



ムーンショット目標7 進捗・自己評価の報告

令和5年3月24日
戦略推進会議（第8回）

平野 俊夫（目標7 PD・量子科学技術研究開発機構 理事長）
【研究推進法人】日本医療研究開発機構（AMED）

2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現

【ターゲット】

1. 日常生活の中で自然と予防ができる 社会の実現

- 2040年までに、免疫システムや睡眠の制御等により健康を維持し疾患の発症・重症化を予防するための技術や、日常生活の場面で個人の心身の状態を可視化・予測し、各人に最適な健康維持の行動を自発的に促す技術を開発することで、心身共に健康を維持できる社会基盤を構築する。
- 2030年までに、全ての生体トレンドを低負荷で把握・管理できる技術を開発する。

2. 世界中のどこにいても必要な医療にアクセス できるメディカルネットワークの実現

- 2040年までに、簡便な検査や治療を家庭等で行うための診断・治療機器や、一部の慢性疾患の診断・治療フリー技術等を開発することで、地域に関わらず、また災害時や緊急時でも平時と同等の医療が提供されるメディカルネットワークを構築する。また、データサイエンスや評価系の構築等により医薬品・医療機器等の開発期間を大幅に短縮し、がんや認知症といった疾患の抜本的な治療法や早期介入手法を開発する。
- 2030年までに、小型・迅速・高感度な診断・治療機器や、医師の医学的所見・診断能力をさらに引き上げる技術等を開発し、個人の状況にあった質の高い医療・介護を少ない担い手でも適切に提供できる技術基盤を構築する。

3. 負荷を感じずにQoLの劇的な改善を実現 (健康格差をなくすインクルージョン社会の実現)

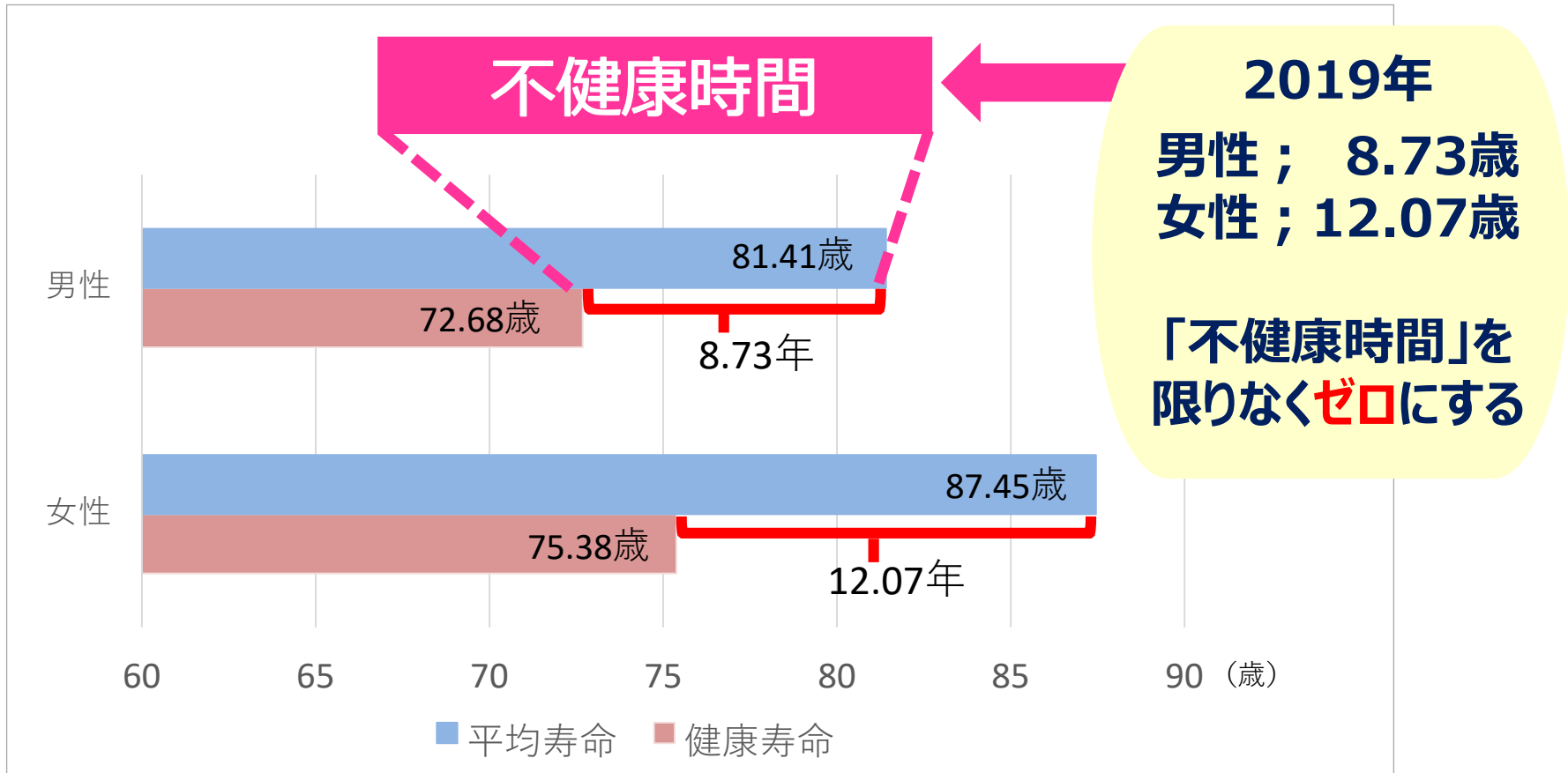
- 2040年までに、負荷を感じないリハビリ等で身体機能を回復させる技術、不調となった生体制御システムを正常化する技術、機能が衰えた臓器を再生・代替する技術等を開発することで、介護に依存せず在宅で自立的な生活を可能とする社会基盤を構築する。
- 2030年までに、負荷を低減したリハビリ等で身体機能の改善や在宅での自立的な生活をサポートする技術、不調となった生体制御システムを改善する技術を開発する。

