

動物用医薬品をターゲットとした バイオ製剤供給技術の開発

官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM)

「バイオ技術領域」

令和3年度成果

令和4年3月

農林水産省

資料1 「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の概要

アドオン額:70,000千円(農林水産省)
元施策・有/PRISM事業・継続

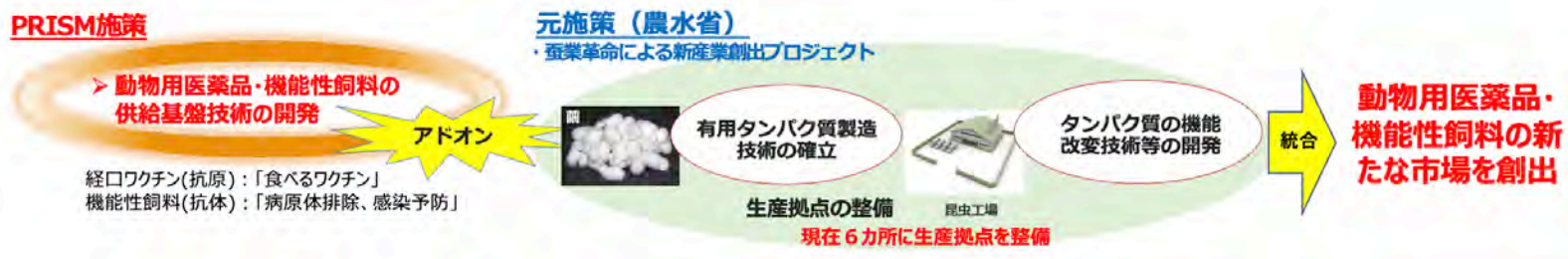
課題と目標

- (課題) 我が国の**バイオ産業の国際競争力**を高め、**経済安全保障**面への備えを強化していくためには、**バイオ製造拠点を国内に確保**するとともに、様々な分野に**バイオ製品のすそ野を広げ得る**ようバイオリアクターの多様化・高度化が重要。
独自技術のカイコを利用した**バイオリアクター技術**で、抗生物質使用削減に貢献可能なワクチン等の、今後**需要拡大が見込まれる動物用医薬品等**をターゲットとした**バイオ製剤供給技術**を確立すれば、**国内バイオ産業の振興**に大きく貢献できる状況。
- (目標) 新たな**経口ドラッグデリバリー**の基盤技術を確立することで、動物用医薬品分野等の**新たな需要**を掘り起こす。バイオ戦略2020の「**地域バイオコミュニティ**」の形成を加速化するため、カイコを活用した**地域バイオコミュニティ**を3カ所以上創設。

「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の概要

- 元施策：地域に新たな産業・雇用を創出するため、**カイコを用いたバイオ医薬品等の多様なタンパク製品の製造技術、IoT・センサー等**を活用した**スマート養蚕技術**を開発、**現在国内6ヶ所に生産拠点を整備**(R3年度：90,080千円)
- PRISMで実施する理由：人獣共通感染症予防等のための**バイオ製剤の開発の活発化**により民間研究開発投資を誘発するとともに、**地域に根ざした新たなバイオ産業による地方創生**といった政府方針に貢献する。また、厚労省、農水省、環境省等が管轄する**各種規制対応**が必要だが、**府省連携の枠組みで助言を得ながら研究開発を推進**することが効果的なため、PRISMで実施する。

■ テーマの全体像：PRISM施策



出口戦略

培養細胞系ではカバーしにくい動物用医薬品・機能性飼料の供給技術を確立することにより、**バイオ製造拠点を国内に持続的に確保**できる条件を整備するとともに、**地域のバイオ産業の育成**を振興し、国内バイオ産業のすそ野の拡大と地方創生に貢献。

