

「医療分野研究開発推進計画」の 実行状況について

～統合プロジェクト～

平成30年5月16日

内閣官房 健康・医療戦略室

文部科学省

厚生労働省

経済産業省

目次

| | | | |
|-------|-----------------------|-----|----|
| I. | オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト | ... | 2 |
| II. | オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト | ... | 10 |
| III. | 革新的医療技術創出拠点プロジェクト | ... | 20 |
| IV. | 再生医療実現プロジェクト | ... | 26 |
| V. | 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト | ... | 31 |
| VI. | ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト | ... | 38 |
| VII. | 脳とこころの健康大国実現プロジェクト | ... | 44 |
| VIII. | 新興・再興感染症制御プロジェクト | ... | 51 |
| IX. | 難病克服プロジェクト | ... | 57 |

I. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト①

創薬支援ネットワークや創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業などの医薬品創出のための支援基盤の整備及び基礎研究から医薬品としての実用化につなげるまでの切れ目のない支援を推進する。

【統合プロジェクト】

創薬支援ネットワークの構築や創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業などの医薬品創出のための支援基盤の整備により、大学や産業界と連携しながら、新薬創出に向けた研究開発を支援するとともに、創薬支援のための基盤強化を図る。また、創薬ターゲットの同定に係る研究、創薬の基盤となる技術開発、医療技術の実用化に係る研究を推進し、革新的医薬品及び希少疾患治療薬等の開発を支援する。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- ・ 相談・シーズ評価 1,500件
- ・ 有望シーズへの創薬支援 200件
- ・ 企業への導出(ライセンスアウト) 5件
- ・ 創薬ターゲットの同定 10件

【平成29年度(2017年度)の主な成果】

1. 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
 - ・ 新たに膀胱がんについて、マイクロRNA診断マーカーセットを見出し、性能の高い解析アルゴリズムを開発した。臨床有用性を検証するための前向き臨床研究について、肺がん・乳がんを筆頭に検体収集を進めた。
 - ・ 抗体医薬の製造基盤技術に係る、高生産オリジナルCHO細胞の樹立、高性能フィード培地の開発、国産シングルユース対応精製装置の開発等を行った。
2. 革新的先端研究開発支援事業(インキュベートタイプ)
 - ・ がん遺伝子変異の評価を加速する革新的手段として、変異遺伝子の機能を短期間で解明可能なMANO法を開発。
3. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
 - ・ PS・POがヘッドクォーター機能を担い、課題間・5つのユニット内外での連携を図る体制を構築。クライオ電子顕微鏡を新規に整備し、支援基盤を強化。
4. 創薬基盤推進研究事業
 - ・ 希少難治性疾患である進行性骨化性線維異形成症に対するmTOR阻害剤(シロリムス)の有効性及び安全性を検討する多施設共同医師主導治験を開始した。
 - ・ キラル医薬品の連続フロー合成技術を確立し、不斉合成に必要な不均一系触媒を開発した。これらを組み合わせ不斉連続フロー合成法を構築中。
5. 臨床研究・治験推進研究事業
 - ・ 希少難治性疾患である難治性リンパ管異常に対するmTOR阻害剤(シロリムス)の有効性及び安全性を検討する多施設共同医師主導治験を開始した。
6. 創薬支援推進事業
 - ・ 創薬支援ネットワーク支援課題のうち4課題の企業導出を実現した。
 - ・ 創薬支援ネットワークにおいて、民間リソース等を活用して創薬支援推進ユニットを整備した。
 - ・ 次世代創薬シーズライブラリーの運用を開始した。

I. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト②

創薬支援ネットワークの活用等により、基礎研究から医薬品としての実用化につなげるまでの切れ目ない支援、企業への導出(ライセンスアウト)は概ね順調に進捗している。

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項等) |
|---------------------------|------------------------------------|----|---|------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・ 相談・シーズ評価 1,500件 | 1,138件 | A | 大学等の研究者から医薬品開発に関する相談等に応じるとともに、医薬品としての実用化の可能性の高い基礎研究の成果について目利き評価・相談を1,138件行った。 | |
| ・ 有望シーズへの創薬支援 200件 | 83件 | B | 創薬支援ネットワークによる創薬支援を83件実施した。 | |
| ・ 企業への導出(ライセンス アウト) 5件 | 80件 (創薬支援 ネット ワーク: 4件) | A | 製薬企業等への円滑な導出による早期の医薬品としての実用化を図るため、製薬企業等の重点開発領域等やニーズを基に活動を行い、製薬企業等への導出を80件行った。 | |
| ・ 創薬ターゲットの同定 10件 | 11件 | A | 平成28年度までの8件に加え、新たに3件のターゲットを同定した。1件は発がん能・薬剤抵抗性に関与する遺伝子変異を解明し創薬標的となることを確認。他の2件はインフルエンザ発症に関する異なる宿主因子2種を発見し、創薬標的となることを確認。 | |

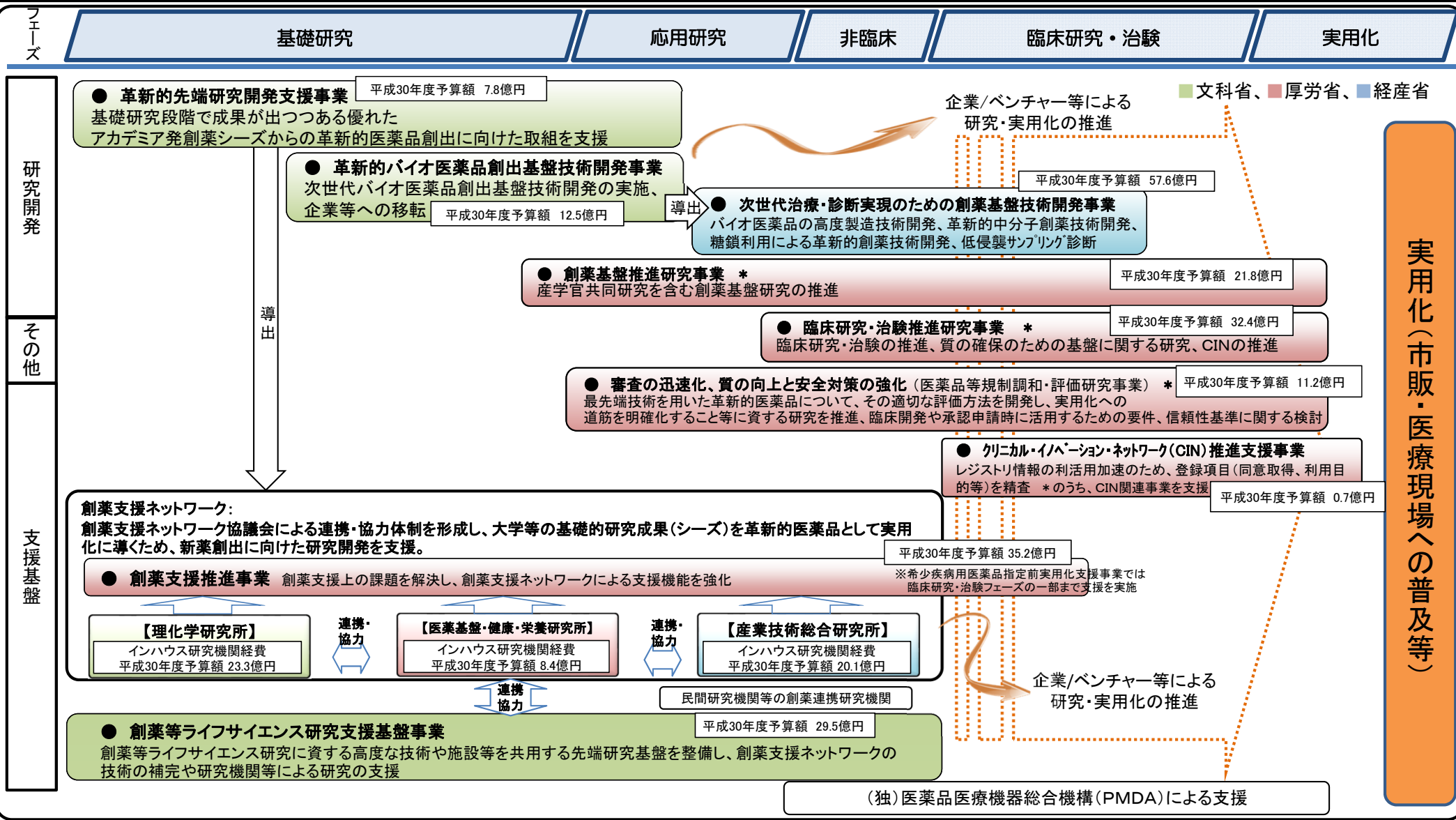
※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

I. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト<参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 209億円

インハウス研究機関経費
平成30年度予算額 52億円

創薬支援ネットワークの構築により、大学や産業界と連携しながら、新薬創出に向けた研究開発を支援するとともに、創薬支援のための基盤強化を図る。また、創薬ターゲットの同定に係る研究、創薬の基盤となる技術開発、医療技術の実用化に係る研究を推進し、革新的医薬品及び希少疾患治療薬等の開発を支援する。



【2020年までの達成目標】

- 相談・シーズ評価 1500件
- 有望シーズへの創薬支援 200件
- 企業への導出(ライセンスアウト) 5件
- 創薬ターゲットの同定 10件

I. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト <参考2-①>

1. 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業

主要がんのマイクロRNA診断マーカー等を選定

研究概要

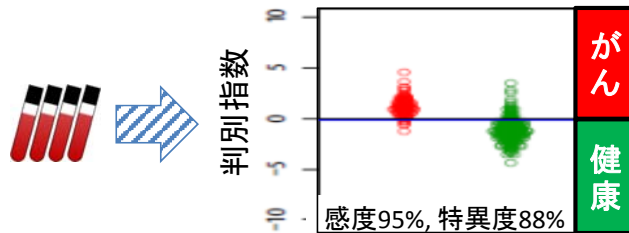
国立がん研究センター 落谷 孝広

蓄積された膨大な臨床情報とバイオバンクの検体を活用して、血液中マイクロRNA発現データベースを構築し、網羅的に解析する。これにより、乳がんや大腸がんなど13種類のがんや認知症の早期発見マーカーを見出し、低侵襲で高感度なマルチマーカーによる診断システム技術として世界に先駆け実用化することを目指す。

研究成果

当初予定していた13種のがん(肺がん、食道がん、肝臓がん、胃がん、膵臓がん、大腸がん、前立腺がん、乳がん、胆道がん、脳腫瘍、骨軟部腫瘍、卵巣がん、膀胱がん)に2種の希少がん(眼腫瘍、子宮肉腫)を加え、46,000検体以上の血清を網羅的に解析した。データ品質管理の強化(重複がん検体の排除等)、及び統計解析手法の改善(グリーディ法の採用等)により、9種のがん(肺がん、食道がん、肝臓がん、胃がん、膵臓がん、大腸がん、乳がん、胆道がん、卵巣がん)について、これまでよりも診断性能の高い解析アルゴリズムを開発するとともに、新たに膀胱がんで同等の解析アルゴリズムを開発した。これらの臨床有用性を検証するための前向き臨床研究について、肺がん・乳がんを筆頭に検体収集を進めた。

平成29年度は、新たに膀胱がんで、診断性能の高い解析アルゴリズムを開発した。



膀胱がん: miRNA4個の組合せ

今後、がんについては、薬事申請に向けて前向き臨床研究で収集した血清の解析を行い、臨床有用性を検証する。認知症については、画像診断による検体の選別を行い、感度・特異度を向上させる。

抗体医薬品製造のトータルプラットフォーム化を実現

研究概要

次世代バイオ医薬品製造技術組合 大政 健史

国内のバイオ医薬品製造技術を開発している29企業、4大学、4機関が参加の「次世代バイオ医薬品製造技術組合(MAB)」と他大学法人が連携し、抗体製造に係わる以下のような各種製造基盤技術を開発する:①オリジナルなCHO細胞を用いたマスターセルバンクの構築システム、②シミュレーション技術を利用した培養技術、④分離能の高い精製技術、⑤糖鎖・凝集体解析技術、⑥ウイルス安全性評価技術、⑦技術評価体系の整備

研究成果

高生産オリジナルCHO細胞の樹立(7日間で5g/L以上の生産性←平成28年度までは18日間で1g/L程度)、高性能フィード培地の開発(ATCC由来の細胞株を用い、14日間で10g/L以上の生産性←平成28年度までは14日間で7g/L程度)及び国産シングルユース対応精製装置の開発(0.4MPaの負荷圧上限←平成28年度までは0.2MPa)を行い、それぞれ世界的に実用化されている技術レベルに到達した。さらに、GMPに準拠した、マスターセルバンク製造施設、製造実証試験(これまでに6件実施)を行うマザー工場、及び治験薬等製造施設の整備・稼働により、バイオ医薬品製造のトータルプラットフォーム化を実現した。



今後、国内アカデミア等発のバイオ医薬品シーズ(抗体医薬品等)の国内における治験薬等の実生産を目指す。

4. 創薬基盤推進研究事業

進行性骨化性線維異形成症(FOP)に対する新規治療薬の開発

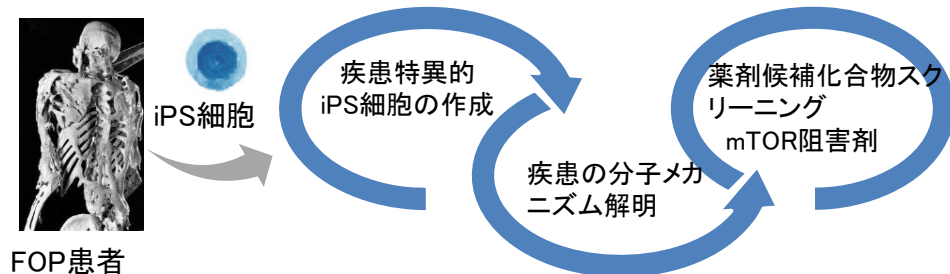
研究概要・成果

京都大学 戸口田 淳也

希少難病のFOP患者から疾患特異的iPSを樹立し、薬剤候補物質を探索した。異所性骨化発生の引き金となる物質として同定されたアクチビンAの異所性骨化誘導の分子メカニズムを解明し、mTORが重要な役割を果たしていることを見出した。mTOR阻害剤シロリムスが異所性骨化を抑制することを確認して、平成29年9月、iPS細胞を活用した創薬研究としては世界で初めての医師主導治験を開始した。

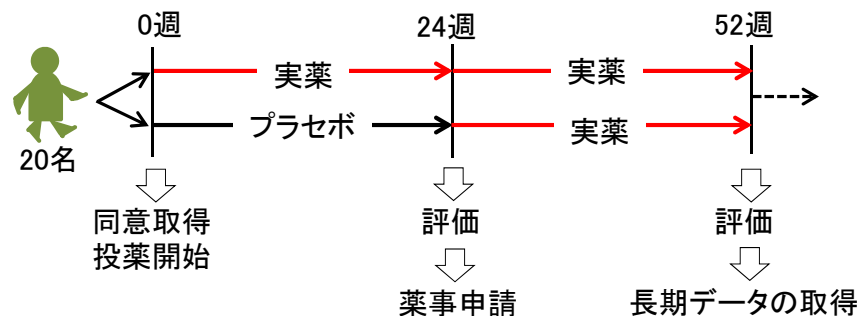
今後の予定

平成30年度中に京大、東大、名古屋大、九大で20症例の登録を済ませ、薬剤の有効性、安全性を確認する。



二重盲検比較試験

継続投与試験



フロー精密合成を志向した高機能不均一系触媒の開発

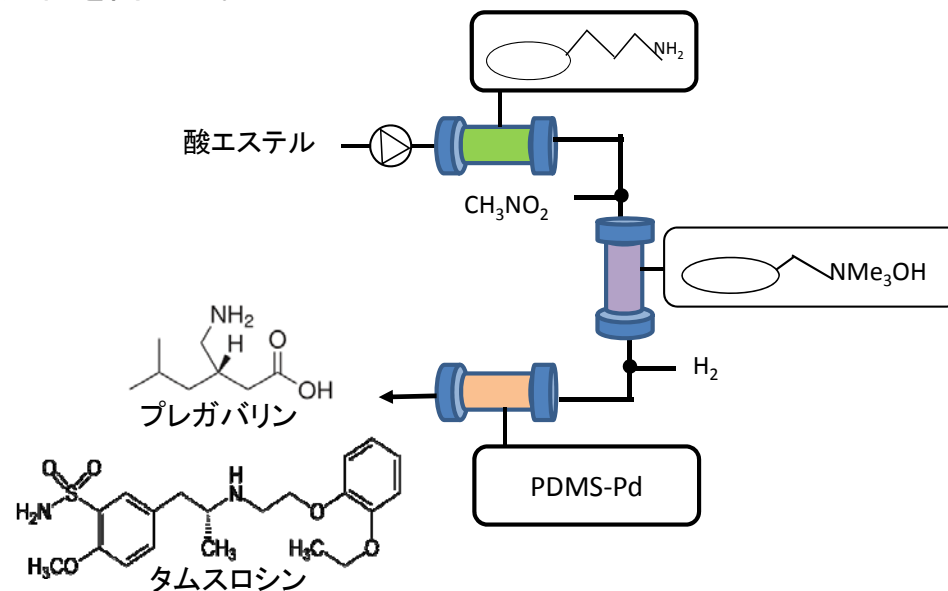
研究概要・成果

東京大学 小林 修

環境負荷が少なく、効率、安全面でも優れているフロー法を複雑な構造を持つ医薬品合成に適用し、不斉化合物の連続フロー合成に成功している。キラルで市場性があり社会的インパクトのあるプレガバリンの連続フロー合成法を確立し、不斉1,4-付加反応に必要な新規触媒を開発した。タムスロシンの不斉合成・不斉還元を可能とする不均一系触媒を見だし、連続フロー合成へ展開中である。追加化合物として新たに2化合物の検討に着手した。

今後の予定

新規触媒開発と合わせて、これまでに開発した反応系と不均一系触媒を組み合わせ、他の化合物を合成することで汎用性を高める。



I. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト <参考2-④>

5. 臨床研究・治験推進研究事業

難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究

岐阜大学 小関 道夫

研究概要

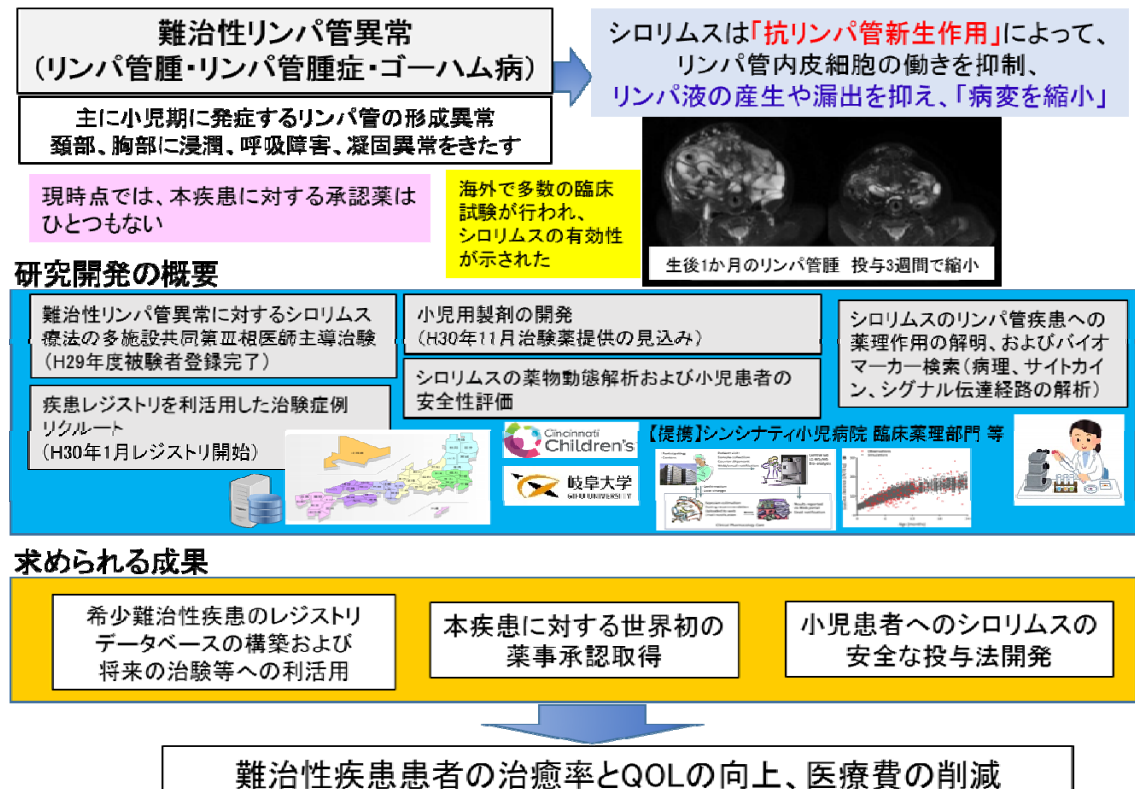
難治性リンパ管異常を対象として、mTOR阻害剤である本薬の第Ⅲ相医師主導治験を実施し、本疾患に対する初の薬事承認の取得を目指す。患者レジストリを最大限に利用し、患者リクルートによる迅速な症例集積を行う。本薬が承認を取得し、新規治療法として臨床現場で使用されることにより、難治例の治癒率やQOL向上、医療費削減などの社会貢献に繋げる。

研究成果

- 平成29年9月に治験計画届を提出し、5施設による多施設共同医師主導治験を開始した。平成30年3月までに8例の被験者登録を完了（目標10症例）。
- リンパ管疾患情報ステーションに疾患登録システムを構築し、平成30年1月より登録開始となった。
- 企業と共同し小児用製剤の開発を検討。平成30年11月に治験薬が提供される見込み。

今後の予定

- 平成30年4月に被験者登録を完了、平成31年度までに本治験を完了し、企業へのデータ導出を行う。
- シロリムスの日本人小児患者の薬物動態解析のため、世界で最も多く本疾患の患者データを保有し、解析を行っているシンシナティ小児病院臨床薬理学部門と共同研究を開始。



I. オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト <参考2-⑤>

6. 創薬支援推進事業

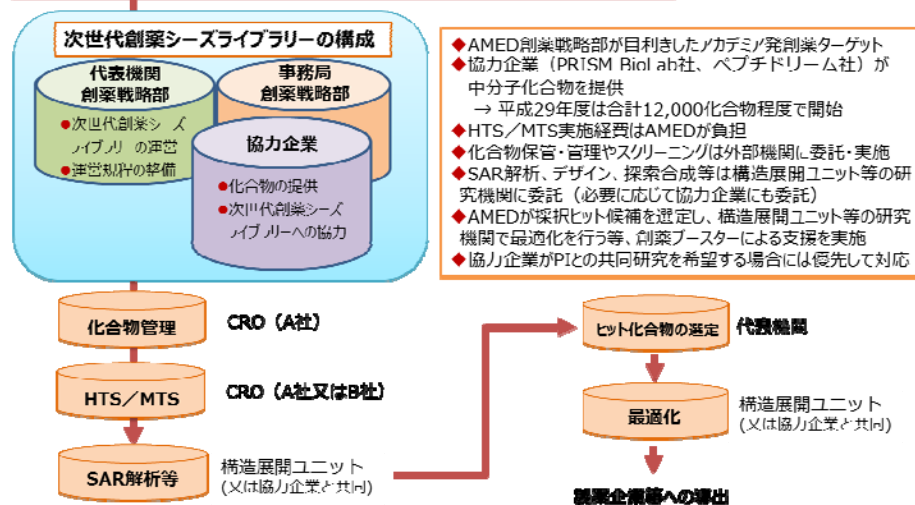
創薬支援ネットワーク導出課題

| 課題番号 | 課題名 | 主任研究者 | モダリティ | 導出時期 |
|-----------|---|----------------------------------|----------|---------|
| DNW-15001 | 新規がん免疫アジュバントの探索 | 松本 美佐子 (北海道大学大学院医学研究科) | 低分子化合物 | 平成29年3月 |
| DNW-14015 | がん間質を標的とした抗体・薬物複合体の開発 | 松村 保広 (国立がん研究センター 先端医療開発センター) | 抗体-薬物複合体 | 平成29年3月 |
| DNW-14006 | がん細胞DNA脱メチル化酵素を分子標的とするFirst-in-classのがん治療薬の探索 | 辻川 和丈 (大阪大学大学院薬学研究科) | 低分子化合物 | 平成29年9月 |
| DNW-15003 | NF-κB標的遺伝子の発現を阻害する抗がん剤の探索 | 伊庭 英夫 (千葉大学真菌医学研究センター) | 低分子化合物 | 平成30年3月 |

次世代創薬シーズライブラリーの運用開始

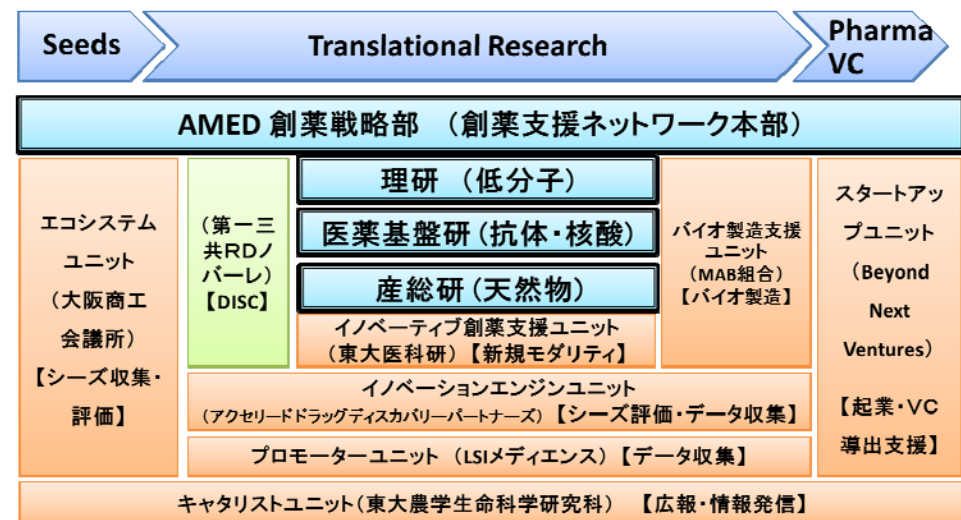
創薬基盤推進研究事業の「次世代創薬シーズライブラリー構築プロジェクト」で合成されたタンパク-タンパク間相互作用(PPI)阻害が期待される独自の中分子化合物を活用して、創薬支援ネットワークの支援課題においてスクリーニングの運用を開始した。

創薬支援ネットワークによるアカデミア発創薬シーズの支援



創薬支援推進ユニットの整備

創薬支援推進事業の「創薬シーズ実用化支援基盤整備事業」において、創薬研究の推進に資する貴重な民間リソースやARO機能などを有機的に結びつけ、創薬支援ネットワーク機能の強化ひいては医薬品創出の推進力を強化するために、「創薬支援推進ユニット」を整備した。



Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト①

我が国発の優れた医療機器について、医療ニーズを確実に踏まえて、日本の強みとなるものづくり技術もいかながら、開発・実用化を推進し、研究開発から実用化につなげる体制整備を進める。

【統合プロジェクト】

医療機器促進法に基づく医療機器基本計画を着実に実行するため、また医工連携による医療機器開発を促進すべく、AMEDを通じて、各省・専門支援機関(産業技術総合研究所、公益財団法人医療機器センター等)・地域支援機関・医療機関・学会等の連携による開発支援体制(医療機器開発支援ネットワーク)を強化し、我が国の高い技術力をいかし、医療機器の開発・事業化を加速する。また、医療機器の承認審査の迅速化に向けた取組や、事業化人材・伴走コンサル人材の育成、国際標準化、知財強化を進める。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- ・ 医療機器の輸出額を倍増
(2011年約5千億円→約1兆円)
- ・ 5種類以上の革新的医療機器の実用化
- ・ 国内医療機器市場規模の拡大 3.2兆円

【平成29年度(2017年度)の主な成果】

1. 医療分野研究成果展開事業
 - ・ 癌組織に含まれる、多様で不均一な細胞群を性状を基に分類・単離する、癌細胞の分離装置を開発した。H30年度に試験研究用として販売予定。
2. 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
 - ・ スマート治療室、軟性内視鏡手術システム等、平成29年度に32プロジェクトの技術開発を実施。
3. 医療機器開発推進研究事業
 - ・ 大阪大学で実施した三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの研究開発については、導出先企業により、平成29年度に薬事承認を取得した。平成30年度の上市を予定する。
4. 開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究事業
 - ・ 開発途上国・新興国等における、主要な公衆衛生上の課題と医療ニーズの候補を同定。医療機器会社がデザインアプローチを活用できる様に、人材育成のプログラムを策定。医療機器会社のマネージメント層と、日本企業におけるデザインアプローチの取り入れ方を議論。
5. 国産医療機器創出促進基盤整備等事業
 - ・ 東北大学病院等11の医療機関で実施。ニーズ抽出、薬事・知財・事業戦略などの講義を約840件実施。
 - ・ 医療機関及び企業との連携数は、延べ約900件。
6. 医療機器開発支援ネットワーク
 - ・ 平成26年10月末に立ち上げ。平成29年度の相談件数は約170件、このうち伴走コンサル件数は約120件。(開始当初からの累計:相談件数は約1,400件。うち、伴走コンサル件数は約500件。)
7. ロボット介護機器開発・導入促進事業
 - ・ 移乗介助等5分野8項目のロボット介護機器について、開発を実施し、順次市場投入予定。また、安全評価、効果性能評価等のためのガイドブックや支援ツールを策定。

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器プロジェクト②

革新的な医療機器等の開発・実用化、審査の評価指標と連携した「開発ガイドライン」の検討・策定、「医療機器開発支援ネットワーク」等を通じた事業化支援などを通じて、ガイドラインの策定件数や市場規模、輸出額の拡大は、順調に進捗している。

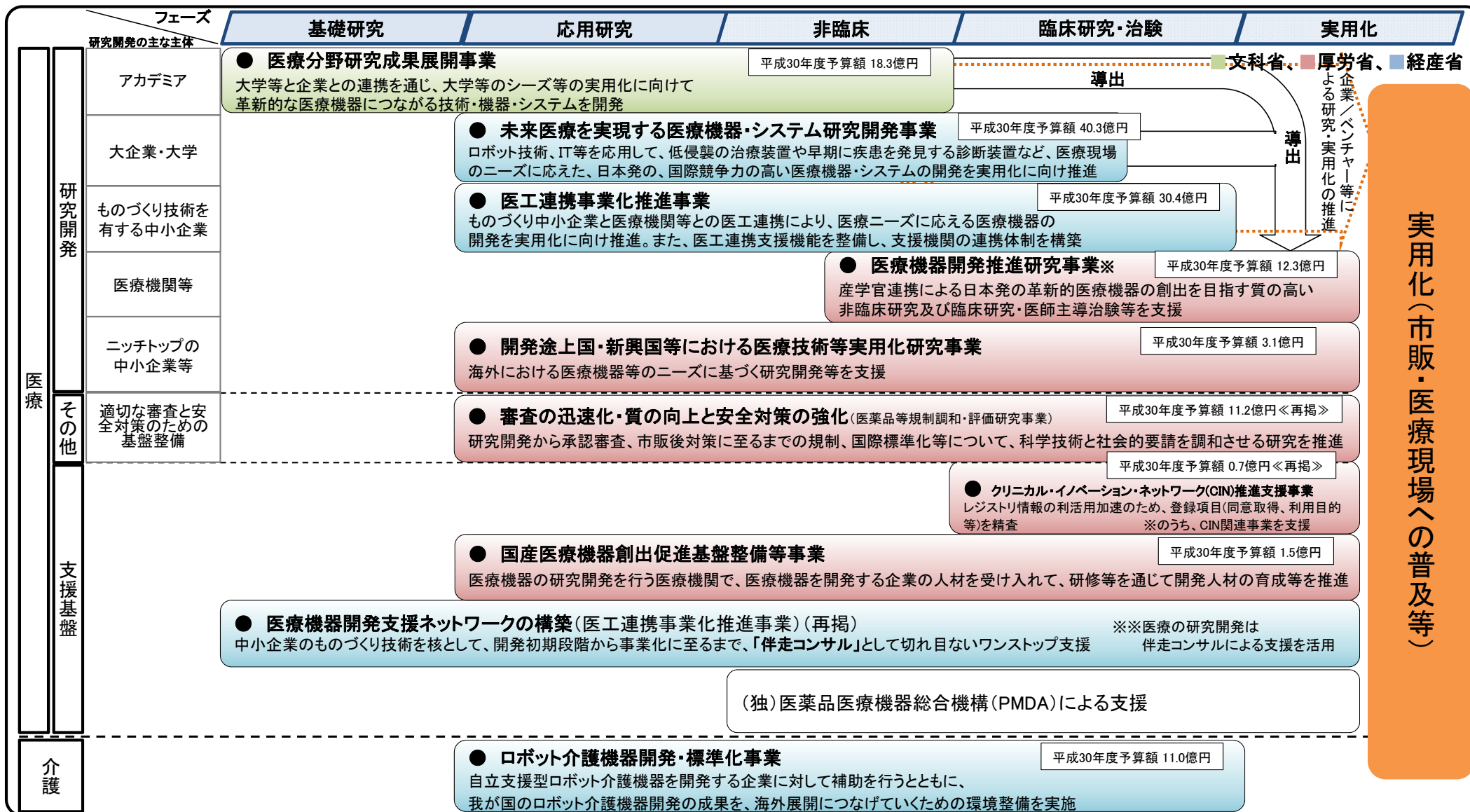
| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項 等) |
|-------------------------------------|-------------------|----|---|----------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・ 医療機器の輸出額を倍増 (2011年約5千億円→ 約1兆円) | 6.2千億円 (2015年) | B | 輸出額は年々増加傾向。 医療機器開発支援ネットワークにおける伴走コンサル等、海外展開の支援を加速しており、目標達成に向けて取り組んでいるところ。 | |
| ・ 5種類以上の革新的医療機器の実用化 | 複数種類の革新的医療機器を開発中 | A | 12種のテーマ(平成30年3月現在)で事業を実施、各テーマにて複数の機器開発を予定しており、着実に執行していくことで、目標達成の見込み。 | |
| ・ 国内医療機器市場規模の拡大 3.2兆円 | 2.75兆円 (2015年) | A | 2015年の市場規模は、2.75兆円。年々増加傾向にあり、目標達成に向けて取り組んでいるところ。 | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器プロジェクト <参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 129億円(一部再掲)

医療機器促進法に基づく医療機器基本計画を着実に実行するため、また医工連携による医療機器開発を促進すべく、AMEDを通じて、各省・専門支援機関(産総研、医療機器センター等)・地域支援機関・医療機関・学会等の連携による開発支援体制(医療機器開発支援ネットワーク)を強化し、我が国の高い技術力を生かし、医療機器の開発・事業化を加速。また、医療機器の承認審査の迅速化に向けた取組や、事業化人材・伴走コンサル人材の育成、国際標準化、知財強化を進める。



【2020年までの達成目標】

○医療機器の輸出額を倍増(平成23年約5千億円→約1兆円)

○5種類以上の革新的医療機器の実用化

○国内医療機器市場規模の拡大 3.2兆円

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-①>

1. 「医療分野研究成果展開事業」における29年度の成果例

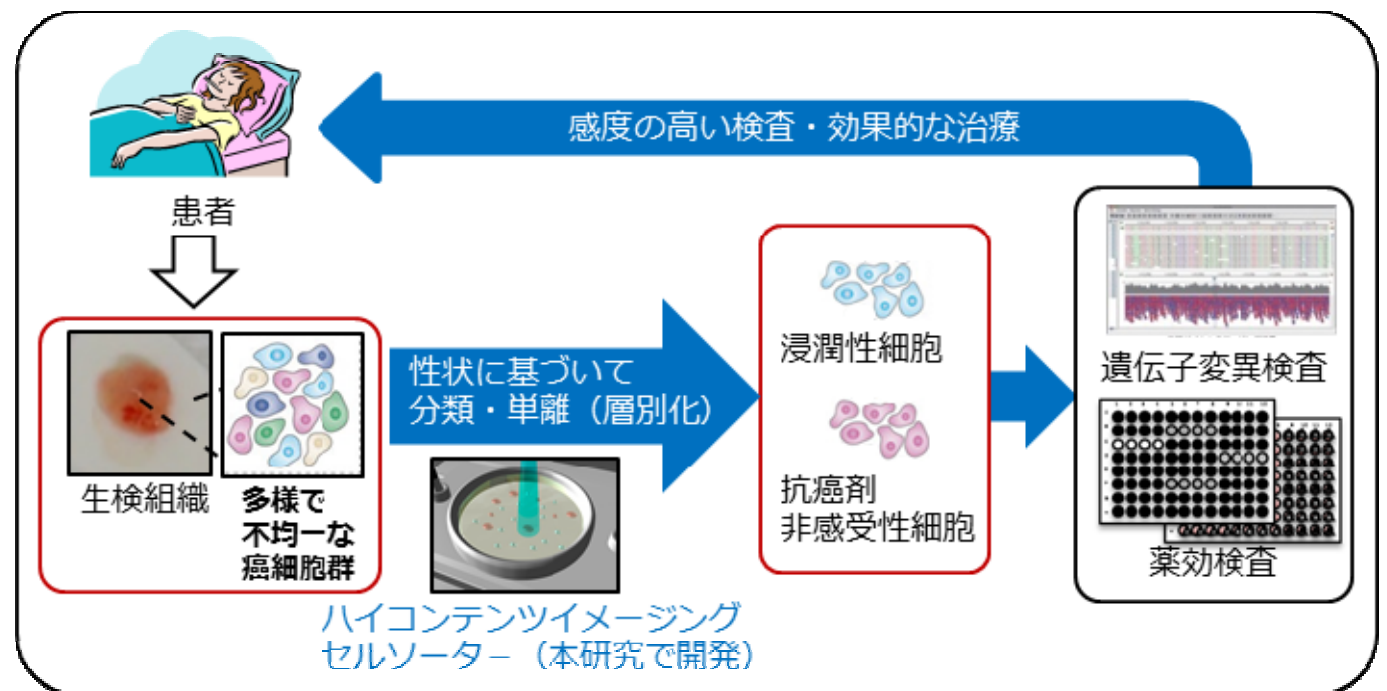
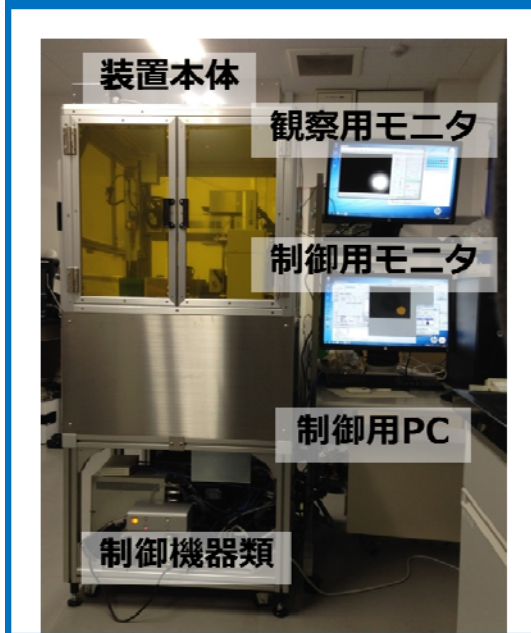
概要:

同じがん患者の同じ臓器の組織の中にも、多様で不均一な細胞群が混在していることが分かってきた。癌治療においては、どのような癌細胞が存在し、どのような抗癌剤が効果を奏するかを見いだすことができれば、より効果的な個別化癌治療を開発できる。そこで、癌細胞を性状に基づいて分類・単離する細胞分離装置「ハイコンテンツイメージングセルソーター」の原理実証機を完成させた。当該年度に細胞分離装置の基本構成に関する出願が特許査定された。癌研究のための試験研究用装置をH30年度に第一弾として販売開始する予定。

課題名: 腫瘍内不均一性を考慮した癌生細胞検査法の開発

研究機関: 産業技術総合研究所 (研究代表者: 杉浦 慎治)

細胞分離装置



Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-②>

2. 革新的な医療機器開発・評価指標及び開発ガイドライン策定に関する29年度の成果例

<スマート治療室の開発>

- 治療室内の主要な医療機器（電気メス、MRI、手術台等）を一元的に管理することで、医師の手術中の意思決定を支援。治療の安全性と効果を向上させる。

（平成26～30年度）

- 29年度は、信州大学に臨床試験に向けたデータ収集を実施するための製品版モデルを設置した。



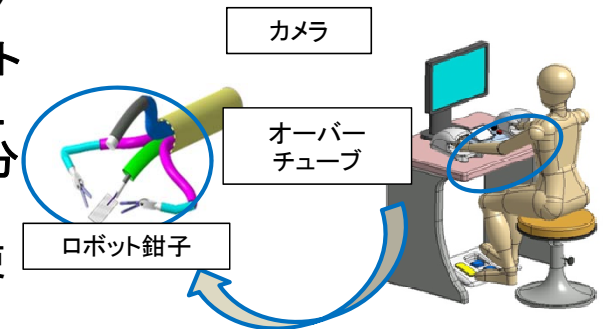
<軟性内視鏡手術システムの開発>

- 患部を俯瞰しながら直感的に操作可能な内視鏡システムを開発。

同システムの特徴として、①撮像部と処置具とを独立して操作、②近赤外線と可視光とを同時撮像可能等。

（平成26～30年度）

- 29年度は、ロボット鉗子の操作性向上とともに、カメラ部分の3D化を開発することで、臨床での使用を想定した機能開発を実施した。



<評価指標及び開発ガイドラインの策定>

<医療機器開発ガイドライン(手引き)>
開発の際に考慮すべき工学的評価基準等を作成。

連携

<次世代医療機器評価指標>
審査時に用いる評価指標をレギュラトリーサイエンスに基づいて作成。

- 29年度の成果として、2本のガイドライン(手引き)及び1種類の評価指標を作成。
(ガイドライン)

- ・マグネシウム合金の医療応用に関する開発ガイドライン
- ・三次元積層造形技術を用いたコバルトクロム合金製人工関節用部材の開発ガイドライン

(評価指標)

- ・ヒト(自己)表皮由来細胞シートに関する評価指標

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-③>

3. 「医療機器開発推進研究事業」における29年度の成果例

- 大阪大学(坂井 孝司講師)において、三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの研究開発を実施(平成26年度～平成28年度)。
- 導出先企業により、平成29年度に薬事承認を取得。平成30年度の上市を予定する。

研究目的

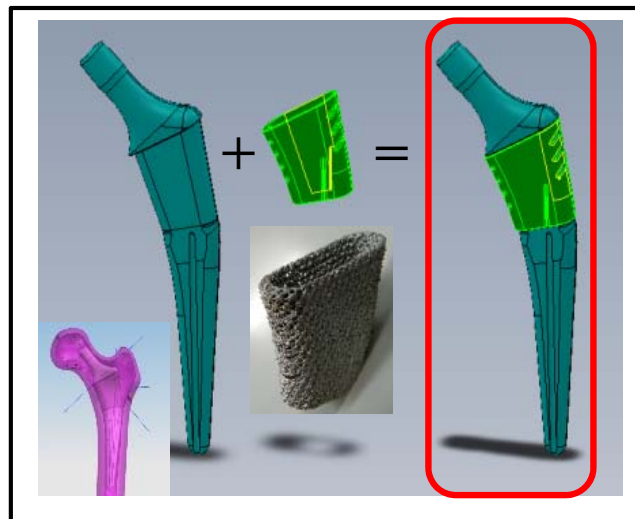
- 1) 三次元積層造形法にて作製した股関節大腿骨インプラントの開発
- 2) 樹脂造形法にて作製した股関節手術支援ガイドの開発

研究成果

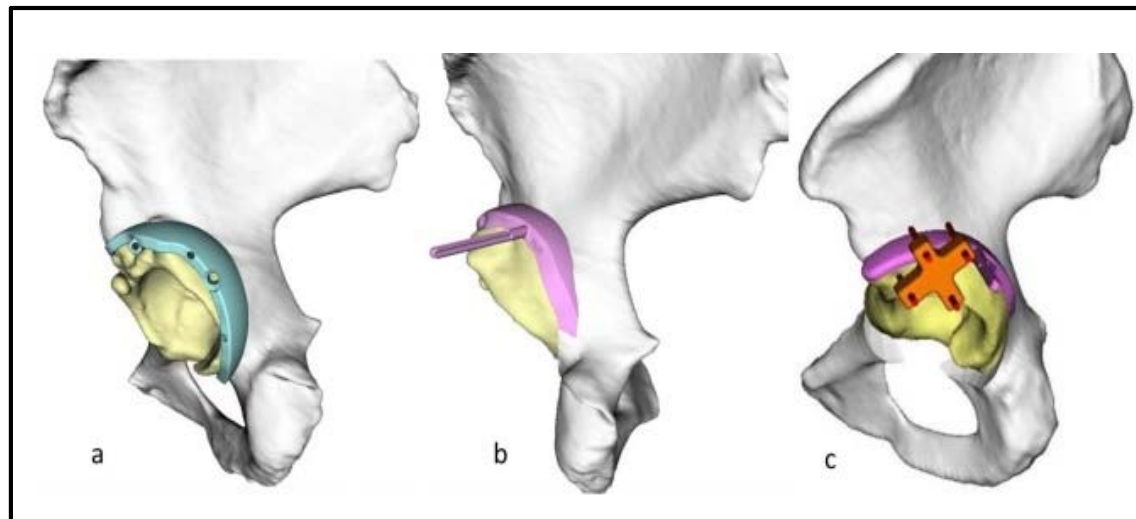
- 1) 三次元積層造形法にてテーパウェッジ型大腿骨インプラントを開発し、力学的安全性・生物学的安全性を確認した。
- 2) 骨盤骨切り術用及び大腿骨骨切り用手術支援ガイドを開発し、模擬手術にて良好な設置精度・手術精度を確認した。

