

【オンライン配信】

LINK-Jシンポジウム

創薬のフロンティア

シンポジウム講演録



日時

2021/6/18(金) 13:00~16:30

主催

一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン

後援

厚生労働省、経済産業省、文部科学省、東京都、
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

Contents

主催者挨拶

- 岡野 栄之 3
(LINK-J理事長 / 慶應義塾大学大学院医学研究科 委員長 / 慶應義塾大学医学部生理学教室 教授)

基調講演

- 日本のバイオ戦略と創薬力 4

演者 久保庭 均氏 (一般財団法人 バイオインダストリー協会 創薬モダリティ基盤研究会 会長)

講演

- 1.iPS細胞を材料にした汎用性T細胞製剤の開発 8
-がん免疫療法・ウイルス感染症治療への応用-

演者 河本 宏先生 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授)

- 2.第三世代mRNAプラットフォームで汎コロナワクチンの可能性を探る 10

演者 洪 実先生 (慶應義塾大学医学部教授 / エリクサジェン・セラピューティックス 共同創業者)

- 3.ゲノム編集の最前線とモダリスの拓く遺伝子制御治療 12

演者 森田 晴彦氏 (株式会社モダリス 代表取締役CEO)

- 4.Health and Science at Google 14

演者 Dr. Joseph Ledsam (Clinician Scientist, Google Japan)

パネルディスカッション

- 16

モデレータ 岡野 栄之
(LINK-J理事長 / 慶應義塾大学大学院医学研究科 委員長 / 慶應義塾大学医学部生理学教室 教授)

パネリスト 河本 宏先生 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授)

洪 実先生 (慶應義塾大学医学部 教授 / エリクサジェン・セラピューティックス 共同創業者)

森田 晴彦氏 (株式会社モダリス 代表取締役CEO)

Dr. Joseph Ledsam (Clinician Scientist, Google Japan)

Introduction

主催者挨拶

残念ながら新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染状況のためオンラインのみでの開催となりましたが、産業界、アカデミア、医療関係、行政関係と幅広い分野からご参加があり、最新の創薬事業に高い関心が寄せられていることを実感しています。

我々 LINK-Jは2016年3月に設立され、これまで交流・連携事業、育成支援事業を通じて幅広いライフサイエンス事業におけるイノベーションの活性化をサポートしてまいりました。交流・連携事業として2019年度は東京・日本橋にて518回のイベントを開催し、パンデミック下の2020年度においてもオンラインを軸に357回のイベントを開催しました。イベントのテーマは幅広いライフサイエンスを対象としており、産学官の多様な人々が集い連携するきっかけとなっています。設立から5年の現在少しずつエコシステムが構築されつつあるのを実感し、今後もさらに新しいことにチャレンジしたいと考えています。

今回のシンポジウムのテーマは「創薬のフロンティア」です。この分野は昨今幅広いモダリティが登場し、疾患へのアプローチも多岐にわたっています。その1つであるmRNAを用いた新型コロナウイルスワクチンが近々全人類の約半数に接種されることが予想され、大きな革命が起こりつつあります。本日はmRNAをはじめ現在注目の創薬モダリティに関して、アカデミアや産業界の最前線で活躍されている方々をお招きし、最先端の動向と展望について議論をお届けしたいと考えています。

岡野 栄之

LINK-J 理事長/慶應義塾大学大学院医学研究科 委員長/
慶應義塾大学医学部生理学教室 教授



日本のバイオ戦略と創薬力

中外製薬で長年探索的研究に携わり日本における創薬のリーダー的役割を果たしてきた経験を元に、未来を見据えて現在の日本の課題と創薬力について解説。



演者

久保庭 均 氏

一般財団法人 バイオインダストリー協会
創薬モダリティ基盤研究会 会長

◆2030年に向け日本のバイオテクノロジーの推進を目指すバイオ戦略が進行

日本では科学技術のイノベーションを成長戦略の重要な柱と位置づけていて、内閣府の総合科学技術・イノベーション会議(CSTI)が司令塔となり5年ごとに科学技術基本計画を策定し、その下に毎年取り組む施策を具体化してきました。2018年度からは「統合イノベーション戦略」を策定し、日本が目指すSociety 5.0の実現に向けて、世界における日本の立ち位置を自己分析して取り組むべき対策を提示しています。自己分析により日本は海外と比べデジタル化の遅れやイノベーション力の不足、研究力の低下が明らかで、危機感が高まっています。直近の例としては新しいモダリティによる新型コロナウイルスワクチンが日本から出ていません。その要因は複合的かつ重層的ですが、深いところではバイオ医薬品創成に関するイノベーション力や創薬力の低下に起因していると思っています。

自己分析の結果から重点施策として戦略推進分野に特定された中の1つバイオテクノロジーをどのように推進していくのか示したものがバイオ戦略です。バイオ戦略としてはこれまでに2002年に「バイオテクノロジー戦略大綱」、2008年に「ドリームBTジャパン」が提言されました。しかし2000年頃から世界における生命科学やバイオ医薬品産業が急速に進歩したため、現在の日本は多くのバイオ医薬品分野で世界から大きく後退しているのが実情です。そこで2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現することを目指して「バイオ戦略2019」が策定されました。「バイオ戦略2019」はこれまでのバイオ戦略の反省を踏まえて、①9つの市場領域を設定し、市場領域からバックキャストによるロードマップの策定、②バイオ×デジタルを実現するデータ基盤の構築。③国際バイオコミュニティ圏の創出、④戦略司令塔機能の強化を重点課題としました。2030年にバイオエコノミー社会を実現するため、「バイオ戦略2019」ではグランドデザインが提示され、続いて「バイ

オ戦略2020」では具体策が示されました。2021年は実行のフェーズに入る予定です。既にCOVID-19施策が喫緊の課題として「バイオ戦略2020」に追加されるなど状況変化に応じた変更が今後もあると予想されますが、目指す姿は大きくぶれてはならないと思っています。

産業界から見た喫緊のバイオ戦略における課題としては、まずはバイオコミュニティ活動があげられます。具体的には2022年までに東京と関西2圏がグローバルバイオコミュニティに認定され、実際に活動を始めることが極めて重要だと考えています。そしてバイオ医薬品・ワクチンの製造設備支援です。本年6月に国内でのワクチン開発や生産体制を強化する長期戦略が閣議決定されました。その中では従来のワクチンではなく新規モダリティに対応したバイオ医薬品・ワクチンの製造拠点を国内に整備するという視点が重要だと思います。そして「バイオ戦略2019」でも重要課題となっている司令塔機能の強化は、産業界から見ても重要だと考えています。

◆日本の創薬力を強化するためには何が必要なのか

「バイオ戦略2019」で設定された9つの市場領域の中で創薬に関わるのは「バイオ医薬品・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業」です。この領域が2030年に目指しているのは、疾患バイオロジー、治療技術（モダリティ）、プラットフォーム技術の3つがそれぞれ世界と肩を並べる水準に強化され、互いに創発的に関わり合う場、いわゆる“エコシステム”が形成されていて、それを基盤にまだ治療法のない疾患に対する新たな革新的治療法が連続的に生み出され、イノベーションで世界の健康と医療に貢献する国として国際社会から認められている姿です。このイノベーショントライアングルを作っていく方向性は、COVID-19のパンデミック下でも大きくは変わることはありません。

それではどうすれば日本の創薬力を強化することができるのでしょうか。まず創薬力は総合力であり、創薬には基礎生命科学の強さと産業界の懐の深さ・層の厚さが求められると思います。それには疾患バイオロジーへの理解の深さとモダリティに対する新しい考え方、そして創発から生まれるイノベーションがますます重要になると思います。

エコシステムという言葉の本来の意味は生態系です。生態系の循環には“空気・光・水”が必要で、イノベーションエコシステムでそれらに相当するのは“ヒト・モノ・カネ”です。エコシステムを上手く回すためには、どこに、どのように“ヒト・モノ・カネ”を注ぐのかが問われます。疾患バイオロジーの理解を深めるための基礎

産業界から見た喫緊のバイオ戦略課題*

- 1. バイオコミュニティ活動**
 - ✓ 東京、関西2圏をグローバルバイオコミュニティに認定（2022.4）
- 2. バイオ医薬品・ワクチン等の製造設備支援****

2.5 ワクチン製造拠点の整備【厚、経◎】 - 新規モダリティに対応したバイオ製品製造拠点
今般のパンデミックに対応して欧米諸外国で早期に開発されたワクチンの多くは新たなモダリティを用いたものであり、製造工程も不活化ワクチンなど従来型のワクチン製造と異なった、いわゆるバイオ医薬品である。
こうしたバイオ医薬品の製造工場は我が国では限られており、大規模な生産には難がある。
ワクチン開発・生産体制強化戦略** 2021.6.1閣議決定より
- 3. バイオ戦略の司令塔機能の強化**

