

各研究課題についての  
フォローアップ結果

# 最先端研究開発支援プログラム(FIRST) 研究課題 平成24年度のフォローアップ結果 目次

## 【ライフサイエンス領域】

ページ	中心研究者		研究課題名
	氏名	所属機関/役職	
8	審良 静男	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 拠点長/教授	免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立
14	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 教授	心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開
21	児玉 龍彦	東京大学先端科学技術研究センター 教授	がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化
28	柳沢 正史	筑波大学 教授/テキサス大学 教授	高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発
34	山中 伸弥	京都大学 iPS細胞研究所 所長/教授	iPS 細胞再生医療応用プロジェクト

## 【医療工学領域】

ページ	中心研究者		研究課題名
	氏名	所属機関/役職	
41	岡野 光夫	東京女子医科大学 副学長/教授 先端生命医科学研究所 所長	再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション - 臓器ファクトリーの創生 -
46	片岡 一則	東京大学大学院工学系/医学系研究科 教授	ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション
51	白土 博樹	北海道大学大学院医学研究科 教授	持続的発展を見据えた「分子追跡放射線治療装置」の開発
56	永井 良三	自治医科大学 学長	未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発

## 【物質材料領域】

ページ	中心研究者		研究課題名
	氏名	所属機関/役職	
64	安達 千波矢	九州大学最先端有機光エレクトロニクス研究センター 所長	スーパー有機ELデバイスとその革新的材料への挑戦
71	川合 知二	大阪大学産業科学研究所 特任教授	1分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究 超高速単分子DNA シークエンシング、超低濃度ウイルス検知、極限生体分子モニタリングの実現
78	木本 恒暢	京都大学大学院工学研究科 教授	低炭素社会創成へ向けた炭化珪素(SiC)革新パワーエレクトロニクスの研究開発
86	小池 康博	慶應義塾大学理工学部・大学院理工学研究科 教授	世界最速プロセスナノデバイスで高精度・大画面ディスプレイのためのフォトニクスポリマーが築くFace-to-Faceコミュニケーション産業の創出
93	瀬川 浩司	東京大学先端科学技術研究センター 教授	低炭素社会に資する有機系太陽電池の開発～複数の産業群の連携による次世代太陽電池技術開発と新産業創成～
101	細野 秀雄	東京工業大学フロンティア研究機構 教授	新超電導および関連機能物質の探索と産業用超電導線の応用
108	水野 哲孝	東京大学大学院工学系研究科 教授	高性能蓄電デバイス創製に向けた革新的基盤研究
115	横山 直樹	独立行政法人産業技術総合研究所 連携研究体グリーン・ナノエレクトロニクスセンター 連携研究体長/株式会社富士通研究所 フェロー	グリーン・ナノエレクトロニクスのコア技術開発

## 【数物・情報領域】

ページ	中心研究者		研究課題名
	氏名	所属機関/役職	
124	合原 一幸	東京大学生産技術研究所 教授	複雑系数理モデル学の基礎理論構築とその分野横断的科学技術応用
133	荒川 泰彦	東京大学ナノ量子情報エレクトロニクス研究機構 機構長/東京大学生産技術研究所 教授	フォトニクス・エレクトロニクス融合システム基盤技術開発
140	大野 英男	東北大学省エネルギー・スピントロニクス集積化システムセンター 所長	省エネルギー・スピントロニクス論理集積回路の研究開発
147	喜連川 優	国立情報学研究所 所長 東京大学生産技術研究所 教授	超巨大データベース時代に向けた最高速データベースエンジンの開発と当該エンジンを核とする戦略的サービスの実証・評価
154	十倉 好紀	独立行政法人理化学研究所創発物性科学研究センター 所長/東京大学大学院工学系研究科 教授	強相関量子科学
162	村山 斉	東京大学国際高等研究所カブリ数物連携宇宙研究機構 機構長	宇宙の起源と未来を解き明かす…超広視野イメージングと分光によるダークマター・ダークエネルギーの正体の究明…
170	山本 喜久	スタンフォード大学/国立情報学研究所 教授	量子情報処理プロジェクト

## 【機器・システム開発領域】

ページ	中心研究者		研究課題名
	氏名	所属機関/役職	
180	江刺 正喜	東北大学マイクロシステム融合研究開発センター 所長	マイクロシステム融合研究開発
188	栗原 優	東レ株式会社 フェロー	Mega-ton Water System
197	山海 嘉之	筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授	健康長寿社会を支える最先端人支援技術研究プログラム
202	田中 耕一	株式会社島津製作所田中最先端研究所 所長	次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献
208	外村 彰 (代行:長我部信行)	株式会社日立製作所 フェロー (株式会社日立製作所中央研究所 所長)	原子分解能・ホログラフィー電子顕微鏡の開発とその応用
213	中須賀 真一	東京大学大学院工学系研究科 教授	日本発の「ほどよし信頼性工学」を導入した超小型衛星による新しい宇宙開発・利用パラダイムの構築

## (1) ライフサイエンス領域

研究課題名	免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立
中心研究者名	審良 静男
研究支援担当機関名	大阪大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、自然免疫から獲得免疫までの動的機構を、従来の免疫学の手法に加えイメージング技術やシステムバイオロジーを用いて包括的、統合的に理解し、この理解に基づいて免疫機構の細胞内、細胞間システムを効果的に調節することにより免疫細胞制御法を確立することを目指している。

本研究課題は、以下の6つのサブテーマから構成されている。

- [1] 自然免疫による獲得免疫活性化機構の解明
- [2] 生体イメージングとシステム生物学による単球・マクロファージ系細胞のダイナミズム解析
- [3] 免疫現象を可視化する化学分子イメージングプローブの開発
- [4] 免疫研究のための無標識ラマンイメージング
- [5] 自然免疫の構造生物学的研究
- [6] 免疫応答のシステムバイオロジー解析

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見

（有識者からのコメント）

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 本プロジェクトは、自然免疫を中心としたダイナミズムをイメージング技術・システムバイオロジーを用いて包括的、統合的に理解することを通じて、免疫システムを構成する分子、細胞のダイナミクスを制御することを目指したものである。サブテーマ1を中心に順調に成果が上がっており、プロジェクト終了時に世界のトップ水準の成果になることが見込まれる。
- Regnase-1 が自然免疫、獲得免疫の細胞の免疫応答に関与していることの発見は、基礎研究としては、世界をリードしている研究と言える。ただ、免疫制御法の確立という研究テーマを実現するための道筋をもっと明確に示していただきたい。
- Regnase-1 のバイオロジーに関する研究を進展させて、免疫関連遺伝子の発現制御がRNA分解を通して行われていることを明らかにした。本研究自体が世界トップ水準であり、この発見がさらに免疫制御の分子機構について新しい領域を作っていくと考えられる。また、この分野を発展させるコアテクノロジー開発の面でも他分野と融合して強みを出しているため、今後とも最先端を維持することが見込まれる。

- 本研究課題は「免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立」を目指して、集学的な方法で、新しい視点での治療法の開発に取り組んでいる。中心研究者は、Regnase-1 という酵素を同定し、免疫調節に関わる mRNA の安定性の制御を標的とした研究を展開している。また、マクロファージに関わる研究、破骨細胞に関わる研究などでも成果をあげている。取り組んでいる各サブテーマの進捗は、それぞれ着実である。免疫学研究における着実な実績を基にした最先端の研究計画であり、世界最高水準の成果が達成されるものと期待される。自然免疫による獲得免疫活性化機構の解明や免疫制御法の確立において、順調に研究を展開している。研究の進捗は順調である。
- 免疫ダイナミズムに関する基礎研究レベルは格段に高く世界トップレベルである。一方、実用化に向けた新規治療法・創薬開発に関する取組はあまり成されていない。
- 本研究課題では自然免疫を中核として免疫ダイナミズムを統合的に理解する研究開発が展開され、その成果は世界トップレベルであろう。特に、酵素 Regnase-1 について更なる知見を得たこと、イメージングによって動態解析を実施しつつあることを評価する。また、遺伝子改変マウス等による免疫ネットワーク関連研究は充実した成果として波及効果も高いと期待される。一方、分子レベルから個体レベルまでイメージング技術を駆使し、個々のサブテーマとしては先端性を求めているが、その成果が統合的理解にどの程度に貢献するかが課題であろう。また、分子間結合に関わる3次元構造解析については、その意義が幾分不透明である。
- 免疫学の分野で世界トップレベルの研究を進めている中心研究者によって、高いレベルの研究成果が得られている。本研究課題で目指している免疫調節機構の解明においては、Regnase-1 の同定と mRNA 安定制御という新しい概念を提唱し、この酵素が自然免疫細胞に加えて獲得免疫細胞の免疫応答にも重要な役割を担っていることを明らかにするなど、着実な研究の進展が見られた。  
本プログラムのもう一つの視点である免疫制御による治療への貢献については、マクロファージの役割に注目し、脂肪代謝や炎症などとの関連を明らかにしつつある。免疫制御法の確立には、個別課題の解決とともに、体系的な戦略が重要であり、これらの研究成果が治療法の開発に結びつける努力を期待する。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 研究の進捗状況については、サブテーマ1を中心として順調に成果が上がっている。とりわけ、サイトカインの一種であるインターロイキン6の合成、安定化に関わるタンパク質やそれらの相互作用に関する重要な知見が得られ、免疫制御に向かう新たな突破口が開ける可能性が出てきたことや、自然免疫のコンテキストで働いている酵素が、獲得免疫にも重要な役割を果たすことが明らかになったことは特筆に値する。しかしながら、他のサブテーマ間のつながりが不明確であり、Integrationに若干の不安が残る。  
所期の目標達成については、全体として達成が可能と見込まれる。特に、制御のための作用点をあぶり出すための包括的な同定に関しては顕著な成果が上がっている。

一方で、免疫システムのダイナミクスの解明に関しては、まだまだ発展の余地がある。

- T細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスの解析により、Regnase-1 が獲得免疫にも関与するという成果は評価ができる。ただし、免疫制御法の確立に関する研究は、自己免疫疾患への応用という点を考えると、今後の研究の発展の方向性を示していただきたい。
- 研究の進捗状況については、順調である。特にサブテーマ間のクロストークシナジーが達成されたためスピード感が認められる。

所期の目標達成については、達成は確実である。免疫機能の分子記述は複雑であり、全体像の把握には従来のバイオロジーでは限界があった。しかしながら、本研究においてはシステムバイオロジー（ドライバイオロジー）の活用が進んでおり、記述への道が開けてきている。
- 今後における研究開発により、所期の目標達成は可能であると判断する。核酸をベースとする新しいアジュバンドの開発や、コルヒチンに替わる新しい痛風治療薬の開発などが達成される可能性がある。
- 研究の進捗状況については、基礎研究成果とレベルは全く問題ない。順調と思う。

所期の目標達成については、論文のインパクト、社会の評価など高く、目標達成は可能と思う。
- 研究の進捗状況については、免疫療法開発の基盤研究としてはほぼ順調に進展しつつあり、特に Regnase-1 については知見が拡大し、種々の疾患治療の標的となることが期待される。可能であれば、創薬標的としてより具体的な疾患に絞った考察が必要との印象である。例えば、自然免疫による獲得免疫活性化の機構解明について、その解明結果がどのような治療戦略に帰結するのかがより明確化されれば、本研究課題の医療への貢献は高いと期待される。

所期の目標達成については、免疫ダイナミズムの統合的理解と免疫制御法の確立という目標は基礎基盤的な内容を含むことから、現況から判断すると目標達成が可能であろう。本プロジェクト終了後は、新規治療法、創薬開発研究へと展開されることが望ましいが、その意味では、特に本研究課題の成果がいかせる疾患等を優先して統合的理解を深めることも一案であろう。
- 各サブテーマの研究はそれぞれ順調に進められていることが実施報告書からうかがえる。特に、サブテーマ1の成果が他のサブテーマに活用され、全体としてまとまった研究になってきている。

残りの研究期間で「免疫制御法の確立」という大きな目標を達成するためには、それぞれのサブテーマで得られた成果を早急に集約する必要がある。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- サブテーマ2から6とサブテーマ1の統合が成果としては読み取りにくい。サブテー

マ3はその応用成果が報告書からは読み取りにくい。

- サブテーマ1 : Regnase-1 について重要な論文作成まで実施した。化合物探索まで進んでおり、十分な目標達成見込みである。

特異的マクロファージの発見はインパクトが高い。Regnase-1 の解析のめどが立ち、十分な目標達成見込みである。

サブテーマ3 : 短時間でのラベリング技術を開発し、競合優位性を構築できた。Regnase-1 への応用も可能となり、十分な目標達成見込みである。

サブテーマ4 : 無標識細胞識別ツールであり、マラリアへの応用可能性も示された。インフラマソーム解析も進めており、十分な達成度が見込まれる。

サブテーマ5 : Regnase-1 機能解析に重要な役割を担っている。受容体リクルーティング解析も順調に進んでいる。サブテーマ6との融合が必要であろう。

サブテーマ6 : ネットワークの解析が進んでいる。今後への期待が大きい。インフォマティクスの重要性が増すので、この部分への更なる注力が必要である。

- 各サブテーマは、順調に進捗しており、それぞれの成果を上げている。いずれも所期の目的を達成しつつある。

サブテーマ1 : Regnase-1 に関する研究は順調に進展しつつあり、また、マクロファージやアジュバントに関する研究も進展している。所期の目的は達成できる見込みである。

サブテーマ2 : 単球系細胞の遊走と位置決めに関する独創的な研究が進展しており、論文発表もなされていて、所期の目的は達成できる見込みである。

サブテーマ3 : Regnase-1 を可視化するプローブの設計に良い進展があり、計画は順調に進展している。

サブテーマ4 : 着実な技術的な進展を得ている。

サブテーマ5 : Regnase-1 の構造解析に成功し、標的となる mRNA を認識する分子機構を解明した。計画は順調に進展している。

サブテーマ6 : ChIP-seq 解析や、パスウェイ解析、網羅的転写開始点解析に取り組んでいる。

- 各サブテーマの進捗も問題なく目標達成可能と思う。一方、中間評価においても指摘されたが、サブテーマが6個と多い点を懸念する。高精度・高品位イメージングは一括してまとめても、評価資料は問題なく作製できるだろう。

- 総じて、Regnase-1 に関わるサブテーマはうまく融合されて統合的理解に貢献すると期待される。以前より、サブテーマ間の連携等が明確化され、実際に施設訪問した印象として、各サブテーマは特徴ある研究を実施中で今後の発展が期待される。しかし、それでもサブテーマとして分かれる必要性が少し不透明の部分があり、更なる融合を期待する。

サブテーマ1 : 本研究課題の中核であり、代表研究者のこれまでの実績をいかした研究成果に帰結している。

サブテーマ2 : ライブイメージングとしては興味深いのが、今後の創薬ほどの程度貢献するかが幾分不透明であり、その意味では新規カメレオンマウス作製に期待する。

サブテーマ3 : Regnase-1 に関わる蛍光イメージング技術および MRI は基礎研究として有用であるが、それがどこまで信頼性が高いデータを与えるのか更に実証が必要であろう。

サブテーマ4 : ラマン関連の解析結果はユニークであるが、その有用性について他のサブテーマと比較しつつ、更に検証すべきであろう。

サブテーマ5 : Regnase-1 による標的 mRNA 認識機構を解明する意義は高いので、更なる詳細解析を期待する。

サブテーマ6 : Regnase-1 反応解析をシステムバイオロジーで実施しているので、このサブテーマは重要であろう。

○ サブテーマ1 : 免疫応答の制御因子として Regnase-1 の発見や、マクロファージの役割に関する優れた成果が得られている。この成果が他のサブテーマに活用されつつあり、研究のコアとしての役割を果たしている。

サブテーマ2 : 免疫細胞の生体内での挙動解析について、イメージング技術を応用して着実な成果が得られている。

サブテーマ3 : Regnase-1 の可視化プローブの開発により、イメージングが可能になった。MRI プローブについても炎症部位への免疫細胞の集積が可視化され、当初の目標が達成されつつある。

サブテーマ4・5 : Regnase-1 をターゲットとして、その標的 mRNA の構造（サブテーマ4）や、酵素そのものの構造（サブテーマ5）を明らかにしたことで、研究プロジェクトへの具体的な貢献が見えてきた。

サブテーマ6 : 生体における物質の相互作用に関する解析データが着実に得られている。システム生物学による解析は、本研究プロジェクトの成果を全体として取りまとめる重要な役割が期待される。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

