

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

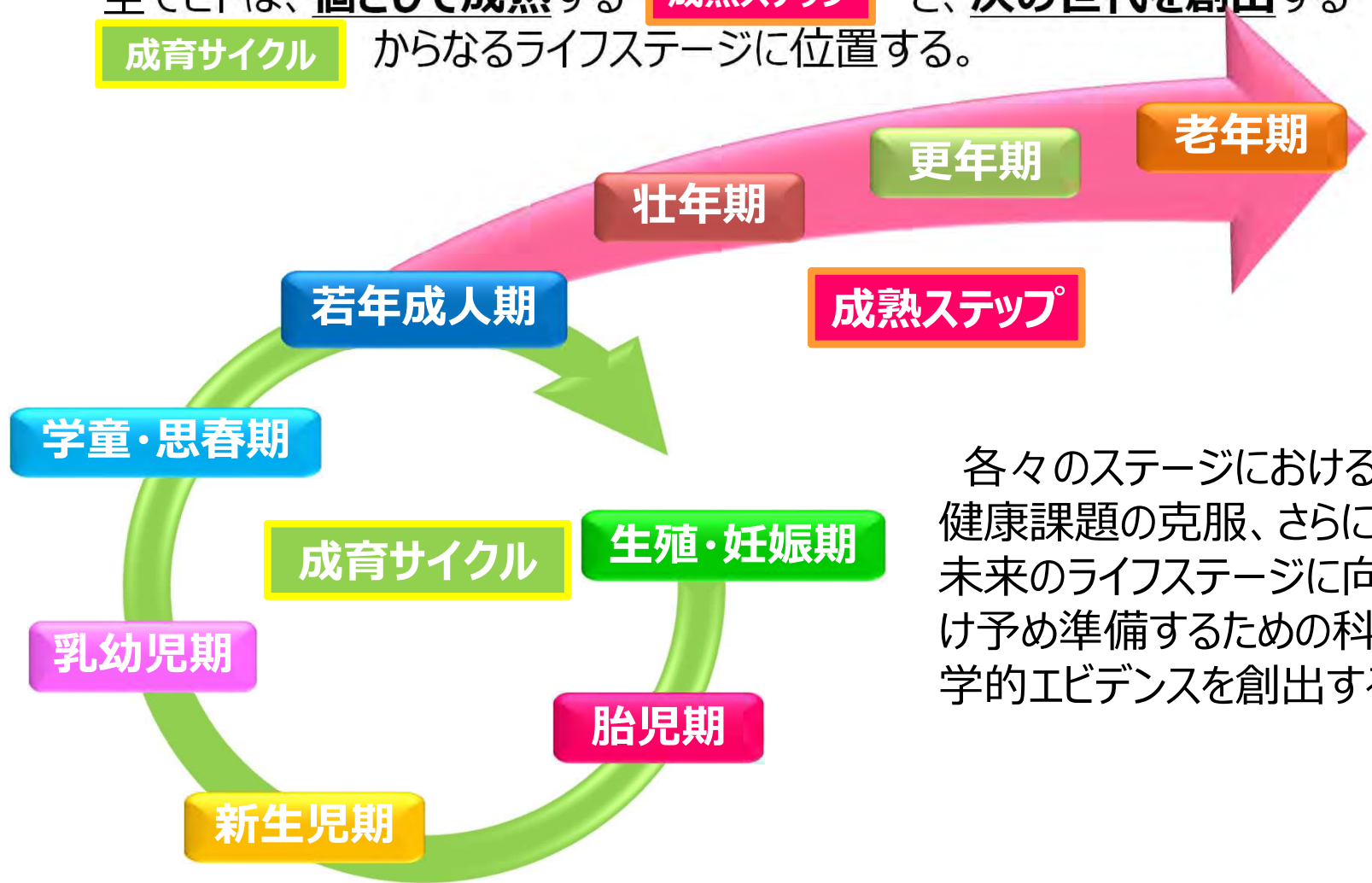
⑩ 健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

期間実績評価

③ 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY ライフコースアプローチ構想

Everyone goes through differential life stages

全てヒトは、**個として成熟**する **成熟ステップ** と、**次の世代を創出**する **成育サイクル** からなるライフステージに位置する。



各々のステージにおける健康課題の克服、さらには未来のライフステージに向け予め準備するための科学的エビデンスを創出する。

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

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

期間実績評価

③成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY



調整費の骨太の取組の一つとして「子どもの健全な成育と疾患克服に資する研究」を立案し、当該事業のみならず、障害者対策総合研究開発事業、東北メディカルメガバンク計画、ゲノム創薬推進研究事業、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、周産期・子ども領域に関連する研究事業の有機的な連携や効果的な事業推進を行った。