*2021.5.19自民党バイオサイエンス推進議員連盟総会資料より
**https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryu/suisin/suisin_dai34/gijisidai.html

生命科学・医学研究から応用に至る道のりは長い、長期的な視点で資源を投入し、その成果（社会実装）も長期的な視点で評価すべきです。今、日本の基礎研究に求められることは世界に通用する研究力の強化であり、基礎研究者に“出口”を強く求めすぎると“角を矯めて牛を殺す”ことになります。基礎研究を志す若い研究者の育成に力を注ぎ、産業界から基礎研究を出迎えるシステムを作ることが重要だと考えています。

医薬品開発の歴史を振り返ると、長く続いた低分子の時代から抗体などバイオ医薬の時代に移り、さらに再生医療や細胞・遺伝子治療が登場し、次々と新規モダリティが登場してきたように見えます。古い技術が新しい技術に置き換わることで多くの産業が進歩してきたように、医薬品も次々と新たなモダリティに置き換わって進化するというのもひとつの捉え方でしょう。しかしながら医療においては、疾患バイオロジーへの理解が深まり、分子標的が明らかになればなるほど、疾患に応じて既存モダリティや新規モダリティの特性を考慮しつ

つ最適なものを選び、場合によってはそれらを併用するマルチモダリティ治療に向かって進んでいくのではないのでしょうか。したがって創薬においても、疾患に対する深い理解に基づいて新たなモダリティの創成や組み合わせを目指すアプローチがより重要になると考えます。

サセックス大学のJohan Schot先生らの研究では、1950年代は基礎研究を強化することでイノベーションが生まれると考えられていたが、1980年代になるとイノベーションの国家システムが国家戦略として採られるようになり、2010年以降は非技術的要素や社会的要素からイノベーションを考えるように変化してきたといわれます。日本に関しては1980年代以降のエコシステムを国家戦略としていくことが欧米に比べ遅れてきたのではないかと分析しており、重要なのはこれらのフレームを完全に置き換えていくのではなく、併存させるという考え方だと指摘しています。その観点では現在の日本が国家戦略としてエコシステムを構築していくことは重要だと考えています。

◆バイオコミュニティ作りを推進する活動がますます重要

イノベーションが生まれる“創発”の場を作ることは極めて重要です。バイオ戦略の中ではグローバルバイオコミュニティを2022年に認定することを目指していますが、それに加え民間においてもグローバルバイオコミュニティの形成をサポートする仕組みが必要です。LINK-Jや我々の創薬モダリティ基盤研究会などが行っている、いわゆる“スモールバイオコミュニティ”をネットワーク化することでバイオコミュニティを形成する活動が、今後ますます重要になっていくと感じています。

創薬モダリティ基盤研究会は2019年に設立されました。研究会では創薬モダリティに関して、①広報、講演、啓発活動、②専門家によるsmeWG(subject matter expert Working Group)活動、③政策提言・研究提案活動を活動方針の柱にして取り組んでいます。具体的には2020年度は講演会・セミナーをそれぞれ4～5回開催しました。2か月ごとの定例smeWGミーティングを中心に政策提言、研究提案、討論を行いました。次世代抗体について「バイオロジクスセンター」に関する提言を作成し、令和3年度に「革新的次世代核酸医薬」が次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業として採択されました。遺伝子細胞治療については「ベクターセンター（バーチャル）」、「T細胞センター」の立ち上げに関する提言を作成しました。

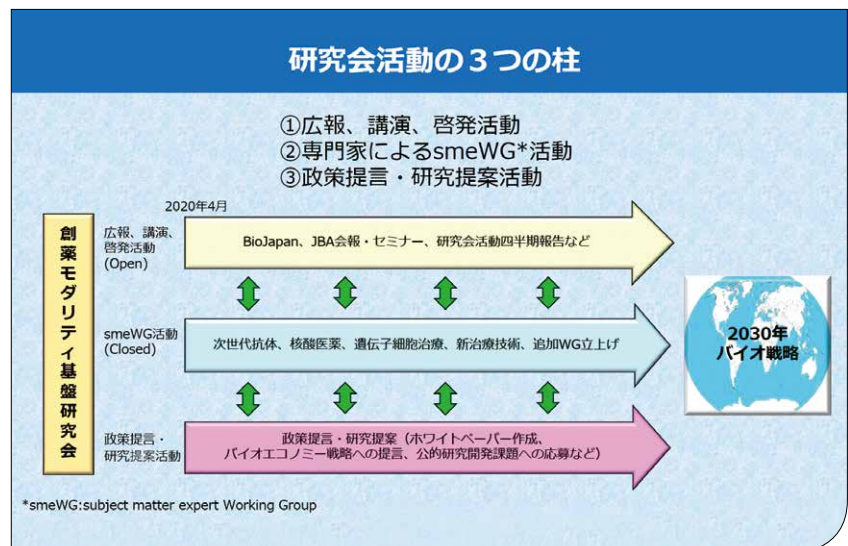
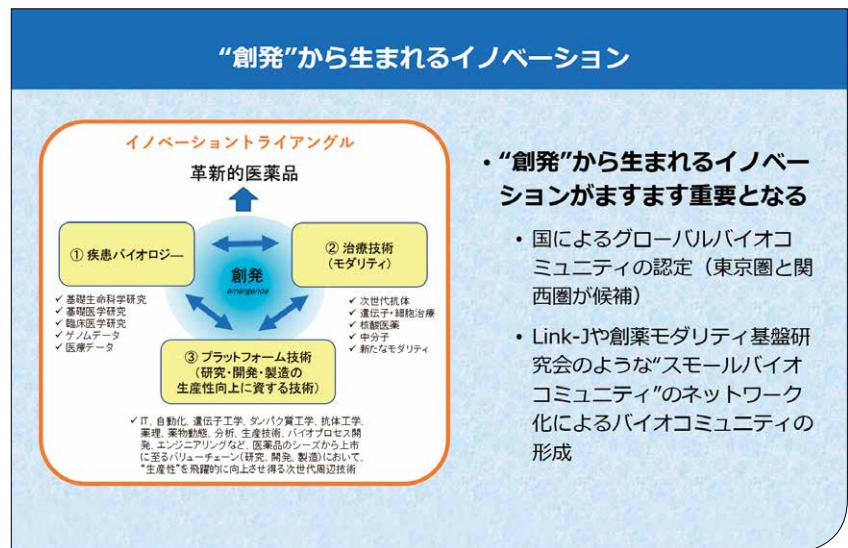
術センター（バーチャル）」、「T細胞センター」の立ち上げに関する提言を作成しました。

人が通らなかった道を選ぶことで大きな違いが生まれることを語った詩があります。今の我々の立ち位置を考えると、リスクをとって誰も行かなかった道を選ぶのか、それとも立ちすくんだまま取り残されるのかの分岐点に立っているように感じます。最後のチャンスとまではいわずとも、このままでは取り残される瀬戸際にいるのではないかと捉えています。

Q&A

視聴者からの質問 ①

：「日本は本席先生が免疫チェックポイント阻害薬でノーベル医学・生理学賞を受賞され、ゲノム編集技術の基礎となる構造生物学的研究やインターロイキンの研究が非常に盛んです。またiPS細胞技術などもあります。しかし実際には創薬基盤やアウトプットが海外に比べ出遅れているのは何が原因だと分析されますか？」



久保庭：「単一の要因ではなく、重層的だと思います。よく指摘される研究基盤や研究費、制度の問題などは全てそのとおりだと思います。個人的にはベンチャー、大学、製薬企業など諸々が刺激し合いながら社会の中に何かを生み出していくエコシステムの仕組みの弱さが際立っているのではないかと思います。例えばファイザーは新型コロナウイルスのワクチンを開発したBioNTechをCOVID-19のパンデミック以前から難しいといわれるがんワクチンの開発などの中できちんと支援してテクノロジーを蓄積しており、ひとたび活用できる可能性を感じたらヒューマンネットワークを駆使して素早く動き出しました。このアジリティやスピード感に差があると思います。日本も戦後間もなくは大学と企業は自然に連携していたと思います。それが1980年代以降弱くなったというサセックス大学の分析は非常に感銘を受けました。したがってエコシステムの強化がポイントになってくるかと思います。」

視聴者からの質問 ②

：「海外では感染症対策は軍事的脅威として毎年研究費を投じてきた経緯があり、日本の遅れは致し方なく、基盤的な科学力の差ではないと思います。このような政治的背景による差異は今後も埋められるものではないので、日本は自らの土台で得意分野を押し広げていくしかないのではないのでしょうか？」

久保庭：「確かに軍事費が投入される欧米に規模では太刀打ちできません。ですので、自分たち

の得意分野を絞り、コラボレートしていくことが考えられます。例えば私が以前勤めていた中外製薬とロシュの関係です。グローバルにマーケティングチャンネルを持つことは中外製薬の規模ではできません。そこはむしろロシュのネットワークを利用することにしました。自分たちは領域を絞って研究することで、ロシュにぶら下がるのではなく、ロシュに存在意義を認められるようにしました。世界の中での日本の立ち位置としては、革新的医薬品を数は多くなくても確実に供給できる体制を作り上げることが重要です。規模で競争するのはあまり得策ではないと思います。」

