

【厚生労働省事業】

国内外の感染症治療薬開発動向等調査

1. 国内外における感染症治療薬等の開発動向調査

(イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

報告書

MRI 三菱総合研究所

2023年9月29日
(2024年3月29日修正)

目次

1. 調査概要	3
A:トレンド分析	6
実施方法	7
A-1-1 学会調査(医学系以外)	11
A-2-1 論文調査(医学系以外)	18
A-1-2 学会調査(医学系)	25
A-2-2 論文調査(医学系)	32
A-3 まとめ	38
B:実用化動向調査	40
B-1:ベンチャー企業調査	40
B-2:インタビュー調査	50
2. まとめ	56

1. 調査概要

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

1. 調査概要

調査目的

- 今後の重点感染症に対応するために、有望なモダリティや基盤技術の開発支援を目的として、現状の開発状況を把握する。現在開発されているモダリティや基盤技術に関して、開発者の所属や研究資金情報、実用化可能性を調査した。

調査仮説

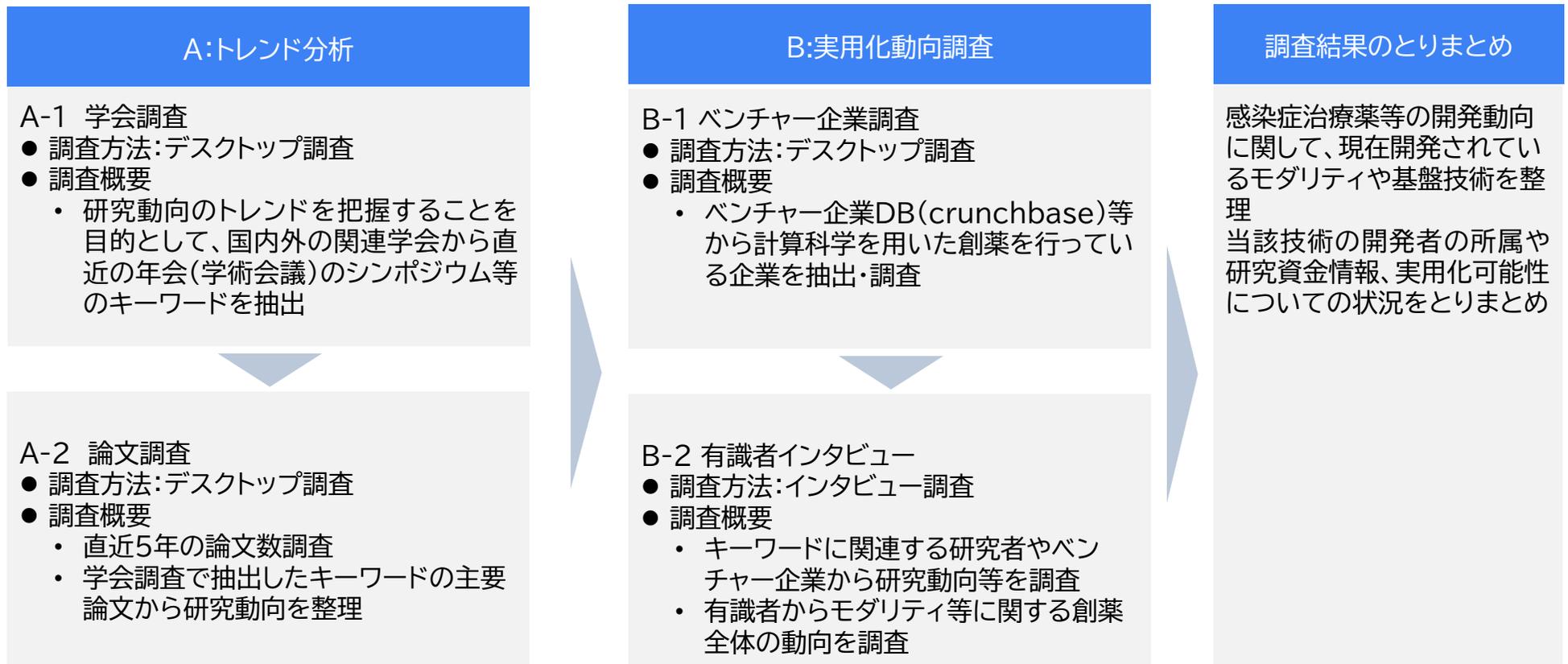
- 本調査では、モダリティや基盤技術の支援の前提として、研究～開発(非臨床)におけるプロダクトの改善とプロセスの迅速化が重要であると仮定し、調査を行った。

<p>プロダクトの改善に向けて必要な取組</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ユニバーサルワクチン等の開発に資する新規ターゲット検討 ■ 新規モダリティの開発、及びそのための資金調達迅速化、製造技術向上 ■ ドラッグデリバリーシステム等の技術開発 <p style="text-align: right;">など</p>
<p>プロセスの迅速化に向けて必要な取組</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 病原体の遺伝子ライブラリの整備 ■ 低分子化合物ライブラリの整備 ■ アジュバントライブラリの整備 ■ 細胞の大量培養施設の整備 ■ デュアルユース可能な製造設備の整備 <p style="text-align: right;">など</p>

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

1. 調査概要 | 調査フロー

- 有望なモダリティや基盤技術の開発支援をするため、現状の先端技術の研究動向や実用化の動向を把握することを目的として調査を実施した。現在開発されている技術のモダリティや基盤技術に関して、開発者の所属や研究資金情報、実用化可能性を調査した。



A:トレンド分析

- 実施方法

- A-1 学会調査
- A-2 論文調査

- 医学系以外

- A-1-1 学会調査(医学系以外)
- A-2-1 論文調査(医学系以外)

- 医学系

- A-1-2 学会調査(医学系)
- A-2-2 論文調査(医学系)

- A-3 まとめ

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

A-1 学会調査 | 実施方法(1/3)

調査目的

- 技術のトレンドを把握することを目的として、国内外の関連学会等で注目されているキーワードを抽出した。

調査方法

- 国内学会の直近5回の年会情報(発表内容、シンポジウム等)から発表タイトル等を抽出。発表タイトルからテーマを抽出、類推したうえで分類
 - 対象期間: 2019年度~2022年度
 - 情報源: 各学会のウェブサイトで公開されている学会・シンポジウムの抄録集・プログラム集等
 - 調査方法: 各講演のタイトルから、関連するキーワードを抽出・分類

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

A-1 学会調査 | 実施方法(2/3)

調査対象(国内)

- 調査対象とした国内の学会及び対象分野は下表のとおりである。

区分	調査対象学会	分野	学会概要	対象分野				
				低分子	中分子	抗体	タンパク質	遺伝子・細胞治療
(化学・工学・農学・バイオ系)	日本化学会	化学系	低分子から蛋白質の研究者が所属	○	○	○	○	
	日本ペプチド学会	化学系	ペプチド分野の研究者が所属		○			
	化学工学会	工学系	化学工学の研究者が所属(バイオ系含む)		○	○	○	
	日本生物工学会	工学系	生物工学分野(創薬研究)の研究者が所属		○	○	○	
	日本農芸化学会	農学系	植物、発酵に関する研究者が所属	○	○		○	
	日本バイオインフォマティクス学会	情報系(バイオ)	情報科学の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本生化学会	化学(バイオ)系	生化学の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本生物物理学会	化学(バイオ)系	タンパク質、細胞、糖等の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本蛋白質科学会	化学(バイオ)系	タンパク質関連の研究者が所属			○	○	
医学系	日本ウイルス学会	医学系	ウイルス関連の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本癌学会	医学系(がん)	癌関連の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本感染症学会	医学系	感染症の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本がん免疫学会	医学系(がん)	がん免疫治療関連の研究者が所属	○	○	○	○	○
	日本ワクチン学会	治療薬系	ワクチンの研究者が所属		○	○	○	
	日本薬学会	治療薬系	低分子治療薬の研究者が所属	○	○			
	日本遺伝子細胞治療学会	治療薬系	遺伝子細胞療法 of 研究者が所属					○
	日本分子生物学会	医学/治療薬系	疾患研究等基礎研究の研究者が所属	○	○	○	○	○

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

A-1 学会調査 | 実施方法(3/3)

調査対象(海外)

- 調査対象とした海外の学会及び対象分野は下表のとおりである。

分野	アメリカ	ヨーロッパ	対象分野				
			低分子	中分子	抗体	タンパク質	遺伝子・細胞治療
化学系(バイオ)	PEGS BOSTON	PEGS EUROPE	○	○	○	○	○
			○	○	○	○	○
			○	○	○	○	○
					○	○	
工学系	PEGS BOSTON	PEGS EUROPE		○	○	○	
				○	○	○	
情報系(バイオ)	PEGS BOSTON	PEGS EUROPE	○	○	○	○	○

注)PEGS (Protein and Antibody Engineering Summit:タンパク質と抗体工学サミット)は、バイオ医薬品の研究開発における最新の技術や戦略について情報を共有するためのプラットフォーム。

米国(ボストン)及びヨーロッパで毎年開催され、ワークショップ、プレゼンテーション、ポスターセッション、展示会が催される。

本調査ではこのうち、ワークショップ等のタイトルから、発表内容を分析した。

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

A-2:論文調査 | 実施方法

調査目的

- 学会調査で得られた有望なモダリティや基盤技術について、論文数等の推移等から研究動向を把握した。

調査方法

- 以下の条件で論文検索を実施
 - データベース:米国国立衛生研究所(NIH)の論文DB PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
 - 期間:直近5年間(2018年1月~2023年5月)(調査日:2023年6月15日)
 - 条件式:以下のモダリティ名と基盤技術のキーワードを組み合わせてキーワード検索【医学系以外の学会調査結果を中心に整理】
 - モダリティ名
 - 抗体/核酸/低分子/ペプチド/タンパク質
 - 基盤技術キーワード
 - 計算科学(人工知能(AI)、機械学習(Machine Learning)、深層学習(Deep Learning))
 - 分子動力学シミュレーション(MD Simulation))
 - 構造解析(次世代シーケンス、シングルセル分析)、クライオ電子顕微鏡 等
 - その他
 - 各論文の概要(abstract)を確認し、内容が当該技術に関連しないものは検索ノイズとして除外
 - レビュー論文等も踏まえて概要を整理

A:トレンド分析

- 実施方法

- A-1 学会調査
- A-2 論文調査

- 医学系以外

- A-1-1 学会調査(医学系以外)
- A-2-1 論文調査(医学系以外)

- 医学系

- A-1-2 学会調査(医学系)
- A-2-2 論文調査(医学系)

- A-3 まとめ

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:学会調査

A-1-1 学会調査(医学系以外)

①化学・工学・農学・バイオ系学会のキーワード整理(1/4)

		日本化学会	日本ペプチド学会	日本化学工学会
モダリティ	抗体	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学×設計 二重特異性抗体 	<ul style="list-style-type: none"> 単ドメイン抗体×免疫原性 部位特異的修飾 	
	核酸	<ul style="list-style-type: none"> DDS mRNA×創薬 	<ul style="list-style-type: none"> ナノ粒子×核酸輸送 	
	低分子	<ul style="list-style-type: none"> 感染症治療薬探索 天然物化学 タンパク質相互作用×リガンドスクリーニング AI×合成化学 		
	ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> 非天然ペプチド×抗がん剤 環状ペプチド 	<ul style="list-style-type: none"> mRNAディスプレイ×機械学習 癌ペプチドワクチン 環状ペプチド×スクリーニング 細胞透過性ペプチド ペプチドゲル×3次元培養 	
	タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学 抗体様分子 	<ul style="list-style-type: none"> 安定性向上×PEG 	
	その他	<ul style="list-style-type: none"> iPS細胞×代謝機構 		
基盤技術	分析手法	<ul style="list-style-type: none"> 高速一分子蛍光計測 1細胞イメージング、1細胞計測 シングルセル解析 	<ul style="list-style-type: none"> シングルセル解析 	
	その他	<ul style="list-style-type: none"> マイクロデバイス流体×3次元組織 機械学習×有機合成反応条件 		<ul style="list-style-type: none"> バイオ生産×デジタル技術 診断用ナノ粒子

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:学会調査

A-1-1 学会調査(医学系以外)

①化学・工学・農学・バイオ系学会のキーワード整理(2/4)

