

## 第 19 期（平成 30 年度）事業報告書

### 目 次

第 1 章 事業概要	2
第 2 章 研究開発事業	13
2.1. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務	13
2.2. 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発	15
2.3. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業	16
2.4. 病理組織デジタル画像(P-WSI)の収集基盤整備と病理支援システム開発	17
2.5. 「未来の教室」実証事業	18
2.6. 技術研究組合に係る研究開発業務(次世代天然物化学技術研究組合)	19
2.6.1. 革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子製造技術の開発	19
2.6.2. 革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子シミュレーション技術の開発	20
第 3 章 調査企画	21
3.1. 調査企画	21
3.2. 国内外技術動向調査	24
3.3. バイオ関連基盤技術研究会	26
第 4 章 成果普及事業	28
4.1. プロジェクト研究成果の普及・活用	28
4.2. プロジェクト成果報告会	29
4.3. 展示会等への出展	31
第 5 章 平成 30 年度活動一覧	32

## 第1章 事業概要

1. 平成30年度は、米中間の通商問題、英国のEU離脱等政治・経済的な波乱要因はあったものの、世界経済はおおむね緩やかな回復基調となった。

IoT、AI、ビッグデータの活用については引き続き産業界の関心が高く、政府も関係の施策を講じた。

2. 第二次安倍政権発足後の医療分野の研究開発予算は以下のとおりである。

医療分野の研究開発予算（当初予算）

	AMED (平成25、26年度はAMED相当額)	インハウス
平成25年度	1,012億円 (文447、厚402、経163)	713億円 (文155、厚476、経81)
平成26年度	1,215億円 (文570、厚476、経169)	740億円 (文200、厚455、経85)
AMED設立		
平成27年度	1,248億円 (文598、厚474、経177)	723億円 (文211、厚429、経84)
平成28年度	1,265億円 (文599、厚478、経185等)	734億円 (文214、厚430、経90)
平成29年度	1,265億円 (文603、厚475、経183等)	777億円 (文253、厚435、経88)
平成30年度	1,266億円 (文603、厚475、経183等)	759億円 (文260、厚414、経85)
平成31年度	1,271億円 (文608、厚474、経184等)	764億円 (文252、厚417、経85)

この他に内閣府に計上される「科学技術イノベーション創造推進費(500億円)」のうち35%(175億円)を医療分野の研究開発関連の調整費として充当見込み。

## 分野別予算の推移

(単位：億円)

	平成 27年度	平成 28年度	平成 29年度	平成 30年度	平成 31年度
オールジャパンでの医薬品創出	256	258	258	260	265
オールジャパンでの医療機器開発	145	146	142	129	124
革新的医療技術創出拠点	106	96	83	86	89
再生医療実現	143	148	147	157	147
疾病克服に向けたゲノム医療実現	74	114	120	122	116
ジャパンキャンサーリサーチ	162	167	172	160	163
脳と心の健康大国実現	68	96	90	71	90
新興・再興感染症制御	58	82	82	70	74
難病克服	96	122	142	124	126

3. トランプ大統領は科学技術研究に対し厳しい態度を取り、予算教書ではNIH等の予算の減額を打ち出したものの、予算の提出・議決権をもつ議会は2年続けて増額とした。

### NIHの予算

2017 FY	340 億ドル (オバマ政権最後の予算)
2018 FY	371 億ドル
2019 FY	391 億ドル

2020 FY 予算については予算教書では12%減の344億ドルとなっているが、今後議会在がどのように対応するか注目される。

#### 2019FY NIH 予算

・ NCI (National Cancer Institute)	5,744 百万ドル (+79)
他に Cancer Moonshot 分	400 百万ドル
・ アルツハイマー、認知症	2,340 百万ドル (+425)
・ Brain Initiative	429 百万ドル (+29)
・ All of US Research Program (Precision Medicine Initiative)	376 百万ドル (+86)

トランプ大統領は大統領選挙中から製薬会社に対し厳しい態度を取り、2018年5月、薬価に関する初の演説で、米国の製薬会社の薬が同じ場所で生産されていても海外では米国よりも安く提供されており、外国政府が米国のイノベーション投資にただ乗りしていると批判するとともに、製薬会社が自主的に大幅な薬価引下げを行うことを希望する旨表明した。

中間選挙を控えた2018年10月の演説では、現在連邦政府が直接価格に影響力を行使できない Medicare Part B の医薬品(医療機関で直接患者に投与されるもの)の価格(他の先進国と比較して平均180%)を他の先進国の平均価格(IPI: International Pricing Index)にリンクさせる旨表明した。

2019年2月5日に行われた一般教書演説においても同様の主張を行い、米国の患者のために公正さと薬価の透明性を確保するための立法措置を議会に要求するとともに、製薬会社、保険会社及び病院が実際の薬価を公表し、競争を促進することによりコストを引き下げるべしとした。

4. 英国のEU離脱(Brexit)については英国、EU間の累次にわたる交渉により当初予定されていた2019年3月29日から最大同年10月31日まで延長された。

EMA(European Medicines Agency)はBrexitに伴いロンドンからアムステルダムに移転することになっており、既にアムステルダム市内の仮オフィスに人員を移しつつある。

しかしながらアムステルダム南部の Zuidas 地区に建設中の新オフィスの完成が 2019 年末となること、EMA 職員 900 人のうち 25%が退職していることから、2019 年中は審査及び監督業務に集中し、他の業務は縮小することとしている。

審査案件については既に 2018 年 4 月、英国が関与していた先進医薬品等 370 の案件を他国に振り分けているが、従来大きな役割を果たして来た英国の審査機関(MHRA: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)と連携を図ることができなくなるため、EMA の審査能力の維持が課題となっている。

また、Brexit により医薬品の供給に支障が生じることも懸念されているため、EU 委員会及び加盟各国当局が協力して対応することとなっている。

更に研究者等の移動が制限されることが予想されるため大陸に研究拠点を移す動きもみられる。

5. 第二次安倍政権発足以降 健康・医療分野においては、

- ・健康・医療戦略推進本部の設置 (平成 26 年)
- ・健康・医療戦略の策定 (平成 26 年)
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の設立 (平成 27 年)

等重点的に施策が講じられて来た。

他方、健康・医療分野以外の農林水産・食品、化学、環境、エネルギーを含むバイオ全般に関する戦略については

- ・バイオテクノロジー戦略大綱 (平成 14 年) 小泉内閣
- ・ドリーム BT ジャパン (平成 20 年) 麻生内閣

以降策定されていない。

この間にバイオを取り巻く状況は、ゲノム編集技術の進展、デジタル化、SDGs(Sustainable Development Goals)等大きく変化しており、全産業がバイオ化し、国際的な市場も拡大すると予想されている。

このためこのような状況変化を踏まえた新たなバイオ戦略の構築が求められている。

今後はバイオ戦略有識者会議における議論を踏まえ、統合イノベーション戦略推進会議がバイオ戦略 2019 を策定し、科学技術イノベーション政策の全体像である統合イノベーション戦略 2019 にバイオ戦略を位置づけることとなっている。

6. こうした情勢の中で、平成 30 年度における JBIC の活動及びその成果を取りまとめると以下のとおりである。

(1) 福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務等

本事業は福島復興事業の一環として、経済産業省の補正予算を原資とする福島県の復興基金を基に、県からの補助金による福島県立医科大学の事業として平成 25 年 1 月から実施されているプロジェクトであり、JBIC は、福島県立医科大学から研究開発業務の一部と成果活用・創薬支援に係る業務を受託している。

JBIC は各種生体材料等からの遺伝子発現プロファイルの取得等、受託した研究開発を実施するとともに、プロジェクト参画企業と福島県立医科大学間の各種情報等の橋渡し及び本事業成果物である実用型バイオリソースの利活用に関する各種手続きの調整・支援業務を行った。

また、本事業に関連する最新情報の調査・分析を継続的に行うとともに、本事業の成果を取りまとめ、冊子、ウェブ上で参画企業等が参照できるようにした。

なお、本事業を含む復興事業は復興・創生期間である令和 2 年度までとなっており、同期間終了後の復興の在り方については現在検討がなされているところである。

## (2) 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発

本プロジェクトは平成 26 年度から実施され、本年度をもって終了した。

本プロジェクトでは、国立がん研究センターで得られた 13 種類のがんに係る血液中のマイクロ RNA をマイクロアレイを用いて解析し、その結果を AI を活用し、複数のマイクロ RNA を組み合わせることにより各がん種との相関を探索した。

