

シンポジウム | イノベーション共創プログラム (CIP) : バイオ医薬品の最前線を支えるスマートケミストリー

📅 2025年3月26日(水) 9:00 ~ 11:40 📍 [[E]F402(第2学舎 4号館 [4階] F402)

[[E]F402-1am] バイオ医薬品の最前線を支えるスマートケミストリー

座長、シンポジウム関係者：菅崎 敦司、長崎 健、田中 賢

低分子医薬品では満たされなかったニーズを満たす新時代の医薬品として期待される。抗体医薬や核酸医薬として細胞などのバイオ医薬品の新薬ト市が近年急増している。今回は、抗体医薬・ADC、核酸医薬に加え、昨年度のアナライズで要望の多かったゲノム編集やmRNA医薬に関する講演も盛り込みました。本セッションでは、これらバイオ医薬品の開発・生産を支える先端材料や技術に関する化学とバイオ医薬品の安全性評価や社会実装に関して議論します。

本セッションは午前、午後、夕刻に実施されます。
聴講後の[アンケート](#)へのご協力をお願いいたします。

9:00 ~ 9:05

開会挨拶

🇯🇵 日本語 🇯🇵 依頼講演

9:05 ~ 9:40

[[E]F402-1am-01]

Contribution of Chemistry: Practical Application of Xeno Nucleic Acid towards Oligonucleotide Therapeutics

○Tadashi Umemoto¹ (1. LuxnaBiotech Co., Ltd.)

🇯🇵 日本語 🇯🇵 依頼講演

9:40 ~ 10:15

[[E]F402-1am-02]

新世代抗体薬物複合体DXd-ADC技術と最近の開発状況

○松永 大典¹ (1. 第一三共 (株))

10:15 ~ 10:30

[1E_F40201-03-4add]

インキュベーションタイム

🇯🇵 日本語 🇯🇵 基調講演

10:30 ~ 11:25

[[E]F402-1am-03]

タンパク質・酵素の高選択的な化学修飾戦略

○浜地 格¹ (1. 京都大学)

11:25 ~ 11:40

[1E_F40201-03-6add]

インキュベーションタイム

核酸医薬の基盤技術の実用化、社会実装への化学の貢献

(ルクサナバイオテック株式会社) 梅本忠士

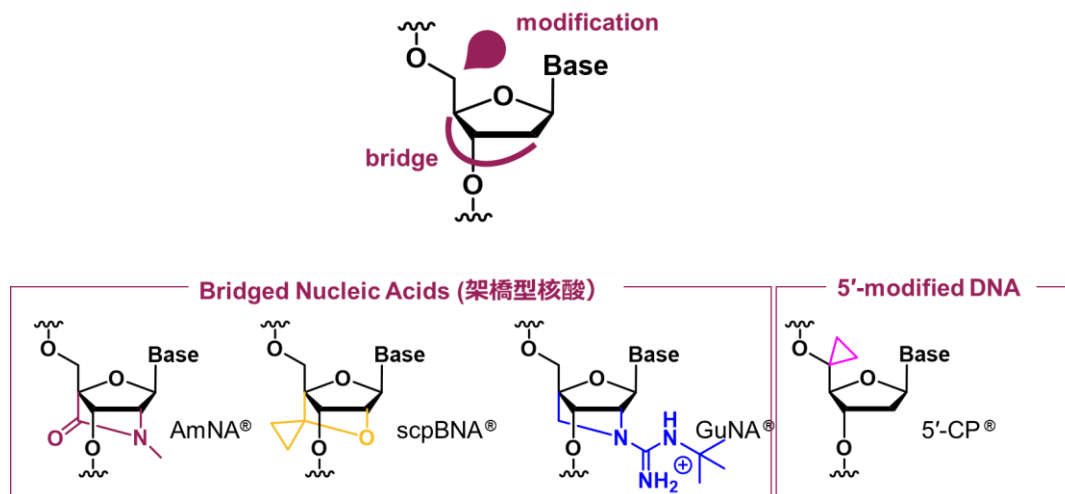
Contribution of Chemistry: Practical Application of Xeno Nucleic Acid towards Oligonucleotide Therapeutics
(Luxna Biotech Co. Ltd.) ○Tadashi Umemoto

Chemically modified nucleic acid (Xeno-Nucleic Acids, XNAs) are extremely important for therapeutic oligonucleotides such as siRNA and antisense oligonucleotide (ASO), since XNAs gives suitable properties namely stability against nucleases and affinity toward target RNA as well as mitigation the innate immune response. The application of XNAs, discovered at Osaka University, implemented into therapeutic oligonucleotides will be presented.

