連携・融合ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
小島　宏建（東京大学大学院薬学系研究科・特任教授）

FTP

SBDDプラットフォームを活用するストラテフィン（SFN）阻害薬の創製

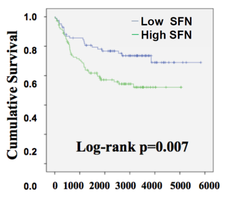
2026年度

補助事業分担者（所属・職名）
広川 貴次（筑波大学医学医療系・教授）、津本 浩平（東京大学大学院工学系研究科・教授）、山本 雅貴（理化学研究所放射光科学研究センター・部門長）、岡野 健太郎（神戸大学大学院工学研究科・教授）、馬場 良泰（徳島大学研究支援・産官学連携センター・教授）、安田 公助（東京大学大学院薬学系研究科・特任准教授）

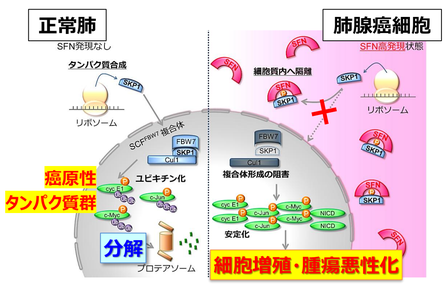
Fast Track Project　背景･目的

SFNによる肺腺癌悪性化の分子メカニズム

- 初期浸潤癌以降、病期にかかわらずほぼ全症例で発現が亢進
- 高発現群では、予後が不良
- SFNは細胞質でSKP1と結合することで、その核内移行を阻止
- 核内の癌原性タンパク質の分解を抑制、安定化し腫瘍増殖能の亢進を促す



*Disease-Free Survival
（無病生存期間）



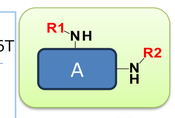
A. Shiba-Ishii et al. Clin Cancer Res 2019より抜粋改変

SFNとSKP1とのPPIを阻害する化合物の創製を目指す

2025年度　Fast Track Projectの成果を承けて

ユニット連携によるロバストなSARに基づくStratifin阻害剤設計（代表者：東京大学　津本 浩平 教授）

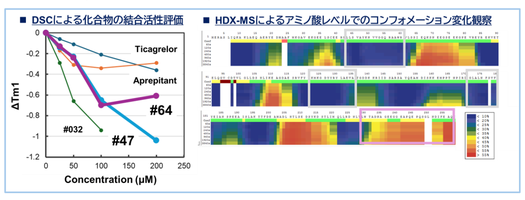
	-R1	-R2	PL16T* IC_{50}（μM）	ratio Calu-6**/PL16T
47	1a	2a	0.25	6.8
66	1e	2e	0.16	9.8
83	1f	2h	**0.14**	**10.9**



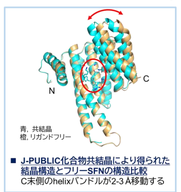
① ヒット化合物と周辺の構造活性相関情報
J-PUBLICライブラリ‡のインシリコ・スクリーニング
（筑波大学　広川、柴 綾 先生）

*PL16T細胞：SFN依存性に増殖する異型腺腫様過形成（肺腺癌の前癌病変）由来の不死化細胞株
**Calu-6細胞：SFN非依存性に増殖するヒト非小細胞肺癌細胞株
‡**BINDSユニット間連携**　辻川和丈教授、大阪大学