今後の展望

三次元積層造形法では近位多孔質部のカスタマイズが可能で、セミカスタマイズインプラントの端緒となりうる。



大腿骨インプラント






骨盤骨切り術支援ガイド

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-④>

4. 「開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究事業」の平成29年度の成果例

- 開発途上国・新興国等における、**主要な公衆衛生上の課題と医療ニーズの候補**を同定した
- 医療機器会社2社が、ベトナム及びインドネシアにおいて、デザインアプローチの手法を用い、実際に医療現場に入り込み、臨床現場からニーズを抽出し、具体的な製品のコンセプトを作成した
医療機器会社1社が、ベトナムにおいて、ニーズに基づき、製品の改良計画と上市戦略を策定した
- 医療機器会社が、開発途上国・新興国等において研究開発する際に、バイオデザイン等のデザインアプローチを活用できる様に、人材育成のプログラムを策定した。
また、医療機器会社のマネジメント層と、日本企業において、デザインアプローチをどのように取り入れるかを議論した。

| 開発途上国・新興国等における 主要な公衆衛生上の課題と医療ニーズ | | 採択課題と 取組んでいる公衆衛生上の課題 | | 人材育成プログラムの作成 (産業育成・デザインアプローチの普及) |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--|
| 疾病 | 急速に広がる NCDへの対策 | 採択 事業者 | 課題名 | 開発国と 公衆衛生上の課題 |
| | 感染症対策 | シミック ホールイ ングス 株式会社 | 開発途上国・ 新興国のニーズ に合わせた、 日本発バイオ マーカーの簡易 診断キット開発 |  ベトナム 急速に広がる NCDへの対策 不十分な医療 インフラ下での 医療提供 |
| | 都市化・産業 化に伴う 疾病への対応 | 日本光電 株式会社 | 安全なバッグ 換気のための モニタ |  インドネシア 不十分な医療 インフラ下での 医療提供 |
| 医療制度 | 不十分な医療 インフラ下での 医療提供 | 株式会社 メラン | ベトナム国向 けHigh-flow nasal cannula 機器の開発 |  ベトナム 不十分な医療 インフラ下での 医療提供 |
| | UHCの 促進・維持 ¹⁾ | | | 医療機器会社が開発途上国・新興 国等において研究開発する際に、 バイオデザイン等のデザインアプ プローチ手法を活用できる様に、 人材育成プログラム を策定 ー 策定に際しては、10名の医療機 器会社の企画・開発者の協力の もとベトナムで試行を実施 |
| | 健康危機管理 対策 | | | ー 成果報告会(パネルディスカッション) の実施 (3月下旬予定) ー 国際展開を目指す国内の医療機 器メーカーの企業経営者や開発 部門責任者等のマネジメント層、 企業の研究者や技術者等を対象 ー 日本と海外の医療機器会社間で 研究開発体制や企業風土が異なる 中、 日本企業においてデザイン アプローチをどのように取り入れ るかを議論した |

1) UHC: Universal Health Coverage

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-⑤>

5. 「国産医療機器創出促進基盤整備等事業」における29年度の成果例

【事業内容】



企業の人材



研修への参加等による
医療機器開発人材の育成



医療機関



医療ニーズを満たした
国産医療機器の開発

医療機器産業の
ボトムアップ

○医療機関における企業の開発人材を育成

- ◆ 医療機器開発者等の研修：医療現場において、医療機器開発の企業人材育成を行う。
- ◆ 臨床現場との行き来：企業人と臨床医との対話・ディスカッション等を通じ、医療ニーズの発見と機器開発へ導く機会を与える。
- ◆ 医療ニーズの集約：医師の観点からのニーズを整理するための会議等を開催
- ◆ 医療機器開発・交流セミナー：シンポジウムを開催し、医療機関内の取組について発表・討議し、企業の開発関係者との交流を促進。
- ◆ ものづくり工房(平成29年度～)：企業の人材に対して、医療ニーズの理解を深める。

11の医療機関にて実施



【29年度の実績】

- ・講習数(延べ)：約840講義
- ・参加人数(延べ)：約2,200人
- ・臨床現場等見学者数(延べ)：約2,000人
- ・医療機関及び企業との連携数(※)(延べ)：約900件

(※) ①企業との契約締結に至った件数 ②企業からの相談件数
③地域の商工会議所などと形成した医工連携ネットワークへの参画企業数

【29年度の内容】



【研修内容】

「ニーズ抽出・選定」、「薬事戦略」、「知財戦略」、「事業戦略」、「保険償還」等
講師として、医療機器開発経験者、審査経験者、弁理士、大学教授等



【臨床現場との交流事例】

○さまざまな診療科の臨床現場(手術等)の見学
○臨床現場見学後に医療従事者とディスカッション等



【医療ニーズを見出す方法】

○最新のファシリテーション理論を活用したワークショップ
○ニーズを整理するための関係者によるブレインストーミング
○交流セミナー・シンポジウム開催による医療ニーズの探索・収集・マッチング等

Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-⑥>

6. 「医療機器開発支援ネットワーク」における29年度の成果例

○相談件数は約170件。うち、伴走コンサル件数は約120件。

(開始当初からの累計:相談件数は約1,400件。うち、伴走コンサル件数は約500件。)

○海外展開に関する相談対応の強化を図るため、新たに3名の伴走コンサルタントを追加。

○地域支援機関と連携し、伴走コンサルの地方開催(宮城、茨城、石川、大阪、兵庫等)も実施。

○医療現場のニーズを収集し、企業へ橋渡しを行う医療機器アイデアボックスの運用。(新たに約60件公開)

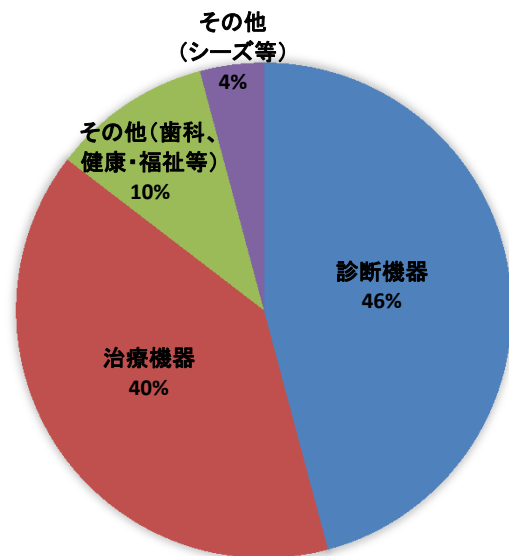
○医療従事者の声を製品開発へ反映させる製品評価サービスの運用開始。(13件実施)

○医療機器開発をサポートする伴走コンサル人材育成セミナーの実施。(合計2回:約70名受講)

医療機器開発支援ネットワークによる伴走コンサルの利用状況

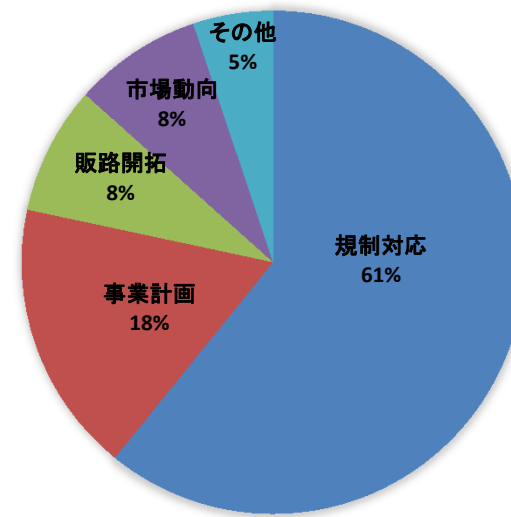
①医療機器の種類

- 「診断機器」に関する相談が最も多い。(46%)
- 診断機器: 遺伝子解析装置、脳波計、心電図計、電子聴診器、呼吸機能診断等。
- 治療機器: 呼吸式治療器、バルーンカテーテル、レーザー治療器、ステント等。
- その他: 歯科のインプラント等。



②相談の内容

- 「規制対応」に関する相談が最も多い。(61%)
- 規制対応: クラス分類(医療機器か非医療機器かの判断を含む)、申請手続き等。
- 事業計画: 事業戦略、事業実施体制等。
- 販路開拓: 販売代理店に関する情報収集や海外市場への展開等。



Ⅱ. オールジャパンでの医療機器開発プロジェクト <参考2-⑦>

7. 「ロボット介護機器開発・導入促進事業」における29年度の成果例

【事業内容】

○介護現場の負担軽減及び高齢者の自立支援に資するロボット介護機器の普及に向けて、経産省・厚労省が連携し策定した重点分野(※)に対応した、現場で「使える」ロボット介護機器の開発を支援。

○また、導入に向けて必要となる安全・性能・倫理基準の策定等の環境整備を実施。

※重点分野: 移乗介助(装着、非装着)、移動支援(屋外、屋内)、排泄支援、認知症の方の見守り(施設、在宅)、入浴支援

複雑・高価なロボット
2000万円程度

機能の選択と集中
《ニーズ指向》

①単純・安価だから「使える」

10万円程度《安価に》

②2025年の需要に応える

高齢単身世帯700万

介護職員240万人《大量に》

【平成29年度の実績】

・移乗介助等5分野8項目のロボット介護機器について、開発を実施し、順次市場投入予定。

・安全評価、効果性能評価等のためのガイドブックや支援ツールを策定。

【これまでの成果（開発機器の上市事例：ロボット介護機器開発・導入促進事業（平成29年度には4機器が上市））】

①



②



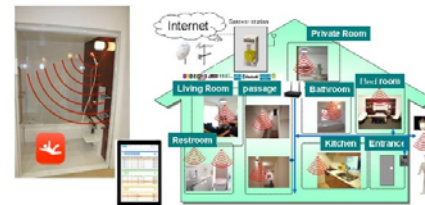
③



④

機器とシステムのコンセプト

レーダーライトは、LED照明に2.4GHzレーダーと無線ネットワークを一体化した、一人暮らしの方をずっと見守るシステムです。



LEDライトに内蔵されたレーダーが要介護者との距離やバイタルデータを計測し、転倒やしゃがみこみ等の異常を捉え異常状態に応じて通報連絡します

①ベッドサイド水洗トイレ
(排泄支援)

②ラップポン・ブリオ
(排泄支援)

③Wellsリフトキャリー
(入浴支援)

④見守りレーダー
(在宅見守り)

【安全評価等のためのガイドブック等を策定】

・リスクアセスメントシート、ロボット介護機器安全ハンドブック等の安全評価に係るガイドブック、支援ツールを策定。

・開発コンセプトシート等の効果性能評価に関する支援ツールを策定。

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト①

大学等の基礎研究成果を一貫して実用化につなぐ体制を構築するため、橋渡し研究支援拠点と臨床研究中核病院等の一体化を進める。また、人材確保・育成を含めた拠点機能の強化、ネットワーク化、シーズの拡大等をさらに推進する。さらに、ICH-GCP準拠の質の高い臨床研究や治験を実施するとともに、ARO※機能を活用して多施設共同研究の支援を行うなどの体制の整備を進める。

※ARO：Academic Research Organizationの略、研究機関、医療機関等を有する大学等がその機能を活用して医薬品開発等を支援する組織

【統合プロジェクト】

- 大学等の基礎研究成果を一貫して実用化につなぐ体制を構築するため、当該プロジェクトにおける、橋渡し研究支援拠点、臨床研究中核病院等の一体化を進めるとともに、人材確保・育成を含めた拠点機能の強化・特色化、ネットワーク化、オープンアクセス化及びシーズの拡大を更に推進する。また、創薬ターゲットの同定に係る研究、創薬の基盤となる技術開発、医療技術の実用化に係る研究を推進し、革新的医薬品及び希少疾患治療薬等の開発を支援する。
- また、ICH-GCP準拠の国際水準の質の高い臨床研究や医師主導治験を実施するとともに、ARO機能を持ち、多施設共同研究の支援を行う施設としてこれら拠点の整備を進める。なお、AROの更なる活用のため、各医療機関が有するARO機能について客観的な評価を行う。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- 医師主導治験届出数 年間40件
- First in Human (FIH) 試験(企業治験を含む。)年間40件

【平成29年度(2017年度)の主な成果】

1. 革新的医療技術創出拠点における研究成果

- ① 肝線維化マーカーとしてのオートタキシン
 - オートタキシンは、肝障害(肝線維化)によりその代謝が阻害され血中濃度が上昇すると考えられるタンパク質である。このオートタキシンに対するモノクローナル抗体を取得し、全自動エンザイムイムノアッセイ装置で測定可能な酵素免疫測定の外診断用医薬品として製造販売承認を取得(平成29年5月16日)。
- ② 革新的医療技術等の医師主導治験開始
 - 骨髄間葉系幹細胞動員活性に基づく表皮水疱症治療薬開発(平成30年1月)

2. 革新的医療技術創出拠点の整備等

- ① 橋渡し研究支援拠点と臨床研究中核病院等の一体的整備の推進
 - 全体会議(平成29年6月)
拠点へ文科省・厚労省・AMEDから活動方針、年間スケジュール、及び拠点調査の方針等の情報提供を行うとともに拠点運営における問題点等の抽出・共有・議論を行った。
 - 拠点調査(平成29年9月～12月)
本プロジェクトの全拠点において、プログラムディレクター、プログラムスーパーバイザー、及びプログラムオフィサーの出席の下、拠点としての機能強化やシーズ開発・臨床試験の進捗状況、自立化等について議論を行った。
 - 成果報告会(平成30年3月)
平成29年度拠点整備の状況およびシーズ育成の成果等として、支援を受けている拠点等からの報告や研究成果の発表等を行った。
- ② 革新的医療技術創出拠点と他の連携プロジェクトの連携推進
 - プロジェクト連携シンポジウム(平成29年12月～平成30年1月)
「小児の臨床開発」、「出口戦略」等をテーマにして、プロジェクトを越えて、現状と今後の課題を共有し、AMED横断的な取組みとして今後どのようなことができるのかについて総合討論を行った。

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト②

革新的医療技術創出拠点において、アカデミア等における画期的な基礎研究成果を一貫して実用化に繋ぐ体制の整備は着実に進んでおり、また、2016年度の実績からも、概ね順調に進捗している。

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項 等) |
|--|-----------|----|---|----------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | 【2016年度の実績】 |
| ・医師主導治験届出数 年間40件 | 33件※ | A | 2017年度の医師主導治験届出数は33件であり、その研究開発の性質を踏まえれば、2017年度も概ね順調に進捗した。 | 23件 |
| ・First in Human (FIH) 試験 (企業治験を含む) 年間40件 | 26件※ | A | 2017年度のFIH試験は26件であり、その研究開発の性質を踏まえれば、2017年度も概ね順調に進捗した。 | 24件 |

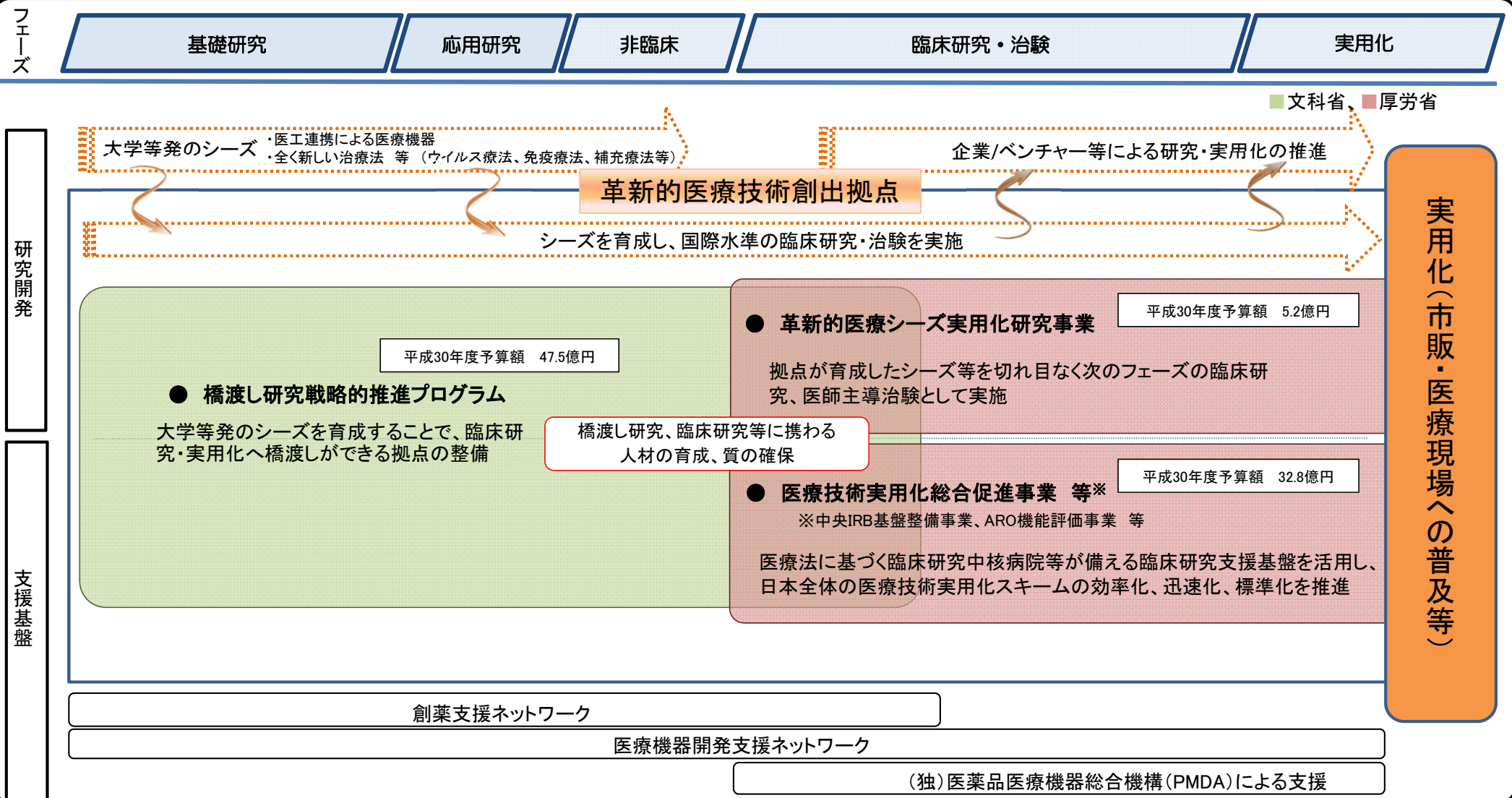
※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト<参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 86億円

大学等の基礎研究成果を一貫して実用化につなぐ体制を構築するため、橋渡し研究支援拠点と臨床研究中核病院等の一体化を進める。また、人材確保・育成を含めた拠点機能の強化、ネットワーク化、シーズの拡大等をさらに推進する。さらに、ICH-GCP準拠の質の高い臨床研究や治験を実施するとともに、ARO※機能を活用して多施設共同研究の支援を行うなどの体制の整備を進める。

※ARO：Academic Research Organizationの略、研究機関、医療機関等を有する大学等がその機能を活用して医薬品開発等を支援する組織



【2020年までの達成目標】

○医師主導治験届出数

年間40件

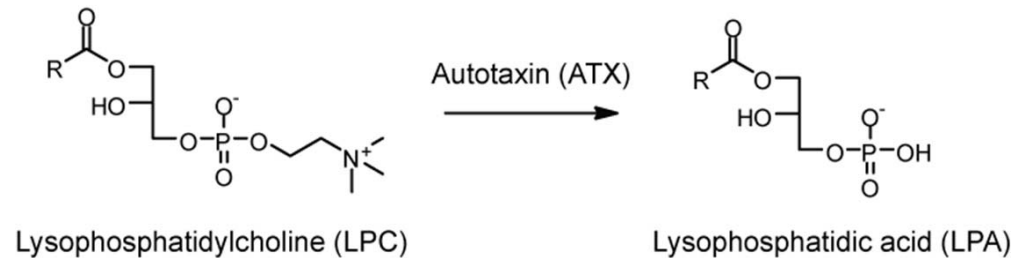
○First In Human (FIH) 試験(企業治験を含む。)

年間40件

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト <参考2-①>

《研究の背景》

オートタキシンは、肝障害（肝線維化）によりその代謝が阻害され血中濃度が上昇すると考えられ、そのリゾホスホリパーゼD活性により多機能性生理活性脂質リゾホスファチジンの産生を導く。このオートタキシンに対するモノクローナル抗体を用い、全自動分析装置で測定可能な酵素免疫測定法に基づく体外診断用医薬品として平成29年5月に製造販売承認を取得。



《橋渡し研究の成果》

エンザイムイムノアッセイ測定系を開発し、体外診断用医薬品として認可・保険収載を目指し研究を開始。臨床性能試験において、多くの症例での検討を実施した結果、オートタキシンの肝線維化診断能は、従来のマーカーを凌駕し、特に早期の線維化の診断に優れていることが明らかとなった。

肝線維化の診断における各血清マーカーの特徴と比較

| | ATX | ヒアルロン酸 | Ⅳ型コラーゲン 7S |
|----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 特徴 | 肝線維化ステージF1 からF4 まで、全域で濃度上昇。とくに F1 の診断能が高い | 肝線維化ステージで、特に F4 (肝硬変) で濃度上昇 | 肝線維化ステージで、特に F2 (線維化開始) で濃度上昇 |
| 長所 | 肝線維化全域の診断に有用、他の基礎疾患の影響が少ない | 肝硬変 (F4) の診断に有用 | 肝線維化初期 (F2) の診断に有用 |
| 短所 | (高値を示すのは、妊娠、濾胞性リンパ腫など限られている) | 炎症、膠原病、腎疾患などの影響を受ける | 糖尿病、腎疾患などの影響を受ける |

上記検討結果に基づいて作成された全自動エンザイムイムノアッセイ装置は平成29年5月16日付で体外診断用医薬品として製造販売承認を取得された。本試薬は現在保険適用申請準備中であり、今後発売に向けて準備が進められている。本試薬は国支援を受け産学官連携により実用化された日本発の新試薬である。

