

(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発)
体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発
基本計画

バイオテクノロジー・医療技術部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

① 政策的な重要性

本プロジェクトは、新たに策定された『日本再興戦略』（平成 25 年 6 月）で示された 3 つのアクションプランの一つ『戦略市場創造プラン』の目標である『国民の「健康寿命」の延伸』を実現するための実施策の一つに位置づけられる。

『国民の「健康寿命」の延伸』を実現するためには、効果的な予防サービスや健康管理の充実、必要な世界最先端の医療等へのアクセス、良質な医療・介護による社会への早期復帰の実現が求められるが、それを実現する手段として発症予測／発症前診断により早期の治療介入を行う先制医療や、奏効率の高い治療を行う個別化医療が期待されている。先制医療や個別化医療では、病気の進展の度合いごとに患者個人の病状を把握するための疾患層別／個別診断や早期診断など、診断技術の革新が必要である。例えば、がんにおいては、3 次わたる「対がん 10 ヶ年」総合戦略の結果、がんと診断されてから 5 年間生存できる方の割合は着実に向上してきているが、今後生存率を更に改善するためには、がんを早期に発見し、患者個人の病状を的確に把握し、それに応じた早期治療に結びつける必要がある。

更に、医療産業は先進国においては産業政策の中核に位置づけられ、国家の支援の下で先端技術の集積が進められており、技術フロンティアにおいて我が国の産業界が一定の存在感を示すためには、イノベーションの源となる大規模な先端知的基盤を先行して整備する必要がある。このような知的基盤は、集学的で、かつ良質の臨床データに基づいた疫学研究に裏付けられる必要があり、公共性と医療倫理の観点から、国が関与する必要がある。

② 我が国の状況

マイクロ RNA(miRNA)は、現在診断技術を革新するために最も有力な因子として注目されている。miRNA は、18~25 塩基からなる RNA で、ヒトでは現在約 2500 分子が確認されている。複数の遺伝子の転写や翻訳を制御することにより調節機能を発現し、細胞の発生、分化、増殖、がん化及びアポトーシスなどの細胞機能の根幹に関わっている。特に、細胞のがん化に深く関与していることが指摘されている。また、miRNA はこの分泌小胞やタンパク質複合体として細胞外に放出され、安定な形で体液中に存在することから、様々な疾患の病態を同時に把握できる画期的な診断指標になると期待されている。

我が国でも、先進的な研究者は早くから miRNA に注目し、優れた先駆的研究成果を上げてきた。しかし、国内に十分な疫学研究の基盤がないため、産業化に向けた取組は足踏みしている状況にある。一方、国策として 10 年来収集してきた臨床サンプルのバイオバンクがあ

り、我が国の高い技術に支えられた質の高い臨床情報と連結することができる。そこでこれを活用して疾患横断的 miRNA 発現データベースを構築するならば、miRNA 診断法の技術開発競争に勝ち抜き、我が国の医療産業の高度化や創薬基盤技術強化を実現することが期待できる。

③ 世界の取組状況

現在世界の臨床検査薬市場は 5 兆円規模とされ、欧米がその 8 割を占める。がん体外診断検査の世界市場は急速に伸びており、5000 億円に達していると考えられている。がん診断薬の感度に問題があることから、画期的な診断法を開発できれば、この市場を大きく塗り替えるだけではなく、数倍する新たな市場を形成するものと考えられている。miRNA は、診断及び治療を革新する新技術として注目されており、特にがんや再生医療などの新治療技術の分野で研究開発が活発化している。

海外では個々の miRNA について様々な形で特許化が進み、技術の囲い込みが始まっている。米国ベンチャーは、miRNA の解析のための測定機器ビジネスを開始しており、創薬企業やベンチャーも独自の取組を進めている。既に先行利益の確保を目指す競争は激しくなっている。一方、我が国ではアカデミアの研究こそ活発であるものの、産業化に向けた取組はまだ弱い。更に今後は miRNA 技術をシステム化し、次世代の診断/医療の分野の中核技術に仕上げ、技術標準を目指して競争する段階に移っていくが、ここでは診断/医療での有用性を実証していくための大規模な疫学研究が必要となる。そこで米国 NIH は、miRNA を含む細胞外 RNA の研究プロジェクト 24 件に総額 1,700 万ドルを投じることを表明し(2013 年 8 月)、各種がん、骨髄疾患、心臓疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症などの疾患研究、診断、治療への応用を視野に技術開発をリードする決意を示すに至っている。