JBIC は、本プロジェクトにおいて得られた成果を診断機器、診断薬等の開発に橋渡しすべく製薬、診断薬、機器メーカー等多様な業種の企業から成るユーザーフォーラムを運営するとともに、エクソソーム中のマイクロ RNA 等の核酸情報物質について次世代シーケンサーを用いて解析する等の業務を行った。

## (3) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

本プロジェクトは AMED が平成 28 年度から開始したプロジェクトであり、国内での本格的なゲノム医療の推進を目指し、がん、希少疾患等に係る臨床情報とゲノム情報を統合的に扱うデータベースを整備するとともに、その研究基盤を利活用した先端研究開発を一体的に推進する目的で実施された。

がん分野においては同年 9 月から東京大学等が研究開発を開始したが、JBIC は東京大学からの委託を受け本事業に参加し、シーケンス検査室の設営と運営の支援、がんゲノム医療のための知識データベース構築を担当した。

本年度は、東京大学分子ライフイノベーション棟内の品質保証下シーケンス検査室において Today OncoPanel を用いて肺がん、サルコーマ、婦人科がん等のクリニカルシーケンスを実施した。

## (4) AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像 (P-WSI) の収集基盤整備と病理支援システム開発

全国の大学病院等から病理組織のデジタル画像を収集するための基盤整備を図り、多くのデジタル画像を収集するとともに、AI を活用した自動病理画像診断を可能とする病理診断支援システムを開発するプロジェクトについて日本病理学会を支援した。

(5) リカレント教育(人生 100 年時代に対応したリカレント教育推進事業「未来の教室」: 経済産業省)

製薬、ヘルスケア、農業等の企業を対象としてバイオ分野でのデータ関連スキルに関するニーズ調査を行い、その結果と大学の講座内容を基に、ビッグデータ、AI の医療、農業等への応用を図るためのデータサイエンスに対応したスキル標準を作成するとともに、同標準に基づくバイオインフォマティクス講習会、データサイエンティスト人材育成講座を企業向けに実施した。

(6) 革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子製造技術の開発

放線菌をはじめとして難培養海洋微生物や難培養の土壌微生物から有用天然化合物の生合成遺伝子クラスターを取得する技術及び同クラスターを安定生産可能なホストに導入して有用天然化合物の遺伝子を発現する技術を開発し、優れた医薬品候補となり得る天然化合物を安定的かつ効率的に生産するための技術開発を行った。

(7) 革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子シミュレーション技術の開発

高精度分子シミュレーション・ソフトウェア myPresto の機能と予測精度の向上及び細胞内タンパク質及び受容体について、X 線及び電子線を用いたタンパク質精緻立体構造情報に加えて、核磁気共鳴法 (NMR) を用いた動的立体構造情報等の高精度な取得技術の開発を行った。  
また、クライオ電子顕微鏡についてより機能、操作性の向上を図るための開発に着手した。

7. 調査・企画、成果普及については次のような活動を行った。

(1) 調査・企画

がん免疫療法と患者層別化

がん免疫療法については CTLA-4、PD-1、PD-L1 チェックポイント阻害剤に加え新たなターゲットを目指した研究開発が進められており、世界的に熾烈な競争となっている。

チェックポイント阻害剤については奏効率が 10～30%であるため、既存の抗がん剤、放射線等との併用により奏効率を上げるための各種の治験が進められている。

また、投与前に効果を予測するためのマーカーについては TMB(Tumor Mutation Burden)、PD-L1 の発現状況等の指標があるが、より精度の高いものが求められている。

JBIC では平成 30 年度において、免疫チェックポイント阻害剤の患者層別化マーカーと免疫モニタリングに係るパイロット研究を実施した。

更に、国内の第一線のがん免疫研究者を招いて検討会を開催するとともに、米国 Cancer Moonshot 計画でのがん免疫関連データベースの整備等についての調査を行った。

## ゲノム医療

ゲノム医療については研究段階から、先進医療へと進み、承認済みのパネルについて保険収載が決定されれば保険医療となる。

診療体制についてもがんゲノム医療中核拠点病院、連携病院が指定され、またがんゲノム医療関連のゲノム情報、臨床情報等を集約・保管・活用するための C-CAT(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)が設立された。

JBIC では平成 28 年度から AMED の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に参画し、東京大学医学部において会員企業とともにクリニカルレベルでのシーケンスラボの運営に携わった。

また、がんゲノム解析の現状と課題について調査を行った。

## AI・ICT を活用した診断、医療機器開発

JBIC は病理組織デジタル画像を AI 深層学習を用いて解析する病理画像診断支援システムの開発について日本病理学会を支援している。

病理組織デジタル画像と遺伝子変異を組み合わせた新たな診断システムについても研究が進めら

れている。

AI は特に画像の判定になじみ易いといわれており、こうした研究の成果を診断機器等の開発につなげていく課題について検討を行った。

## エクソソーム

エクソソームの機能について、最近ではがんの転移に加え、神経疾患、免疫等との関連も注目されており、マーカー、DDS、治療への応用についても検討されている。

しかしながら、エクソソームについては単離・精製方法の規格化がなされていないこともあり、基礎研究の充実が不可欠との声もあることからこうした状況についてひろく内外の調査を行った。

## (2) 成果普及

JBIC が実施した研究開発プロジェクトの研究成果については、ヒト cDNA を利用したヒトタンパク質発現リソース等がアカデミア、企業等で活用されている。

特に iPS 細胞の初期化をより効率的かつ安全に行うことが可能な遺伝子 Glis1 は、2014 年 9 月に行われた iPS 細胞を使った加齢黄斑変性の初の臨床試験に活用されている。

28 万サンプルに及ぶ天然化合物ライブラリーについては、大学等のアカデミアによる利用が多かったが、平成 28 年度からは製薬系企業等の民間企業での利用が増加している。

我が国の製薬会社がタイ等において現地産の天然物資源のスクリーニングを行い、創薬に活用する動きがみられるが、JBIC としてもこれまでの研究成果を踏まえ支援することとしている。

以下に、平成 20 年度～30 年度のプロジェクト年表（事業費、成果（特許出願件数、論文数、学会発表数））を示す。

JBIC受託プロジェクト年表  
(事業費、成果)

事業費(百万円)
特許出願件数
論文数
学会発表数

研究課題	H20 2008年	H21 2009年	H22 2010年	H23 2011年	H24 2012年	H25 2013年	H26 2014年	H27 2015年	H28 2016年	H29 2017年	H30 2018年	
膜タンパク質等の構造解析	創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発											
	838	886	544	530	511							
	0	0	1	0	4	1						
	14	49	54	62	45							
	45	26	110	97	54							
ヒトタンパク質機能解析	化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発											
	2,141	1,305	888									
	14	5	10	7	3							
	78	70	96									
	87	51	72									
機能性RNA解析	機能性RNAプロジェクト											
	778	759										
	7	5	0	2								
	24	73										
	151	166										
幹細胞研究開発	iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発											
	1,295	642	247	5								
	1	3	1	1								
	6	40	12	0								
	18	36	17	0								
	JST山中iPS細胞特別プロジェクト			再生医療実現拠点ネットワークプログラム								
	16	16			15	25	26	26	20			
	1	0	3		0	0	0	0	0			
	7	7			0	0	0	3	0			
	7	4			0	0	1	0	0			
橋渡し(TR)促進技術開発	遺伝子発現解析技術を活用した個別がん医療の実現と抗がん剤開発の加速				福島医薬品関連産業支援拠点化事業							
	250	600	187	109								
	0	1	7	0								
	4	17	32	18								
	7	10	55	5								
マイクロRNA測定技術基盤開発						体液中マイクロRNA測定技術基盤開発						
						27	159	176	181	312		
						0	0	0	0	0	0	
						0	0	0	0	0	0	
						0	1	1	0	2		



## 第2章 研究開発事業

### 2.1. 福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務

(福島県立医科大学委託事業)

#### 1) 概要

本事業は福島復興事業の一環として、経済産業省の平成23年度補正予算を原資とする福島県の復興基金を基に、県からの補助金による福島県立医科大学の事業として平成24年度から平成32年度までの予定で実施されているプロジェクトである。JBICは平成24年10月に福島県立医科大学より公募された本事業の「研究開発業務公募型プロポーザル」にコンソーシアムとして応募・提案し、平成25年1月から平成28年3月までの期間における本事業の研究開発業務の一部と、成果活用・創薬等支援に関する業務を受託していた。平成28年度からは単年度毎の契約更新に変更になり、平成30年度も継続して同業務を受託実施した。JBICは今後も本業務を継続受託し、「医療界と産業界を円滑に橋渡しすることにより、検査・診断薬及び医薬品等の開発を多面的に支援し、新規産業の創出及びそれに伴う雇用の創出を促進する」という本事業の目的達成に貢献する活動を展開する予定である。

