

胞の可視化技術が大きく進歩するものと期待できる。

血管は内腔を裏打ちする血管内皮細胞とそれを取りまく血管平滑筋細胞から構成される。様々な臨床的知見等から、血管内皮細胞が血管平滑筋細胞の増殖を抑制しながら血管構造の安定化に寄与していると考えられている。例えば、動脈硬化などの血管狭窄症においては、まず内皮細胞が変性・脱落し、その後に血管平滑筋細胞が過剰増殖することで血管内腔が狭くなると考えられる。このように、生体内では血管内皮細胞が血管平滑筋細胞に対する増殖抑制効果を発揮していることは確実と思われるにも関わらず、これまでのヒト初代培養血管内皮細胞を用いた実験系では血管平滑筋細胞の増殖抑制作用は検出されず、むしろ血管内皮細胞は可溶性因子を介して血管平滑筋細胞の増殖を促進することが示されてきた。一般に「初代培養細胞」においては、生体内での機能がその継代培養過程で喪失される場合があることはよく知られている。即ち、血管平滑筋細胞に対する増殖抑制効果が検出されなかった原因として、実験に用いられたヒト初代培養血管内皮細胞ではすでにその機能が喪失していたことが想定される。そこで我々は、ヒト初代培養血管内皮細胞の代わりに、霊長類（サル、ヒト）ES細胞から作製された血管内皮細胞、ならびに末梢血単球由来血管内皮前駆細胞から作製された血管内皮細胞を用いて実験を行うことにより本来の増殖抑制作用が検出できたのではないかと考えられる。

E. 結論

本年度は、世界で初めて、ヒトES/iPS細胞から褐色脂肪細胞を分化誘導する手法を開発した。我々の褐色脂肪細胞分化誘導系は、動物由来成分を可能な限り排除した無フィーダー無血清で、分化誘導の効率も高く、安定に大量培養を行うことも可能であった。また、我々の作成した褐色脂肪細胞は筋肉に近い発生過程から得られる古典的で正統派の褐色脂肪細胞で、脂質代謝、糖代謝に対する強力な改善能を有していた、さらに、褐色脂肪細胞特異的細胞表面マーカーの探索も開始された。一方、様々なヒト血管内皮細胞の平滑筋細胞の増殖に対する効果を接触培養と非接触培養の系を駆使して検討し、ヒト初代培養血管内皮細胞、ヒトES細胞由来血管内皮細胞、ヒトiPS細胞由来血管内皮細胞、など、血管内皮細胞の種類によって異なる特徴を

明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishio M, Saeki Ko, Saeki Ku, et al.: Production of functional classical brown adipocytes from human pluripotent stem cells using specific hemopoietin cocktail without gene transfer. Cell Metab 16:394-406, 2012.
2. Miwako Nishio, Kumiko Saeki. A Directed Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Highly Functional Classical Brown Adipocytes. 2013 Methods in Adipose Tissue Biology, Methods in Enzymology (MIE), in press
3. 佐伯久美子 ヒトiPS細胞からの褐色脂肪細胞の作製。細胞工学 32:783-787, 2013.
4. 佐伯久美子、iPS細胞からの褐色脂肪細胞の分化誘導。Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2014

2. 学会発表

1. 佐伯久美子：ヒト多能性幹細胞(hESC/hiPSC)からの高機能性褐色脂肪細胞の作製と糖尿病治療への応用。第56回日本糖尿病学会年次学術集会、2013年5月、熊本。
2. Saeki Ku, Saeki Ko, et al.: Classical brown adipocytes generated from human pluripotent stem cells: towards therapeutic development for the treatment of metabolic disorders. The 11th Annual Meeting International Society of Stem Cell Research, June 2013, Boston, USA.
3. 佐伯久美子：ヒトES/iPS細胞からの褐色脂肪細胞の作製と肥満治療への応用。第31回日本肥満症治療学会学術集会、2013年6月、東京。
4. Saeki K: Production of functional brown adipocytes from human pluripotent stem cells. Epigenomics, Sequencing & SNIps - Boston-2013, July 2013, Boston, USA.
5. 佐伯久美子：ヒトES/iPS細胞からの褐色脂肪細胞作製：造血性サイトカインの関与から骨髓BATの可能性まで。第79回日本核医学会関東甲信越地方会、2013年7月、東京。
6. 佐伯久美子：ヒト多能性幹細胞からの褐色脂

肪細胞作成：基礎研究および臨床応用ツールとしての可能性。第 12 回 Clinical Science Club、2013 年 8 月、東京。

7. 佐伯久美子、佐伯晃一、他：ヒト ES/iPS 細胞からの褐色脂肪細胞作製：PMA SK 法によるヒト褐色脂肪細胞分化誘導過程における転写制御ネットワーク解析。第 34 回日本肥満学会、2013 年 10 月、東京。
8. Saeki K: Human ES/iPS-derived cells provide a breakthrough technology by creating innovative cell models for biomedical research. Therapeutics Discovery Symposium Asia on Small RNAs to Stem Cells and Epigenetic Reprogramming ASIA-2013, November 2013, Tokyo, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：霊長類動物胚性幹細胞の培養及び継代方法、並びにその分化誘導方法

発明者：湯尾 明、佐伯久美子、佐伯晃一、中原正子、中村直子、過足芳子、松山さと子、米田麻子

出願人：独立行政法人国立国際医療研究センター、田辺三菱株式会社

特許第 5067949 号

平成 24 年 8 月 24 日

(その他、褐色脂肪細胞と血管内皮細胞に関する特許を出願中である)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児の網脈絡膜の微細構造の把握に関する研究

国立成育医療研究センター 眼科・細胞医療研究室

東 範行

研究要旨 広画角眼底撮影と長波長光干渉断層計を用いて、小児の眼底検査を行った。おのおのの検査法で新たな解析機能を加えることによって、従来は描出できなかった病像を明らかにすることができた。硝子体や視神経など、従来は観察困難であった組織の病変を把握することができ、網膜電図のような機能検査と組み合わせることによって、病態の解明が大きく進むことが期待される。

研究組織

- | | | |
|----------------------|------------|------|
| (1) 国立成育医療研究センター | 眼科・細胞医療研究室 | 東 範行 |
| (2) 近畿大学堺病院眼科 | | 日下俊次 |
| (3) (株)日本ルミナス | | 谷本晴男 |
| (4) (株)トプコンメディカルジャパン | 大塚 徹 | |

A. 研究目的

小児の失明・重篤な視覚障害の原因の過半数は眼底疾患で、未熟児網膜症が約 40%、先天異常が 50%を占める。他に、感染症や腫瘍も視力を脅かす疾患である。その疾患の種類はきわめて多いが、原因や病態が明らかでないものも多い。近年、画像技術の発達により、無侵襲な生体観察検査法が開発された。本研究では、この分野で最新鋭技術をもつ企業と共同で、眼底疾患の構造を詳細に把握し、原因や病態の解明、進行防止、治療開発に資する知見を得ることを目的とする。

小児の眼底疾患は、早期に発見し、治療と視力訓練を行えば、有用な視力が期待できるものもある。視力が期待できないものでは、早期にリハビリテーションを行い、社会参画を促す必要がある。しかし、就学前は眼科検診が行われないため発見が遅れる点が問題であるばかりか、原因や病態が明らかでないものも多い。早期発見・早期治療が重要であることを鑑みれば、原因、病態の解明は極めて速やかに行われるべき課題である。小児では、眼底を広範囲に撮影、血管造影を行える検査装置が開発され、画像取得の改善が行われている。成人の網膜

疾患においては、光干渉断層計による無侵襲な生体観察検査によって、病態把握が広く行われている。これに長波長を用いた新規技術を用いれば、網膜のみならず脈絡膜・視神経まで観察できる。両方の新規技術を用いれば、眼底の水平、垂直方向、3次元の微細構造を観察することができる。従来は検眼鏡による観察や簡易写真撮影しかできず、未知な点が多い小児疾患に展開することによって、新たな原因・病態に関する知見を多く得ることができる。国立成育医療センターでは、これら難治性眼底疾患の診断・治療のために全国各地より患者を受け入れており、その症例数は随一なので、その特性を生かして効率よく広範囲にわたる研究展開が可能である。本研究を遂行することで、これまで不明であったさまざまな小児の眼底疾患の原因や病態が解明されれば、早期発見・診断早期治療を図ることができ、成人と異なって視覚発達期で可塑性をもつ小児では、飛躍的な成果を期待できる。さらに、進行防止や新規治療開発への道筋が整えば、患児たちの QOL が飛躍的に向上する。視覚障害において、残存視力を向上させ、早期に社会参加を可能とすることは、少子時代の医療、福祉問題の解決に大きく寄与する。

B. 研究方法

1. 眼底検査の条件設定

広画角眼底撮影における画角と焦点深度について条件設定を行う。

2. 光干渉断層計による網膜以外の組織の観察

光干渉断層計は本来は網膜を主に観察する機器であるが、その周囲組織である硝子体、脈絡膜、視神経の観察法を検討する。

3. 硝子体の観察

硝子体において、従来は観察できなかった構造を把握する。

4. 視神経の観察

視神経において、従来は観察できなかった構造を把握する。

5. 電気生理学的検査による機能解析

得られた構造のデータを、網膜電図のような機能解析と関連づける。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる眼底写真撮影、光干渉断層計などの医療機器の基本形態は、いずれも厚生労働省で認可され、その検査行為は医療保険によってまかなわれているので、倫理的問題はない。ただし、新規の技術を開発し、これを応用する場合は、倫理委員会に申請し、その審議、決定のもとに施行する。

C. 研究結果

1. 眼底検査の条件設定

視神経および後極においては80度画角が深い焦点深度によって突出病変も陥凹病変も含めて検査できた。周辺部までの広い範囲では、130度の広画角が有用であった(図1)。

2. 光干渉断層計による網膜以外の組織の観察

長波長光の投光方法、解析ソフトの改良によって、脈絡膜、視神経深部、硝子体の詳細が観察できるようになった。また、3次元像の再構築によって水平方向の断面を観察し、網膜と硝子体線維の接着状態などが把握できるようになった(図2)。

3. 硝子体の観察

硝子体ではこれまでの眼底検査や写真撮影ではコラーゲン線維構築や遺残組織が観察できるようになった。ことに、炎症細胞やグリア細胞、血管が観察できることによって、さまざまな網膜硝子体疾患の理解が深まる(図3)。