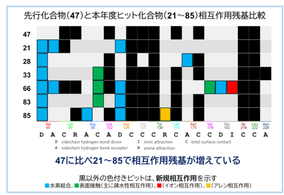
② SFN-化合物間の結合の物理化学的解析
（東京大学　津本）



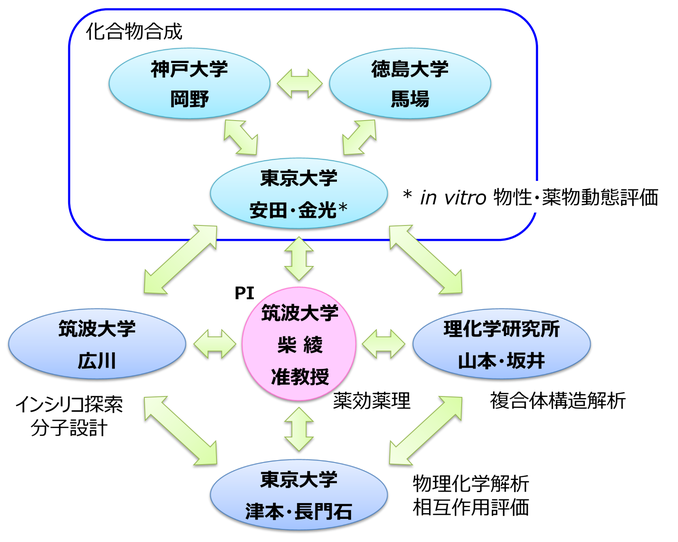
③ 複合体X線構造情報
（理化学研究所　山本）



④ 特異的相互作用の特定
（筑波大学　広川）



Fast Track Project　連携体制



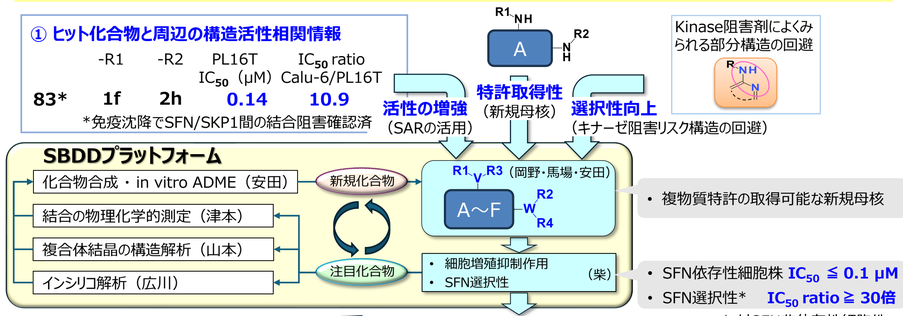
Fast Track Projectの成果

スクリーニングフローとクライテリア

① ヒット化合物と周辺の構造活性相関情報

	-R1	-R2	PL16T IC_{50}（μM）	ratio Calu-6/PL16T
83*	1f	2h	0.14	10.9

*免疫沈降でSFN/SKP1間の結合阻害確認済



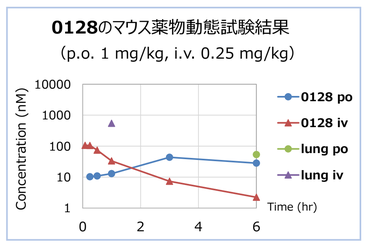
- 複物質特許の取得可能な新規母核
- SFN依存性細胞株 IC_{50} ≦ 0.1 μM
- SFN選択性*　IC_{50} ratio ≧ 30倍
  * 対SFN非依存性細胞株
- 経口薬開発に向けた適切なプロファイル
- 担癌ヌードマウス腫瘍増殖抑制作用
  最小有効量　≦ 3 mg/kg

② SFN-化合物間の結合の物理化学的解析
③ 複合体X線構造情報
④ 特異的相互作用の特定

BINDSユニット間連携
1．楠原洋之教授，東京大学
2．辻川和丈教授，大阪大学

現在までに得られた成果

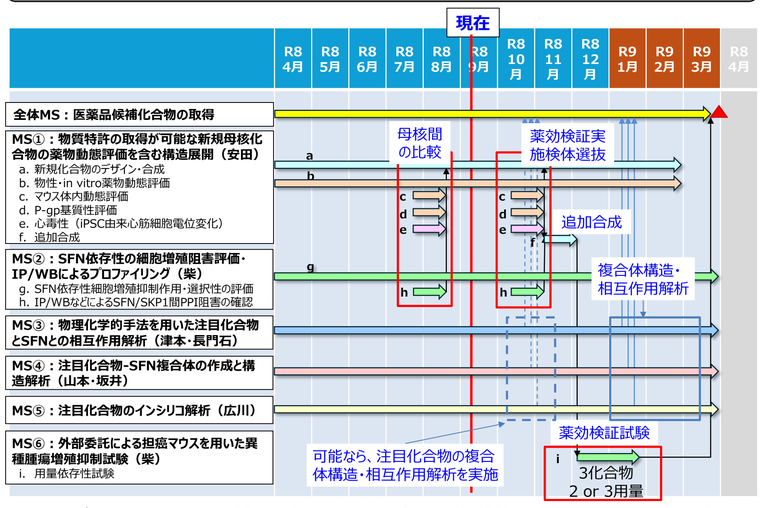
	R1	R2	細胞増殖阻害 T/C% @1 μM PL16T	Calu-6	溶解度 [μM] JP1 (pH1.2)	JP2 (pH6.8)	代謝安定性 (CYP) [mL/min/kg] ヒト	マウス	BA (%) マウス	肺中/血漿中濃度比 マウス 経口投与 6 h後
#83（母核A）	1f	2h	4	61	>100	>100	73	381		
0128（新規母核B）			6	68	>100	>100	52	298	32	1.8



