

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発
(複数課題プログラム)
中間評価
技術評価報告書

2022 年 3 月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成 28 年 12 月 21 日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成 29 年 5 月改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省において実施している「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（複数課題プログラム）」は、以下の研究開発課題（プロジェクト）から構成され、個人差を踏まえ、たより効能の高い治療を行う「個別化医療」の推進に資する創薬基盤技術の開発を実施している。

- A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発 （2016 年度～2020 年度）（終了時評価）
- B 革新的中分子創薬基盤技術開発 （2018 年度～2020 年度）（終了時評価）
- C バイオ医薬品の高度製造技術開発 （2018 年度～2020 年度）（終了時評価）
- D 患者層別化マーカー探索技術の開発 （2019 年度～2023 年度）（中間評価）

なお、「RNA 標的創薬技術開発」、「国際競争力のある次世代交代医薬品製造技術開発」、「腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発」は全て 2021 年度から開始した新規事業であり、今回のプログラム評価対象事業から除く。

今般、省外の有識者からなる次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（複数課題プログラム）中間評価検討会（座長：久保庭均 中外製薬株式会社 顧問）における検討の結果とりまとめられた、「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発 中間評価 技術評価報告書」の原案について、産業構造審議会 産業技術環境分科会 研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ（座長：鈴木 潤 政策研究大学院大学教授）において審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

2022 年 3 月

産業構造審議会 産業技術環境分科会
研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ

産業構造審議会 産業技術環境分科会
研究開発・イノベーション小委員会
評価ワーキンググループ 委員名簿

座長	鈴木 潤	政策研究大学院大学 教授
	秋澤 淳	東京農工大学大学院 生物システム応用科学府長・教授
	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所 研究理事
	斉藤 栄子	With 未来考研究所 代表
	高橋 真木子	金沢工業大学大学院 イノベーションマネジメント研究科 教授
	竹山 春子	早稲田大学先進理工学部生命医科学科 教授
	西尾 好司	文教大学情報学部情報社会学科 准教授
	浜田 恵美子	日本ガイシ株式会社 取締役

(敬称略、座長除き五十音順)

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発
(複数課題プログラム)

中間評価検討会 委員名簿

座長	久保庭 均	中外製薬株式会社 顧問
	岩井 佳子	学校法人日本医科大学大学院先端医学研究所 大学院教授
	大滝 義博	株式会社バイオフィロンティアパートナーズ 代表取締役社長
	松川 泰久	公益財団法人川崎市産業振興財団 チーフコーディネーター
	山口 照英	学校法人金沢工業大学 加齢医工学先端技術研究所 所長

(敬称略、座長除き五十音順)

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発
(複数課題プログラム)

技術評価に係る省内関係者

1. 複数課題プログラム

【中間評価時】(2021 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	佐伯 耕三 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	金地 隆志

【中間評価時】(2019 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	上村 昌博 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	大本 治康

2. 研究開発課題 (プロジェクト)

A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発

【終了時評価時】(2021 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	佐伯 耕三 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	金地 隆志

【中間評価時】(2019 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	上村 昌博 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	大本 治康

【事前評価時】(事業初年度予算要求時 2015 年度)

製造産業局 生物化学産業課長	西村 秀隆 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	福田 敦史

B 革新的中分子創薬基盤技術開発

【終了時評価時】(2021 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	佐伯 耕三 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	金地 隆志

【事前評価時】(事業初年度予算要求時 2017 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	上村 昌博 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	竹上 嗣郎

C バイオ医薬品の高度製造技術開発

【終了時評価時】(2021 年度)

商務・サービスグループ 生物化学産業課長	佐伯 耕三 (事業担当課長)
産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長	金地 隆志

【事前評価時】（事業初年度予算要求時 2017 年度）

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	上村 昌博（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課 技術評価室長	竹上 嗣郎

D 患者層別化マーカー探索技術の開発

【中間評価時】（2021 年度）

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	佐伯 耕三（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課 技術評価室長	金地 隆志

【事前評価時】（事業初年度予算要求時 2018 年度）

商務・サービスグループ	生物化学産業課長	上村 昌博（事業担当課長）
産業技術環境局	研究開発課 技術評価室長	大本 治康

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発
(複数課題プログラム)

中間評価の審議経過

- ◆ 産業構造審議会 産業技術環境分科会 研究開発・イノベーション小委員会 評価ワーキンググループ (2022 年 3 月 22 日)

- 技術評価報告書 (中間評価) (案) について

- ◆ 「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発 (複数課題プログラム)」 中間評価検討会

第 1 回評価検討会 (2022 年 1 月 20 日)

- 研究開発評価に係る委員会等の公開について
- 評価の方法等について
- 事業の概要について
- 今後の予定

第 2 回評価検討会 (2022 年 2 月 21 日～2 月 24 日 : 書面審議)

- 第 1 回評価検討会議事録の確認について
- 技術評価報告書 (中間評価) (案) について

目 次

はじめに

産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ
委員名簿

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（複数課題プログラム）中間評価検討会 委員名簿

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（複数課題プログラム）の技術評価に係る省内関係者

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（複数課題プログラム）中間評価の審議経過

第1部 事業の概要

第1章 複数課題プログラムの概要	11
1. 本事業の政策的位置付け/背景	12
2. 当省（国）が実施することの必要性	12
3. 複数課題プログラムの内容	13
4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等	13
5. 事業アウトプット	15
6. 事業アウトカム	16
7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	16
8. 費用対効果	17
第2章 研究開発課題（プロジェクト）の概要	19
A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発	19
1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	20
2. 研究開発の内容	20
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等	27
4. 事業アウトプット	30
5. 事業アウトカム	31
6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	32
7. 費用対効果	33
B 革新的中分子創薬技術の開発	34
1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況	35
2. 研究開発の内容	35
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等	39
4. 事業アウトプット	41
5. 事業アウトカム	42
6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	43
7. 費用対効果	43

C	バイオ医薬品の高度製造技術の開発	44
1.	国内外の類似・競合する研究開発等の状況	45
2.	研究開発の内容	45
3.	研究開発の実施・マネジメント体制等	50
4.	事業アウトプット	53
5.	事業アウトカム	55
6.	事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	55
7.	費用対効果	56
D	患者層別化マーカー探索技術の開発	57
1.	国内外の類似・競合する研究開発等の状況	58
2.	研究開発の内容	58
3.	研究開発の実施・マネジメント体制等	61
4.	事業アウトプット	63
5.	事業アウトカム	64
6.	事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ	64
7.	費用対効果	65
 第2部 評価		
第1章	研究開発課題（プロジェクト）の評価	68
A	糖鎖利用による革新的創薬技術開発	68
1.	総合評価	68
2.	今後の研究開発の方向等に関する提言	69
3.	評点法による評点結果	71
B	革新的中分子創薬技術の開発	72
1.	総合評価	72
2.	今後の研究開発の方向等に関する提言	73
3.	評点法による評点結果	75
C	バイオ医薬品の高度製造技術の開発	76
1.	総合評価	76
2.	今後の研究開発の方向等に関する提言	77
3.	評点法による評点結果	79
D	患者層別化マーカー探索技術の開発	80
1.	総合評価	80
2.	今後の研究開発の方向等に関する提言	81
3.	評点法による評点結果	82
第2章	複数課題プログラムの評価	83
1.	当省（国）が実施することの必要性	83
2.	複数課題プログラムの内容及び事業アウトプットの妥当性	84
3.	複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等の妥当性	85

4. 事業アウトカムの妥当性	86
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	87
6. 費用対効果の妥当性.....	88
7. 総合評価.....	89
8. 今後の研究開発の方向等に関する提言	90
第3章 評価ワーキンググループの所見	92
付 録 学会誌、雑誌等による発表論文一覧	98

第 1 部 事業の概要

第1章 「複数課題プログラム」の概要

(複数課題プログラムの目的等)

プログラム名	次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発						
上位施策名	○ 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）						
担当課室	商務・サービスグループ 生物化学産業課						
目的	複数課題プログラムの目的・概要 <複数課題プログラム全体> 医療の課題として、患者の QOL を向上させるとともに、医療費増加の抑制を図る必要がある。その中でも、早期に疾病を探知し生存可能性を向上させる「先制医療」、及び個人差を踏まえたより効能の高い治療を行う「個別化医療」の実現が求められている。個別化医療に関しては、低分子医薬品の投与を主とした治療効果が限定的な医療から、技術革新に伴って開発される新規形態の医薬品（抗体等を中心としたバイオ医薬品）を用いた特定の患者群に適した治療効果の高い個別化医療へと展開が進みつつある。 我が国を筆頭とした地球規模での高齢化に伴い、世界の医療費は 2040 年には約 2,800 兆円の規模に達するといわれている。2021 年時点の時価総額上位 100 社のうち、医薬品産業が 10 社（自動車産業は 2 社）であり、医療産業は今後も成長を続けていく産業と考えられるが、我が国の製薬企業は世界 100 位の中には入っていないのが現状である。その要因のひとつとして、我が国が得意としてきた従来の低分子化合物を中心とした医薬品に代わって、抗体医薬品等を中心としたバイオ医薬品が急速に普及してきたことが考えられる。我が国はその流れに乗り遅れており、結果として世界市場における我が国発の医薬品のシェアは伸び悩んでいるのが実情である。さらに、急速な高齢化によって医薬品の輸入が増大していることも相まって、結果的に大幅な輸入超過に陥っているため、国としても日本再興戦略等で成長産業の柱として位置付けて支援を実施しているところである。 本事業では、健康長寿社会の実現及び医薬品産業の競争力向上を目指す目的として以下を実施した。 A. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発（2016～2020 年度） B. 革新的中分子創薬技術の開発（2018～2020 年度） C. バイオ医薬品の高度製造技術の開発（2018～2020 年度） D. 患者層別化マーカー探索技術の開発（2019 年度～継続中）						
類型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実施時期	2013 年度～2026 年度（13 年間）						
評価時期	事前評価：各個別プロジェクトごとに実施 中間評価：2019 年度、2021 年度 終了時評価：2027 年度(予定)						
執行額 (百万円)	2018 年度	2019 年度	2020 年度	20** 年度	20** 年度	総執行額 (2013～2020)	総予算額 (2013～2021)
	5,744	5,594	6,108	—	—	44,856	51,341

1. 本事業の政策的位置付け/背景

我が国は 2021 年現在高齢化率が 29.1 %という超高齢社会を示しているとともに、世界の 65 歳以上の人口割合も 9.6 %となっており、地球規模での高齢化が起こっている状態である。他方で、世界の医療費は 2040 年には約 2,800 兆円の規模に達するといわれており、医薬品産業も大きな成長を続けていて、自動車産業を超える市場規模になると考えられている。2021 年時点の時価総額上位 100 社のうち、医薬品産業はジョンソンエンドジョンソンやファイザー等の海外企業が 10 社あがっており、自動車産業はテスラ、トヨタ自動車の 2 社であることから、医薬品産業の成長が顕著に表れている。しかしながら、我が国の製薬企業は時価総額上位 100 位の中には入っていない。その要因のひとつとして、我が国が得意としてきた従来の低分子化合物を中心とした医薬品に代わって、抗体医薬品等を中心としたバイオ医薬品が急速に普及してきたことが考えられる。2000 年には医薬品売上げランキング上位 10 製品のうちバイオ医薬品は 1 製品しかなく脂質異常症・降圧剤といった生活習慣病に関連した医薬品や胃潰瘍のプロトンポンプ阻害薬が主流であった。しかし 2019 年には上位 10 製品のうち 6 製品がバイオ医薬品であり、抗がん剤や抗リウマチ薬であり、うち 5 製品は海外企業が開発している。国内企業は重要性を認識しつつもその流れに乗り遅れており、結果として世界市場における我が国発の医薬品のシェアは伸び悩んでいる。高齢化や希少疾患等で利用されている医薬品の輸入が増大していることも相まって、結果的に大幅な輸入超過に陥っているのが現状である。特に抗体医薬品は医薬品の原料となっている抗体産生細胞から製造に至るまで海外に依存しているところもあり、抗体医薬品を含めたバイオ医薬品を製造する技術開発を国内で確立することが今後の国内の医薬品産業力強化に重要である。併せて、患者個人の体質にあった医薬品の提供が重要であり、それらを判別できるマーカーを見いだすことで治療の効率化を図ることが必要である。

また、医薬品産業では創薬標的が枯渇しており、今までの低分子医薬や抗体医薬ではつなげにくく開拓されていなかった創薬標的が注目を集めている。そういった未開拓の創薬標的を狙える創薬技術として中分子医薬（低分子医薬と抗体医薬の間）やタンパク質についている糖鎖等が着目されている。国としても日本再興戦略等で成長産業の柱として位置付けて支援を実施しているところである。

2. 当省（国）が実施することの必要性

質の高い医療の提供による国民の健康増進、増大を続ける医療費の適正化、医療分野の産業競争力の向上を目指して、本事業では「先制医療」、「個別化医療」の推進に資する基盤技術開発を実施している。日本再興戦略 2016 においても、「先制医療」や「個別化医療」を実現するための研究開発の推進について言及されており、これらは国の重要な政策課題であると言える。また、本事業の目標を達成するためには、技術シーズを有するアカデミア等の複数の研究機関、疾患サンプルを提供する臨床機関、薬事承認に向けた支援を行う規制当局、実用化を担う機器メーカー、試薬メーカー、製薬企業等が連携し、一丸となって研究開発を実施することが必須であり、民間企業等が単独で取り組むことが困難な事業内容であるため、国が主導して産学官の連携を促すことが適切である。

【参考：国の施策における位置付け】

- (1) 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更）
- (2) 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更）
- (3) 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定）
- (4) 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定）
- (5) 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）

3. 複数課題プログラムの内容

< A. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発 >

抗体を中心とした分子標的薬の開発では創薬標的の枯渇が問題となっており、タンパク質だけでなく、そこから伸びる糖鎖も含めた「糖タンパク質」を標的とする創薬技術の確立が期待されている。

本技術開発では、我が国の糖鎖に関連する基礎技術を集約し、極微量の糖鎖標的を検出する技術、構造解析する技術、糖鎖標的を製造する技術、糖鎖標的を認識する捕捉分子を作成する技術を開発・統合することで、がん細胞等の疾患細胞表面に発現する特異的な構造を持つ糖タンパク質を標的とした画期的な新薬開発に繋がる技術基盤を構築する。

< B. 革新的中分子創薬技術の開発 >

低分子と抗体のメリットを併せ持つ中分子が新たな医薬品候補として今後の市場拡大が期待されており、日本が世界をリードできる可能性がある技術として注目されている。一方、中分子は細胞膜を透過しにくく、細胞内の標的をターゲットとすることが難しいという点が課題である。本事業では、中分子の骨格を創出する技術と膜透過する構造を予測するシミュレーション技術を組み合わせることにより、細胞内の標的をターゲットとする中分子創薬技術の開発を目指し、中分子事業の拡大を目指す。

< C. バイオ医薬品の高度製造技術の開発事業 >

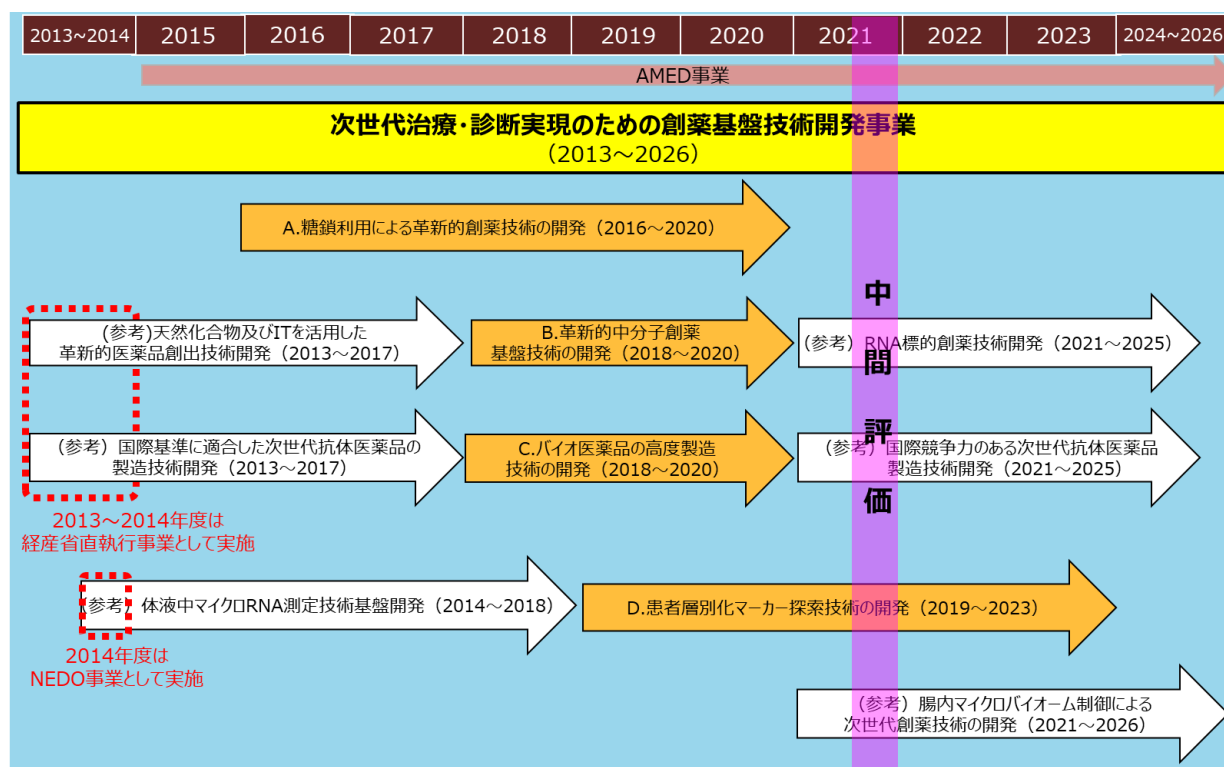
抗体等のバイオ医薬品の製造技術において、我が国は海外と比較して大きな遅れをとっている。我が国においても生産性の高い国産の生産細胞株の開発、国内におけるバイオ医薬品等の高度製造技術・設備の開発が急務である。世界的に開発が始まっている連続生産技術について、国産の技術を確立し、実用化を目指す。

< D. 患者層別化マーカー探索技術の開発事業 >

抗がん剤等に使われる医薬品には、患者の体質によっては効果が発揮されたり発揮されなかったりするものが多く存在する。治療の観点からも医療費の観点からも、効果がなく副作用の強い医薬品を使用し続けることは好ましくなく、適切な薬剤を適切な患者に届けことが重要である。それらの効果の有無については、患者の体内にあるバイオマーカーによって大きく作用する。患者体内にある薬剤の効果の有無を層別化するマーカーを探索する中で、マーカー探索における基盤技術の開発を行い、個別化医療の推進を目指す。

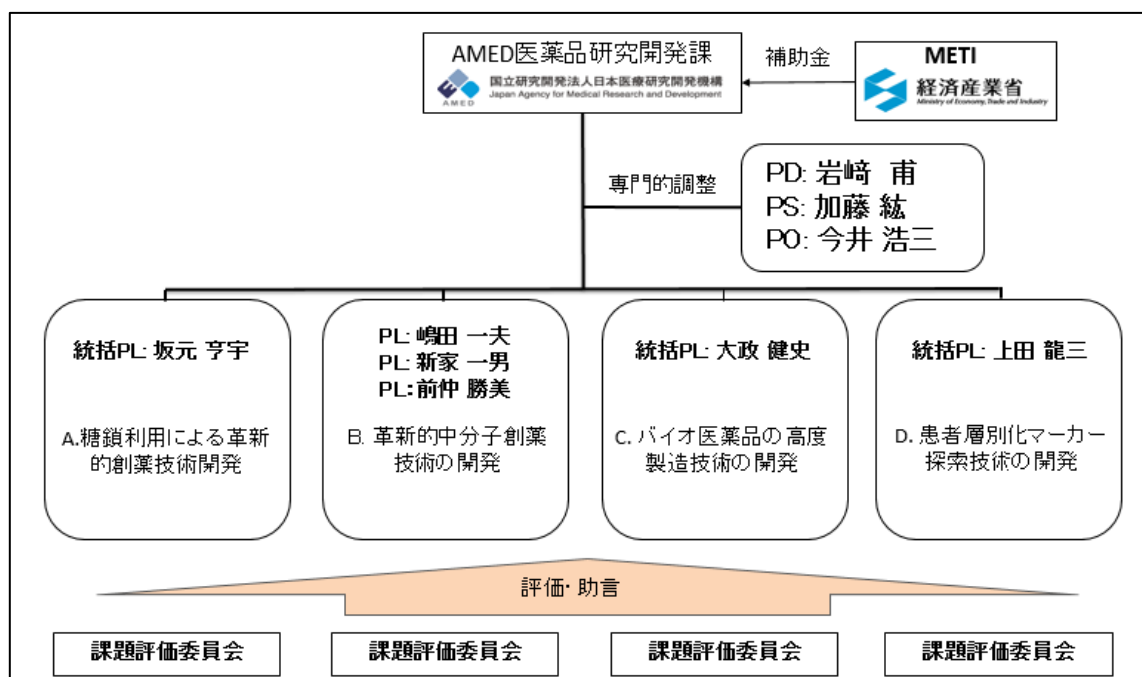
4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

下図－1のとおり、「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」は、経済産業省直執行事業として2013年度に2課題（「国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造技術開発」、「天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術開発」）で開始したが、2015年度に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が創設されたことに伴い、2014年度からNEDO事業として既に開始していた「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」と併せてAMEDへ事業移管された。2016年度には「糖鎖利用による革新的創薬技術開発」が追加され、2018年度には2013年度から続いた事業に関連する内容を更に飛躍させるために、後継事業として「革新的中分子創薬標的技術の開発」、「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」が開始された。さらに2019年度には個別化医療をより推進するために「患者層別化マーカー探索技術の開発」が開始され、現在の4課題体制の事業となった。



図－１ 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の系譜

また、事業の実施・マネジメント体制としては、当省から AMED へ予算（補助金）を支出し、AMED が公募により実施者を選定している。さらに、AMED は本事業の研究分野に関して優れた学識経験や研究開発の実績等を有し、研究開発の課題の評価及び業務運営に関して見識を有する専門家をプログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）として各１名配置している。PD、PS、PO は協力して事業全体の課題を把握するとともに、各研究内容の進捗評価や分野間協力の推進等の高度な専門的調整を行い、優れた成果を実用化へつなげるために、当課、AMED 担当課（医薬品研究開発課）と連携して事業運営を行っている（図－２ 参照）。



図－２ 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の実施・マネジメント体制

さらに、各開発課題単位で外部有識者（通常 7～10 名程度）により構成される課題評価委員会を構成し、事業の中間評価及び事後評価を実施している。5 年間の事業であれば、3 年目に中間評価を実施し、研究課題を構成する各要素技術開発について、継続の可否の判断や改善点の洗い出し等を行い、事業後半の研究計画へ反映させている。また、AMED では各研究開発課題について事後評価にて研究開発成果のレビューを実施し、事業成果を社会実装していくための助言をいただいている。以上のように、本事業では課題評価委員会、PD、PS、PO 等からの指摘事項等を研究開発計画や実施計画に反映させつつ事業運営をするマネジメント体制を確保している。

また、各事業では技術組合等が主体となって製薬企業等と連携したコンソーシアムを形成、その中において実施者の間で知財合意書を締結して各実施者の有する権利関係を明確にしたり、知財の専門家を配置して知的財産の管理や周辺特許の調査等を行う等、各プロジェクトにおいて適切な知財管理ができるよう、体制を整えている。また AMED では、事業で得られた研究成果の実用化を促進するために、知財戦略や導出戦略についてコンサルテーションする AMED 知的財産コンサルタントを配置している。

5. 事業アウトプット

個人差を踏まえたより効能の高い治療を実現するため、個人差や疾患状態を詳細に識別し効果的な治療を行う。また、医薬品のシーズとなる創薬技術基盤が社会実装できる体制を鑑み、以下を指標とした。

糖鎖利用による革新的創薬技術の開発は異常組織から得たデータや、既知の創薬標的タンパク質のうち糖鎖での選り分けが必要な分子のデータ等の糖鎖ターゲットの設計図を作るためのデータの取得数を指標とするため、事業終了年度に候補となる糖鎖ターゲット分子構造の解明数（糖鎖配列等）25 件を設定した。

革新的中分子事業は本事業で開発する中分子の膜透過をシミュレーションできるアルゴリズムの数を念頭に置いた指標とするため、事業終了年度に中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数 5 件を設定した。

バイオ医薬品の高度製造技術事業においては、培養、精製、ウイルス除去等の各工程での技術を利用して開発される試作品数を指標とするため、事業終了年度にバイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数 26 件を設定した。

患者層別化マーカー事業においては、免疫細胞解析、リン酸化解析、エピゲノム解析等における高精度にマーカー同定する技術及び既存のマーカーシーズを基に、さらに細かく層別化可能な新規マーカーの探索の数を指標とするため、事業実施 3 年目に同定・検証された新規層別化マーカー数 3 件及び新規バイオマーカー探索技術の開発数 4 件を設定した。

各アウトプットの実績については下表－1 のとおりである。

表－ 1 各事業におけるアウトプット指標及び達成状況

プロジェクト	アウトプット指標	目標		達成状況
A 糖鎖	候補となる糖鎖ターゲット分子構造の解明数（糖鎖配列等）	（最終目標） 2020年度	25件	25件
B 革新的中分子	中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数	（最終目標） 2020年度	5件	9件
C 高度製造技術	バイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数	（最終目標） 2020年度	26件	36件
D 患者層別化マーカー	同定・検証された新規層別化マーカー数	（中間目標） 2021年度	3件	9件
	新規バイオマーカー探索技術の開発数	（中間目標） 2021年度	4件	10件

6. 事業アウトカム

糖鎖事業においては疾患に関連する糖鎖ターゲットの同定や、糖鎖構造の設計図作成を実施し、それらの技術を利用してアカデミアと企業がタッグを組んで、社会実装に向けた成果の活用という観点から「共同研究契約数」を指標設定とした。

革新的中分子事業においては、中分子に適した創薬基盤技術（膜透過性等シミュレーション技術、新規骨格中分子の生合成技術）が製薬企業等において新薬開発に使用されることを目標と考えており、「中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数」を指標設定とした。

バイオ医薬品の高度製造事業においては、開発される製造技術が製薬企業等において実装され、バイオ医薬品の製造に使用されることを目標と考えており、「バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数」を指標設定とした。

患者層別化マーカー事業においては実用化が見込まれるマーカーシーズを持つ事業者を採択し、それぞれのシーズから薬事申請に繋げることを想定する。また、社会実装につなげることを想定して、「層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数」及び「臨床試験のフェーズⅢで本事業で見いだした層別化マーカーを利用した件数」を指標設定とした。

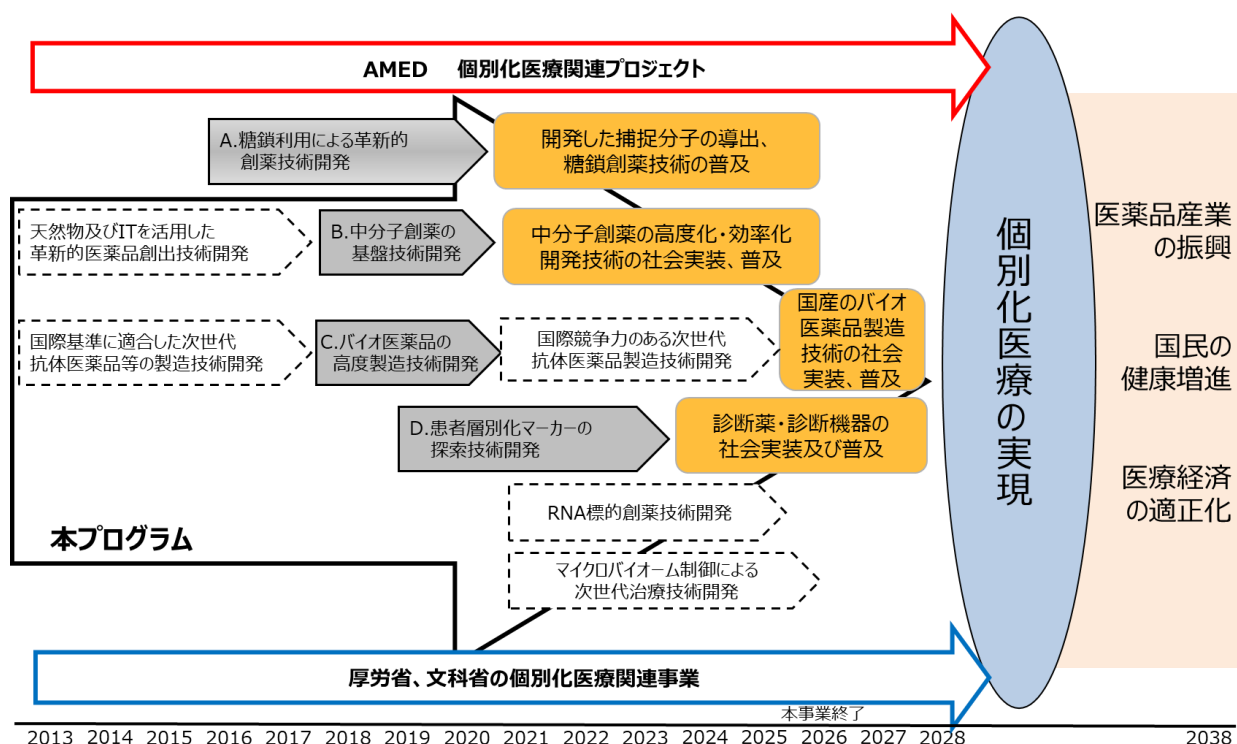
なお、現時点での達成状況は下表－2のとおりである。

表－2 各事業におけるアウトカム指標及び達成状況

プロジェクト	アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
A 糖鎖	医薬品又は診断薬企業に導出した糖鎖利用のシーズ数及び上記企業との共同研究契約数（累積）	2025年度	20件	2020年度末時点で15件（達成度75%）であり、目標達成の見込みである。
B 革新的中分子	中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数（累積）	2025年度	220件	2020年度末時点で123件（達成度56%）であり、目標達成の見込みである。
C 高度製造技術	バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数（累積）	2025年度	20件	2020年度末時点で12件（達成度60%）であり、目標達成の見込みである。
D 患者層別化マーカー	層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数（累積）	2028年度	3件	2020年度末時点で0件（達成度0%）であるが、事業2年目のため今後の研究開発推進によって目標値達成が期待される。
	臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数（累積）	2028年度	60件	2020年度末時点で0件（達成度0%）であるが、アウトプットである新規バイオマーカー探索技術の開発について2022年度以降に臨床試験に向けた研究を検討予定であり、その内容如何によって事業終了後に飛躍的に増えることが期待される。

7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

下図－3のとおり、国産技術を結集した抗体医薬品の製造技術や糖鎖・中分子を利用した高度創薬技術開発、個々の患者に合った医薬品を判別するための層別化マーカー探索技術開発を通じて、開発課題毎に設定したアウトカム達成を目指す。さらにその先には、我が国の医薬品産業の振興、国民の健康増進、医療経済の適正化等へとインパクトが広がっていくものと期待される。



図－ 3 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

8. 費用対効果

本事業では、糖鎖識別による抗体医薬品の創薬標的の拡大と副作用の低減に資する技術、中分子を新たな創薬標的として利用し創薬の効率化を図る技術、国産技術を利用した抗体医薬品製造時の連続生産方法の製造技術、個々の患者の体質にあった医薬品を模索するための層別化マーカーを探索するための技術の合計 4 つの創薬基盤技術開発を実施した。これにより、我が国発の技術・装置等を用いた抗体医薬品や中分子医薬品、診断薬の創出を促進することで、国内製薬企業の競争力強化と医薬品の輸入超過の改善を図るとともに、国民の健康増進、医療費の適正化にも貢献することを目指している。本事業は、事業開始から 8 年間（2020 年度まで）で、総額約 449 億円の費用で実施された。

冒頭での説明のとおり、世界の高齢化も相まって、世界における年間の医療費は 2040 年には約 2,800 兆円近くに拡大すると予測されている。

本事業において主要なターゲットのひとつとして注力している抗体医薬品を例にすると、その世界市場は 2015 年に約 8.6 兆円であったが、2030 年には 28 兆円まで伸びると予測されている。しかしながら、2015 年時点における国内の抗体医薬品売上高 7,250 億円のうち、国内で生産された抗体医薬品の割合はわずか 5%程度にとどまっており（出典：「製薬協ニューズレター 2017 年 9 月号」のデータより算出）、医薬品の輸入超過増大の原因であることはもちろん、国内企業の医薬品であっても製造を海外企業に委託すること等により国費が流出してしまっており、製造技術・装置の国産化も含めて国内生産割合を引き上げていくことが急務である。また、世界の医薬品市場（世界売上 3 億ドル以上）における日本発医薬品の売上シェアの推移（2008 年 11.5%⇒2014 年 9.9%）（出典：ユート・ブレーン事業部「Pharma Future」2015 年 5 月号）、日本の医療用医薬品の承認数変化（2008 年 2,458 件⇒2015 年 1,069 件）（出典：日本製薬工業会 DATA BOOK 2017）からも分かるように、我が国の製薬企業の研究開発能力や目利き力の低下が危惧されている。本事業で開発した創薬基盤に関する技術成果が新たな創薬開発等につながり、世界市場における我が国発の医薬品の割合を引き上げることができれば、その経済効果は極めて大きいと推測される。具体的に、波及効果となり得る項目を以下に示す。

（１）国内医薬品産業の競争力強化、輸入超過の改善

糖鎖制御による革新的な医薬品開発の実現、中分子を利用した創薬の効率化に資する技術等の開発・普及により、我が国発の医薬品の創出を促進することで、製薬企業の競争力強化を図るとともに、国内の医薬品市場における輸入品割合の低減、国内医薬品の輸出の増加に貢献することを目指す。さらに、抗体医薬品製造は従前バッチ式であったが、欧米では連続生産技術が行われている。我が国においても多品種少量生産や設備の省力化に対応し、連続生産に対応できる細胞株や培養・精製装置等をプラットフォーム化して社会実装することで、海外の製造技術に依存している現状から脱却し、製造コストの低減を目指す。さらに、抗体医薬品等のバイオ医薬品は従前の低分子医薬品と比較して製造の難易度が高いこともあり、製造に特化した医薬品製造受託機関（CDMO）といった業態も現れているところ、我が国でも競争力のある製造基盤技術を有する事業者を育成し、これにより国内医薬品産業の競争力強化を図る。

（２）国民の健康増進、患者の QOL の向上、医療費の適正化

糖鎖技術の活用を代表とする、より副作用の少ない医薬品の開発に資する技術を開発することで、患者の QOL の向上を目指す。また、個々の患者の体質によって医薬品の効果や副作用は異なり、効果がなく副作用の強い医薬品を使用し続けることは好ましくなく、それらの効果の有無を判別し層別化するマーカーを探索する基盤技術の開発を行い、医療費の適正化及び患者の QOL の向上を目指す。

第2章 複数課題プログラムを構成する「研究開発課題（プロジェクト）」の概要

A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発

上位施策名	○ 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）						
担 当 課 室	商 務 ・ サ ー ビ ス グ ル ー プ 生 物 化 学 産 業 課						
目 的	従来の分子標的薬は、創薬ターゲットとなるタンパク質が、がん細胞などの疾患細胞のみならず、正常細胞にも少なからず存在し、副作用が課題であった。今回の研究開発は、タンパク質だけでなく、個々のタンパク質が有する「糖鎖」に着目し、創薬標的を増やすとともに、副作用の可能性を低減することで、バイオ医薬品の新薬開発を可能にする。 具体的には、創薬標的になりうる糖タンパク質等（糖鎖標的）を同定し、創薬標的としての意義を解明するため、「極微量の糖鎖標的の検出・検証」、「糖鎖標的の精密な構造解析」、「糖鎖標的の製造」、「糖鎖標的に対する捕捉分子作成」及び「発見された糖鎖標的の創薬意義解明」といった研究開発課題項目を設定。それらを有機的に統合し、創薬標的探索のための技術基盤開発を行うことにより、企業が求める、糖鎖を標的とした創薬を推進するための技術基盤を確立する						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実 施 時 期	2016 年度～2020 年度（5 年間）		会 計 区 分		一般会計 / エネルギー対策会計		
評 価 時 期	事前評価：2015 年度、中間評価：2019 年度、終了時評価：2021 年度						
実 施 形 態	国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助）						
プロジェクトリーダー	坂元 亨宇 慶應義塾大学教授						
執 行 額 （百万円）	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度	2020 年度	総執行額	総予算額
	824	829	1,046	984	979	4,662	4,662

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

疾患標的の枯渇により、糖タンパク質を標的とした治療薬開発の要望は益々高まっている。特に、がん特異的な糖鎖変異に対する創薬研究が最も進んでおり、腫瘍により糖鎖修飾を受けた抗原を認識する抗体薬物複合体の非小細胞肺癌への研究などが報告され、疾患特異的糖鎖をターゲットとした抗体医薬品は実用化に向けて、急速な進展をみせてきた。

国内では北海道大学の西村教授は糖タンパク質を標的とする創薬の研究開発を行っているものの、様々な疾患に対して、網羅的に疾患特異的糖タンパク質プロファイリングから糖鎖標的探索とそれに対する医薬品開発までの一貫通貫の創薬プラットフォームの構築は途上である。令和2年度にAMEDにて、新たな研究開発領域として「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」（プロテオスタシス 研究開発領域）が設定され、糖鎖生物学が重点課題として位置づけられているものの、基礎研究的な要素が高い事業である。また、2020年4月には、名古屋大学と岐阜大学を中核機関とした糖鎖生命コア研究所が設立され、1分子・細胞・個体レベルで糖鎖の機能・性質・疾患との関連性などを理解し、それを応用して革新的な医療の開発を目指す大型プロジェクトが開始された。

国外においても、2021年1月のNature reviews drug discovery に糖鎖生物学の医療分野への応用のレビューが掲載されるなど、糖鎖創薬研究の注目度が高まっている。

米国 NIH も、糖質科学研究をより幅広い研究コミュニティが利用できるよう¹⁾するための新しいリソース、ツール、および方法を作成する Glycoscience Program への Funding を行っているが、本プログラムは解析ツール開発やデータベース開発が中心であり、診断薬や治療薬開発などの創薬研究は主体ではない。ジョージア大学に設置された The Complex Carbohydrate Research Center (CCRC) やハーバード・メディカル・スクールの機能性グリコミクスコンソーシアム (The Consortium for Functional Glycomics (CFG)) がハブとなり、米国内での糖質科学研究クラスターが形成されている。

英国では、Imperial Collage London に2014年に設立された The Glycobiology Training, Research and Infrastructure Centre (GlycoTRIC) をコアに Glycobiology Network を形成し、生物学における糖の機能と人間の健康と病気における糖の役割の学際的研究を促進している。

EU では、糖質科学ネットワーク (The Euroglycoscience Forum) や Glycoscience Tools for Biotechnology and Bioenergy ヘルスケアや医療を含む踏査研究のロードマップを作成した。また、GlyCoCan-EU など、糖鎖解析技術やヘルスケア応用に向けた糖鎖生物科学研究が進められている。

2. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

研究開発の全体構成は表-3のとおりである。

表-3 糖鎖事業 研究開発の全体構成

研究開発項目		実施者
＜研究開発提案①＞ 極微量の糖鎖変化を検出・検証するための技術開発、糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発	我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした 標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築	慶應義塾大学
＜研究開発提案②＞ 糖鎖標的を製造するための技術開発、糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発、発見された糖鎖標的の創薬意義の解明	多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用	順天堂大学

研究開発項目		実施者
<研究開発提案 A> 先端的な要素技術の開発と本事業への活用	① 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常 治療法の開発	東京理科大学
	② Erexim 法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発	公益財団法人がん研究会
	③ 糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発	大阪大学
	④ 世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立	千葉大学
	⑤ 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明	福島県立医科大学
	⑥ 高感度・高特異性改変レクチン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立	東京大学
<研究開発提案 B> 先端的な要素技術の開発と本事業への活用（若手育成枠）	① 超高効率濃縮法に基づく CE-LIF-MS 微量糖鎖分析システムの開発	国立研究開発法人理化学研究所
	② 糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発	岐阜大学
	③ 高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発	東邦大学
	④ NMR と計算科学の統合による糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発	名古屋市立大学
<二次公募課題 C> 糖鎖標的等の創薬研究	① 糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発	順天堂大学
	② ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究	名古屋大学
	③ ケラタン硫酸二糖とそのアナログによる COPD 治療効果に関する研究	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所）
	④ 新しい糖鎖創薬の標的・HEG1 に対する抗体医薬の開発	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）

研究開発項目		実施者
	⑤ ラミニン結合性機能糖鎖を応用した筋ジストロフィー治療薬の開発	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）
	⑥ IgSF 膜タンパク質の糖鎖の構造、機能解析と、がんにおける治療標的の確立	東京大学

（２）各研究開発項目の実施内容

本プロジェクトでは、研究開発全体を以下の５つの領域に細分化し、それぞれを有機的に統合した革新的な創薬技術基盤の開発を行った。

- ・研究開発項目[１] 極微量の糖鎖標的を検出、検証するための技術開発
- ・研究開発項目[２] 糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発
- ・研究開発項目[３] 糖鎖標的を製造するための技術開発
- ・研究開発項目[４] 糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発
- ・研究開発項目[５] 発見された糖鎖標的の創薬意義の解明

（【５】のうち課題Ｃは２０１８年度に２次公募を実施し採択された課題）

実際の採択課題は、表－４のとおりである。

なお、課題Ａ、Ｂ及びＣは、各研究開発項目に関わる要素技術開発を担当している。

表－４ 糖鎖事業の採択課題

課題名		研究開発代表者
①	我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築 （研究開発項目〔１〕及び〔２〕を担当）	慶應義塾大学 坂元 亨宇
②	多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用 （研究開発項目〔３〕、〔４〕及び〔５〕を担当）	順天堂大学 入村 達郎
A	糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常治療法の開発 （研究開発項目〔５〕に関係）	東京理科大学 岩倉 洋一郎
	Erexim 法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発 （研究開発項目〔２〕に関係）	がん研究会 植田 幸嗣
	糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発 （研究開発項目〔３〕に関係）	大阪大学大学院 梶原 康宏
	世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立 （研究開発項目〔４〕及び〔５〕に関係）	千葉大学大学院 川島 博人

課題名		研究開発代表者
	認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明 (研究開発項目 [2]、[5] に関係)	理化学研究所 北爪 しのぶ
	高感度・高特異性改変レクチン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立 (研究開発項目 [1] 及び [4] に関係)	東京大学大学院 山本 一夫
B	超高効率濃縮法に基づく CE-LIF-MS 微量糖鎖分析システムの開発 (研究開発項目 [2] に関係)	理化学研究所 川井 隆之
	糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発 (研究開発項目 [1] 及び [4] に関係)	理化学研究所 木塚 康彦
	高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発 (研究開発項目 [5] に関係)	大阪大学大学院 森脇 健太
	NMR と計算科学の統合による糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発 (研究開発項目 [1] 及び [2] に関係)	名古屋市立大学大学院 矢木 宏和
C	糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発 (研究開発項目 [5] に関係)	順天堂大学 岩淵 和久
	ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究 (研究開発項目 [5] に関係)	名古屋大学 佐藤 ちひろ
	ケラタン硫酸二糖とそのアナログによる COPD 治療効果に関する研究 (研究開発項目 [5] に関係)	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所) 谷口 直之
	新しい糖鎖創薬の標的・HEG1 に対する抗体医薬の開発 (研究開発項目 [5] に関係)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所) 辻 祥太郎
	ラミニン結合性機能糖鎖を応用した筋ジストロフィー治療薬の開発 (研究開発項目 [5] に関係)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所) 萬谷 博
	IgSF 膜タンパク質の糖鎖の構造、機能解析と、がんにおける治療標的の確立 (研究開発項目 [5] に関係)	東京大学 村上 善則

課題 ① 我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築

多種多様な糖鎖解析技術により、糖鎖標的分子探索から設計図づくりまでをシームレスに実施するため、「統合的糖鎖標的探索システム」を構築している。具体的には、病理組織からの極微量糖鎖

検出、分析装置、精密糖鎖構造解析技術（グライコプロテオミクス）や、更なる絞り込みに有用な解析ソフトウェアなど、糖鎖創薬研究に資する機器や技術の開発がなされ、疾患特異的な創薬標的分子情報に基づく糖鎖とタンパク質の両方の部分を認識・識別して結合する抗体の取得など、成果が得られた。これらにつき、企業との共同研究や導出、特許出願など、当初の目標が達成できている。今後、糖鎖創薬標的分子情報については、抗体医薬や診断薬としての更なる展開、また技術開発については、再生医療・細胞治療（細胞品質）、遺伝子治療（ウイルスベクター評価）など多くのモデルにおいて、評価指標技術として利活用されることが期待される。

課題 ② 多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用

分子標的薬の開発では創薬標的の枯渇が深刻な課題となっており、タンパク質以外の創薬標的として糖鎖を含む分子が期待されている。本課題では、疾患特異的な糖タンパク質を認識する抗体を取得するため、全自動糖ペプチド合成装置や高抗体産生マウス、細胞分離装置と合成糖ペプチドを組み合わせた抗体スクリーニング技術などを開発し、免疫原の調製技術から標的糖タンパク質に対する抗体取得までの一連のプラットフォームを構築した。さらに新たに臨床的に重要性の高い治療薬開発のため、糖鎖構造の違いに基づき、iPS 細胞から分化させた心筋細胞に結合せず、乳がん細胞に結合する抗体を取得した。これにより心臓に毒性をもたらす副反応を抑制することが期待できるなど、糖タンパク質を認識する抗体の治療薬としての重要性の評価を達成した。

課題 A-1 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常治療法の開発

免疫・骨代謝疾患に対する新規治療薬の手掛かりを得るために、免疫系の制御に重要な役割を果たしている自然免疫受容体 DCIR とその糖鎖リガンド NA2 との相互作用に介入することを試みた。その結果、糖鎖修飾剤ノイラミニダーゼを投与して NA2 を露出させると関節炎や脳脊髄炎を改善できることを示した（特許出願、海部ら、J Exp Med, 2021）。また、DCIR および NA2 に対する抗体を取得し、当該抗体が関節炎、大腸炎および大腸癌に対して治療効果があることを示した（特許出願および投稿準備中）。

課題 A-2 Erexim 法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発

高感度糖鎖分析技術である Erexim 法を汎用的に使用可能とする Erexim™ Application Suite ソフトウェア(株式会社島津製作所)の上市を達成し、株式会社 LSI メディエンスによるバイオ医薬品上糖鎖構造分析サービスにも採用され、事業化された。また、超臨界流体クロマトグラフ質量分析計（SFC-MS）を利用した更なる高感度定量分析技術として SFC-Erexim 分析法を開発し、特許出願（特願 2021-138767）を行った。

課題 A-3 糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発

化学法—タンパク質培養法を融合した方法を利用して、糖鎖構造を自在に可変でき、かつ構造が均一な糖タンパク質製剤を再現性良く調製できる方法の開発を検討した。大腸菌で発現したペプチドの C 末端のカルボキシ基をチオエステルに化学的に変換する有用な方法を見出した。これと化学的に調製した糖ペプチドを連結し、様々な糖タンパク質の合成に成功した。また、糖鎖アスパラギンのカルボキシ基をチオアシッドへと変換し、これとペプチドチオアシッドならびに、同様に大腸菌で発現したペプチドと順次連結し、数工程で糖タンパク質を合成するルートを確立した。さらには、糖タンパク質製剤の品質管理として、タンパク質表面の変化を水素重水素交換質量分析法（HDX 法）で追跡する手法を確立した。本研究で調製した糖タンパク質製剤は、糖鎖構造が均一なため、その品質管理が HDX 法で容易に評価できることが確認できた。

現在これら技術は株式会社糖鎖工学研究所が創薬開発に活用している（<https://www.glytech.jp>）。昨年度、ヒト型糖鎖付加をしたホルモンペプチドが臨床試験 1 を無事に通過し、現在次のステップに入っている。今後本研究で得られた技術により創薬開発が実施される。

課題 A-4 世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立

本研究では、抗糖鎖モノクローナル抗体を効率良く作製することのできる新しい方法論を確立するとともに、同方法論を用いて、リンパ球の体内動態を制御する活性を持つ新規抗糖鎖抗体の開発に成功した。さらに、免疫疾患モデルを用いて、同抗体が免疫関連疾患に対する顕著な抑制効果を持つことを解明するとともに、同抗体のヒト化に成功し、糖鎖を標的とする新規抗体医薬開発の基盤を確立した。今後、企業等との共同研究開発により、同抗体に関する研究をさらに進める予定である。

課題 A-5 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明

脳実質内のアミロイド沈着に加え、脳アミロイドアンギオパチーが顕著な新しい認知症モデルマウスの開発を行い、詳細な解析を終えることが出来た。今年初めにアメリカで承認された認知症の治療薬に関しては、一定割合の患者で頭痛や脳内浮腫などの ARIA とよばれる副作用が報告されており、その対策が重要な課題となっている。本研究で開発したモデルマウスは ARIA を観察できる貴重な研究ツールとなる可能性があり、ARIA を軽減できる薬剤開発に有効である。本モデルマウスは、認知症の新薬を開発する際にも有効と考えられる。

課題 A-6 高感度・高特異性改変レクチン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立

マメ科レクチンの改変レクチンライブラリーを作成し、レポーター細胞を用いてスクリーニングする系を確立した。膵がんなどの診断薬やレクチン薬剤複合体を使ったがん治療にも応用可能である。Cochlin の変異体を作成し、ヘパリン、コンドロイチン硫酸 E を特異的に認識するもの、また GAG 鎖一般を広く認識する変異体などを取得した。悪性の乳がんを特異的に染め分けることができた変異体も見いだされた。disaccharide-tag 法という高感度な O-GlcNAc 修飾糖鎖検出法を確立した。これにより網羅的な比較解析が可能となり、多角的な病態の理解などが可能になった。

部位特異的な O-GlcNAc 修飾を識別する抗体を作成する手法を確立した。膵がんの悪性化と関連する O-GlcNAc 修飾を識別する抗体を用いて悪性のものを見分けることができた。

課題 B-1 超高効率濃縮法に基づく CE-LIF-MS 微量糖鎖分析システムの開発

キャピラリー電気泳動と独自濃縮法 LDIS 法を駆使した微量糖鎖分析システムの開発に従事した。最終的に検出下限 100 zmol 以下の世界最高感度の糖鎖解析技術を開発し、単一細胞やがん微小環境などの微量試料から N 結合糖鎖をプロファイリングすることに成功した。がん微小環境において病変細胞と正常細胞の間で糖鎖変異が生じていることを明確に見出すことにも成功し、現在バイオマーカー探索などへの応用を通じて医療・創薬の発展に貢献できるよう研究を継続している。

課題 B-2 糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発

本課題では、糖アナログに着目し、化学との融合により、新たな糖鎖の検出法と機能合阻害剤の開発を行った。成果として、新たな糖アナログを合成し、それらを用いた新たな糖鎖ラベル法の開発と、それらの化合物が持つがん細胞の増殖抑制効果を見出した。また新たなフコシル化阻害剤を発見し、そのメカニズムを解明した。さらに、がん関連糖転移酵素である GnT-V の阻害剤候補を化学者との融合研究により開発した。また、肺がん細胞からフコースアナログを用いて標的候補分子の同定に成功した。疾患の治療効果を有すると期待される複数の糖鎖合成阻害剤や、探索や診断に用いることができる複数の糖鎖プローブを開発した。

課題 B-3 高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発

TRAIL は細胞傷害性リンパ球などに発現し、がん細胞死を誘導する。がん免疫療法におけるがん細胞殺傷に寄与している他に、がん細胞に特異的に細胞死を誘導する性質を持つことからこれまで

に多くの製薬会社が TRAIL 受容体標的薬を開発し、種々のがんに対して臨床試験を実施している。効果的ながん治療法の開発には、がん殺傷効果の高い治療薬の開発に加え、効果を期待できる患者を選別する方法や患者に適した併用療法の開発も重要であり、全ての要素を踏まえた戦略的な治療法の開発が必要とされている。本事業は、ルイス糖鎖という特定の糖鎖構造を有する脂質（ルイス糖脂質）を発現する癌細胞が、TRAIL による細胞死に対して強い感受性を示すことを明らかにし、さらに TRAIL によるがん細胞死を増強させる化合物を同定した。これらの成果は治療適応患者の選別法と併用療法の新規確立と点において、TRAIL 治療の臨床応用の実現の加速化、また癌免疫療法の新たな戦略の開発に貢献できる。

課題 B-4 NMR と計算科学の統合による糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発

糖鎖のゆらぎを含めた構造解析法の樹立を行うことができた。特に、糖鎖の全自由度の情報を対象として糖鎖のゆらいだ構造を解析する手法を開発するとともに、糖鎖のゆらぎを制御することにより糖鎖結合タンパク質への親和性を向上させた化合物の合成に成功した。これにより、糖鎖結合タンパク質に対する高い親和性を示す化合物の創出の道筋を世界に先駆けて示すことができた。こうした成果は、糖鎖-レクチンの相互作用を標的とした糖鎖創薬研究において、前臨床期間の短縮および上市確度の向上に貢献することが可能。

課題 C-1 糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発

結核菌や非結核性抗酸菌の感染を阻害する人工糖鎖と、本人工糖鎖をハブテンとしたモノクローナル抗体を得るという成果が得られた。今回開発した人工糖鎖と抗体が、結核のみならず近年我が国において結核よりも死亡者が増加している非結核性抗酸菌感染症（NTM 感染症）の感染阻害に対しても有効であるという成果は、今後新たな作用機序に基づく病原性抗酸菌の治療薬開発に貢献できると期待される。

課題 C-2 ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究

本研究は、癌や精神疾患で変動する特徴的な糖鎖に着目し、その糖鎖構造に基づいた、疾患の診断や治療に資するプローブ(抗体プローブと低分子プローブ)を開発することが目的であった。本研究において、抗ポリシアル酸抗体の組換え体抗体の作製、タグ化、多価化等に成功し、高感度に疾患関連糖鎖を検出できる抗体の作製に成功した。加えてこれらの抗体を用いることで、血中(血清や血漿)から、その糖鎖を高感度に検出する方法を開発した(特許出願中)。低分子プローブに関しては、これまでの知見を元に、ドーパミンをリード化合物として、結合性の高い分子の合成に成功した。加えて、FAD-認可済化合物ライブラリーを用いて、ランダムスクリーニングから結合力の高い分子の特定に成功した。

抗体に関する特許を出願、ポリシアル酸が関わる癌悪性化機構の特定(さらなる創薬に発展する可能性がある)、糖鎖結合性低分子の獲得という多くの成果が得られた。また低分子プローブなどは、今後特定した構造等を元にさらなる改良をすすめる事で PET プローブをはじめとする糖鎖に基づく次世代診断薬・治療薬が開発できることが見込まれる。

課題 C-3 ケラタン硫酸二糖とそのアナログによる COPD 治療効果に関する研究

糖鎖を利用した、より有効な慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療法の開発をめざした。特に、代表者の先行研究により抗炎症作用と COPD の抑制効果が示されたケラタン硫酸二糖 L4 とそのアナログについて、その治療効果を、COPD マウスモデルで実証することを目的とした。L4 の COPD 治療効果をマウスモデルで実証し、また L4 の分子作用メカニズムの詳細を解明した。これらのことにより、L4 の効果および安全性が証明され、COPD 治療薬としてのシーズの価値を十分に明らかにすることができた。現在、創薬化に向け複数の企業と交渉を進めている。

課題 C-4 新しい糖鎖創薬の標的・HEG1 に対する抗体医薬の開発

悪性中皮腫はアスベスト曝露により発生する予後の悪い「がん」として大きな社会問題となって

いる。本課題では、抗中皮腫抗体 SKM9-2 を用いて二重特異性抗体の作出と薬効検証を行い、殺中皮腫効果の高い極めて有望な医薬品シーズであることを確認した。また、抗体のヒト化などの医薬品化に必要な開発目標を達成した。さらに構造解析により SKM9-2 の糖ペプチド同時認識を示すことができ、疾患特異的な糖鎖修飾を標的とした抗体医薬品開発の有効性を提示できた。知財については日欧で特許が成立した。ヒト化抗体と治療応用についても特許を出願し、日本メジフィジックス社に対しライセンス許諾を行い、AMED 次世代抗体事業において RI 抗体医薬として非臨床試験の実施を進めている。二重特異性抗体についても次世代抗体事業で製剤化開発を進めている。

課題 C-5 ラミニン結合性機能糖鎖を応用した筋ジストロフィー治療薬の開発

日本で症例数の多い福山型先天性筋ジストロフィー症と類縁疾患群（ジストログリカノパチー）は糖鎖不全による基底膜ラミニンと筋筋質膜ジストログリカンの結合障害を起因とする。本研究は「ラミニン-ジストログリカン複合体」を補完することで筋ジストロフィー症状を緩和・治療する抗体医薬の開発を目的とした。本事業では①健常型ジストログリカンに修飾されるラミニン結合糖鎖の有機合成法の開発、②合成したラミニン結合糖鎖とラミニンの結合性の確認と評価法の開発、③ヒトキメラ型抗ジストログリカン抗体の作製と合成糖鎖-抗体架橋法の確立、④ラミニン結合タンパク質と抗ジストログリカン抗体を融合した二重特異性抗体の開発、という成果が得られた。

課題 C-6 IgSF 膜タンパク質の糖鎖の構造、機能解析と、がんにおける治療標的の確立

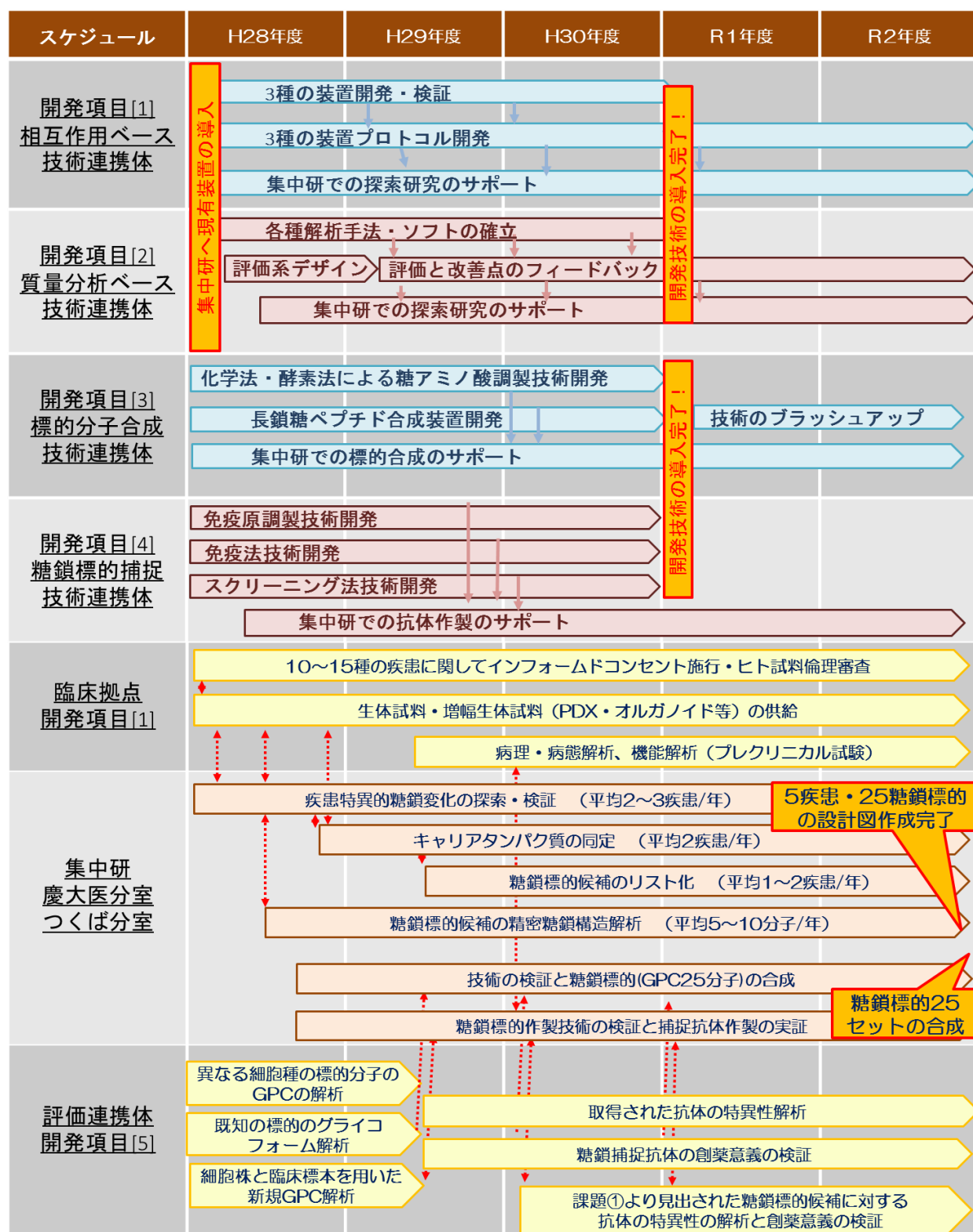
小細胞肺がん特異的な血清診断システムの基盤となる細胞接着分子 CADM1 バリエーション 8/9 の O 型糖鎖を特異的に認識する抗糖鎖抗体を作成した。この抗糖鎖抗体を検出抗体とする ELISA 法を用いた血清診断システムは、小細胞肺がんを感度 50%、特異度 93% で検出でき、また臓器転移や予後不良を予測できることから、既存の ProGRP, NSE に匹敵、凌駕する血清診断マーカーになると期待される。今後、小細胞肺がんの鑑別・確定診断、治療効果の判定、早期再発診断、予後予測等の目的で実用化されれば、小細胞肺がんの予後を改善することができる。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

（1）研究開発計画

2016 年度に提案された研究開発項目 [1] ～ [5] については、下図-4 のとおり、プロジェクト 3 年目までに、極微量の糖鎖を検出する技術、糖鎖の構造解析技術、標的となる糖ペプチドの合成技術、及び標的に対する抗体作成技術につき、基本的な技術開発を完了し、随時集中研への技術導入を行った。そして、集中研にて各要素技術を組み合わせることにより、慶応大から供給される臨床サンプルを利用し、疾患特異的な糖鎖変化の探索、ターゲットの同定、及び構造解析等を進め、最終的に 25 種の糖鎖標的の構造解析を目指す体制とした。また、プロジェクト 3 年目以降、糖鎖標的と疾患に関わるメカニズムの解析を実施し、各シーズの創薬意義の検証を行うことで、円滑なシーズ導出を促進し、アウトカム達成を目指す体制とした。また、プロジェクト 1 年目に参画機関間で知財合意書を締結し、プロジェクト開始前から有する知財、及びプロジェクト期間中に得られた知財について、適切な管理に努めた。さらに、本事業では製薬企業等を会員とするユーザーフォーラムを設置し、プロジェクトで解析された糖鎖標的の開発状況等について報告を行うとともに、ユーザーフォーラム会員企業への各シーズの導出を見据えた議論を行った。

なお、研究開発項目 [5] については、社会実装に近い創薬意義解明を行い糖鎖標的のシーズ開発の層を厚くしていくために、2018 年度に追加で公募し実施した。



図－ 4 糖鎖事業の研究開発計画

（2）資金配分

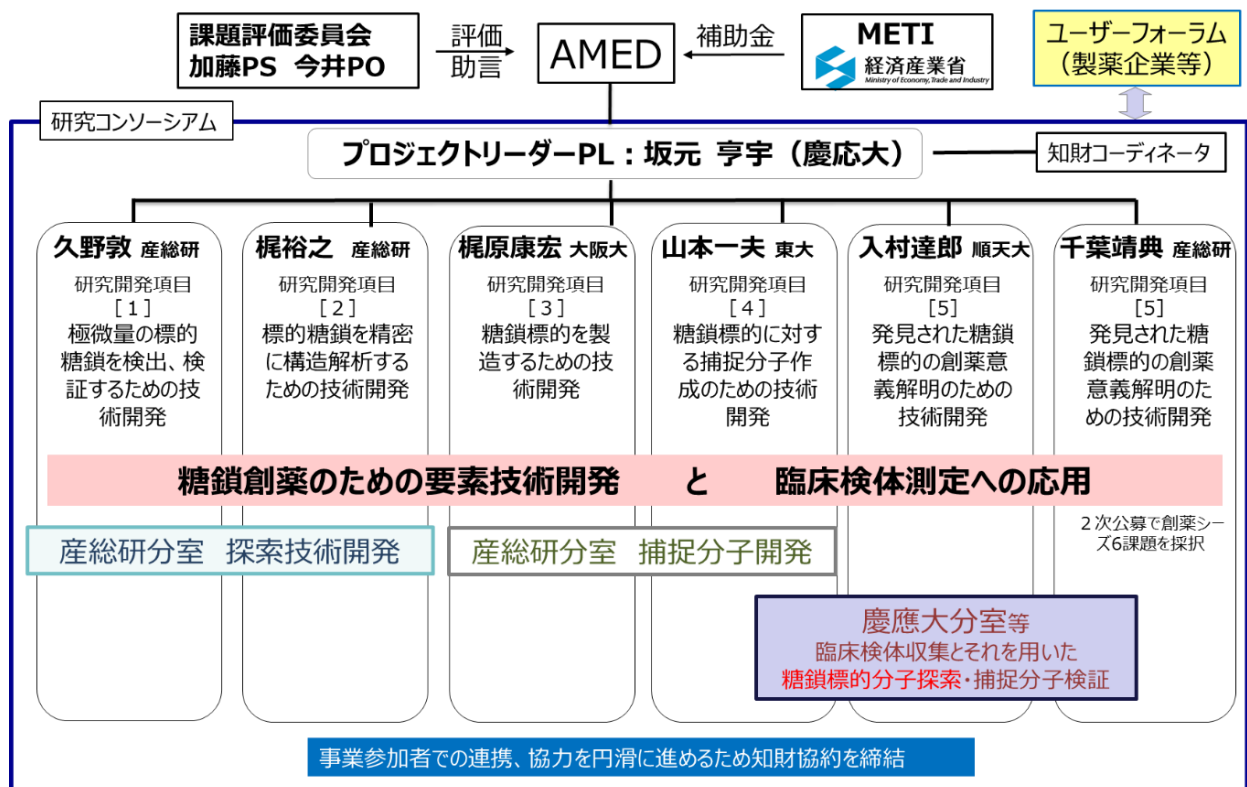
各課題の資金配分については、下表－5のとおりである。研究開発提案①においては研究開発項目[1]及び[2]を、研究開発提案②においては研究開発項目[3]、[4]及び[5]を一体として提案しているため、資金配分が大きくなっている。技術開発提案A及びB、2次公募Cは研究開発項目[1]～[5]のいずれかに関わる事業となっていて、そのうち技術開発提案Bは若手育成を主目的としているため、資金配分は小さくなっている。

