Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑥疾患に対応した研究<がん>

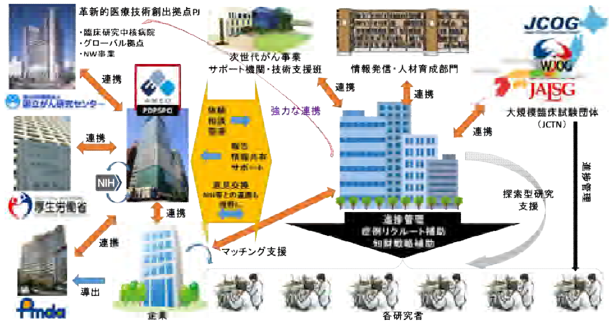
②がん関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの一体的運用・がんゲノム医療実用化に向け縦横連携の推進

がん関連5事業がPD/PS/PO会議を年4回合同開催するなど、基礎研究から産業界への出口も見据えた成果導出に向け、事業の枠を越えた連携を強化した。また、がん関連遺伝子パネル検査の実用化を後押しすべく、文部科学省、厚生労働省など関係省庁や、難病研究課、基盤研究事業部、臨床研究・治験基盤事業部などAMED他部署を巻き込んで、AMED省庁連絡会議を立ち上げ、がん研究課が中心となって機構内外との縦横連携を構築し、がんゲノム医療実現に向けタイムラインや課題の共有、役割分担の明確化を図った。

② -2 革新がん事業サポート機関設立による、基礎から実用化までつなぐ一貫したマネジメントの基盤整備

PD/PS/PO指示の下、AMED事業担当者および次世代がん事業サポート機関と連携し、革新がん事業で支援する研究課題の進捗管理を補助し、開発方針等について適切な助言や支援を行うサポート機関を新たに設置し、平成29年度中は以下の項目に取組んだ。



- 本事業の全研究開発課題情報を一元化・可視化し、進捗管理を最適化するため、プロジェクトマネジメントシステムのプロトタイプ版を完成させ、データシェアリング基盤を整備した。
- 国内外のがん分野の研究費配分や成果などの情報を事業運営に活かすためデータマイニングシステム構築に取組み、がん種別臨床試験の実施状況を俯瞰したマップを完成させた。
- 異分野技術の融合を通じてリバーストランスレーショナルリサーチの促進を目指す研究情報マッピングシステム構築を進めた。
- 臨床研究法の改正をふまえた倫理講習会を次世代がん医療創生研究事業のサポート機関と合同開催。両事業のサポート機関の協力によって、基礎から実用化まで全研究開発課題の一貫したマネジメントを実現すべく、連携に着手した。

② -3 難治性がん・希少がんに対するシーズ探索研究の開始

難治性がん・希少がん研究分野は民間主導の研究開発が一般的に進みづらいとされ、アカデミア等で診断や治療法開発の取組を積極的に推進していく必要がある。平成28年12月のがん対策基本法の改正でも、難治性がん・希少がんの研究促進について配慮の必要性が条文に追加されたことに対応して、当該研究分野の底上げを図るため、次世代がん事業では、難治性がん・希少がんの新たな研究領域を立ち上げ、新シーズを探索する標的探索研究の公募を行い、165件の応募の中から13課題を採択し、研究を開始した。

②-4 評価委員会の多様性拡充と評価の質の向上

次世代がん事業では専門性を考慮した分科会運用を目的とした評価委員増員を図る中、女性や59歳以下の評価委員の割合増加を進め、評価委員会の多様性を拡充した。革新がん事業では製薬企業での創薬経験者や、臨床分野や疫学の専門家を増員し、各委員の専門性を考慮した分科会への配置によって、研究成果を実用化へスムーズにつなぐための評価の質向上に努めた。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑥疾患に対応した研究<がん>

③研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

③-1 若手研究者育成（若手WS、海外研修派遣等）

若手育研究者を対象にしたワークショップを次世代がん事業と革新がん事業の合同で実施。ニーズを意識した思考力を養うワークショップを体験し、研究計画の質的向上や研究者として総合的な能力向上を目指すとともに、事業の垣根を超えて、基礎から臨床まで幅広い分野の研究者間の交流を図った。また、年度中2度に分けて若手研究者の海外研修派遣を実施。革新がん事業二次公募の若手「臨床研究」枠では間接経費を含む研究費を500万円から1,000万円に引上げた。

③-2 企業向け成果報告会の開催

研究成果の企業導出を通し実用化を促進するための取組として、製薬協や臨薬協の協力を得て、次世代がん事業及び革新的がん事業の合同で企業向け成果発表会を開催し、企業及びアカデミアの双方からの講演を通じて相互理解の促進を図るとともに、リモコンアンケートによる会場と登壇者の双方向のやりとりや、若手育成枠を含む研究代表者のポスター発表を通じてアカデミア研究者と企業参加者の直接対話の場を設ける等の工夫を行った。

③-3 米国NCIと国際合同ワークショップ開催

難治性がん・希少がん含むがんの早期発見のためのバイオマーカーに関するワークショップを米国NCI（National Cancer Institute）と合同で開催し、日米両国のシーズを相互に評価するために、互換性のあるリファレンスセットに求められる具体的要件の検証を進めていくこととなり、有望シーズの早期実用化に資する情報資源の利活用に関する国際的な連携を一歩前進させることできた。

③-4 市民向け成果報告会の開催

研究成果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に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの4事業に拡大して（平成28年度3事業）、市民向け成果発表会を合同開催した。リモコンアンケートによる会場との双方向のやりとり、がん研究への患者参画の紹介、一般来場者が研究者と直接対話できるポスター発表、若手研究者の講演等々、さまざまな工夫を通してがん研究者やAMEDをより身近に感じつつ理解が得られるよう努めた。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑥疾患に対応した研究<がん>

＜成果目標達成状況＞

- 日本発の革新的ながん治療薬の治験への導出：累計12種、うち平成29年度に2種（2020年までの目標10種）（④-1）
- 小児がん、難治性がん、希少がん等に関する未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた治験への導出：累計21種、うち平成29年度に1種（2020年までの目標12種）（④-1）
- 小児がん、希少がん等の治療薬に関し、薬事承認・効能追加：0種（2020年までの目標1種）
  ※目標年度までの臨時承認、効能追加を目指し、医師主導治験等42課題の研究開発を支援中
- 小児がん、難治性がん、希少がん等のドラッグ・ラグ、デバイス・ラグ（開発ラグ）の解消に向けた、国際基準に準拠した臨床研究等の推進：小児がん、難治性がん、希少がん等のドラッグ・ラグ、デバイス・ラグ（開発ラグ）の解消に向けた、国際基準に準拠した臨床研究等を9課題以上で支援中。
- 小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立に向けたガイドライン作成：累計1件、うち平成29年度に1件（2020年までの目標3件）
  ※小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立に向けた、ガイドライン作成に資する多施設共同臨床研究を50課題で支援中（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）

評価軸	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したか。

- 基礎から実用化にスムーズにつなげるため、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトのがん関連5事業が合同で年4回PD/PS/PO会議を開催するなど一体的な運用に取組んだ。（②-1）
- 次世代がん研究シーズ育成プログラム（次世代がん前身事業）の有望な成果14件（平成28年度実績3件）を革新がん事業の支援へつなげることができた。（④-2）
- 女性や59歳以下、企業での創薬経験者、臨床分野や疫学の専門家等、評価委員の多様性や専門性を高めることで、有望な成果を厳選し、実用化につなげるための評価委員会の質の向上に取組んだ。（②-4）
- 革新がん事業において過去に採択された研究開発課題による新規事業への応募がなされた場合、同事業の事前評価の際に当該課題の事後評価結果を評価資料として活用し、評価の質向上に役立てた。
- 平成28年12月のがん対策基本法改正を踏まえ、難治性がん・希少がんのバイオマーカー等の早期同定や治療法の早期確立を実現するための新シーズ探索を新たに取組むべき基礎研究領域として抽出し、研究を開始した。（②-3）
- 次世代がん事業においてサポート機関による進捗情報の整理をもとに、技術支援班による技術支援マッチング会議を定期的に開催し、研究者の要望に応じたタイムリーな技術支援を行った。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑥疾患に対応した研究<がん>

AMED

評価軸 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したか。

- 次世代がん事業ではNBDCとの連携を前身事業である次世代がん研究シーズ育成プログラムに引き続いて実施し、データシェアリングやデータ公開に取組んだ。
- がん関連遺伝子パネル検査の実用化に対応して、AMED内及び関係省庁との連絡会議を定期開催するとともに、革新がん事業では、がんゲノム情報をもとに行う医師主導治験の共通プロトコル、共通方針の策定・整備を行う研究や、がんクリニカルシーケンスを運営、管理できるメディカルディレクター等の専門家を育成する研究を推進した。(②-1)
- 米国NCIと難治性がん・希少がんを含むがんの早期発見のためのバイオマーカーに関する国際合同ワークショップを開催し、有望シーズの早期実用化に資する情報資源の利活用に関する国際的な連携を進めた。(③-3)
- 革新がん事業のがんゲノム解析に係る研究開発課題を通じて国際コンソーシアム(ICGC)へ関与・貢献するとともに、海外のがんゲノム医療研究の動向や臨床への実装状況を把握し、公募策定等の事業運営に活用した。

評価軸 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、医療機器の開発を始めとするがん医療の実用化を加速したか。

