

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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

任意の標的蛋白質に結合する特殊環状ペプチドを、高速で探索可能な画期的技術、RaPID (Random non-standard Peptide Integrated Discovery) システムを開発した。同システムは、mRNA と特殊環状ペプチドを融合してペプチド配列に遺伝暗号コードを対応させ、活性種を単離濃縮後、その鋳型核酸配列を増幅するものである、1兆種類以上の特殊環状ペプチドライブラリーから、抗体並みの選択性と強さで標的蛋白質に結合し阻害活性あるいは生理活性を示す活性種特殊ペプチドを数週間で同定できる。現状で競合技術は存在せず、本システムは日本発・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、細胞膜透過性も秘めている。本研究では、「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、細胞内で機能するものを開発して、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. 評価結果

特に優れている

【評価コメント】

特殊環状ペプチドのケミカルプローブとしての可能性を引き出し、活性を有する特殊環状ペプチドを多数獲得した。RaPID システムを更に高度化するため、特殊ペプチド薬剤共役体 (cPDC) およびタンパク質間相互作用 (PPI) を阻害する特殊環状ペプチドの創出技術開発に挑戦し、基本技術を進展させた。従来の抗体医薬や低分子医薬に代わる中分子医薬という新規分野の医薬品創出ツールを開拓する上で、国際競争力の極めて高い独創的技術としての期待がかかる。

他方、PPI 阻害剤を合理的に見出す LiPID システム獲得へは道半ばであり、今後の研究開発に期待する。また、特殊環状ペプチドの生体内薬効評価と薬物動態

に関するデータは重要であり、その実現に向け努力を頂きたい。他のモダリティーでは実現不可能なことが特殊環状ペプチドにより可能になることを示す事例が出ることを期待している。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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

東京大学は、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. 評価結果

特に優れている

【評価コメント】

現在の CRISPR-Cas9 システムが抱える 3 つの課題（細胞導入効率の低さ、標的配列設計の制約、Off Target リスク）を克服する新規 CRISPR-Cas9 システムの開発および周辺技術を開発した。更にゲノム編集技術をヒト治療に応用するため大動物で疾患モデルを作成し、ゲノム編集によりその治療に成功したり、改変リシール法により細胞導入効率を向上させたり、高効率ゲノム矯正技術を開発するなどゲノム編集技術分野における日本の遅れを取り戻すべく、順調に成果をあげている。研究成果は特許出願後、評価の高い国際学術誌に掲載され、国際的なフロンティアに立った研究として高く評価されている。

ベンチャーを設立し積極的に知財導出活動を進めていることも評価できる。

更に独自の知財を獲得し、先行するゲノム編集技術の基本特許とのクロスライセンスに成功していただくことを強く期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

特に優れている

【評価コメント】

独自性の高いヘテロ核酸技術を高度化する研究で、順調に成果を上げた。特に、肝毒性の軽減に関しては、本事業の小比賀教授との共同研究から、新規人工核酸を導入することにより核酸医薬に共通する課題を克服した。また、肝臓以外の臓器へも核酸医薬を送達する基盤技術を見出し、特に血液脳関門を通過して中枢神経系へ送達可能である分子構造を明らかにしたことは、核酸医薬の標的を広げる点で非常に興味深く、核酸医薬品の実用化に向けて画期的な発明であり、医療分野の進展に寄与すると期待される。核酸医薬品の経皮投与や経口投与の可能性も見出したことは、核酸医薬の実用化に貢献するものと考えられる。大手製薬企業への技術導出も達成し、社会実装へ向けての取り組みに積極的であることも評価できる。

第 3 世代ヘテロ核酸の毒性、体内動態などの課題への検討が今後求められる。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

特に優れている

【評価コメント】

人工核酸の合成に関する成果は他の追随を許さないものであり、これを活用して dual 修飾型人工核酸医薬とし、核酸医薬の欠点である肝毒性の低減に成功した。今後の核酸医薬開発において必須の技術になると思われ、更なる発展が充分期待できる。開発代表者として研究開発体制を適切に組織し連携するにとどまらず、率先して我が国の核酸医薬品研究者間の交流を活性化し、アウトリーチ活動も実践した。企業との連携も効果的に行い、企業導出を達成した。更にベンチャーを設立し研究成果の社会実装に積極的である。

