

## 1. ライフサイエンス・臨床医学分野

### 1. 1 ライフサイエンス・臨床医学分野の概要

ライフサイエンス・臨床医学分野は、健康・医療をはじめ、食料、環境など広範な社会基盤の形成に寄与する研究開発領域である。当該分野の戦略的な推進はわが国の健康・医療政策や農林水産政策などの国家戦略などにも影響を及ぼすため、国内外の研究開発動向のみならず政策動向までを含めたライフサイエンス・臨床医学分野の全体像を把握することは、当該分野の研究開発戦略の立案において肝要である。その基盤となる情報を収集するため、CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、ライフサイエンス・臨床医学分野の基礎から応用、社会実装も含めた一貫性、網羅性の高い俯瞰を実施し、2015年4月に「研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野（2015年）」を発行した。その後、2017年版俯瞰報告書の作成に向け、有識者との意見交換、文献調査、学会等への参加を通じ本分野の最新動向の把握を進めているところである。

2015年版の俯瞰報告書では、生命・疾患の理解や医療技術・食料関連技術の創出などに関連する様々な研究領域を取り上げたが、研究を進める上で必要となる実験系、計測・解析技術についての記載は限定的であった。対象となりうる技術は多岐にわたるが、近年大きな進展が見られ、アカデミアや企業の期待感が高まっている技術領域として、今回、次の3つを取り上げることにした。その概要は次の通りである。

#### トピック①：in vitro 実験技術

生命科学、疾患科学、創薬などの分野では、長年にわたってモデル動物（マウスなど）を用いた研究が続けられてきた。しかし、それらを通じて見出された成果は必ずしもヒトに適用できないことも明らかになっており、モデル動物とヒトの実験結果の違いを埋める技術が強く求められている。本報告書では、近年特に大きな動きが見られる *in vitro* 系の実験技術として、ヒト由来培養細胞（疾患 iPS 細胞、臓器チップ）を用いた技術、およびオルガノイド技術を紹介する。現状、これら技術は発展途上の段階にあるが、今後のさらなる改良、検証によって飛躍的な展開が見られる可能性がある。

#### トピック②：触覚応用デバイス

医療機器を目指した生体に関連した計測分析技術については、伝統的なものづくり技術を背景として、わが国が強い分野と言われてきた。しかし、ICT 技術の発展に伴い、こうしたものづくり技術から得られた成果だけでは、国際的な市場で競争力をもつ商品を作ることが難しくなっている。生体を対象とした計測技術のうち、現在、機器による計測が難しい分野が、官能評価を主軸としている感覚計測の分野である。中でも触覚については、数値による定量化が難しい反面、心理学的な効果や精神的な安堵感との関係もあり、近年着目されている。こうした状況を踏まえて、触覚そのものを計測・解析する技術、触覚を再現する技術などを紹介する。

#### トピック③：土壌・環境マイクロバイオームの評価・制御基盤技術

微生物叢（マイクロバイオーム）は、動物（ヒト含む）、植物、環境（土壌、水圏、大気など）などあらゆる場所に存在し、様々な生物等と複雑に相互作用しているものと考えられる。ヒトの微生

物叢に着目した健康・医療技術の研究開発戦略については、俯瞰報告書（2015版）および2016年3月に刊行した戦略プロポーザル「微生物叢（マイクロバイーム）研究の統合的推進～生命・健康・医療の新展開～」にて取りまとめた。一方、ヒトのみならず、植物の生育などにも微生物叢は大きな影響を与えていることが示唆されており、今後大きく注目すべきテーマであると考えられる。本報告書では、様々な人工的環境と自然環境において、植物と共生する微生物叢の関係を捉え直し、これらの相互作用に関する研究、そして研究を進める上で必要となる技術群がどのような状況にあるのかを紹介する。

## 1. 2 *in vitro* 実験技術

### (1) テーマ名

*in vitro* 実験技術

### (2) 概要

動物モデル（マウス、ブタ、サルなど）とヒトの実験結果の違いを埋める技術が強く求められる中、*in vitro* のヒト由来培養細胞（疾患 iPS 細胞、臓器チップ）およびオルガノイドを用いた実験技術が注目されている。現状では、これら技術は発展途上であるが、今後のさらなる改良・検証によって生命・疾患科学および創薬において大きなインパクトが期待される技術領域である。

### (3) 国内外における研究開発の動向

様々な生命現象、疾患の発症・重症化メカニズムなどの生命動態を解き明かす中で、生物種による違いが次々と明らかとなってきた。例えば、主な実験動物であるマウスと、研究の主な出口であるヒトとの違いは、外観だけではなく、保持する遺伝子や免疫反応系、物質の代謝・吸収・排泄・適応の速度、活動時間などの多くが異なっておりヒトとの相関性は低い<sup>1)</sup>。倫理面、コスト面、実験のやり易さなどの観点から、マウスを用いた研究は今後も実施されると考えられるが、ヒト *in vivo* と近い結果が得られる実験技術確立への期待は大きく高まっているといえる。さらに、これまで各臓器や各反応系に集中した研究が主であったが、近年は恒常性維持機構などのような細胞間、臓器間のネットワークを見る必要性が増している。

創薬においても、実験室での結果とヒト臨床データとの差を無くすための技術が近年強く求められている。医薬品の候補化合物は非臨床試験の後に実施される臨床試験においても多くが脱落する<sup>2)</sup>。主な原因としては、非臨床試験はマウス（げっ歯類）などを用いたものであり、ヒトにおける反応を精確に予想するものではないためである。しかしながら、ヒト試験を基礎研究で行うことは不可能であるため、臨床予測性が高い代替技術が強く求められている。そのためには、*in vitro* 実験系の更なる改良が求められ、さらには *in vitro*/*in vivo* の相関を数理科学的に解析、数式化することで、例えば *in vitro* 実験系を用いた医薬品の毒性試験、最適な投与量の検討などへの活用も早期検討段階から可能となる。

以上のように、ヒト *in vivo* の結果と相関性の高いヒト *in vitro* 実験技術の確立は、基礎研究から創薬に至る幅広い分野へと展開し、今後の研究開発の方法論を大きく変える可能性がある。現状でのヒト *in vitro* 実験技術として重要な研究動向としては以下が挙げられる。

#### 1. 疾患 iPS 細胞

iPS 細胞は多くの遺伝子型を網羅的に作製し、比較することが可能である。ヒト正常 iPS 細胞は安全性評価でまず実用化され、ヒト正常 iPS 由来の心筋細胞、神経細胞、肝細胞などは商業的に販売され<sup>3)</sup>、既に毒性試験に用いられている。ヒト疾患特異的 iPS 細胞は各研究機関で作製・保持され、創薬ターゲットの探索・検証や化合物スクリーニングなどに使用されている。さらに、基礎研究から臨床への橋渡しにおいても、薬効および安全性の評価、それに加え、副作用を示した場合には原因遺伝子などを抽出することも可能である。これにより、臨床試験での副作用の危険性を下げることや、副作用の原因解明の精度を上げることもできる<sup>4)</sup>。

iPS 細胞は、皮膚や血液など低侵襲性のサンプルから作製可能であるため、患者から疾患を有するヒト分化細胞を入手できる。これにより、難病治療薬の開発へ着手し易くなり、新しい知見が得られ始めている。例えば、アルツハイマー病では、複数の患者から入手した iPS 細胞を神経細胞へと分化させ比較したところ、アミロイドβの蓄積パターンが3タイプ以上あることが明らかになった。さらに、各タイプによって医薬品の有効性などに差が出る可能性が示唆されたため、今後のアルツハイマー病の診断・治療技術開発に影響を与えるものと予想される<sup>5)</sup>。このように、疾患を詳細にタイプ分けすることで、各タイプでの適切な医薬品の投与ができ、より安全で有効性の高い医療が提供可能となる。また、臨床試験では、一部の患者に高い有効性があっても、効果が見られない患者の割合が多ければ治療薬として認められないが、有効性の高い対象群の絞り込みが可能となることで、臨床開発の成功率向上にも貢献すると考えられる。将来的には、タイプ毎のバイオマーカーの同定が期待される。

