

# 第2回日本医療研究開発大賞について

## 1. 趣旨

- 医療分野の研究開発の推進に多大な貢献をした事例に関して、功績を称えることにより、国民の関心と理解を深めるとともに、研究者等のインセンティブを高めるための賞。
- 「健康・医療戦略（閣議決定）」及び「医療分野研究開発推進計画（健康・医療戦略推進本部決定）」において、賞の創設を記載。平成29年度に第1回目の大賞を決定。今回、第2回目の大賞の選考・表彰を行う。

## 2. 大賞の概要

### ● 内閣総理大臣賞 1件

極めて顕著な功績が認められる事例

### ● 健康・医療戦略担当大臣賞 1件

特に顕著な功績が認められる事例

### ● 文部科学大臣賞 1件

科学技術・学術の振興の視点から特に顕著な功績が認められる事例

### ● 厚生労働大臣賞 1件

社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進の視点から特に顕著な功績が認められる事例

### ● 経済産業大臣賞 1件

経済及び産業の発展の視点から特に顕著な功績が認められる事例

### ● 日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞 数件程度

若手研究者（45歳未満を目安）で顕著な功績が認められる事例

## 3. 選考

- 関係3省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）及びAMEDから推薦のあった事例に関して、選考委員会（下記）の選考を経て受賞者を決定。

<選考委員会> 永井 良三（自治医大学長）【主査】

菊地 眞（公益財団法人医療機器センター理事長）

瀧澤美奈子（科学ジャーナリスト）

中山 讓治（日本製薬工業協会会長）

福井 次矢（聖路加国際病院長、聖路加国際大学学長）

横倉 義武（公益社団法人日本医師会会長）

渡部 眞也（一般社団法人日本医療機器産業連合会会長）

## 4. 表彰式

- 平成30年12月27日（木）17時15分～17時35分 於：総理大臣官邸

# 日本医療研究開発大賞受賞者（1）

賞名	受賞者団体・受賞者名	タイトル	受賞のポイント
内閣総理大臣賞	東北福祉大学感性福祉研究所 特任教授 小川 誠二	機能的MRIの開発	MRI画像信号が血液中の脱酸素ヘモグロビンの量によって変わることを見出。この効果を利用した機能的MRIの実用化により脳の機能を非侵襲的に画像化することが可能となった。
健康・医療戦略担当大臣賞	理化学研究所環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ グループディレクター 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授 吉田 稔	エピジェネティクス制御を分子標的とした創薬基盤研究	化合物の作用に基づく遺伝子発現制御機能を解明。エピジェネティクス(遺伝子発現の制御)研究を先導。
文部科学大臣賞	京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学 教授 酒井 敏行	がん抑制遺伝子の再活性化によるがん治療薬トラメチニブの見出	がん抑制遺伝子に着目したスクリーニング法を開発し、製薬企業と共同で画期的ながん分子標的薬を見出。悪性黒色腫の第一選択薬として60カ国以上で使用。
厚生労働大臣賞	東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 教授 石原 一彦	生体親和性バイオマテリアルMPCポリマーの開発	体内で血液凝固等の反応を起こしにくい生体適合素材MPCポリマーを開発。カテーテル、人工関節など体内に入れる医療機器のほか、コンタクトレンズ、化粧品等に利用。
経済産業大臣賞	○日本電子株式会社 ○株式会社CeSPIA	クライオ電子顕微鏡の研究開発	極低温で観察するクライオ電子顕微鏡の実用化・市場導入により、創薬標的の高分解能での構造解析を可能とし、次世代創薬の研究開発基盤構築に貢献。

