



令和5年度第1回医療分野の研究開発関連の 調整費（理事長裁量型経費）について

令和5年6月13日

日本医療研究開発機構
理事長 三島 良直

令和5年度調整費（理事長裁量型経費）の理事長方針

- 調整費のうち「理事長裁量型経費」については、現場の状況・ニーズに対応した予算配分をAMED理事長が提案するもの。
- 以下の方針に該当するもののうち、研究開発の新たな進展や新たな価値・創造のきっかけとなり得るものを重点的に支援。
（計143課題、116.5億円）

- 1 基盤技術や拠点の活用等による事業・課題・分野間連携の強化（37課題）
- 2 将来の医療分野の発展を担う若手研究者の育成（5 [11] 課題）
- 3 国際連携の強化及びその促進に資する国内体制・基盤の強化（7 [12] 課題）
- 4 先進的医療実現のための最先端の研究開発・環境整備の一層の加速・充実（92課題）
- 5 ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発の強化（2課題）
 - ※ 調整費により3年を上限として措置する試行的な取組を実施するものであること。
 - ※ 後年度は、P S / P Oによる進捗管理を踏まえて、年度当初からの調整費の必要性を判断することとする。

[]内は他の方針との重複計上

1. 基盤技術や拠点の活用等による事業・課題・分野間連携の強化 (1)

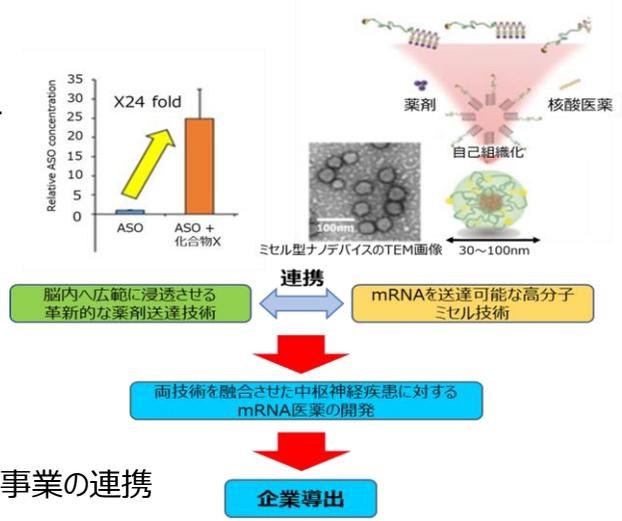
【重点支援する課題(例)】

- アンメットメディカルニーズの高い中枢神経疾患に対する新規治療薬開発の基盤技術として期待できる研究開発を加速。

- ヒトマラリア原虫の肝臓感染モデルの構築をもとに、ワクチンや予防薬開発に資する研究開発を事業間連携による共同研究で加速。

■ “先端バイオ事業×創薬基盤事業”による日本発の中枢神経疾患治療薬の開発

- これまでは、高分子ミセルを髄腔内投与しても、中枢神経疾患の病変部位へ送達することは困難であった。
- 「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」の薬剤を脳内へ広範に浸透させる革新的な基盤技術と「創薬基盤推進研究事業」の高分子ミセル技術を有機的に連携させることで、脳・脊髄全体へのmRNAのデリバリーを目指す。
- これにより、アンメットメディカルニーズの高い中枢神経疾患に対する、日本発の新たな治療薬の開発が期待される。

