

日本医療研究開発機構 (AMED) のミッションと課題

講師：日本医療研究開発機構

理事長 末松 誠

座長 第95回北海道医学大会会頭 吉田 晃敏



末松理事長

はじめに

本年4月に発足した国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) は、これまで文部科学省、厚生労働省、経済産業省が個々にそれぞれのルールの下で実施してきた、医療分野の研究開発支およびそれに係る年間約千数百億円の予算を集約し、基礎から実用化まで一貫した研究開発の推進、環境整備等を一元的に行うことにより、医療研究開発の速度を最大化することを目的としている。これによって、生命を延伸だけでなく、生活や人生の質、つまりQOLの向上につながる研究成果をいち早く患者さん、あるいは未病の段階の方々へ届けられる医療研究開発の実現を目指す。「3つのLIFE」、生命・生活・人生の具現化を目指す研究開発をAMEDは応援していく。

AMEDが発足する以前に「日本版NIH」という言葉が出ていたが、AMEDはNIHとまったく違う構造をとっている。NIHは、現在27の大きな研究所や病院から構成されているが、AMEDはそのような施設は保有していない。当時、予算を増やして自らの研究所や病院も持つべきではないかの指摘もあった。しかしながら、もしそのような余裕があるのであれば、日本の場合には全国に大学研究機関やナショナルセンターといった機関があるので、まずはそういったところで最大限に国民の税金を活用する仕組みをつくり、そのうえで初めてそのような議論ができるのであって、はじめから新たに箱ものをつくることは当初から政府も考えていなかったのでは

はないかと思われる。

経産省、文科省、厚労省からおおよそ1:5:4という割合で予算が計上され、調整費といわれる予算も含めた約1,400億円が本年度のAMEDの予算となっている。この金額はNIH予算の約3%に過ぎないが、研究所や病院の運営管理費といったものを全く含まない点を踏まえると、大変大きなお金ではないかと考えている。日本に新しくできたAMEDという仕組みは、その構造や予算規模も含め、むしろイギリスに近いといえる。

日本には世界に冠たる基礎研究というベースがあるものの、それが橋渡し研究や臨床研究に展開する力、あるいは仕組みが、十分に整備されていないというところに問題がある。しかしながら、一方で数年前から橋渡し研究を活性化しようということで、各大学がネットワークをつくって地域コンソーシアムを立ち上げ、その地域の医療のニーズやシーズをすべて集約し、協力してまとめていこうという動きが進んできている。例えば、北陸では、エンジニアと医学系の大学が強力なコンソーシアムを作り、金沢大学がイニシアチブをとってすべてのシーズ・ニーズを集約する仕事が現在進められている。また、九州では、九州大学が中心となって九州全域のメディカルニーズやシーズを集めて、その中から有力なものをみんなで協力してブラッシュアップし、国の研究費や企業からのファンディングを合わせて活用し、開発をしていこうという動きがある。京阪神でも、公立大学と私立大学、そして大阪大学、京都大学、神戸大学が一致協力し、2017年にできる国立循環器病センターの新しい病院・研究所とネットワークで結んで、強力なMedical R&D進めようという動きがある。

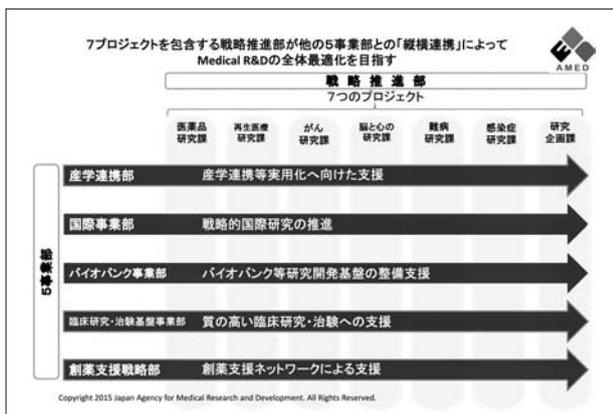
AMEDは、このような大学等における取り組みも活性化させ、研究開発速度の最大化を実現することで、結果的に患者さんにR&Dの成果を早く届けることを目指している。現在、3省や各大学等から集まった約300名の体制で、これは決して大きな組織ではないが、この体制のもと約3,300の研究課題の契約やマネジメントのほか、後に説明する希少疾患に係るプロジェクトの新規構築や研究費の機能的運用のためのルールの見直しといった取り組みも行っている。

