

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3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

「化学を基盤とした mRNA の分子設計・製造法の革新とワクチンへの展開」

研究開発課題

課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は、評価委員については課題評価時、
研究開発代表者については研究開発期間終了時。

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

2 評価の概要

- (1) 評価の実施時期
- (2) 課題評価委員一覧
- (3) 評価項目

II. 評価結果

令和3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）

・阿部 洋 （名古屋大学 大学院理学研究科）

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。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発終了後に実施。

(2) 課題評価委員一覧

石川 俊平 (東京大学 大学院医学系研究科 教授)

戎野 幸彦 (Axcelead Drug discovery Partners 株式会社 プロジェクトマネジメント
シニアダイレクター)

小比賀 聡 (大阪大学 大学院薬学研究科 教授)

垣見 和宏 (近畿大学 医学部／大学院医学研究科 主任教授)

◎小林 博幸 (塩野義製薬株式会社 ヘルスケア戦略推進本部 イノベーションフェロー)

※◎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. 研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか。
- ・予定していた成果が着実に得られたか。

イ. 研究開発成果

- ・実証フェーズについては、PoC の証明・提示、及び適切な権利化がなされたか。
- ・実証フェーズについては、成果は企業導出等を可能とするレベルであるか。
- ・必要な知的財産の確保がなされたか。
- ・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。
- ・研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか。

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、PoC の証明・提示、及び適切な権利化に向けた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。
- ・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たか。
- ・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たか。
- ・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか。

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

- ・ 成果の医療分野への寄与は期待されるか。
- ・ 成果の社会的な寄与は期待されるか。
- ・ 成果の科学的な寄与は期待されるか。
- ・ 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

アからオまで勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

II. 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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

化学を基盤とした mRNA の分子設計・製造法の革新とワクチンへの展開

2. 研究開発代表者名、プログラクマネージャー及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

阿部 洋 (名古屋大学 大学院理学研究科 教授)

(2) プログラムマネージャー (PM)

金 承鶴 (名古屋大学 大学院理学研究科 特任教授)

(3) 研究開発分担者

内田 智士 (東京科学大学 総合研究院 教授)

佐和 貞治 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授)

清水 義宏 (理化学研究所 生命機能科学研究センター チームディレクター)

浜田 道明 (早稲田大学 理工学術院 教授)

柳 靖雄 (横浜市立大学 大学院医学研究科 客員教授)

岩崎 信太郎 (理化学研究所 開拓研究本部 主任研究員)

3. 評価結果

mRNA 医薬研究は、新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの実用化を契機として、感染症、がん治療、希少疾患、再生医療等への応用が期待される基盤技術となった。一方で、安定的な社会実装のためには mRNA の製造純度、品質管理、翻訳効率、安定性、免疫応答制御、送達方法などに関する課題が多く残されている。本研究開発課題では、従来の生物学的合成法や標的組織及び細胞への送達方法の改良に依存するだけでなく、核酸化学技術基盤として mRNA 分子そのものを精密に設計・製造することにより、次世代 mRNA 医薬の基盤技術を構築することを目的とした。

本研究開発課題では、まず、mRNA の 5'末端キャップ構造に着目し、高純度なキャップ化した mRNA を得るための独自技術を発展させた。99.5%という高純度の mRNA の製造基盤を構築するとともに、標品に含まれる未キャップ RNA や二本鎖 RNA 等の不純物が自然免疫反応や翻訳抑制を引き起こし、mRNA 標品の翻訳活性やワクチン効果を低下させることを明らかにした。この成果は、mRNA 医薬において「純度」が単なる製造管理項目ではなく、有効性と安全性に大きく関与する本質的な因子であることを示す。そして、この高純度の mRNA を従来比 1/10 という低コストで製造できる方法を確認した。これらの成果は、今後の社会実装に大きく貢献するものと評価できる。

次に mRNA の特定の位置に化学修飾を精密に導入する方法と化学合成 RNA 断片の連結技術や末端構造制御技術を組み合わせることで、mRNA の安定性、翻訳効率、免疫刺激性を分子レ

