

2020年度 研究事業成果集



特集

AMEDの新型コロナウイルス感染症に関する研究開発への取組	3
-------------------------------	---

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	7
-------------------------------------	---

医薬品プロジェクト

hERGチャネルと薬剤の複合体構造を明らかにすることに成功	9
肺がん細胞が分子標的薬に抵抗するメカニズムを解明	10
難治性リンパ腫に対するMALT1阻害薬の開発	11
世界初の「酢酸亜鉛顆粒剤」を開発し薬事承認を取得	12
創薬標的探索に使える多角的糖タンパク質解析システム	13
オートファジーに基づく世界初のデグレーダー技術の確立	14
中分子ペプチド医薬品の開発効率化に資するレギュラトリーサイエンス研究	15

医療機器・ヘルスケアプロジェクト

力触覚を有する安全安心な整形外科ドリルの開発	16
麻酔科医の働き方を変えるロボット麻酔システムを開発	17
介護現場の生産性向上／自立支援介護への応用が可能な介護業務支援プラットフォームの開発	18
協働作業型手術支援ロボットの開発	19
深層学習技術を応用した脳神経外科手術検討ソフトウェアを開発	20

再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト

ヒトES細胞を用いた先天性尿素サイクル異常症における医師主導治験	21
世界初、iPS-NKT細胞を血管内に直接投与	22
「免疫抑制剤の要らない肝移植の普及」に向けた再生医療	23
子宮頸がんを対象とした腫瘍浸潤リンパ球(TIL)輸注療法	24
非ウイルスベクターによる遺伝子導入法を用いたCAR-T細胞の実用化	25

ゲノム・データ基盤プロジェクト

「多小脳回」の新たな原因遺伝子を同定	26
多因子疾患の遺伝情報に基づく国際共同研究を推進	27
家族性大腸腺腫症患者の治療選択拡大に期待	28
アルツハイマー病疾患修飾薬治験即応コホートJ-TRCを構築	29
世界初の三世代コホート調査における全試料・情報の分譲開始	30

疾患基礎研究プロジェクト

リキッドバイオプシーによるゲノム解析の有用性を証明	31
うつ病を脳回路から見分ける先端人工知能技術を開発	32
老化や老年病を改善する老化細胞除去化合物の同定	33
希少難病・肺胞蛋白症の発症に関わる遺伝子を発見	34

シーズ開発・研究基盤プロジェクト

老いた脳の修復力を回復させるメカニズムを発見	35
肺線維症における新規治療標的候補Regnase-1の同定	36
大腸に小腸特有の消化吸収機能を持たせる移植治療を開発	37
産学官連携による生物統計家の育成支援	38

健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

AMEDの国際協力への取組	39
● 参考：AMEDによる研究開発支援の状況	41

AMEDの新型コロナウイルス感染症に関する研究開発への取組

※AMEDの支援内容の全体像は、42ページにも掲載しています。

新型コロナワクチン開発の推進



- ▲ バイアル 5mL:10本
- ▲ 5mL/バイアル
0.20 mg/mL (0.5 mL中に有効成分 (CX-024414)を0.10 mg含む)



国内でのワクチン開発を推進、国内臨床試験を実施

2021年12月現在、国内でのワクチン開発を目指し、KMバイオロジクスが不活化ワクチン(KD-414)を開発中です。AMEDの支援により、安全性及び免疫原性の評価を目的に臨床試験を実施しました。

成人及び高齢者共にすべての用量群で忍容性が確認され、高い安全性が示唆されました。中和抗体陽転率^{*1}及び中和抗体価^{*2}共に若い年齢層ほど高くなる傾向が認められるなど、本試験において、KD-414の優れた安全性及び有効性が期待できる結果が得られました。

*1 中和抗体陽転率: ワクチン接種によって一定倍数以上、中和抗体価が上昇した人の割合を百分率で表した値

*2 中和抗体価: ウイルス感染阻害能を有する抗体の活性を示す指標。通常、血清を段階的に希釈してウイルス感染を50%阻害する血清希釈倍率で表される。

AMED 支援により新型コロナワクチンが承認されました

mRNA ワクチンの日本への導入、供給のためには、日本における早急な承認取得が必要でした。そのために、AMEDのワクチン開発推進事業では、武田薬品工業が代表機関となり、米国モデルナ社の協力の下、20歳以上の日本人成人における本剤の安全性と免疫原性を評価する臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施しました。

本剤は、2021年5月21日に薬事承認されました。

AMED支援による新型コロナワクチン開発の状況

AMEDでは、新型コロナワクチン開発の重点的な支援、実用化を目的とした製薬企業や研究機関に対する支援を行っています。

AMED支援により承認されたコロナワクチン					
	基本情報	取組状況	目標 (開発者から開取)	生産体制の見通し	研究費
① 武田薬品(モデルナ) ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質 (抗原) が合成される	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果を踏まえ、 特例承認 (2021年5月)		計1億回接種分を供給する契約 (2021年～)	AMED (R2年度二次公募)

コロナワクチン開発の進捗状況 (国内開発) <主なもの>					
	基本情報	取組状況	目標 (開発者から開取)	生産体制の見通し	研究費
① 塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質 (抗原) を 遺伝子組換え技術で作成した人に投与	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2020年12月) アジュバントを変更した製剤による第 Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2021年8月) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始 (2021年10月) ブースター用試験を開始 (2021年12月)	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向	2021年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で408億円を補助	AMED (R1年度) 100百万円 感染研 AMED (R2年度一次公募) 1,309百万円 塩野義 AMED (R2年度二次公募)
② 第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質 (抗原) が合成される	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2021年3月) 第Ⅱ相試験を開始 (2021年11月) ブースター用試験を開始予定 (2022年1月)	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向	生産体制等緊急整備事業で274.2億円を補助	AMED (R1年度) 150百万円 東大医科研 AMED (R2年度二次公募)
③ アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、 ウイルスのタンパク質 (抗原) が合成される	2020年6月、9月に第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始し、その後、2020年12月に第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始したが、期待する効果を得られず。 高用量製剤での臨床試験 (第Ⅰ/Ⅱ相試験相当) を開始 (2021年8月)	高用量製剤の開発に注力。	タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	厚労科研 (R1年度) 10百万円 大阪大 AMED (R2年度一次公募) 2,000百万円 アンジェス AMED (R2年度二次公募)
④ KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/ 基礎研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与 (従来型のワクチン)	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始 (2021年3月) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始 (2021年10月)	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向	生産体制等緊急整備事業で228億円を補助	AMED (R2年度一次公募) 1,061百万円 KMバイオロジクス AMED (R2年度二次公募)
⑤ IDファーマ 感染研 ※ウイルスベクターワクチン	コロナウイルスの遺伝情報をセンダイウイルスに載せて、経鼻又は注射で投与 人体の中でウイルスのタンパク質 (抗原) が合成される	動物を用いた有効性評価を実施中	2021年10月以降に臨床試験開始の意向		AMED (R2年度一次公募) 124百万円 IDファーマ
⑥ VLP therapeutics 大阪市立大学/国際医療センター/医薬基礎研/大分大学 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質 (抗原) が合成される	第Ⅰ相試験を開始 (2021年10月)	第Ⅱ/Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向	生産体制等緊急整備事業で173億円を補助	AMED (R2年度二次公募)

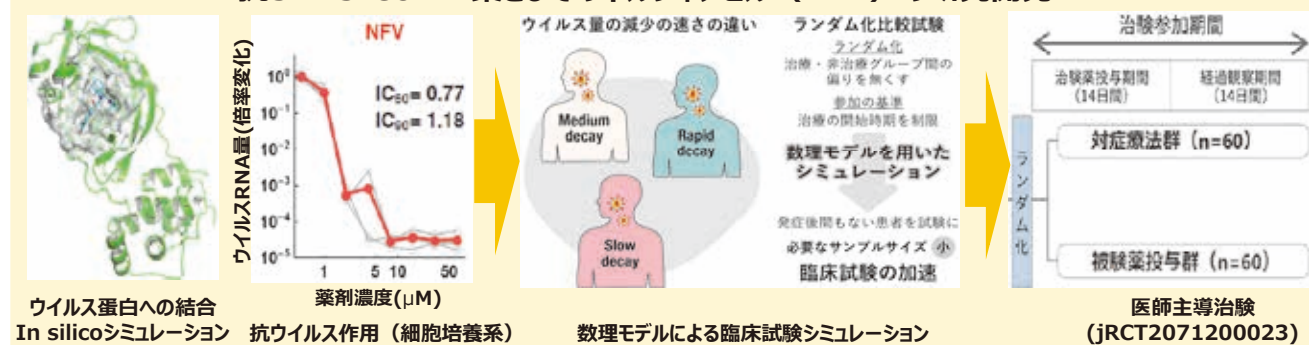
出典:厚生労働省ホームページ (令和3年12月20日時点) を元に一部追加
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

》 治療薬開発の推進

COVID-19治療薬の研究開発については、リアルタイムで進捗を確認しつつ、実用化に向けて支援しています。2021年12月現在、臨床試験実施中のものとして、治療薬13種類について研究開発を進めています。

治療薬	代表機関	概要・進捗状況
免疫グロブリン	国立国際医療研究センター	・罹患後に回復しSARS-CoV-2に対する中和抗体を発現したヒト血漿に由来する高度免疫グロブリン製剤 ・ヒト免疫応答を増強し疾患進行及び死亡リスクの抑制を検討する国際共同第Ⅲ相試験を実施
イベルメクチン	北里大学	・抗寄生虫薬として承認された、抗ウイルス作用が期待される製剤 ・COVID-19患者を対象にSARS-CoV-2増殖抑制効果を検討する第Ⅱ相試験を実施
アドレノメデュリン	宮崎大学	・COVID-19重症肺炎患者に対し、患者の予後改善に貢献できることを証明する第Ⅱ相試験を実施 ・COVID-19中等症肺炎患者を対象に、早期回復が可能かを検証する第Ⅱ相試験を実施
フアビピラビル+シクレソニド+カモスタット	国際医療福祉大学	・COVID-19肺炎患者（中等症）において、フアビピラビル+カモスタット+シクレソニド吸入の多剤併用治療による有効性を検証する第Ⅱ相試験を実施
TM5614	東北大学	・線溶系に関与するプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター（PAI）-1を特異的に阻害する薬剤 ・COVID-19肺炎に対する有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験を実施
コルヒチン	琉球大学	・重症化因子を有する軽症及び中等症患者を対象に、炎症反応作用を検討する第Ⅱ相試験を実施
rhGM-CSF	ノーバルファーマ	・免疫機能調節により抗炎症効果を有する組換え顆粒球集球コロニー刺激因子 ・COVID-19患者に対する有効性及び安全性を検討するための第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施
臍帯由来間葉系細胞	ヒューマンライフコード	・抗炎症効果と組織修復能を有する細胞療法 ・重症例における急性呼吸窮迫症候群（ARDS）による呼吸不全改善を目指し第Ⅰ相試験を実施
麻黄エキス	北里大学	・副作用成分を除去し安全性が高いと期待される新規生薬エキス製剤 ・感染初期のCOVID-19患者に対する有効性及び安全性を検討する第Ⅰ/Ⅱ相比較試験を実施
エトボシド+コルチコステロイド	東北大学	・死亡率の改善、肺傷害の軽減を期待するエトボシドとコルチコステロイドの併用療法 ・COVID-19重症例に対して、HLH-94プロトコルの有効性を評価する第Ⅱ相試験を実施
ナファモスタット	東京大学	・肺炎の急性症状の改善で承認された、新型コロナウイルスの気道細胞内侵入を防ぐと期待される薬剤 ・肺炎を発症している患者と感染早期の軽症患者を対象に、有効性を検討する第Ⅲ相試験を実施
回復者血漿	国立国際医療研究センター	・COVID-19回復期血漿に含まれる抗体を患者に投与することで治療効果が期待される治療法 ・軽症例のCOVID-19患者を対象に、有効性を検討する第Ⅱ相試験を実施
ネルフィナビル	長崎大学	・HIVの複製に必要なプロテアーゼを阻害する抗HIV薬、新型コロナウイルス増殖阻害効果が期待される薬剤 ・無症状及び軽症COVID-19患者を対象に、有効性を評価する第Ⅱ相試験を実施

抗SARS-CoV-2薬としてのネルフィナビル（NfV）の研究開発



》 国際協力

AMEDでは、国際連携として、COVID-19に関するアジア地域の臨床研究・治験ネットワークの構築（COVID-19レジストリ構築・運用、LAMP法の臨床性能試験など）や、日本国内の国際共同臨床研究・治験の基盤整備に取り組んでいます。また、開発途上国でも実用性のあるCOVID-19迅速抗体価測定機器を開発し、コンゴ民主共和国で大阪市立大学の現地の海外拠点と連携し臨床研究を実施しています。

アジア地域の臨床研究・治験体制整備の推進*

日本国内の国際共同臨床研究・治験体制の整備の推進**

日本主導の国際共同治験の強化

新型コロナウイルス感染症治療薬の開発・供給の加速

- * 臨床研究・治験推進研究事業（アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業）
- ** 医療技術実用化総合促進事業（国際共同臨床研究実用化推進プログラム）



（写真）コンゴ民主共和国で臨床性能試験が行われているCOVID-19迅速抗体価測定機器と実験室の様子

特
集

研究開発成果の最大化に
向けたマネジメントの実現

医
薬
品
プロジェクト

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子
治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤
プロジェクト

疾患
基礎
研究
プロジェクト

シーズ開発・研究
基盤プロジェクト

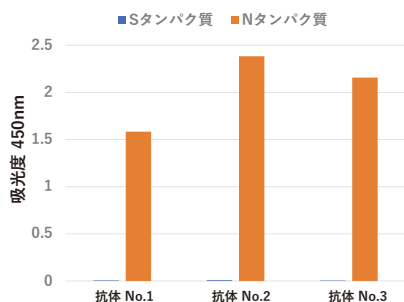
健康医療戦略の推進に
必要な研究開発事業

》 診断薬の開発、検査体制の構築に向けた支援

COVID-19の診断のため、診断薬の開発・実用化の支援の他、検診車の開発や社会的スクリーニング検査体制の構築に向けた研究等の支援を進めています。

簡易的抗原検査キットの開発

順天堂大学の切替教授の研究グループは、COVID-19の診断法の一つであるイムノクロマトキットによる抗原検査に用いる新型コロナウイルスのNucleocapsid Protein(Nタンパク質)のN末端を認識するモノクローナル抗体を作製しました。この抗体を活用し、point-of-care testing(臨床現場即時検査)によりCOVID-19の診断が可能な『KBMラインチェックnCoV(スティックタイプ)』を開発しました。2021年3月17日に、本キットは体外診断用医薬品の承認を得ました。

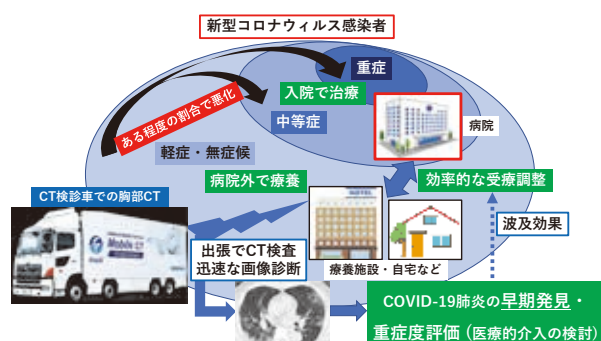


モノクローナル抗体の認識部位

酵素結合吸着免疫法(ELISA)を用いて作製したモノクローナル抗体が、Nタンパク質を特異的に認識することを確認した。

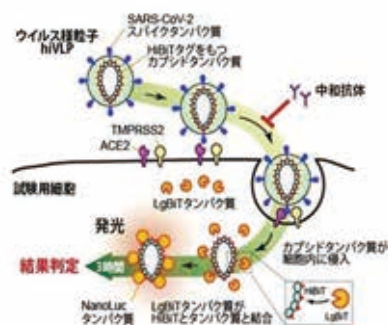
専用のCT検診車を開発し、COVID-19肺炎の早期発見や有効な療養・受療に活用する体制を構築

横浜市立大学の山城准教授の研究グループは、医療需給を支える観点から、院外療養中のCOVID-19患者のため、感染症対策設備と遠隔画像診断装置を搭載したCT検診車を開発しました。開発したCT検診車は宿泊療養施設やクラスターが発生した複数の高齢者福祉施設に派遣され、施設で肺炎や基礎疾患のCT画像診断を行うことで効率的な搬送調整に貢献しました。車外からリモート操作で撮影する機能(非曝露撮影装置)の初期評価も終えており、現在、横浜市では市の行政政策に採用され、自宅療養者の重症度の再評価等にも活用されています。



中和抗体の迅速測定法の開発

横浜市立大学の梁明秀教授の研究グループは、新型コロナウイルスに対する中和抗体を、簡便かつ迅速に測定できる新しい手法の開発に成功しました。今回開発した方法は、試験用細胞内に発現しているタンパク質と結合すると発光するタンパク質を含むウイルス様粒子を用います。中和抗体によりウイルス様粒子の細胞内への侵入が阻害されると発光が弱まります。感染性を有する生ウイルスやゲノムを含んだ擬似ウイルスを使用しないため、安全な操作で3時間以内に中和抗体の量を測定することが可能です。今後本手法は、免疫保有者のスクリーニング検査、治療効果やワクチンの評価にも役立つと考えています。



唾液による COVID-19 の社会的検査体制の構築

慶應大学の西原教授の研究グループは、無症候性感染者が一定数を占めると言われているCOVID-19パンデミック下において、感染拡大を防止しながら社会経済活動を続けていくため、検査閾値をCt=35*と設定し、安全・簡便・高感度の唾液プールPCR法による社会的スクリーニング検査の体制を構築しました。企業検診レベルの集団検査にて、スクリーニング検査の有用性を実証し、協力企業の楽天、LSIメディエンス、三菱スペース・ソフトウェア社と共に、個人で実施可能な自己採取唾液による安全かつ簡易な検査申し込みシステムを確立して社会実装しました。さらに、移動式PCR検査車実装の事業計画案も作成しています。

ウイルス粒子100万個を含有する推定唾液量



* Ct値とは、検体中のウイルスに含まれる核酸をPCR装置によってどの程度増幅すれば検出可能かを表す値。現在、行政検査では、Ct値=40、すなわち、唾液に含まれる核酸をPCRで2の40乗倍(約11兆倍)に増幅して、新型コロナウイルスに特異的な核酸が検出できれば、「陽性」と判断している。

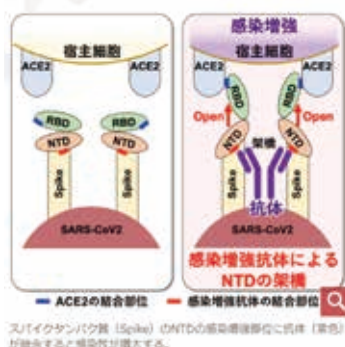
分子疫学、病態解明に向けた研究支援

COVID-19の分子疫学的解析による感染伝播の追跡、病態解明に向けてウイルス感染後に重症化を引き起こす免疫反応の解析等の支援を行っています。

新型コロナウイルスの感染を増強する抗体を発見

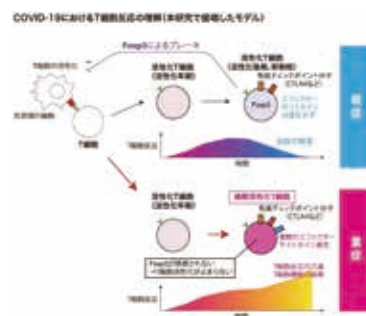
大阪大学の荒瀬尚教授の研究グループは、新型コロナウイルスに感染すると、感染を防ぐ中和抗体ばかりでなく、感染を増強させる抗体(感染増強抗体)が産生されることを発見しました。

その機序として、感染増強抗体がウイルスのスパイクタンパク質の特定の部位に結合すると、抗体が直接スパイクタンパク質の構造変化を引き起こし、その結果、新型コロナウイルスの感染性が高くなることを明らかにしました。また感染増強抗体は中和抗体の感染を防ぐ作用を減弱させることも分かり、本成果は感染増強抗体の産生を誘導しないワクチン開発に繋がる可能性があります。



COVID-19の重症化に特徴的なT細胞の異常を発見

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター佐藤賢文教授と英インペリアル・カレッジ・ロンドンの小野昌弘准教授(熊本大学国際先端医学研究機構客員准教授)の共同研究グループは、新型コロナウイルス感染症のパンデミックを受け、これまでの研究で培ってきたシングルセルデータ解析手法を応用し、新型コロナウイルス感染症患者の肺組織のT細胞を対象とした遺伝子解析を実施することにより、重症化に特徴的なT細胞の異常を発見、重症患者ではT細胞に内在するブレーキが働かなくなった結果、T細胞が過剰に反応し、重症化を引き起こしている可能性を明らかにしました。



研究を支える基盤整備、倫理的・法的・社会的課題(ELSI)への対応

AMEDでは、COVID-19の重症化診断(肺炎CT画像)に関するAI解析プラットフォームの開発や、重症者への体外式膜型人工肺(ECMO)の再配分に対する市民・社会の理解に関する実態調査を通して、医療基盤の体制整備等に取り組んでいます。

新型コロナウイルス肺炎CT画像をAI解析するためのプラットフォームを開発

情報・システム研究機構国立情報学研究所合田憲人教授の研究グループでは、同所の医療ビッグデータクラウド基盤に収集・集積した1億6千万枚を超えるCT画像を活用し、大量の画像の中から肺炎CT画像を選別する機械学習手法を開発しました。さらに、この新たな選別手法によりリスト化された肺炎CT画像に、実際のPCR検査結果と放射線医による新型コロナウイルス肺炎典型度の判定結果を付与してデータベース化しました。上述の手順で質の高いAI向け学習データセットを整備し、新型コロナウイルス肺炎研究のための新たなAI解析用プラットフォームとして開発しました。本プラットフォームを活用して、新型コロナウイルス肺炎の典型例の識別タスクでは83.3%程度の性能を達成しています。また、炎症などの影響でCT画像上の肺の形状が識別困難な場合でもAIが的確に肺の形状を推定できる手法も開発しました。

COVID-19 重症呼吸不全治療における同意説明の実態と ECMO 再配分に関する調査を実施

東京医科歯科大学吉田雅幸教授の研究グループは、COVID-19による呼吸不全に対する治療を受けた患者のうち、治療方針に関して明確に意思表示ができたのは約1割であり、ほとんどのケースでは患者の治療方針の決定は家族が担っていたことを明らかにしました。

また、患者に代わり治療方針に関する意思決定をした家族の半数は、患者の意向が分からない状態で判断しなければならない状況であったことも明らかにしました。

人工呼吸器や体外式膜型人工肺(ECMO)を装着された後に、患者に起こり得ることをあらかじめ知っておくことは、これらの使用に関する事前の意思表示や家族との話し合いの促進にもつながるものと考えられます。

さらに、感染者急増による医療資源不足下でのECMOの優先順位付け「ECMOトライアージ」の考え方については、すべての患者と家族から特定の条件下においては「納得できる」との結果となりました。

一方、トライアージの是非や公平・公正な条件設定については、更なる慎重な議論が必要と考えられます。

条 件	合計(N=22)	患者(N=11)	家族(N=11)
年齢により、ECMOの装着を続けても死亡する可能性が高いことが複数の専門家により判定されたこと	17 77.3%	8 72.7%	9 81.8%
他の医療施設にも装着できるECMOがないこと	13 59.1%	7 63.6%	6 54.5%
肺炎の状況により、ECMOの装着を続けても死亡する可能性が高いことが複数の専門家により判定されたこと	13 59.1%	4 36.4%	9 81.8%
基礎疾患により、ECMOの装着を続けても死亡する可能性が高いことが複数の専門家により判定されたこと	13 59.1%	5 45.5%	8 72.7%
装着しないことにより、他の人を救命できる可能性が高いことが複数の専門家により判定されたこと	10 45.5%	6 54.5%	4 36.4%
他の医療施設に転院できないこと	9 40.9%	5 45.5%	4 36.4%
性別、人種、社会的地位、公的医療保険加入の有無等によって判定されたものではないこと	9 40.9%	6 54.5%	3 27.3%

ECMOトライアージが納得できる状況・条件

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の運営方針

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に、各プログラムディレクターの下、関係府省の事業を連携させ、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ています。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。

さらに、わが国における社会課題として主要な7疾患領域（がん、生活習慣病（循環器、糖尿病等）、精神・神経疾患、老年医学・認知症、難病、成育、感染症（薬剤耐性を含む））に関して、高度な専門的知見を有する疾患領域コーディネーター（DC）を配置し、柔軟なマネジメントによる事業運営を行っています。

