



# 柔軟で有機的に連携する組織で 目標達成に向かって歩を進める

## AMEDの運営と中長期計画

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」、また患者さんや医療現場、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を進めています。

### 中長期計画から抜粋

#### II 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する目標を達成するためとるべき措置

(1) AMEDに求められる機能を発揮するための体制の構築等

- ① 医療に関する研究開発のマネジメントの実現のため、理事長の下に研究・経営評議会を置き、AMED全体の運営について適切な助言・指導を得る体制を構築、② 研究不正防止の取組の推進、③ 臨床研究及び治験データマネジメントの実行、④ 実用化へ向けた支援、⑤ 研究開発の基盤整備に対する支援、⑥ 国際戦略の推進

(2) 基礎研究から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

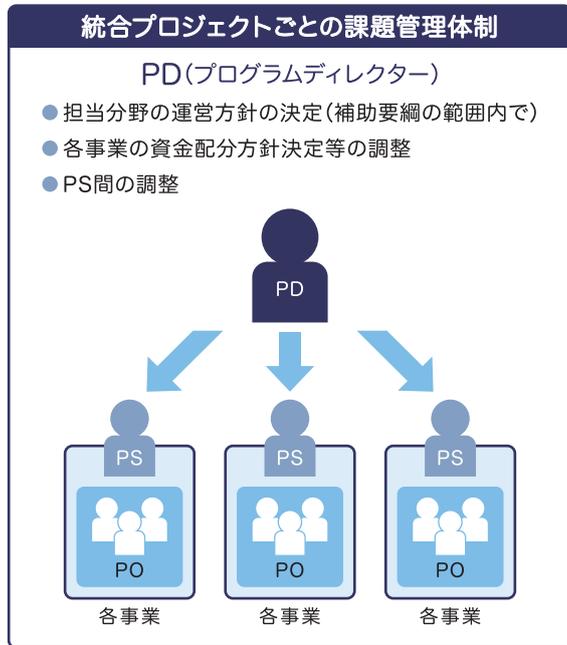
- ① 医薬品創出、② 医療機器開発、③ 革新的な医療技術創出拠点、④ 再生医療、⑤ オーダーメイド・ゲノム医療、⑥ 疾患領域対応型統合プロジェクト(がん)、⑦ 疾患領域対応型統合プロジェクト(精神・神経疾患)、⑧ 疾患領域対応型統合プロジェクト(新興・再興感染症)、⑨ 疾患領域対応型統合プロジェクト(難病)、⑩ 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

## 5つの「横断型」と4つの「疾患領域対応型」プロジェクトで より効果的な研究開発を推進

2017年2月、国の「医療分野研究開発推進計画」が一部変更され、9つの「各省連携プロジェクト」が、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」に再整理されました。AMEDでは、横断型統合プロジェクト事業と疾患領域対応型統合プロジェクト事業を連携させて推進し、一層整合的で効果的な取り組みにつなげていきます。



# 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、再生医療、がんなど、9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。

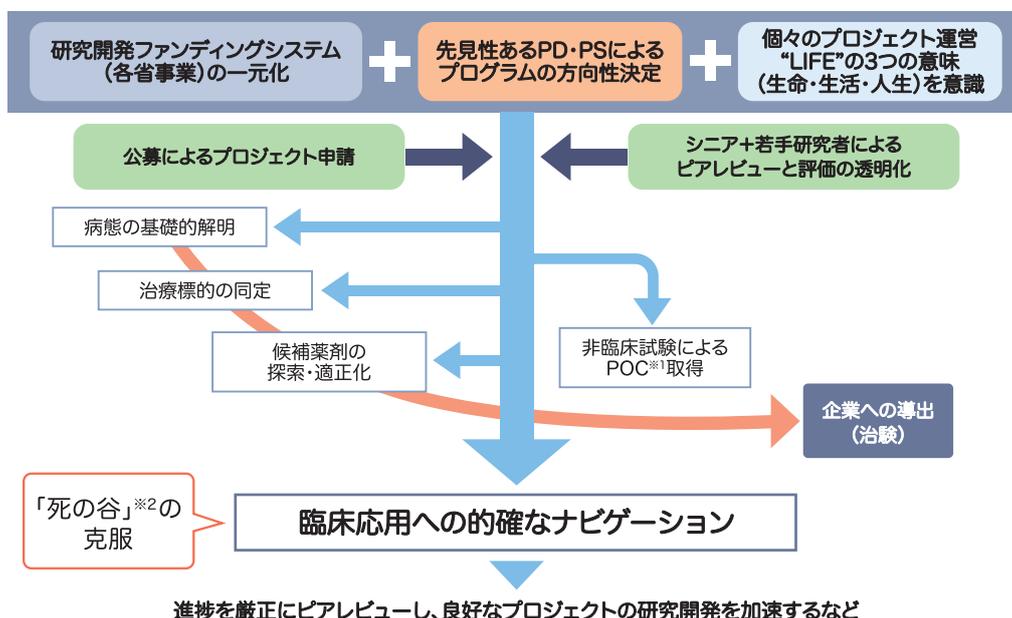
## ■ PDの役割

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、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)



※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

## オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト

Rac1発がん性タンパク質の恒常活性化の分子機構を解明	3
丈夫かつ開閉可能なタンパク質ケージを開発	4
低分子抗体医薬品の品質評価手法に関するレギュラトリーサイエンス研究	5

## オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

心臓病患者の未来を守る迷走神経刺激カテーテルの開発と実用化	6
“エレクトロニクスフリー”かつ“タンパク質フリー”な人工臓器デバイスを開発	7
人工知能(AI)を搭載した内視鏡診断支援装置を開発し、販売開始	8

## 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

橋渡し研究戦略的推進プログラム(第3期事業)実用化に向けた拠点外シーズ支援と人材育成の促進	9
早期肺がんを正確に切除する手術を可能にする医療機器の開発・販売	10
脊髄損傷治療のための自己骨髄間葉系幹細胞の実用化	11

## 再生医療実現プロジェクト

ヒトiPS細胞から臨床レベルの血小板の大量調製に成功	12
国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業	13
iPS細胞を用いたパーキンソン病に対する細胞移植治療の医師主導治験がスタート	14

## 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト

東北メディカル・メガバンク計画で「日本人基準ゲノム配列」初版JG1を公開	15
ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業における先端ゲノム研究開発	16
我が国のゲノム医療実施体制の構築に向けた臨床ゲノム情報統合データベースの整備	17

## ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト

ARID1A遺伝子変異がんを対象に代謝を標的とした新たながん治療法を発見	18
固形がんに対して高い治療効果を示す免疫機能調整型「Prime CAR-T細胞」を開発	19
日本初の遺伝子組換え抗がんウイルス製品の実用化	20

## 脳とこころの健康大国実現プロジェクト

脳の深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システムAkaBLIの開発	21
血液検査でアルツハイマー病変を発症前に検出	22
特定地域で多発する認知症でさまざまな症状が出る脳内メカニズムを解明	23

## 新興・再興感染症制御プロジェクト

B型肝炎ウイルスの細胞内侵入の仕組み～細胞タンパク質の流れを利用～	24
下痢症ウイルスワクチン開発基盤の創生	25
フィリピンでの疫学研究でRSウイルスのワクチン戦略に有用な知見を取得	26

## 難病克服プロジェクト

タウリンによるMELAS脳卒中様発作の再発抑制療法が実用化	27
炎症性腸疾患の疾患活動性を迅速に評価する血清バイオマーカー(LRG)の実用化	28
筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対するiPS細胞創薬に基づく医師主導治験を開始	29

## 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

画像関連データベースおよび共通プラットフォーム構築の研究を推進	30
周産期・小児臨床研究コンソーシアムを構築	31
皮膚の若さの維持と老化のメカニズムを解明	32
AMEDの国際協力への取り組み	33
● 付表：AMEDによる医療研究開発支援の状況	35

編集：国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
経営企画部 企画・広報グループ

制作：株式会社オーエムシー

印刷：共立速記印刷株式会社

発行：2019年12月



# Rac1 発がん性タンパク質の恒常活性化の分子機構を解明

## 隠れた未知の薬剤結合部位の発見による新規創薬研究戦略

東京大学の嶋田一夫教授らの研究グループは、核磁気共鳴(NMR)法\*を用いてRac1発がん性変異体タンパク質の恒常活性化の分子機構を明らかにしました。さらに、既知のRac1立体構造において見いだされていなかった隠れた薬剤結合部位を発見することに成功しました。本研究に基づき、薬剤の設計が困難であった創薬標的タンパク質においても、薬剤結合部位を新たに見いだすことにより薬剤設計が可能になることが期待されます。

### 取り組み

細胞増殖や細胞骨格の形成を担うRac1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)は、種々のがん細胞で変異が見いだされる強力ながん遺伝子産物であり、抗がん剤の有効な標的分子です。しかしながら、発がん性変異体においてなぜ恒常活性化が生じるのか、詳細な分子機構は明らかになっていませんでした。また、Rac1の分子表面には薬剤が結合し得るポケットが存在しないことが知られており、薬剤の設計が困難な創薬標的であると考えられています。これらの問題のために、Rac1は有効な抗がん剤の標的タンパク質でありながらも、それを標的とする抗がん剤の開発は極めて困難でした。本研究では、生理的条件下におけるタンパク質の動的構造が解析可能なNMR法を活用し、Rac1の正常タンパク質と発がん性タンパク質を詳細に比較しました。

### 成果

本取り組みの結果、Rac1にはグアニンヌクレオチド、ならびに補因子であるマグネシウムイオンの結合部位を形成するスイッチ1と呼ばれる領域に、およそマイクロ秒の時定数で遷移する構造多

型が存在することが明らかになりました。

さらに、Rac1の活性化を阻害するタンパク質の結合状態、ならびに活性化が減弱する変異体とのNMRスペクトルの比較から(図1)、Rac1に内在する構造多型は、X線結晶構造の解析から得られた既知の立体構造に対応し、ヌクレオチドとマグネシウムの結合部位がスイッチ1により覆われた「閉構造」と、ヌクレオチドとマグネシウムイオンの解離が促進することで活性化状態に移行しやすい「開構造」との2種類の構造で説明可能であることを示しました。そして、発がん性変異体では開構造を形成する割合が大きく増大していることが示され、このことによって恒常的な活性化が生じていることを明らかにしました。さらに、タンパク質への部位特異的なラジカル修飾反応と、それに伴って生じるNMRシグナルの減弱を利用して原子間距離を多数測定することで、開構造のモデル構造を構築することに成功しました(図2)。得られたモデル構造に基づき、開構造ではスイッチ1領域が大きく開き、ヌクレオチドとマグネシウムイオンが解離しやすい構造であること、そして既知の閉構造には見いだされない隠れた薬剤結合部位が存在することを明らかにしました(図3)。

### 展望

本成果は、NMR法により見いだされるタンパク質の構造多型が、タンパク質の機能を理解する上で重要であることを示すのみならず、構造多型を解析することによって既知の立体構造には存在しない隠された薬剤結合部位を新たに発見可能であることを立証するものです。この新たに見いだされた薬剤結合部位に適合する化合物を設計することにより、Rac1を標的とする抗がん剤の開発が可能になることが期待されます。さらに、本研究で示された研究戦略を応用することによって、他の創薬標的タンパク質、特に薬剤結合部位が未知のタンパク質を対象とした創薬研究が可能になり、医薬品開発が大きく加速することが期待されます。

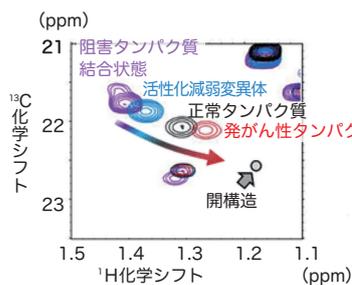


図1 異なる条件でのRac1 NMRスペクトル(アラニン42シグナル)

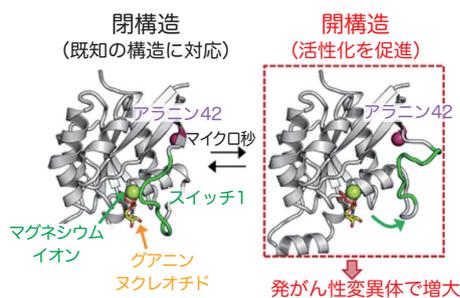


図2 Rac1の構造に対応する閉構造と開構造との比較

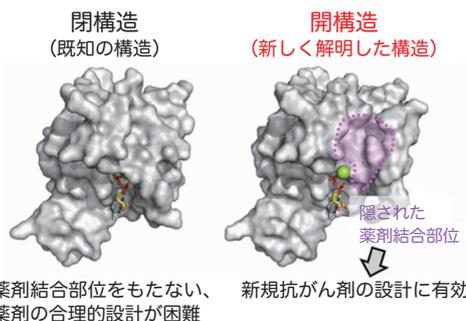


図3 Rac1閉構造と本研究で明らかとなった開構造

\* 核磁気共鳴(NMR)法: タンパク質を構成する水素、炭素、窒素原子の核スピンのラジオ波との相互作用を利用して、タンパク質の立体構造ならびに多型を解析する手法。他のタンパク質立体構造解析法であるX線結晶構造解析法やクライオ電子顕微鏡法と比較して、タンパク質が活性を発揮する溶液条件下において、その機能と関連するタンパク質の運動性や構造多型の情報を得られることが特徴である。

オールジャパンでの  
創薬開発プロジェクト  
創出拠点プロジェクト  
革新的医療技術  
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  
創薬プロジェクト  
シャパンキャンサー  
リアサーチプロジェクト  
脳と心臓の健康  
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



# 丈夫かつ開閉可能なタンパク質ケージを開発

## 特異な形状と性質を有する網かご状のナノ粒子

筑波大学生存ダイナミクス研究センター(TARA)の岩崎憲治教授らの研究グループは、TRAPと呼ばれる11量体のタンパク質に変異を入れ金誘導体を加えたところ、非常に特異な閉じた網かご状のケージ形成に成功しました。このケージは、加熱や変性剤にも強い反面、還元剤を加えるとバラバラになります。このように丈夫な上に、開閉可能なケージはこれまでにはなかったもので、薬剤の輸送などへの応用が期待されます。

### 取り組み

天然には存在しないタンパク質から、閉じた網かご状の構造(ケージ)を人工的に作る試みは、研究者の興味をかき立ててきました。しかし、ここには二つ問題がありました。一つは、閉じた集合体を作るための幾何学的要件を満たしたタンパク質がなかなか存在しない点、もう一つは、ケージを作る多くのタンパク質が複雑な化学結合のネットワークを形成するため、その構造を予測したり、シミュレーションすることが困難な点です。そのため、ケージのデザイン自体が非常に難しい現状がありました。本研究グループは、これら二つの問題をクリアしたケージの開発に成功し、その構造を最新のクライオ電子顕微鏡<sup>\*1</sup>を用いた単粒子解析<sup>\*2</sup>によって明らかにし、ケージが有する類いまれな特性の仕組みを明らかにしました。

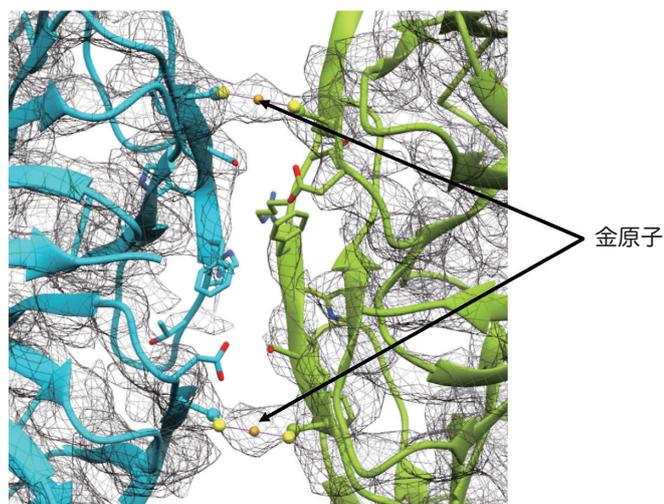
### 成果

本研究グループは、金原子1個を“ホチキス”として使うことで、タンパク質ケージの開発の問題を克服しました。リング状の11量体を形成するTRAPと呼ばれるタンパク質のブロックを、ホチキスで留めることで直径22nmという非常に小さなケージを作製

しました(図1)。このケージについて、クライオ電子顕微鏡で単粒子解析を行ったところ、非常に特異な五角二十四面体という正多面体を形成していることが分かりました。しかも、解析を進めていくとケージ構造が鏡像対称の関係にある、2種類の会合様式があることが判明し、双方の構造解析にも成功しました(図2)。さらに、このケージは「閉じたり、開いたり」の開閉操作が可能」という特徴的な性質を持っていることが明らかとなりました。すなわち、いったんケージ形成されると95°Cで3時間加熱しても壊れず、通常のタンパク質では変成してしまう7Mの尿素条件にも耐える類いまれな安定性を有する一方で、還元剤を加えるとバラバラになってしまいます。このようなタンパク質でできたナノ粒子の開発は、世界で初めてです。

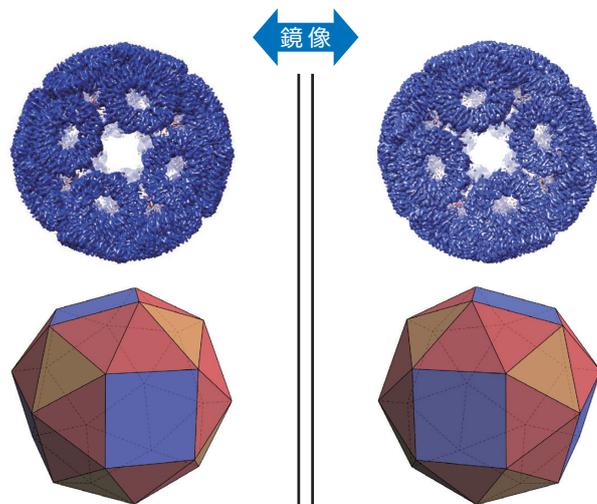
### 展望

このようなケージは薬剤の輸送など、ナノサイズで開閉が必要なカプセル開発の基盤となる技術です。正多面体を形成しないと考えられていた形状のタンパク質を使って、ケージ作製に成功したということは、これまで検討されなかったタンパク質もケージを構成できる可能性があり、今後、薬剤の輸送などに適したケージの開発が期待されます。



青と黄緑は隣接するTRAP 11量体リングの一部

図1 金原子によるホチキス



同一試料溶液中にほぼ1:1の割合で形成される

図2 対称のケージ構造

\*1 クライオ電子顕微鏡: ガラス状の水に固定した試料を冷却したまま透過型電子顕微鏡で撮影する技法。

\*2 単粒子解析: 精製した生体分子を透過型電子顕微鏡で撮影し、その画像(投影像)から元の分子構造を再構築する技法。数千から100万枚を超える多数の分子投影像を扱う。



# 低分子抗体医薬品の品質評価手法に関するレギュラトリーサイエンス研究

## 低分子抗体の品質・安全性確保における留意事項を文書化

国立医薬品食品衛生研究所の橋井則貴室長を中心とする共同研究グループは、先端的な質量分析法を利用した低分子抗体の高次構造評価技術を確立しました。また、電気化学発光法、バイオレイヤー干渉法によるpre-existing antibody<sup>\*1</sup>検出系を確立しました。さらに、これまでの研究により得られた知見等に基づき、開発早期における低分子抗体医薬品の品質・安全性確保における留意事項をまとめた文書を作成しました。

### 取り組み

低分子抗体は、①従来型抗体より分子量が小さいため高い組織浸透性が期待できること、②大腸菌発現系を用いた低コスト生産が可能であることなどから、高性能・低コストの抗体医薬品シーズとして期待を集めています。一方、抗体の低分子化は構造安定性の低下を引き起こすことから、従来の抗体医薬品とは異なる品質評価が必要です。また、低分子抗体の非天然型構造は、ヒトに投与された際に異物として認識される可能性があります。さらに、日米欧のモノクローナル抗体医薬品に関するガイドライン/ガイダンスや公定法には、低分子抗体に関する具体的な品質評価の要件、および評価手法は明記されていません。

本研究班では、日本発の非天然型アミノ酸の導入技術等を利用して創製される低分子抗体に着目し、評価法開発を中心とするレギュラトリーサイエンス研究を取り入れ、その品質・安全性評価に関わる高次構造、安定性ならびに安全性の予測評価技術を開発するとともに、品質・安全性確保における留意点の文書化を行いました。

### 成果

■ 高次構造評価手法の構築とモデル低分子抗体の評価  
水素重水素交換質量分析 (HDX/MS) 法を利用した低分子抗体の簡便かつ高感度な高次構造評価手法を確立しました。同技術により、試験的に製造した特殊アミノ酸導入のFab抗体およびそのコンジュゲート (図1) の高次構造評価を行い、構造変化に伴う高次構造変化の特徴を明らかにしました (図2)。また、V<sub>HH</sub>抗体<sup>\*2</sup>のHDX/MS解析を行い、保存条件の違いにより、標的分子の結合部位の構造揺らぎに変化が生じ、構造安定性の低下が認められることを明らかにしました。

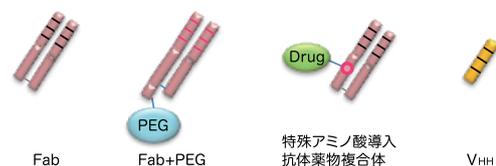


図1 試験的に製造したモデル低分子抗体

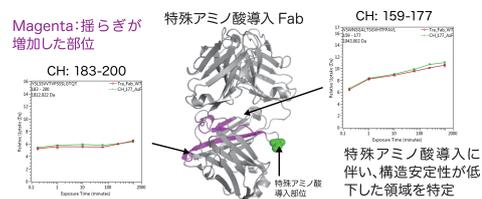


図2 HDX/MSによる高次構造評価

### ■ Pre-existing抗体の測定手法構築と特性解析

電気化学発光法、バイオレイヤー干渉法によるpre-existing antibody検出系を確立し、これらの手法を用いて試験的に製造したモデル低分子抗体に対する正常ヒト血漿の反応性を検討しました。その結果、ある種の特殊アミノ酸導入Fab、およびPEG化Fabを特異的に認識するpre-existing antibodyの存在を明らかにしました (図3)。また、独自に開発した免疫細胞活性評価手法により、低分子抗体とpre-existing antibodyによって形成される免疫複合体が意図せぬ免疫細胞の活性化を誘導し得ることを明らかにしました。

### ■ 低分子抗体の品質・安全性確保における留意事項の文書化

これまでの研究により得られた知見、および文献調査等の結果を取り入れ、かつ、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の専門家との議論を踏まえて、開発早期における低分子抗体医薬品の品質・安全性確保における留意事項をまとめた文書を作成しました (図4)。

