

第4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年度より毎年、大賞を決定しており、今回は第4回目の大賞の表彰を行う。

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4省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省、総務省）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）

辻 篤子（中部大学特任教授）

中川 俊男（公益社団法人日本医師会会長）

中山 讓治（日本製薬工業協会会長）

福井 次矢（聖路加国際病院院長）

渡部 眞也（一般社団法人日本医療機器産業連合会副会長）

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	日本光電工業株式会社	パルスオキシメータの開発と実用化	同社は、パルスオキシメータの原理に関する特許を出願、取得。非侵襲かつ継続的に酸素飽和濃度を測定可能なパルスオキシメータは世界中で使用されている。
健康・医療戦略担当大臣賞	宮城県立がんセンター研究所 特任部長 菅村 和夫	サイトカイン受容体の構造解明と超免疫不全マウスの開発	サイトカイン受容体“ γ 鎖”を発見し、 γ 鎖遺伝子変異に因るX連鎖重症複合免疫不全症の病態解明ならびに γ 鎖欠損マウスを用いた超免疫不全マウスの開発に貢献した。
文部科学大臣賞	東京大学大学院医学系研究科 教授 水島 昇	哺乳類オートファジーの分子機構の解明	酵母を用いたオートファジーの研究を大きく展開し、マウスやヒト等の哺乳類に発展させた。特に、オートファジー遺伝子の機能解析、オートファジーの生理学的・病態生理学的意義を解明し、世界を先導する独創性の高い研究業績をあげた。
厚生労働大臣賞	中外製薬株式会社 奈良県立医科大学 教授 嶋 緑倫	血液凝固第Ⅷ因子機能を代替するバイスペシフィック抗体医薬の創製	中外製薬が開発したバイスペシフィック抗体のヘムライブラは、血友病Aの第Ⅷ因子の補因子機能を代替する。奈良県立医科大学は、本剤の評価、臨床試験の設計・推進を担った。本剤は、現在世界90カ国以上で承認され、患者と家族のQOL向上に大きく貢献。
経済産業大臣賞	株式会社日立製作所 北海道大学医学研究院 連携研究センター 教授 白土 博樹	動体追跡粒子線がん治療システムの開発と実用化	北海道大学開発の“動くがんを追跡できる動体追跡技術”と日立の“スポットスキャン技術”を融合した動体追跡陽子線がん治療装置を開発、実用化し国内外へ普及させた。

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	大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学分野 教授 岡田 随象	遺伝統計学を駆使した「ゲノム個別化医療」への貢献	遺伝統計解析を行い、日本人集団のゲノム多様性が、多因子疾患に対する個別化医療実装時のバイアスとなることを解明(世界初)。疾患ゲノム情報と組織特異的マイクロRNA発現情報を統合する手法(MIGWAS)を開発し、関節リウマチのマイクロRNAバイオマーカーを同定
AMED理事長賞	筑波大学医学医療系 准教授 坂田(柳元) 麻実子	T細胞リンパ腫におけるゲノム異常を有するがん細胞と微小環境細胞の本態解明に基づくがん治療戦略の確立	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫における特異なゲノム異常を同定し、国際的分類法・診断法を変更。更に、がん微小環境における相互作用の変容を解明し、新規治療標的を同定。
AMED理事長賞	長崎大学 熱帯医学研究所 病原体解析部門 教授 MOI MENG LING(モイ メンリン)	デング熱やジカ熱などの蚊媒介性感染症の伝播様式及び免疫応答の解明への貢献	アジアにおけるジカ熱の流行動態を解明し、感染症対策に貢献。デング熱患者の免疫応答や重症化機構の一端を解明し、ワクチン及び抗体医薬品開発の基盤確立に貢献。

内閣総理大臣賞

パルスオキシメータの開発と実用化

<受賞者>

日本光電工業株式会社

<功績>

1974年3月29日、日本光電工業株式会社の青柳卓雄らにより、パルスオキシメータの原理に関する特許「光学式血液測定装置」が出願され、1979年に同社は国内特許を取得した。非侵襲かつ連続的に動脈血中の酸素飽和度を測定可能なパルスオキシメータは世界中で使用されている。

