

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>

期間実績評価



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

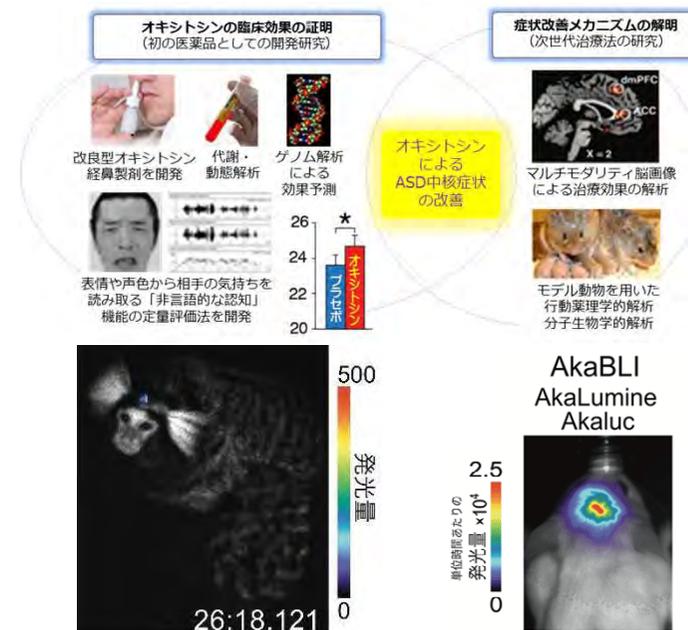
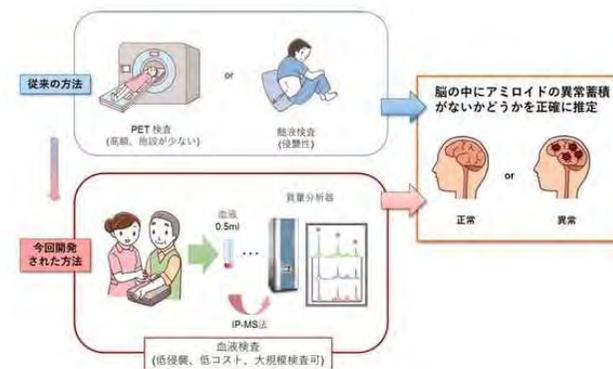
脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症(ASD)治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。その解析結果を基に、ASDの中核症状の初の治療薬としてオキシトシン点鼻剤の新規製剤を開発した。

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

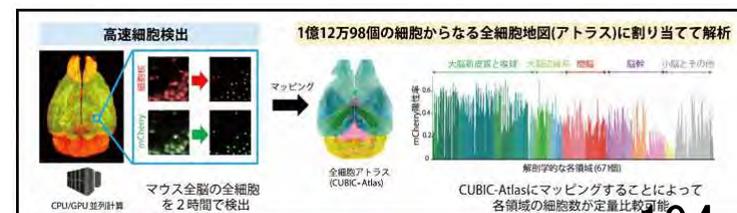
新規の人工生物発光システムAkaBLIを開発し、生きた動物個体深部からのシグナル検出能を飛躍的に向上させ、マウスやコモンマーモセットの標識神経細胞からの発光を、無麻酔かつ自由行動の状態でも非侵襲的に可視化することに成功した。AkaBLIは、少数の腫瘍細胞や幹細胞の新生や移入、さらにその後起こる生着、増殖、転移などの現象を高感度にかつ定量的に観察することを可能にし、動物個体を扱う生命科学分野で幅広い利用が期待される。

①-4 マウス脳を構成する約1億個の細胞を解析することに成功

透明化した臓器内の全ての細胞を解析する「全細胞解析」により、マウス全脳の全細胞を2時間以内で検出でき、その結果、マウス全脳が約1億個の細胞で構成されていることが明らかになった。本技術はマーモセット脳の3次元観察・解析技術として、霊長類脳の神経回路の解明への貢献が期待される。



<https://youtu.be/tf1UdNcJfHI?t=27>



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>

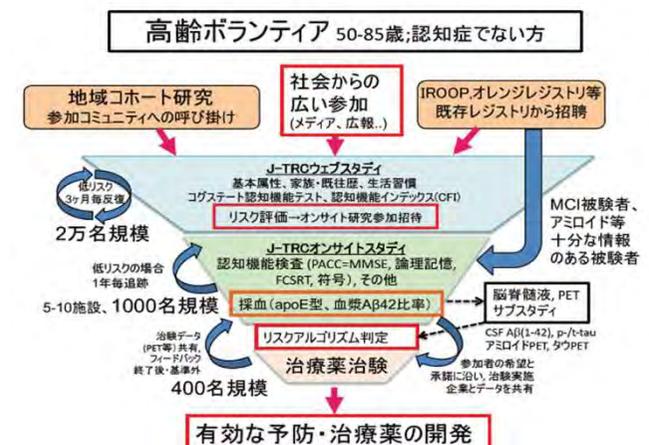
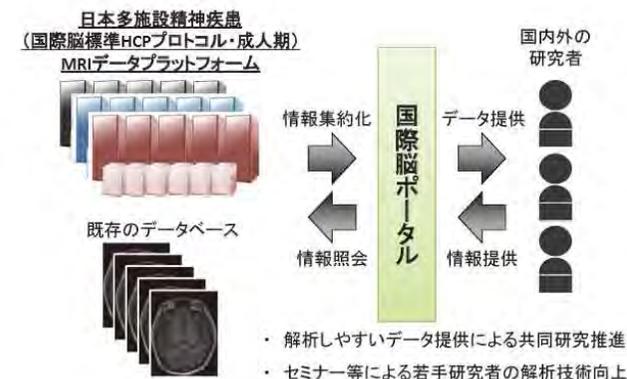


