

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



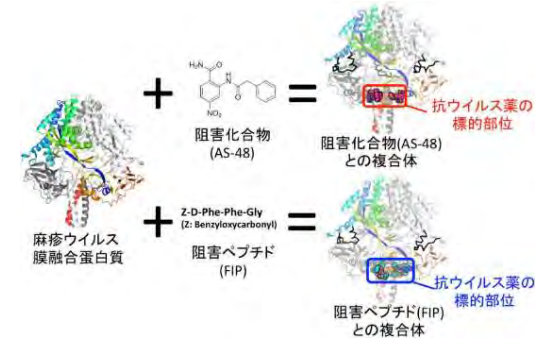
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

見込評価

①-4 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

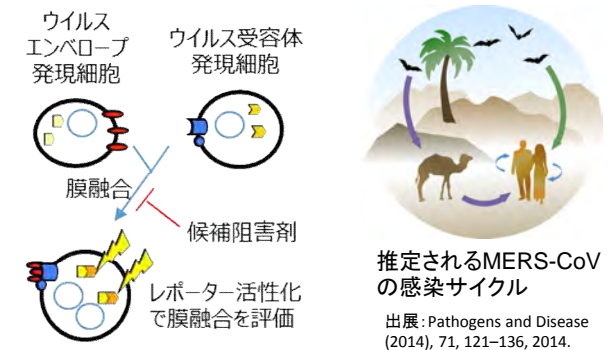
AMED理事長賞受賞 授賞成果

- 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、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)



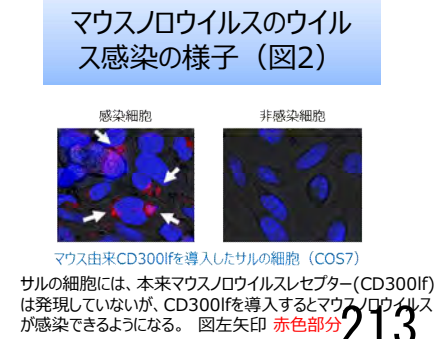
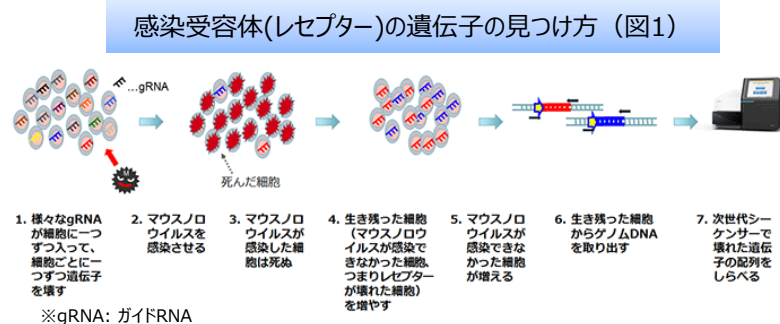
①-5 中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスの感染阻害剤の同定

- 原因ウイルス(MERSコロナウイルス)の膜融合をウイルスを使用せずに再現し、その候補阻害剤を高効率にスクリーニングできる測定系(右図)を構築した。
- ウイルス感染初期過程を効果的に阻害する薬nafamostatを見出した。(Antimicrob Agents Chemother. 2016 Oct 21;60(11):6532-6539.) nafamostatは既に他疾患で臨床使用されている薬剤であることから、中東呼吸器症候群に対する治療への速やかな応用が期待できる。



①-6 ノロウイルスワクチンの開発につながるマウスノロウイルス感染受容体(レセプター)の発見

- マウスノロウイルスの感染受容体(レセプター)が、CD300lfまたはCD300ldというタンパク質であることを発見し(図1)、ノロウイルスの感染の仕組みを世界で初めて解明(図2)した。この成果を応用したマウスモデル確立により、ヒトノロウイルス感染に対するワクチンや治療薬開発の加速が期待される。(PNAS 2016 Sep. 26;113(41): E6248-E6255.)



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>

見込評価

①-7 高病原性鳥インフルエンザH5N1ウイルスに対する抗体保有状況の解明

- 2012年より5年間に渡るインドネシア生鳥市場従業員における鳥インフルエンザウイルス感染の疫学調査を行い、H5N1ウイルスに極めて濃厚に暴露している生鳥市場従業員101人のうち84%が陽性だったことが分かり、発症していない感染者が多く存在することが解明された。一方、抗体陽性者の一部から、季節性インフルエンザの遺伝子が検出されたことから、鳥インフルエンザと季節性インフルエンザの混合感染が起きれば、新型ウイルス発生の可能性があることも示唆された。(J Infect Dis. 214, 12 1929-1936, 2016)

