

# 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>

### H30年度評価

評定(自己評価)

**B**

PDPSPPOによる適切な研究開発マネジメント、研究者のリソースや情報の共有促進、さらに、関係省庁、有識者、企業との密な意見交換等のもとで事業運営方針や事業間連携の加速を図ったことなどにより、①精神・神経分野のライフステージにわたる研究を行い、遺伝性の前頭側頭型認知症(FTDP-17)患者の病態解明、認知機能とリスク要因の解析、思春期における精神神経の発達の特徴等、成果を挙げた。②認知症や精神疾患に関する治験・臨床研究を推進する基盤であるコホート・レジストリの調査、連携強化を図り、さらに、共通SOPの作成や研究成果を国内外へ提供する体制を構築した。③IBI等国际的な枠組み連携、ファンディング機関同士の連携に基づくシンポジウムの開催、国際会議の開催を実施するなどの国際連携、若手向け公募の実施、若手研究者交流会等の交流・人材育成を図った。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

事業間連携促進、研究成果の最大化等に向けて取り組み、以下のような顕著な研究成果を挙げた。

- ①-1 遺伝性の前頭側頭型認知症(FTDP-17)患者のタウ脳内蓄積量や分布は遺伝的要因と環境的要因の双方が影響することを明らかとした。
- ①-2 インターネットを介した高齢者レジストリROOPの大規模データ解析により、認知機能の変化に影響する因子(日常生活活動、抑うつなど)を特定した。
- ①-3 思春期早期において、前部帯状回のγ-アミノ酪酸(GABA)濃度が低かったり、前部帯状回と後部帯状回との機能的ネットワークが強いと向社会性が高いことを明らかにした。思春期の自閉症病態解明や診断技術の開発につながる成果である。

#### ② プロジェクトの一体運営と事業運用の改善

##### <認知症関連事業の一体運営>

- ②-1 ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症バイオマーカー研究において、採択者間での共通機器利用を含めたサンプル解析SOPを作成している。
- ②-2 認知症及び精神・神経疾患レジストリ/コホートの連携・共有化を目指して、委託調査や課題管理を実施した。
- ②-3 産官学の連携により認知症創薬開発を加速するトライアル・レディ・コホートの構築に向けて製薬協や認知症関連学会と意見交換した。
- ②-4 認知症関連事業について調整費を契機にAMED内横断的に取りまとめ、連携シンポジウム等で情報共有に務めた。また、特に被験者リクルート、アウトリーチについて3省と連携を深めつつ、情報収集・発信に努めた。

- ②-5 国際脳事業を開始し、革新脳事業で蓄積したMRI脳画像を含め、大規模データを一括管理しシェアするための体制整備に着手した。
- ②-6 「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」(改訂版)を一部新規課題より適用対象とした。
- ②-7 革新脳後半5年間のより効率的な実施体制等に向けてPS/POと密に議論し、中核拠点見直し、新規課題を公募にて採択した。

②-8 革新脳ではマーマセット脳の特定の神経回路の操作を目指す研究者への普及を目的としてウィルスベクターを配布する体制を構築した。

#### ③ 国際連携、人的交流、人材育成等

- ③-1 国際脳中核的組織にIBI等との国際連携を進める体制を構築した。
- ③-2 国際脳キックオフでは米国HCP研究者と今後の脳画像研究に関する具体的な連携について意見交換を進めている。
- ③-3 2019年2月にMRCと共同シンポジウムを日本で開催。日米欧と基礎研究から実用化まで、最新の研究動向等について情報共有、意見交換を行った。
- ③-4 国際脳では若手枠を設けて公募を行い、12課題採択した。また、AMEDがん若手研究者ワークショップへの参加を促し、相互分野理解のための異分野交流を行った。

##### <認知症関連事業の国際連携、人的交流>

- ③-5 認知症イノベーション事業で2019年2月に国際ラウンドテーブルを開催し、海外6カ国の研究者、NIA、企業、WDC、OECD、WHO等の国際機関と認知症対策の現状など意見交換した。
- ③-6 認知症に関連する製品・サービス等の研究開発・社会実装の状況を把握し研究開発・社会実装するためにウェブ登録によるマッチングを実施し、情報交換会を開催した。

#### 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の一部が実用化に進んでいる(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とりにくんでいる
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)	・臨床POC 1件取得済 ・ガイドライン 4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)	・臨床POC 3件取得済 ・ガイドライン 3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、活動マップ作成をすすめている

# 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

## ⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

### 見込評価

評価(自己評価)

B

PDPSPOによる適切な研究開発マネジメント、研究者のリソースや情報の共有促進、さらに、関係省庁、有識者、企業との密な意見交換等のもとで事業運営方針や事業間連携の加速を図ったことなどにより、①精神・神経分野のライフステージにわたる研究を行い、成果を挙げた。②認知症や精神疾患に関する治験・臨床研究を推進する基盤であるコホート・レジストリの調査、連携強化を図り、さらに、共通SOPの作成や研究成果を国内外へ提供する体制を構築した。③IBI等国际的な枠組み連携、ファンディング機関同士の連携に基づくシンポジウムの開催、国際会議の開催を実施するなどの国際連携、若手向け公募の実施、若手研究者交流会等の交流・人材育成を図った。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。

	H27	H28	H29	H30
自己評価	B	B	B	B
主務大臣評価	B	B	B	

#### ①脳と心の研究における顕著な研究成果事例

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て取り組んだ。

- 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(アミロイド蓄積やp-tau)を超高感度で定量する方法の開発に成功した。
- ①-2 脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症(ASD)治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。
- ①-3 小型蛍光顕微鏡を用いて、マモセット大脳皮質運動野の深部の神経細胞活動を自由行動環境下で計測することに成功した。

#### ②プロジェクトの一体運営と事業運用の改善

##### <認知症関連事業の一体運営>

- ②-1 ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症バイオマーカー研究において、採択者間で共通機器利用を含めたサンプル解析SOPを作成した。
- ②-2 認知症及び精神・神経疾患レジストリ/コホートの連携・共有化を目指して、委託調査するなどして、連携を図った。
- ②-3 産官学の連携により認知症創薬開発を加速するトライアル・レディ・コホートの構築に向けて製薬協や認知症関連学会との意見交換した。
- ②-4 認知症関連事業について調整費を契機にAMED内横断的に取りまとめ、連携シンポジウム等で情報共有に務めた。また、特に被験者リクルート、アウトリーチについて3省と連携を深めつつ、情報収集・発信に努めた。
- ②-5 国際脳事業を開始し、革新脳事業で蓄積したMRI脳画像を含め、大規模データを一括管理しシェアするための一括管理する体制整備に着手した。
- ②-6 「ゲム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」(改訂版)を一部の新規課題より適用対象とした。
- ②-7 革新脳後半5年間のより効率的な実施体制等に向けてPS/POと密に議論し、中核拠点見直し、新規課題を公募にて採択した。

②-8 ヒト脳疾患の原因究明と治療法開発のためのオールジャパン体制の精神・神経疾患ブレインバンクを構築し、リソースを適切に提供した。

#### ③国際連携、人的交流、人材育成等

- ③-1 MRC、NIHなどの海外機関や、WDC、IBI、HCP、JPND、IMI等の国際的な枠組みとの連携に積極的に取り組んだ。(1)国際脳中核的組織にIBI等との国際連携を進める体制を構築。(2)国際脳では米国HCP研究者と意見交換。(3)MRCとの共同シンポジウムを2回開催。(4)認知症イノベーション事業で2019年2月に国際ラウンドテーブルを開催。
- ③-2 国際脳では若手枠を設け公募を行い12課題採択した。
- ③-3 研究者交流会、異分野交流会、海外視察等において、各事業に参画する研究者が自らの研究を発表し、他の研究者と意見交換や情報共有の機会が得られるよう取り組んだ。
- ③-4 国際脳では国際レビューアを導入し、ヒト脳の経時的縦断的脳画像等の総合的解析研究に係わる公募を行う。

#### 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の一部が実用化に進んでいる(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とりくんでいる
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)	・臨床POC1件取得済(取組み中2件、検討中1件) ・ガイドライン4件策定済(見込み1件)
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)	・臨床POC3件取得済(取組み中2件) ・ガイドライン3件策定済(見込み1件)
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、活動マップ作成をすすめている

# 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

## ⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>



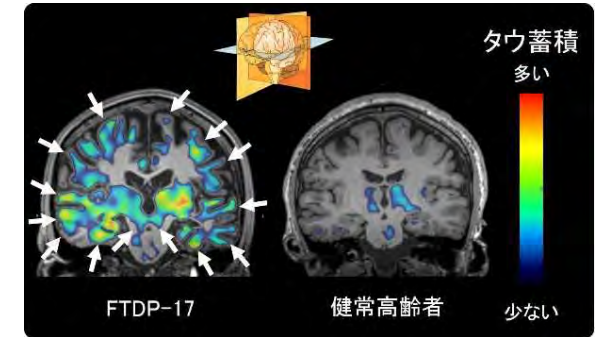
### H30年度評価

#### ①脳と心の研究における顕著な研究成果事例

事業間連携促進、研究成果の最大化等に向けて取り組み、以下のような顕著な研究成果を挙げた。

##### ①-1 若年での発症例が多い遺伝性認知症で起こる脳内異常を解明

遺伝性の前頭側頭型認知症(FTDP-17)患者の生体脳をタウを可視化するPET技術を用いてを調べた結果、タウの脳内蓄積量や分布は患者ごとに多様で、タウの蓄積にはさまざまな遺伝的・環境的要因が影響することがわかった。



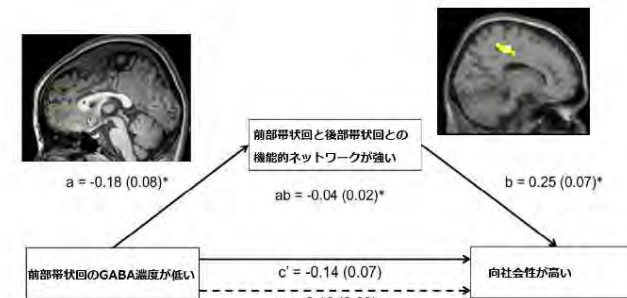
##### ①-2 健常者対象オンラインレジストリ大規模データから認知症リスク因子の解明に成功

認知症発症予防を目指したインターネットを介した高齢者レジストリIROOPに登録された日本人の高齢健常者のデータから、認知機能の変化に影響している因子について解明することに成功した。具体的には、風呂に入る、洋服を着ることなどの日常生活活動が低下すること、抑うつ、がん・糖尿病の既往、慢性的な痛みの有無、および聴力損失、等が認知症の危険因子として抽出され、家庭外の社会的活動への参加や気分低下の防止、さらには身体的な痛みの除去や生活習慣病への介入が認知症予防になることが明らかになった。



##### ①-3 思春期早期における向社会性の発達に脳帯状回の神経代謝と機能的ネットワークが関連することを発見した

一般人口集団から抽出した大規模な思春期早期の被験者グループを対象としてMRIを用いた研究により、前部帯状回のγ-アミノ酪酸(GABA)の濃度が低いと向社会性が高く、前部帯状回と後部帯状回との機能的ネットワークが強いと向社会性が高いことを、新たに見出した。これは思春期の自閉症病態解明や診断技術の開発につながる成果である。



# 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

## ⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>



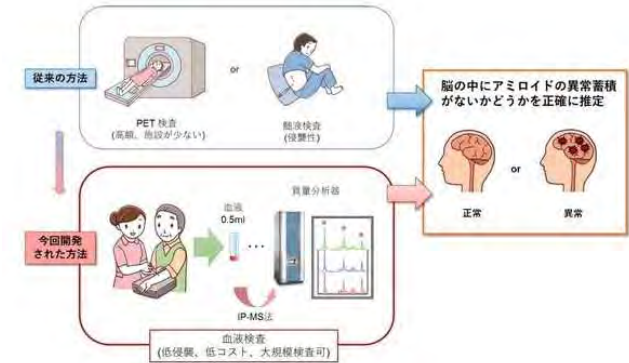
### 見込評価

### ①脳と心の研究における顕著な研究成果事例

#### 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

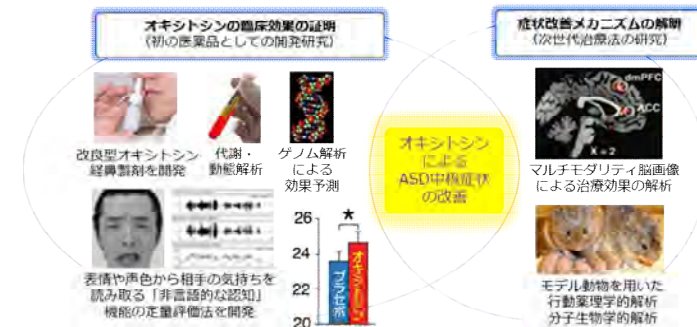
・質量分析システムを用いたアルツハイマー病血液バイオマーカーについて、採取が容易な血液(僅か0.5CC)でアルツハイマー病変を早期に正確に検出することが可能となり、現在用いられている脳脊髄液(CSF)やPETイメージングの検査に匹敵する極めて高い精度のアルツハイマー病変(アミロイド蓄積)検出法を確立した。

