

令和6年度富山県薬事総合研究開発センター研究課題外部評価結果について

薬事総合研究開発センターでは、平成16年度から「薬事総合研究開発センター研究評価実施要領」に基づき、重要な研究課題について、評価の客観性・透明性を確保するため、外部の専門家からなる外部評価委員会を開催しています。

令和5年度に、外部評価委員会に諮った研究課題の評価結果等は次のとおりです。

1 開催日時：令和6年10月1日（火）13時05分～14時45分

2 開催場所：富山県薬事総合研究開発センター 大会議室

3 外部評価委員（○：委員長 五十音順）

委員名	役 職
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
國澤 純	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 副所長 ヘルス・メディカル微生物研究センター長
小嶋 善彦	株式会社池田模範堂 取締役研究所長
○酒井 秀紀	国立大学法人富山大学 副学長 学術研究部薬学・和漢系教授
中島 範行	公立大学法人富山県立大学 副学長

4 評価方法

薬事総合研究開発センター研究評価実施要領に基づき、各委員には、評価区分ごとに定められた個別評価項目の評価結果を踏まえ、総合評価を5段階で評価していただき、その平均点から総合評価を決定しました。

＜個別評価項目＞

評価区分	評価項目
事前評価	○必要性 ○新規性・創造性 ○目標達成の可能性 ○研究内容（計画・方法）の妥当性 ○有用性（期待される効果）
中間評価	○計画の進捗状況 ○目標達成の可能性 ○有用性（期待される効果）
事後評価	○目標の達成度 ○成果の有用性 ○活用の可能性
評価基準	a：極めて高い（極めて適切である） b：高い（適切である） c：概ね認められる（概ね適切である） d：低い（改善の余地がある） e：極めて低い（全面的な見直しを要する）

<総合評価>

評価区分	評価
事前評価	A：計画どおり実施可 B：計画を一部修正して実施可 C：計画を改訂して実施可 D：実施不可
中間評価	A：計画どおり継続可 B：計画を一部修正して継続可 C：計画を改訂して継続可 D：次年度以降、継続不可
事後評価	A：計画を上回る研究成果が得られている B：計画どおりの研究成果が得られている C：概ね計画どおりの研究成果が得られている D：計画した研究成果が得られていない
評価基準	A：平均点が4点以上の場合 B：平均点が3点以上4点未満の場合 C：平均点が2点以上3点未満の場合 D：平均点が2点未満の場合

5 評価結果

今年度は、次の研究課題について外部評価を行いました。

詳細につきましては、各個票をご覧ください。

番号	評価区分	研究課題	総合評価
1	事前	経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染予防に向けた研究	A (5.0)
2	事前	抽出物・浸出物の評価試験系の構築	A (4.8)
3	中間	新規のパーキンソン病モデル酵母を用いた病因遺伝子の機能解析と創薬への応用	B (3.8)
4	事後	IL-5 産生細胞を中心とした腸内細菌の恒常性維持機構の解析	A (4.4)

6 今後の対応

中間評価で、総合評価がBとなった番号3の研究課題について、次のとおり対応いたします。

<番号3>

・パーキンソン病(PD)は、脳内のドーパミン作動性神経細胞の消失と α -シヌクレインからなるレビー小体の細胞内形成を病理学的特徴とした神経変性疾患であり、進行性の運動障害の症状を呈します。原因は完全には解明されていませんが、孤発性PD、家族性PDともにミトコンドリア機能障害が病態形成に関与していると考えられています(1)。家族性PDの原因遺伝子であるCHCHD2の欠損や変異は、ミトコンドリアの機能障害を介して神経変性を引き起こすこと等が報告されており、CHCHD2は創薬標的分子としても着目されてい

ます(2-5)。本研究では、独自に取得した酵母 CHCHD2(Mix17)の PD 変異体の知見を元に、創薬展開につなげたいと考えています。さらに別の変異体を用いた多角的なメカニズム検討や、培養細胞等を用いた実験も検討し、疾患との因果関係を示すデータの蓄積を目指して慎重に進めていきたいと考えています。

また、上記以外の研究課題に対していただいた意見につきましても、今後の研究に活かし、研究目的の達成に向けて努力していきたいと考えております。

[参考文献]

