

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」

研究開発領域

令和3年度採択研究開発課題 中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業

「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」

研究開発領域

課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は課題評価時

I. 概要

1 研究開発領域の概要

2 評価の概要

(1) 評価の実施期間

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 課題別評価結果

令和3年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・大場 雄介（北海道大学 大学院医学研究院）
- ・崔 龍洙（自治医科大学 医学部感染・免疫学講座）
- ・鈴木 仁人（国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター）
- ・高屋 明子（千葉大学 大学院薬学研究院）
- ・高山 和雄（京都大学 iPS細胞研究所）
- ・冨塚 一麿（東京薬科大学 生命科学部 応用生命科学科）

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、感染症創薬分野における基礎研究を飛躍的に加速させるための基盤および技術の確立を目指します。

新興・再興感染症の流行時に即時対応するためには、病原体の性状や宿主との相互作用を理解した上で予防・診断・治療薬の開発を行い、更には実用化するというプロセスを迅速に進めていく必要があります。一方で、病原体の多様性、潜伏感染等に起因する完治の難しさ、流行予測の困難さ、流行時の即時対応の必要性といった感染症特有の問題等により、創薬シーズを先々の研究開発につなげていく流れの中で、とりわけ基礎研究のプロセスが律速となっています。

本研究開発領域では、細菌、真菌、ウイルス等の感染症創薬研究の基盤・技術や研究リソース、既存創薬シーズを、実用化を見据えて戦略的に組み合わせ、また、異分野融合研究を強力に推進することにより、感染症創薬の基礎フェーズにおいて律速となっている課題の解決を目指します。また、将来にわたり予想される新たな感染症に対して創薬の観点から即応できる体制構築に向けて、新規モダリティの創出や既存モダリティの最適化、感染症創薬の革新的基盤技術の創出につながる成果を蓄積します。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施期間

研究開発予定期間が4年を超える課題について、研究開始後3年程度を目安として実施（4年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施）。

(2) 評価委員一覧

課題評価委員

岩崎 甫	山梨大学	副学長
佐藤 淳子	医薬品医療機器総合機構	執行役員
澤 洋文	北海道大学	創成研究機構 教授
高橋 宜聖	国立感染症研究所	治療薬・ワクチン開発研究センター センター長
俵 修一	(元)岡山理科大学	獣医学部 (元)教授
津本 浩平	東京大学	大学院工学系研究科/医科学研究所 教授
◎平井 敬二	北里大学	大村智記念研究所 客員教授
本間 光貴	理化学研究所	生命機能科学研究センター チームリーダー
山野 佳則	塩野義製薬株式会社	創薬疾患研究所 感染症領域シニアフェロー
山本 友子	千葉大学	監事

※◎委員長

(敬称略 50 音順)

(3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

ア 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

イ 研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られているか
- ・成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされているか

ウ 実施体制

- ・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されているか
 - ・ユニットタイプについては、研究開発分担者を置いている場合は、十分な連携体制が構築されているか
 - ・国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされているか
 - ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか
- (研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

エ 今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

オ 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか (※)
- ・ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか
- ・計画の見直しが必要か
- ・中断・中止等の措置が必要か (※)

カ 総合評価

ア～オを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

(注) (※) を付した項目については、委員会としての評価結果の決定に参加する委員の半数以上が「不適切」(1点：不十分である)と判断した場合に、中止とする取扱いとする。

II. 課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

ウイルス感染時の膜とイオンダイナミクスに関する研究開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

大場 雄介 (北海道大学 大学院医学研究院 教授)

(2) 研究開発分担者

木村 宏 (名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

3. 総合評価コメント

インフルエンザウイルス感染時の宿主細胞におけるイオン動態について、細胞間のカルシウムイオン波伝播とそのメカニズムを解明し、これに基づく新規抗ウイルス剤の創薬コンセプトとスクリーニング法を構築した。ウイルスによるiCWP (intracellular Ca^{2+} wave propagation) 発生の原因タンパク質を同定し、iCWPにおける宿主側の鍵因子を発見した。さらに、鍵因子の阻害薬がin vitroだけではなくin vivoでも感染抑制効果を示すこと、またその効果がSARS-CoV-2等の他のウイルス感染時にも共通する現象であることを見出したことは大いに評価できる。