・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。



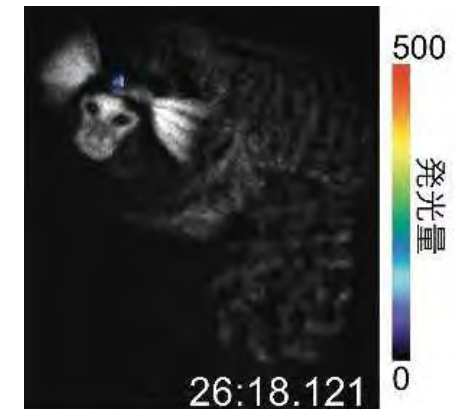
#### ①-2 自閉スペクトラム症へのオキシトシン経鼻スプレーの治療効果を検証

脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症(ASD)治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。その解析結果を基に、ASDの中核症状の初の治療薬としてオキシトシン点鼻剤の新規製剤の開発を推進中である。



#### 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も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。



# 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>

H30年度評価

見込評価

②プロジェクトの一体運営と事業運用の改善

### <認知症事業の一体運営>

②-1 ヒト脳由来エクソソームを利用した認知症バイオマーカー研究におけるサンプル解析SOPを作成した。【H30】【見込】

②-2 認知症及び精神・神経疾患レジストリ/コホートの連携・共有化を目指した委託調査や課題管理。【H30】【見込】

国内の関連したデータベースやレジストリのさらなる連携による全国展開の推進、臨床検体の基礎研究での利用の推進等を図ることにより、認知症及び精神・神経疾患分野における研究開発の活性化を図る。

②-3 産官学の連携により認知症創薬開発を加速するトライアル・レディ・コホートの構築に向けて製薬協や認知症関連学会との意見交換した。【H30】【見込】

②-4 認知症関連事業について調整費を契機にAMED内横断的に取りまとめ、連携シンポジウム等で情報共有に務めた。また、特に被験者リクルート、アウトリーチについて3省と連携を深めつつ、情報収集・発信に努めた。【H30】【見込】

②-5 国際脳事業を開始し、革新脳事業で蓄積したMRI脳画像を含め、大規模データを一括管理しシェアするための一括管理する体制整備に着手した。【H30】【見込】:

国際脳事業を開始し、革新脳事業で蓄積したMRI脳画像等の大規模データセットだけでなく、国際脳事業で取得する健常・疾患患者MRI脳画像等を一括管理し、大規模脳画像データについて各研究者に効率的に配布する体制の整備に着手した。

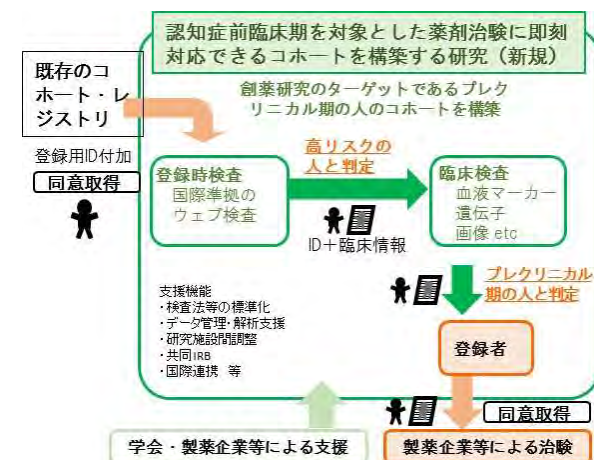
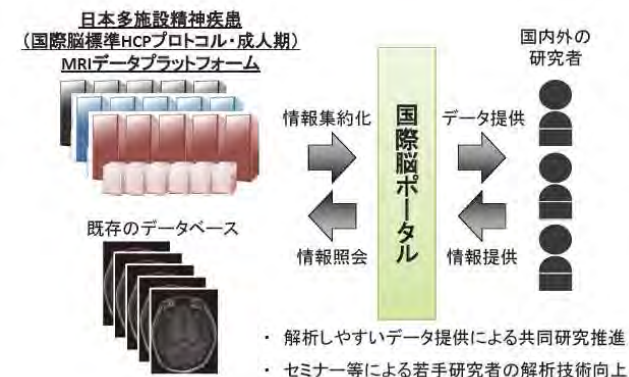
②-6 「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」(改訂版)一部の新規課題より適用対象とした。【H30】【見込】

②-7 革新脳後半5年間のより効率的な実施体制等に向けてPD/PSと密に議論し、中核拠点見直し、新規課題を公募にて採択した。【H30】【見込】

②-8 ヒト脳疾患の原因究明と治療法開発のためのオールジャパン体制の精神・神経疾患ブレインバンクの構築・適切に提供した。【見込】

国内既存ブレインバンクのリソースを有効利用するために日本ブレインバンクネット(JBBN)を構築し、各バンクの情報を統合した。ヒト死後脳に基づいた精神・神経疾患の病態解明および治療シーズ探索を推進した。

②-8 革新脳ではマーマセット脳の特定の神経回路の操作を目指す研究者への普及を目的としてウイルスベクターを配布する体制を構築した。【H30】



# 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>



H30年度評価

見込評価

③国際連携、人的交流、人材育成等

- ③-1 国際脳中核的組織にIBI等との国際連携を進める体制を構築した。【H30】
- ③-2 国際脳キックオフでは米国HCP研究者と今後の脳画像研究に関する具体的な連携について意見交換を進めている。【H30】
- ③-3 2019年2月にMRCと共同シンポジウムを日本で開催。日米欧と基礎研究から実用化まで、最新の研究動向等について情報共有、意見交換を行った。【H30】
- ③-4 国際脳では若手枠を設けて公募を行い、12課題採択した。また、AMEDがん若手研究者ワークショップへの参加を促し、相互分野理解のための異分野交流を行った。【H30】



### <認知症関連事業の国際連携、人的交流>

- ③-5 認知症イノベ事業で2019年2月に国際ラウンドテーブルを開催し、海外6カ国の研究者、NIA、企業、WDC、OECD、WHO等の国際機関と認知症対策の現状や今後の研究のあり方などについて意見交換した。【H30】
- ③-6 認知症に関連する製品・サービス等の研究開発・社会実装の状況を網羅的な把握や研究開発・社会実装に向けたウェブ登録によるマッチングを行い、情報交換会を開催した。【H30】



認知症イノベ事業 国際ラウンドテーブル@東京



- ③-1 MRC、NIHなどの海外機関や、WDC、IBI、HCP、JPND、IMI等の国際的な枠組みとの連携に積極的に取り組んだ。【見込】
- ③-2 国際脳では若手枠を設け公募を行い12課題採択した。【見込】
- ③-3 研究者交流会、異分野交流会、海外視察等において、各事業に参画する研究者が自らの研究を発表し、他の研究者と意見交換や情報共有の機会が得られるよう取り組んだ。【見込】
- ③-4 国際脳では国際レビューアを導入し、ヒト脳の経時的縦断的脳画像等の総合的解析研究に係わる公募を行う。【見込】

# 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>



H30年度評価

見込評価

### <成果目標達成状況>

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
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)	認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの一部は実用化に進んでいる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新たに脳神経由来エクソソームによるバイオマーカー開発に取り組む課題を採択した。【認知症】</li> <li>・発症メカニズムの理解に基づく早期診断技術や発症予測技術の開発を目指して、脳画像解析により健常から疾患に至るアルツハイマーとパーキンソン病の責任回路とバイオマーカー同定を行う取り組みを開始している。【国際脳】</li> </ul>
日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始	目標期間内の達成は難しい状況ではあるが、日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始に向けて取り組んでいる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アルツハイマー病の超早期病態に関連する遺伝子を同定するなど、治療薬の新規ターゲット探索にも継続して取り組んでいる。【革新脳】</li> <li>・国内における治験への即応体制を整えるためトライアルレディコホートの構築に着手した。【認知症】</li> </ul>
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)	精神疾患の客観的診断法の確立に向けて取り組んでいる。 ①臨床POC取得等：取得1件、取組中2件、検討中2件 ②診療ガイドライン策定等：策定4件、策定見込み1件、策定に寄与1件	<診断法：臨床POC取得に向けた状況> <ul style="list-style-type: none"> <li>・C-11標識AMPA受容体PET薬剤を用いた疾患横断的診断法の開発に向けて、てんかん、うつ病、統合失調症の各疾患を対象に、治験実施施設を拡充し、効率化を図っている。</li> <li>・統合失調症、うつ病、強迫性障害、嗜癮性障害について、複数の施設または撮像機器で撮像された脳活動データに対して汎化するバイオマーカーを開発し、今後、ニューロフィードバックの治験を実施予定。【障害・国際脳】</li> </ul> <診断法：診療ガイドライン策定状況> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ギャンブル障害において診療ガイドラインを策定した。また、アルコール依存症において診療ガイドラインを策定見込みである。</li> </ul>

# 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>



H30年度評価

見込評価

### <成果目標達成状況>

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
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)	精神疾患の適正な治療法の確立に向けて取り組んでいる。 ①臨床POC取得等： 取得3件、取組中2件 ②診療ガイドライン策定等： 策定3件、策定見込み1件	<治療法： 臨床POC取得に向けた状況> ・うつ病の治療薬候補であるR-ケタミンやS-ノルケタミンについて、抗うつ薬としての治験実施に向けて、導出先企業と連携しながら研究開発を進めている。【脳プロ】 ・先天性ホモシステイン尿症治療薬の betaine (トリメチルグリシン)のリポジショニングによる統合失調症治療法を開発中である(H28-30: 自主臨床試験、H31-32: 特定臨床研究)【脳プロ】 <治療法： 診療ガイドライン策定状況> ・うつ病において診療ガイドラインを策定した。また、統合失調症において診療ガイドラインを策定見込みである。
脳全体の神経回路の構造と活動に関するマップの完成	革新脳において、マーモセット脳全体の神経回路の構造・機能マップ作成を進めている。	・小型蛍光顕微鏡を用いて、マーモセット大脳皮質運動野の深部の神経細胞活動を、自由行動環境下で計測することに成功した。【革新脳】 ・また、構造・機能マップ作成に必要な革新的な解析技術(超広視野顕微鏡、領野間神経活動の同時計測等)を開発した。【革新脳】



# 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。

### H30年度評価

- ・思春期早期において、前部帯状回の $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)濃度が低いと向社会性が高く、前部帯状回と後部帯状回との機能的ネットワークが強いと向社会性が高いことを明らかにした。(前ページH30年①-3参照)
- ・小型蛍光顕微鏡を用いて、マーモセット大脳皮質運動野の深部(脳表から約2000 $\mu$ m)の神経細胞活動を、自由行動環境下で計測することに成功した。(前ページ見込調査①-3参照)
- ・認知症バイオマーカー開発研究の推進のため、生体試料の回収システムの構築など、オレンジレジストリサポート体制を構築した。(前ページH30年②-1参照)
- ・認知症及び精神・神経疾患レジストリ/コホートの連携・共有化を目指して、連携の全国展開の推進等を図った。(前ページH30年②-2参照)
- ・国際脳事業を開始し、革新脳事業で蓄積したMRI脳画像を含め、大規模データを一括管理し、国内外へ提供する体制の整備に着手した。(前ページH30年②-3参照)
- ・革新脳後半5年にむけて臨床課題、技術開発個別課題を新たに25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。
- ・国際脳においても、若手12課題を採択した。

### 見込評価

- ・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。
- ・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。
- ・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。

# 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。

### H30年度評価

- ・遺伝性の前頭側頭型認知症(FTDP-17)患者の生体脳をタウを可視化するPET技術を用いてを調べた結果、タウの脳内蓄積量や分布は患者ごとに多様で、タウの蓄積にはさまざまな遺伝的・環境的要因が影響することがわかった。(前ページH30年①-1参照)
- ・インターネットを介した高齢者レジストリIROOPに登録された日本人の大規模データから、認知機能の変化に影響している因子について解明することに成功した。(前ページH30年①-2参照)
- ・国内における治験への即応体制をととのえるため認知症前臨床期を対象としたトライアルレディコホートの構築に着手した。
- ・新たにヒト脳神経由来エクソソームを利用した認知症のバイオマーカー開発に向けた取り組みも開始した。

### 見込評価

- ・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。(前ページ見込評価①-1参照のこと)
- ・脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症(ASD)治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。(前ページ見込評価①-2参照)
- ・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。
- ・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。
- ・国内における治験への即応体制をととのえるため認知症前臨床期を対象としたトライアルレディコホートの構築に着手した。

# 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>

H30年度評価

評価(自己評価)