- 革新がん事業において新たにサポート機関を設立し、臨床研究・ゲノム研究を含む研究開発課題のデータシェアリングの基盤を構築し、異分野技術の融合を通じたリバーストランスレーショナルリサーチを促進するための環境を整備するとともに、倫理講習会の合同開催を端緒として、次世代がん事業サポート機関との連携を開始した。(②-2)
- 若手研究者育成を目的として、次世代がん事業及び革新がん事業の若手研究者を対象に若手ワークショップを開催。 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する機会を年2回設け、海外研究者との交流を促進した。革新がん事業二次公募では若手臨床研究枠の研究費上限を倍に引上げた。(③-1)
- 研究成果の企業導出を通し実用化を促進するための取組として、製薬協や臨薬協の協力を得て、次世代がん事業及び革新がん事業の合同で企業向け成果発表会を開催した。(③-2)
- 研究成果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に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの4事業に拡大して(平成28年度3事業)、市民向け成果発表会を合同開催した。(③-4)

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

⑦　疾病に対応した研究＜精神・神経疾患＞

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

評定（自己評価） B	PDPSPOによる適切な研究開発マネジメント、他事業との共同公募によるリソースや情報の共有促進、さらに、関係省庁との密な意見交換等のもとで事業間連携の加速を図ったことなどにより、①アルツハイマー病の早期診断に対する血液バイオマーカーについて顕著に進展、MRI画像解析により統合失調症における大脳皮質下領域の関与の発見、脳深部を非侵襲的にリアルタイムでの可視化を可能とする新技術の開発等の顕著な成果を挙げた。②認知症の全国的な情報登録・追跡システムのオレンジレジストリや、インターネットレジストリシステム（IROOP）の本格稼働により健常や認知症の人等の情報登録が進行した。③海外のファンディングエージェンシー等との情報交換、認知症研究等の国際的な枠組みとのワークショップ開催など、国際連携を積極的に推進した。④2020年までに達成すべき成果目標に向けて、認知症や統合失調症などの精神神経疾患において、診断や治療に資する血液や画像のバイオマーカーを見出すなど着実に成果が得られている。以上から、「研究開発成果の最大化」に向けて成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められ、着実な業務運営がなされている。

①脳と心の研究における顕著な研究成果事例

精神・神経疾患のうち、特に認知症研究の充実化に向けて、AMEDと3省（文科省、厚労省、経産省）による意見交換を行った。平成29年度に各事業において得られた以下のような顕著な研究成果等をふまえ、今後の事業間連携促進、研究成果の最大化等に向けた具体的な取り組みについて、検討を開始した。

①－１　質量分析システムを用いて血液からアルツハイマー病変（アミロイド蓄積）を早期に正確に検出する方法、血液中のリン酸化タウ蛋白（p-tau）を超高感度で定量する方法の開発に成功した。

①－２　MRI画像解析により、統合失調症をもつ人にみられる社会機能障害に、大脳皮質下領域における神経回路のかなめである視床の体積異常が関与することを発見した。

①－３　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）の開発により、生きた動物個体深部からのシグナル検出能を飛躍的に向上させ、高次脳機能のリアルタイム可視化への応用が可能となった。

②集約的、体系的な情報基盤の整備

②－１　認知症の人等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、前臨床期4,491名、MCI854名（平成29年12月時点）の登録が進んだ。また、レジストリを活用した研究として、心房細動と認知症の相関調査、ロボットなどの新しい技術と認知症ケアの統合等を推進した。

②－２　認知症予防を目的とするインターネットレジストリシステム（IROOP）を運用し、登録数は計4765名（平成30年1月9日時点）に到達した。

②－３　革新脳事業におけるマーモセット研究基盤の充実を図るため、事業内で保有しているすべてのマーモセット個体の家系図や遺伝情報等の情報を収集・整理に向けた取り組みを開始した。

③国際連携、研究者交流等に資する活動

③－１　MRC、NSF、NIH（ NIMH、NINDS ）などの海外機関や、IMI、WDC、IBI、JPND,等の国際的な枠組みとの連携に積極的に取り組んだ（IMI、WDCは東京で国際会議を開催）。各国の関係者らと情報共有、意見交換を行うとともに、認知症研究や基礎脳科学研究における最新の研究動向について情報収集を行った。

③－２　難病研究課との合同公募により認知症と糖尿病に関する研究3課題を採択し、リソースや情報の共有促進と成果創出を図った。また、事業全体の研究交流会を開催し、バイオバンク課にも参加依頼するなど、事業間連携を加速した。さらに、認知症をテーマとする一般公開シンポジウムを開催し、医療機器課等へも発表を依頼するなど、事業横断的な情報発信に取り組んだ。

④成果目標達成状況（評価指標）

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）	・認知症の早期診断に資する血液バイオマーカーを開発（アミロイド、タウ蛋白）
日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始	・認知症治療薬に関する臨床試験の実施に向けて、レジストリなどの情報基盤を整備
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）	・統合失調症に大脳皮質下領域の視床が関与することを発見 ・ガイドライン2件策定済
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）	・ギャンブル依存症の神経基盤を解明 ・ガイドライン2件策定済
脳全体の神経回路の構造と活動に関するマップの完成	・構造マップのデータを蓄積中 ・活動マップ作成のため要素技術を開発

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

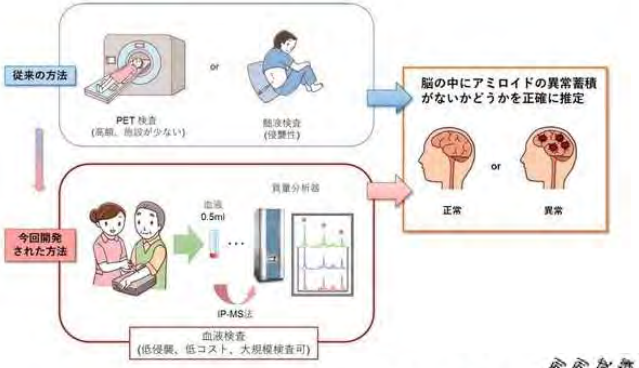
①脳と心の研究における顕著な研究成果事例

精神・神経疾患のうち、特に認知症研究の充実化に向けて、AMEDと3省（文科省、厚労省、経産省）による意見交換を行った。平成29年度に各事業において得られた以下のような顕著な研究成果等をふまえ、今後の事業間連携促進、研究成果の最大化等に向けた具体的な取り組みについて、検討を開始した。

①－１　アルツハイマー病変の早期検出法を血液検査で確立

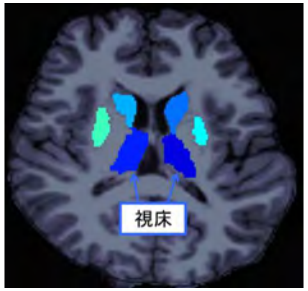
・質量分析システムを用いたアルツハイマー病血液バイオマーカーについて、採取が容易な血液（僅か0.5CC）でアルツハイマー病変を早期に正確に検出することが可能となり、現在用いられている脳脊髄液（CSF）やPETイメージングの検査に匹敵する極めて高い精度のアルツハイマー病変（アミロイド蓄積）検出法を確立した。

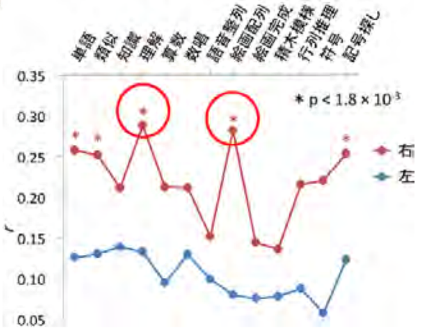
・アルツハイマー病患者の脳に特異的に蓄積するリン酸化タウ蛋白（p-tau）を、ヒトの血液中で特異的に定量できる超高感度定量系を世界で初めて開発した。



①－２　統合失調症における社会機能障害への大脳皮質下領域の関与を発見

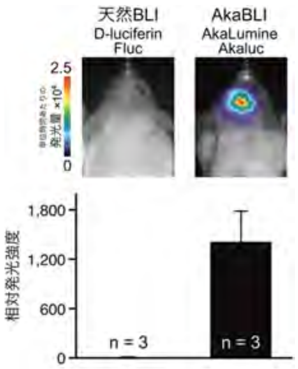
・磁気共鳴画像法（MRI）を用いた研究により、統合失調症をもつ人にみられる社会機能障害に、大脳皮質下領域における神経回路のかなめである視床の体積異常が関与することを発見した。視床を中心とする神経回路の機能不全が統合失調症の社会機能障害に影響することを示唆しており、統合失調症の病態解明や新たな治療法開発の契機となることが期待される。

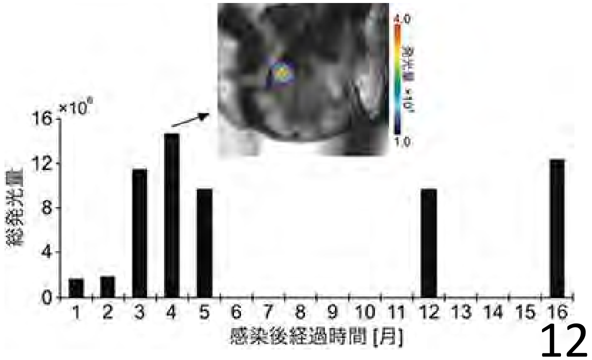




①－３　脳深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システムを開発

・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シグナル検出能を飛躍的に向上させ、マウスやコモンマーモセットの標識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した。AkaBLIは、少数の腫瘍細胞や幹細胞の新生や移入、さらにその後に起こる生着、増殖、転移などの現象を高感度にかつ定量的に観察することを可能にし、動物個体を扱う生命科学分野で幅広い活躍が期待される。



