

(案)

提言

精神・神経疾患の治療法開発のための 産学官連携のあり方に関する提言



平成29年（2017年）〇月〇日

日 本 学 術 会 議

臨床医学委員会

脳とこころ分科会

この提言は、日本学術会議臨床医学委員会脳とこころ分科会の審議結果を取りまとめ公表するものである。

日本学術会議臨床医学委員会脳とこころ分科会

委員長	山脇 成人（第二部会員）	広島大学大学院医歯薬保健学研究科特任教授
副委員長	糸山 泰人（連携会員）	国際医療福祉大学副学長・九州地区生涯教育センター長
幹事	斉藤 延人（連携会員）	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科教授
幹事	池田 和隆（連携会員）	公益財団法人東京都医学総合研究所参事研究員
	岡部 繁男（第二部会員）	東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野教授
	神尾 陽子（第二部会員）	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所児童・思春期精神保健研究部長
	青木 茂樹（連携会員）	順天堂大学医学部放射線医学講座教授、同大学院医学研究科放射線医学教授
	内富 庸介（連携会員）	国立研究開発法人国立がん研究センター支持療法開発センター長
	小川 彰（連携会員）	岩手医科大学学長
	尾崎 紀夫（連携会員）	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野教授
	笠井 清登（連携会員）	東京大学大学院医学系研究科教授
	片山 容一（連携会員）	湘南医療大学副学長・日本大学名誉教授
	金生由紀子（連携会員）	東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学分野准教授
	嘉山 孝正（連携会員）	山形大学学長特別補佐
	神庭 重信（連携会員）	九州大学大学院医学研究院精神病態医学・教授
	内匠 透（連携会員）	国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター精神生物学研究チーム チームリーダー
	辻 省次（連携会員）	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科教授
	戸田 達史（連携会員）	神戸大学大学院医学研究科神経内科学／分子脳科学教授
	中島 聡美（連携会員）	公立大学法人福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター特命准教授
	樋口 輝彦（連携会員）	一般社団法人日本うつ病センター理事長

本提言の作成にあたり、以下の方々にご協力いただいた。

松田 哲也	玉川大学脳科学研究所／大学院脳科学研究科教授 文部科学省研究振興局学術調査官（ライフサイエンス担当）
須原 哲也	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部部長
青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科教授

井手	聡一郎	公益財団法人東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野 主席研究員
太田	貴裕	東京都立多摩総合医療センター脳神経外科医長
勝野	雅央	名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科神経内科学教授
加藤	忠史	国立研究開発法人理化学研究所 脳科学総合研究センター副センター長
鎌田	恭輔	旭川医科大学脳神経外科教授
川合	謙介	自治医科大学脳神経外科教授
玉岡	晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経内科学分野教授
中込	和幸	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所長
中林	哲夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構健康被害救済部・新薬審査第三部
橋本	亮太	大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・ 福井大学連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究 センター疾患関連分子解析部門 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室准教授
藤井	幸彦	新潟大学脳研究所脳神経外科教授
望月	秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学教授
吉峰	俊樹	大阪大学国際医工情報センター 臨床神経医工学寄附研究部門特任教授

本提言の作成にあたり、以下の職員が事務を担当した。

事務	中澤 貴生	参事官（審議第一担当）（平成 27 年 3 月まで）
	井上 示恩	参事官（審議第一担当）（平成 29 年 3 月まで）
	西澤 立志	参事官（審議第一担当）（平成 29 年 4 月から）
	渡邊 浩充	参事官（審議第一担当）付参事官補佐（平成 28 年 12 月まで）
	齋藤 實寿	参事官（審議第一担当）付参事官補佐（平成 29 年 1 月から）
	角田 美知子	参事官（審議第一担当）付審議専門職（平成 27 年 12 月まで）
	岩村 大	参事官（審議第一担当）付審議専門職（平成 28 年 1 月から）

1 作成の背景

現代社会における精神・神経疾患の急増は国家的課題であるが、その病態解明および診断・治療法の開発は容易ではなく、最近、巨大製薬企業が精神・神経疾患の治療薬開発からの撤退を表明しており、新たな治療を必要とする多数の患者が取り残されている。この危機を克服し新たな治療法を開発するためには、企業の創薬競争の前に産学官が連携して、精神・神経疾患の病因・病態機序解明、バイオリソースの充実とその利活用、バイオマーカー開発、臨床データ共有データベースの構築などの体制整備をすることが必要である。

2 現状および問題点

健康・生活被害指標（障害調整生存年数 disability adjusted life years: DALY^{注1)}）の最上位に精神・神経疾患が数多く位置づけられており、その克服は世界で喫緊の課題であるが、その研究開発から巨大製薬企業が撤退している。その原因は、病態解明が不十分で、治療効果を反映するバイオマーカーがなく、治療効果の予測可能な動物モデルが無いため薬剤開発の成功率が低く、投資した開発費が回収できないことにある。精神・神経疾患領域への期待、アカデミアとの連携の必要性、企業間の費用対効果を考慮した治療法開発のための共通課題に対する連携体制への企業からの期待が高く、精神・神経疾患領域における新しい産学官連携体制の構築が治療薬開発の推進に必要である。

3 提言の内容

(1) 産学官の競争前連携による精神・神経疾患治療法開発の底上げ

精神・神経疾患分野において、企業1社単独では困難な治療法開発を可能とするため、共通課題のニーズに基づいた領域を企業間の競争前連携フェーズとして、産学官が連携して治療法を開発する Public Private Partnerships (PPPs) システムを構築することを提言する。その具体的な共通課題としては、次の(2)に示す通り、治療効果を反映するバイオマーカーの開発、患者層別化^{注2)}や既存治験・臨床研究データの分析などの直接的な課題から、これらを支える疾患の臨床情報、治験情報、画像などのデータベース、ゲノムなどのバイオリソース、ブレインバンク、Brain Machine Interface (BMI) 技術、そして人工知能(artificial intelligence: AI)などを用いた解析技術などの基盤的な課題があげられる。

(2) 産学官の競争前連携フェーズの共通課題

- ① イメージングバイオマーカーの開発：イメージングバイオマーカー^{注3)}の開発によって精神・神経疾患の治療反応性を予測でき、早期の POC (proof of concept) 試験が可能となる。さらにはイメージングバイオマーカーで可視化される神経回路の機能に関わる遺伝子、分子、生理、行動指標の確立から、患者層別化につながる。

② **治験・臨床研究の症例データベース化**：患者層別化には、個々の企業が保有する過去および未来の治験データの症例基本データベースの構築およびアカデミアが保有する豊富な臨床情報や脳神経画像の包括的なビッグデータベースが必要となる。

③ **Brain Machine Interface (BMI)**：BMI 技術による精神・神経疾患治療法開発には、大規模なシミュレーションとデータベース構築、回路のミクロおよびマクロコネクティクス^{注4}データの統合、モデル生物の脳機能からヒト脳機能へのトランスレーション指標の開発等における AI 等の情報科学的アプローチによる研究の推進が求められる。

④ **精神疾患の層別化技術開発**：治験データを用いて、薬物が有効であった（反応例）、あるいは無効であった（非反応例）サブポピュレーションを層別化することによって、既存薬の効果を予測および修飾する患者側因子を同定し、その患者側因子を反映するバイオマーカーを探索し、感度/特異度の高いバイオマーカーを特定する。

