

2.5 健康・医療

2.5.1 中分子医薬

(1) 研究開発領域の定義

中分子医薬品の明確な定義は定められていないが、本稿では低分子医薬品と高分子医薬品の中間程度の分子量 (500 ~ 3,000) の医薬品を中分子医薬品として扱う。研究開発対象の化合物はペプチド、核酸や天然物 (マクロライドなど) が中心であり、低分子医薬品の特長である細胞内移行性と、高分子医薬品の特長である標的への高い結合能や選択性を併せ持つ中分子医薬品の創出に期待が寄せられている。

(2) キーワード

中分子化合物、Macrocycles、タンパク質間相互作用 (PPI)、PPI 創薬、天然物創薬、生合成遺伝子改変技術

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

1990年代までは低分子化合物 (分子量 500 以下が中心) が医薬品の大多数を占め、大手製薬企業を中心として数百万種もの低分子化合物が収集され、そのライブラリー化が進められてきた。このライブラリーからロボットを用いた High-Throughput Screening (HTS) 技術により絨毯爆撃の手法で候補化合物を見出すことでこれまでいくつもの有用な医薬品の開発に成功してきた。しかし近年では有望な創薬標的の枯渇により低分子化合物を用いた創薬は壁にぶつかっているとされている。その中で、細胞内外で情報伝達に関与する“タンパク質間相互作用”が標的候補として有望視されるようになった。実際に、細胞外のタンパク質間相互作用に対して非常に強い阻害作用を示す抗体医薬 (分子量数万程度) が、がんやリウマチを中心に次々と開発され成功をおさめており、近年では医薬品売上上位 10 品目の半分以上を抗体医薬が占めるまでに至っている。しかしながら抗体にも解決すべき問題点は多く、高価格、免疫原性のリスク、細胞内標的に対する展開が難しい、経口剤にならないといった点が課題である。一方、低分子化合物は細胞内移行性が高いものの、その分子量の制限から表面積の大きなタンパク質間相互作用部位を阻害する有望な化合物の発見は難しいとされている。

このような背景を受け、近年では分子量を大きくした中分子化合物 (分子量 500 ~ 3,000) を駆使した創薬に注目が集まっており、低分子医薬、抗体などの高分子医薬双方の問題点を解決し、新たなターゲットへのアプローチを目指す動きが始まっている。

また、中分子化合物ライブラリーの表現型スクリーニングへの活用も期待される。David C. Swinney 等は、First-in-class drugs (画期的医薬品) が、標的ベースのスクリーニングよりも表現型スクリーニングでより多く発見されていること、逆に follower drugs (改良型医薬品) に関しては標的ベースのスクリーニングで多く発見されていることを報告している¹⁾。この論文を契機に、表現型スクリーニングおよび三次元培養技術に特化した学会、シンポジウムも開催されるようになり、Novartis をはじめ多くの欧米のメガファーマが積極的に発表を行っている。標的ベースのスクリーニングはハイスループットにスクリーニングが可能であるが、得られたヒット化合物が細胞を用いるような高次の評価系で活性を示さない例も多く見られ、創

薬の成功率が低いことが判明して来ており、表現型スクリーニングが創薬開発において再注目されている。中分子化合物の標的はタンパク質間相互作用に限定されず、人工ペプチドや天然物などの多様な構造の中分子から成るライブラリーは疾患 iPS 細胞や臨床分離試料を用いた最新の表現型スクリーニングにおいても有用なスクリーニングソースになりうることを期待される。

[研究開発の動向]

中分子化合物を議論する場合、①分子量 500 ~ 1,000 の範囲の化合物で、細胞内への移行性を重視した経口剤の開発を前提としている例と②分子量 1,000 ~ 3,000 の天然物、環状ペプチドさらには Macrocycle を中心とするアプローチに分けて議論することが必要である。①の場合、分子量を大きくする上で、標的（比較的大きなポケット）に親和性の高い化合物をどの様にデザインして行くかがポイントとなる。このアプローチの成功例としては、前回俯瞰報告書（2016 年版）で取り上げた C 型肝炎ウイルスの NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（例：Simeprevir 分子量 750）が有名であるが、今回は、2016 年 4 月に承認された慢性リンパ性白血病治療薬である Bcl-2 阻害剤（venetoclax 分子量 868.5）を例として説明する。この化合物の開発は、中分子化合物の開発の中で Fragment-based Drug Discovery の手法を用いた最初の成功例として挙げられている¹⁾。最初は、Fragment と呼ばれる分子量の小さい化合物ライブラリー約 10,000 化合物をスクリーニングして Bcl-XL（Bcl-2 を含むタンパク質ファミリーの代表）に対して 300 μ M と 6000 μ M の 2 つのフラグメントを見出したところから始まる。この 2 つのフラグメントをリンカーと呼ばれる構造でつないだが、当初二重結合をもったリンカーが活性を示したが、活性の大きな向上は得られなかった。この点に関して検討を進めスルホンアミドと呼ばれるリンカーを導入することで活性が向上し、最終的に ABT-263 を得て臨床試験に進むことができた。しかしながら副作用の点から、選択的な Bcl-2 阻害剤を見出すことが必要になったため、X 線構造解析を駆使して Bcl-2 に対してより選択的な ABT-199 をデザインし選抜したと発表されている²⁾。現在では、経口剤を目指したタンパク質間阻害剤を設計する技術として Fragment-based Drug Discovery と X 線構造解析を組み合わせる手法は、有効な手法として考えられている。しかしながら、この例は大きな製薬企業が多大な資源を使うことで実現したものであり、ABT-199 の成功以降、Fragment-based Drug Discovery から目立った成功例が出ていない。そのため Fragment-based Drug Discovery の手法でタンパク質間相互作用を標的とした化合物を得ることは依然として難易度の高い領域として認識されている。

一方②で示した分子量 1,000 を越える化合物の開発に関連して、Macrocycle と呼ばれる欧米で盛んに研究されている大環状化合物群について述べる。Macrocycle の定義としては、1 つ以上の環状構造を有し、環状骨格の中に 12 以上の原子が含まれるものとされている。世界的には Macrocycle を用いた創薬は拡大しており、この中には日本における最も成功した創薬ベンチャーとして有名なペプチドリーム社も含まれる。2000 年代初頭では Macrocycle に特化した企業は 2 社（例えば Polyphor 社）しか存在しなかったが、近年では 30 社を超える企業が設立されている。これら企業では、ペプチドリームのような環状ペプチドを用いるケースが多いが、中には合成の環状構造を用いた例もある。しかし、開発が成功した例としては、全体的に分子量は 1,000 以下が多い。

Astra Zeneca の Jan Kihlberg らは、環状化合物の長所が、適度な rigidity と flexibility

を併せ持つことであることを、2014年に *J. Med. Chem.* に発表し、ansamycin 系化合物の rifampicin、免疫抑制剤 tacrolimus、rapamycin (rapamycin は抗がん剤としても承認されている) および抗菌剤である erythromycin のようなマクロライド系化合物等について、分子量、分配係数、極性表面、水素結合供与基などについて議論している³⁾。さらに、環状ペプチド系天然化合物誘導体についても解析を行い、合成環状抗菌剤および合成環状抗がん剤についても紹介している。彼らは、現在スウェーデン Uppsala University へ異動し、リピンスキールール (Lipinski's rule of 5) を超える中分子化合物の膜透過性に関する研究を行っている⁴⁾。また、中分子医薬の代表例であり経口剤として使われている大環状化合物シクロスポリン (分子量 1,203) をもとにした膜透過性の研究がこれまでになされており、その結論は rigid な環構造は標的タンパク質に対する親和性を上げるが、その rigid な性質が膜透過性 (細胞内への移行や経口剤としての性質) を下げる結果となり、両刃の剣として良い解決策が見つからないというものになっている。またコンピューターを用いた大環状化合物デザインも構造の多様性から妥当な構造発生が難しく、仮想スクリーニングを用いた化合物デザインなどの手法の適応が難しいのが現状である。これらの克服を目的として、AnalytiCon 社や Asinex 社では実際に大環状化合物のライブラリーを作成し、化合物スクリーニングを行う技術をベースとした創薬ビジネスが展開されている。しかしながら、合成、化合物デザインの難しさから、骨格の数も少なく有効なライブラリーとは考えられておらず、その利用は限定的であるのが現状である。

Macrocycle での成功例として海外でリストアップされる化合物としては、前稿で論じた C 型肝炎ウイルスの阻害剤である grazoprevir, paritaprevir, simeprevir, vaniprevir, ALK/ROS1 tyrosine kinase 阻害剤の lorlatinib, dual JAK2 and FLT3 阻害剤である pacritinib などが挙げられるがこれらの分子量は全て 1,000 以下である。このように、現在分子量 1,000 を越える化合物の開発成功例は、環状ペプチドにほぼ限られている。しかしながら、ほとんどの環状ペプチドは注射剤として開発されており、製薬企業が目指す経口剤としての開発は進んでいない。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

● 大環状化合物ライブラリーの作製

上記の現状の中で目立った展開として、Ensemble 社による、DNA でコードされた Macrocylic ライブラリーの作成が挙げられる。この技術は、1つ1つの Macrocycle を合成するのではなく、DNA 上で3つのフラグメントを結合させることで大環状化合物群を数百万種オーダーで作製し、標的との結合により選抜された化合物の DNA タグを解析することで活性体の構造を同定するシステムである。既に複数の大手製薬企業と提携して研究展開が始まっている。大環状化合物を見出す手法としては現時点で最も可能性のある技術と評価されていると言える。Ensemble 社以外にも X-CHEM 社や DiCE Molecule 社など複数の企業が設立されており、今後の成果が期待される。

● 天然物骨格をベースとしたアプローチ

歴史的に中分子領域での成功例は、天然物由来の化合物が中心である。しかし、天然物は、合成が難しいものが多く周辺化合物のライブラリー化が難しく展開が進んでいない。Macrocycle の例でも述べたように天然物をスタートにした検討は進んでいない。その中で大

分大学が中心となって進めている天然物骨格を用いた標的タンパクの模倣化合物アプローチは、合成の容易性を重視した天然物骨格を用いたアプローチとして注目されている⁵⁾。タンパク質間相互作用は、2つのタンパク質の結合であり、一方の3次元構造を模倣することで相手の結合ポケットに結合する化合物を標的に天然物骨格を用いて中分子化合物をデザイン・合成を行う技術である。最近この技術を展開して化合物ライブラリーを作成しており結果が期待される。

この他にも、国内の有力ベンチャーであるペプチドリームは、研究開発の中心である舩屋氏が「取得したペプチドを基に標的の構造を解析して低分子創薬に展開する」アプローチに言及しており、中分子を含む化合物への展開を検討していると推定され、今後の結果に注目が集まる。

● 抗体医薬の低分子化

今後の中分子医薬を考える上で、タンパク質の低分子化は中分子医薬の重要なアプローチの1つといえる。この点から、前回報告したPD-1抗体の低分子化の続報をまとめる。インドのAurigene社はPD-1抗体と同じような作用を示す低分子化合物CA-170（推定分子量300～500）を見出し、Curis社と共同で臨床試験（Phase I）を開始したことを報告した。その後、Aurigene社以外にも、PD-1抗体の低分子化を目指した低分子化合物（中分子を含む）が続々報告されている。主なプレイヤーは、BMS社、ハーバード大学、Incyte社である。これらグループで開発されている化合物は、すべて前臨床レベルと推定され、未だ臨床試験は開始されていない模様である⁶⁾。発表された化合物は、PD-L1へ結合する化合物がほとんどで、最近化合物が標的タンパク質に結合している3次元構造が公開⁷⁾されたことから今後も誘導体開発が展開され、大きなタンパク質に結合するタンパク質間相互作用の阻害剤の有力な手法の一つに結び付いて行く可能性がある。

● 遺伝子改変技術による天然物の構造変換技術

天然化合物は、多様な生物活性と人類の叡智を超えた構造からなり、医薬品開発の優れたリソースとして用いられている。近年、欧米では薬剤耐性菌が大きな社会問題になっており、新しい骨格を持った抗菌剤の開発が切望されている。この問題を解決する手段として、天然物ライブラリーを用いた抗菌剤スクリーニングが盛んに行われるようになってきており、NatureやCell誌にも発表されている^{8)・9)}。しかしながら、その構造の複雑さが故に、活性増強、薬物代謝改善あるいは副作用軽減を目的とした誘導体展開が、今までの技術ではほぼ不可能であった。このことが、天然物創薬開発の大きなボトルネックであり、天然物創薬の衰退の主な原因となっている。この課題を克服することを目的に、天然物生産菌の生合成遺伝子の一部を改変、もしくは新たに人工合成した遺伝子を導入して、天然物の構造変換を行う技術が、産業技術総合研究所の新家一男グループ長を中心に、次世代天然物化学技術研究組合にて開発されている。これにより今まで困難であった天然物の構造変換や同系統の化合物構造のライブラリー化が可能になり、天然物創薬の可能性を広げる技術といえる。中分子天然化合物は、広範囲の結合界面を持つことから、様々な生物活性を発現するが、erythromycinのように抗菌活性と蠕動運動促進活性という、全く異なる生物活性を示すこともある。この多様性により、オフターゲットに作用することで副作用を発現することもある。天然物の構造変換が容易になれば、多様な生物活性の分離が可能になる可能性があり、副作用軽減効果なども期待できる¹⁰⁾。

有機合成による中分子化合物合成は、低分子化合物と異なり明確な合成指針が無いため、天然化合物を模倣した合成が現在のところ考えられる最も有用な手法と考えられる。文科省新学

術領域の「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」においても、天然化合物の部分骨格を scaffold とし、種々の scaffold の結合により中分子化合物の創出を目指している。また、がん治療において、抗体と薬剤を結合することで、がん細胞特異的に薬剤を作用するようにした、抗体-薬物複合体 (ADC, Antibody - Drug Conjugate) が精力的に開発されており、強力な細胞毒性活性を示す天然化合物が望まれている。このように、中分子化合物ライブラリー創出において、天然化合物は重要な役割を担っており、多種多様な骨格を持つ天然化合物の創出法の開発は、医薬品開発に大きく貢献することが期待される。

● ゲノムマイニングによる未利用生合成遺伝子の応用

米国では、Sanofi は、Harvard 大のベンチャーである Warp Drive Bio に 1 億 2 千 5 百万ドル初期出資し (2012 年)、大規模な微生物ゲノム解読を行い、未利用二次代謝産物生合成遺伝子を探索し、新規天然化合物の創出を行っている。ヨーロッパでは、同じく Sanofi と Fraunhofer とが共同で、Natural Product Center of Excellence を創立し (2014 年)、抗生物質の探索を行っている。いずれも、未利用生合成遺伝子をゲノムマイニングにより見出すことを行っているが、遺伝子保有微生物の培養により化合物を生産する従来の醗酵生産技術の応用である。

[注目すべき国内のプロジェクト]

わが国における中分子医薬品の開発を進める上で注目される政府主導のプロジェクトとして、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) の実施する創薬基盤推進研究事業「次世代創薬シーズライブラリー構築プロジェクト」(2015 ~ 2019 年度) が挙げられる。これは、タンパク質間相互作用を標的とした医薬品のシーズを見いだすために、多数の中分子化合物 (分子量 500 以上という定義) を合成し、種々の生物活性評価系に供することができる、わが国ではこれまでに無かったライブラリーの構築を目指している。このライブラリーは AMED が進める創薬ブースターで利用可能であり、今後の成果が期待される。この他に注目すべきプロジェクトとしては、新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略」(2015 ~ 2019 年度) がある。中分子化合物に焦点を当て 3 つの班で研究が進められており、1 班では高次機能中分子の創製、2 班では主に生物機能中分子の高効率合成、3 班ではマイクロフロー合成や連続反応プロセスを通じた実用的反応のデザイン、反応集積化の高次化を目指した研究がそれぞれ進められている。

天然物に関しては、次世代天然物化学技術研究組合が、経産省「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発 (天然化合物及び IT を活用した革新的医薬品創出技術)」プログラム (後に AMED プロジェクトへ移行) において、「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」プロジェクト (2013 ~ 2017 年度) を展開しており、生合成遺伝子を用いた異種発現生産技術により、これまで困難であったマクロライド系化合物および環状ペプチド系化合物を代表とする中分子天然化合物の効率的な生産技術法の開発を行った。本プロジェクトは、AMED 事業である、「中分子製造技術の開発」プロジェクトとして展開されている。

(5) 科学技術的課題

中分子創薬が主に標的とするタンパク質間相互作用における創薬のステップを以下に示す。これらの各ステップを高レベルで実現する技術の確立が課題となっている。

- ①標的となるタンパク質の発見：阻害する対象となるタンパク質とその相手のタンパク質の組み合わせを明らかにする。(中分子の優位性を生かすためには、細胞内の標的が望ましい。)
- ②化合物の活性評価系の構築：作用する化合物を見いだすためには、標的とするタンパク質間相互作用の選択的な阻害を検出できる活性評価系のみならず、選択性を明らかにするための対照評価系、薬理作用を表現系とした評価系など複数が必要となる。さらに、多数の化合物を一度に評価できるシステムと体制があれば、飛躍的に活性化合物の発見の確率が上がる。
- ③タンパク質間相互作用の阻害を目指した化合物の合成：天然物を利用した化合物やペプチド模倣化合物など多様な化合物を揃え、ヒット化合物取得を目指す。
- ④ヒット化合物と標的タンパク質の結合状態の解析：医薬品に適するリード化合物をデザインするため、ヒット化合物やその周辺化合物と標的タンパク質の結合状態を明らかにする。X線構造解析、NMR など、最近ではクライオ電顕なども用いることが出来るようになってきている。
- ⑤代謝毒性などを考慮した化合物合成と評価：医薬品として適した形にデザインし、仕上げのために重要なプロセスと言える。

(6) その他の課題

上記ステップでアカデミア創薬を実現するには、多彩な化合物を合成する化学分野チームと、疾患に関係のあるタンパク質間相互作用を研究している生物学分野チームの連携が必要である。しかし実現には検討すべき課題がある。アカデミックの生物学分野の研究者は、見いだした新規タンパク質の機能を制御できる化合物を常に求めているものの、容易には得ることができずにいる。一方で、アカデミアの合成研究者は、医薬品へのアプローチを研究する機会が少なく、特定のタンパク質の構造に焦点を絞った化合物を研究する例は非常に少ない。また、製薬企業では、合成と生物の両グループが企業の方針に則り、車の両輪として連携を模索しているが、日本においては、創薬標的としては、成功確率の高いタンパク質（皆が注目しているという意味）を中心に研究を進めているのが現状である。つまり、アカデミアで発見されるユニークなタンパク質に対する医薬品の探索研究は、うまく進んでいないのが現状である。

この現状に対し、2015年度、AMEDが製薬企業から約20万化合物を集めた、創薬総合支援事業の産学協働スクリーニングコンソーシアム(DISC)が発足した。これにより、アカデミアの持つシーズ(標的タンパク)と製薬企業からの化合物を結びつける試みが既に始まっているが展開は限定的であり、多くのアカデミア由来のシーズが化合物ツールを見出せない状況が続いている。それに対し、アカデミアの合成分野の研究者は、新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略」で世界トップレベルの天然物合成の技術を活かした、新たな局面の中分子化合物の合成を進めているが、生物分野の研究者とのコミュニケーションは進んでいない。やはり成果をまとめてアピールしないと全体が進まないのが現状であり、生物学分野の研究者には届かない状況が今でも続いている。これは、一概にコミュニケーションの不足にのみ起因するとは言えず、創薬スクリーニングと基礎研究間には大きな隔りがあることが、強く認識されることが必須である。一例を挙げると、創薬シーズを提供する研究者がスクリーニングヒット化合物に関して、動物試験に先立つ高次評価系の重要性を理解すること、また合成化学者に関しては生物活性試験結果を正当に評価する能力を向上させること等が重要である。今後は有望

な結果をもとに、二つの技術分野同士がお互い厳しく評価し合い、また相互理解向上を進めることで、新たな生理活性物質の発見から医薬品開発への流れが加速し、日本発世界初の創薬がアカデミア中心に実現できることが期待される。この流れは、日本発のユニークな創薬シーズに、世界でトップと言える日本の合成技術を組み合わせるものであり、世界をリードする可能性を秘めている。世界的に **Macrocycle** で先行する技術に対して、日本発で対抗できる技術であり、アカデミア中心に連携がスムーズに進み公的資金のサポートがあれば、技術として開花する可能性が高い。日本全体で検討する価値のある方向性と言える。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> AMED を中心に中分子医薬に焦点をあてたプロジェクトが進んでおり、今後の成果が期待される。 アカデミアにおける化合物合成者と生理活性物質を必要としている生物学分野の研究者との連携がスムーズに進めば、日本のアカデミア発の創薬で世界をリードすることも可能である。 天然物のリソースの蓄積は、日本が世界をリードできる状況にある。異種発現生産による中分子天然化合物創製技術に関しては世界トップと考えられる。フェノタイプスクリーニングとターゲット同定技術に関するアカデミアの研究も進んでいる。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 製薬企業の中分子化合物への展開は、欧米には遅れているものの、研究は開始されている。 ペプチドリーム社の環状ペプチドは、多くの成果を挙げており、世界をリードしている。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> Macrocycle の基礎研究は大きく先行しており、バイオベンチャーも設立され、Ensemble 社を始めとして製薬企業との提携も続いている。 環状ペプチドの研究では先端を走っているが、目立った成果は、日本のペプチドリーム社の方が優れている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 中分子領域において比較的小さい分子量 (900 以下) の化合物の開発において先端を走っている。 大手製薬企業も常に先端技術をフォローし、幅広い中分子化合物 (環状ペプチド、Macrocycle など) を対象に研究を進めている。 世界をリードする成果をもとにした臨床試験は、まず米国で実施され世界で最初に医薬品となる。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> Macrocycle の研究では、多くのアプローチが発表されている。 天然化合物に関しては、ゲノムマイニングによる未利用生合成遺伝子の探索、およびそれらを保有する菌株の発酵法による新規化合物生産検討が行われている
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 大手製薬企業を中心に、常に先端をフォローしており、特に分子量 1,000 以下の領域では成果を挙げている。 GLP-1 (ペプチド：分子量 4,114) の開発では、製剤の技術を駆使して経口化に成功している。製剤技術は日本より数段進んでいる。 大手製薬企業による積極的な天然物、マクロライド化合物ライブラリーの収集の情報があり、天然物やマクロライドを基にした創薬に関しても積極的である。
中国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きはない。
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きはない。
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きはない。
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きはない。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献・情報

- 1) David C. Swinney and Jason Anthony. "How were new medicines discovered?" *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, (2011) :507-519. doi.org/10.1038/nrd3480
- 2) William Garland et al. *Medicinal Chemistry Review Chapter 5*, 2015
- 3) Fabrizio Giordanetto and Jan Kihlberg. "Macrocyclic Drugs and Clinical Candidates: What Can Medicinal Chemists Learn from Their Properties?" *J. Med. Chem.* 57, (2014) :278-295
- 4) Matteo Rossi Sebastiano et al. "Impact of Dynamically Exposed Polarity on Permeability and Solubility of Chameleonic Drugs Beyond the Rule of 5." *J. Med. Chem.* 61, (2018) :4189-4202
- 5) 小路弘行 講演 第34回創薬セミナー 2018
- 6) Kui Li et al. "Development of small-molecule immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 as a new therapeutic strategy for tumour immunotherapy." *Journal of Drug Targeting* (2018) doi.org/10.1080/1061186X.2018.1440400
- 7) Katarzyna Guzik et al., "Small-Molecule Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Interaction via Transiently Induced Protein States and Dimerization of PD-L1." *J. Med. Chem.* 60,13 (2017) :5857-5867
doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00293
- 8) Smith, P. A. et al., "Optimized arylomycins are a new class of Gram-negative antibiotics." *Nature*, 2018, 561 (7722) :189-194. doi.org/10.1038/s41586-018-0483-6
- 9) Maffioli, S. I. et al., "Antibacterial Nucleoside-Analog Inhibitor of Bacterial RNA Polymerase." *Cell*, 2017, 169 (7) :1240-1248. doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.042
- 10) 『化学と生物』 Vol. 52, No. 9, 日本農芸化学会 2014

2.5.2 高分子医薬 (抗体、核酸)

(1) 研究開発領域の定義

遺伝子組換え技術などのバイオテクノロジーを利用し、微生物や動植物細胞を用いて生物的に生産・調製される医薬品をバイオ医薬品という。高分子医薬品は、バイオ医薬品の中でも分子量が数千以上の分子群を有効成分とするものを指し、主にタンパク質、核酸、多糖やそれらの複合体、混合物からなる。従来の低分子医薬品では困難な標的への高い結合能や選択性を発揮するものが多く、新しい創薬モダリティとして難治性疾患治療などへの応用が期待される。研究開発領域としては分子の安定性や活性の向上、低分子化、人工分子開発、DDS、製造法開発などが含まれる。本項では特に抗体医薬、核酸医薬を中心に取り上げる。

(2) キーワード

バイオ医薬品、ADC (Antibody-Drug Conjugation)、バイスペシフィック抗体、CMO、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、ペプチド医薬品、タンパク質工学、X線結晶解析、クライオ電子顕微鏡、構造モデリング、アンチセンス核酸、人工核酸、遺伝子治療、ウイルスベクター、siRNA、miRNA、デコイ核酸、核酸アプタマー、CpG オリゴ

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

【抗体医薬】

抗体は、特定の抗原分子のみを極めて特異的に選択して結合し免疫機能を発揮するタンパク質分子である。この抗体の特性と、原理的に任意の分子に対して親和性が高い抗体を作れることから、ヒトへの医薬品としての利用が行われるようになってきた。特に、がん、関節リウマチなど既存の治療法や薬剤で満たされない医療ニーズ、いわゆるアンメットメディカルニーズが高い疾患領域での創薬に高い有効性を発揮したこともあり、積極的な開発が世界中で進められている。実際、ニボルマブ (商品名オプジーボ) は、免疫チェックポイント・シグナルPD-1に結合する抗体であり、極めて有効な医薬品として活用されている。また、がん抗原である glypican-3 や T 細胞抗原である CD3 epsilon など細胞表面の糖鎖やタンパク質を特異的に認識する抗体と、低分子医薬品とを融合させがん細胞や T 細胞等に特異的に医薬品を運搬できる DDS とするなど、その応用利用も盛んである。

近年、適応拡大による対象疾患患者の爆発的拡大、小児用等新容量設定による対象患者の拡大、エンドユーザーの利便性の向上に資する剤形追加¹⁾、凍結乾燥から溶液製剤、さらにはプレフィルドシリンジを可能にする高濃度製剤に関する技術開発が進展したことなどの寄与により市場規模は大きく拡大している。現在では抗体医薬品を中心とした第二世代バイオ医薬品は本邦で 9,000 億円程度、全世界で 9 兆 7000 億円 (891 億ドル) 程度の市場規模となり (2016 年)、バイオ医薬品全体では、2016 年にわが国で 1 兆 4219 億円、全世界で 22 兆円 (2012 億ドル) の市場となっている¹⁾。2022 年には、35 兆円 (3249 億米ドル) 市場という予測もある (EvaluatePharma 社)。抗体医薬品としての承認品目数が 2017 年現在で、米国で 63、欧州で 54、本邦でも 43 品目まで増大している。

【核酸医薬】

核酸医薬品とは、鎖状に連なった十数から数十塩基の核酸分子あるいはその化学修飾体を用いた医薬品の総称である。創薬の中心的な役割を担ってきた低分子医薬や、現在活発に研究開発が進められている抗体医薬に加えて、疾病の原因となる遺伝子の発現を制御し、その治療や予防を実現しようとする核酸医薬品に近年大きな注目が集まっている。核酸医薬品はその作用機序や有効成分となる核酸の構造の違い（RNA/DNA、一本鎖/二本鎖など）から様々なタイプに分類されているが、その多くは、標的とする遺伝子の発現を配列特異的に制御できるという特徴を持つ。近年の医薬品開発においては、創薬ターゲットの枯渇が大きな問題となっているが、その一方で、miRNAに代表される各種 ncRNA の発見など、最近のバイオロジーの進展に伴い、核酸医薬品のターゲットとなる分子はむしろ増加している。特に、有効な治療法が見出されていない多くの難治性疾患に対しても、原因遺伝子（mRNA や miRNA など）同定から核酸医薬品を利用した新たな治療法開発に繋げることが大いに期待される。

核酸医薬品を目的の臓器や細胞へ効率よく送達させるデリバリー技術や核酸医薬品の最適な配列探索手法の確立、また核酸医薬品が潜在的にもつリスクの評価など、今後解決しなくてはならない課題は残されているものの、一度その原理が確立したのちは、創薬ターゲット遺伝子特定から医薬候補品創出までの研究開発スピードは早い。今後の新薬開発の加速に向けて、核酸医薬品及びその関連技術に関する研究開発の意義は極めて大きいと言える。

[研究開発の動向]

バイオ医薬品はもともと生体内に微量しか存在しないサイトカイン、ホルモン、酵素などタンパク質関連分子を、遺伝子組換え技術により微生物や動物細胞で大量に生産・調製し、医薬品として開発されたものであり、これらは第一世代バイオ医薬品とも呼ばれる。わが国では、インシュリンなどのホルモンに加え、エリスロポエチン製剤、G-CSF 製剤、血液凝固因子製剤が上市され、3,000 億円程度の市場規模となった。第一世代バイオ医薬品は 80 年代に大きな盛り上がりを見せたが、その後 10 年程度、表面上は新たな展開に乏しかった。そのような中、第二世代バイオ医薬品として、1998 年に二つの抗体医薬品が米国バイオベンチャーから上市された。抗体の医薬品応用自体は、1975 年のモノクローナル抗体作製技術の完成を受け、80 年代にはミサイル療法への展開などが期待されていた。しかし、マウス抗体であるため HAMA (anti-Human-Antibody Mouse Antibody) 反応が起きることが課題であった。解決のためにはマウス・ヒトキメラ抗体構築、あるいはマウス抗体のヒト型化技術が必要であり、これらも 90 年代初頭にはコンセプトが提案されていたものの、実際に医薬品として上市されたのは上述の 1998 年と、上市までに様々な試行錯誤を要した²⁾。

その後は、ヒトゲノム解読をきっかけとしたゲノム、タンパク質に関する情報の蓄積や、タンパク質工学、進化工学などの生命科学の著しい発展を受けた研究開発が進展している。近年では第二世代型の抗体周辺に関する特許の有効期限切れを受けて、バイオ後続品（バイオシミラー）、抗体と低分子薬剤をリンカーを介して結合させた Antibody-Drug Conjugate (ADC)、2 つの抗原に対する結合特異性を持つ Bispecific 抗体、あるいは核酸医薬品や DDS 技術と連携した革新的次世代バイオ医薬品（第三世代バイオ医薬品）開発が進められている。この他にも従来のバイオ医薬品よりも高い効果をもたらす改良品であるバイオベター開発も盛んである。抗体の改良に重要なデータベースとして、配列に関しては Kabat データベースが、立

体構造解析に基づく分子構造に関しては PDB (Protein Data Bank) がある。PDB 派生のデータベースとしては、米国 Oxford 大学のグループによる SAbDab (Structural Antibody Database)、英国 UCL のグループによる AbDb (Antibody Structure Database、さらに配列と構造を統合したものとして同じく UCL より abYsis が公開されている。また抗体および抗原との複合体の立体構造情報を基にした設計による新たな抗原結合能を持つ CDR や、抗原結合能や選択性の増強検討もなされている。2011 年と 2013 年には主に企業研究者によって行われたブラインドコンテスト AMA (Antibody Modeling Assessment) が開催され、この結果に基づき、抗体のアミノ酸配列を入力するだけで自動的にその立体構造を予測して出力する web サービス Kotai Antibody Builder が開発され公開されている。一方、抗原との複合体構造のモデリングについては、より一般的なタンパク質間相互作用予測を行うブラインドコンテストである CAPRI (Critical Assessment of Prediction of Interactions, Modeling が 2001 年から開始され、現在までに 46 ラウンド、159 の複合体を対象に行われきた。このように分子立体構造データベースや計算科学などコンピュータを活用することで、抗体の弱点克服に向けた熱安定性の増強、可溶性向上、抗原結合能と選択性の増強、低分子化といった観点からの改良が行われてきている。

さらに抗体は、その特徴的な分子認識能を活かした研究開発用ツールとしても広く利用されている。代表的な例としては、その良好な結晶性から抗体を他のタンパク質の結晶化補助因子として用い、抗体の結合によって分子を安定化させたり、種々の活性化状態や非活性化状態を抗体の結合によって安定化することにより、ダイナミックに変化するタンパク質分子の静止状態の構造情報を得るといった手法がある^{3,4)}。

その一方で、標的はヒトゲノム解析完了以前に報告された分子群がほとんどであり、ゲノム解析から明らかになった新しい標的分子への展開が強く期待される。臨床サンプルや、患者由来細胞を移植した PDX (patient-derived xenograft) マウスなどを駆使した網羅的解析からバイオテクノロジー等諸要素技術を結集して新薬を開発する新たな研究体制の構築が喫緊の課題である

また、生産システムも重要な研究開発領域である。第一世代では大腸菌が発現宿主として最もよく用いられてきたが、第二世代では実績に加え、Fc 領域への糖鎖付加を考慮し CHO 細胞を使用することが多くなっている。最近では、第三世代の低分子化抗体 (Fc や糖鎖修飾を含まない) で再び大腸菌等微生物が利用され始めている。生産システムに関しては、微生物など複数の細胞種の検討も含めた細胞構築、低コスト化に向けた製造技術改良、さらには連続生産のような培養、精製工程等生産プロセス改良¹⁾、製造方法特許化も重要な視点である。

海外動向としては、欧州、中国、韓国は、第二世代バイオ医薬品開発時においては遅れをとったもののバイオシミラー開発に精力的である^{5,6)}。バイオシミラー開発は従来のジェネリック低分子医薬品と異なり、製品が先発品と品質上きわめて類似していることを前提に、非臨床、臨床試験において同等な薬物動態 (PK: pharmacokinetics)、薬力学 (PD: pharmacodynamics)、有効性、安全性などを示す必要があり、開発承認のガイドラインの整備が重要である⁷⁾。欧州では、2005～2006年にバイオシミラー開発ガイドラインが整備され⁸⁾、2006年のヒト成長ホルモンに始まり、これまでに11品目に対する31製品のバイオシミラー製品が承認されている。また、抗体医薬品に関しても2012年に発効し、2013年にレミケードのバイオシミラーが承認されている⁹⁾。一方、韓国では2010年に策定した「バイオシミラー

グローバル輸出産業化戦略」において、2020年にバイオシミラー分野でのトップシェアを目指すことが盛り込まれ、研究開発、人材育成、公的な生産設備の整備、政府振興策に基づく企業の積極的な投資と周辺産業の活性化という好循環が生まれている⁵⁾。バイオシミラーに積極的でなかったとされていた米国でも、バイオシミラーに関するガイダンスの策定¹⁰⁾等環境が整備されつつあり、9種類13品目が承認されている¹⁾。現時点でバイオ医薬品市場において大きな位置づけにある米国の動向は注視すべきである。わが国では2009年にガイドラインが出され¹¹⁾、バイオシミラーの6種類、10品目が承認されている。特に、2017年6月に出された「経済財政運営と改革の基本方針2017」¹²⁾において、2020年度末までにバイオシミラーの品目数倍増を目指すとされている。種々の問題を包含しつつも、産学官が一体となり積極的に取り組む体制への期待は高い。

【核酸医薬】

核酸医薬品の研究開発の流れを俯瞰すると、その種類による“流行”がはっきりとみられる。当初はアンチセンス核酸中心であった研究開発も、siRNAの発見以降はその切れ味の鋭さからsiRNAの開発に大きく舵が切られた。しかし、米国においてVEGF(血管内皮細胞増殖因子)に対する天然型siRNA(Bevasiranib)の臨床試験がフェーズ3開始前の2009年に、プライマリーエンドポイントの達成困難並びに自然免疫活性化に伴う安全性懸念により中断されて以降、siRNAのみならず遺伝子発現制御型の核酸医薬品の開発自体が進みにくい状況となった。安全性を重要視しなければ開発成功はあり得ないという多くの教訓から、各社は有効性の追求に加え、安全性を重視した化学修飾の創出、核酸医薬品が届きやすい疾患臓器の選定、核酸医薬品が得意とする疾患の絞り込みといった実用化へのアプローチを続けた。その結果、2013年には生体内安定性を高める修飾核酸技術を用い、核酸医薬品が到達しやすい肝臓で有効性を示すホモ接合型家族性高コレステロール血症に対するアンチセンス医薬Kynamroが米国で承認された。2016年には毒性の懸念が低いとされるモルフォリノ核酸を用いたスプライススイッチ型(エキソンスキッピング)アンチセンス医薬Exondys51が米国でデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬として承認された。また同年及び翌2017年には、髄腔内投与によりデリバリー問題を回避した脊髄性筋萎縮症に対するスプライススイッチ型(エキソンインクルージョン)アンチセンス医薬Spinrazaが日米欧で承認された。2018年にはトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象疾患とする2つの治療薬が相次いで登場した。一つは遺伝子抑制型アンチセンス医薬Tegsediで7月に欧州で承認された。もう一つは世界初のsiRNA医薬となるOnpattroであり、8月に米国にて承認された。siRNAは2本鎖RNAで、細胞内でmRNAを分解、疾患原因タンパク質そのものをなくす作用を持つ。siRNA医薬の市場登場インパクトは大きく、アンチセンス医薬とは異なる遺伝子抑制型核酸医薬品として注目されており、DDSの課題を克服できれば先行参入しているアンチセンス医薬と“双壁”をなす可能性もある。

核酸医薬品は現在、アンチセンス医薬やsiRNA等で年2-3件の承認ペースが続いており、臨床後期段階にある核酸医薬品も多く存在することから¹³⁾、核酸医薬品の研究開発はいよいよ実用化フェーズに入ったと言える。呼応する形で、開発段階でのディール拡大や複合技術の取り込みも活性化しており、2018年にはIonis社がBiogen社と広範囲な神経疾患治療薬の開発を目指した戦略的コラボレーション契約を拡大締結した。これにより神経疾患領域に関してIonis社がシーズ創出を進めBiogen社が開発するというフローが確立しつつある。複合技術

の取り込み例としては、架橋型修飾核酸 LNA の技術基盤を持つ Santaris 社を買収し、独自に核酸医薬品開発を進めてきた Roche 社が、2018 年にアンチセンス医薬の経口投与技術の開発で PureTech Health 社と大型の共同研究契約を締結した。これにより、これまで実現できなかった経口投与可能な核酸医薬品の開発という新たな挑戦が始まった。

初期創薬の段階では、mRNA、miRNA や lncRNA に対する配列依存的翻訳調節に関して新たな取り組みが進みつつある。例えば、近年機構が明らかになってきた RNA の転写後調節の一つである RNA 編集¹⁴⁾ は、内在性の A-to-I RNA 編集酵素 ADAR の配列特異的な編集機構に着目した点変異修復技術であるが、国内外の研究者が創薬技術の一つとして着目している。海外ではオランダの ProQR Therapeutics 社において複数の動物実験段階の開発プログラムが大型資金調達と共に進行している。

欧米以外の動きも活発である。中国では以前は核酸医薬品の原料モノマーの世界最大級供給拠点となった Hongene 社など複数のサプライヤーが市場での存在感を示してきたが、新規のプラットフォーム技術についても勢いづいている。2017 年、江蘇省政府主催の起業家賞に 2 本鎖 RNA を用いた RNA activation 技術¹⁵⁾ による創薬を目指す Ractigen 社が選出された。開発段階においても Sirnaomics 社が 2018 年に胆管がんの siRNA 治療薬の臨床入りを発表するなど創薬を主体的に進める動きが強まっている。モノづくりにおいても 2018 年、世界有数の CRO である Wuxi Apptec のグループ会社 WuXi STA 社と米国 miRNA 医薬開発の Regulus 社が製造に関する業務提携を発表、単なる原料サプライヤー国ではなくなり核酸医薬品開発でのプレゼンスを高めてきている。韓国も中国と同様に原料サプライヤーの側面が強かったが、2018 年には OliX Pharmaceuticals 社が抗瘢痕 RNAi 治療薬 OLX10010 の P1 試験を英国で開始するなど、創薬へのアプローチも強まっている。

また国内に目を向けると、2018 年に入り製薬・創薬ベンチャーの開発進展が顕在化してきている。最も先行しているものの 1 つとして、日東電工社の NASH (nonalcoholic steatohepatitis) 肝硬変に対する治療薬であるビタミン A 搭載型 LNP-siRNA があげられる。これは Phase2 完了後 Bristol-Myers Squibb 社にライセンスアウトされ、現在は特発性肺線維症 (IPF) に対しての開発が進んでいる。DMD (Duchenne muscular dystrophy) 治療薬としては、日本新薬社がジストロフィン 遺伝子の exon 53 を対象としたエキソンスキッピング型アンチセンス医薬の Phase2 を日米において実施し、有意なジストロフィンタンパク質の産生が確認されている。第一三共社と産業革新機構が出資している Orphan Disease Treatment Institute 社は、ジストロフィン遺伝子の exon 45 を対象としたエキソンスキッピング型アンチセンス医薬の Phase1/2 を国内で進めている。これら大手製薬企業の開発だけではなく、2018 年には、アンジェス社が腰痛治療薬として NF- κ B デコイ核酸の Phase1 試験をオーストラリアで開始したほか、東レ社はボナック社の IPF 治療 TGF- β 1 吸入型 Pnk-RNA の Phase1 試験を米国で開始している。また、リボミック社は加齢黄斑変性症に対する FGF2 アプタマーの Phase1 試験を米国で進めている。NapaJen 社は、造血幹細胞移植治療後の急性 GvHD に対する CD40 SPG 複合型 siRNA の Phase 1 試験をオーストラリアで開始予定など、国内発の核酸医薬品が続々と臨床試験段階に入ってきている。これらベンチャー各社の臨床開発はいずれも海外において先行実施されており、今後はベンチャーが国内で臨床開発ができる支援体制が必要であろう。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

【抗体医薬】

2018年、がん免疫療法における顕著な成果が高く評価され、本庶教授がノーベル医学・生理学賞を受賞したほか、抗体の進化工学・ヒト化などに大きく関わるバイオテクノロジーにおける顕著な成果がノーベル化学賞の対象となった。そのような中、高分子医薬品開発は第二世代から第三世代に完全に移行する段階に入っており、研究開発が顕著な成果を収めつつある。また、ヒトゲノムプロジェクトの成果が具体化されるべく、臨床サンプルに基づく新規標的分子の探索や個別化医療・精密医療の新展開がAI・臨床ビッグデータ関連研究と強力に結びつき始めている。具体例を以下に挙げる。

ADCについては、80を超える品目が開発され、結合薬物の多様化が顕著である^{1,16)}。第一三共、エーザイで開発されているADCの高い奏効率に国内外からも注目が集まっており、副作用等の理由から開発中止となっている低分子薬剤をADCとして再開発し成功する例も出てきている¹⁶⁾。鹿児島大学の伊東らのFc領域結合ペプチドを用いた抗体の次世代化に関する期待も大きい。光工学を用いた光免疫療法への関心も高まりつつあり、放射性標識抗体の開発(5品目)、毒素結合抗体の開発等、ミサイル療法として長く期待されてきたモノクローナル抗体が、DDSに大きく貢献するモダリティ分子として応用されつつある。

Bispecific抗体については、T細胞表面抗原CD3とがん細胞表面抗原(例えばCD19)を標的とし細胞架橋からがん細胞殺傷効果を狙う方式(BiTE)と、血友病治療薬として血液凝固関連因子の架橋を阻む方式フォーマットで医薬品として承認され、開発分子も増加している。細胞の近接あるいは架橋、または二つの標的分子の近接あるいは架橋を狙う分子の開発が主であり、種々の試みがなされている。最近では、同一抗原の異なるエピトープを狙い細胞表面分子を集積させる方式(バイパラトピック抗体)の開発も行われており、今後の発展を大きく期待させる。

Fc領域の糖鎖修飾の改変による活性向上(ポテリジェント技術)から、次世代化のみならずバイオシミラーにおいても糖鎖制御に関する技術開発に関心が集まっている。改変Fcγ受容体をはこのFc領域の糖鎖修飾の状態を分別して結合する能力があり、この改変Fcγ受容体を充填したカラムを用いるクロマトグラフィーによって、今後糖鎖制御への具体的技術開発が加速されると考えられる¹⁷⁾。投与量との関連から期待されている動態改善型(リサイクリング、スリーピング)抗体の開発も、今後の抗体医薬品開発において特筆すべき成果である。

標的分子、対象疾患の拡大にゲノム創薬から進展した方向性として、抗PCSK9抗体¹⁸⁾がある。アルツハイマー治療薬としてのAducanumab¹⁹⁾は対象疾患の拡大例として重要である。CasMab法²⁰⁾による糖鎖構造を含む標的タンパク質に対する新規抗体の創出も糖鎖修飾抗原への適用拡大を期待させる。さらに、PDXマウスを用いた標的分子の探索、臨床サンプルを用いた新規標的の提案等、新たな有望標的抗原探索へ期待も高い。

また、抗体の改良に関連した技術トピックスとして以下のようなものが挙げられる。

●安定化(熱安定性の増強)

抗体分子はタンパク質としては比較的安定な分子ではあるが、バイオ医薬品としての長期保存性を考慮すると、なるべく構造的に安定なものが望ましい。変異導入による抗体の熱安定性向上手法は成熟しており²¹⁾、熱安定化の可能性が高い部位を立体構造を基に特定、アミノ

酸変異を導入する手法が試みられており成功例も多い。具体的には、① CDR (相補性決定領域: Complementarity Determining Region) ループへの変異導入²²⁾、② S-S 結合の導入²³⁾、③重鎖と軽鎖のインターフェースのパッキングの構造的最適化²⁴⁾といった手法がある。

●安定化 (可溶性の増強)

バイオ医薬品として保存される場合には凝集しにくい特性が望ましい。これについては、①抗体の立体構造上表面部位に存在する疎水性パッチ部分への親水性アミノ酸残基の導入、②抗原認識に関わらない CDR への負電荷を持つ残基の導入²⁵⁾、③糖鎖 (グリカン) 修飾されるアミノ酸 (N、S、T) への変異導入²⁶⁾などの手法がある。

●抗原結合能と選択性の増強

抗体および抗原との複合体の立体構造情報を基にした設計により、新たな抗原結合能を持つ CDR や、抗原結合能や選択性の増強がなされている。近年の PDB への複合体構造の登録増加に伴い、立体構造やタンパク質間相互作用の予測精度は向上しているが、フレキシブルな構造への対処や結合能の定量的予測は未だ解決されていない²⁷⁾。ただし、複合体構造予測精度そのものは上がっているため、それを基により最適化された相互作用を設計して可能性が高い複数の変異を抗体側に導入し、より選択能や結合能を上げる試みがあり成功例も報告されている^{28,29)}。結合能の予測については、分子シミュレーションに基づいてフレキシブルなタンパク質と低分子リガンド間の結合自由エネルギーを算出する試みが広く行われており³⁰⁾、今後の計算機パワーの増大に伴い、ペプチド等中分子リガンドの受容体への結合やタンパク質間相互作用の定量化は早晚具体化されるものと考えられる。

●低分子化

抗体 (IgG) は重鎖と軽鎖の 2 つのペプチド鎖からなる分子量約 150 kDa の複合体であり、バイオ医薬品として扱い易くするための低分子化の試みが広く行われている。重鎖と軽鎖の 2 つの変換領域をフレキシブルなリンカーペプチドで繋いだ分子量 25 ~ 30kDa ほどの人工タンパク質として、scFv (single-chain variable fragmented antibody) が開発された³¹⁾が、全長抗体に比べて安定性と分子認識能に劣る事が多く指摘されている。この他にはラクダやアルパカ、サメから見いだされた重鎖単一の抗体を基にその変換領域のみを nanobody として利用するものもあり³²⁾、その場合の分子量は約 15 kDa ほどにすぎない。さらに、抗原との複合体の詳細な立体構造に基づき抗体の CDR を模倣したペプチド性の中分子を設計、中分子医薬品としての創出に成功している例も報告されている³³⁾。

また抗体工学のさらに先端的なものとして、CDR を他のフレームに付け替えたフラグメント抗体として日本で Fv-clasp が発明されている³⁴⁾。S-S 結合導入により、高い熱安定性と良い結晶性を持ち、VH と VL 鎖の相互配置の柔軟性のために抗原認識能も保たれている。また抗体のフレーム構造を用いず、他の小さなタンパク質分子に基質認識能を持たせる小型タンパク質の足場が提案されている³⁵⁾。最近の応用例では、英国において phage display を利用して抗体 Fcy 受容体に強い選択性を持って結合する Affimer タンパク質を創成した報告がある³⁶⁾。

一方、研究開発用ツールとしての新たな抗体利用方法も開発されており、nanobody のように低分子化された抗体用分子を分子タグを用いて蛍光色素、PET や SPECT で観測するための放射性物質でラベルすることによって、細胞内あるいは生体中での分子の分布を直接観測する技術開発が進んでいる^{37,38)}。また、抗原ペプチドとそれに対し強い選択性と結合性を有する

モノクローナル抗体 NZ-1 を利用したタンパク質の精製技術³⁹⁾ は、日本国内で開発され製品化もされている。このタグは、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析のための補助因子としても活用されており⁴⁰⁾、今後とも様々な応用が考えられる。

【核酸医薬】

● スプライススイッチ型アンチセンス医薬の実用化

核酸医薬品の中には、疾病原因遺伝子の発現を抑制するものもあれば、逆に機能喪失遺伝子の発現を上昇、あるいは機能を回復させるものも知られている。後者の代表例が、スプライススイッチ型アンチセンス医薬である⁴¹⁾。これは、pre-mRNA から mRNA へのスプライシング過程を制御するもので、ある特定のエクソンを mRNA から除いたり (エクソンスキッピング)、望まないスプライシングで除かれてしまうエクソンを mRNA に留める (エクソンインクルージョン) ことが可能となる。前者としては筋ジストロフィー治療薬である Exondys51 が 2016 年に、後者としては脊髄性筋萎縮症治療薬の Spinraza が 2016-2017 年に承認された。これらは従来の創薬手法では非常に困難であった遺伝子の機能回復を実現し、難病治療に新たな道筋を開くものである。特に Spinraza は商業的に成功した最初のアンチセンス薬であり、2018 年四半期の売上は Q1 で 3 億 6400 万ドル、Q2 で 4 億 2300 万ドルと大幅な伸びを示している。Spinraza では髄腔内投与という極めて侵襲性が高い投与方法が用いられているが、適切な投薬管理と啓蒙や対象患者の選択により確実に治療実績を上げている。

● siRNA の医薬品承認

2006 年に Fire と Mello が RNA 干渉に関する功績でノーベル賞を受賞してから 10 年以上の年月が過ぎたが、この間、siRNA 技術に基づいた創薬開発が精力的に進められてきた。現在、臨床試験が進められている siRNA は国内外で数十件にのぼるが、その中でも、Alnylam 社が開発を進めてきた siRNA 治療薬 Onpattro (標的はトランスサイレチン (TTR) の mRNA) は、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療薬として、2018 年 8 月に米国にて承認された。この Onpattro は、世界初の siRNA 医薬品であり今後の動向に大きな注目が集まっている。また、Onpattro では脂質ナノ粒子 (LNP) によるデリバリー技術が用いられており、こうしたデリバリー技術を併用した核酸医薬品としても初の例となる。

● GalNAc コンジュゲート技術

核酸医薬品のデリバリー技術はここ数年大きく進歩しつつあるが、その中でも肝臓へのデリバリー技術の進歩は目覚ましい。GalNAc と呼ばれる糖誘導体は、肝臓に多く発現が見られるアシアロ糖タンパク質受容体の良いリガンドとなるため、適切なリンカーを介して核酸医薬品に共有結合させることで、核酸医薬品の肝臓への移行量ならびに活性を数倍から数十倍程度向上させる⁴²⁾。ここ数年で、搭載する GalNAc の数や位置、リンカー構造の最適化が進み^{43,44)}、siRNA やアンチセンスの肝臓へのデリバリー効率が飛躍的に高まったことから、GalNAc 搭載型核酸医薬品の臨床試験は増加傾向にある。一方、この GalNAc コンジュゲートの成功を受けて、GalNAc 以外の適切なリガンド分子を探索することができれば、肝臓以外の臓器へ核酸医薬品を送達させることも可能ではないかと期待されている。

● 規制科学の議論の活発化

欧米では Oligonucleotide Safety Working Group (OSWG) が中心となり、核酸医薬品の品質や安全性評価に関するホワイトペーパーを継続して発表している。一方、日本でも規制科学の側面からの議論が活発化している。厚労省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用

化促進事業（大阪大学）での成果が報告書として取りまとめられている他、ICH-S6 対応研究班（国立衛研）でも核酸医薬品の安全性評価に関して活発な議論が繰り広げられており、その成果の一部は総説論文として公表されている^{45,46}。また、今年度には核酸医薬品の品質・安全性評価に関するウェット研究を行う研究班（国立衛研）が立ち上がり、科学的エビデンスに基づくガイダンス案策定に向けた取り組みが本格化した。こうした規制面での議論の活発化は、核酸医薬品の研究開発を一層加速するものと期待される。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

医薬品産業に関する政策に関しても、バイオ医薬品開発、特に革新的バイオ医薬品やバイオシミラーに関連する内容が多くみられる。

● 厚生労働省「医薬品産業強化総合戦略」

2017年12月における改訂では、「バイオ医薬品においても有効性・安全性に優れ、競争力がある低コストで効果的な創薬を実現できる環境を整備していく」、「バイオシミラーで医薬品への基盤を整備した上、それらの技術基盤を活用して開発することが期待される我が国初の革新的バイオ医薬品を市場へ投入」と明記されている。さらに、「イノベーションの適正な評価」、「製薬企業等との連携の促進や上場後も含めた資金調達環境の改善などを通して、バイオベンチャーのエコシステムを確立すること」の必要性も議論されている⁴⁷。

● 文部科学省 /AMED「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」（2014～2019）

バイオ医薬品の基盤技術創出から実用化を繋ぐことを目指したプログラムである。抗体医薬、核酸医薬品に関連するプロジェクトも複数採択された。既にいくつかのベンチャーが創出された他、アカデミアから企業への技術導出も進むなど、本事業からは数多くの成果が生み出された。2018年度で終了となるが、今後も同様の事業が立ち上がることで成果の実用化が加速されるものと期待される。

● 経済産業省 /AMED「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」（2014～）

次世代治療・診断を実現するための課題を解決し、先制医療、個別化医療といった次世代治療・診断の実現を推進し、患者のQOL向上と医療費増加の抑制を目指した事業。体液中マイクロRNA測定技術基盤、糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業、革新的中分子創薬技術の開発などに加え、バイオ医薬品の高度製造技術の開発（2018～2020）が盛り込まれており、バイオシミラーの国内生産、CMC産業の基盤充実にさらに加速させ、低価格化、次世代化への貢献が期待される。

● 「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」（2019～2024：2018年12月現在概算要求中）

前述の「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」の成果の発展及び、モダリティや要素技術の多様化に対応する技術領域を対象。対象分野としてはA: 遺伝子導入技術等、B: ゲノム編集等、C: バイオ医薬品の高機能化低分子抗体、糖鎖修飾、標的タンパク質分解等の基盤技術に関する研究、D: 医薬品周辺技術（DDS、効果・安全性評価、イメージング等）、E: 複合技術（A～D）の基盤技術（要素技術）組合せ最適化、などが盛り込まれている。

● 文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」（2017～2022）

事業の一つとして、東京工業大学 / 川崎市提案プロジェクト「中分子IT創薬研究推進体」が進行中。中分子創薬として関心が高まっているペプチド医薬品と核酸医薬品に関して、東工大が有するIT創薬の技術や化学合成技術などを組み合わせて中分子創薬の事業フローを創出

することを狙っている。核酸医薬品については、有機合成化学手法により糖部 2' 位を改変した機能性分子の開発を行い新規物性の獲得を狙っている点がポイントとなる。

● AMED「医薬品等規制調和・評価研究事業」(2018～2020)

厚労省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の一環として核酸、ペプチド医薬品の品質評価・非臨床安全性評価における“考慮事項”をさらに発展させるために、ウェット研究に基づく科学的エビデンスを構築、考慮事項に反映させガイダンス案作成に繋げる。医薬品の規制科学として重要なプロジェクトである。「アンチセンス医薬品の品質及び安全性評価に関する研究」ではアンチセンス医薬品にフォーカスし、ガイダンスの根拠となる実験的データを取得する。国立衛研が中心となり、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会の医薬品評価委員会基礎研究部会、核酸医薬品質評価タスクフォース、日本核酸医薬学会とも連携を図る横断的なプロジェクトとして注目される。

(5) 科学技術的課題

【抗体医薬】

免疫療法が大きな成果を収めつつある中、ゲノム・臨床ビッグデータやAIを用いた個別化・精密医療への期待がますます高まっており、これは医療経済性の観点からも重要である。また、抗体自体の改良という点でもデータ活用は重要であり、分子動力学などの理論と、AIや統計解析を組み合わせ設計、合成し、それを評価するサイクルを回すことで抗体工学の成熟を目指すことが必要である。関連して、望みの機能と高い生体適合性を併せ持つ材料を創製し、医療や健康におけるニーズに応えるような、いわゆる「バイオ材料工学」関連研究領域も、高分子医薬品の先鋭化にも必須かつ喫緊である⁴⁸⁾。また、欧州・アジアにおける国家戦略に基づくバイオシミラー産業の急激な伸長や、これまでの開発経緯をみるに、先鋭化された製造・品質管理に関する技術開発が重要である。これは国内において医薬品製造開発受託産業(CMO、CDMO)とその周辺産業をさらに充実させるためにも必須である。

上記を踏まえ、抗体医薬品開発における科学技術的課題としては、①新規標的探索、②分子設計・解析、③高機能化、④DDS化、⑤生産・製造、⑥機能・安全性評価などが挙げられる。医療経済も考慮し、各要素技術やプロセス研究開発を加速、高度化しつつ、それらをパッケージ化・融合化し、次世代バイオ医薬品開発力を高めていくことが必要である⁴⁹⁾。期待される技術開発項目例を以下に挙げる。

- ①新規標的探索領域：創薬標的の解明と拡大、疾患に特異的な治療モダリティの選択
 - ・疾患特異的遺伝子の同定技術、エピトープ解析技術
 - ・AIと臨床ビッグデータを用いた新規パズル解析技術
 - ・適切な動物モデルの開発技術
- ②分子設計・解析領域：新規標的をターゲットとした創薬の開発
 - ・AIや分子動力学を駆使したインシリコ分子設計
 - ・特異性・親和性解析(物理化学)
 - ・抗体設計技術(ファージディスプレイ、低分子化)
 - ・抗体以外の分子骨格を用いた中分子医薬品の設計
 - ・抗体・抗原データベース(ネガティブデータ含む)の高度化
 - ・クライオ電顕による単粒子解析技術の高度化(結晶化を経ないHTPな立体構造解析)

- ③高機能化領域：高機能化、高活性化創薬の開発
 - ・抗体改変技術（改変、改良、多重特異性、安定性や可溶性の向上）
 - ・糖鎖制御技術（*in vivo* と *in vitro*）
 - ・化学修飾法（toxin-conjugation、部位特異的技術など）
 - ・ウイルスベクター技術（遺伝子治療、CAR-T、抗がんウイルス）
- ④ DDS 化領域：組織、細胞内、核内送達技術の開発
 - ・細胞内・部位特異的送達技術（ペプチド付与、高分子ミセル、生体分子付与）
- ⑤生産・製造領域：低コスト生産系の開発
 - ・抗体製造技術（生産技術、製剤、精製リガンドの開発とプロセス設計など）
 - ・少量多品種製造技術（single use device 型細胞培養パッケージ、品質管理技術）
- ⑥機能・安全性評価領域
 - ・安全性評価技術：安全性予測システム、新規機能評価・安全性評価技術の開発
 - ・先端技術安全性評価技術（会合凝集体、免疫原性予測など）
 - ・マイクロチップを活用したシングルセル HTP スクリーニング。