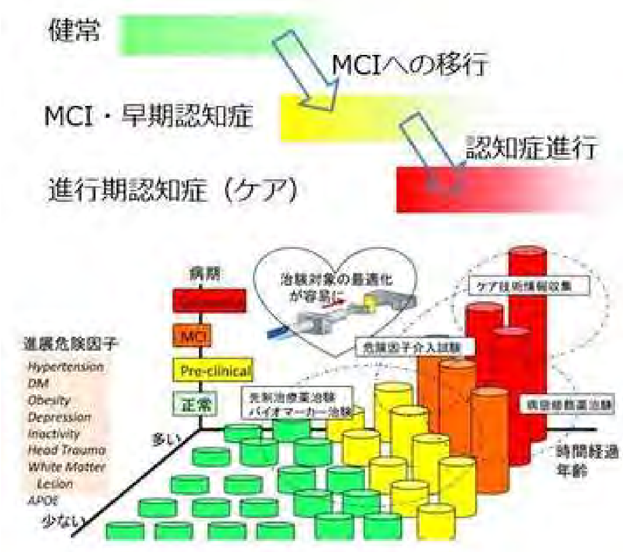


AMED

②集約的、体系的な情報基盤の整備

②－１　長期間にわたる前向き観察研究

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、前臨床期4,491名、MCI854名（平成29年12月時点）の登録が進んだ。AMEDの他の研究とも連携し、オレンジレジストリを活用した研究として、心房細動と認知症の相関調査、地域包括ケアの中の一つとしてロボットなど新しい技術と認知症ケアの統合といった研究分野を推進した。引き続き被験者の登録を進めるとともに、認知症の評価・検査方法の標準化等による臨床研究の実施支援体制の整備など、治療薬等の大規模臨床研究への即応体制の構築を推進する。



②－２　全国規模の認知症データの効率的な集積

認知症予防を目的とする40歳以上の健康な日本人を対象とした数万人規模のインターネットレジストリシステム（IROOP）を運用している。現在の登録状況は計4765名（平成30年1月9日時点）に到達した。IROOPを通じて、登録者が自身の記憶力の状態を定期的にチェックできる認知機能検査を無料で提供すると共に、産官学から提供される最新の情報により認知機能低下予防やあたまの健康増進に関する国民の知識向上を図った。

②－３　マーモセット研究基盤の充実

革新脳事業の中核拠点、臨床研究グループ、技術開発個別課題において、マーモセットを用いて研究を実施している課題を対象にアンケートを実施し、マーモセットを用いた研究のニーズ把握等を行うとともに、革新脳事業において保有しているすべてのマーモセット個体の情報（家系図、遺伝情報等）の収集・整理に向けた取り組みを開始した。

③国際連携、研究者交流等に資する活動

③－１　国際連携の推進

・精神神経疾患、特に認知症分野での創薬等研究等の開発を加速するため、新たな官民連携の推進に向けてに官民連携機構であるInnovative Medicines Initiative(IMI)との共催シンポジウムを東京にて開催した。

・アジアで初めてとなるWorld Dementia Council（世界認知症審議会）の東京開催に国際事業部とともに協力した。

・英国ロンドンにおいて神経科学（認知症を含む）に係るAMED-MRCシンポジウムを開催した。日英双方より、基礎研究の研究者や臨床の医師が参加し、基礎研究から実用化まで、各フェーズにおける最新の研究動向等について情報共有、意見交換を行った。

AMED-MRCシンポジウム

・チューリッヒで開催されたThe EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research（JPND）の会合へ参加し、AMEDの認知症研究の取り組みなどを紹介した。

・平成29年12月のオーストラリアにおける国際ブレイン・イニシアティブ（IBI）設立をふまえ、関連の動向について情報収集を行うとともに、運営委員会等にPD等が出席するなど積極的に関与し、日本としての対応方針についてPDや関係省庁等とともに検討を行った。

・米国NSF及びNIH（NIMH、NINDS）へ訪問し、疾患研究や脳科学研究における連携の可能性等について意見交換を行った。

③－２　研究者交流の促進等

・脳と心の研究課の「認知症研究開発事業」と難病研究課の「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」の合同公募により研究課題を3課題採択し、両事業のPSPOによる進捗管理のなかで双方のリソースや情報の共有を促進し、成果の創出を図った。

・文科省事業と厚労省事業のPDPSPO、研究者が参加する研究交流会を開催し、各事業への理解を深めるとともに、各課題の研究者交流の一層の促進を図った。さらに基盤研究事業部・バイオバンク課の研究者等も研究交流会への参加を依頼し、口頭発表やポスター発表を通じて、バイオバンク事業との連携の可能性等について議論を行った。

事業全体の研究交流会

・一般市民向けの公開シンポジウム「認知症と生きる、認知症に挑む～よりよい暮らしと社会のために、研究者の挑戦～」を開催した。医療機器課や臨床研究課で実施している認知症関連の研究課題へもポスター展示等を依頼し、事業横断的な情報発信に取り組んだ。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

AMED

＜成果目標達成状況＞　※Ⅰ（2）①～⑨のみ

KPI 【2020年までの達成目標】	①.平成30年3月末迄の累積達成状況	②.①のうち、平成29年度の達成状況
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）	・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。 ・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。	・血液を用いたアルツハイマー病の簡便な早期診断、治療効果測定に資するバイオマーカーとして、リン酸化タウ蛋白（p-tau）等を発見した。 ・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。
日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始	・レビー小体型認知症の疾患修飾薬候補化合物を創製し、特許出願した。 ・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。	・オレンジレジストリにおいて健常者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。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

AMED

＜成果目標達成状況＞

KPI 【2020年までの達成目標】	①.平成30年3月末迄の累積達成状況	②.①のうち、平成29年度の達成状況
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）	・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。 ・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、ギャンブル等依存症患者の背外側前頭前野と内側前頭前野との機能的結合の減弱が、有効なバイオマーカーならびに治療標的となる可能性を示唆した。 ・統合失調症をもつ人にみられる社会機能障害に、大脳皮質下領域における神経回路のかなめである視床の体積異常が関与することを発見した。 ・早期精神病に対する診断・治療ガイダンスを作成した。	・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。 ・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、ギャンブル等依存症患者の背外側前頭前野と内側前頭前野との機能的結合の減弱が、有効なバイオマーカーならびに治療標的となる可能性を示唆した。 ・統合失調症をもつ人にみられる社会機能障害に、大脳皮質下領域における神経回路のかなめである視床の体積異常が関与することを発見した。 ・早期精神病に対する診断・治療ガイダンスを作成した。
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）	・自閉スペクトラム症治療薬を目指し、オキシトシン点鼻剤を6回から1回噴霧に改良し、医師主導治験（Ph1）を開始した。 ・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。 ・ギャンブル等依存症患者の背外側前頭前野と内側前頭前野との機能的結合の減弱が、有効なバイオマーカーならびに治療標的となる可能性を示唆した。 ・うつ病性障害における包括的治療ガイドラインを改訂し、早期精神病に対する診断・治療ガイダンス作成した。	・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。 ・ギャンブル等依存症患者の背外側前頭前野と内側前頭前野との機能的結合の減弱が、有効なバイオマーカーならびに治療標的となる可能性を示唆した。 ・早期精神病に対する診断・治療ガイダンス作成した
脳全体の神経回路の構造と活動に関するマップの完成	・マーモセット脳内の遺伝子データベースサイト、及び脳画像データの3D化や動画をデータポータルで公開し、今後のマップ（データベース）作成の方向性を示した。 ・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トレーサーマップと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。	・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トレーサーマップと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。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

AMED

評価軸 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疾患の特性を踏まえた臨床研究の基盤整備等を推進したか。

・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の開発により高次脳機能のリアルタイム可視化への応用が可能となった。（前ページの①－３参照のこと）
・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た。（前ページの②－１、②－２参照のこと）
・平成29年度より開始の技術開発個別課題を新たに12課題採択し、これらの研究課題と中核拠点の緊密な連携を促進し、脳全体の神経回路の構造と活動マップの完成に向けて研究開発を推進した。
・機能的結合ニューロフィードバック学習法を応用しネットワーク内での特定の配線における繋がり方を増加または減少させることに成功し、繋がり方を変化させた方向に応じて認知機能の変化が異なることを明らかにした。
・ギャンブル依存症の神経メカニズムとして、前頭葉の一部の活動や結合が低下することにより、リスクの取り方の柔軟性に障害が生じることが明らかとなった。

評価軸 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したか。

・血液を用いたアルツハイマー病の簡便な早期診断、治療効果測定に資するバイオマーカーを探索し、新規アミロイドβ関連ペプチド、リン酸化タウ蛋白（p-tau）等を発見した。（前ページの①－１参照のこと）
・統合失調症に関して、脳の後頭葉の脳回形成の変化が発症を予測することや、大脳皮質下領域の異常が社会機能障害に関与することを発見した。（前ページの①－２参照のこと）
・R-ケタミンに抗うつ作用があることを見出し、新規抗うつ薬R-ケタミンとして企業導出に成功した。また、R-ケタミンが認知症、パーキンソン病などの神経変性疾患治療薬への適応拡大へと繋がるよう支援を行った。
・前頭側頭葉変性症において病態早期に生じるタウ蛋白質リン酸化が、シナプス障害を通じて認知症状を引き起こしていることを明らかにし、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の共通病態を発見した。

