

の同意を得てゲノム解析を自前資金で実施。遺伝子プロファイリングや臨床試験で治療前後の比較データを取得し、研究に利用。

- Office of Research and Technology Ventures (ORTV) という組織が、外部特許事務所を活用しつつ、DFCI 発の 800~900 という特許のマネジメント、企業へのライセンス、企業がスポンサーとなる共同研究実施などのために機能。最近ライセンス収入も飛躍的に増加。
- 最近の多数の研究成果の中で、低分子薬では 2008 年から 2013 年のライセンス薬 9 個のうち 6 個が Phase1 で開発中。また、DFCI 発のベンチャーが 15 社ある。
- 研究に力を入れる一方、患者ケアにも力を入れている。病院はホテルのような温かみのある内装、花に満ちたスペースや美しいチャペルを併設した設備であった。

6) Genelux Corp.

- Genelux は現在有効な治療法のないがんやその他の疾患の治療に対して、最先端の診断薬あるいは治療薬を開発している企業であり、豊富な知的財産、多角的な戦略によって、今後さらなる成功が期待される企業である。
- 2014 年 10 月現在、Genelux は米国に 23 人、ドイツに 7 人の従業員から構成される。
- oncolytic virus を基本とした独占的な技術基盤と、がんの診断と治療への幅広い応用範囲（たとえば家畜のがんに対する治療）を有する製品パイプラインを開発している企業である。
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (ニューヨーク)、University of Tuebingen (ドイツ)、Institute of Cancer Research (UK)、University of California, San Diego 等と共同研究開発を行っている。
- 歴史的にヒトへの投与経験、安全性が確立され、種々のがん細胞を死滅しうる vaccinia virus を基盤とした oncolytic virus を開発しており、他の virus 由来の oncolytic virus との違い、優位性を presentation で示された。
- 開発中の oncolytic virus、GLV-1h68 (GL-ONC1) は動物において、健全組織や器官に障害をあたえることなく、広範囲の固形腫瘍の劇的な縮小と消失を認めている。
- Phase1 (First in Man, Safety & Dosing) は Royal Marsden Hospital で行われ、進行固形腫瘍を有する被験者に GL-ONC1 が経静脈的に投与され、安全性、忍容性が確認された。
- 後腹膜腫瘍、頭頸部がん、中皮腫に対する Phase1 が行われており、種々の投与方法（腹腔内投与、腫瘍への直接投与）においても忍容性

が高く、腫瘍縮小効果のシグナルを認めた症例が観察された。今後 Phase2 を開始予定である。

7) International Stem Cell Corp. (ISCO)

- ISCO は子会社として Lifeline Cell Technology (研究用細胞と培地の製造販売、日本はクラボウが代理店) 及び Lifeline Skin Care (アンチエイジング化粧品の製造販売と皮膚領域の幹細胞技術) があり、2013 年はグループで 6M 米ドルの売り上げを達成している。ISCO の従業員数は 38 名である。グループとして、細胞培養や細胞の製造技術に長年の経験を有している。
- ISCO は自社で知財面を抑えている、ヒト単為生殖（未受精卵由来）幹細胞 (human parthenogenetic stem cell, hpSC) を利用した再生医療事業を目指している。
- hpSC は未受精卵に 2 つの化合物 (puromycin と Ionomycin) を処理することによる作製法が確立されている。胚盤胞 (blastocyst) 段階まで進んだところで、内部の細胞を単離し、vitro で増殖させる。iPS 細胞より作製が難しいが、既に 15 の cell line を樹立した。
- hpSC は ES 細胞や iPS 細胞と同様の多分化能 (pluripotency) と無限増殖性を有する。増殖能については、細胞株によって差の大きい iPS 細胞より優れる。
- 基本、他家移植となるが、ホモ接合型の HLA haplotype の hpSC を揃えることで、免疫拒絶は抑制できる。
- 神経幹細胞、肝細胞、網膜及び角膜への分化方法を確立しており、前臨床段階の各種検討を進めている。
- 最も進んでいるのが、hpSC 由来神経幹細胞のパーキンソン病治療への適用であり、既にサルモデルでの有効性を確認している。安全性の面でも、前臨床段階において、がん化、幹細胞の残存、異常な組織の出現、脳外への細胞の流出、全身への毒性、免疫拒絶の兆候がいずれも見られておらず、最高用量でも認容性を認めている。Duke 大学との共同で間もなく臨床試験 (2015 年 Q1 に IND) に入る予定。

8) Amgen, Inc.

- Genentech が既に Roche の傘下に入っている中、独立性を保っているバイオベンチャーの中で、世界一の座に君臨している
- 設立当時より、「先ずは Biology がある」を理念に、革新的な薬剤を創製してきており、今後も革新的な薬剤の開発に挑戦していく。
- Biologics には強いこだわりを持っていて、その製造プロセスに関しても常に高いレベルを求めている。この高いレベルの Biologics 製造能力

を維持する目的で毎年数 M 米ドルレベルの設備投資を行っている。(最近ではシンガポールに積極的に設備投資をしている)

- 上記世界最高レベルの Biologics 製造能力を生かし、バイオシミラーにも取り組んでいる。現在 9 個のプログラムが進行している。
- 今回の訪問の目的の一つである、Amgen のがんウイルス療法の取組みに関しては、米国民の 3 分の 2 が既に感染している HSV-1 をベースに開発を進めている。
- 人工改変させたウイルス (T-Vec) をメラノーマの部位に直接注入し、ウイルスによってがん細胞が溶解、同時に GM-CSF が発現し、がんの部位にがん攻撃性免疫細胞を集積させるという 2 段階のメカニズムによってがん細胞を攻撃する戦略である。
- N=436 のメラノーマ患者を対象とし、GM-CSF の皮下注射を対照療法とした phase3 において、第 1 エンドポイントの Durable Response Rate が、T-VEC は 16.3% (N=295)、一方の GM-CSF は 2.1% (N=141) であった。
- ウイルス製剤に関しては、自社に製造施設を持っている。
- T-Vec の NDA filing を 2014 年 7 月に済ませていて、今後の FDA との対応を注視する必要がある。

9) Oncos Therapeutics Ltd.

- Oncos Therapeutics は adenovirus をベースにした oncolytic virus の臨床開発を行っているヘルシンキのバイオベンチャー。
- Advanced Therapy Access Program (ATAP) という他に治療手段のない患者に未承認薬へのアクセスを許可するプログラム (コンパシオネートユース制度に類するもの) を用いて創立者が研究していた adenovirus ベースの oncolytic virus の安全性が 115 の症例で確認されたことを契機に 2009 年に設立された。
- 現在開発中 (Phase1 を終了) の ONCOS-102 は、遺伝子レベルで修飾された adenovirus。がん細胞特異的に増殖し、免疫活性化作用を持つ GM-CSF を感染組織で発現する。
- 治験用ウイルスの製造は CMO に委託している。製造は EU や US のガイダンスに沿って行われている。
- oncolytic virus には vaccinia virus をベースにしたもの (Genelux) や HSV をベースにしたもの (旧 Oncovax : Amgen が買収) がある。しかし vaccinia virus は遺伝子サイズが大きく、宿主細胞由来のウイルスがコンタミする懸念、HSV は安全性の懸念と免疫原性が低いという

難点がある。これらの点から TLR9 を介して Innate Immunity を刺激する作用を持つ adenovirus をベースにすることに優位性があると考えられる。

- 作用機作としてはがん細胞選択的なウイルス増殖による腫瘍壊死作用とウイルスとともに壊死したがん細胞が免疫系へ提示されることによる腫瘍免疫増強作用が考えられるが、Oncos は後者の作用が主薬効と考えている。
 - 投与方法としては腫瘍内投与を行っている。静脈内投与は簡便だが、肝臓での代謝や抗ウイルス抗体等によりウイルスが除去されやすい欠点がある。腫瘍近傍での免疫系活性化と Cytotoxic T 細胞の誘導を主薬効と考えていることもこの投与方法を選択した理由である。すなわち ONCOS-102 は "in situ vaccination" による腫瘍免疫誘導を目指している。
 - 事実、ONCOS-102 投与症例でウイルスが注入されていないがん組織への CD8 陽性 T 細胞の浸潤を確認できている。これは ONCOS-102 の腫瘍内投与が全身性ながん免疫を誘導できたことを示唆している。
 - 治療用がんワクチンの臨床開発では目覚ましい成果が得られていないが、この理由は、単一のがん抗原を用いていることも一因と考えられる。ONCOS-102 は壊死したがん細胞全体を免疫系に提示できる分、優位性があると考えている。
 - 終了した Phase1 では 3 ヶ月後、40% の患者で Stable Disease が確認された。1 例の中皮腫の患者では腫瘍組織の 47% の減少が確認された。また卵巣がん患者では化学療法感受性の復活が示唆された。
 - 上記の化学療法とのシナジーは唯一の動物モデルであるハムスターでも確認された。
 - 今後は中皮腫、軟部肉腫を対象に標準療法との併用で承認を目指す。checkpoint 阻害剤との併用や化学療法剤との併用も視野に入れている
 - 現在、必要なのは開発資金と後期臨床のパートナー会社とのこと。
- #### 10) Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM)
- ヘルシンキ大 Meilahti キャンパスには 12 の建物に 7 つの医療機関にいくつかの研究施設と政府機関や大学関連機関が加わり、大きなメディカル・クラスターを形成している。Biomedicum Helsinki はその中で、医学研究の推進と人材育成を進める機関であり、FIMM もその傘下にある。
 - 2008 年にヘルシンキ大学医学部に医療機関が協力する形で、国家レベルの基礎医学研究所、

FIMM が開設された。

- FIMM は Translational Research をメインにした研究所であり、Molecular medicine 関連の研究室に加え、次世代シーケンサー、HTS 施設、イメージング関係、インフォーマティクス等の Technology Infrastructure (FIMM Technology Center) を持つとともに、大規模なバイオバンクを運営している。
- FIMM が管理運営するバイオバンクに関してはその一つに Finnish Hematology Registry and BioBank (FHRP) がある。フィンランドのすべての臨床機関及び大学で血液関連疾患の血液サンプルと臨床情報を収集。血漿、単核球、皮膚生検試料と DNA を FIMM で保管するとともに各種オミックス解析及び薬剤感受性試験を行う。
- 薬剤感受性試験 (drug sensitivity and resistance testing, DSRT) は 309 の薬剤に対し HTS 設備を用いて行われる。
- AML 患者に対しては既に DSRT が開始されており、結果が速やかに臨床現場に返され、遺伝子解析結果とともに各患者への最適な薬剤の選択に役立てようとしている。DSRT の結果を元に 10 例の患者に薬剤が選択され、有効率 40% の成績が出ている。
- この試みは Drug repositioning にも適用可能で、腎がん適用の VEGFR 阻害剤 Axitinib が T315I 変異を有する CML 患者に使えるのではないかとというデータが出ている。同様な試みは MML や前立腺がんでも展開しようとしている。

