

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑧ 疾病に対応した研究<新興・再興感染症>

### 評価軸

・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したか。

### 背景

## 効果的な経鼻インフルエンザワクチンの開発に向けた研究課題

- ・季節性インフルエンザにより、本邦では毎年1000万人程度の患者が発生している。現在使用されている注射型のインフルエンザワクチンは感染に伴う重症化の阻止には有効であるが、感染防御には有効ではないため、ワクチン接種を受けてもインフルエンザを発症する場合がある。
- ・新規経鼻インフルエンザワクチンは、①インフルエンザの感染を防御し、②多様な流行株にも効果(交差防御能)を有すると示唆されており、③さらに接種が簡便である。この新規経鼻インフルエンザワクチンの開発及び実用化を目指す。

### 平成27年度の主な研究成果

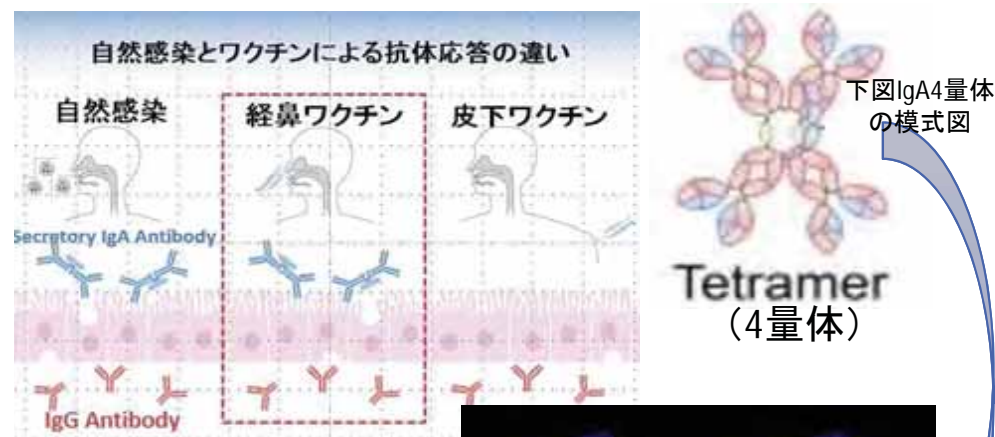
#### ◆ 第I相臨床試験の開始

- ・2015年10月に国内初の不活化経鼻インフルエンザワクチン第I相臨床試験を開始。

平成27年6月9日  
AMEDプレス発表

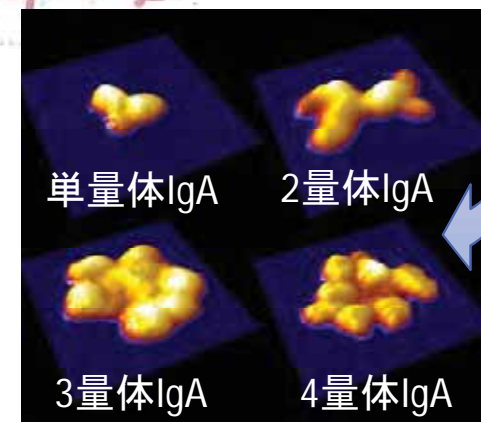
#### ◆ 多量体IgA抗体の存在を確認

- ・多量体IgA抗体の存在と効果を世界で初めて発見し、経鼻インフルエンザワクチンの効果を裏付ける結果を確認した。(PNAS 2015 Jun 23;112(25):7809-14.)



