

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉

令和元年度評価

期間実績評価

② がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 基礎研究から実用化まで一貫してつなぐマネジメント

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトでは次世代がん事業と革新がん事業にそれぞれサポート機関を設置し、PD/PS/POの指示の下、各事業の研究開発課題の進捗管理を補助し、開発方針等について適切な助言や支援を行う体制を構築している(右図)。基礎研究から実用化まで一元的なマネジメントの実現に向けて、両サポート機関が、研究倫理研修会の合同開催や、市民向け成果報告会およびPD/PS/PO会議での活動報告などを通じて、互いに連携を強化した。

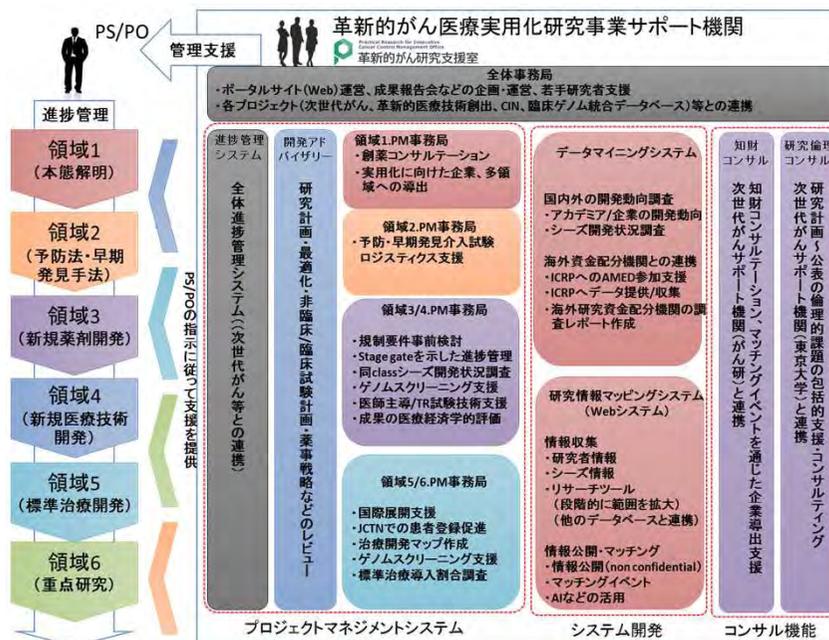
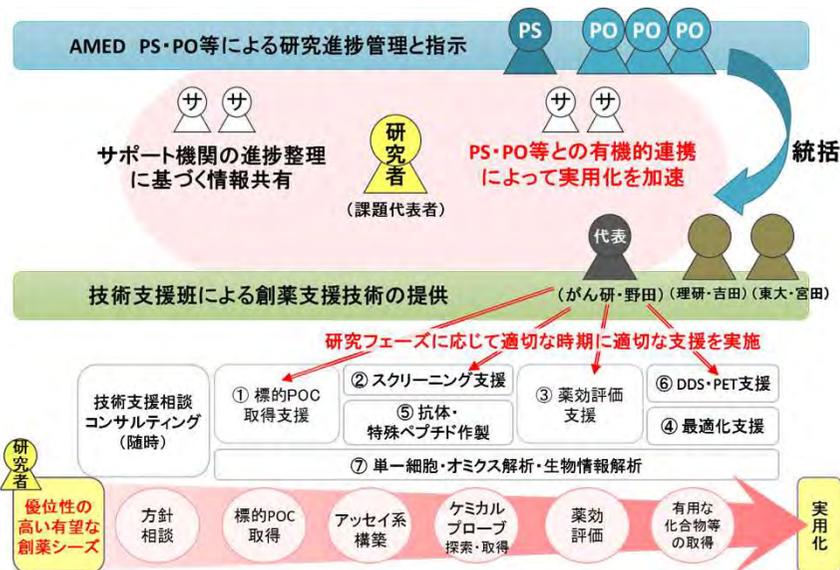


■ 次世代がん事業サポート機関の機能

研究進捗の管理・技術支援班とのマッチング(下図)、ゲノム解析データの管理、知財コンサルテーション、研究倫理コンサルテーション等

■ 革新がん事業サポート機関の機能

プロジェクトマネジメント、データマイニング、研究情報マッピング、知財コンサルテーション、研究倫理コンサルテーション等(下図)



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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



令和元年度評価

期間実績評価

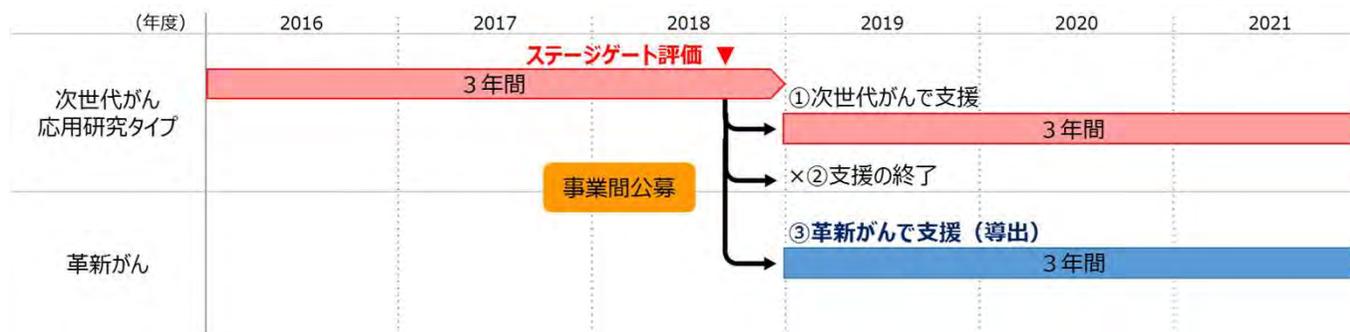
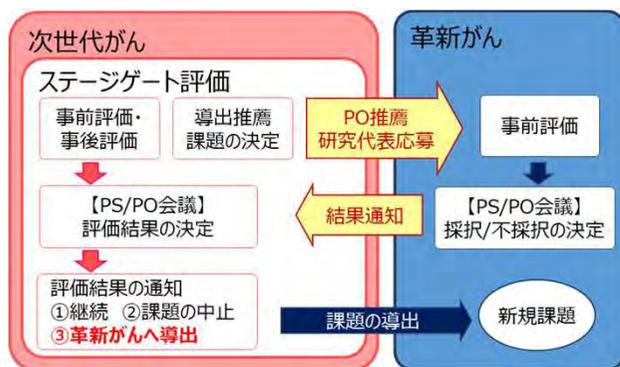
② がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-2 事業内・事業間のシームレスな研究支援により有望な研究成果の実用化を加速

次世代がん事業では、平成30年度に標的探索研究タイプの特に進捗の優れた課題に対してステージアップ評価を実施。PS/POより推薦された課題を評価委員会で審査し、11課題が応用研究タイプに移行。さらに、令和2年度一次公募では、応用研究の公募枠を新たに設定し、標的探索研究の有望な研究課題の応用研究へのステージアップを可能とすることで、優れた研究成果を次のステージへ移行させる仕組みを継続して確保。

また、応用研究タイプについては、平成30年度にステージゲート評価を実施、進捗の優れた58課題を次のステージへ進めた。そのうち3課題については、次世代がん事業のPO推薦を受け、評価委員会の承認を得た上で、革新がん事業の評価委員会で審査、PS/PO会議を経て令和元年度から革新がん事業に移行して研究を開始し、AMEDのマネジメントによって各省の枠を超えたスムーズな課題移行を実現(下図)。

革新がん事業では、きめ細やかな研究進捗管理に基づき最大2年間研究を継続できる研究期間延長制度を令和元年度から新たに設定し、令和元年度終了予定の122課題のうち8課題に適用して、シームレスな研究支援によって研究成果を次のステージにスムーズにつなげることを可能とし、実用化に向けた研究成果の最大化を図った。



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

⑥疾患に対応した研究<がん>

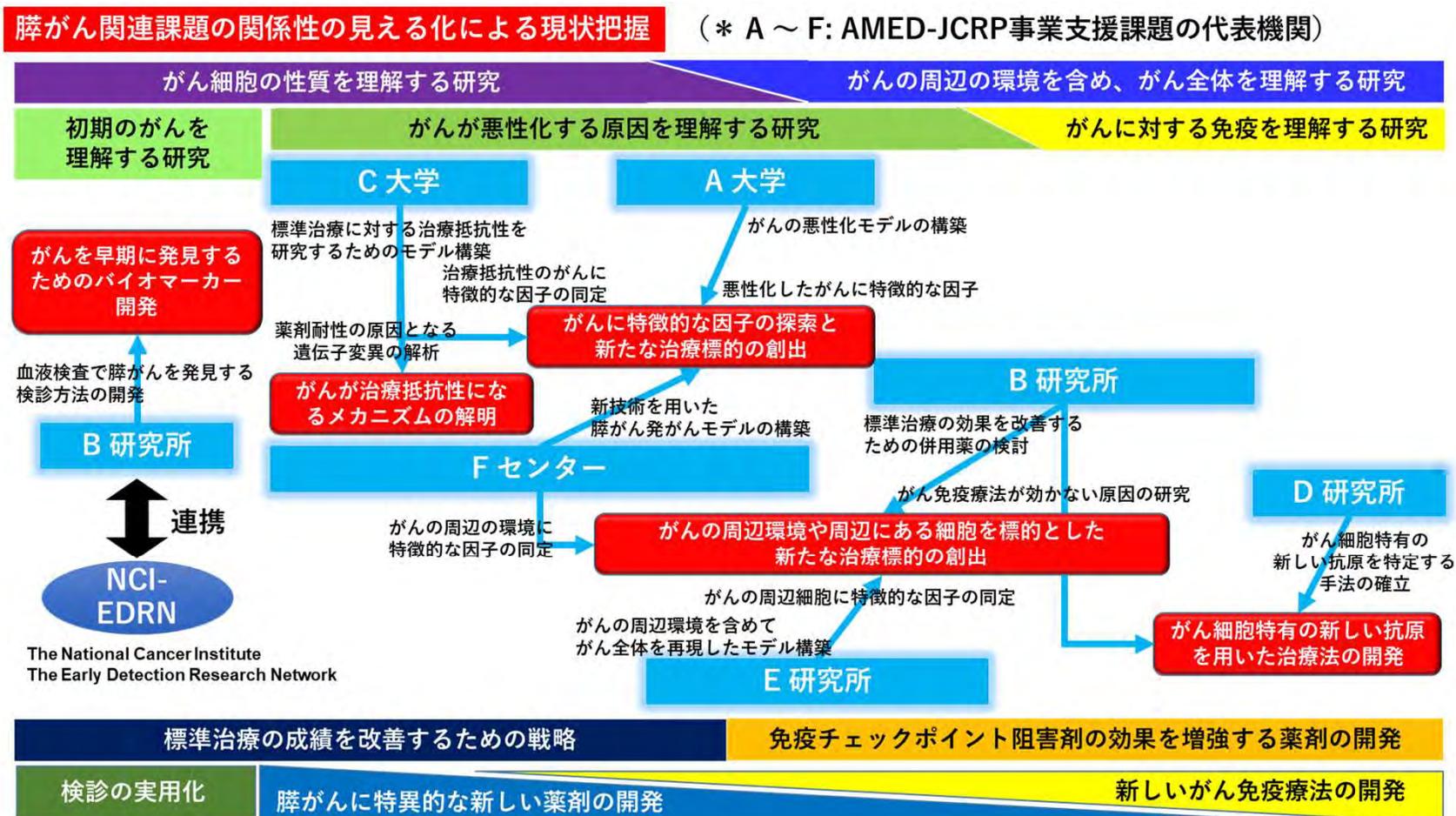


令和元年度評価

② がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-3 膵がん研究の横断的な議論の場の設置に向けた検討

難治性がん研究を加速するためのモデルケースとして、次世代がん事業と革新的がん事業のサポート機関が協力して、両事業で支援している膵がん関連課題の相互関係を分析した俯瞰図を作成した(下図)。それにより全体像を把握した上で、PD/PS/PO会議において、今後の効果的な支援や連携に向けた検討を行い、事業の枠を超えた横断的な議論の場の設置を進める方針を取り纏めた。



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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉

令和元年度評価

期間実績評価

② がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-3 がんゲノム医療の実用化に向けた機構内外の連携促進

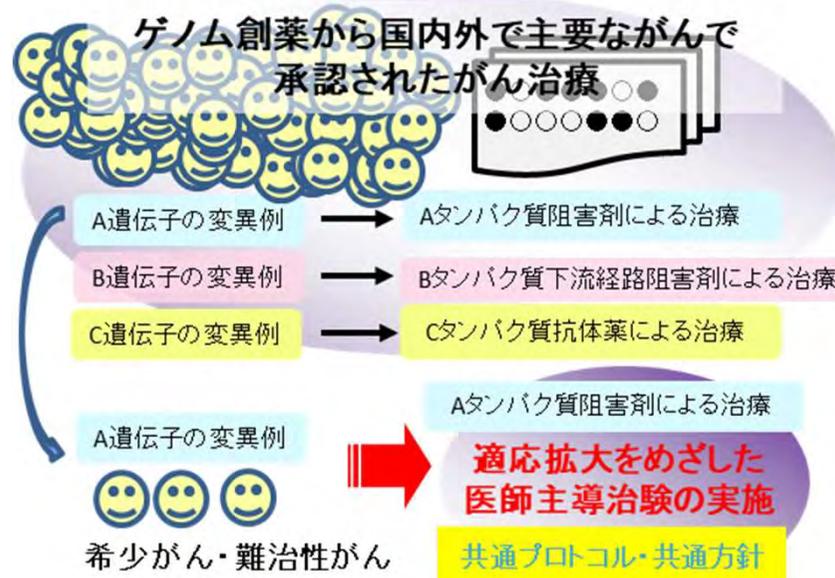
がんゲノム医療の実用化を後押しすべく、文科省、厚労省など関係各省や、AMEDの難病研究課、基盤研究事業部、臨床研究・治験基盤事業部など、機構内外を巻き込んだAMED省庁連絡会議の立ち上げと運用を、がん研究課が中心となって行い、がんゲノム医療実装に向けたタイムラインや課題の共有、役割分担の明確化などを行った。

また、平成29年度には、がんゲノム情報をもとに行う医師主導治験の共通プロトコル、共通方針の策定・整備を行う研究や、がんクリニカルシーケンスを運営、管理できるメディカルディレクター、クリニカルシーケンスチームの多職種専門家を育成する研究を推進した。

