

2021年度 AMED研究事業成果集



AMEDの研究開発マネジメント 4

医薬品プロジェクト

血液脳関門の通過が可能なヘテロ核酸医薬の開発に成功 6
 クローン性造血の臨床予後への影響を解明 7
 非小細胞肺癌の新規ドライバー遺伝子の発見 8
 国産COVID-19ワクチンの製造販売承認申請 9
 全身性強皮症に対するリツキシマブの薬事承認取得 10
 世界初、難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの薬事承認取得 11

医療機器・ヘルスケアプロジェクト

世界初、「8K腹腔鏡遠隔手術支援システム」の実証実験 12
 高圧処理による殺細胞処理装置の開発 13
 肥満妊産婦向けの生活介入アプリを開発 14
 創傷を早期治癒させる、世界初のヒト細胞加工製品の開発 15
 無被ばく非造影で血管を可視化する光超音波イメージング装置 16

再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト

iPS細胞×ゲノム編集 17
 線毛協調運動を再現可能な線毛上皮細胞培養法の構築に成功 18
 心筋直接リプログラミングによる革新的心臓再生 19
 骨髄系腫瘍に対するGMR CAR-T細胞の医師主導治験 20

ゲノム・データ基盤プロジェクト

呼吸器疾患に関連する遺伝子座を同定 21
 小児肝がん(肝芽腫)の発生機序を解明 22
 原因不明の重症新生児に対するゲノム解析の有用性を確認 23
 世界初・日本発、超音波検査による乳がん検診の有用性を確認 24
 バイオバンク・ジャパンのゲノムデータの利活用を促進 25

AMEDとは

AMED (エーメド) は、医療分野の研究開発およびその環境整備の中核的な役割を担う機関として、2015年(平成27年)4月に設立されました。基礎から実用化までの一貫した医療研究開発の推進と、その成果の円滑な実用化を図るとともに、研究開発環境の整備を総合的かつ効果的に行うための様々な取組を行う国立研究開発法人です。



疾患基礎研究プロジェクト

ヒトT細胞白血病ウイルスによる細胞がん化プロセスの解明	26
手と足の感覚は、実は脳の中でつながっていた	27
小児悪性脳腫瘍の進行に関わる新たながんシグナルを発見	28
免疫の個人差をつかさどる遺伝子多型機能カタログを作成	29

シーズ開発・研究基盤プロジェクト

腸内細菌から産生される長寿と関連する胆汁酸	30
世界初、脳を覆う特殊な免疫細胞の成り立ちと特性を解明	31
老化細胞除去ワクチンの開発	32
難治性眼表面疾患に対する再生医療等製品の薬事承認取得	33
東南アジアにおけるがん統計収集体制の構築を支援	34
橋渡し研究を担う初級プロジェクトマネージャーを育成	35
「医学系研究をわかりやすく伝えるための手引き」を作成	36

ムーンショット型研究開発事業

睡眠と冬眠:2つの「眠り」の解明と操作が拓く新世代医療の展開	37
炎症誘発細胞除去による健康寿命延伸医療の実現	38

ひとめでわかる！AMED	39
各種手引き・サービス等のご紹介	41
情報発信	43

アイコンの説明

■開発フェーズ等



(参考) 開発フェーズについて <https://www.amed.go.jp/content/000022342.pdf>

■疾患領域



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

調整費で加速

：年度途中に研究開発の加速等があった課題について、研究開発の前倒しや研究開発内容の充実等に効果的につなげるため、調整費*を追加的に研究開発費として配分したもの。

*調整費：医療分野の研究開発関連の予算配分を各省の枠にとらわれず機動的・効率的に行うことを目的とするもの。このうち「理事長裁量型経費」では、現場の状況・ニーズを踏まえ、AMED理事長が提案を行い、健康・医療戦略推進本部の決定に基づいて配分を行っている。

AMED の研究開発マネジメント

AMEDの理念・運営方針

◆ 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。

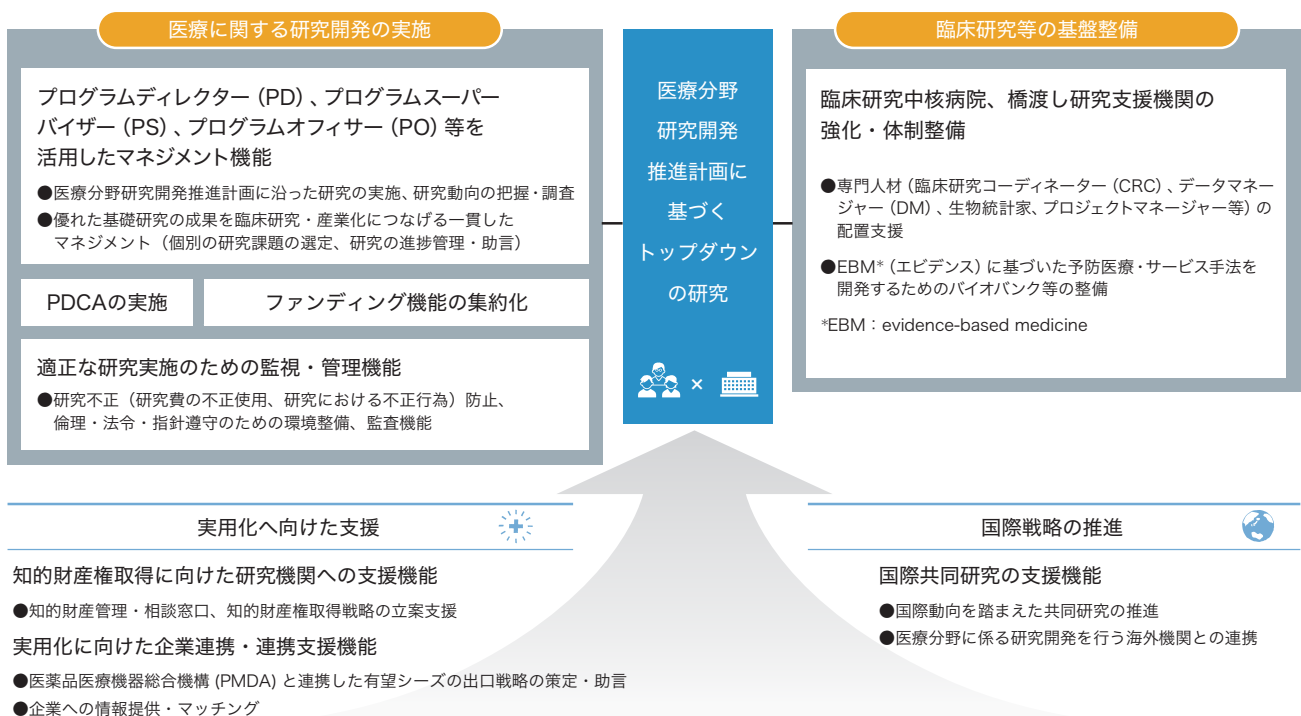
海外機関と連携して国際動向を踏まえた共同研究を推進します。

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。

AMEDが果たすべき機能

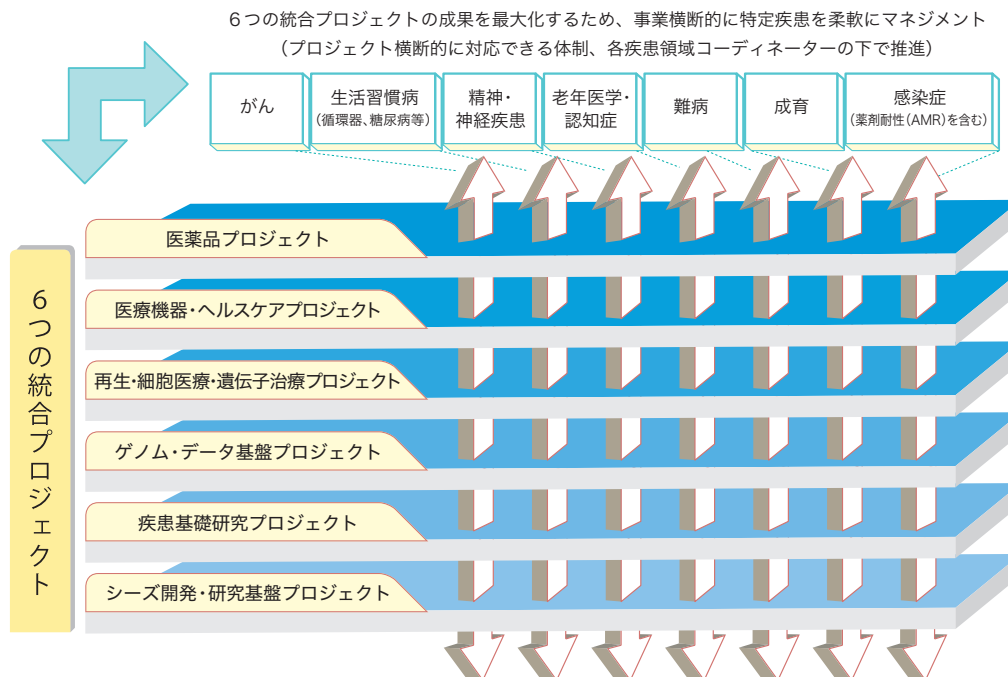
AMEDは、Plan（計画）、Do（実行）、Check（評価）、Action（改善）のPDCAにより、一貫したマネジメント機能をもって医療分野研究開発推進計画に沿った研究課題の実施を推進します。そして、優れた基礎研究の成果を臨床研究や実用化につなげることで、医療の質を高め、世界最高水準の医療サービスの実現および健康長寿社会の形成に努めます。



AMEDが推進する研究開発

6つの統合プロジェクト

AMEDは、国が定める「第2期医療分野研究開発推進計画」に基づき、モダリティ（創薬手法や治療手段等）を軸とした6つの「統合プロジェクト」を中心に、医療分野の基礎から実用化までの研究開発を一元的に推進しています。また、日本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（AMR）を含む〉）に関しても、豊富な経験を有する疾患領域コーディネーター（DC）を配置して十分な配慮をしつつ、事業運営に努めています。



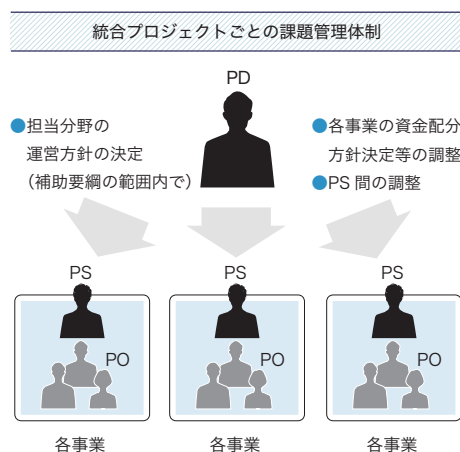
基金等を活用した研究開発の促進等

特に先進的で緊要な革新的技術の創出や中長期的な研究開発の促進等のため、基金等の枠組みを活用した研究開発も実施しています。

- 医療研究開発革新基盤創成事業（CICLE）
- 新型コロナウイルスワクチンの開発支援
- ムーンショット型研究開発制度等
- ワクチン開発・生産体制強化戦略関連事業

プロジェクトのマネジメント体制

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。また、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）」として選任し、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等の調整を行います。AMEDはこうした体制の下、一貫したマネジメントで研究開発を推進しています。



血液脳関門の通過が可能 ヘテロ核酸医薬の開発に成功



リガンドとして相補鎖にコレステロールを結合したことが鍵

これまでに独自に開発した核酸医薬である「DNA/RNAヘテロ2本鎖核酸(HDO)」をさらに発展させ、従来の核酸医薬では通過できなかった血液脳関門(BBB)の突破を可能にした、革新的な核酸医薬である「血液脳関門通過型ヘテロ2本鎖核酸(BBB-HDO)」を開発しました。

事業名：先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/11/01/001.html>
 実施機関(研究開発代表者)：東京医科歯科大学(横田隆徳)



背景

核酸医薬は、従来の低分子化合物や抗体医薬では困難な、標的RNAの選択的制御を可能とする先端的なバイオ医薬技術です。これまでに、脊髄性筋萎縮症、家族性アミロイドポリニューロパチーやデュシャン型筋ジストロフィー等の神経・筋疾患で既に核酸医薬品が承認され、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病等、多くの中枢神経疾患で臨床試験が進行しています。一方で中枢神経疾患を標的にする場合、脳や脊髄といった中枢神経に核酸医薬品を届けるためには、髄腔内に直接投与することが必要です。髄腔内投与は背中から長い針を入れ、腰椎の隙間から脊髄の周りの髄液まで到達させる投与方法で、高齢者に多い抗凝固薬治療をおこなっている患者や神経難病に多い側弯症を有する患者には投与自体が難しく、また稀ではありますが、感染や出血等様々な危険性も伴います。そこで、通常の静脈内投与や皮下投与で脳や脊髄の遺伝子を制御できるDNA/RNAヘテロ2本鎖核酸の開発に着手しました。

取組・成果

従来の核酸医薬品と異なる分子構造(図1(A))、多様なデリバリー分子(図1(B))、独自の細胞内作用メカニズムで高い有効性を有すDNA/RNAヘテロ2本鎖核酸を独自に開発しましたが、脳の制御は困難でした。そこで相補鎖に様々な脂質送達分子(リガンド)を結合させて、血液脳関門の通過性のスクリーニングを検

討しました。

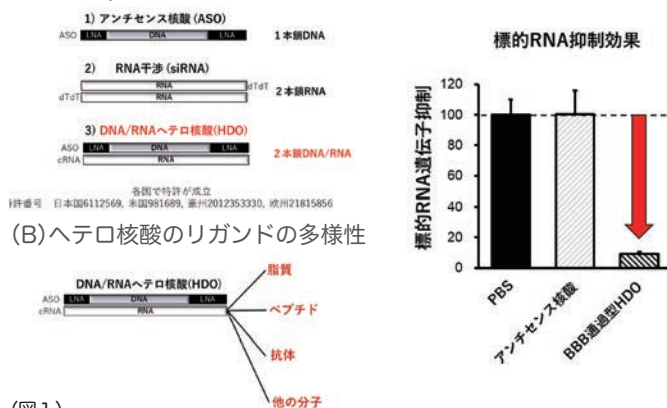
その結果、コレステロールを結合してマウスの静脈内に投与した際、中枢神経において様々な標的RNAを劇的に抑制しました(図1(C)および(D))。この効果は複数回投与により、効果が加算されて増強されました。一方で、従来の1本鎖アンチセンス核酸では単回投与・複数回投与のいずれでも中枢神経での遺伝子発現抑制効果が見られませんでした。また、1本鎖アンチセンス核酸にコレステロールを直接結合した核酸では効果が弱く、高い毒性が認められました。

さらに、in vivo共焦点レーザー顕微鏡を用いた実験により、血液脳関門通過型ヘテロ2本鎖核酸でのみ明らかな脳内への移行が観察されました(図1(E))。また、詳細に神経細胞・各種グリア細胞のそれぞれの細胞での遺伝子発現抑制効果を検討したところ、特に神経細胞やミクログリアで強い遺伝子発現抑制効果が観察されました。

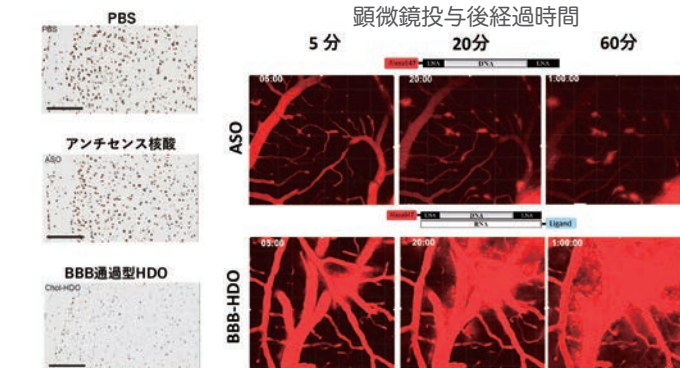
展望

神経難病の多くが長期の治療が必要です。侵襲性の高い髄腔内投与ではなく、患者に優しく便利な投与方法が可能となれば、認知症のような頻度の高い疾患にも有用です。加えて神経難病には、脳・脊髄のみならず全身にも症状を有する疾患も多く、中枢および全身症状を1度に治療できるという点も長所となります。BBB通過型ヘテロ2本鎖核酸の適応が期待される疾患としては、神経変性疾患、てんかん、脳梗塞、難治性の神経感染症等、多岐にわたります。

(A) DNA/RNAヘテロ核酸の構造 (C) 標的RNA抑制効果



(D) 大脳皮質標的RNA画像 (E) in vivo 共焦点レーザー顕微鏡投与後経過時間



(図1)

- (A) ヘテロ核酸の構造を示す。1本鎖アンチセンス核酸や2本鎖RNAであるsiRNAとは全く異なる分子構造である。
- (B) ヘテロ核酸はペプチドや抗体を含む任意のドラッグデリバリーシステム分子と結合可能である。
- (C) BBB通過型ヘテロ2本鎖核酸(BBB-HDO)をマウスに静脈内投与した際の大脳皮質での劇的な標的遺伝子(RNA)抑制効果。比較対象の1本鎖アンチセンス核酸(ASO)では遺伝子抑制効果は見られない(図は代表例)。
- (D) BBB-HDOをマウスに静脈内投与した際の大脳皮質でのRNA局在。茶色のシグナルがRNAを示すがBBB-HDO投与した大脳皮質では殆どシグナルが見られない。
- (E) in vivo 共焦点レーザー顕微鏡で観察した大脳皮質の画像。蛍光標識ASO投与では時間が経過しても脳内血管内に核酸が留まるが、蛍光標識BBB-HDO投与では脳内血管内から脳内への移行が観察される。

クローン性造血の臨床予後への影響を解明



遺伝子変異とコピー数異常の統合的な知見を取得

遺伝的背景が不明であったクローン性造血で、遺伝子変異とコピー数異常が高頻度に共存し、両者が共存すると血液腫瘍・心血管疾患のリスクが有意に上昇することなどを世界に先駆けて解明しました。この成果は、血液がんの起源解明の手がかりを与えるのみならず、クローン性造血に基づく臨床予後予測や治療法開発への発展も期待されます。



事業名：次世代がん医療創生研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/11/01/002.html>
実施機関(研究開発代表者)：京都大学(小川誠司)

背景

次世代シーケンサーによる大規模な遺伝子解析により、血液のがん(急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群)が特定のゲノム異常によって引き起こされることを、本研究グループは報告してきました。しかし、近年の研究によってゲノム異常は血液がんを発症していない人の血液でも一定の頻度で検出されることが判明し、「クローン性造血」として注目を集めています。クローン性造血は血液がんの前がん病変と考えられていますが、興味深いことに動脈硬化の進展にも関わっていることが報告されており、高齢者における主要な予後規定因子として認識され始めています。クローン性造血で検出される主なゲノム異常は、大きく遺伝子変異とコピー数異常の2種類に分類されます。しかし、これまでの研究で両者は別々に検討されてきたため、クローン性造血における両者の関係性については十分な理解が得られていませんでした。

取組・成果

本研究ではクローン性造血における遺伝子変異とコピー数異常の関係性を明らかにするため、バイオバンク・ジャパンに登録された11,234人の被験者の末梢血サンプルを用いて、遺伝子変異とコピー数異常の統合解析を実施しました。その結果、被験者の40%でいずれかの異常が検出されました(図1A)。また、偶然よりも高い頻度(被験者の7%、陽性例の16%)でこれらの異常の共存を認め、両者の協調的な関係が示唆されました(図1B)。特に、DNMT3A、TET2、JAK2、TP53などの遺伝子では遺伝子変異と

コピー数異常が頻繁に共存し、遺伝子の両アレル異常^{*1}がクローン性造血の段階から存在することが判明しました。

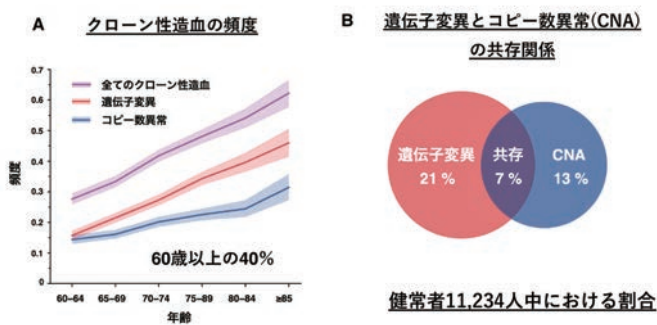
また、遺伝子変異とコピー数異常が共存している例では、単独の場合に比べて血液がんによる死亡率が上昇し、両者が協調的に血液がんの発症に関わっていることが示唆されました(図2A)。特に、両者が同一の遺伝子(DNMT3A、TET2、TP53、JAK2など)を標的として両アレル異常を起こしている場合には、さらにリスクが上昇することが分かりました。

心血管疾患については、遺伝子変異が検出された例では有意なリスクの上昇と高血圧を高頻度に認め、また、遺伝子変異とコピー数異常が共存する例では、単独の場合に比べて心血管疾患による死亡率が上昇し、心血管疾患の発症についても2種類の病変が協調的に作用していることが類推されました(図2B)。

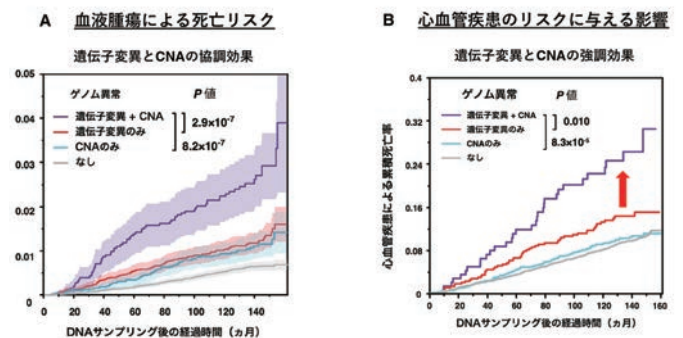
これらの結果から、遺伝子変異とコピー数異常は血液がん・心血管疾患のリスクに協調的に作用しており、クローン性造血について正確な理解を得るためには両者を統合的に評価することが重要であると考えられます。

展望

本研究の成果は、血液がんの起源を理解するための手がかりを与えるのみならず、クローン性造血の中でも特にどのような場合に疾患のリスクが高くなるのか詳細な知見が得られたため、臨床予後の予測を実現する上で重要な指標となります。今後、さらに疾患の予防や根治に向けた治療法開発への発展を目指します。



(図1) クローン性造血における遺伝子変異とコピー数異常の共存関係



(図2) クローン性造血が血液がんや心血管疾患のリスクに与える影響

*1 両アレル異常:本来2つ存在する遺伝子のコピーが両方とも異常を来した状態を指す。

非小細胞肺がんの 新規ドライバー遺伝子の発見



「LC-SCRUM-Asia」のスクリーニング基盤を活用

肺がんの遺伝子スクリーニング基盤「LC-SCRUM-Asia」を活用し、既知のドライバー遺伝子陰性の非小細胞肺がんを対象とした全RNAシーケンス解析の結果、新規ドライバー遺伝子として「*CLIP1-LTK*融合遺伝子」を発見しました。さらに、この遺伝子変化を標的とする分子標的薬による治療の結果、抗腫瘍効果も認められました。

事業名：革新的がん医療実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>
実施機関(研究開発代表者)：国立がん研究センター(後藤功一)



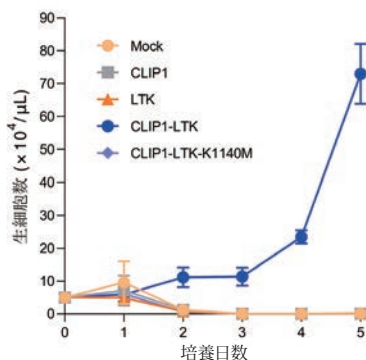
背景

非小細胞肺癌(NSCLC)の薬物療法は、ドライバー遺伝子*1の発見とそれを標的とした分子標的薬の開発により、ドライバー遺伝子に基づいた個別化医療が進んでいます。本研究グループは、2013年より肺がんの遺伝子スクリーニング基盤「LC-SCRUM-Japan」を構築し、また2019年にはその実施基盤を東アジアに拡大した「LC-SCRUM-Asia」を構築、遺伝子スクリーニングを実施してきました。LC-SCRUM-Asiaには、2022年12月までに約1万8千人の肺がん患者さんが参加しており、この大規模な遺伝子スクリーニングに基づいて、様々なドライバー遺伝子に対する分子標的薬の治療開発を推進してきました。

しかし、NSCLCの約50~60%には、既知のドライバー遺伝子が認められず、従来の抗がん剤治療が行われています。個別化医療をさらに発展させるためには、既知のドライバー遺伝子陰性のNSCLCにおいて、治療標的となる新しいドライバー遺伝子を同定し、それに対する有効な分子標的薬を開発することが求められています。