### 今後の研究

- (1) ワクチン製造方法やアジュバントの最適化、宿主免疫応答の解析、第II相及び第III相臨床試験における有効性評価等の検討を行いワクチンの実用化を進める。
- (2) 新型インフルエンザA(H5N1)、A(H7N9)に対応できる経鼻インフルエンザワクチンの開発を目指す。



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑧ 疾病に対応した研究<新興・再興感染症>



### 評価軸

- ・国内外の病原体に関する全ゲノムデータベースの構築に着手することで、病原体情報をリアルタイムに共有し、感染症の国際的なリスクアセスメントを可能としたか。
- ・集積された情報を分析することで、重点的なサーベイランスを実施するなど、感染症流行時の迅速な対応の促進を図ったか。

### 薬剤耐性菌に関する疫学的研究

#### 背景

- ・ WHOが極めて重要と位置づける抗菌薬コリスチンに対する薬剤耐性菌の出現が、近年世界的な問題となっている。
- ・ このコリスチンの耐性遺伝子 *mcr-1* は、すでに中国、ヨーロッパ、アジア、アフリカ等で確認されていたが、これまで日本では確認されていなかった。
- ・ 本プロジェクトでは薬剤耐性ゲノムデータベース(GenEpid-J)の整備を行い、家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制(JVARM)とのデータベース統合を進めている。

#### 平成27年度の主な研究成果

今回、本プロジェクトで整備を進めている薬剤耐性菌のゲノムデータベース「GenEpid-J」を探索し、国内で収集された家畜由来株が *mcr-1* を有するプラスミドを持ち、さらにそのプラスミドが中国で報告されたプラスミドと極めて類似した遺伝子配列を持つことを世界で初めて確認した。(Lancet Infect Dis. 2016 Mar;16(3):284-5. doi: 10.1016)

#### 今後の研究

病原体データベースの構築や整備をJ-GRIDとの連携の元に行い、日本だけではなく、日本と関連の深いアジア地域の病原体情報も包括するデータベースの構築を推進する。またデータベースの病原体情報を利用した抗菌薬開発等、蓄積した病原体情報の効果的な活用方法を検討する。

GenEpid-J  
(国立感染症研究所 病原体ゲノム解析センター設置)



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑧ 疾病に対応した研究<新興・再興感染症>

### 評価軸

・2020年の東京オリンピック・パラリンピックに向け、感染症サーベイランスの強化に関する研究を促進したか。

### 背景

### 数理モデルを使用したジカ熱の流行予測

平成27年ジカ熱の流行が中南米を中心に発生し、平成28年2月WHOより「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」が宣言された。さらに、平成28年6月にはリオデジャネイロオリンピック・パラリンピック開催によるジカ熱流行地への渡航者の増加等が予測され、引き続き国内への流入・感染拡大が危惧されている。

### 平成27年度の主な研究成果

ジカ熱について、数理モデルを用いて感染症流行動態を予測し、その感染力がデング熱と同等であることを世界で初めて明らかにした。(Int J Infect Dis. 2016 Feb 26;45:95-97.)



### 今後の研究

引き続き2020年東京オリンピック・パラリンピックに向け、海外から本邦へ輸入される可能性のある感染症についてサーベイランス強化を支援する。



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑧ 疾病に対応した研究<新興・再興感染症>

### 評価軸

予防接種に関する基本的な計画、特定感染症予防指針及びストップ結核ジャパンアクションプラン等を踏まえ、病原体の薬剤ターゲット部位を同定すること等を通じ、新たな診断薬・治療薬・ワクチンのシーズの開発を実施したか。

### デング熱治療薬の開発/スクリーニング

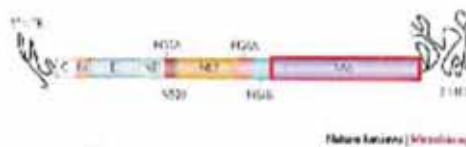
#### 背景

これまで輸入感染症とされていたデング熱の日本国内での流行が69年ぶりに発生した。デング熱が重症化し、デング出血熱またはデングショック症候群を引き起こす要因は未だ不明である。デングウイルスには4つの血清型があるが、型別に重症度が異なるとの報告もある。従って、デング熱の重症化要因の解明と共に、診断・治療薬シーズ開発に重点を置いた事業を進める必要がある。

#### 平成27年度の主な研究成果

- (1) 理研において、16000化合物のスクリーニングを完了した。
- (2) 阪大にて試行した生細胞を使った抗ウイルス効果試験において、理研のスクリーニングから候補に挙げられた8つの薬剤のうち、血清型のDENV-1、DENV-2、DENV-3に有効な薬剤が2つ認められた。

RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRP)  
デングウイルス (I~IV型)  
NS5タンパク質



- ウイルス複製において中核的な役割
  - ・ゲノム(+鎖RNA)複製
  - ・アンチゲノム(-鎖RNA)複製
  - ・遺伝子の転写
  - ・ホスト因子と相互作用
- ほ乳類細胞には存在しない



抗ウイルス薬のターゲットとして有望

#### 今後の研究

- (1) 理研は、東大創薬機構の化合物ライブラリーを使用し、まずは9600化合物を対象としたスクリーニングを継続する。
- (2) 阪大は理研の結果を基に試験・検討他をさらに進め、化合物の絞込みを目指す。

デング熱ウイルス



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑧ 疾病に対応した研究<新興・再興感染症>



### <モニタリング指標>

	H27年度
応募件数	88件
採択件数	31件
事業に参画している研究者延べ人数	906人

	H27年度
PMDAへの薬事戦略相談を行った研究開発課題数	0件
機動的な研究推進のため年度内に契約変更を実施した課題数	3件

# I 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項

## (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

---

### ⑨ 疾病に対応した研究〈難病〉

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑨ 疾病に対応した研究<難病>



評価(自己評価)

S

難病に関し、疾患の原因・病態解明を行う研究、画期的な診断法・治療法・予防法の研究を推進するとともに、疾患特異的iPS細胞を用いた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した。こうした取組に加え、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)の立ち上げや、難病研究に関する国際連携の礎を築いたこと(IRDiRCへの加盟)、再生医療実現ネットワークプログラムと連携した公募や若手研究者を対象とする公募を実施した。こうした取組の結果、2015年度までの成果目標に掲げた薬事承認を目指した新たな治験導出件数7件以上に対し、実績は21件(うち2015年度は12件)となり目標を大きく上回り、かつ中長期目標(2020年頃までの達成目標)である薬事承認や適応拡大11件に対してはこれまでに3件(うち2015年度は2件)を達成するなど、目標の達成に向かって順調又は上回るペースで進捗している。これに加え、さらに新規の知見として、薬剤抵抗性のでんかん発作を引き起こす視床下部過誤腫や二次進行型多発性硬化症等の病態解明がなされる等の画期的な成果を得るなど、所期の目標を大きく上回った。以上を踏まえ「研究開発成果の最大化」に向けて特に顕著な成果の創出や将来的な特別な成果の創出の期待等が認められる。

### ① 成果目標達成状況(評価指標)

- ・薬事承認を目指した新たな治験導出件数...21件(2015年度までの目標:7件以上)(2015年度の研究で治験を実施していた課題数12件)
- ・新規薬剤、新規医療機器の薬事承認...3件(うち平成27年度は2件)(2020年までの達成目標:11件以上)
- ・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件数...2件(2016年度開始に向けて準備中)

### ② 難病の病態解明(1)

- ・「二次進行型多発性硬化症の画期的な新規治療法の開発に関する研究」、「多発性硬化症における革新的な医薬品等の開発を促進させる研究」:神経難病である多発性硬化症のなかでも、特に高度の神経障害を残す二次進行型多発性硬化症で、Eomesというタンパクを発現するリンパ球が重要な役割を果たすことを明らかにした。

### ③ 難病の病態解明(2)

- ・「遺伝性難治疾患の網羅的遺伝子解析拠点研究」:将来的に脳になる細胞に生じるGLI3及びOFD1の変異が、薬剤抵抗性のでんかん発作を引き起こす視床下部過誤腫の原因となることを発見した。

### ④ 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」:開発品目が先駆け審査指定制度の対象に指定された(平成28年2月10日)。

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施



## ⑨ 疾病に対応した研究<難病>

### 概要

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。

フェーズ

基礎研究

応用研究

非臨床

臨床研究・治験

実用化

### ● 難治性疾患実用化研究事業

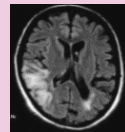
遺伝子治療及び医薬品・医療機器等の医療技術の実用化を目指した臨床研究、医師主導治験等の推進(新規治療法の開発・既存薬剤の適応拡大等)