### 展望

今後、高次構造評価手法の構築に関連して、これまでに取得した物性評価データとの集約により、構造安定性予測評価法を構築します。また、pre-existing antibodyの詳細な特性解析を行うために、pre-existing antibodyを単離する手法の構築を行います。これらの評価手法を活用して、開発初期段階における構造最適化、および臨床試験開始時における安全性予測評価に繋がる技術を整備することで、高性能・低コスト生産が期待される低分子化抗体の開発促進を図ることができます。また、研究班で取りまとめる文書は、低分子抗体等の開発・承認審査の迅速化に大きく寄与すると考えられます。

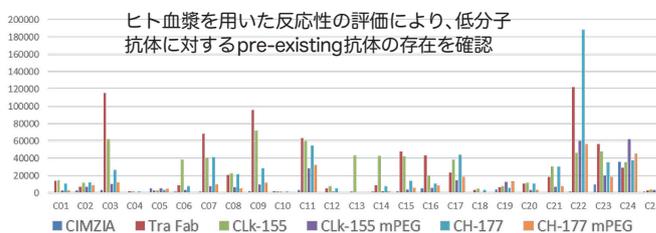


図3 Pre-existing antibodyの検出

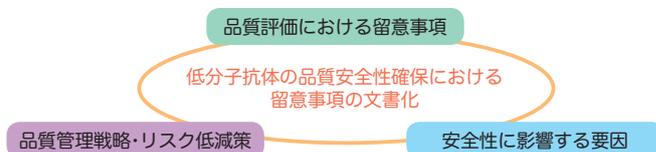


図4 品質・安全性確保のための留意事項の文書化

\*1 pre-existing antibody: 当該医薬品の投与前から存在する抗薬物抗体 \*2 V<sub>HH</sub>抗体: ラグド科動物等に見いだされる重鎖抗体の可変領域に相当する分子

学術雑誌受理



# 心臓病患者の未来を守る 迷走神経刺激カテーテルの開発と実用化

## 心筋梗塞急性期の迷走神経刺激により遠隔期の心不全を予防

心筋梗塞の急性期に迷走神経を電気刺激すると多面的な心臓保護効果を介し、虚血（組織に対する血液供給が不十分になること）による心筋のダメージを低減することができる。九州大学の朔啓太特任講師らは、この効果を患者救済の手段とするために急性期における迷走神経刺激に特化したカテーテル装置を開発しました。AMED先端計測事業にて要素技術および機器開発が行われ、2019年よりAMED医工連携事業にて実用化に向けた取り組みが推進される予定です。

### 取り組み

カテーテルによる早期再灌流療法（閉鎖した血管を再び開通させる治療法）の発展に伴って心筋梗塞の急性期死亡率は1960年代と比較して4分の1にまで低下しましたが、患者の約30%がその後、心不全に移行し、不良な転帰をたどります（5年生存率：50%以下）。心不全の発症は急性期にできた心筋壊死量に依存することから、再灌流療法と併用して心筋壊死量を減少させる新規治療法の開発が望まれています。

迷走神経は第10脳神経であり、主に生体活動のアクセルである交感神経の作用に拮抗して働きます。迷走神経の電気刺激が慢性心不全や心筋梗塞に有効であることは1980年代より報告されていましたが、心筋梗塞の急性期に安定して迷走神経を刺激できるデバイスは存在しませんでした。迷走神経は、上大静脈と気管に挟まれる形でほぼ直線的に走行しています。朔特任講師らはこの解剖学的な位置関係に注目し、動物実験において、既存の電気刺激カテーテルを上大静脈に留置することで迷走神経心臓枝の刺激を可能にしました（図1～3）。さらに、心筋梗塞モデル動物を用い、心筋梗塞の急性期に同カテーテルで刺激を行うと、顕著な心筋壊死の抑制と心不全の抑制が得られることを明らかにしました。本取り組みは、心筋梗塞の急性期治療に使用でき、安定的な迷走神経刺激が可能となるカテーテル装置を開発し実用化することです。

### 成果

AMED先端計測事業において、2016年度下半期より、臨床応用を目的としたカテーテルデバイスの開発が開始されました。朔特任講師らおよび株式会社ニューロシューティカルズの開発チー

ムは、留置性、刺激安定性および刺激部位選択性などを考慮し、カテーテルを多電極配置のバスケット構造にしました（図2）。また、より有効な電気刺激を行うため、生体機械制御技術を駆使した最適刺激アルゴリズムと同アルゴリズムを搭載した刺激装置開発が行われ、2018年度からはニューロシューティカルズ社において量産試作が可能な体制を整え、品質マネジメントシステム（QMS）に基づいた臨床用プロトタイプ機の作製が開始されています。薬事戦略においては、2018年度に伴走コンサルタントやPMDA開発前相談などが実施され、承認までの薬事戦略が絞り込まれました。先端計測事業においては、要素技術タイプから機器開発タイプへのアップグレードが行われ、同事業終了後、引き続き医工連携事業に採択となり、臨床試験を含めた実用化への取り組みを推進していくこととなりました。

### 展望

自律神経を刺激し、疾患治療を行うニューロモデュレーションの開発研究は、ポテンシャルの高い次世代医療として高い注目を集めている分野です。本開発は、国産医療機器産業の活性化にも大きく寄与できると考えられます。

迷走神経刺激カテーテル装置\*による新しい治療法の実現は、既存の医療では達成できていない心筋梗塞における重要課題の解決策となり得ます。また、迷走神経刺激治療は、慢性心不全や致死性不整脈などの他の重篤な循環器疾患や神経疾患、炎症性疾患への効果が基礎研究において証明されています。本開発の推進は、1疾患の治療法開発にとどまらず、さまざまな疾患への応用展開が期待されます。

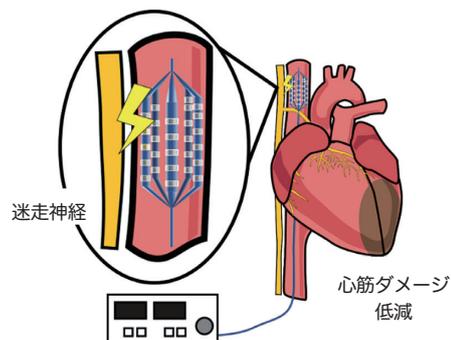


図1 装置概要

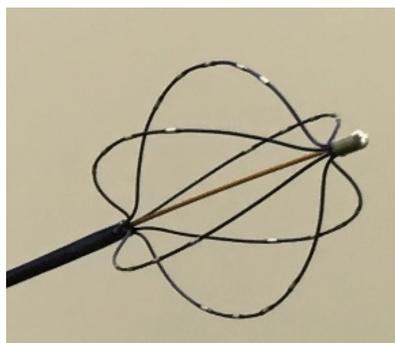


図2 刺激カテーテル先端

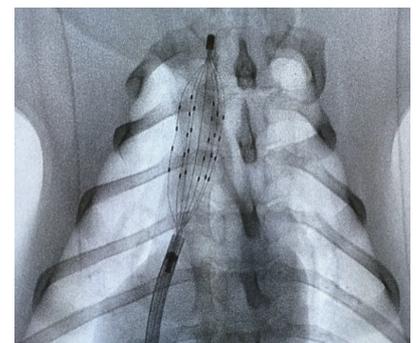
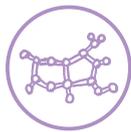


図3 カテーテル留意像

\* 迷走神経刺激カテーテル装置：刺激カテーテルと刺激装置からなり、簡便な操作で留置でき、上大静脈に並走する迷走神経を安定的に長時間刺激することができる。2019年より薬事承認を目指した取り組みをAMED医工連携事業のもとで実施する。



# “エレクトロニクスフリー”かつ“タンパク質フリー”な人工膵臓デバイスを開発

## 血糖値の変化を検知して、自律的にインスリンを放出

東京医科歯科大学の松元亮准教授、名古屋大学の菅波孝祥教授、ニプロ株式会社の吉田博取締役らを中心とする研究グループは、世界初の“エレクトロニクスフリー”かつ“タンパク質フリー”なアプローチによる人工膵臓デバイスを開発し、糖尿病モデルマウスおよびラットでの医学的機能実証に成功しました。

### 取り組み

近年、糖尿病に対するインスリン療法ではインスリンポンプを用いた治療の普及が進んでいますが、患者に及ぼす身体的・心理的負担や機器特有の補正・メンテナンスの必要性、医療経済上の問題など多くの課題があります。このため、エレクトロニクス駆動を必要としない、自律型のインスリンポンプである“人工膵臓”の創出が強く求められてきました。従来、グルコースオキシダーゼやレクチン等のタンパク質を基材とする試みがなされてきましたが、生体由来材料の限界として、タンパク質変性に伴う不安定性や毒性が不可避であり、いまだ実用化には至っていません。この課題の解決策として、東京医科歯科大学の松元亮准教授、名古屋大学の菅波孝祥教授、ニプロ株式会社の吉田博取締役らを中心とする研究グループは、タンパク質を一切使用しない、完全合成材料のみによるアプローチを考案しました。グルコースと可逆的に結合するボロン酸を高分子ゲル(スマートゲル)に化学的に組み込み(図1)、さらにこれをカテーテルや血液透析用の中空糸に搭載することで皮下挿入が容易となり、人工膵臓様の機能を発揮する自律型のインスリン供給デバイスの実証に成功しました(図2)。

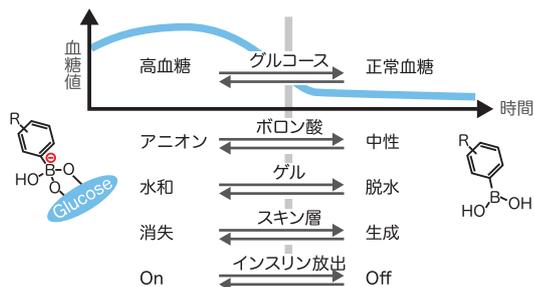
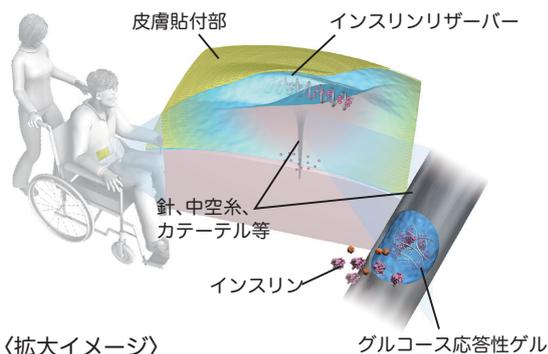


図1 ボロン酸ゲルによる人工膵臓機能の仕組み



(拡大イメージ)

図2 人工膵臓デバイスのイメージ

### 成果

健常および糖尿病モデルマウスやラットの皮下に当該デバイスを留置することにより、クローズド・ループ型のインスリン供給を実現しました。すなわち、連続的な血糖値検知と血糖値変動に応答した拡散制御(スマートゲル表面で形成されるスキン層と呼ばれる含水率変化)からなるフィードバック機構によりインスリン供給が調整されます。その結果、マウスおよびラットにおいて、1型糖尿病(インスリン欠乏状態)および2型糖尿病(インスリン抵抗性状態)のいずれの病態においても、当該デバイスが1週間以上の持続性をもって、糖代謝を良好に制御することを実証しました(図3)。さらに、昨今「老化と万病のもと」として注目される“食後高血糖”対策に関わる日内変動パターンへの高い適応性をも明らかにしました。本成果は、エレクトロニクスフリーなシステムでは世界初の成果と考えられます。

### 展望

世界初のエレクトロニクスフリーかつタンパク質フリーなアプローチによる人工膵臓デバイスの糖尿病治療機能を動物レベルで実証しました。糖尿病におけるアンメットメディカルニーズ(低血糖の回避、血糖値スパイクの改善、患者負担の軽減)の解決に加え、機械型と比べて極めて安価かつ使用負担が軽減されるため、今後臨床応用に向けた開発的研究が期待されます。それが実現することにより、医療費削減の効果に加え、発展途上国、高齢者、要介護者など、これまで普及が困難であった患者に対しても新たな治療オプションを提供できる可能性を秘めています。

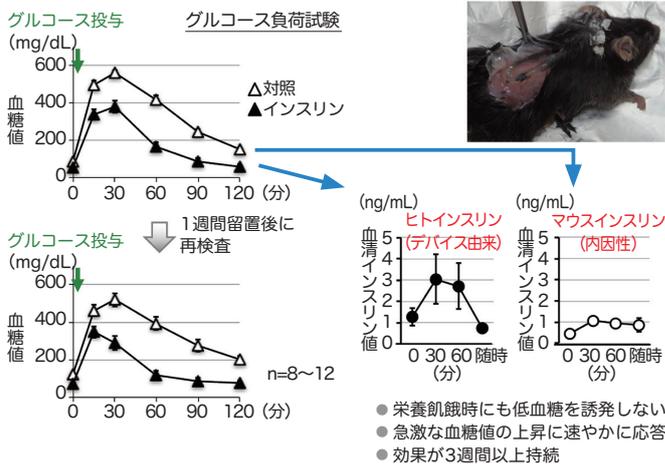


図3 カテーテル融合型デバイスによる機能評価



# 人工知能(AI)を搭載した 内視鏡診断支援装置を開発し、販売開始

## AIを内視鏡診療に導入することで、医療水準の向上に期待

昭和大学の工藤進英教授らは名古屋大学の森健策教授、サイバネットシステム株式会社と共同で、超拡大内視鏡(体内で細胞レベルの観察ができる最新の内視鏡)を解析することで対象病変の病理診断を予測する人工知能(AI)ソフトウェアを開発しました。このAIはEndoBRAIN®というソフトウェアとして2018年12月に薬機法承認を取得し、一般診療で使用することが可能となりました。2019年3月にはオリンパス株式会社より一般販売が開始され、AIが日常診療に普及しつつあります。

### 取り組み

大腸がんは日本人女性のがん死亡数の第1位、男性でも第3位と近年増加傾向であり、効果的な対策が求められています。その対策として、大腸内視鏡で早期がんや前がん病変である腫瘍性ポリープを切除することで、大腸がんによる死亡を大幅(53~68%)に減らせることが知られています\*1。しかし、内視鏡検査中に発見されるポリープの中には、切除する必要のある腫瘍性ポリープと、切除する必要がなく腫瘍ではないポリープ(非腫瘍性ポリープ)があり、医師は検査中に両者を的確に区別する必要があります。仮にこの区別が正確にできない場合、不必要な内視鏡治療をしまったり、前がん病変である腫瘍性ポリープを放置してしまったりする可能性があります。この区別を正確に行うことができるのはトレーニングを積んだ専門医であることから、長期間のトレーニングが必要です。このような内視鏡診療の課題をクリアすることを目的として、昭和大学横浜市北部病院消化器センターは、名古屋大学の森健策研究室(AIアルゴリズム開発)およびサイバネットシステム株式会社(システム化担当)と連携して、内視鏡画像を解析し、医師による診断を補助するAIを2013年より研究・開発してきました。

### 成果

まず、AIエンジンの検討を森健策教授らが行いました。AIはディープラーニングによって人間を超える精度があると注目されていますが、今回の検討ではサポートベクターマシンという1世代前の機械学習分類器をベースに画像特徴量を解析するAIが、超拡大内視鏡とマッチしてディープラーニングを超える精度を示すことが判明しました。

この成果をもとに昭和大学が国内の内視鏡先進4施設(国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、東京医科歯科大学、静岡県立静岡がんセンター)と共同でAIに学習させる画像を約6万枚集積し、AIの臨床性能評価試験を実施しました。その結果、AIは正診率98%、感度98%と専門医に匹敵する精度で腫瘍性ポリープと非腫瘍性ポリープを識別でき、非専門医の正診率を上回っていることが示されました。このAIを一般臨床へ還元させるべく、薬機法の申請を行い2018年12月にクラスIII・高度管理医療機器として承認(承認番号:23000BZX00372000)を取得しました。このAIは「EndoBRAIN®」(図1、2)として2019年3月にオリンパス社より販売が開始されています。

### 展望

この研究で開発したEndoBRAIN®は、①日常診療でビギナーの医師でも高い精度で診断できるか、②海外の医師・患者で使用した場合に同様の結果が得られるかなどの課題があり、現在、国際共同研究で検証しています。

この研究で得られた知見を礎に、名古屋大学、サイバネット社、オリンパス社は共同でAMEDの8K等高精細映像データ利活用研究事業の中でもAI開発研究を実施しており、より応用的な課題に挑戦しています。その中で、大腸病変の検出支援AI、大腸がんの治療方針決定を支援するAIの開発も大詰めを迎えており、近いうちに上市が見込まれています。

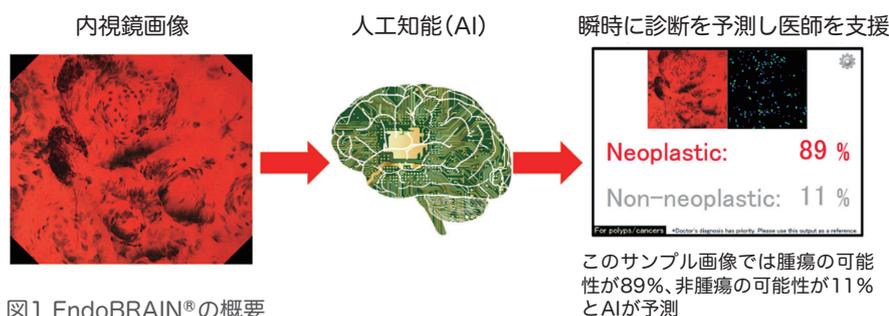


図1 EndoBRAIN®の概要



図2 EndoBRAIN®の外観

\*1 Zuber et al. N Engl J Med.2012., Nishihara et al. N Engl J Med.2013.



# 橋渡し研究戦略的推進プログラム(第3期事業) 実用化に向けた拠点外シーズ支援と人材育成の促進

## いち早く患者さんのもとへ

AMEDは2017年度に「橋渡し研究戦略的推進プログラム」をスタートさせました。基礎研究の分野で生まれた革新的技術を実用化する橋渡し研究は、文部科学省で2007年度に第1期「橋渡し研究支援推進プログラム」、2012年度から第2期「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」が開始され、この10年間で研究支援を行う組織(ARO)機能、研究支援体制は着実に整備されてきました。2017年度から第3期が始まり、橋渡し研究支援拠点以外の機関をサポートする体制により、オールジャパンでのシーズ発掘、また産学連携を強化する異分野融合に向けて動き出しています。

### 取り組み

2017年度にAMEDで選定した10カ所の橋渡し研究支援拠点(以下、「拠点」)において、アカデミア等における革新的な基礎研究の成果を臨床研究・実用化へ効率的に橋渡しできる体制を我が国全体で構築し、革新的な医薬品・医療機器等をより多く持続的に創出することを目指しています(図1)。

拠点では、自機関だけでなく他機関のシーズ発掘と支援を行っており、さまざまなシーズを開発段階に応じてシーズA、B、C<sup>\*1</sup>に振り分け、拠点の機能を最大限に活かす研究支援を実施しています。また、拠点が連携して研究開発を実施する人材や実用化を支援する人材の育成に取り組むとともに、拠点の機能・ノウハウの活用やシーズの進捗管理の徹底により、企業へのライセンスアウトや他事業への導出、実用化を促進しています。

医療化18件の成果が得られています(図2)。

シーズAについては、拠点外シーズ支援枠を新設し、シーズB、Cについては、応募枠の見直し(拠点外シーズの上限廃止)を行い、拠点外シーズの割合を増加させています(図3)。

また、拠点や臨床研究中核病院等において、アカデミア等による革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化につなぐ体制を構築するために、人材確保・育成を含めた拠点機能の強化やネットワーク化を目的とした、複数の基盤事業を実施しています。

### 展望

本事業では、拠点外シーズを含め、シーズ支援の課題数は増加しており、オールジャパンでの推進体制は構築・整備されてきています。また、育成したシーズを早期に導出・実用化するために産学連携を強化しています。さらに、研究開発を支援する専門人材の育成についても拠点内外のネットワークを通じて強化しています。

今後は、医療実用化への支援が不十分である工学やICTといった異分野との融合により、シーズ開発を進めていきます。

### 成果

拠点においては2018年度末までに、医師主導治験137件、ライセンスアウト142件、先進医療承認29件、製造販売承認33件、保険

拠点外からのシーズを広く受け入れることで、日本全国に眠っている革新的なシーズをオールジャパンで発掘

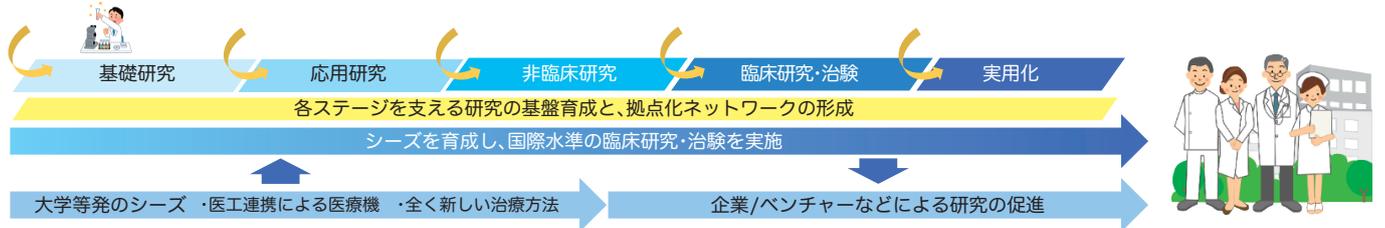


図1 研究実施体制のイメージ図

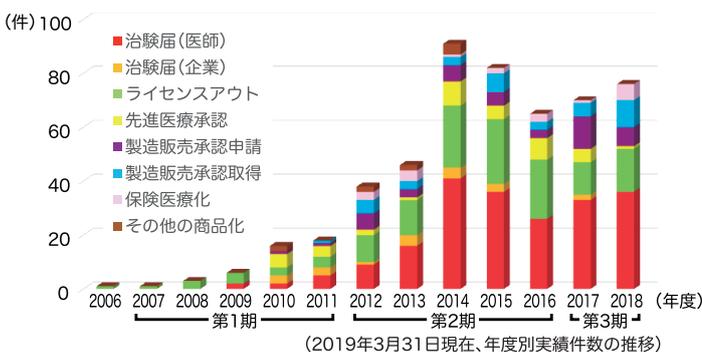


図2 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績

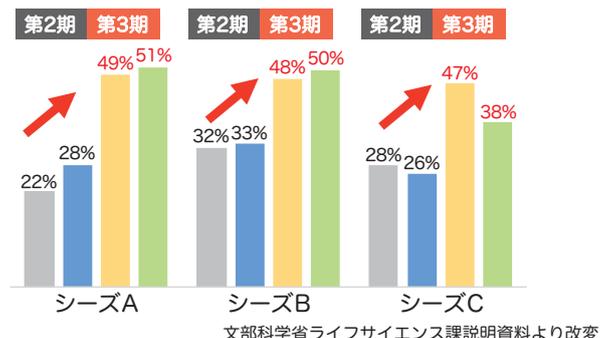


図3 過去4年間における拠点外シーズの推移

\*1 シーズA: 特許取得等を目指す基礎研究開発課題等、シーズB: 非臨床POC<sup>\*2</sup>取得等を目指す研究開発課題等、シーズC: 臨床POC<sup>\*2</sup>取得を目指す研究開発課題等  
\*2 POC: Proof of Concept、概念実証、コンセプトの証明



