

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 A (26 年度採択)
研究開発課題名	特殊環状ペプチドを中核とした革新的次世代バイオ医薬品開発の加速
代表機関名	国立大学法人東京大学
研究開発代表者名	菅 裕明

1. 研究概要

菅らは、任意の標的蛋白質に結合する特殊環状ペプチドを高速に探索可能な画期的な特殊環状ペプチド探索技術、RaPID (Random non-standard Peptide Integrated Discovery) システムを開発した。RaPID システムにおける「探索」とは、いわゆる古典的な化合物の大規模スクリーニングではなく、mRNA と特殊環状ペプチドを融合することで個々の特殊環状ペプチド配列が遺伝暗号にコードされた対応をもたせ、活性種を単離濃縮した後、その鋳型核酸配列を増幅することで実施する。すなわち、本技術では、翻訳合成された 1 兆種類以上もから成る特殊環状ペプチドライブラリーから、標的蛋白質に高い結合能力をもった活性種特殊ペプチドをわずか数週間で同定でき、さらにそれらは抗体並みの選択性と強さで任意の標的タンパク質に結合し、阻害活性あるいは生理活性を有する。現状では、任意の生理活性を示す新規特殊環状ペプチドをここまでの信頼性・迅速性で取得できる競合技術は存在せず、RaPID システムは日本発・世界初の創薬基盤技術といえる。特殊ペプチドは、抗体よりも遙かに低分子量 (2,000~3,000 Da) であり、細胞膜を透過できる可能性も秘めている。本研究計画では、「特殊ペプチド創薬」のさらなるブレークスルーを目指し、特殊ペプチドを基軸とした薬剤共役体の合成、医薬品応用の可能性を最大限に広げる。また、細胞膜透過性をもつ特殊ペプチドの探索技術を確立し、細胞内でも機能できる特殊ペプチド開発の突破口を開くことで、中分子医薬品としての新たなプラットフォームを築く。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

中核技術目標①疾患細胞特異的な薬剤デリバリーベクターとしての技術革新

中核技術目標②中分子医薬品としての技術革新

上記の達成目標に対し、①に関しては計画のほぼ 50% (細胞での薬剤活性の確認等)、②に関しては 25%程度 (薬剤候補の同定とヴィトロでの活性評価等) を達成している。

2) 導出状況

現時点ではなし。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

各種特殊ペプチドは確実に得られている。本課題が有する技術は極めて独創性の高いものであり、世界をリードしている。

今後、薬効評価や前臨床評価に資するリード化合物の絞り込みと細胞膜透過性をもつ特殊ペプチドの探索技術研究を進め、新規の医薬品開発に結びつけることを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 A (26 年度採択)
研究開発課題名	新規 CRISPR-Cas9 システムセットの開発とその医療応用
代表機関名	国立大学法人 東京大学
研究開発代表者名	濡木 理

1. 研究概要

東京大学が、①「広い標的配列設計領域を持ち、オフターゲットのリスクの無い新規 CRISPR-Cas9 システムセットの開発」、②「セミインタクト細胞リシール法などを用いた新規 CRISPR-Cas9 システムの細胞内導入法の開発」、③「簡便で高効率なゲノム矯正細胞作製法の開発」、④「ゲノム矯正のための高効率な相同組換え技術の開発」を実施する。自治医科大学は、東京大学が開発する①②③④の技術を X 連鎖重症複合免疫不全症患者の治療に応用するため、⑤「X-SCID ブタの造血幹細胞のゲノムを矯正して自家移植による治療法」を確立する。群馬大学は、東京大学が開発する新規 CRISPR-Cas9 システムの機能評価を担当し、具体的には、⑥「マウス受精卵を用いたゲノム編集評価系を用いて行い、編集効率と精度に優れたシステムセットを選定する」とともに、⑦「不活性化 Cas9 を用いたエピジェネティック改変ツールを開発し、相同組換え効率を上げるためのシステムを開発」する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

新規 CRISPR-Cas9 システムセットの開発に関しては、Cas9 オルソログタンパク質や Cpf1 タンパク質の四者複合体の X 線結晶構造解析や PAM 特異性の改変等順調に進展し、4 つの特許を出願するとともに「*Cell*」に 3 報、「*Moll Cell*」に 1 報発表した。本システムの細胞内導入法としてセミインタクト細胞リシール法を用いることに関しても進展が見られ、特許出願している。また、不活性化 Cas9 蛋白を用いる DNA 脱メチル化技術を開発して特許出願し、「*Nature Biotech*」に発表した。この他、「高効率な相同組換え技術開発」および「X-SCID ブタの造血幹細胞ゲノム矯正治療技術開発」についても当初の予定通り進捗している。

2) 導出状況

本プロジェクトで創出する特許等の知財権を実施企業に導出するには、実施企

業がゲノム編集 CRISPR-Cas9 に係る基本特許のライセンスインが必要になる。このため本プロジェクトでは、CRISPR-Cas9 に係る基本特許とクロスライセンスが可能な知財権の創出を目指して研究開発を進めるとともに、このクロスライセンス交渉を担う東京大学発のゲノム編集技術に特化したベンチャー企業の設立を目指し、2016年1月に東大発ベンチャー、エディジーン株式会社（森田晴彦社長）を設立した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

研究の進捗により、企業導出基盤の確立が進行している。また、大学発ベンチャーを設立し、クロスライセンスをめざした戦略を前進させている。

ゲノム編集は競争の厳しい領域であることから、今後は、例えば、『広い標的配列設計領域を持ち、オフターゲットのリスクの無いコンパクトな新規 CRISPR-Cas9 システム』の開発の集中的な実施や、X-SCID の研究への注力等の戦略を立案することにより、日本独自の知財化・実用化を加速した上でクロスライセンスを達成することを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 A (26 年度採択)
研究開発課題名	第 3 世代ヘテロ核酸の開発
代表機関名	国立大学法人東京医科歯科大学
研究開発代表者名	横田 隆徳

1. 研究概要

核酸医薬は、配列依存的に標的遺伝子の発現を抑制することから、難治性疾患等、多岐に渡る疾患に対する新規治療薬として期待されている。その一方で、標的とする細胞の細胞質への特異的な到達効率が非常に低いことから、製剤化は困難を極めている。この背景のもと、核酸医薬のデリバリー技術の開発が世界的に行われている。本課題では機能性高分子の精密合成を通じて、肝臓以外の標的組織へとヘテロ核酸を集積させる新規デリバリー技術の創出およびヘテロ核酸による経口・経皮投与法の開発を目的としている。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

新規人工核酸の導入や配列の調整で、ヘテロ核酸の毒性に関しては著明に軽減・消失している。またヘテロ核酸の Toc とのリンカーに関してはその調整の結果、有効性の増強が可能となった。PEG の導入による肝毒性の低減に関しては、PEG の導入および分子量の増大に伴う肝毒性の低減が確認された。今後はさらなる肝毒性の低減に向けて PEG の導入法などを検討する予定である。リガンド分子の導入による組織特異的 HDO デリバリーに関しては、最適なリガンドを導入することで、培養細胞に対する取り込み効率が上昇することが明らかになっている。今後は、さらに優れた選択的取り込みを目指し、リガンド導入率などの最適化を検討予定である。また TJ binder である C-CPE, m19 によるヘテロ核酸の経腸吸収促進効果を実証し、本技術の特許出願を行った (特願 2015-234700)。また、TJB の低分子化を目指し、低分子 TJB スクリーニング系を構築し、複数の低分子 TJB を取得した。TJ modulator (化合物 X) による経皮吸収促進効果をマウスで検証し、化合物 X 処理群において分子量 4 kDa のモデル薬物が皮膚から血中に移行することを明らかにした。