平成27年度予算額 85.7億円

・小児重症拡張型心筋症への骨格筋芽細胞シートを用いた再生治療等



・ミトコンドリア脳筋症に対するタウリン療法



・リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス内服



・難治性潰瘍を伴う免疫疾患に対する体外衝撃波治療法等



・ALSに対するHGF髄腔内投与



・プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発  
・遠位型ミオパチーに対するNアセチルノイラミン酸の開発  
・HAMの革新的な治療法となる抗CCR抗体療法の実用化

### ● 疾患特異的iPS細胞を樹立、分化誘導、解析する技術を有する拠点の整備

H24年度~『疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究』  
iPS細胞を活用した基礎研究から実用化研究まで一貫した研究体制の構築による早期の治療法開発

平成27年度予算額 10.5億円(再掲)

疾患特異的iPS細胞の樹立・分化に関する技術の普及や疾患特異的iPS細胞を用いた研究を個別機関と共同で実施

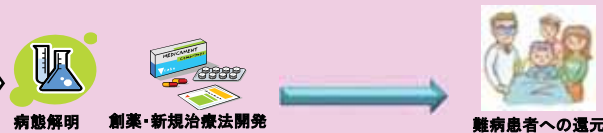


①患者体細胞の供与

情報共有

②iPS細胞、分化細胞の供与

### ● 疾患特異的iPS細胞から分化誘導された細胞を用いた治療法の開発研究



共同研究

共同研究

製薬企業との共同研究を実施

創薬支援ネットワーク

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)による支援

■:文科省、■:厚労省

企業ベンチャー等による研究の推進

実用化(市販・医療現場への普及等)

研究開発

支援基盤



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施



## ⑨ 疾病に対応した研究<難病>

### 評価軸

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目指す研究を推進したか。

○平成27年度、委託研究開発として165件の研究開発課題を実施した。

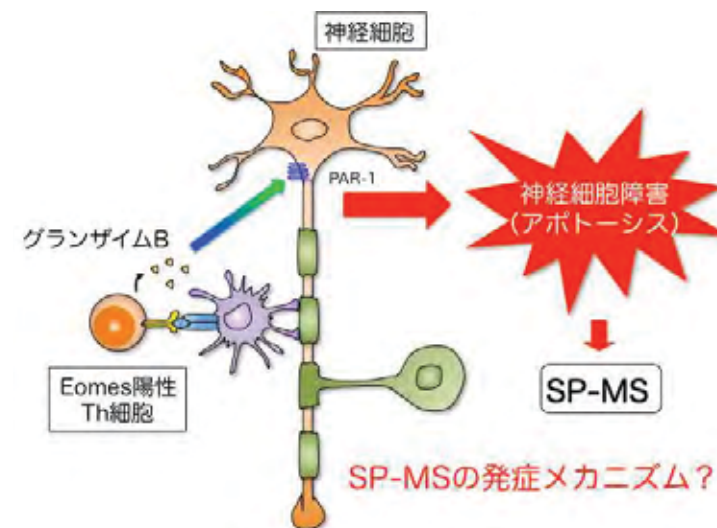
### ■ 治療法の開発に結びつくような新しい疾患の病因や病態解明を行う研究

- ・疾患モデルの作成や生体試料の収集、管理、運用するシステムに関する研究(事業内の定義で「生体試料の収集と活用による病態解明を推進する研究(生体試料バンク)」に相当)...2課題
- ・遺伝子解析等、病因、病態解明を行う研究(事業内の定義で「疾患毎の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究(遺伝子拠点研究)」「未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)」に相当)...7課題
- ・シーズの探索を行う研究(事業内の定義で「革新的な医薬品等の開発を促進させる研究」に相当)...65課題