#### 2) 内容

JBICが平成30年度に実施した業務内容は以下である。

##### (1) 研究開発に関する業務

- ① 各種生体材料等からの遺伝子発現プロファイルの取得
- ② cDNA リソースの新規取得と各種活用型への変換
- ③ 大規模タンパク質解析データの取得
- ④ 新規可逆的刺激応答型レポーター発現培養細胞系を利用した化合物等評価システムの構築
- ⑤ がん組織由来培養細胞（塊）の至適培地の開発

##### (2) 成果活用・創薬等支援に関する業務

- ① 参画企業群との連絡・調整及び創薬開発支援拠点の実施体制の構築
- ② 参画企業と福島県立医科大学の間の各種情報の橋渡しの中継ぎ支援
- ③ 本事業で得られた成果の事業化へ向けた各種調査・提案
- ④ 東京サテライトの運営管理

#### 3) 成果

##### (1) 研究開発に関する業務

JBIC研究所(分室1、2)は、福島県立医科大学医療-産業TRセンター各部門との協力体制の基に、今年度受託した研究開発項目の全数値目標を達成し、多くの成果創出に貢献することが出来た。

医薬品関連産業界では、疾患由来の生体材料を利用して創薬等の開発を促進したいというニーズが大きい。国内外に多数存在するバイオバンク等から入手できる試料は、どのような特徴を有しているものであるかを評価していないため、産業界で利用しにくいという問題点がある。参画企業から、本事業で産業界が利用しやすいように加工した臨床検体由来の生体材料（担がん動物、がん組織由来培養細胞(塊)等）の遺伝子発現プロファイルによる評価可能性に関する具体的要望が出てきたため、JBICはこれらの生体材料を網羅的遺伝子発現解析で評価することを重要視して優先実施

し、福島県立医科大学と参画企業間の成果有体物提供契約（MTA）や受託・共同研究契約による事業成果活用に貢献した。

また、本事業において福島県立医科大学が独自開発したタンパク質マイクロアレイ技術にとって、これまで JBIC が行ってきた体系的な cDNA リソースの取得と拡充が必要不可欠になってきたため、福島県立医科大学で調製した様々な疾患由来の細胞・組織及び市販の RNA サンプル等を用い、疾患関連遺伝子、スプライシング・バリエーション及び疾患関連変異体のより正確なセットを構築し、それらのカタログ化を行った。

更に、製薬企業における抗がん剤の開発においては、がんのドライバー遺伝子等の変異が重要視されているが、特定の遺伝子変異を有する生体材料の入手は容易ではない。そこで、産業界のニーズに応じて、福島県立医科大学と協力してがんのドライバー遺伝子等の変異体を強制的に発現させた細胞を作製し、製薬企業等で利活用可能な状態で提供出来る体制を確立した。

また近年、市販抗体の品質上の問題点が指摘され、著名な専門誌でも大きなトピックスになるなど注目を集めているため、30年度はタンパク質マイクロアレイ（抗原マイクロアレイ・逆相タンパク質マイクロアレイ）システムを用いて市販抗体の品質評価にも注力し、そのデータ取得を行った。

## （2）成果活用・創薬等支援に関する業務

福島県立医科大学と参画企業間の各種情報等の橋渡し及び臨床材料の使用に関する各種手続きやルール作り・調整等の中継ぎ支援を行い、検査・診断薬及び医薬品等の開発支援を多面的に推進した。

本事業で得られた成果の活用及び事業化にあたり、製薬業界、検査・診断薬業界その他のバイオ関連業界の情勢把握、競合となる可能性のある企業等の調査、参考にするべき各種規制・法律・制度・仕組みの調査、その他の関連事項についての調査及び報告を継続的に実施し、本事業全体にフィードバックした。

また、日本のライフサイエンス関連産業の集積地である東京都中央区日本橋に開設した本事業の東京サテライトオフィスを、参画企業群および本事業の成果活用を検討する企業群との打ち合わせ・交渉等の場として活用し、本事業の成果活用推進業務を実施した。

平成 30 年 12 月には参画企業報告会を開催し、本事業の研究開発項目の最新情報提供とその成果活用推進活動を展開した。

加えて本事業のこれまでの多種多彩な研究成果を纏めた様々な資料を作成して、成果活用・創薬等支援業務に活用した。更に本事業ウェブサイトと参画企業専用サイトを運営・管理し、研究開発の進捗報告や新知見・情報等を逐次公開すると共に、参画企業との双方向コミュニケーションを図り、本事業の成果活用推進業務を展開した。

その結果、福島県立医科大学と参画企業間における多数の成果物提供契約（MTA）や受託研究契約、共同研究契約等の成立を達成し、本事業の今年度成果活用目標達成に多大な貢献をすることが出来た。

## 2.2. 体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発

(AMED 委託事業、受託金額 3.12 億円)

### 1) 概要

本事業は、血液中のマイクロ RNA の大規模解析を行い、乳がんや大腸がん等の 13 種類のがんと認知症の早期発見マーカーの探索と実用化を実施し、医療の現場で使用できる次世代診断システムの技術開発を目指している。

JBIC は、本プロジェクトの中で、ユーザーフォーラムの運営並びにプロジェクト関連調査、再委託先の管理業務、及び臨床現場での使用に向けた検査システムの開発を担当している。ユーザーフォーラムは、プロジェクトの成果を製薬企業、診断関連企業等の多くの企業に橋渡し、成果の実用化を推進することを目的としている。検査システム開発は、プレジジョン・システム・サイエンス株式会社 (PSS) と共同で、エクソソーム中マイクロ RNA の抽出・精製及び解析を行う全自動検査システムの開発を行っている。

### 2) 内容・成果

#### (1) ユーザーフォーラムの運営及び関連研究開発分野の調査

ユーザーフォーラム会員の募集・登録や報告会の開催、ホームページでのプロジェクト開発状況の公開等の運営を実施した。平成 30 年度は 6 月と 10 月に報告会を開催し、プロジェクト開発の進捗状況や新規診断マーカーの開発等についてフォーラム会員向けの報告を行った。また、プロジェクト関連分野の研究会を 3 回 (9 月、12 月、3 月) 開催した。平成 30 年度はユーザーフォーラムに 10 社の入会申し込みがあった。

ホームページにて、一般向けにはプロジェクトの概要・メンバー紹介等を発信した。更にフォーラム会員専用ページにて、ユーザーフォーラム報告会資料の掲載、がん種別 miRNA 解析の進捗状況や出願特許情報を掲載し、情報発信した。

関連研究開発分野調査については、現行マーカー探索に関連し米国での保険償還の実態、またエクソソーム生産に関して品質・規格について、さらに今後の発展が期待される分野としてがん免疫療法関連マーカーについて調査を実施した。

#### (2) 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発業務

昨年度までに PSS 社と共同で開発したエクソソームの単離および単離されたエクソソーム中の miRNA の抽出から検出までを全自動で行う自動検査システムの応用拡充のため、エクソソームに特異的に結合するペプチドリガンドを用いた自動分離・解析手法の取得検討を行った。

(研究成果：学会発表 2 件、論文・総説等の発表 0 件、特許出願 0 件)

### 2.3. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

「大規模ゲノム医療体制の確立と知識データベースの構築」

(AMED (東京大学) 委託事業、受託金額 51 百万円)

#### 1) 概要・目的

日本医療研究開発機構 (AMED) は、平成 28 年度よりゲノム情報と疾患特異性や臨床特性等の関連について日本人を対象とした検証を行い、臨床及び研究に活用することができる臨床情報と遺伝情報を統合的に扱うデータベースを整備するとともに、その研究基盤を利活用した先端研究開発を一体的に推進する目的で、「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」を開始した。がん分野においては、東京大学が「大規模ゲノム医療体制の確立と知識データベースの構築」のテーマで受託し、同年 9 月から研究開発を開始した。品質保証下のゲノムシーケンシングが行えるようにするとともに、ゲノム変異とそれに対応した治療反応性を含む知識データベースを整備することを目的として東京大学医学部附属病院が国内での本格的なゲノム医療実践の準備のため、同病院内分子ライフイノベーション棟に国際基準に準拠したシーケンス検査室を設置した。

