

3つのLifeに向け 挑戦するAMED

2019年度 研究事業成果集



研究開発成果の最大化に向けたマネジメントの実現

研究開発成果を創出するため、柔軟で有機的な連携によるマネジメントを推進	3
-------------------------------------	---

オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト

ビルトラルセンによるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の実用化	5
特定の遺伝子のスイッチを操作して疾患モデル動物を作製	6
創薬支援推進事業・創薬総合支援事業(創薬ブースター)	7

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

がんの低侵襲治療を目指す針穿刺ロボットの開発	8
術後のQOLを改善させる心・血管修復シートの事業化	9
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	10

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

臨床研究中核病院の機能を活用した若手研究者によるプロトコル作成研究	11
眼科手術時の視認性・操作の安全性を向上させる日本発の染色剤を世界で実用化	12
動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な陽子線治療システムの開発と薬事承認取得	13

再生医療実現プロジェクト

心筋細胞の新たな再生法の発見	14
世界初、iPS細胞から作製した角膜上皮細胞シートの第1例目の移植の実施	15
バイオ3Dプリンタで作製した「細胞製人工血管」を移植する臨床研究を開始	16

疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト

バイオバンクに保管されている試料・情報を一括で検索可能なシステムを開発	17
バイオバンクジャパン及び東北メディカル・メガバンク計画における研究利活用向上の取り組み	18
核酸医薬の創薬に資する霊長類のオミックスデータベースD3Gの公開	19

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト

肺がんにおける分子標的薬耐性克服に向けた新規治療法の開発	20
「スライムの化学」を利用した第5のがん治療法の開発	21
世界規模の国際ネットワークによる最大のがん種横断的全ゲノム解読	22

脳とこころの健康大国実現プロジェクト

脳機能を担うAMPA受容体をヒト生体脳で可視化	23
脳情報動態の多色HiFi記録を実現する超高感度カルシウムセンサーの開発に成功	24
健康診断でパーキンソン病・認知症のリスクを評価：早期発見・予防への足掛かり	25

新興・再興感染症制御プロジェクト

新型コロナウイルスの感染阻止が期待される既存薬ナファモスタットの同定	26
マラリア原虫の分化の引き金となる宿主因子を解明	27
様々なインフルエンザを防御する抗体誘導法の開発	28

難病克服プロジェクト

世界で初めて「イントロン変異による常染色体劣性STAT1完全欠損症」を発見	29
神経核内封入体病の原因遺伝子を同定	30
筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する高用量メチルコバラミン筋注の第3相臨床試験	31

健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

診療画像を集積したデータベースを構築し画像診断を支援する人工知能を開発	32
妊娠中の食物繊維摂取が子の肥満発症の抑制につながることを解明	33
痒みをコントロールする治療薬の開発に期待	34
AMEDの国際協力への取り組み	35
● 付表：AMEDによる医療研究開発支援の状況	37

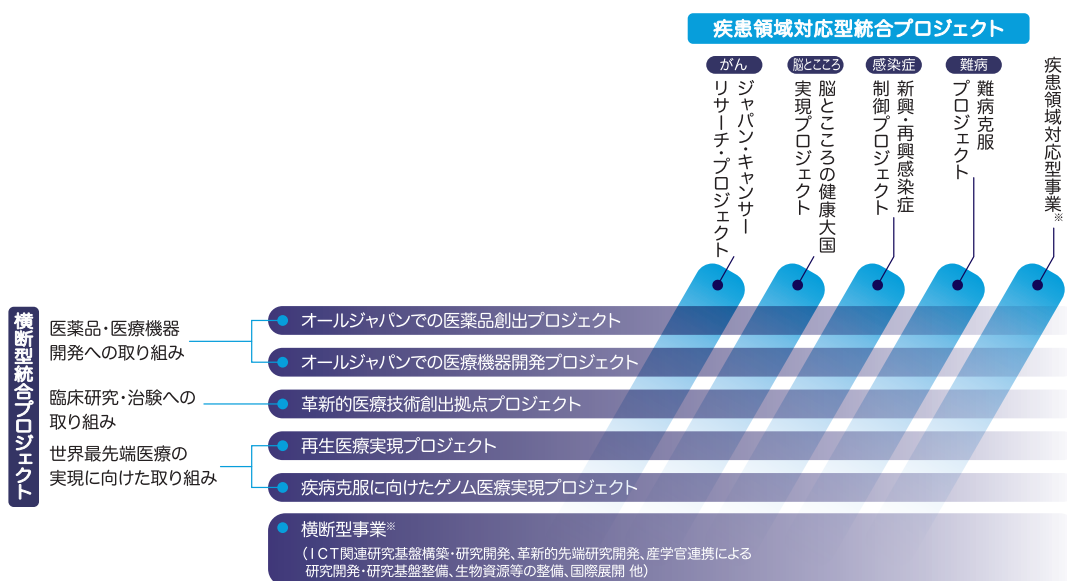


研究開発成果を創出するため、柔軟で有機的な連携によるマネジメントを推進

AMEDの運営と中長期計画、第1期から第2期へ

AMEDの運営に関しては、中長期計画を策定し、目標達成に向けて取り組んでいます。研究や組織運営の最重要事項について理事長に助言を行う「研究・経営評議会」、また患者や医療現場、研究者、産業界等のニーズを把握するための「アドバイザリーボード」を設置し、医療研究開発に関係しているさまざまな立場の方からご意見をいただきながら歩みを進めています。

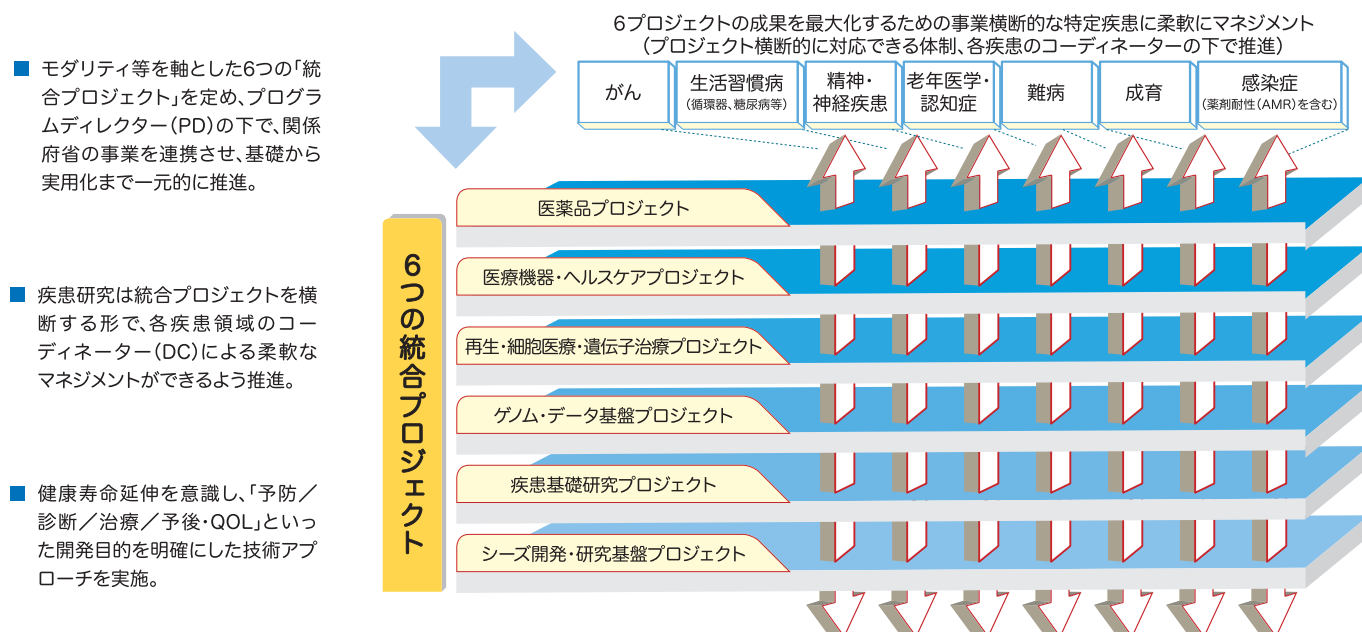
第1期中長期計画期間において、5つの「横断型」と4つの「疾患領域対応型」の統合プロジェクトを連携させて推進し、平成27年度(2015年度)から令和元年度(2019年度)の間で、さまざまな研究開発の成果を創出してきました。



本成果集では令和元年度(2019年度)の成果を横断型事業／疾患領域対応型事業^{*}を含めた10に分類して紹介しています。

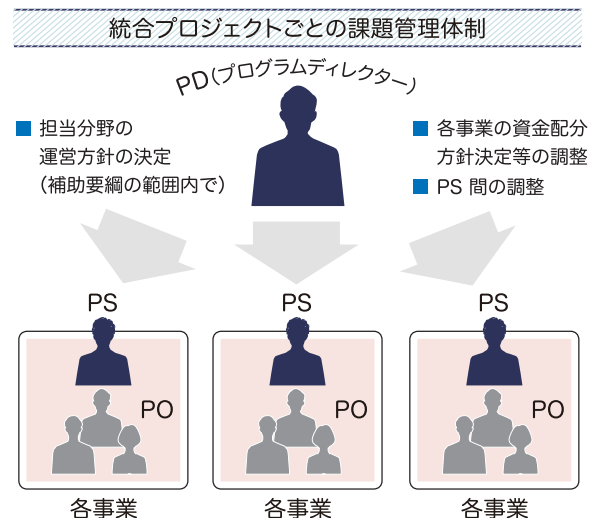
^{*}「横断型事業／疾患領域対応型事業」とは、第1期中長期計画における「健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業」のことをいいます。

令和元年度(2019年度)までの第1期中長期計画期間の成果をさらに発展させるべく、令和2年度(2020年度)からは、AMEDの第2期中長期計画において、モダリティ等を軸とした6つの統合プロジェクトについて推進を行っています。また、6統合プロジェクトの成果を最大化するため、事業横断的な特定疾患について柔軟にマネジメントを行っています。



PD、PS、POの一貫したマネジメントにより、 成果の最大化・最速化を実現する

AMEDは、国が定める「医療分野研究開発推進計画」に基づき、6つの統合プロジェクトを中心とする医療分野の基礎から実用化までの研究開発を一貫して推進します。また、研究開発の環境整備を総合的、効果的に行うことを目的とした各種事業を行っています。事業の実施に当たっては、大学、研究機関、企業等の研究者、あるいは、機関等から広く提案を募集し、適切に評価・選考を行い実施者を決定します。研究開発課題の評価および運営は、その研究分野に関して優れた学識経験や実績等を有し、高い見識を有する専門家をプログラムディレクター(PD)、プログラムスーパーバイザー(PS)、プログラムオフィサー(PO)として選任・実施しています。PD、PS、POは協力して重点分野全体の課題を把握し、担当する分野(事業)の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行います。また、優れた研究開発提案の評価・発掘や基礎研究の成果を臨床研究や実用化につなげる一貫したマネジメントで研究開発を推進します。



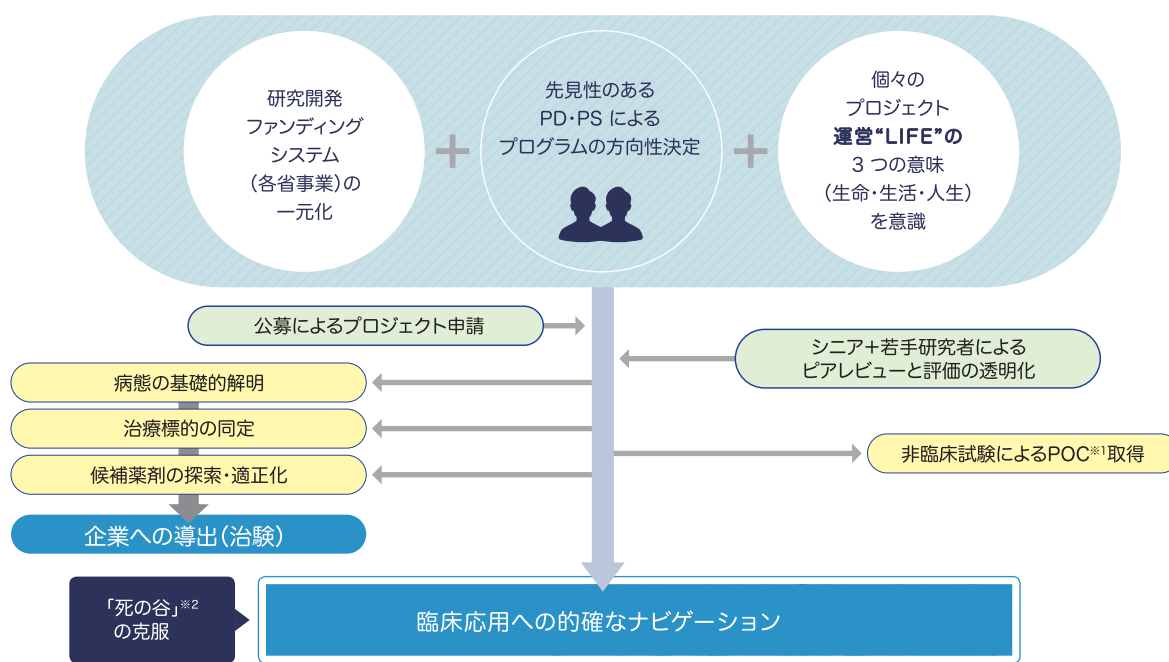
PDの役割

担当する統合プロジェクトの特色を踏まえ、全体の課題を把握し、運営方針を決定します。また、課題評価や事業間の資金の配分に関する助言および研究開発の加速が必要な事業の拡充や新規事業の追加等について理事長に提言を行います。さらに統合プロジェクト間の協力推進など高度な専門的調整を行います。

PS・POの役割

PSは統合プロジェクトを構成するそれぞれの事業を担当し、効率的・効果的な運営と事業間の連携の調整を行います。POはPSと協力して各事業の運営管理を担います。具体的には担当する事業の課題の採択、資金配分、研究開発計画の確認、研究開発課題の進捗管理、現地調査の実施などを行います。

AMEDの事業推進コンセプト(医薬品開発の場合)



進捗を厳正にピアレビューし、良好なプロジェクトの研究開発を加速するなど

※1 POC: Proof of Concept, 概念実証 ※2 死の谷: 創薬実用化に向けた応用研究段階の難関や障壁



ビルトラルセンによる デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の実用化

国内初のエクソン・スキップ治療薬の薬事承認取得

難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーは、筋肉内のタンパク質が作れなくなることで歩行等の運動機能が低下する希少疾患です。国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の武田伸一神経研究所名誉所長らの研究グループは、日本新薬株式会社と共同で筋肉内のタンパク質の回復が期待される画期的なエクソン・スキップ治療薬を国内で初めて開発し、2020年3月に薬事承認を取得しました。近年、新たなモダリティとして注目される核酸医薬品が実用化された事例の一つです。

取り組み

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）は男児に発症する最も頻度の高い遺伝性筋疾患で、ジストロフィンと呼ばれる筋肉の骨組みを作るタンパク質の遺伝子変異により、正常なジストロフィンが作られなくなる難病です。そのため筋力低下を来とし、多くは10歳前後に歩行能を喪失します。現在、その進行を遅らせることが可能な治療薬は、ステロイド剤以外ありません。

ビルトラルセン（本剤）は、NCNPと日本新薬（株）の共同研究で創製された国内初のエクソン・スキップ作用（図1）を有する核酸医薬品です。ジストロフィン遺伝子にはエクソンが79ありますが、DMD患者では、エクソン51をスキップできれば約20%、エクソン53をスキップできれば約10%の患者について治療できる可能性があることがわかってきました。武田名誉所長らは、ジストロフィン遺伝子のエクソン53スキップに応答する遺伝子変異を有するDMD患者に対する治療薬として本剤を開発しました。また、DMDのように患者数が少ない希少疾患の治療においては、多くの場合、被験者の集積に長期間を要しますが、NCNPによる本剤の第Ⅰ相医師主導治験においては、NCNPが構築した神経・筋疾患のナショナルレジストリー（Remudy）*を用いて、効率的に被験者を集積でき、当該治験において本剤の一定の有効性及び安全性を確認できました。当該治験成績等を踏まえて、共同開発者の日本新薬（株）による企業治験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）の実施、薬事承認申請に繋げることができました。

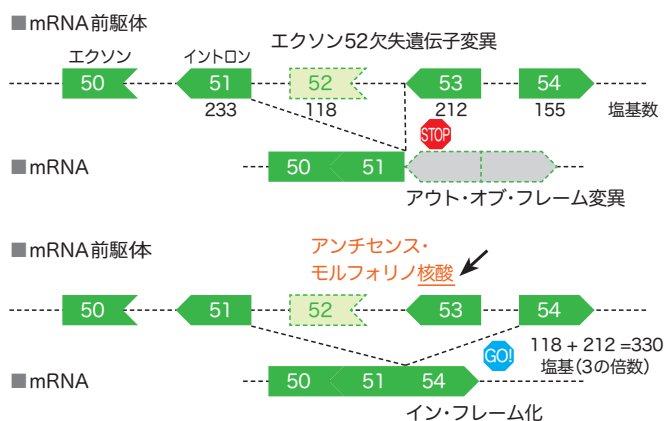


図1 本剤の作用機序（エクソン・スキップ作用によるジストロフィンの回復）
ジストロフィン遺伝子のエクソン52に遺伝子変異がある場合に、エクソン53と結合するアンチセンス・モルフォリノ核酸によりエクソン52-53をスキップし、コドンの読み枠を正常化（イン・フレーム化）させ、やや小さいジストロフィンタンパク質を発現させます。

* Remudy (Registry of Muscular Dystrophy)：臨床試験／治験を目的に、患者と製薬関連企業・研究者との橋渡しをする登録システム

成果

NCNPによる本剤の第Ⅰ相医師主導治験（安全性及び有効性の解析対象は10例）において、有効性については、筋生検によるエクソン53スキッピング効率やジストロフィンタンパク発現等について検討され、一定の有効性が確認されました（図2）。

安全性については、重篤な有害事象は認められませんでした。当該治験成績等により、日本新薬（株）による企業治験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）の実施に繋げることができました。

なお、これらの医師主導及び企業治験の成績等から、本剤は2015年10月27日に先駆け審査指定制度の指定医薬品に指定され、2019年8月22日には希少疾病用医薬品にも指定され、2019年9月26日に薬事承認申請が行われました。さらにその後、2019年10月29日に条件付き早期承認制度の適用対象にも指定され、2020年3月25日に薬事承認されました。本剤の薬事承認取得としては世界最速であり、米国の薬事承認取得（現地時間2020年8月12日）より3ヶ月以上早い薬事承認取得という素晴らしい成果をあげ、「患者に1分1秒でも早く医療研究開発の成果を届ける」というAMEDのミッション達成に貢献することができました。

展望

DMDの進行性の筋力低下に対して、臨床使用可能かつ有効性のエビデンスが評価されている既承認薬はステロイド剤のみです。ステロイド剤の副作用に対しては個別の対応が必要であり、椎体骨折など重篤な副作用もあります。場合によってはステロイド剤の減量・中止も考慮する必要があります。

本剤では、薬事承認取得後に国際共同第Ⅲ相試験（検証的試験）、及びナショナルレジストリー（Remudy）を用いた製造販売後調査が実施されており、これらによって本剤の安全性や運動機能等に対する有効性が確認されれば、DMD患者にとって大きな希望が持てる治療薬になることが期待されます。

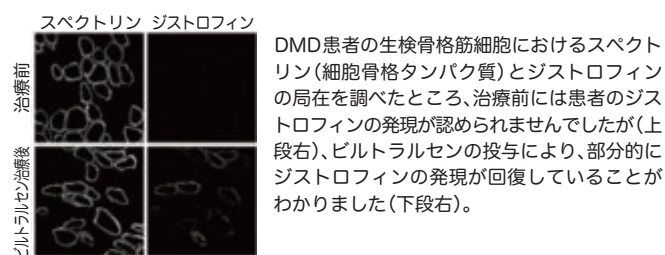


図2 生検筋のジストロフィン免疫染色で治療後の骨格筋細胞膜におけるジストロフィン回復を確認



特定の遺伝子のスイッチを操作して疾患モデル動物を作製

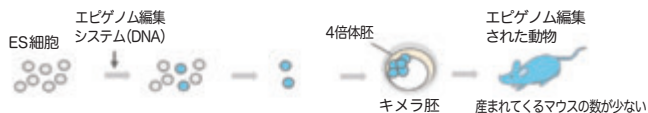
遺伝子編集でさまざまな疾患への創薬に応用可能な技術を確立

群馬大学生体調節研究所ゲノム科学リソース分野の畑田出穂教授を中心とするグループは、同グループが以前に開発したエピゲノム編集法^{*1}を応用し、特定の遺伝子の中のスイッチ(DNAメチル化)を効率的にオンにすることにより、先天性難病の一つであるシルバーラッセル症候群の疾患モデルマウスの作製に成功しました。この新たな技術は、遺伝子のスイッチの異常により発症するがんや代謝疾患、免疫疾患などの多種多様な疾患の基礎研究や創薬研究への活用が期待されます。

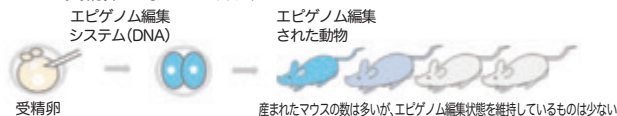
取り組み

双子は基本的に同じゲノムを持ちますが、病気のなりやすさが全く同じではありません。このような差が生まれる背景には、多くの遺伝子にはスイッチがあり、年齢を重ねるにつれて遺伝子のスイッチのオンとオフが異なってくるためです。つまり、遺伝子には働いているもの(オン)と働いていない状態のもの(オフ)があり、さらにどの遺伝子がオンになるかの組み合わせが個人によって違うためです。このことは双子に限らず、すべての人間に当てはまります。そして遺伝子のスイッチをエピゲノムといい、エピゲノムにはいくつかの種類があります。そのひとつ、DNAメチル化はシトシン塩基のメチル化修飾のことであり、メチル化されている遺伝子は一般にオフになることが知られています。遺伝子のスイッチの異常は、さまざまな疾患で見られます。例えば、がんではがんを抑制する遺伝子がオフになっています。また、先天性難病の一つであるシルバーラッセル症候群では成長に関係した遺伝子のスイッチの異常で体の成長が遅れることが知られています。CRISPR/Cas9^{*2}ゲノム編集法という、狙った遺伝子のみを切断する技術の活用が世界的に広まりつつあり、2016年には、dCas9という切断ができない変異型Cas9酵素にエピゲノムを操作する酵素を結合させたものを用いると、標的となる遺伝子のスイッチを操作(エピゲノム編集)することができることが報告されています。しかし、この技術は細胞レベルでの遺伝子操作はできるものの、体の中の遺伝子のスイッチを効率良く操作することはできていませんでした。

(1) ES細胞を用いた方法



(2) RNAを受精卵に導入する方法



(3) DNAを受精卵に導入する方法

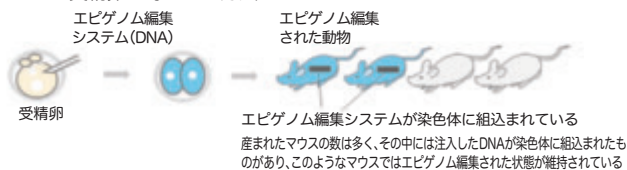


図1 エピゲノム編集モデル動物の作成法

成果

今回、エピゲノム編集法を応用し、体の中の狙った遺伝子のスイッチを効率良くオンにすることにより、シルバーラッセル症候群(以下、SRS)の疾患モデルマウスを作製することに成功しました。本研究では、以下の3通りの方法(図1)を試しました。