		日本生物工学会	日本農芸化学会	日本バイオインフォマティクス学会
モダリティ	抗体	<ul style="list-style-type: none"> 生産×(次世代抗体、精製、品質管理) 多特異性抗体×タンパク質工学 モノクローナル抗体×迅速探索 		
	核酸	<ul style="list-style-type: none"> ゲノム工学 長鎖DNA合成 	<ul style="list-style-type: none"> マイクロRNA、エクソソーム 機能性核酸×創出 	
	低分子	<ul style="list-style-type: none"> 微生物生産×人工代謝経路設計 	<ul style="list-style-type: none"> 天然物化学 	<ul style="list-style-type: none"> ドラッグリポジショニング×COVID-19
	ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> 擬天然ペプチド 糖ペプチド×創薬 	<ul style="list-style-type: none"> 合成技術 機能性ペプチド 	
	タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> タンパク質生産×(植物、蚕) (機械学習、分子動力学シミュレーション、AI)×高機能化 タンパク質設計×分子シミュレーション 人工結合タンパク質(非抗体分子骨格) 	<ul style="list-style-type: none"> 酵素×産業応用 酵素×構造解析 	<ul style="list-style-type: none"> 深層学習×設計
	その他		<ul style="list-style-type: none"> 生合成×計算科学×実験科学 	
基盤技術	分析手法	<ul style="list-style-type: none"> 安全性評価×organ-on-a-chip×iPS細胞 シングルセル解析 		<ul style="list-style-type: none"> シングルセル解析 (疫学解析、ゲノム)×バイオインフォマティクス
	その他	<ul style="list-style-type: none"> 3Dバイオプリンティング 3次元培養×がん微小環境 	<ul style="list-style-type: none"> 微生物×有用物質生産 ゲノム合成 	<ul style="list-style-type: none"> ネットワーク解析×深層学習 人工代謝経路設計×化合物生産×バイオインフォマティクス
治療コンセプト				

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:学会調査

A-1-1 学会調査(医学系以外)

①化学・工学・農学・バイオ系学会のキーワード整理(3/4)

		日本生化学会	日本生物物理学会	日本蛋白質科学会
モダリティ	抗体	<ul style="list-style-type: none"> Fc改変 抗体開発技術×高機能化 	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学×抗体設計 	<ul style="list-style-type: none"> 凝集メカニズム 熱測定×(親和性向上、相互作用) シングルドメイン抗体
	核酸		<ul style="list-style-type: none"> 1分子イメージング(解析) 長鎖環状DNA合成 	
	低分子	<ul style="list-style-type: none"> 化学修飾 感染症創薬 	<ul style="list-style-type: none"> 分子動力学シミュレーション×相互作用解析 計算科学(バイズ推定)×創薬 	
	ペプチド		<ul style="list-style-type: none"> (AI、機械学習、分子動力学シミュレーション)×人工設計 ペプチドゲル×再生医療 	
	タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学 膜タンパク質×機能解明 	<ul style="list-style-type: none"> (AI、分子動力学シミュレーション)×(設計、相互作用解析) 1分子解析 	<ul style="list-style-type: none"> クライオ電子顕微鏡、X線構造解析、AFM 計算科学 相互作用解析
	その他	<ul style="list-style-type: none"> 免疫療法 オートファジー 		
基盤技術	分析手法	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンス解析 	<ul style="list-style-type: none"> クライオ電子顕微鏡 1分子解析(イメージング) シングルセル解析 ナノポアシーケンス×DNAメチル化解析 	<ul style="list-style-type: none"> クライオ電子顕微鏡、X線構造解析、AFM、NMR シングルセル解析 プロテオーム解析 ネイティブ質量分析
	その他	<ul style="list-style-type: none"> 細胞リプログラミング 	<ul style="list-style-type: none"> 人工細胞 3D腫瘍組織構築×創薬 	<ul style="list-style-type: none"> 電子構造計算×分子動力学シミュレーション×機能解明

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:学会調査

A-1-1 学会調査(医学系以外)

①化学・工学・農学・バイオ系学会のキーワード整理(4/4)

		PEGS BOSTON	PEGS EUROPE
モダリティ	抗体	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学×設計 機械学習×非特異性予測 In silico×設計×マラリア 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞ディスプレイ 計算科学×抗体改変
	核酸	<ul style="list-style-type: none"> 二重特異性×ナノ粒子 	
	低分子		
	ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> AI×特性予測 	<ul style="list-style-type: none"> 環状ペプチド
	タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> 細胞表面タンパク質×分解 	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学×タンパク質工学 計算科学×発現量予測
	その他		<ul style="list-style-type: none"> CAR-T
基盤技術	分析手法	<ul style="list-style-type: none"> クライオ電子顕微鏡×設計 シングルセル解析 	<ul style="list-style-type: none"> クライオ電子顕微鏡×エピトープ解析
	その他	<ul style="list-style-type: none"> AAV×免疫原性 生体内CAR-T細胞生産 	
治療コンセプト			

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:学会調査

A-1-1 学会調査(医学系以外)

②学会調査まとめ (1/2)

学会	概要
日本蛋白質科学会・ 日本生物物理学会	<ul style="list-style-type: none"> 日本蛋白質科学会では、基盤技術、タンパク質や抗体に関するテーマが多い。 日本生物物理学会では、基盤技術の他、モダリティが幅広く扱われている。 モダリティについて、低分子、ペプチド、タンパク質、抗体では、<u>計算科学(分子動力学シミュレーション、機械学習、AI)による新規設計</u>や相互作用解析が行われており、新規治療薬開発への示唆がある。 分析手法として<u>クライオ電子顕微鏡</u>による構造解析や<u>シングルセル解析</u>や<u>1分子解析</u>が行われており、治療薬の分析や機能解明への汎用化の示唆がある。
日本化学会・ 日本ペプチド学会	<ul style="list-style-type: none"> 日本化学会では、低分子の技術と分析技術が多い。分析手法として<u>シングルセル解析</u>や<u>1分子解析</u>が行われており、治療薬の分析や機能解明への汎用化の示唆がある。 日本ペプチド学会では、ペプチドを中心にタンパク質と抗体とを組み合わせた研究がある。 モダリティについて、低分子、ペプチドでは、<u>計算科学(分子動力学シミュレーション、機械学習、AI)による新規設計</u>やスクリーニングが行われており、これらの技術が新規治療薬開発に活用されていることが示唆される。
日本化学工学会・ 日本生物工学会	<ul style="list-style-type: none"> 日本化学工学会では、バイオ関連のシンポジウムはほとんど行われていない。一方、日本生物工学会では、新規モダリティや生産に関する技術の研究が多く扱われている。 モダリティについて、ペプチド、タンパク質、抗体では、<u>計算科学</u>や<u>タンパク質工学</u>による<u>改変技術等</u>の発表が多いことから新規治療薬開発への示唆がある。 生産技術としては、タンパク質、抗体に関して発現方法から精製プロセスに関する技術、<u>低分子では微生物を用いた技術</u>が発表されており、新規モダリティを用いた製造プロセス開発が研究テーマとなっていると考えられる。
農学系学会	<ul style="list-style-type: none"> 農学系学会では、酵素や天然物等農学に関連する事項が多い。 モダリティについて、<u>酵素や天然物化学</u>の発表が主として行われており、<u>酵素設計</u>は生産技術、<u>天然物化学</u>は新規治療薬開発への示唆がある。基盤技術として、<u>ゲノム合成</u>や<u>微生物を用いた有用物質生産</u>といった、生産技術開発の研究が含まれる。
情報系学会	<ul style="list-style-type: none"> 日本バイオインフォマティクス学会では、直接的な創薬研究よりも病原体や酵素等の分析や解析にバイオインフォマティクスや計算科学が利用されている傾向がある。 モダリティについて、低分子では<u>in silicoでのドラッグリポジショニング</u>、タンパク質では<u>深層学習</u>を利用した<u>酵素設計</u>があり、バイオインフォマティクスを活用した治療薬の横展開への示唆がある。 解析手法としてビッグデータ解析やシングルセル解析へのAIや深層学習の活用があり、標的探索等に利用可能な汎用性への示唆がある。

②学会調査まとめ (2/2)

結果のまとめ

- 各学会において、従来から進化した技術の研究開発や新規技術を組み入れた研究開発に関する発表が行われている。
- 低分子、ペプチド、タンパク質、抗体等の種類を問わず、実験に対して計算科学(AI、機械学習、深層学習、分子動力学シミュレーション)を組み入れた新規設計や高機能化が多く研究されていることから、今後も計算科学を用いた創薬等が行われる可能性が示唆される。
- 一部学会では、製造技術に関して、精製プロセスの検討や微生物を用いた生産に関する技術の研究の発表が行われている。
- 基盤技術については、次世代シーケンス、クライオ電子顕微鏡、1分子解析、シングルセル解析に関する分析技術に関する発表が行われており、新規標的探索や疾病メカニズムの探索に関する発表が多い。このことから、今後新規モダリティ開発に伴い、新規標的探索や疾病メカニズムの理解を行うためにさらなる分析技術の高度化が行われる可能性が示唆される。
- 海外学会調査においても、国内学会と同様の傾向がみられ、一部学会ではMachine Learningが1つのセッションテーマとして取り上げられていた。このことから、世界的な動向として計算科学や次世代シーケンス、クライオ電子顕微鏡等の分析技術に関する研究が行われていることが示唆される。

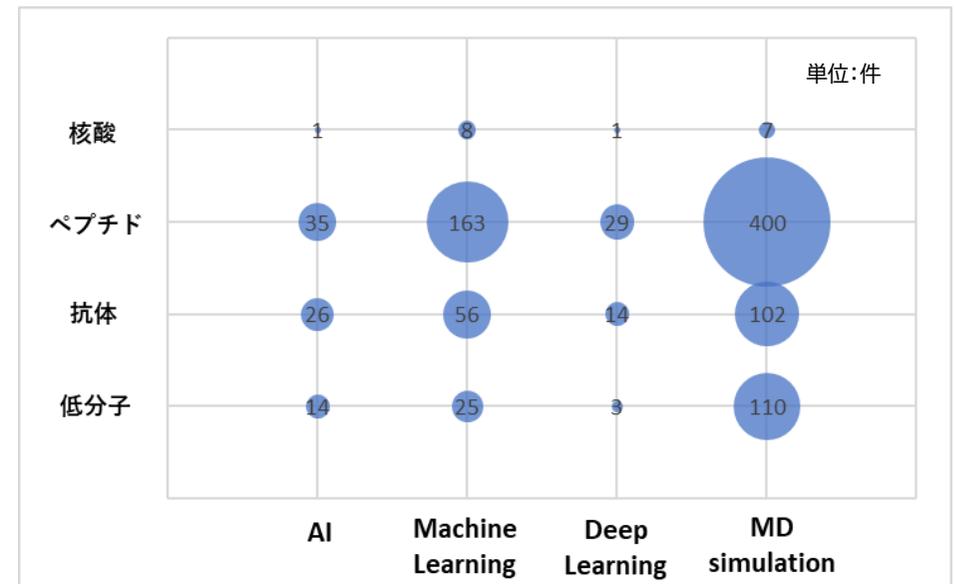
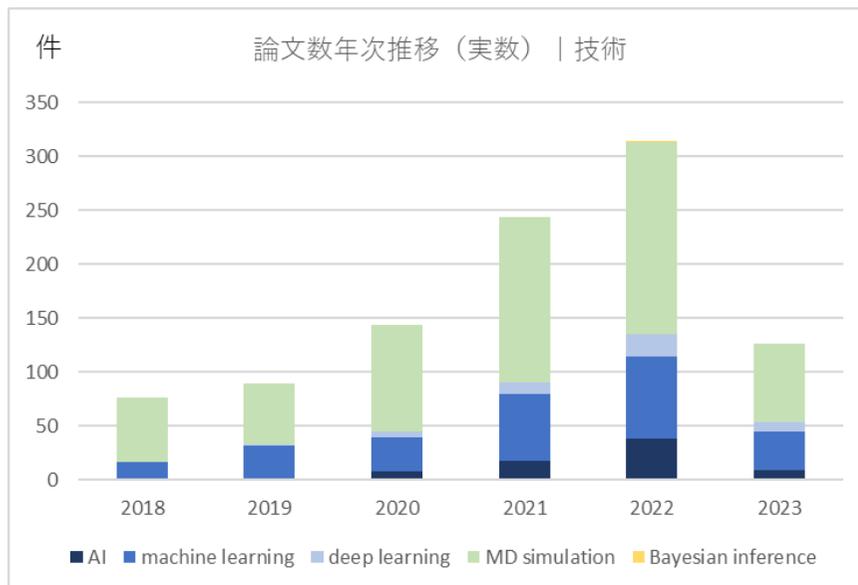
1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

①論文調査結果 | 論文数推移(計算科学分野)

論文調査結果(計算科学分野)

