

第 20 期（令和元年度）事業報告書

目 次

第 1 章 事業概要	2
第 2 章 研究開発事業	15
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	15
2. 2. がん免疫モニタリングによる患者層別化	17
2. 3. 深層学習による AI 病理診断支援システム開発	19
2. 4. 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）	20
2. 4. 1. 革新的中分子創薬技術の開発／中分子製造技術の開発	20
2. 4. 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	21
第 3 章 調査企画	22
3. 1. 調査企画	22
3. 2. 国内外技術動向調査	25
3. 3. バイオ関連基盤技術研究会	27
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. データサイエンス講習会	31
4. 4. 展示会等への出展	32
第 5 章 令和元年度活動一覧	33

第1章 事業概要

1. 令和元年度は、我が国を含め世界の経済は先行き不確実なところはあるものの、緩やかに回復を続けていたが、同年12月に中国湖北省武漢で発症した新型コロナウイルス感染症（COVID-19, SARS-CoV-2）は、日本、アジア、ヨーロッパ、中東、アフリカ、北米、南米、豪州へと急拡大し、今世紀に入ってから最大規模のパンデミックとなった。

各国で都市封鎖、経済活動・外出の規制・自粛等の措置が講じられ、生活が一変するとともに、景気は急速に悪化し、世界全体が極めて厳しい状況にある。

2020年1月～3月期の実質GDPについてみると、

日本	年率換算前期比	2.2%減
米国	同	5.0%減
ユーロ圏	同	13.6%減

となっており、特に欧州の落ち込みが激しい。

2020年4月～6月期の実質GDPについては、3月に非常事態宣言が発令された欧米に加え、日本でも4月に緊急事態宣言が発令されたこともあり、更に悪化することが予想される。

2008年9月のリーマンショック（2009年1～3月期の日本の実質GDPは年率換算で17.8%減）のような金融危機とは異なり、ウイルス相手の戦いは収束の時期が見通せないこともあり、より困難な危機対応を迫られている。

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。
 なお、令和2年度予算については COVID-19 以前に策定されたものである。

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)
令和元年度	1,271 億円 (文 608、厚 474、経 184 等)	764 億円 (文 262、厚 417、経 85)
令和 2 年度	1,272 億円 (文 608、厚 474、経 185 等)	792 億円 (文 268、厚 442、経 82)

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。

医療分野の研究開発予算については、令和元年度迄は次のように分類されていた。

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	令和 元年度
① オールジャパンでの医薬品創出	256	258	258	260	265
② オールジャパンでの医療機器開発	145	146	142	129	124
③ 革新的医療技術創出拠点	106	96	83	86	89
④ 再生医療実現	143	148	147	157	147
⑤ 疾病克服に向けたゲノム医療実現	74	114	120	122	116
⑥ ジャパンキャンサーリサーチ	162	167	172	160	163
⑦ 脳と心の健康大国実現	68	96	90	71	90
⑧ 新興・再興感染症制御	58	82	82	70	74
⑨ 難病克服	96	122	142	124	126

令和2年度以降を対象期間とした新プロジェクトについては、従来のがん、感染症といった疾患毎の分類ではなく、開発目的（予防、診断、治療、予後・QOL）毎の特性を活かしたモダリティ等に基づく6プロジェクトに分類されることとなった。

令和2年度AMED予算の内訳

(単位：億円)

① 医薬品プロジェクト	335
② 医療機器・ヘルスケアプロジェクト	121
③ 再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト	185
④ ゲノム・データ基盤プロジェクト	175
⑤ 疾患基礎研究プロジェクト	170
⑥ シーズ開発・研究基盤プロジェクト	221

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、就任以来予算教書では NIH 等の予算の減額を打ち出してはいるが、予算の提出・議決権をもつ議会は 3 年続けて増額し、2020FY は 417 億ドルとなった。

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	417 億ドル

NIH の 2020FY 予算の主な項目

NCI (National Cancer Institute)	64.4 億ドル	(3 億ドル増)
NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)	58.8 億ドル	(3.6 億ドル増)
アルツハイマー、認知症	28.2 億ドル	(3.5 億ドル増)
Brain Initiative	5 億ドル	(0.71 億ドル増)
All of Us Research Program	5 億ドル	(1.61 億ドル増)
President' s Childhood Cancer Data Initiative (子供、AYA 世代がん情報収集解析)	0.5 億ドル	(新規)

2020 年 2 月 10 日に発表された 2021FY の予算教書では NIH の予算は 7%減の 387 億ドルとなっている。

米国で COVID-19 が顕在化する前に策定された予算教書ではあるが、感染症関連の以下のような施策が重点項目として盛り込まれている。

- ・ 蚊、ダニ等の病原媒介生物による感染症の予防及び治療
- ・ 国際的なパンデミックに備えたワクチン、治療、診断方法の開発
- ・ ワクチンの国家戦略備蓄 (BioShield program)

- ・卵を用いないインフルエンザワクチンをメディケア受給者に投与可能とする

COVID-19 による甚大な被害を踏まえ今後議会がどのような予算を策定するか注目される。

4. 2020年1月31日、懸案であった英国のEU離脱(Brexit)が実現し、移行期間である2020年12月末までに新たな協定を締結すべく英国-EU間で協議が行われることになっている。

3月に入るとイタリア、スペイン、フランス、ドイツ等でCOVID-19が急拡大し、EU各国が国境を閉鎖し、都市をロックダウンする等シェンゲン協定に基づく自由な往来は困難になった。

感染症という危機に際しては各国の独自の判断が優先され、EU全体としての協力体制には限界があった。

経済力の弱いイタリア、スペイン等の南欧がCOVID-19による被害が大きく、経済力のあるドイツ等は比較的被害が少なかったこともあり、今後の復興資金をEU加盟国がどのように負担していくかについて東欧を含めて調整が行われることになる。