【核酸医薬】

①人工核酸技術

核酸医薬品の研究開発に欠かせないものとして、人工核酸技術があげられる^{50,51)}。現在、上市されている核酸医薬品は全て何らかの人工核酸（化学修飾）を含んでいるが、それらはいずれも一世代前の技術である。医薬品の開発には10年以上の年月を要するため、現在用いられている核酸医薬品の課題を的確に評価し、今後の核酸医薬品に必要な特性（優れた有効性と高い安全性など）を備えた人工核酸の開発が求められる。そのためには長期的視野に立ち、基盤となる核酸化学研究の底上げを継続実施していくことが必要である。

② DDS 技術

核酸医薬品を目的の臓器に送達させる技術の開発も非常に重要である。これにより核酸医薬品が対象とする臓器や疾患が広がり、核酸医薬品の利用価値は飛躍的に高まる。これまでの研究開発によって肝臓へのデリバリーには一定の成果が認められ、また Spinraza で用いられる髄腔内投与などのように、投与方法の工夫で標的となる臓器や疾患の幅も広がりつつある。今後は、脂質ナノ粒子やミセル、リガンドとのコンジュゲートなど多角的な研究開発を通じ、肝臓以外の臓器への核酸医薬品の効率的な送達の実現が必須である。

③安全性

当初、核酸医薬品はその標的特異性の高さから副作用の少ない医薬品とも考えられていたが、実際には他の医薬品と同じく一定の割合で有害事象は確認されており、安全性の懸念から開発中止になった候補品も存在することから安全性への配慮は極めて重要である。核酸医薬品の副作用発現機構を明らかにするための取り組みは喫緊の課題であり、規制科学とも協調しながら毒性発現機構の解明につながる基礎研究の推進の重要性が高まっている。

④設計技術

核酸医薬品はその種類によって配列設計手法がそれぞれ異なり、アンチセンス医薬では適切なアルゴリズム（mRNA の二次構造予測など）に従って複数（数本～数百本以上）の候補配列を選定、*in vitro* で活性スクリーニングを実施し、候補を絞り込んでいくのが一般的であり、

in silico で全てを決定できる状況ではない。しかし、最近の AI 技術の発展に伴い、高精度、確度の配列設計自動化も可能になるうとしている。研究開発の成否を大きく左右するため、優れた配列設計アルゴリズム並びに自動化手法の開発は重要である。

⑤製造技術

核酸医薬品の研究開発段階に応じて、求められる製造技術は大きく二つに大別される。初期の研究段階においては *in vitro* スクリーニングに用いる少量多種の核酸合成が求められるが、研究開発の中盤から後半においては、少数の配列を大量に合成することが必要となる。前者に関しては、固相自動合成をスケールダウンし少量の核酸を迅速に同時並行的に合成するという従来からの方向性に加えて、インクジェットプリンター技術を用いマイクロアレイ上で多種類の核酸を同時合成する技術なども開発されている。また、後者については、国内で開発が進められている液相合成技術に期待したいが、それ以外にも連続合成などの新たな手法の開発が求められる。いずれにしても、安価で迅速かつ確実な核酸製造法の確立は、核酸医薬品の研究開発を加速する鍵である。

(6) その他の課題

わが国がバイオ医薬品領域において劣勢であった要因として、基礎研究のポテンシャル活用するための産学・分野間連携体制、制度整備、人材育成などに関する国家レベルの戦略立案に遅れをとったことが挙げられる。例えば英国は、MRC における抗体研究のポテンシャルを最大限活用し、Celltech 社、Cambridge Antibody Technology 社、Domantis 社といった 1 兆円規模の売り上げをもつ企業を MRC からスピンアウトさせるなど、特筆すべき成果を挙げてきた。わが国における課題として、以下を挙げる

【産学連携・ベンチャー】

医薬品の研究開発は、医薬品創出という明確な出口を見据えたものであり、産学連携の必要性・重要性については論を俟たない。しかし「学」がカバーする研究領域と「産」のニーズとの間には大きな隔たりがあり、わが国においては世界レベルにあるアカデミアと、競争力を有する製薬企業との間の本質的な協同体制が有効に組み立てられなかった。これは医薬に限らず、わが国におけるこれまでの研究開発の構造上の問題であると言えよう。その解決の一つの鍵となるのは、両者をつなぐ技術開発型のベンチャー企業であろう。医薬品の研究開発に関わるベンチャー企業数はここ数年で増加傾向にある。「学」の技術を「産」のニーズを満たすレベルに仕上げ、医薬品創出を目指すベンチャー企業の役割は大きい。挑戦的な技術であっても欧米のベンチャーが研究を加速できる理由としては、アーリーフェーズのベンチャーに対する大型グラントがあり、萌芽的技術への評価が得やすく資金調達が比較的容易であること、製薬会社、大学、ベンチャーを循環する流動性の高い人材環境が挙げられる。わが国は特にこの点で後塵を拝し、ベンチャーや大学側に製薬会社の現役創薬研究者や開発経験者が集まりにくく医薬品開発の視点が不足する傾向にある。人材流動性の活性化を後押しする適切な施策に加え、アカデミアとの共同研究を含めた創薬ベンチャーを対象とするプロジェクトで萌芽的技術への研究開発支援体制を構築することが重要である。

【分野連携】

分野連携も医薬品の研究開発加速には欠かせない。「学」での研究はその性質上、一点集中型となる傾向があるが、医薬品の研究開発においては、化学、生物学、薬学、工学、情報科学、

臨床、規制科学など幅広い分野の研究者が協働することが必要となる。医薬品自体が従来の抗体、核酸医薬の枠を越え複雑化していることに加え、近年発展著しいAI技術、スクリーニングや合成の自動化に向けたナノテクノロジーや機械工学などの連携・融合の重要性が認識されている。現状、分野融合の場として学会や研究会がその機能を果たしているが、さらに踏み込んで分野横断的な連携を支援、促進するプロジェクトが求められている。

【制度整備】

わが国では新技術に対する承認ルール整備が課題である。米国におけるFDA主導のレギュラトリーサイエンスの取り組みを参考にすべきである。近年、先駆け審査指定制度が創設され改善されたものの、新規モダリティを用いた革新的医薬品開発のためには、原薬製造に対する製造設備や臨床試験に対する巨額投資を判断する必要があり、製薬企業が参入に足踏みをする要因となるため、この点も国からの継続的なサポートが必要である。

また革新的バイオ医薬品(第三世代)開発においてはADCあるいはBispecific抗体、人工核酸、人工ペプチドなど、わが国が技術面の優位性を有するものも一定程度存在する。これらの要素技術を武器に、当該分野でのプレゼンスをより一層高めるためには、技術を活用した市場の創出、技術を活かしたビジネスモデルの確立が不可欠といえる。そのためには、シーズから臨床までの一気通貫のサポートが求められ、その過程で培われるノウハウ、特許、知財は当該領域の産業振興に大きく貢献するものと思われる^{12,52)}。以上については官が引き続き先導すべき方向性を多く含み、対応する戦略構築が急務であるといえる。

加えて、医薬品開発においては最先端の研究開発とともに規制面での議論も合わせて行うことが非常に重要である。平成24年度～28年度に実施された、革新的医薬品・医療機器・再生医薬品実用化促進事業(厚労省)などはその好例である。この他にも、産官学の連携によるコンソーシアム型研究開発なども今後必要な取り組みの一つである。

【人材育成】

現在、わが国におけるバイオ・高分子医薬品の研究開発は産業界を中心に非常に活発化している。今後もこの勢いを維持しさらに発展させていくためには、当該研究分野で活躍する若手人材の育成は必要不可欠である。わが国は高分子医薬品に関連する人材育成で遅れが見られていたが、2017年8月にわが国初となるバイオ医薬品の開発・製造にかかわる人材育成拠点を目指すべく、一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター(BCRET)が設立された。CMO、CDMO産業を強力に推進する上で重要な拠点であり、今後の充実と発展が期待される。また人材育成は異なる業種からの参入が刺激となることから、前述のように機械工学や情報工学分野からの人材も参画するプロジェクトによりOn-the-Job的に経験を積んでいく形での人材育成が効率的と考えられ、産学官が連携した若手育成のプログラムや、大学などにおけるリカレント教育などの充実が期待される。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 第4期科学技術基本計画では、ライフイノベーションの推進、第5次基本計画では、新たな価値創出のコアとなる強みを有する技術の一つとしてバイオテクノロジーが掲げられている。これらの重点的な研究推進、科学技術研究開発への積極的な投資から、バイオ医薬品に関連する領域として、化学、生命科学研究などにおいて国際的レベルに到達しつつある。 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業等により多くの成果が得られた。核酸化学を中心に基礎研究のレベルは高い。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 医療イノベーションについては、内閣官房に健康・医療戦略室を設置、2015年に日本医療研究開発機構 (AMED) を発足。COI (centre of innovation) や ImPACT、CiCLE、橋渡し研究など、基礎研究を進展させ技術移転、産業展開を政府主導で推進している。 欧米の後塵を拝してきた抗体医薬品開発研究で複数の新薬承認があり、日本企業の競争力が急速に高まっている。「抗体医薬」の開発活発化を受け、CMO、CMDO 産業が活発になりつつあり、有力企業の投資意欲がさらに高まっている。 ボナック、リボミック、NapaJen など複数のベンチャーの候補医薬品が臨床試験入り。日本新薬が DMD 治療薬で良好な臨床成績を発表。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> すべての研究分野で世界のトップレベルを維持している。NIH への研究開発予算、民間企業からの資金も潤沢に研究機関に流れている。 肝臓を超えた核酸医薬品デリバリーの技術開発が顕在化⁵²⁾。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究から医薬品開発への橋渡し研究を推進する国立先進トランスレーショナル科学センター (NCATS) が稼働している。基礎研究を製品に持ち込むまで、迅速な治験も含め、精力的な展開が図られている。 長期にわたる国家戦略に基づいた成果から、世界のバイオ医薬品産業を引き続きリードしている。多数のバイオテックベンチャーが精力的に活動を展開している。バイオシミラー戦略でガイドライン作成など従前の方針を転換しつつある。 Biogen-Ionis 社のスピルラザが商業的成功へ。Alnylam 社は初の siRNA 薬である Onpatro で承認取得。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 欧州：「ライフサイエンス&バイオテクノロジーの欧州戦略 2010」(2002年)、「健康への新しい戦略的アプローチ」(2007年)、「欧州市民とバイオテクノロジー 2010」(2010年) などがある。FP7 の一部である Cooperation プログラムにおいて「健康」への研究に 61 億ユーロが配分されている。同様に「食料・農業・バイオテクノロジー」に 19.3 億ユーロが配分されている。Horizon 2020 において、バイオテクノロジーがキー技術の一つとされ、社会的課題への対応としてバイオ医薬品が挙げられている⁵⁴⁾。 アンチセンスオリゴヌクレオチドの経口投与技術の開発が活発化。エキソンススキッピングに関する研究も引き続き進展。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 英国：強みをもつライフサイエンスのより一層の強化のため、2009年にライフサイエンス局 (Office for Life Science) を設立、研究会議横断型研究プログラム 6 分野の一つ「高齢化：生涯の健康と幸福」に対して 2011～2014年の4年間で1億9,600万ポンドを配分。また、同じく「世界の食料安全保障」に対して同4年間で44億4,000万ポンドを配分 (科学・研究資金配分計画)。 ドイツ：BMBF は「国家研究戦略バイオエコノミー 2030」(2010年)、「健康研究基本計画」(2010年)などを制定。医薬品開発計画「ファーマ・イニシアティブ」を2008年10月にスタートさせ、その中核となる「バイオ製薬コンテスト」に3つの研究コンソーシアムを選定し、5年間に総額1億ユーロを投入している。 「アンメットメディカルニーズに対して革新的な治療を提供」するために『プライオリティー・メディシズ』制度を創設。臨床データを示すことが望ましいが、非臨床成績のみに基づく応募も可。アカデミアによる応募も可。各種助言、専門担当官の任命、相談窓口の設置などで優遇される。 オランダ ProQR Therapeutics が RNA 編集技術の実用化を推進。

中国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 政策動向としては、2016年11月に「第13次五カ年国家戦略的新興産業発展計画」第四章で「バイオ産業の創出を促進し、バイオ経済を国民経済の原動力に」をテーマとし、バイオ製薬産業の育成、バイオ医学の応用技術の加速、バイオによる大規模製造技術の開発などの重点分野を示している⁵⁴⁾。中長期計画として「タンパク質複合体と生命過程の制御」、「合成生物学」を掲げる。 RNA activationによる創薬を目指した研究が進展中。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 海外の模倣あるいは類似研究が多いものの、国策を背景に蘇州、上海中心に数千ある大小の企業が製品開発あるいはその周辺産業の発展に精力的に取り組んでいる。 「中国製造2025」における10課題の新製造産業振興策の一つとしてバイオ医薬をはじめとするバイオ医療を掲げている⁵⁴⁾。 世界有数のCROであるWuxi Aptecのグループ会社WuXi STA社と米国miRNA医薬開発のRegulus社が製造に関する業務提携。
韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ソウル大学、韓国科学技術院を初めとする有力大学で、バイオ医薬品開発に関連した研究が確実に進められ、国際的雑誌への掲載も見られる。 siRNAとアプタマーを中心に基礎研究が展開されている。先行技術の応用研究が中心。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 2017年9月、科学技術情報通信部は、2026年までの「第3次生命工学育成基本計画（バイオ経済革新戦略2025）」を議決、バイオ技術への社会的ニーズが高まり、新しいバイオ経済の時代が予想される中、国家レベルで戦略的に育成し、グローバル大国に飛躍するための計画としており、バイオ産業の育成に向けた今後10年間の青写真を提示し、本領域にも密接に関連している⁵⁴⁾。 バイオ医薬品のグローバルリーダーを目指す韓国政府のバイオシミュラー産業育成政策に基づき、セルトリオン、LG生命科学、ハンファケミカル、サムスンバイオリジクスなど主要企業、バイオシミュラーおよびバイオバターのグローバル事業化を活発に行っている。 OliX Pharmaceuticals社が抗癌剤RNAi治療薬OLX10010のP1試験を英国で開始。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 赤羽宏友「バイオ医薬産業の課題とさらなる発展に向けた提言」『リサーチペーパーシリーズ』医薬産業政策研究所, No.71 (2018)
- 2) 「第1編バイオ医薬品開発の現状と展望、第1章タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから」『次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略』森下真莉子 監修, (東京：シーエムシー出版, 2011)
- 3) Griffin L., Lawson A., “Antibody fragments as tools in crystallography.” Clin. Exp. Immunol. 165 (2011) : 285–91. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04427.x
- 4) Hino T, et al. “G-protein-coupled receptor inactivation by an allosteric inverse-agonist antibody.” Nature 482 (2012) : 237-40. doi: 10.1038/nature10750
- 5) 日本貿易振興機構ソウル・センター「韓国バイオ産業及びバイオクラスターの現状」(2010) https://www.jetro.go.jp/ext_images/jfile/report/07000295/korea_bio.pdf (2018年12月28日アクセス)
- 6) 酒向浩二「2025年の製造強国入りを目指す中国の新製造業振興策：2015年度中国商務部国際貿易経済

- 合作研究院への委託調査』『みずほレポート』みずほ総合研究所 (2016), <http://www.mizuho-ri.co.jp/publication/research/pdf/report/report16-0627.pdf> (2018年12月28日アクセス)
- 7) 青木謙治「バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く環境：医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること」『Mizuho Industry Focus』156 (2014)
 - 8) EMA「バイオシミラーに関する各種ガイドライン」<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar#Overarching%20biosimilar%20guidelines> (2018年12月28日アクセス)
 - 9) 赤羽宏友「バイオ医薬品(抗体医薬品)の研究開発動向調査:適用疾患と標的分子の広がり」『政策研ニュース』医薬産業政策研究所, No. 46, P.6-10 (2015)
 - 10) FDA「バイオシミラーに関する各種ガイドライン」<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm290967.htm> (2018年12月28日アクセス)
 - 11) PMDA「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」平成21年3月4日 <https://www.pmda.go.jp/files/000206248.pdf> (2018年12月28日アクセス)
 - 12) 内閣府 経済財政諮問会議「経済財政運営と改革の基本方針2017」(2017) https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/2017_basicpolicies_ja.pdf (2018年12月28日アクセス)
 - 13) Crooke, S. T., Witztum, J. L., Bennett C. F., Baker B. F. “RNA-targeted Therapeutics.” *Cell Metab.* 27, (2017) : 714-739. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.004.
 - 14) Nishikura, K. “Functions and Regulation of RNA Editing by ADAR Deaminases.” *Annu. Rev. Biochem.* 79, (2010) : 321-349. doi:10.1146/annurev-biochem-060208-105251.
 - 15) 3) Li, L.-C., et al. “Small dsRNAs Induce Transcriptional Activation in Human Cells.” *Proc. Natl. Acad. Sci.*103, (2006) : 17337-17342. doi:10.1073/pnas.0607015103.
 - 16) Beck A et al, “Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates” *Nat Rev Drug Discov.* 16 (2017) :315–337
 - 17) Kiyoshi M et al. “Assessing the Heterogeneity of the Fc-Glycan of a Therapeutic Antibody Using an engineered Fc γ Receptor IIIa-Immobilized Column.” *Sci Rep.*8 (1) (2018) : 3955
 - 18) SabatineMS, GiuglianoRP, KeechAC et al. “Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.” *N Engl J Med* 376 (2017) :1713-1722
 - 19) Sevigny J et al. “The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer’s diseases.” *Nature* 537 (2016) , 50-56.
 - 20) Kato Y et al. “A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin.” *Sci. Rep.* 4 (2014) , 5924-5932
 - 21) 油谷・中村「蛋白質工学」朝倉書店(1991)
 - 22) Zabetakis D., Anderson G.P., Bayya N., Goldman E.R., “Contributions of the complementarity determining regions to the thermal stability of a single-domain antibody.” *PLOS ONE* 8 (2013) : e77678. doi: 10.1371/journal.pone.0077678
 - 23) Saerens, D., Conrath K., Govaert J., Muyldermans S., “Disulfide Bond Introduction for General Stabilization of Immunoglobulin Heavy-Chain Variable Domains.” *J. Mol. Biol.* 377 (2008) : 478-88. doi: 10.1016/j.jmb.2008.01.022
 - 24) Wang N.,et al. “Conserved amino acid networks involved in antibody variable domain interactions.” *Proteins* 76 (2009) : 99-114. doi: 10.1002/prot.22319.
 - 25) Dudgeona K.,et al., “General strategy for the generation of human antibody variable domains with increased aggregation resistance.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109 (2012) : 10879-884. doi: 10.1073/

- pnas.1202866109
- 26) Pepinsky R.B., et al., “Improving the solubility of anti-LINGO-1 monoclonal antibody Li33 by isotype switching and targeted mutagenesis.” *Protein Sci.* 19 (2010) : 954-66. doi: 10.1002/pro.372
 - 27) Lensink M.F., Velankar S., Wodak S.J. “Modeling protein–protein and protein–peptide complexes: CAPRI 6th edition.” *Proteins* 85 (2017) : 359-377. doi: 10.1002/prot.25215
 - 28) Fischman S. Ofra Y., “Computational Design of Antibodies.” *Curr. Opin. Str. Biol.* 51 (2018) : 156-62.
 - 29) Baran D., et al., “Principles for computational design of binding antibodies.” *Proc Natl Acad Sci USA* 114 (2017) : 10900-905. doi: 10.1073/pnas.1707171114
 - 30) Bekker G., et al., “Accurate prediction of complex structure and affinity for a flexible protein receptor and its inhibitor.” *J. Chem. Theory Comput.* 13 (2017) : 2389-2399. doi: 10.1021/acs.jctc.6b01127
 - 31) Holliger P., Hudson P.J., “Engineered antibody fragments and the rise of single domains.” *Nat. Biotechnol.* 23 (2005) : 1126–1136. doi: 10.1038/nbt1142
 - 32) Huang L., Muyldermans S., Saerens D., “Nanobodies®: proficient tools in diagnostics.” *Expert Review of Molecular Diagnostics* 10 (2014) : 777-85. doi: 10.1586/erm.10.62
 - 33) Kadam R.U., et al., “Potent peptidic fusion inhibitors of influenza virus.” *Science* 358 (2017) : 496–502. doi: 10.1126/science.aan0516
 - 34) Arimori T., et al., “Fv-clasp: An Artificially Designed Small Antibody Fragment with Improved Production Compatibility, Stability, and Crystallizability.” *Structure* 25 (2017) : 1611-1622. doi: 10.1016/j.str.2017.08.011
 - 35) Tiede C., et al., “Adhiron: a stable and versatile peptide display scaffold for molecular recognition applications.” *Protein Engineering, Design & Selection* 27 (2014) : 145–55. doi:10.1093/protein/gzu007
 - 36) Robinson J.I., et al., “Affimer proteins inhibit immune complex binding to Fc γ RIIIa with high specificity through competitive and allosteric modes of action.” *Proc Natl Acad Sci USA* 115 (2018) : E72-E81. doi: 10.1073/pnas.1707856115
 - 37) Audenhove I.V., Gettemans J., “Nanobodies as Versatile Tools to Understand, Diagnose, Visualize and Treat Cancer” *EBioMedicine* 8 (2016) : 40–48. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.028
 - 38) Beghein E., Gettemans J., “Nanobody Technology: A versatile Toolkit for Microscopic imaging, Protein–Protein interaction Analysis, and Protein Function exploration.” *Front. Immunol.* 8 (2017) : 771. doi: 10.3389/fimmu.2017.00771
 - 39) Fujiia Y., et al., “PA tag: A versatile protein tagging system using a super high affinity antibody against a dodecapeptide derived from human podoplanin.” , *Protein Expr. Purif.* 95 (2014) : 240-47. doi:10.1016/j.pep.2014.01.009
 - 40) Wang H., Han W., Takagi J., Cong Y., “Yeast Inner-Subunit PA–NZ-1 Labeling Strategy for Accurate Subunit Identification in a Macromolecular Complex through Cryo-EM Analysis.” *J. Mol. Biol.* 430 (2018) : 1417-25, doi: 10.1016/j.jmb.2018.03.026
 - 41) Havens, M. A., Hastings, M. L. “Splice-switching Antisense Oligonucleotides as Therapeutic Drugs.” *Nucleic Acids Res.* 44, no. 14 (2016) : 6549-6563. doi: 10.1093/nar/gkw533
 - 42) 5) Prakash, et al. “Targeted Delivery of Antisense Oligonucleotides to Hepatocytes Using Triantennary N-Acetyl Galactosamine Improves Potency 10-Fold in Mice.” *Nucleic Acids Res.* 42, no. 13 (2014) : 8796-807. doi: 10.1093/nar/gku531.

- 43) 6) Matsuda, et al. “siRNA Conjugates Carrying Sequentially Assembled Trivalent N-Acetylgalactosamine Linked Through Nucleosides Elicit Robust Gene Silencing in vivo in Hepatocytes.” *ACS Chem. Biol.* 10, no. 5 (2015) : 1181-1187. doi: 10.1021/cb501028c.
- 44) 7) Yamamoto, et al. “Serial Incorporation of A Monovalent GalNAc Phosphoramidite Unit into Hepatocyte-targeting Antisense Oligonucleotides.” *Bioorg. Med. Chem.* 24, no. 1 (2016) : 26-32. doi: 10.1016/j.bmc.2015.11.036.
- 45) ICH S6 対応研究班, 「SERIES 核酸医薬の非臨床安全性を考える」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 46 no. 5 (2015) : 286-289; 46 no. 6 (2015) : 374-379; 46 no. 8 (2015) : 523-527; 46 no. 10 (2015) : 681-686; 46 no. 12 (2015) : 846-851; 47 no. 2 (2016) : 101-104; 47 no. 4 (2016) : 250-253; 47 no. 8 (2016) : 568-574; 47 no. 10 (2016) : 724-729.
- 46) 木下 潔, 他 「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方 —仮想核酸医薬品をモデルとして—」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 49, no. 2 (2018) : 105-111; 49, no. 3 (2018) : 157-163; 49, no. 4 (2018) : 207-214.
- 47) 厚生労働省 医薬品産業強化総合戦略～グローバル展開を見据えた創薬～ 平成 27 年 9 月 4 日策定, 平成 29 年 12 月 22 日一部改訂
- 48) JST-CRDS 科学技術未来戦略ワークショップ報告書 「生体との相互作用を自在制御するバイオ材料工学」CRDS-FY2018-WR-04 (2018)
- 49) Ito, K.R., Obika, S. “Recent Advances in Medicinal Chemistry of Antisense Oligonucleotides,” in *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, vol. 6 (Elsevier, 2017) , 216-232. doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12420-5.
- 50) Morihiro, K., Kasahara, Y., Obika, S. “Biological Applications of Xeno Nucleic Acids.” *Mol. BioSyst.* 13, no. 2, (2017) : 235-245. doi: 10.1039/c6mb00538a.
- 51) 平成 29 年度 バイオ医薬品分野における知的財産戦略及び活用の最適化に関する調査研究報告書 平成 30 年 3 月 一般財団法人 知的財産研究教育財団 知的財産研究所
- 52) Nikan, M., et al. “Synthesis and Evaluation of Parenchymal Retention and Efficacy of a Metabolically Stable O-Phosphocholine-N-docosahexaenoyl-l-serine siRNA Conjugate in Mouse Brain.” *Bioconj. Chem.* 28, no. 6 (2017) : 1758-1766. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00226.
- 53) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書 『主要国の研究開発戦略 (2018 年)』 CRDS-FY2017-FR-01 (2018)

2.5.3 AI創薬・創薬インフォマティクス・インシリコ創薬

(1) 研究開発領域の定義

創薬の研究開発において、コンピュータを用いて医薬品開発を支援する領域。シミュレーションとAI（ビッグデータ解析・機械学習）を活用し、プロセスの自動・高速化、コストダウン、および大量情報処理による知識の抽出を経て創薬へと貢献する。理論ベースの量子シミュレーションと、データから学習させる機械学習の二つの方法が存在する。量子シミュレーションでは、正確性は担保されるが膨大な計算コストが必要である一方、機械学習は、比較的計算コストが低い精度に難がある。両者は目的に応じて使い分けられている。本稿での対象領域は、創薬ターゲットを推論する最上流過程から、リード化合物最適化、前臨床試験までとする。

(2) キーワード

インシリコ創薬、バーチャルスクリーニング、リード最適化、ADMET・薬物動態、ドラッグリポジショニング、人工知能、機械学習、Deep Learning、ビッグデータ解析、バイオインフォマティクス、ケモインフォマティクス、シミュレーション、計算化学、量子化学計算 (QM)、分子動力学計算 (MD)

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

医薬品の開発工程は、薬剤の標的タンパク質の探索からリード化合物の探索を経て、臨床段階へと至る多岐に渡る専門領域が連結した工程であり、創薬現場では、この工程に沿って試行錯誤やフィードバックを繰り返しながら医薬品開発がなされている。医薬品の候補となる化合物を探索、絞り込む際の要素技術は、化合物の収集・管理、アッセイ系の構築・実施、評価データの利用である。昨今の創薬においては、例えば「がん患者の幹細胞の mRNA 変異の分子生物学的解析から見つかった分子標的に対して、調製した標的タンパク質を用いて生化学者がアッセイ系を構築し、化学合成した化合物の活性を測定する。活性の最適化の為に標的タンパク質と化合物の共結晶の X 線構造解析を用いて結合様式を見出し、計算科学によって更なる活性及び選択性の向上を図る」といったことが行われている。さらには試験管内や培養細胞において生物活性や選択性がいかに優れているとも、生体内での薬効や安全性が確認されなければ医薬品に不適であるので、薬物代謝の考察から生体内での安定性を最適化し、薬理学的に薬効を確認する必要がある。

しかし、これらの薬の7~8割ですら十分な分子プロファイリング（薬理薬効機序を理解するための化合物標的とその表現型パスウェイ情報）が得られていない。患者ヘルスレコードの電子化や、ゲノムをはじめとするオミクス情報の拡充などにより、医療ビッグデータは急速に拡大している。その結果、医薬品の研究開発は標的分子主導型からデータ主導型に大きく転換しつつある。さらに、Precision Medicine への流れにより、予防や患者への適切な医療の提供が要求されている。

近年、製薬産業を取り巻く状況が大きく変化している。低分子を中心とした創薬ターゲットが枯渇しているといわれており、既存の研究手法の延長線上では新薬創出の成功確率が低下していることは大きな課題である。開発コストも年々上昇し、製薬産業のコスト体質を悪化させ

ている。さらに先進国では、高騰する薬剤費・社会保障費を背景に薬価抑制圧力が強く、日本では、イノベティブな新薬として登場した抗がん剤「オブジーボ」の薬価が50%引き下げられる等、製薬会社は従来のビジネスモデルを再考せざるをえない状況である。

近年、深層学習によって飛躍的な進歩を遂げたAIは近年あらゆる分野で目覚ましい成果を上げている。今年4月に米国食品医薬品局（FDA）が眼底画像から糖尿病性網膜症の発症を、医師の手を借りることなくAIのみで診断する装置を認可した¹⁾。その他にも、強化学習・自然言語解析等のAIにおけるあらゆる研究分野が製薬産業の研究開発プロセスに適用可能であることから、AI基盤技術である機械学習の手法を創薬に応用しようという試みがある。これまでも、サポートベクターマシンに代表されるカーネル法、lassoなどのスパースモデリング、ランダムフォレスト、ディープラーニングなどの機械学習の手法は既に創薬工程の様々な問題（化合物の活性予測、化合物の標的予測、化合物の薬理作用・副作用予測など）で提案されてきている。また、この機を受けてIT企業がAI技術を用いて創薬事業へ参入する動きもあり、創薬産業全体に大きな波が押し寄せている。

[研究開発の動向]

創薬ターゲットの同定

創薬ターゲット探索は、疾患を引き起こす原因に関連する遺伝子を特定することから始まる。1980年代から急速に発展した遺伝子配列解析技術は、創薬の可能性を大きく広げた。1985年のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法の確立^{2,3)}、1987年の世界初の自動DNAシーケンサーの発売、その後の膨大な遺伝子データの蓄積は、生命科学の発展だけでなく、疾患の原因遺伝子の特定などにも貢献した。その後、ショットガンゲノムシーケンシング技術の開発により急速にゲノム解析が進み、2000年にはヒトゲノムのドラフトが発表され、2001年にはセラ・ジェノミクス社がScience誌に⁴⁾、ヒトゲノムプロジェクト（HGP）がNature誌⁵⁾にヒトゲノムの全体像を発表したことは、創薬研究の競争の加速を促した。網羅的に遺伝子情報が得られるようになると、ゲノム中の1塩基多型情報SNP（Single Nucleotide Polymorphism）と疾患の関連を調べることが可能になり、GWAS（Genome Wide Association Study）など疾患関連遺伝子の探索技術が発展してきた⁶⁾。一例としてPCSK9（Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9）が挙げられる。フランスで高コレステロール血症を持つ家系の遺伝子を解析した結果、PCSK9が原因遺伝子の一つとして同定された⁷⁾。その後PCSK9を創薬ターゲットとした家族性高コレステロール血症治療薬の開発が進められ、アリロクマブ、エボロクマブ（PCSK9阻害薬）の創出につながった。創薬ターゲットを明らかにすることは、医薬品を開発していく上での第一ステップであり、特にヒトゲノム配列が解明されて以降、各製薬企業は創薬ターゲット探索に巨額の投資を行ってきた。

近年の創薬の方向性は、プレジジョンメディシンであるといわれている。創薬ターゲットが枯渇しつつあるといわれているにも関わらず、いまだに全ての疾患を治療する手段が提供できていないというのが現状の大きな課題である。このような状況の中、疾患にも個別の特性があり、同じ疾患でもそれぞれの特性に合った治療を行うべきであるという考え方は、創薬の在り方を少しずつ変化させてきた。疾患を分類するためには、個々の患者から、疾患と関わりのある情報（遺伝子など）を網羅的に解析し、分類する方法が考えられる。近年、遺伝子解析の低コスト化、高速化が進み、個人の遺伝子情報の取得が容易になってきたことから、個々人の疾

患の特性と遺伝子情報の関連を調べることが現実的になってきた。国立がんセンターが進めている SCRUM-Japan では、製薬企業 18 社が参画し、癌患者の遺伝子情報をもとにした創薬に取り組んでいる⁸⁾。また、米国では 23andMe といった民間企業による遺伝子解析サービスが実現し、民間企業で集積された大規模な遺伝子情報をもとに創薬を進める動きも活発化している⁹⁾。また疾患の表現型により近いと考えられる、代謝物、タンパク質、さらには miRNA を含む ncRNA (non-coding RNA) 等のオミクス情報は、プレジジョンメディシンを実現するためには必要不可欠である。現状の課題としては、このような複雑な情報をどのように分析し、データを解析するのかという点であり、様々な手法が開発されている。武田薬品、アステラス、第一三共は、3 社共同で、バイオマーカー基盤構築¹⁰⁾、遺伝子データ解析研究¹¹⁾を実施するなど、国内製薬企業間で非競争領域における連携も始まっている。最近では、AI を用いた手法を提供するバイオベンチャーが多数出現しており、創薬オミクス解析の主流になりつつある。

リード化合物の発見

リード化合物探索は、創薬ターゲットを特定したのち、想定される疾患メカニズムをもとに *in vitro* スクリーニング系を構築し、膨大な化合物ライブラリーを用いて、目的の機能を持つ化合物のスクリーニングが行われる (HTS : High-throughput screening)。リード化合物探索の段階では、いかにして薬の元になる基礎骨格を見出すかが重要である。そのため、化合物ライブラリーによるスクリーニングでは、まず類似の構造を持つ複数の化合物群 (ケモタイプ) に分類する。最終的に数種類のケモタイプを見出し、リード化合物の最適化を行う。リード化合物探索は、低分子創薬のスタートラインに立つための最も重要なプロセスである。しかし、膨大な化合物ライブラリーを無制限に評価することは事実上困難であるため、インシリコでリード化合物を予測するためのアルゴリズム開発も進んできた。

インシリコによるリード化合物探索を実施する上で必要なタンパク質の立体構造情報は、Protein Data Bank (PDB)¹²⁾ などのデータベースに蓄積され、精度の高い 3 次元構造の蓄積も技術発展に貢献してきた。2000 年ごろには、Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) と呼ばれる手法により、比較的小さな分子 (Fragment) とタンパク質の 3 次元構造を解析することで、リード化合物の元となる化合物骨格を見出す手法が主流であった。FBDD から創出された医薬品の例として、ベムラフェニブ (B-Raf 阻害薬)、ベネトクラックス (BCL-2 阻害薬) が挙げられる。

一方で、創薬の現場ではより精度の高いリード化合物探索が必要とされ、スパコンを用いた高精度のシミュレーションを元にしたバーチャルスクリーニング技術が同時に発展してきた。現在、バーチャルスクリーニングのソフトウェアは、有償、無償のものを含め非常に多くのものが存在し、創薬現場でも特別な技術ではなくなっている。バーチャルスクリーニングには、創薬のスピードアップ、精度の高い化合物デザイン、*de novo* ドラッグデザインなどの成果が期待されている。技術的な観点から、ケモインフォマティクス (情報化学) に基づく方法と計算化学に基づく方法の 2 系統に大きく分類される。2 つの方法の特徴 (相違点) としては、既知のリガンドや活性化合物の情報を有する場合はケモインフォマティクス (情報化学) に基づく方法が適用可能であり、標的タンパク質の立体構造情報を有する場合は計算化学に基づく方法が適用できる点である。

前者には様々な手法が提案されているが、Ligand-based drug design (LBDD) の枠組みで

定式化できる。ある標的タンパク質（もしくは複数の標的タンパク質）の既知リガンドや活性化合物の化学構造から活性の有無（もしくは活性の強さ）を学習した分類器（もしくは回帰式）を機械学習で構築し、新しい化合物の活性を予測する方法である。例えば、化合物の化学構造の記述子（フィンガープリントなど）を機械学習の特徴情報とする。立体構造が未知のタンパク質にも適用可能であるが、予測精度は学習データ内の既知リガンドや活性化合物の数に大きく依存し、数が少ないと精度が悪くなる。一方、計算化学に基づく方法は、タンパク質と薬剤候補化合物の結合自由エネルギーを、MD シミュレーションを用いて予測する、いわゆるドッキング計算ソフトと呼ばれるものであり、代表的なソフトウェアとしては CHARMM、AMBER、NAMD、GROMOS、GROMACS、DESMOND などが挙げられる。GROMOS と GROMACS は欧州で開発されているがそれ以外は全て米国の大学や研究機関で開発されている。様々なアルゴリズムが提案されているが、Structure-based drug design (SBDD) の枠組みで定式化できる。リガンド情報が未知のタンパク質に対しても解析可能であるが、立体構造が分かっているタンパク質にしか適用できないという弱点もある。スーパーコンピュータ「京」(2007年～)、ポスト「京」(2014年～)を用いた戦略分野の一つに創薬応用を掲げており、「京」の利用に向けて様々なソフトウェア (GENESIS、Modylas など) が開発され、利用が始まっている。

インシリコ創薬の課題の一つは、標的タンパク質構造情報の限界が挙げられる。タンパク質の3次元構造解析には、長年 X線結晶構造解析と NMR (核磁気共鳴) 法が用いられてきたが、生体内の構造を完全に再現できていないなどの課題があった。近年、クライオ電子顕微鏡を用いた原子レベルのタンパク質構造解析技術が実現してきたことから、従来の課題であった生体内の環境を反映した精緻なタンパク質構造を得ることができるようになった。特に、従来結晶を得ることが難しかった膜タンパク質、タンパク質複合体などの構造解析、また生体内のダイナミックな構造変化などをとらえることが可能になったことは、インシリコ創薬の発展に大きく貢献すると期待される。2017年には、企業16社が参画する「創薬産業構造解析コンソーシアム」により、クライオ電子顕微鏡を活用した創薬の加速にむけた活動が始まっている¹³⁾。

リード化合物の最適化

リード化合物をもとに、官能基の変換・付加等による構造変換と *in vitro/in vivo* アッセイによる活性の定量化を繰り返すことで、より活性の高い分子を見出す。このプロセスにおいても、分子シミュレーションによる化合物デザイン (SBDD : Structure-Based Drug Design) が大きな役割を果たしてきた。特に、キナーゼのような複数種類のタンパク質で活性中心の構造が似ている場合に、ターゲットとなるタンパク質に特異的な構造を設計する上で重要な示唆が得られる。リトナビル (HIV プロテアーゼ阻害薬)、イマチニブ (Bcl-Abl キナーゼ阻害薬)、ゲフィチニブ (EGFR 阻害薬)、オセルタミビル (ノイラミニダーゼ阻害薬) などは、SBDD により見いだされた薬の代表格である。

計算化学に基づく結合親和性と予測法は、量子化学的手法と分子動力学計算的手法の2つのアプローチで開発されている。量子化学的手法では、米国カープラスら (当時ハーバード大学) が開発した QM/MM 法 (2013年のノーベル化学賞) やわが国の北浦ら (現・神戸大学) が開発した FMO 法などがあり、分子動力学計算的手法では、藤谷ら (現・東京大学) が考案した MP-CAFE 法や米国コールマンら (当時カリフォルニア大学) が開発した MM-PBSA 法な

どがある。

SBDDによる化合物最適化プロセスは、前述のクライオ電子顕微鏡を用いたタンパク質構造の精密化により、精度の高い化合物デザインが可能になっている。

前臨床薬効試験

非臨床薬効試験では、疾患モデル動物による化合物の効果が評価される。この段階においても、化合物の最適化が行われ、より臨床で効果を示す可能性の高い化合物が選択される。このとき、薬物動態 (PK : Pharmacokinetics) と薬効 (PD : Pharmacodynamics) の関連を解析すること (PK/PD 解析) で、最適な化合物選択と臨床での薬効予測を行い、臨床試験に進む化合物の選択が行われる。

薬物動態 (生体内での化合物の吸収、分布、代謝、排泄) の評価では、薬効発現に必要な体内分布になっているか、適切に代謝・排泄されているかなど、薬効発現に必要な化合物の選択が行われる。薬物動態を知ることが薬効評価の前段階としても非常に重要である。そのため非臨床モデル動物での実測値だけでなく、薬物動態に影響を与える化合物の特性 (化合物のタンパク質結合率、膜透過性、薬物トランスポーターとの親和性、血液脳関門透過性、薬物代謝酵素の阻害・誘導活性など) を測定し、これらのパラメータから非臨床・臨床の体内動態のシミュレーションを行う技術も研究されており、候補化合物の選択に貢献している。2015年から医薬基盤・健康・栄養研究所が中心となり開始されたインシリコ創薬支援プロジェクトでは、薬物動態、安全性の予測システム開発が進められている¹⁴⁾。

既存薬の新しい適応可能疾患を予測するドラッグリポジショニング技術

疾患感受性遺伝子の情報を、遺伝統計解析を通じて多彩な生物学・医学データベースと分野横断的に統合することにより、新たな疾患病態や組織特異性の解明、疾患バイオマーカーの同定、疾患疫学上の謎の解明などに貢献できることが明らかとなりつつある。ファイザー製薬が資金提供をし、米国 BROAD Institute が上市薬を中心とした 1,309 種類の低分子化合物に対する遺伝子群の発現パターン (signature) 変動解析を実施し、遺伝子発現データベースおよび解析用ソフトウェア Connectivity Map (C-Map) として公開した。この結果は BROAD Institute の Web 上でフリーにアクセス可能である。用いた細胞種は限られているが、上市薬を統一的方法で網羅的にリプロファイリングしたという意味では先駆的な研究である。興味ある化合物の分子 signature を実験で取得し、C-Map 上のデータと比較することにより、類似した signature を有する上市薬を見つけることが可能である。その結果、その上市薬に付加している情報からリポジショニング、あるいは薬効パスウェイと副作用予測などの情報を得ることが出来る。例えば、炎症性大腸炎、前立腺がん、大腸がんに対して潜在的な効能がある既存薬や医薬品候補化合物の発見が多く報告されている。実際に、我が国においても、C-Map を活用し治療抵抗性の前立腺ガンに有効な化合物を C-Map 上から見だし、医師主導型の臨床研究としてスタートしている。

解析している薬物の処理前後のオミクスデータを活用し、パスウェイを推定・絞り込みが可能である。これまで最も利用されているオミクスデータは発現頻度解析 (トランスクリプトーム) であるが、質量分析によるタンパク質発現量絶対定量解析、あるいはリン酸化定量解析などの翻訳後修飾の網羅的な解析から、低分子化合物の生物活性を説明するパスウェイを効率的

かつ体系的に抽出可能となってきた。日本でもトキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクトにより、Project-Genomics Assisted Toxicity Evaluation system (TG-GATE) が開発され、約 150 個の薬物をラット個体およびラット・ヒト肝細胞への曝露時の遺伝子発現データが保存されている。

しかしながら、C-Map や TG-GATEs は化合物の数や細胞種数が限られていた。C-Map における細胞種は主に 3 種類だけであった。近年、米国 BROAD Institute において、C-Map の後継プロジェクトとして Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS) データベースが開発された。LINCS では、約 2 万個の薬物（既承認薬以外の化合物が大半）と 77 種類のヒト細胞株に対する遺伝子発現データが保存されている。化合物添加に対する遺伝子発現プロファイルだけでなく、タンパク質の遺伝子をノックダウンまたは過剰発現に対する応答を表す遺伝子発現プロファイルなども利用可能である。これによって、多様な細胞種における膨大な数の化合物のトランスクリプトーム情報を解析できるようになり、このリソースの創薬応用が大いに期待されている。化合物が標的タンパク質を阻害するか活性化するかによって薬理効果は全く異なるものになる。そこで、化合物応答遺伝子発現プロファイルと遺伝子ノックダウン応答遺伝子発現プロファイルあるいは遺伝子過剰発現応答遺伝子発現プロファイルと比較して、化合物の標的タンパク質を阻害と活性化を区別して予測する手法なども提案されている。しかしながら、同じ薬物の遺伝子発現プロファイルであっても、細胞間、濃度、測定時点、プラットフォームの違いによって変動する点には注意する必要がある。また細胞種によってはデータがほとんど取られていないものもあり、それらの欠損データの補完が課題である。

ドラッグリポジショニングは、薬物と疾患の効能という意味での関係性の有無を予測する問題として定式化できるが、機械学習における教師付き学習の枠組みで、薬物・疾患ネットワークを予測する手法が開発されている。薬物の特徴プロファイル（薬の副作用や作用点など）と疾患の分子的機序プロファイル（病因遺伝子、環境因子、疾患パスウェイなど）を融合解析し、薬物・疾患ペアを「効能あり」のクラスか、「効能なし」のクラスに分類する機械学習アルゴリズムが開発されている。教師無し学習の枠組みでは、薬物の遺伝子発現プロファイルと疾患患者の遺伝子発現プロファイルを比較し、逆相関の組み合わせを見つけることで、疾患病態特異的な遺伝子発現パターンを打ち消すような薬物を選ぶ手法が提案されており、そのための様々なスコアリング手法が提案されている。

薬の分子は本来目標とした標的タンパク質だけではなく、それ以外の複数のタンパク質（オフターゲット）に結合することで予想外の薬理作用を起こすものがあり、期待する薬効だけではなく様々な副作用を引き起こす。単一の標的タンパク質だけでなく全ての標的タンパク質（プロテオーム全体）を考慮するポリファーマコロジー (polypharmacology) の概念に基づき、polypharmacology プロファイルを入力とし、疾患情報と関連付けることによって、薬物の適応可能疾患を機械学習で予測する手法が提案されている。また複数の薬の組み合わせによって効能を増強させる研究や、逆に複数の薬の組み合わせによる重篤副作用を予測する研究なども近年行われてきており、機械学習の技術も利用されている。複雑系薬剤の典型例である漢方薬や生薬の作用機序をポリファーマコロジーの観点から情報科学的に解剖する研究や、漢方薬や生薬のリポジショニングの研究も近年報告され始めている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

- 目標の特性（薬効など）を持つ化合物を、大量の化合物のスクリーニングから見つけるのではなく、目標の特性を持つ化学構造を新しく予測する逆構造活性相関解析（通常の構造活性相関解析とは逆方向のアプローチ）も最近研究が進められている。化合物の構造を Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) という文字列で表記し、確率的言語モデルを用いて文字列のパターンを学習する研究が、創薬やマテリアルインフォマティクス分野で出現している。N-gram という言語モデルや変分自己符号器や再帰的ニューラルネットワークなどディープラーニングによる言語認識・生成を用いた分子設計手法が開発されている。他にも Graph convolution network を用いて画像処理を応用して最適化問題に落とし込む方法がある。大きな動きとしては、スタンフォード大学や米国シュレーディンガー社が中心となり、オープンソースの計算ライブラリーを提供する DeepChem¹⁵⁾ と、Preferred networks が公開する Chainer Chemistry¹⁶⁾ が挙げられる。しかしながら、提案される化学構造が実際に合成可能なものかどうかは保証が無いのが現状である。
- 深層学習は大量の演算を必要とし、その計算コストが大きな課題となっていたが、GPU（画像処理プロセッサ）を応用することで、CPU に頼る従来の演算システムに比べて数倍から数十倍の高速化が可能になった。この GPU に強みを持つ米国の半導体メーカー・NVIDIA は GPU の創薬への活用を推進しており、分子動力学シミュレーションや、量子化学シミュレーション等での活躍が期待されている。
- AI 創薬においては、米国 IBM が開発した Watson for drug discovery が先行している。ベイラー医科大学の研究グループは、本システムを用いて p53 に関する約 7 万件の論文から、p53 を活性化するリン酸化酵素を新たに 7 つ同定した¹⁷⁾。また、東京大学医科学研究所は 2016 年に Watson を用いて、専門家でも診断が難しい特殊な白血病をわずか 10 分で突き止め、60 代の女性患者の命が救われたと発表した¹⁸⁾。Watson は数千万件に上る文献・薬の特許情報を学習し、患者の遺伝情報と照らし合わせた結果、当初診断された急性骨髄性白血病とは異なる特殊な白血病であると判断し、抗がん剤の変更を提案した¹⁹⁾。この成果に代表されるように、自然言語処理の技術発展は目覚ましく、新規ターゲット分子の発見・ドラッグリポジショニング等様々な用途に使われている。
- Google は加齢及び神経変性疾患や癌などの加齢に伴う疾患に焦点を充てた子会社 Calico 社を創設し、アヴィ社と業務提携を締結している²⁰⁾。日本でも、NEC や DeNA 等複数の IT 企業が創薬分野へ参入している。実際に NEC は、山口大学、高知大学と共同で発見したがん治療用ペプチドを使ったワクチンの開発・実用化を進める新会社「サイトリミック株式会社」を設立した²¹⁾。
- 電子カルテや入院記録など電子健康記録 (EHR) を解析して、患者の家族歴と疾患表現型の関連性を推定した研究が近年 Cell 誌で発表された。EHR の緊急連絡先に記載されている患者の両親や兄弟、子供などの血縁関係者の情報を基に、患者の家系図を構築した。その家系図データを基に、約 500 種の疾患に関する遺伝情報と臨床情報の相関関係を推定している。大規模な臨床データを疾患研究や医療応用に活用する一つのアプローチとして注目される。

- Merck Molecular Activity Challenge と呼ばれる世界的な化合物活性予測コンテストで、様々な機械学習の手法が比較および検討された。その結果、1位はディープラーニングだったが、2位のサポートベクターマシンとほとんど差は無かった。ディープラーニングは常に万能ではなく、特徴データの形式、学習データの質・量、解くべき問題に大きく依存すると思われる。生命医科学や創薬科学の関連データは欠損値が大部分で、バイアスが大きく、サンプル数も少ないので、そのあたりの独特の難しさが障壁となる。
- ディープラーニング等を活用した AI は予測プロセスがブラックボックスになるという問題点がある。製薬業界・医療業界など、不良品の発生や診断ミスが致命的な損害に直結する産業では特に大きな問題であり対策が求められている。近年、このブラックボックス問題の解決策を模索する研究が活発であり、画像認識・自然言語処理等において Attention を使用して、推論結果の根拠を可視化する研究が行われている。
- 疾患の病態は基本的に疾患特異的と考えられるが、特徴的な分子機序は疾患間でも共通し、創薬標的やバイオマーカーが共通する場合がある。それゆえ、疾患間の共通性の理解は、医薬品の探索や最適な治療法の選択に直結する。例えば相関がある疾患として、癌とリウマチ、糖尿病とアルツハイマー病、喘息とアトピー性皮膚炎などの関係が知られている。疾患感受性遺伝子と疾患治療薬の標的遺伝子の分子ネットワーク上（タンパク質間相互作用や代謝パスウェイ）での近さやトポロジーによる疾患関係性の研究や、疾患患者の遺伝子発現プロファイルの類似性による疾患関係性の研究、電子カルテデータによる疾患関係性の研究などが報告されている。
- 既存の低分子化合物は単一の標的分子に対して設計されたものがほとんどである。一方、近年、一つの化合物で複数の標的分子を設計する Polypharmacology が発展しつつある。複数の分子を標的にすることにより、化合物の探索・最適化プロセスは複雑化するが、AI を駆逐することで化合物を効率的に絞りこむことが可能になった¹⁹⁾。この分野で著名な英国ベンチャー・Exscientia は複数の製薬会社との共同研究を行っている²²⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- 行政・アカデミア・企業がデータセットを開示し、世界中の統計家やデータ分析家が最適なモデルを競い合う取り組みがみられている。2012年に独メルクが Kaggle に化合物のデータセットを公開したこと²³⁾を契機に、今まで社内に閉ざされていたデータが外部へ公開される機運が出てきた。直近では、スウェーデンの研究グループが主導する The Human Protein Atlas が細胞内タンパク質の局在データ²⁴⁾を、FDA は臨床データ・プロテオミクスデータ・RNA-seq データを含むマルチオミクスのデータセットを公開し²⁵⁾、外部の知見を最大限活用し、自身の抱える課題解決を試みている。
- マサチューセッツ工科大学が中心となり、医薬品発見と合成のための機械学習コンソーシアム (Machine Learning for Pharmaceutical Discovery and Synthesis Consortium) が 2018年に立ち上がり、大手製薬会社も参画している。同コンソーシアムは、低分子の発見と合成に役立つソフトウェアのデザイン促進を目的としている²⁶⁾。
- 国・行政やアカデミアが主体となり、東北メディカル・メガバンク²⁷⁾に代表される、ゲノム情報を中心としたバイオバンクや、クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN)²⁸⁾等の各種疾患レジストリが構築されている。AMED で実施されている産学官共同創薬

研究 (GAPFREE) などは、産学連携のコンソーシアム形式による新しい取り組みである。また、京都大学では同意取得、検体の品質管理から診療情報までを組み合わせた、一貫した研究体制の整備を推進しており、クリニカルバイオバンク研究会の参加大学 (北大、千葉大、岡山大など) と共に産学連携の仕組み構築に積極的である。これらと既存の研究・治験データのデータベースと組み合わせたターゲット探索及び臨床開発への活用が期待されている。

- ・ 製薬・ヘルスケア関連のライフサイエンス分野のための AI・ビッグデータ技術開発を pre-competitive 領域で開発し、産業競争力を高めるコンソーシアムである LINC (Life Intelligence Consortium) が京都大学/理化学研究所・奥野を中心に立ち上がった。現在、大学・製薬会社・IT 企業など 100 以上の機関が参画し、研究から開発・マーケティングまで広い範囲を対象に技術開発を行い、2020 年までに創薬の効率化を目指している²⁹⁾。
- ・ 内閣府の官民研究開発投資拡大プログラム PRISM (Public/Private R&D Investment Strategic Expansion Program) 創薬分野では、「新薬創出を加速する人工知能の開発」を目指した省庁連携研究プロジェクトが開始された。本研究プロジェクトでは、新規創薬標的を発見することを目的とし、実臨床情報と文献等の既存知識のデータベースの構築やそれらを利用して創薬標的を推定する人工知能を研究開発する。本研究プロジェクトは、医薬基盤・健康・栄養研究所、理化学研究所、科学技術振興機構が中心となり、国立がん研究センター、産業技術総合研究所、東京大学、京都大学、大阪大学、九州工業大学など、計 15 の産学官の研究機関が連携・協力している。
- ・ 経済産業省で、毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測を目指した AI-SHIPS (AI-based Substances Hazardous Integrated Prediction System) プロジェクトが実施されている。基本的には、一般化合物の毒性が予測対象となっており、動態的アプローチ、代謝的アプローチ、AI 的アプローチ、トキシコゲノミクス的アプローチを組み合わせ、統合的予測システムの構築を目指している。同じ手法は医薬品開発における毒性研究にも利用可能なので、創薬応用の視点からも研究成果が期待されている。

(5) 科学技術的課題

- ・ ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームだけでなく、エピゲノム、メタボローム、臨床情報など多階層のオミックス情報の連結による、創薬標的分子の探索が期待されている。内閣府 PRISM プロジェクト (創薬分野) においても、多階層オミックスアプローチによる新しい創薬標的の同定が計画されている。しかしながら、同一患者に対して多階層のオミックス情報や臨床情報を測定することはコストが非常に大きくなる。多階層のオミックス情報を連結する情報技術は確立されておらず、その開発は急務である。
- ・ 医薬品候補化合物取得の方法に予め標的を定めないフェノタイプベースのハイスループットスクリーニング (PHTS) があるが、目的とするフェノタイプに合致した化合物をヒット化合物として得るための重要な方法である。一方で、PHTS で見出された化合物は標的分子や作用機序が未知で、標的分子の同定に大きな労力を必要とするため、標的未知化合物の標的予測法が切望されている。化合物の化学構造、人体に対する副作用パターン、化合物応答遺伝子発現情報などを基に機械学習の技術を駆使した標的分子予測法が提案されてきている。しかしながら、リガンド情報が未知なタンパク質に対する予測 (学習データ

が無い場合の予測)は困難なのが現状である。

- ・ 薬の標的として単一のタンパク質だけでなく全てのタンパク質 (プロテオーム全体) を考慮するポリファーマコロジー (polypharmacology) の研究
- ・ 複数の薬の組み合わせによる効能増強、交互作用、重篤副作用の研究
- ・ 多様な疾患間の分子機序の相関を明らかにする研究
- ・ ヒト-動物間のブリッジング研究: モデル動物を用いた薬効薬理試験は臨床予測性が不十分であり、医薬品の研究開発の成功率が向上しない大きな原因の一つになっている。
- ・ 臓器チップ等のよりヒトの生体を反映できるモデルと計算科学の融合
- ・ 疾患によって得られるゲノムデータやオミックスデータの質や量の差が大きく異なる。患者数の多い疾患はデータが豊富に得られるのに対し、希少疾患に対するデータは非常に少ない。同様に、薬に関しても、利用できるオミックスデータの質や量の差が大きく異なる。
- ・ 抗体医薬・中分子医薬などの分子デザインに関する計算技術
- ・ リアルワールドデータを活かした創薬
- ・ アルゴリズムの計算結果を基にデータを再学習し、アルゴリズムをさらに改善させるアクティブラーニング
- ・ 量子コンピューティングの創薬への応用

(6) その他の課題

- ・ 薬物投与時の臨床情報は有用なリソースとなるが、日本では大規模な臨床データが手に入りにくい。
- ・ AI 開発にあたり、学習データセットの選択とその構築方法は大きな課題である。AI は一般的に学習データセットの規模が大きくなるほど性能が高くなる傾向にあるが、一方で製薬会社が個々に新規でデータセットを確立することは非効率的であり、国内でいくつも似たようなデータセットが同時多発的に構築されることは望ましくない。また、AI は発展途上の技術であるため、目的に対しての学習データセット構築方法が確立されておらず手探りの状況が続くため、コンソーシアム的な取り組みでも利害関係者が多すぎる場合、かじ取りが困難である。
- ・ AI は学習データに応じて性能が向上するだけでなく、悪化する可能性があるため、品質の担保が課題である。現在は、正しくバリデーションされた時点で推論専用のモデルとして品質を担保することで一定の解決策となっているが、人工知能の継続的な学習能力を活かした形で品質が担保できる仕組みが整備されることが望ましい。
- ・ 医療データを創薬へ活かすための大きな課題に、医療現場のデータが整備されていないことが挙げられる。各病院の電子カルテのデータはフォーマットが統一されておらず、自然文で記述されることが多い。解決方法としては、①共通のテンプレートを用意する方法と、②自然言語処理技術を応用する方法の大きく二通りが存在し研究が進められている。
- ・ データの標準フォーマットやオントロジーの整備が課題である。遺伝子名、化合物名、疾患名、症状、フェノタイプ、副作用の定義、データフォーマットなどがデータベース間や研究者コミュニティによって異なるため、多様なリソースのデータを統合解析するには、情報解析可能にするためのデータクリーニングに膨大な時間を費やす。
- ・ ドラッグリポジショニングは必要な薬を患者に迅速に届けるための有効な手法であるが、

古い薬は薬価が低く抑えられ、物質特許を取ることが困難であるため、製薬会社にとっては再開発に成功したとしても必ずしも独占的な利益を生み出すものになるとは限らない。薬価の決定法など行政レベルでの対策が必要である。