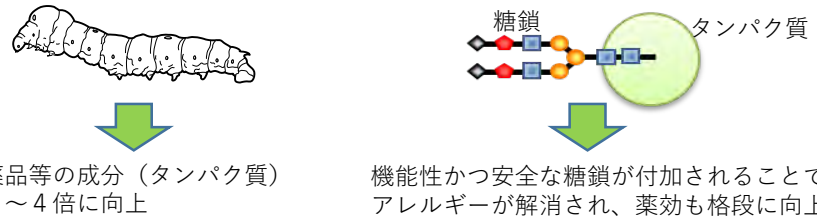
民間研究開発投資誘発効果等

- 民間投資誘発効果として、**カイコ・タンパク質生産事業への投資効果**(2030年度に30億円程度)、及び**動物用医薬品原薬・機能性飼料の高付加価値製品への投資効果**(2030年度に70億円程度)が期待。
- 民間からの貢献額：人件費と試験研究費・調査費で、**2年で1.36億円**(令和3年度:6000万円、令和4年度:7600万円)。
 - ・ (内訳) コンソ参画企業8社 x 600万円 (令和3-4年度:各4800万円)
 - ・ (内訳) コンソーシアム外協力企業4社 x 300万円 (令和3年度:1200万円) 令和4年度は2社x800万円追加予定

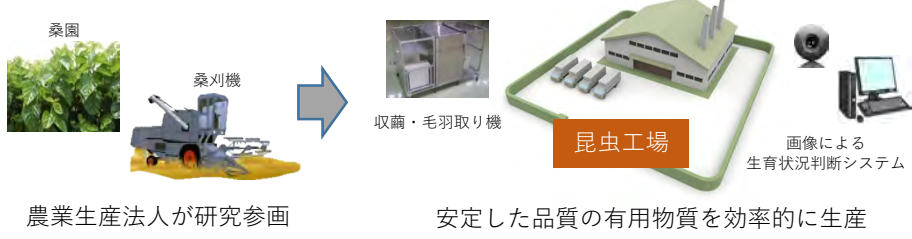
アドオン（農林水産省）：70,000千円
 元施策名：農林水産研究推進事業（H29~R3）
 「蚕業革命による新産業創出プロジェクト」90,080千円

内容：遺伝子組換えカイコを活用した**新たな地域産業・雇用の創出**

- バイオ医薬品等を効率的に生産する技術
 - ・付加価値の高い**バイオ医薬品等を効率的に生産する基盤技術を開発**



- スマート養蚕システム
 - ・遺伝子組換えカイコを**効率的・安定的に飼育する技術（スマート養蚕システム）を確立、地域の生産拠点を整備（6ヶ所）**



需要の創出が課題

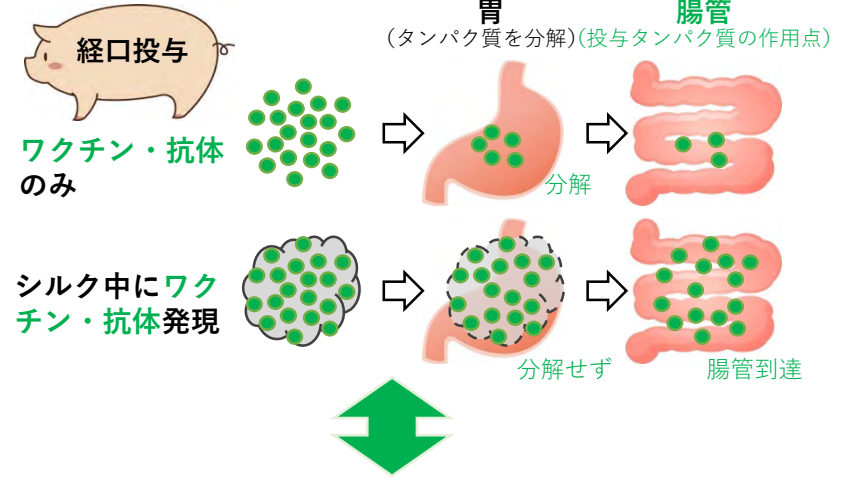
【PRISM】

- ・今後、需要拡大が見込める、動物用の経口ワクチン・機能性飼料等の開発により**新たな需要を創出**
- ・難消化性のシルクと低環境負荷・低コストの**カイコ生産系**を用いた、新たな**経口ドラッグデリバリー技術**を確立
- ・農家の経済被害が大きく**薬剤耐性菌も大きな問題**となっている**家畜感染症**（例：豚の大腸菌症）に対する**医薬品・飼料を開発**