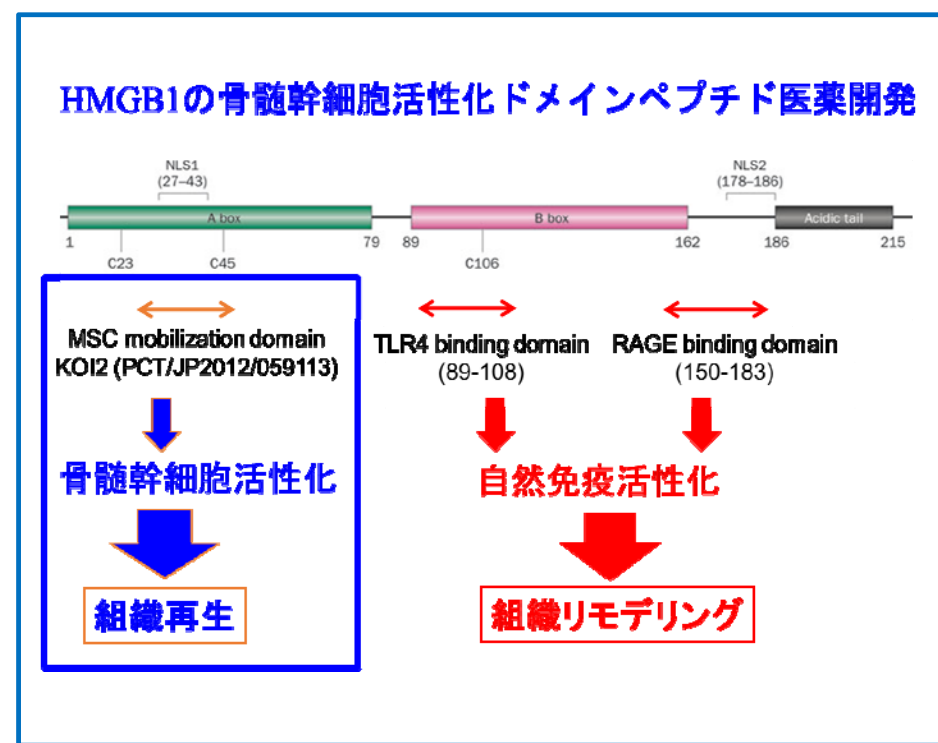
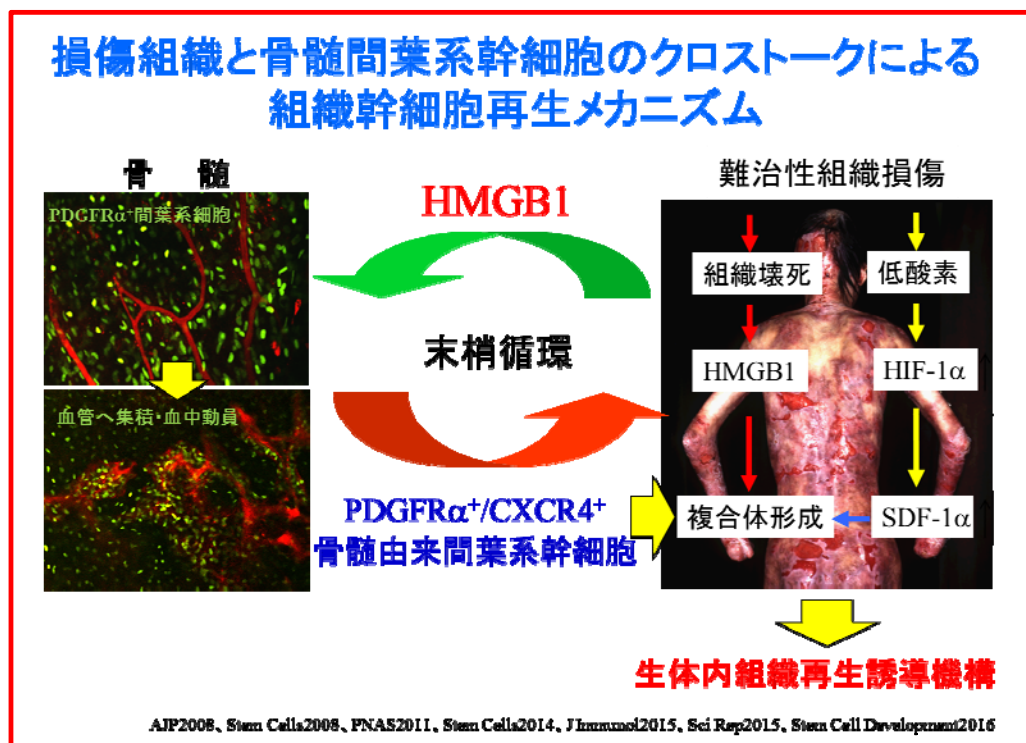
Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト<参考2-②>

骨髄間葉系幹細胞動員活性に基づく表皮水疱症治療薬開発

大阪大学大学院

玉井克人

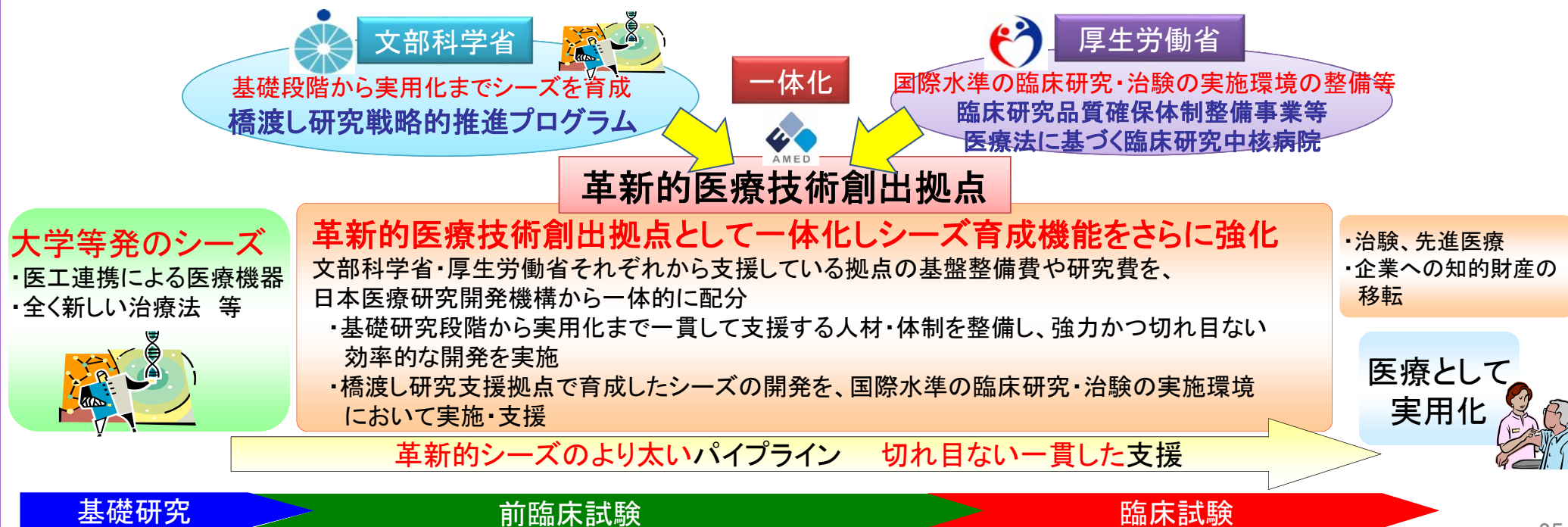
研究者らは、核内クロマチン蛋白(HMGB1)が骨髄幹細胞活性化および自然免疫活性化の効果を有し、骨髄内間葉系幹細胞の増加、活性化を介して損傷皮膚再生を促進していることを明らかにした。重篤な遺伝性皮膚難病である表皮水疱症患者を対象としHMGB1ペプチドの有効性確認を目的とした第Ⅱ相医師主導治験を平成30年1月に開始した。



・本研究は、損傷組織と骨髄のクロストークによる生体内恒常性維持メカニズムを利用した世界初の体内再生誘導医薬開発を目指すものであり、その科学的意義は極めて高い。

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト <参考2-③>

- サイトビジットによる拠点調査を実施し、15拠点において、関連特許出願を目指す基礎研究シーズ(シーズA) 593件、非臨床POC取得及び治験届提出を目指すシーズ(シーズB) 328件、治験又は高度・先進医療を実施し、ヒトPOC取得を目指すシーズ(シーズC) 271件のシーズについてパイプライン管理システムによる進捗管理を行った。
- アカデミア創薬、臨床開発の現状の課題と取り組みを共有したうえで、今後さらに促進するため、プロジェクトの枠を越えた「プロジェクト連携シンポジウム」を3回開催し、「小児・AYA世代の心身の健康と医療を産官学の立場から考える」、「実用化に向けての出口戦略を考える」及び「若手研究者・人材育成」をテーマにAMEDとして今後どのような支援ができるのかについて討論を行った。
- 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける全ての実施拠点間の連携推進等のために、重要課題の確認・協議、情報共有等を行うことを目的に、全体会議を設置し、拠点における好事例の共有や、重要課題について議論を深めた。



IV. 再生医療実現プロジェクト①

基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援を行うとともに、再生医療関連事業のための基盤整備並びに、iPS細胞等の創薬支援ツールとしての活用に向けた支援を進め、新薬開発の効率性の向上を図る。

【統合プロジェクト】

- iPS細胞等を用いた再生医療の迅速な実現に向けて、安全なiPS細胞の提供に向けた取組、幹細胞操作技術等のiPS細胞等の実用化に資する技術の開発・共有、再生医療の基礎研究・非臨床試験の推進等を実施する。また、再生医療の臨床研究及び治験の推進や再生医療等製品の安全性評価手法の開発等を行う。さらに、再生医療の実現化を支える産業基盤を構築する。
- また、新薬開発の効率性の向上を図るために、連携してiPS細胞等を用いた創薬等研究を支援する。また、iPS細胞技術を応用した心毒性評価手法の開発及び国際標準化への提案を行う。さらに、幹細胞による創薬支援の実現化を支える産業基盤を構築する。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- iPS細胞技術を活用して作製した新規治療薬の臨床応用（臨床研究又は治験の開始）
- 再生医療等製品の薬事承認数の増加
- 臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大 35件
- 再生医療関係の周辺機器・装置の実用化
- iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言

【平成29年度（2017年度）の主な成果】

1. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
再生医療実用化研究事業
再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業
 - 「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」に引き続いて支援している「再生医療実用化研究事業」において、東京医科歯科大学医学部付属病院（関矢一郎 教授ほか）において、平成29年7月より、国内で初めて半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の治験を開始した。
 - これに関連して、「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」においてMRI T2マッピングの3次元解析による軟骨・半月板の非侵襲的評価手法を開発中。
2. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
再生医療実用化研究事業
 - 理化学研究所プロジェクトリーダーの高橋政代氏を中心に、神戸中央市民病院・大阪大学・京都大学iPS細胞研究所・理化学研究所の4機関が連携し、平成29年2月より、目の疾患である加齢黄斑変性患者を対象に、他家iPS細胞から作製した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究を開始した。現在、計画していた予定症例数（5例）の手術を完了して経過観察中。
3. 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業
 - GCTP対応可能な閉鎖型大面積自動培養装置が製品化され、同装置を納入した製薬企業において、大量自動化培養と手培養との同等性を検証中。

IV. 再生医療実現プロジェクト②

iPS細胞等を用いた再生医療の迅速な実現、iPS細胞等の創薬支援ツールとしての活用に向けて順調に進捗している。

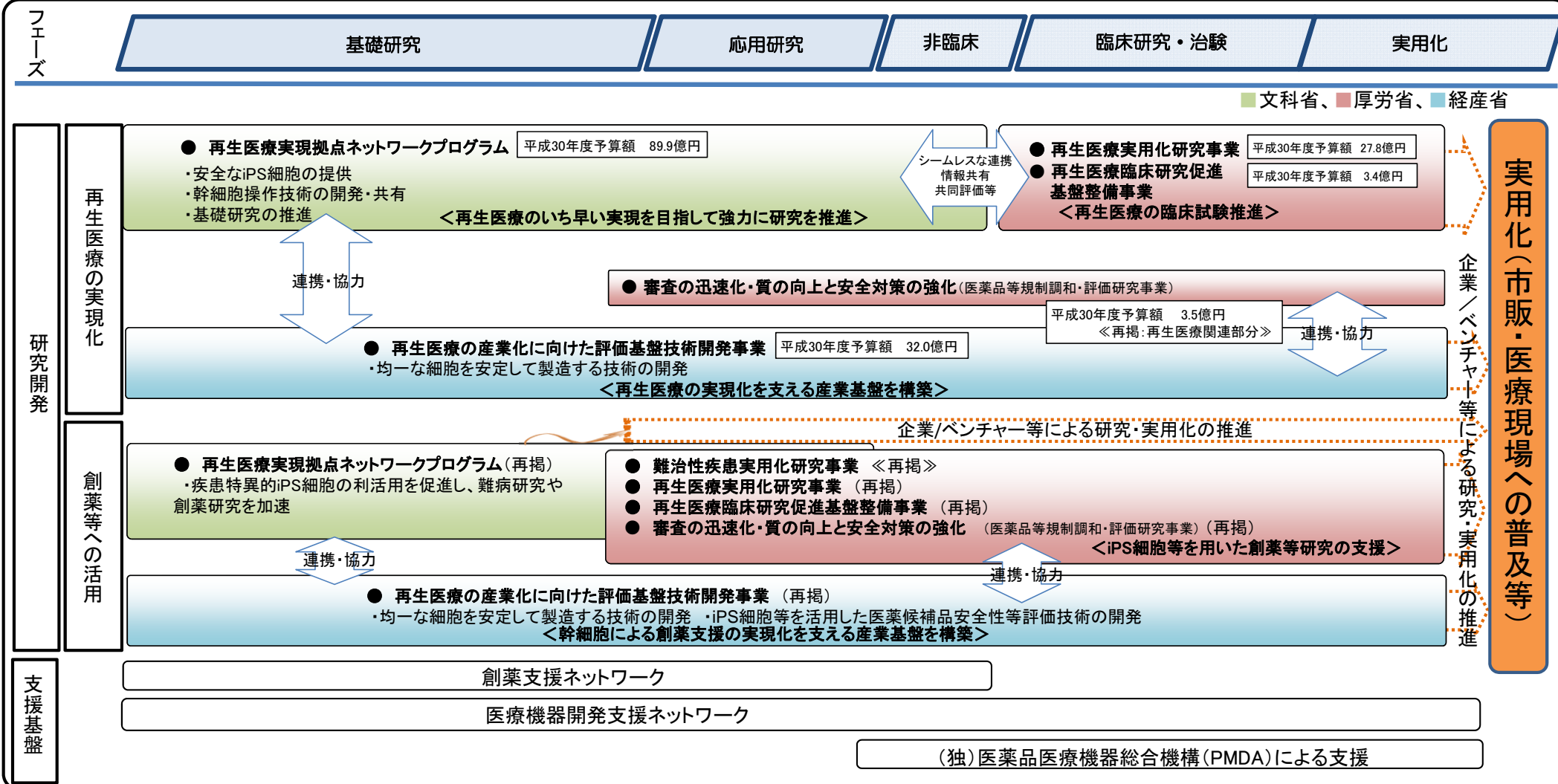
| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項等) |
|---|-----------|----|--|--|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・ iPS細胞技術を活用して作製した新規治療薬の臨床応用(臨床研究又は治験の開始) | — | A | 難病患者由来の血液細胞や線維芽細胞からiPS細胞の樹立が行われ、iPS細胞から血管内皮細胞、骨・軟骨細胞、神経細胞等を分化誘導する方法が確立されつつある。iPS細胞技術を活用して新規治療薬を創出する研究では、ドラッグ・リポジショニングにより、開発候補品が見出され、医師主導治験が開始されるなど、臨床応用に向けて進捗している。 | |
| ・ 再生医療等製品の薬事承認数の増加 | 4品目 | A | 平成30年3月時点における再生医療等製品の薬事承認数は4品目。 | |
| ・ 臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大 35件 | 31件 | A | 「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」等で推進する研究開発について、加齢黄斑変性(自家iPS/他家iPS)等の9件が臨床研究又は治験へ移行した。 「再生医療実用化研究事業」等で推進する研究開発について、クローン病(平成29年9月)等の22件が臨床研究又は治験へ移行した。 | 脊髄損傷、視細胞、腸疾患、がん免疫等に関する研究が臨床段階に移行することを見込んでいる。 |
| ・ 再生医療関係の周辺機器・装置の実用化 | — | A | 開発された閉鎖型自動培養装置が製薬企業に納入され、iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の実用化に向けた研究開発が計画どおり進捗している。 | |
| ・ iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言 | — | A | 「医薬品等規制調和・評価研究事業」の研究班において国際バリデーション試験に参加し、FDAらとともにヒトiPS細胞由来心筋細胞の有用性を明らかにした(論文を投稿中)。ドイツで開催された国際安全性薬理学会(平成29年9月)で心毒性のシンポジウムを企画してパネルディスカッションするとともに、米国FDAで開催されたCiPA運営委員会(平成29年12月)等に参加して、国際的な議論を引き続き行った。また、評価法の国際標準化に向けて、さらに統合的な心毒性の評価法に関する研究計画を立案している。 | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

IV. 再生医療実現プロジェクト<参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 157億円(一部再掲)

基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援を行うとともに、再生医療関連事業のための基盤整備ならびに、iPS細胞等の創薬支援ツールとしての活用に向けた支援を進め、新薬開発の効率性の向上を図る。



【2020年までの達成目標】

- iPS細胞技術を活用して作製した新規治療薬の臨床応用(臨床研究又は治験の開始)
- 再生医療等製品の薬事承認数の増加
- 臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大 35件
- 再生医療関係の周辺機器・装置の実用化
- iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言

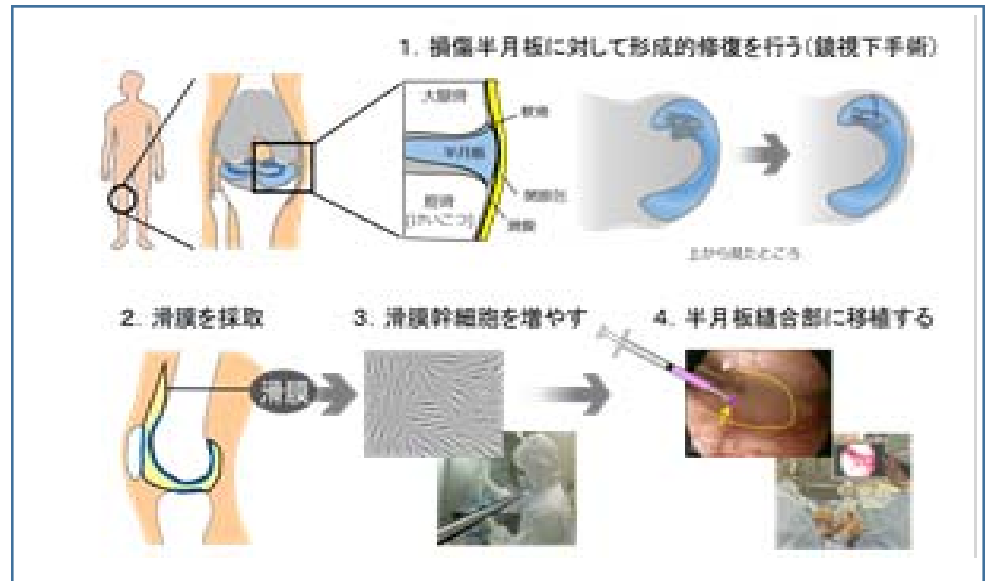
IV. 再生医療実現プロジェクト <参考2-①>

1. 自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験の開始

研究概要

○ 医師主導治験を開始

「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」に引き続いて支援している「再生医療実用化研究事業」において、東京医科歯科大学医学部附属病院(関矢一郎 教授ほか)において、平成29年7月より、国内で初めて半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の治験を開始した。本治験で安全性や有効性が確認できれば、これまで対症療法しかなかった半月板切除術の適応となる半月板損傷患者に対して、新たな治療法を提供することが可能になる。



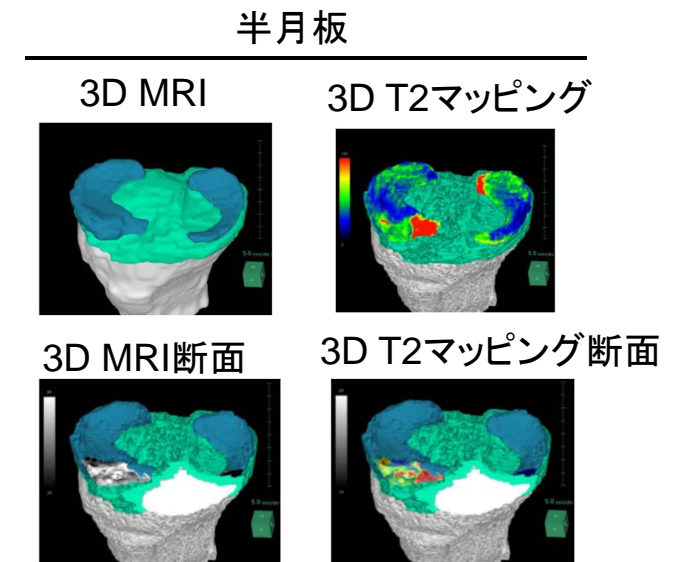
○ 非侵襲的評価手法の開発

「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」においてMRI T2マッピング(*)の3次元解析による軟骨・半月板の非侵襲的評価手法の開発を実施し、医師主導治験にて有用性を検証している。

* MRIによって物理学的特性の横緩和時間(T2)を測定することにより、水分含有量・コラーゲン配列の変化を評価する手法

【東京医科歯科大学】

「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発」: 関節鏡に代わる評価手法の開発
& 「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」「再生医療実用化研究事業」
: 変形性膝関節症の医師主導治験

