

### 3. 俯瞰区分と研究開発領域

#### 3.1 生命・健康・疾患科学

＜区分の俯瞰全体像＞

他の区分（区分2～5）では「技術」に重きを置いた領域を対象に俯瞰を実施するのに対し、本区分（区分1）では「学術」を対象とした俯瞰を実施した。「技術」の進展に呼応して、「学術」の研究対象は大きな広がりを見せている。本項では、その全てを網羅的に取り上げるのではなく、今後わが国にとって重要性が高いと考えられる「学術」分野を中心に取りまとめることとした。領域の設定にあたっては、“近年、特に新しい展開が見られる領域”、“わが国が世界をリードする領域”、“わが国において推進することに大きな意義のある領域”のいずれか或いは複数を満たすことを強く意識した。その結果、今回の俯瞰においては次の11領域を設定した。

表. 「生命・健康・疾患科学」区分領域一覧

領域名	領域設定の観点
生体分子の科学	RNA、糖鎖、エクソソーム研究
生体機能の科学	時間科学、性差医学・生物学研究
免疫科学	免疫の基礎～応用研究
脳・神経科学	脳・神経科学の基礎～応用研究
老化科学	老化の基礎研究
微生物叢（マイクロバイオーム）の科学	ヒトおよび動物の微生物叢の基礎研究、健康・医療技術開発研究
数理科学	数理モデル研究
生活習慣病	がん、代謝疾患（臓器関連）、腎疾患の基礎研究、診断・治療研究
精神・神経疾患	精神疾患、神経疾患の基礎研究、予防・診断・治療研究
免疫疾患	アレルギー、自己免疫疾患の基礎研究、診断・治療研究
感染症	病原性微生物の基礎研究、予防・診断・治療研究

本区分で取り上げた全11領域は、“生命の理解の本質に迫る領域”、“疾患の理解およびそれに立脚した予防・診断・治療法の開発を目指す領域”の2つに大別される。それぞれの概要は次の通りである。

##### ① 生命の理解の本質に迫る領域

あらゆる生命現象に共通する事象として、「生体分子の科学」領域、「生体機能の科学」領域、「老化科学」領域を設定した。「生体分子の科学」領域では、生命の基本構成単位である生体分子のうち、特に近年大きな展開が見られるテーマとして、RNA（膨大なncRNAが多様な生命現象・疾患と関係することが示唆）、糖鎖（わが国が長年の取り組みを通じた強みを有し、生命現象を紐とく切り口として期待）、エクソソーム（細胞間情報伝達機構として近年世界中で大きく注目）の3つを取り上げた。「生体機能の科学」領域では、時間科学（生体リズム形成の理解が飛躍的に進展）、性差医学・生物学（性差構築のメカニズム解明が進み男女に

について新たな概念も提唱)を取り上げた。また、老化関連疾患に対するブレイクスルーが期待される中で、個々の老化関連疾患研究ではなく共通する老化基礎メカニズム研究への期待が国内外で大きく高まっていることから、「老化科学」を独立した領域として取り上げた。

外部刺激への生体応答、および生体の恒常性維持や疾患発症機序とも関連する事象として「免疫科学」領域、「微生物叢（マイクロバイーム）の科学」領域を設定した。「免疫科学」領域は、わが国が伝統的に強みを有し、近年、日本発の基礎免疫学の成果が極めてインパクトの大きな医療技術として結実（例：オプジーボ）するが、ヒト免疫研究では出遅れており戦略的対応が求められる。免疫研究のこれからの大きな方向性の1つが「微生物叢（マイクロバイーム）の科学」領域である。免疫研究のみならずわが国の強みを有する技術群が多く存在し、戦略的な推進によって生命科学、健康・医療技術の創出に大きなインパクトをもたらすと考えられる。JST-CRDS ライフサイエンス臨床医学ユニットにて戦略プロポーザル「微生物叢（マイクロバイーム）研究の統合的推進」（平成 28 年 3 月刊行）を刊行したところ、AMED をはじめ、複数の大型研究支援・企業活動が開始（平成 28 年度～）し、大きな潮流となりつつある。

身体の個別臓器に着目した研究として、「脳・神経科学」領域を設定した。脳・神経に対し、国内外で巨額の研究費が投資され、様々な研究が進められているが、全容解明にはまだ長い時間が必要であると考えられる。国内外の状況を整理しつつ、わが国の進むべき方向性を見出すため、今回の俯瞰調査対象として取り上げた。

本区分の全ての領域に共通する研究アプローチとして、「数理科学」領域を設定した。近年、生命現象や疾患を個別分子のみで説明するにとどまらず、その全体像をシステムとして理解するアプローチがますます重要性を増していることから、俯瞰調査の対象として取り上げた。

## ② 疾患の理解およびそれに立脚した予防・診断・治療法の開発を目指す領域

わが国、および世界で克服すべき対象となっている疾患群は多岐にわたる。前回版の俯瞰報告書（ライフサイエンス・臨床医学分野の俯瞰（2015年））では、全 10 領域を設定したが、今回は研究開発の飛躍が特に期待される疾患として次の 4 領域を設定した。

多くの国民が罹患し国民病とも言える「生活習慣病」領域を設定した。がん（免疫チェックポイントに注目した治療技術の進展が目覚ましい）、代謝疾患（個々の臓器研究に加え、脳も含めた臓器連関の視点が近年注目）、腎疾患（近年腎臓病に共通する素過程の理解が進み治療技術開発が期待）の 3 つを取り上げた。

数多くの医療技術開発が試みられているが、未だ十分な治療法が確立していない疾患として「精神・神経疾患」を設定した。神経疾患としては認知症、パーキンソン病などの医療技術開発が進むが、現状は対症療法である。精神疾患は、バイオマーカーの確立が未だに大きな課題となっている。これら状況を打破するためには、疾患研究と上述の「脳・神経科学」基礎研究の一体となった取り組みが必要である。

患者数が増大し、ニーズが大きく高まっている疾患として「免疫疾患」を設定した。アレルギーの罹患率は高く、2015 年にアレルギー疾患対策基本法が施行され、研究開発の加速が期待されている。自己免疫疾患は、関節リウマチの治療技術開発が大きく進展するものの、総じてメカニズム解明、治療法の開発は遅れている。いずれにおいても、上述の「免疫科学」をベースとする、基礎～応用が一体となった研究が必要である。

現代でも世界の公衆衛生上の大きな課題となっている「感染症」を設定した。例えば、近

年猛威を振るったエボラ、ジカ熱など、新興再興感染症は今も人類の脅威である。高病原性ウイルスのワクチン・治療薬開発のため、わが国においても BSL-4 の稼動が重要課題である。

### 3.1.1 生体分子の科学 (RNA、糖鎖、エクソソーム等)

#### (1) 研究開発領域の簡潔な説明

生体分子 (タンパク質、核酸、脂質、糖鎖、アミノ酸など) は生体内で様々な役割を担い、個体を形成している。近年では、多くの生命現象や疾患発症・重症化の機序が生体分子レベルで記述されつつある。これは、生命体を一つのシステムとして理解しようとするアプローチと相補的な位置付けにあり、今後もますます分子レベルでのサイエンスの重要性は高まると考えられる。注目すべき生体分子は多岐にわたるが、本項では特に、海外および国内の研究動向を踏まえ、今後わが国においてさらに取り組むことが期待される生体分子として「RNA」、「糖鎖」、「エクソソーム」を取り上げ、俯瞰を行なう。

なお、本項で取り上げていない生体分子のうち、例えば「タンパク質」については第3章の“3.2.6 構造解析技術 I (WET)”および“3.2.7 構造解析技術 II (Dry)”、「核酸」などは“3.2.1 ゲノム解析、オミクス解析”において記載があるため参照頂きたい。

#### (2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

##### (A) RNA

RNA はセントラルドグマ (DNA (転写) → RNA (翻訳) → タンパク質) を担う根源的な位置付けにあり、様々な生命現象を理解する上で極めて重要な生体分子であると同時に、がんを初めとする様々な疾患に深く関与している。古典的な RNA としては、mRNA、rRNA、tRNA、スプライソソームの構成因子である Small nuclear RNA (snRNA)、rRNA の修飾やプロセッシングなどに働く small nucleolar RNA (snoRNA) などが古くからよく研究されている<sup>1)</sup>。一方、近年、ゲノムの広大な「ジャンク」領域から膨大な数の ncRNA が転写されていることが明らかになり、セントラルドグマの各段階を緻密かつ特異的に制御する生体分子群として大きく注目され、その作用機序と生理機能の解明は重要なテーマである。ncRNA は「タンパク質をコードしない」と定義された、極めて多様性に富む生体分子群であるが、大別すると、数十塩基程度の small RNA と、数百塩基を超える long ncRNA の2つのグループに分けられる<sup>1,2)</sup>。20世紀末から現在に至るまで、RNA に関する知見は爆発的に増加しており、本領域では我が国の研究者も重要な役割を果たしている。

##### 【small RNA に着目した生命・医科学研究】

1998年のRNA干渉の発見に端を発し、RNAサイレンシングと総称される small RNA による遺伝子発現抑制機構の分子メカニズムの理解は急速に進みつつある<sup>2)</sup>。また、small interfering RNA (siRNA) や microRNA (miRNA) の医療応用研究も世界中で進められており、siRNAの糖鎖 (GalNAc) 修飾などの基盤技術が整えられつつあるが、依然として高効率な DDS や、生体内での高効率化のための化学修飾デザインなど複数の技術的ボトルネックが顕在化している。生殖細胞のゲノムをトランスポゾンから守る PIWI-interacting RNA (piRNA) の経路が破綻すると、卵・精子形成に異常が起こり不妊となることが知られている<sup>3)</sup>が、siRNA や microRNA と比較して分子メカニズムが複雑で理解が遅れており、今後の基礎研究の積み重ねが期待される。体液に含まれるエクソソーム中の microRNA のプロファイリングをバイオマーカーに用いようとする試みも、我が国で大規模に進められている。

また、「原核生物における RNA 干渉」とも言える、CRISPR/Cas9 も RNA 生物学としては非常に大きなトピックである（詳細は第3章“3.2.5 ゲノム編集”を参照）。

#### 【long ncRNA に着目した生命・医科学研究】

数百塩基を超える long ncRNA については、ヒトのゲノムから少なくとも 15,000 種類を超える膨大な種類が転写されていると言われている。タンパク質をコードする遺伝子の種差はほとんど無いが、ncRNA は種差が大きく、進化における生物の複雑性や種特異的機能の獲得に重要な役割を果たしていると考えられている。また、近年の疾患シーケンスの結果から、様々な疾患において long ncRNA に特異的な変異が入っており、それに伴うエピゲノムの変化が異常な遺伝子発現制御の原因になっていることが示唆されている。「アルゴノート」と呼ばれる共通のタンパク質群を介して働く small RNA とは異なり、long ncRNA はすでに知られているエピゲノム制御や細胞内構造体形成のみならず、多彩な生命現象と関係しているものと予想される。膨大な種類の long ncRNA による生体制御機構の全体像を理解し、医療応用への道筋をつけるためには、個々の long ncRNA 分子の機能を分子・細胞・個体レベルで丁寧に解析し、その特性に応じて分類・整理した上で、体系的に研究を推進するための戦略が必要である<sup>2)</sup>。

#### 【新旧 RNA 研究の融合】

先述の ncRNA についての最新の知見が蓄積していく中で、わが国が伝統的な強みを持つ翻訳やスプライシングといった古典的な RNA 生物学が、再び大きな脚光を集めている。例えば、ncRNA の1つである microRNA は、標的 mRNA からの翻訳開始過程を阻害すると同時に、標的 mRNA の poly(A)鎖を分解しその安定性を下げるという2重の作用様式によって、標的 mRNA からのタンパク質合成を抑制することが知られている。このように、ncRNA の働きを解明するためには、翻訳をはじめとした古典的な RNA が関与する様々な過程を軽視することなく、最新の知見をふまえて正しく理解することが不可欠であると言える。また、コドンの新たな意味づけ（mRNA 安定化に関係）、リボソーム品質管理、RNA 修飾など、古典的な RNA が関与する様々な過程において新たな発見がなされており、リボソームプロファイリングといった革新的な解析技術は新旧 RNA 研究を大きく加速させている。

なお、ncRNA と mRNA の境界は極めて曖昧である。例えば、long ncRNA として同定されていたものが、実は非常に短いペプチドをコードしており、そのペプチドが生理活性を有している例がいくつも報告されている<sup>4,5)</sup>。一方、タンパク質をコードする mRNA 遺伝子のイントロン部分には、多数の microRNA が含まれていることもよく知られている。また、mRNA のスプライシング異常によって「ncRNA 化」した異常な mRNA は、リボソームの品質管理機構によって速やかに排除されるが、long ncRNA には品質管理機構による分解を免れているものも多い。さらに特殊なスプライシングを受けて環状化し安定化した long ncRNA が、microRNA を効率よくトラップする「スポンジ」として働いている例も知られている<sup>6)</sup>。したがって、mRNA か ncRNA か、あるいは small RNA か long ncRNA か、という様な画一的な区分けにとらわれず、それらの複雑で巧妙な関係を正しく理解することが重要である。

#### (B) 糖鎖

糖鎖は、核酸、タンパク質と並ぶ第3の生命鎖と呼ばれ、タンパク質、脂質に付加され、

これら分子に圧倒的な多様性と個性を与え、様々な生命現象、疾患発症・重症化と関係する重要な生体分子である。例えば、糖鎖の付加によってタンパク質には  $10^4 \sim 10^5$  倍もの多様性が賦与される。この多様性によってタンパク質にはその機能に強弱が与えられ、あるいは、元来とは異なる新たな機能が与えられる。生命にとってこうした分子の多様性は必須であり、糖鎖の違いはヒトの 60 兆個の細胞にも個性を与えている。糖鎖は様々な研究分野と関連する領域と言え、他領域との融合研究により発生、再生など基本的な生命現象の理解の深化と、希少疾患、感染症、がん、神経変性疾患、生活習慣病など多くの疾病の予知、診断、治療に貢献することが可能である。

一方で、ゲノミクス、プロテオミクスなどの急速な発展に比較してグライコミクスの展開は遅々としており、それら各種オミクス研究のデータをもとに生命を統合的に理解しようとする際に不都合が生じてきた。生命科学研究者たちの間ではこの危機感が背景となって、糖鎖科学への注力を支援する動きが強くなってきた。特に、米国 National Academy of Science の諮問機関がまとめた”Transforming glycoscience”は、糖鎖の生物学、化学、分析学、インフォマティクスなどの総合的かつ戦略的な推進を謳っており<sup>7)</sup>、また次世代研究者育成の必要性が声高に説かれている<sup>8)</sup>。

糖鎖科学は我が国が世界をリードしてきた学術分野であり、他国と比して、我が国は糖鎖研究の技術革新を牽引する最も強い力を有している。例えば、現在世界で使用されている標準的な糖鎖解析法は日本発であり、60%以上の糖鎖遺伝子のクローニングやその機能解析が我が国の研究者によってなされた。しかし、近年、糖鎖の重要性を重視した欧米およびアジア諸国では政策的な糖鎖研究への支援が厚くなり、特に米国では研究費投入と同期して分野間の共同研究が盛んとなり、台頭が著しい。一方、我が国では 2009 年で終了した CREST の「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」以降の系統的な支援は見受けられない。

#### 【糖鎖に着目した生命・医科学研究、臨床応用研究】

糖鎖の作動原理の解明が進み、病態解明と治療法開発につながっている。例えば、インフルエンザなどのウイルス、ピロリ菌などの細菌が組織・細胞に侵入する際に最初に結合するのが糖鎖であり、この感染過程を阻害する目的で抗インフルエンザ薬タミフルなどが開発された。最近、我が国の糖鎖研究者によって解明された福山型筋ジストロフィー、NGly1 欠損症などの希少疾患・難病の発症機序は、糖鎖が関わる生理的機能と直結したものであり、治療法の開発が進行中である<sup>9-11)</sup>。

糖鎖工学を利用し、品質・有効性・安全性をさらに高めた次世代糖タンパク質バイオ医薬品の開発が進んでいる。我が国で開発されたポテリジェント技術は、抗体の抗腫瘍活性を糖鎖改変によって 100 倍以上に向上させるものであり、タンパク質工学では成しえなかった革新的技術と言え、抗体医薬に使われている。そのほか糖鎖ワクチンが開発され、また最近接着分子セレクチンと結合する化合物により白血病などの治療薬開発が行われている。

一方で、トランスジェニック動植物由来の糖タンパク質、バイオシミラー開発の進展に伴い、糖鎖解析・管理技術の開発が課題となっている。また、我が国で開発され臨床応用されている肝がんのフコシル化 AFP や肝繊維症化の Mac2 結合蛋白など、がん関連バイオマーカーの多くは糖タンパク質であり、コンパニオン診断薬を含む新たな糖鎖関連分子マーカーの開発が期待される。

**【糖鎖研究の基盤技術開発（構造解析・化学合成など）】**

糖鎖科学は糖および糖鎖の構造決定技術に伴って発達してきた。近年では HPLC、質量分析器、薄層クロマトグラフィーなどを駆使した解析法が一般に用いられ、個別の糖鎖構造解析については様々な技術開発が進んでいる。しかしながら、糖鎖構造を網羅的に迅速かつ高い信頼性で同定する決定的な方法はまだ存在しない。今後、クライオ電顕、NMR、X線結晶構造解析、細胞イメージング、MRIなどで糖鎖構造を調べることで多くの知見の創出が期待され、これらの関連する解析技術、バイオテクノロジー分野との融合研究が必要である。

糖鎖研究を進める上で、目的の糖鎖や糖タンパク質を合成する技術も重要となる。近年、いくつかの有望な技術が見受けられる。例えば、天然資源（鶏卵）などから高純度のヒト型糖鎖が生産可能となり、ペグ鎖（ポリエチレングリコール鎖）に代わる分子として期待されている。ヒト型糖鎖はヒト体内で抗原性を示さないのが非常に有用である。また、糖タンパク質合成では、有機化学的に合成したタンパク質に上記のような方法で生成したヒト型糖鎖を付加可能であり、すでにエリスロポエチンをはじめとする中分子医薬品の開発が始まろうとしている。これらのように、細胞を用いた糖鎖の大量合成と共に、中分子創薬ならびにタンパク質製剤を修飾する創薬事業が可能になる時代に突入している。つまり、アミノ酸 200 残基程度の糖タンパク質製剤は、純度、品質の維持が困難な動物細胞による調製から離脱することが可能となる。世界的には、スイスのバクケム社と（株）糖鎖工学研究所（京都）が世界で最初に実用可能であることを発表した。今後、有機合成化学、ケミカルバイオロジー領域の専門家の糖鎖研究への参画が必要である。

**【インフォマティクスと分子ダイナミクスの融合研究】**

糖鎖のインフォマティクス研究者は、他の生命鎖のインフォマティクスとの協調を図る必要性を認識し、国際的取り組みが主流となってきた。JST ライフサイエンスデータベース統合推進事業の推進で開発された国際糖鎖構造リポジトリ GlyTouCan<sup>12)</sup>が、国際的に中核となって糖鎖関連の情報統合が進められている。また計算科学を導入した分子ダイナミクスによるモデリングは今や糖鎖研究を進める上で必須の技術となっており、糖鎖の分子モデリングによる生命現象の理解も今後の大きな課題である。

**(C) エクソソーム**

エクソソームは様々な細胞が分泌する小型（直径 30~100 nm 程度）の膜小胞で、殆どの体液（血液や尿、髄液など）や細胞培養液中に存在している。従来は不要な細胞内容物の放出に関与すると考えられていた。しかしながら、近年では生体内で脂質・蛋白質・RNAなどを運ぶ新たな細胞間情報伝達媒体として注目されており、ほぼ全ての研究領域（免疫、神経、癌、内分泌、循環器など）に跨り研究が進められている。例えば、免疫系では、免疫細胞間での抗原情報の交換や、免疫細胞の活性化・不活性化など様々な免疫応答を制御する可能性が示されている<sup>13)</sup>。神経系では、様々な神経変性疾患の原因蛋白質がエクソソームによって細胞外へ放出され他細胞へと伝播される事が明らかとなり、病態の進展に深く関与する可能性が示されている<sup>14)</sup>。癌細胞が放出するエクソソームには、血管新生や転移、免疫逃避に関連する分子が含まれており、癌細胞の成長に適した微小環境を構築するのに関与していると考えられている<sup>15)</sup>。これら研究を推進するにあたっては、臨床研究、バイオインフォマティクス、公衆衛生、ナノテクノロジー、検出技術開発など様々な分野の研究者の参入が必

須である。

#### 【エクソソームに着目した生命科学研究、基盤技術整備】

1つのエクソソームに含まれる蛋白質は数万種類、mRNA、miRNAは数千種類以上あると想定されているが、その構成は由来細胞ごとで異なるとともに、その細胞の状態によっても変化する。また、エクソソームにおけるこれらの構成は、分泌細胞内での構成と異なっており、エクソソームに特異的な蛋白質や mRNA、miRNA が選択的に内包化される機構が存在する。このような特性からエクソソーム内の RNA はバイオマーカーとして、さらに治療開発の標的として注目されており、2012年から米国 NIH による戦略的大型プロジェクト（Extracellular RNA Communication, <https://commonfund.nih.gov/Exrna/index>）が開始されている。一方、エクソソーム中の mRNA は標的細胞に取り込まれるとその細胞内で機能性蛋白質の発現を引き起こすが、エクソソーム中の miRNA の多くが、機能性 miRNA ではなく前駆体であり、どのような生理的意義をもつかが研究されている。また、エクソソームには多種多様な蛋白質や RNA、脂質が含まれているため、細胞ごとに分類してのデータベース化（ExoCarta）がオーストラリア La Trobe University を中心に世界共通で進められている。さらに、プロテオミクスやトランスクリプトミクス、システムバイオロジーを駆使した大規模解析が世界各地で個別に行われているが、解析法の共通化を目指した解析ツールとして FunRich が公開されている。

#### 【エクソソームに着目した治療法の開発】

エクソソームの機能が明らかになるにつれ、近年ではその機能を応用した治療法が開発が行われている。例えば、血中の線維細胞（間葉系前駆細胞の一種）から放出されたエクソソームは角化細胞の遊走と増殖、血管新生を促進することで、創傷治癒を促進する。この過程でエクソソーム内の血管新生促進性 miRNA（miR-126, miR-130a, miR-132）や抗炎症性 miRNA（miR-124a, miR-125b）、コラーゲン沈着促進性 miRNA（miR-21）などが関与すると報告されている<sup>16)</sup>。また、癌患者の樹状細胞から放出されたエクソソームには、様々な癌細胞由来の蛋白質が含まれており、癌細胞特異的な細胞傷害性 T 細胞の強い活性化を引き起こす。この機構を用いた抗腫瘍免疫療法の開発が初期臨床研究の段階である<sup>17)</sup>。

一方、病態発症に関与するエクソソームの機能を抑制する試みもなされている。例えば、関節リウマチ患者の滑膜繊維芽細胞から放出されるエクソソームには、細胞死を誘導する TNF- $\alpha$  が高濃度に集積しており、関節リウマチの病態を増悪させている<sup>18)</sup>。また上述の通り、癌細胞由来エクソソームには癌進展関連分子、神経細胞由来エクソソームには神経変性疾患関連分子が含まれており、これらのエクソソームを阻害または除去することにより、病態の発症を抑制できる可能性がある。

さらに、エクソソームを用いて、siRNA や抗癌剤などの薬剤を目的の細胞に運ぶ試みがなされている。エクソソーム膜表面には様々な細胞接着分子が発現しており、その様式によってエクソソームがどの細胞へと運ばれるかが明らかになりつつある。この特性を応用した新規 DDS の開発が期待されている<sup>19)</sup>。

#### 【エクソソームに着目した診断法の開発】

エクソソームは体液中で非常に安定であるとともに、小胞内に含まれる蛋白質や RNA はエクソソームの脂質二重膜に守られており分解されない。また、採取後長期間保存された体液中においてもエクソソームは比較的安定である為、エクソソームは臨床検査における新た

な疾患バイオマーカーとして有望視されている。様々な疾患との相関が調べられているが、特に血中に放出された癌細胞由来エクソソームは、健常細胞由来エクソソームと構成分子の違いが注目されており、癌の早期診断のツールとして癌進展との相関関係が調べられている<sup>20)</sup>。さらに、尿中のエクソソームは腎臓や前立腺、膀胱疾患の新たな診断マーカーとして、髄液中のエクソソームは脳内の腫瘍や神経変性疾患のマーカーとして期待されている。

### （3）注目動向

- RNA 研究の新展開が期待される研究動向が見受けられる。近年開発された「リボソームプロファイリング」という生化学と次世代シーケンスを組み合わせた手法<sup>21)</sup>によって、生体内の各 mRNA の翻訳状態を定量的かつ網羅的に解析することが可能となり、国際的にも大きな研究潮流が生まれている。また、翻訳と共役して mRNA の安定性を規定する新たな役割がコドンにあり、例えば胚発生を始めとした多彩な生命現象に大きく関係していることが、様々な生物種で相次いで報告されている<sup>22, 23)</sup>。さらに、終始コドンを欠いた mRNA などの異常な mRNA を翻訳中のリボソームが検出し、異常 mRNA および未完成の新生ポリペプチド鎖の速やかな分解を誘導する「リボソーム品質管理」と呼ばれる現象も、世界的に大きな注目を集めている<sup>24)</sup>。mRNA が m6A（N6-メチルアデノシン）を初めとする様々な化学修飾を広範囲に受けており、スプライシングや翻訳などを緻密に制御していることも最近の大きな話題である<sup>24)</sup>。スプライシングの異常が種々の遺伝病の原因になっており、それを補正することによって実際の治療につながる可能性のあることが、我が国の複数の研究者から報告されている<sup>25, 26)</sup>。正常な状態においても選択的スプライシングは遺伝子機能の多様性獲得に極めて重要であり、現在も活発に研究が進んでいる。また、RNA はほとんどの場合、対応するタンパク質と特異的な複合体を形成して初めて機能する。近年のクライオ電子顕微鏡の大幅な性能向上によって、リボソームやスプライソソームなど、巨大 RNA-タンパク質複合体（直径数十 nm 程度）の構造解析が急速に進んでいる。ただし、残念ながら我が国は世界的な潮流に立ち後れており、早急な対策が急務である。一方で、超解像顕微鏡を用いた細胞内 RNA-タンパク質複合体（直径数百 nm 程度）の解析<sup>27, 28)</sup>や、一分子顕微鏡を用いた RNA-タンパク質複合体形成や作用の分子動態の 1 分子レベルでの解析<sup>29, 30)</sup>は、現在のところ我が国は世界の先頭集団に位置しており、継続的な支援によるさらなる発展が期待される。
- 糖鎖研究の注目すべき新しい動向が見受けられる。外界とのコミュニケーションを担う「細胞外糖鎖の新しい役割」が次々と明らかになっている。例えば、シナプス可塑性にコンドロイチン硫酸の硫酸化が重要であること<sup>31)</sup>や関節炎を惹起する IgG 糖鎖にシアル酸を付加することで、関節炎を抑えることが報告された<sup>32)</sup>。「細胞内糖鎖の新しい役割」も大きな潮流を作っている。例えば、糖鎖の合成や分解の異常を起因とする新たな遺伝疾患が見つかった<sup>33-35)</sup>。細胞内タンパク質の O-GlcNAc 修飾は、転写調節<sup>36)</sup>やオートファジー<sup>37)</sup>、糖尿病<sup>38)</sup>など様々な生命現象や疾患発症・重症化に関連が深いことが判明し大きな流れのひとつになっている。一方、細胞外 O-GlcNAc 修飾は日本人によって初めて見いだされ、細胞外マトリクスとの相互作用に重要である<sup>39)</sup>。「新規な糖鎖構造、

作動原理の発見」も注目すべき動向を示している。例えば、ジストログリカン糖鎖構造の全容解明に成功し、哺乳類で初めて見いだされた新しい糖を含むことや<sup>40)</sup>、新たな神経軸索ガイダンス分子として新奇糖脂質リゾ体が発見された<sup>41)</sup>。新しい作動原理として、糖鎖-糖鎖の相互作用が機能的な意味を持つことが証明された<sup>42-45)</sup>。また、糖鎖が主役となって細胞内にシグナルを入れ、タンパク質はむしろスキャホールドとして働くという作動原理も示された<sup>46,47)</sup>。「腸内細菌など微生物・宿主間クロストークでの新しい糖鎖機能」も見つかっている。例えば、腸管上皮細胞が発現する $\alpha$ 1,2-フコースが、宿主と腸内細菌間の共生因子であり、病原性細菌の感染を防御していること<sup>48,49)</sup>やミルクオリゴ糖の腸内細菌叢への影響が報告された<sup>50,51)</sup>。「糖鎖や糖タンパク質の大量化学合成」については、糖鎖構造が均一な糖タンパク質の化学合成が可能となり<sup>52,53)</sup>、大腸菌による糖タンパク質の発現も可能となった<sup>54)</sup>。そして糖鎖改変によるバイオ医薬品の高機能化<sup>55)</sup>や糖鎖の自動合成法の開発が報告された<sup>56)</sup>。「新しい技術開発をめざした糖鎖解析法（網羅的解析、異性体、計算科学）」も大きく展開している。例えば、糖鎖の異性体の判別がイオンモビリティ質量分析で可能となり<sup>57)</sup>、糖脂質蛍光プローブと一分子観測による細胞膜上のラフトドメインの可視化<sup>58)</sup>やクリックケミストリーによる糖鎖イメージングも可能となった<sup>59)</sup>。

- エクソソーム研究の更なる拡がり、期待される研究成果が次々と挙げられつつある。例えば、癌細胞由来エクソソーム上の接着分子の発現様式により、どの臓器へと癌が転移するかが決められていることが明らかになった<sup>60)</sup>。また、多くのウイルスが、エクソソームの産生経路を利用して産生されることが示されており、両者の関連性が注目されている<sup>61)</sup>。細胞に感染した細菌や寄生虫が、エクソソームを介して他細胞に感染している細菌・寄生虫の活動を制御する可能性が示された<sup>62)</sup>。好中球由来のエクソソームが関節炎などの炎症に保護的に働くことが示されている<sup>63)</sup>。基盤技術の観点から、エクソソーム研究の技術的ボトルネックである精製技術について、高純度かつ簡便なエクソソーム精製法が和光純薬から開発され市販化された。また、癌細胞が放出するエクソソームの簡易検出法が開発された<sup>64)</sup>。これら基盤技術の普及によって、本分野の研究は大きく加速するものと期待される。

#### （４）科学技術的課題

- 本稿で取り上げた生体分子（RNA、糖鎖、エクソソーム）は、いずれも様々な生命現象、疾患と関係するものであり、また解析技術などのブレイクスルーによって大きな進展が見られた、あるいは今後期待される領域である。したがって、これら研究の今後の新たな展開に向けて、より多くの研究者が簡便にこれら生体分子を解析することが出来る「技術革新」、当該技術が全ての研究室に浸透するための「技術支援体制・人材育成」、それら技術的基盤に基づく「各生体分子研究の深掘り」が挙げられる。これらすべてにおいて、該当する生体分子の専門家を含む様々な分野の研究者による融合研究によって様々な技術的ブレイクスルー、そして革新的な知見が得られるものと考えられる。また、いずれも将来的には医療応用へとつながりうる領域であり、早い段階で企業との協働を開始し、真に有用な医療技術の創出へとつなげていくことが期待される。

- ncRNA 研究の注目すべき研究課題としては、small RNA に着目した研究として「生化学と一分子解析を駆使した siRNA、microRNA の作用機序の詳細なメカニズムの理解」「piRNA の生合成および作用過程における各タンパク質因子の分子機能の解明」などが挙げられる。long ncRNA に着目した研究として、「遺伝学を活用した各 long ncRNA の生理機能の理解」「long ncRNA が形成する細胞内 RNA-タンパク質複合体の構成要素の同定と作用機序の理解および複合体の超解像顕微鏡解析」「各種疾患シーケンスにおける ncRNA 変異の同定」などが挙げられる。古典的 RNA の分野で注目すべき研究課題としては、「リボソームプロファイリングを利用した翻訳の定量的かつ網羅的な解析」「リボソームをハブとした mRNA および新生鎖ペプチドの運命決定・品質管理機構の理解」「m6A をはじめとした様々な RNA 修飾の同定とその機能解析」「スプラインシングによる遺伝子機能の多様性獲得および疾患治療への応用」「様々な特殊顕微鏡を利用した生物物理学的手法の活用」などが挙げられる。
- RNA 研究の医療応用の観点から、siRNA や microRNA に着目した研究が世界中で進められているが、DDS や、生体内での高効率化のための化学修飾デザインなど複数の技術的ボトルネックが顕在化している。それらボトルネックを真に解決しうる基盤技術開発と、それを力強く支えるためのさらなる基礎的知見の蓄積が重要である。
- 糖鎖に関する注目すべき技術的課題としては、「糖鎖シーケンサーの開発（現状は一部の研究者が糖鎖の構造解析を担っており、誰でも簡単にできる解析技術へのニーズは大きい）」「糖鎖自動合成機の開発（糖鎖の有機合成には一般的に多くの時間を有する）」「糖鎖修飾をテーラーメイドにした糖タンパク質の調製（一般的に糖鎖の構造は不揃いであり、制御することが困難）」「少量のサンプルでできる糖鎖解析（糖鎖構造決定の感度が低く、現状では  $\mu\text{g}$  オーダーの精製糖タンパク質もしくは  $10^6$  オーダーの細胞数が必要。加えて、糖鎖一分子観察法、糖鎖イメージング、糖ヌクレオチド 1 分子の測定技術へのニーズは大きい）」「自由自在な糖鎖改変（あるタンパク質のあるアミノ酸に結合している糖鎖だけを選択的に制御する手法が現状はない）」「新しい簡便な検出ツール（例えば新たな抗体作製、遺伝子工学によるネオレクチン、クリックケミストリーに使える新しい糖アナログなど）」
- 糖鎖に関する注目すべき研究課題としては、「疾病解明への貢献：糖鎖はあらゆる疾病に関与しうるものであり、脳・神経、がん、代謝、発生・再生などの基礎研究はわが国が強みを有する。細胞内糖鎖分解不全による遺伝性疾患研究もわが国が強みを有するトランスポーター、腸内細菌、ミルクオリゴ糖、糖ヌクレオチドなどに着目した研究もホットである。」「細胞内糖鎖：細胞内での糖鎖合成・分解の機構についてはわが国が世界をリード。細胞内タンパク質の O-GlcNAc 修飾は近年注目されつつある。」「新しい作動原理と新しい構造：糖鎖・糖鎖相互作用、糖鎖が主役でシグナルを伝える機構などの分野はわが国が世界をリード。例えば、リビトールを含む新しい糖鎖構造、細胞外 O-GlcNAc 修飾などの発見はわが国から発信され、国際競争が激しい領域でもある」
- エクソソームの技術的課題として、第一に、多くのエクソソーム内容物が汎用検出器の検出感度以下であることが挙げられる。超遠心法など現在汎用化されているエクソソーム精製法では、多くの夾雑物が混入し、エクソソームの真の機能と呼べるのか不明であり、新たな技術的ブレイクスルーが期待されている。また、血中のエクソソームは、様々

な細胞が放出したエクソソームの総和であり、特異的なエクソソームの解析や、1細胞レベル／1小胞レベルでのエクソソームの解析法の開発が期待される。

- エクソソームの研究課題として、エクソソームの放出機構の解明が挙げられる。これによってエクソソームを特異的に欠損させ、その機能解明へとつなげることが期待される。また、生体内におけるエクソソームの移動（どのエクソソームがどこへ行くのか）も今後の研究開発において取り組むべき重要な基盤的テーマである。

#### （5）政策的課題

- 本稿で取り上げた生体分子（RNA、糖鎖、エクソソーム）に関する論文発表は、当該分子の専門誌のみならず様々な分野（例えば発生、免疫、がん、感染症）の専門誌において為されており、被引用件数の多い論文も多く含まれる。つまり、生体分子研究と他分野との融合が進んでいると言え、今後もこの方向は続くと言われる。これら生体分子の研究は、わが国が強みを有する分野であると言えるが、今後さらに多くの成果を創出するためには、分野を越えた融合研究を加速させる枠組みを次々と設定することが重要になると考えられる。
- RNA、糖鎖、エクソソームともに、真の医療応用に向けた「本気の」基盤技術開発、それらを力強く支える地道な基礎研究（分子、細胞、個体レベル）の継続的な発展に向けた支援が必要である。また、中国などの急速な追い上げが見られる中、マンパワーだけではなく独創的な研究の一層の推進が求められ、何よりも次世代を担う若手を積極的に育成することが急務である。
- RNA 研究は次世代シーケンス技術との相性が非常に良く、近年の特筆すべき研究成果は同技術を利用した網羅的解析によるところが大きい。解析にあたっては、生物学と情報工学の両方をきちんと理解し、使いこなすことの出来る研究者の需要はますます高まっているが、そのような人材は世界的にも不足している。我が国においてもバイオインフォマティクスの戦略的な人材育成の枠組みが望まれる。また、近年世界的な脚光を集めている翻訳やスプライシングなどの古典的な RNA 生物学は、我が国が伝統的な強みを有しており、新技術の有効活用も含めた積極的な支援が必要である。また、mRNA vs. ncRNA、small RNA vs. long ncRNA、DNA vs. RNA vs. タンパク質といった短絡的な区分ではなく、その境界領域や相互作用をも含めた支援の枠組みが必要である。
- RNA の研究環境整備、インフラ整備の観点として、中国科学院の Key Laboratory of RNA Biology、韓国 Institute for Basic Science の Center for RNA Research、オーストリア科学院の IMBA など、諸外国において政府機関直轄の RNA 基礎研究拠点が設立され、特に重要な研究領域として強力に推進されている。米国においても、ニューヨーク州立大学の The RNA Institute、コロラド大学の RNA Biology Initiative、マサチューセッツ州立大学の The RNA Therapeutics Institute、オハイオ州立大にも The Center for RNA Biology など、RNA 研究に特化した研究拠点が次々に設立されており、重厚な基礎研究をさらに発展させながら、応用に向けてスムーズにつなげるための積極的な動きが見られる。
- 糖鎖科学については、現在のところ我が国は世界の先頭集団に位置しているが、個別研

究の奨励だけでは限界があり、このままでは我が国の優位は保てないと危惧される。何故なら、諸外国では糖鎖科学への戦略的投資がなされ、その成果が出つつある。中国では上海、無錫、済南の3研究拠点に投資され、台湾では Academia Sinica が中心となり研究が力強く推進され、韓国では Glycosylation Network Research Center が延世大学中心に設立されている。米国は、ジョージア大学に Complex Carbohydrate Research Center を設置し、先述の”Transforming glycoscience”の発表以来、大型研究費投資がなされ、疾患・治療を中核にした研究が異分野融合で進められている。欧州でも The FibeBiotics Consortium をはじめとする共同研究プロジェクトが盛んである。このような国家レベルの系統的戦略的支援は、例えば、糖鎖認識構造の解明が端緒となる薬剤開発に繋がるなどの可能性が高く、社会的インパクトも大きい。

- 糖鎖研究については、研究コンサルテーション・人材育成（人材の育成、糖鎖試料提供、解析技術の講習）、基盤技術の革新、糖鎖生命科学の深掘りの3つの柱を設定し、我が国が世界をリードする糖鎖分野と他分野との積極的融合を図り、次々と成果を創出する研究の枠組み、拠点作りなどが必要である。また、糖鎖インフォマティクスのデータベース開発において最も重要なのはキュレータの育成であり、データベースが開発された後の維持・更新・検証の仕組みも必要である（例：米国の National Center for Biotechnology Information のような国立バイオデータベース機関）。
- エクソソーム研究は、世界中で爆発的な広がりを見せており、欧州の研究者を中心として国際細胞外小胞学会が設立された。その支部として日本細胞外小胞学会が近年設立された。現時点でエクソソームを専門的に研究する日本人研究者は限定的だが、同学会の設立を機に研究者コミュニティの形成がなされつつあり、今後本分野のさらなる活性化が期待される。
- エクソソームの検出や単離の難しさ、さらには種々の分類方法があるため、どの細胞外小胞をエクソソームと呼ぶのかは、未だに世界中でコンセンサスが得られておらず混乱している。国際基準に沿ったガイドラインの普及が求められる。

## （6）キーワード

ncRNA、miRNA、RNA-タンパク質複合体、次世代シーケンス、核酸医薬、糖鎖、レクチン、メディシナルケミストリー、クリックケミストリー、データベース、エクソソーム、バイオマーカー、バイオインフォマティクス、

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・古典的なRNA生物学には伝統的な強みがあり、それを生かした近年のncRNA研究についても多くの独創的な研究が高く評価されている。一方、中国や韓国などの驚異的な追い上げが見られる</li> <li>・基礎研究の裾野の広さは世界をリードしている（日本糖質学会の会員数は国際組織であるSociety for Glycobiologyの会員数を凌駕する）。また、BiologyとChesmitry両面での研究にわが国は強みを有する。</li> <li>・糖鎖の構造決定、生合成・代謝酵素の同定および機能解析、糖タンパク質の精密化学合成において世界をリードしている。マウスES/iPS細胞や神経幹細胞などでの糖鎖機能の解析、ヒトiPS細胞の幹細胞マーカーの開発、糖鎖構造解析のための数理モデルや理論的アルゴリズムの開発などが精力的になされている。</li> <li>・脂質、RNA、生体膜などの研究においてわが国は強みを有するが、エクソソーム研究に本格的に参画している研究者数は限定的である。現在、多くの臨床系のラボで、バイオマーカーとしてのエクソソーム研究が盛んに行われている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リボザイム（触媒機能を持つ）やアプタマー（特異的な結合能を持つ）、スプライシング病などの分野では独創的な応用研究が成功を収めつつある。臨床応用を目指す複数のベンチャー企業（ペプチドリーム、リボミックなど）が注目を集めている。</li> <li>・わが国の製薬企業の中にはRNA創薬に独自の視点から真摯に取り組んでいる例もあり、大学での優れた基礎研究と企業との産学連携の強化も望まれる。</li> <li>・化学合成した小型糖ペプチドの第一相臨床試験が開始された。糖鎖の異常に起因する疾患研究（筋ジストロフィー、アルツハイマー、がん）でも臨床応用に繋がる可能性がある。疾患マーカー研究は長年の歴史があり、国際的にも広く認知されている。</li> <li>・JSTライフサイエンスデータベース統合推進事業の推進で開発された国際糖鎖構造リポジトリGlyTouCan<sup>12)</sup>が国際的に認められている。同事業においてJCGGDB (Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology Database)<sup>65)</sup>とACGGDB (Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Database)<sup>66)</sup>も開発されてきた。これらにおいて、日本とアジアにおける糖鎖関連データを統合化し、横断検索できるように開発が進められている。</li> <li>・わが国の企業がポテリジェント技術を開発し、モガムリズムマブ上市につなげるなど、糖鎖工学分野では先駆的立場にあった。バイオ医薬品開発では欧米が、およびバイオ後続品/シミラー開発では韓国が優位であるが、抗PD-1抗体（ニボルマブ）の成功に見られるように、今後の進展が期待される。</li> <li>・国立がんセンターを中心に、エクソソームを用いた診断法の開発が行われている。和光純薬などが、高純度エクソソームの精製法の開発に成功している。多くの製薬企業が、エクソソーム創薬の将来性について重要視している。</li> <li>・三重大学において、エクソソームを癌免疫療法に用いる試みがなされている。ナノレベルでの検出機器の開発は得意分野であり、多くの企業が参入している。</li> </ul>

俯瞰区分と研究開発領域  
生命・健康・疾患科学

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNA研究において、世界中から一流の研究者が集まり、依然として世界の最先端を走っている。ニューヨーク州立大学のThe RNA Institute、コロラド大学のRNA Biology Initiative、マサチューセッツ州立大学のThe RNA Therapeutics Institute、オハイオ州立大にもThe Center for RNA Biologyなど、RNA研究に特化した研究拠点が次々に設立されており、重厚な基礎研究をさらに発展させながら、応用に向けてスムーズにつなげるための積極的な動きが見られる。</li> <li>糖鎖の機能研究では日本に立ち遅れている。マウスES/iPS細胞における糖鎖機能解析は、日本やヨーロッパに遅れを取ったが、ヒトES/iPS細胞におけるポリシアル酸、GAGの解析など、今後ヒトを中心とした研究の展開があると考えられる。</li> <li>米国科学アカデミー（NAS）の委員会が2012年にNASレポート”Transforming glycoscience”<sup>7)</sup>をまとめて出版し、糖鎖科学の統合的戦略的推進を謳った。この影響があり、様々な糖鎖科学へのグラントが始まった。</li> <li>CCRCを中心とした、糖鎖科学の基盤技術は国策として整備が進められている。一部の研究者が糖タンパク質の精密化学合成を実施している。N型糖鎖合成経路の数理モデルを最初に提唱した。</li> <li>エクソソーム分野をリードする研究者はあまり認められないが、近年多くの研究者が参入しており、競争が激しくなっている。Gordon会議など著名な学会において、エクソソームを主題とした会議が開催されている。NIHから大型のグラントがサポートされている（特にがん由来のエクソソーム）。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNAの基礎研究で生まれた研究シーズを、速やかにベンチャー企業などに委譲し、全速力で実用化を目指す仕組みがうまく機能している。</li> <li>Genzyme社はゴーシェ病の治療薬として、グルコシルセラミド分解酵素およびグルコシルセラミド生合成阻害剤研究をリードしてきている。NGLY1をはじめとした糖鎖疾患に対して、患者サイドの要求により巨額なグラントが投じられている。</li> <li>疾患マーカー、研究ツールの充実、分析手法に重点をおいている。新規バイオ医薬品開発や、GlycoMab技術などの糖鎖改変技術開発が進んでおり、関連分野の研究開発で先行。</li> <li>バイオシミラー開発では遅れていたが、2015年に関連ガイドラインを発出し、今後の動向が注目されている。</li> <li>エクソソーム創薬を目的とした臨床研究が多数行われている。多くの試薬企業がエクソソームの精製法・解析法を開発しているが、未だ技術革新の余地がある。</li> <li>エクソソームを用いた診断や治療法の開発を目指したベンチャー会社が幾つか設立されている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNA研究、糖鎖研究とも、伝統的に基礎研究に強みがある。</li> <li>若手の優秀なRNA研究者を世界中から集め、研究を強力に加速させる仕組みがうまく機能している（例えばオーストリア科学院の元に設置されたIMBAなど）。</li> <li>マウスES/iPS細胞における糖鎖機能解析は、HS（ヘパラン硫酸）を中心に、複数の研究室で盛んに行われている。</li> <li>フィンランドの赤十字は、グライコミクス解析、ヒト幹細胞の調整における他動種糖鎖の混入の問題、ヒトES/iPS細胞のマーカー開発などを独自に行っている。</li> <li>一部の研究者が糖タンパク質の精密化学合成を実施している。糖鎖の自動合成法の開発が進んでいる。</li> <li>エクソソーム研究を支えてきた研究者がフランスやスウェーデンなどにおり、主導的位置にある。EMBLなどを中心に技術の普及にも力を入れている。</li> </ul>

