

3つのLifeに向け 挑戦するAMED

2017年度 研究事業成果集



より良い医療研究開発への仕組みづくり

研究開発成果の最大化に向けたマネジメントの実現	4
公正な研究活動の推進	6

医療研究開発の強力な推進

がん免疫療法「CAR-T細胞療法」を用いた多発性骨髄腫に対する新たな治療法を開発	8
多数のがん遺伝子変異を効率よく解析する画期的な手法の開発	9
腎臓がんの早期診断につながるバイオマーカー「AZU1」を発見	10
iPSの創薬応用で臨床試験を世界に先駆けて開始	11
血液検査によるアルツハイマー病診断法	12
アルツハイマー病の早期診断を目指した高精度MRIの開発	13
自閉スペクトラム症の中核症状に対する治療薬の開発	14
未診断疾患イニシアチブ (IRUD)	15
内転型けいれん性発声障害の治療用医療機器「チタンブリッジ®」が実用化	16
麻疹ウイルスの感染メカニズムを解明、治療薬創出を目指す	17
インフルエンザの病態解明を目指した生体イメージング技術の開発	18
「病気になると不安になる」原因の一つが免疫細胞の活性化であることを解明	19
口腔常在菌が炎症性の腸疾患の発症に関与している可能性を発見	20
骨の無機成分と同じ組成の人工骨の開発・実用化	21
スマート治療室、2019年度の事業化を目指した「スタンダード版」が完成	22
プロジェクションマッピング技術を手術ナビゲーションシステムに応用	23

臨床研究等の研究開発の基盤整備

医療研究開発におけるデータシェアリングの重要性	25
学会が主導し診療画像データベースを構築	26
糖尿病・循環器疾患で大規模データベース構築 J-DREAMS / JROAD-DPC	27
再生医療等データ登録システムの構築	28
創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)	29
東北メディカル・メガバンク計画	30
橋渡し研究戦略的推進プログラム、2017年度に第3期を開始	31

産業化に向けた支援

知的財産の活用促進・早期実用化を支援	33
再生医療製品におけるレギュラトリーサイエンスの確立に向けた取り組み	34
創薬支援推進事業・創薬総合支援事業 (創薬ブースター)	35
医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)	36

国際戦略の推進

AMEDの国際共同研究や国際協力への取り組み	38
西アフリカ・ブルキナファソでデング熱媒介蚊制御の集学的研究 (NTDs)	39
地球規模の課題である薬剤耐性マラリアの流行拡散を監視	40
ジカウイルス感染と小頭症との関連性を東南アジアで初めて確認 (J-GRID)	41

● 付表：AMEDによる医療研究開発支援の状況	42
-------------------------	----

より良い
医療研究開発への
仕組みづくり





研究開発成果の最大化に向けた マネジメントの実現

国際レビューアによる課題評価、10段階共通評価システムなどを導入

AMEDは、医療研究開発から創出される成果をより大きなものとし、患者さんやその家族に迅速に届けることを目指し、設立以来、研究の質の向上や研究に集中していただける環境づくりに取り組んできました。2018年度も引き続きAMEDの研究開発のマネジメントについてさまざまな取り組みを開始しました。

AMEDのミッションと3つの戦略

AMEDは2015年度の設立以来、「医療研究開発の成果を一刻も早く実用化し、患者さんやそのご家族のもとにお届けする」ことを使命としてさまざまな取り組みを進めてきました。

医療研究開発のスピードを加速するため、予算を一元化し、重点的・戦略的に配分、基礎から実用化まで切れ目なくつなぎ、成果をより大きいものとすることを目指しています。

設立以来、より良い医療研究開発の仕組みを作るために力を入れていることが3つあります。

①各研究者が持つ研究データのシェアリングの仕組みづくり

②次世代を担う人材育成の推進

③医療研究開発推進のための横断的機能連携の基盤づくり

この成果集で紹介している研究開発課題の優れた成果を生み出す基盤としての、これら3つの戦略について主な取組を紹介します。

研究データシェアリングの仕組みづくり

●未診断疾患イニシアチブ(IRUD) [15ページで取り組みを詳しく紹介]
国内430以上の協力病院の連携のもと、診断がつかない日本全国

の患者さん約3400家系を登録し、遺伝子解析とマッチング作業を行い、800人以上の患者さんに登録後半年以内に診断を返すことができました(2018年4月現在)。この中には希少難病で、外国の患者さんとのマッチングが成立したケース6件も含まれています。また、IRUDはグローバルデータシェアリングを加速するため、未診断疾患に関する国際的な症例比較プラットフォームであるMatchmaker Exchange (MME) に2017年12月付で正式に参加しました[25ページで取り組みを詳しく紹介]。

●産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業(SCRUM-Japan)

国立がん研究センター東病院を中心に取り組むSCRUM-Japanは、全国250施設と製薬企業16社との共同研究で、肺・消化器がんを対象に、腫瘍組織の遺伝子解析結果に基づいて希少なドライバー遺伝子異常等に適合した開発治験などへの登録を促し、新薬の活性化に貢献しています[25ページで取り組みを詳しく紹介]。

●院内感染対策サーベイランス(JANIS)の強化・海外展開

院内感染対策サーベイランス(JANIS)は、我が国の院内感染の概況を把握し医療現場への院内感染対策に有用な情報の還元などを行うことを目的に2000年から国が実施するデータベースで、現在2150の医療機関が参加しています。AMEDでは、日本の実態を正確に把握し、海外とも比較できるシステムを構築するために、既

■課題評価における共通評価システムの導入(図1)

総合評価に10点の共通スケール導入→評価手法の共通化、AMSに蓄積し俯瞰と分析

総合評価のスケール

点	意味	事前評価(解説)
10	Exceptional 並外れて 優れている	国際的にトップクラス/我が国の健康医療分野において戦略的に極めて重要な研究開発/完璧な提案・欠点無し
9	Outstanding 極めて 優れている	極めて国際競争力がある/我が国の健康医療分野において戦略的に非常に重要な研究開発/すばらしい提案だが無視できる程度ではあるものの欠点あり
8	Excellent 大変優れている	国際競争力があり国内トップクラス/我が国の健康医療分野において戦略的に重要な研究開発/すばらしい提案だが若干の小さな欠点あり
7	Very good 優れている	国内競争力がある/我が国の健康医療分野において戦略的な研究開発/優れた提案だが多くの小さな欠点あり
6	Good 良い	我が国の健康医療分野において戦略的に投資すべき研究開発/優れた提案だが一つの中程度の欠点あり
5	Fair やや良い	いくつかの長所はあるが、複数の中程度の欠点あり
4	Marginal 良いとも悪いとも いえない	長所はあるが、一つの大きな欠点あり
3	Poor 劣っている	長所はほとんどなく、複数の大きな欠点あり
2	Very poor 非常に劣っている	長所はほとんどなく、多数の大きな欠点あり
1	Extremely poor 極めて劣っている	長所はなく、多数の大きな欠点あり

採択しやすい
(funding)

採択すべきでない
(not funding)

■AMEDfindのトップ画面



検索・閲覧できるのはAMED設立後(2015年度以降)の課題で、課題名、研究期間、研究機関名、研究者名、配分額、成果報告(特許一覧、成果論文一覧含む)、研究開発タグ*1、から検索することができます

※本表は研究開発事業を想定して作成したものであるため、基盤整備など目的が異なる事業については、適切な用語に置き換えて使用することができます

存のJANISを強化し、国内外から求められる薬剤耐性に関する情報の集計手法開発を推進。またWHOが推進する世界標準の薬剤耐性に係るグローバルサーベイランスに準拠した集計システムの研究開発を支援しています。

●臨床ゲノム情報統合データベース MGeNDの整備と公開

疾患名・年齢・性別などの臨床データと遺伝子変異データを統合的に扱う国内の複数の疾患領域にまたがる医療機関から、臨床・遺伝子変異データを収集、日本人の特徴を反映したオープンアクセスのデータベース「MGeND」を整備し、2018年3月に公開しました。

●データサイエンティストの育成

データ管理・解析を推進していく上で、データサイエンティストの確保は必須です。AMEDは後述する「データマネジメントプラン」に、データサイエンティストの記載を必須とすることでデータサイエンティストの育成を支援しています。

次世代を担う人材育成の推進

AMEDは、若手研究者・女性研究者が能力を最大限発揮できるよう、さまざまな支援の取り組みを行っています。

- 若手研究者が代表者となる課題の公募などを支援。若手育成枠の課題数は、2017年度には設立年度から3.1倍に増加しました。
- 次世代を担う日本の若手研究者が世界各国の若手研究者とチームを組み、メンターの指導の下、国際的かつ学際的な視点から医療分野における革新的新規シーズを創生する「Interstellar Initiative」を2017年に試行開始し、2018年度より新規事業化しました。
- がん研究課では、第3回目となる「がん若手ワークショップ」を開催。2017年度はバイオデザインセミナーを開催しました。ファシリテーターの指導のもと17人の若手研究者がグループワークを行いました。
- 感染症研究課では、感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）の若手研究者8人が英国オックスフォード大学などを訪問。英国の感染症研究者とのワークショップでディスカッションを行い、具体的なテーマを定めて国際共同研究を開始しました。
- 若手科学者の国境を越えた研究活動を支援する「ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（HFSP）^{*2}」の日本からの運営支援を2016年度からAMEDが文部科学省および経済産業省と共に実施しています。

医療研究開発推進のための横断的機能連携の基盤づくり

●国際レビューによる課題評価の導入

課題評価の質の向上を目指し、2018年から国際レビュー（AMEDレビュー^{*3}）による課題評価の導入を、「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」や「革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）」などの新規領域の一部の事業で開始しました。評価プロセスを一部英語化し、海外の研究機関に所属する研究者が事前査読の過程で参加します。今後段階的に増やしていきます。

●10段階共通評価システムによる課題評価を実施

課題評価においては、これまで各事業で異なっていた評価手法の共通化を図り、2016年度に10段階の共通評価システムを導入、2017年度から各事業で実施しました。（図1参照）

●医薬品における研究マネジメントチェック項目の作成・運用開始

医薬品の研究開発に関し、個別の課題の進捗評価を重要なステージゲートにおいて、より適切に行えるよう研究開発マネジメントチェック項目を作成し、2018年度に開始する課題から運用を開始しました。2019年度以降、再生医療や医療機器でも同様の取り組みを開始する予定です。（図2参照）

●データマネジメントプラン提出の義務化

研究データの統合的活用に向けた土台づくりとして、「データマネジメントプラン」の提出を義務づけました。

●AMED研究開発課題データベース（AMEDfind）の公開

AMEDが推進する研究開発課題の情報を検索・閲覧できる「AMED研究開発課題データベース（AMEDfind）」の開発を進め、2018年6月から公開しました。

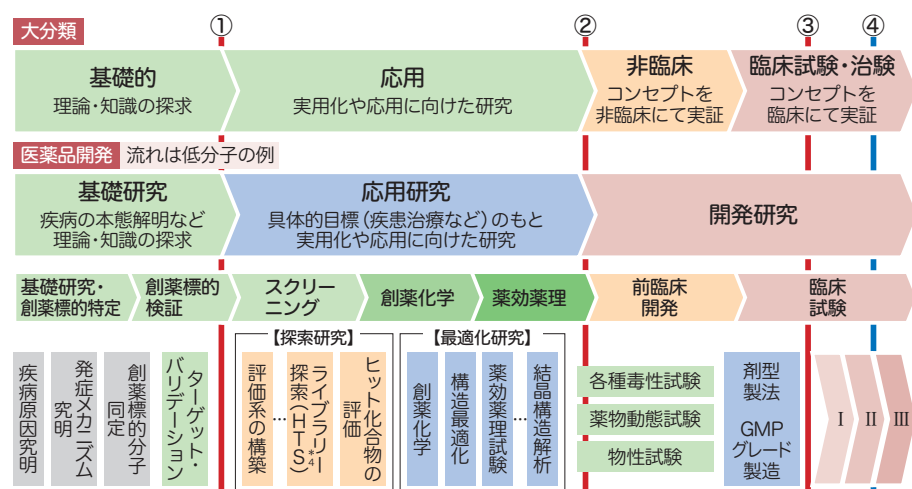
●AMEDの医療研究開発に関する窓口の開設

「AMEDのどの事業に応募すればよいか分からない」という研究者の声に応えるため、事業・部署間を横断する総合的な質問を受ける窓口として「AMED Research Compass（AReC）」を開設しました。

●研究費の機能的運用の充実

AMEDでは研究機関の事務負担軽減のため、機器、旅費・消耗品の合算購入や、年度をまたいだ物品の調達・共同使用を可能にするなど、研究費の機能的運用を推進しています。2018年度は、事前に申請が必要だった「機構委託費人件費対象者」を申請不要とし、予算内の人件費の分配を各研究機関の裁量で行えるようにしました。

■ 医薬品開発の研究マネジメントチェック項目（図2）



■ Interstellar Initiative



2017年にNew York Academy of Sciencesで開催したワークショップの様子
Photo courtesy of the New York Academy of Sciences.
Photographer: Matt Carr

①創薬標的の検証終了時、②前臨床開発開始前、③臨床第Ⅰ相開始前、④探索的試験終了時の4つのステージで、達成すべき必要最低限の要求事項を整理しました

*2 ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（HFSP）：1987年に創設された、ライフサイエンス分野における革新的な国際共同研究を推進する国際プロジェクト

*3 AMEDレビュー：国外の施設に在籍する外国人または日本人専門家、世界水準の研究を理解し、海外FAの課題評価を実施している方

*4 HTS：膨大な種類の化合物から構成される化合物ライブラリーの中から、自動化されたロボット等を用いて、創薬ターゲットに大して活性を持つ化合物を選別する技術



公正な研究活動の推進

研究倫理教育を通じて不正を未然に防ぐ

AMEDでは、配分する研究費により実施される研究活動における不正を防止し、研究が公正かつ適正に実施されるよう、①ノウハウの蓄積と専門的人材育成、②研究公正の啓発活動の推進および体制の整備に関するさまざまな取り組みを行っています。2017年度には研究公正関係者の情報交換の場として「RIOネットワーク」を設立。具体的事例を紹介した教育教材(ケースブック)の作成、研究倫理ホームページの開設など活発に活動しています。



取り組みと成果

AMEDでは、専門的人材を擁する研究公正・法務部が、AMEDが配分する研究費により実施される研究活動における不正を防止し、研究の公正かつ適正な実施の確保を図っています。研究者や事務に従事する方々を対象とした法令・ガイドライン遵守などのための説明会を開催するとともに、研究に実質的に参画する研究者全員を対象とした研究倫理教育プログラムの履修を求めています。また、研究機関における研究倫理教育の着実な実施や高度化に資するシンポジウム・セミナーを開催するなど、研究公正の向上への取り組みを実施しています。

2017年度の主な活動

● RIOネットワークの設立

AMEDから研究資金の配分を受けている研究機関の研究公正責任者や研究公正担当者の情報交換の場として「RIOネットワーク」を設立しました。2017年11月にはキックオフシンポジウム「『考え、気づかせる』研究倫理教育」を開催。約300人の参加を得て、自立した研究者、技術者を育てるためには行動の是非を教える「予防倫理」に加えて自ら行動を考える「志向倫理」を育てなければならないことなどが議論されました。また、メンバー間の日常の情報交換に役立てるため毎週メールマガジンを発行しており、年1回シンポジウムなどを開催する予定です。

● 研究不正などの事例を紹介したケースブックの制作

2017年3月には、主に医療分野における研究不正や生命倫理違反、利益相反違反などの具体的事例を紹介した教育教材『事例から学ぶ公正な研究活動 ～気づき、学びのためのケースブック～』を発行。研究者はもちろん、研究環境を整備する方や研究不正であるかを判断する方にとっても参考となり、研究倫理教育の場で活用していただける内容としています。

● 研究公正高度化モデル開発支援事業

2016年度に立ち上げた研究公正高度化モデル開発支援事業では、研究倫理教育教材などの作成および研究公正の取り組み強化のための調査研究について公募を行い、現在開発を進めています。2017年度すでに完成した教材やプログラムをホームページで公開しました。

展望

全国レベルでの連携・協力関係が希薄になりがちな研究機関の研究公正関係者を横断的に結ぶ「RIOネットワーク」の整備により、各研究機関における研究公正活動や研究機関同士の情報交換が活発になることを期待しています。2018年3月現在、メンバー登録は2000人を超えました。今後、「RIOネットワーク」内の小グループ(地域別、研究機関の機能別など)での分科会活動も行っていきます。

■ 『事例から学ぶ公正な研究活動 ～気づき、学びのためのケースブック～』 (普及版)



画像処理の方法も詳細に解説

■ 研究公正シンポジウム



ポスター

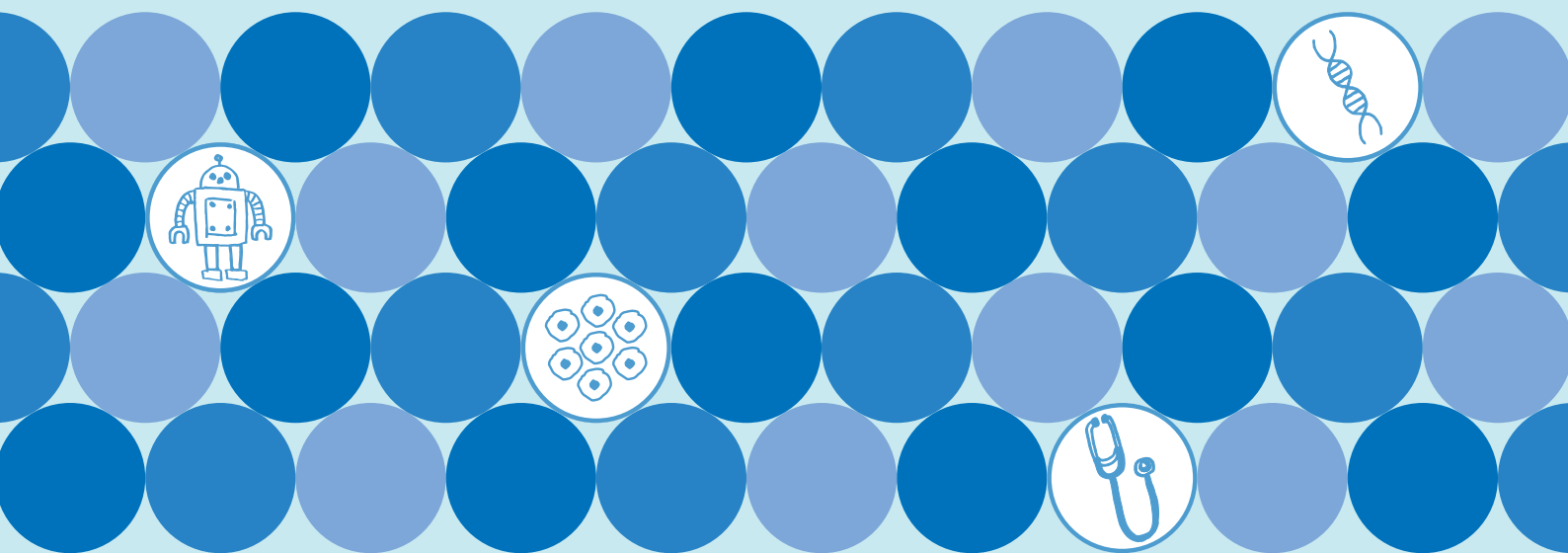


登壇者



会場

医療研究開発の
強力な推進





がん免疫療法「CAR-T細胞療法」を用いた多発性骨髄腫に対する新たな治療法を開発

がん治療第4の柱-がん免疫療法による治療を目指し医師主導治験へ

大阪大学の保仙直毅准教授を中心とする研究グループは、血液のがんの一つである多発性骨髄腫に対して、免疫力を高めて治療する技術「CAR-T細胞療法」を活用した治療法を開発しました。骨髄腫細胞の表面に活性型構造のインテグリンβ7というタンパク質が特異的に高発現していることを発見、この活性型インテグリンβ7を目印として骨髄腫細胞を攻撃するCAR-T細胞を作製しました。現在、AMEDの支援により医師主導治験を準備中です。



取り組み

血液がんの一つである多発性骨髄腫は、血液細胞中の形質細胞*ががん化することで発症します。日本での患者数は約1万8000人といわれ、プロテアソーム阻害剤や免疫調整薬を用いた薬物療法が行われますが、再発を繰り返すなど治療が難しい病気です。

大阪大学大学院の保仙直毅准教授らは、多発性骨髄腫のがん細胞（骨髄腫細胞）の目印となる活性型インテグリンβ7というタンパク質を突き止め、この活性型インテグリンβ7のがんの新しい治療法として注目されている「CAR-T細胞療法」の標的となりうることを見いだしました。

「CAR-T細胞療法」は、患者さんの免疫細胞の一種であるT細胞を取り出し、がんを攻撃する能力を高めるように遺伝子操作して体内に戻すがん免疫療法の一つで、海外では、急性リンパ性白血病で実用化され、劇的な効果を挙げています。

成果

多発性骨髄腫でCAR-T細胞療法を実施するためには、そのがん細胞に対してだけ発現する抗原（タンパク質）を見つける必要があります。そこで、大阪大学の研究グループは、正常血液細胞には結合せず骨髄腫細胞にのみ結合するMMG49という抗体を探し出し、

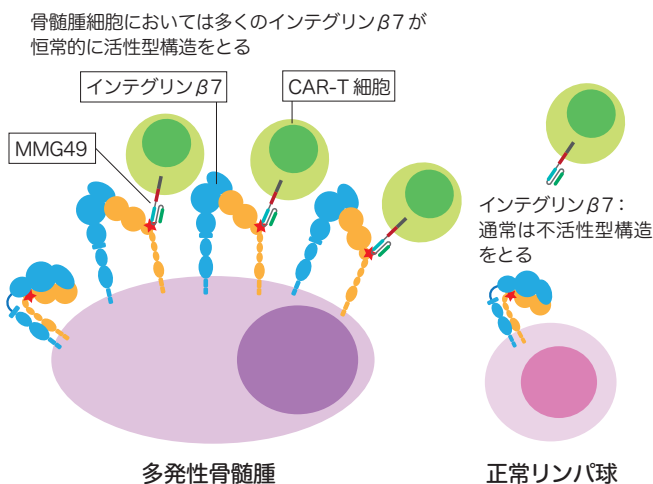
抗体が結合するタンパク質がインテグリンβ7であることを明らかにしました。興味深いことに、インテグリンβ7は正常リンパ球表面にも存在し、細胞外の基質や他の細胞との接着役を果たしているはずであるのに、MMG49は正常な血液細胞のインテグリンβ7には結合しませんでした。そこで、さらに詳しく解析を行ったところ、活性化した形のインテグリンβ7だけがMMG49に結合すること、そして骨髄腫細胞では常にインテグリンβ7が活性化しているということが分かりました。そこで、MMG49を元に骨髄腫細胞のみを認識するCAR-T細胞を作製しました。作製したCAR-T細胞を用いたマウスの実験で、正常細胞を傷つけることなく、骨髄腫細胞のみを攻撃することが証明され、高い抗腫瘍効果が認められました。

展望

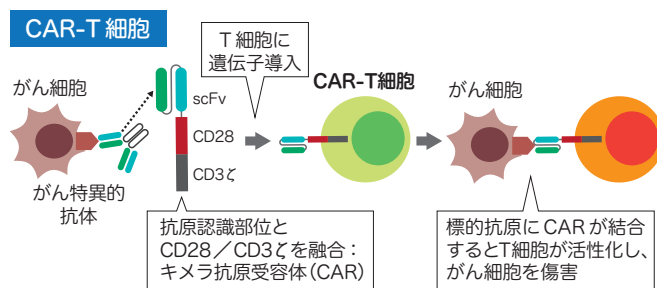
この研究成果は多発性骨髄腫に対する有望な新規免疫療法として期待されており、AMEDの支援により医師主導治験の準備を進めています。