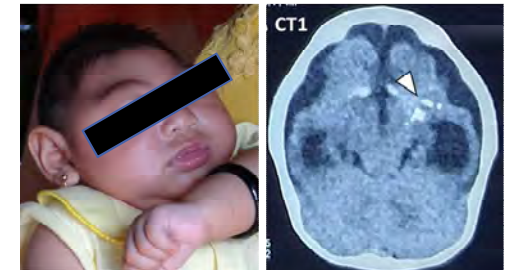


インドネシア生鳥市場家禽 高病原性H5N1ウイルス

従業員84%感染 不顕性感染

①-8 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の証明

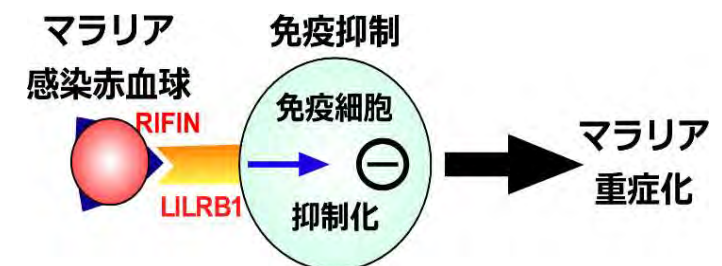
- 2016年3月にベトナム南部におけるジカウイルス感染症の流行を確認し、10月にはベトナム中央高地のDak Lak省で見つかった新生児の小頭症例が血清学的診断結果から東南アジアで最初のジカウイルス感染による小頭症であることを証明した。(The Lancet Infectious Diseases, 2017 Aug;17(8):805-806.)



脳組織細胞石灰沈着

①-9 熱帯熱マラリア原虫のヒト免疫応答抑制による重症化分子メカニズム解明

- 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。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、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。(Nature 552:101-105 2017)



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>

見込評価

①-10 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解明

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

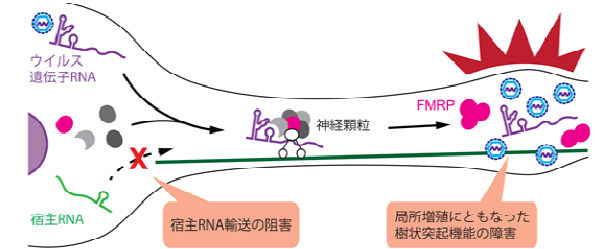


図. 新規のウイルス神経細胞内増殖および病態モデル

①-11 高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの哺乳類間飛沫感染による感染伝播の証明

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

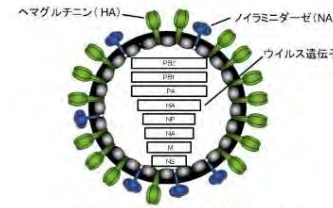


図. A型インフルエンザウイルスの模式図
表面のHAが動物細胞の表面にあるレセプターと結合することで感染が開始される

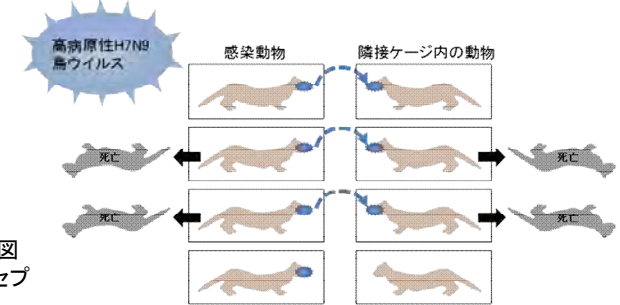


図. フェレットを用いたウイルス感伝播実験

①-12 エボラ出血熱の重症化メカニズムを解明、予後を予測するためのバイオマーカー同定

- 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、リポドミクス、プロテオミクスなどのマルチオミクス(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、腓酵素や、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)。



