

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	先端的バイオ創薬等の開発支援スキームを確立するための研究（支援班）
研 究 開 発 課 題 名	先端的バイオ創薬等技術創出に向けての包括的支援体制の構築
代 表 機 関 名	国立大学法人 東北大学
研 究 開 発 代 表 者 名	小泉 智信
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 6 月 18 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

下記の 3 つの強化ポイントを軸としたハンズオンの包括的な支援活動を行い、産学官が win-win の関係となる導出オプションを早く的確に提供し、本事業全体の成功に資することを目的とする。

- ① 各課題をモニタリングし、PSPO/AMED 事務局に進捗を報告し、PSPO の指導や助言をタイムリーに伝えるための進捗管理システムを開発・運営する
- ② 課題実施者のニーズを丁寧にヒアリングし、周辺特許や技術動向、市場/企業ニーズの調査を行い、知財戦略や導出戦略の策定に協力し、導出先や共同研究企業の探索・紹介や連携、ベンチャー立ち上げや薬事上の課題解決等を支援する
- ③ 課題間の連携や要素技術の組合せ、最適化による技術パッケージの確立支援やアカデミア、バイオ CRO、製薬企業（バイオベンチャー）間の連携などで課題を抽出し解決するためのオープンイノベーションの「場」を提供する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

- ① 進捗管理システムを開発・構築して、事業内の連携に活用している。AMED 事務局との週例会、PSPO との月例会を通じて、事業の推進をタイムリーに支援している。
- ② 周辺特許・技術の包括的な調査を 4 件実施した。課題代表者の希望に応じて、知財戦略・導出戦略を支援し、今までに 7 課題（全 13 件）における企業導出を達成した。
- ③ 2 回の課題交流会、2 回の周辺技術包括調査の報告会を実施し、課題内の PI 同士の共同研究の開始を支援した。その結果、新たな知財出願、企業導出を達成した。先端バイオ事業の HP を立ち上げ活動を周知するとともに、製薬

協を介して課題成果の報告会、企業へのアンケートを実施し、企業連携を支援した。

3. 総合評価

大変優れている

【評価コメント】

開発支援班として、研究者との丁寧な議論を踏まえ、適切な支援を実施してきたと言える。当初の計画を前倒しする数の導出支援を行うなど、期待以上の成果をあげていると評価できる。

進捗管理システムについて、今後、システムの更なる強化が望まれる。課題内連携により生じた知的財産権の調整機能としての活動にも期待したい。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	大型・複合型研究開発課題(要素技術の組み合わせ等)
研 究 開 発 課 題 名	完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体 AccumBody の開発と次世代複合バイオロジクスへの応用
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
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

本課題では、今や医薬品の主役と言える存在になった抗体医薬品の次世代型医薬品の創製に向け、日本発の独自技術開発により、本分野での国際競争力を高めることを目標とする。この達成のため着目したのが、『送達分子としての抗体＋活性を担う分子』の組み合わせからなる複合バイオロジクスであり、『組織特異性が高い抗体 AccumBody と治療用薬剤を連結することで、中枢、腸、筋を標的とした疾患領域での『標的組織に効率よく送達され長期に滞留するような治療効果の高い医薬品』の創出を目指す。

本課題では、鳥取大学の持つ人工染色体による完全ヒト抗体産生(TC)技術と、鹿児島大学のファージライブラリ技術を融合した技術(TC×Phage 技術)に加え、東京薬科大学の薬効評価技術、鹿児島大学の部位特異的修飾法による抗体の高機能化技術を駆使することで、組織移行性抗体 AccumBody による多機能性複合バイオロジクス医薬群の創出を、5つの研究目標を軸に推進する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

目標① 脳移行性抗体による多発性硬化症治療薬の創出：TC×Phage 技術を使った脳 AccumBody の取得を進め、AccumBody と薬効分子の連結体を調製し、*in vivo*での脳移行、*in vitro*での活性を確認した。

目標② 腸移行性抗体による炎症性腸疾患治療薬の創出：腸 AccumBody の取得に成功し、AccumBody と薬効分子の連結体の *in vitro*での有効性を確認した。

目標③ 筋移行性抗体による Duchenne 型筋ジストロフィー治療薬の創出：筋 AccumBody の取得を進め、IgG 抗体と核酸医薬品の連結体の機能の確認し、*in vitro*でのエキソンスキップの活性評価法を確立した。

目標④ 次世代完全ヒト抗体産生マウス：Ultimmune マウス作製に向け、半分の工程を終了した。完全ヒト抗体産生ヌードマウスについては、目的の表現型をもつマウス個体を取得した。

目標⑤ 次世代部位特異的抗体修飾技術：VHH-CCAP の開発では、ヒト IgG-Fc 特異的 VHH 抗体の単離と VHH-CCAP 試薬のデザインを完了した。低分子化 CCAP は、達成の目途が立たず、開発を中止したが、新たに設定した CCAP 改良では、順調に進み、高い安定性を持つ CCAP 試薬の開発が完了した。

2) 導出状況

目標⑤に関する研究で、特許を出願し、この特許の実施許諾契約を 2 社と締結、2 件の技術導出を達成した（いずれも認定は令和 3 年 8 月）。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

組織特異性の高い抗体 AccumBody と治療薬を連結し、効率的に標的組織へ送達し、長期間組織滞留する新規治療薬を得ようとする研究である。標的とする 3 臓器へそれぞれの抗体が作製され、計画通りの成果が得られている。社会的ニーズに対応し、知的財産の確保がされつつある。既にバイオ医薬品創薬に有用な技術の企業導出を達成済みである。

標的とする 3 つの臓器の病態に対する、異なる治療薬を開発する計画であるが、研究状況に応じて、集中と選択することを考慮していただきたい。また、既に技術導出を達成されているので、次は創薬シーズの導出にフォーカスしていただきたい。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	大型・複合型研究開発課題(要素技術の組み合わせ等)
研 究 開 発 課 題 名	デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築
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
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

核酸医薬は標的とする遺伝子の発現を RNA レベルで制御できるという特徴から、難治性疾患に対する新たな治療法として期待されている。現在、国内外で 160 件を超える核酸医薬の臨床試験が進められているが、臨床応用の最大化を図るためには解決すべき課題も残されており、特に「デリバリー技術の整備」と「安全性の確保」が喫緊の課題として再認識されている。本研究では、大阪大、名古屋大、医薬健栄研、国立衛研が連携し、我々がこれまでに開発してきた 2 つの要素技術：①有効性を高める修飾核酸技術、②安全性を高める修飾核酸技術と、本事業において確立する 2 つの要素技術：③標的組織を拡大するコンジュゲート技術、④安全性を担保する毒性低減技術・評価技術を組み合わせることで、「ヒトでの安全性を最大限確保し、且つ、肝臓以外の組織で有効性を示すアンチセンス核酸」を創製するためのプラットフォーム技術を構築する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