患者由来の iPS 細胞を用いて疾患を再現した細胞を分化させた場合、大量の細胞を入手できるため、大規模な創薬スクリーニングへの利用が可能となる。例えば、軟骨無形成症患者の皮膚から iPS 細胞を作り、軟骨に分化させスクリーニングを行った結果、高コレステロール血症治療薬であるスタチンが軟骨無形成症の治療に有効であることが示唆された<sup>6)</sup>。このように、疾患 iPS 細胞はドラッグリポジショニングを行なう際の有効なツールになり得るものと期待される。

関連する iPS 細胞研究上の課題としては、機能が安定した純度の高い細胞の大量供給、疾患 iPS 細胞の作製効率の向上、iPS 作製技術を有する研究者の育成などが挙げられる。

## 2. 臓器チップ<sup>7)</sup>

臓器チップ (Organ-on-a-Chip) は、USB フラッシュメモリ程度の大きさのポリマー製マイクロチップ盤上で、ヒト由来培養細胞を用いて、人体内の臓器機能を正確に再現することを目指している。また、複数の分化細胞を各臓器に見立て、マイクロチップ盤上でつなげることで *in vivo* 臓器間ネットワークの再現を目指した「Body-on-a-Chip」も研究が進んでいる。

本研究分野の中心研究者はハーバード大学 Wyss 研究所の Donald Ingber 所長らである。同氏は2010年に「肺チップ」を作製し、肺細胞側に細菌を入れて疑似感染させたところ、毛細血管側に入れた白血球細胞が肺細胞側へ移動して細菌に接触することを証明した<sup>8)</sup>。本分野に対し米国では DARPA、FDA、NIH などが研究開発投資を実施しており、心臓、腎臓、肝臓、消化器、神経系、血液脳関門、血管、脂肪組織、腫瘍(転移モデル)、生殖系などのヒト臓器チップが開発されている。今後は、生体での反応をより正確に再現する系へ近づけるための改良が進められるものと考えられる。また、幾つかの臓器由来細胞を組み合わせることで特定の組織系(心血管系、心肺系、筋肉と血管系の組み合わせなど)の機能を模倣できるシステムの構築も進められている。また、iPS 細胞を用いたヒト臓器チップの開発も見られる。同時に、モデル動物の臓器チップと *in vivo* の比較結果が、ヒト臓器チップとヒト *in vivo* の相関関係を調べる際の基礎データとして必要不可欠な研究であるため、動物版の Organ-on-a-Chip、Body-on-a-Chip についても並行して作製し、検証する必要がある。これについて、Wyss 研究所と AstraZeneca 社では共同研究を進めており、ベンチャー企業 emulate の設立も見られる<sup>9)</sup>。欧州でも2012年~2015年で140万ユーロ、2013年~2018年で230万ユーロのプロジェクトが生まれ、ベンチャー企業としてスイスの insphero<sup>10)</sup>、ドイツの Tissuse<sup>11)</sup>が立ち上がっている。わが国においても、酒井康行教授(東京大学)、金森敏幸氏(産業

技術総合研究所)<sup>12)</sup>を中心に研究が進められている。

臓器チップ技術自体の開発に加え、シミュレーションモデルの構築も重要な取り組みとなる。具体的には、臓器チップで得られた様々な実験データをもとに、生体反応を予測するシミュレーションモデルを構築することで、例えば医薬品候補化合物を臓器チップ上に投与した際の反応から、生体における有効性、安全性などの予測が可能になると期待される。将来的にはスパコンや人工知能(AI)との組み合わせが必要である。

現時点で臓器チップの技術水準は発展途上にあり、信頼性を実証するには至っていない。しかし、本技術のコンセプトとしては、マウスなどの実験動物を用いた研究と比べコストが安く、Body-on-a-Chip 技術はヒト *in vivo* では実施が難しい臓器間ネットワーク研究を *in vitro* ではあるがヒトをベースに実施可能とするものであり、更なる技術開発によるハイスループット化も期待される。従って、いずれは実験動物を一部代替する技術となる可能性もあり、生命・疾患科学研究および創薬研究など幅広い分野での活用が期待される。

### 3. オルガノイド<sup>18),19)</sup>

オルガノイド培養技術とは、幹細胞を含む培養液中に必要な増殖因子を入れ、たった 1 つの幹細胞から生体内の組織に似た構造を培養皿の中で作り出す技術であり、作り出された組織様構造をオルガノイドと呼ぶ。近年本分野の報告が急増している背景としては、2009 年に佐藤俊朗特任准教授(慶應義塾大)、Hans Clevers 教授(オランダ Hubrecht 研究所)、Eduard Battle 教授(スペイン IRB)らの共同研究チームが、世界で初めてマウス腸管上皮幹細胞から腸管オルガノイド培養法(幹細胞を含む)の作製に成功したことがきっかけとなっている<sup>13)</sup>。その後、胃上皮、大腸上皮、膵管上皮、肝内胆管上皮細胞などの様々な組織のマウス幹細胞から各組織のオルガノイド培養が可能となり、2012 年にはヒトの腸管上皮細胞培養も作製可能となり、世界中から注目された。さらに、2014 年には大腸がんが頻度が高い 4 つの遺伝子変異を CRISPR/Cas9 技術で培養ヒト腸幹細胞に導入し、浸潤がんの特徴を有する腫瘍の増殖を確認し、がんと遺伝子変異の関連性を立証した。体外での大腸がんの再現が可能となったことで、発症メカニズム解明の加速が期待されている<sup>14)</sup>。このように、体外で生体内の組織を模倣できれば、生体反応や発症メカニズムの解明、薬物動態・安全性・有効性の評価など、幅広い分野での利用方法が考えられている。

iPS 細胞を用いたオルガノイド作製事例も報告されている。例えば、高里実博士(オーストラリア Murdoch Children's Research Institute)は、ヒト iPS 細胞から腎臓オルガノイドを作製した。これは、腎臓のすべての組織を持ち、ヒトの腎臓の発生を模倣しながら妊娠 3 ヶ月目の胎児の腎臓に非常に近い状態まで培養が可能であった。将来的には、*in vitro* の腎臓に対する毒性評価、病態モデル確立、細胞治療などへの応用が期待されている<sup>15)</sup>。その他にも、光を感知する極小の網膜、生体内と非常に近い構造の人工胸腺などが報告されている。