視聴者からの質問 ③

：「新たなモダリティの実用化のためにはGMP製造技術が重要だと思います。大手製薬企業に製造ノウハウが集中し、CDMO市場が未成熟な点はどのようにお考えでしょうか？」

久保庭：「ご指摘のとおりだと思います。医薬品を社会に出すという視点ではイノベーショントライアングルの要素であるプラットフォーム技術の中に、GMP製造という意味で生産技術も含まれます。まさに創薬力は総合力で、疾患バイオロジーやモダリティだけが突出していてもだめで、イノベーショントライアングルの3要素がバランスよく力をつけていかなければ新規モダリティの医薬品が市場に送り出されることは難しいと思

います。ただ生産に関してはコラボレートするという方法ももちろんあると思います。」

岡野：「大学のシーズとしてはいいものがありますし、日本の論文のクオリティはいまだに高いと思っています。一方、それをどうやって産業と結び付けていくかが課題です。大学発ベンチャーはありますが、資金的にも設備的にも弱い部分があるので、大企業とコラボレートできるような広義のエコシステムが今後重要になってくるでしょうし、活性化すればいいと思います。」

久保庭：「患者さんを治療できる薬を提供するという観点に立つと、医学研究や基礎研究と同時にモダリティに関する研究、そして社会に供給しようとする産業界の懐の深さ・層の厚さがなければ手前のところで終わるのではないかと思います。」

視聴者からの質問 ④

：「様々な新規モダリティの開発が進む中、日本が強い分野、弱い分野はどこでしょうか？」

久保庭：「要素技術としては日本が強みとするものはいろいろあると思います。ただそれらをインテグレートするのがうまくいってないと思います。これからでも遅くないので、しっかりと成功例の経験値を積むことです。そしてこれまでの経験を謙虚に客観的に分析し、健全な危機感を持つことが大切だと考えています。」

iPS細胞を材料にした汎用性T細胞製剤の開発 ーがん免疫療法・ウイルス感染症治療への応用ー

iPS細胞を使ってT細胞を自由にデザインするT細胞医薬。
その開発に向けた取り組みとT細胞医薬の可能性について解説。

演者 河本 宏 先生

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
再生免疫学分野 教授



◆細胞の汎用化には大きな可能性があるが、解決すべき課題も多い

漢方薬などの生薬から低分子化合物、抗体などの高分子化合物が薬として使われるようになり、現在はCAR-T細胞療法のように自家細胞が用いられています。今後は汎用性・即納性のある他家細胞を用いた細胞医薬が大きな市場になると予想されています。

細胞医薬は再生医療や遺伝子治療とは異なる新しいモダリティです。本来の細胞機能に加え、新たな機能を追加した細胞を薬として使います。一方、再生医療は障害された組織を修復するもので、基本的には正常組織の三次元的な修復です。遺伝子治療は遺伝子を薬として使い、元来は遺伝子欠損に正常遺伝子を導入する治療ですが、最近では新規機能を付加することもできます。この3つは全く違うものではなく重なり合う部分があり、再生医療のiPS由来免疫細胞や間葉系幹細胞、遺伝子治療のCAR-T細胞やTCR-T細胞は概念としては細胞医薬として扱う方がよいと考えています。

細胞の汎用化では免疫学的な意味を考える必要があります。京都大学iPS細胞研究財団ではiPS細胞ストックプロジェクトを推進しています。両親から同じ型のHLAを受け継いだHLAホモ接合体の人から作ったiPS細胞は、ホモ接合体だけでなくヘテロ接合体の人にも拒絶されにくく、移植できると考えられ、日本では75種類のホモ接合体を作れば70%の人をカバーできると考えられています。既に頻度の高い上位4種類のiPS細胞が作られ、この4種類だけで日本人の35%をカバーできると見込まれています。しかしHLAが完全に一致しても多型性によりアミノ酸配列の異なるタンパク質分子がマイナー抗原として攻撃されたり、NK細胞によるハイブリッドレジスタンスがあるので、何らかの免疫抑制剤の服用が必要です。そのためHLAを合致させなくてよいのではないかと考えられるようになり、iPS細胞ストックプロジェクトでは現在4種類のホモ接合体を作製した段階で経過をみています。今後は主力をHLA-C1つだけ残したiPS株に変更することにし、100万円程度で自身の細胞からiPS細胞を作る技術を

2025年までに開発する「my iPSプロジェクト」を始めています。

超汎用化のためにはHLAを欠失させればよいと思えますが、NK細胞はそのような細胞を見逃さず攻撃しますし、HLAが無ければ感染リスクが高まります。またがん化した時に排除が困難です。細胞の汎用化には多くの課題があり、我々はAMEDの先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業で開発中です。

◆T細胞を自由にデザインした他家T細胞医薬の開発

現在行われている自家T細胞療法は、患者さんから細胞を採取し遺伝子を導入してT細胞を増幅させるもので、時間と費用を要し、品質にばらつきがあります。我々が行っている汎用性のiPS細胞に遺伝子を導入してT細胞を量産する他家T細胞療法は、簡便でコストが低く高品質です。我々はこの方法により世界で初めてiPS細胞からメラノーマのMART-1抗原特異的T細胞の再生に成功し、2013年に論文発表しました。しかしこ

の方法ではTCRの刺激がT細胞にうまく伝わっていないことが分かり詳しく調べたところ、できていたのはCD8 $\alpha\alpha$ のホモダイマー型細胞傷害性Tリンパ球(CTL)だけであることが分かりました。そこで培養法を工夫することでCD8 $\alpha\beta$ のヘテロダイマー型CTLを生成する方法を開発しました。特許出願し、欧州では2020年、日本では最近成立しています。この方法でWT1抗原特異的CTLを再生したところ、細胞傷害活性は元の初代培養CTLと同等でした。

さらに我々はHLAハプロタイプホモ iPS細胞ストックにがん抗原特異的T細胞レセプター(TCR)遺伝子を導入する方法を開発しました。この方法は簡単で、高品質なTCR遺伝子やiPS細胞を使うことができます。2014年に特許出願し、2019年に欧州で成立しました。WT1特異的TCR遺伝子を発現した再生T細胞が腎細胞がん患者由来ゼノグラフトモデルで効果を示すことを2020年に報告しました。京大病院では65歳以上のWT1抗原陽性急性骨髄性白血病の再発例に対する医師主導臨床試験を2024年から実施する準備を進めています。

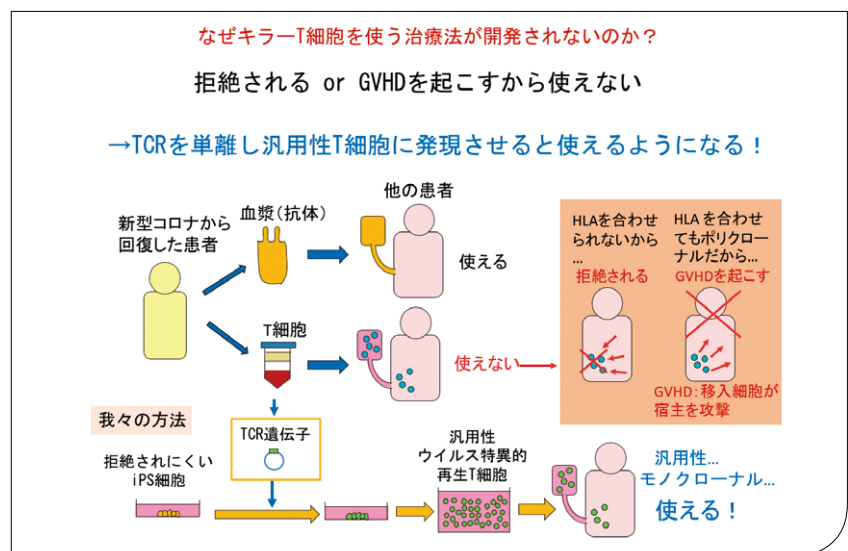
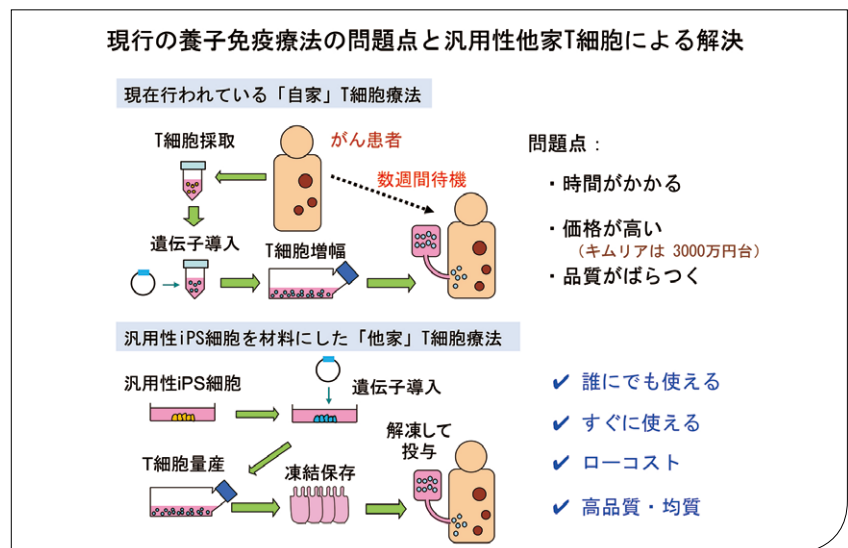
現時点ではTCR遺伝子導入にレンチウイルスを用いています、しかしTCR遺伝子座にノックインするのが望ましいと考え滋賀医科大学の縣保年先生と共同研究してTCRカセット法を開発しました。これはTCR遺伝子が再構成していないES/iPS細胞をベースにしてTCR遺伝子座にTCR遺伝子を入れる方法で、遺伝子は入れ替えが可能です。2018年に特許出願しました。このTCRカセット法で作製したTCR-iPS細胞からCTLを再生したところ、