欧州	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNA研究について、米国ほどではないが、大手製薬企業による研究費のサポートなど、応用研究に向けた取り組みが高まっている。</li> <li>糖鎖研究について、フランスSanofi Aventisと米国Genzyme社が合併し、ゴーシェ病の治療薬としてグルコシルセラミド生合成阻害剤が医薬として、昨年認可を受けている。</li> <li>大腸菌発現系を用いた糖タンパク質の調製法の開発を行っており、安価なバイオ医薬品を開発できる基盤がある。マイクロファイバー上へのHSの固定など、足場材料の開発も開始されている。また、修飾したキトサンの足場材料への応用も行われている。フィンランドの赤十字は、その成果を販売へとつなげている。バイオテクノロジー関係、企業との連携を模索する研究が多く見受けられる。</li> <li>糖鎖研究の土台作りのサポートも広く行われている。糖鎖実験の報告基準を提案する団体MIRAGE<sup>67)</sup>はドイツのBeilstein Institutの支援のもとに活動している。2011年設立からの5年間、糖鎖の質量分析、資料の処理プロトコルと糖鎖アレイ実験の3つのガイドラインを提案した<sup>68)</sup>。現在はMolecular and Cellular Proteomics誌が質量分析のガイドラインを取り入れている。</li> <li>GlycoExpress技術などの糖鎖改変技術を開発し、新しいタイプのバイオ医薬品が導出される可能性がある。バイオ後続品/シミラー開発で先行している。</li> <li>エクソソーム研究について、米国と比較して顕著な活動は認められないが、臨床応用や創薬開発は着実に行われている。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>欧米で優れた研究実績のある若い優秀な研究者を呼び戻し、研究費や研究環境を手厚く支援することで、世界トップレベルの研究成果が驚異的なペースで生み出されている。</li> <li>RNA研究において、次世代シーケンサーやクライオ電子顕微鏡などの新しい技術と豊富なマンパワーを人海戦術的に活用した研究については、発展がめざましい。また、中国科学院にKey Laboratory of RNA Biologyを設置し、気鋭の研究者を結集させてRNA生物学を強力に推進している。</li> <li>糖鎖研究は最近まであまり盛んではなかったが、上海（Fudan Univ）、無錫（Jiangnan Univ）、済南（Shandong Univ）を中心に研究拠点を置くなど力を入れており、今後脅威になる可能性がある。</li> <li>エクソソーム研究に多くの研究者が参入しており、論文数も日本の2倍ある。特許の申請も盛んに行われているようである。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床応用への敷居が低く、豊富な資金が投入されており、今後RNA応用研究が加速していくものと思われる。</li> <li>糖鎖については、生理活性複合糖質の製造、感染症やがんに対する糖鎖ワクチンなどの開発に力を注いでいる。</li> <li>エクソソームを標的とした創薬、診断法の開発にも熱心であり、存在感を増している。独自技術による産業化はまだあまり認められない。</li> </ul>
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究者数は多くないが、世界トップレベルの研究成果をコンスタントに挙げている著名なRNA研究者が何人も存在する。また、基礎研究に特化したInstitute for Basic Scienceという国家プロジェクトの中でCenter for RNA Researchが設立され、RNAの基礎研究が大きな柱として強力に支援されており、今後研究者の層はますます厚くなるものと予想される。</li> <li>次世代シーケンスや一分子観察などの新手法の取り入れにも積極的であり、mRNAのpoly(A)の長さの定量的・網羅的計測など、韓国発の有用な手法も生み出されつつある。</li> <li>O-GlcNAcの機能解析がES細胞で活発に行われている。</li> <li>エクソソームを扱う研究者数はまだ少ないが、インパクトのある研究成果も出ている。わが国と同様、バイオマーカーなど臨床研究が中心のようである。</li> </ul>

俯瞰区分と研究開発領域  
生命・健康・疾患科学

	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNA生物学と生物物理学やナノテクノロジーを融合させようとする試みが盛んであり、今後独自の技術を用いた応用研究が進んでいくものと予想される。</li> <li>糖鎖と大きく関係する、バイオ医薬品の開発に力を入れており、特に、バイオシミラー原薬製造では欧州企業に迫る勢いである。</li> <li>エクソソームの応用・開発研究は特に見受けられない。</li> </ul>
台湾	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNAの分野では、特にウイルスと関連した研究について、質の高い基礎研究が継続的に行われている。</li> <li>Academia SinicaにGlycoCoreとして糖鎖研究拠点が形成されている。</li> <li>ヒトES細胞の糖脂質の解析、がん幹細胞の糖鎖解析などが精力的に行われている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>糖鎖に着目したがん幹細胞マーカーの医療応用が開始されている。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) 廣瀬 哲郎, 泊 幸秀『ノンコーディング RNA: RNA 分子の全体像を俯瞰する』(京都: 化学同人, 2016)
- 2) Hirose T., Mishima Y. & Tomari Y.“Elements and machinery of non-coding RNAs: toward their taxonomy.”EMBO Rep 15, 15, 489-507 (2014).
- 3) Iwasaki YW., Siomi MC. & Siomi H.“PIWI-Interacting RNA: Its Biogenesis and Functions.”Annu Rev Biochem. 84, 405-33 (2015).
- 4) Kondo T. et al.“Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during Drosophila embryogenesis.”Science 329, 5989, 336-339 (2010).
- 5) Hanyu-Nakamura K. et al.“Drosophila Pgc protein inhibits P-TEFb recruitment to chromatin in primordial germ cells.”Nature 451, 7179, 730-3 (2008).
- 6) Lasda E. & Parker R.“Circular RNAs: diversity of form and function.”RNA 20, 12, 1829-42 (2014).
- 7) National Research Council (US) Committee on Assessing the Importance and Impact of Glycomics and Glycosciences., Transforming Glycoscience: A Roadmap for the Future. (Washington (DC): National Academies Press (US), 2012)
- 8) Agre P, et al.“Training the next generation of biomedical investigators in glycosciences.”J Clin Invest. 126, 2, 405-8 (2016)
- 9) Yoshida A, et al.“Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1.”Dev Cell. 1, 5, 717-24 (2001)
- 10) Kanagawa M, et al.“Identification of a Post-translational Modification with Ribi-

- tol-Phosphate and Its Defect in Muscular Dystrophy.”Cell Rep. 14, 9, 2209-23 (2016)
- 11) Huang C, et al. “Endo- $\beta$ -N-acetylglucosaminidase forms N-GlcNAc protein aggregates during ER-associated degradation in Ngly1-defective cells.”Proc Natl Acad Sci U S A. 112, 5, 1398-403 (2015)
  - 12) The Glycan Repository GlyTouCan HP, <http://glytoucan.org>
  - 13) Bobrie A, et al. “Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses.”Traffic. 12, 12,1659-68 (2011)
  - 14) Kramer-Albers EM & Hill AF. “Extracellular vesicles: interneural shuttles of complex messages.” Curr Opin Neurobiol. 39, 101-7 (2016)
  - 15) Tkach M & Thery C. “Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go.”Cell. 164, 6, 1226-32 (2016)
  - 16) Geiger A, et al. “Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice.”Biochem Biophys Res Commun. 467, 2, 303-9 (2015)
  - 17) Bell BM, et al. “Designer exosomes as next-generation cancer immunotherapy.”Nanomedicine. 12, 1, 163-9 (2016)
  - 18) Zhang HG, et al. “A membrane form of TNF- $\alpha$  presented by exosomes delays T cell activation-induced cell death.”J Immunol. 176, 12, 7385-93 (2006)
  - 19) Batrakova EV. & Kim MS. “Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery.”J Control Release. 219, 396-405 (2015)
  - 20) Thind A. & Wilson C. “Exosomal miRNAs as cancer biomarkers and therapeutic targets.” J Extracell Vesicles. 5, 31292 (2016)
  - 21) Ingolia N.T., et al. “Genome-wide analysis in vivo of translation with nucleotide resolution using ribosome profiling.”Science 324, 5924, 218-23 (2009).
  - 22) Mishima Y. & Tomari Y. “Codon Usage and 3' UTR Length Determine Maternal mRNA Stability in Zebrafish.”Mol Cell. 61, 6, 874-85 (2016).
  - 23) Presnyak V. et al. “Codon optimality is a major determinant of mRNA stability.” Cell 160, 6, 1111-24 (2015).
  - 24) Inada, T. “Quality control systems for aberrant mRNAs induced by aberrant translation elongation and termination.”Biochim Biophys Acta 1829, 6-7, 634-42 (2013).
  - 25) Yoshida M, et al. “Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia.”Proc Natl Acad Sci U S A 112, 9, 2764-9 (2015).
  - 26) Taniguchi-Ikeda M., et al. “Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy.”Nature 478, 7367, 127-131 (2011).
  - 27) Mito M, et al. “Simultaneous multicolor detection of RNA and proteins using super-resolution microscopy.”Methods. 98, 158-65 (2016).
  - 28) Okada Y. & Nakagawa S. “Super-resolution imaging of nuclear bodies by STED microscopy.”Methods Mol Biol 1262, 21-35 (2015).
  - 29) Yao C., et al. “Single-Molecule Analysis of the Target Cleavage Reaction by the Drosophila RNAi Enzyme Complex.”Mol Cell 59, 1, 125-32 (2015).
  - 30) Iwasaki S., et al. “Defining fundamental steps in the assembly of the Drosophila RNAi en-

- zyme complex.”*Nature* 521, 7553, 533-536 (2015).
- 31) Miyata S., et al. “Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation.” *Nat Neurosci.* 15, 3, 414-22 (2012).
  - 32) Ohmi Y, et al. “Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis.” *Nat Commun.* 7, 11205 (2016).
  - 33) Wirnsberger G., et al. “Jagunal homolog 1 is a critical regulator of neutrophil function in fungal host defense.” *Nat Genet.* 46, 9, 1028-33 (2014).
  - 34) Boztug K., et al. “JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia.” *Nat Genet.* 46, 9, 1021-7 (2014).
  - 35) Huang C., et al. “Endo- $\beta$ -N-acetylglucosaminidase forms N-GlcNAc protein aggregates during ER-associated degradation in Ngly1-defective cells.” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, 5, 1398-403 (2015).
  - 36) Chen Q., et al. “TET2 promotes histone O-GlcNAcylation during gene transcription.” *Nature.* 493, 7433, 561-4 (2013).
  - 37) Guo B., et al. “O-GlcNAc-modification of SNAP-29 regulates autophagosome maturation.” *Nat Cell Biol.* 16, 1215-26 (2014).
  - 38) Yang X., et al. “Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance.” *Nature.* 451, 7181, 964-969 (2008).
  - 39) Sakaidani Y., et al. “O-linked-N-acetylglucosamine on extracellular protein domains mediates epithelial cell-matrix interactions.” *Nat Commun.* 2, 583 (2011).
  - 40) Kanagawa M., et al. “Identification of a Post-translational Modification with Ribitol-Phosphate and Its Defect in Muscular Dystrophy.” *Cell Rep.* 14, 9, 2209-23 (2016).
  - 41) Guy AT., et al. “NEURONAL DEVELOPMENT. Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord.” *Science.* 349, 974-7 (2015).
  - 42) Ferrara C., et al. “Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between Fc $\gamma$ RIII and antibodies lacking core fucose.” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108, 31, 12669-74 (2011).
  - 43) Mizushima T., et al. “Structural basis for improved efficacy of therapeutic antibodies on defucosylation of their Fc glycans.” *Genes Cells.* 16, 11, 1071-80 (2011)
  - 44) Kiyoshi M., et al. “Structural basis for binding of human IgG1 to its high-affinity human receptor Fc $\gamma$ RI.” *Nat Commun.* 6, 6866 (2015).
  - 45) Tsutsumi N., et al. “The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18.” *Nat Commun.* 5, 5340 (2014).
  - 46) Imagama S., et al. “Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury.” *J Neurosci.* 31, 47, 17091-102 (2011).
  - 47) Coles CH., et al. “Proteoglycan-specific molecular switch for RPTP $\alpha$  clustering and neuronal extension.” *Science* 332, 6028, 484-8 (2011).
  - 48) Goto Y., et al. “Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation.” *Science.* 345, 6202, 1254009 (2014).
  - 49) Pickard JM, et al. “Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal

- symbiosis in sickness.”*Nature*. 514, 638-41 (2014).
- 50) Charbonneau MR, et al. “Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition.”*Cell*. 164, 5, 859-71 (2016)
- 51) Matsuki T, et al. “A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development.”*Nat Commun*. 7, 11939 (2016)
- 52) Okamoto R, Izumi M, Kajihara Y. “Decoration of proteins with sugar chains: recent advances in glycoprotein synthesis.”*Curr Opin Chem Biol*. 22, 92-9 (2014).
- 53) Izumi M, et al. “Synthesis of Glc1Man9-Glycoprotein Probes by a Misfolding/Enzymatic Glucosylation/Misfolding Sequence.”*Angew Chem Int Ed Engl*. 55, 12, 3968-71 (2016).
- 54) Schwarz F, & Aebi M. “Production of Glycoproteins with Asparagine-Linked N-Acetylglucosamine in *Escherichia coli*.”*Methods Mol Biol*. 1321, 49-56 (2015).
- 55) Zhang P, et al. “Challenges of glycosylation analysis and control: an integrated approach to producing optimal and consistent therapeutic drugs.”*Drug Discov Today*. 21, 5, 740-65 (2016).
- 56) Vukelić S, et al. “A Sustainable, Semi-Continuous Flow Synthesis of Hydantoins”*Chemistry*. 22, 38, 13451-4 (2016)
- 57) Hofmann J, et al. “Identification of carbohydrate anomers using ion mobility-mass spectrometry.”*Nature*. 526, 7572, 241-4 (2015)
- 58) Komura N, et al. “Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor.”*Nat Chem Biol*. 12, 6, 402-10 (2016).
- 59) Kizuka Y, et al. “High-Sensitivity and Low-Toxicity Fucose Probe for Glycan Imaging and Biomarker Discovery.”*Cell Chem Biol*. 23, 7, 782-92 (2016).
- 60) Hoshino A, et al. “Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis.”*Nature*. 527, 7578, 329-335 (2015).
- 61) Izquierdo-Useros N, et al. “Exosomes and retroviruses: the chicken or the egg?”*Cell Microbiol*. 13, 1, 10-17 (2011).
- 62) Regev-Rudzki N, et al. “Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles.”*Cell*. 153, 5, 1120-1133 (2013).
- 63) Headland SE, et al. “Neutrophil-derived microvesicles enter cartilage and protect the joint in inflammatory arthritis.”*Sci Transl Med*. 7, 315, 315ra190 (2015).
- 64) Yoshioka Y, et al. “Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen.”*Nat Commun*. 5, 3591 (2014).
- 65) 日本糖鎖科学統合データベース JCGGDB HP, 産業技術総合研究所糖鎖医工学研究センター, <http://jcgddb.jp> (2017年2月アクセス)
- 66) ACGGDB (Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Database) HP, <http://acgg.asia/db> (2017年2月アクセス)
- 67) Beilstein Institute, “Minimum Information Required for A Glycomics Experiment (MIRAGE)” , <http://www.beilstein-institut.de/en/projects/mirage> (2017年2月アクセス)
- 68) Beilstein Institute, “MIRAGE, Guidelines” , <http://www.beilstein-institut.de/en/projects/mirage/guidelines> (2017年2月アクセス)

### 3.1.2 生体機能の科学（時間科学、性差医学・生物学等）

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

種を越えて、生命に共通する仕組みは数多く知られている。そのような生態機能の中で、本項では、研究分野として現時点では必ずしも大きくないが、今後さらなる取り組みが重要と考えられる分野として、「時間科学」、「性差医学」の2点に着目し、それぞれについて俯瞰を行なう。

「時間科学」：生体リズム形成において従来から知られていた時計遺伝子の作る古典的な転写クロックに加えて、新たにメタボリッククロック（レドックス、メチル化、cAMP、カルシウムイオンなどのリズム）が発見され、時間研究はパラダイムシフトを迎えている。この両者は、転写・翻訳後制御・蛋白質修飾のレベルでインターロックして基本代謝を動的に管理し、生命機構に根源的な時間秩序を与えている。この新しい理解の基で、睡眠、生活習慣病、老化、ストレス、社会行動の時間軸からの新たな理解が進行している。

「性差医学・生物学」：ヒトを含む多くの生物は有性生殖を通じ、世代を継承するとともに進化を遂げてきた。したがって雌雄の確立は極めて重要な生物学的イベントと捉えることができる。遺伝的に決定された雌雄は、性ホルモンによる内分泌制御系を構築し、遺伝的制御とともに個体、組織、細胞レベルで多彩な性差を誘導する。性差構築のステップは巧妙なメカニズムによって支配されており、その乱れや破綻が様々な疾患の発症頻度に性差を誘発する。また脳機能、行動や情動にも性差が認められることを考慮すれば、成熟した社会の構築には男女が適材適所にかつ相互補完的に役割を分担することが求められる。以上の観点から、性差を意識した研究は重要な意味を持つ。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

##### 【時間科学】

時計遺伝子は、細胞の中で転写・翻訳のフィードバックループを形成し、細胞代謝に基本的な時間秩序を与えている。ところが、この時計遺伝子の自律的な発振機構だけでは、生理的に有効なリズムは形成されず、細胞外からのシグナルがリズム形成・維持に必須である<sup>1)</sup>。最近のゲノムワイドのトランスクリプトーム解析では転写レベルでの制御は全遺伝子の1～2%に過ぎず<sup>2)</sup>、RNAレベルで5～10%、そしてメタボライトでは約40%もの分子がリズム制御されていることが判明した<sup>3)</sup>。すなわち、転写によるリズム制御はほんの一部に過ぎず、大部分が非転写レベルでの制御だったのである。これにより、生体リズムは、細胞の活動、細胞間のシグナル伝達、さらに脳のリズム活動を介した行動科学にまで達する広い現象を、物質レベルで支える時間機構である事が明らかとなってきた。

従って、現在、生体リズムは分子から社会行動まで、広汎な生命現象（睡眠覚醒、老化、疾病、ストレス）を時間軸に沿って解析するハブとしての研究領域に育ってきている。

##### （2-1）時間発振機構の分子機構

生体リズムは転写、翻訳後修飾、タンパク質修飾の各々のレベルで分子機構の解明が進行している。とりわけ注目されるのは、RNA塩基であるアデニンの窒素に化学修飾（メチル化）が付加される m<sup>6</sup>A メチル化修飾である。今までの生物学の考えでは、mRNAはDNA

の遺伝情報の忠実な運び屋に過ぎないと考えられてきたが、リズムは mRNA の化学修飾が生物学的に有効な役割を示した初めての現象となった<sup>4)</sup>。現在、RNA メチル化修飾は、ストレス応答など多くの細胞現象での転写後修飾の本丸として注目されている<sup>5)</sup>。

#### (2-2) 環境シグナルによるリズムの同調、その出力異常による疾病形成

生体リズムにより生み出される時間は、明暗・温度環境の周期的変動にも同調する<sup>6)</sup>。さらに転写クロックとメタボリッククロックによって生み出される時間は、糖・脂質・核酸などの基本代謝を動的に管理し、時間とともに動く動的細胞内ネットワークを形成し、細胞の増殖、分化、老化、ストレス応答などの基本的な生命機構に時間秩序を与えている。例えば、細胞は侵襲を受けたとき解糖系を主体とする代謝に切り替わるが、クロノメタボリックシステムは同時に脂質や蛋白代謝も調節し、細胞の肥大や形質変化へのスイッチングを行う。また、ステロイド代謝の障害は食塩感受性高血圧の原因ともなる<sup>7)</sup>。

#### (2-3) ヒト日常生活における生体情報の時間解析

食事、睡眠などの定期的日常行動は安全な社会生活や健康な生活の基盤である。しかし、シフトワーク勤務の広がりや、スマホ・タブレットの浸透によりソーシャル・ジェットラグ<sup>8)</sup>とも言われる生体リズムの破綻の状況になり、ヒトの生体リズムを根本的に調査する動きが出てきた。ヒトの活動リズムには個人差があり、活動ピークが朝にある「朝型」と、夜にある「夜型」というクロノタイプに分かれる。ごく最近、クロノタイプに関する 10 万人規模の GWAS 研究が相次いで発表され<sup>9, 10)</sup>、いずれも、Gタンパク質制御物質として知られる RGS16 の遺伝子多型が朝型と非常に強い相関があると報告されている。RGS16 はすでに、マウスの時計中枢である視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus : SCN) における cAMP のリズムを司る主要制御物質として単離されている<sup>11)</sup>。このことから、cAMP というメタボリック制御機構が、ヒトでも時計発振機構を担っていることが明らかとなった。また、共通の分子が明らかになったことで、今後の、ヒト・マウスの双方向研究の加速が期待される。

睡眠は、ストレスや加齢とともに変化し、精神神経状態を表す重要な指標であるが、これまでは非日常の病院のデータであり、家庭や日常生活での測定が望まれてきた。しかし、現在多くのウェアラブル端末が開発されており、新端末を利用したヒトの行動リズムのフィールド研究の試みが始まっている。

#### (2-4) 時間科学研究の臨床的意義

運動や睡眠などの行動パターンや、血圧や心拍数などの生理機能には概日リズムが存在し体内に内在する体内時計により調節されている。生理機能に概日リズムがあることに起因して、様々な疾患には好発時間帯があることが知られている。体内時計は本来環境により良く適応するために獲得されたものである。しかし、現代社会は概日リズムを攪乱する環境に満ちているために体内時計は乱れ、それに伴う睡眠障害が生活習慣病の発症、進展の要因となることが懸念されている。実際、疫学研究において、夜間シフトワーカで虚血性心疾患や一部の癌のリスクが増加することが多数報告されている。また心不全や高血圧などの動物モデルで、24 時間周期の明暗の環境を攪乱すると疾患が増悪することも明らかにされている。さらに、時計遺伝子を変異させたマウスの解析により、時計遺伝子が糖代謝、脂質代謝、血圧や血管機能、腸管吸収、免疫機能など多彩な生体機能に関与していることが明らかになっている。このようにして生活習慣病の発症、進展における体内時計の意義が臨床面からも注目

されている。疾患の概日リズムを考慮した治療は『時間治療』と呼ばれる。疾患の好発時間を意識した投薬時間の選択はすでに広く行われているが、今後、位相が攪乱され、外界と乖離した体内時計を修飾するような治療法につながる創薬研究が期待されている。

#### （2-5）時間制御物質の研究から創薬への展開

覚醒物質として同定されたオレキシンに対する拮抗薬スボレキサントが、2015年新規睡眠剤として投入された。さらに、新たなタイプの睡眠リズム調整薬として、時計の分子機構を元にした創薬も進展している。ヒト培養細胞が示す概日リズムを、ルシフェラーゼレポーターを用いてハイスループットで測定する系より、時計遺伝子であるカゼインキナーゼ I や CRY に結合する低分子化合物が同定された<sup>12)</sup>。ただ、時計遺伝子は全身の細胞に存在するので、薬物として利用するには、その特異性が問題となる。この難点を解消する、生体リズムの中枢である SCN での特異的神経伝達に着目した、時差に対する治療薬の開発は注目される<sup>13)</sup>。今後、SCN に存在する未だリガンドの同定されていないオーファン受容体は<sup>14)</sup>、睡眠リズムの重要な創薬ターゲットになるであろう。

#### 【性差医学・生物学】

1980年代の米国では健康診断で異常が認められなかった女性が、受診後に虚血性心疾患を発症する事例が頻回に報告された。このことは、疾患の発症頻度が高い米国では重く受け止められるに至り、男女における発症過程を調べた結果、性差の存在が明らかになった。この事例は性を意識した医療の必要性を示すものである。これを受け、1990年にはNIHに女性健康局（Office of Research on Women's Health）が設置、引き続き多くの大学に National Centers of Excellence in Women's Health が開設されることとなった。2001年ならびに2010年に公表された女性健康局からの提言には、性差を念頭に置いた基礎研究と臨床研究を推進するための研究拠点を構築し、基礎、臨床、技術・機器開発を発展させる必要性が述べられている<sup>15)</sup>。

わが国においては、2001年に鹿児島大学に女性外来が設置、2002年に性差医療・医学研究会が発足（後に日本性差医学・医療学会）、また2003年には厚労省より「医療提供体制の改革ビジョン<sup>16)</sup>」、2005年に「第2次男女共同参画基本計画<sup>17)</sup>」、2010年には「第3次男女共同参画基本計画<sup>18)</sup>」が策定され、内閣府男女共同参画会議より、性差に応じた医療の推進に向けた提言がなされている。しかしながら、わが国の提言には、米国との比較において、基礎研究を基盤とした性差医療や成熟した社会を目指す方向性が希薄な点が指摘される。

性に焦点を当てた基礎研究は、1991年の英国のグループによる哺乳類の性決定遺伝子（精巣決定遺伝子）の同定によって幕を開けた<sup>19)</sup>。その後、精巣・卵巣分化のメカニズムの解明へと進んできた。また同時期に、性ホルモンをリガンドとする核内受容体（男性ホルモン受容体と女性ホルモン受容体）の研究が進展し、遺伝子発現を介した性ホルモンの作用機序の理解が進んだ。このような基礎研究領域における我が国の貢献は大きい。中でも、哺乳類以外の種々の生物種における性決定遺伝子の同定からは、性決定の動物種間での多様性の実体を示したことで、性分化の基本原理の理解が大きく進展した<sup>20-24)</sup>。また同時に、性腺（精巣と卵巣）の性分化に不可欠な遺伝子<sup>25-28)</sup>や性分化疾患の責任遺伝子<sup>29-31)</sup>が同定され、性分化メカニズムの解明へ大きく貢献することで、基礎研究においては米国、欧州と並ぶ一極を形成するに至っている。

以上のように、わが国では性腺の性決定、性分化に焦点を当てた研究は大きく進展したが、残念ながら性腺以外の臓器、細胞の性差を対象とする研究は大きく立ち遅れている。これに対し世界的には、各種の臓器や細胞を対象とし、同時に種々の刺激が性差に与える影響を考慮した研究が急速に展開されており、性差研究の主流となりつつある。

なお、性差を有する現象や疾患として、動脈硬化、ストレス、恐怖、ホルモン分泌、*linc RNA*、血管、ワクチン、パーキンソン、脂質代謝、薬物代謝、摂食行動、骨、冠状動脈上皮細胞、心筋細胞の代謝、筋肉有酸素運動、成長、母体栄養の影響、血中 *microRNA*、ステロイド代謝、脳神経系への性ホルモンの影響、発がん物質に対する応答、社会行動、カフェインの影響、薬物の作用、などが論文発表されている。また、性差エピゲノムの観点から、女性ホルモン受容体の標的遺伝子、統合失調症、肝機能、免疫系、初期発生、DNAメチル化の性差、脳のオス化とエピゲノム、胎盤、母体栄養の影響、環境によるエピゲノムプログラム、経世代のエピゲノム制御、性染色体によるエピゲノム制御、ストレス制御、などに関する論文が発表されている。論文数の観点からは米国が全体の30-40%、日本、英国、ドイツ、フランスが5-10%程度、中国の論文は明らかに増加傾向、韓国の論文は極めて少ない状況にある。

### （3）注目動向

#### 【時間科学】

- ・ヒトの分子から行動への時間軸のハブとしての生体リズム研究と、時間という未知の生命現象解明のための、ヒトゲノムの研究成果を基盤とした新たなゲノム創薬への展開が注目動向として挙げられる。
- ・ヒトの健康時間生活を目指す生命情報の大規模時間データベースの構築が進んでいる。時計遺伝子の発見と時計の分子機構の解明により、生体の時間は客観的に把握できるようになった。また、半導体技術の進展によりウェアラブル生体センサーの開発が急速に進み、ヒトの生体情報の数量化が可能となり、その情報の収集も、Web上で可能になった。すなわち、ウェアラブルセンサーとビックデータの解析技術が進展し、ヒトの生体情報を時系列で解析できる時代が来たと言える。経時的解析（時系列解析）は、睡眠覚醒のような周期的な変動を繰り返すが、未だ実体が分かっていない現象の解析にはきわめて有効である。また、齧歯類と異なり、ヒトを含む霊長類がなぜ昼行性なのか、未だに明らかになっておらず今後の重要課題である。この命題に対しても、ヒトの生体情報とフィールドの環境情報（位置・光・光波長・温度）の集積によるビックデータの時系列解析が有効となろう。ヒトの時間ビックデータは、近未来の「人工環境」構築の基礎資料として有用で、将来の、ヒトを対象とした環境・健康・医療技術の開発を大きく加速すると考えられる。

#### 【性差医学・生物学】

- ・性差研究では、従来、個体の性差は胎児期の性腺の性決定・性分化が遺伝的制御のもとに進み、その後、精巣と卵巣で生合成される性ホルモンによる内分泌制御によって個体の性差が構築されると考えられてきた。これに対し近年の研究成果からは、遺伝的制御は一生に渡って継続することが示され、内分泌制御の成立後は、遺伝的制御に内分泌制御が重層する形で性差構築が進むと考えられるようになった。このような観点から、近年のビッグ

データ解析技術が性差の包括的な理解に向けた、新たな研究を推し進めている。

- ・ 遺伝的制御と内分泌制御の相互作用が性差構築を制御するとの観点から、これら二つの制御系の相互作用点をクロマチン上に求める試みがなされている。これらの研究は、相互作用の結果として、雌雄に特異的なエピゲノム（性差エピゲノム）を蓄積し、性差構築の基盤となるという視点を有する。
- ・ 外環境（温度、栄養、薬物、外来異物、腸内細菌、母体環境）に着目し、これらの刺激を上記の遺伝的制御系と内分泌制御系が受容し、細胞内代謝系の制御を介して応答することが性差構築に不可欠である。同時にこの刺激が遺伝的制御系に記憶されるとの視点からの研究は、今後推進されるべき内容と考えられる。
- ・ これまでの基礎研究ならびに臨床研究の成果は、独立した二つの性（男女）が存在するという従来の概念から、男女は連続する表現型スペクトラムと捉える新たな概念（性スペクトラム）への変更を促している<sup>32)</sup>。連続する表現型スペクトラムの実態を個体、臓器、細胞レベルで明らかにすることが求められている。
- ・ 女性の健康、疾患に焦点を当てた女性健康局が NIH に設立されたことは、女性が軽視されてきた歴史的経緯の結果であった。しかしながら、女性をターゲットにする医学・医療と性差の医学・医療は本来異なるものである。近年では十分な基礎研究を基にした性差の理解（女性の理解と男性の理解）から臨床へとつながる性差医学・医療への転換がはかられている。
- ・ 2017年度の OSSD（Organization for the Study of Sex Differences；性差学会）学術総会のタイトルが Sex Differences across the Lifespan となっており、胎児期から思春期、成熟期を経て老年期に至るまで、すなわち生涯を通じた性差研究の重要性が認識されつつある。

#### （4）科学技術的課題

- ・ 時計の分子機構の発見により、生体時間が客観的に記載できる状況となった。これに、生体情報をキャッチする最先端の安価なウェアラブルセンサーを組み合わせ、Web で収集した個人の時系列大規模生体情報の解析により多くの知見の創出が期待される
- ・ 胎児期から、思春期、成人期、老年期の、種々の細胞種における性差エピゲノム情報は性差研究の基盤情報と位置付けられる。これらの情報を体系的に取得するためには組織的な取り組みが必要である。国際ヒトエピゲノムコンソーシアムはヒト細胞を対象とするエピゲノム情報を蓄積しているが<sup>33)</sup>、この解析に性差の視点が加わった情報の蓄積が、今後の性差研究には不可欠である。
- ・ 性ステロイドとその代謝産物の網羅的な定量検出系は、性差研究を強力にサポートするはずである。性ステロイド産生経路や生理的機能を有する性ステロイドの同定はすでに終了し、教科書に記載されている。しかし、古典的な産生系以外にも、バックドアースウェイと呼ばれる新たな経路の発見や<sup>34)</sup>、分解代謝産物と思われていたステロイドの新たな生理機能の発見<sup>35-37)</sup>などがあり、未だその全貌が明らかになっているとは言い難い。性ステロイドとその代謝産物の網羅的な定量検出系を有する組織は世界的にも少なく、国内での支援体制の構築が必要である。

（5）政策的課題

- ・ 時間科学分野は、他の研究分野と異なり、分子に注目した研究と、行動リズムという社会基盤と直結した脳機能との研究が、同一平面で展開しているという特徴がある。しかし、このような研究を支援する制度の整備が遅れている。ヒト社会行動の根源を表す霊長類研究を合わせて実施することも重要である。
- ・ 我が国におけるこれまでの性差研究では、基礎研究に重心を置く文科省が支援する研究と性差医療の実現に向けた厚労省（最近では日本医療開発機構）の施作との間に接点がなかったため、基礎研究と臨床研究の連携が不足していた。米国においては NIH の女性健康局がこの連携の役割を担っていると思われる。日本にもこのような機能を有し、さらに「(4) 科学技術的課題」に記した研究支援機能を有する、性差医学・生物学研究センターのような組織が求められる。また、これまでの性差医学は、心疾患の性差に端を発したこともあり、世界的にも循環器系の臨床医・研究者が中心的役割を担ってきた。しかしながら、性差を有する生命現象、疾患は循環器系にとどまるものではない。そのため、基礎生命科学、臨床医学、薬学などの広範な領域からの性差医学研究への参入が求められる。

（6）キーワード

生体リズム、時計遺伝子、睡眠障害、生活習慣病、行動リズム、昼行性、ソーシャル・ジェットラグ、ウェアラブルセンサー、ビッグデータ、創薬、精巣、卵巣、男性ホルモン、女性ホルモン、男性ホルモン受容体、女性ホルモン受容体、核内受容体、性差エピゲノム、性差医学、性決定遺伝子、性分化、性分化疾患

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 哺乳類のリズムセンターである視交叉上核 (SCN) の発見と分子機構、哺乳類時計遺伝子 Per の発見、時計タンパク質レベルでの 24 時間生成機構など、基礎研究では世界の最先端を走ってきた。自律的に 24 時間周期を形成する時計タンパク質の基礎研究分野でも世界をリードしている。また、時間科学に関連する睡眠研究において、睡眠・覚醒物質の探求研究のレベルは世界的である。オレキシンの発見と神経機構の解明では、世界をリードする成果をあげている。霊長類を用いた昼行性動物の概日リズム観察施設が整いつつあり、世界をリードする可能性がある。</li> <li>・ 性腺以外の各種臓器、細胞レベルでの性差研究は米国と比べ遅れているものの、脳機能の性差ならびに行動に関する研究、性差エピゲノム研究など徐々に進展している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 光制御機器（照明）、生体情報センシング技術（脳波、血流など）は世界トップレベルで先行している。</li> <li>・ 健康診断の仕組みが整備され、都道府県や企業の健康保険組合などは膨大なデータベースを有し、世界屈指である。さらに、ゲノムデータベースもすでに多く存在している。</li> <li>・ 睡眠リズムの臨床研究の歴史は長く、国際的にもレベルは高い。</li> <li>・ わが国の強みとなる要素の有機的な結合が不十分であるため、臨床応用を加速するための戦略が必要である。</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>・睡眠導入薬として脳内時計中枢に作用するメラトニン受容体作動薬が武田薬品により上市された。</li> <li>・女性のみならず、男性の更年期に着目した研究、医療提供などが進められている。</li> <li>・循環器医療において、性差医療に関するガイドラインが設定された<sup>38)</sup>。また、AMEDより「女性の健康の包括的支援実用化研究事業」の公募（2015年度）がなされた。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・時計遺伝子の発見、哺乳類だけでなくショウジョウバエ、植物、の生体リズムの分子機構レベルでの解明で世界をリードしている。</li> <li>・光だけで無く、温度による時計のリセット機構の解明が始まっている。睡眠に関しても、分子レベルでの解明が、世界を先導している。人材も豊富で有り、あらゆる領域で最先端を牽引する。</li> <li>・性腺以外の性差に焦点を当て、個体、臓器、細胞レベルでの性差研究（性差と免疫機能、肥満、腸内細菌など）が急速に進められている。</li> <li>・遺伝的制御と内分泌制御が相互作用する場としてのクロマチンを意識しつつ、特に性差のエピジェネティック制御に関する研究が顕著であるとともに、これら研究を米国が強く牽引している。</li> <li>・性差に関する基礎・臨床研究者が参加する学会（Organization for the study of sex differences）が発足し、Official journalが刊行された。NIH 女性健康局ならびに多くの大学に設置されたNational Center of Excellence in Women's Healthにより性差研究が進められている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトを対象にした、睡眠リズム研究は、世界で他に並ぶものは無く、非常にアクティブである。</li> <li>・疾患への応用研究に対し、様々な企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。</li> <li>・不眠症治療薬としてオレキシン受容体拮抗薬がメルク社により上市するなど、大手製薬企業が新規剤の開発を積極的に進めている。</li> <li>・更年期障害の緩和に向けた女性ホルモン様製剤が開発された。</li> <li>・女性のみならず、男性の更年期に着目した研究、医療提供などが進められている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・時計遺伝子の初期研究は米国・日本に遅れを取ったが、その展開において、独創的かつレベルの高い成果をあげている。伝統ある睡眠研究も強く、独創的な研究が行なわれている。</li> <li>・伝統あるメラトニン研究を元にしたリズム生理学を基盤として、EU のリズム研究を推進する組織が統合され、米国に次ぐ規模となり、世界のリズム研究を先導する一角となった。</li> <li>・昼行性のげっ歯類に特化した動物繁殖施設があり、ユニークだか、遺伝子操作に難がある。</li> <li>・ヒトの行動リズムのフィールド研究の重要性についても、いち早く提唱し研究を進めている。</li> <li>・英国において哺乳類の性決定遺伝子が初めて同定され、性分化研究に貢献した。その後、欧州各国で性腺以外の各種臓器、細胞レベルでの性差研究への転換が徐々に計られている。</li> <li>・ドイツにおいて Institute of Gender in Medicine at Charite が設置され、性差に焦点を当てた研究が推進されている。スウェーデンのカロリンスカ研究所に Center for Gender Medicine が設置され、性差に焦点を当てた研究が推進されている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な大手製薬企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。世界的に強い影響力をもつ大手製薬企業が、睡眠リズムの治療法開発を積極的に進めている。</li> <li>・性差医学の観点からは、更年期障害の緩和に向けた女性ホルモン様製剤が開発された。</li> </ul>
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要大学内に睡眠やリズムに関する Key Laboratory を設置し、国家的規模で積極的に基礎研究への投資が行われている。</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>睡眠やリズムに関する中国の研究を統合する学会が発足・展開されるようになっている。また、欧米で研鑽を積んだ優秀な研究者を、国家的な強力サポートのもと中国内に招へいし、彼らが帰国して、精力的に基礎研究が行われている。欧米の国際的組織のアジアのハブ組織を、国家戦略によって、積極的に獲得している。</li> <li>性差医学研究はこれまで大きく立ち遅れていたが、近年推進されている。</li> </ul>
	応用研究・開発	×	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>時間科学に関する応用研究は欧米に比べると進んでいないが、国家戦略で応用研究に対しても大型支援が行われている。今後応用研究が進んでいくものと予想される。</li> <li>性差医学について、現時点で目立った成果は見受けられない。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>時間科学に関する基礎研究者の層はまだ日欧米に比べると薄いものの、欧米からの帰国研究者の中には、一流の研究成果を発表しているものもいる。</li> <li>性差医学研究はこれまで大きく立ち遅れていたが、近年推進されている。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>時間科学に関する応用研究は欧米に比べると進んでいないが、主要大学に大型予算が投じられており、今後応用研究が進んでいくものと予想される。</li> <li>性差医学として、韓国科学技術院にステロイドホルモンならびにその代謝産物の質量分析センターが稼働した。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) Yamaguchi S, et al. "Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus." *Science*. 302, 5649, 1408-12 (2003).
- 2) Ikoike N, et al. "Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals." *Science*. 338, 6105, 349-54 (2012).
- 3) Eckel-Mahan KL, et al. "Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock." *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109,14, 5541-6 (2012).
- 4) Fustin JM, et al. "RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock." *Cell*. 155, 4, 793-806 (2013).
- 5) Zhou J, et al. "Dynamic m(6)A mRNA methylation directs translational control of heat shock response." *Nature*. 526, 7574, 591-4 (2015).
- 6) Tataroglu O, et al. "Calcium and SOL Protease Mediate Temperature Resetting of Circadian Clocks." *Cell*. 163, 5, 1214-24 (2015)
- 7) Doi M, et al. "Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6." *Nat Med*. 16, 1, 67-74 (2010).
- 8) Roenneberg T. "Chronobiology: the human sleep project." *Nature*. 498, 7455, 427-8 (2013).
- 9) Hu Y, et al. "GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person." *Nat Commun*. 7, 10448 (2016).

- 10) Lane JM, et al. "Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank." *Nat Commun.* 7, 10889 (2016).
- 11) Doi M, et al. "Circadian regulation of intracellular G-protein signalling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus." *Nat Commun.* 2, 327 (2011).
- 12) Hirota T, et al. "Identification of small molecule activators of cryptochrome." *Science.* 337, 6098, 1094-1097 (2012).
- 13) Yamaguchi Y, et al. "Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag." *Science.* 342, 6154, 85-90 (2013).
- 14) Doi M, et al. "Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour." *Nat Commun.* 7, 10583 (2016).
- 15) NIH Office of Research on Women's Health (ORWH), "NIH Strategic Plan for Women's Health Research", <http://orwh.od.nih.gov/research/strategicplan/> (2017年2月アクセス)
- 16) 厚生労働省医政局総務課, 「医療提供体制の改革のビジョン:「医療提供体制の改革に関する検討チーム」まとめ」, [www.mhlw.go.jp/houdou/2003/04/h0430-3.html](http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/04/h0430-3.html) (2017年2月アクセス)
- 17) 内閣府男女共同参画局, 「男女共同参画基本計画 (第2次) 平成17年12月決定」, [www.gender.go.jp/about\\_danjo/basic\\_plans/2nd/index2.html](http://www.gender.go.jp/about_danjo/basic_plans/2nd/index2.html) (2017年2月アクセス)
- 18) 内閣府男女共同参画局, 「第3次男女共同参画基本計画 (平成22年12月17日決定)」, [www.gender.go.jp/about\\_danjo/basic\\_plans/3rd/](http://www.gender.go.jp/about_danjo/basic_plans/3rd/) (2017年2月アクセス)
- 19) Koopman P, et al. "Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry." *Nature.* 351, 6322, 117-21 (1991).
- 20) Matsuda M, et al. "DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish." *Nature.* 417, 6888, 559-63 (2002).
- 21) Yoshimoto S, et al. "A W-linked DM-domain gene, DM-W, participates in primary ovary development in *Xenopus laevis*." *Proc Natl Acad Sci USA.* 105, 7, 2469-74 (2008)
- 22) Kamiya T, et al. "A trans-species missense SNP in *Amhr2* is associated with sex determination in the tiger pufferfish, *Takifugu rubripes* (fugu)." *PLoS Genet.* 8, 7, e1002798 (2012)
- 23) Kiuchi T, et al. "A single female-specific piRNA is the primary determiner of sex in the silkworm." *Nature.* 509, 7502, 633-6 (2014)
- 24) Takehana Y, et al. "Co-option of *Sox3* as the male-determining factor on the Y chromosome in the fish *Oryzias dancena*." *Nat Commun.* 5, 4157 (2014)
- 25) Morohashi K, Omura T. "Ad4BP/SF-1, a transcription factor essential for the transcription of steroidogenic cytochrome P450 genes and for the establishment of the reproductive function." *FASEB J.* 10, 14, 1569-77 (1996)
- 26) Miyamoto N, et al. "Defects of urogenital development in mice lacking *Emx2*." *Development.* 124, 9, 1653-64 (1997)
- 27) Fukui-Katoh Y, et al. "Male-to-female sex reversal in M33 mutant mice." *Nature.* 393, 6686, 688-92 (1998)
- 28) Kuroki S, et al. "Epigenetic regulation of mouse sex determination by the histone demethylase *Jmjd1a*." *Science.* 341, 6150, 1106-9 (2013)
- 29) Kitamura K, et al. "Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in

- mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans.”*Nat Genet.* 32, 3, 359-69 (2002)
- 30) Flück CE, et al. “Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome.”*Nat Genet.* 36, 3, 228-30 (2004)
- 31) Fukami M, et al. “CXorf6 is a causative gene for hypospadias.”*Nat Genet.* 38, 12, 1369–71 (2006)
- 32) Anisworth C, “Sex redefined.”*Nature.* 518, 7539, 289-91 (2015)
- 33) International Human Epigenome Consortium (IHEC) HP, <http://ihec-epigenomes.net/> (2017年2月アクセス)
- 34) Fluck CE, et al. “Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation.”*Am J Hum Genet.* 89, 2, 201-18 (2011)
- 35) Mahendroo MS, et al. “5 alpha-reduced androgens play a key role in murine parturition.”*Mol Endocrinol.* 10, 4, 380-92 (1996)
- 36) Guerini V, et al. “The androgen derivative 5alpha-androstane-3beta,17beta-diol inhibits prostate cancer cell migration through activation of the estrogen receptor beta subtype.”*Cancer Res.* 65, 12, 5445-53 (2005)
- 37) Saijo K, et al. “An ADIOL-ERβ-CtBP transrepression pathway negatively regulates microglia-mediated inflammation.”*Cell.* 145, 4, 584-95 (2011)
- 38) 日本循環器学会, 「循環器領域における性差医療に関するガイドライン」, *Circulation Journal* Vol. 74, Suppl. II, 2010, <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tei.h.pdf> (2017年2月アクセス)

### 3.1.3 免疫科学

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

免疫疾患および感染症、がん、移植などにおける免疫システムの理解が飛躍的に進み、さらに抗体療法（生物製剤療法）の推進によって炎症性疾患と腫瘍分野において現実の医療に活用されつつある。これらは免疫学科学が常に現実の疾患治療と密接に結びついていることを如実に示す輝かしい成果である。さらに神経疾患、代謝性疾患、情動などこれまで免疫との関連が十分理解されていなかった領域においても免疫応答の重要性が認識されつつある。これら研究が十分に進められていなかった分野の中でも、腸内細菌などの常在菌を含めて『生体環境と免疫との相互関連』という視点の研究が推進されているところである。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

感染症を免れるため病原微生物を非自己として認識し排除する免疫システムは、がん細胞や移植片も非自己として認識するため、感染症のみならず、がん免疫、移植免疫の観点でも免疫系を理解することが必要である。さらには、免疫システムの暴走により、自己免疫疾患、自己炎症疾患、アレルギー性疾患など様々な疾患が発症することからも、免疫系の理解が、社会的にも大きなインパクトを持つ課題であるといえる。現に、生物製剤による抗炎症、抗サイトカイン療法は疾患治療に多大な効果をあげてきた。今後はバイオシミラー（ジェネリック製剤）の普及が期待されており、安価で効率のよい抗体（あるいは生物製剤）を産み出す免疫工学がさらに発展するものと思われる<sup>1)</sup>。さらに腸内細菌や食物と様々な免疫系との関係が注目を集めている<sup>2) 3)</sup>。腸内細菌をはじめとする常在菌と免疫系、あるいは常在菌と疾患群の関係はより明確に理解されるようになり始めており、現在治療への応用をめざした研究が進められている。

一方で、多発性硬化症のような自己免疫疾患のみならずアルツハイマー病、脳梗塞、自閉症などの精神・神経疾患と免疫系との関係が明らかにされつつある<sup>4)</sup>。また心筋梗塞や動脈硬化、肥満や糖尿病などの心血管系疾患、代謝性疾患においても免疫系の関与が指摘されている。このような慢性炎症においては、マクロファージのサブセットやサイトカインを産生する自然リンパ球の関与にも関心が集まっている。

制御性 T 細胞（Treg）の研究は今も活発である。特に Treg の発生と安定化に重要なエピジェネティック制御の研究が盛んに行なわれている<sup>5)</sup>。Treg は自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療に根本的な解決法をもたらすと期待されている<sup>6)</sup>。既に体外での Treg を増幅して臓器移植の拒絶反応の抑制を目指した臨床研究も行なわれている。また癌においては抗腫瘍免疫を増強するために、Treg をなくしたり、性質を変えたりする方法の開発が行なわれている。

さらに近年の動向として特に注目を集めているのは腫瘍免疫の分野である。これまでも進められてきた腫瘍細胞が抗原性を獲得するメカニズムの研究に加え、免疫チェックポイント阻害の研究から大きな成果が得られている。その結果として免疫チェックポイント阻害に作用する抗体が臨床現場で大きな注目を集めているが、それ以外にも、様々な抗腫瘍免疫賦活化剤の開発が進められている。一方で免疫チェックポイント阻害剤の効果が見られない患者群の存在も明らかになり、免疫チェックポイント阻害剤に対する抵抗性のメカニズムの解明、

効果事前判定・予想のバイオマーカー探索および新たな免疫チェックポイント分子の研究も進められている。また CART など人工的に免疫細胞を改変して治療に応用する試みも実用化に向けて進んでいる。国内では残念ながら腫瘍免疫研究は活発化しているものの世界的なレベルからはやや遠く、実用研究でもオプジーボ（抗 PD-1 抗体）およびモガムリズマブ（抗 CCR4 抗体）以外の開発は極めて遅れていることが指摘されている<sup>7)</sup>。