さらに、脳オルガノイドについては Science 誌の 2013 年 10 大ニュースに選ばれるなど、注目を集めている。脳オルガノイドの世界初の報告は、Jürgen Knoblich 博士(オーストリア科学アカデミー分子バイオテクノロジー研究所)の発表した「mini-Brain」である。iPS 細胞から作製したもので、ヒトの 9 週目の胎児脳に類似するものだが、形状、細胞の空間配置などが実際の脳と一致せず、また直径 4 mm に達すると循環システムの欠如から成長がストップするなど課題は多い<sup>17)</sup>。しかし、培養細胞よりも器官に近い実験系としての研究が可能になると期待され、脳関連の基礎研

究、疾患研究へ展開する動きが見られる。また、Rene Anand 博士（米オハイオ州立大学）は 2015 年 8 月 18 日に米フロリダ（Florida）州で開催された軍の保健関連イベントにおいて、ヒト皮膚細胞から 5 週目の胎児脳に類似する脳オルガノイドの作製に成功したと発表している（脳培養システムの製品化を進めているため、学術誌での論文発表は現状では見受けられない）。脳は非常に複雑な器官であり、特にヒトにおける実験手段が大きく限定されることから、脳機能の多くが未だブラックボックスとなっている。ヒトの脳オルガノイドは発生段階からの観察が可能であり、今後の脳研究に多くの示唆を与えるものと期待される。

オルガノイド培養技術は今後ますます進展し、将来的には各組織における最適な培養条件が確立されるものと予想される。一方で、各組織の細胞塊内に血管のように酸素や必要な物質を循環させる技術は報告されておらず、生体中の組織・臓器の機能の再現や、長期（2 ヶ月以上）の培養継続は未だ大きな技術的課題となっている。

#### (4) 科学技術的・政策的課題

- ・オルガノイド培養技術は将来的に生体外でのヒト組織（臓器）作製へとつながりうるものであり、例えば脳のオルガノイドについては「意識」の有無など、倫理面での議論が必要になる可能性がある。
- ・本項で紹介したいずれの *in vitro* 技術においても、実験のハイスループット化が進み、膨大なデータが産み出される。得られたデータを解析し、意味のある結果を見出すためのインフォマティクス技術が必須であるが、わが国には人材が大きく不足しており、その確保、育成が急務である。

#### (5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・iPS 研究に関して、わが国では複数の大型研究開発プロジェクトが存在しており、例えば「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」において、10 年間で約 1,100 億円の支援が行なわれており、他にも JST（CREST／さきがけ、平成 20 年度発足「幹細胞 ホメオスタシス」）、NEDO（「再生医療評価研究開発事業」など）などの取り組みが見られる。
- ・米国の幹細胞研究への支援は、NIH から約 13.9 億ドル（2015 年）、約 14 億ドル（2016 年）、約 14.4 億ドル（2017 年）。さらに、国立科学財団（NSF）、国防高等研究計画局（DARPA）から再生医療研究に多額の研究投資が行なわれている。州単位の取り組みでも、CIRM は 10 年間で約 30 億ドルの支援が行なわれている。
- ・EU では 2015 年に開始された Horizon 2020 においても幹細胞研究が重点化されている。また、英国では、政府が 2013 年に約 7,700 万ポンド規模の支援実施、再生医療戦略（A Strategy for UK Regenerative Medicine）による 5 年間で合計 7,500 万ポンドの投資を行うと発表している。
- ・臓器チップに関して、米国では DARPA で「Body-on-a-chip」に年 3,700 万ドル（2012 年 7 月～2017 年）、FDA は「Organ-on-a-chip」を用いた放射線の毒性評価システムの開発検討に 3 年間で 500 万ドル（2013 年 9 月～）、NIH は Organ-on-a-chip に 5 年間で 1,700 万ドル程度（2012 年～）を配分すると発表している。
- ・「Brain Organoids」は 2013 年の Science 誌 10 大ニュース、2015 年の MIT Technology Review 10 Breakthrough Technologies の 8 位に選定された。

## (6) キーワード

疾患 iPS 細胞、臓器チップ、Organ-on-a-Chip、Body-on-a-Chip、オルガノイド

## (7) 参考資料

- 1) EDITORIAL Of men, not mice. Nature Medicine Vol.19, pp.379 (2013)
- 2) 日本製薬工業協会「DATA BOOK2015」
- 3) REPROCELL <https://www.reprocell.com/>
- 4) Inoue H, Nagata N, Kurokawa H, Yamanaka S. iPS cells: a game changer for future medicine. The EMBO Journal Vol.33(5), pp.409-417 (2014)
- 5) Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O et al., Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and differential drug responsiveness. Cell Stem Cell Vol.12, pp.487-496 (2013)
- 6) Akihiro Yamashita, Miho Morioka, Hiromi Kishi<sup>1</sup>, Takeshi Kimura, Yasuhito Yahara, Minoru Okada, Kaori Fujita, Hideaki Sawai, Shiro Ikegawa, Noriyuki Tsumaki. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. Nature Vol.513, pp.507-511(2014)
- 7) Sangeeta N Bhatia, Donald E Ingber. Microfluidic organs-on-chips. Nature biotechnology Vol.32, pp.760-772 (2014)
- 8) Dongeun Huh, Benjamin D. Matthews, Akiko Mammoto, Martín Montoya-Zavala, Hong Yuan Hsin, Donald E. Ingber. Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip. Science Vol. 328, Issue 5986, pp. 1662-1668 (2010)
- 9) emulate <https://emulatebio.com/>
- 10) insphero <http://www.insphero.com/>
- 11) TissUse GmbH <http://www.tissuse.com/>
- 12) 金森敏幸, 杉浦慎治、創薬のための細胞アッセイデバイス、(2014) 生物工学 第92巻 171 - 175
- 13) 知的財産、国際特許、Sato T, Clevers JC, Huch M CULTURE MEDIUM FOR EPITHELIAL STEM CELLS AND ORGANOID COMPRISING SAID STEM CELLS. WIPO Patent Application WO/2010/090513
- 14) 佐藤俊朗 (2013) 腸管上皮幹細胞. 生化学 第85巻 第9号. 743-748
- 15) Minoru Takasato, Pei X. Er, Han S. Chiu, Barbara Maier, Gregory J. Baillie, Charles Ferguson, Robert G. Parton, Ernst J. Wolvetang, Matthias S. Roost, Susana M. Chuva de Sousa Lopes, Melissa H. Little Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. Nature, Vol.526, pp.564-568(2015)
- 16) Xia Wang, Yusuke Yamamoto, Lane H. Wilson, Ting Zhang, Brooke E. Howitt, Melissa A. Farrow, Florian Kern, Gang Ning, Yue Hong, Chiea Chuen Khor, Benoit Chevalier, Denis Bertrand, Lingyan Wu, Niranjana Nagarajan, Francisco A. Sylvester, Jeffrey S. Hyams, Thomas Devers, Roderick Bronson, D. Borden Lacy, Khek Yu Ho, Christopher P. Crum,

Frank McKeon, Wa Xian Cloning and variation of ground state intestinal stem cells. Nature Vol.522, pp.173-178 (2015)