JBIC は東京大学からの再委託にて、本 AMED 事業に参加し、シーケンス検査室の設営と運営の支援、がんゲノム医療のための知識データベース構築を担当している。

#### 2) 内容・成果

##### (1) 品質保証下シーケンス検査室の設置と運営

昨年度同様がん遺伝子パネル検査を実施した。同検査に用いられる Today OncoPanel は、464 遺伝子に対応した DNA パネル検査と 463 遺伝子に対応した RNA パネル検査で構成され、遺伝子変異、増幅、さらに融合遺伝子等の検出に秀でている。東京大学病院の呼吸器内科、呼吸器外科と整形外科に加え、女性外科、大腸肛門外科、耳鼻科、脳外科、及び消化器内科から提供されるサンプルについて、本年度は 50 件(プロジェクト期間 3 年間合計 230 件)のクリニカルシーケンスを実施した。

##### (2) クリニカルシーケンス・コンピューターパイプラインの整備と知識データベースの構築検討

(1) で取得したクリニカルシーケンスデータをデータベースに登録し、昨年度整備した Today OncoPanel を用いてクリニカルシーケンスを行った結果から体細胞変異、生殖細胞系列変異を検出した。合わせて融合遺伝子やコピー数の変化も検出できるようなコンピューターパイプラインを用いて、東大病院において「臨床ゲノム病理カンファレンス」の基礎資料として利用するレポートを作成した。なお、がん遺伝子変異の意味付け等は、東京大学先端科学技術研究センター・油谷研究室、医学部・宮園研究室と連携し行った。

知識データベースは、国内保険承認薬の情報や国内の治験の情報、各種公共データベースに載っている変異と疾患の関連情報などをまとめたものである。関連して、がん遺伝子変異の意味付けのための知識データベースの構築を昨年度に引き続き行った。臨床的意義の部分については、下記 5 段階のレベルを用意しており、当該情報の収集についても、昨年度に引き続き実施した。

- ① 国内保険承認薬の標的とする変異
- ② 国内治験薬と FDA 承認薬の標的とする変異
- ③ 知識データベース上に登録のある薬剤感受性変異
- ④ 論文に報告があるがん関連変異
- ⑤ 知識データベースに高頻度に報告のある変異

(研究成果：学会発表 0 件、論文・総説等の発表 0 件、特許出願 0 件)

## 2.4. 病理組織デジタル画像 (P-WSI) の収集基盤整備と病理支援システム開発

(AMED (日本病理学会) 委託事業、受託金額 16 百万円)

### 1) 概要

AMED は、持続可能な医療 ICT 活用基盤構築を目指し、医療の質・安全性の向上、高度化、生産性向上へ向けた取組みとして先端的 ICT 技術や AI 等を利活用した「医療のデジタル革命実現プロジェクト」を進めているが、その一環として、平成 28 年度補正予算にて「臨床研究等 ICT 基盤構築研究事業」を開始している (平成 29 年度より「臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業」に事業名が変更)。本事業においては、日本病理学会 (研究代表者: 北川昌伸 理事長、東京医科歯科大学) が、「AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像 (P-WSI) の収集基盤整備と病理支援システム開発」という課題で AMED から受託し、平成 30 年度からは「病理診断支援のための人工知能 (病理診断支援 AI) 開発と統合的「AI 医療画像知」の創出」という課題で実施している。

このプロジェクトでは、全国の医療機関から病理スライドをそのままデジタル画像として保存する病理 whole slide image (P-WSI) と医療情報を大規模に収集し、データベース登録を行い、医療情報とリンクされた大量の P-WSI データにアノテーションを付与し、国立情報学研究所との共同により、高度な AI システムである深層学習 (ディープラーニング) による AI 病理診断支援システムを開発している。

JBIC は、日本病理学会からの要請で、平成 29 年 1 月よりプロジェクトの管理・運営を支援しており、平成 30 年度も継続して運営支援を実施した。

### 2) 内容・成果

病理診断支援 AI の開発を目的として、病理診断情報自動抽出システム、P-WSI 共通ビューワー、ならびに P-WSI スーパーインデックス・システムの開発を行うとともに、AI (深層学習用) 画像アノテーション付与ツールを開発し、アノテーションを付与した教師付き画像を用いて、国立情報学研究所との共同により深層学習による AI 病理診断支援システム開発を実施した。胃生検のパイロット研究で AUC=0.87 レベルの AI エンジン開発に至っており、今後、さらなる進化に向けて学習を継続するとともに、胃以外の大腸生検や子宮頸部生検への横展開も開始した。また、他の画像関連学会と連携して診療科間自動連結アプリの開発や各学会が保有するデータの患者情報連携・画像連携を行う際の問題点と課題を抽出した。さらに、地域における病理診断支援ネットワークをベースに、前向きな画像収集を可能にする自立・持続型システム基盤のモデルを福島県と徳島県の 2 拠点で構築した。その他、病理診断報告書の標準化や、匿名加工による研究利用可能なデータベース (JP-AID DB) 整備とアーカイブ支援ツール「スーパーインデックスの開発」も並行して進められている。

JBIC はプロジェクトの管理・運営支援を担当し、プロジェクト関連の打ち合わせに出席し議事録の作成、AMED 関連経理関連業務・実施計画変更届及び最終報告書作成等の取りまとめ、ハードウェア整備関連の連絡と調整、報告会の準備と開催運営、各再委託先からの問い合わせへの対応や調整等々、プロジェクトの支援を行った。

(研究成果: 学会発表 1 件、論文・総説等の発表 0 件、特許出願調整中)

## 2.5. 「未来の教室」実証事業

(経済産業省 (ポストンコンサルティンググループ) 委託事業、受託金額 12.8 百万円)

### 1) 概要

経済産業省の人生 100 年時代に対応したリカレント教育を推進する事業である「未来の教室」実証事業 (平成 29 年度補正「学びと社会の連携促進事業」) の公募があり、JBIC は「産業界が抱える社会課題を解決するための能力・スキル開発を目的とした実証事業」を受託した (本事業はポストンコンサルティンググループが窓口となって実施)。

近年 AI (人工知能)、ビッグデータ解析などの産業界での活用が課題となっており、医療健康分野においてもこれらの先端的 ICT 技術や AI への取り組みが進んでいる。しかしながら、これらの技術を駆使できる技術者が不足しており、ビックデータや AI の医療応用といった新しいタイプのデータサイエンスに対応できる人材の育成が急務となっている社会背景が存在している。

本事業では、製薬及びヘルスケア産業等の企業を対象として企業が抱える問題点やデータサイエンティスト人材育成のニーズ調査を実施し、このニーズ調査結果と現在大学で実施されている講座内容を基にしてビックデータや AI の医療応用といった新しいタイプのデータサイエンスに対応したスキル標準を作成し、このスキル標準を基にして製薬、ヘルスケア、農業などの産業界の社会人を対象とした人材育成プログラムの開発を実施した。

### 2) 内容・成果

#### (1) 企業ニーズの調査

製薬及びヘルスケア産業等の企業を対象とし、JBIC、JBA の会員企業にアンケートを行い、バイオ分野の先端的 ICT 技術や AI 技術について、企業が抱える問題点と人材育成のニーズ調査を実施し、バイオ関連企業が抱える実情、課題、求める人材像、期待する人材育成、講座等の解析を行った。

#### (2) 「バイオ分野データサイエンス関連スキル標準」の作成

バイオ関連企業及びアカデミアから、10 名を委員とするバイオ関連スキル標準策定委員会を発足させ、バイオ分野データサイエンス関連スキル標準 (ドラフト) の作成を行った。バイオインフォマティクス学会、日本オミックス医学会での承認の後、発行する予定である。

#### (3) スキル標準の指標に基づく社会人向け教育講座の開発

東京医科歯科大学にて、バイオインフォマティクス講習会/データサイエンティスト人材育成講座 (e-learning 方式)、東京大学大学院農学生命科学研究科にてバイオインフォマティクス講習会 (集中講義方式) を開催した。東京大学で開催した講座は、企業からの申し込みが殺到し、申込期限を待たずにサイトを閉鎖するほどの盛況を博した。また、当日の講義内容はアーカイブ化して JBIC 会員に公開している。

#### (4) 受講効果測定及び満足度アンケートの実施

両講座受講者にアンケートを実施した。総じて好評であったが、いくつか課題も見つかり、今後、事業化する際の参考となった。

(研究成果：学会発表 0 件、論文・総説等発表 0 件、特許出願 0 件)