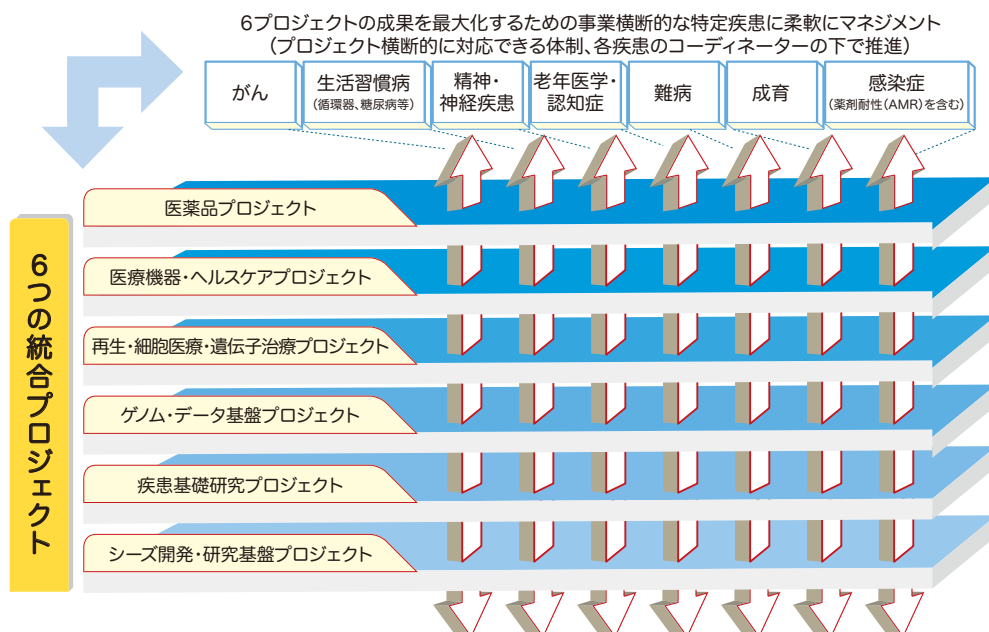
AMEDの第2期中長期計画期間（2020～2024年度）の推進方針等

理 念	AMEDは、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担い、「医療分野の研究成果を一刻も早く実用化し、患者さんやご家族の元にお届けすること」を目指します。
運 営 方 針	● 基礎から実用化までの一貫した医療研究開発を推進し、研究開発の成果の普及と円滑な実用化を図ります。 ● 研究開発を推進する触媒となり、医療イノベーション創出への道を拓きます。 ● 研究成果の実用化に向けて産学連携の支援を行います。 ● 海外機関と連携して国際動向を踏まえた共同研究を推進します。 ● 研究費の効果的な運用や業務の効率化について改善を続けます。 ● 適正な研究実施のための不正防止や法令遵守に取り組みます。
第2期推進方針	新型コロナウイルス感染症対策のための研究開発 新型コロナウイルス感染症対策に係る研究開発等として、令和2年度補正予算及び調整費等を用いて、診断法開発、治療法開発、ワクチン開発等を迅速かつ着実に取り組む。 政府との協調・協働 医療分野研究開発推進計画の決定により大きな方向性を定めていく政府と、その実現に向けファンディングエージェンシーとして研究開発に責任を持つAMEDという大きな役割分担を互いに尊重しつつ、しっかりとした協調・協働関係を形成する。 体制・運営の強化 第1期5年間において「国民が健康な生活及び長寿を享受できる社会の形成に向けて、世界最高水準の医療の提供に資するための医療分野の研究開発の推進を支援していく」という方針のもと、得られた成果と今後の課題をしっかりと検証しつつ、第2期ではより円滑に力強い体制と運営を目指す。 国際競争力の向上 2012年からの6年間、東京工業大学の学長として大学の教育・研究力を世界トップレベルに持ち上げるための大胆な改革を実現させた組織運営の経験を生かして、健康・医療分野での国際競争力の向上を目指す。 異分野融合、科学技術系シンクタンクとの連携強化 医療分野の研究開発はもはや医学・薬学に留まらず、理学・工学、そして統計学・情報学、さらに社会科学・心理学、人間行動学など幅広い学問分野を背景に進められるべきであり、JST-CRDSやNEDO-TSCなどの科学技術系シンクタンクとの連携という観点からもAMEDの今後のあり方とマネジメントについて新しい視野を持って取り組む。

■ モダリティ等を軸とした6つの「統合プロジェクト」を定め、プログラムディレクター（PD）の下で、関係府省の事業を連携させ、基礎から実用化まで一元的に推進。

■ 疾患研究は統合プロジェクトを横断する形で、各疾患領域のコーディネーター（DC）による柔軟なマネジメントができるよう推進。

■ 健康寿命延伸を意識し、「予防／診断／治療／予後・QOL」といった開発目的を明確にした技術アプローチを実施。



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

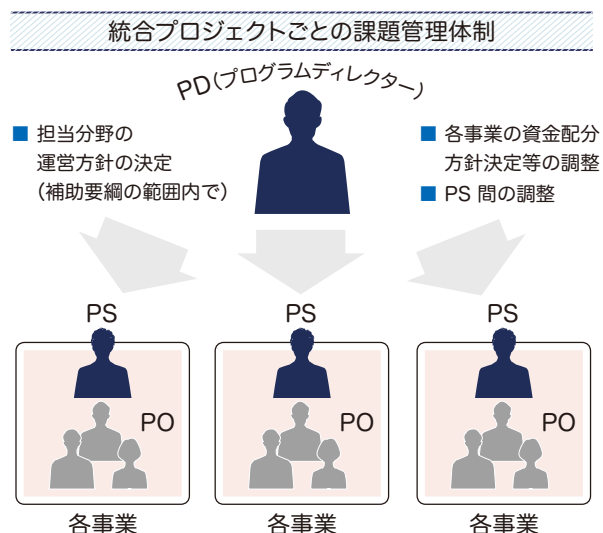
事業の実施に当たっては、大学、研究機関、企業等の研究者、あるいは、機関等から広く提案を募集し、適切に評価・選考を行い実施者を決定します。研究開発課題の評価および運営は、その研究分野に関して優れた学識経験や実績等を有する専門家をプログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）として選任・実施しています。PD、PS、POは協力して重点分野全体の課題を把握し、担当する分野（事業）の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行います。また、優れた研究開発提案の評価・発掘や基礎研究の成果を臨床研究や実用化につなげる一貫したマネジメントで研究開発を推進します。

PDの役割

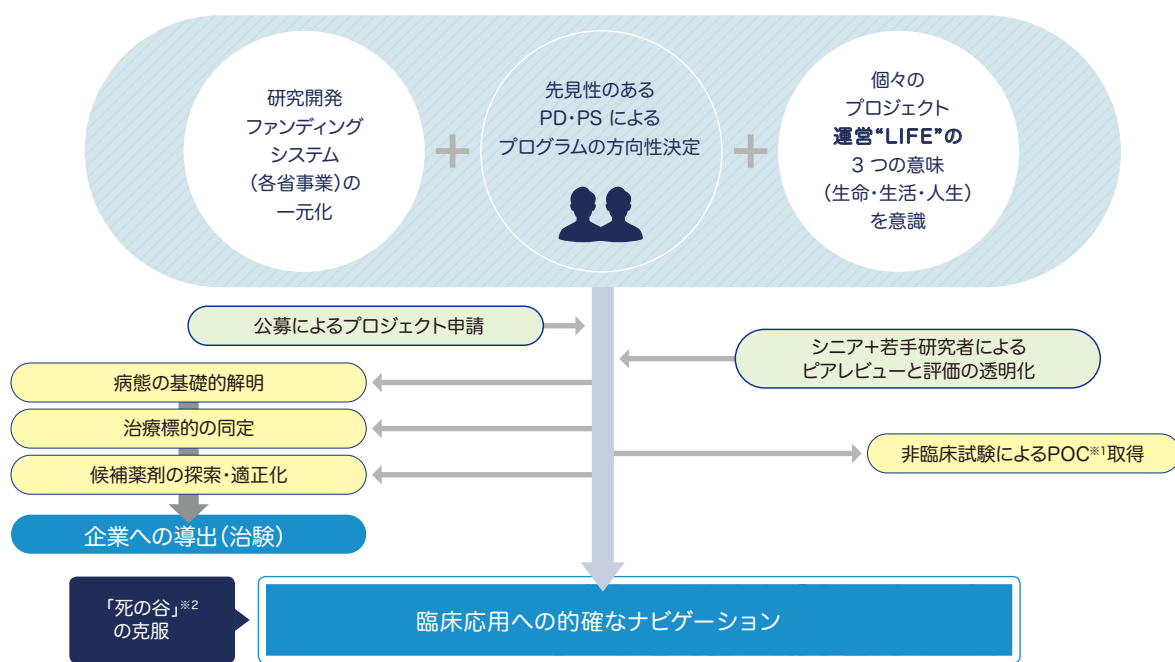
担当する統合プロジェクトの特色を踏まえ、全体の課題を把握し、運営方針を決定します。また、課題評価や事業間の資金の配分に関する助言および研究開発の加速が必要な事業の拡充や新規事業の追加等について理事長に提言を行います。さらに統合プロジェクト間の協力推進など高度な専門的調整を行います。

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）



※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

hERGチャネルと薬剤の複合体構造を明らかにすることに成功

重篤な副作用の回避にもクライオ電子顕微鏡解析が役立つ

高エネルギー加速器研究機構の千田教授を中心とする共同研究グループは、薬剤の副作用の原因となるhERGチャネルとその機能を阻害する薬剤との複合体構造を、クライオ電子顕微鏡単粒子解析により3.5オングストローム分解能で明らかにしました。重篤な副作用の原因となるタンパク質と薬剤の複合体構造をクライオ電子顕微鏡で明らかにできることを示したことになり、医薬品開発においてクライオ電子顕微鏡解析を用いた単粒子解析が薬剤による副作用の予測と、それを回避するための基盤技術となることが期待されます。

課題と取組

開発した薬剤が示す副作用は、創薬の現場において重要な問題となります。心臓への副作用により発症する致死性不整脈は、hERGチャネルの働きを阻害することが主な原因であることが明らかとなっています。1990年代にhERGチャネル阻害によって引き起こされる致死性不整脈が原因で市場から撤退した化合物が複数あったことから、近年では医薬品の承認申請に際して、すべての医薬品候補化合物に対してhERGチャネルへの影響を実験で検証することが要求されています。

hERGチャネル阻害の回避は、創薬プロセスにおける初期段階から様々な手法を用いて試みられていますが、それらが必ずしも上手くいくわけではなく、医薬品候補化合物の合理的設計のためには化合物とhERGチャネルとの複合体の立体構造情報が必要です。2003年のノーベル化学賞受賞者であるRoderick MacKinnonらの研究チームによって、2017年にhERGチャネルの立体構造が報告されましたが、未だに阻害活性を示す化合物とhERGチャネルとの複合体構造は得られておらず、化合物がhERGチャネルにどのように結合し阻害活性を示すのかについては未解明の部分が多く残されていました。

そこで、研究チームは、hERGチャネルを研究対象とし、阻害剤であるアステミゾールとの結合様式や阻害メカニズムの解明を目的に、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析に取り組みました。

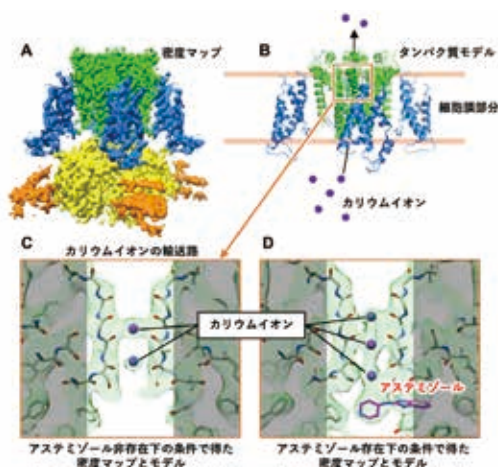


図1 hERGチャネルの密度マップおよびhERGとアステミゾールの複合体構造のタンパク質モデル

アステミゾールの存在下と非存在下の両条件においてhERGチャネルの密度マップを取得し(分解能としてhERGチャネル単体3.9Å, hERG-アステミゾール複合体3.5Å)、そこからタンパク質モデルを構築することに成功した(A, B)。アステミゾールは、カリウムイオンの輸送路近傍に結合していることが分かった(C, D)。

成果

KEK物質構造科学研究所構造生物学研究センターのクライオ電子顕微鏡を用い、hERGチャネルの発現・精製条件やクライオ電子顕微鏡での撮影条件を詳細に検討することにより、アステミゾールの存在下と非存在下の両条件においてhERGチャネルの密度マップを取得し(分解能としてhERGチャネル単体3.9Å, hERG-アステミゾール複合体3.5Å)、そこからタンパク質モデルを構築することに成功しました(図1A, B)。そしてアステミゾールは、カリウムイオンの輸送路近傍に結合していることが分かりました(図1C, D)。

このことから、アステミゾールはhERGチャネルのカリウムイオンの入口を塞ぐように結合し、カリウムイオンの通過を立体障害的に防ぐことにより阻害活性を示すことが示唆されました(図2)。その他のhERG阻害剤に関しても、アステミゾールと類似の結合様式でhERGチャネルに結合し、カリウムイオンの輸送を阻害することが予測されます。

展望

今回、産官学が協力し、多くの製薬会社が共通して取り扱っている標的タンパク質に対し、クライオ電子顕微鏡を用いることで比較的短期間のうちに複合体構造を決定することができました。AMEDの事業であるBINDSの枠組みを利用することで、個社では取り組みにくかった課題に効率的に取り組めることを示すとともに、クライオ電子顕微鏡解析の創薬基盤技術としての有用性を示していると考えられます。

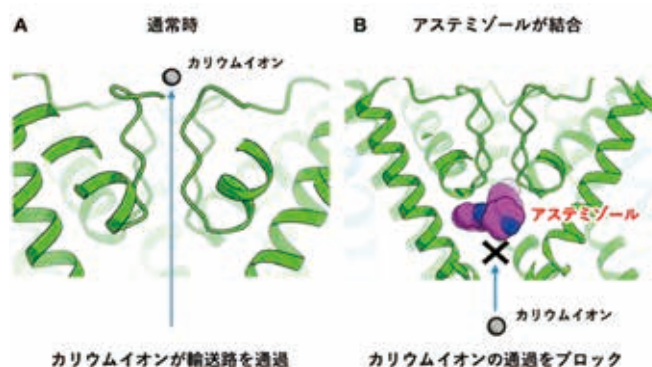


図2 hERGチャネルにアステミゾールが結合する様子

アステミゾールはhERGチャネルのカリウムイオンの入口を塞ぐように結合し、カリウムイオンの通過を立体障害的に防ぐことにより阻害活性を示すことが示唆された。その他のhERG阻害剤に関しても、アステミゾールと類似の結合様式でhERGチャネルに結合し、カリウムイオンの輸送を阻害することが予測される。

肺がん細胞が分子標的薬に抵抗するメカニズムを解明

応用
研究



分子標的薬の短期併用で肺がん細胞根絶の可能性

金沢大学の矢野聖二教授を中心とする研究グループは、分子標的薬オシメルチニブにさらされた肺がん細胞が、インスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)を増やすことにより、生き延びることを初めて明らかにしました。さらに、動物実験においてオシメルチニブにIGF-1R阻害薬を短期間併用することで、肺がん細胞をほぼ死滅させ、再発をほとんど防ぐことにも成功しました。本研究成果は、将来、肺がんを根治させる治療につながるものと期待されます。

課題と取組

肺がんは、年間約8万人が死亡する我が国のがん死亡原因第一位のがんです。日本人の肺がんの約20%は、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)という遺伝子の変異が原因の肺がん(EGFR変異肺がん)で、その頻度は欧米人(10%以下)よりも高いのが特徴です。EGFR変異肺がんは変異したEGFRからの生存シグナルで増殖しており、変異EGFRの機能を抑えるオシメルチニブという分子標的薬が有効です。

オシメルチニブは、約8割のEGFR変異肺がん細胞に効いて腫瘍を一旦小さくしますが、一部の肺がん細胞が抵抗性細胞^{*1}として生き残り、1年から数年後に耐性のがんとして再発することが問題になっています。

本研究グループは、これまでに、EGFR変異肺がんのうちAXL(アクセル)というタンパク質を多く発現したがん細胞はオシメルチニブが効きにくく、その原因はAXLが生存シグナルを補うことで抵抗性細胞を生み出し、耐性の温床になることを報告していました(*Nature Communications* 2019)。

成果

本研究では、AXL低発現のEGFR変異肺がんについて解析し、分子標的薬オシメルチニブにさらされた腫瘍細胞の一部が抵抗し生き残るメカニズムを解明しました。

AXL低発現のEGFR変異肺がん細胞は、1) オシメルチニブが効きやすいものの、やはり一部の肺がん細胞が抵抗性細胞として生き残り、最終的には耐性がんとして再発してしまいました。そのメカニズムとしては、2) インスリン様増殖因子1受容体(insulin-like growth factor-1 receptor: IGF-1R)のタンパク質量を増やし、

増えたIGF-1Rが生存シグナルを補うことで、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き延びていました(図1)。さらに、3) 抵抗性細胞ではオシメルチニブ処理に応答して、転写因子であるFOXA1^{*2}がIGF-1Rの転写を亢進してIGF-1Rのタンパク質量を増やすことを発見しました。4) 動物モデルでは、オシメルチニブに短期間IGF-1R阻害薬を併用することで腫瘍を消失させ、治療を止めても再発をほぼ完全に防げることを示しました(図2)。

IGF-1Rはこれまでもがん治療の標的と考えられてきましたが、インスリン受容体と非常に形が似ているため、薬で長期間IGF-1Rを阻害しようとするとインスリン受容体まで阻害してしまい、生体の糖代謝に重要なインスリンの働きを狂わせるため、重い副作用が出ることが問題でした。本研究では、分子標的薬にIGF-1R阻害薬を短期間(動物モデルでは40日間治療のうちの10日間)併用することで、大きな副作用なく腫瘍をほぼ根治できることを見いだしました。

また、抵抗性細胞が生き残るにはFOXA1という転写因子が働いてIGF-1Rのタンパク質量が増える必要があることを明らかにしました。従って、FOXA1の働きを阻害する薬を開発できればインスリン受容体には作用せず、IGF-1Rのみを阻害し分子標的薬の効果を増強できる可能性があります。

展望

本研究成果により、AXL低発現のEGFR変異肺がん患者に、治療当初から短期間IGF-1R阻害薬を分子標的薬に併用することで、腫瘍を消しきり、根治あるいは再発までの期間を劇的に伸ばすことが期待されます。また、FOXA1の機能を抑制する薬剤はインスリン受容体には影響せずIGF-1Rのみを抑制できる可能性があり、今後FOXA1阻害薬の開発を目指します。

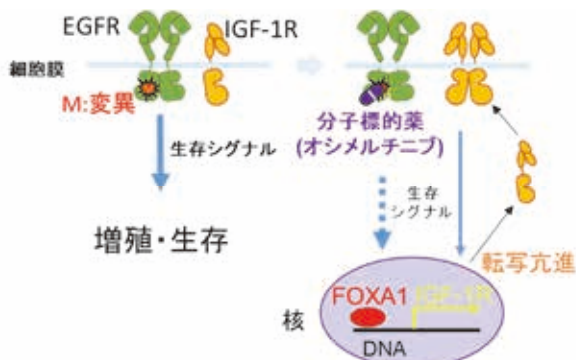


図1 分子標的薬抵抗性の肺がん細胞が生じる仕組み

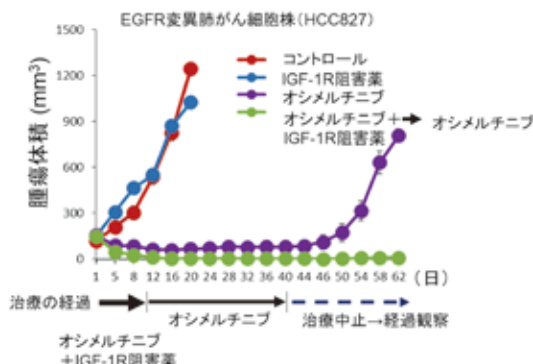


図2 IGF-1R阻害薬の短期併用効果の検証結果

* 1 抵抗性細胞:分子標的薬にさらされた時に増殖を停止して生き残る細胞。抵抗性細胞にさらなる何らかの変化が起こると増殖できるようになり、耐性腫瘍を形成する温床になる。
* 2 FOXA1: フォークヘッド転写因子ファミリーの一つ。転写されるDNA上に最初に結合し、転写に必要な他の因子を呼び寄せることで転写を促すため、パイオニア転写因子ともよばれる。

難治性リンパ腫に対する MALT1 阻害薬の開発



MALT1 臨床開発候補化合物の国内製薬企業への導出に成功

京都大学の小川誠司教授を中心とする共同研究グループは、リンパ球系血液細胞のシグナル伝達に関与するMALT1に対する選択的な阻害薬の研究開発を行い、MALT1臨床開発候補化合物を創生し、当該化合物を用いての治験申請に必要な非臨床試験、MALT1阻害薬を適応すべき難治性リンパ腫種の特選、及び患者層別化バイオマーカーの同定・検出系を確立しました。また、本結果を基に国内企業への導出が完了しました。

課題と取組

悪性リンパ腫の中でも予後不良な疾患群、難治性リンパ腫は多様な病型として数多く存在し、未だその治療成績は十分ではなく、各病型の病態に基づく新規抗がん薬の開発が必要とされています。

我々は成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL) の遺伝子解析によって明らかにされた遺伝子変異情報、また既知のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)、マンツル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma: MCL) の遺伝子変異情報を基にした薬剤標的探索研究を実施し、MALT1が有効な治療標的であることを見出しました (図1)。本研究においてはMALT1臨床開発候補化合物の創生を完了させ、第I相臨床試験に繋げることを目指しました。

また、分子標的薬の臨床開発においては、著効が期待される患者層をリクルートして治験を実施することが奏効率を高めるために重要です。この観点に基づき、本剤を適応する患者層別化を可能とするバイオマーカー候補の探索研究を実施しました。加えて、同定したバイオマーカー群の検出系の確立を実施し、臨床試験におけるMALT1臨床開発化合物の奏効率の向上に繋げることを試みました。

成果

- ①臨床試験開始に向けてGLP安全性試験を完了させ、その他臨床試験に向けて必要な非臨床試験を完了させました。
- ②MALT1阻害薬の適応がん種拡大の試みとして、種々のリンパ腫検体収集によりヒト組織を免疫不全マウスへ移植した新規 Patient-derived xenograft (PDX) の樹立、さらに難治性リンパ腫の原因となる遺伝子変異を導入した遺伝子改変マウスモデルの樹立を行いました。樹立に成功したPDXモデルでは薬効試験を実施し、また遺伝子改変マウスモデルについては病態モデルとし

ての表現型解析、及び薬効評価を行いました。

- ③患者層別化マーカーの探索研究にも着手し、MALT1阻害薬が奏効すると期待される患者を層別可能なバイオマーカー候補を同定しました。加えて、これらのバイオマーカー候補となる遺伝子異常を検出可能な次世代シーケンス法も確立しました。

以上の研究成果に加え、最終年度である2020年12月に、Chordia Therapeutics株式会社と小野薬品工業株式会社の間においてMALT1阻害薬についての全世界での独占的な開発、製造および商業化を目的とするライセンス契約締結に至りました。

展望

1. 日本アカデミアシーズを基盤とした日本発First-In-Class MALT1阻害薬の創出*

本研究は2015年度「産学連携医療イノベーション創出プログラム」において採択され、京都大学、宮崎大学が特許申請済みの日本アカデミアシーズを基盤とし、日本発の低分子阻害薬の開発を目標として武田薬品から独立したベンチャー企業であるChordia Therapeutics株式会社の参画により、産官学が一体となってこれまで進めてきました。本研究を通じて見出されたMALT1阻害薬が、臨床試験の結果によっては日本発のFirst-In-Class低分子阻害薬として上市されることが期待されます。

2. 創出したMALT1阻害薬のコンパニオン診断薬開発による臨床試験の加速

MALT1阻害薬が奏効しうる患者層別化を可能とするバイオマーカーは既に同定済みであることから、これらの指標に対する臨床適応に資する検出方法を今後開発することにより、今後の臨床試験におけるMALT1阻害薬の奏効率を高めることが可能と期待されます。

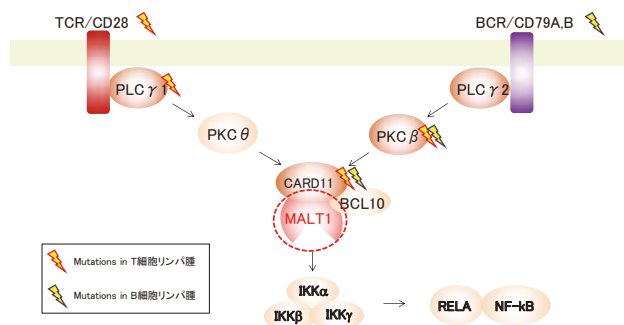


図1 難治性リンパ腫に対する薬剤標的MALT1の同定



図2 産官学連携による本研究の成果要旨

* 京都大学小川誠司教授と産官学連携で新薬開発に取り組んだ軌跡について:「研究者として信じる道を進む」Chordia Therapeutics・森下大輔CSO | ベンチャー巡訪記<https://answers.ten-navi.com/pharmanews/20281/>