### (3) 注目動向

#### (3-1) 炎症性疾患に対する生物製剤治療の発展

これまで抗 TNF $\alpha$  や抗 IL-6 抗体などが関節リウマチや炎症性腸疾患などの炎症性疾患に治療効果があり、臨床上極めて有効であることが示されてきた。これに加えて次々に新たな抗サイトカイン抗体製剤が開発されている。例えば、乾癬に対する抗 IL-17 抗体療法はすでに認可されており、難治性喘息に対する抗 IL-5 抗体、クローン病に対する抗 IL-12/23 抗体なども有効とされている。これら以外にも抗インテグリン抗体や CTLA4-Ig キメラ分子（共刺激分子阻害）などで治験が行なわれ、一部は承認されている<sup>8)</sup>。今後も抗サイトカイン療法は慢性疾患を含めて増々その範囲を広げるであろう。このためにモデル動物による基礎研究がこれまで以上に重視されるが、同時にヒト免疫学研究を積極的に推進して基礎と臨床を強くタイアップさせる必要がある。

#### (3-2) 腫瘍免疫

腫瘍免疫分野において、T 細胞による免疫応答を負に制御する CTLA-4 や PD-1 の作用を抑制することで免疫応答のブレーキを解除するという概念（免疫チェックポイント阻害）により、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体が臨床試験で著効を示している。現在では抗 CTLA4 抗体と抗 PD-1 抗体との併用療法や制御性 T 細胞の除去抗体、抗 CCR4 抗体との併用をはじめとした様々な抗体との併用あるいは他の抗がん剤との併用療法の効果が検討されている。「免疫応答の負の制御を解除」という観点では、制御性 T 細胞の除去も有効である事が動物実験で示され、種々の腫瘍への応用開発が進められている<sup>9)</sup>。また様々な抗がん剤や生理活性物質への干渉（例えば COX 阻害剤）との組み合わせが調べられている<sup>10)</sup>。一方でチェックポイント阻害に抵抗性の腫瘍や抵抗性を示す患者群の存在も明らかになり、抵抗性の分子機構の解明と解除方法の研究が盛んに進められている。さらに、免疫チェックポイント抗体を使用の際、致死的な副作用が発生するケースがあることが重大な問題となっており、その機序の解析に基づく阻害・防止方法の開発は喫緊の課題である。しかしマウスモデルでは限界があり、免疫ヒト化マウスなどを活用したヒト腫瘍とヒト免疫系を効率よく研究する手法の開発が求められている。さらにフォスファターゼや SOCS などの細胞内シグナル伝達阻害分子や制御性 T 細胞のマスター遺伝子である Foxp3 なども広義でのチェックポイント分子といえる。今後は細胞表面分子に加え、細胞内分子や転写因子もチェックポイント阻害の対象として研究が拡大すると思われる。

#### (3-3) 抗体新技術

次世代型抗体技術として ADCC 活性を高めた抗体、リサイクリング抗体、スウィーピング抗

体などの開発が進んでいる<sup>11)</sup>。一方、抗体製剤の代表される生物製剤は高価であり、医療経済上の問題点も数多く指摘されている。そこで、バイオシミラーと呼ばれる次世代の生物製剤の開発が進んでいる。例えばモノクローナル抗体産生技術の改良や **single-chain antibody**、あるいは生物製剤の低、中分子化が進められている。人工リンパ節や完全ヒト化モノクローナル抗体を産生する免疫ヒト化マウスの改良も進められている<sup>12)</sup>。

#### （3－4）常在微生物叢と腸管免疫

腸内に共生する特定の細菌や食物成分の代謝産物が IgA 産生や T 細胞の分化を制御することが明らかになり、常在微生物叢が免疫系の発達に関与することが証明された。また、腸内に共生する常在微生物叢が、炎症性腸疾患のみならず、消化管以外の免疫疾患、さらには代謝疾患や精神・神経疾患とも深く関わるということが明らかになりつつある。腸管に比べると数は少ないものの、皮膚や気道などの粘膜組織にも常在微生物叢は存在しており、これら組織における環境因子と免疫系の関連性についても解析が進んでいる。（本項目については、第3章「微生物叢（マイクロバイオーーム）の科学」を参照）

#### （3－5）神経免疫

神経系と免疫系の密接な相互関係も解明が進みつつある。多発性硬化症のような自己免疫疾患はもとより、ミクログリアを介した様々な自然免疫反応が疼痛、神経伝達やアルツハイマー病と関連することが報告されている。例えばアルツハイマー病のモデルマウスでは IL-23 を欠損させると  $\beta$  アミロイドの沈着が減少することが報告されている<sup>13)</sup>。また、脳内のインターフェロン $\gamma$  が社会行動を促進させることや<sup>4)</sup>、インフラマゾームの活性化が加齢による学習能力の低下と関連することなども報告されている<sup>14)</sup>。これらの詳細なメカニズムの解明はこれからであるが、免疫系と神経系の相互作用に関する研究はますます展開されてゆくであろう。

#### （3－6）多様な疾患と免疫系

肥満、糖尿病、癌、アルツハイマー病など、多様な疾患に「慢性炎症」が関与することが明らかにされてきている。しかし慢性炎症を実験的に研究するシステムが不足しておりこの分野は必ずしも必要とされている程に進んでいない。マクロファージに様々なサブセットが存在することや新しいサイトカイン産生性自然リンパ球（innate-lymphoid cell; ILC）の発見は、線維化や組織修復に関する研究に新たな方向性を与えており、研究が進みつつある<sup>15)</sup>。

### （3-7）制御性 T 細胞

制御性 T 細胞（Treg）の分化や維持にエピジェネテックス制御が関係することが明らかにされた。Treg を自己免疫疾患や臓器移植の拒絶反応の緩和に応用しようという試みも盛んになされている。また逆に Treg が抗腫瘍免疫を弱めていることも明らかにされており Treg の除去を介した癌治療の可能性に注目が集まっている<sup>16)</sup>。

### （3-8）次世代シーケンサーとバイオインフォマテックスを活用した免疫疾患関連遺伝子研究

これまで行われてきた GWAS は多くの疾患と関連する遺伝子多型を同定し、さらに疾患関連遺伝子の同定も進んでいる<sup>17)</sup>。すでに多くの国際的な共同研究の成果が発表されており、疾患関連多型はほぼ同定され尽くしてきたと思われる。現在では全ゲノム解析や希少な変異や多型の解析に向かっている。このようなゲノム解析と並行して、ヒト自己免疫疾患などで患者由来の末梢血などからリンパ球や骨髄系細胞のサブセットを分画して RNA-seq を行なうことで細胞種ごとの遺伝子発現パターンを研究する方法、全ゲノムレベルでの ChIP シーケンシングによって細胞ごとのエピジェネテックス修飾を比較する方法、あるいは1細胞に分画して発現解析を行なう手法も確立されつつある。これらの大規模データを処理して有意義な情報を引き出すためのバイオインフォマテックスの手法が次々に開発されている。しかし一方で、特にわが国ではバイオインフォマテックスの専門家の不足が問題となっている。

## （4）科学技術的課題

- ・自己免疫の抑制による抗腫瘍効果の引き出し法、抗原性の低い癌への対処方法、免疫チェックポイント阻害剤の低分子化、細胞内チェックポイント分子に対する阻害剤の開発、抗がん剤との組み合わせ、iPS の応用やステムセルメモリー T 細胞（Tscm）の利用、CART 療法との組み合わせ、などを進めていく必要がある。
- ・ヒトの免疫系を実験的に理解するためにヒト免疫を再現するシステムが必要である。免疫関連遺伝子をヒト型に置き換えた免疫ヒト化マウスの作製技術を向上させ、共同利用を可能にする拠点の整備が必要。
- ・ヒトの腸内常在微生物叢の網羅的解析を大規模に行うことのできる拠点の整備が進められているが、菌の解析だけではなくノトバイオートの技術も含めて研究者が広く安価に利用出来る共同利用研究施設の整備が必要。
- ・常在微生物叢のみならず、様々な環境因子が免疫系を制御していることが明らかになっている。環境因子を網羅的に解析することのできるメタボロミクス解析を大規模に行う拠点の整備が必要。このような大規模な試料収集と解析、データベース化を個別研究において行うことは非現実的であり、拠点を整備して行うことが適当と考えられる。拠点整備によって個別研究が飛躍的に加速され、様々な疾患に対する微生物叢に着目した新機軸の診断・予防・治療法の開発の加速に繋がると期待される。
- ・生物製剤のエンジニアリングにおいて結晶構造から中低分子をデザインできる『構造解析に立脚した創薬』をさらに発展させる必要がある。この点に関しては AI（Artificial Intelligence）技術の応用が期待される。

- ・特にT細胞を中心に人工的な腫瘍攻撃性の細胞の作製やエピゲノム改変技術やiPS技術を活用した免疫細胞のリプログラミング方法の開発が重要である。
- ・AI技術を免疫学に取り入れて生体免疫シミュレーションによるワクチン効果予測や疾患に対する最適治療法の提示などを行なう。この際には、多くの患者情報を収集して患者の層別化に貢献するバイオマーカー探索などが有効なアプローチであろう。
- ・免疫記憶の解明、老化と免疫、炎症の収束、脳神経系と免疫に関する新たな研究手法の確立。ゲノム編集技術やオプトジェネテックスの導入が試みられている。

### （5）政策的課題

- ・他の基礎研究分野と異なり、免疫学はこれまでにない新規の治療法を産み出し、すでに臨床的にも大きな効果を上げている。これは長年にわたる基礎研究の蓄積の結果であることは明白であり、基礎と応用が共存し相互展開する免疫学の特徴でもある。我が国から抗IL-6受容体抗体（トシリズマブ）や抗PD-1抗体（ニボルマブ）に続く次のブレイクスルーを発信するには基礎研究に大規模な先行投資が必要である。しかし基礎免疫学分野に対する投資は薄い。現在、戦略目標に取り上げられてJSTで研究が進められているものはない。また、ボトムアップ研究の入り口として重要な「新学術領域研究」などでは免疫学は『応用に近い』とされてほとんど採択されていない。一方で、AMEDではマウスの基礎的な実験では研究費を獲得することが難しいとされている。免疫学は、「神経免疫学」、「骨免疫学」、「免疫代謝学」など、様々な研究分野との融合をいち早く実現させているが、現在このような融合研究分野を発展させるためのファンディング制度の整備が遅れている。わが国の研究投資は「戦力の逐次投入」型で効果が限定的である。例えばiPS研究のように、基礎研究から応用研究までを戦略的に推進する仕組みが、引き続き免疫学研究に基づく医療技術のブレイクスルーを生み出し続けるには必要である。
- ・免疫学に限ったことではないが、ある研究分野（例えば免疫学）に特化したバイオインフォマティシャンやAI技術者が不足している。バイオインフォマティシャンやAI技術者の養成にはオンザジョブトレーニングが重要であると思われるが、これらの人材育成を図るために、例えば修士課程や博士課程卒業者が入学出来る大学院大学を整備するなど、ウェット研究者にドライ技術を身につけさせる教育システムを導入すべきである。
- ・免疫科学を含む広範囲の分野で基礎研究を志向する若者が著しく減っている。工学系の大学院で博士課程進学者の大半が外国人になったという声を聞いて久しいが、多くの医学系大学では基礎系の分野が壊滅的な状況である。免疫学は臨床的にも近く重要な基礎分野であるにもかかわらず、基礎免疫学を志向する医学部出身者は著減している。MD-PhDコースなどの充実とともに、免疫科学に特化した対策なども必要と思われる。
- ・ヒト免疫学を推進するためには、基礎研究者と臨床医学者との連携が必須であるが、そのためのプラットフォームの整備が大幅に遅れている。ヒト免疫学の推進のため、例えば健康人の白血球を献血検体からルーチンで確保するシステムの構築や患者由来の様々なサンプルを全国から集め保存し、研究者が利用できるリソースセンターの整備も重要と思われる。また動物モデルを中心とする免疫学者とヒト臨床研究を行なう研究者を束ねる組織や枠組み（研究班など）の構築が必要である。

（6）キーワード

抗腫瘍免疫、免疫チェックポイント、抗体療法、生物製剤、神経免疫学、免疫代謝、ヒト免疫学、常在細菌、慢性炎症

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↘	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基礎免疫学をめざす若手が減少している。</li> <li>・新学術領域での免疫学関係中心の課題の採択がない。</li> <li>・免疫学におけるバイオインフォマティクスの不足。</li> <li>・若手研究者への基盤的な支援の不足。安定的なポジションの減少。</li> <li>・2016年のトムソンロイターの調査<sup>18)</sup>では免疫学は論文引用率で世界5位であり、これは日本の全生命科学領域で最も高く、材料科学や化学と同率である。免疫学の日本の科学における貢献度は依然として高いが、若者の免疫離れや研究資金の不足を考えるとトレンドとしては低下傾向にある。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生物製剤の拡大によりこれまで炎症分野を開発対象としてこなかった製薬企業が炎症分野に参画した。しかし、RORγt阻害剤などcompetitiveな領域への参加で独自のシーズやオリジナリティが不足し、多くが撤退している。</li> <li>・腸内細菌の応用開発は進みつつある。</li> <li>・基礎研究の成果を社会応用するための方策が乏しい。</li> <li>・アクテムラ、ノボルマブなどに続く生物製剤がない。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・従前のように、世界の基礎免疫学研究をリードしている。</li> <li>・新たな免疫細胞サブセットの同定・機能解析、腸内細菌による免疫制御機構などの基礎研究分野でも世界をリードしている。</li> <li>・ヒト免疫学の研究の重要性についても、いち早く提唱し研究を進めている。</li> <li>・基礎研究から応用までシームレスで支援される体制が出来ている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アプタマー製剤などベンチャー企業による新規創薬が盛んである。</li> <li>・世界的に強い影響力をもつ大企業が、製剤の開発を積極的に進めている。例えばブリストルマイヤーズスクイブ社はイピリムマブ、アパタセプト、ニボルマブ（日本以外）など主要な生物製剤の世界的な販売権を一手に握っている。</li> <li>・ゲノム情報を免疫応用研究に取り入れており、国家戦略的に免疫疾患の診断治療に関する新しい方向性を模索している。</li> <li>・応用研究に対して国からも大型支援が行われており、今後応用研究が進んでいくものと予想される。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・伝統ある免疫学の基礎研究を着実に展開しており、独創性のあるレベルの高い成果をあげている。</li> <li>・トレンドを追わずトレンドを造る姿勢が顕著。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。世界的に強い影響力をもつ大企業が、新規製剤の開発を積極的に進めている。</li> </ul>
中国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Nature Indexが選ぶ、2016年「現在上昇中（Rising Star）」の機関top100<sup>19)</sup>のうち上位9位までを占め、さらに40機関が中国から選ばれている。日本はゼロである。</li> <li>・米国から著名な中国出身免疫学者を高額な研究費や給与で呼び戻している。</li> <li>・研究者の人口が多く、論文の量も多い。これまで問題であった質も急速に上がりつつある。</li> <li>・ヒトの検体を使った研究が多い。質はともかく、この点は他の追従を許さない。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チャレンジング（ある意味危険とも言えるような）ヒトへの応用研究が迅速に行なわれている。例えばiTregを利用した拒絶反応抑制の試みも実際になされている。</li> </ul>

韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Institute for Basic Science (IBS)はNatureが選ぶ「現在上昇中 (Rising Star)」の機関で11位に選出された。IBSの免疫学部門ではアメリカから半独立の若手研究者を多数招聘している。</li> <li>・ これまで臨床研究に主眼が置かれていたためか、基礎研究者の層はまだ日欧米に比べると薄いものの、近年論文の質も飛躍的に上昇している。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 応用研究は欧米に比べると進んでいないものの、主要大学に大型予算が投じられ、世界的に著明な研究者が招聘され、研究を展開しており、今後応用研究が進んでいくものと予想される</li> <li>・ 大学内にベンチャー企業の研究室を設置する大学があるなど、産業化に向けた取り組みが積極的に行われている。今後独自の技術を用いた産業化が加速するものと予想される。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 引用資料

- 1) Chiu ML, Gilliland GL. “Engineering antibody therapeutics.” *Curr Opin Struct Biol.* 38, 163-173 (2016)
- 2) Honda K, Littman DR. “The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease.” *Nature.* 535, 7610, 75-84 (2016)
- 3) Youm YH, et al., “The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease.” *Nat Med.* 21, 3, 263-9 (2015)
- 4) Filiano AJ, et al., “Unexpected role of interferon-γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour.” *Nature.* 535, 7612, 425-9 (2016)
- 5) Morikawa H, Sakaguchi S. “Genetic and epigenetic basis of Treg cell development and function: from a FoxP3-centered view to an epigenome-defined view of natural Treg cells.” *Immunol Rev.* 259, 1, 192-205 (2014)
- 6) Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. “TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases.” *Nat Rev Rheumatol.* 10, 9, 543-51 (2014)
- 7) 西川伸一「7月20日：PD-1抵抗性とその克服（7月14日号 The New England Journal of Medicine 掲載論文他）」論文ウォッチ，オール・アバウト・サイエンス・ジャパン（2016），<http://aasj.jp/news/watch/5528>（2017年2月アクセス）
- 8) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部「抗体医薬品・Fc融合タンパク質」<http://www.nihs.go.jp/dbcb/mabs.html>（2017年2月アクセス）
- 9) Yoshie O, Matsushima K. “CCR4 and its ligands: from bench to bedside.” *Int Immunol.* 27, 1, 11-20 (2015)
- 10) Zelenay S, et al., “Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity.” *Cell.* 162, 6, 1257-70 (2015)

- 11) 中外製薬株式会社「中外製薬の独自技術」  
<http://www.chugai-pharm.co.jp/profile/pdf/jChugaiProprietaryTechnology.pdf> (2017年2月アクセス)
- 12) Andrew J. et al., “Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice” *Proc Natl Acad Sci USA*. 111, 14, 5153–5158 (2014)
- 13) Vom Berg J., “Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline.” *Nat Med*. 18, 12, 1812-9 (2012)
- 14) Singhal G et al., “Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review.” *Front Neurosci*. 8, 315 (2014)
- 15) Ginhoux F, Guilliams M., “Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis.” *Immunity*. 44, 3, 439-49 (2016)
- 16) Saito T, et al., “Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers.” *Nat Med*. 22, 6, 679-84 (2016)
- 17) Okada Y, et al., “Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.” *Nature*. 506, 7488, 376-81 (2014)
- 18) Clarivate Analytics プレリリース, 「インパクトの高い論文数分析による日本の研究機関ランキングを発表」 <http://ip-science.thomsonreuters.jp/press/release/2016/esi2016/> (2017年2月アクセス)
- 19) Nature INDEX, Nature Index 2016 Rising Stars tables 「Top 100 institutions」,
- 20) [http://www.natureindex.com/supplements/nature-index-2016-rising-stars/tables/institutions?utm\\_source=natureasia.com&utm\\_medium=AdHock&utm\\_campaign=Rising-Stars-2016](http://www.natureindex.com/supplements/nature-index-2016-rising-stars/tables/institutions?utm_source=natureasia.com&utm_medium=AdHock&utm_campaign=Rising-Stars-2016) (2017年2月アクセス)

### 3.1.4 脳・神経科学

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

脳科学は、生命科学のみならず数理科学、人文社会科学の要素を持つ学際分野である。分子からシステムに至る多階層での機能を統合的に理解するための技術革新と集約的な研究システムの整備が進みつつある。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

脳機能の全容の解明には、生物学的な研究の方法論によってその物質的な基盤を明らかにすることがまず必要である。それに加えて情報処理システムとしての脳を理解するための新しい理論の構築を行う必要がある。さらに、このような脳機能の理解を基盤として、進化およびヒトの歴史によって作り上げられてきた社会集団の特性や言語・文化といったヒトに固有の特徴を科学的に理解することもその目標に含まれる。従って脳科学は自然科学にその軸足を置きつつも、数理科学や人文社会学とも密接に関連する巨大な学際領域を形成している。一方で現代社会の喫緊の課題である高齢社会での認知症の問題、社会的ストレスとうつの問題など、脳科学を基盤とした精神・神経疾患の克服に向けたトランスレーショナル・リサーチはその重要性が増大しており、リソースの有効な活用による脳科学の効率的な推進が求められている。

脳は高い階層性を持った構造であり、その研究も歴史的に分子細胞レベルから回路機能のレベルを経て、最終的にヒトと動物の行動の理解を目指したシステム神経科学に至る階層別に研究が行われてきた。したがって、ここでは（2-1）分子細胞神経科学、（2-2）神経回路研究、（2-3）システム神経科学という三つの階層に分けて現在の研究状況を記載することとした。一方で脳科学分野における急速な技術革新により、脳神経回路の全容を網羅的に解析し、局所回路の機能を動物個体の行動に結びつけようとする野心的な試みも提案され、2013～2014年に開始された日本、米国、EUにおけるブレインプロジェクトの研究計画の中に取り込まれている。このような新しい脳研究の流れについて（2-4）脳機能の全容解明を目指した大規模プロジェクトとして別に項目を設けて記述した。

##### （2-1）分子細胞神経科学

脳の機能を解明するには、多階層での研究を融合的に展開する必要があり、システム神経科学や神経回路研究と有機的な連携を行いつつ、より分子・細胞レベルでの脳の動作原理を理解する試みが近年重要になってきている。

分子・遺伝子レベルでの研究としては、シナプスや軸索・樹状突起の興奮性を制御するチャネルや受容体の構造・機能連関を原子レベルの解像度で理解することが、クライオ電子顕微鏡技術の高度化によって可能となった。同技術は、特に分子量が大きく、膜に埋め込まれているチャネル・受容体分子の解析に適しており<sup>1, 2)</sup>、今後も分子情報の加速度的な増加が期待される。機能分子の構造・機能連関の理解が深化したことで、これらの分子を直接的に操作する技術においても飛躍的な進歩が認められる。従来は光遺伝学は細胞の興奮性を制御していたのに対して、遺伝子発現、ゲノム編集、膜輸送、モーター分子活性、スパイン形態

などの様々な神経細胞内事象を制御する手法が開発されつつあり<sup>3, 4</sup>、特に日本の研究者の本分野での貢献は大きい。

脳の機能はその発生・発達過程での遺伝子と外部環境の複雑な相互作用によって決定される。その過程では遺伝子発現のエピジェネティクスによる制御が極めて重要であり、神経活動とエピゲノム制御の関係性、さらにその発生・発達、記憶・学習との関連性が活発に研究されている<sup>5</sup>。また、線虫、ショウジョウバエ、小型魚類などのモデル動物を用いた研究は、ゲノム編集技術などを活用して高効率に遺伝子変異動物を作成・解析することによって脳科学に貢献してきた。特に最近はこのモデル動物での神経回路の構造と神経活動を網羅的に記録・解析する試みが活発になり<sup>6</sup>、全脳レベルでの機能理解に向けた新しい試みとして注目されている。

脳機能発現の基盤である神経回路の形成の鍵となるのはシナプスの特異的結合とその活動依存的な調節である。シナプスの形成を制御する、いわゆる「シナプスオーガナイザー」と呼ばれる分子群については、近年の研究の進展が著しく、多様な分子群によるシナプス構造の誘導と機能発現についての詳細な説明が可能となった<sup>7</sup>。この分野において日本の研究者の果たしてきた役割は大きい。さらに神経回路の形成とリモデリングの過程に関する細胞生物学的研究と個体レベルでの研究も大きく進展し、特に二光子顕微鏡により生きた動物個体内でのシナプスリモデリングの解析が可能となったことが研究の進展に拍車をかけた。またこのような回路の形成やリモデリングにおいて、グリア細胞が大きな役割を果たすことも明らかとなった<sup>8</sup>。グリア細胞の機能障害は精神・神経疾患の病態形成においても中核となる変化であることが示されつつある<sup>9</sup>。グリア細胞以外にも脳内には血管系の形成に必要な細胞が存在し、さらに末梢器官との機能連携を実現するための様々な分子機構が存在する。中枢と末梢の機能連関を支える分子シグナリングの同定も進展し、免疫系や代謝系との関連性についての研究も進展している。

神経細胞の機能を理解するには機能情報を高い時間・空間分解能で読みだす必要がある。特に空間分解能を向上させることはシナプスなどの微細構造の変化を検出する上で必須であり、STED、PALM/STORM、SIMなどの新しい超解像顕微鏡技術の開発によりこれまで解析不可能であったシナプス内部構造の変化が捉えられつつある<sup>10</sup>。

## （2-2）神経回路研究

マウス、ラット、マーモセットなどの小動物への遺伝子導入技術と脳活動計測技術を組み合わせた神経回路研究が急速に発展している。特に、脳機能（感覚、運動、記憶学習、意思決定など）に関与する大域的な情報伝達を解明する研究手法の重要性は高まっている。

まず遺伝子導入に関連しては、逆行性ウイルス・トレーサーを利用した特定の投射経路やプレシナプス細胞への遺伝子導入技術が、日欧米の研究室で開発が進み普及しつつある<sup>11</sup>。さらに、CRISPR-Cas9によるゲノム編集でのモデル動物の作製も進展が見込まれる。

次にイメージング関連技術として、まず脳の透明化技術では日本が健闘している<sup>12</sup>。一方で、電子顕微鏡の自動撮像技術は、米国ではATUMtomeとMulti SEMによるコネクトーム研究が進み<sup>13</sup>、ドイツではSBEMとMulti SEMによるマウス全脳の再構築が試みられている<sup>14</sup>。これらの装置は日本にも導入されており（東京大学、慶応大学、生理学研究所、OIST）、今後の活用推進が必要である。

個体レベルでの顕微鏡イメージングでは、米国やスイスで数~10 ミリ四方の広範囲や離れた2視野を同時に観察できる二光子レーザー顕微鏡が開発され<sup>15)</sup>、日本でも同様の試みがなされている。米国では超音波レンズを使ったボリューム二光子レーザー顕微鏡などの技術革新も起こっている<sup>16)</sup>。米国の Inscopix 社からは、自由行動下の小動物の脳深部からのイメージングが可能な超小型の内視鏡システムが販売されている<sup>17)</sup>。Ca<sup>2+</sup>感受性タンパクは日本でも改良が進んでいるが、米国 (Janelia 研究キャンパス) の GENIE 計画は組織的開発として注目に値する<sup>18)</sup>。一方、膜電位感受性タンパクは時間分解能が活動電位に近づきつつあるが、まだ *in vivo* 実験には実用的でない (米国)<sup>19)</sup>。

光を用いた神経活動の操作を可能とする光遺伝学技術については、米国 (スタンフォード大学など) を中心として、さまざまな波長、興奮抑制、機序、応答性を示す分子が次々に開発されている<sup>20)</sup>。光遺伝学的な G タンパク共役型分子 (ドイツ) や Ca<sup>2+</sup>チャンネル (日本、韓国) も報告されている。霊長類では化学遺伝学的な DREADD 法が選択されることが多い。

多点電極による多細胞記録、ホールセル記録、傍細胞記録などの電気生理学的技術は、スパイクを検出する時間分解能では断然優位であるものの、技術革新が滞っていることは否めない。ただ、米国 Intan 社の安価で良質な多チャンネル増幅チップが出現し<sup>21)</sup>、スパイクデータの解析リソースも規格統一され<sup>22)</sup>、多細胞記録が普及しやすい環境が整ってきた。

光と電極以外の脳機能読み出し技術としては、MRI・PET の高度化が求められる。小動物の MRI に関しては、米国では 15~21 テスラの超高磁場 MRI を利用した多核種 (<sup>13</sup>C, <sup>17</sup>O, <sup>23</sup>Na, <sup>31</sup>P) の脳代謝イメージング<sup>23)</sup>、ドーパミンなどの神経伝達物質イメージング<sup>24)</sup>、超時空間分解能 (50 ms、50 μm) の脳機能イメージング<sup>25)</sup>、神経トレーシング<sup>26)</sup>など、高精度に脳活動や神経結合を可視化する新技術が出現している。欧州も超高磁場 MRI を有し、フランスでは神経活動の直接的な計測法<sup>27)</sup>、ドイツでは毛細血管レベルでの脳機能イメージングの開発を進めている<sup>28)</sup>。日本でも小動物用に沖縄科学技術大学院大学 (OIST) の 11 テスラ装置、霊長類用に理化学研究所 脳科学総合研究センター (BSI) の 9.4 テスラ装置などが導入され、高精度脳機能イメージングが開始されつつある<sup>29)</sup>。中国では超高磁場装置の研究例は少ないが、香港大学では7テスラ装置を使った研究が活発である<sup>30)</sup>。韓国では最先端の超高磁場装置を有する研究所が設立された<sup>31)</sup>。

一方、小動物の PET については、米国では空間分解能の理論的境界 (0.6 mm) に近づき<sup>32)</sup>、アルツハイマー病や脱髄疾患などの診断を目指したプローブの開発が進んでいる<sup>33)</sup>。ドイツでは MRI と PET の同時計測装置が開発されている<sup>34)</sup>。日本でも理化学研究所など複数の研究機関で、マウス・ラットやマーモセットを使用し、精神神経疾患の診断に向けた分子プローブを開発する PET 研究が進んでいる<sup>35)</sup>。中国では高エネルギー物理研究所が PET 装置を開発し、中国の 10 以上の大学に設置されている<sup>36)</sup>。韓国も MRI と PET の融合装置の開発を進めている<sup>37)</sup>。

### (2-3) システム神経科学

システム神経科学研究は、各脳部位の情報表現様式を明らかにしようとする主にマカクザルを用いた電気生理学的研究と、その情報表現と動物の行動との因果関係を解明しようとする神経活動の介入・操作研究によって発展してきた。近年は、この因果関係を調べるための光遺伝学や化学遺伝学の手法がげっ歯類を中心に開発された。例えば、特定の細胞種や神経

路をターゲットにした神経回路選択的な活動操作が可能になった。特にこれまでは、運動機能や恐怖条件づけなど、比較的単純なげっ歯類の行動をターゲットにした神経回路活動操作実験が行われ、これらの行動を制御する神経回路基盤が明らかにされてきた。最近では、より高次の認知機能（行動抑制<sup>38)</sup>や注意<sup>39)</sup>などをターゲットにした研究も見られるようになった。

上述した光遺伝学・化学遺伝学的手法を用いた研究のほとんどは、げっ歯類を対象に行われてきた。近年は、ヒトと同じ霊長類であるマカクザルでもこれらの手法の開発が進んでおり、光遺伝学による細胞種特異的<sup>40)</sup>・神経路特異的<sup>41)</sup>な活動操作が可能になりつつある。現在のところ、これらの手法の適用は眼球運動系や視覚系に限られているが、今後、霊長類で特に発達した前頭前野や大脳基底核が担う高次脳機能（意思決定や作業記憶など）をターゲットにした神経回路活動操作研究が進むものと推測される。

脳の情報表現を明らかにしようとする電気生理学的研究でも新しい展開が見られる。ここ数年来、報酬価値や意思決定に関わる脳内情報表現についての研究が多く行なわれている。その中でも、近年、霊長類が持つ“社会性”をターゲットにした研究が注目されている。これらの研究では、他個体と共に社会的行動を行なっているマカクザルの脳から神経活動を記録し、社会性に関わる脳内情報表現の理解が進みつつある<sup>42-44)</sup>。

ヒトを対象にしたイメージング研究では、従来から行なわれている脳機能局在や情報表現についての研究とは異なり、安静時脳活動計測やグレンジャー因果解析などを用いて、非侵襲的にヒトの神経回路機能を理解しようと試みられている<sup>45)</sup>。

#### （2-4）脳機能の全容解明を目指した大規模プロジェクト

2013-2014年より、米国においては The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative<sup>46)</sup>、EU においては Human Brain Project (HBP)<sup>47)</sup>、日本においては Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS)<sup>29, 48)</sup>と呼ばれる脳科学研究の大型プロジェクトが相次いで開始された。これらのプロジェクトの共通する特徴は、(1) 脳情報の読み出しや制御に関係する革新的な技術の開発を目指すこと、(2) 脳全体の構造や機能のマップを作成することで、全脳レベルでの脳機能の解明を目指すこと、(3) 脳の理論や計算機科学を活用した融合型研究を目指すこと、(4) 得られた脳に関するデータを公開し、精神・神経疾患の克服に活用すること、といった点にある。個々の研究者のボトムアップ的な努力のみでは脳という複雑な臓器全体の機能解明は難しく、ヒトゲノムプロジェクトの発想に近い、トップダウン型で国際連携にも重点を置いたプロジェクトを実施することが、脳の理解を飛躍的に進めるためには不可欠である、という共通の認識に基づいている。米国の BRAIN Initiative は技術開発、EU の HBP は計算論に基づいた脳のモデル化、日本の Brain/MINDS は霊長類モデルを活用したマップ作成<sup>49, 50)</sup>、というそれぞれの特色を生かしつつ、これらのプロジェクトが緊密な国際連携を行うことが、このような大型研究の成功には不可欠であり、現在そのような努力が行われている。

#### （3）注目動向

- ・ グリア細胞、血管、末梢神経系などを含む生体環境という観点から捉えた脳の研究、脳

と他臓器の相互作用の研究は多くの研究者の注目を集め、新規の学際領域として発展しつつある。

- ・脳内の機能分子の機能・構造連関を解くためにはクライオ電子顕微鏡による分子構造解析が必須であり、極めて激しい国際競争が行われている。
- ・個体深部イメージング、超解像顕微鏡技術の開発、さらに計測範囲の広域化・多領域化、計測装置の小型化など、脳の構造と機能のイメージングに関連した技術開発が活発に行われ、注目を集めている。
- ・Ca<sup>2+</sup>プローブ、光遺伝学、ゲノム編集、ウイルスベクターなどの分子生物学的ツールの開発は、今後も急速に発展する見込みである。国際競争は極めて熾烈であり、裾野への普及も早い。
- ・小動物用のMRIやPETのイメージング技術は欧米アジアともに政策的な支援のもとで多様な新技術が開発されている。
- ・光遺伝学技術によるマウスの海馬や周辺領域の神経回路活動操作により、記憶の神経メカニズムについての理解が大きく進展した<sup>51-54)</sup>。
- ・ヒトと同じ霊長類であるマカクザルを対象にした光遺伝学・化学遺伝学技術の開発が進展しつつあり<sup>40, 41, 55)</sup>、霊長類が持つ高次脳機能の神経回路基盤についての理解が進むものと期待される。
- ・他個体と共に社会的行動を行なっているマカクザルから神経活動を記録し、霊長類が持つ社会性の神経基盤を明らかにしようとする試みが進んでいる<sup>42-44)</sup>。
- ・主要先進国で脳機能の全容解明を目指した大型の脳研究プロジェクトが次々と立ち上がり、さらにこのような国家プロジェクト間の連携を強化することも提唱されつつある。

#### （４）科学技術的課題

- ・脳とそれを含む個体の内部環境の相互作用を解析する研究の重要性は認識されているが、このような研究を可能にする計測技術はまだ発展段階にある。超音響技術などの新しい計測モダリティが必要とされる。
- ・神経回路の構造と機能を調べる計測技術は日進月歩の進化を遂げているが、肝心の小動物の行動実験系の開発が世界的に遅れている状況である。小動物の行動課題は厳密性に欠ける例が少なくない。神経科学と動物心理学や動物行動学との学際的協働が必要であろう。
- ・日本が得意とし、神経科学の主流にあった電気生理学は停滞気味である。しかし潜在的な研究者数は保たれており、各機関に実験設備や環境が十分に整備されている。生理学のビッグデータ化と人工知能（深層学習）が組み合わせると、脳情報の解読技術にブレイクスルーが生じる可能性がある。
- ・マカクザルを含む霊長類動物モデルにおいても光遺伝学・化学遺伝学技術の開発が進展しつつある。しかし、げっ歯類に比べて利用可能なツールは極めて少なく、霊長類が持つ高次脳機能の神経回路基盤についての理解は遅れている。霊長類動物モデルにおける神経回路活動操作技術の早急な開発が望まれる。
- ・うつや統合失調症などの精神疾患モデル動物がげっ歯類を中心に作成されているが、ヒ

トに近縁な霊長類動物モデルの作成は大きく遅れている。精神疾患の霊長類動物モデルを作成し、基礎研究から臨床研究への橋渡しをおこなう拠点の整備が望まれる。

- ・脳機能の全容解明を実現するには大規模なデータを蓄積し、その効率的な利用を行うためのデータハンドリングの技術が必要とされるが、まだ要素技術の開発の段階にある。

（5）政策的課題

- ・神経科学は学際的研究の成否がカギとなるため、実験生物学者を中心として心理学研究者と理論系研究者が対等に参加する共同研究を実現することが望ましい。そのためには、同一研究機関や同一研究室に異分野の研究者が共存し、学際的な人材育成が可能な研究制度の整備が理想的である。
- ・近年、人工知能研究が急速に進展し、自動車の自動運転技術など、我々の生活を大きく変える新たな技術の開発が進んでいる。その中で、ヒトが持つ“知能”を生み出す脳を対象にした神経科学研究は、たとえば視覚皮質階層構造のディープラーニングへの応用など、人工知能研究に大きな刺激を与えてきた。人工知能研究と神経科学研究の融合をさらに進め、大きなイノベーションを生み出すためにも、新たなファンディング制度や産官学連携の枠組みの確立が待たれる。
- ・ヒトの経済行動を神経科学的視点から理解しようとする神経経済学が欧米を中心に進んでおり、マーケティング分野などへの応用が期待されている。しかし、我が国では、このような産業応用に近い神経科学関連研究分野を発展させるためのファンディング制度の整備が遅れている。
- ・脳機能の全容解明を実現するには大規模データの保管、処理、公開を行うためのインフラが必要とされる。我が国では多くの大規模プロジェクトが5年程度の時限付きのものであり、恒久的なデータの蓄積、処理、公開を行うための仕組みが存在しない点は大きな問題となっている。

（6）キーワード

チャンネル、受容体、シナプス、神経回路、認知機能、行動実験、光遺伝学、カルシウムプローブ、ウイルスベクター、可塑性、記憶、学習、報酬価値、意思決定

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大学と研究機関に人材と研究リソースがバランスよく配置され、他国では維持しにくい脳科学研究に必須の生理学的解析技術などが高い水準にある。これに比例して、脳機能生理学的研究は世界をリードしている。</li> <li>・融合的研究の展開に必要な研究グループの形成が日本独自の班研究制度（特定領域研究、新学術領域研究）によって培われてきた。</li> <li>・脳の重要な機能分子のノックアウト動物に関する多面的な解析によって、顕著な業績が多数出ている。</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳の全容解明プロジェクトが立ち上がり、霊長類の脳神経回路に重点を置いた研究プロジェクトとして国際的に認知されている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳の基礎研究を基にした精神・神経疾患の診断や治療の新規手法開発には、脳機能の理解がまだ不十分である。日本に限らず基礎と臨床の間の「死の谷」を埋めるための戦略が不十分である。</li> <li>・一方で国内の製薬企業は脳関連の創薬に対して欧米の企業よりも積極的であり、産官学の連携を強化することで今後の展開が期待できる。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分子細胞レベルからシステムレベルの研究まで層の厚い研究が実施されており、新技術の開発とそれを活用した研究の展開をきわめて効率よく実現する体制が整備されている。</li> <li>・公的な研究資金に加えて、財団などからの多額の出資によって作られた脳研究に特化した研究所(Allen Institute, Janelia Farmなど)が、技術開発やデータベース作成のハブ機関として機能している。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製薬会社自身が持つ研究所が大規模かつ能力が高く、基礎研究からその応用までの過程が円滑に進むシステムが整備されている。</li> <li>・研究環境が整備されている一方で、脳関連の創薬は成功する確率が低く、中枢神経系の創薬を企業の研究開発の項目に入れることが企業の投資家からの評価を下げる傾向にある。このような市場からの圧力を受けやすい点は脳関連の創薬を推進する上で負の効果を与えている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・神経系の研究については伝統ある研究室が多く、高い研究レベルが維持されている。</li> <li>・ドイツでは研究の主力が大学から研究所に移ってしまい、国際的な研究と若手育成の間に乖離が生じている。</li> <li>・社会的な要因から霊長類を用いた脳研究を行うことが困難になりつつある。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・世界的に大きな影響力を持つ製薬企業が存在し、脳関連の創薬についても実績を持つ。一方でアメリカと同様に脳関連の創薬については市場からのネガティブな評価が存在する。</li> </ul>
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基礎脳研究については大型の投資が行われ、上海などに脳研究のハブとなる研究所を設置、米国などから優れた研究者の引き入れを積極的に行っている。その結果、インパクトの大きな研究成果が発信される例が急増している。</li> <li>・霊長類の遺伝子組み換え技術を活用して、ヒトの精神・神経疾患のモデルを霊長類で作成する試みが積極的に行われており、成果も出つつある。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・人口の多さを活用して、精神・神経疾患のゲノム研究においては圧倒的な強みを発揮している。臨床研究や治験においても同様に臨床データを効率良く短期間で集める試みが開始されており、今後の急速な発展が予想される。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳の基礎研究は特定の分野で世界的な成果を挙げているが限定的であり、研究者の層は比較的薄い。</li> <li>・大型の脳研究プロジェクト（総額約340億円）の立ち上げが2016年5月に発表された。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神・神経疾患の診断治療法への展開を目指した研究開発は積極的に行われ、国からの支援も得られている。</li> <li>・研究者の層が薄いために、全体としての生産性は高いとは言えない。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) Tajima N, et al. "Activation of NMDA receptors and the mechanism of inhibition by ifenprodil." *Nature*. 534, 7605, 63-8 (2016)
- 2) Meyerson JR, et al. "Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization." *Nature*. 514, 7522, 328-34 (2014)
- 3) Hayashi-Takagi, A. et al. "Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex." *Nature*. 525, 7569, 333-8 (2015)
- 4) Nihongaki Y, et al. "CRISPR-Cas9-based photoactivatable transcription system." *Chem. Biol.* 22, 2, 169-74 (2015)
- 5) Zovkic IB, et al. "Histone H2A.Z subunit exchange controls consolidation of recent and remote memory." *Nature*. 515, 7528, 582-6 (2014)
- 6) Ahrens MB, Engert F. "Large-scale imaging in small brains." *Curr Opin Neurobiol.* 32, 78-86 (2015)
- 7) Mitakidis N, et al. "Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes." *Science*. 353, 6296, 295-9 (2016)
- 8) Wu Y, et al. "Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity." *Trends Immunol.* 36, 10, 605-13 (2015)
- 9) Hong S, et al. "Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models." *Science*. 352, 6286, 712-6 (2016)
- 10) Tonneson J, et al. "Spine neck plasticity regulates compartmentalization of synapses." *Nat Neurosci.* 17, 5, 678-85 (2014)
- 11) Salk Institute, "EDWARD CALLAWAY", <http://www.salk.edu/scientist/edward-callaway/> (2017年2月アクセス)
- 12) RIKEN Brain Science Institute, "Laboratory for Cell Function Dynamics", <http://cfds.brain.riken.jp/> (2017年2月アクセス)
- 13) Harvard University, "Lichtman Lab at Harvard: Mapping neural connections & understanding their development", <http://lichtmanlab.fas.harvard.edu> (2017年2月アクセス)
- 14) Max Planck Institute of neurobiology, Winfried Denk, "Electrons - Photons - Neurons", <http://www.neuro.mpg.de/denk> (2017年2月アクセス)
- 15) David Kleinfeld Laboratory at UC San Diego, <http://physics.ucsd.edu/neurophysics/index.php> (2017年2月アクセス)
- 16) Purdue University, Electrical and Computer Engineering, Our People, "Meng Cui", [https://engineering.purdue.edu/ECE/People/ptProfile?resource\\_id=121778](https://engineering.purdue.edu/ECE/People/ptProfile?resource_id=121778) (2017年2月アクセス)
- 17) Inscopix, Inc., <https://www.inscopix.com/> (2017年2月アクセス)
- 18) Janelia Research Campus, Howard Hughes Medical Institute, <https://www.janelia.org/project-team/genie> (2017年2月アクセス)
- 19) Gong Y, et al. "High-speed recording of neural spikes in awake mice and flies with a fluorescent voltage sensor." *Science*. 350, 6266, 1361-6 (2015).
- 20) Emiliani V, et al. "All-Optical Interrogation of Neural Circuits." *J Neurosci.* 35, 41, 13917-26

- (2015), for review.
- 21) Intan Technologies, LLC., <http://intantech.com/> (2017年2月アクセス)
  - 22) Open Ephys, <http://www.open-ephys.org/> (2017年2月アクセス)
  - 23) National High Magnetic Field Laboratory, MAGNET ACADEMY, “INTERACTIVE TUTORIALS : Mass Spectra”  
<https://nationalmaglab.org/user-facilities/nmr-mri/nmr-instruments/>  
900-mhz-ultra-wide-bore-magnet (2017年2月アクセス), その他 University of Minnesota, Vanderbilt University
  - 24) Alan Jasanoff lab HP, Massachusetts Institute of Technology, <http://web.mit.edu/jasanofflab/> (2017年2月アクセス), その他 University of Pennsylvania
  - 25) National institute of Health, Faculty, Profile, Alan P. Koretsky,  
<https://neuroscience.nih.gov/ninds/Faculty/Profile/alan-koretsky1.aspx> (2017年2月アクセス), その他 Duke University
  - 26) Neuroscience @ NIH, Faculty, Profile, Leslie G. Ungerleider,  
<https://neuroscience.nih.gov/Faculty/Profile/leslie-ungerleider.aspx> (2017年2月アクセス)
  - 27) Alternative Energies and Atomic Energy Commission (CEA), NeuroSpin,  
<http://i2bm.cea.fr/drf/i2bm/Pages/NeuroSpin.aspx> (2017年2月アクセス)
  - 28) Max Planck Institute for Biological Cybernetics, High-field Magnetic Resonance(Prof. Dr. Scheffler) “Ultra High-field MRI systems” ,  
<http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/research/dep/ks/brain-imaging-facilites.html> (2017年2月アクセス)
  - 29) Okano H, Miyawaki A, Kasai K.“Brain/MINDS: brain-mapping project in Japan.”Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 370, 1668 (2015).
  - 30) University of Hong Kong, Laboratory of Biomedical Imaging and Signal Processing,  
<http://www4.hku.hk/bisplab/> (2017年2月アクセス)
  - 31) Institute for Basic Science, Center For Neuroscience Imaging Research,  
[http://cnir.ibs.re.kr/html/cnir\\_en/](http://cnir.ibs.re.kr/html/cnir_en/) (2017年2月アクセス)
  - 32) UC Davis Biomedical Engineering, Cherry Lab, <http://bme.ucdavis.edu/cherrylab/> (2017年2月アクセス)
  - 33) Chien DT, et al. “Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808.” J Alzheimers Dis. 38, 1, 171-84 (2014). (Siemens Molecular Imaging Inc.; その他 Johns Hopkins University, Case Western Reserve University)
  - 34) Wehrl HF, et al.“Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales.”Nat Med. 19, 9, 1184-9 (2013). (Eberhard Karls University)
  - 35) Maruyama M, et al.“Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls.”Neuron. 79, 6, 1094-108 (2013).
  - 36) SciencePortal China, “中国における核医学イメージングの研究” , 科学技術振興機構,  
[http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1012fusion/r1012\\_shan.html](http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1012fusion/r1012_shan.html) (2017年2月アクセス)
  - 37) Neuroscience Research Institute, Gachon University, “PET-MRI Fusion System” ,

- [http://nri.gachon.ac.kr/d\\_03\\_e.html](http://nri.gachon.ac.kr/d_03_e.html) (2017年2月アクセス)
- 38) Mayse JD, et al. "Basal forebrain neuronal inhibition enables rapid behavioral stopping." *Nat Neurosci.* 18, 10, 1501-8 (2015).
  - 39) Wimmer RD, et al. "Thalamic control of sensory selection in divided attention." *Nature.* 526, 7575, 705-9 (2015).
  - 40) Klein C, et al. "Cell-Targeted Optogenetics and Electrical Microstimulation Reveal the Primate Koniocellular Projection to Supra-granular Visual Cortex." *Neuron.* 90, 1, 143-51 (2016).
  - 41) Inoue K, Takada M, Matsumoto M. "Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system." *Nat Commun.* 6, 8378 (2015).
  - 42) Chang SW, et al. "Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, 112, 52, 16012-7 (2015).
  - 43) Baez-Mendoza R, et al. "A neuronal reward inequity signal in primate striatum." *J Neurophysiol.* 115, 1, 68-79 (2016).
  - 44) Yoshida K, et al. "Social error monitoring in macaque frontal cortex." *Nat Neurosci.* 15, 9, 1307-12 (2012).
  - 45) Allen EA, et al. "Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state." *Cereb Cortex.* 24, 3, 663-76 (2014).
  - 46) THE BRAIN INITIATIVE®, National institute of Health, <http://www.braininitiative.nih.gov/> (2017年2月アクセス)
  - 47) Human Brain Project, <https://www.humanbrainproject.eu/> (2017年2月アクセス)
  - 48) Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS), <http://brainminds.jp/> (2017年2月アクセス)
  - 49) Cyranoski D. "Marmosets are stars of Japan's ambitious brain project." *Nature.* 514, 7521, 151-2 (2014)
  - 50) Huang ZJ, Luo L. "NEUROSCIENCE. It takes the world to understand the brain." *Science.* 350, 6256, 42-4 (2015)
  - 51) Ryan TJ, et al. "Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia." *Science.* 348, 6238, 1007-13 (2015).
  - 52) Rajasethupathy P, et al. "Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval." *Nature.* 526, 7575, 653-9 (2015).
  - 53) Ramirez S, et al. "Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour." *Nature.* 522, 7556, 335-9 (2015).
  - 54) Roy DS, et al. "Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease." *Nature.* 531, 7595, 508-12 (2016).
  - 55) Eldridge MA, et al. "Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value." *Nat Neurosci.* 19, 37-9 (2016).

