

を MOI3 にて感染させて、6 日間培養した後に X 線照射した MEF 上で FGF 存在下で培養した。培養過程で出現するヒト ES 細胞用のコロニーをマイクロピペットでつり上げて引き続き MEF 上で培養した。SeV ベクターと導入遺伝子は継代培養により著明に希釈され最終的には高温培養によって消失した。得られた SeV ベクターによるヒト iPS 細胞は SSEA4、Oct3/4、Nanog などの多能性幹細胞特異的マーカーを発現していた。

3. ヒト ES 細胞ならびにヒト iPS 細胞の血管内皮細胞への分化誘導プロトコール

未分化ヒト ES 細胞もしくは未分化ヒト iPS 細胞をコラゲナーゼ・トリプシン含有剥離液処理により回収した後に、CellSeed 社の Hydro cell を用いて 3 日間スフェア (sphere) 形成させた。分化培養液には、15% 牛胎児血清の他に、6 種類のサイトカイン・増殖因子 (vascular endothelial growth factor (VEGF), bone morphogenic protein 4 (BMP-4), stem cell factor (SCF), Flt3 ligand (Flt3-L), interleukin 3 (IL-3), interleukin 6 (IL-6)) を添加した。その後、スフェアはゼラチンコート培養皿での平面培養に移行した。サイトカイン・増殖因子は同様の 6 種類である。2 週間程度の平面培養で、スフェアが着地した箇所に嚢状構造物が形成され、その継代培養によって血管内皮細胞が分化誘導された。

4. ヒト ES・iPS 細胞の褐色脂肪細胞への分化誘導プロトコール

未分化ヒト ES 細胞もしくは未分化ヒト iPS 細胞をコラゲナーゼ・トリプシン含有剥離液処理により回収した後に、CellSeed 社の Hydro cell を用いて 8 日間スフェア (sphere) 形成させた。分化培養液は、牛胎児血清を含まない無血清培地である点が血管内皮細胞への分化誘導プロトコールとの最大の違いである。添加したサイトカインは血管内皮細胞への分化誘導プロトコールと同様に血液細胞分化誘導に使用されることが多いもので、6 種類のサイトカイン・増殖因子 (insulin-like growth factor II (IGF-II), VEGF, BMP-4, SCF, Flt3-L, IL-6) から成り立つ。その後、スフェアはゼラチンコート培養皿での平面培養に移行した。添加したサイトカイン・増殖因子は一部異なる 6 種類である (IGF-II, VEGF, BMP-7, SCF, Flt3-L, IL-6)。数日の平面培養で、スフェアが着地した箇所において褐色脂肪細胞が分化誘導された。

5. ヒト血管内皮細胞によるヒト平滑筋細胞への増殖抑制作用の測定

放射線照射したヒト血管内皮細胞を蛍光色素 CFSE で標識した後に培養皿に播種し、その上に CFSE とは異なる波長の蛍光色素 PKH-26 で標識したヒト大動脈平滑筋細胞を播種した。4 日後に細胞を回収し、FACSCalibur を用いて細胞の蛍光強度を測定して (PKH-26 陽性細胞 (ヒト大動脈平滑筋細胞) を gating して)、PKH-26 の分裂に伴う蛍光強度減少を ModFit™ ソフトウェアで解析し、ヒト大動脈平滑筋細胞の平均分裂回数を算出した。

6. RT-PCR

褐色脂肪細胞分化の同定のために、それぞれの分化マーカー遺伝子の発現の確認のために、既報の手法により RT-PCR を行った。また一部の実験においては定量的 RT-PCR も行った。

7. ウェスタンブロッティング

褐色脂肪細胞分化の同定のために、それぞれの分化マーカー蛋白の発現の確認のために、既報の手法によりウェスタンブロッティングを行った。2 次抗体と発色は ECL キットを用いた。

8. 電子顕微鏡による解析

既報の固定法、包埋法、切片作成法ののちに、日立製作所製電子顕微鏡による撮影を行った。

9. 酸素消費

培養細胞の酸素消費は、XF96 Extracellular Flux Analyzer (シーホースバイオサイエンス社) を用いて測定した。

10. 温度測定

ヒト細胞を移植したマウスの温度測定は、Thermo GEAR G120/G100 (NEC 社) を用いて行った。

11. 抗体作成

ヒト褐色脂肪細胞に対するモノクローナル抗体の作成を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では患者検体は使用しないし、臨床研究もない。動物実験を行う際には、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠して定められた当機関

の当該規定を責任を持って遵守した。ヒトES細胞の使用に際しては、文部科学大臣に届け出してから研究を行った。

C. 研究結果

①ヒトES・iPS細胞からの褐色脂肪細胞の分化誘導

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。作成された褐色脂肪細胞は細かい脂肪滴を有しており、細胞質の広い範囲に梯子状に発達したクリステを持つミトコンドリアが多数分布していた。通常のPCR、定量PCRによって、褐色脂肪細胞特異的分子であるPRDM16、UCP 1、PGC1A、CIDEA、CYC1、ELOVL3、PPARAの発現を確認する一方で、白色脂肪細胞特異的分子(PSAT1、EDNRA)が発現していないことも確認した。さらに、蛋白レベルでUCP1がミトコンドリアに局在することも確認するとともに、UCP1陽性細胞が全分化細胞の90%以上に達していることが確認でき、極めて高効率の分化誘導系であることが確認された。イソプロテレノールによってβアドレナリン受容体を刺激することにより、分化細胞内のPRDM16、UCP1の発現が増加することを確認した上で、マウス皮下移植した分化細胞が同様の刺激によって発熱することを確認した。また、分化細胞は酸素消費が白色脂肪細胞と比べて顕著であり、マイトストレステストにより特徴的なパターンを示し、βアドレナリン受容体を刺激することにより増強することも確認した。また、分化細胞の移植によってマウスの血中中性脂肪の濃度が低下すること、空腹時血糖のみならずブドウ糖負荷後の血糖の上昇も低下すること、等を確認した。また、我々のヒトES/iPS細胞から褐色脂肪細胞を分化誘導の経路は、骨格筋の分化過程に近いことが明らかとなった。

また、ヒトES/iPS細胞由来褐色脂肪細胞を用いて、ヒト褐色脂肪細胞表面特異的マーカーを探索するプロジェクトを開始した。手法としては、マイクロアレー解析とヒト褐色脂肪細胞特異的抗体作成である。その結果、候補となる膜蛋白を絞りこむと同時に、モノクローナル抗体作成が進捗した、