計測技術が発展途上にあることもあり、現段階での海外の産業化への取組はまだ本格的な段階に至らず、その技術的リードタイムはまだ大きくはない。しかし、疫学研究に基づく知的データベースの整備まで欧米の主導で進めば、我が国の医療産業が miRNA に基づく次世代の診断/医療の分野に参入できる余地は残らなくなる。

④ 本事業のねらい

上記の状況を踏まえ、本研究開発では、我が国の質の高い臨床データと連結した疾患横断的 miRNA 発現データベースを世界に先駆けて構築し、それを基に先制医療や個別化医療に有用な miRNA 診断技術を次世代診断技術として開発する。

miRNA は、サンプル中の安定性や検出法の実用性、生体の決定的調節因子としての診断上の意義に加えて、その分子多様性から多くの情報が得られることに特徴がある。したがって、様々な疾患に応用可能なだけでなく、診断法の有用性を確立できれば、これまで診断目的ごとに使い分けられてきた診断技術を革新し、スクリーニング検査から、診断、病態の進行や治療のモニタリング、治療法の選択や予後の予測などを、連続的に行うことが可能になる。合併症や患者特有の症状に関わる情報も併せて入手できる可能性があり、診断の質を飛躍的に高める可能性が大きい。特に、早期の診断に有用性を発揮すると考えられるので、がんの早期治療により健康寿命を大きく伸ばすことが期待できる。

(2) 研究開発の目標

① アウトプット目標

実用的な早期診断技術がないため早期治療が困難ながん等の重篤な疾患について、感度 50%以上特異度 95%以上で検出可能な miRNA 診断マーカーを同定し、早期の患者を発見できる検査／診断技術として開発する。miRNA 分子の特性を活かして、現在は実現困難な幅広い重篤疾患を一時に検査できる早期診断システムとして開発し、診断技術を革新する。

【最終目標】(平成 30 年度)

将来の診断薬開発・臨床応用を前提として、患者の個別臨床データ及び先端的分子病理学的データと連結された疾患横断的網羅的体液中 miRNA 発現データベース(※1)と解析ソフトウェアを提供する。これに基づいて疾患特異的 miRNA 診断マーカー(※2)と miRNA に基づく疾患横断的診断が可能な新規診断システムを構築する。併せて検体の保存方法、前処理方法、品質検査・保証方法を確立し、必要な測定標準物質を含む試薬類や測定の自動化システムの技術を開発する。

※1: 数種類(5 種類以上)のがん等の重篤な疾患を対象とし、患者及び対照群の検体数の目標数を各 1000 例以上とする。miRNA 分子の網羅性は 70%以上とする。

※2: 診断マーカーの目標値は感度 50%以上、特異度 95%以上とする。

【中間目標】(平成 28 年度)

患者及び対照群の検体について診断モデル構築用の体液中 miRNA の網羅的発現データベース(※1)を構築し、患者の個別臨床データと連結する。これを統計解析することにより、疾患特異的マーカー(※2)と診断アルゴリズム候補を選定する。併せて検体の保存方法、前処理方法、品質検査・保証方法の条件を決定する。

※1: 数種類(5 種類以上)のがん等の重篤な疾患を対象とし、患者及び対照群の検体数の目標数を各数百例とする。miRNA 分子の網羅性は 70%以上とする。

※2: 疾患特異的マーカーの目標値は基準値 \pm 2SD(標準偏差)以上とする。

②アウトカム目標

現在 5000 億円とされる世界のがん体外診断薬市場を一新し、新たに創出される多くのがん等の重篤疾患の体外診断薬市場を中心に世界で 5 兆円の体外診断薬市場の獲得に資する。先制医療や個別化医療の基礎となる疾患層別／個別診断や早期診断を実現し、『国民の「健康寿命」の延伸』を実現に貢献する。

③アウトカム目標達成に向けての取組

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、NEDO という。)は、プロジェクト成果の普及促進を目的として、診断企業コンソーシアム等を組織し、研究開発成果を積極的に開示・提供して事業化を推進する。プロジェクト終了後に事業化を効率よく進めるため、プロジェクト実施期間中から薬事承認を得ることを見越した環境を整備する。具体的には、独

立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ実施者が薬事戦略相談を行うための費用や臨床研究費用・治験費用の支援、プロジェクトへPMDAが関与する仕組みを講じる。更に、成果の海外展開を円滑に進めるため、海外医療情報に詳しい医療関係者をプロジェクトに関与させ、海外戦略構築を推進する。また、幅広い応用を検討するため、別に創薬企業等が参加する技術委員会を組織し、創薬応用のためのデータベース関連技術等の開発について意見交換を行う。