この約300人の職員には、4月1日のAMED発足時に、やってはいけないこととして3つのことを申し伝えた。1つ目は、元は税金であるわれわれがいただいた研究費が本当に人々のためになるようにファンディングされているかどうかということを徹底的に検証していこうということ。2つ目に、日本の基礎研究の成果として得られたシーズをシーズのまま終わらせない、つまりこれを育てるためのトランスレーショナルリサーチをしっかりと応援しようということ。これはすべてを実用化しようということ

ではなく、実用化の見込みのないものはしっかりと捨ててプロジェクトを止めるという非常に厳しい決断も含まれている。ただしその際に重要なのは、うまく実用化に結びつかなかった研究結果もデータとして残しこれを将来に生かすことにあると考える。一般の製薬企業では、失敗データをしっかりと保存して、あとでそれが思わぬ形で役立つよう経験値の蓄積を図っている。現在の日本の限られた予算の中で効率的・効果的にMedical R&Dを促進するために、生まれてきた失敗事例のシーズもあとで生かせるよう、データベースとして残す仕組みについても検討していきたいと考えている。3つ目は、PDCAサイクルを徹底するが進むべき時はちゃんと進み、止まるべき時はちゃんと止まる。アクセルとブレーキを同時に踏むようなことはないようにということを職員に申し伝えている。

AMEDの組織体制

AMEDでは、国が定めた9つのプロジェクトのうち7つのプロジェクトを担当する「戦略推進部」の7つの事業課（縦串）と5つの事業部（横串）が交差する構造で、それぞれが連携して事業運営にあたっている。戦略推進部の7つの事業課は疾患領域や研究領域で分かれているが、研究企画課はこれからの時代のニーズに従って新しく研究領域を作る役割を担っている。また、5つの事業部（横串）のうち、産学連携部は医療機器開発のほか、医療現場等のニーズを把握しこれに基づく研究開発の推進を担っている。国際事業部は、国際共同研究や研究交流、開発途上国との国際科学協力の推進等を担当している。バイオバンク事業部は、バイオバンクジャパンや東北メディカルメガバンクといったバイオバンクのマネジメントなど、ゲノム医療実現に向けた研究基盤の整備などを主に担っている。また、臨床研究・治験基盤事業部は、臨床研究中核病院等の拠点機能の強化・充実やレギュラトリーサイエンス研究の推進を、創薬支援戦略部は、創薬プロセスにおける死の谷（創薬標的分子の同定からHTS、構造最適化を経た前臨床開発までのプロセス）を乗り越える仕組み作りを担当している。



未診断疾患イニシアチブ（IRUD）

IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases) は、AMEDの1年目のプロジェクトとして、難病研究課が横串の各事業部との連携で実施している試みで、10月からスタートした。

イギリスとアメリカでは、診断がつかず苦しんでおられる患者さんをしっかりと救おうということで、ゲノム医療の展開の場として難病あるいは未診断疾患の患者さんにフォーカスを当てて取り組みが進められている。しかしながら、この分野において日本も決して後進国ではなく、約40年前に難病に係る法律を定め、世界で初めて難病を研究対象として現在は約100億円の研究開発費を投じて研究を進めており、難病研究の最先端をいっている国の1つである。一方で、5万人に1人の希少疾患の患者をたとえば北海道で2人見つけるというのは非常に難しく、そういった意味で、オールジャパンでの、さらには外国との情報共有が極めて重要であるが、残念ながらこれまで日本ではそのような仕組みが構築されてこなかった。医師個人が独自に外国の医師とコミュニケーションをとっている例はあるが、国全体としてそれを取り上げ、診断のつかなかった患者を確実に診断につなげ、その患者さんやご家族への正しい知識の提供や、同じ病気の方が他国にもおり、治療法はないものの苦痛を和らげるためにこういう薬を使ったら著効だった例があるといったような情報共有の仕組みがない。一方で、NIHは2008年にUDP (Undiagnosed Diseases Program) という仕組みを構築し、2008年から7年間で実に60の新しい疾患概念をまとめて、昨年の暮れにNatureとLancetに第一報を報告している。現在は、NIHだけでなく、ハーバード大学などさまざまな大学とネットワークをつくってアメリカ全体を網がけして患者を集めようということで、今年の4月からUDN (Undiagnosed Diseases Network) というプログラムが始動している。