表－５ 糖鎖事業の資金配分

研究開発項目	2016FY	2017FY	2018FY	2019FY	2020FY	合計
極微量の糖鎖変化を検出・検証するための技術開発、糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発	348（委託）	361（委託）	477（委託）	407（委託）	359（委託）	1,952
糖鎖標的を製造するための技術開発、糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発、発見された糖鎖標的の創薬意義の解明	245（委託）	254（委託）	276（委託）	283（委託）	298（委託）	1,356
先端的な要素技術の開発と本事業への活用	191（委託）	171（委託）	178（委託）	178（委託）	187（委託）	906
先端的な要素技術の開発と本事業への活用（若手育成枠）	40（委託）	43（委託）	44（委託）	44（委託）	48（委託）	218
糖鎖標的等の創薬研究	-	-	71（委託）	71（委託）	87（委託）	230
計	824	829	1,046	984	979	4,662

（３）研究開発の実施・マネジメント体制

下図－５に示したとおり、病理学の分野で多大な功績を残しつつ、糖鎖についても造詣の深い慶応大学医学部の坂元亨宇氏を研究開発責任者とし、その下に研究開発の領域を大きく５つの項目に分け（項目５は、二次公募の課題も含む）、それぞれにサブプロジェクトリーダー（SPL）を置く形で、研究コンソーシアムを組織した。また、各項目間の連携を促進するべく、項目１～２については久野敦氏、項目３～５については千葉靖典氏をテーマリーダー（TL）とし、プロジェクトのアウトカム達成を強く意識したコンソーシアム運営を行った。そして、製薬企業等を会員とする「AMED 糖鎖創薬プロジェクトユーザーフォーラム（以下、「ユーザーフォーラム」とする。）」を設置し、これまで計９回会合を開催することにより、各シーズの導出を念頭において定期的に議論を行った。



図－５ 糖鎖事業の実施・マネジメント体制

（４）知財や研究開発データの取扱い

効率的・効果的な事業推進のため、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関である日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託事業（バイドール適用）として実施する。AMED のマネジメント能力を活用し、研究計画の策定・実施及びその結果や、関連事業との連携について報告を受け、相談しながら事業を進めた。

なお、ユーザーフォーラムの会合の際には、秘密保持契約前後での開示データを細かく特定することで、円滑なシーズ導出に配慮した。さらに、コンソーシアム全体における知財コーディネータとして、発明推進協会に知的財産プロデューサーの派遣を依頼し、プロジェクトに関連する知財について、知財委員会における先行技術調査及び方針策定（論文化すべきか、あるいは特許化すべきか、等）や知財戦略シート作成等を通して、コンソーシアム全体で戦略的な管理を行った。

4. 事業アウトプット

（１）研究開発目標

事業アウトプットの目標については下表－6 の通りである。プロジェクト開始時より、薬剤の標的となる糖鎖の構造解析を進めているところ、事前のヒアリング等を踏まえ、プロジェクト期間内で解析し得る数を検討したほか、プロジェクトの後半では各要素技術の向上により解析のスピードが向上することを想定し、最終的には 25 種の分子における解析を完了する計画としている。

表－ 6 糖鎖事業のアウトプット目標

活動指標	目標		設定（変更）理由
候補となる糖鎖ターゲット分子の解析数 （糖鎖配列等）（累計）	中間目標 （2018 年）	10 件	糖鎖ターゲットの設計図を作るためのデータの取得数を示しており、異常組織から得られたデータや既知の創薬標的タンパクのうち糖鎖で選り分けが必要な分子データを示している。
	最終目標 （2020 年）	25 件	

（２）研究開発の成果

本事業におけるアウトプット成果は下表－7 のとおりである。

表－ 7 糖鎖事業のアウトプット成果

活動指標	目標		成果	達成状況	未達の原因分析/ 今後の見通し
候補となる糖鎖ターゲット分子の解析数 （糖鎖配列等）（累計）	中間目標 （2018 年度）	10 件	11 件	○	—
	最終目標 （2020 年度）	25 件	25 件		

現在、図－6 のとおり 12 の疾患を対象に、同時進行で糖鎖構造の解析、及び抗体作製を進めた。下図 1 1 の分子レベル解析の欄に記載の 9 疾患については高深度グライコプロテオミクス解析を行った。9 疾患から複数の糖鎖標的分子を見出し、合計 25 の糖鎖標的分子の詳細構造（設計図）が作成された。また、7 つの疾患については事業実施期間内に抗体作製を行った。これらの成果は今後の医薬品や診断薬のシーズとなり得る可能性が考えられる。

疾患	レクチン アレイ 組織標本	有用レク チン選択	MSによる大規 模同定	リスト化	創薬の 観点での絞 り込み	分子レベル 解析	設計図 提供
肝がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
膵がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
関節リウマチ	◎	◎	◎	◎	—	◎	◎
血液腫瘍	◎	△	期間内に検体が揃わないため中止				
小細胞肺がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
扁平上皮肺がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
腎がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
尿路上皮がん	◎	◎	◎	◎	◎	△	—
大腸がん	◎	◎	期間内に検体が揃わないため中止				
潰瘍性大腸炎	◎	△	期間内に検体が揃わないため中止				
乳がん	◎	◎	◎	◎	—	◎	◎
肉腫型中皮腫	◎	◎	◎	◎	—	◎	◎

◎：実施 △：進行中 —：予定なし

図－ 6 各疾患における糖鎖創薬標的分子の探索から抗体作製までの開発実績について

(3) 活動指標

事業 5 年間でアクセプトされた論文、特許出願については下表－8 のとおりである。

表－ 8 糖鎖事業の活動資料

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT 出願
2016～2020 年	285 件	7 件	0 件	4 件
国際標準への寄与				
なし				
プロトタイプの実現				
なし				

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

研究開発を通じて、疾患に関連する糖鎖ターゲットの同定や、糖鎖構造の設計図作成を実施。それらの技術を利用してアカデミアと企業がタッグを組んで、社会実装に向けた成果の活用という観点から共同研究契約を設定した。

プロジェクト前半は各アカデミアに要素技術開発を重点的に行うため、目標値は少数。後半は企業への導出を強く意識した研究開発を進めることや、ユーザーフォーラムの意見や臨床現場の研究者を 2 次公募採択することで、より実用化を見据えた企業等とのマッチングも積極的に実施した。

2023 年度末時点で目標値は 16 件であるところ、事業終了時点で 15 件の契約数を締結するとともに、事業終了後もその成果をもとに企業との共同研究契約を締結し、製品化や導出にむけた検討が進められている状況である。

なお、2019 年度の産構審評価 WG にて事業化を念頭に置いた定量的、あるいは具体的な設定が望ましいという御指摘をいただいた。当時は「各要素技術の開発成果等の利用実績」を設定していたが、これは企業の秘匿事項に該当するケースもあり定量的なカウントが取れないところもあり、より具体的な実績としてカウントできる「企業との共同研究契約」に変更した。

(2) 事業アウトカム目標

本事業におけるアウトカム目標は下表－9 のとおりである。

表－ 9 糖鎖事業のアウトカム目標

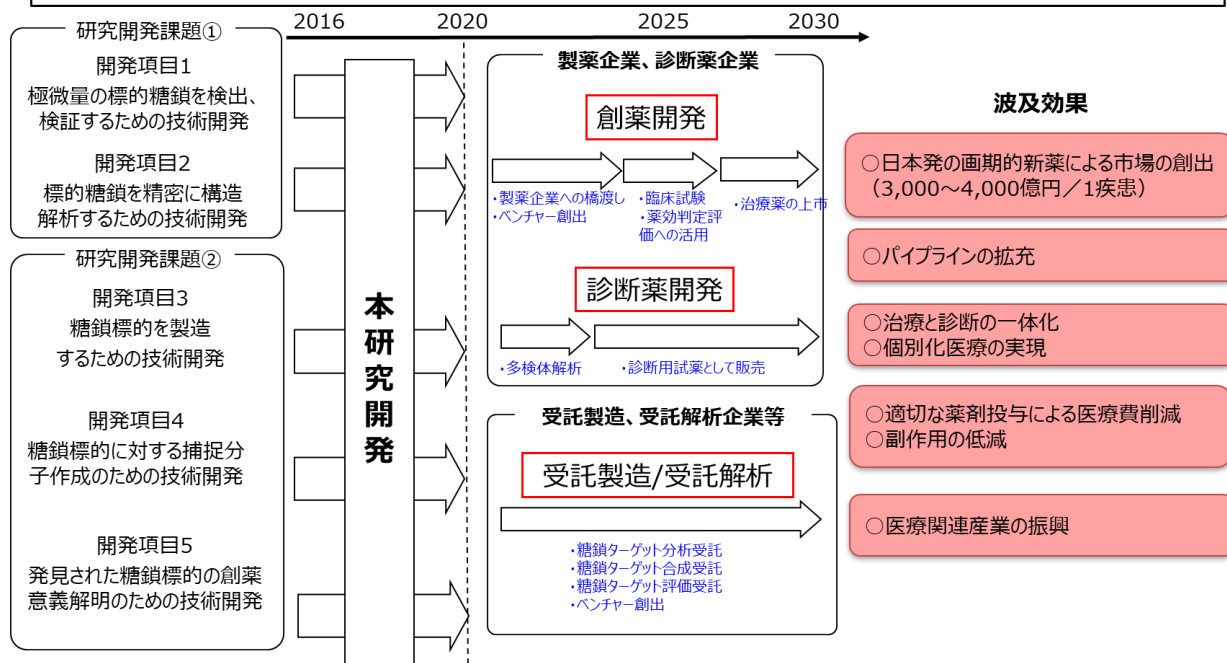
アウトカム指標	目標		目標の設定理由	目標達成の見込み
医薬品又は診断薬企業に導出した糖鎖利用のシーズ数及び上記企業との共同研究契約数 (累計)	2023 年度	16 件	上述のとおり	事業終了の 2020 年度末時点で 15 件の契約数を実施、目標達成はほぼ確実と思われる。
	2025 年度	20 件	上述のとおり	事業終了の 2020 年度末時点で 15 件の契約数を実施、目標達成の可能性は高いと思われる。

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

アカデミアが各開発項目で得た成果を創薬開発や診断薬開発等につなげるためには、製薬企業等の民間企業の協力が必要になる。他方で民間企業側もビジネスモデルにマッチした内容であるかどうかを判断することにも時間を要する。よって、民間企業が興味を示すような糖鎖構造をアカデミアが示し、共同研究等で使ってもらうためのエコシステムをユーザーフォーラムとして事業期間内に設定し、そのシステムを事業終了後も回し続けることが副作用の少ない医薬品の上市や医療関連産業の振興につなげる道筋である。本研究で確立された糖鎖精密検出技術や糖鎖ターゲット分子の設計図等をユーザーフォーラムが有効活用し、糖鎖標的に利用できる創薬技術、診断薬等の開発を実施することで、アウトカム指標を達成するものと考えられる。

アウトカム指標

医薬品又は診断薬企業に導出した糖鎖利用のシーズ数及び上記企業との共同研究契約数（累計）
…2025年度末までに20件



図ー 7 糖鎖事業のロードマップ

7. 費用対効果

抗体医薬品の世界市場は 2015 年に約 8.6 兆円だが、2030 年までに約 28 兆円まで伸びると予測されている。しかしながら、新薬開発という観点では、創薬標的の枯渇という問題点が指摘されており、タンパク質に加えて糖鎖に着目するコンセプトは、標的が限られていた抗体医薬品の可能性を飛躍的に広げ得る画期的なものである。糖鎖関連技術は、レクチンを用いた構造解析等我が国の強みを有する分野であり、本事業によって新薬開発促進に繋がる技術基盤を開発すれば、抗体医薬品のシーズ創出で日本は大きなアドバンテージを得られるものと解される。仮に、新たな標的の同定により、2030 年の世界市場において、我が国発の抗体医薬が 3%の市場を獲得すれば、約 8,400 億円/年の経済効果が見込まれる。

したがって、本プロジェクトには 5 年間で約 47 億円が投じられているが、プロジェクトで見出された各シーズがユーザーフォーラム会員企業等により製品化されれば、患者にとって副作用が少なく効果の高い抗体医薬品が生まれることとなり、今後も伸びる抗体医薬品市場において、我が国の製薬企業等がシェアを獲得し、将来的には、当該企業から多くの税収も期待されと考えられる。

B 革新的中分子創薬技術の開発事業

上位施策名	○ 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）						
担 当 課 室	商務・サービスグループ 生物化学産業課						
目 的	中分子医薬品はこれまでは創薬標的としにくかったタンパク質への作用が期待されており、新たな治療薬を創出するモダリティとして期待されている。 また、低分子と抗体のメリットを併せ持つ中分子が新たな医薬品候補として今後の市場拡大が期待されており、日本が世界をリードできる可能性がある技術として注目されている。一方、中分子は細胞膜を透過しにくく、細胞内の標的をターゲットとすることが難しいという点が課題である。本事業では、中分子の骨格を創出する技術と膜透過する構造を予測するシミュレーション技術を組み合わせることにより、細胞内の標的をターゲットとする中分子創薬技術の開発を目指し、中分子事業の拡大を目指す。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実 施 時 期	2018 年度～2020 年度（3 年間）		会計区分		一般会計 / エネルギー対策会計		
評 価 時 期	事前評価：2017 年度、終了時評価：2021 年度						
実 施 形 態	国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助）						
プロジェクトリーダー	新家 一男 次世代天然物化学技術組合 嶋田 一夫 次世代天然物化学技術組合 前仲 勝美 北海道大学 教授						
執 行 額 （百万円）	2018 年度	2019 年度	2020 年度	—	—	総執行額	総予算額
	1,270	1,264	1,309	—	—	3,843	3,843

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

政策的な動向として、日本ではペプチド医薬は従来の低分子化合物医薬と同じ枠組みの中で開発されてきたため、特にペプチド医薬を対象とした大型の研究開発支援政策はあまり見られなかった。その中で、核酸医薬が新たなモダリティとして政策の中に取り上げられるようになり、AMED を軸として「中分子医薬」に関する研究開発課題が増加している傾向にある。

AMED 創薬総合支援事業の「産学協働スクリーニングコンソーシアム (DISC)」で約 1.5 万点の天然物化合物を含む中分子ライブラリーを保有しており、同じく AMED の創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)」との連携により、アカデミアでの活用がこれまで以上に広がっている。

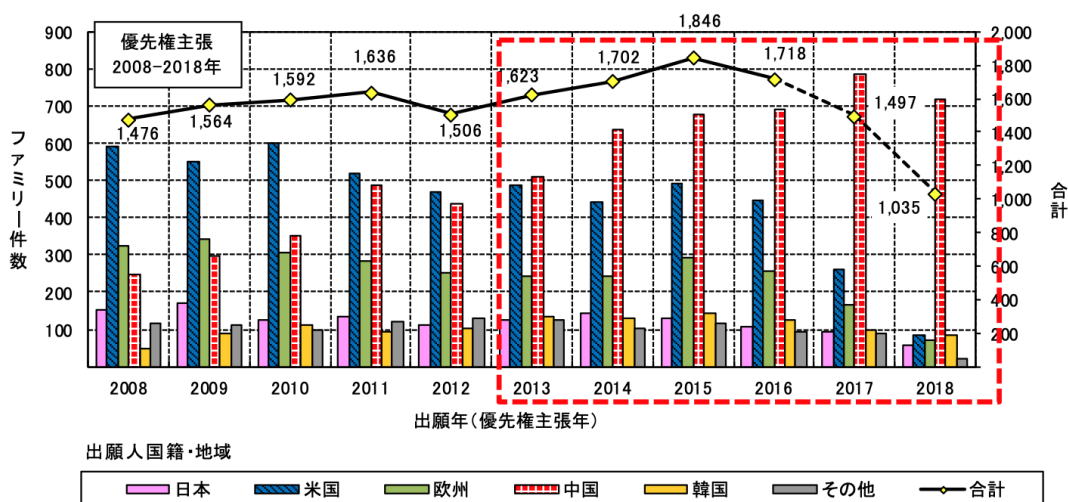
AMED 以外で比較的規模が大きい事業としては、文部科学省の「イノベーションシステム整備事業地域イノベーション・エコシステム形成プログラム (テーマ名：IT 創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化)」がある。

産業界においても「製薬協 政策提言 2021」の中で、超高磁場 NMR やクライオ電子顕微鏡による高構造解析技術等の中分子創薬技術への展開や標的タンパク質を分解する中分子化合物(タンパク質分解誘導薬)など新規モダリティとしての中分子医薬品の創薬基盤技術開発の重要性が述べられている。

個別の企業では、中外製薬株式会社は、成長戦略「TOP12030」において、中分子医薬品を中長期的な成長を牽引する大黒柱として最重要視し、早期の実用化に向けた技術開発・臨床プロジェクトに資源を優先的に投入する方針を打ち出した。

海外においては、米国 NIH の研究開発予算、欧州の Horizon 2020 の予算の中で、ペプチド医薬、核酸医薬に関連したプロジェクトに支援が行われている。

下図－8 に示すように特許出願動向については、2008 年から 2015 年までファミリー件数は増加傾向にある。2012 年までは米国籍出願人によるファミリー件数が最も多かったが、2013 年以降、中国籍出願人が件数を大きく伸ばし、米国籍を上回っている。



注：2017 年以降はデータベース収録の遅れ、PCT 出願の各国移行のずれ等で全出願データを反映していない可能性がある。

出典：令和 2 年度 特許出願技術動向調査 結果概要 「中分子医薬」 令和 3 年 2 月特許庁より引用

図－8 特許出願動向調査

2. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

研究開発の全体構成は表－10 のとおりである。

表－ 10 中分子事業の研究開発全体構成

研究開発項目		実施者
<研究開発課題①> 中分子製造技術の開発	モジュール編集を主とする中分子天然化合物の母核改変及び修飾酵素による構造展開に向けた技術開発	次世代天然物化学技術研究組合/産業技術総合研究所 新家 一男
<研究開発課題②> 中分子シミュレーション技術の開発	① 中分子シミュレーション技術の開発	次世代天然物化学技術研究組合/理化学研究所 嶋田 一夫
	② 立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計	北海道大学 前仲 勝実
<研究開発課題③> 先端的な中分子創薬関連技術の開発	① 選択的オートファジーにもとづく中分子創薬技術	東北大学 有本 博一
	② 進化的 in vitro 及び in silico 複合選択による中分子薬剤の調製	理化学研究所 伊藤 嘉浩
	① 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明	国立医薬品食品衛生研究所 井上 貴雄
	② 中分子薬剤による難聴治療を目指したギャップ結合創薬の創生	順天堂大学 神谷 和作
	③ DNA 副溝認識化合物による画期的ゲノム創薬技術開発	千葉県がんセンター 永瀬 浩喜
	④ タンパク質—脂質間相互作用 (PLI) の解析と制御を基盤とした免疫調節性中分子の創製	慶應義塾大学 藤本 ゆかり

(2) 各研究開発項目の実施内容

各研究開発項目の実施内容は以下のとおりである。

<研究開発項目 ①>

モジュール編集を主とする中分子天然化合物の母核改変及び修飾酵素による構造展開に向けた革新的技術開発

天然化合物は多くの医薬品として使われているが、複雑な構造を持つが故に構造改変が極めて困難であり、医薬品開発に必要な最適化ができずに製品化できない事例も多かった。この長年の課題の克服のため、生合成遺伝子の改変により、望む構造を持った天然化合物の誘導体を創製する技術の開発を行った結果、意図する位置で超精密に遺伝子の改変を行える技術の開発に成功し、高い確率で遺伝子改変化合物の生産が達成出来ることを明らかにした。

一方、遺伝子の改変では構造改変を行うことが出来ない骨格の構造改変を行う技術として、修飾酵素を用いた構造改変技術が知られている。修飾酵素の代表例として、チトクローム P450 酵素の充実化を進め、中分子の修飾ができる P450 遺伝子のクローニングおよび単独酵素発現株ライブラリーを構築した。我々は、責任酵素を高確率で同定する技術の開発、および宿主での責任酵素活性発現を最適化するシステムの開発にも成功し、修飾酵素の有効活用が可能になっている。

本事業では、(1) 中分子天然化合物の母核改変技術の確立により意図した化合物を狙い通りに作れるようになったという成果と、(2) 修飾酵素を用いて特殊な誘導体の作成が可能になり、また合成誘導体展開の足場作りが可能になったという成果が得られた。これにより、これまではほぼ不可能だった中分子天然化合物のような複雑な構造の化合物の最適化が可能になっただけでなく、不斉

炭素の多い医薬品の合成原料の安価な製造や、医薬品の申請時に必要な生体内代謝物の効率的な合成、さらには ADC ペイロードの足場構築などにも貢献できる。

＜研究開発項目 ②＞

②-1 中分子シミュレーション技術の開発

中分子創薬の最大の利点は、低分子や抗体医薬品では対応できない、広い相互作用面を持った細胞内タンパク質間の相互作用面に結合して、薬理作用を発揮でき、新規市場を開拓できることである。したがって、十分な薬理活性を有し、かつ高い膜透過性を持った中分子の設計が必要となる。本研究開発では、クライオ電子顕微鏡と NMR 法による実験データに基づき設計された、中分子の薬理活性と細胞膜透過性の改善指針を提供する新規ソフトウェアの開発に成功した。また、具体的成果としては、1) コロナウイルスの結合を阻害する中分子ペプチドの発見、2) 抗がん活性を持つ環状中分子の膜透過性向上機構の解明、および 3) 従来不可能であった、中分子化合物の膜透過性の計算科学的予測などである。本研究開発では、Nature 誌をはじめとした高い評価のある雑誌に 20 報以上の論文を報告し、2 件の関連特許出願を行うとともに、12 件のプレスリリースや成果報告を発信した。ここで確立した技術は、本研究開発に参画したのべ 24 社の国内製薬および情報系企業に移転され、すでに実装されている。

②-2 立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計

北海道大学・北里大学・東京大学の連携により天然物・核酸・ペプチドなどの 2000 化合物を超える多様な中分子化合物ライブラリーを作成し、立体構造、膜透過性、等の物性評価、機能評価を行い、付加価値のあるデータベースを構築した。製薬企業にとっても有益であり、今後の中分子創薬に資する基盤的成果と言え、国際的にも大きな競争力を有する。溶解性及び膜透過性が低いにもかかわらず薬効を示す中分子化合物が存在したことを見出すなど、新たな研究課題も提示された。筑波大学を中心に中分子化合物の膜透過及びタンパク質相互作用のシミュレーションシステムは、さらにユーザーフレンドリーな方向への発展が期待できる。他方、クライオ電子顕微鏡を導入し、特に新型コロナウイルス治療薬開発に対して複数の構造決定に成功し、大きな貢献につながっている。さらに、北大の BSL3 施設内で構造情報を取得できる拠点としてクライオ電子顕微鏡を設置した意義は大きく、次のパンデミック等を見据え、企業と大学とのコラボレーションを行っていくことが期待できる。

＜研究開発項目 ③＞

③-1 選択的オートファジーにもとづく中分子創薬技術

細胞内の有害物質を低減するためには、生成の抑制、分解の加速というふたつのアプローチが可能である。デグレーダーは、特定の細胞内物質の分解を加速する化合物であり、これまでに開発されたデグレーダーは、いずれもユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) を利用するものであった。オートファジーは UPS と相補的で、サイズの大きな物質 (例えば細胞小器官) を分解する特徴を併せ持ちます。このため、オートファジーを利用した物質分解技術に注目が集まってきている。

本課題では、オートファジーによる細菌排除の機構をヒントにして、AUTAC と呼ばれる世界初のデグレーダーを開発した。オートファジーは多数の因子が同時に働く複雑な機構であり、これまでデグレーダー開発の成功例がなく、これを用いて開発中の AUTAC 技術を完成・発表した。

③-2 進化的 in vitro 及び in silico 複合選択による中分子薬剤の調製

これまで低分子化合物、あるいは高分子量の抗体が標的指向性の付与や阻害剤として用いられてきたが、本研究では、ペプチドを付加することによって低分子だけでは不十分な標的指向性や阻害活性を、分子間に働く相互作用点を増すことによって増強する中分子量医薬の創出を目指す。方法

としてがん細胞へ抗がん剤を効率よく運ぶ薬剤の開発と免疫チェックポイント阻害剤の中分子化を行うことで拡散性を高め効果を上げることを狙った。

がん細胞を誘導する分子をつくために、葉酸を低分子化合物として選んだ。これは、がん組織では葉酸のターゲットとなる受容体が過剰発現しているためである。特に α 型(folate receptor α : FR α)は多いことが知られている。そのため、 β 型は攻撃せず、本研究ではFR α だけを指向するようにペプチドを選別した。開発したペプチドと葉酸との複合体をから、抗がん剤を運ぶための分子レベルの入れ物を作成することに成功した。現在、動物実験で性能評価中である。

中分子量の免疫チェックポイント阻害剤の創成では、ペプチド結合によりある程度の阻害剤効果を高めることができた。現在、さらに高活性化するためにペプチド配列の検討を行っている。また、もともとの抗体の分子量の5分の1程度の中分子量タンパク質をベースにして、現在の抗体医薬よりは活性が低かったものの、体内にある元来のタンパク質よりは、100倍以上高い活性を示すものを創り出すことができた。

③-3 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞取り込み機構の分子基盤解明

難治性疾患等のアンメットメディカルニーズに対する次世代医薬品として注目を集める核酸医薬は、薬物動態（特定組織へのターゲティング、細胞内送達など）に関わる技術進展により、対象疾患が大幅に拡大すると期待されている。本研究では、核酸医薬の薬物動態を制御する分子を特定するRNAiスクリーニング系を構築し、全ヒト遺伝子を対象とした網羅的探索を行った結果、核酸医薬の「組織/細胞膜への係留」、「膜間の移行（細胞外から細胞質への移行）」、「細胞内の送達」、

「RNA切断酵素を介する機能発現」などに関与すると考えられる数十の候補分子を特定することに成功した。今後、これらの分子の機能を解析することで、薬物送達を制御するための手法の開発（組織標的リガンドの創出、膜間移行を高める技術開発など）が可能となり、核酸医薬の対象疾患の拡大と低用量化に寄与すると期待される。

③-4 中分子薬剤による難聴治療を目指したギャップ結合創薬の創生

遺伝性難聴の半数以上の要因を占めるのがギャップ結合を形成するコネキシン26(CX26)遺伝子、GJB2の変異による感音性難聴である。本課題では遺伝性難聴を代表とするギャップ結合疾患を標的とした中分子医薬品の開発を行った。開発のための疾患モデル細胞としてGJB2変異を持つ遺伝性難聴患者からiPS細胞を樹立した。特に日本人に典型的な1位から3位までの変異型のiPS細胞を樹立した。更にiPS細胞から内耳の標的細胞となる疾患モデル細胞を作製する技術を開発（特許出願済）し、体外での病態の再現に成功した。更に疾患モデル細胞による大規模な薬剤開発を可能とする中分子薬剤のスクリーニング技術が開発された（特許出願済）、複数の候補薬剤が選抜された。

③-5 DNA副溝認識化合物による画期的ゲノム創薬技術開発

本課題はヒトのゲノムDNAやミトコンドリアDNAの構造を認識し、その4つの文字GATCの配列を認識して特定のゲノムに結合できる既存の抗生物質をヒントに新規化合物の開発を行った。疾患では特定の遺伝子のゲノム配列に変異を起こしていることが知られており、標的配列を特異的に認識する化合物を用いて様々な機能性分子（ここでは既存の低分子薬剤）をゲノムの特定の場所に送達させる治療法及び特定遺伝子配列と結合する化合物を用い血液などの体液から変異疾患DNAを濃縮し病気を診断する方法を開発した。特に、ミトコンドリアDNA(mtDNA)標的化合物を独自合成し、細胞内のエネルギー工場であり、そのDNAの変異が小児の難治性代謝疾患ミトコンドリア病やがん、生活習慣病、痴呆などの加齢疾患に関与するmtDNA変異を治療標的とする疾患治療・予防候補化合物の特許出願を行い、AMEDの他の事業で研究が継続され、治療法のない患者さんの治療や難治疾患の予防のための薬剤開発を進めている。

③-6 タンパク質-脂質間相互作用 (PLI) の解析と制御を基盤とした免疫調節性中分子の創製

本課題により、中分子複合脂質を用いた創薬に際し活性発現予測の難しいタンパク質-脂質間相互作用(PLI)に注目し、分子動力学計算 (MD) をはじめとする計算的手法を用いたタンパク質-脂質間相互作用 (PLI) の解析を分子設計に反映させることにより、新規モダリティとしての免疫調節性中分子複合脂質の創製を行う技術開発を行い、創薬候補化合物を創出した。

本課題では特に、疎水性の脂質部位の性質に注目し官能基導入による構造変換による親和性や物性の大幅な改善により、免疫機能の調節、特に自己免疫疾患における炎症低減を可能とする分子を見出すとともに、溶解性向上効果による創薬可能性を広げた新たな分子を創出するなど、中分子複合脂質創薬の可能性を拓いた。以上の成果は、現在、適当な薬が少ない疾患の開発基盤に貢献できる。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画

本プロジェクトの課題については、中分子化合物の合成、分析、シミュレーション、評価等の各研究者が独立して専門性を発揮する体制を築いている。3. (3) の下図—9 にマネジメント体制を掲載しているが、各研究者がそれぞれの技術を開発後に有機的な連携を行いながら情報交換を行い、最終的に中分子の医薬品が製薬企業で創出できるような基盤技術の体制を構築できるよう目指している。

なお、各実施者の計画は下表—11 のとおりである。

表— 11 中分子事業の研究開発計画

	2018年度	2019年度	2020年度
中分子製造技術の開発	天然化合物の母核改変技術の開発		
	微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発		
中分子シミュレーション技術	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		
	実証に基づく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		
	中分子ライブラリーの構築、膜透過性・ADME評価系の確立		
	膜透過を可能とするPPI阻害剤の設計ソフト及びPCシステムの開発		
先進的な中分子創薬関連技術の開発	疾患の原因となる有害なタンパク質等を選択的に取り除く分子AUTAC（オートク）の構築		
	低分子医薬とペプチドアプター機能の複合化		
	オリゴ核酸の膜透過に関与する分子群の同定及び膜透過モデルの構築		
	遺伝性難聴疾患モデル細胞及び当該モデル細胞を利用した中分子薬剤のスクリーニング技術の開発		
	ピロールイミダゾールポリアミド-薬物複合体による薬物的ゲノム創薬の構築		
	タンパク質-脂質間相互作用 (PLI) の制御のための中分子の設計・創製指針構築		

(2) 資金配分

各課題の資金配分については、図 17 のとおりである。中分子製造技術の開発では①天然化合物の母核改変技術の開発及び②微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発の課題を満たす提案が、中分子シミュレーション技術の開発では③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および④実証に基づく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の課題を満たす提案が一体となっており、企業参画を応募条件として課しているため資金配分を多くしている（表－12 参照）。先端的な中分子創薬関連技術の開発は上述①～④のいずれかに関わる事業となっているため、資金配分は小さくなっている。

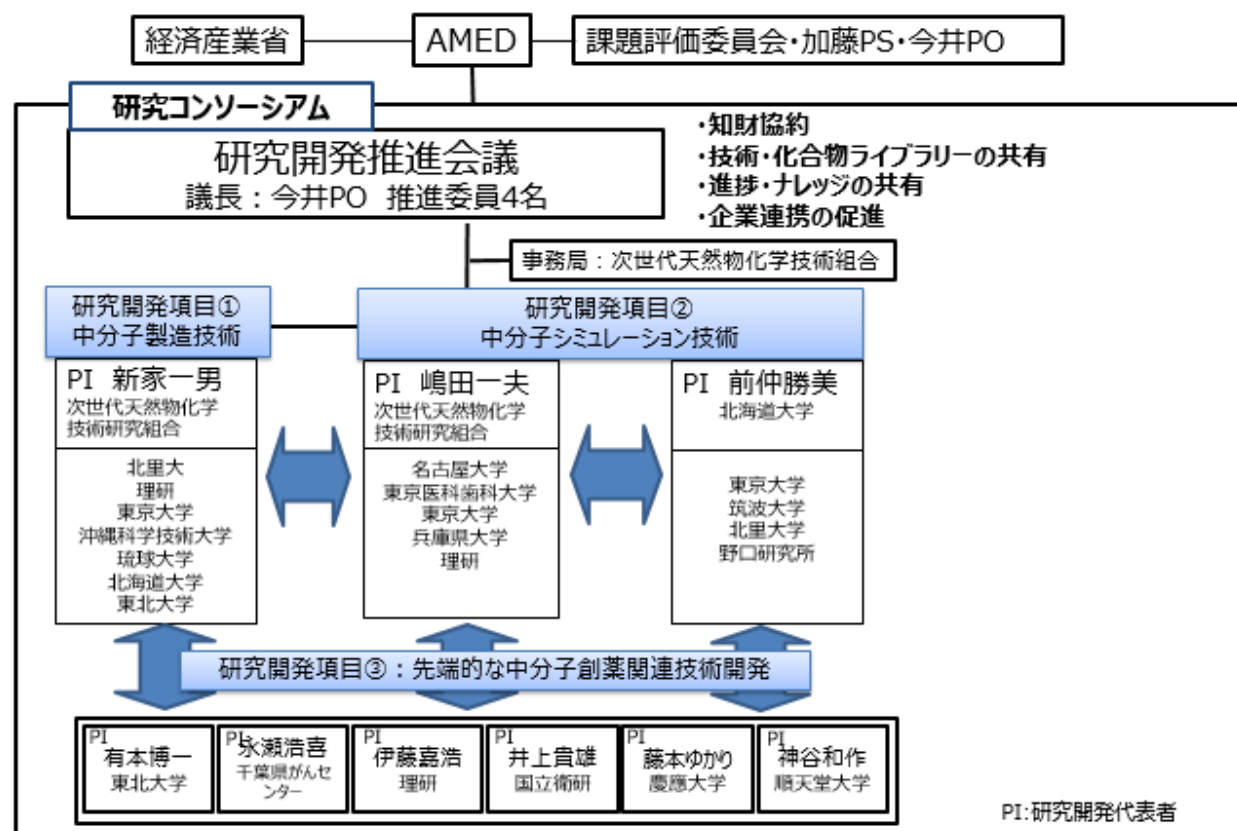
表－ 12 中分子事業の資金配分

（単位：百万円）

研究開発項目	2018FY	2019FY	2020FY	合計
中分子製造技術の開発	400 (委託)	450 (委託)	443 (委託)	1,293 (委託)
中分子シミュレーション技術	743 (委託)	720 (委託)	760 (委託)	2,223 (委託)
先端的な中分子創薬関連技術の開発	127 (委託)	95 (委託)	106 (委託)	328 (委託)
合計	1,270	1,264	1,309	3,843

（３）研究開発の実施・マネジメント体制

下図－9 に示したとおり、中分子事業は大きく３つの研究開発項目（中分子製造技術、中分子シミュレーション技術、先端的な中分子創薬関連技術開発）に分かれており、それぞれに研究開発代表者を置き、研究開発推進会議を含めた研究コンソーシアムを組織した。



図－ 9 中分子事業の実施・マネジメント体制

（４）知財や研究開発データの取扱い

「革新的中分子創薬技術の開発」プロジェクト全体の知的財産マネジメント管理は次世代天然物化学技術研究組合が事務局となり「知的財産マネジメント基本方針」を定めた。それぞれのプロジェクトの研究開発責任者は、このマネジメント基本方針に則り、研究開発課題ごとに知財合意書を締結するように努めた。複数の研究開発課題で協力して成果が出た場合には、その知財の帰属について、必要に応じて事務局が調整し、複数の研究開発課題で共同で開発した知財については、各研究開発責任者の間で本事業に関わる内容で自由に使えるようなスキームを確立した。

４．事業アウトプット

（１）研究開発目標

本事業におけるアウトプット目標は下表－13 のとおりである。事前評価の際の指摘を踏まえ、活動指標の明確化を行い、吸収性・血中溶解性・体内持続性・膜透過性等の特性解析・制御を実現するためのソフトウェアの開発に資する設計ルールを、5 件開発することを計画としている。目標件数の設定根拠としては、設計ルールは膨大な中分子化合物の細やかな構造解析とシミュレーション技術により開発されるものであるところ、2018 年度で 1 件、2019 年度で 2 件、2020 年度で 2 件の累計 5 件開発することとした。

表－ 13 中分子事業のアウトプット目標

研究開発項目	目標		設定（変更）理由
中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数	最終目標 (2020 年度)	5 件	2017 年度の事前評価の際に、「『アルゴリズム』を適切な言葉に代えて、意図を明確化すること。」と御指摘いただき、「分子構造として満たすべき設定ルールの開発数」と変更した。

（２）研究開発の成果

本事業におけるアウトプット成果は下表－14 のとおりであり、目標 5 件を大きく上回る成果である 9 件の設計ルールを得た。設計ルールの具体例としては、抗がん活性を持つ環状中分子の膜透過性向上機構の解明を行い、中分子の膜透過性を決定する芳香族性残基、塩基性残基の特徴的配置などを見出した。中分子化合物は低分子化合物よりも分子量が大きく構造多形もあるため、細胞膜透過性や膜透過速度といった中分子設計ルールを決定することが難しく、中分子創薬研究のボトルネックとなってきた。そこで、実験データに基づく計算科学の活用により、中分子に適した設計ルールが決定できるのなら、国内製薬企業等に本事業成果を利用してもらうというアウトカムに向けて大きく進展することになる。本事業において、実験データに基づいた計算化学から、中分子の膜透過は分子形状や溶媒との接触面積などが膜透過効率を決めるという設計ルールが存在することが新たに判明した。そこで、この設計ルールを創薬研究支援ソフト（myPresto）に組み込むことにより、細胞膜透過性予測システムを開発した。したがって、このシステムを国内の民間企業等に利用してもらうことにより、中分子を利用した医薬品の開発が大きく進められると考える。

表－ 14 中分子事業のアウトプット成果

研究開発項目	目標		成果	達成状況	今後の見通し
中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数	最終目標 (2020 年度)	5 件	9 件	○	上述のとおり

(2) 活動指標

事業3年間でアクセプトされた論文、特許出願については下表－15のとおりである。

表－15 中分子事業の活動指標

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT 出願
2018 年度～2020 年度	145 件	2 件	0 件	0 件
国際標準への寄与				
なし				
プロトタイプの作成				
なし				

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

事業終了後に目指している社会の姿としては、中分子に適した創薬基盤技術（膜透過性等シミュレーション技術、新規骨格中分子の生合成技術）が製薬企業等において新薬開発に使用されている姿である。そのためアウトカムとして、「中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数」を指標とした。

(2) 事業アウトカム目標

事業アウトカム目標については下表－16のとおりである。目標件数の設定根拠としては、2013年度から2017年度にかけて実施された「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発事業」において構築したソフトウェアの製薬企業等での利用件数が2016年度実績で26件であったため、本事業で構築するシミュレーション技術等でも同等の30件を目標とした。2020年度に設定目標数を大幅に超えた要因としては、各研究開発内容を技術組合に参画する企業等に示し、それらの企業等が本事業の成果に非常に興味を持って頂いたためであると考ええる。2020年度に当課内で指標の見直しを図り、事業3ヶ年の実績をもとに2025年度のアウトカム件数を30件から220件に変更を行った。

具体的なアウトカムとしては、天然化合物の母核改変技術の技術指導と母核改変技術ツールを製薬企業等に導出し、当該技術を抗菌剤や抗腫瘍剤の開発に利用した事例がある。また、見出された多数のチトクローム P450 酵素も企業に導出しており、2020 年度までで 123 件を達成した。

表－16 中分子事業のアウトカム目標

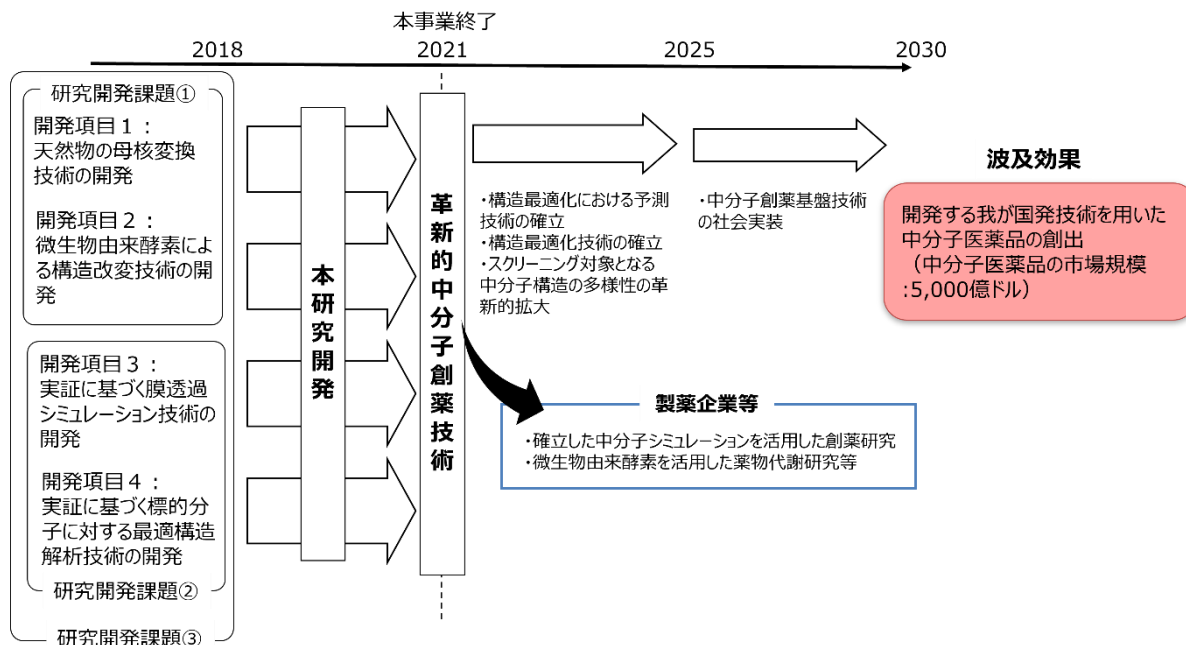
アウトカム指標	目標		実績	目標達成の見込み
中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数	2020 年度	10 件	123 件	2020 年度までの事業3年間で累計123件であり、大幅に目標達成。
	2025 年度	30 件→220 件		2020 年度までの事業3年間で累計123件であり、目標達成は可能と考える。

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

中分子は低分子と高分子の間に該当する内容であり、今まで各製薬企業等が研究開発しようとしても創薬するための技術自体が整っていなかったところもあり、それらを整える基盤技術を本事業で整備した。今後は事業終了3年程度で中分子構造の予測技術をより実情に近い形に確立し、予測技術を製薬企業が市場拡大が見込まれる中分子分野の創薬に活用することでアウトカムが達成され则认为る。

アウトカム指標

中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数（累計）・・・2025年度末までに220件



図ー 10 中分子事業におけるロードマップ

7. 費用対効果

2014年の市場規模と現在の年平均成長率（4.5%）が維持されると仮定すると、2030年の世界の医薬品市場規模は19,801億ドルと推計され、その50%が新薬市場（2016年予測は67%）、さらにその50%程度（5,000億ドル）が本事業で開発する革新的中分子創薬基盤技術を用いる中分子医薬品の市場規模と見込まれる。

これまではほぼ不可能だった中分子天然化合物のような複雑な構造の化合物の最適化が可能になっただけでなく、不斉炭素の多い医薬品の合成原料の安価な製造や、医薬品の申請時に必要な生体内代謝物の効率的な合成、さらにはADCペイロードの足場構築などにも貢献できる。その経済効果は、これらの技術を利用することで初めて生まれる医薬品が創出されることを考えると最大1,000億円と推定される。

PROTAC（タンパク質分解誘導キメラ分子）等のデグレーダー技術（疾患原因物質を分解除去する技術）には、2014年以降で50億米ドルの資本投資がなされたとされる。オートファジーに基づくデグレーダー技術の企業化は、これからの段階にあるが、順調に成長すれば、これらに比肩できる規模に育つ可能性がある。

C バイオ医薬品の高度製造技術の開発

上位施策名	○ 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）						
担 当 課 室	商 務 ・ サ ー ビ ス グ ル ー プ 生 物 化 学 産 業 課						
目 的	高い治療効果を奏する抗体医薬品は従来の低分子医薬品と比べると製造コストが高いため、国民の健康増進の一層図るためには、抗体医薬品の製造コストを低減し、広く普及させる必要がある。 抗体医薬品は細胞を用いて製造するものであり、我が国においても抗体の生産性が高い国産の生産細胞株が開発されてきている。世界的に開発が始まっている抗体の連続生産技術について、国産の技術を確立し、実用化を目指すとともに、連続生産技術の活用によって抗体医薬品の製造コストの低減を目指す。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実 施 時 期	2018 年度～2020 年度（3 年間）		会 計 区 分		一般会計 / エネルギー対策会計		
評 価 時 期	事前評価：2017 年度、終了時評価：2021 年度						
実 施 形 態	国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助）						
プロジェクトリーダー	大政 健史 バイオ医薬品製造技術組合						
執 行 額 (百万円)	2018 年度	2019 年度	2020 年度	—	—	総執行額	総予算額
	1,813	1,782	2,098	—	—	5,693	5,693

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

低分子医薬品（化学薬品）では、特に製剤に関する研究や実用化が先行しており、既に日本及び海外での承認事例があり、連続生産の適用に向けて取り組みが進んでいる。バイオ医薬品の製造は、アップストリーム（細胞構築・培養工程）とダウンストリーム（分離精製工程・品質管理）から構成されているが、主に培養工程で連続生産化が進んでおり、今後は分離・精製工程でも進展が期待され、2020年代後半には実用化が予想されていた。

アップストリームおよびダウンストリームの連続生産技術に加え、アップストリームとダウンストリームを一体化したエンド・ツー・エンドの連続生産技術の実用化研究やプロセス分析技術（PAT）、品質管理技術の研究開発が重要視されている。

連続生産の規制面での取組に関しては、製造コスト削減やスケールの可変性による変更管理の容易さといった点で利点があると考えられる。バイオ医薬品の連続生産に推進には、連続生産技術の特徴を踏まえた品質管理の規制上の考え方を提示する必要がある。現在、国際調和ガイドライン ICH Q13 「原薬及び製剤の連続生産」についてはステップ3（各極におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正）に進み、パブリックコメントを募集している段階であり、その適用範囲にバイオ医薬品も含まれることから、バイオ医薬品の連続生産に向けた品質管理手法は企業、規制側の両者が注目している。

また、製薬協のバイオ医薬品委員会においても、重点課題として、「連続生産、Process Analytical Technology (PAT)、QbD アプローチなど、製造の効率化や品質向上を可能とするより進んだ技術、品質保証の考え方も浸透してきており、これらを踏まえた承認申請書のあり方についても検討し、関係当局への提言を行う」ことが挙げられている。

バイオ医薬品製造販売をする製薬企業の多くは、サプライヤーや CDMO と協働し、連続生産システムの構築と実生産に向けた取組を行っている。中外製薬株式会社は、臨床開発開始の最速化を目的とした初期開発用治験薬製造のためのバイオ原薬製造棟の国内での建設計画を発表した。国外においても、Sanofi Genzyme、MedImmune、Boehringer、Roche、Amgen、Bayer などの製薬企業がバイオ医薬品の連続製造設備への研究開発投資を進めている。

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 NEDO の「戦略的省エネルギー技術革新プログラム／テーマ設定型事業者連携スキーム」の一環として、産官学による低分子医薬品（化学薬品）の連続製造設備の実用化研究が行われている（「再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用 iFactory の開発」2018-2022 年度）。また、株）高砂ケミカル、田辺三菱製薬（株）、コニカミノルタケミカル（株）、横河ソリューションサービス（株）、テックプロジェクトサービス（株）、大成建設（株）、（株）島津製作所、三菱化工機（株）、産業技術総合研究所が参画し、連続合成法とバッチ式製造法を組み合わせたバッチ連続生産方式を採用した再構成可能なモジュール型の医薬品製造設備「iFactory®」（アイファクトリー）の開発と実用化検証が進められている。

なお、バイオ医薬品の連続生産技術に関するプロジェクトについては、本事業が唯一の大型プロジェクトである。

海外においては、米国国立衛生研究所（NIH）は、バイオプロセスにおける連続生産技術の分野で助成を開始し、2019 年 7 月に、デラウェア大学、国立製造バイオ医薬品イノベーション研究所（the National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals, NIIMBL）、および FDA はバイオ医薬品製造への投資と研究に焦点を当てた共同研究開発契約（CRADA）を締結した。

2. 研究開発の内容

（1）研究開発の全体構成

高度製造技術事業の研究開発の全体構成は下表－17 のとおり。

表ー 17 高度製造技術事業の研究開発全体構成

研究開発項目		実施者
高性能な国産細胞株の開発	(a) 連続生産等に適した高性能な国産細胞株の開発	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (九州大学) 上平 正道
	(b) 高性能な国産細胞株の構築	高機能遺伝子デザイン技術研究組合 (神戸大学) 近藤 昭彦
バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発	バイオ医薬品連続生産における各要素技術及びプラットフォーム技術の開発	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (大阪大学) 大政 健史
バイオ医薬品製造実証研究	バイオ医薬品製造技術の実証研究	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (日立製作所) 村上 聖
連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究	バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究	国立医薬品食品衛生研究所 石井 明子
先端的バイオ製造技術開発	バイオ医薬品の多品種・大量製造に適した微生物による高度生産技術の開発	高機能遺伝子デザイン技術研究組合 (神戸大学) 石井 純
	CHO 細胞をデザインする：合理的・迅速・ロバストなセルエンジニアリング・プラットフォームに基づいた、向上型バイオプロセスのための細胞開発	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (徳島大学) 鬼塚 正義
	増殖-分化制御システムを取り入れた CHK 細胞を用いたバイオ医薬品生産細胞の構築	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (九州大学) 河邊 佳典
	バイオ医薬品製造コスト低減を実現する革新材料の開発	東レ株式会社 坂口 博一
	高度バイオ医薬品製造プロセスの設計フレームワーク	東京大学 杉山 弘和
	細胞ファイバーを利用した抗体製造のための高密度連続生産技術の開発	株式会社セルファイバ 柳沢 佑
	バイオ医薬品生産の新たな道を切り開くための新規チャイニーズハムスター肺由来 CHL-YN 細胞株の開発	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (大阪大学) 山野 範子
	PEG 化タンパク質や ADC s などのタンパク質薬物複合体の連続的合成反応と精密分離	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (山口大学) 吉本 則子

(2) 各研究開発項目の実施内容

本プロジェクトでは、設定された4つの研究課題項目（高性能な国産細胞株の開発、バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発、バイオ医薬品製造実証研究、連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究）をそれぞれが得意な領域で以下の6つの分野に細分化し、抗体の作製・連続生産技術・シ

ミュレーション・薬事規制等の課題のそれぞれを有機的に統合し連携をはかることで一体となった課題解決を模索した。

- ・分野 1 微生物を用いた低分子抗体製造技術
- ・分野 2 動物細胞を用いた抗体製造技術
- ・分野 3 抗体産生細胞新規培養技術
- ・分野 4 抗体精製用高性能膜の開発
- ・分野 5 シミュレーション
- ・分野 6 規制科学品質管理戦略

各分野の概要については以下のとおりである。

なお、課題単体でなく複数の課題が相まっているところもあるため、概要のみ分野ごとに列挙する。

分野 1：【微生物を用いた低分子抗体製造技術】

高機能な国産細胞株の構築

本研究開発では、世界的にも競争が激化しつつある生育の早い微生物を用いた抗体生産系として、我が国独自の高生産微生物細胞を構築することを目的とした。特に、CHO 細胞生産系と補完し合う技術として、二重特異性を有する低分子抗体等の次世代抗体を開発の対象とした。また、真核生物と原核生物の両方に対応するため、ピキア酵母（神戸大学・他）およびコリネ型細菌（味の素(株)）を微生物宿主として用いた。実験自動化や機械学習など、ロボティクスと AI を取り入れた独自の DNA 合成技術やゲノム改変技術、人工型の独自誘導プロモータ、高生産株のスクリーニング手法、等を構築することで、高生産と高活性を両立する新たな低分子型二重特異性抗体（Tandem 型 scFv）の開発や、単鎖ドメイン抗体（Nanobody）等を高生産する高度ゲノム改変型の微生物株の構築に成功した。これにより、試験管培養で最大 2 g/L を超える低分子抗体高生産に成功した。

バイオ医薬品の他品種・大量製造に適した微生物による高度生産技術の開発

本研究開発では、世界的にも競争が激化しつつある生育の早い微生物を用いた抗体生産系として、我が国独自の高生産微生物（ピキア酵母）細胞を活用して、最適な培養プロセスを開発することを目的とした。まず、ジャーファーマンターを用いた培養制御技術として、微生物培養に適したオンラインモニタリングシステムやフィードバック制御システムを構築し、小ロットでの多品種製造に適した微生物フェドバッチ生産技術を開発した。また、増殖制限基質の供給を定流量にしたケモスタットにより微生物の定常状態維持に最適な条件を見出すことで、微生物の特徴である早い生育速度を活かした高い希釈率（培養液の抜き出し速度）を達成し、小スケールでの大量製造が可能な微生物の連続生産技術を開発した。課題 2-1-3 で構築した次世代抗体としても注目されている単鎖ドメイン抗体（Nanobody）等を高生産する微生物細胞と開発した培養プロセスを用いて、初期培地換算で最大 24 g/L（最終培地あたり 11 g/L）を超える世界最高レベルの低分子抗体高生産に成功した。

分野 2：【動物細胞を用いた抗体製造技術】

連続生産等に適した高性能な国産細胞株の開発

バイオ医薬品連続生産における各要素技術及びプラットフォーム技術の開発

バイオ医薬品製造技術の実証研究

- (1) 細胞構築では、MAB 組合で開発されたオリジナル宿主 CHO-MK 細胞を用いて、治療用抗体の連続生産に適した生産細胞株の構築技術の開発を行った。後述の培養工程における連続生産実験では世界最高レベルの 4.7 g/L/day での連続生産が可能であった。また、6 種類のバイオシミュレーション候補についても生産細胞構築を行っており、CHO-MK 細胞ホストとした生産細胞構築プラットフォームの汎用性を示した。
- (2) 培養工程では、連続培養（パーフュージョン培養）の生産性について、世界 120 社以上の製薬会社、関連業界企業の団体である BioPhorum のデータをベンチマークとした。2017 年の BioPhorum データ¹⁾では、培養連続化により、設備投資低減、培地等の原材料費増大となるた

め、総生産コストはバッチ培養の 108%に増加してしまうという状況であった。そこで本事業ではこれらの生産性向上を目指した結果、BioPhorum データに対し連続化における設備投資、培地等の原材料費上昇が抑えられ、総生産コストはバッチ培養の 86%にまで低減できる見通しを得た。現状ではこれに匹敵する総合的な生産性の報告は見当たらない。品質においては電荷異性体、糖鎖修飾の品質がバッチ生産より向上するデータを得た。

- (3) 精製工程として、2 カラムキャプチャークロマト、バッチ低 pH ウイルス不活化、フロースルーポリリッシュクロマト、ウイルスフィルターからなる連続プロセスを構築し、各工程ごとに最適化した運転条件で連続精製を安定に実施することができた。高回収率(80 %>)と高純度(95%>), および不純分除去(残留 HCP <10 ng/mg-IgG, 残留 DNA <1 pg/mg-IgG)を達成することができた。また、上流の灌流培養と接続し安定運転を実現した。またカラム・装置の小型化と 20-30 %の溶媒削減が達成され、製造スケールおよび上流工程変動に柔軟に対応できるプロセスが実証された。開発したシステムでは、精製工程時間が大幅に短縮されるので、精製過程での劣化が抑制され、高品質な精製製品が期待できる。

CHO細胞をデザインする：合理的・迅速・ロバストなセルエンジニアリング・プラットフォームに基づいた、向上型バイオプロセスのための細胞開発

高機能化遺伝子と人工染色体を組み合わせた、バイオ医薬品生産細胞の改変技術プラットフォーム化の達成という成果を得た。具体的成果としては①生産細胞を高機能化する遺伝子（高機能化因子）の新規発掘②人工染色体上に高機能化因子を集積化した動物細胞株の樹立（研究成果有体物、国産 CHO-MK 細胞を含む）③IgG1 抗体生産量 50 %以上の向上④連続培養における培地消費量 30%低減による低コスト達成 などが挙げられる。これらの成果は事業事後評価において「国際競争力のある結果」と評価されており、他に類をみない細胞改変（セルエンジニアリング）手法の開発に成功し、開発手法はワクチンや遺伝子医療用ウイルスベクター生産などにも応用することが出来るため、汎用性や波及効果の高い成果であると言える。

増殖-分化制御システムを取り入れた CHK 細胞を用いたバイオ医薬品生産細胞の構築

国産オリジナル細胞株、チャイニーズハムスター腎臓細胞（CHK-Q）による増殖-分化誘導システムの開発を行った。CHK-Q 細胞の特性に合わせて、低分子化合物（RA）の添加による細胞増殖制御と抗体生産誘導の切り替えが可能な人工遺伝子発現システムを構築した。RA 添加で細胞の増殖を抑えながら、組換え抗体の生産性と生産速度を大きく向上させることに成功した。また、CHK-Q 細胞の特性を不死化プロセス、染色体核型ならびに分化誘導の観点から調査し、細胞の質的变化や CHK-Q 細胞そのものの効率的な分化誘導法を明らかにした。

国際学会を含む学会発表や講演など 10 件、国際論文投稿中 2 報、準備中 2 報という成果が得られた。開発技術は、原理的に様々な組換えタンパク質生産が可能であり、幅広い展開が期待できる。「国産オリジナル細胞の使用」、「増殖分化誘導システムの概念」、「高い生産性」と独自性が高く、国際的に競争力の高い技術であり、今後の医療分野の進展や新技術の創出に貢献できる。

バイオ医薬品生産の新たな道を切り開くための新規チャイニーズハムスター肺由来 CHL-YN 細胞株の開発

オリジナル宿主細胞 Chinese hamster lung (CHL)-YN 細胞の開発を行った結果、レトロウイルスの感染が無いことやグルタミンを含まない培地での培養が可能であること等の有用性を明らかにした。本細胞は、従来の CHO 細胞を含む一般的な哺乳動物由来宿主細胞と比較して増殖が 2 倍速く、増殖速度に応じて目的物である抗体も早く生産可能なことから、培地の製造及び保管コストの低下も期待できる。

PEG 化タンパク質や ADC s などのタンパク質薬物複合体の連続的合成反応と精密分離

タンパク質の医薬品化では、安定性や機能向上のためにポリエチレングリコールの修飾(PEG 化)や薬理活性のある低分子化合物の化学修飾が行われる。しかし、同じ官能基を有する天然のタンパク質の場合、溶液中での反応の制御は難しく、修飾反応後の分離操作が必須となる。本研究では、分離で用いるクロマト担体を固相反応場として利用することで(1)修飾アミノ酸の限定による修飾異性体数の抑制を行い、さらに (2)カラム反応と分離の連続操作法の確立により、 (3) 反応と分離に加

えて原料タンパク質のリサイクルを行う連続反応システムの構築と検証、を行った。

溶液中では6つの修飾体が生成するタンパク質 lysozyme の PEG 化反応を例として、(3)のシステムを利用することで1つの修飾体のみを70%の反応収率で得られることを実証し、クロマトグラフィーを用いた部位選択的な新しいタンパク質化学修飾反応操作技術として特許出願という成果が得られた。クロマトグラフィーによる反応と分離を連続化した生体物質の化学修飾操作技術という成果は、既存の精製設備を応用することで実施可能である。

分野3：【抗体産生細胞新規培養技術】

細胞ファイバーを利用した抗体製造のための高密度連続生産技術の開発

バイオ医薬品は、浴槽（約200L）何杯分かのタンクに細胞と栄養素を含む培地を入れて、攪拌する方法で生産される。生産主体である細胞は高密度が望ましいが、培地体積に対して占める割合は通常1%未満で、生産期間も10日程度と短い。改良の余地があるのは明らかだが、細胞は高密度化すると物質供給が不足して死滅に向かう。細胞と培地の分離方法を工夫し、物質交換速度を上げれば良いはずだが、産業技術としての現実解は示されていない。セルファイバ社は髪の毛ほどの太さのゲルチューブ内で細胞培養する方法を用いてこの問題の解決を試みた。3年間合計1.3億円の研究費で、高密度状態でも、30日以上目詰まり無しで連続培養できることを1L規模の試験で実証した。また、得られた抗体が医薬品としての品質を維持していることを確認した。この成果は製造プロセスの連続化・自動化を実現するための基盤技術となる。

分野4：【抗体生成用高性能膜の開発】

バイオ医薬品製造コスト低減を実現する革新材料の開発

バイオ医薬品は、製造コストが高いことが課題となっている。本研究では、バイオ医薬品の製造コストの大幅な低減と、高品位なバイオ医薬品の製造に寄与する革新分離材料の創出に向け、非常に高価と言われているプロテインAカラムの代替もしくは負荷低減に寄与する材料の開発に注力した。代表的な成果は下記の通り。

中空糸分離膜の孔径を制御し、透水性と分離性能に優れた中空糸膜を創製した。また当社で開発した抗体付着抑制技術と融合し、処理条件を最適化することで、耐久性も向上できた。

培養上清を用いた精製検討の結果、当社保有の吸着繊維の併用により抗体回収率90%以上を達成し、ホストセルプロテイン（HCP）の除去率は目標90%以上に対し、約80%まで到達できた。

膜分離と繊維吸着の併用システムのポテンシャル確認として、ダウンストリーム工程全体を通した検討を実施した結果、工程全体でHCP残存量の目標値（IgG比100ppm以下）を達成した。

分野5：【シミュレーション】

高度バイオ医薬品製造プロセスの設計フレームワーク

本課題では、モノクローナル抗体の高度製造プロセスを設計するためのフレームワーク構築に取り組んだ。研究開発では、アップストリーム・ダウンストリーム中の重要プロセスにおける、連続・バッチ、シングルユース・マルチユースなどの製造技術、さらには経済性や製品品質、供給安定性、環境影響などの評価項目を考慮した。プロセスの数値モデルの構築には、神戸GMP集中研のデータを活用した。設計フレームワークの活用は、従来は高コストの実験を要した情報をデジタル技術により把握し、プロセスや製造技術を多目的評価により決定することにつながる。本課題では、シミュレーション技術を用いたプロセス開発手法に関する成果が得られた。これは、バイオ医薬品産業のデジタルトランスフォーメーションにも貢献できる。