#### (有識者からのコメント)

○ 研究実施・推進体制については、研究の連携が十分に取られているのか、読み取りにくい。

研究支援体制については、特許出願に対しては、積極的な支援体制が評価できる。

知的財産権に関する取組については、積極的な取組がなされており評価できる

若手研究者の育成状況については、具体的にどのような若手研究者が育っているのか (outcome)、報告書からは読み取りにくい。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、これからという計画が多く、具体的な到達度は評価できない。

科学・技術対話の取組については、サイエンスカフェなどの積極的取組、支援体制は評価できる。

○ 研究実施・推進体制については、問題ない。サブテーマ間での連携課題について適切に対応している。強いて言えば、今後はドライ研究部分の強化が有用と考える。

知的財産権に関する取組については、創薬への取組が進んでおり、必要な知財が確



保されていると考えられる。基礎的発見部分については知財が重要とは考えられない（一流誌への投稿の方が重要である）。

若手研究者の育成状況については、発表機会の創出など一定の取組が見られる。成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、産業化に向けた成果プロジェクトも実施されており、十分な業績である。免疫分野の学問的な進捗、本分野の競合優位性の獲得と維持こそが重要であり、そのインパクトが十分な社会還元であろう。

科学・技術対話の取組については、積極的なアウトリーチ活動を展開している。

- 研究実施・推進体制については、計画分担者の異動があったが、転出先の大学を共同事業機関に加えたので、事業の実施には問題ない。

研究支援体制については、リサーチ・アドミニストレーター（URA）を主軸に置いたチームを編成しており、支援体制は充実している。その他、特に問題はない。

知的財産権に関する取組については、専任の知財戦略コーディネーター（特任教授）を配置し、体制を整備しているため、プロジェクトの終了に向かって、今後知財が増加していくものと期待される。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、既にいくつかの企業との連携が始まっているが、今後さらに進展することが期待される。

科学・技術対話の取組については、サイエンスカフェを5回実施するなど、積極的な取組が行われている。

- 知的財産権に関する取組については、特に問題がない。ただし、各テーマのどの成果が特許となるか（予定なものも含めて）が分からない。この点は、研究成果の実用化（橋渡し）に関して重要なポイントである。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、実用化研究開発が全て平成26年以降になっている点が懸念される。

- 研究実施・推進体制については、サブテーマ間での進捗管理と共に統合的理解に向けたサブテーマの連携に十分な配慮が推察されるが、将来的な医療・創薬への貢献を見据えた更なる連携推進を期待する。

知的財産権に関する取組については、学術論文が充実しているため、基礎基盤研究としては、特許関連は妥当な数であろう。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、企業との連携実施を評価する。

科学・技術対話の取組については、広く十分に実施されていると判断される。

- 研究実施・推進体制については、各サブテーマで実施されている研究内容が互いに連携を持つような成果が見えてきたため、最終目標の達成が期待できる。

研究課題名	心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開
中心研究者名	岡野 栄之
研究支援担当機関名	独立行政法人理化学研究所

## 1. 研究課題の概要

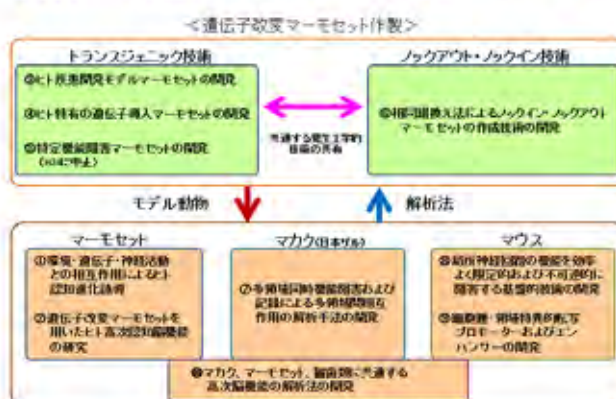
本研究課題は、中心研究者らが世界的にも独自の技術として有するトランスジェニック（遺伝子改変）・コモンマーモセットの作出技術を活用するとともに、進化段階の異なる複数の実験動物系による比較解析を行うことにより、ヒトの心を生み出す神経回路の作動原理とその分子機構の解明を目指している。

本研究課題は、10 のサブテーマを設けて研究を進めており、（1）遺伝子改変マーモセットの作成と解析と（2）進化的な観点からの脳機能の解明の2つの柱からなる（図1）。（1）では、ヒトの知的機能の生物学的基盤の解明及び精神疾患病態解明に革新的な貢献をすることを、（2）では、種を越えた脳機構の普遍性及び霊長類において特異的に進化した脳の機能を明らかにすることを目指す。

- [1] 環境・遺伝子・神経活動との相互作用によるヒト認知進化誘導
- [2] 遺伝子改変マーモセットを用いたヒト高次認知脳機能の研究
- [3] ヒト疾患開発モデルマーモセットの開発
- [4] ヒト特有の遺伝子導入マーモセットの開発
- [5] 特定神経機能阻害マーモセットの開発
- [6] 相同組み換え法によるノックイン・ノックアウトマーモセットの作成技術の開発
- [7] 多領域同時機能阻害及び記録による多領域間相互作用の解析手法の開発
- [8] 局所神経回路の機能を効率よく限定的に可逆的及び不可逆的に阻害する基盤的技術の開発
- [9] 細胞種・領域特異的転写プロモーター及びエンハンサーの開発
- [10] マカク、マーモセット、齧歯類に共通する高次脳機能の解析法の開発

22年度のフォローアップ結果を受けてサブテーマを見直し、[5]「特定神経機能阻害マーモセットの開発」は中止して、[3]「ヒト疾患モデルマーモセットの開発」に集中し、また、[2]「遺伝子改変マーモセットを用いたヒト高次認知脳機能の研究」等の強化をした。

研究テーマの関係： マウス、マカクの知見をマーモセットへ集約



## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見（有識者からのコメント）

## 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 世界初のトランスジェニックマーモセットの作成に成功しており、プロジェクトは順調に進捗している。プロジェクトは、遺伝子改変マーモセットの作成・解析に Focus されており、プロジェクト終了時には、世界トップ水準の成果になることが見込まれると判断される。つながりが見えにくかったマウス・ラット改変技術のプロジェクトとマーモセットプロジェクトとの関連は以前よりも明確になりつつある。
- 霊長類を用いたトランスジェニック動物の作成では国際的な有意性はあるが、その論文発表は 2009 年であり、この技術を用いた応用研究の成果は読み取りにくい。心を生み出す神経基盤というテーマの達成はほど遠い印象がある。
- 本研究は 21 世紀「心と脳」の時代といわれる中でそれを最先端の技術に裏打ちされた比較遺伝学と実験医学的なアプローチで解明を図るものである。特にマーモセットを用いて遺伝子改変と高次機能解析を同じ動物で行うことでマウスと人とをつなぐアプローチは独創的であり世界をリードしている。マウス、マーモセットの系を並行して進めて、基盤技術の開発も絞り込んで行われており今後もトップ水準を維持できることが見込まれる。
- 本研究課題では、世界に先駆けて、霊長類の遺伝子組み換え技術を開発し、それを認知脳科学研究に応用しようとする野心的な試みであり、達成されれば世界最高水準の成果に繋がることが見込まれる。

特に、マーモセットに関するトランスジェニック法だけではなく、ノックアウト法に挑む点で、世界を大きくリードする計画である。本チームは既に 2009 年に、トランスジェニックマーモセットの作製に成功しており、同マーモセットによる神経科学研究が今後展開するものと期待される。研究の進展は順調である。
- 遺伝子改変霊長類（マーモセット etc.）作製に特化した優れた研究プロジェクトである。トランスジェニック技術だけでなく、ノックアウト・ノックイン技術を確立すれば大きなブレイクスルーとなり、トップ水準の成果が記載される。認知症などの病態における神経科学の発展に格段に貢献できる。

日本発の疾患治療法開発に繋がる可能性が期待できる。
- トランスジェニック霊長類という技術革新によって、マウス・ラットからヒトへの神経基盤の遺伝学的解析を戦略的に展開しつつあることは評価される。認知症モデルマーモセットによる創薬への取組等、マーモセットを活かした研究という分野で世界をリードする研究が実施されつつある。ノックインについてはプロジェクト終了時までには到達することは困難との印象であるが、種々の試みによるノックアウトマーモセット個体成功への道筋を評価したい。プロジェクト終了時に、小テーマの遺伝子改変マーモセット作製等が順調に進めば、その後への波及効果は十分に高いと期待される。

更に、将来、ノックイン、ノックアウトマーモセット作製技術を確立して、疾患の発症原因を明確化して創薬等の治療戦略に貢献すれば、世界のトップ水準の成果になるであろう。プロジェクト終了時、その成功通過点となる可能性は高いが、製薬企業等が実

施する詳細が機密事項であることから、具体的な創薬への貢献等は幾分不透明である。

- 本研究課題は、遺伝子改変マーマセットを用いる新たな脳科学の手法を活用し、ヒトの心に迫ろうとする研究プログラムである。本研究プログラムで目指している「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析」のためには、まず高次脳機能の異常をもたらす疾患モデルの構築が鍵になると考えられる。その候補となるマーマセットが作成されており、今後の展開が期待される。また、ノックイン・ノックアウトマーマセットの作成を目指して複数のアプローチによる研究が進められ、ノックアウトマーマセットの作成に成功している。これらの成果は、この研究プログラムが今後世界をリードすることを期待させる。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 世界初のトランスジェニックマーマセットの作成に成功しており、プロジェクトは順調に進捗している。  
よって、概ね所期の目標達成が可能と見込まれる。
- 中心研究者の提案は、単一遺伝子疾患としての家族性アルツハイマー病などの疾患について、その変異遺伝子を導入したトランスジェニックマーマセットの作成を目指している。このような単一遺伝子疾患の病態は、*in vitro* の実験や、マウスなどを用いた実験でもかなりのことが解明できる。トランスジェニックマーマセットを用いて初めて達成可能なプロジェクトは何か？という点についての、課題設定の持つ意味を明確に示していただく必要がある。
- ノックアウトマーマセットの作成にもめどが立っており、全体として順調である。研究の選択と集中も適切に行われている。  
インフラ整備が適切に進行しており、絞り込まれた遺伝子を用いた改変動物の作成が進んでおり、解析手法の開発も並行して進んでいる。今後ここから有用な成果が出てくることが期待できる。
- マーマセット遺伝子のノックアウトにも、3種の異なる最先端技術で挑んでおり、所期の計画達成は十分可能であると判断される。
- 中心研究者の記載の通り、「遺伝子改変マーマセット作製がどの程度遂行できるかどうか」が進捗状況判断の鍵である。サブテーマ2、3、4、6では既にトランスジェニックマーマセットが作成中、作成確認中、成功例、の段階で有り、全体の進捗は良好と思う。よって、所期の目標達成が可能な範囲と判断する。
- 進捗が幾分遅延しているが、トランスジェニック霊長類については世界的に最先端を進んでいることから、ノックイン、ノックアウト等の基盤的な技術等では順調に推移している。サブテーマでの各実験は条件設定が整ってデータは出ているが、種差比較等による解釈・意義等については現時点では不十分であろう。たとえば、マーマセツ

トを活かした社会的文脈に適用可能なテスト法の意義等はこれからの成果次第である。従って、プロジェクト終了時まで現行のサブテーマをどのように統合して本研究課題の主目的である「心を生み出す神経基盤解明」に帰結するのか不透明である。

トランスジェニック霊長類を中心として種差比較によって神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開として高い成果が期待される。しかし、ヒトの心を生み出す神経基盤という視点では研究途上であり、その視点では期間内での所期目標達成は厳しいとの印象である。一方、本テーマは極めて困難な課題への挑戦的目標を掲げた点に意義があり、ヒト疾患モデル構築等の成果は創薬等への波及効果が高いであろう。

- 複数の手法による遺伝子改変マーマセットの作成を並行して進めてきたが、その中で具体的な成果が見え始めている。特に、ヒト疾患モデルマーマセットやノックイン・ノックアウトマーマセットの開発が順調に進められている。

遺伝子改変マーマセットの開発により、脳科学の新たな研究手法としてさまざまな関連分野への波及効果が期待される。研究全体の成否がこれにかかっているが、この分野においては、世界をリードする研究であり、所期の目標を達成できるものと期待する。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 各サブテーマは一定の進捗が記載されている。
- サブ1：ヒト認知進化誘導：自動解析システム導入により研究が加速し、連鎖解析の結果も出てきているなど順調に推移している。所期の目的はすでに達成されており、今後さらなる展開が期待できる。
- サブ2：遺伝子改変マーマセット：種を超えて比較可能な脳の遺伝子発現アトラスを作成しそこから興味深い遺伝子の発見に至っており順調に推移している。今後はこれらを継続するとともに公開を進めて多くの解析を行うことで大きな発展を遂げると考える。
- サブ3：疾患モデルマーマセット：変異 APP トランスジェニックマーマセット作成、隔離モデルの確立と順調に推移している。トランスジェニックマーマセットは広くコラボレーションを広げて解析すべきであり、それにより期待以上の有用性を出せるであろう。
- サブ4：ヒト遺伝子導入マーマセット：ヒトマーマセットマウスの脳構造・機能研究の比較遺伝学を遺伝子導入により近代的に行っている。マウスができたところということは進行度に課題があるが研究そのものに時間がかかることであり今後期待できる。遺伝子改変による比較遺伝学は非常に重要なので遺伝子を絞り込んで（すでに絞り込まれている）最後まで実施すべき。
- サブ5：特定機能阻害マーマセット：取捨選択を行って適切に中止を行っており評価できる。
- サブ6：ノックイン・ノックアウトマーマセット技術：課題はあるものの世界で初めてのノックアウト霊長類の作成に成功しており順調な推移である。遺伝子ノックアウト手法は日進月歩であり現在では CRISPR-Cas9 法が優れているといわ

れている。最新の技術に絞って構築する必要があるかもしれない。

- サブ7：マカク多領域解析手法：Tet-on手法に絞って開発を進めることで順調に推移している。ウイルスベクター開発、光遺伝学手法の導入など霊長類の高次機能開発に必要な技術開発が精力的に行われており期待が持てる。
- サブ8：局所神経回路障害：マウスの系で、有用なCreラインが構築されて多様な研究に活用できるようになった。本技術は多様な研究に用いて有用性が示されるものなので積極的に外部に出して活用を図る方向が望ましい。
- サブ9：領域特異的プロモーター：部位特異的プロモーターの探索は基盤的研究として重要。順調に推移している。マウスも重要性に違いはないが本研究の特色としてマーマセットに注力する方がいいのではないか。
- サブ10：サル・齧歯類共通機能解析：比較行動学的基盤技術を、マウス、デバネズミ、マーマセット、マカクと横断的に進めていることで融合的な成果が出つつある。種特異的な部分ではなく比較可能な共通部分に的を絞ることで大きな成果が望める。

○ 本計画は、2つの大きな柱の元に、10個の小テーマに取り組んでいる。

第1の柱は、トランスジェニックマーマセット技術の確立と発展であり、さらにそれを発展させて、新たなノックイン・ノックアウトマーマセットを作製することである。

この柱の下で、4つの小テーマに取り組んでいるが、トキシンを使った特定神経機能障害テーマは中止している。残りの3テーマは、いずれも重要なテーマであり、小テーマ3のアルツハイマー病モデルマーマセットでは、平成24年12月にファウンダーが2頭生まれている。また、小テーマ6のノックアウト法へのアプローチでは、ZFN法で免疫不全モデルとなるIL2RG遺伝子のノックアウト個体を得ることに世界で初めて成功している。このようなことから、所期の計画達成は十分可能であると判断される。

第2の柱は、各種のモデル動物での知見を集約して、進化的な視点からの高次認知機能の解明を目指している。小テーマ2では、トランスジェニックマーマセットを用いた高次認知脳機能の研究を、また、小テーマ7ではマカクサルの脳を用いた大脳皮質の関する研究を進めている。所期の計画達成は十分可能であると判断される。

○ ネット等で検索できる範囲では、本プロジェクトにおける霊長類を用いたトランスジェニック霊長類作製、ヒト疾患モデル作製、ノックイン・ノックアウトモデル作製、などは世界的に抜き出ている。

とにかく、「遺伝子改変マーマセット作製がどの程度遂行できるかどうか」が進捗状況判断の鍵であることから、その成果を期待したい。

○ 総じて、マーマセットについてサブテーマを実施すれば、確かに個々のユニークなデータは生み出されて文献投稿も可能であるが、それらを如何に統合的に解釈して「心を生み出す」に到達できるかの道筋がやはり不透明である。