今後、本研究成果を基盤として生み出される核酸医薬について、*in vivo* での有

効性および安全性の実証が待たれる。また、核酸医薬品のヒトでの安全性を担保する毒性評価技術を完成させるとともに、核酸医薬品を迅速・効率的にスクリーニングする技術の完成へ向けた研究の加速を強く期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

難治性白血病治療のための創薬標的となる DNA 塩基配列を特異的に認識して結合する PI-ポリアミドを合成し、それにアルキル化剤を結合することで、創薬標的を抑制するハイブリッド型機能性 PI ポリアミドという治療薬リード化合物を取得した。動物実験により、その薬効と初期安全性評価を行い、特許出願した。研究自体はほぼ計画に沿って進捗した。更に白血病以外の動物モデルでの適応拡大の可能性を示した。臨床研究者である分担研究者との緊密な連携が功を奏してリード化合物を取得したことは高く評価できる。加えて、ハイブリッド型機能性 PI ポリアミド剤の白血病関連評価研究に関する知財管理と企業導出のため ReguGene 社を設立し、資金調達して非臨床試験等の開発を進める積極性も評価できる。

今後、企業導出に向けての進展が待たれる。疾患モデルでの有効性試験および安全性試験のデータ積み上げや、合成にかかるコスト低減方策の開発を期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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	国立大学法人鹿児島大学
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細胞内移入、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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

CCAP 法という独自性の高い中核技術を駆使し、多彩な機能を持つエフェクター素子を抗体（IgG）に付加することを可能とした。治療や診断に役立つ新規修飾抗体取得を目的とする研究であり、ほぼ計画に沿った成果を得た。アンメットニーズの領域において治療のブレークスルーとなり得る多機能抗体医薬の創薬を可能とする研究成果であり、高く評価できる。RI 修飾抗体に関しては既に企業への導出を実現し、本研究成果の実用化が待たれる。また、抗体の中枢神経系への移行性の付与、細胞内への移行性の付与に関する研究にも積極的に取り組み、優れた成果を出している。

今後は、抗体薬物複合体（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を図るとともに、動物試験に基づき薬効・毒性・薬物動態の改善を進

めることで、既存品との比較において優位性を確保して行くことを期待する。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

本プロジェクトは、複数の興奮性および抑制性の免疫補助受容体の中から任意の組み合わせで、それらの機能を同時に制御し、根治療法に近づこうという挑戦的な取り組みである。その成果として PD-1 と CTLA-4 に続く第 3 の免疫チェックポイント分子 LAG-3 による免疫抑制機構を解明するという極めて高く評価できる研究実績を上げた。T 細胞抑制技術についてマウス自己免疫疾患モデルでの有効性を示すバイオ医薬品候補分子の作製に成功しているほか、T 細胞活性化技術に関して、マウスがん治療モデルでの有効性を示すバイオ医薬品候補分子の作製に成功しており、高く評価できる。

以上のように、今後の進展が強く期待できる結果が得られたと判断され、実臨床への早期応用を目指して、企業との連携のより一層の強化が望まれる。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

独創的な発想に基づく優位性の高い DDS システムの開発に成功した。特にユニット PIC の血中安定性の向上、ポリエチレングリコール(PEG)の問題点である細胞空胞化を回避する分解性 PEG の開発は、核酸医薬のデリバリー法として汎用性のある技術であり高く評価できる。

実験動物での効果と安全性の検証や、GMP 製造プロセスも確立している。並行してがん組織への特異的集積と高い組織浸透性の確認にも成功しており、今後、核酸医薬品開発企業への技術導出が進むことが期待できる。本課題で創出された技術の実用化を目指すベンチャー企業を設立し、導出についても積極的に取り組み達成されたことも評価できる。