4. 視神経の観察

視神経も、神経線維のかなり深部まで観察することが可能で、緑内障や形成異常の病状を、光学顕微鏡レベルまで観察することができる(図4)。

5. 電気生理学的検査による機能解析

さまざまな条件で網膜電図の検査を行い、網膜の各種細胞や黄斑の機能を検査できるようになった。広画角眼底撮影と光干渉断層計を合わせて、

構造と機能を総合的に評価できる(図5)。

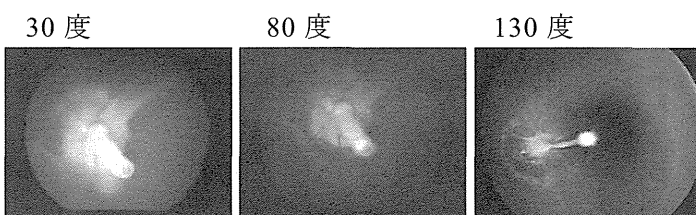


図1 眼底撮影の画角

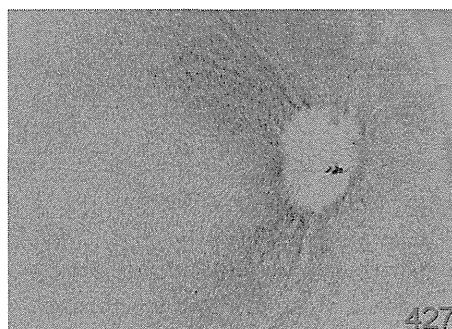


図2 水平面での網膜表面での硝子体接着



図3 硝子体内の血管やグリア組織の遺残

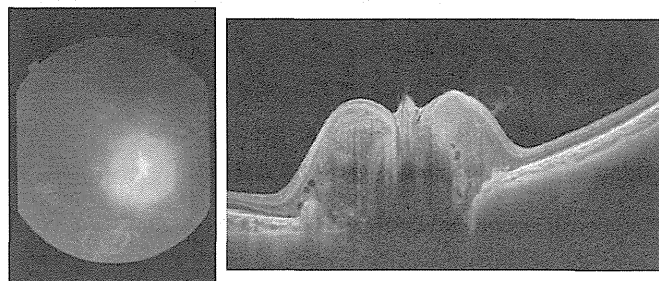


図4 視神経形成異常の詳細な組織像

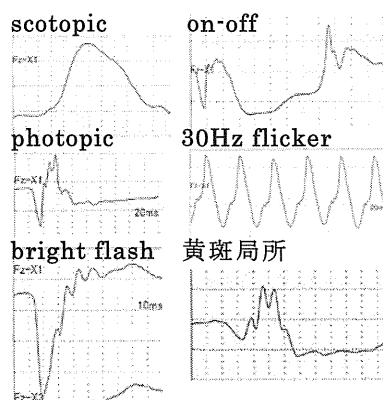


図5 各種の網膜電図

D. 考察

広画角眼底撮影の病変に応じた画角設定の検討では、焦点深度が浅く広い画角と、狭い画角ながら深い焦点深度を使い分けることによって、広汎な病変や凹凸の激しい病変を正確に描出できることが示された。長波長光干渉断層計では、従来の機器と異なり、深達度が高いために、網膜のみならず、脈絡膜、強膜、視神経の深部、時には眼球外組織まで描出できることが明らかになった。ことに、透明で従来の眼底検査でも十分に観察できなかった硝子体線維の走行や網膜との接着を観察できるようになったことは、糖尿病網膜症や網膜剥離を始めとするさまざまな網膜硝子体疾患の理解へ大きく寄与する。これらの検査は、硝子体、網膜、脈絡膜、視神経の微細構造を生体観察の状況で。光学顕微鏡の病理組織レベルまでに観察できる。さらに、網膜電図によって細胞ごとの機能を評価すれば、構造面と機能面から病変の細胞レベルの変化を経時に検討することが可能となる。

本システムは、成人小児に限らず、さまざまな眼底疾患の病態を解明する上で有用である。

E. 結論

広画角眼底撮影と長波長光干渉断層計の条件設定と解析ソフトの改良によって、網膜のみならず脈絡膜、硝子体、視神経を光学顕微鏡レベルで生体観察することが可能となった。これに網膜電図によって細胞ごとの機能評価を加えれば、眼底疾患の詳細な病態評価が可能となる。

F. 研究発表

[原著論文]

1. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of *BMP4* and *OTX2* genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013, 56(1): 50-53.
2. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131(8): 1095-1096.
3. Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome. *J AAPOS.* 2013,

17(4): 411-413.

4. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013,;131(10):1309-1313.
5. Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N. Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative therapy. *Retin Cases Brief Rep Epub ahead of print* 2014.
6. Seko Y, Azuma N, Ishii T, Komuta Y, Miyamoto K, Miyagawa Y, Kaneda M, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Gene to Cells Epub ahead of print* 24 JAN 2014
DOI: 10.1111/gtc.12127

[総説]

1. 東 範行: 巻頭言 未熟児網膜症治療の現状 *日眼会誌.* 2013 ; 117(8): 605- 607, 2013
2. 東 範行: 太陽電池を用いた人工視覚. *日本の眼科* 2013; 84:1550-1553.

[著書]

1. 野田英一郎, 東 範行: 新体系看護学全書 小児看護学 2 健康障害をもつ小児の看護. 眼疾患. メジカルフレンド社 2013; 256-266.

[学会発表]

1. 横井 匡, 鳥山直樹, 山根敬浩, 中山百合, 仁科幸子, 東 範行: Swept-source OCT による黄斑前硝子体ポケットの形成過程の検討. 第 117 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.4
2. 中山百合, 横井 匡, 仁科幸子, 奥山真紀子, 東 範行, 北村光司: Shaken Baby Syndrome における眼底出血好発部位の検討. 第 117 回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.4

3. 仁科幸子, 横井 匡, 中山百合, 東 範行, 松岡健太郎, 中澤温子: 胎生血管系遺残に網膜芽細胞腫を発症した1例. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2012.7.5
 4. 横井 匡, 中山百合, 仁科幸子, 東 範行: 小児眼底疾患における Swept-Source OCT の有用性. 第38回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2012.7.5
 5. Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Ui M, Tanaka M, Azuma N: Analysis of retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. An International Perspective of Pediatric Ophthalmology & Strabismus: AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7.16
 6. Azuma N. Invited speaker of the Symposium Surgical outcomes of traction retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy AAPOS-Vail Vitrectomy Meeting, Vail, 2013.3.19
 7. 東 範行: シンポジウム 網膜芽細胞腫に伴う網膜剥離 第36回日本眼科手術学会, 福岡, 2013.1.25
 8. 東 範行: シンポジウム 網膜再建術, 第36回日本眼科手術学会, 福岡, 2013.1.26
 9. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. ARVO Seattle 2013.5.5-9
 10. Azuma N. Surgical outcomes of traction retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7.15
 11. Nakayama Y, Tanaka M, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and function of the fovea region in eyes with peripapillary staphyloma. AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7.15
 12. 横井 匡, 東 範行: SS-OCT による小児の眼底疾患所見—Pit-macular 症候群の発生機序—Japan Macula Club 蒲郡 2013.8.17
 13. Nakayama Y, Tanaka M, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and function of the fovea region in eyes with peripapillary staphyloma. The 8th APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013.12
 14. Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Detailed structure of optic disc pits examined by swept-source OCT. The 8th APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013.12
- [招待講演]
1. 東 範行: 小児白内障の治療. 北海道大学研究会, 札幌, 2013.1.7
 2. 東 範行: 教育セミナー 先天白内障の治療戦略 第36回日本眼科手術学会, 福岡, 2013.1.25
 3. 東 範行: 白内障を見たら 小児眼科診療セミナー 第2回小児眼科診療セミナー 東京 2013.3.2
 4. 東 範行: 小児眼科のトピックス 第7回東北眼科フォーラム 仙台, 2013.3.3
 5. 東 範行: 小児眼疾患の診かた考え方 さざなみ眼科研究会 滋賀, 2013.4.13
 6. 東 範行: 小児の内眼手術 大阪眼科手術シンポジウム 大阪 2013.9.7
 7. 東 範行: 小児の内眼手術. 大阪眼科手術シンポジウム, 大阪 2013.9
 8. 東 範行: 未熟児網膜症の診断と治療. 千葉県眼科手術懇話会, 幕張 2013.11
 9. 東 範行: 小児の眼底疾患. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2013.11
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

創薬技術・戦略に関する調査研究

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
研究企画部井口 富夫

研究要旨：「創薬基盤強化の新機軸を探る - 核酸医薬の新展開・産学連携の最新動向を中心に -」をテーマに、欧米各国の製薬企業、研究機関、及びライフサイエンス関連行政機関等を訪問し、欧米各国における最新の医薬品産業の動向を把握するとともに、創薬に関連する科学・技術の進展と先端医療技術開発の現状等を調査、分析した。

A. 研究目的

「創薬基盤強化の新機軸を探る - 核酸医薬の新展開・産学連携の最新動向を中心に -」をテーマに、欧米各国の製薬企業、公的研究機関、及びライフサイエンス関連行政機関等を訪問し、欧米各国における最新の医薬品産業の動向を把握するとともに、創薬に関連する科学・技術の進展と先端医療技術開発の現状等を把握することにより、我が国の医療体制の整備ならびに製薬企業をはじめとした研究機関の研究開発推進に寄与することを目的とする。本年度は、以下の3点に絞って調査を行った。

- 1) 核酸医薬の進展
- 2) 各国のライフサイエンスに関する産学連携の最新動向
- 3) 大手・中堅製薬企業の経営戦略及び研究開発戦略

B. 研究方法

(調査参加企業の募集)

HS 財団情報委員会の下に、国外調査ワーキンググループ (WG) を組織し、HS 財団の会員企業から調査参加企業を募集した。

(訪問先の決定)

研究目的に合致する欧米の規制当局、中堅企業、公的研究機関を調査し WG で決定した。

(参加企業)

第一三共、大正製薬、レクメド

C. 研究結果

(訪問日および訪問機関・企業)

