

## 2 | 俯瞰区分と研究開発領域

### 2.1 健康・医療

#### 2.1.1 低・中分子創薬

##### (1) 研究開発領域の定義

医薬品モダリティは大きく2つに分類することができる。その製造技術に基づき、有機化学を基盤とする化学合成で得られる合成医薬と、生物学を基盤とするバイオテクノロジーで得られるバイオ医薬である。また、明確な定義のコンセンサスはないが、主に医薬品の分子量を指標に低分子医薬、中分子医薬、高分子医薬と分類されることもある。ここでは、バイオ医薬に分類されない低・中分子医薬品を扱う。低分子化合物のほか、中分子化合物として天然物、大環状化合物、ペプチド、核酸医薬などが含まれる。

##### (2) キーワード

中分子化合物、Macrocycles、天然物、タンパク質間相互作用 (PPI)、PROTAC、ユビキチンプロテアソーム系、アンチセンス、siRNA、miRNA、デリバリー

##### (3) 研究開発領域の概要

###### 【本領域の意義】

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るが、抗体などバイオ医薬品がもつ問題点、即ち、高コスト、免疫原性のリスク、細胞内標的への展開が困難、経口剤にならない、などに対するソリューションとして、低・中分子医薬品は進展を見せている。米国FDAが2015～2019年の5年間に承認した医薬品における新規有効成分 (New molecular entity (NME)) と生物学的製剤 (Biologic License Application (BLA)) の比は、162/58 (33/12、15/7、34/12、42/17、38/10) であり、今でも薬物治療の根幹を成しているのは合成医薬品の存在である。

###### 【中分子医薬】

ヒトゲノムには、タンパク質-タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI)) が65万種類存在すると予測されている<sup>1)</sup>。細胞内外で情報伝達に関与するPPIは、有望な創薬標的として捉えられるようになったが、PPIを阻害する低分子化合物の創出は未だ困難な課題である<sup>2)</sup>。低分子創薬の主な標的となってきた低分子の生体成分を基質とする酵素の場合、基質結合部位は表面積300～1,000 Å<sup>2</sup>の深く狭いポケットであり<sup>3)</sup>、医薬品は分子量500以下の低分子化合物が結合しやすい。一方、PPIの相互作用面には浅い凹みはあるものの比較的平面で、表面積は1,500～3,000 Å<sup>2</sup>と広い。このような浅く広い形状の相互作用部位には低分子化合物は結合しにくく<sup>4)</sup>、新たな創薬モダリティが求められている。細胞外でPPIを標的とした医薬品として、抗体医薬が成功を収めている。抗体-抗原相互作用面積は1,000～2,500 Å<sup>2</sup>であり、多くのファンデルワールス相互作用、水素結合、静電相互作用、疎水性相互作用によって形状と電荷における相補的作用面を形成し、強い結合活性と高い特異性を示す。しかし、抗体医薬には以下のような問題点が指摘されている。①巨大タンパク質であるため、細胞内に導入したり、細胞内で機能させたりすることができず、細胞内の疾患関連タンパク質をターゲットとすることができない。②ヒトに対する抗原性を下げるため、ヒト化等が必要である。③経口投与など非侵襲的な投与が困難である。④生産に膨大なコストを必要とし、その結果として薬剤治療費が高騰し社会問題になっている。⑤開発や生産に関する特許の制限が複雑に絡み合っ

いる。これらの問題点は全て、抗体の基本構造に起因するものである。

このような背景を受け、低分子医薬と高分子（バイオ）医薬の両方の利点を併せ持つ可能性が中分子医薬に期待されている。低分子医薬品は、注射・経口・パッチなどさまざまな投与が可能であり、細胞膜透過性があるので細胞内疾患関連タンパク質を分子標的にすることができる。一方、抗体などの高分子医薬は、特異性が高く副作用が少ない反面、上述の課題がある。中分子医薬には、抗体など高分子医薬と同様に高い特異性と低分子医薬のような広い適応性が期待できる。また、細胞膜透過性を付与できる可能性も大きな魅力である。

### 【ケミカルノックダウン】

これまでの低分子創薬およびPPIを標的とする創薬は、疾患に関与するタンパク質に結合し、その機能を制御する阻害薬・拮抗薬・作動薬などが目標となる。しかし、そのようなアプローチでは対応が難しい疾患関連タンパク質も存在し、druggabilityが低いと考えられている。例えば、アルツハイマー病の原因となるアミロイドβは、タンパク質本来の機能がアルツハイマー病を引き起こすのではなく、アミロイドβの異常凝集により疾患が発症すると考えられている。また、がんや感染症においては、低分子薬の結合部位の変異や薬剤の無効化などをメカニズムとする薬剤耐性化が生じる例も多い。このことから、疾患原因タンパク質の機能制御以外の新しいモダリティが求められている。「標的とするタンパク質」と「タンパク質分解機構に関与しているタンパク質」の両方に結合する化合物が、両タンパク質を物理的に近接させることにより、標的タンパク質の存在量を翻訳後に減少させる創薬モダリティであるケミカルプロテインノックダウンが注目されている。タンパク質の機能制御とは異なり、ケミカルプロテインノックダウンはタンパク質の存在量を減少させるため、以下の長が期待される。①存在量が減少した疾患関連タンパク質が再度発現するまで時間を要するため、機能阻害薬よりも作用時間が長い。②ケミカルノックダウンを示す化合物が触媒的に作用し、機能阻害薬より低濃度で効果を示す。③主作用を示さないリガンドであっても、ケミカルノックダウンに利用できる。④標的タンパク質リガンドとしてその阻害薬を利用する場合、阻害+減少のデュアル作用が期待される。即ち、薬効が不十分な阻害薬のドラッグリポジショニングが期待される。⑤薬剤耐性化が問題となる標的タンパク質に対して、阻害+減少のデュアル作用により薬剤耐性化を遅延・解決できる。⑥ユビキチンリガーゼリガンドの主作用も併用して、薬効を増強できる。例えば、後述するIAP（inhibitor of apoptosis protein）リガンドを連結させる事例では、がん関連タンパク質とIAPのダブルノックダウンにより抗がん作用増強が期待される。⑦核酸医薬や抗体医薬など他モダリティと比較して、従来の低分子創薬のノウハウを利用してドラッグデリバリーの課題（例えば、経口吸収性、脳を含む組織移行性）を解決できる可能性がある。また、抗体医薬では現状難しい細胞内のタンパク質を標的にできる。この技術は、欧米の大手製薬会社を始め日本の製薬会社においても取り組みが始まっており、新たな創薬モダリティとして低・中分子医薬領域の新たな技術として重要になってきている。

### 【核酸医薬・核酸標的医薬】

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する核酸医薬品の研究開発はますます活発化している。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り、アンチセンス核酸、siRNA、miRNA、デコイ核酸、核酸アプタマー、CpGオリゴなどが含まれる。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。miRNAに代表される各種ncRNAの発見など、最近の網羅的バイオロジー研究の発展に伴い、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と言える。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、原因となる遺伝子（mRNAやmiRNAなど）が同定されると、核酸医薬品を利用した新たな治療法開発につながるが大いに期待される。核酸医薬品を望む臓器や細胞へ効率よく送達させる、もしくは集積度を高めるデリバリー技術、核酸医薬品の最適な配列探索手法の確立、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、創薬ターゲットとなる遺伝子の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。実際、2004年に米国で承認された加齢黄斑変性症のアプタマー治療薬Pegaptanib（Macugen®）では開発から承認まで約18年を要していたのに対し、2020年に本邦で承認された日本新薬社のデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤Viltolarsen（Viltepso®）では、アカデミアと製薬企業の共同研究から約10年で承認に至っており、研究開発期間の大幅な短縮が達成されている。今後の新薬開発の加速に向けて、核酸医薬品およびその関連技術に関する研究開発の意義は極めて大きくさらに高まっていると言える。

核酸医薬とは別に、標的とする核酸（DNA、RNA）あるいは核酸-タンパク質相互作用界面に結合し、核酸あるいは核酸-タンパク質複合体の機能調節に関わる低分子量化合物である核酸標的の低分子医薬にも注目が集まっている。古くから核酸に結合する低分子の存在は知られており、共有結合生成を伴わずに核酸と結合して蛍光強度変化を示す低分子化合物は、核酸の呈色剤として重要な役割をもつ。一方、これらの核酸に非共有結合的あるいは共有結合を生成して結合する低分子化合物には、核酸そのものに化学的な反応（化学構造変化）を誘起する性質が知られており、医薬としては抗がん剤としての利用価値はあるものの、遺伝子障害、遺伝毒性などが懸念されていた。2003年にヒトゲノムの解読が終了し、その後のENCODE（ENCyclopedia Of DNA Elements）プロジェクトにより、ヒトゲノム30億塩基対のうち、タンパク質に翻訳される部分が3%以下であること、20%程度の機能不明な部分を除く残り75%は、RNAに転写されるものの翻訳されないことが明らかとなった。また、この非翻訳RNAに多くの機能性RNAが見いだされることと相まって、機能性非翻訳RNAが創薬標的として顕在化した。同時に、難治性、希少性疾患に対する医薬品開発への志向が高まり、遺伝子異常に伴う遺伝子疾患や、mRNAの成熟過程、すなわちスプライシング異常を原因とする疾患に対する核酸医薬（例えば、脊髄性筋萎縮症治療剤Nusinersen（Spinraza™））の治療効果が明らかになるにつれ、これら遺伝子疾患やスプライシング異常など、核酸を標的とした治療介入が期待されることとなった。極めて高額な遺伝子治療や核酸医薬に比べ、圧倒的に低コストかつ製剤技術の確立している低分子を用いた核酸標的の医薬品開発は、ごく自然に次世代の医薬品として認知されるに至っている。懸念される核酸に対する選択性については、配列選択的、二次、三次構造選択的な低分子の開発が進んでおり、研究の進展に伴い解決されると考えられる。

## 【研究開発の動向】

### 【中分子医薬】

中分子化合物を議論する場合、①分子量500～1,000範囲の化合物で、細胞内への移行性を重視し標的に対して作用する経口剤の開発を前提として挑戦している例と、②分子量1,000～3,000の天然物、環状ペプチドさらにはMacrocyclicを中心とするアプローチに分けて議論することが可能である。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、C型肝炎ウイルスのNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤（例えば、Simeprevir（分子量750））や、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) ) が知られている。特にBcl-2阻害剤については、中分子化合物の開発の中でFragment-based Drug Discovery (FBDD) の手法を用いた成功例として挙げられている<sup>5)</sup>。FBDDは、PPI創薬の重要な手法の一つとして知られているが、現在までにPPI阻害の成功例の報告は限られており、新たな手法が模索されている。②では、天然物やMacrocyclicと呼ばれる大環状化合物群によるアプローチが主流となっている。天然物は非常に複雑な分子構造のため多様な類縁体の合成が困難であるが、PPIの標的分子となる医薬品は天然物構造が多く、天然物が再度注目を集めてきている<sup>6)</sup>。しかし、天然物によく見られる構造であるMacrocyclicは細胞内移行性を示す構造が限られていることなどから、近年大きな進展がみられていない。Macrocyclicの中に環状ペプチドを入れた場合、創薬探索のツールとしての環状ペプチドは広く使われているようであるが、医薬品としての展開は、抗体の低分子化以外は進んでいない。中分子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) をもとに膜透過性の研究がなされたが、リジッドな環構造は標的タンパク質に対する親和性を上げるが、そのリジッドな性質が膜透過性 (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課題がある。Macrocyclicでの成功例としては、俯瞰報告書 (2019年) にも挙げた分子量が1,000以下のC型肝炎ウイルス阻害剤Grazoprevir、Paritaprevir、Simeprevir、Vaniprevir、ALK/ROS1 tyrosine kinase阻害剤Lorlatinib、Dual JAK2 and FLT3阻害剤であるPacritinibなどから、大きな変化は無い。分子量1,000を越える化合物の開発は、環状ペプチドの抗体の低分子化にほぼ限られている。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、製薬会社が目指す経口剤としての開発は進んでいない。

### 【ケミカルノックダウン】

ケミカルノックダウンの土台は、生体内に備わっているタンパク質分解機構であり、ポリユビキチン鎖を認識して不要なタンパク質を分解する酵素複合体プロテアソームを発見した東京都医学総合研究所の田中ら、細胞内のタンパク質やオルガネラをリソソームにて分解する機構であるオートファジーを発見した東工大の大隅ら、国内研究者の成果が大きく貢献している。

ケミカルノックダウンの中で現在もっとも有名なアプローチは、PROTACs (proteolysis targeting chimeric molecules)<sup>7)</sup> である。PROTACsは、「ユビキチンリガーゼが認識する分子」と「標的タンパク質が認識する分子」をリンカーを介して連結した分子であり、ユビキチンリガーゼと標的タンパク質を人工的に近接させることにより、標的タンパク質のユビキチン化と分解を誘導する。2001年にカリフォルニア工科大学のDeshaiesとYale大学のCrewsのグループは、ユビキチンリガーゼが認識する基質タンパク質上のペプチド配列と標的タンパク質に対するリガンドを連結したペプチド性高分子が、標的タンパク質のユビキチン化・プロテアソーム分解を誘導することを報告し、ケミカルプロテインノックダウンの源流を作った。Crewsらは2008年に、基質タンパク質を分解誘導する低分子をPROTACとして報告した<sup>8)</sup>。東京大学の橋本、内藤 (現国立医薬衛生研) らのグループは、ガン関連タンパク質であるユビキチンリガーゼIAP (inhibitor of apoptosis protein) に対するリガンドと標的タンパク質リガンドを連結した低分子により、ケミカルノックダウンの低分子化に2010年に成功し<sup>9)</sup>、またIAPとガン関連標的タンパク質のダブルノックダウンが抗がん剤として有望であることを提案した<sup>10)</sup>。IAPの利用と低分子化の成果を強調して、本手法をプロテインノックダウン、当該低分子をSNIPERs (specific and nongenetic IAP-dependent protein eraser) と名付けた。2015年、Harvard大学 (現Novartis) のBradner<sup>11)</sup> とCrews<sup>12)</sup> はそれぞれ独立して、ユビキチンリガーゼの一種セレブロンに対する低分子リガンドであるサリドマイドを標的タンパク質リガンドに連結した低分子が、標的タンパク質を分解誘導することを報告した。Bradnerは、サリドマイドがIMiDs (Immunomodulatory

imide drugs) と呼ばれていることを念頭に、当該連結低分子を Degronimid と命名した。2017年、内藤と武田薬品工業社のグループは、IAPリガンドを連結した PROTACs を報告し<sup>13)</sup>、その後がんを標的とした活動を精力的に行なっている。2015年以降に報告された低分子の特徴として、nMオーダーの低濃度で分解誘導活性を示すこと、動物モデルにおいても有効性を示すことが挙げられる。この後、特にがんを適応疾患とした PROTACs 研究が一躍注目・加速された。2019年に様々なユビキチンリガーゼを利用したタンパク質分解低分子が報告され、これまで利用されたユビキチンリガーゼは合計9種類に拡張された。また、ユビキチンリガーゼ-PROTAC-標的タンパク質の複合体構造解析より、リンカーの構造が人工的なタンパク質間相互作用の形成に重要な働きをしている事例も報告されている<sup>14)</sup>。

ミスフォールドタンパク質は、本来タンパク質内側に存在するはずの疎水性アミノ酸側鎖が外側に露出している構造的特徴を有する。タンパク質の品質管理機構によりこの疎水性アミノ酸側鎖が認識され、ミスフォールドタンパク質はユビキチン-プロテアソーム系にて分解される。疎水性の部分構造と標的タンパク質リガンドのハイブリッド低分子は、この品質管理機構を人工的に活用することにより、標的タンパク質を分解誘導すると考えられている。2002年に米国、2011年に日本でも発売された Fulvestrant は、エストロゲン受容体(ER)リガンドに疎水性のペンタフルオロアルキル基を導入した化合物で、アンタゴニスト作用に加えてER存在量を減少させる作用を併せ持つ。その後2011年に Crewsらは、疎水性タグとしてアダマンチル基をリンカーを介して標的タンパク質に連結した化合物を報告した<sup>15)</sup>。

ケミカルプロテインノックダウンにおける分子糊は、ユビキチンリガーゼと標的タンパク質を人工的に近接させる点で PROTACs と共通するが、リンカーで両リガンドを連結していない比較的低分子量の化合物が、両タンパク質の間に糊のように結合し、標的タンパク質を分解誘導する特徴を有する。2010年に東工大の半田(現東京医大)らは、サリドマイドが、ユビキチンリガーゼであるセレブロンに結合して催奇形性を示すこと、またセレブロンに加えて Ikaros、Aiolos ととも結合する分子糊として働き、これらのユビキチン化・分解を誘導することを明らかにした<sup>16)</sup>。その後2014年に、サリドマイド誘導体である多発性骨髄腫治療薬レナリドミドが、セレブロンと IKZF1・IKZF3・casein kinase 1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ ) の両方に結合する分子糊として機能し、これらを分解誘導することが報告された<sup>17)</sup>。レナリドミドなどが IMiDs と呼ばれていたのに対し、別のサリドマイド誘導体が別の基質タンパク質(ネオ基質)を分解誘導することにより IMiDs とは異なる効果を示すことも明らかになり、近年では一連の化合物を CELMoDs (cereblon E3 ligase modulators) と呼ぶようになった。分子糊の類縁体構造の違いにより、ユビキチンリガーゼに対する新規のネオ基質が続々と発見されていることは特筆すべきである。更に、サリドマイド以外の分子糊も発見された。エーザイ社の大和らのグループと University of Texas Southwestern Medical Center のグループはそれぞれ独立して、スルホンアミド系抗がん剤 E7820 や indisulam が、ユビキチンリガーゼ DCAF15 とスプライシング因子 CAPER  $\alpha$  の分子糊として働き、CAPER  $\alpha$  を分解誘導していることを2017年に報告した<sup>18), 19)</sup>。分子糊は、阻害薬が発見されていない標的タンパク質に対する創薬モダリティとしても注目される。

### 【核酸医薬・核酸標的医薬】

最近の核酸医薬品の研究開発はますます活発化している。アンチセンス医薬や siRNA 医薬を中心に世界的には2-3件/年の承認ペースが続いており、2016年以降では世界中で9品目が承認されている。さらに、核酸医薬品の臨床パイプラインには現時点で155の候補品が存在していることから(Phase 1: 59、Phase 2: 76、Phase 3: 20)、今後しばらくはこの承認ペースが続くものと考えられる。また、候補薬の対象疾患は多岐にわたっており、核酸医薬品の特性を生かした開発が今後も多様に進んでいくことを示している。これら

ことから、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よう。

近年承認された核酸医薬品は、臨床実績の豊富な化学修飾核酸の利用、核酸医薬品が届きやすい疾患臓器の選定や臓器集積性を高めるデリバリー技術・投与手法の活用などが進められており、核酸医薬品が得意とする疾患に対し実用化が拡大していることがわかる。成功例としては、2016年に米国で、2017年に欧州・日本で承認された脊髄性筋萎縮症（SMA）治療剤 Nusinersen（Spinraza™）が挙げられる。髄腔内投与によりデリバリーの問題を回避したスプライススイッチ型のアンチセンス医薬である、本剤は毎年約2,000億円の売上を達成するいわゆる“ニッチバスター”として認知されている。Nusinersenの成功を機に、髄腔内投与での核酸医薬品開発は積極的に進められている。

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に対する Alnylam 社の siRNA 医薬 Patisiran（Onpattro®）は、2018年に米国及び欧州で、2019年には日本でも承認された。Patisiranは世界初の siRNA 医薬であり、2006年のノーベル生理学・医学賞以来注目され続けてきた siRNA が医薬品として登場したインパクトは大きい。siRNA は2本鎖の RNA で、細胞内で mRNA を分解し疾患の原因タンパク質そのものをなくす作用を持つ。Patisiran は、2本鎖 RNA に由来する自然免疫の活性化を抑制し且つ臨床投与実績が豊富な化学修飾核酸を搭載した siRNA を、脂質ナノ粒子で抱合した製剤であり、DDS を実装した初の核酸医薬としてもその意義は深い。

一方で、Patisiran 承認の翌年である2019年に米国にて承認された Alnylam 社の急性肝性ポルフィリン症治療薬 Givosiran（Givlaari®）では、DDS として脂質ナノ粒子は用いられていない。Patisiran に比べ RNA への化学修飾がより顕著となり、生体内での安定性を大幅に高めている。さらに、肝実質細胞に高発現するアジア糖タンパク質受容体のリガンドである N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）を siRNA の末端に結合させ、肝臓での取り込み効率を向上させている。今後 siRNA 医薬の DDS 技術として、両者がどのように活用されていくのかまた差別化されていくのかが注目される。アンチセンス医薬においても、siRNA と同じくリガンド結合型の DDS が実用化されようとしている。肝臓を標的とした場合には、siRNA と同様に GalNAc を付加するアプローチで開発が進んでおり、GalNAc は肝臓を標的としたリガンドの第一選択肢となっている。核酸医薬品が集積しやすい肝臓や腎臓以外の臓器を標的とするためには、臓器特異的なリガンドが必要とされてきたが、アンチセンス医薬を膵臓β細胞へ送達させるためにグルカゴン様ペプチド-1 受容体（GLP1R）に対するペプチドリガンドが有効であることが近年報告され<sup>20)</sup>、2型糖尿病をはじめとした慢性疾患へのアプローチに活用され始めている。こうしたデリバリー技術の進展も核酸医薬品の開発を強力に押し進める原動力になっている。

本邦における最大のトピックとしては、日本新薬社のジストロフィン遺伝子のエクソン53のスキッピングに基づくデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）治療薬 Viltolarsen（Viltepso®）の国内及び米国での承認を挙げることができる。先行する DMD 治療薬としては、2016年、2019年にそれぞれ米国で承認された Eteplirsen（Exondys 51®）（Sarepta 社）と Golodirsen（Vyondys 53®）（Sarepta 社）があるが、いずれもジストロフィンタンパク質の十分な産生が見られず有効性に関する議論が起きている。これに対し、Viltolarsen は国内第 I / II 相試験、海外第 II 相試験において、エクソン53スキッピングにより、ジストロフィンタンパク質の発現が確認され、運動機能の改善又は維持につながることを示唆する結果が得られたこと、これらの臨床試験において、死亡及び中止・減量に至った有害事象は認められなかったことから、2020年3月に承認に至った。この開発においては、先駆け審査指定制度対象品目指定と希少疾病用医薬品指定の両方を受け承認を加速させた点も重要である。2020年8月には米国承認を得ており、日本発の核酸医薬が日本で最初に承認され海外に展開されるという画期的な事例であると言える。

核酸標的低分子について我が国では、世界をリードする研究が続けられてきた。もともと抗がん剤としての核酸標的低分子医薬品が存在したが、がん細胞と正常細胞を遺伝子レベルで見分けることができないことが課題として残されていた。カリフォルニア工科大学のPeter Dervanが開発を始めたピロールイミダゾールリアミド (PIP) は、DNA二本鎖の副溝 (マイナーグループ) に結合する分子で、ピロールとイミダゾールの組み合わせにより、副溝底面の核酸塩基対が形成する水素結合面を読み取れる分子であり、現在、DNAの任意の塩基配列を読み取ることができる唯一の分子システムである。我が国では、京都大学の杉山が長年PIPに関する研究とその医薬品への応用研究を進めている。2018年にはReguGene社を立ち上げ、細胞内の二本鎖DNAを標的とする分子標的薬の開発、難病治療薬・希少疾病用医薬品を目指している。米国では、St. Jude Children's Research HospitalのAseem Ansariが、フリードライヒ運動失調症の治療を目指した研究で見出したSyn-TEF1 (sequence-specific synthetic transcription elongation factor 1)<sup>21)</sup>をもとに、Designed Therapeutics社を立ち上げている。PIPはDNAが完全に相補的な二本鎖を形成した構造を標的として結合する分子群であるが、大阪大学の中谷は、DNA二本鎖中に存在するミスマッチ塩基対をその構成塩基を識別して結合するミスマッチ結合分子 (Mismatch binding ligand (MBL)) の開発を続けてきている。MBLはミスマッチ塩基対の二つの核酸塩基に相補的な水素結合面をもつ二種類の複素環とそれらをつなぐリンカーから構成される分子群である。MBLの特徴の一つは、ミスマッチ塩基対に結合するものの、相補的な塩基対から構成される二本鎖には結合しないことであり、従来の平面的な構造の核酸結合分子のようにインターカレーションにより二本鎖DNAに多数結合することはない。さらに、MBLのミスマッチ結合はRNAに対しても有効であることが近年の研究から示されている。RNAは通常一本鎖で存在するが複雑に折りたたまれた構造、あるいは、さらにタンパク質が結合した状態で存在する。RNAが折りたたまれた構造として、ヘアピン型構造や、複数のヘアピン構造から形成されるシュードノットなどの構造が知られている。これらの二次、三次構造は完全な相補的な塩基対のみから構成されているわけではなく、ヘアピンの二本鎖領域 (ステム領域) に相補的に水素結合していない領域 (ステムループ) や、ヘアピンループ領域、また、水素結合すべき塩基が対面しないバルジループなど、多数の水素結合形成が弱い、もしくは、無い領域が多数存在する。MBLは元来ミスマッチ塩基対のように、部分的な水素結合しかない塩基対を選んで結合することが可能であり、RNAの各種ループ領域にも配列依存的に結合することが明らかとなっている。PIPは抗がん剤として、また、MBLは神経変性疾患 (例えばハンチントン病、筋強直性ジストロフィー1型、脊髄小脳変性症31型など) を対象として、モデル動物での有効性が検討されるステージにある。

核酸標的低分子医薬品は、次世代医薬品として認知される一方、製薬企業にとっては知識・技術の蓄積がなく、参入障壁が高い領域であった。近年、M&Aなどによりベンチャー企業の知識・技術・人を取り込んで大手製薬企業が核酸標的低分子医薬品開発分野に積極的に参入している。2020年Rocheの脊髄性筋萎縮症 (SMA) 治療低分子薬 Risdiplam がFDAで承認された。経口薬であり、スピラザと同程度の効果があるのではないかと推察される。

我が国での核酸標的低分子創薬は、残念ながら遅々として進まない状況が長らく続いたが、上記の欧米の猛烈な研究推進を目前にして、ようやく各社が取り組み始めている状況にある。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

- ・ DNA コード化ライブラリー (DNA-encoded Library (DEL))

大環状化合物は構造の複雑さから誘導体合成の難易度は非常に高く、従来の低分子化合物ライブラリーの

構築で用いたコンビナトリアル・ケミストリーでは、大規模な大環状化合物ライブラリーの構築が困難な状況であった。DELは、ひとつひとつの化合物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億単位で作製し、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<sup>22)</sup>。従来の化合物ライブラリーからのHTSと比較して、DELによるスクリーニングからのヒット化合物探索は、コスト面も含め効率的であり、次世代の化合物ライブラリーの基盤技術として期待されている。Ensemble Therapeutics社、X-Chem社、DiCE Molecule社などDELをプラットフォーム技術とする複数の創薬ベンチャーが登場してきており、国内外の製薬会社との提携も活発に行われている。また、PROTACの探索にも活用されている。

#### ・ 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。しかし、構造が複雑であることから、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。この課題に対して、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を中心に次世代天然物化学技術研究組合で開発されている。中分子天然化合物の代表であるErythromycin、Avermectin、FK506およびRapamycinなどは、I型ポリケタイド生合成(PKS)により生成されるマクロライド系化合物と呼ばれる一群の環状化合物であり、多くのマクロライド系化合物が医薬品として開発されている。I型PKS生合成遺伝子は、モジュールと呼ばれるユニットが連なった遺伝子クラスター構造からなり、各々のモジュール毎に炭素鎖が伸長し、また修飾酵素反応を行うドメインと呼ばれるユニットの構成の違いにより、ケトン、水酸基、二重結合などの酸化還元度の多様性を生み出す。したがって、これらのモジュールの組み合わせの違いにより多種多様な構造を構築することが可能であるが、I型PKS生合成遺伝子は100 kbを超える巨大かつ極めて相同性の高い繰り返し配列からなる遺伝子群で構成されているため、正確な遺伝子改変が不可能であった。次世代天然物化学技術研究組合が開発したモジュール編集技術は、これらの巨大な生合成遺伝子を、CRISPR-Cas9とGibson's assemblyをin vitroの反応系で行うことにより一塩基のエラーも無く、精密に望む通りに遺伝子の改変を可能にするものである。本技術を用いて、Rapamycinを対象に種々の誘導体の調製を試みた結果、成功率高く構造改变化合物の創製に成功した。環数を減らしたり増やしたりすることも達成しており、水酸基の立体反転など天然化合物の重要な特徴である立体化学の制御も可能であることを明らかにした<sup>23)</sup>。本技術は、マクロライド系化合物のみならず、非リボゾームペプチド合成(NRPS)生合成遺伝子へも応用可能であり、アミノ酸ユニットの違いの多様性を生み出すことが可能である。リボソーム翻訳系翻訳後修飾ペプチド生合成(Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides, RiPPs)に関しては前駆体ペプチドのアミノ酸配列を変えることで、迅速な誘導体調製を可能にするシステムを確立している<sup>24)</sup>。また、本技術の応用系として、ひとつのテンプレートに対して、多様なモジュールをカセット交換することにより、多様な化合物を創出する、combinatorial biosynthesisを可能にする技術の開発を進めている。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

微生物の未利用二次代謝産物生合成遺伝子をゲノムマイニングにより見出し、異種発現生産による新規天然物探索が行われている。次世代天然物化学技術研究組合では、バクテリア人工染色体を用いる200 kbを超えるような巨大な遺伝子をクローニングする技術と、内在性生合成遺伝子をノックアウトした宿主を用いた系を応用することで、巨大な未利用生合成遺伝子を用いた化合物生産を達成している<sup>25)</sup>。

・立体構造規制ペプチドライブラリー

完全 de novo 設計 (天然タンパク質にはないアミノ酸配列) によりヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH) 構造をもつ立体構造規制ペプチドが抗体様中分子として開発されている<sup>26)</sup>。分子量が5,000以下に抑えられ、非免疫原性、細胞透過性を獲得し、さらに低コストでの化学合成が可能になるなど、中分子創薬の新しいモダリティとして期待されている。この分子標的HLHペプチドは、分子量約4,000の比較的小さな分子であるにもかかわらず抗体と同等の結合活性 (Kd: 数nM以下) と安定性 (血清中半減期: 14日以上) を持ち、抗原性を示さない。ファージライブラリーや酵母ライブラリーが構築されており、さまざまな標的タンパク質に特異的に作用する分子標的ペプチドが獲得されている。

・PROTAC創薬

Arvinas社は、アンドロゲン受容体を標的としたARV-110 (前立腺がん)、エストロゲン受容体を標的としたARV-471 (乳がん) の臨床第1相試験を2019年に開始している。どちらも経口剤である。中間解析では、安全性と標的分子の減少など有望な結果が得られていることが発表されている。また、神経変性疾患への展開が進んでいる。神経変性疾患は、細胞内外に存在する疾患原因タンパク質が異常凝集することで発症すると考えられている。東京大学の石川ら (現東北大) は、凝集タンパク質に特異的に結合する凝集タンパク質診断薬とユビキチンリガーゼリガンドを連結した低分子PROTACsが、ハンチントン病原タンパク質とその凝集体量を減少させることを2017年に報告した<sup>27)</sup>。Arvinas社はタウタンパク質、 $\alpha$ -シヌクレインを標的とした低分子PROTACを創製しており、マウス実験において脳内移行性を示し、in vivoでタウタンパク質を減少させたことを発表している。

・オートファジーを誘導するAUTAC (AUtophagy-TARgeting Chimera) など

東北大学の有本らは、グアニン類縁体と標的タンパク質リガンドを連結したハイブリッド低分子が、オートファジーにより標的タンパク質を減少させることを2019年に報告した<sup>28)</sup>。このAUTACは標的タンパク質だけでなくミトコンドリアも分解誘導できることが示された。凝集タンパク質はユビキチンプロテアソーム系よりもオートファジーで分解されていると考えられている。加えて、例えば神経変性疾患においてはプロテアソームの機能不全などが報告されており、このような疾患の治療に対してはPROTACsが利用しにくいことも危惧される。また、これに対してAUTACは、PROTACを利用しにくい上記疾患原因タンパク質やオルガネラに対してモダリティの選択肢が増える可能性がある。また、東京理科大学の宮本はE3リガーゼを介さず、直接プロテアソームと標的タンパク質を分解させる化合物を見出している (CANDDY (Chemical knockdown with Affinities and Degradation Dynamics))<sup>29)</sup>。プロテアソームに結合する化合物の構造情報は、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibなどで知られており、今後周辺誘導体の検討が進みバランスの取れた化合物が得られればPROTACに匹敵する成果が期待される。この他、人工的な系や高分子を用いているものの、細胞外タンパク質や膜タンパク質に対するENDOTAC (ENDosome TARgeting Chimera)、

LYTAC (LYsosome-TArgeting Chimaera) など新たな概念も報告されている<sup>30)</sup>。

・スクリーニングによる分子糊の発見

2019年に復旦大学のLuらは、オートファゴソームタンパク質とハンチントン病原因タンパク質の両方に結合する分子糊が、マクロオートファジーによりハンチントン病原因タンパク質を減少させることを報告した<sup>31)</sup>。脳内移行性を示す本分子糊は、化合物マイクロアレイのスクリーニングから発見されたことから、同手法が分子糊を見出す一般的な方法になることが期待される。

・核酸医薬によるスプライス制御/mRNAの発現上昇

核酸医薬品で遺伝子変異などにより発現が低下してしまった遺伝子の発現を上昇させたり、機能を失った遺伝子の機能を回復させるものがある。代表例がスプライススイッチ型アンチセンス医薬であり<sup>32)</sup>、remRNAからmRNAへのスプライシング過程を制御し、特定のエキソンをmRNAから除いたり(エキソンスキッピング)、望まないスプライシングによって除かれてしまうエキソンをmRNAに留めておくこと(エキソンインクルージョン)が可能となる。エキソンスキッピングとしては前述のDMD治療薬が臨床応用されている。DMDは原因遺伝子(ジストロフィン)が大きいため遺伝子治療が困難とされており、核酸医薬品はモダリティとして有利である。エキソンインクルージョンとしては、前述のSMA治療剤Nusinersenがある。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するもので、難病の治療に新たな道筋を開くものである。特にNusinersenは商業的に成功した最初のアンチセンス薬となった。遺伝子変異などにより発現が低下してしまった遺伝子の発現を上昇させるアプローチとして、Stoke社のTANGO(Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output)技術も注目に値する。これは、常染色体優性ハプロ不全として知られる重度の遺伝性疾患を治療する目的で開発された技術である。ハプロ不全の患者では、遺伝子の1つのコピーの変異に基づく正常なタンパク質発現の大幅低下が生じることが知られており、TANGO技術によりその遺伝子発現を正確にアップレギュレートすることが可能となる。現在、STK-001がドラベ症候群の治療薬として臨床開発(第1/2a相)にある。

・各種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は肝実質細胞に高発現するアシアロ糖タンパク質受容体のリガンドであり、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を数十倍程度向上させる<sup>33)</sup>。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<sup>34), 35)</sup>、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。GalNAc以外の適切なリガンド分子やデリバリー技術の開発も活発化している。例えば、膵臓β細胞へのデリバリーを可能とするGLP-1ペプチドリガンド<sup>20)</sup>と核酸医薬品とのコンジュゲート(IONIS社/AstraZeneca社)や抗体と核酸医薬品とのコンジュゲート(Avidity社/Eli Lilly社)を用いたアプローチなどがあげられる。これら新しい技術を利用した核酸医薬品の肝臓以外の臓器へのデリバリーに期待が寄せられている。

・RNA編集

近年創薬技術としての利用に注目が集まっているRNA編集は、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RNA配列の編集技術である。CRISPR-Cas9によるDNA編集とは異なりRNAを対象としていることからゲノムへの予期せぬ変異の導入リスクは少ない。また、RNA編集ではヒトADARを用いることから、Cas9でみられる免疫応答の誘導も起こさないとされている。国内外での研究がこの数年活発化しているほか、核酸医薬品としての実用化に向けた研究もオランダProQR Therapeutics社などを中心に繰り広げられており、複数の候補品が臨床段階にある。本格的な実用化にはまだ解決すべき技術的課題も残されているが、今後の基盤研究の進展とともに大きな飛躍が期待される技術である。

・一人の患者のための医薬品開発：Milasen

一般に新薬の開発には10～20年の歳月と膨大な研究開発費を要する。しかし、米国では難病を患う一人の女児のために、核酸医薬品の開発が行われた。さらに驚くべきことに、患者の受診から核酸医薬品の設計、安全性・有効性評価、そして投与までが1年という短期間で完遂された<sup>36)</sup>。今回の事例は、医師、研究者チーム、CRO、CMOがそれぞれのパフォーマンスを最大限に発揮するとともに規制当局の協力を得て実現したものであるが、核酸医薬品という創薬モダリティの可能性を大いに示すものとなった。

・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。日本でも規制科学の側面からの議論が活発化している。厚生省の革新的医薬品・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と成果の論文化がなされてきた<sup>37), 38)</sup>。これらの成果を受けて、2018年9月に「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」（薬生薬審発 0927 第3号）が、また2020年3月には「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」（薬生薬審発 0330 第1号）が厚生労働省より発出されている<sup>39), 40)</sup>。こうした規制面での議論の活発化やガイドラインの整備は、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]**

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プロジェクトとして、AMEDが実施する「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」（2019～2023年）が挙げられる。中分子、核酸医薬品に関連するプロジェクトも複数採択されており、基盤技術開発や応用研究の推進に加えて、新たなベンチャー企業創出やアカデミアから企業への技術導出などにも期待が寄せられている。「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」（2017年～2021年（予定））では、我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的として、放射光施設（SPring-8, Photon Factory）、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、NGSなどの大型施設・装置を整備・維持し、積極的に外部解放を行っている。化合物ライブラリーの中には、天然物・大環状化合物・ペプチドなどの中分子ライブラリーが準備されている。AMED創薬基盤推進研究事業「医薬品の開発過程の迅速化・効率化等の創薬基盤技術の開発」では、創薬の基盤となる次世代PPI阻害中分子ライブラリーの構築、創薬の基盤となる技術開発等に係る研究等を支援している。この事業の中には中分子医に関する創薬基盤技術の開発が含まれ、中分子医薬品の新規DDSの開発を支援している。

また、一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）において、「次世代天然物化学技術研究組合」

事業の中で「革新的中分子創薬技術の開発/中分子製造技術の開発」と「革新的中分子創薬技術の開発/中分子シミュレーション技術の開発」が実施されている。

東京工業大学における独自の組織である「イノベーション研究推進体」のひとつとして、「中分子IT創薬研究推進体」(2017年～)が設立されている。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目指している。

新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」(2018～2022年)では、有機化学によるケモテクノロジーを新たな武器としてユビキチンコードを「識る」「操る」「創る」研究を展開し、ユビキチンコードの動作原理を解き明かすと共に、ユビキチンを利用した新しい細胞機能制御技術の創成を目指し、国内での研究推進、共同研究が加速されている。ケミカルプロテインノックダウン技術の開発など、ユビキチン創薬関連のテーマにも取り組んでいる。

核酸標的低分子に関しては、核酸標的低分子創薬研究会、mRNAターゲット創薬研究機構が密接に連携し、創薬研究を支援し、ネットワーク形成を進めている。

## (5) 科学技術的課題

### ・デリバリー技術

中分子医薬は、分子量が1,000を超えると細胞膜透過性が低下するため、細胞内へのデリバリーが大きな課題である。核酸医薬は、肝臓など集積させやすい臓器以外に送達させる技術の開発が重要となっている。PROTACに見られるような化学と生物学の知識の融合が必須であると考えられる。また、脂質ナノ粒子やミセルなど製剤技術を含めた多角的研究により、デリバリーの改善を実現させなければならない。

### ・安全性向上に向けた基礎研究・技術開発

PROTACsでは、適応疾患によって利用すべきユビキチンリガーゼが存在すると考えられ、利用可能なユビキチンリガーゼの選択枝を増やすことが望ましい。同時に、druglikeで安全性、標的への特異性の高いユビキチンリガーゼリガンドの開発も望まれる。また、核酸医薬品はその標的の特異性の高さから副作用が少ないと考えられていたが、安全性の懸念から開発中止になった開発候補品も存在する。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としてあげられる。

### ・核酸医薬の製造

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ための少量多種の核酸合成が求められる。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(フロー合成)などを取り入れた新たな手法の開発が求められる。また、全世界的に核酸医薬品を受託製造する会社(核酸医薬品CMO)は依然として限定されており、プロジェクト平均で9-12カ月のリードタイムを要する場合があるなど開発進捗に大きな影響を及ぼしている。Alynlyam社などは自社生産サイトを立ち上げているが、我が国ではまず核酸医薬品CMOの健全な育成が喫緊の課題である。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となるであろう。

・ DNA、RNA 結合性分子の学術的理解不足

RNAに低分子が結合することで構造が大きく変わる可能性は、タンパク質標的に比べて遥かに高い。誘導適合 (Induced fit) や配座選択 (Conformational selection) で複合体が形成するため、通常のドッキングシミュレーションやin silicoスクリーニングは役に立たない可能性がある。また、どのような化合物がDNAやRNAに結合しやすい性質、選択性を示す可能性があるのかや、構造変化を伴う結合の過程 (結合経路) については、全く未開の研究領域である。

