されてしまうため、ヒト化して効果や安全性を高めます。

図1 抗糖鎖抗体が炎症を抑えるメカニズム



白血球（好酸球）上の糖鎖が、血管内皮の分子（セレクチン）に結合すると、白血球が炎症部位に移行してしまいます。抗糖鎖抗体が糖鎖とセレクチンの結合を邪魔することで、炎症部位への白血球の移行を防ぎます。



# 肺の生活習慣病を治す糖鎖を発見 ステロイドに代わる治療法を開発へ

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、患者数が多く治療のニーズが高い疾患です。肺の炎症を抑えるステロイド薬を投与して治療しますが、感染症にかかりやすくなるなどの副作用があり、新たな治療薬が望まれます。本研究では、糖鎖を利用したCOPD治療薬の開発を進めています。

肺の生活習慣病ともいわれる慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、主に喫煙により発症し、息苦しさを引き起こします。COPDは、世界で3番目に多い死因であり、2019年には約320万人が死亡しました。COPDの治療では、気管支の炎症を抑えるためにステロイド薬が投与されます。しかし、ステロイド薬によって副作用が生じることや、逆に症状が悪化してしまうことが問題となっており、新薬の開発が期待されます。そこで大阪国際がんセンター糖鎖オンコロジー部の谷口直之部長らの研究チームは、2種類の糖を利用した、新たなCOPD治療薬の開発につながる成果を上げています。

研究チームは、特定の糖鎖（ケラタン硫酸）が、喫煙によって生じる肺の障害や、それに対する肺の防御機能と関わりがあることを突き止めまし

た。ケラタン硫酸は、2種類の糖が繰り返し連なった糖鎖です。ケラタン硫酸の作用メカニズムを追究した結果、研究チームはケラタン硫酸を構成する2種類の糖が連結した化合物（L4）が役割を果たしていることを見いだしました。

## ステロイドと同程度の効果を持つ糖鎖を発見

さらに細胞レベルの実験で、L4が免疫の監視細胞（樹状細胞）に結合すると、炎症を引き起こす物質（サイトカイン）の分泌が抑制され、COPDの症状の緩和につながることを明らかにしました（図1）。また、研究チームは動物レベルの実験でL4がステロイド薬と同程度の抗炎症効果を示すことも立証しました。COPDの発症や悪化、その他の炎症性疾患に対する新たな治療薬の候補として期待されます。

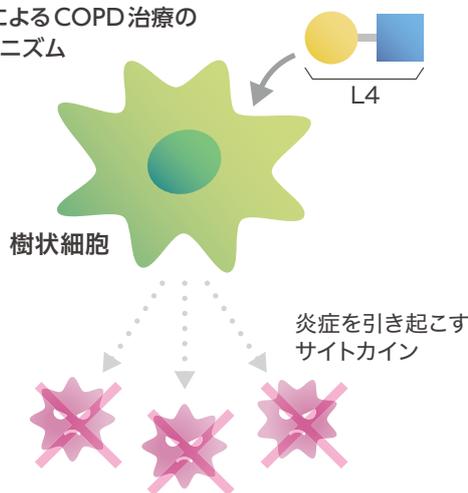
**K E Y W O R D**

## 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

気道壁の肥厚  
炎症性サイトカイン  
肺胞壁の拡大

たばこの煙などを長期間吸入することで、体内で炎症性物質（炎症性サイトカイン）が増え、肺などで炎症が起こる疾患。気道壁の肥厚や、肺胞壁の破壊により、体内に酸素を取り込みにくくなります。

図1 L4によるCOPD治療のメカニズム



免疫の監視細胞（樹状細胞）にL4が結合すると、炎症性サイトカインの分泌が抑制され、COPDの症状の緩和につながります。



糖鎖関連



たんぱく質医薬

アスベスト関連疾患の  
世界の死亡者数

年**24**万人

# 難治がん特有の糖たんぱく質を標的に がんを強力に攻撃する抗体医薬を開発へ

難治性のがんである悪性中皮腫は、有効な治療法が限られており、アンメット・メディカル・ニーズ（満たされない医療ニーズ）が高いがんとして知られています。研究チームは、悪性中皮腫細胞の表面に結合する抗体を見だし、悪性中皮腫治療薬としての実用化を目指しています。