### 3.1.5 老化科学

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

老化・寿命の機構ならびに制御の基本メカニズムの解明を目指した研究の推進、および、加齢に伴う生理機能の減退ならびに老化関連疾患の発症機構の解明を目指した研究を推進する。これらにより老化に伴う機能障害、ならびに加齢疾患の発症を予防、あるいは遅延する、すなわち、健康長寿の実現を目指す研究領域である。我が国は世界に冠たる長寿国を達成したが、健康長寿の達成には至っていない。その背景として我が国では、これまで臨床応用を指向した老化疾患研究は行われてきたが、基礎老化研究の振興とその成果に根ざした応用研究を総合的に支援するプロジェクトが行われて来なかったことが挙げられる。結果として、我が国の老化・寿命研究は大きく立ち遅れ、科学的な応用開発も滞り、さらに老化研究者を育成する機会も得られなかった。よって、我が国の老化研究を発展させるには、本領域を牽引する研究者を育成しつつ、老化・寿命制御の基本メカニズムの解明を目指した基礎老化研究を推進することが肝要である。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

老化は高齢者の機能障害や疾病発症の最大のリスクファクターである。老化の進行には遺伝的背景と共に生活習慣や環境因子が大きく関わる。言葉を変えれば、老化や疾患の制御が可能であることを示している。少子高齢化は先進国のみならず、途上国においても急速に進むと推定されている。加齢関連疾患の治療、高齢者の介護支援は国家にとって大きな経済的負担を招く。よって、老化を遅延し、健康寿命の延伸を目指す研究は 21 世紀の最重要課題である。最近の進展、世界の動向を記載する。

##### （2-1）老化、寿命制御の基本メカニズムの研究

###### 1) 食餌制限による寿命制御研究

1930年代から、食餌制限の代表的手法としての摂取カロリーの制限（カロリー制限）がほぼ乳類の加齢に伴う疾患発症頻度を低下させ、寿命を延伸することが知られていた。その後、米国を中心としてげっ歯類を用いた研究が続けられていたが、1980年代後半からアカゲザルを用いた長期研究が開始され、カロリー制限は、サルにおいても、マウスと同じような生理学的変化を引き起すと報告された。次いで、2009年、2012年の中間報告において、Wisconsin 大学国立霊長類研究所<sup>1)</sup>は、カロリー制限はサルの寿命を延伸し、脳の萎縮や糖尿病などを軽減すると報告し、一方、米国国立老化研究所 (NIA)<sup>2)</sup>は、カロリー制限によって癌や糖尿病の発症を遅延できるが寿命は延伸しないと報告した（研究条件の相違が指摘されている）<sup>3)</sup>。重要な点は、両者共、カロリー制限が加齢に伴う老化を基盤とした疾患を抑制できることを示唆したことである。この点に関しては、最近様々なマウスの系統におけるカロリー制限効果の詳細な解析から、カロリー制限が必ずしも寿命を延長させるとは限らないこと<sup>4)</sup>、しかし、マウスの系統や性別を超えて加齢に伴う健康状態の改善はもたらすこと<sup>5)</sup>、が明らかになってきており、カロリー制限の効果がこれまで考えられてきたよりも複雑であり、ヒトへの応用がそう単純にはいかないことが指摘されつつある。また、食餌制限の他の手法である

断続的飢餓（断続的絶食）が、様々な生物種で老化の遅延と健康寿命の延伸を引き起こすことが示されている<sup>6)</sup>。なお、カロリー制限並びに断続的飢餓の有益な効果に関わる遺伝子群は、下等動物からヒトに至るまで保存されている（後述）。

## 2) 進化的に保存された長寿遺伝子の研究

1980年代末から、老化、寿命の分子遺伝学的研究が始まり、酵母や線虫、ショウジョウバエのみならず、マウスやラットにおいても単一遺伝子の変異による寿命の延伸が報告された（長寿遺伝子）。この発見を契機として米英を中心に、その分子メカニズムが解明され、インスリン/インスリン様成長因子シグナル伝達系、mTORシグナル伝達系、そしてサーチュインの3つが、進化的に保存された重要な老化・寿命制御系として確立されるに至っている。なお、最近の線虫における研究から、老化・寿命の制御におけるオートファジーの重要性、さらにはタンパク質の安定性に関わるシグナル伝達機構に関心が集まりつつある。また、臓器・組織間の連関による老化・寿命制御の基本メカニズムの解明を目指した研究が非常に勢いで進展している。

## 3) 老化・長寿遺伝子と食餌制限に共通するシグナル

実験モデル動物を用いて、食餌制限効果の分子メカニズムの解明が進められ、インスリンやインスリン様成長因子シグナル、その下流に位置するフォークヘッド型転写因子やストレス応答に関連する転写因子が浮かび上がり、さらにSIRT1によるFOXO1の脱アセチル化を介した活性化、AMPキナーゼによるmTORの抑制なども見いだされ、食餌制限シグナルと長寿遺伝子シグナルの重複が明らかにされた。また、これらの分子は、ヒトの寿命との相関も指摘され、現在では、酵母や線虫からヒトまで、進化的に保存された老化・寿命制御機構が存在すると考えられている。この可能性を確認するために、NIAは米国内の3施設で、非肥満者に対して25%カロリー制限を行なう第2相臨床試験を開始している<sup>7,8)</sup>。

## 4) 老化制御の中核、統合的な老化を担う機構

老化は個体の統合的な現象であり、その統合的制御を担う機構の解明が次の課題であったが2013年にDongsheng Cai<sup>9)</sup>、Shin-ichiro Imai<sup>10,11)</sup>のグループが、哺乳類における老化・寿命の制御中枢が、脳、さらに言うならば視床下部に存在すると報告し、老化・寿命制御研究に新たな突破口を開いた。今後は老化・寿命の制御に関わる神経ネットワーク、ホルモンや分泌性因子を巡ってしのぎを削ることになるであろう。

## 5) 老化・寿命研究のための新しい動物モデル

老化・寿命研究においてこれまで用いられてきた、酵母、線虫、ショウジョウバエといったモデル生物は、上記のような進化的に保存された老化・寿命制御系の同定を可能にし、研究の進展に大きな役割を果たしてきた。しかしながら、これらのモデル生物では、ヒトの老化・寿命の特徴、また老化関連疾患の特徴を完全には捉えきれない、という明らかな難点がある。一方、マウスやゼブラフィッシュといった脊椎動物モデルでは、実験期間の長さ、また研究にかかるコストの問題（特にマウス）が指摘されていた。これらの問題を解決していくために、新たにモデル生物として開発されたのが、African Turquoise killifish (*Nothobranchius furzeri*) という、アフリカ原産の魚である。Killifishの寿命は、研究室内で飼育されているもので、4～6ヶ月と短く、さらにヒトに見られるような老化形質、また老化関連病理を示すことが知られている。このkillifishを老化の新しい動物モデルとして開発し、全ゲノムの解析、遺伝子操作の技術などを樹立したのが、スタンフォード大学のAnne Brunetのグルー

プである<sup>12)</sup>。

一方、naked mole rat (ハダカデバネズミ) と呼ばれるげっ歯類も、地下に巣穴を掘り、社会生活を営むという特異な生活形態、また最長で30年以上という長寿から、老化・寿命研究のユニークなモデル生物として注目を集めている。例えば、ハダカデバネズミのfibroblastは、高分子量のヒアルロン酸を分泌し、これがハダカデバネズミのがん耐性を担っていることが明らかにされている<sup>13)</sup>。

## (2-2) 老化に伴う変化、加齢疾患の要因

我が国における老化研究の大部分は、老化現象、老化疾患に関する研究である。なお、最近では、老化そのものを老化関連疾患の基盤として捉え、新たな突破口を見いだそうとする動きが世界的に強まってきている。

### 1) 酸化ストレスと老化、老化疾患

国内外の長年にわたる研究によって酸素による細胞、分子レベルにおける傷害が老化や疾患の発症の重要な要因であることが示されてきた(特に米国では、1980年代から酸化ストレス防御に対する多額の研究費が投入された)。下等動物では、活性酸素による障害の増強は寿命を短縮し、抗酸化能力を上げれば寿命が延長する。一方、高等動物では、酸化ストレス障害を増強しても典型的な老化疾患様症状を示さない。また、抗酸化能力を増強しても(健康)寿命を延伸できない。つまり、抗酸化ストレスによって高等動物の老化遅延や健康寿命の延伸をもたらす戦略は再考の必要がある。とはいえ、酸化ストレスが各種臓器の慢性炎症をもたらし、様々な加齢疾患の基盤となっていることを示す多くの事実がある。活性酸素の発生にともなう防御機構の増強(ホルミシス効果)、活性酸素種のシグナル伝達物質としての重要性、慢性炎症、SASPとの関連など新たな視点から酸化ストレスの意義を捉え直す必要がある。

### 2) 細胞老化、老化細胞研究の新展開

細胞は一定の分裂増殖後、不可逆的に分裂を停止する。この分裂寿命を規定している因子の解明は細胞老化研究の中心課題であったが、テロメア長の短縮が分裂停止の要因であることが明らかにされた。老化細胞の蓄積が個体老化の要因と考える細胞老化仮説については、テロメア長を維持する酵素のノックアウトマウスの解析結果など紆余曲折があったが、テロメアによる細胞老化シグナルを担うp53の持続的活性化マウスが早老症を示すことや、テロメア長、p53の機能とヒト加齢関連疾患の発症との相関解析から、個体老化における細胞老化の寄与が見直されている。

一方、老化細胞を巡って大きな進展があった。細胞に過度なDNA損傷が起こり、修復不可能な状態が生じるとアポトーシス、あるいは細胞老化をおこす。最近、老化細胞は生体内で長期間存在し続け、加齢と共に体内に蓄積すること、老化細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などを分泌していることが明らかになった。この現象をSenescence-Associated Secretory Phenotype (SASP)とよぶ。加齢に伴い蓄積する老化細胞はSASP因子を介して周囲の細胞の傷害、発がんなど多様な加齢性変化をもたらす可能性が考えられている。さらに最近、老化細胞を体内から除去することによって、少なくとも中間寿命を延長させることができることが報告された<sup>14)</sup>。

### 3) 慢性炎症と老化、老化疾患

酸化ストレス、DNA 損傷、炎症性サイトカインなどをはじめとする様々なストレスの蓄積によって細胞老化が誘導され、生じた軽微な炎症が組織の維持に悪影響を及ぼし、さらに老化を促進し、炎症が遷延、慢性炎症が生じ、さらに老化を促進させるという悪循環がおり、老化、加齢変化が進行する。この炎症と老化の関係から『Inflammaging』の概念が生まれた。炎症は、本来、外的、内的ストレスに対する基本的な防御機構であるが、老化に伴って持続遷延する Inflammaging の分子機構の解明は今後の課題である。

### （2-3）老化を遅らせ、寿命をのばす創薬研究

#### 1) カロリー制限模倣物質、長寿遺伝子活性化物質

米国を中心にカロリー制限の効果を模倣する物質の探索、老化や寿命制御の鍵となる分子を活性化し、ヒトの健康寿命を延伸する化合物の探索が進められている。既存の薬剤を含む化合物、植物などからの抽出物、新規化合物を対象に、NIA が研究者から提案された化合物についてマウスの寿命を延伸するかどうかを試験している<sup>15)</sup>。Rapamycin（免疫抑制剤）、Acarbose（糖尿病治療薬）などがマウスの寿命を有意に延長するが（第2相臨床試験実施中）、注目の Resveratorol は延長効果がなかった。

#### 2) 抗老化創薬ベンチャーの活発な動き

米国では抗老化創薬を目指したベンチャー企業が相次いで設立されている。中でも、Google の出資によって設立された California Life Company (Calico)<sup>16,17)</sup>、Craig Venter らによって設立された Human Longevity Inc. (HLI)<sup>18)</sup>が注目される。設立されて間がないため、方向性は明らかでない。

一方、従来からの応用・創薬ベンチャーの活動も精力的に継続されている。例えば、サーチュイン、特に SIRT1 の small chemical activator の開発、また哺乳類において寿命延長効果を示すラパマイシンの誘導體（ラパログ）の開発、さらにはミトコンドリア由来、あるいは特定の組織由来の新規ペプチド性分泌因子を抗老化創薬のターゲットとするベンチャー企業、また老化過程で減退する NAD 合成を補正しうる NAD 合成中間体を用いた抗老化創薬を目指すベンチャーなどが注目される場所である。

### （2-4）最近の注目すべき動向

米国において、Targeting Aging with Metformin (TAME) trial と呼ばれる臨床研究が開始された<sup>19,20)</sup>。これは、糖尿病治療薬として 60 年以上使われてきているメトフォルミンを用いて、がん、心血管疾患、ならびにアルツハイマー病のような神経変性疾患などの老化関連疾患の発症を遅らせることができるかどうか、また、健康寿命を延伸させることができるかどうか、を調べるための研究である。この研究は、米国 FDA に老化そのものが創薬の標的となることの考慮を促すために計画され、Albert Einstein College of Medicine の Dr. Nir Barzilai によって統括されている。American Federation for Aging Research (AFAR) が、この臨床研究を支援している。TAME によって、老化過程そのものが薬物によってコントロールできる可能性が開かれるかもしれない、として大きな期待を集めている。

一方、日本においては、こうした創薬を追求する方向性とは若干異なり、食品中に含まれている、あるいは体内に内在している物質を用いて、老化過程をコントロールする試みが開始されている。2016年7月より、慶應義塾大学医学部と米国ワシントン大学医学部（セン

トルイス)の国際共同研究プロジェクトとして、NAD 合成中間体の一つである nicotinamide mononucleotide (NMN) の第1相臨床研究が開始される。この試みは、日本における老化研究の重要性に対する認識の高まりと相まって、省庁からもその成果が注目されている。NMN は将来的に、創薬として開発される可能性もあると同時に、機能性表示食品のような非創薬の形で、一般に供給されるようになる可能性が期待されている<sup>21)</sup>。

日本では長らく NIA のような国家的ファンディングによる大規模な取り組みは行なわれてこなかった。すなわち、健康寿命の延伸を掲げているにもかかわらず、それに向けた研究開発への投資は限定的で、応用・創薬研究においても、日本は最先端から大きく水をあけられているのが現状である。しかし、2016年5月23日付で、文科省の基礎・横断研究戦略作業部会において、日本における「老化研究の方向性について」大局的な方針が打ち出され、さらに6月2日には「ニッポン一億総活躍プラン」と「日本再興戦略2016」における閣議決定において、「老化メカニズムの解明等を進める」こと、また「高齢社に特有の疾患の解明や老化・加齢の制御についての基礎研究の推進」を行うことが閣議決定となった。また、2017年度より、我が国においてもAMEDを中心に老化関連の大型プロジェクトの開始が予定されている。今後、日本において、老化・寿命研究が大きく進展していくことが期待される。

### (3) 科学技術的課題

#### 1) 基礎老化研究の重点化

我が国においては、従来、酵母、線虫、ショウジョウバエなどの下等モデル生物を用いた老化研究は人間の老化を反映するものではないとして軽視されてきた。しかし、米国における老化研究の成功はこれらのモデル生物を用いた研究に端を発しており、その成果に立って、現在、マウス、サル、ヒトなどを用いた研究に重点がシフトしつつある。我が国においては、これらの研究を総合的に進め、早急に研究基盤を確立し、世界の老化・寿命研究に太刀打ちできる体制を確立すべきである。日本は世界に冠たる長寿大国であるにもかかわらず、老化・寿命の基本メカニズムの解明にほとんど貢献していない。我が国が迎える超高齢化・少子化社会の問題を考えれば、老化・寿命研究を推進し、健康長寿社会を世界に先駆けて実現することは焦眉の急であり、最先端の老化・寿命研究に立脚した抗老化方法論を開発しなければならない。また、高齢者を対象とする精神科学的・社会科学的アプローチも欠かせない。よって、特に、(a) 老化・寿命の基礎的研究の推進、(b) 加齢疾患の発症を抑え、あるいは遅延する先制医療研究、(c) 基礎研究の成果を新しい治療法開発に結び付ける橋渡し研究、併せて(d) 老化生命科学と連携した高齢者の行動・社会心理科学的研究の推進を重点課題として設定すべきである。

#### 2) 次世代の老化・寿命研究者、リーダーの育成を目指す革新的プログラムの推進

我が国においては、老化・寿命研究の最先端において世界的なリーダーシップを取れる次世代研究者の育成が、何をおいても重要であり、直ちに取りかからねばならない。現在の日本では、「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに一般の人々を感得する言説あるいは出版が横行している。こうした状況を改善するには、世界的なリーダーシップを発揮できる老化・寿命の研究者が、緻密な科学研究に基づいた正しい情報を社会に発信していくことが重要である。世界的なリーダーシップをもった一流の、かつ科学者としての正しい倫理

観をもった研究者を、例えば大型のプロジェクト研究を通じ、早急に育成し、対処しなければならない。

### 3) 研究施設の設定

世界は競って老化研究所を設立、重点化を加速している（下記、国際比較参照）。上記1）、2）の目的を達成するには、内外の有為の人材を集めて一流の基礎老化・寿命研究を行うための研究拠点（研究所）を設ける必要がある。なお、これまでの我が国の研究施策の影響により、本領域のリーダーシップをとれる人材は限られている。よって、思い切った関連分野の研究者の登用と海外で活躍しているリーダー研究者の招聘によって、研究推進と若手研究者の育成を推進しなければならない。また、世界の老化・寿命研究拠点との密接な提携、人材交流を活発化し、最先端の情報を常に共有する体制を築く必要がある。さらに、設立した研究拠点を中心に国際学会などを定期的開催し、学生、大学院生、若手研究者が、世界最先端の老化・寿命研究にふれる機会を増やす必要がある。一方、超高齢化社会を目前にした我が国にとっては、設立した研究拠点到産官学の共同研究を推進する部門を設けて、科学的基盤に立脚した抗老化研究・開発を推進することも重要である。

## （4）政策的課題

### 1) 老化・寿命研究予算の飛躍的拡大

当該領域の研究費については米国が突出している。2013年、NIHはその総研究費（約2兆円）の4%にあたる約870 millionドル（約880億円）をNIA<sup>2)</sup>を介して老化・寿命研究を対象に支援し、採択された総研究プロジェクトは1,785件にのぼった。我が国は長らく老化・寿命研究に特化した大型プロジェクトが行なわれてこなかったが、2017年度よりAMEDを中心に大型プロジェクトの開始が予定されている。当該プロジェクトの進捗を精査しつつ、適宜、より多くの研究者を巻き込むかたちで研究規模の拡大を図るべきであると考えられる。

### 2) 老化研究の特徴を考慮したファンディングシステム、多施設共同研究体制の確立

老化・寿命研究、老化疾患の研究は長期的解析、個体レベルの解析を必用とする。また、施設毎の実験環境の影響を受け易い。よって、これらを考慮した研究支援体制、すなわち、線虫、ショウジョウバエなどの短寿命モデルを用いた研究からマウス、サル、ヒトによる研究までを一貫して長期的、統合的に支援・推進する体制を確立しなければならない。その理由は次の通りである。

- (i) サル、ヒトなどの老化研究には国家戦略による長期的、継続的サポートは不可欠
- (ii) NIAのサル、ヒトのカロリー制限研究のように複数の機関による同時解析が必須
- (iii) 抗老化創薬には、シーズ開発を推進する多様な老化研究プロジェクトが必要であり、マウスなどの個体老化／加齢関連症状の長期的解析を可能とする研究支援が不可欠

## （5）注目動向

### 1) 注目すべき科学的動向

- ・酵母や線虫からヒトまで、進化学的に保存された老化や寿命制御機構の存在が示唆された。この可能性をヒトで確認するために、米国3施設で、25%カロリー制限を行なう第

2相臨床試験を開始した<sup>7)</sup>。

- ・哺乳類における老化・寿命の制御中枢が脳、視床下部に存在するとの2つの独立した報告があった。
- ・ミトコンドリアの呼吸機能制御遺伝子の適度の機能・発現制御が長寿命化をもたらすことが報告された。つまり、ミトコンドリアに特異的に作用し、呼吸鎖を制御する分子は、抗老化物質として期待できる。
- ・老化細胞から分泌される SASP 因子によるがん化、加齢関連疾患の発症が示唆された。また老化細胞の除去によって、中間寿命が延長されることが報告された。
- ・軽微慢性炎症と老化、加齢関連疾患の関連を示す Inflammaging の概念が提案された。
- ・米国において Targeting Aging with Metformin (TAME) trial が、また日本においては、nicotinamide mononucleotide (NMN) の第1相臨床研究が開始された。
- ・African turquoise killifish などの、老化・寿命研究のための新しい動物モデルが注目されつつある。
- ・老化・寿命研究に特化した技術ではないが、最近の開発、発達した技術として、(1) コンピュータ技術、(2) ゲノムシーケンシング技術、(3) 質量分析技術、(4) 分子の超微構造解析技術、(5) 個体イメージング技術、(6) 組織・臓器の超微3次元構造解析技術、(7) iPS 技術、(8) オルガノイド形成技術、(9) 遺伝子改変マウス作成の簡易技術、(10) 人工ウイルス、(11) 人工細菌作成技術、(12) 宇宙開発による無重力環境下での実験技術、などの進歩が老化研究全体を加速するものと期待される。

## 2) 学会、コンファレンスの開催など

- ・2013年に韓国で国際老年学会が開催され4,000名が参加。開会式に副大統領し、国を挙げて推進。
- ・2012年に東京で初めて老化・寿命研究に特化した Keystone Symposium が開催され、2回目の開催が企画されている。
- ・2015年には、サーチュインの生物学をトピックとした Keystone Symposium、老化・寿命研究に焦点をあてた Gordon Conference を開催。
- ・日本抗加齢医学会は2013年時点で7,810人まで急増、アンチエイジングが喧伝されている<sup>22-24)</sup>。
- ・日本の基礎系、臨床系の学会を通して、老化・寿命研究に対する興味は近年非常に高まっている。
- ・老化・寿命のサイエンスにフォーカスした総説集<sup>25)</sup>、基礎老化研究の成果がまとめられた<sup>26)</sup>。
- ・2017年5月に横浜において、Keystone Symposium on Aging and Aging-Related Disease が、また7月にはスイスにおいて Gordon Research Conference on Biology of Aging が開催される。

## 3) 研究所の設立

- ・米国で Google の出資によって Calico が設立され、Craig Venter らにより HLI が設立された<sup>17, 18)</sup>。
- ・韓国でサムスンが大規模な老化研究所を設立<sup>27)</sup>。国立老化研究所の設立を予定している。
- ・蘇州に Cold Spring Harbor Conference Asia が設立され、基礎研究のシンポジウム

「Molecular Basis of Aging and Disease」が 2013 年 9 月に開催され<sup>28)</sup>、基礎老化シンポジウムが隔年開催の予定である。

- 2007 年、マックスプランク老化研究所が設立され、高名な 3 名のディレクター、Linda Partridge, Adam Antebi (Baylor College of Medicine, Houston, TX) , Nils-Göran Larsson (Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm)が基礎研究を推進<sup>29)</sup>。

(6) キーワード

カロリー制限、食餌制限、寿命遺伝子、インスリン様成長因子、サーチュイン、視床下部、酸化ストレス、SASP、Inflammaging、アンチエイジング、抗加齢医学、健康寿命、老化関連疾患、TAME、NMN

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 老化研究を標榜する機関としては国立長寿医療研究センター、東京都健康長寿医療センター研究所、東北大学加齢医学研究所がある。疾患研究が中心であり、規模は十分でない。新規老化研究拠点の設立、既存の研究機関の抜本的な改革が不可欠。</li> <li>• 老化の基礎研究を支える財政サポートが極端に乏しい現状（文部科学省科研費、厚生労働科学研究費ともに「老化の基礎研究」が柱として存在しない）では研究レベルの維持も困難な状況にある。</li> <li>• 1981 年に発足した日本基礎老化学会の規模は小さい<sup>22)</sup>。一方、1997 年以来、日本分子生物学会、生化学会などにおいて、個体老化、細胞老化に関連するシンポジウムなどが毎年開催され、多数の聴衆を集めている<sup>23)</sup>。さらに 2012 年に東京で初めて老化・寿命研究に特化した <b>Keystone Symposium</b> が開催され、大成功を収め、2 回目が企画されている。また、昨年、日本で初めて老化・寿命のサイエンスにフォーカスした総説集が発行され、非常に高い売れ行きを示した。これらは研究者の潜在的興味の高さを示している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 認知症関連の研究開発は高い社会ニーズ、政策対応の必要性から、複数の企業が国研、大学などと連携して研究を進めているが、その研究支援の不確実性を含め、米国、欧州と比較して十分な研究体制とは言えない。</li> <li>• 日本抗加齢医学会は急速に拡大しているが、実験研究者とは言えない業界関係者が多く含まれており、科学的事実に基づく抗老化研究の担い手となりうるかが課題。</li> <li>• 認知症などの創薬研究については上記。一方、「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに、一個人の体験を敷衍しただけのような、科学的基盤に全く立脚していない方法論など、一般の人々を惑わす言質、出版が横行している。</li> </ul>

米国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>1974年に設立されたNIA、大学（フロリダ、ルイジアナ、シアトル）の老化研究センターが老化研究を展開。40年前に組織された南カリフォルニア大学老化研究教育センターが米国で最初に「老年学」の学位を出し、「老年学」が独立分野として認識された。我が国では病院に「老年科」は存在するが、基礎系では「老化学」が独立して定着していない。</li> <li>NIAによって研究所内プログラム、所外プログラムに分けて研究費を配分するファンディング制度が確立している。NIAの年間予算は、約1千億円でこの数年間は推移している。研究予算は900億円程度。人件費も含まれており、単純比較はできないが、日本や欧州各国に比較して格段に大きい。基礎研究の重視、黎明期の研究を支える体制は素晴らしく、出口主義を基礎研究にも課している我が国とは明らかに異なる。</li> <li>Ellison Medical Foundation<sup>30)</sup>は多年にわたり、米国の主だった老化・寿命研究者を援助してきた。Glenn Foundation For Medical Researchは老化・寿命研究へ資金援助、代表的な大学・研究機関にPaul F. Glenn Laboratories<sup>31)</sup>を設置し集中的な支援を行っている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIAが2004年より研究者から提案された各種薬剤、化合物のマウスの寿命の延伸効果を解析するInterventions Testing Programを主導している。</li> <li>サル、ヒトにおけるカロリー制限研究が長期にわたり行なわれている。</li> <li>基礎研究から臨床応用研究への橋渡し研究が政策的に支援されている。</li> <li>関連する法律や規制の対応も、社会の理解、周知レベルの迅速化をもたらし、アルツハイマー関連、寿命分野で着実な成果を上げている。</li> <li>生活習慣病予防の延長線上で健康寿命の延伸を見据えた栄養食品開発を活発化させている。社会への普及に伴い、開発の賛否両論が顕在化している。</li> <li>抗老化創薬を目指したベンチャー企業の相次ぐ設立。中でもGoogleが設立したCalico、Craig Venterらによって設立されたHLIは注目すべきである。ただし、設立されて間がなく、研究・開発の方向性は明らかでない。しかし、Calicoは老化・寿命のサイエンスにおける“Bell Laboratories”を実現することを目指しているとのことであり、今後注目度の高い会社になると思われる。</li> </ul>
	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>英仏独には先進的な老化研究者が多い。ロンドン大学Health Aging研究所はDavid Gemsを筆頭に極めて高水準の老化・寿命研究を続けている。オランダのライデン大学の老化研究組織が高齢者の脳イメージングなど、多角的に老化脳研究を牽引。アムステルダム自由大学では1万人を超す長期縦断研究を展開。イタリアのボローニャ大学のProf. Antonello Lorenziniはサマースクール形式で欧州各国からの若手研究者への系統的な老化研究指導を始めている。</li> <li>有力専門誌；Aging Cellは英国解剖学会誌。古典的、伝統的な学会が老化研究を推進している。</li> <li>Max Planck Institute for Biology of Ageingが2007年設立され、国際的に評価が高い3名の研究者がディレクターとして就任し、基礎研究を牽引している<sup>29)</sup>。</li> <li>英国、ドイツ、イタリアにおけるミトコンドリア（エネルギー代謝）、認知症や免疫老化、細胞老化とがん抑制分野の研究は他の欧米諸国に比べても顕著であり、成果も高い。とりわけ基礎老化研究の根幹を支える細胞から個体レベルの研究水準が極めて高い。</li> </ul>
欧州	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>製薬企業、栄養関係の臨床応用開発は上昇傾向にある。</li> <li>ネスレ食品、アボット関連の開発研究は規模も研究支援も我が国より遥かに大きい。</li> <li>腸管免疫系（感染予防）、創傷治癒、サルコペニア予防などに対する栄養介入研究に特に秀でた活動があり、成果につながると期待される。</li> </ul>
	産業化	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>国研、大学において基礎老化研究を中心に成果をあげた研究者の企業側の受け入れ態勢が充実している。</li> </ul>

俯瞰区分と研究開発領域  
生命・健康・疾患科学

中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>全体のレベルは低いですが、Zhongjun Zhou の早老症研究<sup>32)</sup>、Jing-Dong Jackie Han のシステムバイオロジー<sup>33)</sup>などの高いレベルの研究者がいる。</li> <li>蘇州に建設された Cold Spring Harbor Conference of Asia では、基礎研究のシンポジウム「Molecular Basis of Aging and Disease」が2013年9月に開催され、隔年開催の予定<sup>28)</sup>。</li> <li>国を挙げて、欧米の優れた研究者を主要大学の「教授」として招聘し、インパクトを上げる戦略を進めており、アジアにおける基礎研究のイニシアチブを得ようとする意気込みはここ数年目立つ。基礎老化研究においても日本、韓国、さらには台湾も含めたコンソーシアムの中で自国の研究水準を高めようとしている。東京都健康長寿医療センターや長崎大学を中心に積極的な交流を図っている。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>成果面から判断するのは困難。しかし、大学、研究所関連での積極的な海外人材登用の積極性からも上昇傾向であると考えべき。</li> <li>中国企業から日本の研究者に対して、漢方薬成分の分析と臨床応用などの提案（研究費）があるが、実体が不明である。</li> <li>産業化に向けた企業の動きは、外資系企業の積極的誘致を含めた計画が進み始めたが、まだ成果に結びついていない。</li> </ul>
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>1990年代に老化学会が組織され、酸化ストレス、細胞老化などの研究が行なわれてきた。研究水準は活動・成果とも顕著とは言えない。しかし、学部や大学院を米国で過ごす若手が多く、成功した研究者が帰国し、独立しており、全体の底上げ感が強い。</li> <li>国立老化研究所を設立する計画が進んでおり、老化の基礎研究が進むと予測される。</li> <li>老年学会では社会科学系、基礎生物学系を組織し、国家重点研究領域に設定。</li> <li>2013年、国際老年学会が開催され4,000名の参加者があった。開会式の来賓には大統領が参列、サムスンが大きな支援をし、国を挙げて老化研究を推進している<sup>34)</sup>。</li> <li>日韓の基礎老化学会が毎年、相互の年會に交互参加して情報交換をしている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究開発面では美容面（皮膚、酸化ストレスなど）に偏った傾向がみられる。</li> <li>認知症を含め神経変性疾患についての研究も国際学会などで散見されるが、臨床応用への道は現在のところ、活発な活動としては見えてこない。</li> <li>サムスン老化研究所は IT-aging を掲げており、生物学的な老化研究に留まらず、サムスンの本業である IT 関連技術の活用を目指している<sup>27)</sup>。</li> <li>老化の基礎研究をシーズとした産業が国家レベルで進んでいる印象は乏しい。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 引用文献

- 1) Wisconsin National Primate Research Center (WNPRC), <http://www.primate.wisc.edu/> (2017年2月アクセス)
- 2) National Institute on Aging, <http://www.nia.nih.gov/> (2017年2月アクセス)
- 3) National Institute on Aging, Search results, Monkey Calorie restriction, <http://www.nia.nih.gov/search/site/Monkey%20Calorie%20restriction> (2017年2月アクセス)
- 4) Liao CY, et al., "Fat maintenance is a predictor of the murine lifespan response to dietary restriction." *Aging Cell*. 10, 4, 629-39 (2011).
- 5) Mitchell SJ, et al., "Effects of Sex, Strain, and Energy Intake on Hallmarks of Aging in Mice." *Cell Metab*. 23, 6, 1093-112 (2016).
- 6) Honjoh S, et al., "Signalling through RHEB-1 mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans*." *Nature*. 457, 7230, 726-30 (2009).
- 7) CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Restricting Intake of Energy), <http://calerie.dcri.duke.edu> (2017年2月アクセス)
- 8) Stewart TM, et al., "Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2 (CALERIE Phase 2) screening and recruitment: methods and results." *Contemp Clin Trials*. 34, 1, 10-20 (2013).
- 9) Dongsheng Cai, Albert Einstein College of Medicine, <http://www.einstein.yu.edu/faculty/11603/dongsheng-cai/> (2017年2月アクセス)
- 10) Shin-ichiro Imai, Washington University School of Medicine, <http://devbio.wustl.edu/faculty/faculty-members/shin-ichiro-imai> (2017年2月アクセス)
- 11) Harel I, et al., "A platform for rapid exploration of aging and diseases in a naturally short-lived vertebrate." *Cell*. 160, 5, 1013-26 (2015).
- 12) Valenzano DR, et al., "The African Turquoise Killifish Genome Provides Insights into Evolution and Genetic Architecture of Lifespan." *Cell*. 163, 6, 1539-54 (2015).
- 13) Tian X, et al., "High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat." *Nature*. 499, 7458, 346-9 (2013).
- 14) Baker DJ, et al., "Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan." *Nature*. 530, 7589, 184-9 (2016)
- 15) National Institute on Aging, "Interventions Testing Program: Compounds In Testing", <http://www.nia.nih.gov/research/dab/interventions-testing-program-itp/compounds-testing> (2017年2月アクセス)
- 16) Alexei Oreskovic, "Google to form health company led by Genentech chairman", Reuters, <http://www.reuters.com/article/2013/09/18/us-google-calico-idUSBRE98H0R720130918> (2017年2月アクセス)
- 17) California Life Company, <http://www.calicolabs.com/> (2017年2月アクセス)
- 18) Human Longevity Inc., <http://www.humanlongevity.com/> (2017年2月アクセス)
- 19) Barzilai N, et al., "Metformin as a Tool to Target Aging." *Cell Metab*. 23, 6, 1060-5 (2016).
- 20) Imai S, Guarente L., "NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease." *Trends Cell Biol*. 24, 8, 464-71 (2014).

- 21) Imai S., "A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis." *Pharmacol Res.* 62, 1, 42-7 (2010).
- 22) 日本基礎老化学会 HP, <http://www.jsbmg.jp/index.html> (2017年2月アクセス)
- 23) 日本分子生物学会 HP, <http://www.mbsj.jp/> (2017年2月アクセス)
- 24) 日本抗加齢医学会, "沿革、会員数推移", <http://www.anti-aging.gr.jp/about/enkaku.phtml> (2017年2月アクセス)
- 25) 今井真一郎、吉野純 編『実験医学増刊：老化と寿命のサイエンス』Vol.31, No.20 (東京：羊土社 2013)、
- 26) 石井直明、丸山直記 編『老化の生物学：その分子メカニズムから寿命延長まで』(京都：化学同人 2014)
- 27) Sang Chul Park (Well Aging Research Center, Samsung Advanced Institute of Technology) "Digital Aging : A New Approach for Population Aging", Ulsan National Institute of Science and Technology SLS Colloquium, <http://bme.unist.ac.kr/seminar/sls-colloquium-digital-aging-a-new-approach-for-population-aging/?lang=en> (2017年2月アクセス)
- 28) Cold Spring Harbor Asia, <https://www.csh-asia.org/index.html> (2017年2月アクセス)
- 29) Max Planck Institute for Biology of Ageing, <http://www.age.mpg.de/> (2017年2月アクセス)
- 30) Ellison Medical Foundation (The Lawrence Ellison Foundation), <http://www.ellisonfoundation.org/> (2017年2月アクセス)
- 31) Glenn Foundation For Medical Research, "THE GLENN CENTERS FOR RESEARCH IN AGING" <http://glennfoundation.org/> (2017年2月アクセス)
- 32) The University of Hong Kong, "Principal Investigators: Professor Zhou, Zhongjun" , <http://www.biochem.hku.hk/research/zzhou/> (2017年2月アクセス)
- 33) Shanghai Institutes for Biological Sciences, "Han, Jingdong" , [http://sourcedb.cas.cn/sourcedb\\_sibs\\_cas/yw/rck/201105/t20110509\\_3129696.html](http://sourcedb.cas.cn/sourcedb_sibs_cas/yw/rck/201105/t20110509_3129696.html) (2017年2月アクセス)
- 34) International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), "2013 Seoul Congress" , [http://www.iagg.info/sub06\\_01\\_2013%20Seoul%20Congress.php](http://www.iagg.info/sub06_01_2013%20Seoul%20Congress.php) (2017年2月アクセス)

### 3.1.6 微生物叢（マイクロバイオーーム）の科学

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

常在細菌叢（フローラ）の組成とそれが持つ遺伝子を解析し、その破綻がいかなる疾患・健康被害をもたらすかを理解することで、健康維持や疾患治療に応用する研究領域。フローラに含まれる有用微生物の可能性を探索するとともに、従来のプロバイオティクスの利用可能性拡大も目指す。フローラの差異に着目することで、より精緻な疾患のサブグループ化の実現も期待できる。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

##### 【研究開発領域の概要】

ヒトゲノムプロジェクト開始前には、ヒトは10万個以上の遺伝子を持つと予想されたが、実際にはショウジョウバエとほとんど変わらない2万個しか持たないことが明らかになった。しかし、ヒトマイクロバイオーームプロジェクトが進むと、ヒトは10万個よりもっと多くの遺伝子を実は体内に有することが分かってきた。すなわち、腸内細菌の遺伝子である。腸管における細菌数だけでもヒトの細胞数を超えており、それらが持つ遺伝子数は10万個を上回ることが明らかになっている。常在するファージなどのウイルスを含めると、この数はさらに多いと予想される。腸内細菌は全体として、腸内細菌叢（マイクロバイオータ：gut microbiota）あるいは腸内フローラ（gut microflora）と呼ばれ、通常ヒトでは約1,000種類の細菌種（species）が含まれている。マイクロバイオータやフローラが、菌叢に含まれる様々な「細菌種」を意識した言葉であるのに対し、マイクロバイオーーム（Microbiome）は、菌叢が全体として保有する「遺伝子」あるいは「機能」を意識して用いられる用語である。腸内フローラはビタミンや必須アミノ酸の生成、難分解性多糖の代謝、有害代謝産物の解毒、病原体に対する生物学的防御バリア、腸管の分化誘導など、宿主の生理や健康維持に対して非常に大きな役割を果たしている。すなわち宿主は、腸内フローラの働きに大きく依存する形で進化してきたと考えられ、ノーベル賞受賞者である Joshua Lederberg は、宿主と腸内フローラは1つの超有機体（superorganism）であると提唱した<sup>1)</sup>。

腸内フローラの理解のため、2008年から米国で開始されたヒトマイクロバイオーームプロジェクト（Human Microbiome Project：HMP）と、欧州中心の MetaHIT プロジェクト（Metagenomics of the Human Intestinal Tract）は、特筆すべき成果をあげた。これらのプロジェクトでは、ヒト腸内フローラから細菌 DNA を抽出し、フローラに含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を次世代シーケンサーで直接解読する、いわゆる「メタゲノム解析」が行われた。その結果、腸内フローラが保有する遺伝子数は、全体で数十万～数百万個とヒトの約2万個を遥かに超えることが明らかとなり、予想を大きく上回る多彩な機能をもつと想定された。

腸内フローラは一つの「臓器」として働いており、その不全は、様々な慢性疾患の原因・増悪因子となりうるということがわかってきた。実際、メタゲノム解析から、腸内フローラの異常（菌の構成異常）が、慢性炎症性腸疾患（IBD）、慢性関節リウマチ、喘息、2型糖尿病、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、移植片対宿主病、肝硬変、自閉症など様々な全身

性疾患において観察されている。また、ワシントン大学の Jeffrey Gordon らが、肥満のヒトの便を無菌マウスに投与し、肥満が腸内フローラによって伝搬することを報告している<sup>2)</sup>など、異常フローラが疾患と単に「相関」するだけでなく、「原因」となることも明らかにされてきた。こうした疾患に関連する異常フローラは「dysbiosis」と呼ばれ、構成菌種の「多様性の減少・単純化」「炎症誘発性細菌の定着・増加」「菌叢構成の不安定」などが特徴であり、腸内フローラ全体として機能的に劣った細菌構成になっている。それに対し、健常者の糞便投与（便移植）が、dysbiosis を起こしたフローラを改善し、難治性偽膜性腸炎が極めて効果的に改善・治癒したという無作為抽出試験が発表された<sup>3)</sup>。この便移植の有効性は、「dysbiosis がある種の疾患の原因となる」ことを示すと同時に、「腸内フローラは操作可能である」と明確に示した **proof of principle** と言える。こうした事例から、ヒト腸内フローラに関する研究は大きな注目を集める生物学的研究分野へと急成長している。

#### 【研究開発領域の詳細な説明】

腸内フローラの研究は、1950年代、嫌気培養法を用いた培養研究から本格的に始まった。腸内細菌の嫌気性培養技術の発展には、わが国の細菌学者の大きな貢献があった。しかし、腸内細菌の多くはゲノムサイズが小さく、増殖にあたっては宿主に大きく依存しているため、*in vitro* での培養が非常に困難な「難培養菌」である。また、菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類だけでは、腸内フローラ全体を俯瞰するには至らず、その解析には限界があった。これに対して1980年代に、PCR法などの分子生物学的手法を用いた、培養に依存しない研究手法が導入された。すべての細菌は16SリボソームRNA遺伝子（16S rRNA遺伝子）というタンパク質合成に関わる必須遺伝子を持つ。16S rRNA遺伝子には、ほとんどの細菌がもつ共通配列領域があり、この領域にプライマーを設定し、菌種によって多様な領域を挟む形でPCRを行い、増幅されたPCR産物をシーケンスすることで、サンプル内にいかなる菌種が存在していたのかがわかる。これを「16S解析」と言い、今日最もよく用いられている細菌叢解析法である。さらに培養法、16S解析に続く第3の方法として1998年頃から提唱されたのが、「メタゲノム解析」である<sup>4)</sup>。メタゲノムとはサンプル中の全細菌集団からそのDNAプールを抽出・純化し、細菌叢に含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を直接読むものである。すなわち、細菌叢全体の「遺伝子情報」を収集する解析法である。しかし、当時のシーケンサーではあまりにも時間と費用を要し、腸内フローラの細菌種の構成、個人差、年齢差、具体的な遺伝子数とその機能、などの基本的な疑問に答えることも困難であった。その後、ロッシュ 454 GSFLX、イルミナ GA、MiSeq、HiSeq、PacBioなどの次世代シーケンサーが相次いで開発され、シーケンシングコストの低下、long read解析が可能、解析スピードの圧倒的な向上などにより、メタゲノム解析研究は急速な広がりをみせた。

健常者あるいは疾患に関連する細菌叢をメタゲノム解析し比較するには、効率良く多数の被験者からサンプルを収集し、データ解析を行う必要がある。それには多施設共同の大規模共同研究が必要である。そこで、2004年頃から世界で議論が開始され、米国においてヒトマイクロバイオームプロジェクト（HMP）が、そして欧州においてはMetaHITが、2008年にそれぞれ開始された。

米国HMPは、米国NIH（National Institute of Health）主導で総額約2億ドル、8カ年

計画として 2008 年に立ち上がった<sup>5)</sup>。第一期 HMP (2008 年～2012 年) では、健常者成人の、気道、皮膚、口腔、消化器系および膣からサンプルを採取し、マイクロバイームゲノムリファレンスデータセットを収集し、最大級の「健康な遺伝子カタログ」作成を目標とした 16S 解析およびメタゲノム解析が進められた。HMP では単にシーケンス解析を行うだけでなく、パイプラインとよばれる計算機ツールの開発も進められた。このために、データ解析・調整センター (Data Analysis and Coordination Center : DACC)<sup>6)</sup> が設立され、解析ソフト・サンプリングプロトコル・リファレンスゲノムを HMP メンバーで共有し、配列解読・データ取り込み・統計解析を「中央化」する体制が整えられた。また DACC はマイクロバイームのデータをグループ共通の情報源とするため、倫理的・法的関連事項を整備し、得られた統合データセットを、即座に公共のデータベースに公開する方針をとっている。これまでに、健常者成人 300 名の 15 (男性) あるいは 18 (女性) の部位から採取されたサンプルのマイクロバイーム解析が行われ、非常に大きなゲノムリソースが構築され、約 500 万個の遺伝子が「カタログ化」された<sup>7)</sup>。この解析で明らかとなった 1 つの主要な結果は、構成細菌種は個人差が大きい、フローラ全体としてもつ遺伝子の潜在的な代謝能力に個人差はあまりないということである。さらに第二期 HMP (2013 年～2016 年) では、クローン病、潰瘍性大腸炎、小児炎症性腸症候群、新生児壊死性腸炎、食道腺がん、肥満、などの各疾患に関連づけられたマイクロバイームの特性を評価するため、フローラと宿主の両方に関する生理学的特徴の「統合的データセット」作製を目指した研究が進められた。HMP の最終年度である 2016 年、米国ホワイトハウスは、「National Microbiome Initiative (NMI)」<sup>8)</sup> と題して、約 120 億円を 2016 年と 2017 年の国費から支出し、さらに大学・企業に対して合計約 400 億円をマイクロバイームに関する研究に支出するよう要請した。すなわち合計 500 億円以上がマイクロバイーム研究に投入されることになり、まさに国家を挙げての体制がとられている。

欧州では MetaHIT (Metagenomics of Human Intestinal Tract) が 2008 年に発足し、4 年半で公的資金 (European Commission) 1,140 万ユーロを含む計 2,120 万ユーロ (28 億円) を投資し、比較的小規模な研究体制でありながら、多くの成果をあげている<sup>9)</sup>。このプロジェクトでは中国と欧州の協力体制のもと、8 カ国の 14 研究・産業機関からの 50 名以上の研究者からなるコンソーシアムが形成され、特に腸内フローラに関するマイクロバイーム解析が推進された。この結果、124 名の欧州人からの糞便 DNA サンプルをシーケンスし、アセンブルし、330 万の遺伝子カタログを得ている<sup>10)</sup>。また、定量的メタゲノム解析法を開発し、例えば、ヒト集団が腸内フローラ組成に基づいて 3 つのグループ (エンテロタイプと名付けた) に分類できることを報告している<sup>11)</sup>。エンテロタイプは、*Bacteroides* タイプ、*Prevotella* タイプ、*Ruminococcus* タイプに分けられ、この 3 タイプは地域に依存せず存在することが示されている。また MetaHIT では、炎症性腸疾患、2 型糖尿病、肥満、肝硬変などの疾患患者の便サンプルをメタゲノム解析し、遺伝子カタログを作成している。いずれの疾患においても *dysbiosis* が観察され、全体として保有する遺伝子数が減少し、機能的に劣った菌の構成となっていることが示された。疾患それぞれに *dysbiosis* の特徴があり、関連する細菌種と遺伝子が存在することが明らかとなり、それら遺伝子の将来的なバイオマーカーとしての活用が期待されている。現在、MetaHIT はフランス政府によってサポートされる MetaGenoPoliS プログラムへ引き継がれ、健康と疾患に関連するマイクロバイオー