1. Bose et al., *Journal of Neurochemistry*, 2016 doi: 10.1111/jnc.13731
2. Meng et al., *Nature Communications*, 2017 doi: 10.1038/ncomms15500
3. Imai et al., *Communication Biology*, 2019 doi: 10.1038/s42003-019-0674-1
4. Zuou et al., *Human Molecular Genetics*, 2019 doi: 10.1093/hmg/ddy413
5. Fan et al., *Brain Pathology*, 2022 doi: 10.1111/bpa.13124

令和 6 年度 研究課題外部評価報告書（事前）

研究課題	経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染予防に向けた研究					
研究期間	令和 6 年度～令和 7 年度					
研究概要	経鼻粘膜投与型ワクチンは、全身の IgG 抗体に加え、鼻腔や気道、肺などの粘膜に感染防御能を有する IgA 抗体を誘導できることから、病原体の感染自体も防御できる低侵襲性のワクチンであり、開発が期待されている。しかしながら、鼻腔粘膜は免疫応答が誘導され難いことが大きな課題になっており、粘膜免疫応答を効率的に誘導するアジュバントを添加剤として併用することが極めて有効である。当該グループは、くすりのシリコンバレーTOYAMA 創造コンソーシアム事業において、経鼻投与型ワクチン用アジュバントとして、化合物 X が有用であることを見出し、安全性、有効性等を明らかにしてきた（特願 2023-057218、PCT/JP2024/012399）。しかしながら、どの様に経鼻粘膜免疫を活性化するか、その特徴と詳細な作用機序は未だ明らかにされていない。このため、本研究は当該アジュバントの開発企業への導出を促進し実用化するために、作用機序を詳細に解析し、他アジュバントとの差別化やヒトにおける有効性、安全性の推察を行うことを目的とする。 目的達成のために、 1. アジュバントの細胞内取り込み・透過性の解析 2. DC の活性化作用の解析 3. ヒト DC の活性化の検討 4. IgA 産生誘導に関与するクラススイッチ因子の同定 5. NALT、NP の IgA クラススイッチ関連分子の網羅的な解析 6. NALT、NP の胚中心形成の解析 7. 細胞性免疫応答活性化能の解析 8. 抗体産生の継続期間の解析 9. ラットを用いた化合物の安全性予備試験 10. 当該アジュバントのワクチン処方が IgE 産生を誘導しないことの確認 を他のアジュバント等と比較しながら、2 年間の計画で進める予定であり、一部の解析は進行中である。 最近、経鼻投与型ワクチンとして、フルミストが承認されたが、このワクチンは弱毒化生ワクチンであるため、感染症状が出たり、免疫力が低下した人に水平感染する恐れがあり、使用できる例は限定されている。このため、タンパク質抗原等を用いた経鼻ワクチンが切望されていることから、本研究の必要性は高い。また、当該アジュバントは、粘膜アジュバントとして独自に見出したもので、新規の作用機序を持つ化合物であることから新規性・独創性を有している。当該アジュバントを用いた低侵襲性のワクチンの開発により、ウイルス感染症の罹患率を低下させることが可能となり、また、この新規アジュバントの作用機序の解明は、安全かつ有効なアジュバント開発のための学術的知見の 1 つになることから有用性が高いと考えている。					
評価項目	必要性	新規性 創造性	目標達成の 可能性	研究内容（計画・方法）の妥当性	有用性(期待される効果)	総合評価
評価結果	a4 b1	a5	a2 b3	a3 b2	a5	5.0
委員 コメント	・ 新規アジュバントの開発において、作用機序の解明は重要である。その観点で必要な計画が立てられている ・ 経鼻弱毒生インフルエンザワクチンとの比較に関して既感染動物等でのデータも取得できれば本アジュバントを用いた組換えタンパク質ワクチンの有用性がより明確になると思われる ・ 安全性、有効性が示されている独自のアジュバントを用いた研究であり、今後のワクチンとして実用化に向けた研究の発展を期待しています					

- ・粘膜適用のワクチン技術として有用だと思います
- ・本アジュバントの利用によりワクチン自体の副反応も抑えられる可能性があれば先行している経鼻ワクチンとの差別化も期待できます
- ・作用機序の解明とともに副反応に対する研究も進めていただくと面白いと感じました
- ・化合物 X の粘膜アジュバントとしての有用性がマウスで確証されており、今後のヒト（臨床）への展開が期待できる独創的で必要性の高い研究テーマである
- ・化合物 X の作用機序の検討を今後行われる計画で、計画内容も優れている
- ・今後の安全かつ有効なアジュバント開発のための貴重な学術的価値を有するテーマである
- ・経鼻ワクチンの可能性を向上させるものとして粘膜アジュバントの開発は重要であり、研究の進行によるアジュバントの作用機序の解明が望まれる
- ・学術的な発見も含め、研究の成功を期待する

