

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「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
「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・役職は評価時

I. 概要

1 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

- (1) 研究開発タイプ
- (2) 研究開発領域

2 評価の概要

- (1) 評価の実施時期
- (2) 評価委員一覧
- (3) 評価項目

II. 評価結果

令和4年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関名）

- ・浅井 禎吾 （東北大学 大学院薬学研究科 教授）
- ・福原 崇介 （九州大学 大学院医学研究院 教授）
- ・松本 壮吉 （新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授）
- ・渡辺 登喜子 （大阪大学 微生物病研究所 教授）

I. 概要

1. 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

(1) 研究開発タイプ

ユニットタイプ (AMED-CREST)

画期的シーズの創出に向けて、国際的に高い水準の成果を目指すもので、研究開発代表者を筆頭とするユニット（研究者集団）で研究開発を推進する。

(2) 研究開発領域

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) 評価の実施時期

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

- 出井 晶子（理化学研究所 環境資源科学研究センター 副ユニットリーダー）
上原 由紀（順天堂大学 大学院医学研究科 教授）
鹿角 契（中外製薬株式会社 トランスレーショナル リサーチ本部 副部長）
川上 英良（理化学研究所 数理創造研究センター(iTHEMS)、生命医科学研究センター (IMS) チームディレクター/千葉大学 大学院 医学研究院 教授）
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 総合イノベーション創発機構 ワクチン研究開発拠点 拠点長/教授）
高橋 宜聖（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 ワクチン開発研究センターセンター長）
- ◎俵 修一（(元)加計学園 岡山理科大学 獣医学部 獣医学科 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）
福田 秀行（杏林製薬株式会社 診断事業部 専門部長）
星野 一樹（第一三共株式会社 日本事業ユニット 調査役）
本間 光貴（理化学研究所 生命医科学研究センター チームディレクター）
山野 佳則（塩野義製薬株式会社 創薬研究本部 創薬疾患研究所 感染症領域 シニアフェロー）

※◎委員長

（五十音順、敬称略）

(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。
- ・成果が着実に得られているか。

イ 研究開発成果

- ・成果は新技術の創出に資するものであるか。
- ・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。
- ・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。

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 (AMED-CREST) 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。

エ 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 (AMED-CREST) 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並びに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。
- ・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。

オ 総合評価

ア～エ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、課題評価委員会に参加する課題評価委員の半数以上が「不十分である」(1点)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4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

感染症治療薬の新モダリティー天然物 2.0

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

浅井 禎吾 (東北大学 大学院薬学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

太田 邦史 (東京大学 大学院総合文化研究科 教授)

松田 研一 (北海道大学 大学院薬学研究院 講師)

尾崎 太郎 (東北大学 大学院薬学研究科 准教授)

星野 仁彦 (国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 ハンセン病研究センター室長)

平林 亜希 (国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター主任研究官)

児玉 栄一 (東北大学 災害科学国際研究所 教授)

吉川 祿助 (長崎大学 熱帯医学研究所 助教)

浜本 洋 (山形大学 医学部 感染症学講座 教授)

3. 評価結果：

創薬に資する天然物ライブラリー構築を目的とした、制限酵素での大規模ゲノム再編成による休眠遺伝子覚醒技術「TAQingシステム」、ゲノムマイニングによる天然物構造展開、マクロサイクル化合物合成といった、独自性と新規性の高い創薬手法開発をリードしている研究チームであり、創薬プラットフォームとして極めて有用性が高い。さらに世界で初めて、TAQingシステムの糸状菌への適用と形態変化株の作出に成功し特許出願を行った。このように知財化や企業連携を戦略的に進めており、社会実装に向けた展開が期待できる。研究代表者と分担者がそれぞれの創薬プラットフォームを相補的に用いながら、新たな創薬空間を切り開く体制になっている点は高く評価できる。また、ここで構築したライブラリーを用いて、非結核性抗酸菌、薬剤耐性菌、SARS-CoV-2や出血熱性ウイルスを含む広範なウイルスに対する活性評価を推進し、それぞれ複数の一次ヒット化合物を見出した。さらに、抗真菌領域を含めた評価体制を拡充することで、多面的なスクリーニングが可能な研究体制も構築している。

