ATTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

CRDS-FY2007-IC-02

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTC G CC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAAC

TGA C CTAACT CTCAGACC

ライフサイエンス分野 **科学技術・研究開発の国際比較 2008年版**

00110 11111100 00010101 011

平成 20年 2月



Executive Summary

ライフサイエンス分野の我が国の研究水準は、全体として欧米に次ぐ水準であるが、いくつかの領域では欧米と同等、あるいは、先行する領域が出てきている。例えば、2007年末に国際的に話題となったヒト iPS 細胞の樹立の研究成果は単なる個別研究の成果ではなく、当該分野の力の表れである。ヒト iPS 細胞の樹立以外にも、いくつかの先行する研究があり今後の展開が期待される。

研究水準に対して技術開発水準、産業技術力は全般的にレベルが低い傾向があり、下流に向かうほどその傾向が強い。欧米でも同様の傾向が認められるが日本ほどではなく、我が国は基礎的な研究の成果を技術開発、産業技術へと転化させるのに時間を要する点に問題がある。その理由として、若手人材の育成力の弱さ、産学間の人材流動性の低さ、産学連携の非効率さ、ベンチャー企業の力不足やその育成力の弱さ、規制等の時代の不適応さ等が指摘されているが、国全体として新しいライフサイエンスの研究開発の流れに未だ乗り切れていない点が指摘される。

今回のライフサイエンス国際比較の作業を通じ、国際的にみられる大きな流れとして、研究開発が個別的・要素的なものから統合的・総合的なものへと展開していることが確認された。欧米は、それぞれ異なる手法であるが、この潮流をふまえた取り組みに着手している。その取り組みとして、ライフサイエンス分野内の異なる研究領域間の連携を促進し、また、ライフサイエンス分野以外から概念や技術を積極的に取り入れることにより、包括的な研究開発の基盤整備、人材の育成、融合を実現する新規技術開発を念頭においた総合的で継続的な戦略が実施されている。我が国は、旧来の個別的・要素的な研究開発では欧米に比肩しているものの、この総合的・継続的な戦略においては立ち後れている感があり、将来的な科学技術水準の上昇トレンドの減弱化が懸念されるところである。

統合的な流れとは、ゲノムを基盤として細胞、組織、個体、集団など、生物的な階層を 越えたより複雑な系へと研究開発を展開していくことであり、疫学調査も含めた体系的な バイオリソース、データベース等の基盤的整備とそのオープンな活用や、階層を乗り越え るための新規技術開発への取り組みが、その流れを確かなものにしつつある。

総合的な流れとは、ライフサイエンスの研究開発の局面をまったく変えるような概念や技術を積極的に活用する取り組みや、また、社会的な価値創出に必要な応用開発や知財確保など社会制度も含めた様々な面からの取り組みであり、この点で強みを発揮している米国が全般にわたって優位性を示している。

このような大きな流れに対する取り組みは各国において見られるが、欧米では継続的で相乗効果のある長期的戦略がうかがえるのに対し、我が国では研究期間においてゲノム、発生・再生など個別分野毎に基礎的、総合的な研究センターが構築、整備されているが、大学では個々の研究者のレベルに依存する傾向が強く、全体として統合的、総合的な流れに沿った取組は少ない。短期的で個々の研究者レベルに依存する傾向が強い。米国は、大

規模な研究投資によるボトムアップによる新規分野の開拓が活発に行われており、一方で、 政府機関に大きな権限を集中し、基盤的センターの整備と基礎から応用・開発への総合的 な取り組みが推進されている。欧州では、トップダウン的に各国で限られた資源を得意分 野に割り振り、米国とは異なる分野で優位性を確保する戦略が見られるが、米国と同様に 継続が必要な基盤的研究開発を域内や国際的な枠組みにより維持している。更に、欧米共 にこのような長期継続的な推進に際し、研究開発と人材育成の枠組みを組み合わせた取り 組みを活用しており、そのような中から質の高い持続的な成果が創出されてきている。

中韓は未だ始動的段階のものが多く、日米欧とはかなりの開きが存在するが、基礎研究段階での急速な発展が想定されている。特に中国については、国外で活躍している研究者の呼び戻しや集中投資がなされており、近い将来に研究開発水準の向上の加速が想定されている。アジアの科学技術の発展的展開において、将来にわたり日本が中核的な位置を占める為には、我が国は米国との差別化を図りながらも、継続的な基盤強化をはかるために、アジ

ア諸国の将来的な強みをにらみ、パートナーシップの促進をいかに図るべきかを検討する

必要がある。

目 次

1 目的及び構成

2	国際技術力比較	
	2.1 ライフサイエンス系の研究水準、技術開発水準、産業技術力の概観	
	2.1.1 研究水準 概観	-
	2.1.2 技術開発水準 概観	
	2.1.3 産業技術力・臨床技術等水準 概観	
	2.2 ライフサイエンス分野ごとの比較	
	2.2.1 ゲノム・機能分子	12
		12
	2.2.1.2 中綱目ごとの比較	13
	比較ゲノム・メタゲノム/ゲノム疫学・疾患遺伝子探査/プロテオーム解析/	
	メタボローム・その他のオミックス/生命機能化合物/生命システム	
	2.2.1.3 比較表	_
	2.2.2 脳神経	_
	2.2.2.1 概観	
	2.2.2.2 中綱目ごとの比較	30
	神経細胞・グリア細胞の細胞機能/脳神経系の発生・発達/感覚・運動神経乳	系
	/生体の恒常性調節機構/認知・行動/神経系の疾患/計算論・ニューロイン	ソ
	フォマティックス/社会性脳科学	
	2.2.2.3 比較表	
	2.2.3 発生・再生	
	2.2.3.1 概観	57
	2.2.3.2 中綱目ごとの比較	59
	発生プログラム/生殖細胞の全能性獲得/幹細胞の自己複製と分化/組織・器	5
	官の形成/個体の作出	
	2.2.3.3 比較表	72
	2.2.4 免疫	77
	2.2.4.1 概観	
	2.2.4.2 中綱目ごとの比較	
	基礎分野(受容体とリガンド、シグナル伝達系、細胞分化と器官構築、自己質	
	容と免疫制御)/炎症/感染免疫/移植免疫/自己免疫疾患/アレルギー/ネ	#
	経・免疫統合	
	2.2.4.3 比較表	
	2.2.5 がん ···································	101

2.2.5.1	概観	101
2.2.5.2	中綱目ごとの比較	102
発がん	」/がん細胞の特性と悪性化機構/がんの浸潤・転移/がんの免	疫療法・
遺伝子	² 治療・代替療法/疫学・コーホート研究;体制・連携/疫学・I	コーホー
ト研究	R;解析技術/がんの診断・治療技術;放射線・重粒子線/がん	の診断・
治療技	統;ドラッグデリバリーシステム	
2.2.5.3	比較表	123
2.2.6 植物	物科学	131
2.2.6.1	770	
2.2.6.2	中綱目ごとの比較	132
遺伝子	² 発現と代謝制御/器官形成/開花制御・生長制御/環境・スト	レス応答
/生態	生 理	
2.2.6.3	比較表	141
2.2.7 融行	合研究	
2.2.7.1	150 (20)	
2.2.7.2	中綱目ごとの比較	147
システ	$\overline{}$ ム生物学/バイオインフォマティクス/構成生物学/脳科学/ \cdot	イメージ
ング/	構造生物学	
	比較表	
2.3 ケース	スタディ	164
2.3.1 生命	命倫理	
2.3.1.1	生命倫理および研究の社会面に関する取り組みの現状に関する国際比較・	164
2.3.1.2	比較表	168
2.3.2 創	薬の競争力	169
2.3.2.1	創薬の競争力と研究水準、技術開発水準、産業技術力	169
2.3.2.2	比較表	171
	研究開発の動向	
	機能分子分野	
	分野	
	再生分野	
	野	
	野	
	学分野	
3.7 融合研究	究分野	199
略 語 集		205
調査協力・執筆	至者一覧	210

1 目的及び構成

目的及び構成

1.1 目的

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センターは社会ニーズを充足し、社会ビジョンを実現させる科学技術の有効な発展に貢献することを指標とし、社会ビジョンの実現に向けた研究開発戦略を企画立案し、発信している。有効な研究開発戦略の企画立案を行うためには、国内外の科学技術水準や現在行われている研究開発の動向を比較し、今後の研究開発動向を的確に捉える必要がある。このため、平成19年度に電子情報通信、ナノテクノロジー・材料、ライフサイエンス、先端計測技術、環境技術の5系の科学技術に関して国際比較を行った。国際比較の結果は研究開発戦略センターにおける研究開発戦略の企画立案の基礎資料として活用されるとともに、独立した報告書として政府関連機関等に配布される。

本報告書はライフサイエンス系に関して国際比較を行った結果を取りまとめたものである。

1.2 構成

本報告書の本文は、二つの章で構成されている。

第2章「科学技術・研究開発の国際技術力比較」は、専門家の知見に基づき 各国の科学技術力の比較を技術カテゴリー(中綱目)ごとに集めたもので、各 国の科学技術力を比較する際のベンチマーク資料と位置づけられる。

本報告書におけるライフサイエンス系の科学技術力比較では、的確な比較ができるよう、我が国で活発に研究が行われている「ゲノム・機能分子」、「脳神経」、「発生・再生」、「免疫」、「がん」、「植物科学」の6分野を俯瞰し、各分野をさらに関連する5-10の中綱目に細分化している。また、最近世界的に進展が見られる「融合研究」について、6の中綱目に細分化して比較を行った。さらに、イノベーションの観点から今後のライフサイエンスの研究開発動向に関連する事例として、生命倫理の取組の現状と創薬の競争力を取り上げ、ケーススタディとして比較した。

比較項目は原則、「研究水準」「技術開発水準」「産業技術力」としている。研究水準とは、大学・公的機関における研究レベル、技術開発水準とは、企業における研究開発のレベル、産業技術力とは、企業における生産現場の技術力である。但し、ライフサイエンス系においては、技術等が企業ではなく病院や公的事業等を通じて普及されることがあり、その場合は「産業技術力」に代えて、「臨床技術等水準」としている。臨床技術等水準は臨床医療技術、種苗配布など公的サービス等のレベルである。なお、ケーススタディでは対象毎に適

当な項目を定めて、比較した。

国、地域のカテゴリは、原則、日本、米国、欧州、中国、韓国としている。 その他の国、地域は必要に応じて欄を追加するなどした。

第3章「注目すべき研究開発の動向」は、国際技術力比較とは別に専門家の見識による注目すべき研究開発動向についての最新動向を取りまとめたものである。重要性が増してきそうな技術の芽や、新しい動向をとらえるための手段として位置づけられる。

第2章及び第3章に関わる調査の進め方は次のとおりである。まず、全体の取りまとめはライフサイエンス系の上席フェローが担当し、次に、分野毎に当該分野に精通する研究開発戦略センターの特任フェローを総括責任者として配置した。総括責任者は中綱目を設定するとともに、当該綱目に精通する専門家を調査協力者として依頼し、分野の取りまとめを行った。調査協力者は、担当する中綱目について、最新の文献や国際学会等の動向、関連する研究者、技術者等からの聞き取り調査を行うなどにより科学技術・研究開発の国際技術力比較及び注目すべき研究開発の動向の調査を実施した。

2 国際技術力比較

2.1 ライフサイエンス系の研究水準、技術開発水準、産業技術力の概観

2.1.1 研究水準 概観

日本の研究水準は米国には質量ともに及ばないものの、免疫、脳神経、植物 科学など既存の多くの分野で欧州主要国と比肩するまでに高まってきている。 しかしながら、先端的な分野や融合分野では欧米に遅れを取っており、先進的 な取り組みに対する対応の遅れ、これらの分野における人材の育成や活躍の場 が少ないことなどが原因として挙げられる。また、欧米で進められる大規模融 合研究施設、研究プラットフォームの構築など新しい研究システムの導入の遅 れも指摘される。また、ヒト・ゲノム・プロジェクト以降、ライフサイエンス を持続的に発展させるための基盤となるゲノム、バイオリソース、幹細胞など の分野では国際的な研究コンソーシアムが米国、EU によって戦略的に構築さ れ参加国が個別の研究開発を競い合うという動きが見られるが、我が国は研究 水準の高さに比べ、このような国際的ネットワークにおける存在感がやや希薄 であるといわざるを得ない。欧米の研究推進機関であるファンディングエー ジェンシーや研究会議がポストゲノムという新しい研究分野が構築される過程 で国際的な研究コミュニティでの主体性の発揮に重点を置く動きがあるのに対 して、日本では研究推進機関、研究コミュニティの双方に積極的な姿勢が見ら れない。一方、欧米に並びつつある研究水準を背景に大学を中心として国際的 にも評価の高い独創的な研究成果が生まれつつある。

米国は豊富な研究資金と人材をバックにかなりの分野で圧倒的に世界をリードしている。また、NIHやDOEを中心に基礎研究に投資しつつ、新しい医療やバイオエタノールの開発など次世代を見据えた研究の振興にも積極的で、当面その地位は揺るぎそうにない。サイエンスメリットを基準に厳格な審査に裏打ちされた研究資金により国内外から優秀な研究者を大学に吸引し、優れた研究成果を多数蓄積し、発信するとともに、人材を育成するシステムは他国の追随を許さない。また、「複雑なバイオロジカルシステムの理解」を優先項目に省・庁連携を進め細分化された学問分野を融合させたり、イメージングなどの分野で技術プラットフォームとなるセンターを多数設立したり、画期的研究助成制度を立ち上げるなど新規な研究分野にチャレンジし、将来にわたって研究水準を維持し、競争力を高める姿勢は怠らない。

欧州は英、独、仏などの主要国は長い基礎研究の歴史を背景に高い研究水準を保っている。また、EU によるフレームワーク・プロジェクトの実施は個々の分野における研究の水準を引き上げるのに貢献するだけでなく、欧州各国に散在する優秀な研究者・研究機関を巧みに連携させ、科学技術のポテンシャル

を統合し、全体の研究水準を底上げするのにも効果を挙げ始めている。また、主要国をはじめ欧州各国はフレームワーク・プロジェクトを背景に、自国の予算をそれぞれの強い研究分野に集中させ成果を挙げ始めている状況が現れてきている。また、欧州だけでなく、アジア、アフリカを含む世界的な研究ネットワークの構築にも熱心である。世界的に生命倫理や社会的受容性を研究推進と並行して進める政策を実施する取り組みが進んでおり、イノベーションに社会全体で取り組む体制が構築されつつある。

中国は相対的に基礎研究が活発化するのはこれからであるが、国家が重点的 に取り組み、海外からの研究人材の呼び戻しが進む分野では研究水準の高まり が見られる。また、論文の生産性は相当の勢いで伸びており、研究が活発化していることが伺われる。

韓国は幹細胞、クローン動物、コーホート研究、植物科学などの分野で我が 国に比肩する研究水準を持つが、全般的には未だこれからの状況で、先端研究 分野や融合研究分野の取り組みもこれからである。

2.1.2 技術開発水準 概観

日本は米欧に次いで全般的な技術開発水準は高位にあり、ことに遺伝子機能解析、DDS (Drug Delivery System)、SBDD (Structure Based Drug Design)、構造解析、糖鎖工学、疾患プロテオームなどでは高い水準を保っている。しかし、イノベーションという観点からいうと、例えば、ゲノム創薬や幹細胞の分野などでの研究水準の高さを技術開発に十分活かしきれていない分野が少なからずみられる。

このような原因として第一に、日本では本格的研究訓練を受けた博士課程大学院卒業研究者の企業就職や大学-企業間の人材交流の少ないことに加え、大学・企業間の研究人材の流動性が少ないことが上げられる。また、国際的に活躍できる高い能力を身につけた人材が少ないなど研究から開発に結びつけるトランスレーションに関わる人材育成に課題がある。これまで、我が国では自前で研究者を育成し、彼ら、彼女たちが主に、大学・研究機関、企業の研究開発を担ってきたが、20世紀に入りイノベーションや新しいライフサイエンス研究に対応できる人材確保、育成システムを海外人材も視野に入れて抜本的に構築し直す必要がある。第二として欧米では大学からベンチャーへの技術移転や大企業によるベンチャー育成などが活発で公的支援も充実し、ベンチャーが革新的な技術開発の主体になりつつあるのと対照的に、日本ではバイオベンチャーの成功例が少なく、世界に通用するバイオベンチャーが欠如している。米国ではバイオベンチャー苦難の時代に大手製薬企業はリスクを持ってバイオベンチャーを支援し、育成してきたが、日本では自立までに時間のかかる

ライフ分野のベンチャーを育成するシステムが官民ともに十分に機能せず、ベンチャーが果たす役割が小さいことがあげられる。また、開発品目数の漸減、国際特許取得数の減少が創薬の競争力の低下の観点から危惧されるが、ベンチャー、産学連携を強化しつつ国全体として基礎研究から産業化までのイノベーションシステムを確立することが課題である。第三に、GM 植物や幹細胞など生命倫理の規制と研究推進の判断や社会的受容性の進展が遅れがちな分野では研究水準は高いが技術開発の水準が低く、開発意欲も低下しがちである。これら課題に共通する技術開発に時間がかかりすぎるという問題はイノベーションには致命的である。特に新規な分野ではその傾向が顕著で、研究開発活動全体のダイナミズムを上げることが喫緊の課題である。

米国では NIH のロードマップや DOE のゲノム・トウ・ライフなど基礎研究から技術開発までを総合的に支援するプログラムがあり、ゲノム解読の継続、遺伝子機能の解明 (ENCODE、HapMap)、疾患関連解析 (Cancer Genome)、先端技術開発 (ATP/シーケンサー、イメージングなど)、ベンチャー支援 (SBIR)、トランスレーショナルリサーチ、融合領域研究センター設立 (Systems Biology、Bioengineering など)、人材育成その他多くの手厚い施策が実施されている。また、ベンチャーをはじめとする民間企業の活発な研究開発を背景にほとんどの分野で高い技術開発水準が維持され、多くの分野で水準のさらなる向上がみられる。しかし、ナノテクノロジーを応用した遺伝子解析技術、チップ技術など独走状態の分野がある一方で、計測機器などの要素技術に関しては研究開発水準が低下する傾向もみられる。

欧州では英、独、仏、伊など個別の国毎には日本と同程度の技術開発水準であるが、EUとしてフレームワーク・プロジェクトを実施するなど、全体としての研究開発水準は米国に次いで高く、かつ水準の向上がみられる分野も多い。スウェーデンとデンマーク国境にあるメディコンバレーが成功しつつあり、EU全体で国境を越えた企業集積やネットワーク形成からのイノベーション創出効果が現れ始めている。また、臨床開発では Micro-dosing など臨床開発期間短縮を図る技術開発や国際共同治験が活発で、メガファーマの台頭、ベンチャー起業の活発化など米国を凌駕する勢いがみられる。GM 植物、幹細胞などの研究分野では倫理問題に早くから取組み、進展する研究をモニターしながら社会的受容性の向上に努めるプラグマティックな取り組みも進めており注目される。

中国は全体的に技術開発が遅れている。しかし、ゲノムや植物バイオなど国家が重点的に投資する分野や海外研究人材の呼び戻しが活発な分野で徐々に技術開発水準の向上がみられる。ポストゲノム関連では特許出願の増加傾向が認められる。また、国際共同治験の参加、民間企業の誘致が増加傾向にあるなど、民間企業の研究開発活動が活発化している分野でも徐々に技術開発水準の向上

が認められる。

韓国も同様に技術開発水準は高くない。しかしながら、幹細胞関連や創薬分野では徐々に技術開発水準の向上が認められ、ポストゲノム関連では特許出願の増加傾向が認められる。

2.1.3 産業技術力・臨床技術等水準 概観

日本の産業技術力は製薬分野では総じて欧米に次いで高い。免疫抑制剤、抗 がん剤などは強い分野で、抗体医薬、生物製剤やワクチンはやや弱い。医療機 器や計測装置分野では要素技術には強いがハイスループットスクリーニング技 術など装置のシステム化やソフトウェアに弱点がある。また、食品分野や作物 分野にゲノム等の成果を反映させるのはこれからである。創薬の競争力の観点 からは世界的に研究開発期間の短縮化が重要な課題となっている。日本では薬 事審査期間の短縮化など個別の制度改革が進捗しつつあるが、疾患マーカーの 開発、リソース・ライブラリーの整備、疾患コーホートの推進など医薬開発期 間短縮を図る産業技術力の基盤整備が遅れており、今後の課題である。また、 GM 植物や幹細胞分野では産業化の意欲が低下しており、基礎的な研究に終始 しがちである。ステークホルダー(生産者、企業、消費者など)の間で利益の 共有化を進めることにより社会的受容性が高まるなどの欧米の事例も参考に、 イノベーションに向けて研究開発をモニターしつつ、規制や社会的受容性に関 わる問題を並行して解決するシステムの構築が必要である。創薬における国際 共同治験の絶対数の不足、国際特許取得数の減少傾向は国際競争力の低下を懸 念させる。産業技術力に関しても国際的に活躍できる人材の育成、確保が急務 である。

米国はライフサイエンス全般に圧倒的な予算を投入し、世界中からの人材を集めることで質量共に高い研究水準を保つとともに、これを基盤として技術開発水準、産業技術力を高める総合的な施策を進めている。ATP、SBIR、CRADAといった技術移転、産学連携の枠組み整備のほかに、NIH のロードマップや ENCORD プロジェクト、トランスレーショナルリサーチなどではベンチャーや製薬企業の積極的な参加やコンソーシアム形成を進めている。また、企業も積極的に大学との連携やベンチャー育成、開発分担を進めるなどトータルな研究開発システム整備に余念がなく、高い産業技術力と国際競争力を保っている。国際間、産学間の人材の流動性の高さも強さの背景にある。

欧州では、英、独、仏などの主要国は日本と同等以上の産業技術力を持つ。 創薬分野では製薬企業の合従連携が進み、米国以上の産業技術力をもつメガ ファーマも出現している。食品、発酵産業は伝統的に強い産業技術力がある が、ゲノムなど新規な技術分野の取り込みにも積極的で、産業技術力の上昇傾 向が認められる。また、生命倫理、社会的受容性の取り組みが最も進んでおり、 GM 植物、幹細胞なども第7期科学技術計画 FP-7(2007年~2013年)の 下に EU として総合的な展開を始めようとしている。

中国では産業技術力のあるバイオ産業はまだ育っていないが、国家として重点的に投資する製薬や農作物分野では海外人材の呼び戻しが進展するなど徐々に企業も成長し、産業技術力を蓄え始めている。特に、製薬分野は企業数が世界で最も多く、緩やかな規制や多数の人口、海外からの投資を背景に国際共同治験を含め臨床試験が活発化しており、産業技術力を高める環境が出来始めている。このほか、国家の研究機関が実用化に関与している植物品種開発、GM植物なども状況によっては産業として一気に展開する可能性を秘めている

韓国は生殖補助技術、機能性食品分野の産業技術力が高いが、一般的には高いレベルの企業は少ない。製薬分野では国産新薬第一号の開発に成功しているが、最近、欧米のメガファーマが工場を撤退しているなど環境は良くない。

ライフサイエンスは産業のみならず医療などの社会公共サービス、ペットや 街路樹など豊かな生活を育む生物利用、命や人間性を考える教育、教養などに も幅広く貢献している。これら臨床技術等水準の国際比較は今回の調査では十 分にできなかったが、この点に関しては次回の課題としたい。

2.2 ライフサイエンス分野ごとの比較

2.2.1 ゲノム・機能分子

2.2.1.1 概観

現在のゲノム科学分野は、ゲノムを研究対象とする分野というよりも、配列 決定からシステム生物学までの広い範囲を含み、より複雑な系についてより定 量的な情報を得ようとする現在の医学生物学にあって、基盤的・ロジスティッ ク的な役割を担う分野に変貌しつつあると考えられる。

国際比較の詳細は各項目と比較表に譲るとして、全体をまとめると、研究水準の現状では、米国が全分野に渡って高い水準にあるものの、全般に日本も欧米に特に劣るものではなく、糖ゲノム、遺伝子発現解析、メタボロームなど部分的には日本がリードしているところもある、しかしながら、トレンドとしては、米国がさらに上昇傾向であるのに対し、日本では上昇が鈍り引き離される部分が出てきているということになる。韓国、中国は、現状では欧米日本と差があるものの、トレンドを見ると一部の分野で、特に中国の上昇が著しく、韓国とともに日本を脅かす可能性も出てきている。

このような全体像から気付く点は、米国が、ゲノム科学の基盤的・ロジスティック的性格にいち早く気付き、サービス提供型の性格を持ったセンターをうまく使い本分野を維持発展させてきた点である。例えば、配列決定センターを解散させずに地道に維持してきた。また、構造科学やケモゲノミックスのセンターを複数個作らせ地道に支援している。そして、これらのセンターが技術開発とデータ生成の基盤を提供し、医学生物学全体に貢献している。これに対し、日本は、より課題指向型の大規模センターを時限でつくり、すばやい結果を求めることで成果を出してきた。現状ではほぼ並び、将来へのトレンドでは差がついているのは、このような事情を反映しているのではないかと考える。

欧州は、研究に回る公的資金が少なく、ウェルカムトラストの資金を受けたグループや EMBL、マックスプランク研究所といった限られた組織でのみ、ゲノム科学分野の研究は進んでいて、それらがセンター機能を発揮している。米国に比べると個々の水準は高いものの、まだら模様であることは否めない。中国も限られた研究費を小数の研究室に集中して水準を維持発展させている。

一方、より出口に近い技術開発水準の現状およびトレンドは研究水準とほぼ 同様の傾向であるが、研究水準よりも米国の優位が際立つ傾向にある。また、分野によっては欧州の技術開発力も強い。さらに、産業技術力では、現状で日本と欧米との間にかなりの差があり、トレンドとしても欧米が上昇傾向にあるにもかかわらず日本が横ばいといった分野が多い。韓国、中国に対しては、技術開発水準、産業技術力ともに、日本が優位性を持つものの、特に中国の上昇

トレンドが顕著であり、将来に若干の不安を残す結果となっている。

技術開発水準と産業技術力における現状とトレンドの差は、研究水準の差もさることながら、ベンチャーをめぐる社会状況の差や、最終的な産業である医薬品業界の規模と開発力の差にもその原因を求める必要があると考えられる。特に、人材の流動性と人材の育成は表裏の関係にあり、人材の流動性が高い米国やアジアでは新規分野の人材も育ってきており、流動性の低い欧州や日本では人材育成も停滞が見て取れる。

2.2.1.2 中綱目ごとの比較

(1) 比較ゲノム・メタゲノム

大規模シークエンスに基づく細菌叢メタゲノム解析研究では、現在 112 のプロジェクトが進行中または論文発表 (2007 年 11 月現在で 23) されている。 国別では、米国: 90、欧州:17、日本:2、カナダ・ブラジル・シンガポール:各1である。

日本の研究水準は米国に及ばないが、世界に先行して公表されたヒト腸内細菌叢メタゲノムデータのように、その技術力が米国に対抗できるグループもある。これは、基盤となるシークエンスとインフォマティクス技術に実績をもつグループが中心となって、その周りにリソースや腸内細菌研究者が協力するコンソーシアム体制をとった結果である。この日本の優れたゲノム解析技術基盤は、今後のさまざまな環境細菌叢のメタゲノム解析を実施する上できわめて大きな強みになる。既に、我が国独自の水田土壌や排水処理リアクター細菌叢等のメタゲノム解析が着手されつつあり、これらを上記したゲノム解析技術基盤の元で遂行すれば、存在感のあるテーマと高い技術力を世界に示せる状況になると期待できる。

米国では、エネルギー省傘下のJGIの活動の大部分がメタゲノム関連研究で占められている。また、NIH主導によるヒト常在菌叢ゲノム解析プロジェクト(Human Microbiome Project)が最近立ち上がり、プロジェクト数及び予算規模の観点からこの分野は主導的な立場にあり、研究水準が高い。この背景には、ヒトの健康増進、環境保全と維持、石油代替えエネルギーの開発等、21世紀の人類と地球が直面している諸問題解決に膨大未知な環境細菌叢のもつ能力/遺伝子資源を発掘、活用すべしという米国科学アカデミーによる強力な提唱と支持がある(たとえば、メタゲノム解析の重要性を唱えた「The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Planet」という報告が2007年4月に出されている)。さらに、メタゲノム解析を可能にする DNA シークエンス技術及び高速アセンブリや遺伝子アノテーション等のインフォマティクス技術の発展も見逃せない。とくに、シークエンス技術については、キャピラリ型シークエンサーの少なくとも100倍高速

化した新型シークエンサー(ロッシュ社 454、イルミナ社 Solexa、ABI 社 SOLiD)が主に米国の企業によって開発され、2006 年頃より実用化されている。また、インフォマティクス技術の開発も、新型シークエンサーで大量データを生産している米国ゲノムセンターで進められており、技術開発水準、産業技術力の高さにつながっている。

欧州における研究水準や予算規模は日本をやや上回る程度であり、個別研究レベルでのメタゲノム解析がおもに進められている。しかし、ここ数年内にはEU全体として(主にその実体はイギリスとフランス)のヒト常在菌叢メタゲノム解析が始まり、予算規模の増加とともに研究水準は急速に高まっていくものと見込まれる。

中国は現時点で具体的なプロジェクトを公表していないが、新型シークエンサーを数台導入しており、米国仕込みの研究者が多いため、潜在的な研究水準と技術水準は国際的である。韓国に関する情報は少なくすべてにおいて小規模である。

このほか、シンガポール、マレーシア、インド、カナダ、ブラジル等では、 新型シークエンサーの導入やバイオインフォマティクス研究者の養成が進んで おり、また、一部ではメタゲノム解析及びそれに関するインフォマティクス研 究が盛んになってきている。

(2) ゲノム疫学・疾患遺伝子探査

この分野は欧米を中心にこの1年で革新的進歩があり、残念ながら日本が大きく水をあけられた感がある。短期的に成果をあげることの可能な分野であり、短期的資金投入、中長期視野に立った人材育成が求められる。