②ヒト血管内皮細胞(ヒトES細胞やヒトiPS細胞から誘導した細胞も含む)によるヒト平滑筋細胞の増殖動態への影響

ヒトES細胞から分化誘導した血管内皮細胞、

ヒトiPS細胞から分化誘導した血管内皮細胞、初代培養ヒト血管内皮細胞(HUVEC、HMVEC、HAEC、HCAEC)、ヒト血管内皮前駆細胞から分化誘導した血管内皮細胞等を用いて、ヒト平滑筋細胞の増殖に対する影響を、接触培養と非接触培養の両方において検討した。その結果、初代培養ヒト血管内皮細胞(HUVEC、HMVEC、HAEC、HCAEC)はいずれも、HUVECを用いた過去の報告に有るように、ヒト平滑筋細胞に対する増殖促進作用を有し、この作用は接触培養、非接触培養のいずれに系でも確認された。一方、ヒト血管内皮前駆細胞(ヒト骨髓から分離した物)から分化誘導した血管内皮細胞は、ヒト平滑筋細胞の増殖を非接触培養においては促進したが、接触培養においては抑制した。ただし、ドナーによっては、接触培養においてもヒト平滑筋細胞の増殖を促進する場合も認められた。ヒトES細胞(KhES-1、KhES-3、KhES-5)から分化誘導した血管内皮細胞は、いずれの細胞株においても、非接触培養においては軽度のヒト平滑筋細胞増殖促進作用を示したが、接触培養においては有意な増殖抑制作用を示した。しかしながら、このような増殖抑制作用は継代とともに消失してしまうことが確認された。ヒトiPS細胞から分化誘導した血管内皮細胞では、結果は様々であった。まず、レトロウイルスベクターで作成したヒトiPS細胞((京都大学由来株(201B7、253G1)、国立成育医療研究センター由来株(#25)))においては、201B7株のみが接触培養における増殖抑制作用を発揮したが、この細胞株も含めて、継代とともに増殖促進作用が増強される傾向にあった。一方、センダイウイルスベクターによって樹立されたヒトiPS細胞の場合は、接触培養における顕著な増殖抑制作用が観察され、継代しても減弱しないことが確認された。

D. 考察

脂肪細胞には、脂肪をため込みメタボへと進む悪玉の白色脂肪細胞の他に、エネルギーを消費して発熱し、寒冷刺激に対応して脂肪や糖を消費する善玉と呼ぶべき褐色脂肪細胞が存在する。このような善玉の褐色脂肪細胞が、ヒトを始めとする大型動物にも存在することが近年明らかにされ、注目されている。このような特殊な脂肪細胞は、白色脂肪細胞と異なり、体内の奥深くでアプローチすることが困難な部位に局在し、研究がほとんど行われていない。本研究によってヒトES細胞やヒトiPS細胞からヒ

ト褐色脂肪細胞が分化誘導できれば、細胞移植療法のための細胞作成という観点のみならず、メタボリックシンドロームの創薬にも貢献できる貴重な細胞材料の創出という展開も想定され、代謝性疾患の医療に幅広く応用されうるものと考えられる。

また今回の研究において、ヒト褐色脂肪細胞表面特異的マーカーを探索するプロジェクトを開始した。手法としては、マイクロアレー解析とヒト褐色脂肪細胞特異的抗体作成である。褐色脂肪細胞の特異的なマーカーに関しては、転写因子などの細胞内分子しか知られていないが、今回の研究により FACS にも使用可能な細胞表面マーカーやそれに対するモノクローナル抗体が得られ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。しかしながら、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

我々が世界で初めて作成したヒト ES/iPS 細胞に由来するヒト褐色脂肪細胞を駆使して、基盤研究、代謝関連研究を推進した。一方、様々の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により検討し、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. 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. Nakamura N, Saeki Ku, Saeki Ko, et al.: Feeder-free and serum-free production of hepatocytes, cholangiocytes and their proliferating progenitors from human pluripotent stem cells: application to liver-specific functional and cytotoxic assays. *Cellular Reprogram* 14:171-185, 2012.
3. Nishio M, Saeki Ku. 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
4. 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.
5. 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、他：ヒト多能性幹細胞からの機能的褐色脂肪細胞の作製。第55回日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月、横浜。
2. 佐伯久美子、他：ヒト多能性幹細胞からの機能的褐色脂肪細胞の作製。第11回日本再生医療学会総会、2012年6月、横浜。
3. 佐伯久美子、他：血管内皮細胞による血管平滑筋増殖抑制の機序：動脈狭窄症の新規治療開発に向けて。第11回日本再生医療学会総会、2012年6月、横浜。
4. Saeki Ku, Saeki Ko, et al.: Brown adipocyte differentiation of human pluripotent stem cells without genetic manipulation. The 10th Annual Meeting International Society of Stem Cell Research, June 2012, Yokohama, Japan.
5. Saeki Ku, Saeki Ko, et al.: Production of functional classical brown adipocyte from human pluripotent stem cells using a special differentiation cocktail without genetic manipulation. 第17回アディポサイエンス研究会シンポジウム、2012年8月、大阪。
6. Saeki Ku, Saeki Ko, et al.: Production of

functional classical brown adipocyte from human pluripotent stem cells using a special differentiation cocktail without genetic manipulation. Benzone Symposium, August 2012, Copenhagen, Denmark.

7. 佐伯久美子、他：ヒトES/iPS細胞からの機能的褐色脂肪細胞の分化誘導。第33回日本肥満学会、2012年10月、京都。
8. 佐伯晃一、佐伯久美子、他：ヒト多能性幹細胞からの機能的褐色脂肪細胞の分化誘導。第35回日本分子生物学会年会、2012年12月、福岡。
9. 佐伯久美子、佐伯晃一、安田和基、戸辺一之、他：ヒト多能性幹細胞由来褐色脂肪細胞の造血ストロマ機能の評価。第12回日本再生医療学会総会、2013年3月、横浜。
10. 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。
11. 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.
12. 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。
13. Saeki K: Production of functional brown adipocytes from human pluripotent stem cells. Epigenomics, Sequencing & SNiPs - Boston-2013, July 2013, Boston, USA.
14. 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。
15. 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。
16. 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。
17. 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.