日本には国民皆保険という世界に冠たる仕組みがある。もし医師会の先生方のご協力が得られれば、日本のどこにいても未診断、あるいは診断はついたが治療方法が不明といった患者さんに救済の手を伸ばす、そのような仕組みを構築できるのではないかと考えている。なぜかというと、お子さんが生まれてから寄り添って見ているのは開業医の先生のごが多く、またその中には高い志を持ち、特定の難病について非常に深い知識を持っておられる先生が実は日本にはたくさんいらっしゃる。よって、大学や団体の壁を超えて取り組むことができれば、日本であればどこでもしっかりとゲノムの診断やオミックス診断を行える体制が、むしろアメリカよりしっかりと構築できるのではないかと考えている。

現在、世界の製薬企業は未診断疾患や難病に対するオーファンドラッグの開発に着目しており、日本

の研究者へのアクセスを試みている。これは、日本の医療システムが非常にしっかりしているということと、開業医の先生のレベルが非常に高く、質の高い情報を得やすいということが背景にあり、そこに外国企業は目をつけている。これに比べて日本の企業は動きが遅く、また、オーファンドラッグを開発するだけの体力がある企業が少ない、残念だがそれが現実である。

IRUDでは、希少疾患や未診断疾患の患者さんを体系的に診療する医療システムの構築を目指している。具体的には、いろいろな病院で診断がつかなかった場合、その患者さんとご家族は、最終的にはかかりつけ病院に戻らざるを得ない。その様な方が希望する場合は、かかりつけ病院または紹介受診した拠点病院で採血を行い、ゲノム解析をインフォームド Consentのもと行っていく。両親が正常でお子さんだけが罹患している場合は3者の採血とゲノム解析を行うことで、両親のゲノムの情報からお子さんの異常と思われる遺伝子候補の絞り込みを迅速に行うことが可能となる。今後約4年かけて、臨床専門分科会と診断委員会を大学の枠を超えて全国に整備していこうと考えており、この体制整備のためには医師会の先生方のご協力が不可欠である。