令和元年度評価

期間実績評価

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>

- ②-2 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。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意見交換し、開始にあたって製薬協会企業向けの説明会を実施した。
海外に遅れることなく日本の認知症疾患修飾薬の上市を目指すため、国際共同治験等を促進すべく、AMEDと企業との意見交換を踏まえ、米国プロトコルを踏襲した。世界的な高齢化社会に伴う認知症の増加が喫緊の課題となるなか、これにより、国内外のhealthy longevityに貢献できる。
- 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、AMEDシンポジウム等も利用して、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。また、MRI脳画像データ取得のためのハーモナイゼーションプロトコルの策定に向けた取組を推進した。
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。
- 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。
- 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。
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開始した。
- ②-8 革新脳ではマーモ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提供している。



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>



③国際連携、人的交流、人材育成等

令和元年度評価

③-1 今後のIBIにおけるデータ標準化とデータシェアリングWGの方向性の策定向け、ラウンドテーブルを日本で開催し、今後の体制や方針についての意見とりまとめを行った。

③-2 2020年2月にMRCと共同シンポジウムをイギリス・エディンバラで開催。最新の研究動向等について日英間においての情報共有、意見交換を行った。MRCと将来的な共同公募可能分野について協議した。

<認知症関連事業の国際連携、人的交流>

③-3 認知症イノベーション事業において非薬物の多因子介入による認知機能低下抑制の検証を行う課題においては、この分野の先駆的研究(FINGER研究)に類似する世界各国での研究とWorld Wide FINGERSとして交流を行っている。

③-4 認知症創薬開発を加速するトライアル・レディ・コホートの開始にあたり、グローバル化する製薬企業の意見を踏まえ、海外と連携し、国際共同治験等を促進すべく、米国プロトコルを踏襲した。

期間実績評価

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。

③-2 国際脳では若手枠を設け公募を行い12課題採択し、PSPPOの指導のもと推進している。

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い2課題採択した。



I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>



令和元年度評価

期間実績評価

<成果目標達成状況>

KPI【令和2年までの達成状況】	① 令和2年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、令和元年度の達成状況
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。	・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進めている。【国際脳】
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取り組んでおり、トライアルレディコホートを構築した。	・アルツハイマー病の超早期病態に関連する分子を同定するなど、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】 ・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し、課題を採択して被験者の組み入れを開始している。【認知症】
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5件、検討中2件 ②診療ガイドライン策定等：策定5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> ・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、効率化を図った。てんかんの病巣(焦点)の診断薬としての薬事承認を目指し、多施設共同で医師主導治験を開始した。【脳プロ】 ・オミックス解析を駆使したうつ病の診断マーカー開発に取り組みを開始した。 ・統合失調症、うつ病、強迫性障害、嗜癖性障害について、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利用して、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】 ・機能的磁気共鳴画像(fMRI)データを基にうつ病の中核群とされるメランコリア特徴をともなうつ病を判別するバイオマーカーを開発し、POC取得を検討中。 <診断法：診療ガイドライン策定状況> ・国際的に通用する病的な「ひきこもり(hikikomori: pathological social withdrawal)」の診断評価基準を開発し、診療ガイドラインを策定見込みである。

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>



令和元年度評価

期間実績評価

<成果目標達成状況>

KPI【令和2年までの達成状況】	① 令和2年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、令和元年度の達成状況
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4件 ②診療ガイドライン策定等： 策定3件、策定見込み1件	<p><治療法： 臨床POC取得に向けた状況></p> <ul style="list-style-type: none"> ・R-ケタミンをうつ病の治療薬候補として海外企業に導出し、第一相治験を開始した。【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新規治療法について、自主臨床試験を開始した(H28-R2)。【脳プロ】 ・結合ニューロフィードバックのギャンブル障害への治療応用を実施中。 ・治療抵抗性うつ病に対するrTMS治療縦断研究を実施中。 <p><治療法： 診療ガイドライン策定状況></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。前頭前野の回路マップは公開のため準備中(R2年度公開予定)	<ul style="list-style-type: none"> ・脳情報動態の多色化記録を実現する超高感度Ca²⁺センサーの開発に成功し、高次脳機能等を制御する神経細胞活動の計測技術を飛躍的に進展させた。【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)を開発しマーモセットに応用を進めている【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。

令和元年度評価

- ・認知症前臨床期の人を対象とした治験即応型コホートを立ち上げ、オンライン上で募集する国内最大規模のプロジェクトを開始した。(前ページR1年①-2参照)
- ・超高感度カルシウムセンサーを開発し、生きたマウス脳の神経活動・シナプス活動ダイナミクスを多細胞種で同時に計測することに成功した。(前ページR1年①-3参照)
- ・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R1年②-1参照)
- ・国際脳事業においてはデータシェアに向けてMRI脳画像データ取得のためのハーモナイゼーションプロトコルを策定し、本格的な撮像を開始した。(前ページR1年②-5参照)
- ・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、中核拠点を見直し、非ヒト霊長類神経変性疾患モデル研究等の新規課題公募・採択を行い、研究開発を推進している。(前ページR1年②-7参照)

期間実績評価

- ・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。

令和元年度評価

- ・健康診断制度を活用したレジストリを活用し、レビー小体病の前駆症状に関する質問紙調査による簡便な調査でハイリスク者の抽出が可能であることを示した。(前ページR1年①-1参照)
- ・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、動物を用いた前臨床研究と、健常者とてんかん患者を対象とした臨床研究を実施した。てんかんの病巣(焦点)の診断薬としての薬事承認を目指し、多施設共同で医師主導治験を推進している。(前ページR1年①-4参照)
- ・認知症前臨床期の人を対象とした治験即応型コホートを立ち上げ、オンライン上で募集する国内最大規模のプロジェクトを開始した。(前ページR1年①-2参照)