2) 導出状況

現在、ヘテロ核酸の実用化・導出に向けて 6 社の企業と共同研究を進行中である。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。

多面的な取組により、従来技術を凌駕する成果が得られつつあり、毒性回避の可能性も示されたが、当初計画のリンカーによる毒性回避については、明確とはならなかった。また、経口・経皮投与に係る研究開発も重要なので、実用化に向けた今後の研究に期待したい。

今後は、肝臓以外の臓器へのポジティブターゲティングに一層注力して研究開発を進めていただきたい。本課題で得られた知財をもとに、企業への導出まで進めることを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題 A (26 年度採択)
研 究 開 発 課 題 名	「毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築 – デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価 - 」
代 表 機 関 名	国立大学法人 大阪大学
研 究 開 発 代 表 者 名	小比賀 聡

1. 研究概要

本研究では今後の核酸創薬における国際的なデファクトスタンダードとなるべく、毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築を行う。これまでに培ってきた核酸化学・核酸創薬の技術を最大限に駆使し、核酸塩基部(T,C,G塩基)、糖部（架橋部）にそれぞれ化学修飾を導入した「デュアル修飾型人工核酸」の創製を進め、それらを搭載した核酸医薬候補の肝毒性の有無や程度を*in vivo*及び*in vitro*評価系にて検証する（大阪大学）。

上記プラットフォームの構築には、莫大な数のデュアル修飾型人工核酸の中から、薬効・安全性の両面における最適解を見出す必要がある。また、新たなスクリーニング技術を構築し、従来法に比べて薬効評価の大幅な効率化を行う（医薬基盤・健康・栄養研）。

さらに、H28年度には、デュアル修飾型人工核酸の動態制御・解析を新たに実施する（東工大）。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

核酸塩基部の化学修飾体として 20 種程度の人工核酸を設計・合成した。さらに、糖部（架橋部）修飾体として、数種の人工核酸の合成を進めている。合成が完了したものについては、順次、有効性・安全性評価を行っており、有効性・安全性に優れた人工核酸を複数見出している。また、核酸塩基部及び糖部（架橋部）を同時に修飾した新たな人工核酸の合成にも着手し、一部の人工核酸についてはその効率的合成を達成した。

新規スクリーニング技術構築については、評価に用いる 6 種の mRNA に対する初期・混合ライブラリの構築を完了した他、次世代シーケンサー解析の為の条件の最適化を進めた。

2) 導出状況

本事業と密接に関連した内容で企業との共同研究を開始した。また本事業での成果を機に、一部の架橋型人工核酸について導出に向けた契約が成立した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は大変優れている。

肝毒性を評価するための実験系の工夫が行われたことにより、肝毒性が低減したリード化合物が得られつつある等、当初計画を上回る成果が得られている。

また、企業導出がなされたことは高く評価できる。

引き続き研究を加速し、新規の創薬創出基盤確立及び企業導出を達成するよう期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 A (26 年度採択)
研究開発課題名	任意の遺伝子発現制御を可能にする革新的ポリアミド薬剤の開発
代表機関名	国立大学法人 京都大学
研究開発代表者名	杉山 弘

1. 研究概要

本課題では、核内DNAの特定の塩基配列を認識して、その塩基配列に可逆的に結合する特性（塩基配列特異性）を有するピロール-イミダゾールポリアミド（以下「PI-ポリアミド」と言う）を用い、任意の遺伝子発現制御をエピジェネティックな方法で可能にする革新的ポリアミド薬剤の開発を目的とする。

最終的に、最新の遺伝子発現解析技術によってその塩基配列特異性と遺伝子発現制御能を解明した上で、遺伝子発現制御能から期待される薬効を実証し、「任意の遺伝子発現制御を可能にする革新的なポリアミド薬剤」を開発する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

SAHA、CTB、CBI、Chb-PI-ポリアミドの第一の薬剤候補化合物として、Chb-M'を選定した。前臨床試験に向けた薬剤としての安全性の検証のため、毒性評価と動態評価を進めた。また、81種のSAHA PI-ポリアミドライブラリー並びに32種のCTB-PI-ポリアミドライブラリーを構築した。SAHA、CTB-PI ポリアミドの遺伝子発現活性化機能、および、CBI、Chb-PI ポリアミドの遺伝子発現活性化抑制機能の化学的な検証と機能解析研究を実施した。

2) 導出状況

企業導出に向けて、白血病治療等を目的とした治療薬として実用化が期待出来るPI-ポリアミドに関する物質特許を出願した。今後、GLPレベルのPIポリアミドの合成コストの課題を解決して、治療エビデンスとなる実証実験を進めていく。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

標的遺伝子発現の制御候補化合物に関して、薬効及び安全性に関するデータは

得られつつあるが、化合物製造面での課題の解決が未だ十分とはいえない。
今後は、標的遺伝子の選択性が确实であることを証明するとともに、非臨床試験、
臨床試験を見据えた上で、企業との適切な連携に基づく製造コスト低減や GMP
グレードでの生産確立に向けた具体的な成果も期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題（26年度採択）
研究開発課題名	ヒト IgG 特異的修飾技術による多様な機能性抗体医薬の創出
代表機関名	鹿児島大学
研究開発代表者名	伊東祐二

1. 研究概要

近年、激化する抗体医薬品の開発競争とは裏腹に、標的抗原の枯渇、エフェクター機能の限界、脳内・細胞内等の抗体の不応領域等の問題により、その開発展望に限界や閉塞感を感じるのも、本分野の研究開発者の共通の認識であろう。本研究では、このような状況を打破するため、従来のヒト完全抗体の技術を最大限に生かしつつ、多彩な機能性リガンド、①放射性核種ラベル化剤、②抗癌剤、③中枢移行、④細胞内移行、⑤IgA 受容体結合リガンドを、ヒト IgG に容易に付加できる新規技術 CCAP 法の導入により、多様でかつ高度なエフェクター機能を持った新しい抗体医薬群の創出を目的とした。この目標達成のため、鹿児島大学を代表機関に、分担機関である東京薬科大学、理化学研究所、及び協和発酵キリン株式会社と連携し、日本発の革新的バイオ医薬の開発展開を行っている。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

本研究の基盤技術である CCAP 法に関する基本技術を確立し、既に国際特許出願を終えた。また、本技術による①放射性核種ラベル化剤のコンジュゲートを用いて、従来法の2倍近くの感度での担癌マウスを使った PET イメージングにも成功し、この放射性標識技術の国内特許出願も終えている。さらに、本手法によって作製した②抗体薬物複合体 (ADC) の有効性も確認済みであり、新規の日本発の ADC の開発が期待できる。一方、③中枢移行、④細胞内移行、⑤IgA 受容体結合の機能性リガンドの有望な候補についても、既に取得を達成した。

2) 導出状況

放射性核種ラベル化剤のコンジュゲートによる画像診断、放射線治療分野の技術導出に関し、企業との契約を進めている。また、③中枢移行に関して、企業内での実用化研究に関しても着手した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は大変優れている。

企業導出につながる成果が得られたほか、中枢移行性や細胞内標的に対する抗体開発等の挑戦的な課題にも積極的に取り組み、優れた成果を出している。

今後は、ADC 及び中枢移行性を有する抗体医薬開発技術の更なる改善や、動物での薬効・毒性・薬物動態の改善を進め、既存品との比較において優位性を確保することを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題（26年度採択）
研究開発課題名	多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発
代表機関名	国立大学法人徳島大学 先端酵素学研究所
研究開発代表者名	岡崎 拓

