

細胞内1分子自動イメージングによる薬剤スクリーニング法の開発

プロジェクト
責任者

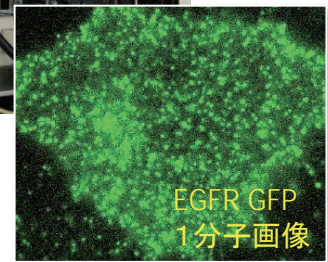
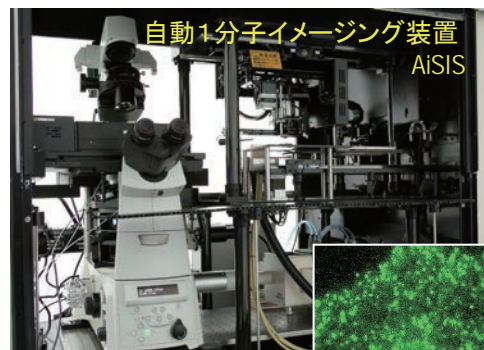
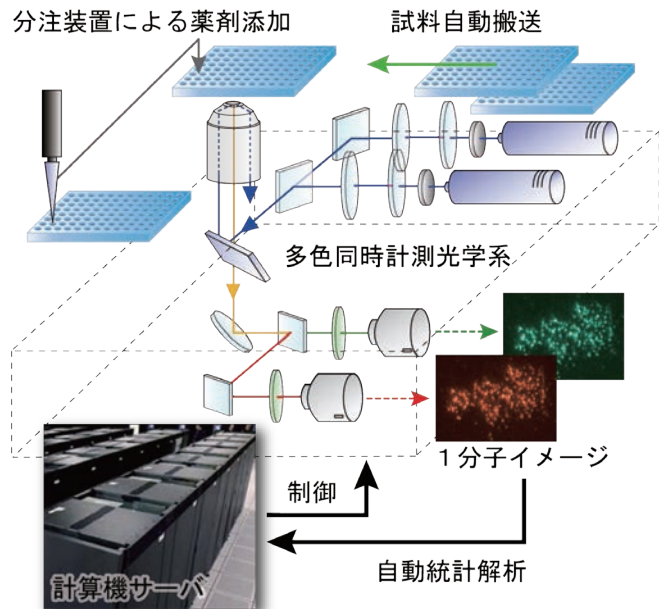
大阪大学大学院生命機能研究科

教授 上田 昌宏

プロジェクト概要

1分子薬剤スクリーニング法の実現 新規の創薬基盤技術

細胞内で機能する生体分子を1分子レベルで可視化できる「細胞内1分子イメージング法」を用いると、受容体などの膜蛋白質の拡散運動や多量体形成に関する定量値を得ることができる。我々はこれまでに細胞内1分子解析を全自動化した計測システム(AiSIS)を開発し、生細胞内での1分子大規模イメージング解析を実現した(右図)。この手法を、様々な癌の原因となっている上皮成長因子受容体(EGFR)に適用して、EGFRの1分子動態変化を指標とした薬剤スクリーニングを実施することで、新規の創薬基盤技術として確立しつつある。本手法は、酵素活性を持たない分子種やオーファン受容体にも適用できることから、既存法の適用が困難な標的分子に対する薬剤スクリーニングを実現できる可能性がある。



基盤となる技術

機械学習(AI)とロボット技術による 1分子イメージング解析の自動化

- 機械学習による細胞自動認識と自動観察
- 1日あたり8,000細胞の拡散運動と多量体形成を定量化
- 薬剤による分子動態変化を検出(1分子薬剤スクリーニング)
- 様々な受容体の自動1分子イメージング解析を実現

Yasui et al., *Nature Commun.* 9: 3061 (2018)
Watanabe et al., *Nature Commun.* 15:8975(2024)

対象疾患: 肺癌、大腸癌、脳・中枢神経系癌、膵癌 など

特許情報: 特許番号6952300、特許番号7226825、特願2023-31358、US Patent 11002728、US Patent 11567293B2