### ■ 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

- ・薬事承認に必要とされる前臨床試験及び臨床試験を実施して薬事承認の取得を目指す研究(事業内の定義で「希少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究(ステップ1)」「希少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究(ステップ2)」に相当)...33課題
- ・診療に関する質の高いエビデンスを提供するための研究...58課題

○国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部山村隆部長らの研究グループは、神経難病である多発性硬化症(MS, Multiple sclerosis)のなかでも、特に高度の神経障害をのこす二次進行型MSで、エオメス(Eomes)というタンパクを発現する新型リンパ球が重要な役割を果たすことを明らかにした。このリンパ球は神経細胞を障害する物質を分泌して脳や脊髄の慢性炎症を引き起こす。研究グループは、マウスモデルでこのリンパ球が病気の発症に関わることを証明し、治療薬開発の新たな標的になることを示した。また二次進行型MS患者の血液や髄液でも、この新型リンパ球が増加していることが分かった。エオメス陽性の新型リンパ球を阻害する薬剤によって、進行型MSや炎症を伴う神経変性疾患を治療できる可能性がある。



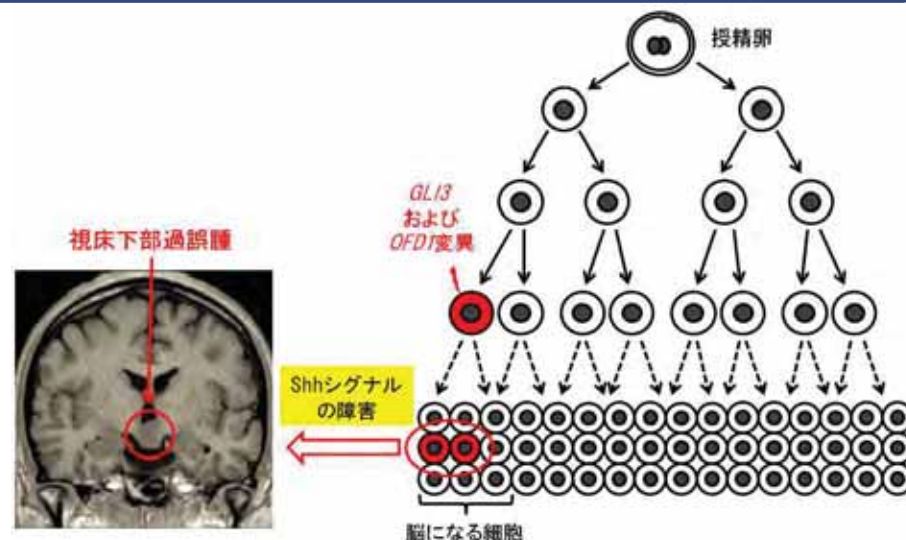
# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑨ 疾病に対応した研究<難病>

### 評価軸

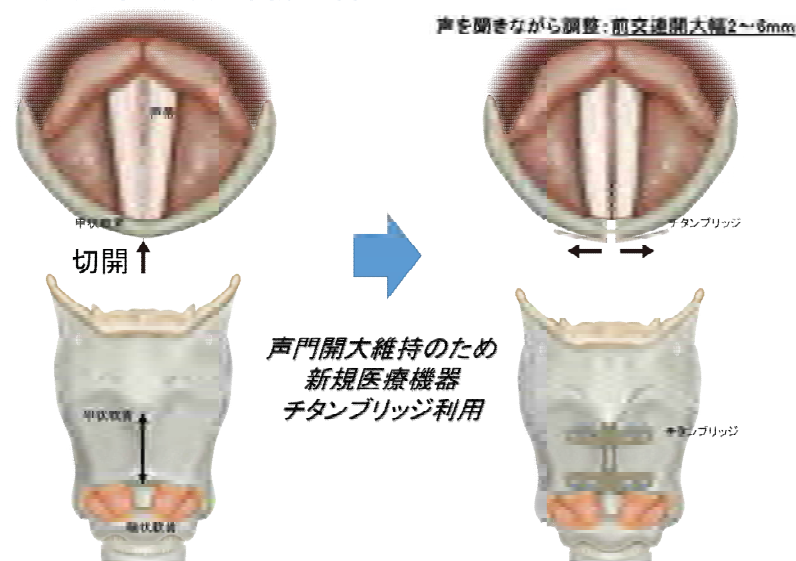
希少・難治性疾患(難病)の克服を目指すため、治療法の開発に結びつくような新しい疾患の病因や病態解明を行う研究、医薬品、医療機器等の実用化を視野に入れた画期的な診断法や治療法及び予防法の開発を目指す研究を推進したか。