1. 研究概要

獲得免疫システムを担う T 細胞の機能、生死等を操作することにより、免疫応答を制御して各種疾患を治療する方法を開発することを通して、T 細胞の機能、生死等を自在に操る技術、抑制性受容体の機能を増強する技術、標的とする細胞の表面に発現する複数の興奮性及び抑制性受容体の機能を特定のバランスで阻害あるいは増強する技術、改変抗体の親和性を向上させる技術、および細胞特異的に小分子 RNA 等を細胞内に送達する技術を開発する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

培養 T 細胞刺激実験系を作製して興奮性および抑制性免疫補助受容体の機能を評価し、標的とする免疫補助受容体を絞り込んだ。また、抑制性免疫補助受容体 A の作用メカニズムおよび抑制性免疫補助受容体 B の機能制御機構を解明した。

抑制性免疫補助受容体 A の機能を賦活化し得る複合標的分子を作製することに成功した。本複合標的分子は、培養 T 細胞刺激実験系において強い抑制効果を示すと共に、自己免疫疾患の動物モデル実験系において治療効果を示した。また、抑制性免疫補助受容体 B の機能を賦活化し得るモノクローナル抗体を、合計 240 クローンの中から 4 クローン得ることに成功した。

2) 導出状況

抑制性免疫補助受容体 A および B の機能を賦活化する方法および物質について、分担機関である小野薬品工業株式会社と特許を申請する準備を進めている。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

現時点での研究進捗は妥当であり、企業の支援体制が構築されている点は評価

できる。研究開発項目が多数存在するので、今後は、優先順位を明確にして、新規メカニズムの発見・解明に留まることなく、実用化に向けての研究開発戦略を立案していただきたい。たとえば、抗体の親和性向上技術開発については現状、進捗度が十分とはいえず、また、本プロジェクトの推進に必須の要素とはいえないことから、他の研究開発項目に注力する選択肢もあると考える。さらに、研究期間を勘案し、創薬候補分子の絞り込みも必要と考える。企業導出に必要な試験項目など、明確な要求条件を企業より提示してもらい、その条件を達成できるように研究開発を進め、実用化を意識した知財創出を戦略的に進める等、出口戦略に向けた研究の進捗を期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	高分子ナノテクノロジーを基盤とした革新的核酸医薬シース送達システムの創出
代表機関名	国立大学法人 東京工業大学
研究開発代表者名	西山 伸宏

1. 研究概要

本研究課題では、1 分子の核酸医薬シースと合成ポリマーから形成されるユニット PIC 型核酸キャリアの機能と安全性を高めることを目的として、①血中安定性向上のためのカチオン性セグメントの設計、②細胞取り込み促進のためのリガンド分子の設計、③細胞質内移行性促進のための機能性ポリマーの設計、④効率的な機能発現のための環境応答性リンカーの設計、⑤長期蓄積を回避するための水溶性ポリマーの設計の 5 つの要素技術の開発を行い、それぞれの機能を明らかにする一方で、必要な機能をユニット PIC に統合することによって、真に臨床応用が可能な核酸キャリアの構築を目指している。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

カチオン性セグメントの最適化によりユニット PIC の安定化に成功し、ポリマー投与量を 1/2~1/3 以下に低減させることに成功した (項目①)。さらに、グルタミントランスポーターを標的とする新規リガンド分子 (項目②)、低 pH 環境に応答して荷電性および溶解性が変化する機能性ポリマー (項目③)、細胞質内環境の GSH/GST 存在下で選択的に開裂するリンカー分子 (項目④)、細胞内分解性の水溶性ポリマー (項目④) を開発し、それぞれの機能を *in vitro* 評価のみならずマウスを用いた *in vivo* 実験により実証した。項目②④については特許出願を行い、項目①③⑤についても H28 年度内の特許出願が見込まれており、当初計画通りに研究が進捗し、所期の目標も着実に達成されている。

2) 導出状況

ユニット PIC 技術の国内外の企業へのライセンスや共同開発のハブとなるベンチャー企業として A 社を設立した。また、B 社にポリマーの合成法の一部を技術移転し、非臨床試験や大規模 *in vivo* 評価のための高品質ポリマーの供給体制を構築した。以上のように、プロジェクト後半で成果となる技術を導出するため

の体制・環境の整備を行った。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は大変優れている。

薬効・安全性データが得られつつあり、研究は順調に進捗している。また、GMPグレードでの製造も視野に入れて研究開発を進めており、企業導出に向けた体制作りが整いつつある点は評価できる。

動物実験を早急に実施して、ユニット PIC 型核酸送達システムを確立することを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研 究 開 発 課 題 名	染色体工学技術を用いたヒト抗体産生ラットの作製
代 表 機 関 名	国立大学法人鳥取大学 染色体工学研究センター
研 究 開 発 代 表 者 名	香月 康宏

1. 研究概要

ヒト免疫グロブリン (Ig) 遺伝子トランスジェニックマウスによるモノクローナル抗体作製技術は抗体医薬候補取得のための標準的技術となったが、機能抗体や抗体取得難易度の高い抗原に対する抗体取得のニーズは益々高まっており、同マウスの更なる高性能化が望まれ、現在に至るまで改良が続けられている。本研究の目的は、抗体医薬品となりうるヒトモノクローナル抗体取得効率の向上を目指して、完全ヒト抗体産生ラットを作製することである。これまでにヒト抗体遺伝子を保持する新規人工染色体の開発に成功した。今後は完全ヒト抗体産生ラットを作製し、ハイブリドーマ法によりヒトモノクローナル抗体を作製し、完全ヒト抗体が取得できるか評価する予定である。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

最先端の染色体工学技術を駆使して、ヒト Ig 重鎖および軽鎖について、巨大なヒトゲノム遺伝子の完全長を保持でき、かつラットで極めて安定な新規の人工染色体にクローニングすることに成功した。加えてラット内因性 Ig 遺伝子群を破壊することにも成功し、当初計画どおりに研究は進行中である。今後は交配により完全ヒト抗体産生ラットを作製する予定である。

2) 導出状況

本研究成果を企業に導出するために鳥取大学発ベンチャーと共同研究契約を締結した。また、本研究成果を利用して、企業 1 社と共同研究契約を 2016 年 10 月に締結予定である。また、企業 3 社と共同研究契約を締結すべく交渉中である。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

研究開発は順調に進捗しており、ヒト抗体取得の有力な技術の一つとして広く

世界に貢献することが期待できる。本課題は段階を追った開発を必要とする分野であるので、今後は、必要に応じ研究開発の各段階で、特許出願を行った上で論文を公表するのも一案である。

企業との交渉も順調に進捗しており、導出成果に繋がることを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	革新的次世代型がん特異的抗体の開発とその臨床応用
代表機関名	国立大学法人 東北大学
研究開発代表者名	加藤幸成

1. 研究概要

これまでの抗体医薬開発には複数の問題点がある。まず、DNA マイクロアレイなどの遺伝子発現解析により、がん/正常比が高い抗原を狙ったため、がん細胞に高発現の膜タンパク質でも、正常組織にも高発現していると、最初から候補分子から外されていた。また、がん細胞と正常細胞に共通に発現している膜タンパク質の糖鎖構造の差を、質量分析計などによる検出を試みても、膜タンパク質への糖鎖付加は不均一であるため、がん細胞特異的な糖鎖構造の同定は困難であった。さらに、O 型糖鎖を人工的に大量合成することは困難であった。