発がん物質のアスベスト（石綿）を吸い込むと、数十年後に悪性中皮腫という難治性のがんの発症リスクが高まります。悪性中皮腫は初期にはほとんど症状がなく、多くは進行した状態で発見されます。また、治療の選択肢が限られているため、高い効果を示す治療薬が望まれています。神奈川県立がんセンター臨床研究所の辻祥太郎主任研究員（現群馬医療福祉大学・教授）らの研究チームは、悪性中皮腫細胞上の糖たんぱく質を標的とした抗体を開発しました。

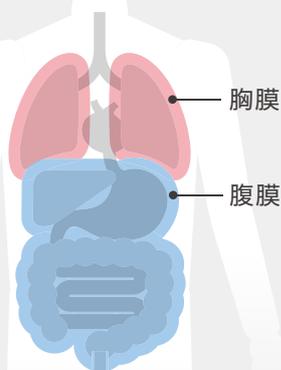
## がん細胞と免疫細胞を近づける抗体を作製

研究チームは、悪性中皮腫細胞に特有の糖た

んぱく質（HEG1）を発見し、HEG1に結合する抗体（SKM9-2）を作製しました。さらに、がんを攻撃する免疫細胞（細胞傷害性T細胞）に結合する別の抗体を用意し、2つの抗体の一部分（標的と結合する先端部分）を用いて、2つの標的に結合する抗体を設計。具体的には、片方の手がHEG1に結合し、もう片方の手が免疫細胞に結合することで、両者を近づけて、免疫細胞に悪性中皮腫細胞を攻撃させる抗体を作製しました（図1）。研究チームが開発した抗体は、動物レベルの実験で悪性中皮腫の増殖を抑制する効果が確認されました。今後、悪性中皮腫に対する抗体医薬として実用化が見込まれます。

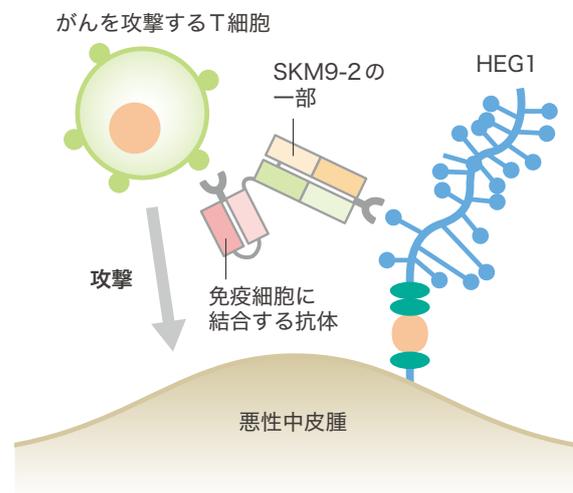
### K E Y W O R D

## 悪性中皮腫



肺を包む膜（胸膜）や、おなかの内側を包む膜（腹膜）などの中皮から発生するがんを、悪性中皮腫と呼びます。悪性中皮腫の8割が胸膜、2割弱が腹膜から発生します。アスベストを吸い込むと、数十年後に悪性中皮腫を発症するリスクが高まります。

図1 悪性中皮腫に対する抗体医薬の作用メカニズム



抗体の片方の手が、悪性中皮腫細胞に特有の糖たんぱく質（HEG1）に結合し、もう片方の手ががんを攻撃する免疫細胞（細胞傷害性T細胞）に結合することで、両者を近づけます。そして、免疫細胞が悪性中皮腫細胞を攻撃するよう仕向けます。

# 血液やがん組織から免疫状態を解析 抗がん剤が効く患者を事前に判別

がんの治療薬として普及が進む免疫チェックポイント阻害薬は、一部のがん患者に高い効果を示しますが、十分な治療効果を得られない患者も多くいます。本研究は、患者の免疫の状態を調べることで、免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測する診断技術を開発しています。

がんに対する新たな治療法として、がん免疫療法が注目を浴びています。がん免疫療法では、体内の免疫の働きを活性化させて、がんに対する攻撃力を高めます。中でも免疫チェックポイント阻害薬は、免疫細胞にかかっているブレーキを解除し、がん細胞を攻撃できるようにします。

免疫チェックポイント阻害薬は一部の患者に高い効果を示しますが、効果を得られない患者も少なくありません。そこでバイオ産業情報化コンソーシアムの上田龍三特別顧問らの研究チームは、血液から免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測する診断技術を開発しています。効く患者を事前に判別できれば、無駄な投薬によって生じる副作用や医療費を抑制できます。