- 学会調査において、**計算科学**(AI、機械学習、深層学習、分子動力学(MD)シミュレーション)のテーマが取り上げられていたが、これらのテーマは論文数も増加している。特に2020年以降の**MDシミュレーション**の伸びが大きい。**機械学習**、**AI**の論文数も増加傾向にある。
- モダリティについては、**ペプチド**に関連する論文数の増加が顕著である。**ペプチド関連**では、**MDシミュレーション**を活用した分野の論文数が多い。事例としては、ワクチンペプチドの大量生産手法の評価やニパウイルスのマルチエピトープワクチン設計等の研究例が確認できた。



出所)PubMed検索結果に基づき三菱総合研究所作成

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

②論文調査のまとめ | 計算科学分野 (1/3)

キーワード	創薬・感染症分野の研究開発例
人工知能(AI)	<ul style="list-style-type: none"> 創薬開発分野でのAI技術の適用は急速に拡大。特に薬剤候補分子の探索と最適化を効率化する場面におけるAIの活用は一般的になっている。日本国内で住友ファーマによる臨床化合物創出の事例や、アステラス製薬のELIX社との共同研究開始などが公表されている。 感染症分野においても新型コロナウイルスのメインプロテアーゼを阻害する医薬品開発に関連してAIを用いたタンパク質構造モデルによる薬剤候補予測等の研究が確認できた。 スタートアップ企業によるAI技術を活用した新薬開発の動きも加速化しており、国内ではFRONTEO社と東工大(細胞分析技術)によるターゲット探索に向けた共同研究等が注目されている。 その他、検査診断・ゲノム配列の特定等にAIを用いた研究が増加傾向にある。2010年代後半から、理論的な研究から実世界への応用へと移行している。AIが製薬分野で活用される背景には、並行処理を高速化するGPU等の新しいコンピュータが広く利用できるようになったことが関係する、とされている。
機械学習(Machine Learning)、 深層学習(Deep Learning)	<ul style="list-style-type: none"> 機械学習アプローチは、創薬のあらゆる場面で適用され、研究事例も多い。(ターゲットの特定と検証、予後バイオマーカーの同定、臨床試験におけるデジタル病理データの解析など。ターゲットの疾患との関連についての強力なエビデンスの提供、低分子化合物の設計と最適化の改善、疾患メカニズムの理解の増進) 機械学習を適用する上での課題は、主に生成された結果の解釈可能性と再現性の欠如にある。また機械学習を活用するには、体系的かつ包括的な高次元データを作成する必要がある。これらの課題を踏まえても、機械学習は意思決定を促進し、創薬におけるプロセスを迅速化し、失敗率を低減する可能性がある^{※1}。創薬開発分野への深層学習の適用は、データからモデルを構築するものとして、2010年代後半から活用が推進されている^{※2}。 オミックス解析のようなハイスループットアプローチも注目を集めるが、近年、製薬業界では機械学習アプローチへの関心が高まっている^{※1}。
計算科学(分子動力学シミュレーション)	<ul style="list-style-type: none"> 抗体・核酸、細胞などの新規モダリティに対するアプローチについては、機械学習を主体とするアプローチだけでは不十分で、分子シミュレーションや数理モデリングなどを含めた複合的なアプローチが有効と考えられている^{※2}。 ペプチド×MDシミュレーションに関連する研究としては、ワクチンの投与によって生じる免疫応答を模倣、予測に用いられる等、ワクチンペプチドの大量生産につながる研究等があげられる。

出所 ※1) Applications of machine learning in drug discovery and development、<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6552674/>

※2) 研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野、2023年、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、<https://www.jst.go.jp/crds/pdf/2022/FR/CRDS-FY2022-FR-06.pdf>

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

②論文調査のまとめ | 計算科学分野 (2/3)

- ペプチド研究に対する計算科学技術は、多様な分野で用いられている。以下のような研究例が確認されている。

キーワード	タイトル・書誌情報	概要
ペプチド× MDシミュレーション	<ul style="list-style-type: none"> • A computational approach to design a polyvalent vaccine against human respiratory syncytial virus, Moin AT, et, Sci Rep. 2023 Jun 15;13(1):9702. 	<ul style="list-style-type: none"> • 対象:RSVペプチドワクチン(マルチエピトープ多価ワクチン) • ワクチンとToll様受容体(TLR)間のドッキング相互作用の安定性の確認にMDシミュレーションが使用された。 • ワクチンの投与によって生じる潜在的な免疫応答を模倣・予測した免疫シミュレーションによってワクチンペプチドの大量生産手法を評価した。
ペプチド× MDシミュレーション	<ul style="list-style-type: none"> • Exploring the structural basis to develop efficient multi-epitope vaccines displaying interaction with HLA and TAP and TLR3 molecules to prevent NIPAH infection, a global threat to human health, Srivastava S,et., PLoS One. 2023 Mar 15;18(3): 	<ul style="list-style-type: none"> • 対象:ニパウイルス • 細胞傷害性Tリンパ球(CTL)およびHelper Tリンパ球(HTL)マルチエピトープワクチン(MEV)とヒトTLR3が形成する複合体の分子間相互作用についてMDシミュレーションを実施し、安定性を明らかにした。その後、設計したMEVのcDNAを作製し、哺乳類宿主細胞株(ヒト)での発現傾向を解析。ニパウイルス感染症ワクチンとしての基準を満たすMEVを2種設計することに成功。
ペプチド× 機械学習	<ul style="list-style-type: none"> • Designing antimicrobial peptides using deep learning and molecular dynamic simulations, Cao Q, et.,Brief Bioinform. 2023 Mar 19;24(2): 	<ul style="list-style-type: none"> • 対象:多剤耐性菌 抗微生物ペプチド(抗菌ペプチド) • 抗菌ペプチドを設計・同定するためシーケンス敵対的生成ネットワーク(AI技術)、BERT(マシンラーニング手法)、多層パーセプトロン(ディープラーニング手法)を組み合わせた。抗菌ペプチド(AMP)候補物質は、AlphaFold2による構造予測およびMDシミュレーションによりスクリーニング。核磁気共鳴による構造解析の結果は、シミュレーション予測結果と一致しており、Deep Learningは、新規抗菌ペプチド発見を加速する開発の重要ツールとして期待できる。

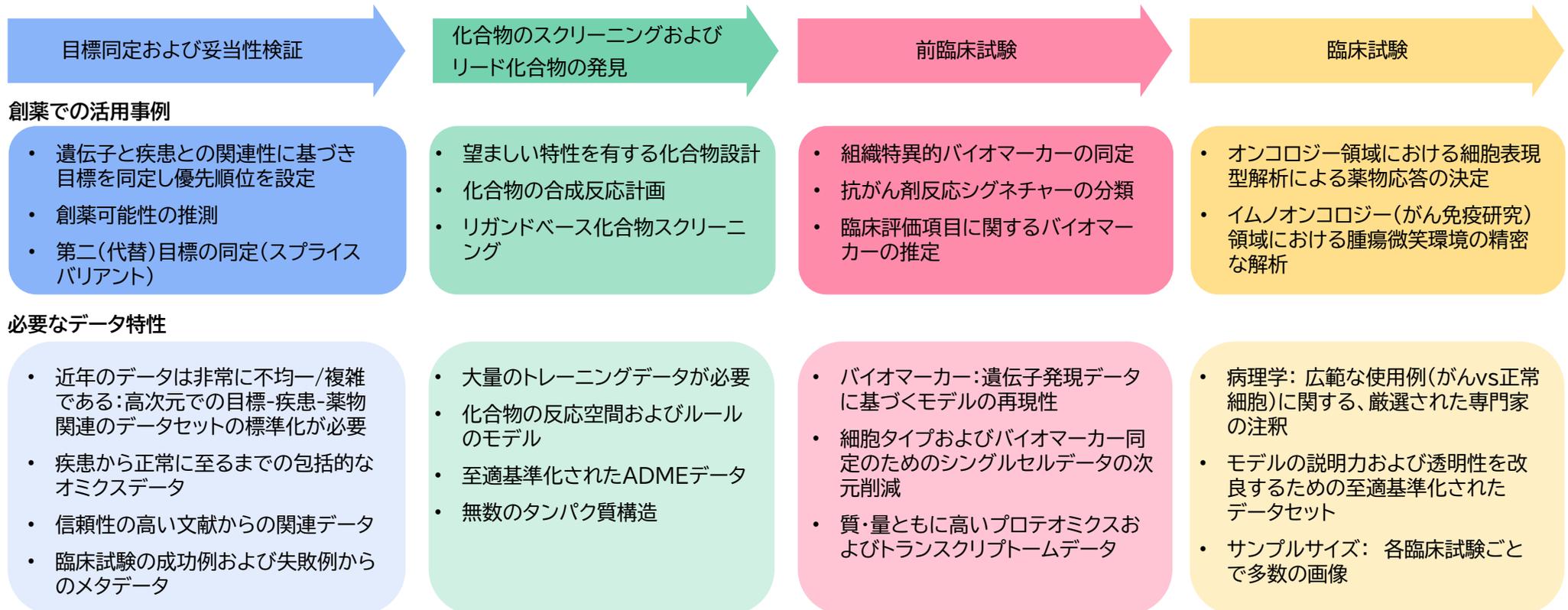
1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

②論文調査のまとめ | 計算科学分野 (3/3)

医薬品開発における機械学習・AIの活用事例

- 機械学習は創薬のあらゆる段階で活用が推進されている。創薬の段階別の活用事例と必要となるデータ特性を以下に示す。



創薬開発段階における機械学習の応用と必要なデータの特性

出所) Applications of machine learning in drug discovery and development に基づき三菱総合研究所作成、
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6552674/>

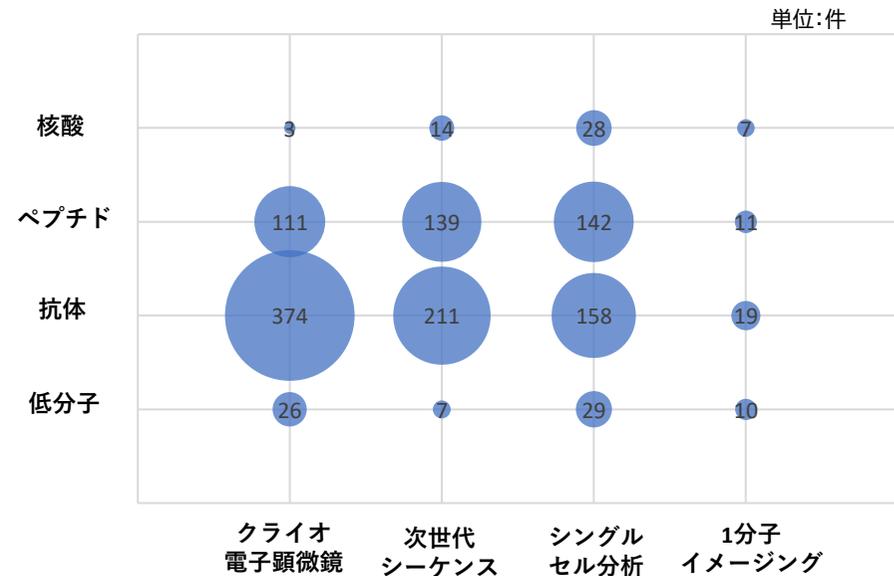
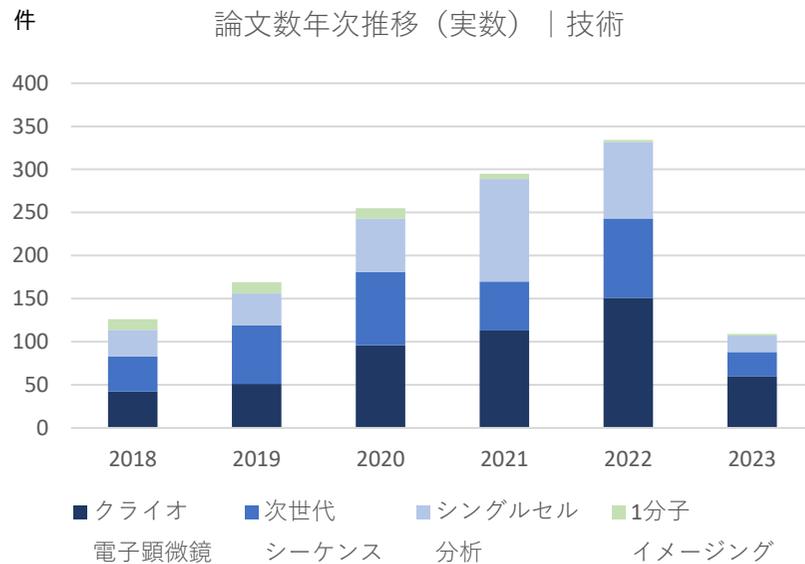
1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

③論文調査結果 | 論文数推移(構造解析等)