- ・ 創薬インフォマティクス研究は、医学薬学の高度な知識と計算科学の専門性が要求されるため、専門人材が産業界で枯渇している。また、学際領域の教育システムが定着しにくいわが国においては、総合的な創薬の教育体制を整備している大学は皆無にひとしい。そもそも日本の大学において創薬インフォマティクスを専門にする教員のポストはほとんど無い。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	・ 国立がん研究センターが主導する SCRUM-Japan ⁸⁾ が創薬への応用を目指し、がん患者のゲノム収集を開始している。
	応用研究 ・ 開発	○	↑	・ IT 企業の創薬分野への進出及び、AI 創薬でのベンチャーも増加傾向にある。 ・ 国内の製薬会社・IT 企業・京都大学を中心としたライフサイエンスでの AI 開発コンソーシアムが立ち上がった ²⁹⁾ 。
米国	基礎研究	◎	→	・ 2017 年にグラクソスミスクラインは国立がん研究所等と ATOM (Accelerating Therapeutics for Opportunities in Medicine) コンソーシアムを立ち上げた ³⁰⁾ 。最新の IT テクノロジーを用いて、創薬の劇的な効率化を目指す。
	応用研究 ・ 開発	◎	→	・ アカデミアの成果を基に、本分野でのベンチャーが数多く立ち上がっている。 ・ Atomwise はエボラ出血熱に有効な候補薬をわずか 1 日で発見した ³¹⁾ 。
欧州	基礎研究	◎	→	・ 英国国民保健サービス (NHS) は Google 傘下の DeepMind と提携し、医療分野での AI 活用を推進している ³²⁾ 。既に眼底検査の AI を適用した論文 ³³⁾ 、CT 画像の AI によるセグメンテーションの論文等 ³⁴⁾ 、著明な成果が出ている。
	応用研究 ・ 開発	◎	↑	・ 英国発ベンチャーの Benevolent.ai は深層学習を使った逆合成経路提案 AI の開発等 ³⁵⁾ 、著明な成果をあげ、ユニコーンに成長している。
中国	基礎研究	◎	↑	・ 北京大学・中国科学院上海药物研究所などが中心となり、創薬応用に向けた研究が数多く行われている ³⁶⁾ 。
	応用研究 ・ 開発	◎	↑	・ 2015 年から医薬品産業の発展戦略を国家戦略として打ち出し、医薬品・医療機器の審査・承認制度改革が進められおり、新薬創出に猛進している。AI 創薬に関する国家プロジェクトが幾つかスタートしている。Baidu, Tencent 等の中国テックジャイアントも AI 創薬ベンチャーへ投資し、創薬産業への進出を目論んでいる。
韓国	基礎研究	○	→	・ 韓国科学技術院 KAIST は薬物と薬物、また人間と薬物の相互作用を正確に予測する「DeepDDI」というシステムを開発 ³⁷⁾
	応用研究 ・ 開発	△	→	・ 政府の戦略的な支援のもと、米国やアジア諸国の研究者と連携した国際的な産業化の取り組みが行われている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) “FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems” <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604357.htm>
- 2) Saiki RK et al., “Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia.” *Science*. 1985 Dec 20;230 (4732) :1350-4.
- 3) Mullis KB et al., “Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction.” *Methods Enzymol*. 1987;155:335-50.
- 4) Venter JC et al., “The sequence of the human genome.” *Science*. 2001 Feb 16;291 (5507) :1304-51.
- 5) Lander ES et al, “Initial sequencing and analysis of the human genome.” *Nature*. 2001 Feb 15;409 (6822) :860-921.
- 6) Ozaki K. et al., “Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction.” *Nature Genetics*. 2002 Dec;32 (4) :650-4. Epub 2002 Nov 11.
- 7) Abifadel M et al., “Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.” *Nature Genetics*. 2003 Jun;34 (2) :154-6.
- 8) SCRUM-Japan HP, <http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/>
- 9) グラクソスミスクライン社プレスリリース (2018/7/25) , <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-23andme-sign-agreement-to-leverage-genetic-insights-for-the-development-of-novel-medicines/>
- 10) 武田薬品工業株式会社プレスリリース (2016/5/23) , https://www.takeda.com/jp/newsroom/newsreleases/2016/20160523_7414/
- 11) ジーンクエスト社プレスリリース (2018/9/10) , <https://genequest.jp/topics/news/0/285>
- 12) Protein Data Bank, <https://www.rcsb.org/>
- 13) 創薬産業構造解析コンソーシアム , <http://pcstructure.jp/>
- 14) インシリコ創薬支援プロジェクト , <http://www.nibiohn.go.jp/cddr/research/project05.html>
- 15) DeepChem HP, <https://deepchem.io/>
- 16) Chainer Chemistry HP, <https://github.com/pfnet-research/chainer-chemistry>
- 17) Scott Spangler, et al., “Automated Hypothesis Generation Based on Mining Scientific Literature” *Proceedings of the 20th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*. Pages 1877-1886 10.1145/2623330.2623667
- 18) 宮野悟「AI活用でゲノム医療・精密医療の実現へ」*Nature ダイジェスト* Vol. 13 No. 12 | doi : 10.1038/ndigest.2016.161220
- 19) Besnard, Jérémy et al. “Automated Design of Ligands to Polypharmacological Profiles.” *Nature*. 492.7428 (2012) : 10.1038/nature11691.
- 20) AbbVie Inc. HP, <https://news.abbvie.com/news/> Calico LLC. HP, <https://www.calicolabs.com/>
- 21) 日本電気株式会社 HP, https://jpn.nec.com/press/201612/20161219_02.html
- 22) Exscientia Ltd. HP, <https://www.exscientia.co.uk/portfolio/>
- 23) kaggle Merck Molecular Activity Challenge HP, <https://www.kaggle.com/c/MerckActivity>
- 24) kaggle Human Protein Atlas Image Classification HP, <https://www.kaggle.com/c/human-protein-atlas-image-classification>
- 25) PrecisionFDA HP, <https://precision.fda.gov/challenges>
- 26) Machine Learning for Pharmaceutical Discovery and Synthesis Consortium HP, <http://mlpds.mit.edu/>
- 27) 東北メディカル・メガバンク機構 HP <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>

- 28) AMED HP, <https://www.amed.go.jp/program/list/05/01/015.html>
- 29) 理化学研究所 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス HP, <https://rc.riken.jp/life-intelligence-consortium/>
- 30) ATOM HP, <https://atomsience.org/>
- 31) Atomwise Inc. HP, <https://www.atomwise.com/2015/03/24/new-ebola-treatment-using-artificial-intelligence/>
- 32) DeepMind Ltd. HP, <https://deepmind.com/applied/deepmind-health/>
- 33) De Fauw, et al., “Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease” *Nat. Med.* 24, 1342–1350 (2018) doi: 10.1038/s41591-018-0107-6.
- 34) Nikolov et al., “Deep learning to achieve clinically applicable segmentation of head and neck anatomy for radiotherapy” arXiv:1809.04430
- 35) Segler et al., “Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI” *Nature*, 555, 604–610 (2018) doi: 10.1038/nature25978
- 36) Ling Wang “Drug discovery in China: challenges and opportunities” *National Science Review* 5.5.768–773 (2018) doi: 10.1093/nsr/nwy085
- 37) Jae Yong Ryu, Hyun Uk Kim, Sang Yup Lee “Deep learning improves prediction of drug–drug and drug–food interactions” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 115 (18) E4304–E4311 (2018) doi: 10.1073/pnas.1803294115

2.5.4 遺伝子治療・細胞治療

(1) 研究開発領域の定義

治療用遺伝子、或いは遺伝子を導入した治療用細胞を生体内に投与することで疾患を治療しようとする医療技術である。いずれもここ数年、圧倒的な治療効果を示す事例が登場し、またゲノム編集技術の改良によって、さらに効果的な医療応用が可能なレベルに到達したこともあり、遺伝子治療・細胞医薬のいずれについても開発競争が激化している。対象疾患の多くはがんや先天性の遺伝性疾患である。

(2) キーワード

遺伝子治療、CAR-T、TCR-T、細胞医薬、ベクター、幹細胞、免疫細胞、ゲノム編集、ゲノム修復、免疫レパトア解析

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

遺伝子治療は、従来型の医薬品（低分子医薬、高分子医薬など）では治療困難な疾患に対し、1回の治療で根本的な治療法を提供するために開発が進められてきた医療技術である。その背景には、遺伝子組み換え技術および遺伝子導入ベクター技術の登場、そして2010年代以降のゲノム編集技術の登場、という技術的なブレイクスルーがある。細胞医薬は、遺伝子治療に続いて開発が進められている新たな医薬品の形態であり、位置づけとしては遺伝子治療に近い医療技術である。これらは、圧倒的な治療効果を示すものもあることから今後の展開が期待されるが、同時に極めて高額な治療コスト（およそ5,000万円～1億円）が、多くの人々へ医療提供を進めていく上で、克服すべき課題であると考えられる。

[研究開発の動向]

遺伝子治療は大きく分け、体外に取り出した患者細胞に目的遺伝子を発現させ、体内に戻す手法と、ベクターの全身投与によって標的臓器に遺伝子を直接発現させる手法に分けられる。遺伝子治療の最初の成功例は、2000年に報告されたX-SCID（X-linked severe combined immunodeficiency）に対する造血幹細胞遺伝子治療である。自己造血幹細胞を採取し、レトロウイルスベクターを用いて欠損遺伝子を導入し、自己造血幹細胞移植をした。治療は劇的な効果を示したものの、治療を受けた児が2～3年後に急性Tリンパ球性白血病を次々と発症し、大問題となった（5例中、1例死亡）。いずれの場合も、レトロウイルスベクターのゲノムがLMO2（LIM domain only-2）遺伝子に挿入され、ウイルスベクターのLTR（long terminal repeat）のプロモーター活性が当該遺伝子を人為的に活性化したことが白血病のトリガーとなった。この深刻な副作用を契機に、遺伝子治療の開発は停滞期に入った。

その後、この問題を解決するために、LTRの自己不活性化や、転写開始点に挿入され難いレンチウイルスベクターが用いられるようになった。結果として、ベクターの安全性は改善し、現在では様々な遺伝性疾患に対する臨床試験が行われている。同様の造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の対象疾患としては、X-SCID以外に、ADA欠損症¹⁾、Wiscott-Aldrich症候群²⁾、β-サラセミアなどで治療効果が認められている。その他、X連鎖副腎白質ジストロフィー

(ALD)³⁾ や異染性白質ジストロフィー (MLD)⁴⁾ といった中枢神経症状を呈する疾患でも、造血幹細胞遺伝子治療によって症状の進行が抑えられることが報告されている。ADA 欠損症に対する造血幹細胞遺伝子治療製剤は、2016年に Strimvelis®として欧州医薬品庁 (EMA) の承認を受けた。

ここ数年、遺伝子治療が世界的に注目を集めている背景には、造血幹細胞の遺伝子治療に加えて、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験で成功例が出てきていることが挙げられる。AAV ベクターは、直接投与によって神経細胞、肝細胞、筋細胞などの終末分化した非分裂細胞をターゲットとするのに適しており、それらの細胞では遺伝子発現が長期間 (年単位) 持続する。AAV は非病原性ウイルス由来であり、アデノウイルスベクターよりも免疫原性が少ないことから、安全性にも優れている。また、AAV ベクターには臓器指向性が異なる複数の血清型があり、標的細胞に応じて最適な型を使い分けることが可能である。臨床効果が得られている対象疾患として、レーバー先天性黒内障⁵⁾、コロイデレミア (網脈絡膜変性疾患)⁶⁾、パーキンソン病、AADC 欠損症⁷⁾、血友病 B^{8) 9)}、血友病 A¹⁰⁾、Spinal Muscular Atrophy (SMA)¹¹⁾、LPL 欠損症¹²⁾ などが挙げられる。2017年に RPE65 変異を認めるレーバー先天性黒内障に対する AAV ベクターが LUXTURN A®として米食品医薬品局 (FDA) で承認された。

また、遺伝子治療の延長線上にあるとも言える、「細胞医薬」とも呼ぶべき新規医療技術の登場も世界的に大きく注目を集めている。主のがん細胞に対し、細胞傷害性 T リンパ球の活性を人工的に強化することで治療効果を発揮しようとするものである。T 細胞をがんの治療に使うという戦略自体は古く、例えば 1980 年代から米国 NIH の Rosenberg らによって腫瘍に浸潤している T 細胞 (TIL) を体外で活性化・増幅して投与する方法などを進めてきた。TIL を用いた養子免疫療法は様々な改良が加えられ、最近ではこの方法で転移性メラノーマの患者の 4 割が長期生存できたなどの成果が報告されているが、まだ標準治療には至っていない¹³⁾。一方で、近年、患者の T 細胞に遺伝子改変を加えるという戦略により、大きな効果が得られるようになった。現時点では大きく 2 つの方向性があり、①特定の細胞表面抗原 (CD19 抗原など) を認識するキメラ抗原受容体 (CAR) を T リンパ球に発現させる方法、② MHC クラス I 分子の提示するペプチドを認識する T 細胞受容体 (TCR) をクローニングし T リンパ球に発現させる方法、である。CD19 抗原を発現させた CAR-T 治療では、再発・難治性急性リンパ性白血病の 70 ~ 90% で完全寛解が得られるという驚異的な治療成績が報告された^{14) 15)}。2017年、上記①の FDA 承認が 2 件なされた (急性リンパ性白血病に対する KYMRIAH®、悪性リンパ腫に対する Yescarta®)。また、上記②についても、特定のがん種に対し一定の効果が報告されている^{16) 17) 18)}。

以上のように遺伝子治療・細胞医薬の高い有効性が実証された結果、世界の製薬企業・ベンチャーが大きな関心を示している。造血幹細胞遺伝子治療については欧州を中心にコンソーシアムが設立され臨床開発が進められている。AAV ベクターを用いた遺伝子治療や CAR-T 治療については、新規ベンチャー企業が次々と設立され、開発競争が激化している。ビジネスとして成立しやすいものについては、米国において特に加速している。2018年1月には Celgene 社が CART 療法の開発を行ってきた Juno Therapeutics 社を 1 兆円で買収した。わが国においても 2014 年の薬機法改正により再生医療等製品の規定が新設され、臨床開発をしやすい環境が整ってきたことから、徐々に研究開発が活性化している。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

注目すべき技術的ブレイクスルーとして、ゲノム編集技術の医療応用が挙げられる。2012年の CRISPR/Cas9 登場以降、ゲノム編集技術が基礎生命科学研究広く浸透し、絶え間ない技術改良・高度化の結果、医療応用も可能な技術となり、有効性が実証された事例も次々と報告されている。例えば、HIV 患者のリンパ球を取り出して CCR5 遺伝子をゲノム編集により破壊し、患者体内に戻すと、ウイルス量の減少とリンパ球の増加が認められた事例が報告されている¹⁹⁾ (CCR5 を欠損している人は、エイズウイルスに抵抗性であるという臨床的観察に基づいた治療法)。

CRISPR/Cas9 を搭載した AAV ベクターの直接投与によるゲノム編集治療も報告されはじめている。マウス疾患モデルでは、Duchenne 型筋ジストロフィー²⁰⁾、血友病 B²¹⁾ での報告がある。米 Sangamo 社は、ムコ多糖症 2 型に対し、ZFN を搭載した AAV ベクター投与によるゲノム編集治療を行ったことを 2017 年に発表している。

細胞医薬の強化にもゲノム編集技術が用いられている。例えば、CAR-T 治療で、投与する CAR-T の PD-1 遺伝子をゲノム編集で破壊することで免疫チェックポイント阻害薬を使用せずすむため、免疫チェックポイント阻害薬で懸念される全身性の副作用を回避可能となる。この方法は、米国および中国で臨床試験の準備が進められている。CAR-T 療法は全般的に見れば日本は欧米に遅れをとっているが、独自の先進的な方法も開発されている。例えば玉田耕治 (山口大) らによって CAR-T 細胞に IL-7 と CCL19 を発現させて強化する方法が最近報告された²²⁾。CAR-T 細胞は現時点では主に「キラー T 細胞に CAR を導入してがん細胞を殺傷する」という戦略で用いられている。一方で、制御性 T 細胞に CAR を導入して、免疫を抑制するという研究が始まっている。例えば、マウスにヒトの皮膚を移植するモデルで、HLA 抗体を用いた CAR を発現させた制御性 T 細胞が拒絶を抑制するという結果が示されている²³⁾。今後、臓器移植、GVHD、自己免疫疾患などへの応用が期待されており、大きな領域に発展すると考えられる。

これら細胞医薬は、患者由来の T 細胞を用いることによるコストと質の面から問題が大きいため、他家 T 細胞製剤の開発が進められている。例えば、CAR-T 治療への応用で、T リンパ球の TCR をゲノム編集で破壊し移植片宿主反応を防ぎ、同種 T リンパ球を用いることを可能にした方法 (ユニバーサル CAR-T 治療)²⁴⁾ で、臨床試験が始まっている。この臨床試験では、投与細胞の拒絶を防ぐために CD52 抗体の投与で患者の免疫系細胞を殺傷し、投与細胞は殺傷されないように CD52 遺伝子を破壊しておくという方法がとられている。日本でも、池田裕明 (長崎大) は、T 細胞の TCR をタカラバイオ社が開発した siRNA 技術で抑制し、導入した TCR だけを発現させる技術を用い、さらに HLA をゲノム編集で欠失させるという方法を組み合わせる事により、他人の T 細胞を用いた T 細胞療法の臨床試験に向けての準備を進めている。NY-ESO1 抗原特異的 TCR を用い、成人 T 細胞性白血病を対象疾患としている。

腫瘍溶解性ウイルス療法の臨床開発も注目すべき動向である。がん細胞特異的に増殖し、正常細胞では増殖しない性質を持つ制限増殖型ウイルスを用いるのが基本コンセプトであるが、それだけでは当該遺伝子改変ウイルスを注入した局所病変に効果が限定されてしまう。最近の考え方では、局所のがん病変を破壊することによってがんに対する全身性の免疫反応を誘導し、転移巣に対しても効果を発揮することが強調されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

欧米のメガファーマ、およびベンチャーが次々に巨額の資金を投入・獲得し、遺伝子治療・細胞医薬の開発に参入している（各社ホームページのパイプライン情報参照）。わが国では、遺伝子治療の基盤整備を目的とし、平成30年にAMED「遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業」が公募されており、「1）遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発：0-1 課題、約700百万円/年、平成30～35年度」「2）遺伝子・細胞先端技術研究開発：0-3 課題、約80百万円/年、平成30～35年度」「3）先端的な遺伝子・細胞治療技術開発（若手枠）：約12百万円/年、平成30～32年度」の3つの柱となっており、平成30年9月19日に採択課題が公開された。また、文部科学省よりバイオ創薬全般（細胞医薬、遺伝子治療含む）の技術開発に主眼を置いた「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業（仮称）」が平成31年度の新規予算要求事項として挙げられ、議論が進められている。

(5) 科学技術的課題

造血幹細胞への遺伝子導入効率が十分でないため、遺伝子導入細胞の体内における増殖優位性や生存優位性が見られる疾患でないとうまく効果が出にくく、対象疾患はまだ限定されている。例えば、正常遺伝子を入れた造血幹細胞～好中球系細胞の優位性が認められない慢性肉芽腫症では、十分な治療効果が得られていない。静止期にある真の造血幹細胞への高効率な遺伝子導入技術の確立が期待される（例えば、非分裂細胞にも遺伝子導入可能なレンチウイルスベクターを用いたチャレンジなど）。遺伝性疾患を対象とした造血幹細胞のゲノム編集は、基礎研究が行われているが、臨床応用を行うには、ヒト造血幹細胞の体外培養法、或いは体内増幅技術の開発が期待される。

AAVベクターの遺伝子治療では、標的細胞に最適な血清型のAAVベクターの利用が望ましいが、最適な血清型がマウスなどの実験動物とヒトで必ずしも一致しないことが問題となっている²⁵⁾。血清型の人工改変研究も進められている。また、AAVベクターの血中投与では、中和抗体の存在が問題となるため、それを克服する方法の開発が必要である²⁶⁾。AAVベクターの全身投与では、AAVベクター感染細胞が、CD8陽性T細胞により排除されることが知られている²⁷⁾。そのため、AAVベクター投与後の免疫反応が生じた場合に、一時的な副腎皮質ステロイド薬投与により、これをコントロールする必要がある。また、AAVベクターはエピゾームに主に存在し、染色体DNAに組み込まれないため安全性が高いと考えられている。一方、細胞増殖に伴いAAVベクターが希釈されるため、増殖が盛んな細胞においては治療効果が減弱する。よって、肝臓に遺伝子導入を行う場合は小児が適応にならない。ゲノム編集治療の応用は、この点を克服する上で重要な鍵になると考えられる。

CAR-T治療では、on target 毒性も大きな問題となるため、回避する技術開発が必要である。また、固形がんなど、腫瘍塊を形成している場合は、このような免疫遺伝子治療の効果が出にくいいため、さらなる工夫が必要である。また、治療に必要な量のT細胞確保も大きな課題となっている。

日本は自家T細胞を用いたCAR-T療法に関しては大きな遅れをとったが、CAR-T以外のT細胞療法の開発競争はこれからで、日本にも勝機がある。特に重要なのは「T細胞製剤の汎用化」で、広く他家移植に使える細胞製剤を製造する事により細胞医薬の市場を制することができると期待される。T細胞製剤の大量生産・汎用化に向けては、今後はES/iPS細胞からT細胞

胞を作製するという戦略が主流となると考えられる。多能幹細胞を用いるが再生医療という枠組みよりも細胞製剤の作製法として捉えるべきと考え、再生医療ではなく細胞医薬の項目で扱う事にする。例えば CAR-T を iPS 細胞から作製するという戦略は Memorial Sloan Kettering Hospital の Michel Sadelain らと Fate Therapeutics 社が進めている²⁸⁾。一方で、キラー T 細胞そのものや TCR 遺伝子導入キラー T 細胞の再生に関しては、河本宏 (京大) らの研究により日本が技術的にも知財面でも欧米に先行しており^{29) 30)}、今後の発展によって T 細胞医薬で世界をリードできる可能性がある。

なお、ES/iPS 細胞を細胞医薬の材料として用いる戦略の中で、汎用化に関しては、ES/iPS 細胞の段階で HLA 遺伝子を欠失させる事により拒絶されにくい細胞を作製するという方法の開発がいくつかのグループによって進められている。その 1 つである Universal Cells 社は、2018 年 2 月にアステラスに 100 億円で買収された。移植細胞の HLA を欠失させると、レシピエントの NK 細胞に攻撃されてしまうが、同社は HLA-E を強制発現させて NK 細胞による攻撃を回避するという戦略をとっている³¹⁾。ただし、NK 細胞による攻撃を回避するには HLA-C が必要という報告もあり³²⁾、また HLA を欠失させると細胞が感染した時に免疫系による排除が起こらなくなるなどの懸念もある。汎用性細胞は将来的には細胞医薬の主役になると期待されるが、解決すべき課題は多い。そういう観点からは、汎用性細胞医薬の免疫学的拒絶を防ぐ方法や投与細胞に感染が起こった時の対処法の開発が重要になってくる。今後、細胞医薬の開発と免疫学を組み合わせた研究が細胞医薬開発競争の鍵を握ると考えられる。

(6) その他の課題

CAR-T 治療の圧倒的な有効性を背景に、B 細胞性白血病・リンパ腫以外の造血器腫瘍や固形がんに対する新しい CAR-T 治療の臨床開発の進展が期待される。ただし、遺伝子治療と同様に、治療費は極めて高額であるため、技術改良によるコストの低減に加え、成功報酬型の支払制度のほか、持続可能な医療財政と優れた医療技術の幅広い提供を両立させるための様々な取り組みが必要である。

国の研究費が iPS 細胞などを利用した再生医療に大きくシフトし、遺伝子治療領域の研究費が激減しているため、次世代の研究者が育っていないことが問題となっている。最近、漸く遺伝子治療関連研究費が増加傾向にあるが、多くは臨床応用を目的とするものであり、基盤研究が十分にカバーされていない。そのような中、ゲノム編集に関する研究は取り上げられるようになったが、もっと幅広い技術開発の強化推進が必要である。例えば、野生型 AAV ベクターの特許切れが間近であることから、日本独自のベクター技術開発も重要となる。

その他、遺伝子治療の開発に取り組む国内企業が諸外国に比べて少ないため、日本では臨床開発が難しい状況が続いている。企業の取り組みが進まない理由としては、一つには遺伝子治療に関するビジネスモデルが確立していないことが挙げられる。色々な取り組みが進むにつれ、遺伝子治療にかかるコストは劇的に下がっていくと期待されるが、今しばらくは企業にとって採算が取れない時期が続く。単一の製品ではなく、診断薬なども含めた複数の製品群としての採算を考えるような工夫が必要であるが、例えばフランスの GENETHON や、イタリアの TIGET などのように、慈善基金によるファンディングで、採算がとりづらい段階の遺伝子治療を積極的に加速していくような仕組みは、わが国においても参考となりうる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 次世代を担う基礎研究者が欧米中などと比較し大きく不足している。 遺伝子治療について国を挙げて取り組もうとする機運は着実に高まっており、細胞医薬についても議論が開始されている。 重要性が飛躍的に高まるであろう医療応用を前提としたゲノム編集技術（ゲノム修復ほか）は、わが国に優れた技術シーズが複数存在している。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療、細胞医薬とも臨床研究・臨床試験が進められているが、欧米の後塵を拝しており、更には躍進する中国にも後れを取りつつある。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 近年、遺伝子治療に再度スポットライトが浴びるようになり、米国遺伝子細胞治療学会学術集会への参加者も増加している。 遺伝子治療・細胞医薬に関する様々な切り口からの基礎研究が活性化している。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 画期的ながん治療薬として、CAR-T 治療の臨床開発が激化している。 遺伝性疾患について、AAV ベクターを用いた遺伝子治療の臨床開発が加速している。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 英・仏・伊などを中心に基礎研究が着実に推進されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞遺伝子治療で大きな成果を上げている。 希少疾患が対象となるため、コンソーシアム体制を組むことで協力体制を強化している。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 驚くべきスピードで研究開発が加速しており、優れた成果を着実に上げている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T 治療について、米国との開発競争が激化している。 難易度の高い固形がんに対する CAR-T 治療開発も勢力適に推進している。
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究はあまり活発でないが、ToolGen 社がゲノム編集に関する優れた成果を発表しており、さらに臨床応用も予定している。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 五松（オソン）地域に、バイオ産業の拠点として先端医療複合団地を形成し、規制当局をはじめとした国の機関が集まり、遺伝子治療などの開発研究の中核となっている。今後、研究開発が進んでいくものと思われる。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Cicalese MP, et al., "Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency." *Blood*, 128, 45-54 (2016)
- 2) Aiuti A, et al., "Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome." *Science*, 341, 1233151 (2013)
- 3) Cartier N, et al., "Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy." *Science*, 326, 818-23 (2009)
- 4) Biffi A, et al., "Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic

- leukodystrophy.” *Science*, 341, 1233158 (2013)
- 5) Bainbridge JWB, et al., “Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis.” *N Engl J Med*, 372, 1887-97 (2015)
 - 6) MacLaren RE, et al., “Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial.” *Lancet*, 383, 1129-37 (2014)
 - 7) Hwu WL, et al., “Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency.” *Sci Transl Med*, 4, 134ra61 (2012)
 - 8) Nathwani AC, et al., “Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B.” *N Engl J Med*, 371, 1994-2004 (2014)
 - 9) Lindsey A. George, et al., “Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant” *N Engl J Med*, 377, 2215-2227 (2017)
 - 10) Savita Rangarajan, et al., “AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A” *N Engl J Med*, 377, 2519-2530 (2017)
 - 11) J.R. Mendell, et al., “Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy” *N Engl J Med*, 377, 1713-22 (2017)
 - 12) Gaudet D, et al., “Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis.” *Hum Gene Ther*, 27, 916-25 (2016)
 - 13) Rosenberg SA., “Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know.” *Nat Rev Clin Oncol*, 2, 577-85 (2011)
 - 14) Davila ML, et al., “Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.” *Sci Transl Med*, 6, 224ra25 (2014)
 - 15) Maude SL, et al., “Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia.” *N Engl J Med*, 371, 1507-17 (2014)
 - 16) Morgan RA, et al., “Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes.” *Science* 314 (5796) : 126-9 (2006)
 - 17) Robbins PF, et al., “Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1.” *J Clin Oncol*, 29, 917-24 (2011)
 - 18) Rapoport AP, et al., “NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma.” *Nat Med*, 21, 914 (2015)
 - 19) Tebas P, et al., “Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV.” *N Engl J Med*, 370, 901-10 (2014)
 - 20) Christopher E. Nelson, et al., “In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy” *Science*, 351, 403-407 (2016)
 - 21) Ohmori T, et al., “CRISPR/Cas9-mediated genome editing via postnatal administration of AAV vector cures haemophilia B mice.” *Sci Rep*, 7, 4159 (2017)
 - 22) Adachi K, et al., “IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor.” *Nat Biotechnol*, 36, 346-351 (2018)
 - 23) Boardman DA, et al., “Expression of a Chimeric Antigen Receptor Specific for Donor HLA Class I Enhances the Potency of Human Regulatory T Cells in Preventing Human Skin Transplant Rejection.” *Am J Transplant*, 17, 931 (2017)
 - 24) Couzin-Frankel J., “CANCER IMMUNOTHERAPY. Baby's leukemia recedes after novel cell

- therapy.” *Science*, 350, 731 (2015)
- 25) Lisowski L, et al., “Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in a xenograft liver model.” *Nature*, 506, 382-6 (2014)
 - 26) Mimuro J, et al., “Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors.” *Mol Ther*, 21, 318-23 (2013)
 - 27) Manno CS, et al., “Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response.” *Nat Med*, 12, 342 (2016)
 - 28) Themeli M, et al., “Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy.” *Nat Biotechnol*, 31, 928-33 (2013)
 - 29) Vizcardo R, et al., “Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPSCs derived from mature CD8 (+) T cells.” *Cell Stem Cell*, 12, 31-36 (2013)
 - 30) Maeda T, et al., “Regeneration of CD8 $\alpha\beta$ T Cells from T-cell-Derived iPSC Imparts Potent Tumor Antigen-Specific Cytotoxicity.” *Cancer Res*, 76, 6839-6850 (2016)
 - 31) Gornalusse GG, et al., “HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells.” *Nat Biotech*, 35, 765 (2017)
 - 32) Hiroshi I, et al., “NK Cell Alloreactivity against KIR-Ligand-Mismatched HLA-Haploidentical Tissue Derived from HLA Haplotype-Homozygous iPSCs” *Stem Cell Rep*, 9, 853-867 (2017)

2.5.5 再生医療

(1) 研究開発領域の定義

病気や怪我、加齢などによって、生体に本来備わっている修復機能で自然には回復できないほどに組織や臓器が損傷・変性し生体機能が失われた時に、細胞や組織・臓器の移植等の手段によって当該組織や臓器を再生し、機能を回復することを目指した医療の総称が「再生医療」である。本研究開発領域では、移植対象物である細胞や組織、再生促進因子や足場、あるいは臓器そのものの、基礎生物学的性質の解明からこれらの操作方法、大量製造法、移植・投与手法、評価・検証法の開発までを複合的に行う。また、その過程で得られた細胞や組織の知見および操作技術を、生物学的基礎研究や、病態・疾患メカニズムの解明、創薬研究等のツールとしても展開する。

(2) キーワード

再生、修復、臓器移植、体性幹細胞、多能性幹細胞、間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC)、ES 細胞 (Embryonic stem cell)、iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell)、オルガノイド、ダイレクトリプログラミング、創薬スクリーニング、

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

損傷したり失われたりした人体の様々な細胞や組織・臓器の機能を補填または回復するために、20 世紀後半より臓器移植医療や人工臓器の開発が行われてきた。臓器移植は臓器不全症に対する有効な治療法であるが、深刻なドナー臓器の不足、免疫拒絶を始め、多くの医学的、社会的、倫理的問題を抱えている。また、人工臓器はまだ開発途上で、多様な疾患に対応できる状況にはない。そこで 21 世紀に入り注目されてきたのが「再生医療」である。ヒト細胞の大量培養技術が確立されると、体外で作製した正常な細胞を損傷部位に導入することで組織や臓器の機能が回復できることが実証され、細胞を用いた再生医療が現実的なものとなった。現在までに多くの基礎研究が行われ、その知見に基づいた様々な細胞操作方法が開発されており、近年急速に臨床応用が進んでいる。特に、iPS 細胞作製技術の登場によって自家細胞を用いた治療が実現可能となり、再生医療の幅が大きく広がった。成体幹細胞や成体細胞を用いた再生医療にはすでに実用化されているものもある。また、適切な転写因子や足場で誘導することによって生体に本来備わっている自己修復能力を高め、組織再生を促す方法についても研究開発が行われている。さらに、近年のゲノム編集技術や一細胞技術の発展によって、新しい細胞操作・編集手法も登場し注目が集まっている。このように再生医療の包含しうる範囲は近年拡大しており、様々なアプローチによって世界中で臨床研究・治験が進められている。再生医療という新たな医療が確立されれば、これまで回復の可能性の見いだせていなかった幅広い疾患領域に大きな恩恵があることは間違いない。

さらに、再生医療研究で得られた知見や技術は、基礎研究のツールとして、あるいは創薬や個別化医療のツールとして利用できる可能性がある。特に患者から樹立された iPS 細胞や臓器オルガノイドによる創薬スクリーニング、個別化医療、発生学的基礎研究等に大きな期待が寄せられている。

[研究開発の動向]

発生・再生科学の歴史は古く、古代ギリシャ時代より発生原理についての科学論争が続けられており、最も歴史のある学問分野の1つであると言える。ライフサイエンス・臨床医学関連のテクノロジーが加速度的に高度化し始めた20世紀後半に入り、現在の再生医療のコンセプトのきっかけともいえる成果が次々と登場している。

初期の再生医療は、骨髄移植による血液疾患の治療法が確立された1957年に遡る。このころ、カエルの卵における体細胞核移植による胚発生や、マウスの精巣テラトーマから多能性が見いだされるなど萌芽的な発見があった。現在の再生医療につながる技術革新は、ハーバード大学のハワード・グリーンが1975年に世界で初めてヒト表皮角化細胞の大量培養に成功したことに始まる。1980年にグリーンらはこの技術をもとに自家培養表皮を用いた重度熱傷治療を行った。1980年代中ごろより、組織工学 (tissue engineering) と呼ばれる新しい学問領域が誕生し、組織幹細胞研究が活性化すると、1990年代には組織工学と幹細胞生物学を両輪とする再生医療が台頭してきた。1998年にはウィスコンシン大学のジェームズ・トムソンによって初めてヒトES細胞株の樹立が報告され、2007年には理研の笹井芳樹がES細胞の大量培養法の開発に成功したことで、ES細胞による再生医療の実現への期待が大きく高まった。また、2007年には、京都大学の山中伸弥らによるヒトiPS細胞樹立が報告され、ヒトiPS細胞研究が新たな幹細胞生物学ツールとして世界中へ広がった (山中らは2012年にノーベル医学・生理学賞を受賞)。さらに、2013年、2014年には相次いでヒトクローン胚からのES細胞樹立の報告があった^{1,2)}。現在、世界的規模で幹細胞を中心とした細胞生物学研究は深く広がりをもって進展しており、関連する再生医療研究も着実に活性化している。

当初、再生医療は、移植した細胞や組織が患者の体内に定着し失われた機能を代償する治療が想定されていた。しかし、患者の体内で十分に機能する3次元構造を持った臓器の構築は技術的に極めて高いハードルがあり、細胞や組織の移植においても狙った箇所定着させ機能を発揮させることはチャレンジングであった。研究開発の進展に伴って、移植した細胞・組織そのものによる機能代償ではなく、それらが産生する栄養因子・増殖因子等の間接的効果 (パラクライン効果) による機能再生の報告が相次いだため、技術的ハードルの比較的低いこれらのメカニズムに着目した臨床応用が先行して進んでいるのが現状である。

現在、移植用細胞としては、体性幹細胞の一つである間葉系幹細胞 (MSC) が国内外ですでに広く実用化されており、ClinicalTrial.govデータベースにおいてキーワード「mesenchymal stem cells」にて検索すると、2019年2月時点で900件近くの臨床試験が国際的に行われていることがわかる (<http://www.clinicaltrial.gov>)。MSCは骨髄や、骨格筋、皮膚、さらには脂肪組織、歯髄、臍帯、胎盤など医療廃棄物からも採取できる。主に骨、軟骨、脂肪、骨格筋への分化能を持つが、外胚葉や内胚葉由来の組織細胞へも分化しうることが報告されている。また、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などの様々な因子を産生し、抗炎症、免疫制御、血管新生など多様な効果が報告されている。低抗原性で他家細胞でも免疫抑制剤なしに投与できること、簡便な培養法が確立されていることがメリットである。MSCを用いた治療戦略は、多分化能を活かして障害組織への定着を狙う方法と、種々の液性因子によるパラクライン効果を利用した方法があるが、現在応用展開されているもののほとんどは後者である。また、免疫原性が低いことを利用した同種他家移植が主となっている。例えば、骨髄移植を受けた患者における移植片対宿主病 (GVHD) の治療にMSCが用いられ、特に重度のステロイド抵抗性

の患者で有効性が示されており³⁻⁵⁾。我が国においても JCR 社から他家由来 MSC による急性 GVHD 治療用製品として「テムセル®HS 注」が製造販売承認されている。最近では、MSC とマクロファージを混合投与することで、相乗効果によりマウス肝臓の線維化が改善することが報告される⁶⁾ など、新たな可能性を探る研究開発も盛んにおこなわれている。そもそも MSC の定義が明確になっていない状況であること、治療効果の明確なメカニズムが明らかになっていないことなどが課題であり、今後の研究が待たれる。

多能性幹細胞を用いた再生医療は、技術的なハードルが高いものの期待は大きく、各国においても巨額の投資がなされており、研究開発競争は激しい。我が国では、京都大学再生医科学研究所が 2017 年 3 月に医療用ヒト ES 細胞の樹立計画を国に申請し 2018 年 7 月から配布を開始した。2017 年 9 月には国立成育医療研究センターの医療用 ES 細胞樹立計画が承認され、樹立が開始された。これによって、国内で臨床用 ES 細胞の樹立機関が 2 か所整備された。ES 細胞はヒト胚を用いる点で倫理的ハードルが指摘されており、各国でガイドラインや法によって樹立や使用についての規制が行われている。一方で、すでに海外では応用開発が進んでいることも事実で、2010 年に米国 Geron 社によって脊髄損傷に対するヒト ES 細胞由来オリゴデンドロサイト移植が実施され、同じく米国の ACT 社は黄斑ジストロフィー、萎縮型加齢黄斑変性症に対する移植を実施している。2014 年には米国 ViaCyte 社によってヒト ES 細胞由来膝 β 細胞を免疫保護カプセルに包埋して移植する臨床試験が開始された。わが国では 2018 年 3 月に先天性代謝異常症である尿素サイクル異常症児に対する移植が国に申請され、医師主導治験の開始が予定されている。iPS 細胞の登場により ES 細胞の有用性は下がると思われる向きが当初あったが、現在でも ES 細胞はヒトの発生初期や分化誘導の研究ツールとして利用価値は高く、また iPS 細胞とは異なる特性を有するため得意とする分野を棲み分けて共存している。

移植細胞の定着という点では自家細胞の移植に勝るものはない。iPS 細胞は自家移植の可能性を開いたという点で画期的であり、基礎研究、応用研究ともに注目されている。iPS 細胞を用いた再生医療の臨床研究は 2014 年に加齢性黄斑変性を対象として初めて実施されたが、2018 年には国内で新たに臨床研究・治験が 3 件承認された。iPS 細胞の実用化には大きな期待が寄せられているが、一方で、iPS 細胞特有のゲノム不安定性が、安全性確保の上での懸念点として指摘されている。実際、2015 年に計画されていた 2 回目の臨床研究では、移植予定であった iPS 細胞由来の網膜シートにゲノム変異が見つかったため、中止となっている。安全性に関するこの課題を克服するために、近年多くの研究が実施されている。NGS の登場により全ゲノムシーケンシングが可能となったことでゲノム不安定性の起源についての解析が進み、発がん性遺伝子のコピー数が細胞継代中に増加する事や、iPS 細胞の元となる体細胞のゲノム変異に由来する変異があることなどが明らかにされてきた。iPS 細胞を作製するのに適した細胞種の探索、安全なリプログラミング方法、分化方法等について検討が続けられている。ゲノム変異とリスクの関係を明らかにするためには、iPS 細胞バンクのゲノムデータベースと臨床転帰を紐づけて検討することが重要であることも指摘されている^{7,8)}。山中らが最初に報告した iPS 細胞樹立法は、レトロウイルス・ベクターが用いられたが、その後はゲノムへの組み込みが少ない方法としてエピゾーマル・ベクター法が本格的に採用され、現在に至った。しかし、同ベクターは知財面の問題があるため、代替手法として、センダイウイルス (RNA ウィルスでゲノムへの組み込みは殆どないとされる) による iPS 樹立の検討も進められている。ま

た、高品質化のためにはよりナイーブ（未分化）な状態の iPS 細胞、ES 細胞を実現するための基礎研究も非常に重要である。

iPS 細胞の最大の利点は自家細胞移植が可能であり、したがって移植時に免疫抑制の必要がないことであるが、近年は同種他家移植が積極的に検討されている⁹⁾。これは、患者由来の iPS 細胞の作製には現時点では膨大な時間とコストがかかり、現場で医療として提供することはまだ現実的とは言えないためである。国内では京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) が 2013 年から、他家移植の臨床応用を想定した iPS 細胞ストックプロジェクトを実施している。他家 iPS 細胞移植を目指して HLA 拘束性に依存しないユニバーサル iPS 細胞を樹立する試みも数多くなされている。既に多数の HLA 改変特許 (WO091/001140、WO92/009668、WO2012/145384 等) が海外で成立しており、国際的にも極めて厳しい競争が展開している。一方、iPS 細胞のリプログラミング、分化、成熟を効率的かつ高い安全性で行う手法についても引き続き基礎的な研究開発が続けられている。将来「my iPS」による再生医療が本当の意味で実現するためには、幅広く重厚な基礎研究を中長期的に継続する必要がある。

これらと少し異なる方向性として、特定の遺伝子や化合物等を導入することで体細胞から多能性幹細胞を経ずに直接特定の分化細胞へ誘導する「ダイレクトリプログラミング」の研究が近年徐々に活性化しており、成果を挙げつつある¹⁰⁻¹³⁾。いずれは再生医療分野の新たなアプローチとして重要性を増すものと考えられる。当該アプローチは、多能性幹細胞を培養・導入する現行の再生医療コンセプトと比較して大幅なコストダウンが期待される。化合物・タンパク質などの分子で実現可能となれば、遺伝子導入によるリスクが回避されることから安全面でのインパクトも大きい。また、初期化の過程を経ないことで、より成熟した細胞を得ることができるとも注目されている。

さらに別の方向性としては、生体に本来備わっている自己修復機構を利用して組織再生を促す方法が提案されている。例えば、壊死細胞から放出される核内クロマチン結合タンパク HMGB1 (high mobility group box1) は骨髄内 PDGFR α 陽性細胞 (多能性間葉系細胞) を壊死組織周囲に誘導し、組織幹細胞の補充を促進することで修復に寄与していることが見いだされており¹⁴⁾、2018 年 1 月から日本において表皮水泡症患者を対象とした HMGB1 ペプチド投与の第 II 相医師主導治験 (UMIN0000229962) が開始されている。生体本来の修復機構を促進するこのような方法は効き方がマイルドである可能性があるが、コスト面では従来の細胞投与より有利である可能性が高く、パラクライン効果による細胞治療の競合的技術としても注目される。

先に述べたように、幹細胞から立体的な構造を持つ 3 次元臓器を試験管内で作り出し、生体本来の臓器を代替することは技術的ハードルが極めて高い。そのため世界中の多くの研究者の研究対象は ES 細胞や iPS 細胞から機能細胞を試験管内で誘導し、細胞移植という形で治療することに集中している。一方で、2011 年の笹井芳樹らによる ES 細胞を用いた 3 次元網膜組織の構築成功を境に、試験管内で複数の幹細胞を培養することにより小さな臓器様構造物を作成する技術が開発され、オルガノイド (擬似臓器) と名付けられた。現在、腸管、肝臓、腎臓、脳などのオルガノイド作製技術が急速に進展し、病態解明や創薬シーズ探索・検証・評価、さらには個別化医療のツールとしての活用も進められている。オルガノイド作製技術は、体外で構築された 3 次元的な臓器またはその一部を移植する方法による再生医療を将来実現するための基礎的な取り組みとして、また、発生・再生に関する基礎的研究のツールとしても注目され

ている。臓器様の構造物を構築する技術としては3Dプリンタを用いて細胞とバイオリクターを機能的に組み上げる3Dバイオプリンティング技術も実用化に向けて研究開発が進んでいる。

臓器そのものの移植としては、ヒトの代わりに動物、特に臓器の大きさからブタの臓器をドナー臓器として使用するというアイデアがあり、長年研究されてきた。分子生物学の発達により抗原性を持つ α -1-3-galactose産生酵素などをノックアウトしたブタが作られるようになり、免疫抑制剤と組み合わせることによりブタの腎臓を移植されたヒヒが8ヶ月以上生存するという結果が報告されている¹⁵⁾。また、ミュンヘン大学のグループから、急性の免疫拒絶を克服すべく糖鎖抗原関連遺伝子をノックアウトしたブタの心臓を、慎重に検討されたプロトコルでサルに移植したところ、少なくとも195日間、良好な健康状態を保てたとの報告もあった¹⁶⁾。一方で、ブタの臓器を移植するのではなく、遺伝子改変により特定の臓器を欠損するブタの個体内にヒト多能性幹細胞を移植して、キメラブタ体内でヒトの臓器を「再生」という、これまでとは全く逆のアプローチも近年考案され、研究が進められている。複雑な臓器や広範囲にわたる組織の再生医療の実現にはまだ時間がかかることと、移植しか選択肢のない状況においてドナーが不足している現状を鑑みれば、臓器そのものに着目した研究の重要性も見逃せない。一方で移植用の動物を作製し、さらに動物とヒトのキメラを作製することについては、慎重な倫理的議論も必須である。

すでに実用化されている再生医療製品として、これまでは皮膚や軟骨、血管が中心であったが、2016年にテルモ社から細胞シートを用いて心不全治療を行う再生医療等製品「ハートシート」が発売され話題となった。一方、「ハートシート」を含め現時点で製品化されているものは、移植した細胞や組織・臓器そのものが機能を代替するのではなく、それら移植したものが産生する栄養因子・増殖因子による間接的効果で機能再生効果を得ているものがほとんどである。そのような中、理研・高橋らが2013年に自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞シートを用いた臨床研究を開始した。移植細胞・組織が患者体内に定着することを狙った再生医療において、長期的な安全性と有効性が確認できるかどうか、注目が集まっている。再生医療の実用化が徐々に進んできたことで、ガイドラインの作成や安全性評価法の標準化、細胞バンク整備やレジストリ標準化の機運も高まり、各国および国際的な機関において検討が進められている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

● 高度に初期化されたヒト多能性幹細胞の樹立：

ヒトES細胞やiPS細胞は奇形腫を作り試験管内で無限に増やせるといった点ではマウスの多能性幹細胞と同じであるが、発生学的にはマウスの多能性幹細胞よりも一段分化段階が進んだEpiblast stageの幹細胞である。そのため胚盤胞に注入してもキメラを形成できないと考えられる。より未分化なヒトES細胞やiPS細胞の樹立培養技術の確立は、将来的にヒト多能性幹細胞の標準化や品質の向上に不可欠である。そこで多くの幹細胞研究者がマウスと同等なヒトES細胞iPS細胞の樹立法の研究を行なっている。初期化因子として、卵細胞の細胞質に大量に含まれるリンカーヒストンH1fooを用いて従来の方法より高品質なiPS細胞を高効率に樹立する方法を慶應大・福田教授らが報告した¹⁷⁾。また、最近、順天堂大と慶応大のグループからマウスiPS細胞の分化成熟能力を高める技術が報告されているが、ここでも、より分化成熟能力が高い細胞はより未成熟な状態である2細胞期のマーカーを多く発現していることが示

されている¹⁸⁾。

● オルガノイド

2007年、オランダのHub研究所のHans Clevers教授、佐藤俊之慶大准教授らのグループは腸幹細胞をWntシグナル、EGFシグナル等のアゴニストを用いて培養する事により、腸オルガノイドを作成することに成功した。腸オルガノイド内には上皮細胞、ゴブレット細胞、パネート細胞、分泌細胞など腸上皮に存在する様々な細胞が存在し、機能的な組織の原器を形成していることが示された。2008年に理化学研究所笹井芳樹グループリーダー(当時)らはマウスES細胞から無血清浮遊培地内で4層の脳皮質構造を分化誘導することに成功した。笹井らは更に網膜の原器に類似した構造を作り出した。この技術は、立体培養、自己組織化と呼ばれ、その後、肝、腸、胃、腎臓など様々な臓器においても同様の培養方法が開発され医療応用も検討されている。近年、最も分化誘導が難しいとされていた腎臓(糸球体、尿細管)の自己組織化も可能となり、急速に技術開発が進んでいる。いずれも二次元培養では困難であった機能的な高次構造をもった組織を作ることを可能としており、移植ソースとしても高い治療効果と生着率が期待されている。今後、大量培養技術、規格化、品質管理など本格製造に求められる技術検討が始まっている。移植治療目的以外にも、オルガノイド技術によって可能となったヒトの組織・器官の構造や機能を指標として、創薬のスクリーニング、毒性評価、iPS細胞を用いる事で薬剤感受性の個体差の検出など様々な応用が期待されている。

● ダイレクトリプログラミング

細胞移植治療において、理想的には、患者自身の細胞を用いて腫瘍化リスクの低い細胞が短期間に作製されることが望ましい。2010年にGladstone研究所のSrivastavaらは、3つの転写因子がマウス心臓内の繊維芽細胞を直接心筋細胞へと誘導することを報告した¹⁹⁾。また、同年、スタンフォード大学のVierbuchenらが、マウス胎児繊維芽細胞に3つの神経細胞特異的転写因子を共発現させることによって、神経細胞へ直接誘導することに成功した²⁰⁾。その後、多くのグループがマウスだけでなくヒトにおいても体細胞から多能性幹細胞を経ずに直接特定の分化細胞へ誘導する方法について報告し、これらは「ダイレクトリプログラミング」と呼ばれている。わが国からも、九州大の鈴木らが2017年にマウスの皮膚やヒトの血管細胞に4つの転写因子を導入することで腸前駆細胞を誘導することに成功した¹⁰⁾。また、2018年には筑波大の家田らが1つの遺伝子(Tbx6)を導入するだけで繊維芽細胞から直接心筋細胞を誘導できることを発見し、また同遺伝子を用いてマウスES細胞やヒトiPS細胞から液性因子を用いずに効率よく、増殖可能な心臓中胚葉細胞を作成し、さらに心筋細胞や血管細胞を誘導することに成功している¹¹⁾。外来遺伝子の導入は腫瘍化リスクが指摘されているが、これを避ける目的で、低分子によるダイレクトリプログラミングも盛んに研究されている。例えば、京都府立大・載らは5種の低分子化合物を用いてヒト繊維芽細胞から褐色脂肪細胞を誘導¹²⁾、国立がん研究所の落谷分野長らは3つの低分子化合物を用いてラットの成熟肝細胞から肝前駆細胞を誘導・安定培養し肝炎モデルマウスへ移植して病態を改善¹³⁾することにそれぞれ成功している。ダイレクトリプログラミングはin situ organ/tissue regenerationとして未来の再生医療の一つの方向性として期待されており、また、体外における細胞分化・成熟手法の低コスト化、高効率化という点でも注目されている。

● 異種キメラを利用した臓器再生法

発生工学的な手法を利用し、試験管内ではなく、動物の体内で多能性幹細胞由来の臓器を作出

する手法が開発された。これは遺伝子改変により特定の臓器を欠損する動物胚に同種あるいは異種の多能性幹細胞を移植してキメラ個体中に多能性幹細胞由来の臓器を作成するというものである。マウスとラットのように進化的に近い種間では機能的に完璧な臓器が作られていて、免疫抑制無しに移植により根治的治療が可能であることが東京大学の中内らによってすでに示されている^{21,22)}。この方法は臓器発生の機構を理解するための新たな方法論を提供するとともに、将来的に異種動物個体内でヒト iPS 細胞由来の臓器を再生するといった、全く新しい再生医療技術の開発に貢献するものと期待されている。ヒトと動物のキメラ胚（動物性集合胚）を作ることは倫理的ハードルが高く、我が国においては現時点で禁止されているが、中内らは米国においてヒトと羊のキメラ作製等を実施している。最も成功の可能性が高いのは中国の研究者達で、規制による縛りも少なく、サルのコロンを作るなど技術的にも高い水準をもっており、豊富な研究資金と人材、設備を用いて積極的に研究を進めていると推定される。

● 実用化への移行

多能性幹細胞の臨床研究・治験に向けた動きが 2018 年に国内で急速に加速した。以下はその具体例である。

- ・ 大阪大学の澤芳樹らによる iPS 細胞由来心筋シートの移植が 2018 年 5 月 16 日に厚生労働省再生医療等評価部会で条件付承認（目標症例数 3 例）
- ・ 京都大学 CiRA 江藤浩之らの自家 iPS 細胞由来血小板の移植が 2018 年 9 月 21 日に同部会で承認（症例数 1 例）。
- ・ 京都大学 CiRA が武田薬品工業と進めていた T-CiRA の活動の一環として、CiRA が作成した再生医療用 iPS 細胞ストックからマスターセルバンクを共同で作製することを発表（2018 年 9 月 13 日）。
- ・ 富士フィルムは GVHD（急性移植片対宿主病）の治療に iPS 細胞由来 T 細胞を移植する治験を開始すると発表（2018 年 9 月 23 日）
- ・ 京都大学 CiRA 高橋淳らの iPS 細胞由来ドーパミン神経の移植が大日本住友製薬との医師主導治験が開始、2018 年 11 月に 1 例目が実施（目標症例数 7 例）

● 法整備

2016 年（平成 26 年）11 月に施行された再生医療等安全性確保法、医薬品医療機器等法によって、我が国で初めて法律的に再生医療が明示され、海外に先駆けて「条件付き期限付き承認制度」が稼働し始めた。米国では 2017 年に「再生医療先端治療指定（Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation、RMAT 指定）」制度が開始され、一定の条件を満たせば開発や審査に関し FDA と早期に緊密な連携が取れるようになった。現在、世界中で行われている再生医療の臨床試験を NIH のデータベース ClinicalTrials で調べてみると、iPS 細胞を用いた臨床試験に関しては日本の存在感が高く、一方、間葉系幹細胞を用いた試験は海外において先行していることが指摘される。これらの状況は、我が国の研究費の内訳にも大きく影響していると考えられる。

● 患者由来の iPS 細胞の創薬利用

iPS 細胞の医療応用の点から注目されるものが、様々な患者から取得した体細胞を iPS 細胞化し、病態解明、創薬シーズの探索・検証・評価などの用途へ活用しようとする方向性である。希少難病や脳神経疾患など、通常患者由来のサンプルが取得しにくい疾患においては、疾患 iPS の利用は特に有用である。すでに慶応大・岡野らが筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の細

胞から樹立した iPS 細胞から病態を有する神経細胞を再現し、既存薬をスクリーニングすることで有効な薬剤を突き止める 23) など、治験につながる成果が上がっており、製薬企業からも注目されている。日米欧の各国で、大規模な疾患 iPS 細胞のバンキングプロジェクトも推進されている。

● 境界分野の拡大と融合

再生医療は当初、失われた臓器や組織を新たな細胞や組織、臓器で置き換えることが想定されていた。しかし現状の再生医療は液性因子等による間接的効果を利用するものが主流となっている。また、生体適合材料や、無細胞化された組織等も再生を促す足場として実用化が進んでおり、再生因子を徐放する機能的足場や、これらの足場と細胞を組み合わせる構造化した製品も多数提案されている。さらに近年では、細胞を移植せずに再生に必要な因子のみを直接投与方法や、遺伝子治療など周辺分野との融合技術も登場し、「再生医療」の境界は次第に拡大していると言える。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

● 日本医療研究開発機構 (AMED) 再生医療実現化ハイウェイ構想

AMED が 2015 年に発足して、文部科学省、厚生労働省、経済産業省のライフサイエンス系の予算がワンストップサービスとして一本化された。再生医療に関しては、再生医療実現化ハイウェイ構想が 2013 年より 10 年計画、1100 億円規模で推進されている。AMED 再生医療実現拠点ネットワーク事業では京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) を中核拠点として選定し、日本人に頻度の高い HLA 型の iPS 細胞ストックプロジェクトを実施している。2017 年には CiRA3 期棟の整備とともに臨床用の細胞調整施設 (Facility for iPS Therapy; FiT) の第二弾 FiT2 が完成し、2018 年には再生医療等安全性確保法に基づく細胞製造施設としての許可を取得した。ストックは現在日本人の HLA 型の約 40% をカバーしており、2020 年度末までに 50% カバーを目指すとしている。これら iPS 細胞ストックは加齢黄斑変性 (理研・高橋 ; 5 例の手術終了)、重症虚血性心筋症 (大阪大・澤教授 ; 条件付き承認)、パーキンソン病 (CiRA・高橋ら ; 1 例目の移植手術実施) の臨床研究・治験において使用されている。CiRA の山中研究所長は iPS ストック事業について「国家プロジェクトとしての公益性は保持しつつ自己収益も確保し、国産の iPS 細胞を提供し続けるために FiT の公益法人化を目指したい」との意向を示している。

● 再生医療製品の評価

再生医療に用いられる細胞やその加工物の実用化にあたっては、品質評価や安全性評価が欠かせない。近年の急速な再生医療製品実用化の中で、どのような項目をどのような手法で評価すべきか、具体的な議論が益々重要となってきている。ISSCR (International Society for Stem Cell Research)、ISCF (International Stem Cell Forum)、NCMC (National Cell Manufacturing Consortium)、GAiT (Global Alliance for iPS Therapy) 等、国際的な基準やガイドラインの検討を推進している組織が存在し、アカデミア、政府組織、開発企業等のステークホルダーが一堂に会して議論を続けている。これらの組織は米国や英国が事務局となっているものが多く、米国を中心に産学連携が活発化しており、産業化に向けた標準化の点では今後民間企業の参加が流れを大きく左右する可能性がある。国主導の基準作りにおいては、日本はすでに政府からいくつかの文書を発行しており、世界をリードしていると言える。現時点

で世界標準と呼べる基準はないが、安全性に関しては「患者にとってリスクを上回る健康上のベネフィットが期待される場合は許容する」とする考え方が一般的になっていると思われる。

● Cell and Gene Therapy Catapult (CGT Catapult)

英国は2012年に再生医療戦略 (A Strategy for UK Regenerative Medicine; UKRM) を発表して依頼、この分野へ大型の投資を続けている。UKRMのもと設立された細胞治療カタパルト (Cell Therapy Catapult) はロンドン中心部のガイ病院内に拠点を構え、英国全体の細胞治療商業化推進のハブとして重要な存在となっている。2018年には7200 m²のGMP製造センターをオープンし、このために政府から合計90億円規模の投資がなされている。2016年からは現在の名称であるCell and Gene Catapultへと変更し、遺伝子治療も視野に活動していることや、2017年に開始された先端治療への患者アクセスを向上させるためのネットワーク事業「Advanced Therapy Treatment Centers (ATTC)」でもCGTカタパルトがその中心を担っていることから、英国における再生医療への商業化へ向けた戦略的投資と、CGTカタパルトの果たす役割の重要性が伺える。再生医療の製品市場をみると現在英国が特別な存在感を示しているわけではないが、2018年から再生医療の研究開発を促進する省庁横断型イニシアチブ「UK Regenerative Medicine Platform (UKRMP)」のフェーズ2が開始されており、今後の動向が注目される。

● 網羅的シングルセル解析の大型プロジェクト

近年の急速な技術の進歩により、個別の細胞ひとつひとつの詳細なプロファイルを解析するシングルセル解析が実現している。この技術を利用し、ヒトの全細胞について、種類・状態・系統などを分類し、カタログ化することを目的とした大型プロジェクト「Human Cell Atlas (HCA)」が米国主導で全世界的に進行しており、日本からは理化学研究所が参加している。また、EUにおいて10年間10億ユーロ規模の大型研究であるFlagshipプロジェクト次期テーマの候補6つのうちの1つとして、「The Life Time Initiative」が残っており、この中でシングルセルマルチオミクスによる細胞の時空間的プロファイリングが計画されている。これらの大規模研究から得られる細胞系譜やその周辺に関する知見は再生医療の基礎的データとして重要なものになるとと思われる。