（3）研究開発の内容

先制医療や個別化医療等の世界最先端の医療を実現するため、基盤となる疾患横断的miRNA発現データベースの構築と診断・創薬技術の革新のための技術開発を目的に、以下の研究開発項目を実施する。本研究開発は、実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対して、産学官の複数事業者が互いのノウハウ等を持ちより協調して実施する事業であり、委託事業として実施する。

- ①患者体液中のmiRNAの網羅的解析
- ②疾患横断的に解析可能なmiRNA発現データベースの構築
- ③miRNA診断マーカーとmiRNA検査／診断技術の開発
- ④臨床現場での使用に向けた検査システムの開発

2. 研究開発の実施方式

（1）研究開発の実施体制

NEDOが公募によって研究開発実施者を選定する。

研究開発実施者は、企業や大学等の研究機関等（以下、「団体」という。）のうち、原則として日本国内に研究開発拠点を有するものを対象とし、単独又は複数で研究開発に参加するものとする。ただし、国外の団体の特別の研究開発能力や研究施設等の活用又は国際標準獲得の観点から必要な場合は、当該の研究開発等に限り国外の団体と連携して実施することができるものとする。

なお、各実施者の研究開発能力を最大限に活用し、効率的かつ効果的に研究開発を推進する観点から、NEDOは研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を選定し、各実施者はプロジェクトリーダーの下でそれぞれの研究テーマについて研究開発を実施する。

（2）研究開発の運営管理

NEDOは、研究開発全体の管理・執行に責任を負い、研究開発の進捗のほか、外部環境の変化等を適時に把握し、必要な対策を講じるものとする。運営管理にあたっては、効率的かつ効果的な方法を取り入れることとし、次に掲げる事項を実施する。

① 研究開発の進捗把握・管理

NEDOは、研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。具体的には、必要に応じて外部有識者で構成される技術検討会等を組織し、定期的に技術的評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。また、四半期に一回程度プロジェ

クトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

② 技術分野における動向の把握・分析

本事業は競争環境が厳しいことから、NEDO は、特許・技術動向調査を実施し、適宜技術開発戦略の見直しを行うものとする。なお、調査等を効率的に実施する観点から、必要に応じて適宜公募を行った上で、委託事業として実施する。

3. 研究開発の実施期間

平成 26 年度から平成 30 年度までの 5 年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO は、技術評価実施規定に基づき、技術的及び政策的観点から研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による評価を実施する。

評価の時期は、中間評価を平成 28 年度、事後評価を平成 31 年度とし、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

5. その他の重要事項

(1) 共通基盤技術の形成に資する成果の取扱い

① 成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、適切な知財戦略の下に、NEDO、実施者とも普及に努めるものとする。また、構築された疾患横断的 miRNA 発現データベースは、創薬基盤として活用を図る。

a) 標準 miRNA 発現解析技術

b) miRNA 診断を支える各 miRNA の解析技術及びリファレンスとなるデータベース

② 標準化施策等との連携

NEDO 及び研究開発実施者は得られた研究開発成果について、標準化等の連携を図ることとし、データの提供等を積極的に行う。

③ 知的財産権の帰属

委託研究開発及び共同研究の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定等に基づき、原則として、全て委託先に帰属させることとする。

(2) 基本計画の見直し

NEDO は、当該研究開発の進捗状況及びその評価結果、社会・経済的状況、国内外の研究開発動向、政策動向、研究開発費の確保状況等、プロジェクト内外の情勢変化を総合的に勘

案し、必要に応じて目標達成に向けた改善策を検討し、達成目標、実施期間、実施体制等、プロジェクト基本計画を見直す等の対応を行う。

(3) 根拠法

本プロジェクトは、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法」第15条第1項第2号に基づき実施する。

(4) 関連指針の遵守

本事業の実施にあたっては、「疫学研究に関する倫理指針」（平成20年12月1日全部改正）、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成25年2月8日全部改正）等、関連指針を厳守する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」（平成16・12・24製局第1号）を厳守する。なお、関連指針等が改正されたときは、改正後の指針を適用するものとする。