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>



H30年度評価

見込評価

<成果目標達成状況> ※ I (2)①~⑨のみ

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
<p>・得られた病原体(インフルエンザ、 Dengue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</p>	<p>全ゲノムデータベースを利用し、薬剤ターゲット部位の特定及び新たな迅速診断法の実用化に向けた基盤整備を行い、次年度にはJ-GRIDの最終目標の一つである「国内感染症対策への応用」へ向けて、下痢症感染症および Dengueウイルス/媒介蚊データベースを活用する研究課題を2次公募にて追加採択したことにより、データベース構築の強化を促進した</p> <p>平成27年及び平成28年度に、国立感染症研究所の研究者及び北海道大学・長崎大学の研究者が研究開発代表者となって各病原体ゲノムデータベース構築基盤の拡充を進めることにより、北海道大学で一部のデータベース(インフルエンザ)について公開することができた。またJ-GRIDの最終目標の一つである「国内感染症対策への応用」へ向けて、下痢症感染症および Dengueウイルス/媒介蚊データベースを活用する研究課題を2次公募にて追加採択したことで、データベース構築の強化を促進した。また、耐性菌プラスミドネットワーク解析プログラムについては開発済みで平成28年度に公開した。下痢症および Dengueウイルスのゲノムデータベースは国立感染症研究所(GenEpid-J)に集約を開始した。</p> <p>カルバペネム耐性腸内細菌科細菌ゲノム情報について、大阪大学が国立国際医療センター研究所、国立感染症研究所と連携することによりDNA Data Bank of Japan (DDBJ)に登録を開始し、現在、論文の発表時に順次公開を進めた。ジカウイルスについては、LAMP法を用いた迅速診断キットの製造販売承認を平成30年6月に取得した。</p> <p>国立感染症研究所の研究者及び北海道大学・長崎大学の研究者が研究開発代表者となって各病原体ゲノムデータベース構築基盤の拡充を進めることにより、北海道大学で一部のデータベース(インフルエンザ)について公開することができた。</p> <p>耐性菌プラスミドネットワーク解析プログラムを開発し公開するに至った。</p> <p>カルバペネム耐性腸内細菌科細菌ゲノムデータベースを活用し、多剤耐性感染症に有効な新規抗菌薬の候補物質を見出し、平成30年度より創薬戦略部に課題を橋渡しすることにより、新規抗菌薬の導出に向けて開発を進めた。</p> <p>A群連鎖球菌特異的な増殖阻害剤候補分子を数種類見出した。</p>	<p>全ゲノムデータベースを利用し、薬剤ターゲット部位の特定及び新たな迅速診断法の実用化に向けた基盤整備を行った。J-GRIDの最終目標の一つである「国内感染症対策への応用」へ向けて、下痢症感染症および Dengueウイルス/媒介蚊データベース構築の強化を促進した。</p> <p>国立感染症研究所の研究者及び北海道大学・長崎大学の研究者が研究開発代表者となって各病原体ゲノムデータベース構築基盤の拡充を進めることにより、北海道大学で一部のデータベース(インフルエンザ)について公開することができた。</p> <p>下痢症および Dengueウイルスのゲノムデータベースについては、国立感染症研究所(GenEpid-J)に集約を開始した。</p> <p>耐性菌プラスミドネットワーク解析プログラムを開発し公開するに至った。</p> <p>カルバペネム耐性腸内細菌科細菌ゲノム情報について、大阪大学が国立国際医療センター研究所、国立感染症研究所と連携することによりDNA Data Bank of Japan (DDBJ)に登録を開始し、現在、論文の発表時に順次公開を進めた。ジカウイルスについては、LAMP法を用いた迅速診断キットの製造販売承認を平成30年6月に取得した。</p> <p>A群連鎖球菌特異的な増殖阻害剤候補分子を数種類見出した。</p>
<p>・ノロウイルスワクチン及び経鼻インフルエンザワクチンに関する臨床研究及び治験の実施並びに薬事承認の申請</p>	<p>ノロウイルスワクチンについては、第1世代ノロウイルスワクチンシーズに関する企業とライセンス契約締結(企業導出)が完了し、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した。</p> <p>経鼻インフルエンザワクチンについては、企業治験(第II相)が完了し(平成29年度)、現在企業治験(第III相)を実施中。また、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。</p>	<p>経鼻インフルエンザワクチンについては、企業治験(第II相)が完了し(平成29年度)、現在企業治験(第III相)を実施中。また、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。</p> <p>ノロウイルスワクチンについては、第1世代ノロウイルスワクチンシーズに関する企業とライセンス契約締結(企業導出)が完了し、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した。</p>

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>



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。

H30年度評価

・ジカウイルスに対するワクチン非臨床試験を完了、ならびに迅速診断キットの製造販売承認を取得した。ノロウイルスワクチンの企業導出、経鼻インフルエンザワクチンの企業治験(第III相)、およびエボラウイルスワクチンの非臨床試験を開始した。結核DNAワクチンの第I相医師主導治験に向けた治験届けの提出を行った。病原ゲノムデータベース(GenEpid-J)ならびに多剤耐性結核菌ゲノムデータベース(GReAT)の拡充による、薬剤耐性予測機能の高精度化を行った。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高く評価できる。

見込評価

・ジカウイルスに対するワクチン非臨床試験を完了、ならびに迅速診断キットの製造販売承認を取得した。ノロウイルスワクチンの企業導出、経鼻インフルエンザワクチンの企業治験(第III相)、およびエボラウイルスワクチンの非臨床試験を開始した。結核DNAワクチンの第I相医師主導治験に向けた治験届けの提出を行った。SFTSに対する抗ウイルス薬の医師主導型臨床研究を行った。病原ゲノムデータベース(GenEpid-J)ならびに多剤耐性結核菌ゲノムデータベース(GReAT)の拡充による、薬剤耐性予測機能の高精度化を行った。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高く評価できる。

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。

H30年度評価

・病原体ゲノムデータベース(GenEpid-J)、プラスミド・ネットワーク解析ツール(iPAT)、国際的な結核データベース(GReAT)の拡充、多剤耐性結核解析ツール(TGS-TB)の改良・公開を行った。病原体ゲノムデータベースを利用し、デングウイルスEタンパク質二量体と抗体による複合体の平衡構造、抗体依存性感染増強(ADE)機構の解析を加速させた。ベトナム、カンボジア、タイ等においてカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)臨床分離株を収集し、国内の分離株との比較解析を実施した。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)プログラムを作成し、アジア地域の厚生省との連携強化によるJANISシステムの海外展開を推進した。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。