一方で、実用化が期待される薬効を有する化合物の発見には至っていない。スクリーニングソースに含まれる化合物と評価方法の両方の見直しや最適化が必要だと思われる。具体的には、スクリーニング対象天然物（抽出物、単離物）の拡充を行うと同時に、創薬方向性もある程度想定し、構築しているライブラリー天然物の構造多様性・物性の特徴から創薬シーズ拾い上げの狙いをどこに置くのかライブラリー活用コンセプトの設計を明確にしていくことを期待したい。また、天然物からのリード獲得が有利であ

る対象病原体の選定、既存治療薬のアンメットメディカルニーズも勘案したスクリーニング方針の策定等、研究期間内に何をどこまで進めるかといった、より具体的な研究計画とマイルストーンを時系列的に策案して、研究マネジメントをしっかりと行うことが望まれる。

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4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

革新的リバーシジェネティクスを駆使した新たなウイルス学研究の創出

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

福原 崇介 (九州大学 大学院医学研究院 教授)

(2) 研究開発分担者

加藤 大志 (東京大学 大学院医学系研究科 准教授)

小林 剛 (大阪大学 微生物病研究所 教授)

川口 敦史 (筑波大学 医学医療系 教授)

丸鶴 雄平 (東京大学 医科学研究所 助教)

岩野 智 (宮崎大学 テニユアトラック推進室 テニユアトラック講師)

3. 評価結果：

さまざまなウイルスの専門家が連携体制を構築し、リバーシジェネティクスを技術的なコアとしながらそれぞれの専門家が強みを持つ解析対象ウイルスに関する研究を推進し、感染症創薬への応用が期待される基盤的成果を得ている。得られた成果をタイムリーに論文として公表し、構築したツールや技術を外部に共有するとの方針で取り組んでおり、将来のパンデミック時の初動における産学連携にも有益な技術となることが期待される。また、皮膚透過性に優れたレポーターシステムであるAkalucルシフェラーゼを高速リバーシジェネティクス手法であるCircular Polymerase Extension Reaction (CPER) 法を用いて様々なウイルスに組み込むという技術は汎用性が高い創薬プラットフォームであり、それぞれのウイルスの増殖機構、病原性機構の解明において顕著な成果をあげている。このシステムを代表者が中心となって様々なウイルスに展開する体制になっており、今後もウイルス学研究において広範な応用が期待される。

一方、複数技術の検証が並列的に示されている反面、今後のそれぞれの技術の実用化に向けた方向性や連動性、本課題がどこに収束するのかが分かりにくい。また、現状では具体的に創薬に繋がる検証がないことから、得られた基盤的成果を感染症創薬に展開する方向性もより明確にしていきたい。例えば、このシステムを用いて、取り扱いや治療薬研究が困難だったウイルスに対する創薬や、創薬プロセスの短縮といった概念実証を得ることも期待したい。さらに、作製した人工ウイルスで構築した評価系についてベンチマークをおいて検討することで実際の化合物評価に活用できるか否かが明確化できる。このような検証を行うことで本課題の方向性が拡散することなく、実用化も視野に入れた、優先度の高いアプローチに集中していけるものと思われる。本技術は新興感染症領域における創薬イノベーションとしての期待も大きく国際連携も重要になってくるため、現段階から海外機関との協働体制構築、国際ファンディング獲得の可能性、さらに技術展開のロードマップを検討しておくことも有用と考えられる。

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4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

天然変性蛋白質(IDP)を標的とする、中分子化合物による、新しい創薬フィールドの開拓

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

松本 壮吉 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

古寺 哲幸 (金沢大学 ナノ生命科学研究所 教授)

伊東 孝祐 (新潟大学 大学院自然科学研究科 准教授)

西山 晃史 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科 講師)

真柳 浩太 (九州大学 大学院薬学研究院 講師)

廣明 秀一 (名古屋大学 創薬科学研究科 教授)

岩本 啓 (新潟大学 大学院自然科学研究科 准教授)

白井 剛 (長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部 教授)

清水 将裕 (京都大学 複合原子力科学研究所 助教)