(5) その他

- ① NEDO 及び研究開発実施者は、NEDO が実施している関連技術開発事業や、他省・他機関等がナショナルプロジェクトにおいて実施する研究開発との間で密接な連携を図ること等により、開発技術の有効性等の評価・検証を行う。
- ② 上記に記載する事項のうち、平成27年度以降に関する部分については、NEDO から日本医療研究開発機構（AMED）へ移管し、AMED が実施する。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成26年3月、制定。
- (2) 平成27年3月、AMED への事業移管に伴う改訂。

(別紙)研究開発計画

研究開発項目①「患者体液中のmiRNAを網羅的解析」

1. 研究開発の必要性

研究開発項目③で開発するがん等の重篤な疾患のmiRNA診断マーカーとmiRNA検査／診断技術を実現するためには、その基盤として十分な症例数の患者サンプルを用いてmiRNA発現データを網羅的に解析する必要がある。そのためには多数の検体を同時にすばやく測定する、現行のタンパク質がん疾患マーカーと同等レベル以上の処理能力をもった分析システムが必須である。そこで、プロセスの自動化を含めmiRNA分析システムの高速化を図り、診断法の検討に必要な数種類(5種類以上)のがん等の重篤な疾患患者体液各1000例以上のmiRNA発現データを取得する。

2. 具体的研究開発内容

- ・ 同時多検体からの体液中RNA抽出自動化プロトコル及び装置の開発
- ・ 1日100検体以上の処理能力を持つ、miRNA検出自動化装置の開発
- ・ 上記プロトコル、装置に使用するmiRNA抽出、検出試薬の開発。
- ・ 数種類(5種類以上)のがん等の重篤な疾患患者体液各1000例以上のmiRNA発現データの取得。

3. 達成目標

(1)最終目標(平成30年度末)

- ・ 同時多検体からの体液中RNA抽出自動化プロトコル及び装置の開発
- ・ 1日100検体以上の処理能力を持つ、miRNA検出自動化装置の開発
- ・ 数種類(5種類以上)のがん等の重篤な疾患患者体液各1000例以上のmiRNA発現データの取得。

(2)中間目標(平成28年度末)

- ・ 1日100検体以上の処理能力を持つ、miRNA検出自動化装置要素の確定。
- ・ 上記処理を可能とするmiRNA抽出、検出試薬の開発
- ・ 数種類(5種類以上)のがん等の重篤な疾患患者体液各数百例以上のmiRNA発現データの取得。

研究開発項目②「疾患横断的に解析可能な miRNA 発現データベースの構築」

1. 研究開発の必要性

研究開発項目①で取得した数種類の疾患の大規模miRNA発現データ1を格納し、研究開発項目③のmiRNA診断マーカーとmiRNA検査／診断技術の確立を行うための基盤となるデータベースを構築する。

がん等の重篤な疾患の早期診断／早期治療や先制医療を実現していくためには、病識がない早期において、多くの疾患を対象に検査が実施でき、特定の病気への罹患の有無や治療につながる病気の特徴を把握することができるスクリーニング検査が重要である。その実現のためには、従来のがんマーカーの問題点である特異性や感度の不足を解決するだけでは十分ではない。検出対象とするがん等の疾患と同じ臓器に発生する良性疾患を鑑別し、あるいはドライバー変異に着目して治療法を選択するための疾患サブタイプを同定することも必要になる。それには、従来の病理学的診断分類に加えて、遺伝的な素因や、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム等の先端的分子情報についても検討する必要がある。そこで、単にmiRNAの網羅的発現データを格納し、患者の臨床情報に連結して解析できるだけでなく、これまで日本で確立されてきた各種がん症例の生殖細胞系列多型及びがん細胞のゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム情報を統一的に格納し、解析可能とするデータベースを構築する必要がある。更にこのデータベースは、将来的な国内外データへの拡張、臨床診断への適用にも耐える必要がある。また、解析を容易にするため、診断法や治療法を工夫し、よりよい医療を開発しようとする臨床医が理解し、操作できるデータ格納・解析用インターフェースを開発する必要がある。

2. 具体的研究開発内容

- ・ 数種類のがん等の重篤な疾患について、各 1000 例以上の臨床情報及び体液中 miRNA 発現プロファイルのデータベース化
- ・ がんの一部の症例について、生殖細胞系列多型・変異と、がん細胞（組織）の体細胞ゲノム・遺伝子変異等の分子病理学的情報との統合
- ・ 将来的に拡張・応用可能な上記データ格納用データベースの設計
- ・ 臨床医にも理解・操作しやすいデータ格納・解析用インターフェースの開発

3. 達成目標

(1)最終目標(平成30年度末)