A

①PSPO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、ノロウイルスワクチンシーズの企業導出、ジカウイルス感染症の迅速診断法製造販売承認の取得、インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチン、多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの治験開始、トキソプラズマ症における新規病原性機構の解明、RSウイルスの抗原部位のアミノ酸置換が再感染の原因である事の発見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プロジェクト一体運営のための連携強化および事業運用改善の一環として、事業間合同開催による公開講座やシンポジウム、プロジェクト横断的な「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」の改訂、製薬企業出身の新規PO委嘱、CiCLE事業AMR関連課題支援のための意見交換会、研究動向調査を実施した。③若手の感染症研究者育成の推進のための交流会や日英ワークショップの開催、公募若手枠における国際化、2019年GloPID-R総会ホストとしての準備、特に感染症研究分野のデータシェアリング推進を図るサイドイベント開催に向けて企画段階からの積極的関与、JPIAMR活動への協力など、研究者育成・人的交流・国際連携等に資する活動強化を行った。これらの成果により、④2020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A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、製造販売承認取得(①-2)や治験開始(①-3、①-4)に際しては事業担当による専門性の高い助言やPMDA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 ノロウイルスワクチンシーズの企業導出
- ①-2 ジカウイルス感染症の迅速診断キットの製造販売承認取得
- ①-3 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ける第I/II相治験開始
- ①-4 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの治験開始予定(治験届け提出済)
- ①-5 トキソプラズマ症新規病原性機構の発見(AMED 理事長賞受賞成果)
- ①-6 インフルエンザの予防に重要な分泌型IgA(SIgA)抗体の四量体型SIgA抗体作製技術開発
- ①-7 ヒトタウウイルスのリバースジェネティクスによる人工合成に成功
- ①-8 RSウイルスの再感染の原因を示唆(抗原タンパクのアミノ酸置換による抗原性変化)
- ①-9 特定のウイルスに感染した後、呼吸器感染症に対するリスクが上昇することを発見
- ①-10 慢性活動性EBウイルス感染症の遺伝子解析による血液がんを引き起こす仕組みの解明

### ② プロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 プロジェクト間連携強化  
プロジェクト一体運営のための連携強化の一環として、感染症研究課5事業一般向けパンフレットを作成し、事業間合同開催による5事業連携市民向け公開講座(参加者数:約140名)、新興再興制御プロジェクト3事業合同シンポジウム(参加者数:約100名)を開催した。また、プロジェクト間・事業間横断による研究推進のため、課題主体のHTLV-1関連疾患研究領域合同発表会の開催を支援した。

②-2 「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」の改訂  
データシェアリングポリシー適用範囲拡大のため、プロジェクト間・事業間横断的な大幅改訂を行った。

②-3 プロジェクト一体運営と課題管理強化のためのPDPSPPO体制  
プロジェクト一体運営の実現に向けて、事業間の情報共有や、事業の運営方法等に関する積極的な意見交換のため、5事業合同のPDPSPPO会議を開催した。また、事業を横断して兼任するPS、POによる課題横断的な助言で、事業間の連携を促進した。さらに、製薬企業での経験のあるPOを新規委嘱し、研究班会議や評価委員会における適切な助言にて、創薬関係の課題管理強化に繋げた。

②-4 CiCLE伴走支援  
CiCLE事業のAMR研究課題支援の一環として、AMR等の喫緊の課題について抗菌剤創薬の観点から広く意見交換を行う「AMR連絡会」をAMED、関係学会(日本感染症学会及び日本化学療法学会)及び関連する製薬企業(製薬協)の専門家等と構成するとともに、AMR関連課題について実用化に向けた意見交換を実施した。また、薬剤耐性菌に関する動向調査を実施し、報告書を公開した。

### ③ 研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

③-1 若手の感染症研究者育成の推進  
キャリアパス支援の枠組みで登用した8名の若手研究者が大学及び研究機関等の職員として採用された。新興・再興感染症事業あるいはJ-GRIDで採用したりサーチレジデント同士の交流促進のための発表会を開催した。J-PRIDEでは異なる研究分野の若手研究者による合宿や合同研究発表会を開催し、異分野間の若手研究者連携促進により若手育成を推進した。

③-2 第2回日英ワークショップの開催  
在京英国大使館及びMRCとの協力により、J-PRIDE若手研究者と英国研究者が参加するワークショップを開催、新たな日英共同研究開始や既存の共同研究発展の可能性を見出した。国際事業部による感染症研究日英共同公募実現に向けて調整を進めた。

③-3 若手枠の設定  
新興・再興感染症事業の2019年度開始課題の公募にて、若手研究者が応募しやすいよう若手枠を設定し、国際的な人材育成のために国際レビューア(候補者43名の確保)を導入し、提案書の一部英語化を行った。若手枠17件応募中3名の支援を開始する。

③-4 研究者間の人的交流の推進  
研究者間の人的交流推進のため、J-GRID市民向け報告会(参加者数:164名)を開催し、また、サイエンスアゴラの出展、風しんに関する市民公開講座等の開催を支援した。

③-5 国際連携に資する活動  
1)感染症アウトブレイクに対する研究支援協力を目的とした国際連携イニシアティブ、GloPID-R(Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness)の活動として、AMED研究支援情報をGloPID-R Newsletterで発信した。2019年GloPID-R総会ホスト、同時開催予定のデータシェアリングに関するサイドイベントに向けて準備を進めた。  
2)薬剤耐性(AMR)研究の国際連携、JPIAMR(Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance)の活動として、(1)AMR研究の国際連携であるVirtual Research Institute(VRI)への参加表明、(2)JPIAMR主催ワークショップへの研究者派遣、(3)JPIAMR加盟機関によるAMR研究課題のマッピングとその公開に向けての協力を行った。  
3)支援課題の国際連携推進のため、ジカウイルス感染症に対するブラジル研究機関との国際連携ワークショップ、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に対する日本・中国・韓国合同ワンヘルスシンポジウム、結核を中心としたグローバル感染症国際シンポジウム開催を支援した。

### ④ 成果目標達成状況(評価指標)

※参考資料 <成果目標達成状況> 参照

# 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

評価(自己評価)

A

①PSPO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、ノロウイルスワクチンシーズの企業導出、ジカウイルス感染症の迅速診断法の製造販売承認取得、結核治療用DNAワクチンの治験開始、2年連続でのAMED 理事長賞(日本医療研究開発大賞)受賞研究者の輩出、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、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、亜急性硬化性全脳炎を引き起こすことがある麻疹ウイルスに対して感染阻害効果を示す阻害剤の作用メカニズムの解明、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、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30課題を採択し支援を開始し、若手研究者・課題間の交流や情報交換、国際連携を促す取り組みを積極的に行った。また、CiCLE事業のAMR研究課題支援の一環として、AMR等の喫緊の課題についてAMED、関係学会、製薬企業の専門家等による抗菌剤創薬の観点からの意見交換会を実施し、「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を推進した。③若手中心のJ-PRIDE研究者による国際共同研究の支援等、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、④2020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Aとする。

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

### ① 顕著な研究成果

PS・PO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、製造販売承認取得や治験の開始に際しては事業担当による専門性の高い助言やPMDA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 ノロウイルスワクチンシーズの企業導出
- ①-2 ジカウイルス感染症の迅速診断キットの製造販売承認取得
- ①-3 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの治験開始
- ①-4 2年連続でのAMED 理事長賞(日本医療研究開発大賞)受賞研究者の輩出  
研究成果(1)トキソプラズマ症の免疫反応に関する重要な因子Gate-16の同定  
トキソプラズマ病原性因子GRA15がかかわる宿主免疫応答を抑制する新規病原性機構の発見  
研究成果(2)ムンプスウイルスの細胞表面受容体への結合構造解明、麻疹ウイルス膜蛋白質構造の原子レベルでの可視化による感染阻害メカニズム解明
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- ①-12 エボラ出血熱の重症化メカニズムを解明、予後予測するためのバイオマーカー同定

### ② プロジェクトの一体運営と事業運用改善

- ②-1 J-PRIDEの機動的な事業運営  
平成29年度新規事業として立ち上げた感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)において、異分野連携と若手の斬新な発想に基づく挑戦的な30課題を採択、支援実施においては、若手研究者の交流や課題間の情報交換、国際連携を促す具体的な取り組みを積極的に行った。
- ②-2 プロジェクト一体運営と課題管理強化のためのPDPSPO体制  
プロジェクト一体運営の実現に向け、事業間の情報共有、事業の運営方法等の意見交換のため、5事業合同のPDPSPO会議を開催した。また、課題の円滑な管理、実用化に向けた強化、事業間連携促進のため、事業を横断して兼任するPS、POの設置や、製薬企業での経験のあるPOの新規委嘱を行った。
- ②-3 プロジェクト間連携強化  
プロジェクト一体運営のための連携強化の一環として、感染症研究課5事業一般向けパンフレットの作成、事業間合同開催による5事業連携市民向け公開講座、新興再興事業・J-GRID・J-PRIDE合同シンポジウムを開催した。また、プロジェクト間・事業間横断による研究推進のため、課題主体のシンポジウム、ワークショップ等の開催を支援した。
- ②-4 「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」の改訂  
データシェアリングポリシーの適用範囲拡大のため、プロジェクト間・事業間横断的に大幅な改訂を行った。
- ②-5 CiCLE伴走支援  
CiCLE事業のAMR研究課題支援の一環として、AMR等の喫緊の課題について抗菌剤創薬の観点から広く意見交換を行う「AMR連絡会」をAMED、関係学会(日本感染症学会及び日本化学療法学会)及び関連する製薬企業(製薬協)の専門家等で構成するとともに、AMR関連課題について実用化に向けた意見交換を実施し、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。また、薬剤耐性菌に関する動向調査を実施し、報告書を公開した。加えて感染症研究全般に係る情勢分析調査を実施中。

# 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

#### ③ 研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

- ③-1 若手の感染症研究者育成の推進の結果、キャリアパス支援の枠組みで登用した30名の若手研究者(リサーチ・レジデントを含む)が大学及び研究機関等の職員として採用された。新興・再興感染症事業・J-GRIDにおいて若手登用支援枠により採用したリサーチレジデント同士の交流促進のための発表会を開催した。
- ③-2 若手育成を柱とするJ-PRIDE事業の試みとして、若手研究者を中心とする合宿や合同研究発表会を開催し、異分野間の連携を図ることで若手研究者のさらなる育成を推進した。2017年12月に第1回日英ワークショップを英国で開催、2019年1月には第2回日英ワークショップを東京で開催し、この取り組みにより開始された日英共同研究に迅速に追加支援を行い、若手研究者の英国派遣や最先端技術習得の機会提供などを実現した。これら実績を踏まえ、国際事業部による日英共同公募の実現につなげた。
- ③-3 新興・再興感染症事業において、平成30年度の公募から、若手研究者が応募しやすいよう若手枠を設定した。また、国際レビューア導入に伴い、応募のための提案書の一部を英語化した。採択した研究者7名の研究課題を支援した。
- ③-4 研究者間の人的交流の推進のため、J-GRID市民向け報告会、支援課題主催のサイエンスアゴラ出展や市民公開講座等の開催を支援した。
- ③-5 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(2017年9月、2019年5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を開催(2018年2月)した。
- ③-6 中南米を中心に世界的に流行したジカ熱に対する対策を強化するために、国立感染症研究所・大学等研究機関・企業の連携に加え、ブラジル研究機関との連携を推進し、国際ワークショップを2回開催した。また、ブラジル研究機関主催の現地巡回による臨床検体収集のためのキャラバンへ研究者を派遣し、ジカウイルス感染症由来の胎盤や血液等サンプルを得て、共同研究を実施した。ジカウイルスワクチン開発、ジカウイルス迅速診断法開発等についても、現地との連携を推進した。
- ③-7 GloPID-Rの活動としては、年次総会出席、GloPID-R Newsletter等での情報発信、2019年度GloPID-R総会ホスト、データシェアリングに関するサイドイベント開催に向けての対応等を行った。JPIAMRの活動として、Virtual Research Institute(VRI)に参加し、JPIAMR主催のワークショップに研究者を派遣した。またJPIAMR加盟機関によるAMR研究課題のマッピングとその公開に向けて協力した。

#### ④ 成果目標達成状況(評価指標)

##### \*平成30年度までの達成状況を一部抜粋

<b>【2020年までの達成目標】</b> ・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	・得られた病原体のデータベース拡充と活用、多剤耐性菌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。 ・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。 ・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。
<b>【2020年までの達成目標】</b> ・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	・第1世代ノロウイルスワクチンシーズンに関する企業とのライセンス契約締結(企業導出)が完了。 ・経鼻インフルエンザワクチンについて、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。
<b>【2030年までの達成目標】</b> ・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、ジカウイルスワクチンの非臨床試験開始。ヒトでの臨床研究についても実施準備開始。 ・新規全粒子インフルエンザワクチンのI・II相臨床試験(企業治験)開始。 ・新たな次世代ノロウイルスワクチンシーズの開発開始。
<b>【2030年までの達成目標】</b> ・新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発	・Dengue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の合成展開と新たなヒット化合物の取得。 ・多剤耐性結核菌に有効な新規抗結核薬候補物質の特許出願。 ・超多剤耐性グラム陰性菌に対する高い有効性を示す新規抗菌化合物をin vitroの系より選定。