## 2.6. 技術研究組合に係る研究開発業務（次世代天然物化学技術研究組合）

次世代天然物化学技術研究組合に参画して、以下の事業を実施した。

### 2.6.1. 革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子製造技術の開発

（AMED 委託事業、受託金額 4 億円）

#### 1) 概要

本事業は、本年度の4月にAMEDから次世代天然物化学技術研究組合が受託した「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（革新的中分子創薬技術の開発）」のうち、「中分子製造技術の開発」である。本事業では、新たな創薬リソースとして期待されている中分子ライブラリー構築を目的に、これまで不可能であった中分子天然化合物の構造改変を行うことを可能にする革新的な技術開発を行う。これまで開発してきた最先端技術を、我が国の持つ世界に誇る天然物資源に応用し、中分子天然化合物の骨格を改変する技術開発を行っている。

#### 2) 内容・成果

##### (1) 天然化合物の母核改変技術の開発

従来の菌体内での相同組換え技術に変わる、BAC クローンに対して *in vitro* で正確に狙った位置のゲノム編集を可能にする技術の開発に成功した。開発した *in vitro* モジュール編集技術を高度化することにより、相同性が極めて高く多数の繰り返し配列からなる中分子天然化合物の生合成遺伝子モジュールを精密に改変する技術の開発にも世界で初めて成功した（*in vitro* モジュール編集技術）。

##### (2) 微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発

代謝物解析を目的としたチトクローム P450 酵素を多数取得した。また、P450 活性発現最適化クローニングベクターを開発し、副産物の生産を消失させ、かつ最大活性を大幅に改善する酵素活性発現システムの開発に成功した。また、微生物内に多数存在する酵素候補から、目的酵素のみを効率よく同定することが可能な技術の開発に成功した。

（研究成果：学会発表 35 件、論文・総説等の発表 41 件、特許出願 1 件）

## 2.6.2. 革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子シミュレーション技術の開発

(AMED 委託事業 受託金額 4 億円 + 追加交付 1.43 億円)

### 1) 概要

本事業は、本年度の 4 月に AMED から次世代天然物化学技術研究組合が受託した「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（革新的中分子創薬技術の開発）」のうち、「中分子シミュレーション技術の開発」である。本研究開発では、構造多形の解析が可能な低温電子顕微鏡解析法および核磁気共鳴法（NMR）を用い、それらの実験データを活用したインシリコ技術による中分子膜透過性シミュレーションおよび中分子等による細胞内 PPI の制御を目指した中分子シミュレーション技術の開発を行う。

また、以上の研究課題を効率良く達成するために、単粒子解析法に最適な高分解能クライオ電子顕微鏡装置の開発を併せて実施する。

### 2) 内容・成果

中分子創薬を加速させるためには、膜透過性の予測能・標的分子との結合予測能の向上等を実現する基盤技術を開発する必要がある。対象となる中分子化合物の化学構造の多様性は低分子創薬とは比較にならない大規模になるため、実際に合成する前にその薬剤の構造が生体膜を透過して創薬標的への特異的な効果を実現できるか、あらかじめ絞り込むための評価・予測のシミュレーション技術の開発を進めている。研究開発項目としては、

- ① 膜透過能を有する構造的特徴を予測する実証に基づくシミュレーション技術の開発、
- ② 実証に基づくタンパク質間相互作用 PPI などの細胞内創薬作用点に対する中分子の探索および構造最適化技術の開発、

を行った。

また、単粒子解析法に最適な高分解能クライオ電子顕微鏡装置の開発は、基本設計を完了し、2019 年度完成を目指して製造を進めている。

(研究成果：学会発表 34 件、論文・総説等の発表 19 件、特許出願 0 件)

## 第3章 調査企画

### 3.1. 調査企画

#### (1) バイオ分野におけるビッグデータ解析及びAIの活用

JBIC は、東京大学の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」、日本病理学会の「病理診断支援のための人工知能（病理診断支援 AI）開発と統合的「AI 医療画像知」の創出」、さらには東京医科歯科大学の「医療・創薬 データサイエンスコンソーシアム」の事業運営に参画し、これらのプロジェクトの実施や支援を進めるとともに、欧米での先端的な研究開発の状況や国内外での活用事例についての調査を行った。

ビッグデータ解析、AI、IoT、RPA などの産業界での活用が話題になっており、医療健康分野においてもこれらの先端技術への取り組みが進んでいる。ビッグデータ解析の分野では、医療情報やゲノム情報などのビッグデータを解析し、次世代の高度医療の実現や新規創薬ターゲットの探索への活用が期待されている。

政府が進めている未来投資戦略 2018—「Society 5.0」「データ駆動型社会」への変革—（平成 30 年 6 月 15 日閣議決定）では、「Society 5.0」の実現に向けて今後取り組む重点分野として「次世代ヘルスケア・システムの構築」が挙げられ、「先進的医薬品・医療機器等の創出、ヘルスケア産業の構造転換」が新たに講ずべき具体的施策の一つとされ、先進的医薬品・医療機器等の創出のための基盤整備、AI 等の技術活用、ヘルスケア産業の競争力強化・構造転換の三つが記載されている。この施策を受けて、先進的医薬品・医療機器等の創出のための基盤整備では、AMED は、「医療機器開発のあり方に関する検討委員会」を設置して検討が進められ、医療機器開発における重点分野として、①検査・診断の一層の早期化、簡易化、②アウトカム最大化を図る診断・治療の一体化（がん）、③予防（高血圧、糖尿病等の生活習慣病）、④高齢化により衰える機能の補完・QOL 向上、⑤デジタル化/データ利用による診断・治療の高度化の 5 つが検討されている。経済産業省は、平成 31 年度の新規事業として「先進的医療機器・システム等技術開発事業」（35.1 億円）を計上し、協調領域において要素技術を開発する「基盤技術開発プロジェクト」と競争領域において開発を加速化する「先進的医療機器・システム等開発プロジェクト」の 2 つのプロジェクトを AMED 事業として実施予定である。

AI 等の技術活用では、医療画像による高精度な診断技術に AI を活用する研究が世界各国で進められおり、国内では大腸内視鏡画像から AI を用いて腫瘍かどうかを識別する診断支援システム「EndoBRAIN（エンドブレイン）<sup>®</sup>」が医療機器として薬事承認されている（2018 年 12 月）。日本病理学会では、AI 深層学習を用いて病理組織デジタル画像解析を行い陽性/陰性を識別する病理画像診断支援システムの開発し、この実用化を目指しており、JBIC はこの事業を支援している。病理組織デジタル画像のイメージ解析では腫瘍かどうかを識別するだけでなく、大量の症例画像を事前学習させ、類似した症例画像を検索し、選択した類似症例の遺伝子変異などのゲノム異常情報を取得する研究も進められている。

## (2) がん免疫療法層別化等がん治療関連診断マーカーの研究開発

JBIC では、平成 30 年度パイロット研究として埼玉医科大学及び産業技術総合研究所と共同で免疫チェックポイント阻害剤の患者層別化マーカーと免疫モニタリングの研究開発を実施した。さらに、国内の第一線のがん免疫研究者を招いて検討会を開催し、現在の研究開発の状況と検討すべき事項について議論した。更に、米国キャンサームーンショット計画でのがん免疫プロジェクトに関する海外調査等を実施した。

2018 年のノーベル生理学・医学賞は、免疫チェックポイント阻害因子の発見とがん治療への応用を受賞理由として、京都大学 本庶佑特別教授と米国テキサス州立大学 ジェームズ・P・アリソン教授が受賞した。このように、がん免疫療法は世界的に大きな注目を集めている。

病原体である細菌やウイルス感染時、免疫系は病原体を排除するために活性化されるが、常時免疫系が活性化されたままだと自己を攻撃するなどして不都合である。そこで活性化された免疫系を抑制し平常状態に戻すための分子群として PD-1 や CTLA-4 等免疫チェックポイント分子が存在している。