期間実績評価

- ・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。(前ページ期間評価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。(前ページ期間評価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。
- ・認知症前臨床期の人を対象とした治験即応型コホートを立ち上げ、オンライン上で募集する国内最大規模のプロジェクトを開始した。(前ページR1年①-2参照)

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>

令和元年度評価

評定(自己評価)
S

令和元年度は①特に新型コロナウイルス感染症の流行に即応する社会的緊急性に応じた研究開発支援のために、タイムリーな既存課題への追加交付、ワクチン・診断法・治療法開発に係る新規課題開始を行った結果、新型コロナウイルス感染症の迅速遺伝子診断キットを開発、行政検査対象化、保険適用がなされ、血清迅速診断キットについてはプロトタイプの開発など社会実装が見込まれる速やかな成果の創出に貢献した。また、既存薬活用による治療を促進するため臨床開発研究を支援した。その他、エボラウイルスワクチン、ジカウイルスワクチンの臨床試験開始、万能インフルエンザワクチンへの応用に向けた様々なインフルエンザを防御する抗体誘導法の開発など、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、文科省新事業開始に際しては厚労省事業との相補性を勘案した公募課題の設定、CiCLE事業によるAMR研究動向調査、感染症に関連する免疫レパトアデータの集積と利活用の実態調査を実施した。③若手の感染症研究者育成の推進のための研究成果発表会開催、公募若手育成枠における国際化、研究者間の人的交流推進のためのAMRシンポジウムの開催、2019年GloPID-R総会のホスト、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主催、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。国内外の研究拠点活用や国際連携・展開を促進する取り組み、および国際的な活躍を見据えた若手研究者の育成、国の感染症対策にも繋がる国内外の様々な病原体疾患研究など、各事業の特徴を有機的に連携させ、以上より、「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。

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、臨床試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 社会的緊急性に応じた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)対策に資する機動的な研究開発支援
- ①-2 万能インフルエンザワクチン応用に向けた様々なインフルエンザを防御する抗体誘導法の開発
- ①-3 気道上皮組織でインフルエンザウイルスを感知する病原体センサータンパク質発見
- ①-4 エボラ出血熱に対する次世代ワクチンの開発 第I相臨床試験実施
- ①-5 ウエストナイルウイルスの病態発症機構を発見
- ①-6 インドネシアに流行するHIV-1(エイズウイルス) サブタイプB亜種の侵入経路を推定
- ①-7 ベトナムに広がる結核の特徴と危険因子をゲノムレベルで解明
- ①-8 マラリア原虫の増殖に関わる宿主因子の解明
- ①-9 B型肝炎ウイルスの細胞内侵入経路の解明
- ①-10 ノロウイルスの細胞への侵入が胆汁酸により助長されることを発見
- ①-11 パラミクソウイルス感染に重要な宿主タンパク質を発見
- ①-12 ジカウイルスワクチンの開発 第I相企業治験実施

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、令和2年度にJ-GRID、J-PRIDEが発展的に統合される文科新事業の開始に際し、対策に重きを置く厚労省の新興再興感染症事業の研究支援との相補的効果を図り、感染症研究のレベルアップや人材育成を促す基礎研究に重点を置いた公募課題を設定した。新興再興制御プロジェクト3事業合同シンポジウムについては、プロジェクト連携の成果を発信する目的で3月9日開催予定で準備を進め、プログラム、抄録集を完成させた(しかし、新型コロナウイルス感染症流行の拡大防止の流れを受けて開催延期)。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。新型コロナウイルス感染症の世界的流行に際しては、**厚労省、文科省の関連課題、関連分野の研究者に迅速に情報収集等を行い、緊急の研究支援の予算措置につなげた。**

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PDPSPO会議を開催した。また、プロジェクト全体を見るPD、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、効率的で無駄のない研究支援を実施した。

②-3 CiCLE伴走支援
CiCLE事業の感染症研究課題支援の一環として、感染症に関連する基礎及び実用化研究についての調査・分析、AMRに関連する動向調査、英国におけるPull Incentiveの実態調査、AMR研究開発優先課題リストの検討、創薬研究開発に利用可能な海外臨床研究ネットワークの情報収集を行った。さらに感染症に関連する免疫レパトアデータの集積と利活用の実態について調査を行った。

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2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。J-PRIDEでは研究成果発表会(参加者数:約180名)を開催、異分野間で若手研究者の交流や議論を促すことで若手育成を推進した。J-PRIDEの先進的な研究課題を通じて若手データサイエンティスト育成が促進され、2020年に米国の機関で開催されるData Science Summer Institute(DSSI) への大学院生派遣を決定、若手への機会提供に貢献した。

③-2 国際事業SICORPの共同公募への橋渡し
J-PRIDEの日英共同研究支援の取り組みから、感染症分野での日英協力の持続的発展の可能性を見出し、国際事業SICORPの共同公募への橋渡しを実現、若手研究者の国際的な活躍につながる機会を提供した。

③-3 若手推進枠の設定
新興・再興感染症事業の令和2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推進枠を設定し、国際的な人材育成のために国際レビューア(候補者51名の確保)を導入し、提案書の一部英語化を行った。若手枠21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、第2回AMRシンポジウムを開催し、AMEDのAMR事業への取り組み(サーベイランス・バンク、創薬)およびPush/Pullインセンティブ等に関する発表を通じ、AMRに関する喫緊の課題の共有や議論、研究者間の人的交流を推進した。