# 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

### ①-1 ノロウイルスワクチンシーズの企業導出(平成30年度実績)

- ウイルス様中空粒子(VLP)を用いたノロウイルスワクチンの開発を行い、複数の「ノロウイルスVLPを作出可能な組換えバキュロシドウイルス」とそれぞれの「ノロウイルスVLPを特異的に認識するモノクローナル抗体を作出するハイブリドーマ」から構成される“ノロウイルスワクチンシーズ”の企業導出を行った。(2018年10月)
- 同グループが開発・公開したノロウイルスの流行予測プログラム“NoroCast”を用いて、シーズン毎の流行遺伝子型を予測し、その遺伝子型のVLPを“ノロウイルスワクチンシーズ”から選択し、混合するワクチンの開発が可能となる。

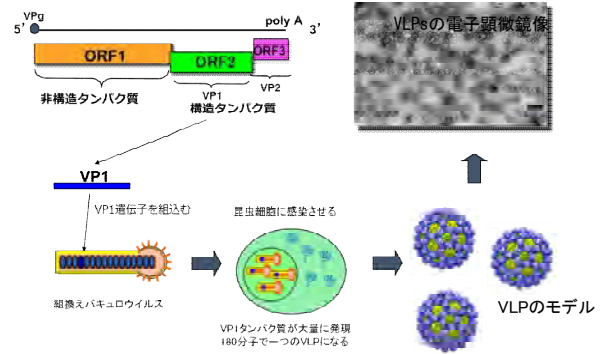
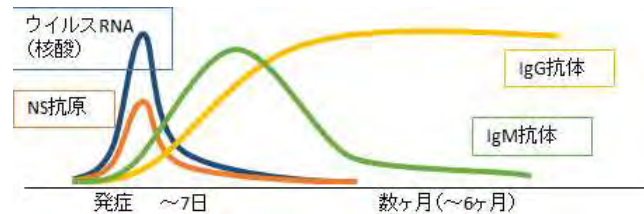


図. ワクチンシーズVLP作製方法

### ①-2 ジカウイルス感染症の迅速診断キットの製造販売承認取得(平成30年度実績)

- 平成27-28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法を応用した簡便で迅速な診断キットを開発し、ブラジルでの臨床性能試験を実施後、平成30年6月に製造販売承認を取得した。



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)

### ①-3 世界基準の季節性インフルエンザワクチンの開発と実用化(平成30年度実績)

- 現行の季節性インフルエンザワクチン(HA ワクチン)は、免疫誘導能が低いため、小児と高齢者の発症と重症化を防ぐ効果を期待し難い。北海道大学と全日本インフルエンザワクチン研究会の連携により、HAワクチンよりも遥かに優れた発症予防効果が期待できる安全な不活化インフルエンザウイルス全粒子ワクチンを開発し、産・学・官連携のプロジェクトとして実用化することを目的とする。
- H30年度調整費により研究成果の前倒しを図り、PMDA RS戦略相談を経て治験届を提出し、第I/II相臨床試験として治験を開始した。



# 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

## 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

### ①-4 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発・実用化に向けた研究 (平成30年度実績)

- 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンについて、安全性に係る非臨床試験が完了し、国立病院機構を中心とした3施設医師主導治験実施の準備のため、大阪大学IRB申請を行い、PMDAへ治験計画届出を行った(平成31年2月)。
- 2019年度は、First In Humanにて第I相医師主導治験を実施する予定。

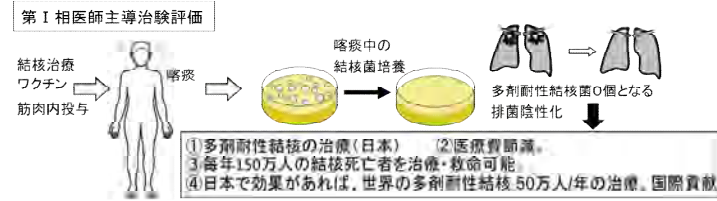


図: 期待される効果と第I相医師主導治験評価

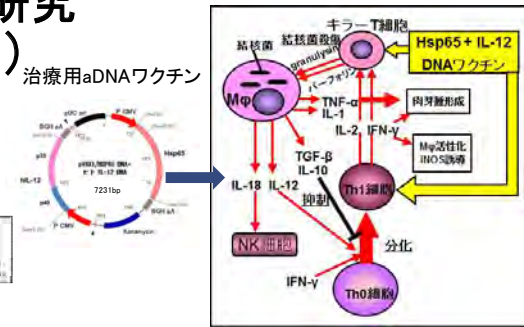
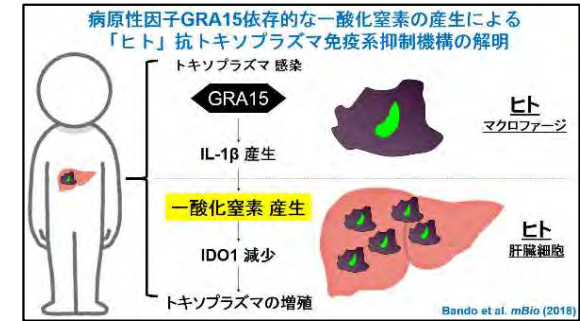


図: ワクチンの薬理効果メカニズム

### ①-5 トキソプラズマ症におけるヒトでの免疫応答抑制による新規病原性機構の発見 (平成30年度実績)

#### AMED理事長賞受賞 授賞成果

- トキソプラズマの病原性因子GRA15によって、宿主免疫系が強制的に活性化され一酸化窒素(NO)を産生させられることで、ヒトの抗トキソプラズマ免疫を抑制することを新規の病原性機構を発見。本研究成果により、トキソプラズマ感染時に起きるNOの産生を阻害すれば、トキソプラズマによる免疫抑制作用を回避できることを示唆しており、「ヒト」トキソプラズマ症の新規の治療戦略を提供できると期待される(mBio. DOI: 10.1128/mBio.01738-18 2018)。



### ①-6 インフルエンザの予防に重要な分泌型IgA(SIgA)抗体の四量体型SIgA抗体作製技術開発 (平成30年度実績)

- インフルエンザの予防に重要な分泌型IgA(SiGA)抗体について、四量体型SIgA抗体を作製する技術を開発し、単量体や二量体、四量体のIgA抗体を人工的に作製することに成功した。本技術を用いることで、SIgA抗体は四量体化すると単量体では不活化できないウイルスも不活化できることが明らかになった。本研究成果により臨床開発の一層の加速が期待されるとともに、本技術は新たな抗体医薬のプラットフォームとしても応用が期待される(PLOS Pathogens., DOI: 10.1371/journal.ppat.1007427 2019)。

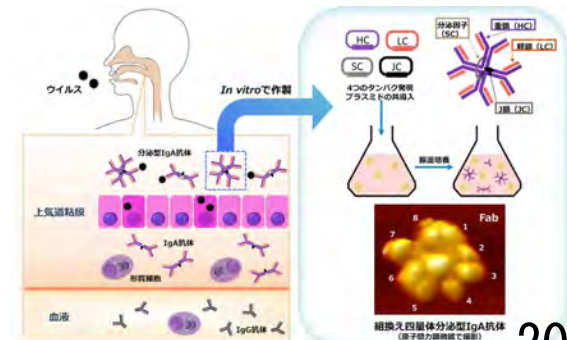


図. 四量体SIgA抗体作製技術



# 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



### ①-7 ヒトロタウイルスのリバースジェネティクスによる人工合成に成功

- 乳幼児に重篤な下痢症を引き起こすロタウイルスについて、ヒトロタウイルスの11本の遺伝子のうち、NSP2とNSP5遺伝子を他の9本の遺伝子の3倍量にして、さらに、ロタウイルス胃腸炎患者便中のウイルスを効率良く分離する技術(高濃度のトリプシン添加と回転培養)を利用することでリバースジェネティクスを構築し、ヒトロタウイルスを人工合成することに成功した。この研究成果により、ヒトロタウイルスの遺伝子を自由自在に改変することが可能となった。自然なヒトロタウイルスの感染、増殖の機構を再現できるため、ヒトに対する安全性に優れた次世代ワクチンや治療薬開発への応用が期待される(Journal of Virology, JVI.02207-18 2019)。

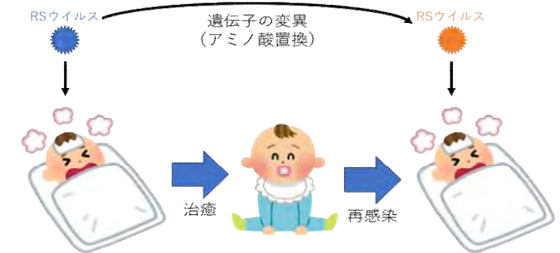


図. ヒトロタウイルスのリバースジェネティクス

### ①-8 RSウイルスの抗原タンパクのアミノ酸置換による抗原性変化が、再感染の原因である可能性を示唆

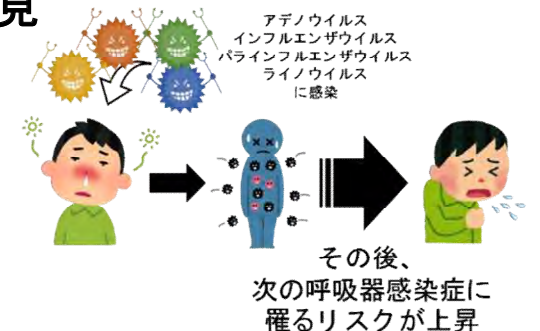
RSウイルス感染症

- フィリピンでの疫学調査によって、RSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)に再感染した4名の小児から検出されたウイルスから、抗原タンパク(FタンパクとGタンパク)の特定の部位にアミノ酸置換が見出された。FタンパクとGタンパクのアミノ酸置換により抗原性が変化したウイルスが再感染を引き起こした可能性がある。Fタンパクのアミノ酸置換部位はRSウイルスのワクチン開発等で現在最も注目されている部位であり、抗ウイルス抗体製剤やワクチン等の抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性がある(Journal of Infectious Diseases, 平成30年5月2日付)。



### ①-9 特定のウイルスに感染した後、呼吸器感染症のリスクが上昇することを発見

- フィリピンにおいて2014年~2016年の間に約4,000人の小児を対象に、咳や呼吸困難など呼吸器症状を記録し、さらに症状を呈した場合には鼻咽頭ぬぐい液を採取し、遺伝子検査によって存在するウイルスの種類を調べた。その結果、特定のウイルスに罹患したのちに呼吸器感染症のリスクが高まることを見いだした。これまでに知られていなかった呼吸器感染症の危険因子が明らかになった重要な報告であり、より効果的な患者ケアや疾患予防のための公衆衛生的な対策へと貢献することが期待される。(The Journal of Infectious Diseases Vol. 219, Issue 2, 15 January 2019, Pages 197-205)



# 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



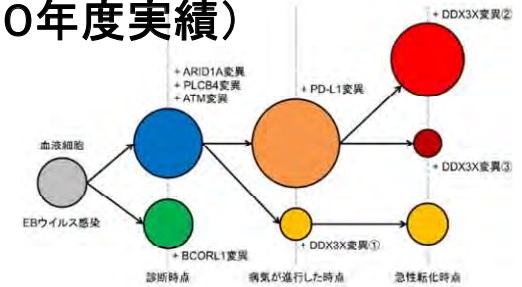
## ⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

H30年度評価

見込評価

### ①-10 慢性活動性EBウイルスが血液がんを引き起こす仕組みを解明(平成30年度実績)

- 次世代シーケンサーを使った新規臨床データの遺伝子解析によって、慢性活動性EBウイルスが血液がんを引き起こすメカニズムを解明した。発がんの仕組みが明らかにされたことで、様々な合併症を引き起こす難病である慢性活動性EBウイルス感染症の治療法開発の進展が期待される。若手を中核としたチームによる異分野連携に基づく成果の創出(Nature Microbiology, 平成31年1月21日付)。



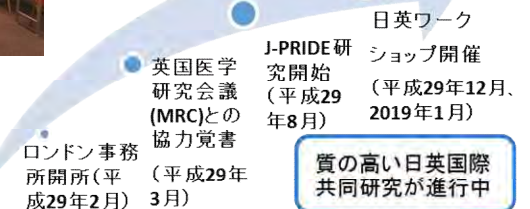
EBウイルス感染細胞に生じた突然変異(一例)

### ③-2 日英ワークショップを開催、新たな日英共同研究開始や既存の共同研究発展の可能性を探った

- 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、2017年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12月に第1回日英ワークショップを英国で開催、平成30年1月には、第2回日英ワークショップを東京で開催した。第2回目は、在京英国大使館の協力を得てAMEDとMRCの共催により実施、日本(J-PRIDE)側から12名、英国側から12名の感染症研究者が参加した。具体的な日英協力の進展を受けて、2019年1月の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日本医療研究開発機構(AMED)と英国医学研究会議(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。



第2回 日英ワークショップ開催



# 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 2年連続でのAMED 理事長賞(日本医療研究開発大賞)受賞研究者の輩出

・医療分野の研究開発の推進に多大な貢献をした事例に関して、功績を称えることにより、国民の関心と理解を深めるとともに、研究者等のインセンティブを高めることを目的として設置された日本医療研究開発大賞のうち、45歳以下の若手研究者を対象としたAMED理事長賞を2年連続で輩出。