世界初の「酢酸亜鉛顆粒剤」を開発し薬事承認を取得

薬事承認



小児低亜鉛血症患者に対する適切な用量設定が可能に

国立成育医療研究センター消化器科の新井勝大診療部長らは、同臨床研究センターの研究支援のもと、酢酸亜鉛顆粒剤が、低亜鉛血症の小児(乳幼児含む)に対して安全で有効な治療薬かどうかを評価する医師主導治験を実施しました。この結果をもとに、低亜鉛血症の治療薬として、新剤形顆粒剤と小児用量が薬事承認されました。今後は小児期に問題となる皮膚炎や免疫力低下、成長障害などにおいても、低亜鉛血症か否かの評価が行われ、本剤による治療が進むことが期待されます。

課題と取組

必須微量元素である亜鉛は、300以上の酵素の活性化に係わり、細胞新生や組織再生、生体反応の制御にも不可欠です。低亜鉛血症では、体重増加不良、低身長、皮膚炎、貧血、免疫能低下、味覚異常、下痢、精神・行動異常といった様々な症状が見られますが、亜鉛の摂取により症状が改善します。特に成長と発達の大変な時期である小児期の低亜鉛血症は、生涯にわたる不利益につながる可能性があることから、その治療の必要性が訴えられてきました。一方で、日本には低亜鉛血症の治療薬がなく、食事指導やサプリメント、胃潰瘍治療薬の適応外使用が行われていました。2017年に同症の治療薬として酢酸亜鉛錠が承認されましたが、錠剤が服用できない小児や経管栄養を要する患者には使えないという問題は未解決のままでした。

そこで本研究においては、「酢酸亜鉛顆粒剤」をノーベルファーマ(株)と共同開発し、月齢1カ月以上の小児低亜鉛血症患者を対象とした酢酸亜鉛顆粒剤の有効性と安全性を評価する、医師主導治験を実施しました。そして、当該治験成績等を踏まえて、共同開発者のノーベルファーマ(株)による薬事承認申請に繋げることができました。

成果

空腹時血清亜鉛濃度 $30\mu\text{g/dL}$ 以上 $70\mu\text{g/dL}$ 未満を示す小児低亜鉛血症患者12人を対象に、所定の酢酸亜鉛顆粒剤を1日2回、経口または経管で投与する対照群のないオープンラベル試験(医師主導治験)を実施しました。4週毎に血清亜鉛濃度を調べ、血清亜鉛濃度 $90\mu\text{g/dL}$ に到達しない場合に治験薬を増量しました。

同一投与量で8週間(最大40週間)投与した際に血清亜鉛濃度 $80\mu\text{g/dL}$ 以上に到達した患者の割合、血清亜鉛濃度の推移、有害事象の有無などを評価しました。

12例中11例(91.7%)で血清亜鉛濃度が $80\mu\text{g/dL}$ に到達しました(図1)。血清亜鉛濃度の平均値は4~8週で上昇し、その後投与中は目標値が概ね維持されました(図2)。また、治験中止を要するような有害事象は認められず、小児患者においても安全に使用できることが確認されました。

この医師主導治験及び企業治験の成績から、低亜鉛血症及びウィルソン病*に対する新剤形顆粒剤と小児用量について、2020年1月31日に薬事承認申請が行われました。その後、2021年1月22日に薬事承認されました。

展望

飲みやすく乳幼児にも投与できる顆粒剤が開発され、小児患者の体重に即した用法・用量が設定されたことで、身体が小さく、年長者以上に安全性への配慮が必要となる小児患者に対しても、安全に低亜鉛血症の治療を行うことが可能となりました。

治療薬が開発されたことで、低亜鉛血症が一因であることが見逃されていた皮膚炎や免疫力低下、体調不良や成長障害などの子どもたちにおける、積極的な血清亜鉛濃度の評価と、低亜鉛血症の治療により、症状の改善と健康増進が進むことが期待されます。

また、世界的に補充療法の必要性が認識されている低出生体重児や新生児の亜鉛欠乏に対する予後改善のために今後の更なる研究の推進が期待されます。

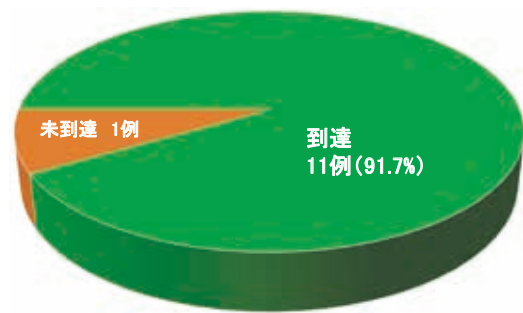


図1 同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度 $80\mu\text{g/dL}$ 以上に到達した患者の割合

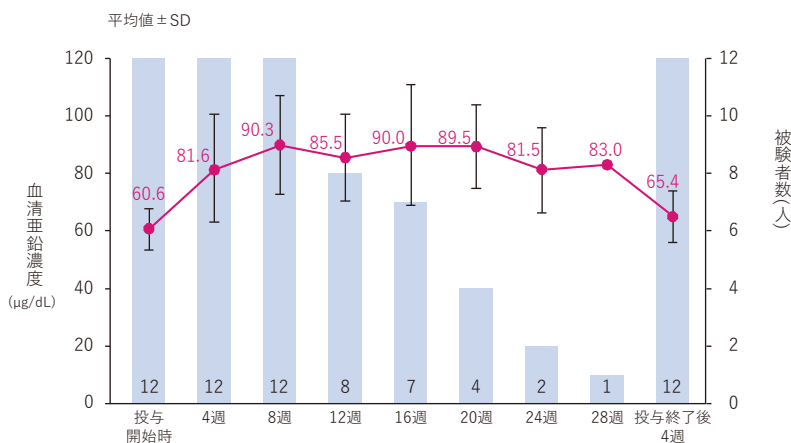


図2 血清亜鉛濃度の推移

* ウィルソン病は常染色体劣性遺伝で遺伝する胆汁中への銅排泄障害による先天性銅過剰症で、銅の組織沈着により肝機能障害、様々な神経症状、精神症状、腎障害等全身の臓器障害を来しうる疾患である。酢酸亜鉛製剤は、ウィルソン病の治療薬として2008年に薬事承認を得ているが、金属キレート作用をもつメタロチオネインを腸管細胞で生成誘導し、食物に含まれる銅及び消化液中に分泌された内因性の銅の吸収を阻害する作用がある。

創薬標的探索に使える 多角的糖タンパク質解析システム

基礎
研究

病理標本の解析から“狙い撃つ分子”の小さな違いを見つける

慶應義塾大学の坂元亨宇教授を中心とする共同研究グループは、病理組織中の病変細胞に固有の糖鎖を持つタンパク質を見つけ、その詳細な構造を解析、可視化するのに有効な多種多様な技術を開発し、臨床検体での検証を重ねることで、標的探索のためのシステム化に成功しました。取得データを分子設計図として、糖鎖を切り口とした特異性の高い抗体の創出が確認できたため、今後は創薬の標的となる新規分子の発見への応用が期待されます。

課題と取組

がん細胞の表面に露出しているタンパク質分子は、がんを狙い撃って治療する分子標的薬の開発で格好のターゲットとなります。がん以外には存在しないタンパク質を選ぶことが副作用のない薬を目指すには肝要ですが、そういった好適分子には限りがあります。一方、実はタンパク質には細部で違いがあり、本研究においては、そこに着目しました。

表面タンパク質のほとんどは糖鎖修飾を受けており、たとえ同じタンパク質でも細胞の状態にあわせてこのアクセサリ部分に違いが生じます。がんによってある決まったタンパク質のあるきまった位置に糖鎖の違いがあり、それを狙い撃つ手段ができれば、開発途中で副作用等により脱落してきた分子も、再び創薬標的となります(図1)。つまり、創薬標的の拡充によって現在問題となっている創薬標的の枯渇が解消されると期待できます。

この小さな違いを的確に見つけるためには、培養された細胞ではなく実際の病変部から切除された貴重ながん組織を使って分析することが先決ですが、糖鎖の分析は核酸やタンパク質のようにはいかず、限られた熟練者の技が必要です。ましてや組織標本中の特定の分子の構造を詳細に決める技術は、プロジェクト開始当初には世界的にもほとんどなく、免疫原となるタンパク分子の“細部にわたる”設計図を作ることは極めて困難でした。

成果

多種多様な糖鎖解析技術により、糖鎖標的分子探索から設計図づくりまでをシームレスに実施するため、①病理組織の極微量病変細胞に固有の糖鎖を検出し、糖鎖標的候補分子を試料中から特異的に濃縮、調製する技術、ないし分析装置、②微量サンプルで標的糖鎖のキャリアを大規模同定し、試料間の相対量を定量する技術、③標的

候補糖タンパク質を精密に構造解析し、糖鎖付加部位、糖鎖構造、その不均一性を迅速に解析する技術、④多数同定された標的糖鎖キャリア群から、さらなる構造検証を試みる候補タンパク質の絞り込みを促進するソフトウェア、および得られた候補構造情報を利用しやすいように表示するソフトウェアを並行して開発しました。

実効性評価のため、標的探索12課題を設定し、9種の疾患で標的候補分子のリスト化に成功しました(図2)。リスト中の51分子の膜糖タンパク質について、組織標本を対象にした比較糖鎖解析が試され、うち32分子について疾患特異的な糖鎖変化を確認しました。変化が認められた分子の精密構造解析を行い、25分子の詳細構造(設計図)が作成されました。これら一連の実験では600検体以上の組織標本が分析に利用されました。取得情報はプロジェクト内共同研究者に提供され、糖鎖とタンパク質の両方の部分を認識・識別して結合する抗体の取得がいくつか確認されています。

展望

当初目的としていた「統合的糖鎖標的探索システム」が構築できました。同じくプロジェクト内で鍛錬された糖鎖標的への特異的抗体作製技術と融合させ、糖鎖標的探索から抗体作製まで一貫通で行える「糖鎖創薬R&D拠点」として産総研に集約しました。次のフェーズとしては、賛同してもらえる企業が新薬を創出するために、この国際的にも新しい開発戦略を使っていただく体制の構築を目指したいと考えています。なお、個々の技術は組織標本中特定タンパク質の糖鎖解析をも可能にするために高度に洗練されているため、他の糖鎖生物学研究への応用も期待されます。

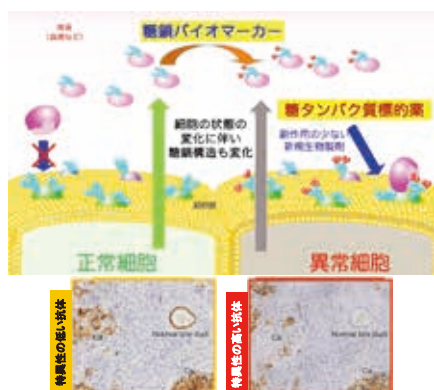


図1 糖タンパク質を狙い撃ちするメリット

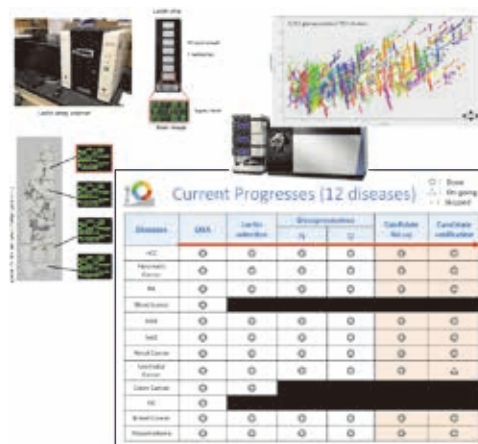


図2 分析技術と糖鎖標的の開発実績

図上:装置と分析の様子(右:超高感度レクチンアレイによる微小組織糖鎖解析、左:質量分析システムでの高精度タンパク質上糖鎖解析)

図下:開発対象疾患と探索ステップごとの実施状況

オートファジーに基づく世界初の デグレーダー技術の確立

基礎
研究

細胞内の有害物質を取り除く創薬手法を開発

東北大学の有本博一教授、高橋大輝助教の研究グループは、オートファジーの創薬応用を容易にする新分子AUTAC(オートタック)を発明しました。AUTACは、細胞内に存在する特定の物質を狙い撃ちすることによって、選択的にオートファジーによる分解を促進します。例えば、ミトコンドリアに対するAUTACは、疾患由来培養細胞のミトコンドリア機能や形態に顕著な改善をもたらしました。

課題と取組

細胞内の有害物質を低減するためには、生成の抑制、分解の加速というふたつのアプローチが可能です。デグレーダー*は、低分子量から中分子量の有機化合物を用いて、特定の細胞内物質の分解を加速する働きを持ちます。細胞内の分解機構として主にユビキチン-プロテアソーム系(UPS)とオートファジーが存在しますが、これまでに開発されたデグレーダーは、いずれもUPSを利用するものでした。UPSとオートファジーは相補的で、サイズの大きな物質(例えばタンパク質の凝集体)はオートファジーが分解します。このため、オートファジーを利用した物質分解技術に注目が集まっています。

デグレーダーは、分解を目指す有害物質と分解系(UPSもしくはオートファジー)の双方に結合して両者を近づけることによって働きます。ただ、オートファジーは100を超える因子が同時に働く複雑な機構であり、どのように薬剤で働きかけるべきかコンセンサスが得られていません。有本教授のグループは、オートファジーが細菌を排除する機構をヒントにAUTACと呼ばれる世界初のデグレーダーを開発しました。

成果

本研究で開発したデグレーダー: AUTACAUTACは、標的化リガンドと分解タグをリンカーで繋いだキメラ分子です。標的化リガンドは、分解に選択性をもたらし、標的とする相手に合わせてリガンドは自由に選ぶことができ、既存の医薬品や天然有機化合物を転用できます。分解タグとしてグアニンの誘導体を用い

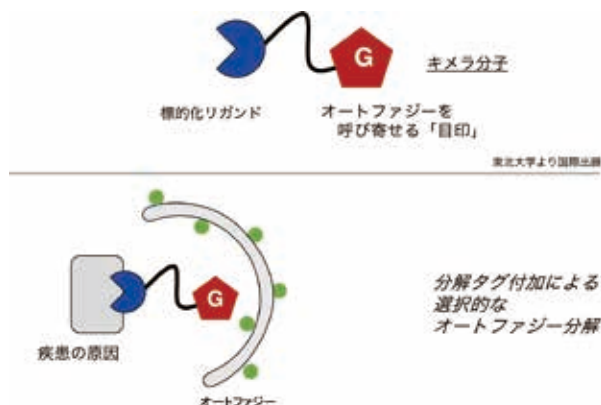


図1 AUTACが疾病原因物質を分解する模式図

* デグレーダー: 結合相手を分解(degrade)する新たなアプローチの医薬品。従来の低分子医薬品は、酵素阻害剤など標的タンパク質の一部をふさぐことによって機能し、標的を分解する機能を持たない。

ると、標的の周囲でオートファジーが進行します(図1)。このタグの発見がAUTACの開発において最も重要な前提となりました。2013年に有本教授のグループは、細菌がオートファジーで排除される過程を観察し、細菌周囲に集まってくるグアニン誘導体(タンパク質S-グアニル化)が、排除の目印になることを突き止めた。私たちの身体のなかに存在するグアニル化を手本として、本研究では医薬用途に適したグアニン誘導体を調べ、キメラ分子化することによってAUTAC技術を完成させました。

本研究で作成したAUTAC化合物は、大きく分類するとタンパク質を分解するものと細胞小器官を分解するものに分けられます。細胞小器官は、従来型のUPSに基づくデグレーダーの適用ができないことから、AUTACの特徴を際立たせるものです。

本研究においてミトコンドリア機能が低下したヒト疾患由来細胞にAUTACを投与したところ、機能低下した断片化ミトコンドリアの分解が進行するとともに、ミトコンドリアの新生が活性化され、ミトコンドリア形状や膜電位の正常化が確認できました。

展望

オートファジーは、2016年に大隅良典教授がノーベル賞を受賞されたことでも知られ、我が国が強みを有する研究領域です。細胞内の物質分解を通じて、オートファジーが健康維持に貢献することが多くの研究から明らかになっています。一方で、既存のオートファジー促進化合物は分解する相手を選ぶ能力を欠くため、医薬としては課題が残っていました。AUTACの登場によって、高度に選択的な分解制御が可能となり、オートファジー創薬の実現に向けた新たな段階に到達したといえます。機能不全ミトコンドリアは、疾患や加齢にともない増加することから、AUTAC技術は今後加齢関連疾患に対する適用も期待されています。

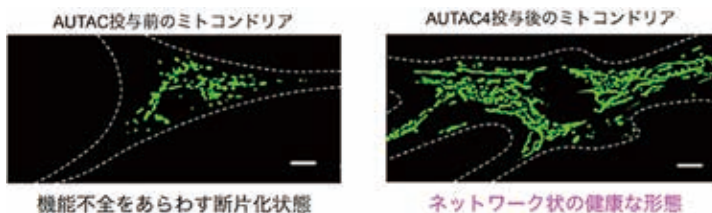


図2 AUTAC4によるミトコンドリア機能の改善

線維芽細胞株Detroit532は、ミトコンドリア機能が低下した患者から樹立した細胞。AUTAC4を処理していない細胞(左)と比較して、3日間のAUTAC4処理をした細胞(右)ではミトコンドリアネットワークが細胞内に広がり、健康な状態を示した。スケールバーは5μm。

特
集

研究開発成果の最大化に
向けたマネジメントの実現

医
薬
品
プ
ロ
ジ
ェ
ク
ト

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子
治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤
プロジェクト

疾患基礎研究
プロジェクト

シーズ開発・研究
基礎プロジェクト

健康医療戦略の推進に
必要な研究開発事業

力触覚を有する安全安心な 整形外科ドリルの開発

応用
研究

脊椎の貫通を検知し自動停止することで脊髄損傷を防ぐ

神奈川県立産業技術総合研究所の下野誠通グループリーダーを中心とする研究グループは、力触覚を伝送し、遠隔で再現する技術であるリアルハプティクス技術を整形外科領域に応用し、脊椎の貫通を検知して、瞬時に自動停止させる骨ドリルを開発しました。本ドリルを脊椎脊髄疾患の手術に用いることで安全性を高め、合併症を大きく減らすことが期待されます。

課題と取組

脊椎（いわゆる「背骨」）の中には、脳からの信号を全身に伝える重要な神経「脊髄」が収められています。この脊髄が加齢や外傷による骨の変形などによって圧迫・損傷され、しびれや麻痺、痛みなどを生じる神経疾患が脊椎脊髄疾患です。

脊椎脊髄疾患の外科手術では、脊椎を医療用ハンドドリルで切削します。その際、中を通る脊髄にドリル先端が接触したり、脊髄を圧迫したりすると、下半身不随など深刻な後遺症を起こす危険があります。そのため、手術する外科医は脊髄を損傷しないよう、慎重にドリル操作を行う必要があり、非常に大きな精神的・身体的負担がかかっています。

このような課題に対し、神奈川県立産業技術総合研究所と慶應義塾大学の研究グループは、リアルハプティクス技術を用いた安全性の高い骨ドリルの開発に取り組みました。リアルハプティクス技術とは、遠隔した物体の接触情報を伝送し、力触覚を再現する技術です。例えば、ロボットアームが触れた物体の感覚を伝送することで、遠隔した操作者の手元で力触覚を再現することができます。

本研究グループはリアルハプティクス技術を応用することにより、刃先の触覚を鋭敏に伝え、かつ脊椎を貫通した瞬間に自動停止する機能を搭載した骨ドリルの構築を目指しました。

成果

要素技術として、整形外科手術に必要な骨ドリルの性能や仕様を考慮したハプティックドリルの設計・試作を行いました。さらに、汎用性と有用性を増大させるため、整形外科用のボーンソーやハンディ型ドリルの試作も行いました（図1）。これと並行し、ハプティックドリルの反力の微分信号と速度情報から貫通を瞬時に検知し、ドリルを自動停止させるアルゴリズムを開発しました。

これら2つの要素技術を統合することにより、目標とする高安全性骨ドリルを開発しました。ブタの脊椎を用いた動物実験（図2）を行った結果、熟練した脊椎専門医が貫通を認識し、ドリルを手動で停止する場合、停止までに0.10～0.20秒かかりました。これに対し、自動停止プログラムを搭載したハプティック骨ドリルでは貫通を検知し、停止するまでの時間が0.01～0.04秒と人間に比べて一桁以上短く、かつ高精度になっており、整形外科用のドリルとしての安全性が飛躍的に向上したことが実証されました。

展望

本技術は大手医療機器メーカーと連携して開発を進めており、今後も密に連携することで、安全・安心な医療用ハンドドリルや次世代の整形外科手術ロボットとして実用化されることが見込まれます。また、リアルハプティクス技術は様々な医療デバイスへの応用が見込まれる革新的基盤技術であり、本技術を基軸として多様な医療機器開発が進展すると期待されます。

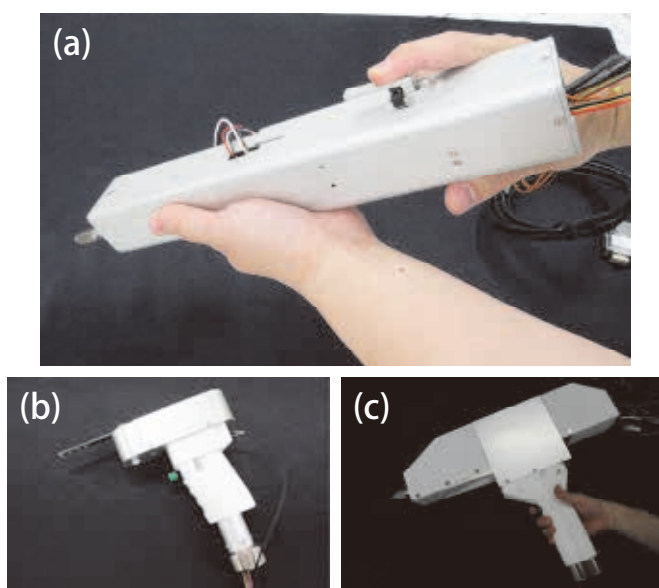


図1 試作した整形外科ドリル

- (a) ハプティックドリル
- (b) ハプティックボーンソー
- (c) ハンディ型ハプティックドリル

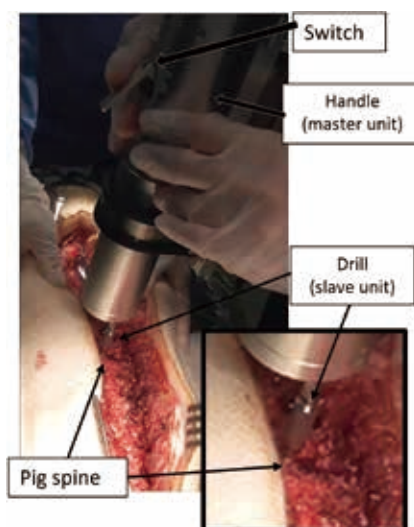


図2 動物実験による実用性評価試験

特
集

研究開発成果の最大化に
向けたマネジメントの実現

医
薬
品
プロジェクト

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子
治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤
プロジェクト

疾患基礎研究
プロジェクト

シーズ開発・研究
基盤プロジェクト

健康医療戦略の推進に
必要な研究開発事業

麻酔科医の働き方を変える ロボット麻酔システムを開発

臨床研究
・
治験

麻酔薬投与を自動的に制御するロボット麻酔システム

福井大学の重見研司教授を中心とする共同研究グループは、医療の質を担保しつつ、医師の働き方改革を推進する技術として、外科手術中などの全身麻酔の患者の状態をモニターしながら麻酔薬の投与を自動調節する日本初のシステム、「ロボット麻酔システム」を開発しました。現在、実用化に向けての医師主導治験を完了し、2022年度以降の販売開始を目指します。

課題と取組

全身麻酔手術件数は年々増加しているにもかかわらず、麻酔科医は全国的に不足しており、特に都市部に偏在しており、地方での麻酔科医不足は深刻です。加えて、昨今では医師の働き方改革が問題となっていますが、夜間緊急手術、長時間手術においても質の良い麻酔管理を提供しなければなりません。

一方で、麻酔科医には幅広い知識と十分な臨床経験が求められており、育成には膨大なコストがかかってしまいます。

そこで福井大学は、国立国際医療研究センターおよび日本光電工業株式会社との共同研究チームにより、医療の質を担保しつつ、医師の働き方改革を推進する技術として、麻酔の3要素（鎮静、鎮痛、筋弛緩）を自動的に制御する「ロボット麻酔システム」を開発しました。これにより麻酔科医は患者の全身状態を見守る以外の業務にも携わることができるうえ、ロボットが血圧や脈拍などに従って投与を調節するのを改めて確認する二重チェックができます。また、いわゆるヒューマンエラーを防止することもできるため、より安全な医療の提供、麻酔科医の業務負担軽減や生産性の向上など「働き方改革」につながるものと期待されます。