⑤ **神経疾患の治療法開発のための基盤構築**：神経疾患の進行を抑制する治療法（disease-modifying therapy: DMT）の開発には、新たな病因解明、病態機序解明、早期診断が必要であり、疾患レジストリー^{注5}に基づく自然歴データベースの構築と疾患の進行を反映する鋭敏なバイオマーカーの開発が必要である。その基盤として、オミックス研究に活用できるゲノム、血液、脳組織などのバイオリソースの収集とバンク化を行い、産学の研究者が広く利活用できる体制を構築する必要がある。

⑥ **疾患横断的ゲノム創薬イニシアチブ**：10,000 名を越える大規模なゲノム解析^{注6}により、疾患発症関連遺伝子要因を飛躍的な検出力で網羅的に解明できると期待される。詳細な臨床情報とゲノムデータを統合したビッグデータを整備し、産学で広く利活用できる体制の構築を目指す。これにより見いだされた知見を、iPS 細胞・脳組織・疾患モデル動物研究へと発展させ、精神・神経疾患の発症機構を理解し、その病態を、臨床表現型、バイオマーカー、脳画像、生理学的所見に基づくコホート研究で明らかにする必要がある。これにより、産業界はアカデミアと連携し、疾患の分子病態・神経回路病態に直接ターゲットする真に有効な治療法を開発する。

(3) 精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方

治療法開発における企業共通のニーズに合わせた競争前連携フェーズを PPPs が担うことで、治療薬開発のための膨大なシーズが産み出され、競争フェーズの資金が有効に活用され、効率的、効果的に治療法が開発される。競争前連携フェーズは複数の企業とアカデミアにて構成され、ここで得られた成果は、かかわる企業およびアカデミアが自由に活用し、次の競争フェーズへと発展させることができる。この実現には長期の活動を実現するための研究費の確保が必要になり、公的資金だけでなく企業の参加、経済的支援を含めた体制の構築が求められる。

目 次

1	はじめに	1
2	わが国における精神・神経疾患治療法向上をめぐる問題の状況	2
3	精神・神経疾患治療法向上のための産学官連携に関する企業ニーズ調査	3
4	精神・神経疾患治療法向上のための産学官連携に関する国内外の動向と 国内他分野の産学官連携	5
	(1) 世界での精神・神経疾患治療法向上のための産学官連携	5
	(2) 国内他分野の産学官連携	6
5	提言	7
	提言 1：イメージングバイオマーカーの開発	8
	提言 2：治験データ症例と臨床研究症例の基本データベース化	8
	提言 3：脳機能の解明と Brain Machine Interface (BMI)	9
	提言 4：精神疾患の層別化技術開発	9
	提言 5：神経疾患の治療法開発のための基盤構築	10
	提言 6：ゲノム創薬に関する脳疾患横断的な方向性-脳疾患ゲノム創薬イニシアチブ	11
	＜用語の解説＞	12
	＜参考文献＞	15
	＜参考資料＞ 審議経過	17
	＜付録 1＞ 関連分野企業へのアンケート様式	
	＜付録 2＞ アンケート集計結果	

1 はじめに

現代社会における発達障害^{注7}、うつ病^{注8}、認知症^{注9}、などの精神・神経疾患の急増は国家的課題となっており、その病因・病態解明や根本的治療法の開発が強く求められている。1950年代からの神経精神薬理学の進展に伴って、抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬など多くの精神・神経疾患治療薬が開発、上市され、一定の効果を示してきたが、未だこれらによって改善しない莫大な患者が存在し、アンメットメディカルニーズ^{注10}は解決されていない。一方、最近開発された新規治療薬の臨床治験の多くが失敗に終わり、最近、投資に見合う収益が得られないとして、巨大製薬企業の多くが精神・神経疾患治療薬開発からの撤退を表明しており、新たな薬を必要としている多数の患者が取り残されている[1]。その要因は、精神・神経疾患の根本的な病因の解明ができておらず、病因に直接的に作用する治療法の実用化が困難であること、病態が大変複雑なため、客観的バイオマーカーが特定できておらず、不均一な患者を対象として臨床研究や治験が行われてきたことや、新規治療ターゲット探索が困難なことなどが挙げられる。

国際神経精神薬理学会（CINP）は、近年急速に進歩しつつある脳科学研究や人工知能（artificial intelligence: AI）によるビックデータ解析技術などを活用して、企業・政府・アカデミアが競争前に大同団結して、バイオマーカー開発、患者層別化技術開発および臨床情報などの共有データベース構築を行う Public Private Partnerships（PPPs）を提案した[2, 3]。これが実現すれば、開発レベルのベースライン向上により、研究が大幅に効率化され、各企業が効率的に自社開発製品で競争フェーズに投資可能な環境が整備できる。日本の製薬業界や医療機器業界の精神・神経疾患領域における開発能力は欧米巨大製薬企業に比べて高く、比較的同質な患者を対象とした質の高い臨床研究が可能である。アジアの急速な発展を鑑み、わが国の産業界の技術力も加えたオールジャパンの精神・神経疾患治療法開発の PPPs 整備が喫緊の課題である。

従来の産学連携は、研究機関で眠っているシーズをいかに企業の社会実装につなげるかというアカデミア主導型のトランスレーショナル研究であったが、この戦略では企業の投資に値する成果が十分に出てこなかった。本提言では、精神・神経疾患のアンメットメディカルニーズを解決するための、バイオリソース、バイオマーカー開発、臨床研究データ・企業が保有する治験データの共有化とこれらのデータベースのビックデータ解析、企業ニーズ主導型のリバーストランスレーショナル産学連携研究へのパラダイムシフト、さらに医薬品医療機器総合機構（PMDA）などの規制当局と産学との連携により、有効な新薬や機器がより効率的な開発を実現するための競争前連携による PPPs 体制構築を提案する。

2 わが国における精神・神経疾患治療法向上をめぐる問題の状況

健康・生活被害指標（障害調整生存年数 disability adjusted life years: DALY）[4]を用いた評価によれば、2020年には全疾患のうちでうつ病が第2位、認知症が第3位に位置づけられることが予想され、精神・神経疾患は、アンメットメディカルニーズが高く2011年にはわが国で5大疾患の一つに挙げられるなど、これらの疾患の克服は喫緊の課題である。しかしながら、その治療の中心である薬物の研究開発については、その成功率の低さや開発費のコストの高さから、巨大製薬企業がこの領域から撤退するなど、深刻な状況に覆われている。実際、一薬剤あたりの開発費は9億ドル、承認までにかかる時間は12年10か月、さらには莫大な経費を必要とする開発後期での失敗が多く[5]、経営を圧迫することにつながっている。一方、その影響は、現時点における薬物開発の衰退や遅延に止まらず、精神・神経疾患の薬物開発を目指す若手研究者の減少にもつながり、危機的な状況にある[1, 6]。

その大きな要因としては、病態解明が進んでいない、治療効果予測が可能な動物モデルが確立されていない、治療効果を反映するバイオマーカーがない、などである。有効な動物モデルの確立に関しては、より人に近い形で神経行動学的評価を行うとともに、人でも動物でも共通する生物学的指標の開発と利用を進める必要がある。また、そもそも精神疾患の診断カテゴリーは、複数の症状の組み合わせを用いた操作的診断基準に基づくものであるため、異種性が高いことが知られている。そうした診断カテゴリーに基づく病態解明や治療薬の開発には限界があり、生物学的な病態に基づく疾患分類や治療反応性バイオマーカーの同定は、今後の新薬開発の促進に必須と考えられる。