一方で、AFM (atomic force microscopy) を用いた研究は当初の計画通りには進捗しておらず、方法の改善と計画の見直しを行う等により、今後の着実な成果創出を期待したい。また、iCWPが細胞間コミュニケーションの重要な機能だとすると、その阻害剤が細胞活性に与える影響についての検討が求められる。特に、治療介入の時期を考慮すると予防薬としての位置付けとなるため、安全性についての十分な検証や、今回見出されたウイルス感染時の細胞膜動態の変化が普遍的な現象であるかの更なる検証も必要となる。研究期間後半では、メカニズムの深堀による創薬標的としての妥当性検証とともに、鍵因子を標的とする抗ウイルス剤の創薬研究、すなわちヒット化合物の誘導体研究、最適化とそのin vivoにおける検証に注力することを期待する。in vivo検証から臨床的な意義を明確にして、標的ウイルス対策としての臨床上的リスク-ベネフィットも考慮しながら、臨床使用を想定した研究開発の推進を期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

細菌感染症創薬に向けた新規抗菌カプシドの技術基盤の創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

崔 龍洙 (自治医科大学 医学部感染・免疫学講座 教授)

(2) 研究開発分担者

氣賀 恒太郎 (国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 室長)

渡邊 真弥 (自治医科大学 医学部感染・免疫学講座 准教授)

相羽 由詞 (自治医科大学 医学部感染・免疫学講座 講師)

岩野 英知 (酪農学園大学 獣医学類獣医生化学ユニット 教授)

柿澤 茂行 (産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 主任研究員)

3. 総合評価コメント

非増殖性のファージカプシドの構成遺伝子のゲノム編集に基づく遺伝子カセットの搭載技術などを確立することにより、「合成マシナリーを搭載した細菌標的型カプシド (B-CAP)」、「バイオフィルム標的型抗菌カプシド」、「細胞内寄生細菌標的型抗菌カプシド」、「CRISPR-Cas13等を搭載した遺伝子標的型抗菌カプシド」を構築した。国内外での知財も確保し、企業との共同研究も進められていることは評価できる。また、ファージ療法として、米国ピッツバーグ大との連携で腸球菌ファージ研究を進めたこと、及び宿主細菌のディフェンスシステムとその阻害因子について学術的にも興味深い成果が得られたことにより、宿主域の拡大、臨床応用に期待が持てる。さらに、増殖速度の速いファージEXを構築し、黄色ブドウ球菌に対する治療効果を確認できたことは評価に値する。

一方、様々な抗菌カプシドを検討しているが、in vivo効果を示されたものはまだ一部に過ぎず、併せて、ファージカプシドはファージ療法に比べてどのような差別化ができるのかを明確にすることも必要である。今後は、抗菌カプシドのin vivo試験と並行して、ブドウ球菌に対するファージEXの展開、宿主細菌のディフェンスシステムとその阻害因子の研究にも注力していただきたい。さらに、細菌がファージに抵抗性を示すメカニズムが多様であることが予測されることから、海外の薬剤耐性菌株を収集し、それらに対する効果を検証することも重要である。また、ファージワクチンについては、既存のmRNAワクチン、ウイルスベクターワクチンに対する生物学的（免疫学的）優位性、差別化点等を示すことが急務である。本課題ではファージカプシドおよびファージ療法の実用化に向けた戦略を明確にすることも期待されているが、Target Product Profileを考慮し、臨床使用を念頭に置いた研究が出遅れている。標的細菌を絞って、ファージの品質（基本性能）、in vivo効果、体内動態などの実用化に向けた研究にリソースを集中し、一つ一つ着実に研究を推進することが望まれる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

革新的化合物探索・合成手法による新規抗菌アジュバントの創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

鈴木 仁人 (国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 主任研究官)

(2) 研究開発分担者

星野 仁彦 (国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 室長)

竹内 恒 (東京大学 大学院薬学系研究科 教授)

今崎 剛 (神戸大学 大学院医学研究科 教授)

五十嵐 雅之 (微生物化学研究所 第2生物活性研究部 部長)

渡辺 匠 (微生物化学研究所 化学部 部長)

桑江 朝臣 (北里大学 大村智記念研究所 准教授)