成果

本研究は、2018年末に特定臨床研究の実施について承認され、2019年3月より福井大学および国立国際医療研究センターの2施設において特定臨床研究として本システムの有効性と安全性の検証を開始しました。その後、2020年から川崎医科大学附属病院、琉球大学病院、東京慈恵会医科大学附属病院を加えた計5施設

にて医師主導治験を開始し、123例の症例登録を実施し、安全性および有効性（自動調節群の非劣性）が確認され、2021年3月に治験総括報告書の作成が完了しました。

展望

治験完了後は国内医療機器メーカーである日本光電に治験結果を移管し、以後日本光電が薬機法に基づく承認申請と承認取得後の製品化を担当する予定です。また、本システムに関しては、日本国内での発売後、海外展開も検討しており、輸出する場合は必要な手続きなどを日本光電が行う予定です。一方、ロボット麻酔システムを安全に運用していくための教育制度や認定制度に関しても進めていく計画で現在検討中です。

本システムの使用は、麻酔科医の麻酔薬維持調節に必要な労力を軽減し、麻酔科医がより高い次元での患者管理に注力することを可能とします。このことにより業務負担軽減や生産性向上に寄与し、医師の働き方改革につながります。

また、患者状態に応じた安全で適正な全身麻酔薬の投与を自動化し、麻酔科医と同レベルの全身麻酔が実現できるため、特に深夜や長時間の勤務による過労などに起因するヒューマンエラーを低減させることが可能になります。均一で質の良い麻酔を提供できるため、浅すぎる麻酔による術中覚醒や深すぎる麻酔による覚醒遅延や術後せん妄などの危険性を回避することにもつながります。さらには、薬剤の自動投与により過剰な投与を避けることで薬剤使用量の適正化が図れることや、適正な術中・術後管理による早期リハビリ・早期退院（社会復帰）に伴う在床期間の短縮も可能となり、医療費の適正化にも貢献できると期待されます。

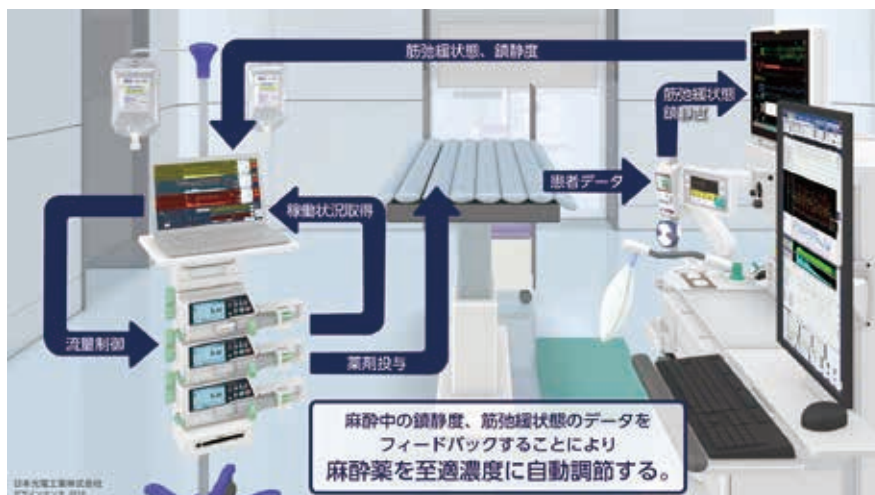


図 ロボット麻酔システム（イメージ）

介護現場の生産性向上／自立支援介護への応用が可能な介護業務支援プラットフォームの開発

応用
研究

実用化

介護記録・センサー／ロボットのパッケージ化による介護業務支援システム

パナソニック株式会社の山岡勝氏を中心とする研究グループは、生産性向上／自立支援介護への応用が可能な介護業務支援プラットフォームを開発しました。本介護業務支援プラットフォームはみまもりシステム／記録システム／ケアコールなどのシステムをパッケージ化することにより、蓄積されるデータを利用し、介護業務の生産性向上に貢献するだけでなく、要介護高齢者のいつもの違いのスコアリングや高齢者の持てる能力を発揮いただく介護手法である「自立支援介護」への応用可能性が期待されます。

課題と取組

2025年には、介護従事者が32万人不足するとされており、この需給ギャップが大きな社会課題となっています^{*1}。この問題を解決するためには、業務の生産性向上が必要となり、パナソニック株式会社においても介護分野における高い生産性と高質化を目指した取組推進の一環として、2020年7月より、介護施設の業務支援サービス「ライフレンズ」の提供^{*2}を開始しています。

本研究開発では、「ライフレンズ」の拡張として、「介護業務支援プラットフォーム」を開発し、介護業務全体への貢献を目指した取り組みを推進してきました。本プラットフォームは、様々なセンサーシステム、介護記録システム、ケアコールシステムなどを有機的に連結させるテクノロジー基盤です。これにより、見守りセンサーのセンシング結果を自動的に介護記録システムに反映するなどのシステム連携が容易に実現することが可能となりました(図1)。「ライフレンズ」を例にとれば、本プラットフォームを活用することで、見守りシステムのセンシング結果が自動的に記録システムに反映でき、1室ずつの安否確認業務自体もそれに準ずる記録業務も効率化することができます。

成果

本プラットフォームの有効性を確認するため、先進的介護特区である北九州市とともに、市内の特別養護老人ホームにおいて実証を行いました。本プラットフォームを活用した実証の結果、1日の見守り業務の42%が削減でき、特に、夜間見守りは62%の削減が可能となり、さらに、記録ツールとの連携により記録業務も

49%削減することができ、人員配置基準に近い2・87対1の運用可能性を確認することができました^{*3}(図2)。

また、本プラットフォーム上のデータを活用すれば、利用者のいつもの状態がモデル化でき、いつもの状態からの「乖離度」を「いつもの違いスコア」という形で提示することの有効性を確認できました。これにより、本プラットフォームデータを利活用することで肺炎等の重症化に対する早期対処の可能性を確認することができました。

また、本プラットフォームデータを活用した「自立支援介護」への応用展開の可能性を示すことができました。この取組では、IoTセンサー及びWEBベースのアセスメントツールを活用しながら、アセスメントの実施、アセスメントからの改善予測およびアウトカム実現のためのリハビリプラン化を行うことで、専門家だけでなく高齢者を元気にしていく自立支援介護を実践できるシステムの可能性を示すことができました。

展望

介護における大きな社会問題は人材不足であり、今後の介護需要を満たすためには高い質を維持しつつ、生産性を高めていく活動が必要になります。しかしながら、現在では人の経験・ノウハウが中心であり、テクノロジー活用が進んでいない領域でもあります。本研究開発のような取組によって、高齢者が自立的な生活を行うサポートをテクノロジーパッケージとして実現できれば、今後のグローバルな課題に対して貢献できる可能性があると考えています。そのためには、高い技能を有する介護職員の職人技をいかに客観的な仕組みに落としていけるかがカギであると考えています。

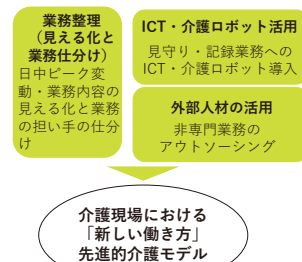
汎用性を持たせたパッケージPF化



図1 介護業務支援プラットフォームの概念図

特養における生産性向上

「北九州モデル」の狙い



「北九州モデル」の成果

		現状		実証結果	
		現行基準	実態 ^{※1} (実況平均)	実証施設	実証モデル
日中	①介護	2	3~4	3	2
	②看護	1	1~1.5	2	0.875
	③夜勤	1	1.5~2	1.5	1
人員配置 (常勤換算)		3:1 ※2	2.0:1	2.2:1	2.87:1 (実証成果)

※1 厚生労働省「介護サービス・施設調査（H25）データに視察施設へのヒアリングにより作成」
※2 現行基準の人員配置は、①②③の業務からの算出ではない。

図2 北九州モデルの実証結果

* 1 https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000207323_00005.html

* 2 <https://tech.panasonic.com/jp/lifelens/service.html>

* 3 <https://www.city.kitakyushu.lg.jp/ho-huku/31600059.html>

協働作業型手術支援ロボットの開発

応用
研究

新しい操作インターフェースで腹腔鏡外科手術をより円滑に

朝日サージカルロボティクス株式会社(旧社名・株式会社A-Traction)の安藤代表取締役社長の研究グループは、国立がん研究センターと共同で、腹腔鏡手術をより円滑に行うため、術者の手術手技にロボットの術具や腹腔鏡が追従して一体となって手術を行う手術支援ロボットを開発してきました。2021年には朝日インテック株式会社に買収され、ベンチャー企業として一つゴールを達成しました。

課題と取組

腹腔鏡外科手術では、体に小さな穴を開けて棒状の手術器具を挿入して手術を行います。傷が小さいことから整容性に優れ、一般的には退院までの時間も短縮されます。その一方で、様々な手技は内視鏡の映像を見ながら行われ、使う器具の自由度も少ないことから、手術を主に執刀する術者と内視鏡を持つ人(スコピスト)、鉗子を持つ助手の連携が重要となります。

助手やスコピストがエキスパートであれば、術者の意思をくみ取って、円滑に手術を進めることができますが、一般的に助手は若手の医師が担当することが多いため、術者とのコミュニケーションがうまくできない場合があり、実際に手術の進行に影響を及ぼします。実際、助手やスコピストの役割も術者の技量と同様に手術成績に影響を及ぼすという報告もあるため(Kim et al. 2010 Surg Laparosc Endosc Percutan Tech)、術者と助手の連携は早急に解決すべき課題です。

上記の問題を解決するために、通常の腹腔鏡外科手術を行いながら、術者が思い通りに助手の鉗子や内視鏡を操作できるロボットを開発してきました。

成果

本事業の中で、量産試作段階のロボットの開発と評価を行うことができました。開発したロボットは、術者が手に持つ一般的な術具の先端に、ロボットの術具や内視鏡が追従するように動いて

操作することを特徴とします。すなわち、術者はロボットの術具をあたかも自分が持つ術具かのように扱え、また、使用する内視鏡や術者が持つ術具は一般的に使われているものでよい、必要最低限のコストで医療現場のニーズを解決することが可能になると考えます。

手術支援ロボットは何千もの部品が組み合わさってできている複雑な装置です。事業が始まる前までにコンセプトの確認と試作を繰り返してきましたが、実際に製品にするためには量産に適した製造方法である必要があり、金型などで多額の初期投資が必要です。

量産試作のロボットは2020年中に完成し、同年末に献体を用いた模擬手術を行いました。コロナ禍における部品調達難のため予定より若干遅れはしたものの、性能試験や電気的安全性試験などを行い、2022年の承認取得に向けて着実に準備を行っています。

展望

本事業で開発したロボットを用いると、術者はいつでも適切な環境で手術手技を行うことが可能となり、安全で質の高い手術をより多くの病院で行えることにつながると考えております。また、昨今では医師の過重労働が問題となっておりますが、本ロボットは助手とスコピストの2人を代替することになるため、医師不足に対する強力な解決策となりうるものです。普及していくためにはいくつかのハードルがあるかもしれませんが、将来的には内視鏡や電気メスのように、手術を行うために必要不可欠なインフラの一部になるものと期待しています。



図1 操作インターフェースの概要

術者術具に取り付けたセンサーによって、ロボットの鉗子が追従するように動作します。



図2 開発したロボットの外観

深層学習技術を応用した脳神経外科手術検討ソフトウェアを開発

応用
研究

実用化

医療機器(クラスII)の認証を取得

東京大学の齊藤延人教授を中心とする共同研究グループは、手術計画の検討に特化したソフトウェア「GRID」(グリッド)*¹を開発し、医療機器(クラスII)の認証*²を取得しました。「GRID」は深層学習技術*³を駆使して開発された手術検討ソフトウェアであり、大量の医用画像を正確かつ容易に三次元コンピュータグラフィックス(3DCG)に統合し、実際の手術に近い状態でのシミュレーションを可能にします。これまで医師の負担となっていた手術計画時の読影作業や医用画像処理の手間を大幅に効率化することが可能であり、手術計画の精度向上や、外科手術の安全性および技術の均てん化の向上などに資することが期待されます。

課題と取組

手術には術前検討画像、実際の手術野、その他の医療機器から得られる膨大で多種多様な可視情報が必要となります。脳神経外科手術の検討では、医師は1症例当たり数百~数千枚の医用断面画像を丹念に読影し、それらを全て比較検証して手術計画をたてる必要があるため、手術検討には膨大な時間を必要としていました。さらに、これまでは手術シミュレーションに必要な組織の移動や削除などを効率よく可視化することが困難であり、医師は膨大な医用画像を読影して、頭の中で3次元的にイメージして手術計画をたてていました。これは医療従事者間での手術情報共有の正確性という点でも課題となります。

今回、東京大学脳神経外科 齊藤教授の研究グループは、東京大学医学部附属病院脳神経外科が有するこれまでに培ってきた医用画像処理技術に関する方法論を深層学習技術によって具現化することで、医用画像データを入力すると自動的に3DCGが作成される医用画像処理機能を搭載したソフトウェア「GRID」を開発し、医療機器(クラスII)の認証を取得しました。実際の手術に近い状態を再現するため、組織の部分移動や削除機能など、シミュレーションを効率よく行うための多数の機能を搭載しました。

成果

手術計画の検討に特化したソフトウェアを開発するために、画像診断や治療計画、手術シミュレーション、医師の頭の中の手術戦略や手術操作などの様々な情報を統合する必要がありました。また、MRIをはじめとする現在の医用画像は空間分解能が低く、手術検

討に重要な微小組織は描出されないため、単に医用画像からの情報を統合するだけでは、詳細な手術検討を行うことはできないということも課題でした。

「GRID」は、高い分解能と高い視認性をもったコンピュータグラフィックスをベースとし、AI(人工知能)やICT(情報通信技術)による自動化と効率化を図ることでこれらの解決に努めました。深層学習によって医用画像から高精細な3DCGの作成を実現、自動位置合わせ機能や自動セグメンテーション*⁴機能などを搭載することで、少ない操作と短い時間で膨大な医用画像データを一つの3DCGとして表示できるようになり、画像処理や手術計画の大幅な効率化を達成しました(図1)。さらに組織の部分移動や削除などの機能によって、開頭や臓器の部分的な移動などの操作が可能になり、実際の手術に近い状態を再現できるようになりました(図2)。

展望

「GRID」を使用することで、自動位置合わせや自動セグメンテーション機能により、これまで医師の負担となっていた膨大な医用画像データの読影作業や医用画像処理の手間を大幅に効率化します。また、実際の手術を模したシミュレーション機能により、手術計画の精度向上や手術の安全性および技術の均てん化の向上などに資することが期待されます。

今後は、他の画像診断ソフトウェアや手術ナビゲーションシステムとの連携を予定しています。作成した臓器モデルや画像を出し力し医療機器間で情報共有することで、術前・術中・術後までの情報をシームレスにつなげ、外科手術に必要な医療画像情報のトータルサポートシステムの構築につながることを目指します。

■開発したソフトウェア「GRID」の画面

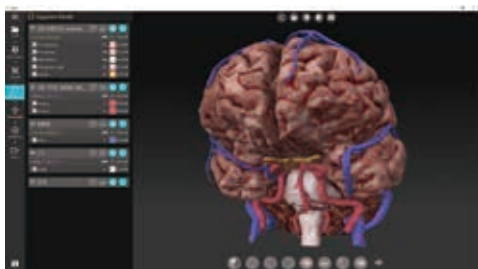


図1 GRIDを使用して多種多様な医用画像から組織を抽出した様子

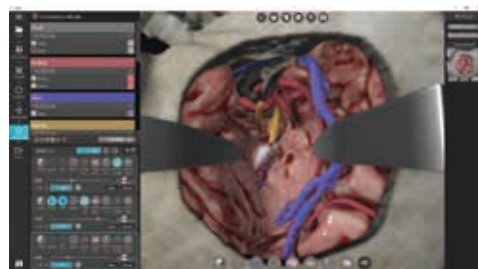


図2 開頭や組織部分移動機能を使用した手術シミュレーションの様子

*1 GRID: ○管理医療機器 ○販売名: 医用画像3DCGシミュレーションソフトウェアGRID ○認証番号: 303AGBZX00028000

○一般的名称: 汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム ○クラス分類: プログラム1 疾病診断用プログラム

*2 医療機器(クラスII)の認証: 薬機法(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)では、人体に与えるリスクの程度によって医療機器を分類している。クラスII(管理医療機器)は不具合が生じた場合、人体に与えるリスクが比較的低いとされる医療機器が該当する。

*3 深層学習技術: 人間の神経細胞の仕組みを模した機械学習の手法のひとつで、多層の人工ニューラルネットワークによる機械学習手法のこと。

*4 セグメンテーション: 医用画像に写っている組織を区分けして抽出すること。

ヒトES細胞を用いた先天性尿素サイクル異常症における医師主導治験

臨床研究
治験



ヒトES細胞由来肝細胞のヒトへの移植は、世界初！

国立成育医療研究センター梅澤明弘再生医療センター長らのグループは、同センターで作製したヒト胚性幹細胞（ヒトES細胞）^{*1}由来の肝細胞（HAES）を使い、生後6日の先天性の尿素サイクル異常症^{*2}の新生児患者を対象に、肝臓の血管内に注射する肝細胞移植（図1）を行い、患者の血中アンモニア濃度の上昇を抑えることができました。本治療法は、根治療法として肝移植を行える生後3～5カ月（体重6kg）に成長するまでの「橋渡し治療」として実施されました。今回肝疾患の患者に対するヒトES細胞を用いた世界初の臨床試験において安全性が示されました。医師主導治験のモデルケースとして、肝疾患に関する再生医療等製品の開発につながっていくことが期待されます。

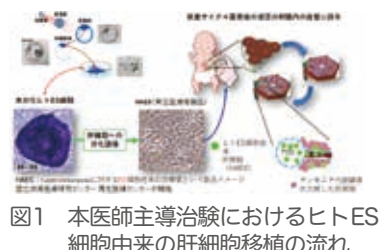
課題と取組

今回の医師主導治験の対象疾患である「尿素サイクル異常症」は、先天性疾患で出生後まもなく発症することから蛋白摂取制限、薬物療法、血液濾過透析による治療を行いながら、肝移植ができる体格（体重6kg）に成長するまで3～5か月間は待機しなければなりません。脳死肝移植ドナーから摘出した肝臓から分離・凍結保存した肝細胞を利用することができる欧米では、この待機期間をより安全にするために、発症直後の新生児期に肝細胞移植をすることによって、血中アンモニア濃度の上昇を抑える治療が行われてきました。しかし、脳死肝移植ドナーからの肝細胞を利用できない日本では、肝細胞移植の細胞供給源（セルソース）として、安定した品質の肝細胞を安定供給することが、この病気の最大の課題となっていました。

梅澤明弘センター長らのグループは、新たなセルソースとしてほぼ無限に増殖させることができる、多能性幹細胞であるヒトES細胞由来の肝細胞に注目しました。ヒトES細胞を、肝細胞に分化誘導した状態で凍結保存しておくことで、緊急の移植にも対応できます。同センターは、国内に2つしかないヒトES細胞樹立機関として認められており、ヒトES細胞を使って、新生児をより安全に肝移植までつなぐことができる新たな治療法の確立を目指しました。

成果

今回の医師主導治験の患者は、出生時、出生後24時間は特に問題無く経過していましたが、生後2日目に、多呼吸、筋緊張亢進、けいれんなどの症状が出現。血液検査で2,026μg/dl（正常値66μg/dl以下）と著明な高アンモニア血症が認められ、尿素サイクル異常症の疑いで成育医療研究センターに搬送、持続的血液ろ過透析、薬物療法などの集中治療を開始。その後、生化学的、遺伝子学的検査にて重症の尿素サイクル異常症（シトルリン血症Ⅰ型）と確定診断されました。



臍帯静脈（臍の緒の血管）からカテーテルを挿入し、肝臓内の門脈に先端を留置して、注射器に取り分けたHAES（ヒトES細胞由来肝細胞、左上、右上、左下）を、少量ずつゆっくりと注入（右下）。

展望

今回の医師主導治験の成功により、肝疾患の患者に対するヒトES細胞を用いた世界初の臨床試験において安全性が示されました。本医師主導治験をモデルケースとして、肝疾患に関する再生医療等製品の開発につながっていくことが期待されます。

今後も症例を重ね、引き続き安全性、有効性の検証を行っています。

日本において、各臓器・疾患に対するヒトES細胞由来製品の利点を生かして治療応用を進めて行くことにより、より多くの難病に対する治療法の確立、また治療成績の向上が期待されます。



*1 ヒトES細胞：「Embryonic Stem Cell」の略で、日本語で「胚性幹細胞」、つまり胚の内部細胞塊を用いて作られた幹細胞のこと。ヒトES細胞は発生初期のヒトの受精卵の細胞から作られるため、受精卵と同じように、私たちのからだを構成するあらゆる細胞へと変わる能力（多分化能）を持っている。

*2 先天性尿素サイクル異常症：「尿素サイクル」は主に肝臓において、生体内で発生する有毒なアンモニア（NH3）を無毒な尿素に変える経路のこと。尿素サイクル異常症は尿素合成経路の先天的な異常によって高アンモニア血症などの症状を呈する疾患である。時には命にかかわる重篤な状態になることもある。

世界初、iPS-NKT細胞を血管内に直接投与

臨床研究
治験



頭頸部がんの免疫細胞療法で治験を開始

理化学研究所の古関明彦チームリーダーらの研究チームは、頭頸部がんの新たな治療法として、千葉大学病院と連携し、iPS細胞からナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)*を作製した「iPS-NKT細胞」を人に投与する、世界初の治療法を医師主導治験として行いました。これまでに「iPS-NKT細胞」が人の血管内に投与されたことはなく、本治験で安全性、有効性などが確認されれば、頭頸部がんと闘っている患者さんにとって大きな希望となります。

課題と取組

NKT細胞は強い抗がん活性を持つT細胞の一種です(図1)。このNKT細胞の働きを強める免疫療法は他の治療法と比べても有効であり、千葉大学病院で先進医療Bとして実施されています。しかし、がんに伴う患者さん体内のNKT細胞の減少や機能不全により本治療法は希望患者さんの約3割にしか適用できません。NKT細胞の補充が可能になればより多くの患者さんがこの治療法を受けられます。

そこで研究チームは、血液中のNKT細胞からiPS細胞(NKT-iPS細胞)を作製し、そこから再度NKT細胞(iPS-NKT細胞)を大量に作り出す技術を開発しました。この技術を用いて作製した治験用iPS-NKT細胞の品質、非臨床での安全性及び有効性を確認できたため、千葉大学において頭頸部がん(鼻、口、喉、上顎、下顎、耳などにできるがん)を対象とした、安全性及び有効性を確認するための第1相医師主導治験を開始しました。

成果

平成25年から研究を開始し、まずNKT-iPS細胞の作製と、これをNKT細胞(iPS-NKT細胞)に戻す方法の開発を行いました。このようにして作製したiPS-NKT細胞が抗がん活性を示すか、様々な方法で検討した結果、元々のNKT細胞と比較してそんな色のない効果を示すことが分かりました。

そこで、iPS-NKT細胞をがんの治療薬として開発するために、健

康なボランティアからNKT細胞を採取して、臨床用のNKT-iPS細胞マスターセルバンク(MCB)およびiPS-NKT細胞を作製する事としました。ボランティアからの採血は千葉大学で行い、これを理化学研究所に運んで100株以上のNKT-iPS細胞を作製しました。これらの機能や増え方を比べて数株のMCB候補株を選び、更に遺伝子検査等でより安全な細胞株に絞り込むことにより、最終的に1株のNKT-iPS細胞を選択しました。この細胞に対して更に種々のウイルス否定試験を行い、安全性を確認した細胞をMCBとしました。

このMCBから作製したiPS-NKT細胞の安全性を非臨床試験や動態試験によって確認した結果、ヒトに投与しても安全と考えられたため、千葉大学において医師主導治験を行う事としました。この治験は頭頸部がんを対象としており、がん内部の血管にカテーテルを入れ、これを通じてがん組織に直接iPS-NKT細胞を投与します。患者への初めての投与は令和2年9月に実施され、第1用量3人への投与を終えました。これから投与量を3倍まで増加させると共に最大9人まで投与を行う計画となっています。

展望

iPS-NKT細胞の臨床試験は、再生医療等製品開発を目的とした「治験」として実施されています。

現在の治験は安全性を確かめることが主目的の第1相試験ですが、本治験で安全性が確認された場合は有効性を確認するための第2相試験をライセンス先企業が実施し、再生医療等製品としての承認取得を目指します。