アメリカ国立精神衛生研究所(NIMH)では、2008年よりResearch Domain Criteria (RDoC)の研究フレームを用いたプロジェクトが進められている。具体的には、臨床診断にこだわらず、現時点で一定程度その神経回路が明らかにされている5つの機能ドメインに着目し、その機能に関わる遺伝子、分子、細胞、神経回路、生理、行動の各解析ユニットから、その生物学的な基盤を明らかにしていく方向性が示されている。こうした手法を新薬開発に取り入れるとともに、既存の臨床治験データに関する層別解析に生かしていくことで、治療反応性バイオマーカーの特定を進めていく試みが重要である。

遺伝性神経疾患の病因遺伝子の解明は進み、治療法の開発研究は発展してきている。一方、疾患の大部分を占める孤発性疾患^{注11}については、その発症機構の解明が進んでおらず、その解明のためには、ゲノム解析を含む大規模オミックス解析の結果と詳細な臨床情報とをデータベース化し、産学が連携して利活用することが重要な鍵を握ると期待されている。しかしながら、オミックス解析の出発点となる大規模バイオリソースの収集、ブレインバンクの整備、電子カルテ情報のビッグデータベースは、不十分な状況である。認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患は、緩徐進行性の疾患であり、その進行を抑制する疾患修飾療法 Disease-modifying Therapy (DMT)の確立が強く望まれている。緩徐進行性の疾患に対しては従来のプラセボを対照とした1年程度の期間のランダム化比較試験では十分でない可能性が高く、新たな治験のパラダイムが求められている。すなわち、疾患レジストリーに基づく正確な自然歴の取得、疾患の進行を反映する鋭敏な

バイオマーカーの確立、早期の診断法の確立が強く望まれている。治療法の開発についても、長期の安全性・有効性を検証する体制の整備が強く望まれ、アカデミアと企業が緊密に協力して進めていく創薬開発研究の仕組みを構築する必要がある。

3 精神・神経疾患治療法向上のための産学官連携に関する企業ニーズ調査（図1）

日本神経精神薬理学会はCINPと連携して、向精神薬開発 PPPs タスクフォースを立ち上げ、製薬会社 20 社、13 大学、4 研究所が参加し、適宜関係官庁の関係者にもオブザーバー参加を得ながら、創薬のためのイメージングバイオマーカー開発、精神・神経疾患の層別化技術の開発、治験データベース構築などを目指し、活動を行っている。そこで、上記の問題点に関する産業界のニーズを調べるため、この PPPs タスクフォースのメンバーが所属する製薬企業 20 社を中心にアンケート（付録1）を実施し、製薬業界に籍を置く個人の意見として 55 名から回答を得た（付録2）。

医学系アカデミアとの連携では、創薬シーズに関する連携を重視する意見が多く、連携はグローバルに行う必要があるという意見が多く見られた。疾患領域としてはアルツハイマー型認知症、統合失調症、うつ病、パーキンソン病など患者数が多い疾患に対する期待が高かったが ALS のような変性疾患に対する期待も多かった。アカデミアに対する期待としては創薬標的にに関する情報が求められており、創薬シーズのステージに関してはある程度評価ができていればいいという意見が多く、低分子化合物や抗体に関する期待が高かった。また非臨床マテリアル^{注12}としては臨床予測性の高い疾患動物モデルが求められており、精神症状や高次機能の評価の点から霊長類モデルに対する期待も高かった。臨床情報としては患者データベースに対するニーズが高く、遺伝子、画像、臨床情報を包括した大規模なデータベースが特に産学官の枠組みで求められているが、実現に関しては課題も多く指摘された。創薬研究開発ツールに関してはバイオマーカー関連技術、特にイメージング関連技術に対する期待が高かった。さらに創薬への応用に当たっては方法の標準化も重要であるとの意見が多かった。アカデミアが持つ臨床情報で期待されるものとしては、既存治療薬の有効性情報も含めて患者層別化につながる情報が強く求められており、既存治療薬が奏功しない患者側の因子に関する関心が高かった。産学連携の形態に関しては、目的に応じて社内のコンセンサスを得やすい形態が異なることや、知財関係、予算などがケースバイケースであることから、連携形態は目的に応じて使い分けたいという意見が多くを占めた。またどのような分野なら競争前連携 PPPs が可能かという質問に対しては、イメージングバイオマーカーを含むバイオマーカー開発分野がもっとも期待が高く、ついで臨床評価法の開発やデータベースの構築分野が挙げられた。競争前連携 PPPs に期待することとしては企業 1 社単独では難しい共通課題に対する取り組みを期待する声が多かったが、知財の取り扱いや秘密情報の取り扱いに関する懸念も指摘された。その一方で、アカデミアが持つ特許に関しては現時点では状況が分からないという意見が多く、アカデミア主体の産学連携がそれほど行われていないことを示唆する結果であった。公的研究費に関しては断片的で継続性がないという点を改善し、アカデミアが安定して研究して国際競争に打ち勝てるような産学連携大型研究費が期待されている。現在は 1 社だけでは新しい治療薬の開発は困難になってきているという認識があり、企業がアカデミアに期待するのは病態の本質に迫る科学的に価値の高い研究を基盤とした連携である。特に精神・神経疾患においては、客観的指標としてのバイオマーカー開発、中でも疾患の異種性を背景とした患者層別化の技術が強く求められている。

精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方に関する企業アンケートの結果

共通認識: 精神・神経疾患の多くは病態が不明
精神疾患は異種性の問題があり既存薬の奏功しない一群がある



図1 精神・神経疾患治療法向上を目指す企業のニーズ

4 精神・神経疾患治療法向上のための産学官連携に関する国内外の動向と国内他分野の産学官連携

(1) 世界での精神・神経疾患治療法向上のための産学官連携（図2）

精神・神経疾患治療法向上のためには、原因の解明や治療効果判定のためのバイオマーカーが必要であることが認識されており、ゲノムや死後脳を基盤として産学共創にて創薬開発を進めることが必要とされる。これまで、ゲノム解析においては、英国の Wellcome Trust、米国の Simons Foundation、死後脳収集においては Stanley Foundation などの民間の資金が大きな役割を果たしてきた。Wellcome Trust による研究は、2007 年に初めての大規模ゲノムワイド関連解析の成果が「Nature」に掲載され[7]、Simons Foundation による自閉症家系の大規模なゲノム解析の結果は 2012 年に「Nature」に報告されるなど[8]、公的ファンドに先駆けて大きな成果を上げてきた。これらの研究を通して集められたデータに基づいて原因解明を進めるための PPPs として、ゲノム変異に基づくモデル動物を用いた研究を推進する New Medications in Depression and Schizophrenia (NEWMEDS)、死後脳研究を推進する CommonMind Consortium (CMC) が設立された。これらのプロジェクトの最初の成果は、この 1、2 年の間に論文として発表され始めており、データや試料の公開も始まりつつあるところであり、今後大きな成果が期待される。より幅広い疾患を対象とした Biomarker Consortium (BC) でも、アルツハイマー病などのバイオマーカー探索の PPPs が進められている。精神・神経疾患関連の PPPs の中でも、とりわけ Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) は、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) のサポートの元、世界で製薬会社、非営利団体等を含む 60 以上の施設が参加するプロジェクトであり、PET (positron emission tomography)^{注 13}や髄液を始めとするバイオマーカーの縦断解析が進んでおり、すでに 430 以上の論文が ADNI から発表されているなど、最も成果を上げてきたものである。また、こうした進行を抑制する治療法(DMT)を目指したものに加え、認知機能障害といったような既存薬の標的となりにくかった新たな表現型を対象とした創薬の必要性も認識され、こうした創薬開発の基盤となる認知機能障害テストを確立するための PPPs である Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) も設立されており、治験におけるスタンダードの確立に寄与している。Brain Machine interface (BMI) 関連の PPP としては、ニューロモジュレーションに用いるヒト脳用の刺激および記録デ