【開発のイメージ】

内容：新たな経口ドラッグデリバリーシステムの開発

①経口ドラッグデリバリー法の確立



②経口ドラッグデリバリー素材の開発



経口ワクチン(抗原)：「**食べるワクチン**」
 機能性飼料(抗体)：「**病原体排除、感染予防**」

抗生物質を使用せず、注射不要（動物福祉、作業者の人件費・危険性軽減）なワクチン等の製造

資料3 「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の目標達成状況

○施策全体の目標

今後、需要の伸びが期待される動物医薬品・機能性飼料を対象とし、**経口ドラッグデリバリの基盤技術を確立**する（有効な経口ドラッグデリバリ製剤を2件以上開発）

それによって、**動物用医薬品分野等の新たな需要を掘り起こし**、遺伝子組換えカイコ生産拠点における生産量の倍増を目指す。また、こうした地域モデルの取組を広く情報発信することにより、**ESG投資等を地方に呼び込み**、地域バイオ産業の振興及び地方創生を推進する。

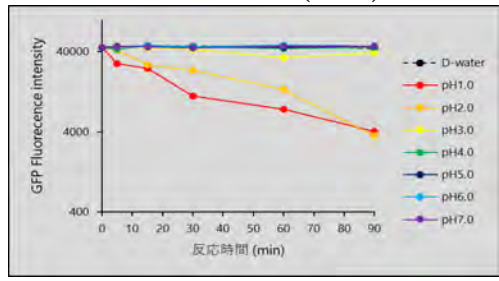
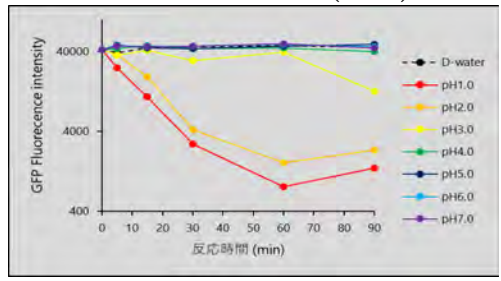
事業名等（※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①経口ドラッグデリバリ技術の確立	<ul style="list-style-type: none"> ・ シルク素材が胃で分解されずに腸に届けられることを示す（FSステージゲート） ・ 機能性タンパク質発現シルクの動物への投与実験に向けた予備検討として、緑色蛍光タンパク質（GFP）をモデルタンパク質として発現させたシルクの pH安定性や動物の胃液中における安定性を評価する。 ・ マウス等へのGFP発現シルクの 投与実験を行い、消化管内におけるGFP発現シルクの安定性（各部位におけるGFP活性）を評価する。 ・ 動物用医薬品 候補の検討、動物用医薬品・飼料の開発、各種規制（カルタヘナ法、薬機法、飼料安全法等）についての検討等を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のようにシルク素材が胃で分解されず、腸に届けられることを示した（FS突破） ・ シルクに発現させた機能性タンパク質が 豚の胃のpH及び胃液中において、最大滞留時間（90分）でも安定であることを確認。 ・ ニワトリに経口投与した結果、腸に必要と推定される量以上のタンパク質が届くことを確認。 ・ カイコでのワクチンや機能性飼料生産など、PRISMでの研究に関する 市場調査、聞き取り、各種規制対応検討、候補検討を実施。BioJapan2021で研究紹介（2021.10.13）動物製薬企業1社参画決定、他2社協議中。
②経口ドラッグデリバリ素材の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・ 豚の下痢症や浮腫病の原因となる 病原性大腸菌に特徴的なF18線毛タンパク質等をターゲットとして、抗原および抗体含有シルクを産生する組換えカイコを作出する。 ・ シルクの発現部位（フィブロイン or セリシン）の違いによる経口ワクチンとしての優位性検証を行う。具体的には、抗原タンパク質をフィブロインとの融合タンパク質として発現させたシルクと、セリシン層に遊離させたかたちで発現させたシルクを、マウス等に経口投与して腸管免疫応答について評価を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病原性大腸菌等3種の病原菌の線毛または表面タンパク質等を抗原として含む ワクチンシルク産生系統4種の作出成功。 ・ 線毛タンパク質等に対する抗体を含む 病原体捕集用抗体シルク作出に向け抗体遺伝子クローニング済、一本鎖抗体2種構築中。 ・ 他のターゲット（養殖、畜産）も検討開始 ・ モデル抗原として、フィブロインと抗原タンパク質Aの融合タンパク質を発現するシルクを作製。さらにセリシン層に抗原タンパク質Aを発現するシルクを作製。