自閉症に関わる一連の研究は波及効果が高く、意義もあるので、上手くサブテーマを融合して進めることを期待する。また、ヒト疾患モデルマーマセットの開発、特に認知症、アルツハイマー病に関わる研究は根本的な治療法がない分野への貢献として社会的な意義も高く進展が期待される。一方、マーマセットを用いたヒト高次認知機能の研究も期待されるが、プロジェクト終了時までどこまで期待に応える成果がでるかは不透明

明であるが、マカクサル脳のネットワーク解析データ等と融合した考察に期待したい。

- 「特定神経機能阻害マームセットの開発」を中止したことにより、研究資源の集中が可能になり、研究全体が進展することを期待する。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

(有識者からのコメント)

- 研究実施・推進体制については、改善されている。
- 3つの研究機関の緊密な連携はとれている。また、一定の支援体制が取られている。  
知的財産権に関しては、基礎研究が中心であり知的財産権の取得が容易でない領域である。  
成果の社会還元に関しては、対象としているのは非常に稀な単一遺伝子疾患のモデルマームセットであり、果たして、このような研究が、頻度の高い孤発性疾患の治療研究に役に立つのかどうか分からない。単一遺伝子疾患の場合、遺伝子変異による病態機序への影響度は大きく、モデルマームセットが本当に必要なのかわからない。  
アウトリーチ活動に関しては、必ずしも十分とは言えない。
- 研究実施・推進体制については、サブテーマの見直しや融合的推進が適切に進められており問題はない。種特異的な解析だけでも十分な内容があるので、人を目指した比較遺伝学・行動学に絞らないと成果が分散する危惧がある。  
知的財産権に関しては、機器開発部分は産業有用性が高いので知財取得は必須だが、いわゆる学問的な発見、ツールとなる組換え動物の作出は広く使われてこそ価値が出るものでありその生物の利用だけで短絡的なビジネスモデルを設定してはならない。知財取得自体は構わないが広く自由な研究を阻害しない運用をすべきである。そうすることによって研究が進むだけでなくかえってこの FIRST の有用性があがり本分野の中心的存在となるであろう。  
若手研究者育成に関しては、院生の学位論文、ポスドクのプロジェクト参加等を通じて、人材の育成にも十分配慮を行っている。現地調査の報告があったがこのようなプロジェクト特異的な試みは大きく評価できる。  
成果の社会還元に関しては、本研究は基礎研究であって社会還元を直接目指したものではない。しかしながら今世紀最大のテーマである「脳」を扱うことでその成果のインパクトは非常に大きいものと期待できる。  
上記のごとくアウトリーチは重要である。種々の取り組みを積極的に展開しており全く問題はないが、今後は特に一般の方々の理解を進めることが重要であろう。
- 研究実施・推進体制については、新しい研究者（下郡博士と谷藤博士）をチームに迎え、慶応義塾大学と実験動物中央研究所、理化学研究所の3者の緊密な連携で事業を進めており、順調である。  
支援体制については、専任の研究支援コーディネーターを配置し、工程表管理を行う体制を確立している。また、マームセットの健康管理に関するWGを組織している。

特に問題はない。

知的財産権については、フォローアップ時の指摘を受けて、積極的な取り組みを行っている。

若手研究者育成については、4名の学位指導、8名のポスドクを組織の包含しており、若手養成に積極的に取り組んでいる。

成果の社会還元については、本課題の創薬研究への応用は大いに期待される。実際に、企業との研究なども始まっている様子である。アウトリーチ活動なども活発に行われている。

- 研究実施・推進体制については、特に問題が無い。慶應義塾大学、実験動物中央研究所、理化学研究所の連携が優れている。

「実用化研究に繋がる動物モデル」であれば、特許への配慮は出来るだけすべきである。

- ヒト高次認知脳機能の研究分野強化として理化学研究所メンバーを加えた点等は研究推進として好ましい。可能であれば、認知症等の研究分野で理研脳センター関係者等との更なる連携にも期待する。

知的財産権に関しては、世界で唯一、最先端研究に相応しい実験動物マーマセットを駆使しているならば、多くの知的財産化が可能との印象である。やはり、知的財産化への取組が不十分ではないか。

創薬実践では動物モデルでの研究成果が必須であり、この動物モデルに関わる官学への貢献は意義が高い。本研究課題の成果として、「心を生み出す神経基盤」をどう捉えるかが課題であるが、疾患モデルマーマセットに関わる成果は創薬への貢献は大きいと期待される。



研究課題名	がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化
中心研究者名	児玉 龍彦
研究支援担当機関名	分子動力学抗体創薬技術研究組合

## 1. 研究課題の概要

本研究課題では、分子動力学計算に基づいた分子設計手法により、がんの再発・転移を治療する多機能抗体を創成することを目指している。具体的な研究目標としては、以下のとおりである。

- 「1」 消化器と呼吸器の進行がんの原発巣と転移巣のデータを収集し、特異的な細胞表面分子を探索し、高い親和性で認識するモノクローナル抗体（単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた抗体）を系統的に作成する技術を確立する。
- 「2」 抗体と抗原のX線結晶構造と熱力学的解析をもとに、高い親和性を持つヒト化 scFV 抗体を設計する分子動力学による高速シミュレーションシステムを確立する。
- 「3」 ヒト型化（低免疫原性）ストレプトアビジンを用いたプレターゲットング法による 2mm 径のがん塊を検出できる PET イメージングの診断技術と、それに対する RIT を確立する。

目標達成に向けて、本研究課題は7つのサブテーマを設けて研究を進めている。

- [1] 分子設計抗体医薬をめざした抗原抗体の作製および解析
- [2] デザインを指向した抗原抗体相互作用の熱力学研究
- [3] がん治療標的タンパク質とその特異的抗体との複合体のX線構造解析
- [4] 多機能抗体インフォマティクス・分子動力学設計
- [5] イメージングによる新規抗体化合物の評価と放射免疫療法（RIT）用薬剤の開発
- [6] 次世代抗体医薬品の製剤化の基盤技術開発
- [7] 臨床における標的探索と抗体医薬品の診断医療への応用評価

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見

（有識者からのコメント）

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 計算科学による、抗体作成はスパコンの計算能力の向上で実用段階となった。本事業ではターゲットを絞り込んでの抗体の実用化に取り組み、まさにその一歩手前までの成果を得ており（実用化を見込めば）トップ水準の成果となる。計算手法にも独自性があり評価できる。
- 本研究課題では、計算機能力の進捗をいかして、分子動力学計算に基づいた分子設計手法により、がんの再発・転移を治療する多機能抗体を創成することを目指している大変野心的な研究計画である。1) 演算基盤の確立、2) 抗体医薬品を設計する技術の開発、3) プレターゲットング法と治療抗体医薬品を実用化レベルで作り上げるこ

と、に取り組んでいる。

それぞれに大きな進展があるものの、結晶構造解析情報を活用して親和性を評価した高度な分子設計が行う点についての進捗状況は、よく分からなかった。世界的に見て、最先端に挑んでいることは間違いないので、着実な進展があれば、世界をリードしトップ水準の成果となることが見込まれる。

- 技術研究組合というユニークな組織を基盤にして、コンピュータ設計による IT 創薬を進め、プレターゲットングシステムと画期的抗体医薬を得ることが所期目標であり、研究計画が適切に展開されれば、世界トップ水準となり得る。
- スパコン「京」が本格稼働した状況下、抗体医薬品設計を IT 創薬によって加速化するという内容であり、その成果が注目され、かつ波及効果が期待されるプロジェクトである。合理的な医薬品抗体を設計する技術の基本体系を実用化レベルとして構築しつつ、抗体医薬品分野で欧米から遅れた我が国の製薬企業との連携を実施しつつある。本プロジェクトの存在意義は高く、世界のトップ水準の成果になることが期待されるが、現時点では論文レベル、知的財産化で十分とは言い難い。ただし、新薬創製への道程は長く、しかも連携先の製薬企業における戦略、機密性等が絡むので、プロジェクト終了後に、多くの実証と検証を経て、本研究課題で実践された IT 創薬の意義が評価されるとも解釈される。
- 高速演算の可能な計算機を活用して分子動力的計算に基づく分子設計手法を確立し、これを利用して抗体の親和性を高めるための分子設計を行い、最終的に抗体医薬品の実用化を加速するのが本研究の目的である。シミュレーション技術の開発については着実な研究成果が得られており、これを利用して具体的な抗体の分子設計への応用が期待される。本研究プログラムの最終段階では、ターゲットを絞り込んで、本研究手法の優位性を明らかにするような成果を示す必要がある。
- 本分野は極めて重要な分野で競争も激しい分野であるが、本研究課題は世界最先端の研究レベルと比べると見劣りする。プロジェクト全体が総花的であり、世界をリードする研究開発が展開されているとは言い難い。特に、計算で構造の予想や設計が難しいことがプロジェクトの中で判明しており、構造を毎回取得する必要性を考えると、そもそもの目標や計画に無理があったのではないか。抗体の計算機による設計という難しい問題にチャレンジしていることは評価できるが、戦略が不十分で本研究計画に根本的な解決のアイデアがあるわけではない。ハードで専用計算機を開発するわけでもなく汎用型でいこうとしているが、そもそも計算能力が足りない。ソフトでハードをしのぐほどの能力を出せているわけでもない。ウェット（構造取得）のところで、根本的な解決が図られているわけでもない。中間評価での上記の指摘は、改善されているとは言い難い。
- 報告書では概念的な記述に終始していて、研究の成果に基づく有意性の判断がしにくい。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 第一の抗体医薬品を設計する演算基盤、第二の抗体医薬品を設計する技術開発、第三の治療抗体医薬品をナノモルレベルで作用する実用化レベルに上げること、については、一定の成果を達成しつつあると評価できる。
- 研究の進捗状況については、抗体の実用化に向けた活性向上、新たな技術開発ともにほぼ目標を達成しており、研究を絞り込んだ成果が出ており順調な推移である。  
所期の目標達成については、実用化については治験を含みハードルは高いが短期間でそこに至る技術基盤レベルは高く、十分に目標を達成している。
- スーパーコンピューター「京」の利用が進んでいるが、創薬に繋がる抗体の設計という点ではさらなる展開が必要と思われる。
- 研究の進捗状況については、京を活用して計算科学の基盤ができています。画期的抗体医薬品ができています。プレターゲット抗体医薬品も進んでいます。したがって、資料を見る限り、概ね良好と思う。  
所期の目標達成については、サブテーマが多く、エフォートが分散していることはないでしょうか。がんの研究ではありがちと聞いているが、各テーマの標的が、肝がん、扁平上皮がん、肺がん、胃がんなど多彩であることから、エフォートの分散を懸念する。異なる臓器のがんでも共通の同じ抗原を発現していることがあれば、そのような展開もあり得るだろう。標的、あるいは、リード医薬品を絞って、サブテーマ毎の研究計画を可能な限り絞り込んで一本化して、一気に実用化に向けて選択と集中の体制を取ることも必要かもしれない。
- 研究の進捗状況については、X線結晶構造解析情報を有効活用したIT創薬実績として、分子設計抗体医薬品をめざした抗原抗体等の成果は評価されるが、論文・特許が準備中であり、どの程度IT創薬が貢献したかは詳細が幾分不透明である。  
抗原抗体相互作用の熱力学的研究を考慮した薬物設計については提案段階とのことであり、今後に期待する。  
創薬産業等への波及効果を考慮すると手法そのものに魅力が幾分乏しいとの印象である。すなわち、当初の予想に比較して結晶構造解析結果を重視したことがIT創薬全体の斬新さを相殺した印象である。IT創薬による加速重視であれば、精密さも重要であるが、研究効率化も重要であり、更なる計算科学の貢献に期待したい。  
所期の目標達成については、IT創薬を駆使して、がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の設計等を実践し、課題の確認と共に種々の知見を得たことは評価される。従って、IT創薬基盤の確立、抗体医薬品を設計する技術の開発としては目標に達成しつつあると判断される。しかし、多くのサブテーマは重要課題が進行中であり、期待どおりに進んでいる部分もあるが、これからが正念場であり、分子設計抗体の実用化という視点では、本プロジェクト終了後の展開に期待する部分が多いことも事実である。
- 研究の進捗状況については、7つのサブテーマが設定されており、それぞれの分野で

並行して研究が進められている。それぞれのサブテーマで成果が出ているようだが、本研究プログラムの最終段階では、抗体の実用化を目指す視点での絞り込みも必要である。

この研究領域は、医薬品開発における有望なツールとして大手企業を中心に研究が進められているが、研究成果が直ちには公開されていない可能性がある。そのために、これらの企業と比肩する成果が得られるかどうかは不明だが、計算機シミュレーションによる成果を実際の新薬開発に結びつけるための戦略が重要である。

- 順調に進捗しているとは言い難く、「計算機による抗体設計」の目標達成は厳しいと思われる。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- サブテーマ1：ROB01 抗体に注力し改変抗体によって活性を上げる試みに成功するとともに実用面での調査も進んでおり順調な推移である。ROB04 標的やタンデム抗体などに広がっているが ROB01 を成功させるのであればそこに注力させねばならない。

サブテーマ2：ROB01 抗体の熱力学的測定は本抗体の開発にとって重要で、順調にデータが取られている。抗体改変において本テーマはなくてはならない測定計測部分だが、技術開発がなければ独立したサブテーマとして評価すべきとは言えない。

サブテーマ3：ROB01 抗体の複合体解析は順調に推移して結合乗数との関係性が解明された。各種抗体複合体の構造を決めていく量的な課題と、低免疫原性ストレプトアビジン開発などの実用化に役立てることを整理して注力することで、明確な成果を得られると考えられる。

サブテーマ4：ROB01 抗体につき必要なデータがとられている。京の活用を含めて本プロジェクトのコアテクとして機能している。ツールの有用性は確立している。今後は低免疫原性ストレプトアビジン実用化の実現が期待される。

サブテーマ5：アイソトープラベルだが、PET（ポジトロン断層法）などのイメージングと RIT（放射免疫療法）とプレターゲット抗体では、必要な抗体も技術も違うと思われるが、混在しており評価が難しい。マウスでの可視化は順調に進んでいる。RIT もマウスでの延命効果を得るまでに至っている。上述の3点について、抗体側の課題もあるが、どこに焦点を当てるのかを明確にして進めれば大きな成果となろう。

サブテーマ6：改変ストレプトアビジン-ビオチン系の開発が進んでおり、高い活性が得られており順調に推移している。予定どおりマウスでの応用までの成果は期待できる。実際に医療応用を考えるのであれば、別途資金が必要であろう。

サブテーマ7：胃がんについて病理組織からのアプローチは順調に推移した。転移巣にスポットを当てている点では評価できる。標的探索は病理組織からのアプローチが取られているが、特異マーカー探索やがんゲノムからのアプローチも世界的には進んでおり、本テーマの強みはどこにあるか示すべきである。

- 本課題は7つのサブテーマを実施しているが、それぞれが有機的に関連して進展している。

サブテーマ1：抗 ROB01 抗体に関する多様な解析が進行し、サブテーマ2の熱力学解

析やサブテーマ3に結晶構造解析、さらに、サブテーマ4の分子動力学解析の基盤ができてきている。

サブテーマ2：多彩な抗原と抗体の相互作用の熱力学解析が実施された。

サブテーマ3：数種類の抗体分子の結晶構造解析が高分解能で実施され、高機能抗体の設計に向けての基盤整備が進んだ。

サブテーマ4：ストックホルム大学との共同研究で高速化した GROMACS-4.6.2 版を開発し、京コンピューターなどを利用して抗体の設計を行った。仮設どおりの成果ではなかった面があるが、新しい成果が生み出されている。

- 多くのサブテーマは重要課題が進行中であり、期待どおりに進んでいる部分もあるが、これからが正念場である。従って、論文・特許が準備中であり、どの程度に IT 創薬が貢献したかは詳細が幾分不透明である。

サブテーマ1：目標とする抗体は作製されたと報告されているが、腫瘍への集積等が未確認である。

サブテーマ2：抗原抗体相互作用の熱力学的研究を考慮した薬物設計については提案段階とのことであるが、研究進捗状況としては興味深い。

サブテーマ3：構造解析は一部解析結果を反映した考察が進んでいる。

サブテーマ4：IT 創薬、計算科学に関わる重要なサブテーマであり、高度な考察が検討されて、結果としては設計の方向転換がなされた。さらなる結合強度向上に本 IT 創薬手法がどの程度貢献するかは興味深く期待したい。