(6) その他の課題

・ 分野連携

「学」での研究はその性質上、一点集中型となる傾向がある。もちろん、ひとつの分野について深掘りしていくことは非常に重要であるが、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。こうした分野融合の場として、様々な学会や研究会がその機能を果たしているが、さらに一歩進んで分野連携型のプロジェクト研究を進めていくための環境整備や支援が必要であろう。

・ 産学官連携

中分子医薬や核酸医薬といった新規創薬モダリティの研究開発は、医薬品創出という明確な出口を見据えたものであることから、産学連携の必要性・重要性については論を俟たない。しかしながら、「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るように感じられる。これは、おそらく我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。「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。新たな創薬モダリティの開発では、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なっていくことが非常に重要である。

・ 萌芽的研究の実用化

萌芽的・挑戦的な技術であっても欧米では実用化に向けた研究開発が活発に進められている理由としては、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供給されること、萌芽的技術への評価が得やすく資金調達が比較的容易あり且つ規模が大きいこと、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。特に人材流動性に関しては、日本ではベンチャーや大学に製薬会社の現役の創薬研究者、開発担当者、事業開発担当者が集まりにくく、医薬品開発の視点が不足する傾向にある。この点に関して我が国はアジア諸国と比較しても大きく後れを取っており、活性化を後押しする適切な施策が求められる。

(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"> <li>AMED・JBIC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、今後の成果に期待できる。</li> <li>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。</li> <li>革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業を基にアカデミアから創出されたベンチャー企業の開発が進展している。産学官が一体となり運営する日本核酸医薬学会が基盤技術コア学会として機能を高めている。</li> <li>核酸標的分子の創製、核酸高次構造解析など世界をリードする研究成果を発出している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>製薬企業が中分子化合物（天然物を含む）、PROTACsの研究開発に進出しており、今後の展開が期待される。</li> <li>独自の技術プラットフォームを基にしたベンチャー企業が中分子創薬、PROTACsに取り組んでいる（インタープロテイン社、JITSUBO社、PRISM BioLab社、ペプチドリーム社、ファイメクス社など）</li> <li>国内創出の核酸医薬が上市され、他にも開発が進捗している。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>Macrocycleの基礎研究では大きく先行しており、バイオベンチャーの設立、製薬企業との提携も続いている。</li> <li>多くの創薬化学研究者がPROTACs分野に参入し、技術の発展・高活性化に貢献している。</li> <li>環状ペプチドの研究では先端を走っているが、医薬品としての目立った成果は挙がっていない。</li> <li>海洋生物共生難培養微生物由来の化合物の異種発現生産を行い、新たな生理活性を見出すなどの成果が見られる。</li> <li>Ionis社、Alnyam社が基礎段階から核酸医薬研究をリードしている。Scripps研Disney、Illinois大Zimmerman、California大San Diego校Tor、Duke大Hargrove他、アカデミアでの核酸標的分子の研究競争力は高い。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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規模を含めて先端を走っている。</li> <li>PROTACs創薬を推進するArvinus社、C4 Therapeutics社、Kymera Therapeutics社などベンチャーが巨額資金を調達、大手製薬企業との提携が進んでいる。Arvinus社は2品目の第1相臨床試験を実施中である。</li> <li>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ことが多い。</li> <li>核酸医薬品の上市が継続している。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>Macrocycleの研究では、多くのアプローチが発表されている。二環性環状ペプチドなど新しいモダリティをベースとしたベンチャー企業が設立されている（Bicycle Therapeutics社）。PROTACs研究で高活性化、構造生物学的解析など多くの成果が出ている。</li> <li>最近のグローバル展開している製薬会社の研究所では、世界をリードする研究も進んでいる。</li> <li>メタゲノム解析で明らかにした二次代謝産物生合成遺伝子をクローニングし、異種発現生産を達成している。</li> <li>Secarna Pharmaceuticals社など核酸医薬プラットフォームが顕在化している。</li> </ul>

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ グローバルな大手製薬企業が中心となって、中分子医薬品、PROTACs 開発を活発に行っている。米国との区別が難しいが、先端を走っている。</li> <li>・ 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ついても積極的である。</li> <li>・ オランダ ProQR Therapeutics 社が RNA 編集技術で臨床段階に進んだ。</li> </ul>
中国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中分子創薬に関して多くの研究者が総説を発表している。独自の展開とは言えないが、中分子創薬の研究が行われている。</li> <li>・ スクリーニングによる分子糊の発見、神経変性疾患への展開などが報告されている<sup>41), 42)</sup>。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WuXi STA 社は 2018 年から miRNA 創薬に特化した米国 Regulus 社と協業し、存在感が増している。モノマー（原料）については既に生産の中心となっている企業が Hongene 社以外複数存在している。</li> <li>・ PROTAC 創薬を展開する米 Cullgen 社が上海に研究所を開設している。</li> </ul>
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 顕著な活動・成果が見えていない</li> </ul>
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RNAi 創薬ベンチャー OliX Pharmaceuticals 社は癒痕再発予防 RNAi 治療薬 OLX10010 の P2 試験を米国で開始予定である。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ ナノ医療システム (ナノテク・材料分野 2.2.2)
------------------------------

参考・引用文献

- 1) Stumpf M.P., et al., “Estimating the size of the human interactome” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105** (2008) : 6959-6964. DOI : org/10.1073/pnas.0708078105
- 2) Sheng C., et al., “State-of-the-art strategies for targeting protein–protein interactions by small-molecule inhibitors” *Chem. Soc. Rev.*, **44** (2015) : 8238-8259. DOI : 10.1039/c5cs00252d
- 3) Smith, R. D. et al., “Exploring protein–ligand recognition with Binding MOAD” *J. Mol. Graph. Model.*, **24** (2006) : 414–425. DOI : 10.1016/j.jm gm.2005.08.002, Cheng, A. C. et al., “Structure-based maximal affinity model predicts small-molecule druggability” *Nat. Biotechnol.* **25** (2007) : 71–75. DOI : 10.1038/nbt1273
- 4) Fischer, G. et al., “Alternative modulation of protein–protein interactions by small molecules” *Curr. Opin. Biotech.*, **35** (2015) : 78–85, DOI : org/10.1016/j.copbio.2015.04.006,

- Whitty, A. and Kumaravel, G. “Between a rock and a hard place?” *Nat. Chem. Biol.* **2** (2006) 112–118, <https://www.nature.com/articles/nchembio0306-112>. (2021年2月1日アクセス) .
- 5) William Garland et al., *Medicinal Chemistry Review*, Chapter 5 (2015) , <https://www.acsmedchem.org/?nd=mcr5005> (2021年2月1日アクセス) .
- 6) Harvey, A. L. et al., “The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era” *Nat. Rev. Drug Discovery* **14** (2015) : 111–129. <https://www.nature.com/articles/nrd4510> (2021年2月1日アクセス) .
- 7) Lai, A. C. and Crews, C. M., “Induced Protein Degradation : An Emerging Drug Discovery Paradigm”, *Nat. Rev. Drug Discov.*, no. 16 (2017) : 101–114, <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.211> (2021年2月1日アクセス) .
- 8) Schneekloth, A. R. et al., “Targeted Intracellular Protein Degradation Induced by a Small Molecule : En Route to Chemical Proteomics”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18** (2008) : 5904–5908. DOI : 10.1016/j.bmcl.2008.07.114.
- 9) Itoh, Y., et al., “Protein Knockdown Using Methyl Bestatin-Ligand Hybrid Molecules : Design and Synthesis of Inducers of Ubiquitination-Mediated Degradation of Cellular Retinoic Acid-Binding Proteins”, *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010) : 5820–5826. DOI : 10.1021/ja100691p.
- 10) Itoh, Y. et al., “Double Protein Knockdown of CIAP1 and CRABP-II Using a Hybrid Molecule Consisting of ATRA and IAPs Antagonist” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22** (2012) : 4453–4457. DOI : 10.1016/j.bmcl.2012.04.134.
- 11) Winter, G. E. et al., “Phthalimide Conjugation as a Strategy for in Vivo Target Protein Degradation.”, *Science* **348**, no. 6241 (2015) : 1376–1381. DOI : 10.1126/science.aab1433
- 12) Lu, J., et al., “Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4.”, *Chem. Biol.* **22**, no. 6 (2015) : 755–763. DOI : [org/10.1016/j.chembiol.2015.05.009](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.05.009)
- 13) Ohoka, N. et al., “In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) -Dependent Protein Erasers (SNIPERs) .” *J. Biol. Chem.* **292** (2017) : 4556–4570, [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)52181-9/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)52181-9/pdf) (2021年2月1日アクセス) .
- 14) Gadd, M. et al., “Structural Basis of PROTAC Cooperative Recognition for Selective Protein Degradation.”, *Nat.Chem.Biol.* **13** (2017) : 514–521. DOI : 10.1038/nchembio.2329.
- 15) Neklesa, T. K. et al., “Small-Molecule Hydrophobic Tagging-Induced Degradation of HaloTag Fusion Proteins.”, *Nat. Chem. Biol.* **7** (2011) : 538–543. DOI : [org/10.1038/nchembio.597](https://doi.org/10.1038/nchembio.597).
- 16) Ito, T. et al., “Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity.” *Science* **327**, no. 5971 (2010) : 1345–1350. DOI : 10.1126/science.1177319
- 17) Lu, G. et al., “G. The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins.”, *Science* **343** (2014) : 305–309. DOI : 10.1126/science.1244917.
- 18) Uehara, T. et al., “Selective Degradation of Splicing Factor CAPER $\alpha$  by Anticancer Sulfonamides.”, *Nat. Chem. Biol.* **13** (2017) : 675–680. DOI : 10.1038/nchembio.2363.



- 19) Han, T. et al., “Anticancer Sulfonamides Target Splicing by Inducing RBM39 Degradation via Recruitment to DCAF15.”, *Science* 356 (2017) . DOI : 10.1126/science.aal3755.
- 20) Ämmälä, C., et al., “Receptor-dependent Productive Uptake of GLP1-conjugated Antisense Oligonucleotides Occurs Selectively in Pancreatic  $\beta$ -cells.” *Sci. Adv.* 4, no. 10 (2018) : eaat3386. DOI : 10.1126/sciadv.aat3386.
- 21) Graham S. Erwin et al., “Synthetic transcription elongation factors license transcription across repressive chromatin”, *Science* 358, no. 6370 (2017) : 1617-1622. DOI : 10.1126/science.aan6414
- 22) Chan, A. I. et al., “Novel selection methods for DNA-encoded chemical libraries” *Curr. Opin. Chem. Biol.* 26 (2015) : 55–61. DOI : 10.1016/j.cbpa.2015.02.010.
- 23) Kei Kudo et al., “In vitro cas9-assisted editing of modular polyketide synthase genes to produce desired natural product derivatives”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 4022. DOI : 10.1038/s41467-020-17769-2.
- 24) Kei Kudo et al., “Comprehensive derivatization of thioviridamides by heterologous expression” *ACS Chem. Biol.* 14, no. 6 (2019) : 1135-1140. DOI : 10.1021/acscchembio.9b00330.
- 25) Takuya Hashimoto et al., “Novel macrolactam compound produced by the heterologous expression of a large cryptic biosynthetic gene cluster of *Streptomyces rochei* IFO12908”, *J. Antibiot.*, 73, no. 3 (2020) : 171-174. DOI : 10.1038/s41429-019-0265-x.
- 26) 藤井郁雄, 藤原大佑, 道上雅孝 「分子標的HLHペプチドを基盤とした新しい創薬モダリティー」『*Drug Delivery System*』35巻3号 (2020) : 212-221. DOI : org/10.2745/dd.35.212
- 27) Tomoshige, S. et al., “Discovery of Small Molecules That Induce Degradation of Huntingtin”, *Angew. Chemie Int. Ed.* 56 (2017) : 11530–11533, <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/IMCB-8ken-HP/Publications.html> (2021年2月1日アクセス) .
- 28) Takahashi, D. et al., “Cargo-Specific Degradation Using Selective Autophagy”, *Mol. Cell* 76 (2019) : 797-810. DOI : 10.1016/j.molcel.2019.09.009.
- 29) WO2016204197A1, <https://patents.google.com/patent/WO2016204197A1/ja> (2021年2月1日アクセス) .
- 30) Banik, S.M. et al., ACS Cent. Sci. 2019, 5, 6, 1079–1084, “Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins”, *Nature* 584 (2020) : 291–297, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2545-9> (2021年2月1日アクセス) .
- 31) Li, Z. et al. “Allele-Selective Lowering of Mutant HTT Protein by HTT–LC3 Linker Compounds”, *Nature* 575 (2019) : 203–209. DOI : org/10.1038/s41586-019-1722-1.
- 32) Havens, M. A. and Hastings, M. L., “Splice-switching Antisense Oligonucleotides as Therapeutic Drugs.” *Nucleic Acids Res.* 44, no. 14 (2016) : 6549-6563. DOI : 10.1093/nar/gkw533.
- 33) Prakash, T.P. 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.

2.1

- 34) Matsuda, S. 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.
- 35) Yamamoto, T. 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.
- 36) Ryan Cross, “Milasen : The drug that went from idea to injection in 10 months.” *Chemical & Engineering News* 97 (42) (2019) , <https://cen.acs.org/business/Milasen-drug-idea-injection-10/97/i42> (2021年2月25日アクセス) .
- 37) 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巻5号(2015) : 286-289、46巻6号(2015) : 374-379、46巻8号(2015) : 523-527、46巻10号(2015) : 681- 686、46巻12号(2015) : 846- 851、47巻2号(2016) : 101-104、47巻4号(2016) : 250-253、47巻8号(2016) : 568-574、47巻10号(2016) : 724-729.
- 38) 木下潔他「核酸医薬品の安全性評価に関する考え方 ー仮想核酸医薬品をモデルとしてー」『医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス』49巻2号(2018) : 105-111、49巻3号(2018) : 157-163、49巻4号(2018) : 207-214.
- 39) PMDA「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」薬生薬審発 0927 第3号、<https://www.pmda.go.jp/files/000228569.pdf> (2021年2月25日アクセス) .
- 40) PMDA「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」薬生薬審発 0330 第1号、<https://www.pmda.go.jp/files/000234603.pdf> (2021年2月25日アクセス) .
- 41) Li, Zhaoyang et al., “ATTEC : a potential new approach to target proteinopathies”, *Autophagy* 16, no. 1 (2020) : 185-187. DOI : 10.1080/15548627.2019.1688556.
- 42) Lu Lv et al., “Discovery of a molecular glue promoting CDK12-DDB1 interaction to trigger Cyclin K degradation”, *eLife* 9 (2020) : e59994. DOI : 10.7554/eLife.59994

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

## 2.1.2 高分子創薬 (抗体)

### (1) 研究開発領域の定義

有機化学を基盤に化学合成で得られる合成医薬に対して、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・調製された原薬を医薬品化したものをバイオ医薬品という。また、明確な定義のコンセンサスはないが、主に医薬品の分子量を指標に低分子医薬、中分子医薬、高分子医薬と分類することもある。高分子医薬品は一般的に分子量数千以上の分子群を指し、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、創薬モダリティとして難治性疾患治療などへの応用が盛んである。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、本項では特に抗体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、VHH (variable domain of heavy chain antibody)、選択的結合親和性、タンパク質工学、X線結晶解析、データベース、分子シミュレーション、構造モデリング、結合自由エネルギー、新規scaffold

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

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り、生体高分子であることから生体適合性が高く血中半減期が長い、抗原に対する高い親和性と特異性を有する、創薬シナリオが描きやすい、既に多くの開発実績があり開発ノウハウが蓄積されている、などの特長から、医薬品としてその実用化が進んでいる。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かった、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。

我が国発のNivolumab (Opdivo®) に代表される免疫チェックポイント分子に結合する抗体医薬は、極めて有効な医薬品として活用され、がん免疫療法を医療として確立した。バイオ医薬品が治療にパラダイムシフトをもたらしたと言われる関節リウマチ治療などで用いられる抗TNF $\alpha$ 抗体であるAdalimumab (Humira®) は、2019年に世界で最も売れた医薬品であり、その売上は197億ドル (約2.17兆円) に達している。2019年の医薬品売上げトップ20のうち、9製品が抗体医薬である。

また、その標的特異性からAntibody-Drug Conjugate (ADC) などDrug Delivery System (DDS) への活用、抗原結合部位が二価であることからそれぞれが異なるエピトープに結合するBispecific抗体の開発なども注目されている。一方、大きな分子量とヘテロ四量体という複雑な構造に起因する製造工程、コスト、安定性、溶解性、標的へのアクセスといった課題は残されている。そのため、様々な抗体フォーマットによる低分子化抗体や抗体以外の分子骨格 (scaffold) を用いた高分子医薬品の設計と合成が国内外で進んでいる。低分子化抗体としては、scFv (single-chain variable fragment)、VHH (variable domain of heavy chain antibody) などが注目され、scaffoldとしては比較的分子量が小さいながらも、安定性および水への溶解性が高く大腸菌でも高発現なタンパク質あるいは人工タンパク質が用いられている。標的分子の認識能の獲得には、ファージ・ディスプレイ等の進化分子工学の応用によるペプチド断片の取得と、X線結晶構造

解析やNMR解析による標的分子との複合体構造解析に加えてコンピュータ・モデリングが行われる。さらに、抗体の抗原認識部位である相補性決定領域 (Complementarity Determining Region (CDR)) と同様、標的分子の認識が行われる部位の構造は一般に柔軟でありアポ状態では揺らいでいる。このような部位による標的分子の選択的認識の定量性については、コンピュータ・シミュレーションによる結合自由エネルギー解析による予測が効果的である。これらの様々な技術が統合されることで、次世代の高分子医薬品の開発が達成できるものと期待される。

### [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る。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、インスリンなどのホルモンに加え、エリスロポエチン製剤、G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) 製剤、血液凝固因子製剤が上市され、3,000 億円規模の市場を形成した。第一世代バイオ医薬品は1980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、1980年代には「ミサイル療法」として期待されていた。しかし、マウス抗体であったためHAMA (Human Anti-Mouse Antibody) が生じて強い免疫反応を誘導するという課題があった。この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とされた。これらも1990年代初頭にはコンセプトが提案されていたものの、様々な試行錯誤を経て上市は1998年となった<sup>1)</sup>。

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)、抗体にリンカーを介して低分子薬剤結合させた Antibody-Drug Conjugate (ADC)、二つの抗原に対する結合特異性を持つ Bispecific 抗体、体内動態を改変するための修飾を行った改変抗体、あるいは低分子化抗体など (第三世代バイオ医薬品) の開発が進められている。

抗体分子がもつ高分子医薬品としての課題を解消し、その高い選択性と標的に対する強い親和性といった特長を保持した新たな高分子医薬品として scFv や VHH が利用されている。scFv としては、ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体一本鎖 Fv 断片 Brovacumab (Beovu®) が2019年10月に滲出型加齢黄斑変性治療薬として米FDAで承認された。分子量が小さい (26.3 kDa) ことから、投与量が制限される眼の硝子体内注射において他の VEGF 阻害薬に比して10~20倍高度濃度で投与可能であり、眼組織への移行性が高いとされている<sup>2)</sup>。VHHは1993年にその存在が報告され、医薬品としての可能性も示唆された<sup>3)</sup>。Ablynx社が独占的実施権を有していた基本特許が2013年に満了となり、抗体医薬のフォーマットとして研究が活性化した。VHHは、従来の抗体に比べてエピトープの多様性が大きい。物理化学的には、分子量が約1.3~1.5 kDa、安定性が高く、変性後のリフォールディングが容易であるため、大腸菌などの宿主で大量調製が容易で製造のコストダウンが図れる。室温で保存、流通が可能であり、薬剤管理のコストダウンも期待できる。また、注射剤の他に、低侵襲な経肺、経鼻投与などが検討されており、最近では経口によって大腸粘液まで到達して炎症を抑制するVHHも報告されている。医薬品としての第一号は二価VHH (27.9 kDa) として仏 Sanofi社 (Ablynx社を2018年に約5,300億円で買収) の後天性血栓性血小板減少性紫斑病治療薬

## 2.1

Caplacizumab (Cabliivi®) が2018年に欧州で承認された。

また、全く新規の分子骨格 (scaffold) を有する高分子医薬品創成の試みも行われており、最近、成熟しつつある。新規 scaffold を持つ Synthetic binding proteins あるいは Engineered binding proteins と称される人工タンパク質がこれまでに多く開発されている。これらの人工タンパク質の特徴は、50~150アミノ酸残基からなる比較的分子量が小さいながらも安定性および水への溶解性が高く、また大腸菌でも高発現であり、その立体構造もX線結晶解析やNMR解析で観測されやすいことである。代表的なものを以下に示す。

- ・ Monobodies : fibronectin type III domain を元にした Immunoglobulin fold を持つ<sup>4), 5)</sup>。
- ・ Adnectins : Monobodies と同様 fibronectin type III domain を元にした Immunoglobulin fold の治療薬を目指し企業が開発した人工タンパク質<sup>6)</sup>。
- ・ Affibodies : Staphylococcus aureus 由来のプロテイン A の Zドメインで、三本の  $\alpha$ -helix からなる three helical bundle のトポロジーを持つ<sup>7)</sup>。
- ・ Affimers : オリジナルは Adhiron と呼ばれ、植物由来の phytocystatins を基に設計したもので、cystatin-like fold (四本の  $\beta$ -strands からなる一枚の  $\beta$ -シート上に一本の  $\alpha$ -helix が乗ったもの<sup>8), 9)</sup>。
- ・ Anticalins : lipocalins を基に設計され、 $\beta$ -barrel に一本の  $\alpha$ -helix が付随したフォールド<sup>10)</sup>。
- ・  $\alpha$  Rep : ロイシン・リッチ・リピートのように thermostable HEAT-like repeat によるもの<sup>11)</sup>。
- ・ DARPin : ankyrin repeat protein を基にし、( $\beta$ -turn) - ( $\alpha$ -helix) - ( $\alpha$ -helix) の繰り返し配列<sup>12), 13)</sup>。

上述のような新規 scaffolds に標的分子に対する高い選択性と親和性を付与するために、下記の技術が活用されている。

- ・ ファージ・ディスプレイ等の進化分子工学の応用によるペプチド断片の取得

新たな scaffolds を持つ人工タンパク質に機能を持たせる手法としては、2018年のノーベル化学賞の対象となった F.H. Arnold、G.P. Smith、G.P. Winter らがパイオニアとなって開発された進化分子工学が利用される。比較的分子量のタンパク質においてその一部の領域をランダム化してファージ表層に提示させるファージ・ディスプレイ法 (Monobodies、Affibodies、Affimers、Anticalins、 $\alpha$  Rep)、酵母表層に提示させるイースト・ディスプレイ法 (Adnectins)、mRNA ディスプレイ法 (Adnectins)、リボソーム・ディスプレイ法 (DARPins) が用いられている。

- ・ X線結晶構造解析やコンピュータ・モデリングによる標的分子との複合体構造解析

低分子医薬品の開発において既に常道となっている標的分子と受容体複合体の立体構造解析は、その分子認識メカニズムを確認し、新規 scaffolds を持つ人工タンパク質の最適化には欠かせない手法である。Monobodies をはじめとする人工タンパク質では、初期の分子設計時にコンピュータ・モデリングがホモロジー・モデリングの手法で行われ、実際の分子が創成された段階で、X線結晶構造解析による標的分子との複合体構造が解析されている。

- ・ コンピュータ・シミュレーションによる結合自由エネルギー解析

低分子医薬品候補と受容体タンパク質のドッキング計算において、近年、溶媒分子を露わに取り入れた分子動力学 (Molecular Dynamics (MD)) 計算の応用として、結合自由エネルギーを算出する手法が成熟している。具体的な手法を下記にまとめる。

## 2.1

- ・ FEP (Free energy perturbation: 自由エネルギー摂動) 法: 1980年代から提案されてきた手法であり、リガンドの受容体への結合ポーズが正しいことを前提として、複数のリガンド間の結合自由エネルギーの差を計算機中の achiral なパスによって求める。近年になって Schrodinger 社により FEP+ として多くのリガンドを一度に計算して精度を上げる改良がなされた<sup>14), 15)</sup>。
- ・ REST (Replica Exchange with Solute Tempering) 法: Sugita & Okamoto によるレプリカ交換法<sup>16)</sup> を基にし、対象とする溶質の温度をレプリカ交換で変化させる一方、溶媒については大きく変化をさせない手法として構造サンプリング効率を上げ、リガンド・受容体複合体における正しい結合ポーズを推定する手法<sup>17)</sup>。
- ・ Umbrella Sampling 法: これも 1980年代から歴史がある手法であるが、レプリカ交換法と組み合わせた REUS 法<sup>18)</sup> が提案され、リガンドと受容体間の距離に対応するパラメータを反応座標として広く複合体の構造探索が行われるようになり、精度が向上している。
- ・ VcMD (virtual-state coupled MD) 法: ある反応座標の領域のみ自由に動ける粒子系を多数作って独立の MD 計算を短時間同時に実施し、その後にある確率で領域を跨いで異なる領域での MD 計算を実施することを繰り返し、最終的に広く構造探索を行う手法。温度を上げることなく高効率の探索が可能のため、膜タンパクへの応用に適する<sup>19), 20)</sup>。

さらに派生的な手法の開発が広く国内外で進んでいる。フレキシブルなペプチド鎖あるいはタンパク質のループ領域とタンパク質受容体との複合体に関する自由エネルギー地形の計算が行われ<sup>21), 22)</sup>、リガンド側がタンパク質の場合 (すなわちタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction (PPI)) における結合自由エネルギーの算出も試みられている<sup>23)</sup>。

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、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 から派生したデータベースとして、英 Oxford 大学のグループによる SAbDab (Structural Antibody Database)、英 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 47 ラウンド、160 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。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

- ・ 次世代抗体

Bispecific 抗体については、Amgen 社の BiTE® (Bispecific T-cell engager) を活用し、T 細胞表面抗原 CD3 と B 細胞表面抗原 CD19 を標的に細胞架橋でがん細胞殺傷効果を狙う一本鎖抗体 Blinatumomab

(Blincuto®) と、FIXaとFXに結合し架橋することでFVIIIを代替するEmicizumab (Hemlibra®) が上市されており、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。

抗体の体内動態制御などを目的にした改変抗体の開発も盛んである。中外製薬社は、抗原に繰り返し結合することが可能となるリサイクリング抗体®、可溶性抗原を血中から除去するスイ-ピング抗体®、病態微小環境に応答するスイッチ抗体™など様々な抗体エンジニアリング技術を開発しており、リサイクリング抗体®技術を活用したSatralizumab (Enspryng™) は2020年に製品化している。

抗体で細胞内の標的分子にアプローチする技術として、東邦大学の御子柴らはSTAND (Stable cytoplasmic antibody) 法を開発した。ペプチドタグでpIを制御したscFvを発現させることで、細胞内での凝集を回避して抗原結合能が維持できることを示した<sup>24)</sup>。

#### ・ADC

2018～2020年に5品目がFDAから承認を受け、ADCの上市品は10品目に倍増した。開発品は80品目を超え、clinicaltrials.govには250以上の試験が登録されている。標的分子、リンカーを含めた分子設計、結合薬物は多様化しており<sup>25), 26), 27)</sup>、2018年にFDAで承認されたMoxetumomab pasudotox (Lumoxiti®) はPseudomonas毒素融合Ig Fvフラグメントである。我が国では、抗体に光感受性物質である色素IR700を結合させたCetuximab Sarotalocan Sodium (Akalux®) が光免疫療法用薬として2020年に承認されている。同じ2020年に我が国でも承認された第一三共社が開発したTrastuzumab deruxtecan (Enhertu®) は、高活性でバイスタンダー効果を期待でき、血中半減期が短い薬物を高いDAR (Drug-to-Antibody Ratio) で均一に結合させることなどにより、優れた有効性と安全性を示し、ブロックバスター (年間売上高1,000億円以上) になると見られている。2013年にAdo-trastuzumab emtansine (Kadcyla®) が固形がんの有効性を示し、ADC研究開発の機運が大きく盛り上がったが、成功例は期待されたほどに続かなかった。医薬品として成立させるために、構成要素ごとの最適化が求められている。

薬物を抗体に位置選択的に結合することでTherapeutic indexが拡大するなどのメリットがあることが示され、その方法論の検討が行われている<sup>28)</sup>。味の素社の抗体Fc領域親和性ペプチドを利用したAJICAP™法は、抗体の遺伝子改変が不要でCDRから離れた部分に薬物を結合できるなど、期待の大きい技術のひとつである。

#### ・低分子化抗体、VHH

抗体 (IgG) は重鎖と軽鎖二本ずつのヘテロ四量体からなる分子量約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。重鎖と軽鎖の二つの可変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25～30 kDaほどの人工タンパク質として、scFvが開発されているが<sup>29)</sup>、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。

VHHは創薬モダリティとして多くの利点が指摘されており、研究開発が盛んに行われている。VHHが形成する抗原結合部位 (パトープ) の構造は多様性に富むことが報告されており、従来の抗体では難しかった標的分子の窪みや隙間 (割れ目) に結合することができる。重鎖CDR3がペプチドアダプター様に結合できるためである。Epsilon Molecular Engineering社は、VHHと様々なタンパク質複合体の結晶構造デー

データベースを解析し、CDR3の結合が3タイプに分類できることを見出し、その知見を活用してヒト化人工ライブラリーとしてPharmaLogical VHH Library™を構築している。VHHはエンジニアリングしやすいドメイン構造を有するため、ペプチドリンカーを介した多価化が可能である。血中滞留性を向上させるためHASに対するVHHを付加することが一般的に行われており、抗TNF $\alpha$ -抗HSA一本鎖三価二重特異性抗体 (VH-VH'-VH) Ozoralizumabなどが臨床開発中である。

・ LassoGraft technology<sup>30)</sup>

東京大学の菅裕明が開発したRaPID (Random Peptide Integrated Discovery system) システムにより標的分子に対する高い選択性と結合性を有する環状ペプチドを高速に見出し、その配列情報をもとに大阪大学の高木淳一が様々な現存する構造既知のタンパク質のループ部分に当該ペプチドをグラフトして、多様なタンパク質 scaffolds に機能を付与する手法である。この手法をメインとしたベンチャー企業「ミラバイオロジクス株式会社」が2017年に起業されている。

既存の抗体に、強い結合親和性を持つ環状ペプチドの配列をグラフトしたAddbodyでは、既存の抗体医薬品などに新たな機能を付加できる。また、複数の異なるループ部位を有する抗体のFc部分に環状ペプチド配列をグラフトしたMirabodyでは、結合親和性の増強や異なる標的への多重結合が可能である。

**[注目すべき国内外のプロジェクト]**

・ 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。

・ 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」(2015～)

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。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産業の基盤充実をさらに加速させ、低価格化、次世代化への貢献が期待される。さらに、国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発(2021～2025)が予定されており、次世代抗体医薬品の製造技術開発、抗体医薬品製造時に留意すべき品質、安全性等の基盤技術構築、生産性向上に向けたシミュレーション技術等の開発などが進められる。

・ 文部科学省/AMED「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)」<sup>31)</sup>

AMED (国立研究開発法人日本医療研究開発機構) による創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS: Basis for supporting INnovative Drug discovery and life Science research) は革新的な創薬およびライフサイエンス研究を支援するための事業として、2017年4月から5年間のプロジェクトとして開始された。本事業の目的は、我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的とし、放射光施設 (SPring-8およびPhoton Factory)、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの主要な技術インフラの積極的な提供および共有を行っている。さらに、構造生物



学、タンパク質生産、ケミカルシーズ・リード探索、構造展開、ゲノミクス解析、インシリコスクリーニングなどの最先端技術を有する研究者が、自らの研究内容の高度化と、外部研究者から依頼を受けたライフサイエンスや創薬研究に関する研究を支援している。

BINDS事業において対象としている創薬研究は非臨床段階のものであり、下記の特徴がある。

- ・上記の基盤技術をカバーするため、薬学に加えて医科学、有機化学、ゲノム科学、構造科学、情報科学、計算科学など幅広い分野の59のグループが選ばれ研究開発を実施している。
- ・個々の研究グループは、自らの研究開発に加えて事業外の他研究者への支援を実施しており、既に総計2,000件を超える支援が実施されている。最近では、新型コロナウイルスに対するdrug repositioningや、新規薬剤の開発の支援・共同研究も多く開始されている。
- ・近年急激に世界中で進展しているハイエンドのクライオ電子顕微鏡の導入と利用とを強く振興している。
- ・AIを活用するバイオインフォマティクス研究やクライオ電子顕微鏡観察のように、新規技術・異分野融合技術に対する人材育成を振興しており、大学における学部・研究科横断的な講座の実施、社会人教育プログラムによる企業研究者のトレーニング、課題を持ち込んで特定のグループで若手研究者の研修を行う滞在型支援研修プログラムが実施されている。

- ・文部科学省/AMED「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」(2019～2024)

「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」(2014～2019)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とした事業。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。

## (5) 科学技術的課題

- ・データベースの高度化とin-silico解析

既に多くの抗体の立体構造がPDBに登録されているが、多くは抗原との高い親和性を発揮できた抗体あるいはその抗原との複合体構造である。抗体工学のためには、親和性や安定性が向上しなかった抗体も含め、その抗原との立体構造が親和性・安定性のデータとともにデータベース化されてビッグデータとして利用されることが望まれる。PDBには同一の酵素タンパク質に対する多数の化合物が結合した結晶構造も登録されるようになっており、抗体でも同様のデータ登録を進めるべきである。低分子化合物およびペプチド等の中分子との抗体複合体の結晶解析手法は既に確立しており、リスクは少なくその成果が期待できるものである。さらに、このビッグデータに基づき、AI・分子シミュレーションの利用を含んだin-silico解析により、抗体工学における抗体医薬品および抗体類似の機能を発揮できる中分子医薬品を設計し、その合成と評価のサイクルによる抗体工学技術の成熟を目指す必要がある。これは、上記の抗原・抗体複合体の網羅的構造決定とカップルさせたプロジェクトとすることが効果的と考えられる。

- ・マイクロチップを用いたsingle cell assay技術によるsingle cellでのHTP screening

細胞の個性を活かした一細胞毎での医薬品（ここでは抗体医薬品）のアッセイを、マイクロチップを用いることでHTPに行う技術は、抗体医薬品を成熟させて個別医療にも対応できるようにするのに必要である。既に、流体拡散プロセスを利用して、物質濃度勾配を定量的かつ簡便に形成・制御できる技術が東大野地らの

グループが開発しており<sup>32)</sup>、その技術を利用することによって、マイクロチップ上の各試験管に異なる濃度の薬剤を閉じ込めてバイオアッセイを行うことができる。

・その他の技術開発項目

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いる。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て設計、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<sup>33)</sup>。また、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<sup>34)</sup>。

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スウェイ解析技術
- ・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）
- ・ウィルスベクター技術（遺伝子治療、CAR-T、抗がんウイルス）

**④DDS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。

(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を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。

- ・抗体工学の推進は、医学、薬学だけでなく、タンパク質工学の知見とスキルが必要な基礎的分野としての構造生物学、情報科学、計算科学という多数の研究分野の連携が必須であり、そのような連携を必須とするプロジェクトの立ち上げが望まれる。
- ・アカデミアの技術を実用化していくには、前臨床に続くヒトへの投与など臨床試験、治験が必要とされるが、アカデミアだけで実施するのは難しく、製薬企業との連携が必須である。一方、アカデミアの技術と製薬企業のニーズにはギャップがあり、産学の協同体制が有効に組み立てられなかった。このギャップを埋めるには、創薬ベンチャーの力が必要と思われる。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支援プロジェクトにより、リスクが高い研究開発に対する助成が実施できると効果的である。
- ・人材育成は、異なる分野・業種からの参加が刺激となることから、(5)に記述したマイクロチップの利用や、ロボティクス、AIの利用など、機械工学や情報工学分野から医薬品開発に参画するプロジェクトによって、On-the-Job的に経験を積んでいく形が有効であろう。

(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"> <li>・ バイオ戦略2019において狙うべき市場領域として、⑥バイオ医薬・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業、⑧バイオ関連分析・測定・実験システムなどが挙げられており、イノベーション・エコシステム構築が後押しされている。</li> <li>・ AMED BIND等により、最先端機器の設置・稼働、最先端技術の高度化と創薬研究に関する研究支援体制の構築がされており、高次構造に基づくタンパク質工学によるバイオ医薬品開発も進められている。</li> <li>・ スパコン「富岳」を中核とするHPCI (High Performance Computing Infrastructure) および理化学研究所によるポスト京重点課題プログラムにより、分子シミュレーションを活用したバイオ医薬品開発プログラムが進められている。</li> </ul>

	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗体医薬品以外でベンチャー企業が立ち上がり、タンパク質生産（ミラバイオロジクス社）、クライオ電子顕微鏡（キュライオ社）やインシリコスクリーニング（バイオモデリングリサーチ社）などの分野においてソリューション事業・受託事業がなされている。</li> <li>AMEDにおけるCiCLEでは、クライオ電子顕微鏡の新規技術の開発と普及が進められている。</li> <li>我が国発の画期的抗体医薬、ADCが上市されている。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオ医薬品開発については応用研究段階にシフトしており、タンパク質工学や抗体酵素の開発も一服感がある。</li> <li>クライオ電子顕微鏡は多くの大学・研究機関・企業で導入が進んでいる。例えばNYSBC (New York Structural Biology Center) では複数の最高性能のクライオ電子顕微鏡をリモートで研究者がシェアして利用する仕組みが整っている。</li> <li>Computer simulationを用いた創薬としては、国立科学財団(National Science Foundation (NSF)) や内務省 (United States Department of the Interior (DOI)) が大きな資金を提供しており、例えば Argonne National Lab. ではスパコンの計算機時間を提供して INCITE プログラムによる Computational Biology が進展している。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>抗体医薬以外の応用として Bristol-Myers Squibb 社では、癌細胞に対する DDS のために Adnectin と医薬品との融合分子の開発・応用がなされている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>英国はもともと分子生物学について世界トップの実力を有しており、クライオ電子顕微鏡の利用についても英国 Diamond Light Source の eBIC で4台以上の最高性能のクライオ電子顕微鏡が稼働している。</li> <li>タンパク質などの生体分子を対象とした分子シミュレーション・ソフトウェアとしては、Stockholm 大および KTH 王立工科大 Lindahl らのグループが開発を進めている GROMACS プログラムが、その応用の範囲と高速性で世界最先端である。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>英国では UKRI (UK Research &amp; Innovation) の下部機関としての BBSRC (Biotechnology and Biological Science Research Council) が、基礎から応用研究までのグラントを提供している</li> </ul>
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>クライオ電子顕微鏡が、清華大、北京大、上海科技大、CAS 生物物理研究所など少なくとも24の大学・研究機関に導入され、世界でもトップクラスの技術開発が行われている。</li> <li>北京大 Lai らのグループはインシリコによる drug design 開発において世界のトップクラスにある。</li> <li>SBDD については National Key Research and Development Project of China がグラントを提供している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>中国国家自然科学基金委員会 (NSFC) がグラントを提供している。</li> <li>「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、バイオ医薬が挙げられている<sup>35)</sup>。</li> </ul>

韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1.2 GHz NMRはじめとしたNational NMR parkの設立やシンクロトン設立による構造生物学への投資が進んでいる。欧米から戻ってきた若手の韓国人研究者がポジションを得ている。</li> <li>・ Korea Institute for Advanced Study (KIAS) Leeらのグループは、蛋白質に対する計算機シミュレーションで国際的に高い評価を得ている。</li> <li>・ 2019年度から3年間の政府のプログラム（科学技術情報通信部、保健福祉部が共同実施）として、グローバル新薬開発に必要な人工知能のプラットフォームを構築し、新薬の開発にかかる時間とコストを大幅に短縮することを目的として、「人工知能新薬開発プラットフォーム構築事業」がスタートしている。具体的には、候補物質の発掘、新薬再創出、スマート薬物監視投資分野の研究課題（データ取得・標準化人工知能ソリューションの開発、予測結果の実験的検証）と人工知能を活用新薬開発のフラット品構築支援の課題をサポートするため、4つの研究テーマに対して総額75億ウォン（3年間）（約7億円弱）程度の予算で進められている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 政府系のKorea Drug Development Fund (KDDF)、韓国研究財団(NRF)、国家科学技術研究会などがグラントを提供している。</li> <li>・ 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<sup>36)</sup>。</li> <li>・ in silico創薬としては、Daegu Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (DGMIF)のグループが実施している。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### 参考・引用文献

- 1) 森下真莉子監修「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』（東京：シーエムシー出版,2011），<https://pubs.research.kyoto-u.ac.jp/book/9784781312736>.
- 2) Frank G Holz et al., “Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study”, *Ophthalmology* 123, no.6 (2016) : 1080-9. DOI : 10.1016/j.ophtha.2015.12.030.
- 3) Hamers-Casterman, C., Atarhouch, T., Muyldermans, S. et al., “Naturally occurring antibodies devoid of light chains.”, *Nature* 363 (1993) : 446-448. DOI : .org/10.1038/363446a0
- 4) Koide A., Gilbreth R. N., Esaki K., Tereshko V., et al., “High-affinity single-domain binding proteins with a binary-code interface.”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (2007) : 6632-7. DOI : 10.1073/pnas.0700149104