また、この研究により、がん特異的に発現するタンパク質でなくても、立体構造ががん特異的であれば免疫療法のターゲットとなることが分かったことから、他のがん種に対しても同様の治療標的を同定する研究が発展していくものと考えられます。

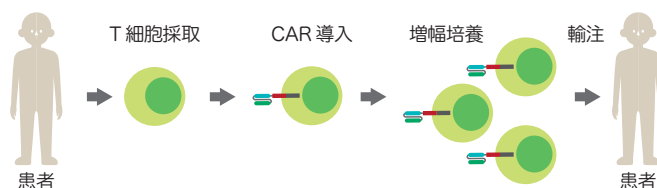
■ 活性化した状態のインテグリンβ7を標的としたCAR-T細胞療法



■ CAR-T細胞療法の概要



CAR-T細胞療法の流れ



CAR-T細胞は抗体のように特異的かつ強く標的に結びつき、がん細胞を特異的に傷害する



多数のがん遺伝子変異を 効率よく解析する画期的な手法の開発

がん発症との関連性や抗がん剤に対する感受性を明らかに

東京大学の間野博行教授、高阪真路特任助教ら（当時所属）は、がん細胞中には臨床的意義が不明な遺伝子変異が多くあることに注目し、培養細胞を用いてこれらの遺伝子変異を効率的に評価する新しい手法「MANO法」を開発しました。遺伝子変異のそれぞれのがん化能や抗がん剤の有効性を体系的に解明するツールとなり得るため、一人ひとりの遺伝子を調べその人に合う治療法を選択するがんゲノム医療の推進に大きく貢献できると期待されます。



取り組み

近年、がん細胞中の遺伝子変異（遺伝子を構成するDNAの塩基配列が変わり、正常な遺伝子と異なる情報を持つもの）が、がん発症と深く関わっていることが明らかになりつつあります。しかし、このがん遺伝子変異の中で働きが分かっているものはごくわずかで、大半はがんとの関係やがん治療薬の有効性が解明されていません。例えば、肺腺がんとの関係の深いEGFR遺伝子の変異は1000種類以上あるといわれていますが、これまでは一つひとつの変異を個別に解析していたため多くの時間と労力がかかり、働きが分かっている遺伝子変異は30種類程度しかありませんでした。

国立がん研究センター研究所の間野博行所長（2018年3月まで東京大学大学院教授兼任）と同研究所の高阪真路主任研究員（同3月まで東京大学大学院特任助教）らは、数百種類の遺伝子変異の働きを一度に解析することができる新しい手法「MANO法」（mixed-all-nominated-mutants-in-one method）を開発しました。

「MANO法」は、培養細胞に調べたい複数の遺伝子変異に目印となる塩基配列を付け、導入し、20日間一定の条件で培養します。細胞が増殖すればがん化の可能性（がん化能）があると分かるため、導入した遺伝子に付けた目印の量を「次世代シーケンサー」（DNAの塩基配列を高速に調べる装置）で測定し、それぞれの遺伝子変異が細胞の増殖にどのような影響を与えたかを調べるという方法です。

一度に数百種類調べられるため、これまで働きが分かっていた遺伝子変異を網羅的に解析できると期待されます。また、培養段階で抗がん剤を加えれば、その細胞の増殖の変化をみることで、どの抗がん剤がどの遺伝子変異に対して有効なのか、また有効でないのかも調べることができます。

成果

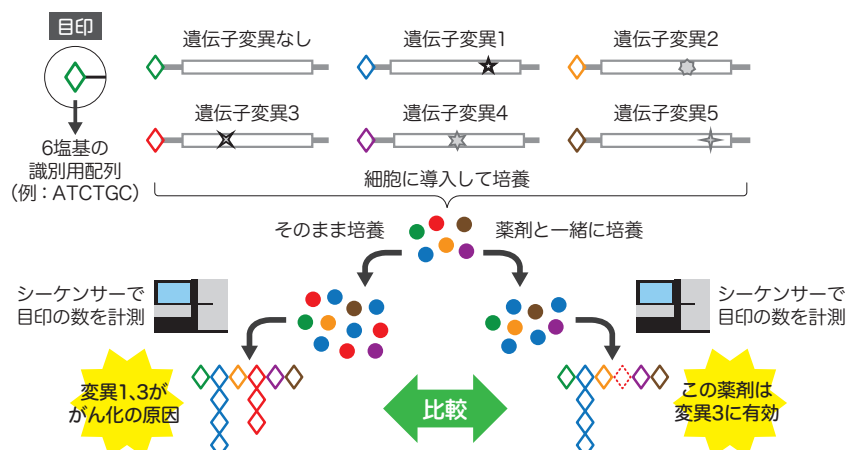
研究グループはMANO法を使い、101種類のEGFR遺伝子変異を調べたところ、64種類の遺伝子変異に細胞を増殖させる働きがあることが分かりました。さらにEGFR遺伝子変異のある患者さんに現在使われている6種類の抗がん剤（EGFR阻害薬）による影響を調べたところ、同じEGFR遺伝子変異であっても、細胞の増殖が抑えられない変異や、遺伝子変異がいくつか重なると細胞の増殖が抑えられにくくなることも分かりました。

今回、MANO法で調べたEGFR遺伝子の各遺伝子変異の抗がん剤に対する感受性は、実際に患者さんに使用した際の知見と一致していたことから、MANO法で得られる情報は、臨床に応用できることが期待されます。

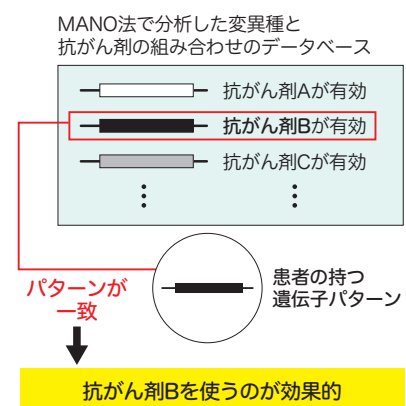
展望

がん患者の遺伝情報を調べて最適な治療法を選択する「がんゲノム医療」が始まっています。医薬品開発において、多数の遺伝子変異に対して、一度に医薬品候補化合物の効果を比較評価することができるため、新たな分子標的薬の探索にも応用可能な技術と考えられます。さらに、がん遺伝子変異の働きを解明し、網羅的にデータベース化すれば、一人ひとりの患者さんに最適な治療薬を選ぶことが可能になります。「シンプルだが、大変パワフルなツール」と間野所長が話すように、一度に大量の遺伝子変異の解析ができるMANO法はがんゲノム医療の実現に資する画期的な手法となることが期待されます。

MANO法の原理



がんゲノム医療に応用





腎臓がんの早期診断につながる バイオマーカー「AZU1」を発見

微量の血液で測定可能な診断キットの開発を目指す

(公財) がん研究会の植田幸嗣氏が率いる研究グループは、世界で初めて腎臓がんのバイオマーカーとなるタンパク質「AZU1 (アズロシディン)」を発見しました。腎臓がん細胞由来のエクソソーム*と呼ばれる小胞内には、正常な腎細胞由来のものとは比べAZU1が30倍以上存在していました。少量の血液でAZU1の濃度を測ることができる簡易検査キットの開発が進行中で、実用化すれば自覚症状に乏しい腎臓がんの早期発見につながることを期待されます。



取り組み

日本国内で年間約2万5000人が罹患する腎臓がん。早期に発見できれば5年生存率は9割を超える一方で、発見が遅れると大変予後の悪いがんです。しかし腎臓がんは他の主要臓器と異なり、診断に使用できる血液バイオマーカーがこれまで発見されておらず、他の検査によって偶然発見されることがほとんどで、早期発見が難しい状況です。(公財) がん研究会がんプレシジョン医療研究センターの植田幸嗣プロジェクトリーダーらの研究チームは、「がん細胞のレプリカ」とも呼ばれる「エクソソーム」に着目して、詳細な構成タンパク質解析を実施しました。

成果

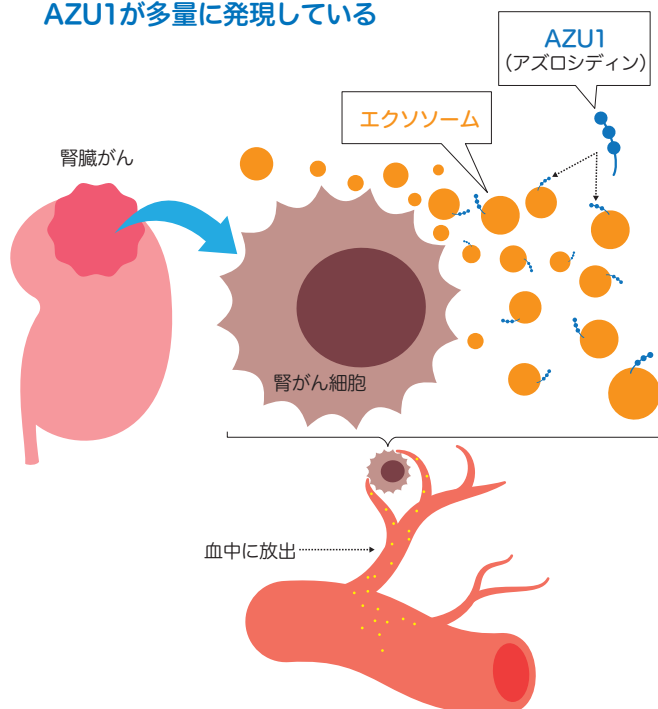
研究チームは、まず、手術で切除したばかりの生きた組織が分泌しているエクソソームを採取する技術を開発。この技術を用いて腎臓がん患者20人から採取した腎がん組織、腎正常組織よりエクソソームを抽出し、世界最高感度のタンパク質質量分析技術を駆使して解析した結果、検出された3871種類のタンパク質の中で「AZU1」というタンパク質が腎がん組織の分泌するエクソソーム内

に30倍以上多く存在していることを突き止めました。また、最も初期の腎臓がんでも正常腎組織が分泌するエクソソーム内より高い数値を示し、がんが進行するほど多く含まれる傾向も見られました。さらに、血液中のエクソソームを調べたところ健常者10人の血中エクソソームからはAZU1が検出されず、腎臓がん患者では52.6%からAZU1を検出することができました。一方、腎臓がん細胞が作り出すAZU1を多く含むエクソソームは、血管内皮細胞シートを傷付け、がん細胞の血行性転移を誘発している可能性があることも分かりました。

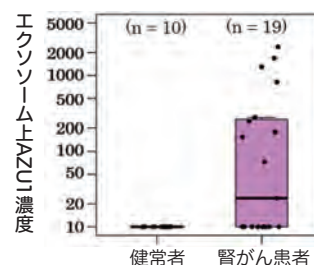
展望

これらの結果をもとに、研究チームは国内診断薬メーカーとの共同開発で、少量の血液でタンパク質の濃度を測定する簡易検査キットの開発を進めています。早ければ2018年度から100人以上の患者を対象に医師主導の臨床試験を開始する予定で、世界初の腎臓がんバイオマーカーとして、2～3年後の実用化を目指しています。これまで難しかった腎臓がんの早期発見につながるだけでなく、エクソソーム内のタンパク質を解析する方法を用いて、膵臓がんや肺がんといった他のがんの検査法への応用も期待されています。

■ 腎臓がん細胞が産生するエクソソームには AZU1が多量に発現している



■ 少量の血液からも 簡便にエクソソーム上AZU1を検出可能





iPSの創薬応用で臨床試験を 世界に先駆けて開始

疾患特異的iPS細胞を活用し、筋骨格系難病FOPの骨化抑制法解明

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所／iPS細胞研究所の戸口田淳也教授らのグループは、進行性骨化性線維異形成症（FOP）という希少難病に対して、iPS細胞を活用した創薬研究として世界に先駆けて医師主導治験を2017年9月から開始しました。現在、4つの医療機関で20例を目標に臨床試験が実施されており、早期の薬事承認を目指しています。



背景

iPS細胞の医療への応用には、細胞移植による再生医療と並んで、患者さん自身の細胞から作成するiPS細胞を用いての病態解明および創薬への応用が大きな柱として注目されています。

FOPは筋肉や腱、靱帯などの軟部組織の中に「異所性骨」と呼ばれる骨組織ができてしまう病気で、200万人に1人程度、国内の患者さんは約80人といわれている希少難病の一つです。子供の頃に発症し、手術をすると手術自体が刺激となって骨の形成を促進してしまうため治療が困難とされ、最終的に死に至る可能性のある病気です。

すでにこの疾患の原因が、骨を形作るBMPという因子の受容体のアミノ酸置換変異であることは判明していましたが、その変異受容体がどのようにして骨を形成するシグナルを伝えるのかは分かっておらず、有効な治療法がない状態が続いていました。

血の中で病気を再現することに成功しました。骨化が進む環境でiPS細胞を培養すると、FOP患者さんの細胞から作ったiPS細胞はより骨化が進行する性質を持つことが分かりました。次にFOPはACVR1という遺伝子の突然変異によって引き起こされることが分かっていますが、そこに「アクチビンA」という物質の刺激が加わると異所性骨を形成する引き金となることを突き止めました。また、FOPにおいてどのようにして異所性骨が形成されるのかを調べ、そのメカニズムも明らかにしました。さらに、有効な薬剤を見つけるために、FOPを再現したiPS細胞の培養皿に、約7000種類の薬の候補となる物質を加えて試したところ、現在、免疫抑制剤などに用いられている既存薬「シロリムス」がアクチビンAの働きを阻害し、骨化を抑える薬として有効である可能性が分かりました。この研究結果を基に、京都大学などで「シロリムス」の多施設共同医師主導治験が2017年9月から開始されました。

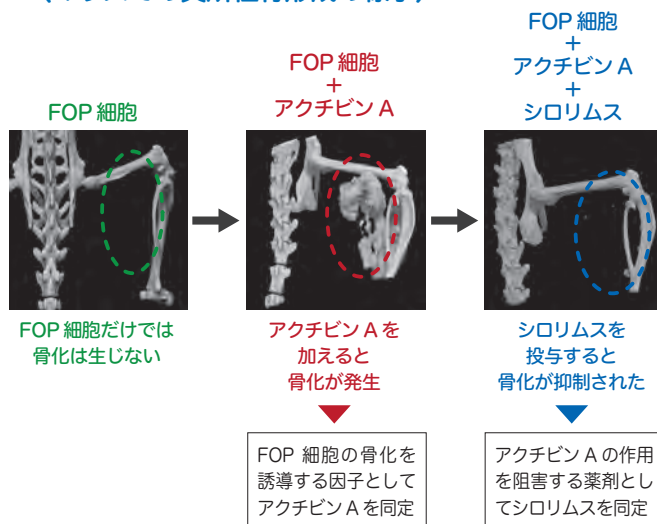
展望

iPS細胞を創薬に応用し、人に投与する治験に至った初めての研究です。iPS細胞が開発されてから10年余りが経過し、創薬応用の分野でも大きく一歩を踏み出しました。患者さん自身の細胞から病気の情報を持つiPS細胞を作り、培養皿の中で新薬の候補となる成分を作用させることで、迅速かつ効果的に有効な候補を絞り込むことができます。

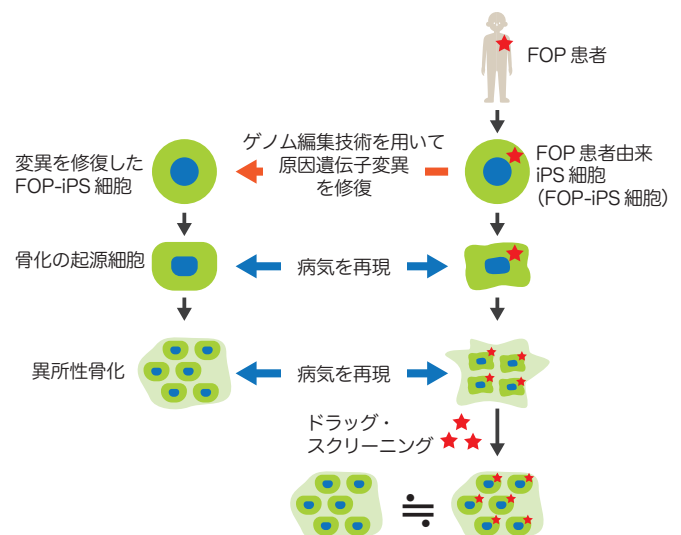
取り組みと成果

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所／iPS細胞研究所（CiRA＝サイラ）の戸口田淳也教授を中心とするグループは、大日本住友製薬株式会社との共同研究によって、まずFOPの患者さんから提供を受けた細胞を用いてこの病気の情報を持つiPS細胞を作り、培養

■ 既存薬「シロリムス」が治療薬として有力に （マウスでの異所性骨形成の様子）



■ iPS細胞を活用した創薬





血液検査によるアルツハイマー病診断法

血液中にある微量のリン酸化タウタンパク質の高感度測定法を開発

京都府立医科大学の徳田隆彦教授らの研究グループは、アルツハイマー病の患者さんの脳内に蓄積するリン酸化タウタンパク質 (p-tau) という物質を、血液検査で正確かつ迅速に測定する方法を世界で初めて確立しました。身体への負担が少ない血液検査でp-tauの測定ができるようになれば、早期発見される人が増え、治療や状態改善につなげることができるかと期待されます。



取り組み

認知症の約7割を占めるといわれているアルツハイマー病の診断には、現在、脳内に蓄積するAβ42 (アミロイドβ)、t-tau (総タウ)、p-tauなどのタンパク質の脳脊髄液 (髄液) での測定が用いられています。中でもリン酸化タウタンパク質 (p-tau) は、アルツハイマー病患者さんの脳に特徴的に蓄積が見られ、その大脳内での広がり認知症の発症と直接的に関連していることが分かっているため、p-tauの蓄積量はアルツハイマー病発症の重要な手がかりになります。ただ、p-tauは血液中に極めて少量しか存在しないため、検査するには部分麻酔をかけて背中に針を刺して髄液を採取する必要がありますが、患者さんの負担が大きいという問題がありました。2015年に総タウタンパク質 (t-tau) を、血液検査で測定できるシステムが開発されていますが、t-tauは診断には使えないことが明らかになっており、身体への負担が少ない検査でp-tauの測定ができるシステムの開発が世界中で求められていました。

京都府立医科大学分子脳病態解析学の徳田隆彦教授らの研究チームは、AMEDの長寿・障害総合研究事業 (認知症研究開発事業) 「アルツハイマー病の既存髄液バイオマーカーの血液および脳由来エクソソームへの展開とそれらを応用した多項目血液マーカーによる診断システムの実用化」において、従来のおよそ1000倍の感度でタンパク質を検出できる、Simoa (Single molecular array) という分析器を導入し、血液中のp-tauを検出・測定するシステムの開発に成功しました。

さらに、19歳から57歳の20人のダウン症候群患者さんの検討では、大脳にp-tauが蓄積することが分かっている40歳以上の患者さんでのみ血液p-tauが高値を示しました。

成果

- 高感度のタンパク質測定機器Simoaを用いて、これまで脳脊髄液中でしか測定できなかったp-tauを、血液中で簡単かつ正確・迅速に測定できるシステムを世界で初めて開発しました。
- 開発したシステムを用いて60～89歳の患者さんの血液中のp-tauを測定したところ、アルツハイマー病の患者さんは健康な人と比較して、血液中のp-tauが明らかに増加しており、アルツハイマー病の診断に有効であることが分かりました。
- 病理学的に40歳以上で大脳にp-tauが蓄積することが分かっているダウン症候群患者さんでは、40歳以上の患者さんでのみ血液p-tauが高値を示しており、血液p-tau値は脳の病理変化を反映していると考えられました。

展望

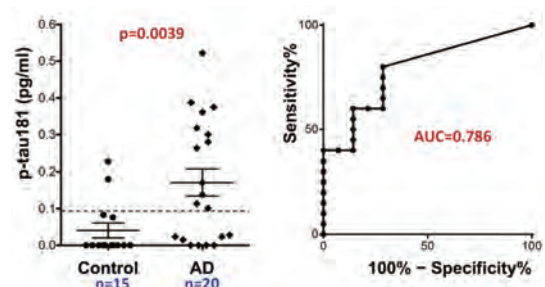
今後は、より大規模な患者集団を対象とした調査で、新規開発した血液p-tau測定システムの有効性を検証します。有効性が証明されれば、血液検査という患者さんにとって負担の少ない方法で、従来よりも安価で正確・迅速にアルツハイマー病の早期発見を行うことが可能となります。

アルツハイマー病は薬で治療できる可能性があるため、早期に発見できれば、患者さんのQOLが大きく改善することが期待できます。

■ 高感度タンパク質測定機器「Simoa」



■ p-tauの血中量でアルツハイマー病の診断が可能に



正常 (Control) とアルツハイマー病患者さん (AD) でp-tauの血中量に統計学的に有意差が出ました (左図)。また、少ないサンプル数にもかかわらず、「中等度の正確性を持つ」という結果が出ました (右図)



アルツハイマー病の 早期診断を目指した高精度MRIの開発

産学双方の技術を融合、新しいMRI検査法の開発を目指す

高齢化に伴い認知症の患者数が増加し、2025年には約700万人に達するとされています。アルツハイマー病は早期発見できれば投薬治療により症状の進行を抑えられる可能性があるため、早期診断方法の確立が期待されています。北海道大学病院の工藤與亮准教授（当時）らのグループは、日立製作所と共にMRIの画像診断を認知症の早期診断に活用する研究を進めており、2018年度中に臨床評価を完了し、早期実用化を目指しています。



取り組み

アルツハイマー病をはじめとする認知症では、脳の機能低下に伴い脳萎縮や脳血流の異常などが生じます。さまざまな病気の検査に幅広く使われている脳のMRI検査では、特に三次元画像から脳の特定部位の萎縮を客観的に評価する手法VBM (Voxel Based Morphometry) が認知症診断で一般的に用いられています。ただ、VBMだけでは認知症を早期に診断することや診断を確定することは難しく、より精度の高い診断法の開発が求められていました。アルツハイマー病では、大脳基底核や扁桃体など特定の領域に鉄が沈着することが明らかになっています。日立製作所は脳の特定領域における鉄の沈着を定量解析するMRI診断技術QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) を開発し、パーキンソン病などの神経疾患の早期診断に活用してきました。そこで北海道大学病院放射線部の工藤與亮准教授（現診療教授）の研究グループと日立製作所は、AMEDの未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業「認知症の早期診断・早期治療のための医療機器開発プロジェクト」において、QSMとVBMの2つの技術を組み合わせた精度の高い検査法を開発することによって、アルツハイマー病の早期診断を可能とすることを目指しています。

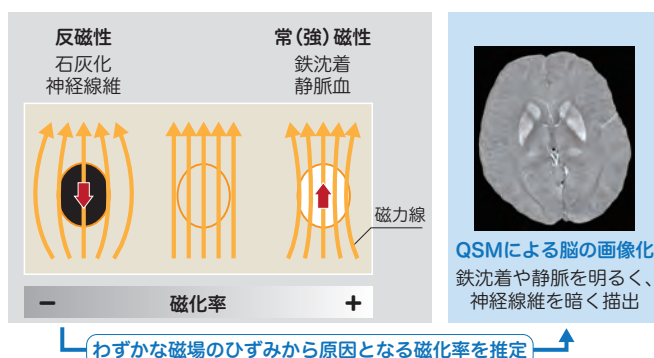
成果

研究グループは、QSM解析に必要な情報を保ちつつVBM解析ができるハイブリッド撮像方法を新たに開発し、これによりVBMによる脳の萎縮を定量化する画像と、QSMで鉄の沈着を定量化する画像とを同時に撮像できるようになりました。また画像診断の精度向上のために、定量性を保ちながら検査時間を5分程度に短縮する技術を開発。この技術は患者さんの負担やストレスを大きく軽減し、より多くの患者さんを撮像できるようになります。開発したハイブリッド撮像法を北海道大学病院のMRI装置に実装し、認知症患者さんおよび健康な方のボランティアを対象に臨床研究が始まっています。既に認知症の患者さん50例以上の撮像を行いました。