「標的組織を拡大するコンジュゲート技術」の開発に関しては、アンチセンス核酸と各種リガンド分子を結合させるための方法論を構築するとともにリンカー構造の最適化を実施した。これらの技術を利用し、各種リガンド分子とアンチセンス核酸とのコンジュゲート体をこれまでに約 600 検体合成している。合成したコンジュゲート体は、独自構築した細胞株パネルによる評価系を用いて、リガンドの付与による活性の増強効果を検証した。その結果、活性向上につながる複数のコンジュゲート体を見出すことに成功した。この細胞パネルを用いたスクリーニングにより選定されたコンジュゲート体に加えて、その化学構造や予想される機能をもとに別途設計したリガンド分子を搭載したコンジュゲート体（あわせて約 70 検体）に対して *in vivo* での活性評価を実施し、特定組織に

て活性を有意に向上させる複数のリガンド分子を見出した。

一方、「有効性を高める修飾核酸技術」、「安全性を高める修飾核酸技術」に関しては、従来より開発を進めてきた各種人工核酸に加え、新たに 10 種類 6 系統の新規人工核酸を設計・合成した。さらに、それらを導入したアンチセンス核酸の基礎物性の検証、*in vitro* での活性評価を進め、このうち良好な結果を示した数種の人工核酸に関しては *in vivo* での優れた有効性や安全性の向上を確認した。

「安全性を担保する毒性低減技術・評価技術」に関しては、マウスの肝臓をヒト肝由来細胞に置き換えたヒト肝キメラマウスを用いた評価系の構築を行い、アンチセンス核酸の投与条件を決定した。

以上の通り、「ヒトでの安全性を最大限確保し、且つ、肝臓以外の組織で有効性を示すアンチセンス核酸」を創製するためのプラットフォーム技術の構築は順調に進んでいる。

2) 導出状況

新規開発した技術に関して合計 6 ファミリーの特許出願を実施し、企業 2 社に対しそれぞれ 2 ファミリー及び 1 ファミリーの特許を導出した。さらに 2 社との間で導出予約に関する契約交渉が進行中である。また、2 社と MTA 締結し、導出に向けた技術評価を進めている。

3. 総合評価

大変優れている

【評価コメント】

アンチセンス核酸と治療対象となる臓器への到達性を高めるリガンドとのコンジュゲート作成による独自性の高い研究計画であり、リガンドや人工核酸の構成・種類を変えることで臓器特異性が得られている点は興味深い。概ね計画通りに進んでおり、継続的に戦略的特許が出願され、企業導出を行うなど研究成果が得られつつあることは評価できる。

今後は、効果の検証を進めるとともに隠れた毒性も含め、安全性の確認も並行して評価いただきたい。また、新たに加わった分担研究者との連携により、さらなる導出、広範な領域での臨床への貢献を期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	大型・複合型研究開発課題(要素技術の組み合わせ等)
研 究 開 発 課 題 名	超汎用性即納型 T 細胞製剤の開発
代 表 機 関 名	国立大学法人京都大学
研 究 開 発 代 表 者 名	河本 宏
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

本申請研究では、T 細胞製剤の完全な汎用化のための基盤技術を開発する。T 細胞を用いた養子免疫療法は一定の効果をあげているが、一方で自家移植であるために 1) コストがかかる、2) 時間がかかる、3) 品質が不安定、などの問題がある。そこで他家移植の系で用いる「即納型の汎用性 T 細胞製剤」の開発が強く望まれている。その場合材料としては HLA のクラス I/II を欠損させた多能性幹細胞を用いるが、それでも 1) NK 細胞による移植片への攻撃、2) 導入した T 細胞レセプター遺伝子(TCR)の発現が不安定、3) ウイルス感染の温床化、などの問題が残る。本研究では、これらの課題の解決を目指す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

現在までに、HLA を欠失した iPS 細胞が作製できている。クラス I 欠失に対して NK 細胞による免疫反応が起こることが知られているが、この免疫反応を抑制する作用を持つ分子の候補がこれまでに複数個得られている。また TCR 遺伝子を多能性幹細胞あるいは再生 T 細胞の TCR 遺伝子座に導入できる技術の開発に成功し、2020 年 9 月に出願した。その後さらにその技術をよりよく使えるようにするデータが得られ、2021 年 9 月にその特許の PCT 出願をする際に、補強データとして追加した。他の課題もおおむね順調に進んでいる。

2) 導出状況

上記特許は、京大発バイオベンチャーのリバーセル株式会社に導出されている。また、上記の汎用性細胞を作る技術と TCR 遺伝子導入技術に対して強い関心を示す海外の大手製薬会社があり、この研究課題で開発する技術の周辺技術の開発を申請者の研究室と共同研究で始めることになった(2020 年 4 月から 3 年間)。この製薬会社はこれらの技術が完成すれば導出先になると期待される。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

汎用性のある即納型 T 細胞製剤の作成プラットフォームの構築に関する独自の高い研究である。大きく 5 つのテーマを設定し、いずれのテーマにおいても順調に研究を推進できている。

汎用性のある T 細胞製剤作成のためには多くの課題を克服する必要があり、個々の課題の解決は着実に図られているが、総合的に企業導出できるプラットフォームにするため、今後、更なる研究開発の加速を期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	大型・複合型研究開発課題(要素技術の組み合わせ等)
研 究 開 発 課 題 名	安全な遺伝子治療を目指した万能塩基編集ツールの創出
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
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

本研究では、小型の Cas9 や Cas12 の分子改変を行い、適用範囲の拡張した万能の塩基編集ツールセットを開発する。さらに、全自動ゲノム編集評価パイプラインや塩基編集パターン予測機械学習手法を開発し、作製した塩基編集ツールの性能評価を迅速・正確に行う。血友病を先天性疾患のモデルとし、疾患 iPS 細胞および疾患モデルマウスにおいて、開発した塩基編集ツールを用いて疾患変異を修復する。以上の研究計画により、様々な変異に対応可能な遺伝性疾患治療戦略を確立する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

最小の CRISPR-Cas 酵素である Cas12f に関して、クライオ電子顕微鏡単粒子解析を用いて、Cas12f-ガイド RNA-標的 DNA 複合体の立体構造を決定し、Cas12f は二量体化しガイド RNA に結合し、標的 DNA を切断することを世界に先駆けて解明した。立体構造をもとに複数の小型 Cas9 の分子改変を行い、PAM 特異性の異なる Cas9 改変体を開発した。全自動ゲノム編集評価パイプラインや塩基編集パターン予測機械学習手法を開発し、異種同時塩基編集ツール Target-ACEmax を含む複数の塩基編集ツールの性能評価を行った。疾患 iPS 細胞および疾患モデルマウスにおいて、複数の Cas9 改変体を用いて疾患変異を修復することに成功した。

2) 導出状況

小型 Cas12f に関する特許を申請し、企業とのライセンス契約を進めている。さらに、新たなベンチャー設立に向けた準備を開始した。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

万能かつウイルスベクターに搭載可能な独自性の高い小型塩基編集ツールやその評価のためのゲノム編集実験自動化パイプラインを開発し、計画通り着実に成果を上げている。既に、複数の Cas 改変体を用いて患者由来の iPS 細胞および疾患モデルマウスで遺伝子修復に成功するなど臨床応用に向けての成果も得られている。研究成果の一部については、企業とのライセンス契約も進め、さらに、新たなベンチャー設立に向けた準備を開始するなど導出達成の見通しも立っている。