独創性の高さから、ヒトでの血中安定性や安全性に関して十分に検証することが重要であり、継続した技術革新が求められる。他技術と比較して優越性を示す動物実験のデータ蓄積を強く期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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。独自の染色体工学技術を駆使して、ヒト抗体遺伝子完全長を保持する新規人工染色体を開発し、完全ヒト抗体産生ラットの作製に成功した。従来課題であった人工染色体の個体およびハイブリドーマにおける安定性の問題も解決することに成功した。

2. 評価結果

特に優れている

【評価コメント】

本事業での研究開発を通じ、真に必要な抗体産生動物の作製に成功しつつあり、非常に高く評価できる。また、日本の染色体工学技術を最大限に継承しつつ、更に発展を目指す研究開発を実施していると評価できる。完全ヒト抗体産生ラットの作製に関する目標としていた成果はほぼ得られ、同技術特許出願もなされている。この成果は抗体産生技術の革新につながる可能性があり、医療分野の進展に資するものである。既に4件の技術導出に成功しており、高く評価でき、今後の更なる展開も期待できる。若手研究者のキャリアパス支援、アウトリーチ活動に注力していることも高く評価できる。

既に他のヒト抗体産生ラット (Omni Rat) が商用化されており、競争が激しい領域であることから、Omni Rat に比べての優位性を示し、導出企業における成功事例を積み重ね、広く海外に発信していくことを強く期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題評価
事後評価結果および評価コメント

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場合でも、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ティ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. 評価結果

特に優れている

【評価コメント】

CasMab 法による翻訳後糖鎖修飾の違いに着目した、がん特異的抗体作製の一般化に成功している。独自技術を開発し、それを効率よく運用する仕組みを作り上げて研究を遂行している。複数個の興味ある抗体取得の成果が得られ、特許出願ならびに複数企業への導出を果たした点は大いに評価できる。

当該プログラムでも群を抜く導出数であり、製薬企業等との強力な連携体制

に発展しているところは、特に高く評価できる。

がん特異的糖鎖をターゲットとする抗体の抗腫瘍効果に関する研究の進展を強く期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題評価
事後評価結果および評価コメント

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について、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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

腫瘍浸潤リンパ球の抗原受容体解析技術開発は独自性のあるアイデア、技術である。他の方法では獲得することが難しいがん特異的抗体を取得し、知財化しており、高く評価できる。腫瘍内に浸潤するリンパ球を用いることで、優位性が高い抗体ライブラリを構築、そこから機能性抗体の同定に成功しているほか、構造最適化を本事業内の共同研究により積極的に進めている。これらの結果は、特異性の高い画期的ながん治療バイオ医薬品が複数誕生する可能性が秘められており評価できる。

今後、得られた抗体に関する動物レベルでの薬効の確認が待たれる。また、得られたデータをもとにして企業への導出が進展することを期待したい。将来、シングルセルレベルの解析を実施することで、解析技術が更に発展することを期待したい。

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
事後評価結果および評価コメント

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	国立大学法人東北大学
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。特に注目されるのは、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. 総合評価

優れている

【評価コメント】

本プロジェクトの目標は、特定の組織や臓器にバイオ医薬品を送達する技術の開発である。眼疾患用微細加工薬剤徐放シートは、加齢黄斑変性モデルラットで、既上市薬と比べて非劣性であることが確認されている。本シートは他の疾患への適用の可能性も高く、今後の展開が期待できる。眼科領域以外に関しても応用展開が望まれる。企業への導出に関しても、徐放シートをはじめ 4 件の特許取得がなされ、企業との導出交渉が進みつつあり、その展開が強く期待される。

本プロジェクトは画期的な技術開発であり、展開型薬剤徐放シートの作製まで短期間で進められている。今後、動物試験により本シートの有用性を示すデータの取得、ならびに研究成果の企業への導出が待たれる。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

エクソソームを改変して DDS に具体的に展開するという意欲的な研究内容であり、牛乳由来のエクソソームについて精製法や核酸内封法の開発など一定の成果が得られたことは高く評価できる。再現性良い調製が困難なエクソソームの取り扱いに関する要素技術の蓄積は、将来的には先導性の高いものになりうるものと期待できる。