- 17) Madeline A. Lancaster, Magdalena Renner, Carol-Anne Martin, Daniel Wenzel, Louise S. Bicknell, Matthew E. Hurles, Tessa Homfray, Josef M. Penninger, Andrew P. Jackson, Juergen A. Knoblich. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature Vol.501, pp.373-379 (2013)
- 18) Cassandra Willyard. The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature Vol.523, pp.520-522 (2015)
- 19) Yin X, Mead BE, Safaee H, Langer R, Karp JM, Levy O. Engineering Stem Cell Organoids. Cell Stem Cell Vol.7:18(1), pp.25-38 (2016)

## 1. 3 触覚応用デバイス

### (1) テーマ名

触覚応用デバイス

### (2) 概要

生物が固体あるいは液体を「触った」と知覚するメカニズムを研究・解明し、これを利活用してロボットを始めとする機械・器具、痛覚の制御などを通じたリハビリテーション、ケガや病気の治療に役立つ器具を開発する技術領域である。

### (3) 国内外における研究開発の動向

触覚を始めとする五感は、通常試験者による官能評価により定性的に評価される。官能評価は、「食品や食品素材が視覚、嗅覚、味覚、触覚、聴覚などにより感知される時、これらに対する反応を惹起し、測定・分析するために用いられる」として定義<sup>1)</sup>されている。そのため、評価結果は、再現性と科学的な妥当性が保証される必要があるが、感覚は試験者固有のものであり、個人差に依拠する部分が大きく、定量的でかつ信頼に足る評価結果とすることは難しい。

このうち、触覚は、身体と対象となるモノの接触を知覚し、さらには、「撫でる」「押しつける」といった動作を欲しい情報に応じて無意識のうちに選択し、実行することで、対象物の質感（手触り感）などの感性量を知覚することができる。こうした「質感」の定量化は産業の分野でも、医療における触診などでも実現が求められている。

産業用の計測装置としては、主に摩擦力に着目した計測機器<sup>2)</sup>が開発されているが、その精度等はまだまだ十分ではない。また、現在の機器は対象を固体としている場合が多く、液体を対象とした機器については十分な成果が得られていない。

触覚を知覚する生理学的な機構については、通常、「手触り」によって評価することが多いことから、手指に備わっているセンサーとしての皮膚から神経を通じて情報を伝達し、脳に対して信号を送るというメカニズム<sup>3)</sup>が解明されている。こうしたセンサーのメカニズムを参考に固体の手触り感を定量的に評価する機器<sup>4)</sup>の開発が進められている。

また、触覚の重要性は対象が液体の場合でも変わらない。日本の化粧品は、近年、国際市場においても存在感を増しているが、評価を高めるポイントは、安全性以外に、化粧水などが「肌にしみこむ感じがする」「しっとり感がある」という液体の触覚が大きく評価されていると言われる。そのため、化粧品メーカー、シャンプーやボディソープなどを扱うメーカーにおいては、製品の設計にあたり、「ヒトが心地よいと感じる製品の物理的パラメータの解明」にも着目し、研究を進めている。

本分野の2000年代に入ってからの研究論文の発表動向を見ると、全体として論文数は着実に増加しており、2015年では2000年の3倍程度にまで増加している。分野別に見た場合、感覚を直接扱う研究分野としての神経科学領域がおおよそ25%程度を占め、これを計測する機器・センサーの開発を行う工学分野が12%程度、他には、触覚が与える心理的効果（手触りによる質感の評価など）を扱う心理学分野が6%、同じくバーチャルな操作機器に対して、現実的な触感を与えるための研究として、コンピューター科学分野が6%程度を占めている。このうち、近年は、人間に対してバーチャルな感覚を付与する目的での情報科学技術面での研究開発が非常に多い。中でもヘッドマウントディスプレイのような、擬似的に3次元の視覚を与える機器、これを発展させた操作デバイス

が多い。国別の論文動向<sup>4)</sup>を見ると、米国がおよそ 33%、英国とドイツがそれぞれ 9%、イタリアが 4%、日本が約 8%、中国がおよそ 4%となっている。この分野においても、他の多くの分野と同様、米国がリードし、欧州各国、日本、中国が続いている状況となっている。

直接の活用事例としては、例えばビデオゲーム用の振動コントローラーのようなものが多いが、触覚を視覚と連動することで、脳の知覚メカニズムを“錯覚”させ、リハビリテーションなどへ応用することが可能なデバイスの開発も進められている。産業技術総合研究所発のベンチャー企業である（株）ミライセンス<sup>5)</sup>では、指先に一定の振動を与え、これを視覚と連動させることで、あたかも重い岩を持ち上げたかのような感覚を与える機器の開発に成功している。また、篠田ら<sup>6)</sup>は、超音波振動子をアレイ化し、手の動きと連動させて、実際に触れられたわけではないのに、手を「触られた」感覚を与えるデバイスの開発に成功している。単に触覚を再現するだけでは、ゲームのようなバーチャルな感覚の体現に過ぎないが、触られるということには、安心感を与えるといったような、心理学的な効果も付加される。例えば ADHD（注意欠陥・多動性障害）を有する児童は、単独では落ち着きなく動き回るものの、身近な存在に「抱きしめられる」と、落ち着きを取り戻すことが知られており、触覚を与えるセンサーを内蔵した上着を着せ、異常行動を示した場合に「抱きしめた」感覚を与えることできるウェアラブルデバイス<sup>7)</sup>の開発も進められている。

精神障害だけではなく、治療に応用される例も報告され始めている。首の筋肉が異常に緊張してしまい、まっすぐの状態を保つことができず、前後左右のいずれかに曲げてしまう「痙性斜頸」という疾患がある。この疾患の治療には、神経の緊張を緩和させるために、ボツリヌス菌から抽出した毒素（ボツリヌストキシン）を含有した薬剤を注射するという対症療法<sup>8)</sup>が取られていたが、梶本ら<sup>9)</sup>が発見した“ハンガー反射”を応用することで、頭部の定点に力学的な刺激を与えて、首を曲げようとする行動を相殺する器具<sup>10)</sup>が開発され、臨床試験を経て、医療器具として製品化されている。

これらは、触るという行為そのものを代替するためのデバイスであるが、もう一方では、ヒトに触れる場合の、できるだけ現実感を伴った素材、これを用いた訓練用の用具の開発も進められている。日本においては、化粧品を販売するにあたり、実際に顧客を対象の製品を塗り、その感覚を体感させた上で購入する仕組み（対面販売）が取られている。そのため、化粧品メーカーは、製品を実際に販売する人員を用具（マネキン）を用いて訓練している。ヒトの皮膚は年代や環境によって大きく異なっていることから、このマネキンも可能な限り、実情を反映したものを複数種類用意する必要がある。こうした用具を開発していたレジーナ社<sup>11)</sup>は、近年、同社が従来開発していたマネキンの素材を応用して、医学教育用の練習用模型の開発を進めている。これは内部に血管を模したビニールチューブをもち、ヒトの腕型の半透明の模型で、医学生や看護学生の注射の練習などに利用可能なものを目指している。

このように医学にせよ、化粧品にせよ、人間の「ふれ合い」が必要ではあるが、容易に実験ができない場合に、これらを仮想現実的に「体感」できる装置、機器・器具は今後さらに重要性を増してくると思われる。