(参考：目指すべき未来像)

100歳まで人生を楽しめる 医療・介護システムの実現



不健康時間：平均寿命と健康寿命の差



出典：平均寿命は厚生労働省「令和2年簡易生命表」より、健康寿命は「令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「健康日本21（第二次）の総合的評価と次期健康づくり運動に向けた研究」分担研究報告書「健康寿命の算定・評価と延伸可能性の予測に関する研究」よりAMED作成。

健康寿命とは、健康な状態で生存する期間、あるいは、その指標の総称（活動制限なし、自覚的健康、介護の必要なし、慢性疾患なし等）

加齢に伴う疾患には慢性炎症がベースにある

引き金



慢性炎症

自己免疫病

関節リウマチ
エリテマトーデス
甲状腺炎
1型糖尿病
多発性硬化症
など

炎症性疾患

アルツハイマー
2型糖尿病
肝炎
心臓血管疾患
動脈硬化症
腎炎 など

がん

肺がん
肝臓がん
胃がん
大腸がん
膵臓がん
乳がん
前立腺がん など

今回の評価対象は赤字の5プロジェクト



睡眠制御

柳沢正史PM

- 1: レム睡眠制御によるうつ病・認知症などの予防
- 2: 災害時や緊急時の睡眠医療



ミトコンドリア制御

阿部高明PM

- 1: ミトコンドリア機能改善で疾患予防
- 2: ミトコンドリアセンサー
- 3: ミトコンドリア病など治療薬

リソソーム 老化細胞制御

中西真PM

- 1: がん・動脈硬化・認知症などの予防
- 2: どこでも老化度測定、PETセンサー
- 3: 老化抑制



リプログラミング

FS 栗田昌和PM

- 3: 創傷治癒の促進四肢などの再生組織の若返り



慢性炎症制御

健康長寿社会実現の基本

- ターゲット1: 自然と予防
- ターゲット2: メディカルネットワーク
- ターゲット3: QoLの劇的な改善

日米がん連携



微小炎症制御

村上正晃PM

- 1: 量子生体イメージング
- 2: 量子ウェアラブルデバイス
- 3: 免疫・炎症の制御



腸内細菌制御

本田賢也PM

R4採択

- 1: 食事を含む腸内細菌介入で老化予防
- 2: 便で簡単に健康状態と病態把握
- 3: 腸内細菌の新しい治療法



どこでも炎症制御

南学正臣PM

R4採択

- 1: 医工連携の健康管理と疾患の超早期発見
- 2: おうちで慢性炎症測定 & 制御
- 3: 生活習慣病克服



発がん予防 がん免疫制御

西川博嘉PM

R4採択

- 1: がん超早期検出で予防と治療
- 2: ウェアラブルデバイスで高感度生体モニタリング
- 3: 発がんゼロで健康寿命延長と医療負担軽減



がん細胞を 正常細胞へ

FS 古関明彦PM

R4採択

- 1: 慢性炎症の理解と制御によるがん予防
- 2: がん検診でリスク0の診断と医療
- 3: 身体機能を維持したがん治療



FS Feasibility Study

ミトコンドリア先制医療

阿部 高明 PM



2030年までに
目指すこと

- ミトコンドリア病のみならず難聴、サルコペニア、パーキンソン病など病気の進展の基礎にミトコンドリア機能が低下する多くの疾患に対する治療薬を確立
- ミトコンドリア機能センサーを開発
- センサー情報と生体分子情報データベースを連動することでフレイルを予防するリハビリ、口腔ケア、食事、薬が提示される個別化予防・個別化医療を確立