<業績>

パルスオキシメータは、動脈血中の酸素飽和度SpO₂（ヘモグロビンがどの程度酸素と結びついているか）について、吸光度の変化を利用することで、採血せずに非侵襲かつ連続的に測定する装置である。

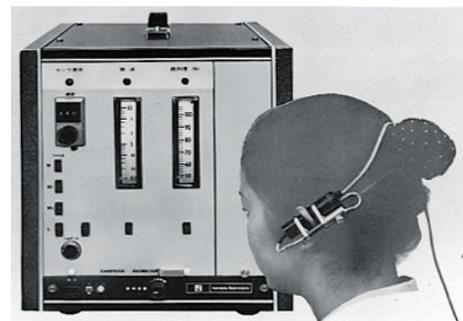
WHOは安価で簡単に使えるパルスオキシメータを世界中に普及させる活動を行い、発展途上国の手術室における麻酔中の患者安全性を向上させる活動を行っている。

また、昨今は新型コロナウイルス感染症患者の病態把握にも用いられている。新型コロナウイルスに感染すると、本人は症状等を自覚していないにも関わらず、急速に肺炎が進行し重症化する場合がある。自覚症状がない状態でも血中の酸素量は低下しているケースが報告されており「Silent hypoxia(隠れ低酸素症)とも呼ばれている。軽症・無症状者の低酸素症を的確に把握し重症化する前に適切な処理をするために、世界中でパルスオキシメータの有用性が再認識されている。

ポケットSpO₂モニタ WEC-7201



世界初のイヤオキシメータ「OLV-5100」
(耳介で計測するパルスオキシメータ)



<参考> 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第2.2版

重症度	飽和酸素度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし 咳のみ息切れなし	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は入院とする
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	息切れ、肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討 ・ネーザルハイフロー、CPAPなどの使用をできるだけ避け、エアロゾル発生を抑制
重症		ICU入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類(L型、H型) ・L型：肺はやわらかく、換気量が増加 ・H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

健康・医療戦略担当大臣賞

サイトカイン受容体の構造解明と 超免疫不全マウスの開発

<受賞者>

菅村 和夫（宮城県立がんセンター研究所 特任部長）

<功績>

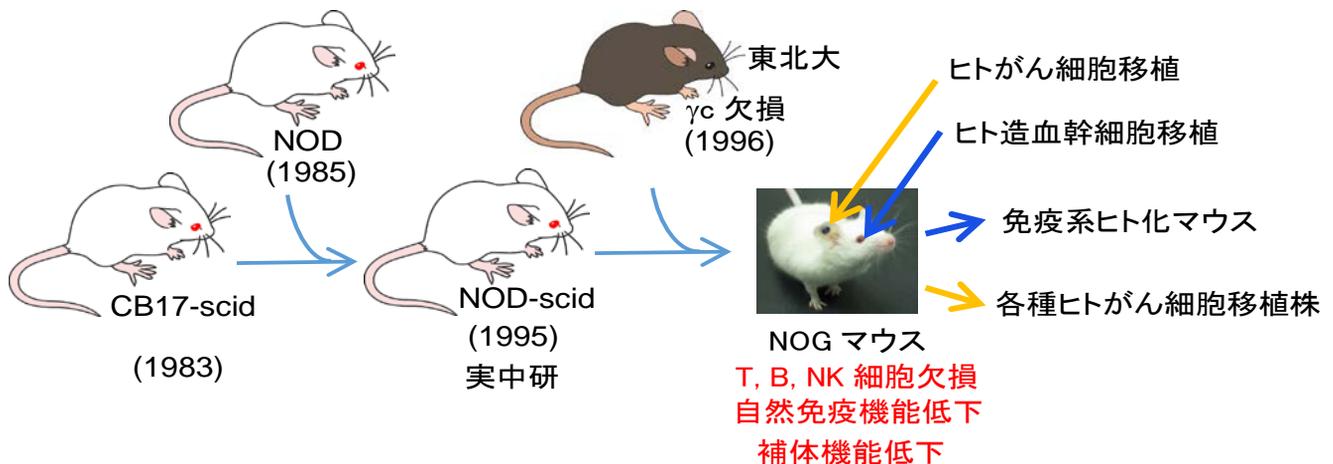
IL-2などT細胞増殖性サイトカインに共通な受容体“ γ （ガンマ）鎖”を発見し、 γ 鎖の変異に起因するX連鎖重症複合免疫不全症の病態解明ならびに γ 鎖欠損マウスを用いた超免疫不全マウスの開発に貢献した。