#### (4) 科学技術的・政策的課題

・ 触覚はヒトの感覚であり、これを定量的に評価することが重要であるが、現在のところ、評価方法の主流は個人差などが大きい「官能評価」に依存している。官能評価は被験者がいれば、比較

的に低コストで実施できるが、定量性に欠け、機器による評価はコスト面に加え、対象が非常に限定されており、この間をつなぐ、あるいは埋めるような技術・手法が待望されている。

- ・ 医薬品の評価では、EUにおいて、動物実験に対する規制が強化される傾向<sup>12)</sup>にある。主に動物愛護の観点から、薬効の評価などに動物を使用せず、可能な限りシミュレーション等で代替する方向へと転換することを企図している。化粧品も医薬品の一種であることから、例えば肌への影響などはこれまで動物実験で評価されてきたが、今後は評価方法の転換を迫られると推察される。そのためにも、液体やエマルジョン成分から構成される化粧品を高精度かつ迅速に評価できる機器に対するニーズは高まっていくと考えられる。

- ・ 前述のように、触覚はヒトの感覚であり、医学や生理学といったライフサイエンス分野の研究内容であるが、現在、デバイスや機器として実装されているのは主に情報通信分野、これらを応用したロボットなどの機械分野が中心となっており、主要な研究者層も情報通信など、工学系の分野が中心となっている。リハビリへの応用、疾患の治療など、医学への応用を企図した場合、そのデバイス開発には医工連携、産学連携の仕組みが不可欠であり、これらを組み合わせた試作品の開発、製品開発といった「研究開発プラットフォーム」のような取り組みで進めていくことが望ましい。

#### (5) 注目動向(新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など)

- ・ Institute of Food Technologist (IFT)

1939年にアメリカで設立され、現在では世界95の国と地域に会員をもつ食品に関係した研究者と技術者で構成されている民間の団体。安全で持続的な食料供給に関する科学・技術・イノベーションについて研究開発の振興を行うことを目的としている。その活動の一環として、食品生産に関する触覚に関して具体的な定義<sup>1)</sup> (“Sensory evaluation is a scientific discipline used to evoke, measure, analyze and interpret reactions to those characteristics of foods and materials as they are perceived by the senses of sight, smell, taste, touch and hearing”) を与えている。

- ・ 計測自動制御学会 触覚部会<sup>13)</sup>

(公社)計測自動制御学会 システムインテグレーション部門の部会として2008年に設置。医療・福祉、ロボティクス、バーチャリリアリティ等の分野で重要性が増大している触覚について、ヒトの感覚としての触覚の理解、触覚センサー、触覚ディスプレイの開発などを統一的に議論する場として活動中。

- ・ JST ACCEL「触原色に立脚した身体性メディア技術の基盤構築と応用展開」<sup>14)、15)</sup>プロジェクト

ヒトの触覚を視覚の3原色と同様に、「圧力」「振動」「温度」など、複数の感覚要素が統合されたものと捉え、触覚を計測・伝送・提示することを目的とし、触覚と3D画像が融合した、実際に手で触ることが可能な画像を空中に提示する「3次元視覚情報提示装置」、ヒトの分身として遠隔地にあるロボットをヒトの身体運動と同期させるとともに、ロボットが得た感覚をヒトに伝えることができる「テレグレジスタンスロボット」の実証システムを開発し、その実用化や国際標準化を目指すプロジェクト。

## (6) キーワード

触覚、触覚応用デバイス、しっとり感、化粧品開発、医薬品開発、マネキン、リハビリテーション

## (7) 参考資料

- 1) アメリカの食品研究者・技術者の組織である Institute of Food Technologist による定義。詳細は Food Technol. Vol.35(11), pp.50 (1981)
- 2) 前野隆司、小林一三、山崎信寿、ヒト指腹部構造と触覚受容器位置の力学的関係、日本機械学会論文集 C 編、Vol.63、N0.607、pp.881-888 (1997)
- 3) 例えば、指における触覚受容器での応答周波数領域については、前野隆司、ヒト指腹部と触覚受容器の構造と機能、日本ロボット学会誌、Vol.18、No.6、pp.722-775 (2000)
- 4) JST CRDS における Web of Science 検索結果。
- 5) ミライセンス社ホームページ <http://www.miraisens.com/ja/technology.html>
- 6) IEEE Transactions on Haptics, Vo.3, No.3, pp.155-165, July-September (2010)
- 7) シンガポールのベンチャー企業である T.Ware 社の製品である T.Jacket は、ジャケットの中に空気圧で作動するエアポケットが装備されており、スマートフォンなどで遠隔操作ができる。ADHD の他、PTSD（心的外傷後ストレス障害）などの症状改善への対処の 1 つとして活用が始まっている。<http://www.mytjacket.com/the-science-behind-it.html> を参照。
- 8) ボツリヌス菌から産生されるボツリヌス毒素は食中毒の原因となる反面、筋弛緩効果をもっていることから、顔面や不随意運動、筋肉の緊張を緩和する治療法として活用されている。例えば、<http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/ohashi/neurology/patient/botox/index.html> を参照。
- 9) 電気通信大学 梶本研究室のホームページ に詳細あり。  
<http://kaji-lab.jp/ja/index.php?rsearch%2Fhanger>
- 10) 研究成果を「ラクビ」として（株）TSS から販売。一般医療機器 非能動型簡易型牽引装置（35519001）ラクビ [http://www.geocities.jp/dystonia2005/img/rakubi\\_151123.pdf](http://www.geocities.jp/dystonia2005/img/rakubi_151123.pdf)
- 11) 株式会社レジーナ Web サイト <http://www.bioskin.jp/chusha/index.html>
- 12) EPAA（European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing）（2005年11月7日）においては、「3Rs 宣言」として、動物愛護を含め、適切な資金・資源の提供を通して、動物実験を代替する評価法の開発等を加速し、得られた方法の迅速な承認を目指すことが含まれている。J Am Assoc Lab Anim Sci. 54(2) 209-213, 2015 Mar. を参照。
- 13) 触覚部会ホームページ <https://sites.google.com/site/sicehaptics/>
- 14) JST ACCEL「触原色に立脚した身体性メディア技術の基盤構築と応用展開」ホームページ [http://www.jst.go.jp/kisoken/accel/research\\_project/ongoing/h26\\_05.html](http://www.jst.go.jp/kisoken/accel/research_project/ongoing/h26_05.html)
- 15) 身体性メディア技術で触覚をリアルに伝える JST News 2015年8月号  
[http://www.jst.go.jp/pr/jst-news/pdf/2015/2015\\_08\\_p10.pdf](http://www.jst.go.jp/pr/jst-news/pdf/2015/2015_08_p10.pdf)

## 1. 4 土壌・環境マイクロバイオームの評価・制御基盤技術

### (1) テーマ名

土壌・環境マイクロバイオームの評価・制御基盤技術

### (2) 概要

土壌や環境のマイクロバイオーム（微生物叢）には難培養性の微生物が多く存在しており、そこから如何に有用なもの（微生物、微生物がつくる有用化合物、有用化合物の遺伝子クラスターなど）を認識・抽出するかが注目されつつある。土壌や環境のマイクロバイオーム（微生物叢）の統合的かつ網羅的な解析と動態の評価、および、それらの制御に向けて必要となる技術領域・基盤技術群が今後大きく発展する可能性がある。