3. 評価結果：

結核菌の休眠を誘導する天然変性蛋白質 (IDP) を創薬標的として新たな抗結核薬の創製を目指すという、これまでのアプローチと全く異なる発想で挑戦する独自性の高い研究である。IDPの作用機序の解明と阻害薬開発については、機能解析、構造解析、薬剤デザイン、情報学の専門家がバランスよく配置されており、有機的に連携していることが伺え、IDP, IDR (天然変性領域) を標的とする研究でもあることから、学術的にも価値のある研究と考えられる。特に、構造解析を候補化合物の検証早期段階から積極的に取り入れ、IDPと化合物間相互作用を可視化することで、阻害機構の理解をより深めており独創性も高い。ここで見いだした新規抗結核化合物は、これまでの抗菌薬と全く異なる作用機序を持つため、実用化が進めば休眠・ストレス応答機構を持つ細菌に対して効果的な治療法になることが期待され、社会的なインパクトも大きいと思われる。TB Allianceとの共同研究、GHIT Fundの活用により、今後、Target research phaseから臨床開発段階・product development phaseへの移行を積極的に目指していくことが望まれる。

一方で、研究成果が基盤的知見にとどまる部分もあり、医療応用や臨床開発に向けた戦略がまだ十分に具体化されていない点が見受けられる。また、休眠制御機構を対象にした医薬品候補であるにもかかわらず、休眠菌に対して有効なのか、単剤治療なのか他の医薬品との併用治療なのか等のシナリオが示されていない。特に、休眠により治療抵抗性を獲得した結核菌に対して有用であるというクレームをサポートする動物実験の結果は必須であり、今後早期に実施することが望まれる。さらに、結核治療のスタンダードレジメンのAdd-onの可能性も示唆しているが、結核のスタンダードレジメンの医薬品は薬剤相互

作用も多いので、早い段階で相互作用についても検討を行うことが必要である。プロジェクト全体としての方向性や出口戦略を明確に示すことが重要と考えられるので、今後さらに、国内のみならず海外機関との国際連携・パートナーシップを強化して、臨床応用を含めた成果の価値最大化を目指していただきたい。

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4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

広域スペクトルを有する抗ウイルス薬開発を目指した創薬標的探索と次世代創薬モダリティの基盤構築

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

渡辺 登喜子 (大阪大学 微生物病研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

足達 俊吾 (国立がん研究センター プロテオーム解析部門 部門長)

高橋 大介 (慶應義塾大学 理工学部 准教授)

笠原 勇矢 (医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 創薬デザイン研究センター プロジェクトリーダー)

秋田 英万 (東北大学 大学院薬学研究科 教授)

3. 評価結果：

ウイルス学をバックグラウンドとする研究代表者を中心に、異分野研究者との連携体制のもとで研究を進めることで、複数のRNAウイルス（エボラウイルス、H5N1インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2ウイルス）の感染制御に関わる宿主因子の特定に至っている。共通性の高い宿主因子を優先しているが、インフルエンザの亜型、株による特異性の相違も見出しており、インフルエンザ対策への貢献も期待される。阻害活性のあるアンチセンス核酸の獲得、阻害剤候補物質の細胞へのデリバリーとして天然糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド (MEL) 含有LNPやssPalm-LNPを利用する独自性のある取組みもなされており、選抜した阻害剤の*in vivo*有効性の検討が期待される。ヒト呼吸器オルガノイド作製とそれらを用いたインフルエンザウイルス評価法の確立は、サイトカインストーム評価も含めた重症化呼吸器感染症に対する技術基盤としても価値が高いと考えられる。

一方で、選抜されたアンチセンス核酸候補の*in vitro*抗ウイルス活性が、体内動態特性も含めて考えた際に*in vivo*活性を期待できるレベルなのかとの懸念がある。核酸医薬については、感染症治療薬として求められる想定投与量や安全性基準が、既存抗ウイルス薬と対比されることから、その観点でのベンチマーク設定を考慮する必要がある。また、核酸医薬は安全性の問題で開発中止になるものも多いので、動物実験に際し毒性学的な検討（肉眼所見のみならず、組織学的所見等も含む）も併せて行うべきである。特に経肺投与を念頭に置いているとのことだが、拡散性等も重要になるのでDDSも早い段階で検討すべきであると考えられる。フコイダン誘導体のアプローチは宿主因子コンセプトとは異なるので、従来のメディシナルケミストリーによる抗ウイルス薬研究の一つのモダリティとして位置付け、標的ウイルスを絞り込んだ探索研究を展開した方が効率的と考えられる。研究期間の後半では、動物モデルで抗ウイルス効果を示すアンチセンス核酸や糖鎖誘導体を取得すべく、最適化や製剤化など実用化につながる成果の創

出を最優先に行い、リソースの拡散に留意した研究コーディネーションを期待している。

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。