# 早期肺がんを正確に切除する手術を可能にする医療機器の開発・販売

## 増え続ける肺がん、特に10mm以下の微小浸潤がんを正確に切除

京都大学の佐藤寿彦准教授(現・福岡大学臨床教授)らを中心とする共同研究グループは、RFID(非接触型無線通信技術)を応用した医療機器(SuReFlInD™)の開発に成功し、2018年12月に高度管理医療機器として承認を受けました。日本人の死因の3分の1を占めるがんの治癒率向上および効果的ながん治療のためには、小さな病巣のうちに発見し切除することが必要ですが、このシステムを使えば肺の中の小さな病変を正確に同定し、確実に切除することが可能になります。

### 取り組み

肺がんは世界的に増加傾向にあります。また、年齢とともに発がんリスクが上昇するため、今後高齢者人口が増加する日本では20年間以上にわたり増加していくことが予想されています。日本や中国では近年CTやPETという画像診断機器の発展に伴い早期の微小浸潤がんが多数発見されるのですが、胃がんや大腸がんなど消化管の内面に生じるがんとは違い、手術中に直接観察することができず、また肺は手術の際に大きく変形するために正確な部位を特定して切除することが困難です。

この問題を解決するために手術前に肺の表面に色素着色を行ったり金属コイルを肺の中に留置したりするマーキング処置を行い、手術中に目視あるいは蛍光内視鏡やX線透視装置による切除が行われています。研究グループが開発したSuReFlInD™は、超小型無線タグ(以下、RFIDタグ)を気管支を通して病変の中、あるいは病変の近くに留置し、手術中に専用の小型アンテナを用いて病変箇所を正確に同定して切除するというものです(図1)。従来の色素着色では、色素の拡散や肺表面が炭粉沈着などを起こして確認できない、深さが分からないという問題が、金属コイルの留置では、手術中にX線透視装置の使用による外科医や手術室スタッフの被曝という問題がありました。また、X線透視像は2次元画像のため正確さに欠けるという問題もありました。RFIDタグは、一つ一つにID番号があり複数の留置が可能であることから、多発病変やある程度の広がりを持つ病変にも対応できます。低電力の無線システムの搭載により被曝の危険性もなく、装置もコンパクトで手術中に病変の位置を確認しながら切除が可能です(図2)。

### 成果

生体内で伝播し得る周波数帯の決定、最適なアンテナ設計など基礎的な研究を行いました<sup>1)</sup>。さらに前臨床研究としてイヌを用いて肺の中に擬似病変を作成し、これに対してRFIDタグを留置、内視鏡手術を行い、計画通り正確に病変を切除できることを示しました<sup>2,3)</sup>。この結果をもとに、京都大学臨床研究総合センターの支援により産学連携体制を構成、2018年12月に高度医療管理機器として承認されました(承認番号:23000BZX00393000)。2019年9月に初めてヒトの肺がんに対してこの技術を用いた切除術が施行される予定です。

### 展望

RFIDタグは複数用いてもそれぞれを個別に識別することから複雑な肺手術中でナビゲーションが可能になると期待されています<sup>4)</sup>。またこの技術は消化管でも切除範囲が分かりにくい場合や微小な乳がんに対しても応用できることが分かっており<sup>5)</sup>、今後さらに適応が増えると期待されています。国内では何例かの臨床使用を重ねて安全性・有効性を検証した上で保険医療材料としての収載を目指し、特定臨床研究として企業および複数の医学研究施設と多施設共同研究を開始する予定です。

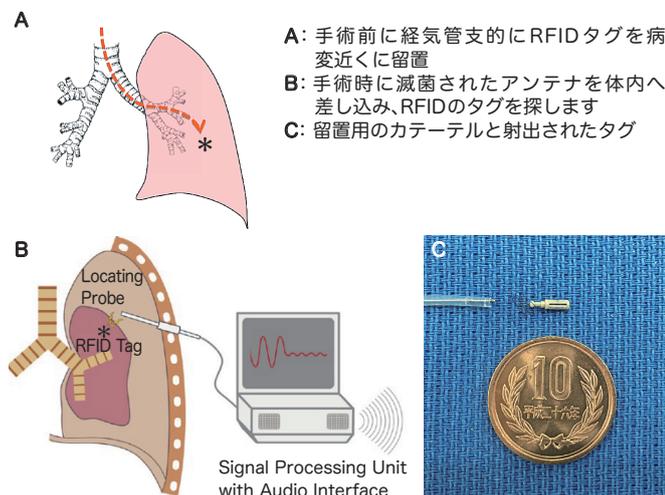


図1 SuReFlInD™の仕組み



図2 実際の手術時画像

アンテナを目標のRFIDタグに近づけると音と画面で分かるようになってい

- 1) Takahata H, et al. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012; 2012: 183-6.
- 2) Kojima F, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147: 1384-9.
- 3) Yutaka Y, et al. Surg Endosc. 2017; 31: 3353-62.
- 4) Yutaka Y, et al. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 30: 230-7.
- 5) Kojima F, et al. Surg Endosc. 2014; 28: 2752-9.



# 脊髄損傷治療のための 自己骨髄間葉系幹細胞の実用化

## 「先駆け審査指定制度」(再生医療等製品)の承認第1号に

札幌医科大学の本望修教授と山下敏彦教授を中心とする研究グループは、脊髄損傷の患者さんを対象とした医師主導治験を実施し、「自己骨髄間葉系幹細胞(治験薬識別コード:STR01)」が脊髄損傷に伴う神経症候および機能障害に対して一定の治療効果と安全性を示すことを確認しました。この結果をもとに製造販売承認申請を行い、2018年12月に厚生労働省より「条件及び期限付」で承認を取得しました。

### 取り組み

脊髄損傷の患者さんは日本に10万人以上存在し、毎年5,000人以上が新たに発生しています。比較的若年で受傷する患者さんも多く、重い後遺症が残ったまま、その後の長い人生を過ごす場合が多いといわれています。

現在の標準治療としては、脊髄損傷の程度を可能な限り軽減するための受傷後急性期に行われる手術療法と、その後の残存した神経機能に対するリハビリテーションのみであり、損傷した脊髄を修復し、喪失した神経機能の改善を目的とする治療法はありません。したがって、再生医療により損傷した脊髄を修復し、喪失した神経機能の回復を促進するなどの新しい治療法の開発が強く望まれてきました。

そこで研究グループは、患者さんの骨髄液より採取した自己骨髄間葉系幹細胞(図1)を体外で培養・増殖し、脊髄損傷の患者さんの静脈内に投与する細胞療法の医師主導治験を2013年12月より札幌医科大学附属病院において開始しました(図2)。また、2016年2月には厚生労働省より、再生医療等製品の先駆け審査指定制度\*の対象品目の指定を受けました。

### 成果

2017年2月に終了した医師主導治験の結果、脊髄損傷の患者さん13例のうち12例で投与後220日目に神経学的および機能学的分

類の基準であるASIA機能障害尺度で1段階以上の改善が見られ、喪失した神経機能の回復などの治療効果が推定されました。重篤な有害事象の発現はなく、安全性も確認されました。

この結果を受け、共同開発企業であるニプロ株式会社が2018年6月に製造販売承認申請を行い、2018年12月28日付で厚生労働大臣より、再生医療等製品「自己骨髄間葉系幹細胞(治験薬識別コード:STR01)」の製造販売が「条件及び期限付(7年)」で承認されました。これは先駆け審査指定制度で指定された再生医療等製品としては最初の承認品目となります。

現在はステミラック注®として薬価基準に収載され、患者さんの治療が開始されています。

### 展望

承認後7年の間に治療実績を積み重ねることで、本製品の有効性等を明らかにし、「条件及び期限付」ではない承認が得られるように研究を進めていきます。また、自己骨髄間葉系幹細胞は脊髄損傷のみならず、多くの神経系疾患への応用が可能と考えられるため、本製品の適応拡大のための基礎・臨床研究を継続して行い、将来はより多くの患者さんの治療に使用されることが期待されます。

本邦における再生医療等製品の早期実用化の先駆けとして、今後も最先端の再生医療研究を推進していきます。



図1 骨髄間葉系幹細胞

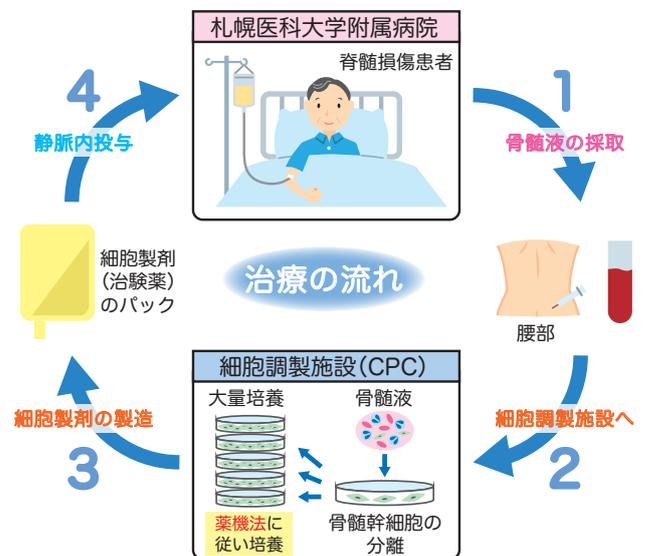


図2 自己骨髄間葉系幹細胞による治療の流れ

\* 先駆け審査指定制度:対象となる疾患の重篤性など、一定の要件を満たす画期的な新薬などについて、開発の早期段階から対象品目に指定し、薬事承認に関する相談・審査で優先的な取り扱いをすることで、承認審査の期間を短縮(通常の承認審査期間の約半分)することを目的とした制度。



# ヒトiPS細胞から 臨床レベルの血小板の大量調製に成功

## 生体内の血液乱流の模倣が巨核球から血小板の生成を促進

京都大学の江藤浩之教授を中心とする共同研究グループは、ヒトiPS細胞から輸血用の血小板を大量に調製する技術を開発しました。骨髄や血管内において発生する物理的な乱流が血小板生成の鍵であることを突き止め、乱流を発生する培養装置を開発しました。この装置を用いてiPS細胞由来の巨核球(血小板の前駆細胞)から止血が正常に行われる血小板を大量(1千億個以上)に調製することが可能になりました。

### 取り組み

輸血は最も身近な移植療法ですが、輸血用血液は献血に依存しており、将来的には工業的な大量生産が期待されています。輸血用血液の一つである血小板は、活性化により凝固して出血を止める働きがあります。江藤教授らは血小板の大量生産を目指し、iPS細胞から自己複製が可能な巨核球を誘導することに成功しています。次のステップとして、巨核球から正常に働く血小板を大量(1千億個以上)に生成する課題がありました。

### 成果

生体内では、巨核球から血小板の生成は骨髄や血管内で行われています。江藤教授らは、マウスの骨髄中で血小板が生成される瞬間の巨核球の様子や血流を観測し、血流中で乱流が発生するときに血小板が生成され、乱流が発生していないときには血小板が生成されないことを発見し、血液乱流の発生が血小板生成の鍵であることを突き止めました(図1)。

そこで、乱流を発生することができる縦型培養装置を開発し、巨核球から血小板を効率よく生成する培養条件を検討しました。0.3Lと2.4Lの培養装置を用いて、乱流エネルギー<sup>\*1</sup>、渦度<sup>\*2</sup>、せん断応力、せん断歪速度<sup>\*3</sup>の物理パラメーターを調べると、乱流エネルギー

とせん断応力が血小板生成に相関することが分かりました(図2)。次に8Lの培養装置を用いて、最適化された乱流エネルギーとせん断応力で血小板生成を行うと、約1千億個の血小板が得られ、異なるドナー由来の3つの巨核球細胞株で再現性が確認されました。培養装置で作製した血小板を試験管内で活性化すると、凝集が確認されました。また、作製した血小板を動物モデル(マウス、ウサギ)に輸血すると、献血由来の血小板と同様に生体内を循環して止血が正常に行われることを確認しました。

さらに、乱流によって巨核球から血小板が生成されるメカニズムを細胞レベルで調べました。その結果、巨核球からIGFBP2、MIF、NRDCという可溶性因子が放出され、血小板生成を促進していることが分かりました。

### 展望

培養装置の開発や物理パラメーターの同定、血小板生成のメカニズムの一部解明は、今後、大規模な血小板生産のための培養装置の開発、そして工業レベルでの血小板生産に役立ちます(図3)。本研究成果の臨床応用として、「血小板輸血不応症を合併した再生不良性貧血」の患者さんを対象とするiPS細胞由来血小板の自己輸血に関する臨床研究が、2018年9月、厚生科学審議会再生医療等評価部会にて了承されました。

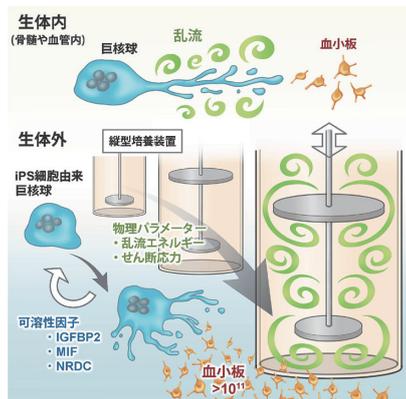


図1 血小板生成の仕組み

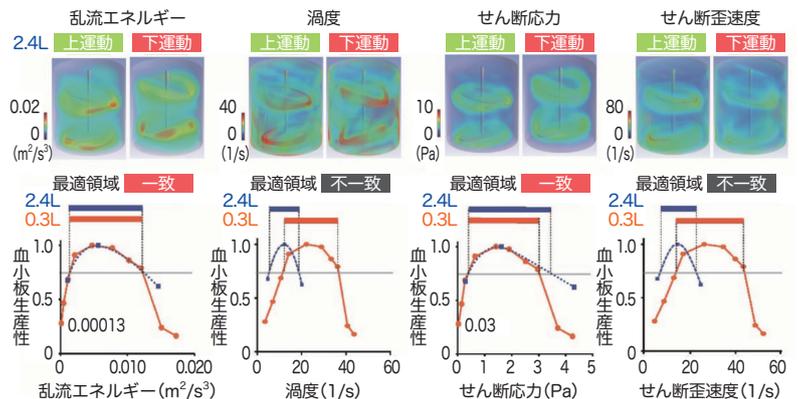


図2 培養装置の物理パラメーター検討

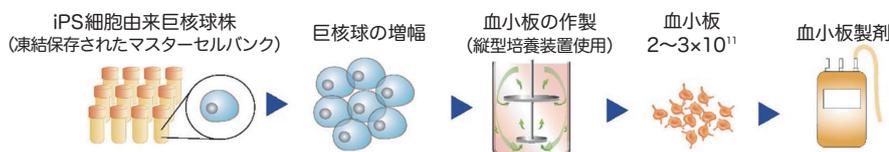


図3 血小板製造のプロセス

\*1 乱流エネルギー：動きが不規則に絶えず変動している乱れた状態の流れを乱流という。乱流エネルギーとは流れの乱れの強さを表す。\*2 渦度：流れの回転をベクトル量で示したもの。\*3 せん断応力・せん断歪速度：流体の平行方向をはさみ切るような作用をせん断という。せん断応力は、せん断の物理量を力で示したもの、せん断歪速度は、単位時間当たりの流体が変形する割合を表す。

オールジャパンでの  
医療革新プロジェクト

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

疾病克服に向けたシステム  
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



# 国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業

## 企業ニーズに基づく原料供給体制の構築と課題解決への取り組み

国内医療機関からの産業利用可能なヒト(同種)体性幹細胞原料の安定的な供給の実現を目指し、医療機関または医療機関からの原料提供を支援する仲介機関が、製薬企業等へ細胞原料を供給する体制の構築に取り組んでいます。また、本事業に併走して有識者委員会を設立し、倫理的課題や社会的受容性等について議論していくとともに、本事業内で整備された仕組み等の情報を公開することで、再生医療産業の発展への寄与を目指しています。

### 取り組み

本事業は2018年度より開始し、国内医療機関からヒト(同種)体性幹細胞原料(以下、細胞原料)を安定的に供給するために、体制の整備をモデル的に実証しています。本事業を通して細胞原料の供給にかかる課題を克服し、自立的に持続可能な供給体制を構築することを目標としています。

モデル事業A(図1)では、医療機関が主体となり製薬企業等への細胞原料を供給する体制を構築して、細胞原料の供給を実証しています。モデル事業B(図2)では、仲介機関を主体として仲介機関が医療機関を支援して、医療機関から製薬企業等へ細胞原料を供給する体制を整備し、細胞原料の安定的な供給の実現を目指しています。ヒト他家細胞の再生医療等製品への利用は、ドナーからの同意に基づき寄託される細胞原料に由来することもあり、法律を遵守し倫理的な観点に配慮し、社会的な透明性や受容性が高い体制で行う必要があります。そのため、本事業では、これらの課題を議論する有識者委員会を設立し、各事業者が直面する課題について議論し研究開発の推進に役立てるとともに、後継事業者に有用となる情報を社会へ発信するなど、再生医療産業の発展につなげるための取り組みを行っています。

なお、本事業は、「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」に含まれるプログラムであり、2018~2020年度の3年間で研究開発期間として予定しています。

### 成果

本事業では、モデル事業A/Bの各2機関が、それぞれの特徴を活かしながら、細胞原料の供給体制の整備を進めています。細胞原料の安定的な供給の実現を目指し、商用利用可能な細胞原料取得のためのインフォームドコンセント(IC)説明文書の作成、情報管理体制の整備、原料使用企業との提携、契約体制の検討、社会的な受容性向上のための取り組みなど、着実に成果をあげています。併走する有識者委員会においては、2017年度に商用利用に対応したIC説明文書例を含む「平成30年度 ヒト(同種)体性幹細胞の安定供給実現に向けた検討委員会 成果報告書」を作成し、AMEDホームページに公開しました。

### 展望

各事業者は製薬企業等との連携を進めながら、将来的な自立的運営を見据えた細胞原料供給体制の整備をさらに推進していくことが期待されます。

有識者委員会においては、事業者や企業からのニーズや課題を反映しつつ、細胞原料の産業利用における透明性の確保や自立的運営に関する議論を継続していきます。2019年度は、細胞原料の供給に関するガイダンスの作成を開始し、社会への情報発信にもさらに注力していきます。

医療機関が、企業へのヒト(同種)体性幹細胞原料の供給体制を構築する



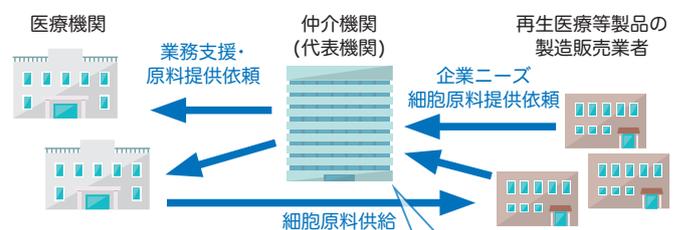
事業内容: 医療機関内の協力体制、産業利用可能な原料提供に関するIC整備、倫理審査、細胞やドナーの情報管理、標準作業手順書に基づいた工程管理、原料供給の実費算定、自立運営体制構築、企業への原料供給実証など

#### ■ 実施機関

研究開発課題名	研究代表機関	研究開発代表者
周産期付属物由来細胞の安定供給モデルの構築	東京大学医科学研究所	長村 登紀子
琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築	琉球大学	清水 雄介

図1 モデル事業A:医療機関が主体

医療機関を支援し、企業への原料供給を仲介する機関が、企業へのヒト(同種)体性幹細胞原料の供給体制を構築する



事業内容: 複数の医療機関のニーズに沿った支援体制構築(IC整備、倫理審査支援、長期の情報管理、原料輸送手配など)、複数の企業への対応、自立運営体制構築、企業への原料供給実証など

#### ■ 実施機関

研究開発課題名	研究代表機関	研究開発代表者
同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	井家 益和
商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築	国立成育医療研究センター	梅澤 明弘

図2 モデル事業B:仲介機関が主体



# iPS細胞を用いたパーキンソン病に対する細胞移植治療の医師主導治験がスタート

## 世界初、iPS細胞を用いたパーキンソン病患者への再生医療

京都大学の高橋淳教授を中心とする研究グループは、iPS細胞から誘導したドパミン神経前駆細胞を直接脳内に移植することによって、パーキンソン病の症状を改善させる治療法を開発し、その安全性と有効性を検討するための医師主導治験を開始しました。これはiPS細胞を用いた世界初の治験となり、2018年10月に第1例目の手術が行われ、計7例をそれぞれ2年間の予定で観察します。

### 取り組み

パーキンソン病とは、ドパミンを産生・分泌する神経細胞(ドパミン神経細胞)が進行性に減少し、手足の震えやこわばりなどの運動機能障害が起こる神経難病です。病気の初期には薬剤の治療効果が見られますが、病気の進行とともにその効果は減弱し症状改善が難しくなります。これは、薬剤が脳内のドパミン神経細胞に作用していることを示しています。そこで研究グループは、iPS細胞からドパミン神経細胞を作りこれらを脳内に移植することで脳内のドパミン量を増やし症状を改善させる方法を開発してきました。iPS細胞を利用する利点の一つは自家移植(自分の細胞を自分に移植する)ができることですが、現時点では多くの費用と時間がかかるために現実的ではありません。そこで今回の治験では、京都大学iPS細胞研究所(CiRA)で樹立された、健康人由来の細胞を用いて他家移植(他人の細胞を移植する)を行います。一度に多くの細胞を準備することができるので、一人当たりのコストと手間を大幅に削減できますが、免疫を抑制する必要があります。

### 成果

研究グループはこれまでにヒトES細胞やヒトiPS細胞を用いて、①ドパミン神経細胞が分化誘導できること、②誘導したドパミン神経細胞がパーキンソン病モデル動物の脳に生着して行動改善を来し得ること、③誘導したドパミン神経細胞を高度に濃縮できることを明らかにしてきました。本製法では、移植後に増殖する可能性のある細胞は濃縮過程で除去されるため、高い安全性と有効性が期待できます。

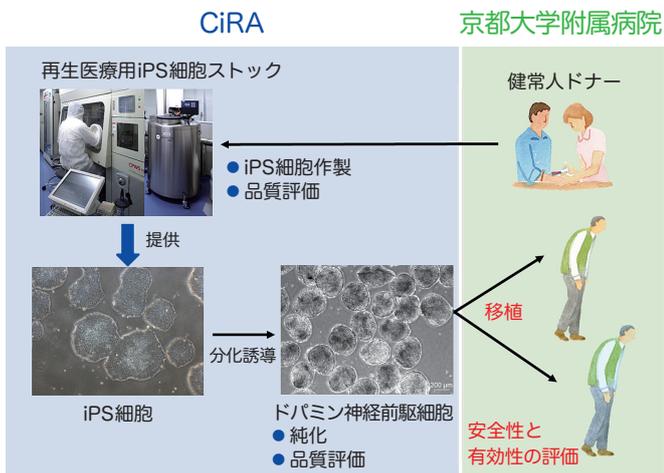


図1 医師主導治験の概要

本製法で作製したドパミン神経前駆細胞を治験と同様のプロトコールでカニクイザルのパーキンソン病モデルに移植し2年間観察したところ、行動解析では症状の改善が確認され、脳の画像解析や組織学的解析ではドパミン神経細胞の生着と安全性が確認されました。