取組・成果

LC-SCRUM-Asiaにおいて、既知のドライバー遺伝子が陰性のNSCLCを対象に、全RNAシーケンス解析を行い、新規ドライバー遺伝子を探索する研究を2020年10月より開始した結果、新しいドライバー遺伝子として、「*CLIP1-LTK*融合遺伝子」が同定されました。さらに、過去にLC-SCRUM-Asiaに登録された542例の



(図1) *CLIP1-LTK*融合遺伝子のがん化能

IL-3依存性の細胞生存・増殖を示すマウスBa/F3細胞にMock(空ベクター)、*CLIP1*、*LTK*、*CLIP1-LTK*、*CLIP1-LTK-K1140M*(キナーゼ失活変異)をそれぞれ発現させ、IL-3非存在下での細胞の生存・増殖能を評価した。*CLIP1-LTK*を発現した細胞のみIL-3非存在下で生存・増殖を示した。

*1 ドライバー遺伝子：がんの発生や進展に直接的な関わりを持つ遺伝子。一般的に、個々のがんでドライバー遺伝子は一つであり、相互排他的に存在する。

NSCLC検体を用いてRT-PCR解析を行った結果、*CLIP1-LTK*融合遺伝子が、2例(0.4%)で検出されました。

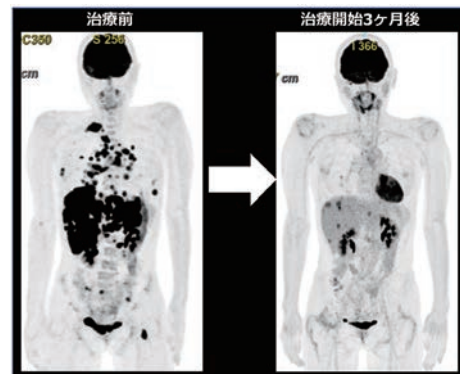
その後、細胞や実験動物を用いて検討した結果、*CLIP1-LTK*融合遺伝子は、*LTK*キナーゼの恒常的な活性化によって、細胞増殖や腫瘍形成など、がん化を引き起こすことが示されました(図1)。

*LTK*遺伝子は、*ALK*遺伝子と塩基配列や蛋白構造の相同性が高いことから、*ALK*キナーゼ阻害剤の多くは*LTK*キナーゼの阻害活性も有することが報告されています。このことから、7種の*ALK*阻害剤の効果を細胞実験で検討した結果、特に、ロルラチニブが*CLIP1-LTK*融合蛋白のキナーゼ阻害作用、および細胞増殖抑制効果を示しました。またマウス異種移植モデルにおいても、ロルラチニブの抗腫瘍効果が確認されました。これらの基礎研究を基に、*CLIP1-LTK*融合遺伝子陽性の肺腺がん患者に、ロルラチニブによる治療を行ったところ、著明な抗腫瘍効果を認めました(図2)。

展望

本研究グループは、LC-SCRUM-Asiaのスクリーニング基盤を活用し、NSCLCの1%未満と極めて希少な*LTK*融合遺伝子陽性NSCLCを見つけ出し、ロルラチニブの有効性を検証する臨床試験を行います。併せて、*LTK*融合遺伝子陽性NSCLCを正確に診断するための診断薬開発も進めています。

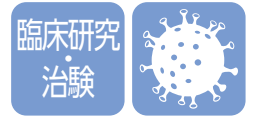
本成果による治療薬・診断薬開発に基づいて、*LTK*融合遺伝子に対する有効な治療法が確立すれば、ドライバー遺伝子に基づく肺がんの個別化医療がさらに発展していくと考えます。



(図2) *CLIP1-LTK*融合遺伝子陽性肺がんに対するロルラチニブの効果

*CLIP1-LTK*融合遺伝子陽性の肺腺がん患者にロルラチニブ投与前後に撮影したPET画像(左：治療前、右：ロルラチニブ治療開始3ヶ月後)。多発肝転移を含め、すべての病変の集積が低下し、著明な抗腫瘍効果を認めている。

国産COVID-19ワクチンの 製造販売承認申請



遺伝子組換えタンパクワクチンを国内開発

塩野義製薬(株)は、COVID-19に対する予防ワクチン(成人向け初回免疫用、ブースター用)について、製造販売承認申請を行いました。このワクチンは、ウイルスの遺伝子情報から目的とする抗原タンパクを発現・精製後に、アジュバントを添加して投与される遺伝子組換えタンパクワクチンです。

事業名：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するワクチン開発(ワクチン開発推進事業、創薬支援推進事業)
<https://www.amed.go.jp/program/list/11/02/004.html>
実施機関(研究開発代表者)：塩野義製薬株式会社(青山恭規)



背景

2019年12月に中国武漢で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)はその後世界的に拡大し、世界保健機関(WHO)は、2020年1月30日、COVID-19について、「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」を宣言しました。さらに、世界的な感染拡大の状況、重症度等から2020年3月11日、COVID-19をパンデミック(世界的な大流行)とみなせると表明しました。新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、当初、動物からヒトへのみ感染すると考えられていましたが、有症状の感染者からヒトへ感染することに加えて、無症状や未発症の感染者からヒトへ感染することも明らかになっています。

WHOの2022年12月13日時点のまとめによると、現在、臨床試験に入っているCOVID-19予防ワクチン候補は175種類確認できます。このほかに199種類が前臨床の段階にあります。これらのワクチンの開発に用いられているモダリティは多岐にわたり、主なものとして、不活化ウイルス、ウイルスベクター、組換えタンパク、mRNA、DNAをベースにしたものがあげられます。このうち日本では、国外で開発されたmRNAワクチン2種、ウイルスベクターワクチン2種、組換えタンパクワクチン1種が承認されましたが、危機管理の観点から、国産ワクチン開発の重要性が高まっています。

取組・成果

厚生労働省は、新型コロナウイルスワクチンの早期実用化に向け、ワクチン開発の基礎研究から薬事承認、生産に至る全過程の加速化により実用化を早期に実現するための「加速並行プラン」に取り組んでいます。このプランに基づき、開発中であった組換えタンパクワクチン(S-268019)について、2020年6月よりAMED事業下で、ワクチン抗原の選定・製法プロセスの検討を行いながら非臨床・臨床試験用検体を供給し、臨床試験開始に必要な非臨床試験の実施を進め、約半年後に臨床試験を開始しました。その後、アジュバントの変更を行い、順次、対象を拡大した臨床試験を実施しています。

今回の製造販売承認申請は、国内で実施した5つの臨床試験の良好な結果に基づくものです。主な試験結果として、初回免疫時のS-268019の有効性に関しては、S-268019またはバキスゼブリア筋注の2回目接種から28日後のSARS-CoV-2に対する中和抗体価^{*1}のGMT(幾何平均抗体価)を主要評価項目とした国内第

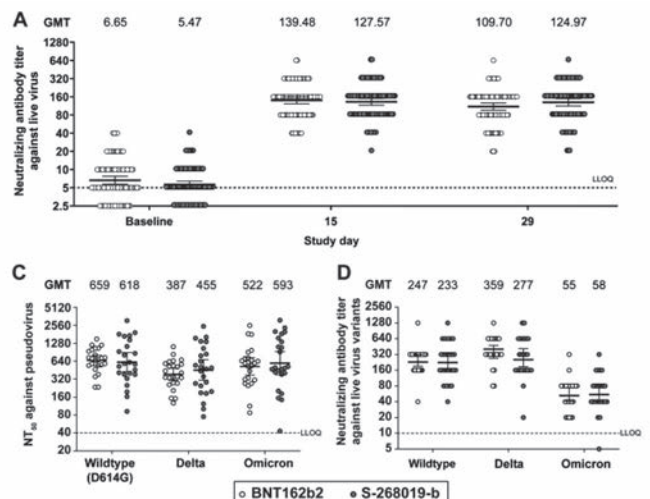
3相中和抗体価比較試験において、主要評価項目達成基準を満たしています。

また、追加免疫時におけるS-268019の有効性に関しては、コミナティ筋注(起源株)(以下、コミナティ)を2回接種後6ヵ月以上経過した成人を対象に、S-268019またはコミナティの3回目接種から28日後のSARS-CoV-2中和抗体価のGMTおよび抗体応答率を主要評価項目とした国内第2/3相追加免疫試験において、コミナティ群に対するS-268019群の非劣性が検証され、本試験の主要評価項目を達成しています。(図1)

安全性に関しては、5つの試験いずれにおいても、臨床上の大きな懸念は認められていません。

展望

COVID-19が世界的な脅威として人々の生活に大きな影響を与える中、パンデミックの早期終息による社会の安心・安全の回復に貢献するために、国産ワクチンの安定供給に向けて引き続き注力し、産官連携して社会的責任を果たしていきます。



(図1) 追加免疫データ

コミナティ(BNT162b2)筋注を2回接種後6ヵ月以上経過した成人を対象にした、S-268019またはコミナティの追加免疫後のSARS-CoV-2中和抗体価のGMT(A:起源株生ウイルス感染による細胞変性効果を指標とした測定、C:起源株及び変異株シュードウイルス感染による化学発光を指標とした測定、D:起源株及び変異株生ウイルス感染による細胞生存率を指標とした測定)

*1 中和抗体価:感染阻害能を有する抗体の活性を示す指標。

全身性強皮症に対する リツキシマブの薬事承認取得

薬事承認



医師主導治験によりB細胞除去療法の有効性を証明

医師主導による多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、B細胞を除去する薬剤であるリツキシマブの全身性強皮症に対する有効性が証明され、その結果をもとに、厚生労働省より薬事承認され、保険適用されました。

事業名：難治性疾患実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/11/02/003.html>
実施機関(研究開発代表者)：東京大学(吉崎步)



背景

全身性強皮症(以下、強皮症)は、皮膚をはじめ、内臓を含めた全身に、線維化病変を来す、膠原病に属する原因不明の自己免疫疾患です。国内では、少なくとも20,000人以上が罹患していると推測されており、診断基準を満たさない軽症例を含めると40,000人以上の患者が存在すると考えられています。病気の原因は不明で、根本的な治療は存在せず、厚生労働省により指定難病に定められています。未治療のまま放置すると、症状がしばしば進行し、特に肺線維症と呼ばれる肺に生じた線維化病変は、時として致命的となります。

強皮症の発症と進展にはB細胞が重要な役割を果たしていることが数多く示されてきており(図1、2)、2019年に報告された臨床研究においても、リツキシマブを用いたB細胞除去療法は、従来標準療法であるシクロホスファミド療法よりも有用であることが示唆されています。諸外国からも、強皮症に対するリツキシマブの有効性を支持する結果が報告されていました。

取組・成果

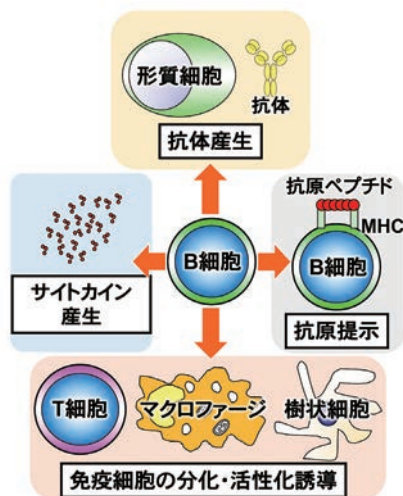
本研究において、「全身性強皮症に対するIDEC-C2B8(リツキシマブ)の医師主導による第II相二重盲検並行群間比較試験」を実

施しました。国内4施設で2017年から開始された本治験は2019年11月に完了し、主要評価項目として設定された皮膚硬化の指標である修正ロドナンスキンスコアと、副次評価項目として設定された肺線維症の指標である%努力性肺活量において、リツキシマブによる有意な改善が認められました。

さらに本治験は、過去に行われた臨床研究の結果から、主要評価項目である皮膚硬化に対するリツキシマブの有効性を予め統計学的に予測し、これを検証する形で行われた検証的治験でした。つまり、この治験結果により、リツキシマブは強皮症の皮膚硬化に対して有効であることが科学的に証明されたこととなります。これらのことは、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査でも認められ、その結果、2021年9月27日、リツキシマブは強皮症の合併症に対してではなく、強皮症自体に対する治療薬として、公知申請*1以外では初めて薬事承認されました。

展望

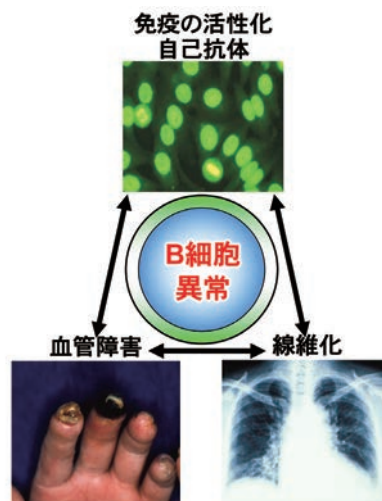
B細胞は強皮症を引き起こす病態の根元に近いと考えられていますので、リツキシマブによるB細胞除去療法は従来療法と比べて、より根本的な新しい強皮症治療薬と言えます。今回の薬事承認により、従来よりも多くの強皮症患者さんへ、新たな治療の選択肢を届けられることが期待されます。



(図1) B細胞がもつ多彩な機能

B細胞は抗体を産生する機能に加えて、抗原提示能や炎症物質産生能などの多くの機能をもち、T細胞やマクロファージ、樹状細胞など他の免疫細胞を活性化します。

*1 公知申請：国内における医薬品のうち、その疾患に対する治療薬として十分な科学的根拠があり、国外で既に治療薬として承認されていて、十分な使用実績がある、等の様々な条件を満たした場合、治験の全部または一部を省略しても承認申請できる制度のこと。



(図2) 強皮症の病態とB細胞の関係

強皮症は自己免疫異常、線維化、血管障害の3つの主な病態から成り立っており、その中心にB細胞異常が存在すると考えられている。

世界初、難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの薬事承認取得

薬事承認



医薬品
プロジェクト

脈管異常診療の発展と新たな治療選択肢の拡大

医師主導治験の結果に基づき、シロリムスが、難治性リンパ管疾患の治療薬として、世界初の薬事承認を得ました。また、リンパ管疾患を含めた難治性脈管異常(血管腫・血管奇形)に対する治験も実施し、薬事承認申請の準備中です。今後、これらの疾患に対する新たな治療選択肢となることが期待されます。

事業名：臨床研究・治験推進研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/11/03/002.html>
実施機関(研究開発代表者)：岐阜大学(小関道夫)



背景

難治性リンパ管疾患は、全身の臓器にリンパ管の嚢胞やリンパ液の漏出が起こる疾患で、主に小児期に発生します。手術や硬化療法等の治療が行われますが、病変を完全に取るのが難しく、治療効果が不十分なことが多い疾患です。生活に支障がない場合は、そのまま経過を見ることもある一方で、出血や感染、見た目の問題等に対しては、ステロイド薬や漢方薬、抗がん剤等の内服治療が行われてきましたが、期待される効果は得られませんでした。

2010年代に病変部位の組織検体より細胞増殖や血管新生に重要なPI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子の活性化変異が検出されて以来、mTOR阻害剤であるシロリムスがこれらの疾患に高い有効性を示す可能性が注目されています(図1)。シロリムスはリンパ脈管筋腫症の効能・効果で薬事承認されていますが、リンパ管疾患に対しては薬事承認されていませんでした。米国では2009年より臨床試験が開始され、リンパ管疾患を含む難治性脈管異常57例中47例(82.5%)に有効性が認められたと報告されました。他にも、シロリムスの有効性に関する多数の文献報告がなされました。

これらの報告から、シロリムス投与によって、病変の縮小や、症状の改善が期待されました。

取組・成果

そこで本研究では、シロリムスのリンパ管疾患への適応拡大を目指し、ノーベルファーマ(株)と提携し、2017年より、難治性リ

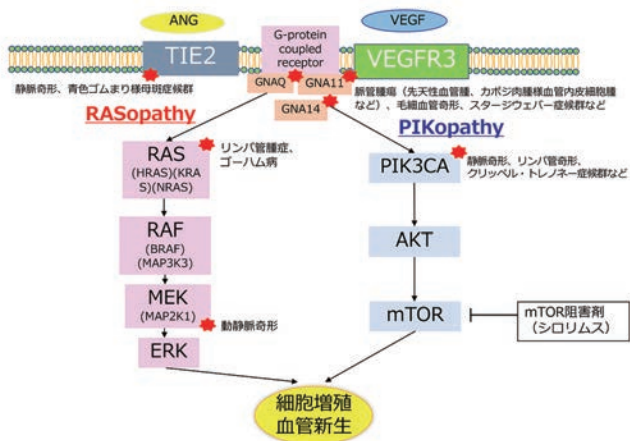
ンパ管疾患に対する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験を実施し、2021年9月27日、薬事承認されました。

当該治験において、難治性リンパ管疾患11例にシロリムス錠を12か月投与したところ、標的病変が20%以上縮小した症例(治療反応例)は11例中6例(54.5%)と高い有効性が認められました(図2)。有効例では、投与3か月、6か月時点で既に明らかな縮小が認められていました。また、胸水や腹水などのリンパ液の漏出、出血、疼痛などの臨床症状の改善も認められました。安全性については、副作用として口内炎、痤瘡(ニキビ)、感染症等が認められましたが、重篤で投与継続が困難な副作用は認められませんでした。なお、シロリムスの血中濃度を定期的に測定することにより、患者の安全性を確保することは可能と考えられました。

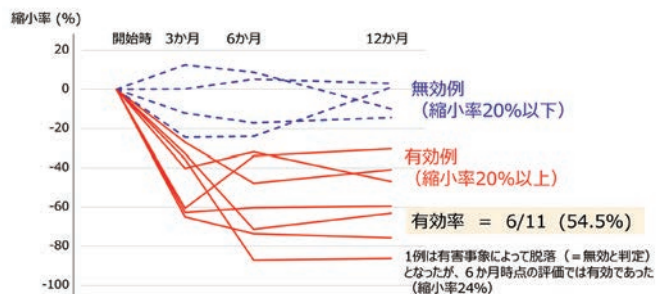
展望

難治性リンパ管疾患が完治を望めないとしても、シロリムス投与で症状を安定させ、疾患と共存することが可能となることは、難治症例の生活を一変させる画期的な治療であると考えます。

本成果を踏まえ、乳幼児患者向けのシロリムス顆粒剤を開発し、さらに、リンパ管疾患以外の脈管異常に対しても、特定臨床研究、第Ⅲ相医師主導治験を2019年より実施し、良好な成績が得られています。現在、結果をまとめ、薬事承認申請の準備中です。また、海外では他の分子標的治療薬の開発も行われています。今後は患者から検出された遺伝子異常に対する個別化治療が進むことが期待されます。



(図1) 脈管異常の原因遺伝子と重要なシグナル伝達経路



(図2) シロリムス投与後の縮小率の経時的変化(難治性リンパ管疾患に対する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験)

世界初、「8K腹腔鏡遠隔手術支援システム」の実証実験

基礎的
・応用

遠隔手術支援における8K映像の有用性を確認

8K映像による腹腔鏡手術システムを応用した遠隔手術支援システムの実証実験を動物で行った結果、実用化に向けた有用性(手術手技の向上、手術時間の短縮)を確認しました。本技術を活用した遠隔手術支援の普及により、日本における外科医師の地域偏在問題の解消や質の高い外科医療の均てん化に寄与することが期待されます。

事業名：8K等高精細映像データ活用研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/12/01/001.html>
実施機関(研究開発代表者)：国立がん研究センター(金光幸秀)



背景

遠隔手術は、外科医師の地域偏在の解消や質の高い外科医療の均てん化に貢献すると期待されています。2019年度に厚生労働省「オンライン診療の適切な実施に関する指針」が改訂され、日本でも一定の条件の下であれば、患者が医師といる場合のオンライン診療の一形態として、遠隔手術が可能となりました。

このような動向を踏まえ、遠隔手術の社会実装を推進するため、遠隔からの手術指導を一般的に行うために必要なシステムとして、手術を実施する医師と遠隔地において指導する医師との間で、高精細な8K映像をリアルタイムに送受信を可能とする遠隔手術支援システムの研究開発を2019年度から開始しました。

取組・成果

8K映像は、従来のハイビジョンの16倍にあたる3,300万画素の超高精細映像で、その密度は人間の網膜に迫ると言われる日本発の最先端放送技術です。この8K超高精細映像による「本物に迫る立体感」を保持した手術現場の映像を伝えることで、遠隔地においても手術状況を詳細に把握することが期待されます。

また、腹腔鏡を利用した「低侵襲手術」は、患者さんのQOL(Quality of Life:生活の質)向上や医療コストの抑制に効果的な術式であり、その医療機器の製造は、日本企業が強みを持つ分野

です。

本事業では、日本が優位性を持つこれらの技術を連携させ、世界初の「8K腹腔鏡遠隔手術支援システム」を構築し、世界初の実証実験を動物で行いました。

実証実験では、8K技術ならではの超高精細かつ「本物に迫る立体感」を保持した手術現場の腹腔内映像を、伝送画質と符号化・復号化の遅延を最適化した状態で指導医に伝えることで、遠隔地からの的確な手術指導を実現し、質の高い腹腔鏡下直腸切除術が実施されました。

実証実験の結果、本物に迫る立体感を保持した8Kの映像により遠隔地でも手術状況を詳細に把握可能となり、遠隔支援(指導)を加えることで、手術を行う外科医の内視鏡手術技術の向上と手術時間の短縮が確認されました。また、同システムに必要な通信品質を実際に確保できることが実証実験によって確認されました。

展望

本技術を活用した遠隔手術の普及により、住む地域に関係なく患者さんにとって質の高い外科手術を提供するとともに、外科医師の地域偏在問題の解消にも寄与することが期待されます。今後、外科医師数を減らした場合の評価や、通信回線費用も含めた医療経済的な観点からの分析も進め、遠隔手術支援の普及を目指し、医療機器としての承認に向け取り組んでいきます。

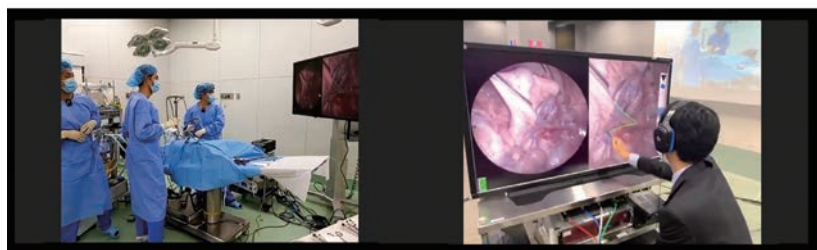
8K腹腔鏡映像を伝送し、音声と
アノテーターで指導を受ける



8K腹腔鏡映像を見ながら
音声とアノテーターで指導

●遠隔地で手術指導

(図1) 8K腹腔鏡遠隔手術支援システムの利用イメージ



手術室(千葉県)
指導を受けながら手術を進める医師

指導医(京都府)
音声と画面上へのアノテーションで手術指導

(図2) 8K腹腔鏡遠隔手術支援システムによる実証実験

高圧処理による 殺細胞処理装置の開発



色素性母斑に対する高圧殺細胞装置の医師主導治験を開始

本研究グループは、高圧処理により全細胞を死滅させた母斑組織で、真皮を再建する新規治療法を開発しました。2021年7月よりこの治療に用いる高圧殺細胞装置の医療機器承認、保険収載を目的とした医師主導治験を開始しました。

事業名：革新的がん医療実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>
実施機関(研究開発代表者)：京都大学(森本尚樹)



背景

先天性巨大色素性母斑は、直径20cm以上の大きな色素性母斑であり、母斑から悪性黒色腫(皮膚のがん)が数%程度で発生し、外観上の問題とともに生命予後に関しても問題となります。この先天性巨大色素性母斑の治療成績向上を目指し、自家培養表皮ジェイス((株)ジャパン・ティッシュエンジニアリング)が2016年より保険適用となりました。

自家培養表皮は真皮の上には良好に生着しますが、真皮が欠損した創、つまり脂肪や筋膜、肉芽とよばれる結合組織の上にはほとんど生着しないため、母斑を真皮層まで完全に切除した場合には、自家培養表皮では皮膚の再生ができないという課題がありました。

取組・成果

そこで本研究グループは、高圧処理により母斑組織の細胞成分を不活化(殺細胞処理:細胞をすべて殺してしまうこと)(図1)し、残された真皮成分を再移植することで、患者さんご自身の真皮を再構築する新規治療方法の開発を行いました。高圧処理の特徴は、組織の深部まで均一に処理できることと、組織の構造を破壊しないことです。基礎検討の結果、200MPa(2000気圧)で10分間高圧処理を行えば、母斑組織中の全細胞が死滅するものの、真皮の構造は保たれることを確認しました。