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

⑧　疾病に対応した研究＜新興・再興感染症＞

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

評定（自己評価） S	① PSPO及び事業担当によるタイムリーな助言や適切な課題管理を行った結果、麻疹ウイルスの膜蛋白質構造を原子レベルで解明、ジカウイルスの迅速診断法の開発、熱帯熱マラリア原虫感染による重症化メカニズムを解明、トキソプラズマ症の免疫反応関連因子を同定するなど顕著な研究成果を挙げ、グローバルヘルスに資する実用化研究を推進した。②新事業感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）立ち上げにあたり、評価委員への事業趣旨説明を十分に行った結果、斬新な視点・発想に基づく異分野連携・若手研究者による挑戦的課題を多くの応募の中から採択し、支援を開始した。③ 若手中心のJ-PRIDE研究者による英国機関訪問と国際共同研究の支援、AMRに関連した国内シンポジウム及び国際ワークショップの開催等、研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動を実施した。これらの成果により、④ 2020年及び2030年までの達成目標に向け着実に進捗が得られている。以上から、「研究開発成果の最大化」に向けて極めて顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待などが認められるため、評価をSとする。

① 顕著な研究成果

PSPO及び事業担当による課題進捗の把握、研究集会、班会議等での有用な助言や情報提供、薬事申請（①-2a)）に際しては事業担当による専門性の高い助言や同行などの支援をタイムリーに行った結果、以下に代表される顕著な研究成果が創出された。

①-1 AMED 理事長賞（日本医療研究開発大賞）受賞研究者による成果：麻疹ウイルスの膜蛋白質構造を原子レベルで可視化し、抗ウイルス薬の開発を加速し得る感染阻害メカニズムを解明。

①-2 a）国内初となるジカウイルスの迅速診断法を開発し、薬事承認を申請。
b）東南アジアで最初のジカウイルス感染による小頭症例をベトナム拠点において証明。

①-3 熱帯熱マラリア原虫がヒトの免疫応答を抑えて重症化を引き起こす分子メカニズムを解明。

①-4 トキソプラズマ症の新規治療・予防戦略を提供できるヒト免疫反応に関する重要な因子Gate-16を同定。

①-5 ダニ媒介性脳炎ウイルスによる中枢神経症状発症メカニズムを解明。

①-6 高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスが、哺乳類間で飛沫感染することを感染伝播実験で証明。

①-7 エボラ出血熱の重症化メカニズムを解明するとともに、予後を予測するためのバイオマーカーを同定。

② プロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 J-PRIDE立ち上げ

新事業としての感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE)の立ち上げに際して、PSとともに事業担当が評価委員全員を個別訪問、事業趣旨や評価方針を説明した。既存の感染症研究事業で支援してきた研究課題とは異なる斬新な視点・発想に基づく挑戦的な研究課題を優先すること、若手が代表者であるか、または若手が重要な役割を果たす課題に高い評点を与える審査方式としていることなどを強調して周知した。

その結果として、新規公募では、異分野連携と若手の斬新な発想に基づく挑戦的な課題が高い評価を得て、229の提案から優れた30課題が採択され、8月より支援が開始された。

②-2 CiCLE伴走

CiCLE事業のAMR研究課題採択に至るプロセスでは、抗菌薬開発の経験をもつ事業担当が専門性を生かして、創薬戦略部、CiCLE事業部門と連携しながら、厚労省、製薬協、関連企業とも情報交換を行い、抗菌薬開発の置かれている現状の把握に努めた。

その結果として、CiCLE事業でのAMR課題支援開始後は、課題伴走となる 「耐性菌株バンク構築」、「抗菌薬開発インセンティブ調査」の実施につながる具体的対応が進んだ。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

③ 研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

③-1 MRC(英国医学研究会議)とAMEDとの協力覚書締結に基づく活動として、AMEDロンドン事務所との連携により、日英共同研究のマッチングが促されるプログラム作成と参加者選定に入念な準備を行った。その結果として、若手研究者中心のJ-PRIDEの研究者8名の英国訪問、ワークショップ開催が実現(2017年12月)、若手人材交流、具体的な日英共同研究の可能性を見出し、実施に向けて各課題に追加支援を機動的に行った。

③-2 薬剤耐性(AMR)対策に資する研究支援の強化を図るため、AMED内では創薬戦略部、医薬品研究課、AMED外では厚生労働省、製薬協、感染症学会、PMDA等との連携を進めた。そうした積極的活動の結果として、AMRシンポジウム開催(2017年9月)及びヨーロッパのInnovative Medicines Initiatives (IMI)の専門家を迎えてのワークショップ開催(2018年2月)を成功させることができた。

③-3 若手枠の設定
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において、新たに設けた若手育成枠で若手が応募しやすいよう課題設定を工夫した。その結果、予想以上に多くの応募を得て、採択した研究者4名の研究課題を支援した。

③-4 感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)では、海外拠点での人材プログラムの実施を促す方針をPSおよび事業担当より明確に示してきた結果、各拠点での人材育成研修が定着し、タイ拠点では若手研究者が単クローン抗体の作製技術に関して習熟する等の成果を上げている。

④ 成果目標達成状況(評価指標)
＊平成29年度の達成状況を一部抜粋

【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	・得られた病原体のデータベース拡充と利活用、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の新たな迅速検出キットの開発、ジカウイルス感染症迅速診断法(RT-LAMP法)の国内薬事承認申請の完了。
・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	・新たな次世代ノロウイルスワクチンシーズの開発開始、ワクチンシーズの企業導出調整中、経鼻インフルエンザワクチンの企業導出を達成し企業治験(第II相)を完了。
【2030年までの達成目標】 ・新たなワクチンの開発 (例:インフルエンザに対する万能ワクチン等)	・非臨床試験準備に向けたエボラウイルスワクチンの候補ワクチン製造の開始、ジカウイルスワクチンの非臨床試験開始、新規全粒子インフルエンザワクチンの非臨床試験により有用なデータを取得。
・新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発	・デングウイルスの全ての血清型にウイルス増殖阻害効果を示す候補化合物を取得、カルバペネム耐性菌の抗菌薬候補物質の阻害効果改善、多剤耐性結核菌の有効な新規抗結核薬候補物質発見。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究＜新興・再興感染症＞

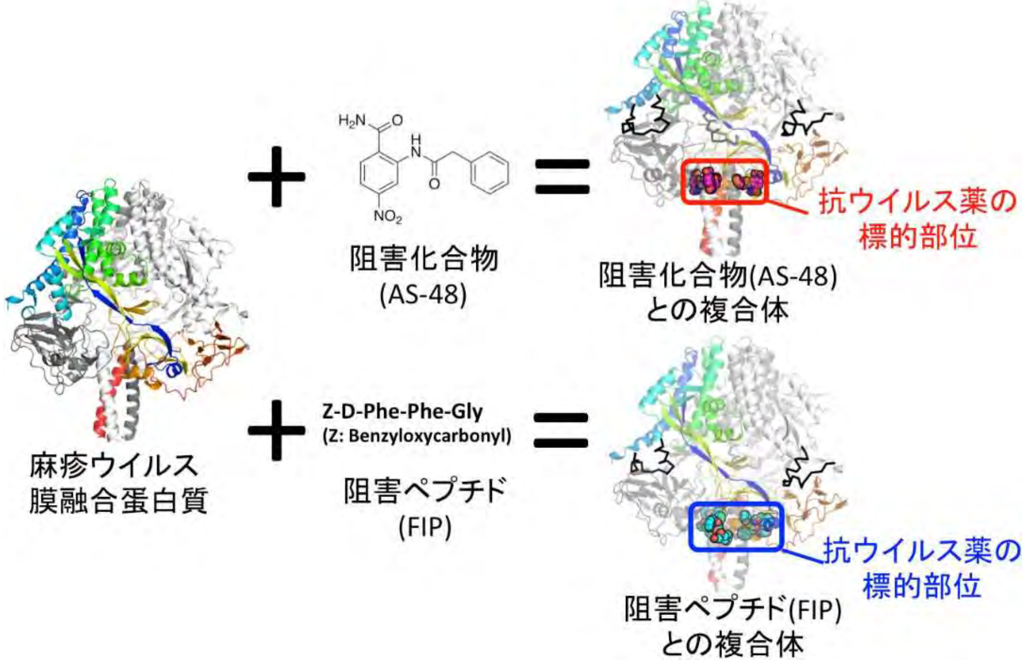
AMED

①-1　構造生物学的手法による麻疹ウイルス中枢神経持続感染の治療薬創出を目指した研究

概　　要　麻疹（はしか）は、いまだに世界中で年間約9万人の死者（2016年度, WHO統計）が出ている、非常に感染力の強いウイルス感染症ある。感染後、数年を経て約1万人に1人の割合で発症する亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は極めて予後不良であり、海外ではHIV感染児において麻疹ウイルス感染に関連する致死性の脳炎発症が近年問題になっているが特異的な治療薬は存在しない。本研究では高い感染力と一過性の強い免疫抑制を特徴とし、低頻度ながら難病指定されている致死性の脳炎（亜急性硬化性全脳炎(SSPE)）を引き起こすことがある麻疹ウイルスに対し、感染阻害効果を示す阻害剤の作用メカニズムを解明した。（Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, March 6, 2018. 115 (10) 2496-2501）