(イ) コーホート、タイピング技術

2007年は全ゲノムアソシエーション・スタディ (GWAS) の年といって過言ではない。これまで多因子疾患遺伝子研究が進められていたが、成果に関しては再現される結果が少ないことなど研究進捗は遅々としていた。ところが、Illumina、Affymetrix 社から全ゲノムにわたり30-50万SNPで解析できるプラットフォームが開発され、一気に研究進展がみられた。また1万人を超える検体で50万SNPタイピングすると産出データは膨大で、そのデータ解析から統計遺伝学的解析手法の開発へも繋がっている。GWASのチップは安価になったとはいえ、1000例をこえる検体数をタイピングすると5000万円以上かかる。米国でも英国でも潤沢な研究資金を集中化させることで実現可能となった。特に今年になり、糖尿病、心筋梗塞、がんなど多くの疾患について GWAS がおこなわれ、また追試までされ、リスク遺伝子が続々と同定されるようになった。その

成果は Nature、Nature Genetics、Science 等一流誌に報告されている。

欧米で疾患遺伝子同定がなされているものの、多くは白人集団での成果である。アジア集団でも同じ遺伝子が関与するとは限らず、加齢性黄斑変性症のように白人とはリスク遺伝子が一致しない例が多い。当然、アジア集団独自の検討が求められる。

日本の現状は残念ながらかなり遅れてしまい研究水準、技術開発水準の レベルはそれほど高くなく、欧米に引き離されつつある。ミレニアムプロ ジェクトでいち早く多因子疾患の遺伝子探査に取りかかったものの、当時 のタイピング技術では困難だったことも事実であった。創薬や知的財産に おいて我が国が将来負債を抱えることのないよう、早急な対策が必要であ る。日本に活路があるとすれば、研究資金を集中化しタイピング作業をお こなうこと、そしてバイオバンクジャパンの有効利用であろう。

米国では50億円/年程度の予算が投下されており、MIT、Harvard 大学の研究者が共同参画している Broad Institute が中心となって多く の成果を発表している。研究水準、技術開発水準は高く、上昇傾向にある。 また、全ゲノム SNP 解析用チップなどの産業技術力はきわめて高い。

欧州では英国の Wellcome Trust 財団、アイスランドの deCode 社から続々と疾患遺伝子同定が報告されており、研究水準は高い。

中国、韓国でも積極的に GWAS 研究が進められており、実際のところ 競争状態にあるといえる。

(ロ) 全ゲノムシークエンス

日本の全ゲノムシーケンシングの研究水準は低くないが、取り組みは決して進んでいるとは言えない。日本はらん藻・シロイヌナズナ・イネ・ヒトのゲノム及びヒト完全長 cDNA、マウス完全長 cDNA などで国際的に大きな貢献をしてきたが、最近の国全体としてのシークエンシング能力の低下で今後の貢献は心許ない。例えば Solexa の納入実績をみると(Illumina からの情報提供)米国 60 台以上、欧州 40 台以上、中国 8 台、韓国 2 台、日本 4 台とのことである。欧米には大きく水をあけられ、中国にも追い越されている現状である。パーソナル全ゲノムシークエンシングがどのように国民の健康・福祉に役立つか検討課題は多く、アカデミック、産業界が踵を合わせて取り組む必要があろう。

米国では、2003年のヒトゲノム配列決定以来、個々人の全ゲノムシーケンスが課題となり、James Watson や Craig Venter のゲノム配列決定はニュースとなった。また、Dulbecco によるヒトゲノム計画の当初の目標でもあったがんの本質であるゲノム改変を明らかにする Cancer

Atlas (NCI) プロジェクトも進められており、研究水準は高い。ヒト全ゲノムを1000ドルでシーケンスすることが目標とされ、高い技術開発水準を背景に近い将来実現するものと思われる。産業技術力も他国を圧倒する高さがあり、すでにIllumina Genome Analyzer (Illumina (Solexa))、Genome Sequencer FLX System (Roche (454 Life Science)) といった次世代型シーケンシング機が販売され、ギガ塩基単位でのシーケンス決定が可能となっている。次世代シーケンサーの開発でも我が国は後塵を拝する形となっている。

欧州では米国同様、英国でがんのゲノム改変を解析する Cancer Genome Project (Sanger Center) が進められており、研究水準も米国についで高い。

(ハ) 疾患データベース、ファルマコジェノミクス

疾患データベースは GWAS や全ゲノムシーケンスの成果に伴い、急速に充実していくであろう。特に GWAS 結果はすでにデータベース化 (dbGaP (NCBI)、Coriell) されている。特に 2007 年 10 月 1 日のアナウンスによると、dbGaP の SHARe(SNP Health Association Resource) で臨床情報と結合した遺伝子情報を得ることができる。我が国でも統合データベース事業(文部科学省)によりデータベース整備がおこなわれている。疾患データベースについては、現時点で日本人集団でのGWAS データが少ないこと、また倫理指針がデータベース化を想定していないことなどの問題を抱えている。

GWASには多くの検体数が必要なため、頻度の高い common disease を中心におこなわれてきた。ファルマコゲノミクスについて進捗はあるものの、検体数の確保の点で困難なため、未だ欧米からもGWAS レベルの成果はでていない。今後、検体数が増えるとともに進展が予想される。また rare allele が薬剤感受性に関与している可能性もあり、全ゲノム配列決定が必要となるかもしれない。短期に医療上の成果が期待される重要な分野でもあるので、今後の検討課題であり、欧米との競争よりも日本人独自のデータが必要となる分野でもある。

(3) プロテオーム解析

ライフサイエンス分野、特にタンパク質関連は米国主導で行われていている。 ただし NIH Roadmap からもわかるように、米国では研究の結果が医療など 生活の向上に結びつくことが求められている。そのため基盤技術よりも出口に 近い応用研究にシフトしているように思われる。90 年代に数多く誕生したバイオベンチャーも、単なる技術や情報を売りにするだけでは長続きせず、他の

企業に吸収されるか、製薬会社への転換を図っている。

中国では主に公的研究機関や大学で研究が行われているが、最近ではこれらの研究機関が自らベンチャー企業を設立して「産」への技術委譲を直接行ってきた。医薬品市場における中国の2004年と2005年の2年間の平均成長率は25.6%、市場規模としては世界第9位である。中国の医薬品分野の特許出願の約8割は海外からであるが、日本からは特許および売り上げ共に非常に少なく欧米企業に遅れを取っている。

日本の研究水準は欧米に次ぐレベルであるが、比較的優位な分野は機能解析技術、糖鎖関連タンパク質工学技術、バイオインフォマティクスである。また、ナノテクやITなど世界の最先端を走る産業もあるので、このような分野との融合技術によって世界における優位性を高める可能性は高い。バイオマーカーは医薬・診断分野では直接産業化に結びき、それを取り巻く機器・試薬・消耗品、さらには食品・環境などより多くの分野に波及する可能性が高いが、日本はFDAや欧米企業の様子見であった分、出遅れている。

ケミカルバイオロジーは別に項目があるが、低分子化合物が直接作用する標的分子の大部分はタンパク質である。有機化学とタンパク質科学との融合が成功の鍵となるであろう。この分野でもアメリカ主導である。日本は80年代の分子生物学発展とともに、生化学が人気を失い、また近年では有機化学分野の不人気も続いたこともあり、新たな生理活性物質の発見数は少なくなっている。日本でも大学の成果を特許化する傾向が強くなり、大学からの特許の約3割はライフサイエンスである。その多くが基礎研究であることから、基礎分野が弱い企業との連携は有効であろう。しかし国内では企業からアカデミア、アカデミアから企業という人材交流はまだまだ少ない。また、国内ではバイオベンチャーの育成が充分でない。例えばアメリカでは2004年に上市した新規医薬品31のうち22がバイオベンチャーからのライセンス品である。よって国内でもバイオベンチャーと大企業との連携が今後必須であろう。

タンパク質分野全体を特許数で見る限り、ここ3年の勢力図は、米国:欧州:日本:中国:韓国は大雑把に40:15:15:5:2である。中国を除けば、大雑把に人口比に見合った割合であると思われる。また件数の伸びでは米国・欧州・中国は横ばいである、日本と韓国が勢力を伸ばしている。これを国際的に通用する技術、つまり PCT 出願した特許に限定すると、その割合は大雑把に60:30:10:1:1であり、欧米が非常に優勢となっている。アジア勢は自国でしか通用しない質の低いものが多いのかもしれない。実際にこの分野における最先端の装置や試薬は欧米製品であることからも、技術という点ではアジアは大幅に遅れているといえよう。さらに細かく見ると、最近7年間では、創薬関連技術が29%、続いてタンパク質構造解析技術が17%、タンパク質機能解析技術が15%、診断技術が13%、遺伝子機能解析技術が12%と、ポス

トゲノムの出口が治療・診断にむいており、またタンパク質関連技術がその多 くを占めている。国別に見ると、米国はナノバイオテク以外で半分以上のシェ アを持つ。ポストゲノム分野でのナノバイオテクでは中国が約4割を占め、 世界をリードしている。日本は大体 10%前後であるが、糖鎖関連タンパク質 工学分野は 24%、バイオインフォマティクスは 19%と他の分野より強みがあ ると思われる。韓国は全ての分野で数%と数こそ少ないが、増加傾向が強い。 国際特許に限定した場合、米国は全ての分野で過半数を占め、欧州も2割前 後を占める。日本は数%のシェアに留まるが、唯一糖鎖関連タンパク質工学分 野が16%を占めている。なお、中国のナノバイオテクにおける優位性はない(わ ずか 1%)。欧米の代表的な企業 2 社の傾向について調べると、Bayer AG の 特許の多くは共同研究やバイオベンチャーからのライセンス、あるいは吸収に よるものである。内容は遺伝子関連が少なく、タンパク質関連が多いのが特徴 である。またタンパク質と共に、それに関連するアッセイ系・計測系などのプ ラットフォーム技術がセットで特許化されている。Glaxo Smithklineの場合、 遺伝子関連にいち早く飛びついたものの、遺伝子配列から創薬へのプロセスが 確立していなかったために思ったほどの成果に結びつかなかったのであろう。

(4) メタボローム・その他のオミックス

日本では、慶大 [1] が CE-MS 法により数千のイオン性代謝物の一斉分析を可能にした [2]。慶大は世界最大のメタボロームファクトリーを構築し、微生物の代謝解明 [5]、動物や臨床検体を用いた疾患マーカー探索 [6,7] など精力的に研究を行っている。理研はメタボロームとトランスクリプトームのデータから植物の未知遺伝子の機能を突き止めることに成功する [7,8] など世界的な成果を残している。京大は KEGG データベース [3] を完成させ、現在の代謝データベースのデファクトスタンダードとなっている。また未知物質の構造決定に不可欠なメタボローム MS スペクトルデータベース Mass Bank[4] (JST-BIRD プロジェクト)の構築も欧米に先駆けて開始されており、高い研究水準とともに、最先端レベルの測定技術、要素技術基盤が整備されている。産業界では、味の素、キリンビール等の幾つかの発酵企業はメタボロームを研究開発に積極的に取り入れている。しかし、製薬企業はメタボロームへの着手は鈍く、日本のベンチャーは未だ二社にすぎない。

米国はメタボローム研究の取り組みが日欧より遅く、さらに NMR やインフュージョン MS 等の簡便ではあるが、感度や定量性に問題のある方法を採用したため成果でも遅れた。しかし、2004 年に NIH が Roadmap [9] でメタボロミクスに投資することを発表して以来、多くのベンチャー、機器メーカー、研究機関が参入し、この研究分野が急速に立ち上がり、研究水準、技術開発水準が高まってきている。特に NSF が中心となって植物メタボローム研

究が組織的に行われており、植物研究では欧州に迫る勢いである。また疾患マーカーや食品の機能性成分の探索にも注力している。産業分野では、ファイザー等が創薬やマーカー探索にメタボロームを積極的に取り入れようとしている。分析メーカーは専用の装置や LC-MS カラムの開発に着手している。

欧州は、蘭、英の大学と独 Max Planck 研究所が先駆的にメタボローム研究を開始した。特に Max Planck は GC-MS によるメタボローム測定法を開発し、モデル植物であるシロイヌナズナとトマトの研究を精力的に行っている。英 Imperial 大は NMR を用いたメタボローム解析法 [10] を開発し、疾患マーカーの探索研究を行っている。全体的な研究水準は高い。また、ベンチャーが数社設立されており、技術開発水準も高まりつつある。Roche 等のメガファーマはメタボロームの共同研究を行うベンチャーを検討している段階である。

中国、韓国はこの分野の立ち上がりは遅れており、日欧米の技術を追従する形での取り組みである。現在メタボロームでは日欧米間の技術的な差はほとんどない。産学官の取り組みを総合すると、欧州は植物、微生物、米国は植物、動物、日本は微生物、動物のメタボローム研究が盛んである。

リピドミクスはリン脂質、糖脂質、中性脂質等それぞれに分析法が必要であり、日欧米間で LC-MS を用いた測定技術の開発競争が行われている。日本では東大がリン脂質の測定法の開発で先行し、この分野でリードしている。また阪大でも糖脂質、中性脂質等の測定法の開発が行われている。脂質の変化は生理機能や病態に大きく関与するため、最近欧米がグラントや組織を設立しリピドミクスを精力的に開始した。今後この分野でも競争が激化することが予想される。

く参考データ>

ISI Thomson で metabolome のキーワードで発表論文を検索すると、米 114、日74、独 67、英 60、蘭 29 報と続き中 8、韓 2 報であった。また引用数 10 位までの論文は、日、米、独、英が各 2 報、蘭、豪が 1 報 (責任著者で算出)であった。

<参考文献>

- [1] http://www.iab.keio.ac.jp/jp/component/option.com_frontpage/Itemid.1/
- [2] http://www.yodosha.co.jp/bioventure/bionews/n26.html
- [3] http://www.genome.jp/kegg/
- [4] http://www.massbank.jp/
- [5] N. Ishii et al. "Multiple High-Throughput Analyses monitor the response of *E. coli* to Perturbations" Science, 316, 593-597 (2007).
- [6] T. Soga et al. "Differential Metabolomics Reveals Ophthalmic Acid as an Oxidative Stress Biomarker Indicating Hepatic Glutathione Consumption" J.

- Biol. Chem. 281, 16768-16776 (2006)
- [7] Bio Technology Japan, リーダーインタビュー, BTJ ジャーナル, 2006 年 5 月号, PP. 2-9.
- [8] M.Y. Hirai et al. "Integration of Transcriptomics and Metabolomics for Understanding of Global Responses to Nutritional Stresses in *Arabidopsis thaliana*", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 10205-10210 (2004)
- [9] http://nihroadmap.nih.gov/newpathways/
- [10] http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/sora/biomol_med/research/ metabonomics/

(5) 生命機能化合物

ポストゲノムの生物学研究戦略のひとつとして、化合物を用いて機能性タンパク質や生体自身を制御し、その作用機構を明らかにしようというケミカルバイオロジー研究が注目されている。メガファーマと呼ばれる製薬企業では、数百万化合物にもおよぶ固有の化合物ライブラリーを有しており、独自のスクリーニングシステムを用いて新薬開発を行っているが、これらの化合物ライブラリーが公開され、一般利用に供されることはない。2005年6月に科学雑誌「Nature Chemical Biology」が刊行されたのをはじめ、2006年8月より「ACS Chemical Biology」が発行されるなど、ここ数年の間にケミカルバイオロジー研究の重要性が認識されたことを表している。

日本では、この10年間、ゲノムプロジェクト、タンパク3000プロジェクトなど国家戦略としての大型ライフサイエンス研究が推進され、多くの生物学情報が蓄積されている。また、天然物化学において、世界を先導する膨大な研究業績及び天然物由来の化合物の蓄積、複雑な構造を有する骨格合成に関するノウハウも蓄積されている。天然物化学を基盤とした天然化合物バンクが設立され、ライブラリーの整備が行われており研究水準は高い。しかし、これらの情報や天然物化学の基盤、ライブラリーを国内バイオ産業が活用し、国際競争力を培うためには、分散している遺伝子やタンパク質の情報、創薬の種となる化合物ライブラリーを統合的に整備する必要がある。また、世界をリードする成果を挙げるためには、それら構造多様性に富む化合物ライブラリーの構築に加えて、様々なバイオアッセイの結果を取り入れた情報を集録したデータベースを整備する必要がある。

米国では、NIH がロードマップ(2004~)の中でケミカルバイオロジーの 重要性について言及し、化合物ライブラリーを整備している。化合物スクリー ニングセンター網(MLSCN)は、アッセイシステムを提供する生物学者と化 合物を提供する化学者との共同研究を促進し、そこで得られたタンパク質と化 合物の相互作用に関する研究成果を、情報データベース PubChem に集約・ 公開している。MLSCNで構築されている化合物バンクでは、疾病メカニズムの探求を目的とするハイスループットスクリーニングのために、10万化合物が整備され、NIH ケミカルゲノミックスセンター(NCGC)、スクリプス研究所、コロンビア大学など全米10カ所に設置されたスクリーニングセンターで大規模なスクリーニングが行なわれている。ブロード研究所・ハーバード大学の Schreiber 博士らを中心としたグループにおいても、多様性を志向した合成法(DOS)により合成された50万化合物以上のライブラリー構築が行われている。全体として、高い研究水準、技術開発水準、産業技術力を持つ。

欧州では、European Molecular Biology Laboratory (EMBL)-European Bioinformatics Institute (EBI) が、Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI)を公開している。ChEBI に特徴的なコンテンツは、化合物構造や整理活性について整理された Ontology であり、化合物の特性を体系的に理解するのに役立っている。また、大手製薬会社が多数あるので国家レベルの関与は比較的小さいが、企業が中心となって化合物バンクを整備し、研究開発に多額の投資を行っているため、研究水準、技術開発水準、産業技術力は高い。中国では、最近、欧米の研究専門誌への論文投稿が急増しており、研究の質・量ともに急速な勢いで伸びている。

韓国では Korea Research Institute of Chemical Technology (KRICT) がいち早く化合物バンクを設立し、2007 年までの第3期で25万化合物を目標に整備をすすめている。スクリーニングシステムを保有する機関に対して化合物を提供するとともに、企業や大学などからの委託化合物について活性評価を行い、WEB サイトで情報を公開している。

(6) 生命システム

生命システムは、脳、免疫、がん、発生などを含むほぼすべてのライフサイエンスを包括する。「生命システム」を特徴づけるとすると、個々の遺伝子や分子の機能の解析のみにフォーカスするだけでなく、部分(さまざまな遺伝子や分子の相互作用)と全体(生命現象)の関係から生命現象の動作原理を明らかにする点にある。「生命システム」の解析には実験技術だけでなく数理科学的な解析技術のどちらも必要である。実験技術としては、従来の基本的な分子生物学的な技術に加え、バイオイメージング技術、ノックアウトやRNAiなどを含む遺伝子関連技術、マイクロアレイや質量分析などを含むハイスループット測定技術などがあり、これらを統合して解析することが重要である。また、膨大なデータや複雑なシステムを扱うことになるため数理的解析手法も併用して、互いに密接なフィードバックを行うことがキーである。

日本では、脳、免疫、がん、発生など各分野で一流の研究者がおり、全体の研究水準も国際的に見て遜色ない。基本的な分子生物学的技術に加え最先端技

術についても、個々の研究室レベルでは国際的に十分優れている。しかし、先端技術を統合して解析する点においては欧米に遅れをとっている。米国や欧州などでは大学や研究所など組織レベルで先端技術の共通利用をサポートするコアファシリティを整備しているところが多いが、日本では理研など一部の組織の除きそのサポート体制が全くないことに主な原因がある。また、実験や数理などの解析手法を統合していく必要はあるが、異分野間での人的流動性はほとんどない点で、米国とは大きく差が開きつつある。

米国は、バイオイメージング技術や、遺伝子改変技術、マイクロアレイや質量分析などを含め、これらの最先端領域の研究水準、技術開発水準で世界をリードしている。個々の研究室単位で比べると日本の技術や設備がむしろ勝っている場合が多いが、米国は組織レベルでのサポート体制がしっかりしており、この点が非常に優れているため効率のよい投資を行うことができている。例えば、Systems Biology Institute (www.systemsbiology.org) や QB3(www.qb3.org) など研究水準の高い研究機関では、先端技術をサポートするコアファシリティが存在している。そのため、米国の個々の研究室では備品に投資するより、むしろポスドクなどの人件費に重点的に投資することが可能となり、これにより人的な流動性を高め、異分野融合を生み出す下地となっている。

欧州は、バイオイメージング技術や、遺伝子改変技術、マイクロアレイや質量分析などを含め、これらの最先端のラボも多い。ただ、個別の技術的な面から言えば、個々の研究室単位では日本の方が優れている場合が多い。米国ほどではないもののMRC(www.mrc.ac.uk)、EMBL(http://www.ebi.ac.uk/)、Max-Plank Institute(www.mpi-magdeburg.mpg.de)、UCL(www.ucl.ac.uk/CoMPLEX/index.htm)など研究機関単位での技術の整備を始めている組織もあるが、おおむね日本と同じような研究水準である。人的な流動性については欧州国内での移動がスムーズであり、この点は日本より優れている。異分野融合は急激ではないものの徐々に進みつつある。

韓国および中国は、バイオイメージング技術、遺伝子改変技術、マイクロアレイや質量分析などの最先端分野では既存の分野に比べて対応が遅れており、他国の技術を追従することが多い。また、異分野融合や人的流動性についても高くはない。ただし、韓国では KAIST (http://biosys.kaist.ac.kr/english/index.html) や POSTECH(http://ibio.postech.ac.kr/e/index.php) などを中心にバイオインフォマティクスやシステム生物など異分野融合を促進する動きもあり、今後の展開が注目される。また、中国は留学後、欧米で一流の研究者となり研究室を持つ場合も多く、今後の展開次第では急激に進みうるポテンシャルを持っている。

2.2.1.3 比較表

◆比較ゲノム・メタゲノム【遺伝子解析技術、高速アセンブルアルゴリズム、アノテーション、遺伝

	15-11-15-15-15-15-15-15-15-15-15-15-15-1						
国· 地域	フェーズ	現状に ついての 比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般			
	研究水準	0	1	環境細菌叢メタゲノム解析は東大コンソーシアムがヒト腸内細菌叢、海洋開発研究機構金鉱山の廃水の細菌叢のメタゲノム解析を進め、最近、論文が発表されている。これら解析での 727Mb のメタゲノムデータが生産されたが、世界の類似プロジェクトに比べ大規模なものである。しかし、予算規模では米国のヒト常在菌メタゲノム解析の数%である。作物生産性の飛躍的向上を図るための基盤研究として植物/土壌や水田の細菌叢解析、廃水処理のバイオリアクターの細菌叢の最適化にメタゲノム解析を取り入れようとする動きがある。			
日本	技術開発水準	0	→	メタゲノム解析にかかる技術開発、とくにバイオインフォマティクスについては欧米に引けを取らない能力をもった研究チームが存在するが、米国と比較して研究者の絶対数及びテーマに多大な差が存在する。			
	産業技術力	Δ	→	プロバイオティクスやヨーグルトなどの食品産業は、従来の培養法などの解析手法だけでは、これ以上の開発が望めない危機感を抱いている。最近になり、一部メーカーはメタゲノムデータに期待を持つようになって来ているが、メタゲノムデータを活用する技術力/経験がない。 一方、海や土壌の細菌叢に対しては、産業創出の有効性を見いだせない企業が大部分である。			
	研究水準	0	1	研究レベルは非常に高く、世界をリード。全体の80%が米国発である。全ての分野において、豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出している。とくに、NIH 主導でヒト常在菌のメタゲノム解析は国家プロジェクトとして、2007年5月に承認された(予算総額:約130Mドル)。このほか、産業有用な遺伝子や細菌をみつけるための海などの環境細菌叢のメタゲノムプロジェクトがDOE主導(たとえば、JGI)で立ち上がっている。また、Moore 財団が投資した JCV 研究所の GOSS プロジェクトなども進んでいる。			
米国	技術開発水準	0	1	空圏、地圏、水圏とあらゆる環境に棲息する細菌叢が解析対象となっており、地球規模のエコロジー、石油代替えエネルギー、バイオリアクター、代謝反応系、ヒト健康などターゲットが多岐にわたっている。今後、大量のメタゲノムデータをフルに活用した新技術創出をめざしたベンチャー企業や大学との共同開発(大学からの技術移転)及びそれから出てくる特許申請も多くなるであろう。			
	産業技術力	0	1	排出される大量のメタゲノムデータ/遺伝子を解析する原動力であるシークエンス技術(454や Solexa)とバイオインフォマティクス技術の高度化が平行して行われており、その技術水準は世界を大きくリードしている。			
	研究水準	0	1	EU 全体としては米国のような予算が現時点で獲得されてはいない模様で有り、個別の研究が多数小規模に行われている。しかし、伝統的な発酵産業をベースとしたヒト陽内細菌叢の研究を起爆剤として大型予算獲得の動き(フランスが中心的役割)が有り、インフラの整備が今後急速に進む模様。研究水準は日本と同等とであるが、EU としての結束及び公的資金に加えて大企業の投資によって、将来的に予算面及び人材面で日本をさらに凌駕する可能性が大である。			
欧州	技術開発水準	0	7	フランスを中心としたヒト腸内細菌叢、ドイツが中心となっている土壌細菌叢、データ生産を 得意とするイギリスのサンガー研究所がバランスよく機能すれば、米国に対抗する技術開発水 準を獲得するものと考えられる。ただ、イギリスのサンガー研究所のメタゲノム研究への方針 が明確でなく、現時点では小規模なプロジェクトが進行しているだけである。EU 全体としては、 大企業の投資が盛んであり、今後特許申請が多くなるであろう。			
	産業技術力	0	1	伝統的に発酵産業が高度であり、この分野での産業創出が予想される。			
	研究水準	Δ	1	メタゲノム解析に関しての公の情報はきわめて少ない。ヒト腸内細菌叢と漢方薬との関連を唱える一部研究者がいるが、国家レベルではない。しかし、EU との共同研究を模索する傾向があり、これを土台に今後なんらかの国家プロジェクトが出てくる可能性がある。			
中国	技術開発水準	Δ	1	ヒトゲノム計画への参加、個別の細菌ゲノム解析など、ゲノム解析にかかる技術は多分にもっている。とくに、米国でのゲノム研究には多くの中国人研究者が関わっており、これら高水準の中国人研究者の帰国は日本をおおいに脅かすことになる可能性が大である。			
	産業技術力	×	→	指標となる活動が見当たらない。			
韓国	研究水準	Δ	→	Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology (KRIBB) が極限環境微生物 や未培養微生物の収集、メタゲノムライブラリーの作成とスクリーニング、およびこれらの効率的なスクリーニングのプラットフォーム技術の開発を行っているが、大量シークエンスに基づいたメタゲノム解析は皆無に等しい。			
	技術開発水準	Δ	→	個別細菌などのゲノム研究への予算は伸びているが、研究費の割合が諸外国に比べ低い。また、 産業応用に関連する細菌ゲノムプロジェクトが複数進行しているが、個別研究レベルである。			
	産業技術力	×	→	指標となる活動が見当たらない。			

全体概要:大規模シークエンスに基づくメタゲノム解析研究では、酸性廃水に形成される細菌叢のメタゲノム解析が 2004 年に nature に論 文発表されて以来、現在 112 の環境細菌叢のメタゲノムプロジェクトが進行中または論文発表されている。国別では、米国:90、欧州:
17、日本:2、カナダ・ブラジル・シンガポール:各 1 である。よって、環境細菌叢のメタゲノム解析の約 80%が米国、とくに最近の NIH
主導によるヒト常在菌叢ゲノム解析、エネルギー省からの予算を主とする JGI (Joint Genome Insitute) によるさまざまな環境細菌叢の ゲノム研究が突出しており、プロジェクト数及び予算規模において米国主導と言わざるを得ない。この背景には、ヒトの健康増進、環境保全 と維持、石油代替えエネルギーの開発等、21世紀の人類と地球が直面している諸問題解決に膨大未知な環境細菌叢のもつ能力を発掘、活用すべしという米国科学アカデミーによる強力な提唱と支持がある。このほか、主たる調査の対象にしなかったシンガポール、マレーシア、インド、カナダ、ブラジル等では、我が国以上に新型シークエンサーの導入及びバイオインフォマティクス研究者の養成が進んでおり、一部で は日本と同程度にメタゲノム解析が行われている。これらの国々ではライフサイエンス分野での産業創出への期待が高まって来ていることを 示唆している。

[○:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ (註1) 現状について

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆ゲノム疫学・疾患遺伝子探査【コホート、タイピング技術、全ゲノムシークエンス、疾患データベー ス、ファルマコジェノミクス】

国· 地域	フェーズ	現状について	近年のトレ	留意事項などコメント全般
	研究水準	の比較	ンド	GWAS が欧米で大規模におこなわれるようになったものの、日本では研究資金の増大がみこまれないことから GWAS 遂行ができなかった、また人材育成もそれほど進んでいない印象である。疾患ゲノム研究に必須の患者 DNA はバイオバンクジャパンに 20万検体以上存在するので、これらの有効利用が鍵となろう。
日本	技術開発水準	Δ	¥	ゲノム研究分野において、ABI シーケンサーの心臓部ともいえるシグナル検出は日立製作所により開発された。残念ながら次世代シーケンサーにおいては関与する技術提供はないようである。DNA チップを提供する企業はあるものの、スケールは小さく米国とは比較できない技術力といえよう。
	産業技術力	Δ	→	ゲノム関連分野において生産技術力は高いとはいえない。特にゲノム情報を活用した 創薬に関しての技術力は欧米とは大きな隔たりがある。
	研究水準	0	1	ゲノム全域 SNP スクリーニングによる疾患遺伝子同定が続々と一流誌に報告され当該分野における進展は際立っている。特に MIT、ハーバード大学と Broad 夫妻により設立された Broad Institute が牽引車かつ手本となっている。また NCI によりがんゲノムアトラス計画もスタートした。
米国	技術開発水準	0	1	ベンチャー企業により創成された技術によりゲノム全域 SNP 解析プラットフォーム、新世代シークエンサーが開発されている。ゲノム関連分野においてベンチャーから大企業へと理想的な発展例が多く見受けられる。近い将来全ゲノムを 1000 ドルで配列決定できるシークエンサーが開発されることが予測される。
	産業技術力	0	1	全ゲノム SNP 解析用のチップ、次世代シーケンサー等すべて、米国で生産され産業技術力は他国を圧倒している。
	研究水準	0	1	英国における Wellcome Trust、アイスランドの deCode 社とゲノム研究の核となる 組織を有する。国家政策もあり、研究水準は米国と十分に拮抗している。また米国との 人材交流も盛んである。
欧州	技術開発 水準	Δ	→	ゲノム関連の技術開発は実用面でなく基礎分野でみるべきものがあるようだ。
	産業技術力	0	7	ゲノム関連の産業技術については目立ったものはないようである。伝統的に創薬に強みがあるので、ゲノム研究成果を創薬への活用することが試みられている。
中国	研究水準	Δ	1	国策として重点大学が指定され、上海と北京にゲノム研究を集中化している。人材の 回帰政策により有能な人材が集まり、米国との共同研究も盛んで成果をあげつつある。 バイオインフォーマティクス、統計遺伝学分野では中国出身者が世界の研究を牽引し ている感があり、これら人材の帰国により今後の中国の発展が予想できる。
	技術開発 水準	×	→	ゲノム研究における技術開発についてはまだコメントに値するものは見受けられない。
	産業技術力	Δ	→	ゲノム研究関連の産業技術力についても目立った物はないが、日韓との相互依存性が高い。
	研究水準	Δ	1	これまでゲノム研究について大規模計画は進められてこなかった。しかしながら昨年度より GWAS に研究資金を投入し(20 億円程度)、疾患遺伝子研究に参入している。 その成果はこれからであろう。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	IT 企業の競争力はよく知られているが、バイオ産業への参画はそれほど進んでいない。 日本や米国に追従している印象が強く、技術開発水準はそれほど高いとはいえない。
	産業技術力		→	バイオ分野では独自の Tag ポリメラーゼなど酵素類に面白いものがあるものの、ゲノム関連の産業技術力は低いといえる。
全休口	メント:			