分野6：【規制化学品質管理戦略】

バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究

本課題では、バイオ医薬品連続生産の実用化を推進することを目的とした以下の研究を行った。

(1) バイオ医薬品の連続生産における留意事項の提案に向けて、PMDA、国立衛研、PDA 製薬学会、

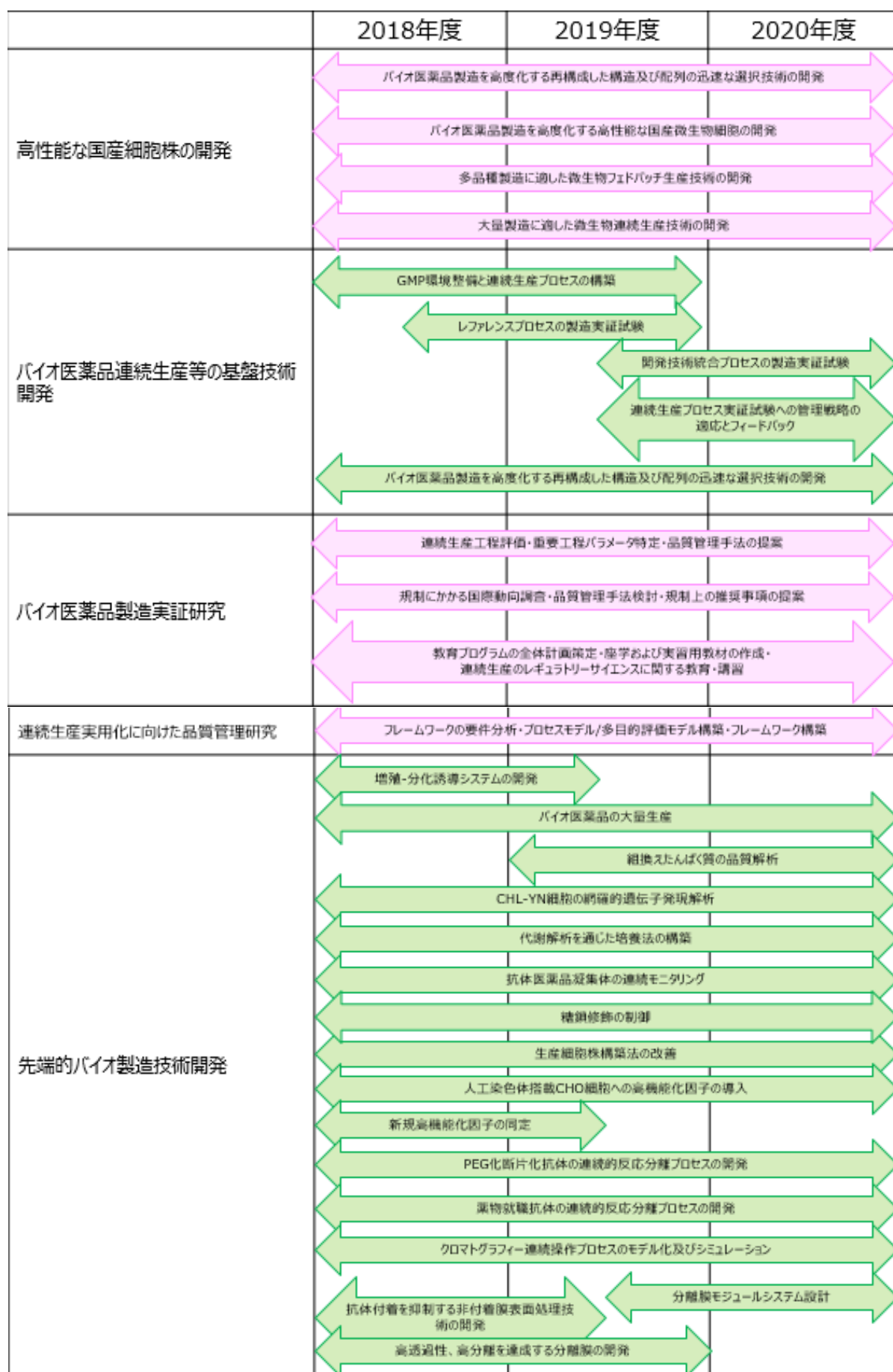
日本製薬工業協会、MAB 組合、大阪大学、神戸大学、BCRET 等からなるワーキンググループでの議論を行い、「バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider」を作成・公表した。また、多数の品質特性を一斉に評価できる分析法に関する検討を行い、成果を学術誌で公表した。

- (2) バイオ医薬品の連続生産に関する技術情報と本プロジェクトでの研究成果をもとに、連続生産に関する教育資材を作成し、BCRET で実施した講習において試験的に利用した。プロジェクト内（MAB 組合）において得られた成果の本教材への反映に際しては、日本動物細胞工学会と BCRET の共同開催により、第 42 回動物細胞工学シンポジウム「産学連携が生み出すバイオ医薬品の連続生産技術」（2021 年 5 月 17 日）を開催し、成果の普及に努めた。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

（１）研究開発計画

研究開発計画は、下図－11 のとおりである。



図－11 高度製造技術事業の研究開発計画

(2) 資金配分

各課題の資金配分については、下表－18 のとおりである。バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発においては、抗体の培養プロセスの高度化と経済性を両立したアップストリーム技術及び設備のダウンサイズ化や工程全体の最適化を行うためのダウンストリーム技術の開発及び実生産プロセスへの運用を想定した連続生産システムの開発を兼ねているため、他の項目よりも多く配分している。

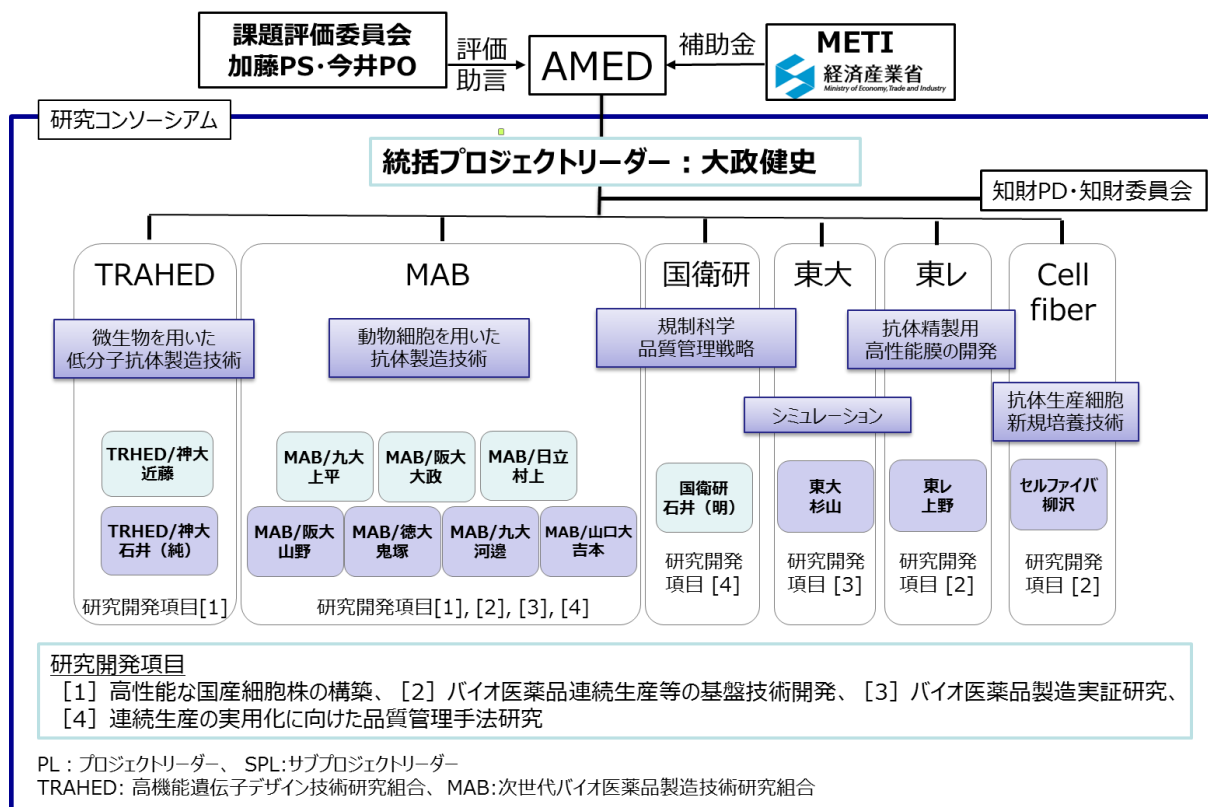
表－18 高度製造技術事業の資金配分

(単位：百万円)

研究開発項目	2018FY	2019FY	2020FY	合計
高性能な国産細胞株の開発	461(委託)	457(委託)	493(委託)	1,411
バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発	845(委託)	850(委託)	871(委託)	2,566
バイオ医薬品製造実証研究	260(委託)	260(委託)	460(委託)	980
連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究	71(委託)	24(委託)	53(委託)	148
先端的バイオ製造技術開発	176(委託)	192(委託)	221(委託)	589
合計	1,813	1,782	2,098	5,693

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

研究開発の実施・マネジメント体制は下図－12 のとおりである。



図ー 12 高度製造技術事業の実施・マネジメント体制

(4) 知財や研究開発データの取扱い

バイオプロセス工学の分野で著名な専門家である大阪大学の大政健史氏を研究開発責任者とし、各要素技術を有する 35 企業、4 大学、2 国研、4 団体が結集した「次世代バイオ医薬品製造技術研究組合」(2021 年 6 月時点)が主体となって本事業の実施者を東ね研究開発を行う体制を整備した。

本組合では、賛助会員制度を設けており、ここにユーザーとなり得る製薬企業、CMO 等を参画させることで、各社の様々なユーザーニーズを研究開発に反映させられる体制としている。これにより、社会実装を十分に考慮したプラットフォームの開発が可能となっている。

また、組合として、知財管理等を担う代理人と契約しつつ、組合内にも知財担当者を配置したほか、組合参画機関間で、組合員が以前から有する知財、及びプロジェクト期間中に得られた知財についての共用ルールを定め、プロジェクトにより得られる知財の適切な管理、及びスムーズな研究開発の実施に努めた。

4. 事業アウトプット

(1) 研究開発目標

研究開発目標は下表ー19 のとおりである。本事業においては抗体の作製から連続生産における品質評価手法まで幅広く行っており、各工程で得られる技術は多岐にわたる。その各工程を利用して開発されるサンプルは今後の技術開発においても大きく利用できる内容であり、アウトプット指標として設定した。

アウトプットの具体的な判断基準としては、連続生産技術において培養、精製、品質管理等の工程で企業が利用できるレベルまで開発された試作品数とした。事業初年度から最終年度にかけて徐々に増加していくことを想定し、2018 年度に 3 件、2019 年度に 8 件、2020 年度に 15 件の累計 26 件とした。

表－ 19 高度製造技術事業のアウトプット目標

アウトプット指標	目標		設定（変更）理由
バイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数（累計）	最終目標 （2020 年）	26 件	バイオ医薬品の製造においては、培養、精製、ウイルス除去等の各工程が必要である。それらの技術を利用して開発された試作品数は今後の技術開発においても利用できるものであるため、本内容を設定した。

（２）研究開発の成果

本事業におけるアウトプット成果は下表－20 のとおり。

表－ 20 高度製造技術事業のアウトプット成果

アウトプット指標	目標		成果・意義	達成状況	未達の原因分析/今後の見通し
バイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数（累計）	最終目標 （2020 年度）	26 件	36 件	○	－

具体的なアウトプット事例としては、国産オリジナル細胞 CHO-MK 細胞の開発であり、連続生産に適した高性能な国産細胞株の開発の研究課題にて、独自にチャイニーズハムスター卵巣組織から樹立した CHO 細胞を宿主として、国産オリジナル細胞 CHO-MK 細胞を構築した。当該国産オリジナル細胞 CHO-MK の使用許諾契約を締結し、当細胞を製薬企業等に導出した。国産オリジナル細胞 CHO-MK は従前の CHO 細胞よりも連続生産に適しているため、今後、連続生産がバイオ医薬品製造の主流となった場合に世界での標準の培養細胞として利用される蓋然性が高い。海外産の培養細胞に依存している現状から脱却することで、バイオ医薬品の製造コストの低廉化が期待される。

（３）活動指標

事業３年間でアクセプトされた論文数や特許出願数は下表－21 のとおりである。

表－ 21 高度製造技術事業の活動指標

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT 出願
2018～2020 年度	59	24 件	0 件	12 件

国際標準への寄与
なし

プロトタイプ作成
なし

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

事業終了後に目指している社会の姿としては、開発される製造技術が製薬企業等において実装され、バイオ医薬品の製造に使用されている姿である。そのためアウトカムとして、開発成果による製品の導入実績等によって社会実装された件数を指標とする。

(2) 事業アウトカム目標

本事業のアウトカム目標は、下表－22 のとおりである。目標件数の設定根拠として、2013 年度から 2017 年度に実施された本事業の前身事業である「国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造技術事業」にて 28 件の導入実績があること（28 件／5 年）、本事業における連続生産技術は世界的にも確立されておらず、開発難度が高いことを鑑み 2020 年度で 5 件、2025 年度で 10 件とした。しかし、事業の社会実装がうまく進んだことにより当課内で本アウトカム指標を見直し、下表－22 のとおり設定した。事務局である次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の技術を活かして、組合に参画した住友ベークライト株式会社やエイブル株式会社がプラスチック製シングルユース事業及び独自センサーによる制御技術を活用した小型細胞培養システムを開発したり、住友ベークライト株式会社が抗体医薬品の糖鎖分析のためのサンプル調製を行う全自動糖鎖調整装置を発売する等企業による社会実装が積極的に進められている。

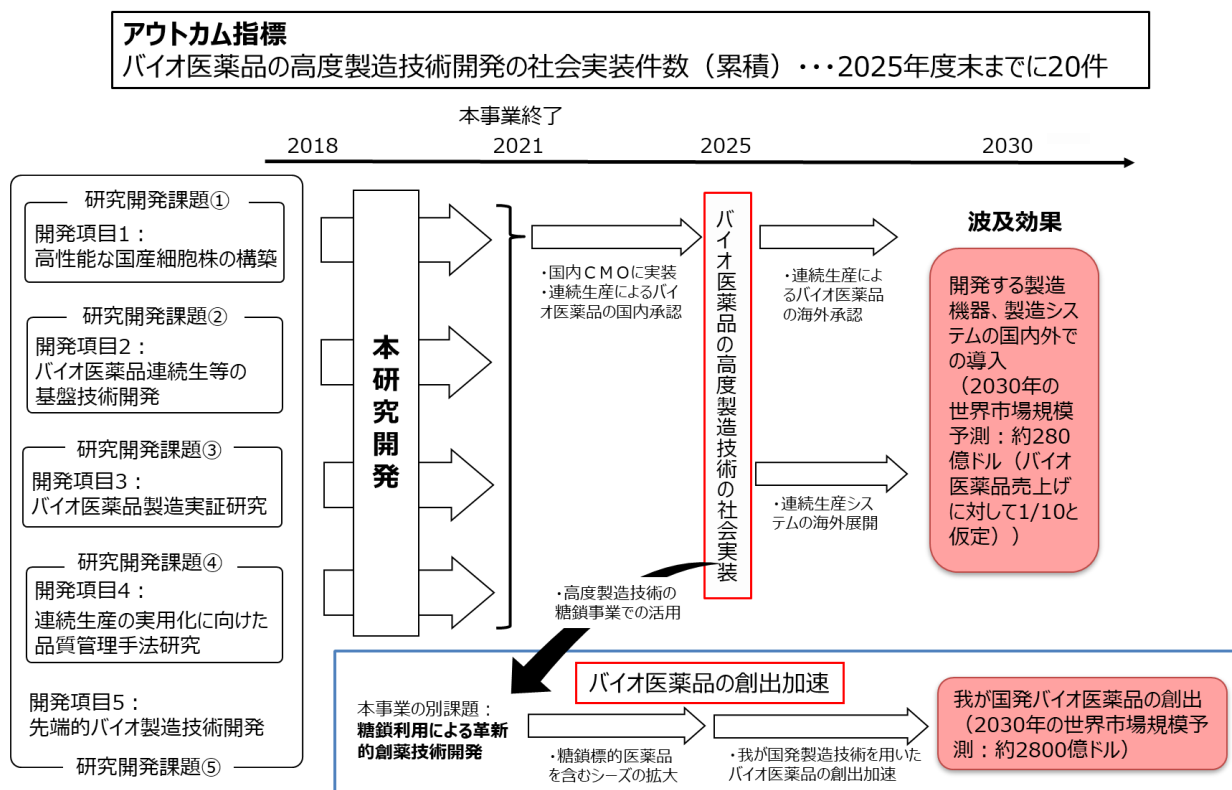
表－22 高度製造技術事業の活動指標

アウトカム指標	目標		実績	目標達成の見込み
バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数 (累積)	2020 年度	9 件	12 件	目標を達成した。
	2025 年度	20 件	—	2020 年度までの事業 3 年間で累計 12 件であり、目標達成の可能性は高いと考えている。

具体的なアウトカムとしては、連続生産に適した抗体産生 CHO-MK 細胞に用いる培地である。本培地は灌流培養の培地としての利用はもちろんのこと、フェドバッチ培養（培養途中で栄養等を加えて培養期間を延ばす方法）の増殖培地としても利用が可能である。本培地を CHO-MK 細胞の培養に用いた場合、50 日間連続培養を実施しても問題ないことが報告されている。

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合では、研究開発した内容を組合に参画している組合員やその賛助会員の企業に対して成果報告会として毎年 1 回報告している。その報告会は多くの企業等が複数名参加するものであり、産官学が一堂に会するため、技術の共有と企業の共同研究等のマッチングの場として利用されている。この場をさらに多くの企業が効率的に利用することがアウトカム達成に向け重要となる。また、事業終了から 3 年の間に国内の製薬企業や CMO で抗体の製造や少量多品種に対応したバイオ医薬品の製造方法の国内承認の実現及び製造ラインへの実装を行うとともに、2020 年度まで実施していた「糖鎖利用による革新的創薬技術開発」においても本事業で作製された抗体やその製造方法を利用することが想定されるので、事業間連携も進めていくことがアウトカム達成に向けて必要である。



図ー 13 高度製造技術事業のロードマップ

7. 費用対効果

全世界で開発中（第一相試験以上）の抗体医薬品の5%が我が国の製薬企業が開発している抗体医薬品となっている（2014年7月時点。産業レポート No.5 医薬産業政策研究所 2014年12月）。抗体医薬品の売上の中の25%が製造コストとすると、2030年の抗体市場が2800億ドルと予測されていることから、少なくとも35億ドルの市場獲得が見込まれる。さらに、海外市場の獲得も含めれば35億ドル以上の効果が見込まれる。

開発の効果としては、培養連続化による設備投資低減、培地原材料費増大防止、精製連続化による回収率向上、溶媒削減、品質向上による歩留まり向上、さらにはプロセス開発時間の大幅な短縮が挙げられるが、それぞれ定量的に記述することが困難であるため、培養連続化による設備投資低減、培地原材料費増大防止のみに絞り効果を算出する。国内の年間抗体医薬販売重量1200kgの全てが本研究開発で確立した連続生産技術で生産されると仮定すると、生産コスト50\$/g、連続化によるコスト低下14%、10年間継続、110¥/\$とすると、 $1,200,000[\text{g/y}] \times 50 [\text{\$/g}] \times 110 [\text{¥/\$}] \times 0.14 \times 10 [\text{y}] = 92.4$ 億円の費用削減効果が算出される。

世界と対抗しうる微生物による次世代の低分子抗体生産の独自基盤という成果が得られた。この成果は今後、様々な次世代抗体やバイオ医薬品開発という内容にも貢献でき、2024年のバイオ医薬品の世界の市場規模予測である40兆円の1%に本研究開発成果が活用されれば、その経済効果は4,000億円と推定される。

既存のプロテインAカラムによる精製に対し、当該成果の分離膜・吸着繊維の併用システムでの代替が達成できれば、抗体医薬製造における初期投資を半減、また材料コストとしては1/10程度に低減できると期待される。

連続培養にてIgG1抗体生産量はバッチ式に比べて50%以上の向上、連続培養における培地消費量30%低減を達成した。

D 患者層別化マーカー探索技術の開発

上位施策名	○ 健康・医療戦略（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 医療分野研究開発推進計画（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）						
担 当 課 室	商 務 ・ サ ー ビ ス グ ル ー プ 生 物 化 学 産 業 課						
目 的	抗がん剤等に使われる医薬品には、患者の体質によっては効果が発揮されたり発揮されなかったりするものが多く存在する。治療の観点からも医療費の観点からも、効果がなく副作用の強い医薬品を使用し続けることは好ましくなく、適切な薬剤を適切な患者に届けることが重要である。それらの効果の有無については、患者の体内にあるバイオマーカーによって大きく作用する。患者体内にある薬剤の効果の有無を層別化するマーカーを探索する中で、マーカー探索における基盤技術の開発を行い、個別化医療の推進を目指す。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度						
実 施 時 期	2019 年度～2023 年度（5 年間）		会 計 区 分		一般会計 / エネルギー対策会計		
評 価 時 期	事前評価：2018 年度、中間評価：2021 年度、終了時評価：2024 年度						
実 施 形 態	国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助）						
プロジェクトリーダー	上田 龍三 バイオ産業情報化コンソーシアム						
執 行 額 （百万円）	2019 年度	2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	総執行額	総予算額
	1,483	1,605	執行中	要求中	要求予定	3,088	3,088

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

バイオマーカーは通常の診療、診断だけでなく、医薬品の開発でも活用されるもので、その中でも患者層別化マーカーは早期臨床試験以降、治療に至るまで利用される重要なバイオマーカーである。がん領域臨床試験の各フェーズにおける患者層別化マーカーの効果については、抗がん剤 908 剤を対象に解析をした事例があり、患者層別化マーカーを利用することで各フェーズの移行確率が上昇し、特に企業開発費の約 50 %を占める後期臨床試験（フェーズ II,III）での効果が高い結果が報告されている。

がん領域におけるバイオマーカーは、診断、治療選択のために腫瘍組織検体（生検）を用いた体細胞変異等の遺伝子検査が臨床で実用化されている。国内でも複数の遺伝子変化を同時に検査できる遺伝子パネル検査が保険収載され、精密化医療の実装が進んでいる。

さらに、がん免疫療法においては、臨床効果に個人差があることや免疫関連の重篤な副作用のリスクがあること、高額な治療法であることから、PD-L1、ネオアンチゲン、腫瘍浸潤活性化 T 細胞などの患者層別化マーカーの探索が進められている。

生検は侵襲性が高いことから、血液、尿などの低侵襲性の検体を用いるリキッドバイオプシーによるバイオマーカーが注目されており、国内でも、がんや認知症の早期診断を目指した体液中マイクロ RNA 測定基盤技術開発事業により、国立がん研究センター、東レ、東芝、アークレイなど産学連携の研究開発が行われた。また、同じく国立がん研究センターが中核機関となり、ctDNA を解析対象としたリキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指したプロジェクト「CIRCULATE-Japan」が 2020 年にスタートした。

がんにおけるバイオマーカーに関しては、治療メカニズムに直結するエストロゲン受容体（ER）や HER2 などの単一バイオマーカー検査により患者の層別化を行ってきたが、画期的ながん免疫療法の登場により、PD-L1 のような単一バイオマーカーでは限界があり、免疫細胞ネットワーク全体を分析することで適切なバイオマーカーを探索するアプローチが注目されてきた。正確に患者を層別化する新規診断法を開発するには、異なる免疫シグニチャーの背景にあるメカニズムを理解することがより重要とされるようになった。

米国 NIH の Cancer Immune Monitoring and Analysis Centers and Cancer Immunologic Data Commons (CIMAC-CIDC) は、マスマイトメトリーや RNA シークエンスなど新しい技術とデータ解析により、がん免疫療法の研究と初期段階の臨床試験をサポートするリソースとしての機能が期待されている。

精神・神経疾患領域に関しては、疾患の病態解明が不十分で、客観的診断法がなく、治療効果を反映するバイオマーカーが特定されていないため、薬剤開発の成功率が低く、バイオマーカーの必要性が高い。精神・神経疾患領域におけるバイオマーカーの重要性については、産学官の連携による MRI, CT, PET などのイメージングバイオマーカー開発の重要性に関して提言されている。

米国ではアルツハイマー病（AD）の予防・治療の対象として重要な軽度認知障害（MCI）などの早期段階を、画像診断やバイオマーカーを用いて精密に評価する Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) が進んでいる。

国内においても J-ADNI が開始され、MRI や PET スキャンなどの画像診断法、脳脊髄液などの体液のバイオマーカー測定や認知機能・生活機能テストが行われ、データが蓄積されている。この大規模な臨床研究データにより、日本人における MCI が認知症に進展していく過程が日米で極めて類似していることが明らかになった。認知症領域の臨床研究は実用化に向けてプロトコルを設定して実施されており、今後国際的な治療薬の研究開発への貢献が期待されている。

2. 研究開発の内容

（1）研究開発の全体構成

研究開発の全体構成は下表-23 のとおりである。

表－ 23 層別化マーカー事業の研究開発全体構成

研究開発項目		実施者
研究開発課題 ① 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	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	一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 上田 龍三
研究開発課題 ② 医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発	新たな肝がん高危険群患者層別化マーカーの開発実用化研究	国立大学法人金沢大学 金子 周一
	アミノ酸プロファイルによるがん免疫微小環境の代謝リプログラミング評価とがん免疫治療患者層別化技術の開発	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター 笹田 哲朗
	血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 中村 昭範
研究開発課題 ③ 潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究	潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究	国立研究開発法人産業技術総合研究所 夏目 徹

（２）各研究開発項目の実施内容

研究開発課題 ① 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

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

本プロジェクトでは、ニボルマブ等免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫療法が有効である、がん患者を絞り込み層別化するためのマーカーを見出し、診断薬・機器として開発するための研究開発を行っている。本プロジェクトは４要素の研究開発から成り、要素１はがん患者血液の免疫細胞解析、要素２はがん組織中の免疫細胞解析、要素３はデータベース・解析ツールの開発、要素４は層別マーカー実用化のための診断機器開発と検証を実施している。

要素１では、以前見出していた血液での層別化マーカーの性能を肺がんと泌尿器科がんでの臨床研究で検証し、PD-1 阻害薬の効果を既存のがん組織 PD-L1 検査に比べ非常に高い効率で予測できることを確認した。さらに PD-1 阻害薬の効果と強く相関する新規免疫細胞（Th7R CD4⁺ T 細胞）群を発見し、前向き臨床観察研究を 7 がん種で開始した（R3 年度）。要素２では、同定していたがん組織での層別化マーカーについて、検証のための臨床研究を行い、手動型の解析機器を用いた企業主導治験へと導出した。このマーカーの解析機器・試薬については、導出先企業より一般販売されることになった（R3 年度）。さらにがん組織と血液の関連解析により、治療効果が長期に持続する患者に特徴的なマーカーを見出し、治療中断マーカーの可能性を示した。要素３では、体系的がん免疫データベースとデータ解析ツール一体化システムである「がん免疫ビブリオテカ」を開発し、連携研究者間での限定公開による問題点の洗い出しを行い、研究者及び製薬企業に向けた社会実装の準備を完了した（R3 年度）。要素４では、要素１の研究成果を臨床現場で体外診断薬および医療機器として実用化するべく、末梢血（全血）での測定法を確立し自動化機器を試作した。世界唯一の網羅的リン酸化自動計測機器については、プロトタイプ機器を作製し関連特許を出願した。

研究開発課題 ② 医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発

②-1 新たな肝がん高危険群患者層別化マーカーの開発実用化研究

肝がんは肝炎ウイルスに感染している 5 億人以上の患者と、人口の 2-3 割が罹患している生活習慣病を背景に発症し、全世界で年間 70 万人以上が死亡している。本研究では新たな肝がんマーカーである血清ラミニン γ 2 単鎖(LG2m)を用いて、全自動測定法の確立、肝がんの発症前予測、発がんに関わる機序について解析した。400 例の前向き多施設共同研究を行い、LG2m の測定は 20 倍高く発がんリスクの集団を層別化できることを報告した。現在、世界最大の延べ 8,000 例の患者を対象に肝がん前予測の前向き多施設共同研究を行っている。また LG2m が機能性分子であること、融合遺伝子が存在し、がん遺伝子として働くことを見出した。令和 3 年度に分子標的薬候補となる新たな活性阻害抗体の作製に成功した。

②-2 アミノ酸プロファイルによるがん免疫微小環境の代謝リプログラミング評価とがん免疫治療患者層別化技術の開発

本研究の目的は、血中アミノ酸の解析により免疫チェックポイント阻害薬 (ICI: 抗 PD-1/PD-L1 抗体) の有効な患者を的確に選別する層別化マーカー・技術を開発することである。

ICI 治療される進行肺がん患者 104 名を臨床試験に登録し、血中アミノ酸のプロファイルを解析した。複数のアミノ酸濃度の組み合わせからなる、治療効果予測に有用な高精度マーカーを同定した (令和 3 年度中に知財化する予定)。また、アミノ酸解析の重要性を理論的に裏付けるために患者の血液・腫瘍組織・便検体を解析し、アミノ酸プロファイルに関連する遺伝子変化を解明した。

微量のアミノ酸代謝物を高精度に測定するための質量分析法を臨床検査会社 (GLP 認証) に技術移管し、臨床検査としての標準化を行った。

ICI 治療患者層別化技術の実用化に向けて医療機器プログラムとしての薬事申請要件を確認するため、PMDA 相談を繰り返して実施 (6 回) し助言・指導を受けた。

②-3 血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発

認知症の効果的な治療法や予防法を開発するためには、早期診断や進行予測に役立つ層別化マーカーが必須である。本研究では血液バイオマーカー(BM)を組み合わせ、認知症のリスクや病型を層別化するシステムの開発を行っている。

血液アミロイド β (A β) BM の実用化に向けた取り組み: 本 BM はアルツハイマー病の発症前診断に有用で医療ニーズが高い。島津社の測定システムが体外診断機器として承認されたことを受けて WG を立ち上げ、実用のための適正使用指針を策定した。また、承認範囲の拡大や保険収載を目指して前向き研究を推進した。コロナ禍に影響されたが目標症例数(200 例)の約 6 割を達成した。

その他の認知症関連血液 BM の開発と検証: タウ病理を捉える血液 BM として p-tau181 の検証を行い、その臨床的有用性を確認した。また、神経変性を捉える BM として、血漿 NfL, GFAP に加え、新規開発による Neurogranin の特定分子の比も期待できることを明らかにした。更に、レビー小体型認知症についても複数の BM 候補を抽出した。また、マルチオミックス解析による異なる視点での BM 開発にも取り組んでいる。

アルツハイマー病の超早期診断に有用な血液 A β マーカーの実用化が明確に視野に入り、更にタウ病理や神経変性を捉える血液 BM の検証も進んだ。これらは治療薬開発の際の対象者スクリーニングに用いることにより、治験に関わるコストを最大で 50%近くまで低減できる可能性があり、治療薬開発の促進に繋がると期待される。また、本層別化システムが完成したら未病期の高齢者の認知症リスクの推定が可能となるため、早期の非薬物介入やリスク管理に役立つ。

研究開発課題 ③ 潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究

潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究

健常者/患者の血液検体をマルチオミックス解析 (血液中のタンパク質や代謝物を網羅的に測定すること) により比較し、疾患の発症・進行を予測し、早期の介入治療を可能とする潜在疾患マーカー

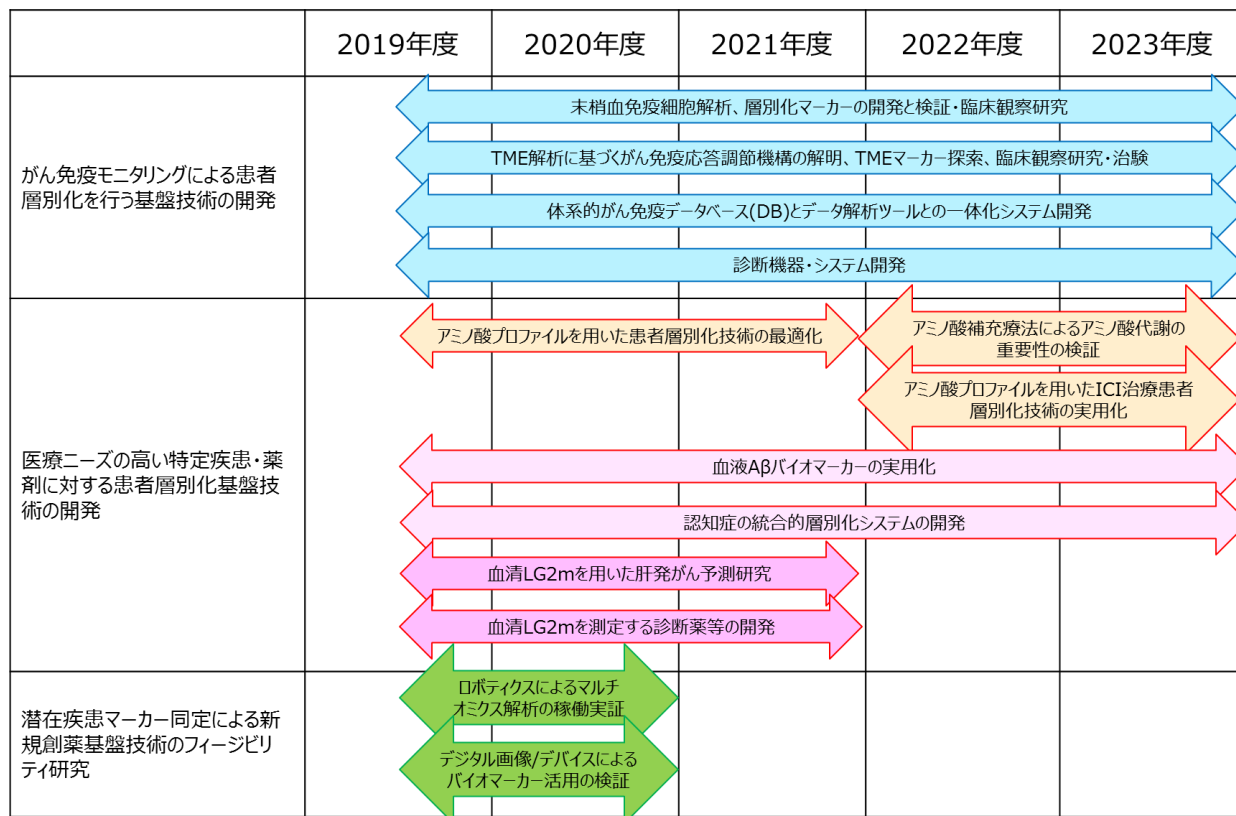
一探索が可能であることを検証することが目的である。アルツハイマー病に代表される認知症は10～20年という年月で発症し、発症してからの治療が困難な疾患であり、早期診断/発症予測を可能する潜在疾患マーカーが希求されていた。

本研究では、認知症の診断治療の国内の拠点である、国立長寿医療研究センターにおいて採血された血液検体の①認知障害なし、②非進行性の軽度認知障害、③進行性の軽度認知障害、④認知症という疾患の進行の時系列を追うことができる4つの群合計352人の、血中のたんぱく質・代謝物・脂質約4000分子を定量測定するというマルチオミクス解析を実施した。その結果、認知症の発症フェーズのうち、特に認知障害なしの状態から軽度認知障害の発症に至った群を精度良く判別する新規のバイオマーカー（たんぱく質）候補を3つ得ることができた。認知症において、このような発症早期のマーカーはこれまでに皆無であった。また、品質の高い大規模なデータが得られたため、AI機械学習を用い、軽度認知障害からアルツハイマー病への発症予測も可能であることが示された。そのみならず、健常者と患者群との間で変化している分子群に着目することにより、認知症発症の分子メカニズムに関わる仮説の提唱にも成功し、新たな創薬ターゲット候補も得た。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

（1）研究開発計画

各研究開発項目の計画は下図－14のとおりである。



図－14 層別化マーカー事業の研究開発計画

（2）資金配分

資金配分は下表－24のとおりである。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については、末梢血のような低侵襲性検体から免疫チェックポイント阻害薬の患者層別化マーカーの開発やがん免疫モニタリング解析と浸潤する免疫細胞解析の相関分析、臨床情報と関連したシステムの構築を行うために予算配分を多くしている。

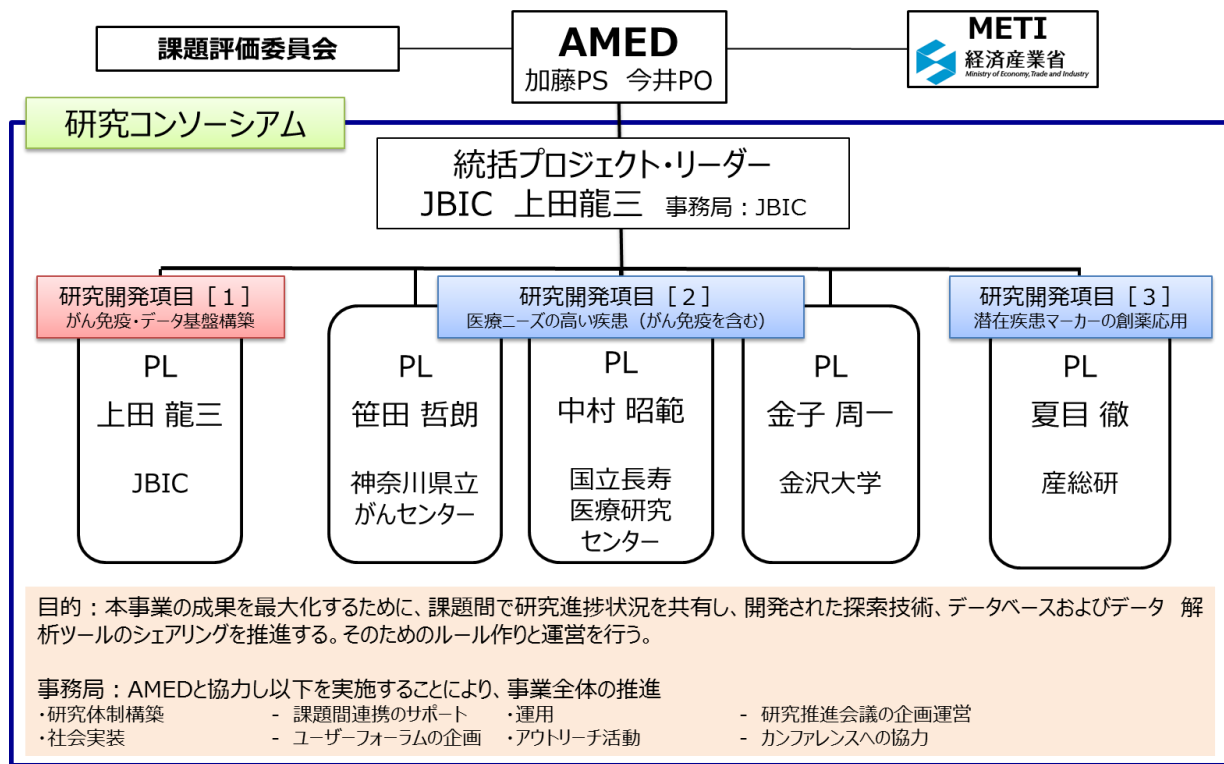
表－ 24 層別化マーカー事業の資金配分

(単位：百万円)

研究開発項目	2019FY	2020FY	2021FY	2022FY	2023FY	合計 (2020FY 時点)
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	800 (委託)	868 (委託)	－ (委託)	－ (委託)	－ (委託)	1,668
医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発	583 (委託)	637 (委託)	－ (委託)	－ (委託)	－ (委託)	1,220
潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィジビリティ研究	100 (委託)	100 (委託)	0	0	0	200
計	1,483	1,605	執行中	予算要求中	予算要求予定	3,088

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

実施マネジメント体制は下図－15 のとおりである。日本バイオ情報コンソーシアム（JBIC）が事務局を行い、各事業内容や研究開発成果においても有機的な連携を行いながら情報交換を行い、最終的に層別化マーカーが分析機器メーカー等と連携して基盤技術の体制を構築できるよう目指している。



PL:研究開発代表者、JBIC:一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

図－ 15 層別化マーカー事業の実施・マネジメント体制

(4) 知財や研究開発データの取扱い

事務局である JBIC が主体となって「知財基本方針」を作成し、事業者に合意いただいている。各課題においては「知財基本方針」に則り対応しているとともに、課題間の成果についても効率的に活用できるような体制を構築した。また、課題間相互の情報共有については、「研究推進全体会議」

をAMED主催（事務局JBIC）で年1回開催している。また、研究開発項目1については、JBIC主催の成果報告会を開催し、製薬企業等に成果報告をしつつ、各製薬企業との連携を行えるような体制を築いている。

4. 事業アウトプット

（1）研究開発目標

層別化マーカー事業のアウトプット目標は表－25のとおり。

表－25 層別化マーカー事業のアウトプット目標

アウトプット指標	目標		設定（変更）理由
同定・検証された新規層別化マーカー数 （累計）	中間目標 （2021年度）	3件	実用化が見込まれる層別化可能な新規マーカーが5年間で4件ずつ程度見つかること、及び失敗するケースもあることを想定し、2023年度までに累計で10件と設定
	最終目標 （2023年度）	10件	
新規バイオマーカー探索技術の開発数 （累計）	中間目標 （2021年度）	4件	特許を取得可能なレベルの探索技術として、例えば免疫細胞解析、リン酸化解析、エピゲノム解析のそれぞれについて、高精度にマーカーを同定する計算技術が2件程度、検体の処理技術を含む解析技術が2件程度開発されることを想定し、2023年度までに累計で10件と設定。
	最終目標 （2023年度）	10件	

（2）研究開発の成果

層別化マーカー事業のアウトプット成果は表－26のとおり。

表－26 層別化マーカー事業のアウトプット成果

アウトプット指標	目標		成果	達成状況	未達の原因分析/今後の見通し
同定・検証された新規層別化マーカー数 （累計）	中間目標 （2021年度）	3件	9件	○	—
	最終目標 （2023年度）	10件	—	—	—
新規バイオマーカー探索技術の開発数 （累計）	中間目標 （2021年度）	4件	4件	○	—
	最終目標 （2023年度）	10件	—	—	—

（3）活動指標

層別化マーカー事業の活動指標は表－27のとおり。

表－ 27 層別化マーカー事業の活動指標

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT 出願
2019～2020 年度	287 件	3 件	0 件	0 件
国際標準への寄与				
なし				
プロトタイプの作成				
なし				

5. 事業アウトカム

（１）事業アウトカムの内容

実用化が見込まれるマーカーシーズを持つ事業者を採択し、それぞれのシーズから薬事申請に繋げることを想定し、アウトカム指標は 2028 年度までに「層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数」累計 3 件と設定した。

新有効成分含有医薬品の薬事承認数は年平均 40 件程度であり、臨床試験のフェーズⅢから薬事承認される医薬品の割合を 50 % とすると、フェーズⅢに入る医薬品は年 80 件程度と想定される。事業が終了する 2023 年度までにフェーズⅢで層別化マーカーを利用する割合を医薬品全体の 10 %（現時点では 1～2 %）まで引き上げることを想定し、アウトカム指標は 2028 年度でまでに「臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数」累計 60 件と設定した。

（２）事業アウトカム目標

層別化マーカー事業のアウトカム目標は表－28 のとおり。

表－ 28 層別化マーカー事業のアウトカム目標

アウトカム指標	目標		目標達成の見込み
層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数（累積）	2023 年度	1 件	現状は 0 件であるが、現在民間企業とアカデミアが共同研究を率先して行っており、現在研究中の肝がん、肺がん、認知症などの疾患の層別化マーカーの出口への導出を行っているところ。
	2028 年度	3 件	同上
臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数（累積）	2023 年度	20 件	現状は 0 件であるが、現在参画している事業者には多くの臨床医が関与しており、よりよい医療を社会に普及させることを目的として層別化マーカーを組み込んだ臨床試験への導出が見込まれる。
	2028 年度	60 件	同上

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

本プロジェクトでは、層別化マーカーシーズを同定・検証し、そのマーカーシーズを実用的なマーカーとして診断薬等を実装するため分析メーカー等と連携して課題を進めていくことになってお

り、事業期間内に見出したマーカーシーズをもとに民間企業等と連携して医薬品等に結び付ける制度設計を考えている。また、事業には臨床医や病院も参画していることから臨床現場のニーズに即したマーカーを開発し、実際に治験で利用してもらう環境も同時に整備できるような環境を課題内で築いている。実施者が企業や病院と連携するエコシステムを継続して回し続けることで、事業終了後数年で診断薬の薬事申請やフェーズⅢの治験薬への利用件数は増加する見込みである。

アウトカム指標

層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数（累積）・・・2028年度末までに3件
臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数（累積）・・・2028年度末までに60件

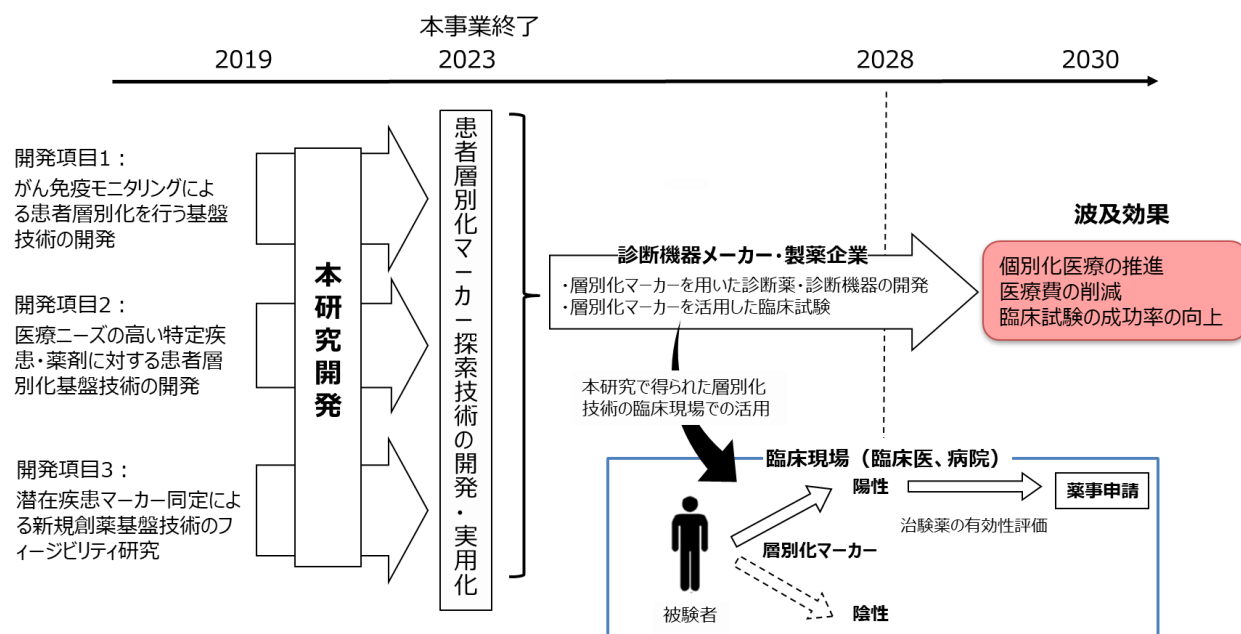


図-16 層別化マーカー事業のロードマップ

7. 費用対効果

個別化医療が最も期待されている抗がん剤の世界の市場規模は約850億USドル（国内は約1兆円：2016年時点）で、今後も年7%以上の伸びが期待される。

本事業の成果として開発される層別化マーカーによって、臨床試験の成功率が高まり、日本発の抗がん剤のシェアを現在より0.1%上昇できれば、少なくとも年100億円を超える経済効果が見込まれる。

本事業の成果により、抗がん剤の平均奏効率を5%高めることができれば、国内で無駄な医療に使用されている医療費を少なくとも年500億円削減できる。

がんの罹患に伴う我が国の年間労働損失は最大1兆8千億円と試算されており、本事業の成果として、個々のがん患者に対する効果的な治療が可能となり、上記損失の1%を削減できれば年200億円程度の経済効果を発揮する。

がん組織での層別化マーカーは、現在全世界で研究試薬として販売しており、当面は40億円程度の売り上げを見込み、体外診断薬として承認されれば100億円程度の経済効果が期待できる。網羅的リン酸化自動計測機器については、研究機器・試薬として開発しているが、診断・臨床検査向けの開発も考えられ国内で10億円、全世界で100億円程度の売上を見込んでいる。

免疫チェックポイント阻害薬ICIの治療選択に有用な臨床検査法が開発されれば、国内で年間13億円、海外で年間1000億円の売り上げが期待できる（現在臨床的に使用されているPD-L1発現検査の市場規模を参考に計算したが、ICI治療の適応拡大に伴いさらなる市場拡大も期待される）。

アルツハイマー病の超早期診断に有用な血液Aβマーカーの実用化が明確に視野に入り、更にタ

ウ病理や神経変性を捉える血液 BM の検証も進んだ。これらは治療薬開発の際の対象者スクリーニングに用いることにより、治験に関わるコストを最大で 50 % 近くまで低減できる可能性があり、治療薬開発の促進に繋がると期待される。また、本層別化システムが完成したら未病期の高齢者の認知症リスクの推定が可能となるため、早期の非薬物介入やリスク管理に役立つ。仮に認知症の発症を 1 年遅らせることができるだけでも社会的・経済的効果は非常に大きく、年間コストを 3,000 億円削減できるとの試算もある。

肝がん予測マーカーとして保険収載されれば、少なくとも保険点数 100 点 $\times$ 1000 万人 = 100 億円/年の経済効果が推定される。また、今後、コンパニオン診断薬と治療薬の開発が進み、1,000 億円/年以上の経済効果が推定される。

認知症分野の創薬市場は 2015 年実績で 1,442 億円（富士経済）、現時点では 2,000 億円以上に達していると予測されている。別の調査では 34 億米ドル以上ともされている（グローバルインフォメーション）。認知症の創薬分野ではモデル生物の作製や治験実施が極めて困難とされており、発症分子メカニズムの解明は認知症の治療薬開発に大きく貢献すると想定される。

第2部 評価

本章では、評価検討会の総意としての評価結果を枠内に掲載している。なお、枠下の箇条書きは各評価検討会委員の指摘事項を参考として列記している。

第1章 研究開発課題（プロジェクト）の評価

A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発

1. 総合評価

本プロジェクトが糖鎖とタンパク質を同時に認識する抗体に着目したことは評価でき、当時の国際的な抗体医薬開発競争の中であって、このような試みは野心的かつ挑戦的な課題であったといえる。その中でアウトカムとして、抗体やバイオリジックスに対して新たなターゲットを提示し、創薬の基盤となる技術が開発されている。

技術面だけでなく、糖鎖の重要性や実用性に関する科学的エビデンスについて事業期間内に検証する機会を設ける必要があるとともに、適用疾患絞り込みにあたっては、各疾患領域に通じた臨床家をどれだけ巻き込めるかが鍵となってくる。本プロジェクトを構成する個別の研究開発課題について、医薬品開発、診断薬開発、評価手法開発の区別を明確にしたプロジェクトマネジメントがよりいっそう求められる。また、本事業の結果新たな開発研究や成果に繋げるメンバーをコンソーシアムへ誘致するような仕組みがあるとよい。特に重要と思われるデータについては質的な面を含めて評価をすることも一案であり、得られたデータによっては新たなモダリティとして広く利用できるものもあった可能性がある。

【肯定的所見】

（A委員）順調に成果を上げて、創薬の基盤となる技術が開発されて大変素晴らしいと思います。しかしながら、糖鎖標的が真に医療に役立つかどうかの検証には至っておらず、現時点での評価は難しいと思います。

（B委員）糖鎖はタンパク質医薬品開発の際に、血中安定性、活性、免疫原性等に大きな影響を与えるものとして長年、開発研究が行われてきた。しかしながら、糖鎖単体を標的とした場合、明確に効果を発揮する例は限定的であった。その点で、本プロジェクトが糖鎖とタンパク質を同時に認識する抗体に着目したことは評価できる。現状、癌領域では「糖鎖とタンパク質を同時に認識する抗体」が正常細胞には結合せず、癌細胞特異的に結合する性質を利用してADCやCAR-Tの開発が進められている。この領域は、さらに発展することが期待できるので、研究開発を進める意義は大きいと考える。

（C委員）本事業開始時の狙いは、我が国の強みである糖鎖研究および関連する基盤技術を背景に、糖鎖とタンパク質を同時に抗原として認識する抗体医薬を見出そうとするものであった。当時の国際的な抗体医薬開発競争の中であって、このような試みは野心的かつ挑戦的な課題であったと言える。糖鎖を含む抗原分子が疾患治療の標的になり得ることを示すことができれば、医薬品の分子標的の選択肢を大きく広げることになり、抗体医薬をはじめとする新たな治療法開発の機会拡大という大きな成果につながることを期待できる課題である。

（D委員）アウトカムとして、抗体やバイオリジックスに対して新たなターゲットを提示していることを十分感じています。企業における活用状況も創薬研究の数もトータルで229と十分上がっていると思います。

（E委員）多くの疾患に関連すると思われる糖鎖構造の解明とそれを検出する手法の開発が当初の目標を達成できている点。

【問題あり・要改善とする所見】

（A委員）技術面だけでなく、糖鎖の重要性や実用性に関する科学的エビデンスについて事業期間内に検証する機会を設ける必要があるように思います。

（B委員）癌領域では、「糖鎖とタンパク質を同時に認識する抗体」単独での抗がん剤開発に加え、ADCやCAR-T療法に繋がる開発が始まっており、その有用性が認識されつつある。但し、これら基盤技術が他の疾患領域にも適用可能であるか否かについては今後の研究に依存する所が大きい。この為、適用疾患絞り込みにあたっては、各疾患領域に通じた臨床家をどれだ

け巻き込めるかが鍵となる。一方、評価の点からは、アウトプット指標を「候補となる糖鎖ターゲット分子構造の解明数」に置くのであれば、その内容を吟味して将来の実用化に繋がるか否かの検討を行った上でのカウントでないと指標としては妥当とは言えないのではないかと思料する。

(C委員) 医薬品と診断薬では市場規模、開発期間など社会実装に向けたスコープは大きく異なる。その意味で本事業の産業化を強力に進めるためには、本プロジェクトを構成する個別の研究開発課題、要素技術について、それぞれが医薬品開発に資することを目指しているのか、それとも診断薬開発への貢献を目指しているのか、あるいは手法開発としての研究開発項目なのかを明確にしたプロジェクトマネジメントがよりいっそう求められる。

(D委員) 評価委員として直ぐにターゲット情報を見たいところですが、コンソーシアムのメンバーで共有されていることと思います。ただし、結果の外部公表を手段として活用し、新たに成果を開発研究に繋ぐメンバーをコンソーシアムに誘致するような仕組みがあるといいと思います。

(E委員) ただ目標数だけしか明確でないで、むしろ特に重要と思われるデータについては質的な面を含めて評価をすることも一案であった。得られたデータによっては新たなモダリティーとして広く利用できるものもあった可能性がある。

2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

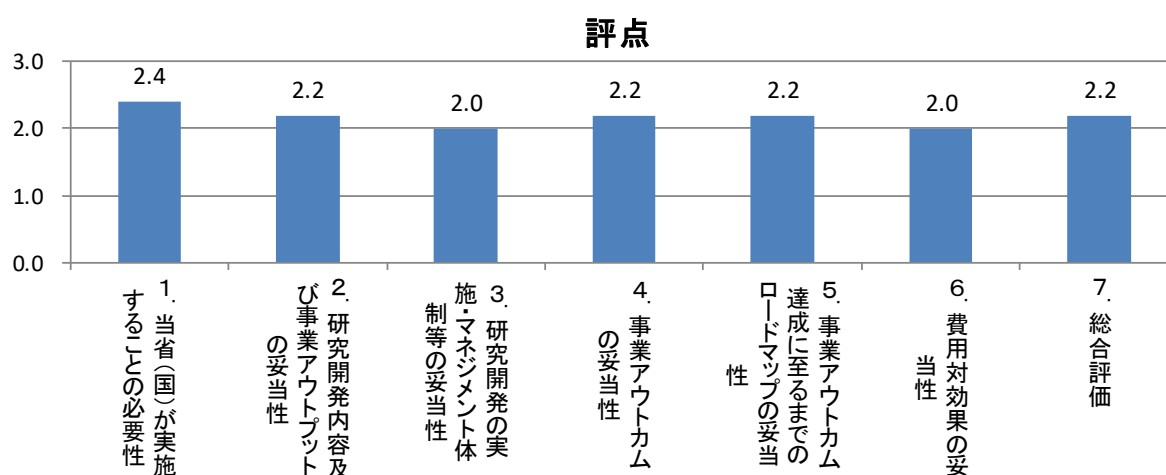
提言	対処方針
- 糖鎖はがん細胞だけでなく、正常細胞にも存在するので、必ずしも副作用の低減につながるとは限らず、真に有用な標的を見つけるには、スクリーニング法の開発等さらなる工夫が必要。用途は広く、国内ベンチャーなどにも情報を共有できるシステムは欲しいところである。 - 本プロジェクトに参加している研究者に加え、企業と連携できる研究者や臨床系研究者にも参加を求め、早い段階から企業の開発要望を取り入れ、迅速に企業導出につなげることができる司令塔の構築を検討してほしい。 - 本事業の成果を社会実装につなげるためには、ロードマップに示されている「創薬開発」「診断薬開発」「受託製造／受託解析」の各ビジネスフレームで、事業終了後のアウトカム達成プロセスをフォロー（評価）するとともに、それを支援する主体（組織）が必要である。	- 本研究開発で見出された糖鎖標的が真に有用な標的であることを確認するスクリーニング法の開発といった新たな技術開発の必要性があるとの指摘は妥当であり、いただいた提言は今後の研究開発テーマの企画立案の検討材料として活用する。 - 本事業に引き続き糖鎖標的創薬研究を実施している研究グループやユーザーフォーラムに引き続きコンタクトをとり、研究の進捗を把握し、必要に応じて研究グループと製薬企業等とのマッチングや研究開発内容の広報といった支援策を担当課として検討する。 - 本事業で得られた糖鎖標的分子の詳細構造などの創薬シーズは製薬企業等に導出または共同研究契約がなされており、糖鎖標的創薬の実現に向けて進めている。現状見出された糖鎖標的に対して複数の糖鎖抗体が作成されていることから、本事業の成果を社会実装につなげるため、まずは、本事業で見出された糖鎖標的に対する具体的な成功事例を出すことが重要であると考えられる。本事業終了後においても、研究実施機関が主体となって臨床拠点、研究拠点と企業等を含む参画研究拠点とからなるユーザーフォーラムにて糖鎖創薬プロジェクトのフォローアップや成果導出に向けて動いている。

【各委員の提言】

- (A 委員) 糖鎖はがん細胞だけでなく、正常細胞にも存在するので、必ずしも副作用の低減につながるとは限りません。また糖鎖は多様性に富みかえって標的の選定が難しい面もあるかと思います。真に有用な標的を見つけるには、スクリーニング法の開発等さらなる工夫が必要とされます。
- (B 委員) これまでの糖鎖単体やタンパク質単体を標的とした医薬品開発では標的の枯渇が叫ばれているので「糖鎖とタンパク質を同時に認識する抗体」に着目した点に異論はない。本プロジェクトの実施に伴い、基盤技術の蓄積が確実に進んだので、問題は各種疾患を標的とした治療薬を次々と継続的に生み出す創薬エンジンが構築できるかにかかっている。本プロジェクトに参加している研究者に加え、連携できる研究者（例えば、AMED プロジェクトにおいて、同様な分野の開発を進め、既に十数件の企業導出に成功した研究者もいる）や臨床系研究者にも参加を求め、早い段階から企業の開発要望を取り入れることのできるチームを構築して、これが司令塔としての役割を務めて、迅速な企業導出に繋げるエンジンを回させることが、国家プロジェクトで要素技術を開発・蓄積させた成果利用の最適解ではないか。
- (C 委員) 本事業の成果を社会実装につなげるためには、ロードマップに示されている「創薬開発」「診断薬開発」「受託製造／受託解析」の各ビジネスフレームで、事業終了後のアウトカム達成プロセスをフォロー（評価）するとともに、それを支援する主体（組織）が必要であると考える。
一方、バイオマーカーとしての糖鎖だけでなく、糖鎖の生物学的役割（疾患バイオロジー／治療法）に関する基礎研究は、創薬基礎研究の連続性の観点で重要であり、本事業以外の国が実施する研究開発課題として遂行されることが望まれる。
- (D 委員) もちろん、継続した研究とその支援は重要なので、支援を続ける策が必要だと思えます。さらに、抗体のみならず CAR-T のターゲットにもなることから、かなり用途は広いと思います。そのためにも、国内ベンチャーなどにも情報を共有できるシステムは欲しいところです。
- (E 委員) 糖鎖創薬に関連して目標を糖鎖抗体に集中して開発が進められてきたように思う。糖鎖を含めた疾患関連目標を明らかにし、その検出手法や認識抗体の作製については目標に近いデータが得られていると評価できた。一方で、抗体医薬品そのものが固形がんについてはそれほど多くの抗体医薬品が開発されてきていないという過去の経緯や現状をみれば、本研究プロジェクトの開発目標を糖鎖抗体や関連する診断に重きを置きすぎたように思える。疾患関連糖鎖構造が明らかになれば、遺伝子治療や DDS、あるいはエクソソームなどの新たなモダリティにも応用が利く可能性があり、もう少し幅広い応用を想定して開発を進めるべきであったと思える。
また今後のこれらの技術のアウトカムとしてももう少し広い視野に立った応用を考えていくべきと思われる

3. 評点法による評価結果 (A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発)

評価項目	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員
1. 当省(国)が実施することの必要性	2.4	2	2	3	3	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.2	3	2	2	2	2
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.0	2	2	1	3	2
4. 事業アウトカムの妥当性	2.2	2	2	2	3	2
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	2.2	2	2	2	3	2
6. 費用対効果の妥当性	2.0	2	2	2	3	1
7. 総合評価	2.2	2	2	2	3	2



【評価項目の判定基準】

評価項目 1～6

3点：極めて妥当
 2点：妥当
 1点：概ね妥当
 0点：妥当でない

評価項目 7 総合評価（終了時評価）

3点：実施された事業は、優れていた。
 2点：実施された事業は、良かった。
 1点：実施された事業は、不十分なところがあった。
 0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

B. 革新的中分子創薬基盤技術開発

1. 総合評価

低分子と抗体のメリットを併せ持つ中分子を新たな医薬品候補として開発する流れは世界の趨勢であり、本プロジェクトで取り組む意義は大きい。「分子設計」「構造解析」「薬物代謝」分野における基礎研究は、分子量の大きさにかかわらず広く医薬品設計において重要であり、我が国の創薬力の強化に大きく資する。特に開発された生体膜透過性シミュレーション技術や中分子生合成技術は、製薬企業からのニーズも高く、利用実績もあり、評価できる。医薬品開発の成功率をあげる技術として細胞透過性の予測や推定技術については今後広く利用されてくる可能性が高く、また、天然物の遺伝子改変も重要な技術であるところ、中分子創薬を支援した本プロジェクトは高く評価できる。

他方で、事業の途中で目標値を大幅に変更しており、アウトカム指標や目標設定に問題があったように思われる。中分子創薬を標榜するにあたっては、大局的に見て標的モダリティの幅をさらに広く取っておくべきではなかったかと思料する。中分子の分子種や創薬技術の範囲はきわめて多様であり、それぞれの研究開発課題のベクトルが揃いにくい、研究開発課題相互の連関が取りにくいといった問題点をはらんでいる。各研究開発課題の連携を計りながら事業目的の達成を目指すマネジメントが求められる一方で、分子種あるいは創薬技術の範囲をもう少し絞り込むことも必要であったかもしれない。また、細胞内への送達可能性に焦点が当てられすぎているように思われる。これまでがん特異的な送達システムの開発が行われてきているが、例えば脳内 DDS など開発すべき課題がある。さらに言えば、ドラッグデザイン並びにスクリーニングの観点から、mRNA ディスプレー技術などの新規ディスプレー技術と大規模ゲノム編集技術を使ったバイオプロダクション技術が台頭している流れを汲みとれていないところが残念である。

【肯定的所見】

(A 委員) 開発された生体膜透過性シミュレーション技術や中分子生合成技術は、製薬企業からのニーズも高く、利用実績もあり、評価できると思います。

(B 委員) 低分子と抗体のメリットを併せ持つ中分子を新たな医薬品候補として開発する流れは世界の趨勢であり、本プロジェクトで取り組む意義は大きい。細胞表面か、体液中の分子標的しか狙えない抗体に比し、細胞内でのタンパク質間相互作用を制御できる中分子量（分子量：500～2000程度）の化合物開発は疾患標的の幅を広げることに通じ、今後の発展が期待できる領域でもあることから、国主導で開発を進める意義は大きい。

(C 委員) いわゆる「バイオ医薬」だけでなく、それ以外の医薬に関しても、我が国の創薬力をレベルアップするために国が研究開発を実施、支援することの意義は大きい。特に本事業で実施され、成果を得た「分子設計」「構造解析」「薬物代謝」分野における基礎研究は、分子量の如何にかかわらず広く医薬品設計において重要であり、我が国の創薬力の強化に大きく資する。

(D 委員) 中分子創薬への支援するプロジェクトとして高く評価している。また、天然物の遺伝子改変も重要な技術と認識している。

(E 委員) 医薬品開発の成功率をあげる技術として細胞透過性の予測や推定技術については今後広く利用されてくる可能性が高いと思われる。

【問題あり・要改善とする所見】

(A 委員) 事業の途中で目標値を大幅に変更しており、アウトカム指標や目標設定に問題があったように思われます。また開発マネジメント体制については、中間評価の時点で主な基盤技術は既に開発済みで、時間軸と一致していないように思われます。

(B 委員) 中分子医薬の重要性は認めるものの、対象となるモダリティの幅は広い。ペプチドリームにより環状ペプチド・ライブラリーの構築が進んでいるが、中外製薬はドラッグビリティ