研 究 成 果

- ウイルス学的手法と構造生物学的手法・コンピュータ科学計算・生化学的手法を組み合わせて研究を行い、異なる2つの阻害剤（化合物およびペプチド）が ウイルス膜融合蛋白質Fの特定の領域に同じように作用して感染を阻害するメカニズムを解明した。
- 阻害剤とウイルスの膜融合蛋白質Fが結合した状態を原子レベルで可視化することに成功し、異なる2つの阻害剤が共にウイルス膜融合蛋白質Fのヘッド（頭部）とストーク（茎部）の境界領域に結合することで、ウイルス膜融合蛋白質Fの構造変化を阻害することで感染防御効果が発揮されていることが明らかとなった。
- 阻害剤とウイルス膜融合蛋白質Fの詳細な結合様式が明らかになったことで、阻害剤の改良による抗ウイルス薬の開発が加速することが期待される。



Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究＜新興・再興感染症＞

①-2　a)ジカウイルス感染症の迅速診断法開発

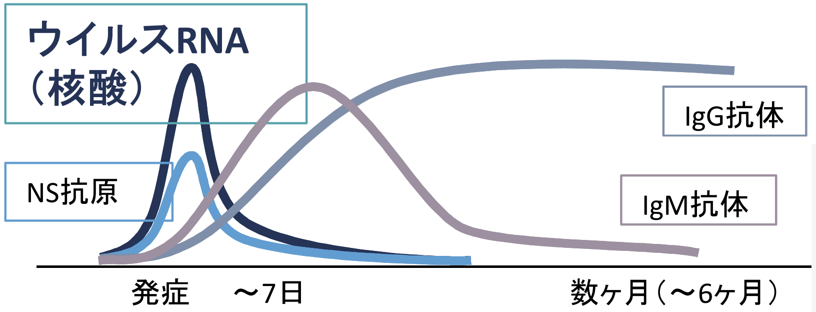
概　　要

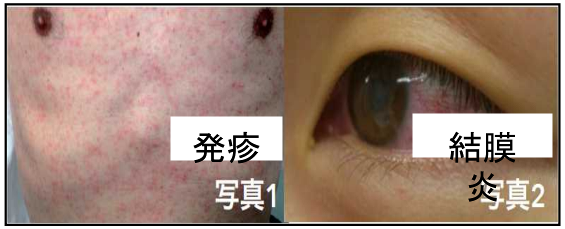
・平成27-28年に中南米で流行したジカウイルス感染症は、胎児の小頭症の原因として公衆衛生上の大きな問題となっている。
• 平成28年2月にWHOの「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」が宣言され、サーベイランス体制の強化、ジカウイルス感染症への治療薬・ワクチン開発等について各国へ協力を求める提言が行われた。
• 平成30年現在もWHOの重要な病原体（List of Priority Diseases 2017）とされるとともに、ワクチン、診断・治療薬の開発を急ぐべき病原体（2018 annual review of the Blueprint list of priority diseases）として、早急な対策強化が求められている。

研 究 成 果

・平成27年に中南米で流行したジカウイルス感染症について、ウイルスRNAを検出するRT-LAMP法を応用し、従来90分以上要していたジカウイルスRNAの検出を30分以内（陽性の場合は10～15分）で判定可能となる簡便で迅速な国内初の診断キットを開発。平成29年12月にブラジルでの臨床性能試験を完了し、平成30年1月に薬機法体外診断薬承認申請。

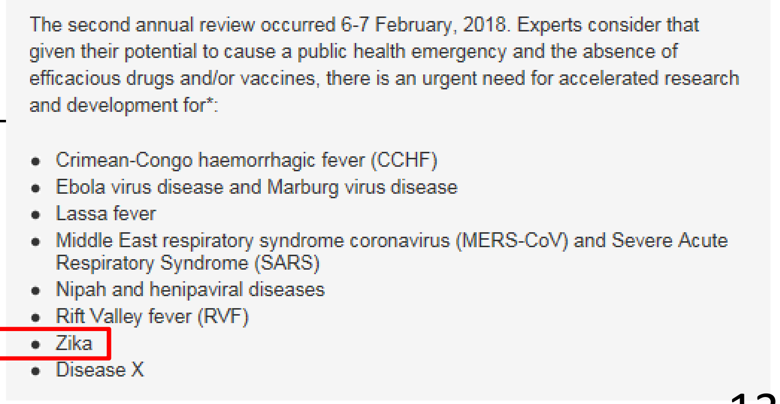
ジカウイルス検出用
診断キットの一部
（等温増幅蛍光検出装置）





ジカ熱の症状（出典：国立国際医療研究センター）

WHO 2018 annual review of
the Blueprint list of priority diseases


The second annual review occurred 6-7 February, 2018. Experts consider that given their potential to cause a public health emergency and the absence of efficacious drugs and/or vaccines, there is an urgent need for accelerated research and development for*:

- Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF)
- Ebola virus disease and Marburg virus disease
- Lassa fever
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
- Nipah and henipaviral diseases
- Rift Valley fever (RVF)
- Zika
- Disease X

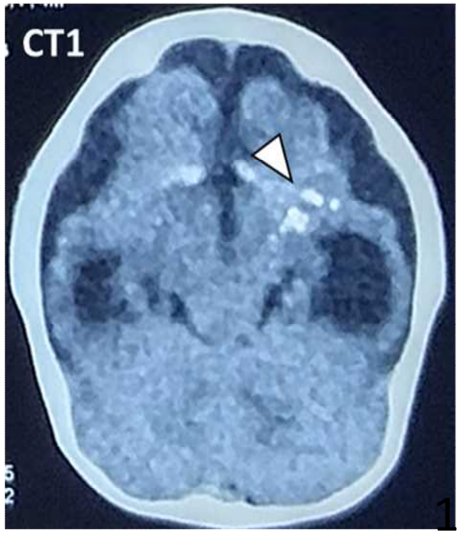
①-2 b）ベトナムにおけるジカ熱の流行とジカウイルス感染に起因する小頭症例を証明

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.）

研究成果

- 2016年3月にベトナム南部のホーチミン市とニャチャン市においてジカ熱疑い例が見つかり、J-GRIDベトナム拠点はハノイにある国立衛生疫学研究所（NIHE）と協力して、このジカ熱疑い例の検体からジカウイルス遺伝子を検出し、シーケンス解析によりウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、ベトナムで初めてのジカウイルス感染例と確定した。
- 11月上旬には現地の研究機関と協力して、この患児の家族と周辺住民から血清を採取し、WHO協力機関である長崎大学熱帯医学研究所のウイルス部門に送付し、ジカウイルスと交差反応を示す他のフラビウイルス（デングウイルス1,2,3,4型、日本脳炎ウイルス）に対する中和抗体価についても測定した結果、母子と同居家族、及び周辺住民にジカウイルスに対する高い中和抗体価（4倍以上）が確認され、この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が証明された。



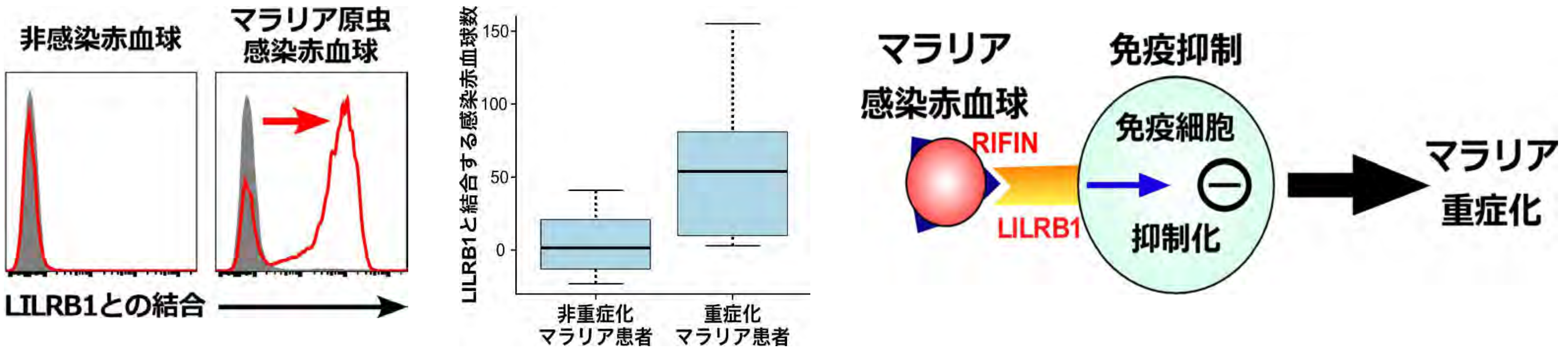
①-3 ペア型レセプターを標的にした新たな感染症制御法の開発

概　　要

マラリアは世界三大感染症のひとつであり、毎年およそ3億人が罹患し、50万人ほどが死亡すると報告されているが、これまでに有効なワクチンの開発は成功していない。ヒトに感染するマラリア原虫のうち、熱帯熱マラリア原虫が特に重症化を引き起こす。また、マラリアは感染しても十分な免疫が獲得されないため、何度も感染することから、マラリア原虫には我々の免疫システムから逃れるメカニズムが存在すると考えれる。本研究では、ヒトに感染する熱帯熱マラリア原虫が免疫応答を抑えて重症化を引き起こす分子メカニズムを発見した。（Nature. 2017 Dec 7;552(7683):101-105. ）