## 日本医療研究開発大賞受賞者（2）

賞名	受賞者団体・受賞者名	タイトル	受賞のポイント
AMED理事長賞	九州大学 循環器病未来医療研究センター 助教 朔 啓太	心筋梗塞時の心筋壊死を極小化する迷走神経刺激カテーテル装置開発	迷走神経刺激に特化したバスケット型カテーテル装置を開発。心筋梗塞後心不全の治療に期待。
AMED理事長賞	東京大学医科学研究所 分子発癌分野 准教授 坂本 毅治	酸素センシング機構を標的とした安全性の高いがんの抗転移薬の開発	がんの転移や再発に関する微小環境の病態解明に貢献。新たな治療戦略として抗転移薬の開発に期待。
AMED理事長賞	浜松医科大学医学部 精神医学講座 教授 山末 英典	オキシトシン経鼻剤による自閉スペクトラム症中核症状への初の治療薬開発：脳画像／ゲノム解析の応用	治療法が確立していない自閉スペクトラム症の薬物治療法として期待。
AMED理事長賞	大阪大学微生物病研究所 教授 山本 雅裕	宿主免疫系による病原性寄生虫感染症の制御機構の解明	トキソプラズマ原虫感染症をモデルに、進化した免疫系の巧妙なメカニズムを解明。最先端の寄生虫免疫学を用いた新たな治療戦略への貢献に期待。

# 内閣総理大臣賞

## 機能的MRIの開発

### <受賞者>

小川 誠二（東北福祉大学感性福祉研究所 特任教授）

### <功績>

小川氏は、磁気共鳴映像法（MRI）による脳画像の測定において、画像信号が血液中の脱酸素ヘモグロビンの量によって変わりこの変化が脳機能活動と連動することを発見し、機能的MRI（fMRI）の基本原理を確立した。このfMRI法により脳の機能を非侵襲的に画像化することが可能となった。この方法は医学だけでなく、心理学、AI研究等、脳科学の広い分野において多大な貢献を果たした。

### <概要>

小川氏は、MRIでは検出不可能であるとされていた、ヒトの脳の機能すなわち電気化学的現象を別の物理現象を通してMRIで捉え、機能活動部位を非侵襲的に画像化することに成功した（1992年）。fMRIは**脳部位**がどのような機能に関連するのかを調べるだけでなく、全脳に亘った脳活動を同時に読み解き、脳が課題解決に使う機能ネットワークの解明を可能にしている。fMRIは、医療分野で、脳腫瘍摘出手術のための術前機能マッピング、脳精神疾患を脳機能低減に捉えての診断に応用されている。また、MRI装置の性能向上や新しい画像解析技術の導入に加えて、通信技術の発展に伴うデータ共有など近年の技術革新を通し、機能的MRIは脳機能解析の中心的なツールとして活躍している。ヒト脳情報の読み取りを目指した研究や精神疾患のバイオマーカーを同定する試み、脳の活動様式のAI技術への応用など、fMRIの適用範囲はますます拡大しつつある。

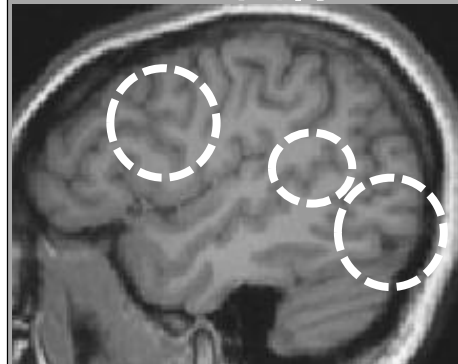
### <参考>



fMRI: **BOLD効果**を用いた非侵襲的な脳機能活動の画像化方法（MRI装置を使用）

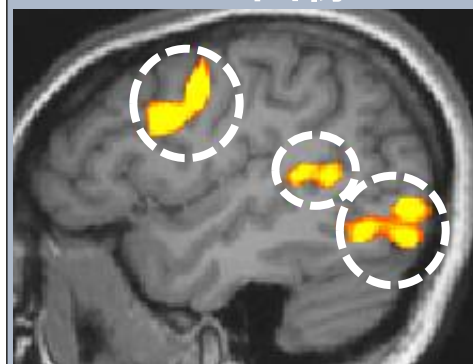
課題を遂行しない時

MRI画像



課題を遂行する時

fMRI画像



磁性の違いを基に、脳が活発に働いている部分を映し出す

**BOLD効果とは：**赤血球中のヘモグロビンは、酸素が付く場合と付かない場合で磁性の性質が異なり、それらの増減は、血管の内外の水のMRI信号に変化を与える。脳機能活動にこの変化が連動している。

# 健康・医療戦略担当大臣賞

## エピジェネティクス制御を分子標的とした創薬基盤研究

### <受賞者>

吉田 稔 (理化学研究所環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ グループディレクター、東京大学大学院農学生命科学研究科 教授)