見込評価

・ノロウイルスゲノム・耐性菌ゲノムの公開ゲノムデータベース(DBDJ)に登録を開始した。病原体ゲノムデータベース(GenEpid-J)、プラスミド・ネットワーク解析ツール(iPAT)、国際的な結核データベース(GReAT)の拡充、多剤耐性結核解析ツール(TGS-TB)の改良・公開を行った。病原体ゲノムデータベースを利用し、デングウイルスEタンパク質二量体と抗体による複合体の平衡構造、抗体依存性感染増強(ADE)機構の解析を加速させた。ベトナム、カンボジア、タイ等においてカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)臨床分離株を収集し、国内の分離株との比較解析を実施した。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)プログラムを作成し、アジア地域の厚生省との連携強化によるJANISシステムの海外展開を推進した。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。

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>

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。

H30年度評価

・院内感染対策サーベイランス(JANIS)システムについて、WHOサーベイランス(GLASS)に準拠したプログラムを開発、外来検体の集計・公開を開始した。国内及びアジア諸国から多剤耐性結核菌の分離株及びゲノムデータの収集を行い、結核菌ゲノムデータベース(GReAT)の拡充、結核菌ゲノム情報解析ツール(TGS-TB)の薬剤耐性予測機能の高精度化を進めた。デング熱制御について、デングウイルスEタンパク質二量体と抗体による複合体の平衡構造の解析、抗体依存性感染増強(ADE)の分子機構の解析を加速させた。これらの集積された情報を分析し、重点的なサーベイランスにより実施された感染症への迅速な対応の促進は高く評価出来る。

見込評価

・院内感染対策サーベイランス(JANIS)システムについて、WHOサーベイランス(GLASS)に準拠したプログラムを開発、外来検体の集計・公開を開始した。国内及びアジア諸国から多剤耐性結核菌の分離株及びゲノムデータの収集を行い、結核菌ゲノムデータベース(GReAT)の拡充、結核菌ゲノム情報解析ツール(TGS-TB)の薬剤耐性予測機能の高精度化を進めた。デング熱制御について、デングウイルスEタンパク質二量体と抗体による複合体の平衡構造の解析、抗体依存性感染増強(ADE)の分子機構の解析を加速させた。これらの集積された情報を分析し、重点的なサーベイランスにより実施された感染症への迅速な対応の促進は高く評価出来る。

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。

H30年度評価

・新興再興事業・J-GRID・J-PRIDE合同シンポジウムをAMED主催で開催し、研究者間の連携を推進し、今後のプロジェクト推進・連携基盤の構築に努めた(参加者:約100名)。タイ、インドネシア、ミャンマーおよびフィリピンの各拠点において、日本の感染症専門医(8名)、医学部学生(7名)に対して、熱帯医学研修を実施した。若手研究者7名、リサーチ・レジデント9名の登用支援および雇用を行った。国際レビューア導入に伴い、提案書の一部を英語化した。J-PRIDEでは、合宿型班会議や全課題進捗報告会、第2回日英ワークショップを開催した。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高く評価できる。

見込評価

・新興再興事業・J-GRID・J-PRIDE合同シンポジウムをAMED主催で開催し、研究者間の連携を推進し、今後のプロジェクト推進・連携基盤の構築に努めた(参加者:約100名)。タイ、インドネシア、ミャンマーおよびフィリピンの各拠点において、日本の感染症専門医(8名)、医学部学生(7名)に対して、熱帯医学研修を実施した。若手研究者7名、リサーチ・レジデント9名の登用支援および雇用を行った。国際レビューア導入に伴い、提案書の一部を英語化した。J-PRIDEでは、合宿型班会議や全課題進捗報告会、第2回日英ワークショップを開催した。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。2019年1月安倍首相訪英後の日英共同声明に、「2017年に署名されたMOCに基づく国立研究開発法人AMEDとMRCの間の協力並びに特に2019年に開始された感染症及び再生医療分野に関する協働を歓迎する。」との文言が盛り込まれた。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>

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。

H30年度評価

・ジカウイルスワクチンの非臨床試験を完了した。結核DNAワクチンの非臨床試験を完了し第I相医師主導治験に向け治験届けを提出した。コリスチン耐性株の簡便、迅速検出試験法の開発や、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌および多剤耐性緑膿菌に感染した皮膚潰瘍を対象とする光線力学療法についての臨床研究を行い、有効性を見出した。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複数同定し、構造解析を実施し、特許を出願した。薬剤耐性結核の迅速診断キットの開発と実用化研究において、核酸クロマトグラフィーの技術を応用してイソニアジド耐性菌検出法の基盤技術を確認したことは高く評価できる。

見込評価

・デングウイルスVLPワクチンが野生型ウイルスに対して抗体応答を惹起することを確認した。重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対する抗ウイルス薬医師主導型臨床研究を行った。ノロウイルスワクチンの企業導出を完了させた。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。結核DNAワクチンの非臨床試験を完了し、治験届けを提出した。インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチンの第I/II相臨床試験を開始した。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複数発見した。最適化合物については構造解析を終了し、特許を出願した。薬剤耐性結核の迅速診断キットの開発と実用化研究において、核酸クロマトグラフィーの技術を応用してイソニアジド耐性菌検出法の基盤技術を確認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。

