

AMED理事長賞

人工染色体技術を用いたヒト化マウス/ラットおよび多機能細胞による創薬支援

<受賞者>

香月 康宏（鳥取大学 染色体工学研究センター 准教授）

<功績>

香月氏は、ヒトにおける薬物代謝や安全性を予測するために、鳥取大学発の人工染色体技術を用いてヒトの薬物代謝酵素の遺伝子群を導入した「ヒト型ラット」の作製に世界で初めて成功した。本技術開発によって、ヒトに対する薬物動態・安全性予測の精度が向上し、医薬品開発のスピードアップと成功確率の向上が期待される。

<概要>

現在、医薬品開発候補品（抗体・生物製剤は除く）の70%が第二相臨床試験でドロップアウトしている。その大きな要因となっているヒト薬物動態・安全性予測のため、遺伝子ヒト化動物は、創薬研究の非常に重要なツールとなる。しかし、これまでは技術的にその作製はマウスに限られており、よりヒトの外挿モデルとして適しているラットでは、複雑な遺伝子操作の困難さ等によって妨げられてきた。

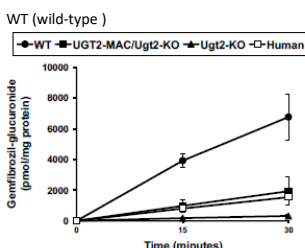
香月氏は、染色体導入技術とゲノム編集技術を組み合わせ、新たに開発した人工染色体技術を用いて、従来のベクターを使用する遺伝子導入技術では分子の大きさが理由で導入できなかった、薬物代謝酵素ヒトCYP3AクラスターおよびヒトUGT2クラスターの遺伝子をラットへ導入することに世界で初めて成功した。さらにゲノム編集技術を利用して、もともと存在するラットのCYP3A遺伝子やUGT2クラスターを破壊し、完全なヒト型CYP3A/UGT2ラットの作製に成功した。

これは、完全ヒト化ラットの提供を可能にしたことを意味する。さらに、人工染色体技術とゲノム編集技術によるヒト型ラットの作製技術は、医薬品開発のための完全ヒト抗体産生ラットや疾患モデルラットの作製にも有用な技術になることが期待される。

CYP3Aクラスター（約300Kbの全チトクロームP450ファミリー-3サブファミリー-Aゲノム領域）
UGT2クラスター（約1.5Mbの全UDPグルクロノシルトランスフェラーゼファミリー-2）

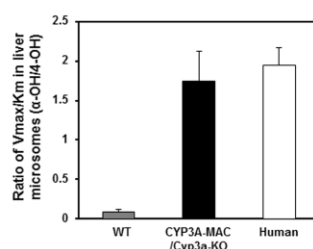


ヒト型UGT2ラットにおける薬物代謝能の比較



ヒト型ラットにおいて、代謝物の生成はヒトと一致していた。

ヒト型CYP3Aラットにおける薬物代謝能の比較



ヒト型ラットにおいて、代謝物の比率はヒトと一致していた。

AMED理事長賞

「日本人基準ゲノム配列」初版JG1の作成・公開

<受賞者>

高山 順 (東北大学 高等研究機構 未来型医療創成センター 助教)

<功績>

高山氏は、東北メディカル・メガバンク計画において、複数検体に由来する大量のDNAデータを用いて染色体配列を構築する戦略を立案し、日本人集団の遺伝的多様性を反映した日本人基準ゲノム配列JG1を世界に先駆け完成させた。また、JG1の利用に必要な解析情報基盤の整備や一般公開・普及に努め、日本人の希少疾患やがん等のヒトゲノム解析の高精度化および効率化に寄与した。