### <功績>

吉田氏は、微生物代謝産物からヒトを始めとする真核生物の細胞増殖・分化に作用する新規活性物質を発見し、エピジェネティクス（遺伝子発現の後天的制御）の研究を先導した。エピジェネティクスに着目した創薬は世界的な潮流となっており、医療分野の研究開発の発展に多大な貢献を果たした。

### <概要>

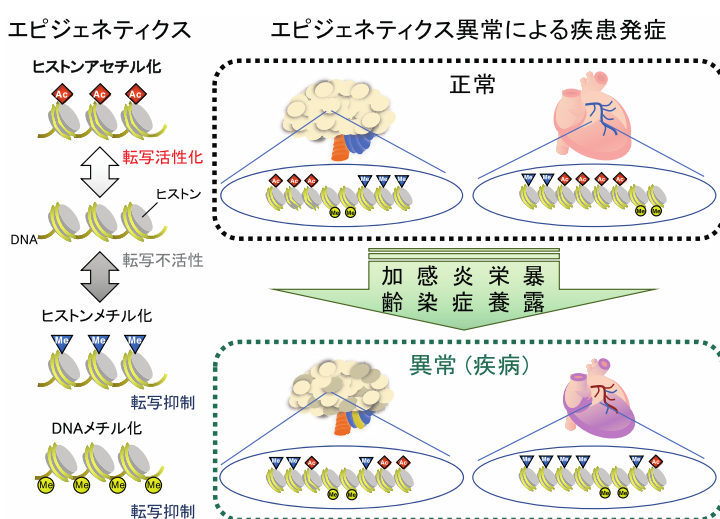
生物では遺伝子の情報に基づいてタンパク質が生成されるが、同一の遺伝子情報であってもその発現の仕方が細胞や組織によって異なる。

吉田氏は、がん細胞の分化と細胞周期停止を誘導する化合物を発見し、これらがヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を特異的に阻害するとともに、HDACの阻害によるヒストンアセチル化レベルの上昇が遺伝子の発現を変化させることを明らかにした。この発見をきっかけに、ヒストンアセチル化と遺伝子発現の関係を探る研究が世界中で展開され、エピジェネティクス（遺伝子やヒストン化学修飾による遺伝子発現制御）と呼ばれる新しい分野の誕生とその発展に先導的な役割を果たした。

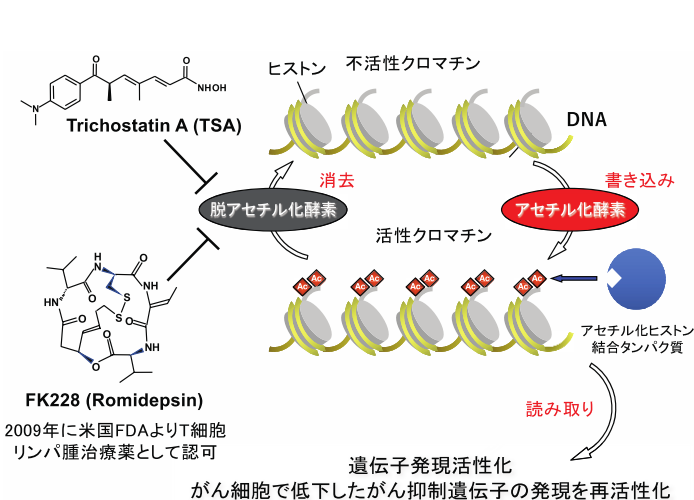
吉田氏が作用機序を明らかにしたHDAC阻害剤であるFK228は、米国で2009年に皮膚性T細胞リンパ腫の治療薬として承認され、エピジェネティクスを制御する様々なタンパク質を標的とする新たな創薬研究分野を開拓する端緒となった。