- ・ 数種類のがん等の重篤な疾患について、各1000例以上(分子病理学的情報も用いた疾患サブタイプ情報、進行度、各種患者背景情報等のバラエティに富んだデータの取得)及び健常人1000例以上の臨床情報、体液中miRNA発現プロファイルのデータベース化
- ・ 拡張・臨床応用可能な上記データ格納用データベースの運用法の確立
- ・ 臨床医にも理解・操作しやすいデータ格納・解析用インターフェースの開発

(2)中間目標(平成 28 年度末)

- ・ 将来的に拡張・応用可能な上記データ格納用データベースの設計、運用
- ・ 数種類のがん等の重篤な疾患について各数百例以上及び健常人数百例以上のデータベース化

研究開発項目③「miRNA 診断マーカーと miRNA 検査／診断技術の開発」

1. 研究開発の必要性

これまで知られているがんマーカーはその多くがタンパク質マーカーであるが、感度に乏しいものが多く、さらに複数の種類のがんで同様の増減を示すため、特定のがん種を同定する特異性に欠ける場合が多い。また検出対象とするがんと同じ臓器に発生する良性疾患と、がんを鑑別することも、不要な精密検査を減らすために極めて重要であるが、そのような鑑別精度も十分でないことが問題視されている(例:前立腺がんにおけるPSA定量)。

実用的な検査診断用マーカーを確立するためには、1～2種の疾患のみを研究対象とするのではなく、広く関連疾患を検討し、感度のみならず、特異性の高い、実用的なマーカーを探索することが必須である。更にそれらのマーカーが、がんとどのような関連性をもっているのかを検証することで、広く臨床に受け入れられると考えられる。

2. 具体的研究開発内容

- ・ 数種類（5種類以上）のがん等の重篤な疾患について、各1000例以上のデータベース化された体液中miRNA及び臨床情報からの、診断用miRNAマーカーの同定と診断アルゴリズムの開発
- ・ 同アルゴリズムの多施設臨床検体による検証
- ・ 選択された診断用miRNAマーカーの機能検証

3. 達成目標

(1)最終目標(平成30年度末)

- ・ 数種類（5種類以上）のがん等の重篤な疾患について、診断用miRNAマーカーを確定し、それを用いた疾患横断的診断アルゴリズムを開発する。
- ・ 必要に応じて、各がんのサブタイプ、薬剤感受性などの治療方針決定に寄与する性質を判別するアルゴリズムを開発する。
- ・ 選択された診断用miRNAの、少なくとも一部について疾患とのかかわり(原因・結果)を解明する。

(2)中間目標(平成 28 年度末)

- ・ 数種類（5種類以上）のがん等の重篤な疾患の患者と健常人について、疾患特異的miRNAマーカーを複数取得し、診断アルゴリズムの作成を行うとともに、多施設臨床検体による検証を進める。

研究開発項目④「臨床現場での使用に向けた検査システムの開発」

1. 研究開発の必要性

体液中miRNAの検出法は、研究用途では既に確立されており、広く国内外の研究者に利用されている。しかしながら検査診断のための方法としてこれを利用する場合、患者(対象者)から体液を採取し、miRNAを抽出、検出するまでのプロセスを管理し、各段階での検体及びデータの品質保証を行うことが厳しく要求される。

品質保証の方法として、検出プロトコルが正しく実施されたことを保証する手段としての標準物質による標準測定法の確立及び臨床現場から検査実施までの検体取扱プロトコルの確定を目的とし、RNA抽出・検出のための測定標準物質・検査試薬類の開発、検体取扱方法の検証を実施する必要がある。

2. 具体的研究開発内容

以下の開発項目を実施し、臨床現場での使用に向けた安価で簡便な検査を可能とする診断システムを開発する。

- ・ RNA抽出、検出用測定標準物質の開発
- ・ 検査用試薬類及び機器の開発
- ・ 臨床現場における体液検体取扱条件の確定と検査プロトコルの策定
- ・ 上記プロトコルを実行する標準測定システムの構築と検証

3. 達成目標

(1)最終目標(平成30年度末)

- ・ RNA抽出、検出用測定標準物質の開発
- ・ 検査用試薬類、測定キットの開発
- ・ 臨床現場における体液検体取扱条件の確定と検査プロトコルの策定
- ・ 上記プロトコルを実行する標準測定システムの構築

(2)中間目標(平成28年度末)

- ・ RNA抽出、検出用標準物質候補の選定
- ・ 臨床現場における体液検体取扱条件の基本条件の決定