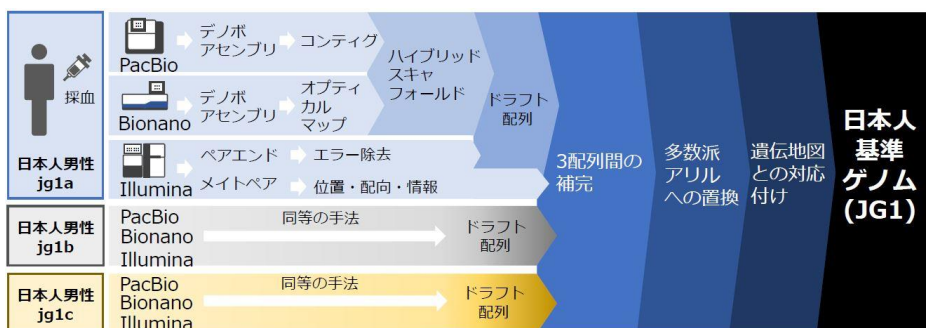
<概要>

疾患原因バリエーション同定を妨げる国際基準ゲノム配列の問題点を解消するため、各国では民族集団固有の基準ゲノム配列を構築する試みがなされている。高山氏は、最新の解析技術で取得した日本人3検体分のDNAデータの統合にあたり、レアな配列バリエーションを可能な限り除外、国際基準ゲノム配列に全く頼ることなく、日本人集団の遺伝的多様性を反映した日本人基準ゲノム配列JG1を構築した。JG1は他国の基準ゲノム配列よりも群を抜いて高品質であること、複数の小児希少疾患では、国際基準ゲノム配列を用いた従来法に比べ、候補バリエーション数を著しく減少させながらも、真の疾患原因バリエーションは見落とさずに検出できることを確認した。JG1を用いたゲノム解析に必要な遺伝子領域情報等の基盤を整備し、東北メディカル・メガバンクのウェブサイトjMorpに公開、およそ10ヶ月で15カ国353件ダウンロードがなされた。本成果は国民への理解促進のため、各媒体を通じた普及活動を行うとともに、国際学会の招待講演に選出されるなど世界的にも高く評価されている。

<参考>

JG1構築概要

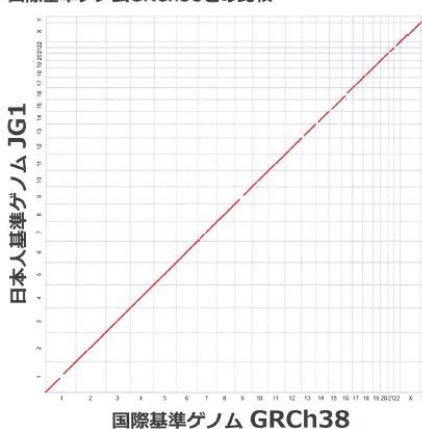
最新のDNA解析技術を用いヒトゲノムの約1000倍に相当する大量のDNAデータを取得し、スーパーコンピュータを用いた超並列計算を数ヶ月単位実行した極めて挑戦的な取組である。



JG1の特徴

JG1は国際基準ゲノム配列と同等の配列連続性を示し、高品質である。国際基準ゲノム配列上のレアバリエーション24.6万ヶ所のうち、JG1により24.2万ヶ所が日本人に多数派のアレルに置換され、より日本人のゲノム解析に適した基準ゲノムである。

国際基準ゲノムGRCh38との比較



国際基準: TGCTGCA
日本人1: TGCAGCA
日本人2: TGCAGCA
⋮
日本人n: TGCAGCA

JG1: TGCAGCA
日本人1: TGCAGCA
日本人2: TGCAGCA
⋮
日本人n: TGCAGCA



AMED理事長賞

触覚関連疾患の脳内メカニズム解明に繋がる 生理的な知覚とその記憶の神経基盤解明

<受賞者>

村山 正宜 (理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー)