### <参考>

#### エピジェネティクスと疾患



#### ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の発見





# 文部科学大臣賞

## がん抑制遺伝子の再活性化による がん治療薬トラメチニブの発見

### <受賞者>

酒井 敏行（京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学 教授）

### <功績>

酒井氏は、がん抑制遺伝子の再活性化に着目した分子標的薬のスクリーニング法を開発し、製薬企業と共同で画期的ながん分子標的薬であるトラメチニブを発見した。トラメチニブはBRAF変異メラノーマ（悪性黒色腫）等に著効を示し、第一選択薬として60カ国以上で使用されており、がんの克服に多大な貢献を果たした。

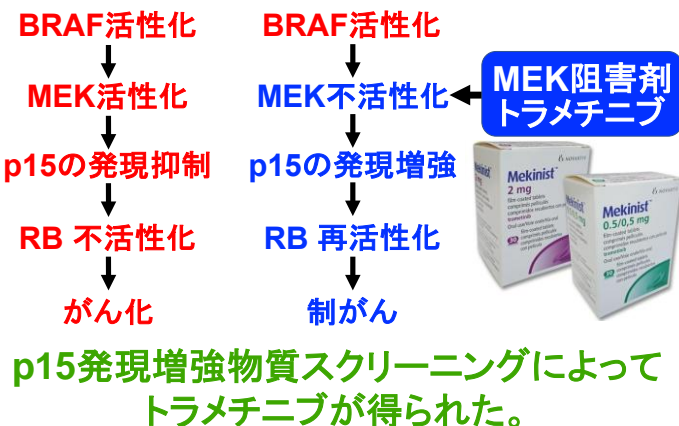
### <概要>

酒井氏は、がん抑制遺伝子であるRBが不活性化して発がんに至ることを発見した。またRBに着目して、RB再活性化物質をスクリーニングする手法を開発し、同法を用いて製薬企業と共同で化合物探索を行い、これまで有効な阻害剤が存在しなかったMEK阻害剤トラメチニブ等を発見した。トラメチニブは、進行性BRAF変異メラノーマ（悪性黒色腫）の患者に対し、既存薬に比べて著しく高い治療効果を示し、2013年にファースト・イン・クラス（世界初承認の画期的医薬品）かつベスト・イン・クラス（既存薬に対して明確な優位性を持つ医薬品）のがん分子標的薬（MEK阻害剤）として米国で承認され、現在、我が国を含む60カ国以上で第一選択薬として使用されている。

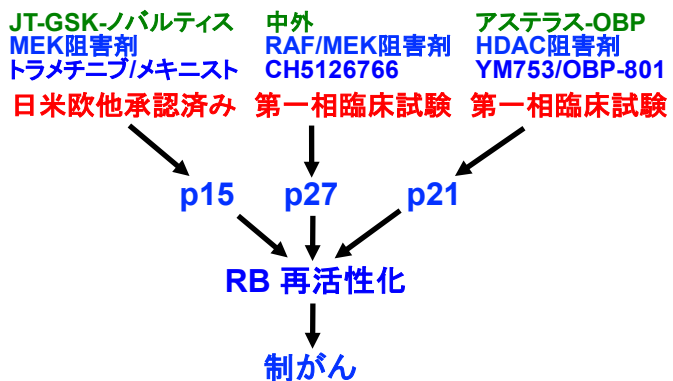
メラノーマは難治性の皮膚がん、欧米では日本の約10倍の頻度であり、国際的に最も深刻ながんの一つとされている。トラメチニブはメラノーマ以外にも治療効果を示し、世界のがん克服に大きく貢献している。

### <参考>

#### RB再活性化スクリーニングの一例



#### RB再活性化スクリーニングの成果



# 厚生労働大臣賞

## 生体親和性バイオマテリアルMPCポリマーの開発

### <受賞者>

石原 一彦（東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻 教授）

### <功績>

石原氏は、体内で血液凝固等の反応を起こしにくい生体親和性素材MPCポリマーを開発し、人工心臓、人工関節、ステントなど体内に入れる医療機器のほか、コンタクトレンズ、化粧品や各種ケア製品などへの応用で、広く社会に貢献した。

### <概要>

医療用チューブやカテーテルの材料として使用されるポリエチレンやシリコンなどは、体内に入ると異物と判断され、血液凝固などの拒絶反応を誘起するという大きな問題があった。