がん細胞は自己の細胞が遺伝子変異することにより発生し、通常は非自己として免疫系により排除されているが、疾患である「がん」は免疫チェックポイント分子を利用することにより免疫系を抑制し、がん組織を形成している。本庶特別教授らが開発したがん免疫療法は、上記のがんが免疫系から逃れるための免疫チェックポイント分子を阻害することで、患者が本来持つ免疫機能を活性化し、抗がん効果を発揮させている。現在免疫チェックポイント阻害剤は、抗 CTLA-4 抗体・イピリムマブや抗 PD-1 抗体・ニボルマブ等 6 剤が認可され、肺がんや胃がん、メラノーマ等の治療に用いられている。免疫チェックポイント阻害剤は、長期・持続的ながんの縮小や治癒となる例も認められているが、10～30%程度の一部の患者でしか効果を示さず、さらに高薬価で医療経済的にも有効な患者の見極め(患者層別化)が必要とされている。例えば、がん組織での PD-L1 の発現量や遺伝子変異の総量(TMB: Tumor Mutation Burden)等のマーカー研究開発が世界中で精力的に行われている。また、がん細胞に浸潤している免疫細胞発現分子や末梢血リンパ球上の分子、さらにマイクロバيوーム解析が層別化に有用であるとの報告もあるが、PD-L1 発現や TMB も含め決定的な層別化マーカーは未だに見出されていない。さらに、免疫チェックポイント阻害剤の投与タイミング、投与期間、また重度の副作用回避等のためのバイオマーカーも必要とされており、免疫モニタリングを含めたがん微小環境解析やマイクロバيوーム解析等の更なる研究開発が求められている。

分子標的薬を含めた化学療法剤や放射線療法等とは異なる免疫機能賦活による抗がん作用機序のため、免疫チェックポイント阻害剤は従来のがん療法と相乗効果が期待でき、この数年で 500 件以上の様々な併用療法の治験・臨床研究が行われている。しかしながら併用の組合せは「場当たりの」に試しているような状況で、併用のための根拠となるマーカーの研究開発も求められている。

### (3) ゲノム医療及びエクソソーム関連研究開発への取り組み

JBIC は、東京大学からの再委託にて AMED「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」に参加し、品質保証されたがんゲノム解析が東京大学附属病院内で実施できるように、クリニカルシーケンスラボを設立し、その管理運営を会員企業と共同で行うとともに、海外学会等に参加し、ゲノム医療検査関連の調査も行った。

ゲノム医療とは、患者のゲノム配列を解析し迅速な病気の診断と効果的な治療等を行うことであり、Precision Medicine の一種である。分子標的薬選択のためのがんドライバー遺伝子変異や融合遺伝子検出、さらに免疫チェックポイント阻害剤選択のための遺伝子変異量 (TMB: Tumor Mutation Burden) 計測やマイクロサテライト不安定性 (MSI: microsatellite Instability) 判定がセットになった FoundationOne CDx や MSK-IMPACT 等のがんゲノムプロファイリングパネル検査が開発され、米国では広くがん診療に活用されるようになってきている。我が国においても、厚生労働省はゲノム医療を積極的に推進するために、AMED にて「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」等を実施している。さらに、全国 11 カ所のがんゲノム医療中核病院をと 156 カ所のがんゲノム医療連携病院を指定し、「がんゲノム医療」が国内全国で受けられるような体制が整ってきた。

現状のがんゲノムプロファイリングパネル検査は、生検や手術時に摘出されたがん組織を用い行われるが、高侵襲性で治療効果のモニタリングのため頻回の検査は難しい。そこで、CTC や cfDNA、がん由来のエクソソーム中の DNA を用いた、リキッドバイオプシーによるがんゲノムプロファイリングの研究開発が実施されるようになってきた。血液等の体液中の細胞や DNA は正常細胞由来が圧倒的多数であるため、検出感度や再現性の問題があるが、低侵襲性で頻回検査が可能のため薬効モニタリングや耐性獲得の検出での期待は大である。国内でのがんゲノム医療は実用化されつつあるが、リキッドバイオプシーの活用等より広範な応用のための研究開発は必要であり、JBIC では今後も調査を実施していく予定である。

JBIC では、AMED プロジェクトで、エクソソーム分離の自動化について研究開発を実施し、エクソソームを分離・分析するための新たな技術開発及び測定機器開発、エクソソーム関連バイオマーカー探索、更に医療応用のためのエクソソーム GMP 生産技術や品質管理・規格についての調査を行った。

エクソソームは細胞が分泌する直径 50 ~ 150nm の粒子で、がん、神経疾患や免疫分野等で基礎研究やリキッドバイオプシーを含め多くの研究開発実施されている。さらに最近では DDS や治療応用等、エクソソームを用いた医療応用についても研究開発が行われている。しかしながら、エクソソームについては、分離・分画方法の再現性等の問題で、研究結果の検証等の課題は依然として残されている。効率的で再現性のある分離・分画技術が開発されれば、基礎研究だけでなく医療応用・DDS 等のエクソソームの実用化も加速されると考えられる。JBIC ではエクソソーム関連研究開発のプロジェクト企画立案に向け、引き続き調査を進める計画である。

\* エクソソーム：細胞外小胞 (EV) は大きく分けてエンドソーム由来のエクソソームと形質膜由来のマイクロベジクルなどに分類することができるが、現在最も精製に用いられている分画遠心法で両者を厳密に分離するのは困難であり、便宜的に 10,000 × g で沈降しない EV を small EV (主にエクソソーム) と呼んでいる。

Kowal J, et al. (2016) Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. Proc Natl Acad Sci USA, 113 (8) : E968-977.

### 3.2. 国内外技術動向調査

海外におけるバイオ分野の最新情報や技術動向を把握するため、下記の調査を実施した。

#### (1) 米国におけるバイオ分野の技術動向 (1)

・期間 平成30年4月6日～4月18日

・訪問先 アメリカ・ニューヨーク、シカゴ

米国日本人医師会サイエンスフォーラムに参加し、日本でのバイオ関連分野の状況について講演するとともに、意見交換を行った。米国がん学会に参加し、米国でのがん免疫療法及びゲノム医療に関する研究開発状況について調査を行った。

がん免疫療法では、CTLA-4、PD-1、PD-L1 といった既に上市されている免疫療法薬と通常の化学療法との併用療法等の治験データの紹介が数多くあり、がん免疫療法に関連するバイオマーカーについては、TMB (Tumor Mutation Burden) が各がん種で免疫療法の効果を予測する指標としては最も有効であるが、現時点では単一のマーカーでがん免疫療法の効果を予測することは非現実的であるとの報告であった。

#### (2) 米国におけるバイオ分野の技術動向 (2)

・期間 平成30年6月4日～6月7日

・訪問先 アメリカ・ボストン、ヒューストン、ニューヨーク

バイオ・製薬業界での世界最大のイベントである BIO (Bio International Convention) 2018 に参加し、米国 Biotech への投資の状況、がん免疫療法、リキッドバイオプシー等の状況について調査を行った。また、MD アンダーソンがんセンター、コーネル大学及びマウントサイナイ大学を訪問し、米国でのがん免疫療法等の研究開発状況についても調査を行った。

米国 Biotech への投資では、2017年のベンチャーキャピタルの投資額は総額で2016年比38%増の7,793百万ドルとなり、過去最高額の2015年の7,020百万ドルを上回っており、がんへの投資額はほぼ倍になり、がん免疫、ワクチン療法への投資増加している。チェックポイント阻害剤は、従来は既存の抗がん剤治療の後に行われるのが通例 (second line) であるが、最近の治験例では first line で単剤又は他のチェックポイント阻害剤若しくはプラチナ製剤等との併用で劇的な治療効果をあげるものがある。

#### (3) 米国におけるバイオ分野の技術動向 (3)

・期間 平成30年6月5日～6月8日

・訪問先 アメリカ・コロラド州・ブレッケンリッジ

幅広いライフサイエンス関連の学会である Keystone Symposium に参加し、エクソソーム・細胞外小胞 (EV) における最新の研究について調査を行った。

2年前のゴードンカンファレンスでは、エクソソーム形成の基礎研究やマーカー等限られたがん分野の発表が主であったが、今回は、エクソソームと免疫応答調節、エクソソームとがんの転移・増殖、エクソソームとがんの微小環境の関連等多様な分野の発表があり、診断・治療応用に向けた基礎研究や開発についての発表もあった。エクソソームの分離法、分析・計測方法が確立されておらず、研究開発施設間での再現性に問題があり、治療応用でのエクソソーム製剤の規格化等にも問題があり、さらなる研究開発が必要である。