① 開発中のミトコンドリア病治療薬 (MA-5) の鏡像異性体の特許取得

MA-5の鏡像異性体であるR体に、寿命に関連する補酵素であるNADなど、長寿関連遺伝子を増加させ、DNA損傷の日常的な修復など老化マウスを延命する作用がある事を見だし、新規性・進歩性から物質特許が認められた。

特許 7219387号 「MA-5のR体」 PCT出願済み

MA-5のR体の物質特許成立は創薬開発・導出にも有利であり、第Ⅱ相試験を含めたミトコンドリア病治療薬の治験の進め方をPMDAと相談していく。

<右図の説明>

老化の原因として

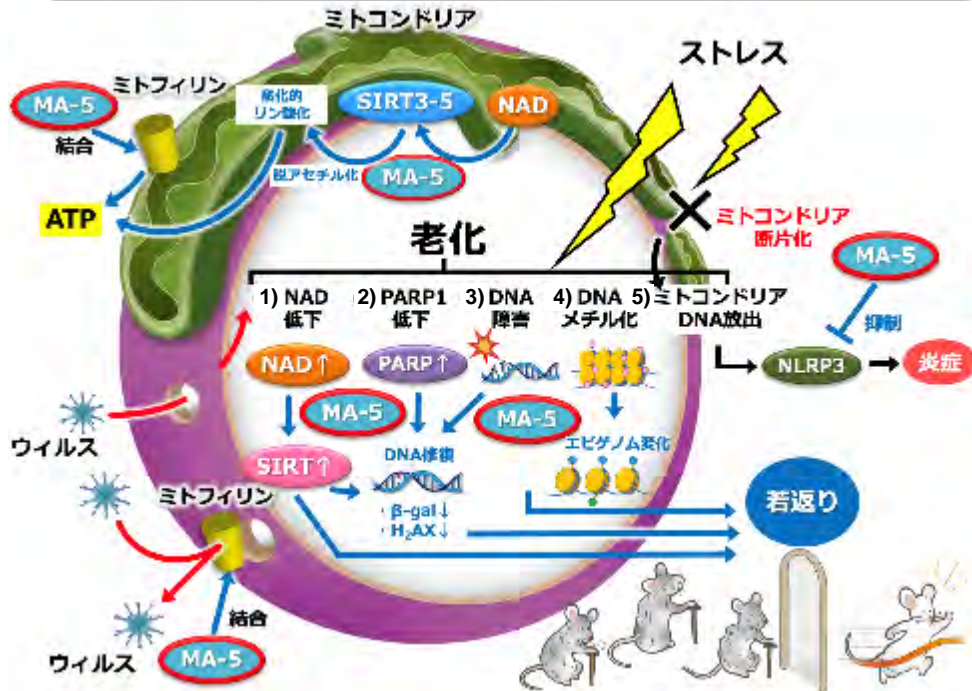
1)長寿関連遺伝子を活性化する補酵素NADの低下、2)DNA修復に関わる酵素PARP 1の活性の低下、3)DNAの損傷、4)DNAメチル化、5)ミトコンドリアDNA放出による慢性炎症が知られている。

MA-5およびそのR体（右図赤枠囲み）には、それら機能を改善し、老化マウスを延命させる作用がある事を見だし、上記①の特許取得を行った。また、バックアップ化合物として、②の特許出願を行った。

② ミトコンドリア病治療薬開発に向けたバックアップ化合物の老化に関する特許出願

創薬に向けてのバックアップ化合物としてMA-5と同様にインドールが構造の核になる5つの物質特許のある誘導体にATP増加作用と長寿関連遺伝子を増やす事を見つけ用途特許を出願した。

特願 2022-208385 「抗老化用又は細胞若返り剤」 PCT出願予定



組織胎児化による複合的組織再生法の開発

栗田 昌和 PM



2030年までに
目指すこと

- 動物の胎児由来細胞および遺伝子導入による誘導細胞の移植・周辺組織への遺伝子導入によって、四肢様の形態をもった組織の再生を得る。
- さまざまな軟部組織や硬組織の細胞に最適化した改変AAV（遺伝子の運び屋）を開発し、それを用いた局所的な遺伝子導入による欠損肢再生を達成。