(1) ES細胞^{*3}を用いた方法

ES細胞でエピゲノム編集を行い、SRSの原因となる遺伝子のメチル化を操作します。この方法では、エピゲノム編集を行ったES細胞に100%由来するマウスが産まれてきましたが、産まれてくるマウスの数が非常に少ないのが課題でした。

(2) RNAを受精卵に導入する方法

エピゲノム編集のシステムをRNAとして受精卵に注入し、SRSの原因となる遺伝子のメチル化の操作を行ったところ、産まれたマウスの数は多くなりましたが、エピゲノム編集された状態を維持しているマウスは少なく、多くは元に戻ってしまっていました。

(3) DNAを受精卵に導入する方法

エピゲノム編集のシステムをDNAとして受精卵に注入しSRSの原因となる遺伝子のメチル化の操作を行いました。産まれたマウスの数は多く、その中に注入したDNAが染色体に組み込まれたマウスが確認できました。これらのマウスではエピゲノム編集された状態が維持されています。そこで、詳細な症状の解析を行ったところ、エピゲノム編集されたマウス(図2)は、胎児の発育遅延、出生後の成長障害、身体の左右非対称、頭が体の割に大きい、顔貌の異常、食欲不振、低血糖など多くの症状を示しました。このことから、この動物モデルはSRSの疾患モデルとして適当であることが確認されました。

展望

本技術により体の中の狙った遺伝子の中のスイッチを操作することができます。エピゲノムの異常で発症するがんや代謝疾患、免疫疾患など、さまざまな疾患のモデル動物を作製することにより、これらの疾患の研究に役立てることができそうです。



図2 シルバーラッセル症候群の疾患モデルマウス

*1 エピゲノム編集法:特定の遺伝子のエピゲノムを選択的に改変する手法です。

*2 CRISPR/Cas9:ゲノム中の特定の遺伝子のみを切断する技術の一つであり、特定の遺伝子を破壊したり改変したりすることができます。

*3 ES細胞:動物の初期胚由来の細胞から作製された、あらゆる細胞に分化できる能力をもった細胞です。



創薬支援推進事業・創薬総合支援事業 (創薬ブースター)

第1期中長期計画期間に目標を大幅に超える9件を企業へ導出

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。創薬シーズ情報等の収集・調査から、有望創薬シーズの評価・選定、製薬企業等への導出を見据えた出口戦略の策定・助言まで、一連の総合的な創薬支援を行っています。第1期中長期計画におけるオールジャパンでの医薬品創出プロジェクトでは142件のテーマを支援し、うち9件を企業へ導出しました。

取り組み

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*構成機関等が保有する創薬技術や設備等を活用し、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。支援にあたっては、製薬企業などで豊富な経験をもつ「創薬コーディネーター」が企業への導出(ライセンスアウト)を最終目標に伴走支援しています。また、創薬コーディネーターによるアカデミアの創薬シーズの実用化加速のための相談事業(創薬ナビ)も行っています。さらに、HTS実施のための産学共同スクリーニングコンソーシアム(DISC)ライブラリーの整備に加え、2017年度からは、創薬支援推進ユニットとして、CRO(医薬品開発業務受託機関)やCMO(医薬品製造業務受託機関)の技術を活用するなど、多様な創薬技術を駆使した応用研究を実施できる体制を整備しました。

成果

創薬コーディネーターによるシーズ収集に加え、特区臨床研究中核病院等との連携、外部ユニットとの連携、創薬ナビの着実な実施と創薬シーズリクルートへの活用など、情報収集先の多様化を

積極的に推進し、その結果、2019年度3月末までに1,659件の相談・シーズ評価を実施しました。

また、創薬のごく初期段階のシーズや核酸・遺伝子治療などの新たなモダリティについても支援対象として評価・選定の俎上にのせ、創薬ネットワークとして、オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト期間において、有望な創薬シーズとして142件の支援を行い、うち9件について企業導出を行いました。なお、企業導出9件のうち2件はDISCを活用した企業導出であり、製薬企業22社から提供を受けた化合物及び市販化合物からなる約30万化合物のライブラリーを活用することで、これまで課題となっていたアカデミア研究者への構造開示やヒット化合物提供にも対応できる体制が整備できました。

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、画期的なアカデミア創薬を加速させていきます。2020年度以降は、中分子ライブラリーの構築を進めていくこととしており、当該ライブラリーの活用等もしつつ、新たなモダリティ創薬シーズの支援にも注力してまいります。加えて、産学連携による次世代AI開発事業の開始も予定しており、化合物の最適化の飛躍的な効率化を実現することで、創薬ブースターによる効率的な新規化合物創出の実現が期待されます。

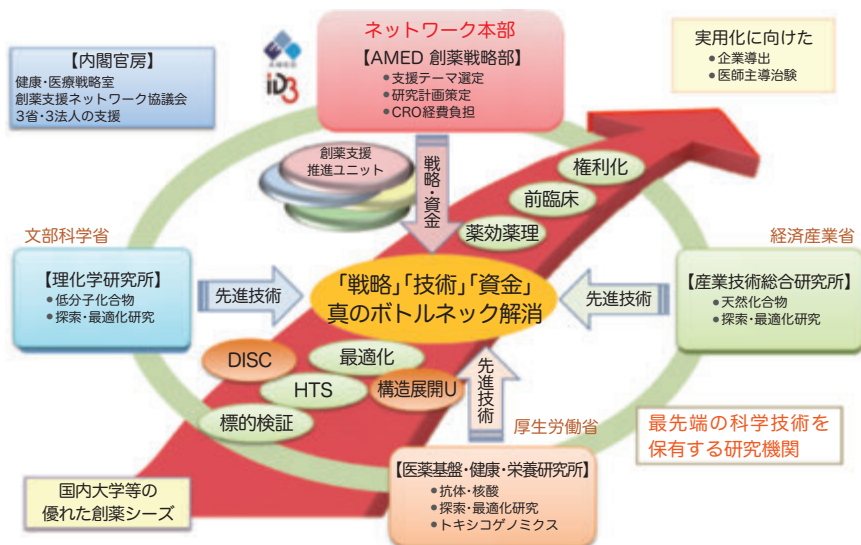
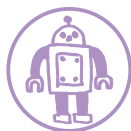


図 創薬支援ネットワークの体制

*「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



がんの低侵襲治療を目指す 針穿刺ロボットの開発

医師が行う手技を開発した医療用ロボットが行い、低侵襲治療を実現する

岡山大学の平木隆夫研究教授を中心とする共同研究グループは、CT(Computed Tomography)装置を用いて、体外からターゲット(腫瘍や臓器等)に針を刺す医療用ロボットの開発に成功しました。2020年6月、開発したロボットを用いて『CT透視ガイド下アブレーション(焼灼術)』の医師主導治験が岡山大学病院にて開始され、第1症例が施行されました。

取り組み

医師がCT撮影を行い、CT画像をモニター確認しながら、がん(またはターゲット)に特殊な針を刺し、がんを死滅(焼却・冷凍等)させる治療をCTガイド下アブレーションといいます。

肝臓や腎臓などにできたがんの有効で、体の表面を切ることなく、針を刺す(針穿刺)だけで治療が行えるのが最大の特徴です。低侵襲であり(患者の体に優しく)、超高齢社会を迎えるがん治療に最適で、今後ますます需要が増えてくると考えられます。

今後、医療における人工知能(AI)やロボットの有効活用は不可欠となります。実際にダ・ヴィンチなどの手術支援ロボットを用いた手術は、先進国で急速に普及しつつあります。

本共同研究グループは、岡山大学医学部と工学部の連携(医工連携)、民間企業との連携(産学連携)にて、CTガイド下アブレーション施行の際に用いる医療用針穿刺ロボット(図1)の開発し、医師主導治験を開始しました。

成果

針穿刺ロボットを開発した後、人体模型や動物を用いて多くの実験を行い、ロボットの安全性と性能評価を実施しました。

人体模型を用いた実験では、人の手でを行う穿刺とロボットによる穿刺の比較試験を行い、ロボット穿刺は、術者(操作者)が被ばくすることなく、人の手と同等の高精度で行えることが示されました。また、動物(ブタ)実験において、ロボットを用いた肝臓、肺、腎臓

および腎筋の様々な部位への針の穿刺について、安全かつ正確に行うことができることが確認されました(図2)。

これらの結果を踏まえ、2018年には人における初めての臨床試験(図3)を10例実施し、全例、ロボットを用いた針穿刺に成功しました。このようなCTガイド下針穿刺用ロボットで臨床試験を行ったのは日本国内で初めてであり、世界では2例目です。

展望

2020年6月より開発ロボットを用いて、がんに対する低侵襲治療である「CTガイド下アブレーション」の医師主導治験を開始しました。本治験結果が良好であれば、開発ロボットの薬事承認と製品化に向けて大きな前進となり、様々なメリットが期待されます。具体的なメリットとしては、手技の手ブレがない正確な針穿刺、医師の手では困難な症例の治療が可能、治療時間の短縮、術中の患者(医師・スタッフも含め)のCTによる被ばく低減があります。また、ロボット操作はコントローラを用いるので、ゲーム世代の若い医師には極めて容易に操作が可能で、経験の少ない若手医師でも高度な治療が可能になると期待されます。さらに、遠隔医療への応用も見据え、5G通信を用いたロボットの遠隔操作は、医師の少ない僻地で最先端の高度ながん治療の応用も期待されます。将来的には、ロボットにAIを搭載し、自動学習させればロボットが全自動で治療を行うことも実現するかもしれません。人の手による医療技術は既に成熟し、今後技術の大幅な向上は見込めませんが、ロボットの医療への活用は様々な発展性を秘めています。



図1 共同グループが開発した医療用針穿刺ロボット

本ロボットは、ロボットアームの先端に取り付けた針(矢印)をCTガイド下で穿刺するための装置である

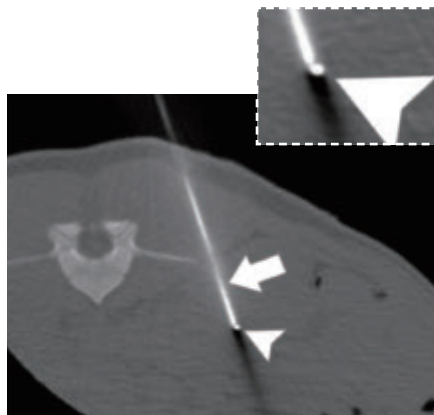


図2 動物実験での検証結果

ロボットを用いた穿刺により、ブタの腎臓内に埋め込んだ1mmの標的(矢頭)に対して針(矢印)の先端が命中している



図3 臨床試験中の様子

医師はCT画像をみながら、CT装置に設置されたロボット(矢印)をインタフェース(矢頭)で遠隔操作し、針の穿刺を行っている



術後のQOLを改善させる 心・血管修復シートの事業化

日本独自の創意工夫を散りばめたイノベーティブな医療材料

大阪医科大学の根本慎太郎教授を中心とする研究開発グループは、自己組織と一体化し、成長に合わせて伸長可能な心・血管修復シートを開発しました。従来使用されている海外製品に打ち勝つために、日本の技術により創意工夫を散りばめたイノベーティブな医療材料です。現在、治験中で、実用化すれば、身体の成長に合わせて材料の伸長が必要となる先天性心疾患の小児への使用に対して、再手術のリスク低減が期待されます。

取り組み

日本では年間約100人に1人が、心臓や血管の形が異なる病気である先天性心疾患を持って生まれてくると言われています。先天性心疾患の手術は年間約10,000件実施されており、多くは新生児～小児期に手術が行われています。

これまで、先天性心疾患における組織欠損部の補填や狭窄部の拡大などの修復を要する心臓血管手術には、ウシなどの生物由来原料のパッチや、人工パッチが使用されています。既存のパッチに共通した課題として、いずれも非生分解性材料であることから、心臓や血管の成長に伴う伸長性を持たないため、術後遠隔期に血管の再狭窄等の問題が発生しています。これらはいずれも海外の製品で、過去には生物由来原料のパッチで、国内の安定供給に支障をきたしたことがありました。

近年、自己組織を用いた修復手術が普及していますが、自己の心臓膜を用いる際は、グルタルアルデヒド(GA)処理後、手術室で洗浄して使用するため、毒性のあるGA残留のリスクがあるとともに、長期埋植後の変性や石灰化を招くとの指摘があります。また、患者の個人差などによってパッチとして適した心臓膜が採取できるとは限りません。

本グループが開発したシートは、これら医療現場に存在する心臓血管外科手術時の課題を解決するために、大阪医科大学の豊富な知見と、福井経編興業株式会社の優れた経編技術、帝人のポリマー解析技術を組み合わせることにより創出されたイノベーティブな医療材料です。

本開発の取り組みはこれまで、さまざまなメディアに取り上げられています。中でも、小説・ドラマ「下町ロケット2 -ガウディ計画-」のモデルとなり、大きな反響を呼びました。

成果

2014年より大阪医科大学、福井経編興業株式会社及び帝人株式会社の連携により開発を進めてきた本品は、医療現場のニーズを起点にコンセプトが生まれました。衣料分野で培った優れた福井経編興業株式会社の編み技術を活かして、生分解性の繊維と非生分解性の繊維の二種を用いた経編を開発し、これを漏血防止のための生分解性生体適合膜と複合化した心臓血管修復シートを開発しました。試作品を用いた動物実験で、医療現場と同じように動脈系及び静脈系に埋植したところ、海外製品と比較していずれもより良好な組織再生を確認しました。また、これらのデータを基に、小児心臓外科領域のKey Opinion Leaderにヒアリングを実施したところ、良好な評価と製品展開への助言をいただきました。本品には、ユーザーである医師を中心に強い期待と高い関心が寄せられており、2019年5月、治験第1例目として先天性心疾患患者を対象に本品を使用後、すでに複数例の患者に使用し、本品の安全性及び有効性の検証を進めています(図)。

展望

本品は「先駆け審査指定制度」の対象品目となっており、治験終了後は早期承認取得を目指します。また医療現場で得られた情報を基に、より使いやすく改良を行い、さらに本技術を応用した新製品の開発へ繋げていきます。また、日本発のイノベーティブな医療材料を世界へ発信するため、今後、世界規模での販売チャネルを確保し、販売ノウハウを確立することにより、世界の先天性心疾患患者の治療及びQOL向上に貢献します。



図 プロジェクトの道のり



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)を開発しました。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、无影灯の光との干渉を取り除くため无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、可視光投影装置(Medical Imaging Projection System:MIPS)を開発しました(図1)。

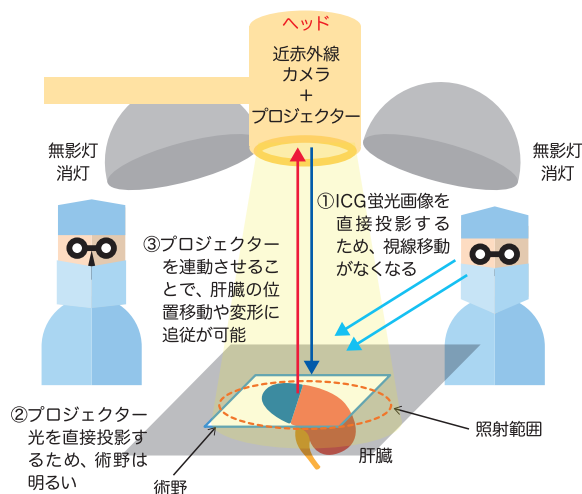


図1 MIPS(Medical Imaging Projection System)



図2 MIPSを導入した手術室

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(図2,3)。

成果

MIPSの特徴は、①ICG蛍光画像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、无影灯を用いず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、統計学的な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は2019年11月にクラスII医療機器の製造販売承認を取得しました。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。肝切除術以外に、すでに乳がん手術で行われるセンチネルリンパ節の同定にも使用されています。今後、肺がんに対する肺切除術や甲状腺がんに対する甲状腺切除術などへの応用も期待されています。

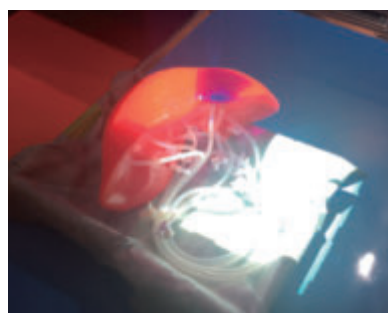


図3 切離線を表した肝臓の模型

肝臓のICG発光をもとにリアルタイムナビゲーション手術が可能



研究開発成果の最大化に向けたマネジメントの推進

オールジャパンでの医療機器創出プロジェクト

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

再生医療実現プロジェクト

疾病領域に向けた臨床医療実現プロジェクト

ジャパン・キャンサーリサーチプロジェクト

脳と心臓の健康大国実現プロジェクト

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

健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業



臨床研究中核病院の機能を活用した 若手研究者によるプロトコール作成研究

ARO部門の支援で、いち早く実用化へ

革新的医療シーズ実用化研究事業では、革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおいて発掘・育成されたシーズ等を、臨床研究中核病院の機能を最大限に活用していち早く実用化に繋げる事により、基礎から実用化までシームレスに一貫した研究開発を推進しています。特に臨床研究中核病院の機能を活用した若手研究者によるプロトコール作成研究では、若手研究者が臨床試験実施までの手順やスキル等を習得することで、革新的なアカデミア発のシーズをいち早く国民に還元できるよう支援しています。

取り組み

革新的医療シーズ実用化研究事業では、「アカデミア発シーズの基礎から臨床への一気通貫の支援スキーム」を活用した研究開発を推進しています。

革新的医療技術創出拠点^{*1}等において発掘・育成されたシーズを対象として、臨床研究中核病院^{*2}の機能を最大限に活用することで、効率的かつ効果的な研究開発を推進し、革新的な医療シーズをいち早く実用化に繋げることを目指しています。

そのために、それらを担う人材育成も重要な取り組みと位置付けています。そこで、若手研究者^{*3}が臨床研究中核病院の医薬品開発等を支援する組織(Academic Research Organization:ARO)の支援を受けて臨床研究実施計画書(以下、プロトコール)を作成する研究開発課題を実施しています(図1、2)。プロトコール作成の過程を通じて、若手研究者自らが臨床試験実施までの手順、スキル等を習得することを目指しています。

成果

本事業は2018年度から実施しており、初年度は7課題採択されました。また翌年の2019年度には6課題採択されました。採択され

た13課題のうち3課題(23%)は臨床研究中核病院以外の施設に所属する研究者であり、臨床研究中核病院以外の研究者も、臨床研究中核病院ARO部門の支援を受ける機会を得ています。

また、採択された課題のうち、2018年度では4課題、2019年度では3課題が作成したプロトコールを用いた臨床試験実施を目指し、AMEDの橋渡し研究戦略的推進プログラムや他事業で採択されています。若手研究者が臨床研究中核病院ARO部門の支援を受け作成したプロトコールが、実用化に向けた次のステップに進むきっかけとなっています(図3)。

展望

臨床研究中核病院の機能を最大限活用し若手研究者を支援することで、将来の医療・医学に貢献する優れた研究者を育成、臨床研究の質の向上が期待されます。本事業では、革新的なアカデミア発のシーズを国民への利益として広く還元することができるよう目指していきます。

自施設への支援

自施設内の有望な研究を支援

他施設への支援

全国にある研究開発を行う拠点外医療機関を支援

研究計画作成

自らプロトコールを作成できる
若手研究者を育成
より早期段階の支援を実施することで着実に臨床研究・医師主導治験へ繋げる

国際共同

国際共同臨床研究・治験に参加する日本の医療機関を支援

- ① プロトコール作成における会議(各種専門家を交えた検討)
- ② 生物統計家による症例数設定
- ③ 医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談の対応支援
- ④ 複数の製薬会社との面談・交渉支援
- ⑤ 各種書類作成支援(手順書、説明同意書、治験概要書等)
- ⑥ 治験実施予定機関が集まるキックオフミーティングの開催支援

図2 臨床研究中核病院のARO部門から受けた具体的支援(例)

図1 臨床研究中核病院ARO部門の様々な支援

目標

若手研究者が自らのクリニカルクエストに基づき臨床試験を計画し、臨床試験実施までの手順、スキル等を習得することを期待し、将来の医療・医学に貢献する優れた若手研究者が育成されることを目標としています。

経緯

- 2018年度に初回公募を実施し7課題を採択し、うち4課題は、実用化を目指しAMED他事業の研究費を獲得し、研究開発をさらに進めています。
- 2019年度には6課題を採択し、うち3課題は実用化を目指しAMED他事業の研究費を獲得し研究開発をさらに進めています。

図3 革新的医療シーズ実用化研究事業の成果

- * 1 革新的医療技術創出拠点:橋渡し研究支援拠点10機関及び下記に示す臨床研究中核病院12病院
- * 2 臨床研究中核病院:国立がん研究センター中央病院、東北大学病院、大阪大学医学部附属病院、国立がん研究センター東病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学病院、東京大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、千葉大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、岡山大学病院、北海道大学病院
- * 3 若手研究者:博士等の学位を有する者又はこれと同等以上の研究能力があると認められる者。ただし、医師については、博士の学位の有無に関わらず医学部卒業後2年以上を経過した者年齢が、男性の場合は満40歳未満の者、女性の場合は満43歳未満の者、又は博士号取得後10年未満の者。ただし、産前・産後休業又は育児休業をとった者は、満40歳未満又は満43歳未満の制限に、その日数を加算することができる。

本事業は、若手研究者にとって、AROスタッフとの連携という経験値獲得と将来の臨床研究実施を担うためスキルアップが望めるだけでなく、そこで完成したプロトコールがその研究開発課題を実用化へ進めるきっかけとなっています。



眼科手術時の視認性・操作の安全性を向上させる日本発の染色剤を世界で実用化

透明で極めて薄い内境界膜の染色剤、米国FDA承認

九州大学の石橋達朗理事、佐賀大学の江内田寛教授を中心とする研究グループは、糖尿病網膜症や黄斑円孔などの硝子体手術時の内境界膜剥離のための内境界膜染色による術中の視認性・操作の安全性を向上させるため、染色性の高い色素ブリリアントブルーG (BBG250) の開発・国際展開を進め、2019年12月に新規医薬品として米国FDAの薬事承認を受けました。

取り組み

眼球は直径が約24mmの小さな臓器で、その手術には手術用顕微鏡を使用し、緻密で繊細な術中の操作を必要とします。その際、切除対象となる組織が術中に確実に視認されていることは、手術を安全に行う上で極めて重要です。

眼科手術の中で直接網膜を操作する硝子体手術では、網膜の内境界膜を剥離する高度な手術操作が必要な場合があります。内境界膜は平均の厚さが約2 μ mと極めて薄い透明な膜であるため、術中の視認性が確保できない状況では、それを剥離することは、高度な技術を要する困難な操作となります。

また、高齢化社会が進展中の日本では、白内障手術は重要な眼科医療で年間140万件の手術が行われます。白内障手術の重要なステップである水晶体前囊切開(水晶体の前の膜を円形に切り取る手技)では、白内障の濁り具合により、手術時に水晶体前囊がよく見えずに困難な場合があります。そのため、染色剤などを使用し、視認が極めて困難な組織を可視化することで、より確実かつ安全な手術が可能になります。

九州大学の研究グループは、手術中の視認性の問題を解決すべくより安全で有効な眼科用染色剤としてブリリアントブルーG (BBG250) を見だし、非臨床試験および臨床研究を基盤とした研究開発を通じて、臨床のProof of Concept (POC: 有効性の概念実証) を確立しました。その後、国際特許出願を行い、アカデミア発のベンチャーへのライセンスアウト(特許権使用・事業化を許可)を経て、わかもと製薬株式会社及びD.O.R.C社が日本・世界での開発を行ってきました。BBG250製剤は、まず2010年より欧州連合(EU)でILM-BLUE®という商品名で医療機器としての認証を受けました(図1)。EU主要国をはじめとする世界74か国