G. 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

平成24年4月～平成26年3月

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。全身麻酔下で最高度の画像を取得することができ、硝子体、網膜、脈絡膜、視神経の観察のための条件を設定した。100例を超える疾患の検査を行い、視神経乳頭疾患や未熟児網膜症の病態を観察し、premacular vitreous pocketの発生形態を明らかにし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・病態に関する知見が得られる。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、その症例数は随一であるので、その特性を生かして効率よく広範囲にわたった研究が展開できる。

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は解明されれば、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ことができる。

B. 研究方法

1. 安定した眼底検査システムの構築

全身麻酔等を用いて、系統かつ効率の良い検査プロトコルを作成する、

2. 眼底検査の条件設定

眼底検査における広画角眼底撮影や光干渉断層計、網膜電図など、眼底全体を網羅する検査のための条件設定を行う。

3. 未熟児網膜症、先天異常の初期病変の検査疾患における、一時期の臨床像を詳細に検討する各疾患で、20 例以上のデータ集積を目指す。

4. 未熟児網膜症や網膜剥離等、手術治療を行った場合の経過観察

1 年間にわたって、治療を行った症例に関して、その病態の変化を観察する。

5. データ解析

得られたデータについて、疾患ごとに、網膜細胞密度や形態の変化を解析し、原因や病態を明らかにする。

6. 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。

7. 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。

8. 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。

9. 視神経の観察

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。

10. 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、光断層干渉検査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. 安定した眼底検査システムの構築

全身麻酔下では、すべての症例で、安定して検査を行い、眼底のほぼ全体の画像が取得できた(図 1、2)。外来、病棟における覚醒下でも十分な撮影ができた。

2. 広画角眼底検査の条件設定

広画角のカラー眼底撮影および蛍光眼底造影の条件設定を行った。これによって、眼底全体のパノラマ化が可能となった(図 2)。

3. 未熟児網膜症、先天異常の初期病変の検査各疾患で、200 例以上のデータを集積できた。

4. 未熟児網膜症や網膜剥離等、手術治療を行った場合の経過観察

手術治療を行った 55 症例に関して、その病態の変化を観察した。

5. 画像解析

疾患ごとに、眼底像や血管の変化を解析した。未熟児網膜症 10 例では、血管増殖の活動性が明らかになり、光凝固や硝子体手術による鎮静化が明らかになった(図 3、4)。家族性滲出性硝子体網膜症 3 例でも、同様に血管増殖の活動性と手術による鎮静化が明らかであった。さらにほとんど全ての種類の眼底疾患で、病変の範囲と程度の把握に有用であった(図 5)。

6. 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の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 6)。

7. 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 7)。

8. 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 8)。

9. 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できるようになり、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可能となった(図 9)。

10. 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 10)。

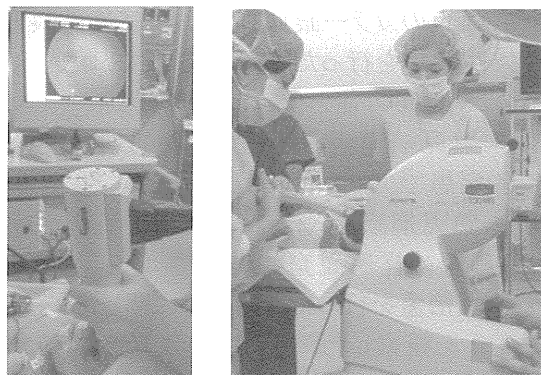


図 1 全身麻酔下での検査

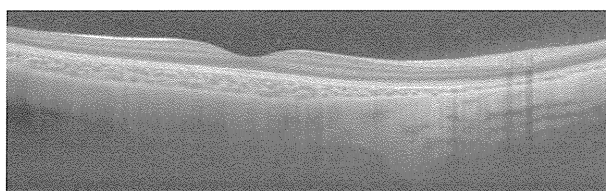


図 2 96 枚加算の鮮明な画像

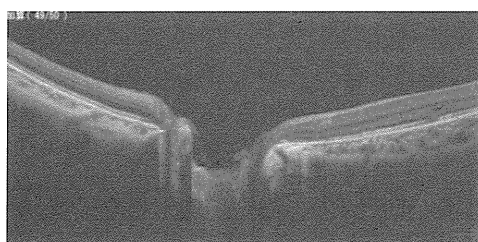


図 3 視神経ピット (従来の光干渉断層計)

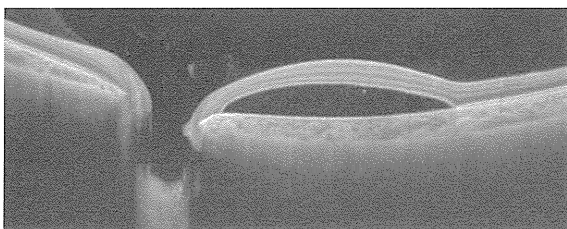


図 4 視神経ピット (長波長光干渉断層計)

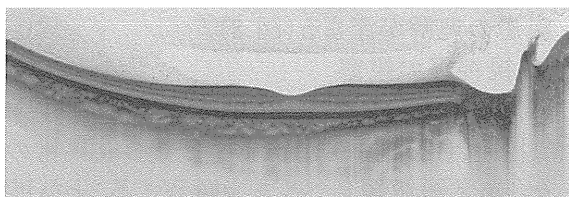


図 5 形成初期の premacular vitreous pocket (7 歳)