## 特定の免疫細胞の割合が治療薬の効果と関係

研究チームはがん患者の血液やがん局所の組織から免疫状態を解析しました。そして、免疫細胞を活性化させる特定のCD4陽性T細胞群が血液中に多く含まれるほど、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高まることを明らかにしました(図1)。また、がん組織において、PD-1と呼ばれる分子を持つ免疫細胞の比(エフェクターCD8陽性T細胞対抑制性の制御性T細胞)が治療効果に関係することも判明しました。免疫チェックポイント阻害薬の投与前に、これらの免疫細胞を解析することで、治療薬の効果を予測できるようになると期待されています。

K E Y W O R D

### 免疫チェックポイント阻害薬

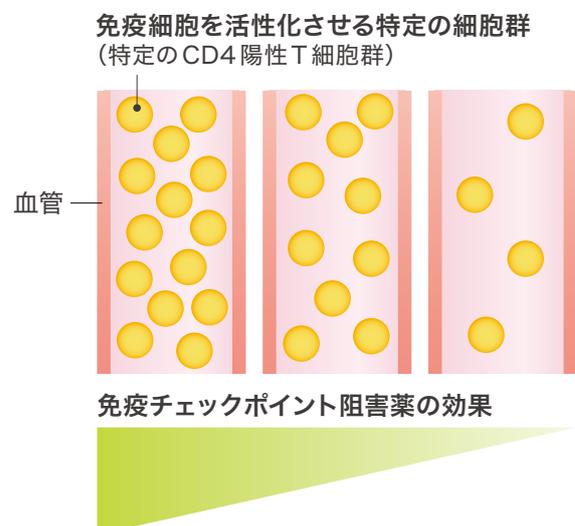
がん細胞

治療薬を投与

免疫細胞

免疫細胞にかかっているブレーキを解除して、がんに対する免疫細胞の攻撃力を高める治療薬のこと。国内で創製されたニボルマブなどが、免疫チェックポイント阻害薬として実用化されています。

図1 免疫細胞の割合と抗がん剤の効果の関係



特定のCD4陽性T細胞群の数が血液中に多いほど、免疫チェックポイント阻害薬の効果が高まると判明しました。

# 肝臓がんの発症や転移のリスクを探る 新しい血液検査で早期診断へ

肝臓がんは発症や転移のリスクを早期に判別することが重要とされています。早期発見のための精度が高い検査は少なく、転移のリスクまで判定できる検査は存在しませんでした。本研究では、肝臓がんの発症と転移リスクの両方を判定できる新しい血液検査を開発しています。

肝臓がんは自覚症状が表れにくいいため、検査による早期発見が重要です。また、転移しやすいがんを見分けて、適切な治療を選択することが求められます。現在行われている血液検査では、肝臓がんの発症リスクを予測できますが、転移のリスクまで見極めることはできません。

がん細胞は、少数のがん幹細胞から発生すると考えられています。金沢大学医薬保健研究域医学系の金子周一教授（現特任教授）の研究チームはこれまでの研究で、肝臓がんの細胞が上皮系のがん幹細胞と間葉系のがん幹細胞の2種類に由来することを突き止めました。従来の血液検査では、上皮系がん幹細胞のみに発現するAFPやPIVKA-IIというたんぱく質を測定し、肝臓がんの発症リスクを判定していました。

一方で研究チームは、上皮系のがん幹細胞と間葉系のがん幹細胞の両方にラミニン $\gamma$ 2単鎖（LG2m）というたんぱく質が発現していることを明らかにしました。間葉系のがん幹細胞はがんの転移に関わっているため、血液中のLG2mを測定することで、肝臓がんの有無だけでなく転移のリスクを高い精度で判定できます（図1）。

## 新たな融合遺伝子を標的とした創薬へ

また、研究の過程で新たにLAMC2融合遺伝子（LG2m-F）が見つかりました。融合遺伝子は、一部のがんの発生や増殖の原因になることが知られています。今後、LG2mを検出する診断薬に加えて、LG2m-Fを標的とした新たな抗がん剤の誕生も期待されています。