国/地域	名称	参加者	目的	活動内容
EU	NewMeds	academia, industry	うつ病、統合失調症	CNV (15q13.3, 1q21.1, 22q11.2)のモデルマウスを公開予定
米国	CMC	大学、製薬会社(武田他)	精神神経疾患の原因解明、治療法開発	死後脳のRNAseqデータ公開
EU	BC	FDA, NIH, 製薬会社, FNIH	基礎・トランスレーショナル研究促進のためバイオマーカー開発(ADを含む9プロジェクト)	血液サンプルを研究者に配布
米国	ADNI	NIH、製薬会社、非営利団体等	PET、髄液マーカー等の縦断解析	データシェアリング
米国	MATRICS	NIMH/industry/academia	認知機能障害を標的とした創薬	認知機能障害テスト作成
米国	BRAIN Initiative Program for Industry Partnerships	NIH、企業	ニューロモジュレーション用のヒト脳刺激/記録デバイスの開発	

図2 世界の主な PPPs (Public Private Partnerships)

バイスの開発を推進する米国の BRAIN Initiative Program for Industry Partnerships がある。NIH が中心となり、Class III の FDA 認可を目指しており、4つの協力企業が名を連ねている。

(2) 国内他分野の産学官連携（図3）

国内の精神・神経疾患以外の分野の PPPs については、主に単一の企業とアカデミアが参画するものであり、複数の企業がかかわるものは一部である。前者は、日本医療研究開発機構、科学技術振興機構や経済産業省などがかわる小規模予算のものが多く、後者は少数であるが、競争関係にある同業種の企業の水平型連携ではなく、異業種との垂直型連携であるものが多かった。経済産業省が旧通産省の 1970 年代に IBM に対抗して日本の半導体業界の世界的な生き残りをかけて支援した複数の競合企業と産業技術総合研究所が連携した超 LSI 技術研究組合^{注14}は、例外的に水平型連携であった[9]。半導体関連の技術開発により、80 年代以降の半導体産業の躍進に貢献し、世界的に市場の過半数を占有できるようになる成果を得ている[10]。全体的には、機器などのモノづくりやシステムの開発に関するものが多く、創薬関連はほとんどなかった。医学領域では、複数の企業が参画した開発および業界全体としての開発は見られず、従来型の一企業との共同開発が未だ主であると考えられた。精神・神経疾患領域では先進的な創薬が求められているが、これには適切な評価系を開発する等、新たな技術が必要となることがある。このため、当該領域での創薬イノベーションには、一企業だけでなく複数の企業と学と官が共同して、業界ニーズに合わせた競争前連携研究体制を構築する必要があると考えられた。株式会社 NTT データ社長曰く、「自社で多大な人員と予算を付けてイノベーション創発を目指すプロジェクトを実施したが大きな価値を生み出すことができず、自社だけでイノベーションを生み出そうという発想はもうない」としており[11]、PPPs については、企業からの期待も大きいと考えられる。

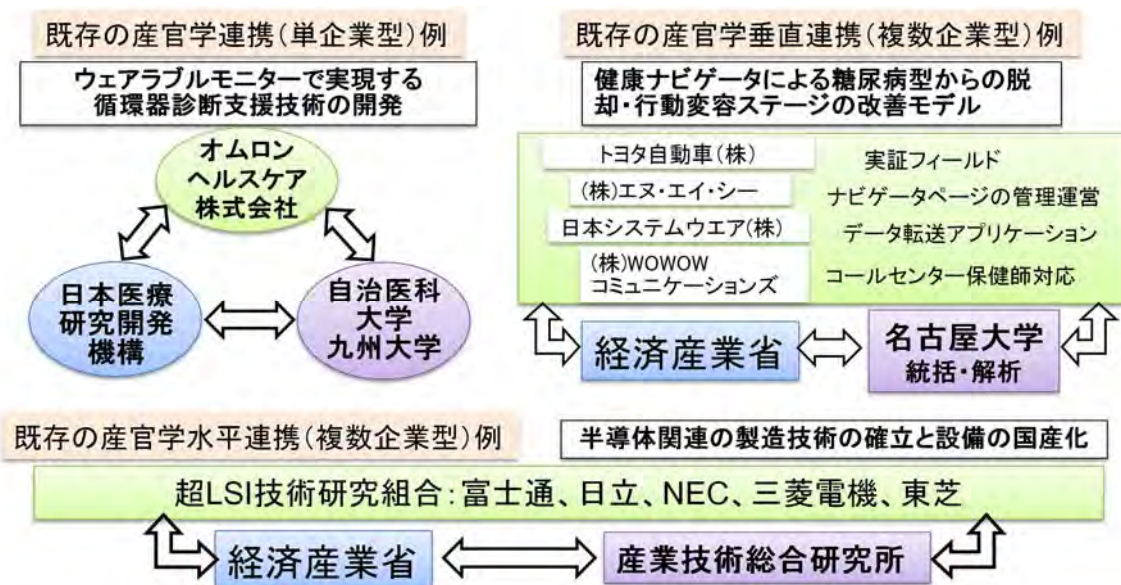


図3 国内の他分野の産学官連携

5 提言

産学官の競争前連携による精神・神経疾患治療法開発の底上げ（図4）

精神・神経疾患の克服は国家的な課題になっており、その治療法の開発が必要とされているが、治療の中心である薬物治療の研究開発から巨大製薬企業が撤退している現状がある。その原因は、病態解明が不十分で、治療効果を反映するバイオマーカーがなく、治療効果を予測可能な動物モデルが確立していないため薬剤開発の成功率が低く、投資した開発費が回収できないことにある。従来の産学連携による共同研究は小規模であり、アカデミア主導型のトランスレーショナル研究では企業のニーズに対応できなかった。今までのアカデミアと企業との共同研究は個別的で、小規模なものに終始しており、全体を俯瞰した薬剤開発を行ってきていないことから、成功率の低さと高コストにつながり、治療薬開発が停滞することになってきた。一方、過去には、半導体分野において企業のニーズに基づいて競争前の領域を共有した開発が、世界の市場の過半数を占めるような成功があったように、精神・神経疾患分野において、企業のニーズに基づいて単独では難しい共通課題領域を競争前連携フェーズとして治療法を開発することを提言する。