資料4 「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の成果

①経口ドラッグデリバリー技術の確立

1) 動物への機能性タンパク質発現シルク投与実験に向けた予備検討

- ・ 緑色蛍光タンパク質 (GFP) 発現シルクのpH安定性の評価 (繭を5mm角に裁断)
- ・ **胃のpH (2.5~3.5) および最大滞留時間 (90分) での安定性を確認、同様に胃液での安定性も確認できた**

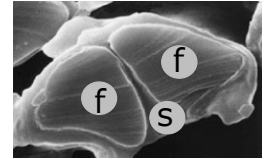


GFP発現シルクの繭



モデルタンパク質として安定性評価に使用

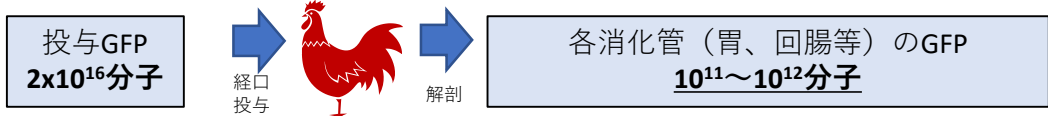
繭糸(シルク)の断面



f: フィブロイン (繊維)
s: セリシン (糊)

2) 鶏・マウス用いたGFP発現シルク等の投与実験

- ・ GFP発現シルク (繭5mm角x4片) を鶏へ投与、消化管から繭片を回収しGFP測定



>> 定着阻止する病原菌数目標：
10⁴個を大幅に上回る数

豚と鶏の胃で分解されずに腸まで届くことを示す良い結果 → 腸で免疫活性化 または 病原体捕集が期待できる
FSステージゲートの「シルク素材が胃で分解されずに腸にとどけられることを示す」を突破し、本格研究へ！

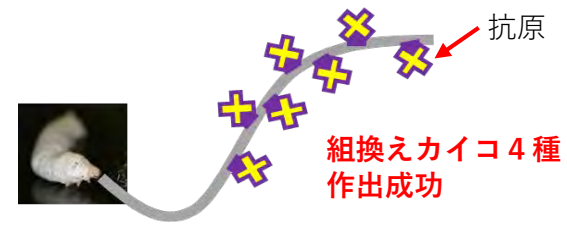
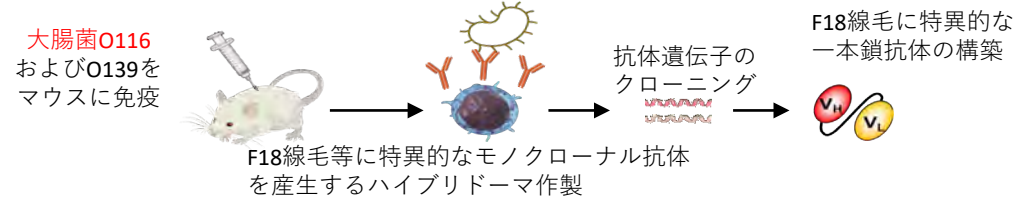
②経口ドラッグデリバリー素材の開発

1) 経口ワクチンの標的タンパク質 (抗原) の選定

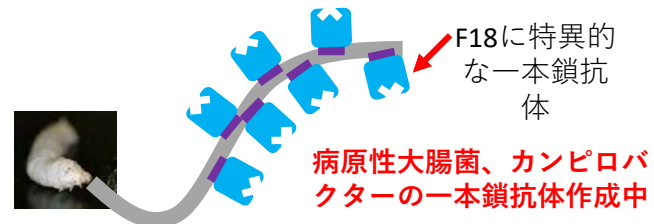
- ・ 病原性大腸菌：FedA (F18線毛の主要タンパク質)
- ・ サルモネラ：OmpD (菌体表面にあるポーリンを構成するタンパク質) FliC (べん毛の主要タンパク質)
- ・ カンピロバクター：CadF (菌体表面のフィブロネクチン結合タンパク質)