抗原特異的に効率よく骨髄腫細胞を殺傷したデータが得られました。

◆キラーT細胞を使ったCOVID-19治療の開発に向けて

COVID-19に対してこれまでワクチンや抗ウイルス薬、抗体療法・血漿療法などが開発されています。それに加え我々は汎用性T細胞製剤を新規モダリティの抗ウイルス薬として世界で初めて開発することを検討しています。回復患者さんから抽出した抗体は他人にも

使用できますが、T細胞は拒絶もしくはGVHDをきたすので使えません。しかし我々の方法で作るウイルス特異的再生T細胞は他人にも使えます。日本人の約6割をカバーできるTCRが既に1つクローニングできていて、そのTCRで作製した再生CTLによる臨床試験を藤田医科大学で実施する計画です。この治療法はCOVID-19以外の新たなウイルスやSARS, MERS, エボラ出血熱などにも使える戦略です。我々は大きなブレイクスルーになると確信しています。



第三世代 mRNAプラットフォームで 汎コロナワクチンの可能性を探る

エリクサジェン・セラピューティックスの共同創業者である洪 実氏が、現在国内で治験を進めるmRNAを用いた新規の新型コロナウイルスワクチンについて解説。



演者 洪 実 先生

慶應義塾大学医学部教授 /
エリクサジェン・セラピューティックス 共同創業者

◆mRNA医薬は開発期間が比較的短く、様々な治療に応用可能

ファイザーやモデルナの新型コロナウイルスワクチンは2020年1月から開発が始まり、わずか1年以内で集団接種を行うまで進みました。この驚異的な速さが実現できたのは合成 mRNA という新しいタイプのワクチンだったからだと考えています。mRNAワクチンが実用化されたのは今回が初めてです。このワクチンはプラスミドのDNAを鋳型として大腸菌で作ったT7 RNA polymeraseを用いて *in vitro* transcription 反応により合成したmRNAを、脂質ナノ粒子と複合体にしてバイアルに充填したものです。細胞培養などが不要で、デザインができれば治験薬を製造するまでが容易かつ短期間で可能です。合成 mRNAの技術は以前から研究では使われており、慶應義塾大学の私の研究室でも合成 mRNAの技術をヒトES/iPS 細胞の分化誘導に応用し

たAMEDのプロジェクトが2012年から2018年に行われました。mRNA 医薬は現時点において最も早くベンチからベッドサイドへ実用可能なモダリティだといえます。

この技術は感染症ワクチンやがんワクチンをはじめ様々な治療に応用可能で、基本的に全てのバイオリジクスが mRNA 医薬で置き換えられる可能性があると考えられます。しかし、日本では mRNA 治験薬の GMP 製造受託施設がないことが課題となっています。そこで、エリクサジェン・セラピューティックスの姉妹会社で、ヒトES/iPS細胞の分化技術を事業としているエリクサジェン・サイエンティフィック社にて日本初のmRNAのCDMO事業を立ち上げました。現在藤沢市の湘南アイパークに施設を作っていて、2021年冬頃に小規模のmRNA治験薬の製造受託を開始することを目指しています。GMPレベルのmRNA治験薬を製造することで、皆さんの治験が進めやすくな

ることを期待しています。

◆第三世代の新型コロナウイルスワクチンから汎コロナウイルスワクチンへ

我々は2020年2月から新型コロナウイルスワクチンEXG-5003の開発を開始しました。2020年4月に米国FDAへ pre-INDを提出し、同年8月に藤田医科大学 土井洋平教授によるEXG-5003の医師主導治験「第三世代RNAワクチン技術を用いた新型コロナウイルスワクチン第I/II相試験」がAMEDに採択され、関係各位に大変ご尽力いただいたお陰で2021年5月より治験が開始されました。

COVID-19の発症・重症化予防には、中和抗体誘導よりも細胞性免疫誘導のほうが重要である可能性を示唆する報告があります。ファイザーなどの現行の新型コロナウイルスワクチンは細胞性免疫も誘導しますが、どちらかという抗体誘導型です。一方、我々のEXG-5003は細胞性免疫誘導型

です。独自開発の温度制御性自己増幅型RNAプラットフォームにより長期間抗原を発現する皮内投与のワクチンです。アジュバントや添加剤、脂質ナノ粒子を含有せず、核酸修飾のない naked RNAとして投与します。安全性を考慮して抗原はスパイク全体ではなくスパイクタンパク質の受容体結合部位としています。

我々がmRNAワクチンの第一世代と呼ぶファイザーやモデルナのワクチンは合成mRNAで、発現が一過性です。これに対して第二世代となる自己複製mRNAは、RNA依存性RNA合成酵素をコードしていて、それにより長期間抗原タンパク質を発現する反面、ウイルス由来RNAの複製が制御できない可能性があります。我々の第三世代は温度制御性自己増幅型RNAで、ヒトの皮膚の温度30-35℃で働き、深部体温の37℃では働きません。一般的にワクチンの投与経路としては皮内投与がよいといわれます。それは皮内にはランゲルハンス細胞や樹状細胞などの抗原提示細胞が豊富に存在するためです。しかし皮内投与に適したアジュバントがないため、現在皮内投与されるワクチンはBCGのみです。EXG-5003は皮内投与に適しており、マウスに皮内投与したところ、抗原発現が投与部位のみで長期間続きました。またマウスに単回投与すると抗原特異的T細胞を誘導することも認められました。EXG-5003を投与しただけでは抗体価は上がりませんが、抗原タンパク質を投与すると迅速に上がったことから、抗体

ができる直前までの準備はできていると考えられます。マウスへの単回投与により南アフリカ型変異体(B.1.351)に対しても抗原特異的に抗体が産生されました。したがって変異株に対しても効果が期待できます。

EXG-5003の投与によりCD8陽性CTLが誘導されるため、感染時には、まず感染細胞を破壊し、さらに変異体に応じた抗体が迅速に誘導されてウイルス量の減少や症状緩和に役立つと考えています。

今後は、様々な変異体を含むコロナウイルス全体をターゲットとする汎コロナウイルスワクチンが必要と考えられています。汎コロナウイルスワクチンの抗原としては、中和抗体だけで考えるとスパイクを使うしかなく、現在スパイクのどこを使えばいいのか様々な研究が進められています。しかし細胞性免疫で考えると視野が広がり、様々な理由でNタンパク質が最適と考えられます。我々は汎コロナウイルスワクチンも目指して開発を進めてまいります。

日本初のmRNAのCDMO事業を立上げ中

(エリクサジェン・サイエンティフィック社)



国内初のmRNA医薬品の開発製造受託を事業化し、医薬品開発短縮へ貢献したい

1. (2021年夏開始) 研究用 mRNA の製造受託
2. (2021年冬開始) mRNA 治験薬製造受託
3. (2021年冬開始) 核酸医薬品などの製剤化受託 (無菌充填工程含む)


mRNA 治験薬を年間 50 種類製造できる規模

問い合わせ先:
Elixirgen Scientific 日本支店代表
Tel : 050-5375-0509
E-mail : shonan@elixirgensci.com
<https://jp.elixirgensci.com/>

または、高木大輔 d.takagi@elixirgensci.com




細胞性免疫誘導型 RNA ワクチン EXG-5003 for SARS-CoV-2



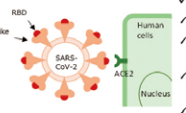
EXG-5003 の設計戦略


- ✓ 独自開発の自己増幅型RNAプラットフォームにより少量で長期間抗原発現
- ✓ 温度感受性 (30-35℃で働き、37℃で働かない) により皮内投与 (33℃) に最適化、安全性を向上
- ✓ 皮内投与により細胞性免疫誘導型のワクチンを目指す
- ✓ アジュバント、添加剤、脂質ナノ粒子を含有せず、核酸修飾のない naked RNAとして投与 (副反応・アレルギーを低減できる可能性)