の観点で絞り込んだ独自のライブラリーを構築している。一方、籠化合物にヘリックス1ターンを組み合わせた中分子化合物ライブラリーや別の籠化合物にヘリックス2ターンを組み合わせた中分子化合物ライブラリー構築を行っているベンチャー企業も現れ、ペプチド領域だけでも、新たな発想の下、現在も中分子化合物ライブラリー構築が進んでいる。抗体領域でも VHH 抗体をもとに、細胞内に入る低分子抗体ライブラリー構築が進んでいる。加えて、核酸領域でも、中分子創薬を指向して各種核酸ライブラリーの構築が進んでいる。このような中であって、天然化合物の重要性は多くの人々が認めるものの、その複雑な構造や全合成の難しさもあって製薬企業の撤退が続く状況にあった。本プロジェクトでは天然化合物の母核改変技術の開発や微生物酵素を用いた変換技術、合理的設計等を中心においており、進める意義は認める。但し、国家プロジェクトがどこまでカバーすべきかは議論のモダリティ、中分子創薬を標榜するにあたっては、大局的に見て標的モダリティの幅をさらに広く取っておくべきではなかったかと思料する。なお、事業アウトプットにおいて、国内特許出願数が2件しかない点、アウトプット指標を「分子構造として満たすべき設計ルールの開発数」においた点は疑問として残る。

(C委員) 分子量のくくりで「中分子」と総称する時、その中には天然物、ペプチド、核酸、新規分子など様々な分子種が含まれる。本事業は目的を「中分子創薬技術の開発と中分子事業の拡大」としており、各研究開発課題の共通項は対象となる分子種の分子量範囲(Mw=500~2000)と言うことになる。したがってそのカバーする分子種や創薬技術の範囲はきわめて多様であり、それぞれの研究開発課題のベクトルが揃いにくい、研究開発課題相互の連関が取りにくいといった問題点をはらんでいる。各研究開発課題の連携を計りながら事業目的の達成を目指すマネジメントが求められる一方で、分子種あるいは創薬技術の範囲をもう少し絞り込むことも必要であったかもしれない。

(D委員) ドラッグデザイン並びにスクリーニングの観点から、mRNA ディスプレー技術などの新規ディスプレイ技術と大規模ゲノム編集技術を使ったバイオプロダクション技術が台頭している流れを汲みとれていないところが残念に思える。確かに、スマートセルプロジェクトのような生産技術プロジェクトもあり、補完関係にあるが、新しい技術に入れ替える余力が欲しい。

(E委員) 細胞内への送達可能性に焦点が当てられすぎているように思われる。医薬品開発では吸排の観点からの組織特異性が、大きな課題である。これまでもがん特異的な送達システムの開発が行われてきているが、例えば脳内 DDS など開発すべき課題がある。そういった観点からの開発が不十分であった。

2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
- 非天然型アミノ酸の環状ペプチドなどでは、毒性や活性体が取れないなどの様々な課題が見出されていること、中分子医薬品の組織特異的送達技術(DDS)の開発が十分でないことを考慮すれば、中分子創薬を支えるプロジェクトとして継続して、中分子創薬における日本の強みを見出してほしい。 - 現在、NEDO で進めているバイオものづくりに参加している研究者たちとの連携の可能性も十分にあるので、プロジェクト終了後は関連研究者や企業研究者の参加を求めて持続的な連携の場を設ける必要があるのではないかと考える。	- 中分子創薬における日本の強みを出すためにも、本事業で得られた成果をアカデミア、企業に広く活用してもらうべく、経産省が主体となって研究実施機関と協力して成果の普及啓蒙を実施し、持続的な連携の場の設定を検討する。 - 開発されたシミュレーション技術や天然物母核改変技術、多様な酵素群は創薬ツールに広く活用される可能性が高いため、事業終了後であっても研究実施機関に講演会などで積極的に普及活動を実施してもらうよう働きかける。

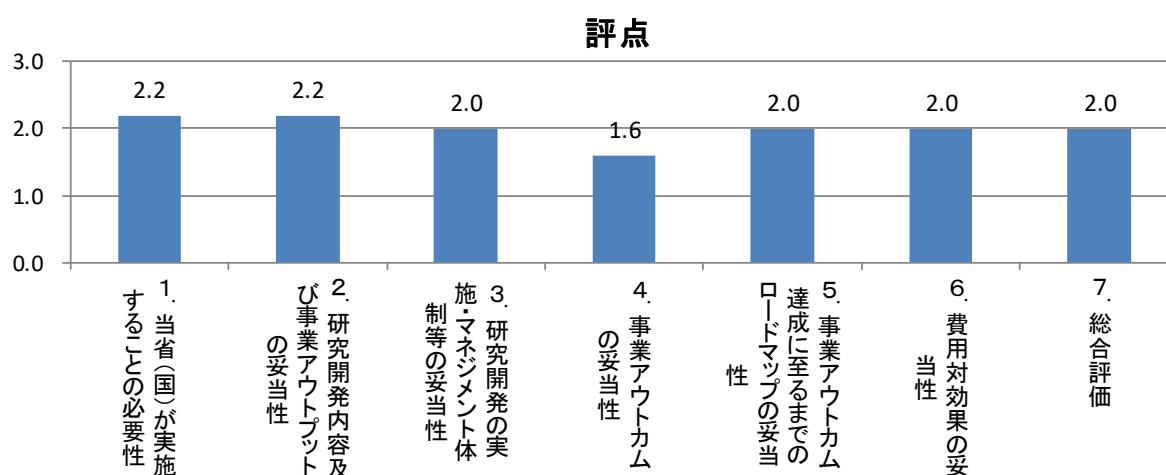
提言	対処方針
本事業の終了後は各分子種から生まれた創薬シーズについては医薬品としての実用化に向けた道筋の構築、ツールとしての創薬技術については中分子に限らず広く創薬ツールとしての有用性の実証と企業への導出を実現することが事業目的の達成につながると考え、先見性や事業としての連続性、一貫性をもった展開が重要と思われる。	以前からも中分子のモダリティの一つとして核酸に着目している。昨今の稀少疾患や感染症においても新たなモダリティとして核酸の重要性は認識しており、2021年度よりRNA標的創薬開発事業としてRNAの基盤技術を構築する事業を進めているところである。本事業での知見も活かしつつ連続性を持った事業展開を進めていきたい。

【各委員の提言】

- (A 委員) 中分子は広範な分子を含む一方で、本事業は天然化合物というニッチな分野を対象としており、後継事業は RNA 標的創薬技術開発となり、対象が大きく変わっています。今後は先見性や事業としての連続性、一貫性をもった展開が重要と思われます。
- (B 委員) 天然化合物を基とした中分子創薬は標的化合物ごとに、母核改変や酵素変換条件を最適化してリード化合物を絞り込み、大量の GMP 生産までを一貫して構築する必要がある。継続的に天然化合物由来の中分子医薬品候補を生み出すためには、各開発過程での経験を有する研究者の知恵の結集が必須となる。現在、NEDO で進めているバイオものづくりに参加している研究者たちとの連携の可能性も十分にあるので、プロジェクト終了後は関連研究者や企業研究者の参加を求めて持続的な連携の場を設ける必要があるのではないかと考える。
- (C 委員) 本事業において実現された研究成果は (1) それぞれの分子種 (天然物、ペプチド、核酸、新規分子など) から生まれた創薬シーズおよび (2) ツールとしての創薬技術 (微生物による天然物の構造改変、化合物バンク、分子設計、構造解析、薬物代謝研究など) に分類できる。本事業の終了後は (1) については医薬品としての実用化に向けた道筋の構築 (2) については中分子に限らず広く創薬ツールとしての有用性の実証と企業への導出を実現することが事業目的の達成につながると考える。
- (D 委員) 中分子創薬を支えるプロジェクトとして継続してほしいが、先行している非天然型アミノ酸の環状ペプチドなどでは、毒性や活性体が取れないなどの様々な課題が見出されている。これらを解決するとともに、さらに新しい技術の取り込みにより、日本の強みを見出し、イオンチャンネルの分野では、昨年のノーベル賞学者との共同研究をスタートするベンチャーもあると聞くので、それらの技術のサポートが不可欠と考える。
- (E 委員) 中分子医薬品の組織特異的送達技術 (DDS) の開発が十分でないように思える。また、中分子と言っても非常に幅広いモダリティが含まれる。このためにペプチド医薬品、天然由来モダリティそれぞれモダリティに応じた技術開発と実用化につながるような応用が期待される。

3. 評点法による評価結果 (B. 革新的中分子創薬基盤技術開発)

評価項目	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員
1. 当省(国)が実施することの必要性	2.2	2	3	3	2	1
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.2	3	2	1	2	3
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.0	2	2	2	2	2
4. 事業アウトカムの妥当性	1.6	1	1	2	2	2
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	2.0	2	2	2	2	2
6. 費用対効果の妥当性	2.0	2	2	2	2	2
7. 総合評価	2.0	2	2	2	2	2



【評価項目の判定基準】

評価項目 1～6

3点：極めて妥当
 2点：妥当
 1点：概ね妥当
 0点：妥当でない

評価項目 7 総合評価（終了時評価）

3点：実施された事業は、優れていた。
 2点：実施された事業は、良かった。
 1点：実施された事業は、不十分なところがあった。
 0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

C. バイオ医薬品の高度製造技術開発

1. 総合評価

我が国が、バイオ医薬品製造分野において欧米の後塵を排している中でオリジナルな生産細胞を開発し、連続生産による生産コスト低減を目指すことは、競合に打ち勝つための必須の技術開発である。その中で純国産の製造技術を開発することは極めて合理的で、素晴らしい事業と評価できる。連続生産と言う目標に向かって、上流と下流の技術の基本技術の研究を支援する点や独自に開発した非常に生産性の高い CHOMK 細胞の有用性を高め、広く製薬業界に利用されるための技術開発については、今後広く使われている可能性もあり、その実装化に関する取り組みについても評価できる。

他方で、それぞれの研究開発項目が相互にどのような関係にあり、事業全体の目的を達成するためにどのような狙いで組み合わされているのか不明である。また、連続生産方式が、バッチ式にくらべて、コスト面だけでなく、品質や性能面でも優れているか、科学的根拠がまだ十分に示されていないことや、研究生産と商業生産の間のスケールなどの大きなギャップがまだ埋まっていないことなどから、商用生産までしばらく時間がかかると考えられる。今後は、本プロジェクトで開発した各種生産細胞、培養法等を用いた実生産医薬品の承認実績を蓄積して、信頼性を得る努力が必要となる。

【肯定的所見】

(A 委員) 抗体医薬品製造に関する特許は諸外国が抑えているため、ロイヤリティをなくすため、純国産の製造技術を開発することは極めて合理的で、素晴らしい事業と評価できると思います。

(B 委員) 抗体等のバイオ医薬品の開発にあたって、治験 GMP レベルや GMP レベルで生産を引き受けてくれる企業は日本国内で限定的であることが、開発の遅れに繋がる一つの要因となっている。その意味からも国主導で本プロジェクトを実施する意義は明確と言える。世界では LONZA 社が市場を独占しており、当企業の細胞を用いて製品を上市した場合、売り上げの最大 10% のロイヤリティを要求される等のハンディーを持つことになる。それを回避するためには、オリジナルな生産細胞を開発し、かつ、連続生産による生産コスト低減を目指すことは競合に打ち勝つための必須の技術開発と言える。

(C 委員) バイオ医薬産業への参入が遅れた我が国は、バイオ医薬品製造分野においても欧米の後塵を排している。短期間で日本のバイオ医薬品産業の基盤を確立するためには自前主義にとられない打ち手が強く求められる。しかしながら一方で、本事業が目指す世界標準に肩を並べる国産バイオ生産技術の確立は、技術そのものの価値だけでなく技術を目利きする力や人材を育てるという観点からも必要な試みと考える。本事業において成し遂げられた「連続生産における要素技術の開発と製造実証」「連続生産に適した細胞株の開発」は、「国産の連続生産技術確立し、実用化を目指す」という本事業の目的達成に向けた大きな成果である。

(D 委員) 連続生産と言う目標に向かって、上流と下流の技術の基本技術の研究を支援する点を高く評価した。

(E 委員) 独自に開発した非常に生産性の高い CHOMK 細胞の有用性を高め、広く製薬業界に利用されるための技術開発については、今後広く使われている可能性もあり、その実装化に関する取り組みを評価したい。

【問題あり・要改善とする所見】

(A 委員) 連続生産方式が、バッチ式にくらべて、コスト面だけでなく、品質や性能面でも優れているか、科学的根拠がまだ十分に示されていない点で、実用化や企業導入において不安があります。

(B委員) 本プロジェクトで開発した各種生産細胞、培養法等を用いた実生産医薬品の承認実績を蓄積して、信頼性を得る努力が必要となる。

(C委員) 本事業で実施された各研究開発課題は複数の研究開発項目を包含しているが、それぞれの研究開発項目が相互にどのような関係にあり、事業全体の目的を達成するためにどのような狙いで組み合わせられているのか不明な部分がある。例えば「高性能な国産細胞株の開発」という研究開発課題は抗体製造のデファクトスタンダードである CHO 株の開発と微生物細胞株と言う二種類の研究開発項目（内容）を含んでいるが、事業の目的と限られた期間を考えると研究開発項目（内容）を絞ることによって資源の集中を図ることも必要ではないかと考える。

(D委員) 術的にかなり高度なものが出来上がったと感じているが、研究生産と商業生産の間のスケールなどの大きなギャップがまだ埋まっていない。さらに、国内でこの技術を使って CDMO をできる企業がないため、折角の技術も商業生産までしばらく時間がかかると考えた。

(E委員) バイオ医薬品の生産システム全般にかかわる開発であり、わが国の独自のバイオ医薬品を製造販売している企業が限られている中で、極めて先導的な連続生産を取り上げた場合にこの新たな技術を開発段階から利用しようとする企業がどれほどいるか言う視点が欠けているように思える。

2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
• アウトプットとして得られているいくつかの技術はこれからバイオ医薬品開発に本格的に参入しようとする企業にも利用可能な部分あり、そういった汎用性にある技術の社会実装を先に進め研究生産と商業生産の間のギャップを埋めるような支援が必要である。 • 実際に使用する企業があらわれないと事業そのものが無意味になってしまうので、社会実装に向けた具体的な戦略や取り組みが必要である。本事業において構築した国産の細胞株並びに連続生産プロセスが、技術的に海外技術に比べて優れているというだけでなく、世界のバイオフーマが連続生産技術を自社のプロセスに取り込むタイミングを窺っている視点に立って、社会実装戦略すなわち企業への導出戦略を考える必要がある。 • 依然として抗体医薬品の高価格は大きな問題であるので、本プロジェクトでも検討してきた微生物を用いた低分子抗体製造技術分野でオリジナル技術の蓄積に努め、名実ともに世界に輸出できる価格競争力を持った低分子抗体医薬品生産の道を切り開いてほしい。	• 本事業で開発された連続生産技術や抗体生産細胞を利用してもらえるよう、経産省が主体となって、バイオ医薬品開発に本格的に参入をしようとする企業やバイオシミラー等の後発品の開発企業に対して働きかけつつ、技術や細胞の企業等への導出に際しては研究実施機関と連携する。 • 世界のバイオフーマが注目している連続生産プロセスの実生産での実装においては、各バイオフーマの適用するプロジェクト、製品のステージ、レギュレーションの動向等にも多く左右されるものであり、これらの情報は我が国の製薬企業の実装にも有益である蓋然性が高いため、世界のバイオフーマにおける連続生産技術の実装状況は常に把握するよう努める。 • 研究実施機関と経産省が主体となって優れた技術の社会実装に向けた具体的な方針を策定し、確実な社会実装を目指す。また、低分子抗体の製造技術に関して、現在実施中の国際競争力のある次世代抗体医薬品の製造開発事業では継続して低分子抗体に関する技術開発を実施しているところ、低分子抗体の研究開発の進捗を把握するのみではなく、現段階から世界に輸出できる技術となるよう先を見据えて舵取りを行う。

【各委員の提言】

(A 委員) 巨額の投資をしてすぐれた基盤技術が開発されたとしても、実際に使用する企業があらわれないと事業そのものが無意味になってしまうので、社会実装に向けた具体的な戦略や取り組みが必要と思われます。

(B 委員) 本プロジェクトで開発した連続生産技術による生産コスト低減は重要な技術開発と言える。但し、依然として抗体医薬品の高価格は大きな問題であるので、本プロジェクトでも検討してきた微生物を用いた低分子抗体製造技術分野でオリジナル技術の蓄積に努め、名実ともに世界に輸出できる価格競争力を持った低分子抗体医薬品生産の道を切り開いてほしい。

(C 委員) 本事業において国産技術としての実用化を目指した「バイオ医薬品の連続生産技術」は、現在も世界のバイオフーマが注目している戦略技術である。一方で彼らはこの技術を自分達のビジネス戦略に合わせてどのタイミングで、どのような形で採用すべきかを探っている。具体的には、自社のビジネスモデル、適用するプロジェクト／製品のステージ、レギュレーションの動向、連続生産技術を上流から下流まで全て採用するのか部分的に採用するのかなどの点について、状況を見極めながら最も適切なタイミングで自社のビジネスにいつでも導入できるように準備をしている。このような環境の中で本事業の目標を達成するためには、本事業において構築した国産の細胞株並びに連続生産プロセスが、技術的に海外技術に比べて優れているというだけでなく、世界のバイオフーマが連続生産技術を自社のプロセスに取り込むタイミングを窺っている視点に立って、社会実装戦略すなわち企業への導出戦略を考える必要があると考える。

本事業「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」は、2013 年から 2017 年の「国際基準に適合した次世代抗体医薬品の製造開発」を受けて、2018 年から 2020 年に実施されたものである。さらに今後「国際競争力のある次世代抗体医薬品の製造開発」として 2021 年から 2025 年の間の事業継続が予定されており、バイオ医薬品の生産に関するプロジェクトとしては全体で 13 年にわたる長期間のプロジェクトとなる。企業においては、開発中の目の前のプロジェクトをいち早く進めるための研究に注力せざるを得ないことが多い。そのため、プロジェクトを進める中で生じる疑問や問題に対して本質的な答を与える研究を長期間継続することは困難であり、同種の問題に繰り返し直面することも少なくない。本事業を通じて、(1) 細胞株構築 (2) 細胞培養 (3) 精製というバイオ医薬品生産の基本プロセスに関する基礎的な知見が集積され、それらの知識が日本のバイオ産業界のみならず世界のバイオ産業界によって活用されることで、例えば今回の Covid-19 に対するワクチンや治療薬の開発といった課題の解決に活用できれば、産業振興の観点だけでなく、日本の研究、技術水準の高さが世界の課題解決に貢献するという観点からもその意義は大きいと考える。

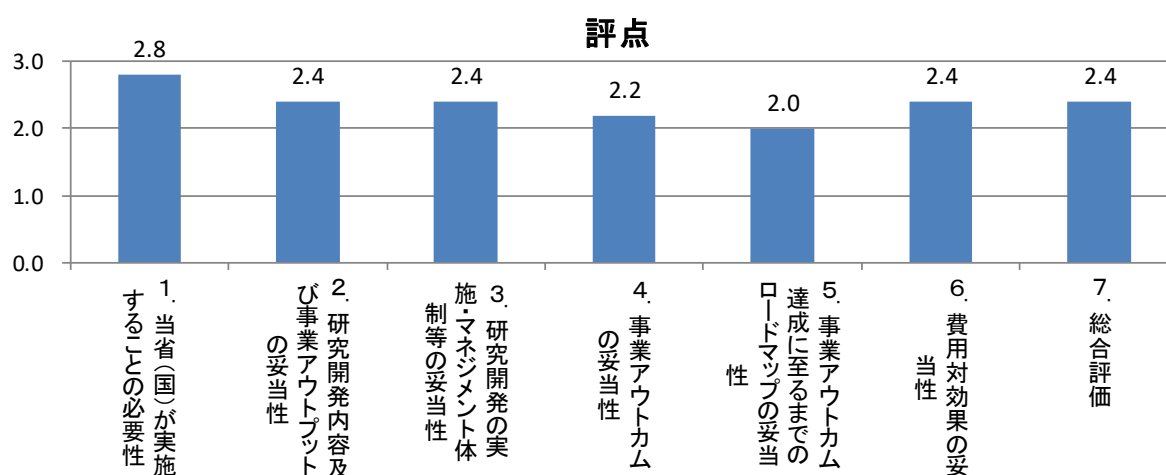
(D 委員) 抗体医薬の製造もグローバル製品の場合は世界に 3 拠点ほど生産拠点が必要であり、これを自前で持てる企業は少ない。研究生産と商業生産の間のギャップを埋めるような支援が必要と思う。

既に、細胞製品の製造ではフジや昭和電工などが日欧米の三極展開している例もあり、しっかりと受託生産網を抗体でも築く必要がある。

(E 委員) MAB 組合が開発してきた技術は非常にユニークであり、そのいくつかは非常に早く製薬業界に利用されやすい部分がある。その一方で、バイオ医薬品の生産は開発初期から生産工程開発の開発・実用化を並行して進めることはかなりハードルが高いと言える。特に開発初期は実用化が可能（承認を受けることができるか）を含めて手探りで進められるものであり、その時点から連続生産に取り組むのは合理的かという課題がある。むしろ連続生産技術はブロックバスター製品を複数持つような製薬企業にとって大きなメリットがあるが、これからバイオ医薬品に参入しようとする企業にとってバイオ医薬品開発と最新の製造体制の両方に取り組むのはハードルが高い。ただアウトプットして得られているいくつかの技術はこれからバイオ医薬品開発に本格的に参入しようとする企業にも利用可能な部分あり、そういった汎用性にある技術の社会実装を先に進めるべきと思われる。

3. 評点法による評価結果 (C. バイオ医薬品の高度製造技術開発)

評価項目	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員
1. 当省(国)が実施することの必要性	2.8	3	3	3	3	2
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.4	3	3	2	3	1
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.4	3	3	2	3	1
4. 事業アウトカムの妥当性	2.2	2	3	3	2	1
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	2.0	1	2	3	2	2
6. 費用対効果の妥当性	2.4	2	3	3	3	1
7. 総合評価	2.4	2	3	3	3	1



【評価項目の判定基準】

評価項目 1～6

3点：極めて妥当
 2点：妥当
 1点：概ね妥当
 0点：妥当でない

評価項目 7 総合評価（終了時評価）

3点：実施された事業は、優れていた。
 2点：実施された事業は、良かった。
 1点：実施された事業は、不十分なところがあった。
 0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

D. 患者層別化マーカー探索技術の開発

1. 総合評価

本事業の推進には、アカデミア、診断薬・診断機器メーカー、製薬企業、医療機関、規制当局の密接な連携が必須と考えられるが、そのような体制が構築された上で事業が推進されている。診断薬としての開発は治療の予後効果や介入治療の開始、さらには治験デザインにおける主要評価項目や副次評価項目の設定にも利用可能であり、また、医薬品開発における新薬探索段階や臨床治験段階での患者層別化に適応すると医薬品開発効率や成功率向上にも寄与する。個別化医療や医療経済の観点からの社会的ニーズも大きく、国家プロジェクトとして実行する意義は大きい。

現在はがんおよび認知症を主な対象としているが、今後は、本開発システムをどのように維持・発展させ、かつ、適応疾患を広げるかにつき、検討しておく必要がある。また、シングルセル解析を中心に、最新の技術を有する国研とベンチャーが出てきている。これらの救い上げと底上げは今後重要と思われる。

研究開発実施機関と企業がペアであることが応募条件となっているが、ペアができて研究開発期間が長い場合は、シーズとしての新規性、費用対効果とのバランスに疑問が残る。また、画期的な医薬品が開発されてきた場合には既存の評価手法では不十分なことも多い。対象とすべき医薬品の整理が十分でないように思われた。

既に立ち上げている「企業コンソーシアム」あるいは医療関係者との連携を通じて、(1) 診断薬・診断機器メーカー (2) 製薬企業 (3) 医療関係者など、本事業により見出されたバイオマーカーを利用するユーザーのニーズを把握して個別の研究開発計画にフィードバックする活動をいっそう強化することが、社会実装への道筋をつける上で重要である。

【肯定的所見】

(A 委員) 個別化医療や医療経済の観点からも、患者層別化マーカーの社会的ニーズは大きく、素晴らしい事業と評価できると思います。

(B 委員) 個別化医療の推進にあたって、バイオマーカーの開発は重要な位置を占める。バイオマーカーは患者に適した治療選択や実行ばかりでなく、医薬品開発において新薬探索段階や臨床治験段階での患者層別化にも有用であり、もって、医薬品開発効率や成功率向上に寄与するので、国家プロジェクトとして実行する意義は大きい。本プロジェクトでは免疫応答モニタリングによるがん免疫全容理解を基とした新規層別化マーカーを開発した他、がんや認知症等を対象として診断薬、診断機器開発まで一貫した開発を目指す点は評価できる。既に PD-1 阻害薬の効果を既存のがん組織 PDL-1 検査に比し、非常に高い効率で予測できることを含め、多くの成果が出ており、今後が期待できる。

(C 委員) バイオマーカーの活用は、臨床的には医薬品が奏功する患者に対する適切な投与を可能とし、医薬品開発の観点からは臨床開発効率の改善を促す。医療ニーズの高い疾患・薬剤に対する患者層別化マーカーの探索は、患者に対する適切な医療の提供ひいては医療費の適正化に資する。本事業の推進には、アカデミア、診断薬・診断機器メーカー、製薬企業、医療機関、規制当局の密接な連携が必須と考えられるが、そのような体制が構築された上で事業が推進されている。

(D 委員) 個別化医療や層別化のためのマーカー探索として、最後までプロジェクトを牽引して、結果を出したことは重要である。また、早期から mRNA などの最新のモダリティに着目した診断薬開発は評価に値する。

(E 委員) 診断薬としての開発については治療の予後効果や介入治療の開始、さらには治験デザインにおける主要評価項目や副次評価項目の設定にも利用可能であり、その点を開発する意義は高い。

【問題あり・要改善とする所見】

(A 委員) 課題の応募方法に問題があると思われます。既に研究開発実施機関と企業がペアになっ

ていることが応募条件となっていますが、すでにペアができているということは比較的研究開発期間が長いことを意味し、シーズとしての新規性、費用効果とのバランスに課題があるように思います。

(B委員) 本プロジェクトにおいては、がんおよび認知症を主な対象としているが、今後、本開発システムをどのように維持・発展させ、かつ、適応疾患を広げるかにつき、検討しておく必要がある。

(C委員) 現在までのところ、事業目的を踏まえて設定されたアウトカムは達成されていない。既に立ち上げている「企業コンソーシアム」あるいは医療関係者との連携を通じて、(1) 診断薬・診断機器メーカー (2) 製薬企業 (3) 医療関係者など、本事業により見出されたバイオマーカーを利用するユーザーのニーズを把握して個別の研究開発計画にフィードバックする活動をいっそう強化することが、社会実装への道筋をつける上で重要であると考えます。

(D委員) 診断と層別化マーカー開発は創薬研究の必須の技術であり、各社が参入して熾烈な開発競争が展開されている。特にシングルセル解析を中心に、最新の技術を有する国研とベンチャーが出てきている。これらの救い上げと底上げは今後重要と思われる。

(E委員) 一方で開発されてきた医薬品の特性によっては病態進行を遅らせたり SD の期間がどのくらいかといった層別化マーカーがなじまない疾患も多く、また画期的な医薬品が開発されてきた場合には既存の評価手法では不十分なことも多い。対象とすべき医薬品の整理が十分でないように思われた。

2. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対処方針
- バイオマーカーの開発は、個別化医療をはじめとして、医薬品開発等にも有用となるが、どのような疾患について層別化マーカーを探索すべきかを考慮すべきである。現在わが国で開発されている医薬品・診断薬についての取組がなされてきているが、特に病態と治療薬との関係から必要性の高い疾患や治療薬に利用可能な分野を優先して取り組むべきである。 A) シーズ提案、B) 協力企業、C) 実証機関（臨床研究実施）を各々独立して公募し、経済産業省が主体となってマッチングを行うと、シーズの掘り起こしや新たな産学連携、客観的な技術評価につながり、ユニークな事業展開が見込める。	- 病態と治療薬との関係から必要性の高い疾患や治療薬に注力して開発するバイオマーカーを選定すべきであり、公募前に製薬企業、診断機器企業等に広くヒアリングを実施して開発するバイオマーカーを選定すべきであった。今後、本事業と同様に特定の疾患に対しての開発事業がある際には、事前にプレイヤーとなる企業にヒアリング等を実施し、企業や社会のニーズが高い疾患に着目した課題設定を心がける。 - 今後の公募の際には、企業とアカデミア等とがユニークな視点で事業展開ができるよう、シーズ提案、協力企業、実証機関（臨床研究実施）を各々独立して募集し、経済産業省が主体となってマッチングを行うスキームなどの採用も検討する。

【各委員の提言】

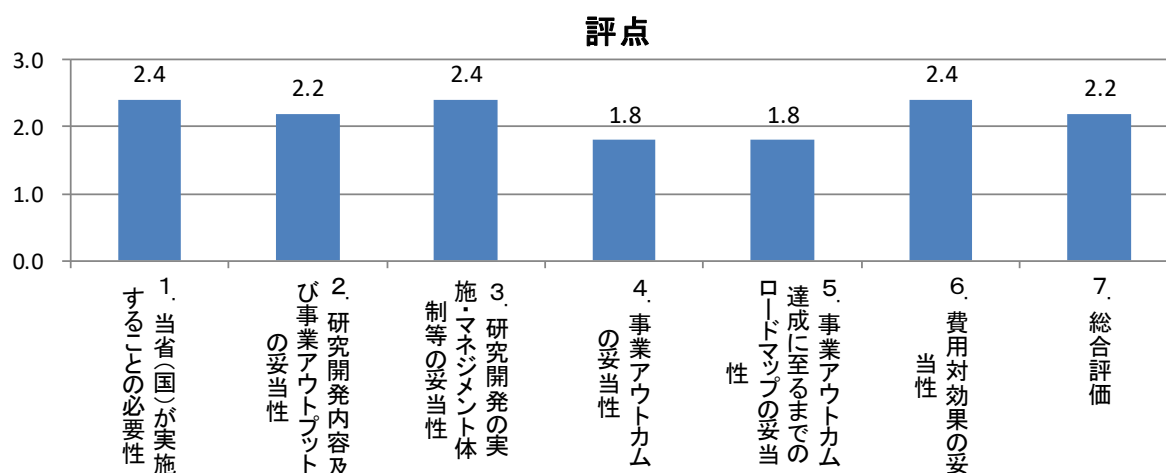
(A委員) 現状では、研究開発者が連携企業を探したり、企業が開発シーズや臨床研究の協力者を探すところに大きなハードルがあります。既存のペアで応募するのではなく、A) シーズ提案、B) 協力企業、C) 実証機関（臨床研究実施）を各々独立して募集し、経済産業省が主体となってマッチングを行っていただけると、シーズの掘り起こしや新たな産学連携、客観的な技術評価につながり、文科省や厚労省では実現できないユニークな事業展開が見込めるのではないかと思います。

(B委員) バイオマーカーの開発は、個別化医療をはじめとして、医薬品開発等にも有用となる。その意味で本プロジェクトで構築したバイオマーカー開発手法やノウハウを他の疾患でも利用できるように体系化できることが望ましい。

- (C委員) 現在までのところ、事業目的を踏まえて設定されたアウトカムは達成されていない。既に立ち上げている「企業コンソーシアム」あるいは医療関係者との連携を通じて、(1) 診断薬・診断機器メーカー (2) 製薬企業 (3) 医療関係者など、本事業により見出されたバイオマーカーを利用するユーザーのニーズを把握して個別の研究開発計画にフィードバックする活動をいっそう強化することが、社会実装への道筋をつける上で重要であると考え。(【問題点・改善すべき点】の再掲)。
- (D委員) 世界一のシングルセル解析技術を有する企業が現れ、さらに新しい技術と AI 解析技術も台頭してきている。これらを、しっかりと把握して、プロジェクトを拡大する柔軟性が必要と考える。
- (E委員) 層別化マーカーの重要性は広く認識されていることであり、どのような疾患について層別化マーカーを探索すべきかを考慮すべきである。現在わが国で開発されている医薬品・診断薬についての取組がなされてきているが、特に病態と治療薬との関係から必要性の高い疾患や治療薬に利用可能な分野を優先して取り組むべきと思われる。

3. 評点法による評価結果 (D. 患者層別化マーカー探索技術の開発)

評価項目	評点	A委員	B委員	C委員	D委員	E委員
1. 当省(国)が実施することの必要性	2.4	3	3	3	2	1
2. 研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性	2.2	2	3	1	3	2
3. 研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性	2.4	2	3	2	3	2
4. 事業アウトカムの妥当性	1.8	1	2	2	3	1
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性	1.8	1	2	2	2	2
6. 費用対効果の妥当性	2.4	2	3	3	2	2
7. 総合評価	2.2	1	3	2	3	2



【評価項目の判定基準】

評価項目 1～6

3点：極めて妥当
 2点：妥当
 1点：概ね妥当
 0点：妥当でない

評価項目 7 総合評価 (中間評価)

3点：事業は優れており、より積極的に推進すべきである。
 2点：事業は良好であり、継続すべきである。
 1点：事業は継続して良いが、大幅に見直す必要がある。
 0点：事業を中止することが望ましい。

第2章 複数課題プログラムの評価

1. 当省（国）が実施することの必要性

本複数課題プログラムで実施している各テーマはいずれも世界的に激しい開発競争が繰り広げられている分野であり、かつ、多額の研究開発費、長期にわたる研究開発期間、高い技術的難度等から、民間企業のみで十分な研究開発を実施することが困難と言える。国として研究を先導することによりその開発を促進し、医療経済学的観点から遅れている分野を底上げすることは非常に意味がある。

他方で事業実施期間が長期にわたり、社会的情勢の変化や科学の進歩、技術革新等によって、各課題の重要度、緊急性や新規性は大きく変化するため、その変化に対して迅速に対応することが重要である。国のプログラムを起爆剤として国内外の民間投資を誘引し、民間における継続的な研究開発活動や産業化につなげるために、プログラムの実行段階から産学官の関係者で議論して事業アウトカム達成に至るまでの具体的な道筋をあらかじめ描き、それを研究計画にフィードバックするといった進め方がより求められる。世界と競争していくためには、日本の強みを主導する研究者については大局的に国が逆指名して参加を求め、オールジャパン体制を構築することも検討してほしい。また、医療経済学的観点から見て、人工透析等の予算に対する比率が大きい分野の開発を促進する意義も大きいと思われる。

【肯定的所見】

- （A委員）複数課題プログラムの研究課題は、複数の要素技術から構成されており、単独の企業や研究機関による開発は難しいので、国がリーダーシップをとって事業を推進したことは大いに評価できると思います。
- （B委員）本複数課題プログラムで実施している各テーマはいずれも世界的に激しい開発競争が繰り広げられている分野であり、かつ、多額の研究開発費、長期にわたる研究開発期間、高い技術的難度等から、民間企業のみで十分な研究開発を実施することが困難と言える。その先導性ゆえに、アカデミアと民間の連携なくしては成功しない技術開発でもあるので、国家プロジェクトとして国がコーディネートする必要がある。
- （C委員）本複数課題プログラムに含まれる事業が目指す目的は評価基準1－1に記載されている①から⑤の全てに該当しており、国が実施することの必要性は明確であると考えます。
- （D委員）診断や治療の標準的な基礎データを取得する意味は大きい。今後臨床試験において、これまでの比較試験に加えて、ナチュラリストリーと比較する試験も行われる。そのためには、長期間フォローしたデータが必要であり、これらは、国が率先してレジストリーとデータの一元管理が必要である。
- （E委員）わが国が欧米に比べて遅れている分野（バイオ医薬品等）について国として研究を先導することによりその開発を促進し、医療経済学的観点から遅れている分野を底上げすることは非常に意味がある。遺伝子治療などの高度な先進医薬品の開発を促進することによりこれらの医薬品が実用化されてきた場合の医療費の高騰を抑制する効果も高いと思われる。

【問題あり・要改善とする所見】

- （A委員）事業全体の実施期間が14年と長期にわたるため、社会的情勢の変化や科学の進歩、技術革新等によって、各課題の重要度、緊急性や新規性は大きく変化する可能性があります。費用対効果を生み出すには、事業期間内に技術面だけでなく研究開発の意義についても早めに検証し、変化に対して迅速に対応することも重要ではないかと思います。
- （B委員）国家プロジェクトとして、テーマを公募する関係から、各テーマの開発を進める上で、キーとなる技術を有する研究者やテーマをもれなくカバーすることは困難となる。また、目標となる技術開発の流れから外れたテーマも採択してしまう例が見受けられる。やはり世界と競争していくためには、日本の強みを主導する研究者については大局的に国が逆指名して参加を求め、オールジャパン体制を構築して真の開発集団を構築する必要があるのではないか。
- （C委員）一方で、国により実施されるプログラムはあくまでもきっかけであり、これを起爆剤と

して国内外の民間投資を誘引し、民間における継続的な研究開発活動や産業化につなげることが本来目指すところである。これを実現するためには、プログラムの実行段階から産学官の関係者で議論して事業アウトカム達成に至る具体的な道筋をあらかじめ描き、それを研究計画にフィードバックすると言った進め方が、よりいっそう求められるのではなからうか。

(D委員) ナチュラルヒストリーデータの取得は最終的に承認制度で使えるものでなければいけない。そのため、少なくとも、文科厚労経産の三省の緊密な連携のもとで、活用可能なデータベースの構築が望ましいが、そこまでは進んでいないように思われる。

(E委員) 一方で医療経済学的観点から見た場合、高齢化という視点があるが、特に人工透析や非常に予算に対する比率が大きい分野の開発を促進することの意義も大きい

2. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプットの妥当性

事業アウトプットの目標の達成状況並びに関連する論文数、特許出願数などは全ての事業において妥当である。創薬、生産、評価の3つの要素を組み込んだ複合的なプロジェクトを推進していること、さらに、マイクロバイームや次世代抗体技術等を継続していることも評価に値する。

他方でいくつか社会実装に対して日本の現状から考えると背伸びをしすぎて、ハードルを高めているケースも見受けられるので、我が国の製薬企業の実態に即した課題を選択し、アウトプット目標もそれに合わせて設定する必要がある。また、各テーマにおいて事業アウトプット目標値の設定根拠を明確にし、開発した技術水準を客観的に評価する体制も必要ではないかと考える。

【肯定的所見】

(A委員) 具体的な数値目標を設定し、達成した点は評価できると思います。

(B委員) 本複数課題プログラムの各研究開発要素は概ね明確になっていると考える。

(C委員) あらかじめ定められた事業アウトプット指標及び目標値は明確であり、目標値並びに関連する論文発表、特許出願などは全ての事業において果たされている。

(D委員) 創薬、生産、評価の3つの要素を組み込んだ複合的なプロジェクトを推進していること、さらに、マイクロバイームや次世代技術に継続していることは評価に値する。

(E委員) 事業のアウトプットに関しては、おおむね現時点での解決すべき課題が選択されていると考えられる。

【問題あり・改善とする所見】

(A委員) 論文数だけでなく、論文の質や独創性、国際競争における優位性を示す指標があるとさらに明確になると思います。全課題において国外特許出願や国際標準への寄与がない点になります。国際競争力を高めるには、開発した技術水準を客観的に評価する体制も必要ではないかと思います。

(B委員) 各テーマにおいて事業アウトプット目標値の設定根拠が曖昧となっており、評価する際に妥当か否かの判断が困難であるので、明確にすべきと考える。

(C委員) 各々の事業を構成する各研究開発課題が事業目的に鑑みて合目的性があるかどうかという観点からは、さらに慎重な事前検討を行うとともに、科学技術の進展、社会情勢や国際環境の変化を踏まえて、研究開発課題およびそれを構成する研究開発項目の再考、統合、連携などを必要に応じて行う柔軟な研究マネジメントが必要と思われる。

(D委員) 国内企業のバイオリジック(抗体、ペプチド医薬やワクチンなどの生物製剤)の開発能力は低いと言わざるを得ない。それを、複数課題プロジェクトで十分補完しているとは言えず、現在のギャップを分析して、勝てる技術を育ててほしい。既に技術萌芽は国内にあり、うまく拾う方法が必要と考える。

(E委員) いくつか社会実装に対して日本の現状から考えてむしろ背伸びをしすぎており、逆に社会実装においてハードルを高めているケースも見受けられる。我が国の製薬企業の実態に即した課題を選択し、アウトプットもそれに合わせて設定する必要がある。

3. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等の妥当性

プログラムの実施・マネジメント体制等は妥当であり、方向性と目標は非常に良いと考える。また、企業の研究者が携わっているプロジェクトでは、社会実装に必要なレベルのデータの取得も進んでいる。知財の取扱いや戦略についても概ね妥当と思われる。ただ製薬企業における知財と研究事業で取得する知財についてはある程度ギャップがあることを認識しておくべきかと思われる。

他方で、本プロジェクトの最終目標は実用化にあるので、企業経験者のチームを設置し、企業への導出に必要となる試験項目をアカデミアの研究者に伝えて迅速な企業導出に結び付ける仕組みを構築しておくべきである。実用化を目指すのであるから知財戦略を明確にして、しかるべき内容の特許出願を行う必要がある。基礎研究はアカデミアを中心に進められており、テーマに偏りがあるように感じられる。本事業で得られた知財をどのようにすれば製薬企業が実用化に利用しやすいかを整理する必要がある。また、本事業終了後も、各テーマの開発が継続しているかについて確認が必要である。

【肯定的所見】

- (A委員) 適切な実施体制が組まれていると思います。
- (B委員) マネジメント体制はいずれのテーマも妥当な構成にはなっている。
- (C委員) プログラムの実施・マネジメント体制等は妥当であったと考える。
- (D委員) 方向性と目標は非常に良いと考える。また、企業研究者が入り込んでいるプロジェクトでは、社会実装に必要なレベルのデータの取得も進んでいる。
- (E委員) 知財の取扱いや戦略についてはおおむね妥当と思われる。ただ製薬企業における知財と研究事業で取得する知財についてはある程度ギャップがあることを認識しておくべきかと思われる。

【問題あり・要改善とする所見】

- (A委員) 多くの課題は中間評価の時点で技術開発はおおむね達成しています。開発終了後も、開発時と同様の資金配分が継続している点については検討が必要と思われます。
- (B委員) 本プロジェクトの最終目標は実用化にあるので、企業への導出を考えた場合、アカデミアの研究者のみの体制では対応できない可能性が懸念された。本来はマネージメントとは別に企業経験者のチームを設置し、アカデミアの研究者と企業を繋ぐ役割を担ってもらうとともに、企業への導出に必要となる試験項目を研究者に伝えて迅速な企業導出に結び付ける仕組みを構築しておくべきだったと思料する。また、特許出願数が非常に少ないテーマも散見された。実用化を目指すのであるから知財戦略を明確にして、しかるべき内容の特許出願を行わないと、企業側がライセンスインに躊躇することにもなりかねない点は注意すべきと考える。
- (C委員) 特になし。
- (D委員) 基礎研究はアカデミアを中心に進められており、テーマに偏りがあるように感じられる。基礎研究であることから成果にすぐにつながる必要はないが、将来的なビジョンとマイルストーンを置いた研究が望ましい。
- (E委員) オールジャパン体制での取り組みが有用なことは理解できるが、上記したように研究事業で得られる知財と製薬企業が個々の開発で重視する知財には差異があることから、それぞれの知財をどのようにすれば製薬企業が実用化に利用しやすいかを整理する必要がある。

4. 事業アウトカムの妥当性

創薬ターゲットの創出の成果は、そのまま研究開発型の製薬企業の競争力につながっている。また、バイオマーカーなどの基礎データの取得が蓄積につながれば、日本の強みになると考える。いずれの事業も、事業目的が実現できた場合には日本経済や国際競争力、社会課題の解決に対してきわめて大きなプラス効果が期待できる。

他方で企業との共同研究契約数をアウトカム目標とするテーマについて、実用化を明記したオプション契約とする必要がある。また、国内製薬企業等での開発要素技術の利用件数のアウトカム目標は企業が実用化を目指して利用するの可否かは不明であること、企業との共同研究契約数や社会実装数のアウトカム目標は規模やレベルの異なるものを同一にカウントしていることから評価が難しいと考える。

【肯定的所見】

（Ａ委員）具体的な数値目標を設定し、達成した点は評価できると思います。

（Ｂ委員）特になし。

（Ｃ委員）いずれの事業も、事業目的が実現できた場合には日本経済や国際競争力、社会課題の解決に対してきわめて大きなプラス効果が期待できる。

（Ｄ委員）創薬ターゲットの創出は、そのまま研究開発型の製薬企業の競争力につながっている。また、バイオマーカーなどの基礎データの取得が蓄積につながれば、日本の強みになると考えている。

（Ｅ委員）医薬品のアウトカムは開発初期には必ずしも設定しやすいものではないことから、国の事業としてはある程度その支援に資するものである必要がある。ただ、バイオ医薬品などは進歩が激しいために研究開始時点から終了時点の間での見直しが必要な部分も多い。

【問題点・改善とする所見】

（Ａ委員）半数の課題で事業の途中でアウトカムや数値目標の変更が行われています。また、アウトカムを企業との共同研究契約数や社会実装数としているケースが多くみられますが、これらは大小さまざまな案件を含み、規模やレベルの異なるものを同一にカウントしているので、実績がわかりにくく評価が難しいと思います。

（Ｂ委員）企業との共同研究契約数をアウトカム目標とするテーマがあったが、実用化を明記したオプション契約とする必要がある。また、国内製薬企業等での開発要素技術の利用件数を目標とするテーマがあるが、企業が実用化を目指して利用するの可否かは不明であり、目標指数としては妥当とは言えない。

（Ｃ委員）事業目的を踏まえてアウトカムにブレークダウンする段階で、「日本経済や国際競争力、社会課題の解決」と言ったレベルの高い事業目的が「共同研究契約数」や「企業への導出数」と言った足元の目標に姿を変えている傾向が認められる。アウトカムの定量目標を求められることや、事業目的に向けた第一歩として達成可能なアウトカムを設定するなどその背景は十分理解できるが、そうであるとすれば、アウトカムから事業目的達成に至る道筋あるいはアウトカムの達成が事業目的実現に資する根拠について説明されると良いと思う。

（Ｄ委員）中分子創薬技術ではもう少し競争力につながる研究が望まれる。また、生産技術は素晴らしいが、新たなギャップとして、グローバル生産にどのように寄与するかが課題であり、さらなる支援が必要と考える。AAV や mRNA の生産施設の不足もこれから大きな課題として上がってくる。さらに、既にワクチン製造では大きな出遅れが残ったままになっている。

（Ｅ委員）社会に大きな変革をもたらすものが設定されているかについては必ずしもそうはなっていないと思われる。例えば免疫チェックポイント抗体などは、どのようにすれば適用範囲を広げられるか、あるいはどのような医薬品の開発が必要（これがブレイクスルーにつながる）かの取組が不足している。

5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの妥当性

研究開発の事業終了までのロードマップは具体的で時間軸も適切で妥当であるとする。知財の集約や集中管理により国際的な競争力や交渉力を持ちつつあることは高く評価できる。規制への適合と緩和の枠組みも作られていることから、社会実装のハードルは低くなっているものとする。

他方で事業アウトカムの目標値達成に至るまでの取組みが明確ではない例が散見された。「誰が、何を、どのように実施するのか」という内容を含む具体的なアクションプランが示されると良い。また、バイオ医薬品などでは研究事業に進展と欧米も含めた開発の進展においてギャップが顕在化してくることも多い。そのような動きをキャッチアップした見直しも必要である。さらに、国際標準化は重要な課題として残っていると考える。社会実装のためには規模感が必要であるが、日米欧の三極に展開できる企業の参加が望まれる。

【肯定的所見】

(A委員) 研究開発(事業終了)までのロードマップは具体的で時間軸も適切だと思います。

(B委員) 特になし。

(C委員) いずれの事業についても、ロードマップの作成は妥当であると考える。

(D委員) 知財の集約や集中管理により国際的な競争力や交渉力を持ちつつあることは高く評価できる。規制への適合と緩和の枠組みも作られていることから、社会実装のハードルは低くなっているものとする。

(E委員) ロードマップが目標達成という視点でだけ考えるのであれば適切である。

【問題あり・要改善とする所見】

(A委員) 研究開発(事業終了)後の社会実装に向けた取組み、計画の具体性、実効性が乏しいように思います。また開発した技術水準を、第三者によって客観的に検証するプロセスが必要ではないかと思います。技術開発は比較的順調に進み早期に達成されているので、ロードマップを前倒して、事業期間中に品質の検証、企業への橋渡しまで行くと、社会実装が円滑に進むのではないかと思います。

(B委員) 事業アウトカムの目標値達成に至るまでの取組みが明確ではない例が散見された。やはり、企業での製品開発経験者の意見を聞いてきめ細かいロードマップを作成する必要がある。

(C委員) 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップの中で、社会実装という観点から最も重要なプロセスは事業終了後の期間の活動であるとする。一方この期間の取り組みに関してはいずれの事業についても「誰が、何を、どのように実施するのか」という点があまり明確でないので、「誰が、何を、どのように実施するのか」という内容を含む具体的なアクションプランが示されると良い。

(D委員) 国際標準化は重要な課題として残っていると考える。また、社会実装のためには規模感が必要であるが、少し小ぶりであり、大スケールで三極に展開できる企業の参加が望まれる。

(E委員) バイオ医薬品などでは研究事業に進展と欧米も含めた開発の進展においてギャップが顕在化してくることも多い。そのような動きをキャッチアップした見直しも必要。

6. 費用対効果の妥当性

現時点では、まだ社会実装の途上で経済的效果を評価するのは難しいが、投入した国費に見合った成果を上げたテーマも認められるので、試算どおりに進めば費用対効果は高いと思われる。

なお、医薬・医療の分野では、ひとたび産業を変革するレベルの成果が得られれば、その費用対効果は計り知れない面もあるので、事業終了後も評価を継続して、成功例の有無を確定し、経済効果の数値化が可能となる時期に事業を再評価する必要があると考える。

【肯定的所見】

(A委員) 現時点では、まだ社会実装の途上で経済的效果を評価するのは難しいが、試算どおりに進めば費用対効果は高いと思われます。

(B委員) 投入した国費に見合った成果を上げたテーマも認められる。

(C委員) 特になし。

(D委員) 投入した予算に対するアウトプットとアウトカムは妥当な水準にあると思われる。

(E委員) なかなか難しい問題ではあるが、気になるのはある程度の予算規模が想定されすぎている（はじめからこのぐら이의予算規模になっているのではとされている部分もあるので）。

【問題あり・要改善とする所見】

(A委員) 事業終了直後では、経済的效果の評価は難しいと思います。事業終了後も評価を継続して、成功例の有無を確定し、経済効果の数値化が可能となる時期に事業を再評価する必要があると思います。

(B委員) 上述の通り、使用した国費総額に対して、特許出願があまりにも少なく、企業導出もままならないと思われるテーマが散見された。費用対効果をあげるためにも、事業終了時までに出せる特許は出させるという方針が必要ではないか。

(C委員) 「肯定的意見」「問題点」のいずれにも当たらないコメントとなるが、費用対効果を論ずることが難しいあるいはあまり意味がないと感じることについて以下に述べる。科学技術の長足の進歩を見る現代にあって、基礎科学の発見が極めて短期間のうちに産業を大きく変革する事例は、CRISPR/Cas9 の発見など特に基礎生命科学から医療につながる分野では数多く見受けられる。言い換えると、医薬・医療の分野では「基礎研究」と「実用化を目指す研究」の境界がますます不明瞭になってきている。「基礎研究」は投資の観点から見れば比較的少額なものが多いので、ひとたび産業を変革するレベルの成果が得られれば、その費用対効果は計り知れない。一方でこういった「基礎研究」の全てが短期間で実用化（社会実装）につながるのかといえは必ずしもそうとは言えない。重要なことは相当数の一見すぐに役立つかわからない「基礎研究」を戦略的に配備しておくことではないかと思う。またこういった「基礎研究」こそ、国費を投じて支援・推進されるべきであると考え。したがって、それぞれの研究開発課題が複数課題プログラム全体の目的を達成する上で合目的性があり、科学的にもフィジブルなものであれば、個別の研究開発課題の費用対効果を論ずることにはあまり意味はないように思う。萌芽的あるいは基礎的な研究に対して費用対効果をあまり強く問うことは、むしろ「角を矯めて牛を殺す」ことになりかねない。もし費用対効果を論ずるのであれば、個別の研究開発課題の費用対効果ではなく、複数課題プログラム全体が「医薬品産業の進行」「国民の健康増進」「医療経済の適正化」という観点で果たした貢献を評価することには意味があるかもしれない。

(D委員) スピード感を上げるために、もう少しスケールを上げてほしいと思われるプロジェクトとして、バイオリジックスの生産があげられる。ワクチン生産ではかなり、大型の助成があったが、コロナ禍の2年間でキャッチアップはまだ未達である。

(E委員) 予算設定を積み上げ方式にすることも一案と考える。

7. 総合評価

国内企業のバイオリジックス戦略が遅れている中、この10年間プロジェクトのタスキをつないでできていることは大変評価できる。実施された各テーマはいずれも我が国において開発する必要のある技術であり、テーマ設定自体は妥当であったと考える。また、本プログラムの各テーマは総じて一定の成果をあげており、事業全体としての意義は高いので今後も同様の事業が継続されることが望まれる。

他方で開発した技術のレベルを客観的に評価する体制がない点と、成果を活用するユーザーを獲得する具体的戦略がない点については改善が必要と思われる。アウトプット目標をもう少し定量的に設定を行うべきである。また、競争力の少ないプロジェクトの入れ替えや方向転換を行い、もう少しメリハリをつけてもよいと思われる。今後は経産省、厚労省、文科省が実施している全ての個別化医療関連プロジェクトの戦略的な意義付けを可視化し、プロジェクト間の連携、統合をより進展させることが重要になっている。

【肯定的所見】

- (A委員) 全体として、各課題の研究開発は順調に進んでいると思います。
- (B委員) 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発という目的の下、実施された各テーマはいずれも我が国において開発する必要のある技術開発であり、テーマ設定自体は妥当であったと考える。
- (C委員) 本複数課題プログラムを構成する各研究開発課題は、プログラム全体の目標を達成する上でいずれも重要な役割を果たす要素技術であるが、「現状のままでは産業化しにくい」「技術的難度が高い」「異分野横断的である」などの理由で、国による長期スパンでの実施・支援がなければ研究の遂行が難しい側面も持ち合わせている。本プログラムの各研究課題は総じて一定の成果をあげており、事業全体としての意義は高いので今後も同様の事業が継続されることが望まれる。
- (D委員) 国内企業のバイオリジックス戦略は遅れている。その中で、この10年間プロジェクトのタスキをつないでできていることは大変評価できる。「継続は力なり」を今後も継続してほしい。
- (E委員) 今回の評価対象となった4事業について個々の事業については良いものから成果が十分とは言えないものもあるが、これだけの予算が投資できるのは経産省故と思われるのでその意義は大きい。

【問題あり・要改善とする所見】

- (A委員) 開発した技術のレベルを客観的に評価する体制がない点と、成果ユーザーを獲得する具体的戦略がない点については改善が必要と思われます。すぐれた性能をアピールできると、新規ユーザー獲得につながると思います。
- (B委員) いずれのテーマも我が国に必要とされる技術開発ではあるものの、事業アウトプット目標の設定が明確とは言えず、妥当な成果の創出ができたか否かの判断は難しい。もう少し定量的に判断できる目標設定を行うべきであったと考える。
- (C委員) 本複数課題プログラムが目指す「個別化医療」の実現、ひいては「医薬品産業の振興、国民の健康増進、医療経済の適正化」は本プログラムのみが目指すところではなく、国として実現を目指す大きな目標である。したがって、すでに行われていることかもしれないが、本プログラムおよびAMED、厚労省、文科省が実施している全ての個別化医療関連プロジェクトの戦略的な意義付けを可視化し、プロジェクト間の連携、統合を図って各プロジェクトのベクトルを合わせることがますます重要になっている。国として目指す目標を実現するためには、この部分へのさらなる注力が求められる。
- (D委員) 競争力の少ないプロジェクトの入れ替えや方向転換をもう少しできるといいが、走り出すとそのまま行ってしまうところがある。
- (E委員) 個々の事業についてはもう少しメリハリをつけてもよいと思われる。

8. 今後の研究開発の方向等に関する提言

提言	対応方針
- 日本の競争力のあるバイオ技術を忖度なく集めて育てる必要があるところ、今後の研究開発においてはわが国製薬企業（特にバイオ医薬品企業）の実態に即したテーマを立ち上げてほしい。 - 社会実装につなげるシナリオづくりをサポートするための産学官あるいは医療現場などを含むマネジメントチームを作り、研究開発の計画段階―実施段階―事業終了後を通じて伴走する仕組みを構築することを検討してほしい。経済産業省が主体となって広報活動を実施したり企業とアカデミアのマッチングを推進すれば、さらに発展するのではないか。	- 複数課題プログラムにおける今後のプロジェクトの研究開発においては、我が国の製薬企業や分析機器メーカー等との定期的な意見交換によってバイオ医薬事業における企業ニーズを正確に把握し、当該企業ニーズと、今後市場の拡大が期待され我が国の企業等の競争力強化が図れる分野とを考慮した研究開発テーマの企画立案を実施する。 - 本事業で得られた研究開発成果の企業への導出及び実用化を推進すべく、経済産業省が主体となって本事業で得られた研究開発成果を研究実施機関とともに広報活動し、企業とアカデミアのマッチングを推進する。また、2021年度より実施している新規の事業についても研究開発の計画段階―実施段階―事業終了後を通じて伴走する仕組みを検討する。

【各委員の提言】

（A委員）現在のロードマップは全事業期間を研究開発に費やして、社会実装は事業終了後となっているため、実現性が不確実と思われます。事業期間を2つに分け、前半を研究開発にあて、後半は開発者とは無関係の成果ユーザーを公募で募り、事業期間内に開発した技術の実証を行うと、客観的性能評価とユーザー獲得に結びつくのではないかと思います。そのようなロードマップにすると、事業期間内に、ユーザーから技術改良について具体的な意見を早期に収集することが可能となり、開発が加速されて、開発者とユーザーの双方にとってメリットが生まれるのではないかと思います。現在の事業体制では研究開発者と成果ユーザーがごく近い関係に限られていて、有用な技術の存在がアカデミアやベンチャー等には広く知られていないことは残念でもったいなく思います。開発した基盤技術の使用を、企業だけでなくアカデミアにも開放すると新たなシーズの創出や成果ユーザーの獲得につながると思います。経産省が主体となって広報活動や、企業とアカデミアのマッチングを推進していただけるとさらに発展するのではないかと思います。

（B委員）経済産業省の国家プロジェクトとして実施する以上は、最終的に企業へ導出して実用化に至る道を描くべきと考える。その為には、事業アウトプットやアウトカムを、企業にいくつ導出できたかの数で評価すべきものと考える。ちなみにAMED 先端バイオ医薬開発事業では、公募要領に事業終了時までに企業導出に努力する研究者のみが応募してほしい旨、記載しており、かつ、導出の考え方として、以下の2点を挙げている。

- （1）本事業の成果物である知的財産権（特許権・著作権・ノウハウ等）について、事業化を前提に企業とライセンス契約（実施許諾契約、または譲渡契約）を締結すること。
- （2）本事業の成果物である知的財産権（特許権・著作権・ノウハウ等）に基づいて、企業と事業化に向けた具体的な道筋が明示された新たな共同研究契約を締結すること（例えば、オプション権の付与された契約など）。単なる共同研究契約は、原則導出とは認定しない。

この方針は採択後に行われる研究者連絡会議でも徹底されており、結果として数多くの導出実績が出ている。現状、研究者からの不満は出されていない。科研費とは異なり、競争的資金にあっては中途半端な報告書提出だけでなく企業導出を目標としてほしいとはっきり示した方がアカデミアの研究者も明確となり、対応してくれることが分かった。但し、このプロジェクトでは研究者支援グループを設置しており、現役の製薬企業の方も含め約10名の製薬経験者がハンズオンで支援しており、試験計画立案から知財出願、企業紹介、PMDA 対策

まで研究者に張り付いて支援するシステム構築ができている。本プログラムと連携できるテーマも見受けられるので、連携研究なども進めることにより成果創出につながる可能性も期待できるのではないか。

- (C 委員) 本プログラムの事業目標を達成するためには、(1) 計画段階において、事業目標を実現するために最適な創薬基盤技術が研究開発課題として選ばれていること (2) 研究開発の成果を医薬品産業化して国民の健康増進につなげるための道筋があらかじめ描かれていること (3) 環境変化 (科学技術の進展、産業構造の変化、社会情勢や国際環境の変化など)、研究開発課題の種別 (生命科学の理解を深める研究、手法開発研究、臨床応用を目指す研究など) に応じた柔軟な研究開発マネジメントが行われること、が重要なポイントであると考える。これを実現するための打ち手のひとつとして、研究開発を推進するマネジメントとは別に、社会実装につなげるシナリオづくりをサポートするための産学官あるいは医療現場などを含むマネジメントチームを作り、研究開発の計画段階—実施段階—事業終了後を通じて伴走する仕組みを考えてみてはどうだろうか。
- (D 委員) 日本の競争力のあるバイオ技術を忖度なく集めて育てる必要がある。日本のベンチャーキャピタルのバイオ領域の投資規模は、US の 1/10 であり、折角の技術も十分育っていない。そのため、結局は国内企業が評価する前に海外に流出している現状がある。この視点から、さらなる大型の支援が望まれる。また、AI・IT と創薬技術の融合などが今後遅れる領域として懸念される。抗体医薬やペプチド医薬のデザインでは既に標準となりつつあり、まだ、国内ベンチャーも競争力を保っているが、規模から限界に近づいている。発見発明に季節はなく、いつ起こるかはわからない。通年でサポートできるようなプログラムがあればよいと思います。
- (E 委員) わが国製薬企業 (特にバイオ医薬品企業) の実態に即した研究事業を立ち上げてほしい。

第3章 評価ワーキンググループの所見

1. 複数課題プログラム

今回 中間評価（2021 年度）

所見 【中間評価（2021 年度）】	改善点（対処方針）等
• 前回評価の指摘事項「事業の意義については、患者の QOL や SDGs 的な社会的側面への寄与にも留意しつつ説明をしていただきたい。」について、一部資料のみの対応なので、細かい部分についても資料を見直していただきたい。 • プログラム評価なので、プロジェクト間でどのように連携しているのか、それぞれの連携によりどのようにアウトカムに結びつけるのか、それらが分かるような説明が必要である。ほかの省庁と関連する事業の場合は、それらとの関係や前提等の説明もしていただきたい。	• 報告書の背景、目的等に対して医療への貢献の観点等を追記する修正を行う。 • 今後の評価 WG ではご指摘いただいた点を踏まえて説明を行う。

中間評価（2019 年度）

所見 【中間評価（2019 年度）】	改善点（対処方針）等
• 成果を事業化まで橋渡しし、独自の市場を形成出来たという点について、積極的に評価したい。その上で、事業化をもっと拡大するために、目標設定やマネジメントについて、より事業化を意識して検討を進めてもらいたい。 • 事業の意義については、患者の QOL や SDGs 的な社会的側面への寄与にも留意しつつ説明をしていただきたい。	• 目標設定においては、事業化までを見据えた進捗状況を把握できるような指標を検討・設定し、学術的な研究成果のみならず、企業による事業化までをサポートできるようなマネジメントを行える体制を整備していく。また、当該複数課題プログラムにおいて新規プロジェクトを企画・立案する際には、事業化をさらに意識したプロジェクトとすべく、企業の参加をより強化した研究体制の整備や、事業化において障害となる規制面での課題を解決できるような仕組み作りを進めるとともに、プロジェクト間の連携も意識することで、プログラム全体の成果を最大化できるよう努める。 • これまでも、単に経済的な効果だけでなく、一人でも多くの患者を救うことを大前提として事業を立案・推進して来ているところである。今後ともそのような視点で目標の設定や事業の推進を行うとともに、評価等の場において丁寧に説明するように留意する。

2. 研究開発課題（プロジェクト）

A. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発

今回 終了時評価（2021 年度）

所見 【終了時評価（2021 年度）】	改善点（対処方針）等
糖鎖の研究で立派な成果が出ており、その成果が次の実用化のフェーズに結びついている。そのなかで反省点があれば、今後の他の関連事業に生かしていただきたい。	糖鎖事業では事業期間中のみではなく事業終了後もユーザーフォーラムを開催して、研究開発事業の成果物の社会実装に向けた取り組みを実施していたことが実用化フェーズまでつながっているものと考えている。他の事業においても事業終了後にこのような取り組みがなされることは一案として考えられる。

中間評価（2019 年度）

所見 【中間評価（2019 年度）】	改善点（対処方針）等
- 目標について、事業化を念頭に置いた定量的、あるいは具体的な設定が望ましい。 - 今後、事業化や製品化を目指す中で、費用対効果の観点も踏まえつつ戦略的にマネジメントを実施すべきである。	- 製薬企業や CMO 等 10 数社をメンバーとしたユーザーフォーラムへの導出のための説明会等を実施しているところであり、今後は事業化に向けた導出を加速化させる。目標設定については、事業化を見据えた進捗状況等の把握が可能な定量的な指標への変更を検討する。 - 現状においても次世代抗体医薬品等の製造技術開発プロジェクトのインフラを活用して、アカデミアシーズの企業への導出のための連携作業を進めているところ。事業の後半では、より実用化を見据えた研究体制となるよう、有望な研究シーズへの選択と集中を進めるとともに、フレキシブルなマネジメントを実行し有望シーズの企業へのスムーズな導出を促進する。これにより、糖鎖を利用した創薬の実現を加速させる。