- 5) Koide A., Bailey C. W., Huang X., and Koide S., "The fibronectin type III domain as a scaffold for novel binding proteins.", *J. Mol. Biol.* 284 (1998) : 1141-51. DOI : 10.1006/jmbi.1998.2238
- 6) Lipovsek L., "Adnectins : engineered target-binding protein therapeutics.", *Protein Eng. Des. Sel.* 24 (2011) : 3-9. DOI : 10.1093/protein/gzq097
- 7) Nord K., Gunneriusson E., Ringdahl J., et al., "Binding proteins selected from combinatorial libraries of an  $\alpha$ -helical bacterial receptor domain.", *Nat. Biotechnol.* 15 (1997) : 772-7. DOI : 10.1038/nbt0897-772
- 8) Tiede C., Tang A. A. S., Deacon S. E., et al., "Adhiron : a stable and versatile peptide display scaffold for molecular recognition applications.", *Protein Eng. Des. Sel.* 27 (2014) : 145-55. DOI : 10.1093/protein/gzu007
- 9) Robinson J. I., Baxter E. W., Owen R. L., et al., "Affimer proteins inhibit immune complex binding to Fc  $\gamma$  RIIa with high specificity through competitive and allosteric modes of action.", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115 (2018) : E72-E81. DOI : 10.1073/pnas.1707856115
- 10) Richter A., Eggenstein E., and Skerra A. "Anticalins : exploiting a non-Ig scaffold with hypervariable loops for the engineering of binding proteins.", *FEBS Lett.* 588 (2014) : 213-18. DOI : 10.1016/j.febslet.2013.11.006
- 11) Chevre A., Urvoas A., de la Sierra-Gallay I. L., et al., "Specific GFP-binding artificial proteins ( $\alpha$  Rep) : a new tool for in vitro to live cell applications.", *Biosci. Rep.* 35 (2015) : arte00223. DOI : 10.1042/BSR20150080
- 12) Kohl A., Binz H. K., Forrer P., et al., "Designed to be stable : crystal structure of a consensus ankyrin repeat protein.", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) : 1700-05. DOI : 10.1073/pnas.0337680100
- 13) Pluckthun A., "Designed ankyrin repeat proteins (DARPin) : binding proteins for research, diagnostics, and therapy.", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 55 (2015) : 489-511. DOI : 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654
- 14) Wang L., Wu Y., Deng Y., Kim B., et al., "Accurate and Reliable Prediction of Relative Ligand Binding Potency in Prospective Drug Discovery by Way of a Modern Free-Energy Calculation Protocol and Force Field.", *J. Am. Chem. Soc.* 137 (2015) : 2695 - 2703. DOI : 10.1021/ja512751q
- 15) Fratev F., and Sirimulla S., "An Improved Free Energy Perturbation FEP+ Sampling Protocol for Flexible Ligand-Binding Domains.", *Scientific Reports* 9 (2019) : 16829. DOI : 10.1038/s41598-019-53133-1
- 16) Sugita Y., and Okamoto Y., "Replica-exchange multicanonical algorithm and multicanonical replica-exchange method for simulating systems with rough energy landscape.", *Chem. Phys. Lett.* 329 (2000) : 261-70. DOI : 10.1016/S0009-2614 (00) 00999-4
- 17) Wang L., Friesner R. A., and Berne B. J., "Replica Exchange with Solute Scaling : A more efficient version of Replica Exchange with Solute Tempering (REST2) ", *J. Phys. Chem. B.* 115 (2011) : 9431-9438. DOI : 10.1021/jp204407d

## 2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

- 18) Oshima H., Re S., and Sugita Y., “Replica-Exchange Umbrella Sampling Combined with Gaussian Accelerated Molecular Dynamics for Free-Energy Calculation of Biomolecules.”, *J. Chem. Theory Comput.* 15 (2019) : 10, 5199–5208. DOI : 10.1021/acs.jctc.9b00761
- 19) Hayami T., Higo J., Nakamura H., and Kasahara K., “Multidimensional Virtual-System Coupled Canonical Molecular Dynamics to Compute Free-Energy Landscapes of Peptide Multimer Assembly.”, *J. Comput. Chem.* 40 (2019) : 2453–63. DOI : 10.1002/jcc.26020
- 20) Higo J., Kasahara K., Wada M., et al., “Free-energy landscape of molecular interactions between endothelin 1 and human endothelin type B receptor : fly-casting mechanism.”, *Protein Eng. Des. Sel.* 32 (2019) : 297–308. DOI : 10.1093/protein/gzz029
- 21) Bekker G., Fukuda I., Higo J., et al., “Mutual population-shift driven antibody-peptide binding elucidated by molecular dynamics simulations.”, *Scientific Reports* 10 (2020) : 1406. DOI : 10.1038/s41598-020-58320-z
- 22) Oshima H., Re S., Sakakura M., et al., “Population Shift Mechanism for Partial Agonism of AMPA Receptor.”, *Biophysical J.* 116 (2019) : 57–68. DOI : 10.1016/j.bpj.2018.11.3122
- 23) Suh H., Jo S., Jiang W., Chipot C., et al., “String Method for Protein – Protein Binding Free-Energy Calculations.”, *J. Chem. Theory Comput.* 15 (2019) : 5829 – 44, DOI : 10.1021/acs.jctc.9b00499
- 24) Hiroyuki Kabayama et al., “An ultra-stable cytoplasmic antibody engineered for in vivo applications”, *Nat Commun.* 11, no.1 (2020) : 336. DOI : 10.1038/s41467-019-13654-9.
- 25) 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」『医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ』No.71 (2018) , [http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs\\_071/paper\\_71.pdf](http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_071/paper_71.pdf)
- 26) Beck A et al, “Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates”, *Nat Rev Drug Discov.* 16 (2017) : 315–337.
- 27) Dr. umbreen hafeez et al., “Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy”, *Molecules* 25, no. 20 (2020) : 4764. DOI : 10.3390/molecules25204764.
- 28) *Chem. Soc. Rev.*, 2021, Advance Article. DOI : 10.1039/D0CS00310G
- 29) Holliger P., and Hudson P.J., “Engineered antibody fragments and the rise of single domains.”, *Nat. Biotechnol.* 23 (2005) : 1126–1136. DOI : 10.1038/nbt1142
- 30) 菅 裕明, 高木 淳一, “環状ペプチドをタンパク質構造に提示させる超汎用法” JP 特許第 6598344 号 (P6598344) 国際特許 W02019/026920.
- 31) 中村 春木, 近藤 裕郷, 善光 龍哉, “創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)「知って、使って、進む あなたの研究」” *MEDCHEM NEWS* 30 (2020) 58-62.
- 32) Watanabe R., Komatsu T., Sakamoto S., et al., “High-throughput single-molecule bioassay using micro-reactor arrays with a concentration gradient of target molecules.”, *Lab on a Chip* (2018) . DOI : 10.1039/c8lc00535d.
- 33) 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)
- 34) Ito, K.R., Obika, S. “Recent Advances in Medicinal Chemistry of Antisense Oligonucleotides.”, *Comprehensive Medicinal Chemistry III* 6 (2017) : 216-232. DOI : 10.1016/B978-0-12-

2.1

409547-2.12420-5.

35) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書『主要国の研究開発戦略(2020年)』CRDS-FY2019-FR-02(2020)

36) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書『主要国の研究開発戦略(2019年)』CRDS-FY2018-FR-05(2019)

## 2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療



## 2.1.3 感染症（抗菌薬・抗ウイルス薬・ワクチン等）

### （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、新興・再興感染症、薬剤耐性、抗ウイルス薬、抗菌薬、バクテリオファージ、ファージセラピー、mRNAワクチン、ウイルスベクターワクチン、アジュバント

### （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。コロナウイルスにおいては、重症急性呼吸器症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS))、中東呼吸器症候群(Middle East Respiratory Syndrome (MERS)) の流行が局所で見られていたが、2019年末から中国で発生したと思われる新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が、日本国内を含む全世界で流行拡大し、世界経済に大きな影響を与えており、未だに沈静化する気配はない。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】

#### 【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薬の登場により、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、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、また多くの新興感染症が出現している。グローバル化の加速により、顧みられない熱帯病(Neglected Tropical Diseases (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 (Multiple Drug-Resistant Tuberculosis (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 (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB)) となっている<sup>1)</sup>。わが国では、性菌や原虫に対する抗菌薬であるMetronidazole類似の新規抗結核薬Delamanid (Deltyba®) 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 (Delamanidは既存の抗結核薬と作用機序が異なるため (Metronidazoleはプロドラッグで低酸素下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。ファージ療法の歴史は抗菌薬よりも古く、ヒトに対するファージ療法は長年、旧ソ連、ジョージア、ポーランドなど東欧諸国で継続して行われていた。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<sup>2)</sup>。さらに、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。

ファージは地球上に $10^{31}$ 個も存在すると言われ、人類にとって豊富な有用資源である。これまで謎も多かったが、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なりつつある。ファージまたはファージ製品は、既存の抗菌薬と比較してさまざまな利点がある。まず、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、抗菌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、ファージの菌種特異性が高いことから、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、化学物質と異なり遺伝子改変が可能であることが挙げられる。実際に、遺伝子改変によるファージの殺菌活性や安定性の向上、感染宿主域を拡大させた事例がある。また、ファージに対する耐性菌が出現

してもその都度ファージの構造を再構築させることで、耐性菌に対する対応がより容易に実現できる。2014年には、CRISPR-Cas9とファージを組み合わせて、遺伝子配列特異的に殺菌する新たな抗菌剤を開発した報告が相次いだ<sup>3)</sup>。Cas9ファージはELIGO Bioscience社で治療薬の開発が行われ、同じくDNA標的型のCas3ファージの開発はLocus Biosciences社によって治験段階まで進められている。最近国内では、自治医科大学のグループがRNA標的型のCRISPR-Cas13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殺菌技術を報告した<sup>4)</sup>。DNA標的型のCas9とCas3に比べ、Cas13は標的遺伝子を配列特異的に認識してからRNAを無差別に切断して殺菌するため、遺伝子の局在が染色体かプラスミドかに関係なく標的とすることができる。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新しい殺菌技術は、既存の化合物型抗菌薬では不可能なことであり、ポスト抗菌薬時代の抗菌治療を担う有望な技術として発展して行くことが期待される。

CRISPR-Casを搭載したファージによる遺伝子標的型殺菌は画期的な技術であり、既存の抗菌薬では不可能であった耐性菌の除去や、細菌の遺伝子検査と遺伝的型別等に使用できることもわかった。しかし、ファージエンジニアリングを用いた治療薬は、搭載遺伝子や宿主域の最適化、製剤の安定化、精製法や投与法の検討などを行なって初めて完成する。また、抗菌治療を行う際にはファージの安定化や宿主域の調節が推奨されるため、これらを容易に行えるプラットフォームの開発が待たれる。ファージ製剤の医薬品化までを考えると開発には時間と労力がかかることに間違いはないが、より効果的なものを創出するためには辛抱強く開発を進める必要がある。国内のファージの医療・産業利用に関する研究開発は遅れているものの、産学連携で開発研究を進める動きが見え始めている。2020年には岐阜大学とアステラス製薬社が新たな細菌感染症治療法の創出を目指し「ファージバイオロジクス研究講座」を開設して治療用ファージの開発を進めている。また、栄研化学社が自治医科大学と共同でファージを利用した抗菌カプシドの開発を進めている。今後このような動きが国内で広がると予想される。

COVID-19治療においては、重症化を防ぐため治療薬が求められる。コロナウイルスの治療は、ウイルスの増殖を抑える薬剤、コロナウイルス感染による生体反応（炎症による重症肺炎等）を治療する薬剤等に分けられる。現在、コロナウイルスで臨床試験まで進んでいる薬剤は、他の疾患の治療薬として承認されている薬剤を用いるDrug repositioningが殆どである。

最近の抗ウイルス薬の開発状況は、Herpes virus、HIVだけでなく、HCV、HBVで相次いで治療効果の高い薬剤が上市されているように、幅広いウイルスに効果が期待される核酸アナログが主流となっている。COVID-19に対しては下記の治療薬候補などで効果の検証が進んでいる。

・核酸アナログ

抗ウイルス核酸アナログは、細胞内のリン酸化酵素で3リン酸化体となり、ウイルスのRNAポリメラーゼによるRNA複製時に取り込まれ、RNAの合成反応を止める。インフルエンザウイルスを含む、他のRNAウイルスに阻害効果が報告されていた薬剤を新型コロナウイルスへ応用したのものとして、Remdesivir (Veklury<sup>®</sup>、Gilead社)、Favipiravir (Avigan<sup>®</sup>、富士フィルム社)、Molnupiravir (EIDD-2801、Merck社)、Clevudine (Levovir<sup>®</sup>、Revovir<sup>®</sup>、Bukwang Pharmaceuticals社)が既に承認、もしくは治験中である。

・Remdesivir (Veklury<sup>®</sup>)

エボラウイルスの阻害剤として、開発中の化合物であり、エボラ熱患者を用いた臨床試験において、薬効は見られているが、同時に比較した抗体医薬に比べ、薬効が弱いと判断された<sup>5)</sup>。新型コロナ患者に対しては、中国、米国主導でPhase3試験を行い、回復期間、死亡率とも有意差は付かなかったが、

改善傾向が見られたため、米国FDAは2020年5月に重症入院患者を対象に緊急使用許可を与え、後に正式承認となった<sup>6), 7), 8)</sup>。日本国内でも、特例承認となった。核酸アナログは毒性が出やすいことから、Remdesivirはプロドラッグ体であり、Gilead社が抗HIV薬、抗HCV薬で長年研究してきた技術が使われている。

・ Favipiravir (Avigan®)

国内でのみインフルエンザ治療薬として承認されている。インフルエンザ阻害活性も弱く、臨床試験では有意差をもって有効性が示されなかった。催奇形性の危険があるにもかかわらず、ウイルスの遺伝子複製そのものを阻害するという今までの薬剤と全く異なる作用機序が、既存薬に耐性を有するウイルスが蔓延した場合の備えになると期待されて承認された。物質特許が切れている化合物であることから、ロシアでは既にコロナウイルス薬として承認されている。中国、米国、日本で臨床試験を実施しており、有効性があつたとの報告もあるが、その論文を否定している報告もある。In vitroでの抗ウイルス活性値が他の薬剤に比べかなり悪かったが、国内治験におけるウイルスの消失率、症状改善効果に基づいて承認申請された。しかし、厚生労働省はCOVID-19に対する治療薬としての有効性が明確に判断できないとして2020年12月の承認は見送られ、継続審議とされた。

・ Molnupiravir

米露冷戦下で、生物兵器の候補であった Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) の治療薬として研究されていた。近年では、インフルエンザ治療薬として開発中であつた<sup>9)</sup>。In Vitroでコロナウイルスへの有効性が確認され、Merck社は臨床治験を開始している。

・ Clevudine (Levovir®, Revovir®)

B型肝炎ウイルス治療薬として使われている<sup>10)</sup>。In Vitroでコロナウイルスへの有効性が確認され、Bukwang Pharmaceuticals社は臨床治験を開始した

・ 他のメカニズム薬

・ Lopinavir-Ritonavir (Kaletra®)

HIVプロテアーゼ阻害活性のある Lopinavir/Ritonavir の合剤である。HIVとコロナウイルスは、同じセリンプロテアーゼを持ち、ウイルスの産生に必須な酵素であり、SARS-CoV 流行時の薬効について報告されている。但し、抗コロナウイルス活性は、HIVに比べ1000倍近く悪い。新型コロナウイルスへの薬効も期待されたが、臨床試験での有効性は確認できなかった。

・ Chloroquine、Hydroxychloroquine

リウマチ薬、抗マラリア薬として使われている。FDAから緊急使用許可を得て、臨床試験を行っていたが、有効性が確認できず、副作用も顕在化したことから、WHOも臨床試験を中止すると発表した。

・ Camostat (Foiipan®)、Nafamostat (Futhan®)

SARS-CoV、SARS-CoV-2においては、Ace2に加えTMPRSS2がレセプターであることが解っている。TMPRSS2は細胞側プロテアーゼであり、このプロテアーゼがウイルスのSタンパクを切断することによって Fusion 部分が露出し、細胞とウイルス膜との融合、感染が成立する事が報告されている。肺炎の薬である Camostat、Nafamostat は、TMPRSS2の阻害剤であることから、in vitroで感染阻害が確認されており、国内でも臨床試験を開始している。しかし、SARS-CoVについてはTMPRSS2を通じた細胞への感染以外の経路 (endosomeからCathepsin等の酵素を利用して感染) もあることから、TMPRSS2単独で阻害できるかは、今後の試験結果次第と思われる。

・新規薬剤

SARS-CoV-2の感染拡大を受け、新たに化合物を見出して開発を進めるアカデミア・企業も存在する。化合物スクリーニングから開始すれば、臨床試験終了まで少なくとも数年はかかることになり、今回の流行には間に合わない可能性が高いが、コロナウイルスはSARS、MERS、SARS-CoV-2と、約10年スパンで流行が起こっており、preparednessを考えれば治療薬、治療法は準備すべきである。また、SARS-CoV-2がインフルエンザウイルスのように抗原変異による流行を繰り返す可能性もあることから、ウイルスの増殖を完全に抑える効果を持つ特効薬とも言える薬剤は必須と思われる。海外では、Pfizer社、MSD社などが早期に臨床試験に入ることを表明している。国内でも、塩野義製薬社、小野薬品社が創薬研究を開始したと発表している。

**【予防技術開発（ワクチンなど）】**

SARS-CoV-2感染による重症化を防ぐために、ワクチンの開発が急務となっている。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20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。しかし、三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中核をこえたグローバルなワクチン開発が求められている<sup>11)</sup>。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питープの解析技術、遺伝子組換え技術を用いた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。

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Drug Delivery System (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年以上、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するなど、ワクチンとその周辺技術を取りまく研究開発は活発になっている<sup>12)</sup>。Covid-19に対しては、日本発のワクチンとしてアンジェス社のDNAワクチン、塩野義製薬社の組換えタンパク質ワクチンが臨床試験を開始しており、ほかにもKMバイオロジクス社が不活化ワクチン、第一三共社がmRNAワクチン、IDファーマ社がセンダイウイルスベクターワクチンを開発している。日本の「高品質」すなわち「安全、安心」が強い武器になり得ることも考慮し、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。特に注目を集めた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アジュバントとして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、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。

Covid-19に対するワクチンは、2020年末までに60品目以上の臨床開発が行われている。米国ではOperation Warp Speedに約180億ドルが投じられて急ピッチで開発が進み、承認まで通常5～10年程度かかる1年以内で完了したのも現れた。

#### ・ mRNA ワクチン

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をmRNAとして生体に導入し、宿主細胞内でスパイクタンパク質が発現することで擬似的なウイルス感染を生じ、スパイクタンパク質に対する液性免疫および細胞性免疫を誘導する。BioNTech社/Pfizer社が共同開発したTozinameran (Comirnaty®) が米国、欧州などで承認、Moderna社のmRNA-1273も米国から使用が始まっている。CureVac社のCVnCoVなど開発品も多い。次世代ワクチンとして挙げられていたモダリティのひとつであり、初の実用化となった。

mRNA医薬は遺伝子治療のモダリティとして上記のベンチャー企業などで研究開発が進んでおり、ワクチンに応用可能な技術があったことで迅速な開発が進んだ。Moderna社は、SARS-CoV-2のRNA塩基配列が報告されてから45日後には臨床試験用製剤を完成させ、66日後には投与を開始している<sup>13)</sup>。mRNAを医薬品として開発するための検討から、修飾核酸を利用することによる免疫原性の抑制、タンパク質発現効率の向上、翻訳に必要なcap構造の付加方法、コドン最適化など、基礎的知見、技術の集積があったことで、それらを発展、迅速な臨床応用が実現した。また、mRNAを安定に担持、細胞質へ送達するデリバリー技術も重要な要素であり、Tozinameran、mRNA-1273ともに独自の脂質を構成成分とするLipid nanoparticleを利用している。

Tozinameranの有効性は95%<sup>14)</sup>、mRNA-1273では94.1%<sup>15)</sup>と報告されている。

#### ・ ウイルスベクターワクチン

ヒトに感染病変を起こさないウイルスをベクターとして、スパイクタンパク質をコードする遺伝子をDNAに組み込んだ組換えウイルスからなり、実際のウイルス感染に近い状態を引き起こす。遺伝子導入効率に優れ、遺伝子治療のベクターとしても検討されているアデノウイルスベクターなどが用いられ、宿主ではDNAからタンパク質合成経路を経てスパイクタンパク質が生成する。ウイルスベクターワクチンもエボラウイルスワクチンとして承認事例はあるが、ヒトでの使用実績は限られている。AstraZeneca社/Oxford大が共同開発したAZD1222が2020年末に英国で承認され、露Gamaleya research institute of epidemiology and microbiologyのGam-COVID-Vac (Sputnik V) もロシアなどで承認されている。Johnson & Johnson社のAd26.COVS.2なども開発が進んでいる。AZD1222は、チンパンジーアデノウイルスをベクターとして用いており、臨床第II/III相および第III相試験の中間解析で、平均70.4%の有効性が示されている<sup>16)</sup>。アデノウイルスベクターに対する特異抗体も生じることから、ブースター効果を狙ってワクチンを2回投与する効果は低いと考えられている。

・不活化ワクチン

ウイルスの感染性や病原性を消失させたワクチンであり、これまでに感染症ワクチンとして多くの実績がある。SARS-CoV-2では、Vero細胞などの培養細胞でウイルスを増殖させ、不活化、精製する。詳細な増殖や不活化の条件検討などが必要であり、調製に時間が掛かる。インドBharat Biotech社のCovaxin™、中国Sinopharm社のBBIBP-CorV、中国Sinovac Biotech社のCoronaVacが承認を得ている。

・組換えタンパク質ワクチン

抗原となるウイルスの構成成分タンパク質を大腸菌、酵母、動物細胞などで調製し、精製したワクチンであり、インフルエンザワクチンなどとして使用実績があるモダリティである。米Novavax社のNVX-CoV2373は、昆虫細胞で発現させたスパイクタンパク質が多量体としてナノ粒子を形成したものであり、サポニンをベースとしたアジュバントとともに製剤化されており、臨床試験が進んでいる。中国の安徽智飛龍科馬生物製薬社はスパイクタンパク質のACE2結合部位である受容体結合ドメインの二量体を抗原とする組換えタンパク質ワクチンを開発している。

Covid-19に対する緊急の対応として様々なワクチンの開発が一斉に進み、これまでの投与実績が乏しいmRNAワクチン、ウイルスベクターワクチンがグローバルに使用され始めている。WHOや各国規制当局は、拙速な開発、承認が行われぬよう警鐘を鳴らしている。パンデミックにあっても、新しいワクチン、治療薬の潜在的なベネフィット及びリスクに細心の注意が必要である。

ワクチンによって誘導される液性免疫、細胞性免疫と実際に感染した場合との質的・量的な差異の有無、免疫の持続期間など、不明な点も多い。長期的視点に立って、ワクチンの作用原理や免疫記憶等のメカニズムの更なる研究の推進が必須である。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・遺伝子組換えファージによるファージセラピー

2014年、Cas9をファージに搭載することによって、細菌の染色体上の遺伝子を標的とする遺伝子標的型抗菌剤が報告された。翌年にはCRISPR-Cas搭載ファージが薬剤耐性遺伝子の伝搬の阻止に有効であること、

2018年にはマウス感染モデルにおけるCas9搭載ファージの治療効果が報告された<sup>17)</sup>。2019年には、米Johnson & Johnson社がLocus Biosciences社に巨額な資金を投じ、Cas3を搭載したファージによる医薬品開発に乗り出した。Cas3を含むタンパク質-核酸複合体は、標的DNAを切断した後に周囲の一本鎖DNAを分解することが知られ、Cas9よりもDNA修復が生じにくい。このCas3搭載ファージcrPhageを用いた大腸菌とクレブジエラをターゲットにした臨床治験（第1b相）が2019年12月から始まっている。これらDNA標的型のCasは、標的遺伝子がプラスミドに載っている場合に殺菌できない問題があるが、2020年に自治医大 氣賀らはCas13を用いることによりこの問題を解決した<sup>18)</sup>。この新手法は、標的細菌の殺菌のみならず、細菌の遺伝子検出に使用できることも明らかにされた。

#### ・ファージによる腸内細菌叢の改変

ファージを用いた腸内細菌叢の改変を行い、腸疾患を治療する動きも盛んである。米Intralytix社は、2019年から腸管接着性侵入性大腸菌を対象としたファージによるクローン病治療の臨床治験（第1/2相）を行っている。イスラエルのBiomX社が武田薬品工業社やJohnson & Johnson社などの大手製薬企業から出資を受け、炎症性腸疾患治療用ファージの開発を進めている。さらに、Locus Biosciences社がCRISPR/Cas3搭載ファージを、Eligo bioscience社がCRISPR/Cas9搭載ファージを炎症性腸疾患に応用する研究を行っており、近年中に臨床治験に移行する予定である。

#### ・Viromeの研究

細菌叢の研究は2010年頃から盛んに行われてきたが、ここ数年ではウイルス叢も注目されている。100兆以上もの細菌がいる腸内でも、ほぼ同数のウイルスが存在することが報告されている。これらのウイルスのほぼ全てがファージである。細菌叢と同様にウイルス叢の違いが疾患に影響することも明らかになってきた。また、ファージは特定の細菌を標的にできるため、細菌叢の改変に非常に有用である。抗菌薬は細菌叢を乱し、菌交代症の原因となっていることも知られる。細菌叢の乱れが原因の疾患にファージやファージ由来の溶菌酵素などを用いる研究が進められている。

#### ・ファージに対するディフェンスシステム

CRISPR-Casは、ファージや外来の核酸の侵入に備えた細菌の防御機構である。この機構が革新的なゲノム編集ツールを生み出した。ファージに対する防御機構は、CRISPR-Cas以外にもrestriction modification、Argonaute、BREX、DISARM、Abortive infection、Toxin-antitoxinなどが報告されている。近年CRISPR-Casの周囲にこれらとは異なる新たなディフェンスシステム群が確認された。これらの機構はCRISPR-Casのようなツールを生み出す可能性を秘めている。

#### ・抗ウイルス治療薬開発

インターフェロン治療が主体であったHCVの治療は、ウイルスを標的とする直接作用型抗ウイルス薬の開発が進み、2015年に登場した抗HCV薬Ledipasvir-Sofosbuvir (Harvoni®) が大きな成功を収めた。抗HBV薬も核酸アナログの併用で治療効果が見られており、既存の治療薬のあるウイルス疾患に対する治療薬は充実してきている。抗HIV薬では新たな展開が見られている。HIV感染症に対しては、1997年後半からHAART (Highly Active Antiretroviral Therapy: 多剤併用療法) という治療ができるようになり、HIV感染者の生存率は飛躍的に改善した。最近ではART (Antiretroviral Therapy) またはcART



(Combination Antiretroviral Therapy) とも呼ばれている。現在は、ViiV Healthcare社、Gilead Science社の二大会社が熾烈な開発競争を実施しており、強い抗ウイルス活性を持つインテグラーゼ阻害剤 (INI) を含む、一日一回の経口薬として、Abacavir-Dolutegravir (INI) -Lamivudine (Triumeq®)、Bictegravir (INI) -Emtricitabine-Tenofovir alafenamide (Biktarvy®)、インテグラーゼ阻害剤と核酸アナログ二剤の合剤が主流となっている。さらに、インテグラーゼ阻害剤 Dolutegravir を含む二剤の合剤による治療薬 (Dolutegravir-Lamivudine (Dovato®)、Dolutegravir-Rilpivirine (Juluca®)) も登場した。これらの治療法は、耐性ウイルスや副作用の出現が少ないことから、治療満足度が高く、抗 HIV 薬の大手各社は、次世代の治療として持続型製剤、根治薬研究開発へ注力している。

ViiV Healthcare社が開発した持続型注射製剤として、一ヶ月に一回の注射剤 Cabotegravir-Rilpivirine が承認された<sup>19)</sup>。服薬アドヒランスの向上に有用な投薬手段となっている。また、HIV 感染予防薬として Cabotegravir の開発も進められており、二ヶ月に一回の注射で予防効果があることが報告された<sup>20)</sup>。更に長い持続注射製剤も検討されている。他の大手製薬企業も少し遅れて持続型製剤への取組みを開始し、Gilead Science社では Lenacapavir に注力しており、Bictegravir と組み合わせた持続型注射製剤、または持続型経口剤を検討している。Merck社では、週に一回投与可能な Islatravir (熊本大 満屋らが開発) を中心に開発している。

他の新興感染症ウイルス薬として、国内では、ダニが媒介する重症熱性血小板減少症候群ウイルス (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)) に対する Favipiravir の治験が進められている<sup>21)</sup>。抗インフルエンザウイルス薬である Baloxavir marboxil (Xofluza®) についても、SFTSV、ハンタウイルスへの薬効が報告されている<sup>22), 23)</sup>。Covid-19 の全世界への拡大によって、新興感染症パンデミックへの備え ("prototype pathogen preparedness") の考え方が、今後は世界的に広まるものと考えられ、広域な抗ウイルス活性を持つ薬剤 (特に、核酸アナログ) の開発研究が進むと考えられる。

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

#### ・薬剤耐性菌 (AMR) アクシオンファンド

2020年7月に、国際製薬団体連合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA)) の有志製薬企業による新たな抗菌薬候補への投資、並びに開発支援を行うグローバルイニシアティブが設立された。2030年までに新規抗菌薬2~4剤を製品化することを目指した取り組みである。製薬企業23社が参画し、日本からはエーザイ社、塩野義製薬社、第一三共社、武田薬品工業社、中外製薬社が参画する。資金総額は10億ドルである。以下の活動内容が示されている。

- ・公衆衛生上の最優先のニーズに対応し、臨床現場での治療を大きく変え、命を救う革新的な抗菌薬の開発に傾注する小規模なバイオテクノロジー企業に投資する。
- ・投資先企業に技術的な支援を行い、それら企業に大手バイオ製薬企業が持つ深い専門知識と資源へのアクセスを提供することで、研究開発を強化するとともに、抗菌薬へのアクセスと適切使用を支援する。
- ・業界と、慈善団体・開発銀行・国際機関を含む業界外の関係団体との広範な連合体を主導し、抗菌薬パイプラインへの持続可能な投資を実現するための市場環境を創出するよう各国政府に促す。

#### ・AMED「新興・再興感染症研究基盤創生事業」

AMED「感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID)」、「感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE)」を再編し、2020年より「新興・再興感染症研究基盤創生事業」が開始された。2つの取り組みが勧められ

ることとなっている。

- ・我が国における感染症研究基盤の強化・充実
  - ⇒海外の感染症流行地の研究拠点における研究の推進
  - ⇒長崎大学 BSL4 施設を中核とした研究基盤整備
- ・新興・再興感染症制御のための基礎的研究
  - ⇒海外研究拠点で得られる検体・情報等を活用する研究
  - ⇒多様な視点からの斬新な着想に基づく革新的な研究の推進

### (5) 科学技術的課題

既存のファージ療法において、治療効果を上げることは、最も重要な課題である。ファージはその形態、大きさ、性質などが異なる様々な種類があるが、どのようなファージの治療効果が高いのか、まだはっきりとした答えは出ていない。in vivo でどのような種類のファージの治療効果が高いのかを系統的に調べる研究が必要である。

また、ファージ療法の実施において、ファージの感染宿主域の狭さは問題である。その感染宿主域を広げるために、細菌を認識するファージの尾部をライブラリー化する手法も考案されているが、尾部以外の構造が宿主域を規定していることも多い。ファージのカクテル化も提案されているが、創薬の観点からも混合物はできれば避けたい。このような状況から、新しいコンセプトを含む、広範な感染宿主域をもつファージの開発が求められている。ファージの感染宿主域と共に重要なのが、ファージの体内での安定性である。ファージ尾部を主題とする基礎研究は多いが、実際に治療効果に影響するのはファージの体内安定性の方である。ファージの体内安定性についてはこれまであまり研究が進んでいなかったが、今後は非常に重要なテーマになるのは間違いない。

ファージの開発研究を国内で展開するためには、質の高いファージバンクの構築が必要である。国内の現状は、ファージ研究者それぞれが研究室にファージを多かれ少なかれ保有しているものの、それらを管理・提供しているファージバンクは無い。少なくとも基礎研究を起動するために、モデルファージを提供できる、全ゲノム配列とセットのバンクが求められるであろう。自然界に $10^{31}$ 個とも言われる巨大なファージプールが存在するので、ファージバンクに入れるファージを選別する必要もある。さらに、菌種毎にファージの増殖法が異なるので、それぞれの研究者がファージバンクを分担して行う必要であろう。

わが国における新興感染症研究に関して、BSL-4の研究施設が国内に乏しいことは問題である。現在、BSL-4施設は世界で24の国と地域で59以上が稼働している（平成29年12月長崎大学調べ）。わが国を除くアジアでは、インド、台湾、シンガポール、中国、韓国にある。わが国では、国立感染症研究所村山庁舎（東京都武蔵村山市）に設置されている施設が、2015年8月に厚生労働省からBSL-4の指定を受けている。ヒトの交流が盛んになりウイルス蔓延が容易に起こる状態にあるが、日本国内にはBSL-4の研究施設が乏しく、場合によってはこの分野のウイルス研究をするために海外施設を借りる必要が生じている。現在、長崎大にBSL-4研究施設を中核とする研究拠点の整備が進められている。

### (6) その他の課題

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。

現代のように、交通網が発達した世界では、インフルエンザ (A/H1N1/pdm09)、今回の新型コロナウイルスのように、国内でのウイルス感染を防ぐことは難しい。また、SFTSVだけでなく、国内では新たなウイルス感染の報告<sup>24), 25)</sup>もあり、今後も新たな感染症出現に注意し、準備することが必要である。BSL-4施設以外にもウイルス研究にはBSL-3施設が必要あり、研究場所が限られること、そのためウイルス研究者が少ないこと、国内企業で取り組んでいる企業は少なく、アカデミアも限られた大学となっている。さらに、国内の新興感染症ウイルス研究を推進させようというファンドや事業も少ない。新型コロナウイルスの研究報告でもわかるように、コロナに関係する日本発の学術論文数が、世界の中でかなり少ないことが証明している。

### (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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫学、微生物学、細胞生物学、生体工学といった関連分野は他国と比較して強みを有するが、ワクチンや治療薬に関しては停滞してきた。</li> <li>ファージの基礎研究では結晶構造解析など、専門的な領域で研究が進み、最近では、合成生物学者や腸内フローラの研究者も参入し、活性化している。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>大塚製薬社の多剤耐性肺結核治療薬Delamanid (Delyba®)、富士フィルム富山化学社の抗インフルエンザウイルス薬Favipiravir (Avigan®) など、新薬開発力を有している。</li> <li>国内製薬企業、ベンチャー企業がワクチン事業へ進出、製薬企業の薬剤耐性菌 (AMR) アクションファンドへの参画など、感染症領域への投入リソースが増大する機運がみられる。</li> <li>ファージ療法の臨床治験はまだ行われていないが、マウス、馬、牛などの動物を用いた非臨床試験はいくつかの施設で行われている。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>多くの分野で着実に優れた成果を上げている。ワクチン、創薬開発関連分野に加え、ゲノム、疫学、レギュラトリーサイエンスも強い。</li> <li>微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い純粋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確実に反映されている。</li> <li>ファージ研究の合成生物学や遺伝子工学分野はアメリカが世界をリードしている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>ワクチン市場の50%近くを米Merck社とPfizer社で占めている。Covid-19に対してもOperation Warp Speedによって迅速なワクチン開発をリードした。</li> <li>メガファーマやGilead Sciences社など、精力的に感染症治療薬の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。</li> <li>2006年に初めてファージ療法に成功した。UCSDなどを中心にファージ療法の臨床治験が行われている。</li> <li>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。</li> </ul>

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>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状況にはない。</li> <li>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。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>英 GlaxoSmithKline 社、仏 Sanofi 社と米の 2 社でワクチンの市場をほぼ独占している。独 BioNTech 社は mRNA ベースのインフルエンザワクチン、HIV ワクチンなど感染症を対象としたプログラムを複数有している。</li> <li>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-) が実施されている。</li> <li>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</li> </ul>
中国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>ウイルス学分野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。</li> <li>ファージ研究は急速に進んでいる。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>Boehringer Ingelheim 社、Roche 社は中国に研究拠点を設立し、アカデミアとの共同研究も含めて感染症治療に関する研究開発を実施している。</li> <li>中国製薬企業は感染症ワクチン、治療薬開発に力を入れている。CanSino Biologics 社のエボラウイルスワクチン Ad5-EBOV が中国で承認を得ている。Frontier Biotechnologies 社は HIV 治療薬 Albuvirtide (Aikening®) の承認を得ており、抗 HIV 抗体との併用で多剤耐性 HIV に対する臨床試験を米国でも実施している。</li> <li>ファージ療法について、まだ臨床までは進んでいないが、基礎研究開発のスピードから推測するに、応用研究も近いうちに急速に進むと考えられる。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>感染症研究にそれほど重点が置かれていないが、発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。</li> <li>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。</li> <li>遺伝子組換えファージを含め、基礎研究開発も積極的に行われている。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>臨床試験はまだだが、ファージバンクも整備されており、準備は整いつつある。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 参考・引用文献

- 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」『結核』85巻2号 (2010): 125-137. [https://www.kekkaku.gr.jp/pub/Vol.85\(2010\)/Vol85\\_No2/Vol85No2P125-137.pdf](https://www.kekkaku.gr.jp/pub/Vol.85(2010)/Vol85_No2/Vol85No2P125-137.pdf)
- 2) R. T. Schooley et al., "Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails to Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection", *Antimicrob. Agents and Chemother.* 61, no. 10 (2017): e00954 doi: 10.1128/AAC.00954-17
- 3) A. C. Greene, "CRISPR-based antibacterials: transforming bacterial defense into offense", *Trends Biotechnol.* 36, no. 2 (2018): 127-130. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.10.021
- 4) K. Kiga et al., "Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria", *Nat. Commun.* 11 (2020): 2934. doi: 10.1038/s41467-020-16731-6
- 5) S. Mulangu et al., "A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics", *New Engl. J. Med.* 381, no. 24 (2019): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
- 6) Y. Wang et al., "Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial", *Trials* 21 (2020): 422. doi: 10.1186/s13063-020-04352-9
- 7) J. D. Goldman et al., "Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19", *New Engl. J. Med.* 383 (2020): 1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- 8) C. D. Spinner et al., "Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial", *JAMA* 324, no. 11 (2020): 1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349
- 9) M. Toots et al., "Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia", *Sci. Transl. Med.* 11, no. 515: eaax5866. doi: 10.1126/scitranslmed.aax5866
- 10) S. Choung et al., "Long-term treatment efficacy and safety of clevudine therapy in naïve patients with chronic hepatitis B", *Gut Liver* 6, no. 4 (2012): 486-492. doi: 10.5009/gnl.2012.6.4.486
- 11) R. Rappuoli et al., "Vaccines for the twenty-first century society", *Nat. Rev. Immunol.* 11, no. 12 (2011): 865-872. doi: 10.1038/nri3085
- 12) 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団『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:規制動向調査報告書』HSレポート66(東京:ヒューマンサイエンス振興財団,2009), <http://id.ndl.go.jp/bib/000010116419>.
- 13) L. A. Jackson et al., "An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report", *New Engl. J. Med.* 383, no. 20 (2020): 1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483
- 14) F. P. Polack et al., "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine", *The New England Journal of Medicine* 383, no. 27 (2020): 2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

- 15) L. R. Baden et al., “Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine”, *The New England Journal of Medicine* (2020) . doi : 10.1056/NEJMoa2035389
- 16) M. Voysey et al., “Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK”, *Lancet* 397, no. 10269 (2021) : 99-111. doi : 10.1016/S0140-6736 (20) 32661-1
- 17) A. C. Greene, “CRISPR-based antibacterials : transforming bacterial defense into offense”, *Trends Biotechnol.* 36, no. 2 (2018) : 127-130. doi : 10.1016/j.tibtech.2017.10.021
- 18) G. Ram et al., “Conversion of staphylococcal pathogenicity islands to crispr-carrying antibacterial agents that cure infections in mice”, *Nat. Biotechnol.* 36 (2018) : 971-976. doi : 10.1038/nbt.4203
- 19) K. Kiga et al., “Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria”, *Nat. Commun.* 11 (2020) : 2934. doi : 10.1038/s41467-020-16731-6
- 20) S. Swindells et al., “Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression”, *New Engl. J. Med.* 382, no. 12 (2020) : 1112-1123. doi : 10.1056/NEJMoa1904398
- 21) T. Kirby, “Data from the HPTN 083 trial have shown long-acting injectable cabotegravir to be more effective than oral PrEP in preventing HIV. Tony Kirby reports”, *Lancet Infect Dis.* 20, no. 7 (2020) : 781. doi : 10.1016/S1473-3099 (20) 30497-7
- 22) H. Tani et al., “Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model : Dose-efficacy studies upon oral administration”, *PLoS One* 13, no. 10 (2018) : e0206416. doi : 10.1371/journal.pone.0206416
- 23) W. Wenjie et al., “The Cap-Snatching SFTSV Endonuclease Domain Is an Antiviral Target”, *Cell Rep.* 30, no. 1 (2020) : 153-163.e5. doi : 10.1016/j.celrep.2019.12.020
- 24) C. Ye et al., “An Improved Enzyme-Linked Focus Formation Assay Revealed Baloxavir Acid as a Potential Antiviral Therapeutic Against Hantavirus Infection”, *Front Pharmacol.* 10 (2019) : 1203. doi : 10.3389/fphar.2019.01203
- 25) 山口宏樹 他 「2017年の北海道におけるダニ媒介脳炎」『IASR』39巻3月号 (2018) : 46-47. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/tick-encephalitis-m/tick-encephalitis-iasrd/7919-457d01.html>
- 26) 児玉文宏 他 「北海道における新規オルソナイロウイルス (エゾウイルス : Yezo virus) によるマダニ媒介性急性発熱性疾患の発見」『IASR』41巻1月号 (2020) : 11-13. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/arthlopod/1774-idsc/iasr-in/9354-479d01.html>