11) Collectis SA

- Collectis は 1999 年に Institut Pasteur の成果を基に設立され、従業員は 59 名。
- 独自の gene engineering 技術 (TALEN™) を基盤に T 細胞発現受容体の改変 (CAR-T) を行うことでがん特異的な攻撃能を高め、T 細胞他家移植による治療技術を実現させている。
- 治療プロトコールは最適化されており、1 人のドナーあたり 10⁹ 個の PBMC を単離、CAR-T を導入することで、1,000 人分相当の治療用細胞の採取が可能となる。
- ドナーから PBMC 採取後は 20 日以内に治療に使える状態に整えることが可能。なお、細胞の生産設備は自社では保有しておらず、すべて CMO に委託している。
- 現在 12 のパイプラインが進行中。このうち UCART19 が 2015 年 Q2 に Phase1 開始予定で現在準備中。
- 既に CAR-T に関して Servier 及び Pfizer と共同開発契約を締結済み。

- 将来を見据えた活動としては、がん以外にも感染症や免疫性疾患への技術展開も視野に入れている。また iPS 細胞と本技術の組合せによる新たな展開も模索中 (2014 年 8 月にタカラバイオへ幹細胞関連技術を売却)。
- Celsectis の本社・研究所は、パリ市内のバイオベンチャー、製薬関連企業が集合するバイオクラスター内にあり、企業間の連携が取りやすい環境にあった。臨床応用に向けた T 細胞生産については欧州各地の CRO、CMO に委託しており、多角的な事業展開を進めていた。

12) Institut Curie

- Institut Curie (キュリー研究所) は 1909 年に Marie Curie によって設立されたラジウム研究所を発端とする。
- 120 人の博士研究員、150 人の博士課程の学生を含んだ 1,150 人の研究スタッフからなる。
- 3つの大きな mission として、Care、Research、Teaching を掲げ、Paris、Saint Cloud、Orsay の 3 か所の施設から構成される。
- 年間 500 を超える論文数を誇り、1 論文当たりの平均 IF (impact factor) は 2012 年で 7.0 を超えており、研究レベルの高さを物語っている。
- 50 を超える特許ライセンス、130 のパテント群、100 以上の企業との共同研究締結を有し、現在 184 の臨床試験が行われており、治験に参加している患者の割合は 12% と高い治験参加率を誇る。
- フランス国内の機関 (CNRS、INSERM)、他の地域機関 (Institut Pasteur、ENS、ESPCI、Les Mines、Institut Gustave Roussy) 等との緊密な連携関係にある。
- 14 の基礎研究ユニットと 1 つの Translational Research 部門からなり、その中で Subcellular Structure and Cellular Dynamics、Translational Research Department、Immunity and Cancer のそれぞれの研究ユニット長より研究内容の説明がなされた。
- Biology と Physics の融合からなる研究体制を確立しており、他の研究分野を医療、医学に応用しようとする試みは本研究所のユニークな点といえる。
- 細胞生物学、免疫学の優れた研究者が多数在籍している。特にがんに対する免疫の研究が盛んであり、がん免疫療法にも注力している。抗体医薬、がんワクチン、細胞療法、サイトカインと様々な視点からがん免疫療法の研究を行っている。
- technology oriented な approach によって、新規のがん治療法の開発を製薬企業、特に欧州の

製薬企業と共同で行っている。

- ・ 研究所の 1 施設として、NIKON Imaging Centre が設立されており、画像解析、顕微鏡の最新技術の提供、共同開発を行っている。
- 13) Novartis International AG
- ・ 研究部門の Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) は、ターゲットの探索からヒト臨床試験による POC (proof of concept) 確認までを担当している。後期開発・販売部門から独立することで、商業的機会ではなく、アンメットメディカルニーズと疾患発症メカニズムだけを考慮した革新的な医薬品の研究開発に集中することができる。
 - ・ NIBR は、6,000 人の研究員を擁し、米国マサチューセッツ州の主要研究施設、カリフォルニア州のゲノム研究施設、バーゼル、上海、シンガポールと、世界中に複数の研究施設を有する。同一の疾患領域を担当する研究グループが、複数の研究施設に分散しているが、連携して研究開発を行っている。また各研究施設は、地域独特の研究開発にも取り組んでおり、シンガポールでは Neglected Diseases (顧みられない疾患)、上海では中国で患者の多い HCV に関する研究開発を行っている。
 - ・ 外部研究連携は、社内リソースのない領域に限定しており、社内研究とのバッティングはない。ペンシルバニア大と提携した CTL019 は、CD19 に特異的な CAR を発現するベクターを自家 T 細胞に導入する、細胞療法及び ex vivo 型遺伝子治療である。
 - ・ 疾患発症メカニズムを志向した研究開発を行っており、疾患発症メカニズムが明確な層別化された患者層や希少疾患を対象とした小規模の臨床開発により、早期に高い成功率で POC を確認し、その後、他の患者層や疾患発症メカニズムが共通な他の適応症へと拡大する戦略をとっている。
 - ・ LDK378 は、ALK 陽性非小細胞性肺がんのクリゾチニブ抵抗性/不耐用患者を対象として Breakthrough Therapy 指定を受けて承認を取り、その後、クリゾチニブ治療を受けていない患者へも適応を広げるよう開発を進めている。
 - ・ 抗 IL1 β 抗体の ACZ885 では、患者数の少ない疾患で承認を取り、疾患発症メカニズムとして NALP3 経路を共通に持つ他の疾患へ適応拡大を進めていった。
- 14) Actelion Pharmaceuticals Ltd.
- ・ Actelion は 1997 年に Roche 出身の研究者により設立。設立 4 年後にトラクリアの米国・カナダでの上市を成功させた。
- ・ Innovation、Speed、Flexibility のキーワードを軸にした取組みにより急成長を実現させている。
 - ・ 全従業員 (約 2,500 人) のうちの約 30% が R&D を担当。研究開発に対するウェイトが大きい。
 - ・ グローバルビッグファーマを含む他社との連携にも力を入れており、メルク (2003 年)、ロシユ (2006 年)、GSK (2009 年) 等とは既に関係を構築済である。また、日本新薬とは Selexipag (=selective prostacyclin receptor agonist)、Macitentan (=endothelin receptor antagonist) の開発で連携している。
 - ・ 低分子創薬に強みを持ち、自社内で約 30 万化合物ライブラリーを保有。high throughput screening を効率的に運用することで、パイプラインを拡充してきている。
 - ・ 現在は革新性が高く、特に後期臨床ステージにある導入案件を探しているため、情報ソースへのアプローチ方法を探っている。日本市場に高い関心を持っており、日本国内アカデミアとの連携についても今後取組みを強化していくことを希望している。
 - ・ Actelion の研究所はバーゼル郊外にあり、解放的な環境の下で施設の拡張も進められていた。化合物スクリーニングのための研究設備もオートメーション化され、化合物データベースも整備されており、高い効率性を意識した取組みを行っていた。
- 15) Innovative Medicines Initiative (IMI)
- ・ IMI は最初、2008 年に EU と EFPIA がそれぞれ 2.5B ユーロずつ出資 (ただし、EFPIA は各参加企業からの現物出資) することで立ち上がった官民共同プロジェクトである。
 - ・ これまで、2B ユーロが投じられ、56 個のプロジェクトが開始された。
 - ・ これまでの成果
 - 成功の判断材料としては、IMI のプロジェクトによる科学面の改善が decision making にどれだけ貢献したか、例えば、以下のような進展があったかどうかを見る。新しいモデル、評価系の開発→新しい評価系、評価基準の設定→企業による実践→規制面のガイダンスへの反映
 - IMI 各プロジェクトより公開された論文の Citation Index は FNIH や Wellcome Trust のそれを上回っている。
 - 個別例としては以下が挙げられる。
 - ◇ Schizophrenia の臨床試験 (67 試験) の統合データベース構築
 - ◇ 安全性: 537 化合物の毒性データベースを

構築

◇ European Lead Factory : 感染症の IMI プロジェクトの ENABLE と共同で数化合物を前臨床段階まで推進

- ・ プロジェクトの運営
 - プロジェクトの立ち上げにおいては、最初の企業側からのプロジェクト提案からプロジェクト開始まで 8~9 ヶ月のオーダーで進めている。
 - 開始されたプロジェクトの効率的な運営には EFPIA 企業側のコーディネーターとアカデミア側のコーディネーターの協力が重要である。
- ・ IMI 2
 - 2013 年でプロジェクトインプットが終了した IMI の後継プロジェクトである。
 - 予算は EU が 1.6B ユーロ、EFPIA が 1.4B ユーロ、他産業が 0.2B ユーロをそれぞれ支出する。
 - 個別化医療と医療の優先度（予防医療か治療か）に焦点を当て、ライフサイエンス以外のセクターの参加も可能となっている。
- ・ 以下のプロジェクトについて個別に紹介を受けた。
 - がん : ONCOTRACK、PREDECT、QUIC-CONCEPT、MARCAR
 - 感染症（耐性菌克服） : ND4BB、COMBACTE、ENABLE、TRANSLOCATION
 - 感染症（結核） : PREDICT-TB
 - 幹細胞 : EBiSC、STEMBANCC
 - 患者団体支援 : EUPATI

16) Cancer Research UK (CRUK) ・ Cancer Research Technology (CRT)

- ・ CRUK は世界最大のがん研究の慈善団体であり、予算のほとんどが国民の寄付から成り立っている。年間研究予算は 350M 英ポンドを超え、英国内の研究所、臨床試験ユニット、病院、大学への資金提供を行っている。
- ・ CRUK のゴールはがん患者の生存率を向上し（今後 20 年で 4 人に 3 人のがん患者を生存させる）、より少ない副作用のより良い治療を提供することである。
- ・ がんの基礎的な理解、がんの予防、早期診断の研究、アンメットニーズの高いがん、治療による介入、予防医学といった領域に投資を行っている。
- ・ Cancer Research Technology (CRT) は CRUK 内のがんに特化した技術の開発と商業化を担う。125 人のスタッフ（内 70 人が drug

discovery unit に所属）からなり、ロンドンに本部、米国ボストンに US 支部がある。本年は CRUK に 17M 英ポンドを資金提供でき、今後 4 年間で 55M 英ポンドの寄付が予想される。