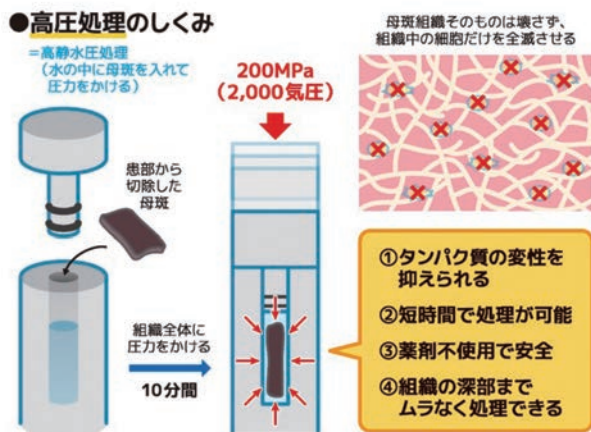
そして、2016年2月から2018年8月までに10例の患者さんで本治療法を用いた世界で初となる(First-in-human)臨床試験を

行いました。この試験では1回目の手術で対象部位の母斑を切除し、手術室の中で高圧処理による殺細胞処理を行い、再移植しました。2~3週間後に2回目の手術を行い、生着した高圧処理母斑の上に自家培養表皮を移植しました。その結果、1例の患者さんが試験途中で脱落となりましたが、残り9例の方全員で、移植1年後には母斑細胞の残存がないこと、黒い色は徐々に消えることを確認しました。なお、課題としては、処理後の母斑組織の生着が安定しないことや、再建した皮膚が拘縮あるいは肥厚性瘢痕を生じる点があげられました。

さらに、本治療に用いる高圧殺細胞装置の医療機器承認、保険収載を目標とした医師主導治験を開始し、治験機器として開発したサーボプレッシャ300(図2)を用いた治験を3例の患者さんで実施、2023年度中に治験が終了する予定です。

展望

高圧殺細胞処理は、圧力という物理的な方法を用いて母斑組織の殺細胞処理を行った後に自家皮膚の再建に用いる、画期的な方法です。同じ考えの治療法として、整形外科分野では、悪性腫瘍のために切除した骨を液体窒素に20分つける殺細胞処理を行った後に、自分の骨の再建に用いる手技があります。高圧処理は組織を選ばず実施できる処理方法であり、良性腫瘍のみならず、骨あるいは神経の切除、再建が必要となる悪性腫瘍にも展開できる新規治療法であると予想しています。



Illustrated by Hiroko Uchida



(図1) 高圧処理のしくみ

(図2) 高圧殺細胞装置(サーボプレッシャ300:(株)スギノマシン)

肥満妊産婦向けの生活介入アプリを開発



肥満妊婦の妊娠中の体重増加抑制効果を確認

肥満女性の妊娠転帰と将来の疾病の重症化を予防する目的で、IoTデバイスやモバイルアプリケーション等で取得した日常生活の健康データを参考情報に、自動アドバイス機能等を使って行動変容を促すアプリケーションを開発し、妊娠中から産後の肥満女性に対する介入効果を実証しました。

事業名：医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業（健康・医療情報活用技術開発課題）

<https://www.amed.go.jp/program/list/12/02/002.html>

実施機関（研究開発代表者）：国立成育医療研究センター（荒田尚子）



背景

妊娠可能年齢の女性の約1割は体格指数（BMI）25以上の肥満といわれています。妊娠前の肥満は、流早産や死産、先天異常の発症リスクを高め、妊娠中に妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群を合併し、分娩時の傷害の原因となる巨大児分娩や、静脈血栓症、帝王切開や術後出血のリスクも高いことから、母児双方の観点から妊娠・分娩時にはより注意深い管理が必要です。さらに、産後も体重の戻りが悪く、将来的に糖尿病や高血圧、心・脳血管障害や整形外科的な歩行障害のリスクが高くなります。

一方で、妊娠中は、約10か月の間に約15回の検診の機会があり、人生で最もカラダのチェックを受けられる機会であるにもかかわらず、長期的な視野で、栄養や活動、血圧などに関連する生活スタイル改善を目的とした指導を受けることはほとんどありません。そこで、肥満妊産婦に対して妊娠中から産後の間に生活スタイル改善を促すアプリケーションを開発し、女性自身の体重増加を適切に抑制することによって、肥満妊婦から産まれる巨大児を減らし、女性自身も産後に適切な減量を実践できるのではないかと考えました。

取組・成果

既に開発済みの妊産婦用の生活改善アプリケーションを基盤に、肥満妊産婦介入用に改変し、肥満や妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群などの疾患や母乳栄養推進のための情報やアドバイス・コラム、妊娠前の肥満度を考慮した妊娠中の体重増加量のグラフ表示やアドバイスなどによる肥満妊産婦への介入プログラムを開発し

ました（図1）。アドバイス・コラムは、研究参加者をより引き付ける漫画コラム10話を作成し、妊娠週数や産後週数を考慮して適切な時期に繰り返し発信するものとししました。

また、これらの介入の有効性を評価する指標を開発し、東京都1施設、大阪府1施設、群馬県1施設、愛媛県1施設の計4施設で肥満妊婦271名を登録し、介入割付を施設ごと日単位でランダム化した比較試験を実施し、産後6か月までの主要な転帰を評価しました。

介入群109例、非介入群131例において、妊娠の転帰に有意な差はありませんでしたが、妊娠前から分娩直前の体重増加量は、介入群6.3kg±5.0 kg（平均±SD）、非介入群7.7kg±5.3kgと介入群で有意に抑えられていました。また、産後1か月の時点では妊娠前からの体重変化率に有意差はなくなったものの、産後6か月の時点で介入群でより抑制の傾向をみとめました。さらに、介入群での産後6か月の時点での肥満に関する知識の改善や態度の改善も明らかとなりました。主要評価項目は産後1年の体重変化率としていることから、今後に期待がかかります（図2）。

展望

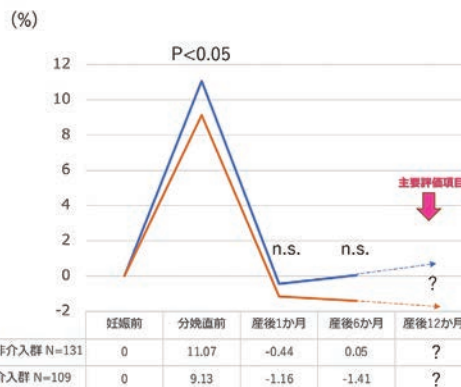
2022年度から開始している「ヘルスケア社会実装基盤整備事業」において、産後1年および産後2年までの妊娠中から産直後の介入効果を明らかにする予定です。また、医療費について介入群で非介入群より減少しているかどうか検討していく予定です。

本アプリケーションの実用化により、肥満妊産婦女性の生活改善が促され、妊娠中から将来にわたる疾病リスク低減に資することが期待されます。

カロマプラス 妊産婦コース



（図1）介入群に対するモバイルアプリケーションでの自動アドバイスと肥満に関連するコラムの提供



IoT介入により妊娠中の体重増加量は抑制できた。産後1か月および6か月時点の妊娠前からの体重変化は消失したが、産後12か月時点での体重変化に対する効果は今後明らかになる。

（図2）妊娠前からの体重変化率（%）

医療機器・ヘルスケアプロシエクト

創傷を早期治癒させる、 世界初のヒト細胞加工製品の開発

臨床研究
治験

乾燥同種培養表皮のFirst-in-humanとなる臨床研究を実施

ヒト細胞を用いた世界初の乾燥同種(他家)培養表皮の製品化を目指して、2019年度から3年間でFirst-in-humanとなる探索的臨床研究を行い、製品の安全性と有効性を確認しました。さらに、検証試験となる企業治験の実施に向けて製品仕様を確定するとともに、臨床研究の結果から治験プロトコルを策定しました。

事業名：医療機器開発推進研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/12/01/002.html>
実施機関(研究開発代表者)：(株)ジャパン・ティッシュエンジニアリング(井家益和)



背景

創傷(皮膚欠損創)は、残存する表皮細胞の増殖によって上皮化し、治癒に至りますが、熱傷等により皮膚欠損が広範囲に及ぶと治癒が遅延し、予後が不良となります。また、既存の合成化合物を用いた創傷被覆材の効果は限定的であり、自家皮膚移植は患者の侵襲性が高いことが問題です。こうした中、再生医療等製品である自家培養表皮ジェイスの登場により、切手大の採皮面積で全身をカバーする自家植皮が可能となりましたが、製造に約3週間を要し、ジェイス移植前に死亡に至ることも少なくありません。

本研究において開発した乾燥同種(他家)培養表皮(図1)は、健常なヒト皮膚組織由来の表皮細胞シートを乾燥した医療機器です。他人の表皮細胞からあらかじめ製造するため、患者から採皮後に培養・増殖する必要がなく、受傷直後に移植ができます。さらに、既存の創傷被覆材とは異なり、ヒト表皮細胞から構成されるため生体親和性が高く、創に完全に密着し、含有する生理活性物質により優れた創傷治癒促進効果を示します。このため、本品の実用化により、治療効果のみならず、治癒完了日数短縮による医療従事者の負担軽減と医療費削減効果も期待されます。

取組・成果

本研究においては、製造方法の決定、非臨床試験、臨床研究、RS戦略・治験プロトコルの確定の4段階に分けて開発を進めました。

まず、製造方法の決定のために、本品の品質特性から規格設定を行い、京都大学と共同で輸送や移植操作に配慮した包装容器を

新たに開発しました。また、臨床研究用の被験機器を製造するとともに、製造方法と包装仕様を更に改良し、企業治験用の治験製品の仕様を確定しました。

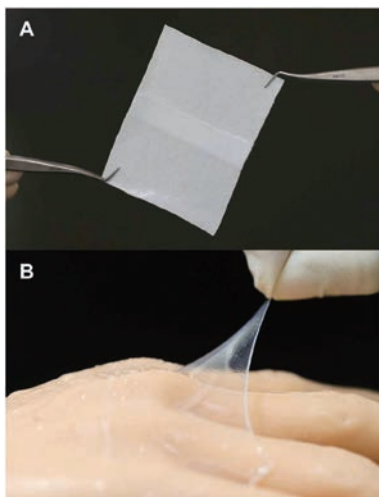
非臨床試験では、動物実験として糖尿病マウス難治性創傷モデルとラット皮膚欠損自家植皮併用モデルに本製品を移植した結果、有意な創傷治癒促進効果を確認しました。また、多くの品質・安全性評価試験を実施し、PMDA相談において非臨床試験データが妥当であり充足していることが確認されました。

その後、臨床研究として、京都大学でFirst-in-humanとなる探索的臨床研究(非盲検/非対照/単群)を実施しました。皮膚欠損創を有する6症例に本製品を移植した結果、経時的な創閉鎖の進行が認められ、安全性と有効性が確認されました(図2)。

さらに、RS戦略・治験プロトコルの確定として、臨床研究の治療成績から本製品の有効性を推計し、PMDA相談において企業治験のプロトコルの妥当性を確認した結果、科学的に妥当、かつ承認後の適用範囲等を見据えた治験プロトコルを策定することができました。

展望

現在、策定した治験プロトコルに従って企業治験を実施し、本製品の有効性と安全性を検証しています。企業治験の終了後、速やかに承認申請し、2024年度の上市を予定しています。本製品は、ヒト細胞を用いた製品として医療産業に新たな領域をもたらすものであり、日本の国際競争力増強ならびに新規医療機器創出の観点からも開発の意義が高いと考えています。



A: 製品形態、B: 加水後の柔軟な細胞シート

(図1) 乾燥同種培養表皮



A: 受傷時、B: 移植前、C: 7日後、D: 14日後

(図2) 臨床研究における移植後の治癒経過

医療機器・ヘルス
ケアプロジェクト

無被ばく非造影で血管を可視化する 光超音波イメージング装置

薬事
承認

医療機器製造販売承認(クラスII)を取得

血管像を高解像度に3D可視化できる、日本初の光音響原理に基づく「光超音波イメージング装置LME-01」を開発し、医療機器製造販売承認を取得しました。無被ばくかつ造影剤なしでは画像化が難しかった微細な血管を可視化することが可能な装置であり、承認取得により、患者に対し、より負担の少ない診断・治療方法を提供することが可能になりました。

事業名：医療機器等における先進的研究開発・開発体制強化事業(先進的医療機器・システム等開発プロジェクト)

<https://www.amed.go.jp/program/list/12/01/005.html>

実施機関(研究開発代表者)：(株)Luxonus(八木隆行)



背景

脈管(血管、リンパ管)は、癌の増殖・転移、慢性炎症、虚血性心疾患、生活習慣病などに関わり、その発症と病勢を支配する極めて重要な要素です。しかし、現状のCTやMRIによる画像化は太い血管に限られ、微細な血管の画像化にはX線による被ばくや造影剤による患者負担が避けられません。

外科手術では、微細な脈管を吻合する再建手術やリンパ浮腫外科治療があり、安全かつ効果的に手術を行うには、脈管の情報が必要とされています。しかし、対象とする脈管は細く、個人差が大きい特長があり、既存の画像検査ではその走行を画像化できていません。中でも、患者数の多い糖尿病性の足潰瘍・足壊疽は細動脈の障害であり、早期にその変化を同定できていません。早期介入ができれば壊死の発生と足指の切断を回避することが可能になります。また、腫瘍由来の血管を画像化できれば良悪性鑑別や薬物治療効果評価への応用を期待できます。

このため、診断・治療のための無被ばく非造影で血管を画像化する光超音波イメージング装置の開発に取り組んできました。

取組・成果

光超音波イメージング技術は、体表に近赤外パルスレーザー光を照射し、光音響効果により体内の血管から発生する超音波を検出し画像化する技術です(図1)。(株)Luxonusは、文部科学省イノベーションシステム整備事業(CKプロジェクト)および内閣府・

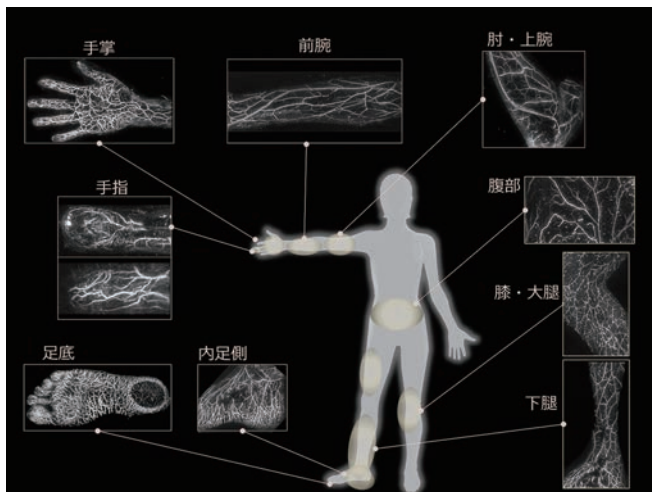
革新的研究開発推進プログラム(ImPACT)にて脈管の3D画像化イメージングに成功し、AMED事業において、同技術を用いた光超音波イメージング装置の開発に取り組んでいます。本研究では、(株)Luxonus、京都大学、慶應義塾大学、芝浦工業大学、九州大学、国立情報学研究所、広島大学、ヒロシマ平松病院がチームを組み、装置開発、診断・治療に関する臨床研究、超音波計測技術およびAI技術の開発を実施しました。

2021年に分解能0.2mmで撮影範囲180mm×290mmを3Dイメージングする光超音波イメージング装置プロト機が完成し、同年に慶應義塾大学病院と京都大学病院にて臨床研究を開始、すでに国内外の学会にて研究成果を報告しています。

平行して、プロト機と同等機種(図2)での安全性試験と性能試験を行い、2021年11月医療機器の承認申請を行いました。その結果、2022年9月に「光超音波イメージング装置 LME-01」として、医療機器製造販売承認(承認番号30400BZX00212000)を取得することができました。

展望

本装置は、日本発の新しい画像検査装置として、多くの患者のQOLの改善と医療従事者の負担軽減に資するものと考えています。今後、臨床研究や医療機関での使用実績で得られた知見を活用し、装置性能、ユーザビリティのさらなる向上、販売・サポート体制の整備を行う予定です。さらに、現在、特定の疾患の治療への利用を目的とした特定臨床研究も実施中であり、薬事承認も視野に有効性の確認を進めていきます。



(図1) 撮像した血管画



(図2) 光超音波イメージング装置の試作機

がん免疫療法のための“ステルスファイターT細胞”を作製する

移植先の免疫細胞に攻撃されないT細胞をゲノム編集したiPS細胞から作製し、さらにCAR遺伝子を導入した細胞を、腫瘍とヒトの免疫細胞を持つマウスモデルに移植した結果、T細胞がヒト免疫細胞の反応を避けつつ腫瘍を小さくしました。患者さんを選ばないユニバーサルながん免疫療法として、広く活用できることが期待できます。

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム、革新的がん医療実用化研究事業

(左)<https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/001.html> (右)<https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>

実施機関(研究開発代表者)：京都大学iPS細胞研究所(金子新)



背景

がんや感染症の治療法としてCAR^{*}1遺伝子や、TCR(T細胞受容体)を導入したT細胞療法が注目され、研究が進んでいます。

本研究グループは、病態に対してドナーT細胞が十分に反応すること(ファイター性)、レシピエントの免疫細胞からの反応を受けにくいこと(ステルス性)を満たす“ステルスファイターT細胞”の作製により、共通のiPS細胞株で多くの患者さんの免疫療法を実現するアプローチを検討しました。

取組・成果

まず、HLAクラス1分子とHLAクラス2分子それぞれの構成に重要なタンパク質(B2MとCIITA)をゲノム編集でノックアウト(dKO)したiPS細胞を分化させたT細胞では、WT(ゲノム編集をしていないiPS細胞から分化させたT細胞)と比べレシピエントのT細胞の活性が減ることを確認しました。

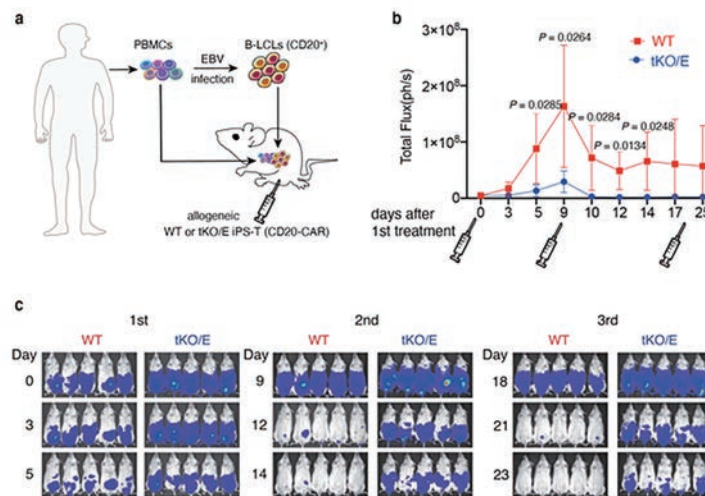
次に、HLAクラス1分子がない細胞は、自己性を喪失した異常な細胞(missing self)と見なされ、NK細胞からの攻撃を受けるため、NK細胞を抑制させるリガンド(HLA-E)を、ウイルスベクターを用いてdKOに導入し(dKO/E)、この攻撃を回避させました。さらに、ゲノム編集技術でNK細胞の制御に強く関連しているリガ

ンド(PVR)をdKO/Eからノックアウトしました(tKO/E)。このtKO/Eから分化させたT細胞を、活性させたNK細胞と共培養させると、WTと同等にT細胞が生存し、NK細胞から攻撃を受けていないことが確認できました。

また、tKO/E由来T細胞にウイルスベクターを使ってCAR遺伝子を導入し、ヒトの免疫細胞を移植したBリンパ球増殖性腫瘍を持つ免疫不全マウスに移植しました。その結果、WTにCAR遺伝子を導入したT細胞を移植した場合に比べ、tKO/E由来T細胞では移植後すぐに腫瘍細胞の増加を抑え、さらに、複数回の移植を経て、腫瘍が制御されていることも分かりました(図1b)。よって、tKO/E由来T細胞は移植したヒトの免疫細胞から攻撃されることなく生き残り、移植後すぐに腫瘍細胞を攻撃して腫瘍を抑制する役割を果たしていると確認できました。

展望

本手法はT細胞に直接ゲノム編集を行うのではなく、iPS細胞の段階でゲノム編集を行ってからT細胞に分化させることで、T細胞の弱体化を防止しています。また、多段階に渡ってゲノム編集を行うことで、逐一編集結果と効果が確認でき、安全性においても優れています。他家iPS細胞を用いたT細胞免疫療法において、本手法が近い将来に応用される可能性があります。



(図1) マウスモデルを用いたtKO/Eの生体内実験

(a)実験概要図(b)T細胞の初回移植後の経過日数ごとの腫瘍の変化tKO/EはWTに比べ、移植後すぐに腫瘍の増加が抑えられ、3回の移植を経て腫瘍が制御されていることが確認できる。(c)移植ごとに体内に残存するT細胞。WTは2回の移植により活性化された免疫細胞により移植後速やかに除去されるが、tKO/Eは免疫反応を逃れて残存することがわかる。

* 1 CAR(キメラ抗原受容体): 抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と、TCR由来の細胞内ドメインを結合させて人工的に作製された、がん抗原を特異的に認識できる受容体。

線毛協調運動を再現可能な 線毛上皮細胞培養法の構築に成功



線毛機能不全症候群などの診断や治療法開発への応用に期待

これまで、線毛上皮細胞が気道に侵入した病原体や異物を粘液と共に一方向性に除去する際に重要な線毛協調運動を培養皿内で再現することは困難でした。今回、マイクロ流体気道チップとヒトiPS細胞から分化誘導した気道上皮シートを組み合わせて細胞間の線毛協調運動を生体内に近い形で再現することに成功しました。

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム、難治性疾患実用化研究事業

(左)<https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/001.html> (右)<https://www.amed.go.jp/program/list/11/02/003.html>

実施機関(研究開発代表者)：京都大学(後藤慎平)



背景

線毛上皮細胞は上気道・下気道に侵入した病原体や異物を一方向性に除去する機能を担っており、その機能を発揮するためには線毛上皮細胞間での協調的な線毛振動が必要となります。この線毛振動が減弱したり協調運動が乱れたりすると、病原体や粘液が適切に排泄されず繰り返す肺炎や気管支拡張症の原因となります。

これまで、ヒトiPS細胞から肺前駆細胞を単離して、三次元培養と気液界面培養を行うことで気道上皮細胞を作製することには成功していましたが、この技術では線毛上皮細胞の一細胞レベルでの機能は再現できても、多細胞間の協調運動を構築する事はできませんでした。そこでヒトの生体内により近い状態での培養が可能なマイクロ流体気道チップを用いて、多細胞間の線毛運動を協調させることで、生体内に近い細胞モデルを構築できないかと考えました。

取組・成果

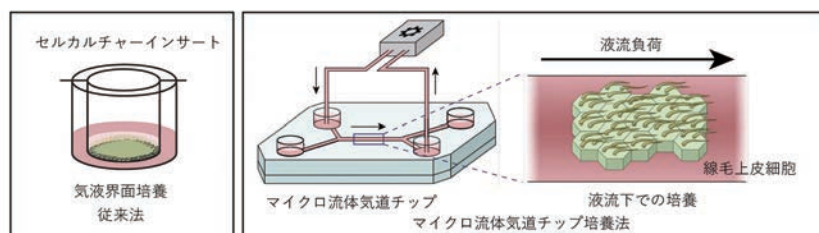
本研究ではまず、マイクロ流体気道チップを用いて、一定の液流負荷をかけながら気道上皮細胞への分化誘導を試みたところ、液流負荷の方向に合わせて異なる線毛上皮細胞同士の線毛振動の方向がそろい、一方向性の粘液流が形成されました。そして、従来の気液界面培養ではなく、空気と接しない培地に浸かった状態

での液流負荷を行ったところ、液流負荷をかけない場合に比べて線毛上皮細胞が多く分化誘導されることを見だしました(図1)。

さらに、線毛運動に関連する遺伝子変異によって引き起こされる難病である線毛機能不全症候群患者から同意を得て樹立した疾患特異的iPS細胞と、その原因と考えられる各2つずつある遺伝子変異(*HEATR2*, *DNAH11*)のそれぞれの変異についてCRISPR-Cas9を用いたゲノム編集で修復した細胞(遺伝子修復iPS細胞)を作製し、遺伝子修復前後を比較できるようにしました。その結果、これまで個々の原因遺伝子で散発的に報告されてきた様々な線毛運動の異常が培養皿内でも意図的に再現することができ、細胞の異常も確認できました(図2)。