<功績>

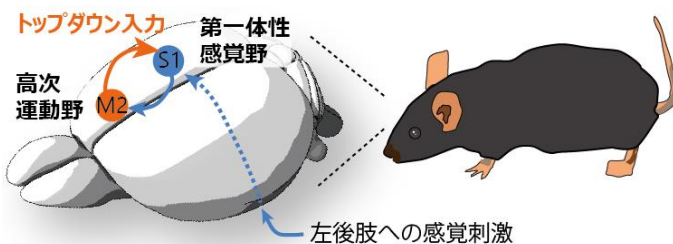
村山氏は触覚やその記憶に関わる大脳新皮質の感覚野と相互作用する高次運動野を発見し、その動作原理を単一細胞レベル、局所/広域回路レベルで解明した。この成果は触覚や記憶形成に関する全く新しい概念の創出につながり、様々な触覚関連疾患さらには記憶・認知障害、脳障害による運動、感覚障害などのメカニズムの解明に寄与することが期待され、世界に大きなインパクトを与えた。

<概要>

慢性疼痛や痒み、体感幻覚（触覚の幻覚）など触覚関連疾患の脳内メカニズムを理解するためには、生理的な条件下における触覚に関連する回路の動作原理の解明が必須である。これまでの研究では、脳の一領域の動作原理に着目した研究が主流であったが、氏は、感覚野に到達した情報が、次に高次運動野に送られ、再帰的に感覚野へ伝播するトップダウン入力を発見した（下図参照）。この研究成果はNeuron誌に掲載され、当該分野における被引用数がトップ1%である高被引用論文として評価され、世界に大きなインパクトを与えた。氏はさらに、このトップダウン入力を担う高次運動野と感覚野とで構成される広域回路が、正常な触覚の形成だけでなく、慢性疼痛などの触覚関連疾患に関与すること、さらに睡眠による記憶の固定化のメカニズムに密接に関与していることを世界に先駆けて報告した。

今後は、病理状態における触覚回路の動作原理の解明、これを基にした脳疾患の予測、予防、回復に繋がる基礎的知見の提示が期待される。

<参考>

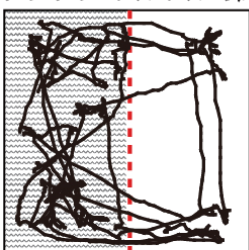


後肢を刺激した情報は、脳の視床を介して第一体性感覚野（S1）、そして高次運動野（M2）に伝わる。M2からS1へ間にはトップダウン入力があり、これによりS1は再び活性化する。

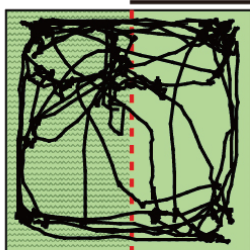
このトップダウン入力は、正常な触覚の形成だけでなく、記憶や慢性疼痛などに関与する。

ガラガラ ツルツルの床面

15 cm



正常なトップダウン入力がある場合



トップダウン入力を抑制した場合

高次運動野から感覚野へのトップダウン入力を選択的に抑制すると、マウスの触覚機能が低下し、ガラガラの床面とツルツルの床面とを正確に区別できなくなり、床面への選好性が無くなる。

AMED理事長賞

造血幹細胞の低コスト大量培養技術の開発

<受賞者>

山崎 聡 (東京大学 医科学研究所 特任准教授)

<功績>

山崎氏は、これまで生体外での培養・増殖が難しかった造血幹細胞について、通常培養で使用する高価なタンパク成分の代わりに安価なポリビニルアルコール（液体のりの主成分と同様）を用いることで、造血幹細胞を安価で大量に培養できる技術を開発した。細胞治療のコスト削減や白血病を含む血液疾患の幹細胞治療への貢献が期待できる。

<概要>

山崎氏は、マウスの造血幹細胞を用いた研究から、細胞培養でウシ血清成分や精製アルブミン、組み換えアルブミンなどのタンパク成分が、造血幹細胞の安定的な未分化性を阻害していることを突き止めた。しかし、アルブミンのようなタンパク質を培養液に加えないと、造血幹細胞の細胞分裂が誘導できないことが問題であった。そこで様々な非タンパク成分を検討したところ、ポリビニルアルコール（液体のりの主成分と同様）という化学物質が、血清成分やアルブミンの代わりになること、しかも血清成分やアルブミンと異なり造血幹細胞の未分化性を維持したまま数ヶ月培養可能であること、未分化性の維持には最適な増殖因子の濃度があることを明らかにした。1ヶ月間以上も造血幹細胞を未分化な状態で増幅培養した例は世界で初めてである。本技術により、ドナーから1個の造血幹細胞さえ分離採取できれば、複数の患者が治療できる可能性が示された。