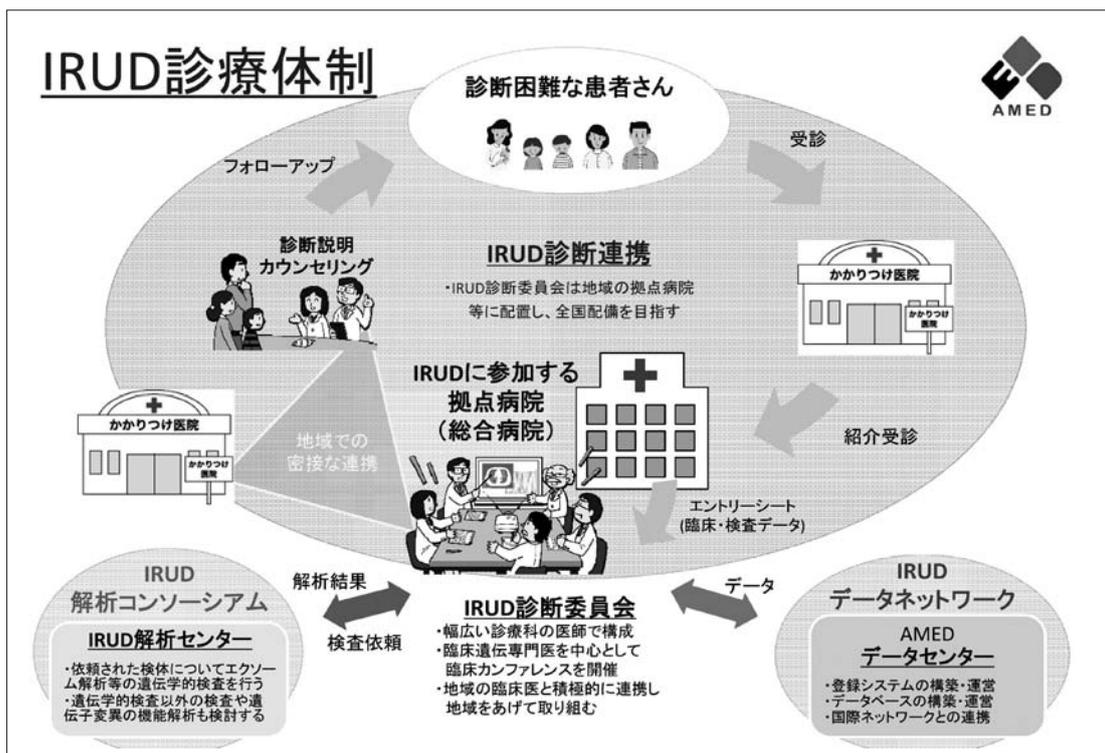
希少疾患や未診断疾患の原因遺伝子を特定するためには、遺伝子のバリエーションのフィルタリングが必要であるが、いわゆる基礎のゲノム学者による計算機の力を使っての絞り込み、正常日本人の遺伝子情報と世界の成人多因子遺伝子遺伝病の遺伝子情報を用いたふるい掛けをもってしても原因遺伝子の絞り込みは不可能である。ここから先必要な一番重要な

プロセスは、患者のさまざまな症状（表現型）に基づくケースマッチングとマッチングできた患者同士の遺伝子の比較による疾患原因遺伝子の同定であるが、これはスーパーコンピューターなどを使って機械的にできるものではなく、患者の個人情報にも十分に留意したうえでデータの共有が図られないと為し得ないものであり、臨床の先生方の協力が必要不可欠であると理解している。最後は優秀な臨床医がチームをつくってみんなで考えていく、そこが一番重要だとわれわれは考えている。

このような体制整備が図られれば、メカニズムに触れるような診断も可能となるはずで、その中から一部ではあっても新たなオーファンドラッグやドラッグリポジショニングによる治療薬の開発につながっていくことが期待される。

IRUDとIRDRCとの連携

希少疾患に関しては、国際的な組織として、2003年にIRDRC (International Rare Diseases Research Consortium: 国際希少疾患研究コンソーシアム)が発足しており、アメリカ、イギリス、シンガポール等の医療先進国はこれに加盟し、情報共有等を進めていたが、残念ながら先進国の中で日本だけが加盟していなかった。AMEDは難病研究、未診断疾患研究をまず1年目のプロジェクトとして位置づけていたので、速やかに手続きを進め7月30日にIRDRCへの加盟を果たした。今後、日本の希少疾患や新たな治療法開発の情報を世界に共有していくことは日本の責任でもあり、IRDRCを通じて外国の情報を入手することによって、日本の患者さんやご家族が大変救われる可能性があると考えてい



る。

しかしながら、IRUD体制の構築、そしてIRUDとIRDiRCとの連携には、まだいろいろな課題が残されている。まず1つ目に、data sharingにあたっては国際的な枠組みの中でルール作りが必要であるが、具体的な議論はまだまだこれからといった状況である。AMEDが加盟を果たした今、日本としてIRDiRCにおける議論、検討に積極的にかかわっていききたいと考えている。2つ目として、machine-readable consentへの対応がある。これは、各国から集約される情報を、適切にインフォームドコンセントが得られている情報として、データの使用条件や制限などを外国の研究者にも把握可能とし安心して活用できるように、コーディングしてコンピューター上での読み取り可能とするものである。この枠組みについてはIRDiRCの今年秋の総会から本格的な議論が予定されている。そしてもう1つ重要な概念として、microattributionという考え方がある。これは、研究対象者、現場の臨床医から研究者、研究支援者などすべての研究参加者間で相互の貢献を認め合うというもので、健康・医療戦略推進会議のゲノム医療実現化協議会の間取りまとめでもこの概念が取り入れられている。この精神に反するような研究は、今後、AMEDとしては支援しないという決意で臨みたいと考えている。