一方で、国際的な競争が激しく、技術的な進歩も早いことから、企業導出に向け、再度知的財産戦略を練り直してほしい。また、企業導出に向けて、モデル動物を用いた検討により注力してほしい。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	大型・複合型研究開発課題(要素技術の組み合わせ等)
研 究 開 発 課 題 名	次世代血液脳関門通過性ヘテロ核酸の開発による脳神経細胞種特異的分子標的治療とブレインイメージング
代 表 機 関 名	東京医科歯科大学
研 究 開 発 代 表 者 名	横田 隆徳
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

本事業においては BBB 通過性 HDO の基盤技術としてさらなる分子/化学構造の最適化を網羅した開発を行う。さらに、次世代 BBB 通過性 HDO として、脳内の特定細胞種に選択的な遺伝子制御と脳分子イメージング技術を開発して、治療の効率・最適化と細胞種特異的イメージングを目指す。具体的にはアルツハイマー病などの神経変性疾患を標的に、1) 体内薬理動態、BBB 通過メカニズムや細胞内機序の詳細な解明に基づいて、核酸分子構造、化学修飾、デリバリー分子の最適化に新規要素技術を導入することにより、現在の有効性を向上させ、毒性を軽減させた高性能 BBB 通過性 HDO を開発する。2) 特定の受容体を発現する神経細胞など、標的細胞種に特異的な遺伝子制御を可能とするセカンドリガンドの開発と BBB 通過性 HDO の分子構造の創生を行う。さらに、3) 特定の受容体を発現する神経細胞種などを標的とした BBB 通過性 HDO への核種の搭載技術の確立および PET/SPECT を用いた細胞種特異的イメージングを行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

ヘテロ核酸の独自の作用メカニズムの解明を行った。ヘテロ核酸の細胞内での動態メカニズムを FRET で解明した。また細胞内でヘテロ核酸に結合し、その作用を制御するタンパク質を同定している。また SEC 法にて、血液中の結合タンパクを解析して、さらに蛍光偏光法にてその結合能を解析している。また BBB 通過メカニズム解析では血液脳関門へのダメージや FRET を用いた脳内での移行や二本鎖の乖離部位について解明した。活性の向上に関しては従来のリガンドと同等の脳室移行を認め、より安全性の高いリガンドを取得している。加えて核酸分子構造を最適化することで、より有効性の向上および安全域の拡

大に成功している。また L-2,4-ジアミノブタン酸や新たな人工核酸を用いることでも安全域の拡大に成功している。神経細胞種特異的リガンドの開発においては、リガンド結合型ヘテロ核酸を合成に成功している。標的受容体を発現させた細胞において内在化の確認できており、更に結合定数の算出を行った。一部のリガンドでは既に髄腔内投与でアンチセンス核酸と比較して遺伝子抑制効果の向上を認めている。イメージングに関してもリガンド結合型ヘテロ核酸を脳室内投与することで、標的受容体に結合することを生体脳で PET スキャンにて実証した。解剖後の組織染色でも標的受容体発現部位でのリガンド結合型ヘテロ核酸の集積が確認できている。

2) 導出状況

遺伝子・疾患ごとの導出戦略のもとで、企業との連携を効果的に行い、大手製薬企業への技術導出を達成した。さらに多くの企業との連携を検討中。

3. 総合評価

大変優れている

【評価コメント】

血液脳関門通過性のモダリティ開発として、ヘテロ核酸に着目して独自性の高い研究を展開している。脳内の特定の細胞を標的とした効率的なイメージング技術の開発にも取り組んでいる。大手製薬企業への導出にも成功しており、着実に成果を上げている。引き続き事業内の他の研究課題とも連携しながら、よりよい核酸医薬を創出してほしい。

今後は、メカニズムの解析で成果を出すことに期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	核酸医薬への応用を目指した非環状型人工核酸の開発
代 表 機 関 名	名古屋大学
研 究 開 発 代 表 者 名	浅沼 浩之
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

核酸医薬用に、酵素耐性、安全性、合成展開性、機能拡張性を兼ね備えた新規人工核酸の開発が望まれていた。代表者の浅沼らは非環状型人工核酸 SNA と L-aTNA を開発し、核酸医薬に資する新規人工核酸であることを明らかにした。本研究では、化学修飾で機能を拡張し、Nek2、SGLT2、miR21 と miR146 を標的とした核酸医薬開発を通じて、非環状型人工核酸を使用した核酸医薬設計のための基盤技術開発を目指す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

非環状型人工核酸の機能拡張、Nek2 を標的とした siRNA 型核酸医薬の設計、SGLT2（および KHK-C）を標的とする Gapmer 型 ASO の開発、miR21 を標的とする Full-XNA 型 ASO(AMO)、は当初の計画通りすべてほぼ順調に進捗している。特に SGLT2 を標的とした Gapmer 型 ASO において、人工核酸が従来のリボース修飾型人工核酸より高い安全性を有していることが明らかとなった。さらに人工塩基 2,6-ジアミノプリンとチオウラシルを導入することで、非環状型人工核酸の RNA に対する親和性を飛躍的に向上させることにも成功した。

2) 導出状況

機能拡張のため人工塩基 2,6-ジアミノプリンとチオウラシルを開発し、該当する特許を（特願 2020-015404）日華化学㈱にライセンスした。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

新たな非環状型人工核酸は、先行する核酸に比べて、RNA 親和性に加え、合成・機能拡張性・酵素耐性などの優位性を持ち、オフターゲット作用抑制の利点もあり、研究は順調に進捗している。既に企業導出を達成し、事業内の他課題との連携も行った点も評価できる。

一方で、世界的に開発競争の激しい領域であるため、いかに独自性を打ち出して競争力を確保するかが今後の鍵となる。また、今後は、*in vivo validation* を進めることにも期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	細胞質に直接導入できる膜透過性オリゴ核酸分子の開発
代 表 機 関 名	国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
研 究 開 発 代 表 者 名	阿部 洋
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

本研究では、代表者が開発を進めてきたジスルフィド構造をベースとしたオリゴ核酸の細胞内送達法を、核酸医薬デリバリーのプラットフォーム技術として確立する。以下ジスルフィド構造を導入した膜透過性核酸を **MPON (Membrane Permeable Oligonucleotide)** と呼称する。**MPON** の細胞内取り込みにおいて重要なジスルフィドユニットの構造最適化を進めると同時に、取り込み過程の分子メカニズムを明らかにし、その特長に基づく他技術に対する優位性を明確にし、製薬企業等への技術導出を目指す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

第一世代 **MPON** のジスルフィド構造の最適化を通じて、環状ジスルフィド構造をベースとしたより取り込み効率に優れた第二世代の **MPON** の開発に成功した。ジスルフィドユニットの導入工程を工夫することにより、**MPON** の合成における収率・純度・安定供給面での課題も解決した。本成果は改良型 **MPON** として特許申請も行った。また、これまでに第一世代 **MPON** を中心にモデル動物での体内動態・活性評価を実施し、ジスルフィドユニット導入による、有意な分布特性の向上・遺伝子発現抑制効果の向上を見出している。