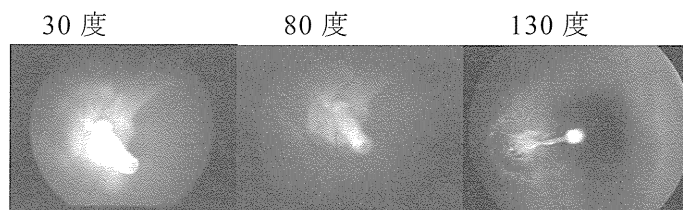


図 6 眼底撮影の画角

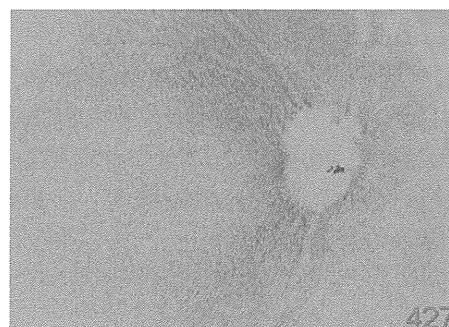


図 7 水平面での網膜表面での硝子体接着

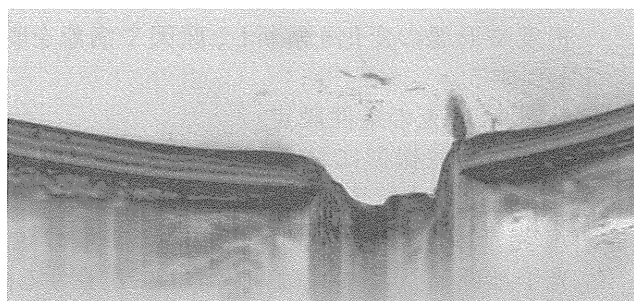


図 8 硝子体内の血管やグリア組織の遺残

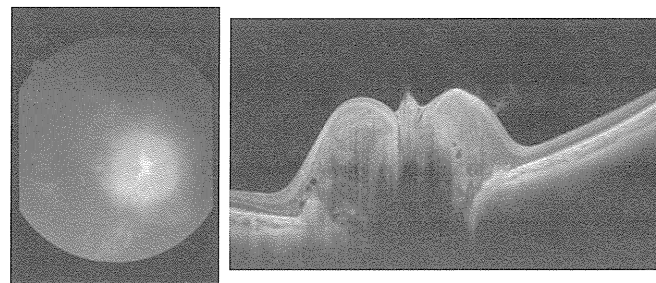


図 9 視神経形成異常の詳細な組織像

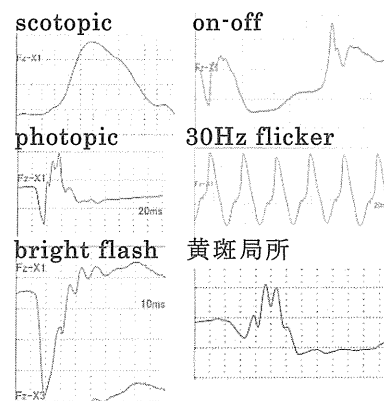


図 10 各種の網膜電図

D. 考察

長波長光干渉断層計は、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、時には眼球外組織まで描出できる。今回の研究で、小児においても全身麻酔下では、最高度の画像を取得することができ、それが明らかとなった。今回設定した硝子体、網膜、脈絡膜、視神経の観察のための条件設定は、今後さまざまな疾患を検討するための測定プロトコールとなる。既に100例を超えるさまざまな疾患で検査を行った。なかでも、視神経乳頭異常は乳頭縁から網膜剥離が起こることが知られているが、乳頭内に裂孔が存在することを明らかにした。また、premacular vitreous pocketは、成人でも糖尿病網膜症の増殖や黄斑裂孔などの発生病理に深く関与する硝子体の特殊構造であるは、その発生形態を明らかにしたことは、多くの網膜硝子体疾患の病態を解釈する上で重要である。

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の評価すれば、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

長波長光干渉断層計を用いて、小児の眼底検査を行い、全身麻酔下で最高度の画像を取得することができ、観察のための条件を設定した。視神経乳頭疾患や未熟児網膜症の病態を観察し、premacular vitreous pocketの発生形態を明らかにした。

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. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. *PLoS One*. 2012;7(1):e29677.
2. Seko Y, Azuma N, Kaneda M, Nakatani K, Miyagawa Y, Noshiro Y, Kurokawa R, Okano H, Umezawa A. Derivation of Human Differential Photoreceptor-like Cells from the Iris by Defined Combinations of CRX, RX and NEUROD. *PLoS One*. 2012;7(4):e35611.
3. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hirami Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshima M, Hotta Y. Two Novel Mutations in the *EYS* Gene Are Possible Major Causes of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa in the Japanese Population. *PLoS One*. 2012;7(2):e31036.
4. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(1): 81-87.
5. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic Features of CHARGE Syndrome with CHD7 Mutations. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(3): 514-518.
6. Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56(3): 198-202.
7. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hirami Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S,

- Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshim S, Hotta Y. Two novel mutations in the *EYS* Gene are possible major causes of autosomal recessive retinitis pigmentosa in the Japanese population. PLoS ONE, 2012, 7(2). e31036.
8. Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. Cornea, 2012, 31 (3): 293-298.
 9. Nishina S, Tanaka M, Yokoi T, Kobayashi Y, Azuma N. Stereopsis after early surgery for bilateral congenital cataracts. Update on Strabismology, Proceeding of the XIth meeting of the International Strabismological Association in Istanbul, Turkey Sept. 22-25, 2010, 282-286, 2012.
 10. 仁科幸子, 中山百合, 横井 匡, 東 範行, 近藤寛之, 西田保裕: 小眼球症に伴う眼窩発育異常の画像評価. 眼科臨床紀要 2012 ; 5(4) : 387-391.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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: 生涯教育講座総説 未熟児網膜症 日眼会誌. 116(7): 683- 702, 2012
 2. 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
 3. 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. 東 範行: シンポジウム RetCam 画像を用いた医療相談 第 116 回日本眼科学会 東京 2012.4.6
 2. 東 範行: 視神経乳頭形成異常の構造と機能, Japan Macula Club, 蒲郡, 2012.8.19
 3. 東 範行: シンポジウム 診療画像を用いた遠隔医療相談 第 66 回日本臨床眼科学会, 2012. 10.26.
 4. 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
 5. 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
6. Azuma N. Surgical outcomes of traction retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy Vail Vitrectomy Meeting, Vail, 2013.3.19
 7. 仁科幸子: 小児白内障手術の術後管理—術後合併症の発見と治療. 第35回日本眼科手術学会総会, 京都, 2012.1.28
 8. 仁科幸子: 乳児内斜視の治療戦略—術前検査・治療. 第116回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.8
 9. 松下五佳, 近藤寛之, 石橋真吾, 田原昭彦, 緒方 勤, 仁科幸子, 東 範行: 真性小眼球における MFRP 遺伝子の関与. 第116回日本眼科学会総会, 東京, 2012.4.6
 10. Matsushita I, Kondo H, Ishibashi S, Tahara A, Ogata T, Nishina S, Azuma N: Novel mutations in *MFRP* Gene in Japanese Patients with Microphthalmos. Annual Meeting, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012.5.6
 11. Nishina S: Invited speaker of the Symposium “Challenging Cases in pediatric ophthalmology” A Case with Stereopsis Following New Surgical Procedure for Large-angle Esotropia in Duane Syndrome. 27th APAO/SOE Congress, Busan, Korea, 2012.4.15
 12. 仁科幸子, 伊藤牧子, 横井 匡, 中山百合, 山根敬浩, 東 範行, 松岡健太郎, 中澤温子: 急速に増大する嚢胞を伴った小眼球症の治療経験. 第37回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2012.6.29
 13. 横井 匡, 谷口 紫, 伊藤牧子, 中山百合, 仁科幸子, 東 範行, 千先園子, 矢内 俊: ステロイドパルス療法が奏功した小児 Stevens-Johnson 症候群の2例. 第37回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2012.6.29
 14. 仁科幸子: シンポジウム「両眼視の発達と回復」3D映像と両眼視. 第68回日本弱視斜視学会総会, 名古屋, 2012.6.30
 15. Nakayama Y, Ito M, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N: Electroretinography and spectral domain optical coherence tomography in shaken baby syndrome. 2nd World Congress of Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Milan, Italy, 2012.9.7
 16. 仁科幸子: シンポジウム「小児緑内障」早発型発達緑内障の視機能管理. 第23回日本緑内障学会総会, 金沢, 2012.9.28
 17. 仁科幸子: シンポジウム「各診療科からみたてんかん」眼症状を伴うてんかんの眼科的管理について. 第46回日本てんかん学会総会, 東京, 2012.10.11
 18. 仁科幸子, 宇井-伊藤牧子, 東 範行, 黒坂大次郎, 堀田喜裕, 西田裕保, 近藤寛之: 小眼球症の手術に関する全国調査. 第66回日本臨床眼科学会総会, 京都, 2012.10.27
 19. 仁科幸子: モーニングクルーズ「小児の眼鏡処方」乳幼児の眼鏡処方. 第66回日本臨床眼科学会総会, 京都, 2012.10.27
 20. 仁科幸子: インストラクションコース「やさしい神経眼科」小児の神経眼科. 第66回日本臨床眼科学会総会, 京都, 2012.10.28
 21. Nishina S: Survey of Microphthalmia in Japan. Pre-Academy IOPS Pediatric Ophthalmology and Strabismus Day, Chicago, USA, 2012.11.9
 22. Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Ito-Ui M, Yamane T, Noda E, Tanaka M, Azuma N: Analysis of retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. 第51回網膜硝子体学会総会, 甲府, 2012.11.30
 23. Yamane T, Ito-Ui M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N: Surgical outcomes of tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. 第51回網膜硝子体学会総会, 甲府, 2012.11.30
 24. 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
 25. 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