<概要>

菅村氏は、生体免疫系の中心的役割を担うT細胞の増殖に働くサイトカイン“IL-2”の受容体の構造解明に取り組み、 γ 鎖分子を発見した。また、 γ 鎖が複数のサイトカインの共通受容体“ γ c鎖”であることを明かし、 γ c鎖変異に起因する重篤な免疫不全症であるX連鎖重症複合免疫不全症（XSCID）の発症メカニズムを明らかにした。この成果は、XSCIDの簡易診断を可能にし、臨床診断・遺伝子治療法の確立に大きく貢献した。さらに、菅村氏は、 γ c鎖欠損マウスを樹立し、実中研に γ c欠損マウスを提供し、共同でNOGマウスを開発した。NOGマウスは現在世界で最も免疫能が弱いマウスとして知られており、ヒトのがん細胞などの異種細胞移植が容易なことから、様々なヒト化マウスの樹立に活用されている。また、NOGマウスは、例えば再生医療研究においてヒト臨床研究の前段階の試験に用いられるなど、医療への貢献度が高い実験動物として今日広く活用されている。

<参考>

超免疫不全 NOG マウスの樹立



文部科学大臣賞

哺乳類オートファジーの分子機構の解明

<受賞者>

水島 昇 (東京大学 大学院 医学系研究科)

<功績>

水島氏は、酵母を用いたオートファジーの研究を大きく展開し、マウスやヒト等の哺乳類に発展させた。

特に、オートファジー遺伝子の機能解析、オートファジーの生理学的・病態生理学的意義を解明し、世界を先導する独創性の高い研究業績をあげた。

<概要>

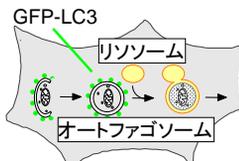
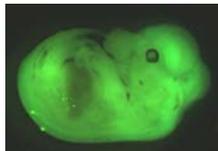
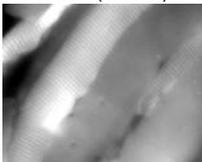
水島氏は、マウスやヒト等の哺乳類オートファジー研究において、世界を先導する独創性の高い研究業績をあげた。具体的には、マウスを用い、オートファジー遺伝子の機能解析、オートファジーの生理学的・病態生理学的意義を解明し、オートファジーは飢餓状態の時に体内の栄養素を再利用する仕組み(飢餓適応)や、受精卵から分化して発生する過程(胚発生)に重要であること、また、細胞内を浄化する機能を持ち、神経変性抑制や腫瘍抑制にも重要であることを、明らかにした。

さらに、ヒト神経変性疾患の原因として、オートファジー関連遺伝子異常を発見し、オートファジーとヒト疾患との関わりがより注目されるようになった。

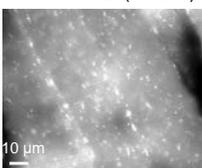
水島氏による哺乳類におけるオートファジーの分子機構の解明研究により、ヒト疾患との関係が明らかになりつつあり、がんや認知症などの治療法や創薬への寄与が期待される。

<参考>

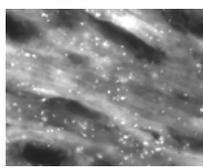
摂食時(骨格筋)



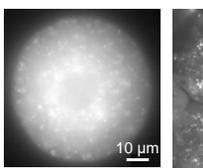
24時間絶食(骨格筋)



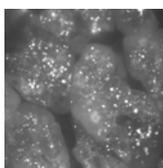
出生直後(心臓)



受精(初期胚)



急性肺炎



マウスを用いた観察例であるが、オートファジーに関連する構造体が白い点で示される。飽食時オートファジーはほとんどおこっていないが、24時間絶食後にはほとんどの臓器で顕著に誘導される。出生直後、受精直後、疾患モデルなどでもオートファジーに関連する構造体が蓄積する。