Keywords : Xeno-Nucleic Acids, Antisense Oligonucleotide, Therapeutic oligonucleotide

siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬品には、化学的に修飾された核酸（人工核酸、Xeno Nucleic Acid、XNA）が、医薬品として必要な性質、すなわち生体内での安定性、標的 RNA への結合親和性、自然免疫応答抑制のため搭載されている。本発表では、大阪大学で開発され当社が核酸医薬品の研究開発に用いる XNA の応用事例を紹介し、社会実装に向けた化学の貢献を紹介する。

XNA の構造



新世代抗体薬物複合体 DXd-ADC 技術と最近の開発状況

(第一三共 (株)) 松永大典

Conventional cancer chemotherapy affects normal cells and causes side effects, leading to a demand for selective drug delivery to cancer tissues. Antibody-drug conjugates (ADCs) are designed to link highly active cytotoxic drugs to monoclonal antibodies. ADCs can selectively deliver these cytotoxic drugs to cancer cells expressing the target antigens, and effectively eliminate the cancer cells. This presentation will show the characteristics of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), developed by Daiichi Sankyo Co., Ltd. T-DXd is an ADC that connects the DNA topoisomerase I inhibitor exatecan derivative (DXd) to an anti-HER2 antibody via a linker which is cleavable in tumor cells. It features a high drug-to-antibody ratio averaging 8 and demonstrates high stability in the bloodstream, and the bystander antitumor effect at the tumor site is expected to enhance its efficacy against heterogeneous tumors. These characteristics contribute to its broad therapeutic range. Furthermore, I will introduce recent clinical trial results and discuss other ADC pipelines.

Keywords : ADC, T-DXd

従来のがん薬物療法は正常細胞にも影響を及ぼし、副作用を引き起こすことから、がん組織への選択的な薬剤送達が進められてきた。抗体薬物複合体 (ADC) は、活性の強い殺細胞性薬物をモノクローナル抗体に結合させたものであり、標的抗原を発現するがん細胞に選択的に送達された殺細胞性薬物が効果的にがん細胞を死滅させることが期待されている。本発表では、第一三共 (株) が開発したトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) の特性を詳述する。T-DXd は、DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカン誘導体 DXd を腫瘍細胞内で切断可能なリンカーを介して抗 HER2 抗体に結合させた ADC である。1 つの抗体あたりの薬物結合比が平均 8 と高く、血液中での安定性が高い。腫瘍部位でのバイスタンダー抗腫瘍効果によりヘテロな腫瘍への効果が期待される。これらの特徴により、広範な治療域を持つことが特長である。さらに、最近の臨床試験結果を紹介し、その他の ADC パイプラインについても触れたい。

タンパク質・酵素の高選択的な化学修飾戦略

(京大院工¹・ERATO/JST²) 浜地 格^{1,2}

Chemical Strategies for Selective Modification of Proteins/Enzymes (¹*Graduate School of Engineering, Kyoto University*, ²*ERATO: Innovative Molecular Technology for Neuroscience, JST*) ○Itaru Hamachi,^{1,2}

Proteins are one of the central biopolymers involved in almost all of the biological events and thus their sensing and functional modification are crucial in various aspects. In my talk, I would like to describe chemical strategy for selective modification and functional regulation of natural proteins not only in test tubes, but in live cell and in vivo using our recent examples mainly focusing on our original ligand-directed protein labeling chemistry.

Keywords Protein; Chemical Labeling; Ligand-directed chemistry; Modification;

タンパク質・酵素はさまざまな生命現象を担う主要な生体高分子であり、その構造機能の破綻は疾病とも密接に関連している。従って、タンパク質はバイオマーカーとして重要な検出対象であるだけでなく、創薬基盤分子としても魅力的である。そのような背景において、タンパク質の選択的な化学修飾は、次世代タンパク質医薬品創成の基礎となる技術であり、近年、その選択的な化学修飾法の発展には目覚ましいものがある。タンパク質は水溶性の高分子であり、表面には様々な反応性アミノ酸を有している。そのため、選択性には幾つかの階層がある。アミノ酸に対する選択性、特定のペプチド配列に対する選択性、タンパク質3次構造上の位置選択性などである。また細胞やその破碎液、*in vivo*での化学修飾が必要な場合には、これに加えて、標的タンパク質選択性も重要となる。本講演では、我々が開発を進めてきた、特定タンパク質選択的な化学修飾法である、「リガンド指向性化学」を中心に、その特徴と展望を議論させて頂きたい。

- [1] Chemistry for covalent modification of endogenous/native proteins: from test tubes to complex biological systems. Tamura, T. and Hamachi, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, *Perspective*, 2782-2799 (2019).
- [2] Ligand-directed Tosyl chemistry for protein labeling in vivo. Tsukiji, S.; Takaoka, Y.; Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **5**, 341-343 (2009).
- [3] Discovery of allosteric modulators for GABAA receptors by ligand-directed chemistry. Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature ChemBio.*, **12**, 822-830 (2016).
- [4] Chemical labeling for visualizing native AMPA receptors in live neurons. Kiyonaka, S.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **8**, 14850 (2017).
- [5] Rapid labeling and covalent inhibition of intracellular native proteins using ligand-directed N-acyl-N-alkyl sulfonamide. Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *Nature Commun.*, **9**, 1870 (2018).
- [6] Lysin-reactive N-acyl-N-aryl sulfonamide warheads: Improved reaction properties and application in the covalent inhibition of an ibrutinib-resistant BTK mutant. Tamura, T.; Hamachi, I. et.al., *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 17060-17070 (2023).