### (3) 国内外における研究開発の動向

次世代シーケンサーの技術革新は、一塩基あたりの解析コストをこの10年で10万分の1にまで押し下げた。このコストの劇的な低下により、ゲノム解析を適用できる生物種が爆発的に拡大し、ゲノムサイズの小さい生物であれば、全ゲノム解析であっても個々の研究室単位で行えるようになりつつある。また、様々な環境中に存在する細菌、菌類といったマイクロバイオームの、16S r RNAあるいは18S r RNAの配列情報を検出し、それを系統的指標とすることで、その構成種を網羅的に評価する解析手法、メタゲノム解析が確立した。メタゲノム解析によって、実に環境中の約99%以上の微生物が、現在の一般的な培養技術では純粋培養できないことが明らかとなった。大多数の微生物が培養困難な理由としては、「複数の微生物が生育や増殖に必須な物質的な因子を介して相互作用している」、「それらの微生物は培養可能な微生物に比べて分裂・増殖が極めて遅い」、「宿主となる植物と絶対共生関係にある」といったことが考えられる。また、一般的な培養条件の検討では大気中つまり酸素濃度の高い好気的条件下で行われるが、難培養性微生物には嫌気的条件下でないと増殖しないものも多数あることも一因である<sup>1)</sup>。

こうした微生物集団を取り扱う研究開発として、最も先行し大きな研究投資がなされたのが、ヒトのマイクロバイオーム研究である。世界的には2008年頃より、米国、欧州が先導する形で公的資金の助成を受けて推進された。これまでに、ヒト健常者の全身の上皮（口腔、呼吸器、消化管、皮膚、生殖器など）におけるマイクロバイオームのゲノム情報のカタログ作成や、疾患ごとのマイクロバイオームの構成プロファイルが得られている。現在も継続して、個々の疾患や健康状態との相関解析、新規治療法の開発、創薬シーズの探索などを目的に、研究が展開されている<sup>2)</sup>。

ヒト以外の微生物集団を取り扱う研究開発の動向について、*Nature Microbiology* の創刊号に掲載された *Consensus Statement* によれば、2012～2014年の間に行われた米国のマイクロバイオーム関連の研究のうち、実に全体の3分の2がヒトあるいは実験動物関連であった<sup>3)</sup>。一方、農業、陸上、水圏といった、土壌・環境マイクロバイオーム研究については、全体の8%、14%、8%に過ぎない。植物や土壌のマイクロバイオーム研究は特に、人口増に伴う食糧増産への対応および温暖化ガスの排出緩和に対し、大きな貢献ができる可能性を秘めており、今後の研究推進が期待されている。

現在では実に様々な物や環境を対象にメタゲノム解析が行われるようになり、環境マイクロバイオーム研究は新しい展開を見せている。2015年に報告された顕著な例を以下に示す。JAMSTEC

の地球深部探査船「ちきゅう」によって得られた、海底下 2500m、2000 万年前には森林だった地層のサンプルから、新規の微生物群が発見された<sup>4)</sup>。都市スケールでのメタゲノム解析がニューヨーク市の地下鉄、運河、公園からのサンプルで行われた<sup>5)</sup>。また、コーヒーサーバー<sup>6)</sup>やチーズ<sup>7)</sup>など、食品関連を対象にメタゲノム解析を行った例も出てきた。植物に共生する真菌類については、その複雑な「相互作用ネットワーク」の解析から、「中心核 (仲良し菌)」となる種が存在することが発見された<sup>8)</sup>。メルロー種のぶどう畑の土壌マイクロバイオーム解析から、ワインの個性 (テロワール ; *terroir*) の形成にはマイクロバイオームが大きく関わるのではないかと、言った興味深い事例も報告された<sup>9)</sup>。今後も、多様な環境 (都市、農地、住居など建築物などの人工的環境および、森林、水圏、永久凍土などの自然環境の両方で) や物 (食品、家畜、ペットなど) を対象に、微生物多様性の包括的な記載と理解が進むと考えられる。また、複合微生物系の相互作用の研究が展開され、マルチオミクス解析やシステムバイオロジー的手法により、環境や物の品質の制御方法の開発などが導出されると考えられる。特に土壌マイクロバイオーム研究は、微生物の多様性が高く、「最後のフロンティア」、「*Microbial dark matter*」<sup>1)</sup>と例えられ、持続的な食料増産、生物資源の確保、土壌などからの温暖化ガスの排出削減などに対して、大きな貢献がなされる可能性があるものとして期待されている。また土壌マイクロバイオームへのもう一つの期待は、新規抗生物質のシーズ探索である。ストレプトマイシンや 2015 年ノーベル医学・生理学賞の受賞理由となった大村智特別栄誉教授のエバーメクチンなど、多くの抗生物質・抗寄生虫薬が土壌細菌 (放線菌 *Streptomyces* 属) から発見されていることが大きな理由である。

非常に重要な技術的課題は、難培養性の膨大な数の微生物群から、いかに有用な微生物を、あるいは有用な遺伝子を発見してくるかという点である。これを乗り越えるための方策はいくつかある<sup>1)</sup>。一つは、膨大な組み合わせの培養条件をしらみつぶしに試し、とにかく培養を成功させるというやり方である。多穴のマイクロプレートなどを用いて、培地に添加する物質の組み合わせや酸素条件など、多数のパラメーターを変えてひたすら試す。二つ目は、マイクロフルイディクスを用いて、手のひらサイズに数千ものナノリットルサイズの培養ウェルを集積するやり方である。一つのウェルにだいたい 1 つの微生物細胞が入るように制御するが、2 種あるいは 3 種の微生物細胞が入ることで相互作用により増殖が可能になる場合もある。三つ目は、多穴の各ウェルに培地と一個の微生物細胞が入るようにし、半透膜で覆ったデバイス (iChip) を用いる方法である。このデバイスを土壌にそのまま土壌に挿すと、個々の細胞は隔離されているが、土壌との間で物質のやり取りは起こるので、ウェルの中で細胞増殖が起こる場合がある。この方法で土壌の細菌の約 50% について培養に成功した例もある。ウェルの中で細胞増殖が確認されたら、増殖を抑制したい菌 (多剤耐性菌など) を一様に広げたシートを被せる。もし、菌の増殖の阻害が起こっているものがあれば、その微生物細胞は有望な新規抗生物質生産菌候補となる<sup>10)</sup>。四つ目は、シングルセルアナリシス、すなわち一細胞レベルで新規生理活性物質を持つ候補の細胞を光学的にスクリーニングし、次いでゲノムあるいはトランスクリプトーム解析を行い、生理活性物質合成に関わる遺伝子を単離する方法である。五つ目は、細菌のゲノムのデータから、抗生物質のような有望な物質生産をする遺伝子の鍵となるパターンを、機械学習によるアルゴリズムで抽出する方法である。

これまでの分子生物学においては、研究対象は純粋培養された単一のモデル生物種であった。今後は、計算機科学やメタボローム解析技術の発展や高度化に支えられて、多数の生物間相互作用を扱えるようになると予想される。また、次世代シーケンサーによる核酸解析コストの著しい低下に