抗体医薬の標的が枯渇している現在、正常細胞に全く同じアミノ酸配列の標的分子が発現しているにもかかわらず、がん細胞に特異的に反応するモノクローナル抗体の樹立法が必要である。様々な方法を検討した結果、がん特異的糖鎖の発現株の探索や、各種糖鎖遺伝子を導入した特殊なヒトがん細胞株の作製により、また独自のアフィニータグシステムを駆使することにより、がん特異的抗原を大量に作製することが可能となった。さらにフローサイトメトリーや免疫組織染色のスクリーニング法を工夫することにより、がん特異的抗体樹立を実現する方法を開発してきた。

本課題では、東北大学が独自開発した、がん細胞に特異的反応性を示すモノクローナル抗体作製法 (CasMab 法) を用いることにより、がん細胞と正常細胞に同一のアミノ酸配列の膜タンパク質が発現している場合でも、糖鎖などの翻訳後修飾の違いを利用することでがん細胞のみを攻撃する抗体医薬品を高効率に作製し、副作用のほとんどない抗体医薬品を開発することを目的とする。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

CasMab 開発の最初のステップとして、各種膜タンパク質を発現するヒトがん細胞株の選択および樹立が必要だが、ヒト膠芽腫細胞株 LN229 が CasMab 作製に有用であることを見出した。最初に標的としたポドプラニンに対する CasMab (LpMab-2) については、ヒトキメラ型抗体 (chLpMab-2) を作製し、*in vitro* の ADCC/CDC 活性や、*in vivo* での抗腫瘍効果を確認した。また、新規タギング技術の開発のために有用なモノクローナル抗体として PMab-1 抗体を選択し、PMab-1 抗体の最小エピトープを各種タンパク質と繋ぎ合わせ、タギングシステ

ムとしての有用性を確認した。さらに、樹立したマウスのモノクローナル抗体産生細胞から、効率良く抗体遺伝子の全塩基配列を解読するシステムを構築した。現在、第二の CasMab の開発を実施中である。

2) 導出状況

平成27年9月29日に、ベンチャー企業 X への導出に関する覚え書きをもらった。平成28年2月1日に、正式にベンチャー企業 X と特許譲渡契約を交わした。平成28年3月18日の推進委員会にて、革新的バイオからの導出第1号と認定された。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

研究開発は順調に進捗している。また、CasMab 法開発は本課題採択前から取り組んでいた背景もあり、企業への早期の導出がなされた点は高く評価できる。今後は、本手法を適用できるがん種を拡大させることを目的として、細胞株の樹立を積極的に行い、動物やヒトで効果がある抗体を多数取得することを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題（26年度採択）
研究開発課題名	臨床腫瘍特異的なシングルドメイン抗体機能複合体の取得技術に関する研究
代表機関名	国立大学法人東京医科歯科大学
研究開発代表者名	石川俊平

1. 研究概要

本研究開発計画では、臨床腫瘍組織に浸潤するリンパ球の抗原受容体配列(特にB細胞の産生する免疫グロブリン配列)を次世代シーケンシング技術によって網羅的に特定し、腫瘍特異的な機能性抗体に関する候補抗体ライブラリを構築する。さまざまな機能的スクリーニングおよび改変抗体等の検討を進め、最終的に抗腫瘍活性を持つ機能性抗体及び抗体誘導体の取得技術を開発する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

臨床腫瘍組織における浸潤リンパ球の抗原受容体配列を網羅的に取得し、腫瘍組織特異的に存在する免疫グロブリン構造を多数特定し、またこの情報を用いて腫瘍特異的抗体配列を再構築するためのプラスミド・ライブラリが完成した。このライブラリを用いて再構築した抗体のなかから癌細胞株に対する認識能および増殖抑制能を有するものを見だし、研究開発計画のPOCが取得された。同時にPDX系等を用いた抗体機能評価系の樹立を進めている。候補抗体についてその腫瘍抗原の探索、および改変抗体作成による構造最適化について検討を進めている。

2) 導出状況

- ・新規機能性抗体について特許出願の予定である
- ・プログラム内共同研究により抗体誘導体化を行い導出を行う予定である。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。
二重特異性抗体の物性評価など本事業内共同研究体制が生まれ、体制強化が図られていることは評価できる。また、本研究によって見出された抗体の腫瘍反応

性も確認されており、がん特異性の検討等の今後の研究成果が待たれる。一方、新規抗体がまだ少数にとどまっており、今後、システムの更なる効率化やスケールアップ、試料の多様化などをすすめ、新規抗体を少なくとも数 10~100 種程度、得ていただきたい。

今後は、本事業の関連課題、その他関係者との連携もすすめ、得られた抗体が標的とするがんの病期、部位、分化度などを解析し、これらの結果に基づいた確実な POC 取得、知財取得や企業導出への進展を期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	バイオ医薬品局所徐放のための展開型ナノシート創出技術開発
代表機関名	東北大学
研究開発代表者名	阿部俊明

1. 研究概要

特定の組織や臓器にバイオ医薬品を有効に送達する技術開発を行う。このために、微細加工シート作製とこのシートを利用した薬剤徐放システムを生体内に局所展開させる技術開発を行い、眼球等を標的にバイオ医薬品送達を行う。我々が特に注目しているのは、バイオ医薬品などの高分子を長期間持続徐放できる方法と、低侵襲でこのシステムを体内に展開できる方法である。注入針などから低侵襲で排出された薬剤徐放シートは、局所のスペースに合わせて展開し、徐放されたバイオ医薬品をさらに有効に活用する技術開発である。シートは多剤徐放や一方向性徐放もでき、様々な臓器への利用も考慮できるので汎用性がある。本事業では、すでに有効性が確認されているバイオ医薬品（抗体等）を搭載して効果を確認し、企業導出等を目指す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

展開型薬剤徐放シートが作製できたので、動物モデルの多いラット対応のシート作製を行い、実際に眼内への高分子移行を確認した（課題達成度は 90%）。今後は眼疾患モデルで評価を行い、その成果で企業導出を目指す。これは豚島細胞移植についても同様の経過である。尚、薬剤徐放シート作製については研究期間を通じて最適のものをめざす。達成管理表の出口戦略の確認方法で評価すれば、現時点での達成度は 90% で全項目での中間評価は約 50% とほぼ予定通りになる。

2) 導出状況

企業導出はまだ行なえていない。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

研究は順調に進捗しており、更に知財の取得を積極的に目指していることは評

価できる。

今後は、疾患動物モデルを用いて、医薬品を搭載した状態での展開型ナノシートの効果検証を早急に進め、本ナノシートの適用対象を絞り込んでいただきたい。確実な企業導出に向けて、医薬品関連企業と早期に意見交換すべきである。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	エクソソーム改変技術を用いた新規ドラッグデリバリーシステムの開発
代表機関名	国立研究開発法人 国立がん研究センター
研究開発代表者名	吉岡祐亮