サブテーマ5：波及効果の高いイメージング関連研究であり、順調に進展中である。

サブテーマ6：製剤化の基盤技術であるが、この研究成果を反映した抗体医薬品の *in vivo* イメージング評価に期待する。

サブテーマ7：臨床応用を見据えた内容であるが、検証はこれからという段階である。

- 7つのサブテーマについて、それぞれの分野では着実な成果が得られていると思われる。本研究手法の優位性を示すためには、それぞれの研究領域で成果を公表するとともに、ターゲットを絞り込んで具体的な成果となる化合物を提示することが重要である。

- それぞれのサブテーマは一定の進捗があり評価できる。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

(有識者からのコメント)

- 研究実施・推進体制については、企業との連携が良くとれているように見える。

知的財産権に関する取組については、実績としては少ない。今後、一連の特許申請をすると記載されているが、その具体的内容については読み取りにくい。

科学・技術対話の取組については、十分とは言えない。

- 研究実施・推進体制については、専用のスパコンを入れることは必要だが、その方がいいのか、京が使えないからなのか、報告書から十分に読み取れないが、京コンピュ

一ター一使用時間が限られるとすれば残念である。

知的財産権に関する取組については、抗体など医薬品そのものの候補の知財は企業に、計算手法などの基盤技術は可能な限りオープンにすべきと考える。特許は出願と同時に論文化すべきである。

若手研究者の育成状況については、広い意味でのバイオインフォマティクスの育成は非常に重要事項であり、今後も注力していただきたい。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、スパコンのライフサイエンスへの応用としては非常に重要な位置付けなので、裾野を広げる努力を続けていただきたい。

- 研究実施・推進体制については、中心研究者が所属する東京大学を中心として、参加大学と民間企業との技術研究組合にて推進されている。大学間、企業間、産学の連携が組合を通して図られ、スーパーコンピュータの早期稼働の実現や医薬品の実用化に向けて民間企業と先端的研究を行える体制の構築ができています。

研究支援体制については、技術研究組合である研究支援担当機関の下に支援組織が設置されており、研究支援が行われている。参画研究機関が自律的かつ連携して研究活動行えるネットワーク型体制が構築されており、中心研究者が集中して研究できる環境を実現している。

知的財産権に関する取組については、早期特許開示のデメリットを視野に入れた戦略を取っているが、最終年度は知財の特許化を加速する予定である。

若手研究者の育成状況については、社会連携講座を設置して、若手研究者育成に注力してきた。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、IT 創薬プロジェクトの先駆けとして、社会に貢献している。

科学・技術対話の取組については、HP や BioJapan へのブースの出展など、積極的に取り組んでいる。

- 研究実施・推進体制については、技術研究組合により産学連携体制が構築されており、特に問題がない。

知的財産権に関する取組については、創薬研究であることから、基幹特許を世界レベルで取得できるよう配慮していただきたい。

- 研究実施・推進体制については、企業の機密情報管理、守秘等を含めて、うまく運用されていると判断されるが、一方において、波及効果を意識した成果公開等をどう展開するかが課題である。投資に即した成果が上がっているのか不透明との印象である。

研究支援体制については、十分に機能しているとの印象であるが、研究成果の累積（論文、特許）に注視する支援体制が望ましい。

知的財産権に関する取組については、特許出願が少ないことは課題であるが、それは戦略的な部分もあり、今後の一連の特許に期待する。しかし、それ以上に学術論文が少ないことが問題であろう。スパコンの活用、合理的創薬の展開等で学会発表等が多いことは予想される。それだけに、波及効果を考慮し、創薬探索の検証という意味でも学術論文の数と質を意識すべきであろう。

若手研究者の育成状況については、若手研究者が IT 創薬を実践し、スパコンの有効

活用を更に拡大させたことは評価される。しかし、やはり、学術論文等で若手の成果が評価されることを意識すべきであろう。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、可能性は提示され、幾つかの成果は特定の製薬企業として魅力的とも解釈される。一方、10年後への貢献としても多機能な抗体の分子設計としては波及効果が少ないとの印象である。

科学・技術対話の取組については、スパコン京の活用、合理的創薬の展開等で多くの注目を集めて、学会発表での聴講者も多かった。しかし、ここ1～2年の学会参加者の感想として、スパコンを利用した本研究課題の成果として、成果進捗に斬新さがなく、IT創薬という言葉の響きは良いが期待ほどではないとの意見もある。その視点では、未だ産学の創薬関係者との対話が不十分であり、波及効果が少ないのも残念である。

- 研究実施・推進体制については、計算機シミュレーションによる成果が実際の新薬開発に結びつくには、まだかなりの距離があると考えられるので、これを乗り越えるための戦略的な取組が必要である。

知的財産権に関する取組については、特許申請件数は限られているが、研究の進捗状況を見ながら戦略的に対応されているものと期待する。

研究課題名	高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発
中心研究者名	柳沢 正史
研究支援担当機関名	筑波大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、睡眠／覚醒、エネルギー代謝やストレス・感情の制御などの高次中枢機能の制御メカニズムを、脳内リガンドとその受容体の機能解析から明らかにするとともに、高次精神活動の制御法開発基盤を確立することを目標としている。

サブテーマとして「睡眠覚醒の根本的なメカニズムの解明」を設定し、(1) マウス脳波・筋電図の大規模測定系を確立し、睡眠覚醒の定量的パラメータに異常を来す突然変異家系を検索、(2) 「眠気」の生化学的信号を最新のプロテオミクス・リポミクス手法を用いた探索、(3) 睡眠覚醒(眠気)の制御に直接の因果関係を持つ遺伝子を複数同定し、その機能の解析の検討を進めていた。しかし、(2)については、統計学的にロバストなデータを得ることが困難であったことから、以下のように構成し直され、研究を進めている。

- [1] エチルニトロソウレア (ENU) によるランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニング
- [2] オレキシン受容体選択的作動物質の医薬化学的最適化
- [3] オプトジェネティクスを用いた睡眠覚醒制御機構の可視化と制御

## 2. 研究課題の目標及び進捗(達成)状況に関する所見

(有識者からのコメント)

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- *In vivo* イメージング、オレキシンアゴニスト、Sleep gene の同定の3テーマのうち、世界トップレベルの水準に達することが期待されるのはSleep gene の同定およびオレキシンアゴニストである。プロジェクトは順調に推移し、2つの睡眠関連遺伝子が同定されており、発表されれば、注目を集める成果となることが期待される。引き続きSleep gene の同定にFocusして進めることが肝要である。また、オレキシンアゴニストに関しても順調に進捗している。
- ENU mutagenesis で、興味深い睡眠異常パターンを示すmutant mouse を2ライン取得できたことは一定の評価はできるものの、病態機序の解明や、遺伝子機能の解析などの生物学的な証明などはこれからという段階であり、プロジェクト終了段階の評価としては、物足りないところがある。オレキシンアゴニストの化合物の作成については、水溶性を高めた化合物の合成が実現した段階だが、モデル動物を用いた、*in vivo* の解析はまだ手がついていない。創薬に向けての発展の可能性が期待される場所であるが、現段階では、達成度としては十分とは言えない。
- 研究は適切に変更されて、基本的には、新規遺伝子発見、デバイス開発、創薬を睡眠



という中心研究者の強みに設定して展開されている。マウスの Saturation Mutagenesis 手法は非常に古いものだが、中心研究者だけが可能な Phenotype 観測系と NGS 技術を組み合わせて短期間で成果を出している。現段階で 2 つの新規遺伝子についての説明が発表の通りであれば十分最先端の成果と考えられる。

- 本研究課題は、睡眠／覚醒、エネルギー代謝やストレス・感情の制御などの高次中枢機能の制御メカニズムを、脳内リガンドとその受容体の機能解析から明らかにするとともに、高次精神活動の制御法開発基盤を確立することを目標としている。睡眠覚醒異常を分子機構の観点から解明しようとする世界的に他に例を見ない独自の研究であり、所期目標を達成できれば、社会的に意義の大きく、世界をリードし、トップ水準の成果となることが十分に見込まれる。

フォワードジェネティクスプロジェクトから、2 つの顕著な睡眠覚醒異常を引き起こす遺伝子変異を同定している。これらはそれぞれ、覚醒時間の短縮と、レム睡眠時間の短縮が表現型であり、常染色体優性遺伝の形式を示す。

また、オレキシン受容体作動薬は、リード化合物を得るべく、合成展開と薬効の検証のステージに入っている。これらの成果は、今後の本プロジェクト発展の基盤となるものであり、期待が持てる。

これまでの研究の進捗は順調である。所期の計画を的確に変更し、プロジェクトは発展のステージに載ってきたと判断される。スクリーニング手法の改変は効率を明らかに高めている。しかし、所期目標の達成にはさらなる展開が必要である。

- ユニークな解析技術（フォワードジェネティクスなど）を駆使して、ナルコレプシー分野のドラッグターゲットとして、2 つの遺伝子を捉えて、機能解析まで行った点は優れている。オレキシン受容体作動薬の開発も進歩的で優れている。
- ランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニングによって、目標とする睡眠覚醒異常原因遺伝子を同定した意義は高く評価したい。今後も順調に進展して睡眠覚醒制御遺伝子の詳細な機能等が明確化されれば睡眠覚醒制御の分子機構解明に大きな貢献となるであろう。創薬への展開も重要であるが、まず基礎研究としてその成果・意義が論文等で認知されることが優先であり、世界をリードする基礎基盤研究が展開されつつあると期待される。
- 睡眠覚醒制御機構の可視化、眠気に直接関与する化学物質の開発、睡眠覚醒異常の原因遺伝子の同定という 3 本の柱で進められている本研究プログラムは、睡眠覚醒異常の解明をめざすユニークな研究である。その中で、ENU によるランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニングを行った約 7,000 匹のマウスから、2 つの睡眠覚醒異常原因遺伝子変異を同定できたことは、所期の目標に一步近づく結果として評価できる。これらの遺伝子と睡眠障害との関連についてはまだ大きなギャップが存在するが、これを埋めることができれば、その意義は大きい。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 順調に進捗している。従って、概ね所期の目標達成が可能と見込まれる。
- 遺伝性の睡眠異常を示すマウス家系が 9 ライン（重複を除くと 5 ライン）見出された点は評価できるものの、その解析はまだ十分には達成できていない。従って、その評価は困難な面がある。  
オレキシンアゴニストについては、今後、in vivo の評価や化合物の最適化などの検討が必要であり、プロジェクトが終了する段階としては、達成度は充分とは言えない。
- 研究全体はおおむね順調である。変異マウスのスクリーニング数は予定以上をこなしておりデバイス開発創薬ともに一定の進捗が見られる。  
従って、既に所期の目標達成に間違いはない。新規遺伝子の複数発見は十分な成果である。
- 今後の研究開発により、所期の目標達成が可能と判断されるが、睡眠覚醒異常マウスの原因遺伝子同定とその機能解析は緒についたばかりであり、今後の着実な進展がないと期限内での論文化は難しい。
- 全体的に進捗が遅いという印象を持つ。
- ランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニングという地道な努力によって、目標とする睡眠覚醒異常原因遺伝子を同定した意義は高く評価したい。今後はこの遺伝子について十分な機能解析を実施し、知的財産化を考慮しつつ、優れた論文として公表することが重要である。ヒアリング時点では、遺伝学的解析による検証結果が報告されなかったため、幾分不透明な印象であったが、プロジェクト事後評価時点では明確化されると期待したい。  
オレキシン受容体作動薬の創薬探索に関わる対応は幾分遅かったとの印象であるが、医薬化学グループを学内に誘致したことで今後のオレキシン受容体作動薬探索が加速するであろう。将来的には、この創薬プロセスが上記の睡眠覚醒スクリーニングの延長にあるべき実績体験として活かされることが期待される。
- 睡眠覚醒異常の原因遺伝子の同定に向けた大規模スクリーニングが予定を超えるペースで進められ、睡眠に関わる 2 つの遺伝子を同定できた。  
今後、睡眠覚醒異常の原因遺伝子の同定から、睡眠障害の病態解明につながるような研究が進められることが重要である。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

注）本研究課題のサブテーマは一つであり、中心研究者がサブテマリーダーを務めていることから、研究課題とサブテーマは実質同じである。よって、2-2 の評価と同じことになるが、ここでは個別の研究項目について何点かコメントがあったので、以下に記載する。

- ・ ENU mutagenesis

非常に技術と手間を要するスクリーニング系で予定以上のスクリーニングをこなしている。十分な進捗である。2つの遺伝子 (Sleepy, Dreamless) の発見はその内容が提示の通りであれば睡眠についてほぼ初めて分子生物学的手法が使える研究へ落とし込むきっかけとなるエポックメイキングな成果である可能性がある。

成果を確固たるものにするためには早急にこの遺伝子について必須なバリデーションを行い論文化することが肝要である。(間違っって一番乗りを譲るようなことがあってはならない)。睡眠をコントロールする薬という出口は時期尚早であり、ヒトとすぐに結びつかなくともマウスの系で深いバイオロジーを進めることが必要である。現時点ではすべてが可能性の段階であり早急に論文化を望む。

#### ・可視化デバイス開発

現時点で今まで不可能であった Live モニター可能なデバイスが構築されている。マウス専用のものであるので、広く普及するものではないが逆にマウスで行動を遺伝学的にとらえることができるようになる点では画期的である。十分に進捗している。

デバイス開発ではあるがその産業応用が出口ではない。このデバイスで各種表現型解析を行い、睡眠バイオロジーを進めていただくことが肝要である。

#### ・オレキシン関連創薬

創薬研究というにふさわしいところまで活性の強い化合物を得た事は評価できる。順調な進行を示している。

中心研究者も発表していたように創薬プロセスは非常に長期に及ぶ。なるべく早く製薬パートナーを求める(さらにグラントも得る)べきである。スクリーニング系はレポート系なので活性がある化合物を得たらその活性を上げる前にその化合物が想定される標的に直接作用していることなどを証明しないと回り道になる可能性がある。それだけにとどまらず製薬のノウハウをつぎ込まねば成功はおぼつかない。一方で現段階は製薬サイドの観点では創薬研究のスタート地点に過ぎない。したがって創薬部分を FIRST で適切に評価することは困難である。(アカデミックにはよい成果だがそれは創薬ではないので)

○ 中間評価以降、個々の研究項目は比較的順調に展開されているが、まさにこれからが正念場であり、脳波判定に基づく睡眠覚醒異常の原因遺伝子探索が本格的に展開されて、脳深部神経細胞活動の可視化実験等も相乗的に意義が認知されれば、世界トップ水準の成果になると期待される。

○ 睡眠覚醒異常の遺伝子を見つける大規模スクリーニングは、予定を超えるペースで進められ、2つの候補遺伝子につながった。

睡眠覚醒制御機構の可視化をめざすイメージング技術は、自由行動下における測定を可能にし、神経科学における新たなツールとして期待される。

オレキシン受容体作動薬の開発研究については、リード化合物の探索から最適化へと研究が進められ、実用化に向けてかなり近いところまで到達していると思われる。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

(有識者からのコメント)

○ 研究実施・推進体制については、Sleep gene の同定に Focus して進めることが肝要である。

○ 研究実施・推進体制については、オレキシニアゴニストの化合物の作成については、研究チームを拡大したことは評価できるが、さらに重点的な研究の展開が求められる。

○ 研究実施・推進体制については、デバイス開発、創薬のコラボは適正に行われ、特に創薬部分でマンパワーを適切に追加したことで期間内に一定の進捗をすることに成功している。中心研究者が海外にいることが多いという点で研究体制を危惧したがそこはきちんとカバーされているようである。

知的財産権に関しては、新規遺伝子の知財化メリットは少ない。むしろ早期に発表し、論文化し本研究拠点を世界の睡眠バイオロジー拠点となるような施策にすべきと考える。標的遺伝子の知財化で一部抗体創薬などの権利化効力があるが、新しい遺伝子の場合にはバイオロジーの進展が不可欠であり、知財化による阻害のデメリットが懸念される。創薬についての知財化戦略は非常に高度な判断を要する。まだ知財化時期ではなさそうである。その点でもコラボが必要であろう。

中心研究者の過去の実績は着実に新規治療薬として社会還元されており本成果についても時間を要するがそのような方向であることは間違いない。

○ 研究実施・推進体制については、テーマを構成する 4 つの小テーマの見直しを行い、資源を集中して研究の進展を図った点は評価される。また、中心研究者も日本への滞在が 90%になり、本拠点での研究に集中している。