平成 25 年 10 月 21 日(月)～11 月 1 日(金)

No.	訪問日	面会機関・企業	訪問都市
01	10月21日 (月)	PhRMA	Washington DC
02		BIO	
03	10月22日 (火)	NIH	Bethesda

04	10月23日 (水)	Critical Path Institute	Tucson
05	10月24日 (木)	ISIS Pharmaceuticals, Inc.	San Diego
06		Arena Pharmaceuticals, Inc.	
07	10月25日 (金)	California Institute for Quantitative Biosciences	San Francisco
08		J&J Innovation Centers	Menlo Park
09	10月28日 (月)	Sanofi	Paris, France
10		Pierre Fabre	
11	10月29日 (火)	Medicen Paris Region	
12	10月30日 (水)	Leiden Bio Science Park	Leiden, Netherlands
13	10月31日 (木)	The National Centre for Biotechnology	Madrid, Spain
14		Sylentis S.A.	
15	11月1日 (金)	UKTI	London, UK
16		Human Induced Pluripotent Stem Cells Initiative	
17		MHRA	

(各訪問先で入手した情報)

- 1) Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
 - ・ PhRMA は、一部の企業の色に染まらない業界全体に関する非常に多くの活動を進めており、約 200 人のスタッフは全て PhRMA に雇用されている専属スタッフである。
 - ・ 最近では、前競争的 (Pre-competitive) な提携への関与が増えており、代表的なものとして、Multi-Regional Clinical Trial Center、Regan Udall Foundation、Clinical Trials Transformation Initiatives、Observational Medical Outcomes Partnership Foundation、National Center for

Advancing Translational Science、Foundation for NIH、Biomarker Consortium、Alzheimer's Disease Neuro-imaging Initiative 等がある。

- ・ 上記活動の多くにおいて、NIH、FDA とは密接な連携を取っており、患者のために考えたプロジェクト展開を図っている。
- ・ 去年と今年で、Public-Private Partnership (PPP) に関する landscape analysis を実施しており、間もなく公開されるその報告書の中で、PPP が成功するための秘訣として、明確な目標設定、適正な専門性を持ち影響力のあるメンバーの選定、メンバー全員の参画、オープンな精神による真のパートナーシップの形成、単純かつガバナンスのはっきりした共同体組織の構築、適正な funding、が考察されている。

2) Biotechnology Industry Organization (BIO)

- ・ BIO は、米国内外の 1,000 を越える多くの企業が会員となっている世界最大のバイオ産業業界団体であり、製薬産業を含む、幅広いバイオ産業の推進・発展に取り組んでいる。研究開発型企業が 66% を占め、さらに年商 25M 米ドル以下のバイオテク企業が 92% を占めていることから、これらの会社のニーズを十分に汲み取った種々の活動を展開している。
- ・ BIO の活動の特徴として、Committee Structure があり、会員企業は各社の関心に合わせてそれぞれの Committee に参加し、その活動を通して必要な情報の入手や、政府への提言等をまとめている。
- ・ BIO は、約 160 人のスタッフ(オフィス系業務担当者も含む)を直接雇用し、コンソーシアムによる前競争段階の創薬関連技術の評価・実装、政府バイオ関係補助金・事業支援費の増額を目指したロビー活動、バイオ産業に関する規制改革、会員企業間の交流・連携等多種多様な業務にあたっている。
- ・ BIO は、コンソーシアム等の枠組みの中で、NIH 等の公的研究機関や FDA 等政府機関との共同研究等に直接取組んでおり、PPP に関する会員企業の実績や米国でのトレンド等も精度高く把握して、その情報発信に努めているようであったが、もともと PPP は、最終的に各企業が判断・実施するものであるため、業界団体として何らかの具体的な方針や推進策等を有しているわけではないようであった。
- ・ 核酸医薬に関して、BIO の直接的な取組みはないものの、会員企業では、RNAi に関する研究開発の割合が増加している。また、会員企業は、BIO の薬事関係の Committee で、FDA の最新情

報を入手することができる。

3) National Institutes of Health (NIH)

- ・ NIH Common Fund Program の Big Data to Knowledge (BD2K) Initiative について説明を受けた。
- ・ NIH でのライフサイエンス関連ビッグデータへの取組みは、数年前からの予備的検討を経て、来年度からの本格的始動に向け、急ピッチで実行計画が練られている状況であった。
- ・ 1990 年代より、ライフサイエンス研究・医療分野では、将来 IT 活用が重要になると認識されており、NIH も目的を絞った小規模プロジェクトでの検討を断続的に行ってきたが、当時の当該データは仕様が一樣でなく、データ活用の目的やゴール設定も明確にし難かったため、大きなプロジェクトとして継続的に取組むには至らなかった。
- ・ しかし、昨今、技術的進展が顕著となり、ビッグデータ活用基盤の整備も進みつつある状況となったことに鑑み、今般、コリンズ長官自らの判断で、7 年間の予定で、年間数 100M 米ドルの資金を投入する大型プロジェクトが動き出すこととなった。
- ・ BD2K Initiative と名付けられたこのプロジェクトでは、分散している情報の単なる統合や既存ツールの改良等を目指すのではなく、データ活用の目的と方策を科学的に検討することを重視しているが、当面の目標は対象とするデータのカatalog作りであり、データの信頼性保証や得られる知的財産の取扱い等については、今後協議することとなっている。
- ・ 本プロジェクトには、NIH 内の複数の研究所が参画し、当該研究所が保有するデータを対象とするが、IT 企業や主要大学等も参画するコンソーシアム形式で運営される予定であり、既に、Key Person を座長としたワークショップの開催等により、今後の具体的計画案に関する協議・パブリックオピニオンの聴取に着手している。
- ・ 世界最大のライフサイエンス拠点として絶大な影響力を有する NIH が、本腰を入れてビッグデータ活用の取組みを開始したことは大いに注目すべきであり、今後どのような成果を産生して行くのか、継続的にフォローして行くべきである。

4) Critical Path Institute (C-Path)

- ・ C-Path は、40 人弱のスタッフからなる小規模の NPO ながら、新たな医薬品評価基準の確立等、前競争段階・非競争機能での医薬品研究開発・承認プロセスの効率化・迅速化に繋がる各種検討を国際的コンソーシアム形式で進めており、現時点では、複数のコンソーシアムが活動中である。

- ・ C-Path の運営資金は、FDA 等からのグラント、各種慈善財団・患者団体からの支援資金、コンソーシアム会員企業からの会費等で構成されており、結核治療の改革を目指したコンソーシアムである CPTR イニシアティブにおいては、ゲイツ財団から多大な経済的バックアップを受けている。
 - ・ 活動中のコンソーシアムは、何れも医薬品研究開発・承認プロセスに関する問題・課題を解決するための取組みであり、目的やゴールも明確で、多くの企業が能動的に参画しているようであった。
 - ・ 複数のコンソーシアムで、規制当局との連携・協業も積極的に行っており、これまでの成果が FDA や EMA に採用されていること等から、規制当局からも高く評価されていることが伺われるが、PMDA との連携・協業は限定的であり、今後の関係強化を大いに期待しているとのことであった。
 - ・ C-Path の今後の Key challenge として、多忙な関係者からの協力・支援を如何に確保するか、十分なスタッフ維持のための資金確保、規制プロセスや先端科学の教育、コンソーシアムメンバーの意見調整などを挙げている。
- 5) ISIS Pharmaceuticals, Inc. (ISIS)
- ・ ISIS は 1989 年に設立され、一貫してアンチセンス医薬の研究開発を継続している。
 - ・ 同社が開発した、第 1 世代の修飾核酸 (Phosphorothioate 型) である alicaforsen が 2008 年 6 月に希少疾患である回腸囊炎を適応に、第 2 世代 (2'-methoxymethyl 型) である mipomersen が 2013 年 1 月にホモ型家族性高コレステロール血症を適応に FDA より承認されており、核酸医薬のパイオニア企業である。
 - ・ スタッフは現在 350 人ほどで、今後も POC を確認後にライセンスアウトする現在のビジネスモデルを継続し、規模は拡大しない方針である。
 - ・ 修飾核酸に関する多くの特許を有し、現在、第 2 世代から半歩進んだ第 2.5 世代の修飾核酸を中心に研究を進めている。
 - ・ 創薬を目指す疾患領域は、心血管系疾患、難治・希少疾患、代謝性疾患、がん、炎症その他の疾患であるが、特に領域を特定せずアンチセンスが有効とされる疾患を貪欲に攻めているようである。
 - ・ 将来を見据えた活動として、Biogen IDEC と、中枢領域において創薬初期段階から戦略的に提携している。
 - ・ ISIS の本社・研究所は、サンディエゴ郊外の小高い丘の上にあり、環境を重視しつつ、研究者同士の交流に配慮し、研究に専念できる環境と研究者の活発な交流を意図したデザインとなっている。
- 6) Arena Pharmaceuticals, Inc.
- ・ Arena Pharmaceuticals は、1997 年に設立され、2000 年に Nasdaq に上場した、G タンパク質共役受容体 (GPCR) を標的とする創薬を行なうバイオテック企業であり、従業員数は約 230 名である。
 - ・ 独自に確立した GPCR のスクリーニング系を用いた創薬で実績を重ね、セロトニン受容体アゴニストの抗肥満薬 lorcaserin が 2012 年に FDA 承認を取得し (抗肥満薬として 13 年ぶりの認可)、6 つの医薬品候補化合物が臨床開発段階にある。販売提携先のエーザイが米国販売を行っている。
 - ・ プロジェクトの研究開発の進捗に合わせ、合成、薬理、動態、毒性等の研究機能を立ち上げ、さらに、スイスの製造工場を買収して、100%子会社を設立した。
 - ・ 研究は、GPCR を標的とした循環器、中枢、炎症等に注力し、開発は、Phase3 まで自社で行う方針を取り、約 1.5 年に一つのパイプラインを上市できる研究開発能力を有している。
 - ・ 研究開発の意思決定では、初期研究テーマと創薬プロジェクトで異なるスキームを取り、初期研究テーマでは、主要な研究者を中心に、進捗等を管理し、ディスカッションをもとに方向を決定し、創薬プロジェクトでは、主要な研究者と関連部署 (CMC、毒性、ADME 等) から成るコミッティーを組織して意思決定を行なう。
 - ・ lorcaserin の日米での販売を行うこととなったエーザイを始め、大正、アステラス等の日本企業との提携が多く、Lilly や Merck 等の欧米企業、韓国 Ildong、台湾 CV Biotech 等のアジア企業との提携実績を有するが、アカデミアとの提携は積極的に行なっていない。
- 7) California Institute for Quantitative Biosciences (QB3)
- ・ 2000 年 12 月、当時のカリフォルニア州知事 Gray Davis は、同州が世界のハイテクリーダーであり続ける事を意図し、カリフォルニア大学各校の研究基盤と知財を活用した産学連携構想 California Institute for Science and Innovation を発表した。この構想に基づいて設立された 4 つのプロジェクトの 1 つで、ライフサイエンス分野をカバーしているのが QB3 である。
 - ・ QB3 に参画しているのは、サンフランシスコ校、バークレー校、サンタクルーズ校の 3 校であり、サンフランシスコ校がリーダーを務めている。
 - ・ QB3 が目指しているのは、Genentech のような業界をリードするバイオテック企業の創出・育成であり、Start-up 企業に対して、法務、人事、財務、知財等の専門家を紹介したり、起業家としてのトレーニング