1. 研究概要

本研究では、エクソソームという脂質二重膜を有する細胞由来の小胞顆粒に着目したデリバリー技術開発を目的としている。細胞が分泌するエクソソームには多様な分子が搭載されており、様々な細胞がエクソソームを介して、分子を受け渡しており、デリバリーツールとして利用していることが報告されている。すなわち、天然のデリバリーシステムであるエクソソームをキャリアーとし、特定のタンパク質や microRNA (miRNA) もしくは合成核酸を内包させ、治療を行う新規医薬品の創出である。エクソソームを自在に加工・ハンドリングする技術を開発することで、今までにないドラッグデリバリーシステム (DDS) やバイオ医薬品の創出を目指す研究であり、非常に独創性が高く、特定の組織や細胞に治療効果が認められているタンパク質と miRNA を高効率で確実に届けるエクソソームを用いた医薬品の開発を目標とする。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

エクソソームの供給細胞として安全性の面から間葉系幹細胞を選択した。回収法は従来使用されている超遠心法では工業スケールに耐えられないため、新たな回収法の確立を目指してカラムを用いた回収法を開発中である。内封法は、すでに報告がある電ポレーション法では、核酸内封効率が低いため、新規核酸内封法を開発し、従来法と比較して 100 倍程度の効率で内封可能とした。また、デリバリーの指向性を高めるため、糖鎖修飾の改変や、特定組織への集積を高める分子の探索を行った。

2) 導出状況

現在、特許出願の準備をしているエクソソームへの核酸内封法は導出先の企業がエクソソームをドラッグデリバリーキャリアーへの応用を行う上で、特定の核酸を大量に内封し、医薬品として使うために必要な特許である。導出先を予定

している企業とも技術導出に向けた意見交換を重ねている。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は不十分である。

エクソソームへの核酸内封法について一定の進捗が認められたものの、技術的課題が多く残されており、エクソソームのドラッグデリバリーシステム (DDS) としての実用化の可能性を高めるまでに至っていない。

エクソソームを DDS として利用する重要性は充分認められるので、今後は、実用化に向けてエクソソームの供給源の再検討や臓器指向性を規定するエクソソーム修飾分子の詳細な検討が必須である。その重要性に鑑み、一層の努力に期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	タンパク質翻訳を促進する新規ノンコーディング RNA を用いた革新的創薬プラットフォームの構築
代表機関名	国立研究開発法人理化学研究所
研究開発代表者名	カルニンチ・ピエロ

1. 研究概要

SINEUP は、2012 年に発表 (Nature, 491:454-7, 2012) された、新規ノンコーディング RNA である。機能領域と結合領域の二つのドメインで構成され、任意の対象 mRNA からのタンパク質翻訳を促進するツールとして使うことができる。本課題においては、研究開発目標として、SINEUP の機能を最大化するために不可欠な領域の抽出を行い、①設計基礎技術を確立する。そして、SINEUP が生体内で機能し、疾病治癒等の効果を発揮するツールとなりうることを、②マウスを用いた動物実験を通して検証・実証する。これらの研究開発目標は企業導出を見据え、セールスポイントとなるべき科学的知見を得るための必要な過程として設定しており、これらを達成することで、本技術を企業導出へと繋げていくことを予定している。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

開発項目「(1) 効果的 SINEUP 設計のためのプラットフォーム構築と評価」及び「(2) マウスを用いた生体臓器における SINEUP の評価」の元、順次設定したマイルストーンを達成している。高効率のスクリーニング系を立ち上げ、マウスを用いたモデルではアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた評価系を構築しつつある。

2) 導出状況

米国において SINEUP の特許を取得した。また、トランスサインテクノロジー社を通して、企業 1 社へ SINEUP のライセンス契約を行った。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。

計画は順調に進捗しており、かつ本技術を用いた治療対象疾患を定めたことは

評価できるものの、疾患動物モデルでの有効性評価は今後の課題である。また、バイオ医薬品の生産性向上への本技術の応用の検討も重要だが、研究期間内の主たる応用先を、治療、バイオ医薬品の生産性向上のいずれとするのか、方針の明確化が重要と考える。併せて、米に引き続いて、日欧でも基本特許を広く権利化することを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	RNAi 型医薬品を標的組織ならびに多能性幹細胞で持続的に発現させるウイルスベクター技術の開発
代表機関名	京都大学
研究開発代表者名	朝長啓造

1. 研究概要

低分子 RNA を利用した RNAi 型医薬品の効率的な発現と輸送を実現するウイルスベクターの開発は、再生医療や多くの疾患に対する有用な技術ツールとなると期待されている。本研究課題は、特許技術であるボルナウイルスベクターを利用して、低分子 RNA の幹細胞での持続的発現や標的臓器への安全な輸送を可能にする技術開発を行うことを目的としている。また、実用化に向けた技術導出も目標としている。本課題では、ボルナウイルスベクターの安全性や他ベクターと比較における優位性の確保に向けた基礎的データの蓄積を行う。ボルナウイルスベクターは、神経細胞をはじめ多くの組織を標的とできるとともに、iPS 細胞などの様々な幹細胞へも遺伝子導入が可能な全く新しい RNA ウイルスベクターである。ボルナウイルスベクターの実用化は、RNAi 型医薬品の応用のみならず、再生医療や遺伝子治療の発展に資する画期的な技術となると考えられる。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

これまでに、miRNA を持続的に発現するボルナウイルスベクターの開発に成功し、iPS 細胞をはじめ様々な幹細胞に持続的に外来遺伝子を発現する技術開発を行った。また、ボルナウイルスベクターを用いた iPS 細胞の分化誘導にも成功している。ボルナウイルスベクターの産生効率改善や安全性の向上に向けた改良も進んでおり、技術導出や実用化に向けた着実な技術革新が行われている。

2) 導出状況

数社の企業との間で技術導出に向けた面談を繰り返し行っている。そのうち、1社と共同研究契約を締結し、ボルナウイルスベクターの作製に関する共同研究を進めている。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。
ボルナウイルスベクターの産生効率改善に一定の進捗が認められたが、動物実験のデータが十分とはいえない。
今後は、ボルナウイルスベクターの更なる産生効率改善を果たすとともに、ヒトにおける安全性の担保や、本技術の医療応用に向けた研究進展に期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研究開発課題名	アンメット疾患領域を開拓するスマートなケモバイオ抗体
代表機関名	国立大学法人東北大学
研究開発代表者名	梅津 光央

1. 研究概要

本研究では、低分子・バイオ医薬が単独では効果を示さないアンメットな疾患の標的分子をターゲットにできる医薬品フォーマットを提案することを目的として腎臓病をモデルに用いて、低分子医薬と抗体医薬の利点構造のみを融合させ、それぞれの特徴である豊富な標的分子と多様な作用機序および標的特異性と良好な薬物動態を合わせ持つケモバイオ抗体を創り出す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

ポドプラニンを標的とした抗体から低分子化の設計を行い、腎上皮へ集積する低分子抗体を開発した。そして、その低分子抗体へ PAI-1 阻害薬の機能を失活させることなく化学結合させた。また、動物実験に用いたものをそのままヒトへ転用できる抗体の開発として、ヒトと他の動物の両ポドプラニンへ特異性を持つ抗体を創出した。

2) 導出状況

ヒトおよび動物実験が可能な種の両ポドプラニンへ特異性を持つ抗体の知財化を開始した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

本研究における各要素技術の開発状況や、ケモバイオ抗体の創製、糸球体基底膜通過及び標的臓器への集積を明らかにした点は高く評価できる。

今後、臨床応用を視野に入れた疾患動物モデルでの早急な薬効評価試験実施に期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題 B (26 年度採択)
研 究 開 発 課 題 名	バイオ医薬品評価のための新世代ヒト化マウスの開発
代 表 機 関 名	国立研究開発法人理化学研究所
研 究 開 発 代 表 者 名	石川 文彦

