

社会還元、加速する。

# SCORE

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 准教授

中和可能な新しい中分子薬剤“多点結合型DNAアプタマー”の合理的設計法

連絡先：吉本敬太郎 ckeitaro@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

## 事業テーマ及びつくりたい世界

「優れた結合特性・機能をもつ新しい分子標的薬を創出して世界に届ける」これが我々のチームの願い・起業のモチベーションです。安価で高性能な分子標的薬の開発を実現する要件として、「多点結合(強力な結合)」「薬効の経時的制御」「製造・輸送・保管コストの削減」が挙げられます。我々が保有する技術で獲得が可能な“多点結合型DNAアプタマー製剤”は、これら要件を満たすことのできる唯一の未来型中分子薬剤であり、創薬の世界に新しい分子標的薬の選択肢を提供します。

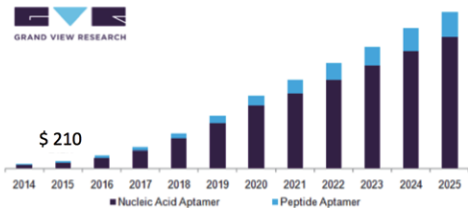
### 想定する顧客像及び顧客の課題

現在、医療分野で利用されている分子標的薬(標的分子と強く結合し、本来の相手分子との結合を阻害する分子)は、タンパク質である抗体が利用されています。抗体は標的分子に対して非常に強力な結合能を示しますが、薬効を解除する中和薬剤の合理的な設計法は確立されていません。また、製造に動物や細胞が必要であることや、運搬や保管に冷蔵・冷凍設備が整った環境が必要(変性してしまう)であることから、製造・輸送コストが高く均一な品質を継続して製造・提供することが難しい生体高分子で、常温での保管や取り扱いにも注意を払う必要があります。高分子薬剤のような“強力な標的分子結合能”と低分子薬剤のような“高い保存性”を併せもつ中分子薬剤“核酸アプタマー”は、薬効を即座に解除する中和剤の合理的設計が可能な新しいタイプの未来型分子標的薬として注目を集めています(図中の市場拡大の推移分析の結果を参照)。現在、同じく中分子薬剤として先行してペプチド医薬品の研究開発は国内外の製薬企業で活発に進められていますが、薬効中和可能な多点結合型DNAアプタマー製剤を効率よく設計・獲得でき、供給できる製薬機関は世界的に見ても存在していません。

顧客：製薬メーカー（または患者さん）

課題：多点結合型DNAアプタマー製造技術の自社確立

核酸アプタマーの市場拡大予測 (Million) \$ 8,900



強力な結合  
(多点結合能)

薬効の制御  
(中和剤の設計)

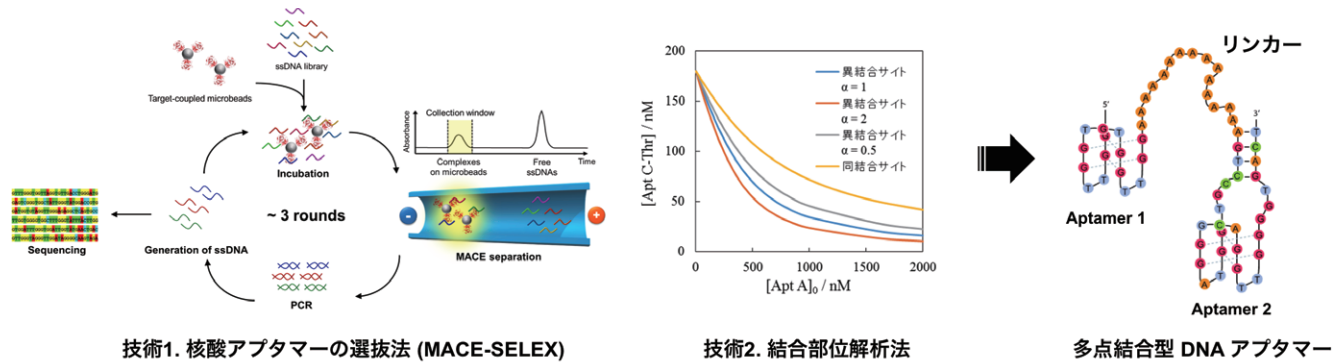
新しい中分子標的薬  
“多点結合型DNAアプタマー”