全体コメント:

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、 →現状維持、、、下降傾向]

◆遺伝子発現解析、プロテオミクス【遺伝子発現解析技術、プロテオミクス、バイオマーカー、糖タンパク質解析、タンパク質の高次構造解析、抗体医薬、エピゲノミクス】

国· 地域	フェーズ	現状に ついての 比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	→	プロテオミクスはもっとも日本が手薄な分野である。バイオマーカーは東大、国立がんセンター、JST が健闘している。糖タンパク質解析は日本がアメリカと並び日本が世界をリード。タンパク質の高次構造解析はX線解析などでは欧州と同等レベルだが、極低温電子顕微鏡や中性子回折では日本がリードしている。理研中心にマイクロ RNA、Non Coding RNA で世界のリーダーシップをとっている。完全長 cDNA ライブラリーや SNP 検出も進んでいる。
日本	技術開発水準	Δ	→	プロテオミクスは企業ではネガティブな印象が強くなっている。病気の予後、予防やリスク、疾患の進行もしくは治癒の程度を判定するバイオマーカーについての取り組みは少ない。糖タンパク質解析は協和発酵、産総研、生化学工業、宝などが活発に研究を行っている。タンパク質の高次構造解析は世界有数のX線設備や NMR 施設を有するが、成果は世界の10%程度にすぎない。製薬会社などでは立体措造既知のタンパク質に対して自社化合物の結合様式を解析し、化合物の最適化を図るといった方法が主流である。抗体医薬ではキリン、協和醗酵、中外製薬等が注力している。noncoding RNA では siRNA 研究の産業界への波及効果は不明。DNA チップ研究所、東レ、島津・凸版印刷等で種々の遺伝子発現解析技術の開発が行われている。
	産業技術力	Δ	1	大日本住友製薬、オンコセラビーサイエンス、住友化学などがバイオマーカーに力を入れている。
	研究水準	0	A	NCI の癌プロテオミクスや血漿プロテオミクスなどは世界の流行の中心となっている。アメリカ質量分析学会は今や日本の分子生物学会規模にまで生長し、まだまだ拡大している。発表の半数はタンパク質関連である。バイオマーカーは世界のトップであることに変りないが、一時の大流行から落ち着きを取り戻してきている感じがする。糖タンパク質解析は米国エネルギー省(DOE)における Microbial genome program, Genomes to life program、バイオエネルギーが中心的。Consortium for Functional Glycomics(CFG), Energy Efficiency and Renewable Energy (EERE) Biomass Program で大型予算を投入している。タンパク質の高次構造解析では米国が研究成果全体の7割ほどを占める。
米国	技術開発水準	0	A	プロテオミクスに関して、質量分析装置や試薬もほとんど米国製で、タンパク質アレイも本格化している。疾患の診断、がんの転移や再発などの予後、予防やリスクに関するバイオマーカー開発は世界のトップを走っている。バイオエタノール研究への予算投入により糖タンパク質解析の技術開発も進んでいる。タンパク質の立体構造からの薬剤設計ではシュミレーションの成功例が増えないため、各社とも大きなリソースを投入していない。抗佐医薬では Medarex 社、Abgenix 社、Genentech 社、Biogen・IDEC 社、Abbott 社等が世界をリードしている。non-coding RNA では Alnylam 社、Isis 社等が注目される。Affymetrix 社の GeneChip、Agilent 社の microarray、ABI 社の realtime PCR やアレイに代わる SOLiD 等、遺伝子発現解析技術の開発、改良では常に世界を牽引している。
	産業技術力	0	1	バイオマーカーは米国ではバイオベンチャーが主体。
	研究水準	0	A	プロテオミクスではドイツやスイス、デンマークのグループが世界トップを走る。国際基準は英国主導、脳プロテオミクスはドイツ主導、ヒト全抗体を作るプロジェクトはスウェーデン主導で世界的なプロジェクトを展開している。疾患の進行もしくは治癒の程度を判定するバイオマーカーは米国に次いで欧州も多い。糖鎖機能の注目が集まるにつれて、ライフサイエンスおよびバイオテクノロジー欧州戦略でも大型予算を投入し始めている。Glycoarrays プログラム(UK)が有名。タンパク質の構造解析では世界全体の15%程度の成果を占める。エピゲノミクスでは DNA methylation、クロマチン修飾等、欧米で研究が進んできた。non-coding RNA ではドイツ、マックスブランク研究所がアメリカと肩を並べ、英国の Snager Institute の miRNA の国際 DB を推進し、産業界への波及も期待できる。
欧州	技術開発水準	0	A	プロテオミクスではベンチャー企業の Cellzome(ドイツ)や GeneProt 社(スイス)が注目される。Matrix Science 社のソフトウエアは世界の標準ソフトと言ってもよい。バイオマーカー関連企業は米国とほぼ同数であるが、従業員数、売り上げ共に約半分、研究開発費は三分の一であるが、近年予算の伸びが顕著である。糖タンパク質解析は Novo Nordisk が健闘している。タンパク質の構造解析では Inpharmatica 社(UK)、Lion Bioscience 社(ドイツ)などドラッグデザインを目指すベンチャーが増加している。抗体医薬では英国 MRC の Sir. Greg Winter 等により確立されたファージ抗体、ヒト抗体技術で有名な CAT 社(Cambridge Antibody technology)、Morphosys 社等がリードする技術を有している。
	産業技術力	0	1	バイオマーカーはバイエルやロシュ、ノバルティスで盛んである。抗体医薬ではスイスに本拠地を置く Lonza 社、ドイツの Boehringer Ingelheim 社等、大規模な抗体医薬生産受託業務を展開している。
中国	研究水準	0	1	973 計画、863 計画、国家科技攻関計画でのポストゲノム関連国家重要プロジェクトの多くがタンパク質を切り口にしており、急速に論文数が増加している。肝臓プロテオミクスでは世界をリード。SARS プロテオミクス、住血吸虫機能プロテオミクス、中医証候に関するプロテオミクスなど中国独自のバイオマーカー研究も推進している。糖タンパク質解析も注目が高まっている。国際人類遺伝子組計画の1%任務および国際人類遺伝子単体型図譜の10%任務に続いて、中国人の完全な遺伝子組織マップの作成に成功した。専門家は中国及びアジア人の DNA や隠れた疾病の原因となる遺伝子および流行病の予測などの分野の研究に非常に重要な影響をもたらすと高い評価をしている。
	技術開発水準	Δ	→	バイオマーカーは産学研合作(産学官連携)によって大学発ベンチャー(校弁企業)も大きく発展し、売り上げも毎年 10%以上と右肩上がりと成長を遂げている。糖タンパク質解析は最近、Tianjin Biochip Tech などが力をつけてきている。
	産業技術力	×	→	評価すべき指標が見当たらない。
	研究水準	0	1	大学を中心に積極的に取り組んでいる。第6回の国際学会を主催。最近急速に論文数が増加。血漿プロテオミクスや抗体プロテオミクスでも貢献が多く、存在感を増している。バイオマーカーはソウル周辺の大学を中心に非常に活発になってきている。タンパク質の構造解析では最近、急速に力をつけてきている。
韓国	技術開発水準	Δ	→	企業での研究は大学関係ほど顕著ではない。バイオマーカーは企業での動きは不明。タンパク質の構造解析では Crystal genomics 社などは結晶解析技術を武器として、薬剤の設計など製薬会社との連携に力を入れている。
	産業技術力	×	1	抗体医薬では米国の Celltrion 社が、Incheon(仁川)郊外に世界最大規模の biologics 生産施設を建設、生産受託会社として主に抗体が供給される予定。

全体コメント:プロテオミクスでは Bayer AG、Millennium Pharm Inc、Human Genome Sci Inc、Genentech Inc、Glaxo Smithkline が、タンパク質機能解析技術では、Incyte Corp、Bayer AG、Millennium Pharm Inc、カリフォルニア大学、Applera Corpが検討している。しかしここ数年は Incyte や Millennium、Applera など情報を売りにしてきたベンチャーに陰りが目立つ。バイオマーカーでは FDA が言及したことでその重要性が認識されているが、文献では約 8 割がタンパク質で遺伝子、あるいは mRNA は四分の一にすぎない。しかし特許という点では、遺伝子優位で米国ではタンパク質の 1.35 倍、日本ではタンパク質の 1.5 倍と多い。解析手法は、米国は遺伝子よりプロテオミクスが多いが、日本では同等である。抗体医薬では世界的に見ても低分子医薬品の開発がなかなか進まず、もう直ぐ特許切れを迎え、経営が苦しくなると予想される製薬会社も多い。抗体医薬は割合こそ少ないが、年々売り上げを伸ばしており、今後は低分子化合物で難航している領域に入り込む余地があるであろう。

(註1) 現状について [\bigcirc : 非常に進んでいる、 \bigcirc : 進んでいる、 \triangle : 遅れている、 \times : 非常に遅れている] *

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、→現状維持、、下降傾向]

◆メタボローム・その他のオミックス (リピドミクス) 【解析技術、疾患マーカー、代謝シミュレーション、分子 (構造) 同定、化合物データベース、リピドミクス】

		現状に	近年の	
国・ 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	CE-MS によるイオン性代謝物や LC-MS によるリン脂質、KEGG 代謝データベース、MS スペクトルデータベース等、世界をリードする測定技術、データベースを所有。植物の遺伝子機能解明や疾患マーカー探索分野でも世界的な成果。世界最大規模のメタボローム解析施設もある。
日本	技術開発水準	0	1	メタボロームベンチャーは2社。解析技術の開発や疾患マーカーの探索を行っているがまだ出願は少ない。幾つかの発酵企業は微生物発酵による高効率物質生産法を検討。一部の製薬企業は、バイオマーカー探索に着手しているが欧米の製薬企業に比べてメタボローム導入の動きは鈍い。
	産業技術力	Δ	→	発酵分野では研究レベルで成果は出ている、事業化はこれから。製薬では薬剤の機序の解明や薬効マーカーや副作用マーカーの探索レベルであり、製品化の段階には達していない。
	研究水準	0	1	日欧より出遅れる。NIH の発表以来、急速にこの分野が発展。測定技術、要素技術は日欧の後追いの段階。NSF 等が中心となってグラントを設立し、特に植物メタボロームやリピドミクスが組織的に展開されている。
米国	技術開発 水準	0	1	多くのベンチャー企業が誕生し、分析機器や製薬企業がこの分野に参入した。活発に測 定技術の開発、バイオマーカーの探索に着手している段階。論文数は増加。
	産業技術力	0	1	ファイザー、メルク等のメガファーマはメタボローム研究を創薬開発や臨床治験に取り 入れることを積極的に進めている。今後注目すべき。
5 111	研究水準	0	1	英国やオランダの大学、独 Max Planck 研究所が世界に先駆けてこの分野に参入、GC-MS 法、NMR 法による測定技術を開発。植物、微生物のメタボローム研究で先行。最近では英国、オランダ、フィンランド等にメタボロームやリピドームの研究拠点が続々と設立。
欧州	技術開発 水準	0	1	数社のベンチャー企業が測定、解析技術を開発に参入。欧州のメガファーマは疾患マーカー、Nestle は食品の機能性物質の探索研究に着手。
	産業技術力	0	1	スイスのメガファーマはメタボロームベンチャー数社と大規模な共同研究を開始することを決定。創薬開発や治験にメタボロームを取り入れる計画である。
	研究水準	Δ	1	メタボローム分野への取り組みが遅れ日欧米の技術を追従。中国科学院、国立生物化学研究所にメタボローム研究の拠点を構築する動き。
中国	技術開発水準	×	→	メタボロームに着手する段階で日欧米を越える開発力は未だ持っていない。
	産業技術力	Δ	1	国家戦略的に農作物、漢方薬に直結する植物メタボロームに投資する動きが見られる。
	研究水準	Δ	1	日欧米の技術を追従。この分野への関心は高く、薬用ニンジン、唐辛子、白菜等のメタ ボローム研究が始まっている。しかし、学会等での活動はほとんど見られない。
韓国	技術開発 水準	×	→	日欧米を越える開発力は未だ持っていない。
	産業技術力	×	→	この分野での産業技術力は未だ持っていない。

全体コメント:測定、要素技術の開発では日欧が先行。出遅れた米国が急速に追いついた。特に植物メタボロームやリピドームで欧米が研究拠点を組織し、戦略的にこの分野を一気に推し進めようとする動きがある。中国も欧米型の拠点形成に動き出す。産業分野では、欧米で多くのベンチャーが誕生し、分析メーカーも参入した。日本の幾つかの発酵食品企業はメタボロームを研究開発に取り入れているが、製薬会社は様子見模様である。一方欧米の製薬企業は疾患マーカー探索や治験にメタボロームが有効か積極的に検討を始めている。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆生命機能化合物【化合物ライブラリー、天然物ライブラリー、ハイスループットスクリーニング、 立体構造予測と相互作用予測、ディリバリーシステム】

国・地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	天然物化学において、世界を先導する膨大な研究業績及び天然物由来の化合物の蓄積、 複雑な構造を有する骨格合成に関するノウハウも蓄積されている。天然物化学を基盤と した天然化合物バンクが設立され、化合物ライブラリーの整備が行われている。
日本	技術開発 水準	0	→	製薬企業では、合成化合物を中心とした数百万化合物におよぶ固有のライブラリーを有している。独自のスクリーニングシステムを用いて新薬開発を行っているが、一般に公開されることはない。
	産業技術力	0	→	最近、国内の製薬関連企業の合併・統合が進んでいるが、欧米のメガファーマと比較すると中規模である。新薬開発には多額の投資が必要となるので企業規模に依存してしまうが、日本は比較的効率よく産業技術力を高めている。
	研究水準	0	1	合成化学を基盤として大規模の化合物ライブラリーが整備され、NIH など全米 10 カ所に設置されたスクリーニングセンターにおいて大規模なスクリーニングが行われている。 蛋白質と化合物の相互作用に関するデータベース「PubChem」を創設している。
米国	技術開発水準	0	1	バイオテクノロジー企業、製薬企業などから化合物が提供され、化合物ライブラリーの拡大が図られている。米国 NIH を拠点とするケミカルゲノミクス研究の柱となる "100万種類" の化合物の生産及び管理は DiscoveryPartners International(DPI) にアウトソーシングされている。企業の技術開発力を巧みに利用し、創薬研究で世界のイニシアチブを取ることを意図した米国の国家戦略が進行している。
	産業技術力	0	→	新薬開発に関して、基礎的な探索研究はベンチャー企業に委ねられる割合が増えており、 ファイザーなどの巨大製薬会社は開発研究に主眼をおいている。
	研究水準	0	1	European Molecular Biology Laboratory (EMBL)-European Bioinformatics Institute(EBI)が、Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI)を公開している。 ChEBI に特徴的なコンテンツは、化合物構造や整理活性について整理された Ontology であり、化合物の特性を体系的に理解するのに役立っている。
欧州	技術開発 水準	0	1	イギリス・スイス・ドイツでは、大手の製薬企業の合併により研究開発に多額の投資をすることが可能となっており、基礎研究で見いだされた様々な分子標的に対する薬剤が次々と開発されている。
	産業技術力	0	→	以前から有力製薬企業の多くはヨーロッパにあって産業技術力は高い。さらに、新薬開発力を高めるために、企業の合併・統合が進んだが、探索的な研究拠点は、アジアやスペインなどに移して、経費節約に努めている。
	研究水準	0	1	最近、中国から欧米の研究専門誌への論文投稿が急増している。研究の質・量ともに急速な勢いで伸びている。
中国	技術開発 水準	Δ	1	薬用植物の研究は盛んであり、昆明植物科学研究所などでは植物天然化合物を多数収集しており、海外との共同研究を通じて最近レベルアップしている。
	産業技術力	Δ	1	オリンピック開催を目指して、経済活動が活発になっているが、製薬産業の技術力も上がっている。
	研究水準	0	1	韓国化学技術研究所(KRICT)が、化合物バンクを設立し、2007 年までに 25 万化合物 を目標に整備を進めている。韓国生命工学研究所(KRIBB)は、微生物由来の生理活性物質バンク(メタボロームバンク)を整備している。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	もともと自国にある製薬会社は小規模で、開発水準は高くないが、大手の外資系製薬企業がレベルアップに貢献した。しかし、国内だけで新薬開発できるレベルにはなっていない。
	産業技術力	Δ	→	純粋な医薬開発という点では、日本の産業技術力に及ばないが、集中力があるので短期 間で医薬開発を成しうる。また、機能性食品の分野では日本に匹敵する力を有している。

全体コメント:欧州では、大手製薬会社が多数あるので国家レベルの関与は比較的小さく、企業が中心となって化合物バンクを整備している。アジアでは、大手製薬企業がないことに加えて、欧米に追いつくために国家指導で化合物バンクの整備が進んでいる。米国は産業技術基盤の整備に熱心であり、国と民間と2本柱で化合物バンクが整備されている。日本の体制作りは、アジア諸国と比べても、明らかに遅れている。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※

※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。

(註2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、 →現状維持、 ゝ下降傾向]

◆生命システム【測定技術、シミュレーション・プラットフォーム、疾患シミュレーション、ネットワー ク制御理論、ターゲット同定】

国・地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	→	個別の領域いついては十分な国際的競争力を持っているが、生命システムの一番重要な 異分野融合の進展が遅く、大きく発展しつつあるとはいえない。この点を加速しないと 米国との差は大きく開いてしまう。
日本	技術開発 水準	0	→	個々の要素技術については、十分な国際競争力を持っているが、技術間を統合する動きはまだ少ない。これを統合する動きが加速すれば米国に迫れるポテンシャルはある。
	産業技術力	×	→	将来的には創薬分野など生命システムの観点からの開発が必要になるものの、米国の企 業に比してその重要性があまり認識されていない。
	研究水準	0	1	この5年間程度において、研究者人口や研究成果の質のどちらについても飛躍的な進歩が見られている。特に、若い研究者による新しい分野開拓が目覚しい。
米国	技術開発 水準	0	1	先端技術でも世界をリードしている。特に生命システムを扱う上での先端技術は大規模で高額である場合が多く、研究機関でのサポート体制を充実させていることにより成功を収めている。
	産業技術力	0	1	メルク等のメガファーマにおいては、数年前よりいち早くシステム生物学の研究者をヘッドハントして創薬開発などに取り入れることを積極的に進めている。
	研究水準	0	→	英国 MRC や、独 Max Planck 研究所、EMBL において米国ほどではないが生命システム関連の研究所やファンディングを充実させつつある。ただし、米国ほど大規模には進まないと考えられ、日本と状況的には似ている。
欧州	技術開発 水準	0	→	先端技術ではどちらかと言えば日本のほうが進んでいる領域が多い。ただ、先端技術を 統合する重要性はよく理解されているため、徐々にではあるが確実に進歩すると思われ る。
	産業技術力	Δ	→	生命システムに基づく産業技術開発にはある程度のリスクがあるため、実用化に向けた動きについてはやや慎重。
	研究水準	Δ	-	従来の既存の生命科学において日欧米の技術を追従することフォーカスしており、生命 システムなど新規領域開発まで手が回っていない。ただし、欧米に在住する中国人研究 者は数も多く、質も高い場合がある。ポテンシャルは高い。
中国	技術開発 水準	×	→	従来の既存の生命科学技術において日欧米の技術を追従することフォーカスしており、 先端技術まで手が回っていない。
	産業技術力	×	→	国家戦略的にまだ生命システムを重要課題として位置づけられていない
	研究水準	Δ	1	日欧米の技術を追従。ただし、KAIST を始め生命システムの新規分野に対応する動きはある。
韓国	技術開発 水準	×	→	日欧米を越える開発力は未だ持っていない。
	産業技術力	×	→	この分野での産業技術力は未だ持っていない。
全体コメント:				

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

脳神経

2.2.2 脳神経

2.2.2.1 概観

脳神経分野では、我が国から多くの優れた研究成果が発信されており、日本の研究水準は高く、質において欧米と比肩する。一方、研究の質と量を併せた総合的な発信力は分厚い人材と研究支援体制に支えられた米国が抜きんでている。米国の強みは、研究成果の質と量に限らず、新規分野を開拓し、重要分野を引っ張る総合的な力にある。さらに、疾患の克服など社会への貢献が明確な分野で、ベンチャー企業など企業活動と一体となって実現化への力強い研究活動が展開されている。欧州も優れた研究成果を発信し研究水準は高い。欧州の強みは、独自の視点から生まれた成果を基盤に新たな分野を展開することにより、米国とは異なった得意分野を持つことである。欧州各国の連携も徐々に進められており、更なる力を発揮する可能性が認められる。中国や韓国では、研究の質も量も不充分であるが、欧米からの人材の呼び戻しや集中的な研究支援体制などの努力が続けられていることから、部分的にではあるが発展の可能性が認められる。

脳神経分野の大きな特徴として、生命科学のみならず理工学や人文社会科学など様々な分野への展開が進められており、新たな概念や研究分野さらには新技術が次々に創成される複合研究領域を形成していることがある。例えば、計測技術やロボット工学との融合であるブレインマシンインタフェース、人間行動・心理学や経済学との融合であるニューロエコノミクス、美術や芸術との融合である神経美学などが挙げられる。予期されていないような分野が今後も生まれてくる創成母胎としての魅力が脳神経分野にはある。一方、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経細胞変性疾患、躁鬱病やストレスの気分障害、注意欠陥多動症、学習障害、アスペルガー症候群などの発達障害、脳・脊髄損傷など個人的にも社会的にも負担の大きい疾患の治療やリハビリテーションは脳神経分野における目前の重要課題である。分子レベルの基礎研究から創薬、臨床治験への総合的な研究力とスピード、展開力が必要とされている。また、基礎研究から機能発達、能力開発は発達障害の克服のみならず人材の育成など極めて重要な可能性を持っている。

我が国の研究水準の高い研究として、シナプス伝達と可塑性、軸索ガイダンスやシナプス形成に関わる分子、細胞の骨格分子のダイナミクスや細胞内情報伝達機構、脳の活動依存的発達、サルを用いた脳高次機能、アルツハイマー関連分子の探索などが示されてきている。一方、進んでいるとのレベルに留まった中綱目としては、神経系の疾患と社会性脳科学である。前者は、応用分野を含み、後者は新規分野を含んでいる。日本における脳神経分野の研究水準の特徴は、個々の研究は優れているものの日本全体としての発信力が弱い点である。

発見、新規の概念や方法論を大きく発展させる環境が不足しており、総合的な展開力が弱い。同様に、臨床応用など社会貢献に発展させる展開力も不足している。個々の研究者の成果を大きく展開させる協力体制や基盤整備・社会環境の整備が重要であると思われる。研究戦略や支援体制の不足だけでなく、トップダウンとボトムアップの相互作用に基づく研究戦略や支援体制の策定が重要であろう。同時に、単一の戦略や支援体制でなく、多様な考えや価値基準に基づくシステムが必要であろう。

質量共に世界をリードしている米国の成功は、基盤的学問分野の維持・継承 のためのプログラムグラントや革新的研究開発システムの充実など、国家レベ ルでの研究システムの構築と運用が有効に行われていることによる。例えば、 大規模シークエンシング施設、分子イメージング施設、高水準のマウス実験動 物施設が整備されている。また、トランスクリプトーム・プロテオーム・イン タラクトームによる脳発現分子の網羅的な機能解析から患者サンプルの保存・ 共有・データベース化による細胞機能の制御分子の異常・破綻との因果関係の 探索がシステム化されてきており、ケミカルライブラリーの充実、バイオマー カー測定から臨床治験への橋渡しなども活発である。さらに、技術開発の目標 が、既存技術の研究・診断・臨床機器への発展応用に留まらず、全く新しいコ ンセプトの実験・計測原理の発見そのものに投資が向けられていることがよく 機能している。また、「研究者と篤志家のパッションと社会的使命感に基づく コラボレーション」が民間ファンドを中心に、アルツハイマー病、パーキンソ ン病、自閉症、脊椎損傷、ハンチントン病などの罹患患者数が多い疾患群の病 態解明・新規治療原理開発に威力を発揮してきている。こうした動向には、民 間寄付を後押しする税制システムや、科学技術と社会と間のコミュニケーショ ンの充実を図る専門家が担当する情報公開や社会貢献への広報が大きく貢献し ている。米国に追随し同様の戦略を進めるのは得策とは思われない。欧州の独 自戦略を考え方の参考として、日本の特徴的な研究戦略が望まれる。

2.2.2.2 中綱目ごとの比較

(1) 神経細胞・グリア細胞の細胞機能

日本

日本の研究水準は個別研究では非常に高く推移している。論文引用件数は近年増加しているものの、欧米と比較しやや劣っている。特に、先導的な論文数はアメリカに及ばない。

神経系関連のタンパク質構造解析では、カルシウムポンプ等の膜タンパク質で非常に優れた成果を有する。また、軸索ガイダンスやシナプス形成関連分子や、新たな神経モジュレーター、受容体遺伝子の同定解析でこれまで世界をリードし、細胞骨格動態やキナーゼ等細胞内情報伝達機構の解析では高い成果を上

げている。生物物理、理論的研究は欧米にやや遅れている。世界唯一の生物用 超高圧電子顕微鏡等を用いた電子顕微鏡技術は国際的に高いレベルを維持して いる。

欧米と同様、生体における特定回路および細胞機能の解明が大きな潮流とな りつつあり、2光子励起法や蛍光共鳴エネルギー移動などバイオイメージング 技術を用いた研究が進んでいる。また、電気生理学的手法においても、神経回 路レベルの研究で欧米とほぼ肩を並べる水準である。抑制性神経細胞の大脳皮 質における機能解析は優位性を持つ。さらに、グリアとニューロンの相互作用 の研究ではオリジナリティーが高く、グリア細胞関連では病態発症との連関で 質の高い成果が出ている。遺伝子発現制御を用いた研究は欧米と同レベルであ り、特定の細胞・回路破壊などの革新的技術では世界を凌駕するものが存在する。 企業においては、光学技術を用いた技術開発が進められている。欧米では、

新規計測技術開発は大学・研究機関およびベンチャー企業が主導的であるが、 日本では既存企業主導で行われる傾向がある。蛍光標識プローブ等の開発は大 学・研究所中心であり、数は少ないもののその技術開発力は近年向上している。

米国

脳発現分子の網羅的な機能解析が、多様なモデル系を駆使して飛躍的に発展 している。また、患者サンプルの保存・共有・データベース化が進み、分子の 異常・破綻との因果関係の探索がシステム化されている。

大規模シークエンシング施設の充実が進み、疾患原因分子のスクリーニング、 疫学調査が進んでいる。精神神経疾患のゲノムワイド関連解析の進展が著しく、 自閉症や統合失調症が、発達過程における細胞機能の異常・破綻に基づくとい う仮説を支持する成果を次々と得ている。

このような成果の基盤として、国家レベルでの研究システムの構築と運用が 有効に行われており、革新的研究開発システムの充実のために若手のサポート が重視され、すでにその効果が現れている。同時に、基盤的学問分野の維持・ 継承のためのプログラムが充実し、例えば、ほぼ全ての研究拠点で高水準のマ ウス実験動物施設を維持し、遺伝子改変動物のリソース化とグローバルな供給 体制の確立が米国主導で進んでいる。日本では、ナショナルセンターが限定的 な役割しか担っておらず、また各研究機関間の水準のばらつきが大きく、国際 水準に達している施設は少ない。

全く新しいコンセプトの実験・計測原理の発見そのものへの投資が非常に大 きく、例えば、物理化学・光工学の精鋭を結集して、個体内での1分子レベ ルの異常解明とその修復をめざした開発等がある。国立研究所の設立や各地の イメージング拠点設置をうけて、FRET や多光子励起機器の充実が図られ、技 術の一般化が急速に進み、新たなベンチャー企業が参画してきている。

欧州

英国や独国は日本と論文数自体ほぼ同じであるが、被引用回数の多い論文は多く質的にも高い。また、最先端の研究に加え、流行に左右されない確固たる研究技術に基づいた継続的な基盤研究は米国や日本を凌駕している。バイオイメージング技術は独国において多光子励起法の覚醒動物への応用などが進んでいる。欧州分子イメージング研究所連合が結成され活動を開始している。

中国

神経回路発達のモデル系を用いた解析、神経可塑性機構の解明で優れた成果を得ている。いくつかの中核大学・国家研究センターに資源を集約し、米国在住中国系研究者のデュアルアポイントメントを活用し、また、選抜エリートの海外派遣を実質的に義務化するなど、研究水準の進展策が急速に進められている。また、前臨床治験から臨床治験を視野に入れて、行動科学研究の充実や霊長類での疾患モデル開発に取り組んでいる。しかしながら、まだ独創的な成果は少ない。重点化大学以外の大学等の研究インフラ整備は非常に遅れている。神経科学関係の企業は殆ど育っていない。

韓国

カルシウムチャネル、シナプス可塑性の研究に優れた成果が見られる。ソウル国立大学、KAIST、KISTを中心に大規模の脳神経研究センター、ゲノムセンター、遺伝子改変動物センターが構築され、実績のある若手研究者が欧米から帰国し、細胞・神経回路研究の幅が広がってきている。近年、インパクトの高い論文も出始めてはいるが、オリジナリティーの高い成果はまだこれからである。ユニークな点として、優秀な人材が所属する漢方医学部が存在し、東洋医学に関する基礎情報の蓄積を行っている。