事前評価（2015 年度）

所見 【事前評価（2015 年度）】	改善点（対処方針）等
知財戦略の推進や早期の研究開発の成果利用の観点で、ユーザーとの連携を含めて、公募・採択以降のプロジェクトの運営体制を検討し成果を出すこと。	独立行政法人工業所有権情報・研修館で実施している知的財産プロデューサー派遣事業等を活用し、公募・採択により決定した受託者が持つ知的財産権（BIP（Background Intellectual Property））及び本事業で生じた知的財産権（FIP（Foreground Intellectual Property））を含めた知財戦略について検討する。また、成果を活用するユーザーにヒアリングを行い、ユーザーフォーラムの設置等の効果的な成果普及のあり方を検討し、早期の事業成果の普及を図ることとする。

B. 革新的中分子創薬基盤技術開発

今回 終了時評価（2021 年度）

所見 【終了時評価（2021 年度）】	改善点（対処方針）等
きちんとした成果が出て、民間への導出も順調な事業であった。振り返りを行い、本事業の取り進めに関して他の関連事業に生かせる事例があれば技術評価報告書に追記していただきたい。	民間への導出が進んだものは副産的な成果であるものの、このような副産的な成果もユーザーフォーラムなどで周知して利活用してもらうようなシステムの形成が効果的な場合がある旨記載する。
- アウトプット目標やアウトカム目標の件数について、評価の判断基準と根拠を明確にし、成果についても具体的に示す必要がある。 - アウトプット指標として件数だけではなく、例えばシミュレーションのソフトウェア実利用のライセンス収入がどれだけあったのか等の別な指標で見てみるような工夫をしていただきたい。	- アウトプット、アウトカムの根拠及び判断基準は報告書に記載する。成果については、個別具体的な情報は研究開発途中のものもあり対外秘の情報を含むため開示できないものもある。技術評価報告書には現時点で公表できる範囲で記載してある。 - 今後はアウトプット指標として件数とは異なる指標を検討し、評価に最適な指標となるよう工夫する。

事前評価評価（2017 年度）

所見 【事前評価（2017 年度）】	改善点（対処方針）等
<研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性> - 事業アウトプットの指標にある「アルゴリズム」は、本事業において定義が不明確な用語であるため、適切な言葉に代えて、意図を明確化すること。 <研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性> - 開発技術の達成成果が明確に検証できるような計画策定を行うとともに、事業途中で検証する機会をもつこと。 <事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性> - 中分子創薬の製造技術開発とシミュレーション技術開発が相互に連携した統合的な技術になるように推進すること。	- 事業アウトプットの指標としては、「中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数」とし、中分子医薬品候補の吸収性・血中溶解性・体内持続性・膜透過性等の特性解析・制御を実現するためのソフトウェアの開発に資するルールを開発することを目指します。 3 年間で詳細の研究開発計画を策定し、目標値を設定すると共に、AMED に PS（プロジェクトスーパーバイザー）、PO（プロジェクトオフィサー）等の専門家によるステアリングのための会議体を設置し、事業途中でも検証することといたします。 - 中分子創薬における製造技術とシミュレーション技術とは、本来統合されて初めて有効となる技術であることから、公募の際の前提として相互連携を必須条件として提案を求めると共に、実際の運用面でも十分に配慮いたします。

C. バイオ医薬品の高度製造技術開発

今回 終了時評価（2021 年度）

所見 【終了時評価（2021 年度）】	改善点（対処方針）等
アウトプット目標やアウトカム目標の件数について、評価の判断基準と根拠を明確にし、成果についても具体的に示す必要がある。	アウトプット、アウトカムの根拠及び判断基準は報告書に記載する。成果については、個別具体的な情報は研究開発途中のものもあり対外秘の情報を含むため開示できないものもある。技術評価報告書には現時点で公表できる範囲で記載してある。

事前評価（2017 年度）

所見 【事前評価（2017 年度）】	改善点（対処方針）等
<研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性> 戦略的価値の高い製造技術開発であるが、目的や目標を設定するための戦略が不明確なので、その戦略とそこでの本事業の位置づけを明確にして進めること。	製造技術開発は規制と一体であることから、国際的な規制をリードしている FDA とのパイプを日本の規制当局である PMDA の関係者と連携して密にすることにより、我が国の優れた技術を国際水準との整合を図ると共に、一方で、本分野で鍵となる我が国独自の技術開発を強力に実施することで、我が国発の技術をデファクトスタンダードに組み込むビジネスモデルが構築されるよう進めます。
<研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性> 3 年間事業なので、マネジメント体制に示されている戦略策定チームを活用し、ユーザー意見も取り入れ、目標を明確にして、短期に成果をあげること。	ご指摘のとおり、3 年間の短期決戦で規制の出口とも連携した研究開発を進めるために、過去の研究開発の基盤を活用しながら、戦略策定チームやユーザー業界の具体的な意見を的確に反映させるべく、必要な体制整備と運用を致します。

D. 患者層別化マーカー探索技術の開発

今回 中間評価（2021 年度）

所見 【中間評価（2021 年度）】	改善点（対処方針）等
- アウトカム目標、特に「臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数」は過大な目標と思えるが、まだ中間段階であり目標を達成するための戦略を練り直して取り進めていただきたい。 - 終了時評価において目標未達の場合は、なぜそのような目標が設定されたのか、事業取り進めに何が不足していたのかが分かるような情報を収集しておいていただきたい。	- 診断機器メーカー等へのヒアリングを通じて現実的な目標を定めつつも、事業実施者と診断機器メーカー等と目標を達成するための戦略の練り直す場を設け、当該戦略を検討する。 - 終了時評価において目標未達の場合には、不足していた情報の収集に心がけ、今後の研究開発事業に生かす。

事前評価（2018 年度）

所見 【事前評価（2018 年度）】	改善点（対処方針）等
＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞ - 学会、厚生労働省、産業界、ユーザー間の連携と、リーダーの選任を含めた AMED のマネジメント体制が重要なので、十分に留意して進めること。 ＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞ - 情報共有する場合の患者情報等のデータの取り扱いを慎重に行い、ビッグデータを含めた解析等について留意して進めること。 ＜当省（国）が実施することの必要性＞ - 国際競争力を高めるため、今後のライフサイエンス戦略に有効に貢献できるよう取り進めること。	- 技術シーズを有するアカデミア、シーズを実用化につなげる診断薬・診断機器メーカー、製薬企業、病院等のユーザー、及び規制当局である厚生労働省・PMDA の意見や考えを反映する形で研究開発計画を策定するとともに、執行にあたっては、AMED を中心としてこれら関係者が密に意見交換を行い、研究開発の方向性を検討する委員会を設けます。また、本事業を統括するリーダーは、規制・技術の両面で知見が深い、産業界への橋渡しの経験を有する等の基準で選定し、その指揮のもと AMED とともに、知財・データ管理を含めた適切なマネジメント体制を構築します。 - 医療情報の取扱いについては、2018 年 5 月 11 日に施行された「次世代医療基盤法」に基づいて、匿名加工することを前提に、円滑かつ公正な利活用の仕組みが整備されたところであり、本事業では、患者情報を含むデータについて、同法に基づく利活用を必要に応じて検討した上で、インフォームドコンセントの取得、収集・保存・活用、質の確保等に関するデータマネジメントプランを策定し、セキュリティの担保されたデータの共有・解析を実行します。この際、本事業で得られるビッグデータを十分に利活用できるよう、優れたデータ改正技術者等が参画する体制を構築します。 - 本事業は、創薬産業全体で層別化マーカー開発を活性化することにより、臨床開発の成功率を高め、同産業の国際競争力向上に寄与するものであり、マネジメント体制、データの取扱い等の点に留意しながら、研究開発成果の最大化を図り、今後のライフサイエンス戦略において重要な位置づけとなる寄与・貢献を果たすべく取り組んで参ります。

付 録： 学会誌、雑誌等による発表論文一覧

【糖鎖】 学会誌・雑誌等における論文一覧：285 件

1	<u>Moriwaki Y</u> , Kubo N, Watanabe M, Asano S, Shinoda T, Sugino T, Ichikawa D, <u>Tsuji S</u> , Kato F, Misawa H. Endogenous neurotoxin-like protein Ly6H inhibits $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor currents at the plasma membrane. <i>Sci Rep</i> 10:11996, 2020
2	Hiroshima K, Wu D, Hamakawa S, Tsuruoka S, Ozaki D, Orikasa H, Hasegawa M, Koh E, Sekine Y, Yonemori Y, Nabeshima K, <u>Tsuji S</u> , Miyagi Y, Imai K. HEG1, BAP1, and MTAP are useful in cytologic diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. <i>Diagn Cytopathol</i> 2020:1–11, 2020.
3	<u>Tsuji S</u> , Churg A. HEG1 is a highly specific and sensitive marker of epithelioid malignant mesothelioma. <i>Naso JR, Am J Surg Pathol</i> 44:1143–1148, 2020.
4	Fujii T, Itami H, Uchiyama T, Morita K, Nakai T, Hatakeyama K, Sugimoto A, Shimada K, <u>Tsuji S</u> , Ohbayashi C. HEG1-responsive microRNA-23b regulates cell proliferation in malignant mesothelioma cells. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 26:927–933, 2020.
5	Mashimo M, Fujii T, Ono S, <u>Moriwaki Y</u> , Misawa H, Kawashima K. Minireview: Divergent roles of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors expressed on antigen-presenting cells and CD4+ T cells in the regulation of T cell differentiation. <i>Int Immunopharmacol</i> 82:106306, 2020.
6	Mashimo M, Komori M, Matsui YY, Murase MX, Fujii T, Takeshima S, Okuyama H, Ono S, <u>Moriwaki Y</u> , Misawa H, Kawashima K. Distinct roles of $\alpha 7$ nAChRs in antigen-presenting cells and CD4+ T cells in regulation of T cell differentiation. <i>Front Immunol</i> 10:1102, 2019.
7	辻祥太郎. 中皮腫の糖鎖修飾がん抗原を標的とする抗体医薬の開発. <i>Drug Delivery System</i> 34:284–290, 2019.
8	辻祥太郎, 今井浩三. 新しい悪性中皮腫マーカー・シアル化 HEG1 による精密・早期診断の開発と臨床への展開. <i>医学のあゆみ</i> (医歯薬出版株式会社) 271:810–816, 2019.
9	<u>Moriwaki Y</u> , Ohno Y, Ishii T, Takamura Y, Kita Y, Watabe K, Sango K, <u>Tsuji S</u> , Misawa H. SIMPLE binds specifically to PI4P through SIMPLE-like domain and participates in protein trafficking in the trans-Golgi network and/or recycling endosome. <i>PLoS One</i> . 2018, 13:e0199829, 2018.
10	Matsuura R, Kaji H, Tomioka A, Sato T, Narimatsu H, <u>Moriwaki Y</u> , Misawa H, Imai K, <u>Tsuji S</u> . Identification of mesothelioma-specific sialylated epitope recognized with monoclonal antibody SKM9-2 in a mucin-like membrane protein HEG1. <i>Sci Rep</i> 8, 14251, 2018.
11	<u>Haga Y</u> , Uemura M, Baba S, Inamura K, Takeuchi K, Nonomura N, <u>Ueda K</u> Identification of Multisialylated LacdiNAc Structures as Highly Prostate Cancer Specific Glycan Signatures on PSA. <i>Anal Chem</i> (2019);91:2247
12	<u>Kizuka Y</u> , <u>Nakano M</u> , Yamaguchi Y, Nakajima K, Oka R, Sato K, Ren CT, Hsu TL, Wong CH, Taniguchi N. (2017) An Alkynyl-Fucose Halts Hepatoma Cell Migration and Invasion by Inhibiting GDP-Fucose-Synthesizing Enzyme FX, TSTA3. <i>Cell Chem. Biol.</i> , 24, 1467-1478.
13	* <u>Kizuka Y</u> , (2019) Detection and modulation of fucosylated glycans using fucose analogs. <i>Trends Glycosci. Glycotech.</i> , 31, E1-E32.

14	木塚康彦. (2019) フコースのアナログを用いた糖鎖のケミカルバイオロジー. 化学と生物 57, 718-719.
15	Ma C., Takeuchi H., Hao H., Yonekawa C., Nakajima K., Nagae M., Okajima T., Haliwanger R., *Kizuka Y. (2020) Differential Labeling of Glycoproteins with Alkynyl Fucose Analogs. Int. J. Mol. Sci., 21, 6007.
16	Tsujikawa H, Masugi Y, Yamazaki K, Itano O, Kitagawa Y, Sakamoto M. Immunohistochemical molecular analysis indicates hepatocellular carcinoma subgroups that reflect tumor aggressiveness. Hum Pathol. 2016, 50, 24-33.
17	Kurebayashi Y, Emoto K, Hayashi Y, Kamiyama I, Ohtsuka T, Asamura H, Sakamoto M. Comprehensive Immune Profiling of Lung Adenocarcinomas Reveals Four Immunosubtypes with Plasma Cell Subtype a Negative Indicator. Cancer Immunol Res. 2016, 4, 234-47.
18	Kanemoto K, Fukuta K, Kawai N, Tozawa K, Ochiai M, Okamoto K, Ohnami S, Sakamoto H, Yoshida T, Kanai Y, Katoh M, Yasui T, Kohri K, Kakizoe T, Nakagama H. Genomic landscape of experimental bladder cancer in rodents and its application to human bladder cancer: Gene amplification and potential overexpression of Cyp2a5/CYP2A6 are associated with the invasive phenotype. PLoS One 11: e0167374, 2016.
19	Tamaki N, Kuno A, Matsuda A, Tsujikawa H, Yamazaki K, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Korenaga M, Mizokami M, Kurosaki M, Sakamoto M, Narimatsu H, Izumi N. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Sialylated Mucin 1 as a Marker of Progenitor/Biliary Features in Hepatocellular Carcinoma. Sci Rep. 2017, 7, 244, doi: 10.1038/s41598-017-00357-8.
20	Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Tsuta K, Kushima R, Tsuda H, Ojima H, Fujimoto H, Watanabe SI, Katai H, Kinoshita T, Shibata T, Kohno T, Kanai Y. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. Carcinogenesis 38: 241-251, 2017.
21	Masugi Y, Abe T, Tsujikawa H, Effendi K, Hashiguchi A, Abe M, Imai Y, Hino K, Hige S, Kawanaka M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Sakamoto M. Quantitative assessment of liver fibrosis reveals a nonlinear association with fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun. 2017 Nov 27;2(1):58-68. doi: 10.1002/hep4.1121. eCollection 2018 Jan.
22	Liu J, Hu HH, Lee MH, Korenaga M, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, Wang LY, Mizokami M, Chen CJ, Yang HI. Serum Levels of M2BPGi as Short-Term Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Untreated Chronic Hepatitis B Patients Sci Rep.2017 Oct 30;7(1):14352. doi: 10.1038/s41598-017-14747-5. (国外)
23	Zou X, Yoshida M, Nagai-Okatani C, Iwaki J, Matsuda A, Tan B, Hagiwara K, Sato T, Itakura Y, Noro E, Kaji H, Toyoda M, Zhang Y, Narimatsu H, Kuno A. A standardized method for lectin microarray-based tissue glycome mapping. Sci. Rep 7, 43560 (2017)
24	Matsuda A, Higashi M, Nakagawa T, Yokoyama S, Kuno A, Yonezawa S, Narimatsu H. Assessment of tumor characteristics based on glycoform analysis of membrane-tethered MUC1. Lab Invest 97 (9), 1103-1113 (2017)

25	Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, Sato T. Visualization and targeting of LGR5(+) human colon cancer stem cells. <i>Nature</i> . 2017 May 11;545(7653):187-192. doi:10.1038/nature22081. 査読有, 国際誌
26	松田厚志, 岡谷千晶, 久野敦. パラフィン包埋標本を用いた比較組織グライコーム解析. <i>病理と臨床 特集「パラフィン包埋標本でできる分子病理解析 Up To Date」</i> . 2017, 35, 7, 628-634.
27	鈴木祥夫, 生体物質を分光学的に検出するための機能性材料の創製, <i>化学工業</i> , 2017, 68, 8, 603-610
28	Kurebayashi Y, Ojima H, Tsujikawa H, Kubota N, Maehara J, Abe Y, Kitago M, Shinoda M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Landscape of immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and its additional impact on histological and molecular classification. <i>Hepatology</i> . 2018, 68, 1025-1041. doi: 10.1002/hep.29904.
29	Kanai Y, Nishihara H, Miyagi Y, Tsuruyama T, Taguchi K, Katoh H, Takeuchi T, Gotoh M, Kuramoto J, Arai E, Ojima H, Shibuya A, Yoshida T, Akahane T, Kasajima R, Morita KI, Inazawa J, Sasaki T, Fukayama M, Oda Y. The Japanese Society of Pathology Guidelines on the handling of pathological tissue samples for genomic research: Standard operating procedures based on empirical analyses. <i>Pathol Int</i> 68: 63-90, 2018.
30	Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Fukamachi Y, Ito N, Maeshima AM, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y. Feasibility of methylome analysis using small amounts of genomic DNA from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. <i>Pathol Int</i> 68: 633-635, 2018.
31	Wagatsuma T, Kuno A, Angata K, Tajiri K, Takahashi J, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H. Highly Sensitive Glycan Profiling of Hepatitis B Viral Particles and a Simple Method for Dane Particle Enrichment. <i>Anal Chem</i> . 2018 Sep 4;90(17):10196-10203. doi: 10.1021/acs.analchem.8b01030.
32	Lin YJ, Chang CL, Chen LC, Hu HH, Liu J, Korenaga M, Huang YH, Jen CL, Su CY, Nishida N, Sugiyama M, Lu SN, Wang LY, Yuan Y, L'Italien G, Yang HI, Mizokami M, Chen CJ, Lee MH. A Glycomarker for Short-term Prediction of Hepatocellular Carcinoma: A Longitudinal Study With Serial Measurements <i>Clin Transl Gast</i> .2018 Sep 20;9(9):183. doi: 10.1038/s41424-018-0050-3.
33	Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, Araki K, Ishii N, Kuno A, Narimatsu H, Mizokami M. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. <i>J Gastroenterol</i> .2018 Jul;53(7):819-826. doi: 10.1007/s00535-017-1425-z.
34	Togayachi A, Tomioka A, Fujita M, Sukegawa M, Noro E, Takakura D, Miyazaki M, Shikanai T, Narimatsu H, Kaji H. 「Identification of Poly-N-Acetylactosamine-Carrying Glycoproteins from HL-60 Human Promyelocytic leukemia Cells Using a Site-Specific Glycome Analysis Method, Glyco-RIDGE」, <i>J Am Soc Mass Spectrom</i> . 2018 Apr 19. doi: 10.1007/s13361-018-1938-6. PMID: 29675740
35	Narimatsu H, Kaji H, Vakhrushev SY, Clausen H, Zhang H, Noro E, Togayachi A, Nagai-Okatani C, Kuno A, Zou X, Cheng L, Tao SC, Sun Y. Current technologies for complex glycoproteomics and their applications to biology/disease-driven glycoproteomics, <i>Journal of Proteome Research</i> . 2018, 17, 4097-4112, doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00515.

36	Nagai-Okatani C, Nagai M, Sato T, Kuno A. An Improved Method for Cell Type-Selective Glycomic Analysis of Tissue Sections Assisted by Fluorescence Laser Microdissection. <i>International journal of molecular sciences</i> . 2018, 20, 700, doi: 10.3390/ijms20030700.
37	Suzuki Y. Development of a fluorescent peptide for the highly sensitive and selective detection of vascular endothelial growth factor. <i>Sensors and Actuators B-Chemical</i> . 2018, 276, 230-237, doi: 10.1016/j.snb.2018.08.108.
38	Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, Matano M, Shimokawa M, Nanki K, Date S, Nishikori S, Nakazato Y, Nakamura T, Kanai T, Sato T. Reconstruction of the Human Colon Epithelium In Vivo. <i>Cell Stem Cell</i> . 2018 Feb 1;22(2):171-176.e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.012. Epub 2017 Dec 28.
39	Fujii M, Matano M, Toshimitsu K, Takano A, Mikami Y, Nishikori S, Sugimoto S, Sato T. Human Intestinal Organoids Maintain Self-Renewal Capacity and Cellular Diversity in Niche-Inspired Culture Condition. <i>Cell Stem Cell</i> . 2018 Dec 6;23(6):787-793.
40	Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, Sato T. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. <i>Cell</i> . 2018 Aug 9;174(4):856-869.
41	鈴木祥夫, 総タンパク質の定量法, ぶんせき, 2018, 1, 2-9.
42	Masugi Y, Abe T, Ueno A, Fujii-Nishimura Y, Ojima H, Endo Y, Fujita Y, Kitago M, Shinoda M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Characterization of spatial distribution of tumor-infiltrating CD8+ T cells refines their prognostic utility for pancreatic cancer survival. <i>Mod Pathol</i> . 2019, 32, 1495-1507, doi: 10.1038/s41379-019-0291-z.
43	Imaoka M, Tanese K, Masugi Y, Hayashi M, Sakamoto M. Macrophage migration inhibitory factor-CD74 interaction regulates the expression of programmed cell death ligand 1 in melanoma cells. <i>Cancer Sci</i> . 2019, 110, 2273-2283. doi: 10.1111/cas.14038.
44	Kawaida M, Yamazaki K, Tsujikawa H, Fukuma M, Abe Y, Kitago M, Shinoda M, Kitagawa Y, Sakamoto M. Diffuse and canalicular patterns of glypican-3 expression reflect malignancy of hepatocellular carcinoma. <i>Pathol Int</i> . 2019, 69, 125-134. doi: 10.1111/pin.12767.
45	Tsumura K, Arai E, Tian Y, Shibuya A, Nishihara H, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Miyagi Maeshima A, Fujimoto H, Nakagawa T, Kume H, Homma Y, Yoshida T, Kanai Y. Establishment of permutation for cancer risk estimation in the urothelium based on genome-wide DNA methylation analysis. <i>Carcinogenesis</i> 40: 1308-1319, 2019.
46	Hayashi S, Khan A, Simons BC, Homan C, Matsui T, Ogawa K, Kawashima K, Murakami S, Takahashi S, Isogawa M, Ikeo K, Mizokami M, McMahon BJ, Tanaka Y. An Association Between Core Mutations in Hepatitis B Virus Genotype F1b and Hepatocellular Carcinoma in Alaskan Native People. <i>Hepatology</i> . 2019 Jan;69(1):19-33. doi: 10.1002/hep.30111. Epub 2018 Dec 10.
47	Nagai-Okatani C, Aoki-Kinoshita KF, Kakuda S, Nagai M, Hagiwara K, Kiyohara K, Fujita N, Suzuki Y, Sato T, Angata K, Kuno A. LM-GlycomeAtlas Ver. 1.0: A Novel Visualization Tool for Lectin Microarray-Based Glycomic Profiles of Mouse Tissue Sections. <i>Molecules</i> . 2019, 24(16), 2962, doi: 10.3390/molecules24162962.

48	Shimazaki H, Saito K, Matsuda A, Sawakami K, Kariya M, Segawa O, Miyashita Y, Ueda T, Koizuka M, Nakamura K, Kaji H, Tajima H, and Kuno A. Lectin bead array in a single tip facilitates fully automatic glycoprotein profiling. <i>Anal Chem.</i> 2019, 91, 11162-11169, doi.org/10.1021/acs.analchem.9b01876.
49	Suzuki Y. Development of Fluorescent Reagent Based on Ligand Exchange Reaction for the Highly Sensitive and Selective Detection of Dopamine in the Serum. <i>Sensors.</i> 2019, 19, 3928-40, doi.org/10.3390/s19183928.
50	Kurata I, Matsumoto I, Ohyama A, Osada A, Ebe H, Kawaguchi H, Kaneko S, Kondo Y, Tsuboi H, Tomioka A, Kaji H, Sumida T. Potential involvement of OX40 in the regulation of autoantibody sialylation in arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 78(11):1488-1496, 2019,
51	Togayachi A. Identification of polylactosamine carrier glycoprotein and its molecular function. <i>Trends in Glycoscience and Glycotechnology.</i> 2019. 31(181), SE65-66, doi.org/10.4052/tigg.1931.2SE.
52	N.Hashii, J. Suzuki, H. Hanamatsu, J. Furukawa, A. Ishii-Watabe. In-depth site-specific O-Glycosylation analysis of therapeutic Fc-fusion protein by electron-transfer/higher-energy collisional dissociation mass spectrometry. <i>Biologicals,</i> 2019, 58, 35-43
53	Homan K, Hanamatsu H, Furukawa J.-I, Okada K, Yokota I, Onodera T, Iwasaki N, Alteration of the Total Cellular Glycome during Late Differentiation of Chondrocytes, <i>International journal of molecular sciences</i> 20(14)、 2019 年 7 月
54	安形清彦、久野敦 動的恒常性における糖鎖の役割と診断技術への応用 実験医学増刊「臓器連環による動的恒常性とその破綻 ～疾患発症のメカニズムに迫る！～」37 巻 7 号 1031～1037 (2019)
55	Wagatsuma T, Nagai-Okatani C, Matsuda A, Masugi Y, Imaoka M, Yamazaki K, Sakamoto M, Kuno A. Discovery of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma-Related Aberrant Glycosylations: A Multilateral Approach of Lectin Microarray-Based Tissue Glycomic Profiling With Public Transcriptomic Datasets. <i>Front Oncol.</i> 2020, 10:338, doi: 10.3389/fonc.2020.00338.
56	Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Kurebayashi Y, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Sakamoto M. Precision pathology analysis of the development and progression of hepatocellular carcinoma: Implication for precision diagnosis of hepatocellular carcinoma. <i>Pathol Int.</i> 2020, 70, 140-154, doi: 10.1111/pin.12895.
57	Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Shibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu PS, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T. The liver-brain-gut neural arc maintains the T(reg) cell niche in the gut. <i>Nature</i> 2020;585:591-596.
58	Sasaki N, Miyamoto K, Maslowski KM, Ohno H, Kanai T, Sato T. Development of a Scalable Coculture System for Gut Anaerobes and Human Colon Epithelium. <i>Gastroenterology</i> 2020;159:388-390.e5.
59	Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, Sato T. Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. <i>Nature</i> 2020;577:254-259.

60	Fujimoto M, Arai E, Tsumura K, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima AM, Fujimoto H, Yoshida T, Kanai Y. Establishment of diagnostic criteria for upper urinary tract urothelial carcinoma based on genome-wide DNA methylation analysis. <i>Epigenetics</i> 15: 1289-1301, 2020.
61	Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Sakai R, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Atsuta Y, Maruyama D, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Ueda R, Mizokami M. Ultra-high sensitivity HBsAg assay can diagnose HBV reactivation following rituximab-based therapy in patients with lymphoma. <i>J Hepatol.</i> 2020 Aug;73(2):285-293. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.009. Epub 2020 Mar 17.
62	Murata K, Tsukuda S, Suizu F, Kimura A, Sugiyama M, Watashi K, Noguchi M, Mizokami M. Immunomodulatory Mechanism of Acyclic Nucleoside Phosphates in Treatment of Hepatitis B Virus Infection. <i>Hepatology.</i> 2020 May;71(5):1533-1545. doi: 10.1002/hep.30956. Epub 2020 Feb 7
63	Shimazaki H, Ono A, Tsuruga M, Ueki A, Koseki-Kuno S, Toyoda T, Saito K, Sawakami K, Kariya M, Segawa O, Nakamura K, Koizuka M, Kuno A. GlycoBIST: A System for Automatic Glycan Profiling of a Target Protein Using Milli-Bead Array in a Tip, <i>Curr Protoc Protein Sci.</i> 2020, 99, e103, doi.org/10.1002/cpps.103.
64	Matsuda A, Kuno A, Yoshida M, Wagatsuma T, Sato T, Miyagishi M, Suematsu M, Kabe Y, Narimatsu H. Comparative glycomic analysis of exosome subpopulations derived from pancreatic cancer cell lines. <i>J Proteome Res.</i> 19, 2516-2524 (2020). Jun
65	Yokose T, Kabe Y, Matsuda A, Kitago M, Matsuda S, Hirai M, Nakagawa T, Masugi Y, Hishiki T, Nakamura Y, Shinoda M, Yagi H, Abe Y, Oshima G, Hori S, Nakano Y, Honda K, Kashiro A, Morizane C, Nara S, Kikuchi S, Shibahara T, Itonaga M, Ono M, Minegishi N, Koshiha S, Yamamoto M, Kuno A, Handa H, Sakamoto M, Suematsu M, Kitagawa Y. O-glycan-altered extracellular vesicles: a specific serum marker elevated in pancreatic cancer. <i>Cancers</i> 12, 2469 (2020) (17 ページ). Aug 7
66	Yamada I, Shiota M, Shinmachi D, Ono T, Tsuchiya S, Hosoda M, Fujita A, Aoki PN, Watanabe Y, Fujita N, Angata K, Kaji H, Narimatsu H, Okuda S, Aoki-Kinoshita FK. The GlyCosmos Portal: a unified and comprehensive web resource for the glycosciences. <i>Nat Methods.</i> 17(7):649-650, 2020,
67	Y. Sato, M. Hirayama, K. Morimoto, K. Hori、 In: Hirabayashi J. The OAAH Family: Anti-Influenza Virus Lectins、 (eds) Lectin Purification and Analysis. <i>Methods in Molecular Biology</i> , vol 2132. Humana, New York, NY、 2020
68	Togasaki K, Sugimoto S, Ohta Y, Nanki K, Matano M, Takahashi S, Fujii M, Kanai T, Sato T. Wnt Signaling Shapes the Histological Variation in Diffuse Gastric Cancer. <i>Gastroenterology.</i> 2020 Nov 17;S0016-5085(20)35404-4.
69	Kawasaki K, Toshimitsu K, Matano M, Fujita M, Fujii M, Togasaki K, Ebisudani T, Shimokawa M, Takano A, Takahashi S, Ohta Y, Nanki K, Igarashi R, Ishimaru K, Ishida H, Sukawa Y, Sugimoto S, Saito Y, Maejima K, Sasagawa S, Lee H, Kim HG, Ha K, Hamamoto J, Fukunaga K, Maekawa A, Tanabe M, Ishihara S, Hamamoto Y, Yasuda H, Sekine S, Kudo A, Kitagawa Y, Kanai T, Nakagawa H, Sato T. An Organoid Biobank of Neuroendocrine Neoplasms Enables Genotype-Phenotype Mapping. <i>Cell.</i> 2020 Oct 30;S0092-8674(20)31387-8.

70	久野敦 生体試料を使った糖鎖プロファイリング技術の開発とその標的探索への貢献 特集「糖鎖研究から創薬への挑戦」バイオサイエンスとインダストリー (B & I) 78 巻 1 号 (2020)
71	Ogawa Y, Masugi Y, Abe T, Yamazaki K, Ueno A, Fujii-Nishimura Y, Hori S, Yagi H, Abe Y, Kitago M, Sakamoto M. Three Distinct Stroma Types in Human Pancreatic Cancer Identified by Image Analysis of Fibroblast Subpopulations and Collagen. Clin Cancer Res. 2021, 27, 107-119, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2298.
72	Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, Nomoto H, Nakamoto T, Saito S, Ishikane M, Kutsuna S, Hayakawa K, Hashimoto M, Suzuki M, Izumi S, Hojo M, Tsuchiya K, Gatanaga H, Takasaki J, Usami M, Kano T, Yanai H, Nishida N, Kanto T, Sugiyama H, Ohmagari N, Mizokami M., Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and sever/critical disease in patients with COVID-19. Gene, 766, 145145, 2021
73	Nagai-Okatani C, Zou X, Fujita N, Sogabe I, Arakawa K, Nagai M, Angata K, Zhang Y, Aoki-Kinoshita FK, Kuno A. LM-GlycomeAtlas Ver. 2.0: An integrated visualization for lectin microarray-based mouse tissue glycome mapping data with lectin histochemistry. J Proteome Res. in press
74	Nagai-Okatani C, Zou X, Matsuda A, Itakura Y, Toyoda M, Zhang Y, Kuno A. Tissue glycome mapping: Lectin microarray-based differential glycomic analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. Methods in Molecular Biology in press
75	N.Hashii, J.Suzuki. Site-Specific O-Glycosylation Analysis by Liquid Chromatography–Mass Spectrometry with Electron-Transfer/Higher-Energy Collisional Dissociation. Methods in Molecular Biology; Mass Spectrometry of Glycoproteins: Methods and Protocols (Edited by Arnaud Delobel), Chapter 12, Springer. 2021, in press.
76	Rizzo R, Russo D, Kurokawa K, Sahu P, Lombardi B, Supino D, Zhukovsky MA, Vocat A, Pothukuchi P, Kunnathully V, Capolupo L, Boncompain G, Vitagliano C, Marino FZ, Aquino G, Montariello D, Henklein P, Mandrich L, Botti G, Clausen H, Mandel U, <u>Yamaji T</u> , Hanada K, Budillon A, Perez F, Parashuraman S, Hannun YA, Nakano A, Corda D, D'Angelo G. Glycosphingolipid synthesis is controlled by GOLPH3- and Golgi maturation-dependent enzyme recycling. EMBO J, in press,
77	<u>Hanafusa K</u> , <u>Hotta T</u> , <u>Iwabuchi K</u> ., Linchpins in the organization and function of membrane microdomains., Front. Cell Dev Biol 2020 Oct 8; 8:589799. Doi: 10.3389/fcell.2020.589799
78	Akiyama H, Ide M, <u>Yamaji T</u> , Mizutani Y, Niimi Y, Mutoh T, Kamiguchi H, Hirabayashi Y. Galabiosylceramide is present in human cerebrospinal fluid.Biochem Biophys Res Commun, 2020, 536, 73-79,
79	Farabi K, Manabe Y, Ichikawa H, Miyake S, Tsutsui M, Kabayama K, <u>Yamaji T</u> , Tanaka K, Hung S-C, Fukase K. Identification of Characteristic Genomic Markers in Human Hepatoma Huh7 and Huh7.5.1-8 Cell Lines. J Org Chem, 2020, 85, 16014-16023,
80	Gewaid H, Aoyagi H, Arita M, Watashi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, <u>Yamaji T</u> , Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H. Sphingomyelin Is Essential for the Structure and Function of the Double-Membrane Vesicles in the Viral RNA Replication Factories. J Virol, 2020, 94, e01080-20,

81	Morimoto K, Suzuki N, Tanida I, Kakuta S, Furuta Y, Uchiyama U, Hanada K, Suzuki Y, <u>Yamaji T</u> *. Blood group P1 antigen-bearing glycoproteins are functional but less efficient receptors of Shiga toxin than conventional glycolipid-based receptors. J Biol Chem, 2020, 295, 9490-9501,
82	Saito K, Fukasawa M, Shirasago Y, Suzuki R, Osada N, <u>Yamaji T</u> , Wakita T, Konishi E, Hanada K. Comparative characterization of flavivirus production in two cell lines: Human hepatoma-derived Huh7.5.1-8 and African green monkey kidney-derived Vero. PLoS One, 2020, 15, e0232274,
83	<u>Yamaji T</u> *. Preparation of Fluorescent Recombinant Shiga Toxin B-Subunit and its Application to Flow Cytometry. Methods Mol Biol, 2020, 2132, 463-474,
84	Tachida Y, Kumagai K, Sakai S, Ando S, <u>Yamaji T</u> *, Hanada K*. Chlamydia trachomatis-infected human cells convert ceramide to sphingomyelin without sphingomyelin synthases 1 and 2. FEBS Lett, 2020, 594, 519-529,
85	Okemoto-Nakamura Y, Tanida I, <u>Yamaji T</u> , Hanada K, Hagiwara K. A PRNP-Disrupted Human Neuroblastoma Cell Line and Its Stable Transformants Expressing Prion Protein Variants. BPB Rep, 2019, 2, 73-79,
86	井ノ口仁一, <u>岩渕和久</u> :スフィンゴ糖脂質の生合成とその制御,セラミド研究の新展開 ～基礎から応用～,セラミド研究会編, 食品化学新聞社, 2019
87	<u>中山 仁志</u> , <u>岩渕 和久</u> ラクトシルセラミドを介した免疫機能. セラミド研究の新展開: ～基礎から応用～,セラミド研究会編, 食品化学新聞社,2019
88	<u>山地 俊之</u> .哺乳動物のセラミド関連脂質生合成. セラミド研究の新展開～基礎から応用へ～2019, 22-31,
89	<u>Yamaji T</u> *, Hanamatsu H, Sekizuka T, Kuroda M, Iwasaki N, Ohnishi M, Furukawa J-i, Yahiro K*, Hanada K. A CRISPR Screen Using Subtilase Cytotoxin Identifies SLC39A9 as a Glycan-Regulating Factor. iScience, 2019, 15, 407-420,
90	<u>Yamaji T</u> *, Sekizuka T, Tachida Y, Sakuma C, Morimoto K, Kuroda M, Hanada K. A CRISPR Screen Identifies LAPT4A and TM9SF Proteins as Glycolipid-Regulating Factors. iScience, 2019, 11, 409-424,
91	<u>Kaneko MK</u> , Yamada S, Nakamura T, Abe S, Nishioka Y, Kunita A, Fukayama M, Fujii Y, Ogasawara S, <u>Kato Y</u> . Antitumor activity of chLpMab-2, a human-mouse chimeric cancer-specific antihuman podoplanin antibody, via antibody-dependent cellular cytotoxicity. Cancer Med, 6(4):768-777, doi:10.1002/cam4.1049, 2017
92	Yamada S, Itai S, Nakamura T, Chang YW, Harada H, Suzuki H, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Establishment of H2Mab-119, an anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody, against pancreatic cancer. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(6):287-290, doi:10.1089/mab.2017.0050, 2017
93	Chang YW, Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of monoclonal antibody PMab-38 against dog podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(6):291-295, doi: 10.1089/mab.2017.0048, 2017
94	Itai S, Yamada S, Kaneko MK, Harada H, Kagawa Y, Konnai S, Kato Y. Expression of cat podoplanin in feline squamous cell carcinomas. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(6):243-250, https://doi.org/10.1089/mab.2017.0046, 2017

95	Itai S, Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , Chang YW, Harada, H, <u>Kato Y</u> . Establishment of Emab-134, a sensitive and specific anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for detecting squamous cell carcinoma cells of the oral cavity. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(6):272-281, doi:10.1089/mab.2017.0046, 2017
96	Itai S, Fujii Y, Nakamura T, Chang YW, Yanaka M, Saidoh N, Handa S, Suzuki H, Harada H, Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Establishment of CMab-43, a sensitive and specific anti-CD133 monoclonal antibody, for immunohistochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(5):231-235, doi: 10.1089/mab.2017.0031, 2017
97	Itai S, <u>Kaneko MK</u> , Fujii Y, Yamada S, Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Handa S, Chang YW, Suzuki H, Harada H, <u>Kato Y</u> . Development of EMab-51, a sensitive and specific anti-EGFR monoclonal antibody in Western blot and immunohistochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(5):214-219, doi:10.1089/mab.2017.0028, 2017
98	Itai S, Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , Harada H, <u>Kato Y</u> . Immunohistochemical analysis using anti-podocalyxin monoclonal antibody PcMab-47 demonstrates podocalyxin expression in oral squamous cell carcinoma cells. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(5):220-223, doi:10.1089/mab.2017.0030, 2017
99	Yamada S, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Chang YW, Handa S, Harada H, Kagawa Y, Ichii O, Konnai S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . PMab-52: Specific and sensitive monoclonal antibody against cat podoplanin for immunohistochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(5):224-230, doi:10.1089/mab.2017.0027, 2017
100	Itai S, Fujii Y, <u>Kaneko MK</u> , Yamada S, Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Chang YW, Handa S, Takahashi M, Suzuki H, Harada H, <u>Kato Y</u> . H2Mab-77 is a sensitive and specific anti-HER2 monoclonal antibody against breast cancer. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(4):143-148, doi:10.1089/mab.2017.0026, 2017
101	<u>Kaneko MK</u> , Kunita A, Yamada S, Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Chang YW, Handa S, Ogasawara S, Ohishi T, Abe S, Itai S, Harada H, Kawada M, Nishioka Y, Fukayama M, <u>Kato Y</u> . Anti-podocalyxin antibody chPcmab-47 exerts antitumor activity in mouse xenograft models of colorectal adenocarcinomas. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(4):157-162, doi:10.1089/mab.2017.0020, 2017
102	<u>Kaneko MK</u> , Nakamura T, Kunita A, Fukayama M, Abe S, Nishioka Y, Yamada S, Yanaka M, Saidoh N, Yoshida K, Fujii Y, Ogasawara S, <u>Kato Y</u> . ChLpMab-23: cancer-specific human-mouse chimeric anti-podoplanin antibody exhibits antitumor activity via antibody-dependent cellular cytotoxicity. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(3):104-112, doi:10.1089/mab.2017.0014, 2017
103	Yamada S, Honma R, <u>Kaneko MK</u> , Nakamura T, Yanaka M, Saidoh N, Takagi M, Konnai S, Kato Y. Characterization of anti-bovine podoplanin monoclonal antibody PMab-44. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(3):129-134, doi:10.1089/mab.2017.0016, 2017
104	Ogasawara S, <u>Kaneko MK</u> , Yamada S, Honma R, Nakamura T, Saidoh N, Yanaka M, Yoshida K, Fujii Y, <u>Kato Y</u> . PcMab-47: Novel anti-human podocalyxin monoclonal antibody for immunohistochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(2):50-56, doi: 10.1089/mab.2017.0008, 2017
105	Yamada S, Ogasawara S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . LpMab-23: A cancer-specific monoclonal antibody against human podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(2):72-76, doi:10.1089/mab.2017.0001, 2017

106	Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , Nakamura T, Ichii O, Konnai S, <u>Kato Y</u> . Development of mPMab-1, a mouse-rat chimeric antibody against mouse podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(2):77-79, doi:10.1089/mab.2017.0002, 2017
107	<u>Kato Y</u> , Kunita A, Fukayama M, Abe S, Nishioka Y, Uchida H, Tahara H, Yamada S, Yanaka M, Nakamura T, Saidoh N, Yoshida K, Fujii Y, Honma R, Takagi M, Ogasawara S, Murata T, <u>Kaneko MK</u> . Anti-glycopeptide mouse monoclonal antibody LpMab-21 exerts antitumor activity against human podoplanin via antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(1):20-24, doi:10.1089/mab.2016.0045, 2017
108	<u>Kaneko MK</u> , Abe S, Ogasawara S, Fujii Y, Yamada S, Murata T, Uchida H, Tahara H, Nishioka Y, <u>Kato Y</u> . Chimeric anti-human podoplanin antibody NZ-12 of lambda light chain exerts higher antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity compared with NZ-8 of kappa light chain. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 36(1):25-29, doi:10.1089/mab.2016.0047, 2017
109	長島生, 清水弘樹, 「マイクロ波を利用したペプチド・糖ペプチド固相合成～マイクロ波はペプチド合成の発展に寄与し, 糖ペプチド合成の発展にも資する」化学と生物 56:811-818, 2018
110	Yamada S, Kaneko MK, Furusawa Y, Itai S, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Koyanagi M, Fukui M, Harada H, Kato Y. Anti-bovine podoplanin monoclonal antibody PMab-44 detects goat podoplanin in immunohistochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 38(2):96-99, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0031 , 2018
111	Kato Y, Yamada S, Itai S, Kobayashi A, Konnai S, Kaneko MK. Anti-horse podoplanin monoclonal antibody PMab-219 is useful for detecting lymphatic endothelial cells by immunohistochemical analysis. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(6):272-274, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0044 , 2018
112	Kato Y, Mizuno T, Yamada S, Nakamura T, Itai S, Yanaka M, Sano M, Kaneko MK. Establishment of p38bf, a core-fucose-deficient mouse-canine chimeric antibody against dog podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(5):218-223, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0035 , 2018
113	Yamada S, Itai S, Furusawa Y, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Fukui M, Harada H, Mizuno T, Sakai Y, Ogasawara S, Murata T, Uchida H, Tahara H, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Detection of tiger podoplanin using the anti-cat podoplanin monoclonal antibody PMab-52. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(5):224-228, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0033 , 2018
114	Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Mizuno T, Maeda K, Fukui M, Harada H, Kaneko MK, Kato Y. Establishment of monoclonal antibody PMab-202 against horse podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(5):233-237, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0030 , 2018
115	Nakano T, Ogasawara S, Tanaka T, Hozumi Y, Yamaki A, Sakane F, Shirai Y, Nakamura T, Yanaka M, Yamada S, Kaneko MK, Kato Y, Goto K. DgMab-6: Anti-human DGKgamma monoclonal antibody for immunocytochemistry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(5):233-237, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0026 , 2018

116	Itai S, Yamada S, Kaneko MK, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Furusawa Y, Fukui M, Ohishi T, Kawada M, Harada H, Kato Y. Podocalyxin is crucial for the growth of oral squamous cell carcinoma cell line HSC-2. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 15: 93-96, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.07.008 , 2018
117	Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Nakamura T, Fukui M, Harada H, Kaneko MK, Kato Y. Elucidation of critical epitope of anti-rat podoplanin monoclonal antibody PMab-2. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 37(4):188–193, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0025 , 2018
118	Kaneko MK, Yamada S, Itai S, Furusawa Y, Nakamura T, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Fukui M, Harada H, Kato Y. Epitope mapping of an anti-alpha thalassemia/mental retardation syndrome x-linked monoclonal antibody AMab-6. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 15:76-80, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.07.003 , 2018
119	Yamada S, Itai S, Kaneko MK, Konnai S, Kato Y. Epitope mapping of anti-mouse podoplanin monoclonal antibody PMab-1. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 15:52-56, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.07.002 , 2018
120	Furusawa Y, Itai S, Yamada S, Kaneko MK, Kato Y. Epitope mapping of anti-telomerase reverse transcriptase (TERT) monoclonal antibodies. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 37(4):185–187, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0019 , 2018
121	Itai S, Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Determination of critical epitope of PcMab-47 against human podocalyxin. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 14:78–82, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.04.003 , 2018
122	<u>Kaneko MK</u> , Yamada S, Itai S, Chang YW, Nakamura T, Yanaka M, <u>Kato Y</u> . Elucidation of the critical epitope of an anti-EGFR monoclonal antibody EMab-134. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 14: 54-57, doi:10.1089/mab.2017.0052, 2018
123	Yamada Y, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Detection of high cd44 expression in oral cancers using the novel monoclonal antibody, C44Mab-5. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 14:64-68, doi:10.1016/j.bbrep.2018.03.007, 2018
124	<u>Kato Y</u> , Yamada S, Itai S, Konnai S, Kobayashi A, <u>Kaneko MK</u> . Detection of alpaca podoplanin by immunohistochemistry using the anti-bovine podoplanin monoclonal antibody PMab-44. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 37(6):269–271, doi:10.1089/mab.2018.0037, 2018
125	Itai S, Ohishi T, Kaneko MK, Yamada S, Abe S, Nakamura T, Yanaka M, Chang YW, Ohba SI, Nishioka Y, Kawada M, Harada H, Kato Y. Anti-podocalyxin antibody exerts antitumor effects via antibody-dependent cellular cytotoxicity in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma. <i>Oncotarget</i> , 9:22480-22497, https://doi.org/10.18632/oncotarget.25132 , 2018
126	<u>Kaneko MK</u> , Itai S, Yamada S, <u>Kato Y</u> . 47-mG2a: A mouse IgG2a-type of PcMab-47 useful for detecting podocalyxin in esophageal cancers by immunohistochemistry. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 37(3):158–161, doi:10.1089/mab.2018.0003, 2018
127	Yamada S, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, Chang YW, Suzuki H, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Monoclonal antibody L1Mab-13 detected PD-L1 in lung cancers. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 37(2):110-115, doi:10.1089/mab.2018.0004, 2018,

128	Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , Itai S, Chang YW, Nakamura T, Yanaka M, Ogasawara S, Murata T, Uchida H, Tahara H, Harada H, <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of monoclonal antibody PMab-48 against dog podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(3):162–165,doi: 10.1089/mab.2018.0006, 2018
129	Yamada S, Itai S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Anti-podocalyxin monoclonal antibody 47-Mg2a detects lung cancers by immunohistochemistry analyses. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(2):91-94, doi:10.1089/mab.2018.0002, 2018
130	Yamada S, Itai S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Detection of high PD-L1 expression in oral cancers by a novel monoclonal antibody L1Mab-4. Biochem Biophys Rep, 13:123–128, doi: 10.1016/j.bbrep.2018.01.009, 2018
131	Chang YW, <u>Kaneko MK</u> , Yamada S, <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of monoclonal antibody PMab-52 against cat podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(2):95–99, doi: 10.1089/mab.2017.0067, 2018
132	<u>Kaneko MK</u> , Yamada, S, Itai S, <u>Kato Y</u> . Development of an anti-HER2 monoclonal antibody (H2Mab-139) against colon cancer. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(1):59-62, doi:10.1089/mab.2017.0052, 2018
133	Suzuki T, Takakubo Y, Oki H, Liu X, Honma R, Naganuma Y, Goodman S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> , Takagi M. Immunohistochemical analysis of inflammatory rheumatoid synovial tissues using anti-human podoplanin monoclonal antibody panel. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(1):12-19,2018
134	Yamada S, Itai S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . PMab-48 recognizes canine podoplanin of lymphatic endothelial cells. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 37(1):63-66, doi: 10.1089/mab.2017.0053, 2018
135	横江孝之, 大木裕太, 長島生, 高橋直之, 清水弘樹,低温マイクロ波利用が切り開いた糖ペプチド合成の汎用化」、日本電磁波エネルギー応用学会論文誌, 3:32-39, 2019
136	<u>Yoshimura Y</u> , <u>Denda-Nagai K</u> , <u>Takahashi Y</u> , <u>Nagashima I</u> , <u>Shimizu H</u> , <u>Kishimoto T</u> , <u>Noji M</u> , Shichino S , <u>Chiba Y</u> , <u>Irimura T</u> . Products of chemoenzymatic synthesis representing MUC1 tandem repeat unit with T-, ST- or STn-antigen revealed distinct specificities of anti-MUC1 antibodies. Sci Rep, 9:16641-16652, 2019
137	Sayama Y, Sano M, Furusawa Y, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of PMab-225 an anti-alpaca podoplanin monoclonal antibody using flow cytometry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 38(6):255–260, DOI:10.1089/mab.2019.0033, 2019
138	Takei J, Yamada S, Konnai S, Ishinazaka T, Shimozuru M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . PMab-241 specifically detects bear podoplanin of lymphatic endothelial cells in the lung of brown bear. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 38(6):282-284, doi: 10.1089/mab.2019.0038, 2019
139	<u>Kaneko MK</u> , Sayama Y, Sano M, <u>Kato Y</u> . The epitope of PMab-210 is located in platelet aggregation-stimulating domain-3 of pig podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 38(6):271-276, doi:10.1089/mab.2019.0037, 2019
140	<u>Kato Y</u> , Sayama Y, Sano M, <u>Kaneko MK</u> . Epitope analysis of an antihorse podoplanin monoclonal antibody PMab-219. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 38(6):266–270, doi:10.1089/mab.2019.0034, 2019
141	Sano M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of monoclonal antibody PMab-233 against tasmanian devil podoplanin. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 38(6):261-265, doi: 10.1089/mab.2019.0032, 2019

142	Kato Y, Takei J, Furusawa Y, Sayama Y, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Harada H, Takahashi M, Suzuki H, Yamada S, Kaneko MK. Epitope mapping of anti-bear podoplanin monoclonal antibody PMab-247. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(5):230–233, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0025 , 2019
143	Yamada S, Itai S, Furusawa Y, Kaneko MK, Kato Y. Epitope mapping of anti-pig podoplanin monoclonal antibody PMab-213. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(5):224–229, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0023 , 2019
144	Takei J, Itai S, Harada H, Furusawa Y, Miwa T, Fukui M, Nakamura T, Sano M, Sayama Y, Yanaka M, Handa S, Hisamatsu K, Nakamura Y, Yamada S, Kaneko MK, Kato Y. Characterization of anti-goat podoplanin monoclonal antibody PMab-235 using immunohistochemistry against goat tissues. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(5):213–219, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0022 , 2019
145	Sano M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of anti-diacylglycerol kinase zeta monoclonal antibody DzMab-1 for immunohistochemical analyses. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(4):175–178, doi:10.1089/mab.2019.0020, 2019
146	Takei J, Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sayama Y, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Harada H, Kaneko MK, Kato Y. PMab-247 detects bear podoplanin in immunohistochemical analysis. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(4):171–174, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0019 , 2019
147	<u>Kato Y</u> , Ohishi T, Yamada S, Itai S, Takei J, Sano M, Nakamura T, Harada H, Kawada M, <u>Kaneko MK</u> . Anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody H2Mab-41 exerts antitumor activity in a mouse xenograft model of colon cancer. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(4):157–161, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0017 , 2019
148	Furusawa Y, Takei J, Sayama Y, Yamada S, Kaneko MK, Kato Y. Development of an anti-bear podoplanin monoclonal antibody PMab-247 for immunohistochemical analysis. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 18:100644, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100644 , 2019
149	Kato Y, Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Takei J, Sano M, Kaneko MK. Establishment of a monoclonal antibody PMab-225 against alpaca podoplanin for immunohistochemical analyses. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 18:100633, https://authors.elsevier.com/sd/article/S2405580818303194 , 2019
150	Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Nakamura T, Takei J, Sano M, Harada H, Fukui M, Kaneko MK, Kato Y. Establishment of a monoclonal antibody PMab-233 for immunohistochemical analysis against tasmanian devil podoplanin. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 18:100631, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.100631 , 2019
151	Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sano M, Sayama Y, Itai S, Takei J, Harada H, Fukui M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . PMab-235: a monoclonal antibody for immunohistochemical analysis against goat podoplanin, <i>Heliyon</i> , 5(7):e02063, 2019
152	Kato Y, Furusawa Y, Itai S, Takei J, Nakamura T, Sano M, Harada H, Yamada S, Kaneko MK. Establishment of an anti-cetacean podoplanin monoclonal antibody PMab-237 for immunohistochemical analysis. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(3):108–113, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0013 , 2019

153	Yamada S, Itai S, Nakamura T, Takei J, Sano M, Konnai S, Kobayashi A, Nakagun S, Kobayashi Y, Kaneko MK, Kato Y. Immunohistochemical analysis of the harbor porpoise using anti-podoplanin antibody PMab-237. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(3):104–107, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0014 , 2019
154	Sano M, Kaneko MK, Kato Y. Epitope mapping of anti-human DGKgamma monoclonal antibody DgMab-6. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(3):120–123, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0011 , 2019
155	<u>Kato Y</u> , Itai S, Yamada S, Suzuki H, <u>Kaneko MK</u> . Kaneko. Epitope mapping of anti-diacylglycerol kinase zeta monoclonal antibody for the detection of T cells by immunohistochemical analyses. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(3):124–128, doi:10.1089/mab.2019.0005, 2019
156	Takei J, Itai S, Furusawa Y, Yamada S, Nakamura T, Sano M, Harada H, Fukui M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of anti-tiger podoplanin monoclonal antibody PMab-231. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(3):129–132, doi:10.1089/mab.2019.0012, 2019
157	Kaneko MK, Yamada S, Itai S, Chang YW, Nakamura T, Yanaka M, Harada H, Suzuki H, Kato Y. Elucidation of the TMAb-6 monoclonal antibody epitope against telomerase reverse transcriptase. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(3):101–103, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0007 , 2019
158	Kato Y, Ohishi T, Yamada S, Itai S, Furusawa Y, Sano M, Nakamura T, Kawada M, Kaneko MK. Anti-CD133 monoclonal antibody cmab-43 exerts antitumor activity in a mouse xenograft model of colon cancer. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(2):75–78, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0002 , 2019
159	Furusawa Y, Kaneko MK, Nakamura T, Itai S, Fukui M, Harada H, Yamada S, Kato Y. Establishment of a monoclonal antibody PMab-231 for tiger podoplanin. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(2):89–95, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0003 , 2019
160	Kaneko MK, Furusawa Y, Sano M, Itai S, Takei J, Harada H, Fukui M, Yamada S, Kato Y. Epitope mapping of the anti-horse podoplanin monoclonal antibody PMab-202. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(2):79–84, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0001 , 2019
161	Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Sano M, Nakamura T, Yanaka M, Fukui M, Harada H, Mizuno T, Sakai Y, Takasu M, Kaneko MK, Kato Y. PMab-210: A monoclonal antibody against pig podoplanin. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.</i> , 38(1):30–36, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0038 , 2019
162	Sano M, Kaneko MK, Kato Y. Epitope mapping of anti-diacylglycerol kinase alpha monoclonal antibody DaMab-2. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(1):8–11, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0047 , 2019
163	Kato Y, Yamada S, Furusawa Y, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, Sano M, Harada H, Fukui M, Kaneko MK. PMab-213: a monoclonal antibody for immunohistochemical analysis against pig podoplanin. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 38(1):18–24, https://doi.org/10.1089/mab.2018.0048 , 2019
164	Furusawa Y, Yamada S, Itai S, Nakamura T, Yanaka M, Sano M, Harada H, Fukui M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . PMab-219: a monoclonal antibody for the immunohistochemical analysis of horse podoplanin. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 18:100616, doi:10.1016/j.bbrep.2019.01.009, 2019

165	<u>Kato Y</u> , Ohishi T, Kawada M, Maekawa N, Konnai S, Itai S, Yamada S, <u>Kaneko MK</u> . The mouse-canine chimeric anti-dog podoplanin antibody P38B exerts antitumor activity in mouse xenograft models. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 17:23-26, doi:10.1016/j.bbrep.2018.11.005, 2019
166	Ishii N, Sano K, <u>Matsuo I</u> . Fluorogenic probe for measuring high-mannose type glycan-specific endo- β -N-acetylglucosaminidase H activity. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 29(13):1643-1646, 2019
167	Higashi N, Maeda R, Sesoko N, Isono M, Ishikawa S, Tani Y, Takahashi K, Oku T, Higashi K, Onishi S, Nakajima M, <u>Irimura T</u> . Chondroitin sulfate e blocks enzymatic action of heparanase and heparanase-induced cellular responses. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 520(1):152-158, 2019
168	Yoshimoto T, Matsubara D, Soda M, Ueno T, Amano Y, Kihara A, Sakatani T, Nakano T, Shibano T, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, <u>Denda-Nagai K</u> , <u>Irimura T</u> , Mano H, Niki T. Mucin 21 is a key molecule involved in the incohesive growth pattern in lung adenocarcinoma. <i>Cancer Sci</i> , 110(9):3006-3011, 2019
169	Matsumura M, Okudela K, Nakashima Y, Mitsui H, <u>Denda-Nagai K</u> , Suzuki T, Arai H, Umeda S, Tateishi Y, Koike C, Kataoka T, <u>Irimura T</u> , Ohashi K. Specific expression of MUC21 in micropapillary elements of lung adenocarcinomas-implications for the progression of EGFR-mutated lung adenocarcinomas. <i>Plos One</i> , 14(4):e0215237, 2019
170	Kanemaru K, Noguchi E, Tahara-Hanaoka S, Mizuno S, <u>Tateno H</u> , <u>Denda-Nagai K</u> , <u>Irimura T</u> , Matsuda H, Sugiyama F, Takahashi S, Shibuya K, Shibuya A. Clec10a regulates mite-induced dermatitis. <i>Sci Immunol</i> , 4(42):eaax6908, 2019
171	<u>Fuseya S</u> , Suzuki R, Okada R, <u>Hagiwara K</u> , <u>Sato T</u> , Narimatsu H, Yokoi H, Kasahara M, Usui T, Morito N, Yamagata K, <u>Kudo T</u> , <u>Takahashi S</u> . Mice lacking core 1-derived O-glycan in podocytes develop transient proteinuria, resulting in focal segmental glomerulosclerosis. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 523(4):1007-1013, doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.033, 2020
172	<u>清水弘樹</u> , マイクロ波酵素反応の作用機序を解き明かす、化学と工業, 73(3):236-237, 2020
173	<u>Yoshimura Y</u> , <u>Nagashima I</u> , <u>Yokoe T</u> , <u>Kishimoto T</u> , <u>Shimizu H</u> , <u>Chiba Y</u> . A new strategy for chemoenzymatic synthesis of glycopeptide through de-O-acetylation with an esterase and glycosylations with glycosyltransferases. <i>Carbohydr Res</i> , 492:Article 108023, 2020
174	千葉靖典、抗糖タンパク質抗体開発へ向けて～糖ペプチド合成技術の新潮流～、バイオサイエンスとインダストリー, 78(2):163-5, 2020
175	Kamoto S, Shinada M, Kato D, Yoshimoto S, Ikeda N, Tsuboi M, Yoshitake R, Eto S, Hashimoto Y, Takahashi Y, Chambers J, Uchida K, <u>Kaneko MK</u> , Fujita N, Nishimura R, <u>Kato Y</u> , Nakagawa T. Phase I/II clinical trial of the anti-podoplanin monoclonal antibody therapy in dogs with malignant melanoma. <i>Cells</i> , 9(11):2529, https://doi.org/10.3390/cells9112529 , 2020
176	<u>Kaneko MK</u> , Ohishi T, Takei J, Sano M, Nakamura T, Hosono H, Yanaka M, Asano T, Sayama Y, Harada H, Kawada M, <u>Kato Y</u> . The anti-EpCAM monoclonal antibody (EpMab-16) exerts anti-tumor activity against oral squamous cell carcinomas. <i>Oncol Rep</i> , 44(6):2517-2526, https://doi.org/10.3892/or.2020.7808 , 2020

177	Hosono H, Ohishi T, Takei J, Asano T, Sayama Y, Kawada M, Kaneko MK, Kato Y. The anti-epcam monoclonal antibody EpMab-16 exerts antitumor activity in a mouse model of colorectal adenocarcinoma. <i>Oncol Lett</i> , 20:383, https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.12246 , 2020
178	Kaneko MK, Ohishi T, Nakamura T, Inoue H, Takei J, Sano M, Asano T, Sayama Y, Hosono H, Suzuki H, Kawada M, Kato Y. Development of core-fucose deficient humanized and chimeric anti-human podoplanin antibodies. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(5):167–174, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0019 , 2020
179	Ogasawara S, Suzuki K, Naruchi K, Nakamura S, Shimabukuro J, Tsukahara N, Kaneko MK, Kato Y, Murata T. Crystal structure of an anti-podoplanin antibody bound to a disialylated O-linked glycopeptide. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 533(1):57-63, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.103 , 2020
180	Kaneko MK, Ohishi T, Kawada M, Kato Y. A cancer-specific anti-podocalyxin monoclonal antibody (60-mG2a-f) exerts antitumor effects in mouse xenograft models of pancreatic carcinoma. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 24:100826, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100826 , 2020
181	Takei J, <u>Kaneko MK</u> , Ohishi T, Hosono H, Nakamura T, Yanaka M, Sano M, Asano T, Sayama Y, Kawada M, Harada H, <u>Kato Y</u> . A defucosylated anti-cd44 monoclonal antibody 5-mG2a-f exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma. <i>Oncol Rep</i> , 44:1949-1960, https://doi.org/10.3892/or.2020.7735 , 2020
182	Miura K, Yoshida H, Nosaki S, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . RAP tag and PMab-2 antibody: a tagging system for detecting and purifying proteins in plant cells. <i>Front Plant Sci</i> , 11:510444, doi:10.3389/fpls.2020.510444, 2020
183	Sano M, Asano T, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of an anti-diacylglycerol kinase delta monoclonal antibody ddmab-1. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 24:100808, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100808 , 2020
184	Takei J, Ohishi T, <u>Kaneko MK</u> , Harada H, Kawada M, <u>Kato Y</u> . A defucosylated anti-PD-L1 monoclonal antibody 13-mG2a-f exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 24:100801, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100801 , 2020
185	<u>Kaneko MK</u> , Sano M, Takei J, Asano T, Sayama Y, Hosono H, Kobayashi A, Konnai S, <u>Kato Y</u> . Development and characterization of anti-sheep podoplanin monoclonal antibodies PMab-253 and PMab-260. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(4):144–155 DOI: 10.1089/mab.2020.0018, 2020
186	Furusawa Y, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Establishment of an anti-CD20 monoclonal antibody (C20Mab-60) for immunohistochemical analyses. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(4):112–116, DOI:10.1089/mab.2020.0015, 2020
187	Kato Y, Ohishi T, Takei J, Nakamura T, Kawada M, Kaneko MK. An anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody (H2Mab-19) exerts antitumor activity in glioblastoma xenograft models. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(4):135–139, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0013 , 2020
188	Sano M, Kaneko MK, Kato Y. Epitope mapping of DhMab-1, an anti-diacylglycerol kinase monoclonal antibody. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(4):140-143, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0014 , 2020