厚生労働大臣賞

血液凝固第Ⅷ因子機能を代替する バイスペシフィック抗体医薬の創製

<受賞者>

中外製薬株式会社

奈良県立医科大学 医学部長 嶋 緑倫

<功績>

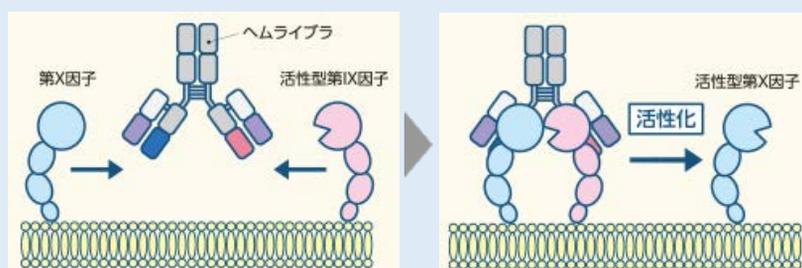
中外製薬株式会社は、**血友病Aで欠乏/欠損している第Ⅷ因子の機能を代替するため、活性型第Ⅸ因子と第Ⅹ因子を架橋するバイスペシフィック抗体を創製し、奈良県立医科大学との共同研究を経て、エミシズマブ（ヘムライブラ®皮下注）として実用化した。**本剤は、現在、世界90カ国以上で承認されている。

<業績>

血友病Aは、血液凝固第Ⅷ因子の欠乏/欠損により血液凝固反応が正常に進まず、重篤な出血症状が反復して生じる疾患である。本業績のバイスペシフィック抗体※1は、活性型第Ⅸ因子と第Ⅹ因子に結合して架橋することにより、第Ⅷ因子の機能※2を代替し、出血傾向を抑制する。

ヘムライブラ®皮下注は、従来、週数回の静脈内投与が必要だった第Ⅷ因子製剤に対して、1週に1回、または2週もしくは4週に1回のいずれの間隔でも皮下投与で出血予防が可能な製剤であり、静脈血管確保の必要がなく、自己注射や家庭内投与の負担が激減するなど、患者と家族のQOL向上に大きく貢献している。また、本剤は約15%の第Ⅷ因子に相当する活性を維持することにより、軽症化することが可能である。同時に、第Ⅷ因子に対する同種中和抗体（インヒビター※3）の有無にかかわらず有効であるなど、画期的な治療を提供するとともに、医療費のコストダウン効果も期待される。本剤は世界90カ国以上で承認（日本では2018年に承認）され、2019年において日本円換算で1,500億円を超える年間売上げを達成するブロックバスター※4となっている。

中外製薬株式会社は、創薬研究から臨床開発を一貫して産学連携で進めるとともに、バイスペシフィック抗体医薬の生産技術を新たに確立した。奈良県立医科大学の嶋氏は本剤の解析・評価、臨床試験の設計・推進に大きく貢献した。この業績は、世界に先駆けた日本発の創薬である。



※1、バイスペシフィック（二重特異性）抗体：2つの抗原結合部位がそれぞれ異なる抗原と結合するように改変された抗体

※2、第Ⅷ因子の機能：止血の場において、活性型第Ⅸ因子が触媒する第Ⅹ因子活性化反応を促進する生理機能

※3、インヒビター：投与された血液凝固因子に対して免疫反応が働き出現し、その因子の機能を阻害する抗体。

※4、ブロックバスター：画期的新薬であり、その対象疾患領域において突出した売り上げを誇る医薬品。通常、全世界における年間売上げが10億ドル以上の医薬品をブロックバスターと呼ぶ。

<参考> 中外製薬HP

https://smile-on.jp/patients/patients1_1.html

経済産業大臣賞

動体追跡粒子線がん治療システムの開発と実用化

<受賞者>

- ・株式会社日立製作所
- ・白土 博樹（北海道大学 教授）

<功績>

株式会社日立製作所は、北海道大学開発の“動くがんを追跡できる動体追跡技術”と日立の“スポットスキャンニング技術”を融合した動体追跡陽子線がん治療装置を開発、実用化し国内外へ普及させた。陽子線治療システム9施設、重粒子治療システム2施設、ハイブリッドシステム1施設の計12施設(うち国内3件、海外9件)は、がん患者の負担の少ない治療に貢献している。