ベルで制御する次世代 mRNA 設計の可能性を示した。さらに、環状 mRNA にキャップ構造を導入する独自の設計により、従来型の環状 mRNA を大きく上回る翻訳効率と翻訳持続性（従来比 200 倍以上）を実現し、環状 mRNA を次世代 mRNA 医薬プラットフォームとして展開する基盤を確立した。これらの成果は、著名な国際学術誌に 40 報以上掲載され、mRNA 分子設計研究の新たな方向性を示すものと評価できる。

医療応用面では、高純度 mRNA のワクチン効果を複数の実験系で実証した。モデル抗原を用いた検証では、高純度 mRNA が抗体誘導活性を大きく向上させることを明らかにした。また、感染症領域では、抗菌薬耐性が国際的課題となっている緑膿菌感染症に対して、高純度 mRNA ワクチンが強い免疫誘導能を示すことを報告した。がんワクチン領域では、mRNA の免疫刺激性を精密に制御することで細胞性免疫を高め、抗腫瘍効果を増強できることを示した。眼科疾患領域では、病的な網脈絡膜血管新生を対象とする mRNA ワクチンの有効性を複数の動物モデルで示し、反復的な眼内注射に依存する既存治療とは異なる新たな治療概念の可能性を示した。これらの成果も、mRNA 医薬の応用範囲拡張を示したものとして著名な国際誌に数多く掲載された。

上述の成果をもとに、本研究開発課題では、核酸化学に基づく mRNA 分子設計・製造技術の中核として、品質管理、配列設計、改変転写酵素を用いた非天然核酸導入、環状 mRNA、疾患応用を統合した国産 mRNA 医薬プラットフォームを構築した。特に、高純度 mRNA 製造技術と分子設計技術を、感染症、がん治療、眼科疾患等の医療応用へ近づけた点は、本研究開発課題の大きな成果と言える。本成果は、将来の mRNA ワクチン・mRNA 治療薬の高度化、安全性向上、国内製造基盤の強化につながるものであり、次世代 mRNA 医薬の社会実装に向けた重要な基盤形成として高く評価できる。知財の面でも、PCT 出願を含む 15 件以上の特許出願により包括的な権利化を実現し研究から実装に向けての具体的な活動がなされている。以上、当初計画はほぼ全て達成しており、一部は上述のように研究開発目標を大きく上回る項目もある。

研究開発は名古屋大学を代表グループとして理化学研究所、早稲田大学、東京科学大学、京都府立医科大学、横浜市立大学の各チームが連携して実施された。代表グループを中心に mRNA の設計、製造、品質評価、機能評価、疾患応用を一体的に進める研究開発体制を構築した。若手の研究者にも多くの研究の機会を与え本研究が次世代の人材育成にも貢献している点も高く評価できる。本成果は研究開発代表者の強いリーダーシップと研究に関わったメンバーの高い目的・目標意識によるものと考えられる。

プログラム・マネージャー（PM）は、上述のチームを束ね研究実施や出口戦略を推進し、バイオベンチャーの設立や特許の出願などに携わった。プロジェクトを牽引した PM の働きは評価できる。実施体制と PM の統括は、LEAP プログラムとして極めて適切かつ効果的であった。

課題としては、非臨床 Proof of concept（PoC）は獲得されつつある一方、ヒト PoC 取得は今後の研究において大きなマイルストーンになる。このマイルストーン達成のためには企業との連携や企業導出に関しても継続的な調査を通じてニーズを把握し、どの領域でどの分野の研究が求められているのかを考慮する必要がある。ヒト PoC の獲得及び社会実装の加速には、国内製薬企業、CDMO、スタートアップ等との連携を一層強化し、製造・開発・事業化を見据えたオールジャパン体制の構築が重要である。また mRNA 医薬分野は海外企業の特許網が厚いため、

本研究開発で得た国際知財・競合特許対応を強化することも重要である。

本研究で確立した科学的な基盤をさらに今後の臨床につなげる為に CMC（Chemistry, Manufacturing, Control）の最適化、スケールアップ、規制対応などのハードルを乗り越えて画期的な日本初の創薬の実現に向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極めて優れた成果が得られていると言える。