2) 病原体捕捉用抗体シルクの創出

病原性大腸菌の**F18線毛等**に**特異的に結合**し、体外排出や増殖予防を担う抗体融合シルクを作製。



ワクチン用シルク産生組換えカイコ



一本鎖抗体融合シルク産生組換えカイコ

資料5 「動物用医薬品をターゲットとしたバイオ製剤供給技術の開発」の民間からの貢献及び出口の実績

○民間からの貢献額：2年で1億3600万円相当（人件費と試験研究費・調査費）、令和3年度：6000万円、R4年度：7600万円

- ①（内訳）コンソ参画企業 8社 x 600万円（令和3年度：4800万円）、令和4年度も同額予定
- ②（内訳）コンソーシアム外協力企業 4社 x 300万円（令和3年度:1200万円）、令和4年度は2社x800万円追加予定

当年度当初見込み	当年度実績
①コンソ参画企業8社：計4800万円相当 人件費：平均400万円x8社 試験研究費・調査費：平均200万円x8社	①コンソ参画企業8社：計4800万円相当 人件費：合計3000万円 飼育・生産試験、技術開発・分析、装置開発等 試験研究費・調査費：1800万円 消耗品、機械整備、ターゲット調査等
②コンソ外協力企業4社：計1200万円相当 人件費：平均200万円x4社 試験研究費・調査費：平均100万円x4社	②コンソ外協力企業4社：計1200万円相当 人件費：合計600万円 飼育・生産試験、技術開発・分析、調査等 試験研究費・調査費：合計600万円 消耗品、ターゲット調査等

○出口戦略

- ・培養細胞系ではカバーしにくい動物用医薬品・機能性飼料のバイオリアクター技術として確立することにより、バイオ製造拠点を国内に持続的に確保できる条件を整備するとともに、地域に根ざした新たなバイオ産業の育成を振興することにより、国内バイオ産業のすそ野の拡大と地方創生に貢献する。
- ・成果の事業化・実用化・普及に向けては、本研究開発への参画企業及び協力企業が、それぞれの技術の強みを生かして、カイコと繭の生産、及び動物用医薬品・機能性飼料の製品化等を担う。さらに、他の企業へも速やかに技術移転し、今後裾野を広げていく。

当年度当初見込み	当年度実績
<ul style="list-style-type: none"> ・市場調査を実施。開発ターゲットの探索と絞り込みを行う。 ・関連する規制への対応の検討を開始する。 ・繭製造が可能な企業が、製造及び提供方法についての検討を行う。 ・他企業への技術移転のためにセミナー・展示会等での技術紹介を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・動物医薬品の調査に強みを持つ企業による市場調査3件を実施。開発ターゲット3種の病原菌を選定した。さらに、各参画企業が自社の強みを活かした開発ターゲットと市場の調査等を実施。全国でも有力な養豚農家へのヒアリングを実施したところ、経口ワクチンに期待しており、今後、PRISMの動物試験へ協力してくれることになった。コンソ外企業との打ち合わせを実施したところ、動物製薬企業1社が新規参画を希望、他機関は養殖での利用を希望し、養殖や畜産での別ターゲットの開発を開始。他企業とも協議中。その他、シルク融合により徐放性の向上や投与方法の簡便化（経口、経鼻など）に期待、他の豚用ワクチンに興味ありとの意見。 ・関連する規制への対応の検討を開始。 ・繭製造が可能な企業が製造・保管・提供方法等についての検討や試験製造を実施。 ・BioJapan2021において、日本バイオインダストリー協会（JBA）との共同企画プレゼンテーション「わが国のワクチン・バイオ医薬品製造は世界に伍していけるのか？」を開催。本PRISM関係者2名が話題提供（10/13）