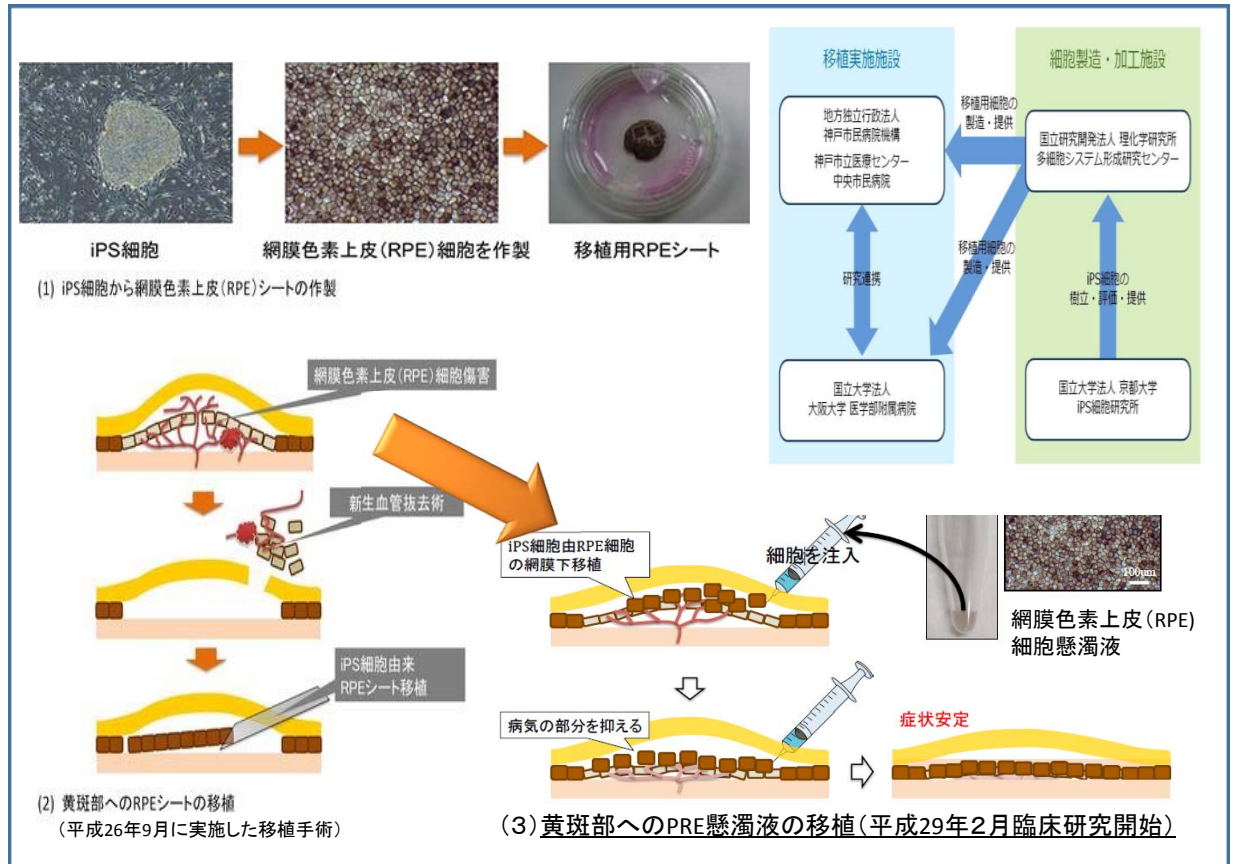


2. 他家iPS細胞を用いた臨床研究の開始

研究概要

理化学研究所の高橋政代氏を中心に、神戸市立医療センター中央市民病院・大阪大学・京都大学iPS細胞研究所(CiRA)・理化学研究所の4機関が連携し、平成29年2月より、目の疾患である加齢黄斑変性患者を対象に、他家iPS細胞から作製した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究を開始。平成29年3月には、第1例目となるヒトへの移植手術を実施し、現在、計画していた予定症例数(5例)の手術を完了して経過観察中。

なお、高橋氏らは、平成26年9月に、世界初となる自家iPS細胞由来の網膜色素上皮細胞の移植手術を実施している。



3. 再生医療関係の周辺機器・装置等の実用化

研究概要

GCTP対応可能な閉鎖型大面積自動培養装置が平成29年6月に製品化され、他家iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の実用化に向けた研究開発を行う製薬企業に納入された。同企業は、大量自動化培養と手培養との同等性の検証を行っている。また、大阪大学のグループは、室内搬送を想定し、小型で持ち運び・取扱いに容易な低温生体試料搬送容器を開発した。



閉鎖型大面積自動培養装置
最大培養面積: 5,000cm²



生体試料搬送容器
体積: 1.1L
-150°Cを4時間保持

V. 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト

急速に進むゲノムレベルの解析技術の進展を踏まえ、疾患と遺伝的要因や環境要因等の関連性の解明の成果を迅速に国民に還元するため、解析基盤の強化を図るとともに、特定の疾患の解明及びこれに対する臨床応用の推進を図る。その際、ゲノム医療の実現には時間を要することから、長期的視点に立って戦略的に推進する。

【統合プロジェクト】

疾患及び健常者バイオバンクを構築すると共にゲノム解析情報及び臨床情報等を含めたデータ解析を実施し、疾患の発症原因や薬剤反応性等の関連遺伝子の同定・検証及び日本人の標準ゲノム配列の特定を進める。また、共同研究やゲノム付随研究等の実施により、難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索を図るとともに、ゲノム情報をいかした革新的診断治療ガイドラインの策定に資する研究を推進する。さらに、ゲノム医療実現に向けた研究基盤の整備やゲノム医療提供体制の構築を図るための試行的・実証的な臨床研究を推進する。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- ・ 糖尿病などに関するリスク予測や予防、診断（層別化）や治療、薬剤の選択・最適化等に係るエビデンスの創出
- ・ 発がん予測診断、抗がん剤等の治療反応性や副作用の予測診断に係る臨床研究の開始
- ・ 認知症・感覚器系領域のゲノム医療に係る臨床研究の開始
- ・ 神経・筋難病等の革新的な診断・治療法の開発に係る臨床研究の開始

【平成29年度（2017年度）の主な成果】

1. 東北メディカル・メガバンク計画
バイオバンクの生体試料・情報分譲の対象範囲を2.3万人分に拡大し、12件の分譲を実施した。また、日本人全ゲノムリファレンスパネルや日本人基準ゲノム配列の新バージョンを公開し、ゲノム解析における基盤構築を推進した。
2. ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
大規模ゲノム解析による多因子疾患研究や長鎖シーケンス技術を用いた新規解析手法の確立のための基盤技術開発を行った。また、スパコンの高度化やバイオバンク横断検索システムの開発を推進した。
3. オーダーメイド医療の実現プログラム
事業の最終年度として、第2コホート（平成25年度～平成29年度）において38疾患を対象に累積約6.6万人（約16万症例）の検体と、それに紐づく臨床情報を収集した。この臨床情報を整備・データベース化することにより、今後のゲノム医療研究に有用な研究基盤を構築した。
4. ゲノム創薬基盤推進研究事業
「炎症性腸疾患におけるチオプリン不耐例を判別するNUDT15 R139C遺伝子多型検査キットの開発」において、遺伝子多型検査キットの開発を行い、平成29年4月に厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において早期導入品目として選定され、11月に承認申請を行った。（平成30年4月承認）
5. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
希少・難治性疾患等の4疾患領域を対象に検体収集及びゲノム解析を行い、得られたデータを疾患横断的に集約した臨床ゲノム情報統合データベースを一般公開した。

V. 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト②－1

ゲノム医療実現に向け、臨床情報への導出を目指したゲノム研究を強化するべく、事業で収集した試料・情報等を活用した研究や、国立高度専門医療研究センター、大学等との連携による共同研究等に取り組み、順調に進捗している。

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項 等) |
|--|-----------|----|---|----------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 糖尿病などに関するリスク予測や予防、診断(層別化)や治療、薬剤の選択・最適化等に係るエビデンスの創出 | — | A | <p>2型糖尿病のゲノムワイド関連解析において、日本人に特徴的な遺伝子変異が、インスリン分泌制御機構の異常原因である可能性を見出した。</p> <p>また、ゲノムワイド関連解析において、2型糖尿病の薬剤標的蛋白を変化させる遺伝子変異を発見した。</p> <p>糖尿病網膜症ではゲノムワイド関連解析(GWAS解析)において、発症に寄与すると考えられる感受性領域を同定し、追試中である。</p> <p>糖尿病腎症でもゲノムワイド関連解析において、発症に寄与すると考えられる感受性領域を同定し、追試中である。</p> <p>糖尿病網膜症や糖尿病腎症について350例の全ゲノムシーケンスを実施した。</p> | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

V. 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト②－2

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項 等) |
|--|-----------|----|---|----------------------|
| ・ 発がん予測診断、抗がん剤等の治療反応性や副作用の予測診断に係る臨床研究の開始 | — | A | 「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、平成30年度に開始されるがんゲノム医療の体制整備として、情報センターのプロトタイプ及び電子カルテシステムの構築を行った。 「ゲノム創薬基盤推進研究事業」では、炎症性腸疾患でのチオプリン不耐例を判別する遺伝子検査キットの開発において、臨床性能試験を終了し、承認申請を行った。 | |
| ・ 認知症・感覚器系領域のゲノム医療に係る臨床研究の開始 | — | A | 「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、難聴約3000症例に対してクリニカルシーケンスを実施し、新規原因遺伝子を同定した。また、クリニカルシーケンスの社会実装に向けて、企業とともに新規パネルの開発を開始した。 | |
| ・ 神経・筋難病等の革新的な診断・治療法の開発に係る臨床研究の開始 | — | A | 「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、H28年度から、希少・難病疾患約12300件のゲノム解析を行い、新規原因候補遺伝子を含む4000件の変異データと約1500件の確定診断を得た。得られた病的変異データは、同意範囲に基づき、事業内外の研究者から収集した基本的な臨床データとともに、統合データベースに登録した。 | |

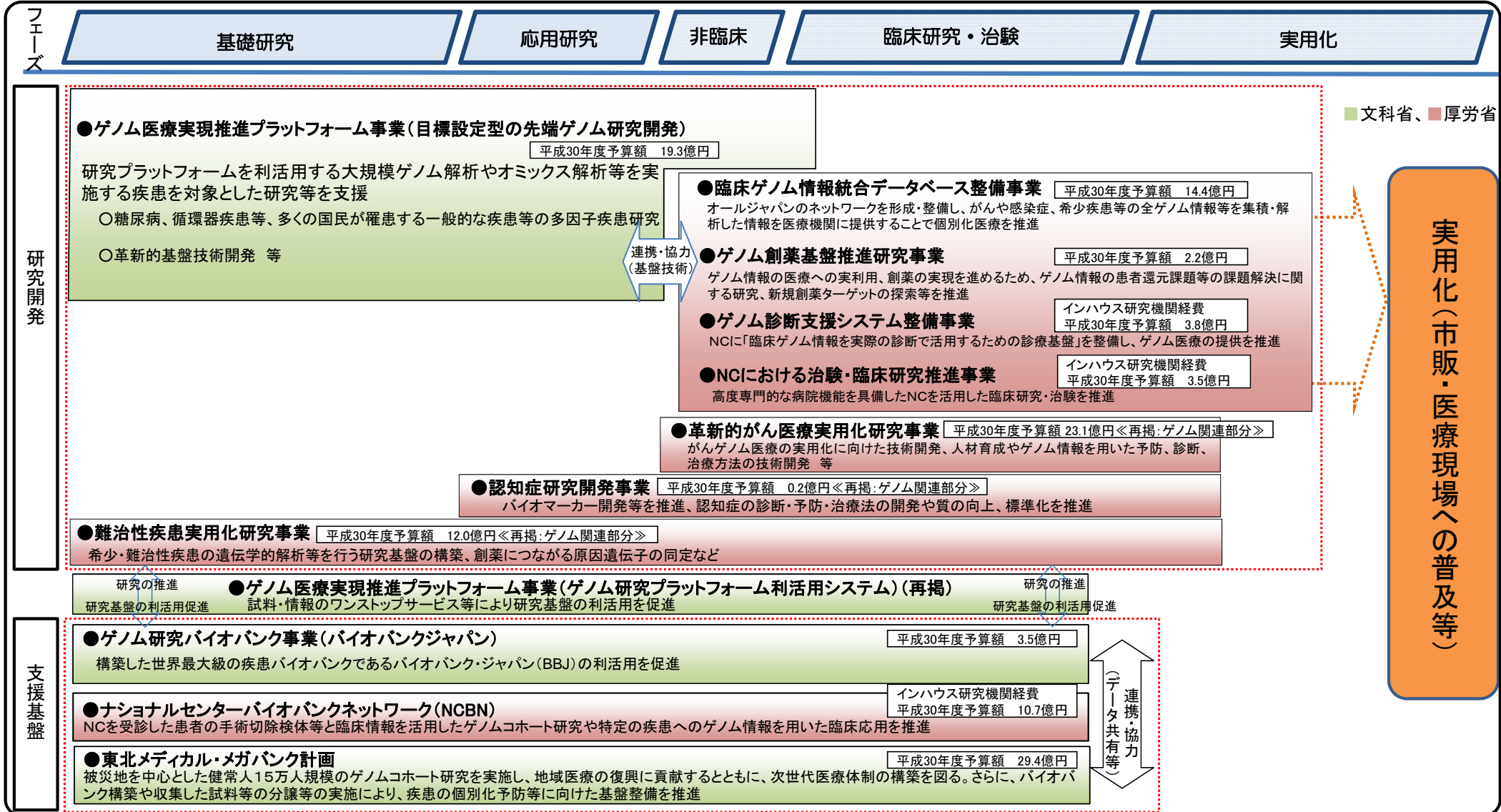
※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

V. 疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト<参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 104億円(一部再掲)

インハウス研究機関経費
平成30年度予算額 18億円

疾患及び健常者バイオバンクの構築と共にゲノム解析情報及び臨床情報等を含めたデータ解析を実施し、疾患及び薬剤関連遺伝子の同定・検証並びに日本人の標準ゲノム配列の特定を進める。また、共同研究等による難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索や、ゲノム情報をいかした診断治療ガイドラインの策定に資する研究やゲノム医療実現に向けた研究基盤の整備及び試行的・実証的な臨床研究を一体的に推進する。

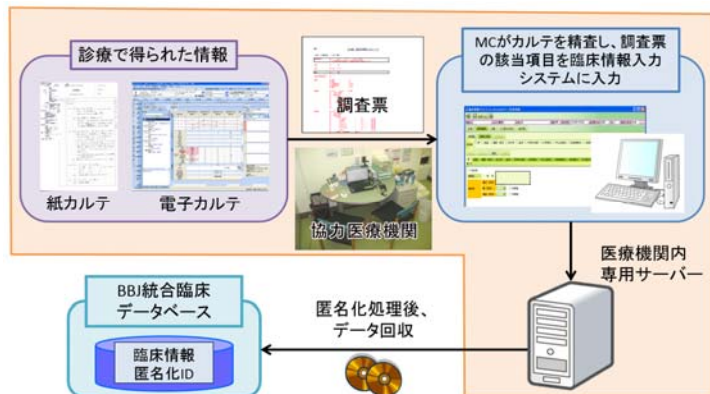


【2020年までの達成目標】

- 糖尿病などに関するリスク予測や予防、診断(層別化)や治療、薬剤の選択・最適化等に係るエビデンスの創出
- 認知症・感覚器系領域のゲノム医療に係る臨床研究の開始
- 発がん予測診断、抗がん剤等の治療反応性や副作用の予測診断に係る臨床研究の開始
- 神経・筋難病等の革新的な診断・治療法の開発に係る臨床研究の開始

3. 【収集した臨床情報の整備・データベース化によるゲノム医療研究基盤の構築（オーダーメイド医療の実現プログラム）】

本プログラムでは、統一フォーマットに基づいて患者の臨床情報を収集・管理しているが、収集された臨床情報にはデータの不整合や外れ値などが存在する。ゲノム医療研究に有用な基盤を構築するためには、臨床情報の整備・データベース化が必須。



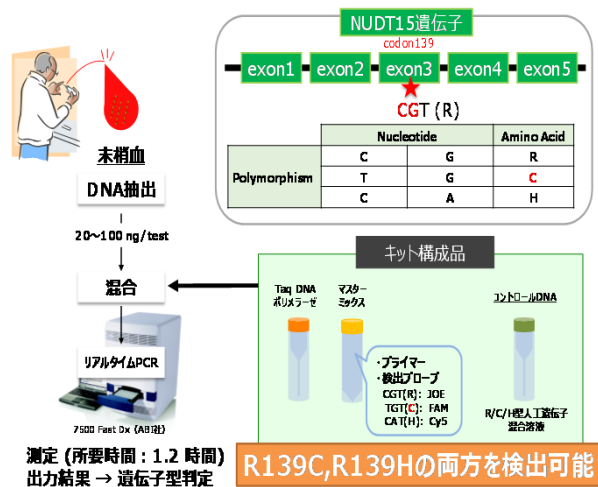
研究成果等

- 事業の最終年度として、第2コホート(平成25年度～平成29年度)において38疾患を対象に累積約6.6万人(約16万症例)の検体と、それに紐づく臨床情報を収集した。この臨床情報を整備・データベース化することにより、今後のゲノム医療研究に有用な研究基盤を構築した。

⇒国内ゲノム医療研究への貢献

4. 【炎症性腸疾患におけるチオプリン不耐例を判別するNUDT15 R139C遺伝子多型検査キットの開発（ゲノム創薬基盤推進研究事業）】

潰瘍性大腸炎等の難治性炎症性腸疾患の寛解維持に有用な薬剤であるチオプリン製剤は、アジア人特有の副作用(白血球減少、脱毛)を誘発する。そのため、副作用が判定できるキットの開発が必要



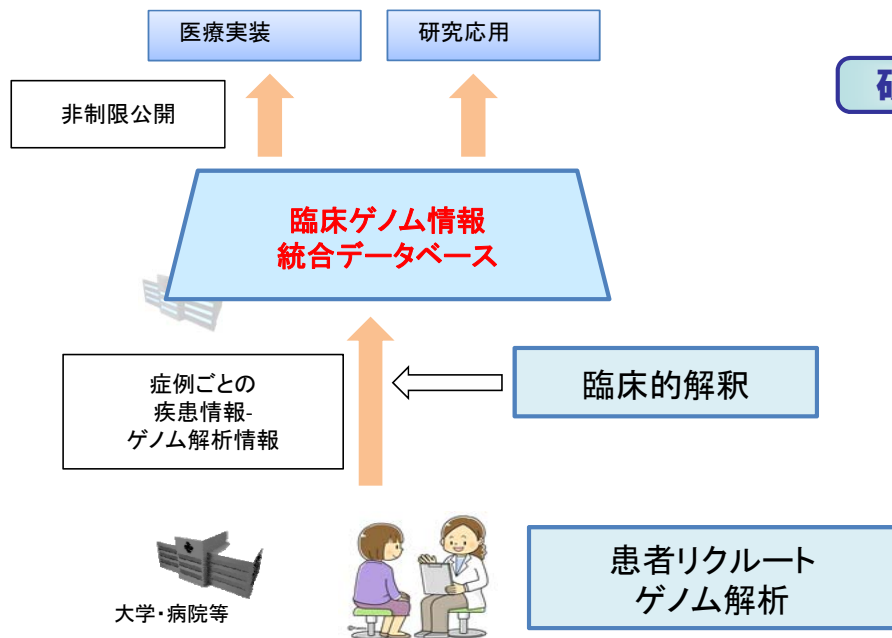
研究成果等

- 平成28年度9月の研究開始から、多施設共同研究(MENDEL study)により2000例を超える検体を収集し、遺伝子多型検査キットの開発を行い、平成29年4月、厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において早期導入品目として選定され、本年11月15日に承認申請を行い、さらに11月28日に厚生労働省から迅速処理通知を取得した。

⇒国内ゲノム医療の研究・社会実装に貢献

5. 【疾患横断的な臨床ゲノム情報の公開（臨床ゲノム情報統合データベース整備事業）】

日本人のゲノム配列は欧米人と異なるため、ゲノム医療の実現化には日本人における遺伝子変異・多型（遺伝子型）が疾患の発症（表現型）とどのように関連づけられるかを集積したデータベースが必要。



- 研究成果等**
- 平成30年度に開始されるがんゲノム医療の体制整備として、平成29年度第1回調整費を用いて情報センターのプロトタイプ・電子カルテシステムの構築を行った。
 - 希少・難治性疾患等の4疾患領域を対象に検体収集及びゲノム解析を行い、得られたデータを疾患横断的に集約した臨床ゲノム情報統合データベースを一般公開した。

⇒国内ゲノム医療の研究・社会実装に貢献

VI. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト①

がん対策推進基本計画(平成24年6月閣議決定)に基づき策定された「がん研究10か年戦略」(平成26年3月関係3大臣確認)を踏まえ、関係省の所管する研究関連事業の連携の下、がんの本態解明等に係る基礎研究から実用化に向けた研究まで一体的に推進する。

【統合プロジェクト】

我が国でリードすべき基礎研究の有望な成果を厳選し、実用化に向けた医薬品、医療機器を開発する研究を推進し、臨床研究及び治験へ導出すると共に、臨床・ゲノム情報基盤を整備しビッグデータを活用することによって個別化医療の実現、国際的な貢献を果たす。また、臨床研究及び治験で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元し、医薬品、医療機器の開発をはじめとするがん医療の実用化を加速する。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
- 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
- 小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加
- いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
- 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)

【平成29年度(2017年度)の主な成果】

1. 次世代がん医療創生研究事業
 - 腎臓がん細胞が分泌するエクソソームから早期診断に利用可能なバイオマーカーを同定し、血液診断キットの開発に向け企業導出した。
2. 革新的がん医療実用化研究事業
 - 動物体内での1細胞レベルのがん転移を全身・全臓器で網羅的に同定し、定量化する技術の開発に成功した。
 - 多発性骨髄腫において、活性型の構造を有するインテグリンβ7が特異的に高発現していることを発見し、がん免疫療法の一つであるCAR-T細胞療法の標的になり得ることを示した。
3. 若手育成枠で採択されている研究者を中心に第3回AMEDがん若手研究者ワークショップを開催し、事業の枠を超えて、若手研究者同士や、若手研究者と経験豊かな研究者との交流を促進した。さらに書面審査により選抜された若手研究者を海外研修へ派遣し海外研究者との交流を図った。
4. 文科省、厚労省事業の2事業合同企画として、企業向け成果発表会を、更に経産省事業を加えた4事業合同企画として市民向け成果発表会をそれぞれ開催した。企業向け成果発表会では研究代表者によるポスター発表を通じて、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトが支援するアカデミアシーズへの企業関係者の理解促進を図るとともに、企業ニーズを理解する機会をアカデミア研究者に提供した。市民向け成果発表会では、患者さんをはじめとした参加者を対象にしたリアルタイムの会場参加型アンケート等も取り入れ双方向のやりとりにより、がん研究をより身近に感じていただくことに成功した。

VI. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト②-1

健康・医療戦略で掲げた目標達成に向けて、平成26年3月に策定された「がん研究10か年戦略」に基づき、関係省庁の連携の下、基礎研究から実用化に向けた研究まで一体的に推進しており、概ね順調に進捗している。

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項 等) |
|---|-----------|----|---|----------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・ 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出 | 12種 | A | <ul style="list-style-type: none"> 高齢者食道癌に対するペプチドホルモン療法 進行・再発固形がんに対する免疫療法 悪性神経内分泌腫瘍に対する131I-MIBG内照射療法 肉腫の革新的医薬: 独自開発の増殖制御型アデノウイルス 非小細胞肺癌に対する新規ペプチドワクチン維持療法 小児急性リンパ性白血病に対する非ウイルスベクターを用いたキメラ抗原受容体T細胞療法 等 | |
| ・ 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出 | 21種 | A | <ul style="list-style-type: none"> 難治急性リンパ性白血病に対する多剤併用療法 胸腺癌、胸腺腫に対する抗PD-1抗体ニボルマブ(適応拡大) ALK融合遺伝子陽性のⅢ期非小細胞肺癌に対する集学的治療法の開発に関する研究 オリジナル抗原HSP105由来ペプチドワクチン 化学療法に対する抵抗性を克服することを目的とした希少がん(悪性胸膜中皮腫)治療薬 慢性骨髄性白血病に対する根治薬 悪性神経内分泌腫瘍に対する131I-MIBG内照射療法 肉腫の革新的医薬: 独自開発の増殖制御型アデノウイルス 非小細胞肺癌に対する新規ペプチドワクチン維持療法 小児急性リンパ性白血病に対する非ウイルスベクターを用いたキメラ抗原受容体T細胞療法 等 | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗: A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