論文調査結果

- 学会調査において、クライオ電子顕微鏡による構造解析やシングルセル解析や1分子解析等のテーマが取り上げられていたが、これらの分野は論文数も増加している。特に2020年以降のクライオ電顕やシングルセル解析の論文数が増加している。
- クライオ電顕については、モダリティとして抗体分野の研究分野に集中している。



出所)PubMed検索結果等から三菱総合研究所作成

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

④論文調査のまとめ | 構造解析(1/2)

キーワード	創薬・感染症分野の研究開発例
クライオ電子顕微鏡	<ul style="list-style-type: none"> 生体高分子(タンパク質・核酸など)の構造解析では、単粒子解析用のクライオ電子顕微鏡の導入が進み、国内ではBSL-3環境にも設置された。クライオ電子顕微鏡においては、細胞内でのin situ 構造解析の報告が増えている。構造の動態や生理条件下での平衡解析を得意とする溶液NMRの重要性が高まっており、天然変性タンパク質や液-液層分離の解析、in cell NMRによる真核細胞内のタンパク質の動態解析が注目される。 なお、クライオ電子顕微鏡実測とほぼ同等の精度を記録したAlphaFold2をはじめとした、AIベースの構造予測プログラムも、実測の予測精度向上など実験的手法と相補的な手法として期待される。
シングルセル解析	<ul style="list-style-type: none"> 1細胞レベルの包括的かつ定量的な分子プロファイリング技術は生物学や医学研究において、欠かせない技術になっている。この分野では中国の研究開発グループ(浙江大学)が2020年にはヒトの全細胞トランスクリプトームデータを報告している。同じく中国のChan. Zuckerberg InitiativeによるCZ Biohub拠点としたTabulaプロジェクトでは、2022年にヒトの全臓器1細胞トランスクリプトームデータの収集がされた。 一細胞エピゲノム解析、マルチオミクス解析の大規模化に加え、時空間解析も進んでいる。一細胞トランスクリプトーム解析を利用して、組織切片上での網羅的遺伝子発現解析を可能とする空間的遺伝子発現解析技術はNature methods of the Year 2020に、同じく細胞系譜追跡、“Tracing cell relationships”は、2022年のNature Methods誌Methods to Watchの一つに選ばれている。 様々な疾患への応用も進んでいる。例えば、がん種や治療方法に応じた様々な遺伝子変異や遺伝子発現の変化が悪性化をドライブすることが明らかとなってきている。 この領域は基礎、応用とも米国が圧倒的にリードしている。

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-1 論文調査(医学系以外)

④論文調査のまとめ | 構造解析(2/2)

- 感染症に対する治療薬開発に、クライオ電子顕微鏡を活用し抗体の構造解析が行われており、以下の研究例が確認されている。

キーワード	タイトル・書誌情報	概要
抗体× クライオ電子 顕微鏡	<ul style="list-style-type: none"> • A nanobody recognizes a unique conserved epitope and potently neutralizes against the SARS-CoV-2 omicron variants; iScience 2023 Jun 9; 26(7): 	<ul style="list-style-type: none"> • 対象: SARS-CoV2 (治療薬開発) • スパイクタンパク質の受容体結合部位(RBD)の特異的短鎖抗体であるW25の中和活性および中和の幅に関する分子基盤を理解するため、SARS-CoV-2およびオミクロン株のスパイクそれぞれとのW25複合体についてクライオ電子顕微鏡で構造を決定した。分析結果から、SARS-CoV2オミクロン株のRBD変異の大部分がW25-RBDの外側にあることが明らかにされた。
抗体× クライオ電子 顕微鏡	<ul style="list-style-type: none"> • Discovery and characterization of potent pan-variant SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from individuals with Omicron breakthrough infection 	<ul style="list-style-type: none"> • 対象: SARS-CoV2 (治療法) • 不活化ワクチンを過去2~3回接種した患者からB細胞を採取し、B細胞のシングルセルRNAシーケンス等を実施。同ワクチンは、武漢株、デルタ株、オミクロン株に対し、中和活性を示すことを確認した。また、クライオ電子顕微鏡分析により、スパイク構造を明らかにし、抗体カクテル療法の治療指針を作成した。

A:トレンド分析

- 実施方法

- A-1 学会調査
- A-2 論文調査

- 医学系以外

- A-1-1 学会調査(医学系以外)
- A-2-1 論文調査(医学系以外)

- 医学系

- A-1-2 学会調査(医学系)
- A-2-2 論文調査(医学系)

- A-3 まとめ

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:論文調査

A-1-2 学会調査(医学系)

①医学系学会のキーワード整理(1/3)

		日本ウイルス学会	日本癌学会	日本感染症学会
モダリティ	抗体	<ul style="list-style-type: none"> 感染増強抗体 中和抗体 	<ul style="list-style-type: none"> 抗体薬物複合体 	<ul style="list-style-type: none"> ヒト抗体 コンジュゲートワクチン
	核酸		<ul style="list-style-type: none"> miRNA 	<ul style="list-style-type: none"> mRNAワクチン 核酸アナログ療法
	低分子	<ul style="list-style-type: none"> プロテアーゼ阻害剤 		
	ウイルスバクター	<ul style="list-style-type: none"> バクテリオファージ 	<ul style="list-style-type: none"> がん治療用ウイルス 	<ul style="list-style-type: none"> ファージセラピー
	ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> BBB透過性ペプチド 		
	その他		<ul style="list-style-type: none"> T細胞(各種) / NK細胞 エクソソーム、ミトコンドリア 生体分子凝縮体 	<ul style="list-style-type: none"> 抗菌カプシド シンバイオティクス、プロバイオティクス
基盤技術	合成系	<ul style="list-style-type: none"> コムギ無細胞合成系 ウイルス人工合成、CPEP法 	<ul style="list-style-type: none"> CRISPR 	
	疾患モデル	<ul style="list-style-type: none"> 小動物モデル 	<ul style="list-style-type: none"> オルガノイド 	<ul style="list-style-type: none"> オルガノイド 免疫系ヒト化モデル
	分析手法		<ul style="list-style-type: none"> シングルセル解析 医用画像診断、AI/深層学習 ナノポア/デジタルPCR イメージング(各種顕微鏡技術) マルチオミックス解析 	<ul style="list-style-type: none"> 膜イメージング NGS ロングリードDNAシーケンサー 同時多項目・高感度検出
	ドラッグデリバリーシステム		<ul style="list-style-type: none"> 高分子ミセル 人工アジュバントバクター細胞 ナノゲル アジュバント 	<ul style="list-style-type: none"> アジュバント
治療コンセプト		<ul style="list-style-type: none"> 経口治療薬 	<ul style="list-style-type: none"> 個別化医療 	<ul style="list-style-type: none"> AI×医療機器 サイトカイン治療
その他		<ul style="list-style-type: none"> 植物免疫 	<ul style="list-style-type: none"> リアルワールドデータ 	<ul style="list-style-type: none"> MA-T

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:論文調査

A-1-2 学会調査(医学系)

①医学系学会のキーワード整理(2/3)

		日本がん免疫学会	日本ワクチン学会	日本薬学会
モダリティ	抗体		<ul style="list-style-type: none"> 中和抗体 	<ul style="list-style-type: none"> 抗体-薬物複合体
	核酸		<ul style="list-style-type: none"> mRNAワクチン DNAワクチン 	<ul style="list-style-type: none"> mRNAワクチン アンチセンス核酸医薬 多糖核酸複合体
	低分子			
	ウイルスベクター		<ul style="list-style-type: none"> 狂犬病ウイルスベクター アデノウイルスベクター 麻疹ウイルスベクター 水痘ウイルスベクター 	<ul style="list-style-type: none"> アデノウイルスベクター ワクチニアウイルスベクター
	ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> ペプチドワクチン 		
	その他	<ul style="list-style-type: none"> iPS細胞 / T細胞(各種)/ミエロイド系細胞 がんワクチン、がん免疫療法 免疫チェックポイント阻害剤 プロバイオティクス ミトコンドリア 	<ul style="list-style-type: none"> レプリコンワクチン 不活化ワクチン 組み換えタンパクワクチン 多価ワクチン 粘膜ワクチン/経皮ワクチン 組み換え生ワクチン 	<ul style="list-style-type: none"> iPS細胞/T細胞 複合糖質中分子 天然物 中分子 アグリカン型プロテオグリカン オートファゴソーム
基盤技術	合成系			
	疾患モデル	<ul style="list-style-type: none"> 小動物モデル 		
	分析手法	<ul style="list-style-type: none"> レパトア 分子イメージング 		<ul style="list-style-type: none"> 機械学習 クライオ電子顕微鏡
	ドラッグデリバリーシステム	<ul style="list-style-type: none"> 人工アジュバントベクター細胞 	<ul style="list-style-type: none"> Solid-in-oil技術 ナノパーティクル 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞内環境応答性LNP
治療コンセプト	<ul style="list-style-type: none"> 個別化医療 自然免疫 	<ul style="list-style-type: none"> 交叉免疫 	<ul style="list-style-type: none"> 疼痛管理(鎮痛)、抗炎症薬 個別化医療 	
その他	<ul style="list-style-type: none"> 腸内細菌叢 	<ul style="list-style-type: none"> 製造技術、品質管理、流通 データベース、安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 腸内細菌 分子標的機能性食品 	

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:論文調査

A-1-2 学会調査(医学系)

①医学系学会のキーワード整理(3/3)

		日本遺伝子細胞治療学会	日本分子生物学会
モダリティ	抗体	<ul style="list-style-type: none"> 感染増強抗体 中和抗体 	
	核酸		<ul style="list-style-type: none"> ノンコーディングRNA 核酸修飾mRNAワクチン
	低分子	<ul style="list-style-type: none"> プロテアーゼ阻害剤 	
	ウイルスベクター	<ul style="list-style-type: none"> バクテリオファージ 	
	ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> BBB透過性ペプチド 	
	その他		<ul style="list-style-type: none"> オルガネラ/ミトコンドリア 好中球/幹細胞 オートファジー 免疫チェックポイント阻害剤
基盤技術	合成系	<ul style="list-style-type: none"> コムギ無細胞合成系 ウイルス人工合成、CPEP法 	<ul style="list-style-type: none"> RNA修飾
	疾患モデル	<ul style="list-style-type: none"> 小動物モデル 	<ul style="list-style-type: none"> 動物モデル
	分析手法		<ul style="list-style-type: none"> シングルセル解析 イメージング/ライブセル・シングルセルイメージング マルチオミックス解析 ラマン顕微鏡 DNAシーケンシング
	ドラッグデリバリーシステム		
治療コンセプト		<ul style="list-style-type: none"> 経口治療薬 	
その他		<ul style="list-style-type: none"> 植物免疫 	<ul style="list-style-type: none"> エピジェネティクス

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:論文調査

A-1-2 学会調査(医学系)

②学会調査まとめ (1/3)

学会	概要
日本感染症学会	<ul style="list-style-type: none"> • 大部分の演題は各感染症の治療・対策や臨床医の人材育成に関わるトピックであった。 • 病原体や患者のデータベースを活用した研究開発、微生物ライブラリーの整備等、治療ターゲットの特定を迅速化する方法が多く取り上げられていた。 • 創薬基盤としては、免疫系ヒト化モデルやオルガノイドを感染症創薬に応用する検討がされていた。
日本ウイルス学会・ 日本癌学会	<ul style="list-style-type: none"> • 日本ウイルス学会では、創薬関連のキーワードは少ない。一方、日本癌学会では、特に創薬基盤技術に関するキーワードが幅広く扱われている。 • 日本ウイルス学会では既存のモダリティに関する研究テーマが多いが、日本癌学会では免疫細胞や細胞小器官の活用による創薬等、新規アプローチに関する研究が確認できる。 • がん領域では、ウイルスを治療用ベクターとして用いるため、ウイルス学の知見とがん領域の知見が両方活かされる分野が存在する(両方の知見をもった開発企業がある可能性)。 • ドラッグデリバリーシステムについては、がん領域において新規技術開発が進んでいる印象。 • 「がん領域から発展してウイルス領域に応用され得る創薬技術」を重点領域として、技術動向調査を進める。
日本がん免疫学会	<ul style="list-style-type: none"> • 免疫系を活用した創薬アプローチやモダリティ開発に関連したトピックが扱われている。特に、免疫細胞をモダリティとして活用する方法や、免疫細胞の機能制御を狙った薬剤に関するテーマが確認できる。 • T細胞制御については、感染症罹患者の免疫反応とも密接に関わるため、感染症領域に応用可能な知見が存在する可能性がある。
日本ワクチン学会	<ul style="list-style-type: none"> • 新規技術に関するキーワードは少なく、既存技術の社会における活用の在り方や、有効性・安全性を担保するための制度整備等を検討するテーマが中心であった。 • 既存技術の中ではmRNAワクチンの研究が最も多い。新規技術として、複数タイプのウイルスベクター(アデノウイルス、麻疹ウイルス、水痘ウイルス、狂犬病ウイルス)が検討されていた。 • アジュバントに関するテーマの中で、病原・共生微生物を活用した新規アジュバントの検討が行われている。
日本薬学会	<ul style="list-style-type: none"> • 日本薬学会では、薬剤の分子細胞生物学的な詳細作用メカニズムに関するテーマが多い。 • 鎮痛作用、抗炎症作用といった、疾患領域に関わらない対症療法のための薬剤については、非特異的治療薬として感染症領域でも活用ニーズがあると考えられるため参考になる。 • 天然物や中分子、抗体複合体などのシーズはあるものの、具体的な開発段階ではなく基礎～応用研究段階の技術に関する包括的な研究発表が確認できる。