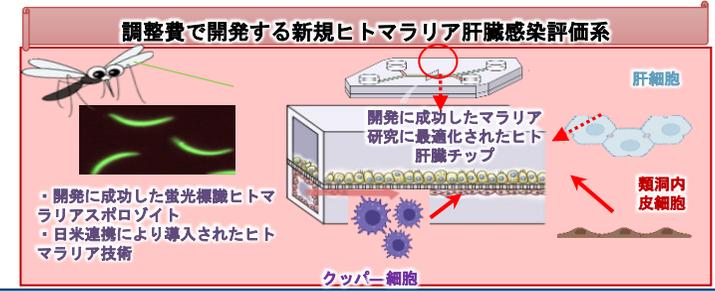


※文科省事業×厚労省事業の連携

■ マラリア原虫スポロゾイトの肝臓侵入の挙動解析、宿主応答解析を進め、ワクチンや予防薬開発の加速化に資する基盤技術を確立

- 遺伝子改変技術により蛍光標識ヒトマラリア原虫を作出することにより、ヒトマラリア原虫のスポロゾイトの肝臓感染過程を可視化する基盤技術の開発に成功した。また、従来のオルガノイド技術よりも高精度で肝疾患の病態解析を可能とするヒト肝臓チップの開発に成功し、マラリア感染肝臓侵入モデルとして使用する。
- ヒトマラリア原虫と肝臓チップを組み合わせた「ヒトマラリア肝臓感染評価系」を世界に先駆けて構築し、ヒトマラリア原虫肝臓感染の分子機構を解明する。これにより、世界中で需要の高いマラリアワクチン及び予防薬の開発への貢献を目指す。

※基盤創生「多分野融合」×AMED-CREST「感染症創薬基盤」の事業間連携



1. 基盤技術や拠点の活用等による事業・課題・分野間連携の強化（2）

【重点支援する課題(例)】

- 脳研究の基礎となる死後脳バンクの充実を図り、ヒト脳および精神神経疾患の研究開発を加速。

■日本ブレインバンクネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発

- 脳試料作製の一部を自動化し、研究者を感染リスクから保護しつつ、ヒト脳研究の基盤を強化する。
- 神経変性疾患混合病理の解明と凝集体検出法の実用化研究、空間発現解析による双極性障害等の精神疾患横断的な病態解明、細胞構造と遺伝・発現・病態情報との相関解析、神経炎症の死後脳網羅的遺伝子発現解析の共同研究を実施する。
- 死後脳研究と精神神経疾患研究の相互推進により、精神神経疾患治療の研究開発が加速される。

※文科省事業の課題間連携

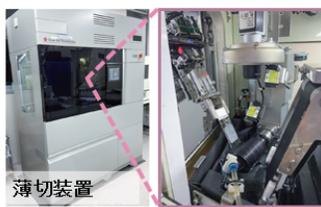
疾患の理解と克服に不可欠な、ヒト脳の動作原理の構造的生理的な解明

ヒト死後脳試料提供依頼の集中、処理数の増大への対応

国際的に競争力のある死後脳リソース基盤が整備された；精神・神経疾患の根本メカニズム解明を目指すヒト脳研究を、共同研究により推進する。

→ 研究者の安全を確保し、かつ処理速度を高める。

自動薄切装置（右図）やパラフィンブロック作成システムの導入により脳試料作製におけるボトルネック解消を図る。



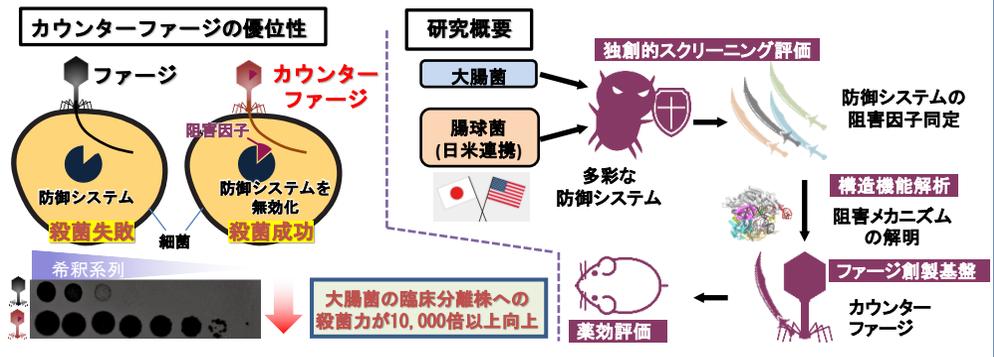
JBBN ←連携→ メカニズム解明課題			JBBN内連携強化		
シヌクレインパチー 全身循環と脳移行	双極性障害と 視床室傍核	ASD、 統合失調症	神経炎症と 神経変性疾患	プリオン病	COVID-19 神経障害
連携によりシナプス病理を明らかにして、創薬等の効果的治療法開発へ					