26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. ARVO Seattle 2013.5.5-9
 33. Azuma N. Surgical outcomes of traction retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7.15
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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: 小児の網膜疾患の診断と外科的治療. 第6回四国 eye ランドセミナー, 高松, 2012.5.27
 2. 東 範行: 眼の発生と進化 —さまざまな動物の眼やヒトの疾患から— Retina-glaucoma meeting 東京, 2012.5.27
 3. 東 範行: 獨協医大栃木県眼科医会合同講演会 宇都宮, 2012.7.20
 4. 東 範行: 小児眼疾患の診方・考え方 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2012.11.24
 5. 東 範行: 小児の眼疾患 第8回福井小児境界領域疾患研究会, 福井, 2012.12.8
 6. 東 範行: 小児白内障の治療. 北海道大学研究会, 札幌, 2013.1.7
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
平成 23 年 4 月～平成 26 年 3 月

研究要旨 新たな創薬の方向性を探ることを主テーマに据え、毎年設定した個別テーマに基づき、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、欧米各国における規制や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・技術の進展と先端的医療技術開発の現状等を調査、分析した。

A. 研究目的

新たな創薬の方向性を探ることを主テーマに据え、毎年設定した個別テーマに基づき、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、欧米各国における規制や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・技術の進展と先端的医療技術開発の現状等を調査・分析することにより、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。

3年間通しての調査テーマを「創薬基盤強化の新機軸を探る」とし、個別の調査テーマとして平成23年度は、ゲノム科学と個別化医療の進展、平成24年度は、創薬オープンイノベーションの現状と課題、バイオマーカーの活用状況とコンパニオン診断薬（CDx）の将来展望、平成25年度は、核酸医薬の進展、産学連携の取組みについて調査を行った。

B. 研究方法

1) 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。

3年間で参加した企業は、第一三共、味の素、武田、大鵬、バイオインフォビジョン、日立ハイテクノロジーズ、Meiji Seika ファルマ、理研ジェネシス、大正であった。

2) 訪問先の決定

調査目的に合致する欧米の規制当局、大手・中堅製薬企業、ベンチャー企業、公的研究機関等を調査し、WGで決定した。

中堅製薬企業の経営・R&D戦略の継続調査では、特に、グローバルな知名度が非常に高いとは言えないものの自国市場で確固たる地位を築いている企業、特定領域・分野でグローバルに実績を伸ば

している企業等を訪問することとした。

C. 研究結果

1) 訪問日および訪問機関・企業

(1) 平成 23 年度：

平成 23 年 10 月 17 日（月）～10 月 28 日（金）
カナダ、米国、イタリア、スペイン、ベルギー、英国

- ① 行政・規制関連機関： EMA、UKTI/BIS
- ② 製薬企業&バイオテック企業： GSK、Biogen Idec、Knome、Recordati、UCB、MolMed、Esteve、Almirall
- ③ 大学・公的研究機関： The Centre for Applied Genomics、NIH、Invest in Catalonia、Barcelona Science Park、
- ④ その他： Ontario Institute for Cancer Research、Ontario Genomics Institute、Barcelona Biomedical Research Park、Centre for Commercialization of Regenerative Medicine、EFPIA、Wellcome Trust

(2) 平成 24 年度：

平成 24 年 10 月 15 日（月）～10 月 26 日（金）
米国、デンマーク、スウェーデン、ドイツ、英国

- ① 行政・規制関連機関： Stockholm-Uppsala LS、EMA、MHRA、UKTI
- ② 製薬企業&バイオテック企業： Alcon、NIBR、Dako、Ferring Pharma.、GSK、Endo、Galenea、Evotec
- ③ 大学・公的研究機関： MD Anderson Cancer Center、NIH、MPIP
- ④ その他： Neu² Consortium、European Screening Port、Munich Biotech Cluster

(3) 平成 25 年度：

平成 25 年 10 月 21 日（月）～11 月 1 日（金）
米国、フランス、オランダ、スペイン、英国

- ① 行政・規制関連機関：UKTI、MHRA、
- ② 製薬企業&バイオテック企業：ISIS、Arena、J&J Innovation Centers、Sanofi、Pierre Fabre、Sylentis
- ③ 大学・公的研究機関：NIH、QB3、National Center for Biotechnology
- ④ その他：PhRMA、BIO、C-Path、Medicen Paris Region、HiPSci

D. 考察

本調査の目的を踏まえ、本調査の結果を以下に総括した。

1) 中堅製薬企業の経営・R&D 戦略

訪問した中堅製薬企業は、欧米大手製薬企業とは明らかに異なる経営・R&D 戦略を有しており、総じて、以下のような特徴が見られた。

①自社の強みを活かし、伸ばすことを念頭に、R&D の標的領域・分野を絞り込んで、これに経営資源を集中投入している。

②欧米大手製薬企業と競合する領域・分野におけるブロックバスター狙いの R&D は行なわず、むしろ、患者数は限られても、明らかなアンメットメディカルニーズのある疾患・標的を対象とした R&D を根幹としている。

③トップを含む R&D の要職にサイエンスに理解の深い人材が登用され、プロジェクト運営の中心もサイエンスとなっている。

これらの特徴は、中堅製薬企業が生き残るための重要な要素と考えられた。

2) 大手製薬企業と中小製薬・バイオテック企業との提携関係における新たな潮流

大手製薬企業と中小製薬・バイオテック企業との提携関係に以下のような新たな潮流が認められた。

① M&A の場合、買収される企業の独自性・強みやその裏打ちとなっている文化等を存続させ、共生を図るケースが増えている。

② アライアンスの場合、上市済み製品や後期開発段階まで進んだプロジェクトの単純導入から、より開発ステージの若いプロジェクトや研究段階から始まる広範な研究提携へと、主流が変わりつつある。