平成30年4月から、がんゲノム医療中核拠点病院において、がん関連遺伝子パネル検査が実施され、がんの治療方針決定に詳細なゲノム情報を活用できるようになったことを受け、平成30年度には、がん関連遺伝子パネル検査等による遺伝子検査結果に基づき投与患者を特定する新規抗悪性腫瘍薬の開発および既存抗悪性腫瘍薬の適応拡大等を目指した医師主導治験の公募を実施して4課題採択し、パネル検査結果に基づく治療選択肢の拡大を通じ個別化医療の実現に取り組んだ(右上図)。

②-4 企業向け研究課題紹介リーフレット集の配布による研究成果の企業導出の促進

アカデミアシーズへの企業関係者の理解促進を図ることで研究成果の企業導出を促進するため、次世代がん事業と革新がん事業の研究課題を紹介するリーフレット集を平成30年度と令和元年度に作成(右下図)、BioJapan2019展示ブース来訪者や製薬協や臨薬協等からの案内を通じた登録者など、数十社の企業関係者に配布。配布先への事後アンケートでは、企業関係者のニーズを把握するとともに、企業側の高い関心を確認することができた。また、企業側の要望に応じた研究者との個別面談サポートなど、提携を促す環境を提供するフォローアップも実施した。



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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



令和元年度評価

期間実績評価

③ 国際連携、異分野交流、人材育成

③-1 がん研究配分機関どうしの国際連携や国際がんゲノムコンソーシアムへの参画

ICRP (International Cancer Research Partnership) は、米国NCI (National Cancer Institute) 主導で2000年に設立された、各国のがん研究費配分機関の多国的協力組織である。ICRPが構築した世界最大規模のがん研究費配分データベースを活用し、がん研究分野の世界的動向をいち早く把握・俯瞰し、AMEDとして公募策定等の戦略立案に役立てるため、平成31年2月ICRPに正式メンバーとして加盟。令和元年度からは会員専用のホットライン等を通じて海外の加盟機関とリアルタイムの情報共有を開始した。

また、平成28年度以来、国際がんゲノムコンソーシアムICGC (International Cancer Genome Consortium) の年次総会に参加するとともに、平成29年度からは革新がん事業で支援する研究開発課題を通じてICGCの主要メンバーとして参画してきた。平成30年度より開始した次期プロジェクトICGC-ARGOについても、平成31年4月に参加を表明し、国際的に統一化されたフォーマットのもと、臨床情報の紐付いたがんゲノム情報の登録・共有を開始している。



③-1 がん早期診断バイオマーカー開発のための日米研究協力体制の構築

がん予防の観点から、がんの早期診断のためのバイオマーカー開発に係る研究成果について、日米両国の最新の知見や技術を共有することを目的として、計5回(米国2回、日本国内3回)の国際ワークショップをAMEDと米国NCIの共催で開催し、日米のシーズ交換やシーズ相互評価に向けた研究協力体制の構築について検討を進めた。令和2年1月には、日本国内で第7回のワークショップを開催し、これまで進めてきた協力の成果を踏まえて、今後の国際的な共同研究における課題の克服について、日米の研究者が意見交換を行った。



第3回ワークショップ
平成28年3月開催



第5回ワークショップ
平成30年3月開催



第7回ワークショップ
令和2年1月開催

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



令和元年度評価

期間実績評価

③ 国際連携、異分野交流、人材育成

③-2 若手研究者の登用、若手ワークショップの開催

次世代がん事業と革新がん事業で合わせて101名の若手研究者育成枠の採択を行うとともに、革新がん事業で若手リサーチレジデント83人を採用し、若手人材の登用を推進した。さらに、次世代がん事業、革新的がん事業の若手研究者を中心にAMEDがん若手研究者ワークショップを計5回開催。戦略的国際脳科学研究推進プログラム(第4回)や再生医療実現拠点ネットワークプログラム(第5回)も加え、のべ166名の若手研究者が参加して、事業の枠を超えて、若手研究者どうしや若手研究者と経験豊かな研究者との間で交流を促進した。令和元年度の第5回ワークショップでは、異分野交流と多角的な視野の養成を目指し、近年注目が集まっている人工知能をテーマに取り上げた。

③-2, -3 国際的に活躍できる若手研究者の育成

国際的に活躍できる若手人材の育成を図るため、書面審査により選抜された若手研究者を海外学会等へ派遣するとともに、平成30年度からは新たに海外研修支援プロジェクトを立ち上げ、書面審査により選抜された若手研究者2名を海外研究機関での短期研修に派遣した。令和元年度は、若手研究者の多様なニーズに柔軟に対応すべく派遣期間ごとに3コースの募集枠を設定するとともに、派遣人数を5名に拡充して最長20日間の派遣を実現するなど、制度の更なる充実に取組んだ。5年間で計29人の若手研究者を海外学会や海外研究機関での研修に派遣し、国際的に活躍できる若手研究者の育成に取組んだ。



第1回
AMEDがん若手研究者ワークショップ
プログラム・抄録集



第1回平成27年11月



第2回
AMEDがん若手研究者ワークショップ
プログラム・抄録集



第2回平成28年11月



第3回
AMEDがん若手研究者ワークショップ
プログラム・抄録集



第3回平成29年12月



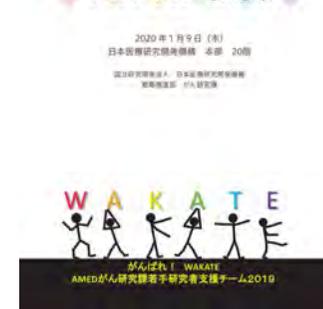
第4回
AMEDがん若手研究者ワークショップ
プログラム・抄録集



第4回平成31年1月



第5回
AMEDがん若手研究者ワークショップ
プログラム・抄録集



第5回令和2年1月

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



期間実績評価

③ 国際連携、異分野交流、人材育成

③-3人的交流等を通じて企業への成果導出や社会への理解増進を促す取組

研究成果の企業導出を通し実用化を促進するための取組として、製薬協や臨薬協の協力を得て、次世代がん事業及び革新的がん事業の合同で企業向け成果発表会を平成28年度と平成29年度の2回開催し、企業及びアカデミアの双方からの講演を通じて相互理解の促進を図るとともに、リモコンアンケートによる会場と登壇者の双方向のやりとりや、研究者のポスター発表を通じ企業参加者と直接対話の機会を提供する等の工夫を行った。2度の成果報告会によってAMED事業への理解が浸透しつつあると考えられたことから、平成30年度からは研究開発課題を紹介するリーフレット集を作成し、希望する企業関係者に配布する企画を開始、個別に提携を促す環境を提供する取組につなげた。

がん研究の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト全5事業(文科省、厚労省、経産省所管)の合同企画として市民向けシンポジウムをこれまで計4回開催した。リモコンアンケートによる講演者との双方向のやりとり、一般来場者が研究者と直接対話できるポスター発表、PS/POなど有識者が案内する「ポスターツアー」、次世代がん・革新がん両事業のサポート機関の合同で一般市民に活動内容を紹介する取組等々、毎回異なる様々な工夫を通して、がん研究者やAMEDをより身近に感じられるよう努めた。



第1回平成29年3月3日



第2回平成30年3月9日



第1回平成28年3月19日



第2回平成29年3月4日



第3回平成30年3月3日



第4回平成31年2月23日

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉

令和元年度評価

期間実績評価



〈成果目標達成状況〉 ※ I (2)①～⑨のみ

【④-1を参照のこと】

KPI【2020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
日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出	15種達成	1種達成
小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出	31種達成	5種達成
小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加	1種達成	1種達成
いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消	希少がん等に関して新規薬剤開発及び未承認薬の適応拡大を目指した臨床試験を実施し、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消に寄与した。	平成29年度に抗悪性腫瘍剤分野に承認申請された新有効成分医薬品に関する米国との申請時期の差の中央値 0.2年（厚生労働科学研究による調査において平成25年度の開発着手ラグ37.5ヶ月）
小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立（3件以上のガイドラインを作成）	3件達成	2件達成

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



評価軸

基礎研究の有望な成果を厳選し、実用化に向けた医薬品、医療機器を開発する研究を推進し、臨床研究及び治験へ導出したか。

令和元年度評価

- ◆ 基礎から実用化にスムーズにつなげるため、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトのがん関連事業が合同で年3回のPD/PS/PO会議等を開催するなど一体的な運用に取り組んだ。(②-1)
- ◆ 次世代がん事業と革新がん事業の両事業にサポート機関を設置、基礎研究から実用化へ一貫してつなぐマネジメントを実現するため、研究倫理研修の合同開催などで事業の枠を超えた連携を強化した。(②-1)
- ◆ 次世代がん事業中間評価報告書(令和元年6月)を踏まえ、令和2年度一次公募において応用研究の公募枠を新たに設定し、進捗の優れた標的探索研究の課題を応用研究へステージアップさせる仕組みを確保した。(②-2)
- ◆ 革新がん事業では、最大2年間の研究期間延長制度を新たに設定、8課題に適用して、シームレスな研究支援によって成果を次のステージにスムーズにつなげることで、実用化に向けた研究成果の最大化を図った。(②-2)
- ◆ 革新がん事業では、評価委員に生物統計の専門家を増員し、データサイエンスに係る評価の質向上に取り組んだ。

期間実績評価

- ◆ 基礎から実用化にスムーズにつなげるため、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトのがん関連事業が合同で合計19回のPD/PS/PO会議を開催するなど一体的な運用に取り組んだ。(②-1)
- ◆ 有望な成果の導出を加速するため、特に進捗の優れた研究開発課題を事業内または事業間で次のステージへ進める仕組みを構築し、AMEDのマネジメントにより省庁の枠を超えスムーズな課題移行を実現。(②-2)
- ◆ 次世代がん研究シーズ育成プログラム(P-DIRECT)と、その後継の次世代がん事業(P-CREATE)で支援を受けた研究開発課題の成果44件(うち3件がステージゲート評価による導出)を革新がん事業の支援へつなげた。(④-2)
- ◆ 企業での創薬経験者、臨床分野や疫学の専門家等を増員するなど、評価委員の多様性や専門性を高めることで、有望な成果を厳選し、実用化につなげるための評価委員会の質の向上に取り組んだ。
- ◆ 平成28年12月のがん対策基本法改正を踏まえ、難治性がん・希少がんのバイオマーカー等の早期同定や治療法の早期確立を実現するための新規シーズ探索を新たに取組むべき基礎研究領域として抽出し、研究を推進した。

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



評価軸

臨床・ゲノム情報基盤を整備しビッグデータを活用することによって個別化医療の実現、国際的な貢献を果たしたか。

令和元年度評価

- ◆ 難治性がん研究を加速するため、膵臓がんをモデルとして、次世代がん・革新がん事業の関連課題に関するサポート機関の俯瞰分析を踏まえ、事業の枠を超えた横断的な議論の場の設置をPDPSPO会議で取り纏めた。(②-3)
- ◆ 次世代がん事業では、海外研究機関との連携を盛り込んだ提案を対象とする若手枠公募を設定し、新たに国際レビューによる査読を導入し3課題を採択して、国際的な連携を活用する研究を開始した。(③-3)
- ◆ 「がん研究10か年戦略」の推進に関する報告書(中間評価)に対応するため、革新がん事業令和2年度一次公募で高齢者の特性に適した支持療法や治療法の開発のための臨床試験を公募、高齢者のがんに関する研究を推進した。
- ◆ 革新がん事業のゲノム解析に係る研究課題への支援を通じて国際コンソーシアムICGCの次期プロジェクトICGC-ARGOへ参加を開始するとともに、前年度にICRPへ正式加盟したことで、会員専用のホットラインやデータベースを公募策定等の戦略立案に活用すべく、電話会議等を通じて海外の加盟機関との情報共有を開始した。(③-1)
- ◆ 米国NCIと合同で難治性がん・希少がんを含むがん早期診断バイオマーカーに関する国際ワークショップを開催し、これまでの成果を踏まえて、国際的な共同研究における課題の克服に向けた意見交換を行った。(③-1)

期間実績評価

- ◆ がん関連遺伝子パネル検査の実用化に対応して、AMED内及び関係省庁との連絡会議を定期開催するとともに、革新がん事業では、がんゲノム情報をもとに行う医師主導治験の共通プロトコル、共通方針の策定・整備を行う研究や、がんクリニカルシーケンスを運営、管理できるメディカルディレクター等の専門家を育成する研究を推進した。(②-3)
- ◆ がん研究の国際動向を把握し戦略的な資源配分に役立てるためICRPへ正式加盟。米国NCIと合同でがん早期診断バイオマーカーのワークショップを5回開催し、日米のシーズ相互評価に向けた研究協力体制の構築を進めた。国際がんゲノムコンソーシアムICGCへ参画し、がんゲノム国際データシェアリングに貢献した。(③-1)
- ◆ 次世代がん研究シーズ育成プログラム(P-DIRECT)では、研究事業の一環としてNBDCにおいて我が国初の大規模がんゲノム情報データベースの構築と公開を行った。

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

⑥疾患に対応した研究〈がん〉



評価軸

臨床研究及び治験で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元し、医薬品、医療機器の開発を始めとするがん医療の実用化を加速したか。

令和元年度評価

- ◆ サポート機関による進捗整理とそれに基づく技術支援を通じた包括的リバーズ・トランスレーショナル・リサーチを推進するため、次世代がん・革新がん両事業のサポート機関が倫理講習会の合同開催などで連携を強化した。(②-1)
- ◆ 革新がん事業のサポート機関で研究開発マップのがん種拡充、研究情報マッピングの英語文献対応など実施。
- ◆ 革新がん事業では、令和2年度一次公募から「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」を新規導入。
- ◆ 革新がん事業で、リバーズ・トランスレーショナル・リサーチの推進を令和2年度概算要求に盛り込み、令和元年度二次公募若手枠では臨床現場の課題把握やデータ利活用が可能な提案を優先することとし、該当課題を採択した。
- ◆ 次世代がん事業と革新がん事業の研究課題紹介リーフレット集を作成し、数十社の企業関係者に配布した。(②-4)
- ◆ 人工知能をテーマに、他疾患プロジェクトに参加する若手研究者も加わった若手ワークショップを、次世代がん事業、革新がん事業の合同で開催。さらに、若手研究者の海外機関短期研修の派遣人数を拡充(③-2、③-3)

