# 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業　AMEDの取り組み

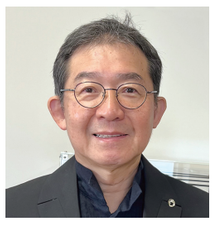
## 13課題で企業導出　5年計画の最終年度迎え順調な成果

先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業は、我が国の先端的なバイオ医薬品や治療法の国際競争力を強化するため、2019年度から5か年の計画で国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が実施する委託事業である。この事業では、遺伝子導入技術（遺伝子治療、免疫細胞療法）、遺伝子発現制御技術（ゲノム編集、核酸医薬）、バイオ医薬品（抗体、糖鎖等修飾ペプチド、中分子、ワクチンなど）の高機能化や、ドラッグ・デリバリー・システム、効果・安全性評価、イメージング等の周辺等の基盤技術を開発するとともに、それら要素技術の組み合わせ、最適化によるバイオ創薬等に関する強固な技術基盤を形成し、事業完了までの企業導出達成を目指す。現在までに、プログラムスーパーバイザー（PS）・プログラムオフィサー（PO）等の指示の下、同事業を円滑に運営するスキームを確立し、13課題の導出を達成した。今回の特集では、PS、POと文部科学省、AMEDの事業担当者に同事業の5年間の総括とともに、今後の発展性のビジョン・期待を寄稿していただいた。次頁以降では課題採択者の実績と今後の展望をまとめて紹介する。

（新年特集「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」5～8面）

## 採択課題を臨床試験に導く　実用化への課題解決に注力

### 今後が楽しみ



**宮田敏男**　プログラムスーパーバイザー　東北大学大学院医学系研究科教授

近年の実用化研究を加速する政策の下、低分子医薬品に関しては、アカデミアからでもヒット化合物探索から始まって構造最適化、GMP合成／製剤化、非臨床GLP試験を経て、医師主導治験に至るまで実施することが可能になり、開発実績やノウハウを着実に蓄積できつつあります。これに対し、バイオ医薬品はまだまだノウハウや経験の蓄積がありません。革新的なバイオ医薬品を創出するためには、単に要素技術やコンセプトを発見するだけでなく、複数の要素技術の組み合わせ、アカデミア、バイオCRO、製薬企業（バイオベンチャー）間でのオープンイノベーションの「場」を提供して経験やノウハウをつないだりするなど、多くの課題を抽出して、皆で解決しなければいけません。そうでなければ、学術的に画期的な成果を出したとしても、生産技術上の課題、知的財産上の課題、薬事法上の課題がネックとなり、バイオ医薬品は生まれません。

日本医療研究開発機構（AMED）では、令和元年度より「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」を5年間実施しています。抗体・ペプチド医薬、核酸医薬、細胞医療、遺伝子治療、ゲノム編集、ワクチン、デリバリーシステムなど、バイオ医薬品に関わる30件の多様な研究開発テーマを採択しました。企業導出が目標とされ、必要な支援（知財、契約、非臨床試験、薬事などの助言）を行う体制を整備した結果、令和5年12月4日現在で導出認定課題は13件（全58件）と予想以上の成果を創出できました。

特に注力した点は、採択課題の非臨床試験、さらには臨床試験へのステージアップのための取り組みでした。採択された多くの課題は探索的段階であり、研究室レベルでのコンセプト段階です。実用化につなげるためには、安全性、薬物動態などの基本的な医薬品情報を確保し、それぞれのモダリティに適した疾患を見いだし非臨床薬理試験（動物試験）で確認する必要があります。このためには、非臨床試験に必要な医薬品を合成確保することに加えて、適切な安全性、薬物動態、薬理試験を実施する必要がありました。さらに、臨床試験へのステージアップのために、臨床現場の先生方との連携強化も図りました。バイオ医薬品の実用化には長い開発期間と多額の開発資金も必要です。本事業など公的資金のみで全てを賄うことは難しく、外部資金、特にVCなどの投資も積極的に活用することが不可欠です。本事業の目標とは異なりますが、結果として期間内に本事業から新規スタートアップ企業も数件立ち上がりました。これらプロジェクトの今後の進展がとても楽しみです。

## アカデミア発の医薬品　一日も早く患者のもとに

### プログラムオフィサー４氏　５年間の総括と期待

**金田安史**　大阪大学理事・副学長

### 研究者の意識が変わった　成果導出への努力が研究の深化生む

AMEDの先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業も今年度が最終年度となりました。私は開始時より本事業のPOとして加わっています。

様々な画期的な研究成果が実り、企業導出も確実になされるようになりました。私の担当課題でも予想を上回る進捗がみられたものもあります。2022年1月の科学新聞では、その要因の1つが、支援班によるきめ細かで粘り強い研究者の指導であること、もう1つは、基礎研究の成果を導出に結び付けるため分担研究者を選抜してチーム編成を行うなど、予算面においても柔軟な対応がなされたことであると記載しました。

そのことは今も同じ思いですが、さらに感じるのは、成果の導出の意義についての研究者の意識が変わったように思えることです。導出するという目標に向かって研究を進めることが、研究の幅も広げ、そこから出てくる課題の深掘りによって研究自体が進むという感触を持たれた研究者が増えているように感じるのです。これこそが今後、このような医薬品開発を進め日本の健康医療に関与するというAMEDが掲げる大目標達成を確実にする最も大きな要因となり、本事業の最大の成果ではないかと思っています。

また企業に導出した成果は、あとは企業任せになるので、どのように医療貢献ができていくのかは不明です。企業をコントロールすることはできませんが、治療薬として実際の臨床でどの程度役立っているのかどうかも知りたいところです。できる限り革新的な成果を導出することで、将来の健康医療への貢献を実現できるのではないでしょうか。そのためにも研究者の導出への意識が変わってきていることは大変心強く、POとして携わらせていただいた意義があったのだと感じております。

研究者の方々のご研究のますますの発展を祈念しております。

**大滝義博**　㈱バイオフロンティアパートナーズ代表取締役社長

### アカデミア発創薬エンジン　構築進め成果を世界に発信

バイオ創薬の分野で、日本は創薬標的となる分子を発見するなど世界に対して一定の貢献を続けてきました。しかしながら、それを受けての実用化が欧米の製薬企業により成し遂げられる等、開発の面で後れを取る例も出てきました。その結果、多額の研究費を注いでも社会実装に至る成果が見えないではないかとの指摘もされました。

ただし、そもそも基礎研究を担っている研究者で、自ら医薬品候補物質の探索から、非臨床試験、臨床治験、そして、承認申請までの過程を熟知している方は限られており、一気通貫で社会実装までを達成することには無理があったと言えます。特に創薬分野においてはアカデミアの研究成果を、ある時点で承認申請を目指す企業に引き継ぐ必要があります。そのため、アカデミアの研究者にも医薬品開発の過程を充分に理解していただき、企業導出につながる質の高いデータを蓄積していただくことが重要となります。

そこで、創薬の過程を熟知している製薬企業在籍者や出身者に参加していただいて支援班を構築、研究者に寄り添って伴走支援する仕組みを取り入れることにより、迅速、かつ確実に企業導出に至る医薬品候補を創出できるアカデミア発の創薬のためのエンジンができるのではないか、加えて、各研究者の有する技術シーズを他の研究者の要素技術と組み合わせることにより、境界領域の新規医薬品開発や知財強化につなげ差別化できるのではないかと考え開始したのが先端バイオ事業なのです。

その結果、58件の企業導出に成功し大きな成果を上げることができました。先端バイオ事業の後継事業では、さらに企業と連携を密にして、研究・開発・製販までを一気通貫で管理・支援できるアカデミア発創薬エンジンのブラッシュアップに努め、世界に発信できるバイオ医薬品を一つでも多く導出できることを期待しています。