で販売され、眼科手術の標準手技となっています。しかしながら、日本や北米への導入にあたっては、薬事規制の差異により医薬品としての開発が必要になりました。

成果

日本での承認には治験が必要とされたため、早期実用化を目指して、2014年に全国6医療機関にて医師主導治験を実施しました。内境界膜剥離が必要となる硝子体手術の適応がある患者31眼にBBG250を硝子体内に注入した結果、内境界膜の可視化に有効かつ安全であることが確認されました(図2)。

続けて、白内障手術時の前囊染色への適応拡大を目指し、2018年に全国7医療機関にて医師主導治験を行いました。白内障手術時の水晶体前囊染色が必要な患者30眼にBBG250を前房内に注入した結果、水晶体前囊の可視化に有効かつ安全であることが確認されました(図3)。

米国においては、これまでの様々な海外での臨床研究データをもとにD.O.R.C社がFDAへ承認申請を行い、2019年12月に、内境界膜剥離を適応症とする新規医薬品として承認され、2020年4月からTissueBlue™という販売名で販売されています。

展望

日本国内では、わかもと製薬株式会社が医師主導治験2試験のデータをもとに製造販売承認の取得に向けて準備を行っており、国内においても安全な眼科手術の実現が期待されます。将来的には、この手術補助剤を全世界に普及させることによって、より多くの患者に喜ばれることを期待しています。



図1 海外で上市されたBBG250

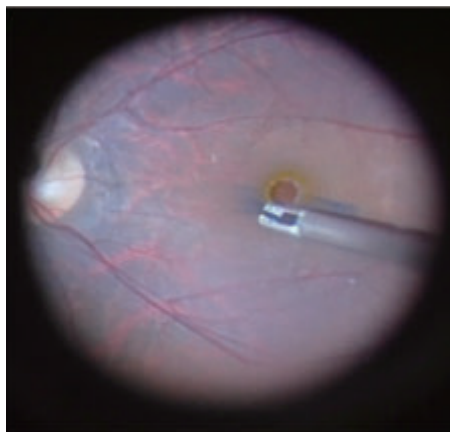


図2 BBG250を用いた内境界膜染色と剥離(黄斑円孔)

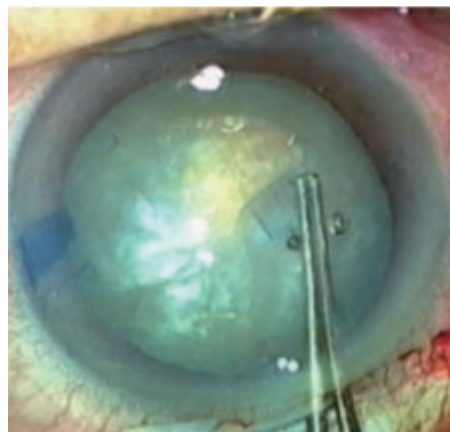


図3 BBG250を用いた水晶体前囊染色と切開(成熟白内障)



動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な陽子線治療システムの開発と薬事承認取得

陽子線治療の安全性向上、治療効果の向上を目指す

北海道大学の清水伸一教授の研究グループが発案し、株式会社日立製作所とともに開発してきた、陽子線治療ガントリーに付随するin roomコーンビームCT(CBCT)撮影技術が一部製造販売承認を取得しました。この技術により、日々の患者の体の様子に合わせた、より正確な陽子線治療を提供することができるようになりました。

取り組み

北海道大学と(株)日立製作所は、危険臓器(放射線に弱い臓器)への放射線照射を大幅に抑制することが可能な陽子線治療装置の開発を行ってきました。この度、呼吸による動きが大きい場所にある腫瘍や腫瘍の近くに金歯などの金属がある場合でも腫瘍の形状を明瞭にとらえることができるin roomコーンビームCT撮影技術を開発しました。この技術の薬機申請に必要な検証データを日立製作所と北海道大学で整え、2020年3月に一部変更製造販売承認申請し、2020年9月、承認を得ました。

これまで、腫瘍の動きが大きい場合、腫瘍に確実に放射線を照射するために、動きの不確かさを考慮して少し広めに照射範囲を設定せざるを得ず、近傍の危険臓器への放射線照射の抑制が制限を受けることがありました。本技術により、このような動きのある腫瘍に対しても、日々の体形変化と腫瘍の形状を明瞭にとらえること、陽子線治療の効果を最大限に引き出すことが可能となり、より副作用の少ない陽子線治療の実現が期待されます。腫瘍の大きさや位置により、患者によって副作用の発生する確率は異なるとされています。本研究ではまた、本技術を用いた治療で受ける恩恵が大きい患者を事前に予測する技術の開発を目指し、過去の臨床データを用いたシミュレーションによる研究も行っています。

成果

■ 陽子線治療装置搭載2軸CBCT機能および四次元CBCT機能の臨床評価を実施し、本結果をもとに(株)日立製作所が陽子線治療システムPROBEAT-RTの一部変更製造販売承認を得ました。2軸のCBCTを用いることにより、体内のランドマークの三次元位置をトラッキングすることが可能となり、この情報を基に体の

動きがある場合でも腫瘍および近傍の構造の明瞭な三次元断層像を得ることが可能になりました(M4R技術:Marker-based Four-dimensional Reconstruction)(図1、2)。動く腫瘍の模型の撮像試験を実施し、本技術によって腫瘍及び周辺の構造を鮮明に描出できることを検証し、その結果を基に承認を得ることができました。

■ 2軸CBCTによる金属アーチファクトのシミュレーションによるアーチファクト低減効果の予測に関する研究成果に関して、2019年5月に特許を出願しました。

■ 治療計画時にNTCP(Normal Tissue Complication Probability, 正常組織有害事象発生確率)を評価することで、個別患者ごとに本技術の適用性に関する医師の判断を支援するためのソフトウェア開発を進めました。

展望

北海道大学では、より多くの患者に低侵襲な陽子線治療が受けられるようになることを目指して研究開発を行っています。本研究は治療期間中の体形変化が無視できない疾患(頭頸部腫瘍や前立腺がん等)に対しても低侵襲な陽子線治療技術を提供できることを目指したものです。また、患者毎に本技術の適用を判断することで限られた医療リソースの中で、必要な患者には本技術を届けられるようにすることも目指しています。このように、技術の高度化と、医療リソースの適切な配分に資する技術の双方の研究開発を行うことで、より多くの患者に最適な治療法を提供できるようになると期待されます(図3)。



図1 M4Rシステム

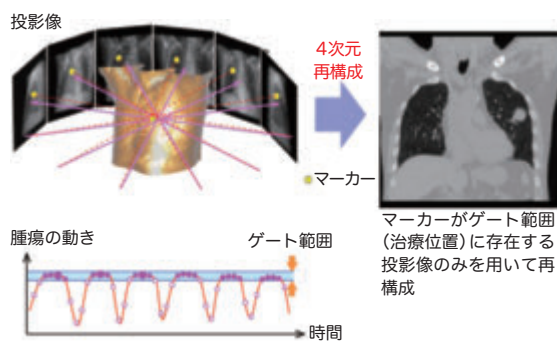


図2 M4Rの原理

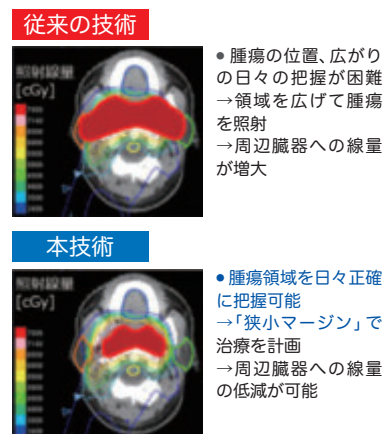


図3 本技術により期待される効果



心筋細胞の新たな再生法の発見

非ステロイド性抗炎症薬ジクロフェナクが心筋誘導を促進

筑波大学 家田真樹教授、ワシントン大学 村岡直人研究員らの研究グループは、新生児期及び成体期のマウス線維芽細胞から心筋細胞への直接誘導を促進する化合物として、日常臨床で汎用されている非ステロイド性抗炎症薬*ジクロフェナクが効果的であることを発見しました。また、老化した線維芽細胞で生じる炎症と線維化が心筋誘導を阻害することと、ジクロフェナクによる抗炎症・抗線維化作用によって心筋誘導が促進することを明らかにしました。

取り組み

心筋細胞は再生能力が限られていることから、心筋梗塞等で障害を受けると心臓は線維化し、ポンプ機能が低下します。心臓の機能が高度に低下した患者では、心臓移植以外に根本的治療はありません。しかし、我が国ではドナー不足の問題があるため、細胞移植を用いた心臓再生医療に注目が集まっています。iPS細胞を始めとした幹細胞は、その高い増殖能力と様々な細胞に分化できる多分化能から、心筋再生の細胞源として期待されています。ただしその使用には、分化誘導効率、腫瘍形成の可能性、移植細胞の生着などの課題が残されています。

これまでに家田教授らは、新しい心臓再生法として心臓に存在する心筋以外の心臓線維芽細胞に心筋誘導遺伝子を導入することで、マウス生体内において心筋細胞を直接作製できることなどを報告してきました。しかしこれまでの方法では、胎児期線維芽細胞から心筋誘導を効率よく作成することはできても、臨床で治療対象となる新生児や成体期の線維芽細胞から心筋細胞を効率よく誘導する方法は確立されていませんでした。また加齢や老化が心筋誘導を阻害するメカニズムは不明でした。

成果

本研究では、線維芽細胞が心筋細胞に転換すると赤色の蛍光タンパクを発現するトランスジェニックマウスの新生児期線維芽細胞

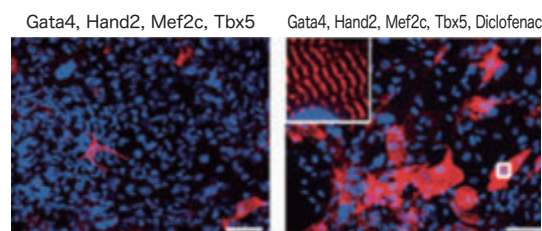


図1 線維芽細胞から誘導された心筋細胞

(左)心筋誘導遺伝子のみ導入、(右)心筋誘導遺伝子導入及びジクロフェナク添加

ジクロフェナクを加えることで、心筋細胞(心筋の構造タンパク質αアクチンを赤色、細胞核を青色で染色)の誘導が促進し、細胞内部には心筋に特徴的な横紋筋構造(強拡大像)も明瞭に観察される。スケールバーは100 μm

* 非ステロイド性抗炎症薬:ステロイド構造以外の抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を有する薬の総称。プロスタノイドを生成するシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することが共通的作用機序としてあげられる。

胞を用いて、心筋誘導を促進する化合物をスクリーニングするシステムを構築し、化合物ライブラリーからマウス新生児期および成体期線維芽細胞で心筋誘導を促進する化合物を網羅的に探索しました。その結果、日常臨床で汎用されているジクロフェナクがこれらの細胞で心筋誘導を顕著に改善することを発見しました。さらに、加齢老化に伴って線維芽細胞ではシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)、プロスタグランジンE2(PGE2)/プロスタグランジンE受容体4(EP4)、インターロイキン-1β(IL-1β)/インターロイキン1受容体タイプ1(IL-1R1)の炎症と線維化が活性化しており、ジクロフェナクはこの経路を抑制することで心筋誘導を改善することを見出しました(図1、2)。

展望

重症な小児及び成人心疾患に対して、心筋再生療法の確立が急務となっています。本研究成果により、新生児期・成体期の線維芽細胞から安全・簡便・効率的な心筋細胞の直接作製法を確立したことで、心臓再生医療の実現、さらには疾患モデル作成や薬剤開発の促進が期待されます。また、ジクロフェナクの抗炎症及び抗線維化作用により心筋誘導を促進するという仕組みは、他の細胞種作製でも共通する可能性があることから、今後、再生医療全体に貢献することが期待されます。

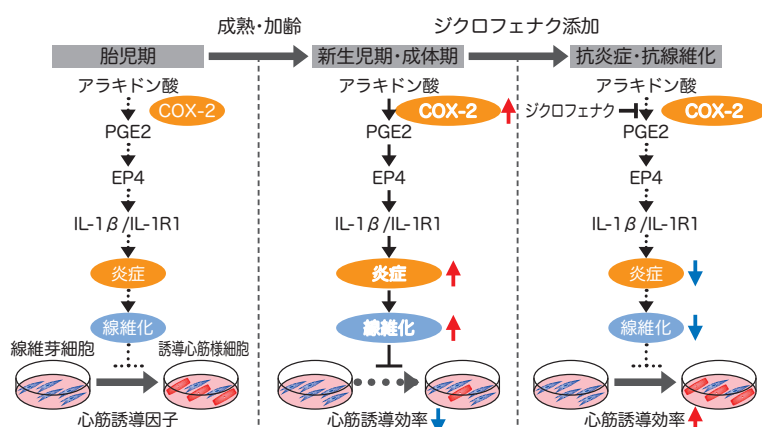


図2 ジクロフェナクによる新生児期・成体期線維芽細胞からの心筋誘導促進

(左)胎児期線維芽細胞、(中)新生児期・成体期線維芽細胞、(右)ジクロフェナク添加後
胎児期から新生児期・成体期へと加齢老化が進むにつれて、線維芽細胞でのCOX-2の発現が上昇し、最終的に炎症および線維化が進行することで、心筋誘導が抑制される。一方、ジクロフェナク添加後はCOX-2の阻害により、炎症と線維化が抑制され、心筋誘導が改善する。



世界初、iPS細胞から作製した 角膜上皮細胞シートの第1例目の移植の実施

iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human臨床研究

大阪大学の西田幸二教授らのグループは、2019年7月に世界で初めてヒトの人工多能性幹細胞(iPS細胞)から作製した角膜上皮細胞シートを角膜上皮幹細胞症^{*1}の患者へ移植しました。これは京都大学iPS細胞研究所で作製された他人のiPS細胞(他家iPS細胞)から、独自に開発した方法で角膜上皮細胞を誘導してシート状に形成した角膜上皮組織を用いて行う、移植治療の安全性と有効性の評価を目的とした臨床研究です。

取り組み

本研究が対象とする角膜上皮幹細胞症は、角膜上皮の幹細胞が消失して角膜が結膜に被覆されることで視力障害が引き起こされる難治性の角結膜疾患です。既存の治療方法としてドナー角膜を用いた角膜移植が行われていますが、移植後の拒絶反応や慢性的なドナー不足といった課題があります。

これらの課題を抜本的に解決するため、研究グループは、これまでヒトiPS細胞を用いた角膜上皮再生治療法の研究開発に取り組んできました。2016年にヒトiPS細胞から角膜上皮細胞を誘導して細胞シートを作製する革新的な手法を確立し、その上で同手法の臨床応用を目指して安全性の評価や原材料の見直し、細胞の品質の確保、製造工程の組み立て等の様々な検討を慎重に重ねました。そして、2019年3月にiPS細胞から角膜上皮細胞シートを作製して角膜疾患患者へ移植を行う臨床研究計画に対して厚生労働省より了承を得て、臨床研究を開始しました。

成果

本研究は全4例の重症の角膜上皮幹細胞症患者に対し、他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シート移植と評価を行う計画です。前半の2例では、移植するiPS細胞とHLA^{*2}型が不適合の患者に対して免疫抑制剤を用いた移植治療を行います。その後、1例目および2例目の6か月期までの中間評価結果を踏まえて、後半2例におけるHLAの適合/不適合と免疫抑制剤の使用の有/無を決定した上で移植を行います。移植後の経過観察期間は1年間で、その後さらに1年間の追跡調査期間を設けています。本研究の主要評価項目は安全性であり、研究中に生じた有害事象を収集して評価します。

加えて副次評価項目として、角膜上皮幹細胞症の改善の程度や自覚症状、視力などの項目で有効性を評価します。

2019年7月に1例目のiPS細胞由来角膜上皮シート移植を行い、経過観察を進めております。続いて2019年11月に2例目の移植を行い、1例目と同様に経過観察の段階に入っております。2019年度はこれら前半2例の経過観察を継続し、2020年度に中間評価を経て後半2例の移植を行う予定で進行しています。

展望

本研究において、ヒトiPS細胞由来の角膜上皮細胞シートを他家移植するFirst-in-Human臨床研究を世界で初めて実施しました。研究グループでは、臨床研究から治験につなげて標準医療に発展させることを目指して既に開発スキームを組み立てています。本研究における移植は、既存治療法の問題点、特にドナー不足や拒絶反応などの課題を克服できることから、革新的な治療法として世界中で角膜疾患のため失明状態にある多くの患者の視力回復に貢献することが期待されます。さらに、本研究において得られたiPS細胞の安全性、有効性に関するデータを蓄積共有することは科学的側面において重要なだけでなく、今後の多能性幹細胞を用いた再生医療の発展にも大きく寄与できるものと考えます。また、本研究による移植では他家iPS細胞を用いることで、自家細胞を用いた治療と比べても非常に均質化された細胞を安定して提供することが可能であり、治療用細胞の製造に要する期間とコストを大幅に短縮可能であることも実用化に向けて大きな利点となります。本研究が、再生医療の実現化と産業化を通して、健康長寿社会の実現と医療産業の推進に繋がる様に努めて参ります。

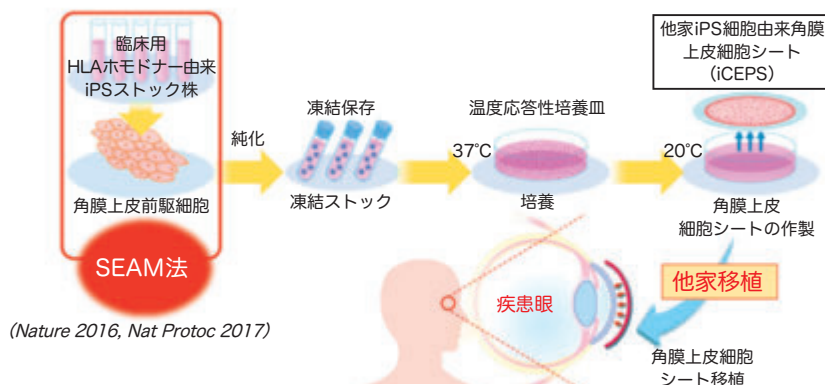


図 iPS細胞由来角膜上皮細胞シートの臨床研究

- * 1 角膜上皮幹細胞症:角膜上皮の幹細胞が存在する角膜輪部が疾病や外傷により障害され、角膜上皮幹細胞が完全に消失する疾患。角膜内に結膜上皮が侵入し、角膜表面が血管を伴った結膜組織に被覆されるため、高度な角膜混濁を呈し、視力障害、失明に至る。本疾患の原因としては、熱傷やアルカリ腐蝕、酸腐蝕、Stevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡などがある。
- * 2 HLA:ヒト白血球型抗原(Human Leukocyte Antigen: HLA)。ヒトの主要組織適合遺伝子複合体(MHC)の産物で、自己、非自己を決定する因子。臓器移植時の拒絶反応の発現にHLAの適合度が関係する。



バイオ3Dプリンタで作製した「細胞製人工血管」を移植する臨床研究を開始

バイオ3Dプリンタで造形した小口径Scaffold free細胞人工血管

佐賀大学の中山功一教授、伊藤学助教及び株式会社サイフューズ(本社:東京都文京区、代表取締役:秋枝静香)は、独自に開発したバイオ3Dプリンタを用いて作製した「細胞製人工血管」を世界で初めてヒトへ移植する臨床研究を開始いたします。本臨床研究は、患者自身の細胞のみから構成される細胞製人工血管を作製し、バスキュラーアクセス^{*1}の再建を目的としています。

取り組み

現在、腎不全等により血液透析が必要となった場合、人工透析患者の96%以上がバスキュラーアクセスとして動静脈内シャント^{*2}を使用していると言われています。この動静脈内シャントの作製には患者自身の自己血管を用いるか、または自己血管による作製が困難な場合には合成繊維や樹脂といった人工材料から作製される小口径の人工血管が使用されていますが、従来の人工血管は感染しやすく閉塞しやすい等の課題を抱えているのが現状です。そこで、これら小口径の人工血管の課題を克服するべく、より生体血管に近い人工血管の開発を目指し、佐賀大学と京都府立医科大学及び株式会社サイフューズは、これまでにAMEDの支援を受け、バイオ3Dプリンタ「Regenova®」を用いた細胞塊の積層技術により、細胞のみから構成される小口径の細胞製人工血管(Scaffold free^{*3}細胞製人工血管)の開発に取り組んで参りました(図)。これらの成果をもとに、今回、バスキュラーアクセスの再建を目的とし、細胞のみから構成される細胞製人工血管をヒトに移植する臨床研究を実施します。

成果

臨床研究「スキャフォールドフリー自家細胞製人工血管を用いたバスキュラーアクセスの再建」は、維持透析を要する末期腎不全を対象疾患とし、以下のように臨床研究をします。



図 バイオ3Dプリンタで作製した「細胞製人工血管」

患者自身の鼠径部などから皮膚組織を約1cm x 3cm程度採取し、(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(J-TEC:愛知県蒲郡市)内の細胞培養専用のクリーンルームに皮膚片を専用容器で輸送します。皮膚片を酵素処理にて細胞を分離し、数日間培養して線維芽細胞を増殖させ、必要な数の細胞が得られたら、細胞凝集現象を誘導する専用の培養皿で細胞凝集体(スフェロイド)を作製し、臨床用のバイオ3Dプリンタ(澁谷工業(株)とサイフューズの共同開発)を用いてチューブ状にプリントします。細胞製人工血管の強度を高めるよう線維芽細胞にコラーゲン産生を促す培養を行い、一定の強度が確認されたらJ-TECから佐賀大学医学部附属病院へ、細胞製人工血管内の細胞を生かしたまま輸送します。移植に適しているか細胞製人工血管を担当医が判定したうえで、患者自身の肘～前腕の動静脈へ移植を行います。移植直後から細胞製人工血管の状態を定期的に観察します。

展望

本細胞製人工血管は、人工材料を用いず患者自身の細胞のみから作製されているため、従来の人工材料から作製された人工血管に比べ抗感染性や抗血栓性において有用性が期待されること、また、バスキュラーアクセスの開閉性向上やバスキュラーアクセスで繰り返すトラブルによる患者の苦痛が軽減されること等が期待されます。

*1 バスキュラーアクセス:血液透析を行う際に血液を出し入れするための入り口。自己血管内シャントや留置カテーテル、動静脈直接穿刺などいくつか手法がある。
*2 動静脈内シャント:手術で動脈と静脈を連結し、動脈の血液を直接静脈に流れこませることで、血液透析が円滑に行える十分な血液量を確保させる。
*3 Scaffold free(スキャフォールドフリー):多くの研究で使われる「細胞が立体構造を維持するための足場材料(スキャフォールド)」を用いることなく細胞だけで立体構造を構築する。



バイオバンクに保管されている試料・情報を一括で検索可能なシステムを開発

バイオバンク試料・情報の「見える化」、利活用に大きく貢献

東北大学東北メディカル・メガバンク機構の荻島創一教授を中心とする研究開発課題グループは、3大バイオバンク^{*1}及び診療機関併設型バイオバンク4機関をネットワーク化して、各バイオバンクが保管する試料・情報に関する共通の検索項目を揃え、利用者が必要とする試料・情報の所在がWeb上で一括で検索できるシステムを開発しました。この横断検索システムを利用することにより、バイオバンク試料・情報の利活用を促す可能性が示唆されました。