H30年度評価

・国際的な結核データベース(GReAT)、多剤耐性結核解析ツール(TGS-TB)の拡充を行った。潜在性結核感染症の診断のための新しいツール(QFT-plus)の免疫低下における反応を検討し、重要な知見を得た。結核患者支援のために地域包括ケアとの連携、服薬アプリの開発、治療成績の分析を行い、対策の改善につながる知見を得た。外国出生結核患者の対応のために、スクリーニングの費用対効果分析、日本語学校への調査、対応困難事例の検討を行い、解決のための知見を得た。多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核薬候補物質を複数同定し、構造解析を実施し、特許を出願した。イソニアジド耐性菌検出法の基盤技術を確認した。結核DNAワクチンの第I相医師主導治験に向けた治験届けの提出を行った。これらの包括的な結核対策の推進は高く評価できる。

見込評価

・法務省との連携による刑事施設を対象とした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。将来的な結核菌の病原体サーベイランスの全国的体制確立に向けた基盤を整備した。国際的な結核データベース(GReAT)、多剤耐性結核解析ツール(TGS-TB)の拡充を行った。わが国が結核罹患率低下の促進や今後の対策のあり方や検討するための研究開発を推進した。多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核薬候補物質を複数発見し、そのうち最適化合物については構造解析を実施し、特許を出願した。イソニアジド耐性菌検出法の基盤技術を確認した。結核DNAワクチンの第I相医師主導治験に向けた治験届けの提出を行った。これらの包括的な結核対策の推進は高く評価できる。

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>



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。

H30年度評価

・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、また、リアルタイムに地域のウイルス性呼吸器感染症の発生動向を把握可能なネットワークシステム構築のため、検疫所・地方衛生研究所等と協力し、インフルエンザ、MERS、麻しん・風しん等、ウイルス性呼吸器感染症を引き起こす様々な病原体を同時に鑑別診断可能なLAMP法を基盤とした全自動POC迅速遺伝子検査システムの開発を進めたこと、ポリオならびにEV-D68感染症を含めた急性弛緩性麻痺のサーベイランス体制の構築準備を引き続き行ったことは高く評価できる。

見込評価

・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い、麻しんについて排除認定の維持に繋がる取組みを実施した。リアルタイムに地域のウイルス性呼吸器感染症の発生動向を把握可能なネットワークシステム構築のため、検疫所・地方衛生研究所等と協力し、インフルエンザ、MERS、麻しん・風しん等、ウイルス性呼吸器感染症を引き起こす様々な病原体を同時に鑑別診断可能なLAMP法を基盤とした全自動POC迅速遺伝子検査システムの開発を進め、更に、海外の大学・研究機関とも連携を行った。ポリオならびにEV-D68感染症を含めた急性弛緩性麻痺のサーベイランス体制の構築準備を引き続き行った。J-GRIDでは、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、北海道大学ザンビア拠点、東北大学フィリピン拠点、新潟大学ミャンマー拠点、東京大学中国拠点、東京医科歯科大学ガーナ拠点、大阪大学タイ拠点、神戸大学インドネシア拠点、岡山大学インド拠点、長崎大学ベトナム拠点へのPS、PO、AMED職員によるサイトビジットを実施し、サーベイランス強化のための4大疾患（インフルエンザ、AMR、デング熱、下痢症感染症）の基盤的研究やコホート調査の推進を行った。抗結核薬候補物質の同定、多剤耐性結核菌迅速診断法の開発、特定のウイルスの感染後の呼吸器感染症に対するリスク上昇に関する発見、RSウイルス再感染の原因の特定、近隣国からのインドネシアへのロタウイルス株の伝播様式の解明、ロタウイルス分離株の遺伝子全ゲノム解析による非定型ウイルス株の成立・流行の要因およびワクチンの影響の解明、ジカ熱の流行とジカウイルス感染による小頭症の関連性の確認など、顕著な成果を上げた。これらの取り組みは高く評価できる。

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。

H30年度評価

・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ことは高く評価できる。

見込評価

・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ことは高く評価できる。

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＞

(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



⑨疾患に対応した研究<難病>

H30年度評価

評定(自己評価)