技術の特徴: 細胞内で機能する分子を1分子レベルで可視化して化合物をスクリーニング

市場性、開発における課題: 1分子スクリーニング後の薬剤候補分子の開発

機能性ペプチド（SVペプチド）を用いた骨格筋筋機能再生治療法の確立

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔外科学講座

教授 田中 晋

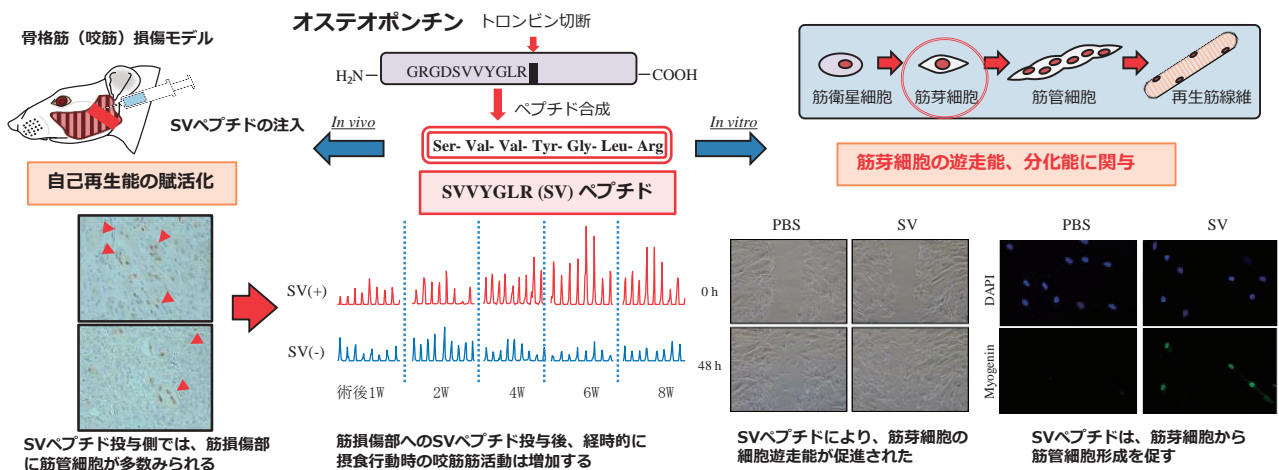
プロジェクト概要

骨格筋は、運動や軽微な損傷に対して速やかな修復・再生が行われるが、外傷、手術による筋組織の重篤な損傷や筋束の断裂、発育不全を有する先天性疾患においては、従来の治療、形成手術を行ったとしても十分な機能回復が得られないケースも少なくない。オステオポンチン由来のSVVYGLR (SV) ペプチドは、血管新生促進、III型コラーゲン分泌作用、間葉系幹細胞の活性上昇、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を誘導することで、心筋線維化をきたす疾病における心機能の改善をもたらすことが先行研究において明らかにされている。SVペプチドは他の増殖因子と比較して抗原性が低く、代謝が容易で高い安全性を有している。

本ペプチドが心筋と同じ横紋筋である骨格筋の損傷に際して、再生修復過程に如何なる作用を及ぼすかは未だ明らかとされていない。骨格筋損傷モデル、ヒト由来骨格筋前駆細胞を用いた予備研究において、SVペプチドは、骨格筋の再生修復過程を促進すること、筋活動量の増大を伴い機能回復の優位性が観察されること、損傷部の癒痕形成を抑制し、**筋芽細胞の分化誘導能を促進する作用を有する**ことが明らかとなっており、さらなる検証実験を行うことで、骨格筋損傷、癒痕線維化に伴い筋機能低下をきたした疾病に対する実効性の高い新規骨格筋機能再生療法（ペプチド製剤）の確立が期待される。

開発のロードマップ

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
GMP治験薬の製造	効果検証 安全性試験 製造方法の検証・供試験体の規格検討					
非臨床試験	基礎研究（分子生物学、生理機能的検証） 動物実験 ADME試験 （薬物動態試験、薬理試験、毒性試験）					
Phase I			プロトコール作成、臨床試験・治験			
Phase II						
Phase III						
NDA						
承認申請						



対象疾患：手術、外傷や口唇裂・口蓋裂など顔面裂を含む先天異常による骨格筋運動機能不全をきたす疾病
 特許情報：発明の名称：骨格筋の損傷修復促進剤（特許第6912117号, US 11,077,167 B2）
 技術の特徴：本プロジェクトは、骨格筋損傷、癒痕線維化に伴い筋機能低下をきたした疾病に対する実効性の高い骨格筋機能再生療法（ペプチド製剤）の確立を目的とする

内在性NFκB阻害因子の活性部位を用いた副作用の少ない新規抗炎症薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院生命機能研究科

特任准教授 岡本 一起

プロジェクト概要

【Unmet Medical Needs】

1. 炎症抑制に免疫抑制剤やバイオ製剤等の新薬が次々と開発・実装されているが、それら新薬は重症・劇症例での寛解維持が難しく、ステロイド抗炎症薬(SAIDs)以外に有効な治療薬がない。
2. SAIDsはNFκB直接阻害により強力な抗炎症作用を持ち、重症・劇症例の寛解維持を可能にすることから、結果的に長期大量投与が行われるが、ホルモン作用に起因する重篤副作用と易感染性の出現が継続的な治療を困難にしている。また、ステロイド抵抗性の出現も解決が必要な問題である。
3. SAIDsと同じ作用機序(NFκB直接阻害作用)を持ち、安全性の高いNFκB阻害薬が求められている。