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、**2019年GloPID-R総会ホスト、同時開催のデータシェアリングに関するサイドイベントを企画開催した。さらに、GloPID-Rの"Joint funding Mechanism"検討ワーキンググループに参加して、共同研究の可能性を探った。新型コロナウイルスに関して、WHOとGloPID-Rが共同で開催したフォーラムに招待され、研究開発ロードマップをまとめた。** また、AMED研究支援情報をGloPID-R Newsletterで発信した。
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、アジアAMRワークショップ(2019年12月)、Hacking AMR(2019年12月)等に研究者を派遣するなどして日本の研究者を海外ネットワークにつなげ、数学やAIなど新たな視点によるAMR研究推進の取り組みにも貢献した。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。
3) J-GRID国際フォーラム(Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections)の開催アジア・アフリカ9拠点及び国内から研究者200名以上が2019年9月に北海道大学において、コレラ菌等の不顕性感染者発見、迅速診断キット・多剤耐性結核治療薬開発等の最先端の研究成果の発表(口頭40件、ポスター97件)や意見交換を2日間行い、拠点を越えたグローバルな研究ネットワーク形成を探る有意義な機会となった。

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>

期間実績評価



新興・再興感染症制御プロジェクトでは、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のため、各事業の特徴を有機的に連携させ、国内外の研究拠点活用や国際連携・展開の促進、および国際的な活躍を見据えた若手研究者の育成、国の感染症対策にも繋がる国内外の様々な病原体疾患研究支援などに取り組んだ。その結果、①迅速診断法の製造販売承認取得、ワクチンシーズの企業導出およびFirst in humanでの臨床試験の実施など、開発フェーズ後期のものから2年連続でのAMED 理事長賞(日本医療研究開発大賞)受賞研究者を輩出した研究を含む基盤・基礎研究、さらに新型コロナウイルス感染症の流行に即応する社会的緊急性に応じた機動的な研究開発支援の開始など、グローバルヘルスに資する研究を推進した。②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を支援する新規事業「感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)」を立ち上げ、若手研究者や課題間の交流や情報交換、人材育成、国際連携を促す取り組みを積極的に行い、国際事業SICORPによる日英共同公募へ橋渡しなど、国際協力の持続的発展の道を開いた。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」、「抗菌剤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国際アライアンス(GloPID-R、JPIAMR等)への参加、連携により日本の研究者を海外ネットワークにつなげる事に貢献した。「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。また、第2期医療分野研究開発推進計画における疾患を限定しないモダリティ等の6つの統合プロジェクトでは、各事業は①医薬品プロジェクト、⑤疾患基礎研究プロジェクトに分かれるが、次期計画でも、疾患領域に関連した研究開発(感染症)として、研究フェーズの橋渡しや研究開発状況・動向に関する情報共有など、引き続き密な連携を確保する。

評価(自己)

A

	H2 7	H2 8	H2 9	H3 0	R1	見込	期間
自己評価	A	A	S	A	S	A	A
主務大臣評価	A	A	S	A		A	

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 ジカウイルスワクチンの開発 第I相企業治験実施
- ①-4 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相治験完了
- ①-5 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
- ①-6 エボラ出血熱に対する次世代ワクチンの開発 第I相臨床試験実施
- ①-7 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
- ①-8 **社会的緊急性に応じた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)対策に資する機動的な研究開発支援**
- ①-9 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の発見
- ①-10 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
- ①-11 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
- ①-12 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
- ①-13 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
- ①-14 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
- ①-15 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
- ①-16 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
- ①-17 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
- ①-18 慢性活動性EBウイルス感染症による血液がんを引き起こす仕組みの解明
- ①-19 インフルエンザ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
- ①-20 万能インフルエンザワクチン応用に向けた様々なインフルエンザを防御する抗体誘導法の開発
- ①-22 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)
- ①-23 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

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年度に開始し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、国際連携を促す取り組みを積極的に行った。事業での日英共同研究支援の取り組みから、感染症分野での日英協力の持続的発展の可能性を見出し、国際事業SICORPの共同公募への橋渡しを実現、若手研究者の国際的な活躍につながる機会を提供した。

②-2 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、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PDPSPPO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、創業関係の課題管理強化に繋がった。

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。文科省新事業令和2年度開始に向けて、厚労事業の研究支援との相補性を図る公募課題設定など、プロジェクト連携の利点を生かした事業運営を行った。新型コロナウイルス感染症の世界的流行に際しては、厚労事業、文科事業の関連課題、関連分野の研究者に迅速に情報収集等を行い、緊急の研究支援の予算措置につなげた。

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」の実施につながる具体的対応が進んだ。また、感染症に関連する基礎及び実用化研究についての調査・分析、AMRに関連する動向調査、英国におけるPull Inventionの実態調査(報告書を公開)、AMR研究開発優先課題リストの検討、創業研究開発に利用可能な海外臨床研究ネットワークの情報収集を行った。さらに感染症に関連する免疫レパトアデータの集積と利活用の実態について調査を行った。

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

期間実績評価

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、研究成果発表会を開催し、異分野間の連携や議論を促進し若手研究者の育成を進めた。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実現し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等の機会提供につなげた。これらの実績を踏まえ、国際事業SICORPによる日英共同公募に橋渡しを行い、日英協力の持続的発展に道筋をつけた。若手データサイエンティスト育成が促進され、2020年に米国の機関で開催されるData Science Summer Institute(DSSI)への大学院生派遣を決定、若手への機会提供に貢献した。
- 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育成枠を設定した。また、国際的な人材育成のために国際レビューア(候補者51名の確保)を導入し、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、産学官の連携に加え、ブラジル研究機関との国際協力を推進、国際ワークショップを2回開催した。また、ブラジルに研究者を派遣、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。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、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を支援した。J-GRIDの長崎大ベトナム拠点はNIHE(国立衛生疫学研究所)と連携しベトナム初の新型コロナウイルス分離に成功し、WHOの依頼で長崎大熱帯医学研究所にて陽性確認試験を実施した。
- ③-7 GloPID-Rの活動として、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を企画開催した。さらに新型コロナウイルスに関して、WHOとGloPID-Rが共同で開催したフォーラムに参加し、研究開発ロードマップをまとめた。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も協力した。日本の研究者を海外ネットワークにつなげ、数学やAIなど新たな視点によるAMR研究推進の取り組みにも貢献した。
- ③-8 ジカ熱流行(2016年10月)、エボラ出血熱流行(2018年6月)、新型コロナウイルス流行(2020年1月)に際し、GloPID-Rの呼びかけを通じて、世界の研究支援機関や学術出版社との連携によるデータシェアリングの声明に署名した。