2.1

健康・医療  
俯瞰区分と研究開発領域

## 2.1.4 AI創薬・インシリコ創薬

### (1) 研究開発領域の定義

創薬において、コンピュータを用いて医薬品開発を支援する領域である。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に貢献する。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。機械学習では、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。

### (2) キーワード

ヴァーチャルスクリーニング、リード最適化、ADMET、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、分子動力学計算 (MD)

### (3) 研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

創薬のプロセスは、薬剤標的の探索、リード化合物の探索・最適化を経て、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、創薬の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には、化合物の収集・管理、アッセイ系の構築・実施、評価データの利用などがある。近年の創薬においては、例えば「がん患者の幹細胞の mRNA 変異を分子生物学的に解析して見つかった分子標的に対して、調製した標的タンパク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は標的タンパク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、薬物代謝等の考察から生体内での安定性を最適化し、薬理的に薬効を確認する必要がある。

しかし、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) が得られていない医薬品が 7~8 割に及ぶと言われる。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、健康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傾向にあるいわれており、既存の研究手法の延長線上で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、高騰する薬剤費を含む社会保障費を背景に薬価抑制圧力が強く、日本では、イノベーティブな新薬として登場した抗がん剤 Nivolumab (Opdivo®) の薬価が短期間に約 75 % 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。

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。2018 年 4 月に FDA は、医師の手を借りず眼底画像から糖尿病性網膜症の発症を診断する IDx Technologies 社の

IDx-DRに自律型AI診断システムとして世界初の承認を与えた。AI診断システムは、2027年までに650億ドルを超える規模の市場に成長するとの見込みもある。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]

2020年、Exscientia社のAI創薬プラットフォームCentaur Chemist™を使って創出したセロトニン5-HT1A受容体アゴニストDSP-1181について、共同研究を進めていた大日本住友製薬社が強迫性障害を適応症として日本で臨床試験を開始した。また、NEC社のAI技術を使って設計されたがんワクチンTG4050が、卵巣がんおよび頭頸部がんを対象に臨床試験を開始した。Deep Genomics社は、プラットフォームとするAI workbenchを使って同定したウィルソン病の治療標的となる遺伝子変異に対する核酸医薬DG12P1を、2021年中に臨床試験入りさせる。DSP-1181の例では、通常4.5年程度掛かる創薬プロセスを1年未満で完了、DG12P1は、標的探索から18ヶ月で開発候補化合物の同定を終えたとされており、AIの活用による創薬プロセスの効率化はいよいよ実用段階に近づいている。創薬ベンチャーにおいては、その40%が化合物ライブラリからのスクリーニングに、28%が創薬標的の探索に、17%がde novoドラッグデザインに、それぞれAIを活用していると報告されており、様々なデータの取得・収集の深化、計算機性能の向上、計算手法の進展とともに、計算科学的手法を創薬に用いることが定着しつつある。

1980年代には定量的構造活性相関（QSAR：Quantitative Structure-Activity Relationship）という、化合物の物理化学的性状や結合エネルギーを基にして計算科学で化学構造と生物活性の関係を予測する手法が主としてアカデミアで盛んに行われたが、製薬業界では定着しなかった。また1990年代にはコンビナトリアルケミストリーという、固相法を用いて非常に多くの化合物を半ば無差別的に合成し、活性の高い化合物をその中から探し出すという手法が注目を浴びた。世界中の大手製薬会社がこぞってこの手法を取り入れ、また多くの製薬ベンチャー企業がコンビナトリアルケミストリーの技術を売り物にして設立された。しかしながらこの手法も注目に値するような結果をもたらすことなく、2000年代初頭までには製薬企業で創薬の為に使われることはなくなった。それに代わるものとしてFBDD（Fragment-based drug discovery）という、活性はそれ程高くない分子量200程度の化合物を複数個つなぎ合わせる事によって活性の高い分子を作り上げるという手法が提唱されてきた。

現在、in silico創薬研究で開発されている技術は以下の5つが主なものである。

- ・ 医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術
- ・ 薬理活性化合物を探索する技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）
- ・ 活性化合物を最適化する技術（リード最適化技術）
- ・ 吸収、分布、代謝、排泄、毒性（ADMET）や薬物動態を予測する技術
- ・ 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

ここで、これらをカバーする学術分野はバイオインフォマティクス、ケモインフォマティクス、計算化学などであり、これらの分野は創薬応用を主目的として研究開発されてきたわけではなく、各分野で研究開発される



計算技術の応用例として創薬に適用されることがほとんどである。

上記5つの技術に分けて詳細を説明する。

・医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術

疾患サンプルと正常サンプルの分子レベルや分子ネットワークレベルの違いを計算によって解析し、疾患発症・進行の分子メカニズムの解明と原因分子を同定することを目的とするものである。これまで実施されてきた研究は、疾患の分子メカニズムの解明などの医学研究に付随する形で創薬ターゲット分子の探索研究が含まれることが多い。

・薬理活性化化合物を探索する技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）

数百～数万からなる化合物ライブラリからアッセイ実験を通して候補化合物を探索する代わりに、計算機上で数千～数百万の化合物ライブラリから活性化化合物を選出する技術であり、計算機の進歩に伴って2000年頃より創薬現場でも実用されるようになった。現在、ヴァ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。

ヴァーチャルスクリーニングは技術的な観点から、リガンドベースの方法と立体構造ベースの方法の2系統に大きく分類される。既知のリガンドや活性化化合物の情報を有する場合はリガンドベースの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立体構造ベースの方法が適用できる。

リガンドベースの方法は、1990年代から欧米の大学研究機関において化合物の記述方法や類似化合物の探索方法の開発が行われ、それらを実装した様々な有償・無償のソフトウェアが創薬現場に提供されている。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）や化学構造のグラフ構造を機械学習による予測モデルの入力情報とする。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。

立体構造ベースの方法は、タンパク質と薬剤候補化合物の結合自由エネルギーを、分子動力学 (Molecular Dynamics (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、欧米の大学研究機関の成果物をベースに民間会社がグラフィックユーザーインターフェース (GUI) を統合したパッケージを開発し、製薬会社に有償で広く提供されている。代表的なソフトウェアとしてはCHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics)、AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)、NAMD (NANoscale Molecular Dynamics program)、GROMOS (GROningen MOlecular Simulation)、GROMACS (GROningen MACHine for Chemical Simulations)、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。

日本では過去にNEDOプロジェクト「医用化合物スクリーニング支援システム」(2000～2004年)において、医薬分子設計研究所 板井らにより国産ソフトの開発が試みられた。その後、NEDOプロジェクト「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発プロジェクト」(2008～2012年)において、大阪大学 中

2.1

村と産総研 福西らによって、新たな国産のヴァーチャルスクリーニングソフト (myPresto) が開発された。myPresto 開発は、2013 年からは経産省管轄プロジェクト「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発」に受け継がれ、現在も拡張開発を行っている。myPrestoは無償で提供されており、機能面においても海外有償ソフトと遜色ない機能を有しているが、GUIを提供していないことや競合市販ソフトが低価格になったことから、製薬会社でのユーザー数は伸び悩んでいる。スーパーコンピュータ「京」(2007年～)、ポスト「京」(「富岳」)(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ひとつとして、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。AMEDが2017年度に開始した「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)」では、放射光施設、クライオ電子顕微鏡などを整備・維持し、構造解析、タンパク質生産などに高度な技術を持つ最先端研究者のサポートも提供している。製薬産業が活用することも可能であり創薬研究の加速に寄与するものと期待される。

#### ・ 活性化化合物を最適化する技術 (リード最適化技術)

上記のスクリーニングでヒットした化合物の化学構造を合成展開し、標的タンパク質にのみ強く結合するリード化合物を合理的にデザインすることを目的として、タンパク質と化合物との結合親和性を推定する技術が開発されている。結合親和性を推定する技術も、ヴァーチャルスクリーニングと同様、リガンドベースの方法と立体構造ベースの方法の2系統に大きく分類され、さまざまな計算法が考案されている。

リガンドベースの結合親和性予測法としては、定量的構造活性相関 (QSAR) をベースとする様々な方法が国内外で開発されており、主に欧米で開発されたソフトウェア (有償・無償) が創薬現場で用いられている。一方、立体構造ベースの結合親和性予測法は、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 (Quantum Mechanics/Molecular Mechanics) 法 (2013年ノーベル化学賞) や我が国の北浦ら (現神戸大学) が開発したフラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital (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-CAFEE (Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy with well-Equilibrated states) 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 (Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area) 法などがある。これらの計算法は、民間会社や大学研究機関などによってソフトウェア化 (有償、無償ともにあり) されている。わが国では、MP-CAFEE 法がスーパーコンピュータ「京」における戦略ソフトとして開発された経緯がある。

#### ・ ADMET を予測する技術

薬物の体内における吸収 (Absorption)、分布 (Distribution)、代謝 (Metabolism)、排泄 (Excretion)、毒性 (Toxicity) を予測する技術であり、前臨床や臨床フェーズでの薬物の有効性・副作用予測や薬物投与

量の推定に重要な技術である。ADMET 予測は創薬過程で候補化合物のデザインに用いられている技術であるが、薬物動態の予測 (シミュレーション) は前臨床・臨床段階における薬物投与計画に用いられることがほとんどで、薬物のドラッグデザインに直接フィードバックできる計算技術には至っていない。いずれの方法も国内外の大学研究機関で予測モデルの開発がなされ、無償での公開や民間会社から製品サービスが行われている。

・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<sup>1)</sup>。この結果は BROAD Institute の Web 上でフリーにアクセス可能である。用いた細胞種は数種類と限られているが、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。自身の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<sup>2), 3)</sup>。実際に日本においても、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-GATEs) が開発され、約 150 個の薬物の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<sup>4)</sup>。

しかしながら、C-Map や TG-GATEs は化合物や細胞種の数に限られていた。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<sup>5)</sup>。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、遺伝子の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。さらに最近データが更新され、32,855 個の化合物を 99 個のヒト由来細胞株に対する遺伝子発現データに拡張されている (2021 年 3 月時点)。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と比較、化合物応答遺伝子発現プロファイルと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

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

る<sup>6)</sup>。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、細胞種、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。また細胞株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<sup>7), 8)</sup>。教師無し学習の枠組みでは、薬物応答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。疾患によっては、疾患と薬の相関は必ずしも逆相関になるとは限らないため、正の相関まで含めたスコアリングの手法なども提案されている<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。上記の手順を行うためには、薬物の潜在的な標的分子をオフターゲットも含めて全て推定する必要があるが、これまでに薬物の標的分子をゲノムワイドに予測するための機械学習の手法が多く提案されている。薬物の入力データとしては、薬物化学構造<sup>11), 12)</sup>、薬物副作用<sup>13), 14)</sup>、市販後薬害事象<sup>15)</sup>、薬物応答遺伝子発現プロファイル<sup>16), 17)</sup>などが利用されている。予測モデルの学習アルゴリズムとして、ロジスティック回帰、最近隣法、距離学習、カーネル法、ディープラーニングなどが提案されている。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。漢方医薬ビッグデータを解析し、漢方薬が生体に薬理学的効果を及ぼす作用機序の考察を可能にするデータベースKampoDBが富山大学和漢医薬学総合研究所のグループにより開発されている<sup>18)</sup>。漢方薬の主要成分化合物に関して、ヒトのタンパク質立体構造に対するin silico結合シミュレーションを実施し、その結果（結合エネルギー、結合状態の分子イメージなどの物性値情報）を分かりやすく表示する機能をデータベース上に構築している。数百万個の化合物・タンパク質間相互作用ペア情報を用いた教師付き学習アルゴリズムと化学構造類似性検索を組み合わせることで、漢方薬の成分化合物の標的タンパク質候補を探索した結果もまとめられている。様々な疾患に対する治療標的の情報を基に、漢方薬の新しい適応可能疾患を予測し、これらの解析結果を視覚化するシステムとなっている。腹痛や腸管運動機能異常に効果がある漢方薬「大建中湯」の抗炎症作用や炎症関連大腸発癌に対する抗癌作用を予測し、その作用機序を複数のパスウェイの複合的な制御である可能性を示唆するなどの事例が報告されている。

#### (4) 注目動向

##### [新展開・技術トピックス]

###### ・MDシミュレーション専用計算機

米国では、実業家 D. E. Shaw が自己資金で分子動力学計算専用のスーパーコンピューター開発を行い、これに Microsoft 社ビル・ゲイツやメガファーマの支援も受けて、2008 年にスパコン ANTON を発表した。現在は ANTON 2 として、数十万原子を扱うことが可能でミリ秒スケールの生体高分子の分子動力学計算を実現している。わが国では、理研 泰地らが MDシミュレーション専用計算機 MDGRAPE-4A を開発している。SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼと既存のヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害薬の結合を 6 μs まで観察し、薬分子と標的タンパク質の結合が柔軟であることなどを報告している<sup>19)</sup>。

###### ・テンソル分解アルゴリズムを用いた予測

疾患や医薬品に関するオミクスデータの構造が複雑化し、行列形式のデータだけでなく、テンソル構造のデータが創生されている。シングルセルレベルでのオミクスデータも得られるようになり、データ構造が複雑化している。これまでの統計手法や機械学習手法は行列データが主に対象であったが、テンソル構造のデータを扱うための機械学習手法が提案されている。例えば、テンソル分解を用いた次元削減や欠損値・未観測値の補間法などが提案されている。補完した薬物応答遺伝子発現データの解析によって、治療薬探索の予測精度を向上できることが報告されている<sup>20)</sup>。

###### ・データマイニング技術によるドラッグリポジショニング、併用療法探索

臨床投薬データから、特定の疾患と投薬頻度をもとにオッズ比を計算し、オッズ比が低い薬を疾患予防薬の候補として推定するデータマイニング技術が提案されている<sup>21), 22)</sup>。またその技術を応用し、特定の薬の毒性を緩和する薬の組み合わせの提案も可能である。

###### ・分子間相互作用ネットワークに基づく標的分子、医薬品探索

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。感受性遺伝子群や発現異常遺伝子群から疾患を特徴付ける分子ネットワーク(代謝パスウェイ、シグナル伝達、タンパク質間相互作用、遺伝子制御ネットワークなど)を疾患間で比較し、疾患間の分子機序の類似性をシステムレベルで評価することによって、疾患間の共通性や特異性をより正確に見出す手法が提案されている。さらに分子ネットワークに基づく疾患類似性を応用し、情報が少ない疾患に対する創薬標的分子や治療薬を探索する機械学習アルゴリズムなども報告されている<sup>23)</sup>。

###### ・分子ネットワーク解析によるドラッグリポジショニング、併用療法探索

複数の薬剤の組み合わせによる相乗効果を活用した化学療法が、がんや神経変性疾患など多因子疾患に対する有効な治療法として注目されている<sup>24)</sup>。最近、分子ネットワークを用いた薬物の組み合わせ予測手法が

提案されている<sup>25)</sup>。感受性遺伝子情報を基に疾患を特徴付ける分子ネットワークを同定し、複数の薬の標的分子群の分子ネットワーク上での生体分子群の重なり程度をトポロジーの観点から評価することで薬物の最適な組み合わせを予測する教師なし学習アルゴリズムである。疾患の分子ネットワークと薬物群の分子ネットワークの重なりのタイプによって、相乗効果や副作用など様々な作用に結びつける。ただし、論文中では高血圧症でのみの有効性が確認されているだけであり、他の疾患に対する有効性は定かではない。教師付き学習アルゴリズムとして、相乗効果の知られている薬物ペアに頻出する分子的特徴を抽出するアルゴリズム、複数の薬物の標的分子プロフィールや疾患プロフィールの組み合わせをスパースモデリングで融合する機械学習法などが提案されている<sup>26)</sup>。薬物の化学構造を内部グラフ、薬物ペアのネットワークを外部グラフとみなし、グラフ畳み込みニューラルネットワークを二重にモデル化する Graph of graph (GoG) ニューラルネットワークなども提案され、薬物間相互作用や薬物間相乗効果を予測する手法なども提案されている<sup>27)</sup>。

#### ・パスウェイ創薬

生体分子間相互作用ネットワークやパスウェイの情報を医薬品候補化合物の探索に利用する動きがある。従来の創薬では、1つの生体分子を制御する薬を探索するアプローチが一般的だが、生体分子間の相互作用の影響を考慮できないので、1つの生体分子を制御が期待する薬効に必ずしも繋がらないという問題がある。生体分子相互作用ネットワークの機能モジュールであるパスウェイを制御する薬を探索する方法が提案されている<sup>28)</sup>。大規模な薬物応答遺伝子発現データと生体分子相互作用ネットワークの融合解析により、薬物に回答してがん特異的に活性化もしくは不活性化されるパスウェイを推定し、がん関連パスウェイを制御する化合物を予測する手順になる。ある統合失調症治療薬が、期待する抗がん作用をもつことが実験的にも確認でき、インシリコ予測の妥当性を示されている。

#### ・先制医療への展開

富山大学の研究グループを中心に、疾病の状態遷移の臨界状態である「発症前の未病状態や再燃前状態」での医療介入という先制医療の研究を進めている。疾病が発症してから治すという従来の治療戦略とは根本的に異なる新規治療戦略であり、疾病が発症しないように予防するという予防医療の観点からも注目される。そのために、オミクスデータや分子ネットワークなどの生体情報から未病・再燃前状態を数理科学的に客観的に予測する解析手法を構築するとともに、疾病形質が既に獲得された状態での薬剤介入ではなく、未病・再燃前状態での薬剤介入のための新たな未病創薬コンセプトの理論構築とその実証を目指している。未病状態を制御するツールとして日本の伝統的な薬である漢方薬の有効活用している。ネットワークバイオマーカーなどの数理的アプローチは東京大学の研究グループとの共同研究によって理論構築を進めている<sup>29)</sup>。

#### ・AI創薬

ディープラーニング（多層ニューラルネットワークによる深層学習）や強化学習（将来的な利益を最大化するように試行錯誤を通じて行動を決定する学習法）などAI基盤技術の進展に伴い、これらを創薬に応用しようという試みがある（AI創薬）。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。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

ターマシシとほとんど差は無かった。化合物活性予測の精度に関するディープラーニングの効果は限定的と言わざるをえない。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の化合物活性予測への応用では、画像認識で有効性が知られている畳み込みニューラルネットワーク Convolutional neural network (CNN) を化合物のグラフ構造に拡張した、グラフ畳み込みニューラルネットワーク Graph convolutional neural network (GCNN) の研究開発が進んでいる<sup>30)</sup>。単一の標的分子だけでなく複数の標的分子に対する化合物の活性を予測するマルチタスク学習の枠組みなども応用されている。化合物データを解析する深層学習モデルを実装した DeepChem などのライブラリなどが開発されたこともあり、創薬現場でも利用する人が増えている<sup>31)</sup>。化合物の化学構造記述子やフィンガープリントなど人間が設計する特徴に依存せず、GCNN は必要な特徴を化合物の化学構造を表すグラフから自動的に構築できることが利点とされているが、これまでもグラフ構造を入力とする機械学習手法 (グラフカーネルによるサポートベクターマシンなど) はあるので厳密な性能の比較が望まれる<sup>32)</sup>。

グラフ畳み込みニューラルネットワークは、創薬だけではなく、健康食品開発にも応用されている<sup>33)</sup>。食物成分は栄養素としてだけでなく人体の生理学的機能のモジュレーターとしても機能し、科学的にも産業的にも注目の最前線にある。例えば、食物成分には、抗菌作用や血圧抑制効果、免疫調整効果などがあるものがある。しかし、生物活性を示す食品成分のほとんどは作用機序が解明されておらず、潜在的な健康効果が眠っている可能性がある。食品成分化合物の潜在的な標的分子群を推定し、健康効果の予測に繋げる機械学習手法が報告されている。

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の分野で出現している。深層学習を応用したニューラルネットワークモデルによる医薬品候補化合物の設計手法が、近年特に注目されている<sup>34)</sup>。SMILES に基づく構造生成の先行研究事例として、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、モンテカルロ木探索と再帰的ニューラルネットワークを組み合わせた構造発生手法 ChemTS など提案されている。他にも深層学習を応用した構造生成の先行研究として、変分オートエンコーダ<sup>35)</sup> や敵対的生成モデルなどを応用した Chemical VAE (Variational Autoencoder) や Grammer VAE、DruGAN などの手法が報告されている<sup>36), 37), 38), 39)</sup>。遺伝子発現プロファイルの情報を使う化合物生成モデルなども提案されている<sup>40)</sup>。合成可能性を考慮し、複数の化合物から一つの化合物を生成するための手法 Molecular Chef など提案されている<sup>41)</sup>。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。

化合物の構造最適化は創薬における重要課題の一つである。最近、活性化合物の最適化に繋がる SAR Matrix と呼ばれる情報技術がドイツのボン大学の Jürgen Bajorath によって提案されている<sup>42)</sup>。化学構造の部分構造変換パターンと生物活性情報の対応を地図として視覚化するようなソフトウェアも日本の民間企業である理論創薬研究所によって開発されている<sup>43)</sup>。

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

- ・ Machine Learning for Pharmaceutical Discovery and Synthesis (MLPDS) Consortium

マサチューセッツ工科大学が中心となり、2018年に立ち上がった医薬品発見と合成のための機械学習コンソーシアムである。Pfizer社、Novartis社、Eli Lilly社など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。

- ・ Machine Learning Ledger Orchestration for Drug Discovery (MELLODDY) project

欧州を中心とした製薬企業 10社とアカデミア、IT企業が参画して2019年から開始された。機械学習による有望な化合物予測プラットフォームの構築を目指している。各企業はFederated Learningという学習手法を用いることで、データの秘匿性を保持しながら1000万を超える低分子化合物のデータを共同利用できる枠組みを構築し、世界最大のコレクションを活用した、より正確な予測モデルの確立、創薬の効率化が期待されている。

- ・ LINC (Life Intelligence Consortium)

わが国では、2016年に製薬・化学・食品・医療・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としてLINCが京都大学 奥野を代表として設立された。アカデミア、製薬・ライフサイエンス企業、IT企業など100以上の機関が参画し、10組のワーキンググループがシームレスなAI創薬プラットフォームの構築を目指した技術開発を進めた。成果は医薬基盤・健康・栄養研究所内のサーバーにまとめられ、LINCメンバーに共有されている(LINC DB)ほか、文献情報を基にした研究者探索サービスJDream Expert Finderが製品化された。2021年にはポストLINCを立ち上げ、競争領域への移行を目指した活動が継続される予定である。

- ・ 官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM)「新薬創出を加速する人工知能の開発」

「創薬標的の枯渇」問題を克服するための取り組みとして、医薬基盤・健康・栄養研究所、理化学研究所、科学技術振興機構など17の産学官研究機関が参画して2018年より開始されている。特発性肺線維症と肺がんにおける新規創薬ターゲット探索を目的に、臨床情報と文献など既存知識のデータベースを構築し、それらを活用して創薬ターゲットを推定するAIの研究開発が行われている。

- ・ AMED創薬支援推進事業「産学連携による次世代創薬AI開発」-

2020年度から開始された深層学習を始めここ数年間のめざましいAI技術の発展を取り込み、化合物の最適化を飛躍的に効率化する創薬AIのためのソフトウェアを開発するプロジェクトである。複数の生体分子に対する化合物の活性予測AIと構造発生AIの融合が特色である。製薬企業に蓄積した化合物に関する生物活性データや毒性データを最大限に活用し、産学双方での創薬技術の向上を図る予定である。

- ・ AI-SHIPS (AI-based Substances Hazardous Integrated Prediction System)

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(プロジェクト正式名称:省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業(機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発・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手法の開発))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の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

### ・医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術

患者検体などの疾患サンプルとそれらを測定したオミクスデータが必要であり、実験データの収集体制を前提とした上で、技術開発をしなければならない。患者検体の数は限られるため、画像データ解析のような膨大なサンプル数に基づく情報技術ではなく、少数のサンプル数に基づく情報技術の開発が必要不可欠である。

ゲノム、トランスクリプトームレベルでの疾患研究は多く存在するが、プロテオームレベルの疾患研究は立ち遅れている。創薬応用まで目指す場合は薬物の直接ターゲットとなるプロテオームレベルの情報収集が必須となる。しかしながら、プロテオミクス技術で測定できるタンパク質の数は限られているため、トランスクリプトームレベルの網羅性には到底及ばない。本来最良の創薬標的タンパク質がプロテオームデータに入らず見逃される可能性がある。

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。しかしながら、同一患者に対して多階層のオミ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。また各階層のオミクス情報は欠損値や未観測値が非常に多く、そのデータ補完は大きな課題である。

### ・薬理活性化化合物を探索する技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）

現状の計算技術の予測精度は平均で5%～10%程度であり、予測精度向上のための方法論の更なる改良が必要である。

リガンドベースの方法では、病態情報、標的タンパク質情報、薬理活性情報、副作用情報などを総合的に考慮する技術開発の可能性がある。特に、ビッグデータ解析技術の応用が期待できる。

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。

### ・活性化化合物を最適化する計算技術（リード最適化技術）

化合物とタンパク質との結合親和性予測において、さまざまな標的分子（タンパク質以外も含む）に対して、高精度で予測する性能を担保するために、方法論の更なる改良が必要である。特に、現在の計算法では計算時間がかかり過ぎるため、計算機コストなどの面においても創薬現場で容易に利用できる技術ではない。

・ ADMET を予測する計算技術

現状の ADMET 予測技術は、予測精度も低く、信頼性が低い。また、新規化合物への適用性において疑問がある。副作用の予測では、臨床現場での副作用情報を加味した予測技術はない。薬物動態の予測（シミュレーション）は前臨床・臨床段階における薬物投与計画に用いられることがほとんどであり、分子デザイン段階での応用研究はない。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。

・ 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

疾患によって得られるゲノムデータやオミクスデータ、臨床データの質や量の差が大きく異なる。患者数が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、利用できるオミクスデータの質や量の差が大きく異なる。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。

・ 機械学習による医薬品候補化合物の構造生成

深層学習による医薬品候補化合物の設計手法が、近年特に注目されている。変分オートエンコーダや敵対的生成モデルなど様々な手法が使われているが、いずれの手法も化学構造の変換が不確実であり、生成する構造の多様性や、生成した分子の生物活性の強さ、毒性の考慮などがされておらず、実用性には多くの課題を有している。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。合成可能性の指標として、SA (Synthetic Accessibility) スコアという指標がよく利用されているが、改善の余地は大きい。

(6) その他の課題

- ・ オミクス研究はデータ測定におけるコストが高くなる。設備の共用などプラットフォーム作りが求められる。分子リプロファイリングの基盤を構築する解析機器・計算機リソースなどは一企業が単独保有運営するには負担が大きく、pre-competitive に全製薬企業が利用可能な拠点を構築する政策が必要である。
- ・ データの質を担保することが非常に重要である。健常人のベースラインデータや生活習慣との関連付け、サンプル間を比較するための内部標準物質の設定や絶対定量系の確立など、超えなければならない壁は多い。海外の競合相手も同様の問題を抱えているため、産官学で連携した対策とそれに即した実行が必要である。
- ・ 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際には、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。
- ・ 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。大学で創薬研究をした学生や研究員は、企業に流れる傾向がある。

(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"> <li>・ 前述のPRISMや2018年に設立されたがんゲノム情報管理センターなど、各種オミックスデータと臨床データをリンクして収集、活用する仕組みが構築されつつある。</li> <li>・ 製薬企業が非競争領域で化合物データなどを共有、AMED事業LINCなどでAIシステム構築を促進している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IT企業の創薬分野への進出、AI創薬ベンチャーが増加し、製薬企業との協働が進んでいる。</li> <li>・ LINCが競争領域での実装に向けて活動を継続する。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2017年にGlaxoSmithKline社はエネルギー省傘下のLawrence Livermore National Laboratory、国立がん研究所傘下のFrederick National Laboratory等とAccelerating Therapeutics for Opportunities in Medicine (ATOM) コンソーシアムを立ち上げた。最新のITテクノロジー、多様な生物学的データなどを用いて創薬を劇的に効率化するプラットフォームの構築を目指している。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ アカデミアの成果などを基にAtomwise社、InveniAI社、twoXAR社など本分野でベンチャーが数多く立ち上がっている。</li> <li>・ Stanford大Pande研の成果をベースに2019年Genesis Therapeutics社が設立、グラフ畳み込みニューラルネットワークアルゴリズムPotentialNetによる標的-リガンド親和性、ADMET予測などが注目され、2020年にはGenentech社と提携した。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 英国国民保健サービス (NHS) はGoogle社傘下のDeepMind社と提携し、医療分野でのAI活用を推進している。</li> <li>・ 2019年にNHSのデジタル戦略責任組織NHSX傘下に2億5,000万ポンドを投じてAI Labを設立し、ヘルスケア領域でのAI開発をリードすることを目指している。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 英Exscientia社はAI創薬プラットフォームCentaur Chemistを活用し、大日本住友製薬とDSP-1181を共同開発、AIを使ってデザインした化合物として初の臨床試験を開始した。</li> <li>・ 英BenevolentAI社は、文献情報等を独自のAIプラットフォームで解析し、関節リウマチ治療薬BaricitinibがCovid-19治療薬となる可能性を示した。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 北京大学・中国科学院上海薬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<sup>44)</sup>。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Baidu社、Tencent社、Huawei社、ByteDance社等の中国テックジャイアントAI創薬への参入を表明している。</li> <li>・ Insilico Medicine社、XtalPi社、neoX社などAI創薬ベンチャーが成果を報告、大手製薬企業との提携、資金調達を進めている。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 韓国科学技術院は薬物と薬物、人間と薬物の相互作用を正確に予測する「DeepDDI」<sup>37)</sup>、配列情報から酵素機能を表現するEC番号を正確に予測する「DeepEC」を開発した<sup>45)</sup>。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SK Biopharmaceuticals社、Standigm社がAIを活用した創薬に参入している。</li> </ul>

2.1 俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 参考・引用文献

- 1) Lamb J. et al., “The Connectivity Map : Using Gene-Expression Signatures to Connect Small Molecules, Genes, and Disease”, *Science* 313, no. 5795 (2006) : 1929–1935. DOI : 10.1126/science.1132939.
- 2) Dudley, J. T. et al. *Sci. Transl. Med.* 3, 96ra76, 499, 2011.
- 3) Kosaka, T. et al., “Identification of drug candidate against prostate cancer from the aspect of somatic cell reprogramming”, *Cancer Sci.* 104 (2013) : 1017 – 1026, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657195/> (2021年2月3日アクセス) .
- 4) Igarashi Y., et al., “Open TG-GATEs : a large-scale toxicogenomics database”, *Nucleic Acids Res.* 43 (2015) : D921-D927, <https://academic.oup.com/nar/article/43/D1/D921/2439524> (2021年2月3日アクセス) .
- 5) Subramanian A. et al., “A Next Generation Connectivity Map : L1000 Platform and the First 1,000,000 Profiles”, *Cell* 30 171, no. 6 (2017) : 1437-1452.
- 6) Sawada, R. et al, “Predicting inhibitory and activatory drug targets by chemically and genetically perturbed transcriptome signatures”, *Scientific Reports* 8 (2018) : 156.
- 7) Gottlieb, A. et al., “PREDICT : a method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine”, *Mol. Syst. Biol.* 7 (2011) : 496.
- 8) Iwata H., et al., “Systematic Drug Repositioning for a Wide Range of Diseases with Integrative Analyses of Phenotypic and Molecular Data”, *J. Chem. Inf. Model.* 55, no. 2 (2015) : 446–459.
- 9) Cheng J et al., “Systematic evaluation of connectivity map for disease indications”, *Genome Med.* 6, no. 12 (2014) : 540. DOI : 10.1186/s13073-014-0095-1.
- 10) Sawada R., et al., “Target-Based Drug Repositioning Using Large-Scale Chemical-Protein Interactome Data”, *J. Chem. Inf. Model.* 55, no. 12 (2015) : 2717–2730.
- 11) Yamanishi, Y. et al., “Prediction of drug-target interaction networks from the integration of chemical and genomic spaces”, *Bioinformatics* 24, no. 13 (2008) : 232-240. DOI : 10.1093/bioinformatics/btn162.
- 12) Keiser M. et al., “Predicting new molecular targets for known drugs”, *Nature* 462, no. 7270 (2009) : 175-81. DOI : 10.1038/nature08506.
- 13) Campillos, M. et al., “Drug target identification using side-effect similarity”, *Science* 321, no.

- 5886 (2008) : 263-266. DOI : 10.1126/science.1158140.
- 14) Yamanishi, Y. et al., “Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework”, *Bioinformatics* 26, no. 12 (2010) : i246-i254. DOI : 10.1093/bioinformatics/btq176.
- 15) Takarabe, M. et al., “Drug target prediction using adverse event report systems : a pharmacogenomic approach”, *Bioinformatics* 28 (2012) : i611-i618. DOI : 10.1093/bioinformatics/bts413.
- 16) Hizukuri Y. et al., “Predicting target proteins for drug candidate compounds based on drug-induced gene expression data in a chemical structure-independent manner”, *BMC Medical Genomics* 8 (2015) : 82.
- 17) Iwata M., et al., “Elucidating the modes of action for bioactive compounds in a cell-specific manner by large-scale chemically-induced transcriptomics”, *Scientific Reports* 7 (2017) : 40164.
- 18) Sawada et al, “KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines”, *Scientific Reports* 8 no. 1 (2018) : 11216. DOI : 10.1038/s41598-018-29516-1.
- 19) KOMATSU, Teruhisa S. et al., "Drug binding dynamics of the dimeric SARS-CoV-2 main protease, determined by molecular dynamics simulation", *Scientific Reports*, 10 (2020) : 16986.
- 20) Iwata, M. et al, “Predicting drug-induced transcriptome responses of a wide range of human cell lines by a novel tensor-train decomposition algorithm”, *Bioinformatics* 35 (2019) : i191–i199. DOI : 10.1093/bioinformatics/btz313.
- 21) Hashikawa N et al, “HSP105 prevents depression-like behavior by increasing hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in mice”, *Science Advances* 3, no. 5 (2017) : e1603014. DOI : 10.1126/sciadv.1603014.
- 22) Horinouchi Y. et al, *Scientific Reports* 8, no.1 (2018)
- 23) Iida, M. et al, “Network-based characterization of disease–disease relationships in terms of drugs and therapeutic targets”, *Bioinformatics* 36 (2020) : i516–i524. DOI : 10.1093/bioinformatics/btaa439.
- 24) Sun et al, *Sci. Transl. Med.*, 5, 205rv201, 2013
- 25) Cheng et al, “A genome-wide positioning systems network algorithm for in silico drug repurposing”, *Nature Commun* 10 (2019) : 1197.
- 26) Iwata, H. et al, “Large-Scale Prediction of Beneficial Drug Combinations Using Drug Efficacy and Target Profiles”, *J. Chem. Inf. Model.* 55, no. 12 (2015) : 2705–2716. DOI : 10.1021/acs.jcim.5b00444.
- 27) Harada et al, “Dual graph convolutional neural network for predicting chemical networks”, *BMC Bioinformatics* 21 (2020) : 94.
- 28) Iwata M., et al., “Pathway-Based Drug Repositioning for Cancers : Computational Prediction and Experimental Validation”, *Journal of Medicinal Chemistry* 61 (2018) : 9583 – 9595.

DOI : 10.1021/acs.jmedchem.8b01044.