コスト  
・  
保存性

### 提供価値

我々が保有する天然型DNAを基盤とする新しい分子標的薬またはその製造法は、安価で優れた分子標的薬の種を製薬企業や診断薬メーカーに提供します。DNAの製造は、任意の配列をメールで注文すれば翌日デスクに届くほど簡便で(冷蔵輸送・保管の必要もなく)、安価なDNAを提供できる大量且つ迅速な化学合成・製造ラインが既に確立されています。本製造ラインを最大限活用し、今までに製薬会社が未検討であった“複数の結合の手をもつ天然のDNA”を分子標的薬の骨格とすることで、これまでDNAベースでは困難であった高い結合能の分子を安価で提供し、かつ効率よくみ出すことが可能となります。さらに、核酸をベースとする薬剤のユニークな特長として、薬効を即座に解除することのできる中和剤を合理的に設計できる点が挙げられます。抗体やペプチドなどに対する中和剤を獲得するためには中和剤となる薬剤の探索を行う必要がありますが、相補鎖が存在する核酸の場合、獲得したDNA配列の相補鎖が中和剤となるため、合理的な設計のもと迅速に獲得することが可能です。例えば、血液の凝固反応を連続的に阻害/回復させることのできる機能性中分子薬剤は、循環器系手術における大変価値のある薬剤となりえます。

## ソリューション概要



技術1. 核酸アプタマーの選抜法 (MACE-SELEX)

技術2. 結合部位解析法

多点結合型 DNA アプタマー

私たちのグループでは、“多点結合型の DNA アプタマー”を効率良く作製する技術を確認しています。まず、私たちが独自に開発した「核酸アプタマーの選抜法(上図・左)」を使い、優れた分子認識能をもつ核酸アプタマー配列を、短期間に一度に複数個獲得します(ソリューション詳細・技術1参照)。次に、獲得した配列の中から二つのアプタマーを選び出し、連結させれば薬剤候補分子となる“多点結合型の DNA アプタマー”が完成します。このとき、異なる結合サイトに結合し、且つお互いの結合を弱め合わない適切なアプタマーペアを探す必要があります。このようなアプタマーペアを効率良く判別する「結合部位解析法(上図・右)」も技術として確立しています(ソリューション詳細・技術2参照)。

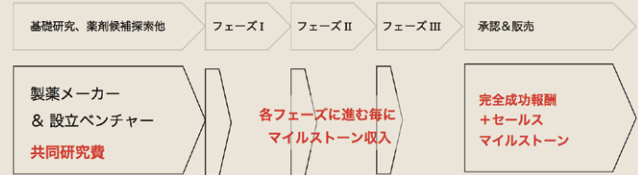
## ソリューション詳細

**(技術1)核酸アプタマーのスクリーニング法 / Method for screening nucleic acid aptamer(特願2016-010415 / WO 2017126646 A1) :** マイクロ粒子を固定化した標的分子を作製してキャピラリー電気泳動内で核酸ライブラリーとともに反応・分離する工程を導入した核酸アプタマーの選抜法。優れた分離・洗浄効果を伴う選抜系であるため、従来の選抜法よりも時間が短く、多くの候補配列を一度に獲得することが可能となる。

**(技術2)タンパク質結合型核酸アプタマーの結合部位判別およびアプタマーペアの解離平衡定数とアロステリック効果測定法 / Measurement method of equilibrium dissociation constant and allosteric effect(米国仮出願・US Provisional Application 62/590422) :** 標的分子に対して薬剤候補となる二種類のアプタマーを添加し、三元錯体を形成させた後にキャピラリー電気泳動内で分離・解析を行う。同解析を行うことで、異なる結合サイトに結合し、且つお互いの結合を強めあう(正のアロステリック効果をもつ)組み合わせのアプタマーペアが容易に判別可能となる。