### 日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長賞

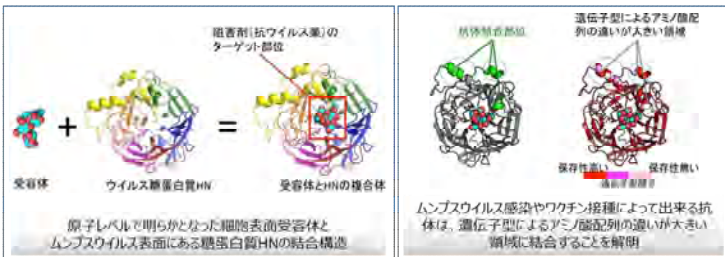
#### H29 抗ウイルス薬及びワクチン開発に繋がるウイルス・受容体・抗体の構造基盤解明

<受賞者名>  
橋口 隆生 (九州大学大学院医学研究院 准教授)

<功績>  
橋口氏は、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、エボラ・マールブルグウイルスについて、ウイルス・受容体・抗体の構造を原子レベルの分解能で可視化することに成功し、その構造の基盤解明に尽力した。橋口氏の研究は、抗ウイルス薬やワクチン開発の推進に多大な貢献を果たした。

<概要>  
麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、エボラ・マールブルグウイルスは、麻疹(はしか)、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)、エボラ・マールブルグ出血熱といった感染症を引き起こす病原体である。これらの感染症は、今もなお、小児や途上国を中心に流行を繰り返している。  
橋口氏は、これらのウイルスとその受容体・抗体の結合構造を原子レベルで明らかにし、ウイルス感染症の病態解明、ウイルスの細胞侵入メカニズムや抗体による中和メカニズムの解明に精力的に取り組んできた。  
このような橋口氏が行ってきた構造基盤の解明に関する研究は、ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬、ワクチン、抗体医薬の開発に繋がることが期待される。橋口氏は現在、これらウイルスに対する感染阻害剤の探索研究にも着手しており、治療薬開発を推進している。

<参考> 抗ウイルス薬及びワクチン開発に繋がるウイルス・受容体・抗体の構造基盤解明の例



・流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の原因ウイルスであるムンプスウイルスの受容体構造の解明  
・既感染者やワクチン接種者の一部がムンプスウイルスに感染する理由解明への手がかりを発見  
PNAS 113 41:11579-11584, 2016

### AMED理事長賞

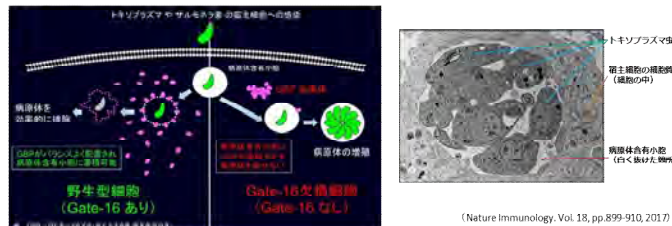
#### H30 宿主免疫系による病原性寄生虫感染症の制御機構の解明

<受賞者>  
山本 雅裕 (大阪大学微生物病研究所 教授)

<功績>  
山本氏は、最先端の寄生虫免疫学の研究から、トキソプラズマ原虫による感染症をモデルに、原虫感染症に対する防御機構、また、原虫による免疫抑制機構を解明した。これらの取組みは、原虫感染症克服のための新たな治療戦略に多大な貢献を果たすとともに、新しい微生物学、免疫学の領域を切り拓いている。

<概要>  
トキソプラズマ原虫は、土壌や水、食肉などを介してヒトに経口感染する。世界的には全人類の約1/3での感染が推測され、健康者が感染した場合には、顕在化しないか一過性に発熱する程度だが、免疫不全者では致死的事となることもある。山本氏は、病原性寄生虫トキソプラズマ原虫による感染を宿主免疫系が制御するメカニズム、また逆に高病原性トキソプラズマ原虫が宿主免疫系を抑制するメカニズムを、免疫学と寄生虫学を融合した最先端の寄生虫免疫学で明らかにした。トキソプラズマは感染すると「病原体含有小胞」を作り、小胞内で増殖するが、同氏は、Gate-16分子がインターフェロンに依存して働く抗病原体因子GBPの発現を増強することで、小胞の破壊・内部の病原体の殺傷が起き、発病を抑えることを見出した。同氏による宿主自然免疫系のメカニズム解明は、創薬を含む感染症対策のためのシーズや新たな治療戦略の分子基盤を提供することが期待される。

<参考>  
宿主分子Gate-16(ゲート16)の役割: インターフェロン誘導性の病原体排除の効率を大幅にアップする。  
電子顕微鏡写真: 「病原体含有小胞」に包まれたトキソプラズマ



H29年 第1回授賞式



H30年 第2回授賞式

# 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



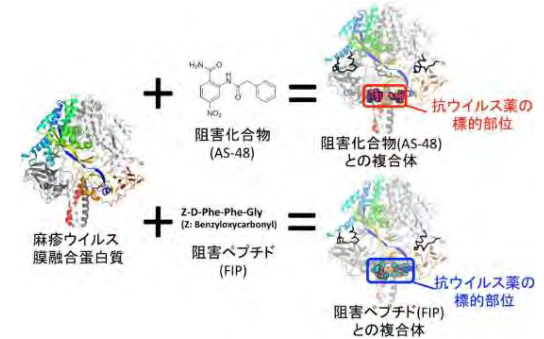
## ⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

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

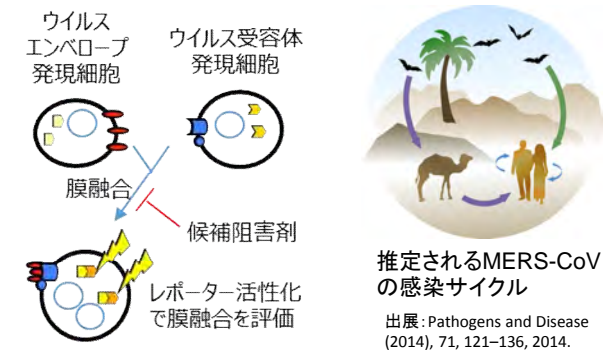
AMED理事長賞受賞 授賞成果

- 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

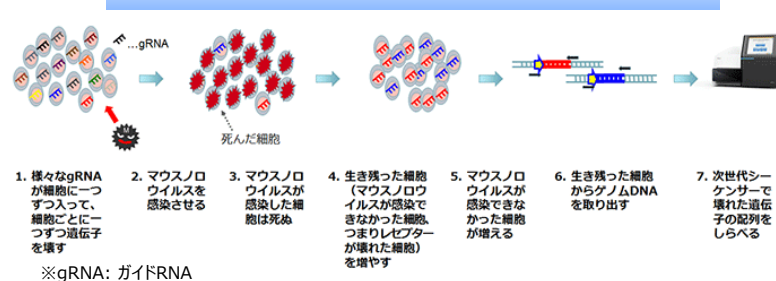
- 原因ウイルス(MERSコロナウイルス)の膜融合をウイルスを使用せずに再現し、その候補阻害剤を高効率にスクリーニングできる測定系(右図)を構築した。
- ウイルス感染初期過程を効果的に阻害する薬nafamostatを見出した。(Antimicrob Agents Chemother. 2016 Oct 21;60(11):6532-6539.) nafamostatは既に他疾患で臨床使用されている薬剤であることから、中東呼吸器症候群に対する治療への速やかな応用が期待できる。



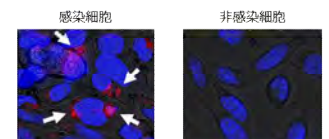
### ①-6 ノロウイルスワクチンの開発につながるマウスノロウイルス感染受容体(レセプター)の発見

- 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.)

感染受容体(レセプター)の遺伝子を見つけ方 (図1)



マウスノロウイルスのウイルス感染の様子 (図2)



マウス由来CD300lfを導入したサル細胞 (COS7)

サルの細胞には、本来マウスノロウイルスレセプター(CD300lf)は発現していないが、CD300lfを導入するとマウスノロウイルスが感染できるようになる。図左矢印 赤色部分

# 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

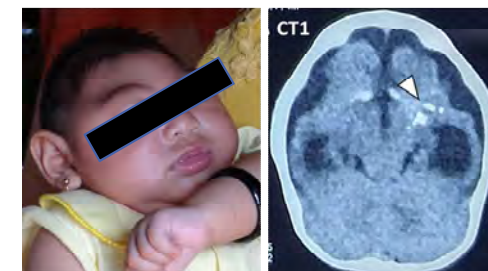
- 2012年より5年間に渡るインドネシア生鳥市場従業員における鳥インフルエンザウイルス感染の疫学調査を行い、H5N1ウイルスに極めて濃厚に暴露している生鳥市場従業員101人のうち84%が陽性だったことが分かり、発症していない感染者が多く存在することが解明された。一方、抗体陽性者の一部から、季節性インフルエンザの遺伝子が検出されたことから、鳥インフルエンザと季節性インフルエンザの混合感染が起きれば、新型ウイルス発生の可能性があることも示唆された。(J Infect Dis. 214, 12 1929-1936, 2016)



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

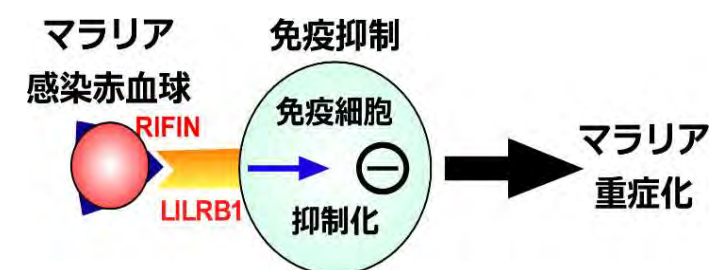
- 2016年3月にベトナム南部におけるジカウイルス感染症の流行を確認し、10月にはベトナム中央高地のDak Lak省で見つかった新生児の小頭症例が血清学的診断結果から東南アジアで最初のジカウイルス感染による小頭症であることを証明した。(The Lancet Infectious Diseases, 2017 Aug;17(8):805-806.)



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)。

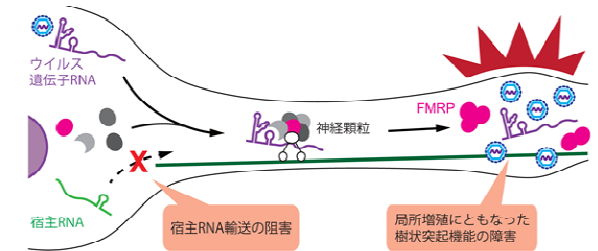


図. 新規のウイルス神経細胞内増殖および病態モデル

### 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)。

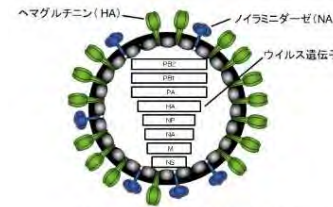


図. A型インフルエンザウイルスの模式図  
表面のHAが動物細胞の表面にあるレセプターと結合することで感染が開始される

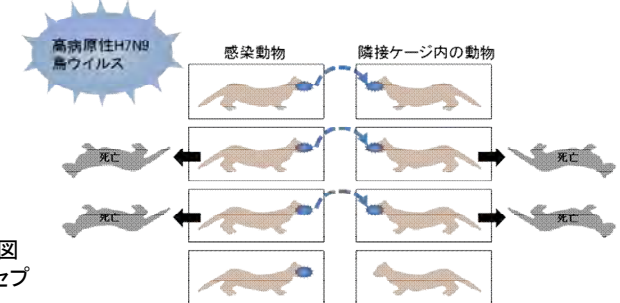


図. フェレットを用いたウイルス感伝播実験

### 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)。

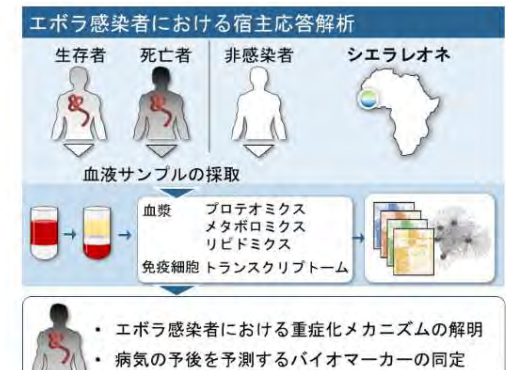


図. エボラ感染者における宿主応答解析

# 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、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</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デングウイルス/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デングウイルス/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。下痢症およびデング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デングウイルス/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>下痢症およびデング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 ダイレクトリ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(ダイレクトリプログラミング)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



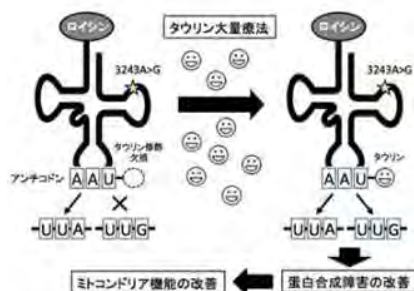
HAL医療用下肢タイプ

リンパ脈管筋腫症



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

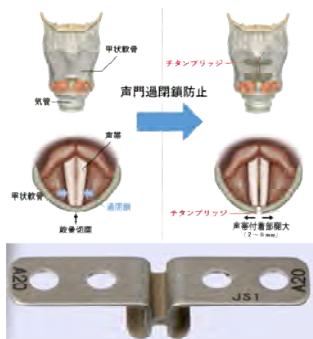
	中止	治験前	治験中	企業 導出	治験 終了	承認 申請中
神経・筋		6	6		2	
呼吸器			1	1		
循環器		1	4	1		
消化器		1	4			
腎・泌尿器						
分泌代謝	1	2				
血液			1			
アレルギー・リウマチ			2			
免疫不全	1					
骨・軟骨		2	2			
皮膚		1	3	1		
眼		1	3	1		
耳鼻いんこう						
歯						
その他						
合計	2	14	26	4	2	0