2) 導出状況

現時点は、主に細胞系の基礎データを取得し、今後の医薬応用の方向性を定めるうえで必要な情報を取得するステージにあるため、具体的な導出は行っていないが、いくつかの製薬会社との共同研究が進行している。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

アンチセンス等の核酸分子の細胞内導入に関して、従来のカチオン性リポソーム法ではなく、エンドサイトーシスを介さない方法として、オリゴ核酸の末端にジスルフィドのリピートを導入したアンチセンス DNA や siRNA が効率的に細胞質に移行していることを見出しており、独自性の高い核酸医薬品のデリバリー技術開発に取り組んでおり、いずれの研究も一定の成果は得られている。

今後は、大量合成法の確立に加え、MPON の最適化、有用性、腎毒性などの確認を優先的に行い、企業導出に向けた研究の加速を期待する。また、今後の医薬品としての開発において POC を得るための分子基盤の解明は重要であるため、細胞内取込みのメカニズム解明にも期待したい。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	生体組織イメージングに基づいたバイオ医薬品の新規評価基盤技術の開発
代 表 機 関 名	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
研 究 開 発 代 表 者 名	石井 優
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

近年のバイオ医薬品の登場により、創薬開発や臨床の現場に劇的な変化が訪れた。その一方で、これらバイオ医薬品の薬効評価としては、疾患モデルや治験・臨床研究を基に多くの情報が得られているものの、実際の生きた臓器・組織での薬理作用については明らかにされてこなかった。本研究開発では、これまでに独自に開発してきた生体多光子励起イメージング系を発展させ、バイオ医薬品の新規 *in vivo* 薬効評価・創薬スクリーニング基盤技術の開発を行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

本研究では、(1) 各種バイオ医薬品の *in vivo* 薬効評価のために最適化した生体イメージング技術の開発、(2) 生体イメージング薬効評価系の自動定量解析技術とスクリーニング系の構築を行った。項目(1)については、モノクローナル抗体製剤および類似の生体高分子によるバイオ医薬品の *in vivo* 評価系開発と、CAR-T 細胞などの遺伝子改変細胞によるバイオ医薬品の *in vivo* 評価系開発を行った。また項目(2)では、薬効評価のためのイメージングデータのバイアスフリー・自動定量化プログラムの開発を行った。

2) 導出状況

本研究で開発した新規評価技術は *in vivo* での薬理作用検証に有用であり、次世代バイオ創薬のデファクトスタンダードとして、製薬企業への導出を進めている。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

課題代表者らが独自に開発した生体イメージング法による評価基盤技術が順調に開発されており、モノクローナル抗体製剤および蛋白質製剤の各臓器・組織における細胞動態の情報を得ることが可能となっており、研究当初に立てたマイルストーンも概ね着実に達成している。バイオ医薬品の薬効評価系として再現性・汎用性の高い技術となる可能性があり、本研究の成果が創薬の加速・効率化に大きく貢献することが期待される。

今後は、イメージング技術や自動定量化プログラムの基本特許に加えて、新たな成果を包含するような特許出願の検討が望まれる。また、*in vivo*での定量的な評価系の構築が実現できるかが本技術の成否の大きな鍵となると考えられるので、今後の展開に期待したい。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	安定構造を持つ網羅的低分子ヒト抗体生成モデル
代 表 機 関 名	国立大学法人東京大学大学院医学系研究科
研 究 開 発 代 表 者 名	石川 俊平
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

抗体の構造安定性をはじめとする物性・親和性などのいわゆる”優れた抗体の特性”は多様に複雑なルールの集合体と考えられ、一般的に定式化された方法論として確立されたものはない。“優れた抗体の特性”を多くのクローンに共通する形で解明することは、抗体誘導体医薬品開発全体に大きな波及効果を及ぼす基盤技術になると考えられる。

本研究開発計画は、シングルセル・ヒト抗体配列取得技術と物性評価技術および人工知能技術を融合させ、“優れたヒト抗体”が持つ特性のルールを導き出し、安定化抗体配列を人工的に生成する基盤技術を開発することを目標とする。またこの基盤技術とヒト臨床腫瘍組織由来のレパトア配列による抗体ライブラリーのスクリーニングとを併せることによって新規抗腫瘍抗体を同定し、抗体誘導体医薬品を開発する企業への導出を行う予定である。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

これまで当初の研究開発計画にそって順調な進捗が得られており、シングルセル抗体レパトア解析及び低分子化抗体の物性評価が計画通り進められている。また今後の研究計画に関する準備状況も整っており、今後も継続した進捗が期待できる状況である。

2) 導出状況

本研究開発計画の成果を基盤とした抗体創薬関連企業との共同研究をベースに、知財確保と企業導出を検討している。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

1 万細胞以上のシングルセルレパトア配列を取得し、実際の発現量・構造安定性の実測データを統合し、学習モデルへのフィードバックサイクルも検討している。また、得られた成果を応用して、低分子抗体の作製と体系的物性評価にも取り組み、当初の計画通り着実に進捗している。独自性の高い汎用技術なので、高機能で腫瘍特異的な低分子抗体について、今後も企業連携、企業への導出が期待できる。

今後は、取得されてくる低分子抗体の **validation** や成果の知財化に期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	先端的医療技術に対する全臓器・全身スケールでの評価技術基盤の開発
代 表 機 関 名	東京大学 大学院医学系研究科
研 究 開 発 代 表 者 名	上田 泰己
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

組織透明化技術は組織内部まで観察できる画期的な技術であり、世界中の研究者が技術開発を行っている。我々の開発した最新の CUBIC 試薬は、安全で高い水溶性の透明化試薬の中では特に透明度を達成しており、かつ各種免疫染色が可能であること、扱いやすい操作などから、世界的に注目されている。また、とくに全脳スケールですべての神経細胞の活動を定量的に評価する全細胞解析、脳神経科学の研究を行うには必要な技術である。CUBIC Atlas を用いた全細胞解析による定量性の高い解析手法は次世代のバイオロジー研究において必要性が高い。本研究では既に開発している全身全細胞解析パイプライン CUBIC をベースに、①組織 3 次元染色技術の高速化・高度化、②透明化技術のさらなる高速化・高度化、③臓器 1 細胞解像度アトラスの構築、④マウス全脳薬物反応のデータベース構築を行い、個々の要素技術の発展を図るとともに、これら複数の要素技術と統合した技術パッケージを開発する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

予定している 4 種類の研究開発項目はどれも予定通りに進行中である。

2) 導出状況

本研究課題で創出した知的財産を製薬会社に特許、ノウハウの 2 件の企業導出を行った。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

世界をリードする独自性の高い組織透明化技術の高速化・高度化を推進し、臓器一細胞解像度アトラスの構築、マウス全脳薬物反応のデータベース構築などの成果をあげ、各種病態や薬物反応における生物学理解を深化させマイルストーンを達成している。技術の企業導出を達成済みで、今後の応用の広がりが期待できる。