MPCポリマーは、細胞膜の構成成分であるリン脂質分子の極性基を側鎖に導入したポリマーであり、ポリエチレンやシリコンに表面処理するだけでタンパク質や血球・細胞等を極めて付着しづらくすることができる。

また、用途に合致させるように自由に分子設計が行えることから、国内外で医療機器の低侵襲化に利用されている。健康・医療分野以外にも広範な分野で次世代の生体親和材料として利用され、さらなる応用範囲の拡大が期待されている。

### <応用範囲>

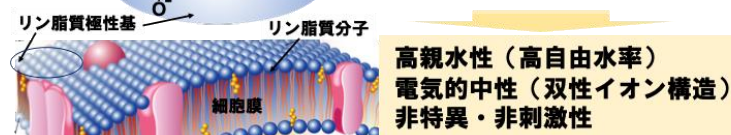
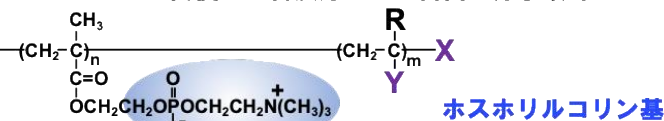
- ・バイオメディカルサイエンス分野：人工臓器・医療器具（コンタクトレンズ、カテーテル、体外循環回路、ステント、人工心臓、人工関節など）、体内埋め込み型の各種センサーなど
- ・バイオテクノロジー分野：遺伝子・タンパク質工学、細胞・組織工学用器材
- ・医薬品産業分野、再生医療分野：外用薬、点眼剤、ドラッグキャリアなど
- ・環境テクノロジー分野：水処理システム、防汚性膜、非生物汚染膜など

### <参考>

#### ■ MPCポリマーの構造

安定性の高いメタクリル酸エステル骨格

簡便な重合反応による自由な分子設計



MPCポリマーは生体親和性および親水性が高く、さらに用途に合致した分子設計が自由に行えることから、その応用分野は広大である。

#### ■ MPCポリマーの応用分野

親水性を活かした高潤滑・耐摩耗性人工股関節



防汚性と生体親和性に優れたコンタクトレンズ



新しい医療

優しい医療

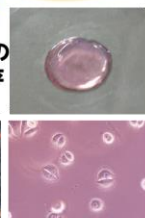
確実な診断



血液凝固し難い表面処理をした補助人工心臓

#### バイオマテリアル科学

組織再生医療用の細胞を常温で保存できるゲル材料



# 経済産業大臣賞

## クライオ電子顕微鏡の研究開発

### <受賞者>

- 日本電子株式会社
- 株式会社CeSPIA

### <功績>

日本電子株式会社は、30年以上の産学官連携による研究開発により、生体分子を高分解能で構造解析できるクライオ電子顕微鏡を実用化・市場導入し、次世代の創薬研究開発のための基盤構築に顕著な貢献を果たした。

また、株式会社CeSPIAは、製薬企業等に対しクライオ電子顕微鏡を用いた創薬標的などの立体構造解析サービスを提供しており、同電子顕微鏡の産業応用に重要な役割を果たしている。

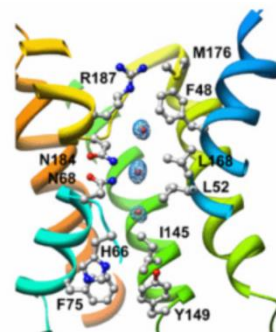
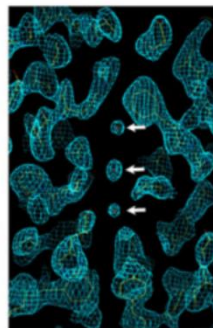
### <概要>

通常の電子顕微鏡は、電子線や真空状態の影響で生体試料の構造に影響を与えてしまうことが課題であったが、クライオ電子顕微鏡は、極低温で試料を凍結・観察することで、生体試料の構造を壊さずに、分子レベルの高分解能で立体構造を解析することができる電子顕微鏡である。