## バイオ医薬の新しい産学連携に期待

**堀内　正**　慶應義塾大学病院臨床研究推進センター訪問教授

AMED「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」（革新バイオ）の後継事業である「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」（先端バイオ）は、令和元年にスタートし、今年度（令和5年度）が最終年度になります。現時点で、事業の目標である「6割の先生の課題が企業導出」を達成しつつあり大きな成果をあげております。成果をあげた具体的な要因は、hands-onで各課題の進捗管理・支援を担う「支援班」の設置です。革新バイオにも同じような組織がありましたが、先端バイオでは東北大学、東京医科歯科大学、慶應義塾大学が参加し、その機能を大幅に拡大しました。この支援班のメンバーに加えて、4人のPO・AMEDスタッフが宮田PSの指導の下で一体となり、進捗管理・知財戦略・企業導出戦略等の質の高い支援を行い、大きな成果をあげることができたと考えております。

今回の先端バイオ事業では多くの企業導出に成功しましたが、まだ、患者様の手にはほとんど届いていません。先端バイオの後継事業にあっては、ぜひアカデミアが開発企業と一体となり、非臨床、臨床、製販まで展開できる事業になり、アカデミア発のバイオ医薬が一日でも早く患者様のもとに届くことを期待します。

バイオ医薬品の開発は低分子医薬に比べてはるかに複雑です。特に原薬製造・製剤化はバイオ医薬のどのモダリティーでも数億から数十億の多額の開発費が必要です。このハードルを越えるためには、新しい形の産学連携が形成されること、すなわち、国からの支援と、産業界との連携が十分なアカデミア発バイオベンチャーの育成が急務です。近い将来、バイオ医薬開発のためのアカデミア、バイオベンチャー、製薬企業が一体となった日本版エコシステムが醸成されることを熱望します。

**津本浩平**　東京大学大学院工学系研究科教授

### 優れた事業運営　今後のモデルに

本邦の次世代バイオ創薬を牽引する先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業も最終年度になりました。本事業は、優れた基礎的研究成果はもとより、技術等の「企業への導出」を大きな目標として参りました。そのために、経験豊富な研究者・技術者から構成される支援班体制を構築しております。本プロジェクトのすべての課題は、支援班、PS・POとの緊密な連携のもと、研究開発が進められ、確実に成果を蓄積してきました。結果として、当初目標を上回る導出数となりました。このように、本事業においては、今後の基盤技術開発事業推進のモデルとなる優れた運営が展開されていると思います。

バイオ医薬品開発においては、低分子医薬品と同様あるいはそれ以上に、新たな要素技術を提案するとともに磨きをかけること、探索からデザイン、生産、開発と一気通貫にシステム化すること、の双方を常に意識する必要があります。しかも、低分子医薬とは異なり、バイオ医薬はいまだ発展途上であり、システム化そのものが研究対象になっています。それは、一研究グループだけで対応できるものではありません。本事業では支援班の指導の下、ビジュアライゼーションが図られています。企業導出され、活用されていく中でシステム化を通じて磨きをかける成果も出ています。

今後は、アカデミア研究により蓄積される知の価値化への要請がますます高まることでしょう。バイオ医薬品開発研究は、核酸医薬、細胞医薬も含めたモダリティ創薬の発展が本格化することで、新しい時代を迎えています。本事業が先導する潮流が、今後さらに発展するものと確信しております。

## 事業担当者メッセージ　関係者の協力仰ぎ今後も努力

**丈達泰史**　日本医療研究開発機構　創薬事業部 部長

### 日本のアカデミア発　グローバルなバイオ医薬品創出目指す

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は、医療分野の研究開発およびその環境整備の中核的な役割を担う機関として設立され、９年目（第２期の４年目）を迎えています。創薬事業部が担当する事業は17を数え、かなり複雑な状況で並行して、また連携しながら走っているところです。

その中の一つとして、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業は、アカデミア発のバイオ医薬品の革新的なシーズや基盤技術の知的財産化を図り企業導出することを目的として、革新的なバイオ医薬品創出に必要な要素技術の開発を、2019年より推進して参りました。これまでに、既に支援を終了した課題も含めまして、合計30の研究開発課題を支援してきました。本事業は今年度で事業の最終年度となりますが、ＰＳ・ＰＯによる指導や助言、支援班によるサポートもあり、既に13課題で企業導出を達成するなど（2023年12月４日時点）、順調に成果を上げております。

一方で、専門家からは、「ＡＭＥＤが支援して画期的な新薬に結びついた事例が少なすぎるのではないか」との意見も出されているため、第３期に向けた創薬支援のあり方についてはしっかり議論する必要があると考えており、必要な改善を行っていく所存です。その結果、ＡＭＥＤはこれからも医療分野における基礎から実用化までの一貫した研究開発を推進し、日本発の革新的バイオ医薬品を最短で実用化して患者の皆さんに届けられるよう、関係者の皆さまのご協力を仰ぎながら、研究者と一体となって事業を推進して参ります。今後とも、ご支援をよろしくお願い致します。

**釜井宏行**　文部科学省研究振興局ライフサイエンス課長

### 新事業では早期から企業連携　社会実装確度の向上目指す

謹んで新春のお慶びを申し上げます。

令和元年度に開始した先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業は、今年度が最終年度となりました。年々拡大するバイオ医薬品の世界市場に対し、我が国発のバイオ医薬品等の創出は喫緊の課題となっています。

本事業は、抗体やペプチド、核酸、遺伝子治療、細胞治療といったバイオ・中分子医薬品について、アカデミアの優れた技術シーズを医薬品創出につなげることを目的としてきました。上記バイオ医薬品等の高機能化につながる個別の要素技術の開発や要素技術の組み合わせの開発を支援し、これらの技術を社会実装に向けて企業に導出する支援を進めてきました。当初は27課題を採択し、５年以内に採択課題の半数である13課題以上で企業導出を行うことを目指して開始しましたが、プログラムスーパーバイザーおよびプログラムオフィサーのご指導の下、その目標を達成することができました。本事業に関係する皆様のご尽力に改めて深く御礼を申し上げます。

来年度からは、本事業を発展的に展開する意味合いも込めてスマートバイオ創薬等研究支援事業を開始する予定です。新事業では、早期から企業連携を推奨することで、新薬開発で求められる要件とのギャップを埋め、社会実装確度の向上を目指します。そのため、要素技術の組み合わせの開発に加え、疾患研究に基づいたバイオ医薬品等の創薬シーズの研究開発も支援対象とします。また、現行事業で知財戦略の策定から導出先企業との交渉に至るまでのきめ細やかなサポートを担っていただいた支援班を新たに採択し、支援体制のさらなる強化を図ります。さらに、若手研究者を対象とした応募枠を設置し若手研究者の育成にもつなげます。

文部科学省におきましては、関係者のご協力を頂きながら、我が国発の革新的な高機能バイオ医薬品等の創出を目指して引き続き努めて参りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

# 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業　13課題で企業導出成功

## 実績と展望「成果を患者に届けたい」

## 【2－2】個別要素技術に関する研究開発課題（モダリティ・周辺技術）

### 【核酸医薬への応用を目指した非環状型人工核酸の開発】

■浅沼浩之　名古屋大学大学院工学研究科化学生命工学専攻教授

核酸医薬開発には、RNAに対する高い親和性・酵素耐性・低毒性を全て満たした人工核酸が不可欠です。我々は、天然のアミノ酸を原料とする新たな人工核酸（SNA、L-aTNA）の開発に成功しました。我々の人工核酸は、柔軟な非環状骨格にもかかわらずRNAに対して高い親和性を持つという、従来の核酸化学の常識を覆した物性を持つだけでなく、骨格構造が天然のリボースと全く異なることから、非常に高い酵素耐性を有しています。本プロジェクトで多くの分担者・研究協力者との共同研究を通じて、新たな人工塩基開発およびそれを搭載したGapmer型ASO、Full-XNA型ASO、siRNA等を設計することで、腎臓疾患（SGLT2、KHK-C）、膵臓がん、一部の遺伝性疾患等に我々の人工核酸が有効なことが明らかになりました。さらにSNA、L-aTNAは、従来のリボース修飾型人工核酸よりも高い安全性を有していることも判明し、新たな核酸創薬プラットフォームとなりうることも明らかになりつつあります。本プロジェクトの成果を活かして、今後は社会実装を目指して研究をさらに進める予定です。