グ、外部提携に関するコンサルティング、研究所の提供、試薬機器類購入等に関するサポートも行っている。

- ・ 資金面に関しては、Mission Bay Capital がベンチャーキャピタルとして機能しており、11.3M 米ドルの資金量を持ち、既に 11 社に投資している。
- ・ 2006 年よりインキュベーター施設の運営を始め、現在、5 つの施設に 62 社が入居中である。
- ・ 過去 12 年間で 156 社を立ち上げ、内 36 社は operational な企業に成長、これらの企業は 370M 米ドルの資金を獲得し、400 人以上の雇用を創出した。
- ・ 産学連携に関しては、Pfizer、Novartis、Roche、Bayer、J&J 等の製薬企業を含む 100 以上の企業との提携が実現しており、Pfizer は 3.5M 米ドル/年を提供している。

8) Johnson & Johnson Innovation Centers (JJIC)

- ・ JJIC は、「新しい方法で社外イノベーターとネットワークを築くことにより J&J のイノベーションを活性化する」という、J&J の CSO の提案が認められ、旧 The Corporate Office of Science And Technology (COSAT) も取り込んで設立された。
- ・ 「新しい方法」で取り組むという意識を保つため、社員に固有のデスクがないことや、多くの機会を通じて地域との交流を深める等の取り組みを行っている。
- ・ JJIC は、医薬品、医療機器、診断薬、消費財における社外イノベーションを発掘・育成し(医薬品では早期研究から POC まで)、J&J 本体へ引き継ぐことをミッションとしている。
- ・ ボストン、サンフランシスコ、ロンドン、上海に 4 つのセンターを設立し、各地域のアカデミア研究者、ベンチャー研究者、コンソーシアムスタッフ、投資家等との協力関係を構築し、早期研究段階からの関与による成功確率の向上、幅広いイノベーション機会の探索を目的としている。
- ・ 疾患領域別にアサインされたリーダーが、各案件のプレスクリーニングと評価の社内コーディネートを行い、いずれのプロセスもスピードを重視している。
- ・ JJIC には、経験豊富な研究者、開発スタッフ、アライアンススタッフ、法務・知財スタッフがおり、社外に対して、メンターシップ、インキュベーター、投資やライセンスなど提供している。
- ・ サンフランシスコの JJIC は、科学的評価、New Ventures & Transaction、投資、管理等の担当者から成る 25 人で運営されており、半数以上を外部から採用し、多様な経験・専門性から様々な視点でイノベーションを評価・検討することで、質の高

い評価が可能になると考えている。

9) Sanofi

- ・ Sanofi は、数年前に経営方針を変更し、製薬企業から治療ソリューションを多角的に提供するグローバルヘルスケア企業となった。特許切れ、R&D 生産性の低下、欧米先進諸国の医療改革の三大要因から成る製薬産業の環境変化に対応するため、GROW (成長基盤)、INCREASE (R&D の革新)、SEIZE (外部機会の獲得)、ADAPT (世界市場の構造変化への適合) の 4 つの基本戦略を打ち出した。
- ・ 成長基盤については、新興市場、糖尿病治療製品(医薬品以外を含む)、ワクチン、コンシューマーヘルス、動物用医薬品、ジェンザイム(希少疾患、多発性硬化症等)、その他革新的製品から成る 7 分野を中核としている。
- ・ R&D の革新のため、トランスレーショナルメディシンとオープンイノベーション、及びその融合に取り組んでおり、トランスレーショナルメディシンでは、疾患及び患者の理解を重視し、オープンイノベーションでは、アカデミア、ベンチャーキャピタル、バイオテック企業、製薬企業、患者団体等の様々な外部機関と共同研究・開発、投資、M&A 等の多様な枠組で連携している。
- ・ 主要領域は、がん、ワクチン、糖尿病、希少疾患、多発性硬化症、免疫、心血管、加齢性神経変性疾患、眼科、感染症(一時期撤退したが復帰)、動物医薬、その他、の 12 領域である。
- ・ 研究開発の外部連携は、フランス及びドイツの欧州 2 大研究拠点、Genzyme と統合したボストン研究拠点、上海の研究拠点をハブとして行っており、日本は上海拠点がカバーしている。
- ・ 研究開発投資は、成長基盤としている確立した疾患領域に対して 40%、次世代の成長基盤に対して 40%、さらに、ハイリスクな革新的な機会に対しても 20%の割合を配分している。
- ・ 世界市場の構造変化への対応としては、新興国の疾患ニーズに沿った R&D を行っている。
- ・ Genzyme については、希少疾患等の強みのある分野は残した上で Sanofi のリソースも統合して強化し、がん領域等の Sanofi が強い分野については Sanofi へ統合した。

10) Pierre Fabre SA

- ・ Pierre Fabre は、Pierre Fabre 氏により 1961 年に設立されて以降、継続的・発展的に医薬品事業を展開して来た。
- ・ 同社の昨年の総売上高は 1,978M ユーロであり(47%が医薬品、53%が皮膚用化粧品)、フランス

の製薬企業として国内 3 位、皮膚用化粧品やオーラルケアの事業規模は欧州最大である。フランス国内以外に他のヨーロッパ諸国や南米等に販売網を持ち、売上高の約 50%がフランス国外であるが、今後はさらに新興国への進出を図り、2020 年には売上高 3,800M ユーロを目指している。

- ・医薬品の研究開発には資源を惜しみなく投入しており、昨年の研究開発費は医薬品売上高の約 17% (159M ユーロ) で、がん領域を最優先として約 50%の研究開発費を配分しているが、これ以外に皮膚疾患領域、中枢神経領域、婦人科領域に重点を置いている。
- ・創業者である Pierre Fabre 氏が本年 7 月に他界した後も経営は順調で、当面はこれまでと同様の企業理念・方針にて、既存路線を邁進するとのことであった。
- ・中堅製薬企業が生残するには、自社の特徴・強みを徹底的に活かすこと、常に迅速な判断を心掛けること、深く長い付き合いができるよう外部との関係を大事にすること、身丈にあった規模で事業展開すること、が重要と考えているとのことであった。
- ・PPP や国内外他社とのアライアンスも積極的に行っており、特に、日本企業に対しては大変好印象を持っており、今後もパートナーとして関係を維持・強化していきたい意向である。
- ・抗体医薬品の品目数を 3 品目から 5~6 品目へ増やす予定であり、共同開発パートナーとなる企業を探しているとのことであった。

11) Medicen Paris Region (MPR)

- ・MPR の概要及び PPP に関する活動、及び、MPR 支援先の核酸医薬バイオテク企業の DNA Therapeutics 及び Genethon の事業について説明を受けた。
- ・MPR は、フランス政府が産業競争力向上のために 2005 年に認可したパリ地域圏のバイオ・医療産業クラスターであり、フランスのバイオ・医療産業クラスターで最大規模を誇り、イノベーションの創出、国際的バイオ・医療産業の集積・発展を目指している。職員数は 12 名で、政府からの支援と参加機関からの会費等を基に組織を運営している。
- ・パリ地域圏は、パスツール研究所等の主要研究機関、9 つの大学、4 つのサイエンスパークがある他、39 の病院、24,000 床から成る欧州最大の病院ネットワークが立地し、Sanofi、Ipsen、Servier 等のフランス大手製薬企業に加え、フランスバイオテク企業の約 50%、GE Healthcare 欧州拠点も立地し、ライフサイエンス・創薬に関する PPP では欧州最適な地域の 1 つである。
- ・MPR の PPP の事業は、トランスレーショナルリサー

チ、イメージングツール、バイオ医薬品、バイオ IT 等に集約しており、がん、中枢神経系、感染症、循環器代謝等の疾患領域に強みを持っている。

- ・PPP 事業として、2006~2012 年に 744M ユーロの研究資金 (公的資金と企業出資のマッチング) を獲得し、206 件を支援したが、この内、21 件のプロジェクトが終了し、48 件の特許を取得、14 製品 (イメージング、メディカルデバイス、バイオリジカルツール分野) が製品化されている。
- ・DNA Therapeutics は、MPR が支援している DNA 二本鎖切断修復を阻害する短鎖二本鎖 DNA を用いた医薬品開発を行うバイオテク企業で、黒色腫を適応とするプロジェクトを Phase1 開発中である。
- ・同じく、Genethon は、希少疾患を適応とする遺伝子治療医薬品の開発を行うバイオテク企業で、ex vivo 型では Wiskott-Aldrich 症候群プロジェクト、in vivo 型では γ-サルコグリカン異常症プロジェクトが臨床開発段階にある。

12) Leiden Bio Science Park (LBSP)