<参考>

図2 様々な物質を添加した時の細胞増殖

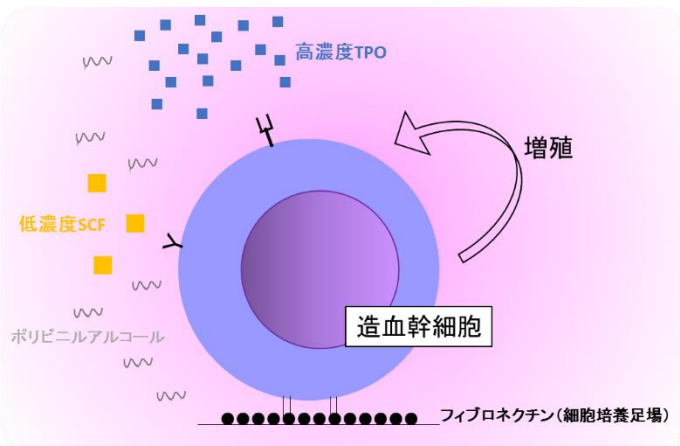
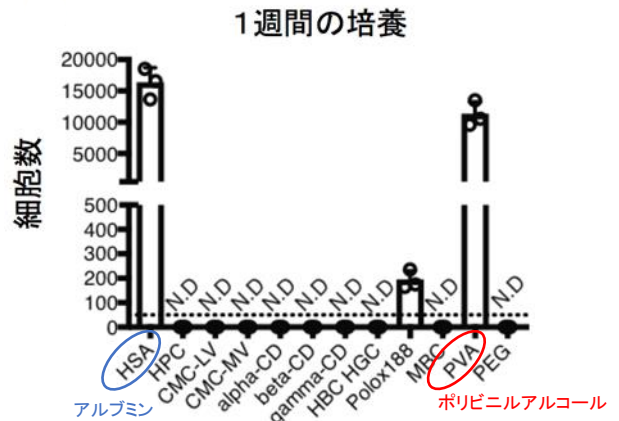


図1: 造血幹細胞の培養概念図

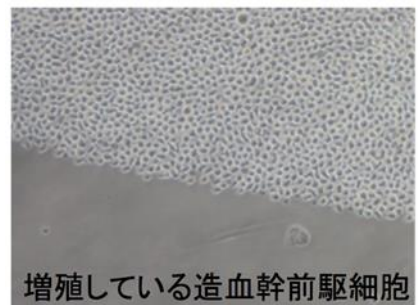


図3 顕微鏡写真

小さな丸い粒が造血幹前駆細胞

増殖している造血幹前駆細胞

AMED理事長賞

針なし気泡注射器を用いた低侵襲網膜血栓除去新技術の開発

<受賞者>

山西 陽子 (九州大学大学院工学研究院 機械工学部門 流体医工学研究室 教授)