核酸医薬への応用を目指した非環状型人工核酸の開発（研究開発代表者：浅沼浩之教授）の基盤技術を活用した創薬シーズ開発に関する研究

### 【SNA/L-aTNA修飾化Nek2 siRNAに関するカニクイザルを用いた非臨床試験】

■國料俊男　名古屋大学医学部附属病院ゲノム医療センター・病院准教授

我々は膵がんに対してNek2（NIMA related kinase 2）を標的にしたsiRNA（small interfering RNA）である核酸医薬Nek2 siRNAによるがん治療法の開発を行っている。

SNA/L-aTNA修飾化Nek2 siRNAのカニクイザル腹腔内反復投与毒性試験において、切除標本の病理組織学的検査を行った。SNA/L-aTNA修飾化Nek2 siRNA投与群において、肺、肝臓、腎臓、精巣に萎縮などの異常はなく、平均器官重量に差を認めなかった。肺：肺胞構造や肝臓：肝小葉構造に異常はなく、各臓器の組織構造に異常を認めなかった。またリンパ球などの炎症細胞の浸潤や線維芽細胞の増生もなく、炎症を示唆する所見も認めなかった。

薬物動態試験のために開発したビオチン修飾したsiRNAの定量測定技術は、ビオチン修飾したSNA/L-aTNA修飾化Nek2 siRNAのラット血液からの検出が可能であり、有用な技術と考えられた。

規格・製造方法・安定性に関して「SNA/L-aTNA修飾化Nek2 siRNAの4℃、1年間の保存での安定性を確認した。またin silicoにてNek2 siRNAのヒトmRNAにおけるオフターゲット候補遺伝子を同定した。

### 【非環状型核酸を活用したトリプレットリピート病治療法開発研究】

■佐橋健太郎　名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学准教授

DNAリピート配列は神経筋疾患に加え、近年がん発生への関与も見いだされています。異常リピートを標的とする治療法開発が進められていますが、正常リピートを有する遺伝子への影響と薬物動態面などが課題とされています。

我々は代表的トリプレットリピート病であるポリグルタミン病を対象とし、変異リピート由来タンパク質の選択的ノックダウンの獲得を目指し、非環状型核酸技術を応用した治療薬開発を提案しています。本研究成果として、細胞スクリーニング系により異常ポリグルタミンタンパク質の、効率的かつ選択的長期ノックダウンを可能とする、新規核酸の同定につながっています。続いて候補核酸のマウス脳内投与を、デリバリーデバイス不要の手法により行い、中枢神経組織の遠位部まで至る、変異アレル選択的ノックダウンと生体忍容性獲得に成功しており、リピート病に対し疾患横断的に広く適用可能な治療アプローチの開発を進めることができています。

### 【がんのスプライシング異常を標的にした新規核酸医薬治療開発】

■吉見昭秀　国立がん研究センター研究所がんRNA研究分野・分野長

国民の3人に1人ががんで亡くなる今日、従来の治療法からは異なる角度からの新しいがんの治療法が必要とされており、私たちは核酸医薬の活用に注目しています。核酸医薬は特定のRNA配列を標的とすることが可能です。例えば脊髄性筋萎縮症や家族性ALSなどの神経筋疾患では、特定の遺伝子のRNAスプライシングという機構における異常が原因であることがわかっており、核酸医薬の臨床応用がすでに進んでいます。一方、がんに対してはいまだに実用化が進んでいません。その大きな理由の一つは、標的とすべき遺伝子がわかっていない、あるいはわかっていても核酸医薬に向かないものが多い点にあります。我々は23万例を超える患者さんのデータを解析することによって、核酸医薬療法に「向く」遺伝子群を特定しました。本研究課題では、がんで頻繁にみられるこのような標的候補が、実際に核酸医薬で治療が可能なのかを検証し、がんに対する新規核酸医薬療法の開発への道筋を作っています。

### 【細胞質に直接導入できる膜透過性オリゴ核酸分子の開発】

■阿部洋　名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻教授

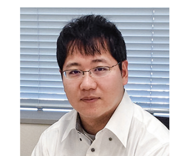
従来のオリゴ核酸医薬の細胞内送達法ではエンドソームからの脱出効率の低さや細胞毒性などの課題が存在する。この背景を踏まえ、我々はジスルフィドユニットを含むオリゴ核酸（MPON）を開発し、エンドソームを介さずに細胞質へ直接核酸を導入する方法を開発した。この手法を基盤として、MPONの分子構造の最適化を行い、取り込み効率と活性が向上した第二世代MPONを開発した。また細胞内取り込みのメカニズム解析を行い、中枢系デリバリーにも関連するタンパクを含む複数の膜タンパク質が関与していることを明らかにした。さらに核内への良好な分布特性を踏まえて、DMD治療に有効なスプライシング制御の効率化を実現した。加えて、動物実験において肝臓での遺伝子ノックダウン効果改善と脳神経系における良好な分布特性を示し、その優位性を確認した。工業的生産の観点からMPONの大量合成法も確立し、以上の成果に基づき複数の企業との実用化の検討を進めている。

### 【生体組織イメージングに基づいたバイオ医薬品の新規評価基盤技術の開発】

■石井優　大阪大学大学院医学系研究科教授（医薬基盤・健康・栄養研究所招へいプロジェクトリーダー）

近年のバイオ医薬品の登場により、創薬開発や臨床の現場に劇的な変化が訪れています。いまや豊富な分子生物学的研究の成果に基づき、特定の分子に注目し、特異性が高く有効性の極めて高い治療法が登場しています。その一方で、これらバイオ医薬品の薬効評価、実際の生体の臓器・組織深部を舞台として、どのようにその薬理作用を発揮するのかについては、十分に明らかにされていません。本研究ではこれまで本研究者が立ち上げてきた「生体多光子励起イメージング」を駆使して、様々な臓器・組織に関するバイオ医薬品の真のin vivoでの薬理作用を評価し、次世代創薬のための基盤技術を開発しています。これまでに、骨髄や肺・肝臓・腸管などにおける免疫・炎症や、がんに対する免疫反応を生体内で定量解析するシステムを確立し、多くの企業との共同研究や技術導出に発展しています。

### 【安定構造を持つ網羅的低分子ヒト抗体生成モデル】



■石川俊平　東京大学大学院医学系研究科教授

抗体の配列最適化は抗体誘導体医薬品開発の成否を左右する基盤的要素ですが、ランダムな変異導入や経験則によることが多く多大な労力を必要とし、成功率は十分ではありません。活性や物性に関する「優れた抗体」の特性は複雑なルールの集合体ですが、その規則性を見いだすことは加速的な抗体医薬品開発の基盤技術となります。本研究では、ヒト疾患組織から抗体レパトア情報を多量に取得してそこから構築した抗体の物理化学的特性の実測データを蓄積し、計算シミュレーションや人工知能技術を用いて優れた抗体のモデルの構築を進めました。またヒト疾患組織のレパトア配列をもとに得られた抗体のスクリーニング、機能性の検証や、配列の最適化を行い医薬品としての可能性の検討を行い、実際にそのなかから有効な特異的性抗体を見いだしAntibody Drug Conjugateの開発を行うことで動物実験にて難治がんに対して高い有効性を証明しました。

### 【先端的医療技術に対する全臓器・全身スケールでの評価技術基盤の開発】

■上田泰己　東京大学大学院医学系研究科教授

近年のゲノム科学・生命科学の進歩はめざましく、遺伝子治療、ゲノム編集治療、さらには幹細胞治療など全く新しい先端的医療技術の開発を提供しています。これらの開発および医療応用の上では、薬物動態や治療効果の正確な評価を包括的かつ高い解像度で把握する技術基盤が必要不可欠です。我々の開発した全身全細胞解析パイプラインCUBICは臓器や組織検体をまるごと透明にしてすべての細胞を3次元的に観察できることから、全身あるいは臓器内の全ての細胞の状態、分布、3次元構造だけでなく、薬物の動態なども見落とすことなく観察することが可能であり、バイオ医薬品開発の現場での応用が期待されます。本先端バイオ事業では透明化、染色技術の向上とCUBICをバイオ医薬品開発に利用するためのマウス臓器およびラット脳の全細胞アトラスの作成やマウス全脳の全神経細胞の薬剤反応データベースを作成することで次世代の創薬の技術基盤の構築を行いました。