- ・ アカデミアとの共同で、あるいは CRT Discovery Laboratories (CRTDL) で、低分子化合物、バイオ製剤を含めた 80 以上の新薬開発プログラムが進行中である。
- ・ Center for Drug Development (CDD) は企業あるいはアカデミア由来の compound の前臨床、早期臨床開発プログラムに対して、資金提供を行い、主体的にプロジェクトを運営、データマネージメント、試験の実行を行う。これまでに前立腺がんに対する Zytiga、脳腫瘍に対する Temodar、肺がんに対する Alimta 等が CDD によって開発された実績がある。
- ・ CDD は柔軟かつ革新的なビジネスモデルを提供し、企業の有するポートフォリオのプロジェクトに対して、プロジェクト間の優先順位付けも含めて共同である。AstraZeneca、Eli Lilly、MedImmune、アステラス製薬等と共同研究を行っている。
- ・ 複数の製薬企業と共同して、複数の新薬を複数のバイオマーカーで患者を層別化する肺がんに対する層別化、個別化医療プログラム (CRUK Stratified Medicine Programme 2: SMP2) が英国内で実施中である。

17) UK Trade & Investment (UKTI)

- ・ Minister for Life Sciences が、基礎科学研究の優れた成果を国民医療サービスにおける患者ベネフィットへ橋渡しするために、2014 年 5 月に新設された。
- ・ 2014 年のライフサイエンス関連の国家予算は、BIS (基礎科学研究) 4.6B 英ポンド、DH (NHS) 128B 英ポンドであり、他の国家予算が削減される中で維持及び微増している。
- ・ 英国は、技術分野として、ここ最近 Big Data と Genomics に注力している。
- ・ UK Biobank では、NHS の電子データや生体試料との連携が進められている。
- ・ The Francis Crick Institute が、疾患基礎研究を目的として建設中である。
- ・ 英国の医学研究寄付財団は多数あるが、代表的な Wellcome Trust (大規模、国内外の医学研究を支援)、CRUK (大規模、国内のみの基礎研究から患者治療まで支援)、Alzheimer's Research UK (小規模、国内の創薬研究のみを支援) を見ても、その規模、資金支援対象とする内容は多様である。また、寄付金募集についても、税制優遇処置だけに頼らず、疾患に関す

る国際サミットの開催により国際的な資金調達を目指したり、チャリティショップ（リサイクルショップ的なもので、中古品売却代金を寄付）を各地に設ける等、多様な取り組みを行っている。

- 再生細胞医療領域では、Cell Therapy Catapultを中心に、規制整備、対外誘致、研究開発資金支援等の活動を行っている。東京エレクトロンが細胞処理に関する共同研究のために英国に進出した。
 - これまで様々な団体が公開されていたライフサイエンス関連企業のデータベースを統合し、来年早々に公開する予定。約 5,000 社の情報が閲覧できる。
- 18) Medicines & Healthcare Product Regulatory Agency (MHRA)
- がん免疫療法、Duchenne Muscular dystrophy (DMD) 治療薬の UK での規制及び耐性菌に対する抗生物質開発促進策について話を伺った。
 - oncolytic virus を含めたがん免疫治療薬などに対して UK に特有な規制はなく、それらの審査は EU の基準に従い、Committee for Advanced Therapies (CAT) により行われている。
 - EU では oncolytic virus がいくつか Phase3 に入っているが、oncolytic virus も含めてがん免疫治療薬の承認品目はまだない。
 - DMD 治療薬に対する審査は、他の遺伝子治療薬と同じ扱いをしている。DMD はオーファン対象であり、10 年間の優先販売権などの特典が与えられる。
 - 希少疾患、遺伝子治療や再生医療の治験においてプラセボとの比較は困難であり、少数の治験数で議論する上では疾患ごとの natural history の利用が重要と考えている。
 - 英国では、がん、筋ジストロフィーや痴呆症など国民の生命を脅かす疾病や rare disease への画期的新薬の開発に力を入れており、これら疾病に対する最先端医薬品を患者に早く届けるための医薬品早期アクセス制度 (Early Access to Medicines Scheme : EAMS) を独自にスタートさせ、2014 年 4 月 7 日にその申請受付を開始した。
 - EAMS の仕組みは、MHRA が Phase2 臨床データなどの初期の科学的評価に従ってベネフィットがリスクを上回ると判断した場合、承認前でも医師が速やかに患者と連携しながら Promising and Innovative Medicines (PIM) 指定薬として使用できるようになっている。この仕組みは FDA の Breakthrough Therapy 指定の基準とは異なっている。
 - 2014 年 10 月時点で PIM 指定を受けているの

はがん細胞治療薬など 2 品目である。

- 耐性菌に対する抗生物質の開発促進のための米国の GAIN 法のようなものはないが、英国でも耐性菌の問題は重要視しており、インセンティブを含めたガイダンスを来年出す予定である。
- 欧米の規制当局間では Transatlantic Task Force と呼ぶ Initiative があり、製品特有な課題やその科学的助言、ガイドラインについて定期的な会合を持っている。
- 他の先進国の規制当局同様、新規医療技術や新規カテゴリーの治療薬に対し、MHRA も手探りで慎重に対応を検討・実践している。

C-2 創薬資源調査

(各訪問先で入手した情報)

1) 久山町研究／九州大学・清原裕教授

- 久山町研究は 1961 年に開始された前向きコホート研究である。調査規模、調査対象人数はそれほど大きくないが、行政や住民の理解と支援により 50 年間継続されたこと、受診率が非常に高いこと、久山町の人口構成や動態がほぼ日本のそれを反映していること、死因の特定に剖検を行うなどきめ細かい調査手法を用いて精度の高い調査が行われていることなどが久山町研究の特徴として挙げられる。
- この長期に亘る高い精度の調査により、動脈硬化性疾患の発症原因として糖代謝異常があること、糖代謝異常の発症頻度が学会の予測値より 2~3 倍高値であることを突き止めたこと、認知症の発症頻度のより正確な予測、認知症の危険因子として糖代謝異常があること、認知症の予防因子として糖尿病・高血圧の予防と治療、禁煙、運動、推奨食事パターンがあること、等々の成果が公表されている。
- 調査対象人数が少なくても、調査方法などの工夫で信頼度の高い疾患発症リスクの予測やリスク低減法や予防法の提案が十分可能であることが示されてきている。

2) 東北大学東北メディカルメガバンク機構／東北大学・山本雅之機構長

- 東北メディカル・メガバンク機構は、東日本震災被災地の復興に取り組むために作られた、健常者の大規模ゲノムコホート、且つ、試料と情報を併せ持つ複合バイオバンクであり、個別化予防・医療の基盤形成を目指している。特徴として、①健常者 150,000 人と日本最大規模の試料収集を目指している、②日本で唯一、健常者のゲノムコホートでバイオバンクを併設している、③試料と情報を併せ持つ複合バイオバンクである、④世界初の出生からの三世代コホ

- ート研究も進めている、等が挙げられる。
- これまでの成果として、2013年5月から試料採取を開始し、2014年12月までに既に60,000人の試料を収集している。また、同じく2013年5月からゲノム解析を開始し、日本で初の1,000人の全ゲノム解析を約半年間で完了した。単独の施設で、単一の方式で、遺伝的に均一性の高い国民集団を高精度で解析した事例は世界でも初めてである。この高精度シーケンスの解析結果から、2,400万の遺伝子多型を見つけたが、その内半数の1,200万の遺伝子多型はデータベースにはない、新たに発見された日本人固有のものであった。また、その頻度としては、0.1%以下の **rare variant** が最も多かった。
 - 更に、この高精度データを用いて構築した全ゲノムリファレンスパネルを基に、東芝と共同で日本人ゲノム解析ツールとしてジャポニカアレイを開発した。このパネルから最大限に遺伝子型の補完が行えるよう設計されており、その解析結果から約30億塩基の全ゲノムシーケンスを安価に再構成（インピュテーション）ができるようになった。今後、日本人に固有の体質や疾患に関連する遺伝子の大規模探索研究が可能になると期待される。
- 3) **いわて東北メディカルメガバンク機構／岩手医科大学・祖父江憲治機構長他**
- 東北メディカル・メガバンク計画は、東日本大震災の復興事業のひとつとして立ちあげられ、2012年2月に事業主体であるメガバンク機構が設立された。宮城県内においては東北大学が、岩手県内においては岩手医科大学（IMMいわて東北メディカル・メガバンク機構）が事業を展開している。地域住民の健康調査で得られる生活習慣、食生活、こころの健康度に関する調査票と種々の血液・尿検査の結果を、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析の結果に関連付けて、多因子疾患に対する次世代の個別化医療・個別化予防の実現を目指している。
 - 健康調査（地域住民コホート調査）は、三陸沿岸部の住民を対象として2013年から3年間の計画でスタートした。目標参加人数は30,000人である。一方、コホート研究の目標は、生活習慣や食生活の情報に加えて、住民コホートの試料（血液）を用いて、疾患予防に役立つゲノム・エピゲノム情報を取得・解析することにある。
 - 特に、ゲノムの環境要因による修飾であるDNAメチル化変化、その変化がもたらすトランスクリプトーム・遺伝子発現の変化に着目し解析が進められている。現在取り組んでいる課題は、疾患リスク予測モデルと三層オミックス参照パネルの構築である。疾患発症の環境リスク及び遺伝・環境相互作用リスクを評価するためには、環境要因による後天的な体質の変化（オミックス情報）を明らかにすることが必要である。オミックス情報は、解析対象とする血液細胞により異なること、ゲノム情報と比較して不安定で劣化しやすいこと、そもそも血液細胞のオミックス情報が疾患発症と相関するののかという疑問など解明すべき点は少なくない。
- 4) **鶴岡メタボロームコホート研究（鶴岡みらい健康調査）／慶應義塾大学・武林亨教授他**
- 岩手医科大学は、血液試料の採取、分取、一時保管、輸送及び測定までの各工程について、詳細に検討した。今後コホート試料のデータ解析と集積が進められる予定である。さらに、疾患発症の遺伝寄与率を評価するために、多数遺伝子モデルを基として独自のアルゴリズム及びプログラムが開発された（IMM Polygenic model ; IPM）。
 - 「鶴岡メタボロームコホート研究」は、従来のコホート研究にマルチオミックス解析（ゲノム解析、メタボローム解析）を取り入れ、可能な範囲で網羅的生体情報の収集と解析を行い、個別化の予防医療実現に必要な信頼性の高いエビデンスを蓄積すること、そして、鶴岡市民や鶴岡市内在勤者の健康増進と疾病予防を実現すること、を目的としており、山形県鶴岡市在住の35歳から74歳の一般市民と在勤者、合計1万人を対象に25年間の追跡研究を行なう計画である。
 - 研究組織は、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室と同先端生命科学研究所が実施主体となり、鶴岡市、鶴岡市医師会、地域中核病院、山形県庄内保健所、並びに地域の医療機関のすべてが参加した体制となっている。これら関係機関と市民の代表者が参加した健康調査推進会議を設置して、研究推進の方向性や倫理的課題が協議されている。
 - 2012年4月から取組みを開始して、2014年11月時点で既に参加登録者数1万人を達成しており、参加同意率は89%と高い。また、ベースライン調査後の追跡調査は、人間ドック受診による生体試料取得を3年から5年毎、ライフスタイルや健康状態調査を5年ごとに実施する予定となっている。
 - これら参加には、市町村国保における人間ドック健診という場を活用できていることと、慶應義塾大学先端生命科学研究所の地域への健康コミュニケーション活動（からだ館健康情報ス