抗原蛋白 RBD の特徴

- ✓ 抗原にはS蛋白の受容体結合部位 (RBD) を採用
- ✓ 感染の最初のステップとしてRBDはヒト細胞のACE2に結合
- ✓ RBDに対する中和抗体がSARS-CoV-2のヒトへの感染を予防
- ✓ ファイザー、モデルナを含めS蛋白全体を抗原とするワクチンが多い
- ✓ S蛋白全体を抗原とすると肝毒性やADEの可能性が示されていた (SARS-CoV-1で)





1. Self-replicating mRNA
2. Temperature-controllable
3. Intradermal injection
4. No Lipid Nanoparticle or Adjuvant Required
5. Induces Cellular Immunity

ゲノム編集の最前線と モダリスの拓く遺伝子制御治療

創業4年で株式上場を果たし、高い基盤技術が注目される株式会社モダリス。創業者の森田晴彦氏がビジネスの視点から遺伝子治療やゲノム編集がどのように見えているかを解説。

演者 森田 晴彦 氏

株式会社モダリス 代表取締役CEO



◆地道な研究を経て遺伝子治療は欧米を中心に開発が活発に進められている

遺伝子治療は1980年代には基本的なコンセプトの概略ができました。ところが初期の頃の臨床試験において高い治療効果を示したもののベクターシステムが原因で大きな問題が生じたため、2000年以降いわゆる暗黒時代を迎えました。その中でも地道に研究が進められ安全なベクターシステムが開発されたことで、2012年にはヨーロッパで最初の遺伝子治療が承認されました。しかし対象が非常に希少な疾患であったため、商業的には失敗でした。2017年に米国で初めて遺伝子治療が承認されたのをきっかけに遺伝子治療の新たな歴史が始まり、その後米国を中心に続々と遺伝子治療薬が承認されました。ある程度技術開発が完了したことで、遺伝子治療の開発はアカデミア主導から企業主導に移っているのが最近の傾向です。遺伝子治療の臨床試験は米国で800～900件、ヨーロッパで約400件、中国で

約200件、日本で35件が現在進行しているといわれ、遺伝子治療において日本は圧倒的な後進国になっています。

遺伝子治療の開発上の利点としては、INDから承認までの成功確率が他のモダリティと比較して高いことがあげられます。その要因となるのが遺伝子治療のターゲットは単因子遺伝子疾患が主であるため、治療すべきポイントが非常に明確だからです。また高等動物では遺伝子の制御機構が共通していて、動物実験の結果から臨床効果が予想できます。少ない例数でも臨床効果が評価できることもあり、前臨床から第Ⅲ相臨床試験までが短く、5年程度のケースが多くなっています。さらに安全性の高いベクターシステムが開発できたことや対象患者の選択など治験プロトコルが明確であること、ノウハウや製造方法が確立され、申請承認制度上の後押しがあることもあげられます。

現在臨床試験で開発されているものの多くはアデノ随伴ウイルス(AAV)を採用しています。これは

ゲノムに統合されにくく、安全性の大きなポイントです。ただしAAVの中に挿入できる遺伝子サイズには上限があり、短いサイズの遺伝子しか挿入できません。そのため大きなサイズの遺伝子が原因の疾患に対する方法がありません。さらには組織・細胞のターゲティング、投与が1回のみであること、製造の効率性・コストが課題となっています。

◆大いに注目を集めるゲノム編集だが、権利関係の複雑さが課題

ゲノム編集技術CRISPR/Cas9は昨年研究者がノーベル化学賞を受賞し、非常に注目されています。ゲノム編集が飛躍的に発展したのは、2012年にCRISPR/Cas9が発明されたためですが、元々は1987年に現在九州大学の石野良純先生がCRISPR/Casをゲノム編集というコンセプトではなく、バクテリアの中の謎の繰り返し配列として報告しました。その後それがバクテリアの免疫システムの中

で遺伝子を切断して編集していることが分かり、ゲノム編集の開発が始まって2012年の発明につながったのです。CRISPR/Cas9については激しい特許紛争が混沌と繰り返されています。

このゲノム編集技術を用いた治療薬の第I/II相臨床試験がいくつか進行しています。ただしこれらの大部分は遺伝子の一部を切断することでターゲット遺伝子をノックダウンして治療効果を得るもので、正確には遺伝子編集には至っていないのが現状です。真の意味での遺伝子編集には正しい遺伝子を効率よく導入する必要があり、それがまだ実現できていません。また遺伝子治療など新しいモダリティの領域では特許などが非常に複雑化していて、技術開発だけでなく知財を統合して事業化することが大きなポイントになっています。

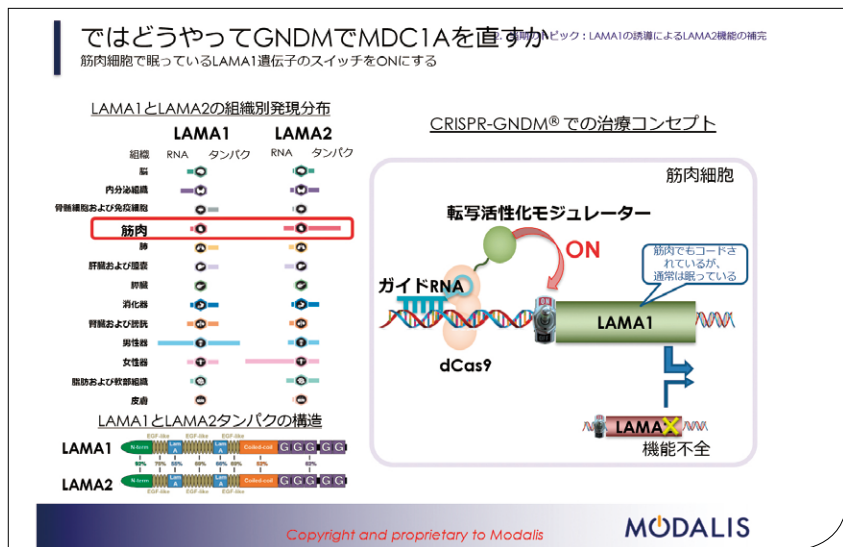
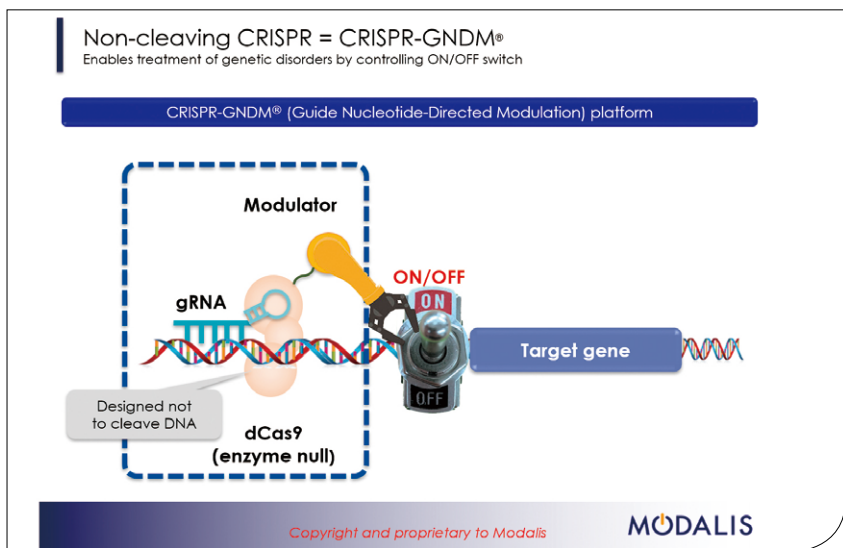
◆独自の方向性で遺伝子治療の開拓を目指す

通常のCRISPR/Cas9ではターゲット遺伝子に相補的に結合するガイドRNAで目的箇所をマーキングし、そこをDNA切断酵素Cas9が切断します。我々が開発した技術ではCas9の酵素活性を消失させCas9で切断するのではなく、代わりに転写活性化因子もしくは転写抑制化因子で目的の遺伝子のオン/オフを切り替えることで治療効果を得るものです。このコンセプト自体は以前からありましたが、CRISPR/Cas9に転写活性化因子もしくは転写抑制化因子を加えたものをオールインワンでAAVに挿

入するにはサイズ上の制限が課題でした。コンポーネントのサイズを小さくしてAAVに挿入できるようにした点が我々の技術上の大きなブレークスルーです。またいろいろな知財をインテグレートしてビジネスができるようにしたのが2つ目のブレークスルーになりました。