研究グループはこれらの結果に基づき、実際の臨床で用いるiPS細胞株を用いて安全性と有効性を検討する非臨床試験を行いました。がん関連遺伝子に異常がないことや免疫不全マウスへの移植で腫瘍形成が認められないことなど多くの結果が得られ、患者に移植する細胞の安全性と有効性を確認しました。

### 展望

治験の対象はパーキンソン病の患者、中でも薬物治療による症状のコントロールが難しくなった症例です。ただし、細胞移植の目的はあくまでもドパミンの補充であり、ドパミンに対する反応が失われ重症化した患者は対象になりません。

治験は京都大学医学部附属病院で行われます(図1)。対象患者は7名であり、それぞれ移植後に定期的な行動評価と画像評価を行い、2年間にわたり経過観察します。安全性の評価が主目的であり、有害事象、特に移植片増大の有無について評価します。有効性については、世界的な症状評価の指標であるMDS-UPDRSやオン・オフ時間(身体を動かせる時間、動かない時間)などを評価します。手術は定位脳手術の手法を用い、頭蓋骨に小さな穴を開け、そこから細い針を通してドパミン神経前駆細胞を正確に移植します(図2)。この治験で細胞移植の安全性が確認され、かつ有効性を示唆する結果が得られれば、さらに多くの症例を重ねて、標準治療となることを目指します。パーキンソン病で寝たきりになる患者をゼロにすることが目標です。

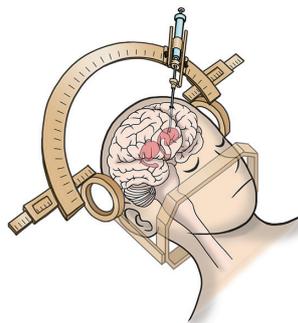


図2 定位脳手術による細胞移植

- ①全身麻酔下に両側穿頭術を行う
- ②左右の被殻に、約240万個ずつ合計約500万個の細胞を移植
- ③タクロリムス(免疫抑制剤)を1年間投与

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病克服に向けたグロ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

脳と心臓の健康大園実現プロジェクト

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



# 東北メディカル・メガバンク計画で「日本人基準ゲノム配列」初版JG1を公開

## 従来よりも精密かつ正確な日本人のゲノム解析が可能に

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) は、日本人ゲノム解析のひな型となる「日本人基準ゲノム配列」の初版JG1を作成し、日本人多層オミックス参照パネル (jMorP) (<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/>) で完全公開しました。このJG1は日本人3名のゲノム配列を基に複数の方法を組み合わせることで精密に決定されました。JG1を用いることで、高精度の全ゲノム解析が可能となり、これまで未特定だった遺伝性疾患の原因究明やがんを引き起こす遺伝子の同定などが期待されます。

### 取り組み

ゲノム医療の推進には正確なゲノム解析が重要であり、基準となるゲノム配列に対して、調べたい個人との差を検出する方法がよく用いられています。これまで基準となるゲノム配列は、ヨーロッパ系とアフリカ系の集団を祖先に持つゲノムを基に作成された「国際基準ゲノム」が主流でしたが、対象が日本人の場合には解析困難な箇所 (難読領域) があり、本来あるべき違いが検出されなかったり、誤検出などの問題点が指摘されたりしていました。また、遺伝性が強く疑われる疾患の約半数は、原因となる遺伝子の同定ができておらず、これは全ゲノム解析の精度が十分でないことが要因の一つと考えられます。

このような問題点の克服を目的として、難読領域を含めた日本人の全ゲノム配列を解読するとともに、国際基準ゲノムの影響や個人によって異なる希少な配列バリエーションの影響を排除するため、日本人3名に由来するゲノム配列を基に複数の方法を組み合わせることで高精度に統合した「日本人基準ゲノム配列」の構築に挑戦しました (図1)。

きなかった領域を補い合せて、3者の配列を統合しました。その後、3者で異なる部分は多数派の配列を採用し、一個人に由来する配列バリエーションを取り除いて最後に、既知の遺伝地図等の情報を用いて配列スカフォールドとヒト染色体との対応付けを行い、日本人基準ゲノム配列JG1を完成させました。このようにして構築したJG1が、上述の本来あるべき違いが検出されなかったり、誤検出といった問題点の解決に寄与するかを「国際基準ゲノムGRCh38」とJG1で比較検討しました。その結果、国際基準ゲノム配列には日本人集団には見られない配列バリエーションが24万6,464カ所で見られるのに対し、JG1ではそのうちの24万1,500カ所を日本人の大多数に見られるアレルに置換していることが分かりました (図2)。これは、JG1を利用すれば日本人の次世代シーケンシング解析において短鎖リードの当てはめや配列バリエーション検出エラーを劇的に減らし、より精密で正確なゲノム診断を可能にすることを示唆するものです。一塩基多型に限らずより大きな構造バリエーションについても、多数派への置換を行っており、国際基準ゲノム配列を用いた解析に存在するバイアスを取り除くことが期待されます。

### 成果

出身地域が異なる3名の日本人男性の全ゲノム配列の決定を行いました。ゲノムを1万塩基対程度の比較的長い単位 (長鎖) で解読できる長鎖リードと、解読したゲノム配列間を結合するためのオプティカルマッピング\*1という2種類のゲノム解読技術を用い、さらに短鎖技術による次世代シーケンシング解析で解読エラーを除き、高精度な配列スカフォールド\*2を作成しました。その上で、メイトペアライブラリー技術\*3を利用して3者間で解読で

### 展望

JG1は、現在主流の一つである短鎖技術による次世代シーケンシング解析を、日本人を対象として行う場合に、国際基準ゲノム配列の代わりに利用することができます。具体的には、①小児の希少疾患の原因解明、②日本人全ゲノムリファレンスパネルの再構築、③がんゲノムエクソーム解析への応用、④ヒトゲノム突然変異率の推定への利用が考えられます。



図1 JG1構築の概要

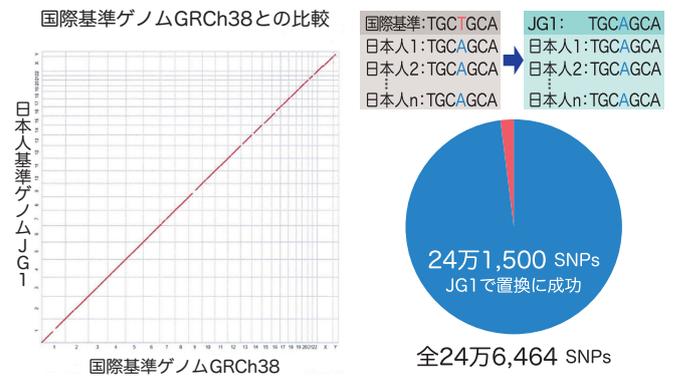


図2 JG1の配列連続性と多数派バリエーション

\*1 オプティカルマッピング: 特定の塩基配列に施した蛍光ラベル間の距離を観測し、物理地図を作成することで、シーケンサーで解読した配列を整列させる技術。  
\*2 配列スカフォールド: 物理地図や遺伝地図等により隣接することが判明した配列間を、未解読を意味する連続するNNN...Nで連結した塩基配列。  
\*3 メイトペアライブラリー技術: 本技術と短鎖技術との併用により数千から一万余塩基のDNA断片の両端の塩基配列情報を正確な向き情報とともに取得することができる。

オールジャ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  
疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト  
シヤパンキャンサーリサーチプロジェクト  
脳と心臓の健康大冒険プロジェクト  
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



# ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業における先端ゲノム研究開発

## 生活習慣病等の疾病克服に向けたゲノム情報からのアプローチ

本事業では、複数の遺伝子多型が相互に関係したり、環境要因(ライフスタイル・行動など)の影響を受けたりするなど、多因子が関わり得る一般的な疾患を対象とした研究を推進しています。ゲノム等の情報や環境要因が疾患の発症にどのように影響を及ぼしているかを解明し、バイオマーカー候補や治療技術シーズの探索・発見を通して、疾患発症の予測法の確立と、遺伝要因や環境要因を考慮した個別化医療(診断、治療および予防)の実現を目指します。

### 取り組み

本事業では10課題の研究テーマを実施しており、糖尿病や精神疾患などを対象とした疾患研究からゲノム解析手法の開発に至るまで、多方面からゲノム医療の実現に向けた研究を行っています(表1)。また、本事業で得られたデータはAGD(AMEDゲノム制限共有データベース)などを通じて、積極的にシェアリングを行っています。

### 成果

#### ■ 日本人集団の2型糖尿病に関する新たな28遺伝子領域を発見(東京大学・門脇孝特任教授)

20万人規模の日本人集団の遺伝情報を用いた解析により、2型糖尿病に関する新たな28遺伝子領域を発見し(図1)、2型糖尿病の発症と関連を認めるバリエーションを新たに同定しました。将来的には糖尿病の発症予測・発症前予防の応用につながる事が期待されます。その一つが、糖尿病治療薬の標的分子であるGLP-1受容体のバリエーションであり、個人ごとのインクレチン薬の薬剤反応性マーカーの開発につながる可能性があります。

#### ■ パーキンソン病の新たな治療薬候補を同定(東京大学・戸田達史教授)

ゲノム解析の結果と薬剤データベースやタンパク質間相互作用の

表1 実施中の研究開発課題(10課題)

研究開発課題名	研究代表者(所属機関)
糖尿病の遺伝・環境因子の包括的解析から日本発次世代型精密医療を実現するプロジェクト	門脇 孝(東京大学)
精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究	薮田 泰誠(理化学研究所)
ヒトゲノムDe Novo情報解析テクノロジーの創出	森下 真一(東京大学)
多因子疾患の個別化予防・医療を実現するための公開統合ゲノム情報基盤の構築	山本 雅之(東北大学)
精神疾患のゲノム医療実現に向けた統合的研究	加藤 忠史(理化学研究所)
日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用	徳永 勝士(国立国際医療研究センター)
パーキンソン病に対する真の意味のオーダーメイド治療を目指した研究	戸田 達史(東京大学)
先進的シーケンス情報解析技術基盤の開発	藤本 明洋(東京大学)
マルチオミクス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現	小室 一成(東京大学)
精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立	柏原 直樹(川崎医科大学)

(2019年9月現在)

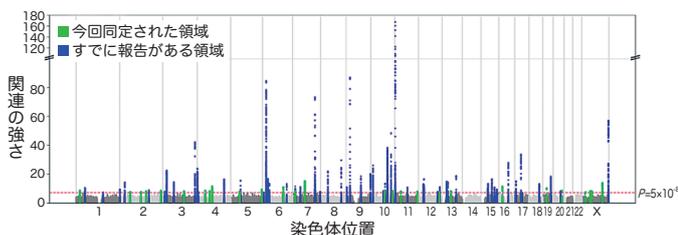


図1 日本人集団の2型糖尿病の遺伝情報を用いた解析

データベースを活用することで、パーキンソン病の新たな治療薬候補として悪性黒色腫の薬(ダブラフェニブ)を同定し、ダブラフェニブが培養細胞やマウスのパーキンソン病モデルにおいて実際に神経保護効果を示すことを、世界で初めて証明しました。今後、パーキンソン病の進行を抑制する研究が進むことが期待されます(図2)。

#### ■ 37番目の新たなヒト血液型「KANNO」の特定

(国立国際医療研究センター・徳永勝士プロジェクト長)  
血液型は血球の表面などにある抗原によって決まり、ABO血液型、Rh血液型など36種類の分類方法が認定されています。今回、KANNO抗原という既知の血液型と一致しない血液を持つヒトの全ゲノム解析を行うことで、その血液型抗原の原因変異を同定し、KANNOが37番目の新たな血液型であることを明らかにしました。これは日本の研究グループが原因を特定した初めての血液型であり、国際輸血学会から血液型「KANNO」として認定を受けました。

#### ■ 双極性障害におけるミトコンドリアとセロトニンの関係の解明(理化学研究所・加藤忠史チームリーダー)

双極性障害患者の中に、ミトコンドリア病の原因遺伝子(ANT1)に変異を持つ患者を見だし、脳のみにも本遺伝子の変異を持つマウスを作製・解析した結果、セロトニン神経細胞の活動が亢進していることを発見しました。これによって、双極性障害においてミトコンドリアの機能障害とセロトニン神経伝達の変化という、二つの病態経路をつなぐメカニズムを初めて解明しました。双極性障害の新たな診断法・治療法の開発への貢献が期待されます。

### 展望

多因子疾患研究においては、ゲノム情報だけでなくオミックス情報や詳細な臨床情報を含めた多種多様な情報から治療や創薬の標的分子を導き出すための技術開発が求められています。既存の枠にとらわれず自ら考案し自ら研究を率いる若手データサイエンティストの育成にも取り組みます。

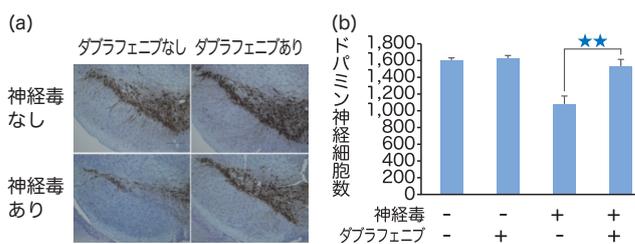


図2 パーキンソン病モデルマウスにおけるダブラフェニブの神経保護効果

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病克服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



# 我が国のゲノム医療実施体制の構築に向けた臨床ゲノム情報統合データベースの整備

## 日本人集団の疾患関連バリエーションを集積し世界に向けて発信

ゲノム医療の実現化には、日本人における遺伝子変異・多型(遺伝子型)が疾患の発症(表現型)とどのように関連付けられるかを集積したデータベースが必要です。希少・難治性疾患、がん、感染症、認知症・感覚器を対象に、全国レベルで症例を収集し大規模なゲノム解析を実施できる体制を整備するとともに、見いだされた疾患関連バリエーション情報を疾患横断的に集積した統合データベースMGeND(Medical Genomics Japan Variant Database)を構築し公開しました(<https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/>)。

### 取り組み

ゲノム医療においては、クリニカルシーケンス\*1の結果で得られた多数のバリエーション\*2の中から、本当に病態に関連するわずかなバリエーションを見つけ出す必要があります。この作業は干し草に埋もれた針を探す作業に例えられています。この困難な作業を効率化しなければ、ゲノム医療の実現はありません。臨床ゲノム情報統合データベース整備事業(2018~2020年度)では、日本人集団においてこれまで発見された疾患関連バリエーション情報を集積し、公開する統合データベースMGeNDを開発しました(図1)。MGeNDはゲノム診断時に参照する情報源(リファレンス)として活躍します。本事業は、希少・難治性疾患、がん、感染症、認知症・感覚器の疾患領域における専門家が集結して実施しています(希少・難病: 東京大学・辻省次教授、慶應義塾大学・小崎健次郎教授、がん: 国立がん研究センター・中釜斉理事長、東京大学・宮園浩平教授、京都大学・武藤学教授、名古屋医療センター・堀部敬三臨床研究センター長、感染症: 国立国際医療研究センター・溝上雅史プロジェクト長、京都大学・松田文彦教授、国立感染症研究所・俣野哲朗センター長、認知症: 大阪市立大学・森啓教授、感覚器: 信州大学・宇佐美真一教授、システム開発: 京都大学・奥野恭史教授)。

ゲノム解析の結果は、ゲノム医療の実現につながる多数の成果が見られました。例えば、多種進行がんを対象とした「NCCオンコパネル」は、先進医療Bの評価を経てコンビネーション医療機器として製造販売承認を取得後に保険収載され、がんゲノム情報管理センターの開設につながりました。

突然変異だけでなく染色体のコピー数変化、遺伝子融合、発現量解析、エクソスキッピングが測定できる「Todayオンコパネル」は、先進医療Bを実施中です。難病領域では、若年発症型両側性感音難聴のパネル検査を保険診療に移行するとともに、1万症例を超えるクリニカルシーケンスと300例を超える確定診断を実施しました。感染症領域では、B型肝炎ワクチンの応答性に関わる遺伝的要因、慢性B型肝炎の感染から発がんに転化する遺伝的要因を解明しました。

### 展望

これまでMGeNDに格納された疾患関連バリエーションの大半はClinVar(米国国立衛生研究所)に登録がなく、東アジア人種に特徴的なバリエーションであると考えられます。日本人を含む東アジア人集団は世界の人口の2割を占めますが、ゲノム構造は欧米人やアフリカ人の集団とは明らかに異なっています。MGeNDは、日本人集団のゲノム情報を国際的に共有することにより、東アジア人集団の疾患ゲノム研究を推進するだけでなく、欧米人やアフリカ人の集団を対象とした疾患ゲノム研究にも大きく貢献します。実際に、日本人集団の疾患関連バリエーション情報の公開により、欧米人集団で疾患関連とされていたバリエーションが、人種特異的な良性なものであることが分かりました。MGeNDは、ClinVarと異なり、幅広い疾患のバリエーションを横断的に集積していることが特徴です。これまで難病として知られていたバリエーションががん症例にも存在する事例が見つかっており、新たな疾患研究を産み出す基盤としても期待されています。

### 成果

希少・難治性疾患、がん、感染症、認知症・感覚器を対象に、大学病院・高度先進医療機関および学会と連携して全国規模の研究体制を組織し、700を超える研究機関と連携して、8万症例を超えるゲノム解析を実施しました。この結果、20万件を超える日本人のバリエーション情報を得ることができました。これらの情報は順次MGeNDで公開されています。

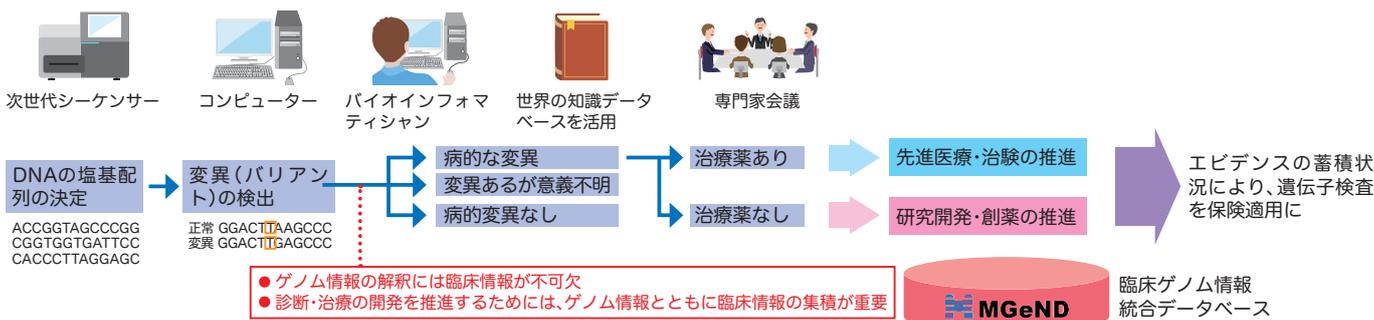


図1 統合データベースMGeNDの臨床現場における利用の流れ

\*1 クリニカルシーケンス: 疾患部位で起きている遺伝子変化を次世代シーケンサーを用いて解析し、その結果を利用して診断や治療の方針決定を行うこと。  
\*2 バリエーション: 遺伝子の多様性を意味する言葉で、遺伝情報を伝えるDNAの配列の一部が、何らかの原因で失われたり、組み換えられるなどして変化すること。



# ARID1A 遺伝子変異がんを対象に代謝を標的とした新たながん治療法を発見

## グルタチオン阻害がARID1A欠損がんにも有効であることを解明

国立がん研究センターの荻原秀明分野長を中心とする共同研究グループは、卵巣明細胞がんなどで高頻度に見られるARID1A 遺伝子に変異を生じた患者の代謝(メタボローム)を標的とした新たな治療法を見いだしました。ARID1A 遺伝子変異のあるがんは、抗酸化代謝物であるグルタチオンの量が少ないという弱点を発見し、グルタチオンを阻害する化合物APR-246などがARID1A欠損がんに対する抗腫瘍効果を示すことが分かりました。これらの化合物は正常細胞への影響が少なく、がん細胞に特異的に作用する効果の高い治療薬として期待されています。

### 取り組み

がん患者の遺伝子異常を調べることで、最適な治療法を選択するがんゲノム医療が進められています。特定のタンパク質の活性化をもたらす「活性化変異」のあるがんに対しては、活性化タンパク質に対する阻害薬が開発され、臨床現場で用いられています。しかしながら、多くのがんで見つかるのは遺伝子の機能を失わせるような「機能喪失性変異」です。遺伝子が活性化する場合は、活性化タンパク質を抑える薬を用いた治療ができますが、機能喪失性変異の場合は、このような治療ができないため、別の考えに基づく治療法が必要です。

ある遺伝子やタンパク質が欠損した場合に、それが原因で細胞に新しく弱点となる遺伝子やタンパク質が生じることがあります。この弱点となる遺伝子やタンパク質を阻害すると細胞が死んでしまう現象を「合成致死性」といい、これを利用した治療法(合成致死治療法:図1)は新しいがん治療の概念として大きく期待されています。

ARID1A 遺伝子は、さまざまな遺伝子の発現を促進するSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体の一員として働くタンパク質を作ります。ARID1Aタンパク質は、卵巣明細胞がんなどの女性特有のがんや、胃がんなどのアジア人に多いがんで欠損していることが知られており、これらのがんは進行すると治療が難しいことから、有効な治療薬が求められています。そこで、本研究ではARID1A欠損がんを対象とした合成致死治療法の開発を目指しました。

### 成果

ARID1A 遺伝子変異のあるがんは、抗酸化代謝物であるグルタチオンの量が少ないという弱点を発見し、グルタチオンやグルタチオン合成酵素を阻害する化合物が、ARID1A欠損がんに対する抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。

活性酸素種(ROS)は、呼吸などにより細胞に生じますが、過剰に

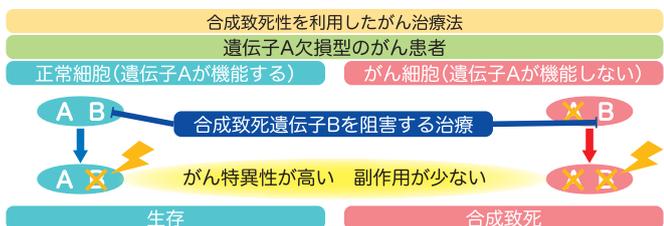


図1 合成致死治療法の仕組み

なるとDNAが傷つき、細胞は死んでしまいます。そのため、正常な細胞ではROSが増えすぎないように、グルタチオンがROSを除去しています。グルタチオンの原料となるシステインは、SLC7A11タンパク質によって細胞の中に運び込まれます。