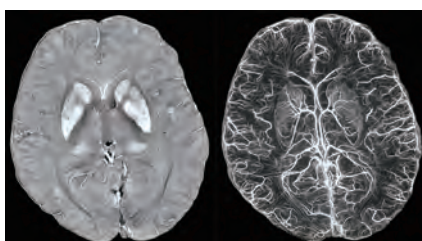
展望

北海道大学病院は、認知症の患者さんおよび健康な方の脳を撮像し比較することにより、認知症に特徴的な磁化率の変化や脳局所の萎縮変化を検出した臨床データの蓄積・分析を行い、認知症の早期診断法の確立、検証を進めます。日立製作所は、VBMとQSMのハイブリッド撮像方法を搭載したMRI装置の早期実用化を進めていきます。産学双方の技術を融合したハイブリッド撮像・解析法は、認知症を発症する前の段階のスクリーニング検査として利用されることが期待されています。

■ QSMの原理



■ QSMにより鉄の沈着や静脈を明るく撮像できる



■ ハイブリッド撮像ができるMRI装置



■ 認知症の発症前診断が可能に





自閉スペクトラム症の中核症状に対する治療薬の開発

オキシトシン経鼻剤の効果が多施設共同医師主導臨床試験で評価

自閉スペクトラム症は、対人コミュニケーションの障害、同じ行動パターンを繰り返す常同行動と限定的興味を主な症状とする発達障害で、これらの中核症状に対する治療法は確立されていません。浜松医科大学の山末英典教授は、自閉スペクトラム症の中核症状の治療に期待されるオキシトシン経鼻剤の有効性と安全性を、多施設による医師主導臨床試験で検証しました。治療薬として、開発を進めています。



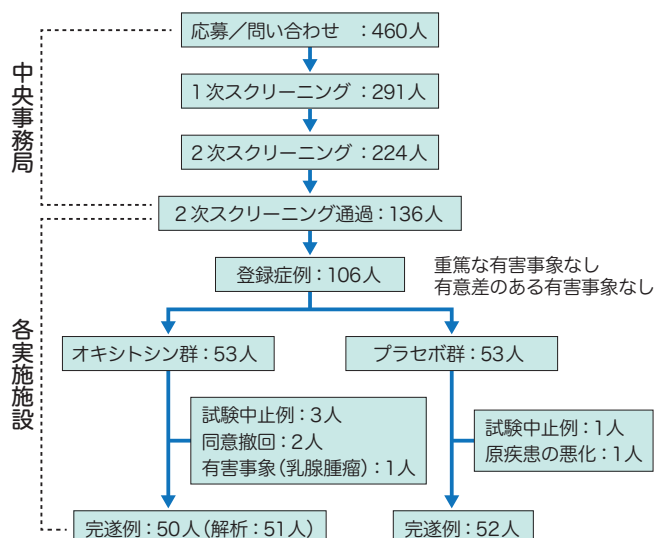
取り組み

自閉スペクトラム症（自閉症スペクトラム障害）は発達障害の一つで、①表情や声色から相手の気持ちをくみ取ることが難しいといった対人コミュニケーション障害、②興味や関心が偏りやすく同じ行動を繰り返しやすいという常同行動・限定的興味が幼少期からあることで診断されます。100人に1人の割合で、全国に100万人程度いると見られており、決して珍しくありませんが、①、②の中心的症状に対する治療法は現在のところ確立されていません。

オキシトシンは、脳から分泌されるホルモンで、女性では乳汁を分泌させる作用、子宮の平滑筋を収縮させる作用があります。国内では既に、陣痛誘発や分娩促進の目的で、オキシトシン注射剤が保険適用されています。欧州ではオキシトシンを鼻から吸入する経鼻スプレー製剤（以下、経鼻剤）が認可されており、健常成人男性に使用すると、他者と信頼関係を形成しやすくなり、表情から感情を読み取りやすくなるなどの効果が確かめられています。

浜松医科大学医学部の山末英典教授らは、④オキシトシン経鼻剤による対人コミュニケーション障害の改善を示し（2013年12月）、⑤オキシトシン経鼻剤を連日投与することにより自閉スペクトラム症の中心的症状が改善されること——を報告しました（2015年9月）。今回はこの⑤の成果を発展させてオキシトシン経鼻剤の有効性や安全性を検証するために、山末教授を責任研究者として、東京大学、名古屋大学、福井大学、金沢大学が連携して多施設共同医師主導臨床試験（Japanese Oxytocin Independent Trial：JOIN-Trial）を行いました。

■ 臨床試験のプロフィール



成果

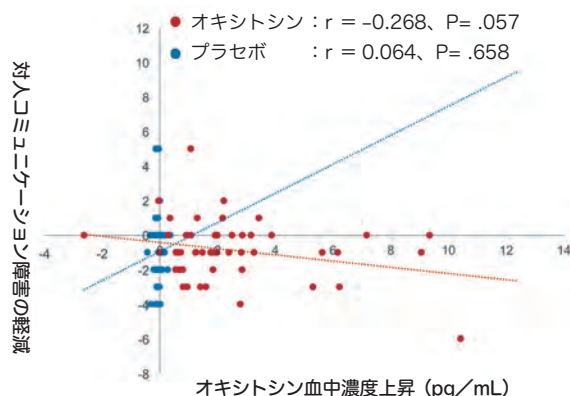
このJOIN-Trialは、オキシトシンの自閉スペクトラム症への効果で大規模な試験で検証しました。国内でも精神医学領域の医師主導無作為臨床試験として、例を見ない規模のものとなりました。成人男性の高機能自閉スペクトラム症当事者106人のうち、脱落例を除いたオキシトシンを投与した参加者（オキシトシン群）51人、プラセボ（偽薬）を投与した参加者（プラセボ群）52人が解析の対象となりました。

今回の臨床試験の結果、対人場面での振る舞いから専門家が評価した対人コミュニケーション障害に対するオキシトシンの改善効果は、プラセボ効果を上回ることはありませんでした。しかし、オキシトシンの血中濃度が上昇し、常同行動と限定的興味について改善効果が認められました。これら副次評価項目の解析については探索的な性質のため多重比較補正を採用していない結果ではあり、検討すべき事柄が残されていますが、オキシトシン経鼻スプレーの臨床応用が期待されます。

展望

JOIN-Trialなどの医師主導臨床試験の結果を基に、十分なオキシトシンの血中濃度上昇が得られるよう、帝人ファーマ社と共同して改良した新規経鼻剤の開発を進めています。現在は承認申請のための医師主導治験を進めており、2017年に健常者を対象として薬物動態と安全性を検討した第I相試験を完了しました。さらに、プラセボ効果に影響されにくい新たなデザインの多施設医師主導の第II相試験が、浜松医科大学、北海道大学、東北大学、東京大学、名古屋大学、大阪大学、九州大学の連携により、AMEDの臨床研究・治験推進研究事業として2018年2月に開始されています。

■ 対人コミュニケーション障害の軽減とオキシトシン血中濃度上昇





未診断疾患イニシアチブ

IRUD (アイラッド ; Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)

国内・海外とのデータシェアリングが多数の患者さんの診断確定に貢献

AMEDが主導し、国立精神・神経医療研究センターの水澤英洋理事長が中心となって進めている「未診断疾患イニシアチブ (IRUD)」は、スタートから2年以上が経過、大きな成果を挙げています。拠点・協力病院を430以上に拡大し、全国を網羅する診断ネットワークを構築。さらに2017年度からより正確な診断や治療などに結びつけ、世界に向けて情報発信するための取り組み (IRUD Beyond) も新たに開始しました。



取り組み

診断がつかない病気を持つ患者さんは、何年にもわたって“diagnostic odyssey” (診断をつけるための終わりのない旅) を続けています。2015年に始まったIRUDは、こうした未診断疾患を持つ患者さんとそのご家族の遺伝子を詳細に調べ、その結果をほかの類似の患者さんのデータと照合することにより診断を進めています。2018年には京都大学医学部附属病院など地域のIRUD拠点病院37と協力病院約400施設からなる全国規模の診断体制が整備されました。遺伝学的解析は、国立成育医療研究センターや横浜市立大学など5施設で構成されるコンソーシアムが担います。また、慶應義塾大学病院に設置されたデータセンターを中心としたデータネットワークにより、国内および海外 (米国、オーストラリア) とのデータシェアリングが実現しています。これら全国規模の診断体制・遺伝学的解析・データネットワークの3つの柱を、国立精神・神経医療研究センターが統括しています。

IRUDによって14の新しい疾患が世界で初めて発見されましたが、うち「武内・小崎症候群」と名付けられたCDC42という遺伝子の変異で巨大血小板を伴う血小板減少、発達遅滞、リンパ浮腫を伴う疾患においては、国際希少疾患研究コンソーシアム (IRDiRC) との連携による効率的な研究推進もあいまって、米国の2歳の男児の診断を確定できました。カナダでは15人がこの病気と判明し、患者家族の会が発足しました。2017年度からは、これまでの成果を発展させる研究開発分野IRUD Beyondを開始しました。柱の一つである「Beyond Genotyping」では、ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) などとの連携の下、さまざまなバイオリソースの提供を得て、30～40%にとどまる診断成功率をさらに向上させる取り組みを開始しています。この他、確定された診断を治療にまで橋渡す「Beyond Diagnosis」、IRUDや難病研究で得られたさまざまな成果などを国内外で情報共有する「Beyond Borders」を合わせた三本柱で、更なるデータシェアリングの仕組みの推進や国際連携の強化を促進します。

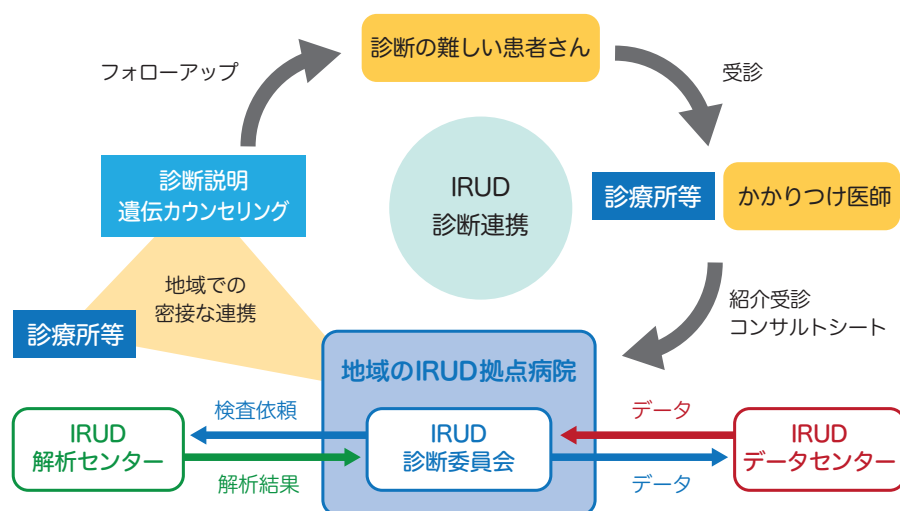
成果

2017年9月まで累計で未診断患者さんに関連した9517検体 (3416家系) を登録、遺伝学的解析とマッチング作業などを行い、800例以上の患者さんの登録後半年以内に解析結果を返却することができました。診断がついた患者さんの中には、希少難病のため、国内では類似の症状を持つ患者さんがおらず、海外の患者さんとのデータマッチングにより診断が確定した6例も含まれています。

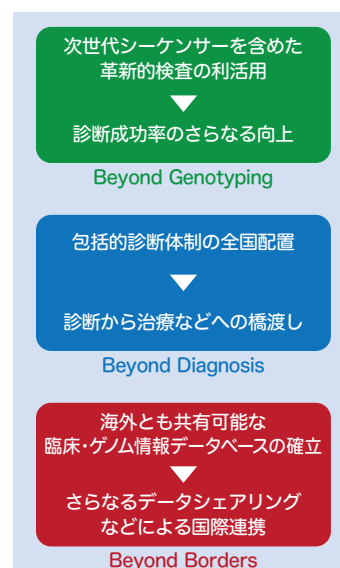
展望

IRUDにIRUD Beyondが加わることで、遺伝学的解析から診断に至るスピードアップを実現し、海外とのデータシェアリングや国際連携を強化し、より多くの患者さんを早期に診断し、適切な治療、ケアにつなげられるよう取り組んでいきます。疾患の原因の解明が進むことにより、新しい治療薬の開発につながることも期待されます。

■ 希少・未診断疾患を解明する仕組み (IRUD診断体制)



■ IRUD Beyond





内転型けいれん性発声障害の治療用医療機器「チタンブリッジ®」が実用化

医師主導治験を経て、「先駆け審査指定制度」(医療機器)承認第1号

チタンブリッジは、内転型けいれん性発声障害に対して実施される手術(甲状軟骨形成術2型)において使用されるチタン製の蝶番型プレートです。2015年6月より国内4施設で実施された医師主導治験の結果、有効性・安全性が確認され、国の先駆け審査指定制度医療機器第1号として審査が進められ、2017年12月に承認を得ました。



取り組み

内転型けいれん性発声障害は、原因不明の難治性疾患で、声帯が自分の意識とは関係なく収縮し、発声時に声帯が閉じてしまい、声が詰まったり途切れたりする病気です。日常生活において困難な状況が継続し、生活の質(QOL)が低下します。国内における患者数は約4900～9800人と推定されています。治療法としてはボツリヌス毒素の注射がありますが、効果の持続期間が3～4カ月と短く、繰り返しの投与が必要です。一方、声帯が締まりすぎないよう甲状軟骨(喉頭の軟骨)を縦に切開し、声帯と軟骨の付着部を軟骨ごと外側に広げて器具で固定する手術「甲状軟骨形成術2型」を行うと、半永久的な効果の持続が期待されます。「甲状軟骨形成術2型」は、京都大学の一色信彦名誉教授により2001年に開発され実施もされていましたが、手術に用いる器具は、医療機器として国の承認が得られていませんでした。そこで、熊本大学の讃岐徹治講師(現在は名古屋市立大学)らの研究グループがチタンブリッジの製品化を目的に、2015年6月より、熊本大学を含む国内4施設で、多施設共同医師主導治験を実施しました。

成果

医師主導治験では、内転型けいれん性発声障害の患者さん21人にチタンブリッジを使用した手術が実施され、声の障害の自覚の程

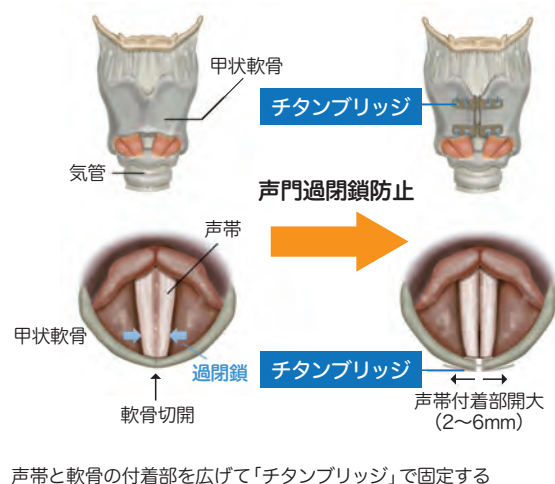
度を評価する「VHI-10スコア」が大幅に改善しました。

チタンブリッジは、2016年2月に医療機器として初めて厚生労働省の先駆け審査指定制度の対象品目に選ばれました。さらに、医療上特に必要性の高い医療機器であるとして、2016年9月に希少疾病用医療機器の指定を受けました。先駆け審査指定制度の対象品目に選ばれることで、医薬品医療機器総合機構(PMDA)における相談や審査が優先され、通常では審査に1年程度かかるところ、ノーベルファーマ株式会社が製造販売を申請した半年後の2017年12月に承認を得ることができました。2015年度に先駆け審査指定制度が開始されて以来、医療機器初の承認品目となりました。

展望

チタンブリッジは海外からも注目されており、海外での承認を得るため、米国、英国、韓国と国際共同治験を行う準備が進められています。「先駆け審査指定制度」の利用により、患者数が少ないために企業による開発が行われにくい難治性疾患分野の医薬品・医療機器開発において、AMEDが医師主導治験を積極的に支援することで、世界に先駆けて日本にて早期開発・実用化がなされ、日本の患者さんにいち早くその恩恵がもたらされることと、今後、国際共同治験実施によって海外にも展開されるケースが増えていくことが期待されます。

■ チタンブリッジ甲状軟骨形成術2型



■ チタンブリッジの実物



■ 国際共同治験も開始される



英国での国際共同治験実施のため英国マンチェスター大学のKaragama氏らと会合する讃岐氏(前列左)



麻疹ウイルスの感染メカニズムを解明、治療薬創出を目指す

麻疹ウイルスと感染阻害剤が結合した状態を原子レベルで可視化

麻疹（はしか）感染により、世界で年間約9万人が死亡しています（2016年度、WHO統計）。九州大学の橋口隆生准教授らの国際研究グループは、麻疹ウイルスがヒトに感染する際に必須となるタンパク質の構造を世界で初めて解明、感染を阻害する物質と結合した状態を原子レベルで可視化することに成功、阻害物質が感染を妨げるメカニズムも解明しました。現在特異的な治療薬がない麻疹に対する新しい薬の開発につながることで期待されます。



取り組み

AMEDの感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）はエボラウイルス感染症、ジカウイルス感染症、薬剤耐性（AMR）感染症など、国際的に脅威となる感染症への対策の根幹を支える基盤研究の推進、人材の育成、革新的な医薬品の創出を将来に見据えた、基礎からの研究を推進する事業で、2017年度にスタートしました。

麻疹は、麻疹ウイルスが引き起こす急性の感染症です。感染力が非常に強く、免疫を持たない人が感染するとほぼ100%発症します。主な症状として高熱と発疹に加え、一過性の強い免疫抑制が生じます。先進国であっても患者1000人に1人の割合で死亡する可能性があり、肺炎や脳炎などの合併症が主な死亡原因となっています。さらに、感染後数年を経て発症する亜急性硬化性全脳炎（SSPE）はきわめて予後が悪く、致死적입니다。感染予防としてワクチンが有効ですが、いったん発症してしまうと治療薬は存在しません。研究グループは、病原性の解明や治療法の開発を目指し、麻疹ウイルスがヒトに感染するメカニズム解明のため、米国などとの国際共同研究を進めています。

成果

研究グループはX線結晶構造解析により、麻疹ウイルスがヒトの細胞に感染する際に必須とされ、神経細胞に感染する際にも極めて重要な役割を担っている分子「麻疹ウイルス膜融合タンパク質」の構造を世界で初めて解明しました。さらに、この膜融合タンパク質と感染を阻害する物質（阻害剤）が結合した状態を、原子レベルで可視化することに成功しました。これらのデータ測定は国内の放射光施設の1つであるフロンファクトリー（高エネルギー加速器研究機構）を利用して行われました。研究グループは、構造情報に加え、ウイルス学・コンピューター科学・生化学の実験手法を

組み合わせることによって、麻疹ウイルスの感染を妨げる2つの阻害剤、阻害化合物[AS-48]と阻害ペプチド[FIP]の作用機構についても解明しました。

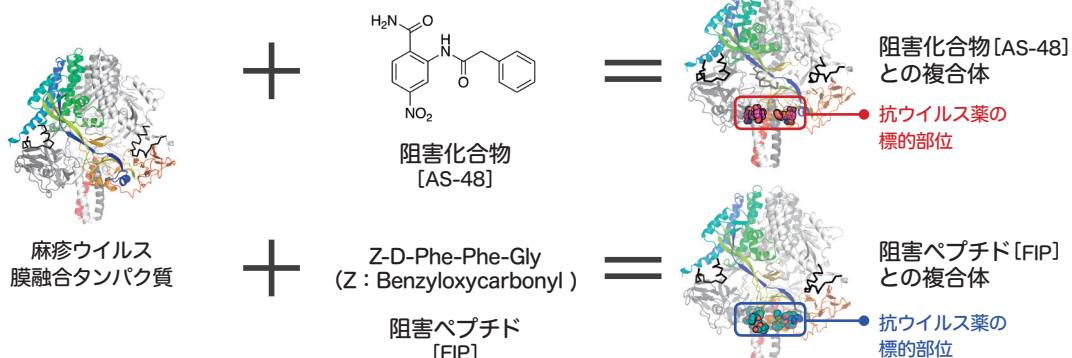
これまで、2つの阻害剤は作用機序がそれぞれ異なると考えられていましたが、共に同じ部位（膜融合タンパク質の頭部と茎部の境界領域）に結合することで、タンパク質の構造変化を抑制し、ウイルスの感染防御効果を発揮していることが分かりました。今回の研究成果により、これら阻害剤が予測されていなかった場所を標的として感染阻害能を発揮していることが明らかとなり、創薬へ向けた取り組みの加速が期待されます。今回の研究成果で得られた構造情報は、「Protein Data Bank」を通じて、世界中の研究者に公開されています。

橋口准教授は、麻疹ウイルスだけでなく、おたふくかぜを起こすムンプスウイルスや出血熱を起こす場合があるエボラ・マールブルグウイルスによる感染症についてもウイルス・受容体・抗体の構造を原子レベルの分解能で可視化することで、感染および感染防御メカニズムの解明に成功しています。2017年度に政府が創設した「日本医療研究開発大賞」の表彰の1つで、若手研究者を奨励する「日本医療研究開発機構理事長賞」を受賞しました。

展望

近年、HIVやインフルエンザウイルスなどで、ウイルスタンパク質の構造に基づく抗ウイルス薬の開発・改良が、欧米を中心に進められています。麻疹ウイルスについても、今回、膜融合タンパク質と阻害剤の詳細な結合状態が明らかになったことで抗ウイルス薬の標的部位が特定できたため、麻疹に対する抗ウイルス薬の開発につながることで期待されます。研究グループではさらに、より効果の高い抗ウイルス薬を開発する研究も進めています。

■ 2種類の阻害剤と麻疹ウイルス膜融合タンパク質が結合した状態の構造





インフルエンザの病態解明を目指した 生体イメージング技術の開発

マウス生体肺の中でインフルエンザウイルス感染の動態を観察

インフルエンザウイルスの感染で、肺に急性の強い炎症が起き、重症化して死に至ることがありますが、急性組織障害がどのように起こるかは十分に解明されていません。東京大学医科学研究所の河岡義裕教授らの研究グループは、インフルエンザウイルス感染細胞や免疫細胞の動態を、生きたマウスの肺の中で詳細に観察することに成功しました。このイメージング技術を用いた研究により、インフルエンザの重症化の過程などの解明が期待されます。



取り組み

季節性インフルエンザは、シーズンごとに国内で約1000万人が罹患し、免疫力の弱い乳幼児や高齢者では重症化することもあります。また、鳥インフルエンザの中には、H5N1亜型のように、ヒトでの致死率が50%に達する高い病原性のものが存在し、東南アジアやエジプトなどで800件以上、ヒトへの感染が報告されています。インフルエンザの重症化は主に肺の急性組織障害が原因です。インフルエンザの治療には、できる限り感染初期にノイラミニダーゼ阻害剤などの抗ウイルス薬による薬物療法を行うことが効果的ですが、どのようにして重症化するのは十分に明らかにされていないため、ひとたび重症化すると有効な治療法はありません。東京大学医科学研究所の河岡義裕教授らの研究グループは、インフルエンザウイルスによる肺の急性組織障害の病態を解明するため、高病原性ウイルスを扱うことの可能なバイオセーフティーレベル3の動物実験施設内に、生体イメージングを行うための装置を構築しました。

成果

これまででは、心臓や呼吸の動きが影響するために、生きた動物の肺を細胞レベルで観察する生体イメージングは、非常に難しいとされていました。しかし研究グループは、生きたマウスの肺の動