支援体制については、筑波大学内に総務会計支援チームが形成されて、恒常的に支援が行われている。

知的財産権に関しては、取り扱いを明確にする複数の契約書が結ばれ、また、論文と特許との戦略が明確にされた。

若手研究者の育成については、学生の研究指導に取り組んでいるが、数的には物足りない。

成果の社会還元については、創薬を見据えた社会貢献を計画している。また、科学・技術対話にも積極的に取り組んでいる。

○ 筑波、理研、北里、アメリカと研究の場所が分散している点に懸念がある。しかし、対応は出来ているようで問題ない。

○ 睡眠覚醒遺伝子について進展があったことは望ましい成果であるが、この機能解析を十分に実施し、優れた論文として帰結してほしい。機能解析については外部機関との連携も視野に入れて効率良く迅速に実施することを期待する。

知的財産権に関する取組みについては、特許戦略に関わる記述内容とヒアリングでの回答に不整合があった。即ち、「生化学的な知見を基にした発明は迅速に出願して、化合物の出願は戦略的に出す」という方針が変更されたとの印象である。今後は、明確な

方針下で知的財産権に取り組むことが望ましい。何れにせよ、この時点で知的財産化についてほとんど成果がないことは問題である。

若手研究者の育成については、基礎基盤関連の画期的な発見を伴う研究であり、有意義な内容であるが、論文等の成果が極めて少ないことが若手研究者育成には課題であろう。

成果の社会還元については、製薬企業では実施困難なナルコレプシー治療薬を見据えた研究として期待は大きい。但し、オレキシン受容体作動薬探索に比較して睡眠覚醒遺伝子の機能解析が未だ十分とは言えず、本格的な創薬プロセスへの開始はかなり先であろう。新薬への帰結は15年以上先という視点での社会還元であることを冷静に伝えてほしい。

- 中心研究者のリーダーシップにより研究体制に大きな問題はなく進められている。

知的財産権については、中心研究者の所属が日米の複数機関にまたがることによる問題が懸念されるが、3機関の間でのMOUとMTAの締結、さらには国内共同研究機関との委託契約を結んで対応している。

若手研究者の育成については、英語による研究環境は国際化の視点から望ましい方向である。

成果の社会還元については、最終的な治療薬の開発に大きな期待が寄せられる。

研究課題名	iPS 細胞再生医療応用プロジェクト
中心研究者名	山中 伸弥
研究支援担当機関名	京都大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題では、iPS 細胞に立脚した再生医療の社会実装に向けた応用研究を推進するため、(1) 異なる報告が多数存在する iPS 細胞樹立技術の標準化を国際的な規模で行なうこと、(2) 体細胞や作製法の異なる iPS 細胞の多能性や移植安全性の評価を行い、世界標準と呼べるヒト iPS 細胞を見出すこと、(3) この標準技術を臨床応用に向けて、GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）に準拠した調製システムとして完成させ、日本発の iPS 細胞技術の世界標準を目指している（図 1）。

本研究課題の目標は以下の通りである。

### [1] iPS 細胞樹立方法の比較解析

- ・ 様々な方法による iPS 細胞の樹立と 3 胚葉系組織への分化体細胞種、多能性誘導因子の組み合わせ、因子導入法、フィーダー細胞の選定、培地、凍結保存法について、多様な iPS 細胞を樹立し、比較解析を行う。

### [2] 細胞特性の把握

- ・ 3 胚葉系への分化能、分化抵抗性細胞の残存、細胞表面抗原、遺伝子発現様式、マウス、サルなどの動物を用いた移植試験を実施する。

### [3] GMP 準拠細胞調製

- ・ iPS 細胞の樹立、維持培養、分化細胞調製についての標準作業手順書（SOP）の作成、細胞選別技術についての検討を進める。



図 1. 研究課題の概要

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見

（有識者からのコメント）

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 世界をリードする研究開発が展開されている。
- 十分な進捗と評価できる。
- iPS 細胞技術の応用範囲は広いが本事業では再生医療など直接の応用に焦点を当てている。そのため、標準化に的を絞った研究が行われすでに高い成果を得ている。本技術分野を日本の強みにするためには、継続的な資金の獲得と同時に特区などによる先

端医療（治験）体制の構築が急務である。プロジェクトは順調だが成果は再生医療の実現、創薬応用など今後長期にわたって出てくるものである。また、iPS 細胞技術を支える、エピジェネティクスやバイオインフォマティクス等の研究基盤の整備も今後どんどん加速される現状ではさらに本事業を継続することが肝要であろう。

- 本研究課題では、iPS 細胞に立脚した再生医療の社会実装に向けた応用研究を推進するため、iPS 細胞樹立技術の標準化を国際的な規模で行なうこと、由来細胞や作製法の異なる iPS 細胞の多能性や移植安全性の評価を行い、世界標準と呼べるヒト iPS 細胞を見出すこと、この標準技術を臨床応用に向けて、GMP に準拠した調製システムとして完成させ、日本発の iPS 細胞技術の世界標準化を目指している。本課題はすでに世界のトップであり、また、プロジェクトも順調に進展している。
- 臨床応用を目指した iPS 細胞技術の標準化に関して、世界をリードする研究開発を進めており、世界トップ水準になることが見込まれる。
- 本格的な臨床応用として安全な遺伝子導入方法、初期化因子の最適組合等を探索し、安全で高効率な iPS 細胞樹立を確立しつつあることに意義がある。  
総じて、再生医療への応用を目指した標準化に関わる研究としては短期間で成果を上げつつあり、臨床応用に関わる特性評価系でもゲノム評価系の構築等について精力的に目標を達成しつつある。細胞調製についても GMP 準拠として SOP が完成しつつある。これらは世界トップレベルと思われるが、海外での iPS 細胞技術以外を用いた再生医療に関わる臨床応用は一步先に進んでいるとの印象であり、iPS 細胞の本格的な再生医療応用について本当に世界をリードできるかは今後の課題である。
- 日本発の iPS 細胞研究をヒトの治療に応用する研究として、世界のトップを走っている。初期化因子の導入技術開発、最適な初期化因子の組み合わせ、細胞評価系の構築、GMP 準拠技術の開発を軸として、ヒトの治療という大きな目標に向かって着実な成果が得られている。世界各国の研究者がしのぎを削っている熾烈な競争の中で、ヒトの治療に向けた成果が蓄積されており、世界最先端の研究拠点としての成果が期待される。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 順調に研究開発が進捗している。従って、所期の目標達成が可能と見込まれる。
- 所期の見通しを達成している。
- iPS 細胞の安全性について、エピゾーマルベクターの実用化、ゼノ・フリーでの培養方法確立と並行して発現解析による安全性のバイオマーカーの候補も構築されるなど大きな成果を上げており順調に推移している。実際の GMP 準拠での培養や治験申請についてはレギュレーションが追い付いていない。今後はその部分について、iPS 細胞を特別扱いして通すのではなく、早急に（並行して）確立すべく体制構築することが重要である（本事業外への要求である）。

○ 当初の計画通りに順調に進められており、初期化因子の導入技術開発から最適な初期化因子の組み合わせ、細胞評価系の構築、そして GMP 準拠技術の開発まで、一連の研究が着実に世界の最先端の成果を見出して進捗している。

○ サブテーマ① iPS 細胞の樹立方法は、ほぼ順調に進捗していることが理解できる。

サブテーマ② 細胞特性の把握については、記載が総論的であり、判断が難しい。

サブテーマ③ 臨床試験用の GMP 準拠細胞製造はハードルが有り、挑戦的開発である。

私の知る限り、少なくとも以下の問題があるのでは無いかと想像する。

1. 目的細胞毎に初期化の効率や培養条件が異なる。そのため、目的細胞毎に手順書を作成しなくてはならない。

2. 大量培養、安定培養の条件設定が容易でない。

3. 安定した細胞選別、コンタミ細胞排除技術を確立する必要性。

しかし、規制当局（PMDA）と相談・合意して、適切条件を探索し、問題を克服して頂きたい。

上記問題などが克服できれば、所期の目標達成は可能であろう。

○ GMP 製造を視野に入れて、フィーダー細胞を用いない培養方法の確立を目指しつつ、一定成果を得たことを評価する。さらに、細胞調整等について SOP 作成に取り組むことで現実的な GMP 対応が実施されていると判断されるが、細胞選別がどこまで効率良く安全に実施されるかが課題であろう。総じて、GMP 準拠を目指して、難しい分野でほぼ予定通りに進捗中と判断される。

iPS 細胞という画期的な幹細胞の本格的な再生医療応用を見据えた基盤的研究開発であり、その意味では所期の目標は達成されつつあると判断される。一方、細胞特性に関わる分子マーカーについては検証が幾分不十分との印象であり、本研究課題が臨床応用を目指すことから基礎基盤的研究については今後の更なる発展を期待する。今後、iPS 細胞の特性評価系としてゲノム評価系、エピゲノム解析系等を構築し、iPS 細胞の樹立メカニズム解明等に関わる成果、特にエピゲノム解析等はこれからの課題との印象である。

○ 計画通り順調に研究が進められている。特に、iPS 細胞を安全に高い効率で樹立できる技術開発が進められ、またその標準化についての検討も進められており、ヒトの治療に向けた準備が着実に進められた。

最終的にはヒトの疾患における治療研究が実施されることによって、世界をリードする拠点になるという目標が達成されるが、十分にそれを期待できる成果が得られている。

## 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

○ 所期の見通しを達成している。

○ 「1」 iPS 細胞樹立方法の比較解析



エピゾーマルベクター開発、ゼノ・フリー培養技術など順調に成果を上げている。臨床導入可能なレベルに来ているため十分な成果を見込むことができる。

「2」細胞特性の把握

安全性の指標の発見や大規模解析の実施など多くの成果を得て順調に推移している。エピジェネティクスの測定とバイオインフォマティクス強化により世界トップレベルの成果を得るであろう。

「3」GMP 準拠細胞調製

本事業が実用化を目指すものでありこの部分にも十分な配慮がされていて順調に推移している。しかしながら GMP レベルの培養から治験実施に向けては多くのリソースと当局のコミットメントが課題であり、その部分に研究者の能力やリソースを消費させてはいけない。

○ 「1」iPS 細胞樹立方法の比較解析

iPS 細胞樹立技術の標準化に向けて、ゲノムへ挿入がない遺伝子導入方法としてエピゾーマルベクターを用いた樹立系の開発により、線維芽細胞のほかに末梢血及び臍帯血からも既存の方法より安全で高効率な iPS 細胞の樹立の達成に成功している。また、多くの人使いやすいベクターを開発した。

「2」細胞特性の把握

安全性を確保するために科学的根拠に基づき iPS 細胞を選別する評価系の構築がなされた。有用な表面抗原マーカーなどの同定も進んだ。

「3」GMP 準拠細胞調製

iPS 細胞の樹立、維持培養、分化細胞調製についての標準作業化が進んだ。また、培地などの国産化も進んだ。

これらの課題について、全てが順調に進んでいるものと判断される。

- iPS 細胞樹立技術の標準化に向けて、「iPS 細胞樹立方法の比較解析」、「細胞特性の把握」、「GMP 準拠細胞調製」という 3 つの視点からの研究が統合的に進められており、最終的な臨床応用に向けた着実な成果に結びついている。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

#### (有識者からのコメント)

- 研究実施・推進体制については、特段の問題はない。

研究支援体制については、十分な体制がある。

知的財産権に関しても、十分な取り組みと評価できる。

若手研究者の育成状況については、記載を見る限り、必ずしも十分とは言えない。どれだけの研究者がったのか、その outcome がはっきりしない。

成果の社会還元に向けた方策等の検討状況については、再生医療がどこまで発展するのか、予測しにくいだが、社会からの期待は大きく、中心研究者の成果は高く評価できる。

科学・技術対話の取組みについては、ノーベル賞を受賞したことで、十分なアウトリーチ活動であり、それ以上のアウトリーチ活動を課すことは、研究の進捗に明らか

にマイナスである。研究に専念できるように配慮をすることが、支援機関として最大限努力すべきである。

○ 研究実施・推進体制については、特に問題はない。

研究支援体制については、中心研究者の業務を支援する体制を意識して作ったように報告されているが、中心研究者はある意味では日本で一番多忙な人間でありいたずらに人間を増やしてもいけない。専門的なマネジメント技術の導入が必要かもしれない。

知的財産権に関しては、iPS細胞は多岐にわたる応用分野で、競争優位性を確保する必要がある反面、創薬応用などにおいては基盤的な部分（病態解明など）も多くあり特許化が必要な部分と、広く（安価に）細胞や技術を広める部分とを見極めるレベルの高い知財管理が必要である。

若手研究者の育成に関しては、本分野は日本の強みとして今後長期にわたり育成されるべき分野である。技術的な意味での人材育成よりも、ポスト供給としての人材育成を必要としている。現在はよいがプロジェクト終了で急激にポストがなくなるようでは人材の流出を招くので、その意味でも継続が重要である。

○ 中心研究者によるプロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、課題全体の運営会議及び進捗把握のための会議が毎週設定されている。これを含めて、しっかりとした運営が行われている。

研究支援体制については、中心研究者と専門性の高い密なコミュニケーションをとることができるように、博士号取得者を中心として主に専門知識・スキルを有する人員で組織体制を組んでいる。また、研究マネジメント業務のサポート体制の拡充のために専任の担当者集団を組織している。また、新たに中心研究者顧問が着任している。

知的財産権については、京都大学 CiRA、産官学連携本部、iPS アカデミアジャパン（以下 iPS-AJ 社）の三者で管理運用が行われている。京都大学にて出願および権利化までは学内で行い、得られた権利の活用は iPS-AJ 社にて行う体制となっている。普遍的技術となり得る根幹特許と個別技術特許の両面から出願し、維持等については内容を評価し吟味することで特許費用の抑制を図っている。

成果の社会還元については、再生医療用 iPS 細胞ストック構想を推進していることは、特筆される。

科学・技術対話についても、多くの取り組みを実施している。

○ 研究実施・推進体制については、特に問題が無い。

知的財産権については、iPieiran 社の基本特許の譲渡を受けたことは大きな進歩であろう。基本特許以外の技術改良特許についても継続して対策をとって頂きたい。

○ 研究実施・推進体制については、特に問題がない。

知的財産権に関しては、競争の激しい最先端分野であるが、iPS細胞に関する基礎基盤研究から臨床を見据えた応用的研究まで、その成果を一流文献に発表し、米国特許等の成立を含めて知的財産面でも成果が充実している。特に海外特許の実績は、ライフ関連 FIRST プログラムの中では突出している。

若手研究者の育成に関しては、潤沢な資金と最先端な研究環境下で若手研究者が育

成されつつあると判断される。あえて、危惧される点は、投稿論文が少ないとの印象であり、臨床応用を目指す GMP 準拠作業等は重要であるが、その種々のプロセスは煩雑でありながら分業的な一面がある。iPS 細胞に関わる研究者として幅広く基礎基盤研究を体験することが重要であるが、その点が少し欠けていないか心配である。

成果の社会還元に関しては、iPS 研究を再生医療応用に特化して運用する本研究課題の存在が、社会還元として十分であろう。また、iPS 細胞ストック構想については有用性、安全性、維持費等を総合的に検討して慎重に進めてほしい。

科学・技術対話の取組みに関しては、専門研究者を対象とした国際シンポジウムが企画され、一般研究者を想定したシンポジウム等での成果公開もなされている。しかし、国内各地で実施されつつある幹細胞研究者との意見交換等は幾分不十分との印象もある。山中先生を中心とする本研究グループは国内最大かつ最先端であることは疑いないが、臨床応用を含めた国内外展開を踏まえたオールジャパンでの更なる連携推進が必要であろう。また、本研究課題での再生医療については国民理解が必須であろう。安全・安心という判断基準からリスクとベネフィットという天秤・バランスをどう捉えて iPS 細胞再生医療を進めるかの覚悟も必要であろう。そのような発信も必要であろう。

## (2) 医療工学領域

研究課題名	再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション －臓器ファクトリーの創生－
中心研究者名	岡野 光夫
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、再生医療分野において、組織再生法（ティッシュエンジニアリング技術）「細胞シート工学」を基盤として、これまで手作業で行っていた無菌的組織再生工程を自動化・コンパクト化（ファクトリー化）することにより、安全で高品質な再生組織の量産を図ることを目標としている（組織ファクトリーの開発）。また、次世代再生医療として細胞シートのさらなる積層化の実現による再生臓器の創製を目指すこととしている（臓器ファクトリーの創製）。