我々の技術はゲノムを編集するのではなく、CRISPR/Cas9を用いて遺伝子の発現を制御(モジュレート)する方法で、他のCRISPR企業と大きく差別化されています。この技術を用いて主に筋肉疾

患領域や中枢疾患領域をターゲットに開発していて、現在複数のパイプラインを持っています。その1つはLAMA2遺伝子の変異が原因で起こる先天性筋ジストロフィー1A型に対して、転写を活性化して筋肉細胞で眠っているLAMA1遺伝子のスイッチをONにすることで治療しようというものです。独自の方向性でCRISPR/Cas9システムを活用し、遺伝子制御(エピジェネティック制御)でポジションを得ることをモダリスは目指しています。



Health and Science at Google

Google 関連会社であるDeepMindでAIを臨床医学に応用するプロジェクトを主導してきたJoseph Ledsam氏がAIによる遺伝子発現の予測と臨床応用の可能性について解説。



演者

Dr. Joseph Ledsam

Clinician Scientist, Google Japan

◆ 遺伝子発現の予測が大きく向上したDeepMind の Enformer

ノンコーディングのゲノムに関して我々が理解していることは限られています。GWAS(ゲノムワイド関連解析)で分かっているのは一般的な遺伝子バリエーションに限られるので、より多くのDNAシーケンスができれば転写制御因子やヒトの疾患に関わるノンコーディング領域のことが分かってくると思います。しかしそれには課題があります。遺伝子変異の影響は組織によって異なるため、それを見るには特定のバリエーションが複数の組織においてどのように影響するかを見なければなりません。十分なインプットがあればその近位、遠位での関係を見ることが出来ます。

我々はEnformerと呼ぶマシーナラーニングモデルを用いて検討を行いました。Enformerは何千もの化学修飾された転

写産物のデータセットを予測することができ、20万個の塩基配列を入力し、特定の遺伝子から10万個の塩基までのエンハンサーを確認することが出来ます。これは、従来の約5倍に相当します。それにより遺伝子発現の調節に重要な部分に分かってきました。遺伝子発現値の測定にはCAGEを使っています。Enformerは以前のモデルに比べ成績が向上していて、遺伝子発現が変異した場合でも、Enformerでは捉えることができます。いくつかの遺伝子がエピジェネティックな修飾と関連しています。100bp離れたところでも予測します。つまり生物学的に関連すれば離れていても予測でき、将来に関連付けることができます。Enformerのコントリビューションスコアは細胞タイプ特異的なエンハンサー候補の予測に優れています。このモデルは組織特異的なエンハンサーを学習するだけでなく、ゲノムコンパートメントの役割に関して

も学習していることが分かっています。表現型と関連付けることやジェネティックバリエーションをスコアリングすることが出来ます。eQTLスタディを行わなくてもスコアを求めることが出来ます。CAGEとeQTLの一致を見れば、Enformerは最新の技術より優れていることが分かります。組織タイプや細胞タイプで比較して向上していることが分かります。eQTLデータにおけるバリエーション効果を向上させます。様々な細胞タイプでプロモーターをエンハンスしていることが分かります。それぞれの位置でファインチューニングしなくてもEnformerは以前のモデルよりパフォーマンスに優れていることが分かります。

まだ実験レベルですが、いろいろなもので臨床的な重要性や正確性を示すようにしていくことを考えています。それがさらに予測効率を高めます。分子的にも予測できるということはコードの変更にも対応していくこと

です。精度だけでなく予測性も重要です。特に活性化突然変異や劣性変異を予測していくことや、幅広いバリエーションがあるので開発の観点からもarbitraryシーケンスでの予測も必要です。

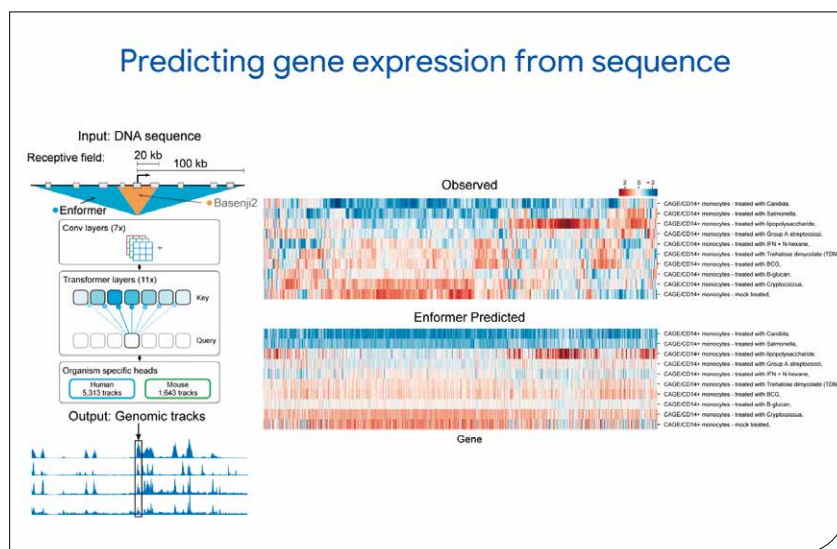
◆タンパク質フォールディングの予測による新しい治療薬開発への期待

DeepMindが制作した人工知能プログラムAlphaFoldは私の研究ではありませんが、興味深いのでご紹介します。タンパク質フォールディングは生物学の問題です。タンパク質はアミノ酸配列が互いに重なり合い集まって立体構造を作り、他のタンパク質と相互関係を持っています。タンパク質の相互作用やそのプロセスへの理解が深まっており、急速に新しい治療薬の開発につながるのではないかと考えています。長い分子の複雑な相互作用が問題でしたが、これまで分子の相互作用の理解が十分ではなかったため正しく予測できていませんでした。実験的な構造解析技術によるデータはありますが、多くの問題を解決できるレベルではなく非常に冗長です。技術を統合していくことが必要で、ディープラーニングが必要です。

タンパク質の構造予測を評価する2018年のCASP13にAlphaFoldは初めて参加しました。AlphaFoldはパフォーマンスはよかったものの、フォールドの認識では明確な信頼性

が示せなかったと評価されました。2020年のCASP14では他のグループより改良度が高く、極めて高い結果を示しました。新規のタンパク質に関しては使えると思われま。COVID-19のキーとなる6つのタンパク質に関して昨年研究が行われました。新しいターゲットが特定されればすぐに低コストでフォールドを検出できます。将来に向けてpoint mutationsの効果モデリングに使うことができます。AlphaFoldのアプローチは非常にユニークです。注力しているのはコンタクト・プレディクションですが、今後はディストリビューショナル・プレディクションに注力し、異なる距離での分布確率をモデルとして出していきます。それによりさらに詳細な予測が可能となります。最終的に立体構造の予測のためにディープラーニングの中で予備的な予測をしていきます。予測は生物学的に検証され関連付けることが必要です。

AIは社会に対する影響が大きく、利点がある反面、不公平なバイアスが生じることもあります。安全に使われなければならず、責任も持たなければなりません。我々はコンピューターサイエンスにおける“ヒポクラテスの誓い”を忘れてはならないと思っています。





モデレータ

岡野 栄之

(LINK-J理事長 / 慶應義塾大学大学院医学研究科 委員長 / 慶應義塾大学医学部生理学教室 教授)

パネリスト

河本 宏 先生 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授)

洪 実 先生 (慶應義塾大学医学部教授 / エリクサジェン・セラピューティクス 共同創業者)

森田 晴彦 氏 (株式会社モダリス 代表取締役CEO)

Dr. Joseph Ledsam (Clinician Scientist, Google Japan)

講演に続くパネルディスカッションでは視聴者からの質問に答える形でモデレータの岡野栄之先生と4人のパネリストによるディスカッションが行われた。

岡野:「本日はとても素晴らしい講演をいただきました。視聴者からも各演者に非常に多くの質問が寄せられています。まずはそれらにご回答いただきたいと思います。」

岡野:「最初は河本先生からです。1つ目の質問です。『創薬や医療は本来グローバルに展開可能な分野です。HLAホモ75種で日本人の70%がカバーできるということですが、世界全体をカバーするには何種類必要なのでしょうか?』」

河本:「日本の75種類全てを作ることも不可能なので、工夫しているところです。世界的には民族によりHLAのハプロタイプの頻度が様々です。大きな潮流としては細胞医療はHLAをノックアウトして行い、長く生きる臓器を作るのはHLAを残して自身のiPS細胞で行

Q&A

河本 宏先生への質問

う方向に進むと思います。』

岡野：「2問目です。『COVID-19に対して汎用性T細胞療法だけでなく回復者のB細胞由来の抗体を用いる方法もあります。T細胞を用いるメリットは何でしょうか?』」