EUでは2021-27年のEU全体の予算を審議中であり、その中でHorizon 2021-27のような研究開発予算を増やす方向性が示されているが、英国が抜けた分の資金負担に加えCOVID-19関連の復興資金が膨大になることから、今後の動向は不透明になっている。

5. 今世紀に入ってから呼吸器系の新興感染症としては、

- ・ SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) (2002～03)

中国、アジア、カナダ

- ・ 新型インフルエンザ (H1N1) (2009～10)

全世界

- ・ MERS (Middle East Respiratory Syndrome) (2012～)

中東、韓国

があるが、いずれも短期間又は地域が限定されていたため、大規模なパンデミックとはならなかった。

世界的なパンデミックという意味においては、100年前、第一次世界大戦終結時の1918年から1920年まで当時の世界の人口20億人のうち4人に1人が感染し、うち数千万人が死亡したとされる（日本では38万人が死亡）スペインインフルエンザがあげられる。

当時は未だウイルスの存在は確認されていなかったが（後にH1N1型である旨判明）、マスクの着用、隔離、ワクチンの開発等現在と同様の措置が講じられている。

今般のCOVID-19は、グローバル化が進んだ中でのパンデミックであり、各国とも感染症対策が国家戦略、安全保障上の最重要課題となっている。

平時では国際協調主義であっても、パンデミック時には各国とも自国民の保護が最優先事項となり、自国優先主義の傾向が強まる。

ワクチン、治療薬の開発・生産に加え、マスク、防護具の生産についてもそのような傾向が見られる。

他国と比べて検査件数が少ないと言われているPCR検査、更には抗体検査についても日本のバイオテクノロジー研究で築いて来た成果を活用して対応することが可能である。

パンデミックの時代はバイオテクノロジーの成果を最大限生かすことが即国家安全保障にもつながる。

6. こうした情勢の中で、令和元年度における 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、資料を作成し、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 年度までとなっている。

その後の復興の在り方については令和元年 12 月 20 日に「復興・創生期間後における東日本大震災からの復興の基本方針」が閣議決定され、本年夏頃を目途に復興・創生期間後の当面 5 年間の復旧・復興事業の実施に必要な事業規模及び財源が示されることになっているため、その動向を注視することとする。

(2) がん免疫モニタリングによる患者層別化（令和元年度開始）

チェックポイント阻害剤等による治療を効果的に行うに当たっては個々のがん患者の免疫状態を統合的に把握するための層別化マーカーの開発が求められている。

本事業では

- ・がん患者の末梢血免疫細胞解析によるバイオマーカー探索
- ・腫瘍微小環境解析に基づくがん免疫応答調節機構の解明

- ・がん免疫状態の体系的なデータと患者情報を収納・解析し、層別化マーカーを探索するためのデータベース構築とAI等の解析ツール開発
- ・以上の成果を踏まえた患者層別化マーカー実用化のための診断機器の開発と検証

を行うこととしている。

(3) 深層学習によるAI病理診断支援システム開発

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。

(4) 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。

(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

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を行った。

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

① 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、世界的に最も競争が激しい分野である。

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、併用療法等により奏効率を上げるための試みがなされている。

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。

特に、がん組織に加え末梢血で患者の免疫状態を継続的に把握することが重要であるとの観点から検討を行い具体的な提案を行った。

② バイオエコノミーにおけるバイオ資源活用基盤

健康・医療に加え農林水産・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 2008 年に「ドリーム BT ジャパン」が策定されたが、その後ゲノム編集技術の進展、デジタル化、SDGs (Sustainable Development Goals) 等バイオを取り巻く状況が大きく変化したこともあり、2019 年 6 月、「バイオ戦略 2019」が取りまとめられた。

「バイオ戦略 2019」においては今後内外から大きな投資を呼び込むことが見込まれる市場領域として次の 9 分野が掲げられており、それぞれの分野毎にロードマップの策定作業が進められている。

- ・ 高機能バイオ素材
- ・ バイオプラスチック
- ・ 持続的一次生産システム
- ・ 有機廃棄物・有機排水処理
- ・ 生活習慣改善ヘルスケア、機能性食品、デジタルヘルス
- ・ バイオ医薬・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業
- ・ バイオ生産（バイオファウンドリ）
- ・ バイオ関連分析・測定・実験システム
- ・ 木材活用大型建築・スマート林業

このような状況に JBIC としても貢献すべく所要の検討を行った。

③ AI・ICT を活用した診断、医療機器開発

各産業分野で AI を活用する動きがみられるが、医療分野においても特に画像診断への応用が期待されている。

日本病理学会で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を行っており、JBIC はこれを支援している。

病理組織デジタル画像と遺伝子変異を組み合わせた研究も進められている。

こうした研究開発の成果をシステム化、機器開発へとつなげていくための施策も用意されており、JBIC では先進的な医療機器開発に必要な要素技術等について検討を行った。

(2) 成果普及

① 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。

② 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、最近では製薬企業等の民間企業での利用が増加している。

以下に、平成22年度～令和元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。

研究課題	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1
	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
タンパク質構造解析・タンパク質機能解析	創業加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発									
	544	530	511							
	1	0	4	1						
	54	62	45							
	110	97	54							
	化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発									
	888									
	10	7	3							
	96									
	72									
機能性RNA解析	0	2 (特許出願数)								
データベース構築・調査	統合データベース						IoT推進事業		未来の教室	
	45						160		13	
	0						0		0	
	3						0		0	
	36						0		0	
幹細胞・再生医療研究開発	iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発									
	642	247	5							
	3	1	1							
	40	12	0							
	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									
	187	109								
	7	0								
	32	18								
	55	5								

研究課題	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	R1 2019年
プレジジョン医療	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	1	1	0	2	
	ゲノム医療									
						151	148	51		
						0	0	0		
						0	0	0		
						0	0	0		
	病理画像									
							16	16	15	
							0	0	1	
							0	0	1	
							0	1	8	
									がん免疫モニタリングによる患者層別化	
									800	
									0	
									13	
									6	
事業費(百万円)	2,306	902	834	652	732	865	1,244	1,136	1,163	1,641