### 【遺伝子改変T細胞療法の有効性を高めるための選択的制御遺伝子（SRG）の開発】

■小澤敬也　自治医科大学客員教授

キメラ抗原受容体（CAR：chimeric antigen receptor）発現T細胞療法が開発され、特にCD19抗原特異的CAR-T療法がB細胞性腫瘍に対して驚異的な治療効果を発揮しています。しかし、長期的治療成績は不十分であり、さらなる改良が必要です。CAR-T療法の再発の主な理由の一つは、CAR-T細胞が体内で長期間存続しないことです。本研究課題では、CAR-T細胞の体内増幅や生存を選択的に制御できる選択的制御遺伝子（SRG：selective regulatory gene）を開発しました。分子スイッチを働かせてCAR-T細胞を体内で増殖させることにより、CAR-T療法の有効性が一段と高まることを、担がんマウスを用いた治療実験で示すことができました。また、このSRGシステムではCAR-T細胞の体外選択的増幅培養が可能です。本法の特許は自治医科大学とタカラバイオ株式会社で共同出願しました。

### 【難治性がんを標的とした先端的がん特異的抗体創製基盤技術開発とその医療応用】

■加藤幸成　東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野教授

本課題では、難治性がんの組織だけでなく、正常組織にも高発現している分子をあえて標的分子として設定し、製薬企業が手を出しにくい領域に踏み込んだ。まず、がん細胞に特異的な抗体を作製するがん特異的抗体（CasMab）法と、強制発現株を使用したハイスループットスクリーニングを行う細胞基盤発現選択（CBIS）法との組み合わせを検討した。また、糖鎖とペプチドの両方を認識する抗体を作製する抗糖鎖ペプチド抗体（GpMab）法を組み合わせることにより、エピトープに糖鎖が含まれる抗体を効率良く取得可能となった。この3つの抗体作製技術を組み合わせ、がん特異的抗体を網羅的に効率良く作製する先端的CasMab技術の開発を実施した。アカデミアや企業との多くの共同研究により、各種モダリティへの応用を進めた。本プロジェクト期間中に合計14件の企業導出に成功し、さらに14件の英語原著論文を執筆した。いよいよ本年度から、CasMab法によって作製した抗体が臨床試験のステージに進む予定である。

難治性がんを標的とした先端的がん特異的抗体創製基盤技術開発とその医療応用（研究開発代表者：加藤幸成教授）の基盤技術を活用した創薬シーズ開発に関する研究

### 【難治性固形がんに対する先端的CAR-T細胞療法に関する研究開発】

■池田裕明　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍医学分野教授

CAR-T細胞療法は急性リンパ性白血病、びまん性大細胞型リンパ腫を対象としたCD19-CAR-T、多発性骨髄腫を対象としたBCMA-CAR-Tが国内外で承認され、造血器腫瘍においては大きく成功を収めつつあるが、固形がんへのCAR-T細胞療法の開発は遅れている。本研究では、「難治性がんを標的とした先端的がん特異的抗体創薬基盤技術開発とその医療応用」課題の独創的な手法により取得された固形がん特異的抗体の抗原認識部位と、免疫抑制的な腫瘍微小環境に抵抗性のGITR細胞内シグナルドメインを組み込んだ複数のCARベクターを作製した。これらのCARベクターをレトロウイルスにより末梢血リンパ球に導入したCAR-T細胞は、それぞれの標的抗原を発現する腫瘍細胞を認識し活性化されることを確認した。本技術により、今後、固形がんを対象としたCAR-T細胞療法の臨床開発につながることが期待される。

### 【肺がん・悪性胸膜中皮腫に対する腫瘍浸潤fibrocyteを標的とした特異抗体作製と治療への展開】

■西岡安彦　徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野教授

私たちはがん組織に浸潤する「線維細胞（fibrocyte）」と呼ばれるコラーゲンを発現する血球系細胞が肺がん進展や薬剤耐性に重要な役割を担うことを見いだし、線維細胞を標的とした新しい治療の開発を目指して研究を進めてきました。本研究では、私たちが同定した線維細胞の細胞表面分子に対する機能性抗体を作製し、抗体医薬として革新的バイオ医薬品創出を目指しています。既に新たなモノクローナル抗体作製に成功し、マウス腫瘍モデルでは腫瘍浸潤線維細胞を認識することと、本抗体の投与により線維細胞が除去可能であることを確認しました。また、複数の腫瘍モデルにおいて本抗体の投与は、腫瘍内のコラーゲン産生を抑制し線維化を軽減するとともに、腫瘍増殖抑制効果を示しました。1細胞遺伝子発現解析の結果からヒト肺がん組織においても線維細胞が浸潤していることを見いだしており、本抗体を用いた新たな抗体医薬の開発に向けて研究を進めています。

### 【糖鎖付加人工金属酵素による生体内合成化学治療】

■田中克典　理化学研究所開拓研究本部田中生体機能合成化学研究室主任研究員／東京工業大学物質理工学院応用化学系教授

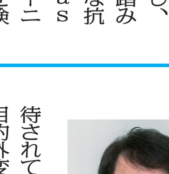
疾患部位で薬剤を合成し、その場で治療することができれば、これまで毒性や安定性のために使用できなかった分子を見直すことができると考えられます。本課題では、がんを標的とした生体内での薬剤現地合成による治療システム、「生体内合成化学治療」を開発することを目的として研究を行ってきました。私たちは、マウス体内の特定の遺伝子変異がんに対して、新たに開発した糖鎖アルブミンデリバリーシステムを用いて金属触媒や薬剤の原料を送り込むとともに、がん組織で抗がん剤を触媒的に現場合成して治療することに初めて成功しました。この技術により、体内の望むがんで求める薬剤を自在に触媒合成するだけでなく、生体分子の複合化やプロドラッグを脱保護することも可能となり、がんで効率的な治療が期待できます。「生体内合成化学治療」は創薬における分子開発のルネッサンスであり、10年後に活躍する革新的モダリティーとして期待されます。

### 【ゲノム編集・iPS細胞による遊走性を利用した悪性神経膠腫に対する遺伝子細胞療法の研究開発】

■戸田正博　慶應義塾大学医学部脳神経外科教授

悪性神経膠腫（グリオーマ）は、浸潤性のグリオーマ幹細胞（GSC）の存在により、極めて治療困難な疾患です。我々はヒトiPS細胞由来神経幹細胞（iPS-NSC）がGSCに対して顕著な遊走能を示すことを見いだしました。そこで、iPS-NSCを自殺融合遺伝子（yCD-UPRT）のdelivery vehicleとして利用し、bystander効果により浸潤腫瘍を殺傷する遺伝子幹細胞療法を開発しました。先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業支援のもと、実用化へ向けた技術開発を進め、ヒトiPS細胞におけるyCD-UPRTの最適な挿入位置を同定し、ゲノム編集技術を用いることで、ウイルスベクターではなし得なかった遺伝子の恒常的安定発現を実現しました。さらに、遊走メカニズムを明らかにすると共に、GSCモデルマウスに対して有効性を示すことに成功しました［Tamura R, et al. Bioeng Transl Med. 2022］。開発した治療用iPS-NSCは安全な再生医療へ応用可能であり、脳挫傷に対する運動機能改善効果を報告しました［Imai R, et al. Stem Cells. 2023］。現在、本研究の早期臨床応用と実用化へ向けて、臨床用iPS細胞株を用いた研究開発を進めています。グリオーマや様々な脳機能障害の患者さんの予後改善のため、引き続き尽力する所存です。