期間実績評価

- ◆ 革新がん事業において新たにサポート機関を設立し、臨床研究・ゲノム研究を含む研究開発課題のデータシェアリングの基盤を構築し、異分野技術の融合を通じたリバーズ・トランスレーショナル・リサーチを促進するための環境を整備するとともに、倫理講習会の合同開催などで、次世代がん事業サポート機関との連携を強化した。(②-1)
- ◆ 研究成果の企業導出を通し実用化を促進するための取組として、企業向け成果発表会を2回開催するとともに、研究開発課題紹介リーフレット集を企業向けに配布し、個別課題との提携を促す環境を提供した。(③-3)
- ◆ 次世代がん事業、革新がん事業で若手リサーチレジデント83人を採用、若手育成枠101名を採択し若手研究者育成を推進。両事業の若手研究者を中心にAMEDがん若手研究者ワークショップを計5回開催し、のべ166人の若手研究者が参加。さらに、計29人の若手研究者を海外派遣し、国際的に活躍できる若手研究者育成を推進した。(③-2)
- ◆ がん研究の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの合同で市民向け成果発表会を計4回開催した。(③-3)



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

評定(自己評価)

A

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、企業と密に意見交換し事業運営方針や事業間連携の加速を図ったことで、①精神・神経分野のライフステージにわたる研究を行い、健康診断でパーキンソン病・認知症のリスク評価、脳情報動態を多色化記録する超高感度カルシウムセンサーの開発、AMPA受容体PET薬剤を用いた疾患横断的診断法の医師主導治験、ひきこもり者支援の国際評価基準の開発等、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、連携強化を図った。また、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、国内外のhealthy longevityへの貢献を図った。③IBIやWorld Wide FINGERS等国際的な枠組み連携、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などの国際連携、若手をターゲットとした公募の実施、若手研究者交流会等の交流・人材育成を図った。以上より、「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 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 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。
①-2 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。
①-3 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。
①-4 ひきこもり者を適切に支援するための新しい国際評価基準を開発した。早期介入および国際化するひきこもり現象の対応実現へ大きな成果である。

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 認知症レジストリ/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。
②-2 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・コホートを開始し、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。また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。
②-3 認知症関連コホート、AMEDシンポジウム等で特に被験者リクルート、アウトリーチについて情報共有に務めた。
②-4 認知症イノベ事業においては事業内の各課題のデータマネジメント体制の構築を行う課題を別に設定した。
②-5 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。
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開始した。
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。

②-8 革新脳ではマ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ィルスベクターを配布する体制を構築し提供している。
②-9 障害事業では、精神疾患レジストリ研究を推進し、国際脳と連携して運用可能なシステムを整備・構築した。

③ 国際連携、人的交流、人材育成等

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にて開催し、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。

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 5件取組中(1件取組開始)、1件検討中 ・ガイドライン1件策定見込み
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 4件取組中(2件取組開始) ・ガイドライン1件策定見込み
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。前頭前野の回路マップは公開のため準備中(次年度公開予定)

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

⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>

期間実績評価

評定(自己評価)

B

PDPSP0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、さらに研究成果を国内外へ提供する体制を構築した。③IBI等国際的な枠組み連携、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。基礎研究や創薬を踏まえたコホート研究を通じ、認知症をはじめとした精神神経疾患の基礎から臨床までの研究を管理してきた。認知症についてはさらに社会実装に繋げていく基盤を構築してきた。以上より、「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る。

	H27	H28	H29	H30	R1	見込	期間
自己評価	B	B	B	B	A	B	B
主務大臣評価	B	B	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。

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 認知症レジストリ/コホートの連携・共有化を目指して行った委託調査をもとに有識者へのヒアリング、課題管理を行った。

②-2 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・コホートを開始し、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。また製薬協会企業向けの説明会を実施した。

②-3 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。

②-4 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脳画像データのハーモナイゼーションに向けた取組を推進した。

②-5 「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)を一部の新規課題より適用対象とした。

②-6 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、ヒト疾患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。

②-7 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。

②-8 障害事業では、精神疾患レジストリ研究を推進し、国際脳と連携して運用可能なシステムを整備・構築した。

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3回開催。

③-2 国際脳では若手枠を設け公募を行い12課題採択し、PS、POによる進捗管理等指導の基、若手PI育成を推進した。

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い、2課題採択した。

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おり、トライアル・レディ・コホートを構築した。
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5件、検討中2件) ・ガイドライン5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4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。前頭前野の回路マップは公開のため準備中(次年度公開予定)

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

⑦疾患に対応した研究<精神・神経疾患>



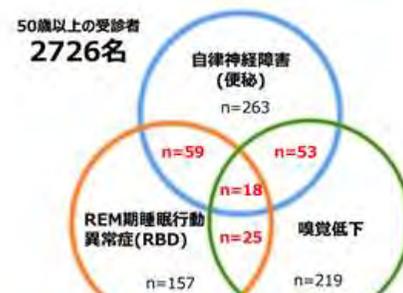
令和元年度評価

①脳と心の研究における顕著な研究成果事例

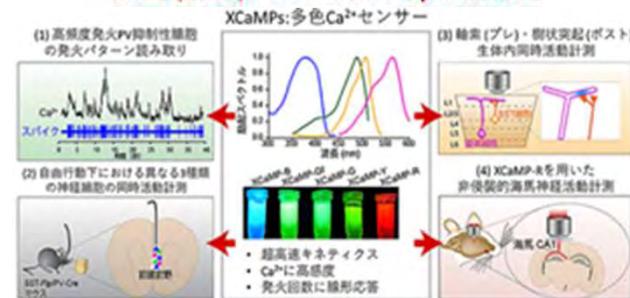
事業間連携促進、研究成果の最大化等に向けて取り組み、以下のような顕著な研究成果を挙げた。

①-1 健康診断でパーキンソン病・認知症のリスクを評価

神経症状を有しないハイリスク者を通常診療で同定することは極めて困難だが、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。

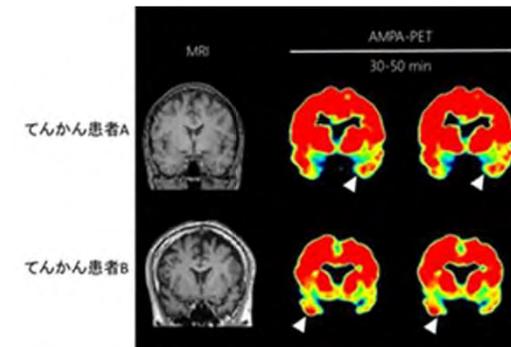


155名 (5.7%) に2つ以上の症状 ➡ ハイリスク者



①-2 脳情報動態の多色化記録を実現する超高感度カルシウムセンサーの開発

神経活動・シナプス活動ダイナミクスを生きたマウス脳で多色HiFi記録することを実現。最高性能の超高速カルシウムセンサーの開発に成功した。5感・行動・記憶などの過程を制御する神経細胞活動の測定技術を飛躍的に進展させ、自閉症等の精神疾患や、てんかんなど神経疾患の病態解明が期待される。

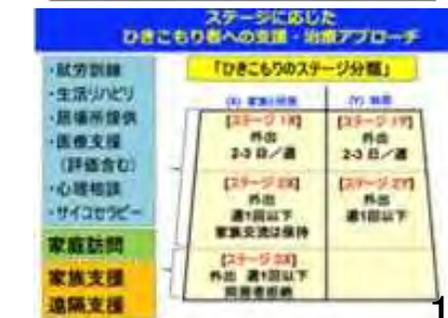


①-3 AMPA受容体PET薬剤を用いた疾患横断的診断法の医師主導治験

ヒトの生体脳内でAMPA受容体を可視化する陽電子断層撮像 (Positron Emission Tomography: PET) 用のトレーサー (化合物:[¹¹C]K-2) を世界で初めて開発し、動物を用いた前臨床研究と、健常者とてんかん患者による臨床研究により、[¹¹C]K-2が生体内でAMPA受容体の特異的に認識していることを証明した。更に、てんかん患者の病巣(焦点)にAMPA受容体の集積を見だし、治療による回復効果のバイオマーカーとしての有効性を示した。

①-4 ひきこもり者を適切に支援するための新しい国際評価基準を開発

これまで、ひきこもり者の回避状態の評価や精神疾患の除外診断が、診断を困難にさせていたが、これらの有無を問わない独自の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た。今回の基準により、支援が必要なひきこもり状態にあるかどうかを周囲の観察によりスムーズに判断可能となった。「前ひきこもり」状態を評価基準に加えたことで、ひきこもりの予防や早期支援に向けた新しい支援体制の構築、国際的な実態把握と介入法開発の進展が期待できる。



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

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

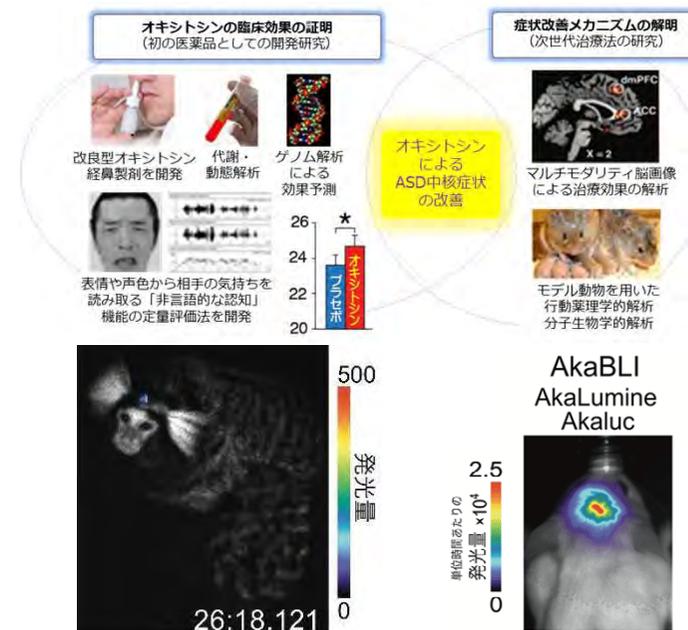
脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症(ASD)治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。その解析結果を基に、ASDの中核症状の初の治療薬としてオキシトシン点鼻剤の新規製剤を開発した。

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

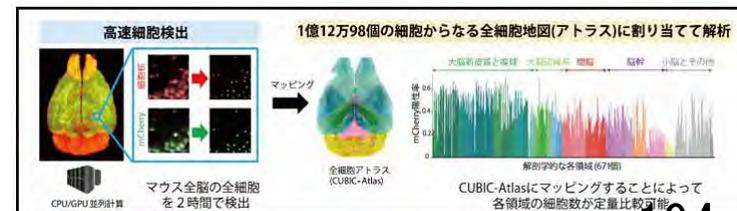
新規の人工生物発光システムAkaBLIを開発し、生きた動物個体深部からのシグナル検出能を飛躍的に向上させ、マウスやコモンマーマモセットの標識神経細胞からの発光を、無麻酔かつ自由行動の状態でも非侵襲的に可視化することに成功した。AkaBLIは、少数の腫瘍細胞や幹細胞の新生や移入、さらにその後起こる生着、増殖、転移などの現象を高感度にかつ定量的に観察することを可能にし、動物個体を扱う生命科学分野で幅広い利用が期待される。

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。本技術はマーマモセット脳の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>

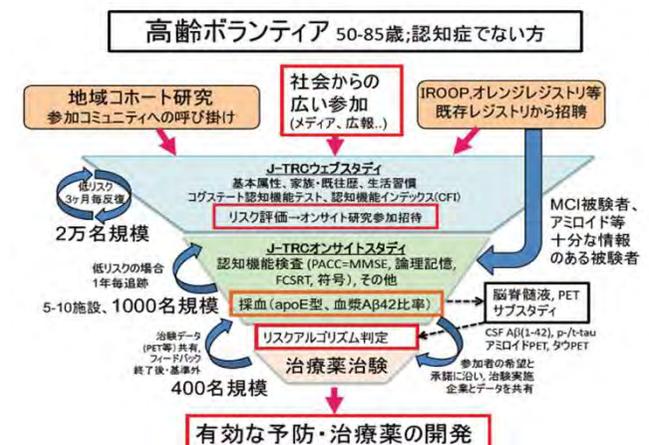
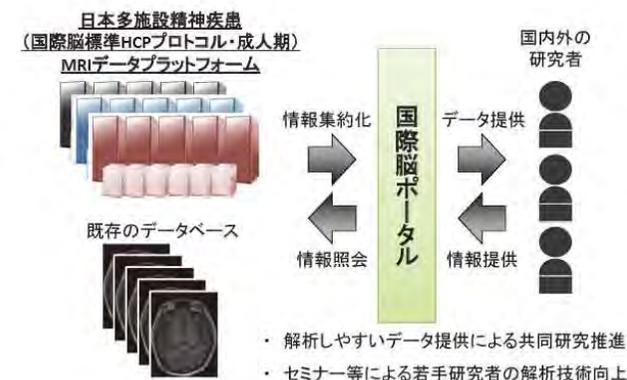


令和元年度評価

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>

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PDPSP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PDPSP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には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】 ・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】 ・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】 ・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】 ・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

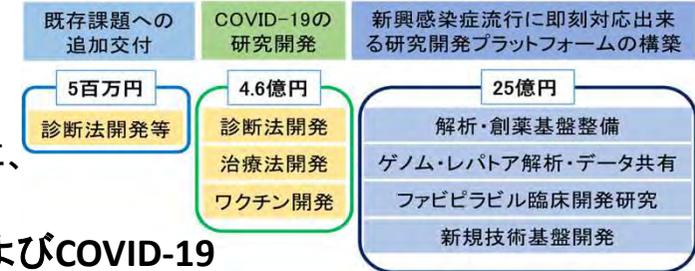
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

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、全ゲノム解析実施。

● 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）

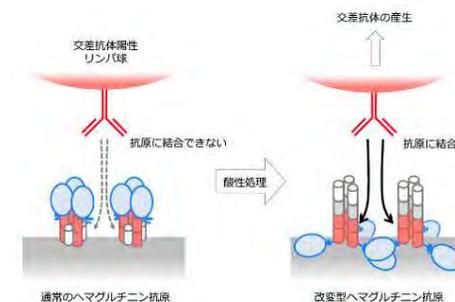


図 ヘマグルチニン抗原に酸性処理を行うと改変型に構造変化し、通常隠れている交差防御抗体の抗原領域が露出

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）

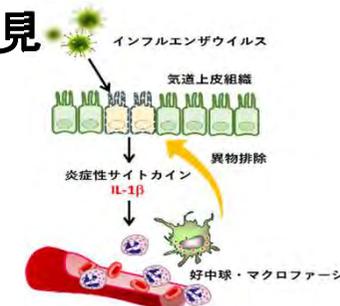


図 ウイルス感染による炎症応答

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)