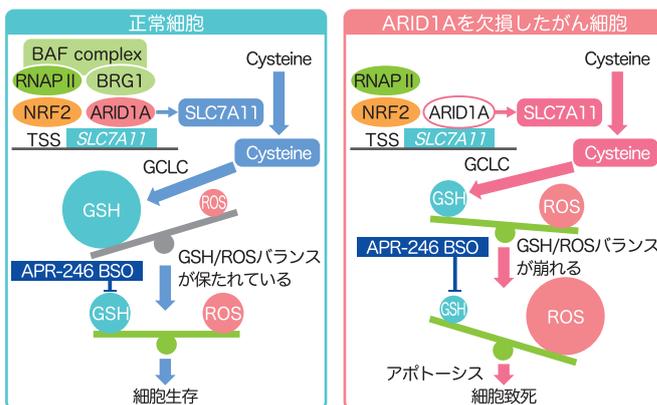
今回の研究では、ARID1Aタンパク質がSLC7A11遺伝子の発現を促すことを発見しました。ARID1A欠損がんでは、SLC7A11タンパク質の量が少なくなるため、グルタチオンの原料であるシステインの量が減少し、グルタチオンの量も少なくなります。その結果、ARID1A欠損がんにおいてグルタチオンやグルタチオンを作り出す酵素を阻害すると、容易にグルタチオンの量が減少してROSが過剰となり、がん細胞は死に至ります(図2)。つまり、ARID1A欠損がんでは、グルタチオンやその合成に関わるタンパク質が弱点(合成致死標的)であり、その阻害薬の開発によって高い治療効果が期待できます。

本研究において、グルタチオンを阻害するAPR-246やグルタチオン合成酵素を阻害するbuthionine sulfoximine(BSO)が、ARID1A欠損がんの治療に有望であることを初めて示しました。

### 展望

今回のがん治療法の提案は、ARID1A欠損細胞には正常細胞にはない「代謝(メタボローム)の弱点」があるという発見に基づいています。したがって、正常細胞への影響が少ないためがん細胞に特異的な効果の高い治療法となる可能性があります。

グルタチオンやグルタチオン合成酵素の阻害による治療法の確立や新しい薬剤の開発に取り組むことで、さまざまなARID1A欠損がんに対する有効な治療法の開発につながることを期待できます。



GSH:グルタチオン

図2 ARID1A欠損がんに対する合成致死治療法

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病克服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

脳と心臓の健康大綱実現プロジェクト

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



# 固形がんに対して高い治療効果を示す免疫機能調整型「Prime CAR-T細胞」を開発

## 固形がんに対する画期的ながん治療法の開発に活用

山口大学の玉田耕治教授らの研究グループは、免疫機能をコントロールする能力を付与した次世代CAR-T細胞(Prime CAR-T細胞)の開発に取り組んでおり、今回の研究では、IL-7と呼ばれるサイトカインとCCL19と呼ばれるケモカインの両方を同時に産生する能力を有するCAR-T細胞を新規に開発しました。

### 取り組み

研究グループは、免疫機能をコントロールする能力をCAR-T細胞\*に付与することで固形がんに対しても高い治療効果を発揮するという仮説に基づいて研究に取り組み、免疫機能調整能力を有する次世代型のCAR-T細胞である「Prime (Proliferation-inducing and migration-enhancing) CAR-T細胞」の開発に取り組んでいます。今回のPrime CAR-T細胞の研究では、IL-7と呼ばれるサイトカインとCCL19と呼ばれるケモカインの両方を同時に産生する能力を有するCAR-T細胞(7×19 CAR-T細胞)を開発しました(図1)。マウスモデルを用いた研究によって、7×19 CAR-T細胞は腫瘍内部にT細胞や樹状細胞の著しい浸潤を誘導し、投与を受けた宿主側のT細胞と協調して相乗的に極めて強力な抗がん作用を発揮することを証明しました(図2)。さらに7×19 CAR-T細胞の投与によって治療を受けたマウスには、がんに対する長期的な免疫記憶が形成されており、がんの再発を予防できる可能性も合わせて示されました。これらの結果から、Prime CAR-T細胞を用いる技術は、固形がんに対する画期的ながん治療法になることが期待されます。

### 成果

7×19 CAR-T細胞は、IL-7の効果によりT細胞の生存と増殖を促進し、CCL19の効果によりT細胞や樹状細胞のがん局所への集積を刺激することによって、従来のCAR-T細胞では効果の得られなかったマウス固形がんモデルに対して強力な治療効果を示しました。また、7×19 CAR-T細胞の治療効果には、投与したCAR-T細胞

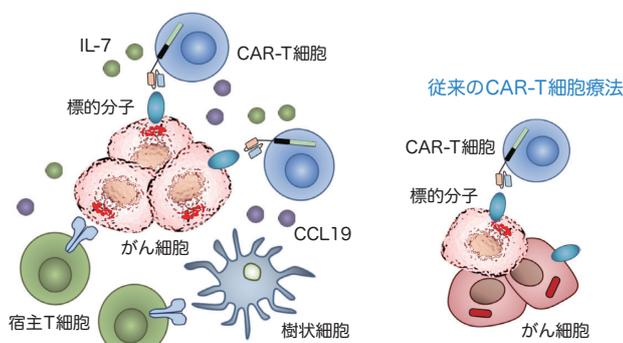
のみならず、投与を受けた宿主側の免疫細胞も協調して作用しており、がんに対する長期的な再発予防効果を誘導できることも明らかにになりました(図3)。

研究グループは、7×19 CAR-T細胞のように、免疫機能を調整する能力を有する次世代型CAR-T細胞を「Prime CAR-T細胞」と命名し、固形がんに対する画期的なCAR-T細胞療法として、山口大学発のベンチャー企業であるノイルイミュン・バイオテック株式会社と協力して開発に取り組んでいます。また、この成果に基づく特許は日本を含めた世界各国に出願されています。

### 展望

従来のCAR-T細胞は、がん細胞を直接殺す機能ばかりに注目が集まっています。しかし7×19 CAR-T細胞のようなPrime CAR-T細胞を用いる技術は、患者の体に元々備わっている免疫機能をコントロールして協調作用を起こす分子の「デリバリーシステム」としての役割も担っており、これまでのCAR-T細胞の概念を大きく変えるパラダイムシフトといえます。Prime CAR-T細胞を用いる技術は、これまで血液がんに関限り有効性が認められたCAR-T細胞療法の適応範囲を固形がんにもまで拡大させる、画期的ながん治療法につながることを期待されます。

今後、7×19 CAR-T細胞を含むPrime CAR-T細胞を用いる技術が実用化されることが期待されます。そのために、研究グループは山口大学発のベンチャー企業であるノイルイミュン・バイオテック社と協力し、がん患者に対するPrime CAR-T細胞の治療効果や安全性を評価するための臨床試験を開始できるよう、研究開発を進めています。



Prime CAR-T細胞はIL-7とCCL19を腫瘍局所で産生することにより、CAR-T細胞のみならず、宿主側のT細胞や樹状細胞の集積や活性化を誘導し、強力ながん治療効果を発揮する。

図1 Prime CAR-T細胞療法の仕組み

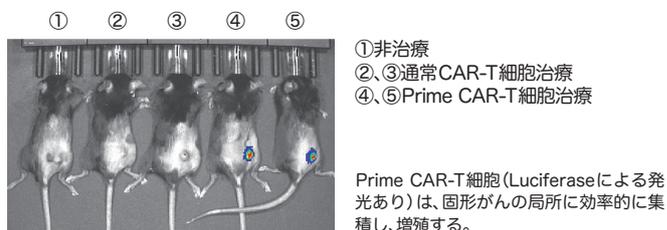


図2 Prime CAR-T細胞のがん組織への集積

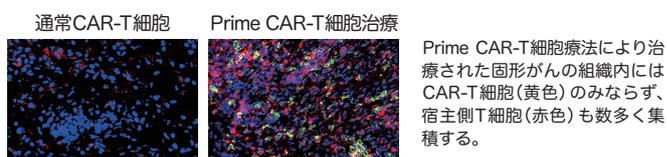


図3 Prime CAR-T細胞療法による宿主免疫反応の誘導

\* CAR-T細胞:免疫細胞の一種であるT細胞を患者さんから取り出し、遺伝子医療の技術を用いてCAR(キメラ抗原受容体)と呼ばれる特殊なたんぱく質を作り出すことができるようにしたT細胞。CARは、がん細胞などの表面に発現する特定の抗原を認識し、攻撃するように設計されている。



# 日本初の遺伝子組換え 抗がんウイルス製品の实用化

## 脳腫瘍に対するウイルス療法の医師主導治験で高い治療効果

東京大学の藤堂具紀教授を中心とする研究グループは、がん治療用ヘルペスウイルスG47 $\Delta$ を用いて膠芽腫患者を対象にした医師主導治験を行っています。その中間解析の結果、1年生存割合が92.3%であり、標準治療の1年生存割合15%と比較して非常に高い治療効果が確認されました。一方、G47 $\Delta$ 投与後に生じた副作用で最も頻度が高かったのは発熱であり、また、入院期間の延長が必要となった副作用も発熱のみであったことから、安全性の高い治療であることが示されています。本治験結果を基に、悪性神経膠腫を適応症としたG47 $\Delta$ の製造販売承認申請を行う予定です。

### 取り組み

神経膠腫は原発性脳腫瘍の約4分の1を占める代表的な悪性脳腫瘍であり、そのうち最も頻度が高く、また最も悪性度が高いのが膠芽腫です。手術後に放射線治療と化学療法を行ったとしても、生存期間中央値は診断から18カ月、5年生存率は10%程度で、治癒は極めて困難とされています。特に、最初の手術で全摘出できず放射線治療後にも腫瘍が残っている場合や再発した場合は、進行が早く有効な手段もないことから、新たな治療手段の開発が待ち望まれています。

がんのウイルス療法とは、がん細胞のみで増えることができるウイルスを感染させ、ウイルスが直接がん細胞を破壊する治療法です(図1)。がん細胞だけで増えるように設計された遺伝子組換えウイルスは、がん細胞に感染するとすぐに増殖を開始し、その過程で感染したがん細胞を死滅させます。増殖したウイルスはさらに周囲に散らばって再びがん細胞に感染し、がん細胞を次々に破壊していきます。一方、正常細胞に感染した遺伝子組換えウイルスは増殖できないような仕組みを備えているため、正常組織は傷つきません。G47 $\Delta$ は単純ヘルペスウイルス1型の3つのウイルス遺伝子を改変して作製した、がん治療用の遺伝子組換えヘルペスウイルスです(図2)。培養細胞や動物を用いた安全性や有効性の試験に加え、臨床試験に用いる治験薬の製造も東京大学医科学研究所内の施設で研究チームが自ら行い、世界に先駆けて日本で臨床開発を進めてきました。

### 成果

G47 $\Delta$ を初めてヒトに投与するfirst-in-man臨床試験は、2009年から、膠芽腫を対象とした臨床研究として東京大学で5年間実施され、脳腫瘍内への投与が安全であることが確認されました。そし

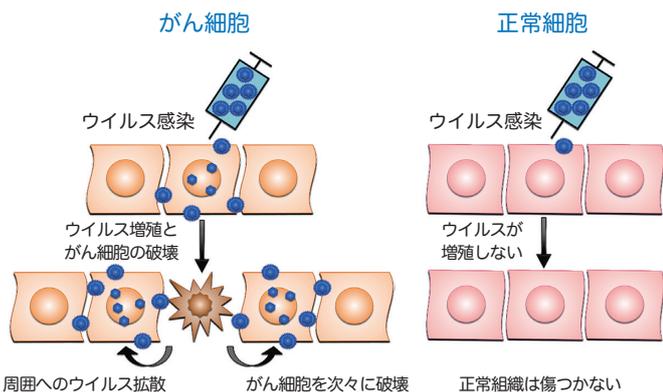


図1 がんのウイルス療法の仕組み

て今回、初期治療後に残存または再発した膠芽腫患者を対象として、G47 $\Delta$ の有効性を検討する医師主導治験(第II相)を実施しました。本治験は、放射線治療と化学療法(テモゾロミド)を行う標準治療に、G47 $\Delta$ を用いたウイルス療法を上乗せした場合に、生存期間が延長することを検討する治験デザインとなっています。30名の被験者を予定して2015年5月から被験者登録を開始しました。13名の被験者については、治療開始から1年経過した時点で中間解析を実施する治験実施計画となっており、2018年7月に中間解析が実施されました。その結果、主要評価項目である1年生存割合が92.3%を示し、標準治療の1年生存割合15%(他の複数の臨床試験結果から算出)に比べ格段に高く、G47 $\Delta$ の高い治療効果が確認されました。一方、中間解析の時点で、16名の被験者を対象に安全性の解析を行った結果、主な副作用は、発熱15名(93.8%)、嘔吐およびリンパ球数減少各8名(50.0%)、悪心7名(43.8%)であり、入院期間の延長が必要となった副作用も発熱2名(12.5%)のみでした。この中間解析の結果、本治験におけるG47 $\Delta$ の治療効果が認められたことを受けて、治験実施計画書に従い、独立したデータモニタリング委員会の勧告を経て、被験者登録を終了しました。

### 展望

本治験において、遺伝子組換えウイルスを用いたウイルス療法の有効性が、日本で初めて確認されました。本治験結果を基に、現在、悪性神経膠腫を適応症としたG47 $\Delta$ の製造販売承認申請の準備を行っています。

今回は、悪性神経膠腫を適応症としてG47 $\Delta$ の製造販売承認申請を行います。G47 $\Delta$ は他の固形がんに対しても有効であることが動物実験で示されていることから、今後さらなる適応拡大を目指します。

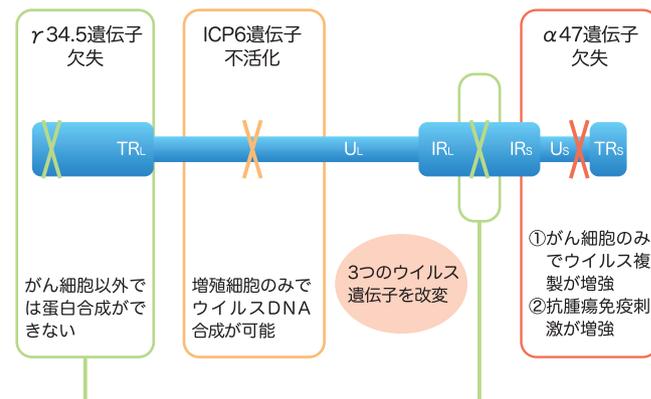


図2 G47 $\Delta$ のDNA構造

オールジャパンでの医療革新プロジェクト  
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



# 脳の深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システムAkaBLIの開発

## 霊長類動物に適用可能な高次脳機能をリアルタイムに可視化

理化学研究所の宮脇敦史チームリーダーらの共同研究グループは、ホタルが産生する化合物(基質)とタンパク質(酵素)をベースに新規の人工生物発光システムAkaBLI\*を開発し、生きた動物個体深部からのシグナル検出能を飛躍的に向上させました。

### 取り組み

生物発光は、基質(ルシフェリン)が酵素(ルシフェラーゼ)によって酸化されることで起こります。生物発光のバイオイメージングでは2種類のルシフェリン(coelenterazineとD-luciferin)が用いられています。coelenterazineは哺乳類動物の体内では不安定で、ルシフェラーゼに到達する前に分解されるか、酸化して光ってしまいます。D-luciferinはホタルなどの陸生生物の発光に認められるルシフェリンで、哺乳類動物の体内で安定に存在し、これとホタルルシフェラーゼFlucとの組み合わせ(ペア)が、*in vivo*バイオイメージングの世界標準として用いられています。

しかし、D-luciferinは、組織透過性が低く動物体内で不均一に分布してしまい、血液脳関門を通過しにくく腹腔内投与や経静脈投与で体内に送り込まれても、脳内で発現するルシフェラーゼまで到達しないという問題がありました。

この問題を解決するため、電気通信大学の牧昌次郎准教授らは2013年にD-luciferinの新規誘導体であるAkaLumineの合成に成功しました。AkaLumineは、動物体内で均一に分布し、組織透過性の高い赤色発光を示すという特長があります。

### 成果

本共同研究グループは、Flucに試験管内進化を施し、AkaLumineをさらに効率よく酸化する変異体を得ることを試みました(図1)。大腸菌コロニーの発現系を構築し、AkaLumine噴霧によるコロニー発光の明るさを指標にスクリーニングを繰り返し、最終的に28個のアミノ酸置換をFlucに入れてAkalucを開発しました。

動物個体のバイオイメージングにおいて、対象部位が深いほどAkaBLIの威力は増大し、マウスを用いた実験では肺や脳の深部で、従来法と比較して100~1,000倍のシグナル量の増加が確認されました。ウイルスベクターを使ってマウスやマーモセットの線条体の一部の神経細胞にAkalucを発現させ、腹腔内にAkaLumineを投与したところ、頭表面で検出される発光シグナルを無麻酔・自由行動下で毎秒数十枚の速度でリアルタイムに観察することができました(図2)。

さらに、AkaBLIを使えば、同一マウス個体で、新奇環境探索に伴う海馬神経群の興奮を可視化し長期的に反復追跡できることを証明しました。また、マウスの尾静脈から腫瘍細胞を多数注入すると肺毛細血管にトラップされる現象に注目し、従来法が何万個もの腫瘍細胞注入を必要とするのに対して、AkaBLIでは1細胞のトラップで十分に可視化できることを証明しました(図3)。

### 展望

生物発光*in vivo*バイオイメージングの利点は、非侵襲性にあります。さらにAkaBLIでは、発光シグナルが極めて明るい点から無麻酔かつ自由行動下でのシグナル追跡が可能となります。AkaBLIを基にカルシウムプローブなどの機能プローブが実用的に開発できれば、社会行動関連の脳活動を含めた高次脳機能をより自然な状況で調べることができそうです。脳以外の組織や器官においても、AkaBLIの適用が増えると考えられます。共同研究グループはAkalucの発現系を多様に進展させており、今後、少数の腫瘍細胞や幹細胞から生着、増殖、転移などの動態を高感度かつ定量的に観察することが期待されます。

Fusion of fluorescence and luminescence

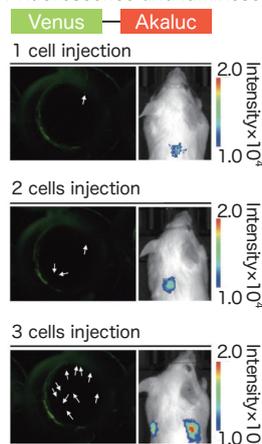


図3 マウス静脈から注入した腫瘍細胞の肺トラップの可視化

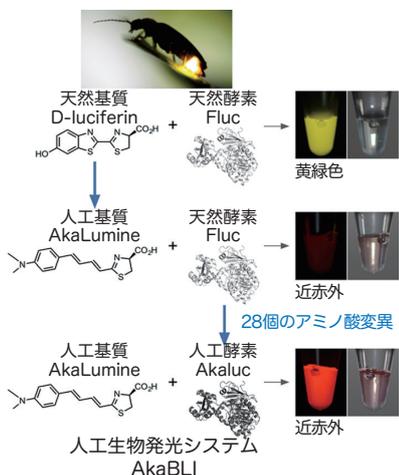


図1 ホタル生物発光システムの進化



図2 線条体が光る動物

\* AkaBLI: 2013年に開発した人工基質AkaLumineと、AkaLumineに合わせて開発した人工酵素Akalucで構成

オールジャンでの医療機器開発プロジェクト  
オールジャ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  
疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト  
シャパン・キャンサーリサーチプロジェクト  
脳と心臓の健康大画実現プロジェクト  
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



# 血液検査でアルツハイマー病変を 発症前に検出

## 脳内のアミロイドβ異常蓄積を高精度に捉える血液検査法を開発

国立長寿医療研究センターの中村昭範室長らの研究グループは、島津製作所と共同で、脳内アミロイドβ(Aβ)異常蓄積を高精度に捉える血液検査法の開発に成功しました。アルツハイマー病では発症の20~30年も前からAβの蓄積が始まりますが、従来これを捉えるにはPET検査や髄液検査が必要でした。今回、低コストで安全な血液検査でAβの蓄積が確認できたことにより、アルツハイマー病の治療薬や予防法の開発に大きく貢献するものと期待されます。

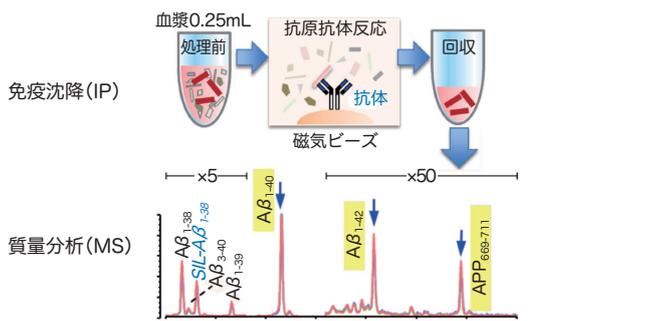
### 取り組み

認知症の過半数を占めるアルツハイマー病の根本的な治療法や予防法の開発はいまだに成功していませんが、そのためにはなるべく早期に診断し、早期に介入することが重要と考えられています。アルツハイマー病では、認知症の症状が現れる20~30年も前からアミロイドβ(Aβ)という特殊なタンパク質が脳内にたまり始めることが分かっています。この病変を正確に捉えることが早期診断のカギになりますが、診断の手段はPET検査か髄液検査といった高価、あるいは侵襲性が高い方法しかありませんでした。そこで、より低コストで安全な血液検査による方法の開発が世界的に求められてきましたが、非常に微量な濃度(髄液の約50分の1)の血中Aβを正確に測定することは従来の技術では難しく、不可能に近いとも考えられていました。

そのような中、2014年に国立長寿医療研究センターと島津製作所の研究グループは、免疫沈降(IP)と質量分析(MS)を組み合わせたIP-MS法(図1)によって血漿中の微量なAβ関連ペプチドを測定することにより、脳内Aβ病変を正確に捉えられる可能性があることを発見しました。この技術を確認なものとするため、AMED認知症研究開発事業において、オーストラリアの大規模コホート研究(AIBL)、東京都健康長寿医療センター、近畿大学医学部等との多施設共同で、高精度なAβ血液バイオマーカーの開発に取り組みました。

### 成果

IP-MS法を用いて、血漿中の微量なAβ関連ペプチド(APP<sub>669-711</sub>, Aβ<sub>1-40</sub>, Aβ<sub>1-42</sub>)を測定し、それらの比を数学的に組み合わせたものをバイオマーカー(composite biomarker:CB)とする方法を開発しました。PiB-PET検査によるAβイメージングの結果を基準に、



①血漿中の微量なAβ関連ペプチドを測定し、②これらのペプチドの比(APP<sub>669-711</sub>/Aβ<sub>1-42</sub>・Aβ<sub>1-40</sub>/Aβ<sub>1-42</sub>)を数学的に組み合わせて、composite biomarker(CB)値を算出し、③血液バイオマーカー値を得ます。