研究課題	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	R1 2019年
エピゲノム技術 研究組合	後天的ゲノム修飾のメカニズム を活用した創薬基盤技術開発									
		221	304	619	347	241				
		0	1	6	4	11				
		20	34	31	33	37				
		18	52	37	26	29				
次世代天然物 化学技術 研究組合	有用天然化合物の安 定的な生産技術開発				次世代型有用天然物化合物の 生産技術開発				中分子製造技術の開 発	
		289	388	300	530	300	500	400	400	450
		0	0	0	1	0	0	0	1	0
		37	34	25	39	30	35	35	41	32
		18	27	35	26	15	25	36	35	35
					ITを活用した革新的医薬品創出 基盤技術開発				中分子シミュレーシ ョン技術の開発	
		500	500	500	650	500	543	520		
		0	1	1	0	0	0	0		
		24	36	22	27	24	19	24		
		29	33	26	27	42	34	29		
事業費(百万円)	221	593	1,007	1,147	1,271	800	1,150	900	943	970

事業費(百万円)	2,527	1,495	1,841	1,799	2,003	1,665	2,394	2,036	2,106	2,611
特許出願件数(国内)	21	12	21	8	13	1	0	0	1	1
論文数	245	170	117	82	112	52	65	59	60	70
学会発表数	327	196	122	90	88	42	53	78	72	78

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年度から令和2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提案・応募し、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、令和元年度も継続して同業務を受託実施した。JBICは最終年度(令和2年度)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し、令和3年度以降も本事業の発展形が福島復興事業として継続的に貢献して行くための活動を展開する予定である。

2) 内容

JBICが令和元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
- ⑥ PBMCを用いたLAK細胞の作製
- ⑦ 血球系細胞株及び正常末梢血凍結保存細胞(NPBMC)の細胞表面マーカーの検出
- ⑧ 正常末梢血中の記憶B細胞から抗体産生細胞(プラズマ細胞)の作製方法の開発

(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、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が、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、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、東京サテライトオフィス（東京都中央区・日本橋ライフサイエンスビル）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すると共に、JBIC 主催による 4 回のセミナーを開催し、本事業の成果活用推進業務を実施した。

令和 2 年 1 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・創薬等支援業務に利活用した。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発見・情報等を逐次公開すると共に事業成果物のデータベース化を行い、参画企業との双方向コミュニケーションを図ることで、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・共同研究契約等の成立を達成し、本事業に多大な貢献をすることが出来た。

2. 2. がん免疫モニタリングによる患者層別化

(AMED 委託事業、受託金額 8.00 億円)

1) 概要

本事業は、本年度5月にAMEDから「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業（患者層別化マーカー探索技術の開発）」の公募があり、研究開発のコアとなるアカデミア研究者と共同で「がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発」課題について提案し、採択されたものである。本事業は、がん患者末梢血免疫細胞解析と腫瘍微小環境解析により免疫チェックポイント阻害療法適応患者を層別化すると共に、個々のがん患者の免疫状態を統合的に把握し、個別化していくがん免疫併用療法選択のための層別化マーカーを探索し、医療の現場で使用できる診断システムの技術開発を目指している。

JBICは、本プロジェクト全般の運営と管理を担当し、さらの実用化のための研究成果の企業への橋渡しを目的とした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、及び各再委託先の研究機関と共同で研究開発の一部を担当している。

2) 内容・成果

(1) 研究開発の概要と実施体制

本事業は、令和元年10月30日より開始し、令和5年度末までの5年間であり、プロジェクト全体を統括するプロジェクトリーダーは愛知医科大学（JBIC特別顧問）の上田龍三先生である。研究課題は次の4つであり、豊富ながん患者試料を用いて、適切な患者層別化によるバイオマーカーの探索・同定を産官学のオールジャパン体制で実施している。

① がん患者末梢血免疫細胞解析による免疫システム全容の数理的理解

軽微侵襲で得られる末梢血検体を用いて、システムとしてのT細胞ネットワークを明らかにし、がん免疫療法における新規層別化マーカーを見出す。本課題は、埼玉医科大学の各務先生が中心となって実施する。

② がん局所免疫評価による腫瘍微小環境（TME）解析に基づくがん免疫応答調節機構の解明

独自の少量生検検体からのTMEの解析技術を利用し、TMEの免疫状態を詳細に検討し、がん免疫調節機構の解明、患者層別化マーカーの同定、検証を進める。本課題は、国立がん研究センターの西川先生が中心となって実施する。

③ 体系的がん免疫データベースとデータ解析ツールとの一体化システム開発

埼玉医科大学と国立がん研究センターを中心に収集された上記①と②に関する解析データと患者情報を体系的に収納するデータベースとマーカー探索解析ツールを搭載した一体化システムを構築する。本課題は、産業技術総合研究所の堀本先生が中心となって実施する。

④ 患者層別マーカー実用化のための診断機器開発と検証

本プロジェクト成果の社会実装に向け、シスメックス社は埼玉医科大と共同で臨床利用可能なマーカー診断システム開発を行い、キヤノン社は産業技術総合研究所と共同でマーカー探索の基盤技術であるリン酸化アレイ解析のための計測・解析機器開発を行う。

(2) プロジェクト及びユーザーフォーラム運営、関連研究開発分野の調査

プロジェクトの運営については、令和元年11月に参画機関全体のキックオフミーティングをJBIC主催で実施し、各機関の研究開発の進め方について議論した。

ユーザーフォーラムについては、JBIC 本プロジェクトの研究開発成果の実用化に興味を持つ企業と話し合いを持ち、プロジェクト開始当初は、製薬企業 3 社、診断・計測機器企業 3 社、情報処理企業 1 社が参加となった。ユーザーフォーラム参画企業とは、製薬企業 2 社と診断・計測機器企業 2 社について、共同研究の立ち上げについて個別に打ち合わせを行った。