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

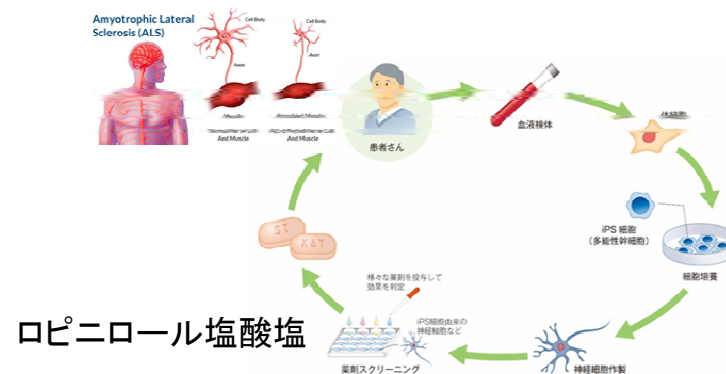
炎症性腸疾患 (平成30年度実績)



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



# 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>

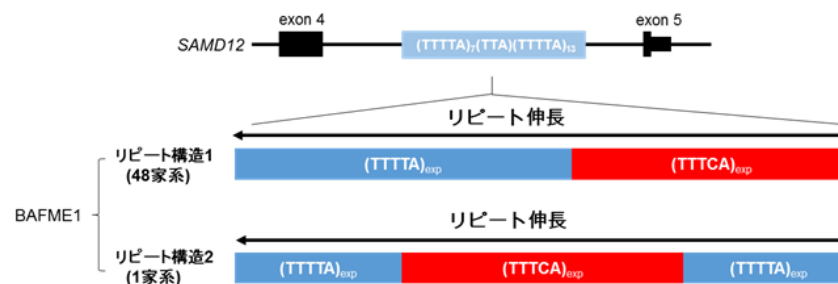
H30年度評価

見込評価

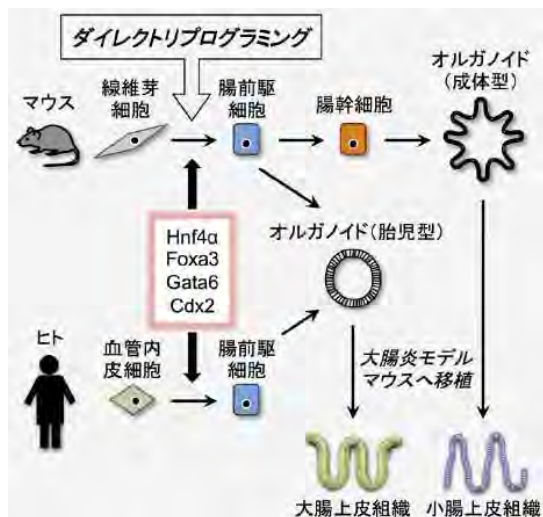
①-4 「HAL®医療用」のEUでのCE適用拡大（平成30年度実績）



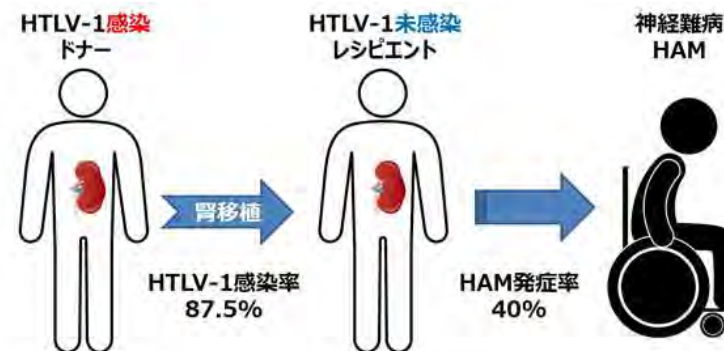
①-5 てんかんの新しい発症機構の解明



①-6 ダイレクトリプログラミングによるヒト腸前駆細胞等の作製



①-7 腎移植によるHAM発症の危険性を報告

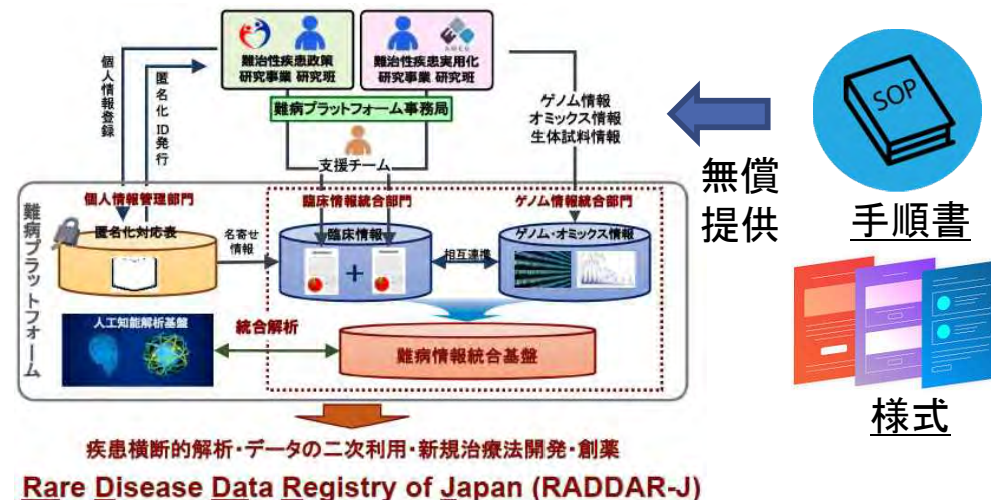
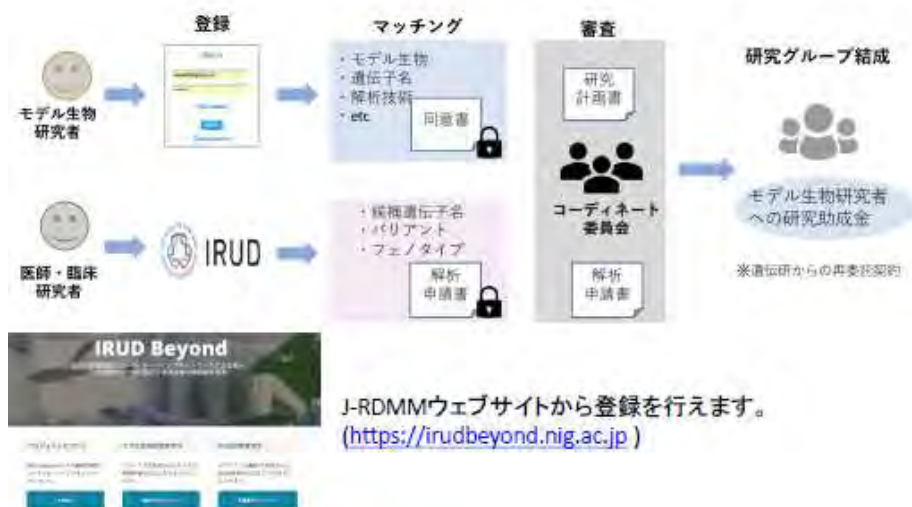


# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

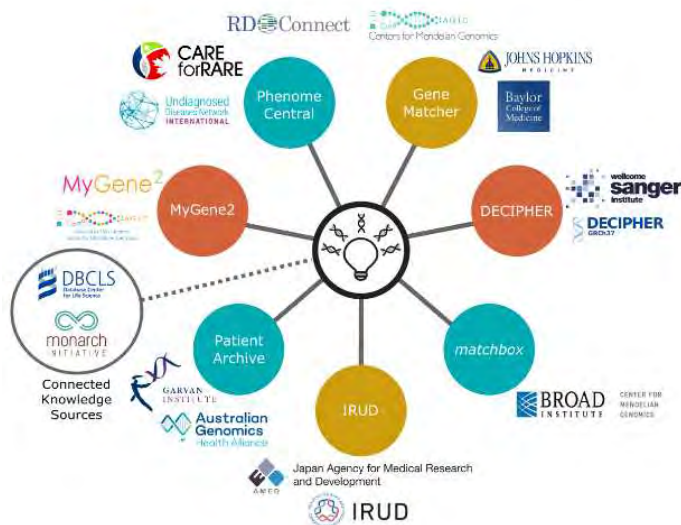
## ⑨疾患に対応した研究<難病>

### H30年度評価

- 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
- ②-3 難病プラットフォームによるレジストリー構築支援



- ③-1 Matchmaker Exchangeを通じて表現型・候補遺伝子名の共有

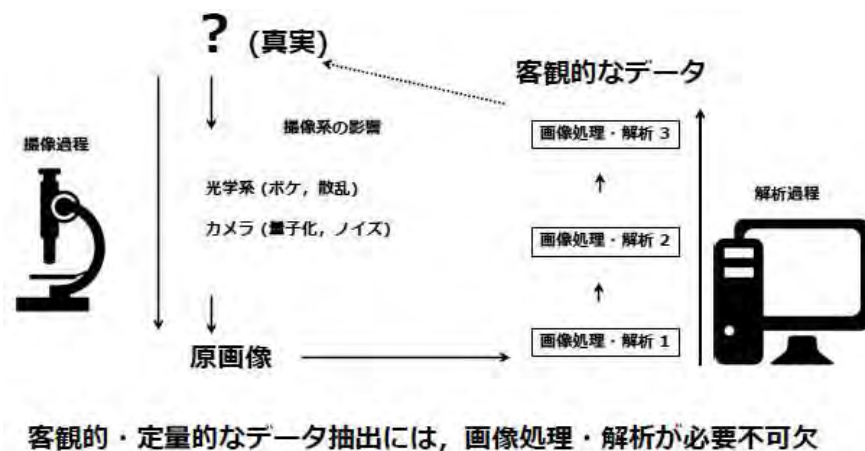


- ③-3 HAM患者を対象とした国際共同治験

世界のHAM研究者らでHAMの臨床試験を推進するHAM clinical trial study group (HAM-CTSG)を結成

日本	聖マリアンナ医大	(山野嘉久)
英国	York大学	(Dr. F. Martin)
英国	Imperial大学	(Dr. G. Taylor)
米国	NIH	(Dr. S. Jacobson)
ブラジル	Bahiana大学	(Dr. B.G. Castro)

- ③-4 若手研究者を対象とした教育講演



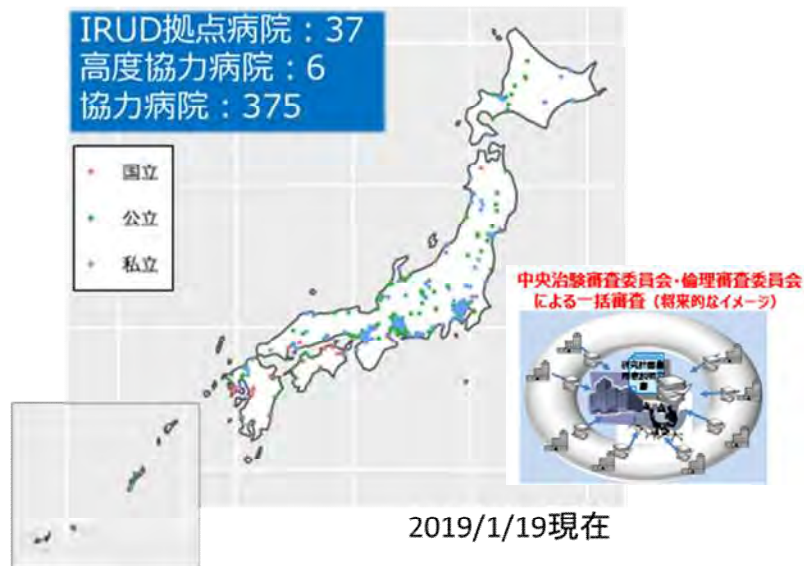
# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑨疾患に対応した研究<難病>