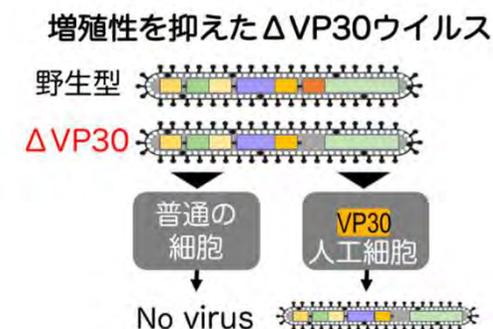


図 エボラウイルス遺伝子がコードする転写活性化因子VP30は、エボラウイルスの増殖に必須の蛋白質。エボラΔVP30ウイルスは、VP30をコードする遺伝子を欠損させ、人工的に作製した遺伝子組換えウイルス。普通の細胞では増えず、VP30を発現する人工細胞でのみ増殖可能。

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)

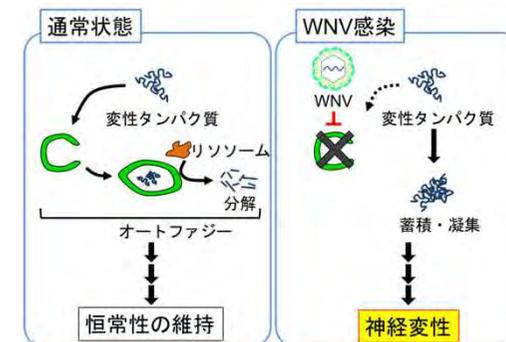


図 オートファジーの抑制によるWNVの病態形成モデル

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

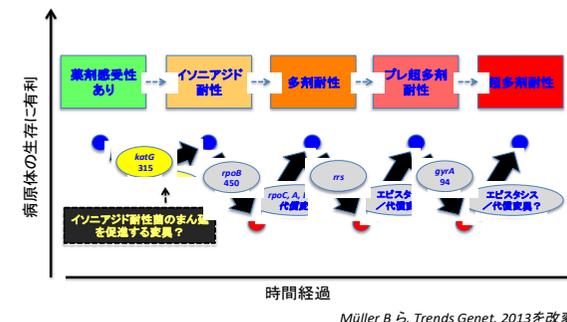
I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

令和元年度評価

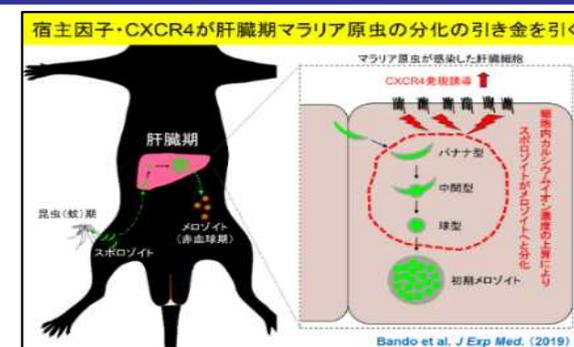
①-7 ベトナムに広がる結核の特徴と危険因子をゲノムレベルで解明ー外国生まれ結核患者の増加を背景に

- 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))



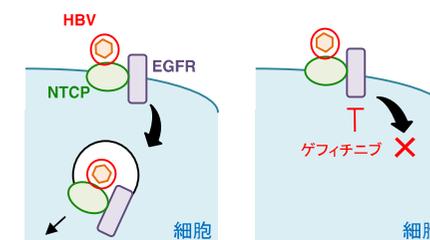
①-8 マラリア原虫の増殖に関わる宿主因子の解明

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)。



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。

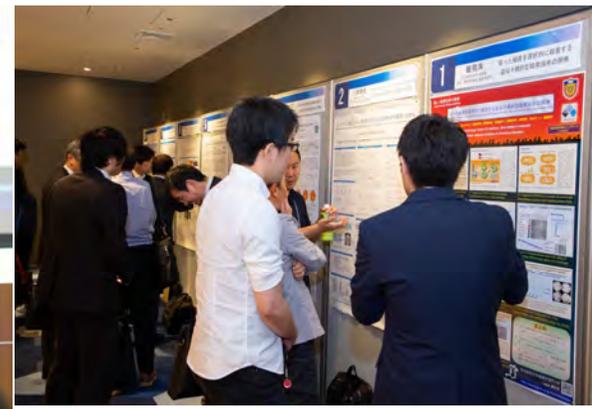
I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

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ードウイルス」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。

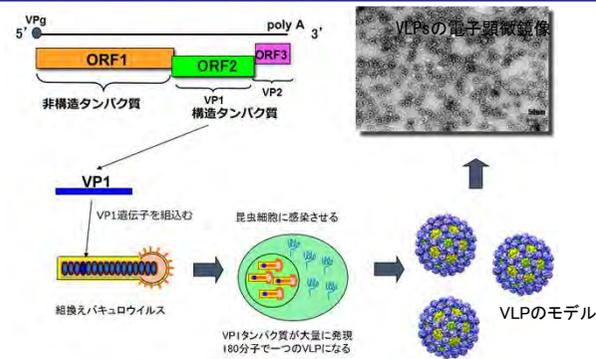
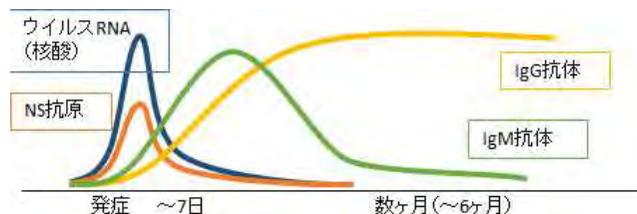


図. ワクチンシーズVLP作製方法

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。

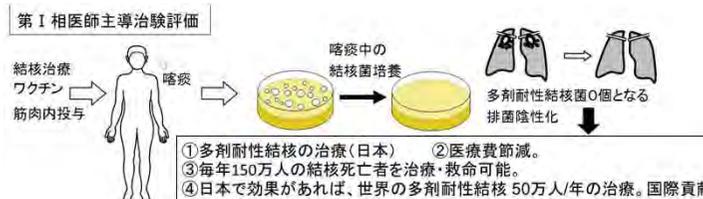


図: 期待される効果と第I相医師主導治験評価

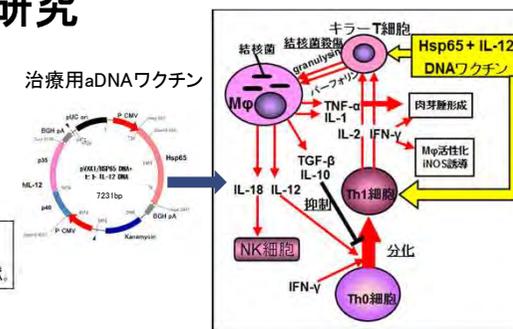
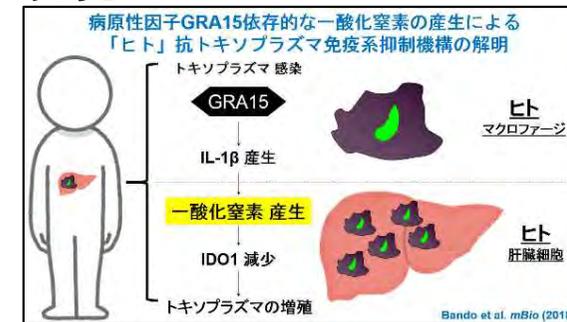


図: ワクチンの薬理効果メカニズム

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

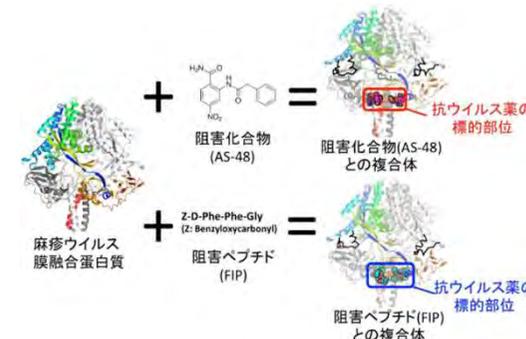
- トキソプラズマの病原性因子GRA15によって、宿主免疫系が強制的に活性化され一酸化窒素(NO)を産生させられることで、ヒトの抗トキソプラズマ免疫を抑制することを新規の病原性機構を発見。本研究成果により、トキソプラズマ感染時に起きるNOの産生を阻害すれば、トキソプラズマによる免疫抑制作用を回避できることを示唆しており、「ヒト」トキソプラズマ症の新規の治療戦略を提供できると期待される(mBio. DOI: 10.1128/mBio.01738-18 2018)。



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て研究を行い、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)



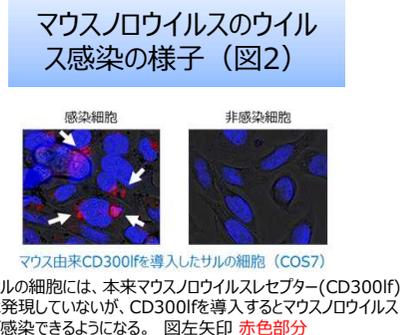
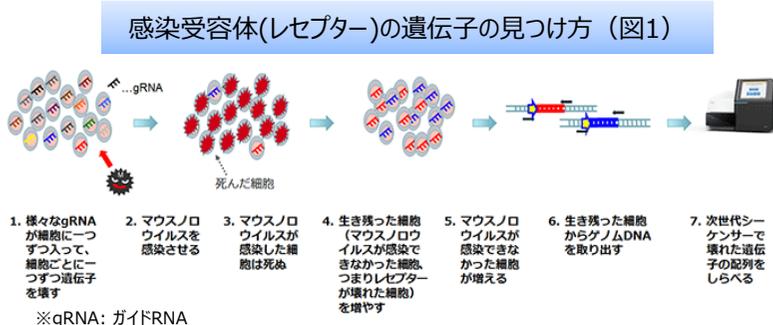
I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

期間実績評価

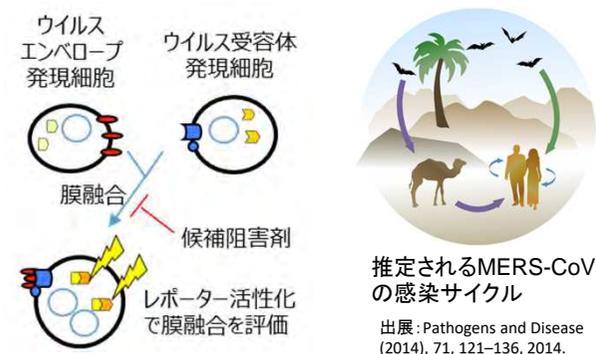
①-9 ノロウイルスワクチンの開発につながるマウスノロウイルス感染受容体(レセプター)の発見

- 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.)



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

- 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。



①-11 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

- 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

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

①-12 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

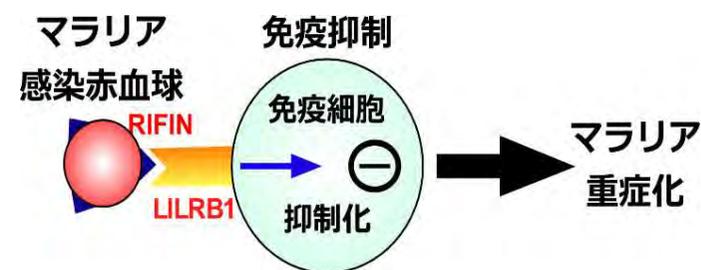
- 2016年3月にベトナム南部におけるジカウイルス感染症の流行を確認し、10月にはベトナム中央高地のDak Lak省で見つかった新生児の小頭症例が血清学的診断結果から東南アジアで最初のジカウイルス感染による小頭症であることを証明した。(The Lancet Infectious Diseases, 2017 Aug;17(8):805-806.)



脳組織細胞石灰沈着

①-13 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

- 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)



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

- 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)。

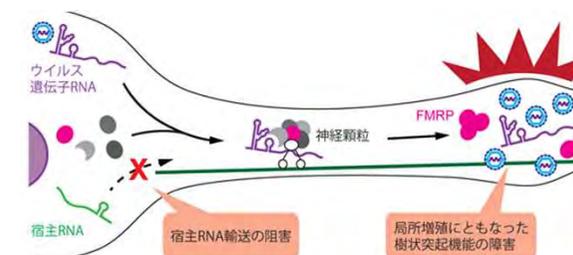


図. 新規のウイルス神経細胞内増殖および病態モデル

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

①-15 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

- 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)。

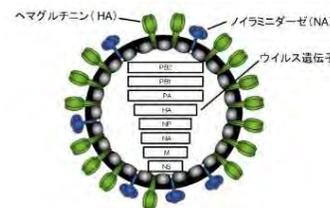


図. A型インフルエンザウイルスの模式図
表面のHAが動物細胞の表面にあるレセプターと結合することで感染が開始される

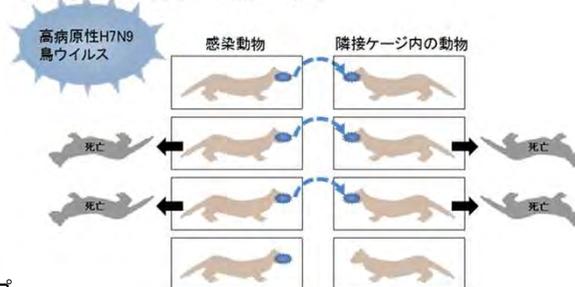


図. フェレットを用いたウイルス感伝播実験

①-16 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、腫瘍酵素や、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)。

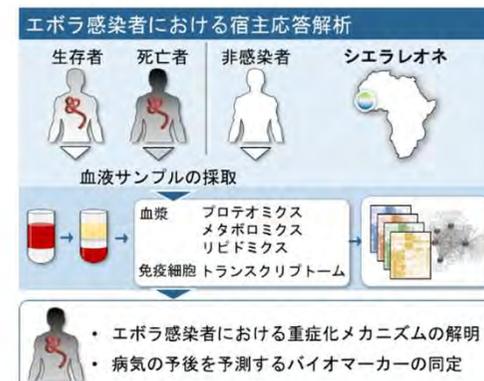


図. エボラ感染者における宿主応答解析

①-17 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)。



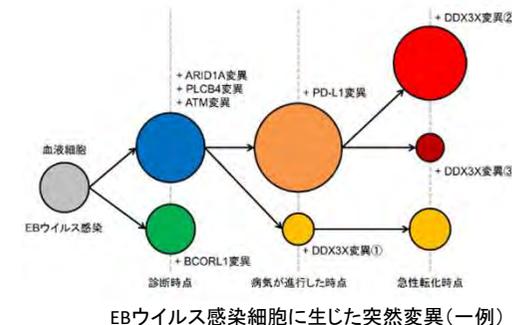
I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