1. 研究概要

バイオ医薬品、免疫・血液に作用するものが多く、複数の免疫細胞の相互作用を通して発揮される免疫応答に対する影響を評価するには、*in vitro* でなく *in vivo* のシステムが必要であった。これまで、遺伝子組換えマウスが、基礎科学の発展ならびに新規医薬品の創出に多大な貢献をしてきたが、今後、マウスの細胞でなくヒトの細胞に対する薬効や副作用を直接評価するシステムの開発が望まれる。このような背景を鑑み、われわれは、マウスにヒト造血・免疫を再構築したヒト化マウスシステムを開発し、特にバイオ医薬品の評価に適したモデルを作り上げることを目的とする。この目的を達成するために、以下にあげる項目に沿った課題の推進を心がける。具体的には、1.新たな技術を用いたヒト化マウスの作製、2.胸腺・リンパ節の2つの臓器環境のヒト化、3.疾患の再現を目指す。以上を総合的に評価することで、バイオ医薬品の開発における質的貢献、経済的貢献に役立つモデル作製を行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

胸腺環境のヒト化において、HLA class I, class II の両分子を発現する免疫不全マウスを作製した。リンパ節のヒト化については、免疫細胞とストローマ細胞の成熟に関わる分子をマウスに発現させる試みを行っている。病態については、複数の異なる白血病を、ヒト細胞でマウスに再現することに成功している。同時に、ヒト白血病マウスを用いて、複数の分子標的医薬の薬効評価に有用と言えるか検証を進めている。

2) 導出状況

複数の企業から、ヒト化マウスを用いた化合物などの評価の依頼を受けている。また、ヒト化マウスを用いた評価系を事業化することで、より創薬・医薬開発に貢献できるかについて議論している。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

本課題は、新規医薬品の探索研究に有用な手法を提供するものであり、評価できる。

今後は、開発されたヒト化マウスについて導出を目指す戦略も考えられるが、本課題が既に着手しているように、ヒト化マウスを用いた評価から得られた新規化合物及びヒト化マウス両者の導出を目指す戦略も効果的である。

引き続き、ヒト化マウスを用いた医薬品の有効性・安全性評価系を構築し、企業との共同研究体制の早期開始を期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	知財戦略開発課題（26年度採択）
研究開発課題名	革新的バイオ医薬品創出に向けての知財・出口戦略の策定
代表機関名	国立大学法人東北大学
研究開発代表者名	赤堀浩司

1. 研究概要

本課題では、知的財産や医薬開発の専門家をメンバーとして構成し、各研究開発の成果が企業導出されることを目標に、知財戦略や出口戦略の支援を進めてきている。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

知財戦略及び出口戦略において重要な点は、研究者自身が、導出を見据えた研究計画を策定し、導出に必要な知的財産が何かを把握した上で研究を進めることである。この観点から、各種計画様式や報告様式を設定し、確認を行うとともに、ヒアリングの機会を通じて助言を行っている。

個別の支援は、相談を受けた課題や、改善点が指摘された課題に対して実施している。知財戦略についての支援は、各研究機関の知的財産部との連携調整、第三者の基本特許の把握、特許出願すべき発明の選別など多岐にわたって推進している。また、出口戦略については、企業の紹介、契約内容への助言などを行っている。

2) 導出状況

研究開発課題からは、現在までに、導出済案件・導出交渉中案件が複数でている。本課題では、この中の多くの案件について、特許出願戦略の助言、契約上の助言等を行ってきている。

3. 総合評価

本課題の目標達成状況は大変優れている。

研究開発領域の知財動向調査、課題別知財動向調査等を行うことにより、本事業における各技術開発課題の知財戦略立案の支援を行っていることは高く評価できる。また、個別の技術開発課題の知財戦略や出口戦略への助言・支援が適切に

実施されていることも評価できる。今後も、個別の技術開発課題の状況に応じた柔軟な支援を期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題（平成 27 年度採択）
研究開発課題名	次世代バイオ医薬品を目指した低分子二重特異性抗体の基盤技術開発
代表機関名	国立大学法人東京農工大学
研究開発代表者名	浅野 竜太郎

1. 研究概要

低分子二重特異性抗体医薬 Ex3 は、担がんマウスモデルに於ける薬効、および製剤化に十分な安定性を有しているが、既存の調製技術では、実製造プロセスを見据えることができていない。即ち、新たに調製に係る革新的な基盤技術を確立することができれば、この Ex3 のみならず同様の低分子抗体医薬の実用化を加速させることが期待できる。本プロジェクトでは、より実用化に適した分子設計、遺伝子配列の改変を応用した微生物発現の最適化、プロテイン L を利用した高効率精製の観点から、共同研究機関と連携して低分子二重特異性抗体の調製に係る基盤技術開発を目指しており、宿主微生物としては、汎用されている大腸菌と酵母に加え、ブレビバチルス菌を用いた検討を並行して進めている。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

合計 16 種類の配向性が異なる Ex3 の、大腸菌、酵母、およびブレビバチルス菌用の発現ベクターを作製し、それぞれの宿主を用いて調製後、配向性の違いがもたらす機能への影響を生産性と併せてパネル化した。また得られた結果を基に、計 4 種類の配向性とバックアップの配向性を選定し、今後のスケールアップ検討に用いることとした。一方、プロテイン L に関しては、アルカリ、熱処理による切断部位の同定を実施し安定性の低いアミノ酸配列の同定を試みた。並行して、リジン残基に対する変異、立体構造上の安定性が向上されると推測される残基の変異を導入したコンストラクトを作製し、安定性が向上することを確認した。

2) 導出状況

現在までに、製薬企業およびコンサルタント企業など計 5 社から打診があり、内 3 社と面談を行った結果、継続して注視するとの評価から、技術の確立時は

これらの企業への優先的な導出を試みる。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。

配向性についての研究、プロテイン L 変異体の研究、ともに一定の成果が得られているが、比活性向上や微生物における生産性向上について、明確な道筋が見えていない点が懸念される。

今後は、懸念点を払拭できる成果を得るとともに、導出戦略を適切に立案・遂行することを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題 (27年度採択)
研究開発課題名	新規アミノ酸を用いた高親和性・高安定性 VHH 抗体の作製技術の開発
代表機関名	国立研究開発法人 理化学研究所
研究開発代表者名	坂本 健作

1. 研究概要

VHH 抗体（又はナノボディー）はラクダ等の重鎖抗体の抗原結合ドメインを切り出した分子である。コンパクトな構造を持った VHH 抗体は、分子内のアミノ酸残基が複雑に相互作用し合って抗原親和性と構造安定性を同時に実現しており、一旦取得された抗体の品質を蛋白工学的手法によって改善することは難しい。本研究では、新規アミノ酸の導入によって、VHH 抗体の抗原親和性の向上や性状改善を実現する技術を開発している。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

新規アミノ酸を VHH 抗体に導入するシステムの改善を行い、複数部位に新規アミノ酸が導入されたバリエーションの収量を 100 倍向上させた。VHH 抗体の性状評価項目を 10 以上設定し、評価システムを構築すると共に、80 サンプル/月の解析スループットを実現し、性状の改善した抗体バリエーションの取得に活用を始めた。

2) 導出状況

新規アミノ酸の導入に関わる理研保有の特許について、本課題終了後に理研から A 社に有償実施許諾を行うためのオプション契約を検討している。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。

研究の進捗が遅れ気味であるが、VHH 抗体の親和性向上が達成されたこと、及び標的が明確になったので、今後の進捗に期待する。また、分担機関である企業や共同研究先との提携関係も順当である。