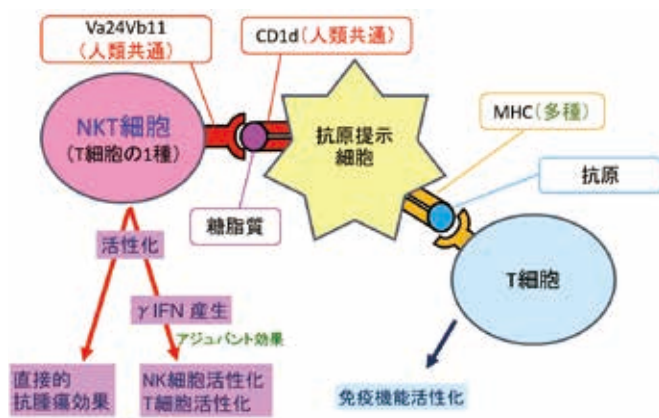


図1 NKT細胞とは

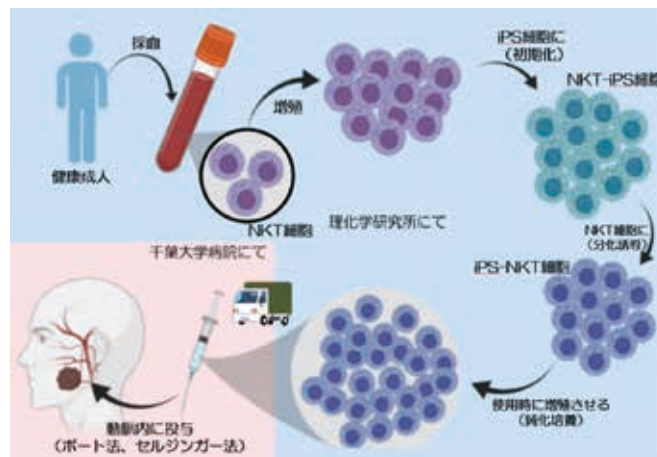


図2 iPS-NKT細胞を腫瘍栄養動脈内にカテーテルを用いて到達させて投与

* NKT細胞:リンパ球の一種で、がんに対して強い攻撃力を持つ一方で、人の血液中にわずかしが存在しない。

特集

研究開発成果の最大化に
向けた取り組みの実現

医薬品
プロジェクト

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子
治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤
プロジェクト

疾患基礎研究
プロジェクト

シーズ開発・研究
基盤プロジェクト

健康医療戦略の推進に
必要な研究開発事業

「免疫抑制剤の要らない肝移植の普及」 に向けた再生医療

臨床研究
・
治験

誘導型抑制性T細胞を用いた新たな治療法の実現へ

順天堂大学の内田浩一郎准教授を中心とする共同研究グループは、移植臓器の生着を目指し、患者の免疫系が移植臓器に対して応答しない状態（免疫寛容）に誘導できる細胞（誘導型抑制性T細胞）を用いた治療法の確立を目指して、現在、「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞（JB-101）による免疫寛容誘導能及び安全性を評価するI/II相臨床試験」という医師主導治験を実施しています。また、安全な治療を実施するため、薬剤の減量・中断のガイドライン等の作成も行っています。

課題と取組

臓器移植を受けた患者は、拒絶反応の予防として、生涯にわたって免疫抑制剤を内服しなくてはなりません。その結果、感染症や発癌、代謝性疾患のリスクが蓄積してしまい、移植された臓器以外の原因で命を落とすことも懸念されます。順天堂大学にて開発したJB-101は、「移植する臓器」が「移植される患者さんの体内」で拒絶されないようにする機能を持ちます。肝移植を受ける患者にJB-101を投与したところ、免疫抑制剤を内服しなくても、移植した肝臓が体内で維持されることが先行研究でわかりました。

本研究では、この細胞治療法の普及に向けて、再生医療等製品としての承認を目指した医師主導治験を実施しています。また、免疫抑制剤が要らない臓器移植という画期的な治療を安全に実施するため必要となる、拒絶反応や免疫寛容を診断する免疫モニタリング法の開発と、それによる薬剤の減量・中断のガイドラインの作成や、治療指針の作成にも取り組んでいます。さらに、日本だけでなく、国際的にもこの細胞治療法を普及させていくための活動も行っています。

成果

本事業で開発に取り組む治験製品であるJB-101は、患者とドナーから採取したリンパ球を、CD80/86抗体と共培養することで誘導されるドナー抗原選択的な抑制機能をもつT細胞を含む細胞製品です。抗原反応性のCD4⁺T細胞及びCD8⁺T細胞が、生体内で分裂増殖した抑制性T細胞の抑制機能の伝達を受け、新たに抑制機能を獲得するinfectious toleranceメカニズムにより免疫寛容が誘導されます（図1）。

治験実施施設（長崎大学、東京女子医科大学、広島大学）の治験審

査委員会への申請・承認（令和3年6～9月）を経て、治験計画届（令和3年7月3日）を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ提出し、医師主導治験を開始することとなりました。まず、被験者候補のリスト化を行い、長崎大学で1例目、東京女子医科大学で2例目、計2例の治験製品投与を実施しました。現時点で重篤な有害事象3件（何れも因果関係なし）、重大な逸脱事項の報告はありません。

治験製品JB-101の製造・品質管理については、PMDAと合意した方法で進めているほか、順天堂大学と各施設間の原料や製品の輸送における課題の抽出や共有化を進め、手順書の改訂等を完了しています。

また、日本移植学会と連携して免疫抑制剤を安全に減量・中断できるガイドラインを作成するため、臨床レジストリーのデータ管理プラットフォームを作成し、全国調査（肝移植術後の免疫抑制剤使用方法及び国内の免疫寛容樹立患者の背景）を実施しています。

展望

現在は2例の実施ですが、合計3例の被験者の肝移植後4週間の安全性データを取りまとめ、安全性評価委員会において治験継続の可否の検討を行います。安全性評価委員会がJB-101の安全性に問題ないと判断した場合は、II相試験の段階に移行することになります。

本事業を通して、JB-101が再生医療等製品として薬事承認を受け、日本移植学会による安全な適正使用ガイドラインのもと、普及することが期待されます。

肝移植のみならず、腎臓移植や心臓移植など、その他の臓器・再生組織の移植医療についても、選択的免疫抑制や免疫寛容という治療アプローチが適応拡大されていくことも期待されます。

さらに、アレルギーや自己免疫疾患という免疫疾患に対しての潜在的な適応についての研究も加速することが期待できます。

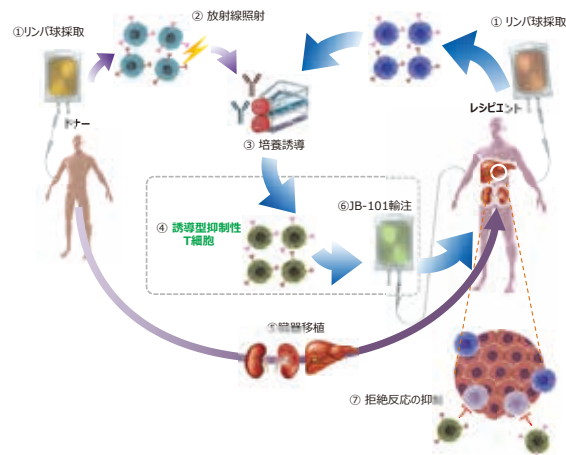


図1 免疫抑制剤の要らない肝移植の仕組み

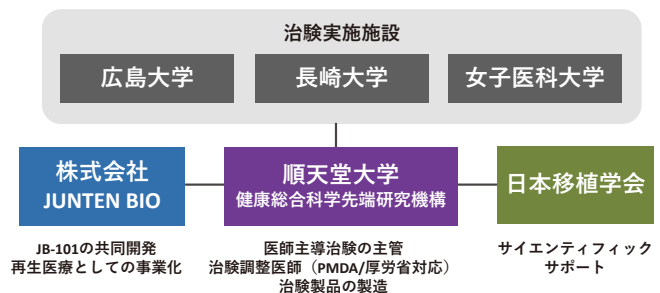


図2 本治験の実施体制



図3 本治験のタイムライン（予定）

非ウイルスベクターによる遺伝子導入法を用いたCAR-T細胞の実用化

臨床研究
治験



小児ALL及び悪性リンパ腫の臨床試験が国内外で進展中

名古屋大学の高橋義行教授らの研究グループが実施中の急性リンパ性白血病(ALL)患者を対象としたpiggyBac法CAR-T細胞療法の臨床研究で、第1コホート(16歳~60歳)の3名に対して安全に投与を完了し、第2コホート(1歳~15歳)2例に投与しました。また、名古屋大学が支援しているタイ王国のチュラロンコン大学の同手法を用いた臨床研究でも、悪性リンパ腫患者2名が治療を受け、安全性に問題なく、引き続き治療を進めています。

課題と取組

ALL及び悪性リンパ腫は、リンパ球が「がん化」して、体内で無限に増殖して発症する疾患です。近年の多剤併用化学療法等の進歩により、多くの患者で長期に生存できるようになりましたが、難治性の患者に対する確立された治療法はなく、新規治療法が切望されてきました。

近年、キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞(CAR-T細胞)療法が開発され、難治性の患者に対してALLでは70~90%、悪性リンパ腫では40~50%という高い治療反応率が報告されました。キメラ抗原受容体(CAR)とは、抗体の抗原認識部位とT細胞受容体の細胞内シグナル伝達部位を繋いだ構造を持つ、人工的なタンパク質です。CAR-T細胞療法とは、このタンパク質を発現する遺伝子を体外でT細胞に遺伝子導入して患者へ戻す治療です。

遺伝子導入にウイルスベクターを用いるCAR-T細胞の製造では、製造費用が極めて高額となることが問題となっています。一方、本研究グループは、非ウイルスベクターであるpiggyBacトランスポゾン法*を用いた遺伝子導入によるCAR-T細胞の作製方法を開発し、臨床試験を行ってきました(図1)。本法は、ウイルスベクターを用いた場合よりも製造方法が簡便で、製造の低コスト化が可能であり、かつウイルスベクターと同等の治療効果も期待できると考えられます。

また、2018年にチュラロンコン大学との間で、名古屋大学で製造している同一プロトコルによる臨床試験に対して支援を行う契約を交わしました(図2)。同大学から2名の細胞培養技術者が名古屋大学で技術供与を受けて帰国し、ALL及び悪性リンパ腫の臨床試験が開始されました。

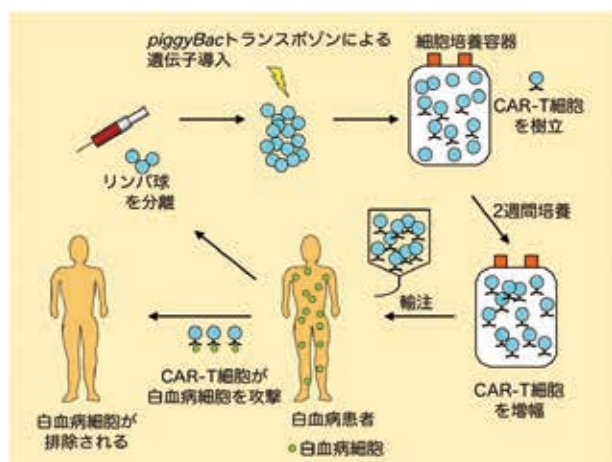


図1 piggyBac法CAR-T細胞療法の模式図

成果

2018年2月より名古屋大学にて実施している化学療法抵抗性又は造血細胞移植後再発性のCD19陽性ALLに対するCAR-T細胞療法の第1相試験において、第1コホートである16歳以上の3名の患者で安全性と一定の有効性が確認され、1歳から15歳の患者を対象とした第2コホートへ移行し、2例に投与されました。投与量を漸増した第4コホートまで予定しています。

また、チュラロンコン大学において、piggyBac法CAR-T細胞治療として世界で初めて悪性リンパ腫の患者へ2020年10月に安全に投与され、引き続き臨床試験を継続しています。

展望

将来的に、本治療法の保険収載を目指しています。株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(J-TEC)は2018年6月に名古屋大学・信州大学とライセンス契約を締結、本技術を導入し、ALLに対するCD19.CAR-T細胞(開発コード:JPCAR019)の治験を2022年度初めに開始する準備を進めています。また、悪性リンパ腫に対しても、同時期にJPCAR019を用いた治験を開始することを目指して準備しています。さらに、CARの抗原認識部位を変更することにより、他の固形腫瘍等を標的としたCAR-T細胞製剤にも応用することが可能となります。

国際協力として、規制等の問題でウイルスベクターによるCAR-T細胞の製造が困難なタイ王国をはじめとした東南アジアの国においても、本製造法を用いてCAR-T細胞療法が実施できるように引き続き支援を行います。タイ王国での臨床試験の安全性情報は互いに共有して、日本における製造販売承認申請時の参考資料とする予定です。



図2 タイのチュラロンコン大学と名古屋大学間でCAR-T細胞療法支援のMTA締結(2018年12月)

* piggyBacトランスポゾン法: ウイルスベクターを用いず、ある特異的な配列に挟まれた遺伝子を染色体に組み込むことのできる遺伝子導入法。

「多小脳回」の新たな原因遺伝子を同定

基礎
研究



特
集

研究開発成果の最大化に
向けた取り組みの実現

医
薬
品
プロジェクト

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子
治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤
プロジェクト

疾患基礎研究
プロジェクト

シーズ開発・研究
基盤プロジェクト

健康医療戦略の推進に
必要な研究開発事業

イオンチャンネル異常と「多小脳回」の関連を示唆

横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学松本直通教授・同大学附属病院遺伝子診療科宮武聡子講師を中心とする研究グループは、大脳皮質形成異常症の1つである「多小脳回」(病的に小さい脳回が多発する病気)の新たな原因遺伝子ATP1A3を同定しました。ATP1A3遺伝子は小児交代性片麻痺の原因としてよく知られていますが、本遺伝子異常による新たな疾患が明らかになり、今後、「多小脳回」の病態の解明や治療法の開発への寄与が期待されます。

課題と取組

胎児の脳が形成される段階で何らかの異常が生じて、大脳の表面に近い部分にある大脳皮質と呼ばれる場所が正しい形に作られない疾患を「大脳皮質形成異常症」と総称し、病的に小さい脳回(脳の表面のしわの隆起部分)が多発する「多小脳回」は其中でも比較的頻度が高い病型です。しかしその病態はまだよくわかっていません。「多小脳回」の脳形態は正常とは異なり、小さい脳回が多数できて、それらが不規則に融合した結果、色々な大脳皮質の形態異常を呈し、臨床的には、てんかん、知的障害、構音障害、嚥下障害など様々な神経症状が出現します。

「多小脳回」は胎児期のある種の感染症や低酸素症などでも起こりますが、遺伝学的な原因として、細胞の骨格や移動に関わるチューブリンという分子に関連した遺伝子群をはじめ、いくつかの遺伝子が知られています。まだ明らかでないものも多数あると考えられているため、本研究は「多小脳回」を呈する患者のうち、これまで知られている「多小脳回」の原因となる遺伝子に変異を持たない患者のサンプルを集め、未知の遺伝学的要因を明らかにすることを目的として網羅的な遺伝子解析を行いました。

成果

「多小脳回」を呈する124人の患者に対して全エクソーム解析を行い、8人でATP1A3遺伝子の突然変異を検出しました(検出率6.5%)。ATP1A3遺伝子は、その変異により小児交代性片麻痺(AHC)、急性発症ジストニア・パーキンソニズム(RDP)、小脳失調症・深部腱反射消失・凹足・視神経萎縮・感覚神経障害性聴覚障害(CAPOS)が起こることがよく知られた遺伝子で、これら3つの疾患は最近では、病態的

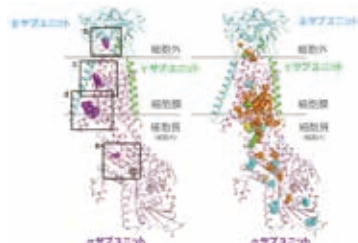


図1 Na⁺/K⁺-ATPaseのαサブユニット上における変異の分布
左右の図は、アブラツノザメのNa⁺/K⁺-ATPaseの結晶構造解析のデータをもとに作成された。左図に紫色で今回見つかった「多小脳回」に関連する変異を、右図にオレンジ色(AHCに関連する変異)、青色(RDP関連変異)、緑色(AHC/RDP関連変異)、黄色(それ以外に関連する変異)で、これまで報告された変異をプロットしている。今回見つかった変異は、βサブユニットとの相互作用部位に多い。

* Na⁺/K⁺-ATPase:イオンチャンネルの名前であり、このチャンネルは、動物の細胞であれば、どんな細胞でも持っているような基本的なイオンチャンネルである。このチャンネルはαサブユニット、βサブユニット、(時にはγサブユニットも)からできていて、細胞膜に局在している。このチャンネルは、Na⁺イオン3つを細胞外にくみ出すと同時に、K⁺イオン2つを細胞内に取り込む働きを持つ。ATP1A3遺伝子は、αサブユニットの中でα3と呼ばれるタイプのαサブユニットをコードしていて、ヒトの脳の神経細胞に発現していることが知られている。

な観点から1つのまとまった疾患ではないかと考えられています。しかし、今回変異が見つかった8人の患者は、これら3つの疾患の症状とは合致せず、脳は形態的に異常な「多小脳回」を呈し、臨床的には非常に重篤なてんかん、精神運動発達遅滞、知的障害が認められました。

今回、見つかった変異について、Na⁺/K⁺-ATPase*のαサブユニットをコードするATP1A3遺伝子上の遺伝子変異の分布を立体的に調べると、AHC、RDP、CAPOSで報告されている変異の分布と異なり、βサブユニットとの相互作用部位に多く見られました(図1)。また、細胞を使った実験で、「多小脳回」関連変異としてATP1A3遺伝子上にp.Gln895Proの変異がある細胞では、細胞膜におけるαサブユニットとβサブユニットとの相互作用が低下していることがわかりました。比較対象としてAHC、RDP、CAPOSで報告されている変異の中で、代表として、RDPで報告されている変異(p.Ile758Ser)について、同様の実験を行うと、RDP変異では、αサブユニットとβサブユニットとの相互作用の低下は見られませんでした(図2)。このことにより、「多小脳回」においては、Na⁺/K⁺-ATPaseのイオンチャンネルとしての機能がAHC、RDP、CAPOSとは異なる機序により障害されていることが想定されました。

展望

ATP1A3遺伝子の変異は、小児交代性片麻痺などの機能性の脳疾患を呈するというのがこれまでの一般的な理解でしたが、本研究成果は、本遺伝子変異によって脳形成異常を主徴とする全く別の疾患が起こることを明らかにしたものです。今後の「多小脳回」の病態解明や、小児神経診療における診断率の向上、治療方法の開発への寄与が期待されます。

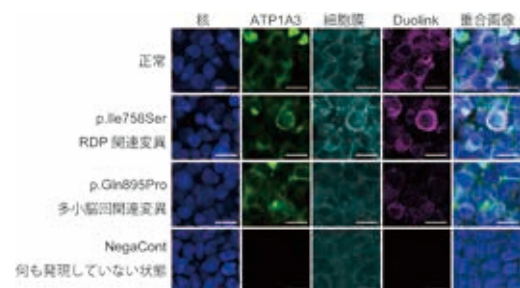


図2 細胞膜上における、Na⁺/K⁺-ATPaseのα/βサブユニットの相互作用

細胞サンプル中のたんぱく質の相互作用を免疫蛍光で検出するDuolinkという手法を用いて細胞膜上でのNa⁺/K⁺-ATPaseのα/βサブユニットの相互作用を調べた。RDP関連変異に比べて多小脳回関連変異では細胞膜上のDuolinkシグナルが有意に減弱しαサブユニットとβサブユニット間の相互作用が低下していた。

多因子疾患の遺伝情報に基づく 国際共同研究を推進

基礎
研究



国内バイオバンク利活用から、次世代型精密医療を目指す

次世代型精密医療へ向けた研究開発は、先行するがんや難病に比べて、多因子疾患では遅れていると言われています。これは、多因子疾患において、その多数の遺伝的因子の統合的な作用機序を解明するためには、数十万人レベルの非常に大規模な解析が求められるからです。本事業では、既存のバイオバンク、コホート、レジストリーを束ねたオールジャパン体制の研究班を組み、さらに国際共同研究により、この大規模化を推進してきました。

課題と取組

【2型糖尿病】

日本国内で1,000万人、世界中で4億人以上が2型糖尿病であると言われています。2型糖尿病のかかりやすさは、遺伝要因と環境要因の両方によって影響されますが、欧米人集団に比べ東アジア人集団における2型糖尿病の遺伝的要因の理解は不十分でした。そこで、日本人集団として、バイオバンク・ジャパン、東北メディカル・メガバンク機構、多目的コホート研究(JPHC Study)、日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)の協力の下、東アジア地域における国際的な共同研究を実施しました(The Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) consortium)。

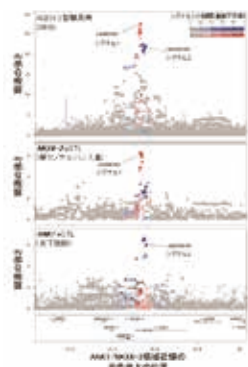
【冠動脈疾患】

冠動脈疾患は世界の死因の第一位を占める遺伝性の高い疾患です。遺伝的変異と冠動脈疾患との関連性には民族差が大きいことが知られていますが、ヨーロッパ人集団に比べ日本人集団における冠動脈疾患の遺伝的要因の理解は不十分でした。そこで、国際共同研究グループは、京都大学ゲノム医学センターやJPHC Study、J-MICC Study、大阪急性冠症候群研究会(OACIS)と共同で、日本人約17万人のゲノムデータに加え、約5,000人の全ゲノムシーケンスデータを応用し冠動脈疾患を対象としたゲノム解析を行いました。

成果

【2型糖尿病】

東京大学の門脇孝特任教授(研究当時)と理化学研究所の堀越桃子チームリーダーらの研究グループは、バイオバンク・ジャパ



(上段)東アジア人集団における肥満度による補正無しの2型糖尿病GWASのANK1/NKX6-3領域。3つの独立したシグナルが同定された。シグナル1(rs33981001)およびシグナル2(rs62508166)と連鎖不平衡(相関関係)にあるバリエーションはそれぞれ赤、青で示されている。

(中段)ANK1/NKX6-3領域における各バリエーションと、藤ラングルハンス島におけるNKX6-3の遺伝子発現量の関連。2型糖尿病シグナル1と高い連鎖不平衡にあるrs12549902は藤ラングルハンス島におけるNKX6-3の遺伝子発現量と最も強い関連を示した。

(下段)ANK1/NKX6-3領域における各バリエーションと、皮下脂肪におけるANK1の遺伝子発現量の関連。2型糖尿病シグナル2と高い連鎖不平衡にあるrs16946は皮下脂肪におけるANK1の遺伝子発現量に最も強い関連を示した。

図1 東アジア人の2型糖尿病のゲノムワイド関連解析

ANK1/NKX6-3領域の2つの異なるシグナルは、異なる組織の、異なる遺伝子の発現量に関連している。

ンや東北メディカル・メガバンク機構等のバイオバンク・コホートにより、40万人規模の東アジア人集団の遺伝情報を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)を主導し、2型糖尿病発症のリスクを高める61の遺伝子領域を新たに同定しました^{*1}(図1)。なお、本研究において対象とした2型糖尿病の症例数は欧米人集団での研究の症例数を凌駕し、世界最大です。この内、日本人集団は約半数を占め、症例数において最も大きな貢献をしています。

【冠動脈疾患】

理化学研究所の伊藤薫チームリーダーと東京大学の小室一成教授らの国際共同研究グループは、バイオバンク・ジャパンのゲノムデータを用いて、日本人約17万人のGWASを行い、これまでのヨーロッパ人集団を対象とした研究では同定されていなかった8領域を含む、48の冠動脈疾患に関わる疾患感受性座位を同定しました。さらに、過去に行われたヨーロッパ人集団でのGWASの結果と統合し、計60万人を超える大規模な民族横断解析を行った結果、新たに同定された35領域を含む175の疾患感受性座位を同定し、日本人における冠動脈疾患の発症リスクを予測する遺伝的リスクスコア(GRS)を作成しました^{*2}(図2)。

展望

【2型糖尿病】

東アジア人集団における2型糖尿病の遺伝的要因における脂肪や筋肉などのインスリン感受性に関わる組織・臓器の寄与を示し、将来的には、2型糖尿病の病態解明や治療薬開発に貢献することが期待されます。

【冠動脈疾患】

日本人向けに最適化された冠動脈疾患のGRSは、今後の遺伝情報に基づく次世代型精密医療の実現において有効に活用されると期待されます。

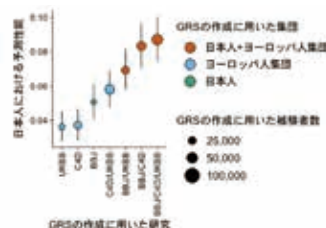


図2 さまざまな遺伝的リスクスコア(GRS)による冠動脈疾患発症の予測性能

縦軸は、それぞれのGRSによる日本人における冠動脈疾患の発症予測性能を示す。各点の色は、それぞれのGRS作成に用いたデータに含まれる集団を、各点の大きさは、データに含まれる被験者数を表している。日本人のデータを含むGRS(赤・緑)は、被験者数が少ないにもかかわらず良い予測成績を示している。