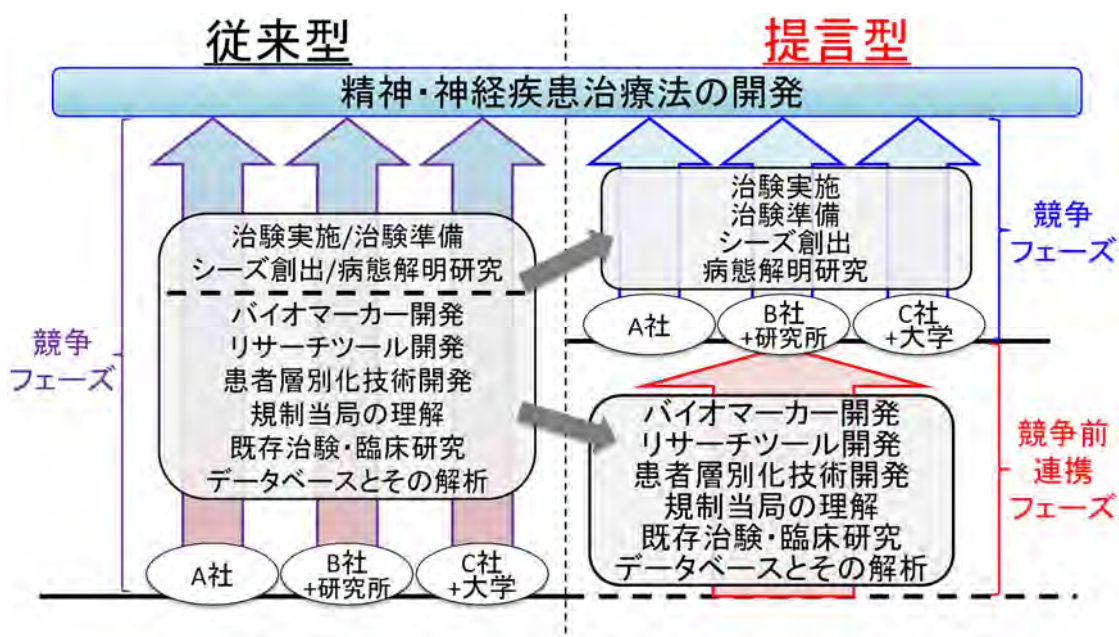


図4 競争前連携の概念図

脳科学領域は過去の半導体分野とは異なり、病態解明のための臨床データやバイオリソースそして脳神経科学の技術はアカデミアにあることから、企業からのニーズに基づいてアカデミアが企業1社単独では困難な共通課題に対して共に連携して共同開発を行うことが必要とされる。このような新しい試みとして精神・神経疾患治療法開発のための PPPs を提案する。その具体的な共通課題については、提言1～6において示すが、治療効果を反映するバイオマーカーの開発や患者層別化や既存治験・臨床研究データの分析といったような直接的な課題から、これらを支える臨床情報や画像などのデータベース、ゲノムなどのバイオリソース、ブレインバンク、BMI 技術、そして AI などを用いた解析技術などの

基盤的な課題があげられる。この PPPs の研究体制はアカデミアと企業のどちらもが活用できる仕組みとし、その実現には長期の活動を実現するための研究費の確保が必要になり、公的資金だけでなく企業の参加、経済的支援を含めた体制の構築が求められる。

提言 1：イメージングバイオマーカーの開発

NIMH の RDoC プロジェクトにおいても、神経回路を基に機能ドメインを定義づけており、精神疾患が神経回路の異常によって起きていることは想像に難くない。イメージングバイオマーカーは従来用いられてきた神経行動学的指標よりも、人と動物に共通する脳の反応や脳内分子の密度などの指標が得られるという長所を持ち、霊長類を含む多様な動物モデルを用いた薬効評価において有効である。治療反応性を予測できるイメージングバイオマーカーの開発によって、早期の POC (proof of concept) 試験が可能となる。さらには精神疾患で異常をきたす神経回路の機能に関わる遺伝子、分子、生理、行動の指標の確立から、大規模治験における患者層別化（提言 3）につながることを期待される。よって、イメージングバイオマーカーの開発が必要である。

提言 2：治験データ症例と臨床研究症例の基本データベース化

疾患の層別化を進める上で、過去および未来の治験データの症例基本データベースの構築が重要となる。その実現のためには、個別症例レベルでのデータ公開が必要である。現在、企業治験に限らず、患者を対象とした臨床研究・治験は登録され、結果の公開も義務化されている。また、規制当局や世論の流れから、各企業は治験の透明性確保のため治験報告書のみならず、患者の個別データも完全な匿名化と倫理性の確保を前提として提供しつつある。このオープン化を可能とする研究データ基盤の整備 については、2016年7月のオープンサイエンス^{注15}の取組に関する検討委員会提言「オープンイノベーションに資するオープンサイエンスのあり方に関する提言」[12]においても必要とされている。PMDAでは、医薬品承認申請時に添付されるデータを電子的に集積し、先進的手法により解析等を行い、その情報を活用するための具体的検討（次世代審査・相談体制検討）を行っている。一方、承認に至らない治験データに関しては、それらを集積できるシステムがない。より大規模な治験データを集積することで、（提言 3）の層別化解析の精度が高まることが期待でき、また、失敗に終わった治験データには、高いプラセボ反応に関する知見が得られると予想され、これからの新薬開発戦略に寄与すると考えられる。

このように個々の企業が保有する治験データを蓄積して企業間で共有し、アカデミアも参画して解析を行う枠組みだけでなく、アカデミアが保有する豊富な臨床情報の患者データベースに関する企業の関心も高い。現時点では、企業がアクセスすることが困難な脳画像や認知機能などの脳表現型を収集した包括的な大規模なデータベースを産学官の枠組みで構築し、競争前の段階で、企業とアカデミアが共創して開発を行うことが必要である。

提言 3：脳機能の解明と BMI（図 5）

BMI は、侵襲的または非侵襲的な脳活動計測とオンライン解析を融合して、脳活動の入出力を機械等で代替するものである。脊髄損傷や ALS 等による四肢運動障害を持つ患者の運動機能再建、視覚や聴覚など感覚機能の再建、意思の伝達手段の開発、フィードバック入力による脳機能再構築の増強等の活発な研究開発が行われて、一部はすでに実用化されはじめ社会的にも大きな期待がもたれている。

BMI 技術による精神・神経疾患の治療法開発のためには、大規模シミュレーションおよび大規模データベース構築、回路のミクロおよびマクロコネクティクスデータの統合、モデル生物の脳機能からヒト脳機能へのトランスレーション指標の開発等の情報科学的アプローチによる研究が必須である。ここでは、AI を用いた計算論的神経科学の推進が必要とされる。さらに、脳科学の工学的応用として、社会に役立つロボットの開発等が可能であり、基礎脳科学で得られたビッグデータを活用する研究の推進が求められる。