関連研究開発分野の調査については、国際学会参加等によりがん免疫療法全般や当該分野の体液診断について、情報収集を行った。

(3) 再委託先の研究機関と共同での研究開発業務

本年度は初年度であり、各研究機関で必要な設備や大型の研究機器の整備を行った。また、プロジェクト研究開発の成果である研究データを蓄積し活用できるようにするためのデータベース構築に向けて、関係者間で打ち合わせを行いデータベース・サーバーの整備を行った。

(研究成果：学会発表 6 件、論文・総説等の発表 13 件、特許出願 0 件)

2. 3. 深層学習による AI 病理診断支援システム開発

(AMED (日本病理学会) 委託事業、受託金額 15 百万円)

1) 概要

日本医療研究開発機構 (AMED) は、平成 29 年度より、我が国の医療の質向上・均霑化・診療支援及び日本発の医療技術の臨床開発に必要なエビデンスを提供するため、臨床研究等の ICT 基盤構築に関する研究や保健医療分野における AI の実装に向けた研究を推進することを目的とし、「臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業」を開始した。日本病理学会 (北川昌伸理事長 東京医科歯科大学) は、平成 30 年度から本事業の委託研究開発を受託し、「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」という課題名で、AI 深層学習を用いた病理画像診断支援システムの開発を行い、病理医と AI が病理診断をダブルチェックできるシステムの実用化を目指している。

JBIC は、日本病理学会からの要請で、プロジェクト開始時からその管理・運営を支援しており、令和元年度も引き続き支援を実施した。

2) 内容・成果

令和元年度の主な成果は以下の通りである。

① AI による病理診断支援エンジンプロトタイプ開発

国立情報学研究所と連携し、8 つの課題 (胃生検、大腸生検、子宮頸部生検、肺癌腫瘍細胞、核分裂像、慢性胃炎、乳腺乳管内病変、肺腺癌) に対する病理診断支援 AI 開発に取り組んだ。うち胃生検 AI は感度・特異度いずれも 90% 近く、ROC 曲線の AUC 0.931 を達成した。また、胃生検 AI について、新たに開発した Segmentation 法を用いて施設間変動について検討した結果、従来の Patch-based 法と比べ AUC が 0.855~0.951→0.940~0.990 と有意な改善 ($P=0.005$) が認められた。

② AI 病理診断エンジン利用のガイドライン作成

今後 AI 病理診断エンジンを利用した病理診断が実用化・普及されていくことに対して、無秩序に病理診断 AI が開発・使用される事態を防止するため、病理医・情報学者・法学者で構成されるガイドライン検討チームを立ち上げ、AI ガイドラインの草案を作成した。今後、日本病理学会ガイドライン委員会での議論を経て、最終的なガイドラインとして公表する予定である。

③ 病理 Whole Slide Imaging (P-WSI) データベースのパブリッククラウド移行の検証

本委託研究終了後には、構築された P-WSI データベースをパブリッククラウドに移行し、外部研究者や企業が利活用できる体制にする必要がある。外部クラウドを用いて、個人情報を含まないダミーデータを用いて検証したところ、問題なくデータのアップロードと閲覧が可能であることを確認した。

JBIC はプロジェクトの管理・運営支援を担当し、プロジェクト担当者会議 (月 1 回)・全体会議 (年 2 回) の会議準備・議事録の作成、AMED 関連経理関連業務・実施計画書・変更届及び最終報告書作成等の取りまとめ、再委託先施設 (12 施設) や研究協力施設 (18 施設) との各種契約に関する調整、契約書の作成、AI ガイドライン執筆者への執筆依頼、各再委託先施設・研究協力施設からの問い合わせへの対応や調整、外部委託業者との知財に関する調整等を行った。

(研究成果：学会発表 8 件、論文・総説等の発表 1 件、特許出願 1 件)

2. 4. 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. 4. 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＋追加交付 0.5 億円）

1) 概要

本事業は、平成 30 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

平成 30 年度に従来の菌体内での相同組換え技術に変わる技術として、*in vitro* モジュール編集技術を開発した。この技術を用いると、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が可能になる。本年度は、その適用範囲を拡大するべく研究を行った。本技術では、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でも精密に改変することができるが、さらに高度化を図った。その結果、モジュール編集に用いる DNA 断片を PCR 産物から合成 DNA に変更することにより大幅に効率化できることを示した。

(2) 微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発

チトクローム P450 酵素探索のため、いくつかの臨床応用化合物を対象に微生物変換実験を行い、酸化反応および脱メチル反応を行う微生物を探索し、複数のヒット株を見出した。また、この過程で、P450 酵素源として有望な微生物種の同定に成功し、中分子天然化合物を酸化する P450 酵素源微生物を見出した。

（研究成果：学会発表 35 件、論文・総説等の発表 32 件、特許出願 0 件）

2. 4. 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 4.7 億円＋追加交付 0.5 億円)

1) 概要

本事業は、平成30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

中分子創薬の特徴は低分子および抗体医薬品では難しかった細胞内タンパク質のタンパク質間相互作用（PPI）を創薬標的にできる点にある。これを達成するためには、高い膜透過性を有し、かつ標的タンパク質に特異結合する中分子を設計する必要がある。膜透過において、中分子は水溶液中そして膜中でそれぞれ異なる構造をとることで膜透過性を獲得している。細胞内 PPI に関しては、ハブ的性質による細胞内タンパク質の構造多形の中で、一過的に形成される溝など（クリプト サイト）を標的にできるならば、標的範囲が広がると指摘されている。しかしながら、中分子および標的タンパク質の構造多形の実験的知見は十分でなく、また高い構造自由度のため網羅的にシミュレーションする技術も確立されていない。