- 29) Koizumi et al, "Identifying pre-disease signals before metabolic syndrome in mice by dynamical network biomarkers", *Sci Rep.* 9, no. 1 (2019) : 8767. DOI : 10.1038/s41598-019-45119-w.
- 30) Altae-Tran et al., "Low Data Drug Discovery with One-Shot Learning", *ACS Cent. Sci.* 7 (2017) : 283–293. DOI : 10.1021/acscentsci.6b00367.
- 31) Ramsundar B et al, "Is Multitask Deep Learning Practical for Pharma?" *J. Chem. Inf. Model* 57, no. 8 (2017) : 2068-2076. DOI : 10.1021/acs.jcim.7b00146.
- 32) Mahé P et al, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 12 (4) : 409-423, 2009.
- 33) Fukunaga, I. et al, "Prediction of the Health Effects of Food Peptides and Elucidation of the Mode - of - action Using Multi - task Graph Convolutional Neural Network", *Molecular Informatics*, 39, no. (1-2) (2020) : e1900134. DOI : 10.1002/minf.201900134.
- 34) Schneider, P. et al, "Drug discovery with explainable artificial intelligence", *Nature Rev. Drug Discov.* 19 (2020) : 353–364.
- 35) Hinton G. E. et al, "Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks", *Science* 313, no. 5786 (2006) : 504-507. DOI : 10.1126/science.1127647.
- 36) Gómez-Bombarelli et.al., "Automatic Chemical Design Using a Data-Driven Continuous Representation of Molecules", *ACS Cent. Sci.* 4, no. 2 (2018) : 268-276. DOI : 10.1021/acscentsci.7b00572.
- 37) Kusner et. al., "Grammar Variational Autoencoder", <https://arxiv.org/abs/1703.01925> (2021年2月3日アクセス) .
- 38) Yang et. al., "ChemTS : an efficient python library for de novo molecular generation", *Sci. Tech. Adv. Mater* 18 (2017) : 972-976. DOI : 10.1080/14686996.2017.1401424.
- 39) Kadurin et.al., "druGAN : An Advanced Generative Adversarial Autoencoder Model for de Novo Generation of New Molecules with Desired Molecular Properties in Silico", *Mol. Pharmaceutics* 14 (2017) : 3098-3104. DOI : 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00346.
- 40) Méndaz-Lucio O et al : *Nat. Commun.*, 11 : 1-10
- 41) Bradshaw et al, *Advances in Neural Information Processing Systems*, in press, 2020
- 42) Gupta-Ostermann D et al, *F1000Research* 3 : 113, 2014.
- 43) Yoshimori A, et al, *ACS Omega* 4, 7061-7069, 2019.
- 44) Ling Wang "Drug discovery in China : challenges and opportunities" *National Science Review* 5.5.768- 773 (2018) doi : 10.1093/nsr/nwy085
- 45) Jae Yong Ryu, Hyun Uk Kim, Sang Yup Lee, "Deep learning enables high-quality and high-throughput prediction of enzyme commission numbers" *Proc, Natl. Acad. Sci. USA*, Jul 2019, 116 (28) 13996-14001; DOI : 10.1073/pnas.1821905116

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

## 2.1.5 再生医療・幹細胞治療

### (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。

CAR-T細胞に代表される Ex vivo 遺伝子治療は次節の2.1.6 遺伝子治療 (CAR-T等)・細胞治療で扱う。

### (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、エクソソーム

### (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。また間葉系幹細胞の治療効果とエクソソームの関係も注目されている。さらに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】

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<sup>1), 2)</sup>。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に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、2020 年 12 月で 1,000 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.clinicaltrials.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、エクソソーム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<sup>3-5)</sup>。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<sup>6)</sup>、その効果発揮にエクソソームが関与する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。さらに MSC の局所投与を使った治験、研究開発も進んでおり、今後その応用範囲はさらに進むと考えられる。さらに 3D バイオプリンター技術を応用した素材を利用した徐放化、患部



局所への治療も考えられる。今後 MSC を用いた治療が発展するためにさらに機序解明が進むことが期待される。さらに MSC の品質を維持した安定供給のための評価事業も開始されている。

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、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 細胞由来膵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、医師主導治験が開始された。iPS 細胞の登場により ES 細胞の有用性は下がると見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。2020 年現在までに iPS 治験数は、15 件（国内 13 件、海外 2 件）である。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。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ことや、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<sup>7), 8)</sup>。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、現在に至っている。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、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<sup>9)</sup>。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、国際的にも極めて激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<sup>10-13)</sup>。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点にも注目されている。

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<sup>14)</sup>、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。新潟大学の寺井らにより肝線維症領域でも Phase II の医師主導治験も2020年12月に開始された。

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 $\alpha$ -1-3-galactose 転位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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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」するという、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。

2019年に札幌医科大とニプロが共同開発した脊髄損傷に対する治療用の幹細胞「ステミラック」が製造販売の条件付き承認を受けた。骨髄液から間葉系幹細胞を取り出して増殖させ、静脈に注射するもので、脊髄損傷に対する細胞医療として初の実用化となった。

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。

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。

#### (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細胞や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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

###### ・エクソソーム (細胞外小胞)

間葉系幹細胞の効果発揮にエクソソームを中心とした細胞外小胞 (ここではエクソソームを中心に論じる) が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。エクソソームは100nm前後の細胞外小胞の一種で膜にコレステロール、スフィンゴミエリン、セラミド、脂質ラフト構成成分を含み、また内部には多くのタンパク質、mRNA、miRNA等を含むことが知られている。そのため、間葉系幹細胞をはじめあらゆる細胞から産生されるエクソソームは、細胞間の情報伝達物質の運び手“Vehicle”として、我々の生命活動に、様々な影響を

与えている事がわかってきており、新たな治療のツールとして期待されるようになってきている<sup>19-22)</sup>。しかし、エクソソーム等を利用した治療は、いまだ研究開発段階であり、安全性・有効性確保上のリスク、法規の整備、世界の研究開発動向などの周知・理解も不十分であり今後速やかに整備されていくことが必要な分野である。日本再生医療学会において、このエクソソームの利用に関するWGが立ち上げられ、その利用法について議論を進めている。

#### ・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。

- ・2018年11月、京都大学は、iPS細胞から作った神経細胞をパーキンソン病患者に移植する医師主導の臨床試験を進め、第一症例目の被験者に細胞移植を行ったと発表。
- ・2019年2月、慶應義塾大学では、脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた臨床研究開始が承認。世界で初めてのiPS細胞を用いた脊髄損傷治療の臨床研究となる。
- ・2019年7月、大阪大学でiPS細胞から作製した角膜上皮細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症の患者1名に移植。世界で初めてのiPS細胞を用いた角膜再生の臨床研究。
- ・2020年1月、大阪大学で重症心筋症の患者を対象として第1例目の被験者にiPS細胞由来心筋細胞シートを移植。
- ・2020年8月、慶應義塾大学、iPS細胞から作った心筋の細胞を使い、心臓病の治療を試みる臨床研究を始めると発表。
- ・2020年10月、iPS細胞から作製したナチュラルキラーT細胞をがん患者に移植する世界初の治験について、千葉大学と理化学研究所の研究チームが移植手術を実施。iPS細胞を使ってがん患者に移植手術を行ったのは国内で初。
- ・米ベンチャーのフェイト・セラピューティクスは2019年から、iPS細胞から免疫細胞を作り、遺伝子を改変したNK細胞など5種類の免疫細胞を使って、血液のがんなど患者に移植する7件の治験を進める。2020年までに15の治験が推進されており、そのうち日本のものは13件である。

#### ・法整備

2014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<sup>23)</sup> 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。

#### ・ダイレクトリプログラミング

細胞移植治療においては、患者自身の細胞を用いて腫瘍化リスクの低い細胞を短期間に作製することが理想的である。1987年にマウス皮膚の線維芽細胞に筋分化特異的遺伝子のひとつである MyoD を発現させ、筋芽細胞に誘導したことが報告<sup>24)</sup> されて以降、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。未分化な状態を経ないことから、比較的短期間で目的細胞へ誘導可能かつ腫瘍形成リスクが低いと考えられ、再生医療のみならず、ヒト疾患細胞モデルを利用した病態解明や薬剤スクリーニングなどへの応用が期待されている。

最近の我が国からの成果として、2019年に国立精神・神経医療センターの青木らは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の尿から非侵襲的に得られる細胞に筋制御因子である MYOD1 を導入するとともに、ヒストンメチル化酵素阻害剤共存下に培養することで、短期間に目的の筋管に誘導することに成功<sup>25)</sup> し、治療法開発加速への貢献が期待されている。また、2020年に九州大の鈴木らは、終末分化した細胞は増殖能が低く応用が限られることから、ヒトの臍帯静脈や末梢血管由来血管内皮細胞に3つの転写因子 (FOXA3、HNF1A、HNF) を導入することで、増殖可能な誘導肝前駆細胞 (iHepPC) を作成した。iHepPCは三次元培養によって機能的な肝細胞と胆管上皮細胞へ分化することも確認されている<sup>26)</sup>。筑波大の家田らは、心臓線維芽細胞から心筋細胞へのリプログラミングにおいて、生体心臓と同等の柔らかさの細胞外基質上で心筋誘導効率が向上することを報告し、メカノバイオロジー研究の必要性を示唆した<sup>27)</sup>。

より安全で安価な方法として、化合物を使うケミカル・ダイレクトリプログラミングの研究も盛んである。2020年に京都府立医大の戴らは、骨形成因子7 (Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7)) と2種類の化合物を添加した無血清培地でヒト皮膚線維芽細胞から褐色脂肪細胞への誘導に成功した<sup>28)</sup>。米ノーステキサス大の Chavala らは、5種の化合物で皮膚線維芽細胞を桿体視細胞様細胞に誘導し、これを移植した網膜変性マウスで視力が回復したことを報告している<sup>29)</sup>。

さらに、In vivoダイレクトリプログラミングも検討されており、パーキンソン病モデルマウスの線条体で CRISPR-CasRx (Cas13d) によって Ptbp1 をノックダウンすることでグリア細胞が機能的なドーパミン作動性神経細胞に変換されること<sup>30)</sup> や、マウス中脳の黒質で shRNA によって Ptbp1 をノックダウンすることでアストロサイトが神経細胞に誘導され、神経活動に伴うドーパミン分泌、運動機能の改善が見られたことなどが報告<sup>31)</sup> されている。

ダイレクトリプログラミングを広義にエピジェネティクスの人為的制御と捉えれば、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (Glycogen synthase kinase 3 (GSK3)) 阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase (HDAC)) 阻害剤の合剤である Frequency Therapeutics 社の FX-322 は、細胞を治療モダリティとしない再生医療として注目すべき開発品である。静止状態にある内耳の前駆細胞を有毛細胞へ分化誘導することで難聴治療を目指すものであり、臨床第 I / II 相試験において鼓室への単回投与で21ヶ月まで聴力の回復が認められた例が報告されている。

これらのアプローチは、in situ organ/tissue regenerationとして未来の再生医療のひと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。

#### ・オルガノイド

2007年、オランダのHub研究所のClevers、佐藤（慶大）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ことにより、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（当時）らはマウスES細胞から無血清浮遊培地内で4層の大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。また、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細胞を用いること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。東京医科歯科大学の武部貴則教授らのグループは、肝オルガノイドを用いて薬物性肝障害における毒性評価を行った<sup>32), 33)</sup>。また、ヒトiPS細胞から肝臓・胆管・膵臓を連続的に発生させることに成功した<sup>34)</sup>。今後の課題としては、血管、神経、免疫などの支持成分の統合、隣接器官間の連結、ペプチドやホルモン、エクソソームなどを介した遠隔器官間の相互作用などが挙げられる。いずれにしても人間の代替システム（アバター）として今後いかに臨床分野に応用していくか期待される。

#### ・COVID-19と間葉系幹細胞

COVID-19に伴う重症肺炎にはサイトカインストームが関与していると考えられている。その対策と治療として海外にて間葉系幹細胞の治験が行われていた<sup>35)</sup>。国内においてロート製薬の他家脂肪組織由来間葉系幹細胞治験の安全性評価Phase Iが新潟大学の寺井らにより終わり、Phase IIへの準備中であったため、急速にCOVID-19に伴う重症肺炎に対する治験が生まれ、2020年8月より実施された。このように、間葉系幹細胞の治験などは、臓器横断的に様々な疾患に対しての応用が可能になる。

#### ・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<sup>36), 37)</sup>。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、サルのコロニー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。

### [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、1,100 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製施設 (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; 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た。ISSCR (International Society for Stem Cell Research)、ISCF (International Stem Cell Forum)、NCMC (National Cell Manufacturing Consortium)、GAIIT (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) を発表して以来、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 7,200 m<sup>2</sup> 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」が承認されており、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<sup>38)</sup>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。一方でMSCとエクソソームの関係も注目されており、今後さらに基礎的検討が重要である。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ことが多い。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の、ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略プロジェクトが2020年度より国内で開始された。この研究の推進が、今後でてくる



様々な再生医療等製品の産業化へ進める基盤になると考える (大阪大学 紀ノ岡のプロジェクト)。

### (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自己MSCを抽出し静脈へ注射するものであり、世界に先駆けて治験が行われた。この治験について、Nature誌から疑義を呈する趣旨のインタビュー記事が出された<sup>39)</sup>。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、再生医療など新しい分野において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制度が条件付き承認制度である。日本で生まれた制度であるが、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を示し、国内発の再生医療等製品を患者に届けることが求められる。新しい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。市場に残るには効果のある再生医療等製品の開発が必須である。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な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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 間葉系幹細胞の作用機序解明を通じてエクソソーム研究の推進が今後重要。</li> </ul>

	応用研究 ・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>世界に先駆けて、迅速承認制度を導入した。</li> <li>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も医師主導治験も推進されてきた。</li> <li>製造に関して2020年度よりQbD事業が開始。細胞加工製品の品質、製造についての基準づくり。</li> <li>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。</li> <li>間葉系幹細胞の治験の推進より COVID19 に伴う重症肺障害に対する治験も推進された (Phase II) 終了</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>Human Cell Atlas による基礎研究のさらなる加速が見込まれる。</li> </ul>
	応用研究 ・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>CIRM は臨床研究への投資を加速させている。</li> <li>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。</li> <li>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</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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をもとに人材を集めている。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
	応用研究 ・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>

	応用研究 ・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 再生医療領域において目立った成果は見られない</li> <li>・ 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。</li> </ul>
	応用研究 ・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 多能性幹細胞の臨床試験も開始されている。</li> <li>・ 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。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### 関連する他の研究開発領域

・ 遺伝子治療（CAR-T等）・細胞治療（ライフ・臨床医学分野 2.1.6）
--

### 参考・引用文献

- 1) M. Tachibana et al., "Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer", *Cell* 153, no. 6 (2013) : 1228-1238. doi : 10.1016/j.cell.2013.05.006
- 2) M. Yamada et al., "Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells", *Nature* 510, no. 7506 (2014) : 533-536. doi : 10.1038/nature13287
- 3) P. Kebriaei 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, no. 7 (2009) : 804-811. doi : 10.1016/j.bbmt.2008.03.012
- 4) K. -H. Wu et al., "Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells", *Transplantation* 91, no. 12 (2011) : 1412-1416. doi : 10.1097/tp.0b013e31821aba18
- 5) K. Le Blanc et al., "Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute

- graft-versus-host disease : a phase II study”, *Lancet* 371, no. 9624 (2008) : 1579-1586. doi : 10.1016/S0140-6736 (08) 60690-X
- 6) Y. Watanabe et al., “Mesenchymal Stem Cells and Induced Bone Marrow-Derived Macrophages Synergistically Improve Liver Fibrosis in Mice”, *Stem Cells Transl. Med.* 8, no. 3 (2018) : 271. doi : 10.1002/sctm.18-0105
- 7) C. de Rham and J. Villard, “Potential and limitation of HLA-based banking of human pluripotent stem cells for cell therapies”, *J. Immunol. Res.* 2014 (2014) : 518135. doi : 10.1155/2014/518135
- 8) S. Solomon, F. Pitossi and M. S. Rao, “Banking on iPSC- is it doable and is it worthwhile”, *Stem Cell Reviews* 11, no. 1 (2015) : 1-10. doi : 10.1007/s12015-014-9574-4
- 9) N. F. Blair and R. A. Barker, “Making it personal : the prospects for autologous pluripotent stem cell-derived therapies”, *Regen. Med.* 11, no. 5 (2016) : 423-425. doi : 10.2217/rme-2016-0057
- 10) S. Miura and A. Suzuki, “Generation of Mouse and Human Organoid-Forming Intestinal Progenitor Cells by Direct Lineage Reprogramming”, *Cell Stem Cell* 21, no. 4 (2017) : 456-471. doi : 10.1016/j.stem.2017.08.020
- 11) T. Sadahiro et al., “Tbx6 Induces Nascent Mesoderm from Pluripotent Stem Cells and Temporally Controls Cardiac versus Somite Lineage Diversification”, *Cell Stem Cell* 23, no. 3 (2018) : 382-395. doi : 10.1016/j.stem.2018.07.001
- 12) Y. Takeda et al., “Direct conversion of human fibroblasts to brown adipocytes by small chemical compounds”, *Sci. Rep.* 7, no. 1 (2017) : 4304. doi : 10.1038/s41598-017-04665-x
- 13) T. Katsuda et al., “Conversion of terminally committed hepatocytes to culturable bipotent progenitor cells with regenerative capacity”, *Cell Stem Cell* 20, no. 1 (2017) : 20-55. doi : 10.1016/j.stem.2016.10.007
- 14) K. Tamai et al., “PDGFR $\alpha$ -positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, no. 16 (2011) : 6609-6614. doi : 10.1073/pnas.1016753108
- 15) H. Iwase et al., “Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts”, *Xenotransplantation* 24, no. 2 (2017) : e12293. doi : 10.1111/xen.12293
- 16) M. Längin et al., “Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation”, *Nature* 564, no. 7736 (2018) : 430-433. doi : 10.1038/s41586-018-0765-z
- 17) A. Kunitomi et al., “H1foo Has a Pivotal Role in Qualifying Induced Pluripotent Stem Cells”, *Stem Cell Rep.* 6, no. 6 (2016) : 825-833. doi : 10.1016/j.stemcr.2016.04.015
- 18) K. Nishihara 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, no. 2 (2019) : 305-318. doi : 10.1016/j.stemcr.2018.12.018
- 19) R. Kalluri and V. S. LeBleu, “The biology, function, and biomedical applications of exosomes”, *Science* 367, no. 6478 (2020) : eaau6977. doi : 10.1126/science.aau6977

- 20) D. Allan et al., “Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for regenerative therapy and immune modulation : Progress and challenges toward clinical application”, *Stem Cells Transl. Med.* 9, no. 1 (2020) : 39-46. doi : 10.1002/sctm.19-0114
- 21) A. E. Russell et al., “Biological membranes in EV biogenesis, stability, uptake, and cargo transfer : an ISEV position paper arising from the ISEV membranes and EVs workshop”, *J. Extracell Vesicles* 8, no. 1 (2019) : 1684862. doi : 10.1080/20013078.2019.1684862
- 22) K. W. Witwer et al., “Defining mesenchymal stromal cell (MSC) -derived small extracellular vesicles for therapeutic applications”, *J. Extracell Vesicles* 8, no. 1 (2019) : 1609206. doi : 10.1080/20013078.2019.1609206
- 23) Y. Tabata et al., “T-type calcium channels determine the vulnerability of dopaminergic neurons to mitochondrial stress in familial Parkinson’s disease”, *Stem Cell Rep.* 11, no. 5 (2018) : 1171-1184. doi : 10.1016/j.stemcr.2018.09.006
- 24) R. L. Davis, H. Weintraub and A. B. Lassar, “Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts”, *Cell* 51, no. 6 (1987) : 987-1000. doi : 10.1016/0092-8674 (87) 90585-x
- 25) H. Takizawa et al., “Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride”, *Sci. Rep.* 9, no. 1 (2019) : 3807. doi : 10.1038/s41598-019-40421-z
- 26) H. Inada et al., “Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 5292. doi : 10.1038/s41467-020-19041-z
- 27) S. Kurotsu et al., “Soft Matrix Promotes Cardiac Reprogramming via Inhibition of YAP/TAZ and Suppression of Fibroblast Signatures”, *Stem Cell Rep.* 15, no. 3 (2020) : 612-628. doi : 10.1016/j.stemcr.2020.07.022
- 28) Y. Takeda and P. Dai, “A developed serum-free medium and an optimized chemical cocktail for direct conversion of human dermal fibroblasts into brown adipocytes”, *Sci. Rep.* 10, no. 1 (2020) : 3775. doi : 10.1038/s41598-020-60769-x
- 29) B. Mahato et al., “Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision”, *Nature* 581, no. 7806 (2020) : 83-88. doi : 10.1038/s41586-020-2201-4
- 30) H. Zhou et al., “Glia-to-Neuron Conversion by CRISPR-CasRx Alleviates Symptoms of Neurological Disease in Mice”, *Cell* 181, no. 3 (2020) : 590-603.e16. doi : 10.1016/j.cell.2020.03.024
- 31) H. Qian et al., “Reversing a model of Parkinson’s disease with in situ converted nigral neurons”, *Nature* 582, no. 7813 (2020) : 550-556. doi : 10.1038/s41586-020-2388-4
- 32) M. Koido et al., “Polygenic architecture informs potential vulnerability to drug-induced liver injury”, *Nat. Med.* 26, no. 10 (2020) : 1541-1548. doi : 10.1038/s41591-020-1023-0
- 33) T. Shinozawa et al., “High-Fidelity Drug Induced Liver Injury Screen Using Human PSC-derived Organoids”, *Gastroenterology* 160, no. 3 (2021) : 831-846.e10. doi : 10.1053/j.gastro.2020.10.002

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

- 34) H. Koike et al., “Modelling human hepato-biliary-pancreatic organogenesis from the foregut-midgut boundary”, *Nature* 574, no. 7776 (2019) : 112-116. doi : 10.1038/s41586-019-1598-0
- 35) A. Tsuchiya et al., “Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases”, *Inflamm. Regen.* 40 (2020) : 14. doi : 10.1186/s41232-020-00121-y
- 36) T. Yamaguchi et al., “Interspecies organogenesis generates autologous functional islets”, *Nature* 542, no. 7640 (2017) : 191-196. doi : 10.1038/nature21070
- 37) T. Goto et al., “Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats”, *Nat. Commun.* 10, no. 1 (2019) : 451. doi : 10.1038/s41467-019-08394-9
- 38) K. H. Wu et al., “Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells”, *Transplantation* 91, no. 12 (2011) : 1412-1416. doi : 10.1097/tp.0b013e31821aba18
- 39) Nature editorial, “Japan should put the brakes on stem-cell sales”, *Nature*, January 30, 2019, 535-536. doi : 10.1038/d41586-019-00332-5

## 2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

## 2.1.6 細胞治療 (CAR-T等)・遺伝子治療

### (1) 研究開発領域の定義

遺伝子導入ベクターなどを用いて治療用遺伝子を導入し遺伝性疾患などの根治を目指す医療技術 (遺伝子治療)、および、遺伝子改変などにより治療機能を搭載した細胞を用いて疾患の制御・根治を目指す医療技術 (細胞医療) を本項では指す。

本項で述べる遺伝子治療、細胞医療 (再生医療以外) とも、圧倒的な治療効果を示す事例がここ数年で登場し、今後巨大市場の形成が予想されることから、世界中で研究開発競争が激化している。

なお、「2.1.5 再生医療・幹細胞治療」において、幹細胞やバイオマテリアル、およびそれらを用いて構築される3次元組織・臓器などを組織・臓器障害部位へ移植し、再生を目指す医療技術開発について述べる。また、「2.4.4 ゲノム編集・エピゲノム編集」の項において、本領域のキーテクノロジーの1つである「ゲノム編集」について述べる。

### (2) キーワード

遺伝子治療、CAR-T、TCR-T、細胞医療、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]

遺伝子治療および細胞医療は、従前の低分子医薬や抗体医薬とは根本的に異なるコンセプトの治療法である。従って、低分子医薬や抗体医薬ではアプローチが困難であった疾患に対して、画期的な治療法となり得るポテンシャルを有する。さらに、対症療法にとどまらず、根治療法も実現する可能性があり、これからの医療技術として大きな注目を集めている。特に、2010年代後半に入り、圧倒的な治療効果を実証し製品化された事例が続々と登場したことから、産官による研究開発投資が急拡大しているところである。

しかし、問題点も顕在化している。治療コストが極めて高額 (およそ5,000万円~1億円) であり、世界各国が医療費の高騰を問題視する中で、普遍的な医療として展開する可能性は低い。医学的側面からの安全性や有効性に加えて、社会的観点からの経済性をクリアすることも大きな課題である。

#### [研究開発の動向]

遺伝子治療は、体外に取り出した患者の細胞に目的遺伝子を導入・発現させ再度体内に戻す手法 (*ex vivo* 遺伝子治療) と、遺伝子導入ベクターの全身投与によって標的臓器において目的遺伝子を直接発現させる手法 (*in vivo* 遺伝子治療) 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) における、造血幹細胞を対象とした遺伝子治療である。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ところ、劇的な効果を示したが、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、大きな問題となった (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、ウイルス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。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<sup>1)</sup>、Wiscott-Aldrich症候群<sup>2)</sup>、 $\beta$ -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)<sup>3)</sup> や異染性白質ジストロフィー (MLD)<sup>4)</sup> などの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として、2016年にStrimvelis®が欧州医薬品庁 (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の成功事例が相次いで登場していることが挙げられる。AAVベクターは、直接投与による神経細胞、肝細胞、筋細胞などの終末分化細胞への遺伝子導入に適しており、それら細胞では遺伝子発現が年単位にわたって長期間に持続する。AAVベクター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ため、安全性にも優れる。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<sup>5)</sup>、コロイデレミア (網脈絡膜変性疾患)<sup>6)</sup>、パーキンソン病、AADC欠損症<sup>7)</sup>、血友病B<sup>8), 9)</sup>、血友病A<sup>10)</sup>、脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA)<sup>11)</sup>、LPL欠損症<sup>12)</sup> 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LUXTURNA®として米食品医薬品局 (FDA) で承認された。2019年にはSMAに対するZolgensma®がFDAで承認され、高い有効性のみならず、2億円を超える治療コストも大きな話題となった。

遺伝子治療の延長線上にあるとも言える新たな治療が、遺伝子改変などにより治療機能を搭載した細胞を用いて疾患の制御・根治を目指す医療技術で、本項では細胞医療と呼ぶ。その中でも特に注目されている方向性が、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し治療効果を発揮させようとするものである。T細胞をがん治療に使うという考え方は古くからある。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 (養子免疫療法) などが進められてきた。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、などの成果報告も見られるが標準治療には至っていない<sup>13)</sup>。一方、近年、患者のT細胞の遺伝子を改変することで、飛躍的に高い治療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CAR-T細胞医療、②MHC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TCR-T細胞医療である。CD19 CAR-T細胞医療は、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<sup>14), 15)</sup>。2017年、CD19 CAR-T細胞療法の2製品がFDAに承認され (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®)、日本においても2019年に1件承認された (Kymriah®)。TCR-T細胞医療は、製品化事例はまだ見られないが、臨床研究が次々と進められており、特定のがん種に対し一定の効果が報告されている<sup>16-18)</sup>。

以上、遺伝子治療や細胞医療 (再生医療以外) について、高い有効性が実証された結果、世界の産業界 (製薬企業・ベンチャー) および官とアカデミアが、これら分野に対して大きな関心を示している。造血幹細胞の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CAR-T療法の開発を進めてきた Juno Therapeutics 社を1兆円で買収した。日本においても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、本項で述べる遺伝子治療や細胞医療（再生医療以外）について臨床開発をしやすい環境が整ってきたことため、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]

最も注目すべき技術的展開として、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、技術改良・高度化に向けた様々な取り組みがなされてきた結果、医療応用も可能な技術へと洗練され、臨床試験が開始された事例も見受けられる。例えば、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の報告が増加している。マウス疾患モデルでは、Duchenne型筋ジストロフィー<sup>19)</sup>、血友病B<sup>20)</sup>などにおいて報告がみられ、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の臨床開発を推進中である。

細胞医療の事例として、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で破壊し患者体内に戻すことで、HIV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見られる<sup>21)</sup>。CAR-T細胞医療の開発に於いて、日本は欧米に遅れをとっているが、独創性の高い先進的なアプローチも見られる。例えば玉田（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アプローチの臨床開発が進められている<sup>22)</sup>。CAR-T細胞療法は現時点では主に「キラーT細胞にCARを導入してがん細胞を殺傷する」というコンセプトで進められている。一方、制御性T細胞にCARを導入し、免疫を抑制しようとする研究も始まっている。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<sup>23)</sup>。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。また、中沢（信州大学）らによる、腫瘍細胞に高発現しているサイトカイン受容体・増殖因子受容体を標的とする新型CAR-T（piggyBac利用、後述）として、GM-CSF受容体（CD116/CD131複合体）を標的とするリガンド型CAR（GMR CAR）などの開発が進められている<sup>24)</sup>。抗原結合領域として、一本鎖抗体（scFV）ではなく、標的受容体に相補的なリガンドを用いるリガンド型CARとすることで、設計が容易、抗原親和性が適度、完全ヒト化が可能などの利点がある。リガンド型CARでは、正常リガンドを介した標的受容体や標的外受容体へのシグナル伝達の可能性が懸念されるため、カニクイザルなどを用いた非臨床安全性試験による評価が進められている。

現在、研究開発が進められている細胞医療は、患者由来のT細胞を用いるものが多く、コストと質の面から問題が大きい。そこで、他家移植が可能な、ユニバーサルなT細胞製剤の開発が進められている。例えば、CAR-T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）の臨床試験が始まっている<sup>25)</sup>。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。また、ペンシルバニア大学のJuneらのグループは、腫瘍抗原特異的TCR遺伝子をT細胞に導入する際に、内在性TCR及びPD-1に対するCRISPR/Cas9ゲノム編集を付加した他人のT細胞を多発性骨髄腫や脂肪肉腫の患者へ輸注する第1相臨床試験の結果を最近報告している<sup>26)</sup>。ゲノム編集における懸念事項であるオフターゲット編集や染色体転座は一部の細胞に認められているが、そのことによる腫瘍化などの明らかな毒性は報告されていない。日本では、池田（長崎大）が、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<sup>27)</sup>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、他家T細胞を用いたT細胞療法の臨床試験に向けた準備を進めている。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、細胞医療、遺伝子治療の開発に参入している。日本では、遺伝子治療の基盤整備を目的とし、2018年度よりAMED「遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業」が開始され、2019年度よりバイオ創薬全般（細胞医療、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」が開始され、現在に至る。他にも、難病、がん関連プロジェクトにおいて、遺伝子治療や細胞医療のテーマが一定数採択されている。AMEDが2020年度より第2期に入り、第1期で「再生医療」として予算の枠組みが整理されていたが、第2期では「再生・細胞医療・遺伝子治療」と整理され、研究開発が進められている。

関連する科学技術政策提言として、JST-CRDSライフサイエンス臨床医学ユニットより、戦略プロポーザル「デザイナー細胞 ～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」が2020年9月末に刊行され、これから日本が取り組むべき、細胞医療、遺伝子治療のあるべき研究開発戦略が述べられているところである<sup>28)</sup>。

### (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待たれる。

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<sup>29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>。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の投与によりコントロールする必要がある。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。細胞増殖に伴いAAVベクターが希釈されるため、活発に増殖する細胞においては治療効果が減弱するため、肝臓に遺伝子導入を行う場合は小児は適応にならない。ゲノム編集とAAVベクターの融合は、この問題を克服する上で重要な鍵になると

考えられる。

非ウイルスベクターの研究開発も進められており、国産ツールの事例として、例えば中沢（信州大学）らによる piggyBac トランスポゾンを活用した遺伝子導入技術が挙げられる。PiggyBac は、1996 年に Fraser らによって報告されたイラクサギンウワバ *Trichoplusia ni* 由来のトランスポゾンで、他のトランスポゾンと比較して、遺伝子転位能が高く、遺伝子搭載容量が大きく、トランスポザーゼの過剰産生による遺伝子転位能の抑制が少ないことが特徴である<sup>32), 33)</sup>。中沢らは、piggyBac トランスポゾンを用いた遺伝子導入ツールとして実用可能なレベルに洗練させ、純国産技術として確立させた。piggyBac トランスポゾンを活用した CAR-T の臨床開発も進められている。他にも、国産の遺伝子導入ツールの観点からは、センダイウイルスを大幅に改良した、ステルス RNA 技術の開発・応用も進められている。

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、腫瘍への浸潤性が必要であると共に腫瘍微小環境による免疫抑制効果を受け易いのでこのような免疫遺伝子治療の効果が出にくく、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。T 細胞が疲弊形質を獲得すると輸注後に抗腫瘍効果が減じることが知られ、疲弊形質を避ける大量培養技術、細胞改変技術、併用療法の開発も必要である。標的としては現在のところ CD19 以外では CD19 程の目覚ましい効果が確認されておらず新規標的抗原の探索も課題である。CAR-T は原則として細胞表面抗原のみを標的とする制限があるが、宮原（三重大）らは MHC と細胞内抗原ペプチド複合体を認識する TCR 擬似抗体を用いた CAR-T の開発を進めている。

日本は自家 T 細胞を用いた CAR-T 療法に関しては遅れをとったが、他家 T 細胞を用いた CAR-T や、CAR-T とは異なるタイプの細胞医療の開発競争はこれからであり、日本にも勝機がある。産業的な観点も含めると、ユニバーサル化による他家移植可能な細胞リソース基盤を確立することができれば、細胞医療市場で大きな存在感を発揮することができる。ES 細胞や iPS 細胞などの幹細胞をベースとして T 細胞などの免疫細胞を作製する方向性が加速している。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 Sadelain らと Fate Therapeutics 社が進めている<sup>34)</sup>。キラー T 細胞、或いは TCR 遺伝子導入キラー T 細胞の再生については、例えばわが国の河本（京都大学）らによる研究成果が見られる<sup>35), 36)</sup>。

なお、ES 細胞や iPS 細胞を細胞医療のリソースとして用いる際、ユニバーサル化については ES 細胞、iPS 細胞の段階で HLA 遺伝子を欠失させるアプローチが複数のグループによって進められている。その一つである Universal Cells 社は、2018 年 2 月にアステラス社に 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 を強制発現させることで NK 細胞による攻撃を回避するという戦略をとっている<sup>37)</sup>。ただし、NK 細胞による攻撃を回避するには HLA-C が必要との報告もあり<sup>38)</sup>、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。ユニバーサル細胞は将来的には細胞医療の主役になると期待されるが、解決すべき課題は多い。免疫学的拒絶を防ぐ方法と、投与した細胞に感染が起こった時の対処法の開発が重要となる。今後、細胞医療の開発と免疫学を組み合わせた研究が細胞医療の開発競争の鍵を握ると考えられる。

ゲノム編集については、技術的課題（オフターゲット、改変配列の制限ほか）や産業展開上の課題（基本特許および多くの関連特許を米国が取得）などが大きいと見られ、それらに対応した研究開発などが進められている。

## 2.1

### (6) その他の課題

近年、圧倒的な有効性を背景に次々と上市される遺伝子治療、細胞医療（CAR-T）などは、漏れなく極めて高額な治療コストを要する。中長期的に、それら治療技術が幅広い疾患の治療・根治法として普及するためには、技術改良によるコストの低減、および成功報酬型の支払制度をはじめとした医療制度面での仕組みの検討と実装が加速すると考えられる。

2010年前後より、日本の研究費がiPS細胞などを利用した再生医療に大きくシフトし、遺伝子治療に対する研究費が激減したため、次世代の研究者が十分に育っていないことが問題となっている。最近、遺伝子治療、および細胞医療に関する研究費が増加傾向であるが、その多くは臨床応用の支援を重視する研究費であり、基礎基盤的な研究がカバーされていない。ゲノム編集技術についてのみ、大きく注目されて活発に研究が進められているが、より幅広い技術開発の強化が必要である。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なテーマである。

遺伝子治療の対象となる疾患は、患者数が非常に少ないケースが多いこともあり、日本ではビジネスモデルが確立しておらず、企業の取り組みが進んでいない。今後、技術革新が進むことでコストが大きく下がることが期待されるが、当面は採算が取れない時期が続くと考えられる。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、日本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"> <li>次世代を担う基礎研究者が、欧米と比較し少ないが近年増加傾向にある。</li> <li>遺伝子治療、および細胞医療について、国を挙げて取り組もうとする機運が着実に高まっている。</li> <li>医療応用を前提としたゲノム編集技術について、日本に優れた技術シーズが複数存在する。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝子治療、細胞医療とも臨床試験が進められているが、米中の後塵を拝している。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>近年、遺伝子治療に対して再び注目が集まり、米国遺伝子細胞治療学会学術集会への参加者は増加している。</li> <li>遺伝子治療・細胞医療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。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>画期的ながん治療薬として、CAR-T治療臨床開発が激化している。</li> <li>AAVベクターを用いた遺伝子治療の臨床開発が飛躍的に加速している。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>英・仏・伊などを中心に基礎研究が着実に推進されている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>造血幹細胞遺伝子治療で優れた成果を挙げている。</li> <li>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。</li> </ul>

中国	基礎研究	○	↗	・ 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	◎	↗	・ 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 治療開発も精力的に推進している。
韓国	基礎研究	×	→	・ 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	△	↗	・ 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。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### 関連する他の研究開発領域

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 再生医療・幹細胞治療（ライフ・臨床医学分野 2.1.5）</li> <li>・ ゲノム編集・エピゲノム編集（ライフ・臨床医学分野 2.4.4）</li> </ul>
---

### 参考・引用文献

- 1) M. P. Cicalese et al., “Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency”, *Blood* 128, no. 1 (2016) : 45-54. doi : 10.1182/blood-2016-01-688226
- 2) A. Aiuti et al., “Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome”, *Science* 341, no. 6148 (2013) : 1233151. doi : 10.1126/science.1233151
- 3) N. Cartier et al., “Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy”, *Science* 326, no. 5954 (200) : 818-823. doi : 10.1126/science.1171242
- 4) A. Biffi et al., “Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy”, *Science* 341, no. 6148 (2013) : 1233158. doi : 10.1126/science.1233158
- 5) J. W. B. Bainbridge et al., “Long-term effect of gene therapy on Leber’s congenital amaurosis”, *N. Eng. J. Med.* 372 (2015) : 1887-1897. doi : 10.1056/NEJMoa1414221
- 6) R. E. MacLaren et al., “Retinal gene therapy in patients with choroideremia : initial findings from a phase 1/2 clinical trial”, *Lancet* 383, no. 9923 (2014) : 1129-1137. doi : 10.1016/S0140-6736 (13) 62117-0
- 7) W. L. Hwu et al., “Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency”, *Sci.*

- Transl. Med.* 4, no. 134 (2012) : 134ra61. doi : 10.1126/scitranslmed.3003640
- 8) A. C. Nathwani et al., “Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B”, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) : 1994-2004. doi : 10.1056/NEJMoa1407309
- 9) A. G. Lindsey et al., “Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant”, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) : 2215-2227. doi : 10.1056/NEJMoa1708538
- 10) S. Rangarajan et al., “AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A”, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) : 2519-2530. doi : 10.1056/NEJMoa1708483
- 11) J.R. Mendell et al., “Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy”, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) : 1713-1722. doi : 10.1056/NEJMoa1706198
- 12) D. Gaudet 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, no. 19 (2016) : 916-925. doi : 10.1089/hum.2015.158
- 13) S. A. Rosenberg, “Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know”, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, no. 10 (2011) : 577-585. doi : 10.1038/nrclinonc.2011.116
- 14) M. L. Davila et al., “Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia”, *Sci. Transl. Med.* 6, no. 224 (2014) : 224ra25. doi : 10.1126/scitranslmed.3008226
- 15) S. L. Maude et al., “Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia”, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) : 1507-1517. doi : 10.1056/NEJMoa1407222
- 16) R. A. Morgan et al., “Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes”, *Science* 314, no. 5796 (2006) : 126-129. doi : 10.1126/science.1129003
- 17) P. F. Robbins 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, no. 7 (2011) : 917-924. doi : 10.1200/JCO.2010.32.2537
- 18) A. P. Rapoport et al., “NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma”, *Nat. Med.* 21, no. 8 (2015) : 914-921. doi : 10.1038/nm.3910
- 19) P. Tebas et al., “Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV”, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) : 901-910. doi : 10.1056/NEJMoa1300662
- 20) C. E. Nelson et al., “In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy”, *Science* 351, no. 6271 (2016) : 403-407. doi : 10.1126/science.aad5143
- 21) T. Ohmori et al., “CRISPR/Cas9-mediated genome editing via postnatal administration of AAV vector cures haemophilia B mice”, *Sci. Rep.* 7, no. 1 (2017) : 4159. doi : 10.1038/s41598-017-04625-5
- 22) K. Adachi 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, no. 4 (2018) : 346-351. doi : 10.1038/nbt.4086

- 23) D. A. Boardman 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, no. 4 (2017) : 931-943. doi : 10.1111/ajt.14185
- 24) Y. Nakazawa et al., “Anti-proliferative effects of T cells expressing a ligand-based chimeric antigen receptor against CD116 on CD34 (+) cells of juvenile myelomonocytic leukemia”, *J. Hematol. Oncol.* 9, no. 27 (2016) : 1-11. doi : 10.1186/s13045-016-0256-3
- 25) Couzin-Frankel J., “CANCER IMMUNOTHERAPY. Baby’s leukemia recedes after novel cell therapy”, *Science* 350, no. 6262 (2015) : 731. doi : 10.1126/science.350.6262.731
- 26) E. A. Stadtmauer et al., “CRISPR-engineered T Cells in Patients With Refractory Cancer”, *Science* 367, no. 6481 (2020) : eaba7365. doi : 10.1126/science.aba7365
- 27) S. Okamoto et al., “Improved expression and reactivity of transduced tumor-specific TCRs in human lymphocytes by specific silencing of endogenous TCR”, *Cancer Res* 69, no. 23 (2009) : 9003-9011. doi : 10.1158/0008-5472
- 28) 国立研究開発法人科学技術振興機構研究開発戦略センター「戦略プロポーザル『デザイナー細胞』～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～」(CRDS-FY2020-SP-01) (2020年9月) <https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2020-SP-01.html> (2020年12月16日アクセス)
- 29) L. Lisowski et al., “Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in a xenograft liver model”, *Nature*, 506, no. 7488 (2014) : 382-386. doi : 10.1038/nature12875
- 30) J. Mimuro 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, no. 2 (2013) : 318-323. doi : 10.1038/mt.2012.258
- 31) C. S. Manno et al., “Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response”, *Nat. Med.* 12, no.3 (2016) : 342-347. doi : 10.1038/nm1358
- 32) M. J. Fraser et al., “Precise excision of TTAA-specific lepidopteran transposons piggyBac (IFP2) and tagalong (TFP3) from the baculovirus genome in cell lines from two species of Lepidoptera”, *Insect Mol. Biol.* 5, no. 2 (1996) : 141-151. doi : 10.1111/j.1365-2583.1996.tb00048.x
- 33) M. H. Wilson, C. J. Coates and A. L. George Jr., “PiggyBac transposon-mediated gene transfer in human cells”, *Mol. Ther.* 15, no. 1 (2007) : 139-145. doi : 10.1038/sj.mt.6300028
- 34) M. Themeli et al., “Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy”, *Nat. Biotechnol.* 31, no. 10 (2013) : 928-933. doi : 10.1038/nbt.2678
- 35) R. Vizcardo et al., “Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPSCs derived from mature CD8 (+) T cells”, *Cell Stem Cell* 12, no. 1 (2013) : 31-36. doi : 10.1016/j.stem.2012.12.006
- 36) T. Maeda et al., “Regeneration of CD8  $\alpha\beta$  T Cells from T-cell-Derived iPSC Imparts Potent Tumor Antigen-Specific Cytotoxicity”, *Cancer Res.* 76 (2016) : 6839-6850. doi : 10.1158/0008-5472

2.1

- 37) G. G. Gornalusse et al., “HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells”, *Nat. Biotech.* 35, no. 8 (2017) : 765-772. doi : 10.1038/nbt.3860
- 38) H. Ichise et al., “NK Cell Alloreactivity against KIR-Ligand-Mismatched HLA-Haploidentical Tissue Derived from HLA Haplotype-Homozygous iPSCs”, *Stem Cell Rep.* 9, no. 3 (2017) : 853-867. doi : 10.1016/j.stemcr.2017.07.020

## 2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療



## 2.1.7 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もとにして、患者の体質や病状に適した医療を行うことを指す。具体的には、質と信頼性が担保されたゲノム検査結果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<sup>1),2)</sup>。

“がん”に特化したものを「がんゲノム医療」と呼び、主に後天的に発生した遺伝子異常（体細胞系列変異）を調べる。難病を対象とする「難病ゲノム医療」など非がん領域におけるゲノム医療では、主に受精卵形成時に既に生じている先天的な遺伝子異常（生殖細胞系列変異）を調べる。それらの方法論や解釈、また医療現場における患者対応においては、大きな差異が存在する。

### (2) キーワード

Precision medicine、個別化医療、がんゲノム医療、ヒトゲノム、次世代シーケンサー、ショートリードシーケンス、ロングリードシーケンス、バイオインフォマティクス、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、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、複雑に絡み合って生じるものであり、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することはできない。しかし、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、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といった臨床応用も進展している。そして、深層学習・機械学習等の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利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<sup>3)</sup>。

“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、2019年6月より保険診療でがんゲノム検査（がんゲノムプロファイリング検査）の受検が可能となったことで、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。希少疾患では、症例も少なく孤発例が多いことなどから未知の遺伝子の変異が原因の場合は、アプローチの方法が極めて限定的であったが、次世代シーケンサーが登場し、圧倒的なシーケンス解読能力によって網羅的遺伝子解析が可能となり、ヒト全遺伝子の希少な遺伝子変異を全てリストアップしその中から原因となる遺伝子変異を排出できるようになった。

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。また、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承認薬・適応外薬の優先的な開発など、臨床的な課題がある。さらに、がん免疫療法へのゲノム医学への応用やロングリード解析などの新規シーケンス技術の導入、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り、本領域の進展により、新たな検査・治療法開発による個別化医療の推進、それによる医療経済学的な貢献、ゲノム情報を中心とした医療ビッグデータの整備による社会構造の変革に資することが期待される。

### [研究開発の動向]

2000年代半ばに次世代シーケンサーが登場して以降、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。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、それら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。そのような技術革新が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のみならず、疾患における分子病態の解明や、治療効果予測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示されてきた。