### 【遺伝性難治疾患治療のための超高精度遺伝子修正法の確立】



■中田慎一郎　大阪大学高等共創研究院教授

ゲノム編集により、遺伝子変異を野生型へと修正することが可能となり、遺伝性疾患の治療にゲノム編集技術が応用されることが期待されています。しかし、ゲノム編集操作には、目的外変異を新たに発生させるリスクがあり、これがゲノム編集技術の臨床応用の障壁となっています。目的外変異の発生源であるDNA2本鎖切断と外来性DNAを使用せず、疾患遺伝子変異を修正する新技術を開発しました。この方法は、DNAの1本鎖切断を利用して相同染色体間の相同組換えを誘導し、ヘテロ接合変異を修正するもので、本研究ではNICERと名付けました。次世代シーケンサーを活用した解析でNICER法の正確性を確認し、疾患由来の細胞での遺伝子変異修正にも成功しました。さらに、NICER法をベースにした新しいゲノム編集法の開発にも成功し、この方法でも遺伝性疾患治療への寄与が期待されます。今後は、臨床応用の展開が期待される疾患に対する遺伝子修正・ゲノム編集を進めるとともに、企業との連携を強化して研究開発を進める予定です。

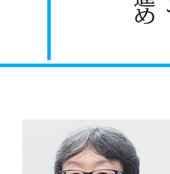
遺伝性難治疾患治療のための超高精度遺伝子修正法の確立（研究開発代表者：中田慎一郎教授）の基盤技術を活用した創薬シーズ開発に関する研究

### 【重症先天性好中球減少症に対するDNAフリーゲノム編集法を用いた高精度遺伝子修正法の確立】

■岡田賢　広島大学大学院医系科学研究科小児科学教授

重症先天性好中球減少症（SCN）は、慢性の好中球減少により、重篤な感染症を反復する遺伝性疾患です。根治療法として造血幹細胞移植が行われますが、ドナー細胞の拒絶や移植片対宿主病などの移植関連合併症が問題となります。本課題では、ヘテロ変異により発症するSCN（ELANE異常症、SRP54異常症）に着目し、ゲノム編集を用いた治療法の開発に取り組みました。中田慎一郎先生（大阪大学）との共同研究で、DNA2本鎖切断フリー・外来性DNA完全フリーの超高精度ゲノム編集法を活用することで、ELANE異常症の患者骨髄由来CD34陽性細胞に対するゲノム編集を達成し、それにより好中球分化の回復も確認できました。本法は、遺伝子治療が期待される骨髄細胞に増殖優位性が期待できる疾患であり、さらなる編集効率の向上を果たすことで、高い安全性と確実性を両立した遺伝子治療法として成果の導出を目指します。

### 【相同染色体間組換え誘導による遺伝子修正技術を用いた優性栄養障害型表皮水疱症に対する遺伝子治療に関する研究開発】



■菊池康　大阪大学大学院医学系研究科幹細胞遺伝子治療学共同研究講座特任准教授

栄養障害型表皮水疱症は遺伝性の難治性皮膚疾患であり、皮膚の表皮真皮間の接着機能を担っているⅦ型コラーゲンをコードする遺伝子の変異により生じます。本研究において私たちは、変異コラーゲンペプチドによるドミナントネガティブ効果により発症する優性遺伝形式の栄養障害型表皮水疱症に対し、研究代表者の中田慎一郎先生が開発した複数ニックを導入するゲノム編集法を誘導するex vivo遺伝子治療の開発を行いました。患者から採取された間葉系幹細胞に対し、その遺伝子変異を有するアリル特異的なガイドRNAと同アリルを認識する共通ガイドRNAをCas9ニッカーゼとともに導入したところ、変異アリル特異的に大きな欠失を引き起こすことができました。この間葉系幹細胞を不死化させゲノム編集後にシングルセルクローン化し解析したところ、10%以上の割合で欠失を引き起こすことが可能であることが明らかとなりました。

### 【筋硬直性ジストロフィー1型の異常トリプレットリピートを特異的に削除可能なNI-HR法の開発】

■堀田秋津　京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門准教授

筋強直性ジストロフィー1型（DM1）は、DMPK遺伝子の3'UTRにあるCTGリピートが異常に伸長することが原因で引き起こされる、顕性遺伝形式のトリプレットリピート病である。DMPK遺伝子が転写された際、CTGリピート部分が相分離により凝集することで、MBNL1などのRNA結合タンパク質が吸着され、スプライシング異常を誘導してしまう。患者でもCTGリピート数に依存して重症化することが知られており、CTGリピートを短縮することが根本的な治療法につながると期待される。本研究課題において、大阪大学の中田慎一郎先生らの開発された、Cas9ニッカーゼをベースとしたゲノム編集技術を活用することで、異常CTGリピートDNA配列の短縮を検証した。DM1患者由来iPS細胞においてCas9ニッカーゼを作用させたところ、標的としたCTGリピートの削除することができた。DM1に対する新しい治療コンセプトとしての確立を進めると共に、産業応用を目指した導出を進める予定である。

### 【次世代がん治療用ワクシニアウイルスの研究開発】

■中村貴史　鳥取大学医学部医学科ゲノム再生医学講座ゲノム医療学分野教授

がんウイルス療法は、ウイルスによって直接腫瘍を溶解するとともに、それに伴って抗腫瘍免疫を惹起する革新的がん治療法である。しかし、がんは不均質で複雑な微小環境を形成するため、患者ごとにウイルスによる腫瘍溶解や抗腫瘍免疫の賦活化、すなわち抗がん効果に差が生じる。また、ウイルス製剤の投与経路は主に腫瘍内であるため、体表にあるがんや超音波・CTガイド下で投与可能ながんに限定される。本研究ではこれらの問題点を克服すべく、ウイルスによる腫瘍溶解能の増強、および腫瘍微小環境における免疫制御技術を確立した。さらに、バイオマーカーによる抗がん効果予測技術、および血管内投与可能なステルスウイルスの製剤化技術の確立にめどをつけた。今後は、製薬企業との連携の機会を探りながら、これらの技術を難治性がんの病態に応じて組み合わせた治療用ワクシニアウイルスシーズの橋渡し研究を推進し、次世代がんウイルス療法の早期実用化を目指す。

### 【高分子ナノテクノロジーを基盤とするバイオ医薬品送達システムの開発】

■西山伸宏　東京工業大学科学技術創成研究院教授

本課題では、独自の高分子材料設計を基盤とする先端的DDS技術の研究開発を行った。医薬品として実用化が進んでいる核酸医薬は、DDSとして脂質ナノ粒子（LNP）が広く利用されているが、肝臓以外の標的化が困難である。そこで本課題では、腫瘍内の弱酸性環境に応答して細胞との相互作用を示すスマートシェルを開発し、優れた血中滞留性を示しながら、がん細胞に対して効率的に核酸医薬を導入できるLNP技術を確立することができた。一方、本課題では、生理活性タンパク質に対しても、患部到達後に選択的に活性化できる高分子ミセル型DDS技術を開発した。この技術を活用することでCas9タンパク質・gRNA複合体（RNP）のデリバリーによるin vivoゲノム編集や遺伝子治療に用いられるウイルスベクターの安全性と有効性を向上させることに成功している。これらの研究成果は、バイオ医薬品の実用化に資するDDS技術として期待される。

### 【人工エクソソームを用いた革新的免疫制御法の開発】

■華山力成　金沢大学ナノ生命科学研究所教授

近年、細胞外小胞エクソソームを用いた創薬開発が世界で加速しており、本邦でも昨年PMDAからガイドラインが公表されるなど、その実用に向けた体制整備が急速に進んでいます。私たちは、T細胞の活性化に必要な①抗原・MHC複合体、②補助シグナル、③サイトカインを同時に発現させ免疫制御機能を高めた人工エクソソームを開発し、これまでの技術では不可能であった「がん細胞のみを特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞」や「自己免疫疾患のみを特異的に抑制する制御性T細胞」などを、人工エクソソームを用いて体内に効率的に作り出す新規免疫制御法の開発に成功しました。国内企業と協力して高機能・高品質なエクソソーム製剤の製造を実現化することで、がん・感染症・自己免疫・アレルギーなど様々な疾患に対する効果的かつ副作用のない日本発のエクソソーム創薬を推進していきます。