展望

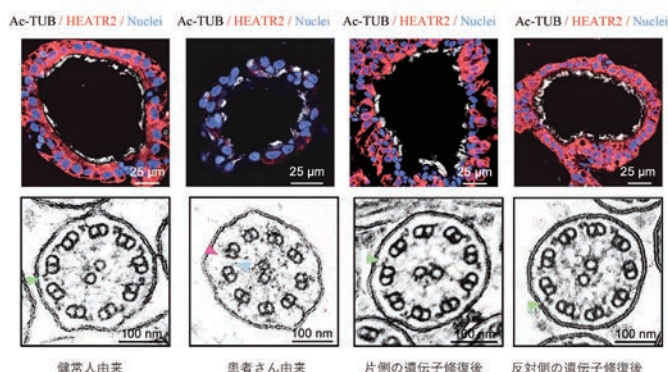
本研究により、必要時に疾患特異的iPS細胞や遺伝子修復iPS細胞から気道上皮細胞を分化誘導することが可能となり、細胞の病態を繰り返し詳しく調べるなど、今後の研究に役立てられるようになりました。これまで原因遺伝子変異が不明で、診断が困難であった線毛機能不全症候群等の肺疾患のより正確な診断や新しい治療法の開発に役立てられる可能性があります。また、本研究で確立した技術を応用すれば、生体内と同等に機能性を高めた気道上皮細胞シートの作成にも役立てられ、これらの知見は将来的な気道の再生医療にも役立つことも期待されます。



(図1) マイクロ流体気道チップ技術を用いた培養方法の概念図

(図2) 疾患特異的iPS細胞を用いて再現できた線毛機能不全症候群の遺伝子修復前後の気道上皮細胞(上段:免疫染色像、下段:電子顕微鏡像。緑矢印は外腕ダイニンを示し、赤と青矢印は内腕・外腕ダイニンの欠損を示す)

*HEATR2*が原因遺伝子と疑われた症例の疾患特異的iPS細胞と*HEATR2*の両側対立遺伝子の遺伝子変異をそれぞれ修復し気道上皮細胞に分化誘導したところ、*HEATR2*の既報と一致する細胞や線毛の異常が確認でき、遺伝子修復によりその異常が正常に戻ることを確認した。



心筋直接リプログラミングによる革新的心臓再生



心筋線維芽細胞から心筋細胞が再生することを証明

幹細胞を用いずに心臓線維芽細胞から直接心筋細胞を誘導する「心筋直接リプログラミング法」により真に心筋細胞が再生することを、細胞の系譜と融合を明らかにする遺伝子改変マウスを用いて、世界で初めて明らかにしました。

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム、難治性疾患実用化研究事業

(左)<https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/001.html> (右)<https://www.amed.go.jp/program/list/11/02/003.html>

実施機関(研究開発代表者)：筑波大学(家田真樹)



背景

心臓を構成する心筋細胞は、再生能力が乏しいため、心疾患により心筋細胞が壊れ線維芽細胞の増殖により線維化が進行すると、心臓のポンプ機能が低下して心不全に至ります。しかし、根本的な治療は心臓移植しかなく、ドナー不足の問題等により十分な治療が供給できていません。そこでES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞を用いた再生医療の開発に注目が集まっています。多能性幹細胞は、多分化能と高い増殖能から心筋再生への応用が期待される一方、腫瘍形成の可能性、組織生着率の低さ、作業工程が複雑で高コストであること等の課題もあります。

このため、本研究グループは、多能性幹細胞を用いずに心臓線維芽細胞から直接心筋細胞を誘導する「心筋直接リプログラミング法」を開発しています(図1)。しかしながら、近年、心臓組織幹細胞から作製されると考えられていた心筋細胞が、実は心臓組織幹細胞と周囲の心筋細胞との融合によりできた、見かけ上、再生してみえる心筋細胞であることが判明しました。心臓再生医療を進める上で、心筋再生の由来を明らかにすることは重要なため、「心筋直接リプログラミング法」により再生された心筋が、真の心筋細胞であるのか、検証を行いました。

取組・成果

まず、ホルモン剤の一つであるタモキシフェン投与前は全ての細胞が赤で標識され、投与後には心臓線維芽細胞のみが赤色を消

将来の心臓再生医療



(図1) 心筋直接リプログラミング法の概要

(上段) iPS細胞を用いる心筋細胞移植による心臓再生。(下段) 本研究グループが開発している細胞移植を必要としない心筋リプログラミングによる心臓再生
iCM細胞: induced cardiomyocytes

* 1 心筋リプログラミング遺伝子: 本研究グループが発見した、マウス線維芽細胞から心筋細胞を直接作製するために必要な3遺伝子(Gata4, Mef2c, Tbx5)。

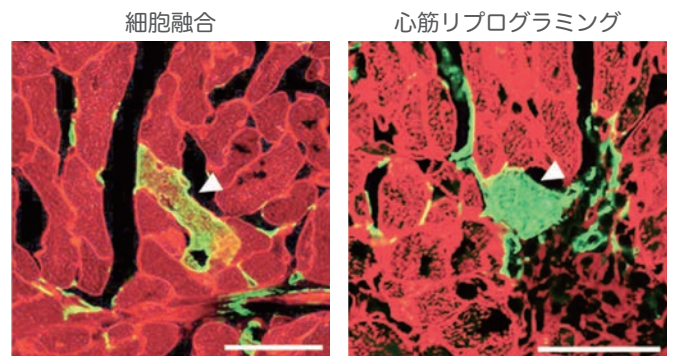
失して緑色に変化する遺伝子改変マウスを作製しました。これを用いると、マウスの心臓線維芽細胞に心筋リプログラミング遺伝子*1の導入により心臓線維芽細胞(緑)から心筋細胞が直接誘導される場合(真の心筋再生)は緑色の心筋細胞が作製され、心臓線維芽細胞(緑)が周囲に存在する心筋細胞(赤)と融合した場合(見かけ上の再生)は黄色の心筋細胞(緑+赤=黄色)として観察されます。

このようにして心筋梗塞4週間後のマウスの心臓を観察したところ、心筋リプログラミング遺伝子を導入していないマウスでは、細胞融合を示す黄色の心筋細胞が約0.3%観察され(図2左)、緑色の再生心筋細胞は全く見られませんでした。一方、心筋リプログラミング遺伝子を導入したマウスでは、緑色の再生心筋細胞が約1.5%認められました(図2右)。また、細胞融合の頻度に関して、心筋リプログラミング遺伝子導入による変化は見られませんでした。

これらの結果から、心筋直接リプログラミング法により新しく作製された心筋細胞の大部分が、心臓線維芽細胞からの直接誘導による真の再生心筋細胞であることが証明されました。

展望

本研究により、生体内で心筋直接リプログラミングによる真の心筋再生が可能であることが証明されました。今後、生体内心筋リプログラミング効率の改善やリプログラミング遺伝子の導入方法などの検討は必要ですが、本研究成果は新しい心臓再生医療の実現を大きく前進させるものであると期待されます。幹細胞を介さずに心筋細胞を再生する新しい再生医療技術の臨床応用を目指し、さらに研究を進めていきます。



(図2) 心筋梗塞4週間後のマウスの心臓の観察

(左図) 細胞融合による心筋細胞(黄色部分)と、(右図)心筋リプログラミングにより誘導された真の再生心筋細胞(緑色部分)

骨髄系腫瘍に対する GMR CAR-T細胞の医師主導治験



世界初、GM-CSF受容体が標的のCAR-T細胞を独自開発

いまだに有望なCAR-T細胞が開発されていない骨髄系腫瘍に対して、世界で初めて、GM-CSF受容体を標的とするCAR-T細胞による医師主導治験を実施。さらに、ウイルスフリーの独自の方法により、効率的・安価・安全にCAR-T細胞を作製できる革新的な手法を確立しました。

事業名：革新的がん医療実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>
 実施機関(研究開発代表者)：信州大学(中沢洋三)



背景

リンパ系腫瘍(急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫)を対象とする、CD19抗原を標的としたCAR-T細胞療法^{*1}は治療効果が非常に高く、3製品が国内で承認されていますが、骨髄系腫瘍(主に急性骨髄性白血病)に対しては未だに有望なCAR-T細胞は見つかりません。そこで、急性骨髄性白血病(AML)の63-83%と若年性骨髄単球性白血病(JMML)の100%に発現するGM-CSF受容体(GMR)に着目し、2011年からGMR CAR-T細胞の開発に着手し、2016年にJMML患者由来の白血病細胞の増殖を強力に抑制できることを報告、2017年からは効果と安全性を高めるための改変を行い、先行開発品よりも高いAML細胞への殺傷力を示す改変GMR CAR-T細胞の開発に成功しました。

また、CAR-T細胞の作製においては、piggyBacトランスポゾン(酵素)法と電気穿孔法を組み合わせる方法によりウイルスベクターを使用せずにCAR-T細胞を作製する技術を開発しました(図1)。

取組・成果

改変GMR CAR-T細胞を開発候補品と決定し、非臨床試験、治験プロトコルの作成、治験薬GMP体制の構築などの医師主導治験の準備を進めました。特に、治験薬GMP体制については、非

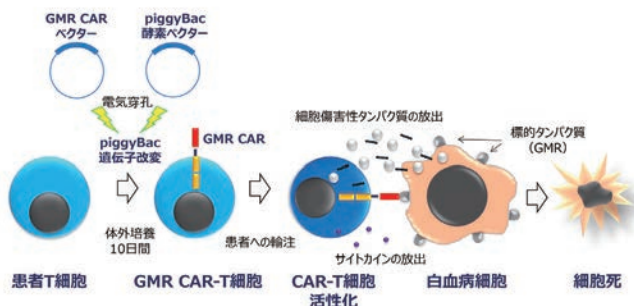
ウイルスベクター製法の利点を活かし、適切に管理された信州大学病院先端細胞治療センター・細胞調製室(CPC)で製造し、品質試験を信州大学遺伝子・細胞治療研究開発センター(CARS)・品質検査室(QC Lab)で実施することにしました(図2)。

2021年3月22日付けで治験届が受理され、2022年7月に1例目の投与を実施、十分な安全性とAML進行例に対する同種造血幹細胞植までの橋渡し治療としての有用性が示されています。

展望

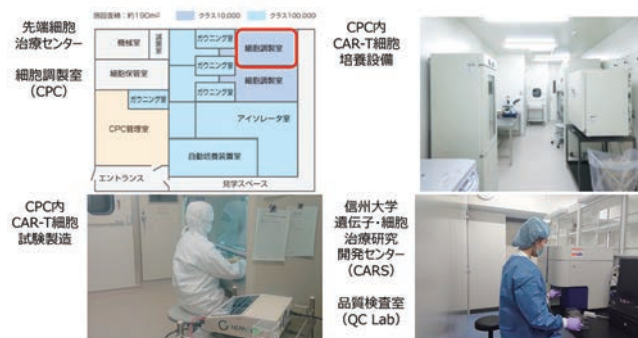
医師主導治験により、高い安全性が確保された上で、造血幹細胞移植への橋渡し治療を含めた臨床的有用性が示されれば、骨髄系腫瘍に対する標準的な二次・三次治療に組み込まれると考えられます。1日でも早く1人でも多くの患者さんに届けられるように、短期間・高品質・高確率製造などの課題を克服しながら、企業治験への速やかな橋渡しの実現を目指します。なお、本製品は安全性の高い野生型piggyBacを用いたウイルスフリーの国内製品であり、低薬価の実現が期待されています。

シーズ開発から、治験製品の製造・品質管理、FIH(ヒト初回投与)医師主導治験までを単一アカデミアで、低コストで行うワンストップ・オールインワン型創薬は、今後の日本のCAR-T細胞開発を加速させる新しいモデルになると期待されます。



(図1) GMR CAR-T細胞の製法と作用機構

治験薬GMP体制の整備 ～信大病院 細胞調整室・品質検査室～



(図2) 信大病院におけるGMR CAR-T細胞の製造および品質試験

*1 CAR-T細胞療法: 体外に取り出したがん患者のT細胞に対して遺伝子組換え技術を用いて、がん細胞上の標的抗原と特異的に結合する領域とT細胞に活性化シグナルを伝達する領域を併せ持つキメラ抗原受容体(CAR)を発現させたCAR-T細胞を、患者の体内に戻すことを行うex vivo遺伝子治療法。

呼吸器疾患に関連する 遺伝子座を同定



慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息の病因解明へ

コホート調査参加者2万人のゲノム解析により、呼吸器疾患と深く関わる遺伝的バリエーションを同定しました。日本人特有の気流閉塞に関連する遺伝子座を同定、さらに成人の2型気道炎症の指標である呼気一酸化窒素濃度の遺伝的背景について、世界初の大規模解析による成果を得ました。

事業名：ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム(B-Cure) https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/008_03.html
実施機関(研究開発代表者)：東北大学東北メディカル・メガバンク機構、東北大学(山本雅之)



背景

慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの呼吸器疾患は主要な死因の一つとなっており、世界的にも公衆衛生上の重要な課題となっています。呼吸機能検査の1秒量(FEV₁)*¹や1秒率(FEV₁/FVC)*²などの呼吸機能指標は、呼吸機能を評価する身体学的バイオマーカーであり、COPDを含む呼吸器疾患の診断と病状の評価に用いられています。COPDの発病は喫煙が最も重要な原因とされていますが、同じ喫煙状態でもCOPDを発病する人とならない人がいるなど、遺伝的要因もCOPDの発病に大きく影響している可能性が示唆されています。これまでに世界中で多施設共同のゲノムワイド関連解析(GWAS)*³が実施されており、呼吸機能指標やCOPD発病リスクに有意な関連を示す遺伝子座が同定されつつあります。しかしながら、日本を含む東アジアのCOPD患者の臨床的特徴は欧米とは異なっているため、東アジア・日本人に特徴的な遺伝的背景の知見は不十分と考えられています。また呼気一酸化窒素濃度(FeNO)*⁴は、2型気道炎症の重要な指標と考えられていますが、その遺伝的背景について、ヒト集団における大規模な解析は世界でも行われていませんでした。

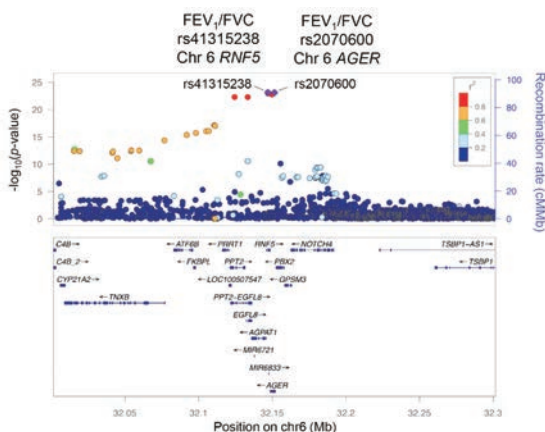
取組・成果

本研究ではCOPDを含む呼吸器疾患と深く関わる遺伝的バリエーションを同定するため、東北メディカル・メガバンク計画が推進

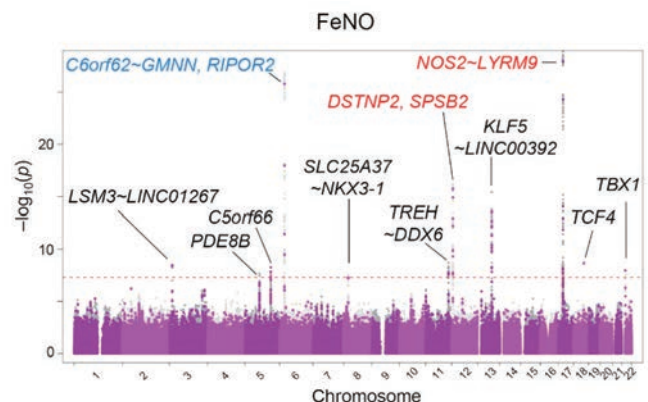
するコホート調査の参加者のうち、肺機能検査を行った約1万4千人の地域住民コホート、および約6千人弱の三世代コホートを対象として、FEV₁やFEV₁/FVC、およびFeNO値を対象にGWASを行いました。呼吸器系の状態は、呼吸機能検査を通して評価できますが、2型気道炎症は呼吸機能に影響を及ぼすため、その指標であるFeNOで調整することで、より精緻な呼吸機能の遺伝的背景解析が可能になると考え、その検討もあわせて行いました。その結果、*RNF5/AGER*遺伝子座(*AGER*rs2070600 SNPを含む)が、FEV₁/FVCと最も有意に関連していました(図1)。今回の解析で指摘されたFEV₁/FVCと関連する遺伝子座群は、これまでの欧米主体の解析とは異なるプロファイルを示しており、気流閉塞の遺伝的背景のプロファイルには日本人特有のものがあることがわかりました。FeNOについても、世界で最大の成人対象大規模GWASを実施し、3つの遺伝子(*NOS2*、*SPSB2*、*RIPOR2*)をFeNO関連遺伝子として同定しました(図2)。

展望

本研究により、日本人の気流閉塞に強く関連する遺伝子座と、成人の2型気道炎症の指標であるFeNOに関連する3つの遺伝子座を同定したことは、COPDや気管支喘息を含む呼吸器疾患の発症メカニズムの理解に寄与するものです。今後、本研究で同定された遺伝子やその変異が病態に果たす役割が明らかになり、さらには新規の治療標的分子の探索につながると考えられます。



(図1) FEV₁/FVCと最も有意な関連を示した *RNF5/AGER* 遺伝子座周辺の領域図



(図2) 地域住民コホートにおける呼気一酸化窒素(FeNO) GWASのマンハッタンプロット

*1 1秒量(FEV₁): 努力性肺活量(FVC)測定において、最初の1秒間に呼出される空気量。
*2 1秒率(FEV₁/FVC): 最大量の吸入を行った後に、強制的に呼出した空気の大気量を努力性肺活量と呼び、努力性肺活量に対するFEV₁の比率のこと。
*3 ゲノムワイド関連解析(GWAS): 一塩基多型を主としたヒトゲノムの全体をほぼカバーする数百万から数千万の変異情報について、形質(今回は呼吸機能指標とFeNO)と合わせて統計的な処理を行うことで遺伝子と形質の関連性を調べる遺伝解析手法。
*4 呼気一酸化窒素濃度(FeNO): 呼気に含まれる一酸化窒素濃度。気道における2型気道炎症の重要な指標とされ、気管支喘息の診断、管理目的に臨床現場で汎用されている。

小児肝がん(肝芽腫)の発生機序を解明



低メチル化により特定の遺伝子が発現上昇した未熟な細胞に由来

肝芽腫の統合ゲノム解析の結果、遺伝子発現を調節している領域のメチル化パターンにより4つに分類され、乳幼児に多く見られる典型的な肝芽腫では、ASCL2(腸管上皮の幹細胞の分裂を調節している転写因子)の遺伝子発現が低メチル化により亢進していることがわかりました。さらに、予後予測に有用である新しいメチル化マーカーも見いだしました。

事業名：革新的がん医療実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>
 実施機関(研究開発代表者)：広島大学自然科学研究支援開発センター(檜山英三)



背景

肝芽腫は小児の肝臓に発生するがんで、多くは5才未満でみられ、成人の肝細胞癌とは異なり、化学療法が有効な腫瘍が多く、臨床試験における治療成績も向上してきています。しかし、中には予後不良の症例もみられ、特に、年長児や思春期にみられる成人型肝がんへの移行型(TLCT)の予後は不良で、肝芽腫の発症要因や予後に関わる因子が不明であるという課題がありました。

取組・成果

本研究では、肝芽腫の発生とその進展に関わる遺伝子変異や遺伝子発現などを明らかにするため、統一プロトコールによる全国多施設共同試験(JPLT2)で採取された治療前の腫瘍検体163例(肝芽腫154例、肝細胞癌9例)を用いて、統合ゲノム解析*1を行いました。その結果、最も頻度の高い体細胞ゲノム変異として約8割の症例にWnt経路の活性化に重要なCTNNB1遺伝子に部分欠失または点突然変異を認め、生殖細胞系変異で家族性大腸ポリポシスの原因となるAPC遺伝子変異がみられました。また、年長児のTLCTでは、細胞の不死化に関わるTERTという遺伝子を活性化する部位(プロモーター領域)に変異を認めました(図1)。

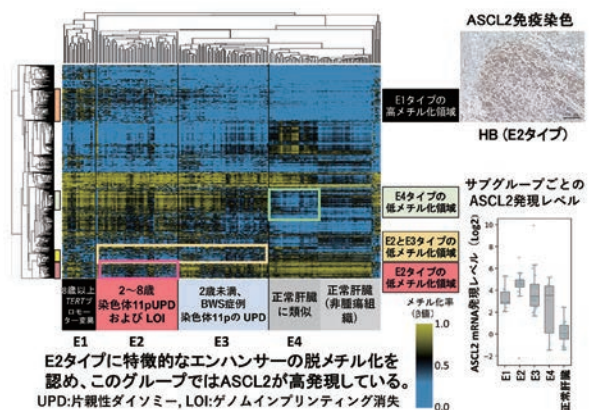
また、肝芽腫と正常肝組織の遺伝子発現を調節しているエンハンサー領域のメチル化パターンを比較した結果、4つのグループに分類されました。さらに、Wnt経路の解析をすすめると、肝芽腫では腸管にある幹細胞の分裂を調節する転写因子として知られるASCL2遺伝子を活性化する特異的なエンハンサー領域の低

メチル化が明らかとなり、実際の肝芽腫の組織にASCL2が発現していることが確認されました(図2)。以上のことから、肝芽腫では、腸管の幹細胞と同様、未熟な細胞である肝芽細胞の分裂が、低メチル化によるASCL2発現上昇により活性化される機序が存在していることがわかりました(図3)。

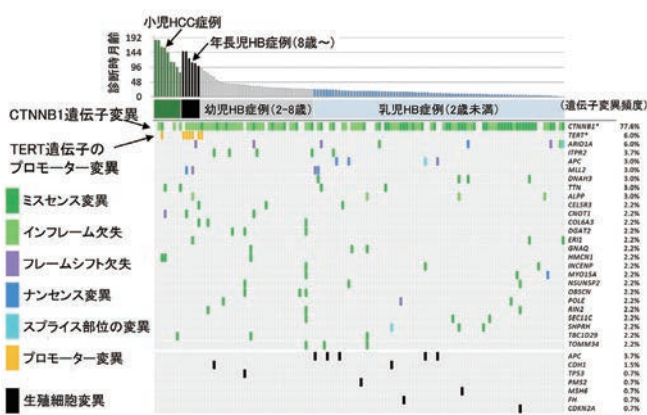
さらに、治療成績と関連した因子を検討した結果、通常の臨床で用いられている予後予測因子と独立して、予後予測に有用なメチル化マーカーDLX6-AS1遺伝子を新たに見いだしました。

展望

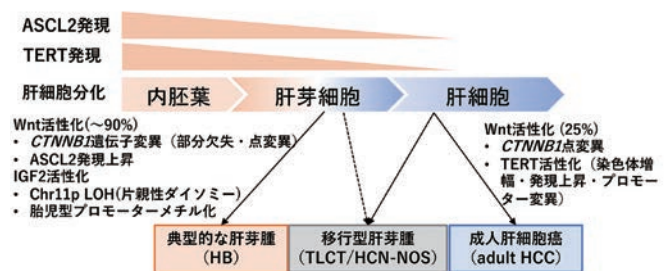
本研究により、小児肝がん(肝芽腫)の起源や成因を理解するための手がかりが与えられたのみならず、これらの知見が肝芽腫の臨床的な予後予測や有効な薬剤開発のための治療標的を見いだす重要な所見となることが期待されます。



(図2) 遺伝子を活性化するエンハンサーのメチル化による分類



(図1) 小児肝がんの遺伝子異常とその頻度



(図3) 小児肝がんの発生機序

肝芽腫(図2のE2, E3, E4)では、CTNNB1遺伝子変異やエンハンサーの低メチル化によるASCL2発現上昇などのWnt経路の活性化等が生じていて、TLCT(E1)では成人肝細胞癌に時にみられるTERT遺伝子プロモーターの変異が生じていた。

*1 統合ゲノム解析:本研究では、遺伝子変異、遺伝子発現、遺伝子修飾のプロファイリングを行い、これらの関係を統合的に検討する統合ゲノム解析を行った。

原因不明の重症新生児に対するゲノム解析の有用性を確認



診断に難渋した重症な赤ちゃんの約半数で原因が判明

新生児集中治療室に入院する重症な赤ちゃんの1割程は希少遺伝性疾患を持つとされ、従来の方法では原因の特定が難しいことが課題となっていました。そこで、全国17の高度周産期医療センターとネットワークを構築し、ゲノム解析という新たな技術が重症新生児の原因究明に有用であることを確認しました。