研 究 成 果

- マラリア原虫は動物の体内では主に赤血球に感染し、赤血球内で増殖する。本研究では、熱帯熱マラリア原虫のRIFINというタンパク質が感染した赤血球上に発現し、LILRB1という免疫応答を抑制する受容体に結合することを見出した。
- さらに、RIFINが熱帯熱マラリア原虫に対する免疫応答を抑制し、その結果、重篤な感染症が引き起こされることを発見した。
- 本研究によって、マラリア原虫には抑制性の免疫受容体（抑制化受容体）を利用して免疫応答を抑えるという新たなメカニズムが存在し、その免疫抑制機構がマラリア重症化に関与していることが世界で初めて明らかになった。本研究成果は、今後、予防効果の高いマラリアワクチンや治療薬の開発に大きく貢献することが期待される。



⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

①-4 トキソプラズマ症におけるヒト免疫反応に関する研究

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、抗病原体分子をバランスよく配置して、免疫反応を効率化していることを見出した。本因子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。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）。

研 究 成 果

トキソプラズマ原虫やサルモネラなどのような、「病原体含有小胞」を形成する病原体に対し、正常細胞ではインターフェロンによってGBPというタンパク質が誘導され、病原体含有小胞に蓄積することで小胞を破壊する。

- 正常細胞内では抗病原体因子GBPが細胞内にバランス良く配置されていること
- ゲノム編集法で作製したGate-16欠損細胞ではGBPが細胞内で凝集し不均一な配置となることで、トキソプラズマやサルモネラの病原体含有小胞上への蓄積率が低下し、病原体の効率的な排除が出来ないこと
- Gate-16欠損マウスでは、GBPの病原体含有小胞への蓄積が低下し、トキソプラズマ感染に劇的に弱くなること

を明らかにし、抗病原体分子をバランスよく配置して、免疫反応を効率化していることを見出した。

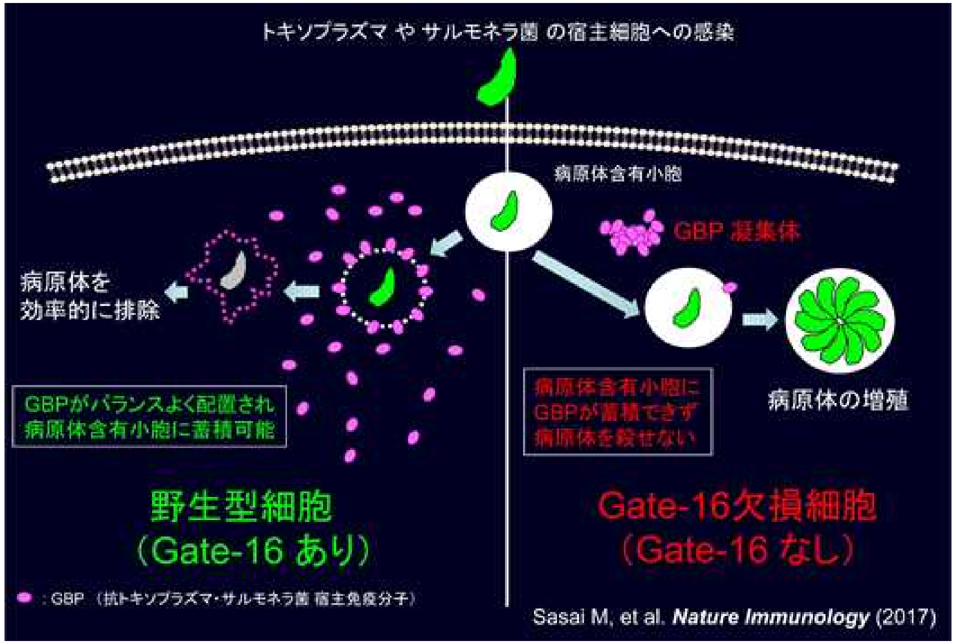


図. 宿主細胞内におけるGate-16の病原体排除反応

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

①-5 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

概　　要

ダニ媒介性脳炎ウイルス（TBEV）の遺伝子RNAが神経細胞の樹状突起内を神経細胞の樹状突起内のRNA輸送機構を利用して移動し、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）。

研究成果

・神経細胞の樹状突起内のTBEVのウイルス遺伝子RNAの輸送には，ウイルス蛋白の設計情報を持たない5′非翻訳領域中の特定の遺伝子RNA配列が重要であることを同定。
・同定された領域に変異を導入し，樹状突起内のウイルス遺伝子RNA輸送機能を欠損させたウイルスを作出し，マウスモデルにおいて病原性を評価したところ，中枢神経症状の改善が認められた。
・ウイルス遺伝子RNAは神経顆粒の構成蛋白の一つであるFMRP（RNAに結合する多数の蛋白）と相互作用しており，神経顆粒が本来輸送する神経細胞のRNA輸送を妨げているという結果が観察された。

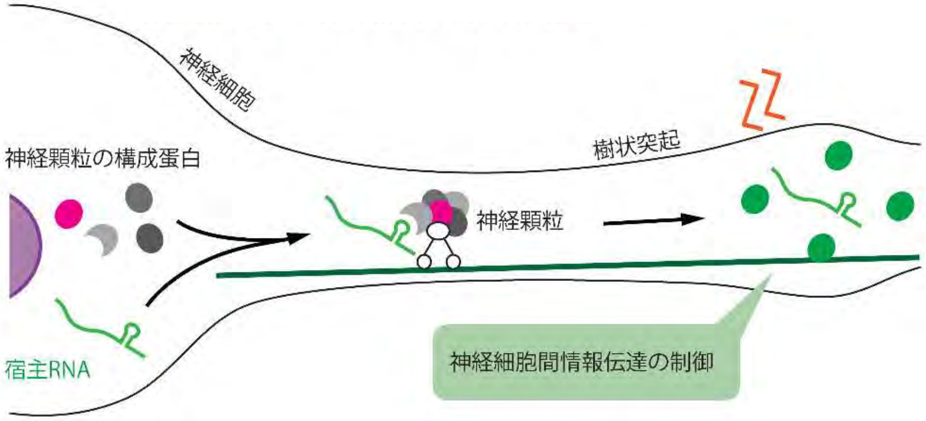


図. 神経顆粒による神経細胞内の宿主RNA輸送

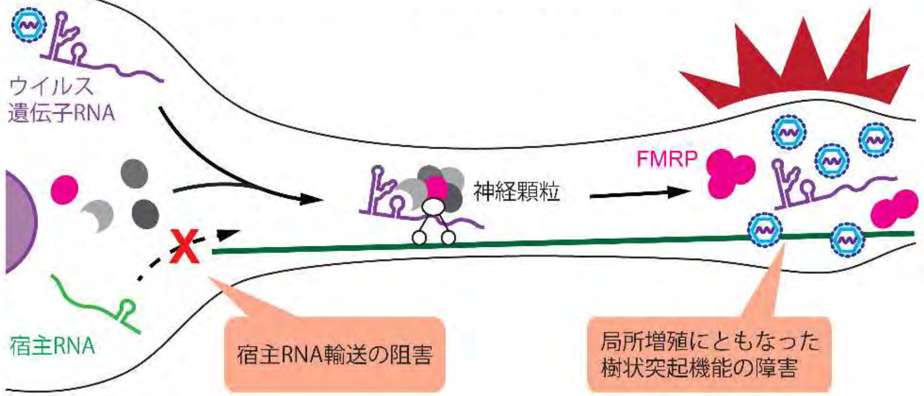


図. ウイルス神経顆粒内増殖および病態モデル

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

①-6　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

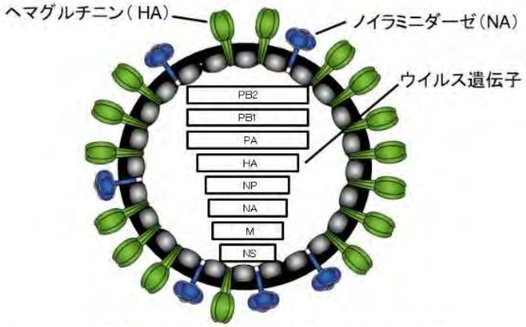
概　　要

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 ）。

研 究 成 果

- 2013年に出現したH7N9鳥インフルエンザウイルスが2016年後半に高病原性に変異し、さらに人に感染し死に至らしめた。この高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの性状を解明するため、哺乳類を用いて感染伝播実験を行った。
- 高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスは、哺乳類間で飛沫感染すること、哺乳類に対して致死的な感染を引き起こすことが分かった。
- 性状解析により、高病原性H7N9鳥ウイルスではHA（ヘマグルチニン）構造に、鳥型レセプターとヒト型レセプターの両方を認識するようになるアミノ酸変異があること、哺乳類細胞での増殖効率を高めるウイルスポリメラーゼタンパク質のアミノ酸変異があること分かった。