### 【拡張結晶スポンジ法によるタンパク質の革新的分子構造解析】

■藤田大士　京都大学高等研究院物質－細胞統合システム拠点准教授

私たちは、タンパク質分子の分析を加速させる基盤技術開発に取り組んでいます。創薬研究においては、タンパク質構造、加えてタンパク質－リガンド間（タンパク質－タンパク質間も含む）の相互作用の解析が、極めて有用かつ重要です。しかし従来法では、特に弱い相互作用、過渡的な相互作用は、その複合体安定化の難しさから分析が困難でした。こうした弱い相互作用は、現在の分析技術で何とか対応が可能だったとしても引き換えに多くのサンプル量を必要とします。こうした弱い相互作用を解析する方法論が確立すれば、大きな価値を生みます。私たちは、「精密」に設計したナノメートルサイズの空間中に分析対象分子を包摂する方法論を開発し、他手法では解析困難な、弱いタンパク質－リガンド間の相互作用を安定化、分析することに成功しました。開発手法は、立体構造解析への適用、さらに特定の相互作用のスクリーニング方法としても潜在的な可能性を秘めています。

### 【抗体薬物複合体の高機能化を実現する生体高親和性ケミストリーの確立】

■細谷孝充　東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授

バイオ医薬品の一つである抗体に、抗がん剤などの薬物を導入したものは、抗体薬物複合体（ADC）と呼ばれます。できるだけ多くの薬物を導入することでADCの治療効果を高められると期待されますが、疎水性の高い薬物を多数導入するとADCの親水性が低下します。その結果、患部に到達する薬物の数が減り、治療効果が低下します。ADCの薬効をさらに高めるには、抗体に多数の薬物を導入する新技術が必要です。

この課題に対し、我々が発展させてきたマルチクリックケミストリーを応用することで、多数の薬物を導入できる高親水性プラットフォーム分子の開発に取り組んできました。その結果、既存例より多数の薬物を導入したADCの合成に成功しました。さらに、ADCへの薬物の導入形式や会合状態が薬効に影響することも明らかになりました。薬物の導入数とその導入形式の最適化によって、高い薬効を示すADCの開発が可能になると期待されます。

### 【新規ゲノム編集技術を用いた次世代CAR-T細胞療法の開発】

■真下知士　東京大学医科学研究所先進動物ゲノム研究分野教授

近年、がんの三大治療に加えてがん免疫療法がもう一つの柱と言われるようになってきた。その一つはキメラ抗原受容体CAR-T細胞療法であるが、高額な製造コストや固形がんへの有効性の欠如などの課題がある。そこで、本研究課題では我々が開発した、CRISPR-Cas9システムの特許状況の影響を受けず、よりオフターゲット変異を低減することが可能なCRISPR-Cas3を利用したゲノム編集技術と、玉田らが開発したPRIME CAR-T細胞作製技術を利用して、固形がんにも有効な他家CAR-T細胞療法の研究を行っている。移植片対宿主反応（GVHD）または免疫拒絶反応（HVG）に関わる因子を欠失したPRIME CAR-T細胞は細胞傷害活性を維持し、また、オフターゲットおよび腫瘍関連遺伝子変異がないことが期待されている。このように、我々はAMEDの支援を受け安全で汎用性が高い次世代型CAR-T細胞の開発を目指している。

## 【2－3】次世代技術に関する萌芽的研究開発課題

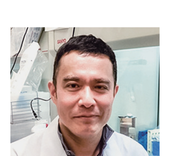
### 【高性能中分子医薬のスマートデザイン基盤技術開発】

■門之園哲哉　東京工業大学生命理工学院准教授

次世代の創薬モダリティとして中分子サイズのペプチドや小型タンパク質が注目されています。中分子医薬は、低分子医薬と同様に細胞内外の様々な分子を標的にすることが可能であり、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬と同様に高い標的特異性を有するため、両者の長所を併せ持つ理想的な医薬の創出につながると期待されています。

本課題では、国立大学法人東京工業大学と国立研究開発法人産業技術総合研究所の研究チームの連携により、機械学習による高性能化ステップを取り入れた「高性能中分子医薬のスマートデザイン基盤技術」を開発しました。新たに構築したスクリーニングシステムと機械学習を融合することにより、従来技術では扱えなかった膨大な候補中分子群の中から抗体に匹敵する結合力を有する中分子の同定に成功しました。さらにスマートデザイン技術の高度化も達成し、種々の創薬モダリティへの応用展開を進めています。今後、創薬全般を加速するための画期的な技術として企業への導出を図ります。

### 【二重特異性を有する完全ヒト抗体の迅速取得とそのシームレスな最適化】



■瀬尾秀宗　東京大学大学院総合文化研究科講師

次世代抗体医薬として、二種類の標的を認識する「二重特異性抗体」が注目されており、例えば免疫細胞と腫瘍細胞を接近させ、腫瘍細胞を殺傷するような二重特異性抗体が開発されています。しかしながらその候補品の開発には膨大な労力と時間を要する点がボトルネックとなっており、より簡便かつ確実な手法の開発が待たれています。我々は、試験管内の簡単な作業で二重特異性抗体を取得し、そのままシームレスに最適化する技術開発と実用化を行っています。まず二重特異性抗体を取得可能なプラットフォーム技術を実現するため様々な要素技術の開発を行いました。これらを搭載したベース細胞を開発し、二種の抗原を同時に認識する抗体発現細胞の作製に成功しました。加えて二重特異性抗体ライブラリの性能のさらなる向上と適用範囲の拡大に取り組んでいます。また本技術の汎用性を生かし、次世代抗体への対応も行っています。次世代抗体、さらには次世代バイオ医薬への適用も視野に入れた技術開発を進めています。

## 【1－1】先端的バイオ創薬等の開発支援スキームを確立するための研究（支援班）

### 【先端的バイオ創薬等技術創出に向けての包括的支援体制の構築】

■小泉智信　東北大学大学院医学系研究科・学術研究員

「先端的バイオ事業等基盤技術開発事業」では、バイオ創薬に関わる国内最先端の研究が25件採択されています。その研究成果を、世界の競合にうち勝って、一日でも早く上市し、患者さんのもとに届ける「社会実装」を達成することが、本事業に関わるもの全員の願いであり、責務です。

支援班は、東北大学、慶応義塾大学、東京医科歯科大学の３大学のメンバーで構成され、各課題に２名の科学担当者と１名の知財担当者を配備して個々の要請（知財・導出戦略の策定、課題間の連携、資金獲得、製薬企業（バイオベンチャー）への導出など）に応じ、製薬協／ＪＢＡ／湘南ｉＰＡＲＫでの成果紹介など通じて、今までに13課題で導出を達成しました。最近は創薬ベンチャーエコシステム強化事業の認定ＶＣからも研究成果に対する照会があります。今後、この支援班の活動が、産学官連携の一翼を担い、日本発の画期的バイオ医薬品の創出に貢献するモデルケースとして発展することを祈念します。

# 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業　実績と展望

## 【２－１】大型・複合型研究開発課題（要素技術の組み合わせ等）

【完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体ＡｃｃｕｍＢｏｄｙの開発と次世代複合バイオロジクスへの応用】

■伊東祐二　鹿児島大学大学院理工学研究科理学専攻教授

抗体医薬品は、医薬品として主役の座を確立したが、いまだ治療困難な多くの難治性疾患あるいは希少疾患が存在し、これらに対する新たな次世代の治療薬が求められている。本研究では、「送達分子としての抗体＋活性を担う分子」の組み合わせからなる複合バイオロジクスによる次世代抗体医薬開発を、鳥取大学の香月康宏教授、東京薬科大学の冨塚一磨教授とともに目指した。

我々は、多発性硬化症、筋ジストロフィー、炎症性腸疾患を標的疾患と定め、標的臓器、脳・筋・腸に特異的に移行するＡｃｃｕｍＢｏｄｙ®を単離した。加えて、抗体と薬剤を連結する特異的な修飾技術を開発し、これらの技術の組み合わせによる高機能性抗体医薬品の創出を行った。