テーション)を含む地域貢献に加え、厚生労働省のがん戦略研究の対象地域の一つであって研究グループと地域の医療者との間にネットワークがすでに存在していたこと、等が地域住民と地域の医療者のコホート研究に対する理解を深め、参加意識を向上させる要因になっている。メタボローム解析をコホート研究へ活用することについては、予備検討を十分に行っている。検体採取から保存までの前処理条件、生体試料保存条件と安定性、質量分析計によるメタボローム分離条件、等の検討を行い、プロトコルを確立している。メタボロームとして476物質の定量的な解析が可能になっている。

- また、将来、他コホート研究との統合にも対応できるように、Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (日本多施設共同コホート研究、J-MICC) と質問票を共通にしている。
- 課題としては、インフラ整備(生体試料保管のリスク分散や保管設備の充実、専用分析機器の拡充)、関係研究者の確保、運営資金の確保が挙げられる。

5) ながはま0次コホート事業/京都大学 松田文彦教授

- 「ながはま0次コホート事業」は、滋賀県長浜市の健康な住民(30歳~74歳)1万人を対象とした、長浜市と京都大学大学院医学研究科が共同で取り組むビッグデータ解析を取り入れた長期縦断ゲノムコホート研究である。「予防医学研究」と「健康づくり・地域づくり」を目的としており、将来的には先制医療の実現に向けて、疾患研究の標準的手法の確立を目指している。
- 第1期のベースライン調査が既に終了し、現在、第2期のフォローアップ調査が進行しているところであるが、聞き取り調査よりも、MRI等の解析データや生体試料を用いた諸解析データの収集に注力し、科学的に測定できるものは測定するという方針で進められている。
- 独自の解析データを収集すると共に新たな測定機器の開発等も企業と共に進められている。このようにして得られるビッグデータを今後どのように先制医療実現に活用していくかがながはま0次コホート事業の課題となっている。

6) 多目的コホート研究・次世代多目的コホート研究/国立がん研究センター・津金昌一郎がん予防・検診研究センター長

- 多目的コホート研究 (Japan Public Health Center-based prospective Study : JPHC

study) は、大規模で長期にわたる観察型の疫学研究として、国立がん研究センターを中心に1990年にスタートした。第1期は1990年開始のコホートI及び1993年開始のコホートIIから成り、国内11保健所管内在住住民から収集した合計約13万人分の健康診断・検診・アンケート調査データをベースライン情報として保有し、その後5年間隔で3回フォローアップ調査が実施されている。

- これらの情報及びサンプルを元に、生活習慣とがんや脳卒中、心筋梗塞などの疾病との関係分析に関する多くの研究が行われ、成果は科学的根拠のある疾病罹患及び疾病リスク分析結果として、これまでに200を超える論文報告となっている。
 - 2011年からは、第2期コホートとして、ゲノム解析を含む多様な疫学研究に対応可能な包括的同意を取得した次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT)が開始された。他の国内大規模コホートとのデータ統合も視野に入れながら、遺伝子配列解析を含むマルチオミックス解析情報の疾病罹患予測への活用を目指した研究が推進されている。
- #### 7) 日本多施設共同コホート研究(J-MICC)/愛知県がんセンター研究所・田中英夫部長
- 日本多施設共同コホート研究 (Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study ; J-MICC Study) は2005年に文部科学省「がん研究に係わる特定領域研究」の研究枠で5年間の事業として開始され、2010年度からは日本学術振興科学研究費助成事業 新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」として継続されてきた。開始当初から「疾患の原因を調べ、予防対策の根拠を提供する」という目的を持っているが、2010年度からは、集められた生体試料を外部研究へ活用する新たなバイオバンクとしての枠組みが加えられ、今日に至っている。
 - 一般健常住民10万人以上を対象に20年間に渡り追跡するとして、全国12の大学・研究機関(研究サイト)と連携した多施設共同コホート研究として開始され、2014年8月時点で目標の研究参加者10万人のリクルートを達成している。
 - リクルートをした際に、14ccの血液を採取し、同時に、生活習慣・既往歴・現病歴・家族歴等の情報を調査票にて収集する。最初のリクルートから5年後にもう一度採血及び、同じ調査票を用いた情報の収集を行う。追跡調査は毎年実施し、がん罹患の有無、死亡の有無・死亡原因

の把握を行っている。

- ・ 追跡調査の終了予定は2025年を予定している。最近では、他のコーホート研究やバイオバンクとの連携を進めている。
- 8) **オーダーメイド医療の実現プログラム・バイオバンクジャパン／理化学研究所統合生命医科学研究センター・久保充明副センター長**
- ・ 「オーダーメイド医療実現プログラム」は、医療現場で一人ひとりの体質に最適な医療を実現することを目的に、文部科学省の委託事業として理化学研究所(以下、理研)と東京大学医科学研究所(以下、東大医科研)を中心に2003年にスタートした。第1期(2003～2007年)では47疾患を対象に約20万人の患者のDNA、血清及び臨床情報を収集しバイオバンクジャパン(以下、BBJ)の基盤整備を行なった。
 - ・ 第2期(2008～2012年)ではBBJで収集した試料の全ゲノム解析による基礎研究を実施し、235論文を発表、280個の新規疾患・薬剤関連遺伝子を同定した。3つの薬剤関連遺伝子については、薬効または副作用を指標に臨床研究を行ないそれらの有用性を検討した。
 - ・ 現在は第3期目(2013～2017年)に入り、基盤の拡充、応用研究及び基礎研究の発展のため、第1期の患者の追跡調査とともに新たに38疾患を対象に10万人の試料収集を開始している。また、疾患の発症には遺伝要因だけでなく環境要因も関与しているため、他バンクや住民コーホートとも連携しつつ、本プログラムの目的であるオーダーメイド医療の実現を目指している。
- 9) **コーホート研究における諸課題／北海道大学・玉腰暁子教授**
- ・ 国内では以前より多くのコーホート研究が実施されているが、近年では、10万人を越すような大型のコーホート研究も国からの研究費の援助の下でいくつか進められ、多くはゲノム情報を取り扱うゲノムコーホート研究となっている。コーホート研究を成果に結び付けるにはそのデザインが重要で、特にベースラインで取っておくべき情報とアウトカムとして取得する情報、及びその組み合わせについて十分検討を重ねる必要がある。
 - ・ コホート研究で得られる生体試料と臨床情報は、将来の他のコーホート研究や医学研究に重要なものになるので、広範な同意を取得するなど倫理面の対応を取り、個人情報を適切に管理することが必要となる。
- 10) **ゲノムコーホート研究の技術的側面／東京医科歯科大学・村上正明教授**
- ・ ヒトゲノムプロジェクトが2003年に終了し、

予想外に遺伝子数が少ないことが明らかとなった。その後の数年間でマイクロアレイ等の技術により、数百万の遺伝子多型(SNPs)のデータが蓄積されてきた。

- ・ さらに、2007年疾患の表現型情報とSNPs変異の膨大なデータを統計的に解析するGWASがスタートした。この方法により多くのありふれた疾患では、疾患原因遺伝子の変異に基づく従来の「1遺伝子=1疾患」という概念ではほとんど説明ができず、疾患感受性遺伝子上のSNPsの変異が関係することが明らかになった。
 - ・ また、一つの疾患の成り易さにおいても疾患同士、遺伝子同士等の関連も解析され、人種を超えて原因となる共通の遺伝子変異が同定された。しかしながら、世界レベルでの解析が進んだ結果、同時に人種差による疾患と遺伝子の関係が異なることも明らかになった。
 - ・ こうした背景から日本における医療及び創薬開発には環境因子も含めた日本独自の多因子解析によるデータの蓄積が必要になり、現在のバイオバンクと連動するゲノムコーホート研究の流れにつながっている。
 - ・ この種の研究で共通して言えることは、ベースライン調査、追跡調査を含め、医療に役に立つ成果が出るまでに数十年はかかる訳であるが、その間、参加者に如何にしてそれを還元するかという点が課題となっている。また、個人が疾患の成り易さを把握し、発症前に如何に回避できるかという観点から先制医療或いは4P医療というコンセプトが出てきている。しかし、将来的な医療の発展からみると医療とヘルスケアの境界が判り難くなってくる可能性も出てくる。この点を踏まえて今後のゲノム創薬・診断薬の将来像の方向性を検討していくべきである
- 11) **ベンチャー企業のコホート研究への取組み／ヒュービットジェノミクス・一圓剛社長**
- ・ コホート研究に関して、その総論的な意義や課題を久山町コホート研究とヒュービットジェノミクスの取組みを中心に解説した。コホート研究には医学・遺伝学・免疫学などの科学的に緻密な評価と、蓄積データの理論的な解析が不可欠であるが、現在の日本の医療制度を背景とした問題点が山積している。そのなかでも久山町コホート研究は成功を収めた研究であり、これには小規模ではあるが正確・精密な評価や継続的な取組みが効果的であった。
 - ・ 今後は、個人の遺伝子情報と自分記録を含めた医療情報の活用を有機的に進めていく必要がある。患者のデータからアクセスする創薬や医療はプラチナ産業とも言われており、民間企業