① 遺伝子導入技術の開発

A. 部位特異的な遺伝子発現を可能にするAAVシステムの開発

表皮細胞・表皮組織に対して高い効率・特異性で遺伝子導入が可能な新たな改変AAVシステムの構築を目的に、AAVウイルスの新規カプシド（ウイルス核酸を覆っている殻）および特異的な遺伝子発現に必要なプロモーター配列を開発した。（論文準備中）

※プロモーターとは、転写（DNA からRNA を合成する段階）の開始に関与する遺伝子上流領域を指す。

B. 部位特異的な遺伝子導入を可能にするドラッグデリバリーキャリアの開発

創傷の浅層に特異的に、AAVによる遺伝子導入を可能とする、ゲル状キャリアを開発した。

② 組織再生の誘導

優れた動物モデル・スクリーニング系を確立し、高い再生能を有する両生類類似の軟部組織塊（再生芽）構造を誘導することができるようになった。本知見を基にして、脂肪、軟骨、筋肉など、より質の高い組織の再生に取り組む。

0日目 7日目 14日目 21日目



上左から：反復的遺伝子導入に加え、部位特異的遺伝子導入を行った動物の経時的所見（イラスト）四肢の伸長が見られた。（掌様組織の形成は見られず）

下：左図とは、同じ因子群ながら、部位・時間的に異なったパターンで遺伝子導入した動物の掌側所見（イラスト）指様の組織形成が見られた。（関節の形成・腕・指の伸長は見られず）



炎症誘発細胞除去による100歳を目指した健康寿命延伸医療の実現 ～老化細胞を除去して健康寿命を延伸する～

中西 真 PM



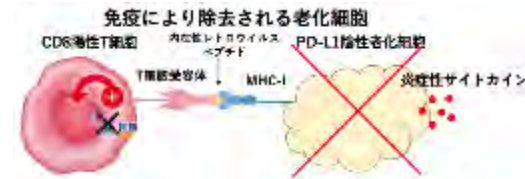
2030年までに
目指すこと

- 開発した炎症誘発細胞除去化合物による、加齢に伴う臓器不全が顕著な高齢者を対象とした臨床試験に世界に先駆けて着手し、解析していく。
- 老化度や老化速度を定量的に測れる簡便な技術（ゲノム解析技術、PET技術、リキッドバイオプシー技術）を社会実装へ。

①がん免疫療法（抗PD-1抗体）を用いた 老化細胞除去による新たな抗加齢治療

抗PD-1抗体を自然老化マウスや正常脂肪肝炎マウスに投与すると、老化に関連するさまざまな表現型（病態等）が改善された。これにより、**免疫チェックポイント阻害剤での老化細胞除去による新たな抗加齢治療の可能性**が示された。
(Nature 2022) 米国仮出願番号: 63/408,105

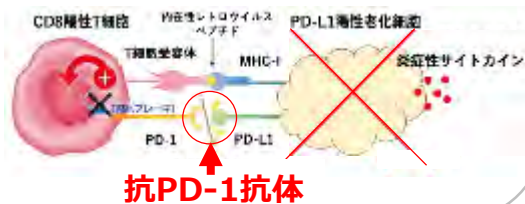
右図上：老化細胞は、通常免疫細胞（CD8陽性T細胞：図中の赤い細胞）により除去される。



右図中：老化細胞は免疫チェックポイントタンパク質であるPD-L1を不均一に発現しており、PD-L1陽性老化細胞は炎症性サイトカインを強く発現するとともに、免疫細胞からの免疫監視を逃れ、生体内で加齢とともに蓄積する。



右図下：抗PD-1抗体を加齢マウスや生活習慣病マウスに投与すると、生体内から老化細胞が除去される。



②老化細胞除去薬創出に向けた取組

A. GLS-1阻害剤による慢性腎臓病予防効果

慢性腎臓病を誘導するアデニンを投与したマウスでも、先に見いだした、**老化細胞が除去できるGLS-1阻害剤**の同時投与により、様々な腎障害が**予防**でき、さらに**腎機能の低下が抑制**された。
※老化細胞では、グルタミン代謝酵素GLS-1により細胞内pHの恒常性を調節し生存を維持している。GLS-1阻害剤は、この恒常性維持を阻害し、老化細胞を除去する。

B. 老化度を定量的に評価可能な呼気解析技術の開発



老化に伴い脂質酸化が亢進する。計54種の**揮発性酸化脂質**の構造を同定し、ライブラリ化に成功した。モデルマウスでこれらを検証し、**呼気ガス中の計16種について再現性良く分析**できた。老化細胞の蓄積や老化度を定量的に評価可能となり、老化細胞除去薬の創出につながる。