事業名：成育疾患克服等総合研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/14/03/004.html>
 実施機関(研究開発代表者)：慶應義塾大学(武内俊樹)



背景

日本の新生児医療は世界最高水準であることが知られています。しかし、新生児集中治療室に入院する重症の赤ちゃんの1割程度は希少遺伝性疾患を持つとされ、これらの新生児は一般に出生後早期にはすぐに原因の特定に結び付くような症状が乏しい上に、体が小さく多くの検査を行うことができないことから、従来の臨床検査では原因の特定が難しいことが課題となっていました。

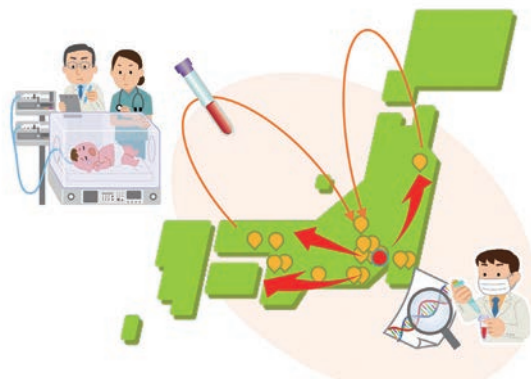
そこで、慶應義塾大学を中心に、新生児科医と遺伝学研究者からなる全国チームを構築し、従来の検査法では診断に至らなかった重症な赤ちゃんに対して、全ゲノム解析という新たな方法で原因究明に取り組みました。

取組・成果 調整費で加速

2019年4月から2021年3月までの2年間で、慶應義塾大学を含む、全国18の高度周産期医療センターとのネットワーク(図1)を通して登録された、通常の検査では診断のつかなかった85名の赤ちゃんに対しゲノム解析を行いました。

その結果、約半数の41名で病気の原因を特定することができ、その大半は30億ある塩基対のわずか1つないし2つの塩基が別の塩基に置き換わったことが原因だということがわかりました。赤ちゃんの症状別では、代謝性疾患を示唆する症状やけいれん等の神経症状では診断率が比較的高いことがわかりました。

また、実際に診断が確定した41名のうちのさらに約半数の20名で、検査や治療方針が変更されました。具体的には筋生検や皮膚生検(筋肉や皮膚の一部を切り取って調べる検査)を受けずにすんだり、効果の高い薬を使うことができたり、臓器移植によ



(図1) 全国の17の高度周産期センターによるネットワーク
 遺伝子解析を院内検査体制に移行することで、より迅速に解析結果を還元できる体制構築を推進。

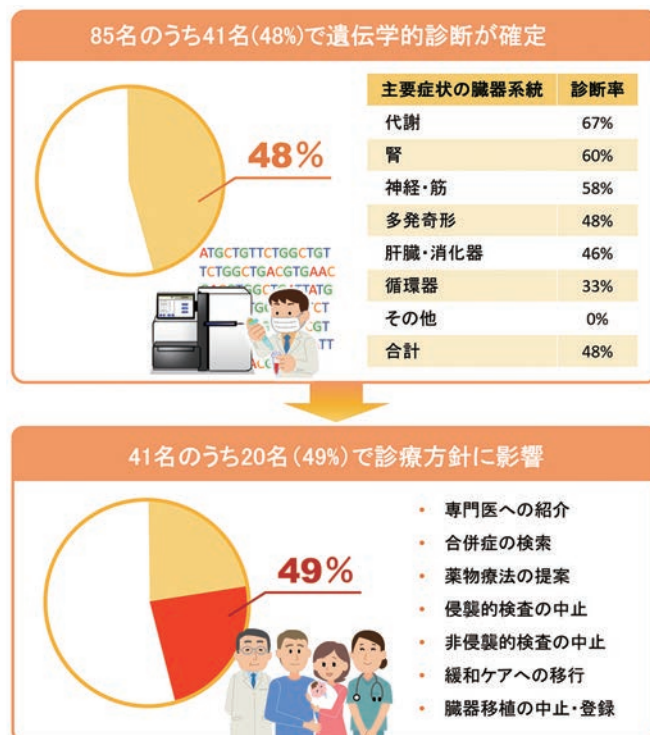
て救命できる可能性がわかっていきました(図2)。このことから、ゲノム解析という新しい医療技術が新生児医療において極めて有用であることが確認されました。

本研究は、当初は8週間程度かけて解析を行っていましたが、調整費により迅速かつ正確に行えるプロトコルを開発して院内検査体制への移行を進め、超緊急症例などに対して2週間程度で完了できるようになるという成果を得ることができました。

展望

現状では、今回行ったようなゲノム解析は研究として実施され、研究に参加する一部の医療機関でのみ利用可能です。しかし、今回の研究成果を受け、生まれつき具合の悪い赤ちゃんが日本中のどこにいても、必要であればゲノム解析を受けられる環境整備が大切だということがわかりました。

今後は、近年急速に進んだ高度医療のデジタル化を利用して、遠隔地からでもゲノム診断研究に参加できる仕組みを全国に展開することにより、生まれた場所によらず、社会の中で最も弱い立場にある赤ちゃんの診断と治療にゲノム解析を活用できるよう取り組んでいきます。



(図2) 重症新生児に対するゲノム解析の実績

世界初・日本発、超音波検査による乳がん検診の有用性を確認



若年女性への乳がん検診の標準化と普及へ向けて

ランダム化比較試験により、若年女性に対する乳がん検診での乳房超音波検査が、マンモグラフィの欠点を補う有力な検査法であることが示されました。乳がん検診に関する大規模RCTは世界初であり、日本及び世界で増え続ける乳がん対策の重要な礎となることが期待されます。

事業名：革新的がん医療実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>
 実施機関(研究開発代表者)：東北大学(大内恵明)



背景

乳がんは女性がんでも多く、壮年層での死亡率第一位を占めていることから、早期発見による対策が求められています。死亡率減少効果が証明され普及しているのがマンモグラフィによる検診ですが、乳房濃度^{*1}の高い女性で精度が低下することが問題となっています。一方、超音波検査は乳房濃度に依存せず安価であり、検診への導入が期待されていますが、有効性を示す研究報告がないという課題がありました。

このため、超音波検査による乳がん検診の有効性を検証する比較試験(J-START)を立ち上げ、マンモグラフィ受診群を対照とし、マンモグラフィに超音波検査を加えた群を介入群として、無作為に割り振られた方法で初回とその2年後に同じ検診を受診いただくランダム化比較試験(RCT)^{*2}と呼ばれるデザインで、2007年から研究参加者の登録を開始しました(図1)。最大の特徴は、これまで日本で過去に経験のなかったRCTを76,196人の40歳代健康女性のご協力を得て実施した事です。

研究成果の第1報として、2016年に主要評価項目である感度、特異度、がん発見率を公表し、マンモグラフィに超音波検査を加える事で早期乳がんの発見率が1.5倍になるなどの結果を得ていました。

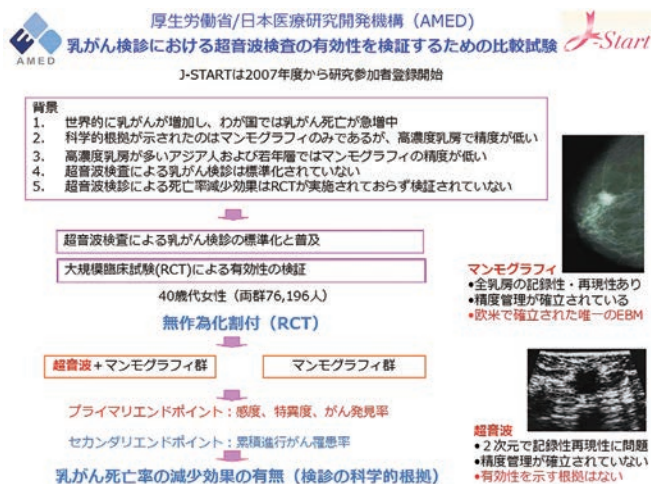
取組・成果

本研究においては、第2報として、第1報の対象者の一部について、介入群と対照群における乳房濃度別の感度、特異度解析による超音波検査の評価を実施しました。その結果、高濃度乳房のみならず、非高濃度乳房においても介入群での感度が有意に高く、超音波検査の上乗せ効果が確認されました(図2)。

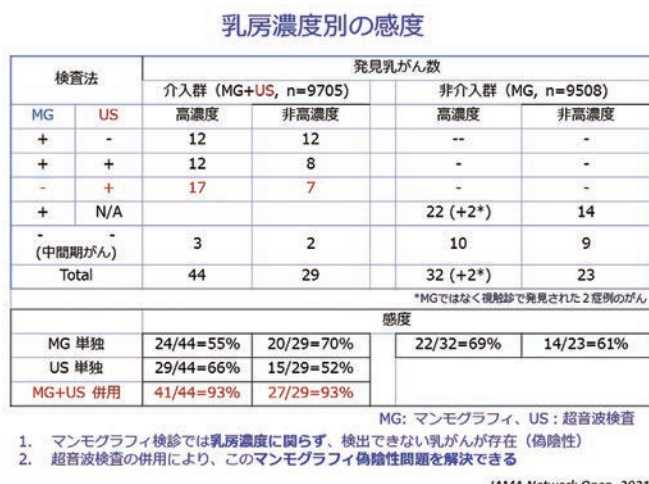
このことは、従来から指摘されてきた高濃度乳房問題は「高濃度」対「非高濃度」ではなく、マンモグラフィ検診における偽陰性問題(検診でがんを検出できないこと)であることを解明したことになります。すなわち、乳房超音波検査がマンモグラフィの弱点(エックス線検査に伴う偽陰性)を補う有力な検査法である事が示唆されました。

展望

今回の成果は、従来から指摘されてきたマンモグラフィ高濃度乳房問題を越え、乳房超音波検査の併用を標準化することにより、乳がん検診の精度向上に寄与することを示唆するものであり、国内のみならず国際社会に大きなインパクトを与えうるものです。40歳代の乳がん罹患率の高い日本を含むアジア地域では特に重要な成果で、日本及び世界の乳がん対策の重要な礎となることが期待されます。



(図1) 研究の概要



(図2) 乳房濃度別の感度と超音波検査併用の意義

*1 乳房濃度: マンモグラフィにおいて、乳房に占める乳腺組織割合のこと。X線が通過しにくい乳腺組織は白く、通過しやすい脂肪組織は黒く写るため、高濃度乳房では、白く写り乳がんを見つけにくい可能性が指摘されていた。
 *2 ランダム化比較試験(RCT): 最も高い科学的根拠が期待できる研究試験デザインの一つであり、介入群と非介入群を無作為に割り付ける方法。

バイオバンク・ジャパンのゲノムデータの利活用を促進

基盤整備

データ共有を通じオーダーメイド医療の実現へ

バイオバンク・ジャパンの保有する資料から解析された約54,000人の全ゲノムジェノタイプング・データを、国内の学術研究データベースに登録、制限公開しました。解析データの利活用により、アカデミアや企業によるゲノム研究が後押しされ、公衆衛生の向上やオーダーメイド医療の実現につながると期待されます。

事業名：ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム(B-Cure) <https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/010.html>
 実施機関(研究開発代表者)：東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパン(山梨裕司)



背景

大規模なヒトゲノム解析研究が世界で進んでおり、新たな病態解明や創薬に役立つ研究成果が得られています。しかし、その対象集団が極端に欧米人に偏っていることが指摘されており、現在、多様な集団を対象としたゲノム研究が国際的に求められています。実際に、ゲノム配列の一般的なパターンは集団によって少しずつ異なることが知られており、ゲノムからわかる個人個人の病気のなりやすさの違いを解明し、日本においてオーダーメイド医療を実現するためには、日本人集団のゲノムデータ解析が必要です。

取組・成果

バイオバンク・ジャパンは、国内12医療機関と協力して収集された47疾患・約20万人(第一コホート)、の臨床情報と生体試料(DNA・血清)並びに38疾患・約6.7万人(第二コホート)の臨床情報と生体試料(DNA)を保有している日本最大の疾患バイオバンクであり、我が国の重要な研究基盤です。保有する試料・臨床情報やゲノム情報の利活用を通じ、疾患リスクや予後、薬剤感受性に関わるバイオマーカーを同定し、個別化医療への貢献を目指しています。

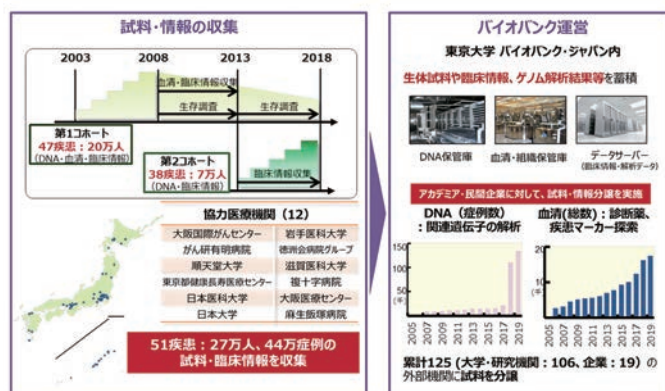
これまで、バイオバンク・ジャパン等の日本人のゲノムデータを用いた研究は、集団間で医療上役立つゲノム配列パターンの違いを明らかにし、世界各地でゲノム研究を行う必要性を実証してきました。また、すでに理化学研究所はバイオバンク・ジャパン第1コホートのうち、182,505名の全ゲノムジェノタイプング・データを国内の学術研究データベースであるNational Bioscience Database Center(NBDC)ヒトデータベースに登録して制限公開^{*1}しており、厳正な審査によって認められた研究者や企業が利用しています。

今回はさらに、日本並びに国際的なヒトゲノム研究に貢献するため、東京大学医科学研究所が新たに全ゲノムジェノタイプングを行い第1コホート11,716人分と第2コホート42,689人分のゲノムデータを取得し、その解析データについて、NBDCヒトデータベースを介して早期に制限公開し、データ公開を推し進めました。

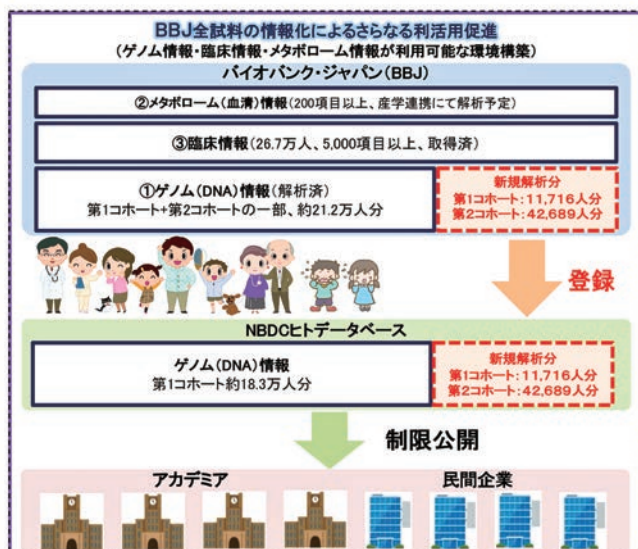
展望

今回の制限公開により、日本並びに国際的な研究機関や企業、様々な研究者へのゲノムデータの提供が可能となります。データの利活用により、日本人を対象としたゲノム研究のさらなる進展が後押しされ、オーダーメイド医療の実現へと近づくことが期待されます。

ゲノムデータ基盤プロジェクト



(図1) 世界最大級27万人/51疾患の臨床情報を保有する疾患バイオバンクの運営

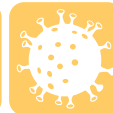


(図2) バイオバンク・ジャパン試料の情報化による利活用促進

*1 制限公開: データベースの規約等に従い、利用目的、利用方法を明らかにしたうえで、アクセス申請を承認された研究者にのみデータを提供すること。

ヒトT細胞白血病ウイルスによる細胞がん化プロセスの解明

基礎的
・応用



先端的シングルセル解析によりウイルス発がんの仕組みが明らかに

本研究では、多分野融合研究チーム・国際共同研究チームによって、シングルセル解析という先端的研究技術による患者検体解析を行い、50年以上という長い年月をかけてヒトT細胞白血病ウイルス1型が感染細胞をがん化へと導くメカニズムの一端を明らかにしました。

事業名：新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）
実施機関（研究開発代表者）：熊本大学（佐藤賢文）

<https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/001.html>



背景

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)は血液中のCD4+T細胞を主な感染標的細胞とし、CD4+T細胞のがん化により成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)を発症します。ATLはひとたび発症すると難治性で、生命予後が悪いことが知られています。CD4+T細胞は本来、ウイルス等病原体に対する免疫応答の中心的役割を果たしており、ウイルスはあえて免疫の中枢に感染することで、ウイルス自身の生き残りを計っていると考えられます。日本にはHTLV-1感染者が多く、現在その数は約82万人と試算され、そのうちATLを発症するのは10万人あたり年間60~70人とされています。HTLV-1感染者は、感染から50~60年経過した後にATLを発症しますが、そのような長い期間にどのようなプロセスを経て、HTLV-1がCD4+T細胞をがん化するかについては、不明な点が多く残されています。

(ATL細胞)を特定することに成功し、がん化の過程で細胞に生じる変化の詳細を明らかにしました。

その結果、HTLV-1は宿主のCD4+T細胞が本来持つT細胞活性化の仕組みを利用して、ウイルスに感染したCD4+T細胞を増殖・生存へと誘導し、その活性化がさらに過剰に起こった結果、HTLV-1に感染したCD4+T細胞ががん化(ATL細胞化)していることを明らかにしました(図1)。

さらに、HTLV-1に感染したCD4+T細胞は、過剰な活性化に伴い、本来T細胞のごく一部でしか発現しないHLAクラスII分子*2を細胞表面に発現し、抗原提示能を獲得することを発見しました。本来、HLAクラスII分子を介した抗原提示を受けたT細胞はエフェクターT細胞として免疫を活性化します。ところがATL細胞による抗原提示の際にはATL細胞が共刺激分子(CD80/CD86)を発現していないため、抗原提示されたT細胞は不応答性状態*3に陥り、抗ATL免疫を誘導できない可能性が示唆されました(図2)。

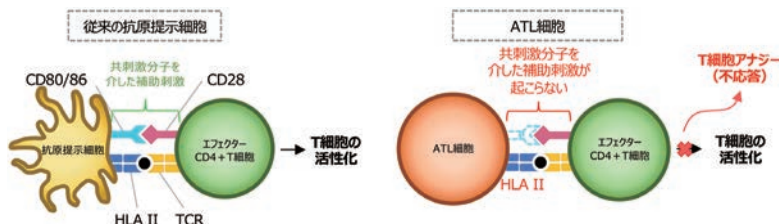
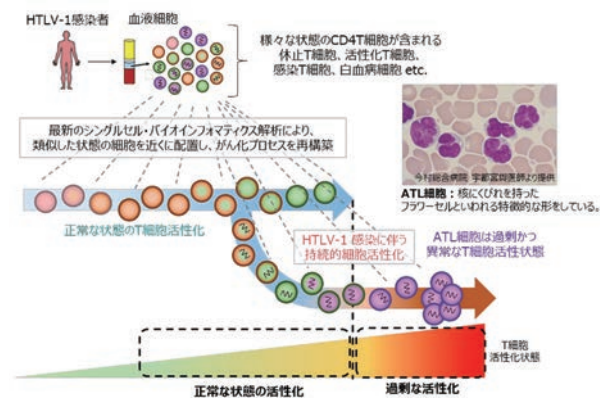
取組・成果 調整費で加速

今回、ATL患者の体内には、様々なステップのがん細胞(前がん状態から進行がん状態)が存在するのではないか、との仮説を立て、ATL患者の血液細胞を用いてシングルセル毎のデータを取得しました。得られたATL患者体内の個々のがん細胞の多様性情報を先端的なバイオフィンフォマティクス手法*1で解析すること(先端的シングルセル解析)により、様々な発がんステップのがん細胞

展望

本研究成果は、HTLV-1による感染細胞がん化の本態を理解する上で重要な知見であり、発症メカニズムの解明や治療標的の創出に向け大きく前進させるものです。

また、本研究は、ウイルス学、医学、免疫学、情報科学などの専門家が集結し多分野融合研究チームを形成したことにより、初めて生まれた成果です。AMED内の他事業と連携し、それら事業で構築した国際研究者ネットワークによる研究成果になります。今後も革新的な研究推進戦略を加速化させることで、ブレークスルーとなる病気のメカニズム解明を推し進め、新規診断法、治療法の確立に向け取り組んでいきます。



(図1) HTLV-1によるがん化過程をシングルセルデータ上で再構築

(図2) HLAクラスII分子を発現するATL細胞は、不完全な抗原提示細胞として機能し宿主免疫を回避する

*1 バイオフィンフォマティクス手法:生命科学と情報科学の融合分野のひとつであり、情報科学や統計学などを用いた分析から生命現象を解き明かしていく手法。
*2 HLAクラスII分子:病原体や自己由来の抗原ペプチドと複合体を形成する。CD4+T細胞はT細胞受容体を介してHLAクラスII/ペプチド複合体を認識することで活性化する。従来はマクロファージや樹状細胞、B細胞で発現する。
*3 不応答性状態:T細胞が抗原提示細胞により抗原刺激を受けても活性化が起こらないだけでなく、むしろ抑制的に作用する状態をいう。自己に対して異常な免疫反応が起こらないように免疫応答を負に制御する仕組みの一つである。T細胞アナジーともいう。

手と足の感覚は、 実は脳の中でつながっていた



脳障害による活動変化の広がりを見ることで常識を覆す発見

脳内の1か所の不具合が、一見関連が無さそうな別の場所の機能異常につながることを明らかにした今回の発見と、その発見に用いた脳の活動を操作する方法(化学遺伝学)と全脳の活動を見る技術(fMRI)を組み合わせた手法は、多様な症状を示す精神・神経疾患の病態解明や症状の予測・制御につながると期待されます。

事業名：脳とこころの研究推進プログラム(戦略的国際脳科学研究推進プログラム・脳科学研究戦略推進プログラム)

<https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/002.html>

実施機関(研究開発代表者)：量子科学技術研究開発機構(平林敏行)



背景

小さくて柔らかい子猫を手でやさしく抱きかかえるには、手の「運動」だけでなく、猫に触れている「感覚」が重要です。この時、脳の中では手の触覚を司る部位が盛んに活動し、その情報が運動を指令する部位に伝わることで、どうすれば小さくて柔らかい子猫をうまくつかめるかという問題を解決します。しかし手の触覚を司る脳部位が働かなくなると、手の感覚がおかしくなり、子猫をぎゅっとなつかんでしまいます。このように脳の障害は、1か所の障害が別の領域・機能に思わぬ影響を及ぼすという特徴を持っています。従って、脳の一部の障害の影響が実際に脳の中でどう広がるかを知ることとはとても重要ですが、その手法はこれまで確立されていませんでした。

取組・成果

そこで本研究では、脳の活動をピンポイントで止める化学遺伝学*1法と、全脳の活動を見るfMRI*2を組み合わせて、障害の影響が脳全体に広がる様子を画像化する手法を開発しました。この手法を使ってサルの手触覚を司る領域(第一次体性感覚野*3)の活動を止めると、手で物をつかむ運動に関わる複数の脳領域(も

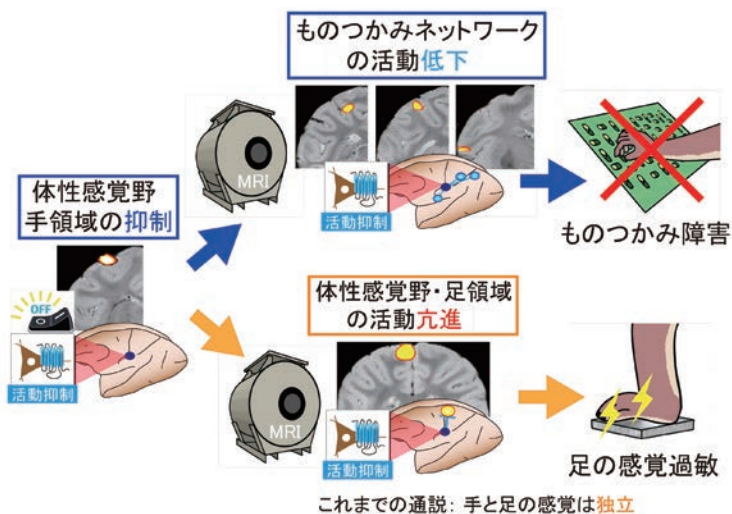
のつかみネットワーク*4)に広がる情報の流れが遮断される様子が見え、これによって「物がうまくつかめなくなる」という障害が起こることがわかりました。