独自の再生医療技術の臨床応用・産業化を世界に先駆けて実現し、これまで治療困難であった難病や障害者の救済を図ることで、健康な社会の構築と世界医療への貢献を行うこととしている。

本研究課題は、サブテーマを持たないが、より効果的な再生医療の治療法実現および適用拡大のための基盤技術開発のため、[1] 組織ファクトリーの開発及び[2] 臓器ファクトリーの創製の2つから構成されている。

### [1] 組織ファクトリーの開発

- ①細胞単離・初代培養システム
- ②細胞大量継代培養システム
- ③細胞シート積層化システム

### [2] 臓器ファクトリーの創製

- ①幹細胞大量培養技術
- ②細胞選別技術
- ③血管網付与技術

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見

（有識者からのコメント）

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

○ 機械工学と細胞生物学の融合的な研究が展開されており、世界をリードする研究開発が展開されている。今後は、デファクトスタンダードの獲得に向けた取り組みを順調に進めることが、肝要であると思われる。全体として、プロジェクト自体は、順調に進捗しているものと判断される。

○ 着実な成果が得られている。

- 再生医療の実現に向けて、GMP レベルでの大量培養の確立と手法（どのように移植するか）の開発が重要であり、本課題ではそこに注力している。細胞培養の自動化装置を完成し特許化を行い、細胞シートについては世界一の多層化や血管組織の導入にも成功しており、技術的にトップレベルの水準であると判断される。
- 再生医療における新技術の開発において、顕著な成果をあげている。世界に先駆けて中心研究者らが開発した細胞シート工学法を基盤として、その実用化を目指した低コスト、安定供給の実現にむかった成果が得られつつある。また、大量培養技術においても着実な進展が認められる。
- 中心研究者は、独創的に革新的細胞シート工学を活用して、角膜、食道、心臓、等に対する再生医療に挑戦している。医工融合・産学連携による統合拠点を形成し、細胞シート技術の産業化に特化した開発を推進している。  
知的財産(国内)も確保しており、海外特許が登録できれば、さらに革新性を高めることが出来る。  
組織ファクトリー開発と臓器ファクトリー創製を進めており、目的細胞の大量培養と血管網技術による細胞シートの真の多層化が実現すれば、心臓や肝臓など実質臓器の機能を再生できることから世界トップ水準の成果となり得るものと判断される。
- 細胞シートに関わる実績を踏まえた、組織ファクトリーの運用によって、自動化で高品質安定シートを大量に供給する体制構築は評価される。その意味では、再生医療産業化に向けたシステムインテグレーションは実践されつつあると評価され、世界をリードする立場であると思われる。  
一方、臓器ファクトリーの創生については、その基礎基盤整備が整いつつあるというのが現況である。
- 再生医療を実現する新しい医療技術として細胞シート工学法を提唱し、世界をリードする研究を進めている。既にいくつかの臓器や疾患における臨床研究の実績があり、順調に成果が出ている。本研究プロジェクトでは、再生医療の実用化と高機能化に対応する技術革新とともに、新たな産業の創出への貢献も期待される。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 順調に研究開発が進捗しており、所期の目標達成が可能と見込まれる。
- 着実な成果が得られている。
- 中心研究者の考案する細胞シート作成の方法を自動化実用化まで突き詰めており、特許取得も問題がなく順調に推移している。マウス iPS の成功を受けて、ヒト iPS の試験に移行しつつあり、当初の目標達成はほぼ間違いのないところである。

- これまでの研究の進捗は順調である。組織ファクトリーの開発における達成目標は予定よりも速く、平成 23 年度中に全てのファクトリーシステムの準備が完了し、平成 24 年度には、動物を用いた非臨床試験を開始した。

目標達成は可能である。組織ファクトリー、臓器ファクトリー、いずれにおいても、技術開発面での進展が順調である。特に、iPS 細胞の大量培養法は特許出願中である。

- 所期の目標達成は可能と思われる。組織ファクトリーは角膜、食道などに応用可能であり、GMP 製造、大量培養、細胞シート積層化が進んでいることから、実用化はかなり近づいてきたと考えられる。知的財産戦略や規制当局 (PMDA) との相談を進め、実用化へのロードマップをより明確にして頂きたい。

臓器ファクトリーの成功は「血管網技術による細胞シートの多層化（～数百層）」の成否が鍵である。着実に進んでいるが、いくつかの問題を克服して是非ブレイクスルーにして頂きたい。

- 組織ファクトリーについては中心研究者のこれまでの実績を反映して所期の目標に応える構築と運用が達成されたと判断される。臓器ファクトリーについてはその基盤整備への道筋として ES/iPS 細胞等を活用して進展が見られつつある。

関係者の努力は高く評価したいが、組織ファクトリーは細胞シートの経験と実績を踏まえれば、十分に到達できる目標とも解釈される。一方、臓器ファクトリーは、細胞シートの多層化の発展としては未だ克服すべき課題も多く、目標とする再生臓器創製への道程は長く幾分不透明との印象である。その出口として臓器移植代替(移植臓器作製)というよりは、高度な 3 次元細胞シート構築による多層化組織の活用方策を検討するのも一案であろう。

- 細胞シート工学法による組織ファクトリーの開発と、細胞シートの積層化による臓器ファクトリーの構築を軸として研究が進められている。組織ファクトリーについては、ヒトの臨床研究まで技術開発が進んでおり、今後の適応拡大も期待される。一方、細胞シートの多層化についても、毛細血管の形成に成功し、着実な成果が得られている。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

注）本研究課題では、サブテーマを設定していないが、「1. 研究課題の概要」に挙げた [1] 組織ファクトリーの開発、[2] 臓器ファクトリーの創製、について何点かコメントがあったので、以下に記載する。

- それぞれのテーマは着実に進捗している。

- 組織ファクトリーについては、自動化装置について実用化されその有用性の検証段階になっており順調に推移している。ヒト iPS については作成方法、品質管理とのリンクが必要と推測される。継続的な資金調達と最適なコラボレーションを望むところである。（企業主導の可能性あり。）

臓器ファクトリーについては、血管系の付与という難度の高い目標をほぼ達成しつつあり、順調に推移していると判断される。ヒトの系でのバリデーションにはまだ時

間を要すると考えられ、何らかの形での継続研究が必要であると思われる。

- 本課題はサブテーマをもうけていない。小テーマとして、組織ファクトリーと臓器ファクトリーがある。

組織ファクトリーについては、順調である。基本モジュールに加えて、平成 25 年度には 3 台のモジュールが試作された。細胞培養・単離システム、大量培養・継代システム、細胞シート積層化システム、さらに、産業化にむけたこれらの制御管理システムなどの開発が予定通りに進んでおり、目標達成は可能である。

臓器ファクトリーについても、順調である。幹細胞の大量培養技術、細胞選択の技術、血管網の賦与技術など、いずれも順調に成果があがっており、再生組織の生着状況のリアルタイムでのモニタリングにも成功しており、目標達成は可能である。

- 「組織ファクトリーの開発」では、自動化による高品質、安全な再生医療製品を大量に供給するシステムを構築し、今後への波及効果も高いと期待される。

「臓器ファクトリー創製」は、次世代再生医療を見据えて高い目標を掲げたテーマであり、重要な知見を得つつある。本関連分野としては心筋細胞シート内への毛細血管網導入等、世界的にも先駆的と言える。しかし、再生臓器創製という期待に応えるには、本テーマの延長では厳しいと思われる。新たなブレイクスルーを交えて、将来の出口を再考すべきと考えられる。

- 組織ファクトリーでは、細胞シート工学法による無菌的な生産が可能になり、所期の目的を達成することは十分に期待できる。一方、細胞シートの多層化については、毛細血管網の導入によって三次元構築への道が開かれ、所期の目標を達成できると期待される。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

(有識者からのコメント)

- 研究実施・推進体制共に、特に問題はない。

- 適切な推進体制、研究支援体制が取られている。

知的財産権については、着実に特許申請が行われている。

若手研究者の育成については、outcome はよく読み取れない。

成果の社会還元については、社会にとってインパクトのあるプロジェクトである。

- 知的財産権については、知財コーディネーターが機能していれば（出口指向研究において）問題はない。基盤的な技術部分の公開とコラボの推進、戦略的産業化のための特許化と上市計画を明確に報告していただきたい。

成果の社会還元については、実用化、デファクト取りなどの戦略は研究とは離れており、評価対象ではないところを含むが、今後はその部分が重要となる。

科学・技術対話の取組みについては、自動化機器など一般的にアピールしやすいものがあるため、多く公開することが望ましい。再生医療については正しい知識が広が



ることが大切である。

- 研究開発戦略に関して、迅速かつ機動的に相談が可能な推進体制が構築されている。  
研究支援体制については、技術、装置開発、知財、産業化の各コーディネーターを配置し、研究支援を実施していることも注目される。  
科学・技術対話の取組みについては、数多くの市民アウトリーチ活動が実施された。
- 研究実施・推進体制については、特に問題はない。  
知的財産権については、両ファクトリー技術に関する国内特許登録は評価できる。  
欧米における権利化を進めていただきたい。
- 知的財産権については、戦略的に知的財産化が取組まれており、基本特許の取得等を含めて高く評価される。  
若手研究者の育成状況については、若手リーダーの育成を視野に入れた若手研究者の育成状況を評価したい。以前に視察した際、若手研究者が高い使命感も持って研究開発に関与していたことが好印象であった。  
成果の社会還元に向けた方策については、iPS細胞が注目される最近ではあるが、本研究課題は地道な取組で確実に成果を上げつつあるとの印象である。産業界との連携も十分であり、今後の高い波及効果が期待される。  
以前実施した施設訪問の説明等も、目標・現況など、今後の課題等が判り易く、広く積極的に科学・技術対話が取組まれたとの印象がある。

研究課題名	ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション
中心研究者名	片岡 一則
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、がん患者の幅広い医療ニーズへの対応を目指して、世界トップ水準のナノデバイス加工技術、DDS（薬物送達システム：Drug Delivery System）等のナノバイオテクノロジーを基盤とする革新的診断・治療システム（ナノバイオ医療）を構築するための研究開発を行うものである。

具体的には、以下に示す4つのサブテーマを掲げ、産業、医学、工学の連携により、がんの診断、治療、治療後の社会復帰に至るまでを一貫して実現するナノ医療システムの構築を目指して研究開発を進めている。

### [1] ナノ診断システムの創成

- ・がんマーカーである血液中の分泌型マイクロRNAを迅速検出可能ながん検診用デバイスの開発

### [2] ナノDDSの創成

- ・高分子ミセル型DDSを基盤としたがん診断・治療システムの開発、

### [3] ナノ低侵襲治療システムの創成

- ・光増感剤を内包したDDSの開発と光線力学療法（PDT）及び音響化学療法（SDT）の研究

### [4] ナノ再建システムの創成

- ・DDSを活用したがん治療後の組織欠損に対する組織誘導型インプラントデバイスの開発

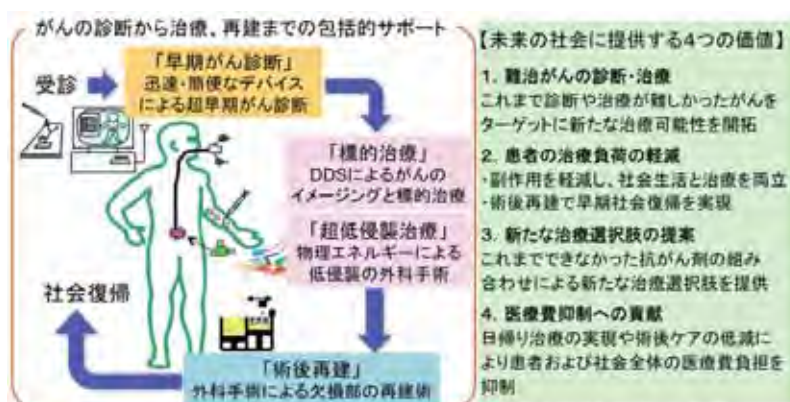


図1. ナノバイオテクノロジーを基盤とした診断・治療

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見

（有識者からのコメント）

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 本研究課題は、がん患者の幅広い医療ニーズへの対応を目指して、世界トップ水準のDDS等のナノバイオテクノロジーを基盤として、革新的診断・治療システム（ナノバ

イオ医療)の構築を目指すものである。「がん」は国民の死因の第一位を占めており、特に社会的貢献度の高い年齢層の早期死亡の原因となっていることから、この目標が達成されることは、極めて重要である。サブテーマ2と3を中心として、極めて先端的な研究開発が展開されている。サブテーマ1(エクソソーム中のマイクロRNAの同定とそれを用いた診断)やサブテーマ4(骨の再建)の取り組みは、以前に比べて改善されている。ミセル技術を中心とした大きなコンセプトの中で予算的にも再整理された結果、世界をリードする研究が展開されている。

- 第III相臨床試験が進行中のものがあり、実用面での達成度が高いと判断される。
- 既存の抗がん剤のDDS化については、臨床第3相試験にまで進んだものもあり、核酸医薬などの新しい試みが必要である。しかしながら、そちらはまだハードルが高いと思われる。
- 本研究課題では、がん患者の幅広い医療ニーズへの対応を目指して、ナノデバイス加工技術、DDS等のナノバイオテクノロジーを基盤とした革新的診断、治療システムの構築を目指している。抗がん剤内包ナノデバイスの開発では、臨床試験が順調に進んでいる。

また、それ以外の核酸医薬のナノデバイス開発、血中マーカーの迅速・高感度測定技術の開発、患部イメージング技術開発、低侵襲利用技術開発などでも予定通りの進展がみられており、ナノテクノロジーを駆使した診断、治療のための新しい技術開発が達成できると考えられる。

ナノバイオテクノロジーを駆使した医療への応用研究として、優れた内容であり、順調に展開している。産業界との連携も良好である。
- 未解決のがんに対して、世界トップ水準のナノDDSなどを駆使して、革新的ナノ医療を構築することが所期目標である。

ナノ治療に関しては、抗がん剤ナノミセルが臨床試験第III相に進んでおり評価できる。siRNA搭載ナノミセルの有効性も有望である。PDTやSDTはユニークであり、ナノ診断やナノ再建プロジェクトも興味深く、世界トップ水準の成果が期待される。
- 世界トップレベルのナノデバイス加工技術、DDS等を駆使したナノバイオ医療の構築を順調に進めて、世界をリードする研究成果を上げている。特に、臨床段階での幾つかのプロジェクトに関与していることは高く評価される。創薬シーズの探索において我が国は高いレベルにあるが、創剤という視点での科学では欧米より遅延したとの印象がある。その点、本研究課題は我が国のナノ科学の強い部分を上手く結集して、社会貢献に近い薬剤開発に活かした意義は高い。高分子ミセル型DDS、DDS+医療機器は世界をリードする研究として展開されつつある。
- ナノバイオテクノロジーの技術を活用して、特に難治がんの治療をターゲットとして着実に成果が得られている。その中でもナノデバイスを用いる薬剤送達システムの開発は、診断と治療を融合させた新たな医療への展開をもたらす可能性があり、新たな医療産業の創出も期待される。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- これまでの研究の進捗は、非常に順調に進んでおり、所期の目標達成が可能と判断される。
- 十分な進捗である。
- 本事業におけるナノテクは「ナノキャリア；ミセル」と「インプラント」に大別できる。前者は既存の抗がん剤のミセル化で有用性を見出しており実用化が見込まれる。その他の応用、核酸医薬、光増感、可視化についてはもう少し時間がかかると考えられる。インプラントについて、第一世代は進んだが、次は本事業中にはまだ見込みは立たない。実用化について一品でも上市されれば大きな成果ではあるが、全体としては課題がある。
- それぞれの目標において、予定どおりの進展が認められている。フォローアップコメントに対する配慮も認められ、特定のがんに対する治療効果の検討がなされており、各サブテーマ間の連携をはかる戦略的展開として脳腫瘍に対する治療の技術開発に着手している。目標達成は可能である。
- 抗がん剤内包ナノミセルは複数の第 III 相試験を実施しており、実用化に近づいている。