C. 産業界との連携・橋渡し

GLS-1阻害剤の社会実装に向け、PMの研究を基盤として大学発ベンチャー**reverSASP Therapeutics株式会社**を昨年2月に設立。当該ベンチャーを中心に**複数の企業と連携**。

病気につながる血管周囲の微小炎症を標的とする量子技術、 ニューロモデュレーション医療による未病時治療法の開発

村上 正晃 PM

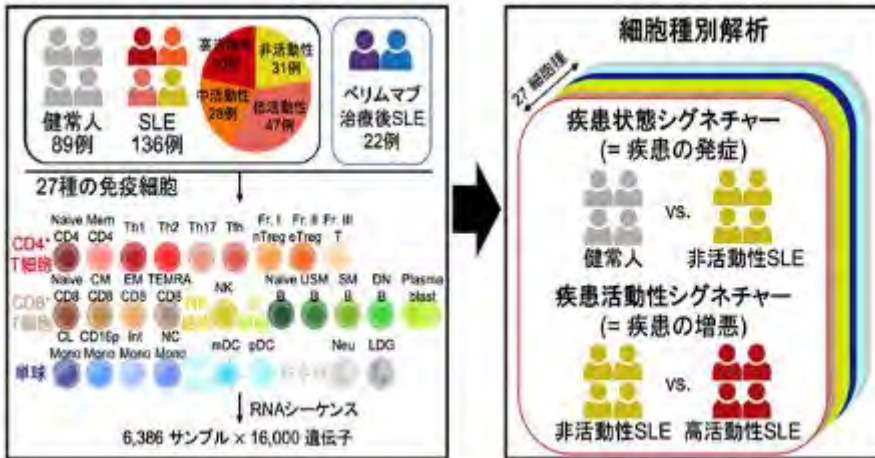


2030年までに
目指すこと

- 血液・尿などを用いて、病原性細胞・因子の性状や体内の場所を量子技術を用いて超早期・超高感度に検出する方法を確立。
- ニューロモデュレーション法を利用して疾患患者に先制医療を施し、その有効性を実証。
- 研究開発で得られるビッグデータを次世代センサーに自動収集させ、微小炎症形成を高精度に予測できるAI技術を開発。

①免疫細胞の状態による自己免疫疾患の重症度の 推定技術の確立

全身性エリテマトーデス（SLE）の患者さんの27種の免疫細胞を、活動期と非活動期、さらに、健常人も加えて解析した。これにより、**各種の免疫細胞での発現遺伝子を解析することで重症度が推定できる可能性**が示された。今回の結果を基に、自己免疫疾患と微小炎症の関係を解明し、**微小炎症の測定法や治療法**を開発していく。（Cell, 2022）

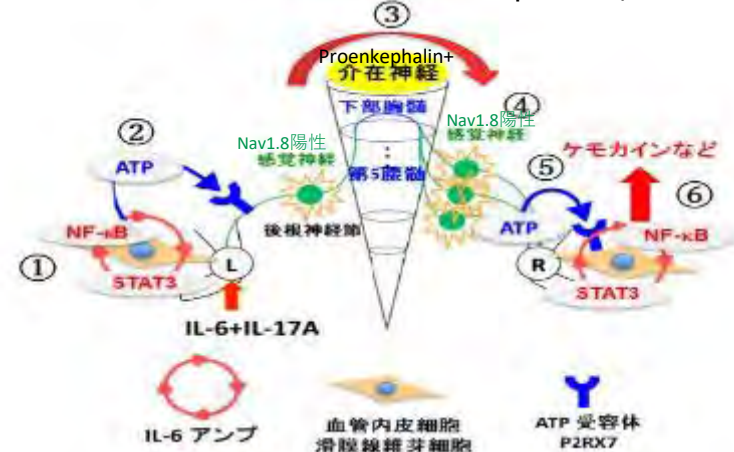


SLE患者136例と健常人89例の血液から取り出した27種の免疫細胞（計6,386サンプル）について、高精度の遺伝子発現解析を行ったことで、SLEの発症時と増悪時に異なる免疫細胞がそれぞれ異なるメカニズムで働いていることを解明。

当該研究では昨年度、個人ごとの血液にて、30種ほどの免疫細胞を解析し、その状態から10種の自己免疫疾患において、それぞれ診断をつけられる可能性があることを発表している。これらによって、自己免疫疾患の診断法の開発や、治療標的の探索への新たな可能性が示された。