ム解析が継続して行われている<sup>12)</sup>。

国際協力の取り組みとしては、2008年に The International Human Microbiome Consortium (IHMC)<sup>13)</sup>が設立された。これは、腸内細菌研究を各国で散発的に行うのではなく、一定の基準、条件の下でデータ取得を行い、共通データベースを構築することで、国際協力による研究の効率化を高めることを目的としている。わが国からは、服部正平氏（早稲田大学）が中心となって設立した Human MetaGemone Consortium Japan (HMGJ)<sup>14)</sup>が参加しており、さらに、服部正平氏（早稲田大学）、大野博司氏（理化学研究所）、Todd Taylor 氏（理化学研究所）が IHMC の steering committee member となっている。

このような世界的大規模プロジェクトの成果もあり、世界経済フォーラムが 2014 年の「新興技術トップ 10」の 1 つに、「ヒトマイクロバオーム治療薬」を挙げている<sup>15)</sup>。マイクロバオーム研究は、健康・医療戦略の観点からも非常に注目されていると言える。腸内フローラ改善としては、乳酸菌やビフィズス菌と言ったいわゆるプロバイオティクスが古くから用いられてきた。しかしプロバイオティクスとして用いられている細菌種は、ヒト腸内フローラから単離されたわけではない、または腸管ではマイナーな存在である場合が多く、通過菌であるため一時的にしか定着しない。さらにその「単独」投与では dysbiosis の特徴である多様性の減少・単純化を補うには至らず、临床上の有効性が十分に確認されたものは少ない。こうした状況下で有望視されたのは、健康なヒトの便をそのまま投与する「便移植」である。難治性偽膜性腸炎のように、無作為抽出試験によって便移植の有効性が明らかになった疾患もあり<sup>16)</sup>、便移植関連の学術論文数および登録臨床試験数はここ最近、急増している。2012 年には、米国マサチューセッツ工科大学（MIT）の研究者らが非営利組織 OpenBiome を設立し<sup>17)</sup>、簡便に、安く、安全に、便移植を行えるよう糞便バンク構築を目指しており、現場での体制は整いつつある。dysbiosis の特徴が多様性の減少であるため、多様な菌が大量に含まれる便そのものを用いることは、ある意味理にかなっていると言える。しかし便移植は、病原体が含まれる危険性が有り、長期的には別の疾患（特に感染症）の発症を高めるかもしれないというリスクがある。このため米国食品医薬局 (Food and Drug Administration: FDA) は、「便」は「New drug」と捉えるべきであり、便移植の実施には、新薬治験許可申請 (Investigational New Drug Application: IND) が必要であると勧告している。FDA は、より好ましい方法として、便の中で中心的な役割を担っている有効な菌種、もしくはそれに由来する生理活性物質を同定し、便移植に代わるような治療法の開発を推奨している。

こうした状況を受けて、米国 Seres 社は、健常人糞便をエタノール処理した SER-109 を開発した。SER-109 は、第一相臨床試験において、*Clostridium difficile* 菌感染による腸炎に対して極めて高い治療効果を示し、FDA の「Break through therapy」として期待された。しかし SER-109 は、第二相試験において効果が見られず、その開発は現在中断されている。その原因は、SER-109 が結局は便移植と大きく変わらず、その中身を十分コントロール出来ない（ドナーとなる便の状況に大きく依存しており、それを確実にコントロールする方法がない）ことによると考えられる。

米国 Synlogic 社は、独自の技術を用いて、細菌が周囲のアンモニアやフェニルアラニン濃度を検出して遺伝子の発現が誘導される様に仕掛けをした細菌の作製に成功している。それらを高アンモニア血症や高フェニルアラニン血症治療に、臨床応用しようとしているが、それらはやはり遺伝子組換え細菌ということから、ヒトへの応用にはハードルが高いと考えられる。

以上のように、世界的な大規模マイクロバイオーム研究が進められているにも関わらず、病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながる **causative** な菌種を同定できた例は殆どなく、菌株として治療へ応用出来ている例は見当たらない。それは、細菌の単離・培養研究が進んでいないことに大きな要因があると考えられる。すなわち、メタゲノム解析によってマイクロバイオーム全体を俯瞰する大規模研究を、データ駆動型のトップダウン戦略とすれば、個々の細菌種を単離し、培養やマウスへの投与によってその実験データを一つ一つ獲得して行くボトムアップ戦略が不足していると考えられる。例えば、感染症で原因微生物を特定する際には、病巣から微生物を分離し、分離した微生物を動物に感染させて同じ病気を起こせるかどうかを検討するのが定石である。一方、腸内細菌叢研究は、情報収集が先行し、構成する菌種の多くは未分離未培養のまま取り残されており、それぞれの特徴付けがなされておらず、「Cause and Effect 関係」が明確ではない状況にある。しかも、わずか1種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、腸内細菌叢の生理機能は複数の細菌種からなるコミュニティとして発序されることが多い。それにも関わらず、どの細菌種の組み合わせが機能的コミュニティとしての最小単位を構成しているのかは、いまだほとんどわかっていない。さらに、糞便中の菌群は容易に検体を採取できるため比較的解析が進んでいるが、小腸などの生体内部や粘膜表層のようにサンプル採取自体が難しい部位の菌叢はほとんど手付かずである。病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながる鍵となる働きをする菌種を同定し、機能的腸内細菌菌株コミュニティを理解して行けば、新たな疾病対策・治療開発に結びつく可能性が高いといえる。

#### 【国内の動向】

潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、肥満、糖尿病、高脂血症、喘息、アトピー性皮膚炎、はすべて右肩上がりで患者数が増加している疾患である。特に、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症は、厚生労働省の難病指定となっており、医療費助成の対象となっているが、今後このまま患者数が増加すれば、助成基準の厳密化や難病指定からの除外を考慮せざるを得ない状況も考えられ、社会問題となっている。ここ数年来、ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) が盛んに行われ、疾患に関連する多数の遺伝子 SNPs が明らかになっている。しかしこのような罹患者数の漸増が、遺伝的要因が増加したためとは考えにくく、外的要因、とくに腸内フローラの変化の関与が強く疑われている。実際、海外の大規模メタゲノム解析によって、上記いずれの疾患にも、**dysbiosis** が見られることが報告されている。腸内フローラは、食生活によって容易に変化する。近年の生活習慣・食生活の変化によって日本人のフローラが大きく変化し、疾患感受性に影響を与えている可能性が示唆されている。

日本人の腸内フローラは、例えば乳酸菌やビフィズス菌が多く、また海藻の多糖類を分解する酵素を保有する細菌種が存在するなど、独特の特徴があることが知られている。その為、マイクロバイオーム研究を医療や健康科学に応用する際、欧米のデータをそのまま利用できない事が予想され、海外プロジェクトとは一線を画した、わが国独自のマイクロバイオーム研究が必要である。しかしマイクロバイオーム領域において、特にメタゲノム解析において、わが国は欧米に大きく遅れを取っている。わが国でも 2005 年当時、黒川頭 (東工大、現遺伝研)、服部正平 (東大、現早大)、林哲也 (宮崎大、現九大) らが中心となって Human

Metagenome Consortium Japan (HMGJ) が立ち上がり、日本人 13 人の腸内マイクロバイオーム解析が行われ、その結果が 2007 年に報告されている<sup>18)</sup>。その後、個々の研究者が個別にサンプル収集と解析を行っている状況が続いた。そのような中、2016 年 3 月に JST-CRDS から戦略プロポーザル「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」<sup>19)</sup>が刊行され、わが国がトップダウンで推進すべき、マイクロバイオーム分野の研究開発戦略のあるべき姿が提言された。その後、2016 年 4 月に AMED の新規 CREST/PRIME/LEAP 領域「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」（平成 28～34 年）が開始され、他にも大型のファンディングが官民ではじまっている。さらに、このような動きと協調する形で、製薬企業を中心とした企業コンソーシアムの設立も進んでおり、解析の標準化および成果の応用展開における役割が期待されている。

わが国の「菌の単離培養技術」は世界的な定評がある。腸内フローラ研究の主体が「菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類」であった時代より、光岡知足博士らによる先駆的培養法の確立など、わが国における腸内フローラ研究は世界をリードしていた。それら培養技術は、大学・研究所あるいは企業において、分散した比較的小きな研究コミュニティとして受け継がれており、全体として充実した単離菌株ストックライブラリが存在している。また、1968 年に日本無菌生物ノートバイオロジー学会が発足しているように、わが国には無菌マウス、ノトバイオートマウス作成維持における長年の技術蓄積がある。理化学研究所・統合生命医化学研究センターには現在約 50 台の無菌アイソレーターが設置され、活発な研究が展開されている。海外でも大学や企業で無菌マウス飼育施設が配備されているが、微生物の混入事故がしばしば起こるなど、無菌マウスの維持が容易でない。これに対し、わが国の施設では、そのような事故はほとんど見受けられず、高い技術水準にある。

微生物叢と宿主（ヒト）の「相関関係」解析からさらに踏み込んで、詳細な「因果関係」の理解を進め、微生物叢の制御・治療技術を開発する取り組みがみられる。これまでの研究から、微生物叢は多種多様であるが、例えば宿主（ヒト）相互作用において鍵となる微生物や生理活性物質はある程度絞られることがわかっている。このことから、ある表現型を指標として、関連性が強く示唆される微生物集団をノトバイオート技術によって絞り込み、その菌の培養へ挑戦する、というアプローチが非常に有効である。そして、わが国はこのアプローチにおいて、独自の手順を確立した世界トップレベルの技術を有するといえる。例えば、本田賢也氏（慶應義塾大・教授）は、ノトバイオート技術を用いたスクリーニングにより、インターロイキン-17 を高産生する Th17 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌としてセグメント細菌を同定した<sup>20)</sup>。セグメント細菌は、世界でもわが国のヤクルト中央研究所とフランスのパスツール研究所だけが単離していた菌であった。また、同様の技術を用い、免疫系恒常性維持に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞（Treg 細胞）を特異的に誘導する、クロストリジア属細菌種をマウスおよびヒトで同定することに成功している<sup>21, 22)</sup>。この Treg 細胞誘導性ヒト便由来クロストリジア属 17 菌株カクテル（VE202）に関する特許は、2015 年に Vedanta Bioscience 社を介して Janssen Biotech, Inc.へ総額 2 億 4100 万ドルで導出された。今後 Janssen Biotech によって、潰瘍性大腸炎に対して VE202 に関する臨床試験が行われる予定である。本臨床試験が成功した場合、特定の生理機能を指標として単離した菌株による初めての臨床応用例となり、上述の SER-109 よりも優れた Transformative med-

icine として世界的にも注目されている。一方、理研・大野らは、同研究を発展させ、Treg 細胞誘導性クロスリジアが定着したマウスの腸内容物をメタボローム解析し、酪酸が大腸 Treg 細胞の分化を誘導する分子であることを報告している<sup>23)</sup>。先述の AMED の CREST/PRIME/PRIME のマイクロバイオーム領域では、このようなわが国独自のマイクロバイオーム研究が多く推進され、世界をリードする研究成果の創出が強く期待される。

#### <プロバイオティクス>

現在の最も一般的なプロバイオティクスの定義は、「適正な量を摂取することにより宿主に有用な作用を発揮する生きた微生物」である<sup>24, 25)</sup>。「有用な作用」として、整腸作用（便秘や下痢の軽減など）、感染症、アレルギー、自己免疫疾患、あるいはさまざまな生活習慣病の予防や症状の軽減が期待されている。プロバイオティクスは主にこれを含む食品やサプリメントとして広く世界の一般生活者に普及してきた。近年では腸内フローラと健康に関する世界的な関心の急激な高まりの中で、プロバイオティクス市場はさらに拡大を続けている<sup>26)</sup>。多岐にわたるプロバイオティクスの作用やその作用メカニズムの多くは製品に用いられる菌株特異的に示されており、科学的証拠のレベルも異なる<sup>27)</sup>。それゆえに、プロバイオティクスの有用性に関する統一的な見解を得ることを困難にしている。将来的に同様の作用メカニズムを有する複数のプロバイオティクス菌株のカテゴリー化も予想されるが、これを達成するための課題は多い<sup>25)</sup>。

わが国では、保健機能食品（特定保健用食品、栄養機能食品（ビタミン、ミネラル）、機能性表示食品（平成 27 年 4 月より制度施行））といった枠組みにおいて、食品の保健機能を個々の製品について謳うことが可能である。プロバイオティクスについても同様であり、さまざまなプロバイオティクス菌株を用いた食品やサプリメントが上市されている。一方、諸外国における食品の健康強調表示に関する行政の規制は異なる。EU 域では、食品の健康機能を謳うことは許可制とされており、欧州食品安全機関（EFSA）により個別の許可申請が審査される。プロバイオティクスについてもすでに多くの申請がなされているが、これまでに EFSA の審査をクリアしたものは 1 件もない。EFSA の審査基準（ガイドライン）において強調されている主な点は、適切に実施された複数のヒト臨床研究の証拠が明確に示されること、および臨床的な効果を説明する作用メカニズム（cause-effect-relationship）が明解に示されること、である<sup>28)</sup>。より最近の改訂版では、いわゆる“disease risk factor reduction”の考え方が取り入れられている。例えば、疾患と因果関係の明確な risk factor（例えば、抗生物質誘導下痢症と *C. difficile*、細菌性膣症と病原菌 *Gardnerella* など）については、これが低減されることのみ（すなわち臨床症状の改善を必ずしも示さなくとも良い）での証拠の提示が受け入れられる、と記述されている<sup>29)</sup>。また、米国では、食品の構造・機能に関する作用を標榜するためのヒト臨床試験実施の際にも、IND（Investigational New Drug：新薬臨床試験開始届）の申請が必要となっている（FDA のガイダンス：2013 年 9 月）<sup>30)</sup>。このため、本来食品やサプリメントを意図して開発されるプロバイオティクスにおける臨床研究の実施を極めて困難にしている。これについても、最近の public opinion の調査を受けた改訂版では、一部食品についての IND 申請の必要性に関する記述が“STAY”（凍結）とされたが、プロバイオティクスがこの範囲に含まれるか明確に記載されていないところである<sup>31)</sup>。このように、国際的な規制の状況はさまざまであるが、プロバイオティクスの食品としての有効性およびその作用メカニズムを適切に訴求するためのさらなる科学的証拠の蓄積は世界的に共通する今後の重要な課題である。

### （3）注目動向

#### ・食とマイクロバイオーーム

食事は腸内フローラに大きく影響を与えていることが明らかになっている。例えば、高脂肪食や低繊維食、単一の食事は容易に腸内フローラを変化させ、多様性を減少させることが明らかになっている。また、アフリカ原住民とヨーロッパの子どもでは、食事の違い（繊維摂取量の違い）によって腸内フローラに大きな違いが見られ<sup>32)</sup>、それによってアレルギーなどに対する感受性が異なることが示唆されている。別の研究では、高齢者のマイクロバイオーームが解析され、特に施設に入所している高齢者において *dysbiosis* が見られることが報告されている。これは、おそらく毎日似た食事の繰り返しによって、細菌叢の多様性が失われるためと考えられる。*dysbiosis* はバリア機能を低下させ、施設入所高齢者では感染症リスクが高まっていると考えられる。また、バングラデッシュやアフリカにおける飢餓・低栄養も、腸内フローラを大きく変化させ、この場合も腸バリア機能を低下させ、感染症リスクが非常に高くなることが報告されている<sup>33)</sup>。正しい食事・食糧支援が、単に栄養問題を解決するだけでなく、フローラ正常化に繋がり、様々な意味で重要であるということが再認識され、社会的・公衆衛生的にも非常に重要である。今後、どのような食品・食生活がフローラの機能を向上させ、健康・長寿・疾患治癒に役立つのか、詳細な検討がなされていくものと考えられる。

#### ・マイクロバイオーームと多臓器連関（メタボローム解析の重要性）

腸内マイクロバイオーームは、腸管局所だけでなく、全身臓器に影響を与えている。例えば、腸内マイクロバイオーームは全身性免疫系に影響を与えており、遠隔臓器におけるアレルギーや自己免疫疾患に対する感受性を変えることが知られている。喘息、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、I型糖尿病などにおける *dysbiosis* も報告されている<sup>34)</sup>。また乳幼児期の抗生物質の使用や食事が、成人してからのマイクロバイオーームにも影響することで、免疫疾患に対する感受性を決定することが示唆されている<sup>35)</sup>。免疫系以外にも、脂質代謝や耐糖能制御、精神・脳機能など、宿主の生理活動や健康維持において広く影響を与えていることが明らかになってきている。例えば自閉症と腸内マイクロバイオーーム異常との関係が報告されている<sup>36)</sup>。また、腸内マイクロバイオーームは、腸以外の発がんにも影響を与えることが知られている。例えば、原英二氏（がん研究所）は、高脂肪食とそれに伴う肥満が腸内マイクロバイオーームを変化させ、二次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸の産生能の高い細菌種の増殖を促し、産生されたデオキシコール酸が肝臓における発がんを促進することを報告している<sup>37)</sup>。このような腸内マイクロバイオーームの全身への影響は、多くの場合腸内マイクロバイオーームが生み出す代謝産物が重要な働きをする。腸内マイクロバイオーームによって生み出される生理活性を持つ代謝産物を明らかにする目的で、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析と、質量分析機によるメタボローム解析を組み合わせ、いわゆるオミクス解析による代謝物の網羅的解析が用いられている。メタボロミクスは世界的にも黎明期にあるが、機器の高性能化と優れたパイプラインによって、腸内マイクロバイオーームが生み出す代謝産物カタログが増えつつある。

#### ・疾患と関連するマイクロバイオーーム、疾患バイオマーカーの探索

疾患と関連するマイクロバイオーーム解析から、構成菌種の変化と同時に、特に相関して変動する菌種と遺伝子が明らかになっている。炎症性腸疾患では、健常者と比べて著しく

多様性が減少する特徴があり、*Faecalibacterium prausnitzii* など炎症抑制に関わる菌種<sup>38)</sup>や *Coprococcus comes* など酪酸産生遺伝子を持つ菌種の減少が見られる。つまり、単一菌が原因となるのではなく、全体の菌叢構造異常が関与すると考えられている<sup>39)</sup>。2型糖尿病では、菌種の多様性の減少はそれほど顕著ではないが、菌叢全体の遺伝子において機能的な *dysbiosis* が起きることが知られている<sup>40)</sup>。肝硬変では、*Streptococcus* や *Veillonella* など通常口腔に定着する細菌種が腸管内で増加しており、膜輸送系の遺伝子やアンモニア産生に関わる遺伝子の増加が見られる<sup>41)</sup>。慢性関節リウマチでは、*Prevotella copri* の増加が観察される<sup>42)</sup>。この様に疾患と連動して増減する細菌種や遺伝子は疾患バイオマーカーとなるため、その同定とその応用に関する研究が、アカデミアはもちろんのこと企業単位でも精力的に進められている。また、疾患と関連するマイクロバイーム研究は、当該コホートのサイズが大きいほど正確になるため、今後、ますます大規模化していくものと考えられる。

- ・機能細菌の同定とその疾患治療への応用

宿主に対して特定の機能を有するヒト常在菌種を探索する研究である。たとえばこれまでに、腸管 Treg 細胞の分化を誘導するクロストリジア属菌<sup>43)</sup>や、大腸菌 O157 に由来する志賀毒素の上皮障害作用を抑制するビフィズス菌<sup>44)</sup>など、宿主にとって有益と考えられる菌種が同定されている。一方で、大腸がん粘膜に特徴的に存在する *Fusobacterium nucleatum*<sup>45)</sup>や *Bacteroides fragilis*<sup>46)</sup>など、悪影響を及ぼす細菌種が同定されている。先の国内動向の項でも述べた様に、機能細菌の同定には、ノトバイオート技術と嫌気性菌培養技術を組み合わせた解析システムが極めて有効である。すなわち、メタゲノム解析などデータ駆動型のトップダウン的戦略に対して、個々の細菌種を単離培養し、マウスへの投与によってその実験データを一つ一つ獲得して行くボトムアップ型の研究である。同定された機能的細菌種・その遺伝子・代謝産物は、疾患と細菌叢の関係や発症メカニズムの解明、さらには疾患の予防や治療法の開発につながると期待される。

- ・バイローム (Virome)

マイクロバイームが細菌のゲノム解析を行うのに対して、Virome は常在ウイルスに関するメタゲノム解析を指す。常在する細菌には、とくにバクテリオファージが多数感染しており、それらが有する遺伝子は細菌の 10 倍とも言われている。ファージの存在は、細菌叢の構造を変え、多様性を増加させると考えられる。米国ワシントン大学のグループが、双子の子どもとその母親の腸内細菌に寄生しているウイルスのメタゲノム解析を行い、Virome は遺伝的なつながりに関わらず一人ひとりでユニークなパターンをとっており、環境によってもほとんど変化せず安定である事を報告している<sup>47)</sup>。米サンディエゴ州立大学のグループは、12 人の被験者から提供された便サンプルに含まれる DNA を解析し、*Bacteroides* 属菌に寄生しているウイルスを発見し、「crAssphage (クラスファージ)」と名付けている<sup>48)</sup>。また宿主細胞に潜伏感染するノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスやヘルペスウイルスなどが宿主の常在菌に対する応答性を変化させることも報告されており、今後、常在ウイルスと宿主の生理機能や疾患との関連についてさらに研究が進むものと考えられる。

- ・年代に応じた腸内フローラ制御

“Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)” (胎芽期・胎生期から出

生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼすという概念）が提唱されている<sup>49)</sup>。この「環境因子」としての腸内フローラの重要性が増している。例えば、胎盤や羊水における細菌叢の存在が報告されている<sup>50)</sup>。また、腸内常在性のビフィズス菌が母子間で垂直伝播することも報告されている<sup>51)</sup>。乳児における腸内フローラの形成は生後直後から始まり、いわゆる成人型に安定する3歳ころまで、急激な変化を遂げる<sup>52,53)</sup>。生後直後の腸内フローラをよりよく制御することが、児のその後の健康な成長に重要であることは想像に難くない。特に、乳児期間の主たる栄養である母乳に含有される母乳オリゴ糖の種類の利用能によって腸内に生着するビフィズス菌の種類が遷移することもわかってきた<sup>54)</sup>。プロバイオティクスの介入研究として、2001年にKalliomäkiらが、アトピー性皮膚炎の家族歴を有する妊婦による周産期のプロバイオティクスの摂取により児のアトピーの発症率が有意に減じた、と報告<sup>55)</sup>して以来、同様の多くの臨床研究が実施されている<sup>56)</sup>。

#### （4）科学技術的課題

内在性微生物の応用開発においては、解決すべき技術的課題が多い。

- ・ 常在の腸内フローラ構成菌群の主体は偏性嫌気性菌であり、このすべてを単離培養することは現在に至っても可能ではない<sup>57)</sup>。腸内における多様な菌群の相互依存性（共生関係）などの要素も考慮しなければならない。現在、環境微生物学領域などでは、土壌や海洋などに生息する微生物群のシングルゲノム解析のための微生物単離法（マイクロマニピュレーション、マイクロ流路、セルソーターなどを用いる）が工夫されている<sup>58)</sup>。腸内微生物においてすでに確立されている嫌気培養法にこのような技術を付加していくことが、難培養微生物の単離培養の効率化のために肝心であろう。
- ・ 内在性微生物の有効性を示すバイオマーカー（宿主因子および微生物因子）の確立が重要である。例えば、すでに唱えられている腸内環境改善、腸管運動亢進、腸管バリアの維持、腸管免疫の調整、などに加えて、新規な有効性訴求ポイントの検討が重要である。微生物因子においては、菌体の代謝のみならず、菌体構造や成分、さらにはこれに関連する遺伝的な要素の詳細な解析も必要となる（metabolo-genomicsはこの意味で極めて有望な研究領域である）。加えて、高分子化学領域の技術を用いた有効な菌体構造の再構築や成分合成なども発展性が高いと考える。宿主因子として、特に発展の目覚ましい免疫学的な因子（例えば自然免疫：自然免疫リンパ球系（ILC1~3）も注目される）の特定が肝心である。腸管神経系に及ぼす作用の的確なマーカー（例えば、有機酸レセプターなど<sup>59,60)</sup>）も重要と考える。
- ・ 臨床領域でのホットトピックである糞便微生物移植（FMT）の将来像がある。最初に、*C. difficile*を病原とする反復性下痢症（CDAD）に対する顕著な有効性が報告<sup>61)</sup>されて以来、FMTは極めて短期間に世界中に広まった。CDADにとどまらず、現在では腸内フローラのdysbiosisが関与すると考えられている様々な慢性疾患に対するFMTの有効性が検証されている。現状は症例ごとにドナーが異なるのが通例であるが、将来的には、個別の便（正しくは、便懸濁液上清）⇒ 共通便 ⇒ 共通する有効な菌群を含む精製画分 ⇒ 単離された多種の有効微生物のカクテル、といった方向で移植法が進化するものと考えられ

る。最終段階で単離された有効微生物の安全性が確立されれば、新規なプロバイオティクスとして受け入れられる可能性がある。もっと先には、健常な状態でさまざまな疾病予防のための予防的な腸内フローラ制御法（腸内フローラワクチン）まで進めることが可能かもしれない。

## （5）政策的課題

### ・日本人の正常状態の常在微生物叢データの必要性

今後の研究において大きな障壁となることが予想されるのは、日本人の正常状態の常在微生物叢の組成・機能情報を集積した標準データベースの欠落である。個別の疾患研究（特定の疾患と常在菌の関係の解析）の際、健常人のデータベースとの比較参照が必須となる。このために、各疾患の発症年齢の違いおよび菌叢が年齢に沿って変化するという常在菌叢の性質から乳幼児から超高齢者にいたる各年代別の、一定数の健常人試料を収集し、解析する必要がある。日本人独自のマイクロバイオーム解析の必要性を考えると、わが国でも1万人単位での健常人のレファレンスデータベースの構築が必要である。試料収集では施設ごとの差異を最小とし、高品質のデータベースを健康診断情報と共に蓄積することが重要である。また、微生物の個別のレファレンスゲノムデータも重要となり、難培養性微生物の培養法の確立、微生物バンクの整備も並行して行う必要がある。日本人由来の個別細菌株のゲノム情報はレファレンスゲノムデータ以外に、外国人由来の同一菌種との比較から水平伝播による日本人に特徴的な機能遺伝子を見つける上にも有効である。例えば、海苔やワカメの多糖類分解酵素の遺伝子は欧米人よりも日本人に多く所有されており、食文化が腸内細菌叢の機能獲得と維持に大きく関係することが示唆されている。この際、メタゲノム解析のみならず、一分子リアルタイムシーケンサーを用いた長鎖DNA解析法の開発とそれによる個別の高精度・高品質の微生物ゲノム解析や細菌叢のメチローム解析、およびそれらのデータベース化も重要である。このような大規模な試料収集と解析、データベース化を個別研究において行うことは非現実的であり、拠点を整備して行うことが適当と考えられる。

### ・長期的視点での支援、研究組織、拠点化、

マイクロバイオーム研究では、新型シーケンサーを用いた大量の配列データとそのバイオインフォマティクス解析、各種の無菌化・ノトバイオートマウスなど一般的には利用されていない特殊な実験動物の作成維持、質量分析器を用いたメタボローム解析などが必要である。また、解析データ共有のため、サンプル採取、その後のシーケンス解析やサンプル保存法などのプロトコルを統一し、標準化を図る必要がある。HMPのDACCと同様に、倫理的・法的関連事項も整備する必要もある。これらを我が国として効果的・効率的に推進するためには、実験型や解析法を「中央化」し研究を加速する、強力で長期的な視点に立った支援・ファンディングが必要だと考える。そして、微生物学、免疫学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、メタボロミクス、公衆衛生の研究者、ならびに医師、法律家などが集結し、先導的なマイクロバイオーム研究組織を立ち上げることが必要である。一方で、当領域研究に必要な設備を拠点化・整備することで、個別研究が飛躍的に加速され、様々な疾患に対する微生物叢に着目した新機軸の診断・予防・治療法の開発の加速につな

がると期待される。

さらに、このような拠点の整備と新規解析法の開発は、疾患研究の加速のみではなく、家畜微生物叢の解析は畜産領域、魚類や海水の微生物叢の解析は水産や環境領域、土壌や植物の微生物叢の解析は農業領域へとつながり、大きな波及効果が見込まれる。また、海洋環境、極限環境（海底の熱水、極地など）などの解析は貴重な知財を生み出す蓋然性も高い。このような理由から、微生物ゲノムの包括的・網羅的解析拠点ならびにデータベース拠点の整備事業はライフサイエンスの基盤となる事業であり、国が主導して進めるべき施策である。

- ・食とマイクロバイオーーム

前項で述べた通り、食による腸内マイクロバイオーームへの影響は腸内に限らず多岐にわたる。食文化や生活科学的側面からの研究も含む多様な切り口からの、マイクロバイオーーム解析に対する支援も行い、研究領域の裾野を広げることも必要である。2016年に発足したAMED-CREST/PRIME/LEAP「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」領域、さらにAMEDの「医と食」に関する研究プロジェクト<sup>62)</sup>をはじめとした様々なファンディングプログラムを通じ、わが国独自の研究推進が期待される。

- ・プロバイオティクスの有効性に関する科学的証拠の蓄積

食品の有効性訴求においても、プラセボ対照の2重盲検試験のような高いレベルの証拠を提供する必要性が認知されている。このため、多数の臨床研究の結果のsystematic reviewやメタアナリシスによる有効性の検証が、いわゆるevidence-based medicineならぬevidence-based application of probioticsのために重要と考えられる。このために、プロバイオティクスの基本作用と認識されている腸内フローラや腸内環境の維持・改善(resilienceの維持・改善)について、複数の再現性のある臨床研究の証拠の蓄積が今後の重要課題である。加えて、臨床的有効性を説明するためのさまざまなプロバイオティクス菌株の作用メカニズムについての証拠も必要である。また、プロバイオティクスに関する多くの学術機関が設立されており<sup>63,64)</sup>、これらの科学団体がより緊密な連携の下にグローバルな影響力を発揮することが重要である。

## （6）キーワード

医療、微生物叢、常在菌、ゲノム、感染症、免疫、食事、肥満、代謝、飢餓、dysbiosis、マイクロバイオーーム、フローラ、プロバイオティクス、メタゲノム、16S、メタボローム

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	・マイクロバイオームと免疫系・発がんに関する研究においては、本文中の通り、特筆すべき成果が出ている。 <sup>20-23, 37)</sup>
	応用研究・開発	△	→	・便秘の治験が開始されたが、乳酸菌・ビフィズス菌などのプロバイオティックス研究から脱却できていない。 ・企業は乳酸菌・ビフィズス菌などのプロバイオティックスに依然として大きく依存している。
米国	基礎研究	◎	↑	・NIH Human Microbiome Project によるメタゲノム解析がすすみ、腸内フローラの全貌が明らかになってきている。 ・国家戦略としてのマイクロバイオーム研究が発展しており、毎週の様紙に一流紙にその成果が発表されている。
	応用研究・開発	◎	↑	・機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がっている。Seres Health 社（2011年設立）は重要な微生物群を選抜する独自アルゴリズム、難治性 C. difficile 感染・代謝疾患・炎症性疾患に向けた研究開発。Vedanta Biosciences 社（2010年設立）は Johnson & Johnson 社と連携、本田らが同定した微生物カクテルの開発。Second Genome 社（2009年設立）は、Pfizer 社・Johnson & Johnson 社と提携し、腸内細菌叢と肥満や代謝疾患の関係を検討 <sup>65, 66)</sup> 。
欧州	基礎研究	◎	↑	・MetaHIT プロジェクトの成功のあと、その後継プロジェクトとして MetaGenoPolis 計画がフランス政府によってサポートされ、2012-2019年の予定で開始されている <sup>12)</sup> 。MetaHIT の中心研究者 D. Ehrlich (INRA)による研究チームが、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム遺伝子カタログ作製を進めている。
	応用研究・開発	◎	↑	・Enterome <sup>67)</sup> や Metabogen <sup>68)</sup> など、MetaHIT プロジェクトに貢献した研究者によって、機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がり、10億ユーロ以上の資金が集まっている。 ・Janssen 社や DANONE 社など、大企業がマイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。
中国	基礎研究	◎	↑	・中国BGI (Beijing Genomics Institute) は、欧州MetaHITプロジェクトに参画し、124名の炎症性腸疾患を含む欧州人のマイクロバイオーム結果を報告している <sup>69)</sup> 。また、Zhejiang Universityのグループは、IHMCの主要メンバーとして活動しており、最近、肝硬変に関するマイクロバイオーム研究をNatureに報告している <sup>70)</sup>
	応用研究・開発	-	-	特記事項なし
韓国	基礎研究	○	↑	・National Research Foundation は、2010年から5年計画、約2億円で GwangPyo Ko (Seoul National University) を中心に、韓国双子コホートを利用した、韓国人の上皮に存在する健康と疾患に関連するマイクロバイオーム解析が行われている
	応用研究・開発	-	-	特記事項なし

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

（註2）現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) Lederberg J., “Infectious history.” *Science*. 288. 5464. 287-93 (2000)
- 2) Ridaura VK, et al., “Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice.” *Science*. 341, 6150, 1241214 (2013)
- 3) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *N Engl J Med*. 368, 5, 407-41 (2013)
- 4) 服部正平「個人差を生むマイクロバイオーーム」『日経サイエンス 2012年10月号』2012.
- 5) Division of Program Coordination, Planning, and Strategic Initiatives “Human Microbiome Project” <http://commonfund.nih.gov/hmp/index> (2017年2月アクセス)
- 6) Human Microbiome Project (HMP) HP, <http://www.hmpdacc.org> (2017年2月アクセス)
- 7) The Human Microbiome Project Consortium “A framework for human microbiome research” *Nature*. 486, 7402, 215-221 (2012)
- 8) Briefing Room “FACT SHEET: Announcing the National Microbiome Initiative” The White House, (May 13, 2016)  
<https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2016/05/12/fact-sheet-announcing-national-microbiome-initiative> (2017年2月アクセス)
- 9) MetaHIT HP, <http://www.metahit.eu> (2017年2月アクセス)
- 10) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 464, 7285, 59-65 (2010)
- 11) Arumugam M, et al., “Enterotypes of the human gut microbiome.” *Nature* 473, 7346, 174-80 (2011)
- 12) MetaGenoPolis HP, <http://www.mgps.eu/index.php?id=accueil> (2017年2月アクセス)
- 13) The International Human Microbiome Consortium HP, <http://www.human-microbiome.org/> (2017年2月アクセス)
- 14) Nelson KE ed. *Encyclopedia of Metagenomics*, pp.221-224 (Berlin: Springer 2015)
- 15) Noubar Afeyan “Top 10 emerging technologies for 2014” World Economic Forum, <https://www.weforum.org/agenda/2014/09/top-ten-emerging-technologies-2014/> (2017年2月アクセス)
- 16) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *N Engl J Med*. 368, 5, 407-15 (2013)
- 17) OpenBiome HP, <http://www.openbiome.org/> (2017年2月アクセス)
- 18) Kurokawa K, et al., “Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes.” *DNA Res*. 14, 4, 169-181 (2007)
- 19) JST-CRDS『微生物叢 (マイクロバイオーーム) 研究の統合的推進 ~生命、健康・医療の新展開~』戦略プロポーザル CRDS-FY2015-SP-05 (2016年3月)  
<https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2015-SP-05.html> (2017年2月アクセス)
- 20) Ivanov II, et al., “Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria.” *Cell*. 139, 3, 485-98 (2009)
- 21) Atarashi K, et al., “Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species.” *Science*. 331, 6015, 337-41 (2011)

- 22) Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota” *Nature*. 500, 7461, 232-236 (2013)
- 23) Furusawa Y, et al., “Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells.” *Nature*. 504, 7480, 446-50 (2013)
- 24) Reid G, et al., “New scientific paradigms for probiotics and prebiotics.” *J Clin Gastroenterol* 37, 2, 105-118 (2003)
- 25) Hill C, et al., “Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11, 8, 506-514 (2014)
- 26) 市場調査レポート, *The Probiotics Market: Ingredients, Supplements, Foods* (Wellesley, MA: BCC Research, 2016)
- 27) Dragana Skokovic-Sunjic, “Clinical Guide to Probiotic Supplements” Alliance for Education on Probiotics, <http://www.probioticchart.ca/> (2017年2月アクセス)
- 28) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies “Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function” *EFSA Journal* 2011;9(4):1984 [12 pp.], <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1984> (2017年2月アクセス)
- 29) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) “Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms.” *EFSA Journal* 14, 1 2016 [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/4369.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4369.pdf) (2017年2月アクセス)
- 30) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration “Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Investigational New Drug Applications (INDs) — Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND.” (2013) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM229175.pdf> (2017年2月アクセス)
- 31) Food and Drug Administration “Investigational New Drug Applications-Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an Investigational New Drug Application; Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and Institutional Review Boards; Partial Stay and Republication of Guidance” 80 Fed. Reg. 66907 (Oct. 30, 2015)
- 32) De Filippo C, et al., “Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.” *Proc Natl Acad Sci USA*. 107, 33, 14691-6 (2010)
- 33) Subramanian S, et al., “Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children.” *Nature*. 510, 7505, 417-21 (2014)
- 34) Pfefferle PI, Renz H., “The mucosal microbiome in shaping health and disease.” *F1000Prime Rep*. 6, 11 (2014)
- 35) Russell SL, et al., “Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma.” *EMBO Rep*. 13, 5, 440-7 (2012)

- 36) Hsiao EY, et al., “Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders.” *Cell*. 155, 7, 1451-63 (2013)
- 37) Yoshimoto S, et al., “Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome.” *Nature*. 499, 7456, 97-101 (2013)
- 38) Sokol H, et al., “Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients.” *Proc Natl Acad Sci USA*. 105, 43, 16731-6 (2008)
- 39) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 464, 7285, 59-65 (2010)
- 40) Qin J, et al., “A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.” *Nature*. 490, 7418, 55-60 (2012)
- 41) Qin N, et al., “Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis.” *Nature*. 513, 7516, 59-64 (2014)
- 42) Scher JU, et al., “Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis.” *Elife* 2, e01202 (2013)
- 43) 33Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota.” *Nature* 500, 7461, 232-6 (2013)
- 44) Fukuda S, et al., “Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate.” *Nature*. 469,7331, 543-7 (2011)
- 45) Rubinstein MR, et al., “Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin.” *Cell Host Microbe*. 14, 2, 195–206 (2013)
- 46) Wu S, et al., “A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses.” *Nat Med*. 15, 9, 1016-22 (2009)
- 47) Reyes A, et al., “Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers.” *Nature*. 466, 7304, 334-8 (2010)
- 48) Dutilh BE, et al., “A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes.” *Nat Commun*. 5, 4498 (2014)
- 49) Hanson M, Gluckman P. “Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications.” *Am J Clin Nutr*. 94, 6 Suppl, 1754S-1758S (2011)
- 50) Collado MC, et al., “Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid.” *Sci Rep*. 6, 23129 (2016)
- 51) Makino H, et al., “Transmission of Intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* Strains from Mother to Infant, Determined by Multilocus Sequencing Typing and Amplified Fragment Length Polymorphism.” *Appl Environ Microbiol*. 77, 19, 6788–6793 (2011)
- 52) 野本康二, 辻浩和, 松田一乗 「腸内フローラ解析システム YIF-SCAN®」 『腸内細菌学雑誌』 29, 9-18 (2015)
- 53) Yatsunenko T, et al., “Human gut microbiome viewed across age and geography.” *Nature*. 486, 7402, 222-7 (2012)
- 54) Matsuki, T. et al., “A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut mi-

- crobiota development.” *Nature Commun.* 7, 11939 (2016)
- 55) Kalliomäki M, et al., “Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial.” *Lancet* 357,9262, 1076–1079 (2001)
- 56) Zhang GQ. et al., “Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Medicine (Baltimore)*. 95, 8, e2562 (2016)
- 57) Browne HP, et al., “Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation.” *Nature* 533, 7604, 543–6 (2016)
- 58) 雪昌広、大熊盛也「シングルゲノム解析技術の現状と展望」『難培養微生物研究の最新技術Ⅲ－微生物の生き様に迫り課題解決へ』大熊盛也、野田悟子監修, pp30-40 (東京：シーエムシー出版 2015)
- 59) Kimura I, et al., “Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108, 19, 8030–5 (2011)
- 60) Kimura I, et al., “The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43” *Nat Commun.* 4, 1829 (2013)
- 61) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *N Engl J Med.* 368, 5, 407-15 (2013)
- 62) 平成 28 年度「医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発」  
<http://www.amed.go.jp/koubo/010520160609.html>
- 63) International Scientific Association for Probiotics (ISAPP) HP, <http://isappscience.org/> (2017年2月アクセス)
- 64) International Scientific Association for Probiotics (ISAPP), “LINKS TO RELATED ORGANIZATIONS” <http://isappscience.org/other-probiotic-prebiotic-organizations/> (2017年2月アクセス)
- 65) Reardon S. “Microbiome therapy gains market traction” *Nature.* 509, 7500, 269-70 (2014)
- 66) Olle B. “Medicines from microbiota.” *Nature. biotechnol.* 31, 4, 309-15 (2013)
- 67) Enterome HP, <http://www.enterome.com> (2017年2月アクセス)
- 68) MetaboGen HP, <http://www.metabogen.se> (2017年2月アクセス)
- 69) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature.* 464, 7285, 59-65 (2010)
- 70) Qin N, et al., “Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis.” *Nature.* 513, 7516, 59-64 (2014)

### 3.1.7 数理科学

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

様々な生命現象において、多数の生体分子が相互作用し、複雑なネットワークを構成していること、そのシステム全体のダイナミクスから生命機能が生まれることが見出されてきた。複雑な生命現象に対し、数学や計算機シミュレーションなどの数理的手法を用いて解明に挑む研究が、ここ10年活発に行われている。数理的方法は、生命科学において増え続ける分子的知見やデータに対し、統合的理解や包括的視点を与えるものと期待されている。生命現象に対する数理的手法は、大きく「モデル」的アプローチと「データ解析」的アプローチとに分けられる。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

生命科学における数理モデル研究は、一般に次のように進められる。

- ① 未知の生命機構に対して仮説を立て、仮説に基づき数理モデルを構築する。
- ② 数理モデルの振る舞いを数値シミュレーションや数学解析により解析し、仮説に対する帰結として示す。
- ③ 対象とする生命現象とモデルの振る舞いの比較により、仮説の妥当性を議論する。
- ③' 数理解析の結果、現象を説明し再現するだけでなく、未観測の振る舞いに関する帰結が得られることがある。そのような場合には、実験的に検証可能な予測が得られる。

盛んに行なわれている研究としては、遺伝子ネットワークや化学反応系などのネットワークシステムのダイナミクスの解明、細胞の移動や組織変形に対する力学シミュレーションや形態形成研究、時空間解像度の高いイメージングデータを背景にした定量的解析などが挙げられる。用いられる数学的手法は、常微分方程式、偏微分方程式、粒子シミュレーション、連続体力学、統計学など、応用数学の広い範囲にまたがる。

生命科学において研究の対象として注目を集める現象の多くは、メカニズムが不明ではあるが興味深い振る舞いを示すブラックボックスの系として捉えられている。これに対して、数理科学は「既知の情報から未知の機構の可能性を絞り込む」ことで貢献している。この絞り込みのために、仮説としてのモデルをトップダウンに提案して整合性を議論するのが「モデル」的手法、膨大な実験データからボトムアップに可能性を絞り込んでゆくのが「データ解析」的手法だといえる。③（仮説の妥当性の検定）や③'（予測の導出）が、数理モデル研究から得られる最も分かりやすい効果であるが、一方で数式を用いて仮説を表現することで暗黙の前提や仮説の本質が明示されることも、数理モデルを用いる重要な効果である。

生命科学における現在の数理モデル研究は、様々な分野から参入した理論系研究者によって担われており、そのバックグラウンドは、数学、物理学、工学、情報科学、生物学など多岐にわたる。研究者ごとに得意とする手法が異なり、高い多様性を保持している一方で、統一的な活動が十分行なわれていない側面がある。このことは、数理モデル研究の主要学会である「数理生物学会」の他に、「生物物理学会」、「システムバイオロジー学会」、「定量生物学会」など多彩な学会活動でも見受けられる。なお、日本におけるシステムバイオロジーは、実験的研究、特に網羅的研究による実験データを用いた「データ解析」的研究が活発であるが、

欧米では数理「モデル」的研究が中心的役割を占めている傾向である。

生命の数理モデル研究は、応用数学のフロンティアとして数学分野からも期待されている。例えば文部科学省委託事業「数学協働プログラム」は、自然科学や産業への数学の活用を推進する活動であるが、この中で生命の数理科学は主要課題の一つとして挙げられている。

Evidence Based Medicine ではランダム化比較対象試験と統計解析を組み合わせることで多様な個人からなる集団の平均を求めることで科学的な再現性を担保してきた。しかしこの平均化された概念を多様な個人に適用することに関しては科学的な方法は確立していない。米国で2015年に提唱された Precision Medicine では現在の根拠に基づく医療を、「これまでの医学は「平均的な患者(average)」に基づきデザインされてきた。それは one-size-fits-all-approach という画一的な治療を生み出してきた。この問題を克服するために個人の様々な違いを反映した個別のケア (individual care) を実現する必要がある。」という表現によって批判した。

しかし個別ケアを実現するための方法論は確立していない。米国では100万人コホートをとおしてゲノム、バイオマーカー（プロテオーム、メタボローム）などを計測し個別化を実現しようとしている。欧州ではルクセンブルグ大学の Luxembourg Centre for Systems Biomedicine やドイツのチュービンゲン大学病院では南ドイツの医療データとプロテオーム、メタボロームなどのデータを統合する試みが行われている。しかしこれらの研究からもまだ個人レベルでの推論を行うための方法論は確立していない。

身体状態の変化を予測するためには Forecasting（未来予測）と Nowcasting（現状表現）二つの推論を確立する必要がある。Forecasting とは前向きの予測アルゴリズムであり、Nowcasting は予測対象の現在の状態を正確に表現する技術である。前向きのアルゴリズムとしては機能に基づくシミュレーションとパターンに基づく幾何学的方法に分けられる。機能的な方法と幾何学的方法では現状表現の仕方は異なる。これまでの生命科学、医学の体系は機能の概念によって構築されてきたが、機能に基づきシミュレーションを行うための変数を実世界で計測することは難しい。また言語によって表現された機能を自然言語処理によって体系化することも行われているが、再現性のない論文が多い現状ではそれがノイズとなり適切な推論のアルゴリズムを構築するのは容易ではないと推定される。このような背景から幾何学的方法による推論が今後重要な役割を担うと考えられる。

幾何学的方法を行う場合は次元数の非常に大きな多次元データが形成されるために、このような多次元データの次元を圧縮することが必要となる。この部分にこれまでの医学の知識体系が導入される。これまで個別ケアは多様性の面だけが強調されてきたために産業界からはあまり注目されてこなかった。多様性を次元の圧縮という縮約を適切に行うことで個別ケアの産業化が促進されると考えられる。

病気の問題を解決するには予測精度をあげるだけでは十分ではない。パターン変化の原因をあきらかにし、原因に基づくソリューションを開発する必要がある。実世界のデータでは厳密な対照研究を行うことはできないので、要素間の相関しか明らかにすることはできない。様々なレベルでの相関のなかから因果を数理的に明らかにすることは今後の個別ケアの産業化に重要な役割を示すと考えられる。また要素間のネットワーク構造からシステムの挙動を予測する関数フリーの解析方法も重要な役割を果たすと考えられる。これらの一連の研究は理化学研究所の医科学イノベーションハブプログラムのなかで実施されている。

### （3）注目動向

- ・メカニクスに基づく形態形成：細胞内骨格分子（のイメージング）や物理的な力（の計測）をもとに、細胞の変形や組織の形態形成を解明する、実験と理論を組み合わせた研究が近年盛んにおこなわれている。例えば、枝芽形成や眼杯形成に対して、細胞の挙動から組織形成を実現するシミュレーションがなされており、工学系研究者が活躍している。特に変形のダイナミクスをシミュレーションで実現する方法として、Vertex model が脚光を浴びている。これは本多久夫らが 1980 年代に提案したものであったが、高い計算機能力を必要とすることを弱点とみなす考え方もあった。近年の計算機能力の向上により計算が容易になっただけでなく、形態形成を扱う他のモデルと比べて高い表現力を持つことから、大きく注目されている。
- ・ネットワークダイナミクス：実験的に得られた遺伝子ネットワークや化学反応系に対し、その力学的性質を数理的に決定する研究は、かねてから盛んに行われている。それらの多くの研究は、転写制御や化学反応などの関数形やパラメータの値について、多くの仮定を置いたうえで数理モデルを構築し解析を行う研究であり、得られた帰結に対し仮定が間違っている可能性を無視できない欠点があった。これに対して、ネットワークの形の情報のみを用い、仮定を置かずに力学的性質を導き出す数理理論が近年発表された。この理論により、システム全体の挙動を捉え、操作できる一部の分子を、ネットワークの構造だけから決定できる。実際の遺伝子ネットワークに適用し、一部の遺伝子でシステムを制御する検証実験が行われつつある。
- ・実験データのスナップショットでのイメージング画像を数理解析し、画像間の時間的動きを埋めることで連続的イメージを構築する研究が、近年、Alex van Oudenaarden（オランダ、ユトレヒト大学）などの欧米研究者より多数報告されている。
- ・機械学習やベイズ統計を用いた数理解析手法の開発が注目されている。
- ・注目すべき海外の施策米国 Precision Medicine：米国オバマ大統領が 2015 年の教書演説で精密医療の実現に向けたプロジェクトの立ち上げを宣言し、2016 年 2 月からプロジェクトがスタートした。その中核が 100 万人コホートと、Cancer Moon Shot の二つである。これら一連の研究から個別医療の実現に必要なデータ取得法や解析法が開発されると考えられる。

### （4）科学技術的課題

- ・身体状態の変化を予測するには Forecasting と Nowcasting の二つの推論を確立する必要がある。このときに生物をどのように表現するかで計測方法や推論方法が大きく異なる。表現方法には機械のアナロジーを用いたモデル化に加えて、幾何学的で非言語的なパターンによって表現する方法がある。今後はこの二つの異なる方法の関係を具体的なデータを用いて明らかにすることが必要である。そのためには多変量解析という機械論的解析と、機械学習という幾何学的解析を比較し統合する研究が重要である。
- ・一方、上記の予測推論技術を開発するには実世界の様々なデータを正確に計測するシステムを開発することが必要である。ウェアラブルセンサーや小型の高感度診断装置の開発などの工学的な研究が必要となる。

（5）政策的課題

- ・最も大きな政策的課題は、人材不足である。先述のように、この分野における人材供給のほとんどは、生命科学以外の理論系分野からの参入に頼っている。生命科学における理論的手法を学べる研究室は、いくつか存在するが多くはない。現在、生命科学の広い分野で実験と数理モデルとの共同研究が奨励されているが、人材供給が十分でないために、人材の取り合いとなっている。
- ・実験生物学者と理論生物学者との間の相互理解が不十分である。実験生物学者の中には、期待するストーリーに沿うようにシミュレーションを描像することが、数理モデルの目的だと誤解するケースも少なくない。また理論生物学者の中にも、生物学的な問題意識を理解せず、生物に名目を借りただけの単なる数学研究となっているケースもある。
- ・これら人材不足、実験－理論の相互理解不足という問題は、生命科学と数理科学の両方を学ぶ環境が不十分であることに起因しており、いずれも教育の問題という意味で共通である。
- ・個人情報を扱うための標準的な手順を早急に確立することで、データの集積と解析に関する基盤技術の開発が進むとともに社会実装も加速される。
- ・わが国における生命の数理科学研究に対するファンディングサポートは、ここ7、8年継続して行われている。例えば、JSTのCREST「生命システムの動作原理と基盤技術」「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」では、数理的手法の促進や活用を目標としている。また生命系の多くの新学術領域では、実験と数理モデルの連携をうたっている。他国においても、生命の数理科学研究に対するサポートは活発に行われている。米国では、生命の数理科学研究の拠点となる研究所が複数存在している。

（6）キーワード

数理生物学、生物物理学、システムバイオロジー、数理モデル、計算機シミュレーション、微分方程式、弾性体力学、粒子シミュレーション、遺伝子ネットワーク、化学反応ネットワーク、Vertex model、多次元データ、情報幾何学

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基礎生物学、基礎医学分野における数理的手法への理解と期待は、国際的に見ても高い。特に発生、形態形成分野では、実験生物学者が高いレベルで数理的研究を理解している。</li> <li>・一方で大学、大学院教育としては、生命の数理科学を学べる機関が少ない。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・数理を用いたデータ解析研究は本年度からスタートした。高品質の医療データの取得が課題となる。理化学研究所医科学イノベーションプログラムで実施している。</li> </ul>

米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生命科学者と数理科学者との協力が、より活発に行われている。</li> <li>・規模の大きいシミュレーション研究と、より解析的な数理的研究との障壁が小さい。</li> <li>・スタンフォード大学、ハーバード大学医学大学院、ハワード・ヒューズ医学研究所（ジャネリア・ファーム・リサーチ・キャンパス）、Mathematical Bioscience Institute（Ohio State University）などに、生命の数理科学の拠点となる研究機関が存在する。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Precision Medicine Initiativeのなかで、100万人コホートやCancer Moon Shot Projectによって膨大なデータを解析するための数理手法の開発が加速すると考えられる。</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドイツには優れた数理科学者が存在し、研究レベルが高い。</li> <li>・一方でそれ以外の多くの国では、研究テーマがやや古典的に向かう傾向がある。</li> <li>・オランダは数理科学（生物）での論文引用数がトップである。また、数理モデル構築で有名なAlex van Oudenaardenが現在はユトレヒト大学に在籍（以前はMIT所属）。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドイツ、ルクセンブルグなどで個別医療の実現に向けたデータの統合と数理解析手法の解析がスタート。ルクセンブルグ大学 Luxemborg Center of Systems Medicine、ドイツTubingen大学医学部付属病院による医療データ統合</li> </ul>
中国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特に香港出身で優れた研究を展開する研究者が現れており、米国などで活躍している。</li> <li>・海外留学から中国と米国両方に研究室を有する研究者が見受けられる。</li> </ul>
	応用研究・開発			不明
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・英語圏で活躍している研究者は多いが、研究内容は特段目新しくない。</li> </ul>
	応用研究・開発			不明
インド	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・NCBIにSimons foundationから資金援助を受けた数理生物学の研究所が設立され、海外帰りの若手研究者を中心に活発な研究がなされている。</li> </ul>
	応用研究・開発			不明

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) 望月 敦史 編『生命科学の新しい潮流：理論生物学』（東京都：共立出版 2011）
- 2) Honda H.& Eguchi J.“How much does the cell boundary contract in a monolayered cell sheet?”J Theor Biol. 84, 3, 575-88 (1980).
- 3) Eiraku M, et al.,“Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture.”Nature. 472, 7341, 51-6 (2011).