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-1:論文調査

A-1-2 学会調査(医学系)

②学会調査まとめ (2/3)

学会	概要
日本遺伝子細胞治療学会	<ul style="list-style-type: none"> mRNAやプラスミドDNAの設計等に関するトピックが多く、感染症領域のワクチン開発の基礎技術として、遺伝子治療の知見が参考になり得る。 DDSに注目されており、BBB透過性オリゴ等、現状の課題を解決するための新技術が創出されている。 遺伝子療法に用いられるアデノ随伴ウイルスベクターの開発・製造に関するトピックが多く、ウイルスベクター設計やその基盤整備に係る検討は、感染症領域に応用され得る。
日本分子生物学会	<ul style="list-style-type: none"> 日本分子生物学会で扱われるトピックは、創薬の基礎となる分子メカニズムに関する研究が中心となっており、具体的な開発ビジョンが見えにくい研究も多い。 ただし、創薬に必要な解析手法等は基盤技術として重要であり、技術動向を追う必要がある。 他の学会で扱われていた、免疫細胞や細胞小器官等のトピックに対応したメカニズム研究が行われている様子であり、ここから新規創薬ターゲットが見いだされる可能性がある。

②学会調査まとめ (3/3)

● 新規モダリティ開発よりも、既存技術の改良・活用に主眼が置かれている

- 免疫細胞(T細胞、マクロファージ等)の知見を感染症領域の創薬にも応用可能か、検討する必要がある。
- 抗体薬物複合体や、細胞小器官(ミトコンドリア、エクソソーム)等の生体由来物質の開発動向は注視が必要。
- ドラッグデリバリーシステムのバリエーションがあるものの、発展途上であると考えられる。
- 既存技術の効果期間延長や安定性向上など改良も進んでいる。

● 創薬アプローチの改善に向けた基盤技術の整備が必要

- イメージングやシーケンス解析などの基盤技術が確立することで、創薬アプローチが改善する可能性がある。
- 多くの学会でAI・機械学習がキーワードとして挙げられていた。感染症領域の創薬で、AIの使用目的や、AIの活用によって解決できる問題等について議論する必要がある。
- ヒト化マウス等、動物モデルは多くの学会でトピックとして挙げられていた。感染症領域以外で開発されたモデルを感染症創薬に応用できる可能性も高い。

● 治療アプローチの変化も考慮すべき

- 中和抗体は、感染症対策上どのような位置づけで扱うべきか検討した上で、創薬に注力すべきか考える必要がある。(パンデミック時、新規薬剤ができるまでの時間稼ぎなのか、治療法の中心になり得るのか)
- がん領域では個別化医療がさらに推進される傾向だが、感染症領域に応用され得る知見があるのかは不明確である。

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-2 論文調査(医学系)

③論文調査のまとめ | がん治療用ウイルス(1/2)

技術の概要	
<p>がん治療用ウイルス(oncolytic viruses)とは、腫瘍細胞に感染して細胞死させるウイルスで、腫瘍溶解性ウイルスとも呼ばれる。がん治療ウイルスは、(1)腫瘍細胞に選択的に感染し複製が行われる(2)複数の真核細胞の導入遺伝子ペイロードを送達(delivery of multiple eukaryotic transgene payloads)(3)腫瘍細胞(免疫原性細胞)の細胞死誘導(4)抗腫瘍免疫の促進(5)許容可能な安全性プロファイルを有する(他のがん治療薬と重複しない)という特徴を有する。(文献1)</p> <p>抗腫瘍免疫の促進は、腫瘍細胞溶解時に腫瘍関連抗原(TAA)を放出して免疫を開始させ、免疫細胞の浸潤および認識・殺傷能力を促進させ、宿主の免疫を抑制する腫瘍微小環境を逆転させ、腫瘍の血管新生や代謝を阻害する、というものである。 ただし、ウイルス感染と同時にそのウイルスに対する免疫応答が開始する可能性があり、ウイルスと宿主免疫、腫瘍微小環境のバランスを考慮する必要もある。(文献2)</p>	
技術の活用	
<p>ウイルスベクターの開発の方向性 (文献2)</p>	<p>上述の特徴・利点から、ウイルスベクターの開発は、(1)腫瘍細胞における免疫応答の増強(2)腫瘍における血管新生・代謝の調節や腫瘍微小環境阻害を増強する方向にシフトしてきている。 また、ウイルスの修飾戦略は、腫瘍細胞を標的とする選択性、腫瘍細胞におけるレセプターを介した感染性、腫瘍細胞の細胞質におけるがん治療用ウイルスの複製効率の3点に大別される。 現在研究される主ながん治療用ウイルスは、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、ヘルペスウイルス、レオウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、麻疹ウイルス、セネカバレーウイルス、ニューキャッスル病ウイルスなどの臨床試験や前臨床試験等で研究されている。</p>
<p>がん治療用ウイルス製剤の開発例(文献1)</p>	<p>T-VEC:がん治療用ウイルスとしてFDA初承認(2015年、メラノーマ治療用)</p>

出所)文献1(Shalhout,S.Z. et al.,2023) Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges、<https://www.nature.com/articles/s41571-022-00719-w>

文献2 (Lin,D.,Shen,Y.,Liang,T.,2023) Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions、
<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01407-6>

補足1 T-VECの商品名は「IMLYGIC」、BioVex Inc.が製造(アムジェンの子会社)

補足2 IMLYGIC (FDA, 2023)、<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/imlygic>

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-2 論文調査(医学系)

③論文調査のまとめ | がん治療用ウイルス(2/2)

感染症領域における応用例

治療用としてのアデノウイルス
(文献1)

アデノウイルスベクターは遺伝子導入することにより、特異的な抗体反応やT細胞応答を誘発したり、がん細胞のアポトーシスを誘発したりすることができるため、広く感染症やがん治療分野で用いられている。
アデノウイルスは、fiber modification(ファイバーの改変)により、がん細胞に特異的なトロピズムを持つ**がん治療用ウイルス**として利用・開発されている。
同様にファイバーを改変して外来抗原を組み込むことで、感染症用ワクチンとしての応用も可能である。実際に、緑膿菌の抗原(外膜タンパク質Fエピトープ8)でファイバー改変したアデノウイルスベクターワクチンをマウスに投与した際に高い防御免疫が誘導された、という研究報告事例がある。

今後の活用可能性

遺伝子導入ベクターとしてのパルボウイルス
(文献2)

パルボウイルスは、様々な種、細胞、組織に感染する。これまで、広範な宿主特異性(トロピズム)により、がん治療や遺伝子治療に対する遺伝子導入ベクターとして開発が進められてきた。
パルボウイルスのうち、特にアデノ随伴ウイルス(AAV)はベクターが、カプシドがバイオエンジニアリング・リパーパシング・トロピズム拡張に対して高い適性があるため、研究が進展している(標的細胞への遺伝子導入効率の高いアプローチが開発され、また、マシニング導入により安全かつ正確な遺伝子導入方法も同定されている)。
(文献2)の著者らは、「パルボウイルスベクターは、将来、希少な一遺伝子性の疾患の枠を超え、感染症やがんの治療、免疫療法において単独あるいは組み合わせツールとなり、遺伝子治療の応用を広げると考えている」としている。

出所)文献1 (Zhang,C.,Zhou,D.,2016) Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994731/>

文献2 (Becker,J. et al.,2022) Fantastic AAV Gene Therapy Vectors and How to Find Them-Random Diversification, Rational Design and Machine Learning <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35890005/>

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-2 論文調査(医学系)

④論文調査のまとめ | ドラッグデリバリーシステム (1/2)

技術の概要

医薬品(薬剤)は、様々な疾患の治療、状態の回復を目的に用いられるが、使用方法を誤ると生体防御機構や代謝の影響により失活したり、体外にそのまま排泄されてしまうこともある。一方で、目的としない部位・器官等、不適切な場所に一定量以上の濃度で運搬されてしまう場合もあり、この場合、副作用を引き起こす可能性がある。そのような医薬品の体内分布を改善し、安全に求める治療効果を得るために、分量、空間的、時間的に制御する(必要な医薬品成分を、必要な量、適切な場所に、適切なタイミングで届ける)技術をドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System: DDS)という。大別すると、DDSには**放出制御、吸収制御、標的指向化(ターゲティング)**の3種のアプローチがある。

技術の活用

DDSに関する新規技術
(文献1)

DDSキャリアとしては、**ナノ粒子(ミセル、リポソーム、デンドリマー、ナノカプセル、ナノスフィアなど)**が注目されている。ナノ粒子に薬物を封入することで、治療指数を向上させ、副作用を軽減できる。

(例)**リポソーム**を利用し、**バイオアベイラビリティ・有効性を向上させ、毒性を軽減する**

また、近年のドラッグデリバリー戦略として、**刺激応答性制御、共輸送、バイオミメティクス、リガンド修飾ターゲティング**などが注目されており、新規技術としては、**3DプリントベースのDDS技術、マイクロニードルベースのDDS技術、ナノクリスタル、プロドラッグナノメディスン**といった技術が注目されてきている。そのほか、**無機ナノ物質のDDS利用、遺伝子治療薬におけるDDS、ペプチド・タンパク質性医薬品のDDS**も研究が盛んに行われている。

刺激応答戦略としては、**超音波応答、低酸素応答、酸化還元応答**などの刺激応答技術があり、その実現にナノ粒子として、**高分子ミセルや高分子ベシクル**について研究されている。光増感剤のような薬剤として、**超低放射遷移PEG化ホウ素ジピロメテン**からなる**自己組織化ナノ粒子**が作製された(Guoら)。これは、単波長光照射により、一重項酸素の発生および光熱変換の両方を引き起こすため、**がん切除時の光線力学療法と、光線温熱療法の相乗効果が得られるものである**。オンコロジー分野では、現在、数多くの高分子ナノ粒子が製作・研究されており、臨床研究もいくつか報告されている。

【高分子ミセル】Genexol(抗がん剤、Samyang Biopharmaceuticals Corporation)、

NC-6004 (抗がん剤、ナノキャリア株式会社・Orient Europharma Co., Ltd.)※補足1

【リポソームベース】liposomal doxorubicin (Doxil®) : FDAで初めて承認されたナノ製剤(リポソームベース、抗がん剤)※補足2

※補足1:ゲムシタビンとの併用第三相試験が終了したが、ゲムシタビンが第一選択薬ではなくなったことから未申請。

※補足2、3:SEQUUS Pharmaceuticals, Inc.が元々販売していたが、その後合併等の結果、J&Jの傘下となり、日本では系列のヤンセンファーマが販売。2022年以降はバクスターが販売。

出所) 文献1(Li, C. et al., 2019) Recent progress in drug delivery, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383519306008>

補足1(ナノキャリア, 2020) NC-6004 肺がんを対象とした第Ⅲ相臨床試験終了と結果について, <https://pdf.irpocket.com/C4571/mxGt/e9kE/wLEY.pdf>

補足2(ヤンセンファーマ 高原富弘・向井陽美, 2013)ドキシルの開発経緯, https://www.jstage.jst.go.jp/article/dds/28/3/28_205/_pdf

補足3(Baxter, 2022)抗悪性腫瘍剤「ドキシル®注 20mg」の製造販売承認の承継及び販売移管について、

https://www.baxter.co.jp/ja/221011_PR_Doxil_Transfer

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-2 論文調査(医学系)

④論文調査のまとめ | ドラッグデリバリーシステム (2/2)