新規母核化合物**0128**は、

- J-PUBLICライブラリ･ヒット化合物**83**と同レベルのSFN依存性細胞増殖抑制作用と選択性を示した
- 良好な溶解性、代謝安定性を有する
- マウス薬物動態試験の結果、BA（生物学的利用率）32%、肺中/血漿中濃度比1.8と経口投与で肺組織における曝露を確保できる可能性が示された

今後の課題



◆ **今年度末までの薬効検証試験クリアと医薬品候補化合物の創出**
◆ **律速となっている化合物合成に関して、大量合成が可能な堅牢な合成ルートの確立がカギ**

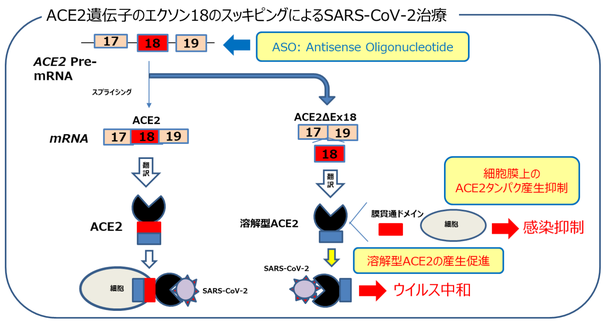
ACE2受容体エクソンスキップを誘導するアンチセンスオリゴ核酸のコロナ感染症治療薬としての開発 ～ヒトACE2受容体遺伝子導入マウスを用いたin vivo薬効試験の実施～　2022-3年度

補助事業分担者（所属・職名）
秋田 英万（東北大学大学院薬学研究科・教授）、石川 智夫（（株）トランスジェニック・取締役・ジェノミクス事業部長）、榑林 陽一（神戸大学大学院医学研究科・特命教授）、安田 公助（東京大学大学院薬学系研究科・特任准教授）

Fast Track Project　背景･目的

創薬コンセプト

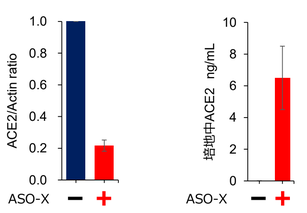
- **標的**：コロナウイルスのSタンパク質結合サイトとなるACE2の**膜貫通ドメイン**をコードするエクソン18
- **効果**：溶解型ACE2の産生促進 ／ 細胞膜上のACE2発現抑制 ⇒ **ウイルス細胞内侵入阻止（Dual Action）**、**適応拡大の可能性**