ナノ診断イメージングシステムも前臨床試験をほぼ終えている。ナノ再建プロジェクトは相対的にやや遅れているが、実用化に向けた取り組みは継続している。進捗は概ね順調と思われる。工程表にあるように、抗がん剤内包ナノミセルは副作用の低減と有効性の増強を達成し、第 III 相試験に進み、その成果によっては H27 年度に承認申請の予定である。他のナノ診断、イメージング、ナノ再建プロジェクトなども数年以内に臨床試験に進むことが見込まれる。世界的にも、このようなナノ創薬やデバイスを医療として実用化するために臨床治験まで進んでいるプロジェクトは無い。所期目標は達成可能と思われる。
- ほぼ順調に計画が進んでおり、臨床ステージにおける既存制がん剤のミセル製剤から次世代の siRNA 送達システムまで幅広く展開し、特に全身投与可能な siRNA 医薬品まで到達したことの意義は高い。また、膵臓がん、転移がん等の難治がん治療を目指した取組も評価される。更に、DDS+医療機器という実践的な治療確立においても世界をリードしつつある。我が国は、この医療機器分野でも最終製品として欧米に遅れた経緯があるので、医療産業への波及効果も高いと期待される。

本研究課題の成果は、治療および診断において従来を超えるものであり、所期の目標達成は確実であり、今後の医療への貢献、産業への波及効果も高いと期待される。特に治療においては、手堅く確実な制がん剤分野から挑戦的な核酸医薬、ユニークな光線力学・音響力学活用へと幅広く対象を掲げているが、ほぼ全分野で興味深く波及効果の高い成果を上げつつある。

- ナノバイオテクノロジーの応用により、抗がん剤のがん組織への送達を飛躍的に向上させるとともに、薬剤耐性の克服への道が開かれた。基礎研究の成果が着実に臨床治験に結びついており、順調に計画が進められている。目標に向かって着実に成果が得られており、当初の目標達成は十分に可能と思われる。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- それぞれのサブテーマは着実に進捗している。

- サブ1：ナノ診断システムについては、miRNA を用いた診断は他のがん種だけでなく他の疾病分野にも応用が可能である。デバイスの実用化が進んでおり順調に進行している。デバイスは上市後にはどのように使われ治療に貢献するのかを考える時期に来ていると言える。

サブ2：ナノ DDS については、ミセル内包既存抗がん剤の有用性が示されており順調に推移している。siRNA の医薬品応用はデリバリーの課題で（ごく限られた事例以外は）実現していない。本研究でそれが可能になれば、そのインパクトは大きいはまだ成功と言える段階ではない。診断イメージングデバイスは十分に達成できると思われる。

サブ3：ナノ低侵襲については、増感剤、可視化ともに DDS 技術の応用として期待できるが、他のサブテーマと比較して順調な推移と言えない。ぼうこうがんの場合の光照射意義は理解できるのでそこに注力すべきと思われる。

サブ4：ナノ再建については、第一世代は治験終了しており順調に推移している。今後その実用化を行うことと次世代型を進めることとうまく切り分ける必要がある。

- 4つのサブテーマが実施されている。

- 1) ナノ診断システムについては、マイクロ RNA の分析技術を中心に展開が認められ、順調である。前立腺がんのバイオマーカーとして miR-500 の有用性を明らかにした。目標達成は可能である。
- 2) ナノ薬剤送達システムについては、臨床試験が順調に進行している。パクリタキセル内包ミセルは、転移・再発乳がんを対象とした第 III 相臨床試験を実施している。目標達成は可能である。
- 3) ナノ低侵襲治療システムについては、順調であり、目標達成は可能である。
- 4) ナノ再建システムについては、順調であり、目標達成は可能である。

- サブテーマの必要性と有効性については、ナノ診断、ナノ治療、ナノ再建など、革新的ナノ医療の構築に向けた取り組みとして適切な要素であると思われる。

- 総じて、サブテーマは順調に進展して連携も十分との印象がある。

サブテーマ1では、miRNA に関わる早期診断デバイス関連で重要な成果が上げつつある。サブテーマ2では、中心研究者が得意とする高分子ミセル型 DDS を基盤とした研究で実践的な成果を上げつつある。また、精密診断イメージングとナノデバイス開発の相

乗効果のある成果を上げつつある。サブテーマ3はユニークな光線力学・音響力学活用ということで今後への発展が期待される。サブテーマ4の再建については、中間評価時点から本研究課題では異質との印象であったが、診断&治療と共に患者 QOL 向上を目指した取組として必要と思われる。但し、「ナノバイオテクノロジーが先導する」という本研究課題としてはやや違和感が残る。

- 4つのサブテーマが比較的独立して研究が進められている。その中で、サブテーマ2（ナノ DDS の創製）が本研究プロジェクト全体を牽引する役目を果たしており、基礎研究から臨床に向けた成果が得られている。今後、残された研究期間で難治がんの治療に結びつくような研究成果を出すための工夫も必要と考えられる。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

(有識者からのコメント)

- 研究実施・推進体制については、改善されている。
- 適切な研究実施・推進体制である。
  - 若手研究者の育成については、そのプロセス、outcome が記載されており、高く評価できる。
  - 科学・技術対話の取組みについては、積極的なアウトリーチ活動が評価される。
- 科学・技術対話の取組みについては、ナノテク+バイオという日本の強みをしよって立つ分野であるので国民へのアピールを進めていただきたい。
- 研究実施・推進体制についてはフォローアップの指摘事項に対応しており、特に問題はない。
  - 若手研究者の育成については、博士研究員などの若手が延べ63名参加しており、また、大学院生も多数参画している。
- 以前実施した現地視察においても、研究実施・推進体制が上手く動いていることが感じられ、産学連携・協働が円滑に進むことを意識して構築された体制下で成功しているとの印象がある。
  - 学術文献、学会発表、特許等の実績は、ライフ系 FIRST プロジェクトにおいて、トップクラスであり、バランス良く知的財産に取組む姿勢が評価される。
  - 若手研究者の育成については、経験と実績を積ませることが重要である。若手研究者の将来を見据えて、国内外での学会発表等で活躍の場を与えていることを評価したい。実績として、学術文献数、学会発表数が多いことがその証拠である。
  - 成果の社会還元については、企業との連携を含めて、探索的基礎研究から出口を見据えた臨床試験まで幅広いテーマと共に、実践していることが評価される。
  - 科学・技術対話の取組みについては、専門家向けから一般向けまで幅広く取組みがなされたとの印象がある。本プロジェクト成果資料、発表会資料等は専門外の方々にも理解し易いと評判が良い。

研究課題名	持続的発展を見据えた「分子追跡放射線治療装置」の開発
中心研究者名	白土 博樹
研究支援担当機関名	北海道大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、産学連携の研究体制で、呼吸や臓器の動きによって位置を変えてしまう体内の腫瘍について、これを自動的に追跡して、移動する腫瘍の位置へ正確に放射線を照射できる世界最先端のがん治療システムの開発を目指している。

本研究課題では、比較的大きな（6 cm 程度以上）腫瘍や高齢者や若年者の腫瘍、手術との併用等に治療効果が期待される「分子追跡陽子線治療装置」と、比較的小さな（6 cm 程度まで）腫瘍に対して治療効果が期待される「分子追尾 X 線治療装置」を開発するとしている。

### [1] 分子追跡陽子線治療装置の開発

- ・分子追跡陽子線治療装置の開発、遮蔽体の設計・設置、動体追跡研究、臨床研究

### [2] 分子追尾 X 線治療装置の開発

- ・分子追尾 X 線治療装置の開発・設置、制御ソフト開発、追尾定位照射臨床研究、強度変調放射線治療技術（IMRT）研究

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見

（有識者からのコメント）

### 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 本研究課題は、動体追尾が可能な陽子線および X 線照射装置を開発し、大学と企業が産学協同で世界最先端のがん治療システムを実現することを目的とするものである。  
サブテーマ 1、サブテーマ 2 とともに順調に進展しており、世界トップ水準の成果になることが見込まれる。
- 当初の目標をほぼ達成しつつある。国際的にも一定の評価がある。  
ただし、臨床応用という点で、特にがんの治療成績にどれだけの貢献があったのか、報告書からは読み取りにくい。endpoint を設定した臨床試験としての評価が必要。
- 粒子線、X 線によるがん治療は、いかにしてエネルギーをがん部に絞り込むか、線源の遮蔽などが課題であったが、中心研究者らは異なる技術を組み合わせ、遮蔽度を工夫した小型化や動体追尾機能を加えた新たな治療装置を開発している。試作機は当初の性能を発揮して米国を中心に臨床応用が広まりつつある。このこと自体が本課題のトップ水準を示しており評価できる。日本での応用が遅れるとしたら片手落ちであり、制度面での改革も含めて国のサポートをお願いしたい。
- 本課題は、最先端のがん治療システムの構築を目指している。生体における腫瘍や臓器をリアルタイムで計測して X 線や陽子線を照射する方法と、放射線の感受性に対す

る診断技術の開発を主軸として、最先端の放射線治療技術の確立を目指している。

移動する腫瘍の放射線治療法に関する国際標準化の確立において、中心研究者らの成果が標準化案の策定に関わっており、世界をリードする立場にある。

装置の開発という大規模なプロジェクトであり、複数の大学や企業の連携が良好で順調な開発が進展している。がんの放射線治療を大きく飛躍させる成果が期待される。

- 産学協同で世界最先端のがん治療システムを実現するという目的が達成されればトップ水準の成果になるであろう。
- がん治療に対する分子追跡放射線治療装置開発という目標が明確であり、実績を踏まえた多方面での注目度等を加味すると、世界をリードする研究開発が展開されていると評価したい。実際、本研究課題の動体追跡技術は世界標準となりつつある。実際、欧米の著名な病院で本開発装置が認知されて建設が現実化したことを高く評価したい。プロジェクト終了時に世界トップ水準の成果になることは確実であり、国内外へ大きな波及効果が期待される。また、本プロジェクトに関連した陽子線治療施設は大規模・コスト高との印象であり、都市型拠点病院への波及には難色があると思われたが、設置面積の半減化、コスト削減等により課題を解決しつつある。企業が大学を本気で支援する体制を考慮しても、医療分野への高い貢献と波及効果は確実との印象である。
- 動く標的に対して正確に放射線を照射する技術開発は、今後の放射線治療にとって重要な課題である。中心研究者らは、比較的小さな腫瘍に対してすぐれた治療効果のある高精度 X 線治療装置 (IMRT) と大きな腫瘍に対しても効果の期待できる陽子線治療に対して、動く標的に対する新たな技術開発をめざしている。

その中で、陽子線治療装置の本体となる加速器については、最先端のスポットスキヤニング方式による小型陽子線治療装置の製作と据え付けが予定通り終了し、性能試験に入っている。動体追尾高精度 X 線治療装置の開発についても製作が終了し、様々な要素技術を取りまとめるシステム開発が実施されている。

いずれも当初の計画通りに進められており、国際的にも高い評価が得られている。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 研究の進捗達成状況に関し順調に進展している。

後における研究開発により十分に所期の目標達成が可能と見込まれる。
- 当初の目標をほぼ達成しつつある。
- 各装置はおおむね完成しており、治験の実施などのデータ取りが残されている。当初の予定を前倒ししての進行を示している。

米国での納入実績などの記載から大きな成果を見込めると十分期待できる。がんの場合には治療法の有用性は、治験での適応で大きく左右されることになるので当局との話し合いなどを詰めて早くより多くの患者に届くような方策を考えるべきである。



- プロジェクトのほとんどが、予定通り、もしくは、予定より早く進行しており、順調である。目標達成は可能である。
- 二つのテーマとも治療装置の製作据え付けが進行しており、順調と思う。中間評価のコメントに対する対応は出来ている。
- 産学共同体制での研究開発は極めて順調に推移し、計画の前倒しによる治療実現化による成果は国内外で高く評価されている。  
当初の目標を十分に達成して、国内外に大きな波及効果が期待される。本プロジェクト終了後には、更なる治療システムの性能・信頼性向上、治療実績の蓄積等を踏まえた展開が期待される。
- 陽子線治療装置の建設は順調に進められ、性能試験に入っている。これまでシミュレーションにより開発されてきた動体追跡のアルゴリズムなどの要素技術を基盤とした開発の最終確認が行われている。分子追尾 X 線治療装置についても、プラットフォーム機が設置されて実際の運用に向けた開発が行われ、動体追尾定位 X 線治療の臨床研究が実施された。  
陽子線治療、X 線治療ともに順調に計画の最終段階に来ており、所期の目的は十分に達成できると期待できる。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 当初の目標をほぼ達成しつつある。
- [1] 分子追尾陽子線治療装置の開発  
開発はほぼ終了しており順調に推移している。実際の臨床試験プロトコル作成も進み、十分な効果を示すことが想定できる。
- [2] 分子追尾 X 線治療装置の開発  
装置が完成し、実際の治療への応用も進んで順調な推移である。追加計画部分もほぼ完了し設定以上の成果を見込むことができる。
- [1] 分子追尾陽子線治療装置の開発  
予定通りの作成行程であり、装置の据え付けが終了して、性能試験に入っている。臨床試験の準備も順調である。成果は、海外の学会や国内の学会において高く評価されている。目標達成は可能である。
- [2] 分子追尾 X 線治療装置の開発  
様々な試験項目が順調に達成された結果、作業の多くが前倒しで実施されて、本プログラムで実現した動体追尾体幹部定位治療を平成 23 年 9 月より実施し、国内外最先端施設で臨床応用が始まっている。また、動体追尾 IMRT 治療を平成 25 年 6 月から開始している。順調である。目標達成は可能である。
- 二つの画期的な治療システムを共同して開発する必要性和有効性は理解できる。

- [1] 分子追跡陽子線治療装置の開発  
動体追跡とスポットスキニングという先端技術が融合した治療装置として国内外で高い評価を得ている。
- [2] 分子追尾 X 線治療装置の開発  
最先端 X 線治療の 4 次元化を実現し、リアルタイムモニタリング下での放射線治療で性能が実証された。
  
- [1] 分子追跡陽子線治療装置の開発  
回転ガントリーとスポットスキンの組み合わせによる陽子線治療装置がほぼ完成し、性能試験の段階に来ている。
- [2] 分子追尾 X 線治療装置の開発  
動体追尾 X 線治療装置が設置され、臨床研究が始められている。まず、動体追尾定位放射線治療の臨床研究が開始され、治療実績を積み上げた後、より高度な動体追尾 IMRT の臨床研究も開始された。  
これらの成果をもとに、所期の目標は十分に達成できると期待される。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

#### (有識者からのコメント)

- 適切な研究実施・推進体制がある。  
知的財産権に関する取組みについては、積極的な取り組みが評価できる。  
若手研究者の育成については、一定の努力は評価できるものの、その outcome が評価しにくい。
- 知的財産権については、特に問題なし。海外展開前提の事業なので国際特許戦略を立てて間違いのないようにしていただきたい。  
若手研究者の育成については、特に問題なし。専門医の育成が今後は重要であろう。  
成果の社会還元に向けた方策については、日本の技術の海外へのアピールをどのようにしていくのか、事業者だけでなくメーカー、国が協力して行っていくことが必要である。  
科学・技術対話の取組みについては、技術の紹介だけでなく、どうすればこの治療を受けられるかが重要なので規制当局との連携ができるとよい。
- 研究実施・推進体制については、しっかりと運営されており、問題はない。  
知的財産権に関する取組みについては、取り組みが加速しており、サブテーマ 1 では 15 件の出願がなされている。  
若手研究者の育成状況については、若手の放射線腫瘍専門医と医学物理士が活躍している。
- 知的財産権については、産学連携体制下、戦略的に知的財産化が検討されて、実績と

して帰結していることは評価される。

若手研究者の育成については、学術分野での人材育成でも成果が上がっているが、産学連携による双方の人材育成にも大いに貢献したとの印象である。

成果の社会還元に向けた方策については、産学連携の成功事例であり、がん拠点病院の放射線治療への貢献として成果が明確化されている。特に波及効果は期待以上という印象であり、北大、京大以外の大学病院が医療装置として検討するであろう。また、海外からの注目度も高く国際標準化への取組も評価される。

科学・技術対話の取組みについては、がん治療という注目される分野であり、その治療方法が明解である点を活かした十分な科学・技術対話の取組みが実践されたとの印象である。

- 知的財産権については、特許等の取得が少ないようなので、積極的な対応を期待する。特許に至らないようなノウハウ的な部分もあると推測され、戦略的な取組みが必要である。