3) ゲノム科学と個別化医療の進展

ヒトゲノム情報の医療へ与える影響や次世代シ

ーケンサーによる低コストでの解析が将来可能になるという認識は各国で共通であるが、ヒトゲノム情報の医薬品 R&D への高度な活用や、パーソナルゲノミクスをビジネスとして確立・発展させるための方向性については未解決な課題や不透明な点が多く、試行錯誤が続いているようであった。

4) ライフサイエンス研究・創薬の変化

欧米各国では、高齢化の進展とともに、医療の質的改善・コスト低減を早急に実現するため、個別化医療の推進とそれに沿った抜本的な創薬の変革、新たな医療技術の開発とその迅速な臨床応用、等が肝要との認識から以下のような取り組みが進められていた。

①基礎研究のみならず、非臨床・臨床開発を研究機関・大学で実施できるよう、新たな組織や制度の構築・整備（トランスレーショナル・メディシンのみを対象とした大型ファンドの創設や研究機関・大学の研究者を対象とした臨床開発トレーニング機関の設置等）を進め、既に、具体的成果も得られつつある。

②有用な新規治療技術の医療現場への浸透を進めるための基盤整備や医療制度改善を実現するためのプログラム（特に、再生医療、バイオバンク等に関するもの）に国家予算を集中投入している。

③製薬企業においては、疾患の症状改善にフォーカスした旧来型創薬ではなく、より緻密な分子レベルでの病態解明に基づく作用機作ベースの創薬を中心に置く企業が増えており、これが個別化医療推進のドライビングフォースとなっている。

5) CDx に関する現状と課題

患者層別マーカーを測定するための CDx 開発の実例はまだ少なく、欧米各国においても、医薬品と CDx 同時開発のビジネスモデル構築、CDx の価格や保険償還の可否や CDx に関する規制が欧米で大きく異なることなどの課題・問題点が認識されていた。

6) 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、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。

7) 産学官連携をもとにした創薬研究の進展と創薬オープンイノベーションの現状

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はこれまでのようなペースでの新薬創出が困難であるとの認識の下、少なからぬ企業がリスクを覚悟の上、よりイノベ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、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。このような取り組みを可能としているのが、創薬オープンイノベーションを始めとする積極的な Public – Private Partnership (PPP) であり、各国いずれも推進体制や関係機関間の協働・連携の形態等に違いはあるものの積極的に検討・推進されていた。

8) 製薬企業における前競争的連携の進展

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。米国では、PhRMA や BIO において前競争的連携に関する取り組みが増加しており、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た。これらの取り組みには、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。

E. 結論

我々は、今回の調査によって得られた情報をもとに我が国の行政・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、国外調査 WG としての提言を結論とする。

提言 1：自社の強み・弱みを徹底的に分析し、強みを最大限に活かすことを中心とする経営戦略・R&D 戦略の構築を。

提言 2：製薬企業は、医薬品の研究開発を推進する優れたリーダーの長期的視点での育成を。

提言 3：製薬企業は、より積極的にオープンイノベーションに取り組むと同時にフラットな組織

作りとネットワーク型組織作り等の工夫を。

提言 4：アカデミアは、企業のニーズを理解するためのコミュニケーションネットワークを整備するとともに、研究成果のトランスレーショナル研究を推進する基盤強化を。

提言 5：パーソナルゲノミクス時代の到来に備え、ヒトゲノム情報の集積とその活用のためのバイオバンク等の基盤整備及び国民への理解醸成の推進を。

提言 6：日本におけるライフサイエンス分野の強化や発展を目指し、米国 NIH のような、国全体のライフサイエンス分野をリードできる基幹研究機関の設置と産学官全ての関係機関より優秀な人材の登用を。

提言 7：創薬基盤の強化を図るための新たな施策を検討・実施する際には、創薬の十分な経験を有し、研究開発をトータルで管理・運営することができ、関係省庁等との調整力があって必要な予算を獲得する能力がある等の資質を有する製薬企業出身の優秀な人材をヘッドに据え等、思い切った方針の転換とそのための産学官での一層の連携強化を。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平成 23 年度 (2011 年度) 国外調査報告書「ヒトゲノム解読 10 年を経た個別化医療の進展と新たな創薬の方向性を探る」(厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業(調査・予測研究))
- 2) 平成 24 年度 (2012 年度) 国外調査報告書「創薬基盤強化の新機軸を探るーオープン・イノベーション、バイオマーカーを中心にー」(厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業) 政策創薬マッチング研究事業(調査研究))
- 3) 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ー核酸医薬の新展開・産学連携の最新動向を中心にー」(厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業))

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。

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
平成 23 年 4 月～平成 26 年 3 月

研究要旨：政策的に創薬に取り組むべき疾患等に関して、60 疾患あるいは神経疾患の医療ニーズ調査により、アンメットメディカルニーズを明らかにした。また、アンメットメディカルニーズの高い気分障害、慢性疼痛、慢性腎臓病を調査して、各疾患の創薬に関する課題等を考察した。さらにニーズの高い 6 疾患について、創薬の可能性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

現在、日本再興戦略の目玉として日本版 N I H 構想が練られ、新独立行政法人「日本医療研究開発機構」の 2014 年度中の発足が明らかにされている。ヒューマンサイエンス振興財団(H S 財団)で長年実施して来た医療ニーズ調査は、総合科学技術会議、厚生労働省、日本製薬工業協会、製薬企業等各社など多方面で創薬に取り組むべき疾患の例として引用・活用いただいている。医療ニーズ調査を初めとして「政策的に創薬に取り組むべき疾患等に関する調査研究」は、日本版 N I H 構想に関する医療分野の研究開発、特に創薬に関する技術的専門的指標として、今後さらに利用され、重要性を増すものと思われる。本調査研究は主として以下の大きく三つを目的として実施する。

目的 1：大病院の内科系医師を中心とした一般内科医に対する 60 疾患、および神経内科専門医に対する 62 神経疾患に対する医療ニーズ調査で、アンメットメディカルニーズの高い疾患、いわゆる政策的に創薬に取り組むべき疾患を明らかにする。

目的 2：アンメットメディカルニーズの高い疾患のうち気分障害、慢性疼痛、慢性腎臓病について、専門医に対する調査を行い、診断・治療、特に創薬の現状と課題を調査・分析する。

目的 3：アンメットメディカルニーズの高い疾患のうち難病（神経変性疾患）、アルツハイマー病、慢性腎臓病、糖尿病、ウイルス感染症、自己免疫疾患（S L E、シェーグレン症候群、強皮症）を取り上げ、創薬の可能性、課題等についてセミナーを行い、情報提供する。