- ファージ防御システムに対する新規阻害因子を搭載したカウンターファージ創製に資する研究開発を充実。

■細菌感染症創薬に向けた新規抗菌ファージ技術基盤の創出

- 薬剤耐性菌対策としてファージ抗菌療法が開発されているが、細菌のもつファージ防御システムが殺菌効果の障害となっている。
- 多彩な防御システムの阻害因子の1つを搭載したカウンターファージが大腸菌の臨床分離株に対する殺菌力を大きく向上させることを発見し、他の阻害因子に対する多様な新規カウンターファージも開発することを目標に連携研究を推進する。
- 独創的スクリーニングの実施、事業間連携による阻害メカニズム解析、日米連携での腸球菌ファージ導入により、多数の新規カウンターファージを創製し、ファージ開発の競争力強化を目指す。

※AMED-CREST「感染症創薬基盤」×基盤創生「多分野融合」の事業間連携、日米国際連携



2. 将来の医療分野の発展を担う若手研究者の育成

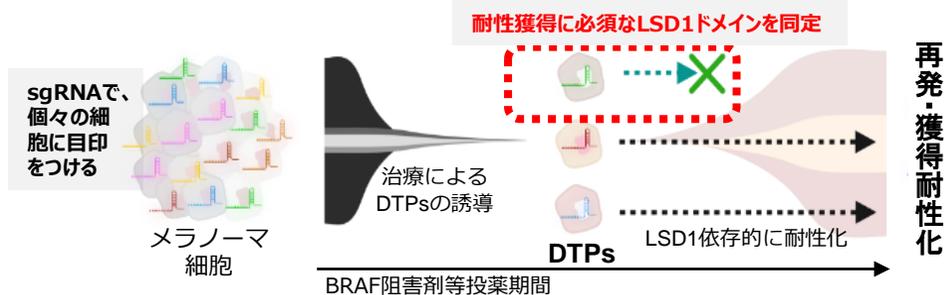
【重点支援する課題(例)】

- 抗がん剤等による治療耐性化細胞 (DTPs) 機構解明の端緒となり、治療法開発に大きく前進することが期待される課題を加速。

■ 治療抵抗性難治がんにおけるヒストン脱メチル化酵素LSD1の機能性ドメインを標的とした新規抗がん剤の開発

- 名古屋大学所属の若手研究者の斬新な発想を基に、多様ながん細胞集団の細胞系譜と増殖能を同時に追跡し耐性化機構解明に挑む研究。
- DTPsの治療耐性化に決定的なLSD1の治療標的ドメインをアミノ酸レベルで精密に決定するために、先駆的シングルセル解析技術『シングルセルCRISPR tiling screening』を開発する。