④ 成果目標達成状況(評価指標)

*令和元年度までの達成状況を一部抜粋

<p>【2020年までの達成目標】</p> <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>	<ul style="list-style-type: none"> ・得られた病原体のデータベース拡充と利活用、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、創薬戦略部に課題を橋渡しし、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、LAMP迅速診断キットの製造販売承認を取得、イムノクロマト迅速診断キットの開発に向けて臨床性能試験を実施した。 ・MBL阻害活性が強化された新規化合物であるX2化合物を取得し特許出願した。 ・新型コロナウイルス感染症の流行に即応する社会的緊急性に応じた研究開発実施のため、ワクチン・診断法・治療法開発に係る研究支援を行った。
<p>【2020年までの達成目標】</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>	<ul style="list-style-type: none"> ・第1世代ノロウイルスワクチンシーズに関する企業とのライセンス契約締結(企業導出)が完了。次世代ノロウイルスワクチンシーズプラットフォームの技術の特許出願を行った。 ・経鼻インフルエンザワクチンの企業治験(第III相)を完了、導出先企業が製造販売承認取得に向け準備中。
<p>【2030年までの達成目標】</p> <p>・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)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・エボラウイルスワクチンの非臨床試験を完了し、第I相臨床試験を開始。 ・ジカウイルスワクチンの第I相企業治験を実施。 ・多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの医師主導治験を開始。 ・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)を完了し、III相試験準備中。
<p>【2030年までの達成目標】</p> <p>・新たな抗菌薬・抗ウイルス薬等の開発</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Dengueウイルスに阻害効果を示す化合物のスクリーニングにてヒット化合物を選抜し合成展開と活性評価実施し、更に新たなライブラリーでの活性評価実施。 ・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(日本及び国際)。 ・イソニアジド耐性菌検出用キットの評価試験完了。今後リファンピシン検査用キットの評価試験を経て、現場実装の準備中。

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

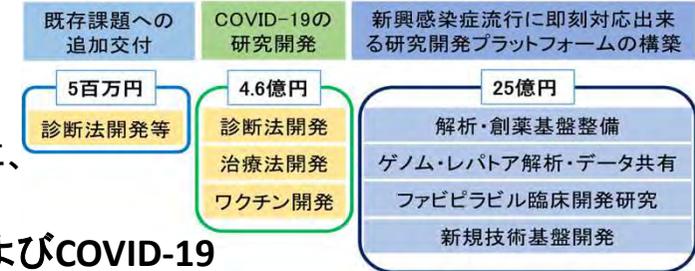
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

令和元年度評価

期間実績評価

①-1 社会的緊急性に応じた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)対策に資する機動的な研究開発支援

(令和元年度実績) COVID-19に関して、速やかな研究開発が必要な状況にある社会的緊急性に鑑み、政府全体の取組の一部として、健康・医療戦略室及び厚生労働省と調整し、診断法開発、治療法開発、ワクチン開発について研究開発課題の支援を行った。また、その後の同感染症流行状況及び研究開発進捗と課題などを考慮し、同感染症流行に即応する研究開発を進めるとともに、新たな感染症流行に即応出来る研究開発プラットフォーム構築支援を行った。



- GloPID-R総会開催・WHO/GLoPID-R COVID-19研究開発フォーラムへの招待およびCOVID-19対策研究データシェアリング声明への署名

GloPID-R2019年総会をホスト開催した積極的貢献を皮切りに、2020年2月にWHOとGloPID-Rの共催によるCOVID-19研究開発フォーラムに招待され、緊急対応についての意見交換、議論に参加した。また、COVID-19に関連する研究成果とデータを広く迅速に共有する声明に署名した。

- COVID-19迅速診断系の開発

COVID-19の研究開発支援により、LAMP法による新型コロナウイルス核酸検出キットが開発され保険適応された。ELISA法とイムノクロマト法を用いて、新型コロナウイルス患者血清中に含まれる抗ウイルス抗体(IgG)の検出に成功した。