(5) 科学技術的課題

個体は一個の受精卵から遺伝情報に基づいて発生し形成されるのであるから、理屈上は個体や臓器の発生を再現できる情報はゲノム解析により入手できているはずである。しかし、遺伝子発現制御をはじめとして我々が現在持っている情報は極めて僅か、そして不完全であり、機能的な成熟細胞をES細胞から分化させることすら満足にできていない。再生医療の本格的な実現にはまだまだ時間がかかると思われ、幹細胞生物学、細胞生物学、発生生物学、免疫学等の基礎研究の進展が必要であることは間違いない。近年の技術としてはsingle cell biology (single cell RNAseq analysis, single cell ATACseq, single cell proteomics等)の進歩が注目される。AIやBioinformaticsの重要性はいうまでもない。これら新しい技術が基礎的研究の進展を加速させ、その成果が再生医療へと展開することが期待される。

特に、細胞系譜をより詳細に明らかにすることは必須である。例えば、骨髄由来MSCは多様なマーカーを発現するヘテロな細胞集団であることが推察されており、これらを区別しようとする試みから、間葉系前駆細胞、adventitial reticular cells (ARC)、CXCL12-abundant

reticular cells (CAR 細胞)、血管周皮細胞 (ペリサイト) といった様々な細胞の名称が提案されている。国際細胞治療学会は MSC を定義するための最低基準を提案している (24) が、上記の細胞集団が異なる存在であるのか、あるいは微小環境に応答して表現型を選択しているだけなのか、いまだ明らかにされていない。各細胞の発生学的起源や分化経路、細胞挙動の解析、明確な細胞同定方法の開発が望まれる。

治療用細胞の純化には複数回の継代が必要とされ、数ヶ月間の長期にわたって培養・継代を行い、細胞の品質管理を実施する事が多い。培養が長期間に渡る場合、細胞の機能が劣化し、化学合成による医薬品と比較してロットごとの機能が安定しないなどの問題点が指摘されている。これは製造のプロセスにおいて重要な課題である。製造ラインの自動化、多様な疾患・細胞腫に対応するモジュール化、安定供給のための輸送方法、凍結・解凍のプロトコルの標準化など、商業化までの道筋を明確にした研究開発も必要である。

(6) その他の課題

臨床試験の国際的スタンダードはランダム化二重盲検試験であるが、再生医療分野の臨床研究や治験においては、希少疾患や症状が重篤な疾患を対象とすることも多く、時間的な制約からも、倫理的にも、この方法をとることが難しい場合がある。2018年に札幌医大から条件付き承認申請された再生医療等製品は、脊髄損傷患者の骨髄から MSC を抽出し静脈へ注射してするものであり、世界に先駆けて治験が行われた。この治験について、Nature から疑義を呈する趣旨のインタビュー記事が出された²⁶⁾。当該治験はもちろん慎重に検討された方法で推進されており、また二重盲検が難しい場合にも有効な医療を安全かつ速やかに患者へ届けるために工夫された精度が条件付き承認制度である。一方で、このような方法論への批判に耐えるには、少数患者を対象としながらも圧倒的な有効性があることを示すか、あるいは、従来のゴールデンスタンダードとは違う形によるエビデンス立証の方法論そのものの議論を深め、発信してゆくことも必要であると考えられる。

再生医療は従来の医療と比較して高コストになりがちである。最先端の医療は得てして高額となるため再生医療に限った話ではないが、わが国の保険制度とその現状を考えれば、医療経済的観点からの議論は必須である。価格に見合った有効性が得られるか、より低コストな方法で同様の効果が期待できるものはないか等の検討を、研究開発と並行して行っていくことが重要である。また、研究開発においても、真に再生医療でないと解決できない疾患領域は何か、ということは常に問われるべきであると思われる。一方で、再生医療は近年臨床応用が始まったばかりであり、メカニズム等が不明な部分も多数残されている。基礎的知見の積み重ねと試行錯誤が、将来の再生医療の確立に必要不可欠であることは間違いない。基礎研究から医療応用まで見据えて、中長期的な視野で全体のバランスを戦略的に検討することが重要であると考えられる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ヒト iPS 細胞の樹立や、ES 細胞の大量培養、オルガノイドの構築等、世界をリードする重要な研究成果がこれまでに多数報告されている。 2013 年より 10 年間で再生医療の研究開発に 1100 億円を投資する計画となっており、AMED で iPS 細胞研究を中心に多くの事業が展開されている。計画は折り返しにさしかかっており、今後の展開が重要となる。 iPS 細胞研究への集中投資によって、周辺分野の研究者層が薄くなっているとの指摘がある。一方で、集中投資したからこそこの分野で世界のトップを走れているとの評もある。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> AMED 再生医療事業の中で多くの臨床研究が推進されている。近年、臨床研究・治験への展開が加速している。 世界に先駆けて、迅速承認制度を導入した。 多能性幹細胞を用いた臨床試験の数は米国に次いで多い。世界に先駆けて自家 iPS 細胞の移植による臨床研究を実施するなど、iPS 細胞の応用で世界をリードしている。一方、その他の細胞腫瘍や細胞治療によらない再生医療等については出遅れているところもある。 商業化、製造に関しては大きな動きが見られない。 臨床グレードの iPS 細胞バンクと疾患 iPS 細胞バンクが整備されている。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ES 細胞に加えて iPS 細胞の利用も本格的になってきており、iPS 細胞研究も日本の牙城とは言えない。 予算、人材、科学戦略、企業活動等、すべての面で圧倒的。政府からの予算の他に各州政府からのバックアップも大きい。 Human Cell Atlas による基礎研究のさらなる加速が見込まれる。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多くのスタートアップとそれをバックアップする資金、人材、システムがあり、innovation を構造的に支えている。 CIRM は臨床研究への投資を加速させている。 カリフォルニア州やニューヨーク州を中心に、いくつかのバンクが存在する。 有効性試験や疾患モデルのために幹細胞と工学的手法を合わせた Organ-on-a-Chip 開発を精力的に行っている
欧州	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 英国は Click 研究所をロンドンの真ん中に設置し、資金と人材を集中させている。ドイツ、スイスも豊富な資金のもとに人材を集めている。 英国は国策で再生医療をバックアップしており、2012 年頃から現在に至るまで投資を続けている。 EU の Horizon2020 の Work Programme では、2018 年から再生医療・遺伝子治療分野について基礎的フェーズと新規アプローチを重点的に公募している。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 欧州全体の再生医療等製品は米国に匹敵するか凌ぐ勢いで販売承認されている。 欧州全体で一元管理される大規模ヒト多能性幹細胞バンク (EBiSC) とレジストリ (hPSCreg)、疾患 iPS バンク (Stem BANCC) を有する EU と欧州制約団体連合会 (EFPIA) が半分ずつ資金を出し合う官民パートナーシップによる医薬品開発イニシアチブ (IMI) が存在し、再生医療に関するプロジェクトも推進されている。 英国 CGT Catapult は英国再生医療の商業化のハブとして重要な役割を担っている。 EU では” Hospital Exemption” として条件を満たした先端医療医薬品 (ATMP) は中央審査の対象外となっている

中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 量はもちろんのこと、質に関しても著しく向上している。一流誌に発表される論文数も増加し、学会等でのプレゼンスも格段に上がっている。 米国の大学に留学している学生、研究者の数も圧倒的で、中国本土の科学技術の向上に貢献している。
	応用研究 ・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 中国の論文数、質の向上は臨床研究においても認められる。多能性幹細胞を用いた臨床試験も開始されている。 欧米や日本に比して人権や動物愛護に対する規制が厳しくなく、応用研究を推進しやすい環境であるとも言える。 政府がメディカルツーリズムの推進をうたっており北京・上海・海南島に拠点を構えている。2018年海南島博鳌(ボアオ)に大型幹細胞専門病院が開業し、今後研究から臨床までを行う計画である。海南島では中国国内で未承認の治療も特別に許可され、応用研究開発を加速させる可能性がある。
韓国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療領域において目立った成果は見られない 中国ほどではないが論文の質量ともに近年向上している。米国等への留学生も増加していて今後、韓国の基礎研究のレベルアップに貢献することが予想される。
	応用研究 ・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 美容関連製品を中心に再生医療製品を多数製造販売している。 多能性幹細胞の臨床試験も開始されている。 FDAに多くの人材を留学させて制度を学ぶなど、国を挙げての努力がこれから成果を生み出す可能性がある。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

参考文献

- 1) Tachibana M, et al., Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell*, 153: 1228-1238 (2013)
- 2) Yamada M, et al., Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells. *Nature*, 510 : 533-536 (2014)
- 3) Kebriaei P, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15: 804-811 (2009)
- 4) Wu KH, et al. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 91: 1412-1416. (2011)
- 5) Le Blanc K, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*, 371:1579-1586 (2008)
- 6) Watanabe Y, et al., Mesenchymal Stem Cells and Induced Bone Marrow-Derived Macrophages Synergistically Improve Liver Fibrosis in Mice. *Stem Cells Transl Med* 8 (2018) :271
- 7) de Rham C, and Villard J. Potential and limitation of HLA-based banking of human pluripotent stem cells for cell therapies. *J Immunol Res*, 2014:518135 (2014)
- 8) Solomon S, Pitossi F, and Rao MS. Banking on iPSC - is it doable and is it worthwhile. *Stem Cell Reviews* 11 ; 1-10. (2015)
- 9) Blair NF, and Barker RA. Making it personal: the prospects for autologous pluripotent stem cell-

- derived therapies. *Regen Med.* 11; 423-425 (2016)
- 10) Miura S, and Suauki A. Generation of Mouse and Human Organoid-Forming Intestinal Progenitor Cells by Direct Lineage Reprogramming. *Cell Stem Cell* 21 : 456-471 (2017)
 - 11) Sadahiro T., et al., Tbx6 Induces Nascent Mesoderm from Pluripotent Stem Cells and Temporally Controls Cardiac versus Somite Lineage Diversification. *Cell Stem Cell.* 23 : 382-395 (2018)
 - 12) Takeda Y, et al., Direct conversion of human fibroblasts to brown adipocytes by small chemical compounds. *Sci Rep* 18: 624-635 (2017)
 - 13) Katsuda T, et al., Conversion of terminally committed hepatocytes to culturable bipotent progenitor cells with regenerative capacity. *Cell Stem Cell* 20 : 20-55 (2017)
 - 14) Tamai K, et al., PDGFR α -positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia. *Proc Natl Acad Sci* 108; 6609-6614 (2011)
 - 15) Iwase Hayato, et al., Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts. *Xenotransplantation.* 24 :e12293 (2017)
 - 16) Längin M, et al., Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* 564: 430-433 (2018)
 - 17) Kunitomi A., et al., H1foo Has a Pivotal Role in Qualifying Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rep.* 6:825-833 (2016)
 - 18) Nishihara K., et al., Induced Pluripotent Stem Cells Reprogrammed with Three Inhibitors Show Accelerated Differentiation Potentials with High Levels of 2-Cell Stage Marker Expression. *Stem Cell Rep* 12 :305-318 (2019)
 - 19) Ieda M, et al., Direct Reprogramming of Fibroblasts into Functional Cardiomyocytes by Defined Factors. *Cell.* 142 ;375-386 (2010)
 - 20) Vierbuchen T., et al., Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature* 463: 1035-1041 (2010)
 - 21) Yamaguchi, T. et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 542, 191–196 (2017) .
 - 22) Goto T, et al., Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats. *Nat Commun* 10 :451 (2019)
 - 23) Tabata Y, et al., T-type calcium channels determine the vulnerability of dopaminergic neurons to mitochondrial stress in familial Parkinson’ s disease. *Stem Cell Rep* 11 : 1171-1184 (2018)
 - 24) Wu KH, et al. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation.* 91: 1412–1416 (2011)
 - 25) Cyranosky D. Japan’ s approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. Chief among their worries is insufficient evidence that the therapy works. *Nature* 565, 544-545 (2019)

2.5.6 オルガノイド・臓器チップ

(1) 研究開発領域の定義

試験管内で作られる臓器を模した三次元組織「オルガノイド」の構築技術やマイクロ流体デバイス技術の進歩に伴い、高い生理学性を持つ培養系である臓器チップ (Organ-on-a-chip) や、それらを生理学的な順序で連結灌流する人体チップ (Body/Multi-organ/Organs-on-a-chip) の開発が進んでいる。これらは創薬や化粧品開発プロセス等における動物実験を代替する技術として期待され、最近では、その学術・産業上の意義を明確に示すために、Micro-Physiological System (MPS、微小生理組織の培養計測システム) と呼ばれる事が多い。またオルガノイドを利用した、発生・再生、がん化、感染症、免疫などの生体機能および疾患の解明研究が期待される。

(2) キーワード

MPS (微小生理組織の培養計測システム)、Body-on-a-chip (BOC)、Multi-organ-on-a-chip (MOC)、Tissue Chip (組織チップ)、スフェロイド、3D バイオプリント、細胞アッセイ、三次元培養、マイクロ流体デバイス、人工多能性幹細胞 (iPSC、iPS 細胞、induced pluripotent stem cells)、創薬スクリーニング、腫瘍、ウイルス、発生・再生

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

臨床疾患の大部分は分子遺伝学的な因子に規定される遺伝子機能の変化と組織環境因子との短期的または長期的な相互作用による表現系の異常と概言することができる。近年の次世代シーケンサーの進歩により、個体の遺伝学的な変化を精確に記載することが可能になった一方で、分子遺伝学的変化と表現系 (形態変化、発生生物学的変化、生体機能異常など) の相関関係、つまり Genotype-Phenotype 連関の全容の解明が課題となっている。単一遺伝子疾患に対しては、遺伝子改変動物の利用により、多くの遺伝性疾患における Genotype-Phenotype 連関が明らかにされてきた。一方で、臨床疾患の大部分は複雑な遺伝子機能変化の総和により規定されることが多く、その分子遺伝学的な再構築は困難である。また、複雑かつ多様な環境因子や個体内の臓器間および神経・内分泌・免疫系との相互作用による修飾が疾患理解を困難にしている。

また近年、医薬品開発コストの指数関数的増大¹⁾と臨床試験の成功率の低下²⁾が顕著となっており、その原因のひとつとして、動物実験結果のヒト外挿性の低さが挙げられる。ヒト個体での毒性発現機序を部分的にでも再現可能なヒト培養細胞試験の重要性が以前にも増して強くなっている。

化粧品や産業用化学物質の開発では、欧州を中心に実験動物の使用が困難となりつつある³⁾。近年、幹細胞の分化誘導技術の発達を背景に、ヒトの様々な正常臓器細胞だけでなく、さらには疾患細胞をも用いることが可能となりつつある。オルガノイドを用いた疾患研究や臓器チップ等の研究開発により疾患理解とともに創薬の加速化が期待される。

[研究開発の動向]

【オルガノイド】

発生・再生あるいは疾患理解を目的とし、iPS 細胞や成体臓器上皮などのヒト組織を利用した機能解析系の開発が期待されている。オルガノイド培養の概念は 1980 年代より確立されたが、2009 年のマウス小腸組織幹細胞培養⁴⁾ や 2011 年のマウス ES 細胞由来の眼杯誘導⁵⁾ の成功を基に、後述のように様々な組織と疾患への応用研究が展開されつつある。

● オルガノイドの発生・再生医学への展開

この数年、腸管、胃、内耳、脳、腎臓など、マウス ES およびヒト iPS 細胞由来のオルガノイド作製の報告が相次いでいる^{6), 7), 8), 9), 10)}。外来因子が染色体に残らない iPS 細胞樹立法の採用により発がんリスクが低下した上、iPS 細胞はその多能性のため、理論上あらゆる組織の再構築が可能である。近年の技術改良によって、より高次構造を有するオルガノイドの作製が可能になってきたものの¹¹⁾ 臨床応用にはまだ時間を要する。入手が困難なヒト胎児組織を試験管内で作製できることは、ヒト発生学の発展に大きく寄与すると期待されるが、その多くは胎生初-中期程度の成熟度であることが多く、どの程度生体胎児に類似するかの判定が難しく、また疾患再現の対象としても、胎児期に発症するものに限られる。

成体組織由来のオルガノイドは採取組織そのものを利用するため、成熟度が高く、また成体組織由来のオルガノイド培養技術は細胞リプログラミングを経ないため、発がんのリスクが少なく、培養期間における変異獲得リスクが低いことが報告されている¹²⁾。成体組織由来のオルガノイド研究としては、東京医科歯科大学・慶應義塾大学のチームが腸管上皮オルガノイドを用いた応用研究を、また海外においては、オランダの研究チームが肝臓オルガノイドの応用研究している。東京医科歯科大学は炎症性腸疾患を対象とした臨床応用を開始している。

● オルガノイドのがん研究への応用

患者由来がん組織のオルガノイド樹立技術が進歩し、大腸がん¹³⁾、胃がん¹⁴⁾、膵がん¹⁵⁾、¹⁶⁾、前立腺がん¹⁷⁾、乳がん¹⁸⁾、膀胱がん¹⁹⁾ などの固形腫瘍からのがんオルガノイドのバイオバンクの開発や、バイオバンクを用いた薬剤スクリーニング系が開発され²⁰⁾、創薬や新規開発治療薬の効果検証などにおいて、製薬業界での利用が期待されている。

遺伝学的変化を基にした個別化医療が米国を中心に臨床応用されつつあるが、分子標的治療薬などのゲノム異常に基づいた治療薬を除き、大部分の化学療法治療薬の効果の予測は確立されていない。このような中、オルガノイドを用いた生体機能に基づいた、個別化医療応用方法が報告された²¹⁾。米国政府は個別化医療推進に 250 億円を投資し、また全米がん学会を中心とした Stand Up Cancer Project ではオルガノイドを用いた個別化医療推進に 8 億円の投資が行われている。

● オルガノイドの感染症研究への応用

感染症の原因となる多くの病原性細菌は抗生剤開発により制御可能となってきた。一方で、腸内細菌叢は培養が困難であり、近年のシーケンス技術の進歩によって始めてその包括的な理解が進む一方で、培養が困難な新興ウイルス感染症も存在し、その治療法・予防法の開発の足枷となっている。近年、細菌・ウイルスの培養技術の進歩と並行し、宿主細胞の培養系の確立が病原体の体外培養成功につながる報告が相次いでいる。腸管上皮オルガノイド培養を利用した宿主細胞の培養技術により、これまで培養が困難であった病原体である、ノロウイルスやロタウイルスの体外増殖の成功し²²⁾、また成人由来胃オルガノイドへのピロリ菌感染²⁴⁾ が確認

された。さらに、ヒト iPS 細胞由来の脳オルガノイドやヒト成人由来肺オルガノイドへのジカウイルスやインフルエンザウイルス感染の確認^{24), 25)}、詳細なライフサイクルが不明であり、腸管上皮を宿主とする寄生虫であるクリプトスポリジウムを小腸および肺オルガノイドに感染させる系の確立が報告されるなど、オルガノイドの感染症研究応用は国内外で重点課題として行われることが期待される。

● その他

欧州では嚢胞性線維症の診断・治療薬に腸管上皮オルガノイドを用いる研究が行われている。嚢胞性線維症患者由来のオルガノイドはフォルスコリン添加により特徴的な嚢胞形成を示すため、簡便に診断することができる。さらに、嚢胞性線維症に対する治療薬の選択にオルガノイドを用いた個別化治療が応用され、*in vitro* における薬剤効果から治療での効果を予測可能であることが示された²⁶⁾。

【臓器チップ】

ヒト個体での毒性発現機序を部分的にでも再現可能なヒト培養細胞試験を実現するために、単層培養を基本とする従来の細胞培養法ではなく、三次元培養や共培養・液流や力学的刺激を実現する高い生理学特性を持った培養系（細胞アッセイ系）の開発と利用が急速に進められている。これを可能としたのは、様々な三次元培養技術やマイクロ流体デバイス技術である^{27), 28)}。特に、マイクロ流体デバイス技術を利用して、生理学的な三次元環境を再現した新たな微小細胞培養系＝臓器チップという概念がここ数年の間に急速に浸透し、特に創薬目的の研究が世界的に広く展開されつつある^{29), 30)}。また、複数の異なる臓器チップを、血液循環を模したマイクロ流路などで生理学的順序にて接続・灌流する人体チップという概念が提唱され、大きな注目を集めている^{31), 32)}。これは、*in vitro* 系でありながらも *in vivo* と同等のシステム階層を有することから、ヒト個体での薬物動態と応答の再現を可能とする全く新たな概念である。創薬目的のみならず、多臓器連関を基礎とする人体のシステム応答の理解のための、全く新たな実験系としての利用も期待される。

● 生理学的三次元組織構築技術

生体内で臓器細胞（実質細胞）は他種の臓器構成細胞（非実質細胞）とマイクロスケールで規則正しい三次元構造を形成し、細胞間接触・細胞外マトリックス・局所的な液性因子のやり取りといった相互作用を通して、臓器特異的機能を発現・維持している。従って、従来の二次元平面上での単層培養での生理学特性は著しく低いことは自明である。この課題を解決するために、三次元細胞凝集塊（スフェロイド）の研究が行われてきており、徐々に応用面での理解も得られつつある。近年、3D プリンティングや細胞積層法といった新たな三次元化の技術が開発されている³³⁾。また、再生医療目的ではあるが、非実質細胞を含めた三次元化の有効性も示されており³⁴⁾、疾患の再現に有用であり、これらの三次元化技術の一部は、マイクロプレートで用いることができるため、多数の被検物質を対象とした早期のアッセイには有効である。

● チップ化による臓器機能発現

一定程度以上の細胞の三次元化を行うと、拡散による物質供給・除去では不十分であり、血管様の構造を介した流れの導入や詳細な微細構造の付与や流れ・物理的刺激の付加が重要となる。これらの課題解決のために、マイクロ流体デバイス技術を用いた臓器チップ化技術が重要な開発項目となっている^{29), 30)}。米国ハーバード大学 Wyss Institute の Ingber らはシリコー

ン樹脂の薄膜の両面にそれぞれ肺胞上皮細胞と血管内皮細胞を培養した肺モデルを構築し、シリコン樹脂の柔らかさを利用して呼吸時の肺胞の伸縮を模倣することで、肺への細菌感染と生体の免疫応答を精度良く観測できることを示した³⁵⁾。また、同様のチップで腸の組織を作製し、蠕動運動を模倣により、モデル腸管細胞の柔突起様の三次元構造の自発的な形成が見られることを報告している³⁶⁾。マイクロ流体デバイスを用いて血液の流れからかかる生理的な剪断応力を負荷することで、血液脳関門のバリア能向上³⁷⁾、腎尿細管のグルコースの再吸収機能の発現³⁸⁾や胎盤の微絨毛形成促進³⁹⁾なども報告されている。

● 多臓器連結システムによる個体機能発現

複数の臓器を連結・灌流する Body/Organs-on-a-chip は、マイクロ流体デバイス技術をフルに活用するもので、近年急速に注目を集めている。Body-on-a-chip の創始者ともいえる米国コーネル大学の Shuler らは、肝臓・癌・間質細胞より構成される3種類の臓器モデルを配管接続してペリスタポンプで培養液を循環することで、肝臓によって代謝されて抗癌効果を示すプロドラッグの in vitro 評価系を構築している⁴⁰⁾。ドイツのベルリン工科大学の Marx らのグループはオンチップペリスタポンプ機構を備えたマイクロ流体デバイスにより、複数の臓器を連結して培養できるシステムを開発しており、最近の論文では皮膚・腸・肝臓・腎臓の4臓器を搭載したシステムを報告している。そして、TissUse社というベンチャー企業を立ち上げ、EU プロジェクトにより大規模に Body-on-a-chip 研究を展開している⁴¹⁾。前述の Wyss Institute の Donald E. Ingber らもプレスリリースのみの段階だが、複数の Organ-on-a-chip を連結して Body-on-a-chip として使用できる機器を開発しており、Emulate社というベンチャー企業による実用化を進めている⁴²⁾。MIT の Linda Griffith 氏と CNBio 社が連携した PhysioMimetics プロジェクトでは、組織工学、チップ・デバイス加工とシステムファーマコロジーを組み合わせ、前臨床試験として医薬品候補化合物の薬効・毒性・薬物動態を予測するプラットフォームを提唱している⁴³⁾。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

- オルガノイド技術が様々な組織に応用されており、成体組織由来、iPS 細胞由来を合わせ、ほぼ全ての組織に応用される勢いである。今後、疾患モデルへの応用がさらに加速されていくであろう。
- オルガノイドを用いた薬剤スクリーニングによる薬剤感受性を臨床治験に取り入れる Co-clinical trial が報告され、今後の国内外から同様な成果が期待される²²⁾。
- CRISPR-Cas9 や single cell RNAseq の技術開発と相乗的にオルガノイドを用いた組織の多様性や細胞系譜の解析技術が進歩している^{44), 45)}。
- 同一患者からのがんオルガノイドと T 細胞の共培養によって、腫瘍特異的な T 細胞の腫瘍殺傷能を解析することが可能になり、オルガノイド技術の腫瘍免疫への応用が期待される⁶⁵⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

【国内】

東京医科歯科大学が潰瘍性大腸炎を対象とした、オルガノイド自家移植による再生医療応用を発表した。2014年から開始された「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」

では3次元精密細胞配置法の開発や生体組織製造をバイオ3Dプリンターで行う試みが進められている⁴⁶⁾。2015年より実施されている「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」⁴⁷⁾ではiPS細胞を用いた代替臓器やオルガノイドの作製が試みられている。例えば、横浜市立大学の谷口、武部らは、同プログラムの助成を受けて、iPS細胞から肝臓、腸オルガノイド作製に成功している。2017年より「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発）」⁴⁸⁾が開始された。本事業では、iPS・ES細胞等から分化誘導される各種臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することによって、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等を評価可能な新たな基盤技術を確立する事を目的としており、オルガノイド等を活用した臓器チップモデルの開発が期待されている。研究領域提案型の新学術領域では、「超高速バイオアセンブラ」事業が2015年に発足し、対外で3次元細胞組織を構築し、その機能解明を行うため、オルガノイドや臓器組織の構築とその検出技術の開発がすすめられた⁴⁹⁾。

【米国】

現状の創薬開発において、動物実験モデルが必ずしもヒトの応答を反映しないにも関わらず、これに基づき候補医薬品の毒性と有効性を判断せざるを得ない。実際、動物実験モデルにおいて有望とされた候補医薬品の約30%が臨床治験で脱落している⁵⁰⁾。臨床治験での候補薬剤の脱落を抑制するため、*in vitro*細胞・組織モデルを用いたMPSモデルが役立つと期待し、FDA/NIH（国立衛生研究所）/DARPA（国防総省・国防高等研究計画局）等が連携し、創薬開発プロセスのパラダイムシフトを指向し、取り組んでいる⁵¹⁾。

● 第1期MPS大型プロジェクト”Tissue Chip Development”（2012-2017年）⁵²⁾

国防総省の研究機関であるDARPA及びNIH/FDAにより策定²¹⁾された。

DARPA Grant⁵³⁾は、ハーバード大学Wyss Institute、マサチューセッツ工科大学（MIT）の2研究グループに5年総額6400万USドルの集中的なGrant配分。10以上の組織を統合した複合チッププラットフォーム（Body-on-a-chip）の開発を目指す。薬剤の安全性予測、創薬開発、新規感染症対策のみならず、アメリカ人に対する化学・バイオ・放射線・核兵器対策として本技術開発を推進。バンダービルド大学との大学間連携、ベンチャー企業との連携、CFD Research Corp社・チャールズスタークドレイバー研究所等の軍事関連の企業・研究所による共同研究などが行われている。

NIH/FDA Grantは、ドラッグスクリーニングや薬効評価のための「ヒト組織模倣チップ」の作成をテーマとし、多数の研究機関に分配配分（7600万USドル/5年）する事で、技術開発の底上げを目指す。FDAは、前臨床試験としての医薬品の安全性試験に臓器チップがどのように役立つかを調査し規制のフレームワーク構築を行うため参画、またIQ Consortium（米国創薬業界団体）とも技術移転のために強固な連携を取ったことが特徴で、23社中日本企業も4社参画⁵⁴⁾。プロジェクト後期（2015-17）では、11研究機関が各臓器モデルを複合化したOrgans on a chipモデルの開発に取り組んでいる。

● 第2期MPS大型プロジェクト”Tissue Chips for Disease Modeling and Efficacy Testing”（2017年～）⁶⁶⁾

病理モデルと薬効評価を行うための組織チップ開発を進めるため、13機関に2年のGrantを配分した（1500万USドル/年）。病態理解をより正確に行い、又、薬剤に対する人体の

応答を現状のモデルと比較してより正確に予想できるようなプラットフォームとしての組織チップを開発する事を目的として開始。(1) 初代細胞または iPSC から誘導した細胞を臓器チッププラットフォームに導入し、in vitro 病理モデルを開発する研究を対象として、(2) 疾病と開発モデルの外挿性の検証、(3) 候補薬剤の効果の検証を進める。対象は、循環系、内分泌系、胃腸系、免疫系、歯科系、口腔および頭蓋顔面、皮膚、筋骨格系、神経系、感覚系、生殖系、呼吸器系および尿路系に影響を及ぼす疾患モデルなどの疾病モデル構築を重視。また、幹細胞から腎臓オルガノイドを作製するロボットによる自動プロセスに関する研究が発表³¹⁾されるなど、第1期の目的だった「組織の複合化」には拘らず、現状モデルに対する優位性・外挿性を重視した体制となっている。

● 組織チップ試験センター設立 (2016年～)⁵⁵⁾

3拠点にグラント配分(600万USドル/年)されスタート。MITとテキサスA&M大学の研究者は組織チッププラットフォームの独立検証を行う。ピッツバーグ大学は各機関プラットフォーム用のMicrophysiology Systems Database(組織チップデータベース)を設置⁵⁶⁾。MPSで取得されたELISA、Transcriptomics、Metabolomics、Viability、バリア機能、膜透過性、細胞機能、評価薬物などが網羅的に収納されている。

登録者はデータベースの編集が可能で、ゲストも部分閲覧が可能である事から、情報集約、ニーズの吸上げが目的と考えられる。

● 組織チップの宇宙活用 (2017年～)⁵⁷⁾

NCATS(国立衛生研究所・先端トランスフェクショナル科学センター)は、ISS-NL(国際宇宙ステーション内研究所)の生物医学研究用ティッシュチップ技術の精密化に協力するためCASIS(宇宙科学振興センター)と提携。NCATとCASISがそれぞれ300万USドル、750万USドルを拠出し、人体への微小重力環境の影響(老化加速、筋肉劣化、骨粗鬆症、心肺機能低下、免疫不全など)を研究する。

● 3D組織バイオプリントプログラム (2016年～)⁵⁸⁾

3Dバイオプリンティングを用いた3D細胞構造(スフェロイド)や組織モデル(オルガノイド)の構築技術の開発を行う。現在、生体組織の3次元バイオプリントが可能となり、iPS細胞または初代培養細胞から作成した細胞と足場材料を組み合わせた複雑な3D機能組織をマイクロプレート上にプリントする事が可能。NCATSが中心となって、卵巣癌転移を対象とした大網や心血管疾患研究のための血管壁のバイオプリント、3D組織観察用の光干渉断層撮影装置(OCT)の開発などが進められている。

● 米国関連ベンチャー(スタートアップカンパニー)動向(臓器チップ)

ハーバード大学Wyss InstituteのIngberのプロジェクトにEmulate社(技術移転ベンチャー)・CFD Research社(コンピューター、軍事、サイバー関係)が参画、また、MITのLinda Griffithと連携するMatTek社・CNBio社(技術移転ベンチャー)、Michael L. Shuler(コーネル大学)と連携するHuREL Corp社やHesperos社、MIT発のベンチャーHepregen社など多数。また、オランダベンチャーでPaul Vultoらが創業したMimetas社は米国プロジェクトにも参画。

● Cincinnati病院が中心にCuSTOMと呼ばれる共同研究組織を結成し、オルガノイドの基礎研究と応用研究に取り組む。

● 腸管上皮オルガノイド技術やiPS細胞由来腎臓組織誘導に関して遅れをとったため、

NIH は米国の研究者を集めたコンソーシアム “Intestinal Stem Cell Consortium” や “ReBuilding a kidney” に予算を投下し、巻き返しを図っている。

【欧州】

大学や研究機関発のベンチャーが臓器チップ分野を牽引している。Mimetas 社、ベルリン工科大学の Uwe Marx 氏が創業した TissUse 社、チューリッヒ工科大学の Bio Engineering Lab のスピンオフベンチャーの Insphero 社、モスクワ大学の卒業生が設立した BioClinicum 社などが米国の大型プロジェクト等との連携も行いながら、開発を遂行。EU 内の公的な大型プロジェクトによるファンディングは限定的だが、EU (欧州委員会) の Horizon 2020 (ホライズン 2020) や同枠内の FETs (未来の新技术開発) プログラム、同じく European Research Council (ERC : 欧州研究会議) による研究助成が行われている。

● ホライズン 2020 (Horizon 2020) 研究プロジェクト (2014 ~ 2020 年) ⁵⁹⁾

FP7 の後継プログラムとして、総額 770 億ユーロで行われる EU 域の研究助成。オルガノイド・臓器チップの研究領域にのみフォーカスした助成ではないが、イギリスのシェフィールド大学では、同助成を獲得し、生体模倣複合チップによる薬剤 HTS に関する基礎研究 (MIMIC) が Mimetas 社や Galapagos BV 社と進められている ⁶⁰⁾。

● FET (Future and Emerging Technologies : 未来の新技术開発) プログラム ⁶¹⁾

ホライズン 2020 の枠内で行われている「先端研究」に割り当てられる研究助成。InSphero 社は、2012 年より 3 年で 1.4 M ユーロの助成を受け、複数の組織との共同研究による Body on a chip の開発プロジェクト (臓器モデル (InSphero、スイス)、流路系の構築 (Prof. Andreas Hierlemann、ETHZ、スイス)、エンドユーザーにおける評価 (アストラゼネカ、イギリス)、毒性評価、バイオ評価 (IFADO : ライプチヒリサーチセンター、ドイツ)、アニマルモデル、神経、微小代謝プロファイリング (ルーヴェン・カトリック大学、ベルギー)) を実施した ^{62), 63)}。

● European Research Council (ERC : 欧州研究会議) による研究助成

ERC による研究助成により、「複合組織チップを用いた糖尿病解析 (プロジェクトコード : DAMOC)」、「複合流路プラットフォームを用いた細胞組織チップ開発 (CELLO)」、「分化幹細胞を用いた血管チップの開発 (VESCEL)」、「Organs on chip による上皮バリアの連続モニタリング (BioREAD)」など少なくとも 4 件のプロジェクトが 2015-2021 年にかけて実施されている。

● NCI (米国)、Cancer Research UK (英国)、Wellcome Trust Sanger Institute (英国)、Hubrecht Institute (オランダ) により Human Cancer Models Initiative (HCMI) が組織され、3 年間で 1,000 例のがんオルガノイドモデルを作成することが発表された。また、the American Type Culture Collection (ATCC) を通してオルガノイドの販売が予定されている ⁶⁴⁾。

(5) 科学技術的課題

組織幹細胞由来オルガノイドは上皮細胞を中心に開発されてきた。今後、非上皮細胞由来のオルガノイドや上皮オルガノイドと非上皮細胞との共培養系などの開発が課題である。

● ヒト iPS 細胞由来オルガノイドの誘導の目標値として、ヒト胎児の様々なステージにおける個々の細胞系譜の遺伝子発現プロファイルの同定が必須であり、海外の一部機関では研

究が始まっている。

- iPS 細胞由来のオルガノイドおよび腸管上皮以外の成体組織由来オルガノイドの再生医学応用には、更なる成熟化に関する技術的革新が必要である。
- オルガノイドによる疾患組織機能解析は生体内の機能の擬似が期待できる。マウスのみならず、ヒトにおいてどの程度の擬似化が可能かさらなる研究開発が必要である。また、そのような観点から、より擬似化能の高い培養技術の開発が望まれる。
- 従来の創薬スクリーニングは生体内の擬似性の低さから、ヒット化合物の多くが臨床開発フェーズに至らない。ヒト疾患組織オルガノイドを用いた創薬スクリーニング系の開発と応用研究は、今後の産業化基盤技術として推進されることが期待される。
- 生体内擬似化と並行し、3次元ならびに動的な形態形成機構、数理モデルなどとの融合が期待される。そのためには、精緻なイメージング技術によるデータ取得基盤が必要である。
- Micro-Physiological System ができたとしても、人体の完全な縮小版とはならない。人体応答の再現のためには、何らかの補完もしくは補正・外挿 (QIVIVE) が必須であり、各階層を対象としたオミックス計測・数理モデル (システム生物学から薬物動態学) との融合が必須である⁴³⁾。
- 複数臓器を培養する Boy/Organs-on-a-chip では細胞アッセイに適用できる簡便性と信頼性やある程度の並列化などを備えたシステムの構築。

(6) その他の課題

- 組織幹細胞由来・iPS 細胞由来のオルガノイド研究は国際的にもわが国はリードしている分野である。レベルの高い人材を活用し、適切なファンディング制度や若手育成を通して、本邦の独自性の強化が望まれる。
- 臓器チップ技術を開発し、動物実験を代替する創薬ツールとして上市するには、1) 細胞・組織・臓器リソースの開発、2) マイクロチップデバイスの開発、3) オンチップ検出技術、4) 医療機器レギュレーションの整備、の4種の異なる分野融合が成立する必要がある、極めてハードルが高い。本領域の推進のためには、チップ設計や加工に関する工学の知識と培養工学・細胞生物学・医学薬学の知識を兼ね備えた人材の育成が必要である。
- 欧米では疾患組織オルガノイドのバンキングが推進されており、シーケンス解析と薬剤感受性などの包括的な解析が遂行されている。しかしながら、培養技術を含めた包括的な解析はコストがかかるため、今後の研究支援体制が政策的課題となる。特に、ゲノム解析プロジェクトと試料を共有することにより、コストの削減と情報量の深化が期待できる。また、バンキングシステムの確立は製薬企業にとっても有用性が高く、産官学連携した取り組みが見込まれる。
- オルガノイド技術はヒト疾患組織の機能解析ができるため、基礎医学・臨床医学双方での研究基盤となりうるが、そのためのプラットフォームが整備が課題となっている。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	[オルガノイド] がんオルガノイド研究や腎臓オルガノイド技術開発において、先駆的な業績を報告している。 [臓器チップ] 臓器チップに搭載する細胞ソースとなる、iPS 細胞、幹細胞および分化誘導細胞について世界的に優位な技術水準を有する ⁴⁷⁾ 。 AMED、科学研究費補助金で大型プロジェクトが積極的に計画され、研究が推進されている ^{46)・48)} 。
	応用研究・開発	○	↑	[オルガノイド] 潰瘍性大腸炎へのオルガノイドを用いたヒト再生医療研究が開始された。 [臓器チップ] AMED の研究事業では、同技術を採用したいと考える製薬企業が積極的に関与し、製造企業と連携を行う技術組合設立を行い、臓器チップデバイスの開発が進められている。
米国	基礎研究	◎	↑	[オルガノイド] Cincinnati 大学が CUSTOM を設立し、オルガノイド研究を推進している。また、HCMI, ISSC や ReBuild a Kidney などのコンソーシアムが戦略的に基礎研究を進めている。 [臓器チップ] 当初の Organ/ Body-on-a-chip から、実用に即した MPS (微小生理組織の培養計測システム) 研究にシフト。概念提唱でリード。 圧倒的な研究予算規模の大型プロジェクトが 2010 年より進められている。
	応用研究・開発	◎	↑	[オルガノイド] がんオルガノイドを用いた Co-clinical trial 研究など、がん関連の応用研究開発が進んでいる。 [臓器チップ] プロジェクト関連のスタートアップ企業が多数設立。 DARPA などの圧倒的な軍事系予算の活用。 IQ Consortium (米国創薬業界団体) との連携 ⁵⁴⁾
欧州	基礎研究	◎	↑	[オルガノイド] 成体組織由来オルガノイドと脳オルガノイドをオランダ、オーストリアがそれぞれ精力的に取り組んでいる。イギリスでもがんオルガノイドを中心とし、研究者が集まっている。 [臓器チップ] 製造業が強いドイツ、スイスを中心となって精力的な研究活動が行われている。 EU が主導するホライズン 2020 の助成により複数の研究プロジェクトが遂行されている。
	応用研究・開発	◎	↑	[オルガノイド] 嚢胞性線維症に対する創薬スクリーニング臨床応用において良好な成果が得られつつある。短腸症候群に対してコンソーシアム (INTENS) を作り、臨床応用を図っている。 [臓器チップ] EU における化粧品開発の動物実験禁止を受け、化成品の安全性試験を意識した企業の活動が見られる。 企業主導のプロジェクトへの助成 ³⁵⁾ や米国プロジェクトへ欧州企業が参画するなど積極的な製品開発指向の動きがある。

中国	基礎研究	△	↑	[オルガノイド] 欧米でオルガノイド研究に従事した研究者が帰国し、基礎研究を開始している。 [臓器チップ] 一部の研究者が同分野を牽引。当該領域での関連論文数が増加している。
	応用研究 ・開発	△	↑	[オルガノイド] 基礎研究が開始されたところであり、応用研究には時間を要すると思われる。 [臓器チップ] 産業化を目指した開発は顕在化していないが、国家的な戦略プロジェクトによる応用研究の推進が予想される。
韓国	基礎研究	△	↑	[オルガノイド] ヨンセイ大学がオルガノイドの国際会議を開催するなど、精力的に取り組む姿勢がある。 [臓器チップ] 大型の研究プロジェクトの実施は見当たらないが、個別の研究開発が進んでいる。
	応用研究 ・開発	△	↑	[オルガノイド] 基礎研究が開始されたところであり、応用研究には時間を要すると思われる。 [臓器チップ] バイオセンシング技術の開発が盛んであることから、今後、臓器チップ上のセンサー開発などの研究開発が活発化すると予想される。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考・引用文献

- 1) Scannell J. W, et al., “Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency.” Nat Rev Drug Discov. 11, 3, 191-200 (2012)
- 2) Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M, “The productivity crisis in pharmaceutical R&D.” Nat Rev Drug Discov 10, 6, 428-438 (2011)
- 3) European Commission, “Ban on Animal Testing”
- 4) Sato T., et al., “Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche.”, Nature 459, 262-265 (2009) .
- 5) Eiraku M., et al., “Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture.” Nature 472, 51-56 (2011) .
- 6) Spence J. R., et al. “Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissues in vitro.” Nature 470, 105-109 (2010) .
- 7) McCracken K. W., et al., “Modeling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids.” Nature 516, 400-404 (2014) .
- 8) Koehler K. R., et al., “Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture.” Nature 500: 217-221 (2013) .
- 9) Lancaster M. A., et al., “Cerebral organoids model human development and microcephaly.” Nature

- 19, 373-379 (2013) .
- 10) Takasato M., et al., “Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis.” *Nature* 526, 564-568 (2015) .
 - 11) Taguchi A, Nishinakamura R., “Higher-Order Kidney Organogenesis from Pluripotent Stem Cells.” *Cell Stem Cell*. 21 (6) :730-746.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.10.011. (2017)
 - 12) Huch M., et al., “Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver.” *Cell* 160, 299-312 (2015) .
 - 13) Sato T., et al., “Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium.” *Gastroenterology* 141, 1762-1772 (2011) .
 - 14) Nanki K, et al., “Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis.” *Cell*. Aug 9;174 (4) :856-869.e17. (2018)
 - 15) Boj S. F., et al., “Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer.” *Cell* 160, 324-338 (2015) .
 - 16) Seino T., et al., “Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression.” *Cell Stem Cell*. Mar 1;22 (3) : 454-467.e6. (2018)
 - 17) Karthaus W. R., et al., “Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures.” *Cell* 159, 163-175 (2014) .
 - 18) Sachs N, et al., “A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity.” *Cell*. Jan 11;172 (1-2) :373-386.e10. (2018)
 - 19) Lee SH et al., “Tumor Evolution and Drug Response in Patient-Derived Organoid Models of Bladder Cancer.” , *Cell*. Apr 5;173 (2) :515-528.e17. (2018)
 - 20) van de Wetering M, “Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients.” *Cell*. 161 (4) :933-45. (2015) , doi: 10.1016/j.cell.2015.03.053.
 - 21) Vlachogiannis G, “Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers.” *Science*., 59 (6378) :920-926. doi: 10.1126/ science.aao2774. (2018)
 - 22) Ettayebi K., et al., “Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids.” *Science* (2016) .
 - 23) Bartfeld S, Clevers H., “Organoids as Model for Infectious Diseases: Culture of Human and Murine Stomach Organoids and Microinjection of *Helicobacter Pylori*.” *J Vis Exp.*, Nov 12; (105) . doi: 10.3791/53359 (2015)
 - 24) Garcez P.P., et al. “Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids.” *Science* 352, 816-818 (2016) .
 - 25) Qian X., et al., “Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure.” *Cell*. 165 (5) :1238-1254. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.032. (2016)
 - 26) Dekkers, J.F., et al., “Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis.” *Sci Transl Med* 8, 344ra384 (2016)
 - 26) <http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/animal-testing/> (2018年8月アクセス)
 - 27) van Midwoud P. M, Verpoorte E, Groothuis GM, “Microfluidic devices for in vitro studies on liver drug metabolism and toxicity.” *Integr Biol (Camb)* 3, 5, 509-21 (2012)
 - 28) Ghaemmaghami A. M, et al., “Biomimetic tissues on a chip for drug discovery.” *Drug Discov Today* 17, 3-4, 173-181 (2012)
 - 29) Bhatia S. N, Ingber DE, “Microfluidic organs-on-chips.” *Nat Biotechnol.*, 32, 8, 760-772 (2014)

- 30) Baker M, “Tissue models: a living system on a chip.” *Nature* 471, 7340, 661-5 (2011)
- 31) Esch M. B, King T. L, Shuler M. L, “The role of body-on-a-chip devices in drug and toxicity studies.” *Annu Rev Biomed Eng.* 13, 55-72 (2011)
- 32) Sung J. H, et al., “Microfabricated mammalian organ systems and their integration into models of whole animals and humans,” *Lab Chip.* 13, 7, 1201-12 (2013)
- 33) Matsusaki M, Case C. P, Akashi M, “Three-dimensional cell culture technique and pathophysiology.” *Adv Drug Deliv Rev.* 74, 95-103 (2014)
- 34) Takebe T., et al., “Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant.” *Nature* 499, 7459, 481-4 (2013)
- 35) Huh D, et al., “Reconstituting organ-level lung functions on a chip.” *Science.* 328, 5986, 1662-8 (2010)
- 36) Kim H. J, et al., “Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow.” *Lab Chip.* 12, 12, 2165-74 (2012)
- 37) Booth R, Kim H, “Characterization of a microfluidic in vitro model of the blood-brain barrier (μ BBB) .” *Lab Chip.* 12, 10, 1784-92 (2012)
- 38) Jang K. J, et al., “Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment.” *Integr Biol (Camb)* 5, 9, 1119-29 (2013)
- 39) Miura S, et al., “Fluid shear triggers microvilli formation via mechanosensitive activation of TRPV6.” *Nat Commun.* 6, 8871 (2015)
- 40) Sung J. H, Shuler M. L., “A micro cell culture analog (microCCA) with 3-D hydrogel culture of multiple cell lines to assess metabolism-dependent cytotoxicity of anti-cancer drugs.” *Lab Chip* 9, 10, 1385-94 (2009)
- 41) Maschmeyer I, et al., “A four-organ-chip for interconnected long-term co-culture of human intestine, liver, skin and kidney equivalents.” *Lab Chip.* 15, 12, 2688-99 (2015)
- 42) Emulate, Inc. HP、<http://www.emulatebio.com> (2018年8月アクセス)
- 43) Linda G. Griffith, “PhysioMimetics” , <http://physiomimetics.mit.edu> (2018年8月アクセス)
- 44) Shimokawa M, et al., “Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells.” *Nature.*, May 11;545 (7653) :187-192. doi: 10.1038/nature22081. (2017)
- 45) Camp JG., et al., “Human cerebral organoids recapitulate gene expression programs of fetal neocortex development.” , *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 112 (51) :15672-7. doi: 10.1073/pnas.1520760112. (2015) ,
- 46) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 “未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業” <https://www.amed.go.jp/program/list/02/01/004.html>
- 47) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 “再生医療実現拠点ネットワークプログラム” <https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/001.html>
- 48) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 “再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発）” <https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/007.html> (2018年8月アクセス)
- 49) 科学研究費助成事業データベース KAKEN” 研究課題をさがす” <https://kaken.nii.ac.jp/ja/index/> (2018年8月アクセス)
- 49) 文部科学省 “超高速バイオアセンブラ（新井健生）” http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/hojyo/chukan-jigohyouka/1340463.htm (2018年8月アクセス)
- 50) National Center for Advancing Translational Sciences “About Tissue Chip” <https://ncats.nih.gov/bioprinting/about> (2018年8月アクセス)

- 51) National Center for Advancing Translational Sciences “Tissue Chip for Drug Screening” <http://www.ncats.nih.gov/tissuechip> (2018年8月アクセス)
- 52) National Center for Advancing Translational Sciences “Tissue Chip Development” <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/development> (2018年8月アクセス)
- 53) Defense Advanced Research Project Agency “Microphysiological Systems” <https://www.darpa.mil/program/microphysiological-systems> (2018年8月アクセス)
- 54) National Center for Advancing Translational Sciences “How the Tissue Chip Program Works” <http://www.ncats.nih.gov/tissuechip/about/operations> (2018年8月アクセス)
- 55) National Center for Advancing Translational Sciences “Tissue Chip Testing Centers” <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/centers> (2018年8月アクセス)
- 56) University of Pittsburgh Drug Discovery Institute “MPS Database” <https://mps.csb.pitt.edu/> (2018年8月アクセス)
- 57) National Center for Advancing Translational Sciences “Tissue Chips in Space” <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/space> (2018年8月アクセス)
- 58) National Center for Advancing Translational Sciences “3-D Tissue Bioprinting Operational Model” <https://ncats.nih.gov/bioprinting/about/operations> (2018年8月アクセス)
- 59) European Commission ” Community Research and Development Information Service” https://cordis.europa.eu/project/rcn/197368_en.html (2018年8月アクセス)
- 60) The University of Sheffield “ITN-MIMIC” <https://www.sheffield.ac.uk/itn-mimic/about>
- 61) European Commission “Future and Emerging Technologies” <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/future-and-emerging-technologies> (2018年8月アクセス)
- 62) InSphero “Microphysiological Systems Body-on-a-Chip Project” <http://www.insphero.com/company/eu-project-the-body-on-a-chip> (2018年8月アクセス)
- 63) European Commission “The Body-on-a-Chip (BoC)”、
- 64) Tachibana CY. Et al., “Stem-cell culture moves to the third dimension.” *Nature*. 558 (7709) :329-331. doi: 10.1038/d41586-018-05380-x. (2018)
- 65) Dijkstra KK et al., “Generation of Tumor-Reactive T Cells by Co-culture of Peripheral Blood Lymphocytes and Tumor Organoids.” *Cell*, 174 (6) :1586-1598.e12. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.009. Epub (2018)
- 66) National Center for Advancing Translational Sciences “Tissue Chips for Disease Modeling and Efficacy Testing” <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/modeling> (2018年8月アクセス)

2.5.7 診断薬・バイオマーカー（リキッドバイオプシー）

(1) 研究開発領域の定義

集団の中から病気の可能性のある人を発見する、疾患を特定する、病気の進行度・ステージを把握する、治療中や治療後の経過観察をする、予後を予測する、最適な治療を決定する、等の目的に応じた様々な診断を下すために客観的に測定・評価される指標、すなわちバイオマーカーの精度と利便性を向上し、また、新たな診断が可能となるような新規バイオマーカーを開発することを旨とした研究開発領域。本項では特に、侵襲性の高い診断方法である組織生検の代替手段として近年注目されている「リキッドバイオプシー」と、網羅的解析から得られるバイオマーカーによって進む精密医療（個別化医療）、患者層別化を中心に、その動向を俯瞰する。

(2) キーワード

診断、バイオマーカー、リキッドバイオプシー、疾患オミクス、CTC（Circulating Tumor Cells：血中循環腫瘍細胞、末梢血循環腫瘍細胞）、ctDNA（circulating tumor DNA：血中腫瘍DNA）、miRNA（microRNA）、エクソソーム、cfDNA（cell free DNA）、次世代シーケンサー（NGS: New Generation Sequencer）、精密医療、個別化医療、患者層別化

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

個々人に最適で効率的な医療を実践する上で、診断バイオマーカーの開発は不可欠である。最近の技術進歩によって、疾患由来の微量な物質の変化を詳細に、あるいは網羅的に捉えることが可能になり、リキッドバイオプシーや疾患オミクスといった新たな診断法が実用化のフェーズに達しつつある。

世界保健機関（WHO）によると、がんは過去10年間で世界の死亡原因第2位であり、世界中で毎年約880万人が死亡している。我が国では、1981年以降死因の第1位を「がん」が占め、生涯のうち約2人に1人が「がん」に罹患すると推計される。組織生検は、1世紀以上にわたりがん診断のゴールドスタンダードとして不動の位置を占めてきた。組織生検の限界は繰り返しの採取であり、例えば転移性病変から新しい病変組織を採取することは容易ではない。そこで近年、血液等の体液をサンプルとして用いる「リキッドバイオプシー」が注目されている。簡便で実施しやすいこの診断法は、低侵襲で繰り返し検体採取可能であることが最大の利点であり、患者の体への負担を軽減できるとともに、多様化する治療法の適切な選択や早期発見に有用で、医療費の削減にも貢献すると期待されている。血中バイオマーカーは微量なため、長らく感度の高い検出方法の開発が大きな課題であったが、近年の技術の進展により全世界で実用化が加速している。米国国立がん研究所はリキッドバイオプシーを「血液試料に対して行われる検査で、血中のがん細胞またはがん細胞由来のDNA断片を調べるもの」と定義しているが、実は世界で初めてリキッドバイオプシーを診断用に実用化した検査は新型出生前診断（NIPT）である。このように、がん以外の領域においても高精度で低侵襲の検査が求められている。

がん診断やNIPTには、疾患に関わるゲノム情報が利用されている。ゲノミクスをはじめとする近年のオミクス技術の発展は、分子情報の網羅的取得と統計的解析によって、患者を特定の疾患に罹患しやすい集団もしくはリスクの高い集団に層別化することにより、精密医療や予

防・先制的医療の可能性を開いた。遺伝だけでなく、生活環境やライフスタイルにおける個人の違いを考慮した医療を提供するためには、ゲノム情報の他に、プロテオーム、メタボローム等のフェノーム情報も網羅的に解析し統合することが重要であり、今後の更なる研究開発が望まれる。また疾患オミクスの発展によって、新たな疾患メカニズムが解明されることも期待されている。

[研究開発の動向]

NGSの登場により、2000年代にはゲノミクスの分野が飛躍的に発展した。質量分析器やバイオインフォマティクスの高度化はオミクスをさらに発展させ、ゲノムのみならず、プロテオーム、メタボローム等様々な階層で疾患に関連するオミクスデータが蓄積されてきた。これらの情報を統合して検討することにより、遺伝的影響のみならず、環境的影響についても評価することが可能となってきた。環境因子への応答を記憶する遺伝子素因としてエピジェネティクスが注目され、栄養素や代謝産物によるエピゲノムの修飾は生活習慣病の新たな分子基盤として今後の展開が期待されている。近年では、多くの新規バイオマーカー探索にオミクス技術が用いられている。また、個人個人のオミクス情報を取得することにより、治療介入後の反応を予測するコンパニオン診断や治療後の予後予測が可能となり、精密医療・個別化医療が実践可能な段階となった。さらに、網羅的データの統計的解析から得られたいくつかの特徴的バイオマーカーを組み合わせることによって、疾患リスクの高い人を効果的に選別し、早期診断よりもさらに早い未病状態の段階で介入する先制医療・予防医療が実現に向かっている。

このように莫大なデータを網羅的・体系的に扱い解析するためには、システムズバイオロジーやバイオインフォマティクスと、得られた情報を整理・蓄積・公開するためのデータベースの開発が重要となる。また、複数の専門家が協力する体制を構築することも必要で、欧米を中心に体勢作りが急速に行われている。米国では官民パートナーシップとしてThe Biomarkers Consortiumが2006年に組織され、成果を上げている。また、ゲノム医療計画としてGenomic Medicine Programが2007年から開始され、複数拠点においてゲノムコホート研究を進めており、既存のゲノムコホートを有機的に連携させ、ネットワークを形成している。英国ではprecision medicineは国策として推進されており、ゲノム医療を実践・導入するためにNational Health SystemがGenomics Englandを設立し、2013年から癌や希少疾患を対象に10万人規模でゲノム情報の解析研究が行われている。このGenomics Englandでは、全ゲノム情報の解析から統合ゲノム情報の集積までを一つのセンターにて実施しており、拠点として整備されている。日本では、2012年より、国立循環器病研究センターが循環器の領域に特化したバイオバンクを国内で初めて発足させ、様々な医療情報や生体試料を利用して多面的な研究が行われるようになってきている。また、東日本大震災の被災地の地域医療再建と健康支援に取り組みながら、医療情報とゲノム情報を統合させたバイオバンクを構築するために、東北メディカル・メガバンク計画が実践され、人材育成、産官学連携の促進を目指している。さらに、2013年には、国立がん研究センター東病院をはじめ、全国の約200以上の病院と約15社の製薬会社による“SCRUM-Japan”という日本初の産学連携プロジェクトが発足された。進行がんを中心に、希少頻度の遺伝子異常を持つ患者を発見し、がん細胞の遺伝子変異の分析結果をバイオマーカーとして最適な効果が期待できる薬物を投与することを目的としている。患者1万人を目標に登録が進められており、がんゲノム疫学データの構築、臨

床・ゲノムデータの共有化を目指している。中国においてはゲノム解析の分野においてその実践が急速に発展している。特に世界最大規模のゲノム研究所を擁する中国企業 BGI (Beijing Genome Institute) 社の成長が著しく、米国のシーケンサー大手 Illumina 社を凌ぐ勢いであり、さらに次々世代シーケンサーの開発を進めることが公表されている。また国家重点研究計画・precision medicine 重点プロジェクトが 2018 年 1 月に公表され、10 万人の中国人のゲノムとマルチオミクス参照データベース・分析システムを構築することが目的とされている。

以上のように、遺伝子、分子、細胞レベルのビッグデータ分析と疾病要因遺伝子情報をはじめとしたリファレンスデータベースに基づいた診断を実施し、特定の集団ごとに特殊化された治療法や予防法を行う医療は、今後さらに普及してゆくと予想される。

このような動きの中で世界規模のがんゲノム情報が蓄積されていることと、極微量なサンプルから正確な解析を行う技術が発展してきたことを背景として、新規の診断法として近年注目され、世界中で熾烈な開発競争が行われているのがリキッドバイオプシーである。リキッドバイオプシーは MIT 技術レビューで「2015 年のトップテン」とされ、フォーブス誌では「医療業界における次世代のブレークスルー技術 5 つのうちの 1 つ」として紹介されるなど社会的な期待も大きく、組織生検の欠点を補う画期的な診断法として実用化が急速に進んでいる。リキッドバイオプシーが対象とする主なバイオマーカーは、① CTC、② ctDNA、③ miRNA・エクソソーム、④ cfDNA である。これらは既に臨床現場で使用され始めているが、高感度のアッセイ法が必要であり、さらに、検査の成否はサンプルの質・量に大きく依存するため、前処理標準化、血液等検体の品質保証も重要となる。以下、個別の動向を概観する。