本PJの目標
- ASO-Xの薬理作用をin vivoで証明することによる非臨床POCの基盤構築
- マウス感染実験の実施計画を立てる際に必要な投与量の明確化

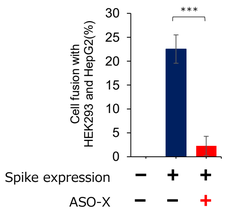
最適化されたASO-Xの *in vitro* 薬効評価

膜結合型ACE2が減少　溶解性ACE2が増加　ヒト肝癌由来細胞株（HepG2細胞）

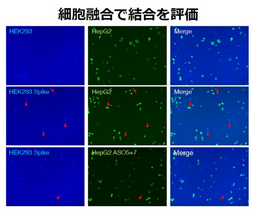


ASO-Xの添加 (100 nM)で
◆ 膜結合型ACE2が減少した
◆ 培地中にACE2ΔEx18が産生された
◆ スパイク蛋白とACE2の融合を抑制した

受容体とウイルススパイクタンパク質との結合頻度が低下



細胞融合で結合を評価

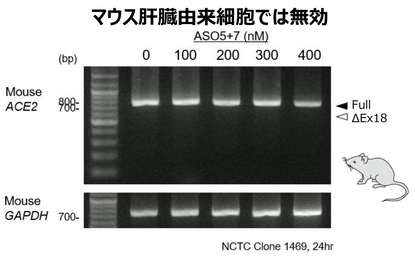


細胞融合アッセイ
ウイルススパイクタンパク質発現HEK293 ＋ ヒトACE2発現HepG2細胞

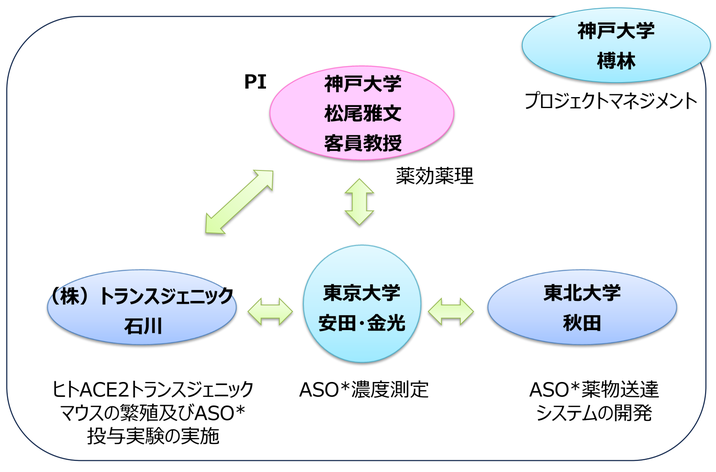
ACE2エクソンヒト化マウスの必要性

マウスの細胞ではエクソンスキッピングが認められない
（遺伝子配列の種差, 6/18塩基が異なる）
⇓
ヒトACE2受容体Tgマウスで評価する必要
⇓
スキッピングの効果を確認できるTgマウスがない
入手可能なTgマウスはヒトACE2受容体cDNAを導入

マウス肝臓由来細胞では無効



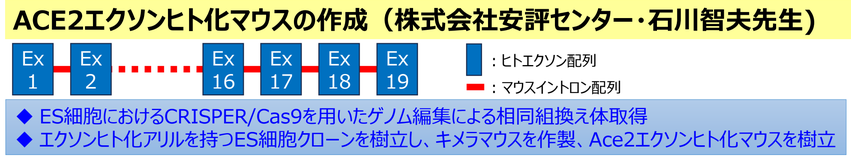
Fast Track Project　連携体制



*Antisense Oligo Nucleotide
アンチセンスオリゴ核酸

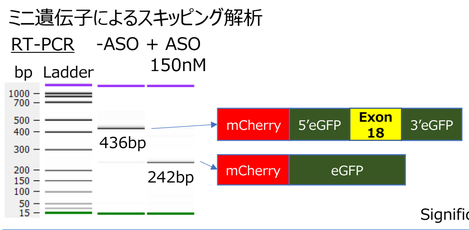
Fast Track Projectの成果

ACE2エクソンヒト化マウスの作成（株式会社安評センター･石川智夫先生）

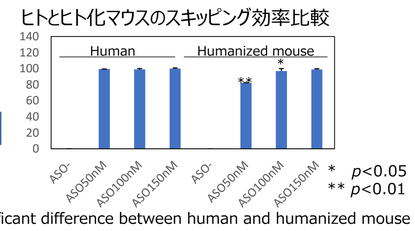


◆ ES細胞におけるCRISPER/Cas9を用いたゲノム編集による相同組換え体取得
◆ エクソンヒト化アリルを持つES細胞クローンを樹立し、キメラマウスを作製、Ace2エクソンヒト化マウスを樹立