『シングルセルLSD1 CRISPR tiling Screening』

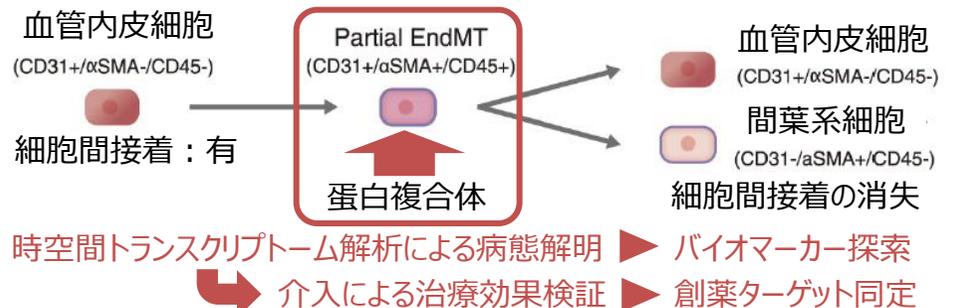


正常細胞の機能に影響しない、より副作用が軽減された抗がん剤開発に繋がる。

- 血管狭窄における内皮間葉転換 (EndMT) の病態解明を加速することで、バイオマーカーや創薬ターゲットの同定が期待される。

■ 内皮間葉転換を介した血管リモデリング機構の解析

- 研究開発代表者は若手育成枠として採択され、その後に室長として研究室を立ち上げて、研究を推進している。
- 血管狭窄の増悪機構として、内皮細胞の間葉系細胞転換 (EndMT) が関与し、End MTの過程において可逆的な機構 (Partial EndMT) があることを発見した。
- 細胞間接着を制御する蛋白複合体に着目して、蛋白複合体及び蛋白複合体と相互作用する因子の時空間トランスクリプトーム解析を行い、Partial EndMTの分子機構を解明を目指す。
- 血管狭窄の新規のバイオマーカーや創薬ターゲットを同定し、次フェーズの開発研究へとつなげる。



3. 国際連携の強化及びその促進に資する国内体制・基盤の強化

【重点支援する課題(例)】

- 新規創薬ターゲットの特定や、既存薬剤への薬効や安全性の予測などへの応用が期待される研究開発を加速。

■ 利活用を目的とした多層オミックス解析データ基盤の充実

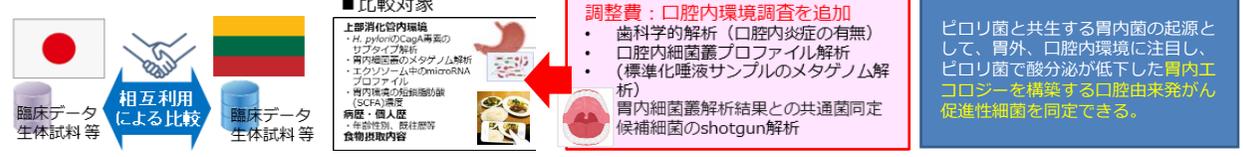
- 次世代シーケンサーを用いたOlinkによるプロテオーム解析により、機能喪失変異によって血中タンパク質濃度の顕著な減少が確認され、疾患を対象としたオミックス解析が進むことで創薬標的の同定が期待される。
- 海外でもOlinkによるプロテオーム解析が急速に進んでおり、国際コンソーシアムにBBJも参加予定である。
- WGSに加え、プロテオーム解析、シングルセルのマルチオーム解析等を行う事で、多層オミックス解析データがさらに充実し、プロテオゲノミクス解析を可能とする質の高いプロテオームデータ基盤構築への道筋を整えることが可能となる。



- 日本とリトアニアの両国で胃がんについて、口腔内環境及び常在菌などのデータを追加で取得し解析することで、新たな胃発がんリスク因子の解明や、予防法の確立に繋げることが期待される研究開発を加速。
- 生殖細胞の運命を予測するAIツールを開発し、本研究分野において先駆的な成果の発出や、AI研究基盤向上が期待される研究開発の加速。

■ ピロリ菌関連胃発がんを制御する食習慣と胃内環境の特定に向けた国際臨床研究

- 胃がん幹細胞を誘導するCAPZA1過剰発現細胞を惹起する短鎖脂肪酸 (SCFA) に注目し、それを産生する口腔内細菌由来胃内細菌を対象とした口腔内環境及び常在菌の解析において、研究者らのグループは優位性を確保し、世界をリードしている。
- 日本・リトアニアの比較を通した胃の発がん因子の検証対象に口腔内環境を追加し、胃がんのリスク要因を検討する。