図1 IP-MS法

このCBを用いて脳内のAβ関連ペプチドの異常蓄積の有無を推定検証したところ、日本(121例)とオーストラリア(111例)の独立したデータセットで共に約90%と高い精度で推定できることが示されました。また、CBの値は、PET検査で評価した脳内Aβ蓄積量や、髄液で測定したAβ<sub>1-42</sub>濃度と高い相関関係があることも確認されました。さらに、日本の3施設のデータを用いて検討した結果、この血液バイオマーカーは、認知機能が正常な高齢者の集団の中からAβ病変を有するアルツハイマー病のリスク保有者を高い精度で同定できる可能性も示されました。

### 展望

今回開発した血液バイオマーカーは、主に以下の3通りの臨床応用による貢献が期待されます(図2)。①**治験のスクリーニング検査**:現在のアルツハイマー病治療薬の治験の多くは、PET検査でAβ病理の存在を確認することが対象者組み込みの前提となっていますが、軽度認知障害や、特に無症候段階の高齢者においてはPET検査でAβ陰性となる確率が高いため、コストや効率の面で大きな問題を抱えています。もしPET検査前のスクリーニングに血液バイオマーカーを用いることができれば、これらの問題を低減し、治療薬の開発に大きく貢献するものと考えられます。②**臨床診療場面**:アルツハイマー病を臨床症状だけで診断することは必ずしも容易ではありません。もし血液検査でAβ病変の有無の情報が提供できれば認知症の鑑別診断に役立ち、治療方針の決定や予後の予測に役立つと考えられます。③**予防医療**:将来的には高齢者検診に用いてアルツハイマー病のリスク保有者を同定し、早期介入や発症予防のためのリスクマネジメントに利用することも期待されます。ただし、それは効果的な治療法や予防法とセットで行われるべきで、また、アミロイド蓄積というインパクトが強い情報を扱うための倫理的・社会的なコンセンサスの熟成も必須であると考えられます。

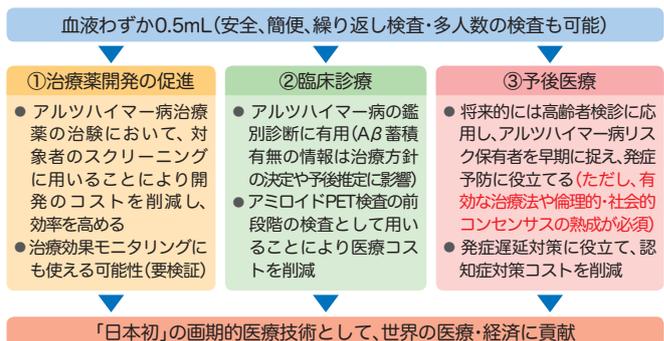


図2 血液Aβバイオマーカー応用の展望

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病臨境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

脳と心臓の健康大國実現プロジェクト

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



# 特定地域で多発する認知症で さまざまな症状が出る脳内メカニズムを解明

## 脳内タウ病変を標的にした新たな治療戦略の創出に期待

量子科学技術研究開発機構の島田斉主幹研究員らは、三重大学の小久保康昌招聘教授ら、千葉大学の桑原聡教授らと共同で、紀伊半島南部に多発する認知症(筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合)において、脳内に蓄積するタウタンパク質がもの忘れを含むさまざまな症状の原因となり得ることを明らかにしました。

### 取り組み

わが国では、人口高齢化などを背景として、アルツハイマー病などの認知症をはじめ、筋萎縮性側索硬化症(ALS)やパーキンソン病(PD)などの神経難病の患者数が右肩上がりに増加しています。認知症や神経難病ではもの忘れなどの認知機能障害のみならず、運動機能障害など多様な症状がしばしば出現しますが、原因がよく分からないために治療が十分に確立しておらず、病状の悪化や介護負担の増大を招いています。

一方、紀伊半島南部には、ALSに似た進行性の筋萎縮症を伴う運動機能障害、PDに似た運動機能障害、意欲低下が目立つ認知機能障害の3症状を特徴とする認知症が全国平均の10~100倍程度多発しており、紀伊ALS/パーキンソン認知症複合(紀伊ALS/PDC)と呼ばれています。紀伊ALS/PDCでは患者ごとに目立つ症状が異なりますが、近年は当地区の高齢化や生活習慣の変化に伴って、ALS様症状の激減とPDCの増加が確認されています。これは疾病の原因として、遺伝素因に何らかの環境要因が働いている可能性を示していますが、いまだ原因は確定しておらず研究が進められています。その1つにタウというタンパク質の蓄積に関する研究があり、これまで主に紀伊ALS/PDC患者の死後脳を用いて、脳内の病理変化としてタウ蓄積が確認されてきました。さまざまな認知症や神経難病でも確認されているタウ蓄積と、紀伊ALS/PDCの認知機能障害や運動機能障害との関連を明らかにすることは、紀伊ALS/PDCだけでなく認知症や神経難病の原因解明や治療・予防の開発にも役立つと期待されています。

研究グループは、量子科学技術研究開発機構が開発したPET\*検査により生体脳でタウを可視化する技術を用いて、さまざまな症状を呈する紀伊ALS/PDC患者を対象に、タウ蓄積が多い部位と臨床症状との関連を明らかにする研究を行いました。

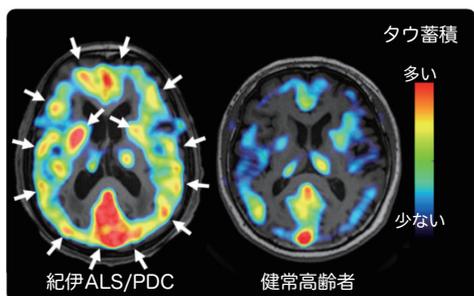


図1 代表的な紀伊ALS/PDC患者におけるタウ蓄積  
\* PET:陽電子断層撮影法(Positron Emission Tomography)の略称。身体の中の生体分子の動きを生きたままの状態の外から見ることができる画像検査技術の一種。

### 成果

本研究では、紀伊ALS/PDC患者6名、健常高齢者13名を対象に、量子科学技術研究開発機構が開発した生体でタウを可視化するPET 薬剤である<sup>11</sup>C-PBB3を用いてタウ蓄積が多い部位を調べました。その結果、紀伊ALS/PDC患者では全例で、広範な脳領域にタウ蓄積が多いことが明らかになりました(図1)。

さらに脳の各領域におけるタウ蓄積と、認知機能障害ならびに運動障害の重症度との関連を調べた結果、前頭葉、側頭葉、頭頂葉のタウ蓄積が多いほど認知機能障害が重度となり、前頭葉のタウ蓄積が多いほど認知機能障害に関連する精神症状が重度となりました(図2)。

一方、ALSに似た運動機能障害を認める症例では、体の運動に関わる神経細胞の線維が通っている錐体路に、タウが多く蓄積していました(図3)。これは紀伊ALS/PDCにおいて、タウが蓄積する脳領域の機能が障害されて、蓄積量に応じて重度の認知機能障害ならびに運動機能障害が出現していることを示唆する結果と考えられます。

### 展望

紀伊ALS/PDC患者における脳内タウ蓄積が、認知機能障害ならびに運動機能障害と関連していることが示されたことにより、紀伊ALS/PDCにおける神経障害の脳内メカニズムの解明が進むと期待されます。また現在は、さまざまな認知症や神経難病の認知機能障害や運動機能障害のおおのに対して対症療法を行うことを余儀なくされており、治療の標的が異なるために治療が複雑で困難なものとなりがちですが、脳内タウ病変を標的とした新たな治療戦略により、紀伊ALS/PDCのみならず脳内タウ蓄積が見られる認知症や神経難病の認知機能障害と運動機能障害の両方の治療や予防の実現につながることも期待されます。

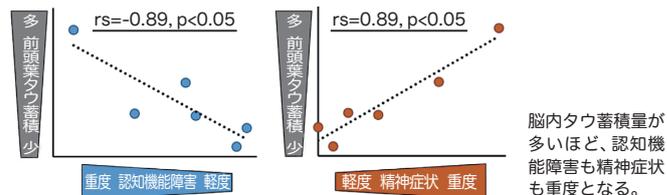


図2 脳内タウ蓄積と臨床症状との関連



図3 ALS様の運動機能障害を認める症例での錐体路のタウ蓄積

\* PET:陽電子断層撮影法(Positron Emission Tomography)の略称。身体の中の生体分子の動きを生きたままの状態の外から見ることができる画像検査技術の一種。



# B型肝炎ウイルスの細胞内侵入の仕組み ～細胞タンパク質の流れを利用～

## ウイルスの細胞内侵入経路を解明

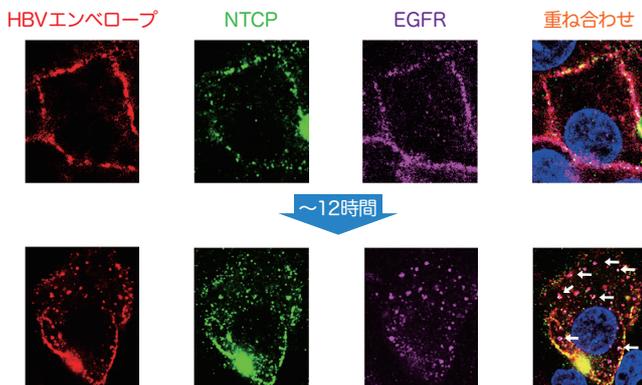
B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染は肝硬変・肝臓がんなどの主な発症原因で、世界に2億6千万人も持続感染者がいると推計されています。国立感染症研究所の渡士幸一主任研究官らの国際共同研究グループは、B型肝炎ウイルスが細胞内へ侵入する仕組みを新たに解明しました。これは新たな抗ウイルス薬の開発やウイルス伝播の制御に役立てられる成果です。

### 取り組み

B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者は世界でおよそ2億6千万人にのぼると推定されています。WHOによるとHBV感染を原因とした肝硬変・肝がんでは毎年80万人以上が死亡しているとされており、公衆衛生上の対策が急務となっています。このため、感染の予防対策やこれを治療する抗ウイルス薬の開発が強く求められています。HBVがどのように宿主に感染するかは未解明のままです。HBVは宿主側受容体であるナトリウムタウロコール酸共輸送体(NTCP)と結合することで標的細胞へ吸着しますが、その後どのように細胞内へ侵入するかが不明でした。国立感染症研究所の渡士幸一主任研究官らはこれまで、独自の感染実験系を用いてウイルス感染の仕組みを研究し、さまざまな治療薬候補を見いだしてきました。研究グループは今回、HBVが細胞内へ侵入する際の鍵を握るタンパク質を発見しました。どうやらHBVは、細胞が元々持っているタンパク質の流れを利用しながら、ひっそりと細胞内へ侵入していくようです。

### 成果

HBVは、単純には受容体NTCPを発現する細胞に感染し、発現していない細胞には感染しないと考えられます。しかし、NTCP発現細胞にも感染する場合としない場合があり、NTCP以外の因子がHBVの細胞内侵入を決定する可能性があることから、世界中の研究者がこの因子を探求してきました。研究グループは、上皮成長因子がHBV感染を増強することを明らかにし、この現象から上皮成長因子受容体(EGFR)がHBV感染を制御することを



HBVエンベロープ断片(赤)は細胞表面へ吸着し時間を経ると共に、NTCP(緑)-EGFR(紫)複合体と細胞内へ侵入する。

図1 B型肝炎ウイルスが受容体NTCP、受容体共役因子EGFRと共に細胞内へ侵入する様子

見いだしました。

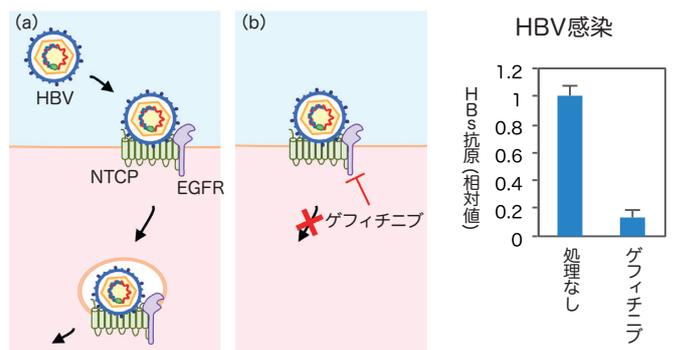
今回見いだしたEGFRは受容体NTCPと相互作用し、共に細胞内を移動する協働関係がありました。HBVは細胞表面のNTCPと結合した後、NTCP-EGFR複合体と共に細胞表面から細胞内部へ移動していきました(図1)。NTCPはHBV受容体ですが、EGFRの存在なしにはHBVの細胞侵入、ひいては感染成立に導くことができませんでした。また、このNTCP-EGFRの細胞内移動は、HBVの存在にかかわらず通常の細胞でも見られます。すなわちHBVは、細胞に元々存在しているNTCP-EGFRの細胞内移動の流れに乗り、巧妙に細胞内へ侵入すると考えられます。

この研究によって、HBVは受容体の有無のみによって感染が決定されるという、従来のシンプルな仮説が否定されました。HBV感受性には、NTCPに加えて、細胞のEGFR機能が重要であることが示され、「HBV受容体共役因子」の概念が初めて提唱されました。

### 展望

EGFRはこれまで最も多く研究されてきた膜タンパク質の一つで、さまざまな刺激や外部環境に応答し活性が変化することが知られています。すなわちHBV感染は、NTCP発現など宿主の遺伝子要因だけでなく、環境要因によっても決定されると推察されます。同じ遺伝子を持つ宿主でも、状況に応じてHBV感染運命が異なるかもしれません。

また、EGFRは代表的な抗がん剤の創薬標的であり、これまでに蓄積した膨大なEGFR研究の知見を新規HBV治療薬の開発に利用できると考えられます。実際に抗がん剤として使用されるEGFR阻害薬ゲフィチニブはHBV感染を効果的に阻害することも分かりました(図2)。今回の研究成果により、HBV感染・伝播の理解、また、治療薬開発研究が一層進展することが期待されます。



(a) HBVは受容体NTCPと結合した後、受容体共役因子EGFRと共に細胞内へ侵入する。(b) ゲフィチニブはEGFR機能を阻害することで、ウイルス感染を防ぐことができる。

図2 HBVの細胞内侵入モデルとその阻害方法

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病薬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

脳と心臓の健康大園実現プロジェクト

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



# 下痢症ウイルスワクチン開発基盤の創生

## ノロウイルス中空粒子と人工合成ロタウイルスのワクチンへの応用

北里大学の片山和彦教授らの研究グループは、ノロウイルスと同じ形状・抗原性を持ち、遺伝子を持たない中空のウイルス粒子(VLP)を大量に作製することに成功しました。また、藤田医科大学の河本聡志講師らのグループは、ヒトロタウイルスの人工合成に世界で初めて成功しました。これらの研究成果により、下痢症ウイルスの、病原性発現機構の解明、ヒトに対する安全性に優れた次世代ワクチンや治療薬開発の加速が期待できます。

### 取り組み

わが国において、毎年冬季に流行するウイルス感染性下痢症の病原体であるノロウイルスは、株化培養細胞で増殖させることができず、実験動物でも増殖しないため、ワクチン開発が難航していました。この状況を打開するため、北里大学の片山和彦教授らの研究グループは、ノロウイルスと同じ形状・抗原性(免疫を誘導する力)を持ち、遺伝子を持たない中空ウイルス粒子(ウイルス様中空粒子:VLP)の作製を試み、2016年時点で検出されたほぼ全ての遺伝子型に対応するVLPを作出しました。さらにそれらを特異的に検出できるモノクローナル抗体の開発にも成功しました。また、乳幼児に重篤な下痢症を引き起こすロタウイルスに対しては、安全な次世代ワクチンや治療薬の開発のため、リバースジェネティクス\*の構築が切望されてきました。しかし、ロタウイルス遺伝子は11本の分節に分かれており、これら全てを人工合成して一つの細胞内に導入してウイルスを作り上げなくてはならないため、リバースジェネティクスの構築は困難を極めました。藤田医科大学の河本聡志講師らの研究グループは、細胞内に導入する11本それぞれのロタウイルス遺伝子の比率を調節し、感染性ヒトロタウイルスの人工合成に世界で初めて成功しました。

### 成果

ノロウイルスVLPは、感染・増殖力はありませんが、接種した人体や動物に効率よく免疫を誘導するワクチン抗原として利用できます。研究グループでは、抗原性の異なる複数の遺伝子型ノロウイルスVLPを混合した多価ワクチンの開発・品質管理に必要なワクチン内VLPを特異的に検出し、定量可能なモノクローナル抗体をマウスに免疫して作製した「ノロウイルスVLPを特異的に認識するモノクローナル抗体を作出するハイブリドーマ」と「ノロ

ウイルスVLPを作出可能な組換えバキュロシードウイルス」から構成される、「ノロウイルスワクチンシーズ」(図1)を完成させました。この成果により、これまで困難とされてきたノロウイルスワクチンの開発につながりました。

感染性ヒトロタウイルスの人工合成については、ロタウイルスの11本の遺伝子のうち、NSP2とNSP5遺伝子を他の9本の遺伝子の3倍量にし、さらに、ロタウイルス胃腸炎患者便中のウイルスを効率よく分離する技術(高濃度のトリプシン添加と回転培養)を利用することで、ロタウイルス遺伝子のみで、ヒトロタウイルスを効率よく増殖・分離させる方法を確認し、感染性ヒトロタウイルスの人工合成に世界で初めて成功しました。

### 展望

ノロウイルスの研究成果により、近年の主流遺伝子型に対するノロウイルスワクチンの開発やノロウイルス抗原検出キットの性能向上が進められています。ノロウイルスは主流株の遺伝子型が数年単位で変化する特徴を持っています。研究グループは、ノロウイルスの流行予測プログラム“NoroCast”を開発・公開し、流行予測に合わせた抗原を選択して混合する多価ワクチンの開発を行っています。NoroCastは現在も予測精度の向上を目指して研究が継続されています。将来、NoroCastの流行予測に対応するワクチン抗原をノロウイルスワクチンシーズから選択して、効果的に感染予防が可能な多価ワクチンの開発に期待が集まります。また、ロタウイルスの研究成果により、世界で初めてヒトロタウイルスのゲノムを自由自在に改変することが可能となりました。研究グループの構築したヒトロタウイルスのリバースジェネティクス(図2)は、自然なヒトロタウイルスの感染、増殖、病原性の発現機構を再現して研究できるため、ヒトに対する安全性に優れた次世代ロタウイルスワクチンや治療薬の開発が飛躍的に進むものと期待されます。

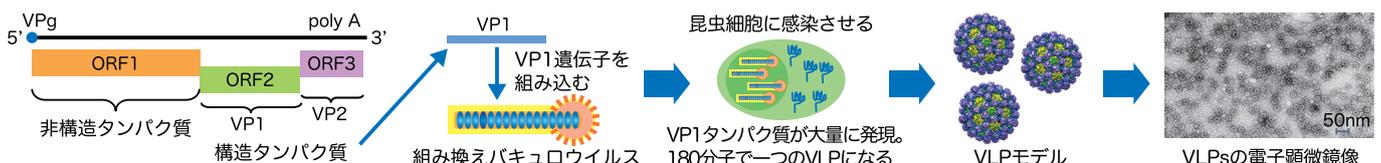


図1 ワクチンシーズVLP作製方法

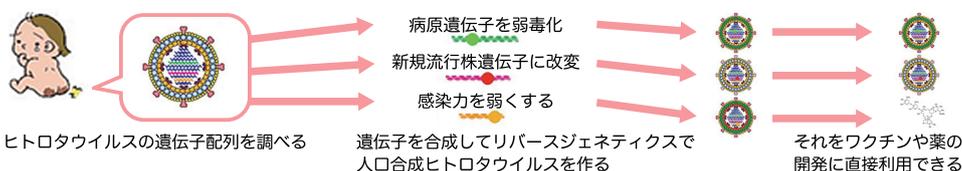


図2 ヒトロタウイルスでのリバースジェネティクス研究

\* リバースジェネティクス:遺伝子からウイルスを作り上げる技術で、遺伝子操作によってウイルスの病原性をコントロールできる



# フィリピンでの疫学研究でRSウイルスのワクチン戦略に有用な知見を取得

## 東北大学がフィリピンでRSウイルスの再感染の理由などを解明

東北大学の押谷仁教授らの共同研究グループは、感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)のフィリピン拠点において、フィリピン中部のピラン島で小児コホート研究を実施しています。このコホート研究のデータを解析してRSウイルスの再感染のメカニズムや年齢別の罹患率、さらには乳児への伝播経路などを明らかにしました。これらのデータは将来のワクチン戦略の策定に有用であると期待されます。

### 取り組み

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

RSウイルスは乳幼児の急性呼吸器感染症の最も重要な原因ウイルスであり、日本でも毎年のように大きな流行が起き、多い年では10万例を超えるなど、乳幼児の入院の大きな原因となっています。さらに、主に低・中開発国では、RSウイルスにより多くの子どもが死亡しており、全世界で年間10万人以上の子どもが死亡しているという推計もあります。

RSウイルスに対しては現在も実用化されたワクチンはありませんが、ワクチン開発は進んでおり、近い将来にワクチンが実用化されることが期待されています。しかし、ワクチンの接種方法を決定するに当たり再感染のメカニズムや乳幼児が誰から感染しているのかなど解明すべき課題も多く残されています。

東北大学のフィリピン拠点では、2014年よりフィリピン中部のピラン島で小児のコホート研究\*を実施しています。このコホート研究では地域の子どもたちを長期にわたって追跡調査しており、RSウイルスの再感染・伝播経路・年齢別の発生率など疫学的に重要な発見につながっています。これらの成果は将来のワクチン戦略を策定する上で重要なデータになると期待されています。

### 成果

RSウイルスは麻疹などと違い同じ子どもが繰り返し感染することが知られています。しかし、繰り返し感染するメカニズムにつ

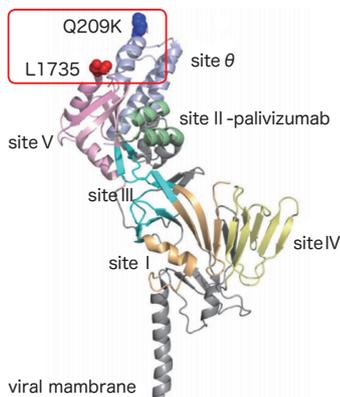


図1 RSウイルス再感染に関与している可能性のあるアミノ酸変異の部位

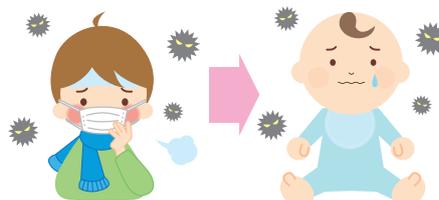


図2 乳児への感染源として同じ家庭の年長児が重要な役割を果たす



図3 フィリピン・ピラン島でのフィールド調査の様子

いては十分に解明されていません。そこで、東北大学の岡本道子助教らのグループはRSウイルスに再感染した子どもから検出されたウイルスの遺伝子を詳細に解析しました。

この結果、再感染を起こしたウイルスのFタンパクの一部にアミノ酸変異があることを発見しました(図1)。このアミノ酸変異のあったFタンパクの部位はワクチンのターゲットとして重要だと考えられている部位であり、ワクチンの有効性を考える上でも重要な知見です。この結果は、2018年に米国の感染症専門誌「Journal of Infectious Diseases」に発表されました。