189	<u>Kato Y</u> , Ohishi T, Takei J, Nakamura T, Sano M, Asano T, Sayama Y, Hosono H, Kawada M, <u>Kaneko MK</u> . An anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody H2Mab-19 exerts antitumor activity in mouse colon cancer xenografts. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(4):123–128, doi:10.1089/mab.2020.0009, 2020
190	Asano T, Sano M, Takei J, Sayama Y, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of the anti-diacylglycerol kinase monoclonal antibody DhMab-4 for immunohistochemical analysis. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(4):117–122, DOI:10.1089/mab.2020.0012, 2020
191	Ohishi T, Kato Y, Kaneko MK, Ohba S, Inoue H, Harakawa A, Kawada M. Anti-metastatic activity of an anti-EGFR monoclonal antibody against metastatic colorectal cancer with KRAS p.G13D mutation. <i>Int J Mol Sci</i> , 21(17):6037, https://doi.org/10.3390/ijms21176037 , 2020
192	Hosono H, Takei J, Ohishi T, Sano M, Asano T, Sayama Y, Nakamura T, Yanaka M, Kawada M, Harada H, Kaneko MK, Kato Y. The anti-EGFR monoclonal antibody 134-mG2a exerts antitumor effects in mouse xenograft models of oral squamous cell carcinoma. <i>Int J Mol Med</i> , 46(4):1443–1452, https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4700 , 2020
193	Asano T, Kaneko MK, Kato Y. RIEDL tag: A novel pentapeptide tagging system for transmembrane protein purification. <i>Biochem Biophys Rep</i> , 23:100780, https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100780 , 2020
194	<u>Kato Y</u> , Sano M, Asano T, Sayama Y, <u>Kaneko MK</u> . Thr80 of sheep podoplanin is a critical epitope of the anti-sheep podoplanin monoclonal antibody, PMab-256. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(3):95–100, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0010 , 2020
195	Kato Y, Ohishi T, Sano M, Asano T, Sayama Y, Takei J, Kawada M, Kaneko MK. H2Mab-19 anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody therapy exerts antitumor activity in pancreatic cancer xenograft models. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(3):61–65, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0011 , 2020
196	Kato Y, Takei J, Sano M, Asano T, Sayama Y, Uchida K, Nakagawa T, Kaneko MK. Detection of lion podoplanin using the anti-tiger podoplanin monoclonal antibody PMab-231. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(3):91–94, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0008 , 2020
197	<u>Kato Y</u> , Furusawa Y, Sano M, Takei J, Nakamura T, Yanaka M, Okamoto S, Handa S, Komatsu Y, Asano T, Sayama Y, <u>Kaneko MK</u> . Development of an anti-sheep podoplanin monoclonal antibody PMab-256 for immunohistochemical analysis of lymphatic endothelial cells. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(3):82–90, DOI:10.1089/mab.2020.0005, 2020
198	Sayama Y, Sano M, Asano T, Furusawa Y, Takei J, Nakamura T, Yanaka M, Okamoto S, Handa S, Komatsu Y, Nakamura Y, Yanagawa M, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Epitope mapping of pmab-241, a lymphatic endothelial cell-specific anti-bear podoplanin monoclonal antibody. <i>Monoclon Antib Immunodiagn Immunother</i> , 39(3):77–81, DOI:10.1089/mab.2020.0004, 2020

199	Mukai C, Choi E, Sams KL, Klampen EZ, Anguish L, Marks BA, Rice EJ, Wang Z, Choate LA, Chou SP, <u>Kato Y</u> , Miller AD, Danko CG, Coonrod SA. Chromatin run-on sequencing analysis finds that ecm remodeling plays an important role in canine hemangiosarcoma pathogenesis . BMC Veterinary Research, 16:206, DOI:10.1186/s12917-020-02395-3, 2020
200	Furusawa Y, Kaneko MK, Kato Y. Establishment of c20mab-11, a novel anti-CD20 monoclonal antibody, for the detection of B cells. Oncol Lett, 20(2):1961-1967, https://doi.org/10.3892/ol.2020.11753 , 2020
201	Takei J, Kaneko MK, Ohishi T, Kawada M, Harada H, Kato Y. H2Mab-19, an anti-human epidermal growth factor receptor 2 monoclonal antibody exerts antitumor activity in mouse oral cancer xenografts. Exp Ther Med, 20:846-853, https://doi.org/10.3892/etm.2020.8765 , 2020
202	Shinada M, Kato D, Kamoto S, Yoshimoto S, Tsuboi M, Yoshitake R, Eto S, Ikeda N, Saeki K, Hashimoto Y, Takahashi Y, Chambers J, Uchida K, <u>Kaneko MK</u> , Fujita N, Nishimura R, <u>Kato Y</u> , Nakagawa T. PDPN is expressed in various types of canine tumors and its silencing induces apoptosis and cell cycle arrest in canine malignant melanoma . Cells, 9(5):E1136, doi:10.3390/cells9051136, 2020
203	Nishinaga Y, Sato K, Yasui H, Taki S, Takahashi K, Shimizu M, Endo R, Koike C, Kuramoto N, Nakamura S, Fukui T, Yukawa H, Baba Y, K Kaneko M, Chen-yoshikawa TF, Kobayashi h, Kato Y, Hasegawa Y. Targeted phototherapy for malignant pleural mesothelioma: near-infrared photoimmunotherapy targeting podoplanin. Cells, 9(4):1019, https://doi.org/10.3390/cells9041019 , 2020
204	Kato Y, Ito Y, Ohishi T, Kawada M, Nakamura T, Sayama Y, Sano M, Asano T, Yanaka M, Okamoto S, Handa S, Komatsu Y, Takei J, Kaneko MK. Antibody–drug conjugates using mouse–canine chimeric anti-dog podoplanin antibody exerts antitumor activity in a mouse xenograft model. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 39(2):37-44, https://doi.org/10.1089/mab.2020.0001 , 2020
205	Yamada S, <u>Kaneko MK</u> , Sayama Y, Asano T, Sano M, Yanaka M, Nakamura T, Okamoto S, Handa S, Komatsu Y, Nakamura Y, Furusawa Y, Takei J, <u>Kato Y</u> . Development of novel mouse monoclonal antibodies against human CD19. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 39(2): 45-50, DOI:10.1089/mab.2020.0003, 2020
206	Kuwata T, Yoneda K, Mori M, Kanayama M, Kuroda K, Kaneko MK, Kato Y, Tanaka F. Effective detection of circulating tumor cells (CTCs) in malignant pleural mesothelioma (MPM) with the "universal" CTC-chip and an anti-podoplanin antibody NZ-1.2. Cells, 9(4):888, https://doi.org/10.3390/cells9040888 , 2020
207	Takei J, Kaneko MK, Ohishi T, Kawada M, Harada H, Kato Y. A novel anti-EGFR monoclonal antibody (EMab-17) exerts antitumor activity against oral squamous cell carcinomas via antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity. Oncol Lett, 19(4):2809-2816, https://doi.org/10.3892/ol.2020.11384 , 2020
208	Sayama Y, Sano M, Kaneko MK, Kato Y. Epitope analysis of an anti-whale podoplanin monoclonal antibody, PMab-237, using flow cytometry. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 39(1):17-22, https://doi.org/10.1089/mab.2019.0045 , 2020
209	Sano M, <u>Kaneko MK</u> , Suzuki H, <u>Kato Y</u> . Establishment and epitope mapping of anti-diacylglycerol kinase alpha monoclonal antibody DaMab-8 for immunohistochemical analyses. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 39(1):1-5, doi:10.1089/mab.2019.0004, 2020

210	Sano K, Ishii N, Kosugi M, Kuroiwa A, <u>Matsuo I</u> . Efficient synthesis of α (1,2)-linked oligomannoside derivatives through one-pot glycosylation. Carbohydr Res, 494:108072, 2020
211	<u>Watanabe T</u> , Kakuta J, Saito S, Hasehira K, Kiyoi K, Imai T, <u>Tateno H</u> . Monoclonal antibodies specific for podocalyxin expressed on human induced pluripotent stem cells. Biochem Biophys Res Commun, 532(4):647-654, doi:10.1016/j.bbrc.2020.08.092, 2020
212	Higashi N, <u>Irimura T</u> , Nakajima M. Heparanase is involved in leukocyte migration. Adv Exp Med Biol, 1221:435-444, doi: 10.1007/978-3-030-34521-1_16, 2020
213	<u>入村達郎</u> . 糖鎖創薬の POC. バイオサイエンスとインダストリー (B & I) , 78(6), 2020
214	<u>入村達郎</u> . 生化学的でない糖鎖の機能. 生化学 92(3):297, 2020
215	Shimano H, Miyazaki S, Miura K, Ohtsu H, Yonemoto N, Matsuoka K, Konishi H, Daida H, <u>Saito M</u> , Sase K. Risk profiling of cancer treatment-related cardiovascular disorders in breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy with trastuzumab. Circ Rep, 2(4):235-242, 2020
216	<u>Hino O</u> , <u>Abe M</u> , Kojima M, <u>Kajino K</u> , Nakano T and Kijima T, Biomarkers for mesothelioma screening: how can we identify subjects developing mesothelioma in asbestos-exposed high-risk group. In "malignant pleural mesothelioma-advances in pathogenesis, diagnosis, and treatments", pp. 55-63, Springer Nature Singapore, DOI:10.1007/978-981-15-9158-7, 2021
217	Sayama Y, <u>Kaneko MK</u> , <u>Kato Y</u> . Development and characterization of trmab-6, a novel anti-trop2 monoclonal antibody for antigen detection in breast cancer. Molecular Medicine Reports, 23(2):article number-92, https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11731 , 2021
218	Kurashina R, <u>Denda-Nagai K</u> , Saba K, Hisai T, Hara H, <u>Irimura T</u> . Intestinal lamina propria macrophages upregulate interleukin-10 mRNA in response to signals from commensal bacteria recognized by MGL1/CD301a, Glycobiology, in press, 2021
219	<u>Okazaki M</u> , <u>Mogushi K</u> , <u>Denda-Nagai K</u> , <u>Fujihira H</u> , <u>Noji M</u> , <u>Ishii-Schrade K</u> , <u>Sakata-Matsuzawa M</u> , <u>Nakai K</u> , <u>Horimoto Y</u> , <u>Saito M</u> , <u>Irimura T</u> . Biological and clinicopathological implications of beta-3-N-acetylglucosaminyltransferase 8 in triple-negative breast cancer. Anticancer Res, 41(2):845-858, 2021
220	Hasehira K, Furuta T, Shimomura O, Asada M, Oda T, <u>Tateno H</u> . Quantitative structural analysis of glycans expressed within tumors derived from pancreatic cancer patient-derived xenograft mouse models. Biochem Biophys Res Commun, 534:310-316, doi:10.1016/j.bbrc.2020.11.087, 2021
221	Nakajima K, Kizuka Y, Yamaguchi Y, Hirabayashi Y, Takahashi K, Yuzawa Y, Taniguchi N. Identification and characterization of UDP-mannose in human cell lines and mouse organs: Differential distribution across brain regions and organs., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018 年 1 月.
222	Kizuka Y, Mishra S, Yamaguchi Y, Taniguchi N. Implication of C-type lectin receptor langerin and keratan sulfate disaccharide in emphysema., Cellular Immunology, 2018 年 11 月.

223	Taniguchi N, Ohkawa Y, Maeda K, Harada Y, Nagae M, Kizuka Y, Ihara H, Ikeda Y. True significance of N-acetylglucosaminyltransferases GnT-III, V and α 1,6 fucosyltransferase in epithelial-mesenchymal transition and cancer. Molecular Aspects of Medicine, 2020 年 9 月.
224	Ohkawa Y, Harada Y, Taniguchi N. Keratan sulfate-based glycomimetics using Langerin as a target for COPD: lessons from studies on Fut8 and core fucose. Biochemical Society Transactions, in press.
225	Ohkawa Y, Kizuka Y, Harada Y, Taniguchi N. Glycans in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Comprehensive Glycoscience 2 nd edition, in press.
226	Yuta Maki, Ryo Okamoto, Masayuki Izumi, Yasuhiro Kajihara, Chemical Synthesis of an Erythropoietin Glycoform Having a Triantennary N-Glycan: Significant Change of Biological Activity of Glycoprotein by Addition of a Small Molecular Weight Trisaccharide. J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 20671-20679. https://doi.org/10.1021/jacs.0c08719
227	<u>Yamaguchi, T.</u> , <u>Ikehara, S.</u> , Akimoto, Y., Nakanishi H., <u>Kume, M.</u> , <u>Yamamoto, K.</u> , Ohara, O., <u>Ikehara, Y.</u> TGF- β signaling promotes tube-structure-forming growth in pancreatic duct adenocarcinoma. Sci. Rep. 2019, 9, 11247 doi.org/10.1038/s41598-019-47101-y、
228	<u>山本一夫</u> 改変レクチンの創出 医学のあゆみ 2019, 269, 720-726、
229	<u>山本一夫</u> 鎖認識の基礎から応用へ Bioscience & Industry 2020, 78, No.5 454-457、
230	Tang, C*, Makusheva, Y*, Sun, H., Han, W., and <u>Iwakura, Y.</u> Myeloid C-type lectin receptors in skin/mucoepithelial diseases and tumors. (*equally contributed). J. Leukoc. Biol., 106 (4), 903-917 (2019 Oct). doi: 10.1002/JLB.2RI0119-031R. Invited review.
231	<u>Kaifu, T.</u> , * <u>Yabe, R.</u> , * Maruhashi, T., * <u>Chung, S.</u> , * Tateno, H., Fujikado, N., Hirabayashi, J., and <u>Iwakura, Y.</u> Interaction between C-type lection receptor DCIR and asialo-biantennary N-glycans is crucial for the regulation of DC function and osteoclastogenesis. (*equally contributed). Submitted.
232	Sun, H., Tang, C., <u>Chung, S.</u> , <u>Kubo, M.</u> , and <u>Iwakura, Y.</u> Blocking DCIR signaling ameliorates development of colitis and colorectal tumors by enhancing the GM-CSF-STAT5 signaling pathway. In preparation.
233	Funaki T, <u>Ito T</u> , Tanei Z, Goto A, Niki T, Matsubara D, <u>Murakami Y.</u> CADM1 promotes malignant features of small-cell lung cancer by recruiting 4.1R to the plasma membrane. Biochem Biophys Res Commun, 534: 172-178, 2021.
234	Tsuboi Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Ito A, Matsubara D, <u>Murakami Y.</u> CADM1 suppresses c-Src activation by binding with Cbp on membrane lipid rafts and intervenes colon carcinogenesis. Biochem Biophys Res Commun, 529:854-860, 2020.
235	Ito T, Nakamura A, Tanaka I, Tsuboi Y, Moruikawa T, Nakajima J, Takai D, Fukayama M, Sekido Y, Niki T, Matsubara D and <u>Murakami Y.</u> CADM1 associates with Hippo pathway core kinases; membranous coexpression of CADM1 & LATS2 in lung tumors predicts good prognosis. Cancer Sci, 110:2284-2295, 2019.
236	Kanke Y, Saito M, Abe N, Saito K, Goto A, Ohtake T, <u>Murakami Y.</u> , Kono K. Expression profile of CADM1 and CADM4 in triple negative breast cancer with primary systemic therapy. Oncology Letters, 17: 921-926, 2019.

237	Yamanoi Y, Fujii M*, Murakami Y, Nagai K, Hoshi K, Hashimoto Y, Honda T, Saito K, Kitazume S*. Soluble protein tyrosine phosphatase receptor type Z(PTPRZ) in cerebrospinal fluid is a potential diagnostic marker for glioma Neuro-Oncology Advances. 10.1093/noajnl/vdaa055, 2020.
238	Imamaki R, Ogawa K, Kizuka Y, Komi Y, Kojima S, Kotani N, Honke K, Honda T, Taniguchi N, and <u>Kitazume S*</u> . Glycosylation controls cooperative PECAM-VEGFR2-b3 integrin functions at the endothelial surface for tumor angiogenesis. Oncogene 37, 4287-4299. 2018.
239	Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, Horii A, Hoshi K, Takato T, Abe T, <u>Hamakubo T</u> . Photosensitizer with Illumination Enhances In Vivo Antitumor Effect of Anti-ROBO1 Immunotoxin on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. Anticancer Res. 40:3793-3799, 2020.
240	Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, Horii A, Hoshi K, Takato T, Abe T, <u>Hamakubo T</u> . Saponin Facilitates Anti-Robo1 Immunotoxin Cytotoxic Effects on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. J Oncol. 2020:9593516.
241	Fujiwara K, Koyama K, Tsuji AB, Iwanari H, Kusano-Arai O, Higashi T, Momose T, <u>Hamakubo T</u> . Single-Dose Cisplatin Pre-Treatment Enhances Efficacy of ROBO1-Targeted Radioimmunotherapy. Int J Mol Sci. 21(20):7728, 2020.
242	伊東剛, 笠井優, 村上善則 ATLにおける CADM1 の発現とその機能 細胞 51(10):513-515, 2019.
243	<u>Moriwaki K</u> , Chan FK, Miyoshi E, Sweet modification and regulation of death receptor signaling pathway, J Biochem, in press,
244	Miura S, Yoshihisa A, Misaka T, Yamaki T, Kojima T, Toyokawa M, Ogawa K, Shimura H, Yamamoto N, Kasahara K, Takeishi Y, and Kitazume S*. (2020) Amyloid precursor protein 770 is specifically expressed and released from platelets. J. Biol. Chem. 295, 13194-13201 .
245	Takahashi Y, Wakita H, Mizutani K, Watanabe A, Sonoda S, <u>Tomimoto H</u> . Selective accumulation of adiponectin in the cerebral cortex under chronic cerebral hypoperfusion in the rat. Neuroreport. 2020;31(2):148-155. doi: 10.1097/WNR.0000000000001391.
246	Hashimoto S, Matsuba Y, Kamano N, Mihira N, <u>Sahara N</u> , Takano J, Muramatsu S, Saido TC, Saito T. Tau binding protein CAPON induces tau aggregation and neurodegeneration. Nature Communications 2019 Jun 3;10(1):2394. doi: 10.1038/s41467-019-10278-x.
247	Sharma G, Huo A, Kimura T, Shiozawa S, Kobayashi R, <u>Sahara N</u> , Ishibashi M, Ishigaki S, Saito T, Ando K, Murayama S, Hasegawa M, Sobue G, Okano H, Hisanaga S. Tau isoform expression and phosphorylation in marmoset brains. JBC 2019 Jun 5. pii: jbc.RA119.008415. doi: 10.1074/jbc.RA119.008415. [Epub ahead of print]
248	Takeuchi H, Imamura K, Ji B, Tsukita K, Enami T, Takao K, Miyakawa T, Hasegawa M, <u>Sahara N</u> , Iwata N, inoue M, Hara H, Tabira T, Ono M, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Takahashi R, Suhara T, Higuchi M, Inoue H. Nasal vaccine delivery attenuates brain pathology and cognitive impairment in tauopathy model mice. NPJ vaccines 2020 Mar 24; 5:28. doi: 10.1038/s41541-020-0172-y. eCollection 2020

249	Niwa A, Ii Y, Shindo A, Matsuo K, Ishikawa H, Taniguchi A, Takase S, Maeda M, Sakuma H, Akatsu Y, Hashizume Y, <u>Tomimoto H</u> . Comparative analysis of cortical microinfarcts and microbleeds using 3.0-tesla postmortem magnetic resonance images and histopathology. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2017;59(3):951-959
250	Matsuo K, Shindo A, Niwa A, Tabei K, Akatsu H, Hashizume Y, Akiyama H, Ayaki T, Maki T, Sawamoto N, Takahashi R, Oikawa S, <u>Tomimoto H</u> . Complement activation in capillary cerebral amyloid angiopathy. <i>Dement Geriatr Cogn Disord.</i> 2017;44(5-6):343-353.
251	北爪しのぶ(2018) 認知症の中心分子から血管内皮障害の診断マーカーへ 「臨床化学」 47,47-50
252	北爪しのぶ、木塚康彦、谷口直之(2017) 糖鎖を標的としたアルツハイマー病の治療薬開発に向けて植田幸嗣、久野 敦・企画「実験医学」 35, 1440-1446
253	Watanabe T, Yagi H, Yanaka S, Yamaguchi T, Kato K, Comprehensive characterization of oligosaccharide conformational ensembles with conformer classification by free-energy landscape via reproductive kernel Hilbert space, <i>Phys Chem Chem Phys</i> 2021,23,9753-9760 (2021)
254	<u>Suzuki T.</u> , Kajino M., Yanaka S., Zhu T., <u>Yagi H.</u> , Satoh T., <u>Yamaguchi T.</u> , <u>Kato K.</u> , Conformational analysis of a high-mannose-type oligosaccharide displaying glucosyl determinant recognized by molecular chaperones using NMR-validated molecular dynamics simulation. <i>ChemBioChem.</i> 18, 396-410 (2017)
255	Kato T., Kako N., Kikuta K., Miyazaki T., Kondo S., <u>Yagi H.</u> , <u>Kato K.</u> , Park E.Y. N-Glycan modification of a recombinant protein via coexpression of human glycosyltransferases in silkworm pupae. <i>Sci. Rep.</i> , 7, Article number: 42257 (2017)
256	<u>Yamaguchi Y.</u> , <u>Yagi H.</u> , <u>Kato K.</u> Stable isotope labeling of glycoproteins for NMR study. <i>NMR in Glycoscience and Glycotechnology</i> (K.Kato and T.Peters ed.), RSC Publishing (Cambridge), 194-207 (2017)
257	<u>Kato, K.</u> , <u>Yagi, H.</u> and <u>Yamaguchi, T.</u> NMR characterization of the dynamic conformations of oligosaccharides, <i>Modern Magnetic Resonance</i> , 2nd Edition (G.A.Webb ed.) Springer International Publishing, 1-18 (2018)
258	山口拓実, 渡邊東紀男, 矢木宏和, 加藤晃一 分子動力学計算と NMR 計測を用いた糖鎖の配座空間探索 <i>J. Comput. Chem. Jpn.</i> , 17, 1-7 (2018)
259	矢木宏和, 加藤晃一 常磁性 NMR 法と計算科学を組み合わせた糖鎖の動的コンホメーション解析 <i>生化学</i> , 90, 198-202 (2018)
260	矢木宏和, 鈴木達哉, 谷中冴子, 山口拓実, 加藤晃一、核磁気共鳴分光法と分子動力学計算を通じて観る糖鎖の動的構造とレクチンの糖鎖認識の理解, <i>医学のあゆみ</i> , 269, 761-767 (2019)
261	Suzuki T, Yanaka S, Watanabe T, Yan G, Satoh T, Yagi H, Yamaguchi T, and Kato K, Remodeling of the oligosaccharide conformational space in the prebound state to improve lectin-binding affinity <i>Biochemistry</i> , 59, 3180-3185 (2020)
262	Yoshimura A, Asahina Y, Chang LY, Angata T, <u>Tanaka H.</u> , <u>Kitajima K.</u> , <u>Sato C.</u> (2021) Identification and functional characterization of a Siglec-7 counter-receptor on K562 cells. <i>J Biol Chem.</i> 296:100477 (doi: 10.1016/j.jbc.2021.100477).

263	Ruichong Song, Tetsuro Tago, Maho Tatsuta, Nana Shiraishi, Kumiko Iwai, Keiichi Hirano, Jun Toyohara, and <u>Hiroshi Tanaka</u> N-Alkyl 3-aminobut-2-enenitrile as a Non-radioactive Side Product in Nucleophilic ¹⁸ F-Fluorination (2021), ChemistrySelect, 6, 2826-2831(doi.org/10.1002/slct.202100723).
264	Ryousuke Koinuma, Kazuki Tohda, Taku Aoyagi and <u>Hiroshi Tanaka</u> . (2020) Chemical Synthesis of a(2,8) octasialosides, the minimum structure of polysialic acids. Chem. Commun., 56, 12981-12984 (doi.org/10.1039/D0CC05901C)
265	Kawanishi K Saha S , Diaz S , Vaill M , Sasmal A , Siddiqui SS , Choudhury BP ,Sharma K , Chen X , Schoenhofen IC , <u>Sato C</u> , Kitajima K , Freeze HH , Münster-Kühnel A , Varki A (2020) Evolutionary conservation of human ketodeoxynonulosonic acid production is independent of sialoglycan biosynthesis. Journal of Clinical Investigation (doi: 10.1172/JCI137681).
266	<u>Chihiro Sato</u> , <u>Ken Kitajima</u> (2020) Polysialylation and disease. Mol Aspects Med. Online ahead of print (doi: 10.1016/j.mam.2020.100892)
267	Airi Mori, Yi Yang, Yuka Takahashi, <u>Masaya Hane</u> , <u>Ken Kitajima</u> , <u>Chihiro Sato</u> . (2020) Combinational Analyses with Multiple Methods Reveal the Existence of Several Forms of Polysialylated Neural Cell Adhesion Molecule in Mouse Developing Brains. Int J Mol Sci. 16;21(16):E5892. (doi: 10.3390/ijms21165892)
268	Jun Yamada, <u>Chihiro Sato</u> , Kohtarou Konno, Masahiko Watanabe and Shozo Jinno. (2020) PSA-NCAM colocalized with cholecystokinin-expressing cells in the hippocampus is involved in mediating antidepressant efficacy. Journal of Neuroscience. 40(4), 825-842 (doi: 10.1523/JNEUROSCI.1779-19.2019).
269	Yi Yang, Ryo Murai, Yuka Takahashi, Airi Mori, <u>Masaya Hane</u> , <u>Ken Kitajima</u> , <u>Chihiro Sato</u> . (2020) Comparative studies of polysialic acids derived from five different vertebrate brains. International Journal of Molecular Sciences, 21, 8593.
270	Abe C, Yi Y, <u>Hane M</u> , <u>Kitajima K</u> , <u>Sato C</u> . (2019) Acute stress-induced change in polysialic acid levels mediated by sialidase in mouse brain. Sci Rep. 9(1), 9950 (doi: 10.1038/s41598-019-46240-6).
271	Ikegami K, Saigoh K, Fujioka A, Nagano M, <u>Kitajima K</u> , <u>Sato C</u> , Masubuchi S, Kusunoki S, Shigeyoshi Y. (2019) Effect of expression alteration in flanking genes on phenotypes of St8sia2-deficient mice. Sci Rep. 9(1), 13634 (doi: 10.1038/s41598-019-50006-5).
272	Lin CY, Lai HL, Chen HM, Siew JJ, Hsiao CT, Chang HC, Liao KS, Tsai SC, Wu CY, <u>Kitajima K</u> , <u>Sato C</u> , Khoo KH, Chern Y. (2019) Functional roles of ST8SIA3-mediated sialylation of striatal dopamine D2 and adenosine A2A receptors. Transl Psychiatry. 9(1), 209 (doi: 10.1038/s41398-019-0529-z). 国外
273	<u>Sato C</u> , <u>Hane M</u> . Mental disorders and an acidic glycan-from the perspective of polysialic acid (PSA/polySia) and the synthesizing enzyme, ST8SIA2. Glycoconj. J. 2019; 353-373
274	Yamakawa N, Vanbeselaere J, Chang LY, Yu SY, Ducrocq L, Harduin-Lepers A, Kurata J, Aoki-Kinoshita KF, <u>Sato C</u> , Khoo KH, <u>Kitajima K</u> , Guerardel Y. Systems glycomics of adult zebrafish identifies organ-specific sialylation and glycosylation patterns. Nat Commun. 2018. 9, 4647. doi: 10.1038/s41467-018-06950-3.

275	Fujito NT, Satta Y, Hane M, Matsui A, Yashima K, <u>Kitajima K</u> , <u>Sato C</u> , Takahata N, Hayakawa T. Positive selection on schizophrenia-associated ST8SIA2 gene in post-glacial Asia. PLoS One. 2018, 13, e0200278. doi: 10.1371/journal.pone.0200278.
276	佐藤ちひろ、北島健. ポリシアル酸化（膜タンパク質; 特集「タンパク質・核酸の分子修飾 III. 細胞膜での分子修飾」）生体の科学, 2018, 69 巻 5 号, 502-503
277	佐藤ちひろ 2-8 統合失調症（ポリシアル酸）, 未来を創るグライコサイエンス：我が国のロードマップ（日本糖鎖科学コンソーシアム（JCGG）編）, 2018.
278	<u>T. Kawai</u> *, Y. Mihara; M. Morita; M. Ohkubo; T. Asami; T. Watanabe "Quantitation of Cell Membrane Permeability of Cyclic Peptides by Single-Cell Cytoplasm Mass Spectrometry" Analytical Chemistry. 2021, 93, 3370–3377.
279	Y. Shen; N. Tanaka; H. Yamazoe; S. Furutani; H. Nagai; <u>T. Kawai</u> ; Yo Tanaka* "Flow analysis on microcasting with degassed polydimethylsiloxane micro-channels for cell patterning with cross-linked albumin" PLOS ONE, 2020, 15, e0232518.
280	<u>T. Kawai</u> *, N. Ota; K. Okada; A. Imasato; Y. Owa; M. Morita; M. Tada; Y. Tanaka "Ultra-sensitive Single Cell Metabolomics by Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry with a Thin-walled Tapered Emitter and Large-volume Dual Sample Preconcentration" _Analytical Chemistry, 2019, 91, 10564–10572.
281	Y. Abouleila; K. Onidani; A. Ali; H. Shoji; <u>T. Kawai</u> ; C.T. Lim; V. Kumar; S. Okaya; K. Kato; E. Hiyama; T. Yanagida; T. Masujima; Y. Shimizu; K. Honda "Live single cell mass spectrometry reveals cancer-specific metabolic profiles of circulating tumor cells" Cancer science, 2019, 110, 697–706.
282	<u>T. Kawai</u> *, N. Ota; A. Imasato; Y. Shirasaki; K. Otsuka; Y. Tanaka "Profiling of N-linked glycans from 100 cells by capillary electrophoresis with large-volume dual preconcentration by isotachopheresis and stacking." Journal of chromatography. A, 2018, 1565, 138–144.
283	A.V. Patel; <u>T. Kawai</u> ; L. Wang; S. S. Rubakhin; J. V. Sweedler* "Chiral Measurement of Aspartate and Glutamate in Single Neurons by Large-Volume Sample Stacking Capillary Electrophoresis" Analytical Chemistry, 2017, 89, 12375–12382.
284	F. Kitagawa; T. Ishiguro; M. Tateyama; I. Nukatsuka; K. Sueyoshi; <u>T. Kawai</u> ; K. Otsuka "Combination of large-volume sample stacking with an electroosmotic flow pump with field-amplified sample injection on cross-channel chips" Electrophoresis, 2017, 38, 2075–2080.
285	F. Kitagawa*; S. Kinami; Y. Takegawa; I. Nukatsuka; K. Sueyoshi; <u>T. Kawai</u> ; K. Otsuka "On-line coupling of sample preconcentration by LVSEP with gel electrophoretic separation on T-channel chips" Electrophoresis, 2017, 38, 380–386.

1	<u>Eunhye Kim</u> , <u>Masuki Kawamoto</u> , <u>Roopa Dharmatti</u> , Eiry Kobatake, <u>Yoshihiro Ito</u> , and <u>Hideyuki Miyatake</u> , "Preparation of Biphenyl-Conjugated Bromotyrosine for Inhibition of PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Interactions", <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 21, 3639 (2020)
2	<u>Roopa Darmatti</u> , <u>Hideyuki Miyatake</u> , <u>Avanashiappan Nandakumar</u> , Motoki Ueda, Kenya Kobayashi, Daisuke Kiga, Masayuki Yamamura, and <u>Yoshihiro Ito</u> , "Enhancement of Binding Affinity of Folate to its Receptor by Peptide Conjugation", <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 20, 2152 (2019)
3	<u>Roopa Dharmatti</u> , <u>Hideyuki Miyatake</u> , Chen Zhang, Xueli Ren, <u>Akiko Yumoto</u> , Daisuke Kiga, Masayuki Yamamura, and <u>Yoshihiro Ito</u> , "Escherichia coli expression, purification, and refolding of human folate receptor α (hFR α) and β (hFR β)", <i>Protein Expr. Purif.</i> , 149, 17-22 (2018)
4	Inuki, S., Hirata, N., Kashiwabara, E., Kishi, J., Aiba, T., Teratani, T., Nakamura, W., Kojima, Y., Maruyama, T., Kanai, T., Fujimoto, Y. Polar functional group-containing glycolipid CD1d ligands modulate cytokine-biasing responses and prevent experimental colitis. <i>Sci. Rep.</i> 2020, 10(1):15766. DOI: 10.1038/s41598-020-72280-4.
5	Arai, Y., Torigoe, S., Matsumaru, T., Yamasaki, S., Fujimoto, Y. The key entity of a DCAR agonist, phosphatidylinositol mannoside Ac ₁ PIM ₁ : its synthesis and immunomodulatory function. <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2020, 18, 3659-3663. DOI: 10.1039/C9OB02724F,
6	Kusaka H, Kita S, Tadokoro T, Yoshida K, Kasai Y, Niiyama H, Fujimoto Y, Hanashima S, Murata M, Sugiyama S, Ose T, Kuroki K, Maenaka. Efficient preparation of human and mouse CD1d proteins using silkworm baculovirus expression system. <i>Protein Expr Purif.</i> 2020, 172, 105631. DOI: 10.1016/j.pep.2020.105631,
7	Kishi, J., Inuki, S., Kashiwabara, E., Suzuki, T., Dohmae, N., Fujimoto, Y. Design and Discovery of Covalent α -GalCer Derivatives as Potent CD1d Ligands. <i>ACS Chem. Biol.</i> 2020, 15(2), 353-359. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00700
8	Inuki, S., Sato, K., Zui, N., Yamaguchi, R., Matsumaru, T., Fujimoto, Y. Synthetic Studies on FNC-RED and Its Analogues Containing an All syn-Cyclopentanetetrol Moiety. <i>J. Org. Chem.</i> 2019, 84(19), 12680-12685. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02101
9	Kishi, J., Inuki, S., Hirata, N., Kashiwabara, E., Yoshidome, D., Ichihara, O., Fujimoto, Y. Structure-activity relationship studies of Bz amide-containing α -GalCer derivatives as natural killer T cell modulators. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2019, 29, 970-973. DOI:10.1016/j.bmcl.2019.02.018
10	Matsumaru, T., Ikeno, R., Shuchi, Y., Iwamatsu, T., Tadokoro, T., Yamasaki, S., Fujimoto, Y., Furukawa, A., Maenaka, K. Synthesis of glycerolipids containing simple linear acyl chains or aromatic rings and evaluation of their Mincle signaling activity. <i>Chem. Comm.</i> 2019, 55, 711-714. DOI: 10.1039/c8cc07322h
11	Inuki, S., Fujimoto, Y. Total synthesis of naturally occurring chiral cyclopropane fatty acids and related compounds. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2019, 60, 1083-1090. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.03.043

12	Inuki, S., Kashiwabara, E., Hirata, N., Kishi, J., Nabika, E., Fujimoto, Y. Potent Th2 Cytokine-Bias of Natural Killer T Cell by CD1d Glycolipid Ligands Based on “Anchoring Effect” of Polar Groups in Their Lipid Component. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2018, 57, 9655-9659. DOI: 10.1002/anie.201802983.
13	Arai, Y., Yokoyama, K., Kawahara, Y., Feng, Q., Ohta, I., Shimoyama, A., Inuki, S., Fukase, K., Kabayama, K., Fujimoto, Y. Time-lapse monitoring of TLR2 ligand internalization with newly developed fluorescent probes. <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2018, 16, 3824-3830. DOI: 10.1039/c7ob03205f.
14	Arai, Y., Inuki, S., Fujimoto, Y. Site-specific effect of polar functional group-modification in lipids of TLR2 ligands for modulating the ligand immunostimulatory activity. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2018, 28, 1638-1641. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.042.
15	山口卓男, 井上貴雄, 小比賀聡, 「核酸医薬品の製造・分析の現状とアウトソーシング」、 PHARM TECH JAPAN 、2020
16	山口卓男, 井上貴雄, 小比賀聡, 「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題の抽出とその解決に向けた提言」、 PHARM TECH JAPAN 、2020
17	関口光明, 伊藤浩介, 齊藤隼, 滝口直美, 製薬協核酸医薬品質評価タスクフォース, 吉田徳幸, 小比賀聡, 井上貴雄, 「核酸医薬品に含まれる不純物の管理に対する考え方」、 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 、2020
18	井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向と規制整備の現状」、 PHARM TECH JAPAN 、2019
19	「5. 核酸医薬品の規制整備に向けた取り組み, 第2章 核酸医薬品の創薬開発におけるポイント」、吉田徳幸, 井上貴雄, 医薬品開発における中分子領域（核酸医薬・ペプチド医薬品）における開発戦略、2019
20	荒戸照世, 位高啓史, 秋永士朗, 佐藤秀昭, 山口照英, 真木一茂, 内田恵理子, 吉田徳幸, 井上貴雄, 「mRNA 医薬品の品質・安全性評価の考え方」、 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 、2019
21	井上貴雄, 佐々木澄美, 吉田徳幸, 「核酸医薬開発の現状と今後の展望」 Drug Delivery System 、2019
22	井上貴雄, 「核酸医薬 -オリゴ核酸による多彩な生体制御- （なぜ、いま核酸医薬なのか - 次なる創薬モデルの本命- 企画：井上貴雄）」 実験医学 、2019
23	「石原比呂之, 井上貴雄, 核酸医薬の実用化を加速するデリバリー戦略とレギュラトリーサイエンスについて考える」、
24	薬剤学 、2018
25	井上貴雄, 「核酸医薬品の開発動向」、 ファルマシア 、2018
26	Abe K., Irie K., Nakanishi H. Suzuki H. and <u>Fujiyoshi Y.</u> Crystal structures of the gastric proton pump. <i>Nature</i> , 2018, 556, 214-8, doi:10.1038/s41586-018-0003-8.
27	Yamaguchi H., Kamegawa, A., Nkata K., Kashiwagi T., Mizukoshi T. <u>Fujiyoshi Y.</u> and Tani K. Structural insights into thermostabilization of leucine dehydrogenase from its atomic structure by cryo-electron microscopy. <i>J. Struct. Biol.</i> 2019, 205, 11-21, doi: 10.1016/j.jsb.2018.12.0001.

28	Nakamura S., Irie, K., Tanaka H., Nishikawa K., Suzuki H., Saitoh Y. Tamura A., Tsukita S., and <u>Fujiyoshi Y.</u> Morphologic determinant of tight junctions revealed by claudin03 structures. Nature Comms. 2019, 10, 816. doi: 1038/s41467-019-08760-7.
29	K. Yamamoto, V. Dubey, K. Irie, H. Nakanishi, H. Khandelia, <u>Y. Fujiyoshi</u> and K. Abe. A single K ⁺ -binding site in the crystal structure of the gastric proton pump. eLife, 2019, 8, e47701, doi: 10.7554/eLife.47701.
30	B. Burendei, R. Shinozaki, M. Watanabe, T. Terada, K. Tani, <u>Y. Fujiyoshi</u> and A. Oshima. Cryo-EM structures of undocked innexin-6 hemichannels in phospholipids. Sci. Adv., 2020, 6, eaax3157, doi: 10.1126/sciadv.aax3157.
31	T. Shimomura, Y. Yonekawa, H. Nagura, M. Tateyama, <u>Y. Fujiyoshi</u> and K. Irie. A native prokaryotic voltage-dependent calcium channel with a novel selectivity filter sequence. eLife, 2020, 9, doi:10.7554/eLife.52828
32	H. Nakanishi, K. Irie, K. Segawa, K. Hasegawa, <u>Y. Fujiyoshi</u> , S. Nagata and K. Abe. Crystal structure of a human plasma membrane phospholipid flippase. J. Biol. Chem, 2020, 295, 10180-10194, doi: 10.1074/jbc.RA120.014144.
33	H. Nakanishi, T. Nishizawa, K. Segawa, O. Nureki, <u>Y. Fujiyoshi</u> , S. Nagata and K. Abe. Transport cycle of plasma membrane flippase ATP11C by cryo-EM. Cell Reports, 2020, 32, 108208, doi: 10.1016/j.celrep.2020.108208.
34	Tatsuro Maruyama, Masanori Osawa, Shunsuke Imai, Motoyuki Hattori, Ryuichiro Ishitani, Osamu Nureki, and Ichio Shimada Functional Roles of Mg ²⁺ -binding Sites in Mg ²⁺ -dependent Gating of an Mg ²⁺ Channel, MgtE, Revealed by NMR eLife (2018) Apr 3;7. pii: e31596. doi: 10.7554/eLife.31596.
35	Yutaka Kofuku, Tomoki Yokomizo, Shunsuke Imai, Yutaro Shiraishi, Mei Natsume, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue, Kunio Nakata, Shunsuke Igarashi, Hideyuki Yamaguchi, Toshimi Mizukoshi, Ei-ichiro Suzuki, Takumi Ueda, and Ichio Shimada Deuteration and selective labeling of alanine methyl groups of b ₂ -adrenergic receptor expressed in a baculovirus-insect cell expression system J Biomol NMR (2018) doi: 10.1007/s10858-018-0174-5.
36	Takaoka, Yousuke; Uchinomiya, Shohei; Kobayashi, Daichi; Endo, Masataka; Hayashi, Takahiro; Fukuyama, Yoshiaki; Hayasaka, Haruko; Miyasaka, Masayuki; Ueda, Takumi; Shimada, Ichio; Hamachi, Itaru Endogenous Membrane Receptor Labeling by Reactive Cytokines and Growth Factors to Chase Their Dynamics in Live Cells Chem (2018) 4(6): 1451-1464, DOI: 10.1016/j.chempr.2018.03.021
37	Toshihiko Sugiki, Daichi Egawa, Keigo Kumagai, Chojiro Kojima Toshimichi Fujiwara, Koh Takeuchi, Ichio Shimada, Kentaro Hanada, and Hideo Takahashi, Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. J Biol Chem. 2018 293(28):11206-11217. doi: 10.1074/jbc.RA118.002465.
38	Luhan Zhai, Siyuan Wang, Masayuki Nara, Koh Takeuchi, Ichio Shimada, Tomohiko Ohwada, 1, Yuko Otani Application of C-terminal 7-azabicyclo[2.2.1]heptane to stabilize β – strand-like extended conformation of a neighboring α -amino acid J Org Chem. 2018 83(21):13063-13079. doi: 10.1021/acs.joc.8b01756.
39	Ichio Shimada*, Takumi Ueda, Yutaka Kofuku, Matthew T. Eddy, and Kurt Wüthrich GPCR drug discovery: integrating solution NMR data with crystal and cryo-EM structures Nat. Rev. Drug Discov. (2018) DOI: 10.1038/nrd.2018.180

40	Yuki Toyama, Kenji Kontani, Toshiaki Katada, and Ichio Shimada Conformational landscape alternations promote oncogenic activities of Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 as revealed by NMR Sci. Adv. (2019) DOI: 10.1126/sciadv.aav8945
41	Structural mechanism underlying G protein family-specific regulation of G protein-gated inwardly rectifying potassium channel Hanaho Kano, Yuki Toyama, Shunsuke Imai, Yuta Iwahashi, Yoko Mase, Mariko Yokogawa, Masanori Osawa ¹ , and Ichio Shimada Nat. Commun. (2019) in press.
42	Noritaka Nishida, Yuta Komori, Osamu Takarada, Atsushi Watanabe, Satoko Tamura, Satoshi Kubo, Ichio Shimada, Masahide Kikkawa Structural basis for two-way communication between dynein and microtubules Nat. Commun. (2020) 11(1):1038. doi: 10.1038/s41467-020-14842-8.
43	Yuya Terashima, Etsuko Toda, Meiji Itakura, Mikiya Otsuji, Sosuke Yoshinaga, Kazuhiro Okumura, Francis H. W. Shand, Yoshihiro Komohara, Mitsuhiro Takeda, Kana Kokubo, Ming-Chen Chen, Sana Yokoi, Hirofumi Rokutan, Yutaka Kofuku, Koji Ohnishi, Miki Ohira, Toshihiko Iizasa, Hirofumi Nakano, Takayoshi Okabe, Hirotatsu Kojima, Akira Shimizu, Shiro Kanegasaki, Ming-Rong Zhang, Ichio Shimada, Hiroki Nagase, Hiroaki Terasawa & Kouji Matsushima Targeting FROUNT with disulfiram suppresses macrophage accumulation and its tumor-promoting properties Nat. Commun. (2020) DOI: 10.1038/s41467-020-14338-5
44	Activation of adenosine A2a receptor by lipids from docosahexaenoic acid revealed by NMR Takuya Mizumura, Keita Kondo, Masatoshi Kurita, Yutaka Kofuku, Mei Natsume, Shunsuke Imai, Yutaro Shiraishi, Takumi Ueda, Ichio Shimada* Sci. Adv. (2019) DOI: 10.1126/sciadv.eaay8544
45	Shunsuke Imai, Tomoki Yokomizo, Yutaka Kofuku, Yutaro Shiraishi, Takumi Ueda, and Ichio Shimada* Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of b2-adrenoreceptor Nat. Chem. Biol., (2019) DOI: 10.1038/s41589-019-0457-5.
46	Koh Takeuchi, Misaki Imai, and Ichio Shimada Conformational equilibrium defines the variable induction of the multidrug-binding transcriptional repressor, QacR Proc. Natl. Acad. Sci. USA., (2019) 116(40):19963-19972. doi: 10.1073/pnas.1906129116.
47	Noritaka Nishida and Ichio Shimada In-Cell NMR Spectroscopy Bioreactor System for In-Cell NMR Observation, New Developments in NMR, (2019) Chapter 2, Royal Society of Chemistry in press.
48	Yuki Toyama, Kenji Kontani, Toshiaki Katada, and Ichio Shimada GDP dissociation is driven by the decreased conformational stability in the oncogenic N92I mutant of RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1, Sci. Adv. (2019) DOI: 10.1126/sciadv.aax1595.
49	Noritaka Nishida ¹ , Yutaka Ito, Ichio Shimada in situ structural biology using in-cell NMR Biochim, Biophys, Acta, General Subjects (2019) DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.05.007.
50	Yuki Toyama and Ichio Shimada Frequency selective coherence transfer NMR spectroscopy to study the structural dynamics of high molecular weight proteins, J. Mag. Res. (2019) doi: 10.1016/j.jmr.2019.05.004.
51	Takumi Ueda, Yutaka Kofuku, Junya Okude, Shunsuke Imai, Yutaro Shiraishi, Ichio Shimada Function-related conformational dynamics of G protein-coupled receptors revealed by NMR Biophysics Rev. (2019) DOI: 10.1007/s12551-019-00539-w

52	Shunsuke Imai, Tomoki Yokomizo, Yutaka Kofuku, Yutaro Shiraishi, Takumi Ueda, and <u>Ichio Shimada</u> Structural equilibrium underlying ligand-dependent activation of β 2-adrenoreceptor, Nat. Chem. Biol. (2020) 16, 430–439. DOI: 10.1038/s41589-019-0457-5.
53	Yuji Tokunaga, Koh Takeuchi, Junya Okude, Kazutomo Ori, Takuya Torizawa, and <u>Ichio Shimada</u> Structural fingerprints of an intact monoclonal antibody acquired by ^{15}N -detected solution NMR experiments under the formulated storage conditions. J Med. Chem. (2020) 63, 5360-5366. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00231.
54	Yumiko Mizukoshi, Koh Takeuchi, Yuji Tokunaga, Hitomi Matsuo, Misaki Imai, Miwa Fujisaki, Hajime Kamoshida, Takeshi Takizawa, Hiroyuki Hanzawa, and <u>Ichio Shimada</u> Targeting the cryptic sites: NMR-based strategy to improve protein druggability by controlling the conformational equilibrium, Sci. Adv. (2020) 6, eabd0480. DOI: 10.1126/sciadv.abd0480
55	Qingci Zhao, Ryu Fujimiya, Satoshi Kubo, Christopher B. Marshall, Mitsuhiko Ikura, <u>Ichio Shimada</u> , Noritaka Nishida Real-time In-cell NMR Reveals the Intracellular Modulation of GTP-bound Levels of RAS, Cell Rep. (2020) 32, 108074. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108074
56	Yuta Iwahashi, Yuki Toyama, Shunsuke Imai, Hiroaki Itoh, Masanori Osawa, Masayuki Inoue, and <u>Ichio Shimada</u> Conformational equilibrium shift underlies altered K^+ channel gating as revealed by NMR, Nat. Commun. (2020) 11, 5168. Doi: 10.1038/s41467-020-19005-3.
57	Matsumura K, Shimomura T, Kubo Y, Oka T, Kobayashi N, Imai S, Yanase N, Akimoto M, Fukuda M, Yokogawa M, Ikeda K, Kurita JI, Nishimura Y, Shimada I, Osawa M. Mechanism of hERG inhibition by gating-modifier toxin, APETx1, deduced by functional characterization. BMC Mol. Cell Biol. (2021) 22, 3.
58	Takeuchi K, Misaki I, Tokunaga Y, Fujisaki M, Kamoshida H, Takizawa T, Hanzawa H, Shimada I. Conformational Plasticity of Cyclic Ras-Inhibitor Peptides Defines Cell Permeabilization Activity. Angew. Chem. Int. Ed. (2021) 60, 6567-6572
59	J. Kurita, Y. Hirao, H. Nakano, <u>Y. Fukunishi</u> , Y. Nishimura. Sertraline, chlorprothixene, and chlorpromazine characteristically interact with the REST-binding site of the corepressor mSin3, showing medulloblastoma cell growth inhibitory activities. Scientific Reports. 2018, 8 (1), 13763. https://doi.org/10.1038/s41598-018-31852-1 .
60	T. Hayami, K. Kasahara, H. Nakamura, <u>J. Higo</u> . “Molecular dynamics coupled with a virtual system for effective conformational sampling.” J Comput. Chem., 39, 1291–1299 (2018).
61	K. Kasahara, M. Shiina, <u>J. Higo</u> , K. Ogata, H. Nakamura. “Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 shifts a multi-modal interaction ensemble to an out-inhibitory state.” Nucleic Acids Research, 46, 2243–2251 (2018). https://doi.org/10.1093/nar/gkx1297
62	笠原浩太, 椎名政昭, 肥後順一, 緒方一博, 中村春木, “理論と実験の連携による蛋白質天然変性領域の機能解析”, in 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」 Vol. 20 (No. 4), 253-259 (2018).

63	G.-J. Bekker, B. Ma, <u>N. Kamiya</u> . Thermal stability of single-domain antibodies estimated by molecular dynamics simulations. Protein Sci. 2019, 28, 429-438. https://doi.org/10.1002/pro.3546 .
64	G.-J. Bekker, M. Araki, K. Oshima, Y. Okuno, <u>N. Kamiya</u> . Dynamic docking of a medium-sized molecule to its receptor by multicanonical MD simulations. J. Phys. Chem. B 2019, 123, 2479-2490. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b12419 .
65	S. Iida, T. Kawabata, K. Kasahara, H. Nakamura, <u>J. Higo</u> . "Multimodal Structural Distribution of the p53 C-terminal Domain Upon Binding to S100B via a Generalised Ensemble Method: From Disorder to Extra-Disorder." JCTC in press.
66	<u>I. Fukuda</u> "Symmetric, Explicit Numerical Integrator for Molecular Dynamics Equations of Motion with a Generalized Friction," J. Math. Phys. 60, issue 4 (2019) In Press
67	<u>J. Higo</u> , K. Kasahara, M. Wada, B. Dasgupta, <u>N. Kamiya</u> , T. Hayami, <u>I. Fukuda</u> , <u>Y. Fukunishi</u> , H. Nakamura. "Free-energy landscape of molecular interactions between endothelin 1 and human endothelin type B receptor: fly-casting mechanism" Protein Engineering, Design and Selection, Volume 32, Issue 7, July 2019, Pages 297–308, https://doi.org/10.1093/protein/gzz029 .
68	<u>Y. Fukunishi</u> , <u>T. Mashimo</u> , <u>T. Kurosawa</u> , Y. Wakabayashi, H. Nakamura, K. Takeuchi. "Prediction of Passive Membrane Permeability by Semi - Empirical Method Considering Viscous and Inertial Resistances and Different Rates of Conformational Change and Diffusion" Molecular informatics 39 (1-2), 1900071. https://doi.org/10.1002/minf.201900071
69	Y. Yamashita, K.-I. Tanaka, N. Yamakawa, T. Asano, Y. Kanda, A. Takafuji, M. Kawahara, M. Takenaga, <u>Y. Fukunishi</u> , T. Mizushima. "Chemical modification-mediated optimisation of bronchodilatory activity of mepenzolate, a muscarinic receptor antagonist with anti-inflammatory activity". Bioorganic & Medicinal Chemistry. Vol 27, Issue 15, 2019, Pages 3339-3346. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.06.016
70	T. Asano, Y. Noda, K.-I. Tanaka, N. Yamakawa, M. Wada, T. Mashimo, <u>Y. Fukunishi</u> , T. Mizushima, M. Takenaga. "A 2B adenosine receptor inhibition by the dihydropyridine calcium channel blocker nifedipine involves colonic fluid secretion". Scientific Reports volume 10, Article number: 3555 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-60147-7
71	<u>真下忠彰</u> , <u>中村寛則</u> , <u>若林良徳</u> , <u>黒澤隆</u> , <u>福西快文</u> . "創薬における機械学習と分子シミュレーション: 生体での膜透過現象 (特集 機械学習と分子シミュレーション)", in 分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」 Vol. 21 (No. 2), 103-114 (2019).
72	T. Shimato, K. Kasahara, <u>J. Higo</u> , T. Takahashi, "Effects of number of parallel runs and frequency of bias-strength replacement in generalized ensemble molecular dynamics simulations". PeerJ Phys. Chem. Vol. 1, e4 (2019). 10.7717/peerj-pchem.4.
73	T. Hayami, <u>J. Higo</u> , H. Nakamura, K. Kasahara, "Multidimensional virtual-system coupled canonical molecular dynamics to compute free-energy landscapes of peptide multimer assembly". J. Comput. Chem. (2019). Vol. 40, 2453–2463.
74	K. Kasahara, H. Terazawa, T. Takahashi, <u>J. Higo</u> . "Studies on molecular dynamics of intrinsically disordered proteins and their fuzzy complexes: a mini-review". Computational and Structural Biotechnology Journal Vol. 17, 712–720 (2019).

75	G.-J. Bekker, <u>I. Fukuda</u> , <u>J. Higo</u> , <u>N. Kamiya</u> . "Mutual population-shift driven antibody-peptide binding elucidated by molecular dynamics simulations". Scientific Reports (2020), Vol. 10, 1406, https://doi.org/10.1038/s41598-020-58320-z
76	<u>I. Fukuda</u> , S. Queyroy S, H. Nakamura "A Robust, Symmetric Operator-Composition Integrator for the Berendsen Temperature-Control Molecular Dynamics Equation" J. Phys. Soc. Jpn. In Press (2020).
77	<u>S. Iida</u> , H. K. Nakamura, <u>T. Mashimo</u> , <u>Y. Fukunishi</u> . "Structural Fluctuations of Aromatic Residues in an Apo-Form Reveal Cryptic Binding Sites: Implications for Fragment-based Drug Design". J. Phys. Chem. B, 124, 45, 9977–9986 (2020). DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c04963.
78	<u>Junichi Higo</u> , Takeshi Kawabata, Ayumi Kusaka, Kota Kasahara, <u>Narutoshi Kamiya</u> , <u>Ikuo Fukuda</u> , Kentaro Mori, Yutaka Hata, <u>Yoshifumi Fukunishi</u> , Haruki Nakamura. "Molecular interaction mechanism of a 14-3-3 protein with a phosphorylated peptide elucidated by enhanced conformational sampling". Journal of Chemical Information and Modeling (2020) 60, 10, 4867–4880. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00551 .
79	G.-J. Bekker, M. Araki, K. Oshima, Y. Okuno, <u>N. Kamiya</u> "Exhaustive search of the configurational space of heat-shock protein 90 with its inhibitor by multicanonical molecular dynamics based dynamic docking" Journal of Computational Chemistry (2020) 41, 1606-1615. https://doi.org/10.1002/jcc.26203
80	A. Tokuhisa, R. Kanada, S. Chiba, K. Terayama, Y. Isaka, B. Ma, <u>N. Kamiya</u> , Y. Okuno "Coarse-grained diffraction template matching model to retrieve multiconformational models for biomolecule structures from noisy diffraction patterns" Journal of Chemical Information and Modeling 60, 2803-2818 (2020). https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00131
81	<u>I. Fukuda</u> , K. Moritsugu, "Temperature–energy-space sampling molecular dynamics: Deterministic and single-replica method utilizing continuous temperature system" J. Phys. A: Math. Theor. 53, 375004 (2020). DOI:10.1088/1751-8121/aba027
82	M. Lintuluoto, Y. Horioka, S. Hongo, J. M. Lintuluoto, <u>Y. Fukunishi</u> "Molecular Dynamics Simulation Study on Allosteric Regulation of CD44-Hyaluronan Binding as a Force Sensing Mechanism". ACS Omega 2021 6 (12), 8045-8055. DOI: 10.1021/acsomega.0c05502
83	G.-J. Bekker, <u>I. Fukuda</u> , <u>J. Higo</u> , <u>Y. Fukunishi</u> , <u>N. Kamiya</u> "Cryptic-site binding mechanism of medium-sized Bcl-xL inhibiting compounds elucidated by McMD-based dynamic docking simulations" Sci. Rep. 11, 5046 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-84488-z
84	G.-J. Bekker, <u>N. Kamiya</u> "Dynamic docking using multicanonical molecular dynamics: simulating complex formation at the atomistic level" Methods Mol. Biol. 2266, 187-202. (2021). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1209-5_11
85	K. Moritsugu, <u>K. Takeuchi</u> , <u>N. Kamiya</u> , <u>J. Higo</u> , <u>I. Yasumatsu</u> , <u>Y. Fukunishi</u> , <u>I. Fukuda</u> "Flexibility and Cell Permeability of Cyclic Ras-Inhibitor Peptides Revealed by the Coupled Nose-Hoover Equation" J. Chem. Inf. Model. 61, 1921-1930 (2021). DOI:10.1021/acs.jcim.0c01427
86	<u>I. Fukuda</u> , K. Moritsugu, <u>Y. Fukunishi</u> , "On Ergodicity for Multidimensional Harmonic Oscillator Systems with Nosé–Hoover-type Thermostat" Regular and Chaotic Dynamics 26, 183-204 (2021). DOI: 10.1134/S1560354721020064

87	M. Araki, S. Matsumoto, G.-J. Bekker, Y. Isaka, Y. Sagae, <u>N. Kamiya</u> , Y. Okuno “Exploring ligand binding pathways on proteins using hypersound-accelerated molecular dynamics” Nature Communications in press (available from https://doi.org/10.1038/s41467-021-23157-1).
88	T. Hayami, <u>N. Kamiya</u> , K. Kasahara, T. Kawabata, J. Kurita, Y. Fukunishi, Y. Nishimura, H. Nakamura, <u>J. Higo</u> . “Difference of binding modes among three ligands to a receptor mSin3B corresponding to their inhibitory activities” Sci. Rep. 11, 6178 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-85612-9
89	<u>J. Higo</u> , H. Takashima, <u>Y. Fukunishi</u> , A. Yoshimori. “Generalized-Ensemble Method Study: A Helix-Mimetic Compound Inhibits Protein-Protein Interaction by Long-Range and Short-Range Intermolecular Interactions” J. Comput. Chem. (2021) Vol. 42, 956-969. https://doi.org/10.1002/jcc.26516
90	<u>J. Higo</u> , A. Kusaka, K. Kasahara, <u>N. Kamiya</u> , I. Hayato, X. Qilin, T. Takahashi, <u>I. Fukuda</u> , K. Mori, Y. Hata, <u>Y. Fukunishi</u> . “GA-guided mD-VcMD: A genetic-algorithm-guided method for multi-dimensional virtual-system coupled molecular dynamics” Biophysics and Physicobiology, 17, pp.161–176 (2020). https://doi.org/10.2142/biophysico.BSJ-2020008
91	K.Kasahara, H. Terazawa, H. Itaya, S. Goto, H. Nakamura, T. Takahashi, <u>J. Higo</u> . “myPresto/omegagene 2020: a molecular dynamics simulation engine for virtual-system coupled sampling” Biophysics and Physicobiology, 17, 140–146 (2020). https://doi.org/10.2142/biophysico.BSJ-2020013
92	神谷 和作, 蝸牛ギャップ結合を標的とした遺伝性難聴の創薬と治療法の開発 (解説), Otology Japan, (0917-2025)28 巻, 2 号, p79-81, 2018 年
93	Nishihara K, Shiga T, Nakamura E, Akiyama T, Sasaki T, Suzuki S, Ko MSH, Tada N, Okano H, <u>Akamatsu W.</u> , Induced Pluripotent Stem Cells Reprogrammed with Three Inhibitors Show Accelerated Differentiation Potentials with High Levels of 2-Cell Stage Marker Expression., Stem Cell Reports.12(2):305-318. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.12.018, 2019 Feb 12
94	Fukunaga I, Fujimoto A, Hatakeyama K, Kurebayashi N, <u>Ikeda K</u> , <u>Kamiya K.</u> , Generation of Functional CX26-Gap-Junction-Plaque-Forming Cells with Spontaneous Ca ²⁺ Transients via a Gap Junction Characteristic of Developing Cochlea., Current Protocols in Stem Cell Biology. 51(1):e100, DOI: 10.1002/cpsc.100., 2019 Oct.28,
95	大嶋篤典. クライオ電子顕微鏡で見るギャップ結合チャネルの構造., 細胞, 51, 8(584)-11(587)., 2019 年, 国内.
96	Fukunaga I, Shiga T, Chen C, Oe Y, Danzaki K, Ohta S, Matsuoka R, Anzai T, Hibiya-Motegi R, Tajima S, <u>Ikeda K</u> , <u>Akamatsu W</u> , <u>Kamiya K.</u> , Generation of the induced pluripotent stem cell (hiPSC) line (JUFMDOi004-A) from a patient with hearing loss carrying GJB2 (p.V37I) mutation., Stem Cell Research. 43, 101674, DOI: 10.1016/j.scr.2019.101674., 2020 Mar/ Epub 2019 Dec 4,
97	Tajima S, Danzaki K, <u>Ikeda K</u> , <u>Kamiya K.</u> , Degradation and modification of cochlear gap junction proteins in the early development of age-related hearing loss., Experimental & Molecular Medicine. 52,166-175, DOI: 10.1038/s12276-020-0377-1., 2020 Jan 27

98	Yamaguchi A, Ishikawa K, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Saiki S, Hatano T, Mori A, Oji Y, Okuzumi A, Li Y, Funayama M, Imai Y, Hattori N, <u>Akamatsu W.</u> , Identifying Therapeutic Agents for Amelioration of Mitochondrial Clearance Disorder in Neurons of Familial Parkinson Disease., Stem Cell Reports. 2020 Jun 9;14(6):1060-1075. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.04.011. Epub 2020 May 28,
99	Fukunaga I, Shirai K, Oe Y, Danzaki K, Ohta S, Shiga T, Chen C, <u>Ikeda K</u> , <u>Akamatsu W</u> , <u>Kawano A</u> , <u>Kamiya K.</u> , Generation of two induced pluripotent stem cell lines from PBMCs of siblings carrying c.235delC mutation in the GJB2 gene associated with sensorineural hearing loss., Stem Cell Research. 2020 Jul 19;47:101910., DOI: 10.1016/j.scr.2020.101910., 2020 Jul
100	<u>Oshima A.</u> , Structural insights into gap junction channels boosted by cryo-EM., Current Opinion in Structural Biology. 2020 Aug 63:42-48., DOI: 10.1016/j.sbi.2020.03.008.,
101	Fukunaga I, Oe Y, Danzaki K, Ohta S, Chen C, Iizumi M, Shiga T, Matsuoka R, Anzai T, Hibiya-Motegi R, Tajima S, <u>Ikeda K</u> , <u>Akamatsu W</u> , <u>Kamiya K.</u> , Generation of two iPSC lines from siblings of a homozygous patient with hearing loss and a heterozygous carrier with normal hearing carrying p.G45E/Y136X mutation in GJB2., Stem Cell Research. 2021 Mar 16;53:102290. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102290. Online ahead of print.,
102	Horiuchi Y, Lin J, Shinojima Y, Fujiwara K, Moriyama M, <u>Nagase H.</u> Characterizing key nucleotide polymorphisms of hepatitis C virus-disease associations via mass-spectrometric genotyping. Int J Oncol 2018, 52: 441-452, doi: 10.3892/ijo.2017.4209.
103	永瀬浩喜 「膵・胆道悪性腫瘍の分子診断から治療への動向」 特集「Precision medicine をめざした胆道・膵悪性腫瘍ゲノム医療の最前線」 胆と膵 2018, 39 巻 4 号 pp299-304.
104	Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Tsushima K, Sakao S, Nagashima K, Iwata Y, Ozaki T, <u>Nagase H.</u> , Tatsumi K, Hiwasa T, Kobayashi Y. Circulating autoantibodies against neuroblastoma suppressor of tumorigenicity 1 (NBL1): a potential biomarker for coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea. PLoS One 2018, 13: e0195015, DOI: 10.1016/j.bmc.2018.03.029.
105	Fujiwara K, Inagaki Y, Soma M, Ozaki T, <u>Nagase H.</u> Mapping of the new skin tumor susceptibility loci by phenotype-driven congenic approach. Oncol Lett 2018, 16: 6670-6676, doi: 10.3892/ol.2018.9495.
106	Ando K, Nakamura Y, <u>Nagase H.</u> , Nakagawara A, Koshinaga T, Wada S, Makishima M. Co-inhibition of the DNA damage response and CHK1 enhances apoptosis of neuroblastoma cells International Journal of Molecular Sciences 2019 Jul 29; 2019 Jul 29;20(15). pii: E3700. doi: 10.3390/ijms20153700. 20(15). pii: E3700. doi: 10.3390/ijms20153700.
107	Terashima Y, Toda E, Itakura M, Otsuji M, Yoshinaga S, Okumura K, Shand FHW, Komohara Y, Takeda M, Chen M-C, Yokoi S, Rokutan H, Kofuku Y, Ohnishi K, Ohira M, Iizasa T, Nakano H, Okabe T, Kojima H, Kanegasaki S, Zhang M-R, Shimada I, <u>Nagase H.</u> , Terasawa H, Matsushima K. Targeting FROUNT 1 with Disulfiram Suppresses Macrophage Accumulation and Tumor-promoting Properties. Nature Communications 2020 11, 609.