きを制御するために、独自の保定器具を開発し、「2光子レーザー顕微鏡」による肺の細胞および免疫細胞の状態の観察を可能としました。

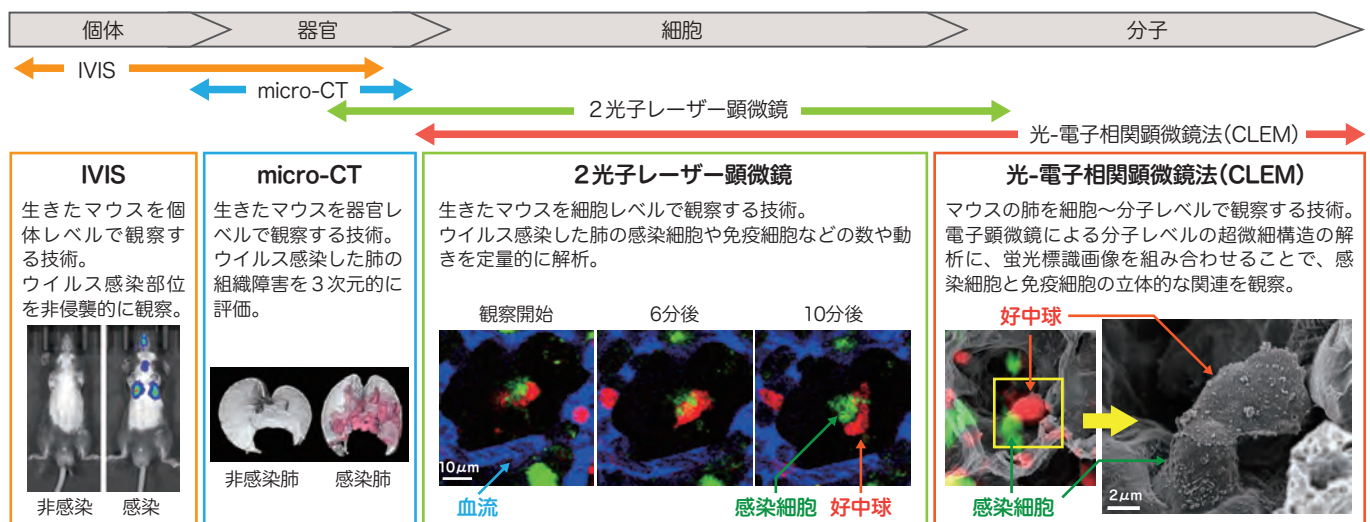
蛍光タンパク質の遺伝子を組み込んだインフルエンザウイルスを用いて感染細胞が光るようにし、免疫細胞のひとつである好中球の肺の中での動きを、この2光子レーザー顕微鏡技術を用いて詳細に解析しました。通常なら好中球は活発に動き回っているのですが、インフルエンザウイルスが感染した肺では、好中球の多くは動きが鈍くなっており、感染細胞に接着している様子も認められました。

また、好中球が感染細胞をどのように攻撃しているかを詳しく調べるために、共焦点顕微鏡イメージと走査型電子顕微鏡イメージを重ね合わせる「光-電子相関顕微鏡法」(CLEM)を用いることにより、好中球が感染細胞を排除するために、接着して包みこんでいるかのような細胞間の微細構造を観察することに成功しました。

展望

今後、このイメージング技術を用いた詳細な研究を行うことで、インフルエンザウイルス感染後に肺の急性組織障害が起こる仕組みや、病態の解明が進むと考えられます。さらに、新しい抗インフルエンザ薬やインフルエンザ重症例の治療法開発が進むことも期待されます。

■ インフルエンザウイルスの病原性解明を目指す総合的な画像解析システム



- インフルエンザウイルス感染における肺の組織障害の仕組みを解明
- 抗インフルエンザ薬や候補化合物の効果を個体～分子レベルで解析



「病気になると不安になる」原因の一つが免疫細胞の活性化であることを解明

免疫活性化によって不安・恐怖が高まるメカニズムなどを解明

理化学研究所のシドニア・ファガラサン チームリーダーが率いる研究グループは、AMEDの革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) において、免疫活性化によって不安や恐怖が引き起こされるメカニズムを明らかにしました。免疫系と神経系というこれまで関連が分かっていなかった生理システム間の相互作用の一端が解明されたことで、今後、新たな診断法や治療薬の開発にもつながると期待されています。



取り組み

免疫細胞には、T細胞、B細胞、樹状細胞などさまざまな細胞があります。中でもT細胞は、風邪や病気などで活性化されると、細胞内の代謝を変化させて持続的に増殖することが知られています。しかし、T細胞の持続的な活性化が、体全体の代謝にどのような影響を与えるかは分かっていませんでした。理化学研究所 統合生命医科学研究センター粘膜免疫研究チームのシドニア・ファガラサン チームリーダー、宮島倫生研究員らは、免疫を抑制させるPD-1という受容体が欠損しているマウスを用いて、常にT細胞が活性化している状態を作り出し、どのように体の代謝が変化するかについて詳しく調べました。

成果

常にT細胞が活性化している状態のPD-1欠損マウスの代謝物質を調べた結果、野生型のマウスに比べてエネルギー産生に関わる化合物が減少しており、中でもアミノ酸のトリプトファン、チロシンなどの血中濃度が減少していることが分かりました。さらにT細胞がアミノ酸量の変化に関与しているかを調べたところ、T細胞に依存していることが分かりました。このことからT細胞が全身のリンパ節で活性化・増殖すると、細胞内にトリプトファンやチロシンと

いった特定のアミノ酸を大量に取り込んでいることを突き止めました。

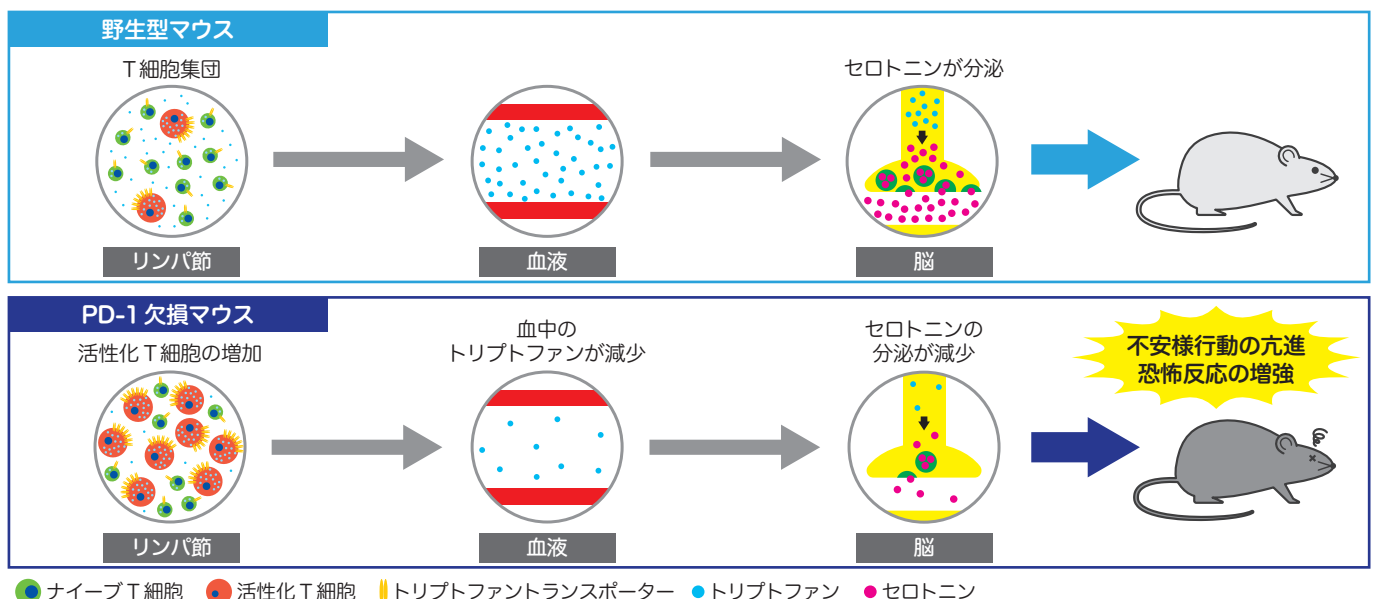
PD-1欠損マウスでは、脳でもトリプトファンやチロシンが減少しており、それらのアミノ酸から作られるセロトニンやドーパミンといった神経伝達物質も減少していました。研究グループは、PD-1欠損マウスの血液中のトリプトファンとチロシンの減少が、脳内でも起き、そのことがドーパミンやセロトニンの減少につながっている可能性を指摘しています。ドーパミンは運動、ホルモンバランスを制御し、セロトニンは不安、恐怖などを制御することが知られており、実際にモデルマウスを使って行動変化を調べた実験では、PD-1欠損マウスは不安行動や恐怖反応が高まった状態になっていることが分かりました。

これらのことから、免疫細胞の活性化が不安行動や恐怖反応を高めるというメカニズムと、免疫系と神経系の生理システムが相互に作用する仕組みの一部が科学的に明らかになりました。

展望

免疫系の異常によって引き起こされる精神疾患や、免疫系が常時活性化されている自己免疫疾患などに併せて精神疾患が認められる場合の発症原因の解明や診断法・治療法の開発につながることを期待できます。

■ 免疫活性化によって不安や恐怖が亢進するメカニズム



PD-1欠損マウスは、全身のリンパ節でT細胞が活性化・増殖し、トリプトファンをT細胞内に大量に取り込みます。血中のトリプトファンが減少すると、脳内のトリプトファンも減り、トリプトファンを前駆体とするセロトニンの産生も減少します。精神を安定させるセロトニンの減少で、不安様行動を亢進し恐怖反応が増強します。



口腔常在菌が炎症性の腸疾患の発症に 関与している可能性を発見

抗生物質の多用などが炎症性腸疾患の発症に関与することを示唆

慶應義塾大学の本田賢也教授を中心とする共同研究グループは、口腔常在菌であるクレブシエラ・ニューモニエが腸内に定着することで免疫細胞（Th1細胞）が過剰に活性化されることを発見しました。クレブシエラ菌は健常者の口腔内にも存在するもので、抗生物質の多用などにより腸内細菌叢が乱れると腸管内に定着し、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を引き起こす可能性が示唆されました。



取り組み

私たちの身体の消化管や口腔内にはさまざまな細菌が存在し、免疫系や生理機能に影響するとともに、健康維持にも大きな役割を果たしています。近年、細菌叢の多様性「マイクロバイーム」に着目した研究が盛んで、腸内細菌の種類や割合の変化が、炎症性腸疾患をはじめとしたさまざまな病気の発症に関与していることが分かっています。

マイクロバイーム研究の第一人者として知られる慶應義塾大学医学部の本田賢也教授と早稲田大学理工学術院の服部正平教授らを中心とする共同研究グループは、炎症性腸疾患や大腸がんなどの患者さんの便から口腔細菌が多数検出されることに着目。口腔常在菌クレブシエラ菌が腸管内に定着することで免疫細胞が過剰に活性化し、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の発症に関与している可能性があることを発見しました。

成果

- クローン病患者の唾液を、常在細菌を持たない無菌マウスに経口投与し、腸管に存在する免疫細胞を解析したところ、マウスの大腸でインターフェロン γ を産生するヘルパーT細胞（Th1細胞）が顕著に増加していました。また、このマウスの糞便の細菌由来の遺伝子を網羅的に調べると、約30種類の細菌が検出されました。これらの細菌を単離・培養してそれぞれを無菌マウスの

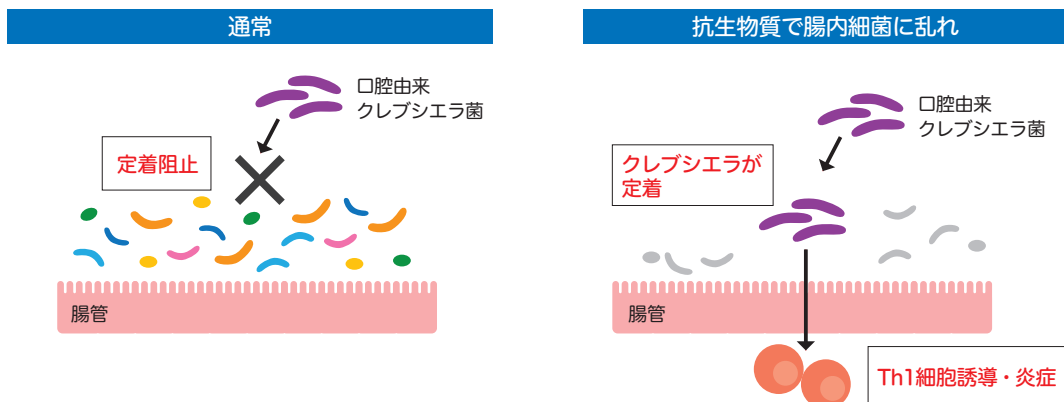
腸内に定着させたところ、クレブシエラ属のクレブシエラ・ニューモニエ（クレブシエラ菌）によってTh1細胞が増えることが分かりました。

- 腸炎を引き起こす特別な無菌マウス（IL-10欠損マウス）にクレブシエラ菌と大腸菌をそれぞれ経口投与し、腸管炎症の状態を解析して比較した結果、大腸菌を投与したマウスの腸管では炎症が弱く、クレブシエラ菌を投与したマウスだけに強い腸管炎症が起こっていました。
- 潰瘍性大腸炎患者の唾液を無菌マウスに投与した時にも、マウス腸管でクレブシエラ菌が定着しTh1細胞増加が見られました。さらに、健常者の唾液でも、クレブシエラ菌の定着とTh1細胞の増加が見られ、Th1細胞を過剰に活性化させるクレブシエラ菌は健常者の口腔内にも存在していることが分かりました。抗生物質を長期に使用して腸内細菌叢が乱れると、健常者でもクレブシエラ菌が腸管内に定着する可能性が示唆されました。

展望

慢性炎症性腸疾患の治療薬として、クレブシエラ菌を創薬ターゲットとした研究開発が考えられます。クレブシエラ菌だけを排除する抗生物質など、クレブシエラ菌が腸管内に定着しないようにするための薬剤の開発を目指し、炎症性腸疾患の予防法や治療薬へとつなげていきます。

■ クレブシエラ菌が腸管内に定着する流れ



通常は腸内細菌がクレブシエラ菌の定着を阻止しているが（左）、腸内細菌が乱れるとその抑止効果がなくなり（右）、クレブシエラ菌が腸内で定着・増殖する。その結果、腸管でTh1細胞が増加し、宿主の遺伝型によっては炎症を引き起こす可能性がある



骨の無機成分と同じ組成の人工骨の開発・実用化

歯科用インプラント治療で使える人工骨として薬事承認日本初

2017年12月、歯科用インプラント治療で使える人工骨が日本で初めて薬事承認されました。九州大学の石川邦夫教授が骨の無機成分と同じ組成の顆粒状炭酸アパタイトを人工合成することに成功し、その技術を基にAMEDの研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)で株式会社ジーシーが開発・実用化しました。これによりインプラント治療時の患者さんの負担が大幅に軽減されることが期待できます。



取り組み

歯科用インプラント治療では、骨再建術用に患者さん本人の骨(自家骨)や人工骨(動物由来など)を使った治療が行われていました。しかし、自家骨の場合は使用する骨を採取する際の身体的負担が大きく、インプラント部分の骨量が少ない高齢者などは大きな負担を強いられていました。また、日本では歯科用インプラント周囲で使える人工骨は薬事承認されておらず、既存の人工骨は安全性や治療効果の面において課題がありました。安全で機能性が高い歯科用インプラント周囲で使える人工骨開発が求められる中、AMEDの「研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)」による産学連携プロジェクトで、骨の無機成分(炭酸アパタイト)と同じ組成の人工骨が世界で初めて開発され、薬事承認されました。

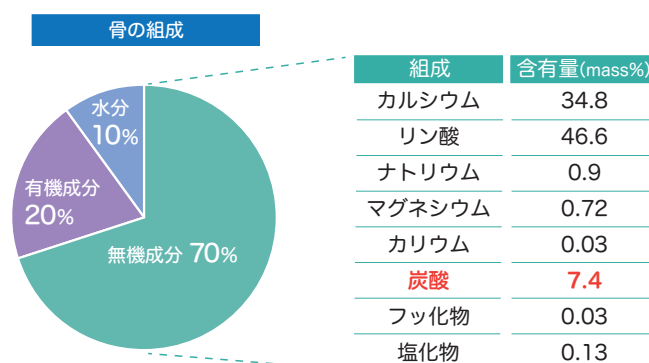
成果

骨の無機成分である炭酸アパタイトは、製造法の確立している粉末状物については、体内に移植した際に炎症を引き起こしやすいため、治療には使えないという問題がありました。九州大学歯学研究院の石川邦夫教授は、リン酸塩水溶液中でブロックや顆粒状の炭酸カルシウムから炭酸アパタイトを生成する組成変換を行うことで、形状を保持したまま炭酸アパタイトを人工的に作ることに成功しました。炭酸アパタイトは生体内で骨に置き換わります。株式会社ジーシーは、この研究成果を基に「炭酸アパタイト」を主成分とする歯科用インプラント部へ適用可能な骨充填材を開発しました。徳島大学病院、東京医科歯科大学歯学部附属病院、九州大学病院において治験を行ったところ、ほぼ全ての症例において骨の再生が認められ、インプラント部分の骨量が少ない患者に対する臨床試験でも有効な結果が得られるなど、自家骨を代替する骨置換材として十分な強度、安全性、骨再生能力が確認されました。この成果により自家骨を体内から取り出すという患者さんの負担が大幅に減り、顎の骨が不足している患者さんも治療が受けられるようになります。

展望

この成果により、製造販売承認された合成炭酸アパタイトが歯科用インプラント治療の分野で世界で初めて用いられることになります。また全て国産材料でインプラント治療をすることが可能になりました。今後さらに対応する症例が広がることによって、多くの患者さんのQOL向上につなげることが期待されます。

■ 骨の無機成分は炭酸基を含む炭酸アパタイト



■ さまざまな形状の炭酸アパタイト

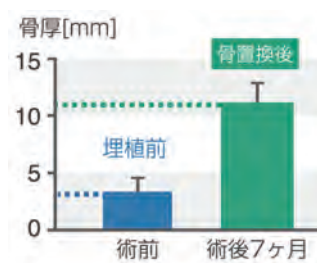


左から粉末、ブロック、顆粒の炭酸アパタイト。これまでも製造可能とされてきた粉末状の場合は炭酸アパタイトが分解され炎症などが引き起こされるが、ブロック状や顆粒状ではそのリスクがなく臨床応用が可能

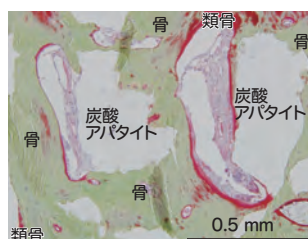
■ 治験による検証結果



術後7カ月のCT画像



術前と術後7カ月の骨の厚さ



術後8カ月の骨生検の病理組織像

骨が不足した部分に挿入した炭酸アパタイト顆粒により骨の厚みが増し、病理組織像では炭酸アパタイト(白色部分)周辺に骨(緑色・赤色部分)の形成が確認された



スマート治療室、2019年度の 事業化を目指した「スタンダード版」が完成

信州大学医学部附属病院で2018年7月から臨床研究を開始

AMEDが支援する次世代の手術室「スマート治療室」は、事業化に向けて研究開発が進んでいます。2018年3月、信州大学にスマート治療室スタンダード版が完成、7月から臨床研究を開始しました。IoTにより、手術室内のさまざまな医療機器をネットワークでつなぐことで、術中に必要な医療データの質を高め、手術がより効率的・安全に行えるようになることが期待されます。



取り組み

手術室ではさまざまな医療機器・設備が使用されていますが、機器によってメーカーや仕様が異なるため、機器同士のデータ連携はほとんど行われていません。現場では、膨大な医療データを医師やスタッフが限られた時間内に判断し治療を行っています。AMEDはこのような治療の現場でIoTを活用して各種医療機器・設備をネットワークで接続・連携させ、手術の進行や患者さんの状況などの情報を瞬時に時系列をそろえて整理統合し、医師やスタッフ間で共有する「スマート治療室」の開発を世界に先駆けて進めています。東京女子医科大学の村垣善浩教授を中心に広島大学、信州大学など5大学、デンソー、パイオニア、日立製作所など企業11社が参加した産学連携プロジェクトです。2014年度からの5年間で要素技術や機器のパッケージ化、ネットワーク化、新規ロボット医療機器などの開発を進めています。2016年度に完成した広島大学のベーシック版、信州大学のスタンダード版、東京女子医科大学のハイパー版へとステップアップしながら事業化を目指しています。

成果

2018年3月、信州大学医学部附属病院にスタンダード版が完成しました。2016年度に完成した広島大学のベーシック版をベースに

ネットワーク機能を強化。術中MRIやMRI対応手術台、手術ナビゲーションシステムなど17種類の医療・非医療機器を、独自に開発した治療室インターフェースOPeLiNK®に接続、各種医療情報を「時系列の治療記録」として収集・表示します。医療スタッフはモニターで情報を共有でき、手術の効率化や安全性の向上が期待できます。また、治療室の外から手術中の様子やデータを共有することも可能なため、離れた場所にいるベテラン医師のアドバイスをリアルタイムで得ることもできます。2019年度の実業化を目指し、これらを実際に検証するため、脳腫瘍に関する臨床研究が7月からスタートしました。

展望

広島大学のスマート治療室では、整形外科の骨腫瘍手術が行われるなど脳外科以外の領域にも活用が広がっています。2019年度中に臨床試験をスタートする計画の東京女子医科大学のハイパー版は、従来のスマート治療室の機能に加え、ロボット医療機器、新規精密誘導治療などの新しい技術を導入します。血管造影撮影が可能なアンギオ装置を導入し、ロボット手術台で術中MRIとの座標情報の統合を行うなど、腫瘍治療と血管治療を融合させた新しい治療法の開発にも取り組んでいきます。

■ 信州大学のスマート治療室（スタンダード版）



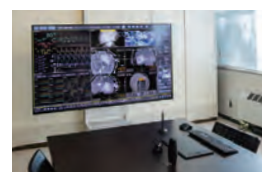
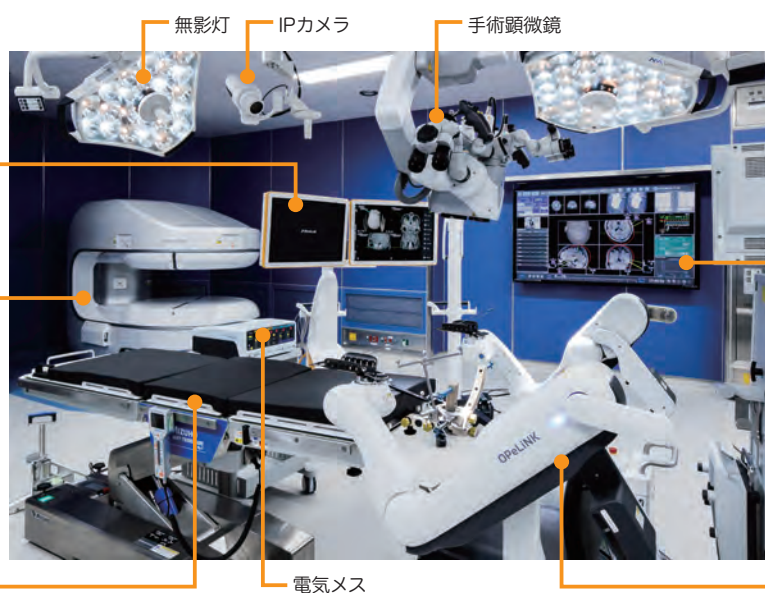
手術ナビゲーションシステム