今後は、脳以外の複数の臓器での透明化技術の応用と、技術の **validation** に期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	遺伝子改変 T 細胞療法の有効性を高めるための選択的制御遺伝子（SRG）の開発
代 表 機 関 名	学校法人自治医科大学
研 究 開 発 代 表 者 名	小澤 敬也
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

キメラ抗原受容体(CAR: chimeric antigen receptor)発現 T 細胞療法が開発され、特に CD19 抗原特異的 CAR-T 療法が B 細胞性腫瘍に対して驚異的治療効果を発揮している。しかし、長期フォローアップでは治療成績は決して満足のいくものではなく、さらなる工夫が必要とされている。CAR-T 療法後の再発の主な理由としては、CAR-T 細胞が体内で長期間存続しないことが挙げられている。本研究では、投与した CAR-T 細胞の体内増幅や生存を選択的に制御できる選択的制御遺伝子(SRG: selective regulatory gene)の開発を行う。SRG の機能を発現させると、長期に亘り CAR-T 細胞を体内で存続させることが可能になり、CAR-T 療法の臨床的有効性が一段と高まるものと期待される。また、この SRG システムは CAR-T 細胞の製造（体外培養）でも有用性を発揮する。通常は IL-2 刺激を行うが、SRG の機能を発現させると IL-2 非依存的な細胞増殖を惹起するため、SRG 遺伝子が導入された CAR-T 細胞のみを選択的に増殖させることができる。即ち、CAR-T 細胞の効率的製造が可能になると期待される。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

IL-2 非依存的な T 細胞の増殖を可能にする SRG 分子を構築した。*In vitro* における増殖比較試験では、IL-2 を培地中に添加する従来の培養法で増殖させると、SRG 遺伝子が導入された T 細胞 (Gene Modified Cells: GMCs) と SRG 遺伝子が導入されていない T 細胞 (Non-Gene Modified Cells: NGMCs) の両方が混在して増殖することを確認した。一方、IL-2 非存在下での SRG 分子スイッチ添加培養条件では、SRG 発現 GMCs の増殖は惹起されるが、NGMCs の増殖は認められず、遺伝子導入後 14 日の時点でほぼ GMCs のみで構成される細胞

集団を得ることができた。また、これらの SRG 陽性 GMCs を免疫不全マウスに輸注すると、SRG を機能させない条件では輸注 GMCs の増殖は認められなかったが、SRG の分子スイッチを投与した条件では輸注 GMCs の増殖と存続が 3 週間以上に渡って維持されることを、生体イメージング装置を利用した経時的な解析で明らかにした。今後は CAR と SRG を共発現させるベクターの構築を進め、担がんモデルマウスの治療実験を行って、SRG システムが CAR-T 療法の治療有効性を向上させるための有効な基盤技術の一つとなることを明らかにしていく。

2) 導出状況

研究の進捗状況について、導出予定の企業と適宜情報共有を行っており、知財権獲得後の速やかな導出と臨床研究の実施に向けて体制を整えている。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

CAR-T 療法における T 細胞の細胞傷害効果を持続するために、選択的制御遺伝子 (SRG) を搭載した CAR-T のシステム構築を目指しており、当初設定したマイルストーンに沿って着実に成果を上げている。SRG 搭載 CAR-T 細胞の特性解析、治療効果の確認については解析法の確立段階であり、今後の研究の展開が期待できる。

出口候補が現時点では 1 社のみであるが、せっかくユニークな技術であるので、今後、他の出口候補を見つけることに期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	難治性がんを標的とした先端のがん特異的抗体創製基盤技術開発とその医療応用
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
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

東北大学ではこれまで、乳がんや肺がんを対象にがん組織にのみ結合するがん特異的抗体の作製技術（CasMab 法）を開発した。本課題では、難治性がんに対する副作用のない抗体医薬開発を最重要課題とし、難治性がんの新規標的に対するがん特異的抗体創製のための基盤技術開発を行う。世界で開発が盛んなADC や CAR-T に最適かつ安全に使用できるがん特異的抗体を開発し、企業導出のみならず企業との融合的共同開発を実現させる。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

プロジェクト前半では、がん組織にのみ結合するがん特異的抗体の作製技術（CasMab 法）と、強制発現株を使用しハイスループットスクリーニングに細胞株のみを使用する抗体作製技術（CBIS 法）との組み合わせ（CC 法）、さらには糖鎖とペプチドを両方認識する抗体の作製技術（GpMab 法）と CasMab 法の組み合わせ（CG 法）の技術開発を行なった。その結果、複数のモノクローナル抗体樹立に成功し、合計 7 件の企業導出を行なった。

2) 導出状況

- 1、乳がんを高発現する膜タンパク質に対するがん特異的抗体
→国内製薬企業との独占的実施許諾契約
- 2、膵がんを高発現する膜タンパク質に対するがん特異的抗体
→バイオ系企業との独占的実施許諾契約
- 3、腎がんを高発現する膜タンパク質に対するがん特異的抗体
→国内製薬企業との独占的実施許諾契約

- 4、各種扁平上皮がんを高発現する膜タンパク質に対する高感度抗体
→海外試薬企業との販売契約
- 5、免疫チェックポイントに関する膜タンパク質に対する高感度抗体
→海外試薬企業との販売契約
- 6、リンフォーマを高発現する膜タンパク質に対する高感度抗体
→海外試薬企業との販売契約
- 7、肺がんを高発現する膜タンパク質に対するがん特異的抗体
→バイオ系企業との独占的実施許諾契約

3. 総合評価

大変優れている

【評価コメント】

CasMab 法を用いた難治がん細胞を特異的に認識する抗体作製に取り組み、既に複数の抗体に関して企業導出も達成しており、計画を相当程度上回る成果を上げていることは高く評価できる。

今後は、メカニズムの解析を進めるとともに、新たに加わった分担研究者との共同研究による更なる成果を期待する。また、知的財産戦略については支援班との戦略擦り合わせを勧める。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	糖鎖付加工人金属酵素による生体内合成化学治療
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	田中 克典
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

本課題では、がんを標的とした生体内合成化学治療に関する基盤技術とその治療システムを開発する。すなわち、標的のがんに選択的な糖鎖付加アルブミンを見出すシステムを構築するとともに、糖鎖付加アルブミンに遷移金属触媒を複合化して、生体内で効率的な化学反応を実現する人工金属酵素を創製する。標的のがんで選択的に金属触媒反応を実施して、「ドラッグ合成」、「ドラッグ放出」ならびに「ドラッグ複合化」を実現することにより、がんを効果的に治療する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

独自の「理研クリック反応」を用いた効率的な糖鎖アルブミンライブラリーを実現した。このライブラリーから、標的のがん細胞に対して選択的な糖鎖アルブミンを取得することに成功するとともに、その探索システムを確立した。さらに、糖鎖アルブミンに対して遷移金属触媒を複合化した後、標的とするがん細胞、あるいはマウスがんモデルに対して、効率的に生体内触媒反応を行うことで副作用なく治療することに成功した。