① CTC

CTC は、腫瘍組織から遊離し血中へ浸潤したがん細胞であり、がん転移の形成過程に深く関与すると考えられている。Ashworth が 1869 年に CTC の存在を証明したが¹⁾、その価値は 1990 年代まで見過ごされていた²⁾。CTC は血液から精製することができ、その物理化学的特性の違いによって正常な血中細胞と分離することができる³⁾ものの、患者血液の 1×10^8 個の血球成分中に数個程度しか存在しないため、同定し単離することは難しい。解析するためには、血液中から CTC を効率的に回収する技術が必要であり、CTC を選択的に捕捉するための新しいアプローチが次々に試みられている。米国 Veridex 社 (現、Menarini-Silicon Biosystems 社) の開発した CellSearch® システムは、現在、乳がん、前立腺がん、大腸がん領域でアメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を受けた唯一の検出系である。また、EU から製造販売承認されている GILUPI 社の CellCollector® は血管内に医療用ワイヤーを静置することで、CellSearch® と同様の原理ながら高感度化に成功している (ただし、侵襲性が高まっている)。しかしこれらの方法は抗体をラベルとして利用しており、検出原理上、上皮接着分子 (EpCAM) を発現していない CTC は捉えることができない。一方 CTC は循環血液中で様々な環境に適応する多様な表現系を有し、特に上皮間葉転換を起こすと EpCAM を発現しなくなるが、この転換とがんの浸潤能との関連が指摘されており、EpCAM によらない検出法の検討は重要である。次世代の検出技術として、マイクロ流体およびチップ技術に基づく CTC チップ、マイクロホール検出器、および CTC-iChip (慣性集束強化マイクロ流体 CTC 捕捉プラットフォーム) を含む、いくつかのマイクロ流体デバイスが CTC 捕捉のために開発されている。臨床的に信頼性の高い検出法の開発を目指して、今後も競争が続くものと思われる。

CTC の臨床的意義については多くの報告がなされている。例えば、肺がんにおける予後予

測因子や進展度のマーカー^{4,5)}、乳がんの再発リスクの層別化マーカー⁶⁾としての可能性などが報告されている。一方で、乳がんにおける化学療法後の治療効果判定の意義を検証した試験においての結果は、CT画像より好成績であったという報告が過去にあったが⁷⁾、最近になって、CTCカウントに基づいて治療を変更しても無増悪生存期間および全生存期間の改善は認められなかったとするネガティブな結果も報告されており (SWOG S0500 試験)⁸⁾、臨床的価値についても引き続き慎重な検討が必要である。CTC診断のメリットは、後述の ctDNA やエクソソーム等と異なり、直接がん細胞を見ることでタンパク質や遺伝子発現などの単細胞プロファイリングができる点であるが、現在報告されているものは CTC カウント数をベースとして解析しているものが多い。現在、HER2 陰性乳がんにおいては、CTC 陽性かつ CTC における HER2 陽性の患者に対する化学療法と化学療法+抗 HER2 療法の有効性を比較するランダム化試験が実施中であり (DETECT III 試験) 結果が待たれる。今後、一細胞解析技術を用いた CTC プロファイリングをベースに、さらに高精度の診断法が開発されることも期待される。

② ctDNA

ctDNA は、がん患者血液中に含まれている腫瘍細胞由来の DNA 断片である。血漿 ctDNA は 60 年以上前に認識されている⁹⁾。1977 年、Leon らは、ラジオイムノアッセイを用いてリンパ腫、肺、卵巣、子宮および子宮頸部の腫瘍を有する患者の血液中で cfDNA の濃度が増加することを報告した¹⁰⁾。その後、2010 年頃の NGS の登場により一気に研究が進んだ。2018 年には米国の TCGA (The Cancer Genome Atlas) から Pan Cancer Atlas が公開されるなど、各国の大型がんゲノムプロジェクトから次々に成果が公開されており、当該分野の追い風となっている。

ctDNA が腫瘍組織から血中に放出されるメカニズムは分泌、壊死、アポトーシスによるものと考えられており、血中に低濃度にしか存在しない。したがって、感度の高い検出方法が必要であるが、近年のデジタル PCR (dPCR) の実用化に伴ってアッセイの最小検出感度は飛躍的に向上し、臨床応用への展開が加速された。dPCR は定量性にも優れているが、一方で、ターゲットした特定の変異にしか適用できず、遺伝子内に多様な変異が観察される場合に使えないという弱点もある。近年、より広いターゲットの遺伝子パネルを探索対象として、NGS を用いて検出する高感度技術も開発されている。

ctDNA は、がん診断における重要なバイオマーカーと考えられ、がんの各段階で ctDNA の定性的および定量的変化を検出することにより、早期発見、治療法選択、病態進行や術後残存病変のモニタリング、薬剤効果判定、再発のための診断ツールとなりうる。近年、臨床応用が進んでおり、各社が次々とキットを開発している。例えば、治療法選択のために非小細胞性肺がんの遺伝子変異を検出するスイス Roche 社コバス® EGFR 変異検出キット v2.0 は、コンパニオン診断薬として FDA から承認されており、日本でも承認され保険適用となっている。他にも、大腸がんを対象とした独 Sysmex Inostics 社 OncoBEAM™ RAS CRC kit、米国 Biocartis 社 Idylla™ KRAS、NRAS+BRAF ctDNA などがすでに発売されている。この分野は研究も盛んに行われており、2017 年の ASCO では、肺がん EGFR-TKI 治療開始から 6 週間以内の血漿 EGFR 突然変異の有無がオシメルチニブ治療後の獲得耐性を予測するために使用できる、という内容が発表された。また、乳がんでは ctDNA 中の PIK3CA 動態による palbociclib+ fulvestrant 治療効果が予測できること¹¹⁾、大腸がん (CRIKET 試験、FIRE-4 試験) では、RAS 遺伝子変異の動態が抗 EGFR 抗体薬治療による薬剤耐性や、その耐性の低下によ

る再使用など、治療薬変更の指標として活用できることも報告されている¹²⁾。がんではしばしば治療中の突然変異によって薬剤抵抗性が生じることが問題となるが、ctDNAを対象としたリキッドバイオプシーによって、繰り返し、ほぼリアルタイムに、変異の状態を確認できるようになることが期待されている。

早期ステージでのモニタリング用途として注目すべきものに、米国 Natera 社の Signatera ctDNA 技術がある。この技術は、患者の腫瘍サンプルを Whole-exome sequencing し、存在が確認された 16 個以下の突然変異 “tumor signatures” に焦点を当てているという点で個別化されており、高い感度と特異性での ctDNA 検出とモニタリングが可能になる。2017 年に Nature 誌に発表された研究では、最初の 100 人の TRACERx (Tracking Non-Small-Cell Lung Cancer Evolution Through Therapy (Rx) ; NSCLC の進行に対して治療を通じて追跡する (Rx)) 研究参加者の ctDNA をプロファイリングする腫瘍特異的系統発生アプローチのためにこの技術が用いられた¹³⁾。他にも Tie、Gibbs、Vogelstein により、ステージ II 大腸がんの術後に微小残存病変 (MRD ; minimal residual disease) の ctDNA を検出することで再発リスクの高い患者が同定できること¹⁴⁾、転移性大腸がん患者の化学療法中に ctDNA 中の変化を測定することで、画像診断よりも早期に治療効果応答を確認できること¹⁵⁾、が報告されている。

分子レベルでは血液中 ctDNA の存在が十分に確立されているものの、臓器特異性が低く、ctDNA を早期がんスクリーニングのための独立型バイオマーカーとするには信頼性が低いと考えられている。そこで、ctDNA 解析とタンパク質マーカーとを組み合わせるスクリーニング系を構築する試みが始まっている。米国 Johns Hopkins 大学のチームが 2018 年に報告した CancerSEEK 検査は、PCR ベースのシーケンシングアッセイで、16 の遺伝子と 8 のタンパク質をマーカーとしてパネルを設計しており、33 ~ 98% の感度 (がん種に依存、良好な結果であった卵巣、肝臓、胃、膵臓、食道においては感度 69 ~ 98%) および 99% の特異度を達成している¹⁶⁾。早期スクリーニング用途を想定して、パネル設計はコストダウンを狙いつつ、健康な人での擬陽性確立が極めて低くなるように設計されており、陽性の場合にはさらに機械学習のアルゴリズムによってがん部位を予測することも狙っている。また、2018 年に、AI ゲノミクス企業である米国 Freenome 社は、早期がんスクリーニングの実現に向けて最先端のプロテオミクスツールを提供できる Biognosys 社と共同で開発を進めることを発表した。今後、血漿全ゲノム解析 (WGS) とタンパク質の技術を融合した高精度なスクリーニングの開発が期待される。

③ miRNA・エクソソーム

エクソソームは細胞外小胞体 (extracellular vesicles : EVs) の亜分類で、EVs は大きさや産生経路、機能により、アポトーシス小体、マイクロベシクル、エクソソームの 3 つに分類される。エクソソームは直径 100nm 前後の脂質二重膜で囲まれており、あらゆる細胞で分泌されると考えられている。2007 年、スウェーデン Göteborg 大学の Lötvalld らによってエクソソーム中にマイクロ RNA が存在することが初めて報告された¹⁷⁾。さらにエクソソームがマイクロ RNA を使った細胞情報伝達手段となりうる、という概念が提唱され、エクソソームの研究が活発化した。がんの転移に関しては、乳がんのエクソソームと脳転移の関連について、乳がん細胞が放出するエクソソーム内の miR-181c が脳血液関門を緩めて脳転移を促進させることが報告されている²⁶⁾。このようにがん細胞はエクソソームを体液中に放出し、自己に有利

な環境を整えることが明らかになってきている。このことから疾患部位に由来するエクソソームや血中 miRNA を検出してがんの診断に応用する研究が進んでいるものの、疾患特異性についての評価はいまだ不十分である。血中 miRNA 診断の技術的課題としては、回収方法が標準化されておらず測定方法によって定量性が一定でないという点が挙げられる。現在、エクソソームを簡単・迅速に定量分析できる方法として、ExoScreen、ExoTEST、 μ NMR (micro nuclear magnetic resonance)、PLEX (nano-plasmonic exosome)、FACS などが開発されている。例えば、ExoScreen 法では、ビーズ付抗体試薬を用いており、エクソソームの精製・濃縮が不要で、超遠心機を用いずに 1.5 時間程度で解析が可能である⁶⁾。96 ウェルプレートを使用するためスループットが良いことも特徴である。さらに、エクソソームの技術プラットフォームとしては、光ディスクとナノビーズの技術を融合させて体液中の抗原特異的なエクソソームを 1 つずつ検出し、デジタルカウントできる日 JVC ケンウッド社 ExoCounter や尿中の細胞外小胞体捕捉デバイスである酸化亜鉛ナノワイヤ、エクソソーム特異的タンパク質分析システムである米国 Exosome Diagnostics 社の Shahky などが挙げられる。

NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構) が 2014 年度から、国立がん研究センター (NCC) や東レ(株)、など 9 機関と共同で開始した産学官連携「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト」は、現在、AMED により引き継がれ、血清 miRNA による 13 種類の悪性腫瘍 (胃がん、食道がん、肺がん、肝臓がん、胆道がん、膵臓がん、大腸がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、乳がん、肉腫、神経膠腫) と認知症の早期診断マーカーの実用化を目指している。本プロジェクトでは、NCC に蓄積された膨大な臨床情報とバイオバンクの検体、miRNA 腫瘍マーカーについての研究成果を基盤として、体液中のマイクロ RNA の発現状態についてのデータベースを構築し、網羅的に解析することで新たな治療標的を同定することを目標としている。また、腫瘍以外の疾患では、脳由来エクソソーム解析によりアルツハイマー型認知症・神経疾患の予防・診断・治療への応用が研究されている。保存された乳がん患者の血清サンプルを合計 1280 例使用し、さらに、非がんコントロールから 2,836 例の血清サンプルを得て乳がんと非乳がんの患者の miRNA 発現を比較した結果、5 つの miRNA をバイオマーカーとして試験コホートにおいて 97.3% の感度、82.9% の特異性および 89.7% の正確性で診断でき、さらに、この組み合わせは、早期乳がんに対して 98.0% の感度で検出することができたとの報告があった²⁷⁾。

また、ctDNA は血液以外の体液にも含まれていることが知られており、尿、唾液等のサンプルからの検出も検討されている。特に脳腫瘍については血液脳関門があるため、血中 ctDNA での診断は難しいと考えられており^{19,20)}、脳脊髄液からの検出が有望とされ期待されている²¹⁻²³⁾。

④ cfDNA

健常人の cfDNA は、大半が骨髄に由来するということが報告され²⁴⁾、急性外傷、脳梗塞、移植、感染症、手術などにより濃度が上昇することが知られている²⁵⁾。1997 年、母体血漿中に胎児由来の cfDNA が循環していることが報告された²⁶⁾。cfDNA の性質から、がん以外の分野においても有用なバイオマーカーとして期待され、応用が進んでいる。

2008 年に NGS を用いた cfDNA 胎児染色体検査が報告され²⁷⁾、2011 年 10 月に米国で無侵襲出生前遺伝学的検査 (Non-Invasive Prenatal Genetic Testing: NIPT) として臨床応用された。近年の高齢妊娠の増加に伴って胎児の染色体疾患検査の需要が高まっており、2013 年

4月に日本でも臨床研究として開始されている。NIPTは、21トリソミーおよび他の常染色体トリソミーの出生前スクリーニングに非常に有効な方法である。現在、主要なNIPTベンダーとしては、米国 Illumina 社 (Verifi®)、Natera 社 (Panorama®)、Sequenom Laboratories 社 (LabCorp) (MaterniT21® PLUS)、Ariosa Diagnostics 社 (Roche) (Harmony™)、中国 BGI Diagnosis 社 (NIFTY™) などが挙げられ、2025年までに全世界で25億ドル以上の市場に成長すると予測される。アジア太平洋地域については、“Asia Pacific NIPT Market Outlook 2018”によると2億人以上の潜在的なニーズ(高リスク年齢層)が存在し、NIPT市場規模は今後10億ドルに達するとの見込である。

他の分野では、1998年、移植レシピエントの血液中を循環するドナー由来のcfDNA (donor-derived cfDNA; dd-cfDNA)の存在が、性別不一致の移植レシピエントにおけるY染色体遺伝子のPCR増幅で最初に検出された²⁸⁾。dd-cfDNAを測定することの主な利点は、移植片組織の状態を直接測ることができるため、細胞媒介性あるいは抗体媒介性の拒絶反応を早期段階で検出できるという点にある。このアプローチを使って早期段階で治療介入を行えば、重度の急性拒絶反応の予防にもつながる。現在、dd-cfDNAを検出することで移植レシピエントの腎臓移植拒絶反応を検出する検査が米国 CareDx 社 AlloSure として実用化されており、Natera 社も米国 UCSF と共同開発している同様の検査を2019年に開始予定である。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

● ctDNA 検出技術の高感度化

ctDNAはリキッドバイオプシーにおいて最も広く実用化されている。近年、検出技術が高度化・高感度化し、応用が進んでいる。検出技術としては、蛍光標識プローブによるdPCRやNGSが用いられている。dPCRはサンプルを微小区画に分割した上で、各微小区画のPCR産物を検出し、統計解析を行ってDNAを定量する方法である。BEAMing (Beads, Emulsion, Amplification, Magnetics)法は、各DNA分子を液滴に分画して1分子ずつ増幅させ、その増幅産物の蛍光シグナルを読み取ることで、S/N比を大幅に改善し、微量な変異型DNAでも精度よく計数することが可能となっている。また、NGSの測定技術としては、Safe-SeqS (Safe-Sequencing System)、TAm-Seq (Tagged-Amplicon deep Sequencing)、CAPP-Seq (Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing)法が開発されている。これら3つの方法は、増幅対象の遺伝子にタグを付けることで、遺伝子変異と読み取りエラーとを識別し、微量の遺伝子変異を正確に検出することができる。

● がん免疫療法とリキッドバイオプシー

近年のがん薬物治療におけるトピックとして、Programmed death-1 (PD-1) /PD-1 ligand (PD-L1) といった免疫寛容に関与する分子に対する阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤の承認が挙げられ、CTCを用いたPD-L1検出については、既にいくつかの報告がある。MazelらはCellSearch®システムを用いてホルモンレセプター陽性かつHER2陰性の乳がん患者でPD-L1陽性CTCを検出したとして、CTCにおけるPD-L1発現が効果予測マーカーとなりうる可能性を報告²⁹⁾している。Guibertらは非小細胞肺癌において組織とCTCでのPD-L1発現を比較し、CTCは組織よりも発現が高くPD-1阻害剤での治療効果と関連が見られたことからCTCにおけるPD-L1発現の評価が実現可能であると報告³⁰⁾している。ctDNAを用

いたリキッドバイオプシーでは、遺伝子変異量 (Tumour Mutation Burden; TMB) 検出による免疫チェックポイント阻害剤の効果予測が可能な製品としては、米国 Guardant Health 社の Guardant360、米国 Foundation Medicine 社の FoundationACT がすでに販売されている。FoundationACT では NSCLC 患者血漿中の TMB の測定が可能であり、カットオフ値が 16 以上であれば、抗 PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体アテゾリズマブ (テセントリク) による PFS (無増悪生存期間) の増加が得られた患者を同定できるということが報告されている¹⁸⁾。がん免疫療法が注目される中、リキッドバイオプシーで治療効果予測が可能となるか、今後の研究成果に注目が集まっている。

● リキッドバイオプシーのがん以外への展開

リキッドバイオプシーの技術を応用して、がん以外の疾患の診断に持医いる可能性について、検討されている。母体血漿中の胎児由来 cfDNA を検出することによる出生前診断はすでに臨床応用されており、今後もニーズは拡大するものと考えられている³²⁾。また、臓器移植後の拒絶反応の早期発見やモニタリングに、ドナー由来の cfDNA を利用することが検討されており³³⁾、すでに CareDx 社から AlloSure という製品が販売されている。また、Natera 社も UCSF と共同開発している同様の検査を 2019 年に開始予定である。血中循環細胞をバイオマーカーとする試みは、繊維化を主病態とする多くの病態で期待されている。例えば、急性心筋梗塞において、血中循環内皮細胞を検出することでプラーク破裂を予測できる可能性が指摘されており³⁴⁾、特発性肺線維症の診断においては経気管支肺生検の代わりに血中循環繊維細胞による診断方法が検討されている³⁵⁾。最近ではエクソソームの膜脂質とアミロイドβの結合がアルツハイマー病の進行と関連しているとの報告があり³⁶⁾、バイオマーカーとしての応用が期待されている。

● その他のリキッドバイオプシー

ctDNA や CTC、エクソソーム以外にもリキッドバイオプシーとして利用可能なバイオマーカーが検討されている。例えば、味の素株式会社からは、約 5mL の採決でアミノ酸バランスを解析し、がんリスクと糖尿病リスクを評価する「アミノインデックス」検査が実用化されており、国内 950 以上の医療機関で当該検査を受けることができる。ユニークな検出法として、HIROTSU バイオサイエンスからは、線虫の嗅覚を利用したがん検査「N-NOSE」が開発中で、2020 年の実用化を目指している。千葉県がんセンターと株式会社レナテックはがん血中微量元素 (Zn, Cu, Fe, Se, P, Mg, Rb, Mo など) ががん罹患時に変化することに着目した検査法を開発し、2017 年 4 月より臨床研究を推進している。さらに、新たなバイオマーカーとして最近 TEPs (Tumor-educated blood platelets) を用いたリキッドバイオプシーの可能性についていくつか報告がなされている。血小板の RNA は分化・成熟・循環の過程で周囲の環境と相互作用するが、この RNA を解析することでがん患者と健常者を識別できることが報告されている³⁷⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

● All of Us 計画 (米国)

米国では、より効果的ながん治療法開発のため、NIH が 100 万人規模のボランティアからなる All of Us program の計画が進められている。研究コホートを創設し、参加者の遺伝子や生活習慣など各種情報をデータベース化するなど、Precision Medicine を基準とした取り組み

が行われ、国策として推進している。この研究コホートの構築やがん遺伝学研究に必要なインフラ整備のために、既存の研究コホート、患者団体、および民間部門との強力なパートナーシップを築いている。運営には医療研究機関、研究者、財団、プライバシーの専門家、医療倫理学者、および企業人材を招集おり、ビッグデータを扱う上で人工知能やディープラーニングのスケールアップの必要性を提言している。この動きは、製薬会社や医療機関以外の周辺産業（IT関連企業・医療機器メーカー・民間保険会社など）も含め、新たな経済効果をもたらすものと予想される。

● フェノーム解析

従来のゲノム解析では、複雑な環境が健康状態にどのように作用し、心疾患、癌、糖尿病、アルツハイマー病といった疾患にどのように影響を与えるのかを明らかにするにはまだ不十分であり、それを補完する重要な役割をフェノミクス研究が担っていると考えられている。英国では、そのフェノーム研究の重要性を世界でもいち早く認識し、NIHRとMRCからそれぞれ500万ポンド出資され、インペリアル・カレッジ・ロンドン内にMRC-NIHR Phenome Centreが2013年に設立された。健常者と患者の大規模な代謝物のフェノタイピングが行われ、代謝物質の物理化学的研究の探索や、マイクロバイオームを中心としたprecision medicineへの応用の可能性を研究している。International Phenome Centre NetworkはMRC-NIHR Phenome Centreによって2016年に発足され、英国、米国、中国、カナダ、オーストラリア、日本、シンガポール、台湾で地域的・複数機関のハブを備えた10以上の国際的パートナーが含まれている。遺伝子、環境因子、腸内細菌叢、食物、ライフスタイル間のダイナミックな相互作用を分析することで癌、糖尿病、認知症など今日の世界的な健康問題の中での課題に取り組み、世界的にヘルスケアを広げ、疾病を予防・治療する目的としている。

● 企業による情報リソース

ゲノム解析により得られた遺伝情報を元に疾病の発症リスクを個人で早期にスクリーニングできる消費者直送型テストキットのサービス“Personal Genome Service (PGS)”を提供するベンチャー企業である米23andMeに製薬企業であるGSKが共同で創薬の発展のために協力体制をとることが2018年7月に発表された。23andMeの消費者は500万人にも及び、その遺伝子プロファイルや特徴的な利用者情報のデータベースは世界最大規模のゲノムおよびフェノームのリソースとなり、そのビッグデータから新たな治療開発が期待される。

● LC-SCRUM Japan

希少フラクシオン肺がんであるRET融合遺伝子陽性非小細胞肺がんをスクリーニングするため、国立がん研究センター東病院により2013年2月にLung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan)が発足した。2015年3月までに全国の医療機関194施設が参加して1,536例が登録され、RT-PCRおよびFISH法によりRET、ROS1、ALKの融合遺伝子解析を行うことで、希少フラクシオンの治療開発に対して全国規模のゲノムスクリーニングの有効性を初めて証明した。また、患者負担を軽減しながら、短時間での確に遺伝子変化の状態を把握し、治療薬の選択に活用できるような遺伝子解析法の開発に向けて、2017年12月より肺がん患者の血液を対象としてGuardant Health社血液を用いて73種類のがんに関連する遺伝子異常を一度に測定可能にできる新技術「Guardant360® アッセイ」を用いた遺伝子解析が開始されている。

● SCRUM Japan GI-SCREEN

消化器がん領域では、国立がん研究センター東病院消化管内科を中心に大腸がんにおける希少フラクションの治療開発のため、多施設共同でドライバー遺伝子のホットスポット変異をスクリーニングする GI-SCREEN 研究が進められた。2015年2月より SCRUM-Japan に組み込まれ、大腸がんだけでなく胃がんや食道がんといった消化器がん全体にその範囲を広げた。さらに、次世代シーケンサー技術を応用したマルチプレックス診断薬が導入されている。

また、SCRUM-Japan GI-SCREEN は新しいプロジェクトとして2018年2月よりリキッドバイオプシー研究を開始し、Guardant360® アッセイを使用している。これまでがん組織検体を用いた遺伝子解析を行ってきたが、本試験では消化器がん患者由来血液 (20ml 程度) を用いて遺伝子解析を行っている。

● CANCER-ID

CANCER-ID は、血液ベースのバイオマーカーの標準プロトコルの確立と臨床的検証を目指して、13カ国から36のパートナーを迎え、新しく形成された欧州のコンソーシアムである。学術的および臨床的研究、革新的な中小企業 (SME)、診断薬業界および製薬業界などの専門家を集め、リキッドバイオプシーの臨床的有用性確立をめざしている。また、本プロジェクトを主導する Prof. Klaus Pantel は、原発性根治的前立腺切除術または放射線療法で治療された高リスク前立腺がん (PCA) 患者の再発の予後マーカーとして患者の血液から単離された CTC の数を検証することを目的とした、“CTC-SCAN” にも取り組んでいる。

(5) 科学技術的課題

リキッドバイオプシーにおけるバイオマーカーである ctDNA、cfDNA、CTC、miRNA、エクソソームのいずれも、放出メカニズムや血中からのクリアランスメカニズム、半減期、がん種による違い、非腫瘍性メカニズムによるものとの区別など、基本的なバイオロジーの部分で未解明な部分がある。このような基本的性質の解明が、検出法の高感度化や効率化、検出のタイミングや回数等のプロトコル最適化へとつながってゆくことが期待される、着実な基礎研究が今後も必要と考えられる。

また、リキッドバイオプシーの臨床的有用性に関する知見は、現時点では十分ではないことが指摘されている。現時点での最大の問題は再現性の低さである。2018年には米国臨床腫瘍学会 (ASCO) と米国病理学会 (CAP) が、ctDNA 解析の信頼性について77の論文をレビューしメタアナリシス解析結果を発表したが、進行がんにおける臨床エビデンスは不十分、早期がん、治療モニタリング、残存がん検出の臨床エビデンスは殆ど無い、臨床試験以外のがんスクリーニング用途に有用な臨床エビデンスは無い、というのが結論であった¹⁹⁾。また、同じく2018年に JAMA Oncology からは、ctDNA を用いた上市済みの検査キット2件 (Guardant360、PlasmaSELECT) は一致率がとても低く、明確ながん (転移性前立腺がん) 患者を用いたテストでも患者40人中3人でしか一致しなかった、という厳しい報告がなされている³⁸⁾。臨床研究が進んでおりヒトを対象とした研究が多い分野であるからこそ、結果のばらつきが大きいととらえることもできるが、診断としての精度を高めるためには解析プラットフォーム間の変動幅を減らし、再現性を向上させることは必須である。リキッドバイオプシーの標的分子は体液中にごく微量のため、解析するには高い検出感度が必要であり、標的分子のがん特異性、安定性、試料の採取方法や前処理・保存方法なども技術的な課題として挙げられる。前臨床処理やサンプル測定のプロトコル、データの補正に用いるグローバルなクオリティコ

ントロール (QC) サンプルが必要であり、サンプルの安定性など品質に影響しうる要因を洗い出す作業も重要であろう。近年みられる具体的な取り組みとしては、米国において Cancer Moonshot 構想を受け、液体生検アッセイの開発と検証を加速しがん患者の結果を改善するためのがんコンソーシアム BloodPAC (Blood Profiling Atlas in Cancer) が 2016 年 10 月に発足して、ctDNA 標準化プロジェクトが開始³⁹⁾された。また、CTC 測定検体の保存については、現在は CellSave tube (Janssen Diagnostics LLC) で最大 96 時間の室温での安定性が保証され、分析のために遠隔地からサンプルを輸送することが可能だが、予後予測や治療効果予測の目的での開発に有用な後ろ向き解析が可能な CTC 保存方法の開発も望まれている。リキッドバイオプシーへの期待が高まり、競争が激化している現状であるからこそ、今後このような取り組みが益々重要になると考えられる。

(6) その他の課題

生体試料を収集・管理するバイオバンクは、その重要性から世界各国で設立されており、現在、国内では 3 大ゲノムバンクとして、バイオバンク・ジャパン (BBJ)、東北メディカル・メガバンク (ToMMo)、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN) で整備事業が進められている。収集試料は DNA、血液 (血清、血漿等)、その他体液 (髄液、尿等)、分泌液 (尿、唾液、母乳)、組織など多種類に及ぶ。アプリケーション開発を効率化するためには、前向き臨床研究ばかりではなく、臨床データが紐付いて後ろ向き解析の可能な血液検体のバイオバンク整備が必要である。

また、高感度測定が求められるリキッドバイオプシーにおいては、アルゴリズムにてバックグラウンドノイズをキャンセリングすることが必要となるが、人工知能 (AI) の活用が有効であり、AI 人材やバイオインフォマティシャン育成は急務の課題と考えられる。NGS データを解析できるバイオインフォマティシャンが不足している現状を解決するためにも、国を挙げて大学等での養成システムを構築し、人材確保を推進することが求められる。

リキッドバイオプシーが期待される分野は診断であり医療への貢献であることから体外診断薬として認めてもらうことが大切である。診断薬の規制としてアメリカは Quality System Regulation (QSR)、EU と日本は ISO13485 に基づいて実施されている (ただし ERU は今後大幅に変わる可能性あり; 国際比較表参照)。両者の要求事項の間には違いもあるが共通点も多い。しかし両品質システムの査察の厳しさは著しく異なり、QSR の査察は ISO に比べてかなり厳しい。日本とは承認審査基準が大きく異なるため、国内の診断薬メーカーがアメリカの新規診断薬である Premarket Approval (PMA) 承認を得た成功例はイメージング分野で富士フィルムが数件あるのみである。従って国内診断薬メーカーにとって、リキッドバイオプシーという新しい分野において FDA から PMA 承認を得るためには相当な努力が必要不可欠である。

また、日本の大きな課題として、リキッドバイオプシーにて主に生検を省くことによる 150 万円程度の医療費低減効果が見込まれるにもかかわらず、現在の標準法である組織遺伝子検査と同等以下の保険償還しか得られていないことが挙げられる。現在、米国では肺がんでの複数遺伝子を対象とした 2 種類の ctDNA 検査が、公的医療保険制度 Medicare による保険償還のためにドラフトレビューされており、その動向が注目されている。すでに米国 Exact Sciences 社が提供する、便中がん由来 DNA の遺伝子変異検出検査である Cologuard® は、2014 年に Medicare からの保険償還が開始されている。今後はリキッドバイオプシーが治療選択の標準

法になっていく状況も想定され、また、モニタリングのような CT/PET 画像診断に替わる検査としての実用化が期待される。リキッドバイオプシーの臨床価値と、わが国の健康保険システムに見合った保険償還の考え方が採用され、新技術の創出が推進されることを期待したい。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 疾患オミクスの基盤となるナショナルバイオバンクプロジェクトが進行中である。大学においても臨床研究推進のため、独自のバイオバンク事業を立ち上げる動きがある。 リキッドバイオプシーは診断領域で期待されているので、培養細胞や動物モデルではなくヒトで研究する必要があるが実績が不十分である。他国と比べて出遅れている。 肺癌 driver mutation 同定のための研究、および大腸がん獲得耐性変異検出のための研究が推進中。(SCRUM-Japan)
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> バイオバンクにて収集した臨床情報およびゲノム情報を活用して、創薬ターゲットを探索するためにアカデミアと企業の産学連携による共同研究を行う動きが出てきている。 国立がん研究センターが主導する、AMED 研究開発プロジェクト「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発」で一定の成果が得られている。 新薬については世界でトップ 5 に入る成功例があるが、新規診断薬については審査基準が欧米とは大きく異なっていて成功例があまりなく、国内だけでは市場が小さいことも課題。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> NIH、NPO 法人、健康保険組合が連携し、78000 人分の遺伝情報と医療情報が全世界の研究者に公開され、基礎データとして貢献している。 疾患オミクス、リキッドバイオプシー領域への期待は大きく、基礎研究も盛んである。また、研究の規模、質、予算ともに世界トップクラスと言える。世界をリードしている大学も多い。 オバマ政権による Precision Medicine イニシアチブが、基礎・応用ともにこの分野を後押ししている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> バイオベンチャー企業を中心に活発な投資が続き、世界市場の 6 割を占めている。新しい技術が絶え間なく登場してきている。 産官学連携モデルとして、Accelerating Medicines Partnership (AMP) が 2014 から開始。多因子疾患のゲノム研究により、有望な治療標的を同定して創薬へと繋げる目的。 Grail 社、Guardant Health 社、Freenome 社、RareCyte 社などリキッドバイオプシー分野の会社が数億ドル規模の巨額資金調達に成功している。 ASCO2018 にて Epicscience 社が Oncotype DX® AR-V7 Nucleus Detect™ test の臨床的有用性について報告。

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> • CANCER-ID プロジェクトは Private-Partnership であり 13 か国 36 団体が加わって 16.7 百万ユーロの予算がついている。The Marie Skłodowska-Curie actions (MSCA) もリキッドバイオブシーに予算を出している。The European Liquid Biopsy Academy (ELBA) という教育訓練のためのプログラムもある。 • UK BioBank はすでに 50 万人の医療情報、ゲノム DNA を収集し、2014 年末までに 15 万人分のゲノムデータを公開する予定である。ドイツ・フランスにおいてはゲノム医療計画は公表されていないが、ゲノム研究事業は行われている。
	応用研究 ・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Precision medicine の実現を将来の Health research において最も革新的な領域の 1 つと位置づけている。 • UK 政府 は 3 億ポンドを投じて、総計 10 万人におよぶがん患者あるいは希少疾患患者の全ゲノム配列情報を取得し、国民保険サービス (National Health Service) において将来的にゲノム情報を使用する予定である。 • 2017 年 4 月 5 日に欧州議会で承認され、欧州連合 (EU) に発表された新しい体外診断医療機器規制 (In Vitro Medical Device Regulation (EU) 2017/745) : IVDR が注目される。これまでの CE マークに比べて相当厳しい要件が追加されている。審査基準が FDA に近づくことで欧米間の距離が近づき市場が活発になる可能性もある。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 法律でゲノム試料の国外持ち出しを禁止し、疾患ゲノム解析研究を進めている。 • 学会や論文発表において量も質も急速に伸びている。ASCO2018 では、リキッドバイオブシー分野において中国からの発表が約 20% を占める。なかでも北京大学と香港中文大学が最も活発に発表している様子。
	応用研究 ・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 2015 年に中国の科学技術省は精密医療の開発に対して 2030 年までに合計 6 兆 6000 億円を投資する戦略を発表した。 • BGI (Beijing Genome Institute) に代表される研究支援のためのシーケンスサービスなどではすでに事業を開始しており、中国の安価な労働力、価格競争力を背景に全世界から受注をうけている。 • BGI ジェノミクスの成功に続くべく、数多くの企業が設立されてきている。またリキッドバイオブシー診断も政府から認められた製品が登場してきている。 • 2014 年だけで新たにリキッドバイオブシー技術を開発している 14 の振興中国バイオテクノロジー企業が誕生している。 • AmoyDiagnostics 社の EGFR ctDNA 検査が CFDA 承認された。
韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> • ビッグデータ収集と活用の一環としてサムスンなど IT 企業からの資金流入もあり、基礎研究も活発に行われている。 • バイオバンクプロジェクトを全国的に展開しており、約 60 万人分の試料を収集している。
	応用研究 ・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> • 2014 年から開始された 8 年間にわたる省庁横断的なプログラムの一分野として、Precision medicine のための診断法、治療法の開発が挙げられている。2014 年予算は 1000 万ドル。 • グローバルで通用するかは不確かではあるが、リキッドバイオブシーを手掛ける企業が出てきている。例えば、Panagene 社は 2017 年 11 月 08 日の記者会見で、リキッドバイオブシーキットである PANAMutyper™ R を世界市場に参入する計画を発表した。この製品は、韓国で最初に発売されたリキッドバイオブシー診断キットである。この製品は 4mL の血液を必要とし、99% の精度で 0.1% の突然変異遺伝子を検出することができる。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考・引用文献

- 1) Ashworth, TR. et al., "A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death." *Aust Med J.* 14: 146–7. (1869.)
- 2) Heitzer E. et al., "Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies." *Genome Medicine* 5: 73-83. (2013) DOI: 10.1186/gm477
- 3) Alix-Panabières, Catherine., and Pantel, Klaus., "Challenges in circulating tumour cell research." *Nat Rev Cancer* 14: 623-31. (2013) DOI: 10.1038/nrc3820
- 4) Tanaka, Fumihiko. et al., "Circulating Tumor Cell as a Diagnostic Marker in Primary Lung Cancer." *Clin Cancer Res.* 15, 22: 6980-6. (2009) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1095.
- 5) Naito, Tateaki. et al., "Prognostic Impact of Circulating Tumor Cells in Patients with Small Cell Lung Cancer." *J Thorac Oncol.* 7, 3: 512-9. (2012) DOI: 10.1097/JTO.0b013e31823f125d.
- 6) Joseph Sparano, et al., "Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer" *JAMA Oncol.* 4 (12) :1700-1706. (2018)
- 7) GT Budd, et al., "Circulating Tumor Cells versus Imaging–Predicting Overall Survival in Metastatic Breast Cancer." *Clinical Cancer Research.* 12 (21) :6403-6409. (2006)
- 8) Smerage, Jeffrey, B. et al., "Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500." *J Clin Oncol.* 32, 31: 3483-9. (2014) DOI 10.1200/JCO.2014.56.2561.
- 9) Mandel, Paul. and Metais, P. "Les acides nucleiques du plasma sanguine chez l' homme." *CR Acad Sci Paris* 142, 3-4: 241–3. (1948)
- 10) Leon SA, et al., "Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy." *Cancer Res.* 37: 646–50. (1977)
- 11) O'Leary, Ben. et al., "Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer." *Nat Commun.* 9, 1: 896. (2018) DOI: 10.1038/s41467-018-03215-x
- 12) Goldberg, Richard, M. et al., "Optimising the use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer." *ESMO Open.* 3, 4: e000353. (2018) DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000353.
- 13) Abbosh, Christopher. et al., "Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution." *Nature* 545, 7655: 446-451. (2017) DOI: 10.1038/nature22364.
- 14) Tie, Jeanne. et al., "Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer." *Sci Transl Med.* 8, 346: 346ra92. (2016) DOI:10.1126/scitranslmed.aaf6219.
- 15) Tie, Jeanne. et al., "Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer." *Ann Oncol.* 26, 8: 1715-22. (2015) DOI: 10.1093/annonc/mdv177.
- 16) Joshua D. Cohen et al. "Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test." *Science* 23; 926-930 (2018)
- 17) Valadi, Hadi. et al., "Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells." *Nat Cell Biol.* 9, 6: 654-9. (2007)
- 18) Tomonaga, Naoomi. et al., "Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier." *Nat Commun.* 6: 6716. (2015) DOI: 10.1038/ncomms7716.
- 19) Merker, J. D. et al. "Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review." *J. Clin. Oncol.* 36, 1631–1641

- (2018) .
- 20) Bettegowda, C. et al. "Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies." *Sci. Transl. Med.* 6, 224ra24 (2014) .
 - 21) Pentsova, E. I. et al. "Evaluating cancer of the central nervous system through next-generation sequencing of cerebrospinal fluid." *J. Clin. Oncol.* 34, 2404–2415 (2016) .
 - 22) Wang, Y. et al. "Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord." *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 112, 9704–9709 (2015) .
 - 23) Miler AM, et al., "Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid." *Nature* 565: 654-658 (2019)
 - 24) Sun, Kun. et al., "Plasma DNA tissue mapping by genome-wide methylation sequencing for noninvasive prenatal, cancer, and transplantation assessments." *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 40: E5503–12. (2015)
 - 25) Lui, Yanni, Yan. Ni. "Predominant hematopoietic origin of cell-free DNA in plasma and serum after sex-mismatched bone marrow transplantation." *Clin Chem.* 48, 3: 421-7. (2002.)
 - 26) Lo, Dennis, Y. M. et al., "Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum." *Lancet* 350: 485-487 (1997)
 - 27) Finning, Kirstin. et al., "Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study." *BMJ.* 336, 7648: 816-8. (2008) DOI: 10.1136/bmj.39518.463206.25.
 - 28) Lo, Dennis, Y. M. et al., "Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and livertransplant recipients." *Lancet* 351, 9112: 1329-30. (1998)
 - 29) Mazel, Martine. et al., "Frequent expression of PD-L1 on circulating breast cancer cells." *Mol Oncol.* 9, 9: 1773-82. (2015) DOI: 10.1016/j.molonc.2015.05.009.
 - 30) Guibert, Nicolas. et al., "PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab." *Lung Cancer* 120: 108-112. (2018) DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.04.001.
 - 31) Gandara, R. David. et al., "Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab." *Nat Med.* 24 (9) :1441-1448. (2018) DOI: 10.1038/s41591-018-0134-3.
 - 32) DW Bianchi and Chiu RWK. "Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy." *N Engl J Med* 379 (5) :464-473. (2018)
 - 33) Beck J, et al., "Donor-Derived Cell-Free DNA Is a Novel Universal Biomarker for Allograft Rejection in Solid Organ Transplantation." *Transplant Proc.* 47 (8) ;2400-2403. (2015)
 - 34) Damani S et al. "Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction." *Sci Transl Med.* 4 (126) :126ra33. (2012)
 - 35) Moeller A et al. "Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis." *J Respir Crit Care Med.* 179 (7) :588-94. (2009)
 - 36) Yuyama K., and Igarashi Y. "Exosomes as Carriers of Alzheimer's Amyloid-β." *Frontiers in Neuroscience.*11:229 (2017)
 - 37) MG. Best, et al., "RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics." *Cancer Cell.*28 (5) :666-676. (2015)
 - 38) Torga G, Pienta KJ. "Patient-Paired Sample Congruence Between 2 Commercial Liquid Biopsy Tests."

JAMA Oncol 4 (6) : 868-870 (2018)

- 39) Grossman, L. Robert. et al., “Collaborating to Compete: Blood Profiling Atlas in Cancer (BloodPAC) Consortium.” Clin Pharmacol Ther. 101, 5: 589-592. (2017) DOI: 10.1002/cpt.666.

2.5.8 ゲノム医療

(1) 研究開発領域の定義

「ゲノム医療」とは、個人のゲノム情報をはじめとした各種オミクス検査情報を元にして、患者の体質や病状に適した医療を提供することを指す。具体的には、質と信頼性の担保されたゲノム検査結果等をはじめとした種々の医療情報を用いて診断を行い、最も有効と期待される予防、治療および発症予測を行うことを言う¹⁾。

そのうち、特に“がん”に特化したものを「がんゲノム医療」と呼ぶ。非がん領域におけるゲノム医療が一般的に先天的な遺伝子異常（生殖細胞系列変異）を調べるのに対し、がんゲノム医療においては後天的に発生した遺伝子異常（体細胞系列変異）を調べるため、その方法論や解釈、また医療現場における患者対応において、大きな差異が存在する。

(2) キーワード

precision medicine、個別化医療、分子標的薬、ヒトゲノム、次世代シーケンサー、バイオインフォマティクス、遺伝統計学、バイオバンク、ビッグデータ、クラウドコンピューティング、シングルセル解析、人工知能

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

疾患罹患性や治療への反応性等は遺伝要因と環境要因とが程度の違いはあれ、複雑に絡まり合って生じてくるものであり、生活習慣病を含むさまざまな病態において遺伝要因を無視できない。ゲノム情報は一部の遺伝性希少疾患を除いて、これまで診療情報としてはほとんど捉えられていなかった。

近年、次世代シーケンサー技術の発達により、がん、希少疾患・難病の原因遺伝子の探索・検証やファーマコゲノミクス等の疾患ゲノム研究などが推進されてきた。このような基礎的研究のみならず、現在では、ゲノム解析は、未診断疾患の診断や遺伝子異常に即した治療法の選択等の臨床応用が進んでいる。新たな診断ツールとして考えられるもののひとつが、ゲノム情報に基づくバイオマーカー（ゲノムバイオマーカー）である。

そして、人工知能等を含めた情報解析技術を用いて、ゲノム情報を含めた医学生物学ビッグデータを効率的に活用することにより、ゲノム異常に基づいた様々な疾患の治療戦略の改善に手が届くところまで来ている²⁾。国際的に多くの症例データを漏らさず集め解析することで、症例の多い一般的ながんですでに知られているような化学療法への感受性データなどに関するサブタイプ分類に基づき、より効果的な治療が可能になることである。

「がんゲノム医療」においては、分子標的薬がまさにゲノム異常を標的として開発されてきたことから、そのゲノム情報が治療選択に直結するため、研究的位置づけから一気に臨床的位置づけへとシフトした。多数の臨床サンプルを解析することで、遺伝病の原因遺伝子の発見やがんのもつ体細胞変異のカatalogが作成され、それらを応用して、遺伝病の出生時遺伝子診断やがんの分子標的医薬の適用例の選別などが試みられている。しかし、大部分の疾患においては、ゲノム解析はあくまで、その原因特定や診断的意義は大きいものの、具体的な治療にはつながらないため、その臨床的な応用はなかなか進んでいない。今後は、遺伝病やがんだけでな

く、ほとんどすべての疾患について、臨床サンプルを使った広義のゲノム解析が医学分野の研究の主要な手段になるものと考えられる。

このような流れの中で、世界に先駆けた新たな診断法や治療法を開発していくためには、個々の患者のゲノム情報や、診断・治療法・予後などの臨床情報を、より多くの患者を対象とし、より信頼性のある情報として集約し、研究・診療に利活用できる制度的対応や環境整備が必要である。さらに、臨床医が容易にアクセス可能な知識データベースの整備やゲノム医療の出口となるべき未承認薬・適応外薬の優先的な開発などの臨床的な課題のみならず、がん免疫療法へのゲノム医学への応用や進展著しいシングルセル解析などの新規オミクス解析手法の導入、さらには、集約されたビッグデータ解析を可能とする最先端のバイオインフォマティクス技術の開発やクラウドコンピューティングを含めたインフラの整備など、ゲノム医療の実現およびその成果を最大化するためには多岐に渡る重要な課題が山積みである。これらを包括的かつ段階的に解決を図ることに本領域の意義がある。

癌では、対象患者は年間 100 万人に上る可能性があり(一年間の国内新規悪性腫瘍発症者数)、その検査市場や製薬の市場においては大きな医療経済的発展を生むものと期待されている。

[研究開発の動向]

2000 年代半ば以降に次世代シーケンサーが登場して、大量のゲノムデータを高速で解析するバイオインフォマティクス技術の進歩に基づく技術革新以降、短時間かつ低コストで DNA/RNA を解読することが可能となった。さらに、タンパク質や代謝物の計測技術も高度化し、網羅的なデータが大量に生み出されてきており、そのビッグデータを解析し、意味付けする技術も大きく進展している。そのような技術を背景として、様々な疾患のゲノム研究に応用されることにより、希少疾患・難病における原因遺伝子の発見や多因子疾患における疾患感受性の同定などに繋がってきただけでなく、様々な疾患において分子病態の解明や、治療効果予測のバイオマーカーの同定、ゲノム創薬など医療の発展に資することが明らかとなってきた。

中でも、疾患ゲノム研究において、最大の成果を挙げてきたのは International Cancer Genome Consortium (ICGC) や The Cancer Genome Atlas (TCGA) などの様々な大規模プロジェクトが進行した「がん」である。特に顕著な成果を挙げた TCGA は、米国 National Cancer Institute (NCI) と National Human Genome Research Institute (NHGRI) の共同で開始されたがんゲノムプロジェクトであるが、合計 33 種類のがん腫、11,000 例を超える患者検体の統合的遺伝子解析が実施され、各がん腫において包括的に遺伝子異常の全体像が解明されただけでなく、それらの分子分類が提唱された³⁾。さらに、2018 年には、その成果をまとめて、細胞起源、共通のがん化プロセス、がん腫ごとの異常パスウェイの違いなどのテーマごとに Pan-Cancer Atlas として発表されている⁴⁾。NCI はこの経験を元に、Cancer Target Discovery and Development Network (CTD2) や Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments (TARGET) などの様々ながんゲノムプロジェクトが進められている⁵⁾。

医療という観点においては、2015 年 1 月 30 日、一般教書演説のなかで当時アメリカ大統領だったオバマ氏が発表した「プレジジョン・メディシン・イニシアティブ (Precision Medicine Initiative)」は、瞬く間に一世を風靡し、次世代の医療のあるべき姿と考えられるようになった。プレジジョン・メディシン (精密医療) とは、これまで平均的な患者向けに

デザインされていた治療を、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々人の違いを考慮して、最適な疾病の予防や治療法を確立することを意味する。オバマ政権が 2016 年 1 月に発表し、バイデン前副大統領を全権責任者として推進した「がん克服の月面着陸計画」(Cancer Moonshot) では、多額の予算を主として次の二つの戦略へ集中投入することで、これまでの研究開発に欠けていた新しい切り口からがん治療のブレイクスルーを狙っている。一つは免疫チェックポイント療法の可能性を広範な固形がんの治療に臨床応用することであり、もう一つは、全米の主要ながん専門病院のデータベースをネットワーク化して情報を共有することで、有用性を大幅に強化することである。

このようなゲノム解析プロジェクトでは、多数の生体試料を用いた横断的、縦断的解析を通して、遺伝子-疾患の因果関係の解明が試みられている。この目的のために、がん領域における上記のプロジェクトを始めとして、世界中で複数の巨大バイオバンクが構築されている。例えば、米国では、複数の拠点で一般的な疾患から稀な疾患に至るまで多角的にゲノムコホート研究が推進されており、その最大のものである All of Us Research Program (Precision Medicine Initiative) では、全米に存在する既存のゲノムコホートを有機的に連携し、100 万人以上の研究コホートの構築を目標としている。一方で、英国においては、保健省により設立された Genomics England により、多くの機能を Sanger Institute に集中させて、希少疾患およびがん患者からの 10 万の全ゲノム解析を行う 100,000 Genomes プロジェクトが進められている。これら以外にも多数の大規模ゲノムプロジェクトが各国で進行しているが、これらのプロジェクト間のやり取りを可能とするために 500 以上の組織が協力して Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) が設立され、特に中心となる 15 の Driver Project が選定されて、さらに大きなフレームワークが形成されている。

このようなプロジェクトにおいては、疾患単位でゲノム解析を行うだけでなく、各種オミクス情報の臨床的な解釈に資するエビデンスの蓄積と利用を可能にすることを目指して、インフラの整備、ゲノム情報等のデータシェアリングの取組みおよび研究基盤の構築が推進されている。例えば、TCGA のデータは Genomics Data Commons (GDC) を通して公開されており、一か所でのデータ保存、共通パイプラインによるデータの統合、NIH ポリシーの遵守を通して、データシェアリングの促進が試みられている⁶⁾。また、前述の GA4GH では、2022 年までに上記の臨床グレードのゲノムデータの責任あるシェアリングを可能にするための基準およびフレームワークの策定に取り組んでいる。

我が国では、2015 年に健康・医療戦略推進会議の下に、「ゲノム医療推進協議会」が設置され、ゲノム医療の実現に向けた取組の推進に向けた検討が行われ、AMED の「疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」の下、「東北メディカル・メガバンク計画」、「オーダーメイド医療の実現プログラム」、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」などにおいて、健康人および患者バイオバンクの構築が進んでいる¹⁾。これらのプロジェクトにおいても、「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」に基づいて、原則としてデータシェアリングが義務付けられている。さらに、がん領域では「ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト」の下、「次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)」、「革新的がん医療実用化研究事業」でもがんゲノム解析が広く行われ、特に日本に多いがん腫において成果を挙げている⁷⁻¹⁰⁾。

ゲノム研究の医療への応用について、がん領域では、海外において実際に実践されつつある。米国では、固形がんに関連する網羅的遺伝子プロファイリングを行い、多様な分子標

的抗腫瘍薬の効果予測する検査として、Oncomine Dx Target Test、MSK-IMPACT および FoundationOne CDx という 3 種類の遺伝子解析パネルが FDA 承認され、メディケア・メディケイドサービスセンターによる保険適用も検討されている。

具体的には、Foundation Medicine 社が開発した FoundationOne という 314 遺伝子を解析する遺伝子パネル検査を 5 年前から受託型臨床検査として導入しており、これまでに 10 万人以上の解析結果を有する¹¹⁾。また、Memorial Sloan Kettering Cancer Center は、独自に開発した MSK-IMPACT という 468 遺伝子を解析するシステムを 4 年前に導入し、院内検査として既に 1 万人以上の患者の検査を実施している^{12,13)}。米国 FDA は、Stage 3 以上のがん患者が、初回化学療法を行う前に遺伝子パネル検査を受けることを推奨している。

さらに、2015 年 8 月に開始された NCI-MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) 試験に代表されるような、様々ながん腫の患者を登録して、遺伝子解析パネル検査を用いて遺伝子異常ごとに選別し、それぞれに有効と考えられる分子標的薬を投与するバスケット試験なども進められている¹⁴⁾。対象は固形腫瘍とリンパ腫で、標準的治療では効果がなかった患者を合計で約 3,000 名エントリーする。がん組織の DNA を対象に 143 種類のがん関連遺伝子をシーケンスして、治療薬のターゲットとなる 'actionable mutation' を探索し、同定された mutation に対応する抗癌剤を投与して効果をみるものである。これまでの治験と大きく異なるのは、投与される抗癌剤が現状の適用癌種によらず、ゲノム情報を基にしている点であり画期的である。参加希望者が多すぎてエントリーを一時中断したほど、国民からの関心は高い。中長期的には 100 万人を超える米国人ボランティアからなるコホートの創設を目指している。

また、英国 (Genomics England)、仏国 (Genomic Medicine France) など欧州だけでなく、中国 (China Precision Medicine Initiative) や豪州 (Australian Genomics) でも国家規模でゲノム医療の推進が試みられている。

我が国においては、5 年前から国立がん研究センターを中心として、TOP-GEAR プロジェクト (初の国産パネルとなる NCC オンコパネルを開発)¹⁵⁾ や SCRUM-Japan プロジェクトなど臨床研究として遺伝子パネル検査が始まり、3 年前から、一部の大学病院では自由診療として取り入れられている¹⁶⁾。さらに、がんゲノム医療推進コンソーシアムの下、2018 年のがんゲノム医療中核拠点病院が指定、先進医療が開始され、2019 年を目途とした保険診療が目指されている¹⁷⁾。

上記のような多数の大規模プロジェクトの進展を反映して、本分野では多くの新規技術が導入されている。具体的には、Novaseq などの新規の次世代シーケンス機器や 10x Genomics 社や Fluidigm 社のシングル解析機器などの実験機器の導入から、人工知能を応用したバイオインフォマティクス技術やクラウドコンピューティングを用いたビッグデータ解析方法の開発に至るまで幅広い技術の開拓が図られている。さらに、近年脚光を浴びているがん免疫療法においても、がんゲノム解析は主要な役割を果たしており、NCI Cancer MoonShot でも重点項目となっている。

がんゲノム解析においては、使用する組織検体にはがん細胞以外に様々な正常細胞が混入するために、Pure ながん細胞サンプルというのは存在せず、場合によってはがん細胞含有率が 20-30% という組織での解析も余儀なくされる。さらに、がん細胞における遺伝子異常の Heterogeneity は以前から指摘されており、こうした複雑なゲノム状況を正確に判定するには遺伝子パネル検査におけるシーケンスの読み込み深度 (Depth) を 1000 以上に設定する

(通常の血液細胞での全エクソン解析では Depth30-60) ことがほとんどである。そうすると、\$1000 ゲノム、と言われる状況においても、実際にはその 30 倍のコストがかかるため、患者が支払う費用や解析にかかる時間、またその有用性の観点から、全エクソン解析や全ゲノム解析をがんゲノムの臨床検査として実施するのは非現実的、あるいはオーバースペックと考えられてきた。そのため、世界的に見ても、研究としてがん組織を用いた全エクソン、全ゲノム解析は多数行われているものの、臨床検査として実施されているものは存在しない。しかし、NovaSeq の登場により、全エクソン解析レベルであれば、1 回に 25 検体をまとめることで、1 症例のシーケンスコストは Depth 300 としても 20 万円を切る金額となっており、いよいよ全エクソン、全ゲノム解析のがんゲノム医療への臨床応用が見えてきた。また、前述のように、免疫チェックポイント阻害剤の有効性にかかわる指標として、ゲノム不安定性の正確な判断が求められ、また後述する Pharmacogenomics の必要性が謳われつつあるため、少なくとも全エクソン解析の臨床的ニーズが明確となりつつあると考えられる。そのため、この 1 年以内には、がんゲノム医療に対する受託臨床検査として実施する全エクソン解析が実装されるものと考えられる。ただし、全ゲノム解析については、やはりデータ量が多いためにコスト以上にバイオインフォマティクス解析にかかる時間とデータストレージにかかる費用の問題がネックとなり、2-3 年は臨床的な利用については行われぬものと推測される。しかし、プロセッサの処理速度の向上や AI によるスクリーニング等、システム型のイノベーションが起こると、臨床応用の現実味が出てくる可能性がある。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

● NovaSeq システム

米国 Illumina 社は 2000 年代後半より継続して新規の次世代シーケンサーの開発を行ってきたが、2017 年初頭に最新の 100 ドルゲノムの実現を予見させる新構造を備えた Novaseq シリーズの次世代シーケンサーを公開した。本機器により、予算的制約の低減が実現し、これまでにないスケールの疾患ゲノム研究を可能にすることを通して、ゲノム医療の進歩を加速すると考えられる。

● クラウドコンピューティング

これまでのゲノム解析では、個々の研究者がデータを作成あるいはダウンロードし、各自のコンピュータで解析してきた。しかし、次世代シーケンスにより大量の生物医学データが生み出されている現状では、持続不可能なモデルである。そのため、データレポジトリを形成し、安全なデータアクセスを提供する Application Programming Interface (API) を通じた解析を可能とするクラウドコンピューティングを用いた方法の開発が進められている。Google Cloud、Amazon Web Services、Microsoft Azure などの大手クラウドサービス会社はゲノム解析用のプラットフォームを提供している。NCI Cancer Genomics Cloud Pilots では、Broad Institute、Seven Bridges Genomics などでのクラウド技術開発を支援しており、Genomic Data Common においてもクラウドを用いた解析インフラが準備されている⁶⁾。

● シングルセル解析

組織を細胞レベルで理解することは依然として困難なものであるが、従来のマルチウェルプレートに細胞分離を行う方法に加えて、10x Genomics 社や Fluidigm 社により新規のシング

ルセル解析技術が開発されてきた結果、将来の展望が見えて来ている。特に、細胞系譜や残存病変の検出が重要課題であるがん研究が、その推進力となっている。国際的には、2016年に発足した国際共同プロジェクトである Human Cell Atlas (HCA) により、ヒトの体を構成する約 37 兆個の細胞全ての分類とマッピングが目指されている¹⁸⁾。この成果はヒトの健康および疾患の診断・治療の両者のための基盤となり得ると目されている。

● Pharmacogenomics・ゲノム創薬

臨床応用については、ヒトゲノム配列の個人差（遺伝子多型）とヒト形質（疾患・臨床検査値・ファーマコゲノミクス）との関わりについて、世界中の研究者が注目し、国内外で活発な研究が進められている。SNP マイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) など、ゲノム配列解読技術の急激な進展と商用化によって大規模疾患ゲノム解析の実施が可能となったことが挙げられる。そして、多数の疾患感受性遺伝子の同定へとつながっている。

一方で、GWAS で同定された疾患感受性 SNP を組み合わせても、疾患発症における遺伝的リスクの一部分しか説明できない事実も判明し、「missing heritability」として知られてきた。全ゲノム領域に分布する多数のコモンバリエーションが小さいリスクを有するというポリジェニック (polygenic) 仮説や、リスク遺伝子変異の非相加的や遺伝子間相互作用が missing heritability を説明するという仮説が提唱されている。Missing heritability を説明するためにはより多くのサンプルを用いた大規模 GWAS を、次世代シーケンサーによるレアバリエーション解析と効率的に組み合わせを進めることが必要というコンセンサスが得られつつあり、疾患ゲノム解析のより一層の大規模化、多国籍化、集約化が加速している。

Genotype imputation の適用範囲が、SNP などの一般的な遺伝子多型に加えて、ゲノム配列構造が複雑で従来は適用範囲外だった遺伝子多型に対しても広がっている。ファーマコゲノミクスや免疫疾患の個別化医療に重要な HLA 遺伝子についても HLA imputation 法として実装され、多数のバイオマーカー HLA 遺伝子型が報告されている。