平成30年8月2日 AMEDのHPIに掲載

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

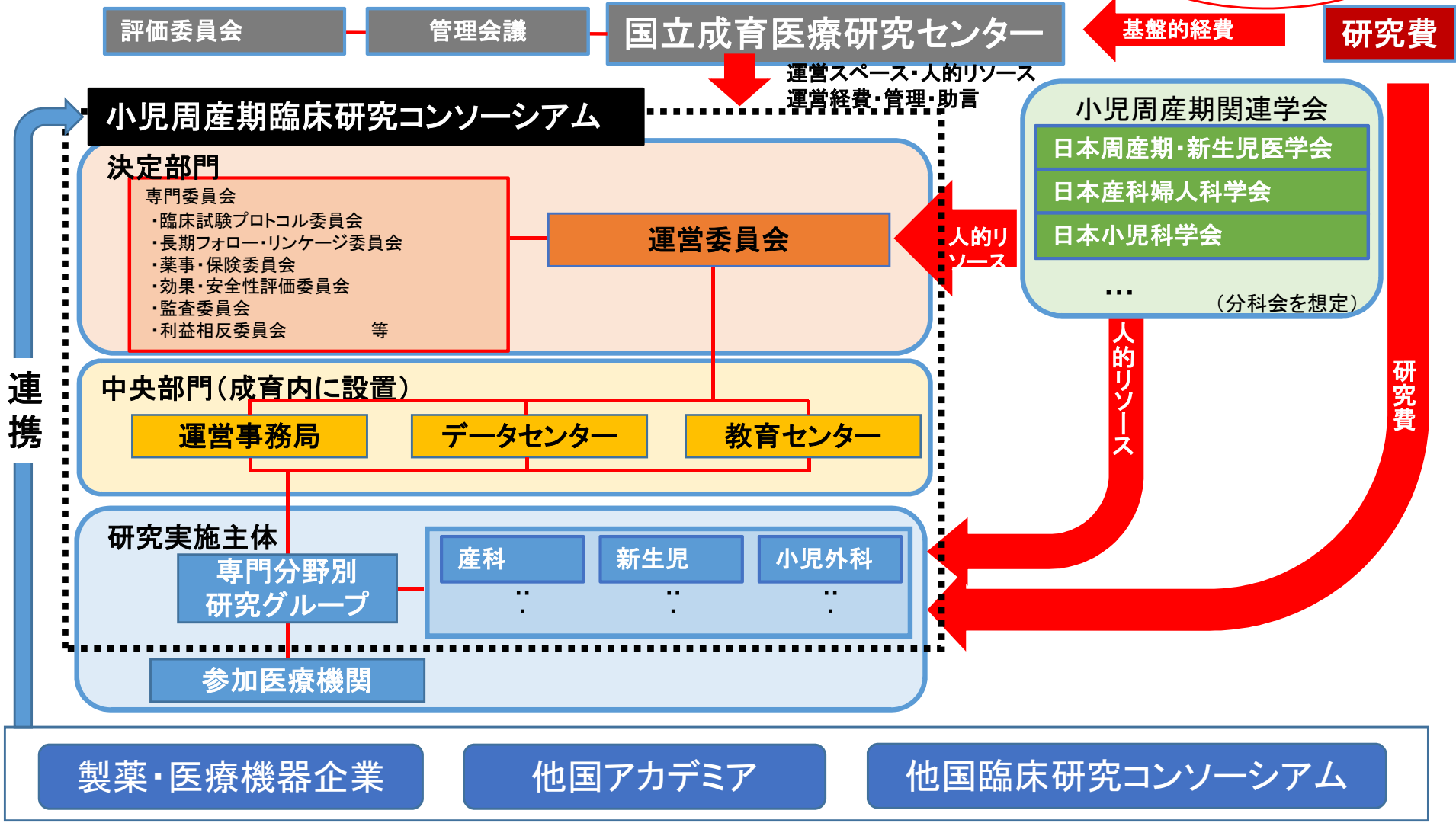
⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

期間実績評価

③成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY

小児周産期臨床研究コンソーシアムのスタートアップ支援

2018年春の調整費で一部を加速



俯瞰図① 「異分野融合による母児相互シグナリングシステムの解明」

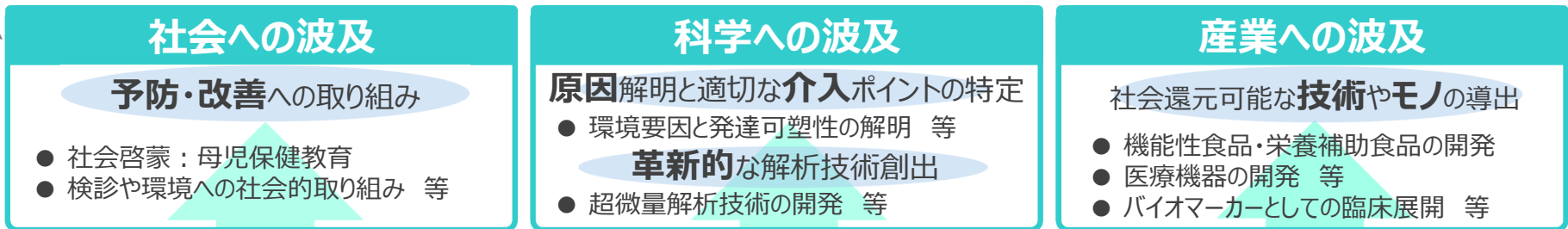
これまでの研究や技術開発等（分野俯瞰図）

期間実績評価

【将来の社会像】 Well-beingの促進：将来を担う次世代への貢献

フェーズ

応用
臨床・発展



母児の連関を示す生体制御機構の解明や各種解析基盤技術の革新

FY19-27：本戦略目標

異分野融合による母児相互シグナリングシステムの解明

統合的に事象を捉え、事象の解決と
新たな技術革新を目指す

特に環境にも影響される
高次のゲノム機能構造単位の理解と制御の重要性

多くの外的要因が事象の解決を困難に
栄養状態 ストレス 感染 等

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

臨床医学・疫学分野で認められる事象

「母」と「児」における日本特有の環境変化

- ・少子化 + 晩婚化
 - ・低出生体重児の増加
 - ・発達障害の増加
- 生まれつき高い疾患発症リスクを負担している可能性



DOHaD学説
(Developmental Origins of Health and Disease)