取り組み

バイオバンクは、ゲノム医療研究、創薬開発等にとって重要な研究資源となっています。しかしながら、国内には数十ものバイオバンクが存在しているものの、疾患名や収集している試料・情報の種類、保管・品質管理方法、利用条件・手続き等がまちまちです。アカデミアに限らず企業の研究者にとっては、必要とする試料・情報にアクセスし難い状況にあり、有効に利活用が図られていないのが実状です。「3大バイオバンクを研究基盤・連携のハブとして、『貯めるだけでなく、活用されるバンク』として再構築すべき」とのゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ(2015年)^{*2}を受け、2018年度、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業では、3大バイオバンクならびに岡山大学、京都大学、東京医科歯科大学、筑波大学の診療機関併設型バイオバンクが連携して取り組む新たなプログラム「ゲノム研究プラットフォーム利活用システム」を開始しました。バイオバンク横断検索システムの開発・運用を通じて、各バイオバンクの多様性は活かしつつも、共通化できる部分はできるだけ共通化を図りながら、利用者の求める試料・情報が煩雑な手続きを経ずにできるだけ迅速に提供できることを目指して取り組んでいます(図1)。

成果

2019年10月、「バイオバンク横断検索システム」初版を公開しました(図2、3)。開発過程では、プロトタイプを基にバイオバンク利用に強い関心を持っている日本製薬工業協会、日本臨床検査薬協会等、利用者の方々の意見を積極的に反映しました。2020年7月時点で、総計約42万人の協力者、約86万個の試料、20万件以上の情報が検索対象です。なお、検索に用いる共通項目は、病名、性別、年齢、既往歴、試料種類、解析情報種類を採用しています。

また、2020年3月に「バイオバンク利活用ハンドブック」の初版を完成し、公開しました。バイオバンク利用者が、「バイオバンク横断検索システム」を利用して検索した後、試料・情報を入手しようとする段階で直面する諸手続き等について、東京医科歯科大学生命倫理研究センター吉田雅幸教授を中心とする共同研究開発グループが整理して取り纏めました。

展望

今後、検索項目に試料品質管理情報、疾患特異的臨床情報、同意情報を加えることにより、利用ニーズに応えた「バイオバンク横断検索システム」の高度化を実現する予定です。また試料・情報を入手する際の各種手続きを簡便にすることが、利用者にとって最も利便性を高めることから、「バイオバンク横断検索システム」にてWebでの共通フォームによる利用申請書の自動作成機能や更には使用申請システムを用いた各バイオバンクの利用手続きの簡素化も計画しています。

海外では、バイオバンクに関する国際学会ISBERがInternational Repository Locator (IBL) を運用し、EU諸国を中心とするバイオバンクに関するネットワーク組織、BBMRI-ERICがDirectory 4.0としてレポジトリサービスを運用しています。検索項目は国際的に採用されている共通コードを使用していますので、将来的な連携、ネットワーク化も期待されます。



図2 バイオバンク横断検索システムの使い方3ステップ



図1 バイオバンク横断検索システムの運用体制と利用イメージ



図3 検索結果例

^{*1} 3大バイオバンクとは、バイオバンク・ジャパン、東北メディカル・メガバンク計画、ナショナルセンター・バイオバンクネットワークです。

^{*2} ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ: https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf



バイオバンクジャパン及び東北メディカル・メガバンク計画における研究利活用向上の取り組み

バイオバンク生体試料・情報の更なる充実化

国内3大バイオバンクと位置付けられているバイオバンク・ジャパン(以下BBJ)と東北メディカル・メガバンク計画(以下TMM)において更なる研究利活用向上を目指し、バイオバンク生体試料・情報の充実を図る活動を進めました。BBJではコントロールやスクリーニング目的としても利用可能な少量の血清パネル試料(100μL単位)の分譲を開始しました。TMMでは長期健康調査によって得られた約6万7千人分の生体試料・情報の分譲を開始しました。

取り組み

BBJの分譲対象試料(DNA・血清)の中で、血清提供数はそれほど多い状況ではありませんでした。血清の研究利用を促進するために1検体最大10本に分注した試料(血清パネル)について、これまでより、安価に少量ずつの試料分譲を開始することで更なる利活用向上を目指しました。

TMMは、長期健康調査によって得られた約6万7千人分の生体試料・情報を始め多くの試料・情報の分譲を2015年から開始しています。分譲対象となるのは、当計画の地域住民コホート調査に特定健診共同参加型で参加された方全員のベースライン調査の生体試料とデータになります。

成果

BBJは少量分譲の血清パネルとして、がん19疾患、肝4疾患、循環器10疾患、呼吸器4疾患、内分泌・アレルギー7疾患、婦人科6疾患、全4疾患などを分譲開始しました(図1)。費用も通常に比べ安価に設定しました(通常一万円/本に対し三千円、学術機関は半額)。また、BBJ分譲対象のゲノムデータは、第1コホート18.2万人分、約90万箇所のSNP情報、全ゲノムシーケンス1,000人分、遺伝性乳がん関連遺伝子シーケンス30,000人分をNBDCで公開し、さらに心筋梗塞1,800人、認知症200人の全ゲノムシーケンスデータをNBDC制限共有サーバーに登録をしました。公開データはNBDCでの審査手続きの上、利用が可能で、ゲノムデータ利用を促進させています。

肺がん(小細胞癌)	非ホジキンリンパ腫	肝硬変(B型慢性肝炎合併)	薬疹
肺がん(腺癌)	脳梗塞(アテローム血栓症)	肝硬変(C型慢性肝炎合併)	アトピー性皮膚炎
肺がん(扁平上皮癌)	脳梗塞(心原性血栓症)	ネフローゼ症候群	ケロイド
肺がん(大細胞癌)	脳梗塞(ラクナ梗塞)	尿管結石症	子宮筋腫
食道がん	脳動脈瘤	骨粗鬆症	子宮内膜症
胃がん	てんかん	糖尿病	熱性けいれん
大腸直腸がん	気管支喘息	高脂血症(脂質異常症)	緑内障
肝がん(HBV)	肺結核	バセドウ病	白内障
肝がん(HCV)	慢性閉塞性肺疾患(COPD)	関節リウマチ	歯周病
膵がん	肺線維症・間質性肺炎	花粉症	
胆嚢胆管がん	心筋梗塞		
前立腺がん	不安定狭心症		
乳がん	安定狭心症		
子宮頸がん	不整脈		
子宮体がん	心不全		
卵巣がん	閉塞性動脈硬化症(ASO)		
多発性骨髄腫	B型慢性肝炎		
ホジキンリンパ腫	C型慢性肝炎		

がん症例は、他のがんの合併なし且つ担がん状態の血清非がん症例については、該当疾患以外の登録なし

図1 BBJ血清パネルの分譲開始(55疾患) 2019.4より

- * TMM,AMED共同プレスリリース:万7千人分の生体試料・情報の分譲を開始(2019年8月8日)
- * TMM,AMED共同プレスリリース:日本初、家系情報付き大規模コホート調査結果を分譲開始(2020年1月10日)
- * BBJホームページ(<https://biobankjp.org/info/panel.html>):血清パネルの提供について (2019年4月22日)

TMMは、地域住民コホートのベースライン調査のうち、2013年度から2015年度に主に特定健康診査会場で調査にご協力いただいた方の試料(DNA、血漿、血清、尿)・調査票情報・検体(血液・尿)検査情報・特定健康診査情報の分譲を開始しました(図2)。喫煙・飲酒・身体活動等の基本情報に加え、こころの健康、睡眠、被災の影響、特定健康診査項目、血液・尿のデータが含まれています。この情報は国内の疫学研究としても最大規模であり、これらの大規模データを広く活用いただくことは我が国の疫学研究の発展に貢献すると考えています。また、TMMは長期健康調査によって得られた約6.7万人分の生体試料・情報に加え、以下の生体試料・情報も2019年に分譲開始しました。

- MRI解析対象者(約4,300人)の脳画像情報を含む生体試料・情報
- AMED先端ゲノム研究開発(GRIFIN)の研究開発課題によるジャポニカアレイおよびメタボローム解析情報(約9,600人分)
- 岩手県内設置の5会場で生理機能検査を含む健康調査参加者の試料(DNA、血漿、血清、尿)と情報、102人の全ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム情報(約8,300人)
- 約2.3万人のSNPアレイ解析済の対象者の試料(DNA、血漿、血清、尿)および情報(約2.3万人)
- 日本人ヒト全ゲノム解析に基づく高精度の住民ゲノムパネル(3.5KJPNv2)の対象者の試料(DNA、血漿、血清、尿)および情報(約3,300人)
- コホート調査で得られた家系等を含む情報(日本初)。分譲対象は、三世代コホート調査によって得られたもので、7人家族を形成する三世代(児を中心にみた父母・祖父母の7人により構成される家系)、158組家系(1,107人)になり、家系、調査票(生活)、検体(血液・尿)検査、全ゲノム解析に関する情報

展望

今後もBBJ及びTMMは我が国を代表するバイオバンクとして生体試料・情報を充実させるとともに、利活用向上に向けた取り組みを加速させることにより、我が国の医学研究の発展に貢献することが期待されます。



BBJの血清検体保管施設



BBJで保存している血清サンプルチューブ

- 地域住民コホート 特定健診共同参加型の対象者のベースライン調査の試料(DNA、血漿、血清、尿)及び情報
- 基本情報(年齢・性別)
- 健康調査情報(検体検査情報、調査票(生活・食)情報、特定健康診査情報)
- ※ただし、自由記載の項目は除外する
- ※ゲノム配列情報は今後追加予定



東北メディカル・メガバンク機構の検体保管施設

図2 TMM地域住民コホート分譲内容



核酸医薬の創薬に資する霊長類の オミックスデータベースD3Gの公開

ヒト・非ヒト霊長類のゲノム、遺伝子等の高品質データを提供

理化学研究所予防医療・診断技術開発プログラムの河合純副プログラムディレクターらの共同研究グループは、ヒト、カニクイザル、マーモセットの霊長類のゲノムと遺伝子モデル、遺伝子発現の情報を含むオミックス情報の統合データベース「D3G (Database for Drug Development based on Genome and RNA)」を公開しました。本データベースを利用することで、創薬に携わる研究者の業務が大きく推進され、創薬における新たなイノベーションにつながると期待できます。

取り組み

アンチセンス医薬やsiRNA医薬に代表される核酸医薬は、種特異性が高いため、ヒトと遺伝的な類似度が高い非ヒト霊長類を用いた評価が有用と考えられます。しかし、これまで非ヒト霊長類の遺伝子情報の整備は限定的であるとともに体系的に整理されておらず、創薬のボトルネックになっていました。

今回、本研究グループは、創薬研究で用いる非ヒト霊長類モデル動物のカニクイザルとマーモセットのゲノムDNAとRNAを独自技術を駆使して解析し、高品質で総合的なデータセットを構築しました。本データセットは全ゲノムDNA配列、遺伝子モデル、毒性評価試験の対象とされる全組織の遺伝子発現情報を含み、塩基配列検索ツールとともにデータベースD3Gとして公開されています。

本データベースのα版(限定版)を、2019年夏より研究や創薬を目的とした組織や団体に公開し、2020年3月には最新情報を掲載した正式版を一般公開しました(図1)。本データベースのデータは、高速塩基配列検索ソフトウェア「GGGenomeパッケージ版(創薬バック)」(株式会社レトリバ)にも収録されています(図2)。

求められるデータコンテンツを明らかにしました。発育段階や産地にも考慮してサンプリングし、カニクイザルとコモンマーモセットに関するDNAゲノムとRNAのデータを取得しました。取得したデータセットには、高品質のゲノム配列と毒性評価試験の対象とされる全組織の遺伝子発現情報という際立った特徴があります。

ゲノム配列については、染色体レベルでのゲノム配列構築に成功しています。この新しいゲノム配列に含まれるギャップ領域(塩基配列が読み取れていない領域)の個数を、これまで用いられてきたカニクイザルとコモンマーモセットのゲノム配列に比べて百分の一に減らすことができました。これは、ヒトやマウスのゲノム配列に迫る高品質のゲノム配列です。

また、カニクイザル、コモンマーモセットのそれぞれから、毒性評価試験対象となる約50種類の臓器について、分解を最小限に抑えてRNAを採取し、RNA-seqとCAGEのデータを取得することで(カニクイザルで18,333個、マーモセットで18,629個)、ヒトやマウスと同等の完成度の遺伝子モデルを構築できました(表1)。これらにより、核酸医薬の開発に重要な遺伝子塩基配列の情報と組織ごとの遺伝子発現の情報を提供しています。

成果

本研究グループは、研究コミュニティが必要とするデータベースを開発するために、多くの製薬企業、規制関係者、学会の協力を得て、

展望

ヒト・非ヒト霊長類およびマウスについて精度の高いオミックス情報を整理、統合し提供しているD3Gは、核酸医薬のオフターゲット効果の予測・評価などに有用とされ、国立医薬品食品衛生研究所などとの共同研究として『Genes to Cells』に発表した「RNA分解型アンチセンスのオフターゲット効果の評価法」に関する論文^{*1}においても、D3Gのヒトpre-mRNAのデータセットが活用されています。また、2020年3月に薬事承認された日本新薬株式会社のデュシェンヌ型筋ジストロフィー核酸医薬 ビルトラルセンの申請^{*2}においてもD3Gが使用されました。

本成果は、医科学や生物学などの基礎研究の基盤データを提供するとともに、創薬の研究開発の加速などに大きく貢献するものです。今後、データを充実させるとともに、疾患や遺伝子機能に関する情報を連携させることが期待されます。

表1 D3Gに収録されたゲノムのギャップ数及び遺伝子モデル数

	ヒト	カニクイザル	コモンマーモセット	マウス
ゲノム アセンブリ内のギャップ数*	349 (GRCh38)	605*	1,847 [§]	191 (GRCm38)
遺伝子モデル タンパク質コード遺伝子座の数	19,423 (RefSeq release 109)	18,333*	18,629*	20,634 (RefSeq release 109)

+ : 塩基配列がよみとれていない領域、* : 本研究で取得したデータから構築した配列情報
§ : 共同研究を通じて得られたデータから構築した配列情報

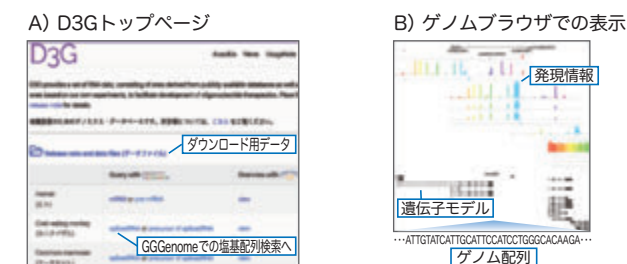


図1 D3Gトップページ(<http://d3g.riken.jp/>)

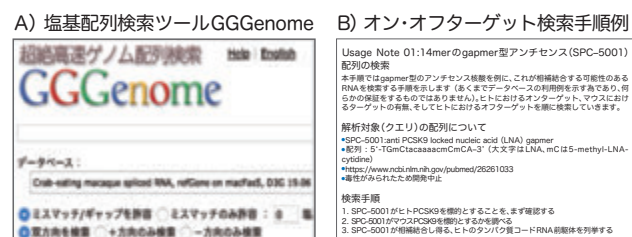


図2 塩基配列検索ツールと手順書例

* 1 Tokuyuki Yoshida, Yuki Naito, Hidenori Yasuhara, Kiyomi Sasaki, Hideya Kawaji, Jun Kawai, Mikihiro Naito, Haruhiro Okuda, Satoshi Obika, Takao Inoue. Evaluation of off-target effects of gapmer antisense oligonucleotides using human cells. Genes to Cells, Vol.24, No.12, 827-835 (2019)
* 2 審議結果報告書 2020年3月6日 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課



肺がんにおける分子標的薬耐性克服に向けた新規治療法の開発

ROS1 融合遺伝子陽性肺がんにおける耐性の克服にむけて

がん研究会の片山量平部長の研究グループは、非小細胞肺がん(NSCLC, non-small cell lung cancer)に見られる様々なチロシンキナーゼ(TK)の遺伝子異常に対する治療薬の耐性化機構に着目し、頻度の高いROS1遺伝子のG2032R変異(2032番目のアミノ酸のグリシンがアルギニンに変わること)による耐性化に対して有効な薬剤を、企業との共同研究により見いだしました。本成果は、ROS1融合遺伝子陽性肺がんの将来的な治療開発に貢献しうると考えられます。

取り組み

本邦において肺がんは死亡率1位のがん種であり、肺がんの約8割以上を占める非小細胞肺がんでは、様々なチロシンキナーゼを異常に活性化する変異や融合遺伝子など、がんの進展で重要な役割を果たすドライバー遺伝子が同定され(図1)、これらの遺伝子産物(異常活性化したTK)を標的とする多くのTK阻害剤(TKI)が治療薬として承認されています。多くの症例で顕著な腫瘍縮小効果を認めますが、数年以内に薬剤耐性化し、がんが再発することが問題となっています。特に、ALKとROS1は相同性が非常に高く、複数のALK阻害薬がROS1阻害薬としても開発され、立体構造上ほぼ同じ位置に薬剤耐性の変異として多剤耐性のALK-G1202R変異やROS1-G2032R変異が報告されています。ALK-G1202R変異に有効な第3世代ALK阻害薬ロルラチニブは、ROS1に対して非常に高い阻害活性を有することが示されていましたが、ROS1-G2032Rに対する阻害活性はほとんどありませんでした。このような薬剤耐性変異による耐性克服法の探索研究を、企業との共同研究により進め、新規ROS1/NTRK阻害薬の候補化合物であるDS-6051bが、ROS1-G2032R変異および他のクリゾチニブ耐性変異を阻害できる可能性があることを見出しました。

成果

DS-6051bは、ROS1を1 nM以下の低濃度で、NTRK1、2、3(Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase)を10 nM以下の濃度でキナーゼ阻害活性を有することを*in vitro*で確認しました。また、ROS1、NTRK以外に、ALKやACK(Activated Cdc42 kinase)の阻害活性も見られましたが、他のキナーゼへの阻害活性は弱く、選択性の高いROS1/NTRK阻害薬であると分かりました。次に、人工的に作製

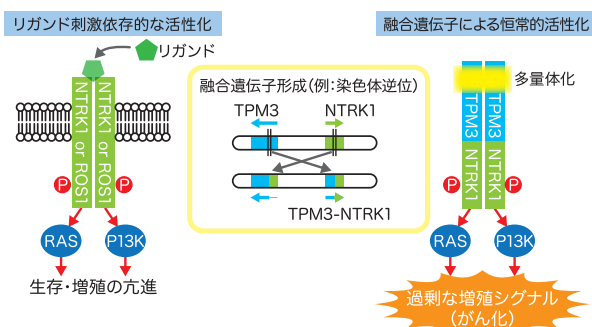


図1 ROS1融合遺伝子, NTRK融合遺伝子

ROS1チロシンキナーゼやNTRKチロシンキナーゼは通常状態では、リガンド依存的にチロシンキナーゼが活性化し、発現細胞の生存・増殖シグナルを活性化するが、融合遺伝子(CD74-ROS1やTPM3-NTRK1など)を形成すると、恒常的な発現とキナーゼの恒常的活性化が生じ、過剰な増殖シグナル刺激を介してがん化を誘導する。

したROS1融合遺伝子(CD74-ROS1融合遺伝子)発現細胞と複数の患者(インフォームド・コンセント取得済み)から樹立したROS1融合遺伝子陽性肺がん細胞株に対する感受性試験では、DS-6051bはロルラチニブに次いで2番目に低い濃度で阻害活性を示し、クリゾチニブよりも約3倍程度低い数nMの濃度で増殖抑制することが分かりました。さらに、ROS1融合遺伝子陽性肺がん患者由来の腫瘍を移植された担がんマウスに、連日DS-6051bを経口投与すると、腫瘍が縮小する様子が観察されました。NTRK1融合遺伝子を有する大腸がん細胞株KM12での検討でも、10 nM以下の濃度で細胞の増殖抑制と、KM12細胞の担がんマウスモデルでの抗腫瘍効果を確認しました。クリゾチニブ耐性を示す5種類のROS1変異(L1951R, S1986F, L2026M, G2032R, D2033N)型CD74-ROS1をBa/F3細胞に発現させて薬剤感受性を評価した結果、DS-6051bは、D2033N以外の変異型CD74-ROS1発現Ba/F3細胞の増殖を20 nM以下の低濃度で阻害し、特にG2032Rに対しては、他のROS1阻害薬と比較し、最も低い濃度で細胞増殖抑制とリン酸化ROS1の減少を認めました。CD74-ROS1-G2032R発現Ba/F3細胞の担がんマウスモデルで、DS-6051bの経口投与により腫瘍の縮小を認めました。ROS1融合遺伝子陽性肺がん細胞株HCC78細胞にG2032R変異型ROS1融合タンパク質を過剰発現した細胞を移植した担がんマウスモデルで、DS-6051bの経口投与により、長期の腫瘍縮小維持が確認されました(図2)。

展望

本成果は、ROS1融合遺伝子陽性またはNTRK融合遺伝子陽性肺がんの将来的な治療開発に貢献しうると考えられます。DS-6051bは本邦、米国を中心にROS1融合遺伝子陽性またはNTRK融合遺伝子陽性がんを対象に臨床試験が行われています。また、本研究を基盤とする薬剤耐性変異のメカニズムの解明と耐性克服の研究を今後進めていく予定です。

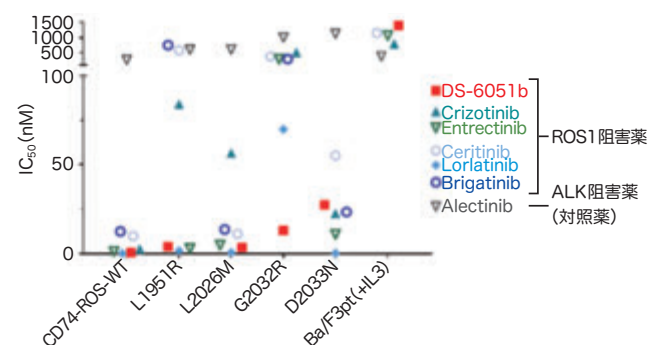


図2 ROS1阻害薬耐性変異に対する新規阻害薬DS-6051bの効果

新規阻害薬DS-6051bは、現在ROS1融合遺伝子陽性肺がん治療薬クリゾチニブ(Crizotinib)やエヌトレクチニブ(Entrectinib)に耐性を示す変異体(特にG2032Rはあらゆる既存のROS1阻害薬に耐性を示す)に対し、臨床試験中の薬剤を含めいずれのROS1阻害薬よりも低濃度で阻害活性を示した。



「スライムの化学」を利用した 第5のがん治療法の開発

液体のりの主成分でホウ素中性子捕捉療法効果を劇的に向上

東京工業大学・西山伸宏教授の研究グループは、液体のりの主成分であるポリビニルアルコール(PVA)を中性子捕捉療法用のホウ素化合物(ボロノフェニルアラニン=BPA)に加えるだけで、その治療効果を大幅に向上できることを発見し、マウスの皮下腫瘍に対する治療効果を検討した結果、ほぼ根治することを確認しました。本研究成果は、従来の方法では治療困難ながんに対する革新的治療法として応用が期待されています。