<参考資料>

- ●ポストゲノム関連技術―蛋白レベルでの解析 (http://www.jpo.go.jp/shiryou/pdf/gidou-houkoku/18life_genome.pdf#search='蛋白構造解析% 20 動向')
- European funding program for neuroscience
- European Molecular Imaging Laboratories (EMIL) (http://www.emilnet. org/)
- Korean Neuroscience (070921)
- ●基礎研究に関する主要国の比較 . 平成 17 年 4 月 8 日 . 文部科学省 科学技術政策研究所
- ●科学技術振興に関する基盤的調査 2005年7月8日
- (http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu2/shiryo/05082201/004_7.pdf#search='神経科学%20アメリカ%20動向調査')

(2) 脳神経系の発生・発達

米国が量的には日本を圧倒しているが、質的には日本からも良い結果が得られている。欧州と比較するとそれほど劣っていると思えない。中国は米国から呼び戻した個別には非常に優れた研究者が存在し、今後急激に伸びてくると考えられる。しかし、韓国はまだ量、質とも日本から遅れている。

神経発生領域において古くからニューロンとグリア細胞が同じ系譜の細胞であるか(一元説)違う系譜にあるか(二元説)が論争の的であった。近年、米国及び日本の研究グループの成果により、少なくともマウス脳では一元説であることが証明された[1]。次の段階として、一つの細胞(神経幹細胞)からニューロンとグリア細胞がどのようにして産生されるか、その機構を調べる段階にあり、これには近年各種の転写因子が順々に働いていくことが示された。この領域では米国が圧倒的に多数の研究者を擁し、論文数も多いが[2,3]、欧州[4]や日本[5,6]においても個別の研究レベルは高い。

脳神経系の細胞が分化した後に細胞移動と突起伸展が行われ、両者とも複数の誘因性の分子と排斥性の因子の組み合わせにより制御される。それらの因子を発見した研究者も多くは米国の研究者である[7]。日本においては一部に有力な研究室が存在する[8]。

生後の動物の経験に依存して、必要なシナプス結合が強化され、不要なものが除去されて(シナプスの刈り込み)無駄のない、機能的な成熟した神経系が形成される。この分野では、神経筋接合部、小脳、大脳皮質野、大脳皮質体性感覚やなどを主な対象として研究が行われている。

神経筋シナプスに関しては、米国での単一運動神経線維のシナプス終末を標識して連続観察し、シナプス除去の一部始終の描出を目指している研究がリードしている [9,10]。また、このテーマでは中国の上海生命科学院神経科学研究所のグループのレベルが高い [11]。

小脳では、登上線維ープルキンエ細胞シナプスで顕著な刈り込みが起こることが仏・伊のグループによって見出され、1980年頃にさかんに研究されたが [12]、1990年中頃からは、日本のグループによる遺伝子改変マウスを用いたこの分子機構解明が世界をリードしている [13]。

視覚野の活動依存的コラム形成は、神経回路発達のモデルとして最も精力的に研究されており、米国が質・量ともにリードしているが、日本も複数の研究室に於いてそのレベルは相当に高い。欧州では、伊、独、英での研究成果が目立っている[14,15,16]。

げっ歯類体性感覚野のバレル形成も神経回路発達のモデルとしてよく研究されている。米、英、仏、及び、日本で活発に研究が進められているが、中でも日本における条件的遺伝子欠損マウスの開発とそれを用いた研究が、この領域

をリードしている[17]。

神経回路発達においては、それぞれの脳部位に特有の臨界期があるのが特徴である。ヒトにおいても、両眼視機能、外国語習得、楽器音の聞き分けや演奏技能習得などに臨界期があることが米国や日本における研究で明らかにされ、機能画像法による研究も行われ、発達や教育への応用が期待されている[18]。一方、学習障害、注意欠陥障害、アスペルガー症候群などの発達障害の原因解明も期待されている。母子相関に関しては、科学的な研究は非常に限られている。米国では大規模なコーホート調査の計画が進んでおいる[19]。

実用化・産業化に関してあるが、神経発達学はまだ基礎科学的基盤を充実させていく段階にあり、どの国でも企業における技術開発水準は高いとはいえず、 産業技術力はこれからという段階であるが、教育・医療の分野でニーズは高い。

<参考資料>

- [1] Elusive radial glia: Historical and evolutionary perspective. (2003) Rakic P. Glia, 43:19-32.
- [2] The bHLH transcription factors OLIG2 and OLIG1 couple neuronal and glial subtype specification. (2002) Zhou Q, Anderson DJ. Cell, 109:61-73
- [3] Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. (2002) Wichterle H, Lieberaml, Porter JA, Jessel TM. Cell, 110:385-397
- [4] The cell biology of neurogenesis. (2005) Götz M, Huttner WB. Nature Rev. Mol. Cell Biol., 6:777-88
- [5] The Hes gene family: repressors and oscillators that orchestrate embryogenesis. (2007) Kageyama R, Ohtsuka T, Kobayashi T. Development, 134:1245-51
- [6] Synergistic signaling in fetal brain by STAT3-Smad1 complex bridged by p300. (1999) Nakashima K, Yanagisawa M, Arakawa H, Kimura N, Hisatune T, Kawabata M, Miyazono K, Taga T. Science, 284:479-82
- [7] Novel brain wiring functions for classical morphogens: a role as graded positional cues in axon guidance. (2005) Charron F, Tessier-Lavigne M. Development. 132:2251-62
- [8] Ephrin A/EphA controls the rostral turning polarity of a lateral commissural tract in chick hindbrain. (2006) Zhu Y, Guthrie S, Murakami F. Development. 133:3837-46
- [9] Lichtman and Colman (2000). Synapse elimination and indelible memory. Neuron. 25, 269-278
- [10] Lichtman JW & Sanes JR (2003). Watching the neuromuscular junction. *J Neurocytol* **32**, 767-775.

- [11] Poo MM & Guo A (2007). Some recent advances in basic neuroscience research in China. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **362**, 1083-1092.
- [12] Crepel (1982) Regression of functional synapses in the immature mammalian cerebellum. *Trends Neurosci* 5, 266-269.
- [13] Hashimoto and Kano (2005) Postnatal development and synapse elimination of climbing fiber to Purkinje cell projection in the cerebellum. *Neurosci Res* 53: 221-228, 2005
- [14] Hensch TK (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* **6**, 877-888.
- [15] Hensch TK (2004). Critical period regulation. *Annal Rev Neurosci.* 27, 549-579.
- [16] Neuron の特集号、Oct 25, 2007 "Reviews on Neural Maps"
- [17] 岩里琢治 (2007) 体性感覚野 (バレル野) 発達の分子・細胞メカニズム. 実験医学 24 巻 15 号、2270-2277
- [18] 津本忠治 機能発達の臨界期とそのメカニズム、「脳の世紀」推進会議 編、『脳を知る・創る・守る・育む』5、クバプロ、2004
- [19] http://www.nationalchildrensstudy.gov/

(3) 感覚・運動神経系

日本

日本の脳科学において感覚・運動系の研究は長年の蓄積もあり、国際的競争力も高い。しかし近年、研究動向に変化も見られている。感覚系については、嗅覚系の嗅上皮細胞における多様なにおい分子の受容体を介する感覚受容、そして嗅球への投射系での情報処理について先端的な研究が多く発信されている。また、痛覚や温度感覚受容における TRP チャネルの働きについても盛んに研究が行われている。一方で中枢神経系における感覚受容の機構については、従来のように一次感覚皮質での信号処理機構よりもむしろより上位の連合皮質での感覚の統合に関する研究など、より高次な認知機能に近いレベルでの研究へのシフトが見られている。

運動制御についても日本では従来脳幹、脊髄レベルでの反射やパターン生成機構に関する研究や小脳による運動の適応的制御に関する研究が盛んであったが、近年は連合皮質での運動の企画、意思決定などのメカニズムに関する研究へのシフトが顕著に見られる。一方で、脳・脊髄損傷後の神経リハビリテーションによる機能回復やブレインマシンインタフェース技術に対する社会の期待の高まりから、一次運動野や脳幹・脊髄の反射回路や歩行中枢など、より基本的な運動機能の研究への回帰が起きる兆しも見られ始めている。また不随意運動の治療に用いられる深部脳刺激法の作用機序に関する研究も注目されている。

また、日本の運動制御研究が独自に発展を遂げている分野としては、計算論的神経科学やロボティクスとの融合により、小脳でのフィードバック誤差学習の理論と実験が融合して進展してきたことや、大脳基底核での強化学習の理論と実験が進展していることが挙げられる。特に前者については今後ブレインマシンインタフェースの研究ともあいまってより実用的な方向に進展することが期待されている。また、日本独自の取り組みとしてはサルの PET (陽電子断層撮影装置)を用いた研究が浜松ホトニクス中央研究所を中心として独自の先進的研究の展開を示している。

米国

感覚・運動系の研究は盛んに行われており、研究者の層が厚い。感覚受容については嗅覚系の研究が盛んであるとともに網膜での情報処理機構についてもこれまでの知識を覆すような新しいシナプス伝達機構に関する研究が出てきている。一方、中枢神経系の研究については日本と同様に、より高次な連合野での運動計画や意思決定などの研究や、一次感覚野においても注意や行動の文脈依存的な活動の修飾機構も盛んになっているが、近年日本で見られているような一次感覚野、運動野から連合野への一方的なシフトはそれほど顕著ではなく、一次視覚野、運動野や脳幹などについても新しい研究が次々に発信されている。特にブレインマシンインタフェースの基礎となるような一次運動野での多チャンネル記録による情報表現の研究や可塑性の研究では質の高い研究がなされている。また、一次視覚野の微細な局所回路での視覚情報処理について、サルやネコで in vivo での2光子レーザー顕微鏡やウイルスによる遺伝子導入法を用いた質の高い研究も開始されている。古典的な電気生理学的手法を用いた研究も健在であり、眼球運動が視覚情報を一時的に遮断するメカニズムを解明した研究が注目に値する。

欧州

日本や米国での感覚・運動系の実験研究の中核となっているような霊長類を用いた侵襲的実験研究が様々な規制や動物実験反対団体の活動によって非常に困難になっている。そのせいか、ヒトを用いた生理実験、臨床的研究や神経心理学的実験・モデルに基礎を置く研究、脳機能イメージング研究が盛んである。また遺伝子改変マウスを用いた小脳による運動学習やヤツメウナギやマウスのin vitro 標本でのロコモーションの研究などが有名である。一方で、少数ながら拠点となる研究機関においては、運動野による手の運動制御や眼球運動、行動の認知に関するサルを用いた先進的な実験的研究も展開されている。またチュービンゲンのマックスプランク研究所はサルの高磁場機能的MRIを用いた感覚・運動機能研究のセンターとなっている。

脳神経

中国・韓国

欧米や日本に比肩し得るような感覚・運動系の研究まだほとんど行われてい ない。

(4) 生体の恒常性調節機構

日本

生体の恒常性調節機構には視床下部による自律神経系および内分泌系の制御 機構そして、食欲や睡眠・覚醒の調節に関わる視床下部の機能が重要な役割を している。視床下部と大脳辺縁系や脳幹との相互作用も重要である。近年は、 体重の恒常性維持と摂食行動に関する研究が盛んになっている [1]。こうし た制御系も内分泌や自律神経系の制御とも深く関わっている。こうした研究分 野に関して日本の大学・公的機関における基礎研究レベルはかなり高く、研究 成果も多い。最近、日本の研究グループの論文が有名雑誌に多数掲載されるよ うになっており、被引用回数も多くなっている。特にオレキシン[2]やグレ リン [3] に代表されるように、視床下部に局在するペプチドや、視床下部に 働く新規神経ペプチドが日本人を中心とした研究グループによって同定され、 機能解析も行われており貢献は大きい。

この分野で近年の日本の企業における研究開発は、欧米の研究機関・企業と 比較して、特許出願数が少なく、絶対量も少ない。

生体リズムに関しては 1990 年後半から現在まで、日本の研究グループが世 界で初めての哺乳類の Period [4] ならびに Bmal1 [5] 等の時計遺伝子の 発見や、システム解析の端緒となる研究 [6] など、世界の基礎研究の潮流を 米国とともに形成してきている。これらの基礎研究に比べて、摂食や肥満と概 日リズムの関係などの応用面についての研究は、米国の圧倒的な量を生かした 研究の進展に一歩先んじられている。企業においては、わかっているだけでも 薬品会社2社が、リズム障害対症薬の開発を進めている。

米国

米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、全ての分野に おいて世界をリードしている。1994年のレプチンの発見以降、その作用メカ ニズムの解明においても優れた研究が多く世に出ている。米国の新薬の臨床開 発は世界最先端であり基礎研究などの成果をいち早くとりいれる努力がなされ ている。ただし、現段階ではこの分野での新薬はほとんど無く、レプチンの臨 床応用や、近年ではオレキシン拮抗薬の睡眠導入薬としての応用が試みられて いる程度である [7]。

生体リズムについては、マウスランダム変異体バンク作製に見られる大規模

な基盤構築から始めた時計遺伝子の同定 [8] など、米国の戦略的な研究の進め方が顕著である。また、ノバルティス社の援助を受けた大規模システム解析 [9] などスケールメリットを追及した研究を、民間と国家レベルでうまく役割を分担して実施している。

欧州

欧州の基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。日本と比較して英国や独国、仏国では総論文数自体は若干少ないが、被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数は日本より多く、質的に高い。仏国ではメラノコルチン系の異常に関する遺伝学的な研究に優れたものがみられる。

生体リズムについては、基礎面での英国の視覚によるリズム同調の機能解析、ならびに応用面での独国のヒトのリズム異常にともなう SNP 解析が顕著である。

中国

特に目立った研究成果はみられず、欧米諸国や日本とは大きな隔たりがある。 製薬企業の数は多いが、新薬開発・研究開発においては、水準が低い。しかし、 近年の公的機関での研究水準上昇や外資系製薬企業の研究所誘致により、その 水準は徐々に上昇している。

韓国

基礎研究の上でとくに目立った研究成果はみられず、欧米諸国や日本とは大きな隔たりがある。韓国から大手の外資系製薬企業の撤退が相次ぎ、技術開発レベルは低下傾向にある。

<参考資料>

- [1] Friedman, J. M. Modern science versus the stigma of obesity. Nat Med 10, 563-569 (2004).
- [2] Sakurai, T. et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 92, 573-585 (1998).
- [3] Kojima, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 402, 656-660 (1999).
- [4] Tei, H. et al. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the Drosophila period gene. Nature 389, 512-516 (1997).
- [5] Ikeda, M. & Nomura, M. cDNA cloning and tissue-specific expression of a novel basic helix-loop-helix/PAS protein (BMAL1) and identification of alternatively spliced variants with alternative translation initiation site usage.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 233, 258-264 (1997).

- [6] Ueda, HR. et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. Nature 418, 534-539 (2002).
- [7] Bingham, M. J., Cai, J. & Deehan, M. R. Eating, sleeping and rewarding: orexin receptors and their antagonists. Curr Opin Drug Discov Devel 9, 551-9 (2006).
- [8] Siepka, SM. et al. Circadian mutant Overtime reveals F-box protein FBXL3 regulation of cryptochrome and period gene expression. Cell 129, 1011-1023 (2007).
- [9] Liu, AC. et al. Mammalian circadian signaling networks and therapeutic targets. Nat. Chem. Biol. 3, 630-639 (2007).

(5) 認知・行動

基礎的な伝統と個々の研究の独自性は欧州、総合力と産業応用力は米国という状況にあり、日本は霊長類を用いた基礎的研究のレベルやヒト非侵襲脳機能画像の一部の領域で優位性が認められる。欧州は米国の総合力を驚異としてEUを中心に活発な研究投資が行われており、今後の連携の成果が期待されている。中国、韓国をはじめとするアジア諸国は、この分野においてはまだまだ水準に水をあけられている感があり、むしろこれらの国々および旧ソ連諸国から主に米国に向かう人材の流れが注目される。

日本

ヒトの認知・行動研究の基盤としての先進国に例を見ない霊長類固有種(ニホンザル)研究の伝統にもとづいて、その自然科学的研究においては世界的に強みのある分野である。研究者の数質ともに充実しレベルも高い。ヒト脳活動の非侵襲記録装置(fMRI など)の保有数は世界有数であり、研究基盤が充実している。

自動車産業や機械工業分野における、ロボットなどの研究開発への活用では 世界の群を抜いている。しかし、医療分野等へのヒトへの応用に関しては、日 本固有の倫理観や制度上の制約から、欧米に遅れをとっている。

ヒトの認知機能判別および運動代行などの、基盤技術には十分な蓄積があり、 現実的展開への準備は整っているといえる。要素的技術に関しては特許取得が 進んでいる。しかし、大きな方向性や大規模システムとしての開発力は強みに 欠ける。

米国

研究者の数・質ともに潤沢であり、中国や旧ソ連などからの俊英を含め、世

界中から優秀な人材を集める求心力は健在である。基盤となる神経科学研究も、一時の霊長類研究の停滞から復活して再び勢いづいており、大学等研究機関と産業界や軍との連携も密にとられて、研究の質・量とも益々勢いづいてきている。認知・行動を通したヒトと外界とをインターフェースする様々なハードウエアデバイスや支援ソフトウェアの開発が、ベンチャー企業や大学周辺のリサーチパークを中心に活発に研究開発され、百花繚乱の状況を呈している。工業界のみならず、エンターテイメント分野での市場も大きく、先進的技術開発を競っている。

航空宇宙軍事の周辺産業の技術力が高く、またそれらの産業の資金調達能力 も社会的基盤に支えられて堅調である。医療福祉応用分野においても、退役軍 人などの組織力や篤志家などに支えられた社会的支持をもとに、活発な技術開 発と実用化が行われている。

欧州

伝統的に、ヒトの認知・行動に関する心理学的および臨床神経心理学的研究に圧倒的な強みがある。霊長類を用いた基礎実験には、動物愛護問題などによる障害があり、米国や日本ほどには盛んであるとはいえないものの、基礎的研究分野における着実な基盤を持っている。理論研究、哲学的考察との連携が強みであり、水準が高い。

大規模なヒト脳非侵襲機能画像施設を建設し、産学の連携を図って研究開発を行うなどの大きな流れが見られる。また、ユニークな先端技術に依拠した先進的技術開発の面でも、米国に見られない強みがあるが、全体としては米国の後塵を拝する感が否めず、欧州内部にも危機意識が感じられる。

人間・環境相互作用におけるユニークな入出力デバイスが開発されている。 脳損傷患者の機能の臨床研究に応用可能な設備の充実が積極的に図られてい る。

中国

基礎および応用研究とも、欧米日に比較するとまだまだこれからという状況にある。欧米の技術を輸入して生産を図る努力がなされているものと思われるが、独自の技術開発は明確ではない。また、独自の産業技術開発について顕著な先進性は感じられない。

韓国

この分野では、基礎および応用研究とも、欧米日に比較するとまだまだこれからという状況にある。中国に比べると若干のアドバンテージはあろうが、欧米日に比べて突出したものはない。汎用レベルの製品開発には勢いは認められ

2. 2. 2 脳神経

るが、総体的には世界の後塵を拝している。

(6) 神経系の疾患

日本

アルツハイマー病(AD)に対する研究水準は高く、最近は特に病因タンパク質 A β に関連した業績(γ セクレターゼ複合体構成過程の解明、A β 分解酵素ネプリリシンの同定など)が多く、いずれも A β を標的とする新規治療法の基礎知見として重要視されている。しかし研究者数や規模から見ると米国とは大きな差が生じており、ことに臨床研究では大きく水を空けられている。

企業における研究開発のトピックスとしては、エーザイのγセクレターゼモジュレータがある。γセクレターゼ阻害薬の副作用を回避するものとして欧米でも開発に着手しているテーマであるが、世界に先駆けて臨床第 I 相試験を開始した。このように基礎研究の成果が旺盛に臨床応用されるフェーズに入っているが、AD 臨床試験の基盤整備は殆ど欠如している。

精神疾患関連も基礎研究レベルは高い。論文の被引用回数も増加傾向にあり、欧州と肩を並べるが、米国には遠く及ばない。こうした成果を臨床研究に繋ぐ役割を担う生物統計学等の人材が欧米に比し不足している。また、従来、臨床研究の立ち後れが顕著であったが、近年、漸く、臨床例から得たサンプルを整備する方向性は見え始めているものの、それに必要な人員の不足が目立つ。

ユニークな薬理効果を持つ抗精神病薬開発や非侵襲的な脳機能解析技術の開発は見られたが、欧米の研究機関・企業と比較して特許出願数が少ない。臨床研究の基盤整備が遅れで、国際共同治験などへの参加が少なく、加えて長い新薬承認審査期間のため、欧米と比較して新薬が上市される時期に遅れが生じている。

米国

アカデミア・企業・NIH 等公的機関における基礎・臨床研究レベルは極めて高く、AD 研究予算は日本の数十倍に及び、世界をリードしている。AD 治療に関する研究開発で注目されるのは Elan 社である。同社はハーバード大・カリフォルニア大などの研究者がバックアップするベンチャー企業として発足し、AD モデルトランスジェニックマウスなどの先端研究ツールの開発を足がかりに製薬企業 Elan と合流、A βワクチン / 免疫療法の開発以降はグローバルファーマが追随する構図となり、新薬・新技術創出の担い手として機能している。グローバルファーマの研究開発も盛んであり、多くの企業が AD disease modifying drug の臨床治験を開始するとともに、seeds 同定のための基礎研究を拡大展開している。臨床面では脳内アミロイド蓄積のイメージング診断の実用化が注目される。臨床治験の客観指標の標準化のための国家的

AD 臨床観察研究プロジェクト (ADNI) は新薬開発を加速している。

精神疾患に対する基礎研究レベルは非常に高く、世界をリードしている。臨床研究の体制(人員の育成・配備等)も整えられており、大規模のサンプル整備(神経画像データを具備したゲノム、ゲノムコーホート等)が進みつつある。例えば、NIH主導で行われた大規模臨床研究(CATIE、STAR*Dなど)では向精神薬治療反応性のデータを具備したゲノムサンプルを取得しており、ゲノム解析によって臨床研究と基礎研究の成果を結びつけようとする薬理遺伝学のアプローチなどが積極的に行われている。

ベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手として機能しており、大学との 共同開発(大学からの技術移転)により、領域を超えた多彩な新薬・新技術が 開発され、特許申請も多い。産学間での人材交流も活発である。

新薬の臨床開発では世界最先端であり、いち早く臨床応用する為に、医師主 導の臨床試験プログラムが多数走っており、治療剤開発に繋がる新規分子の発 見・特許取得から、実際の臨床応用へのチャレンジが活発である。

欧州

基礎研究レベルは高く研究成果も多い。特に英国から被引用回数の多い論文が多く発表されている。臨床研究の分野でも、米国とは違った切り口で行われたものがあり注目される。特に、米国の産業界主導で進む新薬の臨床開発に疑義を持ち、新薬の臨床効果を検証した研究成果も出されている。しかし欧州域内での差異は大きく、旧東欧諸国はいずれも一般的に水準は低い。

AD の基礎研究では、ことにベルギー、独国などで世界をリードする質の高い研究成果が生み出されている。臨床研究の基盤も充実しているが、大規模な標準化研究や治験は米国よりも若干遅れている。

大手の製薬企業の合併により、研究開発に多額の投資をすることが可能となっており、基礎研究で見いだされた様々な新規分子をもとにした薬剤が次々と開発されている。新薬の臨床開発では世界最先端の位置を米国と競っており、いち早く臨床応用する為に、医師主導の臨床試験プログラムが多数走っている。

中国

AD を対象とする目立った基礎・臨床研究は現時点で少ない。しかし近年設置された上海などの神経科学研究所は注目される。

精神疾患研究では、上海を中心に英国などとの国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。まだ日本や欧米諸国とは大きな隔たりがあるが、特に 臨床研究における、大規模なサンプル収集力は、今後注目すべきである。

製薬企業の数では世界一を誇るが、新薬開発・研究開発においては、水準が 低いが、近年の公的機関での研究水準上昇や外資系製薬企業の研究所誘致によ

り、その水準は徐々に上昇している。

韓国

基礎研究レベルはまだ低く、被引用回数の多い高いインパクトを持つ論文は ほとんど発表されていない。ただし、若手には多くの欧米留学経験者がおり、 潜在力が高まりつつある。

研究開発費の割合が諸外国に比べ低く、水準は低下傾向にあり、新薬開発ができるレベルに至っていない。

<参考資料>

- ・学術の動向 2006.8p12-17 「我が国の臨床研究の現状と課題」福井次矢
- ・学術の動向 2006.8p18-24 「臨床試験推進の基盤整備について」矢崎義雄
- ・製薬協 News Letter No.120, 6-9、2007 研究報告書「製薬産業の将来像~ 2015 年へ向けた産業の使命と課題~」
- ・「基礎研究に関する主要国の比較」文部科学省 科学技術政策研究所: http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu4/toushin/05111002/all.pdf
- ・尾崎紀夫:精神医学は精神科医にならない研修医にとっても重要なのだろうか. レジデントノート 2 (3):105-108,2000
- · http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/index.html
- · Gross CP, Anderson GF, Powe NR: The relation between funding by the National Institutes of Health and the burden of disease. N Engl J Med 340 (24): 1881-7, 1999
- ・加藤忠史, 岸本充: 脳科学研究費は社会の要請に合致しているか? 脳と精神の医学 (0915-7328) 16 (4): 287-291, 2005
- ・加藤忠史: 気分障害の生物学的研究の現状. 脳と精神の医学 17 (4): 319-331, 2006
- ・ユート・ブレーン ニュースリリース (Uto Brain LLC): 2007/7 「世界の大型医薬品 売上ランキング 2006」
- · Alzheimer Disease. Nature Med 12: 744-784, 2006

(7) 計算論・ニューロインフォマティクス

(イ) 計算論

日本

日本には70年代から甘利、福島ら世界をリードする研究者を擁しながら、80年代末から米国を中心としたコネクショニスト、計算神経科学の隆盛に完全に遅れを取った。90年代末から、「脳を創る」のイニシアティブのもとで有望な若手を再び呼び込み、理研・脳センター、ATR 脳情報研、玉川大脳研、OIST などの研究センターが形成されている。

内部モデルに基づく運動制御、強化学習理論に基づく行動選択、神経スパイクの統計解析などで世界先端レベルの研究が行われているが、単一ニューロン、シナプスレベルのモデル、確率モデルに基づく脳機能のモデル化と神経活動のデコーディング等では米国に大きく水をあけられている。

技術応用として、メカと制御では世界に誇る日本のロボットに相応の脳を持たせたいという要請は強く、展開が期待される。

米国

米国では1990年代から、Cal Tech、MIT などで計算論的神経科学の大学院プログラムが開設され、その卒業生が今や全米各地(のみならず世界各国)にラボを持つようになり、研究の層を広げている。例えば近年やっと日本でも注目されるようになったブレインマシンインタフェース研究も、電子、情報系でオリジナルな仕事のできる研究者が生物、医学系の実験室に入り込むことで先進的な成果を挙げている。研究テーマも、単一ニューロン、シナプス可塑性、ネットワークでの情報表現、行動と学習まで、すべてのレベルで世界をリードする研究者を擁する。

技術応用としては、多点電極と信号処理技術をセットとしたシステムは、 実験室向けから医療応用に実用化しつつある。今後ヒトの行動選択のモデル をもとにしたマーケティングなど、開発は進んでいくものと思われる。

欧州

1990年代なかばまでは優秀な若手を米国に吸い上げられていた感の欧州であったが、近年、優れた研究者を呼び戻し活性化を見せている。Gatsbyでのベイズ推定を基にした脳機能モデル、独国での動的システム論をもとにした脳回路モデル、EPFLの Blue Brain プロジェクトなどは世界をリードしている。

技術応用としては、非侵襲 BMI、心の理論と自閉症モデルなどが注目される。

中国

実用に結びつきやすいゲノム、バイオなどに比べ、基礎的な計算論に関する研究には人材が集まっているようには見られない。

韓国

ソウル大、KAIST など、米国帰り組を中心に、計算理論ベースの脳活動計測、前頭前野の情報表現など、小規模ながら世界レベルで通用する研究が始まりつつある。

ロ ニューロインフォマティックス

日本

OECD のワーキンググループにおける議論 [1] を通して、我が国もニューロインフォマティクス(NI)の推進に積極的に参加していくべきであるとの視点から、振興調整費により推進が開始された [2,3]。理研・脳センターに NI 技術開発チームが発足し、NI 基盤プラットフォーム XooNIps が開発・公開されている [4]。2005 年には理研・脳センターに神経情報基盤センター (NIJC) が発足し、同年 8 月には国際 NI 統合機構(INC)が発足したことを受け、NIJC が日本ノードの立ち上げを開始した [5]。現在、XooNIps をベースにした脳科学に関する 10 分野のプラットフォームが構築・公開運用、開発されつつある。こうした national node の展開は海外諸国をリードしている。

米国

1993 年から NIMH が中心となり Human Brain Project (HBP) [6]、2005 年から NIH Blueprint [7] が進められている。北米神経科学会は HBP で開発された脳科学データのデータベースや解析ツールをより広く有効に活用するためのレポジトリサイト Neuroscience Database Gateway [8] を公開している。また現在、NIH Blueprint では、より発展的なプラットフォーム Neuroscience Information Framework [9] の構築を進めている。今後 NIH Blueprint では、医療・健康分野への応用を意識した研究が進められる計画である。

欧州

欧州フレームワーク・プロジェクトにおいて、研究成果の活用、研究者間の情報交換を促進することを目的とするプロジェクトを設定し、情報工学技術により脳の機能を代替する装置やインターフェースを開発し神経疾患や障害者へ応用すること目指している[10]。また、脳のシミュレーションプラットフォームの構築が進められている[10]。

英国では、Brain Science Program [11] として英国 Neuroinformatics Network [13] を設立し、NIのワークショップやトレーニングコースを開催している。また、別の科学全般を対象としたデータグリッド構想 e-Science Program [12] では、脳科学研究を主要テーマのひとつとして取り上げ、データアーカイブ・シェア・統合・ディスカバリーのためのプラットフォーム [14] の構築を進めている。また、エジンバラ大学では以前から神経工学的なアプローチを用いた脳研究が盛んであり、4年制のニューロインフォマティクス博士課