さらに、活動を止めた第一次体性感覚野の「手」領域から離れた所にある「足」領域では、意外にも逆に活動が上がる様子が捉えられ、足の感覚も実際に過敏になることを発見しました。2つの領域が離れていることに加えて、解剖学的にも2つの領域間に直接の結合が無いことから、これまでの常識では「手と足の感覚情報処理は互いに独立だ」とされていましたが、本成果はそれを覆す発見です。

展望

ヒトに類似した高度に発達した脳をもつ霊長類モデルであるサルを使って、脳内の1か所の不具合が、一見関連が無さそうな別の場所の機能異常につながることを明らかにした今回の発見とその手法は、ヒトの高次脳機能の理解に向けた大きなブレイクスルーとなるだけでなく、脳の一部の機能不全が多様な症状となって現れる精神・神経疾患について、病態解明や症状の予測、あるいは治療法の確立にも大きく貢献することが期待されます。

ブ
疾
口
患
基
礎
エ
ク
ト
研
究



(図1) 本研究の概要図

*1 化学遺伝学(chemogenetics): 遺伝子変異などによって作られた人工受容体と、生体内に存在する受容体には作用しない人工作動薬の組み合わせにより神経活動を操作する研究手法。

*2 fMRI(機能的磁気共鳴画像法): 脳血流の酸素消費に伴う磁気共鳴の変化を捉えることで、神経活動の強さを全脳で非侵襲に可視化する技術。

*3 第一次体性感覚野: 脳の頭頂部にある領域で、体性感覚刺激に反応することが知られている。

*4 ものつかみネットワーク: 手で物をつかむ運動には、運動関連の脳領域だけでなく、物を触ることによる触覚の処理を行う体性感覚領域も含む複数の脳領域が関わり、これらはまとめて「ものつかみネットワーク」と呼ばれる。

小児悪性脳腫瘍の進行に関わる 新たながんシグナルを発見



がん細胞における遺伝子変異の研究が導く新しい治療戦略

主に大脳半球に生じる小児悪性脳腫瘍のテント上上衣腫において、機能不明であった遺伝子(C11orf95遺伝子)が様々な遺伝子と融合することで異常タンパク質を産生し、腫瘍を発生させることを発見しました。さらに、これら融合遺伝子に共通したがんシグナルのエフェクター分子を同定し、治療標的となる可能性を示しました。

事業名：革新的がん医療実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/010.html>
 実施機関(研究開発代表者)：国立精神・神経医療研究センター(川内大輔)



背景

がんは、遺伝子が何らかの原因で傷ついて機能しなくなったり、正常とは異なる機能を持ったりすることで細胞が異常に増殖し始め、様々な組織に機能不全をもたらす疾患です。しかしながら、各がんの起源細胞は様々であり、異常細胞増殖の原因が同じ遺伝子の傷(変異)とは限らず、現在の標準治療である放射線治療や化学療法に対して常に同じ反応を示すわけではありません。そのため、より効果的な治療戦略を開発するためには、がんの本態を深く理解する必要があります。

がんのなかでも、小児悪性脳腫瘍は希少がんですが、小児がんのうち致死率が最も高い疾患です。本研究対象であるテント上上衣腫は、小児の大脳半球に生じる難治性の腫瘍であり、その予後は主に外科的手術の結果に左右されますが完全切除不能例も多く、放射線治療による二次的な腫瘍形成や正常細胞へのダメージによる脳機能障害等のリスクが問題となっています。効果的な化学療法も確立されていないことから、腫瘍の性質に合わせた新しい治療法の開発が世界的に希求されています。

取組・成果

本研究では、ドイツがん研究センターとハイデルベルク大学との国際共同研究により、小児のテント上上衣腫において、機能が知られていなかった遺伝子(C11orf95遺伝子)と様々な遺伝子が融合した複数の異常遺伝子(C11orf95融合遺伝子)を発見しました(図1左)。これらの融合遺伝子が腫瘍形成に与える影響について上衣腫マウスモデルを作出して解析を行った結果、いずれの融合遺伝子産物も脳に腫瘍を誘発する活性をもつことを明らかにし、

そこで働くがんシグナルとして他の脳腫瘍や基底細胞がんて細胞増殖を担う分子であるGLI2*¹が主要な原因因子であることを突き止めました。次に、GLI2の機能阻害剤として知られる三酸化ヒ素(ATO)を上衣腫マウスモデルに投与することにより、腫瘍進展抑制効果が確認されました。これらの結果から、C11orf95融合遺伝子をもつ脳腫瘍に対し、GLI2の機能抑制が新しい効果的な治療法となる可能性が得られました(図2)。

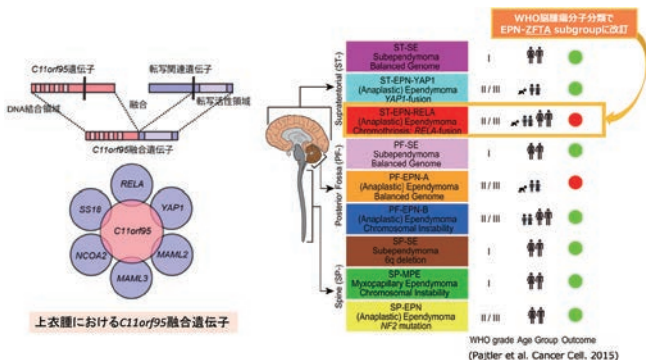
本研究によって、C11orf95はZFTA(Zinc Finger Translocation Associated)と改名され、これら融合遺伝子をもつ上衣腫は世界保健機構(WHO)の脳腫瘍分子分類において、「ZFTA融合陽性上衣腫」と命名されることになりました(第5版、2021年)(図1右)。

展望 調整費で加速

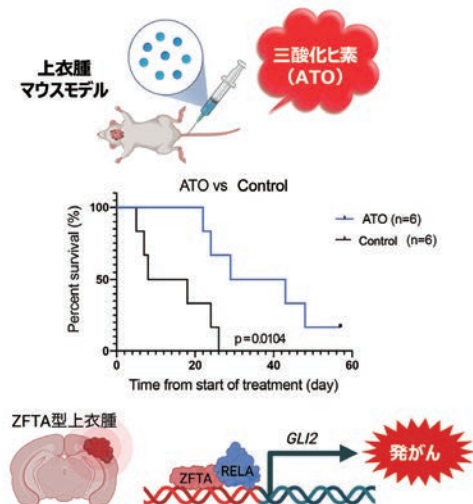
本研究は、グローバルな医学的貢献に加え、GLI2が小児テント上上衣腫の治療法を検討する際の分子診断マーカーとして役立つだけでなく、有望な治療標的となる可能性を示しました。今回の成果は、ZFTA融合陽性上衣腫の増殖制御に関する本態解明であり、新しい治療法開発の基盤となります。

2021年度の調整費を用いて、併用によるATOの低容量投与や、腫瘍抑制効果のさらなる増強が期待される薬剤をスクリーニングし、新しい分子標的治療戦略の確立に向けた研究開発を進行中です。また、脳腫瘍への効率的な薬剤輸送に関する基盤的研究開発にもチャレンジしています。

ブ
疾
患
基
礎
研
究



(図1) 上衣腫における異常な融合遺伝子と脳腫瘍分子分類



(図2) ZFTA型テント上上衣腫の治療標的GLI2の同定

* 1 GLI2: GLIファミリーに属する転写因子であり、細胞増殖に関わる遺伝子を制御する。

免疫の個人差をつかさどる 遺伝子多型機能カタログを作成

基盤
整備

臨床研究
治験



免疫細胞、病態等に応じた遺伝子発現への影響が明らかに

日本人の免疫疾患患者と健常人の末梢血から分取した28種類の免疫細胞の遺伝子発現を定量化、遺伝子多型の遺伝子発現への影響をカタログ化し、さまざまな免疫疾患発症に関わる細胞種や遺伝子を明らかにしました。免疫に関わる多様な病態のゲノム研究に応用可能で、治療標的の同定や病態解明につながることを期待されます。

事業名：免疫アレルギー疾患実用化研究事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/15/01/005.html>
実施機関(研究開発代表者)：東京大学(藤尾圭志)



背景

これまで、さまざまな疾患発症に関わる多くの遺伝子多型(疾患感受性多型)が同定され、多因子疾患では疾患感受性多型の多くがタンパク質をコードする領域ではなく、遺伝子の発現量を制御する領域に位置することが分かっています。そのため、疾患と関連した細胞種や環境において、これらの遺伝子多型が遺伝子発現にどのように影響するかを理解は、疾患発症機構を解明する上で非常に重要です。さらに、eQTL*1データをGWASデータと組み合わせることで、疾患の発症に重要な細胞や遺伝子を同定することができます。

取組・成果

そこで本研究では、免疫疾患のうち、代表的な10疾患の患者および健常人、計416例の末梢血から、28種類に及ぶ免疫細胞9,852サンプルをセルソーターで分取し、RNAシーケンスで遺伝子発現量を解析しました。さらに、全ゲノムシーケンスで得られたゲノム情報と遺伝子発現量の関連解析を行い(図1)、eQTLカタログ「ImmuNexUT」を作成し公開しました(<https://www.immunexut.org/>)。ImmuNexUTは、これまでの免疫細胞のeQTLデータを細胞の種類や症例数において大きく上回りました。ImmuNexUTのeQTLデータを、既報の免疫細胞のエピゲノムデータと比較すると、対応する細胞種同士において遺伝子発現制御領

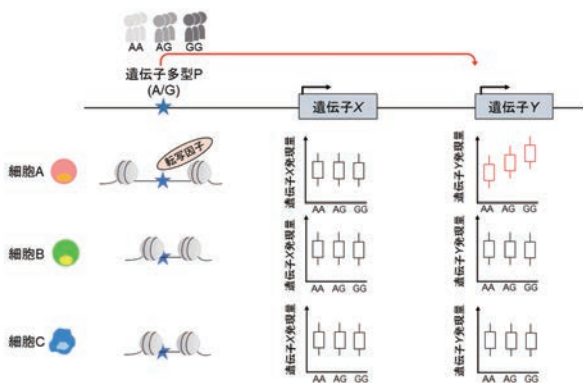
域が概ね一致することが分かりました。また本研究では、様々な炎症状態にある患者の検体を解析することで、生体内の環境に応じてeQTL効果量が変化する様子を、各免疫細胞単位で初めて明らかにしました(図2)。

次に、GWASとImmuNexUTを組み合わせた解析では、様々な免疫疾患の発症に、それぞれ異なる免疫細胞に関わる様子を明らかにしました。また日本人の全身性エリテマトーデスのGWASデータとImmuNexUTのeQTLデータの一致について解析することで、発症に関わる多くの候補遺伝子と、それに関わる免疫細胞をリスト化しました。これらの中には、細胞種に特異的なeQTL効果を持つものや、細胞種によって逆方向のeQTL効果を持つものがあり、精密なeQTLカタログが病態の理解に役立つことを示唆しています。

展望

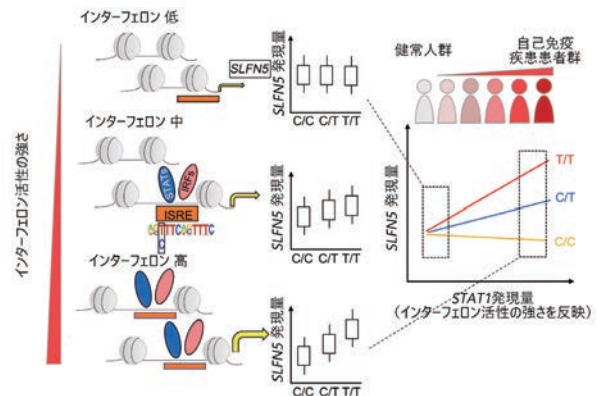
免疫細胞に関わる病態は免疫疾患、感染症、がんや動脈硬化など多岐にわたります。本研究で作成したeQTLカタログをさまざまな疾患・形質のゲノム研究と組み合わせることで、病態に関わる細胞種や遺伝子の同定に役立つことが期待されます。また、アジア人と欧米人ではゲノムの構造などが異なりますが、本研究の成果である日本発の「ImmuNexUT」は、アジア人のゲノム研究の発展や、欧米人のデータとの統合解析によるゲノム機能の詳細な解明に役立つことが期待されます。

免疫
疾患
基礎
研究



(図1) 細胞種特異的eQTL解析

クロマチン構造が開いている細胞Aでのみ、多型を示す遺伝子配列の直近の遺伝子Xではなく、より離れた遺伝子Yについて、遺伝子多型Pの各パターン(AA、AG、GC)に依存した発現量の変動が認められる。つまり、「遺伝子多型Pは細胞Aにおいてのみ遺伝子Yに対するeQTLとなっている」と考えられる。



(図2) 環境依存的eQTL解析

生体内の環境に依存して連続的にeQTL効果量が変化する遺伝子多型の部位を各細胞種で同定した。免疫疾患患者において、インターフェロン以外にも炎症シグナルや細胞周期活性に依存してeQTL効果量が変化する遺伝子多型の部位を同定した。

*1 eQTL(expression quantitative trait loci):発現量の形質遺伝子座。遺伝子の発現量の個人差と関連するゲノム領域を指す。また、あるゲノム領域が遺伝子発現量に与える影響をeQTL効果と呼ぶ。

腸内細菌から産生される長寿と 関連する胆汁酸



百寿者のマイクロバイオームで増加する胆汁酸の生合成経路を解明

百寿者の便中に、isoalloLCAという胆汁酸が特異的に多いことを見だし、その胆汁酸を合成できる腸内細菌株を同定しました。また、isoalloLCAがグラム陽性病原性細菌に対し強い抗菌活性をもつことを発見し、マウス実験でも抗菌効果があることを確認しました。

事業名：革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ(LEAP)
https://www.amed.go.jp/program/list/16/02/001_leap.html
実施機関(研究開発代表者)：慶應義塾大学(本田賢也)



背景

長生きの秘訣を探るため、本研究では国内の百寿者(平均107歳)から便サンプルを採取し、腸内細菌叢(マイクロバイオーム)と代謝物の解析を行いました。その結果、若齢者(20-50歳)と高齢者(80-90歳)に比べ百寿者(100歳以上)の腸管ではさまざまな菌種(*Alistipes*, *Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Methanobrevibacter*等)が増加していること、そして*Ruminococcus gnavus*や*Eggerthella lenta*等の菌種が若齢者と百寿者で共通して多いことが分かりました。

胆汁酸の代謝に関わる細菌の遺伝子群が百寿者で増加していることから、便中の胆汁酸を解析したところ、腸内細菌によって代謝合成されるisoalloLCA(イソアロリトコール酸)という二次胆汁酸が顕著に増えていることを見だしました。しかし、isoalloLCAを合成する腸内細菌や合成経路はこれまで報告されていませんでした。

そこで本研究グループは、百寿者で特異的に多いisoalloLCAを合成する細菌株の同定、細菌による胆汁酸の合成経路の解明、さらにはisoalloLCAがどのような働きをしているのかを明らかにするための研究を行いました。

取組・成果 調整費で加速

まず百寿者の便から単離した腸内細菌株と、反応経路のスタート(基質)となる胆汁酸化合物を加えて代謝反応を確かめたところ、*Parabacteroides merdae*, *Odoribacter laneus*, *Odoribacteraceae*に属する細菌株が効果的にisoalloLCAを合成することを発見しました(図1左)。

単離した腸内細菌株の全ゲノム情報を解読し遺伝子配列を確認したところ、上記のisoalloLCAを合成する細菌株は、共通して

ヒト5アルファ還元酵素(5 α -reductase, 5AR)に相同性をもつ酵素を保有していることが分かりました。さらに5AR遺伝子に隣接して胆汁酸代謝に関与すると考えられる3 β HSDH(3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素)遺伝子も存在することが分かりました。

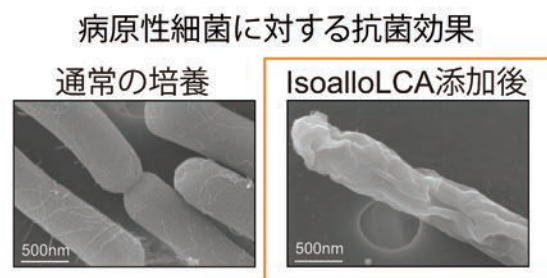
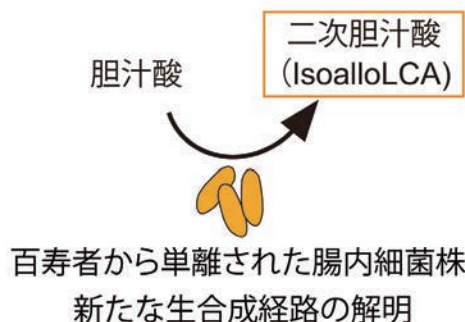
そこで、百寿者から単離された*Parabacteroides merdae*株において、5AR, 3 β HSDHそれぞれの遺伝子を欠損させたところ、isoalloLCAへの生合成が見られなくなることが分かりました。また、無菌マウスに*Odoribacteraceae*菌株を投与すると、生体内においてもisoalloLCAを合成できることを見だしました。

さらに、胆汁酸は病原性細菌の増殖抑制作用をもつことが報告されていたことから、isoalloLCAに同様の作用があるのかを検証したところ、極めて低濃度でグラム陽性病原性細菌の増殖を抑制することを発見しました(図1右)。

クロストリディオイデス・ディフィシルというグラム病原性細菌は、近年国内でも院内感染が問題となっています。クロストリディオイデス・ディフィシルを感染させたマウスにisoalloLCAを産生する*Odoribacteraceae*菌株を経口投与すると、腸管内に定着した*Odoribacteraceae*によるisoalloLCAの増加に伴い、クロストリディオイデス・ディフィシルが排除されることが確認されました。

展望

以上のことから、百寿者の腸内ではisoalloLCAを合成する細菌が増加しisoalloLCAが豊富に存在しているため、グラム陽性病原性細菌の排除が促進され、健康な腸内環境を維持できているのではないかと考えられました。また、百寿者から単離されたisoalloLCAを合成する腸内細菌株は、難治性感染症に対する新たな予防・治療に応用出来る可能性もあります。



画像：クロストリディオイデス・ディフィシル

(図1) 胆汁酸代謝と抗菌効果
百寿者に特異的な二次胆汁酸であるisoalloLCAの生合成経路の発見とその作用。

世界初、脳を覆う特殊な免疫細胞の成り立ちと特性を解明



細胞機能の解析により脳関連疾患の発症メカニズム解明にも期待

髄膜等の脳境界領域に存在する脳境界マクロファージという特殊な免疫細胞の動向を解析し、その成り立ちや機能的特性を世界で初めて明らかにしました。今後、脳境界マクロファージが担う役割を詳細に解析することで、脳の形成メカニズムや様々な脳疾患の発症メカニズムの解明につながることを期待されます。

事業名：革新的先端研究開発支援事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/16/02/001.html>
実施機関(研究開発代表者)：九州大学(増田隆博)



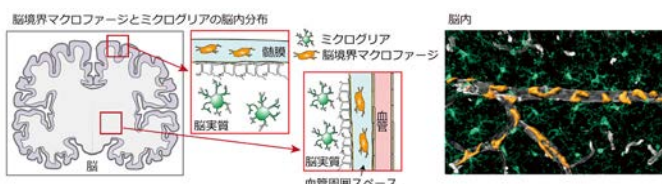
背景

脳は、単なる神経細胞の塊ではなく、多種多様な細胞によってその高度な機能を維持しています。そのため、脳がどのような細胞によって構成され、各細胞がどういった特性を有しているのか理解することは、脳の機能を正確に理解するために必要不可欠であり、また脳疾患の発症メカニズムの解明への近道であると考えられます。しかし、その全容解明には至っておらず、脳疾患に対する新規治療法・治療薬の創出を進めるために、その解明が急務の課題となっています。

全身ほぼすべての組織・臓器には、マクロファージという免疫細胞が存在します。脳も例外ではなく、主要な脳内免疫細胞としてミクログリアがよく知られており、その機能的な重要性が次々に明らかになってきています。一方、脳を覆っている髄膜や血管周囲スペース、脈絡叢といった脳境界領域には、脳境界マクロファージ*1という特殊な免疫細胞が存在することが分かってきましたが、その詳細はほとんど分かっていませんでした(図1)。

取組・成果

本研究では、単一細胞解析法やFate-mapping法*2などの最新研究技術ならびに独自開発した遺伝子改変ツールを駆使して、胎児から成体に至る幅広いライフステージにおいて脳境界マクロファージを詳細に解析しました。その結果、①実は脳境界マクロファージとミクログリアは同一の前駆細胞から作り出される姉妹細胞であること、また②脳境界マクロファージは脳の中でミク



(図1) 脳境界マクロファージの脳内分布

脳境界マクロファージ(オレンジ)は、髄膜や血管周囲スペースといった脳境界領域に存在しており、ミクログリア(緑)は脳の脳実質内に分布している。

*1 脳境界マクロファージ: 脳境界領域に存在するマクロファージの一種。

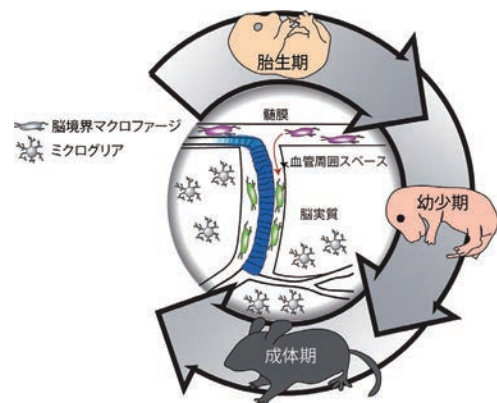
*2 Fate-mapping法: 特定の時期・状態にある細胞において、GFP等の蛍光タンパク質などを恒常的に発現誘導させ追跡することで、その細胞の起源や生体内動態を明らかにすることができる技術。

ログリアと異なる遺伝子的また機能的特性を獲得すること、さらには③脳境界マクロファージが非常に複雑なメカニズムを介して脳境界領域に定着し、④胎児から成体に至る幅広いライフステージにおいて脳境界領域に存在し続けることを世界で初めて明らかにしました(図2)。

一方、これまでミクログリアと脳境界マクロファージの機能を正確に分けて解析するツールが存在しませんでした。そのような中、本研究グループは先行研究で、脳境界マクロファージには影響を及ぼさず、ミクログリア特異的に細胞機能を操作するツールを開発し、本研究では、脳境界マクロファージのみを標的として細胞機能を操作するツールの開発に成功しました。それらを用いたミクログリアおよび脳境界マクロファージ特異的な細胞機能の解析にも着手しています。

展望

今回の発見は、これまで全く研究が進んでいなかった脳境界マクロファージという特殊な免疫細胞の動向を正確に捉えることで、その成り立ちや細胞特性を解明し、脳の形成に関わる新たな仕組みを見出しました。脳の形成メカニズムに新たな概念を付加すると共に、いまだ完全な理解には至っていない脳の形成・維持メカニズムの解明に大きな進展をもたらすと期待されます。さらに、認知症や自閉スペクトラム症といった多くの脳関連疾患の発症メカニズムの解明に貢献し、将来的には脳内免疫細胞を標的とした新たな治療法・新薬の開発につながることを期待されます。



(図2) 脳境界マクロファージの分化・成熟

同一の前駆細胞に由来するミクログリアと脳境界マクロファージは、脳内で遺伝的また機能的に異なる特性を持った細胞へと分化・成熟する。また、出生後、脳境界マクロファージは、血管周囲スペースへと移行する。

老化細胞除去ワクチンの開発



加齢関連疾患への治療応用の可能性

マウスの老化細胞に特異的に発現する老化抗原を同定し、その抗原を標的とした老化細胞除去ワクチンを作成して老化細胞を除去したところ、肥満に伴う糖代謝異常や動脈硬化、加齢に伴うフレイルが改善するばかりでなく、早老症マウスの寿命を延長しうることを確認しました。

事業名：革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) https://www.amed.go.jp/program/list/16/02/001_11.html
 実施機関(研究開発代表者)：順天堂大学(南野徹)



背景

これまで、加齢による老化細胞の蓄積が、慢性炎症などの様々な加齢関連疾患の発症や進行につながるということが明らかになってきました。さらに最近、蓄積した老化細胞を除去することで、加齢関連疾患における病的な老化形質を改善しうることが示されています。しかしながら、これまでに報告されている老化細胞除去薬は、抗がん剤として使用されているものが多く、副作用の懸念があるなど、病的な老化細胞を選択的に除去する方法はありませんでした。そこで、より老化細胞に選択的に作用し、副作用の少ない治療法の開発を目指して研究を行いました。