そこで、平成 30 年度から、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実施してきたが、令和元年度も引き続き、これらの究開発を進めた。また、平成 30 年度に開発を完了した単粒子解析法に最適な高性能クライオ電子顕微鏡（第 8 世代）を、遠隔での操作を可能とする遠隔操作システムの実証試験を行って、効率の良いクライオ電子顕微鏡システムとして構築した。

(研究成果：学会発表 29 件、論文・総説等の発表 24 件、特許出願 0 件)

第3章 調査企画

3. 1. 調査企画

(1) がん免疫療法と患者層別化技術開発

京都大学 本庶佑特別教授が発見した PD-1 や CTLA-4 等免疫チェックポイント分子に対する抗体を用いたがん免疫療法は、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。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ない。高薬価のこともあり医療経済的にも有効な患者の見極め(患者層別化)が必要とされており、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)等の患者層別化マーカー研究開発が世界中で精力的に実施されている。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、さらにマイクロバイオ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。一方で層別化マーカーだけでなく、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等の更なる研究開発が求められている。

JBIC では、昨年度埼玉医科大学及び産業技術総合研究所と共同でがん免疫療法層別化マーカーのパイロット研究開発を実施した。また、国立がん研究センターのがん免疫分野の研究者、データベース研究者、及び東京大学のゲノム研究者と共に、米国 NIH のがん免疫モニタリング・バイオマーカー研究プロジェクト(Cancer Immune Monitoring and Analysis Centers and Cancer Immunologic Data Commons)の拠点である、ハーバード大学医学部・ダナ・ファーバーがん研究所やマウントサイナイ医科大学、メモリアルスローンケタリングがんセンターを訪問し、本分野の研究開発状況やデータベース構築について調査を実施した。さらに、JBIC 主催で当該分野の研究者を呼び、委員会を開催し層別化マーカー研究開発について議論してきた。

上記パイロット研究開発、調査、及び委員会での議論を基に、埼玉医科大学、産総研、国立がん研究センター、東京大学等と共同で研究開発計画を立案し、AMED プロジェクトに応募し採択されプロジェクト研究開発が開始となったことについては、第2章研究開発事業の項に記載した通りである。上記プロジェクトでは研究開発成果の橋渡しを目的としたユーザーフォーラムを組織しているが、ユーザーフォーラム参画企業のニーズや共同研究の可能性について話し合いを持った。

がんのゲノム変異とがんの免疫逃避は密接に関連しており、今後開始される大規模がんゲノム解析データは、がん免疫療法層別化マーカー開発に有用である。がんゲノム解析との連携の可能性も含め、当該分野の調査を継続する。

(2) エクソソーム関連研究開発

エクソソームは細胞が分泌する直径 50~150nm の粒子で、マイクロ RNA 等核酸物質やタンパク質を内包し、細胞間の情報伝達に関与し、がん、神経疾患や免疫分野等での研究が加速し多くの研究開発がなされている。当初は、細胞生物学での基礎研究やリキッドバイオプシーでのバイオマーカー研究開発が盛んに行われてきた。その後 2010 年頃から、間葉系幹細胞(MSC)が分泌するエクソソームが MSC 細胞療法と同様の治療効果を持つ可能性が示され、エクソソーム自体を使った治療法の開発が試みられるようになってきた。このようなエクソソーム治療は、炎症性疾患や腎障害、心筋障害、脳梗塞等に動物モデルで効果あるとの報告がある。さらに、上記疾患等でヒトでの臨床研究や治験も進められており、細胞医薬の開発を手掛け

る企業がエクソソーム治療分野にも進出して来ている。その一方、エクソソームの分離・精製方法や計測手法のスタンダードが存在しておらず、他者の研究結果が再現できない等問題があり、医療応用についてもエクソソームの GMP 生産や規格をどのようにするか等、即ち、製品化のためには安定的にヒトに投与するための規格化や製剤の面での問題を解決する必要がある。

がん免疫療法層別化マーカー関連では、エクソソームの PD-L1 量と PD-1/PD-L1 抗体療法の治療効果が関連する可能性を示す報告もある。前記、本年度より開始のがん免疫療プロジェクトで、国際学会参加等で、エクソソームとがん免疫療法の関連について調査を実施した。今後も引き続き、がん免疫療プロジェクトでのエクソソーム関連研究開発の実施やプロジェクト企画立案に向け、調査を進める計画である。

(3) AI・ICT を活用した診断および医療機器開発

医療の高度専門化に伴う人的リソース不足を背景として、医療分野における AI 技術の活用研究が各国で進められている。

国内では、すでに平成 30 年から大腸内視鏡画像を用いた腫瘍診断システムが実臨床応用されている他、放射線画像診断 AI システムの開発も進められている。また、日本病理学会が AI 深層学習を用いたデジタル病理画像診断補助システムの開発を進めており、JBIC もこれを支援している。本年度は 2.3.でも述べたように、従来から開発を進めていた胃、大腸、子宮生検だけでなく、新たに肺腺癌、慢性胃炎、乳腺乳管内病変等の診断補助 AI 開発にも着手した。しかし、これらの AI システムを実臨床に応用するためには、①標本作成・染色処理方法の異なる多施設間変動への対応、②AI 深層学習の強化による診断精度の向上のたびに再申請・承認が必要になるなどの薬事制度上の問題、③システム維持コストを診療報酬等で回収していくための出口戦略など、多くの課題を克服する必要がある。

他方、画像データ解析以外にも、広く AI 技術の応用が試みられており、例えば、国外では脳波を用いた ADHD 診断、スマートウォッチを用いた心電図解析による肥大型心筋症の診断、音声認識を用いた PTSD 診断、顔認証を用いた睡眠時無呼吸症候群の診断、話し言葉や文章を用いた精神疾患の診断、心音から心疾患を診断できる未来型聴診器の開発など、様々なデータの解析に AI を活用する研究が進められており、新たな活用分野の広がりにも今後注目する必要がある。