日本電子株式会社は、名古屋大学細胞生理学研究センター 藤吉教授の協力のもとで、従来よりも高い分解能を持つ電子顕微鏡の技術開発を1983年から進め、製品化を行ってきた。同社が開発したクライオ電子顕微鏡は、創薬標的となる膜タンパク質の高分解能の構造解析を可能とするなど、生物学や創薬研究開発の基盤構築に貢献した。クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析法で2017年10月にノーベル化学賞を受賞したHenderson氏も、日本の技術の貢献を明確に述べている。

また、藤吉氏と日本電子株式会社との共同出資で2017年に設立したベンチャー株式会社CeSPIAは、主に製薬企業からの依頼に応じてクライオ電子顕微鏡を用いた創薬標的などの立体構造解析サービスを提供しており、同電子顕微鏡の産業応用が進展している。

### <参考>



クライオ電子顕微鏡を用いることで立体構造解析が達成された例

一眼球の水晶体にある膜タンパク質  
アクアポリン-0

クライオ電子顕微鏡の一例

引用：<http://www.nedo.go.jp/hyoukaku/articles/200903nihondenshi/pdf/nihondenshi.pdf>  
NEDOレポート(膜タンパク質の形を描き出し、創薬に貢献する電子顕微鏡の開発 日本電子株式会社)



# AMED理事長賞

## 心筋梗塞時の心筋壊死を極小化する 迷走神経刺激カテーテル装置開発

### <受賞者>

朔 啓太（九州大学循環器病未来医療研究センター 助教）

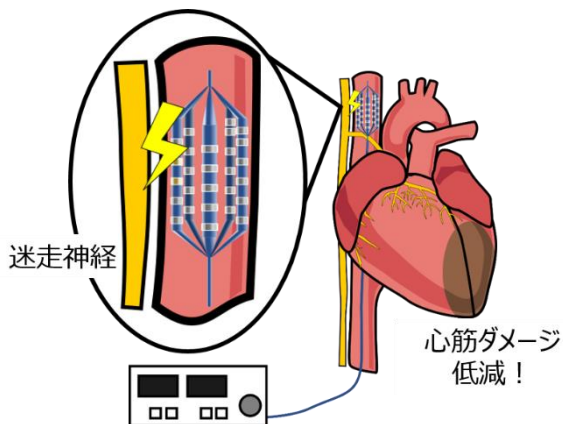
### <功績>

心筋梗塞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。朔氏は、この絶大な効果を患者救済の手段とするために迷走神経刺激に特化したカテーテル装置を開発し、臨床応用への道筋を作った。

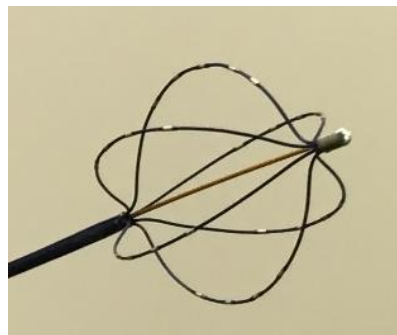
### <概要>

心不全は一度発症すると一部の進行がんと同程度に予後不良な疾患である。日本を含む先進諸国では、心不全患者が急増する「心不全パンデミック」の到来が大きな社会・健康問題となっており、心筋梗塞後心不全はその主要な要因である。現在の心筋梗塞治療は、カテーテルによる再灌流療法が最優先されるが、同時に迷走神経を電氣的に活性化させることで心筋ダメージが著明に抑えられることが近年明らかとなっている。本開発ではこの治療技術を臨床応用するためにニューロシューティカルズ社とともに上大静脈に並走する迷走神経を安定かつ安全に刺激できるバスケット型カテーテルの開発に成功した。製品としての仕様や臨床を想定したカテーテル使用方法などが絞り込まれたことから、特許戦略や薬事戦略などを並行して進め、実用化を目指す。心筋梗塞後心不全における先制的予防治療となる可能性をもつ革新的な医療機器開発である。