程を設置し人材育成に注力している。

独国でも Bernstein Computational Neuroscience Center [15] を立ち上げ、NI を含めた展開を進めている。その他、欧州の他の INCF 加盟国に於いても、脳科学研究を国家レベルの科学技術政策に組み込み、またNI を脳研究の重要な推進力として捉え、その基盤作りを進めている。

中国・韓国

OECD の加盟国でないが、目下、INCF 参加を検討中である。中国も最近、 NI に関する国内組織のとりまとめを検討する委員会を立ち上げた。 韓国では KAIST を中心に NI に関する応用分野のプロジェクトが終了し、今後の 展開が待たれる。

<参考資料>

- [1] http://www.oecd.org/dataoecd/58/34/1946728.pdf
- [2] http://www.visiome.org/
- [3] 臼井支朗編著「ニューロインフォマティクスー視覚系を中心にー」オーム社、(2006)
- [4] http://xoonips.sourceforge.jp/
- [5] http://www.neuroinf.jp/
- [6] http://www.nimh.nih.gov/neuroinformatics/
- [7] http://neuroscienceblueprint.nih.gov/
- [8] http://ndg.sfn.org
- [9] http://neurogateway.org/catalog/goto.do?page=.home
- [10] http://www.neuro-it.net/NeuroIT/Roadmap/RoadmapVersions/Roadmapv2.0
- [11] http://www.rcuk.ac.uk/research/multidis/mdresprog/brainsci/default. htm
- [12] http://www.rcuk.ac.uk/escience/default.htm
- [13] http://www.neuroinformatics.org.uk/
- [14] http://bioinf.ncl.ac.uk/carmen/index.php/Main_Page
- [15] http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/990/990-10.pdf
- [16] http://www.nnf.com.au/
- [17] http://www.aibl.nnf.com.au/page/home
- ※本綱目の NI に関連する調査報告書が NIJC (http://www.neuroinf.jp/) で公開されている。

(8) 社会性脳科学

理論的基礎的研究は欧州、実用社会応用は米国というトレンドが顕著である。 日本は基礎研究分野では欧米に比肩するレベルにあるが、応用実用分野ではや や遅れをとっている。研究および技術開発の全体の基調としては、日本は米国 追随型との傾向を否めない。しかし、基礎理論や応用に関する方向性について も欧米間では異なる意見や学説が定説に至らないまま併存しているので、日本 の学術は公正な判断が必要とされる。中国韓国をはじめとするアジア諸国など の日欧米三局以外では、特段の動きは感じられない。

日本

欧州の本家以外では唯一ミラーニューロンの実験研究が行われている。ヒトへのミラーシステム理論応用は米国並みに多い。自閉症共感研究は、欧州学派の強い影響下にあって米国学派的な現象の解釈は希薄である。社会性脳機能研究に国として着手したところであり、理研脳センターに専属部署が設立される見通し。文理融合型の研究が期待される。

神経経済学、ニューロマーケティングなどの応用研究はまだ萌芽的であり、 企業等においてもまだ本格的な研究は開始されていないものと思われるが、社 会的関心は増大しつつある。まだ欧米に比べて社会実装を目途においた研究開 発は追いついていないが、その可能性を探る気運と関心は高まりつつある。

米国

ミラーシステム仮説に基づくヒト研究が盛んに展開されているが、ミラーニューロン研究は皆無。神経経済学を標榜する研究機関が設立され、ゲーム理論などの社会的意志決定に関する基礎研究が盛り上がっている。自閉症や共感に関する研究では、欧州学派とは一線を画する研究展開がなされており、大きな動きとなっている。

特にニューロエコノミクス、ニューロマーケティング分野で活発である。これらの理論や実験結果に依拠した具体的な商品開発手法や販売戦略に関する研究が行われている。経済分野で最近社会実装が実現しつつあるとの風評が根強いが、企業営利に直結する分野であり、客観的事実は不透明な部分が多い。

欧州

ミラーニューロン発祥の地であり、そのオリジナルな動物研究は、未だ日本の一部を除いては独壇場である。一方、ヒトの所謂ミラーシステムへの過剰な一般化については、批判も根強く起こりつつある。自閉症や共感システムについても理論的基盤発祥の地であり、世界的に主導的な学派を率いる。

欧州共同研究のスキームを通じて、産学の連携を図りつつ様々な応用研究

が萌芽しつつあるが、まだ華々しい成果は出ていない。OECD を中心とした、社会性脳科学や言語コミュニケーション脳基盤の社会経済効果に関する応用研究が興ろうとしており、今後の展開が注目される。しかし、具体的な産業応用の動きはあまり見られず今後の展開も不透明である。

中国

基礎研究、応用研究、産業化どのレベルにおいて特筆すべきものは見られない。ただし産業実用レベルにおいて、欧米諸国企業の社会実装の試用の場となっている可能性は否定できない。

韓国

基礎研究、応用研究、産業化どのレベルにおいて特筆すべきものは見られない。

2.2.2.3 比較表

◆細胞機能(シナプス、神経回路、イメージング、電気生理)

	1	TEMP1-	`にたへ		
国・ 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般	
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。特に神経回路レベルでの機能分子および電気生理を中心とした研究で優れた成果を輩出している。また、新たなイメージング技術を利用した研究も優れた成果が出始めている。全体として論文の被引用回数も増加傾向にあるが、欧州や米国にはやや及ばない。現在、生物用高圧電顕は世界で唯一日本が保有するなど、有力な独自技術が存在する。	
日本	技術開発 水準	0	1	分子生物学的手法を利用した神経回路研究など、独創的な技術開発が行われている。細胞や回路のイメージング技術やその蛍光指示薬の開発と実用化が進みつつある。しかし、全体的に、戦略的技術の最先端の開発は特に米国と比較し、やや遅れている。	
	産業技術力	0	1	光学系顕微鏡・マニピュレータ等の技術開発はドイツとともに世界をリードしている。しかし、オリジナルの技術開発としてはやや及ばない。また、マニピュレータなど技術力は高い。分子生物学・生化学関連機器は、基盤技術は有しているが汎用品の開発が遅れている。一般に技術進歩への対応の柔軟性にやや欠けている。電気生理学用機器は撤退気味。一部蛍光指示薬・DNA修飾酵素・キナーゼ阻害剤を除き、試薬は開発力は欧米に遠く及ばない。	
	研究水準	0	7	基礎研究レベルは非常に高く、世界をリード。全ての分野において、豊富な予算と層の 厚い人材が大きな成果を生み出している。新たな研究分野の方向性の設定などの強みを 発揮し常にリードしている。	
米国	技術開発水準	0	1	電気生理および電顕など細胞・神経回路機能研究に不可欠な基盤技術の再強化を行うとともに、分子イメージング技術の充実など、ハードおよびソフトの両面の先端技術は大学等の研究室単位、および大学等と企業の共同開発が盛んで、新薬・新技術創出の担い手として機能している。システムエンジニアを中心に、新規技術の応用開発・システム化への意欲が極めて旺盛である。	
	産業技術力	0	1	遺伝子改変、イメージングおよび機能・形態解析機器の開発等ベンチャー企業を中心として、更に企業の統廃合によって柔軟に対応している。大手製薬企業の下請けとして特定薬剤のスクリーニングを請け負う中小企業が数多く設立されている。	
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。欧州全体で米国の半分ほどの論文である。ドイツおよび英国の論文数は日本と同程度であるが、被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数が相対的に多い。また、分野も米国の流れに沿った最新課題と普遍的な課題を対象とした基盤研究がバランスよく振興され、いずれも質の高い研究を展開している。若手登用キャリアパスの狭溢のため、研究者の国外流出が問題化しつつある。	
欧州	技術開発水準	0	1	遺伝子関連技術は独自技術に基づき世界をリードする部門も存在する。細胞・回路研究 に関しては、企業・研究機関の最新顕微鏡技術の展開を近年行い、特にドイツにおいて 多光子励起イメージング技術の開発・応用では米国をややリードしている。	
	産業技術力	0	1	精密機器等の技術力は非常に高い、特にドイツを中心とした技術水準は世界をリードしている。	
	研究水準	Δ	→	上海生命科学院神経科学研究所など限られた機関では優れた研究を輩出し始めているものの、大部分の研究はまだ優れたものは見られない。鎮痛などに関して東洋医学的経験に基づいた研究は多いが細胞・神経回路の科学的な裏付けにはいたっていない。しかし、研究施設の重点化など今後飛躍的に伸びる可能性もある。	
中国	技術開発 水準	×	→	細胞および回路研究の技術開発について、観察技術等の独自の開発は見受けられない。 欧米の技術の移入レベルである。	
	産業技術力	×	→	科学の分野への産業はまだ育っていない。	
韓国	研究水準	0	1	この 10 年間で、疼痛の末梢機序中心の研究から、欧米に留学していた若手研究者が中心となり、より幅広い研究領域へ移行してきている。また、大規模な研究機関の設置により、研究レベルの引き上げを行ってきている。神経細胞・回路関連の論文数は日本の 1/4 程度であるが、この 5 年間に 2 倍以上に伸びている。	
	技術開発 水準	Δ	1	細胞。回路の研究における技術は欧米の移入が中心である。しかし、新たな研究機関、および予定されている脳研究への大型予算投入によって大きく技術水準が上がりつつある。	
	産業技術力	Δ	→	臨床治療薬開発を目指したベンチャーは起こり始めているが、神経科学関連企業はまだ 育っていない。	
全体コメント:基礎的な研究水準では、個々の研究課題の質については日米欧は同等の水準を有し、技術面で日本のみが有してい					

全体コメント:基礎的な研究水準では、個々の研究課題の質については日米欧は同等の水準を有し、技術面で日本のみが有している技術等も存在する。しかし量的な面で特に米国には大きな差がある。

(註1) 現状について $[\odot:$ 非常に進んでいる、 $\bigcirc:$ 進んでいる、 $\triangle:$ 遅れている、 $\times:$ 非常に遅れている] %

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

◆発生・発達(神経回路形成、細胞増殖・移動・分化、突起伸展、シナプス形成)

国・地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレン ド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	1	活動依存性神経回路形成の研究に関して、量の点では米国に及ばないが、質の高い研究が多い。特に、小脳、視覚野、体性感覚野で秀でている。発生・分化領域、細胞移動・ 突起伸展どちらも米国に劣る。
米国	研究水準	0	1	活動依存性神経回路形成の研究では、ほとんど全ての分野で、質・量ともに世界をリードしているが、小脳に関しては日本より遅れている。ゲノムワイド関連解析の進展が著しく、自閉症や統合失調症が、神経細胞の発達過程における細胞機能の異常・破綻に基づくという仮説を支持する成果を次々と得て、新たな分子標的を同定している。
欧州	研究水準	0	→	視覚野、体性感覚野の活動依存性神経回路形成の研究が盛んである。欧州全体では、量 の点では日本を凌駕している。
中国	研究水準	\triangle	7	現状では遅れているが、上海に拠点をおいた Poo らを中心に発展しつつある。
韓国	研究水準	Δ	1	現状ではあまり目立った研究はないが、神経科学全体のレベルアップが急速に進展している。

全体コメント: この分野の研究水準は質・量ともに米国が圧倒的である。日本の研究は、量の点では米国、欧州全体に比べれば少ないものの、質の高い研究が多く、世界をリードしているといえる。中国、韓国のレベルはまだ低く、アジアでは日本が飛びぬけている。神経発達学はまだ基礎科学的基盤を充実させていく段階にあり、どの国でも企業における技術開発水準は高いとはいえず、産業技術力はこれからという段階である。しかし、教育・医療の分野での社会的ニーズはきわめて高く、今後の発展と研究費支援が強く望まれる。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆感覚・運動神経系(脳機能イメージング、脳波、霊長類、行動解析、ブレインマシンインターフェース)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	→	感覚・運動系の研究は長年の蓄積もあり、国際的競争力も高い。しかし、米国の急速な 進展に対応するには、十分な研究資源の配分が必要であろう。
日本	技術開発 水準	0	→	日立、島津、日本電気、NTT など技術開発水準は高い。
	産業技術力	0	→	侵襲を伴う医療分野でのリスクを恐れて機能的電気刺激用電極等の優れた技術開発が中断したのが痛い。非侵襲の計測分野では近赤外線を使った脳血流の計測装置の開発でリードしている。侵襲を伴う技術分野でいかにしてリスクをとる企業マインドが育つかどうかが問題。
	研究水準	0	1	豊富な研究資源を背景として全分野で世界の研究をリードしている。
米国	技術開発 水準	0	1	ブレインマシンインターフェースの基礎となる剣山型の電極や、多次元データの解析システムの技術開発において世界の先頭を走っている。
	産業技術力	0	1	リスクを恐れないベンチャーが積極的な産業技術開発を担っていると思われる。ただし、 発売される製品は荒削りで、試作段階で販売している印象もある。
	研究水準	0	→	霊長類を用いた研究は規制のために少数の拠点研究機関に集約された。一方、ヒトを対象とする非侵襲的な研究においては、卓越したアイデアに基づく研究が輩出している。
欧州	技術開発 水準	0	→	脳波を使った機器制御等で大学と結びついた技術開発が行われている。
	産業技術力	0	→	視線や行動解析の分野で北欧やオランダにすぐれた企業が存在する。アメリカに比べ、 デザインに優れ、使いやすいパッケージとして開発される傾向がある。
	研究水準		1	留学した研究者の帰国に伴い、一般的に上昇していると予想されるが、本分野で注目される研究は乏しい。
中国	技術開発 水準	\triangle	→	特筆すべき点はない。
	産業技術力	\triangle	→	特筆すべき点はない。
韓国	研究水準	\triangle	1	留学した研究者の帰国に伴い、一般的に上昇していると予想されるが、本分野で注目される研究は乏しい。
	技術開発 水準	\triangle	→	特筆すべき点はない。
	産業技術力	\triangle	→	特筆すべき点はない。

全体コメント:アメリカがすべてのフェーズで世界をリードする構図は当面変わらないだろう。しかし、欧州もそれぞれの文化的背景に根ざした独創的な研究と技術開発を着実に進めている。日本は研究水準でも技術開発水準でも進んでいるが、侵襲型の医療技術開発はリスクを恐れる国民性から産業技術に結びつかない可能性がある。

- (註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※
 - ※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。
- (註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

◆恒常性(神経ペプチド、視床下部、生物時計)

フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
研究水準	0	1	日本の大学・公的機関における基礎研究レベルはかなり高く、研究成果も多い。被引用 回数も多くなっている。特にオレキシン2やグレリン3に代表されるように、視床下部 に局在するペプチドや、視床下部に働く新規神経ペプチドが日本人を中心とした研究グ ループによって同定され、機能解析も行われており貢献は大きい。
技術開発 水準	0	→	この分野で近年の日本の企業における研究開発は、欧米の研究機関・企業と比較して、 特許出願数が少なく、絶対量も少ない。
産業技術力	×	→	特筆すべき点はない。
研究水準	0	1	大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、全ての分野において世界をリードしている。1994年のレプチンの発見以降、その作用メカニズムの解明においても優れた研究が多く世に出ている。
技術開発 水準	0	1	新薬の臨床開発は世界最先端であり基礎研究などの成果をいち早くとりいれる努力がなされている。
産業技術力		1	まだ、この分野での新薬はほとんど無く、レプチンの臨床応用や、近年ではオレキシン 拮抗薬の睡眠導入薬としての応用が試みられている程度である。
研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。日本と比較してイギリスやドイツ、フランスは総論文数自体は若干少ないが、被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数は日本より多く、質的に高い。フランスではメラノコルチン系の異常に関する遺伝学的な研究に優れたものがみられる。
技術開発 水準	0	→	特筆すべき点はない。
産業技術力	×	→	特筆すべき点はない。
研究水準	Δ	→	とくに目立った研究成果はみられず、欧米諸国や日本とは大きな隔たりがある。
技術開発 水準	Δ	7	製薬企業の数は多いが、新薬開発・研究開発においては、水準が低い。しかし、近年の公的機関での研究水準上昇や外資系製薬企業の研究所誘致により、その水準は徐々に上昇している。
産業技術力	×	→	特筆すべき点はない。
研究水準	Δ	→	基礎研究の上でとくに目立った研究成果はみられず、欧米諸国や日本とは大きな隔たりがある。
技術開発 水準	Δ	7	韓国から大手の外資系製薬企業の撤退が相次ぎ、技術開発レベルは低下傾向にある。
産業技術力	×	→	特筆すべき点はない。
	研究水準 技術水 準 接 所	フェーズ ついての比較 研究水準	フェーズ ついて トレンド 研究水準 ○

全体コメント:日本は基礎的な研究で研究水準が高く、特に神経ペプチド研究で優位性を持つ。欧米もそれぞれの得意テーマを有しており高いレベルを有する。一方、中韓は日米欧とは大きな隔たりがある。研究開発水準は、米国が優位でありそこから産業への展開が見られる。

(註1) 現状について [\odot :非常に進んでいる、 \bigcirc :進んでいる、 \triangle :遅れている、 \times :非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

◆認知・行動(霊長類、脳機能イメージング、ブレイン・マシン・インターフェース)

		現状に	近年の	
王•	フェーズ	ついて	トレ	留意事項などコメント全般
地域		の比較	ンド	
日本	研究水準	0	1	ヒトの認知・行動研究の基盤としての先進国に例を見ない霊長類固有種(ニホンザル)研究の伝統にもとづいて、その自然科学的研究においては日本に世界的強みのある分野である。研究者の数質ともに充実しレベルも高い。ヒト脳活動の非侵襲記録装置(fMRIなど)の保有数は世界有数であり、研究基盤が充実している。
	技術開発水準	0	1	日本の伝統的なものづくり企業としての、自動車産業や機械工業分野における、ロボットなどの工業分野での研究開発は世界の群を抜いている。しかし、医療分野等へのヒトへの応用に関しては、日本固有の倫理観や制度上の制約から、欧米に遅れをとっているとの感は否めない。
	産業技術力	0	1	ヒトの認知機能判別および運動代行などの、基盤技術には十分な蓄積があり、現実的展開への準備は整っているといえる。要素的技術に関しては特許取得が進んでいる。しかし、大きな方向性や大規模システムとしての開発力は強みに欠けるとの感が否めない。
	研究水準	0	1	研究者の数・質ともに潤沢であり、中国や旧ソ連などからの俊英を含め、世界中から優秀な人材を集める求心力は健在である。基盤となる神経科学研究も、一時の霊長類研究の停滞から復活して再び勢いづいており、大学等研究機関と産業界や軍との連携も密にとられて、研究の質・量とも益々勢いづいてきている。
米国	技術開発水準	0	1	認知・行動を通したヒトと外界とをインターフェイスする様々なハードウエアデバイスや支援ソフトウエアの開発が、ベンチャー企業や大学周辺のリサーチパークを中心に活発に研究開発され、百花繚乱の状況を呈している。工業界のみならず、エンターテイメント分野での市場も大きく、先進的技術開発を競っている。
	産業技術力	0	1	航空宇宙軍事の周辺産業の技術力が高く、またそれらの産業の資金調達能力も社会的基盤に支えられて堅調である。医療福祉応用分野においても、退役軍人などの組織力や篤志家などに支えられた社会的支持をもとに、活発な技術開発と実用化が行われている。
	研究水準	0	1	伝統的に、ヒトの認知・行動に関する心理学的および臨床神経心理学的研究に圧倒的な強みがある。 霊長類を用いた基礎実験には、動物愛護問題などによる障害があり、米国や日本ほどには盛んであるとはいえないものの、基礎的研究分野における着実な基盤を持っている。 理論研究、哲学的考察との連携が強みであり、水準が高い。
欧州	技術開発水準	0	1	大規模なヒト脳非侵襲機能画像施設を建設し、産学の連携を図って研究開発を行うなどの大きな流れが見られる。また、ユニークな先端技術に依拠した先進的技術開発の面でも、 米国に見られない強みがあるが、全体としては米国の後塵を拝する感が否めず、欧州内部にも危機意識が感じられる。
	産業技術力	0	1	人間・環境相互作用におけるユニークな入出力デバイスが開発されている。脳損傷患者の機能の研究臨床に応用可能な設備の充実が積極的に図られている。
	研究水準	Δ	→	この分野では、基礎および応用研究とも、欧米日に比較するとまだまだこれからという 状況にある。
中国	技術開発水	Δ	→	欧米の技術を輸入して生産を図る努力がなされているものと思われるが、独自の技術開発は明確ではない。
	産業技術力	Δ	→	独自の産業技術開発について顕著な先進性は感じられない。
韓国	研究水準	Δ	→	この分野では、基礎および応用研究とも、欧米日に比較するとまだまだこれからという 状況にある。
	技術開発水 準	Δ	→	中国に比べると若干のアドバンテージはあろうが、欧米日に比べて突出したものは感じられない。
	産業技術力	Δ	→	汎用レベルの製品開発には勢いは認められるが、総体的には世界の後塵を拝しているといえるのではないか。
A /I —	4 - 1 . ++T++4		(C) (O) THE	

全体コメント:基礎的な伝統と個々の研究の独自性は欧州、総合力と産業応用力は米国という状況にあり、日本は霊長類を用いた 基礎的研究のレベルやヒト非侵襲脳機能画像の一部の領域で優位性が認められる。欧州は米国の総合力を驚異として EU を中心に 活発な研究投資が行われており、今後の連携の成果が期待されている。中国、韓国をはじめとするアジア諸国は、この分野におい てはまだまだ水準に水をあけられている感があり、むしろこれらの国々および旧ソ連諸国から主に米国に向かう人材の流れが注目 される。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

◆神経系の疾患(神経変性疾患、精神疾患、診断、創薬、疫学、臨床サンプル)

国· 地域	フェーズ	現状について	近年のトレ	留意事項などコメント全般
	研究水準	の比較	ンド	基礎研究レベルは高い。論文の被引用回数も増加傾向にあり、欧州と肩を並べるまでになってきたが、米国には遠く及ばない。この基礎研究の成果を臨床研究に繋げる、トランスレーショナルな役割を担う、生物統計学等の人材が欧米に比し不足。また、従来、臨床研究の立ち後れが顕著であったが、近年、漸く、臨床例から得たサンプルを整備する方向性は見え始めているものの、臨床サンプルの整備に必要な人員の不足が目立つ。
日本	技術開発水準	0	→	技術開発のポテンシャルは存在するが、産業技術力の問題と関連して、そのポテンシャルが発揮されていない。ユニークな薬理効果を持つ抗精神病薬(アリピプラゾール)開発や非侵襲的な脳機能解析技術(近赤外線スペクトロスコピー)の開発は見られたが、欧米の研究機関・企業と比較して、特許出願数が少ない。
	産業技術力	0	→	新薬承認数・開発品目数などが、漸く加速しつつあるがまだ少ない。臨床研究の基盤整備が遅れで、国際共同治験などへの参加が少なく、加えて長い新薬承認審査期間のため、欧米と比較して新薬が上市される時期に遅れが生じている。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは非常に高く、世界をリード。臨床研究の体制(人員の育成・配備等)も整えられており、大規模のサンプル整備(神経画像データを具備したゲノム、ゲノムコホート等)が進みつつある。例えば、NIH主導で行われた大規模臨床研究(CATIE、STAR*Dなど)では向精神薬治療反応性のデータを具備したゲノムサンプルを取得しており、ゲノム解析によって臨床研究と基礎研究の成果を結びつけようとする薬理遺伝学アプローチなどが積極的に行われている。
米国	技術開発 水準	0	1	ベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手として機能しており、大学との共同開発(大学からの技術移転)により、領域を超えた多彩な新薬・新技術が開発され、特許申請も多い。 産学間での人材交流も活発。
	産業技術力	0	1	新薬の臨床開発では世界最先端。いち早く臨床応用する為に、医師主導の臨床試験プログラムが多数走っており、治療剤開発に繋がる新規分子の発見・特許取得から、実際の臨床応用へのチャレンジが活発である。
欧州	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。特に英国から被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数が多く発表されている。臨床研究の分野でも、米国とは違った切り口で行われたものがあり注目される。特に、米国の産業界主導で進む新薬の臨床開発に疑義を持ち、新薬の臨床効果を検証した研究成果も出されている。今回の調査対象である全てのフェーズについて欧州内での差異があり、旧東欧諸国はいずれも一般的に水準は低い。
2011	技術開発 水準	0	1	イギリス・スイス・ドイツでは大手の製薬企業の合併により、研究開発に多額の投資をすることが可能となっており、基礎研究で見いだされた様々な新規分子にもとにした薬剤が次々と開発されている。
	産業技術力	0	1	新薬の臨床開発では世界最先端の位置を米国と競っている。いち早く臨床応用する為に、 医師主導の臨床試験プログラムが多数走っている。
	研究水準	0	1	上海を中心に、英国などとの国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。まだ 日本や欧米諸国とは大きな隔たりがあるが、特に臨床研究における、大規模なサンプル 収集力は、今後注目すべきである。
中国	技術開発 水準	Δ	7	製薬企業の数では世界ーを誇るが、新薬開発・研究開発においては、水準が低い。しかし、 近年の公的機関での研究水準上昇や外資系製薬企業の研究所誘致により、その水準は徐々 に上昇している
	産業技術力		→	特に目立ったものは無い。
	研究水準	Δ	1	基礎研究レベルはまだ低く、被引用回数の多い高いインパクトを持った論文はほとんど 発表されていない。ただし、若手には多くの欧米留学経験者がおり、潜在力が高まりつ つある。
韓国	技術開発 水準	Δ	7	研究開発費の割合が諸外国に比べ低く、水準は低下傾向にあり、新薬開発できるレベルにはなっていない。
	産業技術力	\triangle	→	特に目立ったものは無い。

全体コメント:基礎研究の成果が得られても、臨床応用に結びつけるにはヒトを対象にして検証することが必要不可欠であるが、当該分野でとりわけ基礎研究の成果を臨床応用に結びつけづらいのには以下の理由が考えられる。1. 高次中枢機能異常をモデル動物で確認には困難さを伴い、治療効果の検証には試行錯誤的にヒトを対象として行うことが必要。2. 臨床サンプル(ゲノム、神経画像データ、死後脳、コホート研究)の整備には、多様な専門職が必須。欧米においてはこの様な人材の育成・配備が協力に進められていることが優位性となっている。

(註1) 現状について [③:非常に進んでいる、 \bigcirc :進んでいる、 \triangle :遅れている、 \times :非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、 →現状維持、 ゝ下降傾向]

◆計算論・ニューロインフォマティックス(ソフトウェア、脳モデル、スパイク解析)

国・ 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	神経科学者の研究レベルは高いが自分の領域に閉じており、ニューロインフォマティクスのような新しい分野には関心が薄く、米国や欧州の研究者には遠く及ばない。スパイク解析などの基礎的研究はある程度の進展が見られる。
	技術開発水準	0	→	XooNlps などの基盤ソフトの開発は進んでおり、機関リポジトリなど他の分野での応用も進んでいる。技術開発としては、まだこれからである。特に大規模脳モデルの研究は非常に遅れいている。
	産業技術力	0	→	技術的な基盤は有するが、産業的まだ特筆すべき点はない。
	研究水準	0	1	HBP 以来、全米の諸大学・機関に投入された研究費により、多くの成果がみられる。現在その統合を目指して、北米神経科学学会や科学研究雑誌を巻き込んだ展開が進んでいる
米国	技術開発 水準	0	7	学会、国際機構などとの連携を考慮に入れた展開は、米国というレベルを超えた国際的な展開が進められている。
	産業技術力	0	7	ソフトウエア、アプリソフトなど何にでも対応できる幅の広さを有し、更に展開を進めている。
欧州	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。欧州全体は米国をしのぐ勢いがある。
	技術開発 水準	0	7	イギリス、ドイツ、スイスなどではでは研究開発に多額の投資しており、基礎研究で見いだされた様々な成果をもとに、米国に対抗した展開が進んでいる。
	産業技術力	0	1	最近の I T産業の進展は我が国を凌駕する状況にあり、ニューロインフォマティクスに関しても、多くの新しい構想と、展開がみられる。
	研究水準	×	→	特筆すべき点はない。
中国	技術開発 水準	×	→	特筆すべき点はない。
	産業技術力	×	→	特筆すべき点はない。
韓国	研究水準	Δ	7	基礎研究レベルはまだ低いが、応用分野の展開を目指している。
	技術開発 水準	0	1	あらゆる産業分野、特にIT関係への展開がなされようとしている。
	産業技術力	Δ	1	キャッチアップ型の産業技術への展開がなされようとしている。
全体コメント・其歴研究でけ			曲中ナマク	等と屋の厚い人はたちし京いしが山の研究理接を維持している半国とそれに結と励州が卅

全体コメント:基礎研究では、豊富な予算と層の厚い人材を有し高いレベルの研究環境を維持している米国とそれに続く欧州が世界をリードしている。日本も、基礎研究レベルでは、それなりに頑張っている研究者もいるが、ニューロインフォマティクスという分野に関してはその必要性が理解されていない。理工系の研究者に参画してもらえる計画が必要である。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆社会性脳科学(ミラーニューロン、共感、神経経済学、ゲーム理論、言語)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	1	一部、欧州の本家以外では唯一ミラーニューロンの実験研究が行われている。ヒトへのミラーシステム理論応用は米国並みに多い。自閉症共感研究は、欧州学派の強い影響下にあって米国学派的な現象解釈希薄。社会性脳機能研究に国として着手したところであり、理研脳センターに専属部署が設立される見通し。文理融合型の研究が期待される。
	技術開発水準	0	1	神経経済学、ニューロマーケティングなどの応用研究はまだ萌芽的であり、企業等においてもまだ本格的な研究は開始されていないものと思われるが、社会的関心は増大しつつある。
	産業技術力	Δ	1	まだ欧米に比べて社会実装を目途においた研究開発は追いついていないが、その可能性を探る気運と関心は高まりつつある。
	研究水準	0	1	ミラーシステム仮説に基づくヒト研究が盛んに展開されているが、ミラーニューロン研究は皆無。神経経済学を標榜する研究機関が設立されたり、ゲーム理論などの社会的意志決定に関する基礎研究が盛り上がっている。自閉症や共感に関する研究では、欧州学派とは一線を画する研究展開がなされており、大きな動きとなっている。
米国	技術開発水 準	0	1	特にニューロエコノミクス、ニューロマーケティング分野で活発である。これらの理論や実験結果に依拠した具体的な商品開発手法や販売戦略に関する研究が行われている。
	産業技術力	0	1	経済分野で最近社会実装が実現しつつつあるとの風評が根強いが、企業営利に直結する 分野であり、客観的事実は不透明な部分が多い。
	研究水準	0	1	ミラーニューロン発祥の地であり、そのオリジナルな動物研究は、未だ日本の一部を除いては独壇場である。一方、ヒトの所謂ミラーシステムへの過剰な一般化については、批判も根強く起こりつつある。自閉症や共感システムについても理論的基盤発祥の地であり、世界的に主導的な学派を率いる。
欧州	技術開発水準	0	1	欧州共同研究のスキームを通じて、産学の連携を図りつつざまざまな応用研究が萌芽しつつあるが、まだ華々しい成果は出ていない。OECDを中心とした、社会性脳科学や言語コミュニケーション脳基盤の社会経済効果に関する応用研究が興ろうとしており、今後の展開が注目される。
	産業技術力	\triangle	→	具体的な産業応用の動きはあまり見られず今後の展開も不透明
	研究水準		→	特に目立った基礎研究の動きは見られない
中国	技術開発水 準	Δ	→	特筆すべきものは無いように思われる
	産業技術力		→	具体的な事例を見聞きしない
	研究水準	Δ	→	特に目立った基礎研究の動きは見られない
韓国	技術開発水 準	Δ	→	特筆すべきものは無いように思われる
	産業技術力	Δ	→	具体的な事例を見聞きしない