<概要>

陽子線がん治療は、他の放射線治療に比べ副作用が少なく、高い治療効果が期待できるが、正常部位にも高い線量を照射するという課題があった。日立製作所は、この課題を克服できるスポットスキャンニング照射陽子線治療装置を世界に先駆けて開発した。

開発に際しては「最先端研究開発支援プログラム(FIRST)」において北海道大開発の“動くがんを追跡できる動体追跡技術”と日立の“スポットスキャンニング技術”を融合し、患者の呼吸に合わせて照射するシステムを開発した。

社会貢献として、北海道大学は同陽子線治療センターをインダストリアル・ヘルスツーリズムの中心に位置づけ、2013年以降、国内2243名 海外745名の見学や国内81名 海外167名の研修を引き受け、国際シンポジウムを毎年開催し、同技術・装置の普及に貢献してきた。

<参考>



北海道大学病院
陽子線治療センター外観



陽子線治療
治療室

AMED理事長賞

遺伝統計学を駆使した「ゲノム個別化医療」への貢献

<受賞者>

岡田 随象 (大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学分野 教授)

<功績>

岡田氏は、遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点より評価する「遺伝統計学」の先駆的開拓者で、自ら開発した複数の解析手法を用いることで、ヒト疾患メカニズムの解明と新規治療戦略に関する研究開発を推進し、ゲノム個別化医療への貢献を果たした。また、人材不足が指摘される遺伝統計学の領域において、若手人材の育成にも尽力し、多くの研究者を輩出することに成功している。

<概要>

- 大規模全ゲノムデータを利用して、日本人集団の構造化を解明するために、ゲノムワイドに自然選択圧を推定する遺伝統計解析を行い、日本人集団が飲酒や肥満、腎機能への適応進化を遂げてきたことを報告した。更に、日本人集団内のゲノム多様性が、多因子疾患に対する個別化医療実装時のバイアスとなることを世界で初めて明らかにした (図1)。
- 疾患ゲノム情報と組織特異的マイクロRNA発現情報を統合する遺伝統計解析手法 (MIGWAS) を開発し、関節リウマチのマイクロRNAバイオマーカーを同定した (図2)。
- また、大規模疾患ゲノム情報を基軸とした横断的オミクス解析を活用し、多因子疾患や難病に対する個別化医療に資するコンパニオン診断薬の開発を進めている (図3)。
- 2016年度より毎年、遺伝統計学および疾患ゲノム解析のハンズオンセミナーを主催し、多くの若手研究者に専門的知識や技術を教育する等、次世代のライフサイエンスを担う人材の育成に積極的に取り組んでいる (図4)。

