

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

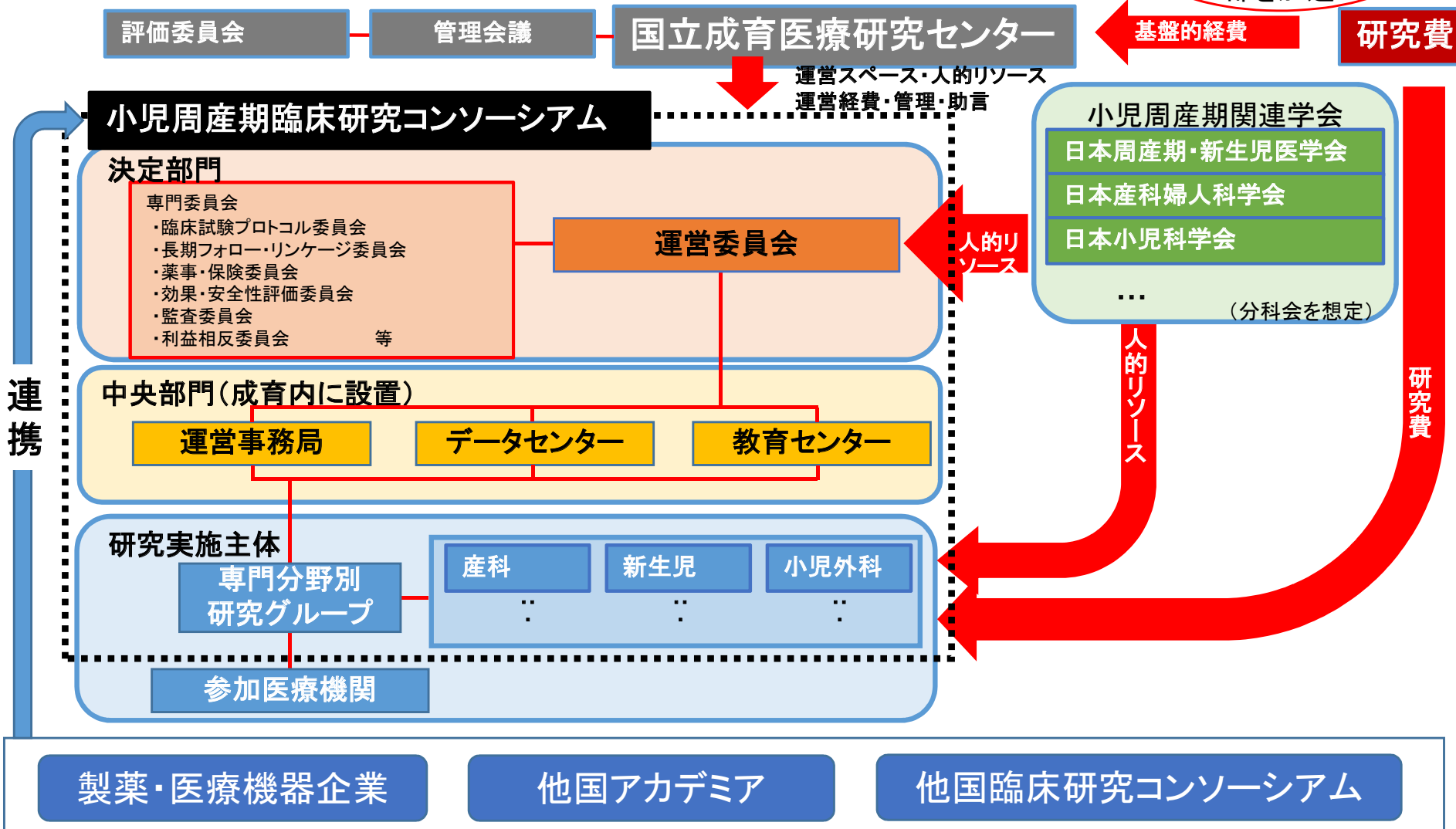
⑩ 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