期間実績評価

①-18 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

- 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)。



①-19 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

- 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新規開発し、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)。

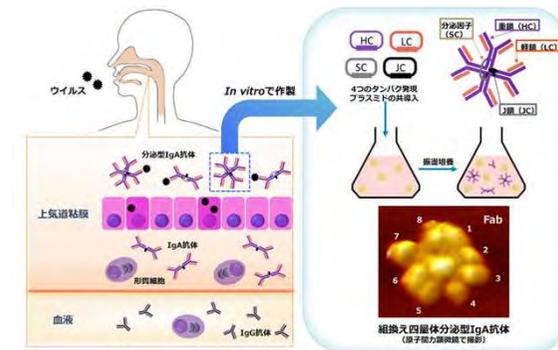
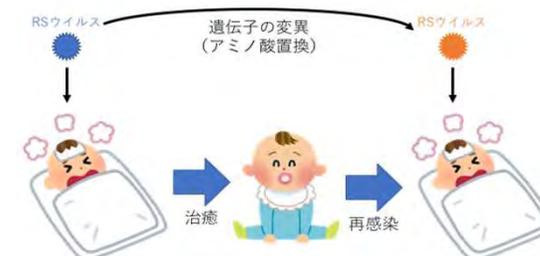


図. 四量体SIgA抗体作製技術

①-22 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)。



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

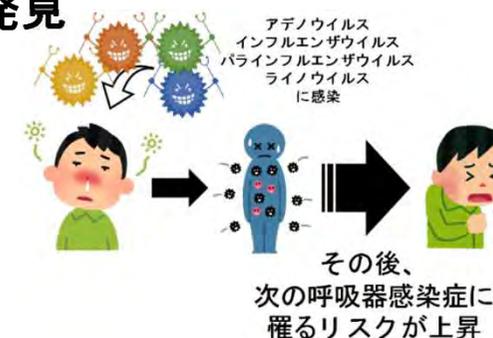
⑧疾患に対応した研究<新興・再興感染症>

期間実績評価



①-23 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)



③-2 感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE) (2017～2019)における取り組み

～ 日英ワークショップ開催、日英共同研究支援、国際事業SICORPへの橋渡し ～

- 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開始した。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月より30課題の支援を行った。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た。
- 若手育成を事業の一つの柱として、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、日本から12名、英国から12名の感染症研究者が参加した。日英協力の具体的進展を受け、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。
- 具体的な日英共同研究課題に追加支援を行い進捗を確認していく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の共同公募につなげた。治療薬やワクチン開発を将来に見据えた研究課題の事業間橋渡しとなった。
- 令和2年度にJ-PRIDEがJ-GRIDと発展的に統合される文科新事業の開始に向けて、対策に重きを置く厚労省新興再興感染症事業の研究支援との相補的效果を図り、感染症研究のレベルアップや人材育成を促す基礎研究を重視した公募課題を設定した。



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>

令和元年度評価

期間実績評価

<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 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
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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、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。 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。 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。 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。 新型多剤耐性菌の新規阻害化合物の探索のため、ゲノムデータベース等を活用し、化合物ライブラリーの中から発見した阻害化合物を解析評価し、より阻害活性が強化された新規化合物を得て、今年度特許出願(国内およびPCT)が完了した。 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。 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。 コリスチン耐性因子mcr-1を産生するコリスチン耐性株を簡便、迅速に検出する試験法の構築のため、化合物ライブラリーから、MCR-1を阻害する物質を複数見出し、効果について検討を行った。 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。 腸管出血性大腸菌については、国内サーベイランス体制の強化のため、PCRによる大腸菌血清型(O:H)型別手法の確立を行った。 	<ul style="list-style-type: none"> 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各拠点が連携して展開した。 国立感染症研究所と北大は、サーベイランスで得られたインフルエンザウイルスの塩基配列情報を公開し、相互に利用できる体制を構築した。新潟大はインフルエンザの遺伝子情報を北大のデータベースに追加し、感染研と共有した。さらに、長崎大学は、ベトナムで分離したH5ウイルスをワクチン候補株や抗原性解析に用いるためにベトナムと折衝して、得られた情報は感染研と共有している。また北大はザンビアの野生動物から、得られたウエストナイル及びボレリアウイルスを分離した結果を感染研の病原微生物検出情報(IASR)に報告して、2019年9月にWEB公開した。 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、論文の発表時に順次公開を進めた。 新型多剤耐性菌の新規阻害化合物の探索のため、ゲノムデータベース等を活用しつつ、名古屋大学のトランスフォーマティブ生命分子研究所の保有する数万の化合物ライブラリーの中から、阻害化合物を発見し、その特性を生物学的、物理化学的に解析評価し、化合物より阻害活性が強化された新規化合物を得て、今年度特許出願(国内およびPCT)が完了した。 ジカウイルス迅速診断法については、イムノクロマト法を用いた迅速診断キットの開発に向けて令和元年度より海外流行地にて臨床性能試験を実施。製造販売承認申請に向けてPMDA対面助言を準備中。
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 国内初の不活化経鼻インフルエンザワクチン実用化に向け第I相臨床試験(企業治験)が平成27年10月より開始されるとともに、平成29年度第II相試験が完了し、現在第III相試験を実施中。さらなる成果として、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。また、四量体型SigA抗体を作製する技術を新規開発し、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とし、その効果について検証を行った。 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いて、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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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ついては、企業導出後、海外における2020年度内の第I相臨床治験に向けて製造準備を進めている。また、次世代ノロウイルスワクチンシーズとして、経粘膜免疫が可能な分子ニードルワクチンと高度弱毒化生ワクチンプラットホームの開発に成功し、それぞれ特許出願を行った。 経鼻インフルエンザワクチンについては、企業導出後、令和元年度7月に企業治験(第III相)が完了し、現在承認申請準備中。また、様々なインフルエンザを防御可能な抗体産生を誘導する万能インフルエンザワクチンを開発。候補ワクチンの実用化に向けて企業と連携し、令和元年11月に医療研究開発革新基盤創成事業(CICLE)にて採択され、支援が開始された。 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いて、PMDA RS戦略相談を経て治験届を提出し、第I/II相臨床試験は完了し、現在免疫原性試験を継続中で、今後、被験者の各群を比較解析して、PMDAに第III相試験につき相談する予定。

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>



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。

令和元年度評価

・ジカウイルスに対するワクチン第I相企業治験を完了、ならびにイムノクロマト法を用いた迅速診断キットの国内における臨床性能試験を実施した。First in humanでのエボラウイルスワクチンの臨床試験、結核DNAワクチンの多施設医師主導治験を実施した。新規次世代ノロウイルスワクチンの開発、様々なインフルエンザを防御可能な抗体産生を誘導する万能インフルエンザワクチンの開発を推進した。また、社会的緊急性に応じ、新型コロナウイルス感染症に対する診断法、治療薬、ワクチンの開発研究支援を開始した。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。

期間実績評価

・ジカウイルスに対するワクチン第I相企業治験を完了、ならびにLAMP法を用いた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完了(第III相)、およびFirst in humanでのエボラウイルスワクチンの臨床試験、結核DNAワクチンの多施設医師主導治験を実施した。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。

令和元年度評価

・病原体ゲノムデータベース(GenEpid-J)、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では、薬剤耐性菌ゲノム情報の円滑な情報解析のため、感染症法に規定される35菌種の公開ゲノム情報を収集し、gGENEPIDで一般ユーザーでも閲覧できるよう公開した。ベトナム、中国等においてカルバペネム耐性またはポリミキシン耐性の腸内細菌科細菌の臨床分離株を収集し、全ゲノムまたはプラスミドゲノムの塩基配列を取得し、国内外の分離株との比較解析を実施した。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)に準拠した検体別集計プログラムを開発し、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。

期間実績評価

・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(DBJ)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。また、薬剤耐性菌ゲノム情報の円滑な情報解析のため、感染症法に規定される35菌種の公開ゲノム情報を収集し、gGENEPIDで一般ユーザーでも閲覧できるよう公開した。ベトナム、中国等においてカルバペネム耐性またはポリミキシン耐性の腸内細菌科細菌の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。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)に準拠した検体別集計プログラムを開発し、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。

令和元年度評価

・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)に準拠した検体別集計プログラムを開発し、入院外来別、年齢群別、性別、病床規模別、検体種類別に、主な菌種について薬剤感受性試験の結果を集計し、結果を公開した。また、その集計を都道府県単位で行った結果を公開するとともに、国立国際医療センターAMR臨床リファレンスセンターの運用するワンヘルスプラットフォームに提供し、主要な菌と抗菌薬の組み合わせについて耐性率の全国分布を日本地図上に描画することを可能にした。さらに、通常のJANISの集計方法とWHOの集計方法とで結果を比較し、耐性率の集計値の相違は小さいことを明らかにした。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。

期間実績評価

・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。主要な菌と抗菌薬の組み合わせについて耐性率の全国分布を日本地図上に描画することを可能にした。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。

令和元年度評価

・J-GRIDではガーナ、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、日本の医学部学生(26名)、医療センター臨床研修医(4名)に対して、熱帯医学臨床研修を実施した。9月北大にて「アジア・アフリカリサーチフォーラム」を開催し、若手研究者を含む海外9拠点や感染研から研究者が191名参加し研究成果の発表、意見交換を活発に行った。若手研究者8名、リサーチ・レジデント5名の登用支援および雇用を行った。国際レビューア導入に伴い、提案書の一部を英語化した。J-PRIDEでは、全課題による研究成果発表会を開催するなど成果の発信、研究者交流や議論促進の取組を行った。

期間実績評価

・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)。J-GRIDではガーナ、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、継続的に日本の医学部学生等を熱帯医学研修に受け入れた。若手研究者7名、リサーチ・レジデント9名の登用支援および雇用を行った。国際レビューア導入に伴い、提案書の一部を英語化した。J-PRIDEでは、合宿型班会議や全課題進捗報告会、第2回日英ワークショップ、研究成果発表会を開催した。研究者間の交流や連携を図り、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。J-PRIDEの日英共同研究支援の取り組みを国際事業SICORPの共同公募につなげ、治療薬やワクチン開発も見据え、若手育成に資する研究課題の事業間橋渡しを行った。

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>

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。

令和元年度評価

・ジカウイルスワクチンについて、First In Humanにて第I相企業治験を実施した。結核DNAワクチンについて、FIHにて多施設第I相医師主導治験を実施した。エボラウイルスワクチンについて、候補ワクチンの非臨床試験を完了し、FIHにて第I相臨床試験を開始した。第1世代ノロウイルスワクチンシーズについては、企業導出後、海外における2020年度内の第I相臨床治験に向けて製造準備を進めている。次世代ノロウイルスワクチンシーズとして、経粘膜免疫が可能な分子ニードルワクチンと高度弱毒化生ワクチンプラットホームの開発に成功し、それぞれ特許出願を行った。インフルエンザウイルス全粒子不活化ワクチンについては、第I/II相臨床試験を完了し、第III相試験を準備している。第一三共株式会社が収集した臨床分離株11万株の国立感染症研究所への無償譲渡を支援したことは高く評価できる。

期間実績評価

・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。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。

令和元年度評価

・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)の高精度化を行った。今後の結核低蔓延状況を踏まえて、医療提供体制に関する、結核病床のあり方と医療の質の確保に関する提言の策定、高齢者結核患者支援のための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の医療通訳等の言語障壁への対応の課題の検討。接触者健診について、台帳システムの構築、感染源患者の周囲への排菌量を定量法の開発、集団感染が疑われる接触者健診の症例を収集し手引き策定を進めた。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相医師主導治験を開始した。これらの包括的な結核対策の推進は高く評価できる。

期間実績評価

・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)を拡充(5,000株)し、データ公開(約1,300株)を行った。多剤耐性結核解析ツール(TGS-TB)の薬剤耐性予測機能の高精度化を行った。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相医師主導治験を実施中。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。

令和元年度評価

・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。北京にてJ-GRID4拠点(東大・北大・阪大・長崎大)による研究成果の進捗報告・意見交換会によるサーベイランスの相互連携を行った。HIV-1Bのインドネシアにおける伝播様式を明らかにした。ベトナム、ハノイ市にまん延する結核菌の特徴を明らかにしたことは高く評価できる。

期間実績評価

・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、各海外拠点への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。

令和元年度評価

・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り、BSL4施設稼働後を見据えた準備研究としての成果創出も目標に対して着実に進捗したこと、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。

期間実績評価

・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り、BSL4施設稼働後を見据えた準備研究としての成果創出も目標に対して着実に進捗したこと、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。

(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>

令和元年度評価

評定(自己評価)

A

希少・未診断疾患や難病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①-1 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対し、NS-065/NCNP-01(核酸医薬)が承認を了承されている。また、①-2 Step2(医師主導治験)課題では2課題が本年度内に医師主導治験のデータ解析を達成し、この結果により承認申請に向けて大きく進展することになる。①-3 更に、iPS細胞モデルにて見出された治験薬による「進行性骨化性線維異形成症」の治験では24週時点での評価で安全性に問題なく長期投与に移行しており、iPS細胞創薬という革新的な医療開発を推し進めている。②-1 未診断疾患イニシアチブ(IRUD)では診断ネットワークは490施設へ拡充するなど取り組みを更に活性化させており、解析実績は4658家系(令和元年9月時点)を達成している。これによる新規疾患関連遺伝子の発見は29件(累計)と計画を大幅に上回り、②-2 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103の未知遺伝子の機能解析が進行(2019年12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研究班へのレジストリ構築支援が多数行われ、企業連携へのマッチングも開始されている。また、課題管理に関しても半年毎の進捗状況調査によるタイムリーな研究支援や、②-4 評価委員や科学技術調査員の拡充・利活用による質の高いステージゲート評価等を実施している。③-1 加えてMatchmaker Exchangeを通じた海外とのデータ共有、③-2 国際レビューアを活用した公募、③-3 HAM患者に対する国際共同治験も順調に進捗しており、国際連携への取組みも進んでいる。③-4 評価の高かった若手研究者への教育研修も規模と内容を拡充して開催した。希少難病領域では、ゲノム等の基礎研究から核酸医薬、遺伝子治療等への疾患研究を事業として連携させることで、AMEDとしての触媒機能を果たしてきた。以上より、「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希少難治性疾患に関する顕著な成果の創出
PSPO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デュシェンヌ型筋ジストロフィーにNS-065/NCNP-01(核酸医薬品)が薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で承認了承(令和2年2月28日)
- ①-2 家族性地中海熱(川上班)及びALS(梶班)に関する治験が被験者登録及び最終評価を完了し、いずれも本年度内にデータ解析を実施予定
- ①-3 iPS細胞モデルによる創薬である「進行性骨化性線維異形成症」の治験が進捗中であり、24週時点で安全性、逸脱等の懸念はなく順調に継続中