疾患ゲノム研究において、最大の成果を挙げたのはThe Cancer Genome Atlas (TCGA) や International Cancer Genome Consortium (ICGC) など、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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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を進めている<sup>6)</sup>。また、ICGCでは、2020年にPan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) プロジェクトとして、38種類のがん、2,658症例の全ゲノム解読データの統合解析が行われ、非コード領域のドライバー異常、変異や構造異常にみられる特徴的なパターンの解明など、ヒトがんゲノムの多様な全体像が明らかにされた<sup>4)</sup>。

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。そのため、がん領域における上記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させ、100万人以上の研究コホートの構築を目標としている。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に集中させて進められていた希少疾患およびがん患者の10万全ゲノム解析を行う100,000 Genomesプロジェクトが既に目標を達成し、目標を500万にした新たなプログラムが開始されている。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おり、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) が設立された。特に中心となる22のDriver Projectが選定され、さらに大きなフレームワークが形成されている。日本からも、データシェアリングを進めながらゲノム医療の実現を目指すAMEDの各事業に関わる大学、研究所、病院等で日本全国規模の協力体制を築き、臨床情報と個人ゲノム情報のデータシェアリングと研究利用を促進し、ゲノム医療の実現を目指す「GEM Japan」が選定されている。

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

2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

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じたデータシェアリングの促進が試みられている<sup>7)</sup>。また、AACR GENIEでは、世界の19の主要ながんセンターの主に遺伝子パネル検査と臨床情報のリアルワールドデータを共有するための国際がんレジストリが構築されている<sup>8)</sup>。このようなデータシェアリングを通して、がんゲノム異常やその臨床的意義に関する多数の顕著な成果が得られている<sup>9)</sup>。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・医療戦略推進本部に「ゲノム医療実現推進協議会」が設置され、ゲノム医療の実現に向けた取組が進められてきた。現在では、「ゲノム・データ基盤プロジェクト」の下、「東北メディカル・メガバンク計画」、「ゲノム研究バイオバンク事業」、「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、健常人および患者バイオバンクの構築が進んでいる<sup>1)</sup>。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」に基づき、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<sup>10-13)</sup>。

希少疾患・難病の場合、網羅的遺伝子・ゲノム解析によって判明する原因となる遺伝子異常は通常1遺伝子に集約するため、がんにおける多数の体細胞変異を特定していく過程とは異なる。希少疾患で網羅的遺伝子解析を行うと約30～40%の症例で原因となる遺伝子変異の特定が可能である。言い換えると60～70%の症例で原因は特定できない。この原因のひとつは、標準的に用いられている網羅的遺伝子解析手法が、全ゲノム領域の約1.5%程度を占めるタンパク質をコードする遺伝子のエクソン領域に特化しており、それ以外の機能的なゲノム領域は解析されていないことにあると考えられる。これを解決するために期待されているのが全ゲノム解析であるが、タンパク質をコードする遺伝子のエクソン領域以外のゲノムの変化・異常は、その解釈が難しいことが知られている。タンパク質をコードする領域の塩基の変化は、アミノ酸の変化等を尺度に一定の解釈が可能である。それ以外の領域では、ゲノムの変化の病的・機能的意義の解釈に一定の尺度・手法が存在しないことも多く、全ゲノム解析が劇的に疾患原因の特定率を向上させるかについては議論がある<sup>14)</sup>。

希少疾患ゲノム医療では、2009年頃よりショートリード型次世代シーケンサーを用いて、まず1塩基多型 (single nucleotide variation (SNV)) の同定が可能となり、原因遺伝子の点変異の発見が先行した。その後コピー数多型 (copy number variation (CNV)) を含めた解析が可能となり遺伝子の欠失や重複、断裂等の同定へと拡大、現在においても解析の第一選択肢である。一方、ロングリード型次世代シーケンサーも登場し、2015年頃よりシーケンス産出能力が向上、2018年よりヒト全ゲノムの解析も可能なシーケンサーの登場によって、ショートリードで解析が困難な領域の異常による希少疾患の原因究明が期待され成果が出始めている。

ゲノム研究の医療への応用について、2015年1月、当時アメリカ大統領だったオバマ氏が一般教書演説のなかで発表した“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して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、バイデン副大統領 (当時) を

全権責任者として推進した“Cancer Moonshot 2020”（2017年からは“Cancer Breakthroughs 2020”）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。

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、OncoPrint™ 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から承認されている。2020年8月には、Guardant360® CDx、FoundationOne® Liquid CDxのリキッドバイオプシーも加わった。さらに、NCI-MATCH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<sup>15)</sup>。また、英国（Genomics England）、仏国（Genomic Medicine France）など欧州、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、2013年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）<sup>16)</sup> 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、一部の大学病院では自由診療として取り入れられた<sup>17)</sup>。さらに、がんゲノム医療推進コンソーシアムの下、2018年にがんゲノム医療中核拠点病院が指定され、2019年に「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」および「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」が保険適用となり、遂に本邦においてもゲノム医療が開始された<sup>18)</sup>。その後、がんゲノム医療提供体制の見直しが図られ、現在は、がんゲノム医療を牽引し臨床試験や治験を担うがんゲノム医療中核拠点病院12カ所、中核拠点病院と連携し治療にあたるがんゲノム医療拠点病院33カ所、中核拠点病院と連携病院の間に位置づけられ単独で治療方針の決定が可能ながんゲノム医療連携病院161カ所による体制となっている。さらに、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」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（Cancer Knowledge Data Base : CKDB）の構築が進んでいる。

創薬においては、希少疾患のゲノム解析から希少疾患を対象にした治療薬（オーファンドラッグ）の開発が、重要な戦略の一つとなりつつある。希少疾患の責任遺伝子から分子病態を理解して薬剤を開発し、市場規模が大きい一般的な疾患へ適応を拡大していく“rare to common”のアプローチによって、PCSK9阻害剤（家族性高コレステロール血症から一般的な高コレステロール血症に適応拡大）、SGLT2阻害剤（家族性腎性糖尿病の知見から2型糖尿病治療薬として開発）、RANKL阻害剤（大理石骨病の研究から骨粗鬆症治療薬として開発）などの成功例も生まれている。また、脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子であるSMN1の重複遺伝子SMN2に対するアンチセンス核酸医薬や史上最高価格のSMN1遺伝子補充薬が登場している。

前述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開発、導入されている。具体的には、Illumina社やBGI社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、Oxford Nanopore Technologies社やPacific Biosciences社のロングリードシーケンス機器などの実験機器から、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。ゲノム医療の進展を支える次世代シーケンサーの現在のシェアは、Illumina社（米国）が90%、Thermo Fisher

Scientific社(米国)が10%と言われており、GenReader®のブランド名にて新規参画したQiagen社(ドイツ)は2019年に本事業からの撤退を発表するなど、中国BGI社を除いて新規参入が困難な状況である。日本の国内企業においても次世代シーケンサー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]

###### ・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) を通し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社、Amazon Web Services社、Microsoft Azure社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<sup>7)</sup>。

###### ・ロングリードシーケンス解析

現在、最も多く使用されているIllumina社のNGSにおけるリード長は100~150塩基であるが、平均リード長が10,000塩基を超えるロングリードシーケンサーがOxford Nanopore Technologies社(MinION、PromethIONなど)やPacific Biosciences社(PacBio Sequel システム)により開発されている<sup>19)</sup>。このようなシーケンサーを用いることでショートリードでは困難であった、ゲノム構造異常の解析、ハプロタイプの決定、リピート配列の解析、転写産物アイソフォームの決定などが可能となる。課題としては、ショートリードシーケンス技術に比べてシーケンス精度が低い(1リードのエラー率5~20%)こととショートリードと比較して高価であることが挙げられる<sup>20)</sup>。

Oxford Nanopore Technologies社は、バイオナノポアを用い、一本鎖DNA/RNA分子がこのナノポア孔を通過する際の異なる塩基毎のイオン電流の差で塩基を解読する技術を基盤としている。解読には回帰型ニューラルネットワークなどのAI技術を用い、最大で~2 Mb程度のDNA鎖のシーケンスが可能である<sup>20)</sup>。Pacific Biosciences社が開発したSingle-Molecule Real-Time (SMRT) シーケンス技術は、Zero-Mode Waveguide (ZMW) と呼ばれる小孔で単一ヌクレオチドの蛍光シグナルを検出しながら合成反応を行い、最大で~200 Kb程度のシーケンスが可能とされる<sup>20)</sup>。蛍光を利用するため検出系を備えた高価なシーケンサーが必要となる。Oxford Nanopore Technologies社はPromethIONを用いて1フローセルあたり30~100 Gbのシーケンス産出が、Pacific Biosciences社はSequel IIを用いて1フローセルあたり150 Gbのシーケンス産出がそれぞれ可能である。Oxford Nanopore Technologies社のシーケンス技術は、蛍光検出系を必要としないため、シーケンサーが比較的安価な特徴がある。

Pacific Biosciences社から2020年にHiFiシーケンスという方法が発表された。この手法は15 Kb程度のインサートライブラリーを作成し、DNA1分子あたりのSMRTシーケンスを長時間行い、最大で10リード程度のフォワード及びリバースリードからCircular Consensus Sequence (CCS) を作成する。このCCSは10リードから作成されるとQ30 (99.9%) の精度を達成する。このCCSで構成されたHiFiリードを2フローセル分行き、全ゲノムの15xカバレッジ程度のCCSリードデータを獲得すれば、ショートリードシーケンサー

の全ゲノムシーケンスデータと同等の正確性を有するロングリードデータと得ることが可能で<sup>21)</sup>、ロングリードとショートリードの両者の利点を備えた解析が可能となると期待される。

#### ・ゲノムシーケンス市場の変化

全遺伝子・全ゲノム解析を支えてきたのはIllumina社の合成シーケンス技術であり、特に1000ドルゲノムシーケンスを実現したHiSeqX™ 10やNovaSeq™ 6000等の技術開発力で長らく市場を牽引してきた。一方、この一社独占状態においてシーケンスコストは1,000ドル程度に高止まりしていた。近年、中国MGI社から独自のRCR (rolling circle replication) 技術を搭載した新たな次世代シーケンサーが登場した。この新型シーケンサーは、Illumina社より安価で同等のシーケンス精度・産出能力を有するとされ、高出力型のショートリードシーケンス市場の一社独占状態が崩れた。健全な競争によってより安価なゲノムシーケンス市場が形成されると考えられる。

#### ・リキッドバイオプシー

身体への負担が小さく低侵襲性に採取できる血漿や尿など液性検体を用いて解析する技術である。従来のバイオプシーでは、内視鏡や針による生検により検体を採取するため、苦痛や合併症のリスクを伴う。さらに、繰り返しの採取が難しいこと、腫瘍組織の一部しか採取できないため、断片的な情報しか検出できないという問題があった。血液中などには、細胞から遊離したcfDNA (cell-free DNA) が存在しており、がん患者では腫瘍由来のctDNA (circulating tumor DNA) が含まれていることが明らかとなっている。そのため、血液中などに含まれるctDNAを次世代シーケンサーなどで解析することにより、がんの早期発見や治療に用いる薬剤の選択、再発のモニタリングなどを実施することが可能となる<sup>22)</sup>。この目的の検査として、本邦では、「FoundationOne Liquid CDx」の承認申請が行われている。

#### ・Pharmacogenomics

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な疾患ゲノム解析の実施が可能となったことで、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、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。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NGSによるレアバリエーション解析と効率的に組み合わせて進めることが必要、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。

遺伝子型インピュテーション (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。

#### ・"N-of-1" study

希少疾患治療に関して、1例において初診から1年以内でその1例のためだけにデザインされたカスタムア

ンチセンス核酸医薬の治験がスタートした。このような究極のテーラーメイド治療も報告され、希少であることと自体の創薬への障害は徐々に小さくなりつつある<sup>23)</sup>。

### [注目すべき国内外のプロジェクト]

#### ・全ゲノム解析等実行計画

我が国では、一人ひとりの治療精度を格段に向上させ、治療法のない患者に新たな治療を提供するといったがんや難病患者のより良い医療の推進のため、全ゲノム解析等実行計画が2019年に策定された。本計画を進めるにあたり、まず先行解析で日本人のゲノム変異の特性を明らかにし、本格解析の方針決定と体制整備を進める予定である。具体的には、最大3年程度を目途に、がんにおいては主要なバイオバンクの検体を中心に、5年生存率が低い難治性のがんや稀な遺伝子変化が原因となることが多い希少がん、遺伝性のがん（小児がんを含む）について最大約6.4万症例（約13万ゲノム）を解析予定である。また、難病についても、単一遺伝子性疾患（筋ジストロフィー等）、多因子疾患（パーキンソン病等）、診断困難な疾患について、成果が期待できる疾患を中心に、最大約2.8万症例（約3.6万ゲノム）を解析予定である。この後に、先行解析の結果や国内外の研究動向等を踏まえて、本格解析の内容が検討される予定である。

#### ・諸外国のプロジェクト

2013年以降、国際的に少なくとも14カ国以上でそれぞれの国の政府が主導する形で、全体で40億ドル以上のゲノム医療への研究費の投資が始まっている<sup>24)</sup>。

英国ではNational Health Service (NHS) が唯一の国民健康管理システムである。Genomics Englandが2013年に設立され415万米ドルを政府が出資し10万ゲノムの解読を進めたが、これには100を超える希少疾患と7つの一般的ながんとその家族構成員が含まれ、希少疾患の多くはトリオベースで解析された<sup>25)</sup>。Genomics Englandは、診断的全ゲノムシーケンスサービスを中央に据え、Wellcome TrustとIllumina社とのパートナーシップを結んだ13のNHSゲノムシーケンスセンター、標準化されたバイオインフォーマティクスと解析パイプライン、バイオレポジトリ、データセンターから成る。ゲノムデータはカルテ情報とリンクし、研究者と企業はNHSデジタルを通じGenomics England Clinical Interpretation Partnershipを締結すれば解析が可能である。英国政府は2019年以降の5年間に500万ゲノムを解読すると発表している<sup>24)</sup>。さらにDeciphering Developmental Disorders (DDD) 研究も重要である。2011年より開始されたDDD研究は英国とアイルランドの24の地域のgenetic servicesが、慈善ファンド（Health Innovation Challenge Fund）とUK Department of Health、サンガーセンター、NHS National Institute for Health Researchの出資を受け、これまでに英国の13,500家系の発達障害を解析し4,500例の原因を解明している<sup>26)</sup>。

フランスは政府が出資する国民健康保険を有する。2015年に仏首相から委託されAviesan (National Alliance for Life Science and Health) により2016年に開始された Genomic Medicine France 2025は、ゲノム医療をヘルスケアに統合し、イノベーションと経済を推進する国立のゲノム医療企業を確立することを目的とし、前半5年間で政府は8.22億USドルを出資し、企業から2.82億USドルを調達することを見込んでいる。シーケンスは12箇所の超ハイスループットサービスによって行われ、国立データ解析ファシリティーでデータを解釈し格納、他の国家及び国際データベースと協働する。CReFlix (a reference center for innovation, assessment, and transfer) が主導し、希少疾患・ガン・ありふれた病気（糖尿病）と集団コホート研究をすすめ、1万人を初期パイロットプロジェクトにリクルートし、2020年までに年間23.5万ゲノ

ムシーケンスする予定で、希少疾患2万症例（その家族を含めると6万例）、転移性または治療抵抗性ガン5万症例（あるいは17万5千ゲノム）を含む<sup>24), 27)</sup>。

デンマークでは、2012年よりGenome Denmarkが始まり、ガンと病原体、さらにデンマーク人参照ゲノムを作成する目的で、1,350万USドルを政府が出資している<sup>24)</sup>。

エストニアは、2000年より52,000人のゲノムワイド関連解析、全ゲノム・エクソームシーケンスを行い臨床情報と連動させている。2017年には590万USドルが政府より出資され、さらに10万人のコホートが追加されている<sup>24)</sup>。

フィンランドは2015～2020年にかけて政府が5,900万USドルを出資しフィンランドの国立参照データベースとITインフラを作成しゲノムデータ、メタデータと電子カルテを統合する。

オランダは、2016-2025年にRadicon-NLで希少疾患において高速全ゲノムシーケンス等の新技術の有用性を小さなコホートで研究する。さらに2015年からHealth-Research Infrastructureにおいてゲノムと他の健康情報を統合するインフラ整備を進める<sup>24)</sup>。

スイスは2017-2020年にデータに関してSwiss personalized health networkにおいて連邦をまたいで統合するインフラ整備に6,900万USドル出資する<sup>24)</sup>。トルコは2017-2023年にトルコゲノムプロジェクトで、10万人のシーケンスを予定している<sup>24)</sup>。

オーストラリアは、2014年にAustralian Genomicsを開始した。78の組織から構成され、診断ラボラトリー、臨床遺伝学サービス、研究教育機関を含む<sup>24), 28)</sup>。2015年には1900万USドルを国立健康医学研究評議会から支出され、ゲノミクスをヘルスケアに実装する価値と現実的な戦略を示し、7680万USドルが州基盤の財政から当てられる。Australian Genomicsは以下4つの研究プログラムから構成される。1. 全国的な診断・研究ネットワーク、2. 全国的なデータ連合と解析、3. 評価、方策と倫理、4. 従事者と教育、である。40以上の希少疾患とガンのフラッグシッププロジェクトが30の臨床サイトで走っている。オーストラリア連邦政府は2019年より10年以上にわたり3億7,200万USドルを拠出することを発表した。さらに生殖キャリアスクリーニングによる人口計画と心血管疾患のフラッグシッププログラムに追加で1,840万USドルを出資する。

米国は、私的かつ公的な混合ヘルスケアシステムを有し、NHGRI（国立ヒトゲノム研究所）は2011年よりゲノム医学に出資し、数多くのランダムマークプロジェクトが行われてきた。例えば、ゲノムシーケンスの価値を健全だが急変した新生児群、複雑な未診断疾患、プライマリーケアや心臓疾患クリニック等である。Precision Medicine Initiative All of Us Research Program（精密医療イニシアチブAll of Us研究プログラム）は、議会決定政府歳出予算として2016～2017年にかけて5億USドルの拠出が成され、2019年にはさらに14.55億USドルの追加予算が決定した。All of Usでは100万人の様々な種類のボランティアが関わることになる<sup>24), 29)</sup>。更に米国においてはプライベートセクターのゲノム医療が進んでいる。保険会社であるGeisinger社のMyCodeプロジェクトは製薬企業のRegeneron Pharmaceuticals社とのパートナーシップを謳って開始され、保険加入者10万に対して全エクソーム解析を行い、新薬の発見と臨床のケアに役立てることとしていたが、現在は対象を全保険加入者に拡大している<sup>30)</sup>。Foundation Medicine社は精密がん医療のドメインにおいて様々なゲノムスペースのテストを提供するとともに国立ガン研究所（National Cancer Institute）のガン公的データベース等にも貢献する。23andMe社やAncestry社などのDTC（direct-to-consumer）テストを行う企業も健康に関する重要な情報を対象としているが、国民と臨床医の反応は様々である<sup>24)</sup>。

中東では、カタールでカタールゲノムと称して、2015年より6,000例の詳しい臨床情報と全ゲノムシーケンスデータを産出し研究者に提供することを開始している<sup>24)</sup>。



サウジアラビアでは2013年よりサウジヒトゲノムプログラムとして10万人のシーケンスと7つのシーケンスラボによる国家ネットワークを創出し、Saudiにおけるコントロールバリエーションと劣性と頻度の高い疾患のバリエーションのカタログを作成する。政府出資は8,000万USドルである<sup>24)</sup>。

ブラジルでは2015～2025年に精密医療ブラジルイニシアチブが走っており、5つの研究開発センターがシーケンスとバイオインフォマティクスの国家基盤を開発中である<sup>24)</sup>。

中国では2017-2020年に10万ゲノムプロジェクトが始まった。このプロジェクトには1,320万USドルが出資され、I期に1万ゲノム、II期に5万ゲノム、III期に10万ゲノムまで拡大、この間段階的にゲノムデータと臨床データを統合することが予定されている<sup>31)</sup>。

国際共同研究の枠組みとして、Global Genomic Medicine Collaborative (G2MC)、Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network、Human Heredity and Health in Africa等がある。G2MCは、2016年に非営利組織として米国に設立され、1. 政府等の組織がゲノム医療を施行する際に必要とする専門的知識を提供する窓口を提供すること、2. 世界のどこの参加者に対しても十分に経験値を有するプラットフォームを提供すること、3. リソースの乏しい国にもゲノム医療の展開が可能ないように（先進国との）ギャップを埋めることを目的としている<sup>32)</sup>。また国際間データシェアリングを進めるための仕組みとして、2013年よりGlobal Alliance for Genomics & Health (GA4GH) が活動を開始し、2018年にGA4GH connectが開始され国際間データシェアリングが加速している<sup>24), 33)</sup>。

希少疾患の解決を目指した国際コンソーシアムとして、International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) がある。これは2011年に米国に創設され、当初2020年までに200の治療とほとんどの希少疾患に診断を届けることを目的としたが、既に2017年に200の治療については達成された。これを受けて新たに2017～2027年にかけて次の3つのゴールが設定された。1. 全ての症例で1年以内に診断できること、2. 1000の新規治療が承認されること、3. 希少疾患の症例にインパクトのある診断と治療の新たな方法論の開発、である<sup>34)</sup>。日本からはAMEDが正式参加している。

#### ・ Genome Aggregation Database (gnomAD)

様々な民族背景を有するヒト集団における12万5千例超のエクソームデータや1万5千超の全ゲノムデータを統合したGenome Aggregation Database (gnomAD) が2020年5月に正式に発表された。このデータベースは、全エクソーム解析や全ゲノム解析で同定された変異情報の評価に極めて有用な情報を提供する<sup>35)</sup>。これはビッグデータ解析の恩恵を明示する良いモデルである。

#### ・ International Cancer Genome Consortium (ICGC)

米欧亜の主要国が参加して2008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<sup>36)</sup>。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Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) プロジェクトでは、38種類のがん、2,658症例の全ゲノム解読データの統合解析が行われ、非コード領域のドライバー異常、変異や構造異常にみられる特徴的なパターンの解明など、ヒトがんゲノムの多様な全体像が明らかとなった[20]。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Accelerating Research in Genomic Oncology (ARGO) プロジェクトが進んでいる。

## 2.1

### 俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

・希少難治性疾患に関する全ゲノム医療の推進等に資する研究分野

2020～2022年度にAMEDの委託事業としてG-1. 全エクソームシーケンス解析でも未解決の疾患に対する新技術による診断法の開発、G-2. 有効な治療法がない希少難治性疾患を対象とした新世代解析技術による病態解明と治療シース探索につながる研究、G-3. 難病克服のための成人発症型難病のDeep-Phenotypingの統合解析を通じた開発研究という課題の下、ロングリードシーケンス等を含む新技術やオミックス解析、Deep-Phenotypingを用いた多面的アプローチの研究が開始している<sup>37)</sup>。本研究事業は、2011年に厚労科研費難治性疾患克服事業として開始された。次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発研究で始まった。次世代シーケンス解析拠点研究第一期(2011～2013年度)、第二期(2014～2016年度、2015年からは所轄がAMEDに移行)、さらに第三期(2017～2019年度)のオミックス解析拠点を経て、現在の第四期(2020～2022年度)へと繋がり、本邦の希少難病解明を牽引する重要な研究事業となっている。

・未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases(IRUD))

臨床的な所見を有しながら通常の医療の中で診断に至ることが困難な患者(未診断疾患患者)は、多数の医療機関で診断がつかず、原因もわからず、治療方法も見つからないまま、様々な症状に悩まれている。未診断症例を対象にしたAMEDの基幹プロジェクトとして2015年より開始され、第I期(2015～2017年度)を経て、現在第II期(2018～2020年度)が進行中である<sup>38)</sup>。本研究は、主としてIRUD拠点病院とIRUD解析センターで構成され、未診断疾患症例に対して主として全エクソーム解析を行って遺伝的原因を解明している。この過程で原因だと想定されるもこれまで変異の報告のない遺伝子の異常が1例のみで認められる状態(いわゆるN-of-1問題)を解決するため、IRUD beyond研究の一つと位置づけられたJapanese Rare Disease Models & Mechanisms Network(J-RDMM)も2017年度より開始された。J-RDMMでは基礎的モデル生物を用いて、同定された遺伝子あるいは遺伝子異常についてモデル生物を作出し遺伝子異常の影響を解析し、その生物学的意義を明らかにすることを目的としている。第一期(2017～2019年度)を経て、現在第二期(2020年度)がスタートしている<sup>39)</sup>。

(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ががん領域であるが、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。2020年の先駆け審査指定制度に血液がんを対象とした遺伝子解析パネルが選定されており、今後の開発が期待される。

・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)<sup>40)</sup>。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新規抗体(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<sup>41)</sup>。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<sup>42)</sup>。

・体細胞モザイク変異による希少疾患

希少疾患においても受精卵形成時に異常がなく、その後の体細胞分裂で生じた変異（体細胞モザイク変異）による疾患が存在する。がんとは異なり通常原因は1遺伝子の異常に集約する。体細胞変異で生じる希少疾患は、変異の生じたタイミングや部位によって症状は多彩である。受精卵形成後、体細胞分裂の開始から早いタイミングで生じるほど変異アリルは多臓器にわたりかつ高頻度となり、逆に遅いタイミングほど局所的かつ変異アリル頻度は低い。疾患によっては変異アリル頻度が数%程度のこともあり、通常の希少疾患の全エクソーム解析や全ゲノム解析の読み取り深度（全エクソーム30～100x、全ゲノム30x）では見逃しやすい。体細胞変異が疑われる場合は、全エクソーム・ゲノム解析においては読み取り深度を向上させる、あるいは特定の遺伝子の体細胞変異が疑われる場合は分子バーコード技術等を用いて、シーケンスエラーと真の体細胞変異との区別をつけることが重要で、いずれにせよ手間とコストがかかる。

・深層学習・機械学習（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、人工知能が音声・画像・自然言語を対象とする問題に対し、他の手法を圧倒するような高い性能を示すようになり、時代の最先端の技術として社会に浸透しつつある。ゲノム医療においても、深層学習・機械学習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・機械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<sup>43), 44)</sup>、大きな可能性を秘めた技術であると考えられる。

・Genotype-Matched Treatmentを的確に判断するCKDBの整備

解析されたゲノムプロファイルからの的確に有効性が期待される薬剤を選定するためには、リアルワールドデータによるがんゲノムデータベースが必要である。我が国では、C-CATの整備が始まったが、明確なドライバー遺伝子と治療薬剤の有効性が証明され保険収載されている一部の薬剤を除いて、がん細胞の分子標的薬・化学療法薬への感受性データとゲノム情報を関連付けるデータベース（CKDB: Cancer Knowledge Data Base）は存在しない。これらのデータが日本全体、さらに国際的に蓄積されれば、多くのタイプの腫瘍の実態解明に役立つ貴重なDBとなり得る。

・個々の患者の薬効を的確に判断するPhase 0 Drug screening system 開発

優れたCKDBおよびAIシステムによって効果が期待できる薬剤情報が得られれば、その薬剤が本当に有効かどうか、投薬前に有効性を判定する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。複数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、事前を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うことで、術後薬物療法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る。Gene profileに基づき、Ex vivo systemを用いて治療法の有効性を検証するPhase 0 systemは、がん以外の疾患においても開発が進められており、次世代の医療システムにおいては必須のものとなるであろう。

・マルチオミクス解析

今後、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。そこでは同一患者からのデータ、例えば、同一患者からゲノムDNA、血清、病理試料の3種類を取得し、臨床情報と合わせて統合的な解析を行うことが必要となる。各種オミクス解析の要素技術は確立しており、そ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。保管された検体で必要に応じてのオミクス解析が実施できるように、先進医療実施医療機関においては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。

(6) その他の課題

・希少疾患の遺伝子診断

本邦の2020年度の指定難病診断に必要な保険適応の遺伝子検査として、既に認定されていた72疾患に新たに53疾患が追加された。希少疾患の数は分子異常が明らかなものに限定しても6,700以上存在するため<sup>45)</sup>、数多くの希少疾患の検査は保険適応外となる。2019年にがんゲノム医療で保険適応のがん遺伝子パネル検査がスタートしたが、希少疾患はそれぞれ個別の疾患としては希少であり、検査のコストもがん遺伝子パネル検査に比較すると低価格（1/10以下）に設定されているため、商業ベースでの成立が難しい。現在、公益財団法人かずさDNA研究所が、保険適応・非適応の受託遺伝子検査を行い遺伝子検査のインフラに寄与している。しかし持続性の観点で価格面も含め商業ベースでの受託遺伝子検査が可能な環境整備が強く望まれる。

・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。

2019年よりAMEDが主導する形で国内の3大バイオバンク（バイオバンク・ジャパン、東北メディカル・メガバンク計画、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク）および診療期間併設型バイオバンク（京都大学・東京医科歯科大学・筑波大学・岡山大学）で保有する試料・情報を一括して検索可能なバイオバンク横断検索システムの運用が始まっている。総計30万人分に相当する約65万検体の試料や約20万件のゲノム情報等の解析情報の有無を公開し検索可能にしている<sup>46)</sup>。

・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。

#### ・ドラッグラグ

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、それに即した分子標的薬等の治療が受けられることである。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。数年に渡り、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が開発ラグおよび審査ラグを合わせたドラッグラグの短縮、および、未承認薬・適応外薬解消に向けて取り組んでおり、更なる改善が期待される。

#### ・バイオインフォマティクス

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、データ駆動型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の育成は喫緊の課題であり、更なる対策が期待される。

#### ・検査の品質・精度管理

「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（平成30年厚生労働省令第93号）が平成30年（2018年）12月1日から施行された。具体的には、検体検査の新たな2次分類として「遺伝子関連検査・染色体検査」が設けられ、医療機関にも適用されることとなった。「遺伝子関連業務の経験を持つ医師・臨床検査技師等を遺伝子関連検査等の責任者（検体検査の精度確保責任者との兼任可。ただし、専門性・経験を勘案して他の職種の者が責任者になることを妨げない）として配置する」や、内部精度管理の実施、適切な研修の実施義務として、「外部精度管理調査の受検に係る努力義務、その他、検査施設の第三者認定を取得（ISO 15189）の勧奨」などが挙げられた。こうした施設基準をクリアすることで、いわゆる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い。特に、NGSをはじめとする高精度な技術を用いたゲノム検査の実施においては、その検査工程の複雑さに基づく精度の確保、検査室調整試薬での検査または検査室で独自開発の検査（LDT）の精度の確保など、従来にない課題がある。

(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"> <li>・ 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いない。最近GEM Japanなどのプロジェクトが開始された。</li> <li>・ 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る。</li> <li>・ 難病のオミクス解析・全ゲノム解析拠点研究が進行中で、リピート病で世界をリードする成果を上げている。</li> <li>・ 全ゲノム解析等実行計画などの大規模なプロジェクトが着手された。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ NGS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。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 「NCC オンコパネル」などの国産の遺伝子解析パネルの開発が進んでいる。さらに、2019年に遺伝子解析パネルが保険承認され、ゲノム医療が開始されている。しかし、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。</li> <li>・ 遺伝子診断システムは十分でない。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 全ゲノム解析、全エクソーム解析、マルチオミクス解析、シングルセル解析などの技術や、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。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 米国で開発されたNGSを用いた遺伝子解析パネル検査が3種類FDA承認されているほか、多数の遺伝子検査がLDTとして実施され、医療として成立している。</li> <li>・ NCI-MATCH試験等のバスケット試験、N-of-1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。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 100,000 Genomes プロジェクトやTRACERx プロジェクトなど有望な大規模ゲノムプロジェクトを進行・達成させており、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。</li> <li>・ 英国のDDD (Deciphering Developmental Disorders) 研究は発達障害におけるリーディングプロジェクトである。</li> <li>・ フランス、デンマーク、エストニア、フィンランド、スイス等もそれぞれ独自に国家レベルのシーケンスを進め、小国においても積極的取り組みが認められる。</li> <li>・ Sanger研究所を中心に、最先端のバイオインフォマティクス技術を有している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Genomics Englandは企業との連携による応用開発研究も盛んである。</li> <li>・ 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。エストニアでは比較的早い時期からゲノム医療に取り組むなど、国ごとの対応にはばらつきがある。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ BGI社やiCarbonX社など世界有数のゲノム解析施設・企業が設立されており、DNBSEQなどの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。</li> </ul>

	応用研究・開発	△	↗	・ 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社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、評価は難しい。
韓国	基礎研究	×	→	・ Korean Genome Project (1K genome) の成果が2020年に発表された。その他の基礎的研究では目立った研究が少ない。
	応用研究・開発	△	→	・ 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。 ・ MacroGen Korea社が様々なゲノム研究・応用開発に関与している。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### 参考・引用文献

- 1) 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(平成28年2月)(<https://www.amed.go.jp/content/000004856.pdf>) (2021年2月1日アクセス)
- 2) 厚生労働省 がん対策推進基本計画(第3期)(平成30年3月)(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>) (2021年2月1日アクセス)
- 3) Collins, F.S. and H. Varmus, "A new initiative on precision medicine", *N Engl J Med* 372, no. 9 (2015) : 793-5. DOI : 10.1056/NEJMp1500523.
- 4) Cancer Genome Atlas Research, N., et al., "The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project", *Nat Genet.* 45, no. 10 (2013) : 1113-20.
- 5) Hutter, C. and J.C. Zenklusen, "The Cancer Genome Atlas : Creating Lasting Value beyond Its Data", *Cell* 173, no. 2 (2018) : 283-285. DOI : 10.1016/j.cell.2018.03.042.
- 6) Ma, X., et al., "Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours", *Nature*, 555, no. 7696 (2018) : 371-376. DOI : 10.1038/nature25795.
- 7) Grossman, R.L., et al., "Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data", *N Engl J Med* 375, no. 12 (2016) : 1109-12. DOI : 10.1056/NEJMp1607591.
- 8) Consortium, A.P.G., "AACR Project GENIE : Powering Precision Medicine through an International Consortium", *Cancer Discov.* 7, no. 8 (2017) : 818-831. DOI : 10.1158/2159-8290.CD-17-0151.
- 9) Saito, Y., et al., "Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes", *Nature*, 582 no. 7810 (2020) : 95-99. DOI : 10.1038/s41586-020-2175-2.

- 10) Kataoka, K., et al., “Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma”, *Nat Genet.* 47, no. 11 (2015) : 1304-15. DOI : 10.1038/ng.3415.
- 11) Nakamura, H., et al., “Genomic spectra of biliary tract cancer”, *Nat Genet* 47, no. 9 (2015) : 1003-10. DOI : 10.1038/ng.3375.
- 12) Fujimoto, A., et al., “Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer”, *Nat Genet* 48, no. 5 (2016) : 500-9. DOI : 10.1038/ng0616-700a.
- 13) Kataoka, K., et al., “Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers”, *Nature* 534 no. 7607 (2016) : 402-6. DOI : 10.1038/nature18294.
- 14) Clark MM, et al., “Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases”, *NPJ Genom Med.* 3 (2018) : 16. DOI : 10.1038/s41525-018-0053-8.
- 15) 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* 33, no. 9 (2015) : 975-7. DOI : 10.1200/JCO.2014.59.8433.
- 16) 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*, 15, no. 1 (2016) : 73. DOI : 10.1186/s12943-016-0553-z.
- 17) Kou, T., et al., “Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors”, *Cancer Sci*, 108, no. 7 (2017) : 1440-1446. DOI : 10.1111/cas.13265.
- 18) 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.
- 19) van Dijk, E.L., et al., “The Third Revolution in Sequencing Technology”, *Trends Genet*, 34, no. 9 (2018) : 666-681.
- 20) Midha MK, Wu M, and Chiu KP, “Long-read sequencing in deciphering human genetics to a greater depth”, *Hum Genet.* 138, no. 11-12 (2019) : 1201-1215. DOI : 10.1007/s00439-019-02064-y.
- 21) Wenger AM, et al., “Hunkapiller MW. Accurate circular consensus long-read sequencing improves variant detection and assembly of a human genome”, *Nat Biotechnol.* 37, no. 10 (2019) : 1155-1162. DOI : 10.1038/s41587-019-0217-9.
- 22) Crowley, E., et al., “Liquid biopsy : monitoring cancer-genetics in the blood”, *Nat Rev Clin Oncol* 10, no. 8 (2013) : 472-84. DOI : 10.1038/nrclinonc.
- 23) Kim J, et al., “Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease”, *N Engl J Med.* 381, no. 17 (2019) : 1644-1652. DOI : 10.1056/NEJMoa1813279.
- 24) Stark Z, et al., “Integrating Genomics into Healthcare : A Global Responsibility”, *Am J Hum Genet.* 104, no. 1 (2019) : 13-20. DOI : 10.1016/j.ajhg.2018.11.014. PMID : 30609404.
- 25) Genomics England Website (<https://www.genomicsengland.co.uk>) (2021年2月5日アクセス).  
DDD study (<https://www.ddduk.org>) (2021年2月5日アクセス) .
- 26) Genomic Medicine France 2025 ([https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic\\_medicine\\_france\\_2025.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf)) (2021年2月5日アクセス) .



- 28) Stark Z, et al., “Australian Genomics : A Federated Model for Integrating Genomics into Healthcare. *Am J Hum Genet.*”, 105, no. 1 (2019) : 7-14. DOI : 10.1016/j.ajhg.2019.06.003.
- 29) All of Us Research Program Overview (<https://allofus.nih.gov/about/all-us-research-program-overview>) (2021年2月5日アクセス) .
- 30) MyCode Community Health Initiative (<https://www.geisinger.org/precision-health/mycode>) (2021年2月5日アクセス) .
- 31) 10 countries in 100k genome club (<https://www.clinicalomics.com/topics/translational-research/biomarkers-topic/biobanking/10-countries-in-100k-genome-club/>)
- 32) Ginsburg GS, “ A Global Collaborative to Advance Genomic Medicine”, *Am J Hum Genet.* 104, no. 3 (2019) : 407–409. DOI : 10.1016/j.ajhg.2019.02.010.
- 33) Enabling responsible genomic data sharing for the benefit of human health (<https://www.ga4gh.org>)
- 34) IRDiRC about (<https://irdirc.org/about-us/>) (2021年2月5日アクセス) .
- 35) Editorial, “A milestone in human genetics highlights diversity gaps”, *Nature* 581, no. 7809 (2020) : 356. DOI : 10.1038/d41586-020-01551-x.
- 36) International Cancer Genome, C. et al., “International network of cancer genome projects”, *Nature* 464, no. 7291 (2010) : 993-8. DOI : 10.1038/nature08987.
- 37) 令和2年度「難治性疾患実用化研究事業」(1次公募)の採択課題について ([https://www.amed.go.jp/koubo/01/05/0105C\\_00029.html](https://www.amed.go.jp/koubo/01/05/0105C_00029.html)) (2021年2月5日アクセス) .
- 38) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) (<https://www.amed.go.jp/program/IRUD/>) (2021年2月5日アクセス) .
- 39) About J-RDMM (<https://j-rdmm.org>) (2021年2月5日アクセス) .
- 40) Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, “Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion”, *Science* 331, no. 6024 (2011) : 1565-70. DOI : 10.1126/science.1203486.
- 41) Schumacher, T.N. and R.D. Schreiber, “Neoantigens in cancer immunotherapy”, *Science*, 348, no. 6230 (2015) : 69-74. DOI : 10.1126/science.aaa4971.
- 42) Liu, X.S. and E.R. Mardis, “Applications of Immunogenomics to Cancer”, *Cell*, 168, no. 4 (2017) : 600-612. DOI : 10.1016/j.cell.2017.01.014.
- 43) Sundaram, L. et al., “Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks”, *Nat Genet* 50, no. 8 (2018) . DOI : 10.1038/s41588-018-0167-z.
- 44) Zhou, J. et al., “Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk”, *Nature Genetics* 50 (2018) : 1171–1179, <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0160-6> (2021年2月5日アクセス) .
- 45) OMIM Gene Map Statistics, OMIM Morbid Map Scorecard (updated July 30th, 2020) (<https://www.omim.org/statistics/geneMap>) (2021年2月5日アクセス) .
- 46) AMED プレスリリース：バイオバンク横断検索システムの運用開始—国内のバイオバンク7機関で保有する65万検体の試料・20万件の情報が一括で検索可能に— ([https://www.amed.go.jp/news/release\\_20191028-01.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20191028-01.html)) (2021年2月5日アクセス) .