H30年度評価

③ 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY

小児周産期臨床研究コンソーシアムのスタートアップ支援

2018年春の調整費で一部を加速



俯瞰図① 「異分野融合による母児相互シグナリングシステムの解明」

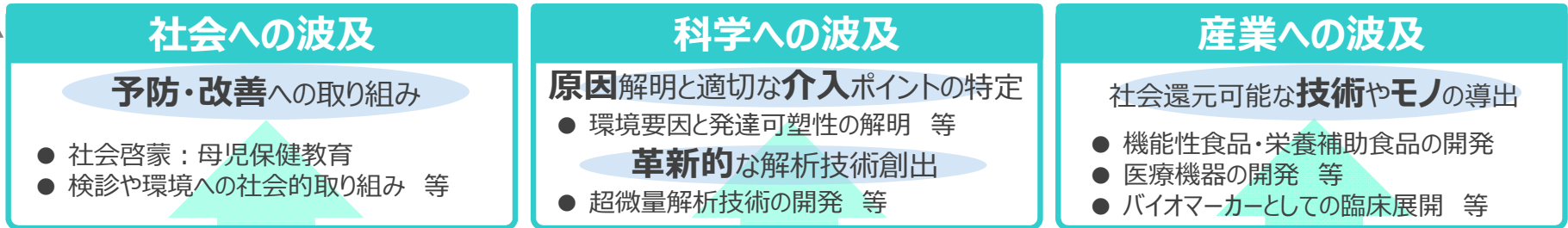
これまでの研究や技術開発等（分野俯瞰図）

H30年度評価

フェーズ

【将来の社会像】 Well-beingの促進：将来を担う次世代への貢献

応用
臨床・発展



母児の連関を示す生体制御機構の解明や各種解析基盤技術の革新

FY19-27：本戦略目標

異分野融合による母児相互シグナリングシステムの解明

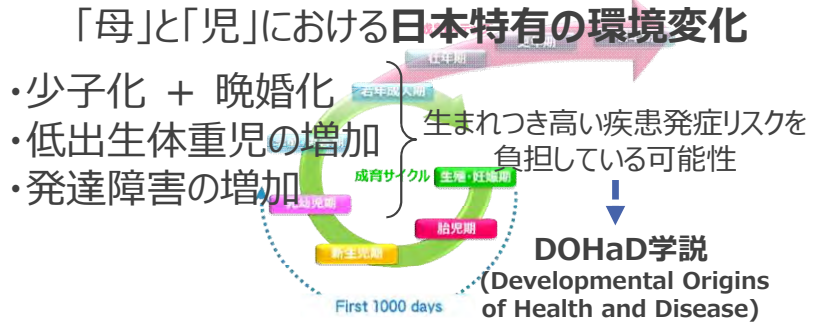
統合的に事象を捉え、事象の解決と
新たな技術革新を目指す

多くの外的要因が事象の解決を困難に
栄養状態 ストレス 感染 等

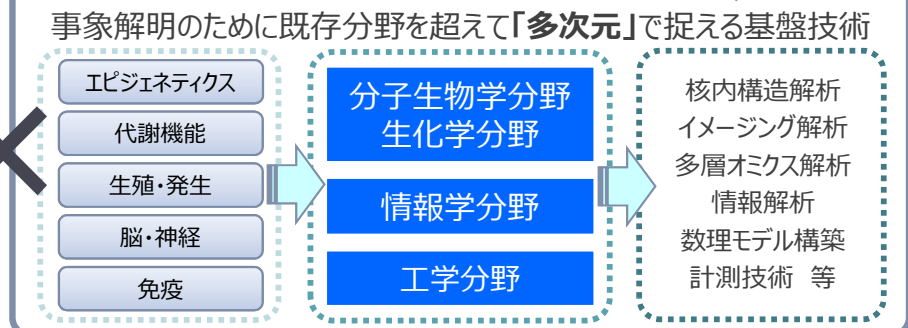
未来のライフステージが抱える問題 × 日本が元来得意とする解析基礎技術の融合

特に環境にも影響される
高次のゲノム機能構造単位の理解と制御の重要性

臨床医学・疫学分野で認められる事象



諸分野での基盤解析の発展



基礎
原理解明
事象

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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

H30年度評価

③女性の健康の包括的支援実用化研究事業-Wise JSTのジェンダーサミットにポスター参加

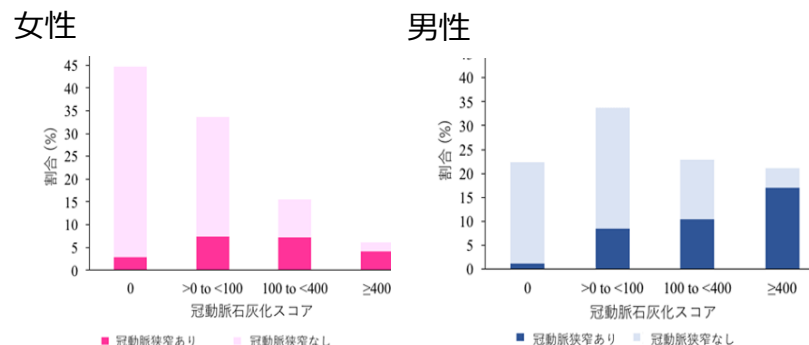
Japan Agency for Medical Research and Development