A

患者の多くが未だ治療がない、もしくは診断さえつけられていない希少・未診断疾患に対する研究開発においては、迅速に研究成果を治療へと結びつけることが重要となる。本年度は①ミトコンドリア病MELASに対し日本初の薬事承認を取得し、炎症性腸疾患に対する初の体外診断薬の薬事承認を取得した。また、iPS細胞モデルにて見出された治験薬による筋萎縮性側索硬化症(ALS)治験が開始となり、iPS細胞創薬という革新的な医療開発を推し進めている。②未診断疾患イニシアチブ(IRUD)における CIRBは28施設における審査の実施許可を達成し、35の大学病院に診療科横断的診断委員会を設置する等、全国の大学病院、地域中核病院を含む全国を網羅した418施設が関連する大規模ゲノム観察研究を円滑に遂行することに寄与した。また、未診断状態患者の登録は73%が協力病院から拠点病院への紹介であり(2019年2月20日時点)、診断困難な患者として累計3,356家系[9,524検体]を登録(2018年7月)した。更に新規疾患関連遺伝子の発見は16件(累計)と計画を大幅に上回り、IRUD beyondとしてもモデル生物コーディネーティングセンターにより102の未知遺伝子の機能解析が進行(2019年3月)する等、特筆すべき成果をあげている。加えて難病プラットフォームでは35の研究班へのレジストリ構築支援が開始された(2019年3月)。また、課題管理に関しても研究テーマと評価委員の専門性を合致させるマッチングシステムの開発・導入や、科学技術調査員の活用による質の高い課題評価と管理、更に効果的かつ効率的な課題管理が可能になる「Risk & Impact based approach to management」の導入を開始しており、タイムリーかつ機動的な研究の追加支援を実施している。③加えてMatchmaker Exchangeを通じた海外とのデータ共有、国際レビューアーを活用した公募、HAM患者に対する国際共同治験も継続しており、国際連携への取組みも進んでいる。評価の高かった若手研究者への教育研修についても規模と内容を拡充して開催した。以上から「研究開発成果の最大化」に向けて顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められるため評価をAとする。

①希少難治性疾患に関する顕著な成果の創出

PS・POによるサイトビジットを含む積極的な課題管理等を通じて下記のような成果の最大化を達成した。

- ①-1 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群に対するタウリン散98%「大正」の薬事承認
- ①-2 炎症性腸疾患の疾患活動性評価としてのナノピア®LRG(血清バイオマーカー)の薬事承認
- ①-3 iPS細胞モデルを駆使したiPS細胞創薬という革新的な手法にてALSに対する治験を開始し直後に1295名の問合せを受け、既に予定症例数完遂の目処はたち、開発計画書に規定した症例数追加を検討中

その他: 希少疾患による歩行障害改善において「HAL®医療用」が、本事業で支援した医師主導治験の成績により医療機器としてEUでCE適用拡大

②成果創出を支える環境整備や事業運用改善

- ②-1 28のCIRB実施許可施設を含めて全国を網羅する診断ネットワークは418施設となり、通常診療で診断が困難な患者を累計で3,356家系[9,524検体]を登録(2018年7月末)
- ②-2 NBRPと連携したモデル生物コーディネーティングネットワークにより102の未解明遺伝子の機能解析が進行中
- ②-3 難病プラットフォームにてレジストリ運営に必要なSOPや共通様式等の提供を開始し、実際に35の研究班に対しレジストリの構築支援を開始するとともに、188名が参加する公開シンポジウムを開催しデータシェアリングを推進
- ②-4 疾患やフェーズ等の専門領域のマッチング数で最適な評価委員を自動選択するシステムや非臨床試験や治験が専門の科学技術調査員を委嘱、更に課題管理に「Risk & Impact based approach to management」を導入

③国際連携、研究者育成等に資する活動

- ③-1 国際的な情報共有システム(Matchmaker Exchange)を通じて表現型・候補遺伝子名を共有等、研究上の国際協力等を推進し、2疾患の確定診断(論文準備中)を達成するとともに、IRDiRCの加盟機関総会に参加のうえIRDiRC Goal2027達成の取組みに協力
- ③-2 一次公募にて若手研究者枠を設定し国際レビューアーを活用した公募を実施
- ③-3 HAM患者を対象とした国際共同治験は同意37例、投与32例と順調に進捗(H31年1月)
- ③-4 若手研究者を対象とし、画像編集、シーズ最適化と非臨床POC業務の実際等、研究者に必要な知識に対する教育講演を実施

④ 成果目標達成状況(評価指標)

④-1	新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大(目標 2020年までに11件以上)	6件
④-2	欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始	1件
④-3	未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見(目標 2020年までに5件以上)	16件