②関節リウマチにおける左右対称な 炎症病変を生じさせる機構を解明

自己免疫疾患である関節リウマチでは、左右対称に病変が出るが、その原因は不明であった。体の片側で起きた炎症で生じるATPが特定の神経回路を活性化させ、体の逆側の関節内に伝播し、逆側でのATP産生から炎症を誘導することをモデルマウスを使った実験から明らかにした。神経を利用した微小炎症の伝播経路が明らかとなったため、経路中のNav1.8陽性感覚神経が、**ニューロモデュレーション法の標的となりうる知見**を得た。（J. Exp. Med, 2022）



はじめに、①②炎症で生じるATPが炎症増悪因子、神経伝達物質として機能し、ついで、③脊髄内のproenkephalin陽性介在神経ネットワークを活性化、さらに、逆側では、④Nav1.8陽性感覚神経の逆向性活性化を引き起こして、最終的に、逆側関節内にて⑤⑥ATPを介して炎症が誘導される。ATPを主軸とした神経免疫連関の実態が証明されたことにより、Nav1.8陽性感覚神経が、関節リウマチ、間質性肺炎、乾癬など遠隔炎症を引き起こす炎症性疾患の治療標的となることが期待される。

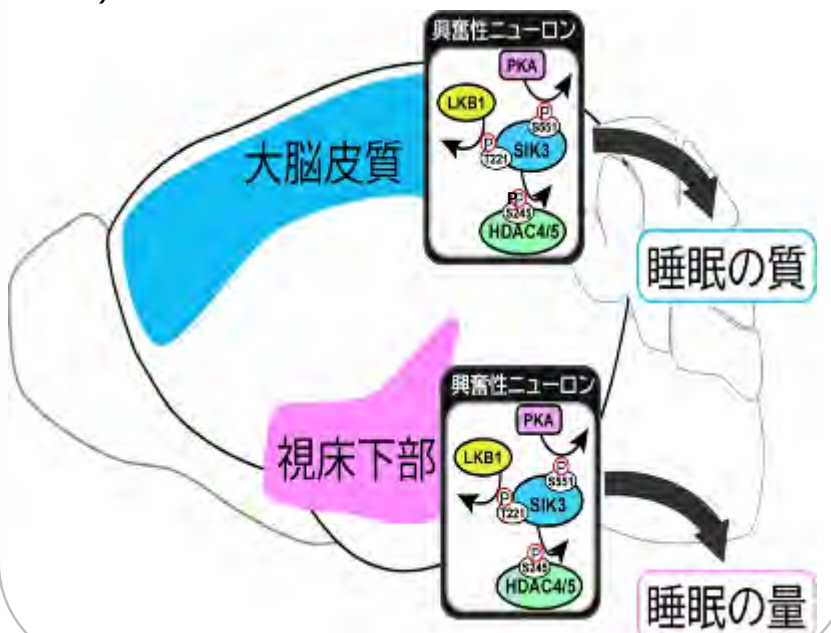


2030年までに
目指すこと

- 脳が必要とする睡眠時間を調整したり、レム睡眠の割合を調整するような、新薬のもととなる化合物を突き止める。
- 20万人の睡眠ビッグデータを解析して睡眠負債によって大きくなる疾病リスクを予測する深層学習モデル開発を開始。
- 人工冬眠誘導薬の新薬のもととなる化合物を突き止め、また、身体への侵襲が少ない冬眠誘導技術を開発してマカクザルで人工冬眠を実現。

①睡眠の質と量を制御する分子機構と脳部位の解明

睡眠の質は、大脳皮質の興奮性ニューロンが制御し、睡眠量は、視床下部の興奮性ニューロンが制御することを明らかにし、どちらも細胞内シグナル伝達系として酵素SIK3を中心としたパスウェイ（図の□囲み部分）が重要であることがわかった。（Kim et al, Nature 2022; Zhou et al, Nature 2022）



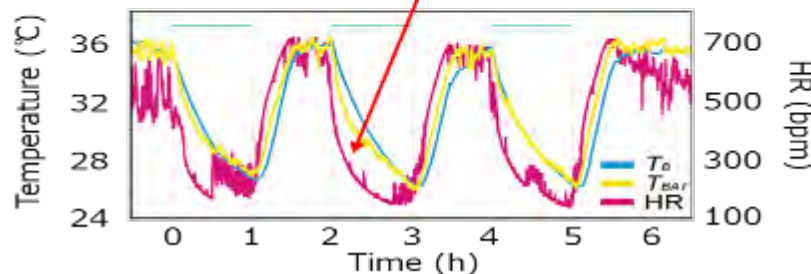
②体外からの光操作を用いた特定神経刺激による冬眠誘導

遺伝子導入したマウスを用いて、Qニューロンを光操作する系を開発した。これを用いて、冬眠誘導神経であるQニューロンを刺激することにより生じる低代謝における生理的状态および生理的影響、Qニューロンによる心拍数（心機能）の制御機構を新たに見出した。冬眠誘導に限らず、この光操作系は、神経科学一般に応用できる。（Takahashi et al, Cell Reports Methods 2022）