達成目標であったエクソソームの内包技術に関して、細胞内の核酸の機能確認に現時点では至っていないこと、また、特定の組織への指向性に関して、取り込み特異性に関与するタンパク質の同定には現時点では達していない。これら是要請が高い一方できわめて困難な内容を含んでおり、継続的な取り組みと目

標達成を強く期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

独自の基礎研究で見出された知見を応用し、従来法では有効な治療手段の乏しい疾患に対する新治療法開発であり、SINEUP の設計基礎技術が本事業で確立した点は評価できる。また、本技術の有用性を図る上で動物評価が一部実施され、今後の発展を期待する結果が得られつつある点も評価できる。SINEUP の機能を活かして特定の遺伝子の発現を増幅することができれば、画期的治療法の誕生につながる可能性があり、価値ある研究課題である。

アンチセンス RNA を設計する技術を確立し、疾患治療のためタンパク質生産を上げる標的として選んだ遺伝子からのタンパク質生産が 1.7 倍に上昇することを in vitro 試験で確認し、更に健常マウスで標的タンパク質の発現が上昇す

ることも確認した。次に当該技術を活用して、遺伝子発現を抑制した疾患モデル動物を作製したが、それを用いた治療効果を精査する試験を行っているところであり、その結果が待たれる。

動物モデルでの研究に遅れが見られており、その加速が課題である。また、企業への導出が期待できる応用アイテムの絞込みが強く求められる。現在、脂質代謝障害のモデル系に取り組んでおり、その結果に期待したい。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
評価結果および評価コメント

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	国立大学法人京都大学
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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

ボルナウイルスベクターは優位性の高い技術であり、本研究の成果は中枢神経系疾患の画期的な治療の創出に寄与することが期待される。ボルナウイルスについて基礎研究から積み上げた実績があり、本ウイルスを活用した新規ベクター開発に取り組み、高生産系の確立など成果を上げた。また、多能性幹細胞の分化誘導について本ベクターが効果的であることも実証した。ボルナウイルスの幹細胞系での遺伝子安定発現という機能はユニークで、医療応用が強く期待される。

中枢移行性は顕著な強みであることから、今後、ターゲットとなる疾患を特定し、企業や臨床研究室と連携を強化していくことが望まれる。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

本課題の目標は、従来の DDS では運搬できない領域、具体的には腎臓病をモデルとして抗体の標的結合部位だけから設計された低分子抗体を骨格として、基底膜を通過し腎上皮へ薬剤を運搬できる DDS の開発にある。ポドプラニンに特異的な、低分子ヒト化交差性抗体の開発は達成され、かつポドプラニンを認識する低分子抗体の取得や PAI-1 阻害薬導入のためのリンカーの開発にも成功し、目標とするケモバイオ抗体の作製に成功している。適切に特許出願もなされている。

一方、研究課題項目の一つである、生体内における薬理活性評価に遅れが見られる。ラットを用いた試験が、医薬品への展開において重要であり、その結果が期待される。本研究成果は PET イメージング等の検査への応用についても期待できることから、低分子抗体としての生体内薬理動態の解析結果が待たれる。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 技術開発課題
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

本研究によって血液・免疫環境のヒト化マウス作製が大きく前進した。免疫細胞をヒト化したマウスを用いて免疫機序を介する薬剤研究を可能とした点、およびヒト白血病疾患モデルマウスを、患者の白血病細胞を用いることにより作成するという技術は革新的であり、今後の発展が大きく期待される。高度免疫不全マウスの ES 細胞株が樹立されたことにより、今後さらに本研究が進展すると期待できる。また、ヒト白血病疾患モデルマウスを用いた治療薬開発にも取り組み、複数の候補化合物が取得されていることは高く評価できる。

本研究成果は、例えば感染症、白血病、免疫不全などの様々な創薬研究の基盤

になることから、今後更なる発展を期待している。成果の社会導出という観点で、臨床応用に向けた企業との協業、導出計画を十分に練ることにより、複数の企業への導出を積極的に進めることが期待される。