● 新たな医学統計的手法の開発

がんの成因は単一の遺伝子異常ではなく、複数の遺伝子異常の組み合わせによるものであるため、標的選択制の高い分子標的治療薬の単剤投与では十分な治療効果が得られない、と考えられている。さらには、仮に同じドライバー遺伝子を有する患者群においても、併存する遺伝子異常は個々に全員異なっていることも考えられ、適切なコンビネーションによる薬剤併用が必要になる。したがって、従来の臨床試験による患者層別化によって患者間での有効性を比較する方法では当然判定ができないため、今後は新たな医学統計的手法の開発が必要と考えられている。その一つとして、PFS (Progression free survival) ratio という方法が提案された (Rodon J et al, ASCO2018)。これは、個々の患者における過去の治療と、実施された Genotype-Matched treatment の効果を比較するものであり、遺伝子レベルでの背景が異なる患者を比較しないため、より正確に新規治療の有効性を評価できる点が優れている。今後は、こうした新たな指標を用いた臨床試験の展開が必要である。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

● がんゲノム医療推進コンソーシアム

2017年に厚生労働省により「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」が開催され、我が国におけるゲノム医療について、世界最先端の医療の提供のみならず、革新的治療法の開発

や日本人集団での知見の集積、得られた基盤の共有化などを旨とする取り組みをとりまとめ、がんゲノム医療を提供する医療機関やがんゲノム医療情報の集約・保管・利活用推進機関等の機能や役割についての方向性が示された¹⁷⁾。それを段階的に具現化するために、2018年に全国に11か所の「がんゲノム医療中核拠点病院」が指定、先進医療が開始され、2019年度を目途とした保険診療としてのがんゲノム医療の提供が目指されている。さらに、この方針に基づき、これらの拠点病院と、その下に最終的に400の連携病院を配置して緊密なネットワークを作り、我が国のがんゲノム医療の情報を集約・保管するとともに、その情報を保険診療の質の向上と新たな医療の創出に利活用するために、国立がん研究センターに「がんゲノム情報管理センター(C-CAT)」が設置され、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースである「がんゲノム情報レポジトリ」および知識データベース(CKDB: Cancer Knowledge DataBase)の構築が進んでいる。既存のコンパニオン診断だけでなく、広く治療に係る医学的判断に資する「遺伝子パネル検査」の開発が推奨されている。

● International Cancer Genome Consortium (ICGC)

米欧亜の主要国が参加して2007年に発足したゲノム学および情報学の専門家からなる世界最大のがんゲノム研究共同体である¹⁹⁾。最初の25Kプロジェクトでは、様々ながん腫からなる25,000検体の未治療がん検体の解析を行った。2013年から始まったPCAWGプロジェクトでは、~3,000検体の高品質の全ゲノム解析を行い、がん腫ごとの類似・相違点を解明した。さらに、がんゲノム学の臨床的重要性を鑑みて、2015年にICGCmed白書を発表し、現在は、臨床における新規治療の発見を加速させるためのマルチオミクスデータ基盤の構築を目指したARGOプロジェクトが進んでいる。

● The Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC)

個別化医療の実現のために、これまでにCIVICやPMKB、OncoKBなどのプロジェクトにおいて、病因や治療選択のエビデンスがあるがんゲノム変異の知識データベースが作成されてきた^{20,21)}。異なる基準で行われてきたこれらのプロジェクトを標準化・統一化する試みが進んでいる。

● 米国ゲノム研究所 (NHGRI)

特に、治療応答性に関わるゲノム情報(バイオマーカー)開発が臨床治験と並行して行われる必要があり、ヒト試料のゲノム解析情報がますます求められている。米国ゲノム研究所(NHGRI)についても、ゲノムの構造やゲノム生物学の理解を深めるような研究から、よりよい医療を目指して得られた知見を活用していくトランスレーショナルリサーチに重点を移すような組織改変が検討されている。このような動きに合わせ、がん分野における分子標的医薬の使用にゲノム情報を活用する動き、出生以前診断や新生児の出生後の遺伝病のスクリーニングなどに次世代シーケンサーを応用しようという動きが始まっている。

(5) 科学技術的課題

● 固形がん以外のがん腫に対するゲノム医療(小児がん、原発不明がん、血液がん)

ゲノム医療の進展が最も顕著であるのはがん領域であるが、現在のがんゲノム医療の対象は固形がんにとどまっている。それ以外の領域(小児がん、原発不明がん、血液がん等)においても疾患ゲノム研究では同等の成果が得られており、海外ではゲノム医療への展開も図られている。そのため、今後、ゲノム医療の進展が最も期待される領域であると考えられる。2016

年に成立した改正がん対策基本法においても、希少がんや小児がんに関する研究と対策の推進が盛り込まれていることを考慮しても、今後の制度的対応や環境整備においても積極的な配慮が必要な領域であると考えられる。

● Cancer immunogenomics

がんは、自己の細胞に様々な種類の遺伝子異常が生じることによって発生したものであるが、宿主の免疫機構により認識されて、排除されていると考えられている（がんの免疫監視機構説²²⁾）。この仕組みは、遺伝子変異によりアミノ酸配列が変化した結果として生じるネオアンチゲンが「非自己」としてT細胞から認識されるためである²³⁾。このネオアンチゲンに関する研究も、新規のシーケンス技術や高度なバイオインフォマティクス解析、HLA結合予測法などの開発により大きく発展してきた。これらの結果得られる情報は、腫瘍のネオアンチゲンのみならず、浸潤免疫細胞やB/T細胞レパトアの解析に有用であるのみならず、ネオアンチゲンを標的とした新規免疫療法のデザインなどに繋がると考えられる²⁴⁾。

● Phase 0 Drug screening system

その薬剤が本当に有効かどうか、理想的には投薬前に何かしらの方法で有効性を判定するDrug screening systemの開発が求められる。その一つの方法として期待されているのが、オルガノイドを用いたPhase 0 systemである。がん患者の摘出検体から得られた癌細胞を速やかに処理して3次元培養することで、がん細胞の固有の性格を維持したまま、しばらくの間、培養・増殖させるオルガノイド培養法が徐々に確立しつつある。もし、数種類の薬剤の効果を判定するのに十分な細胞量を確保できれば、事前に取得した遺伝子プロファイルから有効性が期待できる候補薬剤を選定し、約2週間でオルガノイド培養、その後の2週間で薬効判定を行えば、術後のAdjuvant therapyの段階から、有効性が証明された薬剤を投与することが可能となる。Phase 0としてEx vivoシステムによって証明された薬剤使用の可否を問うことになるため、薬剤承認・投薬プロセスのパラダイムシフトとなりうる。ただし、技術的課題やコスト、施設整備など、現実的に解決しなければならない課題は山積しており、10年以上の開発期間が必要となる。

● Liquid biopsyによる早期診断システムの実用化

がんゲノム医療におけるLiquid biopsy（血液・尿などの体液由来の核酸を用いて検査を行うこと）の開発・実装が求められている。これは、がん細胞が細胞死と増殖のサイクルが通常細胞より多いことから、正常時に比して10～100倍程度の遊離核酸（cfDNA; cell free DNA）が血液中に放出されていること、及び、細胞間のシグナル伝達手段としてExosome内に含まれるmiRNAによる遺伝子発現制御機構が解明されてきたことにより、cfDNA, miRNAを的確にとらえることで、がん細胞の遺伝子プロファイルを取得し、これに基づくGenotype-Matched Treatmentを行う、という考えに基づく。米国のGuardant Health社は、cfDNAを独自に開発したアルゴリズムに寄って取捨選択することで、がん細胞由来のcfDNA断片を検出し、実際の治療薬選定が可能となったとして、Guardant 360という受託型検査を開始した。国内においても、東京医科歯科大学や京都大学において導入が終わっている。しかし、実際には、cfDNAの量は少なく、また、必ずしもすべてのがん細胞由来異常DNAが放出されているわけではないため、検出感度の問題や、通常の固定組織からのSolid biopsyとのConcordanceが取れないケースが報告されるなど、検査の感度・特異度において、まだまだ解決・確認すべき事象が多い。特に、検出感度は、一般的ながん遺伝子検査のDepthが1000前後なのに対し、

Liquid biopsy では 10000 以上が必要とされるため、シーケンスコストが通常の 10 倍かかる。今後は、より高感度なシーケンスを行うために、効率的な cfDNA の濃縮、解析アルゴリズムの開発、大型シーケンサーの効率的な導入といった技術面での発展が求められる。

●マルチオミックス解析

今後は発現情報解析、メタボローム解析等の多階層に亘る複合的解析による、より精度の高いバイオマーカー群の同定から予測アルゴリズムの開発へとフェーズが移行すると考えられる。それには同一人から多階層データを取得する必要があるが、例えばゲノム DNA、血清、病理試料の 3 種類を同一患者から取得し、その後の臨床情報と合わせて統合的な解析を行うことも可能となる。これらを臨床検査として実施するためには、検体採取・処理・保管を適切に行うことが肝要である。そのためには、そうしたオミックス解析を実施するような先進医療実施医療機関においては、前述の診療施設併設型バイオバンク（クリニカルバイオバンク）の整備が必要となる。

●人工知能

畳み込みニューラルネットワークなどの深層学習手法の出現により、ゲノム医療においても、人工知能がゲノム検査の結果に基づいて患者の症状や特性に合わせた治療法に関わる論文を探索し、診断や治療法選択に関わる医師の判断を支援できる可能性が示唆されている。また、疾患ゲノム研究においても深層学習を応用したバイオインフォマティクス手法の開発・利用が進んでおり^{25,26)}、大きな可能性を秘めた技術であると考えられる。

(6) その他の課題

●遺伝子パネル検査、パイプライン構築と日本人がんゲノムデータベースの構築

現在、日本で実装されている遺伝子パネル検査は、コンパニオン診断として診断確定、薬剤選定を同時に行う目的であるため、精度管理上、高コスト（50-100 万円）であり、また報告までに必要な日数も長い（3-5 週間）。しかも、こうした遺伝子パネル検査を実施しても、日本の医療制度において最終的に遺伝子プロファイルに適合した治療（Genotype-Matched Treatment）を受けられる患者の割合は、10% 程度²⁷⁾ であり、高額な検査料に見合う実績は得られないことも判明している。また、世界で実施されているプレジジョンメディシンは、発症初期の段階から遺伝子プロファイルに基づく治療戦略を立てて個別に Genotype-matched treatment を行うことである。その目的からすれば、より簡便で迅速、低コストの遺伝子パネル検査をクリニカルシーケンスとして全てのがんの症例に対して治療初期に実施することが求められる。その一つの方法は、病理検査において免疫染色を実施するのと同様に数十～数百の遺伝子を調べて、病理診断時に遺伝子プロファイルを病理報告書内に記載し、組織学的検査の結果と合わせて臨床医が総合的な判断に基づいて治療法を選定することである。現在、慶應義塾大学病院では 2018 年 6 月より臨床研究「統合的病理・遺伝子診断システムの開発」として低コストで 160 遺伝子を調べるクリニカルシーケンスを開始し、システムの有用性を検証中である。こうした検査が日常的に多数の医療機関で実施出来るようになれば、日本における「がんゲノム医療」は飛躍的に発展するものと期待される。

2018 年 4 月には、国立がん研究センターが中心となって開発してきた、NCC オンコパネルが先進医療 B として開始され、2018 年度中に 350 症例の解析が行われる。この NCC オンコパネルは、既に TOP-GEAR プロジェクトとして 150 症例の解析実績を持っており、国内

で最初の保険収載を目指し、厚労省のさきがけ承認制度の認定を受けている。114 遺伝子の SNV, CNV と、17 遺伝子の融合遺伝子の検出が可能であるが、現行のクライテリアでは希少癌、原発不明癌が主たるターゲットであり、対象患者はすべての癌患者の約 1-2% 程度に限定されると考えられている。これ以外にも、いくつかの遺伝子パネル検査が国内導入され、それぞれ、特徴が異なっている (表 1)。また、自費診療の検査では患者の費用負担が大きいことから受診者数はせいぜい年間 1000 人程度と考えられ、保険収載予定の NCC オンコパネルでも対象患者はいわゆる Major cancer 以外で最大 1 万人程度 (年間) と言われており、例えば FoundationOne が 4 年間で 8 万症例のデータを公開した状況を考えると、データベースの規模としても欧米には及ばない。

さらに、解析プラットフォームのことなる遺伝子解析結果を集約してデータベースを構築し、また必要な臨床情報として異なるベンダーの電子カルテのシステムのデータを共有するには、新たな技術開発と必要に応じて再解析とデータ登録が必要となり、その開発と実施に掛かる費用負担の問題も大きく、日本人がんゲノムデータベースの構築は容易ではないと考えられる。

●データシェアリングとバイオバンク

得られた大規模ゲノムデータを効果的に活用するためには、多くのゲノム研究者、特に遺伝統計学やバイオインフォマティクス分野の研究者が、これらのデータにアクセスできる環境の確保が重要である。ゲノムデータの効率的なシェア・再分配システムの構築が必要であるが、我が国においては十分でないと考えられる。

そうした状況を改変できる一つの可能性が、バイオバンクとの連動である。すなわち、バイオバンクに集められた臨床検体を網羅的に解析してゲノムデータとしてバンキングすることである。前述の欧米におけるデータベース事業は、そのほとんどがバイオバンク事業との連動である。特に北欧諸国においては国策として国民のバイオバンク登録と医療レコードの一括管理が進んでおり、デンマークでは約 500 万人の国民のほぼ全てが生下時にナショナルバイオバンクに速やかに登録され、その家系のゲノム情報から判明した疾患リスクについて開示が行われ、幼少の未発症時から予防対策が行われている (28)。我が国においては、バイオバンク・ジャパン事業として、次世代シーケンサーでの解析に適した臨床サンプルと臨床情報の収集が行われてきた。また新たに開始された東北メディカルメガバンク事業は、わが国初の健常者ゲノムコホートだが規模は一万人程度と、欧米に比して小さい。また、6 つの国立研究所が行っている NCBN 事業においては、それぞれの研究所の分野に合わせた疾患関連検体が採取・保管されており、大変貴重な研究資源となっている。しかし、これらの 3 つの国策レベルで実施されてきたバイオバンク検体は、そのほとんどが利用されておらず、収益性もないため、持続可能性が大きな問題となっており、今後の新たな検体の取得・管理は厳しい状況に追い込まれている。

こうした取り組みとは異なるバイオバンクの取り組みとして、クリニカルバイオバンクという新たなコンセプトのバンキングがある。一般社団法人クリニカルバイオバンク学会が主導している、診療施設併設型バイオバンクにおけるオンデマンド型バンキング、と呼ばれるものである。通常のコホート型バイオバンクが、利用目的を限定せずに網羅的に対象疾患の検体を収集するのに対し、オンデマンド型バンキングでは、検体の分譲希望者からのリクエストに応じて検体採取を行うものであり、その採取にかかる費用を最初から分譲先に請求することで、無駄なバンキング行わないこと、サンプリング後速やかに迅速なゲノム解析を行うことで、分譲

先にゲノムデータを提供することで付加価値が高くなること同時に、その解析データを提供患者に還元して臨床応用も可能となるというシステムである。現在、AMED のバイオバンク支援事業において、こうした診療施設併設型バイオバンクのネットワーク化が始まっており、こうしたシステムが横展開できれば、日本におけるゲノムデータバンクの実用化が進むことが期待される。

●検査の品質・精度管理

現在、国内におけるゲノム検査の品質・精度管理に関する法的な規制はない。2018年12月、医療法及び臨検法を一部改正し、衛生検査所における外注検査のみならず、医療機関内で実施される検査における精度管理基準が設定される。特に、これまで微生物学的検査等6項目に分類されている検体検査に、新たな検査項目として遺伝子関連検査が設定された。遺伝子関連検査においては、体細胞検査と生殖細胞検査では、対象疾患や使用する検体の種類、方法論も大きくことなるため、これらをすべてまとめることに対しても、いろいろと問題を孕んでいることも事実であり、これまでの概念の踏襲ではまとめきれない可能性も指摘されている。しかし、遺伝子関連検査を実施する医療機関や衛生検査所において、管理責任者を配置すること、外部承認と同等レベルの施設管理基準と、内部精度管理の実施を求めるなど、踏み込んだ改定を行ったことは評価できる。また、こうした施設基準をクリアすることで、いわゆる自家調整検査法 LDT (Laboratory Developmental Test) の実施が可能になると解釈できるが、その点については明確な言及はなく、遺伝子関連検査の施設基準の設定も含め、今後、改めて制度の設定が必要になると考えられる。

●ドラッグラグと薬剤承認

ゲノム医療により患者が受ける最大の恩恵は、遺伝子検査により治療標的が同定されて、それに即した分子標的薬等の新規治療が受けられることである。しかし、現状では、欧米に比較して新規薬剤の承認が遅いだけでなく、国内で進行している新規薬剤の早期臨床試験の数も十分ではない。ゲノム医療の効果を最大化するためには、ドラッグラグの解消および早期臨床試験の促進は必須の課題である。

現在の保険診療で認められている薬剤は、いわゆる Evidence based medicine の考えに基づき、薬剤承認の最後のステップである Phase 3 において「ランダム化比較試験」と呼ばれる方法で実施された治験の結果をもとに承認される。しかし、ゲノム医療においては、個々の患者の遺伝子プロファイルに基づいて細分化された治療法 (アーム) に振り分けをする必要があり、当然一つのアームの人数はかなり少なくなるため、統計的有意差を得るためには、相当な数の母集団を用意する必要がある。従って、遺伝子プロファイルごとに細分化されたバスケット型の治験を Phase 3 として実施するには、莫大な費用がかかり、既存薬剤の Drug repositioning として適応拡大 (例えば、肺癌に適応が通っている分子標的治療薬を、同じ対象遺伝子変異を持つ乳癌に対する適応を取得する) を目指すような治験は費用対効果の面から現実的に製薬企業は実施できない。

米国では、そうした状況を打破して、少しでも迅速に有効な薬剤の承認が出来るよう、Phase 2 レベルでバスケット型試験を実施し、一つのアームで高い奏効率が認められたら、その段階で承認することが検討されている。また、2017年に米国 FDA が、3つの癌腫を対象に Phase II として実施された治験の奏効率を元に、免疫チェックポイント阻害剤「キートルーダ」を、Microsatellite Instability の高いすべての癌腫において承認したことは衝撃的であった。

これは、遺伝子プロファイルが共通であれば、発症臓器に関係なく有効性が期待できる、といふかなり積極的な解釈に基づくものであり、今後の我が国における薬事承認プロセスに対しても一石を投じるものになるであろう。

● バイオメディカルインフォマティクス人材

疾患ゲノム研究およびその応用であるゲノム医療においてバイオインフォマティクスが重要な役割を果たすことは明らかであり、**data-driven**の研究へのシフトが必要であることは十分に認識されている。しかし、データが大量かつ多様であるため、それらのデータの整備や解析は十分に行われておらず、活用されていない。この問題の最大の原因は、研究データの整備や解析に携わる、情報科学と医学生物学の両者に精通したバイオインフォマティクス分野の人材不足にある。科学技術イノベーション総合戦略や健康・医療戦略においてもバイオインフォマティクス人材の育成は重点的課題として挙げられているが、未だ不十分である。本邦におけるゲノム医療の広がりを見ても、バイオインフォマティクス人材不足は喫緊の課題であり、更なる対策が期待される。また、学会認定の資格制度の設定と同時に、ゲノム医療人材のキャリアパスの整備も重要であり、例えば遺伝子診断報告書の作成に於いて欠かせないバイオインフォマティクス専門家が国内において圧倒的に不足していることから医療者の資格を持たないバイオインフォマティクス専門家が医療機関で働く際の職位の設定にも配慮が必要である。

● Ethical, Legal, and Social Implications: ELSI

ゲノム情報は機微性の高い情報であるため、個人情報保護の観点から、その取扱いには慎重さが求められる。また、遺伝情報という性質上、心理的な影響も大きい。そのため、一般診療の枠を超えた倫理的、法的、社会的側面を考慮する必要がある。また、遺伝カウンセリングの整備や人材育成も重要である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・欧米のように大規模ゲノムプロジェクトからの十分な成果が得られておらず、GA4GHなど国際コンソーシアムへの積極的な関与も少ない。 ・がんゲノム解析研究においては、特に日本に多い腫瘍（胃がん、肝臓がん、成人T細胞白血病リンパ腫など）において、顕著な成果が認められている。 ・バイオインフォマティクス人材が乏しく、データシェアリングも十分でない。 ・次世代シーケンスや関連分野における基幹技術の開発は、米国に遅れている。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・TOP-GEARプロジェクトで開発された「NCC オンコパネル」が先進医療に承認されるなど、欧米より遅れているが、国産の遺伝子解析パネルの開発が進んでいる。 ・欧米中より数年遅れているが、がんゲノム医療推進コンソーシアムが形成され、ゲノム医療提供体制の整備が進んでいる。 ・ドラッグラグが顕著であり、ゲノム検査を行っても、使用できる分子標的薬が米国よりもはるかに少ない。

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> NIHを中心にTCGA、All of Us Research Programなど多数の大規模プロジェクトが進行し、世界をリードする成果が報告されている。 シングルセル解析などの実験技術や、クラウドコンピューティング・人工知能などを含めた情報解析技術などほとんどの新規技術について、最先端の開発が行われている。
	応用研究 ・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 米国で開発された次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析パネル検査が3種類FDA承認され、保険適用も受ける予定である。 NCI-MATCH試験などのバスケット試験が行われるなど、新規薬剤の積極的な早期導入が図られている。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> Genomics Englandの100,000 Genomesプロジェクトなど有望な大規模ゲノムプロジェクトが進行しており、ICGCなどの国際コンソーシアムでも主要な役割を果たしている。 Sanger研究所やEMBL-EBIを中心に、最先端のバイオインフォマティクス技術を有している。
	応用研究 ・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 米国と比較して十分ではないが、英国や仏国では、国家主導でゲノム医療が推進されている。 北欧諸国と英国でバイオバンクへの患者（住民登録）が進み、データベース化とそれに基づく健康管理体制が構築されている。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 疾患ゲノム研究では、ゲノムデータの質や解析手法への懸念が存在していたが、豊富な研究資金を背景とした多数サンプルの解析が実施されるようになり、懸念が払拭されつつある。 China Precision Medicine Initiativeでは、数十億ドル以上の研究費が投じられる予定であり、米国を超える世界最大のプロジェクトが進行している。 Beijing Genome Institute (BGI) やiCarbonXなどの世界有数のゲノム解析施設・企業が設立されており、独自に次々世代シーケンサーの開発にも取り組んでいる。
	応用研究 ・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 米国と比較して十分ではないが、国家主導でゲノム医療が推進されている。医療器具としてBGI製シーケンサーを承認し、臨床ゲノム検査を進めるなど、独自の路線で進んでおり、評価が難しい。 国内での分子標的治療薬の入手が困難であり、治療に応用できない状況から、臨床での利用が進まないと思われる
韓国	基礎研究	×	↑	<ul style="list-style-type: none"> 特記すべき研究成果は認められない。
	応用研究 ・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> Cancer Diagnosis & Treatment Enterprise (K-Master) や Precision-Hospital Information System Enterprise (P-HIS) などのプロジェクトにより、国家主導でゲノム医療が推進されており、一部では日本より先行しているが、十分とは言えない。 既に保険診療にて、2段階の網羅的遺伝子検査が実施可能。こうした検査は、必要な遺伝子数だけが決められており、あとは承認を受けた病院の検査室の自由裁量で、LDTとして実施されている。使用しているプローブやNGSは米国産。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構ゲノム医療研究推進ワーキンググループ，ゲノム医療研究推進ワーキンググループ報告書．2016.
- Collins, F.S. and H. Varmus, A new initiative on precision medicine. N Engl J Med, 2015. 372 (9) : p.

- 793-5.
- 3) Cancer Genome Atlas Research, N., et al., The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*, 2013. 45 (10) : p. 1113-20.
 - 4) Hutter, C. and J.C. Zenklusen, The Cancer Genome Atlas: Creating Lasting Value beyond Its Data. *Cell*, 2018. 173 (2) : p. 283-285.
 - 5) Ma, X., et al., Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours. *Nature*, 2018. 555 (7696) : p. 371-376.
 - 6) Grossman, R.L., et al., Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data. *N Engl J Med*, 2016. 375(12): p. 1109-12.
 - 7) Kataoka, K., et al., Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet*, 2015. 47 (11) : p. 1304-15.
 - 8) Kataoka, K., et al., Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*, 2016. 534 (7607) : p. 402-6.
 - 9) Nakamura, H., et al., Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*, 2015. 47 (9) : p. 1003-10.
 - 10) Fujimoto, A., et al., Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer. *Nat Genet*, 2016. 48 (5): p. 500-9.
 - 11) Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden *Genome Med.* 2017; 9: 34.
 - 12) Mutational Landscape of Metastatic Cancer Revealed from Prospective Clinical Sequencing of 10,000 Patients *Nat Med.* 2017 Jun; 23 (6) : 703–713.
 - 13) Comprehensive detection of germline variants by MSK-IMPACT, a clinical diagnostic platform for solid tumor molecular oncology and concurrent cancer predisposition testing *BMC Med Genomics.* 2017; 10: 33.
 - 14) Redig, A.J. and P.A. Janne, Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol*, 2015. 33 (9) : p. 975-7.
 - 15) Tanabe, Y., et al., Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer*, 2016. 15 (1) : p. 73.
 - 16) Kou, T., et al., Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*, 2017. 108 (7) : p. 1440-1446.
 - 17) がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会, がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 . 2017.
 - 18) Rozenblatt-Rosen, O., et al., The Human Cell Atlas: from vision to reality. *Nature*, 2017. 550 (7677) : p. 451-453.
 - 19) International Cancer Genome, C., et al., International network of cancer genome projects. *Nature*, 2010. 464 (7291) : p. 993-8.
 - 20) Chakravarty, D., et al., OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*, 2017. 2017.
 - 21) Griffith, M., et al., CIViC is a community knowledgebase for expert crowdsourcing the clinical interpretation of variants in cancer. *Nat Genet*, 2017. 49 (2) : p. 170-174.
 - 22) Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011. 331 (6024) : p. 1565-70.
 - 23) Schumacher, T.N. and R.D. Schreiber, Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, 2015. 348

- (6230) : p. 69-74.
- 24) Liu, X.S. and E.R. Mardis, Applications of Immunogenomics to Cancer. *Cell*, 2017. 168 (4) : p. 600-612.
 - 25) Sundaram, L., et al., Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks. *Nat Genet*, 2018.
 - 26) Zhou, J., et al., Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk. *Nat Genet*, 2018.
 - 27) Comprehensive screening of target molecules by next - generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer*. 2016;15:73.
 - 28) The Danish Biomarker Network (Internet site)
<https://www.regioner.dk/services/in-english> (バイオバンクサイト)
<http://www.qlifepro.com/news/20160108/denmark-has-built-the-worlds-largest-medical-big-data.html>

2.5.9 生活習慣病

(1) 研究開発領域の定義

多くの疾患は、遺伝素因と長年にわたる環境要因（生活習慣など）の影響によって、生体恒常性システムが破綻し、発症に至ることが知られている。わが国ではそのような疾患群を「生活習慣病」とし、様々な基礎研究、医療技術開発を推進している。本項では、生活習慣との強い関連が指摘されているものの、未だに十分な医療技術が確立しておらず研究開発へのニーズが高いと考えられる疾患として、「慢性腎疾患（Chronic Kidney Disease; CKD）」、「慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD）」、「非アルコール性脂肪肝炎（Non-Alcoholic SteatoHepatitis; NASH）」の3つを取り上げたい。以下、各疾患の概略を示す。

- CKD：糖尿病、高血圧等の生活習慣病や慢性炎症などを背景として発症する慢性に経過する腎臓病であり、初期は無自覚であることが多い。悪化すれば透析治療が必要となる。
- COPD：タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す^{1,2)}。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が複合的に関与し発生し、労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示す。
- NASH：飲酒歴がなく、肥満・糖尿病・脂質異常症などを背景としてアルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を呈する疾患群を非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）と言う³⁾。NAFLDのうち肝実質細胞の壊死・炎症所見を伴う進行性の慢性疾患がNASHである。

(2) キーワード

慢性腎疾患（CKD）、急性腎障害（acute kidney injury: AKI）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、繊維化、炎症、恒常性破綻、適応と修復、生活習慣病

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

CKD、COPD、NASHはいずれも多数の患者を抱えており、かつ患者数が増加傾向にあるにも関わらず、未だ十分な医療技術が確立していない疾患である。しかし近年、病態や制御機構の理解が進み、早期発見、予後改善および発症予防への可能性が一部見えてきた。日本のみならず全世界的に健康の脅威となっているこれら疾患に対して、新たな診断法・治療法を開発することで、人類の健康に大きく貢献することが期待される。

【CKD】

CKDは重症化するまで自覚症状がほぼない。透析治療は患者のQOLを大きく低下させるが、人口あたりの透析患者数は日本が世界で一番多く、心筋梗塞、脳卒中と言った心臓血管病の発症リスクがきわめて高いことも知られている。早期に発見されれば腎機能の改善も見込めるため、早い段階での発見・介入が強く望まれる。これまで腎臓病学研究を進める上では、腎臓の構造の複雑性や病態の多様性が障害となっていた。近年、種々の腎臓病に共通する「上皮障害」、「炎症」、「低酸素」、「再生」、「線維化」といった素過程が認識され、メカニズムの理解が進んでいる。また、その制御機構に関する知見も蓄積しつつあり、新たな診断法・治療法への可能

性が見えてきた。

【COPD】

2016年のWHOの死因調査では、COPDは前年度の第4位からの死因第3位と上昇し⁴⁾、人類の健康上、喫急に解決する必要がある課題となっている。加えてCOPDは、労作時息切れによる身体活動性低下等により、心疾患、代謝性疾患、筋骨格系疾患等、様々な全身併存症を併発する点からも、呼吸器疾患という枠を超えて極めて重要な疾患である^{1, 2, 5)}。COPD病態に関しては、炎症、酸化ストレス、細胞老化に加え、肺の発育障害といった新しい病因も含め、近年の生理学・細胞生物学・分子生物学・臨床疫学などによる統合的な解析により、発症メカニズムに関する理解が進んでいる。一方、COPDに対する薬剤開発および臨床治験については巨額の費用が必要であるため、わが国は多国籍大手製薬企業を持つ欧米諸国の後塵を拝している状況である。

【NASH】

NAFLDの頻度は世界的にも増加傾向にあり、わが国では健康成人の20-30%であるとされている⁶⁾。NASHに移行すると15年の経過のうちでおよそ10%が肝硬変を発症し、そのうち毎年1%程度が肝細胞癌を発症する。NASH診断目的のバイオマーカーは様々報告されているが、いずれも診断能には限界があり、非侵襲的かつ診断能力に優れた方法は確立されていない。このため現時点でも確定診断には肝生検による組織診断が必要であるが、侵襲的であるため検査適応の判断は容易ではない。また、NASHに対して現時点で十分なエビデンスを有する薬物治療は存在しない。近年のメタボリックシンドロームあるいは糖尿病などの生活習慣病の増加に伴って、今後、NASHを基礎とした肝細胞癌が飛躍的に増加すると考えられ⁷⁾、NASHの発症・進展機構の解明と予防戦略、診断・治療法の開発は喫緊の課題である。

【研究開発の動向】

【CKD】

わが国における維持透析患者数はおよそ33万人に達し、さらに増加を続けている。透析医療に要する医療費は年間1兆5000億円を超えており、透析導入平均年齢が68歳と高齢化しているのもわが国の特徴である。このように腎臓病は社会的にも医療経済的にもインパクトが大きく、根本的な治療薬の開発が急務だが、腎臓の構造の複雑性や病態の多様性が障害になっていた。そこで、腎臓病領域においては、個々の疾患の病態解明をめざすアプローチとともに、多様な疾患に共通した最終経路 (Final common pathway) があると想定し、その素過程 (上皮障害と炎症、低酸素、再生、線維化など) を理解することで、種々の疾患に共通した制御メカニズムの解明をめざすアプローチがとられている。それら研究の概観は次に示す通りである。

● 上皮障害と再生

ポドサイト (糸球体上皮細胞) : 特殊な形態を維持することで糸球体のバリア機構を担っている。ポドサイトは障害されると再生しないことから、障害緩和やアポトーシス抑制を目指した創薬が試みられている。巣状分節性糸球体硬化症 (Focal segmental glomerulosclerosis: 以後 FSGS) は、難治性のネフローゼを呈し CKD へ移行する例が多く、遺伝子の変異による FSGS は 20% 程度という報告がある⁸⁾。FSGS ではポドサイトの TRPC5 が活性化しており、TRPC5 阻害薬が治療的意義を持つことが報告された⁹⁾。また、障害を受け尿中に落下したポドサイトはバイオマーカーとしての利用も試みられている。

尿細管：尿細管間質障害がCKDの予後と相関すること、AKIで尿細管が中心的に障害されることから近年注目を集めている。尿細管修復には、障害後に生き残った尿細管上皮自身が増殖・再生するとされていたが、近年その一部に前駆細胞が存在する可能性が示唆されている¹⁰⁾。さらに、近位尿細管障害によって線維化が惹起されることが複数グループから報告され¹¹⁾、AKI to CKDの一因としても注目されている。

● 炎症、免疫応答

近年、ネフローゼ症候群を中心に種々の自己抗体が発見されるなど、腎臓を標的とした免疫応答異常として捉えられるいくつかの病態が明らかになってきた。さらに、腎臓における慢性炎症や自然免疫が障害の遷延と修復遅延にかかわるメカニズムが明らかになってきた。

● 低酸素、酸化ストレス

低酸素は前述の Final common pathway の素過程として重要だが¹³⁾、転写因子 hypoxia inducible factor (HIF) によって転写誘導される一群の遺伝子は、生体の低酸素防御として働くことが多く、HIF 活性化薬は腎臓病治療薬としての可能性がある。特に HIF の分解抑制薬は腎性貧血治療薬として第3相臨床試験が複数実施され、一部は製造販売承認申請に至っている。一方で、酸化ストレスも腎臓病の進展に重要な役割を持つことが報告されている。転写因子 NF-E2-related factor2 (Nrf2) によって転写誘導される一群の遺伝子は酸化ストレスに対する防御作用を持つことが知られており、Nrf2 活性化化合物も腎臓の治療薬として本年より第3相臨床試験に入っている。

● 線維化と腎性貧血

慢性腎臓病が進行してネフロンが障害されると、それに伴って線維化が起こり、線維化とともにネフロンの回復や再生は困難となる。線維化を担う myofibroblast の起源には諸説あったが、2010年以降、腎臓の線維芽細胞/pericyte が主たる起源であること、これらは EPO 産生細胞を含むことから、その形質転換が線維化と腎性貧血の原因であること、薬剤投与で可塑性を持つことが明らかになった¹⁴⁻¹⁶⁾。

● AKI

急性腎障害 (AKI) は、重症度次第で慢性腎臓病 (CKD) に移行する (AKI to CKD) のみならず、67歳以上の透析導入の大多数に関与するという報告もあり¹⁷⁾、致死率が高いこと、臓器連関を介して多臓器不全を来すことから注目を集めている¹⁸⁾。AKIでは主として近位尿細管が障害されるが、同部位のミトコンドリア異常に注目した研究は創薬標的としても有望である^{19,20)}。AKIでは臓器連関が強いことが知られているが、実験モデルでも臓器連関が証明され、発展が期待できる²¹⁾。臨床では、AKI発症の早期バイオマーカーとして、Ngal、Kim-1、L-FABPなどが同定された他、アメリカでは尿中 TIMP2・IGFBP7 (NephroCheck) が承認されている。

● 糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease; DKD)

近年、「腎症の発症・進展に糖尿病または高血糖による何らかの代謝性変化が関与する病態」として新たに糖尿病性腎臓病 (以下 DKD) の概念が提唱されている²²⁾。DKDについては、これまで内皮障害²³⁾、ポドサイト障害、尿細管障害と糸球体のクロストーク²⁴⁾、酸化ストレス、オートファジー²⁵⁾、代謝異常など様々な観点から解析が行われてきた。前述の Nrf2 活性化化合物は最も臨床応用に近い研究成果の1つである。また近年海外での臨床試験で、Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬が2型糖尿病患者の腎イベントを抑制するこ

とが明らかとなり注目を浴びている^{26,27)}。

● IgA 腎症

IgA 腎症に関しては、粘膜免疫、糖鎖異常 IgA 産生機構、それに対する自己抗体の産生、免疫複合体沈着機構からメサンギウム細胞増殖機構まで、IgA の振る舞いを中心に研究が進展している²⁸⁾。また GWAS によって粘膜免疫に関連する遺伝子を含む疾患感受性遺伝子候補が同定されている^{29,30)}。

● 再生領域、他

iPS 細胞から腎臓を誘導する試みが複数グループより報告されている。三次元構造の形成や、腎前駆細胞の *in vitro* での増殖など、その進歩はめまぐるしい³¹⁻³⁴⁾。スケールアップ、血管系の誘導が次の目標と想定される。間葉系幹細胞を用いたアプローチもあり、期待できる³⁵⁾。その他、食塩感受性高血圧の分子機構に関する研究³⁶⁾、慢性腎不全に伴うカルシウム、リン代謝異常³⁷⁾に関連した研究も重要である。

【COPD】

COPD における気流閉塞は気道病変と気腫性病変（肺胞壁の破壊）が複合的に作用して生じる。この病態形成に、炎症、酸化ストレス、細胞老化や肺の発育障害といった病因が複合的に関与していると考えられている。よって、COPD の病因病態を解明する基礎研究はこれらの因子を解析し、病態制御の解明を目指す方針がとられてきた。以下、項目別に概観する。

● 炎症

吸入されたタバコ煙などの有害粒子がマクロファージなどの炎症細胞や気道上皮などの肺構築細胞を刺激、傷害することにより、これらの細胞は炎症性サイトカインやケモカインを放出し、さらに炎症細胞の遊走・集簇を招き、炎症反応を増強させる。COPD 患者肺では有害物質に対する炎症反応が、増強、慢性化していると考えられている³⁸⁾。一方で、COPD の炎症反応はステロイド抵抗性であり、その機序としてヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 2 失活の関与³⁹⁾などが報告されている。一方、炎症性サイトカインやケモカインをターゲットとする臨床治験が実施されたが、明らかな効果を示したものはいまだなく、単一因子の制御では困難な病態が推測される⁴⁰⁾。

● 酸化ストレス、レッドクス制御

最大の危険因子であるタバコ煙中にオキシダントが大量に含まれている等、酸化ストレスは COPD の病因に深く関与していると考えられている^{41,42)}。オキシダントはタバコ煙の他、活性化された炎症細胞からも放出されることから COPD では産生過多となる。一方、COPD 患者ではさまざまなアンチオキシダントが減少・消費されており、ストレスの形成に至る。これまでの研究により、酸化ストレスによる HDAC2 活性の低下やエピジェネティクス変化は、炎症性遺伝子の発現増強やステロイド抵抗性に関連しており、さらにアンチプロテアーゼの不活性化、粘液分泌や血管透過性の亢進などを引き起こすことが報告されている⁴³⁾。さらにオキシダントと一酸化窒素が反応して生成される活性窒素腫によるニトロ化ストレスも気道壁線維化など COPD 病態に関与していることが示唆されている⁴³⁻⁴⁵⁾。よって、アンチオキシダントの投与など、レッドクス制御による COPD 治療が期待されるが、臨床応用には至っていない。

● 老化の加速

COPD 患者肺では老化細胞が増加していることが示されており、ストレス誘導性老化が

COPD 病態に関与していると考えられている⁴⁶⁾。上述した酸化ストレスは、細胞老化の重要な原因であることが明らかになっている。また、最近、COPD 患者では抗老化因子が低下していることも明らかとなり、病的老化に関与していることが示唆されている^{47,48)}。さらに、酸化ストレスによりミトコンドリア傷害が惹起されるが、COPD 肺では傷害ミトコンドリアを除去する機構、マイトファジーが抑制されており、細胞老化が亢進している可能性が指摘されている⁴⁶⁾。病的老化機構のさらなる解明により、細胞老化を標的にした治療的応用が期待される。

● 肺の発育障害

気管支喘息など、幼少期の持続的な気道炎症・傷害は、肺の低発育の原因となることが明らかになっている。最近、肺の発育障害は、COPD 発症の危険を増加させることが報告された⁴⁹⁾。つまり、炎症が主因の COPD と発育障害が病因となる COPD といった異なる疾患群の存在が示唆され、それぞれの群の病態解明に加え、バイオマーカーや適切な治療介入の確立が望まれる。

● 応用研究

治療薬開発&治験といった応用研究の分野では、上記の病因論に基づく治療薬に先行して、気流閉塞という臨床病態を改善する薬剤、すなわち気管支拡張薬の開発が顕著に進んでいる。長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA)、長時間作用性 β 2 刺激薬 (LABA) 及びその配合剤 (LABA/LAMA) について多国籍大手製薬企業による治験・開発、販売後の臨床研究が実施され、COPD 患者の症状や検査所見だけでなく予後まで改善することが立証されており、現在の COPD 治療の中心を成すに至った⁵⁰⁻⁵³⁾。今後は、より病因に即した治療薬の開発が期待されるものの、後述する課題にもあるように解決すべき問題も多い。

【NASH】

NASH の病像は均一ではなく、炎症性変化を伴わない非アルコール性脂肪肝 (NAFL) も時間とともに線維化を伴って NASH に変化することもある⁵⁴⁾。従来、NAFLD/NASH の発症・進展機構として、肥満・過食・運動不足などの 1st hit により肝脂肪化が生じ、肝細胞傷害を誘導する酸化ストレスや炎症などが 2nd hit として加わって脂肪性肝炎が発症するという「two hit hypothesis」が提唱されてきたが、最近では、インスリン抵抗性・アディポサイトカイン・酸化ストレス・炎症要因・腸内細菌・遺伝的素因などの多因子が並行して関与する「multiple parallel hits hypothesis」が提唱されている。NAFLD/NASH の成因は単一ではなく、多因子の相互作用により病態が形成されるため、病態解明に向けて各々の観点からアプローチされている。

● 肝脂肪化とインスリン抵抗性

肝実質細胞の脂肪蓄積とインスリン抵抗性は NAFLD における特徴的な変化である。NAFLD の肝臓では新規脂肪酸合成は亢進し、脂肪酸酸化と脂質放出の低下が生じて肝の中性脂肪蓄積が生じている。また、インスリン抵抗性が存在すると、脂肪組織における中性脂肪の蓄積が障害され、肝臓に流入する脂肪酸が増大して肝脂肪化を生じる。インスリン抵抗性は肝脂肪化を促進するため、NAFLD をさらに増悪させることが明らかにされている⁵⁵⁾。

● アディポサイトカイン

脂肪細胞からはレプチン、アディポネクチン、TNF α 、IL-6、MCP-1、PAI-1 などのアディ

ポサイトカインが分泌される。余剰のエネルギーは脂肪組織に中性脂肪として蓄積され、アディポサイトカインの産生調節の破綻をもたらし、脂肪組織における炎症細胞浸潤・脂肪蓄積機能の破綻とインスリン抵抗性を誘導し、肝実質細胞に対するインスリン作用の低下と脂肪蓄積の原因となっていることが報告されており⁵⁶⁾、アディポサイトカイン制御による治療が期待される。

● 酸化ストレス

肝実質細胞に脂肪酸が過剰に蓄積されるとミトコンドリアやペルオキシソームでの脂肪酸酸化が亢進するが、許容量を越えた場合には活性酸素種 (ROS) の産生と酸化ストレスが生じる。過剰な ROS は脂質の過酸化反応を促進して、更なる ROS の産生と炎症性サイトカインの誘導や肝実質細胞のアポトーシスあるいは線維化を亢進する。脂肪蓄積は細胞毒性のみならずオートファジーの抑制により、ER ストレスあるいは酸化ストレスの増大をもたらす⁵⁷⁾。酸化ストレスは DNA 障害により NASH 肝臓の発症にも関与すると考えられている。近年、NASH の肝臓では、ER ストレスとそれに対するストレス応答あるいは肝実質細胞におけるインフラマソームの活性化により、更なる肝脂肪化や炎症反応が惹起されていることが報告されている⁵⁸⁾。

● 炎症要因

NASH の肝臓においては、酸化ストレス応答やインフラマソーム活性化による炎症性サイトカイン産生亢進によりマクロファージや好中球の遊走が生じるとともに、腸内細菌由来のエンドトキシンが肝類洞中に存在する常在性マクロファージであるクッパー細胞を活性化し、種々のサイトカインと ROS の産生亢進をもたらす。類洞内皮細胞や肝実質細胞を傷害して病態進展に影響することがこれまでに明らかにされてきた。障害細胞から放出された細胞内成分は DAMPs としてナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラー T 細胞あるいはマクロファージの活性化をもたらす。慢性炎症による肝臓病進展の一因となることが知られている⁵⁹⁾。

● 腸内細菌

肥満と高脂肪食が腸内細菌叢の変化をきたすことが知られているが、NASH 患者においても腸内細菌異常増殖とエンドトキシン血症が生じていることが報告されている。肥満と高脂肪食は腸管透過性を亢進させ、腸内細菌由来成分が門脈系血行路を介して肝臓へ流入する割合を増加させる。又、細菌由来のエンドトキシンである LPS はインスリン抵抗性と炎症性サイトカインの産生を誘導し、NASH の病態を進展させる。このように腸内細菌と宿主の相互作用は、NASH の病態理解とプロバイオティクス投与等による治療の可能性の両面から研究が進められている。

● 遺伝的要因

NASH 有病率は人種ごとに異なっており、病態の進展にも個人差があるため、発症・進展に遺伝的素因が関与すると想定されている。GWAS 解析の結果、PNPLA3 の一塩基多型が NAFLD の疾患感受性遺伝子として同定された⁶⁰⁾。しかしながら、PNPLA3 遺伝子がコードする分子の機能には不明な点が多く、今後の検討課題である。また、PNPLA3 に加えて LYP-LAL1・NCAN・GCKR などの遺伝子も組織学的に診断された NAFLD と関連する遺伝子として報告されている⁶¹⁾。日本人では β 3 アドレナリン受容体の変異や MTP のプロモータ領域の遺伝子多型は高率に認められるため、PNPLA3 以外の遺伝子が NAFLD の発症と病態の進展に関与する可能性もある。

● 動物モデル

NAFLD/NASHの動物モデルはヒトの病態とは大きく異なっており、適切な動物モデルがないことが発症・進展の分子機構の理解に大きな障壁となっていた⁶²⁾。近年、中枢性食欲調節に関与する melanocortin receptor 4 (MC4R) を欠損するマウスが、高脂肪食負荷により肥満・インスリン抵抗性を背景として脂肪肝からヒトの組織像に酷似した NASH を経て肝癌を発症することが報告されており、ヒトの病態を再現するモデル動物として開発と解析が期待されている⁶³⁾。

● 診断

NAFLとNASHの鑑別には肝生検での組織診断が必須であるが、NAFLとNASHは連続的な病態であるため、しばしば両者は移行し、境界的な病理所見を呈して診断に苦慮する症例も多い。肝実質細胞の脂肪化は病態の進行に従って消失し、肝硬変に進展すると病因の特定が困難になることも多い (Burn-out NASH)。NAFLDのスクリーニングやNASH診断のバイオマーカー候補としてはフェリチン、肝線維化マーカー、アディポサイトカイン、サイトケラチン18 (CK18) 断片などが報告されている。いずれも単独では特異性が低く診断は困難であるため、複数のバイオマーカーを併用することになる。非侵襲的な画像診断として超音波エラストグラフィやMRIエラストグラフィによる肝線維化の評価が試みられているが、線維化進展症例の評価は可能であるもののNAFLとNASHの鑑別は困難であり、装置も特殊なため、簡便で有効な非侵襲的診断法とはなっていない。

● 治療

NAFLD治療の基本は食事・運動療法であるが、不十分な場合には薬物療法が行われる。しかし、現時点で十分なエビデンスを有するNASHの薬物治療は確立されていない。NAFLD/NASHに対してケモカイン阻害剤、PPARリガンド、FXRアゴニスト、ASK1阻害剤など多くの薬剤の臨床治験が進められており、今後の臨床応用が期待される⁶³⁾。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

CKD、COPD、NASHの発症、進展には種々の階層やサブタイプがあり、病因・病態の統合的理解が極めて重要だが、それを可能にする新技术として「ライブイメージング」と「シングルセル解析」、「Organ-on-a-chip」等が注目を集めている。

● ライブイメージング

多光子顕微鏡を用いることで、種々の細胞のふるまいを可視化できるようになり、従来の単離細胞や固定組織を用いた観察では明らかにできなかった、生きた個体内での細胞の形態変化やふるまい、細胞間相互作用の解析が可能となった。さらに近年は、細胞内のシグナル伝達や細胞増殖など「機能の可視化」が可能になり、疾患の素過程における時間空間分解能をもった細胞機能の理解が急激に進んでいる。

● シングルセル解析

ヒト臓器は多種多様な細胞から成り立ち、さらに周辺状況に応じて相互変化している可能性が示唆されている。この為、これまでの臓器全体または系統細胞群の解析では、病態における個々の細胞の変化を解析することは困難であった。最近の技術の進歩により、単一細胞のトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析が可能となり、発生や病態における細胞変化の詳細

な解析が報告されつつある。例えば、健常なマウス腎臓では本手法を用いて新たな腎実質細胞が同定された⁶⁴⁾。呼吸器の分野でも、気道系細胞の新しい前駆細胞の発見⁶⁵⁾や iPS 細胞からの肺胞Ⅱ型上皮の分化誘導法の開発に応用されている⁶⁶⁾。今後本技術を用いて疾患に寄与する様々な細胞のより詳細な解析が進むと考えられる。

● Organ-on-a-Chip

半導体開発にて培われた微細加工技術を駆使して、チップ上に微細な流路を構成し、臓器細胞を配置・培養し、臓器機能をシミュレートすることを目的としたマイクロリアクターが開発されている。例えば、Lung-on-a-Chip は、血液と空気の流れを上皮細胞と内皮細胞にて仕切り、横方向から加えるストレスを一定の周期で逆転し呼吸運動をシミュレートした上で細胞と血液の解析をリアルタイムに観察することが可能となっている⁶⁷⁻⁶⁹⁾。完全にヒト肺を模倣するには至っていないが、病態解明、治療薬開発のツールとして期待されている。また、Kidney-on-a-Chip は流路を組み込んだマイクロ流体デバイス中に尿細管と毛細血管を培養することで、それぞれに溶質を還流した状態での細胞間相互作用や物質輸送などの再現を可能にしたものである⁷⁰⁾。同様に、肝臓、心臓、膵臓などを再現したシステム系の構築も報告されており、さらにこれらを連結し” Human-on-a-Chip” を形成することで、臓器間相互作用の研究に供する試みもなされている。

上記技術に加え、多階層オミクス解析や iPS 細胞由来オルガノイドを用いた解析にも注目が集まっている。以下では、さらに疾患別の注目動向を概観する。

【CKD】

● 代謝

腎臓は糸球体で濾過された原尿中の糖やアミノ酸、脂肪酸などを再吸収することから、近年、代謝臓器として見直されている。メタボローム技術の向上に伴って、腎臓病における代謝異常に関する理解が急激に進んでいる。腎不全における尿毒症物質の同定、腸内細菌と腎臓病の関連⁷¹⁾なども新しい知見が増えている領域である。さらに代謝要素の可視化を可能にする質量顕微鏡、ミトコンドリア機能や代謝物のライブイメージングなどもこの領域をさらに発展させると期待できる。

● 老化

老化に伴い腎機能は低下し障害からの回復も困難になるが、その原因は不明である。近年、老化研究が大きく進展し細胞老化と個体老化の関連が明らかになり、老化細胞の除去によって健康寿命が延長するのみならず腎機能が改善することが報告された⁷²⁾。さらに高齢マウスに若年マウス骨髄を投与すると加齢に伴う腎障害が回復することや⁷³⁾、加齢によるオートファジーの保護的役割も報告されている⁷⁴⁾。可塑性低下に関しては、高齢マウスの障害後に三次リンパ組織が形成し、炎症が遷延することで回復が遅延するといった報告もある⁷⁵⁾。

● Onconephrology

がん患者では AKI を高頻度に合併し、それに伴って生命予後が著しく悪化する。また種々の分子標的がん治療薬の登場に伴い、特殊な腎障害が発生している。一方で、腎機能低下患者では一般集団に比してがんの発生率が高いが、抗がん剤やその代謝物の腎クリアランスの低下により安全な治療域を保つことは困難となる。腎機能に応じた抗がん薬の用量調節法の標準化は安全性と有効性の面で急務である。このような「悪性腫瘍学 (oncology)」と「腎臓病学 (nephrology)」の密接な関係は、新たな集学的医療分野「Onconeurology」として世界的に

注目されており、欧米の学会で相次いで Onconephrology 委員会が結成されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。

● 医療ビッグデータ

腎臓はその機能が Cr 値で数値化できるという特性から Electric Health Record (EHR) や人工知能との相性が良い。海外では腎機能悪化警告システムの開発が進んでおり、イギリスではすでに実用化されている (AKI Algorithm)。さらに、日本腎臓学会では、標準化ストレージ環境を活用し全国の拠点病院のネットワークを形成し、100 万人規模の CDK のデータベース (J-CKD-DB) を構築中である。他領域 DB、レセプト DB などとの連結を進め、CKD 実態把握、医療経済分析への活用が構想されている。

【COPD】

● 新規活性イオウ分子種

活性イオウ分子種 (reactive sulfur species: RSS) は、GSSH、GSSSH や CysSSH に代表される新規抗酸化分子で GSH や CysSH に比して 10-100 倍以上の極めて高い抗酸化活性を有する。RSS が血清などの生体内にも存在することが判明し、レドックス制御の新たな分子種として注目されている⁷⁹⁻⁸⁰⁾。最近の研究により、ヒト肺においても RSS の存在が明らかとなった⁸¹⁾。さらに、RSS 産生量は COPD 群で有意に低下していることが判明し、肺の酸化還元不均衡を介して COPD の病態に関与している可能性が示唆されている⁸¹⁾。今後 RSS ドナーによる COPD 治療開発など応用研究が期待される分野である。

● マイクロバイオーム解析

次世代シーケンサーなどの検査手法の進歩により、下気道に対してもマイクロバイオーム解析が可能となり、COPD を含めた呼吸器疾患との関係が精力的に進められている。これまでの解析の結果、COPD 病態における微生物排除機構の低下は気道マイクロバイオームの変容につながり、COPD 増悪、病態の進行に寄与している可能性が示唆されている⁸²⁻⁸⁴⁾。今後の研究により、COPD 病態におけるマイクロバイオームの役割を明確にするとともに、マイクロバイオーム調整による COPD 増悪の予防など治療法開発につながる成果が期待される。

【NASH】

● 臓器連関

NAFLD 肝における過剰な脂質貯留は、食事由来や新規合成された中性脂肪のみならず、肥大した脂肪組織から肝に流入した脂肪酸にも由来する。そのため、メタボリックシンドロームに影響された全身の臓器連関の役割は重要である。臓器連関は神経系・液性因子などが関与すると考えられている。神経系としては中枢神経系による代謝調節機構が重要であり、中でも特に視床下部・自律神経系を介した肝臓での糖質・脂質代謝制御について注目されている。液性因子はアディポサイトカインや腸内細菌叢の変化と、これに伴うエンドトキシンや腸内細菌生成物の NASH の病態形成に対する影響が注目されている。NASH 進展に伴って続発するサルコペニアや、骨格筋より放出されるマイオカインも病態生理的意義が注目されている。神経系・液性因子による NASH の病態進展機構は相互に関連する可能性が高く、統合的解析が不可欠である。

● 発癌因子の探索

NASH の病態が持続した場合、肝線維化進展と共に一部の症例では肝細胞癌を発症する。NASH 肝癌の発症において、他のウイルス性肝細胞癌と同様に炎症の持続が発生源となることは明らかであるが、特徴的な遺伝子変異や遺伝子調節機構などは十分に解明されておらず、

発癌に関与する因子の探索が進められている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- 文部科学省が平成 30 年度研究開発目標として「生体組織の適応・修復機構の時空間的理解に基づく生命現象の探求と医療技術シーズの創出」を打ち出しており、日本医療研究開発機構 (AMED) において対応するプロジェクトが開始された。
- ゲノム医療の実現を目指して「AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」が平成 27 年度に開始された。当該事業のもと推進されている「先端ゲノム研究開発」ではゲノム多型に基づく健常人の層別化によって、各層における多因子疾患の相対危険度の推定とその情報を活用した個別化予防の社会実装を目的とする。個別課題のひとつとして「多因子疾患の個別化予防・医療を実現するための公開・統合ゲノム情報基盤構築」では、東北メディカルメガバンク計画 15 万人の前向きゲノムコホートデータを収集し、ゲノム多型情報と生物学的アノテーション情報を駆使し、多次元クラスタリングを実施、各グループについての数年間の観察によるリスク評価を実施する。COPD は喫煙というはっきりした環境因子が関わっている一方で遺伝的素因も重要と考えられており、本事業のモデル疾患として選択されている。今後、SNP アレイによる GWAS 解析を中心としたゲノミクス解析の他、酸化ストレスマーカーを対象とした血漿オミクス解析も行い、COPD 発症リスクの層別解析を実施する予定となっている。
- 米国において、NIH が主導して Kidney Precision Medicine Project (KPMP) が立ち上がり、AKI や CKD 患者の臨床情報と腎生検組織の大規模集積を開始し、患者層別化による最適医療の提供を目指している。
- SPIROMICS (SubPopulations and Intermediate Outcome Measures In COPD Study SPIROMICS) は米国で実施されている、COPD 患者を対象とした前向きコホート研究であり、NIH と COPD Foundation の支援の下、全米 12 の施設が参加している。その目的の第一は、COPD 患者の中で特徴を持ったサブグループを弁別することにある。第二の目的は、COPD 患者の病状進行を弁別する新しい指標 (バイオマーカー) を確立することにある。これは新規治療法をより簡便に、短期に評価する方法を確立し、治療法開発を促進する狙いがある。対象者には肺機能など臨床的な検査の他、血液、尿、肺生検組織、喀痰、肺胞洗浄液などの生体サンプルより、遺伝子解析やマイクロバイーム解析など種々の解析が実施され、フェノタイプとバイオマーカーの関連などが報告されている⁸⁵⁾⁸⁹⁾。2013 年より始まった本コホート研究のリクルートメントは既に終了し、現在、新たな課題も加え (SPIROMICS II)、追跡調査&解析が実施されており、COPD の分子病態型 (エンドタイプ) が明らかとなることが期待される。
- Organ-on-a-Chip (生体機能チップ) は Harvard University の Wyss Institute を中心に、米国 NIH 等による公的資金を受け、研究開発が進んでいる。本技術は薬剤スクリーニングにも応用できることから、製薬業界にも注目されている。日本でも、AMED の事業として、iPS・ES 細胞等から分化誘導される各種臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載し、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等を評価可能にする基盤技術の確立を目的とした事業が採択されており、成果が注目される。

(5) 科学技術的課題

● 実験モデルの確立

基礎研究にはマウスなどのげっ歯類が用いられているが、実際のヒトの病態とは相違点も多い。例えば、COPD 研究ではエラスターゼ肺気腫モデルや喫煙暴露モデルが用いられているが、モデルマウスによる知見が臨床応用段階で当てはまらないことが経験されている。また、NASH については、肥満・インスリン抵抗性、肝脂肪化、炎症細胞浸潤、肝線維化などのヒトの病態や経時変化を再現できるものはほとんどなく、現状の動物モデルでは肝実質細胞自体に栄養障害に伴う著しい代謝異常や化学的修飾・遺伝子改変が加えられているため、ヒトの病態とは大きく乖離している。ヒト病態をより正確に反映したモデルの確立が望まれると同時に、従来の動物モデルの改良だけでなく、霊長類実験動物のモデル開発や、Organ-on-a-chip (生体機能チップ) 技術を利用した病態モデル解析法の確立も重要である。