## 2.1

## 2.1.8 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

バイオマーカーとは、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を観察する、予後を予測する、最適な治療を決定する、などの目的に応じた様々な診断を下すために客観的に測定・評価される指標である。がん領域では、診断、治療選択のために腫瘍組織検体を用いた体細胞変異等の遺伝子検査が臨床で用いられている。

より侵襲性の低い方法として、血液、尿、胸腹水などの液性検体に含まれる腫瘍由来核酸等を用いたリキッドバイオプシーが注目されている。近年、RNA、タンパク質、代謝物、エクソソームなど様々な物質がリキッドバイオプシーにおけるバイオマーカーになる可能性が検討されており、がん以外の領域の診断検査にも利用することが試みられている。

これらの研究開発を進展させることにより、疾患メカニズムの解析および、診断計測機器・治療技術を高度化し、精密医療（個別化医療）の進展に資する。

### (2) キーワード

精密医療、個別化医療、患者層別化、疾患オミクス、CTC (Circulating Tumor Cells)、cfDNA (cell free DNA)、ctDNA (circulating tumor DNA)、miRNA (microRNA)、エクソソーム、次世代シーケンサー

### (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、バイオマーカーの開発は不可欠である。近年の技術進歩によって、疾患由来の微量な物質（群）の変動を詳細に、あるいは網羅的に捉えることが可能となり、一部がゲノム医療ではリキッドバイオプシー診断薬（LBx）の臨床応用が始まっている。

バイオマーカーは、薬力学的バイオマーカー、効果予測（有効性-奏功）バイオマーカー、予後予測バイオマーカーに大別されるが、サロゲートバイオマーカー、モニタリングバイオマーカー、層別化バイオマーカー、安全性・毒性バイオマーカーなども存在する。

効果予測（有効性-奏功）バイオマーカーは、医薬品の臨床試験における代替エンドポイントになり得るものである。代替エンドポイントは、さらに後の時点での患者の特定の臨床アウトカムを予測するものであり、製造販売承認の意思決定の基本となるデータとして利用可能である。代替エンドポイントは、最も重要（primary）な臨床的ベネフィットを測定するものではなく、代わりに疫学的、治療学的、病理学的またはその他の科学的根拠に基づいた臨床ベネフィットを予測する。疾患等に関連する効果予測バイオマーカーを利用して医薬品の投与患者を特定する場合、当該医薬品使用の前提として、体外診断用医薬品を使用することになる。このような治療の選択などに用いられることにより個別化医療に資する体外診断薬が「コンパニオン診断薬」として臨床応用されている。

がん領域では、組織生検が1世紀以上にわたり診断のゴールドスタンダードとして不動の位置を確立している。しかし、侵襲性が高い組織生検を繰り返し実施することは困難であり、病変部位が明確でない超早期段階で検出したり、疾患の状態や経過を経時的にモニターしたりするためには、繰り返し採取が可能な低侵襲性検体が必要である。

多くの腫瘍は後天的に獲得される体細胞変異が集積して起こる多段階発がんにより生じるが、一つの強いがん遺伝子であるドライバー遺伝子により発症する場合もある。特に後者はキナーゼ阻害薬等の分子標的薬の良い標的となり、ドライバー遺伝子に対する分子標的薬の開発が進められ、固形がんでは非小細胞肺癌を中心に複数のコンパニオン診断薬と分子標的薬が同時に承認されている。さらに、日本においても2019年6月に複数の遺伝子変化を同時に検査できる遺伝子パネル検査（網羅的ゲノムプロファイリング検査）が保険収載され、遺伝子パネル検査を用いた精密化医療の実装が進められている。がん治療薬の開発には、バイオマーカーの開発を同時並行に進めることが必要であるとされ、同時開発、同時承認がコンセプトとなってきた。

しかし、遺伝子パネル検査で標的遺伝子の変化が見つかり治療薬が提示されたものの、実際の投与に到らない割合は高く、国内外の報告では80-90%にのぼる。その原因としては、当該治療薬の承認適応外のがん種である場合や、未承認であってもそれを使用することができる治験、臨床試験が実施されていない場合、さらに対応する分子標的薬が承認されていない場合等が挙げられる。現在のゲノム医療に関する診療ガイドス<sup>1)</sup>において、日本では「標準治療のない若しくはその見込みの患者」で、「薬物療法の対象となる患者」にのみ遺伝子パネル検査を用いることができ、標準治療が存在する多くのがん患者では、真の個別化医療を実現するために必要な、治療開始前に治療法を見出すための遺伝子パネル検査の受検は叶わない。標準的治療が無くなった時点で、更なる治療を検討する目的で遺伝子パネル検査の受検を希望しても、厳しい基準をクリアした腫瘍組織検体を準備するために、侵襲性の高い再生検の必要が生じ、断念する例が多いことが報告されている<sup>2)</sup>。したがって、低侵襲であり、繰り返しの採血が可能な血漿検体を用いたリキッドバイオプシーを用いた検査に期待が寄せられている。

米国NCI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 DNA 断片を調べるもの」と定義しているが、世界で初めてリキッドバイオプシーを診断用途で実用化したのは母体血を用いた出生前遺伝学的検査（Non-invasive prenatal testing (NIPT)）である。がん以外の領域においても、高精度で低侵襲な検査へのニーズは高い。

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、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々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】

バイオマーカーとは、FDAの定義では「正常の生物学的過程、発病過程、治療介入による薬理学的反応における客観的に測定・評価可能な指標として測定される特性」、NIHの定義では、「客観的に測定され、評価される特性値であり、正常な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療処置に対する薬理学的反応の指標として用いられるものである」とされる。

NGSが2000年半ばに米国で登場し、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、個々人のオミクス情報を取得することにより、治療介入後の反応や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ともに、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。複数の専門家が協力する体制を構築することも必要で、欧米を中心に体制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いる。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が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た。次の目標を500万人に拡大し、まずは2023～2024年までにNHS 50万ゲノム（疾患ゲノム）とUK Biobank 50万ゲノム（健常人）を対象として継続している。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ひとつのセンターで実施しており、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した。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14,500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。がん領域ではTumor circulomeのうち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、Circulating tumor cells (CTC)、Circulating tumor DNA (ctDNA)、micro-RNA (miRNA)、エクソソーム（細胞外小胞）、Cell free DNA (cfDNA)、tumor-

educated platelets (TEP)、タンパク質である。CTC、ctDNAベースの検査が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。以下に代表的なバイオマーカーの動向を概観する。

・ 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<sup>3)</sup>、その価値は1990年代まで見過ごされていた<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>ものの、患者血液の $1 \times 10^6$ 個の血球成分中に1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）が開発したCellSearch®システムは、現在、転移性の乳がん、前立腺がん、大腸がん領域で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独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、これらは抗epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)抗体を使った免疫磁気的方法であり、EpCAMを発現していないCTCは捉えることができない。CTCには上皮間葉転換によって上皮系マーカーの発現が低い幹細胞様の性質も示すものが存在し、それらががんの浸潤、転移と関連すると考えられている。そのため、EpCAMに因らない検出法の検討も行われている。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）を含むマイクロ流体デバイスが開発されている。CTCはまた、ろ過、マイクロフルイディクス、超遠心、デンストメトリー（MagDense）、誘電泳動（DEPArray™：誘電泳動技術を使ったセルソーター）を介して、そのサイズ、密度、および誘電特性に基づいて正常な血液細胞から分離できることが報告されているが、物理学的特性だけでCTCを採取することは難しく、生物学的手法と組み合わせた検討が進んでいる<sup>6), 7)</sup>。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<sup>8), 9)</sup>、乳がんの再発リスクの層別化マーカー<sup>10)</sup>としての可能性などが報告されている。一方、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<sup>11)</sup>に対して、後に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<sup>12)</sup>、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、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もできる点である。CTCカウント数をベースとした報告が多いが、今後は他のバイオマーカーと組み合わせた利用が広がることが考えられる。例えば、HER2陰性乳がんにおいて、CTC陽性かつCTCにおけるHER2陽性患者に対する標準療法と標準療法+抗HER2療法の有効性を比較するランダム化試験（DETECT III試験）が行われ、抗HER2療法によって生存期間が延長することが2020年のSABCSにて報告された。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。

・ cfDNA, ctDNA

細胞死などによって細胞から遊離したDNAが、血液中に存在する (cell-free DNA (cfDNA))。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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。がん関連遺伝子の変異が検出できることが示唆され、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、この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と考えられており、血中に低濃度しか存在しない。したがって、高感度な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 は定量性に優れているが、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用でき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 Cobas® EGFR 変異検出キット v2.0 は、CDxとして2016年にFDAから承認されており、日本でも保険適応となっている。他にも、PCRをベースとしたCDxとして大腸がんを対象とした独 Sysmex Inostics社 OncoBEAM™ RAS CRC kit、米 Biocartis社 Idylla™ KRAS、NRAS+BRAF ctDNAなどがすでに発売されている。さらに、ホルモン受容体陽性HER2陰性乳がん患者を対象としたPI3K阻害薬 Buparlisibの有効性を検討したランダム化試験 (BELLE-2試験) において、組織検体ではPIK3CAの変異が検出されず、ctDNAでのみ変異陽性であった患者においてBuparlisibを含む治療で無増悪生存期間が延長する傾向が示された<sup>15)</sup>。異なるPI3K阻害薬 Alpelisibで有効性が示されたことから、2019年にCDxとしてTherascreen® PIK3CA RGQ PCR KitがFDAで承認された。

がんゲノムプロファイリング検査を目的としたNGSベースのリキッドバイオプシーは、2020年8月に Guardant Health社のGuardant360® CDx、Foundation Medicine社のFoundationOne® Liquid CDxがFDAから承認を得た。Guardant360® CDxについて、血液試料はBio-RAD社のdPCRであるQX200™との比較を222検体、腫瘍組織と血液検体との比較は非小細胞肺癌患者の臨床情報を使って543検体、実際の臨床検体として10,593検体を解析し、腫瘍組織由来のDNAの解析と同様の遺伝子変異検査結果が得られることが報告されている<sup>16)</sup>。

NGSをベースとするアッセイは、キャプチャー法とアンプリコン法を使うものに大別され、相対的にキャプチャー法は網羅性が高いが検出感度に劣り、アンプリコン法は検出感度が高いが測定遺伝子数が低い<sup>17)</sup>。一般的には低アレル頻度 (5%未満) サンプルの検出は難しいとされ、従来のNGSによる変異検出の最小感度は5%程度であるが、検出感度を向上させるため、分子バーコード法やエラーを除去するバイオインフォマティクス手法などを併用した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<sup>18), 19)</sup>。

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 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 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<sup>20)</sup>。また、乳がん患者 49 名の原発巣から各患者で個別化した 16 遺伝子の変異を選択して構築したパネルを用い、半年ごとの採血で ctDNA は臨床/画像診断よりも早く再発を検出 (16/18 感度 89%) でき、31 名の非再発患者群では 1 名も ctDNA は検出されなかった (特異度 100%) ことが報告されている<sup>21)</sup>。2020 年に始動した国立がん研究センターなどが進める大腸がんの微小残存病変 (MRD) を対象に再発リスク評価を検証する CIRCULATE-Japan プロジェクトにおいても、Signatera™ アッセイが用いられる。

また、インディアナ大学の研究者らは、ctDNA と CTC の両方を測定する複合的な方法により、ネオアジュバント化学療法後のトリプルネガティブ乳癌の女性における残存病変を検出し、病変の再発を予測することができることを報告した。リキッドバイオプシーによる微小残存病変 (minimal residual disease (MRD)) 検出に関する従来の研究では ctDNA に焦点を当てているが、著者らは、ctDNA の兆候を示さない一部の患者でも CTC を検出できるという証拠があるため、この第 2 の分析物を追加することで MRD シグナルを拾う能力を高めることができるとしている<sup>22)</sup>。

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同の「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス」では、ctDNA 解析における留意点として、検体の取り扱いや分析的・臨床的妥当性の評価方法などが統一されていない、ctDNA 量が少なく検出できないことや原発・転移腫瘍の局在部位や遺伝子変化の種類で感度が低下する可能性がある、クローン性造血に関連する遺伝子変化と ctDNA を厳密に区別する方法が確立されていないことが挙げられている。

#### ・ miRNA、エクソソーム

エクソソームは細胞外小胞 (extracellular vesicles (EVs)) の亜分類で、ほぼ全ての細胞が分泌する直径 50~150 nm 程度の脂質二重膜で囲まれた細胞外微粒子である。2007 年スウェーデン Göteborg 大学の Lötvall らによって、エクソソーム内に分泌細胞由来の mRNA や miRNA が存在し、それらが他の細胞に受け渡されることで細胞間の情報交換が行われている可能性が示された<sup>23)</sup>。この報告をきっかけに、エクソソームは新たな細胞間情報伝達機構として注目され、新規機能解析やエクソソームを標的とした、または応用した研究開発が世界中で活発に行われている。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。Exosome Diagnostics 社の尿由来エクソソーム RNA を解析する ExoDx™ Prostate が FDA から画期的医療機器/デバイス指定を受け開発中である。しかし、疾患特異性についての評価はまだまだ不十分である。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™、mNMR (micro nuclear magnetic resonance)、nPLEX (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 1.5 時間程度で解析が可能である<sup>10)</sup>。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-

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ひとつずつ検出し、デジタルカウントできるJVCケンウッド社 ExoCounterや尿中の細胞外小胞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Exosome Diagnostics社の Shahky™などが挙げられる。日本では、2014年度から国立がん研究センターが NEDO の支援の下、東レ社、東芝社など9機関と共同で体液中miRNA 測定技術基盤開発事業を実施し、血液中エクソソームのmiRNAを解析してすい臓がん、乳がんなど13種類のがん患者と健常者を2時間以内に高精度で網羅的に識別できることを確認している。今後、社会実装に向けた検討が進むと期待される。

・ Tumor-educated blood platelets (TPEs)

新たなバイオマーカーとしてTEPsを用いた遺伝子発現解析が報告されている。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し、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<sup>33)</sup>。検体は、血小板リッチ血漿であるが、その分離には手間がかかる。テルモ社が血小板リッチ血漿分離装置を米国において医療品として販売しているが、日本では承認されていない。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・ がん領域

ctDNAの血中半減期は数時間であるため、根治を目指した治療後に検出されるctDNAは微小残存病変(MRD)の存在を意味すると考えられる。MRDは、バイオマーカーとしての使用が可能であるとされ、患者の治療反応性を反映し、将来の再発リスクを評価するための予後ツール、臨床試験における対象患者の選択や特定の治療群への割付けに利用することもできる。例えば、急性リンパ性白血病(ALL)における患者の年齢、白血病細胞の起源(BまたはT細胞性)、もしくは遺伝子異常に基づくサブタイプ分類とは独立した最も重要な予後因子の1つであることが明らかにされてきた。MRDを評価項目として、2018年にFDAはblinatumomab (Blinicyto®)を初回または2回目の完全寛解中でMRDが0.1%以上のB細胞前駆型ALL患者に対してMRD奏効率(感度0.01%の検査で1サイクル後にMRDが検出されなければ、MRD奏効と判定)に基づき迅速承認した。また、3つの臨床試験のレトロスペクティブ解析に基づき、ALLまたは多発性骨髄腫患者でのMRDの検出およびモニタリングを適応として、NGSアッセイが承認された。

免疫療法のバイオマーカーとなる可能性があるMSI (microsatellite instability) やTMB (tumor mutation burden) についてもctDNAで腫瘍組織検体と比較して高い一致率で検出できることが報告されている<sup>24)</sup>。例えば、非小細胞肺癌患者に抗PD-L1抗体であるAtezolizumabとDocetaxelを比較したPOPLAR試験の74例およびOAK試験の224例を対象に、tTMB (tissue TMB) とbTMB (blood TMB) をFoundationOne® CDxで検証した結果、tTMBとbTMBはよく相関することが示されている<sup>25)</sup>。

・ リキッドバイオプシーのがん以外への展開

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 (NIPT) 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。国内では染色体検査による診断が主流であるが、海外では、NIPTを全ゲノム解析で実施することが普及している。リキッドバイオプシーを用いたNGS検査では、CAPP-seq等の網羅的なtargeted sequencingや全ゲノム解析では、クローン化造血の問題がクローズアップされ、それに対する遺伝カウンセリングなどのケアの必要性が議論されている<sup>26)</sup>。FoundationOne® Liquid、



PlasmaSELECT™-R64、MyRisk®、CAPP-seq (Avenio) 等がFDA承認、国内承認申請あるいは研究用として用いられている。

他の分野では、1998年に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<sup>27)</sup>。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。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として、CareDx社AlloSure®、Natera社Prospera™が使われている<sup>28)</sup>。

神経変性疾患は、特定のタンパク質が凝集・蓄積することで生じるとするプロテオパチーの概念が広がり、脳内の病態を反映するバイオマーカーとして凝集タンパク質の検出に期待が高まっている。

脳卒中や脳損傷の重傷度や予後予測バイオマーカーとしてcfDNA、miRNAを解析する検討なども報告されているが、有用性についてはまだ一定の結論を得ていない部分がある<sup>29)</sup>。

#### ・プロテオーム解析

個々人が健康管理をする上でゲノム配列は静的で変化に乏しいため、定期的なモニタリングには動的に変動するタンパク質などの動きを指標にしたほうがよい。質量分析技術は飛躍に進歩しているが、定量性や感度、多検体分析の限界から血液プロテオミクス分野では実用向きでなかった。しかし、技術革新によって抗体を使った測定法も感度が大幅に向上し、一度に多数のタンパク質を測定できるようになってきた。今まで積み上げてきたゲノムデータにプロテオミクスデータを組み合わせたプロテオゲノミクス戦略への関心が高まっている。Quanterix社は超高感度デジタルELISAと称するSimoa®を開発し、従来法の1,000倍の高感度化を実現した。血液中に極わずかにしか存在しない認知症の血液バイオマーカーであるリン酸化タウなどの測定も可能になった。Luminex® assayは、感度はSimoaに劣るものの同時に最大500種類程度のタンパク質と1日1,000検体の測定を可能にしている。Olink Proteomics社は、標的タンパク質を、オリゴヌクレオチド修飾した2種類の抗体で認識させ、2種類の抗体が同一タンパク質に結合した場合に2本のオリゴヌクレオチドがハイブリダイズする系で、ハイブリダイズした部分をPCRで増幅、検出することで高感度化を実現した (Proximity Extension Assay : PEA)。原理的には1 mLの血漿や血清があれば100種類以上のアッセイができ、使用する抗体量は極微量であるため1回抗体を入手すれば同じロットの抗体を長期間使用することでロット間バラツキも抑えられる。NGSと組み合わせることで検体処理能力の向上とコスト削減を実現し、現在の血中の1,536タンパク質の解析能力から、4,500タンパク質の解析能力への拡張が計画されている。血中タンパク質を1,000種類以上定量するという点ではSomaLogic社のSomaScanがある。アプタマー技術とアレイ技術を組み合わせて現在約5,000種類のタンパク質に対して1日680検体の測定能力があるとされている。アプタマーは化学合成品であるため抗体より品質管理が容易であると思われる。

#### ・メタボローム解析

生物は代謝により多様な化合物、代謝物を生産しているが、生体内に存在する糖、アミノ酸、有機酸、脂肪酸、ビタミンなどの全代謝物を網羅的に解析するメタボローム解析の分野が、質量分析器等の機器の発達により急速に発展している。トランスクリプトームやプロテオームの情報と合わせることで、目的とする代謝物を産生するために必要な遺伝子の発現制御や酵素活性制御などの重要な情報を得ることができ、それを元に

介入治療に繋げることが可能となる。特に腸内マイクロバイームが生み出す代謝産物が全身に影響を及ぼすことから世界的にトピックとなっている。NGSによるメタゲノム解析と質量分析器によるメタボローム解析を組み合わせたオミクス解析による代謝物の網羅的解析が用いられ、腸内マイクロバイームが生み出す生理活性を持つ代謝産物が数多く報告されていきている。また、疾患と関連するメタボローム解析から、疾患と連動して増減する代謝物は疾患バイオマーカーとなるため、その同定と応用に関する研究が今後精力的に進められ、さらに患者個々のフェノーム情報とアウトカムデータを組み込む事が必須となるため、研究が大規模化していくことが予測される。

#### ・フェノーム解析

従来のゲノム解析で、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な影響を与えるのかまで明らかにするのは難しい。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 National Phenome Centre が2012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プピングが行われ、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 National Phenome Centre によって2016年に発足され、英国、米国、中国、カナダ、カナダ、オーストラリア、日本、シンガポール、台湾の地域的・複数機関的ハブを備えた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、認知症など世界的な健康問題の課題に取り組み、ヘルスケアを広げ、疾病を予防・治療することを目的としている。

#### ・医用画像を使ったバイオマーカー探索

質の高い医用画像が大量に取得可能となったことやビッグデータ、AI技術の進展により、医用画像から人間の眼には認識できない特徴に基づくバイオマーカーの探索が試みられている。コンピューター断層撮影(Computed Tomography: CT)や磁気共鳴画像診断装置(Magnetic Resonance Imaging: MRI)、病理切片などの画像所見をAIで解析し、病変の検出や良悪性鑑別を行うAI診断支援機器が開発されている。さらに、画像には遺伝情報にもとづくフェノタイプが描出されていると考えられることから、多数の画像特徴量を抽出、解析して、遺伝子変異やタンパク質発現などとの相関を調べるRadiomics (Radiogenomics、Radioproteomics、など)研究が行われている。低侵襲に得られる医用画像を活用して、疾患の早期発見や遺伝的性質にもとづく最適な治療法を提案するものである。大阪大 福間らは神経膠腫のMRI画像から、悪性度に関連するIDH(isocitrate dehydrogenase)遺伝子変異およびテロメラーゼ逆転写酵素プロモーター(telomerase reverse transcriptase promoter: TERT)遺伝子変異を予測する畳み込みニューラルネットワークモデルを構築した<sup>30)</sup>。同様に非侵襲的に遺伝子変異を解析可能なリキッドバイオプシーとは異なり、医用画像に含まれる病変の解剖学的な位置や空間的広がりに関する情報をもつことが、予測精度の向上など付加価値を生む可能性が考えられる。

医用画像から遺伝子変異を予測する取り組みは、ホールスライドイメージ(whole slide image: WSI)技術を活用したデジタルパソロジーの分野でも行われている。人間の目では認識できない形態学的特徴をAIで認識させ、分子病理学的特徴と関連付ける試みである。2017年にCoudrayらは、肺がん組織のHE染色

画像から組織型と10種類の遺伝子変異の同定を試み、そのうち6種類の遺伝子 (STK11、EGFR、FAT1、SETBP1、KRAS、TP53) の変異が予測可能であることを示した<sup>31)</sup>。大腸がん組織のHE染色ホールスライドイメージからMSIを解析する深層学習モデルも報告されている<sup>32)</sup>。2021年にはEU Innovative Medicines Initiative (IMI) が、新しいコンソーシアムによりAI開発を目的とした大規模病理画像リポジトリの構築を目指したプロジェクト「BIGPICTURE」を開始、6年間で7,000万ユーロが投資される。

遺伝子解析は、実施可能な施設に限られ、時間とコストを要することが課題とされる。医用画像の特徴量抽出により遺伝的性質に関するバイオマーカー探索により、簡便で安価に診断、治療選択などが可能なシステム開発が望まれる。

### [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しており、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。

#### ・ CARDIoGRAMplusC4D (Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta analysis (CARDIoGRAM) plus The Coronary Artery Disease (C4D) Genetics) consortium

冠動脈疾患のリスク遺伝標的を探るために設立された多施設大規模の冠動脈疾患国際コンソーシアムである。英国、米国、ドイツ、アイルランド、スウェーデン、フィンランド、フランス、イタリア、ギリシャ、レバノン、パキスタン、カナダ、韓国の13カ国で6万人の冠動脈疾患患者と13万人の正常人を対象にゲノムワイド遺伝体メタ分析研究が行われ、ヨーロッパ人とアジア人で冠動脈疾患に影響を及ぼす15個の遺伝標識が初めて報告され、同時に104の遺伝標識が複合的に冠動脈に与える影響力も指摘されている。冠動脈疾患に関する世界最大のゲノム研究である。

#### ・ CIRCULATE-Japan

2019年に厚生労働省から「全ゲノム解析等実行計画」(第1版)が発出され、日本でも、次期ゲノム医療のための研究プロジェクトが始動する。その中で、早期の臨床応用を目指し、リキッドバイオプシーがすすめられる。外科治療が行われる大腸がん患者に対し、リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指すプロジェクト「CIRCULATE-Japan」が立ち上がった。国内外約150施設の協力を得て、術後微小残存病変を対象にした医師主導国際共同臨床試験である。参画企業はEPSホールディングス社、エスアールエル社、TeDaMa社、ファルコバイオシステムズ社、Natera社である。Natera社は開発中の血液を用いた微小残存腫瘍検出専用の遺伝子ミニパネル検査Signatera™アッセイを提供する。

## 2.1

・ Immunophenotyping Assessment in a COVID-19 Cohort (IMPACC)

米 NIH は、COVID-19 の確定症例または推定症例で入院した最大 2,000 人の成人の免疫プロファイルを作成することを目的とした臨床試験 (IMPACC) を開始した。IMPACC 研究では、米国内の 10 の医療センターで COVID-19 患者が登録され、研究者は入院中から感染後の 1 年間に渡って、臨床、分子、プロテオミクス、その他の様々なデータを収集している。入院後 28 日間に採取された血液と気管内吸引液中の免疫細胞集団とその活性化状態を調べるため、Fluidigm 社の CyTOF プラットフォームが使用される。また 12 ヶ月間に採取された血液サンプル中の免疫細胞集団とその活性化状態も調べる。本研究では、Olink Potemomics 社の PEA アプローチを用いて、12 ヶ月間の追跡調査期間中、免疫機能の循環タンパク質マーカーを測定する。

**(5) 科学技術的課題**

リキッドバイオプシーによる早期診断のアプローチは、国内外の企業が承認・申請を目指して進められている。CTC の存在割合は非常にまれであり、早期癌や転移の初期では検出されないことが多く、早期診断やサーベイランスの有用性はまだ限定的である。cfDNA は腫瘍由来と正常組織由来のものが混在するが、腫瘍含有割合 (S/N 比) の算出は、リキッドバイオプシーの分析性能評価に必須である。海外ではサイズセレクションやメチル化解析を用いた、S/N 比算出が試みられている。

NGS を用いたリキッドバイオプシーでは、希少なサブクローンの解析は技術的に難しく、特に bTMB についてはカバー領域が不足すると過小評価、複数の腫瘍領域を有する症例ではより大きな突然変異数を示すことが知られている。また SNV と比べ Indel の新抗原としてのパワーが高い<sup>34)</sup> ため、その補正を可能にする TMB 解析プラットフォームに期待が寄せられる。また、免疫チェックポイント阻害薬治療中の pseudoprogression の判断等にリキッドバイオプシーを用いているが、その実用化にも期待が寄せられる。高感度化のための Safe-SeqS (Safe-sequencing system)、Duplex Sequencing、CAPP-Seq (Cancer personalized profiling by deep sequencing)、NOIR-SS (non-overlapping integrated read sequencing system)、Digital Sequencing 等においては、低頻度アレルの判定にエラー抑制アルゴリズムが用いられるが、その方法については、企業による独自のアルゴリズムが用いられており、ブラックボックスである。NGS を用いたリキッドバイオプシーに関する技術開発は、海外に比べて日本では非常に遅れている。一般的に、NGS によるリキッドバイオプシーでは、copy number variant の検出感度が悪く、その改善が必要である。サンプリングノイズによる低 AF 突然変異の検出には技術的な限界があり、数千コピーしか含まない血漿数 mL の分析では、分析感度が約 1/1000 を超えても高感度のメリットは得られない。したがって、大量の cfDNA を得る血漿分離交換法、cfDNA を結合するインプラントデバイスの開発が海外ではすすめられている。

プロテオミクスにおいて、質量分析は未知のものを見つける点では魅力的であるが、血漿プロテオミクスにおける感度や定量の再現性、スループットなどの課題は未解決のままである。高感度化やスループットを向上させながら抗体もしくはアプタマーを使った技術が主流になると思われる。

**(6) その他の課題**

新しい、バイオマーカー、特にリキッドバイオプシーを用いたバイオマーカーの臨床応用に関しては、薬剤の適用に関わるコンパニオン診断薬の場合には、異なる診断薬が複数存在する場合の標準化が重要な検討課題である。技術的検証をより重視するため欧州 Cancer-ID、欧州液体生検アカデミー (European Liquid Biopsies Academy (ELBA))、欧州液体生検協会 (European Liquid Biopsy Society (ELBS)) のネッ

トワークなどのプロジェクトが開始されている。TMBについては、免疫チェックポイント阻害薬のコンパニオン診断薬としての役割が期待されていることから、TMBの標準化は、リキッドバイオプシーのみならず、組織サンプルを用いる際にも必要であり、米国でもFriends of Cancer Research TMB Harmonization Projectにおいて、フェーズI試験として、診断プラットフォーム間でのTMB定量化のばらつきのin silico評価を行いTMBをハーモナイズさせるためのガイドラインを提唱した<sup>35)</sup>が、bTMBは含まれていない。日本では、標準化に向けたアプローチは進められてこなかった。

### (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"> <li>全ゲノム解析が進められる中で、早期の臨床応用としてリキッドバイオプシーが取り上げられた。</li> <li>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。</li> <li>社会インフラも含めてデジタル化が遅れているため、ビッグデータの収集が容易ではない。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>多数の国内企業によるリキッドバイオプシーを用いた診断薬の承認に向けた開発研究がすすめられている。OncoBEAM™※2 RAS CRCキットが承認された。</li> <li>CIRCULATE-Japanが開始された。</li> <li>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。</li> <li>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は課題。また標準化などは避けて通りたい風潮がある。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDTが認められており、アカデミア発の診断薬開発が活発である。</li> <li>LBxの全ゲノム解析がすすんでいる。</li> <li>NIH、NPO法人、健康保険組合が連携し、78,000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た。</li> <li>相変わらず世界をリードしている大学は多い。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床応用にむけてのガイドラインの整備、上旬化のためのコンソーシアム等の体制整備が進んだ。</li> <li>産官学連携モデルとしてAccelerating Medicines Partnership (AMP) が2014年から開始され、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ことを目的に活動している。</li> <li>大学の基礎研究成果をスタートアップ企業に繋げる活発な投資が続き、新しい技術が絶え間なく登場してきている。</li> <li>大手診断薬会社は発展を続けている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>CANCER-ID プロジェクト等大きな研究プロジェクトが開始されている。網羅的メチル化解析が進んでいる。</li> <li>バイオバンク活動が盛んでUK Biobankなど規模が大きいものもある。Biobankを起点にした研究活動も多い。</li> </ul>

## 2.1

俯瞰区分と研究開発領域  
健康・医療

	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リキッドバイオプシに関するコンソーシアムなどが結成され、臨床応用を見据えたアプローチが戦略的にすすんでいる。</li> <li>・ 北欧などでは伝統的にタンパク質系の応用開発に強みがある。</li> <li>・ プレシジョンメディシンの実現を将来の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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新型コロナに関する研究発表においても米国と共に世界をリードしていてゲノム解析関連では今や中国から目を離せない。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内企業のバイオベンチャーにより、内製化をすすめている。TMB測定用のミニパネルの開発がすすめられている。</li> <li>・ 米中争いによってIT関連企業だけでなくBGI社も影響を受ける可能性が出てきている。</li> </ul>
韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新型コロナ騒動で韓国はPCR検査も社会インフラのデジタル化も日本よりはるかに進んでいることが明白となった。ビッグデータ収集と活用の一環としてSamsung社など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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Nuribio社のctDNA遺伝子解析キットPROMER™などリキッドバイオプシーの診断薬開発が盛ん。</li> <li>・ 新型コロナ不況と米中の争いによる景気低迷の影響が大きい。</li> <li>・ 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、プレシジョンメディシンのための診断法、治療法の開発が挙げられている。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 参考・引用文献

- 1) Sunami, K. et al., "Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (Edition 1.0)", *Cancer Sci* 109 (2018) : 2980-2985. DOI : 10.1111/cas.13730.
- 2) Kawamura, T. et al., "Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure", *Cancer Sci* 107 (2016) : 1001-1005. DOI : 10.1111/cas.12963.
- 3) 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 : (1869) : 146–7.
- 4) Heitzer E. et al., “Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies”, *Genome Medicine* 5 (2013) : 73-83. DOI : 10.1186/gm477.
  - 5) Alix-Panabières, Catherine., and Pantel, Klaus., “Challenges in circulating tumour cell research”, *Nat Rev Cancer* 14 (2013) : 623-31. DOI : 10.1038/nrc3820.
  - 6) Wu J. et al., “Tumor circulome in the liquid biopsies for cancer diagnosis and prognosis”, *Theranostics*. 10, no. 10 (2020) : 4544-4556. DOI : 10.7150/thno.40532.
  - 7) 野村雅俊他「大腸がん」『perspective』4巻3号 (2019) : 63, [https://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0089\\_0403](https://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0089_0403) (2021年2月4日アクセス) .
  - 8) Tanaka, Fumihiko et al., “Circulating Tumor Cell as a Diagnostic Marker in Primary Lung Cancer”, *Clin Cancer Res.* 15, no. 22 (2009) : 6980-6. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-09-1095.
  - 9) Naito, Tateaki. et al., “Prognostic Impact of Circulating Tumor Cells in Patients with Small Cell Lung Cancer.” *J. Thorac Oncol.* 7, no. 3 : 512-9 (2012) . DOI : 10.1097/JTO.0b013e31823f125d.
  - 10) Joseph Sparano, et al., "Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer", *JAMA Oncol.* 4, no.12 (2018) : 1700-1706. DOI : 10.1001/jamaoncol.2018.2574.
  - 11) GT Budd, et al., "Circulating Tumor Cells versus Imaging—Predicting Overall Survival in Metastatic Breast Cancer." *Clinical Cancer Research* 12, no. 21 (2006) : 6403-6409. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-05-1769.
  - 12) Smerage, Jeffrey, B. et al., “Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer : SWOG S0500”, *J. Clin Oncol.* 32, no. 31 (2014) : 3483-9. DOI 10.1200/JCO.2014.56.2561.
  - 13) Mandel, Paul. and Metais, P. “Les acides nucleiques du plasma sanguine chez l’homme”, *CR Acad Sci Paris* 142, no. 3-4 (1948) : 241–3.
  - 14) Leon SA et al., “Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy.” *Cancer Res.* 37 (1977) : 646–50.
  - 15) Baselga J, Im SA, Iwata H, et al., “Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial”, *Lancet Oncol.* 18, no. 7 (2017) : 904-16.
  - 16) Odegaard J.I. et al., *Clin Cancer Res.* 24, no. 15 (2018) : 3539-3549. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-17-3831.
  - 17) Clark TA, Chung JH, Kennedy M, et al., “Analytical Validation of a Hybrid CaptureBased Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA.”, *J Mol Diagn* 20, no. 5, 2018 : 686-702. DOI : 10.1016/j.jmoldx.2018.05.004.
  - 18) Kinde I, Wu J, Papadopoulos N, et al., “Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing”, *Proc Natl Acad Sci USA.* 108, no. 23 (2011) : 9530-5., *PLoS*

- One*. 13, no. 3 (2018) : e0194630. doi : 10.1371/journal.pone.0194630. eCollection 2018.
- 19) Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, et al. “Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA.”, *Nat Biotechnol*. 34, no. 5 (2016) : 547-55. DOI : 10.1038/nbt.3520.
- 20) Abbosh, Christopher. et al., “Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution”, *Nature* 545, no. 7655 (2017) : 446-451. DOI : 10.1038/nature22364.
- 21) Raoul Charles Coombes et al., “Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence”, *Clin Cancer Res.*, 25, no. 14 (2019) : 4255-4263. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-18-3663.
- 22) *JAMA Oncol*. Published online July 9 (2020) . DOI : 10.1001/jamaoncol. 2020. 2295
- 23) Valadi, Hadi. et al., “Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells”, *Nat Cell Biol*. 9, no. 6 (2007) : 654-9. DOI : 10.1038/ncb1596.
- 24) Willis J, et al., “Validation of Microsatellite Instability Detection Using a Comprehensive Plasma-Based Genotyping Panel”, *Clin Cancer Res*. 25, no. 23 (2019) : 7035-7045. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-19-1324.
- 25) Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, 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 (2018) : 1441-8. DOI : 10.1038/s41591-018-0134-3.
- 26) Lau, T.K. et al., “Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA : review of 1982 consecutive cases in a single center”, *Ultrasound Obstet Gynecol* 43, no. 4 (2014) : 254-264.
- 27) Lo, Dennis, Y. M. et al., “Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver transplant recipients”, *Lancet* 351, no. 9112 (1998) : 1329-30, Doi: 10.1016/s0140-6736 (05) 79055-3
- 28) *Kidney360* October 2020, 1 (10) 1118-1123; DOI : 10.34067/KID.0003512020.
- 29) Crigna, A.T., Samec, M., Koklesova, L. et al. “Cell-free nucleic acid patterns in disease prediction and monitoring—hype or hope?”. *EPMA J*. 11, 603–627 (2020) . DOI : 10.1007/s13167-020-00226-x.
- 30) Fukuma, R., Yanagisawa, T., Kinoshita, M. et al. Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. *Sci Rep* 9, 20311 (2019) . DOI : 10.1038/s41598-019-56767-3.
- 31) Coudray, N., Ocampo, P.S., Sakellaropoulos, T. et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med* 24, 1559–1567 (2018) . DOI : 10.1038/s41591-018-0177-5.
- 32) Yamashita R. et al., “Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer : a diagnostic study”, *Lancet Oncol*. 22, no. 1 (2021) : 132-141. DOI : 10.1016/S1470-2045 (20) 30535-0.
- 33) Best, M.G. et al., “RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer,



Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics”, *Cancer Cell* 28 (2015) : 666-676.  
DOI : 10.1016/j.ccell.2015.09.018.

34) Fenizia, F. et al., “Measuring tumor mutation burden in non-small cell lung cancer : tissue versus liquid biopsy”, *Transl Lung Cancer Res* 7 (2018) : 668-677. DOI : 10.21037/tlcr.2018.09.23.