- ・LBSP は、120 エーカーの用地を有する欧州最大規模のライフサイエンス系サイエンスパークであり、振れることなく、バイオメディカル・ライフサイエンスのみに注力して、企業の新設・運営の支援、既存企業に対するビジネスチャンスの提供を行って来た。
- ・LBSP は、オランダ屈指の学術都市であるライデン市中心部にあり (ライデン駅に隣接)、スキポール空港から鉄道で 15 分、車で 30 分程度の距離にあり、海外からのアクセスは非常に便利である。
- ・LBSP 内には、約 100 社のライフサイエンス関連企業があり、アステラス製薬、Janssen Biologics、Crucell、Millipore、Galapagos 等、著名なライフサイエンス系企業が本社・研究拠点を置いている。
- ・LBSP では、約 15,000 人が働いており (医療従事者: 約 6,700 人、企業: 約 4,250 人、大学等: 約 2,700 人等)、進出企業の増加、医療センターの拡張等により、2025 年には 25,000 人に増加する計画である。
- ・LBSP の最大の特徴は、進出企業に対する親身で継続的な支援・協力であり (例: 製薬企業の進出に合わせ、大学が有する各種計測・分析機器の利用の幅を拡張したり、各種研究開発業務受託企業の進出を実現したりしている)、それが既に進出した企業の高い評価に繋がっているものと思われた。
- ・オランダ政府による R&D 優遇政策や大型で先端的な医療機関である Leiden 大学医療センターにおいて、トランスレーショナルリサーチや分子画像

診断・解析等の分野で企業との連携が常時可能な状況にあることも、医薬品・医療機器の開発を目指す企業にとって魅力的であるものと思われた。

- ・オランダ国内においてもバイオクラスター間の競争が激しくなっている。首都のアムステルダム地域、ドイツ国境に近い西側地域の方が財務的に潤っており、資金的支援が充実しているが、LBSP は、それ以外の支援で対抗しているようであった。

13) Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

／英名：The Spanish National Centre for Biotechnology

- ・CNB は、1992 年に設立されたスペイン国立のバイオ研究拠点で、大学ランキングでスペイン 1 位のマドリッド・オートノマ大学キャンパス内にあり、新設したシステムバイオロジーを含めた 6 つの Department の 68 研究室に、約 600 名の研究者・サポートスタッフ等が所属している。
- ・CNB の重要な使命の 1 つは、研究成果の社会還元であり、毎年行っている研究テーマ及び獲得成果のレビューにおいては、これを強く意識し、論文・学会発表や特許出願のみではなく、より幅広く、社会全体への貢献の程度を評価に組み入れているとのことであった。
- ・ポストドクを中心とする若手研究者の育成にも注力しており、国外からも多くの若手研究者が留学しており、研究員あたりの論文・学会発表件数(昨年実績で 1,153 件)では、国際的にも高い水準にある(スペインでは 3 位、全世界では 49 位)とのことであった。
- ・今回の訪問では、研究所長から直接概要や運営方針等を説明して頂くとともに、各研究分野のヘッド及び各研究室長(教授)から、多くの興味深い研究の紹介を受けた。AIDS やインフルエンザに対するワクチンの研究、がん細胞の脂質代謝異常に着目した新規癌治療法に関する研究等では、ユニークで独自性の高い研究が進められており、新たなブレイクスルーが生まれる可能性を感じた。

14) Sylentis S.A.

- ・Sylentis は、2006 年、スペインの化学・医薬品企業である Zeltia Group が設立した siRNA を用いた核酸医薬の開発に特化したバイオテク企業である。
- ・患者の QOL を改善する新たな治療法の発見・開発・実用化をミッションとし、有効な治療法が存在しない疾患を主たる標的としている。
- ・現在臨床開発している治療薬は、高齢化に伴って患者数が増加している緑内障・ドライアイ症候

群を対象とするものであり、慢性炎症領域(炎症性腸疾患、関節炎)や中枢神経系領域(脳血流不全、認知症)において、非臨床段階のプロジェクトを有している。

- ・当面、対象とする疾患は、全身投与を必要としない眼科領域、慢性炎症領域、中枢神経系領域の一部となるが、将来的には、siRNA を全身投与するための核酸修飾技術・製剤技術にも取り組む予定である。
- ・対象疾患の選択やプロジェクトの優先度判断等は、シニアメンバーが協議して迅速に決定することとしており、僅か 16 名の実働スタッフにて、外部委託先を活用しつつ効率的に研究開発を進めている。
- ・核酸医薬に取り組んでいる他のバイオテク企業との明確な違いは、現時点で修飾核酸での開発を考えていない点である。その目的は、修飾に伴う未知の代謝産物等による副作用発現のリスク、オフターゲットへの非特異的作用が増強されるリスクを回避することである。

15) UK Trade & Investment (UKTI)

- ・UKTI のライフサイエンス産業政策への取組みについて説明を受けた。
- ・UKTI は、英国企業の国際的事業拡大・発展を支援する英国政府機関であり、国外企業の英国進出や既に英国に拠点を有する企業の英国内での事業拡大に対する支援も行なっている。
- ・UKTI では、ライフサイエンス産業、特に製薬産業が英国の国益にとって非常に重要との認識に従い、その進展・拡大のために様々な取組みを実施しており、そのスタッフ数は約 2,280 人(海外 1,230 人、英国内 640 人、英国領内 410 人)、年間予算は約 85M 英ポンドとのことであった。
- ・昨今、欧州においても、ライフサイエンスビジネスの育成・強化に注力している国が増えているが、英国は、税制面での優遇処置、NHS(ナショナルヘルスサービス)で蓄積している各種データや医療機関のネットワークを活用できること、Research Charities(例 Cancer Research Fund など)の充実等から、ドイツ、フランス、スウェーデン等に対して優位にあると認識している。
- ・2011 年 5 月に公表された 5 ヵ年計画「Britain open for business」でも取上げているように、UKTI では、これまで大企業中心であった企業の海外展開支援を中小企業にも拡大し、特に、国際的にも通用する革新的技術を有すると判断された中小企業に対しては、選択的に経済的支援を実施することにした。
- ・今回、主たる対応を取って頂いた Dr. Mark

Treherne は、昨年、UKTI の組織改編とともに新設されたライフサイエンス投資部門の責任者 (Chief Executive) であるが、これまでの職歴は、ファイザーや中小バイオテック企業等の製薬関連企業中心であり、初めて公的機関で勤務することになったとのことであった。

- ・我が国においても、このような民間人材の抜擢等により、より企業にとって現実的で効果的な政策を検討・実施できる体制を構築する等、参考にすべき点が少なくないと思われた。
- ・2012 年 英国の保険医療政策として dementia への challenge をキャメロン首相がアナウンスし、2015 年までに dementia care & research への予算を付ける方針を打ち出している。

16) Human Induced Pluripotent Stem Cells Initiative (HipSci)

- ・HipSci は Wellcome Trust や Medical Research Council (MRC) からの資金提供を元に、昨年からは始まった英国での新たな再生医療関係の取り組みであり、高質な iPS 細胞の収集とカタログ化を目指している。当面、英国内の 800 人の健常人と 700 人の患者から、iPS 細胞を樹立する予定で、現在、実施基盤の整備を進めている状況である。
- ・今回、HipSci を紹介して頂いた Dr. Danovi の研究グループ (HipSci Cell Phenotyping group) は、King's College の Guy's Hospital に昨年設置されたばかりで、現在 8 名の研究員で構成されており、その主たる研究目的は、正常細胞が病的状況に変化する際の細胞や細胞質内オルガネラの形態・生化学的変化を見つけだし、疾患発症のメカニズム解明に結びつけることである。
- ・Cell Phenotyping 以外の HipSci の具体的な取り組みは、Wellcome Trust Sanger Institute のゲノミクス、Dundee 大学のプロテオミクス、EMBL-European Bioinformatics Institute のデータマネジメント等であり、企業の参画に関しては、最近、協議を始めたばかりである。
- ・iPS 細胞の標準化や規格設定に関しては重要な課題となるが、具体的な方針は協議中である。
- ・HipSci の運営費用は、2015 年までの 4 年間の総額で 30.5M 英ポンドとなっており、今後、京大の山中教授を始めとする他国専門家との共同研究も積極的に検討して行きたいとの意向であった。
- ・英国では NHS (国営医療サービス) が充実しており、これによって、研究者や臨床医が、患者やその臨床データに容易にアクセスできる。このことが、英国で疾患関連 iPS 細胞研究を実施しやすい理由となっているとのことであった。

17) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

- ・MHRA の核酸医薬に対する薬事規制の考え方について説明を受けた。
- ・核酸医薬に関する薬事規制に関しては、日米欧での見解・判断の相違が散見されているが、MHRA では、全合成で製造する限り、原則、核酸医薬は、低分子医薬品と同じ規制を適用するとの明確な方針を有していた。
- ・しかしながら、MHRA の核酸医薬に関する評価経験は極めて限られており、今後、予期せぬ問題が起きる可能性もあるため、当面は、1 つ 1 つの案件を慎重かつ詳細に評価して行くとのことであった。
- ・核酸医薬の評価において、現時点で MHRA が最も注意しているのは、その純度と不純物が有する非特異的薬理作用である。
- ・EMA と同様、当面、MHRA も核酸医薬に特化したガイダンスやガイドラインを作成する予定はないが、作成の必要が認められた場合は、速やかに対応できるようにしておきたいとのことであった。

D. 考察

本調査の目的を踏まえ、本調査の結果を以下の 3 点から総括した。

1) 核酸医薬の現状と課題

核酸医薬は欧米においても新しい分野であり、現在開発されている治療薬は限られ、それらに用いられている技術も限定されたものである。今回の調査の結果、核酸医薬には大きな期待を寄せる声もあるものの、標的細胞へのデリバリー、体内での安定性、適応疾患等に関する科学・技術的な問題・課題が少なからず残っていると同時に、日米欧薬事規制当局の審査・評価結果には明らかな差異が認められ、明確な方針も定まっていなかったことが分かった。このような様々な面での不明・未解決な点を解決して行くため、各当事者は、今後も具体的な事例を通じて実績・経験を重ねて行くことになるが、それは、どの国・地域においても、突出して先行しているところはないことを示すものであり、我が国にも、大いにチャンスがあるものと思われた。

2) 産学連携をもとにした創薬研究の進展

欧米では、アカデミア・バイオテック企業のみならず、製薬企業においても、創薬標的に対する HTS から始まる典型的な創薬で、これまでのようなペースでの新薬創出が可能であると考えている企業は殆どない。また、このような認識に従って、少なからぬ企業が、リスクを覚悟の上、よりイノベ