これらの複合バイオロジクスでは、標的臓器への特異的な移行・濃縮がみられ、それに伴う高い治療効果と副作用の低減が期待できる。他の疾患の治療薬への応用を含め、日本発の次世代抗体医薬品として、数年内での実用化を進めていきたい。

### デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築（研究開発代表者：小比賀聡教授）

【デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築】

■小比賀聡　大阪大学大学院薬学研究科教授

核酸医薬の研究開発においては「デリバリー技術の整備」と「安全性の確保」が極めて重要である。本研究では、ヒトでの安全性を最大限確保し、かつ、肝臓以外の組織でも有効性を示すアンチセンス核酸を創製するためのプラットフォーム技術構築を目的とし、大阪大、名古屋大、医薬健栄研、国立衛研の強固な連携のもと、コンジュゲート技術、人工核酸技術および毒性低減・評価技術の開発を行っている。これまでに約1000種類のリガンド―アンチセンス核酸コンジュゲート体を合成し、特定組織にて活性を有意に向上させる5種類のリガンド分子を見いだした。さらに11種類の人工核酸を開発し、それらの有効性や安全性を検証した。またヒト肝キメラマウスを用いた安全性評価系により、通常の非臨床試験では検出できない肝毒性を予測できることも見いだした。現在これらの成果を駆使し、熊本大、九州大、大阪大の研究グループとともに、難治性疾患の治療応用に向けた研究を推進している。

【ＨＴＬＶ―１由来bifunctional RNA、ＨＢＺに対する感染細胞指向性人工核酸の開発】

■安永純一朗　熊本大学大学院生命科学研究部血液・膠原病・感染症内科学講座准教授

ヒトＴ細胞白血病ウイルス１型（ＨＴＬＶ―１）が原因となり発症する成人Ｔ細胞白血病（ＡＴＬ）は、造血器腫瘍の中で最も悪性度が高い疾患です。現在日本に約80万人のＨＴＬＶ―１感染者が存在していると推定されており、ＨＴＬＶ―１を標的とした新しいＡＴＬ治療法、発症予防法の確立が急務です。我々はウイルス遺伝子であるHTLV-1 bZIP factor（ＨＢＺ）がＨＴＬＶ―１の病原性に重要な役割を果たしていることを報告してきました。ＨＢＺは全てのＡＴＬ患者で発現しているため、格好の治療標的ですが、ＡＴＬ細胞への核酸導入が非常に困難であることが、核酸医薬を開発する上での障壁となっています。現在、「デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築」の基盤技術を用いて、ＡＴＬ細胞に抗ＨＢＺ活性を有する人工核酸を効率よくデリバリーする方法の開発を行っています。ＨＢＺを特異的に阻害する治療戦略は、予後不良のＡＴＬに対する新規治療となるだけでなく、感染細胞を標的とする抗ウイルス療法の開発にもつながると考えています。

【筋線維芽細胞特異的に発現する分子を標的とした新規線維化治療法の創出】

■仲矢道雄　九州大学薬学研究院准教授

線維化とは、筋線維芽細胞という細胞群によってコラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質が組織に過剰に産生された状態です。線維化は先進国の全死亡原因の約45％に関与しますが、これまで決定的な線維化治療薬は存在しません。

そのようななか我々は、線維化した肝臓の筋線維芽細胞に特異的に発現し、かつ筋線維芽細胞によるコラーゲン等の線維化関連因子の産生を促進するタンパク質を新たに同定しました。そこで我々はこの線維化促進タンパク質を標的としたアンチセンス核酸（ＡＳＯ）を細胞レベルでスクリーニングし、効果的に発現抑制するＡＳＯを同定しました。現在は、非アルコール性脂肪性肝炎により肝臓の線維化を呈するマウスにこのＡＳＯを投与し、線維化の程度が軽減するかを検討しています。ＡＳＯ投与による線維化促進タンパク質の発現抑制が見えてきていることから、今後、さらに条件検討を重ね、革新的線維化治療法の創成を目指したいと考えています。

【難治性がんに対するＡｒｌ４ｃを標的としたアンチセンス核酸医薬の研究開発】

■松本真司　大阪大学大学院医学系研究科分子病態生化学准教授

核酸医薬は任意の遺伝子の発現をＲＮＡレベルで特異的に制御できるという特徴から次世代のがん治療薬として期待されています。しかし、患部組織への到達性や生体安全性の課題もあり、これまで世界的にも抗がん剤としての核酸医薬は実用化されていません。

本研究課題では、我々が独自に同定したがん関連遺伝子、Ａｒｌ４ｃ（Ar-like protein 4c）を標的とするギャップマーアンチセンス核酸の開発に取り組んできました。有効性と安全性を高める新たな修飾核酸技術と配列最適化を行い、数十種類におよぶ候補核酸の詳細な評価を行いました。その結果、ｉｎ　ｖｉｖｏの腫瘍モデルにおいて既存の核酸配列を上回る発現抑制効果と生体安全性を両立したＡｒｌ４ｃを標的とする新規アンチセンス核酸を同定することができました。腫瘍組織へのデリバリー技術や、有効性を高める核酸の細胞内動態制御技術のさらなる研究開発によって、核酸医薬ががんの治療薬として実用化され、治療成績の向上に貢献することが期待されます。

【αシヌクレイン抑制アンチセンス核酸による多系統萎縮症の治療研究開発】

■望月秀樹　大阪大学大学院医学系研究科神経内科学教授

多系統萎縮症は難治性神経変性疾患の一つで、国内で約1万2千人が罹患していると推定されています。パーキンソニズム、小脳症状、自律神経障害による症状が出現し、比較的早く進行する疾患ですが、根本的な治療法がないため、治療法開発は高いニーズを持っています。多系統萎縮症患者の脳内では、αシヌクレインというタンパクを主要構成分とする凝集体が蓄積し広がることが知られており、神経障害の重要な要因の一つと考えられています。従って、αシヌクレインを抑制する核酸医薬は疾患の進行を抑制する治療薬として期待されます。我々の研究課題は、多系統萎縮症を標的疾患とし、αシヌクレイン抑制核酸の開発を行うというものです。多系統萎縮症様の特性を示す疾患マウスモデルなどを用いて、小比賀研の新世代核酸医薬プラットフォームから提供される改良型αシヌクレイン抑制核酸の開発を行っています。

【超汎用性即納型Ｔ細胞製剤の開発】

■河本宏　京都大学医生物学研究所所長・教授

本課題では、誰にでも投与できるＴ細胞製剤の開発に取り組んでいます。現行のＴ細胞療法では患者のＴ細胞を材料にしていますが、そのような「自家」Ｔ細胞製剤は、細胞数が限られる、高価、時間がかかる、品質がばらつくなどの問題がありました。この問題を解決するために、私たちは多能性幹細胞（ＥＳ／ｉＰＳ細胞）から「他家」Ｔ細胞を量産する技術を開発してきました。しかし、他家細胞の場合、ＨＬＡ型（白血球の血液型）が一致しないと、患者のＴ細胞によって拒絶されます。ＨＬＡを欠失させたらＴ細胞による拒絶は防げますが、今度はＮＫ細胞による拒絶が起こります。本課題では、ＨＬＡ欠失細胞に対する拒絶反応を抑える技術の開発を主軸に、腫瘍浸潤Ｔ細胞を効率良く再生する方法等の開発を進めてきました。研究は順調に進み、これらの技術開発に成功しました。本課題で開発した技術は、ベンチャー会社や大手事業会社への導出が複数件で進行中です。