- 4) Fletcher A G, et al., "Vertex models of epithelial morphogenesis." *Biophys J.* 106, 11, 2291-304 (2014).
- 5) Mochizuki A, et al., "Dynamics and control at feedback vertex sets. II: a faithful monitor to determine the diversity of molecular activities in regulatory networks." *J.Theor.Biol.* 335, 130-46 (2013).

### 3.1.8 生活習慣病（がん、代謝疾患、腎疾患）

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

多くの疾患は、遺伝素因と長年にわたる環境要因（生活習慣など）の影響によって、生体恒常性システムが破綻し、発症に至ることが知られている。わが国ではそのような疾患群を“生活習慣病”とし、様々な基礎研究、医療技術開発が進められている。本項では、未だに十分な医療技術が確立しておらず研究開発へのニーズが高いと考えられる疾患として、「がん」、「代謝疾患」、「腎疾患」の3つをまとめる。

がん：20世紀に飛躍的な発展を遂げたがんの生物学研究に基づき、21世紀には分子標的療法、抗体療法、免疫療法などを駆使したがんの臨床治療学へ大きく展開しようとしている。また緩和ケア、集学的治療などの臨床研究も急速に進歩している。

代謝疾患：個体全身の各臓器の代謝は、それぞれ独立するものではなく、密接な連携のもと統合的に調節されている。この調節機構の破綻が糖尿病を初めとする代謝疾患の発症・進展につながると考えられる。近年、ホルモン・サイトカインに加え、神経シグナルを介した臓器連関も重要であるとの概念も定着している。個別臓器の代謝のみならず、脳も含めた、臓器間調節による個体レベルでの代謝ネットワークの統合的な解明が大きな目標となっている。

腎疾患：腎臓病学研究を進める上で、腎臓の構造の複雑性や病態の多様性が障害となっていた。近年、種々の腎臓病に共通する“上皮障害”“炎症”“低酸素”“再生”“線維化”といった素過程が認識され、メカニズムの理解が進んでいる。また、その制御機構に関する知見も蓄積しつつあり、診断法・治療法へつながる可能性が見えてきた。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

##### <がん>

がんは疾患による死亡率の中で第一位を占めるだけでなく、近年急速に増加している。これは感染症の克服や、心臓病、脳血管障害などによる死亡率が抑制されつつあることに加え、高齢人口の増加に伴うがん患者数の大幅な増加に起因している。これまで、がん発症の分子メカニズムについて、がん遺伝子やがん抑制遺伝子などの特定の遺伝子の変異によることが、腫瘍組織の遺伝子解析、細胞培養、実験動物などを用いて証明されてきた<sup>1, 2)</sup>。また患者のゲノム情報が蓄積、データベース（以降「DB」）化されて、近い将来、ベッドサイドで利用できる環境が整うと期待される。

しかしながら、個々の患者の視点に立ってみると、完治できるがんは外科切除のできる初期がんという状況は未だあまり改善していない。死因の多くは肝臓、肺、脳などの生命維持に必須な遠隔臓器への転移によるもので、転移を克服しなければ致死性のがんを克服できない。この認識こそが、今後のがん対策における最大の課題である。この数年急速に脚光を浴びてきた「免疫チェックポイント療法」は、原発腫瘍だけでなく、転移性腫瘍にも顕著な効果をもたらすことが明らかになりつつあり、がん治療に全く新しい戦略を提供しつつある<sup>3)</sup>。

##### <代謝疾患>

糖尿病はインスリン分泌不全とインスリン作用不全（抵抗性）により生じると理解されて

いることから、従来は、インスリン分泌（膵β細胞）と作用（筋肉・脂肪・肝細胞）の細胞内分子機構の解明が中心であった。一方で、腸管から分泌され膵β細胞からのインスリン分泌を亢進するインクレチンや、脂肪組織から分泌されインスリン感受性に影響を与える一群のアディポカインが同定され、液性因子による臓器間の代謝調節機構の重要性が明らかとなった。インスリン分泌や感受性調節以外にも、他臓器への多様な作用が見いだされ、現在も注目すべき分野として研究が進められている。また、インクレチン関連薬は糖尿病の治療薬としても重要な位置を占め、その作用機序を含め、現在も新たな発見が続いている。

さらに近年では、自律神経系による臓器連関が代謝調節において大きな注目を集めている。中枢からの遠心性の自律神経による代謝調節が生理学的に重要であることは、従来からよく知られた事実であった。しかし、各臓器における代謝の情報が、求心性神経を介して中枢に伝えられていることは新たな概念となった。消化管からの神経シグナルによる摂食の制御やそれに関わる神経ペプチド（グレリン<sup>4)</sup>やコレシストキニン)の発見、また、求心性神経シグナル→中枢神経系→遠心性自律神経シグナルの組み合わせによるエネルギー代謝<sup>5-7)</sup>、糖代謝<sup>8)</sup>、脂質代謝<sup>9)</sup>に関わる臓器を跨る種々の代謝応答が明らかにされつつある。特に、膵β細胞の増殖をもたらすインスリン分泌を制御する神経ネットワークは、再生治療にもつながる技術の創出につながるものとして大きな注目を集めている。本研究分野については、国内の研究者の貢献が大きく、わが国が世界をリードするものである。ただし、近年、特に欧米を中心に、様々な生命現象や病態と関連しうる広がりを持った研究分野として発展しつつある。

#### <腎疾患>

わが国における維持透析患者数は32万人を越え、さらに増加を続けている。透析導入平均年齢が67歳と高齢化しているのもわが国の特徴である。近年、急性の経過で腎機能が低下する急性腎障害（acute kidney injury: 以後AKI）が注目されており、重症度次第で慢性腎臓病（CKD）に移行する（AKI to CKD）のみならず、67歳以上の透析導入の大多数に関与するという報告もある<sup>10)</sup>。AKIは罹患後10~15%が短期間に死に至る予後の悪い病態であり<sup>11)</sup>、心臓や肺、脳などの重要臓器にも障害をきたす。このように腎臓病は社会的にも医療経済的にもインパクトが大きく、根本的な治療薬の開発が急務だが、腎臓の構造の複雑性や病態の多様性が障害になっていた。

腎臓の機能単位であるネフロンは、血液を濾過する糸球体と、糸球体で濾過された原尿から溶質を取捨選択する尿細管から成り立っている。さらにそのネフロンの中に線維芽細胞が存在し、その構造を維持するとともに、赤血球産生に必須のホルモンであるエリスロポエチン（EPO）を産生する役割を担っている。このように腎臓の構造は複雑であり、多彩な細胞がそれぞれの役割を担うとともに、細胞間にも密な相互作用がある。一方で腎臓病の種類は多く、透析導入の原因疾患も糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎と多岐にわたる。

腎臓病領域においては、これらの個々の疾患の病態解明をめざすアプローチとともに、これらの疾患に共通した最終経路（Final common pathway）があると想定し、その素過程（上皮障害と炎症、低酸素、再生、線維化など）を理解することで、種々の疾患に共通した制御メカニズムの解明をめざすアプローチがある。それら研究の概観は次に示す通りである。

## ①上皮障害と再生：

- 1) ポドサイト：糸球体バリア機構の重要な担い手であり、その特殊な形態維持がバリア機構に必須である。遺伝性ネフローゼ症候群の患者でポドサイトにおける遺伝子異常が複数同定されたことから、細胞生物学と遺伝学を背景に大きく発展した。ポドサイトは障害されると再生しないことから、障害緩和やアポトーシス抑制を目指した創薬が試みられている。また、障害を受け尿中に落下したポドサイトはバイオマーカーとしての利用も試みられている。
- 2) 尿細管：尿細管間質障害が CKD の予後と相関すること、AKI で尿細管が中心的に障害されることから近年注目を集めている。尿細管修復には、障害後に生き残った尿細管上皮自身が増殖・再生するとされていたが、近年その一部に前駆細胞が存在する可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。尿細管再生促進因子は AKI からの回復を促進することが期待されるが、海外ではそのスクリーニングに zebrafish などを用いた系が活用されている。近年、近位尿細管障害によって線維化が惹起されることが複数グループから報告され<sup>13, 14)</sup>、AKI to CKD の一因としても注目されている。

## ②炎症、免疫応答：

近年、ネフローゼ症候群を中心に種々の自己抗体が発見されるなど、腎臓を標的とした免疫応答異常として捉えられるいくつかの病態が明らかになってきた。さらに、腎臓における慢性炎症や自然免疫が障害の遷延と修復遅延にかかわるメカニズムが明らかになってきた。

## ③低酸素、酸化ストレス：

低酸素は前述の Final common pathway の素過程として重要だが<sup>15)</sup>、転写因子 hypoxia inducible factor (HIF) によって転写誘導される一群の遺伝子は、生体の低酸素防御として働くことが多く、HIF 活性化薬は腎臓病治療薬としての可能性がある。特に HIF の分解抑制薬は腎性貧血治療薬として第 3 相臨床試験に入っている。一方で、酸化ストレスも腎臓病の進展に重要な役割を持つことが報告されている。転写因子 NF-E2-related factor 2 (Nrf2) によって転写誘導される一群の遺伝子は酸化ストレスに対する防御作用を持つことが知られており、Nrf2 活性化化合物も腎臓の治療薬として第 2 相臨床試験に入っている。

## ④線維化と腎性貧血：

慢性腎臓病が進行してネフロンが障害されると、それに伴って線維化が起り、線維化とともにネフロンの回復や再生は困難となる。線維化を担う myofibroblast の起源には諸説あったが、近年、腎臓の線維芽細胞/pericyte が主たる起源であること、これらは EPO 産生細胞を含むことから、その形質転換が線維化と腎性貧血の原因であること、薬剤投与で可塑性を持つことが明らかになった<sup>16-18)</sup>。

## ⑤AKI：

前述のように、AKI は高齢者の透析導入に大きなインパクトを持つこと、致死率が高いこと、臓器 連関を介して多臓器不全を来すことから注目を集めている<sup>19)</sup>。AKI では主として近位尿細管が障害されるが、同部位のミトコンドリア異常に注目した研究は創薬標的としても有望である<sup>20, 21)</sup>。AKI では臓器連関が強いことが知られているが、実験モデルでも臓器連関が証明され、発展が期待できる<sup>22)</sup>。臨床では、AKI 発症を早期に検出するバイ

オマーカーとして、Ngal、Kim-1、L-FABP などが同定された他、アメリカでは尿中 TIMP2・IGFBP7 (NephroCheck) が承認されている。

#### ⑥糖尿病性腎症：

糖尿病性腎症については、内皮障害<sup>23)</sup>、ポドサイト障害、尿細管障害と糸球体のクロストーク<sup>24)</sup>、酸化ストレス、オートファジー<sup>25)</sup>、代謝異常など様々な観点から解析が行われてきた。前述の Nrf2 活性化化合物は最も臨床応用に近い研究成果の1つである。

#### ⑦IgA 腎症：

IgA 腎症に関しては、粘膜免疫、糖鎖異常 IgA 産生機構、それに対する自己抗体の産生、免疫複合体沈着機構からメサングウム細胞増殖機構まで、IgA の振る舞いを中心に研究が進展している<sup>26)</sup>。また GWAS によって粘膜免疫に関連する遺伝子を含む疾患感受性遺伝子候補が同定されている<sup>27, 28)</sup>。

#### ⑧再生領域：

近年、iPS 細胞から腎臓を誘導する試みが複数グループより報告された。三次元構造の形成や、腎前駆細胞の *in vitro* での増殖など、その進歩はめまぐるしい<sup>29-31)</sup>。スケールアップ、血管系の誘導が次の目標と想定される。間葉系幹細胞を用いたアプローチもあり、期待できる<sup>32)</sup>。その他、食塩感受性高血圧の分子機構に関する研究<sup>33)</sup>、慢性腎不全に伴うカルシウム、リン代謝異常<sup>34)</sup>に関連した研究も重要である。

### (3) 注目動向

#### <がん>

- ・米国のオバマ政権が 2016 年 1 月に発表し、バイデン前副大統領を全権責任者として推進した「がん克服の月面着陸計画」(Cancer Moonshot) では、多額の予算を主として次の二つの戦略へ集中投入することで、これまでの研究開発に欠けていた新しい切り口からがん治療のブレイクスルーを狙っている。一つは免疫チェックポイント療法の可能性を広範な固形がんの治療に臨床応用することであり、もう一つは、全米の主要ながん専門病院の DB をネットワーク化して情報を共有することで、有用性を大幅に強化することである。

#### ①免疫チェックポイント療法

抗 PD-1 抗体や、抗 PD-L1 抗体による画期的な臨床治療成績が報告されつつある中で、それらを積極的かつ系統的に促進するための予算的措置、関連企業や医療現場の医師や研究者コミュニティの利害関係をどのように調整するかが重要である。

#### ②臨床 DB の共有化とそれを駆使した新規の治療体制の構築

官僚や研究者の考え方、国民性や文化まで含めて複雑な背景があり、合理的に解決するためには、慎重な議論に基づく周到な計画が必要である。「ビッグデータを DB 化すれば、自ずと何らかの解決策が見えてくる」という安易なものではない。ビッグデータをどのように生かすかについて「問題意識に基づく (problem-oriented)」、「作業仮説に立脚した (hypothesis-driven)」、「検証可能 (testable and feasible)」な戦略・戦術の設定が最も根本的に重要である。そして、DB を最大限活用するための周到な計画が必要である。このアプローチによって期待される大きな成果は、希少タイプのがんに対する治療法である。国際的に多くの症例データを漏らさず集め解析することで、症例の多い

一般的ながんですでに知られているような化学療法への感受性データなどに関するサブタイプ分類に基づき、より効果的な治療が可能になることである。

#### <代謝疾患>

- ・液性因子による臓器連関に関する知見は、多臓器生物における個体レベルでの代謝の動的恒常性の維持に重要な役割を果たす生物学的な意義に加え、糖尿病やメタボリックシンドロームの発症機序にも密接に関連するという病態生理学的意義からも重要視されている。それに加えて、神経系による臓器連関には、中枢神経を中継するの必要があり、中枢神経系による代謝調節制御機構に注目が集まっている。
- ・広く使われている抗糖尿病薬メトフォルミン<sup>35)</sup>や寿命に関連する Sirt 1 を調節するレスベラトロール<sup>36)</sup>の効果についても、神経系を介した臓器連関の機序が報告され、実例を基にした薬理学的機序との関連が明らかとなってきた。また、消化管で腸内細菌によって生成される代謝物による腸脳相関の機序も次々と報告<sup>37, 38)</sup>され、腸内フローラの代謝を含めた全身に及ぼす影響への一つの機序としての神経ネットワークの重要性が認知されつつある。オプトジェネティクスを活用した中枢神経制御技術による代謝調節機構の研究も進められている。さらに、臓器連関の概念は、上記の薬理や腸内細菌に加え、循環器、腎臓、骨、免疫・炎症など多岐に亘る生命現象や病態機序の理解に対し広がりを見せている。

#### <腎疾患>

- ・腎疾患の病態解明において注目される研究分野として、「代謝」「老化」の2つが挙げられる。
  - >代謝：腎臓は糸球体で濾過された原尿中の糖やアミノ酸、脂肪酸などを再吸収することから、近年、代謝臓器として見直されている。メタボローム技術の向上に伴って、腎臓病における代謝異常に関する理解が急激に進んでいる。腎不全における尿毒症物質の同定、腸内細菌と腎臓病の関連<sup>39)</sup>なども新しい知見が増えている領域である。さらに代謝要素の可視化を可能にする質量顕微鏡、ミトコンドリア機能や代謝物のライブイメージングなどもこの領域をさらに発展させると期待できる。
  - >老化：老化に伴い、腎機能は低下し、AKIなどの障害からの回復も困難になるが、その原因は不明である。現在透析導入患者の約3/4は67歳以上であり、高齢者の腎可塑性低下の原因が明らかになれば、透析導入が遅延できると期待される。近年、老化研究が大きく進展し、細胞老化と個体老化の関連が明らかになり、老化細胞の除去によって健康寿命が延長するのみならず腎機能が改善することが報告された<sup>40)</sup>。さらに高齢マウスに若年マウス骨髄を投与すると加齢に伴う腎障害が回復することや<sup>41)</sup>、加齢によるオートファジーの保護的役割も報告されている<sup>42)</sup>。可塑性低下に関しては、高齢マウスの障害後に三次リンパ組織が形成し、炎症が遷延することで回復が遅延するといった報告もある<sup>43)</sup>。
- ・以上のように、腎臓病は種々の分子、細胞が織りなす素過程の連続によって、発症・進展する。さらに、腎臓病が発症すると他臓器に連関し、個体の生命をも危うくする。このように腎臓病の発症、進展には種々の階層があり、その統合的理解が極めて重要だが、それを可能にする新技術として「ライブイメージング」と「Kidney On a Chip」技術が注目を集めている。
  - >ライブイメージング：多光子顕微鏡を用いることで、腎臓の種々の細胞のふるまいを可

視化することが可能になり、従来の単離細胞や固定組織を用いた観察では明らかにできなかった生きた個体内での細胞の形態変化やふるまい、細胞間相互作用の可視化が可能となった。さらに近年は、細胞内のシグナル伝達や細胞増殖など「機能の可視化」が可能になり、腎臓病の素過程における時間空間分解能をもった細胞機能の理解が急激に進んでいる。

＞ **Kidney on a Chip**：腎臓の特徴は、血液と尿という二種の液体が、近接する毛細血管と尿細管の内部をそれぞれ流れることだが、これを再現した細胞培養系は存在しなかった。**Kidney on a Chip** は流路を組み込んだマイクロ流体デバイスであり、その中に尿細管と毛細血管を培養することで、それぞれに溶質を還流した状態での細胞間相互作用や物質輸送などの再現を可能にしたものである<sup>44)</sup>。同様のシステムを用いて **Lung on a Chip**、**Heart on a Chip** などが形成されており、これを連結し **Human on a Chip** を形成することで、臓器間相互作用の研究に供することが可能になる。詳細は当俯瞰報告書内の研究開発領域「3.2.2 生体再現技術 I（臓器チップ）」を参照。

・ 臨床応用の観点からは、以下の領域が注目を集めている。

＞ **Onconephrology**：がん患者では AKI を高頻度に合併し、それに伴って生命予後が著しく悪化する。また種々の分子標的がん治療薬の登場に伴い、特殊な腎障害が発生している。一方で、腎機能低下患者では一般集団に比してがんの発生率が高いが、抗がん剤やその代謝物の腎クリアランスの低下により安全な治療域を保つことは困難となる。腎機能に応じた抗がん剤の用量調節法の標準化は安全性と有効性の面で急務である。このように、「悪性腫瘍学 (oncology)」と「腎臓病学 (nephrology)」の密接な関係は、新たな集学的医療分野「**Onconephrology**」として世界的に注目されており、欧米の学会で相次いで **Onconephrology** 委員会が結成されている<sup>45-47)</sup>。

＞ 医療ビッグデータ解析・活用：IT による医療の構造改革が IT 政策の最上位に位置づけられ、医療ビッグデータ解析は種々の領域で着手されている。腎臓はその機能が Cr 値で数値化できるという特性から **Electric Health Record (EHR)** や人工知能との相性が良い。海外では腎機能悪化の **Alert system** の開発が進んでおり、イギリスではすでに実用化されている (**AKI Algorithm**)。診療情報の利活用を可能にすべく、標準化ストレージ仕様 (**SS-MIX2 : Standardized Structured Medical Information eXchange**) の実装が推進されている。日本腎臓学会では、**SS-MIX2** 環境を活用し全国の拠点病院のネットワークを形成し、100 万人規模の **CDK** の **DB (J-CKD-DB)** を構築中である。他領域 **DB**、**レセプト DB** などとの連結を進め、**CKD** 実態把握、医療経済分析への活用が構想されている。

#### (4) 科学技術的課題

##### ＜がん＞

がん研究はがんの『生物学』から、がんの『臨床治療に直結する研究』にシフトすることが喫緊の課題であるだけでなく、実行可能な戦術、戦略になりつつある<sup>1, 2)</sup>。この視点から、以下の三点を重点的に研究（開発）することが強く望まれる。

1) がん転移の機構解明とその阻止のための予防・治療法開発

がんの転移に対する予防・治療法を開発するにあたり、二方向のアプローチが考えられる。一つは例えばがん細胞の「増殖機構」のように、原発巣と転移巣に共通の機構を標的にすることである。本項の2)で述べる免疫チェックポイント療法（転移巣においても免疫反応を抑制するT細胞の受容体や、がん細胞のリガンドによる宿主免疫の抑制を解除できる）や、血管新生の阻害<sup>48)</sup>はその例である。しかし、がん細胞を標的対象として研究開発されてきた多くの化学療法は長年の蓄積があるにも拘らず、転移がん細胞を直接の標的対象としてきたわけではない。

一方、転移そのものの素過程は記述されて久しく、局所浸潤、脈管内侵入、遠隔臓器への輸送、管外浸出、微小転移巣の形成、そして転移増殖の6段階からなる<sup>49)</sup>。しかし、これらの素過程を特異的に標的とした有効な化学療法は未だ殆ど確立されていない。したがって、二つめのアプローチとしては、転移の素過程の分子生物学的な研究を加速させ、その成果に基づく診断・治療法が開発が挙げられる。それらの中には、例えば現在多くの研究者が試みているがん幹細胞（CSC; Cancer Stem Cells、正確には Tumor Initiating Cells; TIC）の Spheroid 培養（または Organoid 培養）がある<sup>50)</sup>。組織幹細胞と同一ではないが、TICを培養するには人工的な培地と細胞外基質（Matrigel）が必要である。ただし、転移は個体レベルの反応であり、マウスなどの実験動物個体を用いなければ正確に評価できないため、この特殊な培養環境だけで、転移の素過程を抑制する阻害剤などを開発することは賢明と言えない。このため、患者由来の腫瘍片を免疫不全マウスに移植する PDX（Patient-Derived Xenografts）も近年注目されている<sup>51)</sup>。一方、それらを用いた薬剤感受性試験法はまだ精度が低く、実用化された事例は少ない。Spheroid 培養した TIC を PDX 化することで、精度の高い薬剤感受性の評価法が開発されつつあり、新しいブレイクスルーとなる可能性が高い。

## 2) 免疫チェックポイント療法の基礎となる素過程研究と、臨床応用性の研究

非自己の物質に対する獲得免疫確立の初期において、抗原提示細胞からT細胞への促進性刺激は、過剰反応を抑制するために間もなく阻害性刺激によって拮抗されるようになる。この時に関与する受容体 CTLA-4 に対する治療用抗体で宿主がメラノーマに対して持続的免疫反応を維持することができ、腫瘍が退縮することが発見された<sup>52)</sup>。さらに、免疫反応のもっと後期の維持段階においても、過剰反応を抑制するための阻害性刺激によって拮抗されていることが分かり、関与する PD-1 受容体やそのリガンドなどが同定された<sup>53)</sup>。そして、これらに対する治療抗体でメラノーマの腫瘍を退縮させる治療法が近年臨床的に確立された<sup>3)</sup>。免疫チェックポイント療法とも呼ばれるこの治療法は、メラノーマだけでなく、腎がん、肺がん、一部の大腸がん<sup>54)</sup>、卵巣がん、その他多くの固形がんの特定のサブタイプなどに有効であることが立証されつつある。その効果は腫瘍の完全退縮が見られる例も出ており、化学療法との併用によってさらに効果は促進されること、抗 CTLA-4 と抗 PD-1 抗体の併用での相乗効果<sup>55)</sup>など、臨床現場でのがん治療に新しい希望を与える画期的な治療戦略として注目されつつある。

この治療分野は、現在臨床試験が先行している感があるが、同時に基礎科学的にも新規の発見が多く報告されつつあり、機構が未知の現象もたくさん起こっている。例えば、抗 CD-1 抗体投与後に、腫瘍は一旦増大してから数ヶ月して退縮し始めること

や<sup>3)</sup>、CD-1 と類似の作用を担う他の複数の受容体が同定されることなどがある。従って、全く新しいパラダイムとして、この分野は多くの有益な情報が秘められた宝の山であることは間違いない。現在末期がん患者に限って投与されているこの治療法をがん治療の早期から実施すれば、がんの治癒率が大幅に改善することが十分期待される。

- 3) 臨床現場の全てのタイプのがんの遺伝子変化、エピゲノム変化を含めた発現情報と、化学療法に対する感受性のDB化と、データ科学のアプローチによる治療効果の予測研究  
がん遺伝子や、がん抑制遺伝子の変異やエピゲノム変化による遺伝子発現への類似の影響が、がん発症の決定的要因となっていることはすでに明らかになっており<sup>1,2)</sup>、21世紀のゲノム科学は個々の患者のがんの情報を迅速かつ安価に解析して臨床現場へ提供することが急務である。しかし現実には限られたタイプのがんの、ごく限られた遺伝子変異情報解析しか保険適用にはなっていない。個々の患者の腫瘍について全ゲノム解析をすることは、必要な予算と時間を考えても（少なくとも現時点では）非現実的である。有用な約 50 種の遺伝子座位について変異解析するだけでも、予算措置が大きな課題となっている。

一方で、これらのデータが日本全体、さらに国際的に蓄積されれば、多くのタイプの腫瘍の実態解明に役立つ貴重なDBとなり得る。一種のインフラ整備投資と考え、着実な対策が必要である。しかし、DB化から自動的にがん治療対策が出てくると考えるのは安易である。特に、がん細胞の化学療法薬への感受性データとゲノム情報を関連付ける試みはまだ始まったばかりで、とても臨床応用できるような水準には達していない<sup>56-58)</sup>。このようなDBがベッドサイドの治療に応用できるようになるには最低5年から10年はかかるのではないかと考えられる。当面はむしろ、上記1)で述べた、患者の腫瘍由来細胞をSpheroid培養したものとPDXを組み合わせた個別化評価法を用いる方が応用性と有用性に優れ、しかも実現に向けたタイムスパンも短い。

#### <代謝疾患>

今後は、液性因子と神経シグナルの情報の中枢神経内での統合の部位や機序の解明、各種病態や老化における臓器連関の変調の解明、さらに疾患の発症機序や診断・治療へ向けた人為的な制御による応用研究などの方向性での発展が期待される。わが国において推進すべきと考えられる科学技術的課題は次の通りである。

- 1) 求心性神経に働きかけるシグナル物質の同定や神経活動性の測定系の開発：  
末梢神経研究は遠心路での解明が進んでいるが、求心性自律神経に関しては、未解明の点が多い。その理由として、求心性神経に働きかけるシグナル物質が十分に解明されていないこと、求心性神経の活動性の評価法が乏しいこと、その機能のサロゲートマーカーも明らかではないこと、などが挙げられる。
- 2) 慢性刺激に対する神経系の応答やその制御を可能にする手法や測定系の開発：  
これまでの神経研究は主に急性の刺激や反復刺激における神経反応の研究が中心であったが、糖尿病や肥満・高血圧への関与を考慮すると、週あるいは年単位での慢性応答を考慮する必要がある、その機序を解明する手法や測定系の開発が必要である。
- 3) ヒトでの経時的非侵襲的アプローチ、特に求心性神経活動の体外からの計測法：  
自律神経系は、種によって多様であることが知られており、マウスなどの実験動物の結果が実際のヒトで生じているのか、さらには、治療などへの応用が可能なのかを

検証する必要がある。そのためには非侵襲的に求心性神経活動を経時的に測定する手法の開発が重要と考えられる。

#### 4) 解剖学・数理学・脳神経学・薬学なども含めた領域融合：

脳における末梢臓器代謝の受容機構や各種シグナルの統合機構、さらには、適切な指令を送り出すシステムの解明には、オプトジェネティクスなどの脳科学の手法の応用が欠かせない。このように、臓器連関に関する科学的な重要課題を解明し新技術を創生するためには、代謝研究者に加え、脳神経学、解剖学、システム数理学、薬学を含む多分野の領域の研究者が連携し、このテーマを主体として研究を進める必要がある。

#### <腎疾患>

- 1) げっ歯類のモデル動物で得られた所見がヒト腎臓病と異なることも多く、ヒト腎臓病とモデル動物の距離を縮める努力が必要である。霊長類実験動物の腎臓病モデル開発も大きく遅れている。
- 2) 基礎研究の知見をヒト腎臓病と比較するためには、ヒトバイオバンクの整備が必須である。従来のヒトバイオバンクは血液やゲノムに特化したものがほとんどだが、腎臓組織から得られる知見は大変貴重である。腎生検組織は微小であり、診断目的で使い切ることも多いが、腎癌などの治療目的に行われた腎摘除手術の非癌部や剖検腎からは豊富な組織を得ることが可能である。通常廃棄されるこれらの腎臓をバンク化し、他施設からも使用可能な状況を構築することは極めて意義が大きい。
- 3) オミクスデータ解析が盛んになるとともにバイオインフォマティクスの重要性は増す一方だが、人材は十分ではない。早急なバイオインフォマティクスの育成および拠点整備が必要である。

### (5) 政策的課題

#### <がん>

- ・米国で進められている「がん克服の月面着陸計画」(Cancer Moonshot)では、免疫チェックポイント療法に関する研究と、臨床DBの共有化とそれを駆使した治療体制の構築の2つが掲げられている。前者については、わが国も適切な予算措置と漸進的努力で十分その一翼を担えると考えられる。後者については、すでにわが国では国立がんセンター研究所などを中心にがんのDB化が進んでいる一方で、各々のがんのタイプ別には、それぞれを研究対象とする政府の研究班や学会レベルでバラバラに進んでいることもあり、未だ臨床現場で医師が自由にアクセスして治療指針にできるリソースにはなっていない。さらには、患者の個人情報保護しながらシステムを運用することや、膨大な予算の確保など、多くの課題を解決しなければならない。また、特に米国との国際協力をどう進めるかも忘れてはいけない課題である。

#### <代謝疾患>

- ・代謝疾患分野は、個々の分子に注目した研究から、組織、個体を標的とした高次複雑系を対象とした研究に移行しており、研究対象となる生命現象や臓器・疾患も種々の組み合わせが存在する。既存の研究分野の枠組みでは対処しきれないものであるが、このような研究を支援する制度の整備が遅れている。

- ・ 学問分野として、代謝学に加え、脳神経学・解剖学・数理学・薬学などとの一体となった研究推進体制を要し、このような融合研究分野を発展させるためのファンディング制度の整備が求められる。
- ・ ヒトでの実証や応用を推進するためには、ヒトの様々なサンプルを全国から集め保存し、研究者が利用できるリソースセンターの整備が待たれる。

#### <腎疾患>

- ・ 腎臓領域推進のためには、ヒトバイオバンクの整備が必須であり、その整備が待たれる。腎臓ヒトバイオバンクについては、産業界からのニーズも多く、産官学で連携して整備することも可能である。またバイオバンクに臨床情報を付加することで、その活用価値が飛躍的に増大することから、ここでも医療 IT、DB の活用が望まれている。
- ・ 腎臓領域は、循環器領域、神経領域、免疫領域など、他分野との連携が重要であり、実際にそのような形で研究が推進されているが、そのような融合領域を発展させるためのファンディング制度が希薄である。
- ・ 腎臓病は国民の死因の第8位を占め、透析患者は 32 万人を超え、年間 1 兆 5 千億円の医療費投入を余儀なくされている。高齢化進展と共に一層の増加が危惧されており、楽観できる要素はない。AMED、厚生労働省から拠出される研究費は主として指定難病である希少な腎疾患研究に投入されている。透析導入の第一位の原因疾患である糖尿病性腎症、あるいは CKD 全般を対象にして共通系路を含む病態解明に立脚した創薬基盤構築を支援する包括的な予算措置が喫緊の課題である。

#### (6) キーワード

がん転移、免疫チェックポイント療法、転移素過程、がん幹細胞、TIC、PDX、PD-1、希少タイプがん、がん克服の月面着陸、臓器連関、動的恒常性、糖代謝、エネルギー代謝、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、自律神経、求心性神経、AKI、代謝、老化、ライブイメージング、バイオバンク、バイオインフォマティクス、Onconephrology、ビッグデータ

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がん研究において、20世紀はがん遺伝子やがん抑制遺伝子など米国の研究に追いつけ追い越せというパターンから脱却できていない。ただしPD-1の発見などブレイクスルーが生み出された獨創性は誇るべきである。</li> <li>・代謝疾患研究において、アディポカインなどの液性因子の基礎研究で、世界的な成果をあげてきた。また臓器連関の観点から、代謝制御の概念の基盤となる成果をあげており、求心性神経に働きかける物質の発見の成果をあげている。</li> <li>・腎疾患研究において、低酸素、腎性貧血、腎エピジェネティクス、腎線維化、IgA腎症、再生研究などの分野で世界をリードする顕著な成果をあげている。</li> <li>・バイオバンクの整備が遅れており、ヒト検体を用いた研究は個々の研究者の努力に依存しており、ヒト研究を推進する上でのボトルネックとなっている。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がん治療において近年大きく注目されているPD-1とPD-L1は日本で発見されたにも関わらず、応用開発は米国のベンチャーおよび多国籍の大手製薬企業によりなされた。</li> <li>・代謝疾患の病態解明や膵β細胞再生に向けての研究成果などが出始めており、さらなる発展が期待される。</li> <li>・抗体医薬などの開発では、一定の成果をあげているものの、応用開発全般において大幅に立ち遅れている。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長年に亘り、世界のがん研究をリードしている。しかし、急速に増大するがん研究費のニーズに対しNIH、NSFなどの公的基金は大幅に不足しており、民間資金の活用をAACRなどの学会が中心に支援している（Stand Up to Cancerプログラムなど）。</li> <li>・代謝研究と脳研究との連携がいち早く行われ、各種遺伝子改変マウスやオプトジェネティクスを活用した研究などが推進されている。今後もさらなる発展が見込まれる。</li> <li>・世界の腎臓病研究をリードしており、新技術を常に導入し、世界に先駆けた研究を推進している。出口志向が強いことを背景に、近年、基礎研究者が腎臓病領域に参入しており、腎臓病の基礎研究は強化されている。</li> <li>・バイオバンクが充実しており、それをもとにしたデータシェアも進んでいる。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>・世界的に強い影響力をもつ多国籍の大手製薬企業が、多くのベンチャーと提携しながら新薬の開発を積極的に進めている。</li> <li>・国家戦略として出口を見据えた大型研究支援が行なわれており、例えばがん分野においては、がんの新しい治療法開発に向けた応用研究開発が展開されている（Cancer Moonshotプロジェクト）</li> <li>・臓器連関に着目した応用研究・開発として、腸内細菌と脳・膵β細胞をつなぐ機序や、薬剤の作用機序などが報告（カナダにおける研究）されるなど、優れた成果を次々とあげており、今後もさらなる発展が見込まれる。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・伝統的に骨太の基礎研究が推進されており、獨創的な研究成果が散見される。</li> <li>・がん研究において、米国での公的研究費の逼迫から、欧州出身の多くの研究者が欧州へ戻り、EU、スイスなどで活動し、多くの重要な成果を発表しつつある。その他分野においても、EUにおける人材の流動性は高まっている。</li> <li>・臓器連関に着目した基礎研究として、ドイツからは、脳と代謝の関連の研究成果が多く報告され、フランスからは腸脳関連の研究成果が報告されるなど、盛んに研究が進められている。</li> </ul>

欧州	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多国籍の大手製薬企業が、新規薬剤の開発を積極的に進めている。</li> <li>・ 疾患への応用研究に対し、EMBOなどのEU機関と、例えば英国では民間基金と多国籍の大手製薬企業が多額の研究費をサポートするなど、開発研究が進められている。</li> <li>・ 現時点で臓器連関に着目した特筆すべき応用研究の成果はあがっていないが、これまでの実績を基に今後発展するものと予想される。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国家的規模で積極的に基礎研究への投資が行われ、基礎研究の充実が進められている。</li> <li>・ 中国内の研究室からの論文発表数や特許申請が急上昇しており、また、欧米の論文などは発表後すぐに抄録が中国語に翻訳されている。</li> <li>・ 欧米の研究室で研鑽を積んだ優秀な研究者を積極的に呼び戻し、その研究者を核として基礎研究が精力的に行われ、一流誌に研究成果が報告されている。</li> <li>・ 中核病院に患者が集中する状況を背景に、充実したバイオバンクを設立し、例えば多量のヒト腎臓病試料を研究に活用可能な環境が整備されている。特にゲノム研究は充実している。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国家的戦略により、応用研究に対しても大型支援が行われており、欧米の技術が導入される可能性が高い。</li> </ul>
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床研究者が基礎研究者よりも多いように見受けられる。独創的な基礎研究は限定的であるが、欧米で研鑽を積んだ基礎研究者が呼び戻され、彼らを核とした基礎研究が充実しつつある。</li> <li>・ 韓国腎臓学会では国際化が強く意識されており、多数の欧米の研究者を招聘している。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大型予算が投じられ、応用研究と産業化を促進しようとする動きはあるが、産業化に近い研究を強調するあまり、独創性のある基礎研究に立脚できていないと見受けられる。</li> <li>・ 腎不全医療を中心に力をいれており、臨床研究の背景が強いことから今後の進展が予想される。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) 武藤誠、青木正博 訳「ワインバーグ：がんの生物学」（東京都：南江堂、2008）
- 2) Weinberg RA., The Biology of Cancer, 2nd Ed. (New York, NY: Garland Science, 2014)
- 3) Topalian SL, et al., "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer." N Engl J Med. 366, 26, 2443-54 (2012).
- 4) Kojima M, et al., "Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach." Nature. 402, 6762, 656-60 (1999).
- 5) Uno K, et al., "Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity." Science. 312, 5780, 1656-9 (2006).
- 6) Tsukita S, et al., "Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals." Cell Metab. 16, 6, 825-32 (2012).

- 7) Izumida Y, et al., "Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization." *Nat Commun.* 4, 2316 (2013).
- 8) Imai J, et al., "Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver." *Science.* 322, 5905, 1250-4 (2008).
- 9) Uno K, et al., "A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals." *Nat Commun.* 6, 7940 (2015).
- 10) Ishani A, et al., "Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly." *J Am Soc Nephrol.* 20, 1, 223-8 (2009).
- 11) Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL., "Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer." *Kidney Int.* 84, 3, 457-67 (2013).
- 12) Kumar S, et al., "Sox9 Activation Highlights a Cellular Pathway of Renal Repair in the Acutely Injured Mammalian Kidney." *Cell Rep.* 12, 8, 1325-38 (2015).
- 13) Takaori K, et al., "Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis." *J Am Soc Nephrol.* 27, 8, 2393-406 (2015).
- 14) Grgic I, et al., "Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis." *Kidney Int.* 82, 2, 172-83 (2012).
- 15) Mimura I, Nangaku M., "The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease." *Nat Rev Nephrol.* 6, 11, 667-78 (2010).
- 16) Asada N, et al., "Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice." *J Clin Invest.* 121, 10, 3981-90 (2011).
- 17) Souma T, et al., "Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis." *J Am Soc Nephrol.* 24, 10, 1599-616 (2013).
- 18) Souma T, Suzuki N, Yamamoto M., "Renal erythropoietin-producing cells in health and disease." *Front Physiol.* 6, 167 (2015).
- 19) Doi K, Rabb H. "Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets." *Kidney Int.* 89, 3, 555-64 (2016).
- 20) Tran MT, et al., "PGC1 $\alpha$  drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection." *Nature.* 531, 7595, 528-32 (2016).
- 21) Suzuki T, et al., "Mitochondrial Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage." *J Am Soc Nephrol.* 27, 7, 1925-32 (2016).
- 22) Sumida M, et al., "Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome." *J Am Soc Nephrol.* 26, 10, 2378-87 (2015).
- 23) Kidokoro K, et al., "Maintenance of endothelial guanosine triphosphate cyclohydrolase I ameliorates diabetic nephropathy." *J Am Soc Nephrol.* 24, 7, 1139-50 (2013).
- 24) Hasegawa K, et al., "Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes." *Nat Med.* 19, 11, 1496-504 (2013).
- 25) Yasuda-Yamahara M, et al., "Emerging role of podocyte autophagy in the progression of diabetic nephropathy." *Autophagy.* 11, 12, 2385-6 (2015).
- 26) Suzuki Y, et al., "Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy - optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan targeting." *Expert Opin*

- Biol Ther. 15, 4, 583-93 (2015).
- 27) Kiryluk K, et al., "Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens." *Nat Genet.* 46, 11, 1187-96 (2014).
  - 28) Saka S, et al., "Genome-wide association study of IgA nephropathy using 23 465 microsatellite markers in a Japanese population." *J Hum Genet.* 60, 10, 573-80 (2015).
  - 29) Taguchi A, et al., "Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells." *Cell Stem Cell.* 14, 1, 53-67 (2014).
  - 30) Tanigawa S, et al., "Selective In Vitro Propagation of Nephron Progenitors Derived from Embryos and Pluripotent Stem Cells." *Cell Rep.* 15, 801-13 (2016).
  - 31) Mae S, et al., "Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells." *Nat Commun.* 4, 1367 (2013).
  - 32) Yokote S, et al., "Urine excretion strategy for stem cell-generated embryonic kidneys." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, 42, 12980-5 (2015).
  - 33) Susa K, et al., "Impaired degradation of WNK1 and WNK4 kinases causes PHAII in mutant KLHL3 knock-in mice." *Hum Mol Genet.* 23, 19, 5052-60 (2014).
  - 34) Hu MC, et al., "Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling." *J Am Soc Nephrol.* 26, 6, 1290-302 (2015).
  - 35) Duca FA, et al., "Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats." *Nat Med.* 21, 5, 506-11 (2015).
  - 36) Cote CD, et al., "Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network." *Nat Med.* 21, 5, 498-505 (2015).
  - 37) De Vadder F, et al., "Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits." *Cell.* 156, 1-2, 84-96 (2014).
  - 38) Perry RJ, et al., "Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome." *Nature.* 534, 7606, 213-7 (2016).
  - 39) Mishima E, et al., "Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD." *J Am Soc Nephrol.* 26, 8, 1787-94 (2015).
  - 40) Baker DJ, et al., "Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan." *Nature.* 530, 7589, 184-9 (2016).
  - 41) Yang HC, et al., "Cells derived from young bone marrow alleviate renal aging." *J Am Soc Nephrol.* 22, 11, 2028-36 (2011).
  - 42) Yamamoto T, et al., "Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule." *Autophagy.* 12, 5, 801-13 (2016).
  - 43) Sato Y, et al., "Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney." *JCI Insight.* 1, 11, e87680 (2016).
  - 44) Ligresti G, et al., "A Novel Three-Dimensional Human Peritubular Microvascular System." *J Am Soc Nephrol.* 27, 8, 2370-81 (2016).
  - 45) Salahudeen AK, Bonventre JV., "Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease." *J Am Soc Nephrol.* 24, 1, 26-30 (2013).