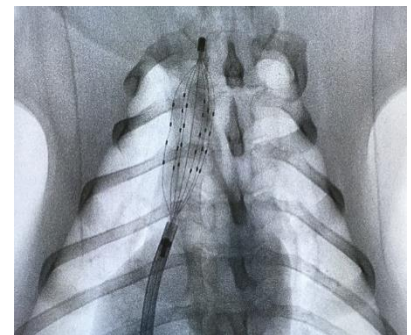
### <参考>



刺激カテーテル先端



カテーテル留置像



迷走神経刺激カテーテル装置。バスケット型刺激カテーテルと刺激装置で構成される。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。現在、薬事承認を目指した非臨床試験を進行中。

# AMED理事長賞

## 酸素センシング機構を標的とした 安全性の高いがんの抗転移薬の開発

### <受賞者>

坂本 毅治（東京大学医科学研究所分子発癌分野 准教授）

### <功績>

坂本氏は、がんが転移を起こす際のがん細胞周辺の環境に着眼し、がん細胞の増殖・周辺組織への移動に関わる分子を見出すとともに、そのメカニズムを解明した。治療に難渋する再発・転移がんへの克服に向け、治療薬が待望されている“転移阻害薬”の創出に繋がる先駆的な研究を行い、多大な貢献を果たした。

### <概要>

がん細胞が遠隔臓器に転移するためには、血管内に漏れ出たがん細胞が、転移先臓器で血管外に出る必要がある。その際、低酸素状態を感知するHIF-1というタンパク質の働きが必要であることが知られていた。しかしながら、HIF-1の阻害剤は強い毒性を示すことから、薬剤への応用は困難であった。本研究では、HIF-1を活性化する分子としてMint3を見出し、Mint3が、がん細胞の増殖や血管外への移動を促進し、がんの転移や再発に対して重要な働きをしていることを世界で初めて発見した。Mint3を人工的に欠損させたマウスでは、がん細胞の血管外移動や組織への転移が飛躍的に抑制された。さらに、このマウスでは明らかな毒性が観察されず、Mint3を標的とする安全性の高い、新規「転移阻害薬」の開発に道を開いた。既にシーズ導出を目指した企業との共同研究が開始されており、転移や再発を抑制する新たなコンセプトである“転移阻害薬”の創出が強く期待される。

### <参考>

#### 従来の標的候補因子：

酸素センシング分子 Hypoxia Inducible Factor 1(HIF-1)

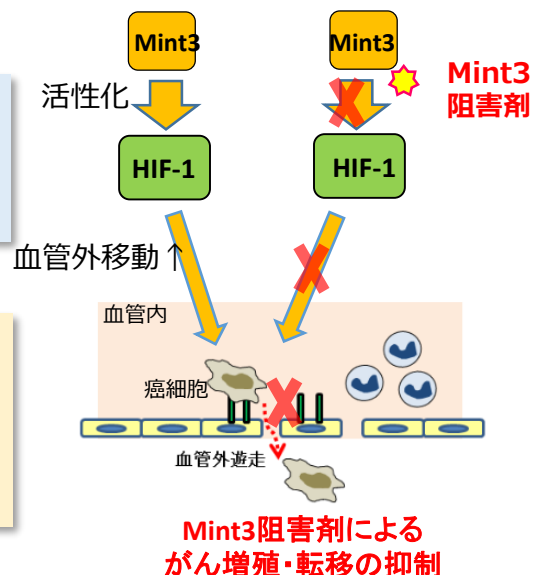
➡ HIF-1の直接阻害剤は毒性が高く薬剤応用は困難



#### Mint3阻害剤：

HIF-1の直接阻害ではなく、Mint3を制御して「HIF-1の機能阻害」を示すことで、安全性が高く、強い抗腫瘍性を併せ持つ経口投与可能ながん“抗転移薬”の開発が可能 (Hara T et al., PNAS, 2017、Sakamoto T et al., Can Sci, 2017)

### Mint3阻害剤による抗腫瘍効果



# AMED理事長賞

## オキシトシン経鼻剤による自閉スペクトラム症中核症状への初の治療薬開発：脳画像／ゲノム解析の応用

### <受賞者>

山末 英典（浜松医科大学医学部精神医学講座 教授）

### <功績>

山末氏は、脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症（ASD）治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。その解析結果を基に、ASDの中核症状の初の治療薬としてオキシトシン点鼻剤の新規製剤の開発を推進中である。