VI. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト②-2

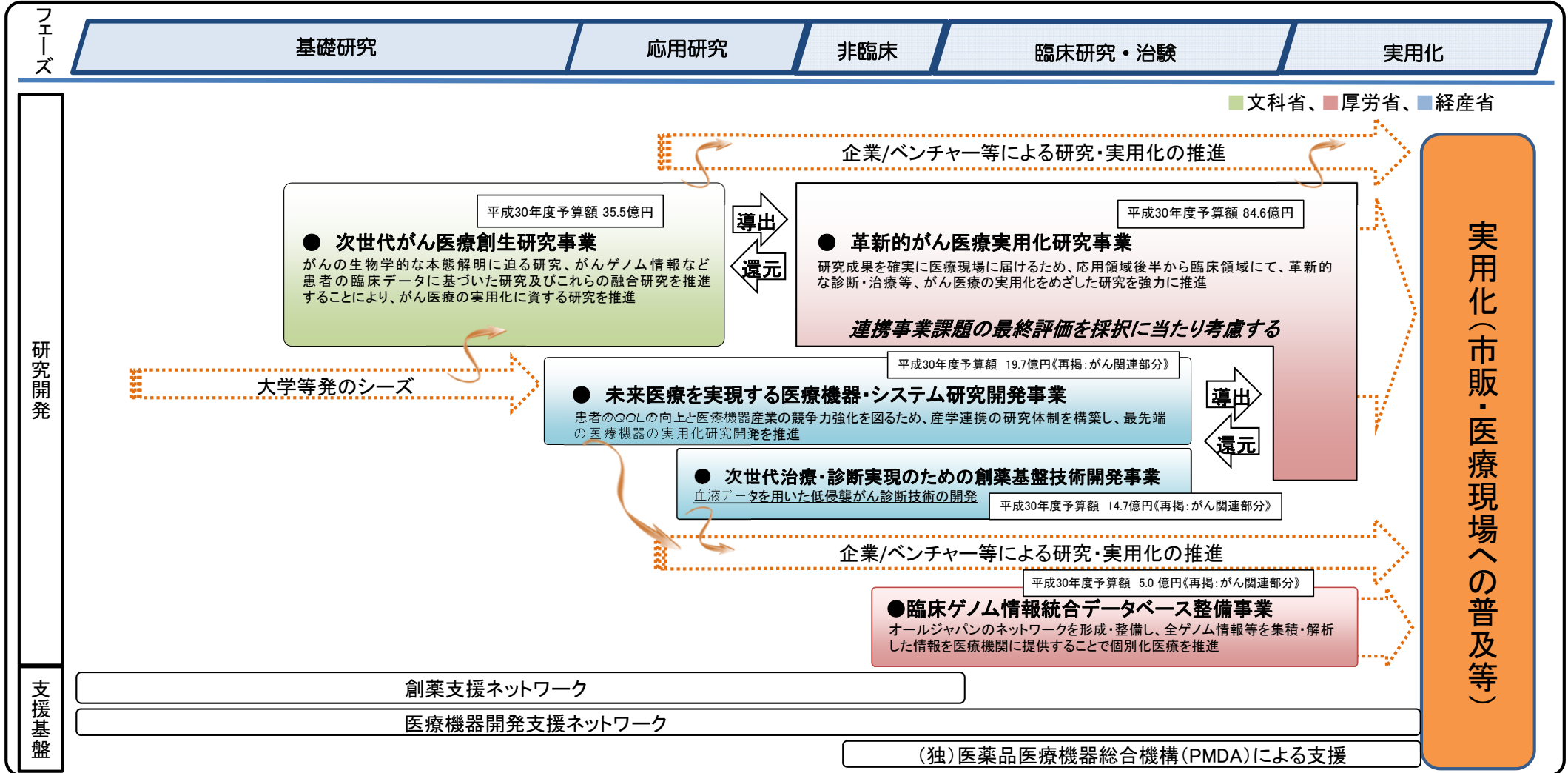
| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項等) |
|---|---------------------------|----|--|------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・ 小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加 | 0種 | N | 目標年度までの薬事承認、効能追加を目指し、医師主導治験等を計42課題、支援した。 | |
| ・ いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消 | 開発着手ラグ 37.5ヶ月 (H25) | A | 希少がん等に関して新規薬剤開発及び未承認薬の適応拡大を目指した臨床試験を実施した。 | |
| ・ 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成) | 1件 | A | 小児・高齢者のがん、希少がん等に関する標準治療確立に資する多施設共同臨床研究等を計50課題(小児がん14件、高齢者がん7件、難治がん12件、希少がん17件)実施し、ガイドライン1件(頭頸部がん診療ガイドライン2018)が作成された。これにより、腫瘍分類・外科手術・薬物療法等の診断・治療に関する最新のエビデンスが整理され、本邦における頭頸部がん治療の向上と均てん化に寄与した。 | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

VI. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト <参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 160億円(一部再掲)

基礎研究の有望な成果を厳選し、実用化に向けた医薬品・医療機器を開発する研究を推進し、臨床研究等へ導出する。また、臨床研究で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元し、医薬品・医療機器開発をはじめとするがん医療の実用化を「がん研究10か年戦略」に基づいて加速する。



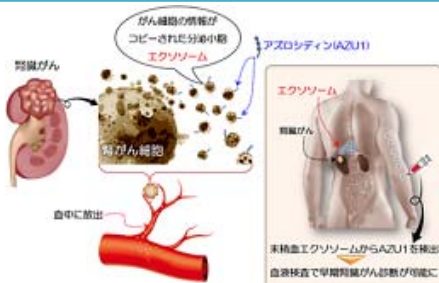
【2020年までの達成目標】

- 日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
- 小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
- 小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加
- いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
- 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)

VI. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト <参考2-①>

1. 血中を流れるナノサイズのがん細胞レプリカ「エクソソーム」から腎臓がん早期診断バイオマーカーを発見

実施機関: 公益財団法人 がん研究会



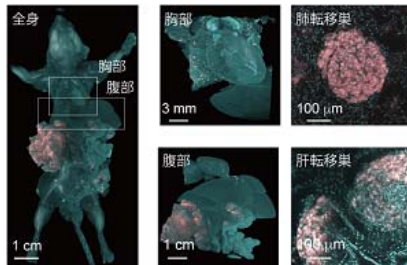
エクソソーム上のAZU1を測定することで、早期腎臓がんを血液から検出する

- 腎臓がん患者の腎臓組織から抽出されたエクソソームでアズロシディン(AZU1)タンパク質が著しく蓄積していることを発見した。血清エクソソームでは、ごく初期の腎臓がんでも健常者より高値でAZU1が検出されることを明らかにし、血液検査による腎臓がん早期診断バイオマーカーとして有用性が示された。
- これまで腎臓がんでは診断に使用可能な血液バイオマーカーが一つも発見されていなかったが、血液検査で今回発見したバイオマーカーを計測可能な診断法が実用化されれば、腎臓がんの早期発見率の向上とともに死亡数の大幅な減少が期待される。

2. 組織透明化による全身全細胞解析基盤の構築

—がん転移を一細胞ごとに見ることが可能に—

実施機関: 東京大学



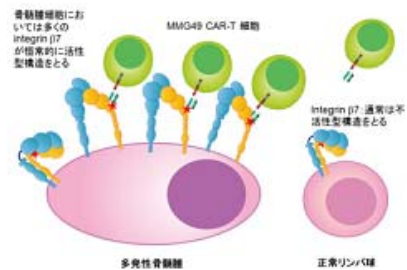
原発巣である腎臓から胸部・腹部への遠隔転移が1細胞レベルで観察される

- 動物体内での1細胞レベルのがん転移を全身・全臓器で網羅的に同定し、定量化する技術の開発に成功した。この技術を応用することで、がん細胞による初期の転移巣の形成機構を解明したり、抗がん剤の治療効果を臓器や個体レベルで検証したりすることが可能となった。
- 肺や肝臓への遠隔転移、腹膜播種が個体レベルで観察可能となり、がん転移のメカニズムの解析に極めて有用であることが示された。がん細胞が抗がん剤投与後も残存している様子を1細胞ごとに観察することにも成功し、がん再発に対してより有効な抗がん剤を開発することにも貢献すると期待される。

3. 多発性骨髄腫に対する新規「CAR-T細胞療法」を開発

—インテグリンβ7の活性型立体構造を標的とした免疫療法—

実施機関: 大阪大学



インテグリンβ7の活性型立体構造を標的としたCAR-T細胞療法

- 骨髄腫細胞ではインテグリンβ7タンパク質の多くが常時活性化した状態にあり、この活性型構造をとった時にのみ露出する抗原が骨髄腫特異的抗原となり得ることを発見し、それを標的としたCAR-T細胞が骨髄腫に対して著明な抗腫瘍効果を持つことが明らかになった。
- 本研究によって、骨髄腫に対する新しい免疫療法の開発に成功したのみならず、タンパク質自体ががん特異的でなくとも、タンパク質のがん特異的な“かたち”ががんの治療標的となり得るという新たな知見を提示した。今後、他の多くのがん種において同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待される。

VI. ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト <参考2-②>



第3回AMEDがん若手研究者ワークショップ

- 次世代がん医療創生研究事業、革新的がん医療実用化研究事業では、公募時に若手研究者育成枠を設けている。
- 若手研究者育成の一環として企画された本ワークショップでは、創薬研究においてニーズを意識した思考力を養うワークショップを体験することで、若手研究者の研究計画の質的向上や研究者としての総合的な能力の向上を目指すと共に、事業の垣根にとらわれず、基礎から臨床までの幅広い分野の研究者間の交流を図った。



平成29年度 ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト市民向け成果発表会

- 研究成果のみならず、がん研究の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的とし、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの4事業(文部科学省事業、厚生労働省事業、経済産業省事業)合同で、開催した。
- 研究者が各事業での代表的な研究成果等を解りやすく紹介するとともに、研究者と市民の直接の対話の場としてのポスター発表やリアルタイムで会場に対するアンケートを行う仕組みを取り入れ双方向でやりとりを行った。



平成29年度 ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト企業向け成果発表会

- 企業がアカデミアシーズの導入を検討する際に重視する点、アカデミアの研究者が企業導出を行うにあたってどのように考えているか等を事前にアンケート調査した。
- 研究代表者によるポスター発表を通じて、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトが支援するアカデミアシーズへの企業関係者の理解促進を図るとともに、企業ニーズを理解する機会をアカデミア研究者に提供した。また、研究者、事業運営担当者によるパネルディスカッションにより、有望なシーズを臨床現場に届けるまでのフェーズを更に加速するためにどのようにすればよいか、それぞれの立場の考え方などの意見交換を行った。

VII. 脳とこころの健康大国実現プロジェクト①

認知症やうつ病などの精神・神経疾患等の発症に関わる脳神経回路・機能の解明に向けた研究開発及び基盤整備を各省連携の下に強力に進めることにより、革新的診断・予防・治療法を確立し、精神・神経疾患等を克服する。

【統合プロジェクト】

脳全体の神経回路の構造・機能の解明やバイオマーカー開発に向けた研究開発及び基盤整備等を推進するとともに、認知症やうつ病などの精神・神経疾患等の発症メカニズム解明、診断法、適切な治療法の確立を目指す。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- ・認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの確立(臨床POC取得1件以上)
- ・日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始
- ・精神疾患の客観的診断法の確立(臨床POC取得4件以上、診療ガイドライン策定5件以上)
- ・精神疾患の適正な治療法の確立(臨床POC取得3件以上、診療ガイドライン策定5件以上)
- ・脳全体の神経回路の構造と活動に関するマップの完成

【平成29年度(2017年度)の主な成果】

1. 認知症研究開発事業

血液を用いたアルツハイマー病の簡便な早期診断法・治療効果測定法に資するバイオマーカー探索として、アミロイド β (A β)分子種間比、A β と前駆物質との比、A β 関連ペプチド、コレステロール代謝産物、エクソソーム等における標的分子同定や測定法開発、検証を開始・確立した(平成29年9月、平成30年2月)。

2. 障害者対策総合研究開発事業

統合失調症発症高リスク群において、左後頭葉の脳回の過形成を示すことを明らかにした(平成29年7月)。また早期精神病に対する診断・治療ガイダンスを作成した(平成29年8月)。

3. 脳科学研究戦略推進プログラム

新規イメージング技術を用いて、アルツハイマー病で蓄積するアミロイド β (A β)の脳内分布を一挙に可視化することに成功した(平成29年10月)。また、認知症関連遺伝子グラニューリンが不要な神経結合(シナプス)の除去を遅らせるとともに、必要なシナプスを強めることを明らかにした(平成30年2月)。

4. 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト

脳の深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システムAkaBLIを開発し、高等動物の高次脳機能を、より自然な状況で解析することを可能にした(平成30年2月)。

VII. 脳とこころの健康大国実現プロジェクト②

2020年までの達成目標に向け、臨床研究体制の整備や、臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服を目指した取組の開始により、疾患メカニズム解明から診断・治療法開発に至る順調な進捗が見られた

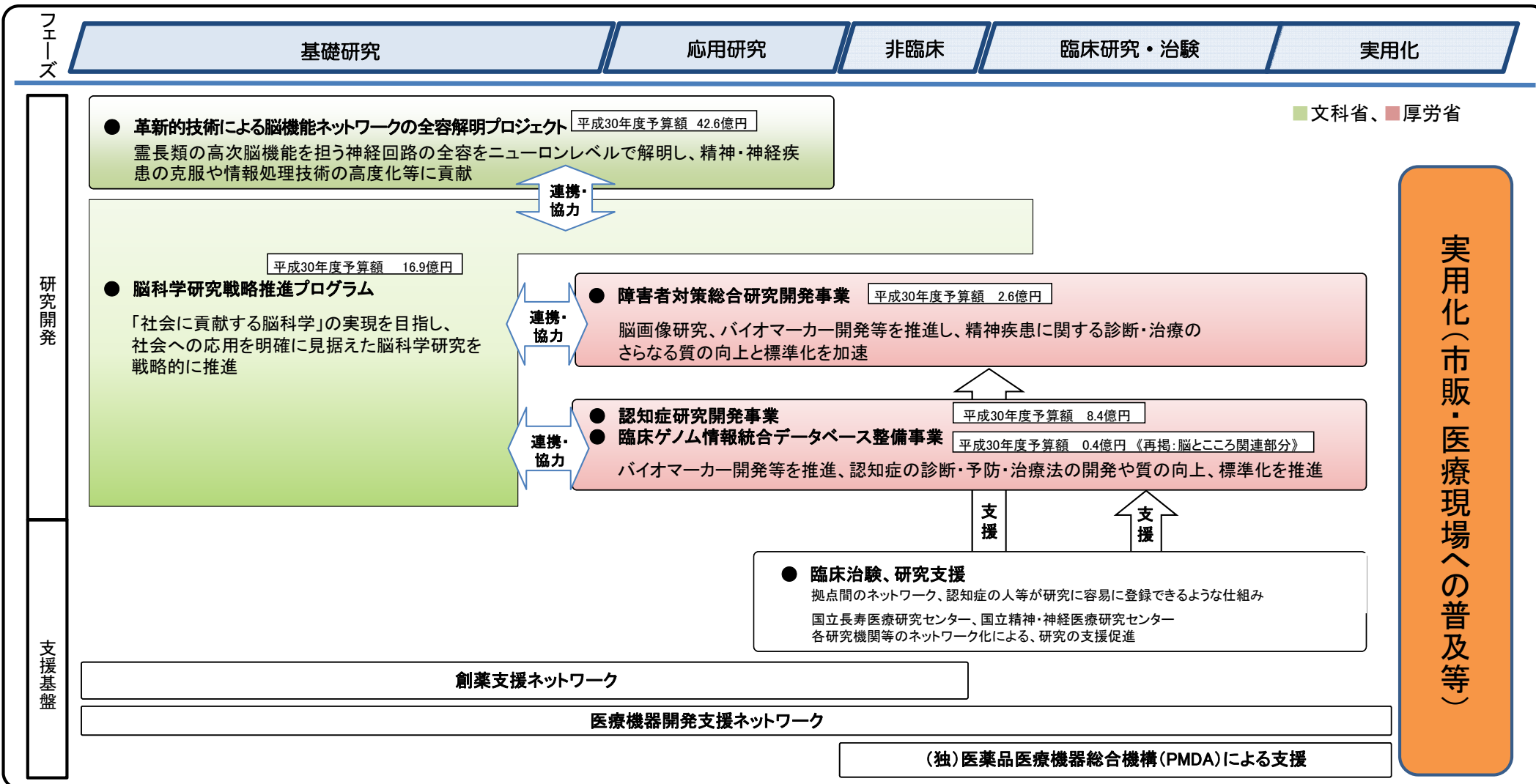
| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項 等) |
|---|-----------|----|--|----------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの確立(臨床POC取得1件以上) | — | A | 血液を用いたアルツハイマー病の簡便な早期診断法・治療効果測定法に資するバイオマーカー探索として、アミロイドβ(Aβ)分子種間比、Aβと前駆物質との比、Aβ関連ペプチド、コレステロール代謝産物、エクソソーム等における標的分子同定や測定法開発、検証を開始・確立した(平成29年9月、平成30年2月)。 新規イメージング技術を用いて、アルツハイマー病で蓄積するアミロイドβの脳内分布を一挙に可視化することに成功した(平成29年10月)。 | |
| ・日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始 | — | A | 臨床治験にスムーズに登録できるよう認知症の人等(前臨床期、MCI、軽度・中等度・進行期)の全国的な情報登録・追跡システムであるオレンジレジストリを本格稼働し、健常者4,765名、前臨床期4,491名、MCI854名(平成29年12月現在)の登録が進んだ。 認知症関連遺伝子グラニューリンが不要な神経結合(シナプス)の除去を遅らせるとともに、必要なシナプスを強めることを明らかにした(平成30年2月)。 | |
| ・精神疾患の客観的診断法の確立(臨床POC取得4件以上、診療ガイドライン策定5件以上) | ガイドライン2件 | A | 統合失調症発症の最大のリスクである22q11.2欠失領域に存在するRTN4R遺伝子内に、統合失調症病態に強い関連を示すアミノ酸配列変異が存在することを同定した(平成29年8月)。 統合失調症発症高リスク群において、左後頭葉の脳回の過形成を示すことを明らかにするとともに(平成29年7月)、早期精神病に対する診断・治療ガイダンスを作成した(平成29年8月)。 | |
| ・精神疾患の適正な治療法の確立(臨床POC取得3件以上、診療ガイドライン策定5件以上) | ガイドライン2件 | A | 脳発達期において不飽和脂肪酸欠乏が核内受容体を介して精神疾患発症リスク増大に関与する可能性及び、核内受容体作動薬が統合失調症の新しい治療薬になる可能性を示した(平成29年9月)。 早期精神病に対する診断・治療ガイダンスを作成した(平成29年8月)。 | |
| ・脳全体の神経回路の構造と活動に関するマップの完成 | — | A | 超高磁場MRIを用いて、高精細なマーモセット脳画像データを取得するとともに、構造マップの公開コンテンツの環境整備を実施した。また、マーモセットの複数の脳領域における神経回路データを収集し、3DレーザーマップとDTI(拡散テンソル画像)データそれぞれの神経回路との相同性を評価した。機能マップ作成のために、fMRIを用いて眼球運動制御に関わる脳領域を特定するとともに、脳内視鏡により脳深部の神経細胞の活動を計測した。 | |

※「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

VII. 脳とこころの健康大国実現プロジェクト<参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 71億円(一部再掲)

脳全体の神経回路の構造・機能の解明やバイオマーカー開発に向けた研究開発及び基盤整備等を推進するとともに、認知症やうつ病などの精神・神経疾患等の発症メカニズム解明、診断法、適切な治療法の確立を目指す。

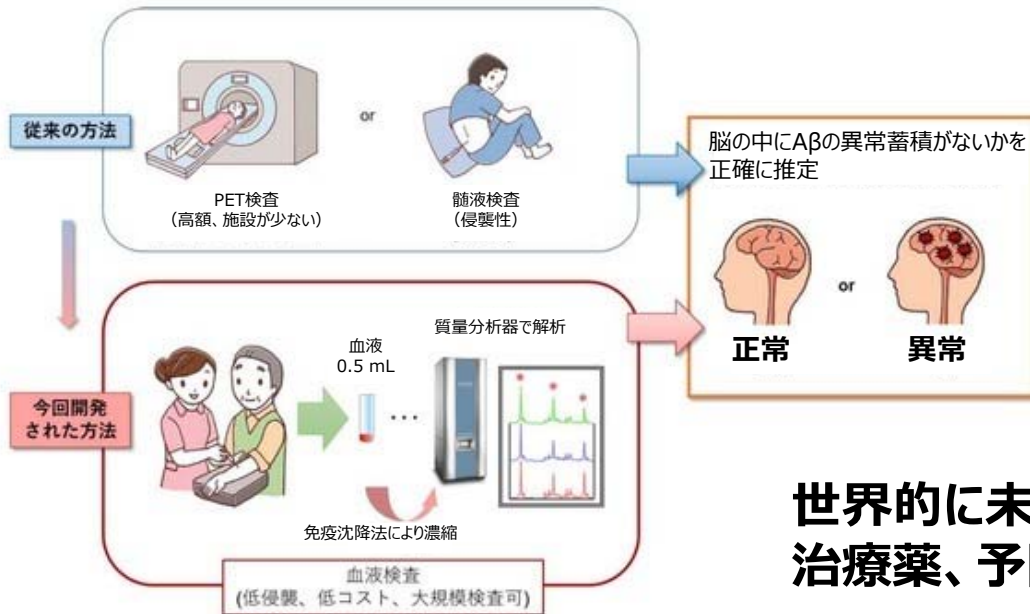


【2020年までの達成目標】

- 認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの確立(臨床POC取得1件以上)
- 日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始
- 精神疾患の客観的診断法の確立(臨床POC取得4件以上、診療ガイドライン策定5件以上)
- 精神疾患の適正な治療法の確立(臨床POC取得3件以上、診療ガイドライン策定5件以上)
- 脳全体の神経回路の構造と活動に関するマップの完成

**アルツハイマー病変の早期検出法を血液検査で確立
-アルツハイマー病治療薬、予防薬開発の加速に貢献が期待-**

● **新規測定法と従来法との比較**



- ◆現在用いられている脳脊髄液やPETイメージングの検査に匹敵する極めて高い精度のアルツハイマー病変（アミロイドβ（Aβ）蓄積）検出法を確立
- ◆採取が容易な血液（僅か0.5 mL）でアルツハイマー病変を早期に正確に検出することが可能
- ◆アルツハイマー病の迅速かつ高精度・高感度な診断法開発に応用可能