- 46) Kitai Y, Matsubara T, Yanagita M., "Onco-nephrology: current concepts and future perspectives." *Jpn J Clin Oncol.* 45, 7, 617-28 (2015).
- 47) Izzedine H, Perazella MA. "Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links." *Nephrol Dial Transplant.* 30, 12, 1979-88 (2015).
- 48) Hanahan D, Weinberg RA., "The hallmarks of cancer." *Cell.* 100, 1, 57-70 (2000).
- 49) Fidler IJ., "The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited." *Nat Rev Cancer.* 3, 6, 453-8 (2003).
- 50) Miyoshi H, Stappenbeck TS., "In vitro expansion and genetic modification of gastrointestinal stem cells in spheroid culture." *Nat Protoc.* 8, 12, 2471-82 (2013).
- 51) Siolas D, Hannon GJ., "Patient-derived tumor xenografts: transforming clinical samples into mouse models." *Cancer Res.* 73, 17, 5315-9 (2013).
- 52) Hodi FS, et al., "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma." *N Engl J Med.* 363, 8, 711-23 (2010).
- 53) Iwai Y, et al., "Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99, 19, 12293-7 (2002).
- 54) Le DT, et al., "PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency." *N Engl J Med.* 372, 26, 2509-20 (2015).
- 55) Larkin J, et al., "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." *N Engl J Med.* 373, 1, 23-34 (2015).
- 56) Garnet MJ, et al., "Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells." *Nature.* 483, 7391, 570-5 (2012).
- 57) Barretina J, et al., "The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity." *Nature.* 483, 7391, 603-7 (2012).
- 58) Halbe-Kains B, et al., "Inconsistency in large pharmacogenomic studies." *Nature.* 504, 7480, 389-93 (2013).

### 3.1.9 精神・神経疾患

#### （1）研究開発領域の簡潔な説明

脳神経系の先天のおよび後天的な変性ならびに機能障害によって発症する疾患領域である。精神・神経疾患の病因・病態・発症機序の解明と革新的な診断・治療・予防法の開発のため、分子・細胞・システムレベルの異常に関する統合的理解と制御が様々なアプローチから世界的に取り組まれている領域である。

#### （2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

##### （A）精神疾患

うつ病、統合失調症、神経発達障害を初めとする精神疾患は、我が国だけで患者数がおよそ 300 万人余りにも上る（認知症を除く）。しかし、薬物療法・物理的治療法による治療が確立しておらず、慢性化や再発によって社会復帰を妨げる例が多く、患者・家族および社会に甚大な損失をもたらしている（損失指標の障害調整生命年（DALY（disability-adjusted life year）は疾患カテゴリー中で1位）。従って、革新的な診断・治療・予防法の開発のため病因・病態の解明が急務となっているが、同じ脳疾患に分類される神経変性疾患とは異なり、形態学的病変が未同定で極めて難航しており、未だ生物学的マーカーも確立していない。

現在までに、いくつかの精神症状群については、その治療薬や誘発薬の作用機序が明らかになった結果、シナプス伝達レベルでの障害の分子薬理学的解析が進展し、創薬に応用されている。しかし、ゲノム、転写産物、タンパク質、細胞および神経回路などの脳内システムのレベルでは、膨大な努力にもかかわらず、各疾患に特異的、または生物学的診断分類を可能にするような異常は未検出であり、課題解決のゴールは見えていない。神経疾患の病因・病態の解明をもたらしてきた手法によって、従来から蓄積されてきたデータは、様々な方法上の問題点と、これらを基盤として新たな戦略を創出する必要性を提起している。本項では、グリアーニューロン相互作用を含むシナプス伝達系、ゲノム、脳画像解析、decoding 技術を含む情報科学、物質代謝の各研究領域の動向について述べる。

##### （i）シナプス伝達系

近年、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、アセチルコリン、GABA などの神経伝達系に加え、脳の主要な興奮性シナプス伝達を担うグルタミン酸（Glu）伝達系の分子機構が解明され、精神疾患の病態の理解が飛躍的に進んだ。最近では、Glu 伝達系を標的とする新規治療薬の創出に結びつく所見が得られている。日本人によっても、①Glu の神経伝達物質としての特性の発見、②各種のグルタミン酸受容体の分子クローニング、③記憶その他の精神機能に重要な NMDA 型 Glu 受容体のコアゴニスト（単独では受容体を活性化しないがアゴニストの作用には必須）である D-セリンが定説に反して内在性物質であることの発見（定説：D 体アミノ酸は哺乳類組織に存在しない）など、Glu 伝達系の鍵となる重要な知見がもたらされ、国内外の脳疾患研究に大きく貢献している。

統合失調症では、NMDA 受容体機能低下が推測されている。これに対し、2013 年から本年にかけて、D-セリン欠損動物を用いた本症の病態モデルの開発<sup>1)</sup>や、これを応用した

mGluR5 代謝型 Glu 受容体機能を促進する統合失調症治療薬の proof of concept<sup>2)</sup>が米国より発表された。

一方で、NMDA 受容体遮断薬のケタミンは速効性、持続性で、既存薬が無効な難治性うつ状態も改善する抗うつ効果を示ことが報告されてきた。さらには、米国でケタミンの代謝産物の中からケタミンのような依存性のない有効成分が同定され<sup>3)</sup>、画期的な抗うつ薬開発のシーズとして期待されている。

動物の学習実験において、状況が変化した後の適応過程に見られる、変化前の条件の記憶消去が NMDA 受容体刺激によって促進され適応が早まる現象がある。これを利用して、強迫性障害、恐怖症、PTSD などに対する精神療法施行時に、NMDA 受容体機能増強効果をもつ D-サイクロセリンを投与する臨床試験が欧米で行われ、精神療法の効果発現が促進されたという報告が出されている<sup>4)</sup>。これは、非薬物療法の補助に薬物を使用する、新しいタイプの治療法であり注目される。

シナプス伝達とその病態では、グリア-ニューロン相互作用の重要性が明らかにされつつあるが、精神疾患でも少数ながら、患者サンプルを使った検討が始められ、うつ病患者死後脳のオリゴデンドログリアの減少<sup>5)</sup>、PET を用いた計測における自閉症のミクログリア活性の上昇<sup>6)</sup>などの所見が日本から報告されている。

#### (ii) ゲノム・エピゲノム

大規模血液ゲノム DNA サンプルを用いた精神疾患とゲノムの関連研究は、米欧のコンソーシアムがリードし、日本、韓国、中国などもより小規模ながら行っている。全ゲノムを対象とした GWAS (Genome-Wide Association Study)、CNV (Copy Number Variation) などの解析の結果、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、双極性障害およびうつ病<sup>7)</sup>について、関連する SNPs (一塩基多型) やゲノム領域がリストされている。また、次世代シーケンサを用いたエクソーム解析、マイクロアレイなどの導入により、頻度は低い(1%未満)疾患との関連が強い、稀な CNV および一塩基変異 (SNV)、あるいは *de novo* の CNV または変異が新たに検出されている。この中にはタンパク質の機能を喪失させる SNV も見つかっているが、疾患特異性や他のファミリー分子で代償される可能性などの個体レベルの影響などについては明らかではない。一方、体細胞における、SNV、CNV などの変異や、レトロトランスポゾンの挿入による変異の解析が精神疾患患者の死後脳を用いて進められるようになった<sup>8)</sup>。ただし、診断や新しい疾患分類に応用できるレベルには至っていない。

2015 年以降に、GWAS で一致して報告される統合失調症と MHC 領域の強い相関が、補体成分 4 (C4) の構造的に多様な対立遺伝子によることが明らかにされた。そして、これが C4 の発現に影響し統合失調症の発症リスクと関係することや、C4 がヒトではニューロンに局在し本症死後脳で増加しており、マウスでは発達過程のシナプス除去に関与することなどが続いて発表された<sup>9)</sup>。また、10q24.32 でも統合失調症と関係する 2 つの転写産物とその調節領域変化が見出された<sup>10)</sup>。3q29 領域の CNV は、本症の発症リスクを 40 倍程度高めることが示唆されているが、ここにマップされる DLG1 遺伝子に、霊長類特異的転写産物が見出され、早期発症の患者死後脳で変化していることがわかった<sup>11)</sup>。これらの研究は、精神疾患の遺伝学的解析を病態生理学的理解に結びつけており、注目されている。

エピゲノムの変化の解析も国内外で広く行われており、各精神疾患に関連する DNA メ

チル化パターンの報告があるが、再現性が得られない例もあり、薬物の影響を受ける可能性やパターンの臓器特異性が指摘されていることから、サンプルおよび解析の条件を慎重に検討した上での評価が望まれる。

#### (iii) 脳画像解析

MRI を用いた、voxel-based morphometry、tractography、安静時または課題遂行時の機能的画像解析などが進められ、各脳部位の変化だけでなく、神経回路などのシステムとしての病態を検討する目的で、各脳部位間の形態的・機能的な結合関係の解析も行われている。国内外の大型脳科学プロジェクトにおいても中心的な課題の一つとして取り組みが進んでいる。ただし、服用中の向精神薬、各種の体内リズム、食事、運動などの影響や疾患特異性の検証は不十分なままであり、各疾患の病態との関連は明らかにされておらず、現時点では診断上の価値は認められていない。

#### (iv) 情報処理解析

脳波、fMRI、または NIRS (近赤外線スペクトロスコープ) を用いて、脳の情報処理過程を解読し (decoding)、喪失した運動・知覚機能を回復させる Brain-Machine Interphase (BMI) 技術の進歩を、精神機能障害の修復にも取り入れる試みが、欧米、日本、中国で始まり韓国でも報告が見られるようになった。一方、磁気刺激や深部電極刺激による精神疾患の治療試験が欧米では行われるようになったが、日本では研究が進んでいない。

#### (v) 代謝

精神疾患患者の脳組織、脳脊髄液 (CSF)、血液などにおいてトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析が行われており、最近では ncRNA (non-coding RNA) の精神疾患への関与が示唆されている。最近では、脳-腸相関が注目され、自閉症を中心として腸内のマイクロバイオーム解析が行われている<sup>12)</sup>。精神機能およびその病態における脳-腸相関の意義は、①自閉症では胃腸障害が一般的であること<sup>12)</sup>、②母動物の高脂肪食が誘導した仔動物の社会性行動やシナプス活動の異常が腸内細菌叢の変化によって改善したという報告<sup>13)</sup>などから支持されつつあり、研究者の高い関心を集めている。

日本の研究で、統合失調症患者において血液中ペントシジンの上昇が見出され「カルボニルストレス性統合失調症」が提唱されたが、抗精神病薬投与の影響であることを示唆するデータが得られており<sup>13,14)</sup>、今後の検証が待たれる。血液・CSF 中の D-セリン濃度は、統合失調症患者で低下することが報告されたが、その後の結果は研究者間で不一致があり、最近のメタ解析では有意差は認められなかった。

### (B) 神経変性疾患

アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患などをはじめとする神経変性疾患は、超高齢化社会において急激に増加しており、その治療法開発は急務である。現在の研究の流れの中心は、神経変性の病態解明とそれに基づく超早期診断と病態抑止治療 (disease-modifying therapy) 開発である。特に神経変性の病態は発症前よりも 10~20 年前から始まっていることが明らかになってきており、発症前の先制治療に向けた研究が盛んに行われるようになってきている。しかしまだ実質的な成功が見られておらず、今後の治療研究のパラダイムシフトが必要であると考えられている。本項では、病態解明研究、神経変性疾患の脳画像研究、そして治療法開発研究の 3 点について述べる。

## ①病態解明研究

## (i) RNA代謝異常

神経変性疾患では RNA 代謝が注目されている。特にマイクロサテライトの異常延長に起因する病態の研究を通じて、変異 RNA の細胞内封入体形成による毒性や、センス鎖だけでなくアンチセンス鎖からの異常 RNA の転写、開始コドン介在しない複数の読み枠からのホモポリマーの翻訳、さらに snRNP や RNA 結合タンパク質機能喪失による RNA 代謝異常が報告されている<sup>15)</sup>。miRNA 生合成や機能破綻、疾患特有 miRNA のほか、異常 siRNA の産生、エピジェネティックなサイレンシングなども示されており<sup>16)</sup>、様々なレベルでの神経細胞毒性の複雑な病態が明らかになっている。

## (ii) タンパク質老化、毒性の発現・伝播

神経変性疾患全般にタンパク質の凝集体が病態に係わると考えられているが、とりわけβアミロイド、αシヌクレイン、タウについて、その毒性発現機序とともに神経細胞から別の神経細胞へとプリオンの様に伝播するという伝播の考え方が世界的に注目されている<sup>17)</sup>。実際に凝集タンパク質やオリゴマーなどをモデル動物の脳内の局所に注入しその伝播過程を調べる試みが数多くなされており、病態解明の大きな手がかりとなっている。わが国でもタウの伝播について多くのエビデンスが出されており、この分野をリードしている。またαシヌクレインについてもモデル動物の開発と解析を精力的に進めており、この分野はわが国の研究者が世界的にもリードする形で活躍している。

## (iii) 非翻訳領域の DNA の構造変異

わが国から NOP56 遺伝子イントロン 1 の GGCCTG リピートの伸長が脊髄小脳変性症と運動ニューロン疾患の特徴を併せ持つ SCA36<sup>19)</sup>を、海外からは C9orf72 のイントロン 1 内の GGGGCC リピートの伸長が ALS と FTLD を発症する原因となることが報告される<sup>20, 21)</sup> など、非翻訳領域の遺伝子変異が注目されている。上述の RNA 代謝異常との関係が考えられている。

## (iv) エピゲノム

多くの研究からヒストンアセチル化、DNA メチル化などのエピゲノム修飾の異常が神経変性疾患の遺伝子発現制御異常の原因となっている可能性が示唆されてきている。さらに近年 long non-coding RNA など同様に神経変性疾患における転写障害に影響を与えていることが指摘されており<sup>18)</sup>、エピゲノムの異常に介入する治療薬の開発研究などが進められている。

## ②神経変性疾患の脳画像 (MRI、PET ほか)

## (i) MRI

神経変性疾患の脳画像は、高磁場～超高磁場 MRI を用いて、軽微な脳萎縮、脳内神経回路 (解剖学的神経回路、機能的神経回路)、脳代謝 (MR スペクトロスコピー) の可視化および、高感度タンパク質 PET を用いたタウやβアミロイドをはじめとする病的タンパク質の可視化が進んでいる。

MRI は、従来の機能局在から、機能統合という観点からの脳の理解、即ち領域間や空間的に離れた領域の関係性から脳を理解するためのツールとして、神経回路解析の可視化技術が国内外において急激に進んでいる。神経回路の破綻は症候の発現と密接に関連しており、認知症をはじめとする神経変性疾患の超早期診断方法の 1 つになると期待さ

れている。

一方、脳の安静時 fMRI は、これまでの常識を超えて、機能的神経回路が脳の萎縮や解剖学的神経回路破綻を代償するかのようダイナミックに変化することを明らかにした。これにより、fMRI は早期診断ツールのみならず、リハビリテーションの指標としても注目されている。さらに、欧州の共同研究により機能的神経回路の分子生物学的基盤が明らかとなり、人-霊長類-齧歯類における連続性、各種疾患との関わり<sup>22)</sup>も示されるなど、新規治療の標的となりうることも期待される。また、神経回路に根ざした従来よりも詳細なヒトの大脳皮質の領野図も作られている<sup>23)</sup>。

## (ii) PET

神経変性疾患において脳内で蓄積するタンパク質を可視化する PET 技術も大きく進んでいる。特にタウタンパク質の可視化技術開発はわが国が世界をリードしている<sup>24)</sup>。さらに、TDP-43 や  $\alpha$ -シヌクレインなど、前頭側頭葉変性症 (FTLD) やパーキンソン病、レビー小体型認知症にかかわる重要なタンパク質の可視化へ向けた薬剤開発も急ピッチで進んでいる。

## ③治療法開発研究

### (i) 核酸治療、抗体治療、細胞 iPS 治療

神経変性疾患はニューロン、グリア細胞内外にタンパク質凝集体が蓄積する共通の病理学的特徴を有する。これが主に機能獲得型の毒性を発揮し、さらにこのタンパク質病理がプリオン様に伝播するというパラダイムが唱えられている。この凝集蛋白質 ( $A\beta$ 、タウ、 $\alpha$ -シヌクレイン) に対する抗体治療が特にアルツハイマー病を中心に進められているが、いまだ臨床症状の改善につながる成功例は知られていない。バイオテクノロジー進歩のもと、原因遺伝子産物の直接的な標的治療としてアンチセンス核酸を筆頭として、アデノ随伴ウイルスベクター、抗体、siRNA などのツールを用いて、RNA レベルからタンパク質の発現を制御する病態抑止療法の開発が進んでいる<sup>25)</sup>。幹細胞移植による神経変性に対する補充療法の開発推進も期待されている<sup>26)</sup>。iPS 由来神経細胞を使うパーキンソンの治療が日本で始められようとしており、期待されている。

### (ii) Brain Machine Interface、Brain Decoding

Brain Decoding とは、脳活動を測定し、脳内にある心的機能に関する信号化された情報を解読 (decoding) する技術を指し、Brain machine interface (BMI) は、脳細胞の活動を読み取り、脳と機械の情報伝達を仲介する機器やプログラムを指す。fMRI や表面電極留置などによるデコーディング技術と BMI の技術進歩は著しく、神経難病への応用も進んでいる。また、生体電位信号から人間の意思を読み取り、人間の思い通りに動く随意的制御システムと、人間のような動作を実現することができるロボット的な自律的制御システムから構成される日本で作成された世界初のパワーアシストである Hybrid Assistive Limb (HAL) の臨床応用も進んでいる。

近年、Brain Decoding として、fMRI における脳血流パターンを解析し、健常者よりも神経精神疾患に特徴的な機能的結合様式を見出し、多施設で診断出来ることが我が国から報告された<sup>27)</sup>。こうした技術を応用して、機能的結合の低下している部分を強化して治療を試みる研究が出てきている。また、筋萎縮性側索硬化症や筋ジストロフィーの患者脳の表面に電極シートを埋め込むことで、考えるだけでロボットアームや意思伝達

を行うことに世界で初めて成功した研究も我が国から報告されている。世界におけるコーディング技術、Brain machine interface 技術ともに飛躍的な進歩を遂げており、神経変性疾患への応用も進んでいる<sup>28)</sup>。

### (iii) Disease-modifying therapy の開発

神経変性過程そのものをターゲットに治療を行う、根本治療、または病態抑止治療とも呼ばれている。アルツハイマー病、ALS、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）などで低分子化合物による薬物治療、抗体治療、ASOなどが試みられてきている。しかし、現在のところ本質的に成功した例は見られない。克服すべき問題点は見えてきており、21世紀の重要な領域に発展が期待される。

## (3) 注目動向

### (A) 精神疾患

#### ①新知見や新技術の創出

- (i) MRI 技術の進歩：近年、MRI において拡散尖度画像(DKI)<sup>29)</sup>、位相差強調画像化法(PADRE)<sup>30)</sup>などが実用化され、神経線維・白質、神経核などの解析能力が格段に向上し、BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 技術、ASL (arterial spin labeling) 解析などを使って安静時の脳機能状態を脳部位間の相互関係を合わせて評価することが可能になった（安静時脳機能領域間結合解析）。これらは、*in vivo*での精神機能とその病態の解析を大きく発展させることが期待される。
- (ii) 次世代シーケンサ：高速化、低価格化が進み、遺伝子解析が加速された。
- (iii) 核酸化学：特定の遺伝子の発現を抑制（ヘテロ核酸）、または促進（遺伝子スイッチ）する新たな技術が創出され、これら核酸医薬の脳移行技術の開発も進んでいる。多種の脳内分子の特異的制御が可能になりつつあり、それらは創薬標的としての期待も大きく、精神疾患の治療・予防法の開発が飛躍的に進展することが期待される。
- (iv) 光遺伝学：ニューロンだけでなくグリアの活動性操作も可能になり、精神疾患の動物モデルの作出や解析に欠かせないツールになると考えられる。
- (v) iPS 細胞・ゲノム編集技術：精神疾患の病因・病態の解析やモデル作製の新たなツールとして期待される。

#### ②国際的なファンディング動向

##### (i) 精神疾患・神経疾患の研究を含む脳科学の大型プロジェクト

- 米国：BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) Initiative
- 欧州：Human Brain Project (HBP)
- 日本：革新脳・融合脳
- 中国：Brainnetome
- オーストラリア：AusBrain
- イスラエル：Israel Brain Technology (IBT)
- 韓国：Center for Functional Connectomics (CFC)
- シンガポール：The National Neuroscience Research Institute Singapore

## ➤ ハンガリー：Hungarian Brain Research Program

## (ii) 精神疾患の生物学的診断に関する取り組み

米国 NIMH による RESEARCH DOMAIN CRITERIA (RDoC) INITIATIVE <sup>40)</sup>

## (B) 神経変性疾患

## (i) 神経変性疾患レジストリー

疾患レジストリーを治療法開発に利用する取り組みは、悪性腫瘍（がん）や循環器疾患などの領域で先行しているが、神経疾患領域でも多くの疾患について国際的な大規模コンソーシアムが構築されつつある。日本、中国、韓国でのレジストリーは単施設ベースであるが、症例数はすでに大規模である。今後は欧米のようにアジア共同でのコンソーシアム構築が望まれる。

例えば神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）については、米国において2008年にALS Registry ActがPublic Lawとして制定<sup>31)</sup>され、ALS患者の悉皆的登録が行われている。これは疫学的研究に加え、臨床試験リクルートにも活用されている。また、北米では大規模な臨床試験実施施設のコンソーシアムが結成されており、代表格のNEALS（Northeast ALS）には120以上の施設が参加し、40以上の臨床研究を実施してきている。ヨーロッパにおいては各国の主要なALS診療施設37か所が参加してENCALS（European Network for the Cure of ALS）が構成され、臨床観察研究および臨床試験が実施されている。中国、韓国、日本では単施設ベースで2,000例規模のALSレジストリーが構築され、観察研究の論文発表<sup>32, 33)</sup>がなされている。

## (ii) 孤発性神経変性疾患の発症前・前駆期指標（バイオマーカー）の開発

孤発性神経変性疾患の病態抑止治療開発には早期神経変性過程を見出すことが重要である。これまでアルツハイマー病において研究が進んできたが、近年パーキンソン病においても大きな進展が見られている。複数の疫学研究を基に、研究用に前駆期における診断基準が提唱された。特にレム睡眠行動障害は高効率にパーキンソン病やレビー小体型認知症を発症することが明らかとなり、臨床的な前駆状態として欧米および日本においてコホート研究が行われている。また、中心的背景病理であるリン酸化 $\alpha$ シヌクレインを皮膚や腸管の生検で見いだせることが明らかとなっており、早期診断へ向けた重要なツールとして精力的な研究が進められている。

パーキンソン病において、非運動症状やドパミントランスポーターシンチを用いて、運動症状が出現する前の診断が試みられつつある。単一遺伝子病の発症前診断は患者の次世代血縁者を遺伝子診断することで比較的容易に可能であり、ハンチントン病などに対して発症前治療が計画されつつある。

様々な神経変性疾患において発症前のバイオマーカーの開発が盛んである。この中で特にタウ沈着のPET画像化は重要である。世界で現在3つの特異的プローブが作られているが、このうち2つは日本発であることは特筆に値する。また、血液中や髄液中のエクソソームが、それぞれの疾患の病態関連タンパク質と関連して変化することが、この1、2年で急速に報告され、情報が蓄積されつつある<sup>34-36)</sup>。タンパク質自体に比して、細胞外小胞は測定が容易というメリットがある。これが発症前のマーカーになりうるかどうかはさらに検討が必要である。

(iii) 腸内細菌叢と神経変性疾患

末梢における炎症がマイクログリアを介した神経変性疾患の発症に係わる可能性が指摘されており<sup>37)</sup>、その中で腸内細菌叢の変化が、認知機能低下やパーキンソン病の臨床病型などに関与することが報告されつつある。

(iv) 未診断 rare disease の登録・診断

アメリカでは The NIH Undiagnosed Diseases Program (UDP) が 2008 年に組織され、2012 年に the Undiagnosed Diseases Network (UDN) として全米の拠点に発展拡大された。網羅的ゲノム解析、遺伝子機能解析、メタボロミクス、モデル生物解析を行う拠点が整備されている。

(v) 神経変性疾患と病原タンパク質の伝播

$\beta$ シート構造に富む疾患特異的蛋白質凝集体は直接的または間接的に神経変性に寄与していると考えられている。この病原蛋白質が細胞間を伝播することを示唆する研究結果が相次いで報告されている<sup>38)</sup>。同じタンパク質の凝集体でもその構造の違いによって、伝播経路や病変分布パターンが異なっており、疾患単位の形成についても重要である。これらは神経変性疾患の病態理解や治療法開発の観点からも極めて重要である。

(VI) Hydrogel 仮説

直近のホットトピックスとして ALS / FTLD に関与する RNA 結合タンパク質である FUS や TDP-43 などが droplet とよばれる液滴様の構造を呈し、それがアミロイド凝集へ移行するのではないかという hydrogel 仮説がある<sup>39)</sup>。他にも C9orf72 遺伝子異常による dipeptide の繰り返し、あるいは、異常構造をとったタウにおいても同様の droplet 様の構造をとりうるという報告がある。実際に、この *in vitro* の構造が生体内での病態をどの程度反映しているかは不明であるが、神経変性疾患において毒性を発現する普遍的な化学構造を見出しているのだとすれば、早期診断や治療法開発における重要性は非常に大きいと思われる。

(4) 科学技術的課題

(A) 精神疾患

①改善すべき研究方法の問題点

- (i) 心理的課題中の脳活動の変化に関する機能的脳画像の解析研究における再現性と対照群：論文に発表されたデータの再現性が低いこと（30%台）が Science 誌に取り上げられた。インパクトファクターが高い雑誌に掲載された論文でも、対照群の設定が不適切で、結果から著者が主張する結論を導くのが困難な例が多く見受けられ、我が国でも早急に対策を講じる必要がある。
- (ii) 服薬の影響：精神疾患の患者を対象とする研究では、得られた結果が服薬の影響でないことを慎重に検討することが不可欠である。しかし、ほとんど実行されておらず、後に薬物による変化であったことが明らかになる例が多い。未服薬の状態では、症状が重度で、(a)研究への協力の同意能力がない、(b)同意が得られても諸検査に対応できない、などが障害となる。このため、薬物の影響を動物実験などで調べ、ヒトと対比するなどの解決策を工夫しなければならない。

(iii) 血液におけるバイオマーカーの検索：血液中物質は末梢臓器、食餌、運動などの影響を受け易く、従来の研究結果から見ても、そのまま測定するだけでは、脳の特定領域における変化を血液中で反映するマーカーを検索することは困難である。このため、機能的な特性を検討するなどの新しい方法を考案する必要がある。

## ②研究戦略の見直し

(i) 遺伝子研究：精神疾患は、遺伝学的背景を持つ発症集積家系が存在するが、神経疾患（神経変性疾患）とは異なり、タンパク質およびそれをコードするゲノム遺伝子や mRNA の一次構造異常は認められない。つまり、集積家系でも非メンデル型遺伝が見られる、多因子疾患と推測される。従って、神経疾患その他のタンパク質の構造的異常を伴う疾患とは異なる研究方法が要求され、現在の coding DNA 中心の解析から、non-coding DNA や、多くの遺伝子の発現制御に関わるゲノムの高次構造の解析に着手する段階に来ていると考えられる。このためには、分子遺伝学だけでなく、物理・化学領域との連携が重要と推察される。

(ii) 精神機能に關与する脳の情報処理：現在は、「運動や知覚」を制御する情報処理システムの解析方法に準拠して、「意思決定、感情（快・不快を含む）、思考などの精神機能」の基盤となる情報処理過程やその異常を脳画像などで検討している。しかし、すでに蓄積されてきたデータや、異分野の研究状況を見ると、両者の違いを認識し、情報科学領域などと連携して後者を研究する新たな戦略の創出に向けた準備を開始する段階にあると考えられる。

## (B) 神経変性疾患

### ①神経変性疾患の治療開発における問題点

神経変性疾患の中でも遺伝性の疾患については、核酸医薬、特にアンチセンス核酸などの開発によって、例えば spinal muscular atrophy (SMA) などは良好な治療効果が見られている。これに対して孤発性の神経変性疾患では、例えばアルツハイマー病において期待された抗体治療（A $\beta$  やタウに対する抗体治療）がことごとく不成功に終わっている。これに対し、いくつかの原因が考えられている。その1つとして、病態の開始は発症よりも20年程度も先行しており、発症時には治療ターゲットになりえる多くの病態のプロセスがすでに終わっていると考えられ、発症前の治療介入が重要ではないかと考えられている。現在米国で、この考え方に基づくアルツハイマー病の発症前治療（主にA $\beta$ に対する抗体治療）の試みがいくつか進行している。まだ進行中であり結論はしばらく先になるが、もしこれが成功すれば多くの孤発性神経変性疾患について発症前の治療（発症予防）の考え方が進むといえる。もう1つは、例えばアルツハイマー病においてA $\beta$  やタウが病態の本質ではないのではないかという考え方である。これは、タンパク質凝集を介さない別のメカニズムが存在する可能性が考えられているが、現在のところ明らかなエビデンスは得られていない。

### ②病態解明の方法論

神経変性の病態に関わる因子は、タンパク質の凝集、リン酸化などの修飾、RNA 代謝変化、DNA の non-coding 部位の構造変異やメチル化などのエピゲノム変化など、多くの要因が複合的に絡んでいるのではないかということが徐々に明らかになってきてい

る。一方では、これらの個々の要因を網羅的に解析する方法が発展してきている。しかし、これらのビッグデータを解析し病態解明に結びつける方法論の開発は今後の重要な課題である。

### ③神経変性のバイオマーカーの開発

神経変性は発症より 20 年も前からその病態が進行していることが明らかになってきている。このため、①で述べた発症前治療（先制治療）の重要性が言われているが、それを明確に検出するバイオマーカーが不足している。有効なバイオマーカーの開発が急務であり、今後の研究の大きな領域である。

## （５）政策的課題

### （A）精神疾患

精神疾患では、現在までの研究成果を分析すると、神経疾患で成功した戦略では病因・病態の解明が難しいことが明らかになりつつある。科学技術的課題で述べた通り、疾患研究データの意義の再検証および新規利用法の創出と、新しい戦略の開拓が求められる。従って、国内においては、次のような研究および研究支援制度の整備が急がれる。

- ① NIMH の RDoC INITIATIVE <sup>40)</sup>のように、生物学的に妥当な精神疾患の分類・診断法の構築を目指し、全国規模の研究組織を立ち上げる。そして、精神疾患患者について、1)標準化または互換性のある脳画像および神経生理学的（眼球運動、事象関連電位ほか）検査、2)全ゲノム（血液）シーケンス解析、3)標準化した精神症状評価、4)服薬などの治療状況の評価、5)患者特性のリスト、6)死後脳のゲノムおよび遺伝子・タンパク質発現解析などを行う。精神疾患モデル動物の画像解析、脳の遺伝子・タンパク質発現解析を合わせて実施し、データベース化する。これらを、種々の研究に活用し、既存の診断分類によらない、疾患の特徴およびデータに基づいた類型化を行う。
- ②次のようなサンプルのバンクを、すでに設立され活動中の施設（理研バイオリソースセンターなど）に整備する：1)死後脳、2)ゲノム DNA（死後脳、血液）、3)血液、4)唾液、5)遺伝子改変モデル動物、6)iPS 細胞。

### （B）神経変性疾患

- ①神経変性疾患の治療法開発について、いくつかの大きな問題が残されている。発症前および病態進行前での先制介入のためにはバイオマーカーの開発が大きなポイントではある。しかし、治験の実効性の観点から、希少性による症例確保、病態経過や病型の多様性、経過が緩徐で半年や1年の治験では有意差が得づらい状況、などの問題がある。これらを解決する方策の1つとして疾患レジストリーを日本全体、あるいは国際的に進めることが重要である。さらに、疾患レジストリーを有効な形で構築するには長期に渡る継続的な事業にする必要性が高い。わが国では、がんなどで法制化されていることもあり、悉皆性を持った疾患レジストリー、コホートが比較的良好に構築されている。この背景を活かして、今後の国あるいは国際的な施策としていくことが重要である。
- ②脳の回路解析、回路と遺伝子発現について、加齢や疾患の関連などでは、ヨーロッパの Human Brain Project、米国の BRAIN Initiative、わが国の脳プロ・革新脳など大型プ

プログラムが推進されている。しかし、国際的に見ると異なった方向性での動きとなっている。国際的な研究課題として、特に **Human Brain** の基本データなど利用度の高い基盤構築を行なっていく必要がある。

③アルツハイマー病の頻度が 30 年間で低下しているという疫学研究が報告された<sup>41)</sup>。これは、生活習慣病の是正が関与している可能性があり、わが国における医療政策を考える上でも重要である。

### (6) キーワード

精神疾患、神経変性疾患、シナプス伝達、ニューロングリア相互作用、ゲノム解析、次世代シーケンサ、脳画像解析、MRI、死後脳、ブレインバンク、疾患モデル動物、トランスクリプトーム、プロテオーム、マイクロバイオーム non-coding RNA、non-coding DNA、先制医療、Aβ、タウ、PET、画像診断、早期診断、バイオマーカー、アルツハイマー病、パーキンソン病、タンパク質の伝播、RNA 代謝

### (7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>基礎神経科学では、世界に先駆け、マイルストーンとなる研究が行われてきており、精神疾患研究の潮流に影響を与えている。</li> <li>脳の主要な興奮性伝達系のグルタミン酸 (Glu) 伝達系および NMDA 型 Glu 受容体の内在性コアゴニストの D-セリンに関する研究分野で世界をリードし、精神疾患・神経疾患の病態や治療法の研究に新たな視点をもたらしている。</li> <li>fMRI の技術を開発し脳機能研究に広く応用されている。</li> <li>オレキシンとその睡眠覚醒機構や依存形成への関与を発見し、新規睡眠薬を開発した。</li> <li>種々の脳内分子に対する PET リガンドの開発が進んでいる。</li> <li>齧歯類に加え霊長類の遺伝子改変技術を確認し、疾患モデル作製技術で優位性を有する。</li> <li>革新脳研究では、世界に先駆けてマーマセットの神経回路可視化を進めている。</li> <li>革新脳や融合脳において、神経変性過程で重要なタンパク質の可視化に向けた基礎研究が進んでいる。</li> <li>ミクロレベルの可視化を可能とする技術開発も進んでいる。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>精神疾患では、少数ながら製薬メーカーで治療薬の独自の開発が行われている。</li> <li>日本発ではないがオキシトシンによる自閉症の治療試験が進められ改善効果が得られている。</li> <li>Glu 伝達-D-セリン系を標的とした統合失調症治療法の開発では、米国と同時期にコンセプトを実験的に実証したが、臨床試験では欧米に遅れをとっている。</li> <li>運動系、知覚系における decoding 技術と BMI への応用では米国に迫る進歩が見られる。</li> <li>タウのイメージングは、わが国発の 2 種類のプローブがヒトにおいて可視化に成功し、世界に向けて普及している。</li> <li>諸外国に比して、基礎や応用研究の成果を社会応用するための方策に乏しい。開発した薬剤が海外製薬会社 General Electric Company などに流れている。</li> </ul>

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>世界の脳科学研究全般をリードしている状況が続いている。</li> <li>大規模サンプルにおける精神疾患の分子遺伝学的解析をリード。</li> <li>MRIによる脳の構造や機能の解析方法の開発をリード。</li> <li>薬物依存の研究では突出した水準を保っている<sup>42)</sup>。</li> <li>光遺伝学を用い記憶想起によるうつ病モデル動物の新しい改善方法を開発した<sup>43)</sup>。</li> <li>GWAS 解析データを基に統合失調症の発症に対する遺伝子の脳内発現変化の関与を見出した。</li> <li>米国防高等研究計画局による研究プログラム (SyNAPSE)ではニューロシナプティック半導体チップを組み合わせて 100 兆個のシナプスで接続された 100 億個の電子ニューロンを含むデジタル版の脳の作成を目指し、研究を推進。</li> <li>動物用超高磁場 MRI 装置や、最新鋭の PET 装置などを用いて精力的な可視化研究を推進。</li> <li>BRAIN Initiative は、10 年間で 45 億ドルの予算で、脳のネットワークの全体像解明を目指す研究を進めている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>種々の精神疾患の治療薬開発と臨床試験を主導している。</li> <li>ケタミンの難治性うつ状態の速効性改善効果を見出し、創薬に繋がる研究成果を上げている<sup>3)</sup>。</li> <li>認知行動療法を薬物療法で促進する治療戦略を創出した。</li> <li>遺伝学、神経科学、行動科学の研究手法により取得したデータに基づく、精神疾患の生物学的診断・分類法を創出するプロジェクトが NIMH により開始 (RDoC INITIATIVE<sup>40)</sup>) 。</li> <li>Human Connectome Project では、1,200 人の健康成人 (比較的若い) の詳細な脳画像と遺伝子配列、行動的特徴を集めてデータベースとすることを旨とする研究が、NIH と関連大学の共同で進んでいる。</li> <li>PET プローブが商業ベースに乗るなど、各分野において応用研究から産業化への道がスムーズに動いている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>統合失調症治療薬 (抗精神病薬)、抗うつ薬、抗不安薬の発祥の地である。</li> <li>向精神薬の開発と作用機序の解明、精神症状の発現機序の分子薬理学的解析などの独創的研究で世界をリードしている。</li> <li>分子遺伝学的、疫学の大規模コホート研究が堅実に行われ、信頼性の高いデータを報告している。2016 年には英国の GWAS を用いた国際共同研究により、うつ病の関連遺伝子が初めて検出された<sup>7)</sup>。</li> <li>PET、MRI などを使った脳機能解析法の解析をリードしている。</li> <li>Human Brain Project は、スーパーコンピューター上に、ジュネーブ近郊にある欧州合同原子核研究機構と同程度の計算能力を有する完全なるヒトの脳モデル作成を目指しており、EU が 16 億ドルの予算で立ち上げた。</li> <li>IMAGEN プロジェクト<sup>44)</sup>は、欧州各国がコンソーシアム型の領域融合型で研究を推進し、脳の機能的ネットワーク上で発現する遺伝子の同定などに成功している。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>統合失調症、うつ病、自閉症などへの早期介入研究が行われ成果をあげている。</li> <li>うつ病に対する薬物療法と認知行動療法の臨床比較研究をリードしている。</li> <li>最近世界で初めて GLYT1 グリシン輸送体阻害薬の開発に成功した。統合失調症の難治性症状に対する効果は見られなかったが、他の精神疾患への応用が試みられている。</li> <li>大規模ヒトイメージングコホートが構築されており、その結果も幅広く利用可能となっている。</li> <li>企業と大学との連携がスムーズに進んでいる。</li> </ul>
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳科学領域では世界的な影響をもつ独創的な成果は得られていない。</li> <li>疾患研究を含む脳科学の大型プロジェクト Brainnetome<sup>45)</sup>が立ち上がった。</li> <li>米国で経験のある脳科学者がレベルの高い研究を行っており、霊長類も活用し易い研究環境であることから、今後の発展が注目される。</li> </ul>

中国	応用研究・開発	△	→	・診断・治療に関する独自の研究成果や創薬は未だ見られないが、基礎研究の発展に伴い成果が予想される。
韓国	基礎研究	△	↗	・脳科学領域では世界的な影響をもつ独創的な成果は得られていない。 ・米国で経験のある脳科学者がレベルの高い研究を行っており、疾患研究を含む脳科学の核となる研究所や大型プロジェクト CFC が立ち上がり、今後の発展が注目される。
	応用研究・開発	△	→	・独自の治療薬開発は未だ行われていないが、基礎研究の発展に伴い期待される。 ・治療薬の臨床試験体制は充実してきている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

### (8) 参考文献

- 1) Balu DT, et al., "Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110, 26, E2400-9 (2013).
- 2) Balu DT, et al., "An mGlu5-Positive Allosteric Modulator Rescues the Neuroplasticity Deficits in a Genetic Model of NMDA Receptor Hypofunction in Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology.* 41, 8, 2052-61 (2016).
- 3) Zanos P, et al., "NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites." *Nature.* 533, 7604, 483-6 (2016).
- 4) Hofmann SG, "Schrödinger's Cat and d-Cycloserine to Augment Exposure Therapy-Both Are Alive and Dead." *JAMA Psychiatry.* 73, 8, 771-2 (2016).
- 5) Hayashi Y, et al., "A novel, rapid, quantitative cell-counting method reveals oligodendroglial reduction in the frontopolar cortex in major depressive disorder" *Mol Psychiatry.* 16, 12, 1155-8 (2011).
- 6) Suzuki K, et al., "Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder." *JAMA Psychiatry.* 70, 1, 49-58 (2016).
- 7) CONVERGE consortium., "Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder." *Nature.* 523, 7562, 588-91 (2016).
- 8) 西岡将基ほか, 「次世代シーケンサーを用いた脳ゲノム解析」『分子精神医学』16, 3, 180-5 (2016).
- 9) Sekar A, et al., "Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4." *Nature.* 530, 7589, 177-83 (2016).
- 10) Li M, et al., "A human-specific AS3MT isoform and BORCS7 are molecular risk factors in the 10q24.32 schizophrenia-associated locus." *Nat Med.* 22, 6, 649-56 (2016).
- 11) Uezato A, et al., "Reduced cortical expression of a newly identified splicing variant of the

- DLG1 gene in patients with early-onset schizophrenia.”*Transl Psychiatry*. 5, e654 (2015).
- 12) Luna RA, Savidge TC, Williams KC., “The Brain-Gut-Microbiome Axis: What Role Does It Play in Autism Spectrum Disorder?”*Curr Dev Disord Rep*. 3, 1, 75-81 (2016).
  - 13) Buffington SA, et al., “Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring.”*Cell*. 165, 7, 1762–75 (2016).
  - 14) Katsuta N, “Significance of measurements of peripheral carbonyl stress markers in a cross-sectional and longitudinal study in patients with acute-stage schizophrenia.”*Schizophr Bull*. 40, 6, 1366–73 (2014).
  - 15) Mohan A, Goodwin M, Swanson MS., “RNA-protein interactions in unstable microsatellite diseases.”*Brain Res*. 1584, 3-14 (2014).
  - 16) Abe M, Bonini NM., “MicroRNAs and neurodegeneration: role and impact.”*Trends Cell Biol*. 23, 1, 30-6 (2013).
  - 17) Goedert M, et al., “Like prions: the propagation of aggregated tau and  $\alpha$ -synuclein in neurodegeneration.”*Brain*. 140, 2, 266-78 (2017).
  - 18) Salta E & De Strooper B., “Non-coding RNAs with essential roles in neurodegenerative disorders.”*Lancet Neurol*. 11, 2, 189-200 (2012).
  - 19) Kobayashi H et al., “Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement.”*Am J Hum Genet*. 89, 1, 121-30 (2011).
  - 20) Renton AE et al., “A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD.”*Neuron*. 72, 2, 257-68 (2011).
  - 21) DeJesus-Hernandez M et al., “Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS.”*Neuron*. 72, 2, 245-56 (2011).
  - 22) Richiardi J, et al., “BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks.”*Science*. 348, 6240, 1241-4 (2015).
  - 23) Glasser MF, et al., “A multi-modal parcellation of human cerebral cortex.”*Nature*. 536, 7615, 171-8 (2016).
  - 24) Maruyama M, et al., “Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls.”*Neuron*. 79, 6, 1094-108 (2013).
  - 25) Keiser MS, Kordasiewicz HB, McBride JL., “Gene suppression strategies for dominantly inherited neurodegenerative diseases: lessons from Huntington's disease and spinocerebellar ataxia.”*Hum Mol Genet*. 25, R1, R53-64 (2016).
  - 26) Lunn JS, et al., “Stem cell technology for neurodegenerative diseases.”*Ann Neurol*. 70, 3, 353-61 (2011).
  - 27) Yahata N, et al., “A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder.”*Nat Commun*. 7, 11254 (2016).
  - 28) Moritz CT, et al., “New Perspectives on Neuroengineering and Neurotechnologies: NSF-DFG Workshop Report.”*IEEE Trans Biomed Eng*. 63, 7, 1354-67 (2016).
  - 29) Billiet T, et al., “Age-related microstructural differences quantified using myelin water imaging and advanced diffusion MRI.”*Neurobiol Aging*. 36, 6, 2107-21 (2015).