諸分野での基盤解析の発展

事象解明のために既存分野を超えて「多次元」で捉える基盤技術



基礎
原理解明
事象

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

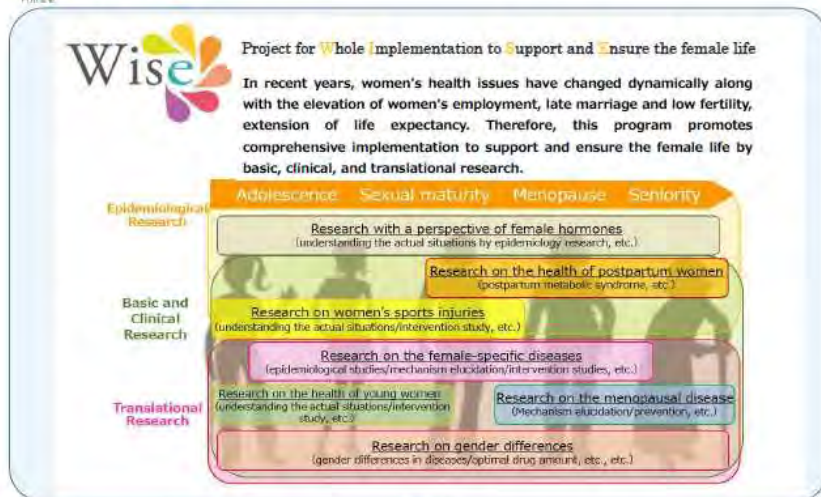
⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

期間実績評価

③女性の健康の包括的支援実用化研究事業-Wise

●JSTのジェンダーサミットにポスター参加

Japan Agency for Medical Research and Development



●新生児サイトメガロウイルス診断法の開発

尿中のCMV検出による先天性感染の確定診断を目的とした新規の核酸検査技術の臨床開発を実施し、平成29年6月に製造承認を得、平成30年1月、体外診断薬としての承認、および保険適応の承認を受けた。この検査法により、診断が困難であった感染児の早期発見が可能となった。

平成28年6月 製造承認 平成29年1月 薬事承認

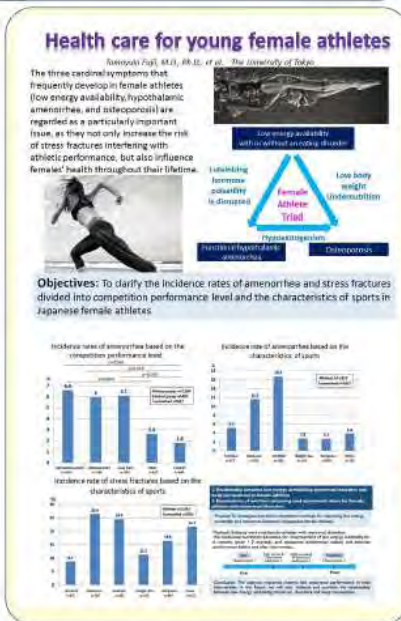
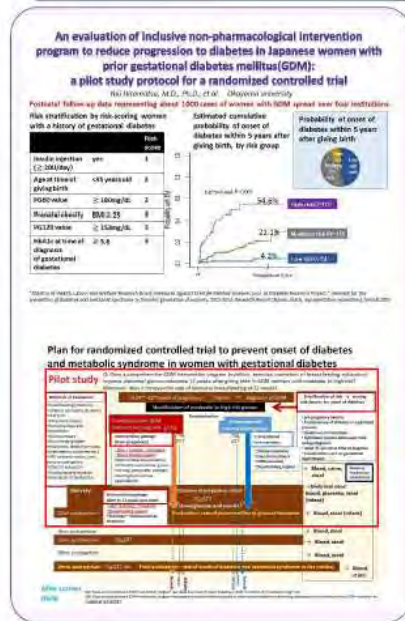
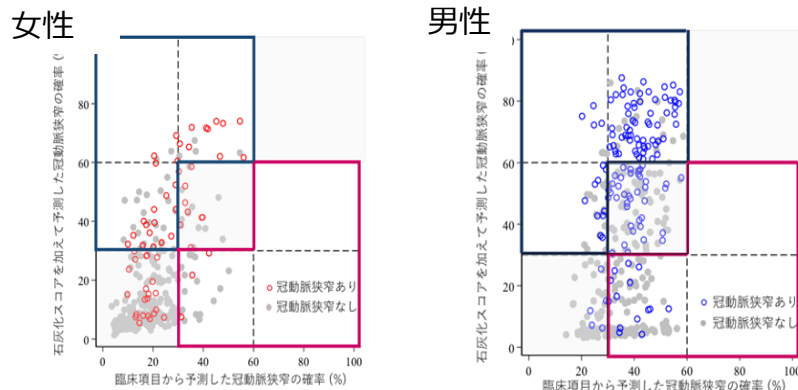
●冠動脈疾患が疑われる場合のCT検査の意義には性差を認める