B. 研究方法

B-1 医療ニーズ調査（60 疾患、神経 62 疾患）

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。WG で、平成 22 年度に実施した 60 疾患の一般内科医アンケート結果について、さらに分析した。重要 5 疾患については当該分野の専門家にヒアリングを行って解析した。また神経 62 疾患に関する W e b アンケート調査を日本神経治療学会(学会)の専門医に対して実施し、学会の医療ニーズ調査運営委員とともに解析した。

B-2 創薬疾患調査（気分障害、慢性疼痛、慢性腎臓病）

HS 財団開発振興委員会、情報委員会の下に、調査 WG を組織し、専門医に対してアンケート調査を実施した。アンケート結果についてそれぞれの疾患の専門家の先生にヒアリングを行い、提言等としてまとめた。

B-3 創薬情報提供（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、毎年 2 疾患づつ計 6 疾患をテーマとして決定した。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、当該分で我が国を代表する臨床・基礎の先生を講師に決定し、セミナーを開催した。

C. 研究結果

C-1 医療ニーズ調査（60 疾患、神経 62 疾患）

1. 60 疾患医療ニーズ調査

平成 22 年度に実施した 4 回目の医療ニーズ調査では、特に血管性痴呆、膵がん、アルツハイマー病で治療満足度・薬剤貢献度が低く、アンメットメディカルニーズの高い疾患と判断された。また、今ま

での過去3回の調査と比べて、明らかに治療満足度、薬剤貢献度は高かった。

今回の調査で治療満足度・薬剤貢献度が高くなった理由として、薬剤貢献度の上昇は、5年間に上市された優れた新薬が寄与しており、治療満足度の上昇の一部は少なくとも薬剤貢献度の上昇の一部を介したものと推察された。さらに特に10年後に重要となると回答された5疾患（肺がん、糖尿病、アルツハイマー病、うつ病、慢性腎臓病）の当該分野専門家へのヒアリングでは、一般内科医がアンケートで回答した治療満足度、薬剤貢献度の値はほぼ妥当であり、大きな相違はないとの評価を得た。

2. 神経62疾患医療ニーズ調査

治療満足度・薬剤貢献度が特に低い疾患は、プリオン病、進行性筋ジストロフィー、遠位型ミオパチーであった。また、神経62疾患の治療満足度、薬剤貢献度は、低い部分と高い部分の2つに局在していた。2極化した理由は、全く治療法がない疾患と何らかの対処法のある疾患のいわゆる0か1かの選択になったためと推察された。さらに専門医の評価が正しく行われ、バラツキが少なかったことも原因と考えられた。また、多発性硬化症、パーキンソン病などの治療満足度、薬剤貢献度は高過ぎる値であるとの指摘が学会の運営委員からあった。そこで検討した結果、十分満足は1.9%、5.0%と非常に低かった。つまり、ほぼ満足が多かったため見掛け上、高い値となり、実際には決して満足できるものではないと考えられた。

C-2 創薬疾患調査【気分障害、慢性疼痛、慢性腎臓病】

1. 気分障害

平成22年度のアナケート調査結果では、課題が残る重要な領域として精神疾患が挙げられた。そこで、社会的に問題の多いうつ病を中心とした気分障害を取り上げて、精神科専門医に医療ニーズアンケート調査を実施した。その結果、気分障害の診療で最も解決が望まれている課題は、「新たな診断法の開発」であった。次により奏効率が高く、再発率を低下させる「新しい機序の薬剤開発」も強く望まれていた。気分障害のメカニズムが一日も早く解明され、新たな診断法や治療薬が開発されることが望まれる。

2. 慢性疼痛

我が国の慢性疼痛患者の実数は1,700～2,300万人と推定され、しかもその8割は痛みが適切にコントロールされていないとの報告がある。そこで、慢性疼痛を取り上げ、麻酔科等専門医を対象とした将来

来動向アンケート調査を行った。その結果、「最適な慢性疼痛治療が提供できる医療体制作り」、「痛みセンターの設立と疼痛専門性の向上」、「疼痛発生メカニズムに基づいた治療薬の開発」、を提言した。特に基礎と臨床の連携による新規神経障害性疼痛治療薬創出を目指す重要性が指摘された。

3. 慢性腎臓病

慢性腎臓病患者は成人の8人に一人であり、我が国で1,330万人にのぼっている。また、透析患者数は30万人を超え、透析予備群としての慢性腎臓病は医療費の面からも重要な疾患である。そこで、慢性腎臓病を取り上げ、腎臓専門医に対して将来動向アンケート調査を行った。その結果、「根本的に腎疾患を治療できる薬剤や治療法の開発」が喫緊な課題であり、また、「より迅速で侵襲が少なくかつ正確な診断方法の開発」が臨床研究進展の面からも必須であることが明らかとなった。

C-3 創薬情報提供（セミナー開催）

セミナーは、政策的に創薬に取り組むべき疾患として、例えばHS財団の医療ニーズ調査で医療ニーズ（アンメットメディカルニーズ）の高い疾患を取り上げ、創薬の可能性と課題などをテーマに、製薬会社の研究関係者を主な対象として開催している。平成23年度は「難病（神経変性疾患）」「アルツハイマー病」をテーマとして、それぞれ162名、253名の参加を得て実施した。平成24年度は「慢性腎臓病「糖尿病」」をテーマに244名、223名の参加で実施した。また、平成25年度は「ウイルス感染症」、「自己免疫疾患（SLE、シェーグレン症候群、強皮症）」をテーマに実施し、ウイルス感染症では135名の参加を得た。以下に代表例として、平成24年度に実施した慢性腎臓病のプログラムを示す。

慢性腎臓病セミナー

オーバービュー：CKDの Translational Research

東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌
内科 教授 南学 正臣

CKDとは何か：日本における課題

金沢医科大学医学部腎臓内科学 教授
横山 仁

【創薬ターゲット】

線維化と腎性貧血のメカニズムを探る

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学

教授 柳田 素子

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

香川大学医学部 薬理学 教授 西山 成
糖尿病性腎症の病態と予後

金沢大学医薬保健研究域医学系

血液情報統御学 教授 和田 隆志

【バイオマーカー、臨床開発】

腎臓領域におけるバイオマーカー開発の現状と展望

東京大学医学部附属病院集中治療部

助教 土井 研人

何がCKDのサロゲートマーカーとなりうるか

琉球大学医学部附属病院 循環器・腎臓・

神経内科 特命助教 又吉 哲太郎

D. 考察

世界はもとより日本の創薬環境は、市場規模の大きい生活習慣病領域から、市場規模が小さく治療満足度・薬剤貢献度が低い、すなわち医療ニーズ（アンメットメディカルニーズ）の高いがん・難病などの疾患領域に激変しつつある。本調査研究のうち60疾患の医療ニーズ調査は、このアンメットメディカルニーズの高い疾患を明らかとし、創薬が必要な疾患を明確に規定する役割を果たして来ている。治療満足度・薬剤貢献度が低い疾患が、政策的に創薬に取り組むべき疾患であることは明らかである。しかし、治療満足度・薬剤貢献度が高い疾患の創薬に必ずしも取り組まなくて良いという訳ではない。実際、糖尿病で専門家から「治療満足度・薬剤貢献度の値はかなり高かったが、合併症に移行する例が多く、現状ではとても満足できる状態ではない」との苦情を受けている。今後は、十分満足・十分貢献の数値を同時に示すなど、より詳細な情報を提示し、まとめていく必要がある。