○横浜市立大学遺伝学講座の松本直通教授、浜松医科大学医化学講座の才津浩智教授、西新潟中央病院の亀山茂樹先生、園田真樹先生らの研究グループは、将来的に脳になる細胞に生じるGLI3及びOFD1の変異が、薬剤抵抗性のでんかん発作を引き起こす視床下部過誤腫の原因となることを発見した。これらの遺伝子変異によって、形態形成に重要な役割を果たしているShh(ソニックヘッジホッグ)シグナルが障害されることが強く示唆され、効果的な治療法の開発に寄与することが期待される。



○チタンブリッジ(甲状軟骨形成術2型)が、平成28年2月10日付けで先駆け審査指定制度の対象品目に指定された。  
(現在、AMED委託費「難治性疾患実用化研究事業」で実施している研究開発課題「内転型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」において、製造販売承認を目的とした医師主導治験を実施中である。)

コンセプト: 発声時の声門過閉鎖の防止



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑨ 疾病に対応した研究<難病>



### 評価軸

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したか。

#### ■ 疾患特異的iPS細胞を用いた疾患の発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等

・再生医療実現拠点ネットワークプログラムとの連携体制をとる10課題の採択・課題運営を行い、さらに下記の成果を得た。

- 「オートファジー促進によるミトコンドリアクリアランス上昇を薬理作用とする新たなパーキンソン病治療薬開発」: 世界に例の無い規模のパーキンソン病iPS細胞バンク(数千例以上)を構築し、順天堂大学と慶應義塾大学はiPS細胞を用いたパーキンソン病の病態研究・再生医療を連携して促進していくことで合意

### 評価軸

成果を患者に還元するための関係機関の協力体制を構築しつつ、希少疾患や未診断疾患に関する研究を行ったか。

#### ■ 希少疾患や未診断疾患に関する研究

・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)を立ち上げ、各種取り組みを行った。

- 成育疾患克服等総合研究事業と連携して研究課題を採択
- 日本医師会、東京都医師会、日本私立医科大学協会、国立大学附属病院長会議との協力体制構築
- 成人IRUDにおける全国15か所にIRUD拠点病院の設定とIRUD診断委員会・臨床専門分科会の構築
- 小児IRUDにおける全国15か所のIRUD拠点病院と150か所を超える協力病院の設定
- 小児・成人IRUD両課題の代表者・関係者による推進会議・実務者会議の定期的開催・体制構築
- 小児IRUDにおける7件の新規疾患原因遺伝子変異の同定
- 米国NIHの未診断疾患プロジェクト等との連携とNIHデータベース利用による新たな疾患・原因遺伝子変異の同定
- NIHと共同での学会発表やシンポジウムの主催ならびにゲノム情報マッチングに関する国際シンポジウム協賛

#### ■ 希少疾患や未診断疾患に関する研究

・情報収集及び日本からの提言・発信を目的として、国際希少疾患研究コンソーシアム(IRDiRC)に関する各種取り組みを実施。

- IRDiRCへの新規加盟およびIRDiRCの最高議決機関であるExecutive CommitteeにAMED代表者が参加し国内状況等紹介
- 医薬基盤・健康・栄養研究所のIRDiRC新規加盟ならびにTherapies Scientific Committee参加を支援し、会議情報を共有
- 医薬品医療機器総合機構からの少数患者を対象とした臨床試験のタスクフォースへの参加を支援し、議論内容を共有