の積極的な参入が不可欠であり期待されている。

12) ナノポアシークエンサーの開発／クオンタムバイオシステムズ・本蔵俊彦代表取締役社長他

- クオンタムバイオシステムズ株式会社は、大阪大学発のベンチャー企業であり、半導体微細加工を用いたナノポアシークエンサーの開発を行っている。同社が開発しているシークエンサーは、1分子計測による「最終世代シークエンサー」ともいわれている。実用化されれば、高速で低コストのシークエンシングが可能となり、塩基配列解読とそれをベースにした医療やビジネスを劇的に変えるポテンシャルを有している。
- クオンタムバイオシステムズのシークエンサーの原理は、シリコンのデバイス上にゲーティングナノポアを設け、配置された1対の電極の間を1本鎖DNAが通過する際に流れるトンネル電流を測定するものである。その電流値によってアデニン・チミン・グアニン・シトシンという4種類の塩基を識別し、塩基配列を解読することが可能である。また、RNAの塩基配列解読やメチル化などの修飾を受けた塩基の識別も可能である。1分子レベルでの計測を可能にする電極の微細加工と微弱電流の測定をコア技術として、1塩基の通過の間に多数回の電流測定を行うことによって分子の揺らぎをキャンセルして、精度の高い計測を実現している。
- シークエンサーの実用化に関しては、2016年中にアーリーアクセスプログラムを開始し、2017年には製品化を行い、2018年には本格的な販売を開始する予定である。ただし、現在の解読塩基長は約20塩基であり、製品化に向けては解決すべき課題も多く残っている。将来的なビジネスとしては、装置や消耗品の販売を行う予定であるが、製薬企業などと組んだマーカー探索や解析センターを拠点とした受託解析なども考えている。資金調達を行いながら製品化を進め、早期にビジネスを立ち上げて3～4年後に収益を得ることができると期待されている。

13) メタボローム解析技術の進歩と多階層オミクス解析／国立医薬品食品衛生研究所・斎藤嘉朗部長他

- 近年の次世代シークエンサーや質量分析装置などの技術進歩により、生命を構成する分子（核酸、タンパク質、代謝物など）の網羅的計測技術が向上し、多階層オミクス（トランスオミクス）情報を高精度かつ網羅的、体系的に取得することが可能になりつつある。分離分析機器と

質量分析装置を組合せたメタボローム測定法が確立され、測定時の試料取り扱い手法についてもプロトコールが確定されつつある。メタボローム解析（メタボロミクス）の疾患や病態解析への応用例についても既に報告がなされている。

- 現在、6か所の国立高度専門医療研究センター（ナショナルセンター）、国立医薬品食品衛生研究所、慶応義塾大学等が共同で、メタボロームを中心とした代謝制御ネットワークのトランスオミクス解析、それによる創薬標的・バイオマーカー探索やトランスオミクスデータベース構築などが、進められている。

14) 国内外における遺伝子検査ビジネスの現状と将来／京都大学・小杉眞司教授

- 現在、日本で行われている遺伝子検査ビジネスは、コモンディジーズ・コモンバリエーションを元に、疾患の罹患リスクにかかわる遺伝子を調べ、易罹患性や体質を判定・評価するのが主たるものである。この遺伝子検査の評価要因には、臨床的妥当性、分析的妥当性、臨床的有用性、倫理・社会的課題の4つが挙げられており、その中でも臨床的妥当性がクリアされるためには、感度、特異度、陽性的中率などのデータが一般集団を代表するものとして揃っていて、専門家が見て妥当性が評価できる情報が提供されることが必要とされる。
- 遺伝子検査ビジネスの先駆者である23andMeは比較的質の高い対象遺伝子の選択基準を持っていたが、それでもプロフェッショナルなアカデミアが納得できる水準には達していなかった。
- 今後の遺伝子検査は全ゲノムシークエンシングに変わっていくと考えられ、個人のシークエンシング情報に新しい知見を加えて解釈していくという時代になっていく。そうした流れの中で、健常者に対して陽性と判定されても予防法・治療法の無い疾患についての検査の臨床的な有用性は、今後の検討課題である。

D. 考察

D-1 国外調査

本国外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) がん免疫療法・ウイルス療法の進展

がん免疫療法は、幾つかに分類されているが、何れの療法においても、これまでに十分な臨床的成果は得られていなかった。しかし、今回の調査により、分子レベルでの作用機作解明や新たな併用療法の検討等が進み、多くの治療薬・治療法が開発されつつある状況であることが分かった。治療開始前に遺

伝子レベルでの的確な診断が必要となるため、限られた施設でしか治療を実施できないケースが少なくないこと、非常にコスト高であること、有効性に関する個人差が大きいこと等、課題・問題が残ってはいるが、多くの研究機関、企業が精力的に取り組んでおり、次々に新規の有用な知見も得られていることから、将来的には、がんの治療法の新たな柱となる可能性も高まっている。

今回の調査では、がんウイルス療法においても、大きな進展が確認できた。当初、本療法に関しては、患者体内の正常細胞へのウイルス感染や異常増殖等の安全性面での問題が憂慮されていたが、今回紹介を受けた臨床開発中の各種ウイルスは、何れも安全性での問題は認められていない。近く、AmgenのT-Vecが、本療法として欧米で始めて承認される可能性もあり、今後、作用機作の更なる解明や、各々の開発中のウイルスの優劣判断・使い分け等の課題を克服して、様々なウイルスの開発が急速に進展することも考えられるため、その展開を注視して行く必要がある。

2) 国家レベルでの治療薬開発推進体制の見直し

欧米においては、10年程前より、生活習慣病を対象とした大型新薬の上市実現を目指した従来型の創薬モデルでは、ビジネスとしての将来性に限界があるとの認識に立ち、オープンイノベーションを始めとする積極的な社外研究機関・企業との連携・提携により、従来とは異なる新たなタイプの治療薬開発に取り組んでいる。このような取り組みの典型的な事例の1つが、希少疾患治療薬への取り組みである。しかし、希少疾患を対象とした新薬開発では、各国における各種支援・優遇制度の理解・活用、政府・規制当局との密な関係の構築と連携、患者会との連携・交流等、一般的疾患とは異なる検討・対応が必要となるケースも少なくない。また、遺伝子診断等で層別化されたがん患者に対する最適な治療薬の開発やその適正使用等においても、企業は多くの研究・医療機関等との提携・協力が必要である。今回の調査で、希少疾患治療薬開発に関し、業界団体であるBIO (Biotechnology Industry Organization) が積極的にFDAに働きかけていたり、患者団体との連携・交流を図っていること、PPMD (Parent Project Muscle Dystrophy) のように、自ら特定の希少疾患治療薬のガイドライン作成を試みる等の幅広い活動を展開している患者団体があること、DFCI (Dana-Farber Cancer Institute) やCRUK (Cancer Research UK) のように、莫大な慈善基金をもとに、一般市民・患者の視点に立った独自のがん研究・治療薬開発・適正使用を推進している機関があること等が明らかとなった。

3) 得意分野・技術への選択と集中

多くの先進国における薬剤費削減の動きや新薬承認基準の厳格化、企業の研究開発パイプラインの枯渇化等により、創薬型企業の経営・研究開発環境は世界的規模で厳しさを増している。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創薬型企業にとって、自社の強み・特徴を活かした創薬を実現するため、「選択と集中」の徹底は非常に重要と考えられる。今回の調査において、大企業においても、Novartisががん領域での治療薬創出に注力していること、Amgenが新種のBiologics新薬開発やBiologics製造技術・ノウハウをもとにしたバイオシミラービジネスを積極的に拡充しようとしていることが分かった。また、「選択と集中」が当然と思われるバイオベンチャーにおいても、低分子医薬品の研究開発に全社員の30%を配分しているActelion等の事例に触れることができ、自社の得意分野・技術に絞込んだ創薬や新たなビジネス展開を精力的に進めていることが伺われた。

D-2 創薬資源調査

日本のコホート研究においては、2013年7月に日本学術会議より、「100万人コホート研究の実施に向けて」といった提言がなされているものの、その提言実行は必ずしも実現されていない。しかしながら、ゲノム医療を実現するための取組みについては、関係府省・機関が連携して推進するため、第1回「ゲノム医療実現推進協議会」が2015年2月に開催され、次世代の個別化医療や予防医療の実現へ向けて動き出したとも言える。一方、これに先立ち米国では、2015年1月、オバマ大統領が一般教書演説において“Precision Medicine Initiative”を発表し、米国人を対象に100万人以上の遺伝情報や病歴、生活習慣などの健康に関する情報を収集し、その課題改善にも取り組むとしている。

本報告は、以上の動きと関連付けると、非常にタイムリーな時期に発行できることになったと考えられる。従って、特にコホート研究やゲノム医療を支える技術の開発の今後のあるべき姿を念頭に置き、以下に考察を加えた。

1) ゲノム医療を支える基盤技術動向

上述のオバマ大統領の声明では、癌の治療法の開発を加速するため、迅速なDNAシーケンスの解析や全ゲノム解析を実現する次世代シーケンサー技術の開発も促進するとしており、今後の個別化医療へ向けた基盤整備においても国際競争に大きなインパクトを与えるものになっていくと思われ、この面での日本の立ち遅れが危惧される。

① 次世代シーケンサー

ここ20年に及ぶシーケンシング技術の革新的

向上が、ゲノム研究の発展をもたらしたことは、言うまでもないが、注目すべき点はシークエンシング技術が短期間のうちに大きな変貌を遂げ、次々に新原理の技術が表れていることであり、“次世代”の文字が何時までも消えないのはそのためであると推察される。しかしながら、どんな技術においても、技術開発に終焉はなく、常に課題克服に取り組み、進化を遂げるのが常である。今後のゲノム医療の発展においても、シークエンサーのさらなる技術革新は必要である。現在、シークエンサーの開発は、第4世代シークエンサーの開発競争に突入している。今後は、コストダウンもさることながら、個々のシークエンサーの性能に応じて、用途毎に使い分けるといった利用方法も予想される。