よって、モデル生物を集中的に解析する従来のスタイルから脱却し、あらゆる生物種を分子生物学的な解析の俎上に乗せることが可能な時代が来ると期待されている。このような未開拓の微生物群の、複数の生物種間の相互作用と、環境における機能の解明と制御が今後の大きなテーマとなると考えられている。

#### (4) 科学技術的・政策的課題

（科学技術的課題）

- ・ マイクロバイーム解析技術に関するツール、技術、データベースなどの共通基盤の構築が重要である。
- ・ ゲノムやメタゲノムデータだけでなく、マルチオミクス解析のための、トランスクリプトーム、プロテオーム、リピドーム、メタボロームなどのデータ収集も必須である。
- ・ データサイエンスやバイオインフォマティクスを行うためのインフラストラクチャーや人材の育成と確保が重要である。
- ・ データ収集に伴い、サンプル収集や処理法といった解析手法の標準化が必要である。土壤に関しても、国際的な標準化の必要性が謳われている<sup>11)</sup>。
- ・ サンプル処理のための解析パイプラインの整備、すなわち解析装置のハイスループット化や自動化が求められている。
- ・ 難培養性の微生物を培養可能にする技術群の創出と、用途に応じた適用（マイクロフルイデイクス、iChip、シングルセルアナリシス、マイクロドロップレット、鍵となる反応経路の機械学習アルゴリズムによる抽出、など）が求められる。

（政策的課題）

- ・ 技術基盤としては共通要素が多いが、成果を社会に還元する際には実に様々な切り口があるため、学際的な研究開発、あるいは省庁横断的な取り組みを行い、研究設備やインフラへの重複投資を避けるとともに、相乗効果を生むような集約した共通研究基盤を持つのが望ましい。
- ・ 産業界との情報共有および連携するシステムが必要である。
- ・ 海外の自然環境を対象にした研究については、遺伝資源へのアクセスと利益配分（ABS）の遵守に向けた国内措置、および海外現地の研究組織との連携が必要である。

#### (5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ Phytobiome initiative<sup>12)</sup> （米国）

「作物の改良に向けた新しいパラダイムをデザインする」というタイトルで、2015年6月30日～7月2日にかけて、200人以上の参加者（アカデミア、企業、ファンディングエージェンシーから）をワシントンDCに集めて Phytobiome Initiative の最初のミーティングが開催された。植物をとりまく、微生物叢、昆虫や線虫などを、全体的な視野からシステムとして把握し、農業生産性の向上を目指すプロジェクトを立ち上げようとしている。“Phytobiome”という単語は、2013年にコロラド州立大学の Dr. Jan Leach によってつくられた。Phytobiome の概念はひろく、植物をとりまく微生物叢、昆虫、線虫などが含まれ、さらに全てに影響を与え

る非生物的な環境要因、気温、水分、光なども包含する。ミーティングでは、植物の生育を助ける微生物群を操作する方法や、土壌の水分や肥料の量をセンサーで精密にモニターしながら必要などころにだけ供給する「精密農法 (Precision Agriculture)」なども紹介され、企業や産業界からの参加者にアピールした。参加者の大部分は米国所属だが、ブラジル、オーストラリア、ドイツ (参加者は日本人)、フィリピンからも少数の参加者があった。

・ International Soil Metagenome Sequencing Consortium “TerraGenome” (インターナショナル)

土壌のメタゲノム解析に関する科学者の国際的なグループ。2008年頃から、国際的なパブリックコンソーシアムの設立をめざして議論が進められ、ワークショップの開催や Nature Reviews of Microbiology (Editorial) への寄稿などを行い<sup>13)</sup>、2011年より、NSF Research Coordination Network からファンディングを受けて公式に発足した。戦略立案や情報共有のための定期的なミーティングの開催、シーケンス/バイオインフォマティクス解析の調整、ワークショップや大学院生および研究者の教育、ウェブサイトを通じたデータの共有、などを行っている。また、メタデータ収集にあたり、標準化のための指針を示している。解析のための資金は、プロジェクトごと、国ごとに別々に得ている (カナダ NSERC、フランス ANR、米国 DOE、NSF など)。

・ Earth Microbiome Project (インターナショナル)

発足時は米国 DOE にサポートされていたが、2010年より、Templeton & Keck Foundation によりサポートされている。研究機関と産業界のパートナーシップにより、地球上の微生物叢マップを作成している。

・ EC Marine Microbial Biodiversity, Bioinformatics, and Biotechnology Program (インターナショナル)

2012年に開始した、地球規模での海洋マイクロバイオームのカタログ化を行う、国際的なコンソーシアム。Ocean Sampling Day (OSD) という大規模実験を企画し取りまとめている。OSD は、世界中の研究者が参加し、特定の日に、海洋のサンプルからメタゲノム解析をするものである。2014年6月21日(夏至)に、世界ではじめて OSD が行われ、155もの16S/18S rRNA アンプリコンデータセット、150のメタゲノムが集められた<sup>14)</sup>。夏至の日に、世界で一斉に多点でのサンプリングを長期的行うことによって、海洋の微生物多様性を決める重要なファクター (物理化学的な、あるいは生物学的な) は何か、OSD の各サンプリングサイトにおける、重金属、抗生物質、糞便と関連した微生物機能は何か、という問題に取り組むとされる。ヨーロッパや北米からのサンプルがほとんどで、アジアからはわずか4か所(中国からの参加なし)であった。日本からは京都大学だけが参加した。

## (6) キーワード

ゲノム、メタゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、リポドーム、メタボローム、マルチオミクス解析、マイクロフルイディクス、iChip、機械学習による代謝パスウェイ解析、シング

ルセルアナリシス

### (7) 参考資料

- 1) Lok, Mining the microbial dark matter. *Nature* Vol. 522, pp270-273 (2015)  
doi:10.1038/522270a
- 2) 戦略プロポーザル 「微生物叢 (マイクロバイオーム) 研究の統合的推進 ～生命、健康・医療の新展開」 CRDS-FY2015-SP-05
- 3) Stulberg, et al., An assessment of US microbiome research. *Nature Microbiology* Vol.1, pp1-7 (2016)
- 4) Inagaki, et al., Exploring deep microbial life in coal-bearing sediments down to ~2.5km below the ocean floor. *Science* Vol. 349, pp420-424 (2015)
- 5) Afshinnikoo et al., Geospatial resolution of human and bacterial diversity with city-scale metagenomics. *Cell Systems* Vol.1, pp72-87 (2015)
- 6) Vilanova et al. The coffee-machine bacteriome: biodiversity and colonization of the wasted coffee tray leach. *Scientific Reports* Vol.5, Article number: 17163(2015), doi:10/1038/srep17163
- 7) Wolfe et al., Cheese Rind Communities Provide Tractable Systems for In Situ and In Vitro Studies of Microbial Diversity. *Cell* Vol.158, pp422-433(2014)
- 8) Toju et al., Network modules and hubs in plant-root fungal biomes. *Journal of the Royal Society* (2015) doi: 10.1098/rsif.2015.1097
- 9) Zarraindia, et al., The soil microbiome influences grapevine-associated microbiota. *mBio* Vol.6, e02527-14 (2015) doi:10.1128/mBio.02527-14
- 10) Ling et al., A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* Vol.517, pp455-459 (2015)
- 11) Ramirez et al., Toward a global platform for linking soil biodiversity data. *Front. Ecol. Evol.* (2015) <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fevo.2015.00091/full>
- 12) Ledford, Plant dwellers take the limelight. *Nature* Vol. 523, pp137-138 (2015)
- 13) Vogel et al., TerraGenome: a consortium for the sequencing of a soil metagenome. *Nature Reviews Microbiology* Vol.7, pp252 (2009)
- 14) Kopf, et al., The ocean sampling day consortium. *GigaScience* Vol.4 pp27-21 (2015)