ーティブな創薬アプローチに迅速に着手できるよう、組織のフラット化、下部組織への権限の大幅な委譲、研究部門のマーケティング・開発部門からの分離等を積極的に進めるとともに、細胞療法による疾患治療や組織再生、エピゲノム機能解析に基づく細胞機能制御、ナノマシン・テクノロジーによるDDS、組換え微生物によるがん・感染症の治療、コンピューターサイエンスを駆使した医薬品候補物質の評価、等、従来の創薬の概念の枠内には収まらない新たな治療法、治療薬の開発に取り組み始めている。このような取組みを可能としているのが、オープンイノベーションを始めとする積極的なPPP (Public-Private Partnership) であり、創薬におけるPPPの役割は、今後一層重要となっていくものと思われた。

3) 製薬企業における前競争的連携の進展

欧米各国における医療費削減の動きや新薬承認基準の厳格化、製薬企業の研究開発パイプラインの枯渇化等により、医薬品市場は世界的規模で変化しており、製薬企業の経営・研究開発環境は激しく変化している。このような状況下で、より経済的・効率的に、より成功確率の高い創薬を目指さざるを得ない製薬企業にとって、前競争的な連携は有力な手段であり、確実に重要性が増していると思われた。実際、米国では、PhRMAやBIOにおいて、前競争的連携に関する取組みが増加しているとのことであり、C-Pathにおいても、新たな医薬品評価基準の確立等、医薬品研究開発・承認プロセスの効率化・迅速化に繋がる複数のコンソーシアム形式での検討が進んでいるとのことであった。また、PhRMA、BIO、C-Pathでのこれらの取組みには、NIHやFDA等からのグラントや各種慈善財団・患者団体からの支援金等が提供されており、国家的な理解・支援が既に形成されていると感じさせられた。我が国においても、早急に日本の製薬企業間での前競争的連携の支援・推進体制の整備を進める必要があると思われた。

E. 結論

我々は、今回の調査によって、欧米各国の行政・規制機関、製薬企業、大学・研究機関、バイオテック企業等より、多種多様な最新情報を入手し、それらの様々な取り組みや今後の方向性等を日本と対比することにより、大いに考えさせられた。

我が国の行政・規制機関、製薬・バイオテック企業、大学・研究機関が今後も持続的に発展し、世界の中でのプレゼンスを維持・向上することを願い、以下の国外調査ワーキンググループとしての提言を結論とする。

1. 速やかなオールジャパン連携体制の確立により、核酸医薬で世界をリードする基盤を一気に構築・強化する。

修飾・安定化技術を中心に、核酸医薬に関する様々な技術は確実に進展しており、核酸医薬の開花時期は遠い未来ではないと思われる。

しかし、前述の通り、核酸医薬には、様々な科学・技術的な問題・課題（標的臓器・細胞へのデリバリー精度の改善、製造コスト低減と純度向上、より安定な修飾技術の開発、経口製剤化技術の開発、新たな治療対象疾患の探索、オフターゲット効果の低減等）が残っており、日米欧薬事規制当局の審査・評価のスタンスにも明らかな差異が認められ、ガイドライン、ガイダンス等も定まっていない。

実際、今回の調査で訪問した核酸医薬を開発している企業では、何れの企業においても、まずは開発中の核酸医薬で承認を獲得することを優先し、局所投与で効果が期待できる眼科・皮膚科領域の限られた疾患を標的として開発を進める一方、新たな核酸医薬の治療対象疾患の探索、新たな標的臓器・細胞へのデリバリー技術の開発等を中心に、アカデミア等との共同研究・技術提携等を積極的に行っていた。

このような状況から、現時点では、いかなる国・地域においても、突出して先行している企業はなく、我が国の企業にも大いにチャンスがあるものと考えられる。しかし、核酸医薬にも莫大な研究開発費を投入し始めている欧米大手製薬企業に比べ、企業規模が小さい我が国の製薬企業が、様々な科学・技術的な問題・課題に単独で取り組むのは得策ではなく、是非、オープンイノベーションや前競争段階でのコンソーシアム等により、当該分野に明るいアカデミアや他社と協力して、問題・課題の解決を図るべきと考える。更に、我が国は、核酸修飾技術や核酸医薬の対象疾患に関する研究等では、他の先進国をリードしてきた実績もあるので、その基盤を活用・強化するため、是非、関係省庁には、優先的な公的研究費・事業化支援費の投入を検討して頂きたい。また、規制当局には、FDAやEMAの一步先を見据えたルールを提案する等、FDAやEMAを追従するのではなく、むしろリードして行く気概を持って、核酸医薬に取り組んで頂きたい。このような産学官のオールジャパンでの連携を迅速に実現することができれば、我が国が核酸医薬分野で世界をリードすることも夢ではない。

2. オープンイノベーションを進化させ、我が国

独自の双方向オープンイノベーションを確立・実践展開する。

医薬品の研究開発においても、よりイノベティブな創薬アプローチに迅速に着手するため、また、全く新しい治療法・治療薬の開発に取り組むため、オープンイノベーションを始めとする産学連携が急速に進展している。しかし、ここ数年間に多くの新たな大型案件も報道された我が国におけるオープンイノベーションから、期待通りの成果が得られているとは言い難く、見直し・改善の必要性が顕在化しつつある。

創薬分野で産学連携を成功させるためには、企業と提携アカデミア間の円滑な意思疎通、情報・意見交換のためのインターフェースが整備され、常に両サイドにとって機能的である必要がある。しかしながら、欧米と異なっており人的資源の流動性が低い我が国では、産業界とアカデミアの間の相互理解が不十分で、大型の産学連携を開始したにも関わらず、製薬企業のニーズをアカデミアが理解できていないケース、アカデミアの知識・経験を製薬企業が活用できていないケースが少なくなく、実際、製薬企業のオープンイノベーション公募サイトにおいても、募集する会社側と応募するアカデミア側の間で認識の違いが浮彫りとなっている。

このような課題・問題を解決するため、企業側では、特定のアカデミアとの包括的提携を行って、相互理解の醸成を図ったり、アカデミアの産学連携担当部署との定期的な会合を持ったりしており、アカデミアでは、著名大学やこれらを中心とした地域クラスターにて、企業との連携強化、自前での創薬実施基盤の構築等が行われている。更に、政府側においても、独立行政法人 日本医療研究開発機構（新独法）の設立、アカデミアシーズの事業化推進制度の整備・充実、医薬基盤研を中心とした包括的支援組織の設立等によるライフサイエンス研究・事業の支援・推進が図られつつある。しかし、これらの方策では、抜本的な改善は容易ではなく、即効性も期待できない。

我が国において、産学連携を成功させるキーは「より深い双方向での相互理解に基づく、needs oriented collaboration の実現」であり、これを実現するには、これまでのアカデミアから企業への一方通行のオープンイノベーションではなく、企業とアカデミアが双方向で経験・情報・技術・ノウハウを提供し合い、正に一体となって、イノベーションに取り組む体制の構築・運営が必要であると考える。

このような見地に立ち、もともと国土が狭く、直接対話型コミュニケーションを得意とする我が

国の特性を踏まえて、以下のような方策の検討・実践を強く要望する。

- ① 我が国では、各セクター内での連携（製薬企業：HS 財団、製薬協等、バイオテク企業：JBA、大学発バイオベンチャー協会等、大学病院：医学系大学産学連携ネットワーク協議会等、アカデミア：創薬支援ネットワーク等）は進んでおり、企業と大学の包括的単独連携も盛んである。しかし、フランスの Medicen Paris Region が促進していたような、ライフサイエンスに関連した全ての業界が多面的に連携し、業界共通の課題に複数の機関で取り組む試みはまだまだ充実していない。ライフサイエンスにおけるイノベーションを加速するために、同様の試みを行うべきである。
- ② 企業とアカデミアが双方向でオープンイノベーションに取り組めるようになるためには、オープンイノベーションを円滑かつ効率的に運営するとともに、外部リソースと内部リソースを柔軟に使い分ける、革新的新組織を構築するべきである。さらに、当該組織は、ベンチャー企業のように、意思決定が早く、機動力のある組織でなければならず、企業本体から独立した意思決定ができるようにするべきである。
- ③ 我が国の生命科学分野全体をリードする組織となる新独法の設立が、政府主導で進められているが、当該新組織では、医薬医療創薬分野の基礎から応用・事業化までの全体を俯瞰し、長期的かつ多角的戦略を立てる機能が必要である。このような機能を十分に果たし、総合的な組織構築・運営を実現するには、製薬企業での研究開発の経験が豊富で、ビジネスマインドを持ち、予算確保の折衝力も有する優れた人材を実務トップに据える等の思い切った施策を取るべきである。
- ④ 創薬支援ネットワークや新独法では、公的研究機関・アカデミアの創薬シーズと製薬企業による応用研究・開発の間には、所謂「死の谷」が存在し、これら新たな組織が埋めることによる創薬の活性化が示されている。しかし、米国では、この「死の谷」を埋める役割をベンチャー企業が果たしており、我が国においても、ベンチャー企業の育成・強化は重要な課題と思われる。今回の調査で訪問した QB3 では、大学発ベンチャーに対し、設立早期から、あらゆる面での支援が行われていたが、我が国では、このような支援はほとんど実施されていないため、バイオ起業家の人材育成について、国主導での早急かつ現実的な対応策の検討・立案を期待する。

3. 我が国における製薬企業の前競争的連携の推進・支援体制を整備することにより、医薬品研究開発・承認プロセスの効率化・迅速化を図る。

より経済的・効率的に、より成功確率の高い創薬を目指さざるを得ない製薬企業にとって、前競争的な連携は有力な手段であり、確実に重要性が増している。今回の調査によって、米国では、PhRMA、BIO、C-Path における前競争的連携に関する取組みに、NIH や FDA 等からのグラントや各種慈善財団・患者団体からの支援金等が提供されており、国家的な理解・支援が既に形成されていることが分かった。

一方、我が国においては、製薬企業間の比較的大規模な前競争的連携が実施された事例はあるものの（例：ファルマスニップコンソーシアム）、やや散発的で目的も限定されている感は否めない。

PhRMA や BIO においては、例えば、非臨床安全性試験に関する効率化・合理化を目的としたコンソーシアムが非常にうまく進展している例等もあり、C-Path においては、新たな医薬品評価基準の確立等、医薬品研究開発・承認プロセスの効率化・迅速化に繋がる複数の検討がコンソーシアム形式で進んでいること等を踏まえ、我が国においても、長期的視野に立って、早急に国内製薬企業間での前競争的連携を支援・推進する体制の整備を進める必要がある。