またワクチンをどのように接種したら最も有効かということを考えるためには、年齢別の発症率や乳児が誰から感染しているのかという伝播経路についての詳細を知る必要があります。このため、同じピラン島のコホート研究のデータを解析した結果、3~5カ月の乳児の罹患率が最も高く、1歳児でも罹患率が比較的高いことが示されました。また6カ月未満の乳児への感染源としては兄・姉など同じ家庭の年長児の役割が重要であることも示されました(図2)。これらの研究成果は、2019年に、米国の感染症学術誌「Influenza and Other Respiratory Viruses」および「Open Forum of Infectious Diseases」に発表されました。

### 展望

現在もピラン島でのコホート研究を継続しており(図3)、より詳細な伝播経路を明らかにするための解析やウイルスの遺伝子解析から伝播経路の特定などの研究を実施しています。特に、2018年から2019年にかけて、ピラン島で大規模なRSウイルスの流行が起こったため、多くの検体と疫学情報が集まりました。これらのデータを解析し、ワクチンをどのように接種すればより高い効果が得られるかなど有効な対策の確立につながることを期待されています。フィリピンでのRSウイルスに関する疫学研究は、フィリピンのみならず日本を含む世界中の国々で対策を考える上で重要な知見を提供するものです。

\* コホート研究: 同じ個人を長期に追跡する疫学的研究手法の一つ。研究対象となる疾病の発生率を比較することで、疾病に関連する要因などを明らかにすることができる。

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病克服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

脳と心臓の健康大國実現プロジェクト

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



# タウリンによるMELAS脳卒中様発作の再発抑制療法が実用化

## ミトコンドリア病に対する日本発の保険適用治療薬の誕生へ

川崎医科大学の砂田芳秀教授らの研究グループは、大正製薬株式会社と協力して行ったタウリンによる「MELASにおける脳卒中様発作の抑制」の新効能・効果および新用法・用量の追加に係る製造販売承認事項の一部変更承認申請について、2019年2月21日に厚生労働省より薬事承認を取得しました。

### 取り組み

ミトコンドリア病の代表的な病型の一つである MELAS(ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群)は、ミオパチー(M)、脳症(E)、乳酸アシドーシス(LA)、および脳卒中様発作(S)を特徴とする疾患で、脳卒中様発作の発症から平均16.9年で死亡する難病です。その90%以上はミトコンドリアのロイシンtRNA遺伝子領域の点変異が原因であることが、国立精神・神経医療研究センターの後藤雄一メディカル・ゲノムセンター長らにより発見されましたが、基本病態については不明でした。順天堂大学の太田成男客員教授、東京大学の故・渡辺公綱教授および鈴木勉教授は、ロイシンtRNAのアンチコドンに正常では存在するタウリン修飾がこの点変異によって欠損するため、mRNAのコドン認識が障害されることを発見し、MELASは新しい疾患概念であるtRNA修飾欠損病であることを明らかにしました。川崎医科大学の砂田芳秀教授および大澤裕講師は、同大学の西松伸一郎准教授、帝京科学大学の萩原宏毅教授らと協力し、タウリン大量療法の実験を実施した結果、MELASの脳卒中様発作の再発抑制効果を証明し、基本病態であるミトコンドリアロイシンtRNAのタウリン修飾率が増加することを発表しました(図1)。この研究成果に基づき、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業およびAMED難治性疾患実用化研究事業の研究開発課題「タウリンによるMELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」の支援のもと、川崎医科大学の砂田芳秀教授らによる医師主導治験が進められました。

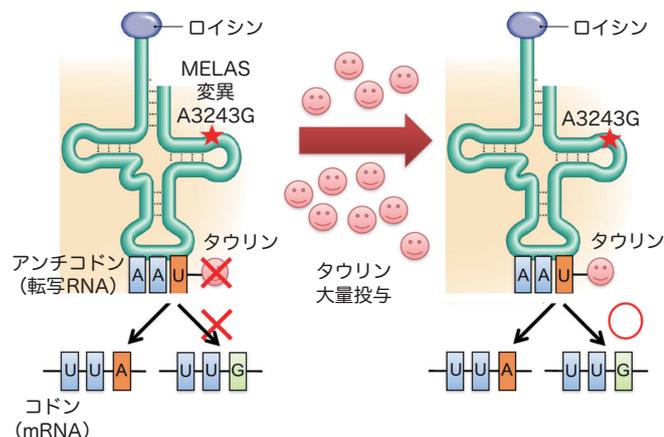


図1 タウリン大量療法によるtRNA修飾欠損の改善効果

### 成果

医師主導治験では、既承認薬であるタウリン散\*によるtRNA修飾欠損の改善効果・脳卒中様発作再発防止効果を検証することができました(図2)。

この治験結果に基づき、日本神経学会から厚生労働省に未承認薬・適応外薬の要望書が提出され、2017年8月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討結果を受け、厚生労働省は大正製薬株式会社へ、既承認薬タウリン散について難病MELASにおける脳卒中様発作の再発抑制を効能・効果とする開発要請を行いました。

2018年4月16日に「MELASにおける脳卒中様発作の抑制」の効能・効果および用法・用量の追加に係る一部変更承認申請が行われ、2019年2月21日に厚生労働省より薬事承認を取得しました。

### 展望

これまでミトコンドリア病MELASに対して保険適用されている薬剤はありませんでした。タウリンは日本で初めて、難病であるミトコンドリア病に対して保険適用された治療薬となりました。今後、糖尿病や心筋症など脳卒中様発作以外の症状に対する治療効果も期待されています。

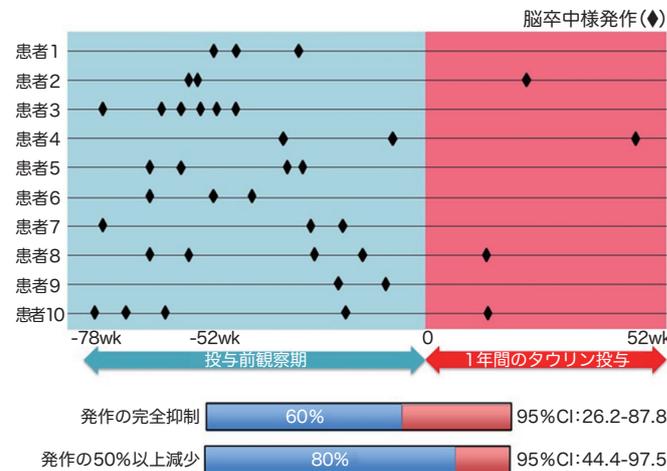


図2 タウリン大量療法による脳卒中様発作の再発抑制効果

\* タウリン散: 1987年に承認され、うっ血性心不全・高ビリルビン血症(閉塞性 黄疸を除く)における肝機能の改善、を効能・効果とする薬剤。



# 炎症性腸疾患の疾患活動性を迅速に評価する血清バイオマーカー(LRG)の実用化

## 血液検査による炎症性腸疾患の迅速な活動性評価が可能に

医薬基盤・健康・栄養研究所の仲哲治招へいプロジェクトリーダー(現・高知大学医学部免疫難病センター教授)らの研究グループが、積水メディカル株式会社(代表取締役社長:久保肇)と共同で開発したロイシンリッチα2グルコプロテイン(LRG)の迅速定量法について、2016年3月31日に厚生労働省に体外診断用医薬品として製造販売承認の申請を行い、2018年8月21日付で製造販売承認の取得に至りました。

### 取り組み

炎症性腸疾患は、腸管に慢性・再発性の炎症を引き起こす原因不明の難病であり、潰瘍性大腸炎とクローン病に大別され、厚生労働省により医療費助成対象疾病(指定難病)に定められています。わが国の患者数は近年、増加の一途をたどっています。標準的治療として5-アミノサリチル酸製剤やステロイド製剤、免疫調節薬が使用されてきましたが、抗TNF-α抗体製剤等の生物学的製剤の導入により治療成績が劇的に向上し、内視鏡的に炎症がない状態である粘膜治癒も達成できるようになりました。現在の治療指針としては、各種薬剤を適切に組み合わせ粘膜治癒をもたらすことが、病勢のコントロールと再燃予防に重要とされています。しかしながら、粘膜病変の活動性を反映する有用なバイオマーカーがないことが、炎症性腸疾患の治療において大きな障壁となっていました。

研究グループは、LRGが炎症性腸疾患の活動性マーカーとなることを発見し、積水メディカル社と共同でLRGの迅速定量法の実用化の開発を進めました。

### 成果

臨床性能試験の結果、炎症性腸疾患の疾患活動性を評価する上で血清LRGが有用であることが認められ(図1)、2016年3月31日に厚生労働省に体外診断用医薬品として製造販売承認の申請を行い、2018年8月21日付で製造販売承認の取得に至りました。

### 展望

今回共同開発した炎症性腸疾患の疾患活動性を迅速に測定する方法は、患者から採取した少量の血液を用いて血清中のLRGの濃度をラテックス免疫比濁法によって約10分で行えます。この測定法は検査施設を持つ病院で実施可能であり、その日の診察の間に結果を得ることができます(図2)。血液中のLRG濃度は、従来の血液マーカーよりも、内視鏡検査による疾患活動性の評価と非常に強く相関します。そのため、治療に伴う疾患活動性の変化を簡便かつ適切に評価でき、不要な内視鏡検査を回避することや治療薬の増減や変更を判断することが容易になります。これは医療の質を高めるのみならず、医療費削減にもつながることが期待されます。また、LRGは炎症性腸疾患以外にも、関節リウマチなどさまざまな炎症性疾患に有効なマーカーとなることが分かっており、他の難病治療にも貢献することが期待されます。

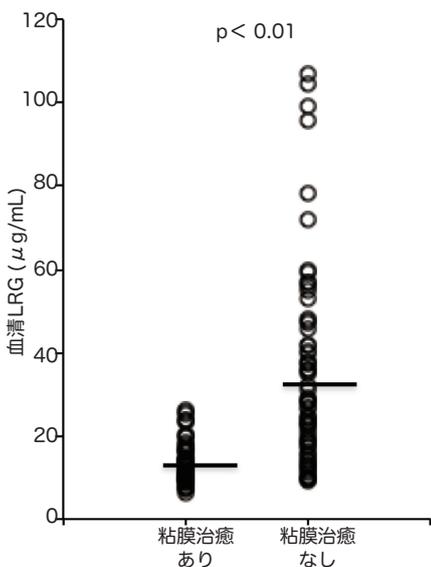


図1 血清LRGの潰瘍性大腸炎の粘膜病変の活動性評価



図2 血清LRG検査では、受診日当日に炎症性腸疾患の病状評価や治療薬調整が可能

オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト

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

疾病臨境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 iPS細胞創薬に基づく医師主導治験を開始

## ALS患者に対する本邦初のiPS細胞による創薬へ

慶應義塾大学の中原仁教授(現・埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中科教授)、同大学病院診療科副部長の高橋慎一准教授(現・慶應義塾大学医学部生理学教室特任教授)らは、慶應義塾大学の岡野栄之教授らとともに、疾患特異的なiPS細胞を用いた創薬技術を応用して新たに見いだした筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療薬の候補、ロピニロール塩酸塩(本治験薬)の安全性・有効性を評価するための第I/IIa相の医師主導治験を開始しました。

### 取り組み

ALSは難治性神経疾患の一つであり、脊髄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かかわらず、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、発症から死亡しないしは呼吸器装着までの期間は20~48カ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の病態としては、ALS発症後に生じる脊髄における細胞プロセス、すなわち神経突起の短縮、ミトコンドリア機能障害、異常タンパク質凝集、酸化ストレスの亢進、神経興奮毒性、神経炎症、アポトーシス(神経細胞死)の亢進といった病態が推測されています。また、ALSの実験モデルとして家族性ALSの原因となる遺伝子を導入した変異マウスなどが多く用いられてきましたが、実際のヒト脊髄における病態を十分に再現し得たモデルはいまだ存在しません。そこで、慶應義塾大学医学部生理学教室(岡野栄之教授)では、2016年にヒトiPS細胞を用いたヒト脊髄運動ニューロンの作製および革新的な治療薬探索の実験手法を開発しました。これを用いて、健常者由来および家族性/孤発性ALS患者由来の血液細胞から作ったiPS細胞を分化誘導して脊髄運動ニューロンを作製し、すでに薬として使用されている1,232種類の化合物(既存薬)の中からALS病態の改善を狙ったドラッグスクリーニングを実施し(図1)、ドラッグ・リポジショニング\*としての医師主導治験につなげました。

### 成果

中枢神経系移行性及び安全性情報などを考慮した上で、ロピニロール塩酸塩を最適なALS治療候補薬として同定しました。ロピニロール塩酸塩は、英国グラクソ・スミスクライン社でドパミンの構造を元に創製・開発されたドパミン受容体作動薬です。パーキンソン病に対する治療薬として、1996年に英国において承認されたのをはじめ、現在、日本を含む多くの国で承認されています。今回、ALS患者のiPS細胞由来運動ニューロンモデルに対してロピニロール塩酸塩を作用させたところ、ミトコンドリア機能障害、異常タンパク質凝集、酸化ストレスの亢進、神経突起の短縮、アポトーシスの増加、といったALS病態が改善し(図2)、さらにはALSの原因である運動ニューロンの神経細胞死を抑制することが分かり、慶應義塾大学病院神経内科(単施設)において医師主導治験を開始するに至りました。

### 展望

本治験は、ALS患者に対する当該薬剤の安全性と有効性を確認する目的で実施され、今後、有効な治療法に乏しかったALS患者への適応が期待されます。また、本治験はALS患者に対して世界初のiPS細胞を用いた創薬の成功事例になる可能性を秘めています。さらに、治験に参加されたALS患者からiPS細胞を作製し、試験管内でのALS病態や薬剤の効果の評価を実施することで、iPS細胞による創薬の検証を進めていきます。

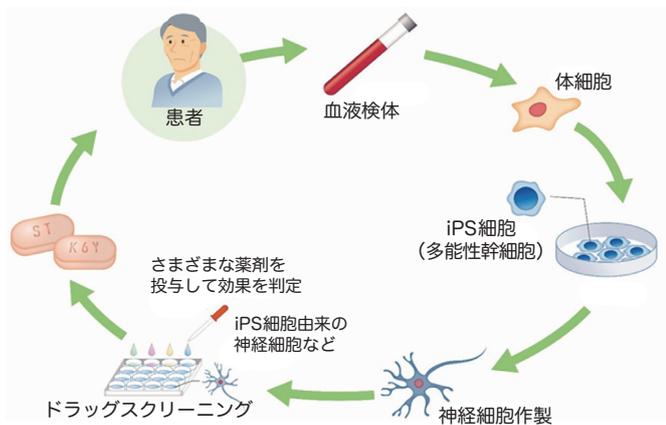


図1 iPS細胞を用いた創薬

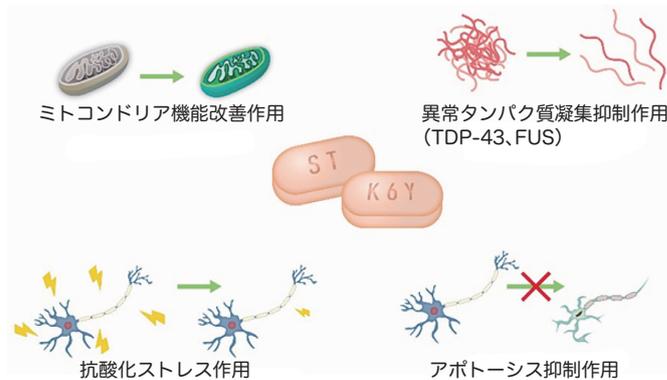


図2 ALSに対するロピニロール塩酸塩の期待される作用

\* ドラッグ・リポジショニング:ある疾患の治療薬としてすでに承認されている医薬品について、新しい薬効を見いだし別の疾患の治療薬として開発すること。

オールジャパンでの  
創薬プロジェクト  
機器開発プロジェクト  
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  
疾病克服に向けたケム  
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



# 画像関連データベースおよび 共通プラットフォーム構築の研究を推進

## 多様な臨床画像を用いた人工知能(AI)プロトタイプを開発

AMEDでは、情報通信技術(ICT)を臨床の現場で活用するための基盤の構築や、人工知能(AI)を開発する研究開発事業を支援しています。その中で、診療画像に関する学会と国立情報学研究所の共同研究で、診療画像の大規模データベース構築、AI開発のための共通プラットフォーム構築など、持続可能なAI開発へ向けた研究が行われています。診療画像を用いた診断支援は、厚生労働省で2017年に開催された「保健医療分野におけるAI活用推進懇談会」においても、AI開発を進めるべき重点領域に選定されており、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

ディープラーニングを用いたAI開発については医療分野において注目度が高まっています。特に診療画像を用いた診断支援AIについては、海外の大手企業がその開発に乗り出し、2018年度には日本でも初めて医療機器としての承認を得るなど、世界中で激しい競争が繰り広げられています。

本研究では6学会(日本医学放射線学会、日本消化器内視鏡学会、日本病理学会、日本眼科学会、日本超音波医学会、日本皮膚科学会)のデータベースを基盤とし、国立情報学研究所の技術を用いて「AI開発のための共通プラットフォーム構築」を目指しています。これまでに多くのAIプロトタイプが開発され、2018年度より実用化へ向け一層の促進が期待されています。

また、この共通プラットフォームにおいては、AI開発のための情報・技術の共有だけでなく、複数の医療機関による情報共有、地域医療支援のための社会実装研究、プロトコルの標準化など、学会横断的な共通課題についても共同で取り組む体制も構築されつつあります(図1)。今後データシェアリングや産官学連携・医工連携についても本プラットフォームが促進的な役割を果たすことで、AMEDが目指す“研究成果を一刻も早く患者さんへ還元”を達成できると考えています。

### 成果

#### ①各学会のデータベース基盤の構築

AI等開発基盤の利活用を見据え、デジタル化された画像データを一定の標準形式で大規模に収集するために、「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」「将来的にも

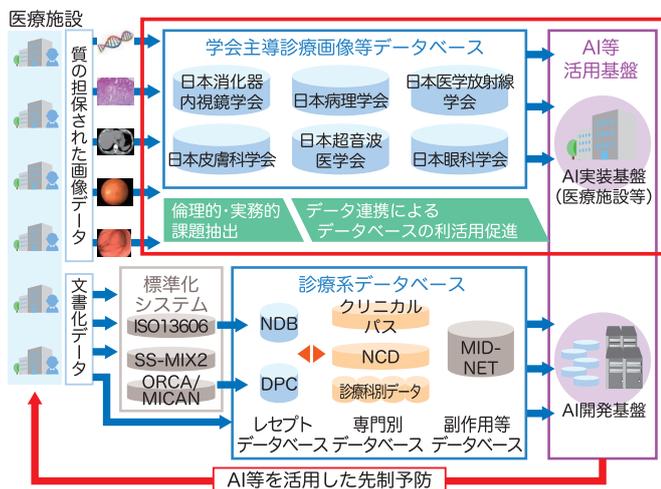


図1 AI等を活用した先制医療・予防医療への取り組み

継続して質の担保されたデータを収集する体制の構築」「匿名化や倫理に関する課題抽出と解決法の提示」の研究を進めてきました。6学会それぞれにデータベース基盤が構築され、集積された画像データを用いたさまざまなAIプロトタイプを開発を進めています(図2)。

#### ②AI開発基盤の構築

専門医とAI専門家が開発すべきAIについて「対象疾患とその特徴」「AIのタスク(診断補助・治療方針の提案・鑑別等)」「必要な付帯情報(診断名・検査値・他画像データ等)」「症例の抽出方法」の点について密なコミュニケーションを行うことで、現場のニーズに即したAI開発が進められています。また、AI開発に必要な教師データについて、将来的にも継続して質の担保されたデータを収集する体制づくりやアプリケーションの開発を進めています。具体的なAIプロトタイプとしては、胃生検病理診断AIエンジン(日本病理学会)、胃内の部位認識による診療逸脱監視AIプロトタイプ(日本消化器内視鏡学会)、眼底写真を用いた緑内障鑑別AIプロトタイプ(日本眼科学会)などが開発されています。

### 展望

これまでに構築したデータベース基盤および共通プラットフォームを用いて、学会として取り組むべきさまざまなAI関連研究を推進します。

また、上記の成果に基づき企業等へのデータの有償提供や医療機関の業務を効率化する取り組みなどを通して、将来的な現場へのインセンティブを付与するなど、継続性のあるエコシステムを構築することが望まれ各学会において検討が進められます。

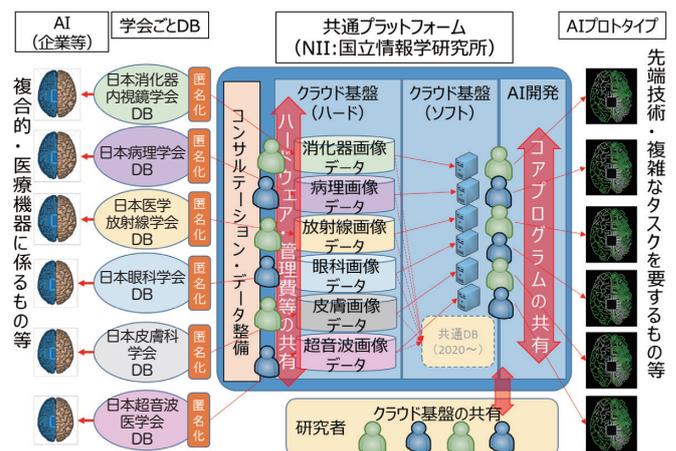


図2 臨床画像情報基盤の全体像

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病臨境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

脳ミソの健康大園実現プロジェクト

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



# 周産期・小児臨床研究コンソーシアムを構築

## 日本から良質な多施設共同臨床研究を海外に発信

日本の周産期・小児分野における臨床研究は世界から大きく遅れています。そのため富山大学の齋藤滋教授が主導し、国立成育医療研究センター、日本周産期・新生児医学会の協力を得て、周産期・小児臨床研究コンソーシアムを立ち上げました。2018年には周産期・小児臨床研究の公募に50課題もの応募があり、優れた研究課題については国立成育医療研究センターの専門家による支援を行い、臨床試験・医師主導治験の計画をブラッシュアップいたしました。