取り組み

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、ホウ素(^{10}B)に対して熱中性子を照射することにより核反応を起こし、細胞傷害性の高いアルファ粒子とリチウム反跳核を発生させて、がん細胞を破壊する治療法で(図1)、従来の方法では治療が困難な再発性のがん、多発性のがんに対しても有効であるため、第4のがん治療法と呼ばれる免疫療法に続く、第5のがん治療法として大きく期待されています。BNCTでは、ホウ素を選択的にがんを集積させることが重要で、臨床で主に使用されているホウ素化合物のBPAは、LAT1というがん細胞上に多く発現しているアミノ酸トランスポーターを介して細胞に取り込まれる性質があるため、選択的にがんを集積することができる化合物です(BPAは2020年3月BNCT用医薬品ステボロニン®として承認)。現在、BPAの臨床試験では臨床試験第II相において、再発頭頸部がんに対しBNCT施行90日後の奏効率71.4%という治療効果が得られています。一方、治療効果のさらなる向上には、BPAのがん細胞での滞留性を長期化させる技術開発が課題です。BPAががん細胞に長期的に留まることができない原因の一つとして、LAT1は細胞外のBPAを取り込む際に細胞内のアミノ酸を排出するが、細胞外のアミノ酸を取り込む際に細胞内のBPAを排出するため、細胞外のBPA濃度が低下すると細胞内のBPAが流出してしまうと考えられました。BPAのがん細胞での滞留性の問題を解決するために、液体のりとホウ砂から作られるスライムと同様の化学反応を活用することを考案し、その技術開発に取り組みました。

成果

液体のりの主成分であるポリビニルアルコール(PVA)は、生体適合性の高い材料として古くから研究されてきた物質であり、さまざまな医薬品の添加物としても使用されています。PVAは多くのジオール基を持っており、このジオール基はホウ酸やボロン酸と呼ばれる構造と水中でボロン酸エステル結合を形成

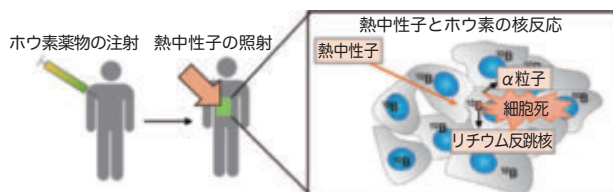


図1 BNCTの原理

ホウ素と熱中性子が核反応を起こし、細胞傷害性の高いα粒子とリチウム反跳核を産生する。これらの粒子ががん細胞に致命的な傷害を与える。これらの粒子の移動距離は細胞1個の大きさ程度に相当するので、ホウ素をがん細胞だけに集めることが重要である。

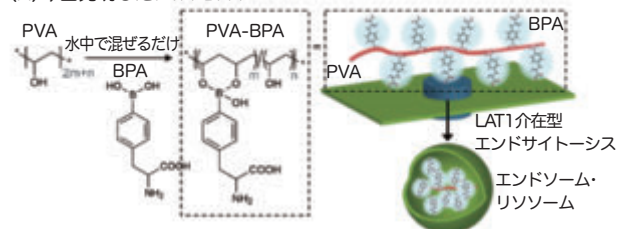
関連リンク: プレスリリース https://www.amed.go.jp/news/release_20200123.html
東工大ニュース <https://www.titech.ac.jp/news/2020/046337.html>

することができるため、この反応を利用してBPAをPVAに結合させたところ、PVAに結合したBPA(PVA-BPA)はLAT1介在型エンドサイトーシス経路で細胞に取り込まれるようになり、従来のBPAが細胞質に蓄積するのにに対し、PVA-BPAはエンドソーム・リソソームに局在することが確認できました(図2(A))。その結果、がん細胞に取り込まれるホウ素量が約3倍に向上し、細胞内で高いホウ素濃度を長期的に維持することが可能となりました。さらに、PVA-BPAはマウスの皮下腫瘍モデルで従来のBPAと同等以上の集積性を示し(図2(B))、従来のBPAは徐々に腫瘍内の集積量を低下させた一方で、PVA-BPAはその高いホウ素濃度を長期的に維持することができました。そして、熱中性子を照射すると、PVA-BPAは強力な抗腫瘍効果を示し、ほぼ根治に近い結果を得られました(図2(C))。

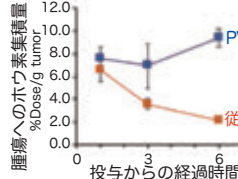
展望

わが国がリードするBNCTをがん治療に活用する上で、がん組織内のホウ素濃度を長期的に高く維持することが課題となっています。この点においてPVA-BPAの貢献は大きく期待されます。PVA-BPAはスライムを作るように、水中でPVAとBPAを混ぜるだけで簡単に合成することが可能であり、また、製造が容易である上に治療効果も非常に優れていることから、今後実用化を目指す企業と共同して、PVA-BPAの安全性を精査するとともに、臨床応用研究を推進していく予定です。

(A) 今回発明したPVA-BPA



(B) 腫瘍への集積性・滞留性



(C) BNCTの効果

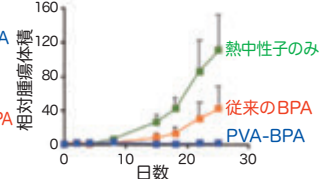


図2 研究成果の概要

(A) 今回発明したPVA-BPA: スライムの化学を利用してBPAをPVAに結合した。PVA-BPAはLAT1介在型エンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、エンドソーム・リソソームに局在するようになる。
(B) 腫瘍への集積性・滞留性: PVA-BPAは、従来のBPAと比較して優れた腫瘍集積性と滞留性を示した。
(C) BNCTの効果: PVA-BPAを用いたBNCTでは、ほぼ根治に近い治療効果が得られた。



世界規模の国際ネットワークによる 最大のがん種横断的全ゲノム解読

日本人症例での全ゲノム解析により、最適な臨床開発への発展を期待

国立がん研究センターの柴田龍弘分野長を中心とする研究グループは、国際がんゲノムコンソーシアムが主導するがん種横断的な全ゲノム解析プロジェクトに参加し、38種類のがん、2,658症例に由来する過去に例のない巨大ながん全ゲノム解読データの統合解析を行い、これまで明らかではなかった非遺伝子領域における新たな異常、突然変異や染色体構造異常に見られる特徴的なパターンなど、ヒトがんゲノムの多様な全体像の詳細を明らかにしました。

取り組み

がんはゲノム(遺伝子全体)の異常(ドライバー異常)によって引き起こされる疾患であり、その異常を知ることががんの診断・治療・予防にとって重要な情報となるだけでなく、新たな治療薬の開発にとっても不可欠です。これまでのがんゲノム研究の多くは、タンパク質をコードしている領域(ゲノム全体の約1%を占める)における異常に注目して解析を行い、その成果は、分子標的治療開発や日本でも開始されているがんゲノム医療という形で実用化され、がん患者の治療・診断に活用されています。一方でゲノムの残り約99%の非コード領域における異常については、その意味が十分に理解されておらず、診断や治療への活用もほとんど進められていません。非コード領域における異常の意義を理解するためには、多数のサンプルについて全ゲノム解読を行い(図1)、また遺伝子発現など他の分子情報と統合して解析する必要があるため、その全貌を明らかにすることは困難でした。そこで、本研究では、2008年に発足したがんゲノム研究に関する世界最大の国際がんゲノムコンソーシアムによる、がん種横断的な全ゲノム解析プロジェクトに参加し、38種類のがん、2,658症例のがん全ゲノム解読データについて様々な視点より統合解析を行い、非コード領域を含めたがんゲノム異常の全体像解明を目指しました。

成果

統一された解析パイプラインによって、全ゲノムデータから体細胞変異・染色体構造異常・コピー数異常を検出し(図2)、以下に掲げる研究成果が得られました。

1. がんにおけるドライバー異常の俯瞰的解明

非コード領域における新規ゲノム異常も含め、90%以上の症例で平均4.6個のドライバー異常を同定しました。一方で、希少がんなど約5%ではドライバー異常が特定されず、がんドライバーの発見はまだ完了していないことが示唆されました。

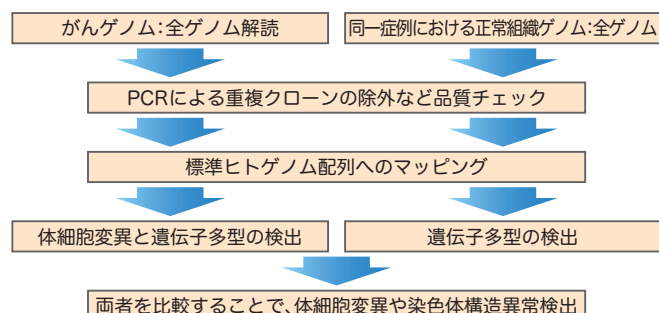


図1 がん全ゲノム解析の流れ

2. がん発生機序の解明

40種類以上の体細胞変異誘発機構を明らかにしました。染色体構造異常や体細胞変異が局所的に集中する現象が融合遺伝子形成やがん遺伝子活性化に関与し、特に悪性黒色腫・肝臓がん等では早期から起こっていることも明らかにしました。

3. 遺伝子発現制御に与える影響

スプライシング・発現レベル・プロモーター活性といった点において、ドライバー異常が転写に影響を及ぼす機構を解明しました。細胞分裂に伴う老化を抑制するテロメラーゼ遺伝子について、発現増加を来すプロモーター変異に加えて、その活性化を来す様々な異常が広く見られることも発見しました。

展望

本研究によって、これまで未解明であった非コード領域におけるがんゲノム異常の一端が明らかにされました。本成果を起点として、がんという病態の理解と新たな診断法や治療法の開発が進み、更には現在ゲノム医療で用いられている遺伝子パネルの更新にも、その成果が活用されることが期待されます。これまでの研究から、ドライバー遺伝子や変異パターンには人種による違いがあることが知られています。従って、わが国におけるゲノム医療を最適化していくためには、更に希少がんを含め日本人症例数を増やして全ゲノム解析を実行する必要があります。またこうした全ゲノムデータと精度の高い臨床情報と合わせたビックデータを構築することで、全ゲノム情報の活用による新たな臨床開発が進むことも期待されます。今回の研究成果は、大規模ながん全ゲノム解析研究を推進する上で必要な情報解析基盤を構築し、その実現可能性を示すと同時に、今後のがんゲノム研究の趨勢・方向性に大きな影響を与えるものです。

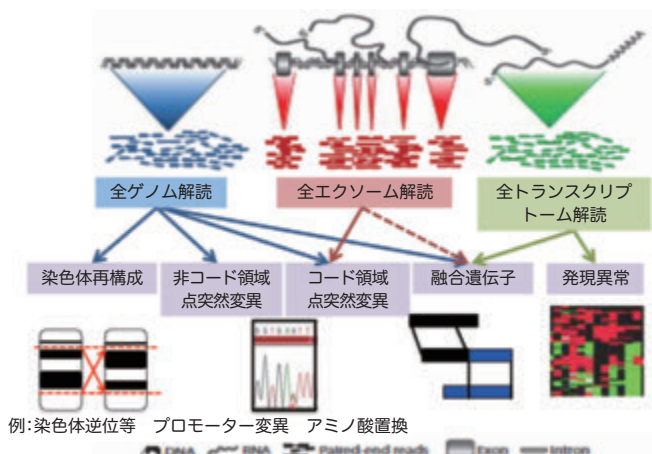


図2 がん全ゲノム解析による全てのゲノム異常の検出



脳機能を担うAMPA受容体を ヒト生体脳で可視化

世界初のAMPA受容体標識PETプローブを開発

横浜市立大学学術院医学群生理学 高橋琢哉教授、宮崎智之准教授らの研究グループは、量子科学技術研究開発機構、慶應義塾大学らとの共同研究により、脳の機能を担う最重要分子であるAMPA受容体をヒトの生体脳で可視化する陽電子断層撮影(PET)用のトレーサー化合物の開発に成功しました。脳の働きを支える重要なAMPA受容体をヒトの生体脳で可視化することにより、これまでブラックボックスであった精神・神経疾患の病態解明や、その情報を根拠にした革新的な診断・治療法の開発が飛躍的に進むものと期待されます。

取り組み

脳には1,000億個以上の神経細胞が存在し、それらが電気信号を伝達することで情報をやりとりし、機能しています。伝達が行われる細胞と細胞の間には「シナプス」とよばれる構造があり、発信側の細胞から分泌された「神経伝達物質」が受け手の細胞の「受容体」に結合することで情報が伝わります。グルタミン酸は興奮性の情報を伝える神経伝達物質の一つであり、記憶や学習など脳の高次機能に重要な役割を果たしています。本研究の対象となっているAMPA受容体はこのグルタミン酸の主要な受容体の一つであり、中枢神経系(脳および脊髄)に広く分布しています(図1)。AMPA受容体の生理や機能、精神・神経疾患との関連については、実験動物を用いた基礎研究から多くの知見が得られていました。しかし、それらはヒトの病気のメカニズムの理解や、科学的な根拠に基づいた診断・治療に活かせず、精神・神経疾患の診断や治療効果の判定に際しては、症状の観察や心理検査・脳波検査などに頼るしかありませんでした。その最大の理由として、脳の機能を担う主役であるAMPA受容体を、ヒトの生体脳で観察することができず、病態の本質がブラックボックスであったことが挙げられます。本研究はこの問題を解決するための取り組みです。

成果

本研究グループは、ヒトの生体脳内でAMPA受容体を可視化する陽電子断層撮像(Positron Emission Tomography:PET)用のトレーサー(化合物:[¹¹C]K-2)を世界で初めて開発しました。そして、この物質を動物に用いた前臨床研究と、健康者とてんかん患者に協力いただいた臨床研究により、[¹¹C]K-2が生体内でAMPA受容体の特異的に認識していることを証明しました。更に、てんかん

患者の病巣(焦点)においてAMPA受容体が多く集積することが観察されました(図2)。

具体的には、前臨床研究において、1)AMPA受容体発現細胞を用いた実験により、[¹¹C]K-2が高い親和性でAMPA受容体に結合すること、2)*in vitro*の実験により、中枢神経系に発現しているAMPA受容体以外の受容体に結合しないこと、3)ラット脳においてAMPA受容体の発現を生物工学的手法により低下させると、[¹¹C]K-2 画像値の低下が観察されること等を見出しました。さらに、臨床研究により、1)[¹¹C]K-2画像は受容体への結合が平衡に達した状態を反映したものであること、2)てんかん手術症例患者において、[¹¹C]K-2画像値が、実際に存在するAMPA受容体量を反映したものであることを証明しました。これらの結果により、[¹¹C]K-2 がヒト生体脳において、AMPA受容体を可視化・定量化できるPETプローブであることが明らかになりました。これは、シナプス最重要分子であるAMPA受容体をヒト生体脳で可視化・定量化できる世界初の技術です*¹。

展望

AMPA受容体をヒトの生体脳で可視化できたことにより、精神・神経疾患の生物学的な基盤を分析し、その発症原因を説明することが可能になり、科学的根拠に基づいた革新的な診断・治療法の開発が格段に進むことが期待されます。開発したPET用のトレーサー[¹¹C]K-2 については、現在、てんかんの病巣(焦点)の診断薬として薬事承認を目指し、横浜市立大学附属病院を主機関として、多施設共同で医師主導試験を実施しています。また、本研究グループが昨年発表した脳卒中後のリハビリテーションの効果を促進する化合物(edonergic maleate)*²の治験にも、[¹¹C]K-2が機能回復のバイオマーカーとして応用されています*³。

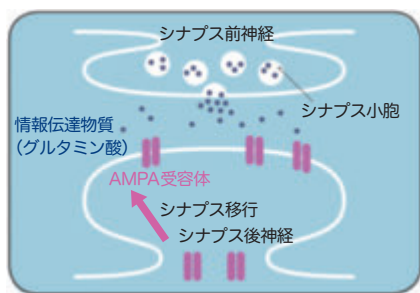


図1 AMPA受容体の役割とシナプスへの移行

シナプス膜上にイオンチャネルを形成→神経伝達物質であるグルタミン酸がシナプス前神経から放出され、シナプス後神経のAMPA受容体に結合→シナプスが応答するため、シナプス膜上のAMPA受容体の数が増えると更に応答が増強

てんかん患者A

てんかん患者B

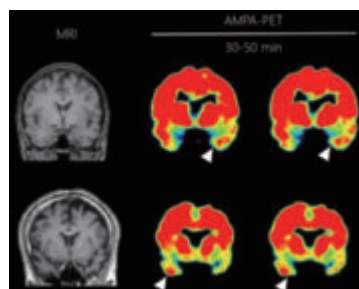


図2 てんかん患者のAMPA受容体分布(てんかん焦点の可視化)
てんかん手術を受ける患者の臨床上の病巣(焦点)(白矢印頭の部位)において[¹¹C]K-2の画像値が高くなっている、つまりAMPA受容体が多く集積していることが理解できます。

*¹ Miyazaki et al. Nature Medicine 2020. *² Abe et al. Science 2018. *³ 参照URL:<https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/20180406Takahashi.html>



脳情報動態の多色HiFi記録を実現する 超高感度カルシウムセンサーの開発に成功

動物で多種類の神経細胞活動を同時に読み取ることが飛躍的に向上

東京大学の尾藤晴彦教授を中心とする共同研究グループは、山梨大学の喜多村和郎教授らのグループと共同で、生きた哺乳類脳の神経発火活動・シナプス活動を計測するための超高感度・超高速Ca²⁺センサーの青、緑、黄及び赤色の『XCaMP』シリーズを開発しました。その結果、マウス生体内において高頻度発火神経細胞の発火パターンの読み取り及び3種の異なる細胞種の多重計測に成功しました。

取り組み

脳は複数の異なる神経細胞種が協調的な発火をすることにより機能を発揮し、脳情報は回路網における特定の細胞種の神経発火パターンにコードされていると考えられています。近年この脳情報を読み解く方法として、神経発火に伴うCa²⁺の細胞内流入を利用した蛍光Ca²⁺センサーによる神経活動イメージング法が急速に普及し、特定の神経細胞種に発現可能で長期観察可能な、遺伝子にコードされたCa²⁺センサー(以下GECI)が広く用いられています。しかし、従来の生体内で実用的なGECIは、緑色域、あるいは本研究グループが開発した赤色域(R-CaMP2)^{*1}のGECIのみであり、3種類以上の神経細胞種の協調的な発火を同時計測し、入力発火頻度、回数を読み取るには不十分でした。そのため、①青、緑、黄、赤色の4色、②キネティクスが早い、③発火回数と蛍光変化に線形関係、④広範囲のCa²⁺濃度を線形的に高感度検出する、GECIの開発が望まれていました(図1)。従来のGECIはCa²⁺濃度と蛍光強度の変化の関係であるHill係数が2~3付近で、複数発火に対し非線形的に蛍光強度が変化し、広範囲のCa²⁺濃度を検出することが困難でした。②-④を実現するため、超高速、高感度、Hill係数1かつダイナミックレンジが大きい多色GECIを作成することを目的としました。

成果

本研究グループは、従来のGECIのHill係数が線形性の指標である1を大幅に上回るのは、CaM結合領域として筋肉由来タンパク質のCa²⁺/CaM結合配列が原因という仮説を立てました。新たに神経細胞由来タンパク質CaMKKのCaM結合配列を参考にした新規配列を取り入れ、さらに多色化変異を加えることで、Hill係数が1付近の

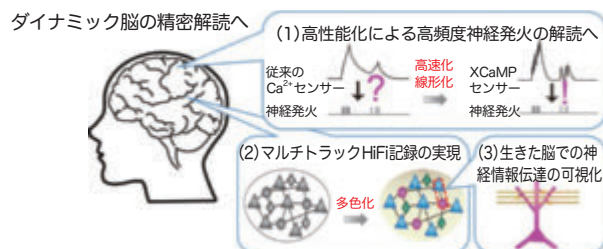


図1 XCaMPセンサー開発による本研究の意義

XCaMPセンサーの開発により、(1)従来のCa²⁺センサーでは困難であった生きた動物個体での発火パターンを解読できるようになる。(2)多色化により、3つの異なる細胞種の神経発火活動を同時に計測できる。(3)2つの神経細胞間の情報伝達の様子を可視化することができる。これにより、行動、記憶の過程における神経回路ネットワークの動作原理、Ca²⁺動態の異常が関連する疾患の原因解明や創薬スクリーニングにつながる事が期待される。

* 1 Inoue M, et al. (2015) Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. Nature Methods. 12: 64-70.

* 2 Inoue M et al. (2019) Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. Cell. 177: 1346-1360.

値で生体内Ca²⁺計測に有効な4色の線形GECIシリーズXCaMPを世界に先駆け作成しました^{*2}。

XCaMPの有用性を検証するために、マウス生体内大脳皮質錐体細胞の2光子イメージング法と電気生理法を同時に行い、全てのXCaMPセンサーが単一の活動電位を鋭敏に検出することを示しました。次にCa²⁺応答が最速のXCaMP-Gfoが、マウス生体内で高頻度発火するパルアルブミン(PV)陽性細胞の発火パターンを最も高精度に読み取れるGECIであることを示しました。また、初の生体内計測可能な青色GECIのXCaMP-Bにより、自由行動下においてXCaMP-GfとXCaMP-Rを組み合わせ、ファイバーフォトメトリー法でマウス前頭前野における異なる3つの神経細胞種(興奮性錐体細胞、抑制性PV陽性細胞、ソマトスタチン陽性細胞)の活動同時計測に初めて成功しました。さらに、XCaMP-YとXCaMP-Rを用いて生体内で初めて興奮性細胞の樹状突起と抑制性細胞の軸索の同時計測に成功しました。最後に、XCaMP-Rの光の組織内散乱が少ないことを利用し、大脳皮質を一切除去せず非侵襲的に海馬CA1領域の錐体細胞神経活動の直接計測を実現しました(図2)。以上のように、XCaMPを用いることにより、従来計測困難であった神経回路の脳情報動態を明らかにする新規の方法論を提示したと言えます。

展望

本成果は、生きた動物で多数の神経細胞活動を同時に読み取ることが飛躍的に向上したことを示すものです。今後複数細胞種の神経ダイナミクス破綻により発症すると考えられる自閉症や統合失調症等の精神疾患の神経基盤を明らかにすることが期待されます。Ca²⁺は全ての細胞機能に重要であることから、神経・精神疾患以外にもCa²⁺動態の異常が関連する循環器疾患、アレルギーなどの原因解明や創薬スクリーニングの精度向上につながる事が期待されます。

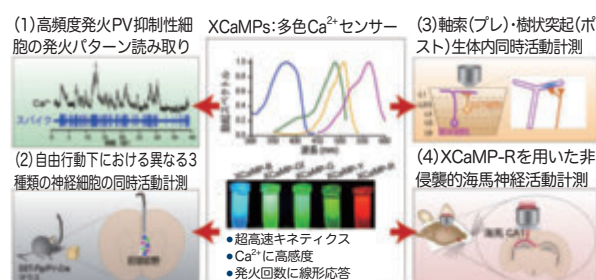


図2 XCaMPセンサー開発により得られた本研究の知見

超高速・高感度・線形性を特徴とする多色Ca²⁺センサーの『XCaMP』センサーを開発したことにより、(1)高頻度発火PV抑制性細胞の発火パターンの解読、(2)マウス自由行動下における異なる3種類の神経細胞の同時計測、(3)軸索から樹状突起への神経情報が伝達する様子の同時活動計測、(4)非侵襲的に脳深部である海馬神経活動計測に成功した。



健康診断でパーキンソン病・認知症の リスクを評価：早期発見・予防への足掛かり

前駆症状のアンケート調査でハイリスク者を抽出することに成功

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野雅央教授、服部誠客員研究員、国立長寿医療研究センターの鷲見幸彦病院長らの研究グループは、難治神経変性疾患の一つであるレビー小体病（パーキンソン病（PD）とレビー小体型認知症（DLB）を合わせた疾患概念）を対象にした臨床研究において、日本人の一般人口におけるレビー小体病の前駆症状（prodromal症状）の保有率を明らかにし、自覚症状を有しない50歳以上の健診受診者の5.7%に2つ以上の前駆症状を有するハイリスク者が存在することを見出しました。