● 細胞間相互作用アトラスの必要性

腎臓、肺、肝臓などは多種類の細胞種から構成されている複雑な臓器である。これまでの病態解明の研究手法は、ある特定の分子と疾患との関連を追及していくものや、単一細胞種に限ったオミクス解析が主なものであった。しかし、多くの難治性疾患では多様な細胞群が複合的に相互作用し病態を形成するため、単一細胞種について解析しても病態の全体像は把握できない。そこで、細胞種特異的分子基盤を明らかにした上でそれらを統合すること、つまり「ヒト細胞間相互作用アトラス」を作成することが必要であると考えられる。この手法として、個々の細胞種をセルソーターにより高純度に分離、解析する技術の他、近年注目されている 1 細胞解析技術を応用することが重要と考えられる。本解析により複合的な病態の詳細な理解が進み、新規創薬ターゲットの発見など臨床応用に発展する可能性が十分にあり、今後重要な研究開発手法となることは間違いない。

● 病態型の分類

CKD、COPD、NASH 等は均一な疾患ではなく、発症には様々な因子が関与しており、それぞれの病因がより強く影響しているサブタイプ (エンドタイプ) に分類される可能性が示唆されている。これまでの治療薬開発では患者全体を対象とした治験が実施されているが、主となる病因が異なるサブタイプごとに薬剤の効果が異なる可能性は十分に想像できる。この問題を解決するためには、大規模なレジストリと生体サンプルを解析し、既知あるいは新規のバイオマーカーによってサブタイプを分類する手法を確立する必要がある。

(6) その他の課題

● バンク・レジストリの拡充

基礎研究の治験をヒトで検証し応用するためには、ヒトバイオバンクの整備が必須である。特に、病態をよく模倣した動物モデルの確立が十分でない現状では、ヒト組織から得られる情報は病因・病態の解明のためにも大変重要であり、生検や手術から入手された検体をバンク化し、他施設からも使用可能な状況を構築することは極めて意義が大きい。そのためには、一組織でなく、国家全体のリソースセンターとして整備する必要がある。ヒトバイオバンクについては、産業界からのニーズも多く、産官学で連携して整備することも可能である。またバイオバンクに臨床情報を付加することで、その活用価値が飛躍的に増大することから、医療 IT、DB の活用も望まれる。臨床研究・治験を進める上でも、これまで研究施設ごとに行われてい

る患者レジストリを全国的な組織で行う必要がある。近年、欧米諸国にて、レセプトデータを利用し、大規模な臨床研究・解析を実施し、実臨床における薬剤の効果・有害事象の確認をおこなった研究が発表されている。日本でも、レセプトデータを利用した臨床研究が実施されつつあるが、今後さらに大規模な解析を実施していくためには、データの標準化、匿名化、公的資源化など、法規制やIT体制整備など、科学技術分野以外の調整が必要である。レセプトデータの標準化は、上記の患者レジストリにも応用できる可能性があり、関係省庁・組織の早急な連携が望まれる。

● バイオインフォマティクス人材の育成と拠点の整備

1 細胞解析やオミクスデータ解析が盛んになるとともにバイオインフォマティクスの重要性は増す一方だが、人材は十分ではない。早急なバイオインフォマティクスの育成および拠点整備が必要である。

● 分野融合と拠点整備

CKD、COPD、NASHなどの複雑多彩な病態の解明のためには、神経科学・内分泌代謝学・免疫学などの統合的な研究推進が不可欠であり、膨大なオミクスデータの解析に対して生物物理や数理モデルの専門家との連携が求められる。これらが一体となった融合領域を支援する制度と、包括的な予算整備が望まれる。同時に、RNA-seq、ChIP シークエンスあるいはトランスクリプトミクス、メタボロミクスなどのオミクス解析の拠点化と、多数の研究者が安価に利用・アクセス可能な解析環境の整備が必要である。

● 公衆衛生活動

生活習慣病は、その名のとおり、生活習慣の改善によってある程度の予防や進行の抑制が可能である。例えば COPD はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、予防・疾患の進行抑制には禁煙が重要である。一方、CKD、COPD、NASH は疾患が進行しても自覚症状に乏しい患者もいることから、患者を早期発見するためには疾患の認知度を上げることが重要であり、公衆衛生活動の充実が望まれる。早期の受診の増加は、患者レジストリの促進にもつながると考えられる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 腎疾患研究において、低酸素、腎性貧血、腎エピソード、線維化、IgA 腎症、再生研究などの分野で世界をリードする顕著な成果をあげている。 伝統のある呼吸生理学的解析も含め、COPD に対する病因病態解析は、炎症、酸化ストレスなど背景となる日本の基礎的研究成果を応用し、欧米諸国に匹敵する成果をあげてきている。 NASH の病態解明につながる基礎研究において肝脂肪化とインスリン抵抗性・液性因子・酸化ストレスなど多くの分野で顕著な成果をあげている。 臓器連関や遺伝素因に関しても我が国独自の業績が得られている。 大規模なバイオバンク、ゲノムコホート解析は欧米諸国の後塵を拝している。ヒト検体を用いた研究は個々の研究者の努力に依存しており、ヒト研究を推進する上でのボトルネックとなっている。
	応用研究・開発	○	↘	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓での代謝改善などに関与する薬剤開発では一定の成果はあるものの、応用開発分野全般としては強大な資金力を持つ、多国籍大手製薬企業を中心に進められているのが現状である。 優れた基礎的研究成果を、臨床治験、実際の応用へと進めるのに多額の資金が必要となり、国内単独での開発は難しい状況である。

米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 疾患概念の確立から現在の基礎研究まで長年、本領域をリードしており、世界に先駆けて多数の研究が推進されている。豊富な人材と多くの施設・研究所を有し、新技術を常に導入して、あらゆる領域で世界に先駆けた研究を牽引している。 出口志向が強いことを背景に、近年、基礎研究者が腎臓病領域に参入しており、基礎研究が強化されている。 NIHなどの公的資金だけでなく、Cystic Fibrosis Foundation（嚢胞性肺線維症財団）などの民間財団、企業支援による強大な資金力を背景に、COPDをはじめとする呼吸器学研究をリードしている。 病因・病態研究にMD研究者だけでなく、多くのPhD研究者が参加しており、豊富な米国の基礎的研究成果とシーズを基に、成果をあげ続けている。 大規模なバイオバンクが充実しており、大規模遺伝子解析や基礎的研究成果の実患者における確認が行われている。データシェアも進んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 臓器連関に着目した応用研究・開発として、腸内細菌と脳・膵β細胞をつなぐ機序や、薬剤の作用機序などが報告（カナダにおける研究）されるなど、優れた成果を次々とあげており、今後もさらなる発展が見込まれる。 疾患への応用に対して多くの企業によるサポートが存在し、その結果得られた知見を基に、世界的な大手製薬企業が多くのベンチャーと連携しながら積極的な新薬開発が進められている。強大な資金力によって、世界的規模の臨床治験も実施されている。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 伝統的に多くの基礎研究が推進され、重厚な基礎研究成果を持ち、高い研究レベルが維持されている。米国での公的研究費の縮減により欧州へ向けての人材の流動性も見られる。 欧州統合により、競争的公的資金も欧州研究会議（ERC）などから優秀な研究者&団体に配分されている。 欧州全体のバイオバンクの設立など、大規模な遺伝子、マイクロバイオームなどの生命科学解析を行う体制が整っている。 今後、英国がEUより離脱する可能性があることは、不安要素のひとつである。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 米国と同様、強大な資金力と影響力を持つ、多国籍大手製薬企業を有し、世界的規模の臨床治験を実施し、新薬の開発、全世界での承認・販売を推し進めている。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 国家的規模で積極的に基礎研究への投資が行われ、多数の報告や特許申請がなされている。 中核病院に患者が集中する状況を背景に、充実したバイオバンクを設立し、多量のヒト生体試料を研究に活用可能な環境が整備されつつある。特にゲノム研究は充実している。 喫煙率の高い中国では、COPD罹患率は高く⁹⁰⁾、患者数も多い。この為、国家的戦略としてCOPDに対する研究が行われており、基礎的な病因・病態研究も盛んに行われ始めている。 欧米にて研鑽を積んだ研究者が帰国し、彼らを中心に基礎研究が進んでおり、欧米の研究成果の模倣だけでなく、独自の成果も報告され始めている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 臨床研究に関しても、国家戦略として、COPD患者の登録、およびそれを基にした臨床治験、臨床研究が進んでおり、実際に一流雑誌への研究発表⁹⁰⁾がされている。 総人口が多いことから、患者数も多く、また国家統制による患者登録も進んでいることから、日本に比し、大規模臨床研究が実施しやすい素地がある。

韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 一部の領域では優れた研究がなされているが限定的である。臨床研究に主眼が置かれていたため、研究者の層はあまり厚くないのが現状である。 韓国腎臓学会では国際化が強く意識されており、多数の欧米の研究者を招聘している。 COPDに関する病因、病態に関する基礎研究は他国・地域に比し、限定的と考える。欧米にて研鑽を積んだ研究者が帰国後、基礎研究を実施、啓蒙している。
	応用研究 ・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 全体としての成果は高くないが、国家戦略として応用研究の推進および産業化の動きがあり、今後応用研究分野でも進展が見られる可能性がある。 腎不全医療に力をいれており、臨床研究の背景が強いことから今後の進展が予想される。 COPD患者において国家的なレジストリがすすめられており、臨床研究も発表されている。しかしながら、実際に新規製剤の開発までに至るような応用成果は認められていない。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考・引用文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第5版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 第5版. 東京都: 一般社団法人 日本呼吸器学会 (2018) .
- 2) Vogelmeier CF, et al., "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary." Am J Respir Crit Care Med 195 (5) :557-582 (2017) . doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
- 3) Schaffner F, et al., "Nonalcoholic fatty liver disease" . Prog Liver Dis 8:283-298 (1986) .
- 4) World Health Organization. 2018. "The top 10 causes of death." (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> / 2018年3月24日アクセス) .
- 5) Divo M, et al., "Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med 186 (2) :155-61 (2012) . doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
- 6) Wong VW, et al., "Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise" . Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15 (8) :461-478 (2018) . doi: 10.1038/s41575-018-0014-9
- 7) Eguchi Y, et al., "Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study" . J Gastroenterol 47 (5) :586-95 (2012) .
- 8) Trautmann A, et al., "Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort." Clin J Am Soc Nephrol 10, 592-600 (2015) .
- 9) Zhou Y, et al., "A small-molecule inhibitor of TRPC5 ion channels suppresses progressive kidney disease in animal models" Science 358, 1332-6 (2017) .
- 10) Kumar S, et al., "Sox9 Activation Highlights a Cellular Pathway of Renal Repair in the Acutely Injured Mammalian Kidney." Cell Rep. 12, 8, 1325-38 (2015) .

- 11) Takaori K, et al., "Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis." *J Am Soc Nephrol.* 27, 8, 2393-406 (2015) .
- 12) Grgic I, et al., "Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis." *Kidney Int.* 82, 2, 172-83 (2012) .
- 13) Mimura I and Nangaku M, "The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease." *Nat Rev Nephrol.* 6, 11, 667-78 (2010) .
- 14) Asada N, et al., "Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice." *J Clin Invest.* 121, 10, 3981-90 (2011) .
- 15) Souma T, et al., "Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis." *J Am Soc Nephrol.* 24, 10, 1599-616 (2013) .
- 16) Souma T, Suzuki N, Yamamoto M, "Renal erythropoietin-producing cells in health and disease." *Front Physiol.* 6, 167 (2015) .
- 17) Ishani A, et al., "Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly." *J Am Soc Nephrol.* 20, 1, 223-8 (2009) .
- 18) Doi K and Rabb H, "Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets." *Kidney Int.* 89, 3, 555-64 (2016) .
- 19) Tran MT, et al., "PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection." *Nature.* 531, 7595, 528-32 (2016) .
- 20) Suzuki T, et al., "Mitochondrial Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage." *J Am Soc Nephrol.* 27, 7, 1925-32 (2016) .
- 21) Sumida M, et al., "Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome." *J Am Soc Nephrol.* 26, 10, 2378-87 (2015) .
- 22) Thomas MC, et al. "Diabetic kidney disease" . *Nat Rev Dis Primers.* 30; 1:15018 (2015)
- 23) Kidokoro K, et al., "Maintenance of endothelial guanosine triphosphate cyclohydrolase I ameliorates diabetic nephropathy." *J Am Soc Nephrol.* 24, 7, 1139-50 (2013) .
- 24) Hasegawa K, et al., "Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes." *Nat Med.* 19, 11, 1496-504 (2013) .
- 25) Yasuda-Yamahara M, et al., "Emerging role of podocyte autophagy in the progression of diabetic nephropathy." *Autophagy.* 11, 12, 2385-6 (2015) .
- 26) Wanner C, et al., "Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes." *N Engl J Med.* 375, 323-34 (2016)
- 27) Neal B, et al., "Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes." *N Engl J Med.* 377, 644-57 (2017)
- 28) Suzuki Y, et al., "Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy - optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan targeting." *Expert Opin Biol Ther.* 15, 4, 583-93 (2015) .
- 29) Kiryluk K, et al., "Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens." *Nat Genet.* 46, 11, 1187-96 (2014) .
- 30) Saka S, et al., "Genome-wide association study of IgA nephropathy using 23 465 microsatellite markers in a Japanese population." *J Hum Genet.* 60, 10, 573-80 (2015) .
- 31) Taguchi A, et al., "Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells." *Cell Stem Cell.* 14, 1, 53-67 (2014) .

- 32) Takasato M., et al., "Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis." *Nature* 526, 564-568 (2015)
- 33) Tanigawa S, et al., "Selective In Vitro Propagation of Nephron Progenitors Derived from Embryos and Pluripotent Stem Cells." *Cell Rep.* 15, 801-13 (2016) .
- 34) Mae S, et al., "Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells." *Nat Commun.* 4, 1367 (2013) .
- 35) Yokote S, et al., "Urine excretion strategy for stem cell-generated embryonic kidneys." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, 42, 12980-5 (2015) .
- 36) Susa K, et al., "Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHAII in mutant KLHL3 knock-in mice." *Hum Mol Genet.* 23, 19, 5052-60 (2014) .
- 37) Hu MC, et al., "Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling." *J Am Soc Nephrol.* 26, 6, 1290-302 (2015) .
- 38) Barnes PJ., "New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease." *Nature Reviews Drug Discovery* 12 (7) :543-559 (2013) . doi: 10.1038/nrd4025.
- 39) Ito K., et al., "Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease." *N Engl J Med* 352 (19) :1967-76 (2005) . doi: 10.1056/NEJMoa041892.
- 40) Barnes PJ., "Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease." *Nat Rev Immunol* 18 (7) :454-466 (2018) . doi: 10.1038/s41577-018-0006-6.
- 41) Kirkham PA and PJ Barnes, "Oxidative stress in COPD." *Chest* 144 (1) :266-273 (2013) . doi: 10.1378/chest.12-2664.
- 42) Rahman I and IM Adcock, "Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD." *Eur Respir J* 28 (1) :219-42 (2006) . doi: 10.1183/09031936.06.00053805.
- 43) Barnes PJ., et al., "Chronic obstructive pulmonary disease." *Nat Rev Dis Primers* 1:15076 (2015) . doi: 10.1038/nrdp.2015.76.
- 44) Ichinose, M., H. Sugiura, S. Yamagata, A. Koarai, and K. Shirato. "Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways." *Am J Respir Crit Care Med* 162 (2 Pt 1) :701-6 (2000) . doi: 10.1164/ajrcem.162.2.9908132.
- 45) Sugiura, H., and M. Ichinose. "Nitritative stress in inflammatory lung diseases." *Nitric Oxide* 25 (2) :138-44 (2011) . doi: 10.1016/j.niox.2011.03.079.
- 46) Barnes PJ. "Senescence in COPD and Its Comorbidities." *Annu Rev Physiol* 79:517-539 (2017) . doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314.
- 47) Onodera K., et al., "Decrease in an anti-ageing factor, growth differentiation factor 11, in chronic obstructive pulmonary disease." *Thorax* 72 (10) :893-904 (2017) . doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209352.
- 48) Yanagisawa S., et al., "Decreased Serum Sirtuin-1 in COPD." *Chest* 152 (2) :343-352 (2017) . doi: 10.1016/j.chest.2017.05.004.
- 49) Lange P., et al., "Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *N Engl J Med* 373 (2) :111-22 (2015) . doi: 10.1056/NEJMoa1411532.
- 50) Tashkin, DP, et al., "A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease." *N Engl J Med* 359 (15) :1543-54 (2008) . doi: 10.1056/NEJMoa0805800.
- 51) Karner, C., J. Chong, and P. Poole. "Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane Database Syst Rev* (7) :CD009285 (2014) . doi: 10.1002/14651858.CD009285.pub3.
- 52) Wedzicha, J. A., et al., "Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD." *N*

- Engl J Med 374 (23) :2222-34 (2016) . doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
- 53) Hohlfeld JM, et al., “Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM) : a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial.” *Lancet Respir Med* 6 (5) :368-378 (2018) . doi: 10.1016/S2213-2600 (18) 30054-7.
- 54) McPherson S, et al., “Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management” . *J Hepatol* 62 (5) :1147-1155, (2015) .
- 55) Tilg H, et al., “Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease.” *Trends Endocrinol Metab* 19 (10) : 371-379, (2008) .
- 56) Kamada Y, et al., Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 43 (11) : 811-822, (2008) .
- 57) Rolo AP, et al., “Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis” . *Free Radic Biol Med* 52 (1) : 59-69, (2012) .
- 58) Zhang J. et al., “ER Stress-induced Inflammasome Activation Contributes to Hepatic Inflammation and Steatosis” . *J Clin Cell Immunol* 7 (5) : 457 (2016)
- 59) Tilg H, et al., “Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: multiple parallel hits hypothesis” . *Hepatology* 52 (5) : 1836-1846, (2010) .
- 60) Romeo S, et al., “Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease” . *Nat Genetics* 40 (12) : 1461-1465, (2008) .
- 61) Speliotes EK, et al., “Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits” . *PLoS Genet* 7 (3) : 1-14, (2011) .
- 62) Friedman SL, et al., “Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies” . *Nat Med* 24(7) : 908-992, (2018) .
- 63) Itoh M, et al., “Melanocortin 4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of nonalcoholic steatohepatitis” . *Am J Pathol* 179 (5) : 2454-2467, (2011) .
- 64) Park J et al., “Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease.” *Science*. 360 (6390) :758-763 (2018) .
- 65) Montoro, D. T., et al., “A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes.” *Nature* 560 (7718) :319-324 (2018) . doi: 10.1038/s41586-018-0393-7.
- 66) Yamamoto, Y., et al., “Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids.” *Nat Methods* 14 (11) :1097-1106 (2017) . doi: 10.1038/nmeth.4448.
- 67) Huh, D., et al., “Reconstituting organ-level lung functions on a chip.” *Science* 328 (5986) :1662-8 (2010) . doi: 10.1126/science.1188302.
- 68) Huh DD. “A human breathing lung-on-a-chip.” *Ann Am Thorac Soc* 12 Suppl 1: S42-4 (2015) . doi: 10.1513/AnnalsATS.201410-442MG.
- 69) Weis, J. M., S. A. Staicu, and K. S. Chase. “Lung-on-a-chip microdevice, right ventricular dysfunction as a predictor of survival, and lung ultrasound in community-acquired pneumonia.” *Am J Respir Crit Care Med* 188 (8) :1028-9 (2013) . doi: 10.1164/rccm.201303-0469RR.
- 70) Ligresti G, et al. “A Novel Three-Dimensional Human Peritubular Microvascular System.” *J Am Soc Nephrol*. 27, 8, 2370-81 (2016) .
- 71) Mishima E, et al., “Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD.” *J Am Soc Nephrol*. 26, 8, 1787-94 (2015) .

- 72) Baker DJ, et al., “Naturally occurring p16 (Ink4a) ⁺positive cells shorten healthy lifespan.” *Nature*. 530, 7589, 184-9 (2016) .
- 73) Yang HC, et al., “Cells derived from young bone marrow alleviate renal aging.” *J Am Soc Nephrol*. 22, 11, 2028-36 (2011) .
- 74) Yamamoto T, et al., “Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule.” *Autophagy*. 12, 5, 801-13 (2016) .
- 75) Sato Y, et al., “Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney.” *JCI Insight*. 1, 11, e87680 (2016) .
- 76) Salahudeen AK and Bonventre JV., “Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease.” *J Am Soc Nephrol*. 24, 1, 26-30 (2013) .
- 77) Kitai Y, Matsubara T, Yanagita M., “Onco-nephrology: current concepts and future perspectives.” *Jpn J Clin Oncol*. 45, 7, 617-28 (2015) .
- 78) Izzedine H, Perazella MA. “Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links.” *Nephrol Dial Transplant*. 30, 12, 1979-88 (2015) .
- 79) Ida, T., et al., “Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 111 (21) :7606-11 (2014) . doi: 10.1073/pnas.1321232111.
- 80) Akaike, T., et al., “CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics.” *Nat Commun* 8 (1) :1177 (2017) . doi: 10.1038/s41467-017-01311-y.
- 81) Numakura, T., et al., “Production of reactive persulfide species in chronic obstructive pulmonary disease.” *Thorax* 72 (12) :1074-1083 (2017) . doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209359.
- 82) Sze, M. A., et al., “The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease.” *Am J Respir Crit Care Med* 185 (10) :1073-80 (2012) . doi: 10.1164/rccm.201111-2075OC.
- 83) Sze, M. A., et al., “Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Am J Respir Crit Care Med* 192 (4) :438-45 (2015) . doi: 10.1164/rccm.201502-0223OC.
- 84) Faner, R., et al., “The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives.” *Eur Respir J* 49 (4) . pii: 1602086. (2017) doi: 10.1183/13993003.02086-2016.
- 85) Hobbs, B. D., et al., “Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis.” *Nat Genet* 49 (3) :426-432 (2017) . doi: 10.1038/ng.3752.
- 86) Woodruff, P. G., et al., “Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function.” *N Engl J Med* 374 (19) :1811-21 (2016) . doi: 10.1056/NEJMoa1505971.
- 87) Kesimer, M., et al., “Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis.” *N Engl J Med* 377 (10) :911-922 (2017) . doi: 10.1056/NEJMoa1701632.
- 88) Hastie, A. T., et al., “Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort.” *Lancet Respir Med* 5 (12) :956-967 (2017) .
- 89) Han, M. K., et al., “Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort.” *Lancet Respir Med* 5 (8) :619-626 (2017) .
- 90) Fang, L., P. Gao, H. Bao, X. Tang, B. Wang, Y. Feng, S. Cong, J. Juan, J. Fan, K. Lu, N. Wang, Y. Hu, and L. Wang. 2018. “Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study.” *Lancet Respir Med* 6 (6) :421-430. doi: 10.1016/S2213-2600 (18) 30103-6

2.5.10 精神、神経疾患

(1) 研究開発領域の定義

脳神経系の先天的および後天的な変性ならびに機能障害によって発症する疾患領域であり、精神・神経疾患の病因・病態・発症機序の解明と革新的な診断・治療・予防法の開発のため、分子・細胞・システムレベルの異常に関する統合的理解と制御が様々なアプローチから世界的に取り組まれている領域である。

(2) キーワード

精神疾患、神経変性疾患、シナプス伝達、ゲノム解析、全ゲノム配列、次世代シーケンサー、脳画像解析、MRI、PET、死後脳、ブレインバンク、疾患モデル動物、トランスクリプトーム、プロテオーム、マイクロバイオーム non-coding RNA、non-coding DNA、先制医療、A β 、タウ、画像診断、早期診断、バイオマーカー、アルツハイマー病、パーキンソン病、タンパク質の伝播、RNA代謝、ウェルビーイング、社会実装、iPS細胞、再生医療、遺伝子治療、ゲノム編集、マルチ・オミックス解析、オルガノイド技術、光遺伝学

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

うつ病、統合失調症、神経発達症を初めとする精神疾患は、我が国だけで患者数がおよそ300万人余りにも上る（認知症を除く）。しかし、現行の薬物及び心理社会的治療では十分な効果が得られない難治のため社会復帰が果たせない例も多く、患者・家族および社会に甚大な損失をもたらしている。我が国において統合失調症による経済損失は毎年2兆8千億円¹⁾、うつ病は毎年2兆円²⁾、また欧州では精神・神経疾患による社会的コストは約80兆円と推計された³⁾。しかし、精神疾患の脳病態は未同定であり、生理・生化学的診断検査法も確立していないのが現状である。そのため、革新的な診断・治療・予防法の開発のため病因・病態の解明が急務となっている。現在までに、いくつかの精神疾患に関しては、その治療薬や症状を誘発させる薬剤の作用機序が明らかになった結果、シナプス伝達レベルでの障害の分子薬理的解析が進展し、創薬に応用されている。また頻度は稀だが発症に強く影響するゲノム変異も同定されつつある。しかし発症に関与するゲノム・環境要因の全貌、さらにゲノム変異から発症に至る分子及び神経回路病態に関しては、未だその詳細が不明であり、臨床的或いは社会的な課題解決のゴールは見えていない。

また、アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患などをはじめとする神経変性疾患も、超高齢化社会において急激に増加しており、その治療法開発は喫緊の課題である。現在の研究の流れの中心は、神経変性の病態解明とそれに基づく超早期診断と病態修飾治療 (disease-modifying therapy; DMT) 開発である。神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は保険診療で使用可能となっている。特に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対する DMT が、我が国で行なわれた治験成績に基づいて世界に先駆けて薬事承認されたことは画期的である。しかし、多くの神経疾患には DMT が存在しない。また、神経変性の病態は発症前よりも10～20年前から始まっていることが明らかになってきており、発症前の先制治療に

向けた研究が盛んに行われるようになってきている。しかしまだ実質的な成功が見られておらず、今後の治療研究のパラダイムシフトが必要であると考えられている。

[研究開発の動向]

(A) 精神疾患

精神疾患の病因・病態の解明を企図して、従来から蓄積されてきた知見は、様々な方法上の問題点と、これらを基盤として新たな戦略を創出する必要性を提起している。本項では、ゲノム、疫学研究、脳画像解析、**decoding** 技術を含む情報科学、物質代謝の各研究領域の動向について述べる。

(i) ゲノム・エピゲノム

血液や唾液を用いた大規模ゲノム DNA サンプルによる精神疾患とゲノムの関連研究は、米欧のコンソーシアムがリードし、日本、韓国、中国などもより小規模ながら行っている。全ゲノムを対象として頻度の高い一塩基多型 (SNPs) を用いた **Genome-Wide Association Study (GWAS)** の結果、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害およびうつ病について、関連するゲノム領域が見出されている⁴⁾。また、次世代シーケンサを用いたエクソーム解析、マイクロアレイなどの導入により、頻度は低い(1%未満)疾患との関連が強い、稀な変異として、**Copy Number Variation (CNV)** および一塩基変異 (SNV) が同定されている。この中には発症の50倍以上のリスク変異として、統合失調症では CNV である **22q11.2** 欠失や自閉スペクトラム症では SNV である **MeCP2** 変異も同定され、新たに難病指定された **22q11.2** 欠失症候群やレット症候群の診断確定にも変異が活用されているが、これらの変異から発症に至るメカニズムは明らかではない。また体細胞における、SNV、CNV などの変異や、レトロトランスポゾンの挿入による変異の解析が精神疾患患者の死後脳を用いて進められるようになった⁵⁾。しかし、ゲノム解析結果による診断体系の根本的な再編には至っていない。

我が国では2017年に、脳プロによるゲノム大規模ゲノム解析研究により、双極性障害約3000名のGWAS解析⁶⁾、統合失調症約1700名のCNV解析⁷⁾、自閉スペクトラム症約300家系の全エクソーム解析によるデノボ変異の同定⁸⁾など、国際的にもレベルの高い研究成果が得られた。双極性障害において見出された脂質代謝に関わる **FADS1/2** 遺伝子との関連は、双極性障害における栄養学的な予防法・治療法の可能性を示唆した。また、統合失調症研究では関連が確立された CNV (**22q11.2** 欠失、**3q29** 欠失など) を含む病的 CNV が患者の9%に同定され、*in silico* 解析からゲノム不安定性や酸化ストレス応答異常等の関与が示唆され、分子病態解明、診断法・治療法の開発が進められている。

エピゲノムの変化の解析も国内外で広く行われており、各精神疾患に関連する DNA メチル化パターンの報告があるが、再現性が得られない例もあり、薬物の影響を受ける可能性やパターンの臓器特異性が指摘されていることから、サンプルおよび解析の条件を慎重に検討した上での評価が望まれる。

(ii) 疫学研究

従来日本では大規模な精神保健コホート研究が低調であったが、近年、東京ティーンコホートや東北メガバンクの三世代コホートなどが立ち上がっているが、今後は収集された試料・情

報が幅広い研究に活用できるようになることが期待される。また、福岡県の久山町研究という大規模地域コホート研究では、死後に脳組織を収集することを 80% という高い水準で達成している。ある時期に出生した者全員を長期的に観察していく、出生コホート研究は精神疾患について詳しく評価した大規模なものはない。より短期的なコホート研究としては、現在、妊産婦に対するコホート研究が開始されている。妊産婦のうつ病は、母の生活の質 (QOL) 低下、自殺リスク上昇に加え、児の養育環境に悪影響を与え、時に児童虐待に発展する可能性もあるため、妊産婦のうつ病に対する治療的介入の指針の立案が期待される。また現在、全国 8 か所の地域拠点による認知症大規模コホート研究やいくつかの認知症レジストリ研究が実施されている。さらに、ゲノム変異、特に精神障害の強いリスク因子となるゲノム変異 (22q11.2 欠失、MECP2 変異など) を有する方々を、継続的に精神医学的な表現型を収集する、Genotype First Approach による前向きコホート研究についても、倫理的枠組みを含めて検討が進められている。

(iii) ニューロモデュレーション

電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) や経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) は脳神経の機能を直接修飾する治療法で、ニューロモデュレーションと呼ばれている。近年、反復刺激を用いた反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が様々な神経疾患とともに精神疾患 (うつ病、不安障害、強迫性障害、統合失調症、嗜癖、転換性障害など) を対象とした臨床試験も多く行われ、左背外側前頭前皮質に対する高頻度刺激を用いた rTMS のうつ病に対する有効性に関するエビデンスレベルは高い^{9,10)}。様々な刺激方法が試されているが、どの刺激方法が最も効果的かについては、結論は得られていない。今後、治療機序の解明とともに、より効果的な刺激方法の開発に向けた研究が求められている。日本でも 2017 年に既存の薬物療法に反応しないうつ病の治療装置として薬事承認され、近々保険収載される見込みである。また、気分障害に対する高照度光療法や覚醒 (断眠) 療法などの時間生物学的治療の研究も行われている¹¹⁾、今後さらなる作用機序の解明と有効性の検証が望まれる。

(iv) 治療薬研究

抗うつ効果の即効性において画期的なケタミンは、精神病症状等の副作用や依存の懸念があったが、副作用が少ないと期待される光学異性体である R- ケタミン有効性が動物実験で示され¹²⁾、臨床試験の結果が大きく期待されている。対人関係性の障害など中核症状に対する治療法のない自閉スペクトラム症に対してオキシトシンを用いた、精神科領域においては医師主導としては初めての大規模な二重盲検比較試験が行われた¹³⁾。

(v) ブレインバンク

米国ではスタンレーブレインバンクをはじめ 100 以上のブレインバンクが活動しており、欧州やオーストラリアにも、大規模なブレインバンクがある。我が国でも、2017 年、脳プロ (AMED) により「日本ブレインバンクネットの構築」課題が開始され、詳細な臨床情報も具備した精神疾患患者脳組織を蓄積・解析するシステムが構築されつつある。

(vi) 代謝

精神疾患患者の脳組織、脳脊髄液 (CSF)、血液などにおいてトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析が行われており、最近では ncRNA (non-coding RNA) の精神疾患への関与が示唆されている。最近は、脳-腸相関が注目され、自閉スペクトラム症を中心として腸内のマイクロバイオーム解析が行われている¹⁴⁾。精神機能およびその病態における脳-腸相関の意義は、自閉スペクトラム症では消化管障害併存の頻度が高く¹⁴⁾、さらに母動物の高脂肪食が誘導した仔動物の社会性行動やシナプス活動の異常が腸内細菌叢の変化によって改善したとの報告¹⁵⁾もあり、研究者の関心を集めている。

(B) 神経変性疾患

① 病態解明研究

(i) ゲノム医学・エピゲノム

GWAS が広く行われた結果、疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになった。次世代シーケンサーによって全ゲノム配列の解析が可能になり、多因子疾患である孤発性神経変性疾患において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、パーキンソン病における glucocerebrosidase、多系統萎縮症における coenzyme Q2 などの発見が示すように従来考えられていたより多様であることがわかってきた。特に疾患の進行や病型や予後などに影響を与えるいわゆる修飾遺伝子が見つかってきている。個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供 (precision medicine) が注目されており、悪性腫瘍 (がん) とならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。また環境要因については、ヒストンアセチル化、DNA メチル化などのエピゲノム修飾の異常や体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析が有用と考えられ、次世代シーケンサーによる解析が期待されている。また、エピゲノムの異常に介入する治療薬の開発研究が進められている。

(ii) RNA 代謝異常

神経変性疾患では RNA 代謝が注目されている。特にマイクロサテライトの異常延長に起因する病態の研究を通じて、変異 RNA の細胞内封入体形成による毒性や、センス鎖だけでなくアンチセンス鎖からの異常 RNA の転写、開始コドンに介在しない複数の読み枠からのホモポリマーの翻訳、さらに snRNP や RNA 結合タンパク質機能喪失による RNA 代謝異常が報告されている¹⁶⁾。miRNA 生合成や機能破綻、疾患特有 miRNA のほか、異常 siRNA の産生、エピジェネティックなサイレンシングなども示されており¹⁷⁾、様々なレベルでの神経細胞毒性の複雑な病態が明らかになっている。

(iii) タンパク質老化、毒性の発現・伝播

神経変性疾患全般にタンパク質の凝集体が病態に係わると考えられているが、とりわけ β アミロイド、 α シヌクレイン、タウについて、その毒性発現機序とともに神経細胞から別の神経細胞へとプリオンの様に伝播するという伝播の考え方が世界的に注目されている^{18,19)}。実際に凝集タンパク質やオリゴマーなどをモデル動物の脳内の局所に注入しその伝播過程を調べる試みが数多くなされており、病態解明の大きな手がかりとなっている。わが国でもタウの伝播に

ついて多くのエビデンスが出されており、この分野をリードしている。また α シヌクレインについてもモデル動物の開発と解析を精力的に進めており、この分野はわが国の研究者が世界的にもリードする形で活躍しており、神経変性疾患の病態理解や治療法開発の観点からも極めて重要と考えられている。

② 治療法開発研究 (抗体治療、核酸医薬、遺伝子治療)

神経変性疾患はニューロン、グリア細胞内外にタンパク質凝集体が蓄積する共通の病理学的特徴を有する。これが主に機能獲得型の毒性を発揮し、さらにこのタンパク質病理がプリオン様に伝播するというパラダイムが唱えられており、この凝集蛋白質 ($A\beta$ 、タウ、 α -シヌクレイン) に対する抗体治療が特にアルツハイマー病を中心に進められているが、いまだ臨床症状の改善につながる成功例は知られていない。

原因遺伝子産物の直接的な標的治療としてアンチセンス核酸 (ASO) を筆頭として、抗体、siRNA などのツールを用いて、RNA レベルからタンパク質の発現を制御する病態抑止療法の開発が進んでいる²⁰⁾。脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する ASO は日米欧の規制当局で承認され使用されている。家族性アミロイドポリニューロパチーの siRNA/ASO 治療の臨床試験も最終段階まで来ている。さらに、Duchenne 型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病などでも、ASO やモルフォリノなどの人工核酸を用いた臨床試験が開始されている。

また、遺伝子 DNA を供給・発現させることで不足する遺伝子産物を補充する、狭義の遺伝子治療はウイルスベクターであるアデノ随伴ウイルス (AAV) を中心に実用化の段階に入った。AveXis 社/ノバルティス社による 1 型 SMA の AAV ベクターを用いた臨床試験は良好な結果が得られていて²¹⁾、米国では画期的治療薬、欧州では PRIME、日本では先駆け審査指定制度の対象に指定され、2019 年には米国で治療の開始が見込まれている。また、わが国ではパーキンソン病の Aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) 遺伝子を用いた臨床試験が開始され、筋萎縮性側索硬化症や遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨床応用が計画されている。

(C) 脳画像解析・デコーディング

① MRI

MRI は、従来の機能局在から、機能統合という観点からの脳の理解、即ち領域間や空間的に離れた領域の関係性から脳を理解するためのツールとして、また神経回路などのシステムとしての病態を検討するために、神経回路解析の可視化技術が国内外において急激に進んでおり、国内外の大型脳科学プロジェクトにおいても中心的な課題の一つになっている。近年、MRI において拡散尖度画像 (DKI)²²⁾、位相差強調画像化法 (PADRE)²³⁾ などが実用化され、神経線維・白質、神経核などの解析能力が格段に向上し、BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 技術、ASL (arterial spin labeling) 解析などを使って安静時の脳機能状態を脳部位間の相互関係を合わせて評価することが可能になった (安静時脳機能領域間結合解析、デフォルトモードネットワーク)。これらは、in vivo での精神機能とその病態の解析を大きく発展させることが期待されている。2016 年には、多数例の自閉スペクトラム症者の安静時結合 fMRI から、自閉スペクトラム症に特徴的な神経結合を見出した²⁴⁾。双極性障害・うつ病・統

合失調症でも、脳プロ等により、大規模 MRI コンソーシアムが実現し次々と成果が上がっている。また、革新脳においては、脳画像研究において大規模多施設共同研究により、統合失調症における基底核体積変化が発見されるなどの成果が出ている²⁵⁾。

神経回路の破綻は症候の発現と密接に関連しており、認知症をはじめとする神経変性疾患の超早期診断方法の1つになると期待されている。神経変性疾患の脳画像は、高磁場～超高磁場 MRI を用いて、軽微な脳萎縮、脳内神経回路（解剖学的および機能的神経回路）、脳代謝（MR スペクトロスコーピー）の可視化が進んでいる。組織学的な脳の構造や線維連絡の解析には、通常使われている 3 テスラ MRI 機を遥かにしのぐ解像度を発揮する 7 テスラ MRI 機の応用が期待されている。現在、世界では 50 台以上の 7 テスラ機が稼働しているが、日本で稼働している 7 テスラ機は数台である。さらに、9.4 テスラになると、¹³C、¹⁵N、¹⁷O、²³Na など、脳内の安定同位元素を画像化することができるので、これまで PET でしかできないと考えられていた脳内物質を被爆することなく、画像化することが可能になる。

② PET

生前のヒト脳で分子イメージングを可能にする PET 技術も大きく進んでいる。神経変性疾患において脳内で蓄積するタンパク質の可視化は非常に有用で、特にタウタンパク質の可視化技術開発はわが国が世界をリードしている²⁶⁾。タウの可視化プローブはより特異性の高い第 2 世代のものが実用化されつつあり、さらに発展が期待される。さらに、TDP-43 や α -シヌクレインなど、前頭側頭葉変性症 (FTLD) やパーキンソン病・レビー小体型認知症にかかわる重要なタンパク質の可視化へ向けた薬剤開発も急ピッチで進んでいる。また、向精神薬と脳内標的分子の結合を実際の患者から得られるようになり、新薬開発の段階で、新薬の脳内標的分子への結合や脳内動態を PET で確認するようになってきている。さらに、PET-MRI では脳代謝と脳形態を同時に撮像できる。ドイツのユーリッヒ研究所では 9.4 テスラ以上の MRI と PET の組み合わせで脳内代謝を PET と MRI の両方で観察している。

③ デコーディング

Brain Decoding とは、脳活動を測定し、脳内にある心的機能に関する信号化された情報を解読 (decoding) する技術を指し、Brain machine interface (BMI) は、脳細胞の活動を読み取り、脳と機械の情報伝達を仲介する機器やプログラムを指す。BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、脳内埋込型電極を用いた動物実験では複数の自由度を持つロボットアームの操作なども可能となっている。fMRI や表面電極留置などによるデコーディング技術と BMI の技術進歩は著しく、神経難病への応用研究も進んでいる。また、生体電位信号から人間の意思を読み取り、人間の思い通りに動く随意的制御システムと、人間のような動作を実現することができるロボットの自律的制御システムから構成される日本発のパワードスーツである Hybrid Assistive Limb (HAL) の臨床応用も進んでいる。

近年、Brain Decoding として、fMRI における脳血流パターンを解析し、健常者よりも神経精神疾患に特徴的な機能的結合様式を見出し、多施設で診断出来ることが我が国から報告された²⁴⁾。こうした技術を応用して、機能的結合の低下している部分を強化して治療を試みる研

究が出てきている。また、筋萎縮性側索硬化症や筋ジストロフィーの患者脳の表面に電極シートを埋め込むことで、考えるだけでロボットアームや意思伝達を行うことに成功した研究も我が国から報告されている。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正する「デコーディッドニューロフィードバック」法が我が国で提唱されている。fMRI や NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している神経内科医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野の技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

(A) 脳科学技術・トランスレーショナル・リサーチ

① 次世代シーケンサ

高速化、低価格化が進み、遺伝子解析が加速された。

② iPS 細胞・脳オルガノイド

iPS 細胞研究では、疾患発症の強いリスクであることが立証されているゲノム変異を持つ精神・神経変性疾患症例を対象として、iPS 細胞の作製が進められている。当該 iPS 細胞は、リスクゲノム変異を有する患者の遺伝的性質を反映する解析ツールと考えられ、神経細胞、グリア細胞に分化誘導させて分子病態が解析され、シナプス病態、マイクロ RNA の変化など、ゲノム変異を模したモデル動物や患者死後脳所見と一致するような成果も得られつつある。患者 iPS 細胞由来の疾患モデル組織（脳オルガノイド）の作製が始まっており、分子病態解明の手がかりが得られつつあり、創薬の実現やバイオマーカー研究で見出した分子の病態における意義の検証が期待される。

(i) iPS 細胞技術を用いた ALS 治療候補薬の探索

ALS 患者由来の iPS 細胞から作製した運動ニューロンを用いた病態解析と創薬スクリーニングが行われている。Harvard Stem Cell Institute の研究グループは、カリウムチャンネルの阻害剤 Retigabine が ALS 運動ニューロンの興奮性の亢進と運動ニューロン死を抑制する作用があることを見出した²⁷⁾。Retigabine は、欧米ですでに抗てんかん薬として承認されている薬剤であり（日本では未承認）、ドラッグ・リポジショニングとして ALS に対する第 2 相介入試験が米国で 2015 年から開始されており、2018 年にはその結果が報告される。また、慶應義塾大学の研究グループは ALS 患者由来運動ニューロンを用いて、既存薬ライブラリーから ALS 関連の表現型を抑制する化合物をスクリーニングし、新しい ALS 治療薬候補としてロピニロール (ROPI) を見出した²⁸⁾。同剤はパーキンソン病の治療薬として世界中で広く使用され（本邦でも保険適用）、安全性が高く、現在、ROPI を用いた ALS に対する医師主導治験

が計画されている。

(ii) iPS 細胞由来ドーパミンニューロンを用いたパーキンソン病の治験

京都大学のグループは 2018 年より「iPS 細胞由来ドーパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病治療に関する医師主導治験」を開始した。同大学 iPS 細胞研究所から提供された iPS 細胞をドーパミン神経前駆細胞へ分化させ、ドーパミン神経前駆細胞をパーキンソン病患者の被験者の脳に移植（他家移植）する計画である。

③ 核酸医薬

特定の遺伝子の発現を抑制（ヘテロ核酸）、または促進（遺伝子スイッチ）する新たな技術が創出され、これら核酸医薬の脳移行技術の開発も進んでいる。多種の脳内分子の特異的制御が可能になりつつあり、それらは創薬標的としての期待も大きく、精神・神経変性疾患の治療・予防法の開発が飛躍的に進展することが期待される。

④ 脳組織を対象とする *in vivo* ゲノム編集法の開発

ゲノム編集技術は、神経科学領域でも非常に注目されているが、ニューロンのような非分裂細胞では、極めて効率が悪かった。米国 Salk 研究所のグループは相同性を利用しない方法（homology-independent targeted integration (HITI) strategy）を開発し、非分裂細胞においても効率よくノックインを行うことが可能となった。この方法でラットの網膜色素変性症の実験的治療に成功している²⁹⁾。

⑤ オプトジェネティクス（光遺伝学）

特定の神経細胞に、光に反応して神経細胞が興奮するような蛋白質などを発現させて、神経細胞の活動を人為的に操作する手法。観察するだけではわからない神経回路の動態と行動の間の因果関係を解明できる新たな技術として注目されている。

(B) 精神疾患

① 心理社会的治療法研究

医療において、科学的根拠に基づく治療（evidence-based medicine: EBM）とともに「物語りと対話」あるいは「価値」に基づく医療の重要性が再認識され、それにともない医師や研究者が決めたアウトカムでなく、患者が報告するアウトカム（patient-reported outcome : PRO）を重視する動きがある。精神疾患においては、単なる症状の改善ではなくて、主観的ウェルビーイング（subjective well-being : 主観的に、精神的、身体的、社会的に良好な状態）や人生の主導権を自分に取戻すという人としての回復（personal recovery）が重要なアウトカムと認識されつつある。心理社会的療法の開発においても、ウェルビーイング、回復といったアウトカムが取り入れられていくものと思われる。海外におけるエビデンスが明確となっており、メタ解析や治療ガイドラインによって実施が推奨されている心理社会的治療として、統合失調症の「家族心理教育」、就労を支援する「援助付き雇用」、生活支援を生活の場で行う「包括的地域生活支援（ACT）」、認知機能の改善を図る「認知機能リハビリテーション」、社会的スキルの獲得により自立した地域生活を支援する「社会生活技能訓練（SST）」、精神疾患の知識を高め治療アドヒアランスを向上させるための「心理教育（服薬教室など）」などがあげられ、

我が国での検証が課題とされている。また、心理社会的療法の脳機能に及ぼす影響についても関心が寄せられており³⁰⁾、臨床面での有効性との関連が示唆されている。

- ② 高齢化が世界で最も急速に進んだ日本で顕現してきた認知症患者の精神症状のケアにおいて患者の主観を考慮した医療（ウェルビーイング）が求められている。日本の動向がこれから高齢化の進む各国から注目されている。

(C) 神経変性疾患

(i) ニューロ・リハビリテーション

リハビリテーションは脳卒中だけでなく神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となって来ている。例えば、神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、あるいは上述の HAL などパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。

(ii) 孤発性神経変性疾患の発症前・前駆期指標（バイオマーカー）の開発

孤発性神経変性疾患の病態抑止治療開発には早期神経変性過程を見出すことが重要である。これまでアルツハイマー病において研究が進んできたが、近年パーキンソン病においても大きな進展が見られている。複数の疫学研究を基に、研究用に前駆期における診断基準が提唱された。特にレム睡眠行動障害は高効率にパーキンソン病やレビー小体型認知症を発症することが明らかとなり、臨床的な前駆状態として欧米および日本においてコホート研究が行われている。また、中心的背景病理であるリン酸化 α シヌクレインを皮膚や腸管の生検で見いだせることが明らかとなっており、早期診断へ向けた重要なツールとして精力的な研究が進められている。

パーキンソン病において、非運動症状やドパミントランスポーターシンチを用いて、運動症状が出現する前の診断が試みられつつある。単一遺伝子病の発症前診断は患者の次世代血縁者を遺伝子診断することで比較的容易に可能であり、ハンチントン病などに対して発症前治療が計画されつつある。

様々な神経変性疾患において発症前のバイオマーカーの開発が盛んである。この中で特にタウ沈着の PET 画像化は重要である。第 1 世代のタウプローブはタウ以外の分子への結合性が見られたが、これを改善した第 2 世代のプローブが実用化されてきており今後の展開が期待される。また、血液中や髄液中のエクソソームが、それぞれの疾患の病態関連タンパク質と関連して変化することを示す報告が急速に蓄積されつつある³⁴⁾。タンパク質自体に比して、細胞外小胞は測定が容易というメリットがある。これが発症前のマーカーになりうるかどうかは更に検討が必要である。アルツハイマー病においては、疾患修飾薬のターゲットが疾患治療から

発症前予防へとシフトしてきており、さまざまなバイオマーカーを活用しながら、前臨床段階やMCIからの進展を予防していく戦略の実現可能性が高まってきている³⁵⁾。

(iii) 腸内細菌叢と神経変性疾患

末梢における炎症がマイクログリアを介した神経変性疾患の発症に係わる可能性が指摘されており³⁶⁾、その中で腸内細菌叢の変化が、認知機能低下やパーキンソン病の臨床病型などに関与することが報告されつつある。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

● 神経変性疾患レジストリー

疾患レジストリーを治療法開発に利用する取り組みは、がんや循環器疾患などの領域で先行しているが、神経疾患領域でも多くの疾患について国際的な大規模コンソーシアムが構築されつつある。病態関連分子、特に神経変性疾患の治療標的分子の開発について、モデル動物探索により得られた機能分子のヒトにおける病態的意義を、大規模患者レジストリーのゲノムデータなどから同定する試みが盛んに行われるようになってきている。日本、中国、韓国でのレジストリーは単施設ベースであるが、症例数は既に大規模である。今後は欧米のようにアジア共同でのコンソーシアム構築が望まれる。

例えば神経変性疾患であるALSについては、米国において2008年にALS Registry ActがPublic Lawとして制定³⁴⁾され、ALS患者の悉皆的登録が行われている。これは疫学的研究に加え、臨床試験リクルートにも活用されている。また、北米では大規模な臨床試験実施施設のコンソーシアムが結成されており、代表格のNEALS (Northeast ALS) には120以上の施設が参加し、40以上の臨床研究を実施してきている。ヨーロッパにおいては各国の主要なALS診療施設37か所が参加してENCALS (European Network for the Cure of ALS) が構成され、臨床観察研究および臨床試験が実施されている。中国、韓国、日本では2,000例規模のALSレジストリーが構築されている^{32,33)}。特に我が国のJaCALSでは、ゲノム、不死化細胞などととも経時的な臨床情報を詳細に採取しており、ALSの創薬開発に貢献している。

● 未診断 rare disease の登録・診断

米国ではThe NIH Undiagnosed Diseases Program (UDP) が2008年に組織され、2012年にThe Undiagnosed Diseases Network (UDN) として全米の拠点に発展拡大された。網羅的ゲノム解析、遺伝子機能解析、メタボロミクス、モデル生物解析を行う拠点が整備されている。また、日本ではAMEDにより「未診断疾患イニシアチブ (IRUD)」が2015年に開始された。

(5) 科学技術的課題

(A) 精神疾患

① 改善すべき研究方法の問題点

(i) 診断法開発研究

精神疾患において信頼性・妥当性の高い診断基準の確立の努力が続けられてきた。臨床・研究ともに、DSM-5 (精神障害の診断と統計マニュアル、世界的に用いられている米国精神医

学会が作成した診断基準で、2013年発表のDSM-5が最新)が、臨床現場ではICD-11(国際疾病分類、世界的に用いられているWHOが作成した診断基準で、2018年発表のICD-11が最新)が主要な診断基準として用いられている。DSM-5もICD-11もともに、基本的に精神症状に基づく(病因・病態によらない)操作的診断基準(各臨床症状に対して症状の有無が判断され、ある一定の症状の基準を満たすかどうかで各精神疾患の診断カテゴリーに分類される方法)であり、同一診断カテゴリーに含まれる集団は生物学的異種性を伴い、また異なる診断カテゴリー間の境界線も曖昧で臨床ならびに生物学的特徴において重複が存在する。そのため、DSM-5やICD-11に基づく精神疾患の病態研究は困難なものとなり、対象患者の異種性は治療薬開発の成功率の低さの原因のひとつである。この克服のためには、画像研究やバイオマーカー研究を含む生物学的研究ならびに心理社会的研究の導入の必要がある。また、DSM-5やICD-11の操作的診断分類は病因・病態に基づいていないため、病因・病態に基づく治療法開発に繋がらない。一つの診断名の中に、異なる病因・病態が混在しており、認知機能障害や気分症状のように程度の差こそあれ複数の疾患にまたがって認められる症状も多い。このようにカテゴリカルな操作的診断分類の限界に対し、米国NIHが主導するResearch Domain Criteria (RDoC)³⁷⁾は、ディメンショナルな観点(神経回路を基盤とした各症状に対して連続的な重症度を用いて行われる評価)に基づいた新しい疾患へのアプローチ法であり、注目されているものの、その意義には議論もある。特定の診断ではなく特定の機能障害に着目した研究を推奨しており、診断横断的な臨床評価、心理社会的評価ならびに生物学的解析(ゲノム、画像、バイオマーカーなど)が精神疾患の病態研究に必要と考えられている。

(ii) 心理的課題中の脳活動の変化に関する機能的脳画像を用いた研究における再現性と対照群

論文に発表されたデータの再現性が低いこと(30%台)がScience誌に取り上げられた。インパクトファクターが高い雑誌に掲載された論文でも、対照群の設定が不適切で、結果から著者が主張する結論を導くのが困難な例が多く見受けられ、我が国でも早急に対策を講じる必要がある。

(iii) 服薬の影響

精神疾患の患者を対象とする研究では、得られた結果が服薬の影響でないことを慎重に検討することが不可欠である。しかし、未服薬の段階でのデータサンプリングは困難であり、薬物による変化であったことが明らかになる例が多い。未服薬の状態では、症状が重度で、(a)研究への協力の同意能力がない、(b)同意が得られても諸検査に対応できない、などが障害となる。このため、薬物の影響を動物実験などで調べ、ヒトと対比するなどの解決策を工夫しなければならない。

(iv) 血液におけるバイオマーカーの検索

血液中物質は末梢臓器、食餌、運動などの影響を受け易く、従来の研究結果から見ても、そのまま測定するだけでは、脳における変化を血液中で反映するマーカーを検索することは困難である。このため、状態依存性のstate-markerではなく、状態非依存性のtrait-markerを捉える方法を考案する必要がある。

(v) 脳画像計測指標 (機能的バイオマーカー)

多施設共同研究によるデータ集積と解析技術の進歩に伴い、精神疾患ごとに特徴的な所見が報告されるようになった。脳画像法を駆使して、仮説検証型の研究を行うと共に、データを蓄積してデータベース化しモデルフリーのAI解析等により新たな精神疾患の分類が議論されている。精神疾患においては、モデル動物のヒト疾患への外挿可能性を行動の類似性のみで評価するのは困難であり、モデル動物とヒトで共通に利用でき、創薬研究や臨床試験にも応用可能な脳画像計測指標 (トランスレータブル脳指標) の開発が必要になっている。脳MRIの形態や機能指標のほか、生理的指標であるミスマッチ陰性電位、ガンマオシレーション、眼球運動などが候補として挙げられる。

② 研究戦略の見直し

(i) ゲノム解析研究

精神疾患は、双生児研究などの成果から、発症に遺伝的要因と環境要因が関与することが明らかになっており、近年は特に、発症に強く関わる稀なゲノム変異 (例えば、22q11.2 欠失や MeCP2 変異) が同定されている。しかし、これらゲノム変異から精神疾患発症に至る、分子メカニズムや回路病態が未だ同定されるに到っていない。その背景には、神経疾患 (神経変性疾患) とは異なり、脳内の神経病理学的所見 (アミロイドによる老人斑や、 α シヌクレインによるレビー小体など) が同定されていない点があげられる。また精神疾患の症状が、対人関係性など、げっ歯類モデルでは脳の構造レベル (対人関係性に関与する前頭葉 Granular zone がげっ歯類にはかけている) から再現が困難である点もあげられる。この点を克服するには、より多数例での解析が必要と考えられるほか、霊長類モデル動物や、ゲノム変異を有する患者由来 iPS 細胞から分化させた神経系細胞・組織を活用することが重要と推察される。

(ii) 精神機能に関与する脳の情報処理

現在は、「運動や知覚」を制御する情報処理システムの解析方法に準拠して、「意思決定、感情 (快・不快を含む)、思考などの精神機能」の基盤となる情報処理過程やその異常を脳画像などで検討している。しかし、既に蓄積されてきたデータや、異分野の研究状況を見ると、両者の違いを認識し、情報科学領域などと連携して後者を研究する新たな戦略の創出に向けた準備を開始する段階にあると考えられる。

(B) 神経変性疾患

① 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、precision medicine による治療の最適化に加え、機能再生のための BMI や再生医療の開発が必要である。

② 神経機能「再生」治療の実現

神経変性疾患は発症後の進行抑制治療介入では失われた神経細胞の補完はされず、症状は回復しないので、失われた神経細胞を補完する再生医療研究の進展が期待される。各種幹細胞、iPS・ES 細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は神経変性疾患の治療法として大きな期待がかかる。パーキンソン病ではすでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、軽・中等度症例を対象として臨床研究・治験が開始されるものと考えられ、将来の臨床応

用は十分期待される。また、栄養因子・抗炎症作用を有するグリア細胞移植も可能性がある。さらに、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞など多くの神経疾患を対象として、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。複雑かつ精緻な脳組織の再生は一見不可能のように思えるが、自己組織化技術を用いた試験管内での眼球や下垂体あるいは脳オルガノイドなどの神経組織誘導の成功は、その可能性を示している。

③ 神経変性疾患の治療開発における問題点

神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な神経疾患の分子病態が明らかとなり、それをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。しかし、動物モデルを用いた治療研究から臨床応用へと展開するトランスレーショナル・リサーチは多くが成功しておらず、開発の方法論が見直しが迫られている。例えば、アルツハイマー病については、異常集積するアミロイドβ蛋白質を標的とした抗体療法やワクチンなどが動物モデルにおいて認知機能を改善することが示された。実際、その一部は患者脳においてもアミロイドβ蛋白質の集積を抑えることが示された。しかし、臨床的効果を示すことが出来なかった。同様の状況は他の神経変性疾患にも共通している。この原因としては、症状の定量的評価、薬効評価方法が確立されていないこと、患者数が少ないことや経過が極緩徐・長期にわたることなどがあり、このことが基礎研究と臨床試験の結果の乖離の原因となっている。このギャップを乗り越えるには、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発など革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。

④ 病態解明の方法論

神経変性の病態に関わる因子は、タンパク質の凝集、リン酸化などの修飾、RNA 代謝変化、DNA の non-coding 部位の構造変異やメチル化などのエピゲノム変化など、多くの要因が複合的に絡んでいるのではないかということが徐々に明らかになってきている。一方では、これらの個々の要因を網羅的に解析する方法が発展してきている。しかし、これらのビッグデータを解析し病態解明に結びつける方法論の開発は今後の重要な課題である。

⑤ 神経変性のバイオマーカーの開発

神経変性は発症より 20 年も前からその病態が進行していることが明らかになってきている。このため、(3) 注目動向で述べた発症前治療（先制治療）の重要性が言われているが、それを明確に検出するバイオマーカーが不足している。有効なバイオマーカーの開発が急務であり、今後の研究の大きな領域である。

(C) モデル動物

遺伝子改変技術、ウイルスベクターによる遺伝子導入技術や CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集技術をコモン・マウスセットに用いた疾患・治療研究が革新脳を主体として進行し

つつあり精神活動・高次機能の解明が期待されている。解析方法も生化学・病理学的手法に加えて、行動・心理学的評価法の確立、MRIやPETなどの画像解析、fMRIやオプトジェネティクスによる神経活動の光学的解析など非侵襲的計測技術の新規技術開発、高性能化が急速に進んでいる。これら技術を標準化し集学的に適用するための実験動物開発・維持・供給研究拠点および貴重な高等動物の組織バンク等の整備が推進されるべきである。ポストゲノム解析、エピゲノム修飾、メタボローム、プロテオーム解析などにより動物モデルの網羅的解析を行うこと、神経回路・活動の変化・異常を前述したような非侵襲的計測技術を用いて解析することが、ますます疾患研究において重要となりつつある。