柴山 恵吾 (名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

3. 総合評価コメント

コリスチンの抗菌アジュバントとして見出していた既承認薬について、このアジュバント活性がグラム陰性菌の外膜タンパク質の機能阻害に基づくことを明らかにした。AI支援による骨格変換手法を適用し、既承認薬の誘導体や骨格改变化合物をデザイン・合成し、本来の活性をなくした安全性の高い新規化合物を見出したことは評価に値する。さらに、NMR、X線構造解析など構造生物学的解析により、標的外膜タンパク質に対する阻害様式や既承認薬と外膜タンパク質との結合様式を見出したことは大きな成果である。感染症の専門家が緊密に連携し、当初計画に沿って着実に研究が進捗している。

一方で、新規化合物の抗菌活性のポテンシャルは不明であり、早期に動物モデルによる検証が必須である。新たな抗菌薬としての実用化を見据え、研究期間後半では、誘導体を含む新規骨格化合物の探索的合成、シナジー効果を含む活性評価、有望骨格化合物の初期毒性評価、体内動態評価といった標的外膜タンパク質阻害剤のリード化合物創出のための研究に比重を高め、創薬志向の研究開発の加速に向けた計画の策定、連携体制の構築を考慮してほしい。さらに、既承認薬の骨格類似体は標的外膜タンパク質の阻害活性が不十分でコリスチンとの相乗効果に必要な濃度も比較的高いことから、リード骨格とはなり難いと思われるので、新規骨格化合物のリードとしてのポテンシャルを早めに見極めることが必要である。併せて、マクロライドやアミノグリコシド系抗菌薬のアジュバント探索研究の加速化も望まれる。また、得られた成果について知財化にも期待したい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

難治性感染症制御に資する細菌持続感染機構解明と次世代型抗感染症化合物の創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

高屋 明子 (千葉大学 大学院薬学研究院 准教授)

(2) 研究開発分担者

高橋 弘喜 (千葉大学 真菌医学研究センター 准教授)

根本 哲宏 (千葉大学 大学院薬学研究院 教授)

松岡 悠美 (大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授)

常世田 好司 (鳥取大学 医学部分子細胞生物学講座 教授)

3. 総合評価コメント

環境に適応する細菌として、抗菌薬曝露でも生き残る「パーシスター」や、宿主内で長期間持続感染する病原菌に着目して研究を進めている。まず、病院環境に適応しやすいグラム陽性菌である黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) の定着機構を解析し、アクセサリ遺伝子レギュレーター (Agr) システムを可逆的に抑制する環境適応型Agr (EA-Agr) 株が宿主に長く定着して薬剤抵抗性を示すことを明らかにし、Agrを阻害する化合物を見出したことは評価される。グラム陰性菌であるサルモネラに対しても抗菌剤との併用効果を示す化合物を発見し、この化合物が細菌の遺伝子Xを標的として抗菌作用を増強する可能性を見出していることも評価できる。

一方、グラム陰性菌のパーシスター出現を抑制する化合物の研究では、見出したポリフェノール化合物の抗菌増強作用について遺伝子Xへの作用を中心に検討をされているが、当初の標的としていたLon、ClpPに関しては化合物に結び付くような成果が十分でないことから、研究期間後半はこの点にリソースを集中し、パーシスター抑制のための標的としての妥当性の検証とそれらに特異的に作用する化合物の探索、同定に注力してほしい。また、パーシスターへの特異的な作用を的確に評価できる実験系の構築、ブラッシュアップも重要である。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のAgrシステム阻害化合物のスクリーニングでは、天然物ライブラリーからphysalin H、CMM313を見出しているが、physalin Hについては、合成展開および宿主毒性の高さの観点から誘導体展開は困難と思われる。CMM313については抗菌薬との併用により生体内から菌の排除を高める効果の検証が不十分である。今後は、これらのCMM313などの化合物が作用するタンパク質と化合物の構造活性相関の深掘りや化合物構造の最適化が望まれる。同時にAgrシステム阻害がEA-Agr株の排除に有効であるかを早急に検討すべきである。さらに全体を通して、どのような臨床使用が想定されるかを念頭に置きつつ、Target Product Profileを明確にして研究開発を進めてもらいたい。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和3年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

仮想人体モデルを基盤とした感染症創薬プラットフォームの構築

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

高山 和雄 (京都大学 iPS 細胞研究所 講師)

(2) 研究開発分担者

長尾 美紀 (京都大学 大学院医学研究科 教授)

岡本 徹 (順天堂大学 大学院医学研究科 主任教授)

武部 貴則 (東京科学大学 統合研究機構 教授)

横川 隆司 (京都大学 大学院工学研究科 教授)

笠原 勇矢 (医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー)

