

革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ (LEAP)

令和4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
インキュベートタイプ (LEAP)
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 研究開発プログラムの概要

2 評価の概要

(1) 評価会の実施時期

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 課題別評価結果

令和4年度採択研究開発課題 研究開発代表者

・浅原 弘嗣 (東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

I. 概要

1. プログラムの概要

革新的な医薬品や医療機器、医療技術等を創出することを目的に、国が定めた研究開発目標の下、大学等の研究者から提案を募り、組織の枠を超えた時限的な研究開発体制を構築して研究を推進します。画期的シーズの創出・育成に向けた先端的研究開発を推進するとともに、有望な成果について研究の加速・深化を行います。

本事業は、ユニットタイプ (AMED-CREST)、ソロタイプ (PRIME)、LEAP、ステップタイプ (FORCE) の4つの研究タイプから構成され、LEAPは、有望ではあるものの現時点で企業などではリスクの判断が困難な成果について、速やかな実用化を目指します。

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（5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

◎秋永 士朗	NANO MRNA 株式会社	代表取締役社長
穴原 玲子	医薬品医療機器総合機構	医療機器審査第二部 審査役
井上 貴雄	国立医薬品食品衛生研究所	遺伝子医薬部 部長
井上 治久	京都大学	iPS細胞研究所 副所長／教授
阪口 亜矢子	アストラゼネカ株式会社	研究開発本部 ディレクター／プロジェクトリーダー
田中 栄	東京大学	大学院医学系研究科 教授
深見 希代子	東京薬科大学	生命科学部 名誉教授／客員教授

(五十音順、敬称略)

※◎委員長

(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
- ・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
- ・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
- ・十分な連携体制が構築されているか
- ・PMは研究開発マネジメント活動を適切に行っているか

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
- ・LEAP 終了時に技術的成立性の証明・提示、および適切な権利化ができる見込みがあるか
 - ・民間企業との連携が実施されている場合、連携は適切であり妥当性があるか（連携が予定されている場合は、連携計画は適切であり、妥当性があるか）
 - ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか（※）
 - ・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インキュベータータイプ (LEAP)
令和4年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

運動機能の増進から健康長寿を高めるシーズとモダリティ開発

2. 研究開発代表者名、プログラマネージャー (PM) 名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

浅原 弘嗣 (東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

(2) プログラマネージャー (PM)

下川 晃彦 (東京科学大学 医療イノベーション機構 特任教授)

(3) 研究開発分担者

一條 秀憲 (東京科学大学 高等研究院 特別荣誉教授)

関矢 一郎 (東京科学大学 統合研究機構 教授)

岸田 晶夫 (東京科学大学 生体材料工学研究所 教授)

関 和彦 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 部長)

成瀬 恵治 (岡山大学 学術研究院医歯薬学域 教授)

3. 総合評価コメント

本課題では、超高齢社会における重要な医療的課題の解決に向けて、これまであまり研究が進んでいなかった軟骨・腱に着目し、3つの研究項目を掲げ、運動器疾患における機能低下の改善・克服に資するシーズ開発を目指している。

具体的には、研究項目1において、慢性炎症疾患関連遺伝子の3'非翻訳領域に結合してタンパク質発現を抑制するマイクロRNA (miRNA) 候補を複数見出し、変形性膝関節症や関節リウマチモデルマウスなどの複数の疾患モデルにおいて治療効果を確認し、一定の成果を上げている。これらは有望な医薬開発候補品となりうる可能性を秘めており、産官学の核酸医薬専門家を巻き込みながら、実用化への道を切り開いていくことが期待される。

研究項目2では、ヒトiPS細胞由来腱・靭帯細胞を作成するために腱靭帯特異的マスター転写因子MKXを発現するiPS細胞を作成し、脱細胞化によって腫瘍化リスクをなくすと同時にマトリクス架橋方法などの技術開発を進め、目標とするサイズのバイオ靭帯シートの作成方法を確立したことは、独創性が高く医療ニーズにも適した研究として評価できる。

研究項目3では、腱メカノセンシングカスケードPIEZO1-MKXの運動機能における重要性を遺伝子改変マウスで証明し、化合物ライブラリースクリーニング等によって腱賦活化に有効な化合物を見出し、今後、ドラッグリポジショニングによる特定臨床研究を計画していることは高く評価できる。

一方で、研究項目1では、標的とする疾患に対して有効性を発揮するために発現抑制が必要な標的 (オンターゲット) 遺伝子群が明確化されていないことに加えて、モデル動物とヒトとの種差を意識したPOC検証が十分でない。そのため動物を用いたin vivoでの有効性の評価よりも先に、ヒト配列に基づいて設計された開発候補品でモデル動物種由来の細胞においてもオンターゲット遺伝子群をヒト由来細胞と同様

に抑制できるのかを、in vitroで検証することが必要と考えられる。また、翻訳抑制で機能するmiRNA核酸創薬の観点から、タンパク質レベルでの有効性の検証が必要と考えられるため、動物モデルでの薬効評価との橋渡しが可能となるよう、RNAシーケンス解析だけでなく、プロテオミクス解析にも取り組んでいただきたい。さらに、オフターゲット評価を含めた安全性や毒性試験の評価も不十分であることから、残された研究期間を鑑みると、標的疾患および標的分子の早期の絞り込みも必要と考えられる。

研究項目2では、既存の人工腱との差別化のためにも課題となっている骨や骨格筋など周囲の組織等との生体親和性等の評価がまだ不十分であると見受けられる。

研究項目3においても、早急に専門家やPMDAとの協議を重ねてドラッグリポジショニングによる特定臨床研究実施のfeasibilityを確認するとともに、特定臨床研究から取得できるデータを候補化合物関連誘導体や新規化合物探索研究に活用し、より安全域の広い新規化合物の探索を期待する。

研究期間の後半では、それぞれの研究項目において適切な専門家から助言を得られる研究体制・環境を構築した上で、研究開発計画の優先順位を整理して実用化を見据えた適切な研究開発マネジメントを期待する。

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いえる。