革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 知財戦略課題
事後評価結果および評価コメント

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. 総合評価

特に優れている

【評価コメント】

課題ごとに適切な指導と助言を行っており、また成果を実用化に結びつけるよう導出においても十分なサポートを果たしてきており、高く評価できる。加えて、本事業推進を担当する研究者の知財戦略や出口戦略に対する意識改革、行動変容が図られ、実際の成果に結びついたと考えられ評価できる。このような体制が、目標達成に向けて事業全体を活性化させたことは、特筆に値する。

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
事後評価結果および評価コメント

課題分類	技術開発課題 (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おける薬効、および製剤化に十分な安定性を有しているものの、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。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、ブレヴィバチルス菌を用いた検討を並行して進めている。

2. 評価結果

妥当である

【評価コメント】

低分子二重特異性抗体医薬 Ex3 に関して、配向性の違いによるがん細胞傷害活性と微生物宿主の違いによる発現量を検討し、最適な配向性と微生物宿主を見出した。また、得られた成果にもとづき特許出願を行ったことは評価できる。また、既存のプロテイン L と比較して、効率的な精製を可能とする安定性の高いプロテイン L 変異体の取得に成功していることも高く評価できる。

一方、高コストである培養細胞を用いて製造される現状に対して、生産性の向上による低コスト化を目指したが、当初の目標(100mg/L の生産量と 10~40% の収率)が未達であり、導出できるレベルには至っていない。

今後、有用性の高い低分子二重特異性抗体医薬の創出に資する基盤研究として、生産量の向上や精製の効率化が達成することが望まれる。

また、配向性と、例えば細胞傷害活性、生体内安定性、化学的安定性との関連を精査し、薬効や動態に関して配向性を改変した IgG や F(ab')₂ など類似物との

比較を検討することが期待される。

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
事後評価結果および評価コメント

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. 評価結果

妥当である

【評価コメント】

比較的親和性が低い VHH 抗体に対して、非天然型の新規アミノ酸を部位特異的に導入し抗原親和性を向上させる技術と、親和性が向上した新規アミノ酸導入 VHH 抗体の生産性を向上させる技術の開発に成功した。また、変異 VHH 抗体とその製造方法に関して特許出願したことは評価できる。

一方、新規アミノ酸導入により VHH 抗体の抗原親和性を改善する技術については導出を達成できておらず、具体的な創薬標的に対する VHH 抗体の特許も出願できていない。また、VHH 抗体による免疫原性についても検討されておらず、懸念が残る。

本成果は、既存の抗体医薬を越えた有用性を持つ新規の抗体医薬の創出に繋がる可能性がある。また、適切な標的を選択すれば医薬・体外診断薬等に幅広く応用できる可能性があり、分担研究機関において VHH 抗体製造のプラットフォーム技術として開発が進めば幅広い疾患へ対応することが可能となる。

今後は、既存の抗体医薬と比較した本技術を用いて作製した VHH 抗体の優位性と汎用性を、具体例をもって示すことが必要である。また、医薬品としての臨床有用性を示すためにも、免疫原性についての検討が望まれる。分担研究機

関と協力して早期に導出を達成していただくことを期待する。

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
事後評価結果および評価コメント

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	学校法人日本医科大学
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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

モルフォリノ核酸の新規デリバリーシステムとしてモルフォリノ核酸複合体を開発し、基本設計、調製および物性評価を完了した。また、疾患マウス筋細胞を用いた試験と疾患マウスモデルへ局所投与および全身投与した試験から、エクソンスキップの誘導とジストロフィンの発現回復を確認した。以上の成果は新規性が高く評価できる。

今後、目的臓器である骨格筋や横隔膜への指向性、免疫応答を含めた安全性についての検討を進め、臨床試験の開始に向けて必要な試験を完了する必要がある。また、先行開発品であるモルフォリノ核酸と比較して、臓器指向性と安全性での優位性を示すことが必要である。モルフォリノ核酸複合体に関して準備中の特許出願の完了が待たれる。