感染症領域における創薬応用例	
感染症治療におけるDDSの応用例 (文献1)	<p>感染症治療では、特定の器官(寄生虫感染では、寄生虫の存在する特定部位・臓器)を標的とするDDSが必要で、微生物に関する知見(バイオフィルム、宿主免疫阻害因子・分子、薬剤排出ポンプ、耐性菌など)を考慮した設計・開発を要する。</p> <p>(例)バイオフィルム形成問題(慢性化を進行させるため、薬剤耐性につながる)に対して、コンビナトリアル(異なる治療法の組み合わせ)や、マルチターゲットデリバリーシステム、薬物担体システムなどを利用。担体として、ナノ粒子(金属ナノ粒子、高分子ナノ粒子、脂質ナノ粒子、 dendrimer、QD、カーボンナノチューブ、3Dプリンタによるナノメディスン)などの研究も行われている。</p> <p>(例)薬剤内包多機能ナノカーゴ</p> <p>そのほか、担体結合ヌクレオチドによるアプローチ、標的指向化のための細胞内マーカー付着アプローチ、細胞特異的標的分子や抗原標的分子の探索なども進められている</p> <p>(例)液胞ATPアーゼ阻害ジフィリン・バフィロマイシンのナノ製剤(インフルエンザ用)</p> <p>(例)mRNAベース脂質ナノ粒子ベースワクチン(Covid-19用)</p>
リポソームを用いた抗真菌薬(文献2)	<p>バイオアベイラビリティ・有効性を向上させ、毒性を軽減するために、ナノ粒子であるリポソームを用いた抗真菌薬も開発されている。</p> <p>(例)リポソームベース抗真菌薬: liposomal amphotericin B (Ambisome®) ※補足1</p> <p>※補足1: Ambisome®は、Gilead Science社が開発、日本では住友ファーマが製造販売</p>
今後の活用可能性	
新規技術を用いた感染症分野におけるDDS戦略の方向性 (補足2)	<p>組み換えDNA技術の進歩により、ポリマー・ペプチドコンジュゲート(結合体)や有機金属錯体形成などの技術も進歩し続けており、AMP(抗菌ペプチド)の使用・応用が進められている。</p> <p>今後発生する新興感染症に対しては、免疫特権部位への薬剤暴露継続の治療なども必要であり、ナノテクノロジー、ナノセラノティクス※補足2などのDDS戦略も重要である。これまでのナノ製剤研究により、バイオアベイラビリティ、透過性、毒性プロファイルなどが大きく改善されて、高い治療効果が得られるようになり、DDS技術が感染症分野でより重要となってきた。</p> <p>※補足2: ナノセラノティクス(nano+therapeutic+diagnosis): 治療と診断を同時に行うナノ製剤で、検出、空間的なターゲティング、追跡を同時に可能にするもの</p>

出所)文献1(Bagre,A. et al.,2022) Emerging concerns of infectious diseases and drug delivery challenges,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9212246/>

文献2(Li,C. et al.,2019) Recent progress in drug delivery, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383519306008>

補足1(住友ファーマ、2018)開発の経緯(アムホテリシンBリポソーム製剤「アムビゾーム」の登場)、<https://sumitomo-pharma.jp/information/ambisome/useful/about/progress/>

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-2 論文調査(医学系)

④論文調査のまとめ | 免疫細胞誘導(1/2)

技術の概要	
<p>従来、ワクチンは液性免疫(B細胞誘導・中和抗体産生)を増強させるように進歩してきた。近年は、感染だけでなく、重症化の際の免疫病理学的有害事象に対する防御に対して細胞性免疫が重要であり、ワクチンの有効性・安全性の分析の際に考慮すべきと認識されるようになってきた。理想的なワクチン(高親和性の中和抗体、CD4+及びCD8+T細胞応答を同時に誘引する)を設計するために、様々なアプローチが試みられている。</p>	
技術の活用	
T細胞誘導に関する研究(文献1)	<p>T細胞誘導に関する研究では、AI技術、シングルセル分析なども使用される (例)百日咳のワクチン開発では、シングルセルソーティング、ファンクショナル・アッセイ(機能アッセイ)、トランスクリプトーム解析、百日咳ワクチン特異的T細胞免疫に関する縦断的特性解析、プロファイリング、動態解析などが行われ、得られたデータは、マシンラーニングベース(gating algorithmを含む)のバイオインフォマティクス分析ツールで解析</p>

出所) 文献1(Sas,A.,Kampmann,B.,Roetynck,S., 2021) Vaccine-Induced Cellular Immunity against Bordetella pertussis: Harnessing Lessons from Animal and Human Studies to Improve Design and Testing of Novel Pertussis Vaccines、
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8402596/>

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | A-2:論文調査

A-2-2 論文調査(医学系)

④論文調査のまとめ | 免疫細胞誘導(2/2)

感染症領域における創薬応用例

細胞性免疫応答の
利用
(文献1)

インフルエンザ、メタニューモウイルス(HMPV)、RSウイルス、ライノウイルス、新型コロナウイルスなどの重症呼吸器ウイルス感染症は、顕著な死亡率と罹患率を発生させており、乳幼児・高齢者・免疫不全患者における急性呼吸器疾患の重要な原因ウイルスとして同定されている。しかしながら、インフルエンザを除き、これらに対して正式承認されたワクチンはなく、いくつかの研究グループは、弱毒化ウイルス、VLP、サブユニットワクチン、RNA、ナノ粒子などを利用し、これらのワクチンの研究を行っている。これまでは、液性免疫応答(B細胞応答と中和抗体の産生)を増強させるよう研究されてきたが、近年は、細胞性免疫応答も考慮されるようになってきている。(文献1は、細胞性免疫応答を利用するために検討されているアプローチについてのレビュー論文)細胞性免疫誘導アプローチ(戦略)には、以下のアプローチがある。

- (1)T細胞エピトープ戦略
- (2)TLR-アジュバント戦略
- (3)ナノ粒子戦略※補足1
- (4)アデノウイルスベクター戦略※補足2

※補足1:VLP、リポソーム、無機ナノ粒子、ポリマーナノ粒子、自己組織化タンパク質ナノ粒子、O/Wエマルジョンアジュバントなどが研究されている。

※補足2:アデノウイルスベクターワクチンはT細胞とB細胞の両方を誘導するため、多くの研究されているが、まだ承認は少ない。

自然暴露が多く、すでに有する中和抗体による免疫反応で、投与による免疫が発現する前にアデノウイルス自体が排除されてしまい、免疫原性が低下する可能性が指摘されている。オックスフォードは、この課題に対しチンパンジー由来アデノウイルスを使用し研究を行い、新型コロナ用ワクチン(ChAdOx1 nCoV-19)を臨床試験へと進めた。

呼吸器粘膜型ワクチン(文献2)

呼吸器粘膜型ワクチンは、液性免疫、細胞性免疫、trained innate immunityの3種の免疫系を誘導する。特にアデノウイルスベクターの場合、新型コロナウイルスの構造抗原および非構造抗原の両方を発現するようにデザインができる。

今後の活用可能性

新規アプローチ
(文献1)

ナノ粒子ベースのワクチン、VLPワクチン、アデノウイルスベクターなど。議論の多くは、インフルエンザやRSウイルス、新型コロナであるが、技術の多くは、同様の免疫回避を行うライノウイルスやHMPVなど他の病原体にも応用ができる。

出所) 文献1(Lukacs.N.W.,Malinczak,CA.,2020) Harnessing Cellular Immunity for Vaccination against Respiratory Viruses、

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766447/>

文献2(Afkhami,S. et al.,2023) Adenoviral-vectored next-generation respiratory mucosal vaccines against COVID-19、

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10172971/>

A:トレンド分析

- 実施方法

- A-1 学会調査
- A-2 論文調査

- 医学系以外

- A-1-1 学会調査(医学系以外)
- A-2-1 論文調査(医学系以外)

- 医学系

- A-1-2 学会調査(医学系)
- A-2-2 論文調査(医学系)

- A-3 まとめ

A-3 まとめ

- 医学系以外のトレンド調査では、プロセスの迅速化を促進する「計算科学」、「構造解析/配列解析」をキーワードとして抽出した。これらの結果は以下のとおりであり、応用事例も少ないことからベンチャー企業調査やインタビュー調査を行い、総括的なまとめを行う。
 - 「計算科学」は、創薬プロセスで多く研究されているが、創薬分野で実用化されるかは不明である。
 - 「構造解析/配列解析」は、クライオ電子顕微鏡や次世代シーケンサーを用いることがトレンドである。前者は、X線結晶構造解析とは異なるアプローチであり、後者は大規模配列解析を行うものである。これらの技術は既存技術の発展型であることから、今後も創薬への活用が進むと予想する。
- 医学系のトレンド調査では、プロダクトの改善である「がん治療用ウイルス」、「ドラッグデリバリーシステム」、「免疫細胞誘導」をキーワードとして抽出した。これらの結果は以下のとおりであり、既に実用化され、今後も成長することが見込まれるため、有識者調査で深堀調査を行い、総括的なまとめを行う。
 - 「がん治療用ウイルス」、「ドラッグデリバリーシステム」は承認薬が存在しており、今後も新薬開発が行われる技術である。
 - 「免疫細胞誘導」は、新型コロナ用ワクチンの臨床試験が実施されていることから、今後も感染症分野等での研究が行われる技術である。

B:実用化動向調査

- B-1:ベンチャー企業調査
- B-2:インタビュー調査

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査

B-1 ベンチャー企業調査 | 調査概要

調査目的

- トレンド分析のまとめとして「計算科学」がベンチャー企業調査の対象として有望と考えられるため、「計算科学」について「人工知能(AI)」「機械学習」「深層学習」の領域を対象として、実用可能性を調査した。

調査方法

- トレンド分析のまとめとして得られた「計算科学」に関連するキーワード(「人工知能(AI)」「機械学習」「深層学習」)に該当するベンチャー企業をcrunchbaseを用いて調査した。
 - キーワード(モダリティ):Industries(Health care, artificial intelligence)で検索

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

調査結果 | 人工知能(AI)(1/2)

企業名	所在地	Last funding type	モダリティ	技術概要
Cyclica Inc.	Toronto, Ontario, Canada	Grant	低分子	生物物理学とAIを利用し、リガンドタンパク質相互作用のリストを作成し、リード候補の順位付けが可能
Exscientia Ltd	Oxford, Oxfordshire, United Kingdom	Grant (NASDAQ上場)	低分子	AIとビッグデータ処理を活用し医薬品設計を自動で行う。実験データから再設計を行うことも可能。従来の約1/4の時間で候補分子を設計する
Brightseed Inc.	San Francisco, California, United States	Series B	低分子	Forager A.I.によって生理活性物質を取得する。数年かかる実験を数か月で実施するため時間短縮が可能になる
MABSilico	Tours, Centre, France	不明	抗体	AIをベースにしたソリューションにより抗体医薬品の設計を行っている。抗体医薬品候補は数日で取得することが可能である。3Dモデリング、相互作用シミュレーション、線形配列解析を組み合わせて候補抗体を取得
AI Proteins, Inc.	Boston, Massachusetts, United States	Non-equity Assistance	タンパク質	合成タンパク質治療薬の設計とエンジニアリングに焦点を当てた事業を実施
1910 Genetics Inc.	Boston, Massachusetts, United States	Grant	低分子、タンパク質	AI、コンピューティング、生物学的自動化を組み合わせることで、機能解明を行い低分子やタンパク質医薬品の設計を実施。
Profluent Bio Inc.	Berkeley, California, United States	Seed	タンパク質	AIを用いて最適タンパク質の設計を実施
Molecule Mind, 分子之心	Haidian, Beijing, China	Seed	タンパク質	AIタンパク質設計プラットフォームを利用し、設計・最適化を実施
NeoX Biotech	Beijing, Beijing, China	Venture - Series Unknown	タンパク質、抗体	AIと生物物理学を組み合わせ、免疫腫瘍学の分野で医薬品を開発
Diffuse Bio	San Francisco, California, United States	Pre-Seed	タンパク質	生成AIを活用し作成した自動化AIプラットフォームにより医薬品を設計

出所)Crunchbaseの調査結果に基づき三菱総合研究所作成

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

調査結果 | 人工知能(AI)(2/2)