—なでしこ研究—

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

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

冠動脈狭窄予測能の性差



I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

期間実績評価

④老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

技術支援・解析支援体制の構築(研究推進・支援拠点)

老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 技術支援・解析支援体制

研究開発拠点

老化機構・制御研究拠点

個体・臓器老化研究拠点

H29年度 解析支援実績 (19件)



H30年度 解析支援実績 (48件)

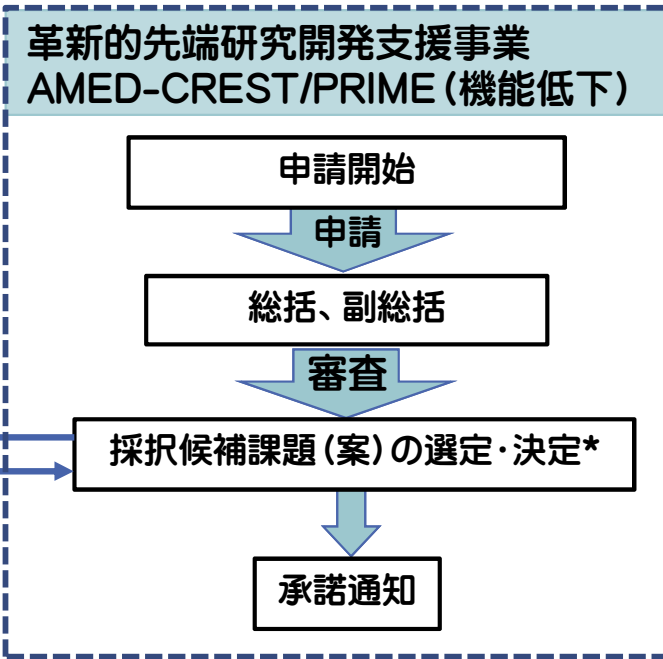


R01年度 解析支援実績 (64件)

申請 (ホームページ)
事務局: 研究推進・支援拠点

審査委員会

審査委員長: 技術支援統括、
審査員: PS、担当PO、拠点長



研究推進・支援拠点

- (1) 加齢マウス供給申請支援
- (2) 寿命解析支援
- (3) 病理・病態解析支援
- (4) 老化指標解析支援
- (5) メタボローム解析支援
- (6) 微細形態解析・イメージング解析支援
- (7) ゲノム編集支援
- (8) 生物情報解析・ビッグデータ支援

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老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

- ・肝臓の再生を促す仕組みを解明
(「**個体・臓器老化研究拠点**」 研究開発代表者:片桐 秀樹・東北大学大学院医学系研究科)
- ・皮膚の若さの維持と老化のメカニズムを解明
(「**個体・臓器老化研究拠点**」 研究開発分担者:西村 栄美・大阪大学微生物病研究所)

期間実績評価

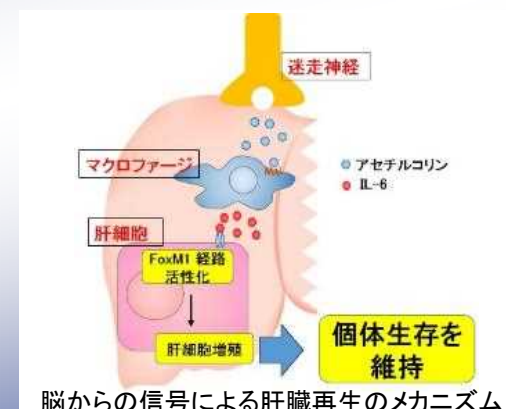
個体レベルでの老化進展に関わる臓器連関機構の解明とその制御

(2017年度～「**個体・臓器老化研究拠点**」)

【片桐 秀樹 採択時～現在:東北大学大学院医学系研究科 教授】

(成果の概要・インパクト)

- ・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メカニズムを解明。
- ・**自律神経の一種である迷走神経が肝臓内の免疫細胞(マクロファージ)を刺激し、肝臓再生を促進するメカニズムを解明。**
- ・**神経細胞を活性化することで重傷肝臓障害の生存率を回復させることに成功。**
- ・**肝臓再生の新たな仕組みの解明とともに、老化のメカニズムの解明につながる事が期待。**
- ・本成果は2018年12月に「Nature Communications」に掲載。



令和元年度評価

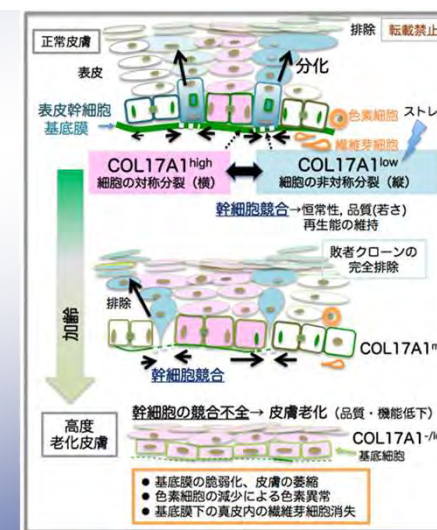
血管老化の分子機構の解明とその制御

(2017年度～「**個体・臓器老化研究拠点**」)