35) Merino, D.M. et al., “Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB) : in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms : phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project,” *J. Immunother Cancer* 8, (2020) : e000147. DOI : 10.1136/jitc-2019-000147

## 2.1

## 2.1.9 ヘルスケアIoT（ウェアラブル・生体埋め込み計測）

### （1）研究開発領域の定義

ヘルスケアIoT技術とは、主として日常生活の中で、対象者が身に着けうるなど負担の小さな形で、対象者の健康情報を継続的に計測し情報化する技術、特にそのデバイス技術である。スマートウォッチに代表されるウェアラブルデバイスから侵襲性の高い生体埋め込みデバイス、日常生活の周辺環境での計測まで、必要性・侵襲度などが異なるさまざまな生体計測技術が開発されている。こうしたデバイスから計測される個人の健康データを収集し、AI等を活用して解析することで、医学的知見が見出され、健康増進や予防、早期診断に活用されると期待される。また、コロナ禍において感染症対策としても脚光を浴びる技術の1つである。

### （2）キーワード

ヘルスケアDX、Internet of Things (IoT)、連続計測、非侵襲計測、ウェアラブル、スマートウォッチ、スマートフォン、バイタル、CGMS（連続血糖測定）、生体埋め込み、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、ビッグデータ、AI、感染症対策

### （3）研究開発領域の概要

#### [本領域の意義]

急速な高齢化の進捗そして医療費の増大に伴って日本の医療が大きな転換期を迎えており、従来の治療中心の医療から予防医療・予見医療へのシフトが喫緊の課題である。また、新型コロナウイルス感染症の発生によって、社会形態の転換を余儀なくされている。そうした状況の中、すべての年齢層の国民の健康管理、加齢にともなう慢性疾患の予防や早期発見、疾病初期のモニタリングから治療、予後・リハビリにおける病態管理など多岐にわたるステージにおいて、日常の生活環境で収集した電子情報を用いたヘルスケアへの期待は大きい。

すでに実用化されて糖尿病の適切な疾病管理や患者のQoL向上で大きな成果をあげている血糖値測定技術は、産業規模が大きいだけでなく、大局的には国民の健康度を向上させ、医療費の抑制にもつながることが期待される。また、心拍計やGPS機能などを搭載した腕時計型のスマートウォッチは普及期にあり、5Gに象徴される情報通信ネットワークとクラウド情報処理技術の進歩・普及と合わせることで、個人の健康・医療情報の管理・集積およびそれを活用したサービス設計に役立つだけでなく、新型コロナウイルス感染症の疫学調査のように社会全体を見渡した施策の根拠となるビッグデータにもなりえる。当然ながらその分析にはAI技術を活用することとなる。Society5.0の目指す姿にも挙げられるこのような方向性は、いわば健康長寿のためのヘルスケアのDX（デジタルトランスフォーメーション）であるといえる。また新型コロナウイルス感染拡大により、オンライン診療が注目を集め、感染者との接触確認アプリが導入されるなど、ヘルスケアDXの流れはさらに加速していると言える。

ヘルスケアDXにおいて重要な要素の1つが、個人が身に着ける（場合によっては体に埋め込む）などして日常生活の中で情報を取得するセンシング技術・デバイス技術である。これまでの歴史をみても、血糖値測定や心拍測定など、信頼できる計測が受容可能な負担感で実現されて初めて、実装可能な技術として成立する。ウェアラブル、生体埋め込みなど日常生活の中でのセンシング技術のシーズを的確に把握し、研究開発を進めることは、国民の健康増進と医療費抑制のメリットのほか、他の先進国に先んじて超高齢化に直面する課題先進国として、年率20%で成長し2023年には1,100億米ドル（約12兆円）まで拡大すると言われる<sup>1)</sup>モ

バイルヘルスケア産業分野での我が国の優位性につながる。

### 【研究開発の動向】

生体センシングを中心としたヘルスケアIoT技術を俯瞰するにあたり、必要性・有効性と侵襲度のバランスが重要である。例えば、運動時の心拍数を測定するためだけに生体埋め込みデバイスを使うことはナンセンスであり、非侵襲しか受け入れられないだろう。一方、糖尿病の病態把握であれば、指先から微量の血液を採取する(自己血糖測定:SMBG)、あるいは柔軟なプローブを一定期間皮下に留置する(連続血糖測定:CGMS)という、ある程度の侵襲的方法が受け容れられている。心臓疾患や失明など、生命やQOLの根幹にかかわる問題解決のためには侵襲度の大きな技術(デバイス埋め込み)が選択されうる。ここでは、侵襲度が低いものから計測技術開発の動向を論じる。

### 【非侵襲型】

スマートウォッチを始めとした非侵襲型生体センシング・デバイス技術の開発をけん引するのは、医療ニーズより産業的マーケット開拓の要素が大きい。これは、医療向けで重要な非侵襲計測技術(典型的な例は体温)はすでに実用化が完了しており、現時点で実現されていないのは技術的に困難な指標という状況になっているためである。非侵襲で計測される代表的な指標は、体温、心拍などのバイタルデータ、血圧、心電図などの物理的パラメータに加え、血中酸素飽和度を始めとした一部の生理学的・生化学的パラメータが挙げられる。また、非侵襲計測としては、腕時計型デバイスだけでなく、ソフトマテリアル・ソフトエレクトロニクスを活用した皮膚に貼り付ける「Lab-on-skin」<sup>2)</sup>と呼ばれるようなパッチ型デバイスや、ベッドサイドやトイレなどの日常生活の周辺環境において健康状態を計測する技術も開発されている。

数年前までは、心拍、血圧、心電図などを腕時計型で正確に測定することは難しいと考えられてきたが、腕時計型のカフ式血圧計(オムロン)や心電測定(Apple Watch®)などは、日本においても医療機器として承認される精度を確保した製品も現れた。ただし、これらの計測値はいずれも重要な健康指標であるが、日常生活の中で身につけてまで常時測定する医療ニーズは限られている。これらの生体計測の常時計測は、個人の健康(管理)志向に訴える産業的な商品という側面が強い。医療機関で用いられる医療機器と比較して必ずしも高い精度とはいえないものの、個人の健康管理という目的においては一般に受け入れられるような技術が実現したことでマーケットが発生したと言える。市場が大きいアプリケーションとしては、フィットネス管理や睡眠の質を計測するスリープテックなどがある。

### 【低侵襲型】

主に血液や体液の生化学的計測を目的として、体表や窩腔(眼、口腔など)に装着し、体液にアクセスして計測を行なうデバイス技術である。

低侵襲で実現できる生体計測技術のうち医療的ニーズや市場規模が大きいのが連続血糖測定(CGMS)である。食事と運動により変動する血糖値をきめ細かく把握することは、予備軍を含む糖尿病の患者の病態・健康管理において大きな意義があり、低侵襲計測が受け入れられている。また、重篤な症状の回避という点で医療経済の面での効果も大きい。CGMS市場を切り拓き現在でも大きなシェアを獲得しているのは、2017年にFDA認証を受けたAbbott社のFree Style リブレ®である。細長いフレキシブル電極プローブを皮下に留置し、最長2週間にわたって血糖値を連続的に測定・推定を行なう。低侵襲型の連続血糖測定装置が普及期にあるのに対し、デバイスの非侵襲化と連続装着期間の伸長の2つの方向で技術開発が行われている。

連続血糖測定以外では、コンタクトレンズ型デバイスによる眼圧計測も研究が続いている。眼圧の継続的モニタリングは、緑内障患者にとっては重要かつ切実な健康指標であり、現時点で実用化に至ったものはないものの、重要な医療ニーズにこたえることができると期待される。また、穿刺が不要な侵襲性の低い測定として、コンタクトレンズ型デバイスを用いて涙から血糖値を推定する技術開発を行なわれているが、安定的な測定が難しく Google 系列の Verily が 2018 年に開発中止する<sup>3)</sup> など現時点では成功していない。

### 【侵襲型】

生体埋め込みデバイスによる侵襲性の高い手法は、主に医療的必要性が大きな場合に用いられる。代表的なものは心臓ペースメーカーや埋め込み除細動器、人工内耳、脳深部刺激 (DBS) などである。これらのデバイスはすでに医療機器として確立されており、主要な製造国は欧米およびオーストラリア、中国である。

研究開発途上の代表的な侵襲型ヘルスケア・医療技術としては、人工視覚技術と BMI (ブレイン・マシン・インターフェース) がある。人工視覚技術は網膜や脳の視覚野などへの電気刺激によって代替視覚を提供しようとするものである。米国やドイツなどで医療用機器として認可を受けたデバイスが開発された<sup>4)・5)</sup>。すでに多くの埋め込み実施例がある反面、現時点において有効性について課題がのこされており、真の実用化に向けては足踏み状態である。BMI は、脳の入出力をコンピュータなど外部と通信するためのデバイスで、主にパーキンソン病等の疾病や外傷によるコミュニケーションが困難になった患者の予後管理・QoL 向上への期待が集まるが、ヘルスケア IoT の観点でも身体の入出力をネットワークと接続するデバイスとして機能する可能性がある。2010 年代前半に脳電極によるコンピュータ操作などの実現例が話題を集めたが、微細脳電極の経時的な機能低下という根本的な解決がなされないまま現在に至っており、研究開発におけるブレークスルーが求められる状況である。(BMI 技術の詳細については、本報告書の『BMI』領域も参照のこと)

一方、これらの技術の普及はデバイスの市場を拡大させるだけでなく、従来は得ることができなかった多数の個人の健康情報データをもたらし得る。特に、スマートフォンやスマートウォッチでは GPS による位置情報や加速度といった付随情報も伴っている。このようなデータを活用し、IoT、クラウド、ビッグデータ、AI といったツールを組み合わせることで、社会を変革しうるヘルスケア DX としての新しい価値が生じる可能性がある。たとえば、現在は心拍計により個人の体調やトレーニングの成果を自分で把握するだけだが、ビッグデータに基づく解析により、病気の兆候をいち早く知ることができるようになる、といったサービスが期待される。先行する米国では、Apple、Google といったデータプラットフォーマーがスマートウォッチを販売し、自社で健康データを収集しているだけでなく、スタートアップが健康・フィットネスアプリを提供するプラットフォームとなっている。

## (4) 注目動向

### 【新展開・技術トピックス】

- ・米国の巨大データプラットフォーマーがスマートウォッチに相次いで参入している。Apple は 2015 年から Apple Watch® を販売しているが、Google が 2019 年に Fitbit 社の買収を発表 (2021 年 1 月に買収完了)、Amazon が 2020 年に Halo® の販売開始を発表した。また、Huawei や Tencent など中国の巨大 IT 企業もスマートウォッチを販売している。スマートウォッチ販売の狙いとしては、端末販売による売り上げに加えて、端末により収集される健康ビッグデータであると思われる。
- ・超小型ワイヤレス技術、導電性ポリマー等のフレキシブル材料科学、スマートテキスタイルなどの技術の

発展により、下着などの衣料品にセンシング技術を搭載するというアイデアが実現されつつある。代表的な例として、NTTと東レによる hitoe プロジェクト<sup>6)</sup> が知られる。大学等の研究においては、特にマテリアル技術の研究グループの想定アプリケーションとして想定されることが増えてきた。普及に向けては、技術的課題やコストなど産業視点での課題と共に、着用時の快適性やファッション性も重要となることから、半導体研究で有名なオランダ TNO とベルギー imec が共同で設立しプリンテッド&フレキシブルエレクトロニクスの研究開発を行なう Holst Centre などにおいて、服飾デザイナーを交え素材の研究から行なうような事例も見られる。

- ・市場規模が大きい糖尿病診断・管理では、計測の非侵襲化や連続装着期間の伸長を目指した技術開発が行われている。非侵襲化では、まだウェアラブルでは実現していないものの、光学式の血糖値計測（日本・ライトタッチテクノロジー社）<sup>7)</sup> や呼気中のアセトンガス検出による糖尿病早期診断（東京医科歯科大学）<sup>8)</sup> などの開発が行われている。連続装着期間の伸長では、長期利用可能な完全埋め込みデバイスでの連続血糖測定の開発も進んでおり、米 Sensonic 社の Eversense<sup>®</sup> が FDA から臨床試験認証を得ている。90日間連続運用ができるとしており、現在のフレキシブルプローブ留置型 CGMS と比較すると侵襲性は上がるが、大幅な長期運用が可能であるとして、他のグループをリードしている。酵素反応を用いた電気化学方式ではなく蛍光材料を用いた光学方式で血糖計測を行なっている<sup>9)</sup>。また、異なるアプローチとして、スマートフォンやスマートウォッチで計測可能な健康データから、深層学習によって糖尿病を検出するといった研究も盛んに行われている<sup>10), 11)</sup>。
- ・ヘルスケア IoT の多くの技術では据え置き計測器と比較して精度が低く、ノイズが大きい。機械学習に基づくパターン認識などの AI 技術の進歩や計算能力の向上により推定精度が高まり、これまでは精度不足で実現できなかったウェアラブルや埋め込みでの測定技術が可能となってきている。実際に Apple Watch<sup>®</sup> では、深層学習により心電図（ECG）アプリケーションを FDA の承認を得られるレベルで実現している<sup>12)</sup>。また BMI では、限られた点数の脳の信号からの患者の意思といった情報を機械学習により推定することが、昨今の AI ブームになる前から検討されてきたが、今のところ十分な精度は得られていない。計測技術の開発と合わせてさらなる検討が必要である。
- ・健康増進や慢性疾患を始めとした疾患の予防や早期診断に向けた医学的知見を得ることを目的として、ウェアラブル端末を用いて日常生活の健常者のデータを大規模に収集するプロジェクトが動いている。Apple Watch<sup>®</sup> で約 42 万人の心拍データを収集し心房細動の検出を試みた Apple Heart Study<sup>13), 14)</sup> や、シンガポール政府が Fitbit と提携し端末の無償提供により情報収集を行なった例<sup>15)</sup> などがある。一方、健康診断データやゲノム情報を始めとするオミクスデータといった健常者の健康・医療データを収集する前向きコホートが国内外で実施されている。このような医療機関や研究所の専用機器で計測したデータは、ウェアラブル端末で収集したデータと比較して精度や医学的情報量に優れるものの、測定頻度に制限があり連続計測は不可能である。そこで両者の特徴を生かすため、医療機関・研究所で計測したデータと日常生活の中で計測したデータの両方を収集するコホートが行われつつあり、Google が主導する Project Baseline がその代表例である。また、既存のコホート被験者を対象にウェアラブル端末でデータを収集することで、より確度の高い知見を得た臨床研究例も出てきている<sup>16)</sup>。
- ・ヘルスケア IoT 技術の治療への活用で注目される動向が治療アプリである。2020年に米・Akili Interactive Labs 社が開発した ADHD（多動症症候群）治療用のビデオゲームが FDA 承認を取得し<sup>17)</sup>、また我が国では CureApp 社が開発した禁煙治療のためのスマホアプリが薬事承認を受ける<sup>18)</sup> など、医療機器として市販化される製品が出てきており、糖尿病や精神疾患などを対象としたアプリも開発中であ

## 2.1

### 俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

る。また、創薬への活用として、治験においてモバイル機器を利用することで、被験者の状態を連続的・定量的にモニタリングすることを試みる事例も出てきている<sup>19), 20)</sup>。

- ・新型コロナウイルス感染対策で、オンライン診療や個人のモバイル端末から得た情報に基づく感染追跡などのヘルスケアIoT技術の活用が注目を集めた。国内でも、オンライン診療の初診利用が一時的に解禁され、AppleとGoogleが共同開発したスマートフォンのBluetooth機能を用いて感染リスク（濃厚接触）を記録・警告する技術を利用した、感染追跡アプリが配信された。また、疫学調査への活用として、Fitbitの心拍計測を用いた地域レベルでの流行調査といった研究が行われている<sup>21)</sup>。また、自覚症状が乏しい肺炎の症状把握のため、酸素飽和度計測のニーズが高まってきている。持ち運び可能な小型のパルスオキシメーターに注目が集まっているが、スマートウォッチやスマートフォンの機能として、光学的な酸素飽和度計のニーズが高まる可能性があり、精度未検証ではあるが機能を搭載する製品も出てきつつある。

その他注目される関連技術や製品の開発事例を、国内を中心に記載する。

血圧計、脈動計測		
オムロン	日本	腕時計サイズの小型で手首での血圧測定を実現したウェアラブル血圧計「HeartGuide」を発売開始 <sup>22)</sup>
Aktiia	スイス・米国	リストバンド型血圧センサを開発中
Biospectral	スイス・米国	スマートフォンのカメラに指をかざし、血圧計測&データ送信が行える遠隔医療システムを開発
ジャパンディスプレイ・東京大学	日本	静脈や指紋の撮像に加えて、心臓の拍動に応じた末梢血管の圧や容積の変化を示す生体情報である脈波を同時に測定するシート型のイメージセンサーを開発 <sup>23)</sup>
大阪大学	日本	世界最薄・最軽量の有機差動増幅回路を搭載し、心電図計測が可能な低ノイズ薄膜を作製 <sup>24)</sup>
横浜国立大学・横浜国立大学	日本	光学的に新生児黄疸と経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO <sub>2</sub> )、脈拍等複数バイタルサインを額から同時に計測できるパッチ型マルチバイタルセンサを開発 <sup>25)</sup>
東北大学	日本	心拍変動に基づく血圧推定方法の開発 <sup>26)</sup>
血糖計測		
MediWise	英国	親指と人差し指の間の皮膚または耳たぶに装着し、電磁波を皮膚に透過させ毛細血管中の血糖値を計測する非侵襲血糖センサ GlucoWise™を開発中
Metronom Health	米国・ベルギー	ブドウ糖を酵素が分解する際に特殊ポリマーが反応して発生する蛍光を検出するCGMセンサを開発中。通信機能を持ち、スマートフォンにて連続計測表示可能
Nemauro Medical	英国	非侵襲なパッチ型CGM：SugarBEAT®を開発中。微弱電流にて誘導した間質液中の糖濃度を12時間連続で計測。ただし、校正のために従来の穿刺による血糖値計測が必要
San MediTech・Meiqi	中国	腕に電極を挿入し侵襲的に間質液中のグルコース計測を行ない、スマートフォンにデータを送る腕装着型CGMをそれぞれ開発中。毎日一回の校正が必要 <sup>27)</sup>

POSTECH (浦項工科大学校)	韓国	糖尿病の診断と合併症である糖尿病網膜症の治療を目指し、無線給電可能なコンタクトレンズを開発中 <sup>28)</sup> 。韓国政府とSamsung Science and Technology Foundationが研究補助
Dexcom、Tandem	米国	Dexcom社のウェアラブルCGMセンサとTandem社のインスリンポンプを連動させ、インスリン注入の自動制御を実用化
<b>スマートウォッチ、バイタル・マルチ計測</b>		
トリニティ	日本	高精度心拍センサ、モーションセンサ&温度・気圧センサを実装したwearaを販売。機械学習により計測データから活動、睡眠、バイタル情報の相関を評価、改善提案を行なう
Oura	フィンランド	近赤外LED、加速度計、ジャイロ、サーミスタにより、睡眠、心拍、呼吸数等を計測する指輪型端末を販売
<b>脳波・ストレス・メンタル計測</b>		
PGV	日本	超薄、伸縮自在な電極にノイズ除去技術を搭載したパッチ式脳波センサを販売 <sup>36)</sup> 。大阪大学のスピンオフ
人間と科学の研究所	日本	胸に貼るセンサBIT生体情報追跡装置と、心身の状態を分析しストレス状態を評価するソフトBITASを開発 <sup>29)</sup>
WINフロンティア	日本	超小型・軽量の心拍センサMy Beatを使用して、自律神経等を測定することで、メンタル・フィジカルの状態を把握するサービスLifescore®を提供
BioSelf Technology	英国	超低周波の骨伝導振動刺激と特殊な音により、迷走神経を刺激するウェアラブル瞑想デバイスを開発
<b>スリープテック</b>		
oneA	日本	睡眠状態を把握し、振動刺激によりいびき（無呼吸）を低減するネックバンド型デバイスSleeimを販売。大阪電気通信大学との共同開発
Dreem	フランス	脳活動、心拍数、頭部の動き、呼吸障害検知にて睡眠中の状態を評価するヘッドバンド型睡眠センサを開発中
<b>熱中症対策、汗、冷却</b>		
富士通ゼネラル	日本	天気や温度、湿度などの環境条件と生体情報を組み合わせ、リアルタイムに健康状態を分析するウェアラブルエアコンを販売 <sup>30)</sup> 。首を冷却する機能を有する
ライフケア技研	日本	リストバンド型機器で全身発汗量を常時チェックし熱中症予兆を把握する、熱中症予兆チェッカーを販売 <sup>31)</sup>
シミックヘルスケア	日本	耳たぶ表面温度のセンシングにより暑熱ストレスを計測するシステムlobesenseを、COI東北大学拠点と共同開発
<b>その他のアプリケーション向けウェアラブル端末</b>		
8sense	ドイツ	衣服の襟に装着するウェアラブル姿勢センサを販売。装着者の姿勢をモニタリングし、座ったままの状態を警告
Ava	スイス・米国	睡眠中に皮膚温、脈拍数、心拍変動率、血流、呼吸数を計測し、排卵日を予測するプレスレット型の月経周期センサを販売
Lifee	スウェーデン	子供の活動量を評価するプレスレット型活動量センサと、子供が活動的になるように行動変容を促す専用アプリを販売
<b>衣料・生地によるセンシング</b>		

クラボウ (倉敷紡績)	日本	伸縮性や速乾性に優れた導電性繊維と生体センサを用いてシャツ型スマート衣料スマートフィットを信州大学と共同開発 <sup>32)</sup>
帝人	日本	糸状の圧電体を刺繍することで着用者の生体情報を計測できる衣料用生地 of 圧電刺繍 (e-stitch) を関西大学と共同開発 <sup>33)</sup>
ミツフジ	日本	生体情報センサを内蔵したスマートウェアにより、健康状態、ストレス、眠気等をモニターするシステム hamon® を販売
周辺環境での生体計測		
住友理工	日本	同社独自開発の柔軟導電ゴム材料「スマートラバー (SR)」を応用し、就寝中に生体情報を取得する「体動センサ」を開発 <sup>34)</sup>
東京農工大学	日本	JST 未来社会創造事業において、新たな気相バイオ計測として、大気中インフルエンザウイルス等の病原体を、定量的にモニタリングする技術を開発中 <sup>35)</sup>
Stanford 大	米国	トイレに要する時間、尿の成分や量、便形状など、マルチ計測を行なう、脱着可能なスマートトイレを開発 <sup>36), 37)</sup>

【注目すべき国内外のプロジェクト】

【計測技術開発】

- ・ 内閣府を中心に構想された「ムーンショット型研究開発制度」において、目標7では「2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現」を掲げる (2020年～、目標毎に100億円/5年)<sup>38)</sup>。研究課題の1つである「日常生活の中で自然と予防ができる社会の実現」の中で、ウェアラブル・埋め込みデバイスや周辺環境での生体計測が技術要素として挙げられている。
- ・ 米「Smart and Connected Health」(20億円、2018年末～)は米国科学財団(NSF)は、健康と医療のために、情報科学とデバイス工学の研究開発を進め、人とデータ、システムの一体化を進めている<sup>39)</sup>。
- ・ 米DARPA「能動記憶回復プログラム (Restoring Active Memory program)」(2023年まで：年間300億円支出)は、外傷性脳障害を負い、記憶を喪失した患者の回復を主な目的とし、埋込デバイスを用いた動物実験を進めており、将来的にはインプラント式のワイヤレスインターフェースの開発を目指している<sup>40)</sup>。
- ・ 中国科学技術部は国家重要研究開発計画の一つとして、「高齢化に対処する活動的な健康と科学技術 (主动健康和老龄化科技应对, Active Health and Technology Against Aging) プログラム」(2018～2022年度)を開始し、毎年50～80億円の助成を行っている<sup>41)</sup>。
- ・ Neuralink社は、世界的に著名な起業家であるElon Musk氏の主導するBMI技術開発のプロジェクトである。多額の資本と人材の投入がなされており、米国を中心とするハイレベルの研究者が参加している模様。これまでの侵襲型BMI研究の成果を集約して発展させている状況であり、微細電極技術や、ロボットによる脳への電極埋め込み技術などすぐれた技術を開発し、当面はトップランナーとなると見込まれる。
- ・ 中国のインプラントデバイスのプロジェクトとして、香港科技大とカリフォルニア大学バークレー校(UCB)は眼球の網膜構造を模倣した人工眼球の開発を進めており、無線化、生体内分解性、クローズドループシステム、柔軟性、三次元構造、機能の複合化を主要技術として開発を進めている<sup>42)</sup>。



### 【健康データ収集プロジェクト】

- ・弘前大学 COI「岩木健康増進プロジェクト健診」は弘前市岩木地区ののべ2万人の住民を対象に、遺伝情報、生理・生化学計測、生活活動、社会環境など、合わせて2,000-3,000項目の情報を年一回の健診時に毎年収集している。東北大学 COIなどと協力し、一部の情報はウェアラブル端末で収集されている。
- ・Project Baselineは、Google傘下のVerily社を中心にDuke大学とStanford大学が参加する前向きコホートである。約1万人を対象にゲノム・マイクロバイオーム・通常健康診断情報に加え、ウェアラブル端末による24時間365日の情報を5年間収集しつづける<sup>43)</sup>。

### (5) 科学技術的課題

連続的な生体計測デバイスの日常利用における共通の課題はバッテリー寿命で、高性能な二次電池の開発と同様に、エネルギーハーベスティング技術の研究開発が急がれる。

非侵襲生体センシングで今後普及が期待される技術として、血圧、心電図、酸素飽和度を挙げるができる。このうち心電図と酸素飽和度については技術的課題が解決可能であると期待されており、計測の範囲と精度の限界を考慮した社会実装の検討が重要である。スマートウォッチによる心電図計測については、一誘導のみの計測、かつユーザーの計測行動が必要なため、自覚症状があるときに心房細動などの不整脈の検出に利用できる。心電図でなくても脈拍・心拍計測機能のあるものは不整脈のスクリーニングに利用可能性はあるが、装着状態による検出感度の問題があるため医療機器としての承認を得ることは難しい。一方、心拍数・脈拍数は運動強度とともに増加することから、スポーツ中の運動負荷の目安として利用されている。また、酸素飽和度についても、光学的計測機能が精度未検証で搭載され始めており、新型コロナウイルス感染症に限らず、肺炎の検出等臨床的なエビデンスが集積されれば実用化が進むであろう。しかし日本では臨床試験法に則った検証を要するため、短期間での実用化は困難である。技術的にはすでに実現されている光学式心拍計のハードウェアからの大幅な変更が不要であることはメリットである。一方、血圧については、オムロンが腕時計型デバイスで血圧計測機能を実現しているものの、一般的なカフ加圧式血圧計の小型化にとどまっている。すなわち、血圧計測には安静と数十秒の時間を要する。カフを使用しない光電脈波や心拍変動に基づく血圧推定手法も開発されているが、臨床的な精度検証が不十分との指摘が少なくない。上腕のカフ加圧式の計測値が疫学的エビデンスに基づくガイドラインに採用されているため、単に特定の条件での相関では十分とはいえ、臨床的な価値にどのようにつなげるかが課題である。

連続血糖測定 (CGMS) については、連続測定時間・デバイス装着期間の延長が課題である。長期運用に向けて期待されるのが、前項に述べた完全埋め込み型のSensonicsのセンシング技術であるが、その可能性は未知数である。血糖値計測ではグルコースを検出するために何らかの化学的要素が必要であり、これが機能の寿命を決定することから、センシング活性を長期的に維持できる化学的要素の実現が必須である。また得られた血糖値の評価は、既存の臨床医学ガイドラインに基づいて判断されるが、変動自体の意義については依然臨床研究の段階である。

侵襲的ヘルスケア技術 (電子技術を搭載したもの) については、細胞レベルの高分解能で、長期にわたって安定な機能を提供できる神経電極は材料、構造いずれも解決されておらず、高い分解能の刺激が必要な人工視覚やBMIが実用化に至っていない最大の課題となっている。非侵襲神経系医療技術実現のための最大の課題である。ナノテクノロジーを含む、ミクロな材料・構造と、電極の形状などのマクロな構造についての多角的な研究開発が望まれる。近年になり米国Neuralink社が大きな投資により開発を進めており、2020年

に微細プローブと埋め込みの機械化などの新技術について発表が行われた<sup>44)</sup>。これら技術の今後の進展が期待される一方で、上述の電極の機能低下の問題についての解決がなされたかは明確にされていない。なお我が国は比較的分解能の低い脳電極を用いた低分解能・長期安定BMI技術については他国に比べて経験を有しているため、こちらのアドバンテージを生かす研究開発も継続する意義がある。

計測したデータを医学・臨床研究に活用する上では、上述したように精度が必ずしも高くはない多項目の計測データの解析が未だ困難であること、連続時系列データの臨床的意義が未確立であることから、データサイエンティストや臨床研究者との連携が求められる。

## (6) その他の課題

本領域におけるデバイス開発を促進する上では、理工系研究者・技術者が医師と連携して健康・予防関連機器を開発するための環境整備や体制が必要である。また医学界と産業界の連携が国内には少なく、共同研究の枠組みも十分でない。計測デバイスを手掛ける日本企業にとって、当該領域は障壁が大きく参入が容易でないことから、積極的な参画を促すシステムや優遇措置が必要であり、デバイス技術開発だけでなく、医療や製薬などの企業との連携も活性化することが不可欠である。臨床医学の各種ガイドラインに示され指標は重要であるが、多くは医療機関受診時に計測されたものであり、日常的に計測されたものではない。したがって単に既存の計測値を置き換えるだけではせっかくの先進的な計測技術の利点を生かすことができない。日常生活の生活習慣に健康上の課題が多数あり、それを可視化することは重要であるが、現在明らかになっている危険因子は疫学調査に基づく公衆衛生学的なリスクである。本領域のデバイスには公衆衛生学的な価値を高めるためにも利用できるが、医療と公衆衛生の違いを認識しいずれその性能を生かして一人一人の健康に対する価値を提供できるようにしていくことが肝要である。

ヘルスケアIoT技術は医療に直接・間接的に関係するため、関連法規の管理を受けることとなり、医療器具としての承認が必要となるケースが生じる。侵襲性を伴う場合には特に慎重であるのは妥当であるが、スマートウォッチによる心電図、心拍数や酸素飽和度計測など非侵襲的手法については、精度に応じて非医療器具としても積極的に利用できるような枠組み作りが望ましい。一方で計測値がどのような価値を個人に提供できるかが明確にならないとビジネスモデルに結びつかない。漠然とした「健康」を糾合するだけでは不十分であり、デバイスの技術的課題を乗り越えるだけでは普及は困難である。

ヘルスケア関連のデータの多くは個人情報となるため、個人情報保護も重要となる。現在、臨床研究における個人情報利用については、次世代医療基盤法等により匿名情報利用の基盤が整いつつあるが、一般利用におけるヘルスケアIoTプラットフォームの多くは民間主体のSNSサービスとして実現されている。また、コロナウイルス感染対策として、個人の動向と接触についてスマートフォンを利用して把握・検出するという考え方が認知されたが、利用者としては個人情報漏えい・プライバシー侵害に対する不安が完全に払拭できているとは言えない。医療・ヘルスケアへの応用に向け、個人情報を保護する技術やプライバシーを守るための法的な制度の整備が必要である。一方、個人情報は、ヘルスケアや感染症防止のような公共の利益に資する公共財の面もあるため、個人情報保護と社会でのヘルスケアIoT技術の利用のバランスを、市民とのコンセンサスを得ながら検討する必要がある。

医学的な有効性が低いにも関わらず埋め込みで利用される技術として、小型RFIDデバイス技術がある。RFIDデバイスはセンシング機能を持たないが、医療機関や非常時（外国であれば軍隊も含む）における個人識別やセキュリティ用途のために利用することができる。デバイス技術としてはすでに実現されており、科学的課題はほとんどないが、どのように社会実装を行うかという施策上の取り扱いが最大の課題である。ス

ウェーデン鉄道 (SJ) で乗客の体内に埋め込まれたマイクロチップを乗車券の代わりに利用できる検札システムが導入される<sup>45)</sup> など、北欧を中心に社会インフラに組み込まれたケースもあるが、ファッションとしてのデバイス埋め込みを行っている例が散見されることから、公的な体制のもと、適切な形で検討を進める必要がある。

わが国では国民皆保険により高品質の治療が低コストで受けられることから、予防や健康増進に対する個人の経済的なインセンティブが働きにくい傾向があり、ヘルスケアIoT技術などを活用したヘルスケアサービスはマネタイズが難しい要因の1つとなっている。その反面、公的機関や企業にとっては、ヘルスケアサービスの普及は医療費負担の軽減につながる可能性がある。社会全体としての利益・課題解決につなげるために、こうした不整合を解消する仕組みを構築し、サービスの普及を促進する取り組みが求められるだろう。

### (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	○	→	非侵襲型・および侵襲型いずれにおいても各種の生体センシング技術のカバーする研究がおこなわれている。遠隔でのイメージングによる心拍計測など新しい計測技術の開拓もある。またフレキシブルエレクトロニクスなど、材料の研究開発が進む。侵襲型BMIなど脳科学研究および関連のツールとしてのデバイス技術も積極的に行われている。一方、AI等の情報技術との融合が立ち遅れており、また国家的なプロジェクトがなく、総合的なシステム化についても、世界を先導する研究が十分とは言えない。
	応用研究・開発	○	→	体温計、血圧計、血糖測定用のセンサ部など、既存の計測技術では国内企業はアドバンテージを持つ。一方、ウェアラブル型のスマートウォッチ等は、研究開発主体が電気・電子機器メーカーとなるため、我が国のアドバンテージが生かし切れていない面がある。オムロンによる腕時計型血圧計は数少ないユニークな成功例であるが、スマートウォッチとして汎用性が高いとは言えない。日本の医療機器の許認可制度の厳しさからか、特に侵襲性があるデバイス・技術については立ち遅れている。情報処理技術の融合も少し見られるが、単発的で、総合的なシステム化に至っていない。
米国	基礎研究	◎	→	大手IT企業や一部の起業家による強いリーダーシップで新規な基礎研究を牽引している。材料技術、生体センサ技術、ワイヤレスデバイス技術いずれにおいても研究リソース・予算ともに潤沢である。非侵襲型ではエレクトロニクス回路等の分野が研究の主体となるが、米国の大学における電子回路研究は中国・韓国等からの優秀な留学生が戦力となっており裾野が広い。侵襲性がある研究では、バイオ分野や医学系の研究グループと、技術力のあるエレクトロニクス研究グループとの協業により高度なデバイスを開発してきている状況が続いている。DARPAが継続的に脳BMI等の研究をけん引している状況もサポート要因となっている。
	応用研究・開発	◎	↗	各大学レベルで起業家向けのインキュベーション施設を有しており、戦略的かつ意欲的にスピンオフが行われることでスタートアップ企業が生まれ、市場が活性化している。NeuralinkやSonosicsなど、実用に向けた検証段階にある次世代プロジェクトが多数ある。人材も厚い。特に侵襲型で医療機器としての認可が必要な分野において、制度面で柔軟でリスクのある技術の試行を行いやすい米国の法制度・社会環境の優位性は大きい。また、データプラットフォームを中心に健康・医療データが集まり、それを活用した医学研究も行われている。

## 2.1

欧州	基礎研究	◎	→	米国と並び生体センシング研究が積極的に行われている。Horizon 2020のような大型プロジェクトによるバイオセンサへの投資も継続。欧州として重点研究機関（大学・研究所）へ研究費を集中することで、高い研究レベルを維持している。特に人工視覚や脳深部刺激については複数のユニークなプロジェクトがなされてきた。米国同様、エレクトロニクス分野全般に分布する研究が存在し、各国の共同研究を助成するシステムにより非常に活発な人的、知的交流が行われているため、関連する基礎技術を網羅した研究がなされている。
	応用研究・開発	○	→	多くのスタートアップ企業やそれを支援する環境が整っており、製品開発や社会への技術還元は盛んである。しかし企業の開発は物理デバイスが多く、技術的な進展はほとんどない。データ解析アルゴリズムやフィードバックなどソフト面で差別化を図っている。人工視覚技術においてはα AMS社が米国SecondSight社とともにリードする。
中国	基礎研究	○	↗	他の研究分野と同様、米国から戻った研究者を始めとする豊富な人材と予算により多数の成果を挙げ、研究レベル・論文数・国際的プレゼンスの顕著な向上がある。特にエレクトロニクス技術（電子回路や通信、AI）分野において人材面、産業分野の技術力のアドバンテージが大きい。米国を超える予算規模の科学研究予算が投入されており、今後、独自の研究も出てくることが予想される。
	応用研究・開発	◎	↗	国家の政策として生理状態や活動量をモニタリングするセンサ技術にも投資がされていて、AIやインフラ整備とも連動して統合的な成長が見込まれる。Huaweiを始め、多数の企業がスマートウォッチ等の非医療系ヘルスケアデバイスを開発し、商品化している。全体的に独自性は低く他社製品の類似品が多いが、市場投入のスピードは速く、国際的な安価な製品の販売経路の充実により、世界的に販売されている。連続血糖測定（CGMS）についてZhejiang POCtech社など商品化に成功する企業が現れている。心臓ペースメーカー等についても同様であり、中国国内では中国企業製品が普及しつつある状況である。
韓国	基礎研究	○	→	韓国政府により2018-2027年にわたる第三次National Nanotechnology Mapを作成し、センサ、バイオチップ、IoTなどの将来のコア技術への研究開発投資を強化しているが、ヘルスケアIoT分野、特に生体埋め込みを含む研究について特に韓国内で注力されているという傾向はみられない。エレクトロニクス分野においては、少数であるがバイオセンシングエレクトロニクスについて活発な研究活動を行うグループがあり、優れた成果を挙げている。
	応用研究・開発	○	→	サムスン電子などのハイテク企業によるウェアラブルデバイスの開発は継続的に進められている。血糖測定装置や高度な医療デバイスについては他国に比べて顕著な開発動向はみられない。
オーストラリア	基礎研究	-	-	埋め込みデバイス（人工内耳技術）を中心に、高度なヘルスケアデバイスにおいては技術力・プレゼンスがある <sup>46), 47)</sup> 。
	応用研究・開発	-	-	

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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 ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## 関連する他の研究開発領域

・バイオ計測・診断デバイス (ナノテク・材料分野 2.2.3)

## 参考・引用文献

- 1) <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/mobile-health-market> (2021年2月4日アクセス) .
- 2) Y. Liu, M. Pharr and G. A. Salvatore, "Lab-on-Skin: A Review of Flexible and Stretchable Electronics for Wearable Health Monitoring", *ACS Nano*, 11, no. 10 (2017) : 9614–9635, doi: 10.1021/acsnano.7b04898
- 3) <https://www.mobihealthnews.com/content/alphabets-verily-shelves-glucose-sensing-contact-lens-project-novartis> (2021年2月4日アクセス) .
- 4) Kuanfu Chen et al., "A System Verification Platform for High-Density Epiretinal Prostheses", *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* 7, no. 3 (2012) : 326-337. doi: 10.1109/TBCAS.2012.2200103
- 5) K. Stingl et al., "Artificial Vision with Wirelessly Powered Subretinal Electronic Implant Alpha-IMS", *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society B* 280, no. 1757 (2013) : 20130077. doi: 10.1098/rspb.2013.0077
- 6) T. Ogasawara et al., "Application for rehabilitation medicine using wearable textile "hitoe"", *NTT Technical Review* 16, no. 9 (2018) : 6-12. [https://ntt-review.jp/archive/ntttechnical.php?contents=ntr201809fa2.pdf&mode=show\\_pdf](https://ntt-review.jp/archive/ntttechnical.php?contents=ntr201809fa2.pdf&mode=show_pdf)
- 7) <https://www.light-tt.co.jp/blank-5> (2021年2月4日アクセス) .
- 8) [https://www.jstage.jst.go.jp/article/ieejsmas/140/7/140\\_177/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ieejsmas/140/7/140_177/_article/-char/ja/) (2021年2月4日アクセス) .
- 9) M. Mortellaro and D. Andrew, "Performance Characterization of an Abiotic and Fluorescent-Based Continuous Glucose Monitoring System in Patients with Type 1 Diabetes", *Biosensors & Bioelectronics* 61 (2014) : 227-31. doi: 10.1016/j.bios.2014.05.022
- 10) B. Brandon et al., "DeepHeart: Semi-Supervised Sequence Learning for Cardiovascular Risk Prediction", *32nd AAAI Conference on Artificial Intelligence* (2018) arXiv: 1802.02511.
- 11) R. Avram et al., "A digital biomarker of diabetes from smartphonebased vascular signals", *Nat. Med.* 26 (2020) : 1576-1582. doi: 10.1038/s41591-020-1010-5
- 12) <https://monoist.atmarkit.co.jp/mn/articles/1809/28/news052.html> / (2021年2月4日アクセス) .
- 13) M. P. Turakhia et al., "Rationale and design of a large-scale, appbased study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study", *American Heart Journal* 207 (2018) : 66-75. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.002
- 14) M. V. Perez et al., "Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation", *N. Engl. J. Med.* 381 (2019) : 1909-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1901183
- 15) <https://japan.cnet.com/article/35141646/> (2021年2月4日アクセス) .

- 16) T. Strain et al., “Wearable-device-measured physical activity and future health risk”, *Nat. Med.* 26 (2020) : 1385-1391. doi: 10.1038/s41591-020-1012-3
- 17) <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2020/06/200624.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 18) <https://cureapp.blogspot.com/2020/11/blog-post.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 19) <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2018/4/24/180424-2.pdf> (2021年2月4日アクセス) .
- 20) [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200722113000\\_999.html](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200722113000_999.html) (2021年2月4日アクセス) .
- 21) <https://www.scripps.edu/news-and-events/press-room/2020/20200325-detect-study-viral-illnesses.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 22) <http://dm-rg.net/news/2019/12/020238.html?pr=dmr001> (2021年2月4日アクセス) .
- 23) T. Yokota et al., “A conformable imager for biometric authentication and vital sign measurement”, *Nat. Electron.* 3 (2020) : 113-121. doi: 10.1038/s41928-019-0354-7
- 24) M. Sugiyama et al., “An ultraflexible organic differential amplifier for recording electrocardiograms”, *Nat. Electron.* 2 (2019) : 351-360. doi: 10.1038/s41928-019-0283-5
- 25) <https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2018/201901ito.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 26) T. Hayase, “Blood pressure estimation based on pulse rate variation in a certain period”, *Sci Rep* 10 (2020) : 1410. doi: 10.1038/s41598-020-58367-y
- 27) <https://www.youtube.com/watch?v=8ZAynJUVZZM> (2021年2月4日アクセス) .
- 28) Do Hee Keum et al., “Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy”, *Science Advances* 6, no. 17 (2020) : eaba3252. doi: 10.1126/sciadv.aba3252
- 29) <https://shinkachi-portal.smrj.go.jp/webmagazine/bp82s/> (2021年2月4日アクセス) .
- 30) <https://kaden.watch.impress.co.jp/docs/news/1255082.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 31) <https://shinkachi-portal.smrj.go.jp/navi/company/srnm/19xy6/> (2021年2月4日アクセス) .
- 32) <https://monoist.atmarkit.co.jp/mn/articles/1906/24/news010.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 33) <https://newswitch.jp/p/11734> (2021年2月4日アクセス) .
- 34) <https://gomuhouchi.com/industrial/27935/> (2021年2月4日アクセス) .
- 35) [https://www.jst.go.jp/mirai/jp/uploads/saitaku2019/JPMJMI19D2\\_ikebukuro.pdf](https://www.jst.go.jp/mirai/jp/uploads/saitaku2019/JPMJMI19D2_ikebukuro.pdf) (2021年2月4日アクセス) .
- 36) S. -m. Park et al., “A mountable toilet system for personalized health monitoring via the analysis of excreta”, *Nat. Biomed. Eng.* 4 (2020) : 624-635. doi: 10.1038/s41551-020-0534-9
- 37) X. J. Wang and M. Camilleri, “A smart toilet for personalized health monitoring”, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 17 (2020) : 453-454. doi: 10.1038/s41575-020-0320-x
- 38) <https://www.amed.go.jp/program/list/18/03/001.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 39) [https://www.nsf.gov/funding/pgm\\_summ.jsp?pims\\_id=504739](https://www.nsf.gov/funding/pgm_summ.jsp?pims_id=504739) (2021年2月4日アクセス) .
- 40) <https://www.darpa.mil/news-events/2014-07-09> (2021年2月4日アクセス) .
- 41) <http://kxjsc.bjtu.edu.cn/docs/2018-07/20180706151541616158.pdf> (2021年2月4日アクセス) .
- 42) Leilei Gu et al., “A Biomimetic eye with a hemispherical perovskite nanowire array retina”, *Nature* 581 (2020) : 278-282. doi: 10.1038/s41586-020-2285-x

- 43) <https://www.projectbaseline.com/> (2021年2月4日アクセス) .
- 44) <https://www.itmedia.co.jp/news/articles/2008/30/news019.html> (2021年2月4日アクセス) .
- 45) <http://nyhetsrum.sj.se/pressreleases/sj-world-premieres-the-microchip-ticket-1978523> (2021年2月4日アクセス) .
- 46) Q. Lyu et al., “A Three-Dimensional Microelectrode Array to Generate Virtual Electrodes for Epiretinal Prosthesis Based on a Modeling Study”, *In. J. Neural Systems* 30, no. 03 (2020) : 2050006. doi: 10.1142/S0129065720500069
- 47) G. D. Watkins, B. A. Swanson and G. J. Suaning, “Prediction of Individual Cochlear Implant Recipient Speech Perception With the Output Signal to Noise Ratio Metric”, *Ear and hearing* 41, no. 5 (2020) : 1270-1281. doi: 10.1097/aud.0000000000000846

## 2.1