■ AI駆動型の高精細クロマチン解析ツールの開発と個体への応用

- ChIP-seq (クロマチン沈降シーケンス) 解析により、「ゴノサイトから精子幹細胞へ分化する中期においてエピジェネティクスによるクオリティチェック機能が働いている (クロマチン変化が起きている)」ことを発見した。
- この機能について1細胞レベルでクロマチン解析を進め、カナダの共同研究者と協力しAIツールを開発することで、ゴノサイトの運命予測が可能となる。
- 男性不妊の原因究明、治療薬の開発など、不妊治療への応用展開が期待される。



4. 先進的医療実現のための最先端の研究開発・環境整備の一層の加速・充実 (1)

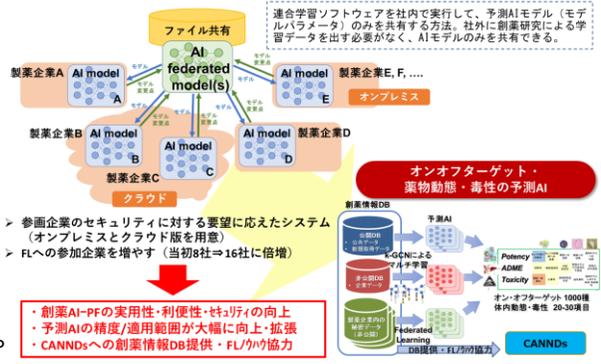
【重点支援する課題(例)】

- 製薬企業における創薬研究でも実用される統合創薬AIプラットフォーム構築に繋がることが期待される研究開発を加速。

■ 最先端のAI技術を用いたマルチターゲット予測と構造発生を組み合わせた包括的な創薬AIプラットフォームの開発

- 創薬研究で最も重要な薬理活性を含めた化合物最適化を飛躍的に効率化する創薬AIの開発が期待されている。次世代創薬AI開発(DAIIA)では参画企業が保有する創薬研究データ提供を受け創薬AIの開発を進めており、更に企業保有の秘匿データを社外に持ち出すことなくAI予測モデルを共有できる連合学習 (Federated Learning ; FL) の本格導入に向け、FLシステム運用環境の整備及びセキュリティ強化をより早期に行う。
- 各社の情報セキュリティポリシー、ネットワーク状況等に応じたFL環境整備、早期の動作検証、検証評価を行うことができ、速やかなFL運用計画へ反映と、製薬企業における創薬研究でも実用される統合創薬AIプラットフォーム構築に繋がる。

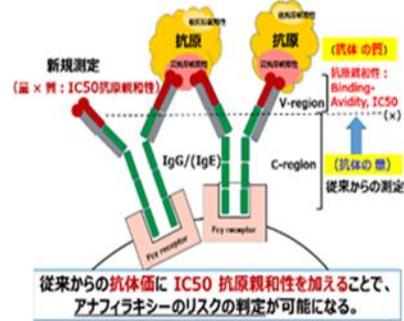
Federated Learning (連合学習)



- 臨床検体測定結果等の各種パラメーターを活用し、機械学習させることで、測定方法の診断性能を向上させ、アナフィラキシー発症予測の向上が期待できる研究開発を充実。

■ 各種抗体の抗原親和性モニターによる診断・治療一体化アレルギー免疫療法の有効性向上の治療戦略研究

- 本調整費で、食物アレルギー患者検体の抗原親和性とその他の血液情報・臨床・環境・体内素因による複合的な要因を取り込んだ機械学習システムを構築し、食物アレルギー・アナフィラキシー発症を精度よく予測できるシステムを構築する。
- 予測システム構築による予測精度の向上により、乳幼児の医療事故による死亡リスクの回避、食物アレルギーの従来検査法による偽陽性を削減、アナフィラキシー発症予測と予防、食物アレルギー負荷試験のリスク回避、予後予測などを旨す。