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490施設となり、通常診療で診断が困難な患者の解析実績は累計で4,658家系となる(2019年9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103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40以上の研究班にレジストリ構築支援を実施し、企業連携を希望する研究班にはマッチング支援を開始
- ②-4 ステージゲート毎に必要な専門家を疾患やフェーズ等の専門領域にて評価委員、科学技術調査員として拡充し、最適な査読割りを実施するシステムを用いて質の高いステージゲート評価等を実施

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、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進捗、成績(盲検下レビュー)とも順調で早期終了に向けPMDA相談を予定(令和2年3月13日実施)
- ③-4 若手研究者を対象とし、企業で取り組むビックデータ創薬、アカデミアの基礎研究から承認取得の実例等、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)/令和二年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 令和元年度までに11件以上)	7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 令和元年度までに5件以上)	29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>



期間実績評価

評定(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。①令和元年度中に7件の薬事承認を達成し(1件は薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会での了承取得)している。更に本年度中に2件の医師主導治験が解析予定である。また、 医師主導治験が23件で今後も新規治療法の実用化について着実な進捗が期待される。 また、iPS細胞モデルにて見出された治験薬による開発は「進行性骨化性線維異形成症」、「萎縮性側索硬化症(ALS)」の治験が順調に進捗している。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490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、 解析実績は累計4,658家系となり(2019年9月)、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40を超えるレジストリー構築支援が実施され、新たに企業連携のマッチングを開始する等、データシェアリングの環境整備は更に加速している。 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査読割付システムを開発・導入し、ステージゲート評価に必要な専門性を有する評価員等も拡充した。また、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」を導入した。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HAMI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」の設立も達成し、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29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。	H27	H28	H29	H30	R1	見込	期間	
		自己評価	S	S	A	A	A	S	S
		主務大臣評価	S	S	A	A		A	

①希少難治性疾患に関する顕著な成果の創出

PSPO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

①-1 下記7件の薬事承認取得(薬事・食品衛生審議会医薬品第一分科会での承認の了承含む)

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)、NS-065/NCNP-01 [viltolarsen](デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

①-2 開発後期として豊富なパイプラインを構築

薬事承認を目指すシーズ探索 73件、医師主導治験準備 9件、医師主導治験 23件[申請準備中案件は4件以上]

①-3 iPS細胞モデルを駆使したiPS細胞創薬

革新的な手法にて候補化合物見だし、進行性骨化性線維異形成症及び萎縮性側索硬化症(ALS)への治験が進行中

(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>

期間実績評価

①希少難治性疾患に関する顕著な成果の創出

- ①-4 ゲノム編集を用いた革新的な遺伝子治療による視覚再建
遺伝子変異の「正常化」を可能にするゲノム編集を用いた遺伝子治療の単一ウイルス化に成功し、治療の対象にならなかった網膜色素変性を含む他の遺伝病性疾患に対する遺伝子治療の開発への道を開いた。
- ①-5 遺伝子にできたDNAの傷を効率よく修復する仕組みを解明
DNA修復の開始には2型RNA合成酵素を構成するRBP1蛋白質の1268番目のリジン残基のユビキチン化修飾が必須であることを明らかにし、転写に関する基礎研究のほか、老化に関連する様々なヒト疾患の病態解明や治療薬の開発への貢献が期待される。
- ①-6 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、大学病院、地域中核病院を含む全国490施設の診断ネットワークを構築。
- ②-2 IRUD Exchangeを用いた情報共有(2019年12月時点)
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4,400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。
- ②-3 IRUDによる解析実績(2015年7月~2019年9月)
診断確定数 1,584家系、遺伝学的解析による診断率43.8%、IRUD解析センターにおける解析実績 4,658家系という著しい成果を達成。
- ②-4 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
IRUD Beyondとして臨床研究者とモデル生物の研究者を連携させることで、103の未知遺伝子の機能解析が進行中。
- ②-5 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
40以上の研究班に対しレジストリー構築支援を達成し、新たに企業連携のマッチング支援も開始。

②成果創出を支える環境整備や事業運用改善

- ②-6 先進的な課題評価及び課題管理方法の採用
リスク分析に基づく課題管理や、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実装や分科会の設置等により質の高い課題評価ができる体制を構築した。

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、NAN・BYO RESEARCHを構築のうえ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。
- ③-3 遺伝子治療、細胞治療をテーマにした国際シンポジウムの開催
「AMED Gene & Cell Therapy Symposium」として、米国、シンガポールからKOLを招聘し、遺伝子治療(in vivo遺伝子治療)と細胞治療に関する公開シンポジウムを開催し、本領域におけるサイエンスと医療実装に関する議論を実施した。(国際事業部と連携)
- 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を活用した公募を実施した。
- ③-5 国際共同研究(MRCT)の推進
HAMに関するMRCTの継続や、Global Eye Genetics Consortiumの構築によりMRCTの基盤を設立した。
- ③-6 若手研究者育成のための教育企画
若手研究者(班員含む)に対する教育講演を含むPSPO進捗ヒアリングを実施した。

④ 成果目標達成状況(評価指標)/令和二年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 令和元年度までに11件以上)	7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 令和元年度までに5件以上)	29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>

令和元年度評価

期間実績評価

①-1 薬事承認の取得

緩徐進行性の
神経・筋疾患患者



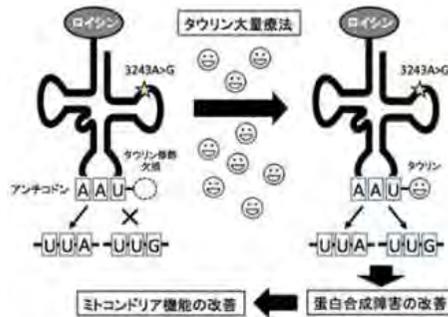
HAL医療用下肢タイプ

リンパ脈管筋腫症



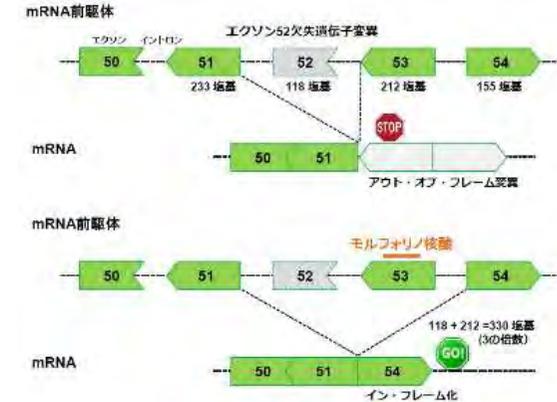
ラパマイシン

MELAS



タウリン散98%「大正」

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (令和元年度実績※)



NS-065/NCNP-01 (viltolarsen)

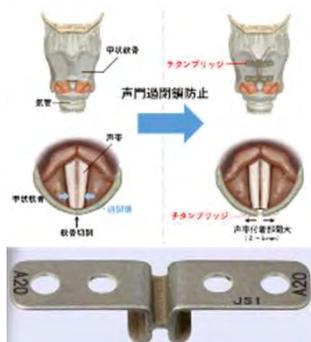
※ 医薬品第一部会で承認を了承(令和二年2月28日)

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



ナノピア®LRG
(体外診断薬)

①-2 豊富な開発パイプライン、開発支援基盤の構築 (令和元年度実績)

課題枠	課題数
病態解明研究	35
薬事承認を目指すシーズ探索研究 (ステップ0)	73
治験準備 (ステップ1)	9
治験実施 (ステップ2)	23
診療に直結するエビデンス創出研究	52
オミックス解析拠点	9
未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 (IRUD: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)	1
IRUD Beyond (beyond genotyping, beyond borders)	2
情報集約基盤構築研究 (難病プラットフォーム)	1

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

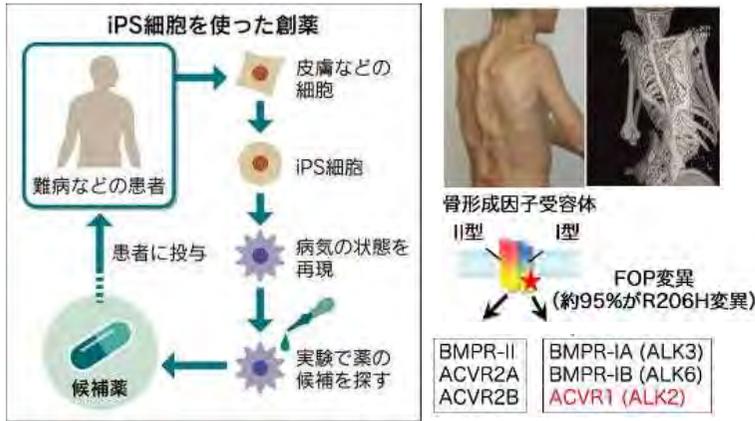
⑨疾患に対応した研究<難病>

令和元年度評価

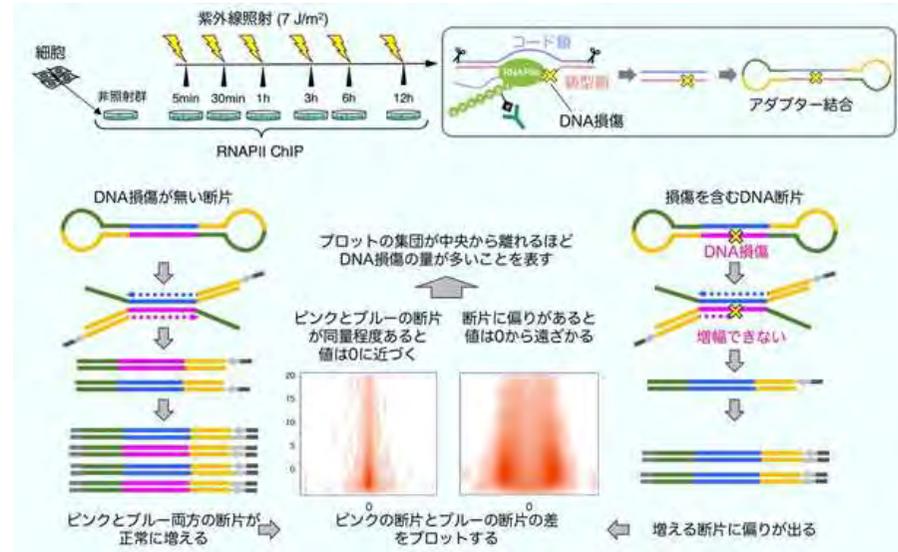
期間実績評価

①-3 iPS 細胞モデルを駆使したiPS細胞創薬 (令和元年度実績)

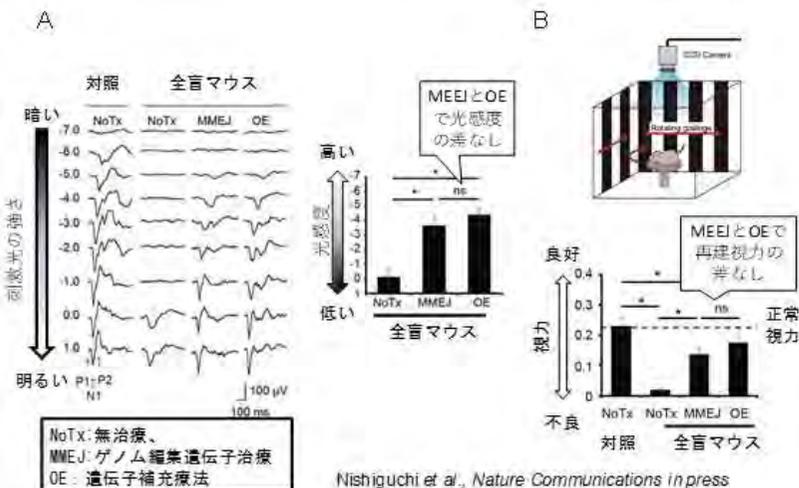
進行性骨化性線維異形成症



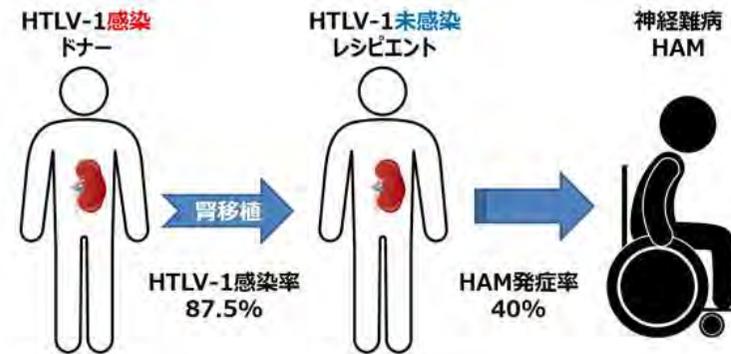
①-5 遺伝子にできたDNAの傷を効率よく修復する仕組みを解明(令和元年度実績)



①-4 ゲノム編集を用いた革新的な遺伝子治療による視覚再建(令和元年度実績)