【西村 栄美 採択時～現在:東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授】

(成果の概要・インパクト)

- ・表皮幹細胞が隣接する幹細胞との間で細胞競合を行うことによって皮膚の質(若さ)と恒常性を維持していることを発見した。
- ・**加齢によって表皮幹細胞のXV II 型コラーゲン(COL17A1)を介した細胞競合が減弱すると皮膚の老化が起きることを明らかにした。**
- ・幹細胞競合の制御による**抗老化、再生、加齢関連疾患の予防や治療への道**が開かれました。
- ・本成果は2019年4月に「Nature」に掲載。



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

期間実績評価

④老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

- ・オートファジー制御による老化機構を解明
(「老化機構・制御研究拠点」 研究開発分担者: 吉森 保・大阪大学大学院医学系研究科)
- ・遺伝子のスイッチ役を「見える化」
(「老化研究推進・支援拠点」 研究開発分担者: 沖 真弥・九州大学大学院医学研究院)

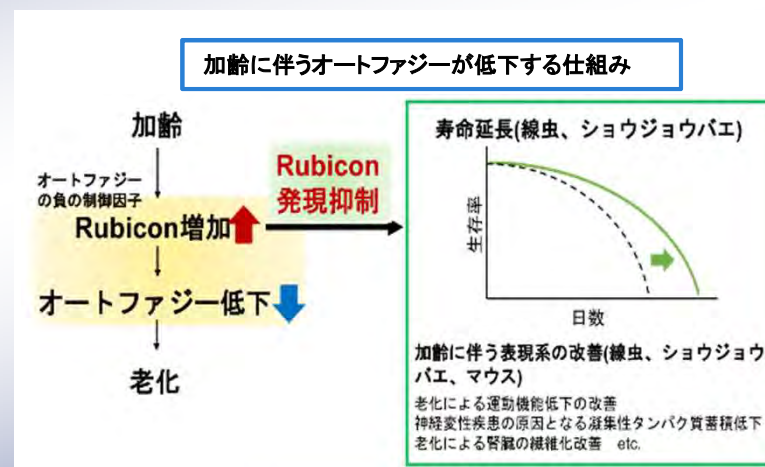
オートファジーによる寿命延長機構の解明

(2017年度～老化機構・制御研究拠点)

【吉森 保 採択時～現在:大阪大学大学院医学系研究科 教授】

(成果の概要・インパクト)

- ・加齢に伴いオートファジーが低下する現象のメカニズムを解明。
- ・オートファジーを抑制する因子であるルビコンが加齢に伴い、増加することを発見。
- ・ルビコンを抑制し、オートファジーを活発化させることで老化現象の改善や寿命が延伸することを見出し、神経変性疾患の原因となるタンパク質の蓄積や腎臓の繊維化が軽減する現象を発見。
- ・ルビコンの抑制機構の解明により寿命延伸や老化現象の改善のための創薬開発へ期待。
- ・本成果は2019年2月に「Nature Communications」に掲載。



ゲノム情報の機能的アノテーション

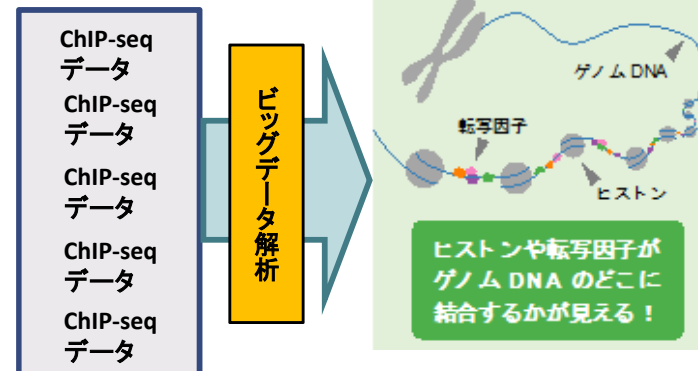
(2017年度～老化研究推進・支援拠点)

【沖 真弥 採択時～現在:九州大学大学院 医学研究院 助教】

(成果の概要・インパクト)

- ・世界中から報告された約10万件のChIP-seqビッグデータを全て収集し、スーパーコンピューターで統合解析し、「見える化」したWebサービスを開発。
- ・ヒストンや転写因子がゲノムDNAに結合する位置情報を全て可視化することに成功。
- ・組織や臓器を形成する司令塔となるタンパク質の探索に応用。
- ・ビッグデータを高次解析し、転写因子を予測することで再生医療への応用に期待。
- ・本成果は2018年11月に「EMBO Reports」に掲載。