研究課題名	未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発
中心研究者名	永井 良三
研究支援担当機関名	国立大学法人東京大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、治療法未解決のがんや心臓病・動脈硬化疾患などの生活習慣病に対して疾患発症メカニズムを解明し、新たな知見に基づく革新的診断・治療法を開発することを目指している。大規模データのコンピューティングを軸とする革新的医療技術開発による新しい医療産業創出と合わせて、我が国の国際競争力強化に資する研究開発について、4つのサブテーマを設けて推進している。

研究内容としては、治療法未解決のがんと心臓病に対して発症メカニズムを解明し、新たな知見に基づく最適な治療技術の開発提供、具体的には、心不全・虚血性心疾患治療デバイスの開発、冠動脈再狭窄診断法の開発とその臨床応用、心臓シミュレータによる治療シミュレーションや突然死リスクの予測、革新的がんウイルス療法の開発、多施設連携型の診療情報データベース構築のための基盤システムの開発等を行うとしている。また、診療情報データベースについては、アンメットニーズや治療標的の抽出だけでなく、開発した治療法の評価にも活用して、迅速に安全で有効な治療・予防法を社会に提供するとしている。

### [1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

- ・心不全・虚血性心疾患治療デバイス、冠動脈再狭窄診断法、発症メカニズムの解明に関する研究

### [2] 心臓シミュレータによる最適医療

- ・心臓シミュレータによる治療シミュレーションや突然死リスクの予測の開発

### [3] がんの革新的ウイルス療法

- ・革新的がんウイルス療法の研究

### [4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療IT基盤システムの研究開発

- ・多施設連携型の診療情報データベース構築のための基盤システムの開発

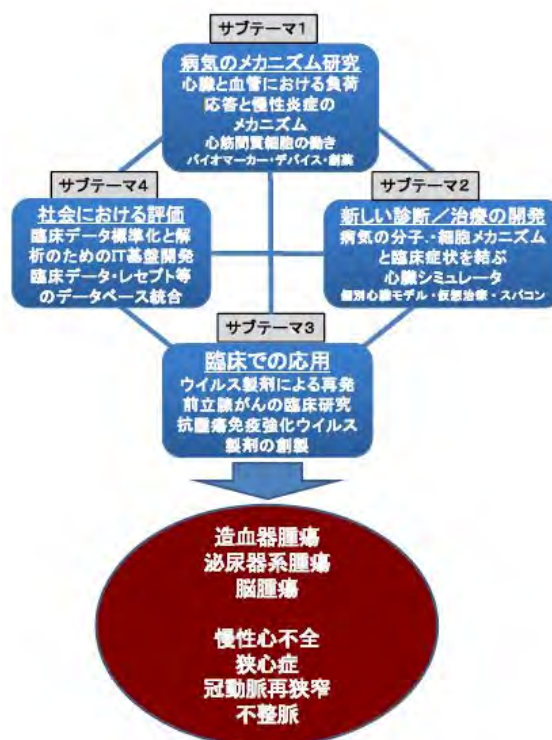


図1. 各サブテーマの相互関係

## 2. 研究課題の目標及び進捗（達成）状況に関する所見 （有識者からのコメント）

## 2-1. 研究課題の所期の目標の優位性等について

- 本研究課題は、治療法未解決のがんや心臓病・動脈硬化疾患などの生活習慣病に対して疾患発症メカニズムを解明し、新たな知見に基づく革新的診断・治療法を開発することを目的としたものである。心臓・血管系等の臓器の慢性炎症を中心とした研究・開発と標準 IT 基盤の構築に関する開発に強みを持ち、それが実現されればその意義は大きい。特に UT-Heart（心臓シミュレータ）関連の成果は、世界的にみてもトップ水準の成果になることが見込まれる。
- サブテーマの数が多数に登り、個々のテーマの達成度、インパクトという点では、有意性のある成果は必ずしも多くない。  
個別の成果について、FIRST の funding によって、どこまで達成されたものであるのか、他の外部資金による支援との重複など、十分な整理がなされているのか。
- 本研究は革新的医療に向けての研究として百貨店的な内容を含む事業である。サブテーマあるいはその中の個別研究は順調に推移しており臨床応用や事業化研究、主要ジャーナルへの投稿など大きな成果を上げており申し分ない。  
しかしながら個々の研究は全体の一部をなしておらずそれぞれの独立性が高く中心研究者のもとに束ねあげたという感を否めない。百貨店的な研究内容は当初から承認されたことでありここでその議論を行わないが一つの目標に絞り込めないので内容の優先順位、注力すべき内容の選定がしにくい状況である。世界をリードしているのは心臓シミュレータ開発であり、日本の医療上最も重要なのは IT 基盤であると考えており、分子生物学的な個別研究よりもこの 2 つに注力することで世界レベルの成果が見込まれるのではないかと考える。
- 最新のアプローチを駆使して、心血管疾患、生活習慣病、がん、などの疾患の病態解明と創薬につながる幅広い研究を展開している。現在の医学において重要な課題に取り組み、世界をリードする成果があがっている。  
幅広い研究内容で、良好な成果が得られている。研究成果は多くの一流雑誌に掲載されている。
- 未解決のがんや心臓病の発症メカニズムの解明を基盤とし、革新的医療対策を開発することが目的である。臨床に視点を置いた研究開発は大きな成果を上げており、その成果は世界レベルである。  
日本のトップランナーをサブテーマ毎に配置しており、国内においては格段に優れた優位性がある。  
所期の目標の優位性は充分あると思う。
- サブテーマ 1～3、特に心臓疾患に関わる分野はこれまでの実績を活かした研究開発として世界レベルであり、がん関連も臨床が開始された意義は高い。革新的医療デバイスでも注目される重要な成果が上がっていることは評価される。一方、所期の目標である「未解決のがんと心臓病を撲滅」というレベルに到達したと見なすには更なる医療現場での検証が必要であろう。また、本研究課題が目指す「最適医療開発」には

医療資源データとその統合データベースの構築と活用、その後の普及、波及効果という流れが重要である。プロジェクト終了時に世界のトップ水準の成果になるには、その流れが未だ明確化されていないとの印象である。

- 治療法の確立されていない生活習慣病の発症メカニズムを解明して、新たな革新的診断・治療法を開発することをめざしている。本研究では、慢性炎症に注目した病態解明に基づく医療デバイスの開発、心臓シミュレータによる最適医療をめざす研究、がんのウイルス治療研究、診断情報データベースの構築という4つの柱で研究が進められている。それぞれの領域ですぐれた研究が進められているが、各サブテーマの間で一部の連携は見られるものの、最終段階では研究プロジェクト全体としてのとりまとめを期待する。

## 2-2. 研究課題全体の研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- 研究の進捗達成状況は順調に上がっている。  
サブテーマが多いため総花的になりがちであるが、中心研究者のリーダーシップにより、大きな達成目標に向けて Integration されつつある。所期の目標達成が概ね可能と見込まれる。
- 一定の進捗状況と評価できる。
- これまでの進捗は順調である。個別の分子生物学的発見も多くなされているが、心臓シミュレータの構築、IT 基盤の構築はその有用性を示しており期待できる。  
百貨店的な研究内容を継続しているところについて、すべてうまくいくからよいとするか、さらに（シミュレータと IT 基盤に）注力することでシナジーと独自性を出すか考えていただきたいところである。
- 多くのプロジェクトへの取り組みがなされているが、それぞれの項目は予定通りに進行しており、成果発表も良好である。目標達成は可能である。
- 優れた多くの論文が発表されており、進捗は概ね良好である。  
所期の目標は達成可能と思う。ただし、研究開発成果を実用化するステップ（実用化を目指した非臨床試験、治験薬製造の実行可能性、PMDA との具体的相談、など）に充分達していないのでは無いかと懸念される。
- 難治性がんと心臓疾患という分野について、挑戦する目標を掲げて中心研究者が得意とする分野を掲げて開始したので、個々の研究は一定の優れた成果を上げており、目標が達成可能と判断される。しかし、プロジェクト全体としての纏まりが少し失せたとの印象である。たとえば、心臓シミュレータ等では確実に成果を上げつつあるが、革新的医療デバイスでは疾患発症メカニズム解明が重視された結果、何をどこまで出口として捉えるかが少し不透明である。創薬プラットフォームについても結果的にはリード創出として成功していることは評価されるが、本テーマの成果としては唐突と

の印象もある。FIRST プログラムとして成し得たという大きな流れが見え難いというのが実感である。

本プロジェクトとしては、臨床研究の効率化を目指したサブテーマ4がサブテーマ1～3を取り纏めて展開することが望ましいがそれが明確にはやや判りづらい。また、個々のサブテーマでは優れた成果も上げつつあるが、最適医療開発を意識した医療資源データとその統合データベース構築がどのような波及効果を与えるかが課題であり、それが幾分不透明である。

- それぞれの研究については着実に進められているが、各サブテーマ間での連携とこの研究プロジェクト全体としての方向性が明確でなく、それぞれ個別の研究プロジェクトとして成果が出ているように見える。その中で、「診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速する標準医療 IT 基盤システム開発」が全体を取りまとめる役割を果たすのではないかと期待する。

### 2-3. 各サブテーマの研究の進捗（達成）状況と所期の目標の達成見通し

- [1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発
  - 一定の進捗があり評価できる。
- [2] 心臓シミュレータによる最適医療
  - 臨床への応用、その有用性の検証が十分に示されていない。
- [3] がんの革新的ウイルス療法
  - 一定の進捗があり評価される。
- [4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの研究開発
  - 一定の進捗があり評価される。
  - ただ、それぞれのサブテーマは独立のものに近く、全体での統合的なシナジーがない。寄せ集めに見える。
- [1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発
  - すでにニッケルフリーステンレスによるステント開発に一定のめどをつけており順調に推移している。臨床での有用性を確認するところがこのサブテーマの中心的な課題である。
  - ステントの有用性を証明することに注力すれば大きな成果となろう。心脈管系での有用な基礎的研究も多くなされているし創薬応用の共同研究もなされており単に科学的な観点から問題はないのだが、このデバイス開発というサブテーマでの実施という点で内容が広がりすぎてしまうのではないかと懸念する。
- [2] 心臓シミュレータによる最適医療
  - UT-Heart というシミュレータソフトウェアを完成させておりその有用性検証の段階に来ており順調な推移である。
  - 本成果は世界的に見ても最先端のレベルを維持しており日本をリードする成果として（京コンピューターとの連携もあり）期待が持てる。
- [3] がんの革新的ウイルス療法

がんを標的としたウイルス療法の安全性を高めたウイルス作成を企図して順調な推移である。

今後抗がん剤治療すべての中でウイルスの果たす役割がどうなるのかを見極めねばいけないと考える。

[4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの研究開発

診療データの活用、そのための電子的基盤作りは、医療先進国日本の中で一番遅れている部分である。電子カルテ自体もまだ乱立状態であり本システムがデファクトとなることが必要だしそうでなくては FIRST で取り上げる意味はない。厚労省のプロジェクトに取り込まれるなどの成果を上げており順調に推移していると考えが予断を許さない。

オープンソース化を含めてユーザーを一気に広げてデファクトになるところに全力投入することで成果を上げる可能性が残されている。

○ [1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

結晶構造解析、質量分析装置によるプロテオーム解析、冠動脈ステントの開発など多くの内容が良好な成果をあげている。特に、慢性炎症が臓器連関において鍵となる役割を果たしていることを発見したことなど、成果が順調にあがっている。目標達成は可能である。

[2] 心臓シミュレータによる最適医療

企業との良好な連携から、順調な技術開発が進んでいる。京コンピューターの優先改題にも選定されている。目標達成は可能である。

[3] がんの革新的ウイルス療法

前立腺がんに対する臨床研究がすでに開始されており、実用化にむけて順調に展開している。目標達成は可能である。

[4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの研究開発

医療情報についてのコンピューター管理システムの構築は順調に進んでいる。目標達成は可能である。

○ 各サブテーマを実施することの必要性及び有効性については「循環型医学研究」として整理されており、理解できる。

[1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

インパクトのある論文は多い（トップレベル）。橋渡し研究(PMDA 相談、企業との真の連携、非臨床試験、)の展開が不十分ではないだろうか？

[2] 心臓シミュレータによる最適医療

基礎研究レベルの計算技術は世界レベルと思う。それを活用して、現在の医療レベルでは予測できない情報を得られているか、それを基盤に革新的医療に展開できる見込みはあるか、個別に最適医療を予測できるか、などが本資料からは明確でない。

[3] がんの革新的ウイルス療法

ある種のがんに対する革新的医療を提供できる期待は大きい。臨床試験も進んでおり、その成果に期待したい。PMDA と相談し、臨床用ウイルス製剤の製造、その非



臨床試験（毒性試験、用法用量の推定のための試験 etc）薬事法に基づく臨床治験、  
など進めていただきたい。

- [4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの  
研究開発  
是非、実用化に向けた取り組みを進めていただきたい。

○ [1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

疾患発症メカニズムにおける心腎連関の解明、慢性炎症の臓器連関での役割解明  
に基づく新規メカニズム解明等は評価される。また、酵素オータキシンを標的とす  
る創薬プラットフォームで進展があり、製薬企業と共同研究が実施されつつあるこ  
とも評価したい。

[2] 心臓シミュレータによる最適医療

心臓シミュレータは順調に進捗しているとの印象であり、医療現場での予想医学、  
仮想治療として貢献することを期待したい。

[3] がんの革新的ウイルス療法

がんの革新的ウイルス療法として、臨床研究が開始されたことから結果に注目し  
たい。

[4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの  
研究開発

医療資源データとその統合データベース構築が大きな目的である。本プロジェクト  
での標準医療 IT 基盤が次第に評価を受けつつ、どこまで拡大、継続利用されるか  
が課題である。

○ [1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

炎症に関与するマクロファージに注目した研究で、心臓・脳・腎臓の連携する応  
答を提案するなど、研究としては最も進んでいる。

[2] 心臓シミュレータによる最適医療

サブテーマ1との連携が期待されるが、現段階ではシミュレーションの開発研究  
にとどまっている。

[3] がんの革新的ウイルス療法

がんのウイルス治療研究として着実に成果が出ているが、このプロジェクトのみ  
で完結する性質の研究成果のように見える。

[4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの  
研究開発

本来、本研究プロジェクトの中心的な役割を果たしうる内容であり、幅広い医療  
機関からのデータ集積による新たな展開を視野に入れた研究の方向性を示すことも  
重要である。

### 3. 研究実施・推進体制等に関する所見

（有識者からのコメント）

- 研究実施・推進体制については、改善されている。
- 研究実施・推進体制については、書面からは、具体的な研究実施・推進体制、研究支援体制の構築は読み取りにくい。
  - 知的財産権の取得に関しては、着実に行われている。
  - 若手研究者の育成に関しては、努力は評価できるもの、outcomeとしては必ずしも十分とは言えない。
  - アウトリーチ活動としては少々物足りない。
- 研究実施・推進体制については、多岐にわたる研究内容の連携に注力しており、問題ない。
  - 知的財産権に関しては、IT 基盤について、オープンソース化という記載と知財化の記載があるが全体の戦略はデファクトを取ることを考えるので他のサブテーマとは違うアプローチをとっていただきたい。
  - 若手研究者の育成に関しては、医療関係者の中でシミュレーション、データベースやバイオインフォマティクスを理解していただくところが非常に重要と考える。そこに注力していただくと非常に独自性が出る。
  - 新しい治療法の開発も重要な社会還元だが、シミュレーション医療、電子カルテによる医療基盤は最も大きなインパクトでありそこに注力していただきたい。
  - 科学・技術対話に関しては、心臓シミュレータなどわかりやすい部分を活用してアピールをしており問題ない。
- 研究実施・推進体制については、フォローアップの指摘にも対応している。
  - 若手研究者育成については、博士研究員に外国の研究者もおり、国際性を高めている。
- 成果情報の広報活動については特に問題が無い
- 研究実施・推進体制については、特段の問題はないと判断される。
  - 知的財産権については、この 2 年間は戦略的、積極的に知的財産化を意識し特許化を実践したことを評価する。
  - 成果の社会還元に関しては、先進医療に関わる医療機器、悪性脳腫瘍に関わる治療等について PMDA 相談を実施しながら成果の社会還元を実践しつつある。また、臨床データ標準化等は拡張計画と共に基盤整備段階である。
- 研究実施・推進体制については、各サブテーマを整理して、最終的な成果にまとめ上げるための体制が必要である。各サブテーマ間の連携を意識する内容にはなっているが、最終段階のまとめに向けて、基礎研究の成果が臨床研究につながるようなモデル例を提示することも一つの方策と考える。
  - 支援体制については、上に掲げたような問題点を克服する体制が重要である。