ミニ遺伝子によるスキッピング解析



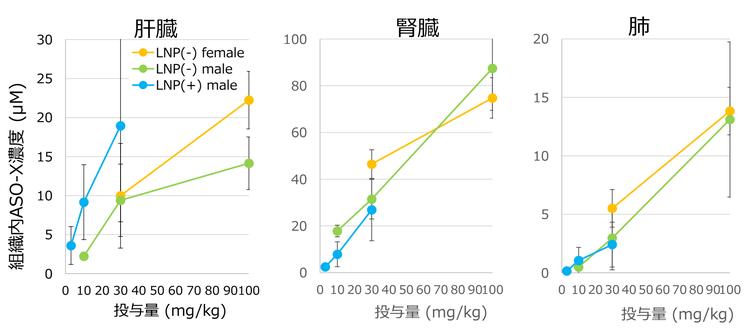
ヒトとヒト化マウスのスキッピング効率比較



Significant difference between human and humanized mouse

◆ ヒト化エクソン18のミニ遺伝子を構築し、ASOによりスキッピングすることを確認した
◆ ヒト化マウスのスキッピング効率はヒトよりも低かった

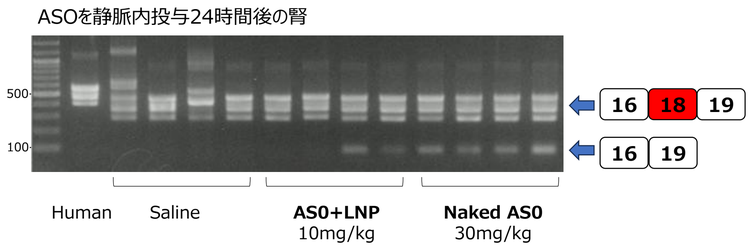
エクソンヒト化マウス体内動態 (静脈内投与、組織は投与24時間後の濃度)



◆ LNP化によりASO-Xの肝臓への曝露が上昇した
◆ 腎･肺ではLNPの有無による濃度の違いは確認できなかった

エクソンヒト化マウスエクソンスキッピングの確認
RT-nested PCR amplification of ACE2 mRNA

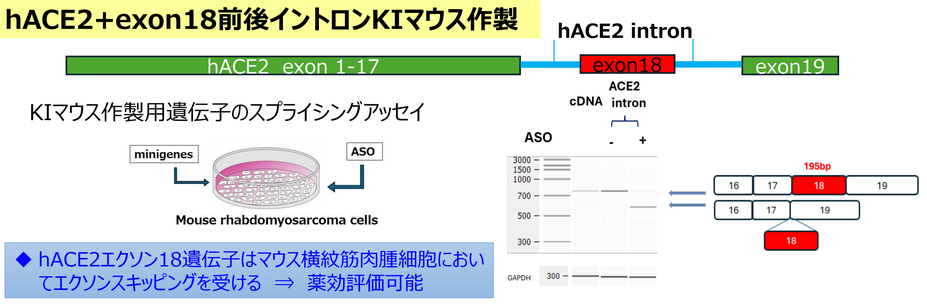
ASOを静脈内投与24時間後の腎



◆ 標的となるエクソン18をスキッピングしたmRNAが検出され、作用メカニズムから期待される効果をin vivoで確認できた
◆ 作成されたACE2エクソンヒト化Tgマウスに発現しているACE2タンパクは主にエクソン17が欠損したものであった

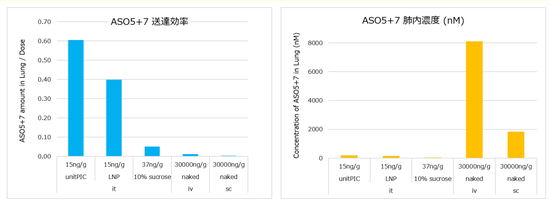
FTP終了後の取り組み（2024年度～）

hACE2+exon18前後イントロンKIマウス作製



◆ hACE2エクソン18遺伝子はマウス横紋筋肉腫細胞においてエクソンスキッピングを受ける ⇒ 薬効評価可能

経肺投与（it）の検討（投与24時間後）



◆ 経肺投与は肺への送達効率は高いが投与量をあげられない
◆ 肺内濃度は30mg/kg iv投与後が最も高かった

✓**LNP**:
ssPalm 秋田

✓**unitPIC**:
ナノバーティクル製剤
宮田完二郎教授
東京大学

✓**ASOの投与･採材**
it: 楠原洋之教授、東京大学*
iv, sc: 中川晋作教授、大阪大学*

***BINDSユニット間連携**

今後の課題

◆**ヒトACE2遺伝子ノックイン（KI）マウスの作製完了**
ES細胞でKIを確認、交配により次世代マウス作製中
（CRISPR-Cas9ではKIされなかった）
◆**KIマウスを用いたASOの効果の確認　→　至適投与経路、至適投与量の確定**
◆**KIマウスを用いた感染試験**

開示すべきCOIはありません