図1

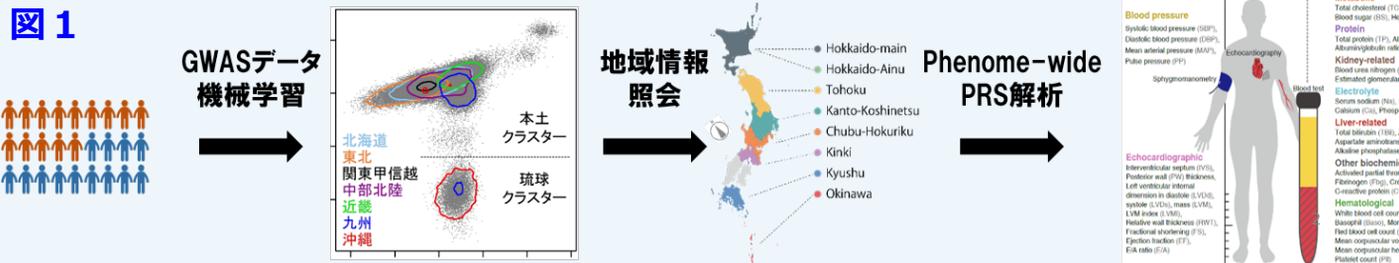


図2

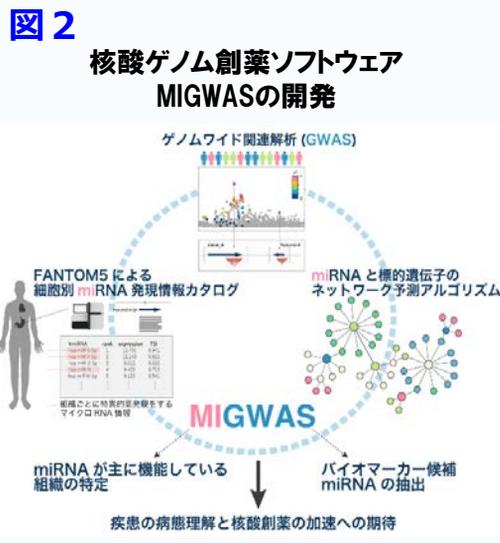


図3

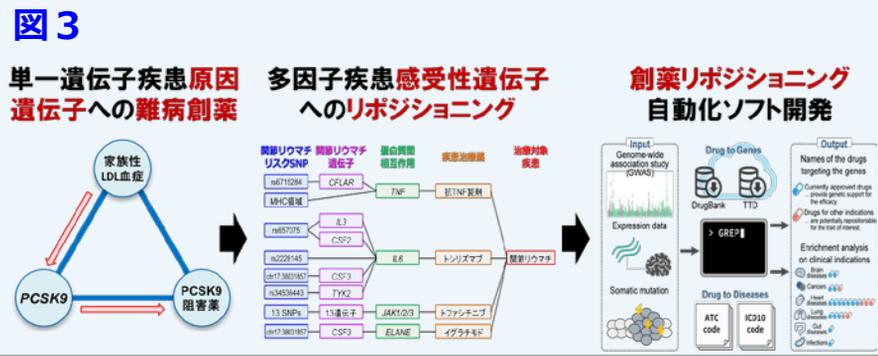
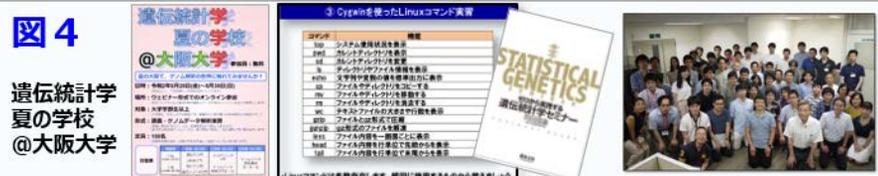


図4



AMED理事長賞

T細胞リンパ腫におけるゲノム異常を有するがん細胞と微小環境細胞の本態解明に基づくがん治療戦略の確立

<受賞者>

坂田(柳元) 麻実子 (筑波大学 医学医療系 准教授)

<功績>

坂田氏は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫のがん細胞および微小環境細胞に特有なゲノム異常を同定し、国際的診断法に影響を与えるとともに、ゲノム異常のあるがん細胞自体およびがん細胞-微小環境細胞の相互作用による分子病態を解明することで、新たな治療標的を同定した。本研究成果は、難治がんである血管免疫芽球性T細胞リンパ腫に対する革新的な治療法開発に繋がるものと期待される。

<概要>

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫は、成熟T/NK細胞リンパ腫の一つであり、極めて難治性のがんである。分子病態が明らかではなく、診断法および治療法の開発の妨げになっていた。坂田氏は、本疾患のゲノム解析により世界に先駆けて高頻度変異遺伝子RHOAおよびTET2を同定し、RHOA変異は17番目のアミノ酸がグリシンからバリンに置換される変異(p.Gly17Val)に集積していることを示した。この発見は、新たな国際的診断法の基礎を築くとともに、本疾患の分子病態解明に革新的な進歩をもたらした。また、RHOA変異はがん細胞に限局するが、TET2変異は、がん細胞だけでなく、がん細胞周辺の炎症細胞にも存在することを発見した。加えて、がん細胞がもつRHOA変異体による発がんメカニズムを追及し、RHOA変異体がグアニンヌクレオチド交換因子VAV1の活性化を通じてがん細胞の増殖を誘導することを突き止めた。それらの作用がマルチキナーゼ活性阻害薬ダサチニブによって抑制されることを見出し、医師主導治験へ導出した。更に、加齢に伴うクローン造血において造血幹細胞にTET2機能欠損変異が加わることで前がん細胞となり、ここから分化・発生した炎症細胞が、がん細胞を支持する微小環境細胞として働くことを明らかにするとともに、新たな治療標的を同定した。本研究は、ゲノム異常のあるがん細胞および微小環境細胞を標的とする新規治療戦略を確立するための基盤を構築しており、実用化に向け、更なる進展を見込むものである。