冠動脈疾患が疑われる場合のCT検査の意義には性差を認める
—なでしこ研究—

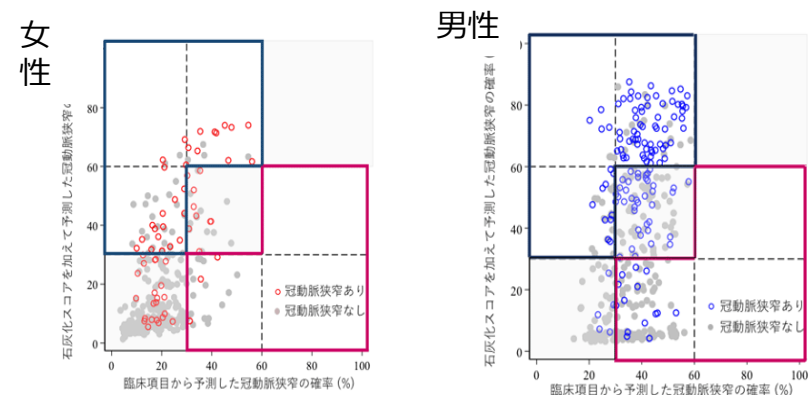
平成30年2月15日プレスリリース
Heart. 2018 Jan 13 Epub

「女性の冠動脈疾患診断およびリスク層別化における、冠動脈CTの多面的解剖学的指標および新規機能的指標の意義と費用効果分析」

冠動脈切開化スコア程度の差



冠動脈狭窄予測能の性差



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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業



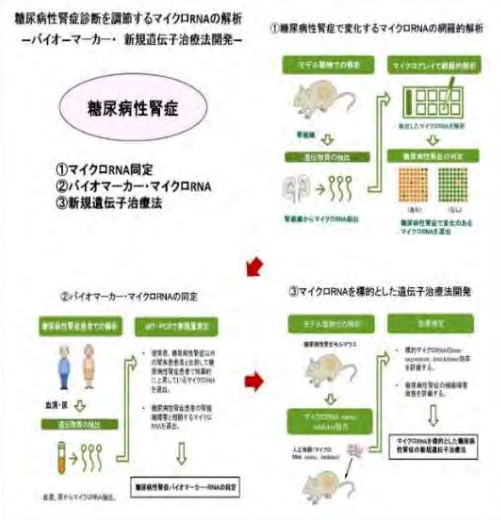
H30年度評価

見込評価

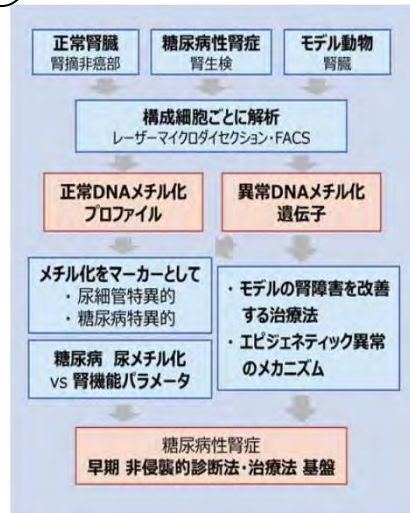
糖尿病性腎症のバイオマーカー同定

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

①



②

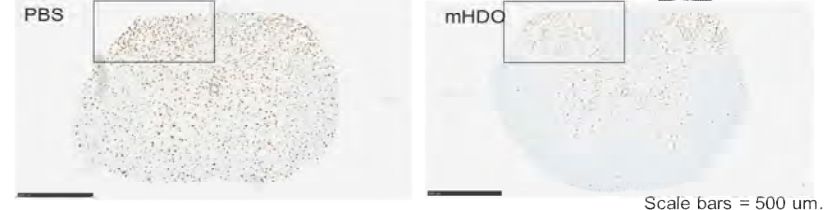
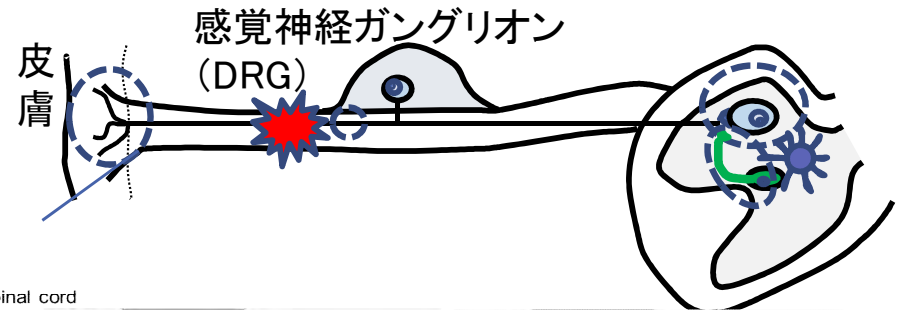