オープンMRI



MRI対応手術台



戦略デスク（手術室外医師などとコミュニケーション）



4Kモニター（接続医療機器の情報を統合表示）



術者コックピット



プロジェクションマッピング技術を手術ナビゲーションシステムに応用

切離線を臓器に直接投影し、より安全で正確な手術を実現

エンターテインメントとして用いられてきたプロジェクションマッピング技術を外科手術に応用する、世界初の手術ナビゲーションシステム (MIPS) を開発中です。蛍光発光部位を明示することで手術中に臓器が動いたり変形したりしてもリアルタイムで追従し、切離線などを臓器に直接投影できるため、より安全で正確な手術を短時間で行うことが期待できます。

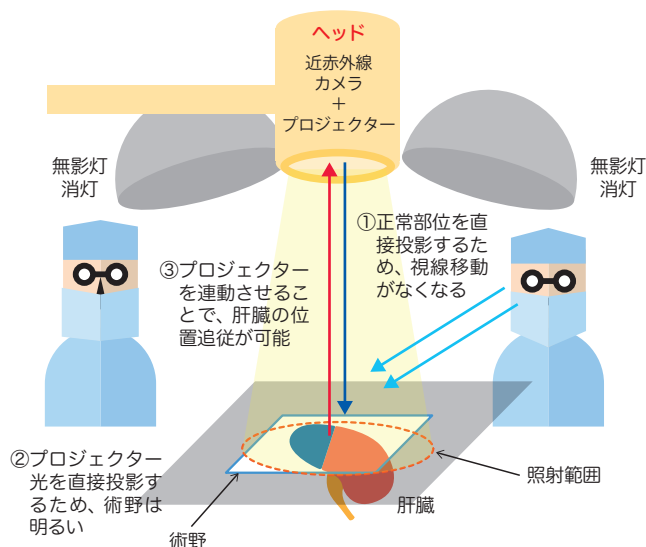


取り組み

肝臓がんに対する手術では、腫瘍を含む領域の正確な切除が、短期的には術後の肝機能維持に、長期的にはがんの根治に極めて重要です。そのため術前CT画像を用いた三次元シミュレーションや、近赤外光で蛍光を発する色素 (インドシアニングリーン : ICG) を用いた蛍光ナビゲーション手術が開発されています。しかし、術前シミュレーションはリアルタイムの情報ではなく術中の臓器の動きや変形に対応できません。ICG蛍光画像はモニタに提示された画像を見るため術野とモニタの間で頻回の視線移動を要するという問題や、無影灯の光との干渉を取り除くため無影灯を消さねばならず術野が暗くなるという問題がありました。

パナソニック株式会社は、AMED産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M) において、京都大学・三鷹光器株式会社と共同で、プロジェクションマッピング技術を応用した、可視光投

■ MIPS (Medical Imaging Projection System)



■ MIPSを導入した手術室



影装置 (Medical Imaging Projection System : MIPS) を開発しました。術野上にあるカメラで撮影したICG画像から投影画像を生成して、プロジェクターで手術中の臓器に直接投影します。カメラとプロジェクターは、光学系の軸を誤差なく合わせているので、ICG発光位置にほとんどずれなく投影できます。手術中に臓器が動いたり変形したりしても、リアルタイムで追従できるため、手術の精度が高まり、腫瘍を含む領域をより正確に切除することが可能になります。

成果

MIPSの特徴は、①切離線が直接臓器に投影されるため、執刀医が視線を動かさずに手術に集中できること、②MIPSの光は蛍光領域を特定色、蛍光領域以外を白色としてあり、無影灯を用いずMIPSの光のみで明るい術野で手術ができること、③手術中の臓器の移動や変形にリアルタイムで追従できることです。

京都大学医学部附属病院でMIPSを用いて肝切除術を行った臨床研究では、23例中21例で切離線が術前シミュレーション画像と同じ形態に明瞭に投影できること、MIPSを使用した方が正確に切除できた面積の割合が高くなることを確認しました。また、MIPSを用いなかった29例と比較した結果、統計学的に有意差は見られなかったものの臨床的予後は良好な傾向にあり、MIPSを使った手術が安全に施行できていることも分かりました。

展望

MIPSを用いることにより、手術を行う外科医の負担が軽減し、より安全で正確な手術を短時間でできるようになり、患者のQOLが向上することが見込まれます。医療機器として国の承認を得て、2019年度の上市を目指しています。肝切除術以外に、乳がん手術で行われるセンチネルリンパ節の同定や、肺がんに対する肺切除術などへの応用も期待されています。

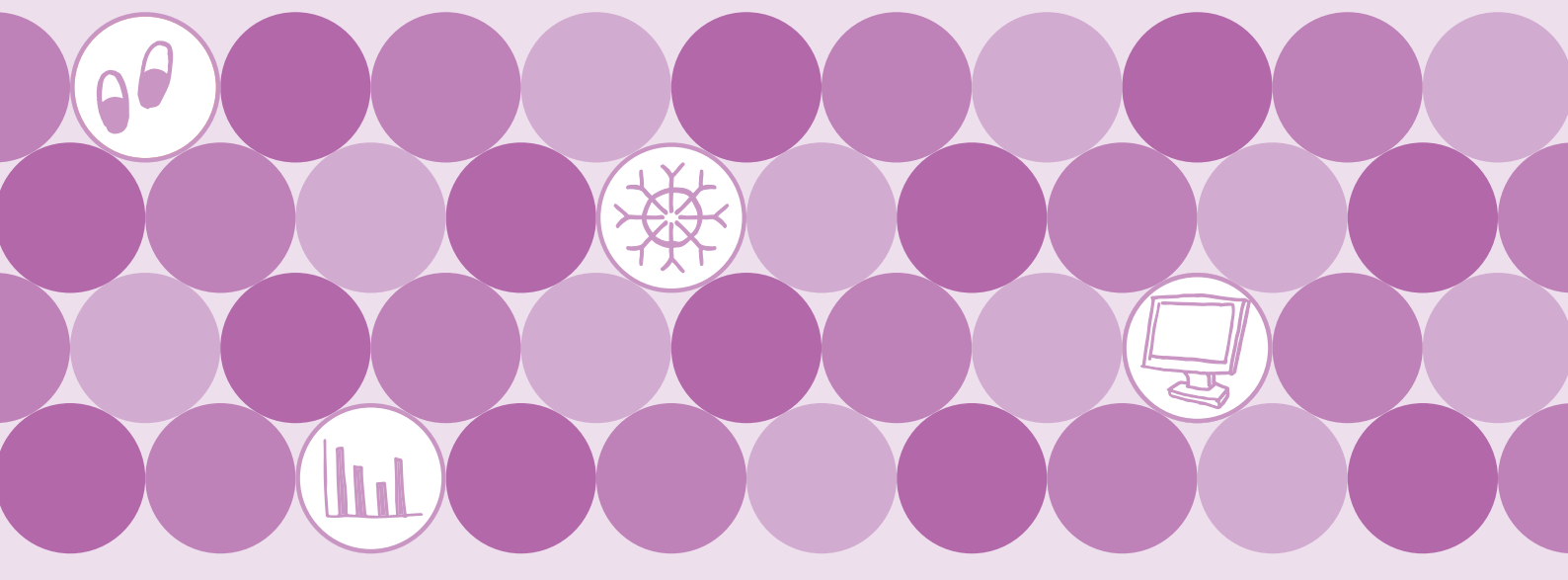
■ 切離線を表した肝臓の模型



肝臓のICG発光をもとに切離線を決め、修正しながら手術が可能



臨床研究等の
研究開発の基盤整備





医療研究開発における データシェアリングの重要性

ゲノム情報を用いた個別化医療の早期実現に向けて研究を加速

研究で得られた正確な臨床・検診情報が付加されたゲノム情報等を共有・利活用（データシェアリング）することは、ゲノム個別化医療推進のために重要で、研究成果を一刻も早く患者さんに届けることにつながります。AMEDは2016年度にデータシェアリングポリシーを定め、一部の事業でデータシェアリングを原則として義務付けています。ここでは、データシェアリングにより研究開発を強力に推進する最先端の取り組みを2つご紹介します。



取り組みと成果

● 産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業(SCRUM-Japan)

国立がん研究センター東病院の天津敦院長が代表を務める「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業(SCRUM-Japan)」は、全国約260の医療機関と17社の製薬企業が参画し、アカデミアと臨床現場、産業界が一体となって、がん患者さんそれぞれの遺伝子異常に合った治療薬や診断薬の開発を目指す取り組みです。希少な肺がん(LC-SCRUM-Japan)、消化器がん(GI-SCREEN-Japan)の遺伝子解析を医療機関と患者さんの協力のもと大規模に行い、2015年2月から2018年5月末時点まで9590症例(肺4309、消化器5281例)がデータベースに登録されました。

解析データは共同研究契約をした製薬企業にも提供、治療薬や診断薬の開発に役立てられています。2018年5月末で42の治験(企業治験30、医師主導治験12)への参加者の登録に活用され(17試験は登録終了)、さらに有効性が証明された2剤が製造販売承認を受け、1剤が承認申請準備中という大きな成果を挙げています。SCRUM-Japan登録例での遺伝子解析結果では、日本人の大規模な分子疫学データとしてデータベース化され、参加製薬企業やセキュリティの確保された81の医療機関に共有、2017年6月から2018年2月の間に9667件のアクセスがあり、385件ダウンロードされました。新薬の非臨床・臨床開発のさまざまな段階で活用され、がん研究成果の加速や成果の最大化に役立てられています。

● 未診断疾患イニシアチブ(IRUD) [15ページで取り組みを詳しく紹介]

希少難病は7000疾患以上ある一方、それぞれの疾患の患者数は10万人に1人などと大変少ないため、同じ症状の患者さんが見つ

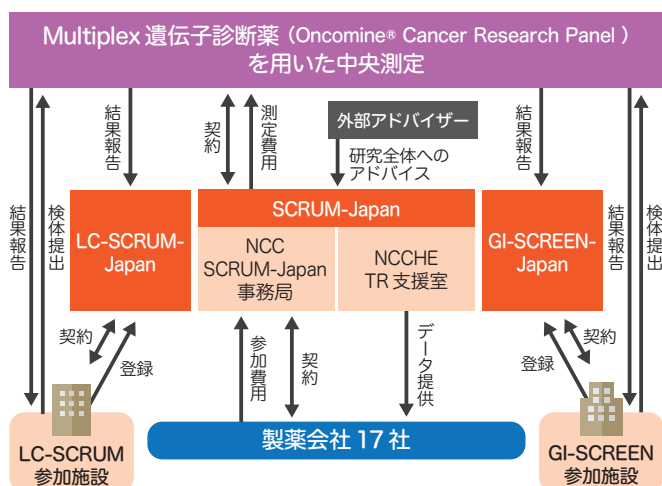
かりづらいという問題があります。そこでAMEDが主導するIRUDでは、患者さんの症状を整理番号(標準化臨床情報)に置き換えてデータベース(IRUD Exchange)に登録することを義務付け、全国の拠点病院、協力病院と共有する仕組みを構築しました。IRUDは既存の難病の診断が難しく、長い間未診断状態に置かれていた多くの患者さんの福音になるとともに、疾患そのものの記載やメカニズムが不明とされる疾患の発見にもつながる、大きな成果を上げました。IRUDによって発見された新規疾患のうち6件は外国の患者さんとの間での症例マッチングによるものであり、データシェアリングは国境を越えて成果を上げつつあります。

さらにAMEDは、国際的な未診断疾患患者の症例共有を図るためのコンソーシアムであるマッチメーカー・エクスチェンジ(MME)に2017年12月に加盟しました。MMEへの参加によりアジア人の未診断疾患の症例のデータシェアリングが国際的に行われ、患者さんの診断の確定にさらに貢献することを期待しています。

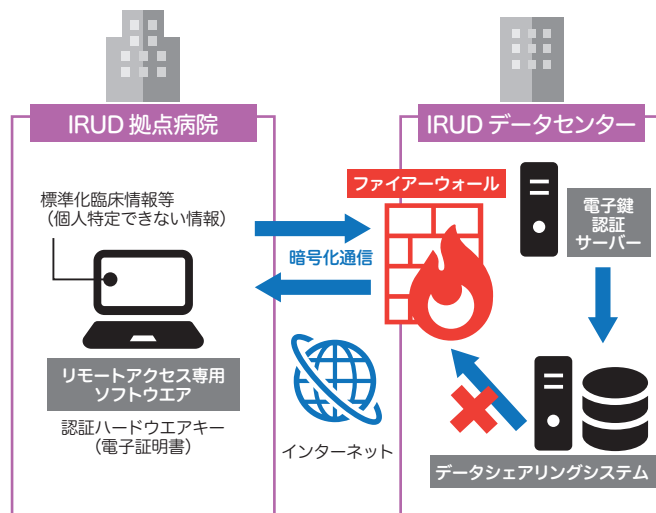
展望

SCRUM-Japanの取り組みでは、遺伝子解析結果に基づいて一人ひとりのがん患者さんに適切な診断・治療薬を早期に届けるための研究が一層加速し、がんの個別化医療が進展することが期待されます。今後は海外のデータを統合することも展望されています。一方、IRUDはこれまでの約3年間で14以上の新しい疾患を発見しましたが、MMEに参加し国際的なデータシェアリングが行われることで、診断はもちろん、疾患の原因解明などに関する新たな成果が得られることが期待されます。

■ SCRUM-Japanが治療薬や診断薬の開発に寄与



■ IRUD Exchangeのセキュリティ





学会が主導し診療画像データベースを構築

AIによる診断・治療支援へICTを用いた画像診断データベースを統合

医療分野に人工知能（AI）を活用していくためには、質の高い医療情報を大量に収集する必要があります。AMEDはさまざまな機関や団体がそれぞれ保有している医療情報について、ICT技術を用いたデータ収集・統合化を行い、データを利活用できる仕組みづくりを進めています。この取り組みの一つとして、2016年度から学会主導による診断画像のデータベースを構築、AIを活用した診断・治療支援により、医療の質を向上させることを目指しています。



取り組み

医療画像データの活用のためのICT基盤の整備として、AMEDでは学会主導でさまざまな医療分野の診療画像データベースの構築を推進しています。

現在、医療画像の診断は、その医療分野に関する専門医が画像から必要な情報を取捨選択して行っています。診断にどの情報が必要（不要）であるかは、深い専門知識と豊富な経験に基づく暗黙知であることが多く、AIを診断や治療支援に活用するには診断画像をデータベース化した上で、質の高い教師データ*をAIに学ばせることが必要です。この研究開発ではAI活用の基盤となる質の高い診断画像のデータベースを学会主導で整備しています。

2016年度の公募で、日本消化器内視鏡学会、日本病理学会、日本医学放射線学会を採択。さらに、2017年度に日本眼科学会が加わりました。

各学会が相互に連携しながらそれぞれの研究を進めるとともに、国立情報学研究所（NII）が共通のインフラ基盤整備を担うことで、均質性の高いデータ集積システムを構築し、各学会のデータベース間の情報連携もできるようにする予定です。

成果

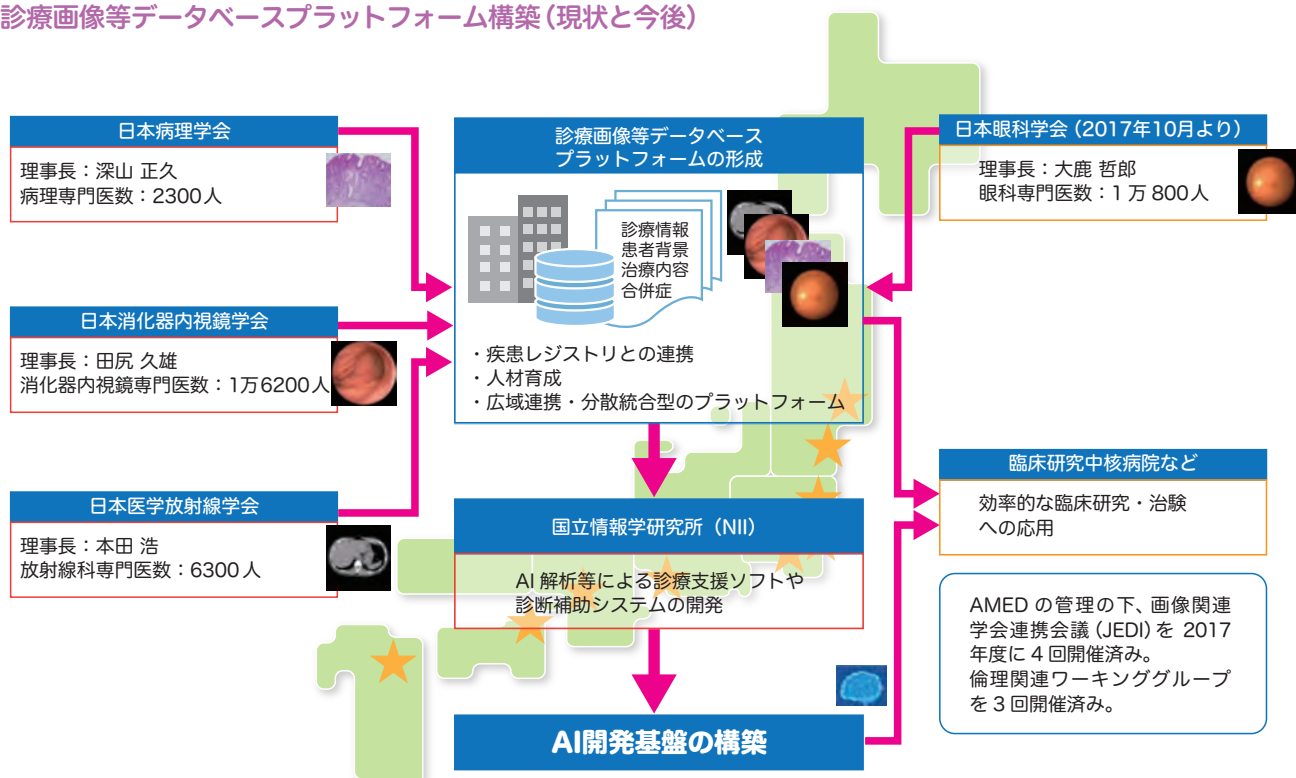
個々の医療機関内に保管されている診断画像情報をデータベース化するに当たっては、倫理的課題やデータ容量をはじめ、医療データベースごとに規格が異なることなど運用面での数々の問題が想定されます。各学会が密に相互連携し、これらの問題を共通して解決するために、2017年度にはAMED主導により画像関連学会連携会議（JEDI）を4回開催しました。

また、集積したデータを効率的に活用できるよう、次世代研究基盤構築に関する研究や、診療・研究目的のAI開発のための基盤整備に関する研究開発を並行して行いました。

展望

2018年度は、新たな医学分野の学会を公募し、さらに各領域が連携し合う関係構築に向けて注力していきます。また、NIIに構築された医療画像ビッグデータクラウド基盤上で医療、AI、情報関連の研究者たちが画像解析を行うなど、2020年度の本格始動に向けて準備しています。

■ 診療画像等データベースプラットフォーム構築（現状と今後）



*教師データ：機械学習の教師あり学習において、人工知能のニューラルネットワークがあらかじめ与えられる、例題と答えについてのデータ。この大量のデータをもとに、ニューラルネットワーク自体が出力結果の正否を判断し、最適化を行う



糖尿病・循環器疾患で大規模データベース構築

J-DREAMS / JROAD-DPC

医療の質の向上を目指し、特定の病気の診療情報を収集

AMEDは患者さんの診療情報を全国の病院から収集し、大規模な症例データベースを構築する取り組みをいくつかの疾患で始めています。集められた情報はビッグデータとして解析され、診療の実態調査や有効な治療法の選択、政策提言などを目的とした研究などに役立てられます。ここでは循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業で実施している糖尿病 (J-DREAMS) および循環器疾患 (JROAD-DPC) の取り組みについてご紹介します。



J-DREAMS



JROAD-DPC

取り組みと成果

糖尿病や循環器疾患は、重大な合併症や死亡のリスクがあり、健康寿命を損なう、患者数が大変多い生活習慣病です。診療の質を高めるためには、全国の病院の診療実態や患者さんの情報を正確に把握することが必要となります。そこで、全国の患者の診療情報を収集して大規模データベースを構築する取り組みが進められています。

● J-DREAMS

糖尿病領域では、国立国際医療研究センターの植木浩二郎糖尿病研究センター長が研究代表者となり、日本糖尿病学会との共同事業、「診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS)」を行っています。近年、電子カルテは多数の施設で導入されていますが、施設によりシステムやフォーマットが異なるため、正確なデータを収集することは困難でした。J-DREAMSではこの問題を解決するシステムを構築、糖尿病診療に特化した標準テンプレートを各病院の電子カルテシステムに組み込むことにより、どの病院からでも診療情報を同じフォーマットで自動的に収集できるようにしました。データの格納方式には「SS-MIX2」という標準仕様が用いられ、集められたデータは患者さんの個人情報を匿名化した上でデータベースに蓄積されます。

J-DREAMSでは、糖尿病認定教育施設を中心とする32施設の参加を得て、2015年12月からデータの収集が始まりました。2017年11月時点で3万5129人の患者さんのデータが登録されています。患者さんの検査情報や薬剤情報、さらには合併症情報なども比較検討できるようになっており、例えば患者さんのHbA1cの平均値は7.18%であることが分かりました。

● JROAD-DPC

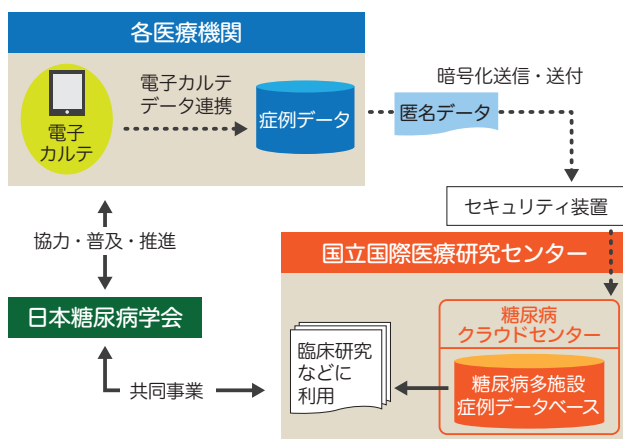
循環器病領域では既に、日本循環器学会が主導する循環器疾患診療実態調査 (JROAD) が構築・運営されていますが、さらに、検査、処置、投薬など診療の実態を正確かつ詳細に把握することを目的として、JROADの中にDPC* (診断群分類包括評価) の情報を集めた新たなデータベース (JROAD-DPC) を、国立循環器病研究センターの安田聡副院長を中心とするグループが構築しました。

JROAD-DPCが2012年4月から2016年3月までの4年間に収集した解析データは約360万件に及びます。2012年4月から1年間のデータ (610施設、26万1812床、70万4593件、患者さんの内訳は心筋梗塞3万5824例、心不全10万8665例) を用いて解析を行ったところ、診療ガイドラインで推奨されている標準的な薬剤の処方割合は病院間でばらつきがあることが分かりました。全国レベルでのデータを用いて医療の質の評価とその改善に貢献することが期待されます。本事業は、日本循環器学会・日本脳卒中学会が共同で担当するもので、登録事業の推進については二学会が作成した「脳卒中と循環器病克服5カ年計画」においても記載されています。

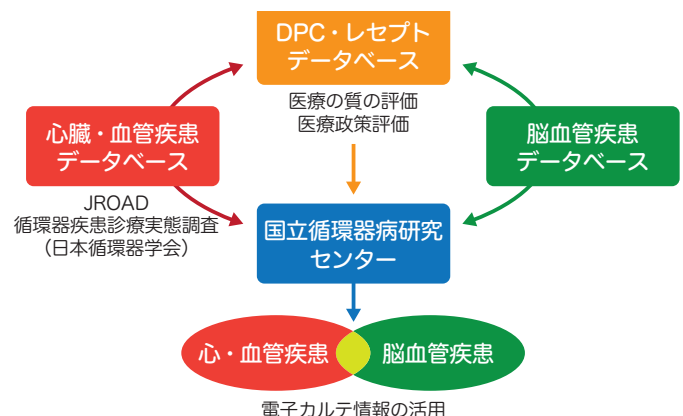
展望

J-DREAMSは規模をさらに大きくする計画で、2021年3月までに100施設の参加を目指しています。JROAD-DPCは脳血管疾患データベースも活用して多疾患罹患の実態解明にも取り組みます。今後、診療の実態把握にとどまらず、治療の最適化や重症化の防止、予防などにつながるさまざまな研究が開始され、患者さんに還元される知見が得られることが期待されます。