①-6 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

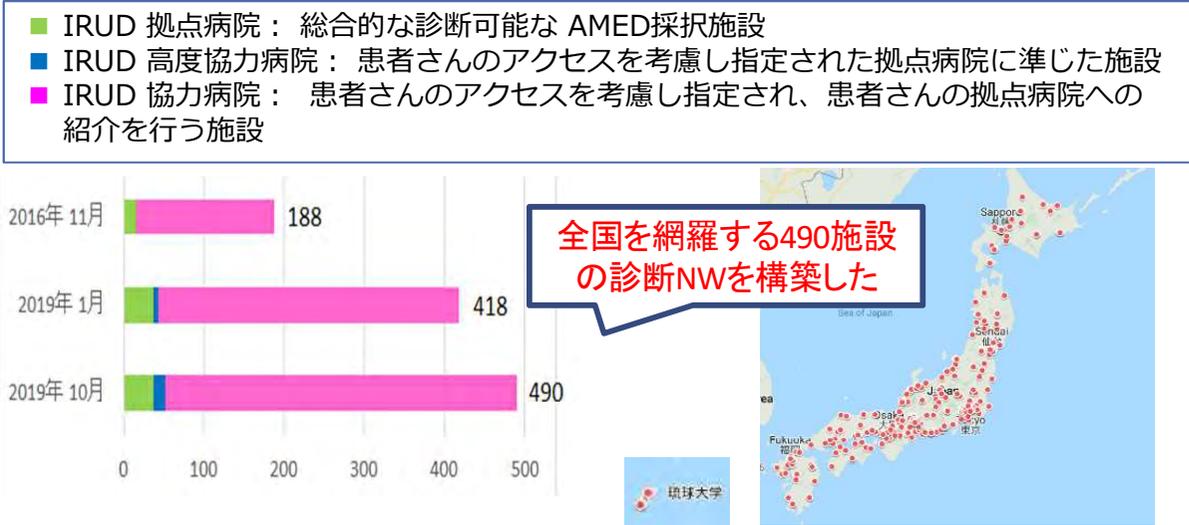
⑨疾患に対応した研究<難病>



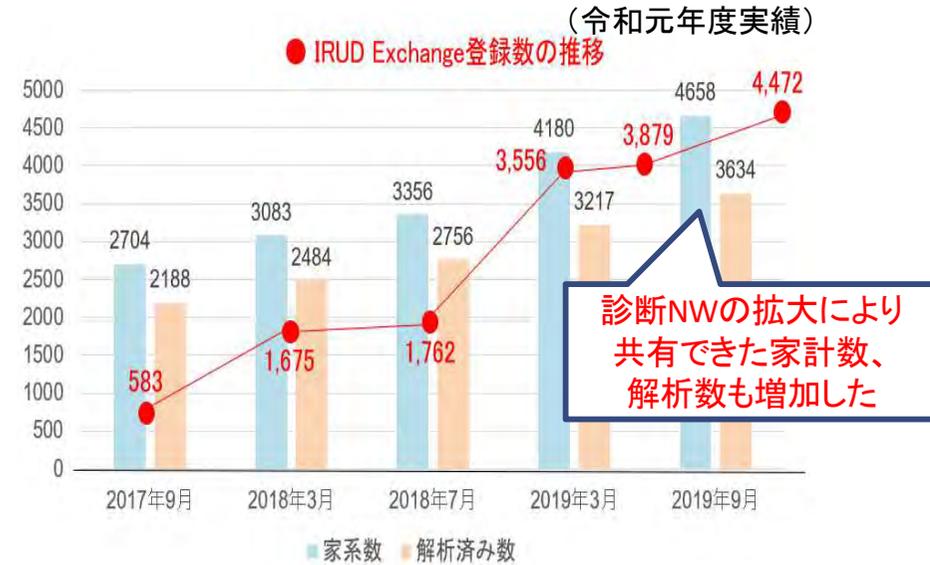
令和元年度評価

期間実績評価

②-1 IRUDにおける全国を網羅する診断NW (令和元年度実績)



②-2 IRUD Exchangeを用いた情報共有



②-3 IRUDによる解析実績

新規疾患の発見 29疾患 (うち13疾患はOrphanet登録済)

診断確定数 (注1) 1,593家系

いずれにも該当しない疾患

時期	遺伝性指定難病	Orphanet (注2) 記載希少疾患	いずれにも該当しない疾患
2019年9月	225	722	0
2019年3月	111	630	0
2018年7月	49	330	212

遺伝性指定難病 全196疾患・823原因遺伝子 (ミトコンドリア病は除く)
Orphanet (注2) 記載希少疾患 (全6,172疾患・5,454原因遺伝子) (2019年10月時点)

データシェアリングにより疾患の分類が拡充することで、青枠の遺伝性指定難病又は赤枠のOrphenet記載の何れかにて診断がつく疾患が増加した(2019年3月以降「いずれにも該当しない疾患」は0であった)

診断確定 (注1) 1,593

遺伝学的解析による診断率 (診断数/解析実施数) 43.8% (1,593/3,634)

IRUD解析センターによる解析受入れ実績 4,658家系

(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

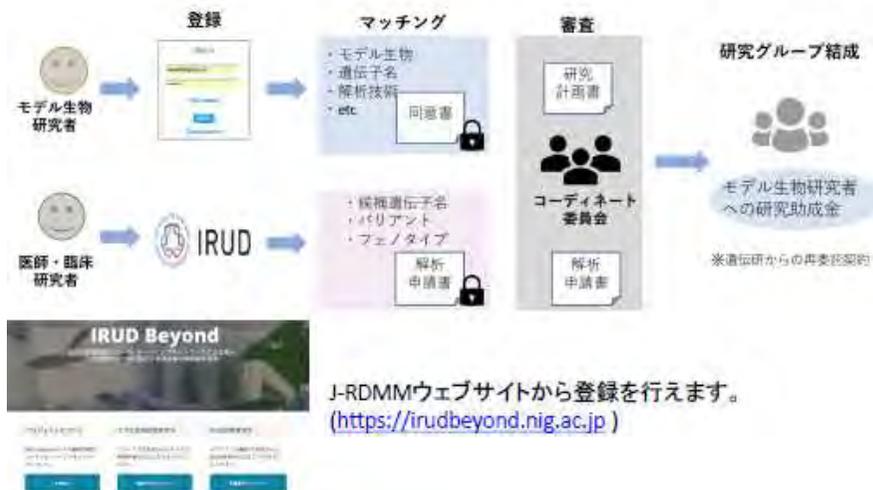
⑨疾患に対応した研究<難病>



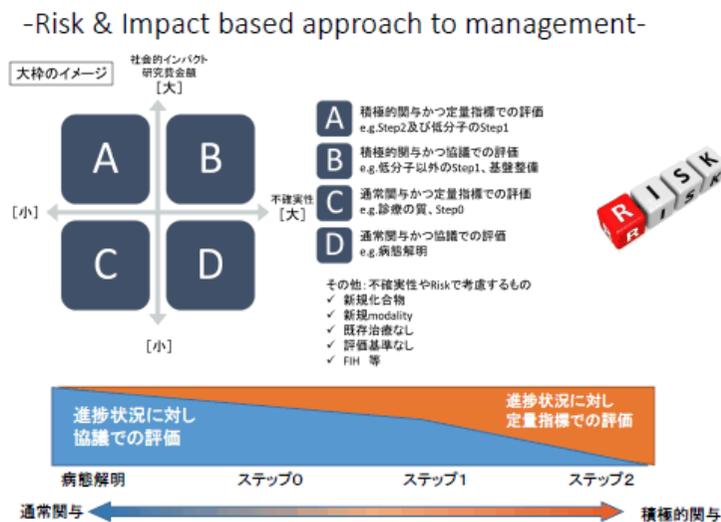
令和元年度評価

期間実績評価

②-4 モデル生物コーディネーティングネットワーク (令和元年度実績)

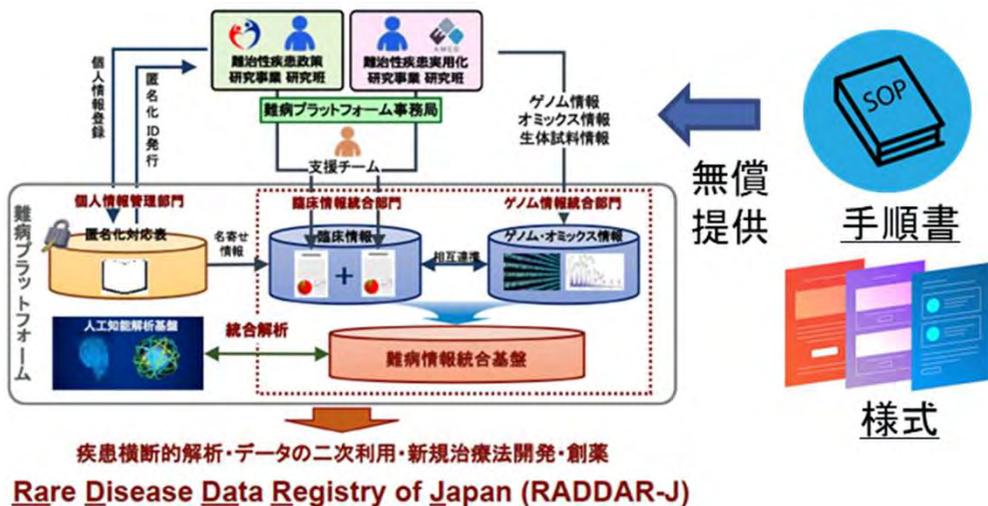


②-6 高質な課題管理のための業務運用改善(令和元年度実績)



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

②-5 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] (令和元年度実績)



分科会設置による専門性を生かした評価 (令和元年度実績)



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

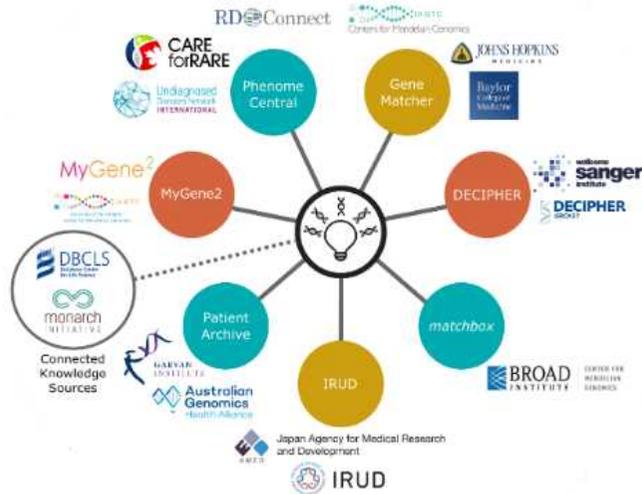
⑨疾患に対応した研究<難病>



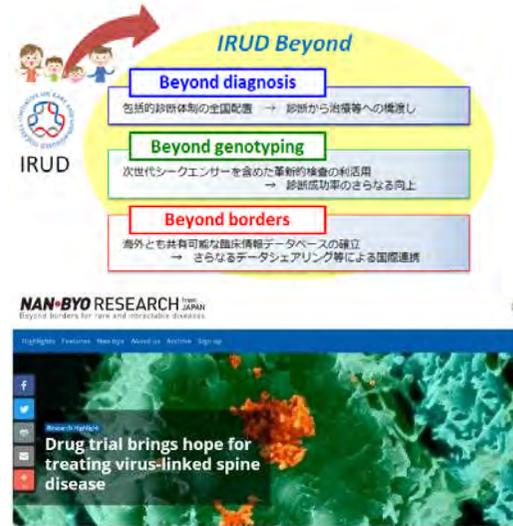
令和元年度評価

期間実績評価

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



③-2 IRUDの成果を更に発展させるための方策の実施



③-3 IRUDの成果を更に発展させるための方策の実施

Gene & Cell Therapy Symposium - 遺伝子・細胞治療シンポジウム -

2020 2.22 [SAT] 13:00 - 18:10

参加無料

2020 2.22 [SAT] 13:00 - 18:10
受付開始 12:30 / レセプション 18:30-19:30
日本橋ライフサイエンスビルディング 2階 201 大会議室

Speakers:

- Prof. James M. WILSON
- Ms. Monique MOLLOY
- A/Prof. John CONNOLLY
- 末松 誠
- 須田 年生
- 島田 隆
- 珠玖 洋

③-4 国際レビューアを活用した公募

(令和元年度実績)

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

1.1 Outline of R&D project

1.1.1	1. Title of proposal	2. R&D period	3. R&D lead
1.1.2	2. Objectives of the proposal	3. R&D period	4. Name of R&D project
1.1.3	3. Research high-impact or many applicants	4. Research high-impact or many applicants	5. Multiple 1) Objective 2) Success Criteria 3) Feasibility of accomplishment 4) Anticipated accomplishments

③-5 国際共同研究の推進

Global Eye Genetics Consortium

Launch of GEGC at ARVO 2018

Member countries list:

- Australia
- Argentina
- Bangladesh
- Brazil
- Canada
- Chile
- China
- Dominican Republic
- India
- Indonesia
- Iran
- Israel
- Japan
- Malaysia
- Mexico
- Nepal
- New Zealand
- Netherlands
- Oman
- Pakistan
- Philippines
- Saudi Arabia
- Singapore
- South Korea
- Sri Lanka
- Taiwan
- Thailand
- Turkey
- USA
- UK
- USA

http://geg.org

③-6 若手研究者を対象とした教育講演

(令和元年度実績)

2019年9月5日 PAGE試験の結果がNEJMに掲載
- 厚労省でプレス発表

Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis

MULTICENTER, DOUBLE-BLIND TRIAL

GM-CSF	Placebo
64 Patients with mild-to-moderate autoimmune PAP	64 Patients with mild-to-moderate autoimmune PAP
1.25 µg inhaled twice daily for 7 days, then every 2 wk	1.25 µg inhaled twice daily for 7 days, then every 2 wk
Change in alveolar-arterial O ₂ gradient at 25 wk	Change in alveolar-arterial O ₂ gradient at 25 wk
-4.50 ± 9.03 mm Hg	0.17 ± 10.50 mm Hg

Press conference photo showing researchers and officials.