### <概要>

ASDは100人に1人程度と高頻度に認められ罹病期間が長いこと社会的影響が大きく、治療法の確立が強く求められている。オキシトシン<sup>脚注</sup>は他者との信頼関係を築きやすくする効果などが報告されており、ASD治療効果の可能性が期待されている。

山末氏は、多施設検証試験を含む複数の自主臨床試験を主導し、ASD中核症状へのオキシトシン経鼻剤の有効性と安全性を検証した。その解析により、オキシトシン経鼻剤の有効性を示す上での課題を抽出した。1回1噴霧の経鼻投与で有効なオキシトシン製剤を産学連携により開発するなど、剤形や用量・用法、臨床試験デザインの改善や評価方法の新規開発などの対策を積み重ね、早期第II相試験を開始した。さらに、患者の脳機能画像の解析や動物実験により、オキシトシンがASD中核症状を改善するメカニズムの解明も推進中である。

**オキシトシン：** 脳下垂体から分泌されるホルモンで、従来より分娩促進や乳汁分泌促進作用が知られている。一方で男女を問わず脳内にもオキシトシン受容体が分布しており、脳への未知の作用に関心が持たれている。

### <参考> オールジャパンで挑む革新的な自閉スペクトラム症中核症状治療法の開発

#### 浜松医科大学

【共同研究機関】

北海道大学

東北大学

東京大学

早稲田大学

大阪大学

名古屋大学

九州大学

理化学研究所

帝人ファーマ

#### オキシトシンの臨床効果の証明 (初の医薬品としての開発研究)



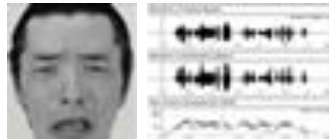
改良型オキシトシン  
経鼻製剤を開発



代謝・  
動態解析



ゲノム解析  
による  
効果予測



表情や声色から相手の気持ちを  
読み取る「非言語的な認知」  
機能の定量評価法を開発



#### 症状改善メカニズムの解明 (次世代治療法の研究)



マルチモダリティ脳画像  
による治療効果の解析



モデル動物を用いた  
行動薬理学的解析  
分子生物学的解析

オキシトシン  
による  
ASD中核症状  
の改善



# AMED理事長賞

## 宿主免疫系による 病原性寄生虫感染症の制御機構の解明

### <受賞者>

山本 雅裕 (大阪大学微生物病研究所 教授)

### <功績>

山本氏は、最先端の寄生虫免疫学の研究から、トキソプラズマ原虫による感染症をモデルに、原虫感染症に対する防御機構、また、原虫による免疫抑制機構を解明した。これらの取組みは、原虫感染症克服のための新たな治療戦略に多大な貢献を果たすとともに、新しい微生物学、免疫学の領域を切り拓いている。

### <概要>

トキソプラズマ原虫は、土壌や水、食肉などを介してヒトに経口感染する。世界的には全人類の約1/3での感染が推測され、健常者が感染した場合には、顕在化しないか一過性に発熱する程度だが、免疫不全者では致死的となることもある。

山本氏は、病原性寄生虫トキソプラズマ原虫による感染を宿主免疫系が制御するメカニズム、また逆に高病原性トキソプラズマ原虫が宿主免疫系を抑制するメカニズムを、免疫学と寄生虫学を融合した最先端の寄生虫免疫学で明らかにした。

トキソプラズマは感染すると「病原体含有小胞」を作り、小胞内で増殖するが、同氏は、Gate-16分子がインターフェロンに依存して働く抗病原体因子GBPの発現を増強することで、小胞の破壊・内部の病原体の殺傷が起き、発病を抑えることを見出した。同氏による宿主自然免疫系のメカニズム解明は、創薬を含む感染症対策のためのシーズや新たな治療戦略の分子基盤を提供することが期待される。

### <参考>

宿主分子Gate-16 (ゲート16) の役割：  
インターフェロン誘導性の病原体排除の  
効率を大幅にアップする。

電子顕微鏡写真：  
「病原体含有小胞」に  
包まれたトキソプラズマ