2) 導出状況

糖鎖アルブミンライブラリーを利用した DDS に関して、国内数社の企業との共同研究により、それぞれ独自に事業化に向けて検討を行っている。本課題でデザインされた糖鎖アルブミンの試験販売も実施している状況にある。さらに海外企業との間でも共同開発計画が進行しており、研究期間後の企業導出に期待を持っている。

3. 総合評価

大変優れている

【評価コメント】

これまでに、糖鎖付加工人工金属酵素を用いたがん治療薬の開発は未だ殆ど行われておらず、独自性の高い研究提案であり、計画も前倒しで進められており、導出計画が具体化している点が評価できる。

今後は、製品化する際の大量生産のパイプライン構築や *in vivo* での薬効評価についても推進することを期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	ゲノム編集 iPS 細胞による遊走性を利用した悪性神経腫瘍に対する遺伝子細胞療法の研究開発
代 表 機 関 名	学校法人慶應義塾大学
研 究 開 発 代 表 者 名	戸田 正博
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

悪性神経腫瘍（グリオーマ）は、浸潤性のグリオーマ幹細胞(glioma stem cell: GSC)を有する難治性の脳腫瘍である。我々はヒト iPS 細胞から分化誘導した Neural stem cell (NSC)が GSC に対して脳内で顕著な遊走能を示すことを見出し、その結果から、ヒト iPS 細胞由来 NSC に自殺遺伝子を搭載し、プロドラッグを投与することで bystander 効果により浸潤腫瘍を殺傷する治療方法を発想した。また、治療用 NSC は腫瘍を生じた時のための安全装置（自殺遺伝子）を有しているため、損傷脳の機能再生を図るなどの造腫瘍性を回避し安全性を高めた再生医療を実現できるとも考えている。

本研究では、iPS 細胞への自殺遺伝子の挿入方法を最適化する。分化誘導した治療用 NSC の悪性腫瘍や脳挫傷・脳梗塞への治療用途での有効性を、動物モデルを用いて検討する。また、作製した iPS 細胞の全ゲノムシーケンス解析や、分化誘導した治療用 NSC の一般毒性試験、造腫瘍性試験を行うことで、安全性を検証する。それと並行して、知的財産の強化や規制面での対応も進め、早期に企業と連携した開発体制を構築することを目指す。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

令和 2 年度までに、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて、ヒト iPS 細胞における自殺遺伝子の挿入箇所の最適化を完了した。自殺遺伝子導入 iPS 細胞を NSC に誘導し、ヒトグリオーマ細胞株・幹細胞株を用いたモデルマウスに対して顕著な遊走性及び治療効果を示す事を確認した。また、再生医療への応用可能も検討し、脳挫傷モデルに対しては顕著な運動機能改善効果を示す事を見出した。総じて、当初の計画通りに進捗している。

2) 導出状況

本研究の実用化に向けて、ベンチャー企業である株式会社iXgeneを設立した。さらに製薬メーカーとも共同研究開発体制の構築を進めている。連携体制が構築できた後に、本事業の成果を含む特許群の導出を行う予定である。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

iPS 細胞由来神経幹細胞 (NSC)を用いた治療用 NSC を用いた自殺遺伝子療法というユニークな研究提案となっており、独自性の高い開発研究と言える。自殺遺伝子導入や iPS 細胞の最適化、遊走能や有効性が *in vivo* モデルで確認済みで、計画当初のマイルストーンは概ね達成できている。また、臨床開発を意識してプロジェクトが推進されている点、企業が活用可能な戦略的特許出願がなされ、企業への導出交渉が開始されている点も評価できる。

今後は、臨床グレードの品質管理された治療用 NSC の製造や治療用 NSC の安全性・有効性の評価を進めることを期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	遺伝性難治疾患治療のための超高精度遺伝子修正法の確立
代 表 機 関 名	国立大学法人大阪大学
研 究 開 発 代 表 者 名	中田 慎一郎
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

遺伝性難治疾患の治療として、遺伝子変異そのものを野生型に修正するゲノム編集が期待されている。しかし、ゲノム編集には DNA 2 本切断の発生に伴う目的外変異、外来 DNA のランダムインテグレーションといった問題が残されている。これらの問題を解決するため、我々は、DNA 1 本鎖切断であるニックにより相同染色体間組換えを誘導して（複合）ヘテロ接合体変異の遺伝子修正を可能とする新技術（N-IHR 法）の優位性・実現性・実用性・発展性を実証し、本研究開発成果の導出につなげることを目標に研究開発を行っている。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

N-IHR 法の改良を実施し、最終目標である 10%を上回る遺伝子修正効率を達成した。N-IHR 法による遺伝子修正では、目的外変異の発生頻度は極めて低く、従来のゲノム編集法よりも安全性の高い手法であることを実証した。また、今後の改良に重要な N-IHR を起こす分子機構も解明しつつある（特許出願予定）。さらに、ニックを用いた新たなゲノム編集法を開発した（特許出願予定）。これまでに N-IHR 法および新手法により複数の遺伝性難治疾患のゲノム修正に成功した。

2) 導出状況

遺伝性難治疾患 A(非公表)治療に関する研究開発を行っている企業(非公表)との間で、N-IHR 法による同疾患の遺伝子治療の導出が実現できるよう、交渉を行っている。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

独自に開発した（複合）ヘテロ接合体変異の遺伝子修正を可能とする新技術（**N-IHR 法**）による高精度の遺伝子修正法により、効率的に遺伝子改変が行われていることを確認している。また、**N-IHR 法**を反復することにより、遺伝子修復効率を 10%以上に高めることも検証していることは評価できる。

今後は、*in vivo*での **validation**を進め、特異性、編集効率の向上を行いながら、新規特許出願などを含め、 出口戦略を検討しながら進めていただきたい。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	次世代がん治療用ワクシニアウイルスの研究開発
代 表 機 関 名	国立大学法人鳥取大学
研 究 開 発 代 表 者 名	中村 貴史
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

がんウイルス療法は、がん組織内でウイルスを増殖させながらがんを溶解し、それに伴ってがんを攻撃する免疫応答を惹起できる革新的がん治療法である。これまで痘瘡ワクチンに使われたワクシニアウイルスを基に、正常細胞を傷つけずがん細胞のみを溶解するがん治療用ワクシニアウイルスの独自開発に成功した。そこで本研究開発では、より高い抗がん効果を発揮する次世代がんウイルス療法の確立を目指している。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

がんウイルス療法の作用機序である腫瘍溶解と抗腫瘍免疫の最適化のため、ウイルス腫瘍溶解能とがん免疫応答能の両方を強化した次世代がん治療用ワクシニアウイルスシーズを構築し、担がんモデルマウスにおける評価を実施した。その結果、従来のがん治療用ワクシニアウイルスと比べ、抗がん効果を増強した次世代がん治療用ワクシニアウイルスシーズを取得するとともに、その作用機序を解明すべく、がん微小環境における詳細な解析を実施した。一方、様々ながん細胞において、これまで同定した抗がん効果を予測するバイオマーカーの有益性を検証するとともに、新たなバイオマーカーを探索した。又、次世代がん治療用ワクシニアウイルスの臨床応用を視野に入れ、簡便でかつ効率的な製剤化技術を確認すべく、高密度浮遊細胞培養法および閉鎖系ウイルス精製法を構築した。