いずれの方法でも新型コロナウイルス患者血清の抗体価の検出が可能

- COVID-19に対する臨床研究支援

COVID-19患者に対するファビピラビルおよびシクレソニドの臨床研究を機動的に支援した。

- COVID-19流行予測モデリング支援

「感染症対策に資する数理モデル研究の体制構築と実装」(北大・西浦教授)への支援によりCOVID-19流行予測を加速させた。

- J-GRIDベトナム拠点にて、ベトナム初の新型コロナウイルスの分離に成功。

アジア拠点と緊密に連携しCOVID-19に緊急かつ柔軟に対応。ベトナム拠点はNIHEと連携し武漢・帰国者検体から分離に成功、全ゲム解析実施。

- J-GRID中国拠点にて、ナファモスタット(急性膵炎存薬)を新型コロナウイルスの感染阻害剤として同定。

中国拠点では、J-GRIDで同定したナファモスタットについてCOVID-19の低濃度での膜融合阻害を見出し、近く臨床研究を開始予定。

- J-GRIDのアジア6研究拠点のネットワークを活用した新型コロナウイルス緊急研究を科研費にて助成。

- SARS、MERS対策研究成果の利活用

新興再興感染症制御プロジェクトにて行ってきたSARSおよびMERS対策研究のリソースの利活用により、COVID-19対策研究を加速させた。

- 新型コロナウイルスの研究情報の発信

AMEDのHPにCOVID-19対策研究に関する特設ページを作製し、日本語および英語による情報発信を積極的に行った。

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>



令和元年度評価

①-1 J-GRID ベトナム拠点にて、ベトナム初の新型コロナウイルスの分離に成功

- 2020年初にベトナム北部でCOVID-19疑い例の報告があり、J-GRID長崎大学のベトナム拠点がNIHE（国立衛生疫学研究所）の依頼により、診断用リアルタイムRT-PCR法を導入した。その後、ベトナム政府の検疫対応により、中国武漢市から帰国したベトナム人の一次感染者6名と二次感染者6名を確認。NIHEとベトナム拠点が連携して臨床検体をBSL3実験室（JICA無償援助）にて解析した結果、ベトナム初のウイルス分離に成功。さらにWHO依頼により同大熱帯医学研究所にて陽性確認試験を実施した。
- 今後は、分離されたウイルス株やNGS解析で得られたウイルス遺伝子の情報を活用して、熱研において診断薬や治療薬の共同研究を行い、診断系の精度評価はベトナム拠点+NIHEに保管の血清を利用する等、研究の一層の推進が期待される。



①-2 万能インフルエンザワクチンへの応用に向けた様々なインフルエンザを防御する抗体誘導法の開発

- 現行のインフルエンザワクチンは、異なるインフルエンザ亜型への有効性が低く、季節性インフルエンザ、鳥インフルエンザ共に有効な、様々なA型インフルエンザ亜型を防御するヘマグルチニン抗体（交差防御抗体）を誘導しにくく、すべての亜型のインフルエンザウイルスに効果のある次世代ワクチンの開発が望まれている。本研究では、様々なインフルエンザウイルスを防御可能な抗体が隠れた抗原領域を認識することを発見し、この抗原領域を酸性処理により露出させた改変型抗原の作製に成功した。この改変型抗原をワクチンとしてマウスに接種すると、ヒト交差抗体が誘導され、その抗体が季節性・鳥インフルエンザを含む複数の亜型をカバーし感染を防御する事を確認した。様々なインフルエンザ亜型に有効な万能インフルエンザワクチンの開発につながると期待される。（Nature Communications, August 28, 2019. DOI 10.1038/s41467-019-11821-6）

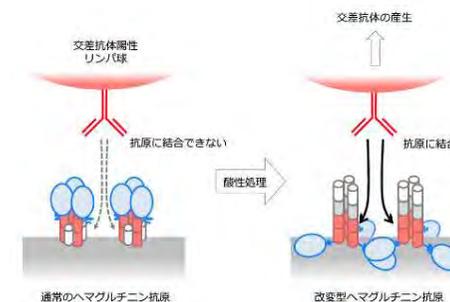


図 ヘマグルチニン抗原に酸性処理を行うと改変型に構造変化し、通常隠れている交差防御抗体の抗原領域が露出

①-3 気道上皮組織でインフルエンザウイルスを感知する病原体センサータンパク質の発見

- 気道上皮細胞へのウイルス感染を特異的に認識する分子メカニズムは不明であったが、病原体センサー分子として、MxAがウイルスタンパク質を認識して、炎症性サイトカイン（IL-1 β ）の酸性を制御し、感染早期での生体防御応答を引き起こすことを明らかにした。ヒトへ感染する能力を持った新型インフルエンザウイルスは、MxAに対する耐性変異を獲得しており、新型インフルエンザウイルスの出現メカニズムの解明が期待される。（Science Immunology, October 25, 2019. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau4643）

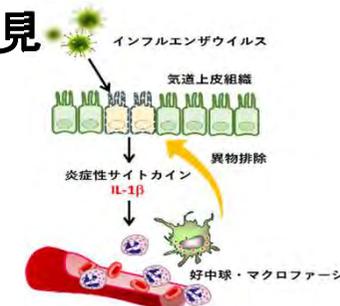


図 ウイルス感染による炎症応答

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>



令和元年度評価

①-4 エボラ出血熱に対する次世代ワクチンの開発 第I相臨床試験実施

- エボラウイルスの増殖にとって必須のウイルス蛋白質VP30をコードする遺伝子を欠損させた変異エボラウイルス(エボラΔVP30ウイルス)を作製. エボラΔVP30ウイルスは、通常の細胞では増殖せず、VP30蛋白質を発現する人工細胞でしか増殖できないため、高い安全性が期待できる. さらにエボラウイルスのほぼ全てのウイルス蛋白質を有するため、ワクチンとして高い有効性が期待できる. 安全性をさらに高めるため、本ウイルスを不活化させ、不活化後に不活化剤を除去し、完全に感染力を失ったものをワクチンiEvac-ZとしてGMP準拠製剤として製造. エボラワクチンとして第I相臨床試験をFirst in Humanにて実施。(令和元年12月5日プレスリリース)

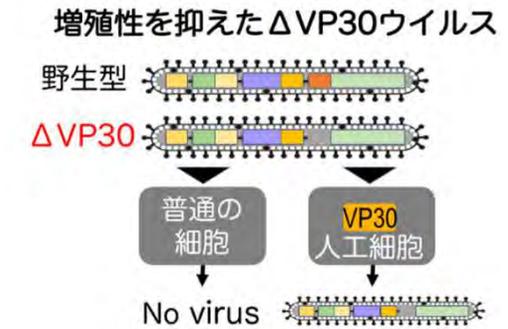


図 エボラウイルス遺伝子がコードする転写活性化因子VP30は、エボラウイルスの増殖に必須の蛋白質。エボラΔVP30ウイルスは、VP30をコードする遺伝子を欠損させ、人工的に作製した遺伝子組換えウイルス。普通の細胞では増えず、VP30を発現する人工細胞でのみ増殖可能。