3. 総合評価コメント

ヒト気道オルガノイドと肺血管内皮細胞を組み合わせた呼吸器チップ（気道上皮－内皮バリアモデル）作製に成功し、それらを用いてSARS-CoV-2などの呼吸器ウイルスによるバリア破壊の様子を可視化、定量化することに成功し、バリア崩壊の機序を明らかにした。同時に、これらバリアモデルについて動物モデル、臨床検体との比較も行い、その有用性を示すと共に本基盤技術に基づく創薬研究への応用、企業との連携による社会実装も進めている。さらに、様々な分野の研究者と共同研究体制を構築し、研究開発を活発に推進していることも高く評価できる。また、ヒトES/iPS細胞からの腸管組織形成過程を再現できる腸管チップを開発し、抗ウイルス薬の評価だけでなく粘膜保護、腸管上皮細胞障害の回復を促す薬剤や腸管細胞株や腸管オルガノイドよりも広範な候補治療薬の探索・評価を可能としている。当初計画の着実な遂行に加え、進捗にあわせて新たな計画を追加することでインパクトのある成果が得られており、病態解明だけでなく新規治療薬の開発基盤としての新しいツールに発展することが強く期待される。

一方、SARS-CoV-2におけるスタチン系薬物については、血管内皮細胞のCLDN5の発現増加によるバリア崩壊の抑制に関するメカニズムを明確化し、他の薬剤との有効性の差異を適切に評価することで治療薬開発の道筋を示す必要がある。RSV創薬については、主たるターゲットとなる乳幼児、高齢者、肺疾患患者といった背景を反映したモデルの構築を強く期待する。抗RSV薬の核酸創薬については、これまでに他の多くの抗ウイルス核酸創薬研究で十分なin vivo効果を示す化合物が見出されていないことから、アンチセンス核酸、siRNA研究の絞り込みは十分な議論を行った上で推進していただきたい。また、医薬品研究開発の経験がある者を研究体制に加えることで、研究推進がより効率化されると思われる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

冨塚 一磨 (東京薬科大学 生命科学部応用生命科学科 教授)

(2) 研究開発分担者

香月 康宏 (鳥取大学 染色体工学研究センター 教授)

末次 正幸 (立教大学 理学部生命理学科 教授)

秋田 英万 (東北大学 大学院薬学研究科 教授)

3. 総合評価コメント

独自開発のヒト抗体産生 (Tc-mAb) マウスから予防・治療用ヒトモノクローナル抗体(mAb)候補を120日以内に創成することを目標としたExpress Hu-mAbシステムの構築を重点的に推進している。SARS-CoV-2をモデルとして、病原体ゲノム配列からの抗原mRNA作成、Tc-mAbマウスの免疫法、マウスB細胞からの抗体取得法、mRNAワクチンによるマウス免疫法など、特異的mAbを迅速に取得するための重要な要素技術の構築が順調に進んでいる。ハイブリドーマの作製工程を経ず抗体配列の取得から中和活性を有する良質な組換え抗体を作製できる技術構築が進んでいることは評価に値する。また、セルフリーでの環状DNA合成技術を開発しmRNAの迅速な生成と免疫誘導能に優れたLNPとの組み合わせによるRNA製剤の開発にも目途を付けていて、当初計画に沿って着々と成果が出ている点も高く評価できる。

一方、各々の技術要素の確立は進んでいるが、早期に各要素を一連のシステムとして検証し、最適化を図る必要がある。また、安全性については、AST、ALTが上昇しないとの言及があったが、抗体製剤で問題となるような免疫系への影響の検証が必要である。抗体産生能の低下については、LNPのロット間誤差を考慮した実験計画やロット調整に留意する必要がある。未だ、既存技術によって得られる抗体の質、作製速度を上回る結果は得られてないことから、既存技術に対する本技術の優位性を確保した上で、情報発信していくことが求められる。さらに、次のパンデミックへの備えとして、本技術が他の病原微生物の抗原にも適用可能で汎用性があることの検証に今後は重点を置いてほしい。同時に、COVID-19パンデミック時に、国内では効果が期待できる治療用ヒトモノクローナル抗体の作製までは成功したが実用化まで進めることが出来なかった問題（マスターセルバンク作製、抗体の量産化など）も整理し、その対応策についても今後検討しておく必要がある。実用化に向けた準備も必要な段階に入っていくので、外部研究者との連携および商業化に発展させるための検討も期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。