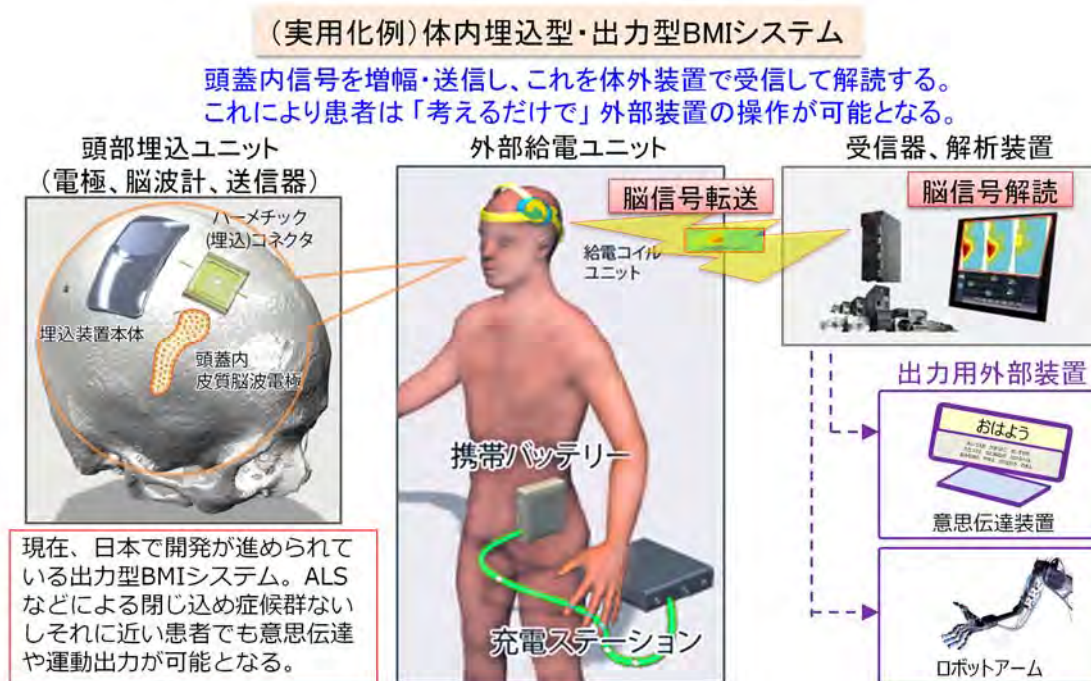


図5 BMI 技術による精神・神経疾患治療法

提言 4：精神疾患の層別化技術開発

これまでに実施された治験データを用いて、薬物が有効であった（反応例）、あるいは無効であった（非反応例）サブポピュレーションを層別化することによって、既存薬の効果を予測および修飾する患者側因子を同定し、その患者側因子を反映するバイオマーカーの探索により、感度/特異度の高いバイオマーカーの特定につながる。具体的には、過去に報告された、あるいは想定される新たな層別因子（バイオマーカー）候補を分析し、既存薬に対する反応例および非反応例との関係を明らかにする。その上で、特定の層別因子と反応例、および非反応例の関係を検証し前向きの治験デザインの立案を行うために、精神疾患の層別化技術開発が必要である。

提言 5：神経疾患の治療法開発のための基盤構築（図 6）

神経疾患の DMT の治験においては、疾患レジストリーに基づく高精度の自然歴のデータベースの構築が必要になる。疾患レジストリーにおいては、オミックス研究に利活用できる大規模なバイオリソースの収集も重要な役割を持つ。ゲノム、血液などのバイオバンクに加えて、剖検脳組織のブレインバンクの充実も進める必要があり、これらのバンクにおいては、リソースの保管、品質管理、分譲の機能を持つ公的な体制を整備し、産学の研究者が有効に利活用することにより疾患の病因・病態機序解明研究が飛躍的に発展すると期待される。DMT においては、その治療効果を臨床所見で判定するだけでなく、疾患の進行を反映する鋭敏なバイオマーカーを開発して、治験におけるバイオマーカーとして確立していくために、大規模オミックス解析を進める必要がある。これらの脳画像、オミックス情報^{注16}、レジストリーの縦断的な臨床情報に、電子カルテ情報を統合したビッグデータベースを構築し、AI を用いた機械学習、深層学習の活用、早期診断、病態機序解明、バイオマーカーの開発などについての新しい発見を目指す。アカデミアで見出したシーズを出発点とした低分子化合物のハイスループットスクリーニング、iPS 細胞の活用を含めバイオマーカーを指標とした既存の薬剤から有効な薬剤を探索する薬剤のリポジショニング (repositioning)^{注17}につながる試みなどを、PPPs の枠組みによって強力に推進することが必要である。

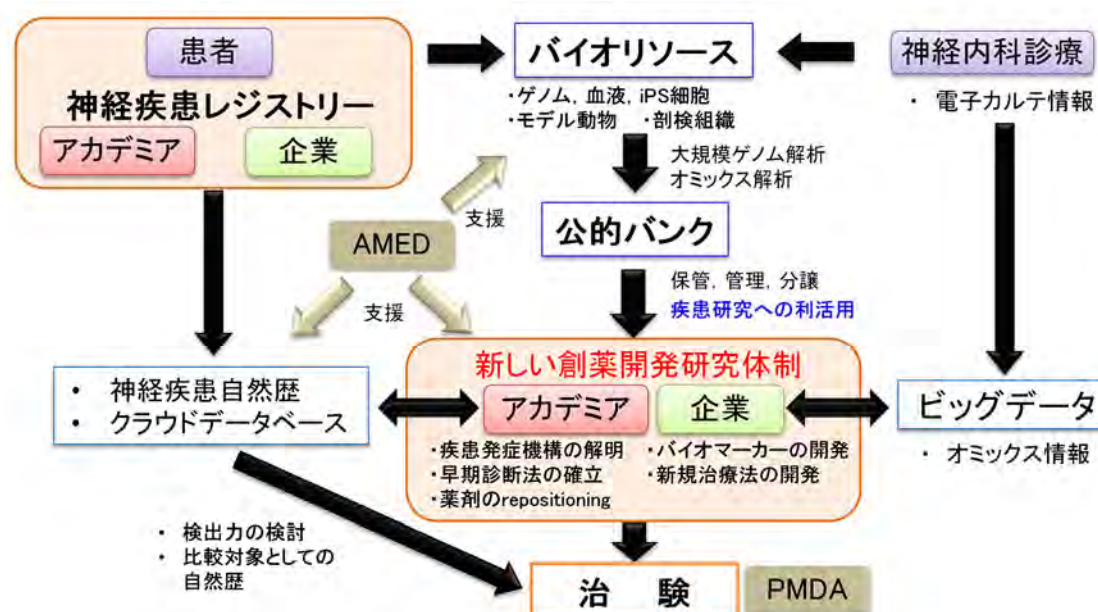


図 6 Public Private Partnerships に基づく、神経疾患の創薬開発研究パラダイム

提言 6：ゲノム創薬に関する脳疾患横断的な方向性

－脳疾患ゲノム創薬イニシアチブ（図 7）

脳疾患発症に関与するゲノム要因を科学的に高い検出感度で特定するためには、疾患毎に 10,000 名を越える大規模なゲノム解析が必須と考えられているが、このような規模の全ゲノム解析は、これまでわが国においても海外においても実現していない。2013 年 7 月のゲノムコホート研究^{注 18} 体制検討分科会提言「100 万人ゲノムコホート研究の実施に向けて」[13]においても、大規模なゲノム解析の必要性が述べられている。解析規模が大きく、巨大な費用を必要とすることから、従来型の研究者個別研究の延長線上ではなく、全く新しい研究フレームワーク：チームジャパンを結成する必要がある。アカデミアにおいては、診療、疫学、ゲノム解析、遺伝統計学、ゲノムインフォマティクス、AI、社会への情報発信・社会とのコミュニケーションなど、幅広い分野の研究者が結集する必要がある、またこのような研究のフレームワークは次世代の研究者の人材育成にも大きく貢献する。ここで得られるデータ及び育成した人材は企業においても必要である。政府からの研究資金だけでなく、企業も参加する競争前連携分野研究が必要であり、PPPs のフレームワークが望まれる。