#### (4) 米国におけるバイオ分野の技術動向 (4)

- ・期間 平成30年8月27日～8月30日
- ・訪問先 アメリカ・ボストン

2018\_Immuno-Oncology Summit に参加し、がん免疫療法におけるバイオマーカー研究における最新の研究について調査を行った。

がん免疫療法に係るがん組織・微小環境、末梢血・腫瘍浸潤リンパ球等のゲノム、組織・細胞マーカー、プロテオミクス解析による免疫療法患者層別化マーカー探索の報告が多数なされた。PD-L1 組織染色やTMB (MSI) の差で治療効果に差があるが、マーカー性能としては不十分である。多数の併用療法治験が走っており、それに対応するマーカーが望まれている。

#### (5) 欧州におけるバイオ分野の技術動向 (1)

- ・期間 平成30年11月1日～11月14日
- ・訪問先 デンマーク・コペンハーゲン、ドイツ・デュッセルドルフ

バイオ・製薬業界における欧州展示会 BIO-Europe 2018 及び世界最大の医療機器・医療システムの展示会である Medica に参加し、リキッドバイオプシー、がん免疫療法及び医療分野における AI、IoT 等に対する取組み状況、更に Brexit の動向についても調査した。

医療分野における AI、IoT 等に対する取組み状況では、IBM の Watson は、医療システム全体の標準的な治療水準と整合性を図りつつ専門医の専門性を生かすものであり、 Watson 自身が専門医を置き換えるものではない。Philips は、AI による画像診断技術開発に注力しており、脳腫瘍について Deep learning model を用いた分類や病理画像からがん細胞、間質細胞等を区別する computational pathology を開発している。

### 3.3. バイオ関連基盤技術研究会

これまでのプロジェクトの研究成果と企業のニーズを踏まえ、バイオ関連基盤技術について幅広い分野を対象とした勉強会を平成 21 年度から開催し、参加者間での今後の取り組むべき方向性等を議論している。平成 30 年度は下記の研究会(7 月、9 月、12 月、3 月)を開催した。

#### (1) 第 26 回「AI による病理画像診断の最新状況」(平成 30 年 7 月 3 日、TIME24 ビル)

近年の人工知能(AI)関連技術の進歩は社会のあらゆる分野に急速な変革をもたらし、ライフサイエンスの分野、特に病理診断に代表される画像解析の分野は、近年の進歩が著しい深層学習(ディープラーニング)が最も力を発揮するということもあり、AI の活用が急速に進みつつある。

本研究会では、この病理画像診断分野に焦点を絞り、がんの悪性度を見分ける新たなアルゴリズムを開発され MD でありながら理化学研究所革新知能統合研究センターのユニット長としてご活躍の山本陽一朗先生、乳がん患者のリンパ節転移の判定精度を競う AI 国際コンペティションで上位に入賞された東京医科歯科大学(現東京大学)の石川俊平先生、最後に、実際に病理医不足が深刻な日本の医療現場における AI 診断を含めた遠隔病理診断に取り組まれている京都大学の吉澤明彦先生を講師に迎え開催した。企業、関係機関等から 68 名の参加があった。

「AI の医療応用への取り組み～現状と展望～」

理化学研究所革新知能統合研究センター病理情報学ユニット ユニットリーダー 山本陽一朗

「人工知能によるゲノム病理情報の利活用」

東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム病理学分野 教授 石川俊平

「病理画像 AI 開発後の実際の運用 - 遠隔病理診断の経験を踏まえて - 」

京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター 准教授 吉澤明彦

#### (2) 第 27 回「がん免疫療法の基礎と臨床の最新状況」(平成 30 年 9 月 11 日、UDX ギャラリーネクスト)

がんは様々なメカニズムにより宿主の免疫系を回避し、生存、増殖しているが、近年その分子メカニズムが研究され、新たながん免疫療法が開発されている。特に、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ(オプジーボ)やペンブロリズマブ(キイトルーダ)など、種々の免疫チェックポイント阻害剤が開発され、がん免疫療法分野は大きな注目を集めている。

本研究会では、現在最もホットな話題となっているがん免疫療法を取り上げ、がん免疫応答の複雑な制御機構を明らかにする目的で最先端の研究を行っている国立がん研究センター・先端医療開発センターの西川博嘉先生、がん免疫療法で実際の治療と最先端の治験を行っている同センター東病院の設楽紘平先生、最後に、ゲノムサイエンス分野の第一人者である東京大学先端科学技術研究センターの油谷浩幸先生を講師に迎え開催した。企業、関係機関等から 74 名の参加があった。

「がん微小環境研究から見たがん免疫療法」

国立がん研究センター腫瘍免疫分野先端医療開発センター免疫 TR 分野 分野長 西川博嘉

「免疫療法の臨床開発の現状と展望-消化器癌を中心に」

国立がん研究センター東病院消化管内科 医長 設楽紘平

「免疫ゲノムプロファイルの多様性」

東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野 教授 油谷浩幸

(3) 第 28 回「検査・診断のための医療機器開発の最新状況」(平成 30 年 12 月 3 日、UDX ギャラリーネクスト)

健康医療分野では革新的な治療薬の開発だけでなく、先端技術を応用した検査・診断のための医療機器開発も極めて重要であり、早期診断の精密化と患者・医師の負担軽減が求められ、リキッドバイオプシー等を用いた低侵襲性の診断技術や超早期診断技術、CT や内視鏡などの医療画像による高精度な診断技術とそれを実現する医療機器の研究開発が進められている。また、人工知能 (AI)、生体シミュレーション、仮想現実 (VR) といった最先端の IT 技術の活用も重要な課題となっている。

本研究会では、最初に医療機器開発を取り巻く産業政策について経済産業省の門川員浩先生に講演頂き、引き続き、検査・診断のための医療機器開発の最新状況について、株式会社日立製作所の坂入実先生から尿中腫瘍マーカーによるがん検査の可能性について、オリンパス株式会社の荒井敏先生から現在注目されている AI 技術である深層学習を用いた病理診断支援技術の開発について、最後に、富士通株式会社の渡邊正宏先生から患者心臓を計算機上で再現した心臓シミュレータと VR 技術の適用について講演頂いた。企業、関係機関等から 56 名の参加があった。

① 「経済産業省における医療機器産業政策について」

経済産業省ヘルスケア産業課医療・福祉機器産業室 室長補佐 門川員浩

② 「尿中腫瘍マーカーによるがん検査の可能性について」

株式会社日立製作所研究開発グループ基礎研究センター チーフサイエンティスト 坂入実

③ 「深層学習を用いた胃病理診断支援技術の開発」

オリンパス株式会社画像技術部 部長 荒井敏

④ 「医療領域における数値シミュレーション、VR 技術の展開」

富士通株式会社第二ヘルスケアソリューション事業本部 シニアマネージャー 渡邊正宏

(4) 第 29 回「ゲノム医療の最新状況」(平成 31 年 3 月 13 日、日本橋ライフサイエンスビル)

最近のがん治療は、11 カ所のがんゲノム医療中核病院を中心に全国百数十カ所の連携病院でがん患者の遺伝子を調べて最適な薬や治療法を選択する「がんゲノム医療」として、一般向けのニュース番組や週刊誌などでも取り上げられている。この「がんゲノム医療」においては、がんの遺伝子変異等に対して効果が期待される治療薬を選択することが可能となり、患者の身体的負担の低減だけでなく、医療経済的にもメリットが期待されている。

本研究会では、プレジジョン・メディシンやがんゲノム解析、知識データベースの現状とその課題への対応について、筑波大学プレジジョン・メディシン開発研究センターの佐藤孝明先生、国立がん研究センターの高阪真路先生、株式会社テクナーの西村邦裕先生を講師に迎え開催した。企業、関係機関等から 64 名の参加があった。

① 「未病社会に必要なプレジジョン・メディシン」

筑波大学プレジジョン・メディシン開発研究センター センター長 佐藤孝明

② 「がんゲノム医療の現状と課題」

国立がん研究センター研究所細胞情報学分野 主任研究員 高阪真路

③ 「がんゲノム医療における情報解析の現状」

株式会社テクナー 代表取締役社長 西村邦裕

## 第4章 成果普及事業

### 4.1. プロジェクト研究成果の普及・活用

#### (1) ヒトタンパク質発現リソース (HuPEX) 及び Glis1

ヒトタンパク質発現リソース HuPEX (Human Proteome Expression Resource) は、NEDO「タンパク質機能解析・活用プロジェクト」(平成12~17年度)の成果で、世界で類を見ない汎用的タンパク質発現基盤 (Gateway クローンライブラリー) である。