この系により、①光刺激による体温低下の誘導②低体温誘導・復温のタイミングを完全にコントロール③神経へのダメージがない長時間操作、が可能となった。



体温低下に先行して心拍の急激な低下を誘導



今後、各プロジェクトの進捗状況、予算の状況を踏まえ、今年度の取り組みに加え以下の取り組みも行うことで目標達成に向けたマネジメントを推進していきたい。また、同時に、目標達成のためには長期的な視点から、社会実装に向けた国際連携、企業との連携等を進めつつ、臨床応用、実用化に必要な研究を確実に推進する必要がある。

なお、具体的な取組については、今後、戦略推進会議の助言を受け、アドバイザー等も交えて議論を進めていきたい。

研究推進のための取組

- ・サイトビジット等による研究の進捗把握や、中間評価における課題継続・中止判断に基づく**ポートフォリオの見直し**
- ・目標2と連携し、目標7との**合同の技術交流会を開催**予定。PMや研究分担者との研究交流により目標間の連携による研究開発の加速化につなげる。
- ・新たに任命したアドバイザーの下、各PJの**ELSI担当者の交流会等の取組を強化**

国際連携の充実・強化

国際シンポジウム（7月開催予定）の他、日米連携によるがん研究については、**共同研究の円滑な実施**を支援

広報活動の強化

広報専任担当者を新たに配置し、AMEDからの情報発信を強化していく。7月には国際シンポジウム開催予定（再掲）。その他PMが実施するシンポジウム等の活動に対し、AMEDが活動を支援

国内外の研究動向の把握、調査等

研究（国際連携を含む）・評価（適切なベンチマーク等）の実施に資する情報収集を行うなど、挑戦的な研究開発を行い、その成果を社会実装していくという**ムーンショット事業の特性に合った調査**を実施

長期的な視点に立ったマネジメントの推進

2040年の目標達成に向け、特に、当初の5年間で得られる見込みの基礎的な知見（化合物や治療法）の臨床応用に向けた研究が今後必要となる見込みであり、**国内外の連携推進や目標達成に向けた研究を確実に実施**できるよう、マネジメントを推進。



【総合評価】

慢性炎症をキーワードとして全体のまとまりが明確であり、科学的に重要な研究成果が出ている。基礎的研究成果に基づき、将来の社会実装を目指した企業との連携も進んでおり、順調に経過していると考えられる。

【強み】: 慢性炎症をキーワードとしており、各プロジェクト間の連携が順調に進捗していて、相乗効果も現れている。

【弱み】: 将来の社会実装に向けて、産業界との連携もいくつかのテーマで進んでいるが、更なる連携強化が必要である。ELSIについても、アドバイザーを新たに任命し効果を発揮しつつあるが、更なるELSI加速が重要と考えている。

MS目標達成等に向けたポートフォリオの妥当性	戦略推進会議の助言を踏まえ、令和4年度の追加プロジェクトの採択に伴い、採択課題並びに各課題の進捗状況により適切に改訂がなされたと理解しており、妥当であると評価する。今後当該ポートフォリオに基づきマネジメントを適切に実施していく。
1. プログラムの目標に向けた研究開発進捗状況	研究開発は以下の各評価とおり適切に進められているものと評価する
1-1. 大胆な発想に基づく挑戦的かつ革新的な取組み	炎症制御という視点でプロジェクトが一体となり推進され、どの研究テーマも大胆な発想に基づく挑戦的かつ革新的な取組をしているものと評価する。 補足) 慢性炎症をキーワードに、革新的なアプローチによる9つの研究プロジェクトが揃った。
1-2. プログラムの目標に向けた今後の見通し	概ね目標に向けた進捗が見られ見通しは明るいと評価する。基礎研究の成果をどのように社会実装に結びつけるか、開発戦略に関するアドバイス体制の構築が重要となる。
1-3. 研究開発計画等(ポートフォリオ含む)見直しの必要性	プロジェクトの追加に伴い、(自己評価時点：今後)適切にポートフォリオを構築(自己評価時点：する予定)したと理解しており妥当であると評価する。