K E Y W O R D

### 肝臓がん

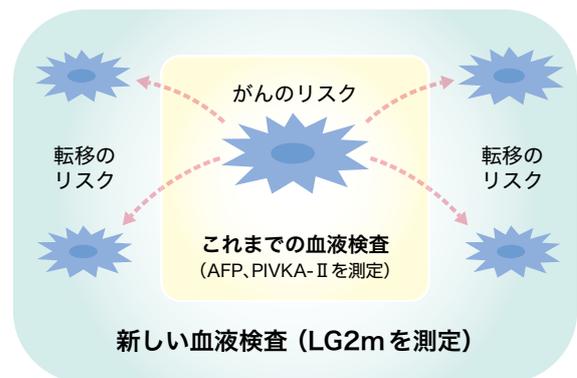
感染



急性C型肝炎 → 肝臓がん  
20~30年

肝臓は「沈黙の臓器」と呼ばれ、がんや炎症があっても初期には自覚症状がほとんどありません。症状が表れた頃には病気が進んでいる可能性があります。特にC型肝炎ウイルスに感染すると肝臓がんになるリスクが高いため、C型肝炎の治療後も、定期的に検査を受けることが推奨されます。

図1 新しい血液検査のメリット



血液中のたんぱく質であるAFPやPIVKA-IIを測定する従来の血液検査では、肝臓がんの発症リスクを見分けていました。LG2mを測定する新しい検査では、肝臓がんの発症リスクに加えて、転移のリスクも判別でき、肝臓がん患者の早期診断に役立ちます。



# ヒト型ロボットで質の高い解析を実現 認知症の早期診断技術を開発へ

認知機能が低下した軽度認知障害 (MCI) の人は、年間で10~15%ほどが認知症を発症します。MCIの段階で予防や治療ができれば、認知症への進行を食い止められると期待されています。本研究では、MCIや認知症を早期に診断する技術を開発しています。

認知症には至っていないものの、物忘れなど記憶力の低下が見られる状態を、軽度認知障害 (MCI) と呼びます。認知症やMCIを早期に発見できれば、予防や治療介入を通じて症状の進行を遅らせることができると期待されています。

## ロボットで試料の質のばらつきを予防

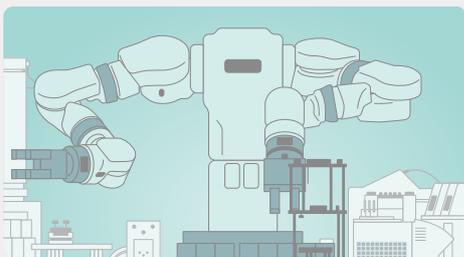
認知症やMCIの人たちと、健常者との違いを調べる研究は数多く実施されていますが、これまでは技術者が調製した生体試料を比較していました。ただ、技術者が生体試料を調製すると、個人差や日間差で試料の質にばらつきが生じてしまいます。一方、ロボットが生体試料を調製すると試料の質が常時均一になるため、質の高い

解析が可能になります。そこで産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門の夏目徹首席研究員らの研究チームは、ヒト型ロボットで調製した生体試料を用いて多様な成分の質の高い解析を行い、MCIの人たちと健常者を高い精度で判別できる複数の血液成分を見いだしました。

MCIは、数年かけて認知症に至る進行性と、それ以上は進行しない非進行性に分類できます。血液成分に加えて、磁気共鳴画像装置 (MRI) 画像、デジタルデバイスデータ、ゲノムデータなどをAI (人工知能) で解析して、MCIの人と健常者を判別するだけでなく、進行性MCIと非進行性MCIを高い精度で判別できる診断技術の開発につながると期待されています (図1)。

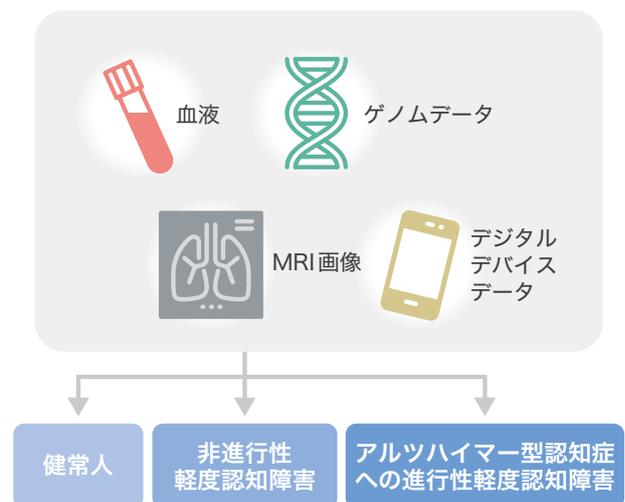
## KEYWORD

### ラボラトリー オートメーション



AIやロボットなどで実験を自動化すること。繰り返しの作業をロボットに置き換えることで、長時間にわたり同じ条件で作業することができ、人手による作業より質の高い解析を行えます。