全体コメント:理論的基礎的研究は欧州、実用社会応用は米国というトレンドが顕著である。日本は基礎研究分野では欧米に比肩するレベルにあるが、応用実用分野ではやや遅れをとっている。研究および技術開発の全体の基調としては、日本は米国追随型との傾向を否めない。しかし、基礎理論や応用に関する方向性についても欧米間では異なる意見や学説が定説に至らないまま併存しているので、日本の学術は公正な判断が必要とされる。中国韓国をはじめとするアジア諸国などの日欧米三局以外では、特段の動きは感じられない。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている] ※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

2

3

発生・再牛

2.2.3 発生・再生

2.2.3.1

調査協力者は、夫々の分野で、広い視野と独自の国際情報網を持つことで今 回のまとめをお願いした。期待にたがわず、簡明かつ適切な報告を得ることが できた。個々の内容については繰り返さず、報告から見えてきた我が国の方向 性についてまとめる。

先ず、発生・再生・幹細胞全ての分野で、アメリカ合衆国が圧倒的な予算を 投入するとともに世界中から研究者を集めることで質量ともに高い研究水準を 保っていることについて全ての報告が一致している。しかし、日本、欧州も十 分合衆国をしのぐ成果を挙げることができる得意分野を確立している。また、 全分野の平均レベル見ても、合衆国が先行してはいるものの、総じて世界的な 高いレベルを維持できていると結論されている。一方、韓国・中国は分野を限っ てもまだ研究レベルは見劣りすると厳しい評価が下された。事実、当該分野の 基礎研究に限れば、最もプレステージの高い雑誌に掲載された我が国からの研 究は、この10年で着実に増加している。これと比較すると、中国や韓国のトッ プ研究者であっても掲載は多くない。我が国の底力を示す例として、ヒト ES 細胞の研究利用で韓国や中国に遅れをとったと言われている日本でも、理研 CDB の研究者は独創的な ES 細胞培養法を開発し、世界中の Rock 阻害剤の 在庫が底をつくという現象を生み出した。従って研究量の点での出遅れがあっ ても、逆境を質で凌駕する人材を含めた底力が日本に備わってきた証左と言え る。また、発生再生の分野では、全体的なレベルの向上にとどまらず、京都 大学再生医科学研究所から生まれた iPS 細胞のように、パラダイムを転換さ せる画期的な研究が生まれたことも我が国の底力を示している。同様に mGS 細胞、無為性生殖による個体作出など、世界の注目を集める新しい概念が我が 国からコンスタントに生まれている。従って、これまでの我が国の科学技術施 策の結果が、世界レベルの研究者の継続的な成長につながっていることを示す。 いずれにせよ、アジア各国の著しい経済発展は、今後これらの国での研究予算 がそれに相応して増加することで、中国、韓国もすぐに問題を解決し、底力を 持った研究レベルを達成することが予想される。

一方、研究の進め方について我が国独自の問題があるという認識について も、全分野で一致した。特に、長期的視野に基づく戦略の欠如が報告の多く で指摘されている。例えば、新しいゲノム研究を支える High Throughput Genome Sequencerの開発に日本が決定的に遅れをとったことを考えると、 この問題は本分野に限ることではない。しかし、発生・再生分野は脳研究とと もに現在の生物学の中心課題であり、長期戦略を最も必要としている。事実、 ポストゲノムとしての ENCODE (米国)、幹細胞分化のケミカルバイオロジー

プロジェクト (米国)、マウスリバースジェネティックス (EU) などは長期的 視野で戦略的に計画が進められている典型的例である。無論、日本でも同様な プロジェクトが進められてはいるが、分野全体を巻き込んだ大きな流れを生んでいない。個人的経験を述べると、興味を持った遺伝子の少なくとも 10 - 20%について、EU のプロジェクトや北米のプロジェクトから突然変異が導入 された ES 細胞を入手することができるようになっているが、日本のプロジェクトから、同じような材料を安価で得ることは残念ながら実現していない。

戦略の欠如は、様々な分野の結集が必要な分野の発展にとっても致命的である。米国で進んでいる幹細胞のケミカルバイオロジーはその典型といえる。これを乗り越える試みとして、理研 BSI による蛍光色素の開発、大阪大学の胚発生リアルタイムイメージングがあるが、競争力のある光学機器メーカーが力を合わせ、もともと日本のポテンシャルの高いイメージング分野で、到達点を明確にした旗艦的プロジェクトを考えてはという提案は、一考の価値がある。

もともと、基礎科学の振興について長期的戦略的視点を政府レベルで維持することの困難は、日本に限らず、構造的な問題である。米国は、私立大学、寄付に基づく研究助成などプライベートセクターの活力と、NIHに大きな権限を集中することで、長期的視野での医学研究助成を可能にしてきた。一方、EUは夫々の国の独自の予算に加えて、フレームワーク・プロジェクトのような EU 全体としての科学技術予算を設けることで、単独で維持することの困難な長期的戦略を確保することに成功し始めている。

もともと NIH に匹敵する機構を我が国で確立することが困難であるとする と、EU のような多国間連携による長期的視野の確保が我が国にも必要になる。 この意味で、今回の分析では全ての分野で水準が低いと判断された、中国・韓 国を、追いついてくる競争相手としてみるのではなく、重要かつ対等なパート ナーとして EU 各国のような関係を確立することの重要性をレポートからうか がうことができる。日本を初めほとんどのアジア諸国は、夫々独立に欧米との 科学交流を深めてきた。このような歴史状況と科学自体が本来持つ国際性から 考えると、アジア諸国間で直接連携関係を改めて確立することについては、労 多くして得るものが少ないと否定的な意見が多い。しかし、戦略的で長期的視 野を政策に反映させるという点から考えると、利害を超えて強い意志で連携 を進めることを考える時が来たのではないだろうか。レポートにあるように、 GlaxoSmithKline など研究分野では日本を撤退した多くの製薬企業が中国に 幹細胞研究のための施設を開設していることは、この地域の大きなポテンシャ ルを物語っている。今回の国際比較から見えてきた新しい課題として、アジア、 オセアニアを含めたアジア地域の真の連携に利害を度外視して踏み出せるのか が問われていると実感した。

2 3 発生・再生

2.2.3.2 中綱目ごとの比較

(1) 発生プログラム

発生プログラム研究は、従来の実験生物学的手法に加えて、全遺伝子を対象 としたゲノムワイドな(-omic)解析が可能となったことから、個別遺伝子解 析から遺伝子ネットワーク解析へと研究戦略が劇的に変化しつつある。また、 動的な現象を追跡するためのイメージング技術の発展もめざましい。今後の発 生プログラム研究においては、膨大なゲノム機能データ・画像データの解析や モデリング等を行うために情報科学的アプローチが必須であり、実験生物学系 研究者と情報科学系研究者の連携が不可欠な状況となりつつある。

日本においては、モデル生物(線虫・ショウジョウバエ・ホヤ・メダカ・ゼ ブラフィッシュ・マウス等)を用いた発生学研究は総じて高い水準で行われて おり、多様な発生現象に関する重要な研究成果があげられている。ホヤやメダ カにおいては日本が独自の主導的役割を果たしており、最近の成果としてはメ ダカゲノム配列が遺伝研・東京大学等の共同プロジェクトとして解読された (Nature, 447, 714-(2007))。ライブイメージング技術に関しては理研が蛍 光プローブ開発で成果を上げているが、全般的には発生研究分野の技術開発は 活発ではなく、欧米で開発された技術を導入しているのが現状である。

ゲノム配列の機能要素(タンパク質コード領域、non-coding RNA、転写 制御領域、ゲノム修飾等)の包括的解析に関しては、米国において ENCODE (ENCyclopedia of DNA Elements) プロジェクトとして国家レベルで推 進されている (http://www.genome.gov/10005107#11)。2003 年から 実施されている human ENCODE に加えて、2006 年からは線虫とショウジョ ウバエのゲノム機能要素を明らかにする modENCODE (model organism) ENCODE, http://www.modencode.org/) プロジェクトも開始された。 ENCODE プロジェクトには産学を問わず技術開発から機能解析まで多様な分 野の研究グループが参加しているため、異分野融合が進みやすい環境が整えら れているといえる。ENCODE に限らず、近年、米国においては実験科学的手 法と情報科学的手法の融合による優れた研究が多数報告されている。日本にお いては大学教育から研究分野が縦割りであるため、異分野間の人材の移動が米 国ほど活発でないことから、この分野で米国に大きく水をあけられる可能性が 危惧される。エピジェネティクスについては、2008年からは NIH ロードマッ プによるファンディングが始まることに注目したい。

欧州においては、伝統的に発生学研究は盛んであり、いわゆるモデル生物 に限定されず多様な生物種を用いた研究が推進されている。近年のゲノム配 列情報の蓄積と、伝統的な発生学研究を統合させた進化発生学的研究も活発 である。ゲノム配列情報に関しては英国 Sanger Institute や European Bioinformatics Institute (EBI) が主導的役割を果たしており、EBI では核 酸・アミノ酸配列に加えて遺伝子発現情報やタンパク質問相互作用情報も収集 しデータベース化している。エピジェネティクス研究は従来より英国で高水 準の研究がなされていたことに加え、現在は EU 諸国の共同研究プロジェクト である Epigenome Network of Excellence (http://www.epigenomenoe.net/) が進行中である。上述の通り、エピジェネティクスについては、 欧米では複数の研究チームの共同による巨大プロジェクトが推進され、製薬業 界からもエピジェネティック ドラッグが上市されていることに注目したい。 また、英国・ドイツ・スイスでは顕微鏡技術や顕微鏡画像解析技術の開発が行 われている。

中国・韓国においては、現時点では発生プログラム関連の基礎研究は萌芽的段階といえる。しかしながら、欧米で教育を受けた若手研究者が帰国して研究室を主宰する例が増えつつあり、研究水準は急速に向上する可能性が高い。その他のアジア諸国において特筆すべきはシンガポールである。ゼブラフィッシュに関しては、研究水準の高いコミュニティが形成されている。Tamasek Life Sciences Laboratory (TLL) においては、国際的に評価の高い発生学・エピジェネティクス分野の研究者を欧米アジア諸国から多数リクルートしており、研究水準が急速に向上すると予想される。

(2) 生殖細胞の全能性獲得

日本

従来から大学ならびに公的研究機関における基礎研究レベルは高かったが、 最近 10 年間でその水準はさらに高まり、現在世界トップクラスである。ここ 数年間の成果を見ても、東農大のインプリンティング改変による単為発生マウ ス作出をはじめ、理研 CDB の生殖細胞運命決定機構の解明など、トップジャー ナルに掲載された論文が多数存在する。また京大の研究者は安定に継代でき、 遺伝子改変や精巣への移植による配偶子形成も可能な精子幹細胞(GS細胞) を樹立し、さらにこの細胞から多能性細胞を分離できることを示すなど、将来 の応用が期待される成果をあげている。哺乳動物の生殖細胞の研究に必須の核 移植技術に優れた研究室も多数ある。また、魚類の生殖細胞の培養、改変、異 種個体での移植においても世界をリードする成果が得られている。一方、産業 化の研究・開発に関してはクローン動物作出以外の歩みは遅い。このことは、 学術論文の発表数は米国の4割余りあるのに比し、特許申請は数十分の1で あることにも表れている。生殖補助医療に関しては開業医中心のビジネスとし て成り立っており、欧米に比べ例数は少ないものの技術的には世界トップクラ スの実力を持つ。法的制限はないがガイドラインにより代理出産などは事実上 規制されており、海外に代理母を求める不妊夫婦もいる。

米国

生殖細胞に関する学術論文の 1/3 は米国からの発表であり、モデル生物を用いた基礎研究から臨床応用まで、質、量ともに世界をリードする研究が行われている。哺乳類の生殖細胞に関してはペンシルベニア大などにこの分野をリードしてきた研究者がおり、最近では MIT やハーバード大がクローン技術に重要な卵子や受精卵のもつリプログラミング能に関して先端的な成果を上げている。また医療や産業への応用研究に関しては圧倒的に米国が進んでおり、申請特許件数でも群を抜いている。ES 細胞から様々な細胞を分化させる技術の一貫として、生殖細胞を誘導して配偶子を得る技術の開発なども行われている。また、実力のあるベンチャー企業も多い。生殖補助医療はビジネス面が強調されており、例数が多く出生率も高い。連邦法による規制はなく、学会が設けたガイドラインによる規制が中心であるが、地域の文化や意識を反映し、州による法規制が行われているところもある。一般に精子、卵子、胚の提供が認められており、新たな技術開発へ向けての研究も盛んである。

欧州

欧州全体としてはほぼ米国に匹敵する学術論文が発表されているが、研究の 質と量は国によりまちまちである。その中で、英国は長い研究実績と豊富な人 材を持ち、特にケンブリッジ大は哺乳動物の生殖細胞の運命決定やインプリン ティングの研究で世界をリードしている。ドイツにも Max-Planck のインプ リンティングや ES 細胞から卵子を誘導するなどの基礎研究を引っ張っている 研究者がいる。英国は世界初の体外受精児の誕生やクローン羊ドリーの誕生な どマイルストーン的な成果を上げてきた国であり、実用面での研究も盛んであ る。その規模は米国と較べると小規模であるが、ベンチャー企業において EG 細胞と ES 細胞の差を利用して生殖細胞特異的なリプログラミング因子を探索 するなどの研究が始まっている。生殖補助医療については国により規制の厳し さがまちまちであり、ドイツ、オーストリアなどは厳しいがベルギー、フィン ランドなどは緩やかである。欧州全体として生殖補助医療の実施率は米国より も高いが、出生率は米国を下回っている。その原因として、卵子の提供者が米 国では健康な若者が多いのに対し、欧州では不妊の女性に限定されている国も あることが影響している可能性がある。2002年のドイツ・エッセン大の論文 を皮切りに、生殖補助医療による産児にはインプリンティング疾患が多いとの 報告が欧州各国から相次ぎ、このような技術に慎重な意見も強い。

中国

有用動物の育種・品種改良の盛んな中国では、早くも 1960 年代に童らが金 魚・フナで細胞核移植を行うなど、生殖に関する研究の土壌があった。しかし 生殖細胞に関する研究は遅れており、学術論文数も日本の 1/4 程度にとどまっている。今のところ特筆すべき成果はないが、2007 年国家重点基礎研究発展計画では 4 つの重大科学研究計画のひとつに発育・生殖研究が挙げられ、その中で生殖細胞の発生がテーマとして取り上げられた。クローン動物、幹細胞に関する興味や人口問題との関係もあり、今後の展開については注視が必要である。家畜クローン作出などの生殖細胞応用研究は大学・公的研究機関・牧畜関係民間企業で行われている。生殖補助医療に関しては先進諸国に較べて 10年以上の遅れがあったが、衛生省が整備に乗り出し、2007 年 6 月現在で 95の機関が生殖補助技術の使用を許可され、10 の機関がヒト精子バンクの設置を許可されている。現在その技術レベルは先進国に迫っている。中国では生殖補助技術に対して厳しい許可制度を実施しており、無許可の事業単位や個人の利用は禁じられている。

韓国

韓国は幹細胞研究大国を目指しているが、生殖細胞に関する研究では日本の論文数の 1/4 程度、中国と較べても約半分程度にとどまる。もっぱら大学や公的研究機関の畜産関係の研究室から質の高い論文が発表されているが、革新的な研究成果の発表は少ない。論文捏造事件の影響が懸念されるが、幹細胞研究への応用の関係上動物クローン技術の研究等には今後も研究費が投入される予定である。一方、米国へ留学した研究者の多くが韓国へ戻ってこないという人材面での問題がクローズアップされており、この点をどう克服するかが基礎研究、実用研究の今後の発展を左右する可能性がある。生殖補助技術のレベルは高く、第三者提供の胚の移植や代理出産も認められるなど、規制も緩やかである。代理出産は年間 100 例を越えており、韓国での代理出産を希望する日本人夫婦も現れている。

(3) 幹細胞の自己複製と分化

背景:幹細胞の自己複製や分化のメカニズムに関する研究は幹細胞とは何かを明らかにする基礎研究の中核に位置づけられるとともに、細胞治療や再生誘導薬を開発するための重要な実用化のトリガーの役割を担っている。実用化という観点からは1.新しい治療戦略の提供、2.新しい幹細胞制御技術の提供、3.創薬のためのヒト組織を代替するアッセイ系の構築の3つに分類可能である。特に近年の幹細胞制御技術は遺伝子の機能解析から、低分子化合物や蛋白性医薬品を用いて幹細胞の機能をコントロールするケミカルバイオロジーの方向へとシフトしている。

2

3

発生・再生

日本

大学ならびに公的研究機関における研究レベルは高い。従来より、造血幹細 胞の分野では世界の研究を牽引してきたが、この1-2年の間も間葉系幹細胞 の起源を明らかにした理研 CDB の研究成果や、造血幹細胞老化のメカニズム を明らかにした慶応義塾大学の研究成果は新しい治療戦略を組み立てるための 重要な知見を提供している。また幹細胞制御技術の領域では、京都大学再生研 から生まれた iPS (induced pluripotent stem) 細胞技術の開発や、理研 CDB で生まれた Y-compound を用いたヒト胚性幹細胞の安定培養技術の開 発など独創的でかつ実用的な研究成果が発表されている。このように、ここ数 年だけでも基礎研究ならびに技術開発の両方で世界トップレベルの成果が得ら れている。一方、産業化の研究・開発に関しては、残念ながら力のある企業が育っ てきていない。その原因としては、1. ヒト胚性幹細胞、ヒト神経幹細胞の規制、 2. 新しい知見を積極的に取り組めるような柔軟なビジネスモデルの不在、3. 臨床研究の低調さなどが上げられる。しかし、ヒト iPS 細胞の技術が確立す れば、3の規制の問題は解消され実用化の研究が大きく進展する可能性がある。 iPS 細胞は、患者自身の体細胞から直接樹立された ES 細胞に類似した万能細 胞として考えられており、ヒト ES 細胞利用の倫理的な制約を解決し、他人の ES 細胞から分化した臓器や組織を移植しても拒絶反応が起こる問題を解決で きる可能性があるものとして期待される。また、国内の臨床研究に関しては近 年、大きな進歩が見られており、本領域でも臨床研究に基づく知見の蓄積が期 待される。一方、ベンチャー企業に関しては 2000 年前後に確立した治療パラ ダイムに基づき事業化が進められており、概ね苦戦が強いられている。新しい パラダイムに基づいた起業が今後、数年以内に国内で起これば、本領域の産業 技術力は競争力を高めるものと考える。

米国

すべての分野において、質、量ともに世界をリードする研究が行われている。 胚性幹細胞の研究は国レベルでは規制されているものの、民間資金やカリフォルニア州やマサチューセッツ州での公的資金によりトップレベルの研究が維持されている。幹細胞の自己複製や分化に関する過去数年の研究成果や技術開発状況を振り返ると、独創的な研究に関しては、日本が勝っていると考える。しかし、米国では日本にない網羅的な研究が実施されている点に注意することが必要である。代表例はスクリップス研究所で実施されている幹細胞に作用する低分子化合物の網羅的なスクリーニングである。彼らの研究により、幹細胞の自己複製や分化を制御する薬剤が多数発見されている。また、同時に幹細胞を標的としたゲノムワイドのsiRNAスクリーニングも米国で実施されている。これらの網羅的な知見は、将来重要な医薬品の種となる知的所有権を米国に独 占される危険性を示唆している。

また、実用化の研究に関しては、圧倒的に米国が進んでおり、米国だけで現在 700 の関連する臨床試験が実施されている。また、実力のあるベンチャーの数も圧倒的であり、今後このような臨床に関係する知見の蓄積が、この領域の米国の競争力を高めるものと考える。霊長類の ES 細胞に関する幅広い内容を含む Wisconsin 大学の基本特許は、産業化の視点からは重要な情報であり、この基本特許の独占的ライセンスを有している Geron 社の動向も注目に値する。

欧州

第7次欧州研究開発フレームワーク計画(FP7)(2006-2013)ではドイツ を中心とする6カ国の反対により(賛成15カ国、中立4カ国)、胚性幹細胞 実施に関する合意が得られず、FP6と同様に研究は各国の個別対応に委ねら れることとなった。このような規制から、英国や北欧を除くと胚性幹細胞の研 究は低調であり、革新的な研究成果は見られない。ドイツでは体性幹細胞に関 する基礎研究や組織工学などの応用研究が盛んである。一方、英国は 2005 年 11 月に公表した英国幹細胞イニシアティブ(UKSCI)報告を受け、政府予算 を強化している。特にプラステイセル社が率いる研究コンソーシアムは、自動 化ロボット技術を用いて、High throughput で幹細胞に作用する薬剤や因子 を同定する研究を開始している。この研究は米国スクリプス研究所のアプロー チと類似のものであり、従来の試行錯誤ベースで行われてきた幹細胞研究を 創薬研究に似た High throughput 型に変化させようという戦略が観られる。 本年 10 月、グラクソ・スミス・クライン、アストラゼネカ、ロッシュの大手 企業が英国の幹細胞コンソーシアムに参加することを表明した。これにより、 英国の研究が実用化に向けて進む可能性が考えられる。臨床研究は欧州全体で 盛んであり、日本と比較した優位性と言える。しかし、再生医療関連領域では 既存薬の新規適応に関する試験が中心であり、胚性幹細胞などをベースとした 細胞治療の臨床応用は規制の観点から容易ではないと推定される。

中国

中国も幹細胞研究を重点化し 2001 年にヒト幹細胞研究所を開設し、ヒト胚性幹細胞の樹立などの研究を進めてきている。独創的な研究成果は報告されていないが、質の高い論文が多数、発表されるようになってきている。実施、多国籍製薬企業のトップ企業であるグラクソ・スミス・クライン社が上海に幹細胞を中心にすえた大きな創薬研究所をスタートさせることを発表しており、Nature 誌に掲載された求人広告によると神経幹細胞に作用する薬剤を探索することで多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病などの治療薬を開発するとなっている。またサノフィ・アベンティスは癌幹細胞研究で中国と提

携することを発表している。このことは、中国の幹細胞の研究力が一定の水準を上回ったことを示している。また、このような国際的な製薬企業が中国に研究所をつくることで、中国における新しい医療実用化の実力が急激に高まるものと考える。

韓国

韓国では幹細胞研究大国を目指しており、論文捏造事件で足踏みを余儀なくされたものの、研究熱は冷めていない。2006年11月には車病院グループが韓国最大級の幹細胞総合研究所を立ち上げることを発表している。革新的な研究成果の発表はないものの、質の高い論文は韓国からも多く発表されるようになってきている。残念ながら、最近多国籍の製薬企業の多くが韓国から撤退しており、また国内製薬企業の創薬研究もあまり盛んでないことから、実用化技術のレベルの低下が懸念される。本課題を克服するために、韓国政府は臨床試験可能な施設を拡大することを検討している。

(4) 組織・器官の形成

日米欧での発生学の研究水準は極めて高い。特に左右軸形成機構については日本が世界最高水準の研究を展開している。器官形成機構研究はアメリカが先導しており、突然変異体作成では欧州が先行している。ベンチャーは欧米が多く、日本も追随しているが、総じて皮膚、骨、関節の分野にとどまっており、複雑器官の再生については、大学、企業ともに難航している。特に日本では幹細胞研究に人材が流れており、細胞移植による再生医療の試みは活発化しているが、3次元構造の形成機構研究は先送りされる傾向がある。複雑器官の発生学の重点化と、それと組織工学との融合が必要であろう。

日本

研究水準

日本の発生学の研究水準は極めて高い。特に左右軸形成機構については阪大、東大の研究者が世界最高水準の研究を展開している。これをきっかけに嚢胞腎、気管支拡張症など線毛異常による器官形成異常(ciliosis)の解明が進んだが、こちらは欧米が中心である。日本では幹細胞の研究は盛んなものの、三次元立体構造をもつ器官形成に関する発生学研究及び研究者は少ない。神経、膵臓、肝臓、心臓の発生研究は、かなりの部分が細胞移植を目的とした幹細胞学になっており、器官形成研究とは離れつつある。腎臓や肺の形成研究は絶対数が圧倒的に少ない。方法論としては、マウスから魚類まで、網羅的に変異体を作成し器官異常を探索するのも有効な手段であり、特にメダカは日本の独自色が出せると期待される。一方、組織工学分野では、drug delivery system の改善

による皮膚、骨、軟骨、血管の再生促進、細胞シートの開発等が進み、大学からのベンチャー創出に貢献している。しかし複雑器官の再生はほとんど実現していない。

技術開発水準

組織工学分野では東京女子医大の研究から派生したセルシードが細胞シートを使って角膜、心筋への応用を試みている。阪大から派生したアンジェス MG は HGF が血管再生に効果があることを明らかにし、肝臓再生等への効果を検証中である。しかし幹細胞移植ではなく、複雑器官形成自体を目指している企業は、ほぼ存在しない。

産業技術力

アンジェス MG によって、米国において HGF の遺伝子治療が虚血性心疾患と末梢性血管疾患にそれぞれ I、II 層臨床治験中である。これらの販売権利は第一三共株式会社が獲得している。しかし、総じて器官再生への産業化、商品開発は進んでいない。

米国

研究水準

米国の発生学の研究水準は極めて高い。左右軸形成機構については日本に先をこされたものの、嚢胞腎、気管支拡張症など線毛異常による器官形成異常(ciliosis)の解明は米国が主導している。マウス、zebrafish、ショウジョウバエ、線虫などあらゆる種を駆使して、共同して一つの大きな成果として発表する傾向が強い。逆に臨床医学系のグラントが下等動物を使用した研究に十分に投下されている。また、傑出した発生学研究者が、初期発生から器官形成に視点を移しており、膵臓、肺、腎臓などの発生研究を高いレベルで展開している。ゲノム解読終了に伴い、マウスのすべての遺伝子について、器官の発生過程での発現様式を明らかにするという計画が進行しており、国をこえて連携が組まれるものもあり、結果は順次Webで公開され貴重な情報源となっている(GUDMAP project など)。細胞工学領域でも、皮膚、血管等は先駆的結果を出してきたが、複雑器官への取り組みは鈍い。

技術開発水準

変異マウス作成を請け負うベンチャーは以前から多数存在し、総じてレベルが高い。解析についても組織切片作成、遺伝子発現、機能解析まで多数の企業が存在し、外注による迅速化が進んでいる。細胞工学領域では、皮膚、骨、関節分野などは臨床応用が盛んであるが、やはり複雑器官の再生研究は進んでいない。

産業技術力

総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっているが、商品数は断然多い。

欧州

研究水準

欧州の発生学の研究水準は高く、特にカエルやハエ、ニワトリを使った発生 学に著明な研究者が多い。EMBL など国を超えて EU としての機構が多数整 備されている。網羅的ノックアウトマウス作成計画は欧州が主導権を握って おり、予算額も最も多い。遺伝子トラップ事業 (International Gene Trap Consortium) には英国、ドイツ、イタリアが参加して世界をリードしてい る(アメリカ、日本も参加)。欧州から派生した zebrafish 突然変異体は、世 界中に配付されている。細胞工学領域では、皮膚、血管等は研究されているが、 複雑器官への取り組みは鈍い。

技術開発水準

皮膚、骨、関節分野などは臨床応用が盛んであるが、やはり複雑器官の再生 研究は進んでいない。

産業技術力

総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。

中国

研究水準

中国の科学の主流は感染症と免疫にあり、発生学の研究水準は高いとはいえ ない。遺伝子改変マウスの技術もそれほど一般化していない。一方多数かつ多 人数の民族を抱えることを利点にして、指等の形態異常を示す家系を多数保持 しており、その責任遺伝子の同定から器官形成に迫ろうとする研究もあり、も はや中国でしかできないものである。一方組織工学分野では、上海組織工学セ ンター設立等、再生医療の国家プロジェクトを実施し、皮膚や骨などの組織再 生の研究成果がすでに臨床応用されつつある。

技術開発水準

総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。

産業技術力

米国、欧州から帰国した人材を中心に、皮膚や骨などの組織再生の研究成果 がすでに臨床応用されつつある。しかし独自性は高くない。

韓国

研究水準

韓国は幹細胞研究には非常に力を入れているが、発生学の研究水準は高いと はいえない。遺伝子改変マウスの技術もそれほど一般化しておらず、網羅的ノッ クアウトマウス作成計画、遺伝子トラップ事業(International Gene Trap Consortium) にも参加していない。

技術開発水準

総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっているものの、70 ほどのベンチャーや予備軍が存在する。

産業技術力

米国、欧州から帰国した人材を中心に、皮膚や骨などの組織再生の分野ですでに約10個が臨床応用されている。しかし独自性は高くない。

(5) 個体の作出

日本

日本では、動物を用いた物質生産の研究が大学・公的機関において進められ ており、その中で幾つかは大学発のベンチャーとして起業されている。カイコ の絹糸[1]、ニワトリの卵[2]にヒトモノクローナル抗体を大量に生産する 系が構築されているが、未だ臨床開発品に使用されるまでには至っておらず、 米国、中国に遅れを取っている。キリンファーマは、独自のヒト染色体断片を 導入したマウス(トランスクロモソミックマウス)を用いて、多様なヒト抗体 を作るマウスを作製し、ヒトモノクローナル抗体医薬の作製ツールを商品化し、 世界に提供しており、米国に対しても肩を並べている [3]。遺伝子組換え大 動物については、遺伝子導入ブタの作製が近畿大で行われている [4]。マグ 口など産業上重要な稚魚の始原生殖細胞をアジへ移植して成熟させ、アジにマ グロ精子、卵子を作らせるという代理親魚養殖の研究は、興味深い研究である [4]。好ましい形質を持った家畜の生産性向上を目指して、大動物の体細胞ク ローンの研究が、ウシ、ブタを中心に行われている。体細胞クローン動物の誕 生効率を改善するための体細胞核移植卵と通常受精卵と比較解析が精力的に行 われている [4]。現状では、遺伝子組換え動物は言うに及ばず、クローン動 物についても、食領域での利用に対しては消費者の抵抗感は強く、一般化は難 しいと思われ、産業として成り立つのは未だ先のことと思われる[5]。