令和 6 年度 研究課題外部評価報告書（事前）

研究課題	抽出物・浸出物の評価試験系の構築					
研究期間	令和 6 年度～令和 7 年度					
研究概要	医薬品製造で用いられる器具や容器包装から化学物質が製品中に移行し、医薬品の有効性や安全性に影響する可能性が指摘されている。そのため、医薬品の安全性を担保するためには、プラスチック製品からの抽出物や浸出物を分析しリスク評価することが必要である。欧米ではすでに複数のガイドラインが存在し、2019 年には ICH（医薬品規制調和国際会議）で新トピック Q3E として審議が開始されている。今後、日本でも規制が導入され、県内製薬企業も対応を迫られる公算が高い。 このような状況の中、県内企業が世界的な競争力を維持していくためには、抽出物・浸出物リスクを評価し、安全性が担保された医薬品を製造する必要があるが、設備および技術的な問題から、資金や人的資源の余裕がない企業が対応するのは難しい。そこで、本研究では、当センターの機器を用いて抽出物・浸出物の評価試験系を構築し、それを通じて県内企業を技術支援することを目的とする。具体的には、以下の 3 つのステップを 2 年間で進める。(1) リスクが高い化合物に着目し、それらの測定方法を当センター所有の各種質量分析機器を用いて構築する。(2) リスクが疑われる化合物も含めた 広範囲な化合物ライブラリーを作成し、精密質量分析計（QTOF）を用いた網羅的分析システムの構築を試みる。(3) コンピューター計算科学的手法により、化合物の安全性情報を収集・予測し、上記ライブラリーに紐づける。 本研究で得られた成果は、医薬品の安全性と品質の向上支援に活用でき、県内医薬品企業の国内外での競争力強化につながると考える。					
評価項目	必要性	新規性 創造性	目標達成の 可能性	研究内容（計画・方法）の妥当性	有用性(期待される効果)	総合評価
評価結果	a5	b4 c1	a2 b3	a1 b3 c1	a3 b2	4.6
委員 コメント	・ E/L 分析は今後の規制に対応する上で重要なテーマであり、センターの技術や装置を利用できるプロジェクトとして適している ・ 国内外の CRO 等でも類似の取り組みがなされていると思われることから、重要な点にポイントを絞り、県内企業の支援につながることを期待する ・ 構築される技術は E/L の評価以外にも活用できると考えられるので、本センターの基盤技術の高度化の観点からも 2 年間で積極的な取り組みが行われることを期待したい ・ 様々な医薬品における重要なテーマだと思います ・ 定量性 or 網羅性のどちらを優先するのか戦略をもってエフォートを上手く調整して成果を出されることを期待しています ・ 県内製薬企業にとって有意義な研究だと思います ・ 自社で整理が難しい企業も多いので期待しています ・ 県内にも全国的な包材メーカーがありますので、協力して行うことも検討してほしいです ・ 容器等の医薬品との接触するものからの抽出物、浸出物の検出のための測定等を構築する試みで必要性や有用性が高い ・ 本研究成果の県内製薬関連企業への波及効果が期待できる ・ 研究計画や内容がやや漠然としている ・ 今後規制の対応が迫られる可能性のある課題であり、本センターが中心となって県内企業への支援体制を整えてほしい ・ 何をターゲットに試験を行うのか等詳細を検討することになると思うが、地元の企業さんと検討会を持つなどして試験系を構築すると良いのではないかと感じた					