2) 導出状況

次世代がん治療用ワクシニアウイルスシーズに関する PCT 出願を当初の予定を前出しして完了した。これらの知財を基に導出に向け本格的な交渉を開始す

るとともに、残りの知財に関しても特許出願を進めている。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

細胞融合能を有する新たながん治療用ワクシニアウイルス FUVAC を開発し、高い抗腫瘍効果を有することを見出しており、機序解明も進んでいる。従来型の非細胞融合型のワクシニアウイルスベクターに比較し、高い抗がん効果を発揮することを見出している点も評価できる。また、計画を前倒しで特許出願に至っており、順調に臨床段階へ向けて進捗している。

一方で、ウイルス療法による顕著な抗がん効果に着目した研究が世界中で広く展開される中、本研究の本質的な部分において知財性を獲得できるかが重要と考えられるので、今後は、知財戦略上の課題がないのか精査した上で研究を進めてほしい。また、製薬企業から選択されるインセンティブが見えやすくなるよう、前臨床試験に力を入れることにも期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	高分子ナノテクノロジーを基盤とするバイオ医薬品送達システムの開発
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
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

バイオ医薬品は、次世代の医薬品として注目されているが、低い細胞膜透過性、低い血中安定性と患部到達性、全身的副作用などの課題が顕在化している。そこで本研究では、これらの諸問題を解決する先端的 DDS 技術の研究開発を進めている。具体的には、（１）血中ではステルス性を示す一方で、腫瘍内環境でがん細胞と相互作用を示すスマートポリマーを開発し、核酸医薬等をがん細胞内に送達する新規 DDS 技術の開発を進めている。また、（２）タンパク質医薬やアデノ随伴ウイルス(AAV)に関して、ポリフェノール類を利用した患部へのデリバリーと標的細胞での活性化を両立できる DDS 技術の開発を進めている。さらに、（３）標的環境で選択的に機能発現する抗体-ポリマーコンジュゲートの開発を進めている。これらの研究開発では、GMP 製造やコストの観点から、「シンプルかつ高機能」を可能にする技術の確立を重視し、研究成果の迅速な社会実装の実現を目指している。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

研究（１）に関して、従来の PEG 修飾型 DDS と比較して、スマートポリマー修飾型 DDS により、優れた血中滞留性と固形がん集積性を確認することができた。スマートポリマー修飾型 DDS は、抗腫瘍性 siRNA の利用により、担がんマウスを用いた動物実験において、PEG 修飾型 DDS よりも優れた抗腫瘍効果を示すことが確認された。以上のように、マイルストーンであった核酸医薬の全身投与による固形がん治療に成功し、日油(株)との連携により実用化に向けて研究開発を進めている。研究（２）に関しては、新規 DDS により酵素をがん組織に効率的に送達し、がん組織選択的な酵素反応を惹起することに成功し

た。本システムは、酵素プロドラッグ治療への応用が期待される。また、AAV のデリバリーにおいて、中和抗体存在下での高い遺伝子導入活性とマウスへの全身投与による標的選択的な遺伝子導入効果を確認することができ、安全性に優れた遺伝子治療の実現が期待される。研究（3）に関しては、抗体・ポリマーコンジュゲートの合成法を確立し、動物実験での有効性を検討中である。

2) 導出状況

（1）のスマートポリマーによる核酸医薬送達システムの実用化を目指して、DDS の材料開発メーカーである日油(株)とオプション契約を含む共同研究契約を締結した。本システムに関しては、東京工業大学と日油(株)の共願による特許の国内出願を 2021 年 7 月に行った。

3. 総合評価

優れている

【評価コメント】

多岐にわたるポリマーの応用研究が進められており、実用性が高い。一部の計画の見直しはあるものの、ユニークな研究を着実に進め、計画当初のマイルストーンも概ね達成できている。開発の早い段階から企業との連携が取られている点も評価できる。

独自性のある興味深い研究内容であるが、臨床的な有用性については、今後の検討結果次第である。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	人工エクソソームを用いた革新的免疫制御法の開発
代 表 機 関 名	国立大学法人金沢大学
研究開発代表者名	華山 力成
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

エクソソームは様々な細胞が分泌する小型の細胞外小胞で、新たな細胞間情報伝達媒体として注目されている。本研究では、エクソソーム上に目的分子を自在に発現させる技術を活用して、複数の免疫制御分子を同時に発現させた人工エクソソームを作製することで、個々の免疫制御分子の単純な併用では見られない相乗効果を発揮する新規製剤を開発する。特に、「がん細胞のみを特異的に攻撃する免疫細胞」や「自己免疫疾患・アレルギーのみを特異的に抑制する免疫細胞」などを体内に作り出す革新的な免疫制御法の開発を行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

細胞傷害性 T 細胞の活性化に必要な抗原ペプチド-MHC クラス I 分子複合体・補助シグナル分子・サイトカインを同時に発現させた人工抗原提示エクソソーム APExo(CTL)を開発し、培養系およびマウス生体内において細胞傷害性 T 細胞を抗原特異的に活性化させることに成功した。また、担がんマウスモデルにおいて、癌病変の縮小と生存率の上昇をもたらすことを確認した。

一方、抗原特異的に免疫応答を抑制する為、制御性 T 細胞の分化に必要な抗原ペプチド-MHC クラス II 分子複合体・補助シグナル分子・サイトカインを同時に発現させた人工抗原提示エクソソーム APExo(Treg)を開発し、培養系において制御性 T 細胞を抗原特異的に分化させることに成功した。

このように、免疫系を抗原特異的に正・負に制御する人工エクソソームの概念実証に成功し、今後は製造法を含め更なる最適化を進める。

2) 導出状況

本研究にて創出した特許を 2 件出願し（PCT/JP2021/007778、特願 2021-

142688)、製薬企業と共同研究・ライセンスングを交渉中である。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

人工エクソソームを用いた免疫制御法開発の研究であり、プラットフォーム技術についてのフロントランナーである。in vivo で抗腫瘍効果を確認するなどマイルストーンを順調に達成できており、企業連携も順調に進んでいる。本技術を基盤にし、様々な疾患に対する医薬品開発に取り組むことが可能であり、企業導出のための有望なシーズが出てきている。

今後は、製品化に向け、均一性の担保、品質保証、生産対応等の検討すべき品質管理の課題を克服することに期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	拡張結晶スポンジ法によるタンパク質の革新的分子構造解析
代 表 機 関 名	国立大学法人 京都大学
研 究 開 発 代 表 者 名	藤田 大士
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