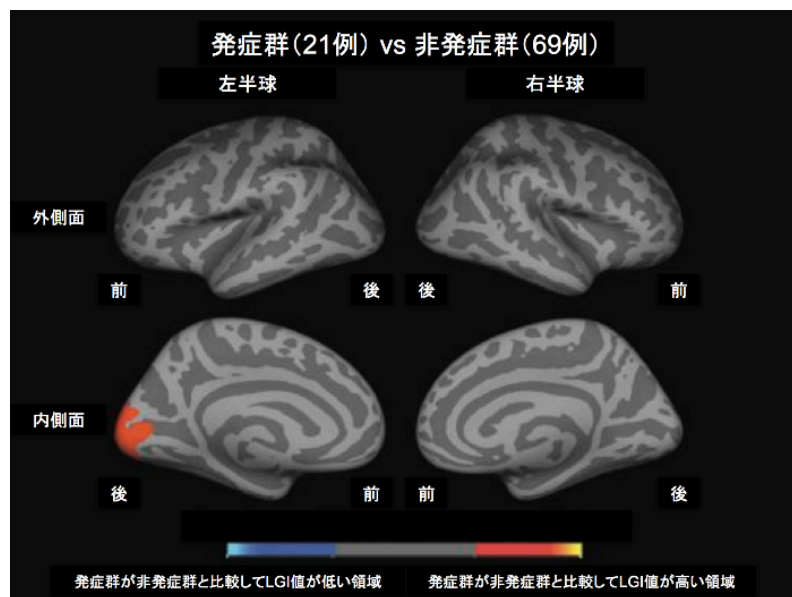
世界的に未だ成功していないアルツハイマー病の根本的な治療薬、予防薬開発に大きく貢献するものと期待

(出典) 国立長寿医療研究センター・島津製作所HP

(注) アミロイドβ：
40個前後のアミノ酸からなる小さなペプチドで通常は水に溶けていますが、アルツハイマー病患者脳においては異常凝集し、老人斑として蓄積しています。家族性アルツハイマー病原因遺伝子変異はほぼ全てアミロイドβの産生量や凝集性を増加させること、一方で認知機能が正常な高齢長寿者において見出された遺伝子変異では産生量が低下することなどから、その脳内濃度の上昇がアルツハイマー病発症を引き起こすことが示唆されています。

後頭葉の脳回形成の変化が統合失調症発症を予測することを解明

- 発症高リスク群の中で発症群と非発症群間のLGI値*2の比較



発症高リスク群のうち、のちに統合失調症などを発症した発症群（左）では、発症しなかった非発症群（右）と比較して、左後頭領域のLGI値が増加

- ◆ 典型的な統合失調症の症状を発症する前段階と考えられる症例（発症高リスク群：At-Risk Mental State (ARMS) *1）を対象に、磁気共鳴画像（MRI）を用いて、大脳皮質の脳回形成（大脳皮質表面の入りくみ具合）を精査
- ◆ 発症高リスク群で検出される広範囲な大脳皮質領域における脳回過形成が、胎生期の神経発達の変化を示唆
- ◆ さらに発症高リスク群のうち、のちに統合失調症などを発症した群における、左後頭皮質の脳回過形成を発見

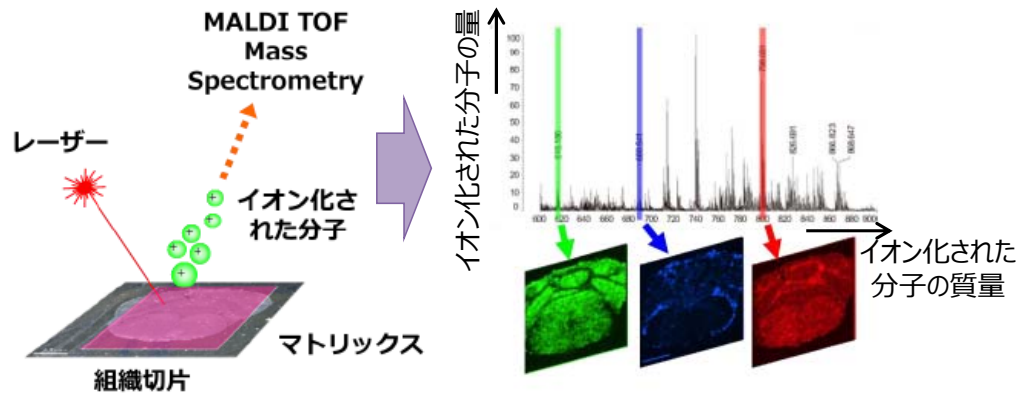
統合失調症の発症メカニズムの解明、および発症高リスク群における発症を予測するための客観的補助診断法の開発に寄与できる可能性

（*1）At-Risk Mental State : ARMS : 統合失調症に比較して、より軽度の症状や短期間の症状を示し、典型的な統合失調症の症状を発症する前段階が疑われる状態。実際に統合失調症等を発症するのは約30%である。

（*2）局所脳回指数（Local Gyrification Index: LGI）：大脳皮質表面の構造の入り組み具合の程度を示す指標。三次元MRI画像を用いて、脳溝まで入り込んだ内側の脳表面積を、脳回の表面を覆う外側の脳表面積で割ることにより算出される。

アルツハイマー病脳に蓄積するアミロイドβの網羅的解析に成功

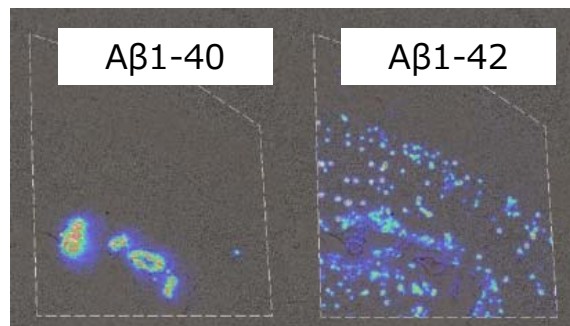
● 質量分析と組織病理学研究を統合したイメージングマスマスペクトロメトリー (IMS) の開発



◆ 独自開発したIMS技術により、アルツハイマー病や脳アミロイド血管症の患者の脳に存在するアミロイドβ (Aβ) ペプチドの分布を、網羅的に解析することに成功

◆ 1 アミノ酸ずつ長さの異なるAβペプチドの脳内分布を一挙に解明するとともに、これまでに未発見であったAβ1-41を新たに同定

● Aβペプチドの脳内局在



アルツハイマー病の超早期の診断や治療に役立つバイオマーカーの新規開発に期待

(注) アミロイドβ :

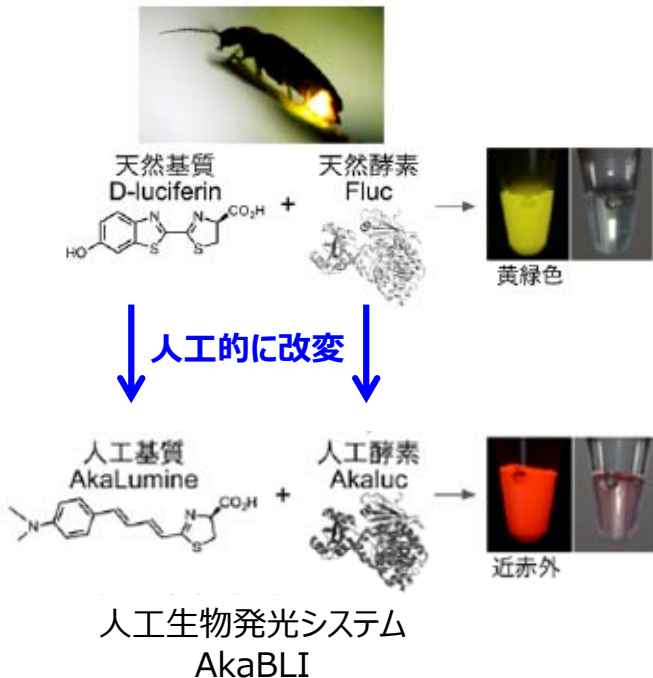
40個前後のアミノ酸からなる小さなペプチドで通常は水に溶けていますが、アルツハイマー病患者脳においては異常凝集し、老人斑として蓄積しています。家族性アルツハイマー病原因遺伝子変異はほぼ全てアミロイドβの産生量や凝集性を増加させること、一方で認知機能が正常な高齢長寿者において見出された遺伝子変異では産生量が低下することなどから、その脳内濃度の上昇がアルツハイマー病発症を引き起こすことが示唆されています。

VII. 脳とこころの健康大国実現プロジェクト<参考2-④>

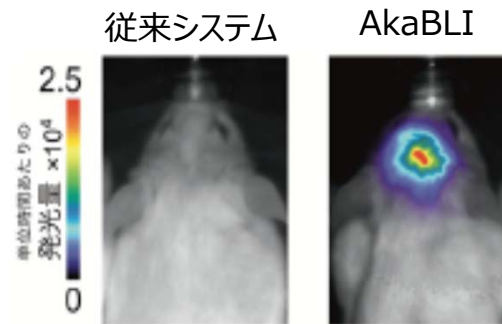
<革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト>

脳の深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システムAkaBLI

● 人工生物発光システム AkaBLIの開発



● マウスにおける発光シグナルの比較



◆ ホタルが産生する化合物（基質）とタンパク質（酵素）をベースに新規の人工生物発光システムAkaBLIを開発し、生きた動物個体深部からの発光シグナル検出能が飛躍的に向上

◆ AkaBLIを使用することで、マウス・マーモセットの脳の特定神経細胞からの発光を、無麻酔かつ自由行動の状態で非侵襲的に可視化することに成功

◆ 注目する神経回路を遺伝的にAkalucで標識することで、その活性化の非侵襲的かつ包括的なモニタリングが可能

高等動物の高次脳機能を、より自然な状況で解析することが可能

Ⅷ. 新興・再興感染症制御プロジェクト①

新型インフルエンザなどの感染症から国民及び世界の人々を守るため、感染症に関する国内外での研究を各省連携して推進するとともに、その成果をより効率的・効果的に治療薬・診断薬・ワクチンの開発等につなげることで、感染症対策を強化する。

【統合プロジェクト】

国内外の様々な病原体に関する疫学的調査及び基盤的研究並びに予防接種の有効性及び安全性の向上に資する研究を実施し、感染症対策並びに診断薬、治療薬及びワクチン開発を一体的に推進する。

国内外の病原体に関する全ゲノムデータベースを構築することで、病原体情報の共有、感染症の国際的なリスクアセスメント、感染症流行時の迅速な対応、新たな診断薬・治療薬・ワクチンのシーズの開発を実施する。

若手の感染症研究者の研修プログラムを実施する。

結核に関する研究を推進する。

2020年の東京オリンピックに向け、研究を促進する。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- ・得られた病原体（インフルエンザ、デング熱、下痢症感染症、薬剤耐性菌）の全ゲノムデータベース等を基にした、薬剤ターゲット部位の特定及び新たな迅速診断法等の開発・実用化
- ・ノロウイルスワクチン及び経鼻インフルエンザワクチンに関する臨床研究及び治験の実施並びに薬事承認の申請

【2030年までの達成目標】

- ・新たなワクチンの開発
- ・新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発
- ・WHO、諸外国と連携したポリオ、麻疹などの感染症の根絶・排除の達成（結核については2050年までの達成目標）

【平成29年度（2017年度）の主な成果】

1. 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
 - ・トキソプラズマなど病原体に対する免疫反応に重要な因子を同定した。本因子はGate-16（ゲート16）と呼ばれる宿主分子であり、Gate-16がインターフェロンガンマ依存的な抗病原体免疫反応を著しく効率アップすることを発見した（平成29年6月）。
 - ・ダニ媒介性脳炎ウイルスの遺伝子RNAが神経細胞の樹状突起内を新規のメカニズムで移動し、中枢神経症状の発症に影響していることを解明した（平成29年8月）。
 - ・中国の患者から分離された高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの特性を解明した。本ウイルスが、哺乳類間で飛沫感染すること及び哺乳類に対して致死的な感染を引き起こすことを明らかにした（平成29年10月）。
2. 感染症研究国際展開戦略プログラム
 - ・世界的問題となっている薬剤耐性菌問題において特に重要視されているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）を迅速簡便に検出する方法を開発した（平成29年6月）。
 - ・ベトナムDak Lak省地域におけるジカ熱の流行とジカウイルス感染による小頭症の関連性を確認した（平成29年7月）。
 - ・放線菌／糸状菌培養抽出物ライブラリーのスクリーニングを実施し、多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核薬候補物質を発見した（平成29年8月）。
3. 感染症研究革新イニシアティブ
 - ・麻疹ウイルスがヒトに感染する際に必須のウイルス膜融合蛋白質の構造を世界で初めて解明し、さらに、ウイルス膜融合蛋白質と阻害剤が結合した状態を原子レベルの分解能で可視化することに成功した（平成30年2月）。

VIII. 新興・再興感染症制御プロジェクト②－1

様々な新興・再興感染症に対する治療薬・ワクチンについて、非臨床試験や臨床試験をすでに実施しており、実用化が近づいている。また、診断薬について、既にジカウイルスの迅速診断法の承認申請を行ったなど達成目標に向け順調に進捗している。

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進 捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意 事項等) |
|---|-----------|--------|---|----------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・得られた病原体(インフルエンザ・デング熱・下痢症感染症・薬剤耐性菌)の全ゲノムデータベース等を基に、薬剤ターゲット部位の特定及び新たな迅速診断法等の開発・実用化 | — | A | <p>国立感染症研究所の研究者及び北海道大学・大阪大学他の研究者が研究開発代表者となって、引き続き構築したゲノムデータベース(インフルエンザ、デング熱、下痢症感染症、薬剤耐性菌)の拡充を図った。</p> <p>また、これら薬剤耐性菌のデータを利用して、感染予防対策等に有用なCRE(カルバペネム耐性腸内細菌科細菌)迅速検出キットを開発した。(平成30年3月時点)。</p> <p>ジカウイルスについては、ゲノム情報等を元にした迅速診断法(RT-LAMP法)の海外流行地における臨床性能試験を完了し、国内薬事承認申請を行った(平成30年3月時点)。</p> | |
| ・ノロウイルスワクチン及び経鼻インフルエンザワクチンに関する非臨床試験・臨床試験の実施及び薬事承認の申請 | — | A | <p>ノロウイルスワクチンについては、ワクチンシーズの企業導出が調整中であり、また新たな次世代ワクチンシーズの開発研究も開始した(平成30年3月時点)。</p> <p>経鼻インフルエンザワクチンについては、平成28年度中に企業導出を達成し、現在、企業治験(第II相)に進んでいる(平成30年3月時点)。</p> | |
| 【2030年までの達成目標】 | | | | |
| ・新たなワクチンの開発 | — | A | <p>エボラウイルスワクチンについて、候補ワクチンの製造を開始し、非臨床試験の開始に向けた準備を行った(平成30年3月時点)。</p> <p>ジカウイルスワクチンならびに新規インフルエンザワクチンについては、企業と研究機関等と連携し、ワクチンシーズの選定及び非臨床試験の一部を開始した(平成30年3月時点)。</p> | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

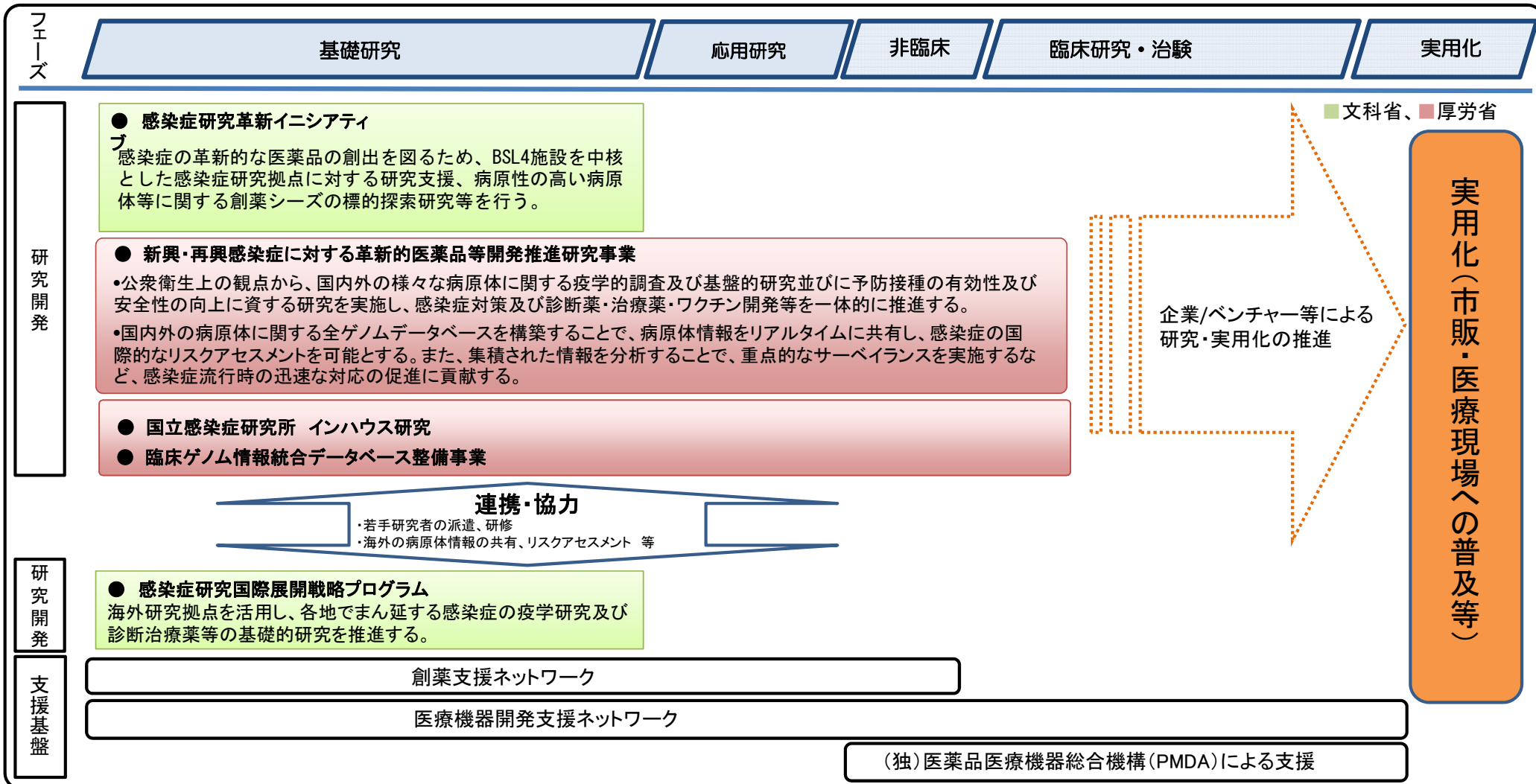
VIII. 新興・再興感染症制御プロジェクト②ー1

| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項等) |
|--|-----------|----|---|------------------|
| 【2030年までの達成目標】 | | | | |
| ・新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発 | — | N | <p>全ての血清型の Dengue ウイルスについて、ウイルス増殖阻害効果を示す候補化合物の取得に成功した(平成30年3月時点)。</p> <p>カルバペネム耐性菌に対する抗菌薬候補物質に関して、化合物の分子構造の修飾改変による阻害効果の改善を図った(平成30年3月時点)。</p> <p>結核の新たな抗菌薬開発については、天然抽出物のスクリーニングを進め、多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核薬候補物質を発見した(平成30年3月時点)。</p> | |
| ・WHO、諸外国と連携したポリオ、麻疹等の感染症の根絶・排除の達成(結核については2050年までの達成目標) | — | A | <p>ポリオの根絶に資する研究の一環として、企業と研究機関等が連携することによって、ワクチン量を低減可能な新規デバイス(マイクロニードル)を利用した、貼るポリオワクチンの開発支援を開始し、本デバイスの試作品を完成した(平成30年3月時点)。</p> <p>結核低まん延化に資する研究の一環としては、結核DNAワクチンについて非臨床試験を完了し、国立病院機構を中心とした医師主導治験の実施に向けた準備を開始した(平成30年3月時点)。</p> <p>平成29年度までに質・規模ともに世界的に類をみない優位性の高い結核菌ゲノムデータベース(GReAT)を構築し、平成29年度は国内外の多剤耐性結核を含む結核菌について薬剤感受性等の情報を含む全ゲノム配列情報の登録を行った(平成30年3月時点)。</p> | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗：A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

VIII. 新興・再興感染症制御プロジェクト<参考1>

新型インフルエンザ等の感染症から国民及び世界の人々を守るため、感染症に関する国内外での研究を推進するとともに、その成果をより効率的・効果的に治療薬・診断薬・ワクチンの開発等につなげることで、感染症対策を強化する。



【2020年までの達成目標】

- 得られた病原体(インフルエンザ・デング熱・下痢症感染症・薬剤耐性菌)の全ゲノムデータベース等を基にした、薬剤ターゲット部位の特定及び新たな迅速診断法等の開発・実用化
- ノロウイルスワクチン及び経鼻インフルエンザワクチンに関する臨床試験及び治験の実施及び薬事承認の申請

【2030年までの達成目標】

- 新たなワクチンの開発
- 新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発
- WHO、諸外国と連携したポリオ、麻疹等の感染症の根絶・排除の達成(結核については2050年までの達成目標)

Ⅷ. 新興・再興感染症制御プロジェクト <参考2-①>

1. トキソプラズマ症におけるヒト免疫反応に関する研究

研究概要

- トキソプラズマなど病原体に対する免疫反応に重要な因子を同定した。本因子ate-16(ゲート16)と呼ばれる宿主分子であり、Gate-16がインターフェロンガンマ依存的な抗病原体免疫反応を著しく効率アップすることを発見した。今後Gate-16の活性を人為的に制御することで、トキソプラズマ症やサルモネラの食中毒の発病を食い止める新規の治療・予防戦略を提供できることが期待される(Nat. Immunol., 18, 8:899-910 2017)。

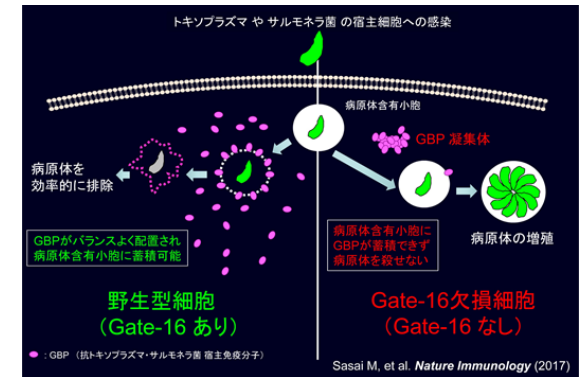


図. 宿主細胞内におけるGate-16の病原体排除反応

2. ダニ媒介性脳炎ウイルスの新たな発症メカニズムに関する研究

研究概要

- ダニ媒介性脳炎ウイルスの遺伝子RNAが神経細胞の樹状突起内を新規のメカニズムで移動し、中枢神経症状の発症に影響していることを解明した。このウイルス遺伝子RNA輸送機構を応用し、樹状突起内RNA輸送の障害による中枢神経疾患を治療するための新規ウイルスベクター開発が期待される(PNAS, 114, 37:9960-9965 2017)。

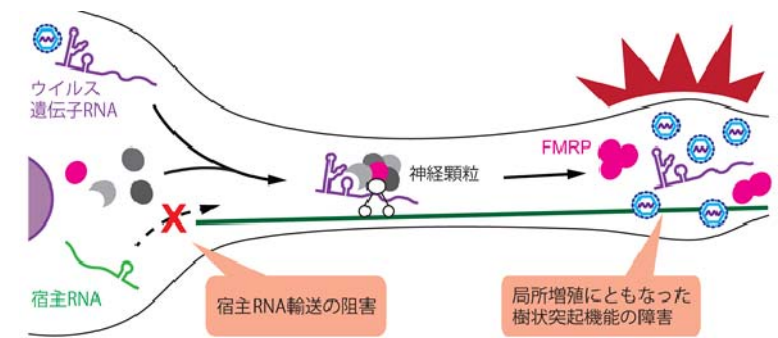


図. 新規のウイルス神経細胞内増殖および病態モデル

3. 高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの特性に関する研究

研究概要

- 中国の患者から分離された高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの特性を解明した。本ウイルスが、哺乳類間で飛沫感染すること及び哺乳類に対して致死的な感染を引き起こすことを明らかにした。この研究によって、本ウイルスに由来するインフルエンザ・パンデミックへの対策が大きく進展することが期待される(Cell Host & Microbe, 22, 5:615-626 2017)。

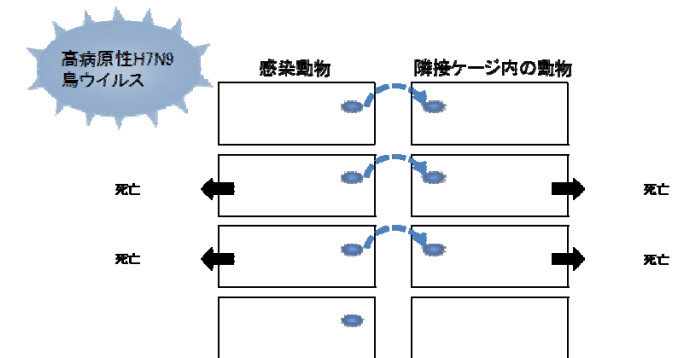
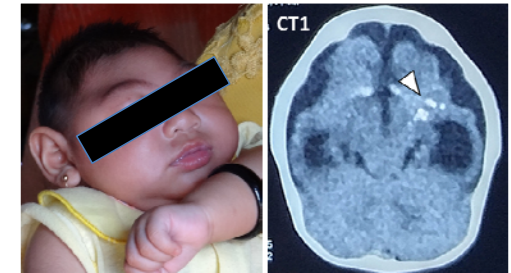


図. フェレットを用いたウイルス感伝播実験

4. ベトナムにおけるジカ熱の流行とジカウイルス感染による小頭症の関連性を確認

研究概要

- 2016年3月にベトナム南部におけるジカウイルス感染症の流行を確認し、10月にはベトナム中央高地のDak Lak省で見つかった新生児の小頭症例が血清学的診断結果から東南アジアで最初のジカウイルス感染による小頭症であることを証明した。(The Lancet Infectious Diseases, 2017 Aug;17(8):805-806.)