- 「糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析ーバイオマーカー・新規遺伝子治療法開発ー」では糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるマイクロRNAをH30年度に同定した。
- 「エピゲノム情報を用いた糖尿病性腎症に対する新規診断・治療法の開発」では糖尿病性腎症による尿細管障害のバイオマーカーとなるDNAメチル化異常をH30年度に同定した。
- 生活習慣病の発症・重症化を予測出来る数々のバイオマーカーを同定するとともに、新しい治療法の開発に繋がるシーズを同定した。

脳関門通過型核酸医薬の開発

慢性の痛み解明研究事業

脊髄・後根神経節疼痛遺伝子を標的としたDNA/RNAヘテロ核酸



- 脳関門を通過し、疼痛に関連する後根神経節の細胞にまでデリバリーされる新たな核酸医薬の開発を進め、標的遺伝子が適切に抑制していたことをH30年度に確認した。
- 既存の治療薬では、改善しない慢性疼痛に対して新たな核酸医薬を開発し、慢性の痛みの新たな治療方法の開発、生活の質を向上を目指す取り組みを推進した。

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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

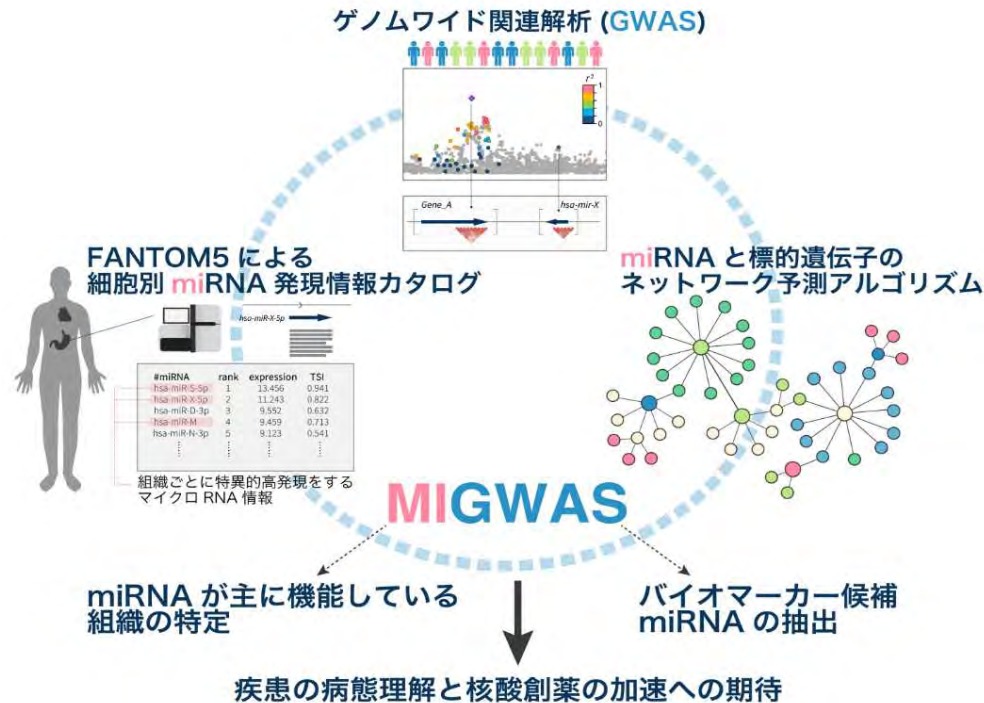


H30年度評価

見込評価

疾患ゲノム情報と組織特異的マイクロRNA発現情報の統合により、
関節リウマチのバイオマーカーを同定

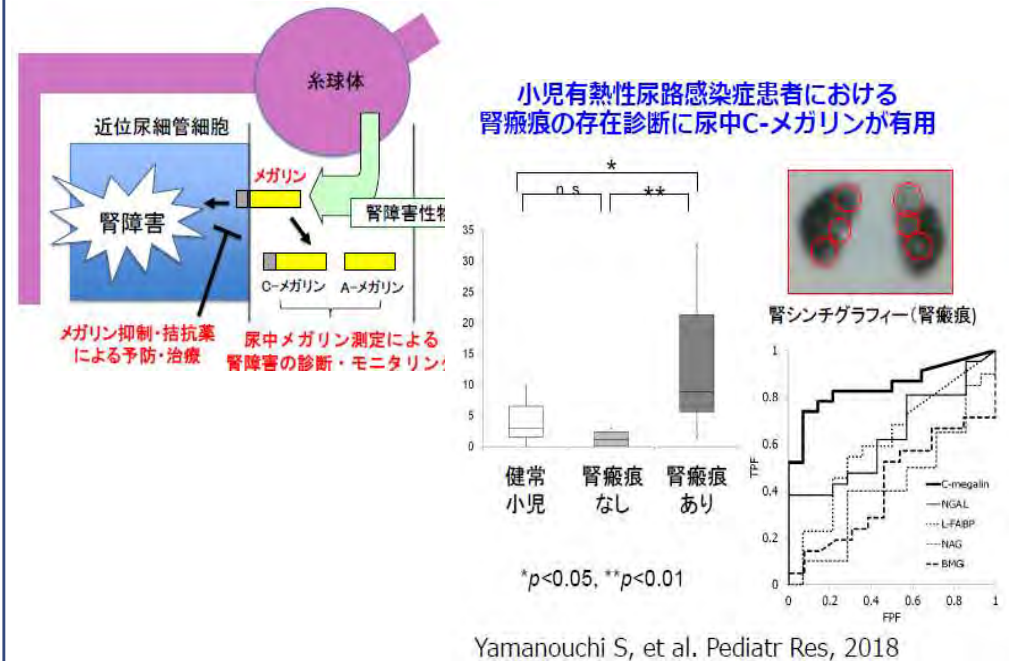
免疫アレルギー—実用化研究事業



- ・大規模疾患ゲノムワイド関連解析手法と、FANTOM5コンソーシアムが構築したマイクロRNA組織特異的発現カタログデータを統合するインシリコスクリーニング手法MIGWASを開発し、マイクロRNAが組織特異的に作用することで数多くのヒト疾患の発症に関与していることを明らかにした。