今後は、企業への成果の早期導出を具体化していくことが望まれる。そのためには、新規標的に対する抗体の開発ロードマップを早期に策定することが重要である。VHH 抗体が医薬品として IgG 抗体など既存の分子では成し得ない、あ

るいは、既存の分子を凌駕するものとなることに期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題(27年度採択)
研究開発課題名	骨格筋指向性のあるペプチド付加モルフォリノ核酸 DDS技術の臨床応用に向けた開発
代表機関名	日本医科大学
研究開発代表者名	岡田 尚巳

1. 研究概要

本研究では、横隔膜が障害される筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症を対象に、「高い安全性」、「高い細胞膜透過性」、「横隔膜を含めた骨格筋への臓器指向性」を併せ持った、画期的な核酸医薬品の DDS 技術開発を行うことを目標としている。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

マウス株化筋管細胞を対象に、PMO あるいは P-PMO の導入を行った。導入後、細胞より total RNA を回収し、RT-PCR を実施した。エクソン・スキップに用いた配列は公知のものとした。PCR 産物をアガロース電気泳動により確認したところ、P-PMO 非投与の細胞ではエクソン・スキップが生じたことを示す増幅産物は確認されないが、P-PMO を投与した細胞では低濃度でもスキップによる増幅産物が確認可能であった。このことから、*in vitro* において P-PMO を用いることで効率よくエクソン・スキップを誘導可能であることが判明した。

高純度 AAV 中空粒子を調製し、SDS-PAGE 電気泳動により純度を確認した。基礎検討として溶媒中におけるゼータ電位を測定した。ゼータ電位測定を行ったところ、通常の SDS-PAGE による純度評価ではゼータ電位測定の可否の判定には不十分であり、粒径評価が精製度の判定指標として用いることが妥当であることが新たに判明した。

高純度であることを確認した AAV 中空粒子について、P-PMO との複合体形成を行い、特定の条件において複合体の形成が示唆された。またこの AAV 中空粒子/P-PMO 複合体を培養細胞に添加し、効果的なエクソン・スキップを確認した。

2) 導出状況

技術導出先として企業複数社を候補としてシーズの説明を行い、治験に向けた

協業の可能性について相談を行なった。その結果、P-PMO の提供に関して 1 社と MTA を締結し、P-PMO の提供を受けた。さらに別の技術導出先候補として 1 社と AAV を応用した共同研究の合意に至った。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。

現時点で一定の成果は得られているものの、研究計画に遅れが見られる。ペプチド付加モルフォリノ核酸が十分な治療効果および安全性を有する治療法になり得るのか、また先発品に対して優位性をどこまで提示できるのか、動物実験での薬効確認、動態解析の結果を早期に得て、導出の実現性を高めていただきたい。今後は、企業との関係を整理しつつ研究を進め、着実な導出を期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題（27年度採択）
研究開発課題名	組織特異的送達能を有するコンジュゲート siRNA の創成
代表機関名	国立大学法人岐阜大学
研究開発代表者名	上野 義仁

1. 研究概要

核酸医薬、特に siRNA 医薬は、その特異性と安全性の高さから次世代の抗がん剤候補として大きく期待されているが、生体内での不安定性や、標的細胞、組織への効率的な送達が課題となり、未だ医薬品として世に出ているものはない。本プロジェクトでは、Lipid Nanoparticle (LNP) フリーの siRNA 医薬の創出を目的とし、上記課題を克服する為に、岐阜大学が有する核酸化学と糖鎖化学の力を駆使して、1) siRNA に新規化学修飾を施して生体内でも安定な siRNA を創出し、2) がん細胞表面に過剰発現している受容体を標的とした化合物をパイロット分子として、上記安定化 siRNA と組み合わせることによりシンプルで有効性と安全性に優れた siRNA 医薬の創出を行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

siRNA の細胞膜浸透性及びヌクレアーゼ耐性を高める新規修飾ヌクレオシドの合成を行った。それら修飾ヌクレオシドを導入した siRNA (RECQL1-siRNA) の合成に成功した。合成した修飾 siRNA の活性を細胞レベルで評価した。また、パイロット分子の合成を行い、それらを siRNA に導入することに成功した。現在、in vivo における修飾 siRNA の薬効評価を行っている。

2) 導出状況

特許出願のための準備を行っている。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は不十分である。

siRNA の膜透過性とヌクレアーゼ耐性獲得の目標が一部達成されていることは評価できる。しかし、臓器選択性のコンセプト実証に向けた技術開発に遅れが見られる。

今後は、動物モデルを用いた有効性検証や薬物動態・毒性評価、その他各種試験のさらなる進捗に期待するとともに、その結果を修飾法の改良に繋げていただきたい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題（27年度採択）
研究開発課題名	糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の高機能化のための解析・制御・管理システムの開発
代表機関名	公立大学法人 横浜市立大学 生命医科学研究科
研究開発代表者名	川崎 ナナ

1. 研究概要

本研究開発は、糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖の解析・制御・管理を可能にするシステムの開発を目的とする。達成目標は、① LC/MS を用いた自動糖鎖構造解析システム（製品）、② 抗体糖鎖比較定量法（製品）、③高機能化実現のための工程開発自動化システム（製品）、及び④ 抗体糖鎖制御・管理が可能なシングルユースパーフュージョン培養システム（技術）の導出である。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

達成目標①及び②では、基本技術の開発をほぼ終了し、様々な糖タンパク質や細胞へ応用展開中である。今後は自動化を進める。目標③では糖ペプチド濃縮チップを開発し、N 及び O 結合型糖鎖結合ペプチドを濃縮できることを確認した。また、次年度の高機能化システム開発に向けた戦略を策定した。目標④では、トラスツズマブ発現 CHO 細胞株のリサーチセルバンクを作製し、シングルユースパーフュージョン培養システムにより、細胞の高密度化を達成した。

2) 導出状況

達成目標①及び②は、横浜市大から特許出願したところであり、横浜市大と A 社による試作品作製、B 社による検証を経て、両社へ導出する予定である。目標③は、特許出願・試作品作製を終え、大学知財と日京テクノス社間で導出に向けて協議中である。開発④は、シングルユースパーフュージョン培養システムの工程パラメータ最適化検討中である。工程パラメータ最適化後、試作品作製・検証したのち、企業への導出を予定している。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は大変優れている。

研究計画は予定通り進捗しており、企業との連携・導出の道筋が見えている。

また、開発したツールを企業に導出したことは高く評価できる。さらに、本技術は糖鎖分析の標準技術となる可能性があるなど、研究の波及効果も期待できる。

今後は、本研究で開発する技術の有用性をさらに検証し、事業化を加速するとともに、他の課題とも積極的に連携して進めていただきたい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題 (27年度採択)
研 究 開 発 課 題 名	バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量 技術開発
代 表 機 関 名	国立研究開発法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター
研 究 開 発 代 表 者 名	渡邊 恭良

1. 研究概要

本研究開発では、抗体の PET イメージングの高度化を行う。具体的には、抗体に対してマルチ・クリック・プラットフォーム化合物を介して、多重化学修飾を導入する技術を開発する。この技術を用いて、抗体に対して、機能性分子の導入技術を開発する。機能性分子として、PET 核種導入のための金属キレター、水溶性ポリマー分子、蛍光分子などを具体的に設定した上で、多重化学修飾の有用性を立証するためのイメージング実験を早期に実施するための研究開発を進める。有用性立証のための実験として、がん細胞を移植したマウスを用いた PET イメージングを実施し、多機能性分子を導入した抗体の体内動態解析を行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