企業名	所在地	Last funding type	モダリティ	技術概要
Levinthal (Hangzhou Liwensuo Biotechnology Co., Ltd.)	Hangzhou, Zhejiang, China	Seed	タンパク質	AI主導タンパク質デザインプラットフォームによる医療や食品関係の設計を実施
AI ffinity s.r.o.	Brno, Jihomoravsky kraj, Czech Republic	不明	タンパク質	NMR-AIプラットフォームは、ターゲットからリードまでのプロセス全体をカバーし、効率的な4D NMR-AIテクノロジーは、ナノボディ設計や生体触媒などの医薬品設計とタンパク質工学の両方に応用可能
NAIAD Desenvolvimento Computacional de Fármacos LTDA	Santo André, Sao Paulo, Brazil	Seed	低分子	分子モデリング、バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクス、AIを組み合わせ、GPCRを標的とする新薬の開発を実施
Pepticom Ltd.	Jerusalem, Yerushalayim, Israel	Venture - Series Unknown	ペプチド	AIペプチド創薬ソリューションを利用し、ペプチドの発見を行う。過去に、代謝性疾患にかかる免疫調製物質を創成
PharmCADD	Busan, Pusan-jikhalsi, South Korea	Series B	低分子、核酸、ワクチン	AIをベースにした構造予測アルゴリズム、MDシミュレーション、量子計算を使用した医薬品設計を可能にする。ワクチン候補の可能性が高いRNA配列を設計するプラットフォームも提供
Envisagenics, Inc.	New York, New York, United States	Series A	RNA	AIを利用してRNA-seqデータからスプライシング領域の発見を行い、適切な創薬標的を特定し、RNA治療薬を開発するためのソフトウェアを開発
Elix, Inc.	Tokyo, Tokyo, Japan	No data	低分子	AI創薬に必要な各種AIモデル、直感的なGUI、専門家による導入支援やコンサルティングからノウハウまでを一括で提供する、唯一のオールインワンAI創薬プラットフォームである Elix Discoveryを提供

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

調査結果 | 機械学習(1/2)

企業名	所在地	Last funding type	モダリティ	技術概要
SyntheticGestalt	London, England, United Kingdom 日本人創設(日本にも事務所あり)	Series A	低分子	AIを活用した創薬事業を展開するスタートアップ 創薬システムは、より多くの新薬候補物質を機械学習を用いて発見するために開発された。数十億の化合物から新薬候補物質をスピーディーに発見し、従来の機械学習を用いた創薬と異なり、創薬標的タンパク質の構造情報を必要としない
BenchSci	Toronto, Ontario, Canada	Series D	不明	実験特異的なテキスト機械学習と実験を理解するための機械学習を組み合わせた試薬最適化のためのアプリを構築。前臨床のためのターゲット遺伝子や仮説検証等の道筋を構築するアプリケーションを開発。164.2M(USドル)調達
Tempus Labs, Inc.	Chicago, Illinois, United States	Debt Financing	不明	機械学習を利用して薬剤の早期発見から商品化まで顧客ニーズを満たす統合ソリューションを提供。Oncologyトップ20社の90%が導入
BenevolentAI	London, England, United Kingdom	Private Equity(上場)	低分子	AIプラットフォーム、ウェットラボ施設の機能を組み合わせることで成功可能性の高い新薬候補を提供している。アストラゼネカ等と共同研究を実施、成功させている
Insitro Inc.	South San Francisco, California, United States	Series C	不明	バイオエンジニアリングの技術を使用してハイスループットで機能的なゲノムデータセットを生成した。機械学習とそれらを組み合わせることで、ターゲットの選択と効果的な治療法の設計・開発を加速するモデルを構築
Enveda Biosciences, Inc.	Boulder, Colorado, United States	Series B	低分子	植物から新薬を製造する企業。機械学習、メタボロミクスを利用した次世代低分子の発見等の実績を有する
Frontier Medicines Corporation	San Francisco, California, United States	Series B	低分子	新たな低分子医薬品の発見と開発を行えるようにタンパク質上の新たな結合ポケットを計算と機械学習により発見するプラットフォームを構築
Atomic AI	South San Francisco, California, United States	Series A	核酸(RNA)	機械学習と構造生物学を融合した技術によってRNA創薬を実施

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

調査結果 | 機械学習(2/2)

企業名	所在地	Last funding type	モダリティ	技術概要
BigHat Biosciences, Inc.	San Mateo, California, United States	Series B	抗体、タンパク質	抗体の特性評価と機械学習を組み合わせたAI-guided protein therapeutic platformを構築。新規分子の設計が可能になり、安全で効果的な新世代の治療法を開発
Totient	Cambridge, Massachusetts, United States	Venture - Series Unknown	抗体	機械学習と免疫情報技術を使用して大規模で複雑なデータセットから重要な情報を抽出。三次リンパ系構造(TLS)を活用し新たな組織特異的抗原を特定し、高親和性抗体治療薬を開発
LabGenius Limited	London, England, United Kingdom	Grant	タンパク質	機械学習、合成生物学、ロボット工学の最先端技術を融合したタンパク質工学プラットフォームを利用してタンパク質治療薬を開発
Rosa Biotech	Bristol, Bristol, City of, United Kingdom	Seed	タンパク質	タンパク質設計技術と機械学習を組み合わせることで早期疾患診断や産業バイオロジーに必要な分子を開発
Menten AI, Inc.	Palo Alto, California, United States	Seed	タンパク質	量子コンピューターと機械学習を組み合わせることで新たなタンパク質薬と酵素を設計。腫瘍や神経変性のペプチド治療薬や産業用酵素の開発に取り組む

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

調査結果 | 深層学習(1/2)

企業名	所在地	Last funding type	モダリティ	技術概要
Peptilogics	Pittsburgh, Pennsylvania, United States	Grant	ペプチド	深層学習を利用したペプチド治療薬の設計・開発を実施。臨床試験を行っているPLG0206(人工関節感染症治療薬)はFDA Orphan Drug Designation and Qualified Infectious Disease Product Designationの指定を受けた
Fermion Technology	Guangzhou, Guangdong, China	Series B	低分子	AI技術と深層学習を組み合わせることで医薬品開発を強化。低分子医薬品向けのAI支援製薬技術プラットフォームを提供
Insilico Medicine, Inc.	Hong Kong, Hong Kong Island, Hong Kong	Series D	不明	がんや加齢性疾患の治療薬開発のためのAIプラットフォームを提供。複数の技術を組み合わせることで新規分子構造を生成する。バイオインフォマティクスと深層学習技術を利用した栄養補助食品を発売
Celeris Therapeutics GmbH	Menlo Park, California, United States	Venture - Series Unknown	低分子	構造ベースの幾何学的深層学習を活用して合理的に活性の高い化合物を設計する。パーキンソン病や各種がん等、アンメットメディカルニーズの高い疾患のPIC分解剤を創薬
Atomwise, Inc.	San Francisco, California, United States	Grant	低分子	深層学習を使用し構造ベースの創薬を実施。前臨床試験に進む低分子医薬品候補のパイプラインを開発。600以上のパートナーと250を超える独自の疾患標的に対して開発
Absci Corp.	Vancouver, Washington, United States	Venture - Series Unknown (NASDAQ上場)	タンパク質	深層学習AIと合成生物学を活用してタンパク質創薬や標的発見を行う
PharmCADD	Busan, Pusan-jikhalsi, South Korea	Series B	タンパク質、低分子	AIベースのタンパク質構造予測アルゴリズム、MDシミュレーション、および量子計算を使用して、より迅速な医薬品設計を可能にする新しい医薬品開発プラットフォームを開発

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

調査結果 | 深層学習(2/2)

企業名	所在地	Last funding type	モダリティ	技術概要
Envisagenics, Inc.	New York, New York, United States	Series A	(標的探索に利用)	人工知能を使用してRNA-seqデータからのスプライシング発見を通じて薬物標的とバイオマーカーを予測するために実験的に検証されたクラウドベースのプラットフォーム
Dianox ApS	Copenhagen, Hovedstaden, Denmark	Non-equity Assistance	DNA、RNA	DNAとRNAで創薬不可能なタンパク質を標的とするAI創薬プラットフォーム。医薬品ライブラリと独自の深層学習モデルで構成

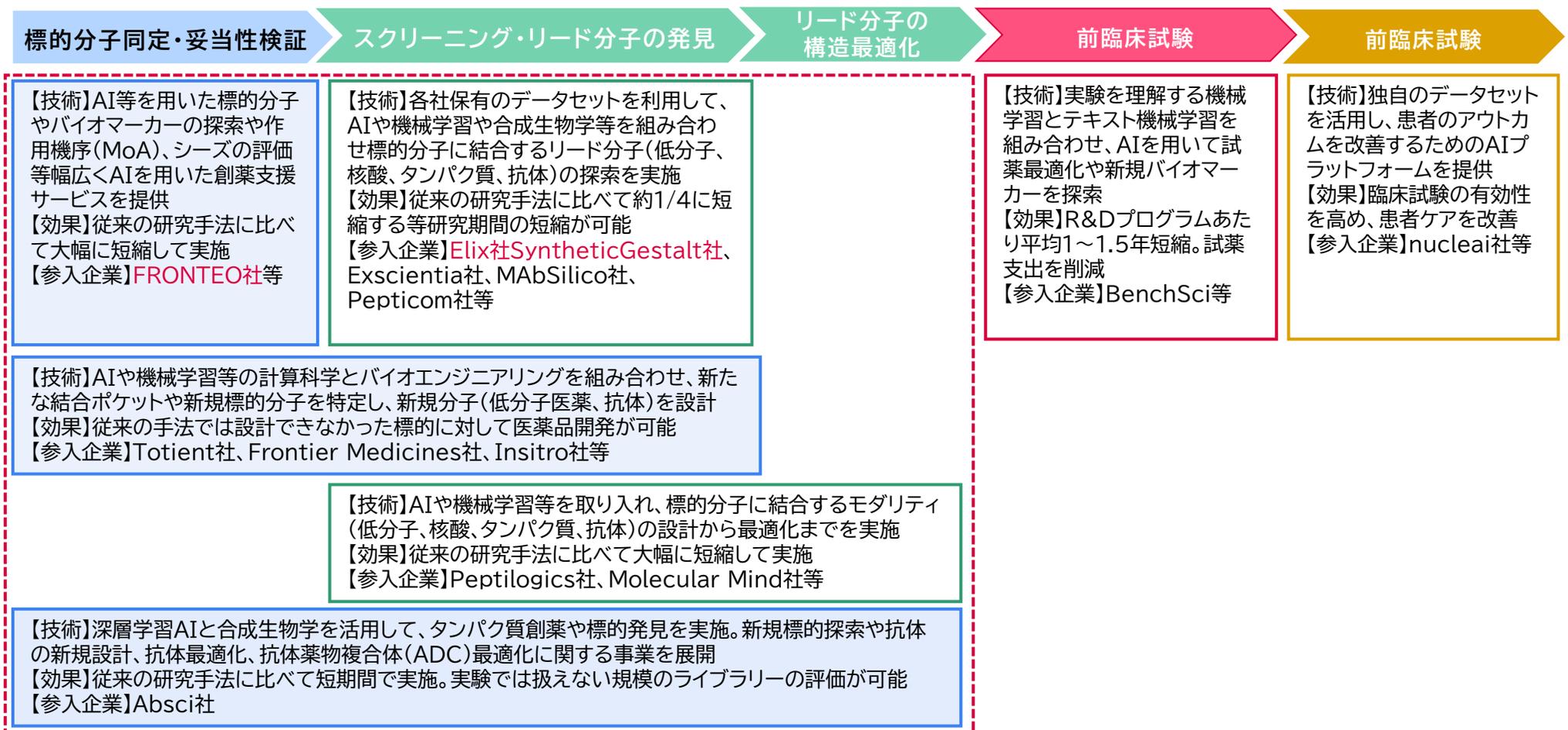
ベンチャー企業調査 | まとめ(1/2)

- トレンド分析から抽出された「計算科学」に絞り、ベンチャー企業調査を行った。
- 人工知能(AI)、機械学習、深層学習といった計算科学を用いた創薬企業・創薬関連企業がアメリカやヨーロッパで多く設立されており、計算科学は創薬プロセスにおいて実用化されている技術であるといえる。
- モダリティは、低分子、ペプチド、タンパク質が多く、各社独自の標的や基盤を利用して創薬開発を行っている。
- 計算科学を利用して創薬を行うためのプラットフォームの開発や提供を行う企業と計算科学を利用して自社で医薬品の探索・開発を行う企業の2種類の事業形態が存在している。
- 長い創薬プロセスに対して、どの領域を対象にするかは各社異なっているが、「標的分子同定および妥当性検証」「スクリーニングおよびリード分子の発見」「リード分子の構造最適化」に強みを有している企業が比較的多い。(次頁参照)

1. (イ)新規モダリティ、技術基盤等の開発・研究動向調査 | B-1:ベンチャー企業調査

ベンチャー企業調査 | まとめ(2/2)

- 計算科学等の技術を用いて従来技術の迅速化を可能とする創薬の早期の段階に可能性がある。
 - 計算科学分野の創薬ベンチャーの多くが参入する「標的分子同定及び妥当性検証」や「スクリーニング及びリード分子の発見」により従来技術の迅速化が可能となる。同分野には複数の日本のベンチャー企業も参入。



出所)crunchbaseによる調査に基づき三菱総合研究所 作成 (赤字は日本企業。SyntheticGestalt社は英国政府の出資を受けている)