取り組み

認知症を含む神経変性疾患では、異常蛋白質の蓄積が臨床症状の発症に10～20年以上先行して生じていることが明らかになってきており、発症前に病態を抑制することが重要であると認識されています。レビー小体病は、 α シヌクレインの神経細胞内の蓄積を病理学的な特徴とする神経変性疾患であり、パーキンソン病（PD）とレビー小体型認知症（DLB）を含む疾患概念です。レビー小体病では神経症状の発症10～20年前から便秘やREM期睡眠行動異常症（RBD）*、嗅覚低下などの前駆症状（prodromal症状）が出現することが注目されています。また、画像検査（ドーパミントランスポーターシンチグラフィ（DaT SPECT）やMIBG心筋シンチグラフィ）によりレビー小体病の早期診断が可能であることも明らかになりつつあります。

一方で、日本人の一般人口における前駆症状の保有率は、十分に明らかになっておらず、神経症状を発症する前のハイリスク者を抽出する方法は不明でした。名古屋大学の勝野教授らの研究グループは、健康診断の受診者に対してレビー小体病の前駆症状に関するアンケート調査を行い、ハイリスク者を抽出する試みを行いました。

成果

久美愛厚生病院（岐阜県高山市）とだいでうクリニック（愛知県名古屋市）の健診センターと連携し、これらの施設の健診受診者（年間12,378人）を対象とし、レビー小体病の前駆症状に関する自記式調査票（RBDSQ-J、SAOQ、SCOPA-AUT日本語版など）を用いた調査を行った結果、4,953人の健診受診者から回答が得られました。自記式調査票に回答した、自覚症状がない受診者のデータを解析

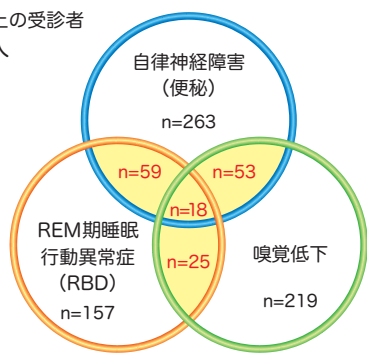
した結果、50歳以上の2,726人の受診者の5.7%にあたる155人が、RBD、嗅覚低下、自律神経障害（便秘）のうち、2つ以上の前駆症状を有しているレビー小体病ハイリスク者であることが明らかになりました（図1）。

これらのハイリスク者では、うつや日中の眠気といった他の前駆症状のスコアも高値であり、レビー小体病患者に広い範囲で類似した前駆症状を有していました（表1）。また、男性のハイリスク者ではヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリットなどの貧血に関するマーカーや、総コレステロール、LDLコレステロールが低値でした。先行研究において、貧血や低コレステロールは将来のPD発症のリスク因子であることが報告されており、本研究で抽出されたハイリスク者でも同様の結果が得られました。自覚症状がない者は病院を受診しないため、神経症状がないハイリスク者を通常診療で同定することは困難ですが、健康診断制度と連携したレジストリを活用することで、神経変性疾患・認知症のリスク評価が可能であることが示されました。

展望

本研究の結果、50歳以上の健診受診者の中にレビー小体病のハイリスク者が5.7%存在することが明らかになりました。その後、本研究グループは質問紙によって抽出したハイリスク者に対して、運動機能、認知機能、生理検査、画像検査等の二次精査を実施しており、神経症状を有しないもののDaT SPECTやMIBG心筋シンチグラフィなどのレビー小体病に特徴的な画像の異常を呈する者が存在することを見出しています（未発表）。2020年度から、画像異常を有するハイリスク者に対して、疾患の発症を遅らせる先制治療の特定臨床研究（臨床試験）を開始します。

50歳以上の受診者
2726人



155人(5.7%)に2つ以上の症状 ➡ ハイリスク者

図1 質問紙調査によるハイリスク者の同定

	50歳以上全体	ハイリスク群	正常群
受診者数(n, M:F)	2726(1531:1195)	155(113:42)	1653(900:753)
年齢(歳)	58.8 ± 6.2	61.4 ± 7.1	58.6 ± 6.0
PASE(身体活動量)	132.7 ± 82.9	123.1 ± 79.5	133.5 ± 83.0
SCOPA-AUT(自律神経障害)	5.3 ± 4.2	12.5 ± 5.2 [†]	3.6 ± 2.5
SAOQ(嗅覚, %)	96.1 ± 11.9	82.4 ± 19.8 [†]	99.5 ± 1.6
RBDSQ(RBD)	1.9 ± 2.0	5.0 ± 2.7 [†]	1.3 ± 1.2
BDI-II(うつ)	6.6 ± 6.2	12.0 ± 8.3 [†]	4.5 ± 3.8
ESS(日中の眠気)	7.6 ± 4.3	9.6 ± 5.0 [†]	6.3 ± 3.2

[†] 正常群に対して統計学的優位差あり(p < 0.001)

表1 ハイリスク群の前駆症状

* REM期睡眠行動異常症(RBD)：レム睡眠(浅い眠り)中に筋肉を抑制する神経の働きが悪くなり、夢の中の行動がそのまま寝言や体動となって現れる病気。



新型コロナウイルスの感染阻止が期待される 既存薬ナファモスタットの同定

J-GRIDの基礎研究の成果が新型コロナ感染症の臨床研究へ

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)はパンデミックとなり、人類の生活は著しく制限されています。東京大学の井上純一郎教授の研究グループは、コロナウイルスの細胞侵入過程である膜融合を定量化する技術を薬剤スクリーニングに応用し、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染を強力に阻止する既存薬ナファモスタットを同定しました。現在、COVID-19の治療薬候補として期待され、特定臨床研究が進行中です(2020年9月時点)。

取り組み

東京大学医科学研究所は、2005年J-GRID(感染症研究国際戦略プログラム)のもと北京の中国科学院生物物理研究所および微生物研究所に日中連携研究室を設け、教員の常駐による中国研究者との綿密な連携のもと感染症研究を進めてきました。2010年、生物物理研究所との連携で、外膜ウイルスであるHIV-1が細胞侵入する際に誘導する外膜と細胞膜の融合をモデル化した、細胞融合をリアルタイムで定量するDual Split Protein(DSP)融合系を開発しました(図1)。ついで2016年、DSP融合系を中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)に応用し、ウイルスの感染阻害剤を同定する目的で、膜融合阻害剤をハイスループットスクリーニングする系を確立しました。実際に1,017の既存薬を含む米国FDA承認化合物ライブラリーの中から、1~10nMで膜融合を阻害するナファモスタットを見出しました(図2)。ナファモスタットは、MERS-CoVの気道由来Calu-3細胞へ感染を1nM程度で強力に阻害します。MERS-CoV外膜のSタンパク質は、細胞膜のセリンプロテアーゼTMPRSS2で切断されることで活性化され膜融合を誘導します。これらの研究成果は、ナファモスタットが、TMPRSS2を強力に阻害することでSタンパク質の活性化および膜融合を阻害し最終的にウイルス感染を抑えることを示しており、2016年に米国微生物学会刊行のAntimicrobial Agents and Chemotherapyに発表されました。

成果

2020年1月上旬SARS-CoV-2の塩基配列が中国のグループから発表され、受容体はACE2で、Sタンパク質がTMPRSS2により

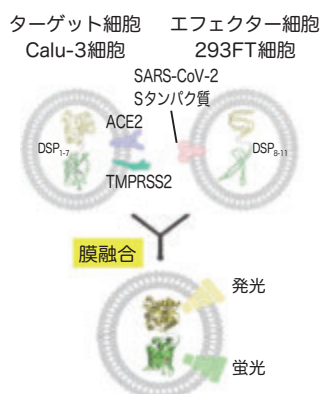


図1 細胞融合をリアルタイムで定量するDSP融合系

SARS-CoV-2のSタンパク質による細胞融合に伴いDSPが光や蛍光を発する。

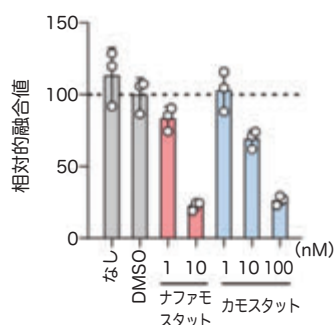


図2 ナファモスタットによる膜融合の抑制

SARS-CoV-2のSタンパク質による細胞融合をナファモスタットは1-10nMで抑制する。カモスタットは同程度の抑制に10-100nM必要である。

活性化されることが予想されました。

このことは4年前に井上教授らがMERS-CoVで同定したナファモスタットがCOVID-19治療に有効である可能性を示唆します。そこでSARS-CoV-2のSタンパク質による膜融合に対するナファモスタットの効果を確認した結果、MERS-CoVと同様に1~10nMで顕著な阻害効果を示しました。一方、ドイツのグループがSARS-CoV-2感染阻害に有効であると報告したカモスタットは同程度の阻害に10~100nM程度必要でした(図2)。4月からは新興・再興感染症研究基盤創生事業(海外拠点研究領域)において、ナファモスタットが気道由来Calu-3細胞へのSARS-CoV-2感染を10nM程度で強力に阻害することを見出しました(図3)。ナファモスタットの持続的点滴静注による血中濃度は平均100~140nM程度であり、さらにラットの実験から、肺胞上皮細胞付近での濃度が数μMに到達する可能性があることから、ナファモスタットのin vivoでの抗ウイルス効果は十分に期待されます。これらの研究成果は、2020年国際ウイルス学雑誌Virusesに発表されました。

展望

臨床でのCOVID-19治療に対する効果に関しては、ファビピラビルとの併用での観察研究で有効性を示唆する結果が得られ、特定臨床研究も東大病院を中心に進行中です。

また、今後はDSP融合系で新たなスクリーニングを実施することで、より安定なTMPRSS2阻害剤や作用点の異なる感染阻害剤の開発を目指しています。さらに、中国および周辺アジア諸国で流行中のSARS-CoV-2のゲノムの変異情報を解析することで、本ウイルスの伝播・流行の様態および変異のウイルス感染・増殖への影響を解明する予定です。

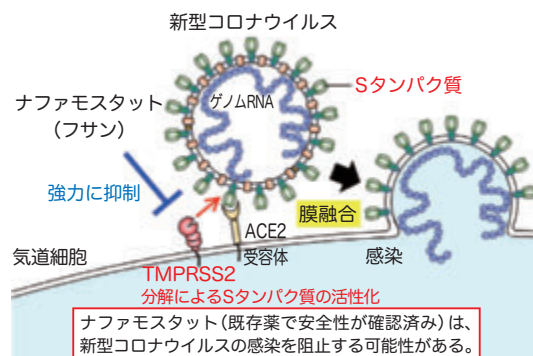


図3 ナファモスタットによるSARS-CoV-2感染阻止

SARS-CoV-2のSタンパク質は細胞膜上のTMPRSS2に切断されることで活性化され膜融合を誘導する。ナファモスタットはTMPRSS2を強力に抑制することで膜融合を抑制し感染を阻止する。

研究開発成果の最大化に向けたマネジメント環境

オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

再生医療実現プロジェクト

疾病創出に向けたシステム医療実現プロジェクト

ジャパン・キャンサーリサーチプロジェクト

脳と心臓の健康大国実現プロジェクト

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

健康医療戦略の推進に必要な研究開発事業



マラリア原虫の分化の引き金となる宿主因子を解明

—既存の医薬品がマラリアの予防薬となる可能性を示す結果—

マラリアはエイズ、結核とならぶ3大感染症の一つで、世界で年間40万人以上の死者が出ている原虫症で、蚊が媒介しています。大阪大学の山本雅裕教授らの国際共同研究グループは、マラリア原虫が蚊から出た後、宿主に感染し肝臓の中で赤血球期原虫に分化する仕組みを解明しました。これは新たなマラリア予防薬の開発に役立てられる研究成果です。

取り組み

マラリアは、結核、エイズとともに三大感染症と呼ばれるヒトの代表的な感染症の一つです。アフリカや東南アジア、中南米を中心に年間40万人以上がマラリアによって死亡しているとされますが、未だ決定打となる抗マラリア薬やワクチンの開発には至っていません。マラリアは、蚊に媒介されるマラリア原虫によって引き起こされます。マラリア原虫には、蚊の体内に潜伏する「昆虫期」と、マラリアの症状を引き起こす「赤血球期」の間に、蚊の唾液腺から宿主内に放出された昆虫期原虫（スポロゾイト）がまず宿主の肝臓へと移動して肝臓細胞に侵入した「肝臓期」と呼ばれる3つの異なるステージがあることが知られています。肝臓期では、スポロゾイトが赤血球原虫（メロゾイト）に分化します。このスポロゾイトがメロゾイトに分化する宿主メカニズムについては、これまで全く分かっていませんでした。今回、大阪大学の山本雅裕教授らは、肝臓細胞に侵入したスポロゾイトがCXCR4を誘導し、肝臓細胞でのカルシウムイオン濃度の上昇を引き起こして、メロゾイトへと分化することを見出しました。つまり、蚊から宿主に注入されたマラリア原虫が宿主内で血液中に出てマラリアという病気を起こすのに、宿主肝臓細胞のCXCR4が重要な役割を果たしているということです。

成果

肝臓期のマウスのマラリア原虫が分化する際に宿主の肝臓細胞でCXCR4の発現が誘導することを見つけました。次に肝臓細胞でのCXCR4の役割を調べ、CXCR4を欠損させた肝臓細胞ではスポロゾイトはこれらの細胞に進入できても分化が進まないこと

から、CXCR4がマラリアの分化に重要であることがわかりました。では、なぜCXCR4が必要なのでしょう？ケモカイン受容体であるCXCR4は、活性化すると細胞内カルシウムイオン濃度が上昇します。野生型細胞ではスポロゾイト感染によりカルシウムイオン濃度の上昇が認められましたが、CXCR4欠損細胞ではスポロゾイト感染によるカルシウムイオン濃度の上昇は全く認められませんでした（図1A）。

また肝臓細胞に感染させていない状態のスポロゾイトを高カルシウムイオン溶液で培養すると、スポロゾイトからメロゾイトへの分化が起きました。これらの結果から、CXCR4によるカルシウムイオンの上昇がスポロゾイトからメロゾイトへの分化を決定することがわかりました。ヒトで熱帯熱マラリアを起こすマラリア原虫のスポロゾイトのメロゾイトへ分化にも肝臓細胞のCXCR4が重要であることも示しました（図1B）。

展望

この研究によって、マラリア原虫は蚊から宿主内に侵入し肝臓に感染した後、宿主のCXCR4を利用して肝臓細胞のカルシウムイオン濃度を上げ、赤血球期原虫になるという分化メカニズムが解明されました（図2）。この研究では、CXCR4阻害剤を予め投与したマウスではスポロゾイト感染後の生存率が改善しました。このCXCR4阻害剤は他の疾患の治療のために既に医薬品として使われていることから、マラリア薬としてドラッグリポジショニングすることによって、アフリカ・東南アジア・南米の発展途上国を中心に猛威をふるうマラリアの新たな予防薬となることが期待されます。



図1 CXCR4依存的なマラリア原虫感染肝臓細胞内カルシウムイオン濃度上昇とマラリア原虫の分化

マラリア原虫のスポロゾイトが感染した肝臓細胞ではCXCR4依存的に細胞内カルシウムイオン濃度が上昇することを示す図(A)とヒトのマラリア原虫の分化がCXCR4依存的であることを示す図(B)。

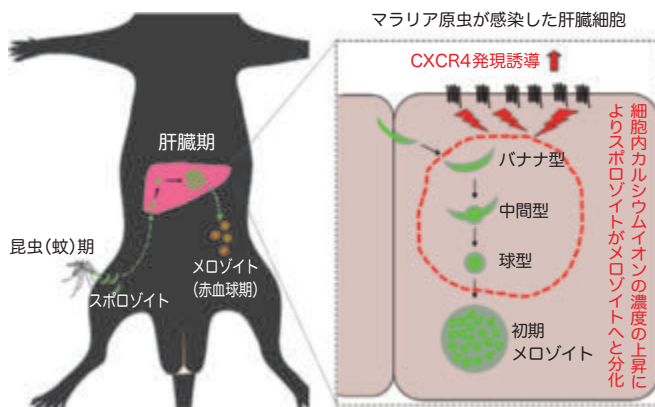


図2 肝臓でのスポロゾイトからメロゾイトへの分化を制御する宿主因子CXCR4の同定



様々なインフルエンザを防御する 抗体誘導法の開発

万能インフルエンザワクチンへの応用の期待

インフルエンザウイルスは、過去に新型コロナウイルスによる世界的大流行を引き起こすとともに、毎年世界中で数十万人の超過死亡を引き起こす原因ウイルスです。国立感染症研究所免疫部の高橋宜聖部長、安達悠主任研究官らの研究グループは、様々なインフルエンザウイルス亜型を防御することが可能な交差防御抗体を発見するとともに、この抗体を誘導しやすい改変型ワクチン抗原を特定しました。

取り組み

現行のインフルエンザワクチンは、ワクチンと同じ型のウイルスに対して効果がありますが、他の型のウイルスに対して十分な有効性が得られません。そのため、季節性・鳥インフルエンザなどの異なるインフルエンザウイルス全てに有効な万能インフルエンザワクチンの創出が望まれています。

本研究グループは、インフルエンザウイルスを感染させたマウスモデルにおいて、さまざまな型のインフルエンザウイルスを防御可能な“交差防御抗体”が誘導されることに着目して研究を進めてきました。その結果、インフルエンザウイルスが複製する気道部位において交差防御抗体が誘導されやすいことをこれまでの研究で明らかにしていました。本研究では、従来の研究成果を発展させ、ハイスループットな手法によって網羅的な解析を実施することで新しい交差防御抗体を見出しました。さらに、この交差防御抗体を誘導しやすいワクチン抗原の創出を目指しました。

成果

インフルエンザウイルスに対する防御抗体の多くは、ウイルス表面のヘマグルチニン抗原に結合することが知られています。本研究グループが見出した交差防御抗体もヘマグルチニン抗原に結合しますが、通常の防御抗体と異なり、ヘマグルチニン抗原の内側に隠れた領域を認識することを明らかにしました。

この構造的特徴のため、通常のヘマグルチニン抗原を含む現行のワクチン抗原では、交差抗体を発現するリンパ球に結合して活性化することができません。しかし、酸性処理を施すことで構造を変化させた改変型ヘマグルチニン抗原では、内側の抗原領域が露出し、交差抗体陽性のリンパ球が抗体を産生できることを明らかにしました。(図1)。

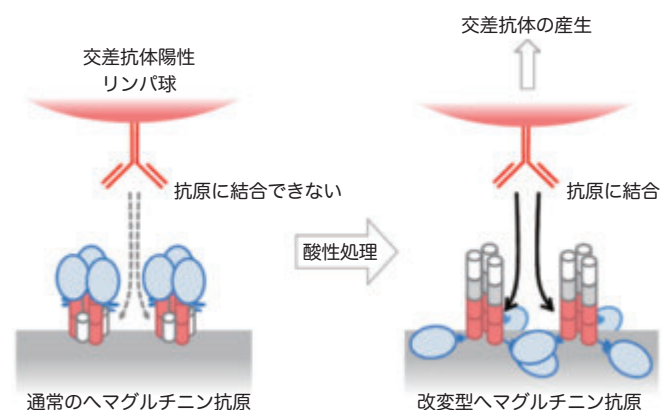


図1 通常のヘマグルチニン抗原に酸性処理を施した改変型では、隠れていた抗原領域が露出する

現行ワクチン(通常のヘマグルチニン抗原を含む)と、改変型ワクチン(改変型ヘマグルチニン抗原を含む)をそれぞれヒト化マウスに接種すると、改変型ワクチンではヒト交差防御抗体が誘導されることを確認しました(図2)。

加えて、このヒト交差防御抗体の中には、季節性インフルエンザウイルス(H3、H1)と鳥インフルエンザウイルス(H7、H5)を含む複数の型に強く結合する抗体が含まれていることを突き止めました(図3・左)。このヒト交差防御抗体には、鳥インフルエンザウイルスの感染に伴うマウス死亡を阻止する効果があることも確認できました(図3・右)。

展望

現在、万能インフルエンザワクチンの実用化が世界中で切望されています。本研究で見出した改変型ワクチンは、少なくとも動物モデルにおいてヒト交差防御抗体を効率的に誘導できることが確認できました。さらに、この改変型ワクチンは、現行ワクチン抗原から比較的簡単な手順で作製することが可能であり製造面でもメリットがあると考えられます。

今後、このワクチンの安全性・有効性を非臨床・臨床試験で検証することで、本研究結果が日本発の万能インフルエンザワクチンに繋がることを期待されます。

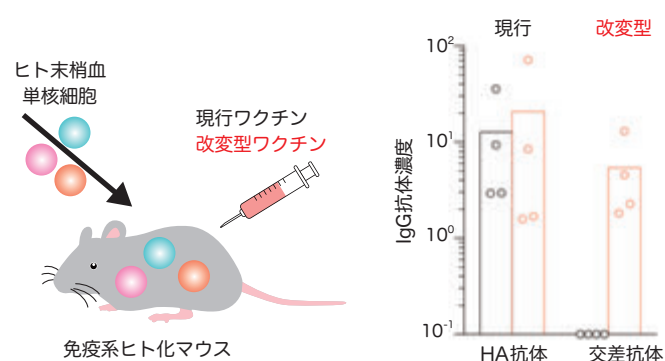


図2 改変型ワクチンをヒト化マウスに接種すると、ヒト交差防御抗体が誘導できる

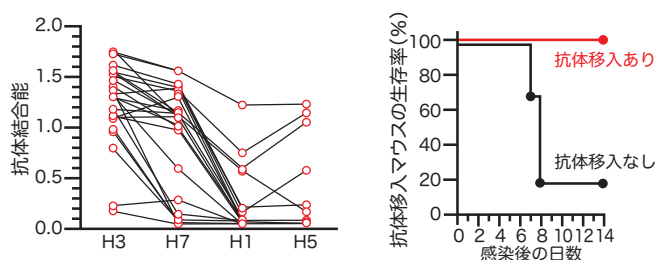


図3 発見したヒト交差防御抗体は、季節性・鳥インフルエンザを含む複数の亜型をカバーし感染を防御する



世界で初めて「イントロン変異による常染色体劣性STAT1完全欠損症」を発見

遺伝子発現の新解析法で遺伝性疾患の診断率向上、早期診断治療の可能性

岡田賢(広島大学大学院医系科学研究科教授)、小林正夫(同名誉教授)、坂田園子(同大学院生)らの研究グループは、東京医科歯科大学、小原収(かずさDNA研究所)、St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases(ロックフェラー大学)との共同研究により、これまでに世界で5家系7症例しか報告されていない常染色体劣性STAT1完全欠損症を同定、遺伝性疾患の診断におけるターゲットRNAシーケンスの有用性を実証しました。

取り組み

常染色体劣性STAT1完全欠損症(AR-STAT1完全欠損症)は、先天的な免疫機構の障害により発症する原発性免疫不全症候群(PID)の一つです。STAT1遺伝子の機能が完全に失われることで発症し、患者はウイルス、マイコプラズマによる重篤な感染症を繰り返し、致死的な経過をたどります。これまでに世界で5家系7症例しか報告されておらず、国内での報告はありませんでした。予後不良の疾患ですが、造血幹細胞移植により根治が見込めるため、早期に遺伝子診断を行い適切な治療を行うことが重要となります。遺伝子診断には、エクソン領域を中心にゲノム情報を網羅的に解析する「全エクソーム解析(WES)」という技術が用いられます。しかしながら、PID患者の約2/3はWESを実施しても診断に至らず、これらの未診断例に対する診断法の確立が課題とされてきました。岡田賢らの研究グループは、網羅的遺伝子発現解析である『ターゲットRNAシーケンス』とWESを併用することで、世界に先駆けてAR-STAT1完全欠損症を同定することに成功しました。さらに本研究で、遺伝性疾患の診断におけるターゲットRNAシーケンスを用いた遺伝子発現解析の有用性を実証することができました。