図. A型インフルエンザウイルスの模式図
表面のHAが動物細胞の表面にあるレセプターと結合することで感染が開始される



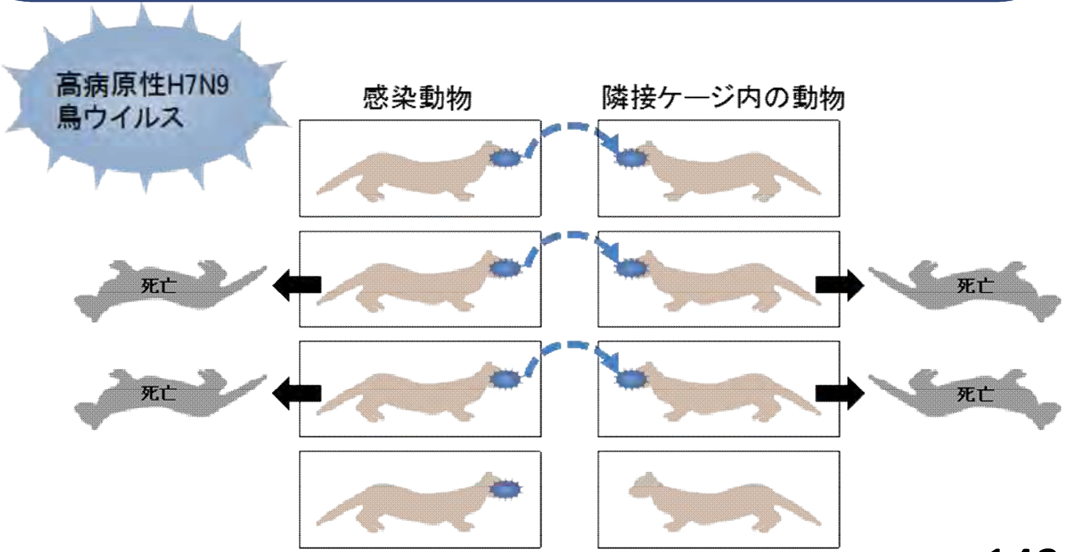


図. フェレットを用いたウイルス感伝播染実験

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

①-7　エボラ出血熱の重症化メカニズム解明および予後を予測するためのバイオマーカー同定

概　　要　西アフリカのシエラレオネ共和国において、エボラ患者から採取した血液サンプルを用いて、トランスクリプトーム、メタボロミクス、リピドミクス、プロテオミクスなどのマルチオミックス（各種網羅的）解析を行った。エボラウイルス感染後に、死亡した患者と回復した患者における宿主応答を比較解析したところ、エボラ重症患者（死亡者）の体内で起こる組織障害には、膵酵素や、好中球によって誘起された免疫系の異常反応が関与することが示され、エボラ出血熱の重症化メカニズムの一端が明らかとなった。さらに重症患者において特異的な発現パターンを示す宿主因子が同定され、これらの因子は病気の帰結を評価しうるバイオマーカーとして有望であることがわかった（Cell Host & Microbe, 22, 5:615–626 2017 ）。

研 究 成 果

・エボラ出血熱の重症化メカニズムを解明するため、2013～2016年の西アフリカの流行の際にエボラ患者から採取した末梢血を用いてマルチオミックス解析を行った。
・エボラ重症患者の体内で起こる組織障害には、膵酵素分泌や、好中球によって誘起された免疫系の異常反応が関与する可能性が示された。
・エボラ出血熱の重症化を予測するバイオマーカーが同定された。今後のエボラ対策に大きく貢献することが期待される。

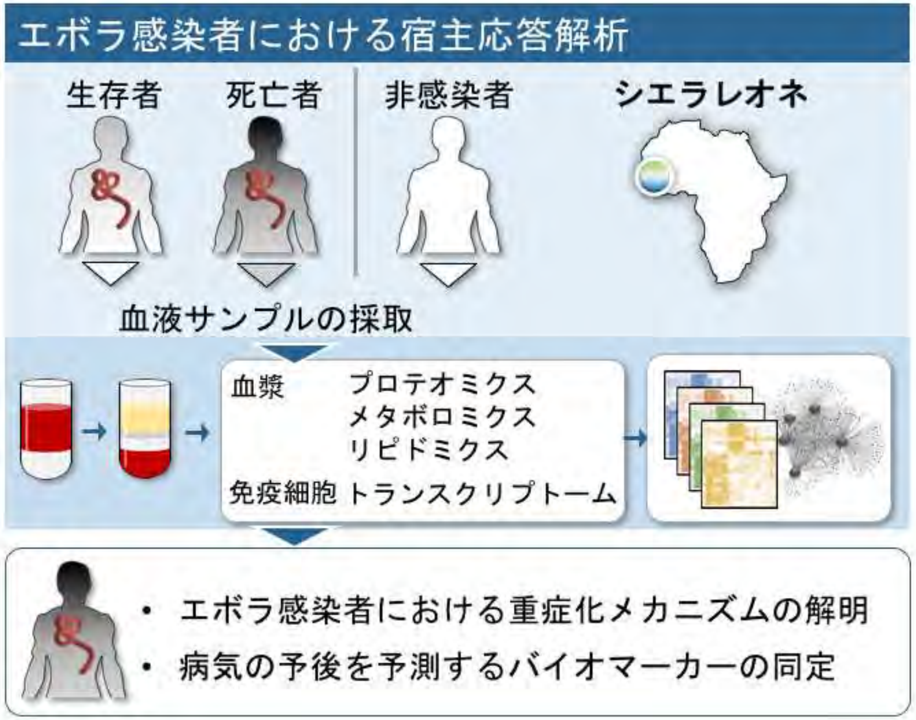


図. エボラ感染者における宿主応答解析

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

②-1/③-1　新事業J-PRIDE立ち上げと若手研究者における日英国際共同研究の可能性を探る英国研究機関訪問

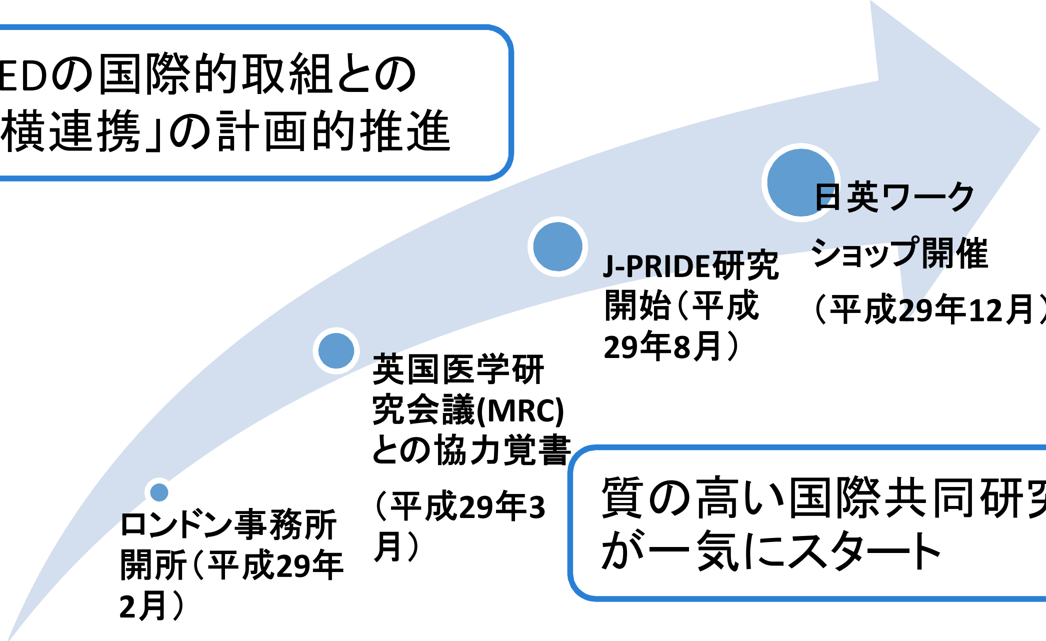
概　要

感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）は、【拠点形成研究】と【公募研究】の２本の柱で構成され、平成29年度新規事業としてスタートした。公募研究では229提案から若手研究者の提案を優先的に採択、8月に30課題の支援を開始した。強い病原性を持つウイルスやヒトに潜伏・持続感染するウイルス、血液脳関門の破綻を誘導する病原体等によって生じる重症感染症の発症過程と病態を分子レベルで理解し、革新的な医薬品の創出を将来に見据えて、創薬の標的探索につながる基礎からの感染症研究を推進している。若手育成を柱とするJ-PRIDE事業の試みとして、平成29年度12月にAMEDロンドン事務所と感染症研究課が連携し、J-PRIDE研究代表者による日英国際共同研究の検討のため、英国訪問を実施した。

研 究 成 果

- J-PRIDE課題の若手研究者8名とMRC支援を受ける英国研究機関（インペリアルカレッジロンドン、グラスゴー大学、オックスフォード大学）の研究者との間で感染症研究分野の研究協力の可能性を探るためのワークショップを開催し、両国研究者間の研究紹介や情報交換、議論を通し、持続的な研究協力の可能性を見出した。帰国後、国際共同研究の実現の可能性を見出した課題に対して具体的検討のための英国再訪問に追加交付を行うなど、機動的な研究支援を行った。

AMEDの国際的取組との「縦横連携」の計画的推進



質の高い国際共同研究が一気にスタート

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

③-2 薬剤耐性（AMR）対策に資する創薬等の基盤的研究とAMED内外との連携の推進

概　要

近年、薬剤耐性（AMR）の脅威が世界的に拡大している一方で、新規の抗菌薬の開発が停滞、このままでは抗菌薬開発における人材や貴重な研究リソースが枯渇するとの懸念が高まっている。そうしたなか、AMEDは、平成28年4月に国が策定した「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」に基づき、抗菌薬研究開発をはじめとするAMR研究開発を推進している。