創薬疾患調査では、政策的に創薬に取り組むべき疾患を取り上げ、専門医へのアンケート調査、専門家へのヒアリング調査を行い、診断・治療等の課題や提言としてまとめている。また、創薬情報提供では、上記と同様な疾患を取り上げ、創薬の可能性と課題などをテーマに製薬会社等の研究者等を対象として、セミナーを開催している。いずれも創薬をキーワードとしているが、創薬疾患調査では、専門医を対象としているため幅広い問題点がピックアップされ、創薬に関する焦点がずれがちである。今後は、アンケート質問内容をしぼるなどしてより創薬に焦点があたるような工夫をしたい。また、情報提供（セミナー）では、日本を代表する専門家に創薬に焦点をしばった最新の話が聞け、参加者からのアンケートでも評判が良い。ただし、参加者が多い疾患をテーマとして選定することが多い。今後は感染症や難病など採算が取れにくく、参加者が少な

い疾患でも創薬が必要とされる疾患を、テーマとして選定していく必要がある。

E. 結論

60疾患あるいは神経62疾患の医療ニーズ調査により、治療満足度・薬剤貢献度が低く、医療ニーズ（いわゆるアンメットメディカルニーズ）の高い疾患を明らかとした。アンメットメディカルニーズの高い疾患がすなわち政策的に創薬に取り組むべき疾患と考えられる。

アンメットメディカルニーズが高く、かつ患者数も多い気分障害、慢性疼痛、慢性腎臓病について、専門医にアンケート調査を行い、診断と治療、特に創薬に関する課題を浮き彫りとした。一日も早く発症メカニズムを解明することが、正しい診断と新しい治療薬開発に不可欠である。

難病、アルツハイマー病などアンメットメディカルニーズの高い6疾患について、我が国を代表する臨床と基礎の専門家に、創薬の可能性と課題をテーマにお話いただいた。創薬が難しい疾患も多いが、現状を認識し問題を把握することが次の創薬につながる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ①平成23年度国内基盤技術調査報告書
2020年の医療ニーズの展望Ⅱ【分析編】
- ②平成24年度国内基盤技術調査報告書
気分障害に関する医療ニーズ調査
- ③平成25年度国内基盤技術調査報告書
神経疾患に関する医療ニーズ調査
- ④平成23年度将来動向調査報告書
慢性疼痛の将来動向Ⅱ【分析編】
- ⑤平成24年度将来動向調査報告書
慢性腎臓病（CKD）の将来動向
- ⑥平成25年度将来動向調査報告書
慢性腎臓病（CKD）の将来動向Ⅱ
【分析編】

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得等

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

				課題番号	H 2 3 -政策創薬-一般-0 0 1		
				氏 名	高柳 輝夫		
書籍							
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	気分障害に関する医療ニーズ調査	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	平成 24 年度 (2012 年度) 国内基盤技術調査報告書		東京	平成 25 年 3 月 19 日	92
財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	創薬基盤強化の新機軸を探るーオープン・イノベーション、バイオマーカーを中心にー	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	平成 24 年度 (2012 年度) 国外調査報告書		東京	平成 25 年 3 月 19 日	128
財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	慢性腎臓病 (CKD) の将来動向	財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	平成 24 年度 (2012 年度) 将来動向調査報告書		東京	平成 25 年 3 月 19 日	99
公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	神経疾患に関する医療ニーズ調査	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	平成 25 年度 (2013 年度) 国内基盤技術調査報告書		東京	平成 26 年 3 月 14 日	149
公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	創薬基盤強化の新機軸を探るー核酸医薬の新展開・産学連携の最新動向を中心にー	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	平成 25 年度 (2013 年度) 国外調査報告書		東京	平成 26 年 3 月 14 日	98
公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	慢性腎臓病 (CKD) の将来動向Ⅱ【分析編】	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	平成 25 年度 (2013 年度) 将来動向調査報告書		東京	平成 26 年 3 月 18 日	91
雑誌 該当なし							
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年		

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
政策創薬マッチング研究事業（調査研究）

平成 24 年度（2012）

国内基盤技術調査報告書

「気分障害に関する医療ニーズ調査」

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

はしがき

財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（HS 財団）では、厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）の交付を受けて実施する「政策創薬マッチング研究事業」のうち、我が国の先端的・基盤的技術に関する実態調査として医療ニーズ調査を実施しております。

本調査報告書は、当 HS 財団開発振興委員会国内基盤技術調査ワーキンググループが、2012 年度に実施した「気分障害に関する医療ニーズ調査」の結果をまとめたものです。本年度は、一昨年度、昨年度の調査「2020 年の医療ニーズの展望」、「2020 年の医療ニーズの展望Ⅱ【分析編】」で課題が残る重要な領域として挙げられた精神疾患のうち、休業、退職する労働者の増加や自殺等により特に社会的に問題が大きいと考えられるうつ病を中心に気分障害を取り上げて、専門医にアンケート調査とヒアリング調査、そして文献調査を行いました。

その結果、現在、気分障害の診療において最も解決が望まれている課題は「新たな診断法の開発」であることが明らかになりました。現在用いられている操作的診断は生物学的観点を反映した診断法に整理し直す必要があるのではないかと考えます。さらに鑑別診断に応用可能なバイオマーカーの開発も期待されます。次に、より奏功率が高く、再発率を低下させる「新しい機序の薬剤の開発」も強く望まれていることが明らかになりました。また、気分障害では、多くの慢性疾患と同様に定期的に通院し病状をコントロールすることで、日常生活および社会生活に支障がない状態にすることが可能であることも分かりました。したがって、より健康的で満足できる生活を送るためには、早期に診断を受け、治療を継続することが重要です。一日も早く気分障害のメカニズムが解明され、より効果が高くアドヒアランスを良好に維持できるような医薬品や医療機器等の開発が進むことを期待します。

ご多用のところ、本調査にご協力いただきました各位に深甚の謝意を表します。また、本報告書が、関係する多くの分野でご利用いただければ幸いに存じます。

2013 年 3 月

財団法人ヒューマンサイエンス振興財団