B:実用化動向調査

- B-1:ベンチャー企業調査
- B-2:インタビュー調査

調査概要

調査目的

- プロセスの迅速化に関係する計算科学を行っているアカデミアとベンチャー企業に国内外の研究動向や技術の完成度を伺い、調査の深堀を行う。
- 医学系トレンド分析で抽出した新たなモダリティ等に関する情報に関して、有識者に医学体トレンド分析の現状と将来について伺い、調査の深堀を行う。
- 【学会調査】、【論文調査】、【ベンチャー企業調査】に関する調査結果を基に有識者の意見を伺い、調査結果の深堀を行う。

実施方法

- アカデミア、ベンチャー企業、有識者計8名に対面またはオンラインにてインタビューを実施した。

インタビュー結果概要(プロセスの迅速化)(1/2)

回答者	概要
A: アカデミア	<ul style="list-style-type: none"> アルゴリズムは既に公開されているため、誰でも利用可能であるが、学習させるデータによって計算結果が異なる。 AIだけでは成立せず、シミュレーターと実験が連携することで創薬研究は成立するため、総合力が必要である。 AMED「産学連携による次世代創薬AI開発」に参画している。表向きは製薬協16社と連携しているように見えるが、アカデミアがAIプラットフォームを使いやすい形にして、<u>企業内部で計算を実施するため、企業と密に連携しているわけではない。</u> 製薬企業は社内のデータで大学と共同研究する場合、成果物の権利を100%取得できないため、<u>本格的な計算は企業内部で実施する。</u>
B: 研究機関	<ul style="list-style-type: none"> 計算科学の抗体分子設計において、<u>リード抗体の探索から最適化までを実施できる技術は存在しない。</u> <u>国内外の論文数を比較すると、海外よりも日本は少ない。</u> 研究を行うことのできる母数が少ない状況でかつ、製薬企業などの給与水準等を踏まえると、アカデミアの雇用より企業での雇用を専門人材が希望することから、アカデミアには専門人材が集まりにくい。国内で募集をかけると応募者は海外からの応募が中心になる。 大規模な計算を実施するためのスパコンは、現在申請を行い一定の要件を満たし採択されることで無料で利用することが出来る。 必要な研究予算は、実験系の研究者と比べて1桁くらい少ない。計算科学の研究者と実験系の研究者が共同研究を行う場合は、実験系の研究者へ研究予算をより多く配分していた。
C: ベンチャー企業	<ul style="list-style-type: none"> AI創薬技術を用いて、創薬プロセス全体を担っている企業は国内外合わせて5社程度である。AI創薬技術にも様々あり、創薬プロセスの一部を実施しているAI創薬企業も存在する。AI創薬において、競合になる企業はAI創薬企業ではなく製薬企業である。製薬企業も自社データを駆使したAI活用を進めている。 <u>AI×創薬を対象とする公的支援が少ない。</u>NEDOのAI実用化事業に採択されたが、創薬ではなくAIに着目されており、創薬にかかる時間を考慮されない。また、AMEDの場合、臨床試験等の支援はあるものの、創薬技術にAIを活用する支援がない。他分野の技術を融合した領域であるAI創薬に対して、公的支援やベンチャーキャピタルを含め支援を受ける先がない。 現在、先端AIの分野で多く支援を受けているのは、<u>中小企業・スタートアップの支援を専門に行っているブリティッシュ・ビジネス・バンク(英)</u>である。

インタビュー結果概要(プロセスの迅速化)(2/2)

回答者	概要
D: ベンチャー企業	<ul style="list-style-type: none"> AI単独の技術力では、日本も海外も大きく差がないように感じる。差が出るポイントとして総合力がある。創薬化学、標的探索、その他知識等幅広い人材が連携して開発する必要があるものの、日本はその点が弱い。 ソフトウェア販売で収益を得て研究開発の人件費に充当する業態である。AMEDの「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」は、VCからの資金取得を行っていない企業では支援されないことがある。VC出資によるリターンや制約とソフトウェア販売先探索を比較するとソフトウェア販売先探索を優先している状況である。 AMEDの研究助成の場合、新たな研究を立てる必要があり、申請のために割く工数がかかると感じる。 事業運営には新規クライアントの探索が重要であるため、今まで受けた公的支援では、製薬企業関係者からの意見やマッチングイベントが開催されたBlockbuster TOKYOや、JETROの展示会・商談会への出展支援が役立った。
E: ベンチャー企業	<ul style="list-style-type: none"> mRNAに取り組んでいる企業や研究者は、日本の場合、海外ほど多くはない。 mRNAは、感染症ワクチン(ファイザー、モデルナ)が先行して承認されたこともあり、今後新興感染症が発生した場合に迅速に対応可能な技術である。 公的支援として、AMEDによるものが種類・規模ともに充実してきている。審査においては、ネガティブ部分を評価するよりも、ポジティブ部分や挑戦する内容を評価した方が今後新たな国内発技術が生まれると考える。
F: ベンチャー企業	<ul style="list-style-type: none"> AI活用という点では、化合物等の探索と最適化が多く研究されているが、標的分子/バイオマーカの探索を行ってリストを作成するだけでは創薬研究に活かすことが出来ない。疾患メカニズムの仮説まで提示しているのは企業は1社のみと認識している。 今までに公的支援は受けていないが、魅力的だと思える支援は、企業間マッチングである。当社独自の技術を理解してもらうためには、対面で直接話す必要があると考えているため、事業展開や技術活用を行っていくうえで企業間マッチングがあるとありがたい。 計算科学と創薬研究の掛け合わせにおいては、計算科学研究者からのアプローチが重要であると感じる。計算科学でできることと創薬研究に活かせることを創薬研究者に伝えて共同で研究をしていくことが必要である。創薬研究者から計算科学研究者にアプローチするケースは少ない。

インタビュー結果概要(プロダクトの改善)

回答者	概要
G: アカデミア	<ul style="list-style-type: none"> • PROTACやCANNNDYなど、タンパク質分解誘導薬に注目すべき。これまでの方法論は酵素活性阻害で進んできたが、酵素活性を持たない化合物を分解するアプローチが、方法論として興味深い。もともとはがんタンパク質をなくしていくという方法論から発しており、ウイルスにもスムーズに移行すると思う。がんでの実装が先に進んで、その後ウイルス、細菌感染症にも使われるのではないかと。 • 抗体関係の研究は多いが、効果の持続性と、耐性ウイルスの発生に課題がある。中和抗体の持続性を高める研究は行われているが、未だ成功していない。パンデミック発生初期には、抗体は迅速に対応でき有用だが、長期間持続はできない。Disease Xへのレスポンスとして時間稼ぎを行い、その間に医薬品を開発すべき。 • 抗体は、ドラッグデリバリーシステムとしても有用である。 • AI、In silico創薬は流行ではあるが、流行している割には、研究が浅いのか、この方法論でパッと薬が見つかる段階には来ていない。完全に信頼できるのか、実績が少し足りないと感じる。 • 高次構造解析(クライオ電顕)、PPI創薬(Protein Protein Interaction)が進むと、低分子のような既存モダリティでもアプローチできる新たなターゲットが見出される可能性がある。抗生物質は広がり乏しい。AMRに注力しているが、抗細菌薬には新しい観点からの創薬が必要である。 • 儲かる領域は企業に任せれば十分だが、感染症のように波がある領域には企業があまり取り組まないで、企業がやらない部分に軸足を置いた創薬に力を入れてはどうか。企業が注力しない分野に国が力を入れるという棲み分けが必要。そうしないとコロナのようにワクチンも治療薬も遅れてしまう。 • 製薬企業としては、最初のがんに取り組みたい。患者が多く、儲かるし、臨床試験もやり易く、治験の経験も多い。 • 抗炎症薬のような対症療法も重要であり、他分野から感染症への技術応用が期待される部分である。
H: アカデミア	<ul style="list-style-type: none"> • ワクチンは1つ優れた製品が出てしまうと、競合薬の開発が困難になる。 • ベンチャー企業が投資を得られるかどうかは、VCが興味を持つかどうかで決まる。Genentechのように、基礎段階でもコンセプトに有用性を感じて投資が得られるケースがある。そうでなければ、開発に繋げることは困難である。 • 日本にはシーズが無いわけではない。日本はマーケットとしての魅力が小さいため開発につながらない。欧米のシーズを日本に持ってきて開発するのは非現実的である。 • 中分子や核酸などのモダリティが流行っているが、構造解析が進むと、ターゲット領域が細くなるため低分子化合物でなければ入り込めない可能性がある。そのため、低分子の創薬が再度注目されるのではないかと。 • AIで、過去に開発中止となった薬剤を再スクリーニングするなど、AIが創薬フロー全体を変える可能性がある。

インタビュー調査 | まとめ

- アカデミアやベンチャー企業等へのインタビュー調査の結果、主な意見として以下の示唆を得た。
 - PROTAC等のタンパク質分解誘導薬によるウイルスタンパク質の分解による治療という従来の作用機序とは異なる医薬品の開発が行われる可能性がある。
 - 計算科学による創薬(AI創薬)は、計算科学と創薬両方の知見を有している必要があるため、該当する研究者が少なく、論文数は、国内よりも海外の方が多い。低分子、抗体ともに、リード化合物/抗体の探索から最適化までを計算科学を主体として実施できている例はなく、完成していない研究領域である。
 - 計算科学による創薬のみでは、医薬品は創出できず、計算科学、シミュレーション、実験等を含めた総合力が必要である。
 - ベンチャー企業が求める公的支援は、その多様な事業形態から個別的である。求められる支援には、①計算科学と創薬の異なる研究分野の融合に関する支援や、②顧客候補である製薬企業とのマッチング支援があった。
 - COVID-19流行時に注力支援されたmRNAワクチンは、今後新たな感染症が発生した場合、国内発で創出が可能であると意見があった。感染症ワクチンだけでなく、様々な疾患等への応用も行っているため、他疾患での知見や基盤構築が行われることが期待される。
 - 計算科学により創出された医薬品は、他技術で創出された医薬品同様に製薬企業にライセンスアウトすることで収益を得る。また、計算科学を行うためのソフトウェアを販売する企業は、製薬企業等に対して幅広く共同研究を行っている。
 - 計算科学研究者が創薬研究者へアプローチすることで、AI創薬(計算科学×創薬研究)が進むと考えられる。

2. まとめ

総括(1/2)

- 重点感染症に対するDVT開発体制整備においては、プロダクトの改善とプロセスの迅速化が必要であるという仮説を設定し、調査を進めた。
 - 学会調査と論文調査によるトレンド分析から、プロダクトの改善では、新規モダリティや新たな作用機序の医薬品の研究開発が進み、プロセスの迅速化では、主に計算科学を用いた創薬が進められていることが示唆された。
また、複数技術の融合により創出される基盤技術に対する公的支援が少ないことが課題であるため、複数技術を融合した研究を支援することが求められている。
- プロダクトの改善では、感染症以外の疾患において、新規モダリティの開発や新たな作用機序の医薬品開発(例:タンパク質分解誘導薬)等が行われており、新たな感染症発生時に新たなプロダクトも活用して複数の医薬品開発が行われていくことが想定される。
 - 低分子医薬品では標的タンパク質分解技術(PROTAC等)ががん治療薬として研究開発が進んでおり、標的タンパク質分解技術を応用することで感染症発生時の新たな治療モダリティとして期待される。
 - 新たな感染症発生時に利用可能性がある他モダリティ(抗体医薬品、核酸医薬品等)に関しても新たなコンセプトでの治療薬開発が感染症以外の疾患で行われており、感染症以外の疾患で技術習熟を行い、新たな感染症発生時に活用されることが期待される。

総括(2/2)

- プロセスの迅速化には、主に計算科学と構造解析/配列解析の2分野があり、特に注力すべき領域は計算科学であると示唆された。
 - 計算科学は今後研究期間の短縮に貢献するが、技術が完成していない。人材不足や企業間連携や公的支援の課題を克服することが今後の技術進展にとって重要であることが想定される。
 - 計算科学の研究者は、アメリカやヨーロッパに多く、日本での研究開発はあまり進んでいない。情報系と化学/バイオ系の分野横断型の研究になるため、分野間で技術融合を活発に行うことが求められる。
 - 構造解析/配列解析は既に技術革新が行われており、クライオ電子顕微鏡や次世代シーケンサー等の測定機器が登場した。測定機器が販売されていることから既に迅速化は行われており、研究への利用を増やしていく取組を行う段階である。
 - 高度な構造解析や配列解析は、研究開発を行っていく上で強力なツールとなるため、今後も測定法の技術革新は必要なものの、技術革新が必要である。高度な解析技術を活用し、研究開発が促進されることが期待される。