河本：「抗体はウイルスが細胞外に存在している時に感染を予防しますが、実際には意外と血漿療法や抗体療法では劇的な治療効果が得られていません。近々、二種類の抗体を用いたカクテル療法が承認されるようですが、対象は主に軽症者になるとのことです。中等症以上の治療を考えると細胞性免疫の方が有利だと思います。」



岡野：「T細胞はiPS技術を使うと初期化しやすいのはなぜでしょうか?」

河本：「T細胞はなぜか初期化しやすいのです。血液細胞というエピジェネティックなものが残っているからかもしれません。バイオロジーとしての細胞が初期化しやすいかをみる観点も必要だと思います。」

Q&A

洪 実先生への質問

岡野：「次に洪先生へ寄せられた質問です。『ファイザーやモデルナの成功により mRNA 技術への期待が一気に高まりましたが、キュアバックの mRNA ワクチンは第 II b/ III 相試験で十分な有効性が示されませんでした。この差異はどのような技術的な違いによるのでしょうか?』」

洪：「基本的には分かりません。mRNA ワクチンには mRNA と LNP の 2 つのパーツがあり、各社独自のものを使っていて、それぞれ微妙な違いがあります。それらの総和の差

による可能性があります。今回はファイザーやモデルナが成功しましたが、次回はキュアバックの方法が成功することもあり得ます。実際に治験を行って見ないと有効性は分からないのが創薬の難しいところだと思います。」

岡野：「2つ目の質問です。『第三世代 mRNA を他の疾患への利用はお考えでしょうか?』」

洪：「mRNA は細胞内でタンパク質を作らせるものなので、基本的にはタンパク質製剤やタンパク質を必要とする疾患の治療全てに使い、非常に応用範囲が広いと思います。DNA と比べると mRNA はゲノムに組み込まれたりゲノムを傷害する可能性が極めて低く、安全性に関してはアドバンテージがあります。タンパク質製剤は培養細胞などで作るステップがあると精製や混入物の除去を考えなければならない、ハードルが高くなります。我々の第三世代 mRNA も応用範囲が広いと考えています。」

岡野：「3問目です。『naked mRNA は LNP mRNA と比較して *in vivo* や *in vitro* で安定性が低下することはありますか?』」

洪：「現在の第三世代は naked ですが、naked でなければならぬわけではなく、他のものでも可能です。ただ皮内投与を考えると naked の方が利点があります。mRNA や RNA の安定性に関するこれまでの検証では組織や細胞を粉砕して抽出した RNA が使われています。そのためどうしても RNase の混入を避けられません。In vitro で作ると基本的に RNase は混入しないので、我々の経験では 4°C なら何もしなくても 1 か月程度は問題ありません。分子生物学の常識として RNA は壊れやすいといわれますが、いろいろ調べると RNase の混入の影響が大きい

ようで、全く *in vitro* で作ったものは比較的安定性が良好だと我々は考えています。」

岡野：「4 つ目の質問です。『洪先生の技術を活用することで抗体医薬を安価に提供できるように思いますが、それは現実的に可能でしょうか?』」

洪：「*In vivo* や *in vitro* のいろいろな形で活用できるので、一部の抗体薬は可能になると思っています。」

岡野：「5 つ目の質問です。『副作用発現時に mRNA を除去もしくは発現を抑制するような技術は開発されていますか?』」

洪：「第三世代はある一定の期間 37℃ 以上だと基本的には不活化されます。我々はワクチンのデザインを検討した時に安全性を最も考慮しました。例えば、使い捨てカイロで温めれば皮膚では 37℃ 以上になるので不活化できます。温度で制御できるというのは大きな利点で、非常にユニークな技術だと思っています。」



岡野：「6 問目です。『LNP を使っていないとのことですが、十分な安定性を担保していますか? 保存はファイザーやモデルナに比べて簡易でしょうか?』」

洪：「通常のワクチン接種状況を想定した時の安定性は確認しています。」

Q&A

森田 晴彦氏への質問

岡野：「次は森田様への質問です。『治験薬の製造は CDMO を活用する予定でしょうか? 治験薬や販売製剤の製造を考えると、国内に CDMO や CMO を充実させることが必要と考

えられるか?』」

森田：「製造に関しては、かつて抗体薬の領域で徐々に M&A が進み、強い CDMO が生まれた経緯がありました。遺伝子治療でも同様にして現在いくつかの大きな CDMO ができています。AAV を使った製造のプロセスが一巡していろいろな経験が蓄積されシステムが整ってきており、スケールを確保できれば受注して製造できるステージに上がりつつあります。比較的製造がコモディティ化してきたので、我々も製造をコントラクト・アウトすることを 1 つの戦略として考えています。日本では CDMO や CMO が少ないといわれますが、日本の企業でも海外で CDMO/CMO 事業を大きく展開しているところもあります。国内に製造拠点はありますが、海外の最適な場所で製造されればよいと考えているので、日本企業も頑張っていると思います。」

岡野：「細胞内へは LNP として導入するのでしょうか?」

森田：「我々は現在 AAV に注力しています。AAV と LNP を比較するとトランスフェクションの効率は AAV の方がはるかに高いので、LNP はどちらかという未来技術と捉えています。しかしいろいろな治験において、マウスで最適化された LNP がサルではうまく働かなかったり、サルで最適化された LNP がヒトではうまく働かなかったりしているので、このプロセスを解決するにはまだまだチャレンジが必要だと考えています。」

岡野：「AAV のセロタイプは最近非常に進化していますが、いくつかの種類を取り揃えているのでしょうか?」

森田：「神経疾患と筋肉疾患ではセロタイプを分けて考えています。特に血液脳関門を隔ててアプローチが全く異なりますし、脳内を

ターゲットとする場合も血液脳関門を通過させるのか直接脳内に投与するのかで違ってきます。これからも検討が必要な段階です。」

岡野：「2つ目の視聴者からの質問です。『創業4年で上場できた秘訣は?』」

森田：「いろいろあると思いますが、幸い我々はまだ技術的に完全ではなかった時期にアステラスと組んで一緒に技術開発を進められたことが1つ大きいと思っています。その中で重要だと感じたのは indication 選びです。よい薬というのは患者さんや臨床側のニーズと技術がマッチすることで生まれます。とかく技術ベースで始めると技術オリエンテッドな発想で技術に最適な疾患を選びがちです。そこにアステラスやエーザイのように疾患に詳しい企業と協業できたのが大きいと思っています。」

岡野：「3 問目です。『1 回の投与でどれぐらいの期間効果があるのでしょうか?』」

森田：「AAV で導入した転写制御の分子がずっとそこに居続けることを想定しています。ですので AAV が細胞内に残っている期間が効果持続期間と考えています。まだ臨床では行っていませんが、AAV を使って遺伝子治療したケースでは5年や10年のスパンで目的のタンパク質が生成され続けていることが示されています。それらは肝臓をターゲットにしていて、肝臓は比較的細胞分裂が多い臓器です。筋肉や神経のようにもう少し細胞分裂のスピードが遅い臓器では AAV の減衰率が遅いと考えられるので、おそらく肝臓よりさらに長い期間効果があるだろうと考えています。」

岡野：「モダリスで使用している dCAS9 で独自開発されたものはありますか?」

森田：「独自開発したものはあります。Cas9

だけでなく、様々な細かいエンジニアリングによりコンポーネントを小さくして AAV に挿入できるようにしたのが我々の技術的なポイントです。CRISPR/Cas9 は *Staphylococcus aureus* や *Streptococcus pyogenes* などのバクテリアをきっかけに発明されたのですが、DNA の構造が非常にシンプルなバクテリアと違い、複雑な高次構造をとる哺乳類の染色体の中にアクセスして機能できる Cas9 は非常に限られます。フェン・チャンやジェニファー・ダウドナらが扱った Cas9 が哺乳類で機能したというのは大きなポイントだったと思います。」



Q&A

Dr. Joseph Ledsam への質問

岡野：「次は Dr. Joseph Ledsam です。分子生物学的な知見が高まる中、人工知能が既存データをベースに遺伝子発現を予測できるようになったことは素晴らしいと感じました。タンパク質のフォールディングも驚くべきものがありました。これも我々実験生物学者の研究結果がベースになっているので我々もさらに研鑽を積みしたいと思います。まず私からお聞きします。人工知能は依然として原因が分からない非家族性のアルツハイマー病や ALS の原因を検出するのに非常にパワフルなツールになるでしょうか?」

Ledsam：「それらの疾患の病態に関わる新しいバリエーションを同定するには TWAS が有用な手段の一つかと思います。それらの疾患の患者コホートにおいてスタンダードな GWAS スタディの結果に加えて私達のモデルによる結果が得られればと思います。ただし他の方々にもトライしていただきたいと思います。」

岡野：「DeepMind のモデルの出力表現型と関連付けるところが非常に重要だと思います。」

表現型に関しては iPS 技術ではあらゆる細胞で可能です。様々な疾患でゲノム情報と表現型を関連付けたり、薬への反応性に関する情報などを集積することで、究極的にはゲノムを調べることで薬に対する反応性を予測することが可能になるのでしょうか？」