従来からの抗体価測定に、抗体機能情報の抗原親和性 (binding-avidity, IC50) 値を加えた革新的抗体価測定法を世界に先駆けて発明し生命リスクを伴うアナフィラキシーの診断性能: **Prediction Accuracy**の有意増加に成功した。これに **Machine Learning**を加え世界市場の競争に勝てる医療機器として完成させる。

4. 先進的医療実現のための最先端の研究開発・環境整備の一層の加速・充実（2）

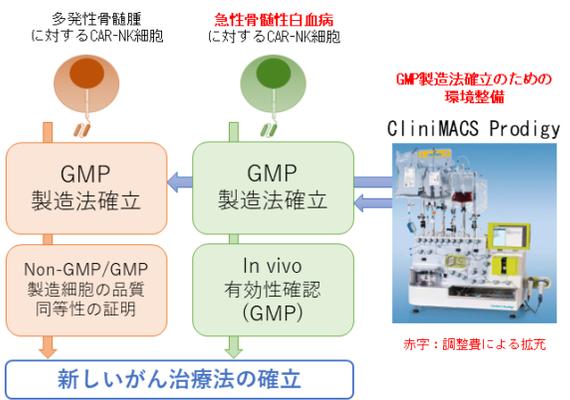
【重点支援する課題(例)】

○がん治療用世界初CAR-NK細胞の製造法確立を目指す研究を加速。

■ 急性骨髄性白血病などに対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発

- 急性骨髄性白血病および多発性骨髄腫を対象疾患として、世界初となるフィーダーフリー培養法による臍帯血由来CAR-NK細胞のGMP製造方法の開発を進める。
- 臍帯血由来CAR-NK細胞の製造方法が確立できれば、これまでに治療法のなかった急性骨髄性白血病等に対し、世界で競合する様々なCAR-NK細胞の開発に遅れをとることなく国産品による臨床試験に移行することが可能となる。

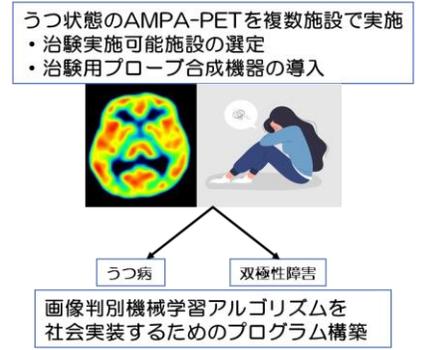
CAR-NK細胞:キメラ抗原受容体(CAR)を導入したナチュラルキラー(NK)細胞で、がん細胞を攻撃することが実験的に証明されている。



- うつ病・双極性障害鑑別法の社会実装に向けた成果が期待される研究開発の加速。
- 世界初の膝下用への留置に特化した細径かつ最薄の薬剤溶出型ステントの実用化に繋がる研究を加速。

■ 世界初・本邦発の「AMPA受容体PET」によるうつ病・双極性障害鑑別法の社会実装に向けた医師主導治験の開始

- 臨床的に鑑別困難となることの多いうつ病と双極性障害を、AMPA-PETで90%強的確性をもって見分けられることが、機械学習を用いた解析により判明し、多施設共同研究体制構築の合意に至った。
- 機械学習を用いた双極性障害の画像診断精度については、世界中で急速に競争が激化している分野であることから、AMPA-PETを世界の標準診断とするため、臨床的課題解決に向けた医師主導治験を早期に開始する。



■ 下肢重症虚血による脚の切断の回避に向けた世界初の薬剤溶出型ステント及び細径デリバリーシステムの開発

- 膝下の動脈は4 mm以下と細く、長期血管開存可能なステントがない。本開発グループは独自のステントデザインとコーティング技術により、細径・最薄・抗血栓性の膝下用薬剤溶出型ステントを開発した。
- 追加試験の実施により現市場の既存コーティング技術製品と直接比較データを入手し、企業導出の確度の上昇、確実に成功する治験プロトコル作成を目指す。