図1 開発中の診断技術のイメージ



研究チームは、血液やMRI画像、デジタルデバイスデータ、ゲノムデータなどを総合的に解析することで、認知症やMCIのリスクを判別できる診断技術の開発を目指しています。

## 患者数や想定市場規模、推定成長率などの数値の引用元一覧

### ■ 医薬品の開発に要する期間・費用 (1ページ)

### ■ 医薬品の開発成功率 (1ページ)

### ■ 医薬品の市場規模 (1ページ)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000831974.pdf>

<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-to-2025>

### ■ 核酸医薬の想定市場規模 (9ページ、27ページ)

[https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/sangyo\\_gijutsu/kenkyu\\_innovation/hyoka\\_wg/pdf/062\\_h02\\_00.pdf](https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/sangyo_gijutsu/kenkyu_innovation/hyoka_wg/pdf/062_h02_00.pdf)

### ■ 新たな創薬標的になり得るたんぱく質数 (11ページ)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcrsj/62/4/62\\_241/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcrsj/62/4/62_241/_pdf)

### ■ ハンチントン病治療薬市場の推定成長率 (13ページ)

<https://www.gii.co.jp/report/dmin1138320-global-huntingtons-disease-market.html>

### ■ 新たにがんと診断された国内患者数 (15ページ)

[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

### ■ 腸内細菌を利用した治療薬の想定市場規模 (17ページ)

<https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/microbiome-therapeutics-market.html> ほか多数

### ■ 医薬品の連続生産市場の推定成長率 (19ページ、20ページ)

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000005347.000067400.html> ほか多数

### ■ CHO細胞を用いて生産される抗体医薬の割合 (21ページ)

<https://www.amed.go.jp/content/000084932.pdf>

### ■ CHL-YN細胞の増殖スピード (22ページ)

<https://www.amed.go.jp/content/000084943.pdf>

### ■ 抗体医薬の想定市場規模 (23ページ)

[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/pdf/r01hosei\\_iyakukanren-sangyouka\\_iyaku01.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/pdf/r01hosei_iyakukanren-sangyouka_iyaku01.pdf)

### ■ 低分子抗体の大きさ (24ページ)

<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/single-chain-variable-fragment>

### ■ 中分子薬の想定市場規模 (25ページ)

[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/pdf/r01hosei\\_iyakukanren-sangyouka\\_iyaku01.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/pdf/r01hosei_iyakukanren-sangyouka_iyaku01.pdf)

### ■ 天然化合物由来の医薬品の割合 (26ページ)

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20201022.html>

### ■ 創薬の標的になりにくいたんぱく質の割合 (28ページ)

[https://shingi.jst.go.jp/pdf/2018/2018\\_tohoku\\_4.pdf](https://shingi.jst.go.jp/pdf/2018/2018_tohoku_4.pdf)

### ■ 生体内に存在する脂質分子の種類 (29ページ)

<https://seikagaku.jbsoc.or.jp/10.14952/SEIKAGAKU.2022.940005/data/index.html>

### ■ 糖鎖修飾を受けた体内のたんぱく質 (30ページ)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/30/4/30\\_186/\\_pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/30/4/30_186/_pdf-char/ja)

### ■ 関節リウマチの国内患者数 (31ページ)

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atclyb/23/112500113/>

### ■ 糖たんぱく質の化学合成の工程数 (32ページ)

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210727\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210727_2)

### ■ 喘息の国内患者数 (33ページ)

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atclyb/23/112500120/>

### ■ 世界の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者数 (34ページ)

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

### ■ アスベスト関連疾患の世界の死亡者数 (35ページ)

<https://joshrc.net/archives/7116>

### ■ 免疫チェックポイント阻害薬の市場規模 (36ページ)

<https://www.precedenceresearch.com/immune-checkpoint-inhibitors-market>

### ■ 世界の肝臓がんの新規患者数 (37ページ)

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/report/16/082300008/102100073/>

### ■ 国内で軽度認知障害の人の数 (38ページ)

<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf>



<https://www.amed.go.jp>