同定された膨大な数の脳疾患発症に関わるゲノム要因は、創薬研究のための貴重なシーズとなる。これらのシーズから創薬に繋げるために、アカデミアにおいては、(1) ゲノム変異に基づき、iPS 細胞、脳組織を用いた研究、げっ歯類を超えた疾患モデル動物を用いた研究などを通して、脳疾患の発症機構を生物学的システムの上で理解できるようにする。(2) ゲノム変異がもたらす病態を、臨床表現型、バイオマーカー、脳画像、生理学的所見に基づくコホート研究で明らかにする。同時に、産業界は、ゲノム研究で見出される膨大な数のシーズを用いて、上記の(1)、(2)の研究とも連携し、疾患の分子病態・神経回路病態に直接ターゲットする真に有効な治療法開発を実現する。

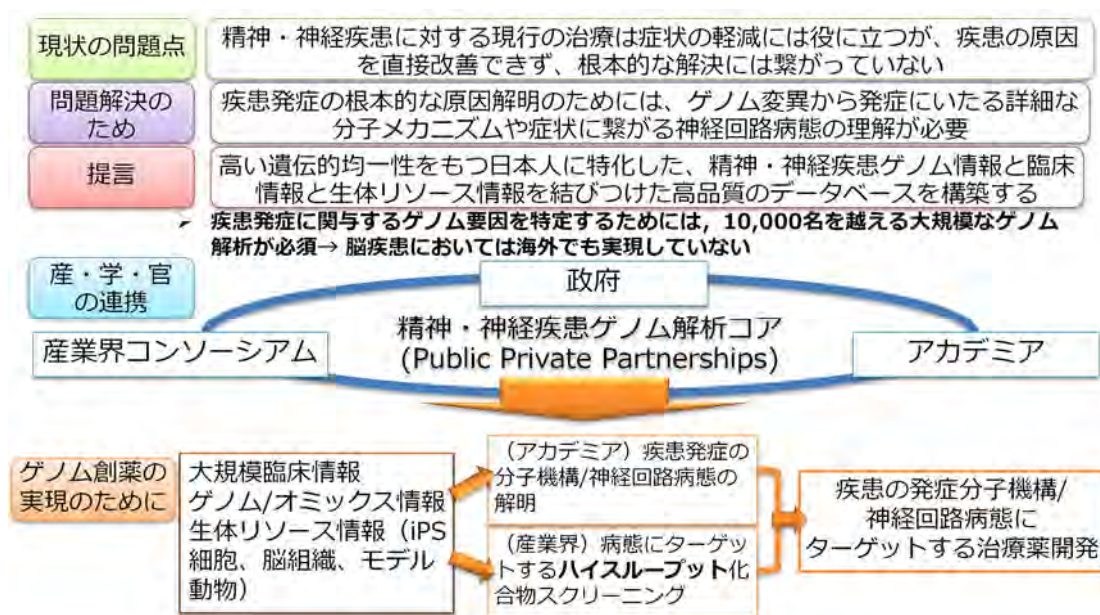


図 7 脳疾患ゲノム創薬イニシアチブ

＜用語の解説＞

【注1】障害調整生存年数（Disability adjusted life years, DALY）

死に加えて普通の健康より障害されている状態も考慮に入れて、どれだけの時間の健康な生活が損なわれたかを測定する指標である。WHO や世界各国で、疾病の総合的な負担を表す指標として取り入れられている。

【注2】患者層別化

ある疾患における患者をバイオマーカーなどを用いていくつかのサブグループに分類すること。それぞれのサブグループに適した治療法を開発することにより、高い治療効果が得られると考えられる。

【注3】イメージングバイオマーカー

バイオマーカーは、病気があるかないか、ある場合には、その進行度の生物学的な指標である。イメージングバイオマーカーは、MRI, CT, PETなどの画像診断装置を用いて脳の形態、局在機能、機能的結合や神経回路、機能タンパク質や異常タンパク質の脳内分布や密度などを可視化したものである。

【注4】コネクトミクス

神経系におけるすべての神経細胞が接続して形成されている神経回路全体に関する研究のことを指す。

【注5】疾患レジストリー

ある疾患の患者情報を登録したもの。疾患およびその疾患に罹患した患者の医学的・福祉的情報などを収集し、疾患の治療や患者の社会福祉のための研究に用いる。

【注6】ゲノム解析

ゲノムを構成するDNAの遺伝情報（塩基配列情報）の解析。大規模ゲノムワイド関連解析とは、数千～数十万の患者と健常者で、ゲノム上の数十万の多型（塩基配列情報の個人差）の違いを検討する解析。

【注7】発達障害

発達障害とは、自閉スペクトラム症、注意欠陥多動性障害、学習障害などの通常、児童期までに明らかになる精神障害の総称である

【注8】うつ病

うつ病は、抑うつ気分、興味の消失、不眠、不安、倦怠感などの抑うつ症状がある程度以上重症であり、社会機能の障害を生じるものである。うつ病は頻度の高い病気であり、社会経済的影響が大きいと言われている。

【注 9】 認知症

認知症とは、生後いったん正常に発達した種々の精神機能が慢性的に減退・消失することで、日常生活・社会生活を営めない状態のことであり、アルツハイマー病などの神経変性疾患や脳血管性認知症などがある。

【注 10】 アンメットメディカルニーズ

未だ有効な治療法が確立されていない医療ニーズ

【注 11】 孤発性疾患

疾患には、原因遺伝子が同定されている遺伝性疾患と複数の遺伝・環境因子が関与していると考えられる孤発性疾患がある。神経疾患では、原因遺伝子が同定されている遺伝性神経疾患も多いが、その疾患において患者の占める頻度は非常に少なく稀であるため、大部分の患者は孤発性神経疾患である。

【注 12】 非臨床マテリアル

低分子化合物、天然化合物、遺伝子、タンパク質、交代、動物モデル、細胞、微生物などの創薬開発に用いる臨床マテリアル（患者由来の検体やデータ）ではないもの。

【注 13】 PET

PET (positron emission tomography) は、ポジトロン断層法のことであり、核医学検査の一種であり、炭素 11 やフッ素 18 といった短半減期のポジトロン放出核種で多様な分子を標識し、その体内動態や分布を体外計測できる。臨床では、がんの局在診断や転移の検索に広く用いられており、精神・神経疾患領域では脳内の β -アミロイドの蓄積や神経伝達物質受容体のイメージングが広く行われている。また動物用 PET カメラを用いることで、モデル動物における各種分子の体内動態をヒトと同様に評価することが行われている。

【注 14】 超 LSI 技術研究組合

1970 年代に産学協同にて、集積回路の技術開発を行い、製造設備の国産化を行ったプロジェクト。その結果、世界における日本の半導体シェアが大幅に向上した。これまで、競合会社が共同で共通の技術課題に取り組んだ事例はなく、各国にて同様に取り組みがなされることとなった。

【注 15】 オープンサイエンス

オープンサイエンスには、インターネット上での学術論文の閲覧に関する「オープンアクセス」と、研究データの利活用にかかわる「オープンデータ」がある。ここで取り上げているのは、オープンデータのうち、研究データのオープン化とデータ共有についてである。

【注 16】 オミックス情報

遺伝子発現、タンパク質の構造や量、ゲノム情報、代謝産物などの網羅的な分子情報のことを指す。

【注 17】 薬剤のリポジショニング

既にある疾患に用いられている治療薬の中から、別の疾患への有効性を見出すこと

【注 18】 ゲノムコホート研究

健常者の集団を登録し、通常のコホート研究で収集する医学情報、環境、生活習慣などの情報だけでなく、全ゲノムの塩基配列情報を予め集めて、長期間の追跡中に病気の発症などを前向きに解析するものである。