* 1 "Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals" *Nature* 582, 240-245 (2020)

* 2 "Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease" *Nature Genetics* 52, 1169-1177 (2020)

家族性大腸腺腫症患者の 治療選択拡大に期待

臨床研究
治験



がんリスクの高い疾患に対する初のがん予防薬実用化を目指して

京都府立医科大学大学院分子標的予防医学武藤倫弘教授と石川秀樹特任教授らは、家族性大腸腺腫症(FAP)患者において、低用量アスピリンが大腸ポリープの増大を有意に抑制することを解明しました。

今後FAP患者の治療選択肢が増え、これまでの予防的な措置として行われてきた大腸全摘出術に加え、低用量アスピリンを服用することで大腸がんの発生を予防/遅らせるという、「がん予防」を指向した手法が可能となることが期待されます。

課題と取組

本邦における家族性大腸腺腫症(FAP)の患者数は現在7,300人を数えています。この疾患はAPC遺伝子の病的変異により大腸にポリープが多発するため(図1)、約60歳までにほぼ100%大腸がんを発生するなど、若年に極めて高い確率で大腸がんを発症します。

FAP患者に対する標準的ながん予防手法は「予防的な大腸全摘出術」しかありませんでしたが、著しいQOLの低下が問題であり、近年手術を希望しない患者が増加しています。

本研究グループにおいて以前、大腸ポリープを大腸内視鏡にてすべて摘除したFAPではない患者に低用量アスピリンを2年間服用してもらうことで、大腸ポリープの新たな発生を非投与群の6割に減少させること(4割減)を報告しています。

今回希少疾患でもあるFAP患者104名に対して5mm以上のポリープを摘除した後にアスピリンとメサラジン(潰瘍性大腸炎の治療薬)を服用してもらう二重盲検ランダム化比較試験を実施しました。

介入期間に大腸ポリープの発生有無を評価したところ、アスピリンが有意に5mm以上の大腸ポリープの発生を抑制することが明らかとなり、FAP患者に対する低用量アスピリンの有用性を科学的に示すことに成功しました。

成果

104名のFAP患者に協力頂き、アスピリンを内服する患者とプラセボを内服する患者にランダムに分け、大腸内視鏡下にて5mm以上のポリープをすべて摘除後にアスピリンあるいはプラセボ(偽薬)を内服してもらい、8ヶ月後に大腸内視鏡検査を実施しました。

FAP患者においてアスピリンは、大腸ポリープの増大を有意に

抑制するというデータが得られました。8ヶ月間低用量アスピリンを服用すると、5mm以上の大腸ポリープが発生する患者の補正オッズ比は0.37(95%CI:0.16-0.86)であり、アスピリンが有意に大腸ポリープの増大を抑制することが示されました(図3)。

本研究は二重盲検ランダム化比較試験として行われ、臨床研究の中でも最も科学的エビデンスレベルの高い証拠を、明確に提示することに成功しました。また副次評価項目として大腸の部位によるポリープの増減についても検討しました。その結果、アスピリンが左側大腸ポリープに対してより強い抑制効果を示すことも見出しました。これは大腸がんが左側大腸に多く発生することを考えると、将来の大腸がん発生に対するアスピリンの予防効果がさらに期待される結果となりました。

展望

わが国にはこれまでに保険収載されたがんの予防薬はありません。本試験の最終目的・意義としては、FAP患者に対して低用量アスピリンを重症化(がん化)予防薬として実用化(保険収載)することです。つまり、我が国におけるがん予防薬の第一歩を目指しています。

また、FAP患者でない場合でも、50歳の約4割に大腸ポリープが見つかります。そしてこの大腸ポリープが大きくなることでポリープから大腸がんが発生するものと考えられています(図2)。このような大腸がんが発生するメカニズムはFAP患者における大腸がん発生メカニズムと遺伝子学的には同じと考えられています。

FAPに対してアスピリンが大腸ポリープ重症化(がん化)予防薬として承認された場合、一般人にも見つかる大腸ポリープを持つ人(軽~中等度で大腸がんリスクがある人)にも予防薬として、応用されることが期待されます。



図1 FAP患者の大腸ポリープ
大腸内視鏡により観察されるFAP患者の大腸ポリープ像。診断基準はAPC遺伝子の生殖細胞系列変異を有するか、大腸に100個以上の腺腫を有するか、のどちらかが認められた場合。

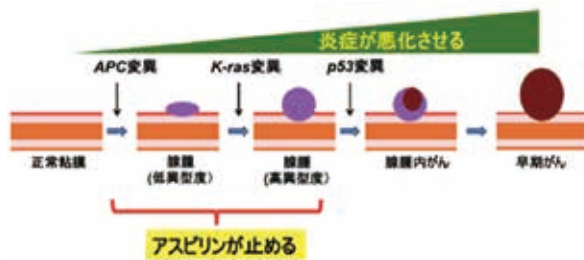


図2 アスピリンががんを予防する仕組み

主な大腸がん経路に腺腫を母地とする経路がある。この過程は炎症により促進されると考えられている。アスピリンは大腸前がん病変と考えらる腺腫の段階で、大腸がん経路を阻害すると考えられる。

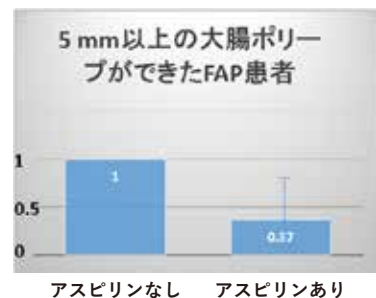


図3 アスピリン投与の検証結果

低用量アスピリンを8ヶ月間服用すると、5mm以上の新たな大腸ポリープの発生が優位に抑制された。特に、下行結腸、S状結腸、直腸で強い抑制が見られた。

特集

研究開発成果の最大化に向けた取り組みの実現

医薬品プロジェクト

医療機器・ヘルスケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤プロジェクト

疾患基礎研究プロジェクト

シーズ開発・研究基盤プロジェクト

健康医療戦略の推進に必要な研究開発事業

アルツハイマー病疾患修飾薬 治験即応コホート J-TRC を構築

基盤
整備



プレクリニカル期のアミロイド蓄積予測法を開発

東京大学の岩坪威教授を主任研究者とするグループは、アルツハイマー病等認知症性疾患の疾患修飾薬^{*1} 開発を目標とする治験即応コホート J-TRC を構築しました。インターネットを介した「ウェブスタディ」に 7000 名が参加、続く「オンサイト研究」では 280 名が脳アミロイド PET 等の精査を受けています。機械学習によりアミロイド蓄積を予測するアルゴリズムも開発されました。これらの成果はアルツハイマー病の超早期段階の解明と予防・治療薬開発に繋がるものと期待されます。

課題と取組

アルツハイマー病 (AD) の病因メカニズムに即した疾患修飾薬 (DMT) の開発が進み、2021 年には米国で抗アミロイド抗体医薬アデュカヌマブが迅速承認を受けました。DMT の有効性は、認知症期の前段階の軽度認知障害 (MCI) 期ではじめて示されましたが、さらに早期で認知機能障害のないプレクリニカル期での効果が期待されています。しかし超早期を対象とする治験では、適格な参加者の組み入れが極めて難しく、これが薬の開発をはばむ障壁となっています。

治験を成功させるためには、まず画像・バイオマーカーによる診断法を取り入れて病気の自然経過を明らかにし、薬の投与によって生じる効果を精密に評価できるようにすることが肝要です。このために本邦でも J-ADNI などの大規模研究が行われ、DMT を治験で試すことが初めて可能となりました。しかし多くの治験が始まるにつれて、適格な参加者を確保し、研究を進めると同時に治験によって薬の効果を確証することは、ますます困難になってきました。

このような状況のもとで、参加者を効率的に集めるための治験即応コホート (トライアル・レディ・コホート; TRC) の構築が世界中で始まりました。J-TRC 研究では、インターネットを介した参加登録と、それに続く精密検査により、アミロイド蓄積のはじまったプレクリニカル期の人に対する研究と治験の促進が進んでいます。

成果

J-TRC では既存の高齢者レジストリー研究とも連携して広く参加者を募り、オンラインで参加可能な「J-TRC ウェブスタディ」で基本情報登録と認知機能インストルメント (CFI)、コグステートなどの認知機能検査を行います。高リスク者等参加条件を満たす方を同定し、臨床施設で行う「J-TRC オンサイト研究」での精査

に招きます (図 1)。

アミロイド PET や認知機能検査の結果からプレクリニカル期 AD が疑われる参加者については数年にわたる追跡を行い、治験参加に興味を持たれる方には情報を提供し、効率的な治験参加を支援します。東京大学はじめ全国 7 臨床分担施設と、PET ならびに生化学バイオマーカーの専門コアグループが、PET や血液診断、ウェブ認知機能評価等技術の標準化研究を、他の AMED 認知症研究と連携する形で実施しています。

J-TRC ウェブスタディの登録者は当初 2 年弱で 7000 名を越え、オンサイト研究参加者は 280 名に達し、治験への参加も始まっています。J-TRC ウェブスタディの大規模デジタルデータから、先行するプレクリニカル AD 治験「A4」を参照データとして機械学習によりアミロイド陽性者を予測するアルゴリズムを開発し、高リスク者の来院検査への効率的な招聘も開始しています (図 2)。

展望

今後の AD に対する DMT の実用化は、アデュカヌマブの承認に代表される、MCI を含む early AD 等の有症状者に対する治療と、無症候のプレクリニカル AD の、TRC を介するリクルートに基づいた超早期治療の両方向で、急速に発展するものと予想されます。J-TRC からのプレクリニカル AD の治験参加は、AHEAD 試験^{*2} を皮切りに、抗アミロイド抗体医薬予防治験を対象に支援が開始されていますが、今後 early AD で有効性が示された他の抗体医薬や、抗タウ療法などの治験がプレクリニカル AD を対象に続々と開始され、治験即応コホートのニーズは高まると見込まれます。血中リン酸化タウ等のバイオマーカーや予測アルゴリズムを組み合わせるなどの方法でスクリーニングを精密・効率化することにより、今後 J-TRC を基軸とする AD DMT 開発が更に本格化するものと期待されます。

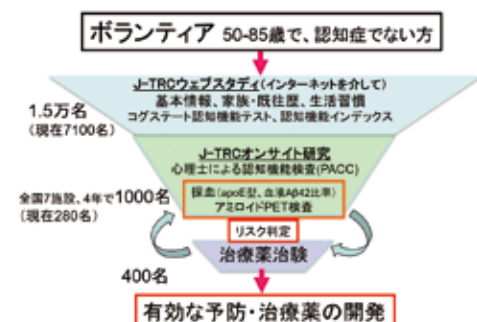
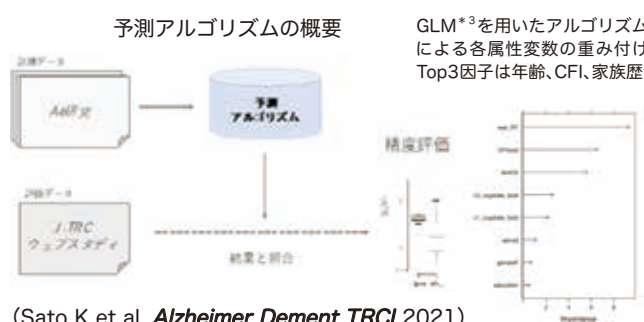


図 1 J-TRC 研究の概要



(Sato K et al. *Alzheimer Dement TRC* 2021)

図 2 機械学習を用いたアミロイド蓄積高リスク者同定アルゴリズム

* 1 疾患修飾薬: 病気の原因やメカニズムに直接働きかける治療薬。AD では抗アミロイド β 薬などが相当し、従来から使われてきた症候改善薬とは異なる効果が期待されている。
* 2 AHEAD 試験: 2020 年から進行中のプレクリニカル AD に対するグローバル予防治験。米国アルツハイマー病治験コンソーシアム (ACTC) が主導、日本も参加し、治験薬には抗アミロイド β 抗体薬レカネマブが採用されている。
* 3 GLM: 一般化線形モデルの略。得られているデータをもとに予測を行うためのアルゴリズムで使われる、統計学的なモデルの 1 つ。

世界初の三世代コホート調査における 全試料・情報の分譲開始

基盤
整備



15万人規模コホートの試料・情報が全国の研究者へ利用可能に

東北大学東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)は、世界初の家系情報付き出生コホートである三世代コホート調査において収集した全て(約7万人分)の試料・情報の分譲*を2020年8月に開始しました。分譲開始済の地域住民コホート調査の約8万人と合わせて東北メディカル・メガバンク計画長期健康調査の全参加者数である約15万人が分譲対象となりました。全国の研究者が研究開発に利用可能です。我が国の個別化医療・予防等の次世代医療の推進に貢献することが期待できます。

課題と取組

東日本大震災は未曾有の被害をもたらしました。それを受け、東北メディカル・メガバンク計画は政府による復興計画の一環として計画されました。個別化予防等の東北発の次世代医療を実現するため、ゲノム情報を含むゲノムコホート研究等を実施し、被災地域の復興を推進してきました。

岩手・宮城県に住民票がある方を対象に8万人規模の地域住民コホート調査と7万人規模の三世代コホート調査への参加者を募り、参加者の協力を得て、試料・情報を収集してバイオバンクを構築してきました。2015年8月に開始された試料・情報分譲は順次対象を拡大し、2020年6月までに地域住民コホート調査の参加者約8万人全て、三世代コホート調査は2020年8月までに約7万人全ての分譲を開始したことにより、当計画長期健康調査の全参加者数である約15万人が分譲対象となりました(図1)。

ToMMoは地域住民コホート調査、三世代コホート調査の参加者リクルートやコホート調査の活動を行う拠点として地域支援センターを宮城県内7か所に設置しました。これらの拠点において、医師、歯科医師、コホート調査を説明し参加同意取得の役割を担うゲノム・メディカルリサーチコーディネーターにより、興味を持たれた方から参加同意取得の上、健康調査を行うとともに、試料・情報を取得しました。調査結果は、参加者に個別に郵送するとともに、各地域で結果報告会を開催して参加者と共有しています。また、自治体の担当者に地域の健康状況を共有し自治体の健康行政の一助となるよう努めています。

成果

三世代コホート調査のベースライン調査(各参加者の初回調査)

2013年	5月	地域住民コホート調査開始
	7月	三世代コホート調査開始
2015年	11月	地域住民コホート調査登録者5万人
2016年	3月	地域住民コホート調査リクルート完了
	11月	コホート調査参加者合計で15万人
2017年	3月	三世代コホート調査リクルート完了
	6月	詳細二次調査(各参加者の2回目の調査)開始
2020年	1月	三世代7人家族158組の情報を分譲
	8月	三世代コホート調査全体の試料・情報を分譲
2021年	3月	詳細二次調査終了
	7月	詳細三次調査(各参加者の3回目の調査)開始

図1 コホート調査のあゆみ

ToMMoホームページにて、コホート調査のあゆみの詳細情報を含むバイオバンク・コホート調査に関する情報を閲覧できる。

<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/researchers/biobankcohort>



にご協力いただいた全ての方々(約7万人)の試料・情報について全国の研究者へ分譲を開始しました(図2)。

三世代コホート調査には、世界初の家系情報付き出生コホート調査という特徴があります。特に、出生コホートとして胎児の段階からの環境要因の把握が可能だけでなく、家系情報があることにより、家族間での疾病や環境要因の共有の有無も考慮することができます。そのため、疾病と関連する要因との効率的な検討が可能となります。また、三世代コホート調査には1万組を超える父母児のトリオ(出生コホート対象のトリオだけではなく、祖父母と父もしくは母のトリオを含む)、400組を超える8人以上の構成員からなるビッグファミリーが含まれており、同コホートはサンプルサイズの点からも多くの疾病の克服に役立つことが期待されます。

ToMMoは2021年10月までに68件の試料・情報分譲を行っています。分譲対象となる情報は、次世代医療の実現に向けた個別化予防・医療に貢献しうるもので、世界の医学、医療の基盤となるものです。

展望

分譲開始の対象は地域住民コホート調査、三世代コホート調査ともにベースライン調査(初回調査)時の試料・情報です。既に詳細二次調査(2回目の調査)を実施済みであり、分譲開始に向けて準備を進めています。また、参加者へ調査票を送って回答いただく方式による追跡調査も実施しており、経時的な情報として分譲対象に加えていく予定です。更に、別途進めている大規模なゲノム・オミックス解析情報を統合していきます。地域住民コホート調査は約8万人の一部を岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構が担っており、引き続き協力体制を維持します。今後も長期健康調査を継続し情報の充実と共有を推進し、我が国の医療基盤を担います。

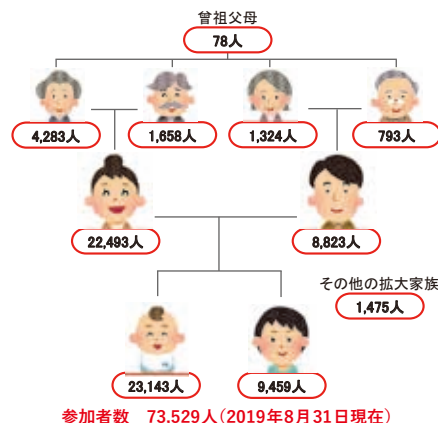


図2 三世代コホート調査参加者内訳

* 試料・情報: 試料は、主に血清、血漿、単核球、不死化細胞、DNA、尿。情報は、家系、調査票、検体(血液・尿)検査、産科カルテ、ゲノム・オミックスの解析等に関する情報。

リキッドバイオプシーによるゲノム解析の有用性を証明

臨床研究
治験

基礎
研究



消化器がんのがんゲノム医療のさらなる発展へ

国立がん研究センター東病院の吉野孝之科長と中村能章医員らの研究グループは、消化器がんにおいて、患者の血液を用いてがんのゲノム異常を検出する検査(リキッドバイオプシー^{*1})の臨床的有用性を初めて証明しました。身体に負担の少ないリキッドバイオプシーがスクリーニング検査としてより多くの治験に活用されることで、より多くの患者に最適ながんゲノム医療^{*2}が届けられるようになることが期待されます。

課題と取組

がんゲノム医療の実現のため、がんのゲノム異常に基づいて治療薬の効果を検証する治験が世界中で行われています。これらの治験では、患者のがんゲノム異常を同定するため、腫瘍組織の解析が従来用いられてきました。しかし、必ずしも腫瘍組織が採取できない患者がいることや、腫瘍組織の解析に時間を要することなどが、治験促進の大きな障壁となっていました。

一方、近年、リキッドバイオプシーの技術が目覚ましい進歩を遂げています。リキッドバイオプシーは腫瘍組織を採取できない患者でも、ゲノム異常を解析することができ、検査結果の返却も早いことから、従来の腫瘍組織検査がもつ課題を克服する可能性が示唆されてきました。しかし、消化器がんにおいて治験のスクリーニング検査として、腫瘍組織検査とリキッドバイオプシーの有用性を大規模に比較した研究はこれまでありませんでした。

そこで今回国立がん研究センター東病院では、産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト「SCRUM-Japan(スクラム・ジャパン)」^{*3}の基盤を活用し、世界に類を見ない大規模な比較研究を実施しました。

成果

本研究では、進行消化器がんの患者を対象として、腫瘍組織を遺伝子パネル検査で解析するスクリーニングプロジェクト「GI-SCREEN-Japan(現: MONSTAR-SCREEN)」の5,743例と、血液をリキッドバイオプシーとして用いて解析するスクリーニングプロジェクト「GOZILA Study」の1,787例を比較しました(図1)。

その結果、リキッドバイオプシーは、従来の腫瘍組織検査と比較して、低侵襲でありながらも同程度のゲノム異常同定率と治療効果を維持し、より迅速に検査結果が返却され、より多くの割合の患者が治験に登録されることが明らかになりました(図2)。



図1 研究の概要

- * 1 リキッドバイオプシー:採取した組織を検体にする生体検査(バイオプシー)を身体に負担の少ないリキッド検体(血液、尿、唾液等の体液)で代用させる技術。
- * 2 がんゲノム医療:がん遺伝子パネル検査等によって多数の遺伝子を同時に調べ、がんのゲノム異常を明らかにすることにより、一人一人の体質や病状に合わせて治療等を行う医療。
- * 3 SCRUM-Japan(スクラム・ジャパン):産学連携がんゲノムスクリーニングプロジェクト。固形がん患者を対象に、がんの遺伝子異常を調べるプロジェクトであり、2015年2月の設立以降、約1万例を超える進行固形がん患者が研究に参加。
- * 4 ドライバー遺伝子:がん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、がんの発生・進展において直接的に重要な役割を果たす遺伝子。
- * 5 がんのクローン性進化:同一のゲノム・遺伝子構成を持ったがん細胞群において、個々の細胞に異なる遺伝子変異が生じてサブクローン状態となり、生存・増殖能の優れたクローン集団が自然選択されながら進化する。

また、GOZILA Studyのリキッドバイオプシーで同定されたゲノム異常のプロファイリングの結果、有用なバイオマーカーや治療標的として将来的な臨床開発に繋がる可能性のある新たなドライバー遺伝子^{*4}異常が複数見出されました。

さらに発展して、治療に伴うがんゲノムの経時的変化について、リキッドバイオプシーを用いてリアルタイムにモニタリングすることで、治療抵抗性をもたらすがんゲノムのクローン性進化^{*5}を予測することが可能かどうか検討を行いました。具体的には、250例の大腸がんの患者について、抗EGFR抗体薬使用前の腫瘍組織データとリキッドバイオプシーの遺伝子異常データを用いて機械学習を行い、人工知能を活用して予測モデルの構築を試みました。その結果、治療と関連して出現する遺伝子異常が同定され、これらの予測が可能となることが分かりました。

展望

本研究の成果により、リキッドバイオプシーがゲノム医療におけるスクリーニング検査としてより多くの治験に活用されることで、より多くの患者に最適な治療を提供できるようになることが期待されます。また、新たなドライバー遺伝子異常の発見により、これまで着手されていなかったドライバー遺伝子異常に対する治療開発が活発化することが期待されます。

GOZILA Studyでは、リキッドバイオプシーの結果に基づく医師主導治験が複数実施されており、身体に負担の少ないリキッドバイオプシーによって、一人でも多くの患者が最善の治療を受けられるよう、今後も取り組みを続けます。

また、人工知能を活用したがんゲノムのクローン性進化予測モデルについて、今後さらに大規模なデータセットで臨床的有用性の検証を行い、がんが治療抵抗性を獲得する前の先制的治療の実現に向けて研究開発を進めていきます。

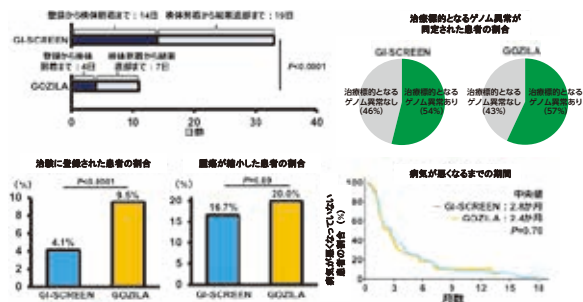


図2 GI-SCREEN-Japan(腫瘍組織検査)とGOZILA Study(リキッドバイオプシー)との比較結果

うつ病を脳回路から見分ける 先端人工知能技術を開発

非臨床



撮像施設によらず有効な脳回路マーカーの開発・臨床応用に向け前進

国際電気通信基礎技術研究所(略称ATR)等の研究グループは、人工知能技術を駆使することで、機能的磁気共鳴画像(fMRI)データに基づいて、撮像施設によらず有効なうつ病の脳回路マーカーを世界に先駆けて開発しました。このうつ病脳回路マーカーに関して、AMEDでは医療機器プログラムとしての実用化に向けた支援を行っています。

課題と取組

これまで生物学的な検査は精神医学の臨床現場での診断にほとんど利用されておらず、神経科学が役立つ例は多くはありませんでした。特に、fMRIはその安全性や情報量の多さから、実用化の期待は高かったのですが、撮像した施設によってデータの性質が異なるという、実用化の上での極めて大きな問題がありました。例えば、ある施設で撮像された数十人分のfMRIデータに人工知能技術を適用して得られた脳回路マーカーは、他の施設では診断の役に立ちませんでした。本研究グループは、この施設間差の問題を解決するために、ハーモナイゼーション法(施設間差を除去して均質なデータセットとして統合する方法)を開発しました。今回、この手法を用いて、撮像施設によらず有効な脳回路マーカーの開発、臨床応用に向けて取り組みました。

成果

本研究グループは国内4施設(広島大学COI拠点・京都大学・東京大学・昭和大学)の研究参加者713人(健康者564人、うつ病患者149人)の安静状態における脳活動を、各施設のfMRI装置を用いて10分間撮像し、合計713サンプルを取得しました(発見用データセット)。脳を379個の小領域に分割し、ひとりひとりについて各領域における機能的MRI信号の時間波形を取り出し、それらが任意の2領域間でどの程度似ているか相関係数として数値化しました。これを領域間機能的結合といいます(図1上段)。379個の小領域の全てのペア(71,631組)について機能的結合を計算し、個人の脳全体の回路を定量的に調べることで、全脳の配線図