脳組織細胞石灰沈着

5. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の分子疫学研究

研究概要

- タイ、ミャンマーを中心にCRE菌株を収集し、全ゲノム塩基配列を解読し、DDBJを利用したCREゲノムデータベースに約500株分のデータを登録した。さらにCREサーベイランスや感染予防対策に有用なCRE迅速検出キットとCRE選択培地を開発した。(Antimicrob Agents Chemother.. 2017 May 24;61(6). pii: e00067-17. doi: 10.1128/AAC.00067-17.)

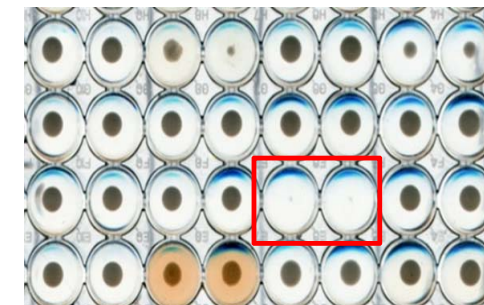
| 菌株名 | MLST | カルバペナーゼ (NDM型) | プラスミド replicon 型 | | | | |
|------|------|----------------|------------------|-------|---------------------|--------------------|--------|
| | | | IncFII | IncX3 | IncA/C ₂ | Multireplicon IncF | Others |
| M110 | 410 | NDM-7 | ■ | ■ | | FIA-FIB-Q1 | |
| M107 | 410 | NDM-5 | ■ | ■ | | FIA-FIB-Q1 | |
| M217 | 167 | NDM-5 | ■ | ■ | | | I1 |
| M213 | 101 | NDM-4 | ■ | ■ | | FIA-FIB-FII | I1 R-Y |
| M216 | 101 | NDM-4 | ■ | ■ | | FIA-FIB-FII | I1 |
| M214 | 354 | NDM-1, 5 | ■ | ■ | ■ | FIA-FIB-FII-Q1 | |
| M105 | 405 | NDM-5 | ■ | ■ | | FIA-FIB-Q1 | |
| M109 | 405 | NDM-4 | ■ | ■ | | FIA-FIB-Q1 | |

各色のブロックは異なる薬剤耐性遺伝子を示す。

6. 新規抗結核薬候補物質を発見

研究概要

- 北里生命科学研究所のライブラリーを用いて放線菌／糸状菌培養抽出物ライブラリーのスクリーニングを実施し、多剤耐性結核菌にも有効な新規抗結核薬候補物質を発見した。今後、動物実験を経て実用化を目差す。



新規化合物が結核菌の増殖を抑制

IX. 難病克服プロジェクト①

難病の克服を目指すため、患者数が希少ゆえに研究が進まない分野において、各省が連携して全ての研究プロセスで切れ目ない援助を行うことで、難病の病態を解明するとともに、効果的な新規治療薬の開発、既存薬剤の適応拡大等を一体的に推進する。

【統合プロジェクト】

難病の克服を目指すため、治療法の開発に結びつくような新しい疾患の病因や病態解明を行う研究、医薬品、医療機器等の実用化を視野に入れた画期的な診断法や治療法及び予防法の開発を目指す研究を推進するとともに、未診断疾患に対する全国規模の診断体制を構築するための研究を推進する。

また、疾患特異的iPS細胞を用いて疾患の発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等を推進することにより、iPS細胞等研究の成果を速やかに社会に還元することを目指す。

【達成目標】

【2020年までの達成目標】

- ・ 新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成（ALS、遠位型ミオパチー等）
- ・ 欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始
- ・ 未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見を5件以上達成

【平成29年度（2017年度）の主な成果】

1. 難病の病態解明
 - ・ 「オミックス解析に基づく希少難治性神経疾患の病態解明」: 家族性のてんかんについて、3つの原因遺伝子で、いずれの場合も、イントロン領域に存在する、TTTCAという繰り返し配列の異常伸長が、発症原因となっていることを解明した。
2. その他特筆すべき事例
 - ・ 「内転性痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の効果に関する研究」: 先駆け審査指定制度の対象に指定された開発品目の治験を実施し、2017年12月に製造販売承認を取得した。本製品は、先駆け審査指定制度における最初の承認品目となった。
 - ・ 「HAMに対する日本発の革新的治療となる抗CCR4抗体の実用化研究」: HTLV-1関連脊髄症(HAM)の患者を対象とした抗CCR4抗体(モガムリズマブ)の医師主導治験(第1/2a相試験)を実施し、抗CCR4抗体がHAMの病因となるHTLV-1感染細胞を劇的に減少させる効果を発揮し、脊髄での炎症レベルを改善させることを世界で初めて示した。

IX. 難病克服プロジェクト②

国際共同臨床研究及び治験、新規原因遺伝子又は新規疾患の発見については、いずれも2020年までの目標を達成した。薬事承認については2020年に向け、順調に進捗している。

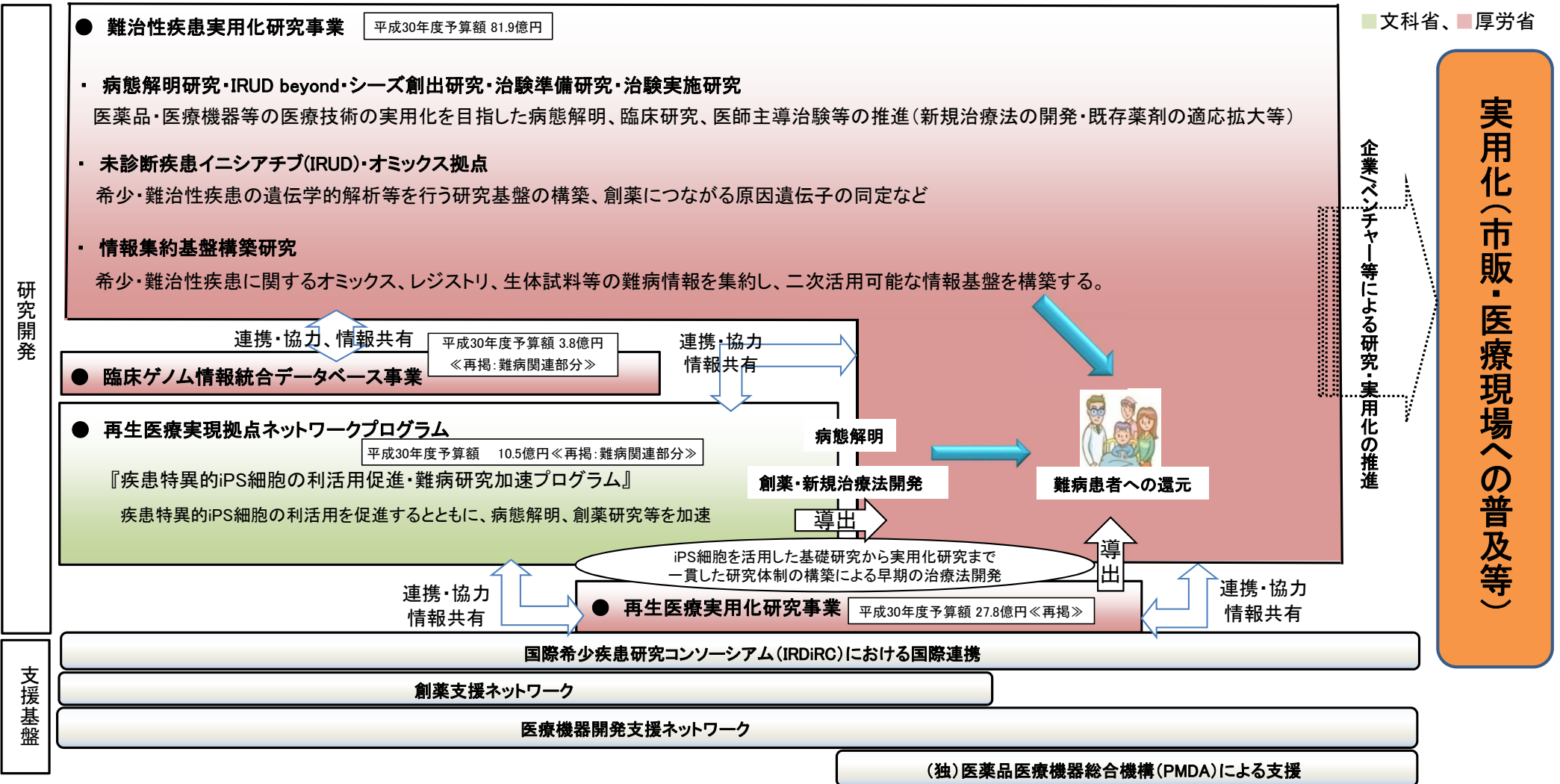
| 達成目標 | 最新の 数値 | 進捗 | 進捗の詳細(含む成果と要因分析) ※達成に向けた過程等を総合的に勘案 | 備考 (出典、留意事項等) |
|---|-----------|----|---|------------------|
| 【2020年までの達成目標】 | | | | |
| ・新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遠位型ミオパチーなど) | 4件 | A | 下記4品目が薬事承認を取得している。 ラパマイシン(リンパ脈管筋腫症) HAL医療用下肢タイプ(SMA、SMBA、ALS等) サンコン Kyoto-CS(SJS、TEN) チタンブリッジ(痙攣性発声障害) | |
| ・欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始 | 1件 | A | ・HTLV-1関連骨髄症(HAM)に対するステロイド製剤:ステロイド製剤の国際共同治験では、治験届を提出し(2016年7月27日)、患者の登録を開始して29例で同意を取得し、20例で投与を開始する等、順調に進行している。 | |
| ・未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見を5件以上達成 | 9件 | A | ・武内-小崎症候群: CDC42遺伝子(Am J Med Genet 2015) ・小崎Overgrowth症候群: PDGFRB遺伝子(J Pediatr 2015) ・無巨核球性血小板減少症を伴うとう尺骨癒合症: EVI1遺伝子(Am J Hum Genet 2015) ・BRAF…Schimmelpenning-Feuerstein-Mims症候群: BRAF遺伝子(Am J Med Genet 201) ・ZTTK症候群: SON遺伝子(Am J Med Genet 2016) ・Bosma arhinia microphthalmia症候群: SMCDH1遺伝子(Nat Genet 2017) ・Hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis: TUBA1A遺伝子(Sci Rep 2015) ・Intellectual disability with seizures and hypotonia: PIGG遺伝子(Am J Hum Genet 2016) ・West症候群: WDR45遺伝子(J Hum Genet 2016) | |

※ 「最新の数値」は、2018年3月31日時点の計数、進捗: A. 順調に進捗している B. 進捗が不十分 N. 現時点で評価が困難

IX. 難病克服プロジェクト<参考1>

日本医療研究開発機構対象経費
平成30年度予算額 124億円 (一部再掲)

希少・難治性疾患(難病)の克服を目指すため、治療法の開発に結びつくような新しい疾患の病因や病態解明を行う研究、医薬品・医療機器等の実用化を視野に入れた画期的な診断法や治療法及び予防法の開発をめざす研究を推進する。また、疾患特異的iPS細胞を用いて疾患の発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等を推進することにより、iPS細胞等研究の成果を速やかに社会に還元することを目指す。



【2020年までの達成目標】

- 新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成(ALS、遠位型ミオパチーなど)
- 欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始
- 未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見を5件以上達成

てんかんの新しい発症機構の解明 —繰り返し配列の異常伸長によっててんかんが生じることを発見—

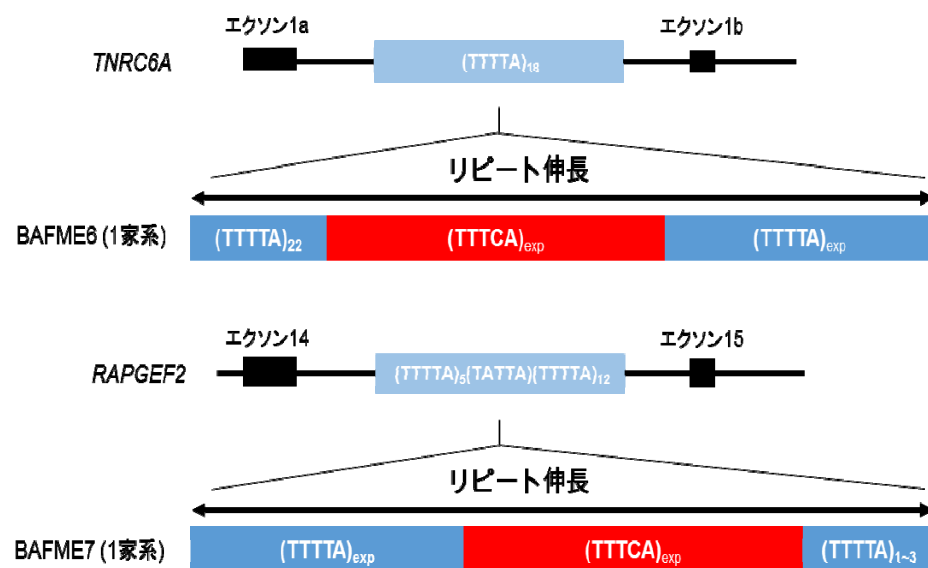


図3 TNRC6A遺伝子、RAPGEF2遺伝子にも同様のリピート伸長変異を同定した

SAMD12遺伝子にリピート伸長変異を見いださなかった家系においては、TNRC6A、RAPGEF2遺伝子のイントロンにリピート伸長変異が同定された。SAMD12遺伝子の変異と同様、短いTTTTAリピートの存在する位置において、TTTTAリピートが伸長しているのみならず、新規のTTTCAリピート伸長配列が挿入されていることが判明した。expは伸長していることを示す。

東京大学辻省次教授らの研究グループは、本邦に多く見られる、家族性のてんかんについて、次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析によりその原因遺伝子として発見した遺伝子は、3つの遺伝子（SAMD12遺伝子、TNRC6A遺伝子、RAPGEF2遺伝子）で、いずれの場合も、イントロン領域に存在する、TTTCAという繰り返し配列の異常伸長が、発症原因となっていることを解明した。

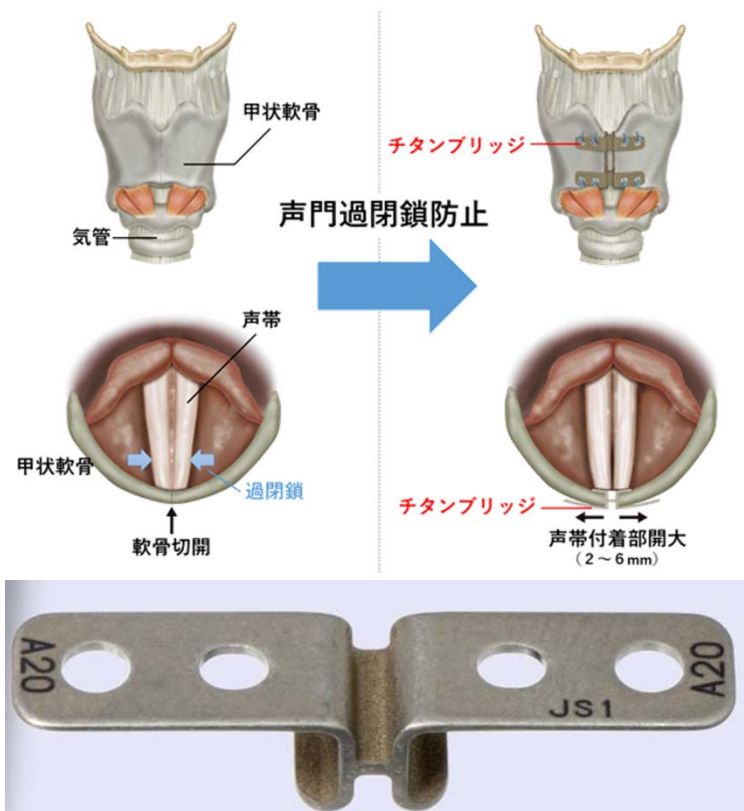
神経細胞核内にTTTCA繰り返し配列を有するRNAの凝集体が観察され神経細胞の傷害に関与していると考えらる。

IX. 難病克服プロジェクト <参考2-②>

● 先駆け審査指定:チタンブリッジ(対象:内転型痙攣性発声障害)

(1)概要:

内転型痙攣性発声障害に対する医療機器としてのチタンブリッジの実用化に向けた多施設共同医師主導治験が実施された。2017年に治験が終了し、その後企業による薬事申請が行われ、同年12月に製造販売承認を取得した。チタンブリッジは本邦で開発された医療機器であり、2016年には先駆け審査指定制度審査対象第一号及び希少疾病用医療機器に指定されており、本製品は、先駆け審査指定制度における最初の承認品目となった。



甲状軟骨固定用器具「チタンブリッジ」

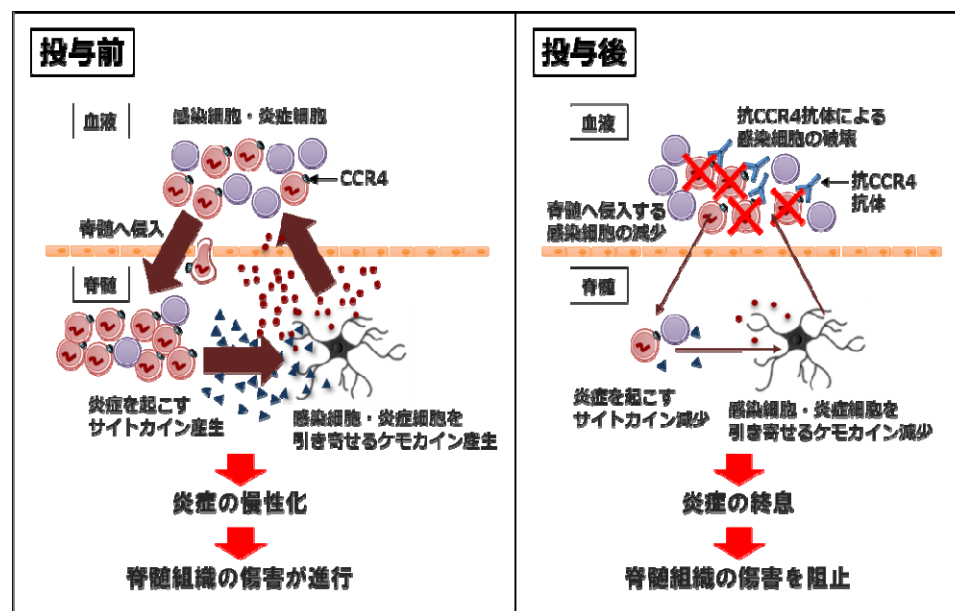
- 治験実施準備 2014年～2015年
- 多施設共同医師主導治験 2015年～2017年
(治験調整医師、研究代表者 讃岐 徹治)
- 先駆け審査指定制度の対象品目に指定 2016年2月
- 希少疾病用医療機器に指定 2016年9月
- 企業による承認申請 2017年6月
- 医療機器製造販売承認 2017年12月15日付け

対象疾患患者数が少なく、企業による治験実施が困難であることから、多施設共同医師主導治験の実施を競争的資金により支援。

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(H26-委託(難)一般-008)
2. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 H27-28

左上図:チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型
左下図:チタンブリッジ

神経の難病HAM（HTLV-1関連脊髄症）の治療に希望の光 —医師主導治験により、抗CCR4抗体がHTLV-1感染細胞を減少させ、HAMへの治療 効果を発揮することを証明—



聖マリアンナ医科大学山野嘉久教授らの研究グループは、神経難病であるHTLV-1関連脊髄症（HAM）の患者を対象とした抗CCR4抗体（モガムリズマブ）の医師主導治験（第1/2a相試験）を実施し、抗CCR4抗体がHAMの病因となるHTLV-1感染細胞を劇的に減少させる効果を発揮し、脊髄での炎症レベルを改善させることを世界で初めて示した。

この治験により、本製剤のHAM患者に対する安全性が確認されたうえ、本製剤が臨床症状を改善し、さらにはHTLV-1感染細胞ががん化して発症する成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）への進展を予防する可能性があることも判明した。