(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

⑨疾患に対応した研究<難病>



見込評価

評価(自己評価)
S

患者の多くが未だ治療がない、もしくは診断さえつけられていない希少・未診断疾患に対する研究開発においては、迅速に研究成果を治療へと結びつけることが重要となる。①H30年度までに6件の薬事承認を達成しており、更に、脳・脊髄疾患の歩行障害に対するHAL-HN01は薬事申請を予定している。また、医師主導治験が26件で、海外で薬事承認を取得するケースや体外診断医薬品等も合算すると、KPIの薬事承認取得11件は達成可能と考える。また、iPS細胞モデルにて見出された治験薬による筋萎縮性側索硬化症(ALS)治験を開始している。②未診断疾患イニシアチブ(IRUD)においてCIRBの活用や35の大学病院に診療科横断的診断委員会を設置する等、全国の大学病院、地域中核病院を含む全国を網羅する418施設による大規模ゲノム観察研究を円滑に遂行した。また、診断困難な累計3,356家系[9,524検体]を登録(2018年7月)のうえ半年以内に解析結果を返却する取り組みを実施した。また、難病プラットフォームではレジストリー構築支援の個別相談会を実施し累計59件に達するなど、データシェアリングの環境整備は更に加速していくものとする。課題管理に関しては研究内容と評価委員の専門性を合致させるマッチングシステムの開発・導入や、効果的かつ効率的な課題管理が可能になる「Risk & Impact based approach to management」の導入を開始した。更に保有する開発パイプラインの最適化をPSPO会議で分析、協議し、その結果に基づき公募を設計している。③IRDiRCの第6回加盟機関総会を東京で開催し新10か年目標の策定に貢献した。この一環として、症例の国際的な情報共有(Matchmaker Exchange)のConnected Nodesに正式にIRUDが登録され日本国内での検討のみでは確定診断に至らなかった事例についても国際連携を推進した。また、IRUD Beyond(Beyond diagnosis/Beyond genotyping/Beyond borders)を設定し、遺伝子編集技術を用いた医療開発や、モデル生物を用いた診断成功率の向上、海外への情報発信を含む国際連携を進めている。加えてHAMに対する国際共同治験でKPIを達成済みだが、更に「Global Eye Genetics Consortium」を通じた症例・ゲノム情報登録による国際共同臨床研究も予定されている。未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子等の発見はKPI 5件に対して既に16件と著しい成果を出しており、今後も新たな発見が続く予定である。以上から「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成果の創出の期待等が認められるため評価をSとする。

	H27	H28	H29	H30
自己評価	S	S	A	A
主務大臣評価	S	S	A	

①希少難治性疾患に関する顕著な成果の創出

PS・POによるサイトビジットを含む積極的な課題管理や企業連携の啓発等を通じて下記のような成果の最大化を達成した。

①-1 下記6件の薬事承認取得

ラパマイシン(LAM)、HAL医療用下肢タイプ (SMA、ALS等)、サンコンKyoto-CS(SJS、TEN)、チタンブリッジ(痙攣性発声障害)、タウリン散98%「大正」(MELAS)、ナノピア®LRG(体外診断薬)

①-2 開発後期として豊富なパイプラインを構築

医師主導治験準備 14件、医師主導治験 26件、企業導出 4件、治験終了 2件

①-3 iPS細胞モデルを駆使したiPS細胞創薬

革新的な手法にてALSに対する治験を開始し、直後に1295名の治験に関する問合せがあり既に十分な候補患者の確保に成功している。現時点で予定症例数完遂の目処はたち、開発計画書に規定した症例数追加を検討中

①-4 希少疾患による歩行障害改善において「HAL®医療用」が、本事業で支援した医師主導治験の成績により医療機器としてEUでCE適用拡大

(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



⑨疾患に対応した研究<難病>

見込評価

- ①希少難治性疾患に関する顕著な成果の創出
 - ①-5 てんかんの新しい発症機構の解明
家族性てんかんについて次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析により発見した3つの原因遺伝子は、いずれの場合もイントロン領域に存在するTTTCAという繰り返し配列の異常伸長が、発症原因となっていることを解明した。
 - ①-6 ダイレクトプログラミングによるヒト腸前駆細胞等の作製
世界で初めて、マウスの皮膚やヒトの血管の細胞に4つの転写因子(Hnf4α, Foxa3, Gata6, Cdx2)を導入することで、直接、胎児性の腸前駆細胞への変化(ダイレクトプログラミング)に成功した。
 - ①-7 腎移植によるHAM発症の危険性を報告
腎移植におけるHTLV-1感染症の危険性に関し調査し、HTLV-1感染ドナーからの委嘱は高頻度にHTLV-1感染するだけでなく、移植数年度にHAMを発症する危険性があることを明らかにした。

- ②成果創出を支える環境整備や事業運用改善
 - ②-1 IRUDにおけるCIRBの活用と診断ネットワークの構築
35の大学病院に診療科横断的診断委員会を設置する等、全国の大学病院、地域中核病院を含む全国418施設の診断ネットワークを構築した。本ネットワークを稼働させることで、3,356家系[9,524検体]を登録のうえ半年以内に解析結果を返却できるよう取り組んだ。
 - ②-2 IRUD Exchangeを用いた情報共有(2018年12月21日時点)
IRUD登録患者情報(標準化臨床情報(HPO)、遺伝学的情報)を登録し、情報共有を通じて3300以上の解析を実施するなど国内における代表的な登録先としての地位を確立した。
 - ②-3 IRUDによる解析実績(2015年7月～2018年7月)
診断確定数 1016家系、遺伝学的解析による診断率 36.9%、IRUD解析センターにおける解析実績 2756家系という著しい成果をあげた。
 - ②-4 難病プラットフォームによるデータシェアリングの推進
35の研究班に対しレジストリーの構築支援及び累計59件の個別相談を実施する等、データシェアリングの環境整備を推進した。
 - ②-5 先進的な課題評価及び課題管理方法の採用
研究内容と評価委員の専門性を合致させるマッチングシステムを実装する等により質の高い課題評価ができる体制を構築した。