米国

米国では、1990年代初めから、ベンチャー企業2社(Genpharm と Cellgenesis)が、マウスにヒト免疫グロブリン遺伝子を導入してヒト抗体を作るマウスの開発を進めた。Genpharm社(現 Medarex社)[6] は、日本のキリンファーマと提携して、高効率にヒトモノクローナル抗体を作製可能な KM マウスを完成させ、商品化し、抗体医薬品開発にも乗り出した。 Cellgenesis社(現 Abgenix社)[7] は、独自の酵母人工染色体にクローニングしたヒト免疫グロブリン遺伝子をマウスへ導入する技術を開発して、効率的にヒトモノクローナル抗体を作製できる Xenomouse を完成させ、商品化し、抗体医薬品開発に乗り出し、後に Amgen 社に買収された。 KM マウス、

Xenomouse より7年以上遅れて2007年になり、Regenereon 社 [8] は、マウスの10万塩基長以上の遺伝子DNAを一度にヒトの対応する遺伝子に置き換える技術を利用して、マウスの免疫グロブリンの可変領域をそっくりヒトのものに入れ換えたヒト/マウスキメラ抗体を作るマウス(VelocImmuneマウス)を完成させ、商品化した。ヒト抗体産生マウスは、遺伝子組換え動物が商品として産業界に大きなインパクトを与えた初めての例と言える。

大動物への遺伝子導入は、早くから試みられ、生理活性タンパク、モノクローナル抗体などを大量に生産する動物工場として産業的に利用することが進められてきた。遺伝子組換え動物細胞を大量にタンクで培養することが可能であり、安全性も高いことから、動物を利用したタンパク生産については、なかなか当局に認可されなかったが、昨年漸くGTC Biotherapeutics 社のアンチトロンビン3が、欧州医薬品審査庁から承認を得て[9]、今後モノクローナル抗体など、大量に必要とするバイオ医薬品の製造に用いられていく可能性は高いと思われる。

米国では、ヤギ、ウシ、ウサギ、ネコ、ウマ、ラット、マウスなど多くの動物種で体細胞クローンの作製が行われており、ヤギ、ブタ、ウシではクローン技術を利用した遺伝子組換え動物が作製されている。中でも、米国Hematech 社 [10] は、ウシクローン技術、ヒト染色体技術、遺伝子破壊技術を組み合わせ、ヒトポリクローナル抗体産生ウシを作製しており、新興感染症や院内感染症の治療に有効なヒト抗体医薬が創薬される可能性を秘めている。ウシでは、誕生効率を改善するためのドナー細胞処理法考案 [10]、核移植卵 DNA のメチル化解析、遺伝子発現解析など精力的に進められている[11]。また、ウマの体細胞クローンが可能になったことから [12]、競馬ウマの遺伝子解析と組み合わせ、競馬ウマの改良が産業界にインパクトを与えるかも知れない。ネコのクローンは、ペットのクローン作製ビジネスになっているようである。

食領域では、体細胞クローンウシ作製を手がける Cyagra 社、成長ホルモン遺伝子導入魚を手がける AquaBounty 社などがあるが、米国と言えども、一般化するのは難しいと思われる [5]。

欧州

英国の Roslin 研究所は、世界で初めて体細胞クローンヒツジ「ドリー」を生み出し、世界を驚かせた [13]。Roslin の技術を導入した英国 PPL 社はFactor IX 遺伝子導入した体細胞を用いて遺伝子組換えクローンヒツジ「ポリー」を誕生させている [14]。彼らは、ヒツジ体細胞の a Gal 糖鎖合成遺伝子、プリオン遺伝子を破壊し、世界で初めて遺伝子破壊大動物を作製することにも成功している [15]。ヒツジの乳に生産させた a - アンチトリプシン製剤は、

Bayer 社と提携して、嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis)を疾患対象に臨床開発を行っていたが、Bayer 社が開発をストップしたため、中断し [16]、その後 PPL 社は解散となり、PPL 社の知的財産は米国 Revivicor 社へ移ってしまった。また、オランダの Pharming 社は、ウシの乳にヒトラクトフェリンを生産する遺伝子組換えウシの作製に取り組んでいたが、資金が続かず、解散寸前まで行ったが、現在では持ち直している。現在、遺伝子組換えウシ由来ヒトラクトフェリンは、臨床第 1 層が終了している [17]。欧州の大動物を使った遺伝子組換え、クローン技術は、非常に高い水準にあったが、研究資金難のために、技術が米国へ流出し、現状の技術開発は低下傾向にあると思われる。

中国

最近の中国の畜産バイオテクノロジーの進展には目を見張るものがある [18]。遺伝子組換えウシの乳でのヒトラクトフェリンの大量生産に成功しており、今後臨床試験を経て医薬品、機能性食品に利用されていくと思われる。また、世界で初めて、カイコで生産した顆粒球ーマクロファージーコロニー刺激因子 (GM-CSF)を第2層臨床試験へ進めている。体細胞クローン動物作製では、ヤギ、ウシ、ブタなどで成功しており、世界第1例目の水牛の体細胞クローン作製にも成功している。技術的な面では、米国、日本と変わりない水準に達していると思われ、今後、遺伝子組換え、体細胞クローン大動物の実用化が進み、実用化面で日本は遅れをとる可能性が高い。

韓国

韓国では、体細胞クローンの研究が進んでいる。ヒト体細胞クローン由来 ES 細胞作製で、その中心人物であるファン・ウソク教授の捏造スキャンダルが発覚して、その信憑性が揺らいでいるが、イヌやウシの体細胞クローンは本物であると考えられている。イヌの体細胞クローンは世界第1例目であり [19]、ペットクローンビジネスに発展する可能性はある。ヘマテック社 [10]が内在性プリオン遺伝子破壊ウシを発表する前に、新聞紙上で狂牛病プリオンに非感受性のプリオンを過剰発現する体細胞を使ったクローンウシの誕生を発表している [20]。韓国では、遺伝子組換え動物で生産したバイオ医薬品の開発や体細胞クローン動物を使ったビジネスの話題は殆ど聞かない。

参考文献

- [1] http://www.neosilk.co.jp
- [2] 日経バイオビジネス、January, p24-p25, 2005; http://www.origen.com
- [3] http://www.kirinpharma.co.jp
- [4] いざ"生"の扉へ-クローンとエピジェネティクスの新展開-(今川和彦編集、東

條英昭監修)、丸善 2006.

- [5] Nature Biotechnology, March, Volume 23, No. 3, 2005.
- [6] http://www.medarex.com
- [7] http://www.abgenix.com
- [8] Cell, 12 January, Volume 128, p197-p209, 2007; バイオテクノロジージャーナル, 5-6, p379-p380, 2007.
- [9] Nature Biotechnology, August, Volume 24, No. 24, p877, 2006.
- [10] http://www.hematech.com
- [11) Nature biotechnology, June, Volume 22, No.6, 2004; Nature Genetics, June, Volume 28, 2001; PNAS, 6 December, Volume 102, No. 49, 2005.
- [12] Science, 30 May, Volume 300, p1354, 2003.
- [13] Nature, Volume 385, p810-p813, 1997.
- [14] Science, Volume 278, p2130-p2133, 1997.
- [15] Nature Biotechnology, Volume 19, p559-562, 2001.
- [16] http://www.randdmanagement.com/c_genome/ge_024.htm
- [17] http://www.pharming.com
- [18] 日経バイテクニュース、20 August, 2007.
- [19] http://inforwars.net/articles/december2006/181206dog.htm
- [20] http://www.chosunonline.com/article/20031210000009

2.2.3.3 比較表

◆発生プログラム (発生関連遺伝子、発現プロファイル、細胞外シグナル、エピジェネティクス)

				,
地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	線虫・ショウジョウバエ・ホヤ・ゼブラフィッシュ・メダカ・マウスなどのモデル生物 を用いた発生プログラムの研究水準は非常に高く、個々の生命現象解析からゲノム機能 解析にわたる広範な分野において多くの重要な研究成果があげられている。エピジェネ ティクス分野の研究水準もトップレベルにある。
	技術開発水準	0	→	EST 解析や non coding RNA 解析をはじめとするゲノム機能解析などで大量データを生産しているものの、実験系と情報科学系の融合・協力体制は欧米に遅れをとっている。欧米で開発された新規技術の導入は迅速であるが、自ら技術開発を積極的に行っている研究グループは少ない。
米国	研究水準	0	→	発生プログラム研究全般にわたって研究水準は非常に高い。NIH の主導により、ゲノム制御領域やゲノム修飾解析を体系的に行う ENCODE project が推進されており、複数の研究グループの連携による巨大プロジェクトが行われる傾向にある。実験系と情報科学系の融合による重要な研究成果も増加している。
不国	技術開発水準	0	→	異分野の研究者が共同研究を行いやすい環境が整っており、実験系と情報系、生物系と 工学系などの異分野連携による技術開発が活発に行われている。大規模 DNA シークエ ンシング等のハード技術に加え、ゲノム解析情報の統合的解析などの情報科学的技術開 発も盛んである。
欧州	研究水準	0	→	伝統的に多様な生物種を用いた発生プログラム研究が行われており、総じて研究レベルは高い。進化発生学的研究も盛んである。ゲノム機能解析およびゲノム関連データベース構築には従来より主導的役割を果たしており、世界的に活用されているデータベースは欧州で構築されたものが多い。エピジェネティクス研究に関しては、EU 諸国の共同研究プロジェクト Epigenome Network of Excellence (NoE) が進行中である。
	技術開発 水準	0	→	ドイツ・英国・スイスにおいては、発生現象の解析に必須な顕微鏡技術の開発や、顕微 鏡画像データ処理に関わる技術開発が行われている。
中国	研究水準	Δ	1	現時点では発生プログラム関連の基礎研究は質量ともに日欧米に及ばないが、海外で教育を受けた研究者が帰国するなどにより研究者人口は増加しつつあり、今後急速に発展する可能性がある。
	技術開発 水準		1	基盤技術の開発は現時点では活発ではない。
韓国	研究水準	0	7	発生学関連の研究者は増加しつつあるが、依然として層は薄く、実験系にも偏りが見られる。欧米から帰国して研究室を主催する PI も増えており、研究レベルは急速に向上すると思われる。
	技術開発 水準	\triangle	1	国家レベルで産学連携を推進しており、今後発展する可能性はあるが、現時点では顕著な見られない。
シンガ	研究水準	0	1	海外から有力な発生学・エピジェネティクス関連の研究者をヘッドハンティングすることによって、研究水準が向上している。ゼブラフィッシュに関しては以前から高いレベルの研究が行われている。
ポール	技術開発 水準	0	1	医療応用関連の技術開発により力を注いでおり、基礎研究に関連した技術開発は進んでいない。

発生プログラム関連分野においては、従来の実験生物学的手法に加えて、ゲノム情報を活用することが不可欠となっており、情報科学的手法の導入が必要とされている。以前より発生学関連の研究分野の日本の水準は高く、現時点では欧米と比肩しているといえるが、国内では実験系と情報科学系研究の融合が成功しているとは言い難く、近い将来、この分野で欧米に遅れをとることが危惧される。また、エビジェネティクスについては、欧米では ENCODE や NoE をはじめとして、複数の研究チームの共同による巨大プロジェクトが推進され、2008 年からは NIH ロードマップによるファンディングが始まる。また、製薬業界からもエピジェネティック ドラッグが上市されている。中国・韓国は発生学関連分野の研究者層が現時点では薄いが、研究者人口の増加により急激に発展する可能性がある。シンガポールの成長は注目に値する。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

◆生殖細胞の全能性獲得(始原生殖細胞、減数分裂、生殖細胞形成、受精、インプリンティング、単為発生、 生殖補助医療)

国・地域	フェーズ	現状について	近年のトレ	留意事項などコメント全般
	研究水準	の比較	ンド	 この 10 年ほどの間に生殖細胞運命決定、インプリンティング、精子幹細胞、受精に関 して多数の重要な研究成果が挙げられており、研究水準はすでにトップレベルであるが、 さらに上昇が期待される。魚類の生殖細胞の研究でも群を抜いている。
日本	技術開発 水準	0	→	試験場などにおいて家畜の生殖細胞利用の技術開発が行われているが、企業の取り組みは小規模である。魚類においては将来の技術開発が期待される。
	臨床技術等 水準	0	→	生殖補助医療の技術水準は高いが、ガイドラインによる自主規制が働いている。開業医中心のビジネスとして成立している。
	研究水準	0	→	モデル生物、家畜、ヒトいすれの領域でもトップレベルの研究水準にあり、大学や公的 研究機関の研究者の層も厚い。
米国	技術開発水準	0	→	企業の技術開発力もトップレベルの水準にあり、畜産系・医療系の企業が多能性幹細胞 から配偶子を誘導するなどの試みを行っている。ビジネスとして成立しなかったが、核 移植技術でペットのクローンを作成する企業が現れるなど、常に新たな試みが行われて いる。
	臨床技術等 水準	0	→	生殖補助医療の実施率は欧州に及ばないが、実施例における出生率は高く、世界最高水準にある。第三者からの配偶子や胚の提供・代理出産も認められ、ビジネスの面が強調されているが、新たな治療技術の試みも盛んである。
	研究水準	0	→	英国は哺乳類生殖細胞の運命決定やインプリンティングの研究でリードしており、ドイ ツも生殖幹細胞や多能性細胞からの配偶子誘導などの研究が盛んであり、欧州全体とし ては米国に匹敵する成果をあげている。しかし日本ほどの延びは見られない。
欧州	技術開発 水準	0	7	ベンチャー企業が大学の研究者と組んで生殖細胞に特異的なリプログラミング因子を探すなどの研究が始まっている。米国より小規模ながら長年にわたって研究を続け、独創的な技術を生み出す場合も多い。
	臨床技術等 水準	0	→	欧州における生殖補助医療の実施率は高く、技術力も高い。英国は世界で最初の体外受精児が生まれた国であり、この分野をリードしている。しかし国によっては生殖補助医療に厳しい規制を設けており、インプリンティング疾患のリスクが高いことなどを理由に慎重な声も根強い。
	研究水準	Δ	1	これまで見るべき研究成果は上がっていないが、2007年国家重点基礎研究発展計画で重大科学研究計画に発育・生殖研究が挙げられ、その中で生殖細胞の発生がテーマとして 取り上げられた。今後の注視が必要である。
中国	技術開発 水準	Δ	1	現時点で特筆すべき技術開発はなされていないが、今後基礎研究の進展に伴い、技術開 発も進む可能性がある。
	臨床技術等 水準	Δ	1	これまで生殖補助医療は欧米や日本に比べかなりれていたが、衛生省が整備に乗り出し、 生殖補助技術の実施やヒト精子バンクの設置を許可された機関が増えてきた。中国では 生殖補助技術に対して厳しい許可制度が実施されている。
	研究水準	Δ	→	大学や公的研究機関の畜産関係の研究室から質の高い論文発表が散見されるが、一般に 革新的な研究成果の発表は少ない。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	企業レベルでの技術開発に見るべき成果はないが、幹細胞熱は冷めておらず、これと関係する生殖細胞研究の動向を見守る必要がある。
	臨床技術等 水準	0	→	生殖補助技術のレベルは高く、第三者提供の胚の移植や代理出産も認められるなど、規制も緩やかで、韓国での不妊治療を望む日本人夫婦もいる。

全体コメント:哺乳類の生殖細胞の研究はこれまで欧米がリードしてきたが、この10年間で日本の基礎研究力はそれらと肩を並べた。アジアでは日本の実力は抜群である。しかし生殖細胞は生命の根源に関わる細胞であり、また卵子の採取は侵襲を伴う上得られる数も少ないので、モデル生物や家畜における成果がヒトに適用されにくい。倫理的・宗教的理由でこのような技術を強く否定する意見は各国に存在する。よって企業の対応は一般に鈍く、開発研究の規模や予算も少ないのが実情である。生殖補助医療においても、研究室の成果が応用されるに至るには長い道のりを必要とする。その中で近いうち実用化される可能性があるのは、未成熟の卵子を培養下で成熟させることや、細胞質移植によりミトコンドリア病を克服するなどであろう。

(註1) 現状について [\bigcirc :非常に進んでいる、 \bigcirc :進んでいる、 \triangle :遅れている、 \times :非常に遅れている] **

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆幹細胞の自己複製と分化 (ES 細胞、組織幹細胞、ニッチ、生体外培養・分化、細胞移植治療)

国・地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレン ド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	→	造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞など幅広い領域の体性幹細胞ならびに胚性幹細胞の領域で多数の重要な研究成果が挙げられており、研究水準はトップレベルにあると 判断される。
日本	技術開発水準	0	→	成体組織からの胚性幹細胞様細胞の誘導技術 (iPS) の開発、ヒトES 細胞の培養を容易にする Y-compound の発見など近年の重要な技術は日本で開発されており、技術開発力も世界トップレベルにあると判断される。
	産業技術力	0	→	規制により、ヒト胚性幹細胞、ヒト神経幹細胞を用いた新規医療の開発が制限されており、 実用化の技術は造血幹細胞、間葉系幹細胞などの体細胞由来の幹細胞に限定されている。 大部分の実用化研究は小規模な臨床試験に限定されているのも特徴である。
	研究水準	0	→	体性幹細胞、胚性幹細胞いずれの領域でもトップレベルの研究水準にある
米国	技術開発水準	0	→	技術開発力もトップレベルの水準にあり、大規模で網羅的なケミカル・バイオロジーの研究により膨大な情報が蓄積されつつある。一方で、独創的なアプローチという観点からは日本のほうが優れていると言える。
	産業技術力	0	→	実力のある幹細胞関連企業の大部分は米国を本拠地としている。また NIH でリストアップされている臨床試験の数は 700 に及んでいる。幹細胞技術の産業化という観点からは米国の力は圧倒的である。
	研究水準	0	→	英国の胚性幹細胞研究、ドイツでの体性幹細胞・組織工学、スエーデンにおける神経再生など各国にそれぞれ異なる優位性を持って研究が実施されているが欧州全体を平均するとその力は米国、日本には及ばない
欧州	技術開発水準	0	1	ドイツにおける組織工学用デバイスの開発などで優位性のある技術開発が行われているが、質や量ともに米国、日本には及ばない。今後、英国の幹細胞コンソーシアムを通して重要な技術が開発される可能性がある
	産業技術力	0	1	実力のある幹細胞関連企業は育っていないが、既存薬の再生医療への適応拡大などに関して、大規模な臨床試験を実施する力は日本に勝っている。英国の幹細胞コンソーシアムを通して、新しい産業が作られる可能性がある。
	研究水準	0	1	2001年以降、幹細胞研究が重点化され基礎研究の水準は大きく進展している。ヒト胚性幹細胞に関する規制は日本よりも緩やかであり、この点でヒト胚性幹細胞に関連した研究が今後大きく進展する可能性がある。
中国	技術開発水 準	Δ	1	現時点で特筆すべき技術開発はなされていないが、今後基礎研究の進展に伴い、新しい 技術開発も進むものと考える。
	産業技術力	Δ	1	西洋医学の手法に基づく創薬や新しい医療開発の経験は十分ではなかったが、来年以降大手製薬企業が上海に幹細胞を中心した大規模な創薬の研究所を開所する予定であり、今後10年で大きな発展が予想される。
	研究水準	0	1	世界一の幹細胞大国を目指して研究の重点化が進められており、ファン・ウソク事件で 足踏みを余儀なくされているが、研究水準は着実に進展している。
韓国	技術開発水	Δ	→	既存薬の再生医療領域への適応拡大では優位性のある研究が実施されている。新しい化合物の発見や新しい技術開発ではまだ十分な成果は挙げられていない。
	産業技術力	Δ	→	多国籍製薬企業が撤退が相次ぎ、新薬開発を実施している国内企業の規模も小さいことから産業化の力は低下している。この状況を克服するために、臨床試験ができる施設の整備が進んでおり、この点で産業化の進展が期待される。

全体コメント:幹細胞の自己複製や分化を制御する分子を明らかにする基礎研究や技術開発は再生医療の実用化のための中核の部分に位置づけれる。この観点から米国、日本がリードしており欧州、カナダ、オーストラリア、シンガポールなども高い水準の維持している。中国、韓国も本研究領域を重点化しており、今後の大きな発展が予想される。一方、産業化には GMP/GTP 下での製造法の確立、GLP 下での非臨床試験、GCP 下での臨床試験など様々な技術を総合的に組み合わせることが必要であり、この点では米国の力が圧倒的である。

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

⁽註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

◆組織・器官の形成 (細胞外マトリックス、形態形成運動、左右性制御、生体外組織形成)

		1日1下1-	近年の	
玉•	フェーズ	現状について	近年のトレ	留意事項などコメント全般
地域	/	の比較	トレ ンド	田尽争収めにコクノド土取
	研究水準	<u>ОДС#Х</u>	<i>→</i>	日本の発生学の研究水準は極めて高いが、かなりの部分が細胞移植を目的とした幹細胞学になっており、器官形成研究とは離れつつある。網羅的変異体作成は有効な手段であり、特にメダカは日本の独自色が出せると期待される。一方組織工学分野では、皮膚、骨、軟骨、血管の再生促進、細胞シートの開発等が進み、大学からのベンチャー創出に貢献している。しかし複雑器官の再生は実現していない。
日本	技術開発水準	0	1	東京女子医大の研究から派生したセルシードが細胞シートを使って角膜、心筋への応用を試みている。阪大から派生したアンジェス MG は HGF が血管再生に効果があることを明らかにし、肝臓再生等への効果を検証中である。しかし幹細胞移植ではなく、器官形成自体を目指している企業は、ほぼ存在しない。
	産業技術力	Δ	→	アンジェス MG によって、米国において HGF の遺伝子治療が虚血性心疾患と末梢性血管疾患に臨床治験中である。しかし、総じて器官再生への産業化、商品開発は進んでいない。
	研究水準	0	1	米国の発生学の研究水準は極めて高い。あらゆる動物種を駆使して、共同して一つの大きな成果として発表する傾向が強い。また傑出した発生学研究者が、初期発生から器官形成に視点を移しており、膵臓、肺、腎臓などの発生研究を高いレベルで展開している。細胞工学領域では、皮膚、血管等は先駆的結果を出してきたが、複雑器官への取り組みは鈍い。
米国	技術開発水準	0	1	変異マウス作成を請け負うベンチャーは以前から多数存在し、総じてレベルが高い。解析についても組織切片作成、遺伝子発現、機能解析まで多数の企業が存在し、外注による迅速化が進んでいる。細胞工学領域では、皮膚、骨、関節分野などは臨床応用が盛んであるが、やはり複雑臓器の再生研究は進んでいない。
	産業技術力	0	1	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっているが、商品数は断然多い。
	研究水準	0	7	網羅的ノックアウトマウス作成は欧州が主導権を握っており、予算額も最も多い。遺伝子トラップ事業(International Gene Trap Consortium)には英国、ドイツ、イタリアが参加して世界をリードしている。欧州から派生した zebrafish 突然変異体は、世界中に配付されている。
欧州	技術開発 水準	0	1	皮膚、骨、関節分野などは臨床応用が盛んであるが、やはり複雑器官の再生研究は進んでいない。
	産業技術力	Δ	→	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。
	研究水準	Δ	→	中国の発生学の研究水準は高いとはいえない。一方人口の多さから形態異常を示す家系を多数保持しており、その責任遺伝子の同定から器官形成に迫ろうとする研究もあり独自色を出している。上海組織工学センター設立等、再生医療の国家プロジェクトを実施し、軟骨や骨などの組織再生の研究成果がすでに臨床応用されつつある。
中国	技術開発 水準	Δ	7	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。
	産業技術力	Δ	1	米国、欧州から帰国した人材を中心に、皮膚や骨などの組織再生の研究成果がすでに臨床応用されつつある。しかし独自性は高くない。
	研究水準	Δ	→	韓国は幹細胞研究には非常に力を入れているが、発生学の研究水準は高いとはいえない。 網羅的ノックアウトマウス作成計画、遺伝子トラップ事業(International Gene Trap Consortium)にも参加していない。
韓国	技術開発 水準	Δ	1	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっているものの、70 ほどのベンチャーや予備軍が存在する。
	産業技術力	Δ	7	米国、欧州から帰国した人材を中心に、皮膚や骨などの組織再生の分野ですでに約10個が臨床応用されている。しかし独自性は高くない。

全体コメント:日米欧での発生学の研究水準は極めて高い。特に左右軸形成機構については日本が世界最高水準の研究を展開している。器官形成機構研究はアメリカが先導しており、突然変異体作成では欧州が先行している。ベンチャーは欧米が多く、日本も追随しているが、総じて皮膚、骨、関節の分野にとどまっており、複雑器官の再生については、大学、企業ともに難航している。特に日本では幹細胞研究に人材が流れており、細胞移植による再生医療の試みは活発化しているが、3次元構造の形成機構研究は先送りされる傾向がある。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

◆個体の作出(体細胞クローン、ヒト化動物、動物によるバイオ医薬生産)

国· 地域	フェーズ	現状に ついての 比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	→	ウシ、ブタ、マウスを中心に体細胞クローン動物の作製が行われている。大動物の中では遺伝子導入ブタ作出に成功している。外来遺伝子導入カイコ、ニワトリの作製も進められている。 また、ヒト染色体断片を導入したマウスの作出、魚類の始原生殖細胞研究の進展は、特筆に値する。
日本	技術開発水準	0	→	体細胞クローン動物作製率改善に向けたドナー細胞の選択、核移植卵と通常受精卵での遺伝子発現差異解析が進められている。遺伝子導入カイコ、ニワトリを使って、絹糸、卵にモノクローナル抗体などのバイオ医薬品を作る技術開発が進められている。ヒト免疫グロブリン遺伝子領域を持つヒト染色体断片を保持し、多様なヒト抗体を産生するマウスが作られている。また、マグロなど産業上重要な対原生殖細胞をアジへ移植して、アジにマグロ精子、卵を作らせる代理親魚養殖技術の研究が進められている。
	産業技術力	0	→	ヒト染色体断片を導入したヒト抗体産生マウスは、ヒトモノクローナル抗体作製用マウスとして実用化されている。食領域で体細胞クローン動物を利用することに対する消費者の抵抗感は強く、一般化は難しい。カイコ、ニワトリを使ったバイオ医薬品生産については、未だ臨床開発品に使われる段階には至っていない。
	研究水準	0	→	ヤギ、ウシ、ブタ、ウサギ、ネコ、ウマ、ラット、マウスなど多くの動物種で体細胞クローン動物の作製が行われている。ヤギ、ウシ、ブタ、ウサギ、ニワトリで外来遺伝子導入動物が作出されている。マウスばかりでなく、ウシ、ブタ、ヒツジなどの大動物においても特定な遺伝子破壊が可能となっている。また、ヒト染色体断片を導入したウシ作出もされている。
米国	技術開発水準	0	→	体細胞クローン動物作製効率改善に向けたドナー細胞核の再プログラム化、核移植卵と通常受精卵での遺伝子発現、DNAメチル化の差異解析が精力的に進められている。ヒト染色体断片を導入したドナー細胞を使ったヒト抗体産生クローンウシも誕生している。また、ドナー細胞の連続遺伝子破壊による内在性抗体、プリオン破壊クローンウシも作出されている。その他、軽人工染色体にクローニングされた数十万塩基の長いヒト DNA 断片を導入したマウス作製も一般化されており、更に10万塩基以上の長いヒト DNA 断片を、マウスの相同領域とそっくり入れ換える技術が開発され、部分的にヒト DNA 領域を保持するマウスが作出されている。
	産業技術力	0	→	数十万塩基の長いヒト免疫グロブリン遺伝子断片を導入したヒト抗体産生マウス、免疫グロブリン可変領域遺伝子をヒトに置き換えたヒト/マウスキメラ抗体産生マウスは、ヒトモノクローナル抗体作製用マウスとして実用化されている。遺伝子組換えヤギで生産したヒト組換えアンチトロンビン3は、組換え動物由来バイオ医薬品として世界で初めて欧州医薬品審査庁の承認を得た。食領域で体細胞クローン動物、遺伝子組換え動物を利用することに対する消費者の抵抗感は強く、米国でも一般化は難しい。
	研究水準	0	7	世界で第1例目の体細胞クローン動物が作製されている。また、世界で第1例目の特定遺伝子破壊体細胞から遺伝子破壊クローン動物が作出されている。遺伝子組換えウシ、ウサギが作製されている。研究主体が米国へ移動しているため、研究水準は低下傾向である。
欧州	技術開発水準	0	¥	遺伝子組換えクローンヒツジにより α - アンチトリブシンタンパク製剤の開発、内在性 α Gal 糖鎖合成酵素、プリオン遺伝子破壊ヒツジの技術開発を進めていた PPL 社が潰れ、技術が米国ベンチャー企業 (Revivicor) に移っている。ヒトラクトフェリン生産遺伝子組換えウシを開発していた Pharming 社は一度潰れかけたが、持ち直してウシ、ウサギで生産した組換えバイオ医薬の開発を進めている。
	産業技術力	0	¥	オランダ Pharming 社は、ウシで生産した組換えヒトラクトフェリンの第1層臨床試験を実施している。英国 PPL 社は、ヒツジで生産して組換えアンチトリプシンの第2層臨床試験まで実施していたが、提携先の Bayer 社から資金が出なくなり、潰れてしまい中断した。
	研究水準	0	1	中国においても、ヤギ、ウシ、ブタの体細胞クローン動物の作製が行われている。遺伝子組換えマウス、ブタ、ヤギ、ウサギ、ウシの作出にも成功している。また、遺伝子導入魚、カイコの研究も実施されている。
中国	技術開発水準	0	1	世界第1例目の体細胞クローン水牛の作出に成功している。遺伝子組換えウシでは、乳中にヒトラクトフェリンの生産に成功している。遺伝子組換えカイコでは、顆粒球ーマクロファージーコロニー刺激因子 (GM-CSF) の生産に成功している。
	産業技術力	0	1	組換えウシ由来ヒトラクトフェリンは、前臨床試験中。遺伝子組換えカイコ由来の GM-CSF は第2層臨床試験に入っており、これは世界で始めてのカイコ由来バイオ医薬品の臨床試験例である。
	研究水準	0	→	体細胞クローンウシの研究が進んでいる。クローンウシ作出効率改善を目指したドナー細胞再プログラム時のメチル化状態の解析を進めている。また世界で第1例目となる体細胞クローンイヌの作出を報告している。
韓国	技術開発水準	0	→	狂牛病プリオンに感受性の低いプリオン遺伝子を導入したウシの誕生、体細胞クローンイヌ、 オオカミの誕生をニュースリリースしている。
	産業技術力	\triangle	→	遺伝子組換え動物で生産したバイオ医薬品の開発については、知られていない。