約10万件の実験データ



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



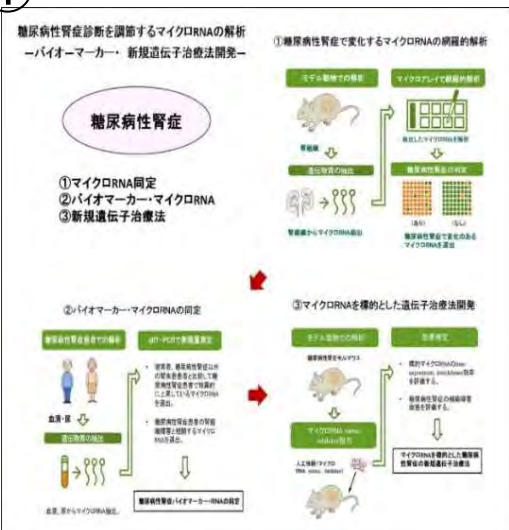
令和元年度評価

期間実績評価

糖尿病性腎症のバイオマーカー同定

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

①



②

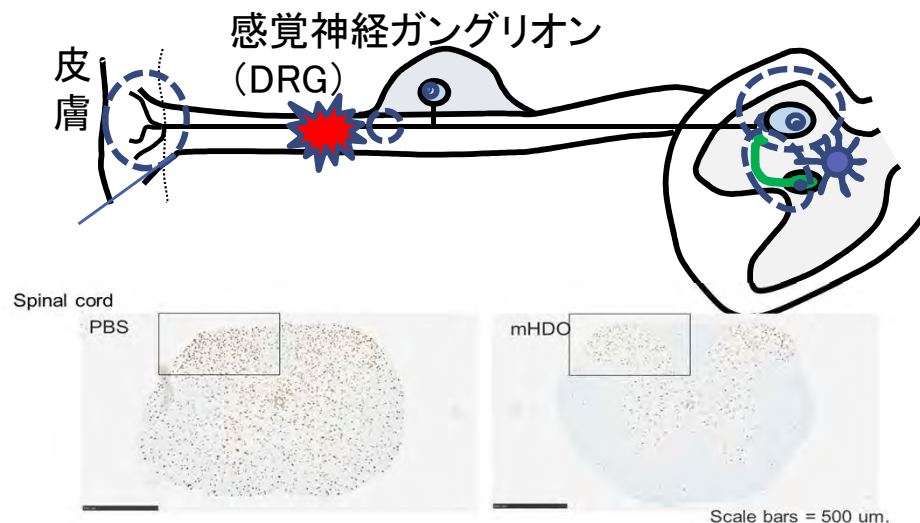
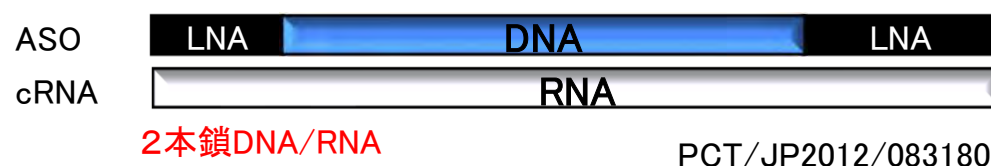


- ・「糖尿病性腎症を調節するマイクロRNAの解析—バイオマーカー・新規遺伝子治療法開発—」では糖尿病性腎症のバイオマーカーとなるマイクロRNAをH30年度に同定した。
- ・「エピゲノム情報を用いた糖尿病性腎症に対する新規診断・治療法の開発」では糖尿病性腎症による尿管管障害のバイオマーカーとなるDNAメチル化異常をH30年度に同定した。
- ・生活習慣病の発症・重症化を予測出来る数々のバイオマーカーを同定するとともに、新しい治療法の開発に繋がるシーズを同定した。