上記認識のもと、我が国における前競争的連携推進を実現するため、日本の製薬企業並びに関係する公的機関に対し、以下のような検討や施策の実践を期待する。

- ① NIH では、アルツハイマー病を始めとする幾つかの疾患に関し、複数の製薬企業が参加したコンソーシアムにより、臨床試験のエンドポイントを共同で研究する前競争的連携が行われている。本邦においても、例えば、企業にとって秘匿事項となっている医薬品の開発失敗事例を持ち寄って、失敗の原因を共同で解析・共有し、失敗のリスク軽減を目指すような、前例のない前競争的連携を実現するべく、新独法を始めとする関係機関に、積極的な検討を期待する。
- ② 今回の調査で明らかとなった欧米での取り組み、及び過去に調査した欧州における IMI (Innovative Medicines Initiative) の進捗等と比べ、我が国の前競争的連携は、規模・内容ともに遅れが明らかである。米国 NCATS や Regan Udall Foundation のような組織を設置することにより、あるいは、関係団体での取り組み体制

を強化する等により、先行している欧米と競合しない分野において、前競争的連携を早急に強化・進展させるべきである。

- ③ 日本の医科学分野の基盤を整備するため、また日本の医薬開発における前競争的なボトルネック解消に向け、アカデミアが率先して、日本人（アジア人）の遺伝子解析や疾患レジストリー、バイオバンク等の整備とその有効活用を進めるべきである。また、これを推進するため、遺伝情報を始めとする患者個人の情報の取り扱いについて、早急に国家的コンセンサスを固めるべきである。
- ④ 欧米では、行政からの積極的な資金支援があり、FDA や EMA などの規制当局も積極的に前競争的共同研究に参加している。我が国においても、創薬に関する前競争的連携に対し、同様の支援を期待する。また、欧米に比べ、我が国では、患者団体との連携も少なく、あまり活用されていないが、今後は当該連携を進展させるべきと考える。
- ⑤ 今回の調査で、iPS 細胞を活用した疾患研究に取り組む HipSci を訪問したが、予算規模は大きいものの、活動自体は始まったばかりであり、我が国における当該分野の取り組みは十分に競争力を有していることが分かった。このような状況を踏まえ、基礎研究、応用研究、臨床研究、製造法、レギュレーション、それぞれの分野で、更なる、オールジャパンでの前競争的連携体制を構築し、我が国の強みや先進性を進展させ、世界を席巻する技術確立のための取り組みを開始するべきである。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①平成 25 年度（2013 年度）国外調査報告書
「創薬基盤強化の新機軸を探る - 核酸医薬の新展開・産学連携の最新動向を中心に -」（公財）ヒューマンサイエンス振興財団 平成 26 年 3 月 14 日 98 ページ

政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究

公益財団法人 ヒューマンサイエ
ンス振興財団 研究企画部
山下 剛一、加藤 正夫

研究要旨：政策的に創薬に取り組むべき疾患等に関して、調査研究を行い、かつ情報提供した。難病の多い神経疾患について、医療ニーズ調査を行った。また、透析患者数増加の原因である慢性腎臓病について、将来動向調査を行った。さらにアンメットメディカルニーズの高いウイルス感染症疾患、自己免疫疾患について、創薬の現状と課題等についてセミナーを開催し、情報提供した。

A. 研究目的

平成 25 年度（2013 年度）の本調査研究は、「医療ニーズ」、「将来動向」の調査、および「セミナー」での情報提供を通じて、政策的に創薬に取り組むべき疾患を明らかにし、また、創薬の可能性と課題等について情報収集し、かつ提供するものである。以下に、その具体的目的を示す。

目的 1：国内基盤技術調査「神経疾患に関する医療ニーズ調査」

日本神経治療学会（学会）から「約 60 神経疾患について神経専門医によるアンケート調査を行ったらどうか」との提案を頂戴し、難病が多く治療法の少ない疾患分野の創薬基盤を推進する意義は大きいと判断し、神経疾患の医療ニーズ調査を実施して、政策的に創薬に取り組むべき神経疾患を明らかにすることにした。

目的 2：将来動向調査「慢性腎臓病（CKD）の将来動向Ⅱ【分析編】」

「慢性腎臓病（CKD）の将来動向」を探る目的で、平成 24 年度の調査で得られた課題のうち、バイオマーカー、創薬、再生医療に焦点をあてて、課題の重要度とその実現時期を明らかとすべく、慢性腎臓病に関する将来予測をすることとした。

目的 3：情報提供（セミナーの開催）

厚生労働省が政策的に力を入れている疾患あるいはHS財団の医療ニーズ調査でアンメットメディカルニーズの高い疾患について、創薬の現状と課題を明らかとすべく、セミナーを開催し、広く情報提供することとした。

B. 研究方法

B-1 医療ニーズ調査（神経疾患）

ヒューマンサイエンス（HS）財団開発振興委員会の下に、医療ニーズ調査ワーキンググルー

プ（WG）を組織した。学会の「医療ニーズ調査プロジェクト」運営委員と共同で、神経疾患に関する Web アンケート調査票を作成して、学会の専門医にアンケートを実施した。また、アンケート結果について WG 委員と運営委員が議論し、考察した。

B-2 将来動向調査（慢性腎臓病）

HS 財団情報委員会の下に、将来動向調査 WG を組織し、Web アンケート調査票を作成し、日本腎臓学会の専門医にアンケートを実施した。また、腎臓専門医にヒアリングを行い、WG 委員で議論して、報告書にまとめた。

B-3 情報提供（セミナー開催）

HS 財団研修委員会の下に、テーマ検討 WG を組織し、平成 25 年度のテーマとして「ウイルス感染症疾患」「自己免疫疾患（SLE、シェーグレン症候群、強皮症）」を決定した。それぞれのテーマ毎に WG と立ち上げ、プログラム内容について検討し、開催日・会場を決定し、セミナーを開催した。

C. 研究結果

C-1 医療ニーズ調査（神経疾患）

1. 治療の満足度

治療満足度（「十分満足」と「ある程度満足」の合計）が 30%に満たない疾患は全体の 40%弱の 24 であった。治療満足度が低い疾患・症候として、「筋強直性ジストロフィー」（5.7%）、「進行性筋ジストロフィー」（6.3%）、「遠位型ミオパチー」（6.4%）、「ハンチントン病」（7.0%）、「プリオン病」（7.0%）、「封入体筋炎」（7.6%）、「前頭側頭葉変性症」（7.6%）、「球脊髄性筋萎縮症」（7.7%）、「脊髄小脳

変性症」(9.5%)、「ミトコンドリア異常症」(9.5%)が挙げられた(10%以下、10疾患)。

「治療が行えているとはいえない」の割合が多かったのは、「プリオン病」(70.9%)、「進行性筋ジストロフィー」(62.0%)、「遠位型ミオパチー」(59.6%)、「筋強直性ジストロフィー」(57.0%)、「球脊髄性筋萎縮症」(55.8%)、「筋萎縮性側索硬化症」(55.3%)、「ハンチントン病」(52.5%)であった(50%以上、7疾患)。

2. 薬剤の貢献度

薬剤貢献度(「十分貢献」と「ある程度貢献」の合計)が低い疾患は、「進行性筋ジストロフィー」(3.2%)、「遠位型ミオパチー」(3.8%)、「筋強直性ジストロフィー」(5.1%)、「プリオン病」(5.7%)、「球脊髄性筋萎縮症」(5.8%)、「前頭側頭葉変性症」(6.3%)、「脊髄小脳変性症」(7.5%)、「多系統萎縮症」(8.2%)、「ミトコンドリア異常症」(8.9%)、「封入体筋炎」(9.5%)、「筋萎縮性側索硬化症」(9.7%)であった(10%以下、11疾患)。これは全体のほぼ1/6であった。

「効く薬がない」の割合が高かったのは、「プリオン病」(84.8%)、「進行性筋ジストロフィー」(72.8%)、「筋強直性ジストロフィー」(72.2%)、「遠位型ミオパチー」(71.5%)、「球脊髄性筋萎縮症」(65.2%)、「筋萎縮性側索硬化症」(62.3%)、「封入体筋炎」(53.2%)、「前頭側頭葉変性症」(52.5%)、「多系統萎縮症」(52.2%)であった(50%以上、9疾患)。

3. 治療満足度と薬剤貢献度の相関

62の対照疾患、神経疾患・症候について治療満足度と薬剤貢献度の相関をプロットした。対照疾患は右上に分布し、神経疾患は比較的薬剤貢献度が高かった。しかし、神経疾患は右上と左下の2点に局在する傾向を示した。

(1) 「治療満足度」、「薬剤貢献度」とともに高い疾患

治療満足度および薬剤貢献度がいずれも90%以上の疾患・症候は「高血圧症」、「片頭痛」、「脂質異常症」、「重症筋無力症」、「ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群」、「糖尿病」、「てんかん」であった(7疾患)。

(2) 「治療満足度」、「薬剤貢献度」とともに低い疾患

一方、両者とも10%以下の疾患・症候は、「進行性筋ジストロフィー」、「遠位型ミオパチー」、「球脊髄性筋萎縮症」、「筋強直性ジストロフィー」、「前頭側頭葉変性症」、「プリオン病」、「脊髄小脳変性症」、「ミトコンドリア異常症」、「封入体筋炎」であった(9疾患)。

(3) 「治療満足度」が高いにもかかわらず、「薬剤貢献度」が低い疾患

治療満足度が高いにもかかわらず、薬剤貢献度が比較的低い疾患・症候には「手根管症候群」、「脊椎症と類縁疾患(ヘルニア/狭窄症など)」、「くも膜下出血」、「正常圧水痘症」が分類された。これらは薬剤があっても対症療法に過ぎないか、手術やリハビリテーションなどの薬剤以外の治療法があるためと考えられた。

(4) 「薬剤貢献度」が高いにもかかわらず、「治療満足度」が低い疾患

薬剤貢献度が高いにもかかわらず、治療満足度が低い疾患・症候には「統合失調症」、「神経ペーチェット病」、「起立性低血圧症」、「神経因性膀胱」、「慢性疼痛」などが分類された。これらの疾患・症候では薬剤はあるものの満足できる治療効果が得られていないのではないかと推察された。