H30年度評価

見込評価

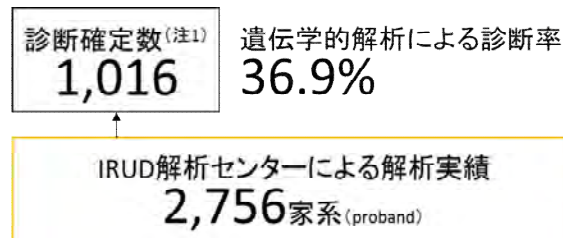
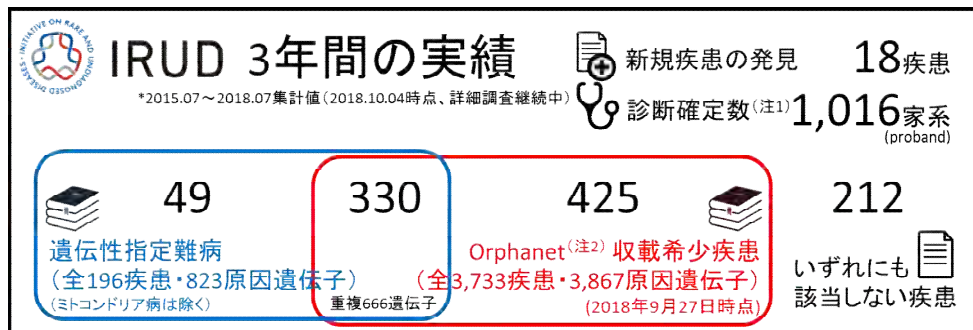
### ②-1 IRUDにおける全国を網羅する診断NW



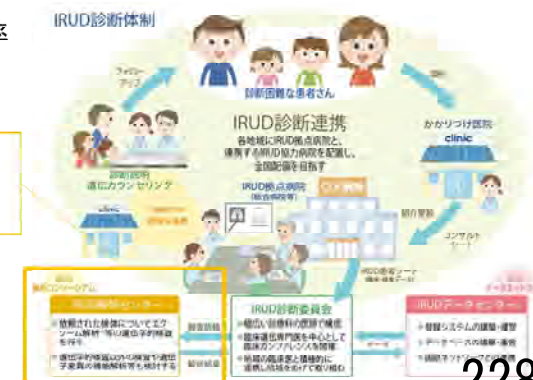
### ②-2 IRUD Exchangeを用いた情報共有



### ②-3 IRUDによる解析実績



(注1) IRUD解析センターにおける遺伝学的解析により、診断確定に必要な解析結果を提供した数。  
(注2) Orphanet: 希少疾患とオーファンドラッグに関する情報を提供するリファレンスポータル。約40カ国が加盟するコンソーシアムにより運営され、フランスのINSERM(フランス国立保健医学研究所)チームが統括。 <https://www.orpha.net>



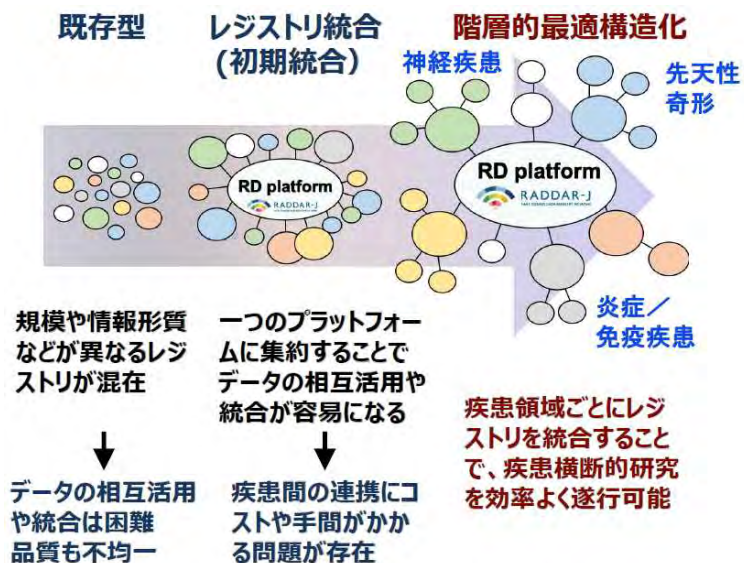
# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑨疾患に対応した研究<難病>

H30年度評価

見込評価

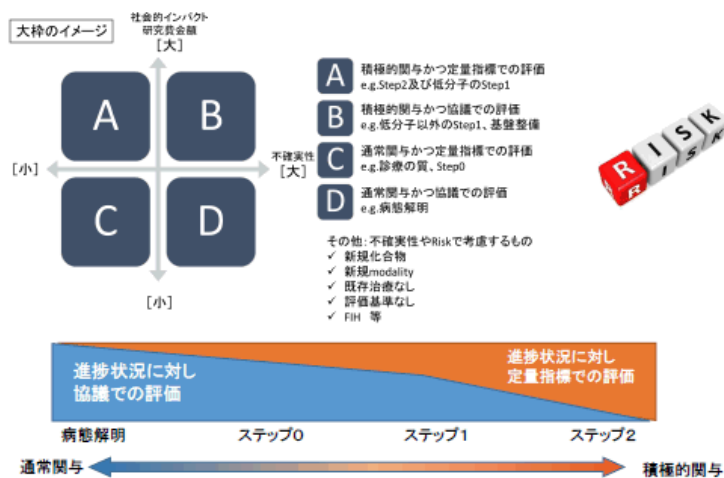
②-4 難病プラットフォームによるレジストリー構築支援  
(データシェアリングの推進)



採択している研究課題を疾患、公募枠(開発フェーズ)にて整理し、公表論文等で示されている開発フェーズ毎の次ステップへの成功確率を元に事業として理想的なポートフォリオ案を作成し、今後の公募設計の参考とした

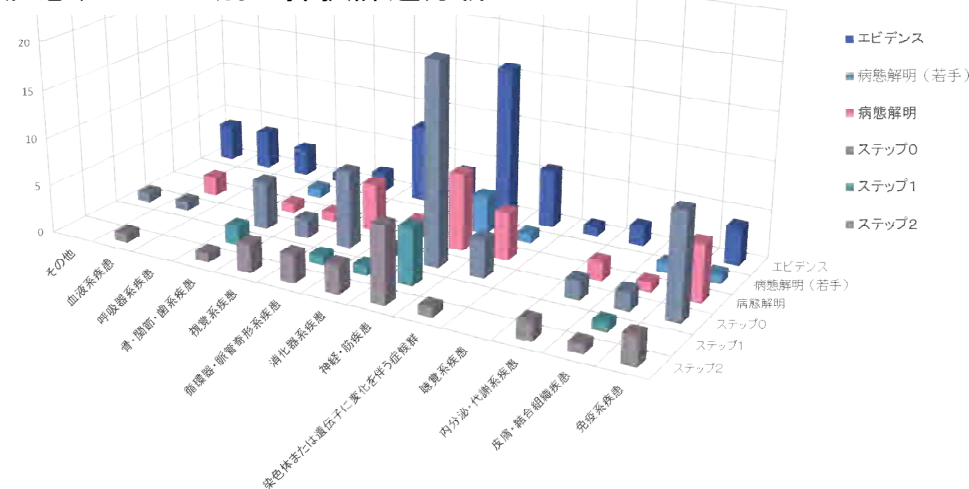
②-5 高質な課題管理のための業務運用改善 (平成30年度実績)

-Risk & Impact based approach to management-



研究費の規模や社会的インパクト、開発上の懸念や問題の予想可否 (Risk)により分類し、課題管理の時期や関与度合いを最適化するとともに、指標も定量的又は定性的な手法を使い分けた

疾患、フェーズ別の採択課題分析



# 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

## ⑨疾患に対応した研究<難病>

### H30年度評価

### 見込評価

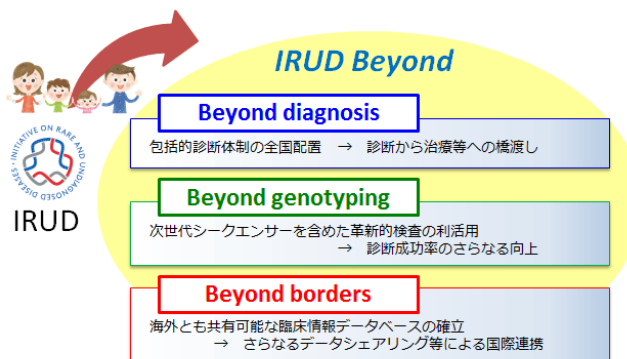
#### ③-1 IRDiRCへの参加を通じた国際連携



##### IRDiRC Objective 2027

- Goal 1: 既知疾患であるなら、全て希少疾患患者について1年以内に確定診断できるようにする。
- Goal 2: 10年間で1,000の新規薬剤等の薬事承認(既存治療薬のない疾患にフォーカス)
- Goal 3: 希少疾患患者の診断、治療方法のインパクトを評価する方法を開発する。

#### ③-2 IRUD BeyondによるIRUD成果の更なる発展



#### ③-3 NAN・BYO RESEARCHを通じた海外への情報発信



#### ③-4 国際レビューアを活用した公募 (平成30年度実績)



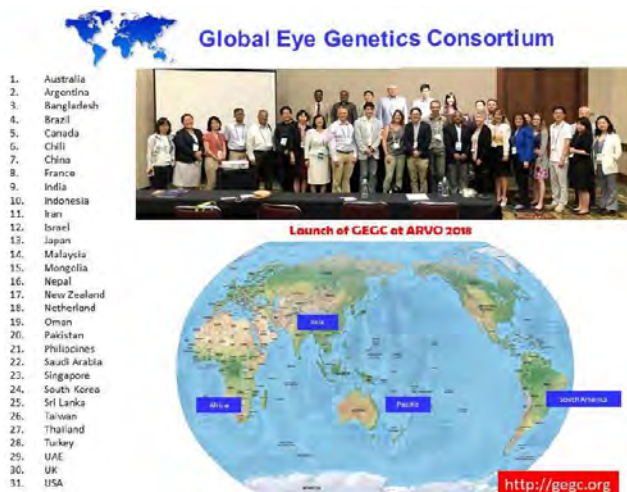
(Form-2) R&D Proposal (Rare/Intractable Disease Project, AMED FY2019)

**1. Research outline and objectives**

**1.1 Outline of R&D project**

1.1.1. Overall type of R&D project	① Classification of the subtypes of monogenic at muscular disease (based on mutation)
1.1.2. Title of proposed R&D project	
1.1.3. R&D period	Start year: ( ) End year: ( )
1.1.4. R&D main step	(1st step) (2nd step)
1.1.5. Years of R&D principal investigator	
1.1.6. Address, department and position of R&D principal investigator	
1.1.7. Target disease(s)	
1.1.8. Number of patients included from same disease	
1.1.9. Research stage (select as many as appropriate)	① Research concerning the reduction in prevalence ② Research on actual condition of patients ③ Construction of research infrastructure related research ④ Clinical study and related to the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices ⑤ Step 1 (selection of seed) ⑥ Step 2 (preclinical phase) ⑦ Step 3 (development/evaluation phase)
1.1.10. Highlights: (1) Objective (2) Uniqueness/Originality (3) Feasibility of accomplishment (4) Anticipated accomplishment (5) (6) (7)	
1.1.11. Assigned accomplishment (select as many as appropriate)	① Drug development ② Diagnostic device development ③ Regenerative medicine product development ④ Diagnostic method development ⑤ Clinical practice ⑥ Creative gene identification ⑦ Collaborative development ⑧ Identification of pathogenesis ⑨ Agency building ⑩ Animal model development ⑪ Other ( )

#### ③-5 Global Eye Genetics Consortiumによる国際共同研究



#### ③-6 若手研究者の教育企画の充実



# 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

<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
新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大を11件以上達成	累計 6件	医薬品1件、体外診断用医薬品1件
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	HAM患者を対象とした国際共同治験において同意取得37例、投与開始32例 * H31年1月末時点	同意取得 3例
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を5件以上達成	累計16件(論文発表等での公開)	7件 ①Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris Syndrome: SAMRCA2遺伝子 ②Pontocerebellar hypoplasia: TOE1遺伝子 ③Gabriele-de Vries syndrome症候群: YY1遺伝子 ④ 難治性てんかんと多発奇形症候群の異なる②疾患: PPP3CA遺伝子 ⑤ステロイドに反応性を示す一次性ネフローゼ症候群: ITSN2遺伝子 ⑥ 新規ガラクトース血症 (Type IV): GALM遺伝子 ⑦口蓋裂を伴う知的障害: NCOR1遺伝子

# 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>



### 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とともに、未診断疾患に対する全国規模の診断体制を構築するための研究を推進したか。

### H30年度評価

- 前ページ等の①-1、①-2、②-1、②-2を参照のこと

### 見込評価

- KPIである新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大については既に6件を達成し更に1件は承認申請前となっている。更に現時点で26件の医師主導治験の課題管理を実施している。これらの約3割で薬事承認を得られればKPI11件は達成できる見込みであり、これ以外にも企業導出済みのシーズやバイオマーカー研究等により見出された知見による体外診断用医薬品としての薬事承認取得、海外での承認取得等も期待できる。
- 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については既にHAMの国際共同治験(山野班)によりKPIを達成済みである。その他、遺伝性網脈絡膜疾患等において「Global Eye Genetics Consortium」を設立し、症例・ゲノム情報登録による国際共同臨床研究が開始される予定(岩田班)である。
- 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についてはKPI 5件を大幅に超える16件を登録済みで、H30年度と同程度の進捗であれば23件程度発見されることになる。

# 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

---

### ⑩ 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業



# 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

評価(自己評価)

