

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 5 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

「デザイン染色体による免疫系ヒト化動物の創成と創薬応用」

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5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)

- ・香月 康宏 (鳥取大学 染色体工学研究センター)

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）
- 伊藤 亮治（公益財団法人実中研 ヒト化モデル研究部 室長）
- 井上 克枝（山梨大学 大学院総合研究部医学域 教授・部長）
- 加藤 慎一郎（独立行政法人 製品評価技術基盤機構 フェロー）
- 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）
- 齊藤 泰之（島根大学 医学部 教授）
- 平原 潔（千葉大学 大学院医学研究院 教授）
- ※◎委員長
（五十音順、敬称略）

(3) 評価項目

書面審査及びヒアリング審査の評価項目は、次のとおりとする。

(1) 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

(2) 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

(3) 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

(4) 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をすべきか
- ・ 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

(5) 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

(6) 総合評価

(1) ～ (5) を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする。

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5年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

デザイン染色体による免疫系ヒト化動物の創成と創薬応用

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

香月 康宏 鳥取大学 染色体工学研究センター 教授

(2) プログラムマネージャー (PM)

齋藤 宏暢 鳥取大学 染色体工学研究センター 特任教授

(3) 研究開発分担者

秋田 英万 東北大学 大学院薬学研究科 教授

押村 光雄 株式会社 Trans Chromosomics 研究所 代表取締役／研究所長

高橋 亘 第一三共株式会社 研究開発本部 非常勤顧問

冨塚 一磨 東京薬科大学 生命科学部応用生命科学科 教授

中面 哲也 国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野 分野長

馬場 義裕 九州大学 生体防御医学研究所 教授

3. 評価結果

従来の動物モデルはヒト免疫との乖離が大きく、臨床免疫原性や薬効の予測精度に限界があった。本研究は、研究開発代表者らが開発した独自の染色体工学技術で大型のヒト遺伝子を傷なく搭載して、BCR/TCR/HLAといった免疫の根幹モジュールをマウスに導入した「免疫系ヒト化マウス」を作製することで、有効性と安全性を兼ね備えたバイオ医薬品の研究開発の加速、成功確率向上に貢献することができる。

本課題の目標は、独自の染色体工学技術により、ヒトの細胞性免疫、液性免疫における外来異物認識システムを忠実に再現するヒト免疫系モデルTCマウス群、および次世代ヒト抗体産生TCマウス群を開発することである。ヒト免疫の中心的要素となる抗体産生系 (BCR)、細胞性免疫 (TCR)、抗原提示系 (HLA) のすべてをヒト化して統合した“免疫系完全ヒト化マウス”である「Ultimmuneマウス」を作製することを目指している。BCRは、従来技術の導入効率を改善する方法を確立した。「細胞性免疫 (T細胞)」「抗原提示系 (HLA)」は、複雑で時間を要するため従来技術では導入が困難と考え、次世代染色体工学技術の最適化を図り、下記の3つの技術開発を行い、それぞれ論文投稿・プレス発表を行ってきた。

- ① 新規染色体導入法の開発によりヒト細胞からヒト染色体を直接取り出すことで、作業が数年から数ヶ月に短縮した。
- ② 新規染色体転座技術の開発により組換え酵素/組換えサイトを使わず、短期間でクローニング可能とした。

③ 染色体ミニマル化技術の開発により特定の遺伝子領域だけを残すことを可能とした。

これらの技術の開発により、巨大遺伝子導入とヒト化マウス作製の容易化ができ、マウス作製の期間短縮を可能とし、BCR/TCR/HLAすべてを導入した“免疫系完全ヒト化マウス”である「Ultimmuneマウス」の作製の最終段階まで進捗した。合わせて子孫伝達も可能となった。

本研究の強みは、染色体導入やミニマル化など、他に類を見ない精緻な染色体工学技術である。この技術を基盤とし、完全ヒト抗体産生マウスを利用した自己免疫疾患モデル、さらにはmRNA-LNPを活用した迅速なモノクローナル抗体取得法など、創薬研究に直結する方法論が確立されつつある。また、ヒトHLA/TCR/BCRを搭載したマウス系統の有効性確認が着実に進んでおり、「Ultimmuneマウス」の作製が本事業開始3年で最終段階まで進んだことは、独自の基盤技術としての完成度の高さを示す象徴的成果である。本研究の技術構築レベルは極めて高く、オンリーワン技術として海外との差別化要因にもなり得る。

事業化に向けた展望について、マウス販売という物品提供だけではなく、評価系そのものを価値として提供する技術ライセンスビジネスに転換した点は産業界のニーズとマッチする可能性が高く、特殊な技術基盤を有する本染色体工学技術にとって有用である。一方、乗り越えるべき課題も多く、更なる努力が必要となる。

今後は、「Ultimmuneマウス」における偽陽性・偽陰性を最小化し、ヒト反応を正確に再現できるかなどの検証とともに、事業化に向けた戦略的な選択と集中を図りながら、研究成果の社会実装に向けて着実な進展を遂げることを期待したい。

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いえる。