データベースの構築とその運用・管理というのは非常に難しく、国内にもさまざまな医療関係のデータベースがあるものの、うまく稼働・機能していないものが実に多い。最近の報告では、症例数の積み重ねにより5年前は“pathogenic variant”（疾患の発症に直接関係するバリエーション）と言われていたものが実はそうではなかった、あるいは5年前に“benign variant”（疾患の発症に直接関係ないバリエーション）と思われていたものが新たな症例の発生により実は“pathogenic variant”であることが明らかとなったといった事例が報告されている。このように、データの蓄積によりデータベースから得られる結果は変わり得るものであり、アップデート型のデータベースを構築することが、日本には必要ではないかと考えている。また、データの集積を図るためには、それを提供または入力する医師の協力が不可欠であり、そのためには医師の志や善意に頼るだけでなく何らかのインセンティブを持たせる仕組みを作ることも必要ではないかと思われる。例えば、NCD（National Clinical Database）では、外科の専門医の取得にあたってこのデータベースへ手術情報の入力を求めるという仕組みを導入しており、これが非常にうまく機能している。このような仕組みの導入は簡単なことではなく時間も要すると思われるが、例えば、評価軸として論文の数や引用回数などではなく、データ入力等によりどれだけデータベース運営に貢献したかといったことが評価に結びつ

くような仕組み作りも考えていきたい。

研究加速に向けた研究費の機能的運用等の取り組み

わが国の創薬に関しては、PMDAの大変な努力により現在の日本の承認審査スピードは世界最速レベルとなり「審査ラグ」は解消された一方で、「開発ラグ」は依然として存在している。いよいよこれから戦闘体制をつくって日本が創薬立国となれるかどうかという瀬戸際まできているのではないかと考える。このような状況も踏まえ、AMEDは、研究成果の実用化を推し進め日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出につなげていくべく、今年8月にPMDAとの間で連携協定を締結し、両者の機能・知識・経験を相互活用する協力体制を構築した。AMEDとPMDAはアクセルとブレーキの関係ではなくて、一体で駆動して確実に前に進むギアのような関係でいききたいと考えている。

研究費にはその使用に関する各種ルールが定められているが、研究者が効果的・効率的にこれを活用できるよう、可能なところからルールの統一や簡素化・合理化を進めている。具体的には、機器購入や旅費等について他の研究費との合算使用を可能とし、研究機器を本来の研究に支障を及ぼさない範囲で他の研究で使用することも可能とした。また、直接経費でも間接経費でも、若干の条件はあるが研究補助員やラボラトリーマネジャーの雇用も可能である。AMEDのホームページに「研究費の機能的運用」として掲載しているので、研究者の皆様におかれては、こちらをご覧ください十分に本制度を活用いただきたい。またAMEDとしても、研究者や大学等への周知徹底に努めていきたい。

来年度以降の取り組みとしては、間接経費の弾力的運用と透明化の促進を図っていききたいと考えている。間接経費は大学の法人に入るお金であるが、本来は研究基盤の整備や知財管理等に用いられるべきものである。しかしながら、多くの大学では引き下げられた運営費交付金の穴埋めとして間接経費が使われてしまっているが、これは本来の使い方ではない。そこで、大学が研究者のことを考えてどのように間接経費を使っているか、透明化を促進する仕組みを検討したいと考えている。また、採択から契約完了までのスピードアップにも取り組んでいきたい。さらに、研究費の明許繰越制度、つまり年度越え繰越しのルールを統一し、できることを明文化することも考えたい。これが可能になると、研究費を非常に弾力的に使うことが可能となり、研究の加速につながると考えている。