現在、Illuminaの開発した最新型第2世代シークエンサー、HiSeq X Tenはヒト全ゲノムを1,000ドル以下のコストで解読する「1,000ドルゲノム」というコンセプトを実現したとされている。しかしながら、将来的な個別化医療や予防医療を考えた時には、さらなるコストの低減は必要であるのは間違いない。また、全ゲノムのシークエンシングだけでなく、エピゲノムの大規模研究ではさらにコストパフォーマンスが悪い状況であり、これらの課題を克服するために期待されているのが、第4世代シークエンサーである。現在、第4世代シークエンサーの開発において、最も注目されているのが、今回調査を行ったクオンタムバイオシステムズであると思われる。高速DNAシークエンサーの開発及び製品化に関しては、欧米に対して日本は完全に出遅れてしまった状況の中、クオンタムバイオシステムズは、大阪大学発のベンチャーとして国内で唯一の独自技術による開発を行っている。先日も、国内バイオベンチャーとしては破格の増資が発表されている。ただし、大きな期待が寄せられている一方で、まだ製品化に向けては読み取り精度や設置場所の周辺環境の影響など多くの課題が残されている。これら課題を克服していくには、大学での基礎研究をベースにした技術開発促進と産学官連携によるオープンイノベーションによって柔軟に事業を進めていくことが必要である。このような国内企業への投資、さらには底上げが今後の国際競争を勝ちぬくための基盤技術の革新につながるものと期待したい。

②多層オミクス

ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム等の解析情報量が年々拡大しており、多くのデータを次世代の医療にどう活かすべきか大きな課題となっている。がん治療領域では、がん細胞のドライバー変異や融合遺伝子の発見により、分子標的薬がコンパニオン診断薬とともに開発されている。一方で、遺伝子変異の頻度が低い疾患等における創薬標的

探索やバイオマーカー探索においては、ゲノム配列情報だけでは必ずしも十分なツールとはなっていない。ゲノム配列情報は生涯不変であり、コホート研究においては初期情報を固定できるメリットがある一方で、疾患発症時の変化を捉えることは困難である。多くの疾患の発症には、遺伝的要因以外に環境因子等も大きく関与している。そのため、疾患発症・進行などの動的変化を捉えるためには、多層オミクス解析が必要となってくる。現在、独立行政法人医薬基盤研究所の基盤研究事業の中で、国内の各国立センターを中心に、多層オミクス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究事業として、ゲノム情報、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームのそれぞれの個別プロジェクトとこれらの統合データベースの構築が進められている。また、2015年2月、国立循環器病研究センターは、心血管領域での個別化医療研究に向け「創薬オミックス解析センター」を設置し、4月から本格稼働させると発表している。疾患横断的な多層オミクス統合データベースの構築には大きな期待が寄せられている。一方で、技術面においては、メタボロームやプロテオーム解析では、検体採取、調製、輸送、管理など様々な因子が測定結果に影響を与えることや施設間差、測定機器間差なども課題である。そのため、このような課題を共有化し、できるだけプロトコールを統一化することが、膨大なデータを横断的かつ正確に活用できる重要な点である。過去に、米国FDAが、DNAマイクロアレイ解析の質的評価プロジェクトMicroArray Quality Control (MAQC)-I,II study (MAQC)を実施し、検体やRNAの品質担保、各アレイ機器を提供するメーカー間のアレイデータの比較、施設間差などを検証した。現在ではこの試験結果に基づき、精度の改善されたDNAマイクロアレイ解析が実施可能となっている。メタボローム解析では、代謝物の物理化学的な性質によって分析方法(機器)が異なるため、すべて統一した検証はできないが、共通している部分の施設間差、機器間差などについて、品質検証を実施することが求められる。

また、これらの成果を向上させ、継続して活用していくためには、運用・維持に係る予算の確保は欠かせないものと思われる。

③エピゲノム

エピゲノムは、発生や細胞分化のような正常機能制御だけでなく、がんや様々な疾患の発症にも関与していることが明らかになってきた。このため、診断、創薬の領域においても重要性を増している。また、エピゲノム解析が一部のコホート研究へ取り入れられ始めていることは大きな進歩と考える。国際

エピゲノムコンソーシアムをはじめ、国内においても標準データベースの構築が進められており、これらは2015年3月以降に公開される。今後多くの研究に活用されることを期待したい。一方、エピジェノミックな変化を診断やコホート研究に活用するためには、多くの課題がある。一つは、多くの変化が体細胞性の変化であるため、組織の採取が必要となることである。生体試料の採取は、疾患研究であれば可能であるが、健常者では実施困難である。また、測定においても、検体調製や細胞分離などの操作法の改良、コストダウン等の課題がある。昨年は民間検査センターでDNAメチル化解析に関わる検査が上梓された。これら民間企業の活動と連携をはかることも一案であろう。

今後、大規模な試験に取り入れるためには、測定系の開発、作業プロトコルの標準化、作業従事者の技術レベル向上等が必要である。

2) 日本のコホート研究の現状と将来展望について

予防医療や個別化医療による健康生活の実現やQOL (Quality Of Life) の向上に向け、その基盤となるデータを取得するために、日本全国でコホート研究が実施されている。その体制は、文部科学省や国立がん研究センターの推進する全国規模のコホート研究から、山形県鶴岡市、福岡県久山町、滋賀県長浜市など、地域の特色を生かしたコホート研究まで多種多様である。また、疫学研究者が主催するコホート研究と臨床医学研究者が行うコホート研究とでは、それぞれ目的、手法に特徴がある。しかし、何れのタイプのコホート研究においても、参加者について研究開始当初にベースライン情報を収集しておくことと長期間のフォローアップ調査を確実にを行うことが求められる。更に、長期間に亘り参加者に調査協力と生体試料の提供を求めるコホート研究を成功させるためには、研究実施者と参加者との信頼関係が構築されていること、地域住民の移動が少ないこと、追跡調査が容易であること、そして、行政、医師会、医療機関、在住市民が一体となり取り組むこと、が欠かせないと考えられる。

しかし、高速交通網の全国的な整備や大都市への人口集中、さらには少子高齢化が進む現代では、地域間の人の移動が頻繁になり、以前のような、地域住民を対象としたコホート研究の実施が困難になってきている。

また、近年活発に行われているゲノムコホート研究では、生体試料とともにゲノム情報を取得することから、氏名や住所情報の流出事件の際の国民の反応を見ても、その取扱いに対しては相当の注意を要する。インフォームド・コンセントの取得が、コホート研究を行う上で最初の大きな関門

となるが、大規模なコホート研究では、インフォームド・コンセントの取得に要する労力や時間は相当膨大なものとなる。

さらに、コホート研究は、短期的には、参加者に対してのメリットが見えにくいため、現代のように地域住民間の繋がりが弱い状況では、追跡調査に協力するモチベーションの維持がさらに難しくなってきたと考えられる。従って、多くのコホート研究は、地域の医療関係者や地方行政の協力なくしては成り立たない。地域密着型のコホート研究と医療行政を有機的に連動させることは、住民の健康増進に繋がると考えられる。また、コホート研究の推進のためにも、地域の医療従事者や地域医療そのものに対するインセンティブ確保についても取り組む必要がある。このことは長期に亘る追跡調査にも協力いただける積極的な参加者を増やす事にも繋がり、コホート研究の精度を高める上で重要である。

以上のように、今後、新たにコホート研究を立ち上げるには、国をはじめ地方自治体の支援と地域住民の理解を求める姿勢がさらに重要となってくると思われる。コホート研究実施のための課題を整理すると共に、すでに成果を上げつつある、いくつかの先行するコホート研究の手法は大いに参考となると考えられる。

これまでのゲノム研究から、一つの疾患に対して多くの関連遺伝子が存在すること、関連遺伝子の関与は一様ではなく個々人によって異なること、また、環境要因によっても関与の度合いが変化すること、等が明らかになってきている。単に患者個人のゲノム解析だけではオーダーメイド医療の実現は難しく、個々の患者で関連遺伝子の関与に応じた治療を行うには、大規模なコホート研究の成果の活用が、重要になると考えられる。

疾患の予防から新規治療薬の開発、オーダーメイド医療、遺伝子診断や分子標的治療、遺伝子治療といった医療への貢献、そして予防、診断、治療のバイオマーカーの発見など、コホート研究の成果が波及する関連分野は非常に広い。多様な産業分野において企業が連携し、コホート研究の成果を事業化に利用されることが期待されている。

3) コホート研究の実施、運営上の課題について

近年のコホート研究の実施、運営には、期待とともにまだ多くの課題がある。

コホート研究には長期間の追跡調査と解析が重要となるが、多くの場合、単年度予算であることから長期間に亘り継続的に調査と生体試料採取を行い、解析することが困難になるリスクが常にある。コホート研究は、時間、人、費用、及び設備が必要な大事業であり、これを支えるシステムをどのように構築し、これに必要な人材、予算を如何に確保す

るかが重要な課題となっている。

国の施策として、コホート研究を完遂する研究費の確保、研究に係る人材の確保、分析機器や生体試料貯蔵設備等のインフラ整備、を進めることが求められる。しかし、これを推進する国家予算に関しては、政権政党の科学技術政策や重点化施策に大きく影響される側面がある。また、コホート研究の成果が創薬にどこまで結びつくかが不透明な現況では、産業界、特に製薬企業に対しては、資金提供を期待するのは難しいと思われる。産業界が、何をコホート研究に期待しているか、等を意見交換する場を設けるなどの仕組みが求められる。

現在、全国各地域で様々なコホート研究が実施されており、地方の情報を収集することや多様な地域特性を明らかにする観点から、そのような中小規模のコホート研究も重要と考えられている。問題は、個々のコホート研究の成果の利活用が地域で完結し、日本全体の健康生活向上という視点で行なわれてこなかったことである。今後は、臨床情報のコホート間での統合や生体試料の採取や保管、試料解析とデータ集積、等についてプロトコルの共通化を図ることで、による生体試料の共通利活用やデータの統合による利用範囲の拡大について取り組むことが望まれている。

コホート研究で扱う情報に関しては、参加者数の規模だけではなく、個人から取得する情報の質や多様性が重要となってきている。健診情報やゲノム情報に加え、自然歴としての自分記録や薬歴に関する情報も研究の対象となってきており、それらを網羅した、いわゆるビッグデータから何を読み取るか、そしてどのように活用していくかがこれからの課題となっている。ビッグデータの処理及び取り扱い、すなわち、収集、取捨選択、保管、検索、共有、転送、解析、可視化、フィードバックなどがコホート研究での新たな課題となっている。個人情報保護等倫理的な配慮への対応は必須であるが、さらにビッグデータの取り扱いそのものに関する手法の開発も重要である。

コホート研究成果の産業利用としては、今のところ、バイオマーカーや創薬標的分子の発見が考えられる。これらの知財確保に対する考え方や権利確保の進め方の参考になるガイドラインの作成は、分子疫学コホート研究全体にとって有用であると思われる。診断薬や創薬標的分子候補群のデータが取得できた段階で、どのような知財確保が可能かについて、産業界と予め協議しておき、お互いに Win-Win の関係を構築する仕組みも有用と考えられる。コホート研究の成果を社会、国民へ十分還元するには、予防、個別化医療分野の産業利用だけでなく、機器分野、衣食住の分野、IT/コミュニケーション分野