取組・成果

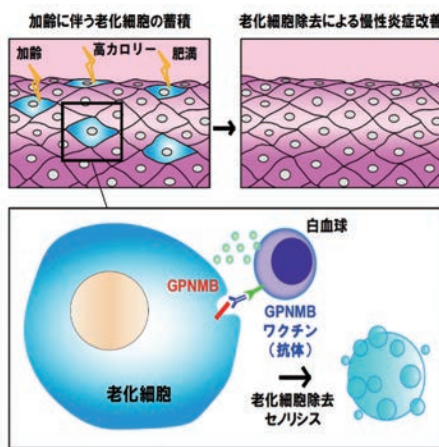
本研究ではまず、老化細胞に特異的に発現している老化抗原を同定するために、老化したヒト血管内皮細胞の遺伝子情報を網羅的に解析しました。得られた候補のうち、すでにヒトの老化と関連があることが示唆されているGPNMBという老化抗原について解析を進めました。その結果、GPNMBはヒト老化血管内皮細胞において著明に増加するだけでなく、動脈硬化モデルマウスや高齢マウスの血管や内臓脂肪組織においてもその発現の増加が認められました。また、動脈硬化疾患のある高齢患者の血管においてもその発現が増加していることがわかりました。

次に、GPNMBを標的とした抗老化治療の可能性を検証するため、GPNMB陽性の老化細胞を薬剤によって選択的に除去できる遺伝子改変モデルマウスを作製しました。そのマウスに肥満食を与え、薬剤によりGPNMB陽性老化細胞の選択的除去を行ったところ、肥満に伴う糖代謝異常や動脈硬化の改善が認められました。

そこで、GPNMBを標的とした老化細胞除去ワクチンの開発に取り組みました(図1)。いくつかデザインしたワクチンの中で、接種にてGPNMBに対する抗体価が有意に増加するものを選択し、このワクチンを肥満状態のマウスに接種したところ、肥満に伴って内臓脂肪に蓄積した老化細胞が除去され、脂肪組織における慢性炎症が改善し、糖代謝異常の改善が見られました。また、動脈硬化モデルマウスでは動脈硬化巣において多くの老化細胞の蓄積が見られましたが、老化細胞除去ワクチンによって老化細胞は除去され、慢性炎症の改善とともに動脈硬化巣を縮小させることがわかりました。さらに、高齢マウスにおけるワクチン接種後のフレイルの状態を観察したところ、ワクチン接種していないマウスと比較してフレイルの進行が抑制されていました。早老症モデルマウス^{*1}に対するワクチン接種では、寿命の延長効果が確認されました(図2)。最後にこれまでの老化細胞除去薬との比較実験では、老化細胞除去ワクチンの副作用が少ないことや効果の持続時間が長いことなども確認できました。

展望

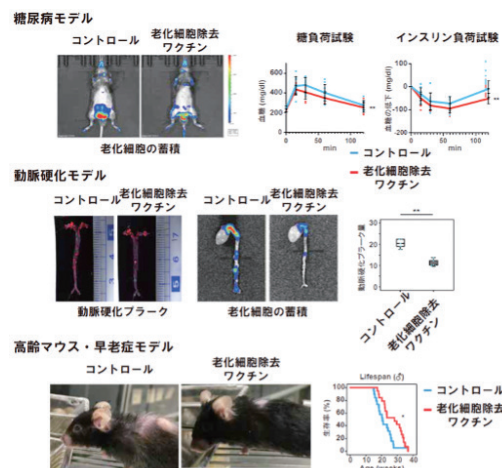
以上の結果から、GPNMBなどの老化抗原を標的とした老化細胞除去ワクチンは、加齢関連疾患に対する新しい治療方法となりうることが期待されます。



(図1) 老化細胞除去ワクチンの作用メカニズム
 老化細胞除去ワクチンによって誘導される抗体による免疫反応により、老化細胞が選択的に除去(セノリシス)され、慢性炎症が改善する。

(図2) 老化細胞除去ワクチンの効果
 老化細胞除去ワクチンによって肥満に伴う糖尿病や動脈硬化、加齢に伴うフレイルの改善、早老症マウスの寿命の延長が認められた。

*1 早老症モデルマウス：(Zmpste24という酵素をノックアウトした)ハッチンソン・ギルフォード症候群のモデルマウス。



難治性眼表面疾患に対する 再生医療等製品の薬事承認取得

薬事承認



自己口腔粘膜由来上皮細胞シートによる新たな治療法を提供

先進医療 B ならびに医師主導治験(第Ⅲ相)を実施した「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」は、2022年1月20日付で再生医療等製品として、厚生労働省から製造販売承認を取得しました。角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも、特に重症度が高い難治性眼表面疾患への新たな治療選択の道が開けました。

事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム <https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/009.html>
実施機関(研究開発代表者)：京都府立医科大学(外園千恵)



背景

角膜上皮幹細胞疲弊症は、外傷や疾患により角膜上皮幹細胞が広範囲に障害され、角膜表面が結膜組織で被覆されて視力が著しく障害される疾患です。このうち特に重度のものは難治性眼表面疾患と呼ばれ、代表疾患としてスティーヴンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson Syndrome:SJS)、眼類天疱瘡、熱・化学外傷等が挙げられます。これらでは角膜のみならず眼表面全体が障害され、まぶたと眼球の癒着を伴って高度の視覚障害に陥りますが、有効な治療法がありませんでした。本研究グループではこの難治性疾患の克服を目指して新たな治療法として「ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート」の研究開発に取り組みました。

取組・成果 調整費で加速

「ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート」(販売名:サクラシー、製造販売会社:ひろさき LI (株))は、患者様自身より採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をヒト羊膜から調製した羊膜基質上に播種・培養して製造した培養自己口腔粘膜上皮細胞シートです。角膜上皮幹細胞疲弊症に伴う眼表面の角膜及び角膜以外の癒着を解除し、瘢痕組織を除去した後、露出した眼表面に移植することで口腔粘膜上皮細胞が生着・上皮化し、眼表面の異常を修復することを目的としています。

本研究グループでは、1990年代に文部科学省科学研究費補助金により培養粘膜上皮シートの基礎研究を開始して以降、厚生労

働省科学研究費補助金や神戸医療産業都市推進機構の支援の下、実用化を進めてきました。

2014年度からは、AMED臨床研究・治験推進事業により、先進医療 Bの承認を得た臨床試験を実施し、製造・品質管理方法の検討及び安全性・有効性の確認を行いました。その後、2017年度からは橋渡し研究戦略的推進プログラムに繋ぎ、AMED事業内で実用化に向けて着実にステージアップしました。「橋渡し研究戦略的推進プログラム」における医師主導治験では、京都大学橋渡し研究支援拠点よりプロジェクト管理や規制対応等の支援を受けながら、調整費による加速化も図りました。

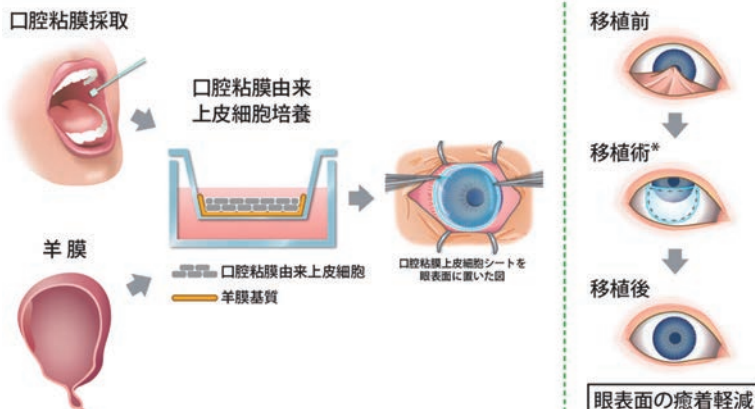
以上のデータ等を元に、導出先企業であるひろさき LI (株)が製造販売承認申請を行い、2022年1月20日に新たな再生医療等製品として承認され、2022年9月1日に保険適用となりました。なお、長年におよぶ臨床研究、臨床試験の実施では、SJS 患者会より全面的にご協力いただきました。

展望

本研究結果により、特に重症度が高い難治性眼表面疾患(眼表面の癒着を伴う角膜上皮幹細胞疲弊症患者)への新たな治療選択の道が開けました。

指定難病であるSJS、中毒性表皮壊死融解症(TEN)、眼類天疱瘡等の治療向上のためには病態解明も不可欠であり、今後も自己口腔粘膜由来上皮細胞シートのさらなる改良や長期予後改善に向けた研究を継続するとともに、安全な普及に向けた体制を構築する予定です。

口腔粘膜上皮細胞シートの製造と移植



(図1) 口腔粘膜上皮細胞シートの製造と移植

ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート「サクラシー」の移植

* サクラシーは適切な形に裁断して角膜及び角膜以外にも移植可能

東南アジアにおける がん統計収集体制の構築を支援

基盤
整備



がん登録データの精度管理のための国際標準の研修を実施

がんによる負担が著しく増加している東南アジア諸国において、がん対策に繋げるためのがん統計整備を進めるべく、既存データの精度管理の実施に加え、国際標準での研修資料を作成し、ハンズオンを含む現地ニーズを踏まえた研修を実施することにより、地域のがん対策に資するがん統計収集体制の構築に貢献しました。

事業名：医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業(戦略的国際共同研究プログラム(SICORP)e-ASIA共同研究プログラム)

<https://www.amed.go.jp/program/list/20/01/003.html>

実施機関(研究開発代表者)：国立がん研究センター(松田智大)



背景

がんがもたらす患者本人や家族への身体的負担や社会的負担、さらにはがんの罹患・死亡による生産力損失による国の経済的負担は、特にアジアの中・低所得国において急速に上昇しています。この問題を解決するには、アジアの中・低所得国が信頼性の高いデータを元に根拠に基づくがん対策アクションを採用し、介入を実施することが最も効率的な方法と考えられ、進捗管理や介入の評価も可能となります。しかしながら、ほとんどのアジア諸国には、がん対策のために十分に利用できる高品質の人口ベースのがん登録が存在しておらず、これまでアジアにおけるがん統計に基づいたがんの罹患・死亡の相違が本当のがんリスクの違いを反映するか否かは不明でした。こうした背景を踏まえ、アジアでがんの記述疫学研究を行う研究プロジェクトグループをつくらうという試みが行われました。

取組・成果

国際がん研究機関(IARC)のアジア地域の拠点支援センター(Collaborating center, CC)が国立がん研究センターに設置されたことを受け、本研究グループは、この枠組を活用して、フィリピン、ベトナム、カンボジアの研究者と活動を進めました。

これまでの先行研究文献調査のアップデートに加え、がん登録データ収集を行い、データの精度管理を実施し、各国での必要な対策を提案しました。また、精度管理のため、カンボジアとベトナムにおいて、フィリピンの研究者と共に講師となり、がん登録に関する研修を実施し、両国が自立して精度の高いデータを作成できるようにすることを目指しました。

さらに、研究期間中に作成した研修資料を整理し、ベトナムの言語に翻訳した教材を作成しました。この研修プログラムについて、初級コース、中級コースをIARCに提案し、Eラーニングの案として採用されました。

初級コース(25時間)	中級コース(25時間)
がん概論、疫学概論、がん登録概論、がん登録の基礎、病院情報システムやカルテからの情報収集、国際疾患分類-腫瘍学(ICD-O-3)によるコーディング、国際対がん連合採用のがん分類(UICC-TNM)やIARCと国際がん登録協議会(IACR)の国際標準によるステージング、多重がんの判定、IARCの開発するがん登録アプリケーションCanReg5による登録	がん登録業務概要、がん症例の病期分類、部位毎のデータサマリー、コーディング、処理、がん情報統合、がん登録データの分析：記述疫学、がん登録データの分析：分析疫学、がん対策のためのがん登録データ利用、がん登録と医学疫学、世界のがん登録

(表)作成したがん登録に関する研修プログラム

展望

本成果により、東南アジア諸国において、個人や社会へのがんの負担に関する信頼性の高い評価や情報提供が可能となりました。今後、当該諸国のがん患者さんが予防についてより明確な認識を持ち、がんの早期発見や診断、治療について知見を得ることで、予防活動、受療行動に繋がることが期待されます。

また、国際標準の研修コースを通じて、参加4か国間のみならず、周辺諸国も巻き込んだ共同研究体制が形成され、IARCとの恒常的なパートナーシップも構築されつつあります。



(図1) ベトナムでの研修(右2名が講師)



(図2) カンボジアでの研修

橋渡し研究を担う 初級プロジェクトマネージャーを育成

拠点が連携して育成プログラムを策定・実施

アカデミアでは研究者に伴走する研究支援者の人材が不足しています。特に、橋渡し研究を担うプロジェクトマネージャー（PM）については育成する仕組みが整っていません。そこで、2020年度から橋渡し研究支援拠点が連携してPM育成のための取組を開始し、2022年3月に19名の初級PMを認定しました。

事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム <https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/009.html>
 実施機関(研究開発代表者)：京都大学(伊藤達也)、東北大学(池田浩治)、大阪大学(名井陽)



背景

「橋渡し研究戦略的推進プログラム」は、AMEDが採択した全国10か所の橋渡し研究支援拠点*1(以下、拠点)の基盤を活用して、画期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ができる体制を構築し、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事業を実施していました。

2019年度にAMEDが主催した拠点の実務者ワーキンググループが開催され、アカデミアにおいて研究者に伴走する研究支援者の人材が不足しており、特に医薬品・医療機器等の応用研究から非臨床開発段階までのPMを育成する仕組みの必要性が議論されました。そこで2020～2021年度に京都大学、東北大学、大阪大学を取りまとめ拠点として、全10拠点でリソースを出し合っPMを育成する取組を実施しました。

取組・成果

本取組では最初の半年間に10拠点が連携して座学講義内容(専門知識の講義やeラーニング)、OJTとして習得範囲と目標の設定、担当講師等のプログラム案を作成し、新規採用者あるいはPM希望者の受講者を募集しました。

受講者(メンティー)として、医歯薬看護学系、理工学系、人文学系など多様なバックグラウンドをもった、勤務場所や経験年数も様々な21名(拠点外施設からの参加2名を含む)が参加しました。また、10拠点から製薬会社出身者や拠点での臨床開発経験者を中心にすでにPMとしての能力・経験を有する26名がメンターとなり、

2020年10月から2021年9月にかけて、座学講義およびOJTによる実際の育成プログラムを行いました。コロナ禍であったため集合会議ができず受講者同士の繋がり形成は難しい状況でしたが、講義は全てオンラインにて効率的に実施しました。

なお、OJTの習得範囲は拠点によって条件が異なりましたが、達成度評価の中で条件範囲を考慮できるように工夫しました。2021年度には並行して達成度評価の基準と方法を策定し、レポート提出、メンターおよびメンティーによる評価、口頭試問等により総合的な評価を行い、19名に対して初級PMの修了証を授与、初級PMとして認定しました。初級PM認定者は現在各拠点で橋渡し研究支援者として開発現場の第一線で活躍しています。

また2021年3月にはアカデミアにおけるARO(Academic Research Organization)の役割、及びそこで活躍するPM業務への理解とその魅力を広く発信することを目的に、Webシンポジウム「アカデミア発 最先端医療開発の支援 ～大学病院で働く魅力～」を開催し、2021年11月にはその内容を小冊子*2にまとめ、公開しました。

展望

本取組で策定された育成プログラムの活用により、拠点におけるPM人材の確保とプロジェクトマネジメント体制強化、シーズ開発能力(非臨床開発)の向上と効率化が望まれます。また、認定された初級PMがその多様なバックグラウンドを活かしつつ拠点の重要な戦力となってアカデミア発のシーズの開発支援に携わり、メンターとともにARO-PMの先駆けとなることが期待されます。

実施内容

1. 初級PMの育成

担当拠点において、座学やOJT等によりPMを育成する。拠点のメンターが医薬品、医療機器、再生医療などから複数のシーズを選定する。メンティーはメンターと共同でシーズを進捗管理し、TPPやロードマップを作成する。(考案能力や文書作成能力の育成)

2. 拠点間ネットワークによる人材育成・キャリアパスの仕組み構築

教育プログラムの策定：初級PMとして知っておくべき知識をまとめたものを教材として作成する。(知識の特定)

評価認定の設定：初級PMの技術や経験の達成度と評価方法を作成する。またCertificationを設定する。(力量の可視化)

プログラム総括：プログラム上の成果や課題などをまとめる。(事業の課題整理)

3. ARO(Academic Research Organization)のPM業務に関する外部への発信

AROの役割、並びにそこで活躍するPM業務への理解とその魅力を発信する。(事業の広報)



PM育成プログラムの概要

アカデミアにおけるプロジェクトマネジメント体制強化と人材育成

*1 10か所の橋渡し研究支援拠点:北海道大学(分担機関:札幌医科大学、旭川医科大学)、東北大学、筑波大学、東京大学、慶應義塾大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、九州大学
 *2 小冊子:<https://www.amed.go.jp/content/000088566.pdf>

「医学系研究をわかりやすく伝えるための手引き」を作成

医学系研究の情報発信のポイント、用語の解説を整理

医学系研究者が研究成果をわかりやすく伝えるために注意すべき点、医学系研究で用いられる代表的な用語の解説をまとめた手引きを作成しました。本手引きが一般の方と専門家のコミュニケーションに活用され、医学系研究の発展につながることを期待されます。

事業名：研究開発推進ネットワーク事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/013.html>
 実施機関(研究開発代表者)：東京大学(井出博生)



背景

薬や治療法を開発し、臨床応用を目指す医学系研究を実施するには、一般の方の協力が不可欠です。このため、研究者等は研究の内容やこれまでの成果について一般の方にわかりやすく伝え、正しく理解をしてもらうことが重要です。また、新型コロナウイルス感染症の流行を契機に、医療情報に対する国民の関心が高まり、より多くの医学系研究に関する情報や研究成果がテレビ・新聞・インターネット等で取り上げられるようになりました。これらのことから、医学系研究者や研究機関で情報発信に従事する広報担当者などは、これまで以上に迅速に正しい形で情報発信することが求められています。

取組・成果

本研究グループは、医学系研究をわかりやすく伝えるための課題を、「用語」と「用語以外」の問題に分けて検討し、「医学系研究をわかりやすく伝えるための手引き」を作成しました。

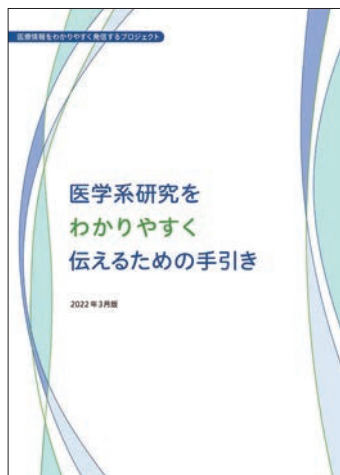
まず、「用語」の問題の検討においては、専門家が使用する用語には、「ほとんどの一般の人が知らない」、「一般の人と専門家の間で、意味の捉え方が違う」という問題があり、これが医学系研究の情報伝わりづらさの原因だと研究グループは考えました。医学系研究についての専門家向け記事、医学系研究を取り上げた一般の人向けの新聞記事から作成したコーパス(テキストを集めデータベース化した言語資料)を解析することで、出現頻度が高い用語を「重

要語」、専門家向けの記事に多く用いられる用語を「難解語」と定義し、特に一般の人に正確に伝えたい33の語群(語数としては68語)を選択しました。さらに研究者と一般の方の医学系研究に関する用語の認知・理解の実態をアンケート調査により明らかにし、その結果を踏まえて「重要語」と「難解語」を一般の方に正確に伝えるための「用語の解説」を作成しました。

また、「用語以外」の問題については、国内外の医療・健康分野に関する患者向けの情報資料作成ガイド、資料認証基準、資料評価ツールの内容を整理し、「用語以外」の問題に配慮した情報発信方法を検討しました。その上で、「読みやすさ」、「書き方」、「見やすさ」という文章の作成で基本的な留意すべき観点を「わかりやすい資料にするためのチェックリスト」として、また、研究成果の内容や情報発信の対象によって配慮すべき観点を「研究の内容を確かに伝えるためのチェックリスト」としてまとめました。

展望

本研究で作成された手引きを普及させ、実際に研究者、広報担当者に活用してもらうこと、現場からのフィードバックを聴取し、改善につなげることが重要です。2022年度は、多くの方が実際に手引きを活用することで見えてくる問題点、課題を整理し、手引きの改善を行う研究課題を実施中です。より使いやすく手引きを改良することで、良質な情報発信、国民の医学系研究への理解、研究に参加する一般の方と研究者のコミュニケーションが促進され、医学系研究の発展につながることを期待されます。



(図1) 「医学系研究をわかりやすく伝えるための手引き」

<https://www.amed.go.jp/content/000097200.pdf>

(図2) 手引きの「用語の解説」の一例

「用語の解説」では、用語ごとに「語の説明」、「一般の人の理解・認識」、「ポイント」、「言い換え使い方」がまとめられている。

睡眠と冬眠：2つの「眠り」の解明と操作が拓く新世代医療の展開

睡眠周期に関連した扁桃体におけるドーパミンの役割の発見

睡眠中のレム睡眠とノンレム睡眠という睡眠サイクルにおいて、レム睡眠を始めるタイミングを決めるメカニズムを明らかにするとともに、人為的なレム睡眠量の調節を可能にしました。本研究成果は、記憶や自律神経系の制御におけるレム睡眠の役割の解明に繋がり、レム睡眠に関係する疾患の理解や、治療法開発に資することが期待されます。



事業名：ムーンショット型研究開発事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/18/03/001.html>
実施機関(プロジェクトマネージャー)：筑波大学(柳沢正史)

背景

動物の睡眠覚醒状態は、覚醒・レム睡眠・ノンレム睡眠が規則正しく繰り返していることは知られていますが、このような睡眠サイクルがどのように作られているかは、よく分かっていませんでした。

また、睡眠・覚醒状態では、脳幹・視床下部の神経活動が変化することはよく知られていますが、このうち、ドーパミンを産生する神経細胞(VTA-DA神経)の役割については多くが未解明でした。さらに、ヒトやラットの扁桃体はレム睡眠時に活性化しますが、その活性メカニズムや生理学的意義も未解明でした。

取組・成果

本研究では、まず、脳の各領域におけるドーパミン濃度と睡眠の関係を検討しました。その結果、マウスの扁桃体基底外側核におけるドーパミン濃度がノンレム睡眠中に一時的に上昇すると、その直後にレム睡眠が開始されること、扁桃体以外の脳領域では全く異なる変化を示すことを確認しました(図左)。以上のことから、扁桃体におけるドーパミンの一時的な上昇が、レム睡眠の開始に重要であることが示唆されました。

そこで、扁桃体基底外側核でVTA-DA神経をノンレム睡眠時に刺激し、一時的にドーパミンレベルを上昇させたところ、レム睡眠が開始されました。また、扁桃体内の神経の内、ドーパミン2受容体を発現する神経がドーパミンによって抑制されて、レム睡眠が開始することを見いだしました。この時のドーパミンの増加は一過性ですが、ドーパミン2受容体発現神経の抑制は長く続くため、

扁桃体の活性化を引き起こし、レム睡眠を維持する役割を果たしていると考えられます。

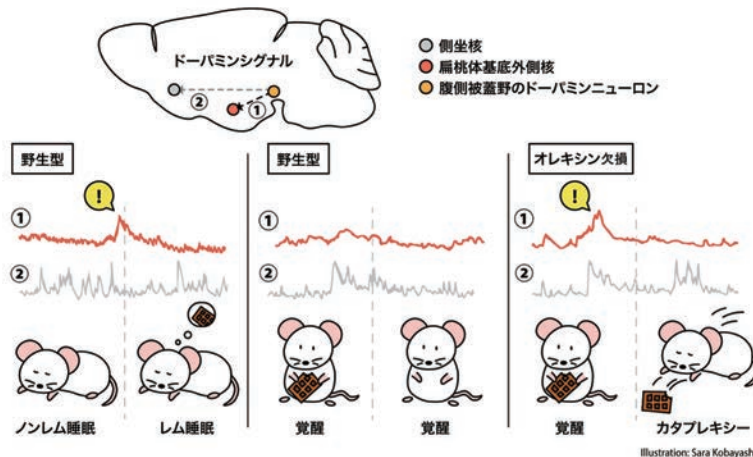
さらに、オレキシンを欠損させて人為的にナルコレプシー*1を発症させたマウスにチョコレートを与えてカタプレキシー発作を誘発し、脳内のドーパミンレベルの経時変化を観察しました。カタプレキシー発作はナルコレプシーの特徴的な症状で、笑いや喜びなどポジティブな情動が起こったときに、全身の筋肉から力が抜けてしまいます。チョコレートを与えてカタプレキシー発作を起こしたマウスの脳内のドーパミンレベルは、通常のマウスのノンレム睡眠中におけるレム睡眠の開始直前と同じパターンを示すことが分かりました(図右)。さらに、同マウスにおいて覚醒中に人為的に扁桃体基底外側核のVTA-DA神経の活性化や扁桃体内のドーパミン2受容体を抑制したところ、カタプレキシー発作が誘発されました。これらのことから、カタプレキシー発作は、オレキシンの作用がないために扁桃体のレム睡眠開始機構が覚醒時に不適切に働いて引き起こされることが明らかになりました。