また、「診断」だけでなく、「予防」、「治療」の分野でも AI の活用が広がっている。例えば、「予防」分野では、日常会話から将来的な精神疾患発症のリスクを判別する AI アルゴリズム、レントゲン撮影によって得られる股関節形状から「将来的な変形性股関節症の発症」を予測する AI アルゴリズム、脳 MRI 画像の灰白質ボリュームから、前頭側頭型認知症発症リスクを予測する AI アルゴリズムなどが報告されている。また、「治療」の観点では、AI を用いた創薬研究や、疾患治療アプリの開発が国内外の多くの企業で活発化しており、今後注目すべき分野と考えられる。

医療機器開発は、政府の「健康・医療戦略」において基礎から実用化までの研究開発を推進することにより、世界最高水準の医療の提供に資するとともに、産業競争力の向上を目指すとされている。医療機器の世界市場は今後も拡大するものと予測されるが、我が国の医療機器産業は欧米からの輸入超過の状況が続いている。必ずしも強い立場ではない。AMED では、今後の医療機器開発支援のあり方について「医療機器開発の重点化に関する検討委員会」を設置し、医療の価値、我が国の競争力ポテンシャル、公的支援の必要性の高い領域の 3 つの観点から検討を行い、次の 5 つの重点分野が設定された。

- 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

これを踏まえて、AMED では「先進的医療機器・システム等技術開発事業(基盤技術開発プロジェクト)」が令和元年度から6年間で実施され、将来の医療機器・システム開発を見据えた、診断の早期化を図るソリューションや日常生活データの予防への活用等につながる要素技術や基盤技術の開発を目指している。

(4) バイオエコノミーにおけるバイオ資源活用基盤

生物資源やバイオテクノロジーを活用して経済成長を図る「バイオエコノミー」が注目されている。欧州では2000年代半ばからバイオエコノミーの実現に向けた産業育成が政策的取り組みとして進められており、我が国のバイオ戦略2019では、2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現することを目標とし、実現したい社会像や内外から大きな投資を呼び込むことを見込まれる市場領域を設定している。この市場領域として、高機能バイオ素材、バイオプラスチック、生物機能を利用したバイオ生産システム(バイオファウンドリ)が、具体的な取組みとして、バイオ素材データ基盤の構築やバイオファウンドリ整備促進が記載されている。

経済産業省では、令和元年度補正予算として「革新的環境イノベーション戦略加速プログラム」が計画され、産業分野等におけるゼロエミッションを達成するためのキーテクノロジーの一つとして「バイオものづくり」が挙げられ、バイオマス等を原料として、カーボンニュートラルな高機能化学品等を製造する技術を開発するとされている。バイオものづくりは、従来の化学プロセスに比べ、省エネルギー・低コストに物質生産が可能であるとともに、原料を化石資源に依存しないバイオマスからの物質生産が可能であり、炭素循環型社会実現に資するものづくりへの変革が期待できる。バイオマス等を原料としたものづくりへの転換、炭素循環型社会の実現を目指す上で強化すべき取組として、バイオ資源活用促進のための各種技術や従来法にとらわれない次世代生産技術開発等について情報解析技術を活用して確立することが急務である。

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 令和元年6月3日～6月6日

・訪問先 アメリカ・フィラデルフィア

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) 2019 に参加し、バイオベンチャーに対する投資の状況、がん免疫療法の動向、肺がんの早期診断バイオマーカーの開発、NGS (次世代シーケンサー) による患者層別化の費用対効果、及びトランプ政権の薬価政策等について調査を行った。

バイオベンチャーに対する投資の状況では、2018年は米国、アジアともに過去最高の投資額であり、疾患別ではがん、神経 (アルツハイマー)、免疫が多い。米国以外の投資額の国別割合では中国が急速に伸びているおり、米国以外の全投資額の約半分を占めている。肺がんはステージ1、2での早期発見が難しく5年生存率は低く、早期診断バイオマーカーの開発が重要であり、Johnson & Johnson では肺がんの早期診断のための Lung Cancer Initiative、英国では ELUSIVE プロジェクトが実施されており、Oncimmune 社 (英国) は7種類の抗体を用いた肺がんの早期探知血液検査パネルを開発しており、大規模な治験を実施している。

(2) 欧州におけるバイオ分野の技術動向 (1)

・期間 令和元年9月1日～9月7日

・訪問先 リトアニア、デンマーク、イギリス

リトアニアのバイオ関連施設、デンマークの Medicon Valley、イギリスの MedCity を訪問し、欧州各国にあるバイオクラスターのエコシステムやアライアンスの状況について調査を行った。

リトアニア政府は、バイオテクノロジー関連の生産を2030年までにGDPの5%まで引き上げることを目標とし、特に製薬、バイオテック、前臨床、治験、医療機器、健康情報及びバイオインフォマティクス分野を強化しており、ヴィリニウス大学 Life Science Center や バイオテクノロジー関連企業を訪問した。

Medicon Valley は、デンマークの首都コペンハーゲンとスウェーデンの南端 (マルメ、 Lund を含むスコーネ地域) にまたがるライフサイエンスを中心としたクラスターであり、2007年に非営利・会員制団体の Medicon Valley Alliance (250 会員) となり、アカデミア主導から産業界主導の活動にシフトしている。

MedCity は、England の greater south east 地域 (London、Oxford、Cambridge を含む) のライフサイエンスのエコシステムを活性化させることを目的とし、2014年にLondon市、Imperial College、King's College 及びUCL (University College London) が共同で非営利組織 MedCity を設立。2010年にロンドンとケンブリッジの間にある Stevenage の GSK の敷地内にインキュベーション組織 Stevenage BioScience Catalyst が設立され、34社が入居している。

(3) 欧州におけるバイオ分野の技術動向 (2)

・期間 令和元年11月7日～11月21日

・訪問先 ドイツ (ハンブルグ、デュセルドルフ、旧東独地域)