M1: 一分子内にアジド基/アルキン部位を複数有するマルチ・クリック・プラットフォーム化合物を合成した。

M2: マルチ・クリック・プラットフォーム化合物による抗体などの修飾技術を開発した。

M3: プラットフォーム化合物修飾抗体への PET 核種などの機能性分子導入技術を開発している。

M4: 光切断リンカーユニットを合成した。

M6: マルチ・クリック・プラットフォーム化合物の水溶性化を検討した。

2) 導出状況

特許出願準備について、国立研究開発法人 理化学研究所 産業連携本部 連携推進部 知財創出・活用課および東京医科歯科大学 知財部へ発明届を提出し、特許出願の協議を進めている。また、新規プラットフォーム化合物について、企

業と受託販売について協議の予定である。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。

アジドタンパク質への蛍光分子導入や抗体糖鎖末端へのアジド基導入に成功している点は評価できる。

今後、企業導出に効果的な知的財産の確保に鋭意努めていただきたい。また、動物モデルを用いた試験で、本物質の有用性を早期に示すことを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題（平成 27 年度採択）
研 究 開 発 課 題 名	全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的な体内動態可視化技術の開発
代 表 機 関 名	東京大学
研 究 開 発 代 表 者 名	上田 泰己

1. 研究概要

本研究開発では、申請者がこれまでに開発した臓器および全身丸ごと透明化・イメージング技術 CUBIC を用いて、バイオ医薬品の時間的・空間的な局在変化を包括的に観察するための解析パイプラインを構築することを目的とする。全身透明化・イメージング技術の優位性を最大限に活用し、世界でも未だ取り組まれていないバイオ医薬品の構成要素である生体高分子の投与後の臓器および全身局在動態の解析パイプラインの確立に取り組んでいる。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

バイオ医薬品の細胞内局在を可視化するために、高解像度シート照明型蛍光顕微鏡の整備を行い、膨大な画像データを効率よく運用するための情報解析サーバーを導入した。一連のイメージング・解析基盤により、マウス脳における全細胞イメージングデータの取得に成功した。

また、脳を含むマウスの各種臓器に対して最適な透明化試薬、並びにプロトコールの探索を行い、疾患モデルとなる転移がん組織を含むマウス個体の全身および臓器丸ごとイメージングに成功した。微小転移がんのマルチカラーイメージングにより、がん細胞による転移様式の違いや微小環境を定量比較できる解析基盤を確立した。更に、転移がんの時系列解析系を確立し、モデルマウスにおいて各種バイオ医薬品による治療効果を解析可能な基盤を確立した。

2) 導出状況

従来の CUBIC 試薬よりも遥かに高い性能を持つ透明化試薬の開発に成功したため、包括的な新規透明化試薬の特許を出願した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は大変優れている。

本技術は、創薬過程での限界を打ち破る革新的バイオ技術基盤となる可能性を秘めている。透明化に関する知的財産を着実に権利化するよう期待する。また、透明化そのものにとどまらず、幅広い領域での企業導出や共同研究に取り組むことを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課題分類	技術開発課題 (27年度採択)
研究開発課題名	ゼノ核酸アプタマー創薬基盤技術の開発
代表機関名	国立大学法人群馬大学
研究開発代表者名	栗原正靖

1. 研究概要

核酸アプタマーは、標的を特異的に認識できる一本鎖の DNA や RNA であり、抗体と同様に治療薬や診断薬等への応用が期待されている。本課題では、生体内安定性(ヌクレアーゼ抵抗性)に優れた LNA(Locked Nucleic Acid)からなるゼノ核酸を用いることによって、医薬・診断薬として実用に資する核酸アプタマーを簡便に取得し製造する方法を開発し、さらに、臨床応用にむけた体制を構築する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

これまでに独自開発した改変ポリメラーゼを用いて、LNA を含むゼノ核酸ライブラリやキメラ型ゼノ核酸ライブラリを作製し、種々のゼノ核酸アプタマーを取得するためのセレクション系をセットアップした。糖尿病疾患マーカーや増殖因子等を標的として、セレクション・ラウンドを重ねている。また、アルドステロン産生副腎腺腫を標的としたゼノ核酸アプタマー・セレクションのために、変異遺伝子導入アルドステロン生産安定細胞株を作製した。さらに、アルドステロン産生副腎腺腫由来のプライマリカルチャーも作製している。

2) 導出状況

これまでに創出した 9 つの知財およびノウハウに加え、研究開発期間中に生じた発明等をパッケージングし、本学産学連携・共同研究イノベーションセンターを介して、民間企業(製薬会社・バイオベンチャーなど)に技術移転およびライセンスを行う、或いは、これらの知財や要素技術を基盤としてバイオベンチャーを創設し事業化を図ることを検討している。医科大学・医学部等と臨床サンプルを用いた共同研究の策定を行っている。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況はやや不十分である。独創性の高い優れた技術を包含しており、ヌクレアーゼ耐性が得られる等、計画の進捗が認められるが、実用化に向けての戦略が明確になっていない。

今後は、先行するアプタマーや抗体等の高分子医薬品との差別化および本技術の優位性を示す薬効データの早期獲得が必要である。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 研究開発課題評価
評価報告書

課 題 分 類	技術開発課題 (27年度採択)
研 究 開 発 課 題 名	細胞内がん抗原を標的とするT細胞受容体様抗体の効率的取得法の開発
代 表 機 関 名	国立大学法人富山大学 大学院理工学研究部(工学)
研 究 開 発 代 表 者 名	磯部 正治

1. 研究概要

がん治療用抗体の開発では、がん細胞で選択的な発現を示す抗原分子が標的として利用される。しかし、がん(関連)抗原のほとんどは細胞内でのみ発現し細胞表面で発現しないことから、細胞外から作用する治療用抗体の標的分子としては適さないと考えられてきた。その結果、標的抗原の枯渇が引き起こされている。しかし細胞内タンパク質であっても、その一部分は抗原ペプチドとしてMHCクラスI分子と複合体を形成することで細胞表面に提示されることから、この複合体を認識するT細胞受容体(TCR)様抗体の利用に注目が集まっている。本研究では、われわれがこれまでに開発した抗体単離技術をさらに進化させ、TCR様抗体の取得に適した技術を開発し、取得されたTCR様抗体を用いて、がん細胞に対する抗体療法に用いるための抗体シーズの開発を目指す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

標的抗原陽性細胞群から非標的抗原陽性細胞群をサブトラクションすることで、より精度の高い抗原特異的形質細胞のシングルセルソーティング法を開発した。本手法を用いることで、従来からのハイブリドーマ法よりも、効率よく、がん抗原由来ペプチドとHLAとの複合体を選択的に認識する高性能なTCR様抗体を取得できることが明らかとなった。

本抗体取得技術を応用し、TCR様抗体以外にも複数の有用抗体の取得に成功した。

2) 導出状況

1.株式会社医学生物学研究所(MBL)にライセンスした抗E4BP4抗体を研究試薬として製品化した。

2.A社に対する本抗体取得技術のライセンス契約について締結手続き中。

3.B社との本抗体取得技術に関する実施契約を継続中。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は大変優れている。

TCR 様抗体の取得という有望新領域の開拓研究であり、新医薬品シーズの発見が期待される。

今後は、本課題で創出された抗体について、診断、さらには治療における優位性を示すことを期待する。