脳関門通過型核酸医薬の開発

慢性の痛み解明研究事業

脊髄・後根神経節疼痛遺伝子を標的としたDNA/RNAヘテロ核酸



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

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

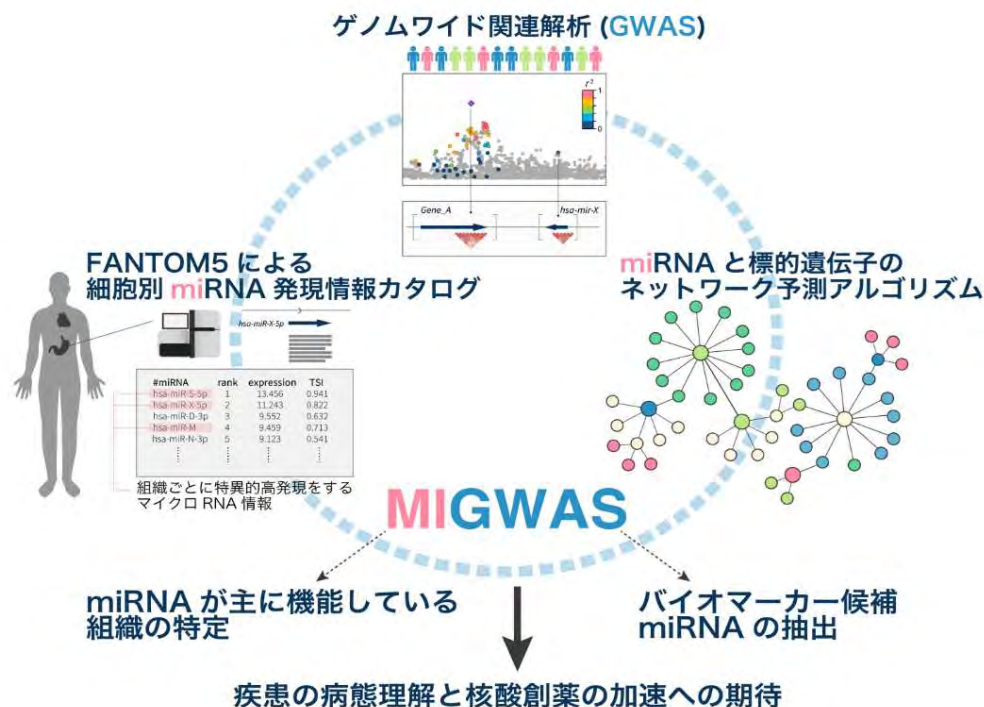


令和元年度評価

期間実績評価

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

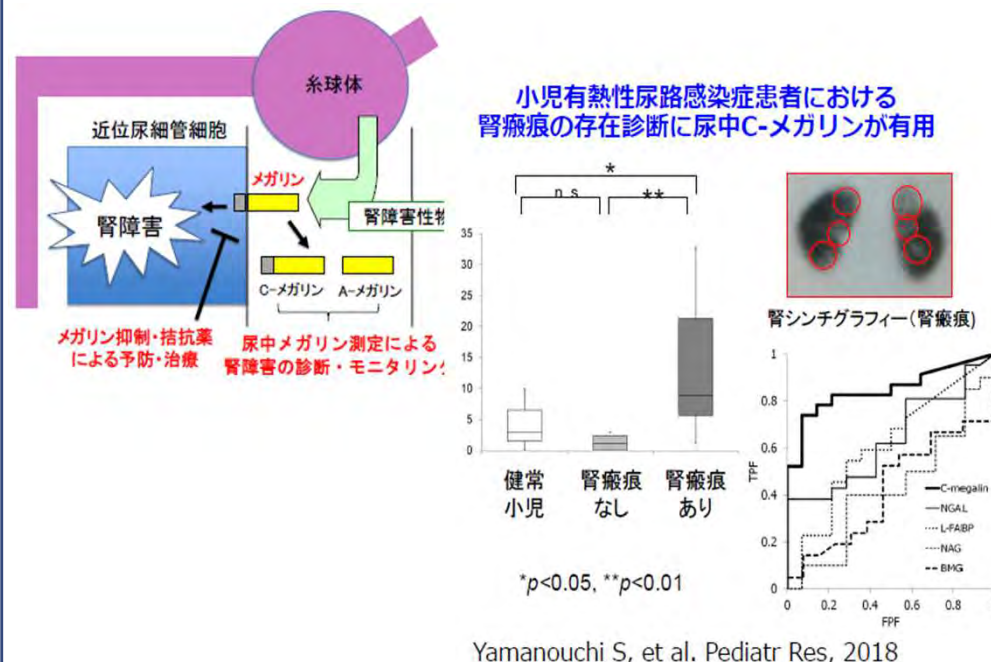
免疫アレルギー—実用化研究事業



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

腎障害の診断・モニタリングに用いるバイオマーカーの開発

腎疾患実用化研究事業



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

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

令和元年度評価

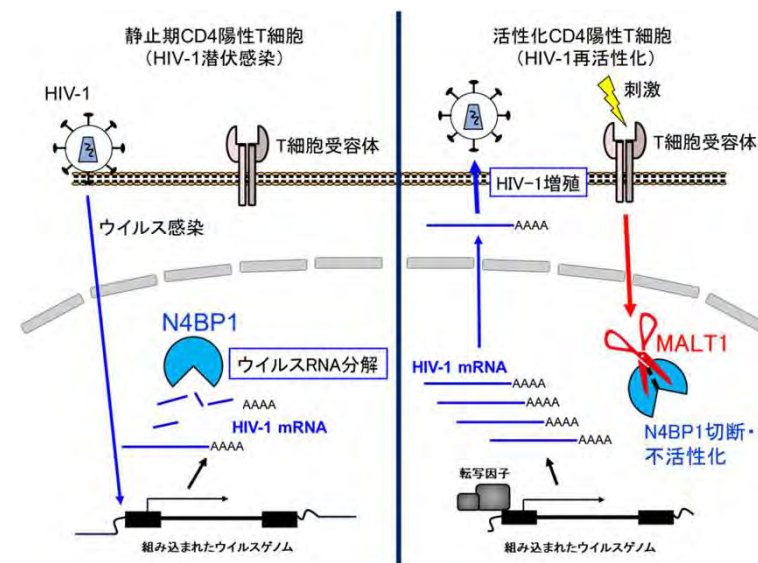
④エイズ及び肝炎対策に資する研究

<概要>

エイズ事業では、厚労科研と共同で行う成果報告会等を通じ、エイズ対策研究事業の適正かつ円滑な実施を図った。肝炎事業では、進捗管理や公募課題設定に資する情報を収集するため、キックオフミーティングと研究進捗ヒアリングを開催した。肝炎事業の新規公募では若手枠を設定し、国際レビューによる査読を実施した。また他部課との連携により、研究代表者からの知財相談や企業への導出に係る相談を積極的に受け、特許出願、企業とのマッチングなどのアドバイスを行った。