## 補足：これからのライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発の方向性等

ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、平成 28 年度末の取りまとめに向け、俯瞰調査活動を実施している。本項では、これからのライフサイエンス・臨床医学の研究開発のあり方として重要と考えられる方向性について、概要を紹介する。

ライフサイエンス・臨床医学分野では、解析技術の飛躍的な進展や様々なデータベースの整備などによってビッグデータを活用した研究が可能となりつつある。そして、下図に示すように、ビッグデータを最大限活用することによって、今後の研究開発は大きく加速するものと考えられる。

例えば創薬を例に挙げると、生命や疾患の理解を目指す基礎研究段階から、得られた知見を医薬品、医療機器などにつなげるための応用研究（橋渡し研究）、法規制などに則った小規模な検証（臨床試験、治験）を踏まえて、最終的には社会全体へ波及するような形態（例えば製品としての医薬品の販売）とし、さらに社会で使用された結果の調査・解析（市販後調査）で得られた知見に基づき、新たな研究開発（メカニズム研究など）を推進する。これら一連のサイクルの中でビッグデータが生まれ、それらを活用することで、成果創出は大きく加速しうる。そのために必要な要素研究・要素技術を強化すると同時に、それらを統合化し一連のサイクル全体の最適化を進めていくことが、今後、本分野において重要になると考えられる。

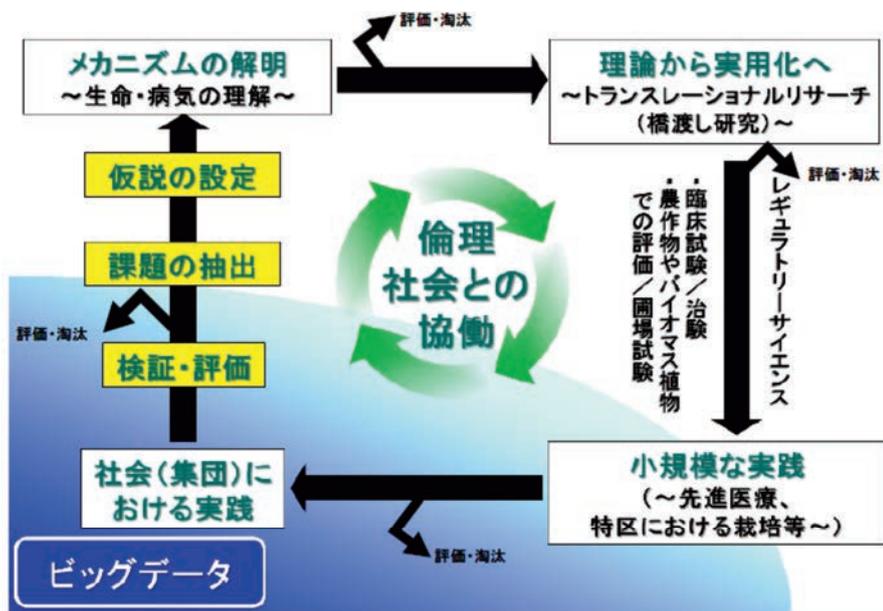


図 ライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発の方向性

### (参考) わが国の関連動向

本分野においては、人間の健康維持、疾患からの回復、食事などの日常生活に密着した成果が求められ、研究開発についても非常に期待が大きい状態にある。特に医療制度については国民皆保険制度という制度で運用されている。アメリカの医療のように完全資本主義でもなければ、欧州諸国に見られるような社会主義的な体制でもなく、” Publicly Paid, Privately Provided ”（対価は公共で賄い、医療は民間が提供する）という状況である。そのため、一定の効果が認められ、この制度

下で維持可能な研究成果であれば、市場原理に淘汰されることなく、社会実装が行われがちで、評価サイクルが上手く機能していないとも言われる。この体制下では、安全かつ安価な医療を国民に遍く提供できる反面、その維持コストは大きくなる傾向があり、超高齢化社会に突入したわが国では、このシステムを支えるための医療費（国民医療費）総額は40兆円を超えており、国家負担分に限っても2016年度予算で11兆円を超えると推計されている。医療費によるコストは今後も国家財政を圧迫していく可能性が高く、より効率的な医療の提供が必要となるが、これを支えるためのデータの共有化、システム化については、地域での取り組みが始まったばかりで、上手に活用していく段階には至っていないのが現状である。様々な研究成果がデータとして得られ、これを集積したビッグデータとして解析できる現代では、この傾向は医療だけではなく、食料生産など、他の分野でも同様である。そのため、今後、本分野の研究開発を考えていくに当たり、(1) データを最大限活用した研究開発体制の構築、(2) 基礎研究から応用研究、橋渡し研究を経て社会実装に至る各プロセスでの厳密な評価と淘汰によって、効率の高い研究開発を推進していく必要があると考えられる。

#### （参考）注目すべき米国の動向

最後に、これからの医療研究開発の方向性を示唆する、特に注目すべき海外の大きな動きとして、2015年1月、オバマ大統領が一般教書演説において発表した“Precision Medicine Initiative”を挙げる。

従来型医療の多くは平均的な患者向けにデザインされたものだが、Precision Medicineは、遺伝要因、環境要因（ライフスタイルなど）の違いをもとに、患者やハイリスクな人々をある程度の規模でグループ分け（subpopulation）し、グループごとに適切な治療法や発症予防法を開発するという方針である。これはビッグデータを活用した新たな医療提供体制、医療技術開発の動きへとつながるものと考えられる。このイニシアティブが目指す5つの目標のうち1つに、ボランティアによる全米規模での研究コホート（100万人またはそれ以上）が掲げられており、同コホート研究などを基盤とした様々な医療技術が今後生み出されていくものと予想される。

なお、平均的 patient 向けにデザインされた従来型医療から脱却するコンセプトとして、一時期、個人個人に最適な医療を開発・提供しようとする“Personalized Medicine”がうたわれ、様々な医療技術が生み出されたが、個人を対象とした医療技術の高コスト化が深刻な問題となっていた。そのような状況を踏まえ、安全性・有効性に加えて経済的な妥当性の高い、ある程度の規模のグループ毎に最適な医療を開発・提供しようとする“Precision Medicine Initiative”へと軌道修正されたものと見受けられる。同様の方向性は英国においても呼応する動きが見られ、これからの世界の医療研究開発の大きな方向性へとようになっていくことが予想される。わが国においても、先述したわが国特有の状況も踏まえた上で、適切な研究開発戦略を立案、推進していく必要がある。