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>



令和元年度評価

期間実績評価

<成果目標達成状況> ※ I (2)①~⑨のみ

KPI【令和元年までの達成目標】	① 令和二年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
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 7件	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急速進行群は目標例数8例を完了し、緩徐進行群は40例中28例を登録し、早期終了(解析)についてPMDAと相談中。* 令和二年3月時点	新規投与開始4例 ※盲検下レビューにて推定に用いた標準偏差より十分小さい値であることから、緩徐進行群についても集積した28例で解析可能として早期終了をPMDAと協議中
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29件(論文発表等での公開)	14件 <ul style="list-style-type: none"> ・痙性対麻痺、知的障害、脳形成異常を持つ新規奇形候群:MAPK8IP3 ・大頭症+胸郭変形+知的障害:AFF3遺伝子 ・West症候群:FGF12重複遺伝子 ・Noonan症候群:RRAS2遺伝子 ・乳幼児てんかん+知的障害:NSF遺伝子 ・特異顔貌+知的障害:CNOT2遺伝子 ・intellectual disability,epilepsy and autism:SETD18遺伝子 ・短縮型SMC1A変異関連難治性てんかん:SMAC1遺伝子短縮型変異 ・Noonan症候群:MRAS遺伝子変異 ・Cole-Carpenter症候群:SEC24D遺伝子 ・Severe apnea and sick sinus 症候群:MECP2遺伝子 ・early childhood-onset type 1B diabetes:KLF11遺伝子 ・global developmental delay with seizures:CSNK2A1/CSNK2B遺伝子 ・OFD syndrome:IFT172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。

令和元年度評価

- 前ページ等のSL-1、①-1等を参照のこと

期間実績評価

- 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7件を達成(1件は薬事・食品衛生審議会医薬品第一分科会での承認の了承)している。更に現時点で23件の医師主導治験、9件の医師主導治験準備、73件の薬事承認を目指すシーズ探索研究といった豊富なパイプラインを構築した。治験を終了し今後は企業による承認申請を待っているものも4件以上あり、承認取得済みの課題についても欧米への承認申請等、更なる発展が期待できる。
- 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(岩田班)においては「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準備中である。
- 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29件を登録済みである。

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

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

評定(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)においては、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ものが期待されるシーズを創出した。AMED-CREST新領域において海外レビューを導入し、101件の提案を39名のAMEDレビューアが査読した。また成果展開促進のため、ヒト検体を用いた疾患絞込み等を行うFORCE事業を開始した。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て選考を実施し1件を採択した。③疾病に対応した研究では、生活習慣病、腎疾患、免疫アレルギー疾患、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、④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。

以上より、「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8,000万枚の構造化された画像情報を蓄積し、学会ごとのAIの開発を推進させた。
- 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、日本医学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。
- 日本病理学会が構築した福島県遠隔病理診断ネットワークを活用したAI診断システムの検証実験を実施した。
- 日本消化器内視鏡学会と国立情報学研究所の共同で内視鏡検査時の見落としを軽減するシステムの開発を行った。

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し、採択を実施。
- 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新たな取組(FORCE)による研究開発を開始。
- ②-3 AMED-CRESTの令和元年度公募において、3領域中2領域に国際レビューアを導入し選考・採択を実施。令和2年度公募は全3領域への導入を実施。

②-4 革新的先端研究開発支援事業からは、Cell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疾病に対応した研究(生活習慣病等)

- 脳卒中を含む循環器系疾患、糖尿病、腎疾患、呼吸器系疾患などの生活習慣病、免疫アレルギー疾患、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
- 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業では、心筋DNA損傷の程度を定量評価することで、心不全患者の予後や治療応答性を高精度で予測する手法を開発した。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。
- 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瘢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。
- 免疫アレルギー疾患実用化研究事業では、カビによる肺の組織線維化に至るメカニズムを解明し、新たな治療標的候補を同定した。アスピリン喘息に対する無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により、ドラッグリポジショニングにつながる知見を得た。
- 移植医療技術開発研究事業においては、便微生物移植を用いた消化管GVHDに対する画期的な治療法に関する技術開発や、臓器移植における抗体関連拒絶反応に関連するB細胞の抑制につながる薬剤開発に向けての臨床研究を推進した。
- 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、心理社会的要因の影響の分析等、慢性の痛みの病態解明や治療法の開発等に向けた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

③疾病に対応した研究(生活習慣病等)

■ エイズ及び肝炎対策に資する研究

- 【エイズ事業】効率的な課題の進捗管理を行うため、成果報告会等を開催し、最新の成果を把握した。HIVが宿主の防御システムから逃れるメカニズムの解明や、HIVの根治療法の解析と評価のための新規HIV感染霊長類モデルを新たに作成するなどの成果が得られた。また、現行のHIV薬による日本人に対する腎傷害、骨密度への影響を研究した。
- 【肝炎事業】効率的な課題の進捗管理を行うため、成果報告会等を開催し、最新の成果を把握した。C型慢性肝炎の治療効果に影響する宿主及びウイルス要因の同定や、B型肝炎ウイルスの生活環経路の制御メカニズムの解明、創薬シーズの同定などの成果が得られた。また、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分析を行い、感染実態・動向を明らかにした。公募に若手枠を設け、国際レビューアによる査読を実施した。
- 【共通】知的財産部や創薬戦略部、産学連携部などと連携し、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。

■ 感覚器障害をもつ人やその家族の生活支援、社会参加、就労移行支援などを促進するための研究

- 日本に約170万人と推定される視覚障害の人口のうち9割以上はロービジョンで、主に文字の読み困難を生じる。これまで適した補助具の選定が複雑であったが、これを解消する、新たな読書評価基礎技術を開発し、iPad等に導入するアプリの開発に着手している。

■ 終末期における高齢者への適時適切な医療や介護の提供に係る研究

- 長寿科学研究開発事業では、医療や介護の現場から集計されたビッグデータを用いて、高齢者がどのように終末期を迎えて病死及び自然死に至るのかという経時的な変化を類型化する課題を開始した。

■ 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64件を実施し、研究開発拠点の研究を支援促進するとともに、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。さらに、研究推進会議や国内の老化関連研究機関との意見交換会議等を開催し、今後の事業の発展や老化研究の発展に向けた取組を行った。

- 研究成果として、幹細胞競合による恒常性維持機構の疲弊による皮膚の老化メカニズムの解明(個体・臓器老化研究拠点・東京医科歯科大学)や老化臨界期を決める体内機構の解明(老化機構・制御研究拠点・東京大学)等の研究成果が著名な論文雑誌に掲載されるなど、健康寿命延伸に向けた応用展開へ期待される成果が得られている。

④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)

- ACT-Mの平成27年度採択課題「プロジェクションマッピングによる近赤外画像の可視化とリアルタイムナビゲーションによる手術システムの開発」の研究成果に基づき、三鷹光器株式会社、京都大学、パナソニック株式会社がプロジェクションマッピングの技術を応用した手術支援システムを開発し、2019年11月20日にクラスII医療機器の製造販売承認を取得した。
- ステラファーマ株式会社は、A-STEPの開発課題「ホウ素中性子捕捉療法に用いるホウ素薬剤」の成果に基づいた、ホウ素中性子捕捉療法(以下BNCT)用ホウ素薬剤を開発し、2020年3月25日に「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

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

	H 27	H 28	H 29	H 30	R 1	見 込	期 間
自己 評価	A	A	A	A	A	A	A
主務 大臣 評価	A	A	A	A		A	

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学会とともに国立情報学研究所が構築・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**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。以上より、「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 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、令和元年度より新たな方法での選考・採択を行った。

- ④-2 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新たな取組(FORCE)による研究開発を開始した。
- ④-3 国際水準の事前評価を行うため、AMED-CRESTにおいて国際レビューアの導入を平成29年度より検討。平成30年度は試行的に公募3領域中1領域へ導入し、令和元年度は2領域に拡充。さらに、令和2年度採択に向けた公募(令和2年3月24日開始)は全3領域へ適用した。これらを通じレビューアの探索から依頼までの仕組みを構築、AMED全体への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いてインパクトの高い成果を創出した。

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。

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)

■脳卒中を含む循環器系疾患、糖尿病、腎疾患、呼吸器系疾患などの生活習慣病、免疫アレルギー疾患、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

- 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業では、心不全患者の予後や治療応答性に関与するマーカー、糖尿病腎症の発症・重症化に関与する複数のバイオマーカーを同定した。
- 腎疾患実用化研究事業では、ステージゲートを利用した課題管理を導入し、C-メガリンが糖尿病性腎症進展のマーカーであることを同定し、創薬に向けた研究開発を進めるなど、複数の成果を得た。
- 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業では、1件の新規外用剤の製造販売承認に至った。国際レビューアーの導入をした。
- 移植医療技術開発研究事業においては、便微生物移植を用いた消化管GVHDに対する画期的な治療法に関する技術開発や、臓器移植における抗体関連拒絶反応に関連するB細胞の抑制につながる薬剤開発に向けての臨床研究を推進した。
- 慢性の痛み解明研究事業において、新たな核酸医薬を開発した。

■エイズ及び肝炎対策に資する研究

- 【エイズ事業】エイズ事業では、HIVの複製および再活性化に関する新たな知見を得た。新たなターゲットに作用する抗HIV薬のシーズも複数見いだされ、また、根治療法を目指した基盤研究が推進された。また、抗体誘導型ワクチンに関する研究も進捗され、HIV感染症の予防、治療に期待ができる顕著な成果をあげた。
- 【肝炎事業】肝炎事業では、HCV排除後の肝線維化・肝発がんに関する研究が推進された。肝炎ウイルス治療薬に関して、複数のスクリーニング系の開発やシーズの同定を行った。また、HAV、HEVの動向調査やHBVの再活性化の実態解明により、ガイドラインに供する知見を得た。

■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。

■終末期における高齢者への適時適切な医療や介護の提供に係る研究

- 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、解析支援を各年度において研究ニーズを踏まえながら支援を拡充し、研究開発拠点の研究を支援促進するとともに、革新的先端研究開発支援事業の支援も開始した。またリトリートやシンポジウム、市民公開講座等を開催し、事業内外の連携を促進し、事業全体の発展と老化関連研究の発展に向けた取組を行った。
- 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。

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)、研究成果最速展開支援プログラム(A-STEP)の推進

- 平成28年度採択課題「機能性タンパク質シルクエラスチンを用いた新規医療材料の開発および臨床研究」において、平成30年2月から12月まで医師主導治験を実施し、本課題で開発した材料の安全性が確認された。京都大学と三洋化成工業(株)は、シルクエラスチンの水溶液が37℃でゲル化するという特徴を利用して、創傷治療材としての開発研究を行い、難治性皮膚潰瘍の治療を促進する材料であることを動物実験で確認した。これまで、難治性皮膚潰瘍の治療には、適度な湿潤環境を維持、細菌感染などの増悪因子を助長させない治療が求められ、そのためには日々の処置が欠かせず負担が大きかったが、本課題の実用化により、日常の負担軽減が見込まれる。

他に、ACT-Mにおいては3課題が臨床試験に進んでおり、本事業により着実に実用化に向け前進している。

- (株)ジーシーは、A-STEPの研究開発成果について、国内では初めて歯科用インプラントの周囲を含む領域でも使用可能な人工骨「ジーシー サイトランス グラニュール」として開発し、薬事承認(平成28年12月14日)された。骨再建術においては、安全面・治療効果の面から自家骨の移植が優先されているが、自家骨移植は侵襲度が高く、負担が大きい。人工骨である他家骨、異種骨は安全面での課題、合成骨は治療効果の面での課題があるとされてきた。九州大学は、骨の無機成分である炭酸アパタイトを焼結行程無しで顆粒状に成形する合成法を確立し、その技術シーズを(株)ジーシーが人工骨として実用化することに成功した。本課題の成果については、日本オープンイノベーション大賞(Japan Open Innovation Prize (JOIP))選考委員特別賞を平成31年2月に受賞し、同年3月に授賞式が行われた。

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

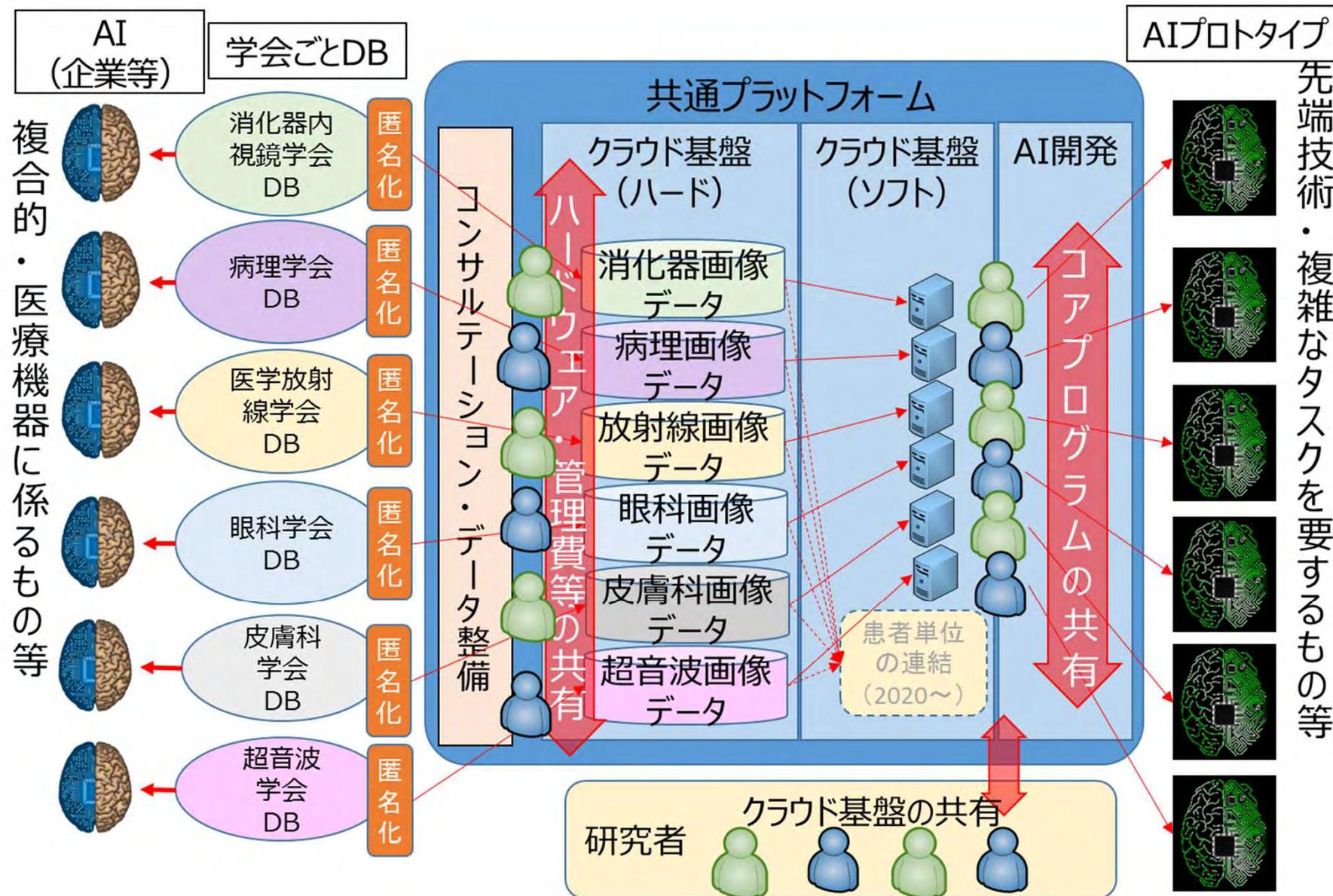
⑩健康・医療戦略の推進に必要な研究開発事業

①学会主導の画像データベース構築等に関する研究

<臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業>

令和元年度評価

期間実績評価



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



①学会主導の画像データベース構築等に関する研究

<臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業>

令和元年度評価

期間実績評価

令和2年2月末

学会	放射線	内視鏡	眼科	病理	超音波	皮膚科
画像枚数	87,813,254	66,855	129,847	85,530	234	157,277
施設数	5	5	15	20	2	15
ラベル	2,133	0	ALL	ALL	0	ALL
アノテーション	1,003	927	0	160	234	0