### 安全な遺伝子治療を目指した万能塩基編集ツールの創出（研究開発代表者：濡木理教授）

【安全な遺伝子治療を目指した万能塩基編集ツールの創出】

■濡木理　東京大学大学院理学系研究科教授

我々は、クラス２ＣＲＩＳＰＲエフェクターであるＣａｓ12ファミリーの先祖トランスポゾン、ＴｎｐＢ３、および進化中間体であるＣａｓ12ｍ（Nat. Struct. Mol. Biol., 2023）およびＣａｓ12ｆ（Mo. Cell, 2021）のＣｒｙｏ―ＥＭ構造を決定した。これらの構造から、Ｃａｓ12ｆは非対称二量体を形成することで、Ｃａｓ12ｍは単純なＲＥＣ２挿入によって、ガイドＲＮＡ・ターゲットＤＮＡのＰＡＭ遠位端を認識することでＤＮＡ配列特異性が向上し、免疫機能を獲得したというＣａｓ12ファミリーの自然進化が明らかになった（Nature, 2023）。Ｃａｓ12ファミリーの中でも、ＡｓＣａｓ12ｆは非常にコンパクト（アミノ酸422個）であり、我々は、Deep Mutational Scanning（人工進化）と構造情報に基づいた設計を組み合わせて、２つのＡｓＣａｓ12ｆ活性向上変異体（ｅｎＡｓＣａｓ12ｆ）の創出に成功した。驚くべきことに、ｅｎＡｓＣａｓ12ｆは、ヒト細胞においてＳｐＣａｓ９およびＡｓＣａｓ12ａと同等のゲノム編集活性を示した。さらに、単一のＡＡＶベクターにパートナー遺伝子をパッケージ化したｅｎＡｓＣａｓ12ｆは、マウスにおいて効率的なノックイン／ノックアウト活性と転写活性化を示し、筋ジストロフィー、トランスサイレチンアミロイドーシス、血友病の遺伝子治療への有効性を示した（Cell, 2023）。

【心筋症の塩基編集治療に関する研究開発】

■魚崎英毅　自治医科大学分子病態治療研究センター再生医学研究部准教授

心臓の中で血液を送り出す原動力となっているのは心筋細胞です。その中で、まさに力を生み出すのが筋原線維と呼ばれます。筋原線維は多数のタンパクにより形作られており、遺伝子異常によりその機能が損なわれると、心筋症と呼ばれる病気になります。この病気は子供の突然死の原因となり、また、薬物治療がないため、心移植によってのみ助けることができます。私たちはこの病気に対して新しい治療法を開発するために、令和３年より濡木班に参加し、ゲノムを切らずに書き換える研究を行ってきました。また、私たちはｉＰＳ細胞を用いた研究も得意にしております。こちらの研究では、ジストロフィンが発現していないデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデル細胞を作り出し、問題のあるエクソンを削ることでジストロフィンを再発現させることができることを示しました。

【種々の点変異に対応するユニバーサル塩基編集技術の開発】

■大森司　自治医科大学医学部教授

ゲノム編集を利用した遺伝子治療は、種々の遺伝性疾患に応用されてきています。遺伝性疾患の原因は染色体ＤＮＡの点変異が多く、これを修復することは究極の個別化医療とも言えます。Ｃａｓタンパク質に脱アミノ化酵素を結合させ、点変異をＡからＧ、またはＣからＴに書き換える技術が塩基編集です。私たちは、血友病Ｂ患者ｉＰＳ患者から樹立したｉＰＳ細胞の点変異を塩基編集で修復し、ＡＡＶベクターの投与によってこの点変異を有する血友病Ｂマウスの凝固因子を上昇させることに成功しました。さらに、本研究では、一つのアプローチで多くの患者に治療効果が期待できるユニバーサルな塩基編集治療技術を開発しています。実際に種々の血友病変異を保有する細胞株を樹立し、本技術によって凝固因子活性が上昇することを見いだしています。今後は、疾患モデルマウスでの治療効果を検証していきます。

【塩基編集技術最適化による高精度ゲノム編集が可能にするアルツハイマー病予防】

■星野温　京都府立医科大学大学院医学研究科講師

アルツハイマー病の新規治療薬として現在レカネマブが脚光を浴びています。この抗体薬はアミロイドβを取り除くことで病気の進行を抑制しますが、我々はこのアミロイドβが産生されずにアルツハイマー病を予防できる遺伝子多型を新たに同定しました。そしてこの疾患保護的多型を最適化した塩基編集技術にてアルツハイマー病モデルマウスの脳組織にゲノム編集することに成功しました。

またゲノム編集ツール開発にも取り組んでおり、小型で活性の弱いＣａｓ12ｆと呼ばれるＣａｓタンパク質をｃａｓ９と同等にまで活性を高めることに成功しました。ここではＤＭＳと呼ばれる、タンパク質の全１アミノ酸置換ライブラリを用いたスクリーニングに基づくゲノム編集ツールの改変を世界で初めて行いました。このタンパク質工学的手法はいろいろなタンパク質の機能改変に応用可能で、他のゲノム編集ツールや疾患治療に応用可能な酵素の改変等にも取り組んでいます。

【次世代血液脳関門通過性ヘテロ核酸の開発による脳神経細胞種特異的分子標的治療とブレインイメージング】

■横田隆徳　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授

核酸医薬品は次世代医薬品として期待され、近年次々と上市されています。しかし、依然としてデリバリー技術に課題があり、中枢神経疾患に対して実用化された核酸医薬品は髄腔内投与に限られています。我々のグループではこれまで、全身投与で血液脳関門を通過して脳内に移行するヘテロ核酸（ＢＢＢ通過型ＨＤＯ）を新規モダリティとして開発して参りました。

本事業では、ＢＢＢ通過型ＨＤＯを実用レベルに最適化すべく、次世代型ＢＢＢ通過型ＨＤＯの開発を行いました。ＢＢＢ通過メカニズムの解明や核酸分子構造と化学修飾を最適化することでＨＤＯの有効性および安全性を向上させました。さらに、ＨＤＯに神経やグリア細胞の受容体を標的としたリガンドを付与することで、脳内の特定の細胞へＨＤＯを送達し、遺伝子制御するデリバリー技術の開発を行いました。脳の分子イメージングによる画像診断と治療を同時に行う「セラノスティクス」の開発も行いました。

## 【３】次世代ワクチンの基盤技術開発課題

【気道感染ウイルスに対する次世代型ナノゲル噴霧ワクチンに関する研究開発】

■清野宏　千葉大学未来医療教育研究機構卓越教授

ＣＯＶＩＤ―19パンデミックを経験し、粘膜免疫の視点から、ＳＡＲＳ―Ｃｏｖ２の感染を考えると、革新的ｍＲＮＡワクチンにはじまり、現行の注射型ワクチンは、基本的には発症・重症化予防が中心であり、感染阻止効果には限界がある。一方で、鼻咽頭に始まる呼吸器粘膜免疫システムの理解は、ワクチンの経鼻投与により、病原体の侵入阻止と発症・重症化予防両方が可能な二段構えの防御免疫を誘導できることが分かってきた。そこで、本研究計画では、新型コロナウイルスの表面抗原、またはその一部をカチオン化ナノゲル（ｃＣＨＰ）技術と組み合わせて製剤化し、経鼻投与することで、マウス鼻腔上皮細胞への抗原送達を確認した。さらに、鼻腔粘膜での抗原特異的ＩｇＡ抗体および血清ＩｇＧ抗体誘導も認めた。さらに本製剤で誘導した抗体のウイルスに対する中和効果も確認できた。加えて本剤の経鼻ワクチンデリバリー体（ＤＤＳ）としての安全性についても動物試験で確認している。これらの成果を基盤として、臨床応用に向けた開発研究を推進していく。

【脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築】

■吉岡靖雄　大阪大学微生物病研究所特任教授（常勤）

脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）は、新型コロナウイルスに対するｍＲＮＡワクチン（ｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチン）に適用されるなど、新たなワクチン送達担体として注目されています。一方で、既存のｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチンは、強力にワクチン効果を誘導するものの、発熱・投与局所の腫れ・倦怠感などの副反応が高頻度で観察されており、改良の余地が残されています。そこで本研究では、独自のＬＮＰを用いたｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチン、サブユニットワクチンを最適化したうえで、高病原性インフルエンザウイルスに対象を絞り、パンデミックに対応可能な新規ワクチン開発を図っています。既に、既存のｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチンよりも起炎性の低い新規ｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチンの開発に成功しており、現在、実用化に向けた取り組みも進めています。本研究成果が、ｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチンに「さらなる安全と〝安心〟」を付与し、平時にも適用可能なｍＲＮＡ―ＬＮＰワクチンの開発につながることを期待しています。