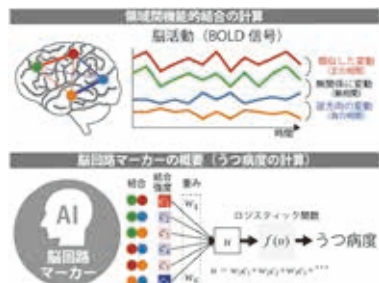


図1 領域間機能的結合の計算及び脳回路マーカーの概要

(上段)脳活動を反映するBOLD信号の時間的変動の相関係数から評価を行う。相関係数は、2領域間の脳活動の類似性が高い(=同時に活動が高くなったり低くなったりする)と1に近い値に、互いを抑制しあう関係(一方の活動性が高いとき、他方の活動性が低いなど)では-1に近い値に、互いに関連しないとき0に近い値になる。

(下段)機能的結合のひとつひとつについて、その強度(相関係数に関連)に重み(係数)を掛け合わせたものを全て足し合わせ、ロジスティック関数に入力して得られた値をうつ病度という。

* AUC:Area under the receiver-operator curveの略。疾患群・健康群の2値分類を行う手法の精度を評価する指標。0~1の値を取り、1に近づけば近づくほど優れた分類方法であることを表す。

(71,631個の数値からなるベクトル)が作成されます。これを参加者全員分について調べ、人工知能技術を適用することで研究参加者がうつ病患者なのか健康者なのかを見分ける「うつ病脳回路マーカー」を作成しました。この脳回路マーカーを用いて、全脳の配線図から個人のうつ病度を数値化し、その大小でうつ病患者を自動判別することができます(図1下段)。

その結果、713人の研究参加者(健康者、うつ病患者)(発見用データセット)を66%(AUC*=0.74)の精度で判別することができました(図2上段)。さらに、この脳回路マーカーが他の施設で撮像した脳画像データに対しても有効かを調査するために、国内4施設(梶川病院・広島市総合リハビリテーションセンター・広島大学病院・山口大学)の研究参加者449人(健康者264人、うつ病患者185人)の安静状態における脳活動を撮像するとともに、公開データベースに登録されている国外施設の72人(健康者21人、うつ病患者51人)の脳活動データを収集しました(検証用データセット)。その結果、521人の研究参加者又はデータベース登録者(健康者、うつ病患者)を66%(AUC=0.74)と発見用データセットと同様の精度で判別するとともに(図2上段)、人工知能を用いて、うつ病診断に重要な結合を特定することができました(図2下段)。

展望

本研究グループと共同研究を行っているXNef社では、本うつ病脳回路マーカーを利用した医療機器プログラムの実用化を目指して開発を進めています。

さらに、本成果の手法を利用して、うつ病以外の疾患である統合失調症や自閉スペクトラム症などの脳回路マーカーが開発されれば、精神疾患や発達障害の診断・治療補助への貢献が期待されます。

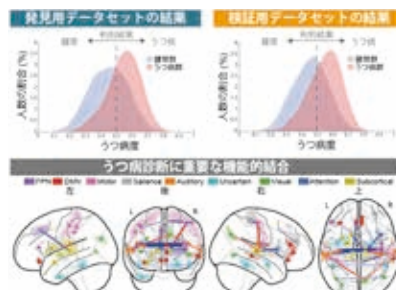


図2 個人の脳の領域間機能的結合から計算される「うつ病度」により、健康者とうつ病患者の診断が可能。

(上段)本研究で開発されたうつ病脳回路マーカーを発見用データセット、検証用データセットに適用した結果。

(下段)本研究で特定されたうつ病診断に重要な機能的結合の脳内での分布。脳領域の色はその領域の機能を、線の太さは機能的結合の強さを、線の色は正の相関(赤色)と負の相関(青色)を表す。

特集

研究開発成果の最大化に向けた取り組みの実現

医薬品プロジェクト

医療機器・ヘルスケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤プロジェクト

疾患基礎研究プロジェクト

シーズ開発・研究プロジェクト

健康医療戦略の推進に必要な研究開発事業

老化や老年病を改善する老化細胞 除去化合物の同定

基礎
研究



GLS1 阻害剤が老化細胞を選択的に死滅させることを発見

東京大学の中西真教授を中心とする共同研究グループは、新たな老化細胞の純培養法を構築し、老化細胞の生存に必須な遺伝子群を探索した結果、グルタミン代謝に関与するGLS1というタンパク質を同定しました。加齢現象に対するGLS1阻害剤の有効性を検証した結果、様々な臓器や組織で老化細胞の除去が確認されました。今後、GLS1等標的とする薬剤を開発することで健康寿命の延伸のみならず、老年病などの予防・治療への展開が期待されます。

課題と取組

加齢はがんや糖尿病、心血管系疾患や神経変性疾患など非常に多くの疾患群に関わる因子といわれています。これらの加齢に伴う疾患群には炎症や代謝異常、さらにはタンパク質恒常性の喪失など共通した病因が存在します。近年、これらの共通した病因の一部が老化細胞に由来することがわかってきました。老化した細胞は様々なゲノムストレスにより誘導される細胞形質で、恒久的増殖停止や炎症性サイトカインなどを分泌するといった特徴を持ちます。これまでの研究では、遺伝子工学的実験手法により、マウス個体から老化細胞を除去することで、健康寿命の延伸や加齢に伴う様々な症状の改善、加齢関連疾患の病態が改善することが報告されてきました。最近になり、生体内に存在する老化細胞は多様性を有することが分かってきたものの、広範な老化細胞を標的とした老化細胞除去薬の開発には至っていませんでした。

本研究では、老化細胞の生存に必須な遺伝子群の探索を行い、グルタミン代謝に関与するGLS1というタンパク質を同定し、この阻害剤を投与することで多様な老化や老年病、生活習慣病を改善することを明らかにしました。

成果

老化細胞の生存に必須な遺伝子群を探索するために、これまでの研究成果を基に新たな老化細胞の純培養法を構築した結果、グルタミン代謝に関与するGLS1を同定しました。さらに、老化細胞の生存にはGLS1が必要な理由として、老化細胞のリソソーム*内に多数のタンパク質凝集体が蓄積していることや、この凝集体がリソソーム膜を損傷して細胞内酸性化が起こっていること、GLS1によりグル

タミンをグルタミン酸に代謝してアンモニアを産生させ、細胞内酸性化を中和して老化細胞が生存することを明らかにしました(図1)。

GLS1を阻害することで老化細胞を選択的に死滅させることも確認されたことから、老化現象に対するGLS1阻害剤の有効性を検証するために、老齢マウスや肥満マウスにGLS1阻害剤を投与したところ、様々な臓器・組織で老化細胞の除去が確認できました。加齢性変化の特徴として知られている腎臓の糸球体硬化、肺の線維化、肝臓の炎症細胞浸潤といった症状の改善や、老化に伴う筋量低下や運動能力低下の改善、肥満性糖尿病、動脈硬化、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)の症状等も緩和されることも分かりました(図2)。

さらに、ヒトにおいてもマウスと同様、加齢に伴いGLS1の発現の増加が見られたことから、ヒトも加齢に伴って蓄積された老化細胞を除去することで様々な老化や老年病が改善する可能性が示唆されました。

展望

GLS1阻害剤により老化細胞の除去や加齢に伴う症状の改善などが起こることが分かってきましたが、生体内の老化細胞がどのように生じるのか、またどのような性質を持っているのかについては十分明らかになっていません。今後、これらを解析することで、生体が老化する仕組みを明らかにするとともに、GLS1以外の老化細胞を除去可能な標的分子も明らかにすることが期待されます。さらに、マウスの老化を改善するGLS1阻害剤をヒトに応用するための前臨床試験を開始し、社会実装に向けた取り組みを進めることにより、革新的な抗加齢療法、老年病や生活習慣病の予防・治療薬の開発などに繋がることが期待されます。

GLS1による老化細胞生存の仕組み

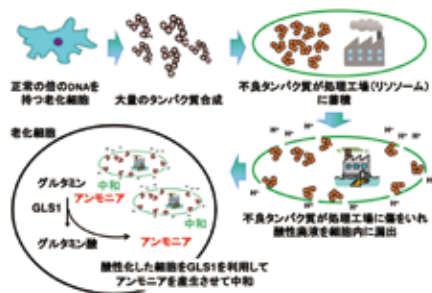


図1 老化細胞の細胞内酸性化とGLS1による中和

老化細胞ではリソソーム内に蓄積したタンパク質凝集体によりリソソーム膜に損傷が生じて、細胞内酸性化が起こる。この時、GLS1 mRNAの安定化が起こり、GLS1の発現が増加し、アンモニアが産生されて細胞内酸性化が中和される。

* リソソーム: タンパク質を分解する細胞内小器官

GLS1阻害剤は多様な老化現象を改善する



図2 GLS1 阻害剤による老化・老年病の改善

老齢マウスや、肥満マウスにGLS1阻害剤を投与すると、老化に伴う腎糸球体硬化や肝炎、肺線維症、さらには筋力低下も顕著に改善する。また、肥満に伴う糖尿病や動脈硬化についてもGLS1阻害剤により病態の改善が認められる。

希少難病・肺胞蛋白症の発症に関わる遺伝子を発見

基礎研究



免疫関連遺伝子HLA領域の遺伝的変異の関与を証明

岡田随象教授、坂上沙央里助教(大阪大学)、山口悦郎名誉教授(愛知医科大学)、井上義一臨床研究センター長(国立病院機構近畿中央呼吸器センター)らの研究グループは、希少難病である肺胞蛋白症の患者群と対照群との遺伝的背景を網羅的に比較するゲノムワイド関連解析を世界で初めて実施し、ヒトの免疫機能を司るHLA遺伝子領域の遺伝的変異が強く発症リスクと関連することを証明しました。臨床においてHLA遺伝子型を基にした個別化医療にも役立つことが期待されます。

課題と取組

肺胞蛋白症は、有病率が100万人に6-7人の希少難病であり、主に中年で発症し呼吸不全が進行していく指定難病です。肺での空気交換の場である肺胞内に、サーファクタントと呼ばれるタンパク様物質が異常に貯まり空気交換が阻害されることが病名の由来です。現在の標準治療はこのサーファクタントを洗い流すための全肺洗浄法であり、患者の大きな苦痛を伴っているのが現状です。本来は、肺胞マクロファージという細胞が不要なサーファクタントを分解処理する機能を担っているのですが、日本人研究グループを中心とするこれまでの基礎研究から、肺胞蛋白症患者では肺胞マクロファージの成熟に必要なGM-CSF(マクロファージコロニー刺激因子)を攻撃する自己抗体「抗GM-CSF抗体」が存在することが分かっていました。肺胞マクロファージの成熟が抗GM-CSF抗体により阻害され、肺胞内のサーファクタントが処理されず貯留し、呼吸障害を引き起こします。しかし、なぜ自己タンパク質であるGM-CSFを攻撃する自己抗体ができるのかは分かっていませんでした。

岡田随象教授らの研究グループは、肺胞蛋白症の病態の謎を解き明かすため、肺胞蛋白症の発症に関連する遺伝的変異に着目し、多彩なオミクス情報を分野横断的に統合する先駆的に開発した横断的オミクス解析手法の大規模全ゲノムシーケンス(WGS)への適用を主軸とした肺胞蛋白症の個別化医療に貢献する研究をしています。

成果

日本全国の肺胞蛋白症診療施設ネットワークの協力により、過去最大規模198名の肺胞蛋白症患者群(コホート)と対照群について世界で初めてのゲノムワイド関連解析研究を実施し、ヒトの免疫機能を司るHLA遺伝子領域の遺伝的変異が肺胞蛋白症の発

症リスクと強く関連することを示しました(図1)。

肺胞蛋白症は希少難病ですが、意外にも、最も強いリスクを有するHLA遺伝子型「HLA-DRB1*08:03」は対照群中にも7.4%は存在するHLA遺伝子型でした。希少難病の発症にも集団中にありふれた遺伝的変異の関連があるという興味深い結果と考えられます。本研究は、希少難病におけるゲノムワイド関連解析の有用性を示した点においても画期的でした。

HLA-DRB1*08:03は肺胞マクロファージの成熟に必要なGM-CSFを攻撃してしまう抗GM-CSF抗体の抗体量を増やす効果を持つことも示されました(図1)。HLA-DRB1*08:03はアジア人集団に比較的高頻度に存在する遺伝子型で、過去の報告ではバセドウ病、原発性胆汁性胆管炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患の発症との関連が示唆されています。

今回特定されたHLA-DRB1*08:03が、GM-CSFをはじめとする様々な自己由来物質を提示しやすい性質を持ち、免疫反応が惹起され抗GM-CSF抗体が誘導され、肺胞マクロファージが働けなくなり、サーファクタントの異常貯留を起こすという新たな病態仮説が示唆されました。

展望

自己免疫性肺胞蛋白症は、自然治癒症例から重症呼吸不全により在宅酸素療法を要する症例まで、患者ごとの重症度や予後の幅が大きいことが特徴です。治療法に関しては先に述べた全肺洗浄法の他に近年GM-CSF吸入療法などの画期的治療が生まれています。

本研究成果は、肺胞蛋白症の病態理解を大きく進めるとともに、特定したHLAリスク遺伝子型を基にして患者ごとの臨床病態を予測したり、最適な治療を選択したりする個別化医療の促進に貢献することが期待されます。

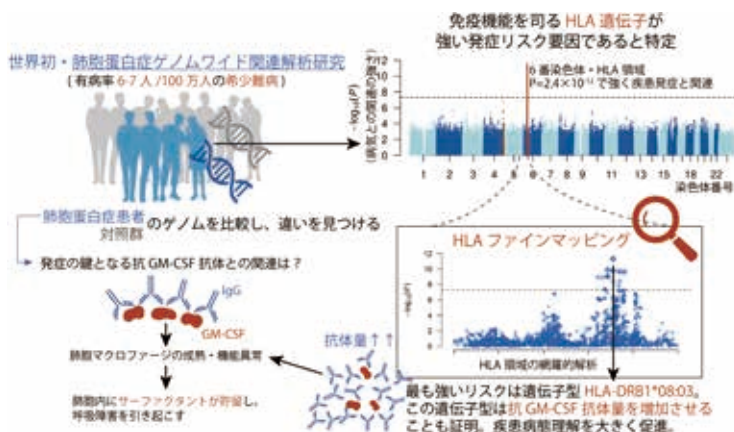


図1 世界初の肺胞蛋白症のゲノムワイド関連解析による発症リスクHLA遺伝子の同定

特集

研究開発成果の最大化に向けたメソッドの実現

医薬品プロジェクト

医療機器・ヘルスケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤プロジェクト

疾患基礎研究プロジェクト

シーズ開発・研究基礎プロジェクト

健康医療戦略の推進に必要な研究開発事業

老いた脳の修復力を回復させる メカニズムを発見

基礎
研究



APJ受容体の活性化が神経回路の修復を促進

国立精神・神経医療研究センター神経研究所の村松里衣子部長らの国際共同研究グループは、加齢により衰えた、脳の神経回路の修復力を回復させるメカニズムを発見しました。APJ受容体^{*1}の活性化により、脳内の組織幹細胞、オリゴデンドロサイトの分化が促進されることが明らかとなり、APJ受容体の活性化による神経回路の修復促進が、多発性硬化症などの疾患に対する治療に有効である可能性が示されました。

課題と取組

様々な脳脊髄疾患で重篤な症状が現れます。症状の発症や悪化の原因の一つに、脳や脊髄の神経回路の傷害が挙げられます。疾患の種類や個人差はありますが、傷ついた神経回路はしばしば自然に修復するため、症状も部分的に自然回復します。ところが加齢に伴い後遺症が残ることが知られ、それには老齢個体での神経回路そのものの修復能力の低下が関連すると指摘されています。しかし、なぜ加齢とともに神経回路の修復力が低下するか、その分子メカニズムは十分解明されていませんでした。

また、神経機能の発揮に重要な役割を担う構造物である髄鞘の修復には、オリゴデンドロサイト前駆細胞を分化させる必要がありますが、老齢個体ではオリゴデンドロサイト前駆細胞が分化しにくい状態になります。老齢個体でのオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化能力の低下には、細胞内の分子発現の変化が関わると報告されていましたが、キーとなる分子は不明でした。

今回、村松部長らの研究グループは、APJ受容体とその内因性リガンドであるアペリン^{*2}の働きによって、脳や脊髄の神経回路を構成する髄鞘が修復することを発見し(図1)、加齢に伴って低下した脳の修復力がAPJ受容体の働きによって回復することを明らかにしました。髄鞘の脱落は、多発性硬化症などの病変に認められる特徴で、健康な高齢者の脳でも観察される変化であることから、病態や老化による神経機能との関連が指摘されています。本研究成果から、APJ受容体の活性化が高齢者の脳機能の向上や多発性硬化症などの疾患の治療に有効である可能性が考えられます。



図1 老化による髄鞘修復力低下のメカニズム

若齢では体内に豊富に備わるアペリンがオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)に高発現するAPJ受容体に作用し、髄鞘の修復を促進させる。老齢ではアペリンとAPJ受容体の発現が低下するため、髄鞘の修復力が低下する。

* 1 APJ受容体: 脳や血管内皮細胞など全身に広く発現する受容体。APJ受容体の内因性のリガンドの一つとして、アペリンが報告されている。
* 2 アペリン: 様々な臓器から産生される生理活性ペプチド。これまでに、心血管機能や筋機能との関連が知られている。

成果

研究グループは、髄鞘が修復しやすい条件のオリゴデンドロサイトに豊富に発現する分子として、APJ受容体を見出しました。そして、APJ受容体の活性化がオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化を促進させることを明らかにしました。また、オリゴデンドロサイトでのAPJ受容体の発現を欠損したマウスでは、髄鞘形成や運動機能が顕著に不良であることが示されました。さらに、髄鞘が傷ついた老齢マウスの解析から、老齢マウスでは体内のアペリン量が低下していること、オリゴデンドロサイトでのAPJ受容体の発現も低下していることを見出しました。また、髄鞘が傷ついた老齢マウスに対してAPJ受容体を活性化させる処置を施すと、髄鞘の修復が促進され、関連する運動機能の不良も改善することを突き止めました(図2)。多発性硬化症モデルマウスに対してAPJ受容体を活性化する処置を施した際も、髄鞘の修復が促されました。また、多発性硬化症患者の脳内のオリゴデンドロサイトにもAPJ受容体が発現していること、そして、培養細胞を用いた実験から、APJ受容体の活性化がヒトのオリゴデンドロサイトの分化も促すことを見出しました。

展望

本成果により、髄鞘の修復力を促す分子メカニズムの一端が示されました。髄鞘の傷害は、多発性硬化症のみならず、様々な神経疾患、精神疾患で認められます。今後、アペリンとAPJ受容体がどのような脳機能に対して改善作用を発揮するか更に研究を進めることにより、種々の脳神経疾患に対する治療薬の開発につながると期待されます。

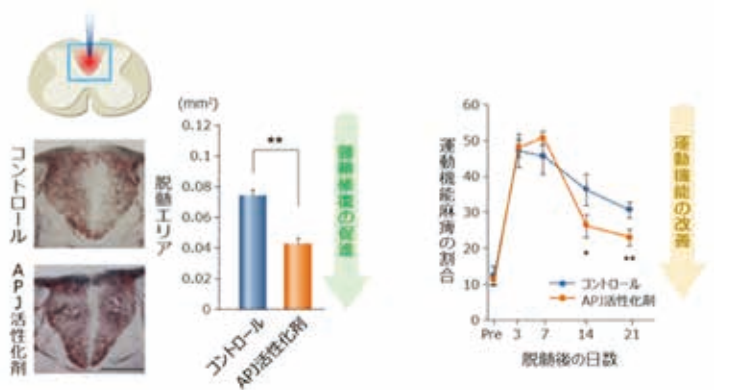


図2 APJ活性化剤による老齢脱髄マウスでの髄鞘修復・運動機能の改善効果

(左) 髄鞘が傷ついた老齢マウスに対してAPJ活性化剤を投与すると、髄鞘の修復が促進した。
(右) 髄鞘が傷ついた老齢マウスでは、運動機能の麻痺が持続する。APJ活性化剤を投与したマウスでは運動機能の麻痺が改善した。

肺線維症における新規治療標的候補 Regnase-1の同定

基礎
研究



2型自然リンパ球の機能制御を介した病態の解明

京都大学大学院医学研究科 竹内理 教授らの研究グループは、RNA分解酵素であるRegnase-1が、2型自然リンパ球(Group 2 innate lymphoid cells: ILC2)の機能を制御することにより、肺の線維化を抑制していることを見出しました。本研究は、難治性疾患である特発性肺線維症に関して、Regnase-1によるRNA安定性制御と、ILC2の線維化促進機能という新しい2つの切り口で病態の一端を示したものです。ILC2におけるRegnase-1の発現量や機能を制御することで、肺線維症の新規治療法につながる可能性が期待されます。

課題と取組

肺線維症は、肺が線維化を起こすことにより硬く膨らみにくくなる病気です。粉じんの吸入や、関節リウマチなどの膠原病が原因になることもあります。特に予後不良な特発性肺線維症の病態には不明な点が多く、治療法も限られているのが現状の課題です。

2型自然リンパ球(ILC2)は、近年新しく発見されたリンパ球の一種で、種々のサイトカインを多量に産生することで、喘息等のアレルギー性疾患の発症・増悪に寄与することが知られています。しかし、他の呼吸器疾患におけるILC2の役割や、その機能を制御するメカニズムについては不明でした。

また、Regnase-1はmRNAを分解する酵素です。炎症に関連するタンパク質分子のmRNAを分解することにより、過剰な炎症応答を抑制することが示されてきました。Regnase-1を欠損するマウスは、特に肺において強い炎症性疾患を自然発症することが報告されていますが、ヒトの疾患との関連性については不明でした。

本研究では、Regnase-1欠損マウスを用いて、Regnase-1によって強く制御を受けている肺の細胞が何かを調べると共に、それがヒトの疾患と如何に関わるのかを検討しました。その結果、Regnase-1が、ILC2の機能を制御することにより、肺の線維化を抑制していることを発見しました。

成果

まず、マウスにおいてRegnase-1欠損により特徴的に増加する細胞の種類を検討したところ、肺では特にILC2の著明な増加を認めました。このILC2の増加は、ICOSという細胞増殖に関わる分子の発現が上昇することによる可能性が示唆されました。また、

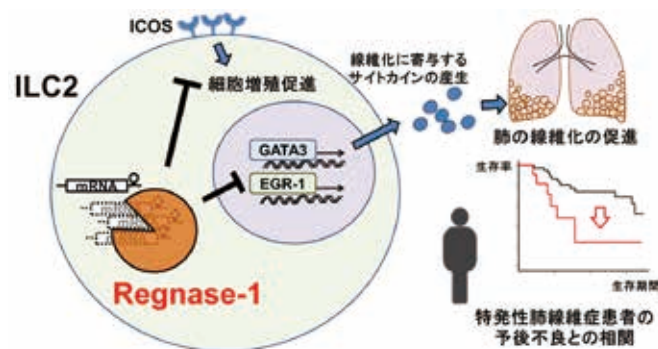


図1 Regnase-1によるILC2の線維化促進機能の制御

肺のILC2において、Regnase-1はICOSによる細胞増殖の促進効果を抑え、一方でGATA3やEGR-1を抑制しサイトカインの産生を抑えることで、肺の線維化を抑制している。血液中のILC2数が多い特発性肺線維症患者(右下図、赤線グラフ)では生存期間が減少していた。

Regnase-1を欠損したILC2は、細胞の活性化を示唆するサイトカインの産生が亢進していました。従って、Regnase-1はILC2の活性化や増殖を抑制する機能をもつことがわかりました。

次に、Regnase-1欠損ILC2と正常ILC2の遺伝子発現を情報学的な分析で比較したところ、特に肺線維症との強い関連性が認められました。そこで、Regnase-1欠損マウスと野生型マウスからILC2を単離・培養して、肺線維症を誘導したマウスに移植しました。その結果、Regnase-1がGATA3やEGR-1という転写因子の発現量を調節し、線維化促進機能を制御する可能性が示唆されました。すなわち、ILC2に発現するRegnase-1は、特定の分子のmRNAを分解することで、肺線維症の発症を抑制することが示唆されました(図1)。

さらに、特発性肺線維症患者由来の細胞を用いて検討したところ、気管支肺胞洗浄液中のILC2の数と、Regnase-1の発現量との間に有意な負の相関を認めました(図2)。また、血液中のILC2数が多い特発性肺線維症患者では、有意に生存期間が短いことが明らかとなりました。

これらの成果は2020年9月にEuropean Respiratory Journalに掲載されました。

展望

現在、特発性肺線維症に対する様々な治療薬が世界中で試されていますが、RNA安定性制御機構を標的とした薬剤はまだありません。今後は、Regnase-1の発現量や機能を薬剤的に制御する手法を開発するとともに、それをILC2に効率的に送り込む方法についても検討を開始します。