成果

岡田賢らの研究グループは今回、BCGワクチンにより全身性の感染症を発症した患者の原因検索のため、PID発症に関与することが知られている426個の遺伝子の発現を網羅的に解析する『ターゲットRNAシーケンス』を実施しました。その結果、STAT1遺伝子の発現が著明に低下していることを発見

しました(図1)。得られた結果に基づきWESのデータを再解析したところ、STAT1遺伝子のイントロン領域に存在する変異を同定することができました。遺伝子のなかで、タンパク質を作るための情報を持つ部分はエクソン、それ以外の部分はイントロンと呼ばれ、多くの遺伝性疾患はエクソン領域の変異で発症します。WESはエクソン領域を中心に解析を行う手法であるため、イントロン領域に存在する変異は容易に見逃されてしまいます。遺伝子が働く際、イントロンは切り捨てられ、エクソンのみが繋がったmRNAが形成されます(この現象をスプライシングと呼びます)。本研究では、ターゲットRNAシーケンスにより『イントロン領域の変異にともなう、二次的なmRNAの変化』を検出することで、見逃されがちなイントロン変異を同定することができました(図2)。本症例で同定された2つのイントロン変異は過去に報告がない変異でした。解析を進めた結果、両変異によりSTAT1タンパクが欠損することが明らかとなりました(図3)。患者で認めた難治性のマイコプラズマ感染症や、重症ウイルス感染症も、今回の遺伝子解析の結果と合致すると判断しました。

展望

本研究で、イントロン領域の変異を原因とする世界初のAR-STAT1完全欠損症の症例を同定することに成功しました。WESによって診断確定に至らないPID症例に対して、ターゲットRNAシーケンスを実施することで、診断率の向上、早期診断の実現が期待されます。

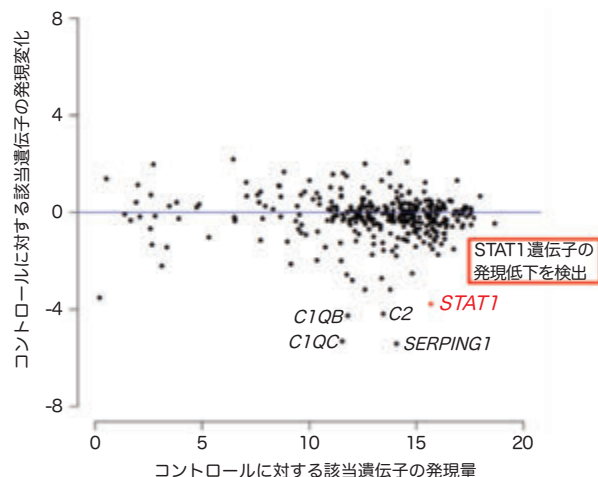


図1 ターゲットRNAシーケンスによるPID発症に関連する遺伝子(426遺伝子)の発現状況

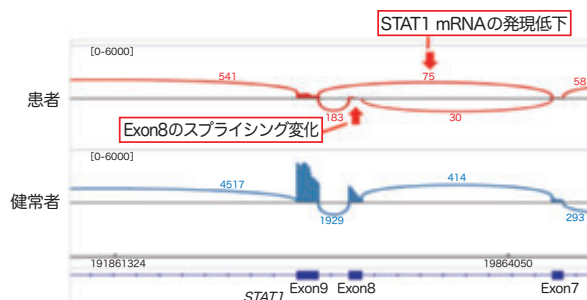


図2 ターゲットRNAシーケンスを用いたスプライシング解析

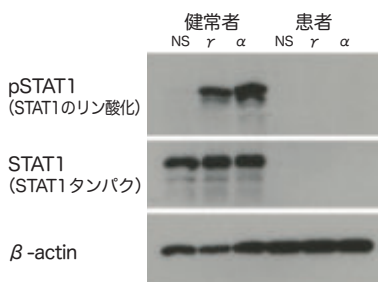


図3 STAT1タンパクの解析



神経核内封入体病の原因遺伝子を同定

ロングリード・シーケンサーにより遺伝性疾患の原因遺伝子を解明

曽根淳(国立病院機構鈴鹿病院 第二脳神経内科医長)、松本直通(横浜市立大学大学院医学研究科 教授)、祖父江元(名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授)らは、ロングリード・シーケンサーを用いた新しい解析手法により神経核内封入体病の原因遺伝子を同定しました。また、辻省次(東京大学医学部附属病院 特任教授)、石浦浩之(同助教)、森下真一(同大学大学院新領域創成科学研究科 教授)らは新規の解析手法を駆使し、神経核内封入体病を含む3疾患の原因遺伝子を同定しました。

取り組み

神経核内封入体病(NIID)は、全身の様々な臓器の細胞核に広く「封入体」と呼ばれる異物の存在が認められる疾患で、近年、認知症を示す神経変性疾患の一つとして注目されています。発症年齢は幼少期から高齢まで幅広く分布し家族性の発症もあることが知られていましたが、原因遺伝子は明らかではありませんでした。今回、2つの研究グループは、臨床像の類似性から特定のリピート配列の伸長の予測に基づくアプローチ、あるいは、ロング・リードシーケンサー(LRS)を用いて伸長リピート配列の探索を行うなど、異なるアプローチにより、リピート配列の伸長変異を発見しました。両グループは、それぞれ、LRSを駆使することにより、伸長リピート配列のゲノム構造を正確に決定しました。2つのグループは、LRSを有効に活用し、それぞれ独自のアプローチに基づき、神経核内封入体病の原因の解明を実現しました。

成果

曽根らのグループは大家系の連鎖解析から責任領域を1p22.1-q21.3領域まで絞り込んだ後、LRSを用いて全ゲノム解析を行い同領域の異常を探索、神経核内封入体病の原因がNOTCH2NLC遺伝子のDNA塩基配列GGC繰り返し配列の異常伸長(リピート伸長)であることを発見しました(図1)。さらにCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術と、ナノポアシーケンサー(LRSの一つ)を用いてリピート伸長を詳細に解析したところ、

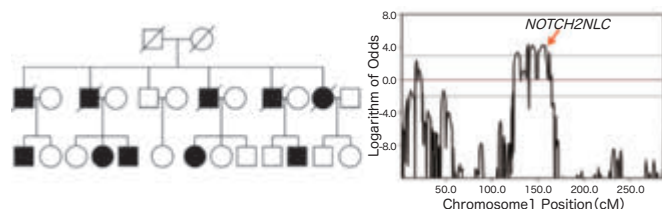


図1 大家系を用いて責任領域を1p22.1-q21.3に特定

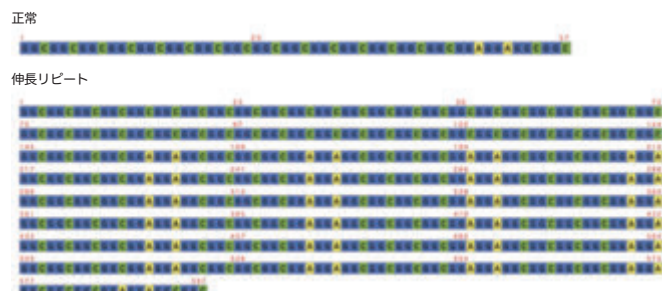


図2 ナノポアシーケンスによるリピート構造の決定

認知症を主症状とする場合はGGCのみのリピート伸長がみられるのに対して、末梢神経症状を主症状とする場合はGGCの繰り返しに加えてGGA配列が含まれることを明らかにしました(図2)。これは、リピート配列の違いにより主症状が異なる可能性を示唆するものです。

辻らのグループはショートリード・シーケンサーの解析データから未知のリピート伸長を効率良く検出できるプログラム(TRhist)を開発し、神経核内封入体病の原因がNOTCH2NLC遺伝子のCGGリピート伸長であることを見出し、LRSによりその構造を決定しました。さらに、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー(OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)においても、原因遺伝子を特定し、神経核内封入体病と同様にCGGリピートの異常伸長を突き止めました。これは、臨床像に共通点が認められる疾患において、伸長CGGリピートによってもたらされる共通した病態が存在することを示す画期的な発見でした(図3、4)。

展望

世界に先駆けて、国内2つの研究グループが神経核内封入体病の原因遺伝子を同定し、遺伝性疾患の原因遺伝子解明におけるLRSの有用性を示しました。共通の症状をもつ異なる疾患に同じリピート配列の異常伸長がみられること、さらに同一疾患であってもリピート配列の一部の違いが症状の多様性につながることを示されました。この成果は、依然数多く残されている原因不明の神経筋疾患の解決に向けた大きな一歩となると期待されます。

(注: リピート配列の表記法は、それぞれのグループで、GGCあるいはCGGリピートと記載されていますが、同じ配列を指しています。)

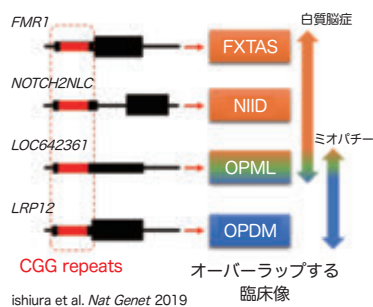
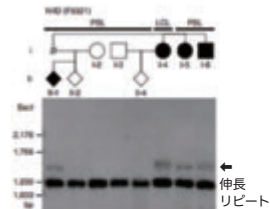


図3 3疾患でCGGリピート伸長変異を発見

臨床像に共通点を有するNIID、OPML、OPDMにおいて、CGGリピート伸長変異が原因であることを発見

サザンブロット解析



PacBioによるロングリード解析
CAGGAGGAGGGGAGGAGGAGA
GTGGGGCTCCTATCGGGAC
CCCCCCCCATGTGGATCTGC
CCAGG (CGG)₁₅₅CGACCGAG
AAGATGCCCGCCCTGCGCCGC
TCTGCTGTGGGCGCTGCTGGC
GCTCTGGCTGTGCTG

図4 ロングリード解析によるリピート伸長変異の発見

研究開発成果の最大化に向けたマネジメント環境

オールジャパンでの医療機器創出プロジェクト

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

再生医療実現プロジェクト

疾病臨床に向けたゲノム医療実現プロジェクト

ジャパン・キャンサーリサーチプロジェクト

脳と心臓の健康大国実現プロジェクト

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

健康医療戦略の推進に必要な研究開発事業



筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する高用量メチルコバラミン筋注の第3相臨床試験

ALSの平均余命の延長が期待される製剤の医師主導治験開始

国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部の梶龍児特命教授らの研究グループは、高用量メチルコバラミン筋注が筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症後1年未満の生存期間を非投与群に比べて延長することを明らかにしました。本研究成果によりALSの新しい治療法として導出先企業による製造販売承認申請が予定されています。

取り組み

ALSは難治性神経疾患の一つで、上位・下位運動ニューロンの障害による筋萎縮と筋力の低下を特徴とする進行性の疾患です。歩行困難、言語障害、嚥下障害および呼吸障害などの症状があり、本人の意識や知覚が正常であるにも関わらず、生活やコミュニケーションの自由が阻害されるため、生活の質(QOL)は著しく低下します。また、経過には個人差があるものの、発症から死亡ないしは呼吸器装着までの期間(イベント発生)は20~48か月であると報告されています。(日本神経学会:筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013)

ALSの治療には現在、内服薬のリルテック®錠(リルゾール)と点滴静注薬のラジカット®(エダラボン)のみが保険適用薬として承認されていますが効果は限定的で、生存期間と機能障害の進行抑制の両方を達成する薬剤はまだ確立されていません。

高用量メコバラミン(E0302)は、ALSを対象とした第II/III相試験(E0302-J081-761)にて、発症1年未満の部分集団でイベント発生

率(非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡)までの期間の延長及びALSの機能評価スケールであるALSFRS-R合計点の低下の抑制に用量反応性が示唆されていました(図1)。この結果を踏まえ、梶龍児特命教授らは発症1年以内のALS患者を対象に「高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第III相試験-医師主導治験-」(JETALS)(E0302-TOK-763)を計画し、全国25施設による多施設共同(図2)、ランダム化、プラセボ対照二重盲検並行群間試験として2017年11月~2019年10月までの症例登録期間に観察期203例、治療期130例を組み入れ、目標の治療期128例を達成しています(図3)。

成果

プロトコル遵守のうえ計画通りに医師主導治験を実施し(図3)、目標例数の128例を超える130例の組み入れに成功しました。この組み入れ症例についてデータ固定の上、契約期間内に有効性、安全性に関する解析を実施しています。

展望

現在、導出先企業において本治験結果を用いた製造販売承認申請の準備が進められています。

E0302によるALS患者への治療が承認されることで、早期に治療をされたALS患者における生存期間や呼吸器装着までの期間の延長につながるるとともに、症状の進行を抑制が期待できる新しい治療選択肢となります。

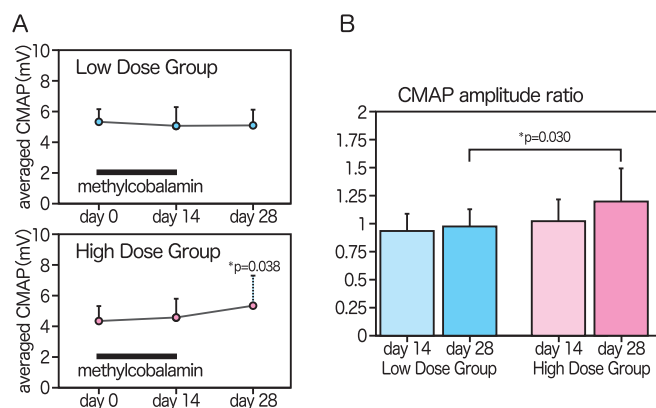


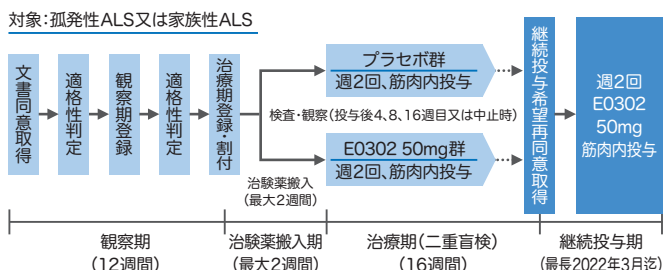
図1 研究の背景

- 各々12人のALS患者に対してメコバラミン高用量(25mg)もしくは低用量(0.5mg)を連続14日間筋注投与。
- 高用量群で有意にCMAPが増大。

R Kaji, et al. Muscle & Nerve 1998.



図2 実施体制



選択基準 (抜粋)	除外基準 (抜粋)
● 孤発性又は家族性ALSと診断 ● 同意取得時の年齢が20歳以上 ● ALS発症から1年以内(患者が症状を自覚した日を基点とする) ● ALSの重症度基準で重症度1度又は2度(日常生活、就労が独力で可能) ● 検査及び投薬のための外来通院可能	● 気管切開を施行している ● 非侵襲的呼吸補助装置の装着あり ● 観察期登録4週以内にエダラボン使用 ● ビタミンB12欠乏に基づく神経症状 ● 認知機能障害を有する ● 重篤な合併症を有する ● 悪性腫瘍を有する

図3 試験デザイン



診療画像を集積したデータベースを構築し 画像診断を支援する人工知能を開発

多様な臨床画像を用いた人工知能プロトタイプを開発

診療画像を扱う6つの学会と国立情報学研究所は、診療画像の大規模データベースおよび共通プラットフォームを構築し、医療ニーズを見据えた人工知能(AI)の研究開発を行っています。診療画像を用いた診断支援は、2017年に開催された、厚生労働省「保健医療分野におけるAI活用推進懇談会」においてAI開発を進めるべき重点領域にも選定されており、日本の医療技術の強みが発揮できる領域として期待されています。

取り組み

近年、医療分野においてもディープラーニングを用いたAI開発は大きな注目を集めています。特に診療画像を用いた診断支援AI開発の領域では、海外の大手企業がその開発を加速し、日本でも画像診断支援AIが医療機器として承認されるなど、世界中で激しい開発競争が繰り広げられています。

本事業では、日本病理学会、日本消化器内視鏡学会、日本医学放射線学会、日本眼科学会、日本皮膚科学会、日本超音波医学会の6つの学会でデータベース基盤を、国立情報学研究所でAI開発のための共通プラットフォームを構築しています。

これまでに、画像診断を支援するための多くのAIプロトタイプが開発され、実用化に向けた研究が進められています。また、この共通プラットフォームでは、AI開発のための情報・技術の共有に加えて、複数の医療機関での情報共有や、地域医療を支援するための社会実装およびプロトコルの標準化など、学会間の共通の課題についても協働する体制を構築してきました(図1)。

成果

■ データ基盤の構築

データベース間の情報連携を可能にするためのデータ収集方法の標準化や、質の担保されたデータを継続的に収集する体制の構築、さらには匿名化や倫理面に関する課題の抽出とその解決法を提示する研究などを推進し、大量のデジタル診療画像を集積するデータベースを構築しました。

これまでに、6つの学会でそれぞれの学会に特有の診療画像を収集するためのデータベースを開設し、その集めた診療画像の総数はす

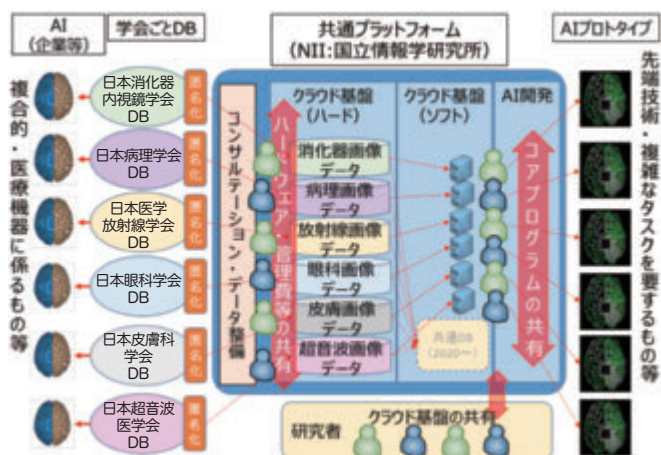


図1 臨床画像情報基盤の全体像

で1億枚を超えています。また、国立情報学研究所には、匿名化した医療画像データを格納するファイルサーバーと機械学習を行う計算サーバーから構成されるオンラインプラットフォームを構築しました。

■ AIプロトタイプの開発

専門医とAIの研究開発者が、開発するAIの「対象疾患とその特徴」やAIに求められる「診断補助・治療方針の提案・鑑別などのタスク」、さらにはAI開発に必要な「診断名・検査値・他画像データなどの付帯情報」ならびに「症例の抽出方法」などについて密に連携して協議することにより、医療現場のニーズを指向したAIを開発してきました。これまでに、胃生検のデジタル病理画像から胃がんの病理診断を支援するAI(日本病理学会)、胃の内部を31部位に分類し上部内視鏡検査の見落としを防ぐ逸脱監視AI(日本消化器内視鏡学会)、くも膜下出血を検出するAI(日本医学放射線学会)、眼底写真を用いて緑内障を鑑別するAI(日本眼科学会)、多様な皮膚画像に対して疾患候補を挙げるAI(日本皮膚科学会)、肝腫瘍の診断AI(日本超音波医学会)などの様々なAIプロトタイプが開発されました。さらには、日本病理学会では、上記の胃生検病理診断AIエンジンを病理医不足が深刻な福島県内の7病院で組織した遠隔病理診断ネットワークに導入し、機能確認ならびに施設間で異なる標本の質や色味によるAI診断への影響・補正などを実証する実験を行い社会実装しました(図2)。

展望

本事業では、これまでに構築したデータベース基盤及び共通プラットフォームを用いて、医療ニーズに即したAIの研究開発を推進します。また各学会では、持続的なデータエコシステムを構築するために収集した診療画像データを用いた企業等との共同研究、AIの実用化・社会実装、データ提供者へのインセンティブの付与などを検討しています。

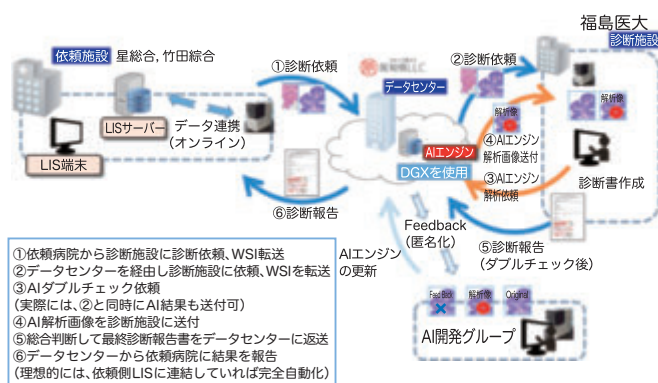


図2 遠隔病理診断ネットワーク(福島モデル)でのAI実装

研究開発成果の最大化に向けたマネジメント環境

オールジャパンでの医療機器創出プロジェクト

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

再生医療実現プロジェクト

疾病領域に向けたAI医療実現プロジェクト

ジャパン・キャンサーリサーチプロジェクト

脳と心臓の健康大国実現プロジェクト

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

健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業



妊娠中の食物繊維摂取が子の肥満発症の抑制につながることを解明

妊娠中の母親の腸内細菌叢が子のエネルギー代謝機能の成熟に関与

東京農工大学の木村郁夫教授（現京都大学教授）らと慶應義塾大学の長谷耕二教授らの研究グループは、妊娠中の母親の腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸が胎児の発達に影響を与えることで、出生後の子の代謝機能の成熟に関与し、肥満発症の抑制に繋がることを明らかにしました。周産期における母親の食生活や腸内環境の改善など、母体の栄養管理を介した先制医療や予防医学による、新たな治療法確立に向けた研究の展開が期待されます。

取り組み

近年の抗生物質の多用や、欧米食に代表される高糖質・高脂肪な高カロリー食、食物繊維摂取不足のような食生活の変化は、腸内細菌叢に異常をきたし、その結果、肥満や糖尿病に代表される生活習慣病を含む様々な病気にかかりやすくなることがわかってきています。このように、成人の生活環境に対する腸内細菌叢の影響は明らかにされつつありますが、胎児期における腸内細菌叢の影響に関してはあまり知られていませんでした。また、将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後すぐの環境の影響を強く受けて決定されるというDOHaD仮説*についても、そのメカニズムは不明なままでした。研究グループは、母親の腸内細菌叢が胎児の発達と出生後の病気のかかりやすさに及ぼす影響についてマウス実験により詳しく調べました。

また、腸内細菌叢が作り出す短鎖脂肪酸は、エネルギー源として利用されるだけでなく、シグナル伝達分子として脂肪酸受容体を介して、生理機能にまで影響を及ぼします。研究グループは以前から、食物や腸内細菌叢が作り出す成分の相互作用を通じて、エネルギー代謝における脂肪酸受容体の生物学的重要性を明らかにしてきました。

成果

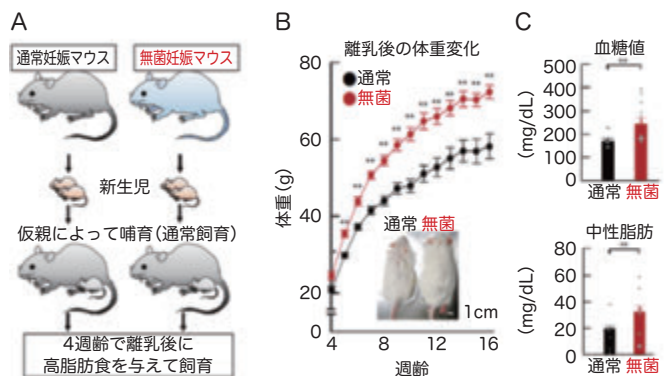
無菌環境下で飼育された妊娠マウス（無菌妊娠マウス）から生まれてきた子に高脂肪の餌を与えたところ、成長に伴って重度の肥満になり、高血糖・高脂血症などのメタボリック症候群の症状を示しました（図1）。また、通常環境下で飼育された妊娠中に食物繊維をほとんど含まない餌を与えた母親マウスの子でも、同じ症状が観察されました。一方で、食物繊維を多く含む餌を与えると、子