■ J-DREAMS



■ JROAD-DPC



* DPC : 「Diagnosis (診断) Procedure (診療行為) Combination (組み合わせ)」の略で病名や治療内容に応じて診断群分類し、分類毎に1日当たりの入院費用を定めた医療費の計算方式



再生医療等データ登録システムの構築

再生医療の臨床研究から製品市販後調査までのデータを横断活用

一般社団法人日本再生医療学会は、再生医療の臨床研究と製品開発の促進、安全性・有効性の保証などを目的として、「再生医療等臨床研究データ登録システム (NRMD)」を構築しました。今後、大きな発展が予想される再生医療などの開発を支えるため、再生医療などに特化した信頼性の高いデータをオールジャパンで一元管理することを目指しています。



取り組み

再生医療は、これまで有効な治療法がなかった疾患の治療ができるようになるなど期待が高い一方で、新しい医療であることから、安全性を確保しつつ慎重かつ迅速に研究開発を進める必要があります。再生医療の進展を受けて、国は、2014年11月、医薬品医療機器法に新たに「再生医療等製品」を追加するとともに、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」を定めました。再生医療の臨床研究も今後ますます増加していくと思われますが、従来の医薬品や医療機器の臨床研究データベースは「再生医療等製品や細胞加工物を用いた研究」の評価に必要なデータを登録できる形式ではないことや、これまで限られた研究機関でしか実施されていないため、経験・ノウハウ・臨床データが共有されていないことが課題となっていました。

日本再生医療学会 (JSRM) は、AMEDの再生医療臨床研究促進基盤整備事業「再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」において、「臨床研究等支援」「教育」「データベース構築」という3本柱で研究開発を推進しています。その一環として、再生医療などに特化した信頼性の高いデータをオールジャパンで一元管理することを目指し、「再生医療等臨床研究データ登録システム (NRMD)」を構築しました。厚生労働省、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と連携しながら運用していきます。臨床研究から市販後までの長いフェーズをカバーするため、臨床研究に対応する「再生医療等臨床研究データ登録システム (NRMD / CR)」、市販後調査に対応する「再生医療等製品使用データ登録

システム (NRMD / PMS)」という2つのデータベースを構築。登録されたデータは、臨床試験の段階から再生医療安全性確保法が求めるCSV (Computerized System Validation) に準拠した品質で管理され、データの信頼性を確保した再利用が可能です。

成果

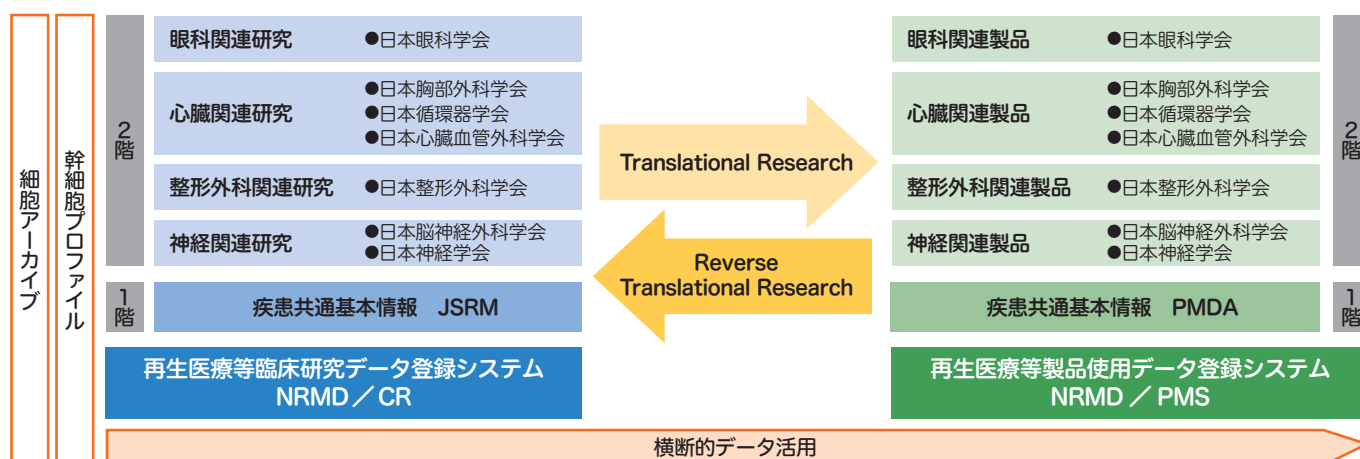
NRMD / CRは2017年10月に登録を、NRMD / PMSは2018年3月に運用を開始しました。各医療機関の臨床データのほか、細胞データを集めた「幹細胞プロファイル」、臨床研究の細胞加工物を冷凍保存する「細胞アーカイブ」もシステム内に構築。臨床研究から治験までの「疾患共通基本情報」については、再生医療学会が中心となり、日本眼科学会、日本心臓血管外科学会、日本整形外科学会などと連携して開発を進めています。

展望

再生医療の臨床研究の経験やノウハウ、臨床データの共有を図ることにより、再生医療に関する優れた研究を患者さんに安全かつ迅速に届けることを目指します。再生医療ナショナルコンソーシアムは、このような研究シーズを臨床研究、実用化へと前進させるための仕組みとして、臨床研究のサポート、登録項目のチェック、臨床培養士の育成などのサポート機能も充実させ、それぞれが連携合うことで新しい再生医療製品や治療法の開発を推進していきます。

■ 再生医療等データ登録システム (NRMD) の基本構成

横断的データベースが土台となり、その上に疾患共通基本情報、各領域による疾患ごとのデータベースが積み上がっている。





創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム

BINDS (バインズ ; Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research)

クライオ電顕などの外部開放・解析技術支援で研究者を強力支援

AMEDが2017年度に開始した「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)」は、優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品などの実用化につなげるため、放射光施設、クライオ電子顕微鏡などを整備・維持し、全国の研究者に原則無料で開放しています。構造解析、タンパク質生産などに高度な技術を持つ最先端研究者のサポートも受けられます。多くの研究者に大いに利用していただき、日本の創薬研究がさらに加速することを期待しています。



取り組み

2017年4月にスタートした「BINDS」は、基礎生物学から創薬に至るまでの幅広いライフサイエンス研究を、医薬品などの実用化につなげることを目的に、制度を利用する全国の研究者 (以下、外部研究者) のバックアップを行う、外部研究者の方にぜひ利用していただきたい制度です。

2016年度で終了した前身の「創薬等支援技術基盤プラットフォーム (PDIS)」は、国が整備した大型研究施設を開放し、高度の専門技術を持つ最先端の研究者が外部研究者からの要請に応じて技術的な「支援」を行い、さらに関連の支援技術の「高度化」を進めるといった前例のない取り組みとして高い関心を集めました。後継のBINDSは、利用できる大型研究設備にクライオ電子顕微鏡を加え、外部研究者の研究をより加速できるよう運営体制を見直しました。利用可能な大型施設・装置は、クライオ電子顕微鏡、放射光施設 (SPRING-8、Photon Factory)、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどです。また、構造解析、タンパク質生産、ケミカルシーズ・リード探索、構造展開、ゲノミクス解析、疾患モデル動物作出、薬物動態・安全性評価、インシリコスクリーニングなどの最先端技術による支援も行っています。外部研究者はこれらを原則無料で利用することができます。

「構造解析ユニット」「ケミカルシーズ・リード探索ユニット」「バイオリジカルシーズ探索ユニット」「インシリコユニット」「プラットフォーム機能最適化ユニット」の5ユニットで構成され、課題間・ユニット内外での研究連携も図りながら、効率的に研究成果が創出されるようバックアップします。

成果

2017年度一年間のBINDS利用申し込みは951件で、審査を経て約

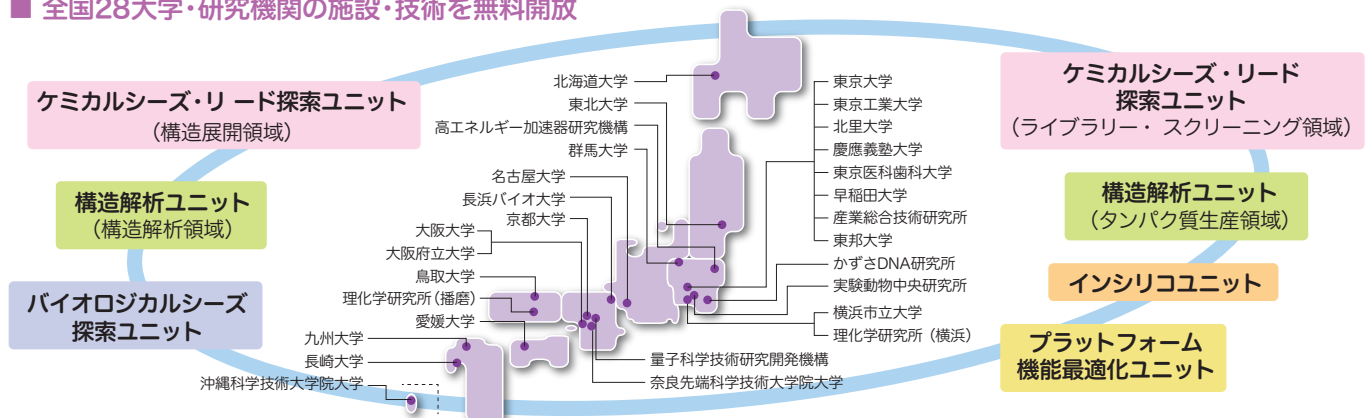
800件が制度を利用。前事業と比べて、大幅に増加しました。BINDSの枠組みで実施し、途中から各ユニットの研究者と外部研究者による共同研究を行い、優れた成果を創出したケースが多数あります。プラットフォーム機能最適化ユニットによりデータベースクラウドを提供し、ワンストップ窓口を設けるなど、支援の全体像を分かりやすくしたこともBINDSの特徴の一つです。いくつかのユニットの特徴を紹介します。

- ケミカルシーズ・リード探索ユニットでは化合物ライブラリーを基盤として、スクリーニング支援や創薬シーズ探索などを支援しています。化合物ライブラリーには、新たに大村天然化合物、分子標的ペプチドライブラリーが加わりました。
- バイオリジカルシーズ探索ユニットではゲノム解析と薬物動態・安全性評価を中心に行います。ゲノム編集技術を用いた病態・疾患モデル動物を超短期間で作出する技術の他、人工染色体技術を用いたヒト化マウスにより臨床予測性の大幅な向上が可能になりました。
- インシリコユニットでは計算科学を駆使して、タンパク質立体構造予測、インシリコスクリーニングなどの支援を行っています。

展望

- 構造解析ユニットでは構造生命科学研究を飛躍的に発展させる高性能のクライオ電子顕微鏡を東京大学、高エネルギー加速器研究機構 (KEK) に各1台導入しました。2018年度中にこれらの効率的な活用を促すための「BINDSクライオ電顕共用ネットワーク」を構築して利用を開始する予定です。
- 従来はアカデミアの研究者を主な利用者としていましたが、2018年4月から競争優位性に関わる成果を公表せずに利用できるなどの新しいルールを定め、企業利用に特化したスキームも展開します。

■ 全国28大学・研究機関の施設・技術を無料開放





東北メディカル・メガバンク計画

バイオバンク活用で個別化医療・予防の推進と東北の創造的復興を

東日本大震災からの復興事業で2012年に、東北大学東北メディカル・メガバンク機構、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構が発足、次世代医療の構築に取り組んでいます。被災地での大規模で長期的な健康調査の結果を基に、自治体での保健指導を実施するなど被災地域住民の健康維持・増進につなげ、さらに調査情報と生体試料・ゲノムを収集したバイオバンクを構築、遺伝子情報の解析を進め、個別化医療・予防の基盤作りを目指しています。



取り組み

東北大学東北メディカル・メガバンク機構（機構長：山本雅之）、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構（機構長：佐々木真理）は、被災地域の健康管理に貢献する長期健康調査（コホート調査^{*1}）や太平洋沿岸部への医師支援活動を継続しています。すでに15万人の協力者を得ているコホート調査ではさらに追跡調査を進め、構築したバイオバンクの利活用によってゲノム医療の発展に大きく貢献しています。

成果

● 地域住民コホート調査

これまで宮城県と岩手県の各地で実施してきた血液検査やアンケート、脳MRI検査の結果を分析し、家屋被害の生活習慣病への影響などを明らかにしました。早急な医療対応が必要な約540人に対しては急ぎの結果回付を行い、医療機関へつなげる取り組みも行っています。

● 三世代コホート調査

7万3000人超による「三世代コホート」の調査結果から、自宅被害と肥満状況、喫煙習慣との関連を明らかにしました。妊婦向けの禁煙指導などに結びつけるとともに、2017年度からは妊娠中や出産前後に発生する疾患について臨床情報の収集も開始し、ゲノム情報と合わせて分譲する準備を進めています。

● ゲノム・オミックス解析

コホート調査に参加した3500人分の全ゲノム解析と5000人分のオミックス解析を行い、一塩基多型や血漿中の代謝物などの頻度

情報をホームページで公開しています。本事業で製品化した「ジャポニカアレイ^{®2}」などにより2万3000人分のアレイ解析を実施、インピュテーション技術により復元した全ゲノムデータの制限公開が始まっています。

● バイオバンクの構築と統合データベースの開発

参加者の生体試料、アンケート調査、生理学検査の結果、ゲノム・オミックスの解析データを収集した複合バイオバンクでは、約306万検体（2017年度末まで）を保管・管理しています。これらの試料・情報は外部研究機関に分譲しており、2017年度末までの実績は16件です。調査で得られた情報を横断的に検索できるデータベースを構築し、遠隔地からも検索可能な環境を整備しました。

● 遺伝情報の回付に関するパイロット研究

個別化医療・予防に向けて、コホート調査での遺伝情報解析の結果、参加者の健康にとって重要で、有効な治療法がある情報が得られた場合には参加者に知らせる取り組みを始めました。回付に伴う影響を慎重に検討するために、人数を限定したパイロット研究を実施しています。

展望

収集した試料と情報が速やかにデータシェアリングされ、国内の研究者に幅広く研究利用されるよう、試料情報の収集・保管・分譲までの一体化を進めます。特に認知症の発症解明を目指した脳MRIデータ、三世代の家族歴を含めた個人ゲノム配列情報、妊娠・出生から発育までの長期にわたる健康調査データは有用性が高く、これらの情報を活用した疾患研究の進展が期待されます。各取り組みの目的や詳しい内容については、前年度の研究事業成果集に詳しく記載されています（HPからもご確認ください）。

■ 世界初の出生からの三世代コホート調査



参加している子供が5歳を迎えると、各地域支援センターへ来所を促し各種調査が行われます

■ 一般住民を対象とした大規模なMRI調査



成人を対象にMRI検査の参加を促し、2017年度末までに7000人以上の撮像が完了しました

*1 コホート調査：特定の集団を一定期間追跡し、環境や遺伝的要因と発病の関係を調べる調査

*2 ジャポニカアレイ[®]：日本人のゲノム配列に最適化されたDNAアレイで、東北大学で開発されて株式会社東芝から製品化されています



橋渡し研究戦略的推進プログラム 2017年度に第3期を開始

国内の研究拠点を整備し、実用化に向けてシーズを育成

AMEDは、2017年度に「橋渡し研究戦略的推進プログラム」をスタートしました。橋渡し研究^{*1}は、2007年度に文部科学省が第1期「橋渡し研究支援推進プログラム」、2012年度から第2期「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」を推進、研究拠点のARO^{*2}機能、シーズの育成や橋渡し研究支援体制はこの10年間で着実に整備されてきました。第3期となる5年間は、拠点以外の機関における橋渡し研究の推進や、拠点の自立化を目指します。



取り組み

全国の大学などの研究拠点には優れた基礎研究の成果（シーズ）がたくさんあります。これらアカデミアの優れた基礎研究の成果を、臨床研究から実用化にスムーズに橋渡しする体制を構築し、積極的な支援や産学連携の強化を行うことで、より多くの革新的な医薬品・医療機器の創出を目指す取り組みが、2007年から始まり現在12年目を迎える橋渡し研究の推進事業です。

第1期は橋渡し研究の支援を行う機関を全国で6カ所（北海道臨床開発機構^{*3}、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、九州大学）を選び、拠点として整備しました。第2期は新たに名古屋大学、慶應義塾大学、岡山大学の3カ所を加え、拠点間のネットワーク化を図り、シーズ育成能力の強化および恒久的な拠点の確立を進めました。

第2期の途中の2014年度には、健康・医療戦略推進本部の下、9つの橋渡し研究支援拠点と15カ所の臨床研究品質確保体制整備病院などを一体として運用する「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」がスタート。基礎研究から臨床応用までシームレスにつながること、実用化に向けた動きが加速しました。

そして2017年度から開始の第3期は、拠点内のシーズ育成は充実してきたとの評価から、拠点以外の機関におけるシーズの育成の

強化や拠点の自立化に力を入れています。新たな拠点として筑波大学を追加し、拠点数は全国10カ所となりました。

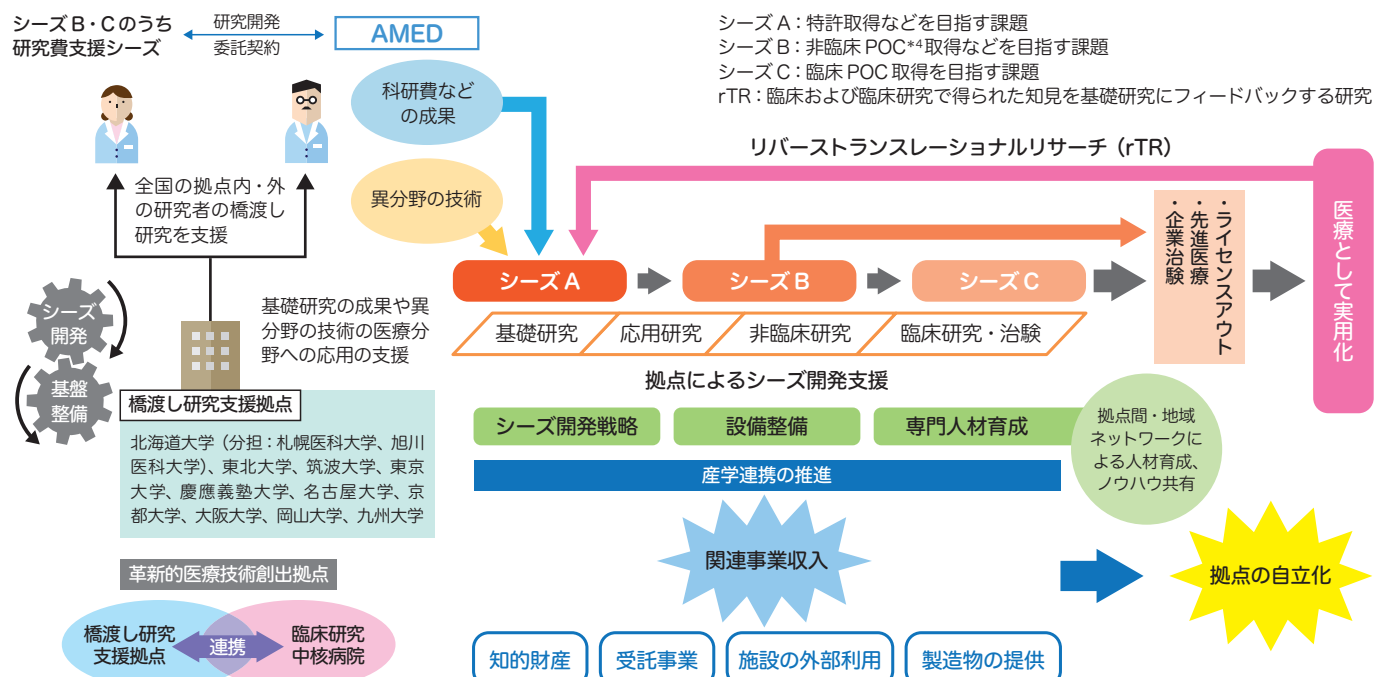
成果

これまで治験に移行したシーズは108件（2018年3月31日時点）。革新的なアカデミアシーズの実用化基盤整備が進むとともに、実際にシーズ実用化の成果が医療現場に提供され始めています。AMEDでは各シーズに応じて必要な専門人材や設備などの整備を行うため、毎年全ての拠点を巡回し、拠点としての受け入れ体制の確認などきめ細やかな支援を行っています。

展望

第3期は拠点以外の機関が創出するシーズの支援強化、産学連携を強化して育成したシーズの早期導出・実用化、事業収入などにより拠点が橋渡し研究を自立的に継続できるようになることを目指しています。将来的には、全国の橋渡し支援拠点が中心となって、オールジャパン体制でシーズを育成し、日本発の革新的な医薬品・医療機器をより多く創出し、患者さんに届けることが期待されています。

■ 研究の実施体制



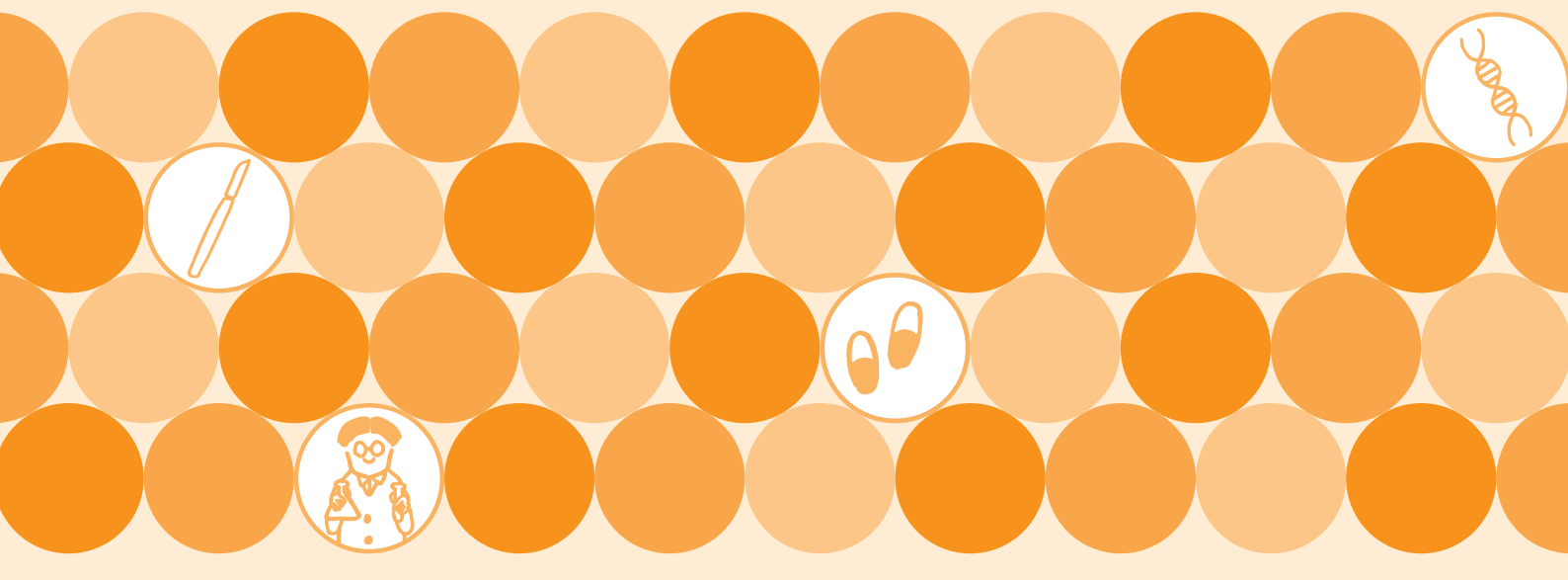
*1 橋渡し研究: 医療分野における橋渡し研究とは、主に基礎研究の分野で生まれた新しい医学知識や革新的技術を、実際に病気の予防・診断・治療に活かすべく実用化するための研究のこと。トランスレーショナル・リサーチともいう