本研究の成果をもとにして、特発性肺線維症に対する新しい切り口の治療法の開発につながることを期待されます。また、肝硬変や腎硬化症など、他の臓器の線維化においてもRegnase-1を介した線維化制御機構が存在するかどうか、今後の研究の展開が期待されます。

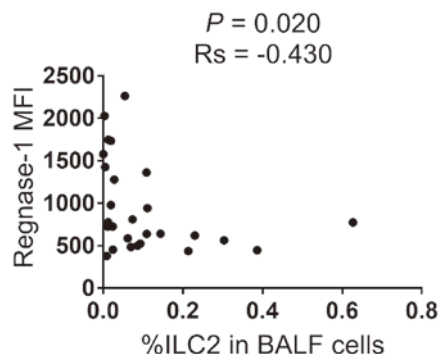


図2 特発性肺線維症患者肺胞洗浄液ILC2におけるRegnase-1とILC2数の関連

特発性肺線維症患者肺胞洗浄液のILC2を用いて、Regnase-1発現を解析したところ、Regnase-1発現量とILC2の数に負の相関を認めた。

特
集

研究開発成果の最大化に
向けた取り組みの実現

医
薬
品
プロジェクト

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

再生細胞医療・遺伝子
治療プロジェクト

ゲノム・データ基盤
プロジェクト

疾患基礎研究
プロジェクト

シーズ開発・研究
基盤プロジェクト

健康医療戦略の推進に
必要な研究開発事業

大腸に小腸特有の消化吸収機能を持たせる移植治療を開発

基礎研究



様々な小腸疾患の病態理解と治療開発に光明

慶應義塾大学の佐藤俊朗教授らの研究グループは、上皮を剥がした大腸にオルガノイド*と呼ばれる技術で培養した小腸上皮を移植することで、小腸に特有の吸収・蠕動機能などを備えた大腸(小腸化大腸)を作製する技術を開発し、小腸化大腸の移植による短腸症候群の治療効果をラットで実証しました。また、本研究は小腸絨毛の突起構造の成り立ちの一端を解明したことから、様々な小腸疾患の病態理解につながる事が期待されます。

課題と取組

現在、絶対的な治療法のない難治性の小腸疾患に対し、革新的な新規治療法へのニーズは大きく、再生医療にも期待が寄せられています。しかし、小腸は、くぼみ(陰窩)と突起(絨毛)の構造に加え、血管、脂質の吸収に関わるリンパ管、神経、筋層などを持つ非常に複雑な構造であるため、すべてを体外で構築することが困難であり、小腸疾患に対する再生医療の構想はこれまで現実的ではありませんでした。

佐藤教授らは、これまでに、腸の上皮から調製した腸管上皮幹細胞をオルガノイドと呼ばれる立体的な培養細胞の塊として永続的に培養可能とする技術を確認してきました。オルガノイドは、生体外におけるヒト上皮細胞の研究ツールとしてのみならず、ヒトの腸の細胞をそのまま培養する組織幹細胞であることから、移植細胞としての可能性も期待されています。さらに、最近、免疫不全マウスの大腸上皮を剥がし、ヒト大腸上皮に入れ替えることで、マウスにヒト正常大腸上皮を構築する技術の開発にも成功しました。

そこで、これらの技術を応用し、短腸症候群患者の大腸上皮を培養した小腸上皮オルガノイドに入れ替える再生医療を実現できないかと考え、本研究を着想しました(図1)。

成果

小腸には、絨毛という固有の突起構造があり、食べ物の消化吸収という大切な役割を果たしています。これに対し、大腸にはそ

うした突起構造がなく、栄養の消化吸収はほとんどできません。なぜ絨毛の突起構造が小腸でのみ作られるのかは長年の謎でした。

今回、研究グループは、小腸内側の上皮が腸液の流れを感じとって絨毛突起構造を作り出すことを突き止め、絨毛のある小腸上皮オルガノイドの培養に成功しました(図2)。この発見によって、大腸を小腸に類似した移植片に作り変えることを可能とする技術(小腸化大腸技術)を開発しました。また、小腸上皮オルガノイドの移植によって、脂質の吸収に重要な乳び管と呼ばれる小腸に特有なリンパ管が大腸でも形成されることを確認し、上皮を入れ替えた小腸化大腸は、栄養を消化・吸収し、乳び管様構造を通して体内に運搬できることがわかりました(図3)。さらに、本技術で作成した小腸化大腸をラット短腸症候群モデルに移植することによって、短腸症候群のラットに治療効果があることを世界で初めて示しました。

展望

小腸上皮オルガノイドを大腸の上皮と置換した小腸化大腸を移植する戦略は、マウスやラットと比較し個体のサイズが大きなヒトにおいても応用可能と考えられ、今後、自身のオルガノイドを用いた免疫抑制剤を必要としない新規治療法開発への道筋となる事が期待されます。また、小腸上皮がもつ絨毛構造という消化・吸収に関わる重要な構造の形成についての新たな知見を得られる研究手法でもあることから、様々な小腸疾患の病態理解への糸口となる事が期待されます。

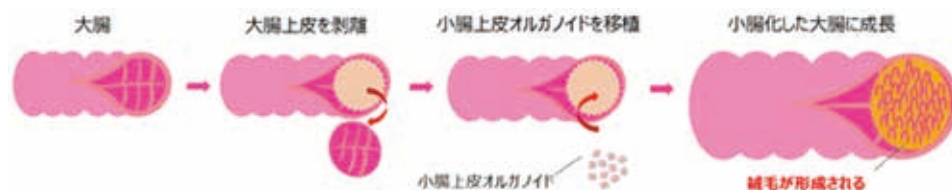


図1 小腸化大腸の作製

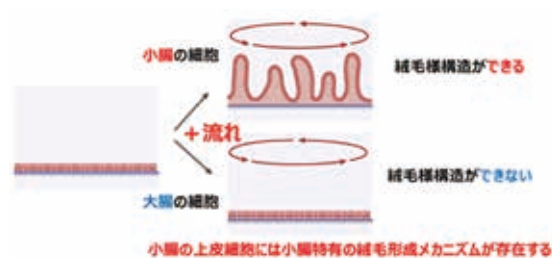


図2 二次元培養での小腸上皮の絨毛様構造の形成

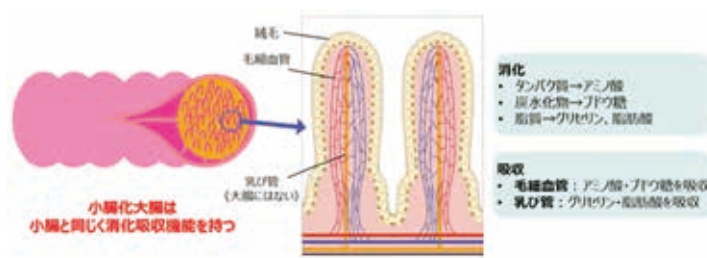


図3 小腸化大腸の絨毛と消化吸収機能

* オルガノイド:従来の細胞培養技術では、多くの細胞はシート状に培養されている。オルガノイドは細胞の増殖の足場となるジェルと増殖因子と呼ばれる細胞の増殖を促す分子を含む培養液により、立体的な細胞塊を形成するように育てられた培養細胞を指す。1つの幹細胞から生体内の組織に似た構造を培養皿の中で作り出すことが可能であり、胃、小腸、大腸、脾臓、肝臓などのさまざまな組織の正常およびがん幹細胞を無限に増やすことが可能である。

産学官連携による 生物統計家の育成支援

基盤
整備

大学院に生物統計家育成コースを設置し、人材を輩出

臨床研究・治験の質を向上させるためには、医療データを正確に取り扱う生物統計家*が必要です。生物統計家育成支援事業は、国内の臨床研究・治験の質の担保に必須な生物統計家(修士)を育成し、全国の医療機関(大学・病院等)に根付かせることを目的に2016年から5年間実施されました。これまでに37名が修士課程を修了し、その多くが目的どおりに実務家として臨床現場に送り出されました。今後も生物統計家の育成を通じて、質の高い臨床研究・治験の実施へつなげていくことを目指します。

課題と取組

質の高い臨床研究・治験を実施するためには、生物統計家に関与することが非常に重要ですが、人材不足という問題があります。医療データを正確に取り扱える生物統計家を育成し、医療機関(大学・病院等)に送り出すことは喫緊の課題となっています。

AMEDでは、日本製薬工業協会(以下、「製薬協」)及び厚生労働省の支援のもと、2016年度より生物統計家育成支援事業(以下、「本事業」)を開始し、生物統計家育成拠点として、各々核となる東京大学大学院と京都大学大学院を選定しました。カリキュラムの内容は、座学に加えて病院でのOn the Job Training(OJT)を実施することとし、各大学院においてOJTを分担して実施する連携病院として、東京大学大学院は東京大学病院と国立がん研究センターを、京都大学大学院は京都大学病院と国立循環器病研究センターを選定しました。更に学生がより多くの医療機関でのOJT経験を積むために、修士学生のインターンシップ研修受入れ機関としてインターンシップ機関を選定し、連携しています。最終年度の2020年度後半より、就職先の臨床研究機関を卒後教育機関として登録し、卒後教育プログラムの開発に参加いただくことで卒後教育体制の整備を図り、試行的に就職後のフォローアップを行いました。

成果

本事業により、生物統計家に必要な方法論やデータ解析スキルの習得に加え、既存の統計学講座やデータサイエンティスト育成

講座では履修できない科目(臨床医学や研究倫理、臨床試験・疫学方法論等)を整備することができました。このような独自のカリキュラムを通じて育成された学生は臨床研究の現場からの評価も高く、支援事業における初めての成果となる1期生の就職状況は20人中15人が、2期生においては17人中13人が大学医学部、大学病院、公益財団法人等に就職しました。2021年3月には本事業に関して両大学院の合同報告会を開催し、これら就職の状況も含め、事業の取組を報告しました。また、修了生による勉強会・抄読会等の開催、「若手統計家の集い」の発足など修了生の間のネットワークも整備が進み、加えて、修了生がその研究成果を統計関連学会にて発表する等、修了生の学習努力が実を結びつつあります。

展望

本事業の成果を受けて、2021年度より開始した生物統計家育成推進事業(以下、「推進事業」)では、これまでの本事業の取組に加え、自立した生物統計家を育成するために既存のネットワークを活用した卒後教育を実施します。

修了生はその大半が医療機関(大学・病院等)へ就職しましたが、実績のある生物統計家が偏在しており雇用後の業務指導に懸念があります。推進事業で行われる充実した卒後教育支援は、修了生の自立につながるだけでなく、指導者としてのステップアップに資するものと考えます。

推進事業では引き続き、製薬協及び厚生労働省の支援のもと、生物統計家の育成を通じて質の高い臨床研究・治験の実施へつなげていくことを目指し、日本における医療のさらなる発展に貢献します。

■ 事業概要図(本事業、推進事業)

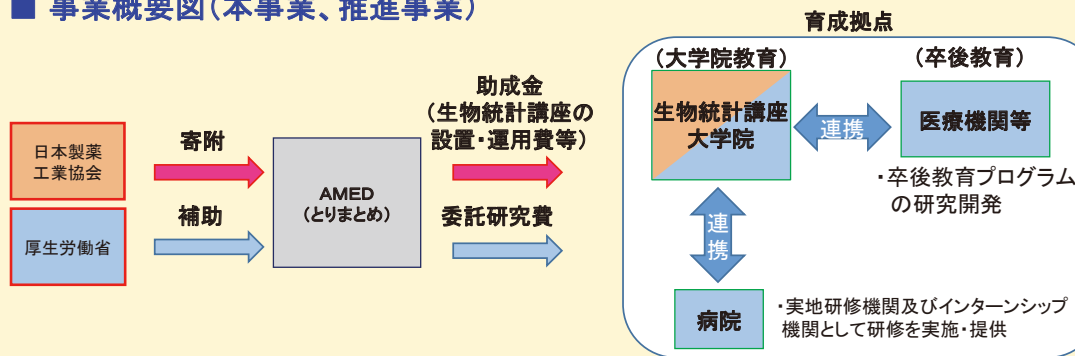


図 事業概要図(本事業、推進事業)

* 生物統計家: 臨床研究の目的に適合したデータの取り方、過去のデータから推察した予定症例数の設定を検討するなど、統計学的な観点から研究計画書(プロトコル)の作成を支援し、また、得られたデータの統計解析を実施する職種。

AMEDの国際協力への取組



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、10か国・地域、12機関と覚書等に基づき協力を進めるとともに、10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(2020年8月現在)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。



取組と成果

国際共同研究等の推進、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

- 2020年3月、ドイツ研究振興協会(DFG)と神経科学分野での国際共同研究について合意し、同年4月より国際共同公募を実施、2021年より国際共同研究を開始しました。
- 2020年6月、カナダ保健研究機構(CIHR)と国際共同研究について合意し、先端エピジェネティック技術分野での国際共同公募を実施し、2021年より国際共同研究を開始しました(写真1)。
- 2020年11月、アフリカにおいて進行中の課題の研究者と相手国研究者、およびアフリカの関係機関(アフリカCDC等)とアフリカシンポジウムをオンラインで開催しました。ルワンダ、南アフリカ、ナイジェリア、ケニア、ガーナなど24か国より参加登録があり、今後の研究開発とその社会実装をテーマに議論を行い、社会実装に関わる幅広いステークホルダーの連携を深めることができました(写真2)。
- 2021年2月、日米医学協力計画において「Virtual Workshop on COVID-19」を3日間にわたりオンラインで開催しました。臨床/疫学、ワクチン/診断・治療法、ウイルス/人獣共通感染症/ワンヘルスの内容で専門家が講演し、日本・米国・アジア諸国を中心に約620名が参加し、COVID-19の詳細な状況の共有がすすみまし

た(写真3)。

- 2021年3月、薬剤耐性(AMR: Antimicrobial Resistance)に関するアジア大洋州ワークショップをオンラインで開催しました。東京AMRワンヘルス会議(2021年2月開催)に参加された10か国からの専門家を招き、アジア大洋州地域におけるAMR対策と研究動向等について情報交換し、将来的に優先すべきトピックについて発表および議論が行われ、今後の研究課題などを明らかにしました(写真4)。
- 2021年1月、「日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究」の二次公募として「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する日米アジア共同研究」緊急公募を実施しました。COVID-19に対する免疫応答や遺伝的素因の長期検討、発症や重症化のメカニズム解明など、大規模な国際コホート研究を含む4課題を採択しました。
- 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。また、国際レビュー候補者を募集するサイトを構築するなどの環境整備を進めています(写真5)。
- 全米医学アカデミー(NAM)主催プログラム“Healthy Longevity Global Grand Challenge(健康長寿グランドチャレンジ)”に参画し、日本におけるGlobal Collaboratorとして7か国の8機関に

て協働しています。2020年度は研究アイデアを幅広く募るカタリスト・アワードの選定に参画し、AMEDの支援対象課題の中から44件の受賞者を選定・登録しました(写真6)。

国際的研究環境の基盤構築

■ 2020年11月、欧州委員会(EC)と研究者交流に関する取決めに署名し(写真7)、AMEDが支援している日本の研究者が、欧州研究会議(ERC)が支援する研究プロジェクトに参加して、研究交流や共同研究を実施できるプログラムとして、欧州の研究機関への中長期派遣の仕組みを構築しました。

■ Interstellar Initiative事業において、日本の研究者が世界各国から選抜された研究者の国際的・学際的チームを率いて、2020年9月、2021年2月に開催されたワークショップにてメンターによる助言を受けながら、医療分野における新規革新的シーズ創出に向けた異分野融合研究計画を立案し、国際的なグラント獲得に挑戦しました(写真8)。

■ 2020年6月～9月、米国ローレンス・リバモア国立研究所がWeb開催した国際レベルのデータ・サイエンティストを育成するデータ・サイエンス・サマー・インスティテュートに、AMEDプロジェクト参加研究者が指導している学生が1名参加し、最先端の知識・技術を身につけるとともに、参加後はその経験をもとにプロジェクトで成果を上げました。国際的なデータサイエンティストの育成を進めています。



写真1 2020年6月、カナダ保健研究機構(CIHR)とSICORPにおいて、日・カナダ共同研究を推進することを目的とした覚書に署名を終えた在宅勤務中のストロングCIHR理事長と三島理事長



写真2 2020年11月、アフリカの関係機関(アフリカCDC等)と今後の研究開発とその社会実装をテーマにオンラインシンポジウムを開催

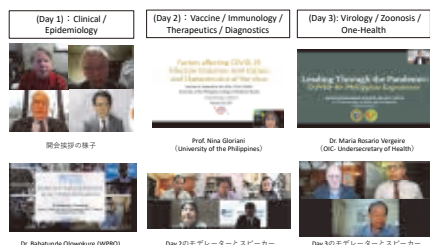


写真3 2021年2月、日米医学協力計画において「Virtual Workshop on COVID-19」をオンラインにて開催



写真4 2021年3月、薬剤耐性(AMR:Antimicrobial Resistance)に関するアジア-大洋州ワークショップをオンラインで開催



写真6 全米医学アカデミーの健康長寿ブランドチャレンジにおいてAMEDが選定・登録したカタリスト・アワード受賞者を発表する三島理事長



写真7 2020年11月、駐日EU代表部にて欧州委員会(EC)と研究者交流に関する取決めに署名



写真9 GACDデータベースWebサイト画面(引用元:https://gacd.pt-dlr.de/) (左)、World RePORTに登録されている研究プロジェクトのマッピング(引用元:https://worldreport.nih.gov/) (右)

■ 創業関連分野での研究奨励金制度として、企業からの寄附金を基に、創業関連分野における研究者育成支援研究奨励事業(スカラシップ)を創設しました。若手研究者の育成と国内外における研鑽を積む機会を拡充することを目的として、2020年12月から募集を開始しました。国際的に活躍できる創業分野の若手研究者の育成をすすめています。

グローバルなデータシェアリングへの戦略的な対応

■ 低・中所得国における慢性疾患対策の政策立案とその実行に資する研究を推進する国際アライアンス(GACD)にAMEDのプロジェクトが参加し、高血圧分野のデータシェアリングを進めるとともに、世界の感染症国際共同研究を可視化するデータベースであるWorld RePORTに参画する等、国際的なデータシェアリングへの戦略的な対応を図っています(写真9)。

■ SATREPSのブラジルとの研究協力課題で、共同研究相手機関との合意のもと、データ集積管理システム(REDCap・米国Vanderbilt大学が開発)(写真10)を通じた共同研究を推進しました。これにより、複数の医療機関が連携した多施設共同による真菌症に対する症例データベースを構築できました。これまでに200を超える症例数が集積され、COVID-19に合併した深在性真菌症など、データベースを活用した即応性のある研究の進展に貢献しています。



写真5 AMED国際レビュー候補者募集サイトのWebページ



写真8 2021年2月、Interstellar Initiative第二回ワークショップをオンラインで開催



写真10 データ集積管理システムREDCapを用いた真菌症症例データベース(引用元:https://redcap.fcm.unicamp.br/)

AMEDによる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のデータベースである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2020年度に支援した2,815課題について、統合プロジェクトや疾患別に集計した結果をご紹介します（2022年2月14日時点、医療研究開発革新基盤創成事業[CICLE]は含まれません。）。

この他、AMEDが支援している研究開発課題の集計・分析結果については、「AMEDデータブック」として順次ホームページに公開しております。 https://www.amed.go.jp/i-analysis/koubo.saitaku_deta.html

●AMEDが2020年度に支援した研究開発課題(2,815課題)の「統合プロジェクト」と「疾患」に基づく分類

2020年度支援課題数(2,815課題)	がん	生活習慣病	精神・神経疾患	老年医学・認知症	難病	成育	感染症	その他	総計 ^(※1)
医薬品プロジェクト	268	44	36	4	120	6	277	228	983
医療機器・ヘルスケアプロジェクト	40	26	11	31	18	3	102	70	301
再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト	30	29	17	14	87	2	6	100	285
ゲノム・データ基盤プロジェクト	152	45	49	23	84	37	10	83	483
疾患基礎研究プロジェクト	70	68	112	64	83	4	131	77	609
シーズ開発・研究基盤プロジェクト	57	34	48	42	39	12	99	173	504
その他(基金事業等)	0	0	0	0	0	0	4	7	11
総計 ^(※1)	617	246	273	178	431	64	629	738	3,176

(※1) 複数疾患を対象とする課題について重複カウントしているため、「2020年度支援課題数(2,815課題)」とは合致しない。

●上記のうち、「医薬品・医療機器等の開発を目指す研究」に当たる課題(1,296課題)の「研究開発段階」と「疾患」に基づく分類

2020年度支援課題数のうち、医薬品・医療機器等の開発を目指す研究の支援課題数(1,296課題)	がん	生活習慣病	精神・神経疾患	老年医学・認知症	難病	成育	感染症	その他	総計 ^(※2)
基礎的	109	30	26	9	31	3	77	70	355
応用	128	28	30	29	86	5	122	75	503
非臨床試験・前臨床試験	47	15	19	16	46	1	50	38	232
臨床試験	14	13	4	11	22	1	24	11	100
治験	75	14	14	5	62	2	32	18	222
市販後	0	0	0	0	0	0	1	0	1
観察研究等	1	0	0	0	0	0	1	0	2
該当なし	2	2	1	2	2	0	1	24	34
総計 ^(※2)	376	102	94	72	249	12	308	236	1,449

(※2) 複数疾患を対象とする課題について重複カウントしているため、「2020年度支援課題数のうち、医薬品・医療機器等の開発を目指す研究の支援課題数(1,296課題)」とは合致しない。

新型コロナウイルス感染症に関する支援の全体像

治療法開発	ワクチン開発	診断法・検査機器開発
■ 既存治療薬(ファビピラビル(アビガン)等)の効果及び安全性の検討等 ■ 新たな作用機序等による治療薬開発 ■ In silico 解析による治療薬候補の選定 ■ 体外式膜型人工肺(ECMO)の高性能化・小型化 等	■ 新規ワクチン開発 ・ 組換えタンパクワクチン ・ mRNAワクチン ・ DNAワクチン ・ 不活化ワクチン ・ ウイルスベクターワクチン 等 ・ 基礎研究から、非臨床試験(薬理試験、毒性試験)、臨床試験まで支援。	■ 診断・治療・予防のための機器・システム開発 ■ LAMP法、イムノクロマト法等による迅速診断キット開発に必要な技術開発 ■ 既存の迅速ウイルス検出機器を新型コロナウイルスの検査に活用するための導入実証 等
政府からの出資金を活用した医薬品・医療機器等の創出 (CiCLE) 新型コロナウイルス感染症対策に関する「予防ワクチン開発」、「診断技術開発」、「治療法・治療薬開発」、「基盤技術開発」の支援		
分子疫学・病態解明	研究を支える基盤整備等	国際連携
■ 新型コロナウイルスのゲノム分子疫学調査 ■ COVID-19患者検体のゲノム解析、免疫レパリア解析 ■ 国内外の検体の確保・解析 等	■ 感染モデル動物を用いた研究開発等のためのBSL3ユニットの改修・整備 ■ BSL2、BSL3施設への300keVクライオ電子顕微鏡の整備 ■ 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業による創薬支援機能の強化 ■ 戦略的に整備することが重要なバイオリソースの維持 ■ 新興感染症に対する研究開発に係る新規技術基盤の開発 ■ スーパーコンピューター「富岳」の計算結果を活用するため治療薬探索・評価基盤の整備 ■ コホート調査のためのアプリ・システムの構築 ■ 遠隔対応型の精神医療・メンタルヘルスケアの基盤システム開発・検証 等	■ アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築 ■ アジア地域の海外研究拠点(ベトナム、フィリピン、中国、タイ、ミャンマー、インドネシア)にて、疫学研究、全ゲノム解析研究、予防・診断・治療法に関する基盤的技術開発の実施支援 等
AMEDの新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関する研究開発支援について(まとめ) https://www.amed.go.jp/news/topics/covid-19.html		

若手研究者育成に向けた取組

AMEDにおいては、若手研究者^(※)の育成に向け、様々な取組を実施しています。

(※)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年未満の者が対象です。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ます。

(取組例)

- 公募における「若手育成枠」の設定
若手研究者を対象とした「若手育成枠」を設け公募を実施、2020年度は、14事業で、77課題を採択
- 公募における「若手研究者の採択優先枠」の設定
「脳とこころの研究推進プログラム」などにおいて、若手研究者育成のための新たな取組として、採択に当たって研究開発代表者の一定割合以上を若手研究者とする「若手研究者の採択優先枠」を設定
- 「研究者育成支援研究奨励事業(創薬関連分野)」の創設
寄附金を原資とした「研究奨励金制度(スカラーシップ)」を創設
HP:<https://www.amed.go.jp/program/list/11/01/006.html>



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

本部:

〒100-0004

東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル20階(総合受付)

Tel:03-6870-2200(代表) Fax:03-6870-2241

HP:<https://www.amed.go.jp>

公式YouTubeチャンネル:AMEDチャンネル:





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