平成29年9月28日（木）、日本橋ライフサイエンスハブ会議室（東京）において、「薬剤耐性（AMR）シンポジウム－AMEDにおける基礎から創薬までの研究開発最前線－」を開催した。

成　果

- 多剤耐性菌に有効な新規抗菌薬シーズ探索において、知財化の可能性を見出し支援した。
- 多剤耐性結核等の新規治療薬の開発において、有効な新規抗結核薬候補物質を発見した。
- 国際的な結核データベースを拡充すると共に、それを用いて多剤耐性結核解析ツールTGS-TBを改良・公開し、国内外で利活用した。
- 結核DNAワクチンについては非臨床試験を完了し医師主導治験の準備を開始した。
- 2017年9月に開催した薬剤耐性（AMR)シンポジウムには、製薬業界、アカデミア、行政機関を中心に約230名が参加。シンポジウム会場、ポスター会場において、参加者間の情報共有、意見交換が活発に行われた。抗菌薬研究開発課題を中心にAMED各事業で支援しているAMR分野の多様な研究開発について発表が行われた。また、J-PRIDEやCiCLEなどAMED新規事業におけるAMRの研究課題、新しい方向性をもった研究について紹介した。
- これらの動きを通じて、AMED内の創薬戦略部はじめ関連部門、厚生労働省、感染症学会、製薬協等外部関連機関との連携が進んだ。
- 2018年2月、世界最大規模の官民連携研究支援機構であるInnovative Medicines Initiatives (IMI)の専門家を迎えてワークショップ（非公開）を開催し、厚生労働省担当官、AMR関連事業のPD/PS/PO及びAMED関係者で、AMR創薬等研究開発の加速のための官民連携に関する情報交換を実施。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

＜成果目標達成状況＞

平成29年度の達成状況は、次のとおりである。**「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・実用化の状況」**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。**「新たなワクチンの開発の状況（例：インフルエンザに対する万能ワクチン等）」**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。インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチン開発において、非臨床試験を複数の企業と連携し当初計画より前倒しで進め、実用化に向けた非臨床試験の実施と臨床研究の準備が大幅に進捗した。**「新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発の状況」**多剤耐性菌に有効な新規抗菌薬シーズ探索において、大学と創薬支援戦略部が連携し、企業導出の可能性を検討すると共に、知財部と本件の知財化の可能性を見出し支援した。**「WHO、諸外国と連携したポリオ、麻しんなどの感染症の根絶・排除の達成の状況」**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）を利用したポリオ貼る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。

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。

・中南米を中心に感染拡大が発生したジカ熱に対するワクチン開発、迅速診断法等の開発を加速するための支援を行った。また世界的に問題となった薬剤耐性菌について、平成28年4月に策定されたAMR対策アクションプランに基づき病原ゲノムデータベース(GenEpid-J)を拡充して薬剤耐性菌・結核菌などの病原体ゲノム情報を収集し利用する体制基盤を確立するとともに、病原体ゲノム分子疫学ツールを活用して薬剤耐性菌の解析を進め、国際的な感染症対策の強化に貢献した。また、SFTSに対する抗ウイルス薬については医師主導型臨床研究を実施、ノロウイルスワクチンについては新たな次世代ノロウイルスワクチンシーズの開発も開始、結核DNAワクチンについては非臨床試験を完了し医師主導治験の準備を開始した。平成28年度中に企業導出を達成した経鼻インフルエンザワクチンについては平成29年度中に企業治験（第II相）が完了した。

インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチン開発において、非臨床試験の実施で想定以上に優れたデータが得られ臨床研究の準備が大幅に進捗した。多剤耐性菌に有効な新規抗菌薬シーズ探索において、大学と創薬支援戦略部が連携し、企業導出の可能性を検討すると共に、知財部と本件の知財化の準備を開始した。現在、創薬導出に向けて、AMED知財部と連携し、特許に関する情報、及び企業との共同研究に向けた支援を開始した。これらの感染症対策並びに診断薬、治療薬及びワクチン開発等を一体的に推進したことは評価できる。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

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。

病原体ゲノムデータベース(GenEpid-J)への薬剤耐性菌ゲノムデータの拡充を図り、薬剤耐性菌の解析を推進した。感染症国際サーベイランスソフトウェア（WHONET）に対応可能な院内感染対策サーベイランスシステム（JANIS）プログラムを作成するとともに、アジア地域の厚生省と連携を強化するなど本システムの海外展開を推進した。アジア地域を中心とした国内外の多剤耐性結核の菌株、核酸、ゲノム情報を収集し、国際的な結核データベース（GReAT）の拡充を行うとともに、構築した多剤耐性結核解析ツール（TGS-TB）を改良・公開し国内外で利活用した。これらの取組みは、感染症流行時の迅速対応に有効なツールとして利用価値が高く、評価できる。

評価軸 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。

麻しんについては排除認定の維持に向けた取組みを引き続き支援。既存検査法の改良、検査体制強化等、国内サーベイランス体制の強化支援に寄与。さらに、平成29年患者（麻しん189例）の疫学・ウイルス遺伝子情報解析より、全例が輸入関連症例であることを明かにした。
ポリオについては、エンテロウイルスD68型（EV-D68）感染症も含めたサーベイランス体制の構築、検査法を含めた広範な試みも含めて取組みを行っている。
腸管出血性大腸菌については、国内サーベイランス体制の強化のため、PCRによる大腸菌血清型（O:H）型別手法の確立を行った。

評価軸 国内の臨床医や若手の感染症研究者の育成を推進するため、感染症研究国際展開戦略プログラム（J－GRID）の海外拠点と国立感染症研究所等で研修プログラムを着実に実施したか。

「新興・再興感染症制御プロジェクト　新興再興事業・J-GRID合同シンポジウム」（平成30年3月開催）をAMEDも主催となって国立感染症研究所において開催し、4大重点課題（薬剤耐性菌、インフルエンザ、デング熱、下痢症感染症）の研究進捗情報等を集積する場を提供することで、研究者間の情報共有や連携を図り、今後のプロジェクト推進基盤の構築に努めたことは評価できる。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究＜新興・再興感染症＞

AMED

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、ストップ結核ジャパンアクションプラン及び「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」（平成28年４月5日関係閣僚会議決定）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。

- ジカウイルスワクチン・ジカウイルス迅速診断法開発を進め、中南米を中心に世界的に流行したジカ熱に対し、ワクチンについては一部の非臨床試験を開始、迅速診断法開発についてはブラジルでの臨床性能試験を完了し国内薬事承認申請を行うなど迅速に対策を強化したことは高く評価できる。
- SFTSに対する抗ウイルス薬については医師主導型臨床研究を実施、ノロウイルスワクチンについては新たな次世代ノロウイルスワクチンシーズの開発を開始したことは評価できる。
- 治療困難な多剤耐性結核に対して、結核DNAワクチンの非臨床試験を完了し、医師主導治験の準備を進めたことは高く評価できる。
- コリスチン耐性株を特異的に検出可能な簡便・迅速検査法の開発や、問題となっている種々耐性菌に対する新規抗菌剤の開発を推進したことは、特に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに資する取組みの一環として高く評価できる。
- インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチン開発において、非臨床試験の実施で想定以上に優れたデータが得られ臨床研究の準備が大幅に進捗したことは高く評価できる。

評価軸	2014年５月に採択されたWHOの結核対策に関する新戦略を受け、2020年までに我が国が低蔓延国入りできるよう、結核に関する研究を推進したか。

- アジア地域を中心とした国内外の多剤耐性結核の菌株、核酸、ゲノム情報を収集し、国際的な結核データベース（GReAT）の拡充を行うとともに、構築した多剤耐性結核解析ツール（TGS-TB）を改良・公開し国内外で利活用したこと、地方自治体や医療機関等の協力・連携を基盤とした結核対策の推進に資する研究開発を推進し、接触者健診の質的改善を目的とした手引き策定に向けた準備、小児結核対策の研修会を実施し、普及啓発、人材育成に寄与する成果を得たこと、さらに、結核対策の質の向上を目的に結核患者・潜在性結核感染症の支援・管理のための教育及びツール開発を行ったこと、AMED創薬支援と連携し、当初計画を上回るスピードで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ことは高く評価できる。

Ⅰ(2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

AMED

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。

- 麻しんや風しんのサーベイランス体制の構築と維持を行った。麻しんについて排除認定の維持に繋がる取組みを行ったことは評価できる。また風しんは輸入事例が多いことを確認し、ポリオについてもEV-D68感染症も含めたサーベイランス体制の構築を行ったことは評価できる。
- PCRによる大腸菌血清型（O:H）型別手法を確立し、腸管出血性大腸菌の国内サーベイランス体制の強化を推進したことは評価できる。

評価軸	高度安全実験施設を中核とした感染症研究拠点を活用する、危険性の高い病原体等の治療法、ワクチン等の研究開発を推進したか。

高度安全実験施設を中核とした感染症研究拠点形成支援を通して、危険性の高い病原体等の治療法、ワクチン等の研究開発に向けて感染症研究のレベルアップを図るとともに、感染症分野の若手人材育成を促進した。