

革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ

令和 2 年度採択 研究開発課題 事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業

「難治性神経筋疾患の画期的治療に向けた筋特異的受容体チロシンキナーゼ活性化剤の開発」

研究開発課題

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 本課題の概要

- (1) 革新的先端研究開発支援事業
- (2) 研究開発タイプ
- (3) 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2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)

- ・菅 裕明 (東京大学 大学院理学系研究科)

I. 概要

1. 本課題の概要

(1) 革新的先端研究開発支援事業

本事業は、国が定めた研究開発目標の下で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体制を構築し、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加速・深化することにより、革新的な医薬品や医療機器、医療技術等に繋がる画期的シーズの創出・育成することを目的とする。

(2) 研究開発タイプ

革新的先端研究開発支援事業は、ユニットタイプ (AMED-CREST)、ソロタイプ (PRIME)、ステップタイプ (FORCE)、インキュベートタイプ (LEAP) の4つの研究開発タイプから構成される。インキュベートタイプ (LEAP) は、ユニットタイプ (AMED-CREST)、ソロタイプ (PRIME)、ステップタイプ (FORCE) 等で創出された世界をリードする顕著な研究成果を実用化に向けて加速的に発展させて、企業やベンチャーなどに研究開発の流れを継承することを目的として研究開発を推進する。

(3) 研究開発領域

該当なし。

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

- ◎秋永 士朗（NANO MRNA 株式会社 代表取締役社長）
小林 博幸（塩野義製薬株式会社 ヘルスケア戦略本部 イノベーションフェロー）
服部 信孝（順天堂大学 学長補佐）
※◎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 研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

イ 研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・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たか
- ・十分な連携体制が構築されていたか
- ・PMは研究開発マネジメント活動を適切に行ったか

エ 今後の見通し

- ・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

オ 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・技術的成立性の証明・提示、および適切な権利化ができたか
- ・民間企業との連携が実施された場合、連携は適切であり妥当性があったか
- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・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）が図られていたか

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。

II. 課題評価結果

革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ (LEAP)
令和2年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

難治性神経筋疾患の画期的治療に向けた筋特異的受容体チロシンキナーゼ活性化剤の開発

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

菅 裕明 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)

(2) プログラマネージャー (PM)

久保 祐一 (東京大学 大学院理学系研究科 特任専門員)

(3) 研究開発分担者

高木 淳一 (大阪大学 蛋白質研究所 教授)

樋口 理 (国立病院機構長崎川棚医療センター 臨床研究部 室長)

山中 宏二 (名古屋大学 環境医学研究所 教授)

重本 和宏 (東京都健康長寿医療センター研究所 老年病態研究チーム シニアフェロー)

3. 評価結果

本研究開発課題は、これまで根本的な治療が困難であった重症筋無力症 (MG) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) といった難病性神経筋疾患、及び高齢化により患者数が増加しているサルコペニアのような社会的な要請の高い疾患の治療に資する筋特異的受容体チロシンキナーゼ (MuSK) 活性化剤を開発し、前臨床試験を目指した研究開発を推進することを目的とした。

新規なMuSK活性化剤として、MuSK活性化特殊環状ペプチド、本ペプチドのファーマコフォア配列をFcドメインにグラフトしたミラボディ分子 (MB) またはユビキチンにグラフトしたUボディ (Ubody)、及びそれらの多量化体や脂質修飾分子を精密に設計・合成し、MuSK活性化機能を検証した。その結果、①四量化したUbodyが細胞膜上のMuSK分子をクラスター架橋することで、低pMレベルで活性化出来ることを見出し、立体構造解析によりその分子基盤を明らかにした。②脂肪酸修飾特殊環状ペプチドとUbodyテトラマーの二つのモダリティを用いて、MGモデルラットの疾患症状の改善を確認した。特に、脂肪酸修飾特殊環状ペプチドにおいて改善効果は顕著で、マウスにおいて短時間で筋力回復が起こることを示した。さらに、③ALSの前臨床モデル (SOD1-ALSマウス) において、MB投与により疾患症状の改善が量的に見られること、またUbody-MB複合体でも改善傾向がみられることを明らかにした。

MuSK活性化という新規治療コンセプトに関しては、本プロジェクト開始後にArgenx社が同様なコンセプトで開発されたアゴニスト抗体ARGX-119を報告し、2025年の時点では既にPhase Ib試験が実施され先天性筋無力症候群でのPOCが報告されている。従って、本プロジェクトが当初計画していたFirst-in-class/First-in-humanは未達となったが、複数の難治性神経筋疾患を対象とした前臨床研究が計画的に推進され、MGでは、MuSK活性化による疾患改善を動物モデルで明確に示し、当初想定していた前臨床POC

を着実に達成した点は評価できる。また、ALS に対する NMJ保護アプローチやサルコペニアに対する筋質改善効果も新規性が高く、医療分野の進展に寄与する成果である。今後、開発を進めていく上で先行品との差別化戦略が必要である。

標的タンパク質結合性環状ペプチドをFcドメインまたはユビキチンにグラフトしたMBまたはUbodyは、抗体とも環状ペプチドとも異なる全く新しいモダリティであり、また構造生物学的解析に基づき作用機序を解明したことは、新技術の創出および医療分野の進展に資する成果であり、将来のペプチド創薬に大きなインパクトを与える。本モダリティは本研究の成果によりその有用性が証明され、他の疾患標的への展開も期待される。

プログラム・マネージャー（PM）は、ライセンスアウト推進について研究開発代表者と共に研究実施と出口戦略を推進し、ミラバイオロジクスへの導出に成功した。また、研究チーム体制は、研究開発代表者を中心に、基盤技術開発、モダリティ創製、疾患モデル評価を担う複数機関が明確に役割分担され、適切に構築されていた。実施体制とPMの統括は、LEAPプログラムとして適切かつ効果的であった。また、本課題の主要成果について、特許出願が完了している。東京大学TLOからバイオベンチャーへの排他的ライセンス契約が成立しており、実用化に向けたIP戦略が整備されている。さらに、人材育成の観点で、若手研究者が研究の中核を担い、外部資金獲得や昇進等にもつながる機会となっていることも評価できる。

一方で、研究期間および予算制約により、大型動物による薬効検証が未達成となった。成果の成熟度には対象疾患間で差が認められ、ALSでは探索的POCは得られたものの、効果を強く裏付ける決定的エビデンスには至っていない。また、サルコペニアに関しては、MuSK活性化による治療可能性の概念的裏付けは示されたが、疾患特異的モデルにおける機能改善を明確に示す前臨床POCの確立には至っておらず、今後の導出先のバイオベンチャーでの追加検証が必要であり、対象疾患が長期投与を必要とする性質上、化合物の安全性や免疫原性等の評価を慎重に進め、リード化合物を速やかに選定することを期待する。そのためにベンチャーキャピタルおよび製薬企業等との連携を強化して開発に必要な資金を調達する必要がある。

確立した科学的な基盤をもとにさらなる改良を加えた新規分子を開発することで、画期的な日本発の創薬の実現にむけてさらに前進することを期待する。

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。