C-2 将来動向調査【慢性腎障害(CKD)】

日本腎臓学会の役員、評議員、および将来構想検討ワーキングチームをWebアンケート調査対象者とした。送付総数653名、回答は104名、回答率は15.9%であった。回答者の所属機関の設置主体は、「国公立大学病院」が最も多く(50.0%)、次いで「私立大学病院」(16.3%)であった。回答者の所属機関の病床数は、「500床以上」が70.2%と最も多く、次いで「病床なし」(9.6%)、「100～499床」(8.7%)の順であった。

バイオマーカー5課題、創薬6課題、再生医療5課題の各課題について課題の実現時期、課題の重要度、課題解決に主に必要なことについてアンケート調査を実施した。

課題の実現時期が一番早いとされた課題は、「保健適用を取得したバイオマーカーが増加し、活用される。」であり、課題の重要度が一番高い課題は、「薬物ターゲットとなりうる腎疾患の成因(転機)・進展メカニズムが解明される。」であった。課題解決に必要なことの中で、研究技術の進歩が一番求められている課題は「腎臓の発生分化課程のメカニズム解明とその応用から、腎再生医療の新たな打ち手が生み出される。」であり、社会の認知が一番求められている課題は、「疾患レジストリーの推進」、経済的サポートが一番求められている課題は「トランスレーショナルリサーチの効率化」であった。

また、腎臓疾患におけるバイオマーカーと創薬関連で6名、腎臓再生医療関連で3名の専門家を対象に、ヒアリング(勉強会を含む)調査を行い、結果をまとめて、バイオマーカーの将来

動向、新薬・新規治療法開発の将来動向、腎臓再生医療の将来動向を展望した。

C-3 情報提供（セミナー開催）

1 ウイルス感染症疾患セミナー

平成 25 年 12 月 9 日（月）に全社協・灘尾ホールにて、「新しい作用機構の抗ウイルス薬開発への取り組みーウイルス感染症に挑むー」のテーマで、セミナーを開催した。135 名と比較的少ない参加者であったが、新規の抗ウイルス薬に絞ったセミナーは概ね好評だった。プログラムを以下に記す。

ウイルス研究と抗ウイルス薬開発

九州大学大学院医学研究院 ウイルス学
教授 柳 雄介

C 型肝炎ウイルスの複製と病原性発現に関与する宿主因子の解析と創薬の可能性

大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野
教授 松浦 善治

単純ヘルペスウイルスの創薬標的

東京大学医科学研究所 ウイルス病態制御分野
教授 川口 寧

ノロウイルスたんぱく質構造と抗ウイルス薬

国立感染症研究所 ウイルス第二部第一室
室長 片山 和彦

種々の作用点をターゲットとした抗 HIV 剤の創製

東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 メディ
シナルケミストリー分野 教授 玉村 啓和
インフルエンザウイルスゲノムの複製機構に基盤
をおいた創薬

筑波大学 学長 永田 恭介

RSV 感染と自然免疫応答

札幌医科大学医学部小児科 教授 堤 裕幸

2 自己免疫疾患セミナー

平成 26 年 2 月 28 日（金）に東京コンファレンスセンター・品川にて「自己免疫疾患治療の現状と分子標的治療薬への展望」のテーマで、セミナーを開催した。247 名と多くの参加があった。プログラムを以下に記す。

【第一部】日本における難病対策と今後の方向性
イントロダクション

筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授 住田 孝之
難病対策の改革について

厚生労働省健康局疾病対策課

疾病対策課長 田原 克志

【第二部】自己免疫疾患治療の現状と新規分子標的

治療

シェーグレン症候群

筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授 住田 孝之

全身性強皮症

東京大学大学院医学系研究科・医学部
皮膚科学 教授 佐藤 伸一

全身性エリテマトーデス

慶應義塾大学医学部リウマチ内科
教授 竹内 勤

【第三部】自己免疫疾患制御への新しいアプローチ
自然免疫と自己免疫

東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野
教授 三宅 健介

ヘルパー T 細胞分化制御と自己免疫疾患

慶應義塾大学医学部 微生物学・
免疫学教室 教授 吉村 昭彦

疾患特異的 iPS 細胞からのアプローチ

東京大学医科学研究所幹細胞治療研究システム
セルバンク 分野長・准教授 大津 真
製薬企業からのアプローチ

グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部
稀少疾患医薬品開発センター
センター長 早田 悟

D. 考察

D-1 医療ニーズ調査（神経疾患）

治療満足度（「十分満足」と「ある程度満足」の合計）と薬剤貢献度（「十分貢献」と「ある程度貢献」の合計）の相関では、治療満足度と薬剤貢献度が概ね相関して分布するものの、治療満足度 50% 付近が疎らで右上側と左下側にポイントが集中して 2 極化している傾向が認められた。その 2 極化の理由は明確ではないが、一因として、今回の調査が神経内科の専門医を対象としたアンケートであったことが考えられる。つまり、何らかの治療手段があると感じている疾患と、ほとんど治療手段がないと感じている疾患が神経内科の専門医の共通理解としてあり、今回調査した対象疾患がそのどちらかにバラつかず二者択一的に集約してしまった可能性が推察された。

一方、パーキンソン病、多発性硬化症の 2 疾患はそれぞれの治療満足度が 83.6%、67.7%、薬剤貢献度は 95.6%、91.1% と高かった。しかし、「新規治療法の開発が急務な疾患」として取り上げられた 46 疾患の中でパーキンソン病は 8 位、多発性硬化症は 13 位と上位に位置し、治療満足度の結果と乖離していると思われた。多くの神経内科医は、筋萎縮性

側索硬化症等に比べると何らかの治療手段があるパーキンソン病や多発性硬化症のような神経疾患を、「ある程度満足」と評価したために「十分満足」と「ある程度満足」の合計で表わされる治療満足度が高くなったものと推察される。しかし、現実的には患者にとって必ずしも満足の行く治療が行われているとは言えないという思いもあり、「新規治療法の開発が急務な疾患」として取り上げられたのであろうと推察される。今後は、パーキンソン病、多発性硬化症等の治療の「十分満足」、薬剤の「十分貢献」の割合を飛躍的に増やす継続的な努力が必要と考える。

D-2 将来動向調査（慢性腎臓病）

1. バイオマーカー

腎臓疾患治療の向上のためにバイオマーカーの必要性・重要性が認識されていることが改めて分かった。また、真に有用なバイオマーカーを確立するために、尿中アルブミンのような既存のバイオマーカーを見つめ直すことが必要である。一方、長期的な視点から新規バイオマーカーの探索も重要で、そのためにバイオバンクの活用を推進すべきである。また画像診断マーカーの研究の進展も期待される。

2. 創薬

CKDの進展を阻止ないしは改善する新薬・新規治療法を開発する目標のためには、薬物ターゲットとなりうる腎臓疾患の成因・進展メカニズムが解明されることが重要であり、その実現時期は10年後が目途となるとの意見が多かった。また、透析導入原因疾患第一位の糖尿病性腎症治療薬開発のために、早期腎症を対象としたアルブミン尿の陰性化をエンドポイントとした新たな臨床評価法ガイドラインの制定準備が進んでおり、このようなサロゲートマーカーによる臨床評価の実用化が必須と考えられる。

3. 再生医療

アンケートにご協力いただいた日本腎臓学会所属の腎臓専門医とヒアリングで意見聴取した再生医療の専門家の間で、腎臓再生医療の進展速度や達成可能性に対する認識にかなりの違いのあることが判明した。アンケート結果からは、腎臓再生医療の実現性は不明であり、少なくとも11年後（2024年）以降になるであろうとの回答が大半であった。一方で、再生医療の専門家へのヒアリングからは、5～10年以内には臨床応用を目指すという、非常にアグレッシブなプランをイメージしているようで

あった。その再生医療専門家でも、臨床入りまでにはかなりの困難性と乗り越えるべき高い壁が存在することを認識していることが印象に残った。しかし、それぞれのアプローチに関し、それなりの可能性はあるとの感触を持って日々の研究を進めている。専門家ヒアリングを通じて感じたことは、我が国における腎臓再生医療を目指す研究者の層の薄さであり、その研究成果が他の臓器の再生医療に比べ報道される機会が少ないという点も、今回のアンケート結果に反映されたのかもしれない。

E. 結論

E-1 医療ニーズ調査（神経疾患）

平成25年度は、難治性疾患の多い神経疾患を取りあげて医療ニーズ調査を行い、以下のように神経疾患領域のアンメットメディカルニーズや創薬を行う際の目標をより明確に示した。

- ・治療満足度および薬剤貢献度がいずれも低い神経疾患・症候は、アンメットメディカルニーズが高く、ほとんど治療手段のない難治性疾患と考えられる。「筋委縮性側索硬化症」は、現在有効な治療法がなく、予後不良な難病であるため、最も新規治療法の開発が急務な疾患である。最も病状が過酷であり、対症療法であれ、症状を抑え、QOLを向上させる治療法や治療薬の開発が急務である。原因等が解明されていないため、根本治療法の開発が難しい疾患では、症状を抑える対照療法でも患者や関係者にとっては極めて意義が大きい。また、「アルツハイマー病」は、患者数が多く、今後もさらに増加すると予想されることから、家族の介護負担や医療費の増加など社会的影響が大きいため、根本治療薬の開発が強く望まれていた。
- ・治療満足度および薬剤貢献度がいずれも高い神経疾患・症候でも、十分満足や十分貢献の比率が低い神経疾患・症候がほとんどである。このような疾患では、アンメットメディカルニーズが存在する。例えば「パーキンソン病」や「多発性硬化症」では、新規治療法や治療薬を開発することによって十分満足や十分貢献の割合を増やす継続的な取り組みが必要である。
- ・悲惨で治療法のない神経難病・疾患を何とかしたいとの神経内科医の生の声に答えるべく、研究費や創薬、臨床開発に対する国の積極的な支援、学会を中心とした臨床研究体制の構築が必要である。治療満足度と薬剤貢献度がともに低い疾患でも、現在はまだ有効な薬剤はないものの、開発の徴候は感じられるという声もあり、国の手厚い支援のもと、医療ニ