- ・マイクロRNAが組織特異的発現を介して数多くの疾患の発症に関与していることを解明し、**関節リウマチの発症に関わる複数のマイクロRNAをバイオマーカーとしてH30年度に同定した。**
- ・マイクロRNAと疾患病態の機能解析の加速と、マイクロRNAのバイオマーカーや核酸創薬におけるスクリーニングに貢献すると期待される。

腎障害の診断・モニタリングに用いるバイオマーカーの開発

腎疾患実用化研究事業



- ・C-メガリンが小児有熱性尿路感染症患者における腎瘢痕の診断マーカーとしても有用である可能性をH30年度に見いだした。
- ・マウスを用いた基礎研究により、メガリン抑制薬の候補薬(ドラッグ・リポジショニング)投与により、近位尿細管細胞においてメガリンがmRNA発現レベルで抑制されていることを確認した。
- ・C-メガリンが糖尿病性腎症進展のマーカーであることなど複数の成果を明らかにした。

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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

H30年度評価



④エイズ及び肝炎対策に資する研究

<概要>

肝炎事業では、進捗管理や公募課題設定に資する情報を収集するため、キックオフミーティングと研究進捗ヒアリングを開催した。エイズ事業では、厚労科研と共同で行う研究計画ヒアリング会を通じ、エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図った。新規公募では若手枠を設定し、国際レビューアによる査読を導入した。また、他部課との連携により、特許の出願支援や「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」のエイズ・肝炎事業課題への対象拡大を行った。