T/NK細胞リンパ腫

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
および関連疾患



Precision Medicine
(最適化医療)
の実現を目指す



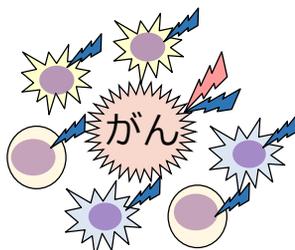
TET2, RHOA変異の共在



RHOA変異検出による診断

がん組織における
特徴的なゲノム異常分布

がん細胞: RHOA変異
& TET2変異
微小環境細胞: TET2変異



RHOA
変異体

VAV1

ダサチニブ
による阻害

RHOA変異体に
対する標的治療研究

デング熱やジカ熱などの蚊媒介性感染症の伝播様式及び免疫応答解明への貢献

<受賞者>

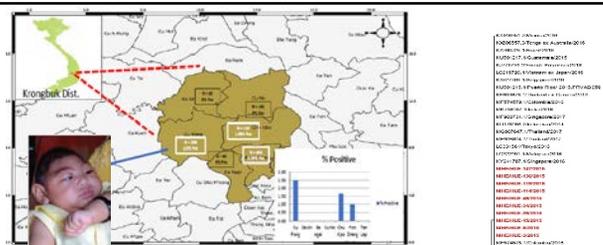
モイ メンリン（長崎大学熱帯医学研究所 教授）

<功績>

モイ氏は、東南アジアにおけるジカ熱の流行動態を遺伝子系統解析により明らかにし、対策案の提言により地域の感染症対策に貢献した。また、デング熱患者の免疫応答や重症化機構の一端を解明し、ワクチン及び抗体医薬品開発の基盤確立に貢献した。

<概要>

モイ氏は、地球温暖化の影響により、世界的に流行が急速に拡大しているにもかかわらず、ともに有効なワクチン・治療薬はない蚊媒介性感染症のデング熱やジカ熱に対し、ベトナムとミャンマーを対象国とし、①伝播様式の解明、及び②免疫応答の解明を行った。本研究開発で得られたジカ熱の伝播に関する情報を当該地域の政府やWHOとも迅速に共有したことで、地域における感染症対策に貢献することができた。また、本研究においてデング熱やジカ熱の免疫応答の一端を解明したことで、デング熱やジカ熱に対する、安全・有効なワクチン及び抗体医薬品開発の基盤確立が期待できる。さらに研究対象国をマレーシアやフィリピンに広げ、東南アジア諸国における蚊媒介性感染症の新たな動向や特徴について知見が得られている。日本でも輸入感染やその拡大は常に懸念されており、流行地域での科学的エビデンスや対策は、日本にとっても重要な知見である。



ジカ熱流行時の疫学調査：ジカウイルス感染による小頭症例、家族および住民に対する血清疫学調査を行い、流行実態を明らかにした。



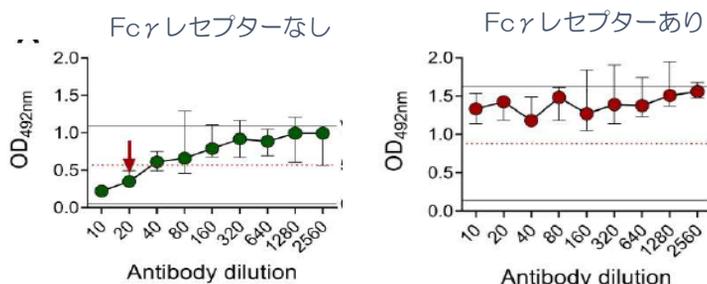
フエ市における調査結果（系統中解析）



WHO, ベトナム保健省との協力を得て流行地現地で調査研究、ジカ熱鑑別診断技術移転・支援を行っている。



デング熱再感染では、中和能がない抗体がウイルスの感染を増強させる現象を抗体依存性感染増強(ADE)という



ADE活性の検出が可能なるFcγレセプターを有する中和試験を開発し、発症メカニズム解明、ワクチン開発に使用する。