A

①複数学会主導の臨床画像データベースを構築:臨床画像の関連6学会(新たに30年度に2学会が参画)が主導する画像データベースの連携データ集積システムを構築。その際、国立情報学研究所が参画し、同研究所が構築・運営する学術情報ネットワークSINET5を活用して、より均質性の高いデータを集積する取組を行うことで、世界で類を見ない学会連携のDB基盤の仕様が定まった。これにより、AIによる診断・治療支援のための基盤構築が加速された。②革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST、PRIME、LEAP):PSPOを中心としたマネジメントを行い、革新的な医療につながることを期待されるシーズが創出された。LEAPの成果最大化を図るため、臨床・応用研究者とのマッチングシステムを導入した。また、成果展開促進のため、ヒト検体を用いた疾患絞り込み等を行うFORCE事業を導入した。AMED-CREST新領域において海外レビューアを他事業にさきがけて導入した。③成育疾患克服等総合研究事業(BIRTHDAY)および女性の健康の包括的支援実用化研究事業(Wise)について、両事業の合同シンポジウムで提唱されたライフステージに応じた健康課題の克服という重点テーマを展開、成育分野の研究を充実させる流れを形成。④疾病に対応した研究では、生活習慣病、免疫アレルギー、エイズ対策及び肝炎対策などの各分野において研究成果を挙げ、⑤産学連携医療イノベーション創出推進プログラム(ACT-M)において薬事承認の取得等、着実に実用化に向けた成果をあげるなど、所期の目標を大きく上まわった。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。

#### ①複数学会主導の臨床画像データベース構築及びAI実装に関する研究

- 国立情報学研究所が主体となり画像関連6学会(30年度に2学会が参画)をとりまとめ、かつ学会主導データベース(DB)構築の研究を推進したことで、我が国の医療の質の向上・均てん化・診療支援に資する公益性が高く、悉皆性のある臨床画像データ等のDBの構築及び質の高い教師付データの充実を促進した。AIによる診断・治療の支援の基盤構築が加速され、日本発の医療用AI開発の発展が期待される。
- 学会共通の課題解決を目的とした会議を複数回開催し知識を共有するとともに、知財や個人情報に関する専門家の講義を通じて研究者の理解向上を図る等、コンサルティングを交えつつ研究管理。
- 6学会の学術集会や医療情報学会にてAMED理事長や当事業PS/POが研究内容を紹介するとともに、画像データ基盤構築に関わるセッションを開催するなど、各学会内部への周知にも取組。

#### ②革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST、PRIME、LEAP)

- ②-1 画期的シーズの創出・育成をより一層進めるため、LEAP事業において申請者とAMED他事業の臨床・応用研究者との共同提案を促すマッチングシステムを導入。
- ②-2 主としてマウスを対象とした実験から得られた優れた基礎研究成果を他の疾患別事業等へ展開することを促進するため、ヒト検体サンプルを用いた対象疾患の絞り込み等を行うための取組(FORCE)を設計して開始。

②-3 AMED-CREST新領域において国際レビューアを他事業にさきがけて導入し、事前評価において国際レビューアを実施

②-4 革新的先端研究開発支援事業からは、Nature等に掲載されるインパクトの高い基礎研究成果を継続的に創出。

#### ③「ライフステージに応じた健康課題の克服」構想に基づく基礎研究基盤の強化

- 平成29年度に実施した成育疾患克服等総合研究事業(BIRTHDAY)および女性の健康の包括的支援実用化研究事業(Wise)の合同会議において「ライフステージに応じた健康課題の克服」という重点テーマを提案。成育研究の重要性を高める気運を醸成し、成育疾患克服等総合研究事業を拡充して推進する流れを形成(31年度予算は前年度比80%増)。(参考:平成30年12月8日に成育基本法が成立)
- BIRTHDAY事業で推進してきた研究開発課題の成果として、周産期の各種データベース(日本産科婦人科学会周産期DB約62万件、人口動態統計出生票・死産票約1千万件、人口動態統計乳児死亡票約2万件、日本未熟児新生児学会レジストリ約4万件など)等のリンケージ分析が可能となり、複数の介入ポイントでの成果が創出された。
- 上記に関連し、平成31年度研究開発目標「健康・医療の質の向上に向けた早期ライフステージにおける分子生命現象の解明」が設定。AMED-CREST、PRIMEと連携し、各事業から創出される成果の最大化を図る。
- 周産期臨床研究コンソーシアムにより、治験移行の推進、データベースのクリーニング、長期に渡る研究・試験から得られた質の高いデータや国内に散在しているデータの集約等を推進。

# 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

### ④疾病に対応した研究(生活習慣病等)

■ 糖尿病などの生活習慣病、脳卒中を含む循環器系疾患、呼吸器系疾患、筋・骨・関節疾患、感覚器系疾患、泌尿器系疾患等の多岐にわたる疾患等に係る研究

- 腎疾患実用化研究事業では、開発パイプラインを意識した課題管理をするなど事業運用の改善を行い、C-メガリンが小児有熱性尿路感染症患者における腎癒痕の診断マーカーとして有用である可能性を見いだした。
- 循環器・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業では、糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるマイクロRNAや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メチル化異常を同定した。
- 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業では、国際レビューアを導入した①慢性アレルギー性気道炎症の線維化メカニズムについて、新規病態を解明、②新たなドラッグリポジショニングのためのシーズと疾患ゲノム情報と組織特異的マイクロRNA発現情報を統合するインシリコ・スクリーニング手法の開発、③関節リウマチの発症に係わる新規バイオマーカー候補miRNAを同定した。
- 慢性の痛み解明研究事業においては、脳関門を通過する新たな核酸医薬の開発を進め、慢性の痛みの治療に向けた取り組みを推進した。
- 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(移植医療技術開発研究分野)においては、GVHDの発症危険因子の同定を目指す研究開発を推進した。

■ エイズ及び肝炎対策に資する研究

- 【エイズ事業】研究計画ヒアリング会を開催し、最新の情報や成果を把握し効率的な課題の進捗管理を行った結果、多剤耐性HIVにも有効でCNS透過性を有する新規抗HIV薬候補化合物の同定や、完全治癒を目指すShock and Kill療法の有効性をサル感染モデルで確認した。さらに、Env三量体をもった非感染ウイルス様粒子の作成に成功し、中和抗体誘導ワクチン候補として研究を進めている。
- 【肝炎事業】新規採択課題のキックオフミーティングと終了課題を対象とした研究進捗ヒアリングを開催し、課題管理を効率的に行い、新型抗B型肝炎ウイルス薬候補の同定やDAA治療不成功例の治療最適化に資するエビデンスを得ている。さらに、B型肝炎の根治療法に繋がるcccDNAの減少を導く方法に関して大きな進捗があった。
- 【共通】公募に若手枠を設け、国際レビューアを導入した。知財部との協力によって、9件の特許出願を支援した。また、「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」をエイズ・肝炎事業の一部課題に適用した。CiCLE伴走支援として、関連する学問分野の研究動向調査を行った。

■ 身体機能障害の代替・回復やリハビリテーションに資する新しい開発研究

- 障害者対策総合研究開発事業では、末梢前庭障害に伴うめまい・平衡障害に対する新規治療機器が完成し、医療機器開発推進研究事業に移行し、2019年度から薬機法承認を目指す医師主導治験を開始した。

■ 高齢者の生活の質を大きく低下させる疾患に係る研究

- 長寿科学研究開発事業では、高齢者の多疾患併存と介護給付費との関連など医療・介護レセプト等のビッグデータの情報連結を進め、高齢者における複数の慢性疾患併存の社会的影響を明らかにした。

■ 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

- 研究推進・支援拠点では、解析支援48件を実施し、研究開発拠点の研究を支援促進した。さらに、リトリートを開催し、各拠点の進捗報告や海外の動向等の情報共有、意見交換等を行い、拠点間連携を深め、事業全体の研究促進を図った。
- 研究成果としては、肝臓傷害時に脳からの自律神経による信号が緊急的な肝臓再生を促進する仕組みの解明(個体・臓器老化研究拠点・東北大学)や血管の防御機構の解明(個体・臓器老化研究拠点・大阪大学)、またオートファジー制御による寿命延長機構の解明(老化機構・制御研究拠点・大阪大学)等、新たな老化メカニズムの解明・制御機構を見出し、健康寿命延伸に向けた応用展開が期待される成果が得られている。

■ 産学連携医療イノベーション創出推進プログラム(ACT-M)、研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)

- A-STEPの支援を受け、「テラーメイド型がんペプチドワクチン」(富士フィルム(株))は第三相試験を完了し、結果が公表された。平成30年度は他、1課題においても臨床試験を実施した。
- 平成30年6月18日に、A-STEP 委託開発「先天性顔面疾患に用いるインプラント型再生軟骨」(富士ソフト((株))の成果をもとに、患者から採取した軟骨を培養して鼻の治療に使う再生医療製品について、富士ソフト・ティッシュエンジニアリング(株)から製造販売承認申請が提出された。生まれつき唇や上顎に障害がある口唇口蓋裂の方を対象としている。今後、2019年中の製造販売・事業化を目指す。

# 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

評定  
(自己評価)

A

①AIによる診断等の支援も視野に、世界に類を見ない**複数学会主導の医療画像データのデータベース構築**等に関する研究を推進した。6学会に国立情報学研究所が参画し、同研究所が構築・運営する学術情報ネットワークSINET5を活用して、より均質性の高いデータを集積する取組を行った。②**革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST、PRIME、LEAP)**では、インパクトの高い成果が多数創出されるとともに、事業運営においても国際連携の成果から事業領域の設定など積極的な改革を行った。③**成育疾患克服等総合研究事業(BIRTHDAY)**、女性の健康の包括的支援実用化研究事業(Wise)の合同シンポジウムで提唱された**ライフステージに応じた健康課題の克服**という構想を展開させ、政府方針とも合致し、成育分野の研究の充実を図ることとなった。④**疾病に対応した研究**では、糖尿病性網膜症の新規治療薬、iPS再生腎臓、食物アレルギーの新規治療法、エイズ及び肝炎対策等の成果が多数創出され、⑤**産学連携医療イノベーション創出推進プログラム(ACT-M)**、研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)でも、薬事承認の取得等、着実に実用化に向けた成果をあげるなど、基礎研究から実用化までを推進し患者へ成果を届けるというAMEDのミッションに貢献した。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。

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

#### ①複数学会主導の臨床画像DB構築及びAI実装に関する研究

- 日本消化器内視鏡学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本眼科学会、日本皮膚科学会及び日本超音波医学会をとりまとめ、学会主導データベース(DB)構築の研究を推進したことで、我が国の医療の質の向上・均てん化・診療支援に資する公益性が高く、悉皆性のある画像等DBの構築及び質の高い教師付データの充実が促進された。
- 更に、これらの6学会に対して、研究開始時点から密な相互連携を義務づけ、AMED主体で立ち上げた連携会議で共通する課題を抽出し解決を図るとともに、国立情報学研究所が参画し、同研究所が構築・運営する学術情報ネットワークSINET5を活用して、より均質性の高いデータ集積システムを構築し、各学会のDB間の情報連携が可能となるような仕様が定まった。
- なお、集積されたデータを効率的かつ有効的に活用できるよう、次世代研究基盤構築に関する研究や、診療・研究目的のAI開発のための基盤整備に関する研究開発を並行して行った。
- これらの取組により、AIによる診断・治療支援のための基盤構築が加速され、世界的競争力を持つ日本発の医療用AI研究開発の速やかな発展に繋がることが期待される。

#### ②革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST、PRIME、LEAP)

- ④-1 革新的先端研究開発支援事業の領域設計に国際連携の成果、具体的には独・ライプニッツ協会との国際ワークショップの成果が活用された。
- ④-2 業務の効率化をより一層進め、顕著な成果をAMED他事業の応用研究へと主体的に繋げる仕組みを構築すべく、全プログラムのPS、POが一堂に会する全体

- ④-2(続き)会議において制度横断的また領域横断的な議論を行い、領域会議を研究者主導で実施すること等事業運営の変革に取り組んだ。LEAPについても選考方法の見直しなどを検討した。
- ④-3 国際水準の事前評価を行うため、平成30年度のAMED-CREST新領域において国際レビューアの導入準備を行った。レビューアの探索から依頼までの仕組みを構築し、AMED全体への本格導入へ繋がるモデルケースとなった。
- ④-4 革新的先端研究開発支援事業におけるインパクトの高い成果の創出。

#### ③「ライフステージに応じた健康課題の克服」構想に基づく基礎研究基盤の強化

- 成育疾患克服等総合研究事業(BIRTHDAY) および女性の健康の包括的支援実用化研究事業(Wise)について、医療分野研究開発推進計画に追加されたライフステージに応じた健康課題の克服という視点等により、少子化やライフステージを踏まえた研究支援につなげるための取り組みを実施し、さらに平成30年度の調整費も活用して研究を加速した。
- 成育疾患克服等総合研究事業では、小児・周産期の疾患に関する病態解明、新たな予防・診断・治療・保健指導の方法の開発や標準化等といった研究を実施した。女性の健康の包括的支援実用化研究事業では、女性がより良い生涯を送るために必要な健康を提供できるような社会創成を目的とし、女性の生涯を通じた健康や疾患について、病態の解明と予防および治療に向けた研究開発とその実用化を支援した。