マウスは肥満になりにくいことがわかりました。

このとき、母親の腸内細菌によって食物繊維が分解されて、短鎖脂肪酸が多く産生され、その一部が血液を通して胎児に届けられていることが明らかになりました。そこで、無菌飼育した妊娠マウスや食物繊維をほとんど含まない餌を与えた妊娠マウスに、短鎖脂肪酸を多く含む餌を与えたところ、子マウスの肥満が抑えられました。これらのことから、妊娠中の母親の腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸が、生まれてきた子の肥満を予防することがわかりました。胎児は腸内細菌を持たないため、自分では短鎖脂肪酸を多く作ることができませんが、母親の腸内から大量に届けられた短鎖脂肪酸を感知して、いくつかの組織で短鎖脂肪酸の受容体の活性化が見られました（図2）。受容体の活性化によって、胎児の神経細胞やホルモン分泌細胞の分化、生後の代謝・内分泌系の成熟が促され、成長時のエネルギー代謝を整えることで、肥満になりにくい体質を作っていることを明らかにしました。これらの成果は、2020年2月にScience誌に掲載されました。

展望

妊娠中の母親の腸内細菌叢が、短鎖脂肪酸を作り出すことにより、胎児の短鎖脂肪酸受容体を介して、出生後、子の肥満に対する抵抗性を与えることを明らかにしました。これは、妊娠中の母親の腸内環境が、生活習慣病を防ぐために子孫の代謝プログラミング決定に重要であることを示しています。今回の発見は、母親の腸内環境と子の生活習慣病というDOHaD仮説の新たな連関を提唱するものです。また、この成果は、母体への食事介入や栄養管理を介した先制医療や予防医学、更には腸内代謝産物や、その生体側の受容体を標的とした新たな代謝性疾患治療薬の開発につながることを期待されます。



腸内細菌がいない無菌母親マウスから生まれた子(A)は、成長に伴って重度の肥満(B)になり、高血糖・高脂血症(C)などのメタボリック症候群の症状を示します。

図1 母親の腸内細菌叢と子マウスの肥満・生活習慣病

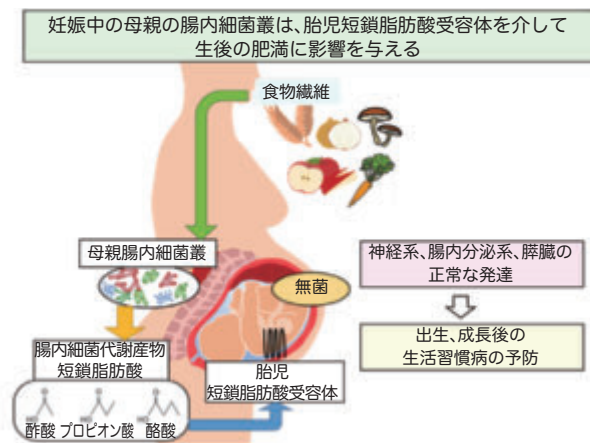


図2 妊娠中の食物繊維摂取が子の体質に影響を与える仕組み

* DOHaD仮説: Developmental Origins of Health and Diseaseの略。胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、大人になってからの健康に影響を及ぼすという概念のこと。



痒みをコントロールする 治療薬の開発に期待

アトピー性皮膚炎の痒みを脳に伝えるために必要な物質を発見

九州大学生体防御医学研究所の福井宣規主幹教授、坂田大治助教の研究グループは、アトピー性皮膚炎の主要な痒み惹起物質であるIL-31が、脳に「痒みの感覚」を伝える際、ニューロキニンBという物質が必要であることを世界に先駆けて発見しました。研究グループは、IL-31による痒みが、ニューロキニンB受容体であるNK3Rの阻害剤で抑制できることも実証しており、ニューロキニンBとNK3Rの相互作用は新しい治療標的になると期待されます。

取り組み

痒みは、「掻破(そうは)したい」という衝動を起こさせる不快な感覚」として定義され、生活の質を著しく損なうことから、その対策は重要です。特に、アトピー性皮膚炎は国民の7~15%が罹患している国民病であり、その痒みをコントロールするための創薬ニーズは極めて高いと言えます。これまで痒み研究はヒスタミン^{*1}を中心に進んできましたが、アトピー性皮膚炎の痒みの多くは抗ヒスタミン剤では抑制されないことから、別の痒み物質の存在が示唆されてきました。このような中、アトピー性皮膚炎に関連した新しい痒み物質として注目されているのがIL-31です。IL-31は主にヘルパーT細胞^{*2}から産生され、その受容体は感覚を司る脊髄後根神経節に高発現することが報告されていますが、IL-31がどうやって脳に痒みの感覚を伝えているかは不明でした。

研究グループは、IL-31がニューロキニンBを介して、脳に「痒みの感覚」を伝えていることを発見しました。ニューロキニンBはNK3R受容体を介して機能しており、多くのNK3Rの選択的阻害剤が開発されています。これら既存薬剤を活用できれば、痒みをコントロールする新たな治療戦略に繋がるのが期待されます。

成果

DOCK8という分子を欠損した患者は、重篤なアトピー性皮膚炎を発症します。研究グループは、DOCK8が発現できないように遺伝子操作したマウス(Dock8^{-/-})では、DOCK8を発現したマウス(Dock8^{+/+})と異なり、掻破行動を伴う重篤なアトピー様皮膚炎を自然発症し(図1A)、血中のIL-31が異常高値を示すこと(図1B)を

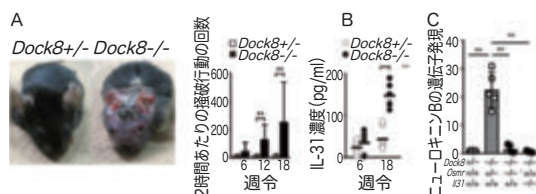


図1 DOCK8欠損マウスにおける、ニューロキニンBの発現亢進を検証した実験結果

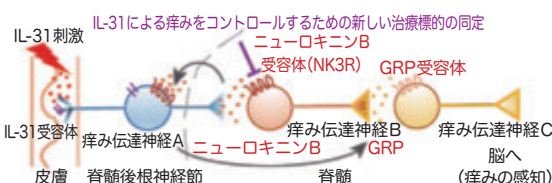


図3 痒みに対する新しい治療法の提案

* 1 ヒスタミン: マスト細胞等から放出される化学物質で、アレルギー反応において中心的役割を演じている。
* 2 ヘルパーT細胞: リンパ球の一種であり、サイトカインという液性因子を分泌し抗体の産生を促す。

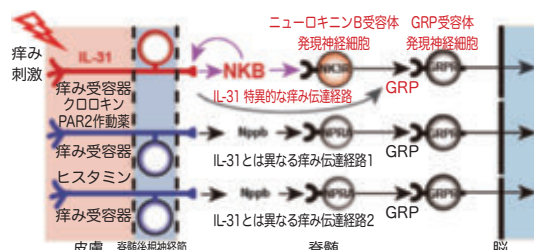
明らかにしました(Nature Commun. 8:13946, 2017)。

そこで、これらのマウスから痒みの伝達に関わる脊髄後根神経節を単離し、遺伝子発現を解析したところ、ニューロキニンBの発現が非常に高いことが明らかとなりました(図1C)。興味深いことに、DOCK8欠損マウスであっても、遺伝子操作でIL-31受容体(Osmr)の発現を無くしたり(Osmr^{-/-})、IL-31の発現を無くしたり(IL31^{-/-})した場合には、この遺伝子の発現上昇は認められませんでした(図1C)。このことから、ニューロキニンBが、IL-31刺激依存的に、脊髄後根神経節で産生されることが分かりました。次に、ニューロキニンBが機能的に重要なのかを調べるため、ニューロキニンBを発現できないように遺伝子操作したマウスを作製したところ、通常のマウスに比べて、IL-31投与による引っ掻き行動が顕著に低下していました。一方、他の痒み惹起物質(ヒスタミンやクロロキン、PAR2作動薬)への反応性は、両者間で違いを認めませんでした。このことから、ニューロキニンBは、IL-31による痒み感覚の伝達に選択的に関わっていることが分かりました(図2)。さらに、ニューロキニンBからの「痒み」信号を脳に伝える経路を詳細に解析し、NK3R受容体が関わっていることを明らかにしました。これらの成果は、2019年8月にJournal of Allergy and Clinical Immunology誌に掲載されました。

展望

これまでに開発されたNK3Rの選択的阻害剤の一つオサネタントは、精神疾患の薬として開発され、大きな副作用は報告されていません。オサネタントをマウスに投与しても、ヒスタミンやクロロキン、PAR2作動薬による引っ掻き行動には、全く影響がありませんでした。一方で、オサネタント投与により、IL-31による引っ掻き行動が顕著に抑制されました。同様の結果は、他のNK3R阻害剤を用いた場合にも得られました。

以上より、NK3R阻害剤は、アトピー性皮膚炎の痒みをコントロールするための、新たな選択肢となることが期待されます(図3)。



NKB: ニューロキニンB, GRPR: GRP受容体, NPRA: Nppb受容体

図2 IL-31を介したアトピー性皮膚炎の痒み刺激を脳に伝える仕組み



AMEDの国際協力への取り組み

海外機関や国際アライアンスと連携し国際共同研究を推進

AMEDは国際的な共同研究開発を展開するため、6か国・7機関と協力に関する覚書(MOC)に署名し、11の国際アライアンスに参加して協力体制を構築しています。また、27か国との間で、8事業58課題の共同研究開発が進行しています。海外事務所も活用し、国際的な研究ネットワークや研究環境基盤の構築、国際共同研究の推進、科学技術外交・保健外交上の貢献、国際的な活躍が期待される若手研究者の育成等を行っています。

取り組みと成果

国際ワークショップ等の開催による国際研究ネットワーク強化と、国際的研究環境の基盤構築

- 2019年6月、北欧NordForskと「ライフコース」をテーマとしたワークショップを開催し、AMEDが推進するライフコースアプローチ研究での協力の準備を進めました(写真1)。
- 2019年7月、日本の主導で設立された国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム機構(HFSP)創設30周年を記念し、HFSP、文科省、経産省、AMEDの共催により、記念式典と記念講演会を東京で行いました。記念講演は各国のFA、HFSP採択者や国内の高校生を招待し、ノーベル賞受賞者4名が講演、国際連携推進に寄与しました(写真2)。これに先立ち2019年5月には在米日本大使公邸においても記念式典が大使列席のもとで行われました。
- 2019年9月、リトアニア保健省と「難病・がん」をテーマとしたワークショップを開催、専門家の交流を通じて共同研究の推進に向けた議論を行いました(写真3)。
- 2019年11月、インド科学技術部(DST)医学研究会議所(ICMR)と「感染症・非感染性疾患・データヘルス」に関するワークショップを開催、将来の共同研究の可能性などについて議論しました(写真4)。
- 2020年1月、新型コロナウイルス(COVID-19)の流行に対処するため、COVID-19に関連する研究成果とデータを広く迅速に共有する声明に署名しました。これにより、論文投稿前に研究データや結果を共有することが可能になりました。

タや結果を共有することが可能になりました。

- 2020年2月、英国AMS及びJSPSと共同で「データ主導型ヘルス分野の日英合同シンポジウム」を開催しました。英国からは高齢化の進む日本の施策や研究に高い関心が寄せられ、英国研究者と問題意識を共有し、共同研究に向けた意見交換が行われました(写真5)。
- アメリカ国立アレルギー感染症研究所(NIAID)/アメリカ国立衛生研究所(NIH)と共同で、AMEDワシントンDC事務所が「全米さくらまつりストリートフェスティバル」に出展、「日米医学協力計画」をはじめとした日米の医学分野における研究協力の歴史やその成果等の展示を行い、これまでに培った成果の周知を行いました(写真6)。
- 国際水準での評価等を目指し、公募・評価プロセスにおける国際レビューの導入を拡大しました。併せて大量破壊兵器の設計・製造・使用に繋がる技術の拡散を防ぐための安全保障貿易管理体制を強化し、役職員への周知徹底を図りました。

国際共同研究等の推進

- シンガポールとは、SICORPを活用し細胞治療分野に関する研究を開始しました。また2020年2月には、2016年にMOCに署名したシンガポール科学技術研究庁(A*STAR)と連携し「AMED Gene&Cell Therapy(遺伝子・細胞治療)シンポジウム」を開催、今後の研究内容について深い議論が行われました。
- 英国とは、2017年2月に英国医学研究会議(MRC)とMOCに署名、ロンドン事務所とともに日英ワークショップ開催など国際共同



写真1 2019年6月、北欧NordForskと「ライフコース」をテーマとしたワークショップを開催



写真3 2019年9月、リトアニア保健省と「難病・がん」をテーマとしたワークショップを開催



写真2 2019年7月、HFSP創設30周年記念式典と講演会を東京で開催



写真4 2019年11月、インドDST/ICMRと「感染症・非感染性疾患・データヘルス」をテーマとしたワークショップを開催

研究に向けた環境整備を進めた成果として、感染症分野、再生医療分野における日英共同研究の展開が推進されています。

■ 全米医学アカデミー (NAM) とは、2019年2月にMOCに署名し、世界的な高齢化社会の課題解決に向けて優れたアイデアを募るNAM主催プログラム“Healthy Longevity Grand Challenge”に参画、日本におけるGlobal Collaboratorとして7か国の8機関と協働しています。シーズを幅広く募る第一フェーズCatalyst Awardコンペには、世界の若手研究者と国際的・学際的に構成されたInterstellar Initiative共同研究チームの課題からも登録されることとなりました。また2019年10月には、経産省等主催の第2回Well Aging Society SummitにおいてNAMのDzau総裁とAMED末松理事長(当時)が揃って健康長寿に関する基調講演を行いました(写真7)。

国連SDGsや地球規模保健課題への取組みを通じた科学技術外交・保健外交上の貢献

■ 地球規模の保健課題についての現状および日本の保健外交政策に則り、WHO等の国際機関と適宜連携しながら日本の知見や経験を基盤として、各国の状況に沿った対策を作成・提案する共同研究を実施しています。例えばガーナにおける国境検疫に関する研究課題では、ガーナで初めてリフトバレー熱を検知したことを機に2020年3月には空港にカメラ・モニターを設置するなどベクターサーベイランス、出入国者サーベイランスの量質的な拡充を図り、ガーナの国家感染症対策に貢献しました(写真8)。



写真5 2020年2月、英国AMSと「データ主導型ヘルス分野の日英合同シンポジウム」を開催



写真6 2019年4月、米国NIH/NIAIDとAMEDワシントンDC事務所が共同で「全米さくらまつりストリートフェスティバル」に出展



写真7 2019年10月、第2回Well Aging Society Summitで健康長寿について基調講演

■ 「地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATREPS)」では、政府開発援助(ODA)を行うJICAとの連携により、アジア・アフリカ等の開発途上国と感染症に関する国際共同研究9課題を9か国で推進しました。また、「アフリカにおける顧みられない熱帯病対策のための国際共同研究プログラム(NTDs)」では、アフリカ地域8か国で4課題を推進し、各国のSDGs実施方針に則した具体的施策としてその目標達成に貢献しました。例えば、NTDsによって開発された、インクジェットプリンターを用いたハンセン病並びにヒトアフリカトリパノソーマ症遺伝子診断用乾燥型LAMPキットおよびハンセン病血清診断イムノクロマトグラフィーキットは、既存キットより安価で精度が高く、現地ザンビアで活用することで、地域住民のみならず、野生動物、家畜、媒介昆虫を対象としたハンセン病およびヒトアフリカトリパノソーマ症の実態調査が進みました。その結果、既存の報告よりも高い有病率の可能性が示唆されました。

■ 2019年7月、「第7回アフリカ開発会議(TICAD7)」のプレイベントとして、「TICAD7Pre-Event、ICREP-NTDs国際シンポジウム」を開催し、日本・アフリカ間の感染症分野の研究を推進しました(写真9)。

■ 2020年2月、「第22回汎太平洋新興・再興感染症国際会議(EID国際会議)」をNIAIDと共同でタイで開催し、「ウイルス」をテーマとした研究成果を共有しました。特に、COVID-19に関しては、緊急のセッションを設定し、各国のCOVID-19感染動向や、今後、重要な研究内容等を参加者と共有することができました(写真10)。



写真8 2020年3月、ガーナの空港にカメラ・モニターを設置し、国境検疫のサーベイランスを拡充



写真9 2019年7月、「TICAD7」のプレイベントとして、「TICAD7Pre-Event、ICREP-NTDs国際シンポジウム」を開催

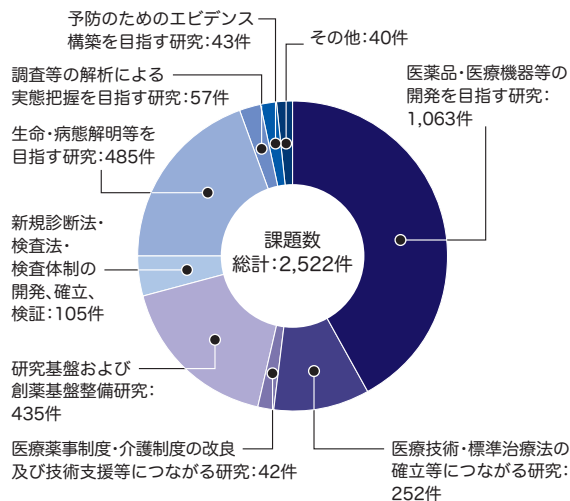


写真10 2020年2月、「EID国際会議」を米国NIH/NIAIDと共同でタイにて開催、COVID-19緊急セッションも行った

AMEDによる医療研究開発支援の状況

●AMEDが2018年度に支援した医療研究課題2,522件を「連携プロジェクト」*²と「研究の性格」*³に基づいて分類

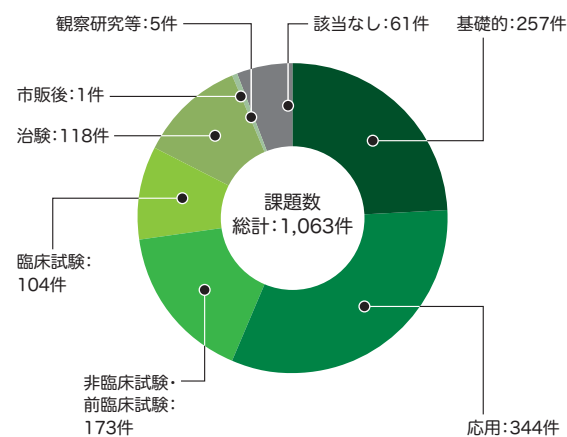
●研究の性格別支援の状況(2018年度)



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・キャンサーリサーチプロジェクト
医薬品・医療機器等の開発を目指す研究	207	127	209
医療技術・標準治療法の確立等につながる研究	3	3	98
医療薬事制度・介護制度の改良および技術支援等につながる研究	15	3	1
研究基盤および創業基盤整備研究* ³	173	12	2
新規診断法・検査法・検査体制の開発、確立、検証	2	8	26
生命・病態解明等を目指す研究	1	—	13
調査等の解析による実態把握を目指す研究	5	—	2
予防のためのエビデンス構築を目指す研究	—	—	10
その他	3	11	3
総計	409	164	364

●上記のうち「医薬品・医療機器等の開発を目指す研究」課題1,063件を分類

●研究開発段階別支援の状況(2018年度)



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
基礎的	24	108	9	4
応用	46	92	12	19
非臨床試験・ 前臨床試験	12	47	12	2
臨床試験* ⁴	6	25	2	4
治験* ⁵	3	48	6	2
市販後	—	—	—	—
観察研究等	1	—	1	1
該当なし	—	9	3	2
小計	92	329	45	34

●研究開発段階×開発対象の承認上の分類*⁶

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	薬機法分類非該当	総計
基礎的	204	21	4	10	18	257
応用	186	53	18	52	35	344
非臨床試験・前臨床試験	86	39	3	44	1	173
臨床試験	40	27	7	25	5	104
治験	75	19	1	23	—	118
市販後	1	—	—	—	—	1
観察研究等	—	2	1	1	1	5
該当なし	5	—	—	1	55	61
小計	597	161	34	156	115	1,063

* 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。

* 2 2017年度以降「総合プロジェクト」の名称を用いている。

* 3 「研究の性格」の内容は次のとおり。

医薬品・医療機器等の開発を目指す研究(医療機器開発につながるシステム開発を含む)、医療技術・標準治療法の確立等につながる研究(診療の質を高めるためのエビデンス構築(診療ガイドライン作成等)を含む)、医療薬事制度・介護制度の改良及び技術支援等につながる研究(国際保健(制度)の技術支援等につながる研究を含む、2018年度から「薬事」を追加)、研究基盤及び創業基盤の整備研究(創業技術・ICT基盤・プラットフォーム関係含む)、新規診断法・検査法・検査体制の開発、確立、検証(診断薬・診断機器開発は除く)、生命・病態解明等を目指す研究、調査等の解析による実態把握を目指す研究(フィールドワーク、サーベイランス、モニタリングを含む、2018年度から「疫学」を分離し名称を変更)、予防のためのエビデンス構築を目指す研究(疫学を含む、2018年度から新設)

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、運用しています。このAMSのデータを基に、AMEDが2018年度に支援した2,522課題を「研究の性格」*1に基づいて分類し、その中の「医薬品・医療機器等の開発を目指す研究」1,063課題を、対象疾患(国際疾病分類: ICD-10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図表です。

詳しくはホームページをご覧ください。 https://www.amed.go.jp/i-analysis/amed_projectinfo.html



革新的医療技術 創出拠点 プロジェクト	再生医療実現 プロジェクト	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
80	86	4	33	111	41	165	1,063
3	3	1	7	55	18	61	252
—	1	—	1	—	1	20	42
30	51	16	11	14	38	88	435
1	—	1	10	—	21	36	105
—	27	19	39	43	83	260	485
—	1	—	11	—	5	33	57
—	—	—	7	—	4	22	43
—	2	2	—	—	1	18	40
114	171	43	119	223	212	703	2,522

神経系	循環器系	消化器系	筋骨格系/ 結合組織	損傷/中毒/ その他の外因の影響	その他	分類なし	総計
21	15	12	6	3	38	17	257
30	19	11	8	7	32	68	344
24	15	8	8	7	33	5	173
14	12	9	5	3	17	7	104
7	6	6	7	8	25	—	118
—	—	—	—	—	1	—	1
2	—	—	—	—	—	—	5
6	2	2	1	3	5	28	61
104	69	48	35	31	151	125	1,063

● 開発対象の承認上の分類×対象疾患(国際疾病分類: ICD-10)

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	損傷/中毒/ その他の外因の影響	その他	分類なし	総計
医薬品	84	224	25	10	58	22	26	18	6	73	51	597
医療機器	—	40	3	3	17	26	6	7	8	36	15	161
体外診断薬	2	21	—	2	1	2	1	—	2	3	—	34
再生医療等製品	3	32	11	—	11	16	13	9	11	30	20	156
薬機法分類非該当	3	12	6	19	17	3	2	1	4	9	39	115
小計	92	329	45	34	104	69	48	35	31	151	125	1,063

* 4 「臨床試験」は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)」に規定される治験に該当するものを除いた「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究」をいう。

* 5 「治験」は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)第二条17「臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。」

* 6 「承認上の分類」は、薬機法において規制対象となる分類のうち、AMEDの支援対象に含まれる分類



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