### 取り組み

日本の母体死亡率と周産期死亡率は、全国的な周産期センターの設置ならびに海外の臨床研究を基にしたガイドラインの順守によって世界最低水準となりました。医療研究開発により、患者の予後向上や世界に寄与する高度医療技術の向上が望まれますが、日本における多施設共同臨床研究の基盤は海外に比べ大きく遅れています。そのため、AMEDからの研究費助成により臨床研究に関する基本的事項を教育するDVDを作成し、ホームページに掲載しました。また、日本周産期・新生児医学会内に周産期・小児臨床研究コンソーシアムを設置し、個人の臨床研究に対する学会のサポートにより、多施設共同研究の推進が簡便になるシステムを構築しました。さらに、国立成育医療研究センターへの臨床研究サポート人材の配置により、一部の優れた研究に対してプロトコル作成、生物統計、データマネジメント等の支援を行い、日本の周産期・小児臨床研究を推進する枠組みをつくり上げました(図)。

### 成果

日本周産期・新生児医学会内に周産期・小児臨床研究コンソーシアム委員会を設立し、産婦人科、小児科、小児外科から研究課題を応募する体制を整えるとともに、国立成育医療研究センター内に臨床研究をサポートする体制(人材雇用、標準業務手順書の整備等)を強化しました。2018年に周産期・小児臨床研究を公募したところ、予想を上回る50課題の応募があり、5課題をAMED研究として推薦し、2課題を条件付き推薦で採択しました。公募課題の中で評価が高かった研究について、国立成育医療研究センターの専門家によるサポートを行い、研究計画をブラッシュアップするためのワークショップを2019年2月2日に開催しました。

また、臨床研究に関する教育コンテンツ(「臨床研究ことはじめ」「臨床研究入門①」「臨床研究入門②」「周産期・新生児医療領域における開発戦略」)を作成し、日本周産期・新生児医学会のウェブサイト上で公開しました。周産期臨床研究の専門家を目指す医師に対してはon the job trainingを行い支援しました。

日本産科婦人科学会、日本小児外科学会、日本周産期・新生児医学会、日本新生児成育医学会、ならびに東北メディカル・メガバンク機構と協議を重ね、周産期データベースや人口動態統計ともリンクする計画を立て、関連システムの調達を行いました。DPC(診断群分類)データベースとのリンクが可能かを検討するパイロット研究を行い、新生児データベースの多くの項目がDPCデータベース上から自動抽出可能であることを新たに発見しました。

このように、周産期・小児臨床研究をサポートする体制がスタートしましたので、今後は日本から良質な多施設共同臨床研究を海外に発信されることが期待されます。

### 展望

周産期・小児臨床研究を教育する動画コンテンツを公開し、学会における相談ブースを設けて、研究者人口の増加につながりました。また、周産期・小児臨床研究コンソーシアムを基盤として、臨床研究に対する一元的な相談・支援が可能になったため、大規模で質の高い臨床研究の企画が可能となりました。研究のアイデアを個人で提出し、その後、コンソーシアムの援助のもと研究内容をブラッシュアップした上で、個人と学会の融合によって多施設の協力も得られやすくなり、多施設共同臨床研究が複数実施されることが予想されます。その結果、日本で質の高い臨床研究が複数実施され、日本や世界で最高レベルの医療を実践できるようになることが期待されます。

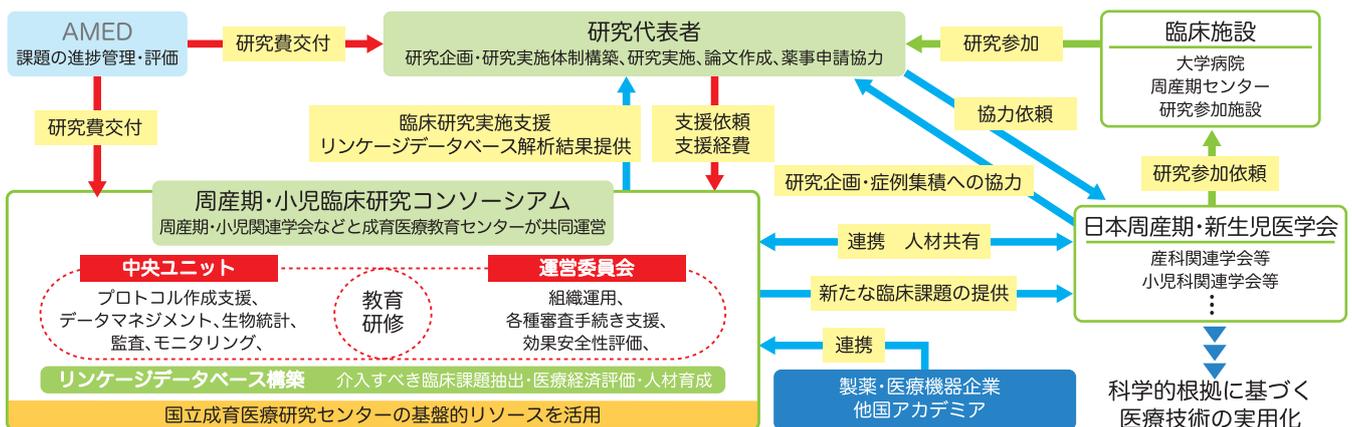


図 周産期・小児臨床研究コンソーシアムの役割



# 皮膚の若さの維持と老化のメカニズムを解明

## 幹細胞競合による皮膚の質(若さ)と恒常性の維持を発見

東京医科歯科大学の西村栄美教授らの研究グループは、皮膚が老化していく仕組みが「細胞競合」という近隣の細胞同士の競り合いを介した自然選択によることを突き止めました。今後さらに詳細な分子機構の解明や他の臓器との比較ならびに関係性の解明から、臓器老化のメカニズムの解明における新たな展開や創薬など健康長寿に向けた研究の展開が期待されます。

### 取り組み

組織・臓器の老化においては、日々発生する内因性ならびに外因性の損傷やストレスがその誘因となることが知られています。外界との境界面において表皮は紫外線などのストレスや損傷を受けながらも、直ちに老化細胞を蓄積させることはなく、何十年という長きにわたりその若さを維持し続けます。こうした組織や臓器の恒常性を維持する機構として幹細胞システムが知られています。研究グループは、毛を生やす役割を担う毛包におけるステムセルエイジング(幹細胞老化)の先駆的な研究から、加齢に伴ってストレスを受けた幹細胞がその運命を変化させ皮膚表面からダイナミックに排除されていること、これによって毛包が小さくなり結果として毛が細くなり失われていくことを明らかにしていました。しかし、生命の維持において重要な役割を果たす表皮において、日々発生する損傷やストレスに対してどのような仕組みで幹細胞の疲弊を防いでいるのか不明でした。

近年、ショウジョウバエの発生において注目されてきた「細胞競合」という現象は、近接する適応度の高い細胞が適応度の低い細胞を排除する現象として知られていました。しかし、表皮を含め生涯にわたる組織の恒常性の維持と老化における細胞競合の生理的な関与や役割については、まだ明らかにされていませんでした。本研究は、表皮では細胞競合という現象によって幹細胞の自然選択が起こり長きにわたって恒常性が維持されており、これが破綻すると老化が顕著となることを発見しました。

### 成果

本研究では、マウス皮膚の幹細胞の動態と運命を生体内で長期にわたって解析したところ、表皮において隣接する幹細胞同士が普段から互いに競り合っており、細胞競合を引き起こしていることが明らかになりました。週齢ごとに細胞が少しずつ入れ替わっていくこと、多くの表皮幹細胞が失われると同時に、近隣で水平に分裂して拡大するクローンが残ること(図1)、そして最終的にはこれらの幹細胞も疲弊し互いに競合しなくなり、損傷やストレスに弱い萎縮性の皮膚となることが示されました。

表皮幹細胞と基底膜をつなぐ構造の構成因子である17型コラー

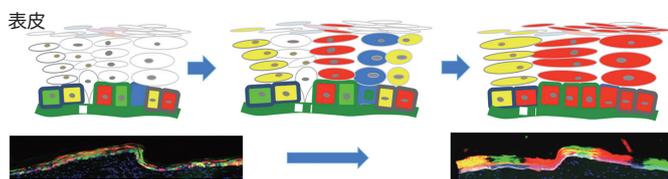


図1 表皮幹細胞の動態:クローン拡大と消失

ゲン(COL17A1)が幹細胞競合において重要な役割を果たしており、その発現量がストレスに反応して低下した細胞は、縦方向の分裂(非対称分裂)を反復し、これによって、基底膜との係留が減弱し、周辺の高レベルのCOL17A1を発現する細胞との間で競り合い、敗者細胞(Loser)として排除していること、最終的には広範囲でその発現が低下し細胞間での競合が起こりにくくなるということが明らかにされました(図2)。

表皮幹細胞においてコラーゲン(COL17A1)を恒常的に発現させた高週齢マウスを解析すると、老化を抑制する効果に加えて、隣接する間葉系細胞や色素細胞においても若さを維持する効果が得られました。さらにコラーゲン(COL17A1)の発現を誘導する低分子化合物によって皮膚の再生の促進効果が得られたことから、潰瘍治療薬などの医薬品開発へとつながることが期待されます。本成果は、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の一環として行われました。

### 展望

今後、他の上皮系臓器においても同様に幹細胞競合が臓器の恒常性と老化を制御している可能性が考えられ、その制御によって扁平上皮系組織からなる臓器の抗老化戦略や加齢関連疾患の予防や治療へとつながること、さらに健康長寿へとつながることが期待されます。

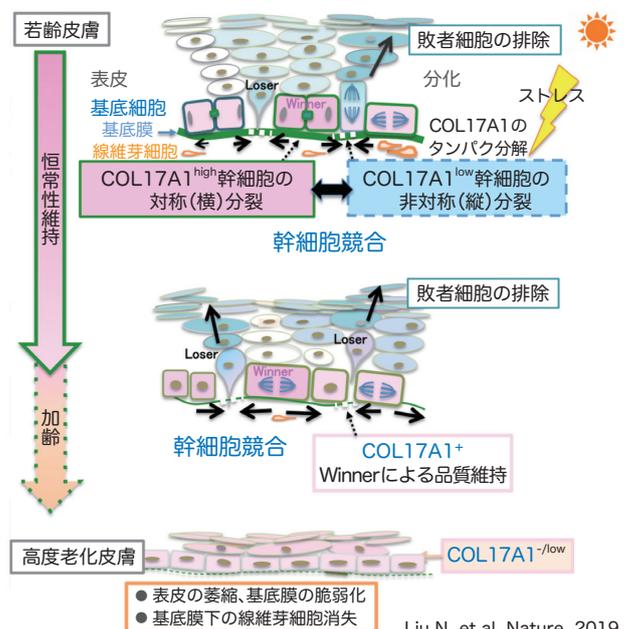


図2 幹細胞競合を介した皮膚の老化の仕組み

Liu N, et al. Nature, 2019.

オールジャパンでの医療革新プロジェクト

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

疾病克服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



# AMEDの国際協力への取り組み

## 海外ファンディング機関との連携を強化し国際共同研究を開始

AMEDは国際的な共同研究開発を展開するため、6カ国と研究協力に関する覚書(MOC)を結び、11の国際コンソーシアムに参加しています。また、25カ国との間で、8事業52課題の共同研究開発を推進しています。国際連携の強化のため、米国ワシントンD.C.、英国ロンドン、シンガポールの3カ所に海外事務所を設置しています。

### 取り組みと成果

海外のファンディング機関との協力体制の構築と、海外事務所を活用したさまざまな国際ワークショップの開催、国際共同研究を開始

- 2018年10月、豪州国立保健医療研究評議会(NHMRC)と研究協力に関する覚書(MOC)に署名し、2019年3月にがん、感染症分野をテーマにしたワークショップを共催しました(写真1)。
- 2015年度にMOCに署名したシンガポール科学技術研究庁(A\*STAR)とは、さらなる連携強化を図るため、シンガポール事務所の協力の下「細胞治療」をテーマにしたワークショップを開催しました(写真2)。
- 2015年度にMOCに署名した英国医学研究会議(MRC)とさらなる連携強化を図るため、駐日英国大使館とAMEDロンドン事務所との協力の下、MRCとの共催による感染症研究分野に関するワークショップ(写真3)と脳科学に関するシンポジウム(写真4)を開催しました。この成果を生かし、感染症分野および脳科学における日英共同研究を推進します。

- 2017年4月に署名したスペインとのMOCの下、新たな国際共同研究プログラム(SICORP)としてナノメディシン分野の共同研究を開始しました。2018年11月には日本とスペインの共同公募により3件の共同研究課題を採択し、そのキックオフを兼ねた外交関係樹立150周年のシンポジウムを開催しました。
- 全米医学アカデミー(NAM)が主導する、世界的な高齢化社会の課題を解決するための優れたアイデアを募るプログラム“Healthy Longevity Grand Challenge”に参画するため、2019年2月にNAMとのMOCに署名しました。世界中の共同参画機関との具体的な活動は2019年10月より始まります。
- 米国ワシントンD.C.事務所の協力の下、「医工連携」をテーマにしたワークショップを2018年8月と2019年3月の2回開催し、分野融合的な研究領域を含む事業の設計や運営への活用を目指した情報交換を行いました。
- ライフステージ全体から病態の理解や治療・予防法の研究を進めるため、英国ロンドン事務所の協力の下、オランダ、英国でワークショップを開催し、疫学コホートやバイオバンクの活用について検討しました(写真5)。



写真1 2018年10月、覚書署名を終え、握手をかわす豪州国立保健医療研究評議会CEOアン・ケルソー教授(写真左)とAMED末松理事長(写真右)(豪州キャンベラにて)



写真3 2019年1月、感染症分野に関する日英合同ワークショップ開催(東京都千代田区にて)



写真2 2019年2月、「細胞治療」ワークショップに集まった日本とシンガポールの専門家(東京都中央区にて)



写真4 2019年2月、脳科学に関する日英共同シンポジウム開催(千葉県木更津市にて)

## 国際コンソーシアムにおける活動とAMEDでの事業の推進

■ 2019年2月、がん研究費配分機関国際アライアンス(ICRP)に新たに加盟しました。これでAMEDが加盟する医療研究開発の国際コンソーシアムは11になりました。

慢性疾患に関するグローバルアライアンス(GACD)と、慢性疾患に関する国際的な実装研究を推進するためのワークショップを2018年7月に東京で共催しました(写真6)。また、GACDと協調して実施している「地球規模保健課題解決推進のための研究事業」の公募の共同評価会をGACD加盟6機関の参加の下、2019年1月にアルゼンチンで行いました。AMEDが推薦した2名の日本人レビューアを含む合計30名の多国籍レビューアによって英語による共同評価が実施されました。上述のワークショップの効果もあり、日本人研究者による応募提案書の評価点は前年に比べて向上しました。過去のGACDとの国際協調公募で採択された研究課題が、ベトナムで開発している医療従事者の心の健康を支援するICTプログラムによって、抑うつ・不安の予防・改善に効果を示すという新たな知見を得ることができました。このプログラムは今後ベトナムにおける医療従事者の心の健康に関する国家施策として導入されることが期待されています。

■ 日本のゲノム医療実現に向けた各事業の成果を統合する「GEM Japan」プロジェクトが、2019年2月にGA4GH(ゲノミクスと健康のためのグローバルアライアンス)の基幹プロジェクト(ドライバプロジェクト)の一つとして、アジアで初めて採択されました。我が国のゲノム研究プロジェクト群が世界を先導しているとの高い評価を得ています。



写真5 2019年2月、オランダのフローニンゲン大学のLifelinesコホートにて、バイオバンクやコホート研究に関連する研究者が集まりワークショップを開催(オランダフローニンゲンにて)



写真6 2018年7月、慢性疾患に関する国際的な実装研究を推進するためのワークショップを開催(東京都中央区にて)

## 国際事業の推進

■ 2018年11月、AMED事業「アフリカにおける顧みられない熱帯病(NTDs)対策のための国際共同研究プログラム」が中心となって日本-アフリカの感染症研究者が集う「第3回国際合同シンポジウム: 科学技術およびイノベーションに向けたアフリカと日本との間の感染症研究協力の推進」をガーナで開催しました。感染症研究の情報共有、人的ネットワークの構築とキャパシティ・ディベロップメント等を促進しました(写真7)。

■ 米国ニューヨーク科学アカデミー(NYAS)と連携し、2018年度からインターステラ・イニシアチブを新たに実施しています。これは、世界中から優秀な若手独立研究者(PI)を公募し、その中から3人が一組となって国際的かつ学際的なチームを形成し、2回のワークショップを通じて異分野交流による新規シーズの創出にチャレンジするものです。2018年度はがんと神経科学を対象分野とし、2018年6月と2019年1月に行われたワークショップでは国内外から著名な研究者を10名以上メンターとして招聘、30名の若手PIが参加して国際共同研究計画の立案に挑みました(写真8)。

■ 政府開発援助(ODA)との連携により開発途上国の課題解決を目指すプログラム「SATREPS」では、12カ国と国際共同研究を行っています。このうちタイにおける結核に関する研究開発では、抗結核薬による副作用を予測するための宿主遺伝子検査および結核集団発生調査用の結核菌の全ゲノム配列検査の利用による有用性が、タイの国家ガイドラインへ記載されるなど成果が認められました。



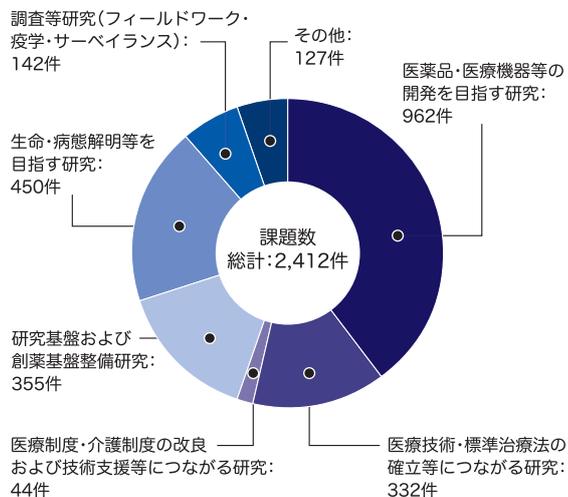
写真7 2018年11月、日本-アフリカの感染症研究協力に関する第3回国際合同シンポジウムの参加者(ガーナにて)



写真8 2019年1月、ニューヨーク科学アカデミーで開催されたインターステラ・イニシアチブのワークショップ。真剣に議論する若手研究者たち(米国ニューヨークにて)

# AMEDによる医療研究開発支援の状況

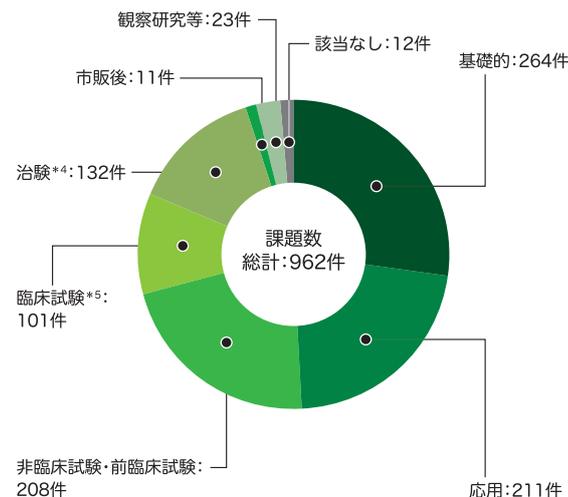
## ● AMEDが2017年度に支援した医療研究課題2,412件を「連携プロジェクト」\*2と「研究の性格」に基づいて分類



連携プロジェクト 研究の性格	オールジャパンでの医薬品創出	オールジャパンでの医療機器開発	ジャパン・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	169	150	209
医療技術・標準治療法の確立等につながる研究	7	8	96
医療制度・介護制度の改良および技術支援等につながる研究	13	7	2
研究基盤および創薬基盤整備研究*3	137	14	22
生命・病態解明等を目指す研究	—	8	22
調査等研究(フィールドワーク・疫学・サーベイランス)	9	1	6
その他	12	—	2
<b>総計</b>	<b>347</b>	<b>188</b>	<b>359</b>

## ● 上記のうち「医薬品・医療機器等の開発を目指す研究」課題962件を分類

### ● 研究開発段階×対象疾患(国際疾病分類:ICD-10)



対象疾患	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	125	8	4
応用	44	66	9	11
非臨床試験・前臨床試験	13	45	8	4
臨床試験	7	47	2	4
治験	5	41	9	3
市販後	—	1	—	—
観察研究	—	3	—	4
該当なし	—	1	—	—
<b>小計</b>	<b>93</b>	<b>329</b>	<b>36</b>	<b>30</b>

### ● 研究開発段階×開発対象の承認上の分類

承認上の分類	医薬品	医療機器	体外診断薬	再生医療等製品	該当なし	総計
基礎的	187	29	19	11	18	264
応用	116	37	21	19	18	211
非臨床試験・前臨床試験	102	55	5	43	3	208
臨床試験	29	24	10	22	16	101
治験	91	13	1	27	—	132
市販後	6	2	1	—	2	11
観察研究	2	12	5	1	3	23
該当なし	1	—	—	—	11	12
<b>小計</b>	<b>534</b>	<b>172</b>	<b>62</b>	<b>123</b>	<b>71</b>	<b>962</b>

\*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年度から「統合プロジェクト」に名称変更、 \*3 創薬技術・ICT基盤・プラットフォーム関係を含む \*4 薬機法の承認申請目的で実施する臨床試験 \*5 ヒトを対象とした侵襲を伴う介入試験、臨床研究法で規定される未承認または適応外の医薬品・医療機器等を用いた臨床研究等

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2017年度に支援した2,412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」962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。

革新的医療技術 創出拠点 プロジェクト	再生医療の実現化 ハイウェイ構想	疾病克服に向けたゲノム 医療実現化プロジェクト	新興・再興感染症制御 プロジェクト	難病克服 プロジェクト	脳とこころの 健康大国 実現プロジェクト	その他の健康・医療 戦略の推進に必要な 研究開発等	総計
46	92	3	30	107	21	135	962
—	—	3	3	10	97	108	332
—	—	—	—	13	1	8	44
62	29	20	3	18	18	32	355
—	31	21	45	33	73	217	450
—	1	1	31	25	9	59	142
11	2	—	1	2	1	96	127
119	155	48	113	208	220	655	2,412

神経系	循環器系	消化器系	筋骨格系/ 結合組織	先天奇形/ 変形/ 染色体異常	その他	分類なし	総計
21	7	6	9	7	31	22	264
10	16	8	5	2	17	23	211
23	21	12	12	7	29	34	208
1	9	6	7	5	22	3	101
9	12	9	7	—	3	10	132
—	—	—	—	1	14	7	11
4	4	2	3	—	1	2	23
—	1	—	—	—	1	9	12
68	70	43	43	22	118	110	962

● 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	先天奇形/ 変形/ 染色体異常	その他	分類なし	総計
医薬品	84	206	20	18	46	20	20	16	14	54	36	534
医療機器	3	44	4	8	11	28	10	13	2	27	22	172
体外診断薬	6	38	—	3	2	2	2	1	1	6	1	62
再生医療等製品	—	20	10	—	8	19	11	12	4	25	14	123
該当なし	—	21	2	1	1	1	—	1	1	6	37	71
小計	93	329	36	30	68	70	43	43	22	118	110	962

● 集計結果を見る際の留意点

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





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