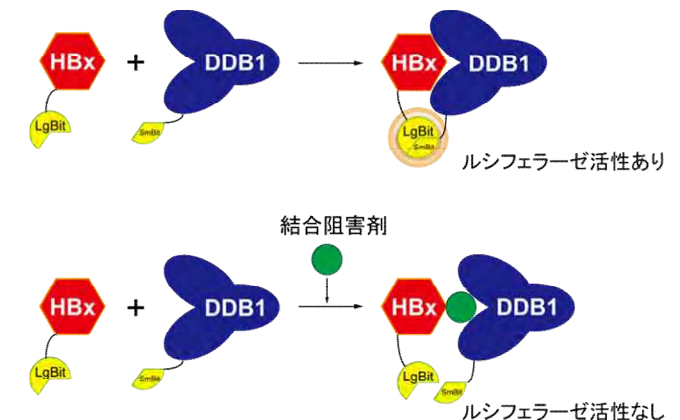


<エイズ対策に資する研究>主な研究開発成果

- 多剤耐性HIV変異株にも著効を示す、CNS透過性を有する新規抗HIV薬候補化合物が見いだされた。SIVmac251感染サルへ連続投与し、安全性及び薬効を評価した結果、強力な抗ウイルス活性を發揮し、問題となるような副作用・毒性は認められなかった。
- In vitroで既存の抗HIV薬を用いてLRA (latency-reversing agent) の効果を効率的に評価できる系を確立した。これにより、Shock and Kill療法のin vivoでのPOC試験実施までの時間を短縮することができた。
- 中和抗体誘導に結びつく特定の抗体遺伝子型を有するサル群を特定するためのHIV Env三量体改変抗原発現センダイウイルスベクター及び多様なEnv三量体改変抗原搭載非感染ウイルス粒子の作製に成功した。

<肝炎対策に資する研究>主な研究開発成果

- B型肝炎ウイルスの複製に重要なウイルスタンパクHBxと宿主タンパクDDB1との結合を阻害する薬剤の効率的なスクリーニング系を構築し、スクリーニングの結果ニタゾキサニドを結合阻害剤として同定した(図)。
- C型肝炎ウイルスの持続感染例では、病状が悪化に伴い腸内でレンサ球菌属のストレプトコッカス・サリバリウスなどが増加し、腸管でアンモニアを生産していることが明らかになった。このことから、アンモニア生産菌を増殖させないことが肝硬変などで見られる高アンモニア血症の予防や治療につながる可能性を示した。
- 肝星細胞にサイトグロビンを過剰発現させたマウスに肝線維化を誘導しても有意に線維化が抑制され、サイトグロビンの抗線維化作用を見いだした。



(図) スプリットルシフェラーゼを用いたHBx-DDB1結合阻害剤のスクリーニング

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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業



見込評価

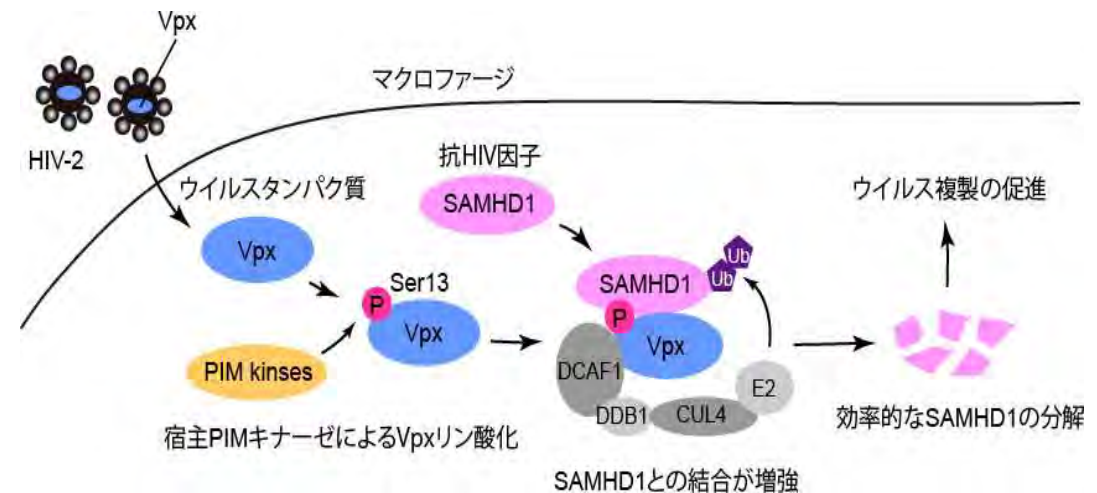
④エイズ及び肝炎対策に資する研究

<概要>

肝炎事業では、進捗管理や公募課題設定に資する情報を収集するため、キックオフミーティングと研究進捗ヒアリングを開催した。エイズ事業では、厚労科研と共同で行う研究計画ヒアリング会と、血友病の遺伝子治療に関する市民公開講座を開催した。班会議情報共有システムの導入を行い、PS/POのおこなう進捗管理の効率化や情報共有が円滑に行われるよう支援し、研究成果の創出につなげた。新規公募では若手枠を設定し、国際レビューアによる査読を導入した。また、他部課との連携により、特許の出願支援や企業導出支援、他事業への橋渡し支援をおこなった。「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」の適用をエイズ・肝炎事業課題の一部に拡大した。