本研究開発が進展し臓器指向性と高い安全性が示されれば、幅広く遺伝性疾患に適応可能な優れた核酸医薬の創出に繋がる可能性がある。競合が激しい領域であり、実用化に向けた企業との共同開発を迅速に行うことを強く期待する。

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
事後評価報告書

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. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

研究開始当初に予定していた、ヌクレアーゼ耐性の強化を目的とした化学修飾や組織選択性の向上を目的とした Ligand 付加を行った siRNA の合成に成功した。また、種々の siRNA 誘導体を合成する基盤技術を醸成したことは基礎研究として貴重である。RNA 干渉により遺伝子をノックダウンする siRNA 医薬は、生体内で不安定で、標的細胞・組織へ効率的に送達できない弱点を有しているが、細胞膜透過性を向上させる化学修飾の方策を開発したことは評価できる。

一方、細胞膜透過性を有する化学修飾 siRNA の創出に時間を要したため、動物モデルを用いた体内安定性、組織選択性、薬効と体内動態、安全性等の検証はできていない。また、標的疾患に組織選択性を有する化学修飾 siRNA は取得できておらず、導出の議論に至っていない。

LNP フリー siRNA 医薬の創出という目標の険しさはあるものの、標的組織に特異的に送達され生体内で安定かつ安全な化学修飾 siRNA を創出できれば実用化の可能性が大きく開かれる。

本年度中に細胞膜透過性を有する化学修飾 siRNA を用いた動物試験の達成が待たれる。

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
評価結果および評価コメント

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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

バイオ医薬品の品質に関係する糖鎖について、糖鎖構造解析と比較定量の自動化、ならびに、高性能化のための工程開発の自動化を達成し、実用性の高い優れたプラットフォームを構築した。また、抗体産生に最適化されたシングルユースパーフュージョン培養システムの完成も期待できる状況にある。また、糖ペプチド濃縮カラムが導出され既に製品として販売が開始されていること、糖タンパク質の N 結合型糖鎖を解析するプログラムも別の企業に導出されたことは、糖鎖解析の進展に大きく貢献した。

本成果は、研究が比較的遅れていた糖鎖領域に画期的な進展をもたらし、優れたバイオ医薬品やバイオシミラーの開発や同等性の検証を含めた品質管理に広く寄与する基盤技術として期待される。また、限られた熟練者にしか行えなかった糖鎖解析を自動化ソフトで可能とする画期性を有しており、高く評価できる。

今後は、糖鎖データベースを充実させることにより、糖鎖自動解析ソフトがグローバルスタンダードとなることを期待したい。また、O 型糖鎖分析への拡充も期待したい。バイオ医薬品やバイオシミラーの製造過程で糖鎖の制御や評価は行われていないため糖鎖の差異に伴う影響は現時点では不明であるが、本技術によりその影響を解明することが強く期待される。また、バイオ医薬品の品質管

理やバイオシミラーの同等性評価に関するレギュラトリーサイエンスにおける活用なども期待したい。

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
事後評価結果および評価コメント

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	渡辺 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目的に、抗体にマルチ・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。また、抗体に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ーター、水溶性ポリマー分子、蛍光分子などを設定し、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実施する。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. 評価結果

妥当である

【評価コメント】

マルチ・クリック・ケミストリーによる多重化学修飾の基盤技術として、アジド基を複数有する多機能集積プラットフォーム分子を合成し、新規アジド連結分子を介したプラットフォーム導入技術を開発した。マルチ・クリック・プラットフォーム化合物を用いた診断と治療を同一薬剤で行うバイオ医薬品の開発が、企業と共に AMED CiCLE 事業に採択され実用化が視野に入った。

一方、プラットフォーム化合物の水溶性が低く、PET イメージングを指向した最適化に至っていない。また、研究開始当初に予定していた光切断リンカー候補分子の切断効率が不十分であり、新たな候補分子の再設計に時間を要したため、光切断リンカー分子をプラットフォーム化合物へ導入するに至っていない。そのため、動物モデルでの機能検討ができず、多重化学修飾を施すためのマルチ・クリック・プラットフォーム化合物の特許も出願できていない。