令和 6 年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	新規のパーキンソン病モデル酵母を用いた病因遺伝子の機能解析と創薬への応用					
研究期間	令和 5 年度～令和 7 年度					
研究概要	パーキンソン病（PD）等の神経変性疾患において、ミトコンドリアの機能低下が原因の一つとして考えられている。2015 年に新たな PD の原因遺伝子として同定された CHCHD2 (Funayama et al., <i>Lancet Neurology</i>, 2015) は、ミトコンドリアの膜間部に局在するタンパク質をコードし、ミトコンドリアの正常な機能に重要であることから、新たな創薬標的分子として着目されている。一方で CHCHD2 の分子機能については明確なコンセンサスが存在せず、不明な点が多く残されたままである。本研究では、最もシンプルな真核生物モデルである出芽酵母を用いて、CHCHD2 の酵母オルソログ Mix17 の機能を明らかにすることにより、神経変性疾患の複雑な分子病態メカニズム解明に向けた糸口を見つけることを目的とする。本研究では、これまでに独自に取得した Mix17 PD 変異体を用いて、遺伝学的・生化学的なアプローチによりミトコンドリア機能に着目した Mix17 の機能解析を行い、主要機能と分子基盤の解明を目指す。これまでに、Mix17 PD 変異体において、様々なミトコンドリア機能障害が起きていること等を明らかにしている。					
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の 可能性	有用性			総合評価
評価結果	a1 b2 c2	b2 c3	a2 b1 c2			3.8
委員 コメント	・ Yeast での Mix17 の機能解析としては順調に進展している ・ ヒト神経細胞での CHCHD2 の機能との関連やパーキンソン病の関連が明らかになるような展開ができるとよい ・ 科研費の目標設定とは少し距離がありその手前でもよいので、創薬・診断などに役立つ成果につながることを期待する ・ ミトコンドリアを対象にした基礎研究としては興味深い内容になっています ・ 一方でパーキンソン病や創薬を狙うのであれば、病気との関係や因果関係を示すデータや情報が必要だと思われます ・ CHCHD2 の機能解明としてはとても面白い結果がでていると思います ・ この結果や今年度以降の仕事から創薬へつながるゴールイメージではっきりされるとさらに面白いテーマだと思います ・ パーキンソン病は良薬がない疾患なので期待しています ・ パーキンソン病の原因遺伝子 CHCHD の酵母オルソログ「Mix17」の変異体に着目した研究であり、有用性が期待できるテーマである ・ 研究が進展し、パーキンソン病創薬につながることを祈ります ・ 基礎研究としては興味深い ・ Mix17 の機能の解明がパーキンソン病の疾患とどの様につながり創薬へと応用されるのかははっきりすると良いと感じた					

令和 6 年度 研究課題外部評価報告書（事後）

研究課題	IL-5 産生細胞を中心とした腸内細菌の恒常性維持機構の解析					
研究期間	令和 3 年度～令和 5 年度					
研究概要	近年、腸内細菌叢のバランスの乱れが様々な疾患と関連していることが明らかになり、腸内細菌叢の維持が疾病予防に重要だと考えられている。これまでに我々は、マウス大腸における 2 型自然リンパ球（ILC2）が IL-5 を産生し、腸内細菌叢の維持に関与していることを見出している。本研究では、IL-33 や腸内細菌が ILC2 の IL-5 産生を調節するか否かを調査した。抗生物質で腸内細菌叢を変化させた結果、IL-5 産生に変化が見られ、腸内細菌が IL-5 産生に影響を与えることが示された。また、IL-33 欠損マウスでは IL-5 産生が減少し、IL-33 が ILC2 の IL-5 産生を調節していることが明らかになった。一方で、腸内細菌による IL-5 産生の調節は IL-33 非依存的事であることが確認された。以上の結果から、腸内細菌および IL-33 は、それぞれ別々の機構により、定常状態の大腸 ILC2 の IL-5 産生を調節していることが示唆された。					
評価項目	目標の達成度	成果の有用性	活用の可能性			総合評価
評価結果	a3 b2	a2 b3	a2 b3			4.4
委員コメント	・ IL-5 を中心にする研究として計画に従った成果が得られている ・ 応用研究に発展させる際には全体の中での IL-5 の位置づけを明確にした展開ができる ・ IL-5 を軸とした独自性の高い研究だと思います ・ 腸内細菌と免疫は様々な身体状態に影響を与える大切な因子なので今後の研究に期待しています ・ 研究の目的である定常状態における ILC2 の IL-5 産生調節機構の解析を達成できたということで良い研究だと思います ・ 腸内細菌の健康や疾患への関与は創薬、製剤としても面白いので今後の予防、治療への展開を期待します ・ 当初設定した 3 つの検討項目（腸内細菌と IL-33 細胞と ILC2 との相互関係）について、すべて解明している点が大いに評価できる ・ IL-5KO マウスで 2 型糖尿病に関連する腸内細菌種が増加していることを見出していることは興味深く、今後の研究の進展が期待できる ・ 今年腸内細菌叢の役割りとその重要性が明らかとなっており、本研究もその一例を示すものであり非常に興味深い ・ 研究の成果が新たな創薬につながることを期待している					