<エイズ対策に資する研究>主な研究開発成果

- ヒトのPIMキナーゼによってHIV-2タンパク質Vpxがリン酸化されることを発見(図)。PIM阻害剤によりHIV-2のリン酸化が抑制され、HIV-2の増殖が抑制されることが分かった。
- CRISPR/Cas9とアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、生後の血友病Bマウス(第IX因子欠損)の異常遺伝子の修復に成功。成果をCiCLE事業に橋渡しし、血友病Bに対する遺伝子治療用製品の研究開発に繋げた。
- センダイウイルスベクターを用いたHIVワクチンの国際共同臨床試験第I相で、当該ワクチンの安全性・免疫原性が確認された。
- HIVが体内で効率よく感染を拡げるための「細胞—細胞間感染」の分子メカニズムを解明し、これに関わる宿主タンパク質を発見した。



(図)リン酸化したHIV-2タンパク質VpxがSAMHD1による生体防御機構を破綻させる

<肝炎対策に資する研究>主な研究開発成果

- B型肝炎ウイルスの宿主細胞表面から細胞内部への侵入開始にはEGFRが重要な役割を果たすことが明らかになった。
- 抗ウイルス療法によりHCVが排除された患者の血液検体・臨床情報をゲノムワイド関連解析法を用いて解析した結果、TLL1遺伝子内に存在する一塩基多型(SNP)が肝発癌に強く関連することを見出した。
- ラット及びマウスの成熟肝細胞から、肝臓を再構築する肝前駆細胞へのリプログラミングおよび安定培養の技術確立に成功した。

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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

H30年度評価

④障害者対策総合研究開発事業・身体知的等障害分野

両側前庭障害患者に対する経皮的ノイズ前庭電気刺激のバランス改善効果を検証する医師主導治験の実施と在宅試用可能な経皮的ノイズ前庭電気刺激装置の開発

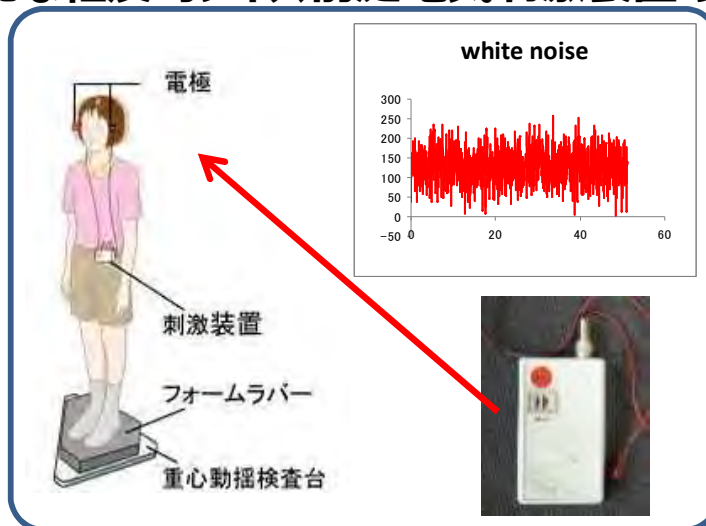
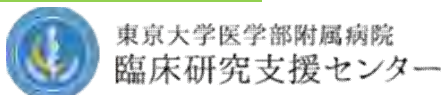