①-5 ウエストナイルウイルスの病態発症機構を発見

- 重篤なウイルス性脳炎を引き起こすウエストナイルウイルスはカプシドタンパク質によりオートファジーを抑制し、このことによるタンパク質の凝集体の蓄積が、中枢神経症状の発症に関与することが示された。ウエストナイルウイルスの感染で起こるオートファジーの抑制機構が完全に明らかになることにより、ウイルス性疾患だけでなく、オートファジーの異常が関与する様々な疾患の病態の解明及び治療法の開発の契機になることが期待される。(PLOS Pathogens, January 24, 2020. DOI 10.1371/journal.ppat.1008238)

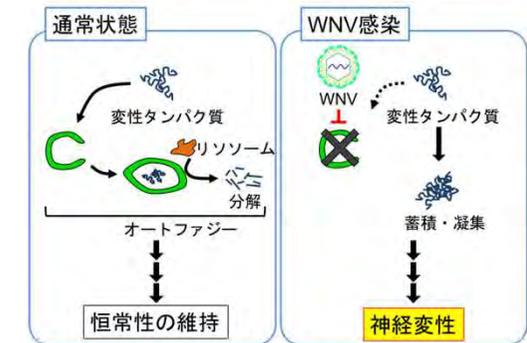


図 オートファジーの抑制によるWNVの病態形成モデル

①-6 インドネシアに流行するHIV-1(エイズウイルス) サブタイプB亜種の侵入経路を推定

- インドネシアには3つのHIV-1サブタイプB亜種(HIV-1B)の系統群※3が存在すること、国内で独自に進化したと考えられるインドネシア系統群に加えて、中国系統群と米国系統群が存在することを明らかにした。
- インドネシアで流行するHIV-1Bは、近隣国タイやヨーロッパ諸国、米国から1970-80年代に侵入したことが推測された。また、その一部は近隣アジア諸国やヨーロッパ諸国に伝播していることが示唆された。(Scientific Reports volume 9, Article number: 13986 (2019))



世界的なHIV-1サブタイプB亜種(HIV-1B)の伝播推移

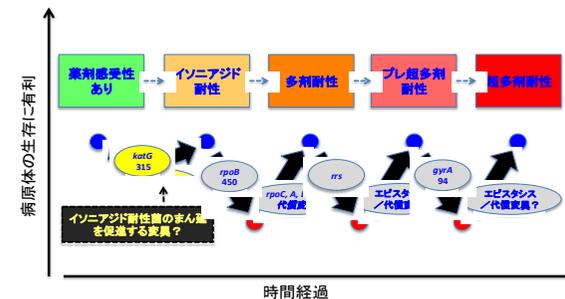
I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

令和元年度評価

①-7 ベトナムに広がる結核の特徴と危険因子をゲノムレベルで解明ー外国生まれ結核患者の増加を背景に

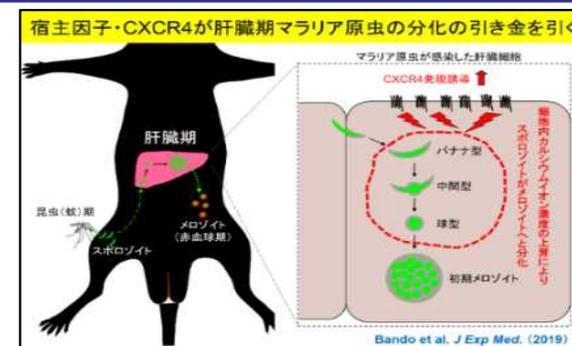
- 多剤耐性結核への移行段階として重要なイソニアジド耐性(katG-S315T)菌の広がりに関連する病原体因子を複数同定した。
- ベトナム、ハノイ市にまん延する第1、第2、第4系統の結核菌の特徴、特に第2系統である北京型株のまん延状況を明らかにした。
- 古典的結核菌型別法と全ゲノムシーケンスデータと直接比較して、ハノイ市に広がる結核の過去、現在の姿を明らかにした。(Scientific Reports volume 9, Article number: 15354 (2019))



Müller Bら. Trends Genet. 2013を改変

①-8 マラリア原虫の増殖に関わる宿主因子の解明

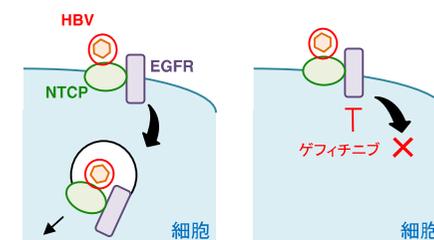
マラリア原虫は、蚊を媒介して宿主に侵入し、肝臓を経て赤血球に感染、増殖することでマラリアを引き起こすことが知られているが、肝臓で起きる原虫の分化メカニズムは不明である。本研究では、その解明に取組み、肝細胞では宿主因子のCXCR4依存的にマラリア原虫の形態変化が起きることを見出した。さらに、この形態変化がCXCR4の発現増強による細胞内カルシウムイオン濃度の上昇によって誘導されることを明らかにした。(Journal of Experimental Medicine, 令和元年8月5日付)。



Bando et al. J Exp Med. (2019)

①-9 B型肝炎ウイルスの細胞内侵入経路の解明

B型肝炎ウイルス(HBV)は、肝細胞表面に存在するナトリウムタウロコール酸共輸送体(NTCP)に結合することで標的肝細胞に吸着、細胞内に侵入することで感染を成立させるが、この侵入メカニズムは不明である。本研究では、独自のHBV感染実験系を用いて、上皮成長因子受容体(EGFR)がHBVの細胞内侵入を媒介することを明らかにした。Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS), 令和元年4月23日付)