108	Okamoto N, Mikami H, Nakamura Y, Kusakabe M, Yamamoto N, Takiguchi N, Nabeya Y, Soda H, Fukasawa S, Kishida T, Shiozawa M, Yoshida A, Shimizu T, Fujimoto S, Ueda M, Inagaki S, Miyagi Y, <u>Nagase H</u> . A nobel multivariate index for cancer risk detection based on the serum trace elements: Metallo-Balance Method. <i>Journal of Cancer Epidemiology and Prevention</i> 2020 5:1 1-9.
109	Hoshino I, Yokota H, Ishige F, Iwatate Y, Takeshita N, <u>Nagase H</u> , Uno T, Matsubara H. Radiogenomics predicts the expression of microRNA-1246 in the serum of esophageal cancer patients. <i>Scientific Reports</i> 2020 10(1):2532.
110	Takenaga K, Akimoto M, <u>Koshikawa N</u> , <u>Nagase H</u> . Cancer cell-derived interleukin-33 decoy receptor sST2 enhances orthotopic tumor growth in a murine pancreatic cancer model. <i>PLoS One</i> 2020 Apr 27;15(4):e0232230. doi: 10.1371/journal.pone.0232230. eCollection 2020.
111	Ando K, Nakagawara A, <u>Nagase H</u> , Kobayashi S, Wada S (2020) CHK1 Inhibitor-Based Checkpoint Abrogation: A Classic, Yet New Therapeutic Approach in Advanced Cancer. <i>J Carcinog Mutagen</i> . 11:349. DOI: 10.35248/ 2157-2518.20.11.349.
112	Ishige F, Hoshino I, Iwatate Y, Chiba S, Arimitsu H, Yanagibashi H, <u>Nagase H</u> , Takayama W. MIR1246 in body fluids as a biomarker for pancreatic cancer. <i>Scientific Reports</i> 2020 10(1):8723.
113	Iwatate Y, Hoshino I, Ishige F, Itami M, Chiba S, Arimitsu H, Yanagibashi H, <u>Nagase H</u> , Yokota H, Takayama W. Prognostic significance of p16 protein in pancreatic ductal adenocarcinoma. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2020 Jul;13(1):83-91. doi: 10.3892/mco.2020.2047. Epub 2020 May 18. PMID: 32499915; PMCID: PMC7265226.
114	Takagi K, Midorikawa Y, Takayama T, Abe H, Fujiwara K, Soma M, <u>Nagase H</u> , Miki T, Fukuda N. Effects of Pyrrole-Imidazole Polyamides Targeting Human TGF- β 1 on the Malignant Phenotypes of Liver Cancer Cells. <i>Molecules</i> 2020, 25, 2883; doi:10.3390/molecules25122883.
115	Iwatate Y, Hoshino I, Yokota H, Ishige F, Itami M, Mori Y, Chiba S, Arimitsu H, Yanagibashi H, <u>Nagase H</u> , Takayama W. Radiogenomics for predicting p53 status, PD-L1 expression, and prognosis with machine learning in pancreatic cancer. <i>Br J Cancer</i> . 123, 1253–1261 (2020). doi:10.1038/s41416-020-0997-1
116	Ando K, Cázares-Ordoñez V, Makishima M, Yokoyama A, Suenaga Y, <u>Nagase H</u> , Kobayashi S, Kamijo T, Koshinaga T, Koshinaga T, Wada S. CEP131 Abrogates CHK1 Inhibitor-Induced Replication Defects and Is Associated with Unfavorable Outcome in Neuroblastoma. <i>Journal of Oncology</i> 2020 Sep 15;2020:2752417. doi.org/10.1155/2020/2752417
117	Lin J, Nagase H. The road not taken with pyrrole-imidazole polyamides: off-target effects and genomic binding. <i>Biomolecules</i> 2020, 10(4), 544; https://doi.org/10.3390/biom10040544
118	Krishnamurthy S, Yoda H, Hiraoka K, Inoue T, Lin J, Shinozaki Y, Watanabe T, Koshikawa N, Takatori A, Nagase H. Targeting the mutant PIK3CA gene by DNA-alkylating pyrrole imidazole polyamide in cervical cancer. <i>Cancer Science</i> 2021 Mar;112(3):1141-1149. doi: 10.1111/cas.14785. Epub 2021 Jan 21.

119	岡本直幸、清水拓弥、藤本俊介、古城公佑、池田篤史、宮城洋平、三上春夫、中村洋子、永瀬浩喜 生命金属ダイナミクス 生体内における金属の挙動と制御 第8章 制御・創薬 第4節 血中微量元素濃度の ICP-MS 測定による標準値設定と「がんリスク」スクリーニング法—メタロバランス検査—への応用 監修者 城 宜嗣、津本浩平 発行者 吉田 隆 発行所 (株) エヌ・ティー・エス 2021 年 1 月 31 日
120	Lin J, Nakamura Y, Mikami H, Kusakabe M, Saruki N, Wakao F, Nagase H. Matters of data openness and KapWeb, a web tool of multi-cancer survival analysis for cancer survivors. Cancer Science 10 March 2021 https://doi.org/10.1111/cas.14788
121	Takenaga K., Akimoto M., Koshikawa N, Nagase H. Obesity reduces the anticancer effect of AdipoRon against orthotopic pancreatic cancer in diet-induced obese mice. Sci Rep 11, 2923 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-82617-2
122	Ishige F, Iwatate Y, Gunji H, Kuwayama N, Nabeya Y, Yokota H, Takeshita N, Iida K, Nagase H, Matsubara H. Cell-free microRNA-1246 in different body fluids as a diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. PLoS One Mar 10;16(3):e0248016. doi: 10.1371/journal.pone.0248016 eCollection 2021.
123	Koshikawa N, Yasui N, Kida Y, Shinozaki Y, Tsuji K, Watanabe T, Takenaga K, Nagase H. A PI polyamide-TPP conjugate targeting a mtDNA mutation induces cell death of cancer cells with the mutation. Cancer Sci 2021 Apr 2. doi: 10.1111/cas.14912. Online ahead of print.
124	Distribution and functional analysis of the phosphopantetheinyl transferase superfamily in Actinomycetales microorganisms. Kim, J., Komatsu, M., <u>Shin-ya, K.</u> , Omura, S., <u>Ikeda, H.</u> Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 115, 6828-6833 (2018). doi: 10.1073/pnas.1800715115.
125	Reprogramming of the antimycin NRPS-PKS assembly lines inspired by gene evolution. Awakawa, T., Fujioka, T., Zhang, L., Hoshino, S., Hu, Z., Hashimoto, J., Kozono, I., <u>Ikeda, H.</u> , <u>Shin-ya, K.</u> , Liu, W., Abe, I. Nat. Commun., 2018, 9, 3534. doi: 10.1038/s41467-018-05877-z.
126	Unprecedented cyclization catalyzed by a cytochrome P450 in benzastatin biosynthesis. Tsutsumi, H., Katsuyama, Y., Izumikawa, M., Takagi, M., Fujie, M., <u>Satoh, N.</u> , <u>Shin-ya, K.</u> , Ohnishi, Y. J. Am. Chem. Soc., 2018, 140, 6631-6639. doi: 10.1021/jacs.8b02769.
127	Comprehensive derivatization of thioviridamides by heterologous expression. Kudo, K., Koiwai, H., Kagaya, N., Nishiyama, M., <u>Kuzuyama, T.</u> , <u>Shin-ya, K.</u> , <u>Ikeda, H.</u> ACS Chem. Biol. 14, 2019, 1135-1140. doi: 10.1021/acscchembio.9b00330.
128	An integrated cytochrome P450 substrate screening system enables the analysis of transition in the global substrate selectivity of engineered P450 BM3 mutants. Kanoh N, Kawamata A, Suzuki K, Takahashi Y, Miyazawa T, Nakamura T, Moriya T, Hirano H, Osada H, Iwabuchi Y, and <u>Takahashi S.</u> Sci. Rep., 2019, 9, 18023. doi: 10.1038/s41598-019-54473-8.
129	An unusual skeletal rearrangement in the biosynthesis of the sesquiterpene trichobrasilenol from Trichoderma. Murai K, Lauterbach L, Teramoto K, Quan Z, Barra L, Yamamoto T, Nonaka K, Shiomi K, Nishiyama M, <u>Kuzuyama T.</u> Dickschat JS. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2019, 58, 15046-15050. doi: 10.1002/anie.201907964.

130	Romo, A. J., Shiraishi, T., Ikeuchi, H., Lin, G. M., Geng, Y., Lee, Y. H., Liem, P. H., Ma, T., Ogasawara, Y., <u>Shin-ya, K.</u> , Nishiyama, M., <u>Kuzuyama, T.</u> , Liu, H. W. The amipurimycin and miharamycin biosynthetic gene clusters: unraveling the origins of 2-aminopurinylyl peptidyl nucleoside antibiotics. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2019, 141, 14152-14159. doi: 10.1021/jacs.9b03021.
131	Novel macrolactam compound produced by the heterologous expression of a large cryptic biosynthetic gene cluster of <i>Streptomyces rochei</i> IFO12908. <u>Hashimoto, T.</u> , <u>Kozone, I.</u> , <u>Hashimoto, J.</u> , Ueoka, R., Kagaya, N., <u>Fujie, M.</u> , <u>Sato, N.</u> , <u>Ikeda, H.</u> , <u>Shin-ya, K.</u> <i>J. Antibiot.</i> , 2020, 73, 171-174, doi: 10.1038/s41429-019-0265-x.
132	Kobayashi, M., <u>Kuzuyama, T.</u> Recent advances in the biosynthesis of carbazoles produced by actinomycetes. <i>Biomolecules</i> , 2020, 10, 1147. doi: 10.3390/biom10081147.
133	<u>Kudo, K.</u> , <u>Hashimoto, T.</u> , <u>Hashimoto, J.</u> , <u>Kozone, I.</u> , <u>Kagaya, N.</u> , Ueoka, R., <u>Nishimura, T.</u> , Komatsu, M., <u>Suenaga, H.</u> , <u>Ikeda, H.</u> , <u>Shin-ya, K.</u> In vitro Cas9-assisted editing of modular polyketide synthase genes to produce desired natural product derivatives. <i>Nat. Commun.</i> , 2020, 11: 4022, doi: 10.1038/s41467-020-17769-2.
134	<u>Takahashi, D.</u> , Moriyama, J., Nakamura, T., Miki, E. Takahashi, E., Sato, A., Akaike, T., Itto-Nakama, K., <u>Arimoto, H.</u> "AUTACs: Cargo-Specific Degradors Using Selective Autophagy" <i>Molecular Cell</i> 2019, 76, 797-810.E10
135	<u>Takahashi, D.</u> , <u>Arimoto, H.</u> * "Targeting Selective Autophagy by AUTAC Degradors" <i>Autophagy</i> 2020, 16, 765-766
136	<u>Miyachi H.</u> , Kanamitsu K, Ishii M, Watanabe E, Katsuyama A, Otsuguro S, <u>Yakushiji F.</u> , <u>Watanabe M.</u> , Matsui K, Sato Y, Shuto S, Tadokoro T, Kita S, Matsumaru T, <u>Matsuda A.</u> , Hirose T, <u>Iwatsuki M.</u> , <u>Shigeta Y.</u> , Nagano T, Kojima H, <u>Ichikawa S.</u> , <u>Sunazuka T.</u> , <u>Maenaka K.</u> Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library. <i>Bioorg Med Chem Lett.</i> 2021 Apr 1;37:127847. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.
137	Hirao K, Andrews S, Kuroki K, Kusaka H, Tadokoro T, Kita S, Ose T, Rowland-Jones SL, <u>Maenaka K.</u> Structure of HIV-2 Nef Reveals Features Distinct from HIV-1 Involved in Immune Regulation, <i>iScience.</i> 2020, 23, 100758. doi: 10.1016/j.isci.2019.100758.
138	Mashalidis EH, Kaeser B, Terasawa Y, Katsuyama A, Kwon D-Y, Lee K, Hong J, <u>Ichikawa S.</u> , Seok Y. Chemical logic of MraY inhibition by antibacterial nucleoside natural products, <i>Nat. Commun.</i> 2019, 10, 2917.
139	Yoo J, Mashalidis EH, Kuk ACY, Yamamoto K, Kaeser B, <u>Ichikawa S.</u> , Lee SY. GlcNAc-1-P-transferase-tunicamycin complex structure reveals basis for inhibition of N-glycosylation, <i>Nat. Struct. Mol. Biol.</i> 2018, 25, 217-224. doi: 10.1038/s41594-018-0031-y.
140	Yamamoto K, <u>Yakushiji F.</u> , Matsumaru T, <u>Ichikawa S.</u> Total Synthesis of Tunicamycin V, <i>Org. Lett.</i> 2018, 20, 256-259. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03623
141	Ouchi T, Watanabe Y, Nonaka K, Muramatsu R, Noguchi C, Tozawa M, Hokari R, Ishiyama A, Koike R, Matsui H, Asami T, Inahashi Y, Ishii T, Teruya T, <u>Iwatsuki M.</u> , Hanaki H, Ōmura S. Clonocoprogens A, B and C, new antimalarial coprogens from the Okinawan fungus <i>Clonostachys compactiuscula</i> FKR-0021, <i>J. Antibiot.</i> , 2020, 73, 365-371, doi: 10.1038/s41429-020-0292-7

142	Hayashi Y, Hirose T, <u>Iwatsuki M</u> , Ōmura S, <u>Sunazuka T</u> . Synthesis of the antimalarial peptide aldehyde, a precursor of Kozupeptin A, utilizing a designed hydrophobic anchor molecule, Org. Lett., 2019, 21, 8229-8233, doi: 10.1021/acs.orglett.9b02966
143	Hayashi Y, Fukasawa W, Hirose T, <u>Iwatsuki M</u> , Hokari R, Ishiyama A, Kanaida M, Nonaka K, Také A, Otoguro K, Ōmura S, Shiomi K, <u>Sunazuka T</u> . Kozupeptins, Antimalarial Agents Produced by Paracamarosporium Species: Isolation, Structural Elucidation, Total Synthesis, and Bioactivity. Org Lett. 2019, 21, 2180-2184. doi: 10.1021/acs.orglett.9b00483
144	Harada R, Yamaguchi K, <u>Shigeta Y</u> . Enhanced Conformational Sampling Method Based on Anomaly Detection Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics: ad-PaCS-MD, Journal of Chemical Theory and Computation 2020, 16(10), 6716-6725. DOI: 10.1021/acs.jctc.0c00697
145	Takahashi T, Matsui T, Hengphasatporn K, <u>Shigeta Y</u> . A Practical Prediction of LogP _{o/w} through Semiempirical Electronic Structure Calculations with Dielectric Continuum Model, Bulletin of Chemical Society of Japan 2021, accepted. DOI:10.1246/bcsj.20210035

【バイオ医薬品】 学会誌・雑誌等における論文一覧：59 件

1	上平正道、生産細胞構築技術の開発、PHARM TECH JAPAN, 2018, 34(10), 143-149
2	Wang X, Kawabe Y, Hada T, Ito A, <u>Kamihira M</u> , Cre-mediated transgene integration in Chinese hamster ovary cells using minicircle DNA vectors, Biotechnology Journal, 2018, 13(7), 1800063. doi: 10.1002/biot.201800063
3	Kaneyoshi K, Kuroda K, Uchiyama K, Onitsuka M, Yamano N, Koga Y, <u>Omasa T</u> , Secretion analysis of intracellular “difficult-to-express” immunoglobulin G (IgG) in Chinese hamster ovary (CHO) cells, Cytotechnology, 2019, 71,305-316
4	大政健史、第3章 抗体医薬品生産技術：現状と今後への期待、バイオ医薬品の開発と市場 2019（シーエムシー出版）,23-32
5	大政健史、バイオ医薬品の製造技術研究開発：国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術プロジェクト（前編）、生物工学会誌特集,2019,97(6),321-323
6	上平正道、バイオ医薬品生産細胞構築のための 逐次遺伝子組込みシステムの開発、生物工学会誌特集,2019,97(6),324-327
7	堀内貴之、新規 CHO 細胞株の樹立とタンパク質性医薬品製造への適用、生物工学会誌特集,2019,97(6),328-330
8	大政健史、バイオ医薬品の製造技術研究開発：集中研における研究開発と神戸 GMP 施設そして高度製造に向けて、生物工学会誌特集,2019,97(7),422-425
9	Nguyen, T. D., Nagamune, T., <u>Kawahara. M</u> , A suicide switch directly eliminates intracellular scFv oligomers in the cytoplasm of mammalian cells, Biotechnol. J.2019,14,1800350,doi: 10.1002/biot.201800350
10	Manami Asoshina, Genki Myo, Natsuko Tada, Koji Tajino and Noriaki Shimizu, Targeted amplification of a sequence of interest in artificial chromosome in mammalian cells, Nucleic Acids Research. 2019,47,11,5998-6006,doi:10.1093/nar/gkz343, Published:07 May 2019 https://doi.org/10.1093/nar/gkz343
11	村上聖、次世代型培養装置の開発,生物工学会誌特集. 2019,97(6),342-344
12	寺尾陽介,田中亨,山中直紀,遠藤諭,井出輝彦,抗体の糖鎖構造の違いに基づき分離可能な 新奇アフィニティー分離剤, 生物工学会誌特集, 2019,97(7),397-400
13	村田大,水口和信,低分子化抗体精製用の新規アフィニティー担体の開発,生物工学会誌特集. 2019,97 (7),401-403
14	本田真也,抗体医薬品の高次構造の健全性を評価する技術,生物工学会誌特集, 2019,97(7),406-409
15	豊田雅哲,抗体医薬品の迅速な糖鎖分析を目指して, 生物工学会誌特集, 2019,97 (7),410-413
16	岩城隼,石田秀樹,松崎祐二,新世代バイオ医薬品の品質評価に向けた糖鎖化学合成,生物工学会誌特集, 2019,97(7),414-417
17	今村比呂志,本田真也, pH-shift stress on antibodies, Methods in Enzymology, 2019
18	Norichika Ogata,Akio Nishimura,Tomoko Matsuda,Michi Kubota,Takeshi Omasa, Single - cell transcriptome analyses reveal heterogeneity in suspension cultures and clonal markers of CHO - K1 cells, Biotechnology and Bioengineering, 2020

19	Chyi-Shin Chen, Kosei Ando, Noriko Yoshimoto, Shuichi Yamamoto, Linear flow-velocity gradient chromatography - An efficient method for increasing the process efficiency of batch and continuous capture chromatography of proteins, Biotechnology and Bioengineering, 2021
20	Noriko Yamano-Adachi, Thao Bich Nguyen, Takeshi Omasa *, Establishment of fast-growing cells from Chinese hamster lung, The 26th Meeting of the European Society for Animal Cell Technology (ESACT) 2019, BMC Proceedings 2020, 14(Suppl 5):P-326, 2020 May
21	Jun Ho Lee, Wataru Tanaka, Noriko Yamano-Adachi, Yuichi Koga, Takeshi Omasa *, The effect of telomere sequences on chromosomal translocations, The 26th Meeting of the European Society for Animal Cell Technology (ESACT) 2019, BMC Proceedings 2020, 14(Suppl 5):P-309, 2020 May
22	Thi Sam Nguyen, Ryo Misaki, Takao Ohashi, Kazuhito Fujiyama *, Enhancement of sialylation in rIgG in glyco-engineered Chinese hamster ovary cells, Cytotechnology, 72, 343-355, 2020 Jun
23	<u>Noriko Yamano-Adachi</u> *, <u>Rintaro Arishima</u> , <u>Sukwattananipaat Puriwat</u> , <u>Takeshi Omasa</u> , Establishment of fast-growing serum-free immortalized cells from Chinese hamster lung tissues for biopharmaceutical production, Sci. Rep., 10 (1): 17612, 2020 Oct
24	<u>Ryo Misaki</u> *, Masashi Iwasaki, <u>Hiroki Takechi</u> , <u>Noriko Yamano-Adachi</u> , Takao Ohashi, Hiroyuki Kajiura, <u>Kazuhito Fujiyama</u> , Establishment of suspension-cultured Chinese hamster ovary cells with double knockout of GDP-mannose-4,6-dehydratase and GDP-fucose transporter, Cytotechnology 誌にて改訂版審査中
25	山野 範子,組換えタンパク質生産における染色体不安定性の利用, 月刊「細胞」 2020 年 7 月号, 2020, 50 (8), 39-42
26	<u>Onitsuka M</u> , Kinoshita Y, Nishizawa A, Tsutsui T, Omasa T, Enhanced IgG1 production by overexpression of nuclear factor kappa B inhibitor zeta (NFKBIZ) in Chinese hamster ovary cells, , Cytotechnology. 2018,70.2,675-685
27	Tang Q, <u>Onitsuka M</u> , Tabata A, Tomoyasu T, Nagamune H, Construction of Anti-HER2 Recombinants as Targeting Modules for a Drug-delivery System Against HER2-positive Cells, Anticancer research, 2018, 38.7,4319-4325
28	Kaneyoshi K, Uchiyama K, <u>Onitsuka M</u> , Yamano N, Koga Y, Omasa T, Analysis of intracellular IgG secretion in Chinese hamster ovary cells to improve IgG production , Journal of bioscience and bioengineering, 2019, 127.1,107-113
29	<u>Onitsuka M</u> , Kadoya Y, Omasa T, Secretory leakage of IgG1 aggregates from recombinant Chinese hamster ovary cells, Journal of Bioscience and Bioengineering, 2019, 127.6, 752-757
30	Kaneyoshi K, Kuroda K, Uchiyama K, <u>Onitsuka M</u> , Yamano-Adachi N, Koga Y, Omasa T, Secretion analysis of intracellular "difficult-to-express" immunoglobulin G (IgG) in Chinese hamster ovary (CHO) cells, Cytotechnology, 2019,71.1,305-316
31	鬼塚正義, 緒方法親, 田地野浩司, 「合理的」な抗体生産 CHO 細胞構築への挑戦, 生物工学会誌特集, 2019,97,6,331-334
32	鬼塚正義, 9 章 4 節「抗体生産 CHO 細胞の培養プロセスにおける凝集化抗体の発生機構と抑制への考察」, 「バイオリアクターのスケールアップと物資生産事例集」情報技術協会, 2021 年 3 月

33	大政 健史,「生産」にもっとフォーカスを, 医薬経済 2019 12 月 1 日号, 2019
34	T. Tanaka, K. Ikeda, S. Yamamoto and N. Yoshimoto, “Elution profiles of antibody-drug conjugates in preparative chromatography”, Proc. 18th Asian Pacific Confederation of Chem. Eng. Cong. (APCChE 2019), Sapporo, Japan, September, 23-27, 2019.
35	Joao C. Simoes-CardosoJoao C. Simoes-Cardoso, Hiroshi Kojo, Noriko Yoshimoto, and Shuichi Yamamoto, “Microcalorimetric Analysis of the Adsorption of Lysozyme and Cytochrome c onto Cation-Exchange Chromatography Resins: Influence of Temperature on Retention”, Langmuir, 36, 13, 3336–3345, 2020.
36	吉本則子, 山本修一. バイオ医薬品の製造技術研究開発: バイオ医薬品ダウンストリームクロマトグラフィープロセスの効率化. 生物工学会誌特集. 2019, 97, 7, 393-396.
37	<u>Ito Y</u> , <u>Terai G</u> , <u>Ishigami M</u> , <u>Hashiba N</u> , <u>Nakamura Y</u> , Bamba T, Kumokita R, <u>Hasunuma T</u> , <u>Asai K</u> , <u>Ishii J</u> , <u>Kondo A</u> . Exchange of endogenous and heterogeneous yeast terminators in <i>Pichia pastoris</i> to tune mRNA stability and gene expression. Nucleic Acids Research, 48(22), 13000-13012
38	<u>Tominaga M</u> , Nozaki K, Umeno D, <u>Ishii J</u> , <u>Kondo A</u> . Robust and flexible evolutionary platform for development of yeast genetic switches. Nature Communications, 12(1), 1846
39	<u>Ito Y</u> , <u>Ishigami M</u> , <u>Terai G</u> , <u>Nakamura Y</u> , <u>Hashiba N</u> , Nishi T, Hasunuma T, <u>Asai K</u> , <u>Umetsu M</u> , <u>Ishii J</u> , <u>Kondo A</u> . Genome-wide screen and accumulation of gene-disruption-type effective factors in <i>Pichia pastoris</i> for enhancing protein secretion. Communications Biology, in revision
40	<u>Nakamura Y</u> , <u>Asama R</u> , <u>Tabata T</u> , Morita K, Maruyama T, <u>Kondo A</u> , <u>Ishii J</u> .Comparative analyses of site-directed mutagenesis of human melatonin MTNR1A and MTNR1B receptors using a yeast fluorescent biosensor._Biotechnology & Bioengineering, 2020, 2021, 118(2), 863-876
41	Katsurada K, Tominaga M, Kaishima M, Kato H, Matsuno T, Ogino C, <u>Kondo A</u> , <u>Ishii J</u> , Takayama K. Constitutive cell surface expression of ZZ domain for the easy preparation of yeast-based immunosorbents. The Journal of General and Applied Microbiology. 2021, in press.
42	<u>Ito Y</u> , Watanabe T, Aikawa S, Nishi T, Nishiyama T, <u>Nakamura Y</u> , <u>Hasunuma T</u> , Okubo Y, <u>Ishii J</u> , <u>Kondo A</u> . Deletion of DNA ligase IV homolog confers higher gene targeting efficiency on homologous recombination in <i>Komagataella phaffii</i> . FEMS Yeast Research, 2018, 18, foy074
43	<u>Nakamura Y</u> , Nishi T, Noguchi R, <u>Ito Y</u> , Watanabe T, Nishiyama T, Aikawa S, <u>Hasunuma T</u> , <u>Ishii J</u> , Okubo Y, <u>Kondo A</u> . A stable, autonomously replicating plasmid vector containing <i>Pichia pastoris</i> centromeric DNA._Applied and Environmental Microbiology, 2018, 84, e02882-17
44	石井純「実験自動化・遠隔化 - 微生物での発酵生産と実験の自動化」実験医学(羊土社), 第 39 巻, 第 1 号, 8-12
45	金子真也, ゲノム合成の基盤技術を自然界での DNA 水平伝播現象をもとに構築する, Medical Science Digest Vol.46 p.51-54 2020 (ニューサイエンス社), 2020/10/23
46	金子真也, ゲノムを創り、細胞に導入する; ゲノム合成技術の新展開, BIO Clinica Vol.36 p.98-102 2021 (北隆館), 2021/4/10
47	石井明子, バイオ医薬品の連続生産に係る品質管理, PHARM STAGE. 19 (7) ,23-25, 2019

48	柴田寛子, 日向昌司, 石井明子, バイオ医薬品の分析のコツ 品質評価のための基礎と応用, 抗体医薬品の事例で実際に分析法・品質評価を考える. PHARM TECH JAPAN, 34(10), 157-166, 2018
49	石井明子, バイオ医薬品の連続生産における品質管理, 固形製剤とバイオ医薬品の連続生産. シーエムシー出版. pp.82-87, 2019
50	柴田寛子, 原園景, 石井明子, バイオ医薬品の規格及び試験方法と分析法バリデーション, 統計学的アプローチを活用した分析法バリデーションの評価及び妥当性, サイエンス&テクノロジー, pp. 263-275, 2018
51	豊島 聡, バイオリジクス研究・トレーニングセンターの活動と目指すもの ―わが国におけるバイオ医薬品の研究・製造と品質確保―, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 50(9), 531-536, 2019
52	Tajiri-Tsukada M., Hashii N., Ishii-Watabe A. Establishment of a Highly Precise Multi-attribute Method for the Characterization and Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies.: Bioengineered, 11(1), 984-1000, 2020
53	内田和久, 抗体医薬品における培養・精製の連続化 フロー合成、連続生産のプロセス設計、条件設定と応用事例, 技術情報協会, 423 - 430, 2020
54	石井明子, バイオ医薬品の品質に関する規制, バイオ医薬品における製造プロセスと品質管理のポイント. 第1章. 情報機構. 2021, 3-13.
55	多田稔, 石井明子, 製造(1) 製造用細胞基材. 第2章 製造 I “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”. (株)じほう. 2020, 20-31.
56	石井明子. 第2章 製造 II 製造(2) 製造工程管理. “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版 クオリティ・バイ・デザインを取り入れた製造・品質管理”. (株)じほう. 2020, 32-44.
57	奥平真一, 櫻井京子, 竹田寛, 松田嘉弘, 寶田哲仁, 近藤耕平, 高橋正史, 石井隆聖, 内田和久, 李仁義, 和田和洋, 小林有己, 清水理恵, 加藤泰史, 倉嶋秀樹, 畑山勝浩, 應田豊雄, 鳥飼祐介, 苅谷金弥, 塚本次郎, 大倉寛也, 渡辺直人, 村井活史, 針金谷尚人, 平澤竜太郎, 本郷智子, 尾山和信, 時枝養之, 太田康勝, 柴田瑞世, 篠永英樹, 柴陽一郎, 清水美明, 吉野武, 堀内貴之, 石川芳光, 大江正剛, 河崎忠好, 柴田寛子, 日向昌司, 本田真也, 山本修一, 村上聖, 大政健史, 石井明子, バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider, 日本 PDA 学術誌 (submitted)
58	Sara Badr, Hirokazu Sugiyama “A PSE perspective for the efficient production of monoclonal antibodies: Integration of process, cell, and product design aspects” Current Opinion in Chemical Engineering, 27, 121–128 (2020) DOI: 10.1016/j.coche.2020.01.003
59	Sara Badr, Kozue Okamura, Nozomi Takahashi, Vera Ubbenjans, Haruku Shirahata, Hirokazu Sugiyama “Integrated design of biopharmaceutical manufacturing processes: operation modes and process configurations for monoclonal antibody production ” Computer Aided Chemical Engineering (Proceedings of 30th European Symposium on Computer-Aided Process Engineering), 48, 1609–1614 (2020) DOI: 10.1016/B978-0-12-823377-1.50269-X

1	G Chen, Y Ni, N Nagata, F Zhuge, L Xu, M Nagashimada, S Yamamoto, Y Ushida, N Fuke, H Suganuma, S Kaneko, T Ota. Lycopene Alleviates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Status of Macrophages. <i>Mol Nutr Food Res</i> . 2019, 63(21):e1900602, doi: 10.1002/mnfr.201900602.
2	Y Isobe, Y Nakatsumi, Y Sugiyama, T Hamaoka, H Murai, M Takamura, S Kaneko, S Takada, T Takamura. Severity Indices for Obstructive Sleep Apnea Syndrome Reflecting Glycemic Control or Insulin Resistance. <i>Intern Med</i> . 2019, 58(22):3227-3234, doi: 10.2169/internalmedicine.3005-19.
3	N Iida, E Mizukoshi, T Yamashita, T Terashima, K Arai, J Seishima, S Kaneko. Overuse of antianaerobic drug is associated with poor postchemotherapy prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. <i>Int J Cancer</i> . 2019, 145(10):2701-2711, doi: 10.1002/ijc.32339.
4	L Xu, N Nagata, G Chen, M Nagashimada, F Zhuge, Y Ni, Y Sakai, S Kaneko, T Ota. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2019, 7(1):e000783, doi: 10.1136/bmjdr-2019-000783.
5	K Yamada, E Mizukoshi, T Seike, R Horii, T Terashima, N Iida, M Kitahara, H Sunagozaka, K Arai, T Yamashita, M Honda, T Takamura, K Harada, S Kaneko. Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for non-alcoholic steatohepatitis. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2019, 34(10):1829-1835, doi: 10.1111/jgh.14654.
6	R Horii, M Honda, T Shirasaki, T Shimakami, R Shimizu, S Yamanaka, K Murai, K Kawaguchi, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, H Okada, M Nakamura, E Mizukoshi, S Kaneko. MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis Through Dereulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1. <i>Hepatol Commun</i> . 2019, 3(12):1687-1703, doi: 10.1002/hep4.1431.
7	G Chen, Y Ni, N Nagata, L Xu, F Zhuge, M Nagashimada, S Kaneko, T Ota. Pirfenidone prevents and reverses hepatic insulin resistance and steatohepatitis by polarizing M2 macrophages. <i>Lab Invest</i> . 2019, 99(9):1335-1348, doi: 10.1038/s41374-019-0255-4.
8	M Yamato, Y Sakai, H Mochida, K Kawaguchi, M Takamura, S Usui, A Seki, E Mizukoshi, T Yamashita, T Yamashita, K Ishida, A Nasti, HTB Tuyen, T Komura, K Yoshida, T Wada, M Honda, S Kaneko. Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2019, 34(8):1432-1440, doi: 10.1111/jgh.14647.
9	A Yonejima, E Mizukoshi, T Tamai, H Nakagawa, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, N Iida, K Fushimi, H Okada, T Yamashita, Y Sakai, M Honda, S Kaneko. Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection. <i>Hepatology</i> . 2019, 70(1):25-39, doi: 10.1002/hep.30637.
10	M Kobayashi, M Kudo, N Izumi, S Kaneko, M Azuma, R Copher, G Meier, J Pan, M Ishii, S Ikeda. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. <i>J Gastroenterol</i> . 2019, 54(6):558-570, doi: 10.1007/s00535-019-01554-0.

11	M Kanno, K Kawaguchi, M Honda, R Horii, H Takatori, T Shimakami, K Kitamura, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 predicts advanced liver fibrosis and fatal complications of nonalcoholic steatohepatitis. <i>J Gastroenterol.</i> 2019, 54(6):549-557, doi: 10.1007/s00535-019-01551-3.
12	E Mizukoshi, S Kaneko. Immune cell therapy for hepatocellular carcinoma. <i>J Hematol Oncol.</i> 2019, 12(1):52, doi: 10.1186/s13045-019-0742-5.
13	H Omura, F Liu, T Shimakami, K Murai, T Shirasaki, J Kitabayashi, M Funaki, T Nishikawa, R Nakai, A Sumiyadorj, T Hayashi, T Yamashita, M Honda, S Kaneko. Establishment and Characterization of a New Cell Line Permissive for Hepatitis C Virus Infection. <i>Sci Rep.</i> 2019, 9(1):7943, doi: 10.1038/s41598-019-44257-5.
14	H Hidaka, N Izumi, T Aramaki, M Ikeda, Y Inaba, K Imanaka, T Okusaka, S Kanazawa, S Kaneko, S Kora, H Saito, J Furuse, O Matsui, T Yamashita, O Yokosuka, S Morita, H Arioka, M Kudo, Y Arai. Subgroup analysis of efficacy and safety of orantinib in combination with TACE in Japanese HCC patients in a randomized phase III trial (ORIENTAL). <i>Med Oncol.</i> 2019, 36(6):52, doi: 10.1007/s12032-019-1272-2.
15	Y Takeshita, Y Kita, KI Kato, T Kanamori, H Misu, S Kaneko, T Takamura. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. <i>J Diabetes Investig.</i> 2019, 10(3):723-730, doi: 10.1111/jdi.12920.
16	K Murai, M Honda, T Shirasaki, T Shimakami, H Omura, H Misu, Y Kita, Y Takeshita, KA Ishii, T Takamura, T Urabe, R Shimizu, H Okada, T Yamashita, Y Sakai, S Kaneko. Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity. <i>Cell Host Microbe.</i> 2019, 25(4):588-601, doi: 10.1016/j.chom.2019.02.015.
17	R Tateishi, K Uchino, N Fujiwara, T Takehara, T Okanoue, M Seike, H Yoshiji, H Yatsushashi, M Shimizu, T Torimura, M Moriyama, I Sakaida, H Okada, T Chiba, M Chuma, K Nakao, H Isomoto, Y Sasaki, S Kaneko, T Masaki, K Chayama, K Koike. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. <i>J Gastroenterol.</i> 2019, 54(4):367-376, doi: 10.1007/s00535-018-1532-5.
18	E Mizukoshi, S Kaneko. Telomerase-Targeted Cancer Immunotherapy. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019, 20(8) pii: E1823, doi: 10.3390/ijms20081823.
19	T Shima, H Uto, K Ueki, Y Kohgo, K Yasui, N Nakamura, T Nakatou, T Takamura, S Kawata, K Notsumata, KI Sakai, R Tateishi, T Okanoue. Hepatocellular carcinoma as a leading cause of cancer-related deaths in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. <i>J Gastroenterol</i> 2019, 54: 64-77. doi: 10.1007/s00535-018-1494-7.
20	ZM Younossi, M Stepanova, QM Anstee, EJ Lawitz, VW Wong, M Romero-Gomez, K Kersey, G Ki, GM Subramanian, RP Meyers, CS Djedjos, T Okanoue, M Trauner, Z Goodman, SA Harrioson. Reduced patient-reported outcomes scores associated with level of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2019, 1: 2552-2560, doi: 10.1016/j.cgh.2019.02.024.
21	QM Anstee, EJ Lawtiz, N Alkhouri, VW Wong, M Romero-Gomez, T Okanoue, M Trauner, K Kersey, G Li, L Han, C Jia, L Wang, G Chen, GM Subramanian, RP Meyers, CS Djedjos, A Kohli, N Browej, Z Younes, S Sarin, ML Shiffman, SA Harriosn, NH Afdal, Z Goodman, ZM Younossi. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: Baseline data from the STELLAR trials. <i>Hepatology</i> 2019, 70: 1521-1530, doi: 10.1002/hep.30842.

22	Y Sumida, T Okanoue, A Nakajima, Japan Study Group of NAFLD. Review article. Phase 3 drug pipelines in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. <i>Hepatol Res</i> 2019, 49: 1256-1262, doi: 10.1111/hepr.13425.
23	A Fujimoto, Y Saito, S Abe, S Hoteya, K Nomura, H Yasuda, Y Matsuo, T Uraoka, S Kuribayashi, I Saito, Y Tsuji, T Maehata, Y Ochiai, T Nishizawa, N Yahagi. Haemostasis treatment using dual red imaging during endoscopic submucosal dissection: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. <i>BMJ Open Gastroenterol.</i> 2019, 30:6(1):e000275. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000275. eCollection 2019. DOI 10.1136/bmjgast-20190000275
24	M Aiso, H Takikawa, K Tsuji, T Kagawa, M Watanabe, A Tanaka, K Sato, S Sakisaka, Y Hiasa, Y Takei, H Ohira, M Ayada, E Hashimoto, S Kaneko, Y Ueno, K Ohmoto, A Takaki, T Torimura, Y Matsuzaki, K Tajiri, M Yoneda, T Ito, N Kato, K Ikejima, S Mochida, H Yasuda, N Sakamoto. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. <i>Hepatol Res.</i> 2019, 49(1):105-110. doi: 10.1111/hepr.13288.
25	H Yasuda, M Nakagawa, H Kiyokawa, E Yoshida, T Yoshimura, N Koshikawa, F Itoh, M Seiki. Unique Biological Activity and Potential Role of Monomeric Laminin- γ 2 as a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Review. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019, 8: 20(1). doi: 10.3390/ijms20010226.
26	近江亮介、清川博史、松本伸行、奥瀬千晃、中川将利、吉田栄作、吉村徹、清木元治、越川直彦、安田宏、伊東文生. 肝細胞癌に対する TACE 後の治療効果判定における血清ラミニン γ 2 単鎖の有用性. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2019, 47 : 125-133.
27	A Sato, S Kakinuma, M Miyoshi, A Kamiya, T Tsunoda, S Kaneko, J Tsuchiya, T Shimizu, E Takeichi, S Nitta, F Kawai-Kitahata, M Murakawa, Y Itsui, M Nakagawa, S Azuma, N Koshikawa, M Seiki, H Nakauchi, Y Asahina, M Watanabe. Vasoactive Intestinal Peptide Derived From Liver Mesenchymal Cells Mediates Tight Junction Assembly in Mouse Intrahepatic Bile Ducts. <i>Hepatol Commun.</i> 2019, 4(2):235-254. doi: 10.1002/hep4.1459.
28	星野大輔、室井 敦、清木元治、越川直彦、がんの悪性化：浸潤と転移、細胞運動と浸潤、がん生物学 イラストレイテッド、2019、P242-261（羊土社）。
29	T Kawakami, K Nagase, Y Yokoi, Y Sai, T Murayama. Improvement of informed consent document management in clinical trials using an electronic medical record system. <i>Jpn J Clin Pharmacol Ther.</i> 2019, 50: 81-86, https://doi.org/10.3999/jscpt.50.81 .
30	H Wakabayashi, A Inaki, K Yoshimura, T Murayama, Y Imai, T Higuchi, M Jinguji, T Shiga, S Kinuya. A phase I clinical trial for [131I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. <i>Sci Rep.</i> 2019, 9(1): 7625, doi: 10.1038/s41598-019-43880-6.
31	Y Sakai, S Fukunishi, M Takamura, O Inoue, S Takashima, S Usui, A Seki, A Nasti, TTB Ho, K Kawaguchi, A Asai, Y Tsuchimoto, T Yamashita, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, Y Imai, K Yoshimura, T Murayama, T Wada, K Harada, K Higuchi, S Kaneko. Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial. <i>JMIR Res Protoc.</i> 2020, 9(3):e17904, doi: 10.2196/17904.

32	A Nomura, T Terashima, E Mizukoshi, M Kitahara, T Murayama, S Kaneko. Protocol For An Adjuvant Alpha-Fetoprotein-Derived Peptide After Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Safety Study. <i>JMIR Res Protoc.</i> 2020, 9(2):e17082, doi: 10.2196/17082.
33	Y Takeshita, T Kanamori, T Tanaka, Y Kaikoi, Y Kita, N Takata, N Iida, K Arai, T Yamashita, K Harada, T Gabata, H Nakamura, S Kaneko, T Takamura. Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. <i>Diabetes Ther.</i> 2020, 11(2):549-560, doi: 10.1007/s13300-020-00762-9.
34	Y Ni, F Zhuge, M Nagashimada, N Nagata, L Xu, S Yamamoto, N Fuke, Y Ushida, H Suganuma, S Kaneko, T Ota. Lycopene prevents the progression of lipotoxicity-induced nonalcoholic steatohepatitis by decreasing oxidative stress in mice. <i>Free Radic Biol Med</i> (in press)
35	M Suzuki, A Muroi, M Nojima, A Numata, H Takasaki, R Sakai, T Yokose, Y Miyagi, N Koshikawa. Utility of a Reverse Phase Protein Array to Evaluate Multiple Biomarkers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Proteomics Clin Appl.</i> 2020, 14(1):e1900091. doi: 10.1002/prca.201900091.
36	室井 敦、星野大輔、清木元治、越川直彦、MT1-MMP のプロテアーゼ活性を通じたがん悪性化進展制御 (膜タンパク質工学ハンドブック)
37	T Hatta, K Narita, K Yanagihara, H Ishiguro, T Murayama, M Yokode. Crossover mixed analysis in a convergent mixed methods design used to investigate clinical dialogues about cancer treatment in the Japanese context. <i>J Mixed Methods Res</i> , 2020, in press
38	A Kida, E Mizukoshi, H Kido, T Toyama, T Terashima, K Arai, T Yamashita, K Fushimi, T Yamashita, Y Sakai, M Honda, A Uchiyama, A Sakai, K Shimizu, S Kaneko. The characteristics of the immune cell profiles in peripheral blood in cholangiocarcinoma patients. <i>Hepatol Int</i> (in press)
39	T Yamashita, N Koshikawa, T Shimakami, T Terashima, M Nakagawa, K Nio, R Horii, N Iida, K Kawaguchi, K Arai, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, A Kitao, S Kobayashi, S Takahara, Y Imai, K Yoshimura, T Murayama, Y Nakamoto, E Yoshida, T Yoshimura, M Seiki, S Kaneko. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology</i> (in press)
40	S Hashimoto, T Shirasaki, T Yamashita, S Iwabuchi, Y Suzuki, Y Takamura, Y Ukita, S Deshimaru, T Okayama, K Ikeo, K Kuroki, K Kawaguchi, E Mizukoshi, K Matsushima, M Honda, S Kaneko. DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells. <i>PLoS One</i> 16(2):e0246313, 2021.
41	S Ikeda, M Kudo, N Izumi, M Kobayashi, M Azuma, G Meier, J Pan, M Ishii, S Kaneko. Cost-Effectiveness of Lenvatinib in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinomas in Japan: An Analysis Using Data From Japanese Patients in the REFLECT Trial. <i>Value Health Reg Issues</i> 24:82-89, 2021.
42	N Takata, KA Ishii, H Takayama, M Nagashimada, K Kamoshita, T Tanaka, A Kikuchi, Y Takeshita, Y Matsumoto, T Ota, Y Yamamoto, S Yamagoe, A Seki, Y Sakai, S Kaneko, T Takamura. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH. <i>Sci Rep</i> 11(1):555, 2021.

43	R Tateishi, T Matsumura, T Okanoue, T Shima, K Uchino, N Fujiwara, T Senokuchi, K Kon, T Sasako, M Tanai, T Kawaguchi, H Inoue, H Watada, N Kubota, H Shimano, S Kaneko, E Hashimoto, S Watanabe, G Shiota, K Ueki, K Kashiwabara, Y Matsuyama, H Tanaka, M Kasuga, E Araki, K Koike; LUCID study investigators. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. <i>J Gastroenterol</i> 56(3):261-273, 2021.
44	J Kitabayashi, T Shirasaki, T Shimakami, T Nishiyama, C Welsch, M Funaki, K Murai, A Sumiyadorj, H Takatori, K Kitamura, K Kawaguchi, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko; Hokuriku Liver Study Group. Upregulation of the Long Non-Coding RNA HULC by Hepatitis C Virus and its Regulation of Viral Replication. <i>J Infect Dis</i> (in press)
45	T Terashima, T Yamashita, N Takata, Y Takeda, H Kido, N Iida, M Kitahara, T Shimakami, H Takatori, K Arai, K Kawaguchi, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Safety and efficacy of sorafenib followed by regorafenib or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Hepatol Res</i> 51(2):190-200, 2021.
46	T Terashima, M Honda, T Toyama, T Shimakami, R Shimizu, H Takatori, K Arai, K Kawaguchi, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. IL-28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 35(10):1813-1820, 2020.
47	Y Sakai, G Chen, Y Ni, F Zhuge, L Xu, N Nagata, S Kaneko, T Ota, M Nagashimada. DPP-4 inhibition with anagliptin reduces lipotoxicity-induced insulin resistance and steatohepatitis in male mice. <i>Endocrinology</i> 161(10):bqaa139, 2020.
48	RS Finn, M Ikeda, AX Zhu, MW Sung, AD Baron, M Kudo, T Okusaka, M Kobayashi, H Kumada, S Kaneko, M Pracht, K Mamontov, T Meyer, T Kubota, CE Dutcus, K Saito, AB Siegel, L Dubrovsky, K Mody, JM Llovet. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> 38(26):2960-2970, 2020.
49	K Ueshima, S Ogasawara, M Ikeda, Y Yasui, T Terashima, T Yamashita, S Obi, S Sato, H Aikata, T Ohmura, H Kuroda, T Ohki, K Nagashima, Y Ooka, M Takita, M Kurosaki, K Chayama, S Kaneko, N Izumi, N Kato, M Kudo, M Omata. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy versus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. <i>Liver Cancer</i> 9(5):583-595, 2020.
50	T Terashima, T Yamashita, N Takata, T Toyama, T Shimakami, H Takatori, K Arai, K Kawaguchi, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. <i>Hepatol Res</i> 50(7):871-884, 2020.
51	M Kitahara, E Mizukoshi, T Terashima, H Nakagawa, R Horii, N Iida, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, M Honda, Y Nakamoto, S Kaneko. Safety and Long-Term Outcome of Intratumoral Injection of OK432-Stimulated Dendritic Cells for Hepatocellular Carcinomas After Radiofrequency Ablation. <i>Transl Oncol</i> 13(7):100777, 2020.

52	Y Shimizu, K Arai, T Yamashita, T Yamashita, T Shimakami, K Kawaguchi, K Kitamura, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, A Kitao, K Kozaka, S Kobayashi, S Kaneko. Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-EOB-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver. <i>Liver Cancer</i> 9(3):261-274, 2020.
53	T Seike, E Mizukoshi, K Yamada, H Okada, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, N Iida, K Fushimi, T Yamashita, Y Sakai, M Honda, K Harada, S Kaneko. Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients. <i>J Gastroenterol</i> 55(7):701-711, 2020.
54	T Hashiba, T Yamashita, H Okada, K Nio, T Hayashi, Y Asahina, T Hayashi, T Terashima, N Iida, H Takatori, T Shimakami, K Kawaguchi, K Arai, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, H Takamura, T Ohta, M Honda, S Kaneko. Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma. <i>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</i> 10(2):269-285, 2020.
55	T Tamai, E Mizukoshi, M Kumagai, T Terashima, N Iida, M Kitahara, T Shimakami, K Kitamura, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, M Honda, K Fushimi, S Kaneko. A novel α -fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Sci Rep</i> 10(1):4021, 2020.
56	M Yasukawa, Y Ando, T Yamashita, Y Matsuda, S Shoji, MS Morioka, H Kawaji, K Shiozawa, M Machitani, T Abe, S Yamada, MK Kaneko, Y Kato, Y Furuta, T Kondo, M Shirouzu, Y Hayashizaki, S Kaneko, K Masutomi. CDK1 dependent phosphorylation of hTERT contributes to cancer progression. <i>Nat Commun</i> 11(1):1557, 2020.
57	A Nomura, T Terashima, E Mizukoshi, M Kitahara, T Murayama, S Kaneko. Adjuvant Alpha-Fetoprotein-Derived Peptide After Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma: Protocol for a Safety Study. <i>JMIR Res Protoc</i> 9(2):e17082, 2020.
58	T Nishikawa, N Nagata, T Shimakami, T Shirakura, C Matsui, Y Ni, F Zhuge, L Xu, G Chen, M Nagashimada, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko, T Ota. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. <i>Sci Rep</i> 10(1):815, 2020.
59	Shima T, Sakai K, Oya H, Katayama T, Mitsumoto Y, Mizuno M, Kanbara Y, Okanoue T. Diagnostic accuracy of combined biomarker measurement and vibration-controlled transient elastography (VCTE) for predicting fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. <i>J Gastroenterol</i> 2020; 55: 100-12
60	Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, Kohli A, Sarin S, Caldwell SH, Alkhouri N, Shiffman ML, Camargo M, Li G, Kersey K, Jia C, Zhu Y, Djedjos CS, Subramanian GM, Myers RP, Gunn N, Sheikh A, Anstee QM, Romero-Gomez M, Trauner M, Goodman Z, Lawitz EJ, Younossi Z; STELLAR-3 and STELLAR-4 Investigators. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. <i>J Hepatol</i> . 2020;73:26-39. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.027.
61	Seko Y, Yamaguchi K, Tochiki N, Yano K, Takahashi A, Okishio S, Kataoka S, Okuda K, Umemura A, Moriguchi M, Tanaka S, Mori K, Okanoue T, Itoh Y. Attenuated effect of PNPLA3 on hepatic fibrosis by HSD17B13 in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. <i>Liver Int</i> . 2020;40:1686-92. doi: 10.1111/liv.14495.

62	Augustin S, Ahmed A, Alkhoury N, Canbay A, Corless L, Nakajima A, Okanou T, Petta S, Ratzu V, Tsochatzis EA, Wong VW, Romero-Gómez M. Identification of Patients with Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Considerations for Best Practice. <i>J Gastrointest Liver Dis.</i> 2020;29:235-45. doi: 10.15403/jgld-775. PMID: 32530991.
63	Okishio S, Yamaguchi K, Ishiba H, Tochiki N, Yano K, Takahashi A, Kataoka S, Okuda K, Seko Y, Liu Y, Fujii H, Takahashi D, Ito Y, Kamon J, Umemura A, Moriguchi M, Yasui K, Okanou T, Itoh Y. PPAR α agonist and metformin co-treatment ameliorates NASH in mice induced by a choline-deficient, amino acid-defined diet with 45% fat. <i>Sci Rep.</i> 2020;10:19578. doi: 10.1038/s41598-020-75805-z. PMID: 33177546; PMCID: PMC7658250.
64	Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratzu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>N Engl J Med.</i> 2021; 384: 1113-24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
65	Shima T, Ohtakaki Y, Kikuchi H, Uchino H, Isomura M, Aoyagi K, Oya H, Katayama T, Mitsumoto Y, Mizuno M, Umemura A, Yamaguchi K, Itoh Y, Okanou T. A novel rapid immunoassay of serum type IV collagen 7S for the diagnosis of fibrosis stage of nonalcoholic fatty liver diseases. <i>Hepatol Res.</i> 2021; 51: 263-276. doi: 10.1111/hepr.13605.
66	Taylor-Weiner A, Pokkalla H, Han L, Jia C, Huss R, Chung C, Elliott H, Glass B, Pethia K, Carrasco-Zevallos O, Shukla C, Khettry U, Najarian R, Taliano R, Subramanian GM, Myers RP, Wapinski I, Khosla A, Resnick M, Montalto MC, Anstee QM, Wong VW, Trauner M, Lawitz EJ, Harrison SA, Okanou T, Romero-Gomez M, Goodman Z, Loomba R, Beck AH, Younossi ZM. A Machine learning approach enables quantitative measurement of liver histology and disease monitoring in NASH. <i>Hepatology.</i> 2021 Feb 11. doi: 10.1002/hep.31750. Epub ahead of print. PMID: 33570776.
67	Okanoue T, Shima T, Mitsumoto Y, Umemura A, Yamaguchi K, Itoh Y, Yoneda M, Nakajima A, Mizukoshi E, Kaneko S, Harada K. Artificial intelligence/neural network system for the screening of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. <i>Hepatol Res.</i> 2021 Feb 16. doi: 10.1111/hepr.13628. Epub ahead of print. PMID: 33594747.
68	Satta Y, Yamashita M, Matsuo Y, Kiyokawa H, Sato Y, Takemura H, Kunishima H, Yasuda H, Itoh F. Non-tuberculous Mycobacterial Pseudo-outbreak of an Intestinal Culture Specimen Caused by a Water Tap in an Endoscopy Unit. <i>Intern Med.</i> 2020 Nov 15;59(22):2811-2815. doi: 10.2169/internalmedicine.
69	Sato Y, Ozawa SI, Yasuda H, Kato M, Kiyokawa H, Yamashita M, Matsuo Y, Yamamoto H, Itoh F. Tip-in endoscopic mucosal resection for large colorectal sessile polyps. <i>Surg Endosc.</i> 2021 Apr;35(4):1820-1826. doi: 10.1007/s00464-020-07581-w.
70	Sato Y, Yasuda H, Nakamoto Y, Kiyokawa H, Yamashita M, Matsuo Y, Maehata T, Yamamoto H, Mimura H, Itoh F. Risk factors of interventional radiology/surgery for colonic diverticular bleeding. <i>JGH Open.</i> 2021 Jan 27;5(3):343-349. doi: 10.1002/jgh3.12499.
71	朝倉暢彦、室井 敦、越川直彦、鈴木 貴、肝細胞がんのシグナル伝達と生物統計による層別化、 <i>Precision medicine</i> , 13、p1224-1230、2020.

72	橋田 浩一. パーソナルデータの分散管理による価値の最大化. 計測と制御, 59(9). 2020
73	Tokuoka, S.M., Kita, Y., Sato, M., Shimizu, T., Yatomi, Y. and Oda, Y. Development of Tandem Mass Tag Labeling Method for Lipid Molecules Containing Carboxy and Phosphate Groups, and Their Stability in Human Serum. <i>Metabolites</i> , 2020, 11, 19, doi: 10.3390/metabo11010019
74	<u>Kagamu H</u> , <u>Kitano S</u> , Yamaguchi O, Yoshimura K, Horimoto K, Kitazawa M, et al. CD4(+) T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy. <i>Cancer Immunol Res</i> 2020;8(3):334-44 doi 10.1158/2326-6066.CIR-19-0574
75	<u>Kagamu H</u> , Kaira K. Efficacy of PD-1 blockade therapy and T cell immunity in lung cancer patients. <i>Immunol Med</i> 2020;43(1):10-5 doi 10.1080/25785826.2019.1710427
76	Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, Sugiyama E, Nishinakamura H, Takeuchi Y, Vitaly K, Itahashi K, Maeda Y, Matsui S, Shibahara T, Yamashita Y, Irie T, Tsuge A, Fukuoka S, Kawazoe A, Udagawa H, Kirita K, Aokage K, Ishii G, Kuwata T, Nakama K, Kawazu M, Ueno T, Yamazaki N, Goto K, Tsuboi M, Mano H, Doi T, Shitara K, <u>Nishikawa H</u> . The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. <i>Nat Immunol</i> . 2020 Nov;21(11):1346-1358. doi: 10.1038/s41590-020-0769-3. Epub 2020 Aug 31.
77	Kumagai S, Koyama S, <u>Nishikawa H</u> . Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling. <i>Nat Rev Cancer</i> . 2021 Mar;21(3):181-197. doi: 10.1038/s41568-020-00322-0. Epub 2021 Jan 18
78	Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, Shinya S, Tada Y, Kataoka K, Tane K, Sato E, Ishii G, Goto K, Shintani Y, Okumura M, Tsuboi M, <u>Nishikawa H</u> . Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. <i>Sci Immunol</i> . 2020 Jan 31;5(43). pii: eaav3937. doi: 10.1126/sciimmunol.aav3937
79	Kumagai S, Togashi Y, Sakai C, Kawazoe A, Kawazu M, Ueno T, Sato E, Kuwata T, Kinoshita T, Yamamoto M, Nomura S, Tsukamoto T, Mano H, Shitara K, <u>Nishikawa H</u> . An Oncogenic Alteration Creates a Microenvironment that Promotes Tumor Progression by Conferring a Metabolic Advantage to Regulatory T Cells. <i>Immunity</i> . 2020 Jul 14;53(1):187-203.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.016. Epub 2020 Jul 7
80	Minoura K, Abe K, Maeda Y, <u>Nishikawa H</u> , Shimamura T. Model-based cell clustering and population tracking for time-series flow cytometry data. <i>BMC Bioinformatics</i> . 2019 Dec 27;20(Suppl 23):633. doi: 10.1186/s12859-019-3294-3
81	Saito M, Ishii T, Urakawa I, Matsumoto A, Masaki A, Ito A, Kusumoto S, Suzuki S, Takahashi T, Morita A, Inagaki H, Iida S, and Ishida T. Robust CD8+ T cell proliferation and diversification after mogamulizumab in patients with adult T cell leukemia-lymphoma. <i>Blood Adv</i> . 2020 May 26;4(10):2180-2191
82	Fujii K, Sakamoto Y, Masaki A, Murase T, Tashiro Y, Yonekura K, Utsunomiya A, Ito A, Kusumoto S, Iida S, <u>Ueda R</u> , Ishida T, Inagaki H. Immunohistochemistry for CCR4 C-terminus predicts CCR4 mutations and mogamulizumab efficacy in adult T-cell leukemia/lymphoma. <i>J Pathol Clin Res</i> . 2021 Jan;7(1):52-60
83	Manabe, T., Yasuda, H., Terai, H., <u>Kagiwada, H.</u> , Hamamoto, J., Ebisudani, T., Kobayashi, K., Masuzawa, K., Ikemura, S., Kawada, I., Hayashi, Y., <u>Fukui, K.</u> , <u>Horimoto, K.</u> , Fukunaga, K., Soejima, K.: IGF2 autocrine-mediated IGF1R activation is a clinically relevant mechanism of osimertinib resistance in lung cancer. <i>MOL CANCER RES</i> , 549-559, 18, 2020

84	川添彬人、 <u>西川博嘉</u> ：日本から発信されたサイエンス No.19「PD-1 阻害によって増幅した PD-1+制御性 T 細胞は癌の急速な悪化を促進する」．消化器病学サイエンス, 3(4): 48(240)-50(242)
85	杉山栄里、 <u>西川博嘉</u> ：Immunology Q&A 「腫瘍内の遺伝子変異量よりも遺伝子変異の質が免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測する上で重要との報告があります。遺伝子変異の質とはどういったもののでしょうか？」．Thoracic Oncology Perspectives(TOP) , 2019.11vol.03: 5-6
86	大植祥弘、 <u>西川博嘉</u> ：20. 異分野先端技術融合による薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発. 医学のあゆみ, 2019.11; 271(9): 888-894
87	大植祥弘、 <u>西川博嘉</u> ：シリーズ がん"最前線"(12-6)「がん免疫療法」．医療の広場, 2019.11; 59(11): 4-10
88	福岡聖大、 <u>西川博嘉</u> ：腫瘍免疫研究の最近の進歩「7. 腸内細菌叢とがん免疫応答」．医学のあゆみ, 2019.10; 271(2): 187-191
89	柘植彩花、 <u>西川博嘉</u> ：【第 I 部 免疫学の基礎知識】第 20 章 免疫チェックポイント阻害薬のすべて. 免疫・炎症病態 x 治療 Update, 173-183, 2019
90	河村大輔、 <u>石川俊平</u> . 病理組織像の類似症例検索システム「Luigi」．Medical Technology 2020, 48 (3), 236-237.
91	石田 高司：モガムリズムマブ (特集 造血器腫瘍に対する新しい標準治療・開発中の治療薬) -- (成人 T 細胞白血病(ATL)). 腫瘍内科 = Clinical oncology 24(6), 632-637, 2019-12
92	<u>Kagamu H.</u> [Antitumor Immunity Evaluated via the Peripheral Blood]. Gan To Kagaku Ryoho. Mar 2021;48(3):315-319.
93	河村大輔, <u>石川俊平</u> , Deep learning、炎症と免疫 2021, 29, 88-92.
94	河村大輔, <u>石川俊平</u> , AI と病理診断、腫瘍内科 2021, 27, 114-119.
95	Sasaki A, Nakamura Y, Togashi Y, Kuno H, Hojo H, Kageyama S, Nakamura N, Takashima K, Kadota T, Yoda Y, Mishima S, Sawada K, Kotani D, Kawazoe A, Kuboki Y, Taniguchi H, Kojima T, Doi T, Yoshino T, Yano T, Kobayashi T, Akimoto T, <u>Nishikawa H</u> , Shitara K. Enhanced tumor response to radiotherapy after PD-1 blockade in metastatic gastric cancer. Gastric Cancer. 2020 Mar 16. doi: 10.1007/s10120-020-01058-4.
96	Tanaka A*, <u>Nishikawa H</u> *, Noguchi S* (*equally contributed), Sugiyama D, Morikawa H, Takeuchi Y, Ha D, Shigeta N, Kitawaki T, Maeda Y, Saito T, Shinohara Y, Kameoka Y, Iwaisako K, Monma F, Ohishi K, Karbach J, Jäger E, Sawada K, Katayama N, Takahashi N, Sakaguchi S.: Tyrosine kinase inhibitor imatinib augments tumor immunity by depleting effector regulatory T cells. J Exp Med. 217(2): 2020. doi: 10.1084/jem.20191009.
97	Umemoto K, Togashi Y, Arai Y, Nakamura H, Takahashi S, Tanegashima T, Kato M, Nishikawa T, Sugiyama D, Kojima M, Gotohda N, Kuwata T, Ikeda M, Shibata T, <u>Nishikawa H</u> . The potential application of PD-1 blockade therapy for early-stage biliary tract cancer. Int Immunol. 2019 Dec 23. pii: dxz080. doi: 10.1093/intimm/dxz080.
98	Tokunaga A, Sugiyama D, Maeda Y, Warner AB, Panageas KS, Ito S, Togashi Y, Sakai C, Wolchok JD, <u>Nishikawa H</u> : Selective inhibition of low-affinity memory CD8+ T cells by corticosteroids. J Exp Med. 216(12):2701-2713 2019 doi: 10.1084/jem.20190738.