## ビジネスモデル

我々が開発した技術を独占ライセンスしたベンチャー会社を設立し、製薬会社と共に薬のシーズとなる核酸アプタマーを共同開発という形態で探索します。その際、近年創薬の分野で一般化している「マイルストーン契約」(下図)を複数の製薬会社と結ぶことで、創薬の初期段階から確実な収益(ロイヤルティ収入)を広く獲得することが可能となります。また、“多点結合型核酸(DNA)アプタマー製剤”を獲得する我々の技術を非独占ライセンスの形態で複数の製薬会社にバイアウトすることも予定しています。将来的には、自社ベンチャー単独で多点結合型DNAアプタマーの創薬事業を進め、認可された薬を販売することを狙います。



## チーム紹介

- 吉本 敬太郎 (研究代表)** : 東北大学大学院修了の後(博士・理学2004年)、理化学研究所研究員、筑波大学講師を経て、2010年より現職の東京大学大学院総合文化研究科准教授として研究室を主宰。2016年よりJST さきがけ「統合1細胞解析のための革新的技術基盤」研究者を兼任。専門は生体/合成高分子の分子認識化学であるが、幹細胞を取り扱う再生医療にかかわる研究も展開中。本プロジェクトの柱となる基盤技術1の開発者であり、技術2の共同開発者。「自らが開発した技術を世界中の人に使ってほしい」をモチベーションに本プロジェクトチームを牽引する。
- 齋藤 伸吾 (共同研究者)** : 東北大学大学院修了の後(博士・工学2001年)、北見工業大学助教を経て、2007年より埼玉大学大学院理学研究科准教授、2017年より同教授。専門は電気泳動を利用する分離分析化学と分子認識化学の融合で「発見を指向する分析化学」を標榜する。本プロジェクトの基盤技術2の開発者。これまで代表の吉本と様々なテーマで共同研究を進め、現在はお互いが開発した基盤技術1・2の改良を相互に支援しあう関係にある。本プロジェクトでは、核酸アプタマー探索技術の改善や新技術の開発に取り組み、「基盤技術の深化・進化」を強力にサポートする。
- 早水 建祥 (アントレプレナー)** : 2000年に東北大学工学部卒業後、2008年に「月刊カフェアテ」を設立して代表取締役社長となり、広告制作・編集プロダクションの業務に携わる。自身の起業で培った経験と人脈を利用し、現在は学術分野におけるイノベーションシーズを産業界に繋ぐ「産学コーディネーター」として活動中。本プロジェクトの事業化におけるアントレプレナー候補であり、現在は起業計画、事業化モデル、各方面へのネットワーク形成など、本チームの心臓として精力的に活動中。
- 鈴木 政嗣 (アドバイザー)** : 1996年に東北大学理学部卒業後、2002年に太陽誘電株式会社バイオ部門のカープアウトベンチャーとしてペプチドドア株式会社を設立し、代表取締役社長となる。専門はペプチド創薬で、現在は同社でペプチド薬品や化粧品に関する事業を展開。彼のバイオビジネスにおける起業・事業化経験にもとづく様々な助言、さらに創薬や化粧品分野における人脈は、本プロジェクトを成功させるための重要なピースである。
- 木阪 智彦 (アドバイザー)** : 2013年に広島大学で医学博士を取得後、ハーバー UCLAMедиカルセンターのロサンゼルス生物医学研究所の客員研究員、広島大学産学・地域連携センター特任助教、全インド医科大学ニューデリー校国際研究員(兼任)を経て、2018年より広島大学病院心不全センター診療講師。専門は循環器内科・心臓リハビリテーション。彼がもつ臨床レベルの“生きた医療の知識”は、本事業で生まれる新薬の性能と価値を正しく公平に判定できる。また、バイオベンチャー事業関係で広島県の産業振興機構とも太いパイプを持っており、薬剤開発とバイオビジネス事業化の両面における助言と人脈を提供してくれる稀有な人材。



吉本 敬太郎

齋藤 伸吾

早水 建祥

鈴木 政嗣

木阪 智彦