<エイズ対策に資する研究>主な研究開発成果

- MALT1により分解されない変異N4BP1は、HIV-1潜伏感染細胞のPMA刺激による再活性化を抑制することから、MALT1によるN4BP1分解は、HIV-1潜伏感染細胞の再活性化に寄与することを明らかにした。(図)
- HIV感染症の根治治療法として有望となりうるiPS細胞由来造血幹細胞移植療法およびリザーバー縮減療法を評価、解析するための新規HIV感染霊長類モデルを新たに作成した。
- 抗HIV薬の抗ウイルス効果、副作用の発現頻度、薬剤変更時における有害事象の発生リスク等、実臨床に必要なデータや知見の集積・解析を行い、安全な抗HIV療法の実施に必要な情報の提供を行った。



(図) N4BP1によるHIV-1mRNA分解とその制御メカニズム

<肝炎対策に資する研究>主な研究開発成果

- C型慢性肝炎に対するDAA治療成績を明らかにし、治療効果における宿主及びウイルス要因を明らかにした。難治例に対する有効な治療法探索に繋がるものと期待できる。
- HBV感染抑制リガンドの解析を行い、初感染時に関わる受容体共役因子EGFRなどの感染制御宿主因子や、新規創薬シーズが同定された。さらに、数理解析を利用して、cccDNA形成に至るHBV生活環経路の制御メカニズムを明らかにした。
- A型及びE型肝炎の大規模かつ網羅的な臨床データの収集とそれに基づく感染防止、病態解明、起因ウイルスの遺伝的多様性に関する分析を行い、感染実態・動向を明らかにした。

I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

期間実績評価

④エイズ及び肝炎対策に資する研究

<概要>

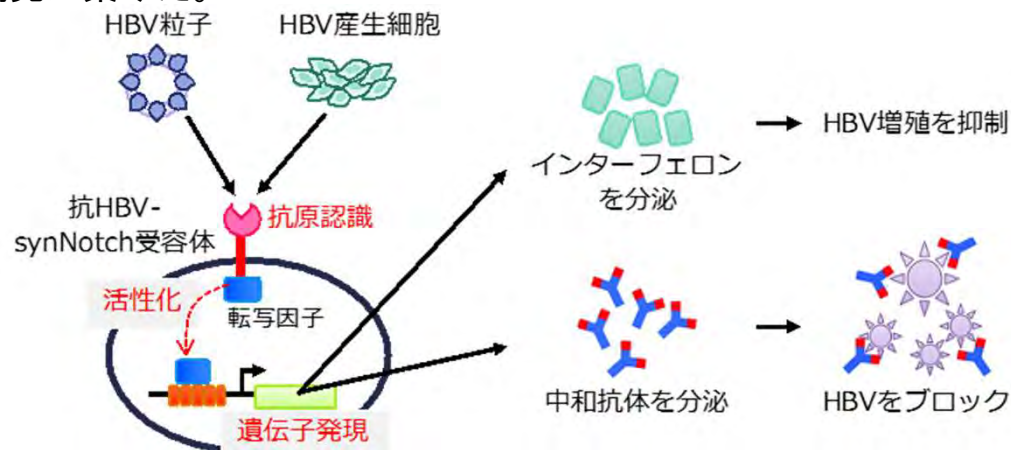
エイズ事業では、厚労科研と共同で行う成果報告会と、血友病の遺伝子治療に関する市民公開講座を開催した。肝炎事業では、進捗管理や公募課題設定に資する情報を収集するため、キックオフミーティングと研究進捗ヒアリングを開催した。班会議情報共有システムの改修を行い、PS/POのおこなう進捗管理の効率化や情報共有が円滑に行われるよう支援し、研究成果の創出につなげた。若手育成枠を設定し、エイズ・肝炎研究領域の人材育成を推進した。また、他部課との連携により、特許の出願支援や企業導出支援、他事業への橋渡し支援をおこなった。

<エイズ対策に資する研究>主な研究開発成果

- in vitroでLRAと既存の抗HIV薬の併用薬剤効果を評価できる系の樹立に成功した。本評価系は既存の抗HIV薬にLRAを併用することでウイルスの産生が抑制されるだけでなく、HIV潜伏感染細胞が効率的に除去されている過程を評価することができ、本評価系を用いて、複数のLRA活性を有する化合物の同定に成功した。
- ヒトのPIMキナーゼによってHIV-2タンパク質Vpxがリン酸化されることを発見した。また、PIM阻害剤によりHIV-2のリン酸化が抑制され、HIV-2の増殖が抑制されることを明らかにした。
- CRISPR/Cas9とアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、生後の血友病Bマウス(第IX因子欠損)の異常遺伝子の修復に成功。成果をCiCLE事業に橋渡しし、血友病Bに対する遺伝子治療用製品の研究開発に繋げた。

<肝炎対策に資する研究>主な研究開発成果

- 合成Notch受容体の細胞内・外のドメインのカスタマイズにより、B型肝炎ウイルス(HBV)の表面抗原を検知して特異的に免疫応答を活性化できる、人工免疫細胞の樹立に成功した。(図)
- B型肝炎ウイルスの宿主細胞表面から細胞内部への侵入開始にはEGFRが重要な役割を果たすことが明らかになった。
- 抗ウイルス療法によりHCVが排除された患者の血液検体・臨床情報をゲノムワイド関連解析法を用いて解析した結果、TLL1遺伝子内に存在する一塩基多型(SNP)が肝発癌に強く関連することを見出した。



(図) 合成Notch(synNotch)受容体を用いたB型肝炎ウイルス(HBV)に対する人工免疫細胞(黒丸)とその機能