Ledsam：「遺伝的なベースであれば反応性は予測できると思います。ただし多くの環境因子も影響しているので、かならず可能だとは言いきれません。遺伝の関わる場所に関しては非常に有用なツールだと思います。」

岡野：「Human Cell Atlas プロジェクトなどでエンハンサー RNA のマッピングが行われていますが、エンハンサー RNA のディープなシーケンシング解析が行われると予測精度も向上すると考えられますか？」

Ledsam：「もっと情報が集まれば我々のバリデーションに役立つでしょう。我々の技術を高めるのに有用だと思います。」

岡野：「それでは視聴者からの質問です。『種差を超えて遺伝子発現の予測確率は同じなのでしょうか?』」

Ledsam：「GTEx のデータでは特にどのタイプがゲノム全体で悪いというデータは出ていません。まだフルに探索していないということだと思います。特にパフォーマンスが悪いところはなく均一だと思います。」

岡野：「2 問目です。『予測をしやすい部分や予測確率が低い部分はあるのでしょうか?』」

Ledsam：「私が知る限りはないですが、あるかもしれません。まだこれからです。」

岡野：「3 問目です。『DNA のメチル化などは予測確率を下げますか? DNA のシーケンスか

ら予測できるのでしょうか?』」

Ledsam：「予測においてはモデルにメチル化やヒストンのモディフィケーションなど全て必要な要素を入れています。データを記録する装置が異なるなど一貫性に欠けるとデータがばらつきます。多くのマシーンラーニングモデルと同様にそれが予測確率を下げます。変異と同じような影響をもたらします。トレーニングセットは他のチームからオープンソースとしてデータを得ますので様々なタイプの装置や条件でもよりよい予測ができるようになっていて、パフォーマンスを上げるにはもっと多様なトレーニングデータが必要だと思います。またモデル特異的な変化もあると思います。」



岡野：「4 問目です。『遺伝子発現を予測するにはどれぐらいのサンプル数が必要でしょうか?』」

Ledsam：「我々の使用したデータセットをトータルで考えた場合はヒトゲノムシーケンスに 4 万、マウスのゲノムシーケンスに 3 万です。マウスで学習することでパフォーマンスが上がります。これで我々と同程度のレベルで予測できると思います。」

岡野：「5 問目です。『タンパク質のフォールディングに関して、神経変性疾患のプリオン病は予測モデルと実際の構造解析はかなり一致していることを期待していますが、これから見つかるであろうミスセンス変異は予測できると考えてよいのでしょうか?』」

Ledsam：「具体的な応用は少し先になると思います。モデルを改善しなければいけません。将来的にはモデルとして使っていけると思います。」

岡野：「6 問目です。『アルツハイマー病で

蓄積してくるタウ線維はタウタンパク質が翻訳後修飾を受けることで凝集性が増すことが分かっています。フォールディング予測ソフトを使って凝集を促進や抑制する翻訳後修飾を予測することは可能でしょうか？アルツハイマー病以外の疾患では異なる修飾の異なる conformation 構造のタウタンパク質が蓄積することがクライオ電子顕微鏡などで明らかになっているので比較的データが多い標的だと思います。』

Ledsam：「まさにそのとおりです。トレーニングデータはたくさんあります。現在のパブリックバージョンではできませんが、将来的にはモデルの感度はかなり向上すると思います。」

パネリストによるディスカッション

森田：「Joseph 先生にお聞きします。非常に精度の高い発現予測ですが、細胞株やプライマリー細胞など、どのような細胞でデータを取るのかによって精度は変わってくると思っています。予測する時はどれかに限定しているのでしょうか？」

Ledsam：「予測モデルに関しては適切な細胞種で予測しています。1 種類の発現の値だけではうまくはいきません。」

森田：「将来的な展開としてはプライマリー細胞や iPS derive の患者細胞で精度を高めていくという方針でしょうか？」

Ledsam：「そうです。iPS など特定の細胞に関して予測するには追加的なデータセットで強化していきます。特定の分野である iPS については私の知識ではお答えするのが難しいですが、できると思います。もちろん iPS に関する特異的なデータを追加で学習する必要があります。」

岡野：「特定の集団から iPS 細胞を網羅的に作ってゲノムシーケンスで調べ、さらにどの細胞でどのような遺伝子が発現しているかについてのデータセットが揃ってくると、もっと予測が可能になるでしょうし、エピゲノム編集で治療に進むという流れができてくると思います。その Proof of concept として *in vitro* で試験するのに疾患 iPS 細胞は強力なパワーになってくるでしょう。これまで iPS は再生医療にフォーカスされてきましたが、高次の病態モデルと治療法の開発に使われていくと思います。」

河本：「洪先生にお聞きしたいのですが、ワクチンは今後もっと免疫誘導のよい皮内投与が行われてもいいのではないのでしょうか？」

洪：「皮内投与について勉強すると、昔からそのようにいわれていて、むしろ皮下は免疫細胞がないのであまり意味がないともいわれているようです。WHO も皮内投与を奨励していますが、ほとんど実現できていません。やはりよいアジュバントがないことや、皮膚の表面はなにかあるとすぐに患者さんが気にされるからだと思います。ただ投与量を 1/5 から 1/10 に減らせることが以前から多数報告されていますし、将来的には皮内投与で行う方向に進めなければならないと考えています。」

岡野：「関連した質問が視聴者から来ているのでご紹介します。『一般に樹状細胞による CTL 誘導においては CD4T 細胞や Toll 様受容体からのシグナルが樹状細胞の成熟に必要とされますが、CTL 誘導メカニズムはどのようにお考えでしょうか？』」

洪：「私の理解では、自己増幅型の RNA は樹状細胞の中で二本鎖の RNA ができて数が増えるので、二本鎖の RNA に対する免疫応答系の刺激があります。また I 型インターフェ

パネルディスカッション

ロンを誘導します。自己増幅型の RNA では免疫系シグナルがうまく誘導できていて、それで CTL が誘導できているのではないかと考えています。」

岡野：「最後に各演者の先生方に今後の抱負や視聴者へのメッセージを頂戴したいと思います。」

河本：「T 細胞医薬はまだまだ開拓中の領域です。これまでの治療に拮抗するのではなく基本的には相乗効果があると思っています。どういう技術と組んでいくかを検討していますので、協業できる機会があればトライしたいと思っています。」

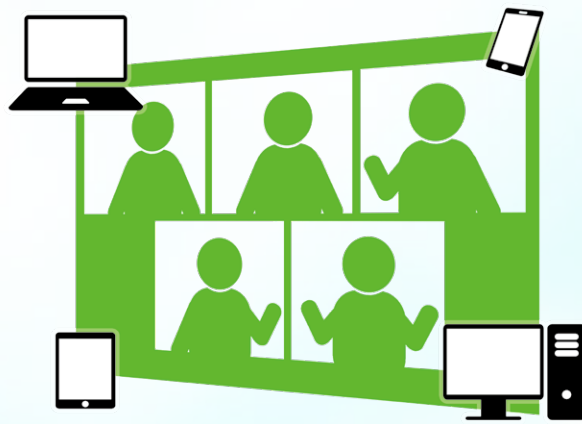
洪：「mRNA 創薬は今回のワクチンの成功により非常に注目されるようになりました。今後爆発的に成長する分野であることは間違いなく、グローバルではその傾向が明らかです。皆さんが現在携わっている仕事の中に mRNA でできそうなことがたくさんあると思います。本日がその観点で考えるきっかけとなれば幸いです。」

森田：「先生方のお話を聞いていて、タイミングは重要だと感じました。我々のゲノム編集、エピジェネティック編集は遺伝子治療が検証され使えるようになった上で可能になりました。様々な要素技術を組み合わせることでさらに面白くなると思いますので、我々も幅広く多方面に目を向けていきたいと考えています。」

Ledsam：「AI はバイオロジーを学ぶのに非常にパワフルなツールになりました。発現型の予測にも使えます。いろいろな疾患のサイエンティフィック・インサイトを得ることもできるようになったので、治療薬も構築できるようにしたいと思っています。」

岡野：「日本の創薬力には課題があるものの、新たな芽が見られ、グローバルネットワークを築くためのコミュニケーションツールやノウハウを持った人材も増えていきます。創薬力で重要なのはアイデアや情熱、そして実行することです。そのためには一人ではなく様々な人・組織とコラボレートすることが必要となります。それを目指しているのが LINK-J です。本日も新たなリンクとの出会いがあったと思います。講演者そして視聴者の皆様の更なるインターアクションと研究の発展を祈念して、本シンポジウムを終了いたします。ご参加ありがとうございました。」





Panel Discussion



一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目3番9号 日本橋アイティビル2階 TEL 03-3241-4911 FAX 03-3241-3757 (月～金 9:00-17:00) www.link-j.org