バイオ・製薬業界における欧州展示会 BIO-Europe2019（ハンブルグ）及び世界最大の医療機器展示会 Medica（デュセルドルフ）に参加し、EUの研究開発支援施策である Horizon Europe の施策、AI・IoT 関連の活用、細胞・遺伝子治療、がん免疫等について調査を行った。EUの研究開発支援施策である Horizon Europe2014-2020 では、健康、気候、エネルギー、食料、デジタル等の分野を支援しており、2014-2020年の予算は770億ユーロである。最終年度となる2020年度の健康関連重点項目として個別化医療、革新的なヘルスケア産業、感染症及び世界の健康状態の改善等が挙げられている。

旧東独地域では新たな産業としてライフサイエンスが力を入れており、及び旧東独地域のバイオクラスター／ライフサイエンス関連研究所／ベンチャー企業を訪問し、研究開発状況について調査した。Fraunhofer 研究所（IZI）では、細胞治療及び免疫の研究を行っており、自らGMP製造を持ち、製薬会社の治験、EMAの承認取り付けに協力している。研究費の半分近くが企業からの委託によるものであり、Fraunhofer 研究所は応用研究であり、日本の産総研と同様の位置づけであると言える。

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。令和元年度は下記の研究会（9月、11月）を開催した。

(1) 第30回テーマ 「遺伝子治療の最新状況」（令和元年9月30日、TIME24ビル）

遺伝子疾患の根治手段として、遺伝子治療に大きな関心が寄せられている。しかし、過去には死亡事例の発生や重篤な副作用の発症等、種々の問題により研究開発は停滞していた。その後、高効率で安全な遺伝子導入ベクターの開発等により、遺伝子治療の有効性と安全性が多くの臨床研究や治験で確認され、現在国内外で活発な研究開発が進められている。本研究会では、国立医薬品食品衛生研究所・内田恵理子氏に遺伝子治療の開発と規制の現状と課題について、東京大学医科学研究所・岡田尚巳氏にDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）の遺伝子細胞治療の最新情報について、株式会社アイロムグループ・菊岡正芳氏にセンダイウイルスベクターを用いた遺伝子治療製剤の開発状況についてそれぞれご講演頂いた。企業、関係機関等から約35名の参加があった。

① 「遺伝子治療の開発と規制の現状と課題」

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第1室 室長 内田恵理子

② 「神経筋疾患に対する遺伝子細胞治療の課題と展望」

東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 教授 岡田尚巳

③ 「センダイウイルスベクターを用いた遺伝子治療製剤の開発」

株式会社アイロムグループ 取締役 事業開発本部長 菊岡正芳

(2) 第31回「肝疾患（NAFLD/NASH）と肝再生医療」（令和元年11月25日、UDXギャラリーネクスト）

飲酒習慣のない脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝疾患：nonalcoholic fatty liver disease；NAFLD）は、徐々に進行して肝硬変や肝がんに移行することが示されており、非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis；NASH）と呼ばれる。NAFLD/NASHは肥満や糖尿病、メタボリックシンドロームと関係し、今後さらなる患者数の増大が予想され、大きな医療課題となることが懸念されている。本研究会では、大阪大学大学院医学系研究科・鎌田佳宏氏と三善英知氏に、NAFLD/NASHの臨床の現状及び病態解析と診断法・治療法開発について、九州大学生体防御医学研究所・鈴木淳史氏と慶應義塾大学医学部・八木洋氏に肝臓分野の再生医療関連の研究開発についてご紹介頂き、当該分野の課題やその対応について議論した。企業、関係機関等から20名の参加があった。

① 「NAFLD/NASHの臨床の現状」

大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 准教授 鎌田佳宏

② 「NASH病態解析と診断法・治療法開発を目的とした糖鎖研究」

大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 教授 三善英知

③ 「ダイレクトプログラミングによる機能性肝細胞の作出と肝再生医療」

九州大学生体防御医学研究所 細胞機能制御学部 器官発生再生学分野 教授 鈴木淳史

④ 「肝臓の脱細胞化骨格を用いた臓器再生の現状と展望」

慶應義塾大学医学部外科学教室 一般・消化器外科 専任講師 八木洋

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「福島医薬品関連産業支援拠点化事業」を始めとして国家プロジェクトや企業、アカデミアで活用されており、製品評価技術基盤機構を通して分譲もされた。また、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、令和元年度は国内 9 件、海外 18 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。

令和元年度の実績として、企業 5 社から合計 8 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。リピーターも着実に増加してきている。

(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、経済産業省及び NEDO から委託を受けて実施した「生体高分子立体構造情報解析プロジェクト平成14年～18年度」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プロジェクト(平成19年～24年度)」で研究開発した医薬品開発支援の分子シミュレーションシステムであり、JBIC のホームページ等で公開しており、ソースコードを無償でダウンロードできる。

令和元年度も引き続き、myPresto を広く利用できるようにするため、CBI 学会、BioJapan 等への展示、バイオインフォマティク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た。

myPresto (myPresto ver. 5、<https://myPresto5.jp>) の公開は、令和元年度も継続して行っている。また、化合物データベース (LigandBox) をバイオサイエンスデータセンター (NBDC) より公開 (<https://dbarchive.biosciencedbc.jp/jp/ligandbox/desc.html>) した。NBDC の中で、化合物データとしては、KEGG MEDICAS を除くと、Ligandbox のみで、創薬系のデータ科学の推進に資することが期待される。

4. 2. プロジェクト成果報告会

令和元年度に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成果報告会を令和2年2月19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90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 センター長/教授