*2 ARO: Academic Research Organization の略。研究機関や医療機関などを有する大学などがその機能を活用して、医薬品開発などを含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織をいう

*3 北海道臨床開発機構: 北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学

*4 POC: proof of concept、概念実証

産業化に向けた支援





知的財産の活用促進・早期実用化を支援

アカデミアシーズの早期実用化に向け新たな支援体制を構築

医療分野の研究開発はアカデミアの役割が大きく、企業などへの導出に向けた戦略が極めて重要です。AMEDは、研究機関で創出された成果の実用化に向けて、知的財産の面から総合的・戦略的な支援を行っています。2017年度は新たに「AMED知財リエゾン」を配置し、全国規模のコンサルテーション体制を構築。また大学のシーズと企業のニーズのマッチングシステム「AMEDぶらっと」を開発し、研究開発の入口から出口まで一貫した支援体制を強化しました。



取り組みと成果

AMED知的財産部では、研究成果の活用や企業との共同研究などの連携を支援し、成果の早期実用化に向けた取り組みを行っています。

【主な支援活動】

1. 医療分野の研究成果活用促進・導出支援

● 医療分野の知財コンサルテーション

AMED研究成果の実用化に向け、企業への早期導出を含めた知財戦略について、専門家による相談を無料で行っています。AMED本部に常駐する知財コンサルタントに加え、2017年度から新たに全国に「AMED知財リエゾン」約10人を配置。全国できめ細かくコンサルテーションを行う体制を構築しました。

● 「AMEDぶらっと」

シーズ・ニーズのマッチング支援システムの開設

大学の持つ知識や技術（シーズ）と企業のニーズを早い段階で結びつけ、実用化を支援するマッチングシステム「AMEDぶらっと」を構築し、2018年4月に開設しました。非公開情報のネットワークシステムで、大学が研究成果をデータベースに登録し、企業がそれにアクセスすることで早期のマッチングを促し、共同研究や特許出願などにおける連携を促進します。

● 展示会、商談会、シーズ発表会への出展など支援

国内外のパートナーシップ商談会、展示会、シーズ説明会などの場で、AMED研究成果の導出を図る出展等参加支援を行いました。2017年度の出展等参加支援は、パートナーシップ商談会など

の機会の回数で計10回、課題数で延べ77件、面談回数で延べ515件に上りました。

2. 国内外の研究開発情報の収集・分析

医療分野における特許・技術動向調査、知財戦略に関する調査などを行い、HPやセミナーなどで調査結果を公表しています。

2017年度の例では、知的財産法上の取り扱いについて明確な定義がない大学など研究機関の持つ臨床研究データについて、大学など研究機関側と、臨床研究データを利用しようとする企業側との考え方の違いについて、ヒアリングなどから明らかにしました。

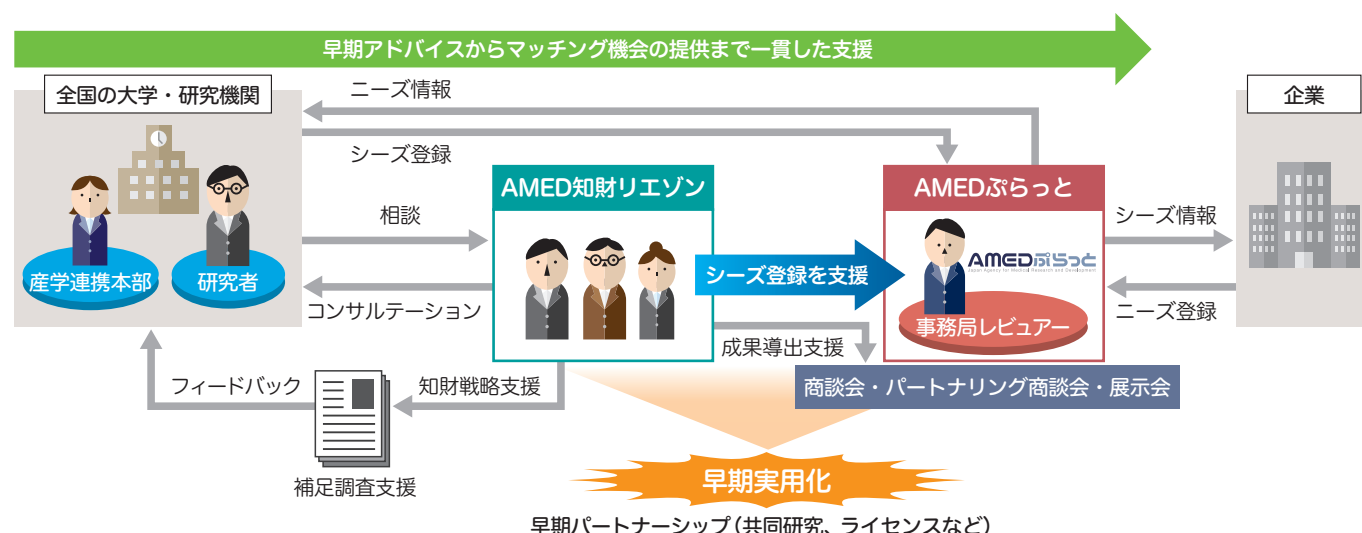
3. 知財の普及啓発

大学などの研究機関の医療研究者、産学連携・知財部門担当者を主な対象として、研究成果の導出に向けた普及啓発施策を実施しています。具体的には大学の知財セミナーなどに講師を派遣するほか（年間約35回）、医療分野の研究者向け知財教材をHP上に公開しています。また、大学などの知財・産学連携等担当者向けの研修セミナーを開催しています。

展望

「AMED知財リエゾン」と「AMEDぶらっと」が相互に連携することで、大学と企業のマッチングを早期の段階から促進し、研究成果の実用化をより強力に支援します。また医療分野において、大学等の持つ研究成果のデータベースとなるよう、「AMEDぶらっと」のプラットフォーム化を目指します。

■ 「AMED知財リエゾン」と「AMEDぶらっと」によるシナジー効果





再生医療製品における レギュラトリーサイエンスの確立に向けた取り組み

再生医療製品の試験法・評価法に関する国際的なコンセンサス形成

再生医療製品の開発が急速に進んでいますが、従来の医薬品などとは性質が異なるため、安全性の評価方法が十分確立されていないという問題があります。国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) の佐藤陽治部長を中心とする官民共同チームは、再生医療製品の造腫瘍性のリスク評価に関するプロトコルを作成し、それに基づいた多施設共同研究を実施しました。研究を通じて再生医療製品の安全性に関する国際的なコンセンサスの形成を目指しています。



背景

ES細胞やiPS細胞などを使った細胞加工製品（以下、再生医療製品）の開発・実用化が急速に進んでいます。その一方で、再生医療製品は従来の医薬品などとは異なる全く新しい製品であるため、安全性や品質の評価方法が十分に確立されていません。例えば、再生医療製品は生きた細胞を含むため、製品中の細胞が異常増殖をして腫瘍を形成する（以下、造腫瘍性）という重大なリスクがありますが、どうすれば造腫瘍性の評価ができるのかについては明確な基準がなく、国際的な議論の場も存在しません。

医療製品の薬事規制や評価法について国際的なコンセンサスが形成されていないと、国境を越えた製品の流通が難しくなります。日本の患者さんは外国で開発された製品を使うことができず、日本の企業は開発した製品を海外に販売できないということになります。

再生医療製品におけるこの問題を解決するため、NIHS再生・細胞医療製品部の佐藤陽治部長と、産業界の団体である再生医療イノベーションフォーラム 多能性幹細胞安全性評価委員会 (FIRM-CoNCEPT) を中心とする官民共同チームは、AMEDの医薬品等規制調和・評価研究事業において、再生医療製品の造腫瘍性に焦点を当て、安全性評価方法の確立と、その評価法の国際的なコンセンサスの形成に向けた研究に取り組んでいます。

題点とその評価法についての考え方を、国内外動向を踏まえ整理するとともに、国内外にすでに存在する造腫瘍性に関する試験法と評価法について調査を行いました。次に、②多くの種類の再生医療製品に利用可能な造腫瘍性に関する試験法について、標準プロトコル（試験計画）を作成し、試験法の検出限界・特異性・精度・陽性対照細胞のあり方、結果の再現性などを多施設で比較・検証し、それぞれの試験法の有用性・再現性を明らかにしました。

①、②より得られた成果を基に、海外の産学官関係者らと共に造
腫瘍性評価の考え方及び評価方法について議論を展開し、国際的
なコンセンサスを作ることを目指しています。

成果

再生医療製品の造腫瘍性に関する試験法についての客観的なデータを世界に先駆けて示すことで、国際的な議論を始めるための土台を築きました。これにより国際的なコンセンサス作り、ガイドライン作りにおいて我が国が大きく貢献できると期待できます。

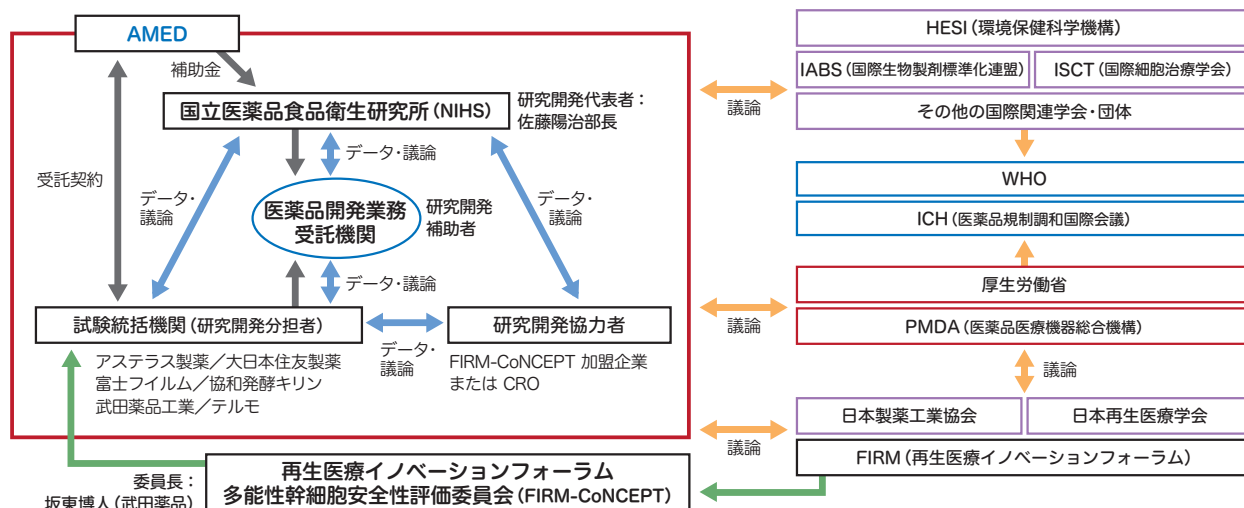
展望

多施設におけるプロトコルに基づく試験が終了した後は、試験の場を海外に広げてさらなる検証を重ねます。同時に、国際NPO組織HESIの細胞治療安全性評価のための委員会を始めとする議論の場で、再生医療製品の安全性評価に関する国際的なガイドライン策定を目指した情報発信に取り組んでいきます。

取り組み

研究チームは、①再生医療製品が腫瘍発生リスクを引き起こす問

■ 造腫瘍性評価に関する多施設共同研究「MEASUREプロジェクト」





創薬支援推進事業・創薬総合支援事業 (創薬ブースター)

「創薬支援推進ユニット」を整備し、4テーマを企業へ導出

AMEDの「創薬ブースター」は、アカデミア発の優れた基礎研究成果から生まれた創薬シーズの実用化を加速・支援する事業です。2018年3月末時点で合計4テーマを企業へ導出しました。また2017年度には創薬ブースターを強化するための仕組みとして新たに「創薬支援推進ユニット」を設置。研究開発を加速し、アカデミア発創薬シーズの実用化における成功確率を向上させるとともに、オールジャパンでの創薬研究推進に寄与することを目的としています。



取り組み

医薬品開発において、大学などの研究機関（アカデミア）が基礎研究から生み出した革新的な創薬シーズを育て、企業に導出するところまでを担う「アカデミア創薬」の重要性が高まっています。基礎研究成果を確実に実用化につなげるためには、創薬標的の選択から前臨床試験に至るまでの応用研究への支援を切れ目なく行うことが必要です。

AMEDの創薬支援推進事業・創薬総合支援事業（創薬ブースター）は、アカデミアで生み出された基礎研究成果の実用化の加速を目的として、創薬戦略部が医薬品としての実用化の可能性が高いと判断した創薬シーズに対し、創薬支援ネットワーク*構成機関などが保有する創薬技術や設備などを活用し、創薬のための研究戦略の策定、技術支援、知財管理の実施、企業導出に関する助言など、実用化を目指したシームレスな支援を行っています。製薬企業などで豊富な経験を持つ「創薬コーディネーター」が研究者をサポートし、企業への導出（ライセンスアウト）を最終目標に伴走支援しています。

成果

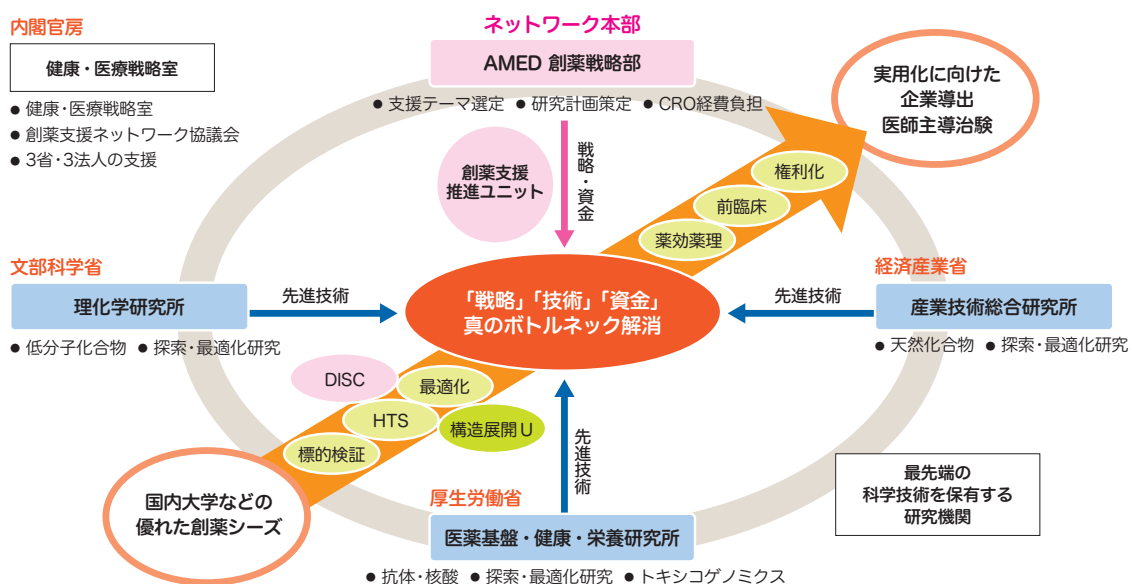
2017年度、創薬ブースターの機能を強化するための仕組みとして、新たに「創薬支援推進ユニット」を整備しました。創薬に必要な技術を持つ産学官の研究開発機関を公募により選定し、研究プロセスの中で必要となる各種業務を担当して創薬ブースターにおけるアカデミア創薬を後押しする仕組みです。具体的にはシーズの収集、CRO調整、次世代ワクチンや遺伝子治療などの革新的医薬品の開発支援、バイオ医薬品製造支援、さらには起業支援などの分野で創薬ブースターをサポートします。

創薬ブースターでは、2018年3月末までに83の研究テーマを支援、計4テーマを企業へ導出しました。このうち1テーマは、「産学協働スクリーニングコンソーシアム(DISC)」の枠組みによる導出です。

展望

創薬コーディネーターによるきめ細やかな相談・サポートを推進し、さらなる有望シーズの発掘に取り組むとともに、創薬支援推進ユニットの活用をはじめ、オールジャパン体制で画期的なアカデミア創薬を加速させていきます。

■ 創薬支援ネットワークの体制



■ 導出したテーマ(2018年3月末現在)

課題名	主任研究者	モダリティ
新規がん免疫アジュバントの探索	松本美佐子（北海道大学大学院医学研究科）	低分子化合物
がん間質を標的とした抗体・薬物複合体の開発	松村保広（国立がん研究センター 先端医療開発センター）	抗体・薬物複合体
がん細胞 DNA 脱メチル化酵素を分子標的とする First-in-class のがん治療薬の探索	辻川和文（大阪大学大学院薬学研究科）	低分子化合物
NF-κB標的遺伝子の発現を阻害する抗がん剤の探索	伊庭英夫（千葉大学真菌医学研究センター）	低分子化合物

* 創薬支援ネットワーク:AMED創薬戦略部が本部機能を担い、理化学研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、産業技術総合研究所等との連携により、大学等の優れた基礎研究成果から革新的医薬品の創出を目指した実用化研究をオールジャパンで支援する日本初の創薬支援制度



医療研究開発革新基盤創成事業

CiCLE (サイクル ; Cyclic Innovation for Clinical Empowerment)

第3回公募からベンチャー企業を対象としたViCLEを新設

「医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)」は、産学官連携によりわが国の力を結集して次世代型の医療イノベーション基盤の形成を目指す大規模な研究開発を推進します。2017年度に行った第1回、第2回公募では、合わせて17件を採択。2018年度の第3回公募からベンチャー企業を対象の「スタートアップ型 (ViCLE、“ヴィークル”)」を新設しました。長期間、大規模な支援により、研究開発のみならず環境整備や人材育成、伴走支援にも力を入れています。



取り組み

「医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE)」は、2016年度にAMEDが創設した、わが国最大級の公募型産学官共同研究開発です。国の「未来への投資を実現する経済対策」、「新しい経済政策パッケージ」によりAMEDへ措置された2016年度第2次補正予算550億円および2017年度補正予算300億円の出資金を元に実施しています。

医療現場のニーズに的確に対応する研究開発の実施や創薬などの実用化の加速化などが抜本的に革新される基盤（人材を含む）形成を目的としており、具体的には①リバーストランスレーショナルリサーチ (rTR)*¹ 基盤の形成・強化、②医療研究開発分野でのオープンイノベーション・ベンチャー育成が強力に促進される環境創出の推進、③新たな医薬品や医療機器、再生医療等製品、医療技術などの実用化開発を支援します。

一般型の最大の特徴は、最長10年という長期間にわたり、大規模な予算を活用して研究開発を推進できることです。これにより基礎的な研究段階から治験などを含む実用化開発の段階までの幅広い案件に対応します。また、研究開発／環境整備にとどまらず、

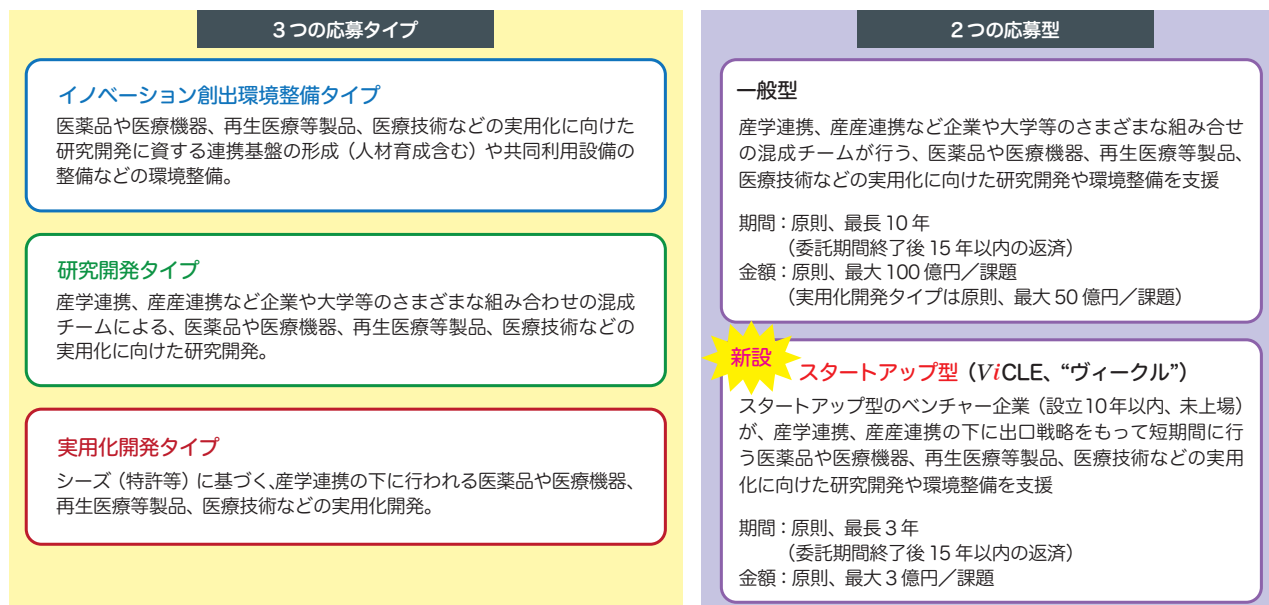
代表機関と連携する分担機関を含めて長期の人材育成にも役立てることができます。

CiCLEは「イノベーション創出環境整備」「研究開発」「実用化開発」の3つのタイプからなっています。イノベーション創出環境整備タイプでは、共同利用設備として研究所などの整備を行うことも可能です。

2016年度の第1回、第2回公募では、多数の応募の中から最終的に17件の研究課題を採択。また2018年3月に開始した第3回公募から、一般型に加えて新たにベンチャー企業を対象としたスタートアップ型 (ViCLE) が設けられ、3タイプ2型の公募となりました。ViCLEは技術やビジネスモデルに新規性・革新性があり、短期間に成長して新規株式上場 (IPO) や企業への技術譲渡、企業の吸収・合併 (M&A) などの出口戦略を持つ設立10年以内の未上場のベンチャー企業を対象です。期間は最長3年、金額は最大3億円、担保・債務保証に緩和措置を設けることで、ベンチャー企業が参画しやすい設計としました。

AMEDではCiCLEの採択課題の目標達成に向けて、AMED内の関係領域や課題評価委員、PS・PO*²、外部アドバイザーなどと連携・協力し、伴走支援に力を入れています。