展望

今後、扁桃体基底外側核におけるレム睡眠開始機構の下流の神経回路をさらに明らかにし、また、オレキシンがどのようにして覚醒中にレム睡眠の開始に関わるドーパミンの放出を抑制しているかを解明します。本研究により、レム睡眠量を自在に変化させることが可能になったことから、これを用いて、レム睡眠の役割を解明するとともに、睡眠・覚醒サイクルの生理学的意義の理解を進め、レム睡眠に関わる睡眠障害の発症メカニズムの解明や治療法の開発に取り組みます。

(図)睡眠・覚醒サイクルに応じた扁桃体基底外側核と側坐核におけるドーパミン量の経時変化

扁桃体基底外側核(①)では、ノンレム睡眠からレム睡眠に移行する直前にドーパミンレベルが一時的に上昇した。側坐核(②)や前頭前野では観察されなかった(左)。人為的にナルコレプシーを発症させたマウスでは、カタプレキシーが誘発される直前に、扁桃体基底外側核におけるドーパミンレベルの一過的な上昇が観察された(右図グラフの!印)。一方で、通常のマウスでは、観察されなかった(中央)。



*1 ナルコレプシー：日中の耐えがたい眠気(睡眠発作)や情動脱力発作(カタプレキシー発作)を主な特徴とする睡眠障害。カタプレキシー発作を伴うナルコレプシーは、脳内のオレキシンが不足することで生じる。

炎症誘発細胞除去による健康寿命延伸医療の実現



高齢者腎臓病を悪化させる原因細胞・分子を見つけ出す

加齢に伴い増加する2種類のリンパ球が腎臓の三次リンパ組織内部で相互作用し、その形成を促進することを発見しました。また、その相互作用分子部位としてCD153-CD30経路を見出し、この経路の遮断により三次リンパ組織の誘導が阻害され、腎臓の組織修復が促進されることで、腎障害の予後が改善されることも明らかにしました。

事業名：ムーンショット型研究開発事業 <https://www.amed.go.jp/program/list/18/03/001.html>
実施機関(プロジェクトマネージャー)：東京大学(中西真)



背景

高齢者の腎臓病は若年者と比べて治り難いことが報告されていますが、そのメカニズムは不明な点が多く、予後を改善させる薬剤も同定されていません。本研究グループはこの原因解明に取り組み、高齢マウスおよび高齢者の腎臓病では腎臓内に「三次リンパ組織(TLT)」と呼ばれる異所性のリンパ節と類似した組織が誘導され、この組織が炎症を遷延させることにより腎臓の組織修復を遅延させることを見出していました(図1)。しかしながら、TLT形成に関与する細胞群や分子は不明であり、これらを標的とした治療薬の開発は困難でした。

取組・成果

TLT形成過程の検討により、腎障害後徐々に老化関連T細胞*1(SAT細胞)および老化関連B細胞*2(ABCs)が高齢マウスの腎臓に蓄積すること、そしてそれらがTLT内部に局限して蓄積することを見出しました。

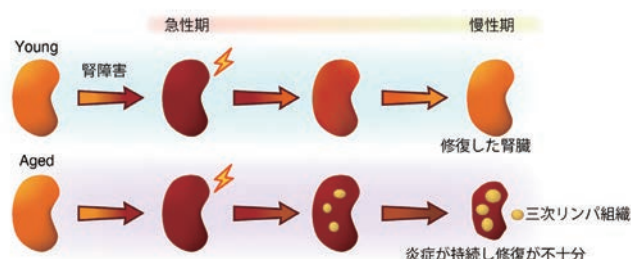
次にTLTを誘導した腎臓の免疫細胞のシングルセル解析*3を行い、SAT細胞およびABCsを含めた免疫細胞の多様性を明らかにするとともにそれらの細胞群の遺伝子発現プロファイルを明らかにし、SAT細胞がABCsを活性化するのに必要な遺伝子群を高発現していることを見出しました。これに加えて、両細胞間で

のレセプターリガンド解析を行い、SAT細胞とABCsを繋ぐ新規シグナル分子としてCD153-CD30経路を同定しました。さらに、これらの分子が高齢マウスの障害腎臓ではそれぞれ主にSAT細胞とABCsに局限して発現していることも見出しました。加えて、これらの細胞及び分子を、ヒトの同様の病態でも確認するとともに、CD153やCD30を欠損したマウスでは、ABCsの誘導とTLT形成が顕著に抑制され、腎機能低下や腎障害が軽減することを見出しました。CD30欠損マウスではSAT細胞のB細胞活性化にかかわる遺伝子発現が顕著に低下しており、SAT細胞の形質維持にCD153-CD30シグナルが重要であることがわかりました。

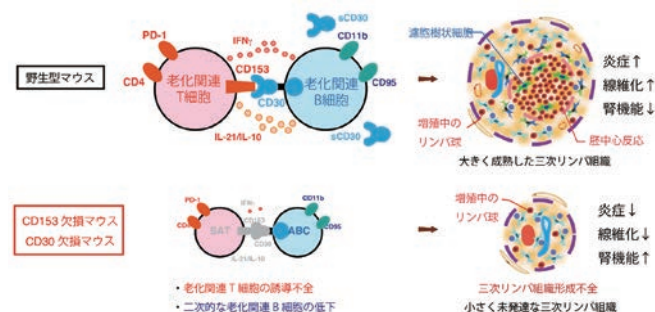
本研究から、腎臓におけるTLTは、加齢に伴い誘導されるSAT細胞とABCsの2つのユニークなリンパ球のCD153-CD30シグナルを介した相互作用により誘導される組織であることを明らかにしました(図2)。

展望

SAT細胞及びABCsは高齢個体のみならず、自己免疫疾患や移植の拒絶病変、肥満など幅広い疾患で認められることから、今回の知見により、高齢者腎臓病のみならず、幅広い疾患の治療法開発に貢献することが期待できます。また、今回の知見が疾患の早期診断や予後予測などに有用なバイオマーカーの開発を促進することも期待されます。



(図1) 高齢個体における腎障害後の三次リンパ組織の誘導と炎症の蔓延



(図2) 三次リンパ組織の成熟に対する老化関連T細胞と老化関連B細胞の相互作用

*1 老化関連T細胞：加齢に伴い誘導されるメモリーCD4 T細胞。炎症を促す液性因子を分泌し、部分的に細胞老化形質を有する。自己免疫疾患モデルや肥満マウスなどでも認められる。
*2 老化関連B細胞：加齢に伴い誘導されるB細胞。細胞表面にCD11、CD95を発現する。自己免疫疾患モデルや肥満マウスなどでも認められる。
*3 シングルセル解析：1細胞レベルでどのような遺伝子が発現しているか(遺伝子発現プロファイル)を明らかにすることで、細胞集団の平均的な解析ではなく、個々の細胞の変化を解析できる。その結果をもとに細胞間の相互作用を推定できる(レセプターリガンド解析)。



ひとめでわかる！AMED

AMEDが推進する医療研究開発は多岐にわたるため、AMEDはどんな組織でどんなことをやっているのか、全体像をひとめでわかるよう、データを使ってご紹介します！

設立

2015年
(平成27年)
4月

2022年度現在で
設立7年目です。

職員数

614名

※2022年4月1日現在
※全体職員数(役員含む)

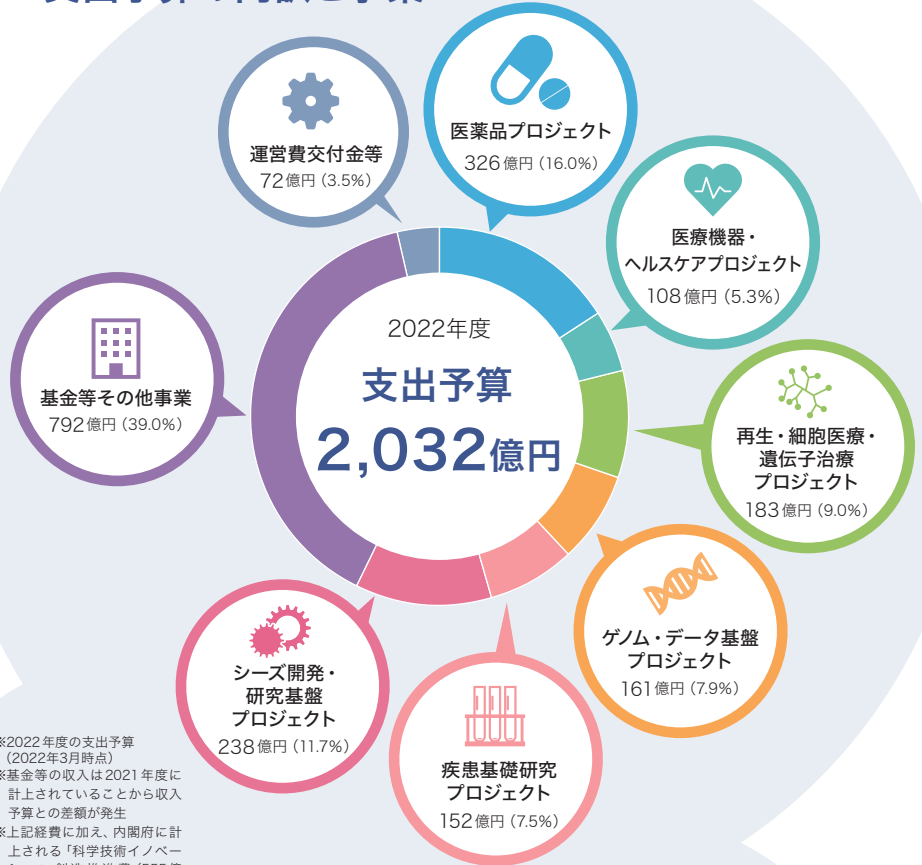
評価・運営体制

プログラム ディレクター	PD	6名
プログラム スーパーバイザー	PS	約120名
プログラム オフィサー	PO	約350名

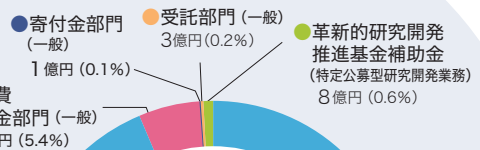
上記人材を配置し、
研究開発課題の評価及び
業務運営を進めています。

※2022年11月時点

支出予算の内訳と事業

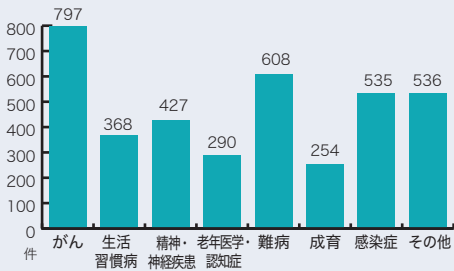


※2022年度の支出予算(2022年3月時点)
※基金等の収入は2021年度に計上されていることから収入予算との差額が発生
※上記経費に加え、内閣府に計上される「科学技術イノベーション創造推進費(555億円)」のうち、175億円を医療分野の研究開発関連の調整費として充当される見込



※2022年度の収入予算
※2021年度以前の基金等に係る収入は当該年度に計上
※上記経費に加え、内閣府に計上される「科学技術イノベーション創造推進費(555億円)」のうち、175億円を医療分野の研究開発関連の調整費として充当される見込
※当初予算のうち「競争的資金事務費」を除く

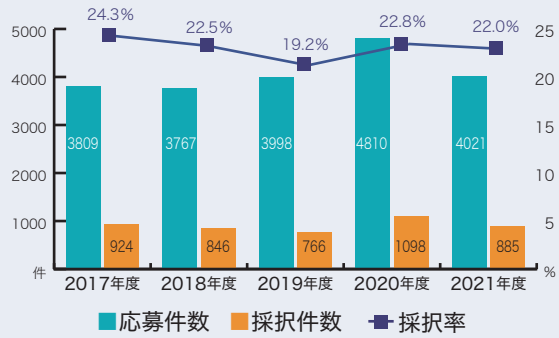
研究開発課題



※研究開発課題数は、新規並びに継続分を含む2021年度の実施課題数
 ※研究課題管理システム(AMS)データ(2022年10月時点)をもとに集計。ただし、医療研究開発革新基盤創生事業(CiCLE)を除く
 ※1つの課題が複数の疾患領域に当てはまる場合がある
 ※「その他」には、疾患を特定できない基礎的な研究開発課題や、研究基盤・創業基盤整備等の研究開発課題などが含まれる

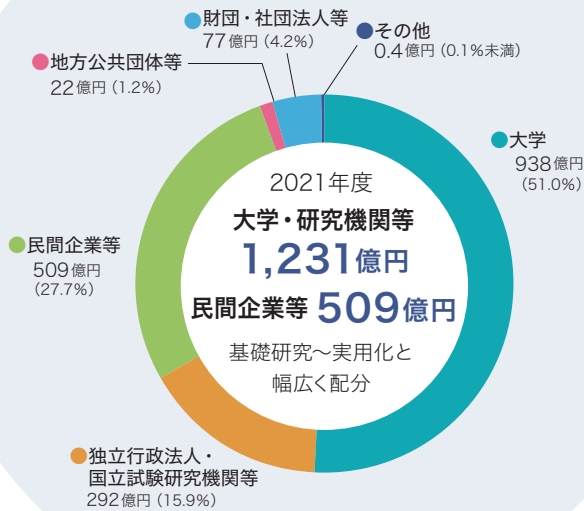
2021年度
 基礎から実用化まで
2,599件の
 研究開発課題を
 実施しました。

公募に対する 応募件数・採択件数・採択率



※公募に対するAMED公開情報等(2022年9月時点)をもとに、年度ごとに集計
 ※採択率は、各年度の全応募件数に対する全採択件数の割合

研究機関分類別の 研究開発費配分状況



2021年度
大学・研究機関等
1,231億円
民間企業等
509億円
 基礎研究～実用化と
 幅広く配分

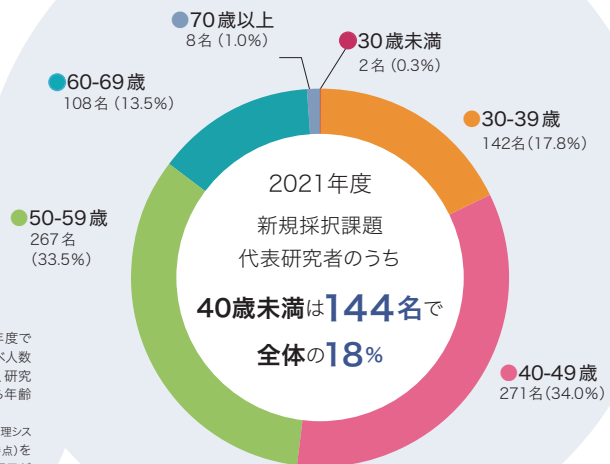
※AMSデータ(2022年10月時点)をもとに集計。ただし、医療研究開発革新基盤創生事業(CiCLE)を除く
 ※研究開発費は、委託事業または補助事業における契約・交付金額(間接費等を含む年度末の最終契約額)で各代表研究者のもとで研究開発の一部を他の研究機関に分担又は再委託されたものを含めた2021年度の研究開発費の総額

2021年度
 応募件数 **4,021件**
 採択件数 **885件**
 採択率 **22.0%**

バイ・ドール報告

2021年度
 研究機関からの知財報告
 (発明等の創出・出願・権利化の報告)は
2,366件
 ありました。

新規課題 研究代表者年齢層



2021年度
 新規採択課題
 代表研究者のうち
40歳未満は144名で
全体の18%

※研究開始年度が2021年度である課題の研究代表者延べ人数
 ※年齢は生年月日をもとに、研究開始年度当初の年齢から年齢階級別に集計
 ※e-Rad(府省共通研究開発管理システム)データ(2022年8月時点)をもとに集計。ただし、生年月日が不明の者は除く

各種手引き・サービス等のご紹介

AMEDは「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、基礎研究から実用化に至る一貫した研究開発を推進し、新たな医療技術等の様々な疾患への展開を図っています。

また、研究開発環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、医療研究に携わる方々向けに、さまざまな教育資料やサービス等を制作、提供しています。

ぜひ、ご活用ください。

医学系研究をわかりやすく伝えるための手引き

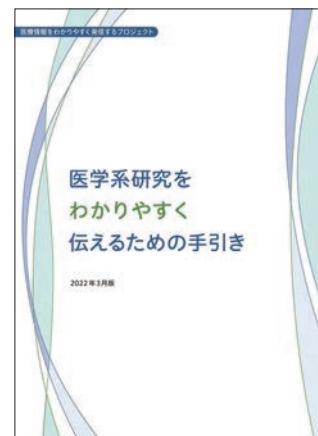
事業名：研究開発推進ネットワーク事業

<https://www.amed.go.jp/content/000097200.pdf>

実施機関(研究開発代表者)：東京大学(井出博生)



医学系研究者が研究成果をわかりやすく伝えるために注意すべき点、医学系研究で用いられる代表的な用語の解説をまとめた手引きを作成しました。研究成果の情報発信以外にも、日常の医療者と患者のコミュニケーションにも活用いただけます。



ICR臨床研究入門(略称:ICRweb)英語版

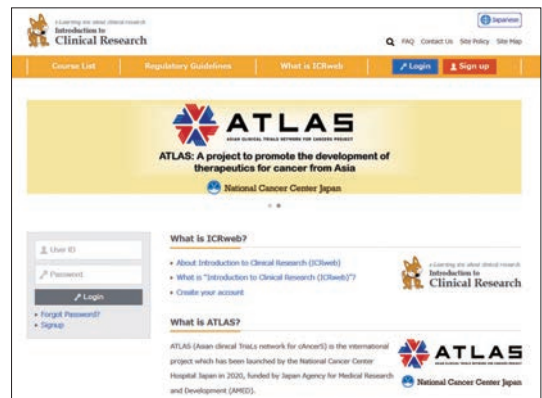
事業名：臨床研究・治験推進研究事業(アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業)

https://www.icrweb.jp/icr_index.php?lang=en

実施機関(補助事業代表者)：国立がん研究センター中央病院(島田和明)



ICRwebは「臨床研究教育プログラムの作成と普及」を目的としたeラーニングサイトで、インターネットを介した教育プログラムの提供、臨床研究に関する最新情報の提供を行っています。2021年度はさらに、海外の方へその対象を拡大するため、英語版サイトを開設し、複数の英語版のコンテンツを公開しました。



ICRweb英語版

医療系ベンチャー育成支援

事業名：臨床研究開発推進事業(医療技術実用化総合促進事業)

<https://mediso.mhlw.go.jp/medical/>



臨床研究中核病院が備える臨床研究支援基盤を日本全体の臨床研究基盤へと押し上げるべく、全ての臨床研究中核病院にベンチャー支援部門を設置し、医学的評価や臨床研究支援機能の提供等の、ベンチャー企業に対する研究開発の支援や共同研究を実施しています。2021年度より、医療系ベンチャー・トータルサポート事業「MEDISO(メディソ)」ホームページ内に、この医療系ベンチャー支援窓口リストを掲載しています。



臨床研究中核病院 医療系ベンチャー支援窓口リスト(MEDISOホームページより引用)

臨床研究の種別に応じたRisk-based approachに関する説明書・手順書

事業名：臨床研究開発推進事業(医療技術実用化総合促進事業)
<https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004.html>



国際水準(ICH-GCP準拠)の臨床研究等を実施するため、臨床研究の品質管理において、Risk-based approach(RBA)を導入することが求められています。そこで、全臨床研究中核病院が協力し、ICHE8やE6のGCPリノベーション等を指標として、品質マネジメントやモニタリングに係る考え方の整理、手順書の整備等に取り組み、研究種別に応じたRBAに関する説明書・手順書等を作成しました。



Risk Based Approach実施のための説明書
 -治験レベル(GCPレベル)-

革新的医療技術創出拠点によるシーズ育成・研究開発支援

革新的医療技術創出拠点 拠点一覧
https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/012_kyoten_ichiran.html



革新的医療技術創出拠点(橋渡し研究支援機関及び臨床研究中核病院)では、基礎研究の成果を医薬品・医療機器等として実用化したい研究者をサポートしています。拠点では知財や薬事、生物統計、プロジェクトマネジメント等の専門人材に加えて、細胞調製施設、臨床試験データのセキュアな管理センター等を整備し、学内や病院内だけでなく、外部の研究機関やベンチャーを含む企業の研究者にも広くご利用いただけます(支援業務やサービスの詳細・費用等は各機関の規程をご確認ください)。

知的財産教材

https://www.amed.go.jp/chitekizaisan/chizai_kyouzai.html



■医療系学生向け知的財産教材

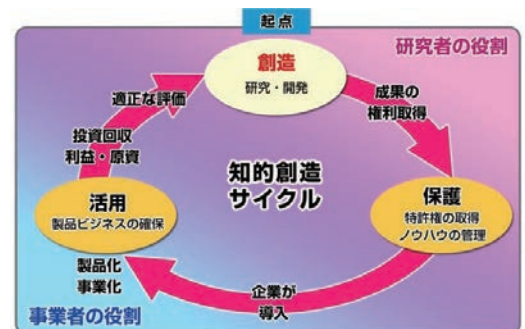
将来医療研究の最前線を担う、大学・大学院等の学生が、研究成果の実用化の重要性や実用化に必要な知的財産戦略を理解するために、教育機関や研究機関の授業や組織内の研修等で利用いただける医療系学生向けの教材を作成しました。閲覧・利用を希望する場合は、利用申請書を提出して下さい。

基礎	概論	1	導入(医学・医療と知的財産)
	制度	2	知的財産制度の基礎
応用	概論	3	導入(研究開発プロセスと知的財産)
	研究	4	実用化を目指した研究計画
		5	医療分野の研究と契約
		6	医療分野の研究と特許制度
	導出	7	医療分野の研究と事業化戦略
		8	医療機器開発における産学連携
		9	ライセンス契約

医療系学生向け知的財産教材の全体構成

■医療研究者向け知的財産教材

医療分野の研究者・研究管理者が、医薬品・医療機器分野特有の出願戦略、権利化戦略、活用戦略等について理解を深めることを目的とした動画を公開しています。第1部～4部各10分程度の動画で構成され、どなたでも閲覧することができます。



医療研究者向け知的財産教材

ウェブサイト

AMEDに関する基本情報や、AMEDが推進している医療研究開発事業のご紹介、公募情報、イベント、プレスリリース、成果情報等、AMEDのあらゆる情報が掲載されています。AMED事業を活用したい方も、最新の医療研究情報を知りたい方も、ぜひご覧ください。

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



公式Twitter

公募開始や採択結果、イベントのご案内、AMEDからのお知らせなど、AMEDのさまざまな情報や活動を、日々、発信しています。

日本語 : https://twitter.com/AMED_officialJP
英語 : https://twitter.com/AMED_officialGL



フォロー
お願いします！

メール配信サービス

公募情報やイベント開催、研究公正に関する取組や、入札等の調達に関する情報など、ご希望に応じた情報を、電子メールにてお送りしています。

<https://www.amed.go.jp/pr/mailmagazine.html>



配信登録
お願いします！

AMEDチャンネル(YouTube)

シンポジウムや報告会の様子、事業の公募や手続に関する説明会など、紙の資料だけではわかりづらい内容について動画でご紹介しています。

<https://www.youtube.com/@amed>



チャンネル登録
お願いします！

広報ウェブマガジン「AMED Pickup」(note)

今、日本でどのような研究が行われているのか、研究を効果的に進めて実用化につなげるためAMEDはどのような活動をしているのかについて、わかりやすくご紹介していきます！

<https://amed-gov.note.jp/>



フォロー
お願いします！

基本概要

名称	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 (AMED) ※略称の「AMED」は「エーメド」と読みます。
目的	医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進、成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野研究開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施、助成等の業務を行う。
設立日	2015年(平成27年)4月1日
主務大臣	内閣総理大臣、文部科学大臣、厚生労働大臣、経済産業大臣

組織等	①役員 理事長 三島 良直 理事 三浦 明 監事(非常勤) 稲葉 カヨ 白山 真一 ②常勤職員数：425名(2022年〈令和4年〉4月1日現在)
予算	2022年度(令和4年度) 日本医療研究開発機構向け補助金等 1,249億円 調整費 175億円* *科学技術イノベーション創造推進費の一部を充当 ※上記の他、基金事業・政府出資金事業を実施
本部所在地	東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル20~24階



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