福島医薬品関連産業支援拠点化事業 プロジェクトリーダー 渡辺慎哉

代理発表 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター教授 高木基樹

② 患者層別化マーカー探索技術の開発

「免疫応答モニタリングによるがん免疫の全容理解に基づく新規層別化マーカーの開発」

愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄付講座 上田 龍三

「がん患者末梢血免疫細胞解析による免疫システム全容の数理的理解」研究の成果」

埼玉医科大学医学部 国際医療センター 各務 博

「がん免疫療法の開発状況と個別化バイオマーカー開発へ向けて」

がん研究会有明病院 先端医療開発センター 北野 滋久

③ 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創薬基盤研究部門 研究グループ長 新家一男

④ 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」

東京医科歯科大学高等研究院卓越研究部門 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 患者由来がんオルガノイドモデルの比較

福島県立医科大学 医療-産業 TR センター セルファクトリー部門 檜山源

- ② がん組織由来培養細胞塊 F-PDO を用いた 3 次元解析による抗がん剤の薬効評価
福島県立医科大学 医療-産業 TR センター セルファクトリー部門 高橋信彦

- ③ タンパク質マイクロアレイの創薬研究への活用

福島県立医科大学 医療-産業 TR センター セルファクトリー部門 高木基樹

- ④ プロモータートラップ法による化合物応答細胞の作製: Establishment of reporter cells responsive to chemical compounds by a promoter trapping system

バイオ産業情報化コンソーシアム 石川公輔

【革新的中分子創薬技術の開発】

- ⑤ クリプトサイトを標的に—構造平衡の制御による標的タンパク質のドラッグビリティの改善: Targeting the cryptic sites: NMR-based strategy to improve the Druggability of proteins by controlling the conformational equilibrium.

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

- ⑥ 溶液 NMR 法を用いた MKK6 による MAPK p38 α の二重リン酸化制御機構の解明: Structural Basis for the dual phosphorylation of MAPK p38 α by MKK6 elucidated by solution NMR

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

- ⑦ 中分子・膜系を扱うための機械学習と計算シミュレーション技術の開発: myPresto の新機能
次世代天然物化学技術研究組合 真下忠彰

- ⑧ 情報・計算科学による、クリプトサイトに対する結合機構の解明
次世代天然物化学技術研究組合 飯田慎仁

4. 3. データサイエンス講習会

令和2年2月に、東京大学大学院農学生命科学研究科・アグリバイオインフォマティクス教育研究ユニットとJBICの共同で、データサイエンス講習会「データ解析環境Rの基礎と応用」を開催した。本講習会は、経済産業省の委託事業『「産業界横断的なバイオ分野データサイエンス関連人材」のスキル標準の策定及びそれらの育成プログラムの開発・実証』の中で、平成31年2月に実施したバイオインフォマティクス講習会の後継となるものである。講師は農学生命科学研究科の門田幸三准教授に依頼し、前半2日間(初心者コース)、後半2日間(初中級者コース)の計4日間の日程で実施した。

今回、JBIC会員企業限定で参加者を募集したところ、製薬、診断機器、試薬その他の企業および大学から、延べ31名(14社/1大学)の参加があった。

・前半(2/6-2/7) 初心者コース: 30名参加

予備知識のない初心者向けに、千葉県が公表している市町村ごとの男女の人数情報のデータを用いて、Rの使用法、解析方法を解説した。

・後半(2/17-2/18) 初中級者コース: 27名参加

ある程度Rについての知識がある受講者向けに、RパッケージであるMLSeqを利用して機械学習(分類)の基本的な考え方を解説した。癌サンプルと正常サンプルの遺伝子発現データ(各29例)を教師データとして機械学習させた後、既知の癌/正常サンプルを、未知サンプルとして与えたときに、どれだけ正確に判別することができるかという課題に取り組んだ。

受講者アンケートでは、講習会の資料が丁寧に作成されており非常に分かりやすい、と好評であった。受講者は、通常業務ではエクセルやSASを使って膨大なデータの解析を実施しているケースが大多数であったが、今後はRを使って解析したいとの意見が多く寄せられた。

4. 4. 展示会等への出展

(1) BioJapan 2019 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 2019 が、再生医療 Japan 2019 と共催で令和元年 10 月 9 日～11 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 11,987、来場者数は 17,512 名と前回を上回り、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 タンパク質マイクロアレイを用いた抗体医薬品の品質管理と自己免疫疾患

・がん・アレルギー・感染症患者の抗体プロファイリング

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 高木 基樹
(福島医薬品関連産業支援拠点化事業)

② 病理医 × ICT × AI - 次世代の医学を創る -

藤田医科大学医学部 病理診断学講座 講師 酒井 康弘 (一般社団法人 日本病理学会)

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などを行った。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 6 社の活動紹介も合わせて実施した。

(2) CPhI Japan 2020 (国際医薬品原料・中間体展) への出展

CPhI Japan は、国内最大の医薬品原料展として、新規取引先の発掘、既存の取引先との商談の場として認知されており、例年 JBIC は、福島プロジェクトや天然化合物ライブラリーの紹介を行ってきた。19 回目の開催となる CPhI Japan 2020 は、令和 2 年 3 月に東京ビックサイトにて開催予定であったが、新型コロナウイルスの影響で延期となり、令和 2 年 9 月にインテックス大阪で開催されることとなった。JBIC として参加の可否を検討中である。

第5章 令和元年度活動一覧

平成31年/令和元年 (2019年)	
5月	第20期 第1回理事会 (ヒルトン東京お台場)
6月	第20期 定時総会 (ヒルトン東京お台場)
9月	第30回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「遺伝子治療の最新状況」 (TIME24 ビル)
10月	BioJapan 2019 共同主催・出展 (パシフィコ横浜)
	「がん免疫モニタリングによる患者層別化」開始
11月	第31回 JBIC バイオ関連基盤技術研究会「肝疾患 (NAFLD/NASH) と肝再生医療」 (UDX ギャラリーネクスト)
令和2年 (2020年)	
2月	データサイエンス講習会 (東京大学)
	プロジェクト研究成果報告会 (日本科学未来館)
3月	第20期 第2回理事会 (ヒルトン東京お台場)