など様々な業界と連携しコホート研究成果を活用することが重要である。

これら異業種の企業群が今後さらに密な繋がりを持つことで、将来新たな社会イノベーションが起ることを期待したい。その基盤として現在のコホート研究が大きな役割を果たすのであれば、その研究継続の重要性について国民的理解を得ることができると考える。

4) コホート研究を取り巻く周辺動向

① 遺伝子検査ビジネス

遺伝子検査に関する諸問題は、コホート研究を推進する上で無視できない重要な要因となってくる。現在、米国においても、DTC (Direct to Consumer) 遺伝子検査ビジネスにおけるベンチャー企業の動向に関して論議されているが、今回実施したコホート研究に関するヒアリングの中でも、たびたび DTC 遺伝子検査に関するご意見を伺う事が多く、関心の高さが伺える。

近年、日本で高まりを見せている DTC の遺伝子検査ビジネスであるが、その臨床的妥当性や臨床的有用性には限界があり、欧米では一旦衰退基調に入ったかと思われたが、米国 23andMe の遺伝子検査キットが 2015 年 2 月に FDA から販売の承認を取得した。日本でも複数の企業が参入を開始しているものの、厚労科学審議会ではこれから対応策の検討を開始するとしており、米国に後れを取っている。一方で、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンシングによる次世代の遺伝子検査ビジネスが始まりつつあり、日本においても、遺伝子検査に関する法整備を急ぎ、グローバルな議論への参加が求められる。今後も、コホート研究などで取得された情報を元に新たな知見が加わり、将来的には、遺伝子検査が予防、先制医療といった医療の現場でも活用されることが期待される。しかしながら、そのために、解決すべき問題点は少なくない。第一に、遺伝子検査の精度、第二に、実施する遺伝子検査に関して、臨床的妥当性、有用性を評価できる適切な情報開示、第三に、遺伝子検査に関連する法整備(個人情報の取り扱い、検査機関の認証、検査内容の承認)、等が挙げられる。この点に関しては、厚生労働省の厚生科学審議会や経産省の中でも討議されているようであり、その動向に注目したい。更に、第四に、遺伝子検査に関わる医師や遺伝カウンセラーの育成や教育等の推進、第五に、予防法、治療法の無い疾患に関する遺伝子検査の在り方について、取り組む必要がある。留意すべき点は、これらの課題は、実施する側、受ける側のそれぞれの立場で考える必要がある問題であり、メリット面・デメリット面も考慮し慎重に討議を重ねて頂きたい。また、遺伝子検査ビジネスについては、医療面だけでなく

産業化にも関わってくることであり、各省庁連携のもと課題に取り組んでいただきたい。

②先制医療

先制医療の概念は、個人の遺伝情報及びバイオマーカーを用いた診断・予測により予防的な医療介入を行うものであり、発症後に診断・治療する「治療医学」や従来の疫学を基盤とする集団を対象とした「予防医学」とは異なる、「個の医学」に根ざした「予防医学」であることが最大の特徴である。まさに、先制医療は“次世代医療”であるが、浸透・実現していくためには、多くの課題が残されている。第一には、疾患の原因及び発症メカニズムの解明、第二は、発症前に精密な診断、予測や治療効果の評価ができるバイオマーカーの開発である。これら二つの課題克服に必要な研究や技術が、コホート研究であり、多層的オミクス解析である。その他にも、先制医療が広く社会の理解を得ることや医療保険の改革等、解決すべき多くの課題が存在している。

このような先制医療をはじめとした予防医学は、既に少子高齢化を迎えている日本にとって、大きな影響をもたらすと考えられる。一例であるが、認知症の予防・発症前治療が可能となれば、認知症の患者だけでなく、介護する家族の負担も軽減され、それぞれのQOLが改善でき、医療・社会保障へ大きく貢献できるものとなる。しかしながら、日本における予防医学への取り組みは、欧米から遅れていると言わざるを得ない。そのため、コホート研究をはじめとした基盤研究や基盤技術の開発のさらなる推進が必要であると考えられる。

E. 結論

E-1 国外調査

上述のとおり、今回の調査によって、欧米各国の行政・規制機関、公的研究機関、患者団体、業界団体、製薬企業、バイオテック企業等より様々な最新・有用情報を入手することができた。また、訪問した各組織における先進的な取り組み、明確な将来展望や方針等に触れ、大いに触発させられた。

上記状況のもと、本報告書の最後に我が国の行政・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、国外調査班として以下のとおり提言を行う。

提言1 がんウイルス療法でのリーディングカントリーを目指して

がんウイルス療法は、当初、生きた遺伝子組み換えウイルスを用いるということから、患者体内の正常細胞へのウイルス感染・異常増殖、遺伝子組み換えウイルスの野生化・悪性化等の安全性面での問題が不安視されていた。しかし、今回の調査によって、

本療法の開発に取り組んでいる欧米企業では、何れも、これまでの臨床試験で安全性での問題は確認されていないことから、もはや大きな問題とは捉えておらず、今後の開発にも自信を持っていることが分かった。また、どの国においても、がんウイルス療法に関する規制が十分に整備されているわけではないことも明らかとなった。

我が国では、マスコミ等が本治療法は安全性に関する不安がある旨の記事を掲載したり、行政府からカルタヘナ法に基づく使用指定を得ることに多大な時間を要していること等、以前は、国全体にやや慎重な風潮が伺われた。しかし、現在、複数の大学・企業が本療法の開発に取り組んでおり、中には非常に順調に開発が進んでいるケースもあるため、製薬企業、アカデミア、政府関係者が一体となって本治療法開発の推進に取り組めば、日本が世界の規制をリードするチャンスも十分にあると思われる。特に重要なのは、ウイルスをどこでどのように生産するかという製造面での課題であるため、関係機関が連携して、速やかにGMP生産体制の構築に向けた検討を開始することを期待したい。

提言2 がん免疫療法への取り組みの強化

大きな期待が寄せられていたにも拘らず、がん免疫療法は、これまで期待通りの臨床的有用性を示せなかった。しかし、今回の調査で、分子レベルでの詳細な作用機作解明や化学療法剤との併用療法の検討等が急速に進展し、一気に多くの問題が解決されて、今後、大きく発展して行くことが予想される状況であることが分かった。

我が国は、がん免疫療法の分野では、これまでの取り組みは十分な成果を示すには至らず、欧米諸国に遅れをとっている状況と言わざるを得ない。しかし、2014年11月に施行された改正薬事法（再生医療等製品新法）を基盤に、日本における同分野の治験実施・促進体制を整備し、日本国内での連携のみならず、海外の製薬企業、バイオテック企業と日本企業との連携を魅力あるものとしたり、iPS細胞由来T細胞等の日本の得意技術を活かしたアプローチに焦点を当てる等により、十分に挽回可能であると考えられる。なお、医療現場への円滑な橋渡しや現実的な規制制度の構築を実現するには、治験やメディカルニーズ*を熟知している専門臨床医の意見を積極的に取り入れることが肝要である。

提言3 製薬企業が生き残るための「選択と集中」の徹底

前述のとおり、今回訪問した欧米企業においては、想像以上に明確な方針のもと、自社の強み・特徴を活かした創薬を実現するため、「選択と集中」を徹底していた。一方、我が国の製薬企業は、総じて、いまだに幅広い分野・領域での事業展開を続けてい

るところが少なくなく、強み・特徴が見え難い。また、重点化している疾患領域を短期的に変更する等の傾向も見て取れる。欧米先進国での薬剤費削減の動きや新薬承認基準の厳格化、患者の層別化・個別化の進展等により、創薬型製薬企業の経営・研究開発環境は世界的規模で厳しさを増しており、より経済的・効率的で、成功確率の高い創薬を目指さざるを得ない状況となっていることは間違いない。規模が比較的小さく、資金面でも余裕があるわけではない我が国の製薬企業が、ボーダーレス化した国際医薬品市場で生き残るためには、欧米大手製薬企業と真っ向から勝負するのではなく、世界でも通用する自らの得意分野・技術は何かを真剣に考え、ブレずに、一貫性を持って、真の「選択と集中」を徹底することが必要である。また、我が国の規制当局・行政は、我が国の強み・特徴を活かした新たな治療法・治療薬の開発を支援・推進するための施策を講じるべきであり、前述の薬事法改正で、新規分野での治療法・治療薬開発に対する特別措置を法制化した際と同様の対応をより積極的に実施するとともに、前競争的連携やコンソーシアム活動等を通じ、我が国のアカデミアシーズの事業化や企業への橋渡し等を一層強化・整備するべきである。

提言4 我が国固有の国家レベルでの新たな法・治療薬開発推進体制の再構築

欧米製薬企業・バイオテック企業の多くは、創薬標的に対するHTSから始まるクラシックな創薬で、これまでのような新薬創出は難しいと考えている。また、このような認識のもと、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、研究部門のマーケティング・開発部門からの分離、下部組織への大幅な権限委譲、等を進めるとともに、細胞療法による疾患治療や組織・細胞の機能再生、エピゲノム機能解析に基づく細胞機能制御、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選択・評価、パーソナルゲノミクスの進展を見越した予防医療への取組み等、従来の創薬の概念には収まらない新たな治療法・治療薬の開発に着手している。このような動きを支えているのが、国家レベルでの新たな治療法・治療薬開発推進の仕組みであり、オープンイノベーション、コンソーシアムでの前競争的連携等に代表されるこの仕組みは、確実にプレゼンスを増している。また、これらの活動には、国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。

我が国においても、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おり、近年、包括提携等の大型案件も報道されているが、産学連携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・改善の必要がある。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散見されており、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少なくない。

このような問題を解決するため、企業は、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、アカデミアでは、著名大学を中心とした地域クラスターでの企業との連携強化を図ったり、自前での創薬実施基盤の構築等が行われている。さらに、政府においても、日本医療研究開発機構(AMED)の設立、アカデミアシーズの事業化推進制度の充実、医薬基盤研を中心とした包括的支援組織の設立等が進められている。しかし、これらの方策では、前述の抜本的な問題解決には至らず、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歩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、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られる。具体的には、以下のような方策の検討・実践を強く要望する。

- ① 日本版NIHと期待されるAMEDの設立が決定したが、当該新組織では、政府系グラントのマネジメントのみならず、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、各種関連機関と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の検討を望む。
- ② 同じ製薬企業であっても、個々の方針・戦略等によって、アカデミアにどのステージまでの開発を求めるかは異なるが、製薬企業のニーズとアカデミアのシーズの間に大きなギャップが存在しているケースは少なくない。我が国にお