99	Doi T, Muro K, Ishii H, Kato T, Tsushima T, Takenoyama M, Oizumi S, Gemmoto K, Suna H, Enokitani K, Kawakami T, <u>Nishikawa H</u> , Yamamoto N.: A phase 1 study of the anti-CC chemokine receptor 4 antibody, mogamulizumab, in combination with nivolumab in patients with advanced or metastatic solid tumors. Clin Cancer Res. 25(22):6614-6622. 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1090.
100	ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature. 2020, 578(7793):82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.
101	Yamamoto S, Midorikawa Y, <u>Nagae G</u> , Tatsuno K, Ueda H, Moriyama M, Takayama T, Aburatani H. Spatial and temporal expansion of intrahepatic metastasis by molecularly-defined clonality in multiple liver cancers. Cancer Sci. 2020, 111(2):601-609. doi: 10.1111/cas.14282.
102	Tatsuno K, Midorikawa Y, Takayama T, Yamamoto S, <u>Nagae G</u> , Moriyama M, Nakagawa H, Koike K, Moriya K, Aburatani H. Impact of AAV2 and Hepatitis B Virus Integration Into Genome on Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Prior Hepatitis B Virus Infection. Clin Cancer Res. 2019, 25(20):6217-6227. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4041.
103	Nejo T, Matsushita H, Karasaki T, Nomura M, Saito K, Tanaka S, Takayanagi S, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Koike T, Kobayashi Y, <u>Nagae G</u> , Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Narita Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Aburatani H, Mukasa A, Saito N, Kakimi K. Reduced Neoantigen Expression Revealed by Longitudinal Multiomics as a Possible Immune Evasion Mechanism in Glioma. Cancer Immunol Res. 2019, 7(7):1148-1161. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0599.
104	Wong RWJ, Tan TK, Amanda S, Ngoc PCT, Leong WZ, Tan SH, Asamitsu K, Hibi Y, <u>Ueda R</u> , Okamoto T, <u>Ishida T</u> , Iida S, Sanda T.: Feed-forward regulatory loop driven by IRF4 and NF- κ B in adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood. 2020 Mar 19;135(12):934-947. doi: 10.1182/blood.2019002639.
105	Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Sakai R, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Atsuta Y, Maruyama D, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, <u>Ueda R</u> , Mizokami M.: Ultra-high sensitivity HBsAg assay can diagnose HBV reactivation following rituximab-based therapy in patients with lymphoma. J Hepatol. 2020 Mar 16:S0168-8278(20)30167-7. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.009.
106	Sakamoto Y, Fujii K, Murase S, Nakano S, Masaki A, Murase T, Kusumoto S, Iida S, Utsunomiya A, <u>Ueda R</u> , <u>Ishida T</u> , Inagaki H.: CCR4 is rarely expressed in CCR4-mutated T/NK-cell lymphomas other than adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Hematol. 2019 Oct;110(4):389-392. doi: 10.1007/s12185-019-02728-5.
107	Maekawa K, Ri M, Nakajima M, Sekine A, <u>Ueda R</u> , Tohkin M, Miyata N, Saito Y, Iida S.: Serum lipidomics for exploring biomarkers of bortezomib therapy in patients with multiple myeloma. Cancer Sci. 2019 Oct;110(10):3267-3274. doi: 10.1111/cas.14178.
108	Watanabe M, Kanao K, Suzuki S, Muramatsu H, Morinaga S, Kajikawa K, Kobayashi I, Nishikawa G, Kato Y, Zennami K, Nakamura K, Tsuzuki T, Yoshikawa K, <u>Ueda R</u> , Sumitomo M.: Increased infiltration of CCR4-positive regulatory T cells in prostate cancer tissue is associated with a poor prognosis. Prostate. 2019 Oct;79(14):1658-1665. doi: 10.1002/pros.23890.

109	Yoshida T, Ri M, Fujinami H, Oshima Y, Tachita T, Marumo Y, Sasaki H, Kinoshita S, Totani H, Narita T, Masaki A, Ito A, Kusumoto S, <u>Ishida T</u> , Komatsu H, Iida S.: Impact of chromosomal abnormalities on the efficacy of lenalidomide plus dexamethasone treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Int J Hematol</i> . 2019 Aug;110(2):228-236.
110	Shima T, Shimoda M, Shigenobu T, Ohtsuka T, Nishimura T, Emoto K, Hayashi Y, Iwasaki T, Abe T, Asamura H, <u>Kanai Y</u> . Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in tumor programmed death-ligand 1 expression in early lung adenocarcinoma. <i>Cancer Sci</i> , 2020, 111, 727-38, doi: 10.1111/cas.14272.
111	Hayashi T, Sano K, Ichimura T, <u>Kanai Y</u> , Zharhary D, Aburatani H, Yaegashi N, Konishi I. Characteristics of Leiomyosarcoma: Induction of Hematogenous Metastasis by Isolated Uterine Mesenchymal Tumor Stem-like Cells. <i>Anticancer Res</i> , 2020, 40, 1255-65, doi: 10.21873/anticancer.14067.
112	Tsumura K, Arai E, Tian Y, Shibuya A, Nishihara H, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Miyagi Maeshima A, Fujimoto H, Nakagawa T, Kume H, Homma Y, Yoshida T, <u>Kanai Y</u> . Establishment of permutation for cancer risk estimation in the urothelium based on genome-wide DNA methylation analysis. <i>Carcinogenesis</i> , 2019, 40, 1308-19, doi: 10.1093/carcin/bgz112.
113	Makabe T, Arai E, Hirano T, Ito N, Fukamachi Y, Takahashi Y, Hirasawa A, Yamagami W, Susumu N, Aoki D, <u>Kanai Y</u> . Genome-wide DNA methylation profile of early-onset endometrial cancer: Its correlation with genetic aberrations and comparison with late-onset endometrial cancer. <i>Carcinogenesis</i> , 2019, 40, 611-23, doi: 10.1093/carcin/bgz046.
114	Saito Y, Muramatsu T, <u>Kanai Y</u> , Ojima H, Sukeda A, Hiraoka N, Arai E, Sugiyama Y, Matsuzaki J, Uchida R, Yoshikawa N, Furukawa R, Saito H. Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma. <i>Cell Rep</i> , 2019, 27, 1265-76, doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.088.
115	Matsuzaki J, Suzuki H, Shimoda M, Mori H, Fukuhara S, Miyoshi S, Masaoka T, Iwao Y, <u>Kanai Y</u> , Kanai T. Clinical and endoscopic findings to assist the early detection of duodenal adenoma and adenocarcinoma. <i>United European Gastroenterol J</i> , 2019, 7, 250-60, doi: 10.1177/2050640618817689.
116	Hatano M, Ojima H, Masugi Y, Tsujikawa H, Hiraoka N, <u>Kanai Y</u> , Shimada K, Shinoda M, Sakamoto M. Steatotic and nonsteatotic scirrhous hepatocellular carcinomas reveal distinct clinicopathological features. <i>Hum Pathol</i> , 2019, 86, 222-32, doi: 10.1016/j.humpath.2018.11.024.
117	Takenouchi T, Shimada H, Uehara T, <u>Kanai Y</u> , Takahashi T, Kosaki K. A paradoxical thrombogenic mutation in factor II at the target site of arthropod bleeding toxin. <i>Eur J Med Genet</i> , 2019, 62, 93-5, doi: 10.1016/j.ejmg.2018.06.003.
118	Okuma Y, Morikawa K, Tanaka H, Yokoyama T, Itani H, Horiuchi K, Nakagawa H, Takahashi N, Bessho A, Soejima K, Kishi K, Togashi A, <u>Kanai Y</u> , Ueda K, Horimoto K, Matsutani N, Seki N. Prospective exosome-focused translational research for afatinib study of non-small cell lung cancer patients expressing EGFR (EXTRA study). <i>Thorac Cancer</i> , 2019, 10, 395-400, doi: 10.1111/1759-7714.12923.

119	Fukutake M, Ochiai D, Masuda H, Abe Y, Sato Y, Otani T, Sakai S, Aramaki-Hattori N, Shimoda M, Matsumoto T, Miyakoshi K, <u>Kanai Y</u> , Kishi K, Tanaka M. Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with reduced fibrotic scarring like a fetus. <i>Hum Cell</i> , 2019, 32, 51-63, doi: 10.1007/s13577-018-0222-1.
120	Zuazo, M., Arasanz, H., Bocanegra, A., Chocarro, L., Vera, R., Escors, D., <u>Kagamu, H.</u> , and Kochan, G. (2020). Systemic CD4 immunity: A powerful clinical biomarker for PD-L1/PD-1 immunotherapy. <i>EMBO Mol Med</i> 12, e12706.
121	H. Kagiwada, T. Kiboku, H. Matsuo, M. Kitazawa, K. Fukui, K. Horimoto: Assessing the activation/inhibition of tyrosine kinase-related pathways with a newly developed platform, <i>Proteomics</i> , First published: 21 June 2021 https://doi.org/10.1002/pmic.202000251 .
122	T. Amemiya, K. Horimoto, K. Fukui: Application of multiple omics and network projection analyses to drug repositioning for pathogenic mosquito-borne viruses, <i>Sci Rep</i> 11, 10136, 2021.
123	T. Tomonari, Y. Sato, H. Tanaka, T. Tanaka, Y. Fujino, Y. Mitsui, A. Hirao, K. Okamoto, H. Miyamoto, N. Muguruma, H. Kagiwada, M. Kitazawa, K. Fukui, <u>K. Horimoto</u> , T. Takayama: Potential use of lenvatinib for patients with unresectable hepatocellular carcinoma including after treatment with sorafenib: Real-world evidence and in vitro assessment via protein phosphorylation array. <i>Oncotarget</i> , 11(26): 2531–2542, 2020.
124	M. Kitazawa, T. Hatta, Y. Sasaki, K. Fukui, K. Ogawa, E. Fukuda, N. Goshima, N. Okita, Y. Yamada, H. Nakagama, T. Natsume, <u>K. Horimoto</u> : Promotion of the Warburg effect is associated with poor benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. <i>Cancer Sci.</i> 111(2): 658–666, 2020
125	<u>H. Kagamu</u> , S. Kitano, O. Yamaguchi, K. Yoshimura, <u>K. Horimoto</u> , M. Kitazawa, K. Fukui, A. Shiono, A. Mouri, F. Nishihara, Y. Miura, K. Hashimoto, Y. Murayama, K. Kaira and K. Kobayashi: CD4+ T-cell immunity in the peripheral blood correlates with anti-PD-1 antibody therapy response. <i>Cancer Immunology Research</i> , 334-344, 8(3), 2020
126	Inamori K, Togashi Y, Fukuoka S, Akagi K, Ogasawara K, Irie T, Motooka D, Kobayashi Y, Sugiyama D, Kojima M, Shiiya N, Nakamura S, Maruyama S, Suzuki Y, Ito M, <u>Nishikawa H</u> . Importance of lymph node immune responses in MSI-H/dMMR colorectal cancer. <i>JCI Insight</i> . 2021 Mar 23:137365. doi: 10.1172/jci.insight.137365. Online ahead of print.
127	Nozaki K, Fujioka Y, Sugiyama D, Ishikawa J, Iida M, Shibata M, Kosugi S, <u>Nishikawa H</u> , Shibayama H. Flow cytometry analysis of peripheral Tregs in patients with multiple myeloma under lenalidomide maintenance. <i>Int J Hematol</i> . 2021 Feb 8. doi: 10.1007/s12185-021-03093-y. Online ahead of print.
128	Seo W, Jerin C, <u>Nishikawa H</u> . Transcriptional regulatory network for the establishment of CD8+ T cell exhaustion. <i>Exp Mol Med</i> . 2021 Feb;53(2):202-209. doi: 10.1038/s12276-021-00568-0. Epub 2021 Feb 24.

129	Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, Yonemori K, Noguchi E, Sunami K, Shiraishi K, Kakishima H, Yoshida H, Hishiki T, Kawakubo N, Kuroda T, Kiyokawa T, Yamada K, Yanaihara N, Takahashi K, Okamoto A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Manabe A, Ono K, Matsuoka M, Arai Y, Togashi Y, Shibata T, <u>Nishikawa H</u> , Aoki K, Yamamoto N, Kohno T, Ogawa C. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Jan 7;384(1):42-50. doi: 10.1056/NEJMoa2030391.
130	Watanabe S, Goto Y, Yasuda H, Kohno T, Motoi N, Ohe Y, <u>Nishikawa H</u> , Kobayashi SS, Kuwano K, Togashi Y. HSP90 inhibition overcomes EGFR amplification-induced resistance to third-generation EGFR-TKIs. <i>Thorac Cancer</i> . 2021 Mar;12(5):631-642. doi: 10.1111/1759-7714.13839. Epub 2021 Jan 20.
131	Muramatsu T, Noguchi T, Sugiyama D, Kanada Y, Fujimaki K, Ito S, Gotoh M, <u>Nishikawa H</u> . Newly emerged immunogenic neoantigens in established tumors enable hosts to regain immunosurveillance in a T-cell-dependent manner. <i>Int Immunol</i> . 2021 Jan 1;33(1):39-48. doi: 10.1093/intimm/dxaa049.
132	Kashima Y, Togashi Y, Fukuoka S, Kamada T, Irie T, Suzuki A, Nakamura Y, Shitara K, Minamide T, Yoshida T, Taoka N, Kawase T, Wada T, Inaki K, Chihara M, Ebisuno Y, Tsukamoto S, Fujii R, Ohashi A, Suzuki Y, Tsuchihara K, <u>Nishikawa H</u> , Doi T. Potentiality of multiple modalities for single-cell analyses to evaluate the tumor microenvironment in clinical specimens. <i>Sci Rep</i> . 2021 Jan 11;11(1):341. doi: 10.1038/s41598-020-79385-w.
133	Chen S, Kiguchi T, Nagata Y, Tamai Y, Ikeda T, Kajiya R, Ono T, Sugiyama D, <u>Nishikawa H</u> , Akatsuka Y. A simple method to distinguish residual elotuzumab from monoclonal paraprotein in immunofixation assays for multiple myeloma patients. <i>Int J Hematol</i> . 2021 Apr;113(4):473-479. doi: 10.1007/s12185-021-03088-9. Epub 2021 Jan 28.
134	Minoura K, Abe K, Maeda Y, <u>Nishikawa H</u> , Shimamura T. CYBERTRACK2.0: zero-inflated model-based cell clustering and population tracking method for longitudinal mass cytometry data. <i>Bioinformatics</i> . 2020 Oct 14;btaa873. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa873. Online ahead of print.
135	Abe K, Minoura K, Maeda Y, <u>Nishikawa H</u> , Shimamura T. Model-based clustering for flow and mass cytometry data with clinical information. <i>BMC Bioinformatics</i> . 2020 Sep 17;21(Suppl 13):393. doi: 10.1186/s12859-020-03671-7.
136	Nagasaki J, Togashi Y, Sugawara T, Itami M, Yamauchi N, Yuda J, Sugano M, Ohara Y, Minami Y, Nakamae H, Hino M, Takeuchi M, <u>Nishikawa H</u> . The critical role of CD4+ T cells in PD-1 blockade against MHC-II-expressing tumors such as classic Hodgkin lymphoma. <i>Blood Adv</i> . 2020 Sep 8;4(17):4069-4082. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002098.
137	Kawazoe A, Kuboki Y, Shinozaki E, Hara H, Nishina T, Komatsu Y, Yuki S, Wakabayashi M, Nomura S, Sato A, Kuwata T, Kawazu M, Mano H, Togashi Y, <u>Nishikawa H</u> , Yoshino T. Multicenter phase 1/2 Trial of napabucasin and pembrolizumab in patients with metastatic colorectal cancer (EPOC1503/SCOOP Trial). <i>Clin Cancer Res</i> . 2020 Nov 15;26(22):5887-5894. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1803. Epub 2020 Jul 21.

138	Murate K, Maeda K, Nakamura M, Sugiyama D, Wada H, Yamamura T, Sawada T, Mizutani Y, Ishikawa T, Furukawa K, Ohno E, Honda T, Kawashima H, Miyahara R, Ishigami M, <u>Nishikawa H</u> , Fujishiro M. Endoscopic Activity and Serum TNF- α Level at Baseline Are Associated With Clinical Response to Ustekinumab in Crohn's Disease Patients. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2020 Oct 23;26(11):1669-1681. doi: 10.1093/ibd/izaa086.
139	Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, Yoshii T, Kotani D, Tamura H, Mikamoto Y, Hirano N, Wakabayashi M, Nomura S, Sato A, Kuwata T, Togashi Y, <u>Nishikawa H</u> , Shitara K. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). <i>J Clin Oncol</i> . 2020 Jun 20;38(18):2053-2061. doi: 10.1200/JCO.19.03296. Epub 2020 Apr 28.
140	Bando H, Kotani D, Tsushima T, Hara H, Kadowaki S, Kato K, Chin K, Yamaguchi K, Kageyama S, Hojo H, Nakamura M, Tachibana H, Wakabayashi M, Fukutani M, Togashi Y, Fuse N, <u>Nishikawa H</u> , Kojima T. TENERGY: multicenter phase II study of Atezolizumab monotherapy following definitive Chemoradiotherapy with 5-FU plus Cisplatin in patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. <i>BMC Cancer</i> . 2020 Apr 20;20(1):336. doi: 10.1186/s12885-020-06716-5.
141	Shirai K, Nagae G, Seki M, Kudo Y, Kamio A, Hayashi A, Okabe A, Ota S, Tsutsumi S, Fujita T, Yamamoto S, Nakaki R, Kanki Y, Osawa T, Midorikawa Y, Tateishi K, Ichinose M, Aburatani H. TET1 upregulation drives cancer cell growth through aberrant enhancer hydroxymethylation of HMGA2 in hepatocellular carcinoma. <i>Cancer Sci</i> . in press.
142	Midorikawa Y, Yamamoto S, Tatsuno K, Renard-Guillet C, Tsuji S, Hayashi A, Ueda H, Fukuda S, Fujita T, Katoh H, <u>Ishikawa S</u> , Covington KR, Creighton CJ, Sugitani M, Wheeler DA, Shibata T, Nagae G, Takayama T, Aburatani H. Accumulation of Molecular Aberrations Distinctive to Hepatocellular Carcinoma Progression. <i>Cancer Res.</i> , 2020, 80(18):3810-3819.
143	Yonekura K, Kusumoto S, Choi I, Nakano N, Ito A, Suehiro Y, Imaizumi Y, Yoshimitsu M, Nosaka K, Ohtsuka E, Hidaka M, Jo T, Sasaki H, Moriuchi Y, Ogata M, Tatetsu H, Ishitsuka K, Miyazaki Y, <u>Ueda R</u> , Utsunomiya A, Ishida T. Mogamulizumab for adult T-cell leukemia-lymphoma: A multicenter prospective observational study. <i>Blood Adv</i> . 2020 Oct 27;4(20):5133-5145.
144	Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, Takeshita M, Iwasaki H, Kentaro Yonekura K, Tashiro Y, Ito A, Kusumoto S, Utsunomiya A, Iida S, <u>Ueda R</u> , Inagaki H. Clinical significance of CD28 gene-related activating alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. <i>Br J Haematol</i> . 2021 Jan;192(2):281-291.
145	Masaki A, Ishida T, Maeda Y, Ito A, Suzuki S, Narita T, Kinoshita S, Yoshida T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Inagaki H, Ueda R, Choi I, Suehiro Y, Iida S. Clinical significance of tryptophan catabolism in follicular lymphoma. <i>Hematol Oncol</i> . 2020 Dec;38(5):742-753.
146	Totani H, Shinjo K, Suzuki M, Katsushima K, Mase S, Masaki A, Ito A, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Ishida T, Inagaki H, Iida S. Autocrine HGF/c-Met signaling pathway confers aggressiveness in lymph node adult T-cell leukemia/lymphoma. <i>Oncogene</i> . 2020 Aug;39(35):5782-5794.

147	Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K; for collaborative investigators. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. <i>Cancer Sci.</i> 2020 Dec;111(12):4567-4580.
148	Hamada K, Tian Y, Fujimoto M, Takahashi Y, Kohno T, Tsuta K, Watanabe SI, Yoshida T, Asamura H, <u>Kanai Y</u> , Arai E. DNA hypermethylation of the ZNF132 gene participates in the clinicopathological aggressiveness of "pan-negative"-type lung adenocarcinomas. <i>Carcinogenesis</i> . 2021, 42, 169-79, doi: 10.1093/carcin/bgaa115.
149	Endo Y, Fujimoto M, Ito N, Takahashi Y, Kitago M, Gotoh M, Hiraoka N, Yoshida T, Kitagawa Y, <u>Kanai Y</u> , Arai E. Clinicopathological impacts of DNA methylation alterations on pancreatic ductal adenocarcinoma: prediction of early recurrence based on genome-wide DNA methylation profiling. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2021, 147, 1341-54, doi: 10.1007/s00432-021-03541-6.
150	Ohmomo H, Komaki S, Ono K, Sutoh Y, Hachiya T, Arai E, Fujimoto H, Yoshida T, <u>Kanai Y</u> , Sasaki M, Shimizu A. Evaluation of clinical formalin-fixed paraffin-embedded tissue quality for targeted-bisulfite sequencing. <i>Pathol Int</i> . 2021, 71, 135-40, doi: 10.1111/pin.13054.
151	Shimoda M, Ohtsuka T, Okada Y, <u>Kanai Y</u> . Stromal metalloproteinases: Crucial contributors to the tumor microenvironment. <i>Pathol Int</i> . 2021, 71, 1-14, doi: 10.1111/pin.13033.
152	Fujimoto M, Arai E, Tsumura K, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima AM, Fujimoto H, Yoshida T, <u>Kanai Y</u> . Establishment of diagnostic criteria for upper urinary tract urothelial carcinoma based on genome-wide DNA methylation analysis. <i>Epigenetics</i> . 2020, 15, 1289-301, doi: 10.1080/15592294.2020.1767374.
153	Yang M, Arai E, Takahashi Y, Totsuka H, Chiku S, Taniguchi H, Katai H, Sakamoto H, Yoshida T, <u>Kanai Y</u> . Cooperative participation of epigenomic and genomic alterations in the clinicopathological diversity of gastric adenocarcinomas: significance of cell adhesion and epithelial-mesenchymal transition-related signaling pathways. <i>Carcinogenesis</i> . 2020, 41, 1473-84, doi: 10.1093/carcin/bgaa079.
154	Tian Y, Arai E, Makiuchi S, Tsuda N, Kuramoto J, Ohara K, Takahashi Y, Ito N, Ojima H, Hiraoka N, Gotoh M, Yoshida T, <u>Kanai Y</u> . Aberrant DNA methylation results in altered gene expression in non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinomas. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2020, 146, 2461-77, doi: 10.1007/s00432-020-03298-4.
155	Watanabe T, Honda T, Totsuka H, Yoshida M, Tanioka M, Shiraishi K, Shimada Y, Arai E, Ushiyama M, Tamura K, Yoshida T, <u>Kanai Y</u> , Kohno T. Simple prediction model for homologous recombination deficiency in breast cancers in adolescents and young adults. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2020, 182, 491-502, doi: 10.1007/s10549-020-05716-0.
156	Marumo T, Hoshino J, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Yamanouchi M, Ubara Y, Okaneya T, Fujii T, Yuki K, Atsumi Y, Sato A, Arai E, <u>Kanai Y</u> , Shimozawa T, Fujita T. Methylation pattern of urinary DNA as a marker of kidney function decline in diabetes. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2020, 8, e001501, doi: 10.1136/bmjdr-2020-001501.

157	Makiuchi S, Yoshida H, Ishikawa M, Kojima N, <u>Kanai Y</u> , Kato T. Primary Peritoneal Low-grade Serous Carcinoma in a Patient With Lynch Syndrome: A Case Report. <i>Int J Gynecol Pathol</i> . 2020, 39, 327-32, doi: 10.1097/PGP.0000000000000622.
158	Sato Y, Ochiai D, Abe Y, Masuda H, Fukutake M, Ikenoue S, Kasuga Y, Shimoda M, <u>Kanai Y</u> , Tanaka M. Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improved survival in a rat model of lipopolysaccharide-induced neonatal sepsis through immunomodulation via aggregates with peritoneal macrophages. <i>Stem Cell Res Ther</i> . 2020, 11, 300, doi: 10.1186/s13287-020-01809-1.
159	Clinical significance of peripheral TCR and BCR repertoire diversity in EGFR/ALK wild-type NSCLC treated with anti-PD-1 antibody. <u>Nakahara Y</u> , Matsutani T, <u>Igarashi Y</u> , <u>Matsuo N</u> , <u>Himuro H</u> , <u>Saito H</u> , <u>Yamada K</u> , <u>Murotani K</u> , Hoshino T, <u>Azuma K</u> , <u>Sasada T</u> . <i>Cancer Immunol Immunother</i> . 2021 Mar 9. doi: 10.1007/s00262-021-02900-z. Online ahead of print.
160	Induction of tryptophan hydroxylase in the liver of subcutaneous tumor model of prostate cancer. <u>Hagiwara A</u> , Nakamura Y, Nishimoto R, Ueno S, <u>Miyagi Y</u> . <i>Cancer Sci</i> 2020, 111(4):1218-1227. doi: 10.1111/cas.14333.
161	Comparative incidence of immune-related adverse events and hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors with and without chemotherapy. <u>Matsuo N</u> , <u>Azuma K</u> , Kojima T, <u>Ishii H</u> , <u>Tokito T</u> , Yamada K, Hoshino T. <i>Invest New Drugs</i> . 2021 39(4):1150-1158. doi: 10.1007/s10637-021-01069-7
162	Comprehensive molecular analysis of genomic profiles and PD-L1 expression in high-grade fetal lung adenocarcinoma. Suzuki M, <u>Kasajima R</u> , <u>Yokose T</u> , Ito H, Shimizu E, Hatakeyama S, Yokoyama K, Yamaguchi R, Furukawa Y, Miyano S, Imoto S, Yoshioka E, Washimi K, Okubo Y, Kawachi K, Sato S, <u>Miyagi Y</u> . <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2021, 10(3):1292-1304. doi: 10.21037/tlcr-20-1158
163	C-reactive protein at 1 month after treatment of nivolumab as a predictive marker of efficacy in advanced renal cell carcinoma. Noguchi G, Nakaigawa N, Umemoto S, Kobayashi K, Shibata Y, Tsutsumi S, Yasui M, Ohtake S, Suzuki T, Osaka K, Muraoka K, Hasumi H, Kondo K, <u>Igarashi Y</u> , <u>Sasada T</u> , Kishida T, Yao M. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2020, 86(1):75-85. doi: 10.1007/s00280-020-04088-y
164	Atezolizumab plus carboplatin and etoposide in small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy. <u>Ishii H</u> , <u>Azuma K</u> , <u>Kawahara A</u> , <u>Matsuo N</u> , <u>Tokito T</u> , Hoshino T. <i>Invest New Drugs</i> . 2021, 39(1):269-271. doi: 10.1007/s10637-020-00983-6
165	First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: CASPIAN japan subgroup analysis. Hotta K, Nishio M, <u>Saito H</u> , Okamoto I, Nakahara Y, Hayashi H, Laud P, Jiang H, Paz-Ares L, <u>Azuma K</u> . <i>Int J Clin Oncol</i> . 2021, 26(6):1073-1082. DOI: 10.1007/s10147-021-01899-8
166	Expression of PD-L1, PD-L2, and IDO1 on tumor cells and density of CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes in early-stage lung adenocarcinoma according to histological subtype. Takada K, Toyokawa G, Kinoshita F, Jogo T, Kohashi K, Wakasu S, Ono Y, Tanaka K, Oba T, Osoegawa A, Tagawa T, <u>Azuma K</u> , Okamoto I, Shimokawa M, Oda Y, Mori M. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2020, 146(10):2639-2650. DOI: 10.1007/s00432-020-03250-6

167	Treatment Rationale and Design for APPLE (WJOG11218L): A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Atezolizumab and Platinum/Pemetrexed With or Without Bevacizumab for Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Shiraishi Y, Kishimoto J, Tanaka K, Sugawara S, Daga H, Hirano K, <u>Azuma K</u> , Hataji O, Hayashi H, Tachihara M, Mitsudomi T, Seto T, Nakagawa K, Yamamoto N, Okamoto I. Clin Lung Cancer. 2020, 21(5):472-476. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.03.010.
168	Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy. <u>Igarashi Y</u> , <u>Sasada T</u> . J Immunol Res. 2020, Volume 2020; Article ID 5825401.
169	Nishita Y, <u>Nakamura A</u> , <u>Kato T</u> , Otsuka R, Iwata K, Tange C, Ando F, <u>Ito K</u> , Shimokata H, Arai H. Links Between Physical Frailty and Regional Gray Matter Volumes in Older Adults: A Voxel-Based Morphometry Study. Journal of the American Medical Directors Association, Volume 20, Issue 12, December 2019, Pages 1587-1592.e7
170	Okada Y, <u>Kato T</u> , Iwata K, Kimura Y, <u>Nakamura A</u> , Hattori H, Toyama H, <u>Ishii K</u> , <u>Ishii K</u> , Senda M, <u>Ito K</u> , Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Evaluation of PiB visual interpretation with CSF A β and longitudinal SUVR in J-ADNI study. Ann Nucl Med. 2020 Feb;34(2):108-118. doi: 10.1007/s12149-019-01420-2.
171	加藤隆司, 竹中章倫, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾. 2 節 PET による認知症の早期および鑑別診断、1 章 認知症早期発見へ向けた診断技術とその高精度化, 「認知症の早期診断技術と進行抑制／予防薬・機能性食品の開発」, (株) 技術情報協会, 2019 年 4 月 26 日発行
172	中村昭範, 岩田香織, 加藤隆司, 新畑豊, 伊藤健吾. アルツハイマー病における中潜時体性感覚誘発脳磁場波形増大の病態メカニズムの解析. 日本生体磁気学会誌 Vol 32-1, pp200-201, 2019
173	中村昭範. 血液超早期診断の進歩. 臨床現場で役立つ最新の治療 カレントセラピー Vol.37 No.8 P81, 2019 年 8 月
174	加藤隆司, 竹中章倫, 木村泰之, 中村昭範, 伊藤健吾. アルツハイマー病 In: 認知症の画像診断～ルーチン検査から最新の画像診断まで～, RadFan 17(13):18-21, 2019
175	Yasuno F, <u>Nakamura A</u> , <u>Kato T</u> , Iwata K, <u>Sakurai T</u> , <u>Arahata Y</u> , Washimi Y, Hattori H, <u>Ito K</u> , The evaluation of the amyloid cascade model with in-vivo PET imaging. Psychogeriatrics, 2021 Jan;21(1):14-23 doi: 10.1111/psyg.12589.
176	Yen Ying Lim, Paul Maruff, Kaneko N, James Doecke, Christopher Fowler, Vicotr L Villemagne, <u>Kato T</u> , Christopher C Rowe, <u>Arahata Y</u> , Iwamoto S, <u>Ito K</u> , Tanaka K, Yanagisawa K, Colin L Masters, <u>Nakamura A</u> : Plasma A β biomarker associated with cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. J Alzheimer Dise. 2020;77(3):1057-1065.
177	Otsuka R, Nishita Y, <u>Nakamura A</u> , <u>Kato T</u> , Iwata K, Tange C, Tomida M, Kinoshita K, Nakagawa T, Ando F, Shimokata H, Arai H. : Dietary diversity is associated with longitudinal changes in hippocampal volume among Japanese community dwellers. Eur J Clin Nutr, 02 September 2020
178	中村昭範 : 認知症の血液バイオマーカー開発の現状. 老年内科、科学評論社 Vol2.No.4 453-457, 2020.
179	中村昭範 : 認知症のバイオマーカーとしての脳磁図の可能性. 日本生体磁気学会会誌 Vol33(1), 77-79, 2020
180	中村昭範 : 生化学的バイオマーカー アミロイド β 特集 認知症のバイオマーカー, Geriatric Medicine (老年医学), Vol59(2), 147-151, 2021.

181	中村昭範：アルツハイマー病における血液バイオマーカーの展望, CLINICIAN, vol 67, No. 680, 132-137, 2020.
182	加藤隆司, 中村昭範, 伊藤健吾：認知予備能. 老年内科、科学評論社、Vol2.No.4, 458-463、2020年10月2日
183	Sexton CE, Anstey KJ, Baldacci F, Barnum CJ, Barron AM, Blennow K, Brodaty H, Burnham S, Elahi FM, Götz J, Jeon YH, Koronyo-Hamaoui M, Landau SM, Lautenschlager NT, Laws SM, Lipnicki DM, Lu H, Masters CL, Moyle W, <u>Nakamura A</u> , Pasinetti GM, Rao N, Rowe C, Sachdev PS, Schofield PR, Sigurdsson EM, Smith K, Srikanth V, Szeke C, Tansey MG, Whitmer R, Wilcock D, Wong TY, Bain LJ, Carrillo MC. Alzheimer's disease research progress in Australia: The Alzheimer's Association International Conference Satellite Symposium in Sydney. Alzheimers Dement., 2021 May 31. doi: 10.1002/alz.12380. Online ahead of print.
184	Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, <u>Nakamura A</u> , Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2021 Jun 1;96:104454. doi: 10.1016/j.archger.2021.104454. Online ahead of print
185	Pannee J, Shaw LM, Korecka M, Waligorska T, Teunissen CE, Stoops E, Vanderstichele HM, Mauroo K, Verberk IMW, Keshavan A, Pesini P, Sarasa L, Pascual-Lucas M, Fandos N, Allué JA, Portelius E, Yoda R, <u>Nakamura A</u> , Kaneko N, Yang SY, Liu HC, Palme S, Bittner T, Mawuenyega KG, Ovod V, Bollinger J, Bateman RJ, Li Y, Dage JL, Stomrud E, Hansson O, Schott JM, Blennow K, Zetterberg H. The Global Alzheimer's Association Round Robin Study on Plasma Amyloid β Methods. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring (in press)
186	Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichelaub U, Bittner T, Ovod V, Verberk IMW, Toba K, <u>Nakamura A</u> , Bateman RJ, Blennow K, Hansson O. Head-to-head comparison of plasma A β 42/A β 40 assays in Alzheimer's disease. JAMA Neurology (in press)
187	中村昭範：[Colum] 期待される血液バイオマーカー. 第II章 実践！認知症の包括的診療、認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック、南江堂、P76-77、2021年4月15日発行
188	Sudo K, Kato K, Matsuzaki J, Boku N, Abe S, Saito Y, Daiko H, Takizawa S, Aoki Y, Sakamoto H, <u>Niida S</u> , Takeshita F, Fukuda T, Ochiya T. Development and validation of an esophageal squamous cell carcinoma detection model by large-scale microRNA profiling. JAMA Network 2019 3;2(5):e194573. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4573
189	Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, Mitsumori R, Mori T, Hara N, Ito K, <u>Niida S</u> , Ikeuchi T, Ozaki K. A rare functional variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease. Mol. Med. 2019 Jun 20;25(1):20. doi.org/10.1186/s10020-019-0090-5
190	Shigemizu D, Akiyama S, Asanomi Y, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Sakurai T, Ozaki K, Ochiya T, <u>Niida S</u> . A comparison of machine learning classifiers for dementia with Lewy bodies using miRNA expression data. BMC Med Genomics. 2019 Oct 30;12(1):150. doi: 10.1186/s12920-019-0607-3.

191	Yamamoto Y, Kondo S, Matsuzaki J, Esaki M, Okusaka T, Shimada K, Murakami Y, Enomoto M, Tamori A, Kato K, Aoki Y, Takizawa S, Sakamoto H, <u>Niida S</u> , Takeshita F, Ochiya T. Highly sensitive circulating microRNA panel for accurate detection of hepatocellular carcinoma in patients with liver disease. <i>Hepatol Commun</i> . 2019 Dec 19;4(2):284-297. doi:10.1002/hep4.1451
192	Minamizaki T, Nakao Y, Irie Y, Ahmed F, Itoh S, Sarmin N, Yoshioka H, Nobukiyo A, Fujimoto C, <u>Niida S</u> , Sotomaru Y, Tanimoto K, Kozai K, Sugiyama T, Bonnelye E, Takei Y, Yoshiko Y. The matrix vesicle cargo miR-125b accumulates in the bone matrix, inhibiting bone resorption in mice. <i>Commun Biol</i> . 2020 Jan 16;3(1):30. doi: 10.1038/s41598-020-59392-7.
193	Sugimoto T, Ono R, Kimura A, Saji N, <u>Niida S</u> , Sakai T, Rakugi H, Toba K, Sakurai T: Impact of cognitive frailty on activities of daily living, cognitive function, and conversion to dementia among memory clinic patients with mild cognitive impairment. <i>J Alzheimers Dis</i> 2020; 76(3):895-903. doi: 10.3233/JAD-191135.
194	Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, <u>Niida S</u> , Toba K, Sakurai T: Relationship between dementia and gut microbiome-associated metabolites: a cross-sectional study in Japan. <i>Sci Rep</i> 2020; 10(1):8088. doi:10.1038/s41598-020-65196-6
195	Mitsumori R, Sakaguchi K, Shigemizu D, Mori T, Akiyama S, Ozaki K, <u>Niida S</u> , Shimoda N: Lower DNA methylation levels in CpG island shores of CR1, CLU, and PICALM in the blood of Japanese Alzheimer's disease patients. <i>PLoS One</i> 2020; 15(9):e0239196 doi:10.1371/journal.pone.0239196
196	Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Tokutake T, Kitamura K, <u>Niida S</u> , Ikeuchi T, Nakamura K, Yamamoto T: Urinary apolipoprotein C3 is a potential biomarker for Alzheimer's disease. <i>Dement Geriatr Cogn Dis Extra</i> 2020; 10(3):94 doi: 10.1159/000509561.eCollection2020 Sep-Dec.
197	Shigemizu D, Mori T, Akiyama S, Higaki S, Watanabe H, Sakurai T, <u>Niida S</u> , Ozaki K : Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis. <i>Alzheimer's Res Ther</i> 2020;12:145. doi: 10.1186/s13195-020-00654-x
198	Shigemizu D, Akiyama S, Higaki S, Sugimoto T, Sakurai T, Boroevich KA, Sharma A, Tsunoda T, Ochiya T, <u>Niida S</u> , Ozaki K : Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease created by integrative analysis of multi-omics data. <i>Alzheimer's Res Ther</i> 2020;12:145. doi: 10.1186/s13195-020-00716-0
199	Saji N, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, <u>Niida S</u> , Toba K, Sakurai T: The association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome: A cross-sectional analysis. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> 2021;30(3):105568. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105568.
200	Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, Miyashita A, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, Hara N, Tamiya G, Kinoshita K, Ikeuchi T, <u>Niida S</u> , Ozaki K: Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Japanese Alzheimer's disease risk. <i>Transl Psychiatry</i> 2021; 11:151. doi: 10.1038/s41398-021-01272-3.
201	Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, <u>Niida S</u> , Ozaki K, Fukami M: Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. <i>J Human Genet</i> Jun 9, 2021 doi: 10.1038/s10038-021-00943-9

202	Nishikimi A, Kojima M, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Oshima H, Tokuda H, Niida S: Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among workers in national research institute and hospital in Central Japan. GHM Open
203	Abe S, Matsuzaki J, Sudo K, Oda I, Katai H, Kato K, Takizawa S, Sakamoto H, Takeshita F, <u>Niida S</u> , Saito Y, Ochiya T: A novel combination of serum microRNA for the detection of early gastric cancer. Gastric Cancer 24(4):835-43, 2021 doi:10.1007/s10120-021-01161-0
204	Okada Y, <u>Kato T</u> , Iwata K, Kimura Y, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Ito K, Iwatsubo T: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Evaluation of PiB visual interpretation with CSF A β and longitudinal SUVR in J-ADNI study. Ann Nucl Med. 2020 Feb;34(2):108-118, doi: 10.1007/s12149-019-01420-2.
205	Yasuno F, Nakamura A, <u>Kato T</u> , Iwata K, Sakurai T, Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K. Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Evaluation of PiB visual interpretation with CSF A β and longitudinal SUVR in J-ADNI study. Psychogeriatrics. 2021 Jan;21(1):14-23. doi: 10.1111/psyg.12589. Epub 2020 Aug 11.
206	Lim YY, Maruff P, Kaneko N, Doecke J, Fowler C, Villemagne VL, <u>Kato T</u> , Rowe CC, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Yanagisawa K, Masters CL, Nakamura A. Plasma Amyloid- β Biomarker Associated with Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2020;77(3):1057-1065. doi: 10.3233/JAD-200475.
207	Sakurai K, Kaneda D, Inui S, Uchida Y, Morimoto S, Nishashi T, <u>Kato T</u> , Ito K, Hashizume Y. Simple Quantitative Indices for the Differentiation of Advanced-Stage Alzheimer's Disease and Other Limbic Tauopathies. J Alzheimers Dis. 2021 Apr 5. doi: 10.3233/JAD-210043. Online ahead of print.
208	伊藤健吾、木村泰之、加藤隆司：b) 脳画像検査～アミロイド・タウイメージングを含めて～、第Ⅱ章 実践！認知症の包括的診療、認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック、南江堂、P60-69、2021年4月15日発行
209	Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, <u>Ito K</u> , Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis. Neuroimage Clin. 2019;24:101957. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101957. Epub 2019 Jul 25.
210	Matsuda H, Yokoyama K, Sato N, <u>Ito K</u> , Nemoto K, Oba H, Hanyu H, Kanetaka H, Mizumura S, Kitamura S, Shinotoh H, Shimada H, Suhara T, Terada H, Nakatsuka T, Kawakatsu S, Hayashi H, Asada T, Ono T, Goto T, Shigemori K. Differentiation Between Dementia With Lewy Bodies And Alzheimer's Disease Using Voxel-Based Morphometry Of Structural MRI: A Multicenter Study. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2019, 15:2715-2722
211	Saji N, Murotani K, Hisada T, Kunihiro T, Tsuduki T, Sugimoto T, Kimura A, Niida S, Toba K, <u>Sakurai T</u> . The relationship between dementia and metabolites attribute to gut microbiome: a cross-sectional sub-analysis study conducted in Japan. Sci Rep. 2020 May 18;10(1):8088. doi: 10.1038/s41598-020-65196-6.

212	Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder H, Allegri R, Andrieu S, Arai H., Baker L, Brodaty H, Brucki S, Calandri I, Caramelli P, Chen C, Chertkow H, Chew E, Crivelli L, De La Torre R, Espeland M, Feldman H, Du Y, Hartmanis M, Hartmann T, Heffernan M, Hong CH, Jeong JH, Henry CJ, Choi SH, Håkansson K, Jimenez-Maggiora G, Iwatsubo T, Koo EH, Launer LJ, Lehtisalo J, Lopera F, Martínez-Lage P, Martins R, Middleton L, Molinuevo JL, Moon SY, Pérez KM, Nitrini R, Nygaard HB, Park YK, Peltonen M, Qiu C, Quiroz YT, Raman R, Rao N, <u>Sakurai T</u> , Ravindranath V, Rosenberg A, Salinas RM, Scheltens P, Sevlever G, Soininen H, Sosa AL, Suemoto CK, Cuezva TM, Velilla L, Wang Y, Whitmer R, Xu X, Bain LJ, Solomon A, Ngandu T, Carrillo MC. World-Wide FINGERS Network: A Global Approach to Risk Reduction and Prevention of Dementia Alzheimers Dement. 2020 Jul;16(7):1078-1094 doi: 10.1002/alz.12123.
213	Wang X, Hu X, Zhang L, Xu X, <u>Sakurai T</u> Nicotinamide mononucleotide administration after severe hypoglycemia improves neuronal survival and cognitive function in rats Brain Res Bull. 2020 Jul 160: 98-106, 2020 doi:10.1016/j.brainresbull.2020.04.022
214	Shigemizu D, Mori T, Akiyama S; Higaki S, Watanabe H, <u>Sakurai T</u> , Niida S, Ozaki K Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA-sequencing analysis Alzheimer's Research & Therapy 2020 Jul 16;12(1):87.doi:10.1186/s13195-020-00654-x
215	Sugimoto T, Ono R, Kimura A, <u>Sakai T</u> , Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T Impact of frailty on activities of daily living, cognitive function, and conversion to dementia in older adults with mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2020 Aug 04 ; 76(3):895-903 doi:10.3233/JAD-191135
216	Araki A, Umegaki H, <u>Sakurai T</u> , Mizuno Y, Miyao M, Imori M, Suzuki S, Goren A, Cambron-Mellott J, Yokote K, Onuma T, Yokono K Determinants and impact of physical impairment in patient-reported outcomes among older patients with type 2 diabetes mellitus in Japan Curr Med Res Opin 2020 Nov 23;1-20. doi: 10.1080/03007995.2020.1846170
217	Murata S, Ono R, Sugimoto T, Toba K, <u>Sakurai T</u> . Functional decline and body composition change in older adults with Alzheimer's disease: A retrospective cohort study at a Japanese memory clinic Alzheimer Dis Assoc Disord 2020 Dec doi: 10.1097/WAD.0000000000000426.
218	Yasuno F, Nakamura A , Kato T , Iwata K, <u>Sakurai T</u> , Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K An evaluation of the amyloid cascade model using in vivo positron emission tomographic imaging. Psychogeriatrics. 2021 Jan;21(1):14-23. doi: 10.1111/psyg.12589.
219	Fujisawa C, Umegaki H, Sugimoto T; Samizo S; Hsien Huang Chi; Fujisawa H; Sugimura Y, Kuzuya M, Toba K, <u>Sakurai T</u> Mild Hyponatremia Is Associated with Low Skeletal Muscle Mass, Physical Function Impairment, and Depressive Mood in the Elderly BMC Geriatr. 2021 Jan 6;21(1):15. doi: 10.1186/s12877-020-01955-4.
220	Ishihara M, Saito T, <u>Sakurai T</u> , Arai H. Sustained mood improvement by the positive photo appreciation program in older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Jan 18 doi. 10.1002/gps.5493

221	Röhr S, Arai H, Mangialasche F, Matsumoto N, Peltonen M, Raman R, Riedel-Heller SG, <u>Sakurai T</u> , Snyder H, Sugimoto T, Carillo M, Kivipelto M, Espeland MA for the World-Wide FINGERS Study Group Impact of COVID-19 Pandemic on Statistical Design and Analysis Plans for Multidomain Intervention Clinical Trials: Experience from World-Wide FINGERS Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 2021 Mar 11;7(1):e12143. doi: 10.1002/trc2.12143. eCollection 2021.
222	<u>櫻井 孝</u> J-MINT 研究を進めエビデンスがある認知症予防を目指す 情報誌「Dementia Support」特集：認知症施策推進大綱に見る共生と予防 医療現場から考える 2020 年 4 月 15 日発行_P4～P7
223	<u>櫻井 孝</u> 、杉本大貴、安藤貴文、荒井秀典 特集： 認知症施策 ー最近の動向ー Seminar 2 進行を少しでも遅らせ穏やかに生きる手助けをする（予防）予防への最新の取り組み J-MINT 老年医学 2020 6 Vol. Geriatric Medicine p.537-540
224	安藤貴史、 <u>櫻井 孝</u> アルツハイマー病の体重減少と認知機能 科学評論社「糖尿病・内分泌代謝科」第 51 巻第 1 号 P.78～82 2020 年 7 月発行
225	杉本大貴、 <u>櫻井 孝</u> 肥満と認知症 ～中年期および高齢期における肥満と脳萎縮、アルツハイマー病～ 日本肥満学会誌：肥満研究 Vol.26 No.2 2020 p.231～237 （総説） 2020 年 8 月 25 日発行
226	来住 稔、 <u>櫻井 孝</u> 特集／認知症の予防「糖尿病の管理」 老年内科 p.386-392 Vol.2 No.4 2020 年 10 月 28 日発行
227	杉本大貴、荒井秀典、 <u>櫻井 孝</u> 特集／認知症の予防「認知症予防のための多因子介入」 老年内科 p.431-440 Vol.2 No.4 2020 年 10 月 28 日発行
228	<u>櫻井 孝</u> 糖尿病と認知症の関係 第 4 章 認知症の危険因子と予防 認知症ハンドブック p.186-201 第 2 版 2020 年 11 月 1 日
229	<u>櫻井 孝</u> 高齢者の糖尿病診療 ～QOL の維持を目標に～ 興和株式会社 Medical View Point Vol.41 No.11 2020 年 11 月 10 日発行
230	<u>櫻井 孝</u> 糖尿病と認知症予防 臨床精神医学 49 (5): 603-610, 2020 特集：「認知予備力と認知症予防」
231	<u>櫻井 孝</u> 「State of the Art」認知症予防の現状と今後の展望 Urology Today Vol.27 No.4 2020 p.4～8、2020 年 12 月 25 日発行
232	Ogama N, Endo H, Satake S, Niida S, Arai H, <u>Sakurai T</u> . Impact of Regional Cerebral Small Vessel Disease on Specific Gait Function in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. J Cachexia, Sarcopenia Muscle in press
233	Mori S, Osawa A, Maeshima S, <u>Sakurai T</u> , Ozaki K, Kondo I, Saitoh E: Possibility of quantitative assessment with the Cube Copying Test for evaluation of the visuo-spatial function in patients with Alzheimer's disease Progress in Rehabilitation Medicine 2021 Apr 29;6:20210021.doi:10.2490/prm.20210021.eCollection 2021
234	Seike A, Sumigaki C, Takeuchi S, Hagihara J, Takeda A, Becker C, Toba K, <u>Sakurai T</u> . Efficacy of group-based multi-component psycho-education for caregivers of people with dementia: A randomized controlled study Geriatr Gerontol Int. 2021 May 4 DOI: 10.1111/ggi.14175

235	Yamada Y, Umegakia H, Kinoshita F, Huang CH, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Watanabe K, Nagae M, Kuzuya M, <u>Sakurai T</u> Cross-sectional examination of homocysteine levels with sarcopenia and its components in memory clinic outpatients J Alzheimers Dis. 2021 Jun 9. doi: 10.3233/JAD-210083. Online ahead of print.
236	Watanabe K, Umegaki H, Sugimoto T, Fujisawa C, Komiya H, Nagae M, Yamada Y, Kuzuya M, <u>Sakurai T</u> Associations between polypharmacy and gait speed according to cognitive impairment status: Cross-sectional study in a japanese memory clinic J Alzheimers Dis. 2021 Jun 11.doi: 10.3233/JAD-201601. Online ahead of print.
237	Omura T, Tamura Y, <u>Sakurai T</u> , Umegaki H, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Araki A; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Research Group Functional categories based on cognition and activities of daily living predict all-cause mortality in older adults with diabetes mellitus: the Japanese Elderly Diabetes Intervention TrialGeriatr Gerontol Int. 2021 Jun;21(6):512-518. doi: 10.1111/ggi.14171. Epub 2021 Apr 22.
238	Sugimoto T, <u>Sakurai T</u> *, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H, On behalf of the J-MINT investigators The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): the study protocol for an 18-month, multicenter, randomized, controlled trial J Prev Alzheimers Dis. 2021 Jul 12;13:680341. doi: 10.3389/fnagi.2021.680341.
239	Sugimoto T, Araki A, Fujita H, Honda K, Inagaki N, Ishida T, Kato J, Kishi M, Kobayashi K, Kouyama K, Noma H, Ohishi M, Satoh-Asahara N, Shimada H, Sugimoto K, Suzuki S, Takeya Y, Tamura Y, Tokuda H, Umegaki H, Watada H, Yamada Y, <u>Sakurai T</u> The multi-domain intervention trial in older adults with diabetes mellitus for prevention of dementia in Japan: study protocol for a multi-center, randomized, 18-month controlled trial Front Aging Neurosci. 2021 Jul 12;13:680341. doi: 10.3389/fnagi.2021.680341.
240	櫻井 孝、高齢者糖尿病の運動療法の進め方 特集：高齢者糖尿病治療ガイド –改訂のポイントを踏まえて–老年医学 Vol.59 No.4 365-367, 2021.4 月
241	松本奈々恵、櫻井 孝、多因子介入による認知症予防：J-MINT 研究 CURRENT THERAPY vol.39 No.7 50-54, 2021 7, 2021 年 7 月 1 日発行
242	監修 鳥羽研二 編集 櫻井 孝／服部英幸／武田章敬／佐治直樹 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための 認知症診療ハンドブック 南江堂 2021 年 4 月 15 日発行
243	来住稔、櫻井孝 3.高齢者のへ依存症及び疾患に対する考え方・注意点 3) 認知機能障害・認知症 Progress in Medicine 2021 年 9 月号
244	Makoto Hattori , Takashi Tsuboi , Katsunori Yokoi, Yasuhiro, Tanaka, Maki Sato, Keisuke Suzuki, <u>Yutaka Arahata</u> , Akihiro Hori, Motoshi Kawashima, Akihiro Hirakawa, Yukihiro Washimi, Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees: cross-sectional analysis of baselin data of the NaTPROBE study, Journal of Neurology(J Neurol) 2020 May;267(5):1516-1526, Epub 2020 Feb 7.
245	篠崎未生, 山本成美, 柿家真代, 梶田真子, 太田隆二, 谷本正智, 山岡朗子, 竹村真里枝, 佐竹昭介, 近藤和泉, 新畑豊, 認知機能の低下した高齢入院患者における移動能力の認識・判断過程：誤判断に伴う転倒の認知モデル, 日本転倒予防学会誌, 6(1), 35-46. 2019.

246	Nakano, M., Riku, Y., Nishioka, K., Hasegawa, M., Washimi, Y., Arahata, Y., Takeda, A., Horibe, K., Yamaoka, A., Suzuki, K., Tsujimoto, M., Li, Y., Yoshino, H., Hattori, N., Akagi, A., Miyahara, H., Iwasaki, Y. and Yoshida, M. Unclassified four-repeat tauopathy associated with familial parkinsonism and progressive respiratory failure. <i>Acta Neuropathol Commun.</i> 2020;8(1):148.
247	Lim, Y. Y., Maruff, P., Kaneko, N., Doecke, J., Fowler, C., Villemagne, V. L., Kato, T., Rowe, C. C., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Yanagisawa, K., Masters, C. L. and Nakamura, A. Plasma Amyloid-beta Biomarker Associated with Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2020;77(3):1057-65.
248	Hattori, M., Tsuboi, T., Yokoi, K., Tanaka, Y., Sato, M., Suzuki, K., Arahata, Y., Hori, A., Kawashima, M., Hirakawa, A., Washimi, Y., Watanabe, H. and Katsuno, M.. Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees: cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. <i>J Neurol.</i> 2020;267(5):1516-26.
249	Senda, M., Ishii, K., Ito, K., Ikeuchi, T., Matsuda, H., Iwatsubo, T., Iwata, A., Ihara, R., Suzuki, K., Kasuga, K., Ikari, Y., Niimi, Y., Arai, H., Tamaoka, A., Arahata, Y., Itoh, Y., Tachibana, H., Ichimiya, Y., Washizuka, S., Odawara, T., Ishii, K., Ono, K., Yokota, T., Nakanishi, A., Matsubara, E., Mori, H. and Shimada, H. A Japanese Multicenter Study on PET and Other Biomarkers for Subjects with Potential Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease. <i>Jpad-J Prev Alzheim.</i> 2021. ISSN: 2274-5807
250	Plasma Amyloid- β Biomarker Associated with Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. Yen Ying Lim, Paul Maruff, <u>Naoki Kaneko</u> , James Doecke, Christopher Fowler, Victor L. Villemagne, <u>Takashi Kato</u> , Christopher C. Rowe, <u>Yutaka Arahata</u> , <u>Shinichi Iwamoto</u> , <u>Kengo Ito</u> , Koichi Tanaka, Katsuhiko Yanagisawa, Colin L. Masters, <u>Akinori Nakamura</u> , <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , 2020 September, 国外
251	質量分析を用いた脳内アミロイド蓄積の血漿バイオマーカー, <u>金子直樹</u> , 臨床放射線, 2020 年 10 月
252	質量分析によるアルツハイマー病血液バイオマーカーの開発、 <u>関谷禎規</u> , <u>金子直樹</u> , <u>岩本慎一</u> , 田中耕一、 <i>JSBMS letters</i> , 2021 年 3 月
253	Takaya M, <u>Ishii K</u> , Kubota I, Shirakawa O. Progression of logopenic aphasia to frontotemporal dementia in an amyloid β -negative and ^{18}F -THK-5351-positive patient. <i>Psychogeriatrics.</i> 2019; 19: 399-401. Doi: 10.1111/psyg.12396
254	石井一成. <i>DESH. Rad Fan</i> 2019; 17: 5-9.
255	Suehiro T, Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Sato S, Suzuki Y, Azuma S, Matsumoto T, Kishima H, <u>Ishii K</u> , Ikeda M. Changes in brain morphology in patients in the preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. <i>Psychogeriatrics.</i> 2019; 19: 557-565. doi: 10.1111/psyg.12445.
256	石井一成. 認知症診療における FDG-PET とアミロイド PET. <i>医学のあゆみ</i> 2019; 270: 725-731.
257	Miyazaki K, <u>Ishii K</u> , Hanaoka K, Kaida H, Nakajima K. The tight medial and high convexity subarachnoid spaces is the first finding of idiopathic normal pressure hydrocephalus at the preclinical stage. <i>Neurol Med Chir (Tokyo).</i> 2019 ; 59: 436-443. doi: 10.2176/nmc.oa.2019-0133
258	花岡宏平、石井一成. 認知症の画像検査 <i>Brain Imaging in Dementia.</i> Rad Fan 2019; 17:13-17.

259	宮崎晃一、石井一成. 特発性正常圧水頭症の画像診断. Rad Fan 2019; 17:35-40.
260	Yamada T, Watanabe S, Nagaoka T, Nemoto M, Hanaoka K, Kaida H, <u>Ishii K</u> , Kimura Y. Automatic delineation algorithm of reference region for amyloid imaging based on kinetics. Ann Nucl Med. 2020; 34:102-107. doi: 10.1007/s12149-019-01419-9
261	<u>Ishii K</u> . Diagnostic imaging of dementia with Lewy bodies, frontotemporal lobar degeneration, and normal pressure hydrocephalus. Jpn J Radiol 2020; 38: 64-76. doi: 10.1007/s11604-019-00881-9.
262	Matsuda H, Ito K, <u>Ishii K</u> , Shimosegawa E, Okazawa H, Mishina M, Mizumura S, Ishii K, Okita K, Shigemoto Y, Kato T, Takenaka A, Kaida H, Hanaoka K, Matsunaga K, Hatazawa J, Ikawa M, Tsujikawa T, Morooka M, Ishibashi K, Kameyama M, Yamao T, Miwa K, Ogawa M, Sato N. Quantitative evaluation of 18F-flutemetamol PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: A multicenter study. Front Neurol. Front Neurol. 2021 Jan 13;11:578753. doi: 10.3389/fneur.2020.578753.
263	Takaya M, <u>Ishii K</u> , Kiguchi K, Saigoh K, Shirakawa O. Progressive amnesic cognitive impairment in a middle-aged patient with developmental language disorder: a case report. J Med Case Rep. 2020; 14: 139. doi: 10.1186/s13256-020-02483-w.
264	<u>Ishii K</u> , Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Miyazaki K, Ueda M, Hanada K, Saigoh K, Sauerbeck J, Rominger A, Bartenstein P, Kimura Y. Regional gray matter-dedicated SUVR with 3D-MRI detects positive amyloid deposits in equivocal amyloid PET images. Ann Nucl Med 2020; 34: 856–863. doi: 10.1007/s12149-020-01513-3.
265	石井一成. Lewy 小体型認知症、認知症を伴うパーキンソン病. よくわかる脳 MRI 改訂第 4 版. 青木茂樹、相田典子、井田正博、大場洋編著. 秀潤社 pp544-545, 2020.
266	Kimura Y, Watanabe A, Yamada T, Watanabe S, Nagaoka T, Nemoto M, Miyazaki K, Hanaoka K, Kaida H, <u>Ishii K</u> . AI approach of cycle-consistent generative adversarial networks to synthesize PET images to train computer-aided diagnosis algorithm for dementia. Ann Nucl Med. 2020; 34: 512-515. doi: 10.1007/s12149-020-01468-5.
267	Takahashi R, <u>Ishii K</u> , Sousa K, Marumoto K, Kashibayashi T, Fujita J, Yokoyama K. Distinctive regional asymmetry in dopaminergic and serotonergic dysfunction in degenerative Parkinsonisms. J Neurol Sci. 2021; Online ahead of print.
268	Shigwedha PK, Yamada T, Hanaoka K, <u>Ishii K</u> , Kimura Y, Fukuoka Y. Improving contrast between gray and white matter of Logan graphical analysis' parametric images in positron emission tomography through least-squares cubic regression and principal component analysis. Biomed Phys Eng Express. 2021; Online ahead of print.
269	宮崎晃一、石井一成. 脳脊髄液関連疾患 即戦力が身につく脳の画像診断. 三木幸雄、山田恵 編集. メディカル・サイエンス・インターナショナル 2021 pp40,75,110,226,268,
270	Sakaguchi K, Kaida H, Yoshida S, <u>Ishii K</u> . Attenuation correction using deep learning for brain perfusion SPECT images. Ann Nucl Med. 2021
271	Thientunyakit T, Thongpraparn T, Sethanandha C, Yamada T, Kimura Y, Muangpaisan W, <u>Ishii K</u> . Relationship between F-18 florbetapir uptake in occipital lobe and neurocognitive performance in Alzheimer's disease. Jpn J Radiol. 2021 doi: 10.1007/s11604-021-01132-6. Online ahead of print.

272	Takaya M, <u>Ishii K</u> , Saigoh K, Shirakawa O. Longitudinal study of primary progressive aphasia in a patient with pathologically diagnosed Alzheimer's disease: a case report. J Med Case Rep. 2021; 15: 272.
273	Takigawa K, Takaya M, <u>Ishii K</u> , Saigoh K, Shirakawa O. Lung carcinoma-associated cognitive impairment in a patient with Alzheimer's disease pathology: A case report. Clin Case Rep. 2021; 9 (7): e04482
274	Kasai T, Kojima Y, Ohmichi T, Tatebe H, Tsuji Y, Noto Y, Kitani-Morii F, Shinomoto M, Allsop D, Mizuno T, <u>Tokuda T</u> . Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. Ann Clin Transl Neurol. 2019; 6(12):2489-2502. doi: 10.1002/acn3.50943.(Corresponding author).
275	Tozawa T, Kasai T, Tatebe H, Shiomi K, Nishio H, <u>Tokuda T</u> , Chiyonobu T. Intrathecal nusinersen treatment after ventriculo-peritoneal shunt placement: A case report focusing on the neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. Brain Dev. 2019 Dec 28. pii: S0387-7604(19)30714-4. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.006. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31889567.
276	Majbour NK, Aasly JO, Hustad E, Thomas MA, Vaikath NN, Elkum N, van de Berg WDJ, <u>Tokuda T</u> , Mollenhauer B, Berendse HW, El-Agnaf OMA. CSF total and oligomeric α -Synuclein along with TNF- α as risk biomarkers for Parkinson's disease: a study in LRRK2 mutation carriers. Transl Neurodegener. 2020 May 6;9(1):15. doi: 10.1186/s40035-020-00192-4.
277	笠井高士, 徳田隆彦. 特集: パーキンソン病—New concept? B.検査「血液・髄液バイオマーカー」. Clinical Neuroscience. 2020; 38(7): 851-854.
278	Shinotoh H, <u>Tokuda T</u> . Systemic Synuclein Sampling Study toward a Parkinson disease biomarker: Final results? Neurology. 2020 Sep 1;95(9):373-374. doi: 10.1212/WNL.00000000000010428.
279	Shimizu J, Kasai T, Yoshida H, Huynh AM, Nakao-Azuma Y, Shinomoto M, <u>Tokuda T</u> , Mizuno T, Yamaguchi M. Novel Drosophila model for parkinsonism by targeting phosphoglycerate kinase. Neurochem Int. 2020 Oct;139:104816. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104816.
280	Ohmichi T, Kasai T, Shinomoto M, Matsuura J, Koizumi T, Kitani-Morii F, Tatebe H, Sasaki H, Mizuno T, <u>Tokuda T</u> . Quantification of Blood Caffeine Levels in Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy by Caffeine ELISA. Front Neurol. 2020 Dec 22; 11: 1774, DOI: 10.3389/fneur.2020.580127.
281	徳田隆彦. 神経疾患の体液バイオマーカー: 血液バイオマーカーを中心に. 日本内科学会雑誌 2020; 109(12): 2502-2508.
282	Shinomoto M, Kasai T, Tatebe H, Kitani-Morii F, Ohmichi T, Fujino Y, Allsop D, Mizuno T, <u>Tokuda T</u> . Cerebral spinal fluid biomarker profiles in CNS infection associated with HSV and VZV mimic patterns in Alzheimer's disease. Transl Neurodegener. 2021 Jan 4;10(1):2. doi: 10.1186/s40035-020-00227-w.

283	Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, Kanemoto H, Suehiro T, Yoshiyama K, Kameda M, Kajimoto Y, Mase M, Murai H, Kita D, Kimura T, Samejima N, <u>Tokuda T</u> , Kaijima M, Akiba C, Kawamura K, Atsuchi M, Hirata Y, Matsumae M, Sasaki M, Yamashita F, Aoki S, Irie R, Miyake H, Kato T, Mori E, Ishikawa M, Date I, Arai H; research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo). 2021 Feb 15;61(2):63-97. doi: 10.2176/nmc.st.2020-0292.
284	<u>徳田隆彦</u> . 超高感度 ELISA による末梢血リン酸化タウ蛋白バイオマーカー. 神経治療 2020; 37(3): 335-338.
285	<u>徳田隆彦</u> . 特集：認知症のバイオマーカー. Seminar1. 生化学的バイオマーカー. 2)タウ蛋白, NFL. Geriat Med. 2021.2.22; 59(2): 153-158.
286	Noto YI, Kondo M, Tsuji Y, Matsushima S, Mizuno T, <u>Tokuda T</u> , Nakagawa M. Diagnostic Value of Muscle [(11)C] PIB-PET in Inclusion Body Myositis. Front Neurol. 2020 Jan 17; 10: 1386. doi: 10.3389/fneur.2019.01386. eCollection 2019.
287	Yokoi K, Hattori M, Satake Y, Tanaka Y, Sato M, Hashizume A, Hori A, Kawashima M, Hirakawa A, Watanabe H, <u>Katsuno M</u> . Longitudinal analysis of premotor anthropometric and serological markers of Parkinson's disease. Sci Rep. 2020, 10(1), 20524. doi: 10.1038/s41598-020-77415-1.