2. プログラムマネジメントの状況		プログラムマネジメントは以下の各評価のとおり適切に進められているものと評価する
2-1. 研究資金の効果的・効率的な活用 (官民の役割分担及びステージートを含む)	a.産業界との連携・橋渡しの状況(民間資金獲得状況(マッチング)スピンアウト含む)	<p>幾つかの研究テーマでは、産業界との密接な連携が進んでおり、社会実装に向けて適切に進められているものと評価する。今後は更なる強化に向け、産業界との情報交換の場の設定、開発戦略に関するアドバイス体制の構築などのサポート体制の充実が必要である。</p> <p>補足) 大学発スタートアップ：柳沢PM (株)S'UIMIN、中西PM reverSASP Therapeutics 今後期待される例：阿部PM、中西PM、製薬企業との連携 など 社会実装に関する相談窓口の設置：PMを支援する仕組みを導入していく</p>
	b.その他	<p>分野を超えた研究シナジー、総合知の活用を促進し、実質的な連携を促すために令和3年度に開催した「技術交流会」により、令和4年度にはPM間での相互理解が深まり、連携が進んだ。</p>
2-2.国際連携による効果的かつ効率的な推進	<p>知的財産の取扱(50%がAMEDに帰属)などで困難な点もあるが、分担機関として研究に参画する海外機関もあり、国際連携が進められているものと評価する。今後、より直接的な連携が期待できる。</p> <p>補足) 海外分担機関数：4機関(ハーバード大学、オックスフォード大学 など)</p>	
2-3.国民との科学・技術対話に関する取組み	<p>シンポジウムをはじめ、可能な限りの取組を行ったものと評価する。今後、研究の進捗に応じて社会との対話を強化していきたい。</p> <p>補足) 取組例：キックオフシンポジウム開催、各種メディア対応</p>	
2-4.機構のPD/PM等の活動に対する支援	<p>プロジェクト単独では困難な広報をはじめ、PDのマネジメントに必要な会議等の運営を適切に行なったことを評価する。また、社会実装に向け支援体制の構築に向けて準備を進めていることも評価する。</p> <p>補足) 主な広報活動：twitter、YouTube、noteなどを活用した情報発信、公開シンポジウム 主な会議：目標7運営会議、PM進捗報告会、各プロジェクトでの会議参加</p>	
3. プログラムの継続の適否		以下の各評価のとおりプログラムの継続が困難となる事象は生じていないものと評価する
3-1.生命倫理、安全対策に対する法令等の遵守状況	各プロジェクトにおいて関係法令を遵守した研究開発が実施されているものと評価する	
3-2.中断・中止等の措置の必要性	中断や中止が必要なプロジェクトはないものと評価する	

①PDのマネジメント

- 新たなPM採択と採択に伴う研究計画の作り込み
 - ✓ 目標達成に向け、不足していた観点(医療アクセス、新アプローチ)に係るPMと日米共同声明に基づくPMを新規採択(令和4年9月)
 - ✓ 採択されたPMが作成した研究計画については、PD、アドバイザーが作り込みに際し助言等を実施し、ポートフォリオの改訂案を策定
- ELSIアドバイザー、新規PM採択に応じたアドバイザーの任命
 - ✓ ELSI推進のため、松尾氏をアドバイザーに任命
 - ✓ 日米協力によるがん研究に関する課題を推進するため、がんの専門家(中釜氏、宮園氏)をアドバイザーに任命
- ムーンショット目標7 運営会議の開催
 - ✓ 日常の会議等のほか、PD、アドバイザー、AMEDによるムーンショット目標7 運営会議を開催し、運営方針を決めた(令和4年7月)

②社会実装に向けた取組

- 研究成果の社会実装等に関する相談窓口の設置
 - ✓ PM及びAMEDを支援する仕組みを導入した。今後、PMの支援、研究動向調査等を実施予定

③データマネジメントの推進

- データマネジメントの推進
 - ✓ 各プロジェクトにおけるデータマネジメントプランを収集。AMEDで進めているメタデータ公開の仕組みを活用し推進していく

④ELSIの推進

- ELSIの推進
 - ✓ キックオフ及び自己評価の場において、各プロジェクトに対しELSIアドバイザーが助言。今後各PJのELSI担当者の交流会等を予定

⑤国民との対話

- シンポジウムの開催とホームページ等による情報提供
 - ✓ 一般向けシンポジウムを開催(令和4年7月)
 - ✓ AMEDホームページにおける、ムーンショット目標7の紹介、各PMのホームページへのリンク、SNSや、youtubeチャンネル、noteを活用した情報発信