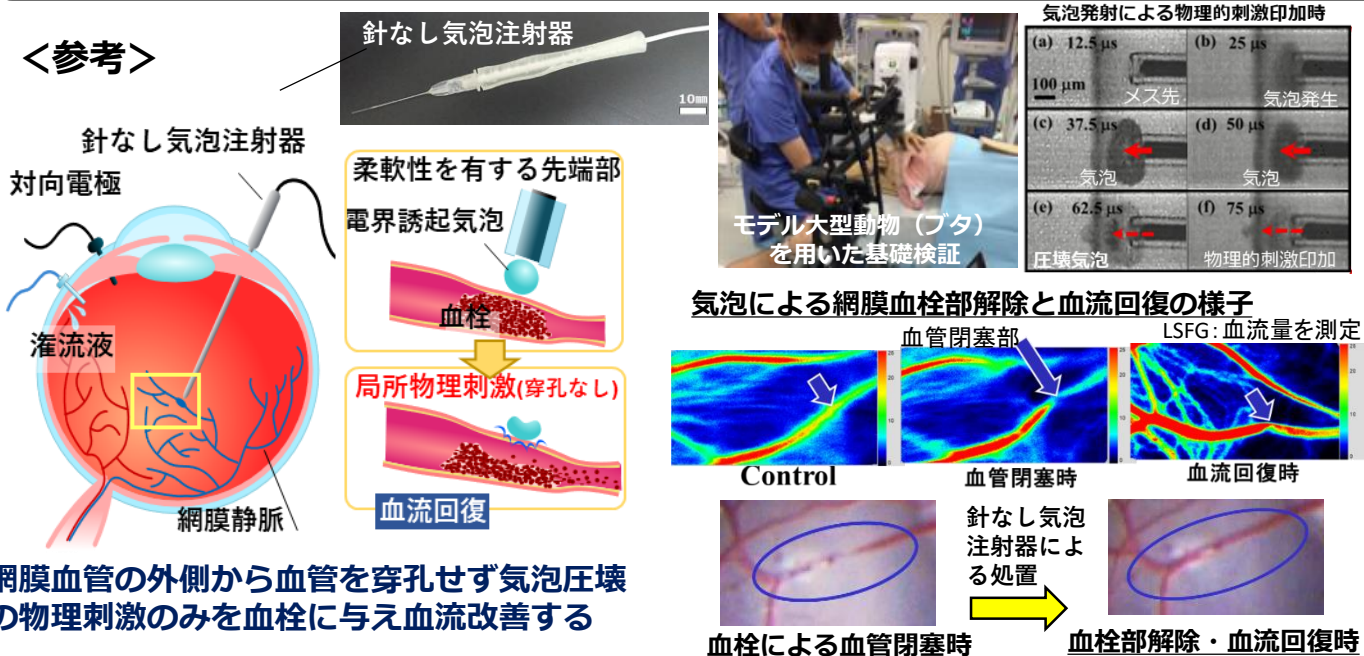
<功績>

山西氏は、毛細管内の微小な空間内に電界を集中させ、液中に指向性を有する高速気泡列が発射される現象を発見し、この現象を利用して「針なし気泡注射器」を実現した。微細気泡の高速発射で指向性があるために、局部に精度の高い低侵襲な治療を可能とし、網膜静脈血栓部へ電界誘起気泡による低侵襲物理的刺激を血管（血栓）へ与えることで血流を回復・改善させる技術を開発している。

<概要>

網膜静脈分枝閉塞症に対して、網膜静脈血栓部へ電界誘起気泡による低侵襲物理的刺激を血管（血栓）へ与えることにより血流を回復・改善させる技術を開発しており、対症療法ではなく、根本的に病態を解決する新手法として、独自の針なし気泡注射器を用いて独創的・先駆的的病態回復法の研究を行っている。これまで輸入抗VEGF薬による対症療法しかなかったため、年間約500億円(薬価)もの医療費が支払われてきた。このような現状を打破すべく、網膜静脈血栓の根治療法を目指すオールジャパンの技術による医療機器開発を行っている。これまでモデル大型動物（ブタ）を用いた基礎検証により、本技術は電界誘起気泡の血栓分解による血流回復に有効な方法であることを示す成果が得られてはじめています。これまでの対症療法であった医薬品から治療用医療機器が実用化されることで、年間約193億円以上の医療費削減が見込まれている。

<参考>



網膜静脈分枝閉塞症とは：網膜全体に分布する血管の一つが網膜静脈で、高血圧等が原因で網膜静脈が途絶えると、網膜に出血する網膜静脈閉塞症という疾患になる。静脈の分枝が閉塞すると網膜静脈分枝閉塞症となり限局部位に出血する。急激な視力低下や突然の視野障害等の症状が発症する。