2013年に申請チーム内メンバー（東京大学 藤田誠）より発表された「結晶化を必要としないX線結晶構造解析手法」（結晶スポンジ法）は、国内外に大きな反響を呼び起こした。本研究開発課題においては、結晶スポンジを、「分子包接により観測手段を変え、新たな構造情報取得を可能とする空間材料」と再定義し、新しいタンパク質構造解析法を可能とする新材料および解析手法開発する。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

タンパク質を包接するマテリアルの開発は、当初計画通り順調に進捗している。中でも、直近（令和三年度）に登場した新マテリアル・技術は、想定を越える潜在性を有しており、研究開発計画書に記載したタイムラインおよびマイルストーン達成を大幅に前倒しできる可能性すら示した。研究開発期間後半は、リスクヘッジも兼ね、当初技術及び新技術を分担者と手分けをしながら、開発する計画である。

2) 導出状況

現在開発中の新技術は、2021年度末を目標に特許出願を計画している。特許出願後に、技術導出に向けたコミュニケーションを取り始める計画である。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

計画どおりに進捗していない部分があるものの、計画を適切に変更しつつ、目的とするケージ型分子が得られるなど進捗は認められる。また、計画を前倒しでクライオ電顕による解析が進み、企業との共同研究も含め、新マテリアルの創成が期待される。

今後進める新マテリアル・技術により目指す POC を明確にするとともに、明確な導出戦略に基づいて研究開発を推進することを期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	抗体薬物複合体の高機能化を実現する生体高親和性ケミストリーの確立
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	細谷 孝充
全 研 究 開 発 期 間	令和元年10月1日～令和6年3月31日

1. 研究概要

本研究では、抗体の抗原認識活性や生体内安定性を損なわずに、従来技術では導入困難な量の抗がん剤を抗体へと化学修飾するための基盤技術を確立し、次世代の抗体薬物複合体の研究開発を加速することを目指す。具体的には、独自の有機合成技術を基盤に、抗がん剤やがん治療用放射性核種といった機能性分子を抗体に対して多量に導入する超多重分子修飾法を確立し、治療効果の高い高機能抗体薬物複合体の開発基盤を築く。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

独自に開発した生体高親和性ケミストリーを高度化し、医薬品抗体に対して $DAR=12$ 以上で抗がん剤を導入することに成功し、さらにその抗がん効果を、培養がん細胞株を用いて確認した。また、がん治療用放射性核種を捕捉する分子の多重導入にも成功した。今後はさらなる DAR 向上と多機能化を進める。

2) 導出状況

本技術に関する特許を出願し、抗体薬物複合体やペプチド薬物複合体などの DDS に関する研究開発を実施する製薬企業や創薬ベンチャーへの導出を進める。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

抗体薬物複合体における抗体薬物比（ DAR ）の飛躍的向上を目的とした独自

性のある研究を展開しており、計画どおりに進捗している。既に DAR=12 以上という値を実現できており、評価できる。

今後は、技術の **validation** 及び担がんマウスモデルでの有効性、安全性の検証を行い、導出に向けた研究を加速することを期待する。

(別添)

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業
中間評価報告書

課 題 分 類	個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）
研 究 開 発 課 題 名	新規ゲノム編集技術を用いた次世代 CAR-T 細胞療法の開発
代 表 機 関 名	国立大学法人東京大学 医科学研究所
研 究 開 発 代 表 者 名	真下 知士
全 研 究 開 発 期 間	令和元年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

1. 研究概要

CAR-T 細胞療法は、次世代のがん免疫療法として注目を集めている一方で、自家細胞治療であるため、製造コストが高額になることや固形がんに対しては有効性が乏しいことなどの問題がある。CAR-T 細胞を作製および強化には遺伝子改変が必須である。遺伝子改変を効率よく行えるゲノム編集技術 CRISPR-Cas9 は、オフターゲット変異が報告されており、さらに、知的財産の多くが米国に押さえられているなどの課題が存在している。これらの課題を克服するためには、本国で知財を保有し、かつ安全にゲノム編集を行うことのできる技術、他家 T 細胞の開発および固形癌でも高い抗腫瘍効果を示す CAR-T 細胞技術の開発、が必要である。本研究課題では、我々が知財を保有し安全にゲノム編集を行うことが可能なゲノム編集技術 CRISPR-Cas3 と玉田らが開発した固形癌でも高い抗腫瘍効果を示す PRIME (Proliferation inducing and migration enhancing) CAR-T 細胞作製技術を利用して上記の課題を克服した CAR-T 細胞療法の開発を行う。

2. 研究成果

1) 研究開発進捗状況

他家 CAR-T 細胞を作製するためには、移植片対宿主反応（GVH 反応）および免疫拒絶反応に関連する遺伝子をノックアウトしなければならない。本研究では、①ヒト T 細胞での両遺伝子改変が可能かどうかの POC を得るため、ヒト白血病由来 T 細胞株（Jurkat 細胞）でゲノム編集技術 CRISPR-Cas3 を利用して、GVH 反応および免疫拒絶反応に関連する遺伝子のノックアウト条件を検討する。② ①の情報をもとにヒト T 細胞でも GVH 反応および免疫拒絶反応に関連する遺伝子のノックアウトを行う。③他家 PRIME CAR-T 細胞の抗腫瘍効果

を高めるための、ゲノム編集技術 CRISPR-Cas3 を利用した遺伝子改変を行う。
④ 他家 PRIME CAR-T 細胞の実証を行う。現在のところ、①および②の検討を行っており、Jurkat 細胞およびヒト T 細胞ともに、CRISPR-Cas3 システムで GVH 反応および免疫拒絶反応に関連する遺伝子をノックアウト (KO) できることが明らかとなった。KO 条件も当初想定していた効率よりもいい条件を見出すことができた。①Jurkat 細胞と②ヒト T 細胞に関しては、当初の予定通り、今年度で終了できる見込みである。その後、③および④に移行していき、同時に本研究課題で得られた成果で特許を取得し、関連企業に導出していく予定である。

2) 導出状況

真下らは、すでに新規ゲノム編集技術 CRISPR-Cas3、玉田らは、PRIME CAR-T 細胞作製技術の特許を取得し、それぞれ株式会社 C4U およびノイルイ ミューンバイオテック株式会社を設立し、それぞれの会社に導出している。これら企業に加えて山口大学および東京大学とともに次世代型の他家遺伝子改変免疫細胞療法技術の共同研究および事業化に関する契約を締結した(2020 年 5 月 20 日)。本事業で開発した他家 CAR-T 細胞の作製法について 2022 年度に特許として出願を目指す。そして最終年度の 2023 年度には、関連企業への導出を目指す。

3. 総合評価

妥当である

【評価コメント】

安全にゲノム編集実施可能な CRISPR-Cas3 と、分担研究者が開発した固形がんの高い抗腫瘍効果を発揮する PRIME-CAR-T 細胞作成技術を組み合わせ、独自に他家 CAR-T 細胞療法を開発する課題である。ノックアウト効率は当初の目標をクリアし、スケジュール通りに目標を達成している。

T 細胞における編集効率は未だ十分に高いとは言えず、今後の具体的な改善策に期待する。また、*in vivo* 試験での validation にも期待する。