<参考文献>

- [1] Cressey D. Psychopharmacology in crisis: Researchers warn of 'withdrawal of hope' as funding shrivels. *Nature*. 2011 June 14.
<http://www.nature.com/news/2011/110614/full/news.2011.367.html>
- [2] Andersen PH, Moscicki R, Sahakian B, Quirion R, Krishnan R, Race T, Phillips A; 2013 CINP Summit Group. Securing the future of drug discovery for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 13(12):871-872, 2014.
- [3] Dean B, Moller HJ, Svensson TH, Geyer MA, Rujescu D, Scarr E, Millan MJ. Problems and solutions to filling the drying drug pipeline for psychiatric disorders: a report from the inaugural 2012 CINP Think Tank. *Int J Neuropsychopharmacol*. 17(1):137-148, 2014 Jan. doi: 10.1017/S1461145713001077.
- [4] 厚生労働省 総論参考資料 健康日本21 (総論) 参考資料1
http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/s1.html
- [5] Kola I, Landis J. *Nature Rev Drug Discov*. 3:711-715, 2004.
- [6] On behalf of the Executive Committee: Guy Goodwin and David Nutt. Big Pharma and Neuroscience: what's at stake? *European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Newsletter*, 19, 3, 2011.
- [7] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 447(7145):661-678, 2007 Jun 7.
- [8] O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, Levy R, Ko A, Lee C, Smith JD, Turner EH, Stanaway IB, Vernot B, Malig M, Baker C, Reilly B, Akey JM, Borenstein E, Rieder MJ, Nickerson DA, Bernier R, Shendure J, Eichler EE. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 485(7397):246-250, 2012 Apr 4. doi: 10.1038/nature10989.
- [9] 奥山 幸祐, 半導体の歴史 その20 -20世紀後半 超 LSI への道-超エル・エス・アイ技術研究組合(1). *SEAJ Journal*. 134:28-34, 2011.
http://www.meti.go.jp/policy/tech_promotion/kenkyuu/file/120327sympo0-0.pdf
- [10] 藤原豊(経済産業省 技術振興課長). 「技術研究組合」の現状・課題などー研究成果の円滑な事業化・実用化に向けてー平成24年4月.
http://www.meti.go.jp/policy/tech_promotion/kenkyuu/file/120327sympo0-0.pdf
- [11] 経済産業省 産業技術開発局 資料5 「イノベーションを推進するための取り組みについて」平成28年11月
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/miraitoshikaigi/innovation_dail/siryou5.pdf
- [12] 日本学術会議オープンサイエンスの取組に関する検討委員会、提言「オープンイノベーションに資するオープンサイエンスのあり方に関する提言」、2016年7月6日。

<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t230.pdf>

[13] 日本学術会議第二部ゲノムコホート研究体制検討分科会、提言「100 万人ゲノムコホート研究の実施に向けて」、2013 年 7 月 26 日.

<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t176-1.pdf>

＜参考資料＞審議経過

平成 27 年（2015 年）

- 3 月 5－17 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 1 回 [メール審議]）
委員長の選出
- 7 月 3 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 2 回）
副委員長・監事の選出、今後の審議の進め方について
分科会提言テーマ候補として「中枢薬開発促進のための産学官連携」
が挙げられた
- 10 月 24 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 3 回）
神経科学分科会、脳と意識分科会との合同開催
3 分科会の連携について、マスタープランについて
合同分科会終了後に 3 分科会合同シンポジウムを脳とこころ分科会
主催で開催

平成 28 年（2016 年）

- 4 月 1 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 4 回）
分科会からの提言テーマを「中枢薬開発促進のための産学官連携」と
することに決定
提言作成ワーキンググループ（WG）の発足を予定
- 9 月 10 日 第 1 回提言作成 WG 委員会開催
WG 委員および WG 委員長の決定
提言作成の方針について検討
- 9 月 10 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 5 回）
神経科学分科会、脳と意識分科会との合同開催
3 分科会の連携について
合同分科会終了後に 3 分科会合同シンポジウムを脳と意識分科会主
催で開催
- 9 月 29 日 第 2 回提言作成 WG 委員会開催
提言の骨格について検討、提言執筆協力者を選定
- 10 月 10 日 第 3 回提言作成 WG 委員会開催
企業ニーズ調査の実施を決定、須原哲也放医研部長を WG 委員に加える
ことを決定
- 11 月 4 日 第 4 回提言作成 WG 委員会開催
企業向けアンケートの決定
- 12 月 22 日 第 5 回提言作成 WG 委員会開催
アンケート結果の検討、提言の骨子案について検討

平成 29 年（2017 年）

- 1 月 19 日 第 6 回提言作成 WG 委員会開催
提言案の作成
- 1 月 22 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 6 回）
神経科学分科会、機能医科学分科会、形態・細胞生物医科学分科会と
の合同開催
4 分科会の連携について、マスタープランについて
合同分科会終了後に 4 分科会合同シンポジウムを開催
- 1 月 31 日－
- 2 月 14 日 第 23 期脳とこころ分科会（第 7 回 [メール審議]）

6 月 23 日 提言案の検討、修正、承認
日本学術会議幹事会（第〇〇回）
提言「精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方に関
する提言」について承認

提言等の提出チェックシート

このチェックシートは、日本学術会議において意思の表出（提言・報告・回答、以下「提言等」という）の査読を円滑に行い、提言等（案）の作成者、査読者、事務局等の労力を最終的に軽減するためのものです。

提言等（案）の作成者は提出の際に以下の項目をチェックし、提言等（案）に添えて査読時に提出してください。

	項目	チェック
1. 表題	表題と内容は一致している。	①. はい 2. いいえ
2. 論理展開 1	どのような現状があり、何が問題であるかが十分に記述されている。	①. はい 2. いいえ
3. 論理展開 2	特に提言については、政策等への実現に向けて、具体的な行政等の担当部局を想定していますか（例：文部科学省研究振興局等）。	①. 部局名： 内閣官房 健康・医療戦略室 2. 特に無い
4. 読みやすさ 1	本文は 20 ページ（A4、フォント 12P、40 字×38 行）以内である。※図表を含む	①. はい 2. いいえ
5. 読みやすさ 2	専門家でなくとも、十分理解できる内容であり、文章としてよく練られている。	①. はい 2. いいえ
6. 要旨	要旨は、要旨のみでも独立した文章として読めるものであり 2 ページ（A4、フォント 12P、40 字×38 行）以内である。	①. はい 2. いいえ
7. エビデンス	記述・主張を裏付けるデータ、出典、参考文献をすべて掲載した。	①. はい 2. いいえ
8. 適切な引用	いわゆる「コピペ」（出典を示さないで引用を行うこと）や、内容をゆがめた引用等を行わず、適切な引用を行った。	①. はい 2. いいえ
9. 既出の提言等との関係	日本学術会議の既出の関連提言等を踏まえ、議論を展開している。	①. はい 2. いいえ
10. 利益誘導	利益誘導と誤解されることのない内容である。	①. はい 2. いいえ
11. 委員会等の趣旨整合	委員会・分科会の設置趣旨と整合している。	①. はい 2. いいえ

※チェック欄で「いいえ」を記入した場合、その理由があればお書きください

記入者（委員会等名・氏名）： 臨床医学委員会脳とこころ分科会・池田和隆

参考： 日本学術会議会長メッセージ、「提言等の円滑な審議のために」（2014 年 5 月 30 日）。

<http://www.scj.go.jp/ja/head/pdf/140530.pdf>