精神疾患は、ゲノムと環境因子の相互作用により発症する。精神疾患に関連した頻度の高い多型、あるいは頻度は低いが発症に強く関わる変異などのゲノム要因が次々と明らかにされてきたことに加え、ゲノム編集技術やウイルスベクター等の進展も加わり、げっ歯類や霊長類を用いたモデル動物の作製が可能になりつつある。特に、霊長類を用いると社会行動の障害をより詳細に捉え、その神経回路病態や分子病態を検討することも可能³⁸⁾となる。またPETおよび超高磁場MRIなどによるヒトとの直接的な比較により、種を超えたトランスレータブル脳・行動指標を用いた神経回路病態解析が可能となりつつある。22q11.2欠失やMeCP2変異等、ゲノム研究から得られた発症に強く関わるゲノム変異情報と疫学研究から得られた遺伝環境相互作用をモデルに組み込んだモデル動物研究が望まれる。

(D) トランスレーショナル・リサーチ

- ① 疾患 iPS 細胞を用いた表現型の解析においては、single cell RNA seq をはじめとした少量のサンプルを用いたマルチ・オミックス解析を迅速に行うことが可能性になる技術開発が進めば、疾患の表現型解析や創薬研究のスピードアップが可能性になると思われる。
- ② *In vivo* 条件に近い3次元培養（ブレイン・オルガノイド）に注目が集められているが、オルガノイドごとの実験結果のばらつきが大きな問題となっており、均一かつ再現性の高いオルガノイドの形成技術の開発が必要であろう。
- ③ 遺伝子治療技術は、特に AAV ベクターの開発が最近急速に進み、実用化も進んでいるが、神経系について言えば、成人の血液脳関門を通過できる技術の開発が課題である。
- ④ 今後取り組むべき研究テーマとして、a) 光遺伝学あるいは化学遺伝学などの神経回路操作技術の臨床応用、b) *in vivo* ゲノム編集の進化・効率化、c) *in vivo* 状況を反映するブレイン・オルガノイドの本格化 が挙げられる。

(6) その他の課題

(A) 精神疾患

精神疾患では、現在までの研究成果を分析すると、神経疾患で成功した戦略だけでは病因・病態の解明が難しいことが明らかになりつつある。科学技術的課題で述べた通り、疾患研究データの意義の再検証および新規利用法の創出と、新しい戦略の開拓が求められる。従って、国内においては、次のような研究および研究支援制度の整備が急がれる。

● 包括的治療プログラム開発・普及研究

精神疾患においては、治療を行ったすべての患者の30-50%しか、効果が得られないということが指摘されており、新たな診断法・治療法の開発が不可欠であることは言うまでもないが

³⁹⁾、一方で 30-50%の患者には治療の効果が得られているので、現在ある治療法を均てん化し普及することも重要な課題である。そのために必要な、標準的な手法で作成された各精神疾患診断治療のガイドラインは十分備わっていない。ガイドラインを作成し普及させ、更に検証を行い、ガイドラインの改訂と普及方法の向上を進めていくプロセスが必要と考えられる。この分野の研究は、地味ではあるが目の前の精神疾患患者に一番早く届く研究であると言える。既存診断における客観的診断法の開発や層別化、既存治療法の改良研究も、現在ある診断と治療の普及と均てん化に直結する研究であり、新規診断法・治療法の開発で見出された様々なバイオタイプなどを、臨床実装していくものである。臨床実装への道筋は、例えばあるバイオタイプについて、一施設における再現性の検討、多施設における再現性の検討を経て、認可を受け診療報酬が認められるようになるという過程を経る必要がある。また、例えば診断法開発においては、簡単に扱える機器の開発、検査の短時間化、費用なども課題になる。

多くの生物学的治療や心理社会的療法の開発は、単独の効果を評価する研究によって進められている。一方、臨床現場ではそうした治療法を組み合わせることで、最大効果を上げるよう工夫している。しかし、適正な治療法の組み合わせに関する研究は少ない^{40,41)}。今後、様々な生物学的治療や心理社会的療法を組み合わせた包括的治療法の開発、検証を社会実装研究として推進する必要がある。これらの診断法・治療法の均てん化と普及研究や社会実装研究は、比較的新しい分野であるため、医学研究者にはなじみが薄く、取り組む研究者は少なく、日本の臨床研究の弱さとして問題となっている。基盤的な下支えを行う研究施設が中心となり、キャリア形成も含めた人材育成システムを構築する必要がある。

さらに上述のディメンショナルな観点も踏まえた、より洗練され、生物学的に妥当な精神疾患の診断分類体系と診断法の構築を目指し、全国規模の研究組織を立ち上げる。そして、精神疾患患者について、1) 標準化または互換性のある脳画像および神経生理学的（眼球運動、事象関連電位ほか）検査、2) 全ゲノム（血液）シーケンス解析、3) 標準化した精神症状評価、4) 服薬などの治療状況の評価、5) 患者特性のリスト、6) 死後脳のゲノムおよび遺伝子・タンパク質発現解析などを行う。精神疾患モデル動物の画像解析、脳の遺伝子・タンパク質発現解析を合わせて実施し、データベース化する。これらを、種々の研究に活用し、既存の診断分類によらない、疾患の特徴およびデータに基づいた類型化を行う。

● 研究体制の変革

精神医学は患者を対象とした臨床研究と、病態メカニズム解明に必要なモデル動物・細胞モデルとを有機的に連携させた、臨床・基礎融合研究が必要であるが、診療・教育で多忙な臨床教室において、高度な先端の実験研究を行うことは容易ではなく、先端の実験研究を行っている基礎研究者が臨床研究を行うことは不可能である。そのため、臨床研究者と基礎研究者が一体となって研究できる体制の整備が急務である。1つの講座・研究室等の中で、臨床を軸としたPI（教授等の主任研究者）が、基礎を軸としたPIと共に、研究員、心理職、技術職、バイオインフォーマティシャンなど、多様なスタッフのチームを統率し、基礎研究から臨床研究まで、トランスレーショナルな視点を持ち基礎・臨床を統合させた研究を展開することが目標となる。

(B) 神経変性疾患

● 疾患レジストリー

神経変性疾患の治療法開発について、いくつかの大きな問題が残されている。発症前および病態進行前での先制介入のためにはバイオマーカーの開発が大きなポイントではある。しかし、治験の実効性の観点から、希少性による症例確保、病態経過や病型の多様性、経過が緩徐で半年や1年の治験では科学的な確証が得づらい、などの問題がある。また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。疾患の進行を押し量るためには、経時的な追跡が重要であるが、患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的である可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。これらを解決する方策の1つとしてすでに動いている疾患レジストリー構築をさらに加速して日本全体、あるいは国際的に進めることが重要である。さらに、疾患レジストリーを有効な形で構築するには長期に渡る継続的な事業にする必要性が高い。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリーを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行なわれている。遺伝性疾患の発症前（保因者）を研究で扱うには、遺伝子診断やカウンセリングなど倫理的に配慮すべき点が多く、我が国は遅れている。しかし、今後の治療法開発にとっては必要不可欠な分野であり、産官学による体制の整備が急務である。わが国では、がんなどで法制化されていることもあり、悉皆性を持った疾患レジストリー、コホートが比較的良好に構築されている。この背景を活かして、今後の国あるいは国際的な施策としていくことが重要である。

● バイオバンクの確立

脳神経疾患の克服には、臨床情報に紐付けられた生体試料（血液、細胞（iPS細胞を含む）、ゲノム、髄液）や死後脳を含むバイオリソースの系統的かつ統合的な集積は不可欠である。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国ではUK Brain Bank Networkという統合データベースにより7,000症例の脳組織が利用可能となっている。一方、わが国では、幾つかの神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われてきた。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS細胞樹立可能である等の国際的優位性を持つ。しかし、収集情報の基準が統合されていない。今後統一された基準で収集されたバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、産学連携も含めた公平で幅広いリソース活用を推進することが強く望まれる。

● 疫学研究

神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的頻度の多い神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われているが、頻度の低い神経難病に関しては欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期

待される。

● データ解析技術

技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、神経疾患に精通した情報工学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成が急務である。また、昨年公布された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

● GCP 基準のもとに行う治験・臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。神経疾患には稀少疾患が多いが、最近では稀少疾患に対する治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには稀少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、稀少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験等の臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善してきている。しかし、企業主導の治験の実施に比べて、医師主導の治験の場合はやはり医療現場の負担が大きすぎるのが実情であり、神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、従来わが国の「臨床試験」の多くは GCP 基準の位置づけではなく実施されてきた。しかし、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に加え「臨床研究法」が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とも連携して整備していく必要がある。また、再生医療については、規制緩和や迅速審査については我が国で法的整備が整って来ているが、再生医療製品以外にも一般的な薬剤にも適応されるべきである。

(C) ゲノム研究

精神・神経疾患の遺伝的素因や表現型を明らかにするためには、全世界レベルでの大規模な患者集団を対象とした全ゲノム配列の解析が必要であり、まさにこのような巨大プロジェクトが米国の Broad Institute を中心に進められている。このプロジェクトには、患者のコンソーシアムの形成、個人情報保護、研究者間のデータシェア、情報処理など、日本にないシステムが多く、非常に学ぶところが多い。研究を効率的に進めるという立場で、規制やサポート体制を再検討すべきかと考えられる。また、次世代シーケンサーによる解析費用は膨大であり、大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、ゲノムデータの共有、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 基礎神経科学では、世界に先駆け、マイルストーンになる研究が行われてきており、精神疾患研究の潮流に影響を与えている。 fMRI の技術を開発し脳機能研究に広く応用されている。 ゲノムレベルでの遺伝的均質性が比較的高いことから、欧米人よりも少ない人数によるゲノム研究で、より確実な所見を得ることが期待できることも有利である。 種々の脳内分子に対する PET リガンドの開発が進んでいる。 齧歯類に加え霊長類（マーモセット）の遺伝子改変技術を確立し、疾患モデル作製技術で優位性を有する。 革新脳研究では、世界に先駆けてマーモセットの神経回路可視化を進めている。 革新脳や融合脳において、神経変性過程で重要なタンパク質の可視化に向けた基礎研究が進んでいる。 革新脳では、ヒトと非ヒト霊長類で共通の系で計測できるトランスレータブル脳指標の開発が進んでいる。 革新脳では、ヒトと非ヒト霊長類で共通の系で計測できるトランスレータブル脳指標の開発が進んでいる。
日本	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> iPS 細胞を用いた病態解明と、パーキンソン病をはじめとする神経難病への治療応用が進んでいる。 神経変性疾患に治療におけるニューロ・リハビリテーションの開発が積極的に行われている。 運動ニューロンを障害する神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と球脊髄性筋萎縮症に対する疾患修飾療法 (DMT) が、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて、世界に先駆けて薬事承認された。 BMI 技術を基盤として我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。」 アンチセンス核酸やモルフォリノを用いた、筋ジストロフィーなどの難病に対する遺伝子治療の開発が進んでいる。 パーキンソン病や多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発例を含めた遺伝的要因を同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。」 我が国は、MRI の設置台数が世界一であり、PET や脳磁図計 (MEG) の設置台数も多く、医学研究を行うための資源においても世界トップ水準である。 製薬産業は、我が国の主要基幹産業の 1 つである。グローバルな製薬企業が中枢神経系創薬から撤退する中でも、国内の主要製薬企業は精神疾患治療薬の開発を継続している。また、医療機器開発でも、ウェアラブルデバイス（身体に装着できる端末）としても期待される近赤外線スペクトロスコーピーの開発などで健闘している。 精神疾患では、海外の大手製薬メーカーがこの領域から撤退を宣言する中、国内複数の製薬メーカーで治療薬の独自の開発が行われている。 運動系、知覚系における decoding 技術と BMI への応用では米国に迫る進歩が見られる。 大規模な多施設共同研究により、MRI 構造画像や安静時機能的 MRI 画像から精神疾患の有力なバイオマーカーが見出され、国際的に高い先駆性をもつ。 大規模な多施設共同研究により、MRI 構造画像や安静時機能的 MRI 画像から精神疾患の有力なバイオマーカーが見出され、国際的に高い先駆性をもつ。 タウのイメージングでは、タウへの特異的結合を高めた第 2 世代のプローブが開発されており、実用化に向けて進展している。 諸外国に比して、基礎や応用研究の成果を社会応用するための方策に乏しい。開発した薬剤が海外製薬会社（例、General Electric Company）などに流れている。

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 世界の脳科学研究全般をリードしている状況が続いている。 大規模サンプルにおける精神疾患の分子遺伝学的解析をリード。 MRIによる脳の構造や機能の解析方法の開発をリード。 薬物依存の研究では突出した水準を保っている。 光遺伝学を用い記憶想起によるうつ病モデル動物の新しい改善方法を開発した⁴²⁾。 全ゲノム解析データを基に統合失調症や自閉スペクトラム症の発症に強く関与する稀なゲノム変異を見出している。
	応用研究 ・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多くの大手製薬メーカーがこの領域から撤退を宣言しているが、少数のメーカーが精神疾患の治療薬開発と臨床試験を継続している。 ケタミンの難治性うつ状態の速効性改善効果を見出し、創薬に繋がる研究成果を上げている [3]。 従来の疾患分類に基づく研究から診断横断的に機能ドメイン（感情価、認知、対人機能、睡眠・覚醒）に基づいて脳病態を研究する方向性を NIMH が主導 (RDoC INITIATIVE)³⁷⁾。 認知機能障害が診断横断的に患者の社会機能に大きな影響を及ぼすことから、世界に先駆けて、国家的な産官学連携プロジェクトを立ち上げ、統合失調症の認知機能障害治療薬や心理社会的治療法の開発に取り組んでいる。 Human Connectome Project では、1,200 人の健康成人（比較的若い）の詳細な脳画像と遺伝子配列、行動的特徴を集めてデータベースとすることを旨とする研究が、NIH と関連大学の共同で進んでいる。 PET プローブが商業ベースに乗るなど、各分野において応用研究から産業化への道がスムーズに動いている。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 統合失調症治療薬（抗精神病薬）、抗うつ薬、抗不安薬の発祥の地である。 多くの大手製薬メーカーがこの領域から撤退を宣言しているが、少数のメーカーが精神疾患の治療薬開発と臨床試験を継続している。 全ゲノム解析データを基に統合失調症や自閉スペクトラム症の発症に強く関与する稀なゲノム変異を見出している。 英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 7,000 症例の脳組織が利用可能となっている。 PET、MRI 等を使った脳機能解析法の解析をリードしている。 Human Brain Project は、スーパーコンピューター上に、ジュネーブ近郊にある欧州合同原子核研究機構と同程度の計算能力を有する完全なるヒトの脳モデル作成を目指しており、EU が 16 億ドルの予算で立ち上げた。 IMAGEN プロジェクトは、欧州各国がコンソーシアム型の領域融合型で研究を推進し、脳の機能的ネットワーク上で発現する遺伝子の同定などに成功している⁴³⁾。
	応用研究 ・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 統合失調症、うつ病、自閉症などへの早期介入研究が行われ成果をあげている。 うつ病に対する薬物療法と認知行動療法の臨床比較研究をリードしている。 最近世界で初めて GLYT1 グリシン輸送体阻害薬の開発に成功した。統合失調症の難治性症状に対する効果は見られなかったが、他の精神疾患への応用が試みられている。 大規模ヒトメーキングコホートが構築されており、その結果も幅広く利用可能となっている。 企業と大学との連携がスムーズに進んでいる。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 脳科学領域では世界的な影響をもつ独創的な成果は得られていない。 疾患研究を含む脳科学の大型プロジェクト Brainnetome が立ち上がった⁴⁴⁾。 米国で経験のある脳科学者がレベルの高い研究を行っており、霊長類も活用し易い研究環境であることから、今後の発展が注目される。
	応用研究 ・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 診断・治療法に関する独自の研究成果や創薬は未だ見られないが、基礎研究の発展に伴い成果が予想される。

韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・脳科学領域では世界的な影響をもつ独創的な成果は得られていない。 ・米国で経験のある脳科学者がレベルの高い研究を行っており、疾患研究を含む脳科学の核となる研究所や大型プロジェクト CFC が立ち上がり、今後の発展が注目される。
	応用研究 ・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・独自の治療薬開発は未だ行われていないが、基礎研究の発展に伴い期待される。 ・治療薬の臨床試験体制は充実してきている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

本稿は、日本精神神経学会「精神疾患の克服と障害支援にむけた研究推進の提言」(<http://www.brainscience-union.jp/wp/wp-content/uploads/2018/05/43ae11a6527b8d48c5293972294d509a.pdf>)、および日本神経学会「神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2018」(<http://www.brainscience-union.jp/wp/wp-content/uploads/2018/05/3007fd36f07356e4d8544d987aef4f1a.pdf>)を基にした。

- 1) Sado M, Inagaki A, Koreki A, et al. (2013) The cost of schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:787–798
- 2) Sado M, Yamauchi K, Kawakami N, et al. (2011) Cost of depression among adults in Japan in 2005. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:442–450
- 3) Smith K (2011) Trillion-dollar brain drain. *Nature* 478:15–15
- 4) <http://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads> (Psychiatric Genomics Consortium)
- 5) 西岡将基, 文東美紀, 笠井清登, et al. (2016) 次世代シーケンサーを用いた脳ゲノム解析. *分子精神医学* 16:180–185
- 6) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al. (2018) A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 23:639–647
- 7) Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al. (2017) High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry* 22:430–440
- 8) Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, et al. (2018) Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep* 22:734–747
- 9) Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, et al. (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125:2150–2206
- 10) Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. (2017) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74:143–152
- 11) Dallaspesza S, Suzuki M, Benedetti F (2015) Chronobiological Therapy for Mood Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 17:95

- 12) Zhang J-C, Li S-X, Hashimoto K (2014) R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 116:137–141
- 13) Yamasue H, Okada T, Munosue T, et al. (2018) Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*
- 14) Luna RA, Savidge TC, Williams KC (2016) The Brain-Gut-Microbiome Axis: What Role Does It Play in Autism Spectrum Disorder? *Curr Dev Disord Rep* 3:75–81
- 15) Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, et al. (2016) Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell* 165:1762–1775
- 16) Mohan A, Goodwin M, Swanson MS (2014) RNA-protein interactions in unstable microsatellite diseases. *Brain Res* 1584:3–14
- 17) Abe M, Bonini NM (2013) MicroRNAs and neurodegeneration: role and impact. *Trends Cell Biol* 23:30–36
- 18) Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B (2017) Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain* 140:266–278
- 19) Guo JL, Lee VMY (2014) Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 20:130–138
- 20) Keiser MS, Kordasiewicz HB, McBride JL (2016) Gene suppression strategies for dominantly inherited neurodegenerative diseases: lessons from Huntington's disease and spinocerebellar ataxia. *Hum Mol Genet* 25:R53–64
- 21) Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. (2017) Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 377:1713–1722
- 22) Billiet T, Vandenbulcke M, Mädler B, et al. (2015) Age-related microstructural differences quantified using myelin water imaging and advanced diffusion MRI. *Neurobiol Aging* 36:2107–2121
- 23) Kakeda S, Korogi Y, Yoneda T, et al. (2011) A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy. *Eur Radiol* 21:2202–2210
- 24) Yahata N, Morimoto J, Hashimoto R, et al. (2016) A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun* 7:11254
- 25) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al. (2016) Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 21:1460–1466
- 26) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79:1094–1108
- 27) Wainger BJ, Kiskinis E, Mellin C, et al. (2014) Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons. *Cell Rep* 7:1–11
- 28) Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, et al. (2018) Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med* 24:1579–1589
- 29) Suzuki K, Izpisua Belmonte JC (2018) In vivo genome editing via the HITI method as a tool for gene therapy. *J Hum Genet* 63:157–164
- 30) Pu S, Nakagome K, Yamada T, et al. (2014) A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 153:87–95
- 31) [https://wwwn.cdc.gov/ALS/Download/ALS%20Registry%20Act%20\(Public%20Law%20110-373\).pdf](https://wwwn.cdc.gov/ALS/Download/ALS%20Registry%20Act%20(Public%20Law%20110-373).pdf)

(Agency for Toxic Substances & Disease Registry ホームページより)

- 32) Chen L, Zhang B, Chen R, et al. (2015) Natural history and clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:1075–1081
- 33) Oh K-W, Moon C, Kim HY, et al. (2015) Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cells Transl Med* 4:590–597
- 34) Thompson AG, Gray E, Heman-Ackah SM, et al. (2016) Extracellular vesicles in neurodegenerative disease - pathogenesis to biomarkers. *Nat Rev Neurol* 12:346–357
- 35) Beheshti I, Maikusa N, Daneshmand M, et al. (2017) Classification of Alzheimer's Disease and Prediction of Mild Cognitive Impairment Conversion Using Histogram-Based Analysis of Patient-Specific Anatomical Brain Connectivity Networks. *J Alzheimers Dis* 60:295–304
- 36) Perry VH, Holmes C (2014) Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 10:217–224
- 37) <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
- 38) Yoshida K, Go Y, Kushima I, et al. (2016) Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Sci Adv* 2:e1600558
- 39) Wong EHF, Yocca F, Smith MA, et al. (2010) Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:1269–1284
- 40) Matsuda Y, Sato S, Iwata K, et al. (2014) Effects of risperidone and aripiprazole on neurocognitive rehabilitation for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 68:425–431
- 41) Sato S, Iwata K, Furukawa S-I, et al. (2013) The effects of the combination of cognitive training and supported employment on improving clinical and working outcomes for people with schizophrenia in Japan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 10:18–27
- 42) Ramirez S, Liu X, MacDonald CJ, et al. (2015) Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour. *Nature* 522:335–339
- 43) <https://imagen-europe.com/>
- 44) <http://www.brainnetome.org/en/>

2.5.1.1 感染症（ワクチン・アジュバント・抗菌薬・抗ウイルス薬など）

(1) 研究開発領域の定義

人類の健康を脅かす様々な感染症（ウイルス、細菌、真菌、薬剤耐性、人獣共通感染ほか）を克服するために必要な、感染／発症／拡大のメカニズム研究、新規診断・治療技術（抗ウイルス薬、抗菌薬、ファージ治療など）、次世代ワクチン・アジュバントの開発、生産・製造技術確立などの感染症に関する基礎研究から臨床応用研究を包含する領域である。

(2) キーワード

ウイルス、細菌、真菌、原虫、新興・再興感染症、薬剤耐性、分子疫学、ワクチン、抗原、アジュバント、自然免疫、レギュラトリーサイエンス、AMR、BSL-4、NTDs

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

有史以来、最も多くの人類を死に至らしめた疾患は感染症である。公衆衛生・栄養状態の大幅な改善、様々な治療・予防技術の確立により、感染症による健康被害はある程度コントロール可能となった。しかし、海外でエボラ出血熱、ジカ熱などの新興感染症が猛威を振るったのは記憶に新しい。また、わが国では結核が再燃し患者数を増やすなど、再興感染症も大きな問題である。新たなタイプの感染症として、多剤耐性菌が世界中で問題となっている。感染症は決して過去の疾患ではなく、今も甚大な健康被害をもたらし続ける深刻な疾患である。現在問題となっている感染症、および将来的に登場するであろう未知の感染症の両方への対策は喫緊の課題である。本研究開発領域は、わが国を含む地球上の人類全ての福祉に直結する、重要性の高いものである。

[研究開発の動向]

①治療技術開発（抗菌薬、抗ウイルス薬など）

1970年代初頭には、様々な感染症に対するワクチンや抗菌剤の登場により、感染症は過去のものになると思われた時期があった。しかしながら現実には、その後多くの新興感染症が出現するにとどまらず、先進諸国では過去の感染症として忘れられかけたものが再興感染症として新たな脅威となり現在に至る。グローバル化の加速により、顧みられない熱帯病（NTDs）への対応も国際社会に求められている。加えて、古くから環境や生体内に存在しながら、宿主生体防御機構が正常に働く限り重篤な感染は起こさない弱毒菌や平素無害菌とよばれる病原体が、医療の進歩に伴う生体防御能の低下した易感染性宿主（compromised host）の増加や、高齢化に伴うハイリスク者の増加、介護施設への集中化によって、いわゆる日和見感染や院内感染を引き起こしている。有効な治療薬剤さえ存在すれば何れのタイプの感染症も治療は可能であり、それによって伝染拡大を防ぐことは可能である。しかし、1950～1980年にかけて多種多様な抗菌剤が上市され、やや過剰に使用されたこともあって、本来は有効なはずの抗菌剤で治療できない薬剤耐性菌（antimicrobial resistance, AMR）が急速に増加してきた。過去には、薬剤耐性を克服する新たな作用を示す新規抗生物質や合成抗菌剤が次々と開発され、耐性菌感染を凌ぐことが可能であったが、微生物側の変異能や遺伝子獲得能の高さによって、対

応困難な新規耐性菌や多剤耐性菌の増加に歯止めがかからない状況に至っている。このような現状で、新たな治療薬剤の開発は急務であり、それなしには感染症の脅威を抑制することはできないと危惧される。一方で AMR の根本的解決を促すための新たな試み、たとえばヒトのみならず、家畜、家禽、養殖魚などへの抗生物質の総量を規制し、環境への放出を減らすといった対策から、腸内細菌などの常在菌叢の制御による感染予防、感染防御能力の向上や耐性菌に対するワクチン開発なども考えられている。

戦後急速に新規登録が減少し、抑圧に成功したかに見えた結核でも、世界的に多剤耐性結核 (MDR-TB) が増加し、さらに MDR-TB のうち実に 30% が超多剤耐性結核 (XDR-TB) となっている¹⁾。わが国では、性菌や原虫に対する抗菌薬であるメトロニダゾール類似の新規抗結核薬デラマニドが開発され、2015 年に WHO の必須医薬品リストに掲載されるなど画期的な抗菌薬となっている (デラマニドは既存の抗結核薬と作用機序が異なるため (メトロニダゾールはプロドラッグで低酸素でしか活性化しないが、デラマニドは結核菌内で活性化され殺菌効果を示す)、潜在結核にも効く可能性がある抗結核薬である)。

このような画期的な抗菌薬の開発は今後とも重要であるが、抗菌薬の開発スピードは大きく低下しているのが現状である。今後深刻さを増すであろう AMR へ対応するには、コンセプトの異なる新たな治療法の確立が期待される。その切り札として近年ますます注目されているものがバクテリオファージ (ファージ) である。ファージは細菌に感染するウイルスで、細菌の表面構造や鞭毛などを認識して自身の DNA を宿主細胞に注入すると細菌の代謝の仕組みを利用して増殖する。最終的に溶菌酵素によって細菌を溶解させて娘ファージを放出する。この溶菌システムを利用して、細菌感染症の抗菌治療を行うのがファージ療法 (ファージセラピー) である。ヒトに対するファージ療法は長年、ロシア、グルジア、ポーランドでのみ行われていた。しかし米国でも 2016 年に、多剤耐性菌アシネトバクターの感染で昏睡状態にあった症例にファージ療法が施され、最終的に回復に至った。これは永らく抗菌薬に頼ってきた米国において、多剤耐性菌感染症を初めてファージの全身投与で抗菌治療に成功した例として大きな反響を呼んだ²⁾。同じく米国では、2017 年 7 月に FDA と NIAID 共催のワークショップ「ファージセラピー：科学のおよび行政上の課題」が開催され、ファージの薬事承認が中心的な話題であった。フランス、ベルギー、スイスでは、熱傷患者に対するファージ療法のフェーズ II が 2015 ~ 17 年にかけて行われ、良好な効果を示したと報告されている。その後も、急性呼吸器感染症や関節炎に対するファージ療法の臨床治験が相次いでスタートしている。わが国では以前からファージの基礎研究は行われているものの、これらの成果を生かした臨床応用例はない。

既存の抗菌薬と比較し、ファージにはさまざまな利点がある。ファージは細菌に特異的に感染し、ヒトや動物細胞には感染しないため副作用が少ない。実際これまで、治療や臨床治験でファージ粒子による副作用は報告されていない。また、菌種特異性も高いことから、対象以外の細菌に影響を及ぼさず、常在細菌叢が保護される。他にも、殺菌機序が既存の抗菌薬と異なるため、薬剤耐性菌にも効果を示すこと、さらなる特徴として、ファージは化学物質と異なり遺伝子改変が可能である事が挙げられる。実際、遺伝子改変によりファージの殺菌活性や安定性を上げる事や、宿主感染域を変更する事ができる。また、遺伝子改変が可能であるということは、ファージに対する耐性菌が出てその都度ファージの構造を容易に再構築させることで、耐性菌対策ができる。2014 年には、ゲノム編集システムで用いられる CRISPR-Cas9 とファージを組み合わせて、遺伝子配列特異的な抗菌製剤を作製した報告も相次いだ。最近、国内では

CRISPR-Cas システムとファージを組み合わせて、狙った細菌を選択的に殺菌する新しい抗菌剤を開発する動きもある。このような耐性遺伝子や毒素遺伝子を保有する菌を選択的に殺菌する抗菌剤は、既存の化学物質主体の抗菌薬では不可能なことであり、今後この技術はポスト抗菌薬時代の抗菌治療を担う有望な分野として発展して行く可能性がある。

ファージは地球上に 10^{31} 個も存在すると言われ、謎の多かった生物ではあるが、昨今の高速シーケンサー技術や遺伝子編集技術の開発により、その全貌が明らかになりつつあり、遺伝子改変も容易になってきた。今や試験管内で自由にファージを合成できる時代にもなりつつある。これらの技術はわが国でも十分に培われているため、ファージ療法の実現を含むファージ研究開発のさらなる発展を推進する地盤は確保されている。基礎生物系の学会として最も規模の大きい日本分子生物学会の前身がファージ研究会だったように、わが国も元々ファージ研究が盛んであった土壌もある。近年、さまざまな分野の研究者がファージ研究に流入し、わが国ではファージ研究の再興の兆しが見える。なお、2006 年からは分子生物学会に置き換わったファージ研究会も別の組織として復活し、近年のファージ療法への注目も相まって会員数を着実に伸ばしている。

FDA が 2006 年に食品にファージを添加することを認めた経緯もあり、ファージを主体としたベンチャー企業は米国や欧州に数多く存在する。しかし、わが国ではファージを扱うベンチャー起業はごく少数 (RePargen 社など) である。基礎研究から臨床応用までを促進できるシステムと迅速な審査体制の確立もさることながら、企業の後押しや産業界との連携を推進する必要がある。実際、ファージは医学だけではなく、畜産業や農業、環境保全、食品製造などさまざまな細菌制御領域に使用可能である。ファージ研究開発の推進は、医療分野だけでなく他の分野も総合的に活性化するという点でも重要であり、分野横断的な研究開発体制の構築と研究費の投入が効果的である。

抗ウイルス薬の観点から、新興感染症の中でも最も重大視された HIV 感染 / AIDS は、長らく致命的感染症であったが、HAART 療法の開発によりコントロール可能な疾患へと変貌してきた。その背景には、膨大な研究費と研究者が投入され、レトロウイルスの感染機構や病態の詳細が明らかにされたことが大きい。すなわち、十分な基礎研究の蓄積が新たな治療薬や治療法の開発には不可欠であり、それを基盤としての薬剤開発の連携連動がなされることが肝要である。ウイルス性肝炎は恒常的に存在する重大なウイルス疾患である。C 型肝炎ウイルスに関しては、薬剤開発が進み、2015 年 9 月 1 日、抗ウイルス薬レジパスビル / ソホスブビル (商品名ハーボニー配合錠) が発売された。一錠 8 万円と高価であるが、持続的ウイルス陰性化 (SVR) 率 100 % と根治を望める状況になりつつある。今後は薬価などの医療経済効果の検証と肝がんへの移行の監視が重要となると考えられる。一方、慢性化すると薬剤での治療が困難な B 型肝炎ウイルスに関しては、近年、ジェノタイプ A (性感染が多く慢性化しやすい) の B 型肝炎ウイルス感染が日本でも拡大しており、注意が必要である^{3) 4)}。ウイルスは種類によってゲノム構造、複製の機構も多様であり、スペクトルの広い抗菌薬開発に比べると、抗ウイルス薬の開発は容易ではない。しかし、エイズウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬の開発は、これら主要ウイルスの十分な基礎研究成果を基に一定の成果を収め、他のウイルス性疾患に対する薬剤開発の機運も高まっていると判断される。西アフリカでの異常なエボラウイルス病のアウトブレイクでは、ヒト型モノクローナル抗体薬 (ZMapp) が急遽使用され、一定の効果をあげた可能性が示唆されている⁵⁾。さらにわが国で

インフルエンザ薬として開発された Avigan がエボラウイルス病の治療に奏功する可能性がでてきた⁶⁾。このほか、わが国でも抗エイズ薬、抗インフルエンザ薬などの開発も進んでいる^{7) 8) 9) 10)}。新薬開発の潜在力は存在しており、臨床応用を促進させられるシステムと迅速な審査体制(先駆け審査指定制度など)の更なる拡充が重要となる。同時に、アカデミア主体の基礎研究成果から生まれるシーズや、ベンチャーでの小規模開発をバックアップしていくこともますます必要となると考えられる。

②予防技術開発(ワクチンなど)

ワクチンは現存する医療技術の中でもその起源が最も古く、かつ、有効なもののひとつである。ジェンナーやパスツールに始まるワクチンは、天然痘の撲滅や世界の大部分の地域におけるポリオ根絶宣言に見られるように、公衆衛生としての感染症対策に大きな役割を果たしてきた。現在ではおよそ 15 種類の病原体に対するワクチンが世界で広く用いられており、疾病の流行防止や疾病の発症抑制および軽症化を目的として接種されている。このようなワクチンの効果が見られる病気は vaccine preventable disease (VPDs) と総称されている。しかし、3 大感染症として対策が求められているエイズ、結核、マラリアをはじめ、数多くの感染症がいまだに世界の多くの人々を苦しめており、先進国中心の従来の子組みをこえたグローバルなワクチン開発が求められている¹¹⁾。また、頻度は少ないながらもワクチン接種によって引き起こされる様々な程度の副反応や健康被害も、大きな医学的・社会的問題となる可能性を秘めている。これらの課題を解決し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発には、現代免疫学の知見に基づいた科学的なアプローチが不可欠である。2011 年にワクチン開発に直結する成果の多い自然免疫の研究、樹状細胞の研究の先駆者にノーベル生理学・医学賞が与えられたことから窺えるように、過去十数年の間にワクチン、アジュバントの分子レベルの作用機序解明が急速に進展してきた。抗原探索技術も進み、近年、高速シーケンサーによる未知のウイルスの同定が可能になり、構造生物学のアプローチを用いた多くの病原体株に中和活性をもつ抗体エピトープの解析技術、そして遺伝子組み換え技術を用いた DNA や RNA、ウイルスを用いた次世代ワクチン、またそれらの迅速な作成技術、ウイルスやタンパク質などの大量生産技術など革新が続いている。すなわち、新規ワクチン開発を可能とする技術的基盤は大きく進展した状況にあると言える。

わが国の予防接種政策と海外との格差は「ワクチンギャップ」と呼ばれ議論の対象となっていた。しかし、2012 年の経口ポリオワクチン(OPV)から不活化ポリオワクチン(IPVおよびDPT-IPV)への切り替え、2013 年からインフルエンザ菌 b 型(Hib)、肺炎球菌(PCV7、現在はPCV13)、ヒトパピローマウイルス(HPV)に対するワクチンが定期接種化され、さらに水痘ワクチンも 2014 年 10 月に定期接種化された。2016 年 10 月には B 型肝炎ワクチンの定期接種化が開始されている。接種可能なワクチンの種類および費用面でのワクチンギャップはほぼ解消に向かっていると見える。また、比較的近年になって開発された H1N1 新型インフルエンザワクチン(日本は特例承認)や HPV ワクチンには免疫効果を高める為に AS04、MF59、AS03 といった新しいアジュバントが使用されている特徴がある。

国外では十数年前より、国内でも数年前より、各国政府や国際機関が感染症対策の一環としてワクチン開発やその周辺技術革新に多額の研究費を投入してきた。特に米国、欧州、シンガポール、韓国などでは、バイオインフォマティクスを駆使した防御抗原検索や有効性指標の探

索、自然免疫制御能力に応じた各種アジュバント開発研究、ワクチンの効果的なデリバリーに重要なドラッグデリバリーシステム (DDS) やベクターの開発研究とその生体イメージング技術の応用などがその投資対象である。逆にわが国では、免疫学や微生物学、細胞生物学、生体工学といった基礎研究は高いレベルにあったものの、ワクチン開発に特化した技術開発、応用研究には目立った国の予算がつかず、過去 20 年間、新規のワクチン開発が停滞してきた。これに対して、疫学を中心とした海外感染症研究拠点形成や、緊急ワクチン輸入やワクチン製造施設建設などに国家予算が費やされた。その理由として、前臨床試験から臨床現場まで、利用される動物の数、ボランティアの数、関与が求められる研究者の数、費用、年月のすべてが膨大になっていること、さらには、世論などによるワクチンの安全性に対する厳しい監視の目が考えられる。

しかしながら、ここ数年、ワクチン開発には消極的だった日本の産業界でもインフルエンザをはじめ多くの感染症をターゲットとしたワクチン開発研究に大手製薬企業やベンチャー企業が参入を表明するなど、ワクチンとその周辺技術をとりにくく R&D は急激に活発になっている¹²⁾。このような時流をとらえ、「創薬支援ネットワーク」や「開発特区」「薬事法、医師法を含むワクチン開発の法制度改正と規制緩和」を最大限活用し、ワクチン開発の「ニーズ」と「シーズ」を効率よく、かつ上市を目標とした現実的な開発を行うべきである。日本の「高品質」すなわち「安全、安心」というブランドが日本のワクチンにも存在することをアピールする最大の武器になることも考慮し、韓国、中国、インドなどのアジア諸国と連携しつつも日本がリードする形で規格を作っていくような戦略も有効だと考えられる。その他、アジュバントはワクチンが効果的に効くためには必須のものだが、実験的には自己免疫疾患や自己炎症性疾患を誘導するリスクをも負っている。そのため、アジュバント開発は、有効性だけでなく安全性も向上させる研究、すなわち、その分子レベルでの作用機序解明といった地道な努力が必要になると考えられる。特に最近導入された HPV ワクチン接種後に見られる長期体調不良例の報告や、主に北欧諸国で報告が相次いだ AS03 が添加された H1N1 新型インフルエンザワクチン（日本は特例承認）接種後の明らかなナルコレプシー発症の増加など、新しいアジュバントの使用に対して冷静にかつ科学的に検討すべき課題も指摘されている。安全性の向上を目指し、これらの副作用の科学的検証を疫学的、生物学的見地から行う必要が高まっている。一方で、日本を除くほとんどの諸外国で、がん予防はがん治療（特に進行がん治療）に比べて圧倒的に費用対効果が優れていることから、がん予防に資するワクチン研究も推進されており、昨今導入され注目されている免疫チェックポイント薬などと併用する複合療法の臨床試験も活発になってきている。世界のがん免疫療法の潮流と競争における日本のワクチン開発研究能力、ワクチン審査行政の今後の動きが注目される。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

ヒト免疫不全ウイルス（エイズウイルス）感染者と非感染者のカップルにおいて、抗ウイルス薬 使用により、感染が 94%減少可能であるという報告¹³⁾ がサイエンス誌において 2011 年の 10 大ニュースのトップに選出された¹⁴⁾。

ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する感染予防薬（抗ウイルス薬を含むゼリーや徐放性の薬剤を含むリングなど）の開発に注目が集まっている¹⁵⁾。

インド、パキスタンにおいて広域β-ラクタム薬を分解する酵素「ニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ1 (NDM-1)」を産生する、新型の多剤耐性菌の感染・増加が報告されている¹⁶⁾。ほとんどの抗菌薬に高度耐性を示すNDM-1を保有する菌として大腸菌や肺炎桿菌の割合が高いこともあり、今後注意を要する。

新興ウイルスの出現は続いており、医療のみならず、社会問題に発展するケースが相次いでいる。2011年、中国で血小板減少を起こすSFTSウイルス(ブニavirus科フレボウイルス属)が新たに報告された¹⁷⁾。また、2012年のカンボジアにおける小児の原因不明発熱性疾患死亡事例へのエンテロウイルス71の関与¹⁸⁾なども挙げられる。同2012年には中東地域を発端とし発生したラクダなどの動物から媒介され、重度の肺炎などを引き起こすMERSコロナウイルス、2013年1月に国内の患者が初めて確認されたマダニ媒介性の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)、2014年には日本では東京の中心部で発生し、70年ぶりの流行となったデング熱、同年にはアフリカ諸国でエボラ出血熱が大流行し多くの死者が出た。2015年以降ブラジルでジカ熱ウイルスが流行し、それが原因と思われる感染妊婦から小頭症児の出生が問題になっている。

ピロリ菌による発がん機構に関しては、日本人研究者によって、CagAが責任分子である証明と詳細な分子機構の解明が進んでいる¹⁹⁾。感染と発がんの間にある大きなギャップ(ピロリ菌感染者の多くは胃がんを発症しない)は不明なままであったが、宿主ゲノムの多型が関連することが予想され、大規模シーケンシング技術の発展により、その同定が可能になってくると考えられる。

ウイルス遺伝子断片のゲノムへの組み込みが報告され、ウイルス感染への抵抗性などとの関連が予想されている²⁰⁾。進化の中で動物とウイルスにゲノムの置換が起こり、固定されたものと考えられており、今後の研究進展が注目される。

ワクチンは感染症だけでなく、アルツハイマー病やてんかん、高血圧、禁煙、肥満などに開発の対象が拡大している他、高価な抗体医療の代替として生体内で抗体を産生させるようなワクチン、自己免疫疾患に対する免疫寛容誘導ワクチンも開発の試みが始まっている²¹⁾。感染症に限定しない広義のワクチン療法の体系的な推進が求められる。

昨今の新興、再興感染症やバイオテロに対する対策研究として未知の病原体感染体や付随する病態に対する正確な早期診断法、病原体同定法の研究と、それに必要な基礎研究が重要視され始め、迅速な病原体遺伝子同定技術や、遺伝子ワクチンの作成技術、自然免疫アジュバントなどによる免疫獲得の時間短縮といった萌芽的成果がみられる²²⁾。

細菌感染症の抗菌治療分野で、バクテリオファージ(ファージ)が新たな抗菌製剤として注目されている。ファージ療法はロシア・グルジア・ポーランドで永らく行われていた治療法であるが、近年、米国や欧州で相次いで薬剤耐性菌に対するファージ療法の成功例が報告されている。ファージは、既存の抗菌薬とは異なる殺菌メカニズムを持つため薬剤耐性菌にも効果を発揮する。また、ファージは自在に設計・合成できるため、今後は人工合成ファージによる狙った細菌を選択的に殺菌する抗菌治療法の進展が注目される。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

海外では、主に米国NIAIDおよびCDCが地球規模の感染症研究を強力に推進している。欧州では、仏国のパスツール研究所が大きな存在感を示している。わが国も、多くの研究者に

よる精力的な活動により、米仏に並ぶ国際的な感染症ネットワークを構築し、また感染症研究においても大きな存在感を発揮している。文部科学省「感染症研究の今後の在り方に関する検討会」報告書(平成28年7月)の提言を踏まえて、平成29年度よりAMED「感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)」事業が開始された。同事業はわが国における感染症研究機能の強化を目指すもので2つのタイプの研究が推進中である。1点目は、BSL4施設を中核とした感染症研究拠点の形成について、事業主体としての長崎大学に対し、エボラウイルス感染症等の病原性の高い感染症に係る研究開発に必要な支援が行われている。2点目は、創薬シーズ探索につながる感染症基礎研究の推進についての公募型研究が行われている。採択課題のカテゴリとして、「1. ヒトに対し極めて高い致死性を示すウイルス感染症に関する研究」「2. 病原体-宿主因子の相互作用及び感染制御機構等に関する研究」「3. ワンヘルスの概念に基づいた病原体の生態に関する研究」が掲げられており、分野融合、Dry-Wet融合が強く意識されている。

(5) 科学技術的課題

ワクチンの迅速開発に向けたゲノムを中心としたオミクス技術を駆使した病原性因子研究から、網羅的ワクチン抗原探索、そして分子疫学との融合、抗原の製造、最適化、動物モデルを含む評価法の確立が課題である。また、感染流行地域におけるヒトサンプルの大量採取、解析を国際間で進めるためのサポート体制作りも必要である。

粘膜へのワクチン投与(鼻咽頭、気道、肺、腸管)や皮膚などへの投与方法(正確性、抗原の安定性なども含む)の確立も課題となっている。

薬剤デリバリー(DDSも含む)技術の効果、安全性の検証手法の確立のほか、ワクチン製剤のGMPロットの可能性については費用対効果の検証も含め、化学、薬学、工学系などの異分野間の共同研究促進が必要である。

エボラウイルスなど極めて致死性が高い病原体による新興感染症が次々に出現している。これらの感染症に対するワクチン・治療薬を開発するためにBSL-4病原体を取り扱うことができるBSL-4施設の設置・稼働が必須である。国内BSL-4施設としては、国立感染症研究所村山庁舎BSL-4施設(2015年8月より稼働)のみであり、長崎大学では2020年の稼働を目指した活動がなされている。

細胞性免疫を必要とする疾患(ウイルス、細胞内寄生菌、原虫)はそのワクチン効果を判定する方法が未確立である。簡便かつ安価な効果判定系の開発、関連試薬の開発、研究者にとって利用しやすい大型動物実験施設の設立などが望まれる。

小動物実験では非常に効果の高いワクチン候補もヒトの臨床治験では効果が低く承認されない例が多く、原因の究明、対策のための免疫学的研究や、ヒト型マウスの作成、さらにはヒトの免疫細胞やiPS細胞由来の細胞、組織を用いた前臨床試験方法の新規開発などが望まれる。

ワクチン接種によって起こる副作用、とくにまれに起こるものへの対策も重要性は高い。ヒトのサンプルを用いた臨床研究によるバイオマーカー探索、たとえば血清のプロテオーム、メタボローム、マイクロRNAの解析への期待は大きい。

既存のファージ療法において、治療効果が高く、純度の高い高品質なファージの量産と精製手法の確立は必須である。また、遺伝子改変や人工合成ファージの開発において、特にCRISPR-Cas融合ファージなどでは、遺伝子標的の特異性を確保しつつ、その殺菌力、安定性、感染宿主域の拡大などの強化が必要である。そのためには、簡便で汎用性の高いファージ合成

手法やアイデアが求められている。また、ファージの用途は医療に限らず畜産業や農業、環境保全、食品製造など多様であるため、これらの領域への応用技術も必要である。これらを達成するためには、自然界に 10^{31} 個も存在すると言われるバクテリオファージの生物学的理解をミクロ・マクロ的視点から深めることも重要である。

(6) その他の課題

感染により惹起するがん（ピロリ菌胃がん、ウイルス性肝がん、パピローマウイルス性子宮頸がん、HTLV による成人 T 細胞白血病など）はヒト全がん死亡の 20% を占める。原因となる微生物の感染阻止、駆逐により、ほぼ完全に防止できる点を再認識した上で、感染予防ワクチンの開発を重視する施策が求められる。

欧米や韓国のように、日本でもワクチン開発（候補の選択、ワクチン製剤に向けたデザインや生産技術の一体化開発）を効率よく迅速に行える総合研究施設（ワクチンセンター）が必要である。また、疫学統計の専門家の絶対数が不足しており、人材育成が喫緊の課題である。

ファージの臨床応用について、法的整備や規制緩和が求められる。米国では FDA がファージを eIND (emergency Investigational New Drug) として使用することを認可したため、ファージ療法が成立した。eIND とは、緊急時の場合は未承認の薬剤であっても実験室のデータを基に使用可能とするシステムである。欧州ではすでにファージ療法の臨床治験が始まっている。わが国ではさまざまなバックグラウンドを持つ研究者がファージ研究に参入し始めており、今後の発展が期待される。

大学、研究機関でのシーズと製薬企業を結ぶ仕組みの充実（例えばスクリーニングに加えて生物学的活性研究グループと合成専門グループの連携を図る仕組みの構築、ワクチン開発研究における「防御抗原」、「自然免疫アジュバント」、「生体内デリバリーシステム」の研究連携）は引き続き課題である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ピロリ菌、ヒトT細胞白血病ウイルス1型研究の病原性研究、単純ヘルペスウイルスの受容体の同定など基礎研究の分野では着実に成果が生み出されている。特にウイルスなどの病原体に対する自然免疫の研究では世界をリードしている。 免疫学、微生物学、細胞生物学、生体工学といった関連分野が他国と比較して強い。 ファージの基礎研究では結晶構造解析や溶原化機構の解明、特に遺伝子改変、人工合成などのファージ専門の領域で研究が進んでいる。今後、強みである微生物学、免疫学、遺伝子工学と連携することで世界をリードできる領域である。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 多剤耐性結核は、通常の結核と比べて死亡率が高く、従来とは異なる革新的な作用メカニズムをもつ治療薬の開発が急務であるが、大塚製薬が開発したデラマニドが、2014年に欧州、日本で承認され、日本初のMDR-TB治療薬として発売されている(商品名:デルティバ)。 富山化学工業が独自に開発した新規抗インフルエンザ薬ファビピラビル(ウイルスRNAポリメラーゼ阻害薬、商品名:アビガン)が国内で条件付き製造販売を承認された。ファビピラビルは細胞内でウイルスの遺伝子複製酵素を阻害し増殖を阻止する新規な作用機序であり、幅広い抗ウイルス作用が期待される。ギニア政府はエボラ出血熱の標準治療薬に採用。 国内で開発された抗HIV薬はアメリカで臨床開発され、欧米の製薬会社へ導出されており、着実に産業化にも実績を上げている。 日本タバコ産業で開発されたインテグラーゼ阻害剤は米国Gilead社に導出され、Quadという4種類の薬剤の合剤として開発され、2012年8月27日にFDAに承認された。 HIV治療薬としてインテグラーゼ阻害作用を有する抗HIV薬ドルテグラビルがGSKと塩野義製薬により共同開発された。 ワクチン開発に関しては、シーズは少なくないものの、ヒト化研究や前臨床試験、治験体制の整備が立ち遅れている。 国内の研究用BSL-4施設は、現時点で国立感染症研究所村山庁舎BSL-4施設しか稼働しておらず、高病原性ウイルスに対するワクチン・治療薬開発環境が大きく遅れている。 大手製薬企業がワクチン開発に参入する上で、審査行政、ワクチン行政がボトルネックとなっている感が否めない。 ファージ療法の臨床治験は行われていないが、マウス、馬、牛などの動物を用いたファージ投与実験では治療効果が確認されている。法的規制緩和が進めば、医療への応用も期待される。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 多くの分野で着実に優れた成果を上げている。ワクチン関連分野に加え、ゲノム、疫学、レギュラトリーサイエンスが強い。 微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い純粹基礎研究が高いレベルで継続されており、その成果は結果的に応用へも確実に反映されている。 ファージ関連分野である合成生物学や遺伝子工学は世界をリードしているが、ファージの基礎研究はそこまで進んでいない。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 慢性C型肝炎に対する複数の新薬(プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤)の臨床試験成績が報告され、今後はIFN、リバビリン、リトナビルなどの併用療法にて、さらなる治療成績の改善が期待されている。 B型インフルエンザウイルス株を二種配合できる四価インフルエンザ生ワクチン(FluMist)が上市している。 クロストリジウム・ディフィシル感染下痢症に対する新薬(フィダキソマイシン)が開発された。 応用研究から開発に向かう際の競争的資金、サポート体制が強い。 メガファーマを中心に精力的に開発が進められている。日本などで開発された薬剤も欧米のメガファーマに導出されるケースが多く、臨床治験も米国を中心に進められている。 ファージの食品添加がすでにFDAから認められている。2006年に初めてファージ療法に成功した。 医療、食品、農業、遺伝子改変ファージを含んださまざまなファージ関連企業が存在する。

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> EU では特にドイツ、フランスを中心として、米国に匹敵するレベルの研究が行われているが、感染を対象とする基礎研究が拡大しているとは言い難い。 古典的な微生物学を基にしたファージの基礎研究が盛んである。
	応用研究 ・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 年間 2 億人が発症するマラリアに関し、GSK が開発したマラリアワクチン Mosquirix (RTS,S) の有効性が接種直後では認められるが、時間経過とともに効果は減少すると報告されている。 Janssen R&D Ireland (旧 Tibotec) は逆転写酵素阻害剤である Dapivirine の vaginal gel、vaginal ring を HIV 感染予防薬として開発し、International Partnership for Microbicides (IPM) によるフェーズⅢで有効性を確認した。 HIV 治療薬としてインテグラーゼ阻害作用を有する抗 HIV 薬ドルテグラビルが GSK と塩野義製薬により共同開発された。 感染症ワクチン開発においては、総じて米国に準ずるが、霊長類など動物実験倫理が厳しいことが他国との比較で不利になることもある。 欧州でもメガファーマを中心として薬剤、ワクチンなど開発が活発に進められており、審査行政も迅速である。新規結核ワクチンの開発トライアルはオランダなどで積極的に実施されている。 フランスを中心にファージ療法の臨床治験である PhagoBurn (大腸菌と緑膿菌による熱傷。2013-2017)、PneumoPhage (急性呼吸器感染症。2015-)、PHOSA (細菌性関節炎。2015-) が立ち上がっている。 医療、食品、農業、遺伝子改変ファージを含んださまざまなファージ関連企業が存在する。
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> Recruitment Program of Global Experts (1000 Talent Plan) をスタートさせた科学者のリクルートを行っているが、さらに“Recruitment Program for Young Professional”と“Recruitment Program of Foreign Experts”という 2 つのプログラムを追加している。前者は 40 歳以下の中国人研究者を海外から呼び戻し、中国で研究を行うプログラムである。後者は海外からの研究者 (中国人以外) を 3 年以上雇用するプログラムである。 2010 年に Chinese academy of sciences は Center for Infection and Immunity を設立した²³⁾。 ウイルス学分野、特にインフルエンザの基礎研究には優れたものがみられる。海外で育った優れた中国人研究者の任用と予算の集中化により、過去数年で学術論文は著増し、内容も世界的レベルに到達しつつある。
	応用研究 ・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> E 型肝炎ウイルスに対するワクチンが開発され、有効性が報告されている²⁴⁾。このワクチンは厦門大学の関連会社である Xiamen Innovax Biotech (INNOVAX) が開発している。 Tu Youyou 博士が抗マラリア薬 artemisinin の発見により、2011 年にラスカー・ドゥペーキー臨床医学研究賞を、2015 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。 前臨床、治験ともに日本と比較すると非常に敷居が低い、逆に安全性、信頼度に大きな懸念が持たれる。 多くのベンチャーが設立され、産業化を進めているが、現時点では大きな成果は上がっていない。しかし、国策として強力に推進されていることは日本と対照的である。 ワクチン市場は中国で急速に成長している分野の一つであり、GSK やノバルティスの活動を通じて臨床開発力、産業技術力をつけつつある。

韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 他の研究分野に比較すると感染症研究には、それほど重点が置かれていない。しかし、過去数年の間に韓国から公表される微生物学関連論文の質は、格段に上昇してきている。 日米欧に比較すると見劣りするが、国際ワクチン研究所の疫学研究は注目すべきレベルを示している。
	応用研究 ・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 韓国生命工学研究院を設立し、バイオサイエンスの推進、バイオベンチャーの育成を行っているが、薬剤開発に向けた感染症研究の比重は高くない。 ワクチン開発については国を挙げて治験などのサポート体制を向上させている。 薬剤研究については、特に注目すべき実用化研究は認められないが、韓国生命工学研究院は塩野義製薬と創薬シーズに関する共同研究を行っている。 東亜製薬が創薬したオキサゾリジノン系 tedizolid は、導出先の米国 Trius 社 (現 Merck 社) から Bayer 社に導出され、上市された。 ワクチンについては、韓国 FDA の審査行政、ワクチン産業ともに日本はやや先を越されている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発 (プロトタイプの開発含む)・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

なお、ロシア・グルジア・ポーランドではファージ療法が日常的に行われている。しかし、ファージ精製技術は高くなく、ファージの品質が担保されていない。自然界のファージを用いた臨床応用は盛んであるが、合成ファージは用いられておらず、基礎研究はあまり進んでいない。

(8) 参考文献

- 1) 露口一成、大野秀明、「第 84 回総会ミニシンポジウム：V. 日本における多剤耐性結核」, 日本結核病学会, 結核 85, 2, 125-137 (2010) .
- 2) Schooley RT, et al., “Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails to Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection.” *Antimicrob Agents Chemother*, 22:61 (10) (2017)
- 3) Matsuura K, et al., “Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A.” *J Clin Microbiol*, 47 (5) :1476-83 (2009) .
- 4) 国立国際医療研究センター, 肝炎情報センター, 「B 型肝炎」, http://www.kanem.ncgm.go.jp/cont/010/b_gata.html (2018 年 11 月アクセス)
- 5) Olinger JJ, et al., “Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques.” *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, 44, 18030-5 (2012).
- 6) Reuters, “Fujifilm says test results on Avigan as Ebola drug by end-2014.”, *Health News*, Nov 11, 2014, <http://www.reuters.com/article/us-fujifilm-ebola-idUSKCN0IV0EJ20141111> (2018 年 11 月アクセス)
- 7) Marchand C, “The elvitegravir Quad pill: the first once-daily dual-target anti-HIV tablet.” *Expert Opin Investig Drugs*, 21, 7, 901-4 (2012) .
- 8) Katlama C, Murphy R. “Dolutegravir for the treatment of HIV.” *Expert Opin Investig Drugs*, 21, 4,

- 523-30 (2012) .
- 9) Business Wire News, “Merck Signs Two Deals for Novel HIV Drug Candidates and Initiates Phase II Clinical Trial of MK-1439 for HIV” , July 24, 2012, <http://www.businesswire.com/news/home/20120724005352/en/Merck-Signs-Deals-HIV-Drug-Candidates-Initiates> (2018年11月アクセス)
 - 10) 製薬協 HP 「開発中の新薬 (富山化学工業株式会社)」 , <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/development/com0500.html> (2018年11月アクセス)
 - 11) Rappuoli R, et al., “Vaccines for the twenty-first century society.” *Nat Rev Immunol.* 11, 12, 865-72 (2011) .
 - 12) 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, “規制動向調査報告書: ワクチン (感染症、がん、アルツハイマー病など) の開発の現状と規制動向、予防医療と疾病治療の新たな展開に向けて” HS レポート No. 66 (2018年11月アクセス)
 - 13) Cohen MS, et al., “Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.” *N Engl J Med,* 365, 6, 493-505 (2011) .
 - 14) Alberts B. “Science breakthroughs.” *Science,* 334, 6063, 1604 (2011) .
 - 15) AVAC: Global Advocacy for HIV Prevention, <http://www.avac.org/> (2018年11月アクセス)
 - 16) Nordmann P, et al., “The emerging NDM carbapenemases.” *Trends Microbiol,* 19, 12, 588-95 (2011) .
 - 17) Yu XJ, et al., “Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China.” *N Engl J Med,* 364, 16, 1523-32 (2011) .
 - 18) WHO, “Severe complications of hand, foot and mouth disease (HFMD) caused by EV-71 in Cambodia conclusion of the joint investigation” , http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/index.html (2018年11月アクセス)
 - 19) Hatakeyama M., “Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA.” *Oncogene,* 27, 55, 7047-54 (2008) .
 - 20) Feschotte C, Gilbert C., “Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology.” *Nat Rev Genet,* 13, 4, 283-96 (2012) .
 - 21) 鉄谷耕平ほか, 「新たなアジュバントの臨床応用へ向けて」 , *Pharma Medica* 29, 4, 9-16 (2011) .
 - 22) 石井 健、堀井俊宏 「日本の新規ワクチン開発戦略」 『感染炎症免疫』 39, 2, 2-11 (2009) .
 - 23) Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, “Center for Infection and Immunity” , <http://english.gibh.cas.cn/cfi/overview/> (2018年11月アクセス)
 - 24) Zhu FC, et al., “Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial.” *Lancet.* 376, 9744, 895-902 (2010) .