- 30) Kakeda S, et al., "A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy." *Eur Radiol.* 21, 10, 2202-10 (2011).
- 31) Agency for Toxic Substances & Disease Registry, "PUBLIC LAW 110-373-OCT. 8, 2008" , [https://wwwn.cdc.gov/ALS/Download/ALS%20Registry%20Act%20\(Public%20Law%20110-373\).pdf](https://wwwn.cdc.gov/ALS/Download/ALS%20Registry%20Act%20(Public%20Law%20110-373).pdf) (2017年2月アクセス)
- 32) Chen L, et al., "Natural history and clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China." *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 86, 10, 1075-81 (2015).
- 33) Oh KW, et al., "Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis." *Stem Cells Transl Med.* 4, 6, 590-7 (2015).
- 34) Thompson AG, et al., "Extracellular vesicles in neurodegenerative disease - pathogenesis to biomarkers." *Nat Rev Neurol.* 12, 6, 346-57 (2016)
- 35) Postuma RB, Berg D., "Advances in markers of prodromal Parkinson disease." *Nat Rev Neurol.* 12, 11, 622-34 (2016).
- 36) Kalia LV, Lang AE., "Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD." *Nat Rev Neurol.* 12, 2, 65-6 (2016).
- 37) Perry VH, Holmes C., "Microglial priming in neurodegenerative disease." *Nat Rev Neurol.* 10, 4, 217-24 (2014)
- 38) Guo JL, Lee VM., "Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases." *Nat Med.* 20, 2, 130-8 (2014).
- 39) Murakami T, et al., "ALS/FTD Mutation-Induced Phase Transition of FUS Liquid Droplets and Reversible Hydrogels into Irreversible Hydrogels Impairs RNP Granule Function." *Neuron.* 88, 4, 678-90 (2015)
- 40) National Institute of Mental Health (NIMH), Transforming the understanding and treatment of mental illnesses., "Research Domain Criteria (RDoC)" , <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml> (2017年2月アクセス)
- 41) Satizabal CL, et al., "Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study." *N Engl J Med.* 374, 6, 523-32 (2016).
- 42) Zhu Y, et al., "A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence." *Nature.* 530, 7589, 219-222 (2016).
- 43) Ramirez S, et al., "Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour." *Nature.* 522, 7556, 335-9 (2015).
- 44) IMAGEN, <https://imagen-europe.com/> (2017年2月アクセス)
- 45) Brainnetome, <http://www.brainnetome.org/en/> (2017年2月アクセス)

### 3.1.10 免疫疾患

#### (1) 研究開発領域の簡潔な説明

生体は、非自己（外来抗原、微生物、がん細胞、移植片、自己抗原など）に対して免疫反応を誘導することにより恒常性を維持している。アレルギーにおける非自己の標的は、主に外来抗原であり、自己免疫疾患の標的は、自己を非自己であると誤認した自己抗原である。したがって、非自己に対する生体防御システムと、アレルギー・自己免疫疾患は、表裏一体の関係にあり、非自己に対する様々な生体応答を理解することが疾患の理解と克服に直結する。また、自己抗原に対する免疫寛容の理解の観点も、アプローチの1つとして重要である。

#### (2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

アレルギー疾患としては、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、花粉症、アレルギー性結膜炎などが挙げられ、日本人の約半数が罹患するため国民病とも呼ばれる。アレルギー疾患が患者の QOL を低下させることによる経済的損失は、看過できない社会問題である。2015年にはアレルギー疾患対策基本法が制定され、アレルギーの克服に向けた今後の進展が期待される。

アレルギー発症に関する基礎研究においては、石坂公成・照子夫妻により IgE が発見されてから約 50 年間に経過し、その間、日本は他国に引けをとらない研究成果を挙げてきた。一方、欧州において、2006年に皮膚バリアに関連するフィラグリン遺伝子の変異がアトピー性皮膚炎のみならず喘息の発症因子として同定され<sup>1)</sup>、アトピー性皮膚炎発症における皮膚バリアの重要性と、経皮感作が皮膚のみならず他臓器のアレルギーの発症因子となることが明らかにされた（本概念をアレルギーマーチとも呼ぶ）。それに伴い、乳幼児期からのバリア機能の保持によるアレルギー疾患の発症予防への効果の検討が国内外で進んでいる。また、自然リンパ球という新たな免疫細胞サブセットが発見され、これらによる好酸球の浸潤などのアレルギー発症への関与も国内外で注目されている<sup>2)</sup>。

アレルギーの治療面においては、アレルゲン免疫療法が臨床に応用された。また、特定の分子を標的にした生物学的製剤が、アレルギー疾患を対象に海外を中心に臨床試験が進んでいる。

自己免疫疾患は、甲状腺や中枢神経、皮膚のなどの特定の組織限定の自己抗原により誘発される臓器特異的自己免疫疾患と、関節リウマチや全身性エリテマトーデス (SLE) などの全身性自己免疫疾患（いわゆる膠原病）に大別される。

免疫領域の基礎研究においては、制御性 T 細胞や PD-1 などの重要な発見が国内からなされているものの、それらの成果は一部の研究者に依るところが大きく、将来を担う若手の人材育成が急務と言える。

アレルギー・自己免疫疾患の研究では、学術領域の多様性において海外に水をあけられている。これに加えて、多施設の二重盲検の前向き試験が諸外国ではシステマティックに動いているのに対し、国内では臨床研究のデザイン・質や被験者数の不足などの問題が未解決であり、政策としてのプラットフォームづくりが必要である。

治療の中心は長年ステロイドと免疫抑制剤であったが、抗 TNF- $\alpha$  抗体などの生物学的製

剤が導入され、特に関節リウマチでは疾患の活動性がない状態や関節破壊の進行の抑制が可能となり、新しい局面を迎えている。生物学的製剤の開発においては、抗IL-6抗体のように国内で開発されたものもあるが、国外の方が優性である。また、生物学的製剤の効果を予測するバイオマーカーの探索や、医療費高騰を避けるための安価でかつ大量の抗体作成を可能とする技術の新規導入も図られている。これらの方で、比較的安価に合成可能な低分子化合物の探索も継続されている。

### （3）注目動向

#### ・多臓器円環・慢性炎症：

アレルギー・自己免疫疾患は、非自己に対して個体内で分子間・細胞間・そして組織間での連携による高次な免疫応答による結果として発症するため、多臓器にわたり障害を及ぼすことが多く、分子間・細胞間・臓器間の連関を明らかにする学術領域が今後注目される。すでに、骨や神経という非免疫システムが免疫に関与していることが明らかにされ、Osteoimmunology（骨免疫学）やNeuroimmunology（神経免疫学）などの新学術領域が創成されている<sup>3, 4)</sup>。さらにアレルギーや自己免疫疾患に伴う慢性炎症が、心血管系の疾患のリスクを上げることも指摘されており、アレルギー・自己免疫疾患に対する早期介入の必要性が懸案されている。

#### ・微生物叢や食などの外的・環境因子：

アレルギー・自己免疫疾患は、個人の遺伝的素因のみならず、外的・環境因子の異常も関与する。例えば、エアコンや石鹼の消費量の増加に伴う皮膚の乾燥は皮膚バリア機能の破壊に繋がり、経皮感作を誘導させやすくする。また、PM2.5やディーゼル排気粒子を含む大気汚染やスギ花粉などの環境因子によるアレルギー疾患への関与は無視できない。

一方、腸管などの各臓器に存在する微生物叢によるアレルギーや自己免疫疾患への関与が近年次々と報告されている<sup>5, 6)</sup>。これは、次世代シーケンサーや無菌マウス作製などの技術が急速に進み、微生物叢の分子的機構やその役割が解析可能となったためである。詳細は当俯瞰報告書内の研究開発領域「3.1.6 微生物叢（マイクロバイオーーム）の科学」を参照。

運動や食などの生活習慣で大きく変化する食事成分やその代謝物によっても、体内の免疫系は制御されている。質量分析機器の発展により、メタボローム解析が高度化したことで、Immunometabolism（免疫代謝）という免疫細胞の代謝系の理解や、代謝産物の免疫調整機構に焦点を当てた学術領域が注目されている<sup>7)</sup>。

微生物叢・食・運動などの生活習慣を含めた外的・環境因子の制御が、今後の先制医療に繋がることを期待される

#### ・統合オミクス解析・システムズバイオロジー：

日本は、遺伝子クローニング法と遺伝子改変マウスの作製といった特定遺伝子を中心に展開する、免疫システムの分子レベルでの解明において世界の生命科学を数十年に亘り牽引してきた。しかしながら、現在では、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどのオミクスを連動させる統合オミクス解析・システムズバイオロジーを用いて、注目する現象に関与する責任分子を客観的に特定する手法が導入されてきている。すでに

欧米では、アレルギー・自己免疫疾患の病態解明にもオミクス解析やシステムズバイオロジーが積極的に利用されているが、国内では各研究室レベルでの遂行は困難である。このため、国内での解析支援センターなどのプラットフォーム形成が急務である。

・末梢臓器の免疫機構の理解：

従来の免疫学は、胸腺・リンパ節・脾臓・骨髄という臓器を対象に進められてきたが、現在では、アレルギー・自己免疫疾患が発症している各個別臓器における免疫の制御機構の理解が求められている。腸管・肺・皮膚などの各臓器には独自の免疫システムが存在し、PD-1 によるメラノーマの治療も臓器局所の免疫環境の制御が想定されている。従って、各臓器局所の免疫機構を理解し、特異的に免疫制御を目指すことが今後のアレルギー・自己免疫における臨床応用研究の一つの方向性となりうる。実際に、末梢臓器にもリンパ節様の組織構築が誘導されることが報告され<sup>8,9)</sup>、2016年の Science 紙では”Immunity Goes Local (免疫は末梢臓器へ)”という記事が出されている<sup>10)</sup>。

・生体イメージング：

多光子励起顕微鏡を用いた技術により、免疫・アレルギー細胞の局在や動態の解明が著しく進んでいる。さらに細胞内カルシウム濃度やサイトカイン産生などの機能の可視化やオプトジェネティクスの応用がなされている。しかしながらその研究対象は小動物にとどまる。今後、安全な蛍光分子プローブの開発などを利用したヒトへの生体イメージング技術の応用が期待される。また、多光子励起顕微鏡にとどまらず、光音響イメージング、光コヒーレンストモグラフィ、ラマン分光法などのマルチモダリティを用いた生体イメージングの臨床応用が期待される。

・自己抗体と臨床型の相関：

自己抗体の発現プロファイルと自己免疫疾患の臨床型の相関解析が進んでいる。例えば、自己免疫疾患の一つである皮膚筋炎では、抗 Jo-1 抗体陽性では間質性肺炎を合併しやすく、抗 SRP 抗体陽性ではステロイド抵抗性が多く、抗 MDA5 抗体陽性は筋症状が少ない急速に進行する間質性肺炎合併が多いことが明らかになった。このように、自己抗体の発現プロファイルから自己免疫疾患の予後を推測することが可能となってきている。現在、これらの自己抗体の測定が保険収載される方向に進んでいる。

#### （４）科学技術的課題

・ヒト免疫システム（Human Immunology）の理解：

マウスを用いた研究解析は着実に進んでいるが、免疫系は、免疫細胞サブセットの局在やケモカインへの反応性などにおいてヒトと小動物で異なることも多く、ヒトの免疫システムの理解が強く求められる。ヒト免疫学においては、研究者数・予算規模において欧米に大きく後れをとっているだけでなく、近年では遺伝子解析に精力を注いでいる中国にも後塵を拝している。国内において、東北メディカル・メガバンク機構が設立され、生体試料のバンク化の基盤が形成されたが、全国のアカデミアが十分に活用できていると現状では言いがたい。今後、ヒト生体試料バンクの継続的な活用を推進するシステム形成が求められる。さらに、iPS を用いたアレルギー・自己免疫疾患研究、人工的な免疫臓器・器官（オルガノイド）の作製、さらにはヒト化マウスやサルを用いたヒトと小動物の実験の橋渡

しを可能にするような科学技術の発展も期待される。

・微生物叢研究の発展：

10年以上前より、欧米では微生物叢研究の重要性が認識され、Human Microbiome Project (HMP) などの大型研究プロジェクトが立ち上がった。一方国内は著しい後れをとっていたが、2016年度より革新的先端研究開発支援事業「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」が立ち上がった。微生物叢は人種や食生活環境の影響を強く受けるため、日本人独自の健常人データの蓄積と網羅的解析を実施できる拠点の形成、そしてそのオープンな利用環境の整備が求められる。

・生物学的製剤の導入とその問題点：

生物学的製剤の導入により関節リウマチなどの自己免疫疾患の治療が大きく変貌してきている。一部の患者では寛解に至るケースもあるが、一方で、効果が不十分に終わるケースも存在する。高額な医療であるため社会保険上の課題としても重要となりつつある。効果を予測するバイオマーカーの探索や、抗体を安価に大量精製できる科学技術の開発が望まれる。

## （5）政策的課題

・産官学連携システムの構築：

国内で開発されたシーズが海外で臨床試験を実施することを余儀なくされるケースが後を絶たない。我が国における産官学連携の立ち後れが叫ばれてから久しいが、漸くAMEDの設立によりその解決の兆しが見え始めている。しかしながら、我が国では依然として、産官学の間的人的交流がスムーズであるとは言い難い。欧米では、MD（医師）が製薬企業に就職することは一般的であり、製薬企業も臨床検体へのアクセスが容易である。国内ではどちらの点も不十分であり、製薬企業は動物実験に頼った研究をベースに創薬展開をしなければならないのが現状である。一定期間MDが製薬企業に就職する、あるいは製薬企業の人材がアカデミアに在籍することで、双方の考え方を理解し、創薬という目標に向かって一体となって取り組むことが可能な、人的ネットワークの構築が必要である。さらに、産学のみならず、官もそのネットワークの一翼を担い、真の産官学連携を加速させるべきである。

・ヒト免疫学における政策的課題：

ヒト免疫学の理解が、アレルギー・自己免疫疾患の克服において重要であり、その実現には、基礎医学と臨床医学の連携が必須となる。欧米諸国では、臨床医学の講座にPhDの基礎研究者が教授職などのテニュアトラックとして配備されていることが常であるが、日本では皆無に等しい。基礎研究者を臨床教室に配属することを推進する政策が望ましい。

・統合オミクス解析・システムズバイオロジーの基盤整備：

クローニング法に基づく分子レベルの解析から、統合オミクスやシステムズバイオロジーを利用した網羅的解析の中から重要分子を特定して解析する研究方法に大きく変革してきている。このような研究方法の趨勢に即応できる環境が整備されているとは言いがたい。免疫・アレルギー領域は高次複雑系を対象とした基礎研究が進んでいる領域であるため、アレルギー・自己免疫疾患研究をプラットフォームにシステムズバイオロジーが利用でき

る環境を整備する政策が必要である。

・臨床研究の組織形成：

欧米に比較して、我が国では *New England Journal of Medicine* や *Lancet* などの臨床研究の一流紙に掲載されることが極めて少ない。これは国際共同開発研究の不足という研究者側の問題のみならず、臨床研究を行うための病院間の横の連携を促進させる政策の欠如にもよる。臨床医・疫学研究者・再生医学研究者・ゲノム科学研究者・学閥を越えた病院間の密な連携などの新規システム構築が、アレルギー・自己免疫疾患の克服と国際社会における日本の臨床研究の向上を図るために重要である。

（6）キーワード

免疫、アレルギー、自己免疫疾患、微生物叢、生体イメージング、バリア、アレルギーマーチ、経皮感作、ヒト化マウス、ヒト免疫学、オミクス、免疫代謝、神経免疫学、骨免疫学、システムズバイオロジー

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・サイトカインをはじめとする免疫関連遺伝子のクローニングに端を発する研究や、自然リンパ球の発見など自然免疫における日本の貢献は大きい。基礎研究の大きな成果は、一部の研究者に偏っている。</li> <li>・微生物叢の研究領域において世界を牽引する研究者が存在する。</li> <li>・研究室毎の縦割り型の研究が中心であり、共同機器支援システムなどの整備が立ち後れている</li> <li>・ヒト検体を用いた基礎研究が大きく立ち後れている。</li> <li>・出口志向のテーマに研究費が流れる傾向があり、基礎研究の進展に障害となる可能性が懸念される。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IL-6 や PD-1 などの抗体医薬の成果が得られているものの、これらは20-30年前の遺伝子クローニングから臨床研究までの長年にわたる研究成果であり、一日に成し遂げたものではないため、長期を見越した支援が期待される。</li> <li>・自己抗体の発現プロファイルと自己免疫疾患の臨床型の相関解析における我が国の貢献は大きく、自己免疫疾患の予後を推測することが容易になった。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・従来通り、アレルギー・自己免疫疾患領域の基礎医学の最先端を進んでいる。</li> <li>・ヒト免疫学の理解に向けて <i>Human Immunology Project Consortium</i> などの大型支援がなされている。</li> <li>・腸管・皮膚などの微生物叢の研究においては、2007年から <i>Human Microbiome Project (HMP)</i> を設立し NIH から多額の研究費が投入されている。</li> <li>・NIH グラントの採択率は10%前後と我が国よりも低いが、レビューシステムやプロジェクトを継続させるためのシステムが整備されている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・米国の製薬会社は、開発力・販売力においてアレルギー・自己免疫疾患領域において世界をリードしている。さらに、ベンチャー企業が大学との架け橋となり応用研究・開発を推進させている。</li> <li>・創薬・臨床開発・治験の整備・知財部など多岐に亘って環境が整っている。</li> </ul>

欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流行に惑われずに生物学の本質を追求する研究を遂行する文化が根付いており、独創性の高い研究成果へと結実している。</li> <li>・EU 諸国内などの複数の国にまたがる横断的な基礎・臨床研究に多額の支援がなされている。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・世界を牽引するメガファーマが新規製剤の開発に積極的に取り組んでいる。</li> <li>・アレルギー・自己免疫疾患の応用研究に産官が精力的にサポートしている。</li> <li>・多国にわたる臨床試験が速やかに実施できる体制が整備されており、日本で開発された薬剤が日本国内ではなく、欧州で臨床試験が実施されるケースが増加している。</li> </ul>
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・欧米で経験を積んだ自国の研究者を、National Key Laboratory プロジェクトなどの国家戦略的な大型支援のもとに多数招聘しており、基礎研究は急速に推進している。</li> <li>・学生の熱意は概して高く、質疑応答も極めて活発である。</li> <li>・アレルギー・自己免疫領域では、患者を対象にした GWAS などの Genetics 領域での研究が世界トップレベルまで飛躍してきた。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフラ整備が進み、ジェネリックや Biosimilar products（後発薬）の創薬に注力している段階であり、まだ独自開発品と呼べるものは少ない。</li> <li>・数千床規模の大病院が複数あり、臨床研究に用いられる検体数は日本の研究に比して遙かに大きい。市場が大きいいため欧米諸国の製薬会社も積極的に資本を投入している。</li> <li>・応用研究は欧米には劣るものの、国家戦略により莫大な資本が導入され、日本に変わり、将来のアジアのリーダーとしての存在感を示しつつある。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生体イメージングや抗原除去食マウスシステムの作製などのいくつかの領域において顕著な成果をあげている。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフラ整備が進み、ジェネリックや Biosimilar products（後発薬）の創薬に注力している段階であり、まだ独自開発品と呼べるものは少ない。</li> <li>・主要大学に選択して大型予算が投じられており、今後の応用研究の発展が予想される。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 参考文献

- 1) Palmer CN, et al., "Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis." Nat Genet. 38, 4, 441-6 (2006).
- 2) Artis D, & Spits H. "The biology of innate lymphoid cells." Nature. 517, 7534, 293-301 (2015).
- 3) Crotti TN, et al., "Osteoimmunology: Major and Costimulatory Pathway Expression Associated with Chronic Inflammatory Induced Bone Loss." J Immunol Res. 2015, 281287 (2015).
- 4) Jeltsch-David H, & Muller S. "Autoimmunity, neuroinflammation, pathogen load: A decisive crosstalk in neuropsychiatric SLE." J Autoimmun. 74, 13-26 (2016).
- 5) Abdollahi-Roodsaz S, Abramson SB, Scher J U. "The metabolic role of the gut microbiota in

- health and rheumatic disease: mechanisms and interventions.”*Nat Rev Rheumatol.* 12, 8, 446-55 (2016).
- 6) Belkaid Y, & Tamoutounour S. “The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity.” *Nat Rev Immunol.* 16, 6, 353-66 (2016).
  - 7) Loftus RM, & Finlay DK. “Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator.” *J Biol Chem.* 291, 1, 1-10 (2016).
  - 8) Buckley CD, et al., “Stromal cells in chronic inflammation and tertiary lymphoid organ formation.” *Annu Rev Immunol.* 33, 715-45 (2015).
  - 9) Moyron-Quiroz JE, et al., “Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity.” *Nat Med.* 10, 9, 927-34 (2004).
  - 10) Leslie M. “Immunity goes local.” *Science.* 352, 6281, 21-3 (2016).

その他の参考リンク

- National Institutes of Health, Division of Program Coordination, Planning, and Strategic Initiatives, “Human Microbiome Project”,  
<https://commonfund.nih.gov/hmp/index> (2017年2月アクセス)
- National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, “Human Immunology Project Consortium (U19)”,  
<http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-AI-15-041.html> (2017年2月アクセス)
- Chinese Academy of Sciences, “KEY LABORATORIES”,  
[http://english.cas.cn/research/key\\_lab/](http://english.cas.cn/research/key_lab/) (2017年2月アクセス)

### 3.1.11 感染症

#### （１）研究開発領域の簡潔な説明

感染症（ウイルス、細菌、真菌）の病態メカニズムのさらなる理解に寄与する基礎研究の推進と、その知見を応用した新規薬剤や次世代ワクチン創成などの医薬に関する研究開発

#### （２）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

##### <感染症に対する薬剤開発>

1970年代初頭には、ワクチンや抗菌剤の開発によって感染症はもはや脅威とはならないとさえ思われた時期があった。しかしながら現実には、その後多くの新興感染症が出現するにとどまらず、先進諸国ではすでに過去の感染症として忘れられかけたものが再興感染症として新たな脅威となってきた。グローバル化が進む社会の中で顧みられない熱帯病（NTDs）への対応も国際社会に求められている。加えて、古くから環境や生体内に存在しながら、宿主生体防御機構が正常に働く限り重篤な感染は起こさない弱毒菌や平素無害菌とよばれる病原体が、医療の進歩に伴う生体防御能の低下した易感染性宿主（コンプロマイズドホスト）の増加や、高齢化に伴うハイリスク者の増加、介護施設への集中化によって、いわゆる日和見感染や院内感染を引き起こしている。有効な治療薬剤さえ存在すれば何れのタイプの感染症も治療は可能であり、それによって伝染拡大を防ぐことは可能である。しかし、1950年から1980年にかけて多種多様な抗菌剤が世に送り出され、やや過剰に使用されたこともあって、本来は有効なはずの抗菌剤で治療できない薬剤耐性菌（antimicrobial resistance, AMR）が急速に増加してきた。過去には、薬剤耐性を克服する新たな作用を示す新規抗生物質や合成抗菌剤が次々と開発され、耐性菌感染を凌ぐことが可能であったが、微生物側の変異能や遺伝子獲得能の高さによって、対応困難な新規耐性菌や多剤耐性菌の増加に歯止めがかからない状況に至っている。このような現状で、新たな治療薬剤の開発は急務であり、それなしには感染症の脅威を抑制することはできないと危惧される。一方でAMRの根本的解決を促すための新たな試み、たとえばヒトのみならず、家畜、家禽、養殖魚などへの抗生物質の総量を規制し、環境への放出を減らすといった対策から、腸内細菌などの常在菌叢の制御による感染予防、感染防御能力の向上や耐性菌に対するワクチン開発なども考えられている。

戦後急速に新規登録が減少し、抑圧に成功したかに見えた結核でも、世界的に多剤耐性結核（MDR-TB）が増加し、さらにMDR-TBのうち実に30%が超多剤耐性結核（XDR-TB）となっている<sup>1)</sup>。わが国では1963年以来、新規の抗結核薬が全く開発されないまま半世紀が過ぎたことは再認識すべき事実である。

このような現状を認識した上で、今後も続くであろう世界的な人口の急激な増加、都市化の進行、人々の移動の激化、医療の高度化に伴う易感染性宿主の増加は、各種感染症の増加に拍車をかける可能性が大きい。新興感染症の中でも最も重大視されたHIV感染/AIDSは、長らく致命的感染症であったが、HAART療法の開発によりコントロール可能な疾患へと変貌してきた。その背景には、膨大な研究費と研究者が投入され、レトロウイルスの感染機構や病態の詳細が明らかにされたことが大きい。すなわち、十分な基礎研究の蓄積が新たな治療薬や治療法の開発には不可欠であり、それを基盤としての薬剤開発の連携連動がなされる

ことが肝要である。ウイルス性肝炎は恒常的に存在する重大なウイルス疾患である。C型肝炎ウイルスに関しては、薬剤開発が進み、2015年9月1日、抗ウイルス薬レジパスビル/ソホスブビル（商品名ハーボニー配合錠）が発売された。一錠8万円と高価であるが、持続的ウイルス陰性化（SVR）率100%と根治を望める状況になりつつある。今後は薬価などの医療経済効果の検証と肝がんへの移行の監視が重要となると考えられる。一方、慢性化すると薬剤での治療が困難なB型肝炎ウイルスに関しては、近年、ジェノタイプA（性感染が多く慢性化しやすい）のB型肝炎ウイルス感染が日本でも拡大しており、注意が必要である<sup>2,3)</sup>。ウイルスは種類によってゲノム構造、複製の機構も多様であり、スペクトルの広い抗菌薬開発に比べると、抗ウイルス薬の開発は容易ではない。しかし、エイズウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬の開発は、これら主要ウイルスの十分な基礎研究成果を基に一定の成果を収め、他のウイルス性疾患に対する薬剤開発の機運も高まっていると判断される。西アフリカでの異常なエボラウイルス病のアウトブレイクでは、ヒト型モノクローナル抗体薬（ZMapp）が急遽使用され、一定の効果をあげた可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。さらにわが国でインフルエンザ薬として開発されたAviganがエボラウイルス病の治療に奏功する可能性がでてきた<sup>5)</sup>。このほか、わが国でも抗エイズ薬、抗インフルエンザ薬、抗結核菌薬などの開発が進んでいる<sup>6-10)</sup>。したがって、新薬開発の潜在力は存在しており、臨床応用を促進させられるシステムと迅速な審査体制の確立が重要となる。同時に、アカデミア主体の基礎研究成果から生まれるシーズや、ベンチャーでの小規模開発をバックアップしていくこともますます必要となると考えられる。

#### <ワクチン開発>

ワクチンは現存する医療技術の中でもその起源が最も古く、かつ、有効なもののひとつである。ジェンナーやパスツールに始まるワクチンは、天然痘の撲滅や世界の大部分の地域におけるポリオ根絶宣言に見られるように、公衆衛生としての感染症対策に大きな役割を果たしてきた。現在ではおよそ15種類の病原体に対するワクチンが世界で広く用いられており、疾病の流行防止や疾病の発症抑制および軽症化を目的として接種されている。このようなワクチンの効果が見られる病気はvaccine preventable disease（VPDs）と総称されている。しかし、3大感染症として対策が求められているエイズ、結核、マラリアをはじめ、数多くの感染症がいまだに世界の多くの人々を苦しめており、先進国中心の従来の子組みをこえたグローバルなワクチン開発が求められている<sup>11)</sup>。また、頻度は少ないながらもワクチン接種によって引き起こされる様々な程度の副反応や健康被害も、大きな医学的・社会的問題となる可能性を秘めている。これらの課題を解決し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発には、現代免疫学の知見に基づいた科学的なアプローチが不可欠である。2011年にワクチン開発に直結する成果の多い自然免疫の研究、樹状細胞の研究の先駆者にノーベル生理学・医学賞が与えられたことから伺えるように、過去十数年の間にワクチン、アジュバントの分子レベルの作用機序解明が急速に進んできた。抗原探索技術も進み、近年、高速シーケンサーによる未知のウイルスの同定が可能になり、構造生物学のアプローチを用いた多くの病原体株に中和活性をもつ抗体エピトープの解析技術、そして遺伝子組み換え技術を用いたDNAやRNA、ウイルスを用いた次世代ワクチン、またそれらの迅速な作成技術、ウイルスやタンパク質などの大量生産技術など革新が続いている。すなわち、新規ワクチン開発を可能とする技術的基盤は大きく進

展した状況にあると言える。

わが国の予防接種政策と海外との格差は「ワクチンギャップ」と呼ばれ議論の対象となっていた。しかし、2012年の経口ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPV）およびDPT-IPVへの切り替え、2013年からインフルエンザ菌b型（Hib）、肺炎球菌（PCV7、現在はPCV13）、ヒトパピローマウイルス（HPV）に対するワクチンが定期接種化され、さらに水痘ワクチンも2014年10月に定期接種化された。2016年10月にはB型肝炎ワクチンの定期接種化が開始されている。接種可能なワクチンの種類および費用面でのワクチンギャップはほぼ解消に向かっていていると言える。また、比較的近年になって開発されたH1N1新型インフルエンザワクチン（日本は特例承認）やHPVワクチンには免疫効果を高める為にAS04、MF59、AS03といった新しいアジュバントが使用されている特徴がある。

国外では十数年前より、国内でも数年前より、各国政府や国際機関が感染症対策の一環としてワクチン開発やその周辺技術革新に多額の研究費を投入してきた。特に米国、欧州、シンガポール、韓国などでは、バイオインフォマティクスを駆使した防御抗原検索や有効性指標の探索、自然免疫制御能力に応じた各種アジュバント開発研究、ワクチンの効果的なデリバリーに重要なドラッグデリバリーシステム（DDS）やベクターの開発研究とその生体イメージング技術の応用などがその投資対象である。逆にわが国では、免疫学や微生物学、細胞生物学、生体工学といった基礎研究は高いレベルにあったものの、ワクチン開発に特化した技術開発、応用研究には目立った国の予算がつかず、過去20年間、新規のワクチン開発が停滞してきた。これに対して、疫学を中心とした海外感染症研究拠点形成や、緊急ワクチン輸入やワクチン製造施設建設などに国家予算が費やされた。その理由として、前臨床試験から臨床現場まで、利用される動物の数、ボランティアの数、関与が求められる研究者の数、費用、年月のすべてが膨大になっていること、さらには、世論などによるワクチンの安全性に対する厳しい監視の目が考えられる。

しかしながら、ここ数年、ワクチン開発には消極的だった日本の産業界でもインフルエンザをはじめ多くの感染症をターゲットとしたワクチン開発研究に大手製薬企業やベンチャー企業が参入を表明するなど、ワクチンとその周辺技術を取りまくR&Dは急激に活発になっている<sup>12)</sup>。このような時流をとらえ、「創薬支援ネットワーク」や「開発特区」「薬事法、医師法を含むワクチン開発の法制度改正と規制緩和」を最大限活用し、ワクチン開発の「ニーズ」と「シーズ」を効率よく、かつ上市を目標とした現実的な開発を行うべきである。日本の「高品質」すなわち「安全、安心」というブランドが日本のワクチンにも存在することをアピールする最大の武器になることも考慮し、韓国、中国、インドなどのアジア諸国と連携しつつも日本がリードする形で規格を作っていくような戦略も有効だと考えられる。その他、アジュバントはワクチンが効果的に効くためには必須のものだが、実験的には自己免疫疾患や自己炎症性疾患を誘導するリスクをも負っている。そのため、アジュバント開発は、有効性だけでなく安全性も向上させる研究、すなわち、その分子レベルでの作用機序解明といった地道な努力が必要になると考えられる。特に最近導入されたHPVワクチン接種後に見られる長期体調不良例の報告や、主に北欧諸国で報告が相次いだAS03が添加されたH1N1新型インフルエンザワクチン（日本は特例承認）接種後の明らかなナルコレプシー発症の増加など、新しいアジュバントの使用に対して冷静にかつ科学的に検討すべき課題も指摘されている。安全性の向上を目指し、これらの副作用の科学的検証を疫学的、生物学的見地から行

う必要が高まっている。一方で、日本を除くほとんどの諸外国で、がん予防はがん治療（特に進行がん治療）に比べて圧倒的に費用対効果が優れていることから、がん予防に資するワクチン研究も推進されており、昨今導入され注目されている免疫チェックポイント薬などと併用する複合療法の臨床試験も活発になってきている。世界のがん免疫療法の潮流と競争における日本のワクチン開発研究能力、ワクチン審査行政の今後の動きが注目される。

### （3）注目研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

- ・ ヒト免疫不全ウイルス（エイズウイルス）感染者と非感染者のカップルにおいて、抗ウイルス薬 使用により、感染が 94 %減少可能であるという報告<sup>13)</sup>がサイエンス誌において 2011 年の 10 大ニュースのトップに選出された<sup>14)</sup>。
- ・ ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する感染予防薬（抗ウイルス薬を含むゼリーや徐放性の薬剤を含むリングなど）の開発に注目が集まっている<sup>15)</sup>。
- ・ インド、パキスタンにおいて広域β-ラクタム薬を分解する酵素「ニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ 1 (NDM-1)」を産生する、新型の多剤耐性菌の感染・増加が報告されている<sup>16)</sup>。ほとんどの抗菌薬に高度耐性を示す NDM-1 を保有する菌として大腸菌や肺炎桿菌の割合が高いこともあり、今後注意を要する。
- ・ 新興ウイルスの出現は続いており、医療のみならず、社会問題に発展するケースが相次いでいる。2011 年、中国で血小板減少を起こす SFTS ウイルス（ブニアウイルス科フレボウイルス属）が新たに報告された<sup>17)</sup>。また、2012 年のカンボジアにおける小児の原因不明発熱性疾患死亡事例へのエンテロウイルス 71 の関与<sup>18)</sup>なども挙げられる。同 2012 年には中東地域を発端とし発生したラクダなどの動物から媒介され、重度の肺炎などを引き起こす MERS コロナウイルス、2013 年 1 月に国内の患者が初めて確認されたマダニ媒介性の重症熱性血小板減少症候群（SFTS）、2014 年には日本では東京の中心部で発生し、70 年ぶりの流行となったデング熱、同年にはアフリカ諸国でエボラ出血熱が大流行し多くの死者が出た。2015 年以降ブラジルでジカ熱ウイルスが流行し、それが原因と思われる感染妊婦から小頭症児の出生が問題になっている。
- ・ ピロリ菌による発がん機構に関しては、日本人研究者によって、CagA が責任分子である証明と詳細な分子機構の解明が進んでいる<sup>19)</sup>。感染と発がんの間にある大きなギャップ（ピロリ菌感染者の多くは胃がんを発症しない）は不明なままであったが、宿主ゲノムの多型が関連することが予想され、大規模シーケンシング技術の発展により、その同定が可能になってくると考えられる。
- ・ ウイルス遺伝子断片のゲノムへの組み込みが報告され、ウイルス感染への抵抗性などとの関連が予想されている<sup>20)</sup>。進化の中で動物とウイルスにゲノムの置換が起こり、固定されたものと考えられており、今後の研究進展が注目される。
- ・ ワクチンは感染症だけでなく、アルツハイマー病やてんかん、高血圧、禁煙、肥満などに開発の対象が拡大している他、高価な抗体医療の代替として生体内で抗体を産生させるようなワクチン、自己免疫疾患に対する免疫寛容誘導ワクチンも開発の試みが始まっている<sup>12, 21)</sup>。感染症に限定しない広義のワクチン療法の体系的な推進が求められる。
- ・ 昨今の新興、再興感染症やバイオテロに対する対策研究として未知の病原体感染体や付随

する病態に対する正確な早期診断法、病原体同定法の研究と、それに必要な基礎研究が重要視され始め、迅速な病原体遺伝子同定技術や、遺伝子ワクチンの作成技術、自然免疫アジュバントなどによる免疫獲得の時間短縮といった萌芽的成果がみられる<sup>22)</sup>。

#### （４）科学技術的課題

- ・ワクチンの迅速開発に向けたゲノムを中心としたオミックス技術を駆使した病原性因子研究から、網羅的ワクチン抗原探索、そして分子疫学との融合、抗原の製造、最適化、動物モデルを含む評価法の確立が課題である。また、感染流行地域におけるヒトサンプルの大量採取、解析を国際間で進めるためのサポート体制作りも必要である。
- ・粘膜へのワクチン投与（鼻咽頭、気道、肺、腸管）や皮膚などへの投与方法（正確性、抗原の安定性なども含む）の確立も課題となっている。
- ・薬剤デリバリー（DDS も含む）技術の効果、安全性の検証手法の確立のほか、ワクチン製剤の GMP ロットの可能性については費用対効果の検証も含め、化学、薬学、工学系などの異分野間の共同研究促進が必要である。
- ・エボラウイルスなど極めて致死性が高い病原体による新興感染症が次々に出現している。これらの感染症に対するワクチン・治療薬を開発するために BSL-4 病原体を取り扱うことができる BSL-4 施設の設置・稼働が必須である。国内 BSL-4 施設としては、国立感染症研究所村山庁舎 BSL-4 施設（2015 年 8 月より稼働）のみであり、長崎大学では 2020 年の稼働を目指した活動がなされている。
- ・細胞性免疫を必要とする疾患（ウイルス、細胞内寄生菌、原虫）はそのワクチン効果を判定する方法が未確立である。簡便かつ安価な効果判定系の開発、関連試薬の開発、研究者にとって利用しやすい大型動物実験施設の設立などが望まれる。
- ・小動物実験では非常に効果の高いワクチン候補もヒトの臨床治験では効果が低く承認されない例が多く、原因の究明、対策のための免疫学的研究や、ヒト型マウスの作成、さらにはヒトの免疫細胞や iPS 細胞由来の細胞、組織を用いた前臨床試験方法の新規開発などが望まれる。
- ・ワクチン接種によって起こる副作用、とくにまれに起こるものに関する対策は喫緊の課題である。ヒトのサンプルを用いた臨床研究によるバイオマーカー探索、たとえば血清のプロテオーム、メタボローム、マイクロ RNA の解析が有効と期待される。

#### （５）政策的課題

- ・感染により惹起するがん（ピロリ菌胃がん、ウイルス性肝がん、パピローマウイルス性子宮頸がん、HTLV による成人 T 細胞白血病など）はヒト全がん死亡の 20% を占める。原因となる微生物の感染阻止、駆逐により、ほぼ完全に防止できる点を再認識した上で、感染予防ワクチンの開発を重視する施策が求められる。
- ・欧米や韓国のように、日本でもワクチン開発（候補の選択、ワクチン製剤に向けたデザインや生産技術の一体化開発）を効率よく迅速に行える総合研究施設（ワクチンセンター）が必要である。また、疫学統計の専門家の絶対数が不足しており、人材育成が喫緊の課題

である。

- ・ 大学、研究機関でのシーズと製薬企業を結ぶ仕組みの充実（例えばスクリーニングに加えて生物学的活性研究グループと合成専門グループの連携を図る仕組みの構築、ワクチン開発研究における「防御抗原」、「自然免疫アジュバント」、「生体内デリバリーシステム」の研究連携）は引き続き課題である。

（6）キーワード

ウイルス、細菌、真菌、原虫、新興・再興感染症、薬剤耐性、分子疫学、ワクチン、抗原、アジュバント、自然免疫、レギュラトリーサイエンス、BSL-4、NTDs

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ピロリ菌、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型研究の病原性研究、単純ヘルペスウイルスの受容体の同定など基礎研究の分野では着実に成果が生み出されている。特にウイルスなどの病原体に対する自然免疫の研究では世界をリードしている。</li> <li>・ 免疫学、微生物学、細胞生物学、生体工学といった関連分野が他国と比較して強い。</li> </ul>
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多剤耐性結核は、通常の結核と比べて死亡率が高く、従来とは異なる革新的な作用メカニズムをもつ治療薬の開発が急務であるが、大塚製薬が開発したデラマニドが、2014 年 4 月には欧州で、7 月にはわが国で承認され、日本初の MDR-TB 治療薬として期待される（商品名：デルティバ）。</li> <li>・ 富山化学工業が独自に開発した新規抗インフルエンザ薬ファビピラビル（ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害薬、商品名：アビガン）が国内で条件付き製造販売を承認された。ファビピラビルは細胞内でウイルスの遺伝子複製酵素を阻害し増殖を阻止する新規な作用機序であり、幅広い抗ウイルス作用が期待される。ギニア政府はエボラ出血熱の標準治療薬に採用。</li> <li>・ 国内で開発された抗 HIV 薬はアメリカで臨床開発され、欧米の製薬会社へ導出されており、着実に産業化にも実績を上げている。</li> <li>・ 日本タバコ産業で開発されたインテグラーゼ阻害剤は米国 Gilead 社に導出され、Quad という 4 種類の薬剤の合剤として開発され、2012 年 8 月 27 日に FDA に承認された。</li> <li>・ HIV 治療薬としてインテグラーゼ阻害作用を有する抗 HIV 薬ドルテグラビルが GSK と塩野義製薬により共同開発された。</li> <li>・ ワクチン開発に関しては、シーズは少なくないものの、ヒト化研究や前臨床試験、治験体制の整備が立ち遅れている。</li> <li>・ 国内の研究用 BSL-4 施設は国立感染症研究所村山庁舎 BSL-4 施設しか稼働しておらず、高病原性ウイルスに対するワクチン・治療薬開発が大きく遅れている。</li> <li>・ 大手製薬企業がワクチン開発に参入する上で、審査行政、ワクチン行政がボトルネックとなっている感が否めない。</li> </ul>
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多くの分野で着実に優れた成果を上げている。ワクチン関連分野に加え、ゲノム、疫学、レギュラトリーサイエンスが強い。</li> <li>・ 微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い純粋基礎研究が高いレベルで継続されており、その成果は結果的に応用へも確実に反</li> </ul>

				映されている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性 C 型肝炎に対する複数の新薬（プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤）の臨床試験成績が報告され、今後は IFN、リバビリン、リトナビルなどとの併用療法にて、さらなる治療成績の改善が期待されている。</li> <li>B 型インフルエンザウイルス株を二種配合できる四価インフルエンザ生ワクチン（FluMist）が上市している。</li> <li>クロストリジウム・ディフィシル感染下痢症に対する新薬（フィダキソマイシン）が開発された。</li> <li>応用研究から開発に向かう際の競争的資金、サポート体制が強い。</li> <li>メガファーマを中心に精力的に開発が進められている。日本などで開発された薬剤も欧米のメガファーマに導出されるケースが多く、臨床治験も米国を中心に進められている。</li> </ul>
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU では特にドイツ、フランスを中心として、米国に匹敵するレベルの研究が行われているが、感染を対象とする基礎研究が拡大しているとは言い難い。</li> </ul>
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>年間 2 億人が発症するマラリアに関し、GSK が開発したマラリアワクチン Mosquirix (RTS,S) の有効性が接種直後では認められるが、時間経過とともに効果は減少すると報告されている。</li> <li>Janssen R&amp;D Ireland (旧 Tibotec) は逆転写酵素阻害剤である Dapivirine の vaginal gel, vaginal ring を HIV 感染予防薬として開発し、International Partnership for Microbicides (IPM) による第 3 相臨床試験で有効性を確認した。</li> <li>HIV 治療薬としてインテグラーゼ阻害作用を有する抗 HIV 薬ドルテグラビルが GSK と塩野義製薬により共同開発された。</li> <li>感染症ワクチン開発においては、総じて米国に準ずるが、霊長類など動物実験倫理が厳しいことが他国との比較で不利になることもある。</li> <li>欧州でもメガファーマを中心として薬剤、ワクチンなど開発が活発に進められており、審査行政も迅速である。新規結核ワクチンの開発トライアルはオランダなどで積極的に実施されている。</li> </ul>
中国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recruitment Program of Global Experts (1000 Talent Plan) をスタートさせた科学者のリクルートを行っているが、さらに“Recruitment Program for Young Professional”と“Recruitment Program of Foreign Experts”という 2 つのプログラムを追加している。前者は 40 歳以下の中国人研究者を海外から呼び戻し、中国で研究を行うプログラムである。後者は海外からの研究者（中国人以外）を 3 年以上雇用するプログラムである。</li> <li>2010 年に Chinese academy of sciences は Center for Infection and Immunity を設立した<sup>23)</sup>。</li> <li>ウイルス学分野、特にインフルエンザの基礎研究には優れたものがみられる。海外で育った優れた中国人研究者の任用と予算の集中化により、過去数年で学術論文は著増し、内容も世界的レベルに到達しつつある。</li> </ul>
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> <li>E 型肝炎ウイルスに対するワクチンが開発され、有効性が報告されている<sup>24)</sup>。このワクチンは厦門大学の関連会社である Xiamen Innovax Biotech (INNOVAX) が開発している。</li> <li>Tu Youyou 博士が抗マラリア薬 artemisinin の発見により、2011 年にラスカー・ドゥペーキー臨床医学研究賞を、2015 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。</li> <li>前臨床、治験ともに日本と比較すると非常に敷居が低いが、逆に安全性、信頼度に大きな懸念が持たれる。</li> <li>多くのベンチャーが設立され、産業化を進めているが、現時点では大きな成果は上がっていない。しかし、国策として強力に推進されていることは日本と対照的である。</li> <li>ワクチン市場は中国で急速に成長している分野の一つであり、GSK やノバルティスの活動を通じて臨床開発力、産業技術力をつけつつある。</li> </ul>
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の研究分野に比較すると感染症研究には、それほど重点が置かれていない。しかし、過去数年の間に韓国から公表される微生物学関連論文の質は、格段に上昇してきている。</li> </ul>

俯瞰区分と研究開発領域  
生命・健康・疾患科学

				<ul style="list-style-type: none"> <li>・日米欧に比較すると見劣りするが、国際ワクチン研究所の疫学研究は注目すべきレベルを示している。</li> </ul>
応用研究・開発	○	→		<ul style="list-style-type: none"> <li>・韓国生命工学研究院を設立し、バイオサイエンスの推進、バイオベンチャーの育成を行っているが、薬剤開発に向けた感染症研究の比重は高くない。</li> <li>・ワクチン開発については国を挙げて治験などのサポート体制を向上させている。</li> <li>・薬剤研究については、特に注目すべき実用化研究は認められないが、韓国生命工学研究院は塩野義製薬と創薬シーズに関する共同研究を行っている。</li> <li>・東亜製薬が創薬したオキサゾリジノン系 tedizolid は、導出先の米国 Trius 社（現 Merck 社）から Bayer 社に導出され、上市された。</li> <li>・ワクチンについては、韓国 FDA の審査行政、ワクチン産業ともに日本はやや先を越されている。</li> </ul>

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

## (8) 引用資料

- 1) 露口一成、大野秀明, 「第 84 回総会ミニシンポジウム：V. 日本における多剤耐性結核」, 日本結核病学会, Kekkaku 85, 2, 125-137 (2010).
- 2) Matsuura K, et al., 「Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A.」 J Clin Microbiol. 47(5):1476-83 (2009).
- 3) 国立国際医療研究センター, 肝炎情報センター, 「B型肝炎」, [http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/b\\_gata.html](http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/b_gata.html) (2017年2月アクセス)
- 4) Olinger JJ, et al., 「Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques.」 Proc Natl Acad Sci U S A. 109, 44, 18030-5 (2012).
- 5) Reuters, “Fujifilm says test results on Avigan as Ebola drug by end-2014. ”, Health News, Nov 11, 2014, <http://www.reuters.com/article/us-fujifilm-ebola-idUSKCN0IV0EJ20141111> (2017年2月アクセス)
- 6) Marchand C, “The elvitegravir Quad pill: the first once-daily dual-target anti-HIV tablet.” Expert Opin Investig Drugs. 21, 7, 901-4 (2012).
- 7) Katlama C, Murphy R. “Dolutegravir for the treatment of HIV.” Expert Opin Investig Drugs. 21, 4, 523-30 (2012).
- 8) Business Wire News, “Merck Signs Two Deals for Novel HIV Drug Candidates and Initiates Phase II Clinical Trial of MK-1439 for HIV”, July 24, 2012 Eastern Daylight Time, <http://www.businesswire.com/news/home/20120724005352/en/Merck-Signs-Deals-HIV-Drug-Candidates-Initiates> (2017年2月アクセス)

- 9) 富士フィルムホールディングス, “富山化学工業株式会社 研究開発情報 新薬開発状況”, <http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/pipeline/index.html> (2017年2月アクセス)
- 10) 第一三共株式会社, ニュースリリース「抗インフルエンザウイルス薬イナビル (R) の第3相臨床試験 (インフルエンザウイルス感染症予防) 結果のお知らせ」, <http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/004446.html> (2017年2月アクセス)
- 11) Rappuoli R, et al., “Vaccines for the twenty-first century society.” *Nat Rev Immunol.* 11, 12, 865-72 (2011).
- 12) 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, “規制動向調査報告書: ワクチン (感染症、がん、アルツハイマー病など) の開発の現状と規制動向、予防医療と疾病治療の新たな展開に向けて” HS レポート No. 66 (2017年2月アクセス)
- 13) Cohen MS, et al., “Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.” *N Engl J Med.* 365, 6, 493-505 (2011).
- 14) Alberts B. “Science breakthroughs.” *Science.* 334, 6063, 1604 (2011).
- 15) AVAC: Global Advocacy for HIV Prevention, <http://www.avac.org/> (2017年2月アクセス)
- 16) Nordmann P, et al., “The emerging NDM carbapenemases.” *Trends Microbiol.* 19, 12, 588-95 (2011).
- 17) Yu XJ, et al., “Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China.” *N Engl J Med.* 364, 16, 1523-32 (2011).
- 18) WHO, “Severe complications of hand, foot and mouth disease (HFMD) caused by EV-71 in Cambodia conclusion of the joint investigation” , [http://www.who.int/csr/don/2012\\_07\\_13/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/index.html) (2017年2月アクセス)
- 19) Hatakeyama M., “Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA.” *Oncogene.* 27, 55, 7047-54 (2008).
- 20) Feschotte C, Gilbert C., “Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology.” *Nat Rev Genet.* 13, 4, 283-96 (2012).
- 21) 鉄谷耕平ほか, 「新たなアジュバントの臨床応用へ向けて」『Pharma Medica』 29, 4, 9-16 (2011).
- 22) 石井 健、堀井俊宏 「日本の新規ワクチン開発戦略」『感染炎症免疫』 39, 2, 2-11 (2009).
- 23) Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, “Center for Infection and Immunity” , <http://english.gibh.cas.cn/cfi/overview/> (2017年2月アクセス)
- 24) Zhu FC, et al., “Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial.” *Lancet.* 376, 9744, 895-902 (2010).