HBV細胞内侵入モデル図(左絵)とその阻害方法(右絵)。HBVは受容体NTCPと結合した後、受容体共役因子EGFRと共に細胞内へ侵入する。

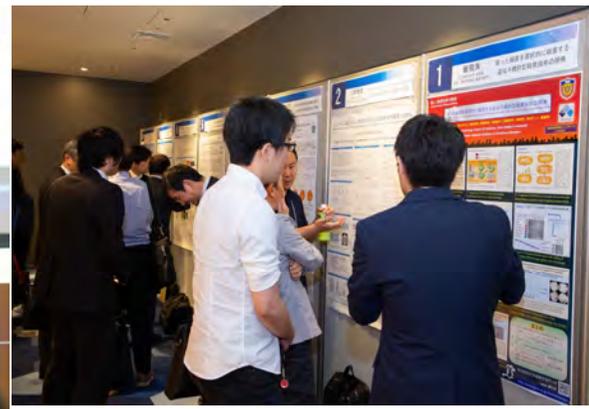
I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

令和元年度評価

②-3、③-4 AMRシンポジウム開催による情報共有および意見交換

- 今般、薬剤耐性(AMR)は依然として世界中の大きな問題となっていることから、薬剤耐性問題の克服に向けて、国、医療者、患者等様々なプレイヤーが本課題に真剣に取り組を進めることに向けて、第2回目AMRシンポジウムを開催した。今回は、英米両政府から専門家を招きAMR創薬に係るPush/Pull Incentiveなどについての情報提供を受けると共に、前回同様アカデミアや企業等の研究者間の情報共有、さらには産学連携の機会促進を図り、関連団体や研究機関から講演者を招き、意見交換を行った。



③-5 J-GRID「アジア・アフリカ リサーチフォーラム2019」にて9拠点から研究成果発表・意見交換

- J-GRIDのアジア・アフリカ9拠点及び国内から200名以上の研究者が北海道大学に集まり(約1/3が海外から参加)、2日間、ノロウイルスやコレラ菌の不顕性感染発見、デング熱迅速診断キット開発、多剤耐性結核治療薬候補など最先端の研究成果の発表(口頭40件・ポスター97件)と意見交換を行った。新たな視点の示唆や拠点間の人脈形成を通じて、グローバルな研究ネットワーク形成を探る有意義な機会となり、令和2年度新規事業の海外拠点研究や海外拠点活用研究へのステップアップが期待される。



I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

期間実績評価

①-1 ノロウイルスワクチンシーズの企業導出

- 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。

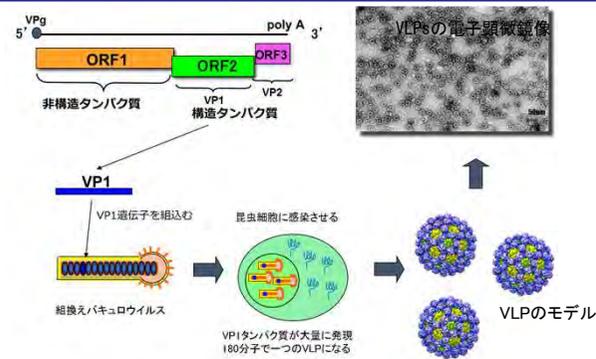
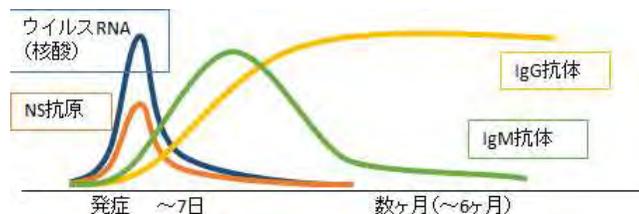


図. ワクチンシーズVLP作製方法

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)

①-4 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

- 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。
- 企業治験の第 I / II 相臨床試験は完了し、現在免疫原性試験を継続中。今後はPMDAと第 III 相試験の協議予定で、研究計画は大幅に進捗した。



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>

期間実績評価

①-5 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

- 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)。
- 令和元年11月にFirst In Humanにて第I相医師主導治験を開始。

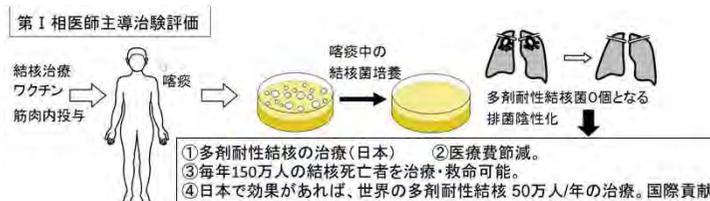


図: 期待される効果と第I相医師主導治験評価

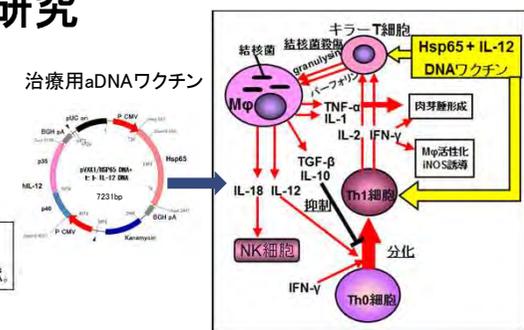
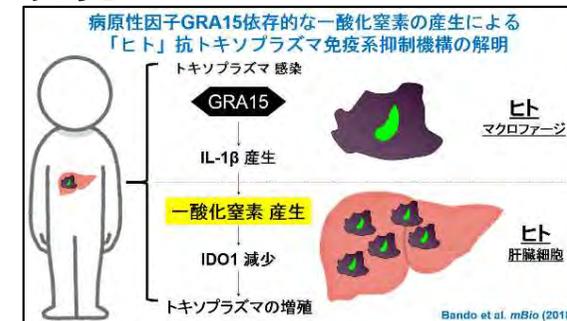


図: ワクチンの薬理効果メカニズム

①-7 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

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)。



①-7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)