いて、このギャップを埋めることができるのは公的機関であり、AMEDによるアカデミアの啓発・先導機能の発揮に期待したい。また、創薬支援ネットワークは、現在、創薬インフラ整備や知財活用を偏重しており、取組み全体にメディカルニーズ*の視点が欠如しているとの見方もあるので、この点における機能改善・強化に期待したい。

- ③ がん治療においては、もはや層別化・個別化の進展は避けられず、患者のゲノム情報やがん細胞中での遺伝的な変異を診断した後、個々の患者に適した治療法を選択するという選別が今後も進むことは間違いない。また、患者個々の病状に応じ、より多くの選択肢からより適切な治療法を選択するという流れも確実になりつつある。我が国においても、FIMM (Institute for Molecular Medicine Finland) やCRUKで行われていたような、個別のCDx開発ではなく、国全体の個別化医療推進のためのより総合的ゲノム・遺伝子情報活用の取組みを進めるべきであり、AMED中心に、速やかな実行計画の検討・策定とその実現を期待したい。
- ④ 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、欧州で5年以上の実績があり、研究成果も高く評価されているIMI (Innovative Medicines Initiative) での取組みのような、ライフサイエンスに関連した多くの組織が多面的に連携し、業界共通の課題に取り組む試みは我が国では見られていないため、ライフサイエンスにおけるイノベーション創出を加速することを意図し、同様の取組みの具体化を進める必要がある。

E-2 創薬資源調査

上述のとおり、今回の調査によって、国内のコホート研究の現状と課題、コホート研究を支える技術や関連の業界の動向について様々な最新・有用情報を入手することができた。これらの情報について、創薬資源調査班では、考察に記載したように、今後、コホート研究の成果が諸分野で活用されるに際して如何なる施策が国、アカデミア、産業界において必要か検討した。

上記状況のもと、本報告書の最後に創薬資源調査班調査班として以下のとおり提言を行う。

1) コホート研究の推進体制の強化に関わる提言

① 国は継続的な予算手当て、必要な人材及びインフラの整備、及びコホート間の更なる連携促進の仕組み作りを

コホート研究は長期にわたる追跡調査や生体試料・付随情報の保管管理が必須であり、継続的な予算の確保が無ければせっかくの基礎調査データも無駄なものになってしまう。そのため、国等からの資金を基金化する等の方法で、単年度予算の枠組みに囚われない長期的な科学技術政策に基づく予算の配慮を望む。

コホート研究には医療統計家やバイオインフォマティシャン、また参加者に直接対応するカウンセラーや、コホート研究全体を調整するコーディネーター等、多用な人材が必要であり、その養成が急務である。またコホート研究に必要なデータベースの構築、新規の解析ツールの開発、電子カルテの共通化などのインフラ整備、さらには国産の優れた解析機器の開発への支援を望む。

比較的大規模な健常人コホートにおいて、あるいは疾患コホートと健常人コホート間で、コホート同士の連携を進め相互のデータ乗り入れが可能になれば、より普遍的な質の高いコホート研究となり、個別化医療・予防医療の観点からも地域を超えて国民の健康に寄与して行くものと考ええる。既に、健康・医療戦略において、コホート間連携の構想が提案されており、それを着実に実行することを望む。コホート間の連携に際しては、単なるデータの寄せ集めではなく、質の維持と向上に工夫が必要である。例えば、検査の測定方法、疾患の診断方法や診断基準の標準化も重要な要因となる。比較的小規模な疾患コホート研究は必ずしも連携に入る必要はないが、研究成果の公表を学会内だけに留めず、情報の公開を一層広範に進めて頂きたい。

② 産業界はコホート研究の意義と重要性を理解し、将来の支援策の検討を

産業界は、コホート研究の意義についてこれまでの成果にも目を向けて検討し、将来の自社事業の展開に資するようであれば、早期からのコホート研究への参画や、産業化への視点からの提案や支援を行うことが望まれる。業界として、pre-competitiveな企業連携、あるいは産官学のコンソーシアム結成の下での支援も検討すべきである。

2) コホート研究の高質化に関わる提言

① 国、アカデミアはコホート研究のマルチオミックス化とIT化の促進を

既に日本でもゲノムコホート研究が進められており、さらにメタボロームやプロテオーム等のオミックスデータを取り入れたコホート研究もスタートしている。将来のコホート研究は、エピゲノム等を加えたマルチオミックスデータのさらなる取得

を目指す方向に向かうと思われるため、それを可能とする測定技術や解析機器の新規開発への支援、測定方法の標準化、インフォマティクス等の整備、ノウハウの蓄積・共通化を望む。さらには地域毎に各オミックスの解析センターを開設するなどの施策の下に、標準化された方法による高質・均一なデータをより安価に生み出す体制の構築も望まれる。

既存のコホート研究で、地域や職場の定期健康診断データを活用しているものがあるが、今後はそれをさらに進めるとともに、マイナンバー制度の導入を契機として、電子カルテ情報やレセプト情報などの医療データの一元化や、ライフログ等から取得される個人の健康データ、さらには臨床研究や企業治験のデータ等との統合によりビッグデータ化し、新たな付加価値の創造を望む。

②国、アカデミア、医療機関はコホート研究由来のバイオバンクの更なる充実を、産業界は活用方法の検討を

コホート研究の過程で得られた試料や情報を保存し、バイオバンク化することにより、疾患発症時から過去に遡って詳細なデータを取得する、研究開始後に新たに開発された測定法を保存試料に対して実施する、などが可能となる。しかしながら、一部のコホート研究施設では、バイオバンクの整備は進んでいるものの、癌などの一部の疾患を除き、疾患発症初期に遡った試料やデータが産業界で積極的に活用されている状況ではない。よって、バイオバンク施設の整備、さらには保管試料や情報が外部研究機関や企業にも使用しやすい環境の構築が推進されることを望む。例えば、参加者への同意取得時に試料や情報が企業にも使用される事が説明されるなどである。2015年4月に発足する日本医療研究開発機構では、バイオバンク事業部が設置されることになっているが、国主導のバイオバンクの整備に関する方針立案に期待する。

一方、産業界においては、疾患発症前後の臨床情報の付随する生体試料の重要性を理解し、創薬標的分子、診断マーカー等の探索のための活用を積極的に進めることを望む。また、企業のニーズについても情報発信に努めるべきである。

3) コホート研究の成果の活用に関わる提言

①産業界はコホート研究成果の利活用の促進を

コホート研究の成果は疾患メカニズムにおける遺伝要因や環境要因の解明、疾患リスク予測や診断方法・治療方法の研究開発、公衆衛生研究等に多大な貢献が期待できる。個人情報保護法や倫理面等のコンプライアンス確保の手順を取った上で、広く社会資産として研究に役立てる仕組み作りが必要である。

特に、医薬品、診断薬や医療機器を開発する企業

やベンチャーにとってはコホート研究の成果は重要な研究資産であり、これを利用した予防医療や個別化医療へ向けて、あるいは難治性疾患の治療薬創製へ向けての研究開発にチャレンジすることを望む。さらに、インフォマティクスやデータベース、バイオバンク設備等の開発維持をビジネスとする研究支援企業、ベンチャーの育成も支援すべきである。

②国、アカデミア、医療機関はコホート研究の成果の国民個人々人へのフィードバックシステムの構築を

現状のコホート研究はその性質上、参加する患者や健常人個人にとってのメリットが必ずしも明示できない。また、Incidental Findingの問題はまだ十分に議論と合意形成がなされていない。しかしながら、コホート研究の成果をオープンソース化し、自身のデータを当てはめることで自らの健康状態を把握できるようにしたり、疾患等の利益還元の手段は創出可能と思われる。

Incidental Findingに関わる問題に対応するカウンセリング等を充実させるとともに、個別化医療や予防医療の確立に向けての課題解決に関する議論を市民も巻き込んで進めるべきである。さらに、コホート研究者と地域医療関係者間の連携により、地域の健康と医療にコホート研究が貢献できる仕組み作りがさらに推進されることを望む。

DTC (Direct to Consumer) 遺伝子検査ビジネスについては、データ及び解析技術の質の確保や、ヘルスケアと医療との境界が曖昧、カウンセリングの不備、などの多くの問題が存在し、医療に含めることは時期尚早である。一方、将来的には、コホート研究を含むゲノム研究の成果から科学的なエビデンスが十分得られ、遺伝子検査が医療の一部になり、予防医療や個別化医療に大いに貢献するのではないかという期待もある。我が国においては、遺伝子検査ビジネスの規制面が手つかずの状況であり、2015年2月の厚生労働省厚生科学審議会で今後、議論を進めることが確認されたと言う。コホート研究の成果を予防医療や個別化医療に繋げる手段としての遺伝子検査を如何に発展させるのかを念頭に置いた、科学面と倫理・法制面の議論が進められることを期待する。

E-3 まとめ

今回の国外調査と創薬資源調査により、欧米に対抗あるいは先行できる創薬基盤技術の開発に向け、更なる官民の連携が重要になることが認識できた。今回の調査範囲を更に広げた調査研究を継続することにより、多方面から関連する技術的課題について掘り起こす事は、我が国の創薬あるいは新規医療

技術開発に向けて役立つものになると考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 平成26年度（2014年度）創薬資源調査報告書「次世代医療に向けてのコホート研究の動向—創薬ならびに個別化医療や予防医療への貢献の道を探る」（公財）ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月10日 208ページ
2. 平成26年度（2014年度）国外調査報告書「がん等の難治性疾患の革新的治療法開発の新たな潮流を探る」（公財）ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月10日 123ページ

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目 「産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究」

機関名 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
該当なし				

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
平成26年度国内基盤技術調査報告書「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」	山下 剛一		平成27年3月9日	国内
平成26年度将来動向調査報告書「ロコモティブシンドロームの将来動向」	山下 剛一		平成27年3月9日	国内
平成26年度規制動向調査報告書「再生医療の実用化の課題と規制動向」	井口 富夫		平成27年3月10日	国内
平成26年度創薬資源調査報告書「次世代医療に向けたコホート研究の動向 - 創薬並びに個別化医療や予防医療への貢献の道を探る -」	加藤 正夫		平成27年3月10日	国内
平成26年度国外調査報告書「がん等の難治性疾患の革新的治療法開発の新たな潮流を探る」	加藤 正夫		平成27年3月10日	国内