本研究開発の進展は、バイオ医薬品の体内動態の検討や ADC 化による性能の向上に寄与する。また、水溶性化や光切断リンカー化合物の技術開発が成功することで、実用化への道が開ける可能性がある。

今後は、動物モデルでの有用性の検証とプラットフォーム化合物の特許権利化を早期に行うことを期待する。

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
評価結果及び評価コメント

課題分類	技術開発課題（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	国立大学法人東京大学
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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

透明化条件を最適化することでマウス臓器および全身の透明化に成功し、時間的・空間的変化を観察可能とする独創性の高い解析パイプラインを構築した。本技術を用いて、3色のマルチカラーイメージング、転移癌の進行過程の時系列データの取得に成功した。また、透明化試薬を企業に導出し既に販売されていること、多くの製薬企業に積極的に導出活動を進めていることは評価できる。また、論文、学会、シンポジウム等でのアウトリーチ活動を数多く行い、複数の若手研究者のキャリアパス支援に成功したことも、高く評価できる。

全身透明化と3次元イメージング技術を中核とした本技術は極めて独創性が高く、基礎医学研究のみならずバイオ医薬品開発の上で有用なツールとなることが強く期待される。

本技術を普及し標準化するには、実施例の追加により有用性を示すことと、生体イメージングなど他の評価技術と比較した優位性を示すことが必要であり、アカデミアや企業とのより幅広い共同研究を期待したい。

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
事後評価結果および評価コメント

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	日本大学文理学部
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、臨床応用にもむけた体制を構築する。

2. 評価結果

優れている

【評価コメント】

生体内安定性に優れたゼノ核酸アプタマーおよびキメラ型ゼノ核酸アプタマーのライブラリを創製し、構造多様性を付加した結合安定性のセクション系をほぼ確立した。抗体と比較してアプタマーの特性を活かしたバイオマーカー簡便検出系を創出し、企業へ導出した。また、開発された基盤技術の特許が出願され、当事業以外から出願された特許を含めた多数の関連知財を運用するために知財戦略を策定したことは評価できる。

一方、取得したゼノ核酸アプタマーに関して、動物モデルでの機能評価はできておらず、先行するアプタマー技術や抗体医薬品に対する優位性を示唆する結果も得られていない。そのため、特許の出願には至っていない。

本研究開発が進展し、疾患マーカーへの結合性が優れたアプタマーが取得できれば、画期的な診断薬や医薬品の創出に繋がる可能性がある。

今後は、既存技術との差別化や優位性を示すためのデータを早期に取得することが必要である。診断薬だけでなく医薬品の開発にも展開が期待できるが、標的疾患を明確にする必要があり、臨床専門家との協議を重ねて頂きたい。創製されたアプタマーを医薬品にしようとしている企業との共同研究の進展に期待する。

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
事後評価結果および評価コメント

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、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. 評価結果

優れている

【評価コメント】

TCR 様抗体の確実かつ迅速な取得技術を開発し、固形腫瘍を標的とする腫瘍特異的 TCR 様抗体を複数取得した。また、目的の抗原ペプチドを細胞外から加えることにより細胞表面上でペプチド・MHC 複合体を再構成させた T2 細胞株、ならびに固形腫瘍由来細胞株に対する細胞傷害活性を確認した。細胞表面に発現していないがん抗原に対する抗体取得技術としての有用性を実証し医薬品開発を可能としたことは画期的である。また、知的財産を確保し複数の企業への技術導出も達成しており、アカデミア発の創薬研究として理想的である。

本技術により抗体の創薬標的を飛躍的に増やせる可能性があり、抗原を変更することで新規の抗体を取得できるため、基盤技術の更なる展開が期待できる。

本年度中に、取得抗体を用いた動物試験により抗腫瘍効果の検証を達成して

頂きたい。また、取得抗体による **Off Target** 作用の有無など基礎生物学的データの取得が望まれる。今後は、基盤技術に係る特許ライセンス契約の締結に向けた複数の試薬企業・製薬企業との共同研究の進展を期待したい。