【技術の特徴】

- ① ヒト全組織に内在するNFκB直接阻害因子(図1)を発見し、その活性部位(6A)に細胞導入配列(CPP; 8R)を付加した抗炎症薬(6A-8R)を開発した。
- ② 6A-8RはNFκBを直接阻害するので、重症・劇症の長期寛解維持や治療に使用可能である。
- ③ 副作用が少なく安全性が高い(表1)ので、重篤副作用の問題を回避できる。
- ④ SAIDsとは異なる経路でNFκBを阻害するので、ステロイド抵抗性の克服が期待できる。
- ⑤ 臨床2教室との共同研究で、6A-8Rの疾患モデル動物での有効性を確認済み(表2)である。

【ペプチド薬(6A-8R)の特徴：低分子薬と同様に使いやすい薬になる】

- A) 1 g/mL濃度で生理的食塩水/TBS/PBS/蒸留水に易溶。この濃度で粘性は認められなかった。
- B) 水溶液は加熱(100°C, 5分)、酸性(約pH 2)及びアルカリ性(約pH 11)条件下でも変成・失活・分解しない。
- C) 軟膏基剤と混合しても変性や不活性化は起こらず、アトピー性皮膚炎のモデル動物で有効性を確認済。
- D) 抗原性は認められなかった(IEDB (Immune Epitope Database) Analysis Resourceにて確認済み)。
- E) 腸溶錠に包埋可能であり、小腸局所に送達ができることができ、経口薬としても使用可能。
- F) GMP規格にて製造が可能。

図1. 内在性のNFκB転写阻害因子MTI-II

● ヒト全組織に普遍的に発現

● 低分子量核内酸性タンパク質

● NFκBに結合して、転写活性を阻害
(NFκBの結合部位解析⇒ファーマコフォアの決定)

● 作用中心は酸性アミノ酸領域(40A)

● 6アミノ酸配列(6A)に強い阻害活性(配列特異的)
(ペプチド薬：6A+細胞導入配列⇒疾患モデル動物で有効性を確認済)

酸性的アミノ酸領域(40A) 6A

表1. MTI抗炎症薬 動物POCまとめ

動物試験	投与経路	MTI抗炎症薬	投与量	比較対象
カラゲニン誘導脚浮腫	腹腔内投与	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	0.4 μmol/injection	インドメタシン 1.1 μmol/injection
クロトン油誘導結膜炎	点眼	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	14 nmol/drop	デキサメサゾン 13 nmol/drop
クロトン油誘導結膜炎	点眼	6A+細胞導入配列 6A-8R (1928 Da)	330 nmol/drop	デキサメサゾン 13 nmol/drop
ダニ抗原誘導アトピー性皮膚炎	塗布投与(軟膏と混合)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	170 nmol/cm ²	ベタメタソン(140 nmol/cm ²)は重篤な皮膚萎縮を呈した。
コラーゲン誘導関節炎(リウマチ)	腹腔内投与(28日間連続)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	0.6 μmol/injection	

ステロイド薬を持つ副作用を示さない
反復投与と毒性なし

1. 内臓に緊張・肥大や萎縮は認められない。
2. 消化管に出血・びらん・潰瘍は認められない。
3. 血液生化学検査はNC群と有意差なし→血糖値の上昇認めず。
4. 白血球数・分画はNC群と有意差なし→好中球遊走能の低下認めず。

表2. 動物試験で有効性確認済みの用途(6A-8R)

- 大阪大学医学部臨床教室(眼科・整形外科)との共同研究
1. 緑内障を伴わないぶどう膜炎治療薬(安全性試験済)
 2. 骨粗鬆症を誘発しないリウマチ治療薬
 3. 閉経後骨粗鬆症治療薬(JCIIInsight. 2023;8(22):e171962.)
- 他の臨床教室とのコネクションも可能です。

企業様へ：共同研究希望

共同で本ペプチド薬の非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬をお願いできる企業様

対象疾患：変形性膝関節症、リウマチ、骨粗鬆症、ぶどう膜炎、その他のSAIDsの対象疾患。

特許情報：特許第6830651号, Patent No. US7,932,226 B2, 特許第4874798号。

技術の特徴：SAIDsと同じ作用機序(NFκB阻害)を持ち、かつ副作用が少なく安全性の高い抗炎症薬の開発は、これまで実現していません。内在性のNFκB阻害因子を利用した創薬で、これを実現しました。

市場性：現状のSAIDsに置き換わる市場性があります。SAIDsの副作用に苦しむ多くの患者さんを助けます。

希望する企業連携の内容：共同研究で、非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬のご指導をお願い致します。