本リソースは各種の国家プロジェクトで活用されており、平成30年度は「福島医薬品関連産業支援拠点化事業」や、東京大学、京都大学、名古屋医療センター、慶應義塾大学等で利用された。遺伝子リソースの提供のみならず、産業技術総合研究所で構築したプロテインアレイの機能更新にも貢献している。

Glis1 は NEDO「ヒト iPS 細胞等幹細胞産業応用基盤技術開発」にて、HuPEX を活用して京都大学 iPS 細胞研究所の山中伸弥教授及び産業技術総合研究所との共同研究により発見された、安全かつ効率的に iPS 細胞を作成することが出来る遺伝子である。Glis1 に関わる知財は iPS アカデミアジャパン株式会社にライセンス供与しており、平成30年度は国内9件、海外12件の再実施許諾契約の実績があった。

#### (2) 天然化合物ライブラリーの普及

天然化合物ライブラリーは、NEDO「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」(平成18~22年度)の成果で、製薬企業等から提供を受けたものも含めて約28万サンプルの世界最大級のライブラリーである。当会が組合員となっている次世代天然物化学技術研究組合を通じてこの天然化合物ライブラリーの製薬企業および大学等研究機関への普及活動を行っている。

平成30年度の実績として、企業5社、1研究機関から合計6件の利用があった。大学等のアカデミアでの利用は減り、民間の製薬系企業や化学系企業での天然化合物ライブラリーを用いた新規医薬品・農薬等探索のスクリーニングが増加した。

#### (3) myPresto (医薬品開発支援分子シミュレーションシステム) の普及

myPresto は、平成14年度から実施してきた「生体高分子立体構造情報解析」及び「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」の成果であり、myPresto を広く利用できるようにするため、学会、BioJapan 等への展示、バイオインフォマティクス関連企業及びベンチャーとの連携等を通じて普及活動を行っている。

平成30年度は、平成29年度で終了したAMED委託事業「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術」の成果である新 myPresto (myPresto ver.5) を公開している。

(ダウンロードサイト : <https://myPresto5.jp>)

また、myPresto ver.5 をデータの安全性を高め製薬・化学企業等国内の産業界で広く活用してもらうため、より使い易く、より低コストで、利用できるクラウド環境 (AMAZON AWS、マイクロソフト Azure 等) でのサービスを検討した。

## 4.2. プロジェクト成果報告会

平成30年度にJBIC及び次世代天然物化学技術研究組合が実施した5つのプロジェクトの研究結果報告会を平成31年2月14日に日本科学未来館にて開催した。本報告会では、各プロジェクトのプロジェクトリーダーの先生方による講演に加えて、8件のポスター発表も合わせて実施した。参加者はJBICの会員企業だけでなく、機器メーカー、ベンチャー企業等の産業界及び公的研究機関や大学等のアカデミアなど幅広い業種から約150名の参加があった。

### (1) 口頭発表（発表順に記載）

- ① 福島医薬品関連産業支援拠点化事業に係る研究開発業務  
「福島医薬品関連産業支援拠点化事業の進捗と今後」  
福島県立医科大学医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 教授 渡辺慎哉
- ② 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発  
「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発プロジェクト報告」  
国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 教授 落谷孝広
- ③ 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
「ゲノム医療プロジェクト成果報告」  
東京大学先端科学技術研究センター 教授 油谷浩幸
- ④ 革新的中分子創薬技術の開発／中分子製造技術の開発  
「中分子製造技術の開発」の成果  
産業技術総合研究所生命工学領域創薬基盤研究部門 教授 新家一男
- ⑤ 革新的中分子創薬技術の開発／中分子シミュレーション技術の開発  
「『NMRによる動的立体情報に基づく中分子シミュレーション技術の開発』の成果」  
東京大学大学院薬学系研究科 教授 嶋田一夫  
「『インシリコ技術による構造的実証に基づく中分子シミュレーション技術の開発』の成果」  
産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター 福西快文  
「『クライオ電子顕微鏡法による中分子シミュレーション技術の開発』の成果」  
名古屋大学細胞生理学研究センター 特任教授 藤吉好則

### (2) ポスター発表（8件）

#### 【福島医薬品関連産業支援拠点化事業】

- ① An overview of comprehensive gene expression analysis for the integration of Fukushima PDO and PDX series  
福島県立医科大学医療-産業TRセンター 今井順一
- ② 網羅的表面抗原解析  
バイオ産業情報化コンソーシアム 河村義史

- ③ 乳がん遺伝子解析のための遺伝子改変マウス乳腺の構築法: A method of producing genetically manipulated mouse mammary gland for breast cancer gene analysis  
バイオ産業情報化コンソーシアム 石川公輔

【体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発】

- ④ 血清からのエクソソーム抽出自動化装置の開発  
バイオ産業情報化コンソーシアム 妹尾聖典

【革新的中分子創薬技術の開発】

- ⑤ ATP 濃度減少および pH 低下を伴うストレス条件下における MAPK p38  $\alpha$  のシグナル伝達最適化の構造機構の解明  
産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 徳永裕二
- ⑥ 禁制コヒーレント遷移を用いたリガンドの動的構造最適化  
産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 竹内恒
- ⑦ 中分子用物性推算への機械学習と分子シミュレーションの融合手法  
次世代天然物化学技術研究組合 真下忠彰
- ⑧ エンドセリン 1 とリセプター HETB の膜環境下での結合自由エネルギー地形: 多次元 VcMD 法の応用  
大阪大学蛋白質研究所 特任教授 肥後順一

### 4.3. 展示会等への出展

#### (1) BioJapan 2018 への出展

バイオビジネスにおけるアジア最大のパートナーリングイベントである BioJapan 2018 が、再生医療 Japan 2018 と共催で平成 30 年 10 月 10 日～12 日の 3 日間、パシフィコ横浜にて開催された。海外から 34 カ国の参加があり、商談実施数は 10,075、来場者数は 16,309 名と前回は上回り、過去最大規模であった。

JBIC は BioJapan の主催者になるとともに、その展示会に出展した。今回は、展示会場内のメインステージにて主催者プレゼンテーションを下記の先生方に行って頂いた。

- ① データベースと機械学習での創薬応用：中分子に向けて  
産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 福西 快文
- ② バイオ分野データサイエンス関連人材育成  
東京医科歯科大学 名誉教授 田中 博
- ③ 人工知能によるゲノム病理情報の利活用  
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授 石川 俊平 (現東京大学教授)

出展ブースでは、JBIC が実施している福島プロジェクト、病理画像プロジェクトのパネル展示、また出展者プレゼンテーションを行って頂いた石川先生のデモを行った。さらに天然化合物ライブラリーのパネル展示を行う等の、プロジェクト成果の紹介と普及を図った。また、JBIC 会員企業 5 社の活動紹介も合わせて実施した。

#### (2) CPhI Japan 2018、2019 (国際医薬品原料・中間体展) への出展

今年度は東京ビックサイトの会場確保の問題で CPhI は年度 2 回の開催となった。CPhI Japan 2018 は平成 30 年 4 月 18 日～20 日に、CPhI Japan 2019 は平成 31 年 3 月 18 日～20 日に開催され、JBIC は両方の展示会に出展した。CPhI Japan 2019 ではプロジェクト福島が企画され、JBIC も積極的に協力し、福島プロジェクトの活動内容の紹介を行い、研究成果の成果普及を図った。

## 第5章 平成30年度活動一覧

平成30年(2018年)	
4月	「革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子製造技術の開発」開始
	「革新的中分子創薬技術の開発 / 中分子シミュレーション技術の開発」開始
	CPhI Japan 2018 出展 (東京ビッグサイト)
5月	第19期 第1回理事会 (ヒルトン東京お台場)
6月	「未来の教室」実証事業 開始
	第19期 定時総会 (ヒルトン東京お台場) 講演会「クライオ電子顕微鏡による構造解析の技術革新とその活用」
7月	第26回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「AI による病理画像診断の最新状況」
9月	第27回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「がん免疫療法の基礎と臨床の最新状況」
10月	BioJapan 2018 共同主催・出展 (パシフィコ横浜)
12月	第28回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「検査・診断のための医療機器開発の最新状況」
平成31年(2019年)	
2月	プロジェクト研究成果報告会 (日本科学未来館)
3月	第19期 第2回理事会 (グランドニッコー東京台場)
	第29回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「ゲノム医療の最新状況」
	CPhI Japan 2019 出展 (東京ビッグサイト)
	「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発プロジェクト」終了
	「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」終了
	「未来の教室」実証事業」終了