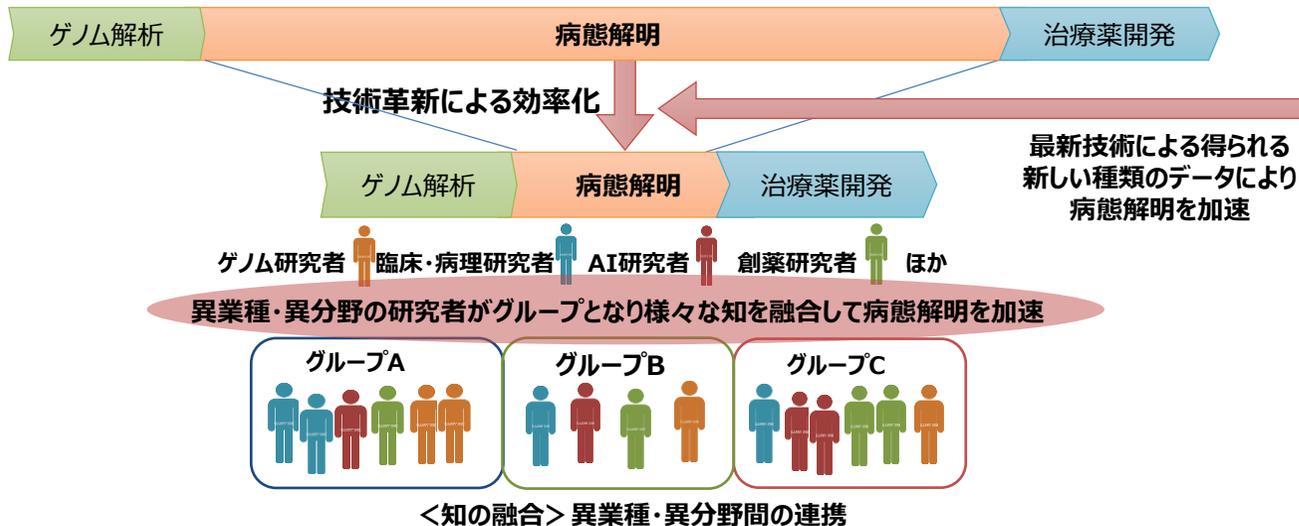
5. ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発の強化

【重点支援する課題(例)】

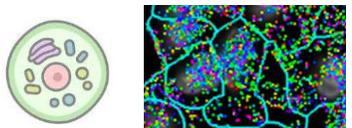
- 調整費の機動的な性質を活かした複数年度に渡る新しい取り組み。

■ ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発

- 我が国においては、全ゲノムデータをはじめゲノム研究を推進するための基盤は整いつつあるが、ゲノム医療、個別化医療の実現を目指して、ゲノム研究を創薬等出口に繋げる必要がある。このため、ゲノムデータに加えて、基盤技術・基礎科学を最大限活用した異業種・異分野が連携した研究を推進し、病態解明および治療薬開発等を進める。
- 世界のゲノム研究における解析技術は、数カ月で改良あるいは刷新されるほど急速に進展しており、欧米との解析技術格差が開きつつある。今がターニングポイントであり、調整費の性質を生かした機動的な取り組みの下、新しい体制づくりが求められる。モデルとなるような研究成果をいち早く創出するため、異分野連携による新たな研究チームを対象とする新規公募を行う。
- 異分野の研究者が結集し、最新技術を用いた異なるフェーズの研究をシームレスに繋ぐことで創薬等出口を目指す期間として約3年間で想定し、その間毎年度調整費を措置する。
- 後年度は、PS/POによる進捗管理を踏まえて、年度当初からの調整費の必要性を判断する。



細胞レベルでの生命活動の時間的・空間的変動



マルチオミクス

トランスクリプトーム プロテオーム メタボローム



MRI やCTなどの画像データや臨床情報