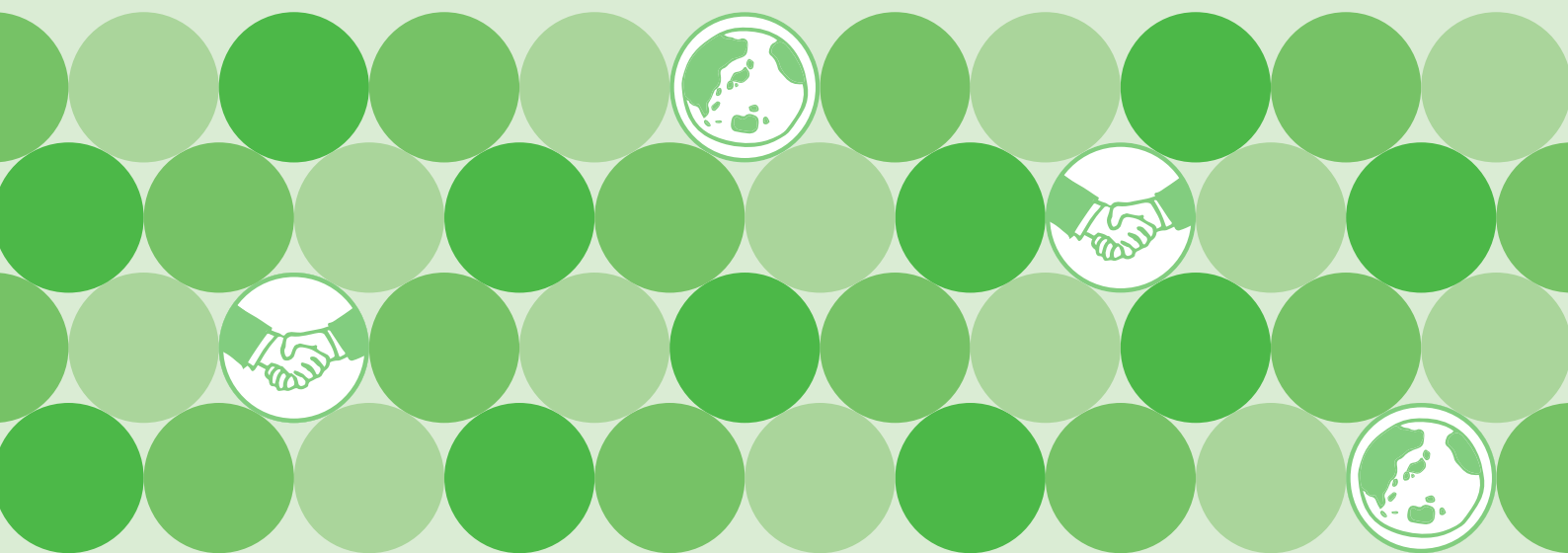
■ CiCLEは3タイプ2型で公募



*1 リバーストランスレーショナルリサーチ (rTR)：臨床および臨床研究で得られた知見・情報を基礎研究にフィードバックする研究

*2 PS (プログラムスーパーバイザー)・PO (プログラムオフィサー)：機構の事業の運営や質の向上、研究開発課題の評価や支援などを行う、当該事業に関して優れた学識経験を持つ専門家

国際戦略の推進





AMEDの国際共同研究や国際協力への取り組み

海外ファンディング機関との連携を強化し国際共同研究を開始

AMEDは国際的な共同研究開発を展開するため、5カ国と「協力に関する覚書（MOC）」に署名し、7つの国際コンソーシアムに参加しています。また、23カ国で研究開発を推進し、8事業で52課題が進行中です。海外との連携の基盤を築くために米国ワシントンD.C.、英国ロンドン、シンガポールの3カ所に海外事務所を開設。世界の情報を収集し、国際的な共同研究開発に貢献するとともに日本の優れた研究成果を世界へ発信しています。



IRDiRC



GACD

取り組み

海外のFAとの協力体制の構築と国際共同研究の開始

AMEDは2018年4月現在、米国 国立衛生研究所（NIH）をはじめ、シンガポール 科学技術研究庁（A*STAR）、英国 医学研究会議（MRC）、リトアニア共和国 保健省、スペイン王国 経済・競争力省 調査・開発・イノベーション担当総局（SEIDI）の5カ国の医療研究開発の支援機関（Funding Agency：FA）と協力に関する覚書（Memorandum of Cooperation：MOC）を結び、協力体制を構築しています。

この覚書の下、少子高齢化が共通の社会問題であるシンガポールのA*STARとエイジング分野において、またスペインのSEIDIとナノメディシン分野において国際共同研究を始めています（医療分野 国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム＜SICORP＞で実施）。

国際コンソーシアムへの積極的な参加

AMEDは設立以来、7つの国際コンソーシアムに加盟し、国際協力体制を強化しています。2017年度のトピックを二つご紹介します。

● IRDiRCの加盟機関総会をAMEDで開催

IRDiRC（国際希少疾患研究コンソーシアム）は、希少疾患領域のFA、製薬企業、および幅広い希少疾患患者を束ねられる患者団体などが参加する国際コンソーシアムで、①同領域における標

準化データ・試料の共有、②希少疾患の分子学的・臨床的解析、③非臨床から治験への橋渡し研究、④倫理／規制に関する手続きの簡素化、などの推進を目指し、協議が行われています。

2017年11月、IRDiRCの第6回加盟機関総会をアジアで初めてAMED本部で開催、IRDiRCの新10カ年目標の策定などに貢献しました。

● GACD（慢性疾患国際アライアンス）の国際協調公募に初めて参加

GACDは、低中所得国の非感染症疾患（NCDs）対策研究の支援を目的に設立された組織です。2016年にGACDは世界で増加傾向にある「精神障害」をテーマに、第4回国際協調公募を実施、AMEDは他の11の加盟機関と共に初めて参画しました。それぞれの機関で1次審査を実施した後、2017年9月に2次審査として世界的有識者によるジョイントピアレビューを南アフリカ共和国で行いました。2次審査では2日間で50課題を評価し、AMEDでは2件の研究開発課題を採択しました。

上述の課題を含め、AMEDの8つの事業では23カ国、合計52課題を採択し、国際共同研究開発を推進しています。

今後も国際共同研究やワークショップ、研究成果に係るデータシェアリングなど、日本と各国の強みを生かした医療の研究開発に向けて、より一層の協力強化を図っていきます。

■ IRDiRC加盟機関総会をアジアで初めて開催



2017年11月にAMEDに代表らが集まる

■ GACDのジョイントピアレビューに参画



国際的な公募企画への参画は初めて



西アフリカ・ブルキナファソで デング熱媒介蚊制御の集学的研究

ウイルスを媒介する蚊の制御を目的とした実践的技術を開発

蚊を媒介として感染するデング熱は「顧みられない熱帯病 (NTDs)」の一つで、都市部をはじめ全世界で感染が拡大しています。東京慈恵会医科大学の嘉糠洋陸教授と西アフリカのブルキナファソのワガ第一大学との共同研究グループは、AMEDの「アフリカにおける顧みられない熱帯病 (NTDs) 対策のための国際共同研究プログラム」で、デング熱を媒介する蚊の制御を目的とした国際共同研究を進めています。



取り組み

「アフリカにおける顧みられない熱帯病 (NTDs*) 対策のための国際共同研究プログラム」は、2015年5月に東京で開催したグローバル・リサーチ・カウンシル (GRC：世界のファンディング機関長の会議) において、安倍晋三首相がアフリカのNTDs国際共同研究をスタートさせる旨を表明したことを受けて創設されました。

NTDsの一つであるデング熱は、ヤブ蚊の吸血によって媒介され、死に至る合併症 (重症型デング熱) に発展することもあります。近年、各国の都市部でも感染が増加しており、世界の感染者は年間3億9000万人に上るとされています。本邦でも2014年に約70年振りの国内流行が発生しました。

「西アフリカ・ブルキナファソにおけるデング熱媒介蚊制御のための集学的研究」の研究開発代表者である東京慈恵会医科大学の嘉糠洋陸教授は、共同研究機関であるブルキナファソのワガ第一大学のAthanase BADOLO准教授と共に、デング熱媒介蚊の制御を目的としたプロジェクトを実施しています。媒介者となるヤブ蚊の診断・疫学・性状・行動について、衛生動物学、昆虫学、ウイルス学、獣医学などを結集した研究に取り組んでいます。

現在最も有効な予防法は媒介となるヤブ蚊の駆除であるとされることから、媒介を制御する要素となる新規技術開発を目的に研究を進めています。

成果

2017年8月、ブルキナファソのワガ第一大学内に東京慈恵会医科大学とワガ第一大学との共同研究室 (「慈恵AMEDラボ」) を設置し、より実践的な制御法の開発を加速させています。

● 病原体を迅速かつ簡便に検出する方法の開発

従来のRNA検出法よりも簡便かつ安定な診断方法として、デングウイルスの一形態であるDNAを標的とした、病原体を迅速かつ簡便に検出する方法を開発しました。媒介蚊1匹から、ウイルスの存在を調べる技術基盤です。2018年度にはこの方法を応用したマイクロチップ型試作機を製作し、有効性の検証を行います。

● 媒介蚊の性質をコントロールする方法の開発

細菌など微生物を蚊に取り込ませることで、ウイルスの媒介者とならないようにする方法の開発を目指しています。昆虫に共生する細菌のボルバキアをネッタイシマカに取り込ませることによって、デングウイルスなど蚊が媒介するウイルスを蚊から排除できることが分かりました。

展望

これらの研究成果の他、蚊の遺伝子改変、媒介蚊種等の疫学など、多方面からデング熱媒介を制御する技術開発が進められています。西アフリカでの成果はその他の途上国や日本でも展開可能であることから、早期の実用化が望まれます。

■ ブルキナファソの「慈恵AMEDラボ」



■ 現地でのフィールド調査



ブルキナファソ市街地でのネッタイシマカの採集



ブルキナファソ村落での蚊の採集



地球規模の課題である 薬剤耐性マラリアの流行拡散を監視

ラオス国の研究グループと共同で寄生虫症の疫学調査・診断技術を開発

国立国際医療研究センター研究所の狩野繁之部長らは、ラオス国の研究グループと協力し、マラリアや現地の重要な寄生虫症などの流行拡散を制御するために、疫学調査や診断技術の開発を行っています。マラリアはアフリカでの広い流行が知られていますが、ラオス南部では抗マラリア薬が効かない薬剤耐性マラリアの出現が確認されており、その流行拡散が世界的な脅威となっています。



取り組みと成果

「SATREPS」は、AMED、科学技術振興機構（JST）がそれぞれ国際協力機構（JICA）が連携して地球規模課題に取り組む国際共同研究プログラムです。AMEDは感染症分野を担当し、JICAと連携して現在10課題の研究が進められています。

このうちの一つ「ラオス国のマラリアと重要寄生虫症の流行拡散を制御する研究」は、国立国際医療研究センター研究所の狩野繁之部長のグループと、現地のラオス国立パスツール研究所（IPL）のポール・ブレイ所長のグループとが協力して研究を推進しています。

● マラリア研究

世界三大感染症の一つといわれているマラリアは、2016年には推定で45万人以上が死亡したといわれています。主にアフリカで流行する感染症ですが、近年、東南アジアで、抗マラリア薬として標準的に使われているアルテミシニンが効かない薬剤耐性マラリアが出現し、世界的な脅威となっています。研究グループはこの薬剤耐性マラリアの流行拡散を防ぐことを目的として疫学調査や新たな診断法の開発に取り組んでいます。

まず、検出感度の高いマラリア遺伝子診断技術（PCR法^{*1}）を構築し、マラリア流行地域住民を調べたところ、現地で標準的に用いられている診断法（顕微鏡および迅速診断キット）では感染が検出できない「無症候性マラリア原虫キャリア」が数多く存在することを発見しました。さらにラオス南部5県にある約160の医療施設から熱帯熱マラリア^{*2}患者の血液検体を採取し、アルテミシニン耐

性遺伝子変異の有無を調べたところ、検体の56%で耐性型変異が観察されました。さらに、隣国カンボジアから来たと思われる耐性原虫がラオス国内を北上していることも突き止めました。

また栄研化学が開発した感度が高く簡易で迅速に遺伝子診断ができる新しい技術（LAMP法）を、ラオスのマラリア流行地域3カ所に導入しました。

● その他の寄生虫症研究

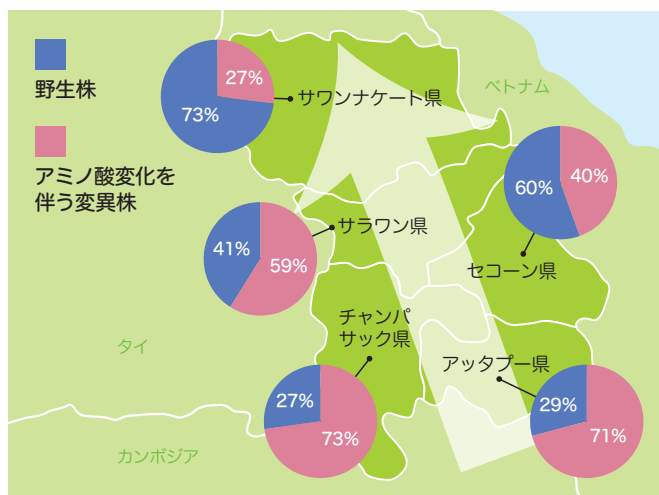
住血吸虫症はヒトが河、湖、沼などの淡水に入って寄生虫に感染することにより引き起こされる慢性疾患です。この寄生虫はヒトの皮膚から侵入し体内の各所で炎症を引き起こし、流行地では社会経済的な損失をもたらす重要な問題となっています。

両研究グループは共同で、ラオスの公衆衛生上重要な寄生虫症であるメコン住血吸虫症、並びにタイ肝吸虫症の調査と分析、診断法の開発を行っています。新たに開発したメコン住血吸虫症に対する高感度診断法（ELISA）で従来の検査と成績を比較したところ、これまで罹患率が平均2.6%とされてきた地域で、実は32.4%もの人が陽性であることが分かりました。

展望

今後もマラリアおよび他の重要寄生虫症の実態調査を継続的に進め、開発した診断法のフィールドへの導入と検証を行っていきます。また研究によって得られた科学的エビデンスを用い、ラオス保健省に対し寄生虫対策に関する政策提言を引き続き行っていく予定です。

■ アルテミシニン耐性のマラリアが ラオス内を北上して拡散



ラオス南部で原虫移動によるアウトブレイク、アルテミシニン耐性の急増と拡散

■ マラリアフィールド調査



マラリア遺伝子診断を行うために村人からの紙採血



ジカウイルス感染と小頭症との関連性を 東南アジアで初めて確認

長崎大学がベトナムでジカウイルス感染と小頭症の関連を論文報告

長崎大学の長谷部太教授の研究グループは、感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)のベトナム拠点において、WHO、ベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)との協力の下、ベトナムでのジカ熱疑いのある症例を調査し、東南アジアで初めてのジカウイルスへの感染であることを突き止めました。さらに東南アジアにおけるジカウイルスと小頭症の関連性を血清診断で明らかにしました。



取り組みと成果

AMEDの感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)は、感染症が流行するアジア・アフリカに日本の大学等の研究拠点を置き、日本人研究者が常駐して現地の研究機関と共に感染症の解明や制御を目指した研究を進めています。

ジカ熱の原因となるジカウイルスは、デング熱の原因であるデングウイルスと同じフラビウイルス科に属し、両ウイルスは、ネッタイシマカなどの同じヤブカ類によって媒介されます。ジカ熱は2015年にはブラジルやコロンビアを含む南米大陸で大流行し、ジカ熱に感染した妊婦から小頭症児が多数産まれ、WHOが緊急事態を宣言しました(2016年11月に解除)。

2016年3月にベトナム南部のホーチミン市とニャチャン市でジカ熱の疑いのある症例が見つかりました。NIHEとJ-GRIDベトナム研究拠点の長谷部太教授らのグループで検体中のウイルス遺伝子を解析したところ、ジカウイルス遺伝子が検出され、ベトナム初のジカウイルス感染例であることが確認されました。ジカ熱はベトナムで毎年流行を繰り返しているデング熱と症状が似ており、また、起因ウイルスが非常に近縁のため通常の血清診断法では鑑別することが困難です。そこで、長崎大学熱帯医学研究所のMoi

Meng Ling(モイ・メンリン)准教授のグループはWHO、およびNIHEとの協力の下、2016年8月にデング熱とジカ熱を鑑別診断できる、ジカウイルス特異的IgM酵素標識免疫測定法とブラーク減数中和試験の研修を、ベトナム国内の主要な感染症診断施設のスタッフを対象に実施しました。その2カ月後にダクラク省Krong Buk地区で小頭症患児が見つかり、患児の血清を分析したところジカウイルスに感染していたことが確認されました。11月には家族の聞き取り調査や周辺住民からも採血を行い、血清疫学調査を開始。小頭症患児の母親は妊娠中期にデング熱様症状を発症しており、同居家族全員がジカウイルスに感染していたことが確認されました。なお同症例は、診断データを添えて英国医学誌「The Lancet Infectious Diseases」に2017年に報告されました。

展望

今回感染が確認されたベトナムダクラク省の同地区以外でもジカウイルスへの感染や流行が発生しているのかどうか、さらに範囲を広げて調査を続けています。J-GRIDは、さまざまな感染症の我が国への侵入リスクや疾患の重篤度などを考慮し、研究の必要性が高い感染症について、現地と協力して対応していきます。

■ ベトナム初のジカウイルス感染による 小頭症例の報告(2016年10月)



■ 小頭症児の家族全員がジカウイルス感染していた

検体	ジカウイルスに対する 血清抗体価			デングウイルスに対する 血清抗体価				日本脳炎ウイルスに 対する血清抗体価
	IgM (P/N 比)	中和抗体価 (PRNT50)	IgM (Index value)	中和抗体価 (PRNT50)				
				DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	
小児	11.6	640	0.3	40	< 40	< 40	< 80	< 40
母	11.7	320	0.3	80	< 40	40	< 80	40
父	13.1	160	0.4	40	< 40	80	< 80	80
祖母	14.3	1280	0.4	80	< 40	80	< 80	160
叔父	11.6	640	0.5	40	< 40	40	< 80	160
養子	6.2	160	0.4	80	< 40	80	< 80	< 40

■ 現地での感染調査

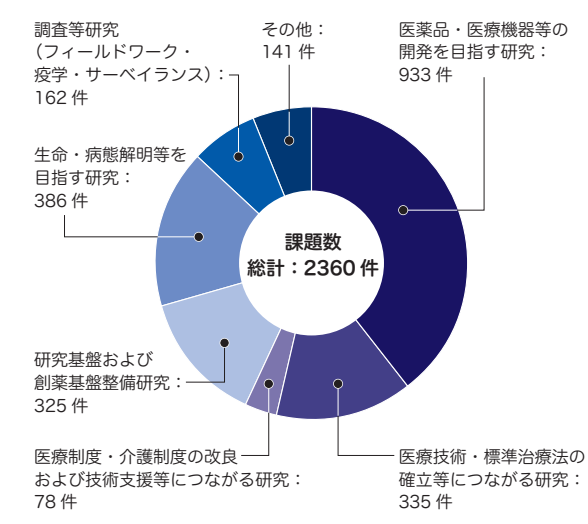


AMEDによる医療研究開発支援の状況

AMEDは、支援している研究開発課題を網羅的に把握・管理し、効率的なマネジメントを行うため、データベース「AMS (AMED Management System)」を開発しました。このAMSのデータを基に、AMEDが2016年度に支援した2360課題を「研究の性格」に基づいて分類^{*1}、さらに、その一つ「医薬品・医療機器等の開発を目指す研究」933課題を、対象疾患 (ICD10章分類による)^{*1}、承認上の分類、研究開発段階^{*1}で分類したものが、下記の表です。

^{*1} 研究の性格、対象疾患、研究開発段階等の分類は、俯瞰的把握を目的としてAMEDの事業担当が行ったものです
^{*2} 2017年度から「統合プロジェクト」に名称変更されました ^{*3} 創薬技術・ICT基盤・プラットフォーム関係を含む

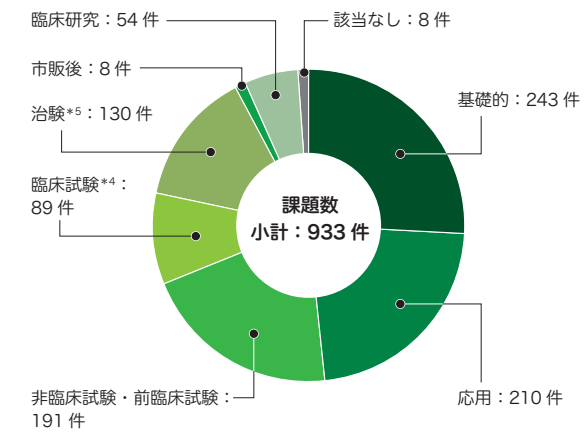
●AMEDが2016年度に支援した医療研究課題2360件を「連携プロジェクト^{*2}」と「研究の性格」に基づいて分類



連携プロジェクト 研究の性格	オールジャパン での医薬品創出	オールジャパン での医療機器開発	ジャパン・カンサー リサーチ・プロジェクト	革新的医療技術 創出拠点 プロジェクト	再生医療の実現化 ハイウェイ構想	疾病克服に向けたゲノム 医療実現化プロジェクト	新興・再興感染症制御 プロジェクト	難病克服 プロジェクト	脳とこころの 健康大国 実現プロジェクト	その他の健康・医療 戦略の推進に必要な 研究開発等	総計
医薬品・医療機器等の開発を目指す研究	169	160	196	9	92	3	27	125	26	126	933
医療技術・標準治療法の確立等につながる研究	4	5	97	4	—	4	4	10	95	112	335
医療制度・介護制度の改良および技術支援等につながる研究	11	14	2	—	—	—	—	20	2	29	78
研究基盤および創薬基盤整備研究 ^{*3}	146	14	21	33	32	14	6	7	19	33	325
生命・病態解明等を目指す研究	3	12	21	—	21	22	16	19	67	205	386
調査等研究 (フィールドワーク・疫学・サバイランス)	14	30	6	—	1	2	32	17	5	55	162
その他	7	—	1	13	3	—	2	—	2	113	141
総計	354	235	344	59	149	45	87	198	216	673	2360

●上記のうち「医薬品・医療機器等の開発を目指す研究」課題933件を分類

●研究開発段階×対象疾患 (ICD10章分類)



^{*4} ヒトを対象とした侵襲を伴う介入試験、臨床研究法案上で規定される未承認又は適応外の医薬品・医療機器等を用いた「臨床研究」等
^{*5} 薬機法の承認申請の目的で実施する臨床試験

対象疾患 研究開発段階	感染症／ 寄生虫症	新生物	内分泌／ 栄養／代謝	精神／行動	神経系	循環器系	消化器系	筋骨格系／ 結合組織	先天奇形／変形／ 染色体異常	その他	分類なし	総計
基礎的	22	107	7	1	28	10	3	11	7	20	27	243
応用	40	78	8	10	10	19	8	6	5	10	16	210
非臨床試験・ 前臨床試験	9	35	7	8	16	19	14	15	7	21	40	191
臨床試験	4	28	5	—	3	8	9	10	1	18	3	89
治験	7	40	8	—	13	10	8	7	3	27	7	130
市販後	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2	5	8
臨床研究	2	13	—	8	6	5	4	3	—	7	6	54
該当なし	1	—	—	—	1	—	—	—	—	3	3	8
小計	85	302	35	27	77	71	46	52	23	108	107	933

●研究開発段階×開発対象の承認上の分類

承認上の分類 研究開発段階	医薬品	医療機器	体外診断薬	再生医療等製品	該当なし	総計
基礎的	194	26	15	4	4	243
応用	114	44	23	15	14	210
非臨床試験・前臨床試験	89	55	11	34	2	191
臨床試験	29	18	7	31	4	89
治験	87	14	1	27	1	130
市販後	3	2	1	—	2	8
臨床研究	11	26	15	1	1	54
該当なし	2	1	—	—	5	8
小計	529	186	73	112	33	933

●開発対象の承認上の分類×対象疾患 (ICD10章分類)

対象疾患 承認上の分類	感染症／ 寄生虫症	新生物	内分泌／ 栄養／代謝	精神／ 行動	神経系	循環器系	消化器系	筋骨格系／ 結合組織	先天奇形／ 変形／ 染色体異常	その他の 疾患	分類なし	総計
医薬品	72	189	20	14	58	16	17	16	17	53	57	529
医療機器	5	49	4	6	11	34	12	20	1	20	24	186
体外診断薬	7	45	1	7	2	1	3	1	1	3	2	73
再生医療等製品	—	13	9	—	4	18	14	14	4	26	10	112
該当なし	1	6	1	—	2	2	—	1	—	6	14	33
小計	85	302	35	27	77	71	46	52	23	108	107	933

●集計結果を見る際の留意点

AMSは、契約情報を基にしたデータベースで、研究課題数については、研究代表者1人につき1課題をカウントしています。詳しくはホームページをご覧ください。





国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development