全般相談・対面助言

医師主導治験

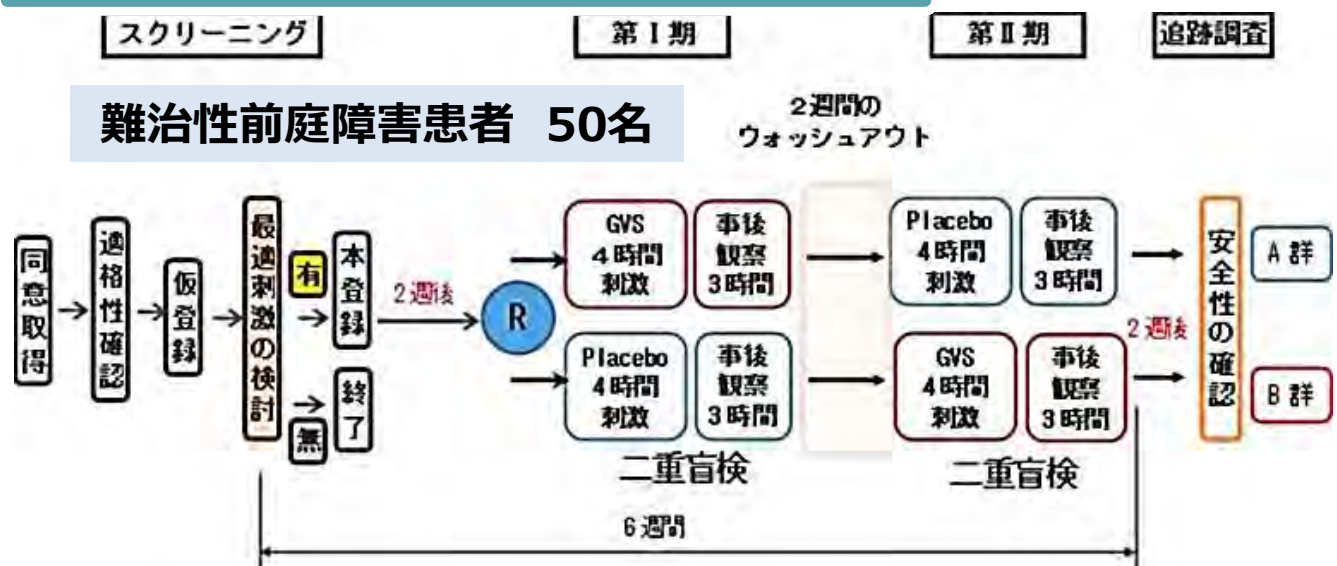


臨床研究支援組織



ノイズGVS：耳後部の皮膚に表面電極を貼付し、導線を通じて本品に接続して電気刺激を行う。刺激装置は乾電池で48時間駆動され、デジタルデータをDA変換器と電圧電流回路により出力する。

二重盲検ランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験



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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

見込評価

④障害者対策総合研究開発事業・身体知的等障害分野

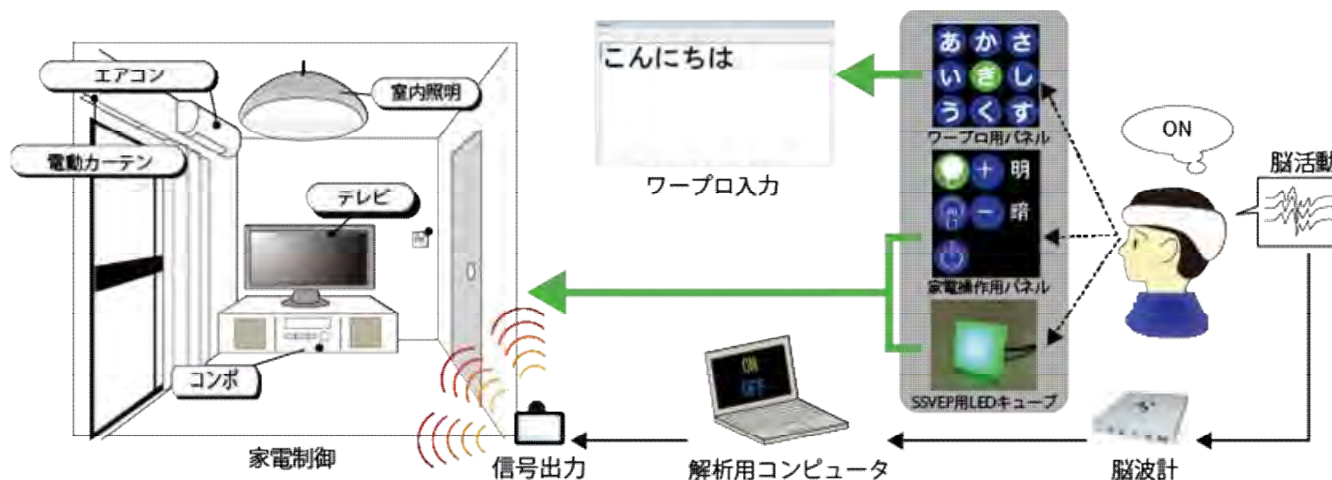
BMIによる障害者自立支援機器の実用化研究(2016-2018年度)

BMI型環境制御装置「B-assist」の障害・疾患横断的な有用性の検討(2019-2021年度)

- ・ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)を用いた生活環境制御・コミュニケーション支援機器(B-assist)を開発・実証評価研究を推進
- ・現場の意見をフィードバックしてユーザーインターフェイスや個別の機能を開発
- ・筋萎縮性側索硬化症(ALS)等によりコミュニケーションが困難な患者・障害者の自立・意思伝達を可能とするための研究開発
- ・ALSの評価指標(ALSFRS-R)で最重度の患者が70%以上の精度で長期間機器を使用可能



B-assist



BMIの利用イメージ