- ②成果創出を支える環境整備や事業運用改善
加えて研究課題の内容により課題管理の方法を最適化させる「Risk & Impact based approach to management」を導入した。また、開発パイプラインの最適化をPSPO会議で分析、協議し、その結果に基づき公募を設計している。

- ③国際連携、研究者育成等に資する活動
 - ③-1 国際コンソーシアムであるIRDIRCへの参加・協力
IRDIRC Goal2027への貢献は勿論、Matchmaker Exchangeにて国内での検討では確定診断に至らなかった事例の登録等、未診断疾患に関する国際連携を進めた。また、海外のDBを利用することで通常診療では困難であった既存難病の診断が可能になるとともに、日本のデータにより海外での診断が可能となった。
 - ③-2 IRUDの成果を更に発展させるための方策の実施
IRUD Beyond(Beyond diagnosis/Beyond genotyping/Beyond borders)を設定し、治療開発や国際連携等について加速させた。
 - ③-3 NAN・BYO RESEARCHを通じた海外への情報発信
日本と各国との共同開発の加速を含め国内の研究成果の国際展開を念頭に、Springer Nature社と提携し難治性疾患実用化研究事業及びIRUDの研究成果を世界に発信した。<https://www.nanbyo-research.jp/research>
 - ③-4 評価の国際化による高質化
一次公募にて若手研究者枠を設定し国際レビューアーを活用した公募を実施した。
 - ③-5 国際コンソーシアムによる国際共同研究の開始
Global Eye Genetics Consortiumを構築し国際共同研究を準備している。
 - ③-6 若手研究者育成のための教育企画
若手研究者及び研究班メンバーに対する教育講演を2回実施した。実施後のアンケート分析を活用し更に充実した教育企画を2020年2月に実施する。

④ 成果目標達成状況(評価指標)/2019年3月時点の達成状況		
④-1	新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大(目標 2020年までに11件以上)	6件
④-2	欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の開始	1件
④-3	未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見(目標 2020年までに5件以上)	16件

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

⑨疾患に対応した研究<難病>

H30年度評価

見込評価

①-1 薬事承認の取得

緩徐進行性の
神経・筋疾患患者



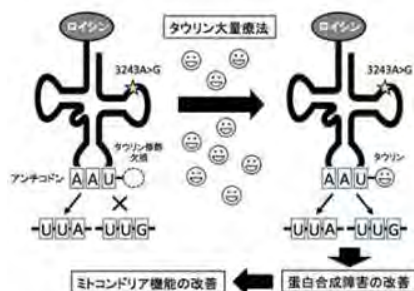
HAL医療用下肢タイプ

リンパ管筋腫症



ラパマイシン

MELAS (平成30年度実績)



タウリン散98%「大正」

①-2 開発後期として豊富なパイプラインの構築

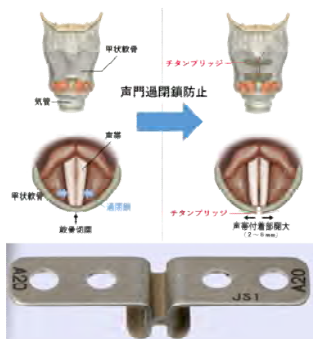
	中止	治験前	治験中	企業 導出	治験 終了	承認 申請中
神経・筋		6	6		2	
呼吸器			1	1		
循環器		1	4	1		
消化器		1	4			
腎・泌尿器						
分泌代謝	1	2				
血液			1			
アレルギー・リウマチ			2			
免疫不全	1					
骨・軟骨		2	2			
皮膚		1	3	1		
眼		1	3	1		
耳鼻いんこう						
歯						
その他						
合計	2	14	26	4	2	0

SJS及びTENの眼後遺症



サンコンKyoto-CS

内転型痙攣性発声障害



チタンブリッジ

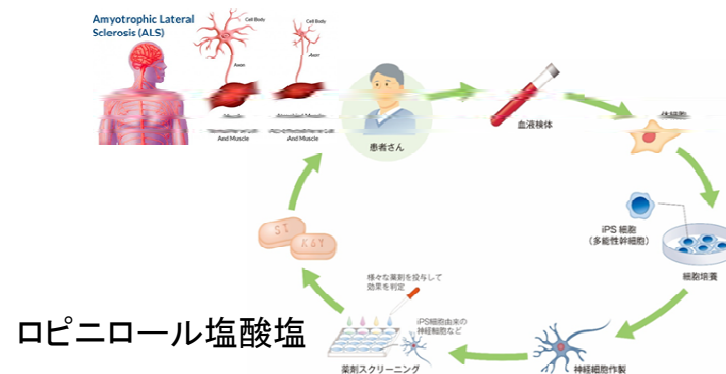
炎症性腸疾患 (平成30年度実績)



ナノピア®LRG
(体外診断薬)

①-3 iPS 細胞モデルを駆使したiPS細胞創薬

筋萎縮性側索硬化症(ALS) (平成30年度実績)



ロピニロール塩酸塩