全体コメント:現状では、食領域でのクローン動物、遺伝子組換え動物由来プロダクトの商品化は、世界的に進んでいない。ヒトモノクローナル抗体医薬作製のツールとして、ヒト抗体産生マウスは既に実用化されている。医薬品としては、世界で初めて米国 GTC Biotherapeutics がアンチトロンビン 3 の承認を欧州で取得している。欧州では遺伝子組換えウシ由来のヒトラクトフェリンが、中国では遺伝子組換えカイコ由来の GM-CSF が臨床開発段階に進んでいる。アンチトリプシンの臨床開発は、英国 PPL 社が潰れたため中断した。動物培養細胞で生産できるバイオ医薬品を、動物を用いて大量に生産するというアプローチは、現状では世界的に見て低調であり、開発資金も潤沢に集まらないようである。動物培養細胞で生産できるバイオ医薬品をリスクを負って動物で生産する意味が見出し難いためと思われる。米国 Hematech 社では、動物を使用しなければ作り得ない画期的な高力価のヒトポリクローナル抗体を生産する遺伝子組換えウシの開発が進められている。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

2.2.4 免疫

2.2.4.1 概観

免疫学分野は「二度なし」の原理に基づくワクチンの開発や抗生物質の発見によって人類最大の脅威であった感染症を克服した。それゆえ、現在では癌や循環器疾患などが重大な疾病として浮かび上がったといえる。免疫抑制剤の開発は移植医療を実現したが、未だに免疫制御は多くの未解決の問題を抱え、アレルギー疾患や自己免疫疾患に代表される免疫関連疾患は多くの国民を苦しめており、速やかな解決が求められている。また、薬剤耐性菌の蔓延や新興再興感染症の脅威から、感染症に対する新たな戦いが求められている。

このような背景のもと、本分野の国際比較と注目すべき動向の抽出を目的に分野を10の中綱目に分け(うち4つの中綱目、「受容体とリガンド」、「シグナル伝達系」、「細胞分化と器官構築」、「自己寛容と免疫制御」は基礎研究という位置づけをした)、それぞれの分野の第一線の研究者に比較を依頼した。同時に産業界に籍を置く研究者に産業技術力に関する調査を依頼した。依頼した研究者は期待に違わず、慎重かつ精緻な比較を行い、かなり信頼のおける調査結果が得られたと考えられる。得られた調査結果を概観し、以下のような点が浮かび上がった。

- 1)基礎研究を中心に全般に研究レベルは高く、米国、欧州とともに3極を形成している。
- 2) 一方で、ベッドサイドの観察から出発する臨床研究や、エビデンス作り のための臨床研究は米国にかなり後れを取っている。
- 3) 基礎研究成果に基づく開発研究でもアレルギー分野などいくつかの項目では米国や欧州の後塵を拝している。
- 4) サイトカイン研究における日本の優位性は世界的に認識されており、エリスロポイエチンや G-CSF の開発に多大の貢献をしている。その一方で多くのサイトカインの開発が米国のベンチャーを出発点とする企業によって行われているのが現状である。
- 5) 抗体医薬に関してもキリンファーマのヒト化抗体、協和発酵の ADCC 増強抗体などいくつか優れた発信がある。また、中外製薬の抗 IL-6 受容体抗体に代表されるように、日本で発見され、医療の現場まで届いた成果があることは特筆すべきである。しかし、多くの抗体医薬の開発は米国や欧州が主導権を握っていることもまた事実である。
- 6) 免疫制御では FK506(タクロリムス:カルシニューリン阻害剤)や FTY720(スフィンゴシン 1 リン酸受容体拮抗薬)のように日本発の免疫 抑制剤が開発されている。
- 7) 共通してあげられる問題点として、アカデミアにおける応用への意欲の

低さが挙げられるかもしれないが、応用に重きを置き過ぎれば重要な基礎 研究が立ち後れることになる。シーズを活かす応用研究へのサポートの低 さが指摘されている。

- 8) 中国の動向は注目すべきであろう。これまではそれほどの貢献はなかったが、米国で力をつけた研究者が沢山帰国しており、国家的にも研究費が 飛躍的に増大しているようである。
- 9) ワクチン開発に関しては、各国でバイオテロを視野に入れた開発が新た に進んでいる点が特徴であろう。さらに、感染症に関しては中国や韓国も 含めたアジアとの連携をすすめることが必要と思われる。

本分野では、これまで蓄えた力を生かすために、基礎研究をこれまで以上に強力に推進するとともに、ヒトを対象とした研究を伸ばすことが次世代へのシーズを生み出すために必須であるが、そのシーズを活かす応用研究推進の仕組みを整えることが重要な課題として浮かび上がった。

2.2.4.2 中綱目ごとの比較

(1) 基礎分野(受容体とリガンド)

この分野の研究水準は、日本が比較的強く、米国とともに世界をリードしており、欧州が両国に次いでいる。特に、サイトカインと受容体の遺伝子クローニングについては、日本は米国と互角の成果を上げている。しかし、同定されたリガンド・受容体の機能解析では、人材の層の厚い米国に劣る。一方、技術開発水準については、米国・欧州の製薬企業・バイオテクノロジー企業と比較して、一部国内企業を除いて大きく水を開けられている。特に、大学などの研究機関における研究成果を産業に結びつける産学連携と、バイオテクノロジー企業・バイオベンチャーの活動が弱い。中国・韓国の研究水準・技術開発水準は未だ低いが、近年確実に上昇しており、今後日本との差は縮まっていくと考えられる。

日本の基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。サイトカイン・増殖因子およびその受容体遺伝子については日本で単離されたものも多く、米国と肩を並べる勢いがある(IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、G-CSF、IL-2R αβγ、IL-5R、IL-6Rα、gp-130、G-CSF-R、Fas、FasL、PD-1など)。自己免疫疾患への抗 IL-6 受容体抗体の投与など、応用研究のレベルも高い。一方、同定されたリガンド・受容体の免疫系における機能解析の点では、米国に劣る。技術開発水準では、エリスロポイエチン(キリンビール)など国内企業で遺伝子が同定された例もあり潜在的な力は高いが、欧米の製薬企業・バイオテクノロジー企業と比較して、技術・薬剤の開発の絶対量が少ない。特に、国内ではバイオテクノロジー企業・バイオベンチャーの活動が弱い。

米国の基礎研究レベルは非常に高く、研究成果も多い。特に、同定されたリ

ガンド・受容体の免疫系における機能解析の点では、層の厚い人材により大きな成果を生み出している。技術開発水準では、製薬企業は欧州と肩を並べ、バイオテクノロジー企業・バイオベンチャーでは圧倒的な力を持つ。特に、サイトカイン・増殖因子のかなりのものは、Genentech、Immunex などのバイオテクノロジー企業が同定している。

欧州の基礎研究レベルは高く、研究成果も多い (IFN など)。同定されたリガンド・受容体の機能解析において、イギリス・ドイツを中心として質の高い研究成果が多い。なお、オーストラリアも高い研究水準を持つ。技術開発水準では、イギリス・スイス・ドイツを中心とした大手製薬企業における技術開発力は世界トップクラスと思われる。

中国の基礎研究レベルは未だ低いが、科学技術人材の呼び戻し政策により、 近年研究水準は急速に上昇している。現在のところ技術開発力は低いが、今後 大いに発展する可能性を持つ。

韓国の基礎研究レベルは高くはないが、人事・予算の競争的運用のおかげで、 研究水準は確実に上昇している。未だはっきりした技術開発の成果は得られて いない。

(2) 基礎分野 (シグナル伝達系)

生体防御を担う免疫系の人為的制御の為には、個々のリンパ球のシグナル制 御とリンパ球の生体内での動態の制御の両者が必要である。そのために、免疫 シグナル伝達の研究は、リンパ球の活性化・抑制の分子機構の解明と、リンパ 球の動態・相互作用のシグナル制御の解明を行う必要がある。これまで、免疫 細胞シグナルを担う種々の分子が同定されて、個々に解析されてきた。サイト カインとそのレセプターや自然免疫レセプターとシグナル分子、細胞死レセプ ターとシグナル系、リンパ球受容体シグナルのアダプター分子などは我が国で 進んだ分野である。これに対して、多くのリン酸化反応や脱リン酸化反応を誘 導する酵素やエフェクター分子の同定、細胞分化と機能を制御する転写因子と その活性化経路、などは圧倒的に研究の層が厚い米国で進んできた。一方、欧 州における免疫シグナル研究は、比較的遅れ、リンパ球受容体シグナルでのユ ニークな解析が中でも優れていた。こうした歴史的な展開の中で、免疫シグナ ル研究は現在、(1) リンパ球サブセットと種々の受容体からのシグナル系の 多様性の解析、(2) 各々のシグナル伝達経路と分子の同定、(3) 既知の分子 の複雑な相互関係の解明と全体像の把握、(4) 生体内およびリアルタイムで のシグナル伝達のイメージング解析、などが必要となってきている。

(1) では、各細胞サブセットが細かく別れることがわかり、T細胞・B細胞・樹状細胞・マクロファージの多くのサブセットを制御するような薬剤開発への努力が今後大きく発展する必要があると思われる。(2) はこれまでも進めて

きた各シグナル経路の分子の同定解析を引き続きおこない相互作用の解明を進 める必要がある。この成果は、(3) として、免疫系シグナル伝達系と分子相 互のシステム生物学とコンピューターシミュレーションによるモデリング・統 合的理解のための研究として推進されつつある。この分野では、米国 NIH に 新規部局が作られ、欧州では大型グラントが設定されて国を超えた共同研究が 進んでいるが、日本ではその研究体制も予算化もない。この方向は免疫反応総 体を理解することと、ヒトの免疫制御をシミュレーションするために避けられ ない方向性であり、免疫システムへの適用が最も適していると思われる。(4) シグナル伝達解析のための時空間的解析は、シグナル研究の分子レベルでの解 明には必然的な方向であり、一細胞動態と一分子動態の両方の解析が必要であ る。その理解の上にたって、免疫制御のための新たな観点からの新規薬剤開発 に繋がると考えられる。分子動態では、日本が先端を切り開いてきた一分子解 析に基づく解析の発展が期待される。生体内のリンパ球動態では、米国の数力 所の研究が先行しているが、日本の世界拠点がイメージングと免疫の融合解析 を目指すこともあり、この分野での発展が期待される。薬剤開発に関しては、 日本には、ユニークな土壌菌由来のライブラリーからの FK506 や冬虫夏草由 来のリード化合物から生まれた FTY720 を開発してきた天然物スクリーニン グの実績がある。この方向は現在では減少し、落ち着いたものの、今後の方向 として、日本の「タンパク 3000 プロジェクト」の成果に基づく標的分子に対 する薬剤開発の方向も大きく期待される。抗体医療に向けては、抗 L-6 受容 体抗体の発展が、独自のシグナル伝達系の解析の成果の直接応用として、また、 アカデミアと民間の強い協力の下に成功した例として、日本の免疫薬剤開発の 分野を大きく促進している。抗体も含めた免疫生物製剤の産業応用は大きいと 思われ、そのためのベースとなる、免疫シグナル解析への基礎研究への支援が 必須である。

(3) 基礎分野(細胞分化と器官構築)

免疫細胞の分化機構および免疫器官の構築機構の研究は、免疫システムの正常あるいは病態の形成機構を理解するために必要不可欠の基幹的研究領域である。このうち、免疫細胞の分化機構に関する研究は、抗原受容体の構造活性相関研究やシグナル伝達の情報ネットワーク研究との密接な関係にて90年代に大きく進展し、現在は比較的成熟したパラダイム形成に至った領域といえる。一方で、免疫器官の構築と機能の機構については、細胞の由来やキーになる機能分子の同定といった主要な課題にすら未だ不明な点が多く、今後大きな進展が期待される研究領域といえる。

リンパ球分化の研究においては、抗原受容体の同定をはじめとする米国の圧 倒的な貢献が他を大きくリードし、プレ抗原受容体の同定や B リンパ球特異 的転写因子 Pax5 の発見など欧州の貢献にも際立ったものがある。一方、我が国をはじめ欧米以外の諸国の貢献は、免疫細胞分化機構分野ではとりわけ大きくないことを認めざるを得ない。

免疫器官構築の分子機構研究については、歴史的にみても欧州と豪州の貢献が突出しており、近年は、胸腺形成に必要な転写因子 Foxn1 の同定や胸腺髄質における無差別遺伝子発現の発見など欧州の貢献が特筆される。また米国は、この研究領域においても最近は優れた研究成果の発信をはじめている。

このような国際状況のなかで、我が国は、二次リンパ器官形成に必要なオーガナイザー細胞の発見や骨髄でのBリンパ球分化に必要なケモカインSDF1の同定など、不可欠かつ独自の貢献を示してきており、免疫器官の構築と機能に関する研究は我が国が高い競争力にて今後進展させていくことが見込まれる領域と考えられる。とりわけ胸腺の器官構築と機能については最近、胸腺髄質上皮細胞の発生機構に関する分子細胞基盤の発見[1、2]や、胸腺皮質上皮細胞に固有の自己分子提示機構の発見[3]など世界をリードする研究成果が我が国の複数の研究グループから相次いで報告されるとともに、米国、欧州、豪州、日本での国際研究情報交換ネットワークが形成され、我が国を含む世界四極における連携的な研究が活発に進められるようになっている。

すなわち、免疫器官の構築機構研究領域は、日本がかなり強力なトップ集団を形成している研究領域と位置づけられ、今後、我が国発の大きなブレイクスルーが期待される研究領域であると考えられる。

なお、当該研究領域は基礎的かつ基盤的な免疫学の領域であり、直接的な社会貢献を指向した研究としては造血幹細胞移植や抗癌治療の補助的療法としての胸腺再生や人工リンパ節構築などが試みられているが、いずれも基礎的研究の段階または範疇にあり、産業技術などの技術開発面については国際的にも未成熟と考えられる。

また、当該研究領域での中国と韓国の貢献には未だ注目すべきものはほとんどない。欧米日などより帰国した若手研究者が、特に中国の経済成長を背景に高いレベルでの研究を推進していく可能性はあるが、現在のところ見るべき活動が存在するとは見えない。

- [1] Science, <u>308</u>, 248-251 (2005)
- [2] Nature Immunology, <u>8</u>, 304-311 (2007)
- [3] Science, <u>316</u>, 1349-1353 (2007)

(4) 基礎分野(自己寛容と免疫制御)

1980 年代後半から 90 年代初めにかけて、新しい遺伝子操作技術、抗 TCR サブタイプ抗体を用いて、クローン排除による免疫自己寛容の導入維持機構

が、主として米国、ヨーロッパの研究者の手によって明らかにされた。本邦研究者も、Fas 抗原の発見、遺伝子の同定、その機能の解明などで顕著な貢献をした。2000年代初めからは、制御性 T 細胞の研究が世界中で活発に進んでおり、本邦研究者も活躍している。即ち、従来の免疫応答を担当するエフェクター T 細胞、B 細胞をいかに殺すか、減らすか、から制御性 T 細胞の強化による免疫抑制、特に、生理的に存在する内在性制御性 T 細胞を用いたより生理的、安定な免疫制御の研究が志向されている。例えば、制御性 T 細胞による細胞療法(例えば、骨髄移植後の移植片対宿主病の抑制、治療、自己免疫病、特に小児の I 型糖尿病の治療)の試み、また製薬会社、特に欧米の大手製薬会社、ベンチャー企業による制御性 T 細胞を標的とした小分子、抗体の開発が進んでいる。

一方、ゲノムの解読が一段落し、その知識を使えること、遺伝子改変技術を用いればヒトと共通変異として、実験動物で変異の意味を検証できること、は免疫学を問わず、現代生物学の特徴である。日本の免疫学は、80年代、サイトカインの研究では活発なものがあった。これには、遺伝子クローニング技術を駆使した本邦研究者の貢献が顕著であった。現代は、DNAマイクロアレイなどの情報技術の重要性が認識されつつあり、ヒトでも動物でも免疫学に欠かせない技術となりつつある。その結果、免疫学、特にヒトの免疫学は従来よりも活発に発展するであろうし、免疫自己寛容、自己免疫病の理解も新しい展開を期待できる。

本邦の免疫学は、上に述べたように、80 - 90 年代のサイトカイン、2000 年代の自然免疫、制御性 T 細胞の研究など、世界に対して、それなりに独自な 貢献をしてきている。しかしながら臨床応用、産業への応用となると低調と言 わざるを得ない。ひとつの課題は、質の高いヒト免疫学を育てることであろう。 癌の克服のための研究投資が、生物学の基本的発見を導いたように、自己免疫 病などヒトの免疫疾患、感染症の克服を目指すなかで、基礎免疫学のみならず、 ヒトの免疫学を発展させ、逆に、現実の解決課題から、新しい研究課題を見つ け、新しい研究領域を作って行く、この双方向性が重要であろう。これを担う 人材の育成は産業にとっても重要である。これは、免疫学の歴史が我々に教え るところでもある。それに加えて、長期的視野に立ち、何が本質的に重要であ るかを意識して研究する土壌を育てることが重要であろう。免疫寛容の研究も、 英国の免疫学の歴史が教えるように、第二次大戦中の英国における戦傷者(火 傷者)の皮膚移植の課題から、免疫寛容、免疫抑制の研究、抗リンパ球抗体の 研究から単クローン抗体の開発、それによる免疫応答制御というひとつの流れ をみることができる。本邦の免疫寛容の研究にも独自の流れ(例えば、胸腺摘 出による自己免疫病の誘導実験から制御性T細胞の発見)があり、これからの 発展、展開、特にヒトの免疫学への発展、展開が世界的にも注目されている。

(5) 炎症

炎症とは、感染・異物の侵入・組織傷害等の生体侵襲・刺激に対し、免疫系が応答する局所的な防御反応の総称であるが、自己である生体そのものにも一定の損傷や苦痛を引き起こす性質も持つ。

炎症性疾患とは、広義では感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患などの免疫系が関係する全ての疾患を含む。そこで、本調査では、他の中綱目として提示されている、「自己免疫疾患」、「アレルギー」と重複する可能性のある関節リウマチ、喘息・アトピー等には触れず、それ以外の疾患、特に炎症性腸疾患(IBD)、多発性硬化症(MS)について比較評価を行う。

炎症の特徴として、発赤、熱感、腫脹、疼痛、機能障害があり、炎症局所に 浸潤した白血球による障害反応とともに、発赤や熱感は当該部位に対する血流 の増加により、腫脹・疼痛は血管透過性の亢進により拡大する。

炎症性疾患として患者・医薬品市場で注目されているのは、関節リウマチ・ 炎症性腸疾患・多発性硬化症・狼瘡・喘息・アトピー性皮膚炎・花粉症などで ある。

炎症性疾患に対する現在の医薬品としては、上記の炎症症状を緩和する非特異的な対症療法としての抗炎症薬 NSAID・ステロイド・DMARD・アミノサリチル酸のほかに、各炎症性疾患の発症機序に特異的な免疫賦活剤・抗生物質・光線療法・抗マラリア薬などが使用されている。

以後、現在研究開発段階や臨床治験段階にある、新規研究知見・新規技術レベル・医薬品候補等について、国際比較を行う。

研究水準として、PubMed から炎症分野、特に代表として炎症性腸疾患(IBD)、多発性硬化症(MS)についての投稿論文各 500、合計 1000 報を調べたところ、その内訳は、米国 IBD134 (27%)、MS137 (27%)、欧州(EU加盟 25 カ国)は IBD226 (45%)、MS251 (50%)、日本は IBD32 (6%)、MS11 (2%)、韓国は IBD2 (0.4%)、MS2 (0.4%)、中国は IBD15 (3%)、MS8 (1.6%)であった。米国は単独で日本の 5~10倍、欧州の半分を占め科学水準に見合っているが、かつてのようにずば抜けてはおらず、基礎研究から応用研究に軸足を移しているのかもしれない。欧州の投稿のほとんどは英独仏が占めているが、注目すべきはベルギー、ギリシャなどの中規模伝統国ばかりでなくハンガリーなどの元東欧発展途上諸国の躍進がめざましく、その数は日本に迫る勢いである。同じく中国の投稿数は増加していて現在の国勢を反映している。それに対して、韓国の衰退は近年の韓国の研究事情のせいか著しい。日本はかろうじて中国を上回っているが、国力に比すると見劣りがする。

炎症性疾患への新たな治療薬アプローチとしては、サイトカイン阻害薬・抗 炎症性サイトカイン・T細胞抗原標的化合物・CD20 モノクローナル抗体・補 体阻害剤・接着分子遮断薬・ケモカイン受容体拮抗薬・プロテアーゼ阻害剤・ キナーゼ阻害剤・PPAR- γリガンド・ペプチドワクチンなどがあげられる。

技術開発水準の指標として、申請されている国際特許出願数を特許庁の UltraPatent を用いて集計し比較を試みた。炎症性疾患として、IBD、MS のほかに、黄斑症・糖尿病性網膜症(Ret)を調べた。やはり米国がIBD、MS、Ret に対してそれぞれ 486/690/337 件で、ダントツに多い。欧州は、17/62/12 件で米国に比べてはかなり見劣りがするが MS での出願数は幾分多い。日本は 34/48/79 件で、単独で欧州に勝ることから基礎研究では苦杯をなめているが、応用研究では一定の水準を維持している。韓国も応用研究には力を割いているため 12/0/9 件と論文投稿数ほどは離されてはいない。中国はようやく韓国を追いかけ始めたレベルで、2/4/2 件と後塵を拝している。ただ、今後世界 2 位の外貨準備高を誇り GDP も日本を超そうとする経済成長著しい中国は基礎研究のように日本に追いつく日もそれほど遠くないと思われる。

産業技術力のマーカーとして、考えられるものの一つは臨床試験数である。ここでも米国は体制が整っているため、ずば抜けている。例えば、IBD、MSの臨床試験数は「http://ClinicalTrials.gov」によるとそれぞれ 191,158 件ある。前者では既存薬の適応拡大だけでなく、多数の新規抗体医薬の申請が目立っている。米国における IBD 臨床試験の進捗は速く Phasell 以上のものが多い。MS では、やはり既存薬の適応拡大が早々と Phasell や Phasell に進んでいるばかりでなく、新規作用機序の医薬品の臨床試験への投入されており多様な試験構成が際だち、上市への活動が活発である。それに対して日本では、国立保健医療科学院の検索サイト「臨床研究(試験)情報検索」によると、既存薬の適応拡大を含めても IPD で 7 件だけで見劣りする(MS は患者数が少ないためか試験が行われていない)。欧州の臨床試験の実数は確認できないが、米国に少し遅れて抗体医薬の臨床試験がかなり行われていることが各企業のホームページで報告されている。韓国と中国は臨床試験に関しては極めて遅れており、ほとんど既存薬の導入である。

(6) 感染免疫

感染免疫の分野では、宿主と感染病原体の相互作用という観点から最近研究が 進んでいる。また感染症予防のためのワクチン開発という観点から評価を行う。

日本の研究水準は極めて高く、世界的に高い評価を受けている研究成果がいくつもある。特に、大阪大学微生物病研究所による「自然免疫によるウイルス、細菌などの感染病原体の認識機構」、東京大学医科学研究所による「宿主細胞と細菌(赤痢菌)との相互作用機構」、また同じ東京大学医科学研究所による「インフルエンザウイルスの人工的作製によるその制圧技術の開発」の領域での貢献は絶大である。実際、「自然免疫による感染病原体の認識機構」の領域は論文の被引用回数も世界のトップレベルとなっている。また、ワクチン開発にお

いては、従来の注射型ワクチンに代わる、もっと簡易で汎用性の高い次世代ワクチンとして、米を利用した飲むワクチンの開発研究でも成果があがっている。 このように、研究水準の点からは、日本は世界をリードする研究成果をあげている。一方、この実用化に向けた産業技術の開発については、新規感染症治療薬、新規ワクチンの応用などはまだあまり見られず、これからの発展が待たれる。

米国では、従来より、微生物学、免疫学の研究を世界的にリードしてきた背景を継続し、その水準は極めて高い。「自然免疫による感染病原体の認識機構」についても、日本としのぎを削りながら研究成果をあげているグループが複数あり、微生物学の分野でもウイルス、細菌、原虫、各病原体の側から宿主との相互作用のメカニズムを明らかにしているグループがいくつも存在している。また、最近はバイオテロの脅威も相まって、バイオテロに用いられうる病原体に対する宿主応答機構などの研究も進んでいる。また、インフルエンザワクチンの開発や、バイオテロに対する対策なども進んでおり、その技術開発水準も極めて高い。そして、インフルエンザ治療薬、トリインフルエンザに対する新規ワクチンがいち早く承認されるなど、その臨床応用のスピードも速い。

欧州では、特に、ウイルスに対する宿主応答や結核感染防御機構の研究で、高いレベルの研究が進められている。また狂牛病の流行にも伴いプリオン病の研究水準も極めて高い。こういった研究成果をもとに、種々の企業が新規感染症薬、ワクチンの開発を手がけている。実際、フランスの Sanofi Pasteur はインフルエンザワクチンの世界的なマーケットリーダーとしてリーダーシップを発揮している。また、GlaxoSmithKline や Novartis などの企業も企業買収により積極的に市場参入力を高めており、産業技術力は高いものと思われる。

中国は、まだ研究水準は低いが欧米への海外留学を経験した極めて優秀な研究者が帰国し、これから彼らを中心に優れた成果が出てくることが期待される。 産業技術力はまだ低いが、国際的な製薬企業を積極的に誘致しており、今後その水準は高まっていくものと考えられる。

韓国では、欧米、日本と比べるとまだ研究水準は低いが、海外留学から帰国 した優秀な研究者を中心に徐々に優れた成果が出始めている。また、国際的な ワクチン研究所を開設し、米国から優秀な研究者を招くなど、その技術開発の 向上に向けた取り組みが、国をあげて行われている。

(7) 移植免疫

当分野は、移植医療の発展と臨床研究および基礎研究が直結し、さらには移植に関連する倫理的な問題などもあり、社会的成熟度も研究および技術開発に密接に関連する。臨床における免疫抑制法はシクロスポリンおよび FK506(タクロリムス)を中心とした薬剤療法を基盤に落ち着いてきており、次なるブレイクスルーがあるとするとこれらに変わる新規薬剤開発といえよう。しかしな

がら、実際には、既存の免疫抑制剤と新しい抗体医薬あるいは分子標的医薬との併用という形でしばらくは進展すると思われる。また、研究対象は、急性拒絶から慢性拒絶へ、あるいは免疫抑制剤の長期使用による副作用緩和療法へと移行しつつある。

日本は、免疫基礎分野の研究レベルは高く評価されるが、臨床研究に直結していない。社会的な理由からくる移植医療の低迷と相まって、移植分野における基礎および臨床研究者も減少しつつあり、学会活動も停滞している。研究開発力は優れているが、独自に産業化しようという姿勢はみられず、欧米に依存している。タクロリムスとは異なる作用機序を有する次世代の免疫抑制剤として期待された FTY720 は、吉富製薬(現三菱ウェルファーマ)で開発され、現在、ライセンスアウトでノバルティスファーマ所有となっているが、欧米でフェーズ II 臨床試験の段階で、血管系の副作用等の理由から、開発が止まっている。本免疫抑制剤のもつユニークな作用からも、その副作用の改善と開発が期待される。

米国は、豊富な研究費とそれを支える層の厚い人材を有して、高いレベルの研究環境および研究ネットワーク(Immune Tolerance Network, http://www.immunetolerance.org/)を確立しており、臨床の移植医療とともに、圧倒的に世界の移植研究をリードしている。また、基礎研究で見いだされた様々な分子標的薬剤開発や探索的治療への展開能力も優れている。近年、異種移植の研究において、遺伝子改変ブタからサルへの心臓、肝臓移植の急性拒絶反応が現存の免疫抑制剤で制御できることが報告され、臨床への応用が一歩近づいてきたと云えよう。抗体に関連した慢性拒絶反応の発生機序およびその制御について、移植後長期生存患者から解析が進められ、有益な成果を上げている。

欧州では、EU 圏における臨床研究のネットワーク(Transplantation-research http://www.transplantation-research.eu/cgi-bin/WebObjects/Trie.woa, RISET, Reprogramming the Immune System for Establishment of Tolerance http://www.risetfp6.org/cgi-bin/WebObjects/Awo3.woa) が立ち上げられ、近年の臨床移植研究レベルは米国に追いつきつつあり上昇傾向にある。また、歴史ある大手企業の合併およびベンチャーによる免疫抑制剤開発や探索的臨床研究が積極的に行われており、米国とは異なる独自の路線を展開している。

中国は、移植医療は積極的に行われているものの、それを支える基礎および 臨床研究者の人材育成と社会的環境整備ができていない。医薬品開発能力は未 だ乏しい。

韓国も、中国同様に立ち後れていたが、最近では移植医療の進展とともに研究も推進され、論文発表も増えつつあるが、技術開発能力は乏しく独自の開発力はまだない。

(8) 自己免疫疾患

自己免疫疾患は、免疫系が本来反応しないはずの自己の抗原に対して、免疫 応答が惹起された結果引き起こされる疾患群である。健常な状態では、自己の 抗原と反応するリンパ球の分化過程での制御、免疫応答の現場での制御性リンパ球、樹状細胞などとの動的な相互作用により、自己の抗原とは免疫応答をしないという免疫寛容(トレランス)が成立している。この破綻が自己免疫疾患につながるわけであるが、免疫にとっての自己とは何か、という免疫学の根元的な問題を含めて、未だに成因、病態、治療法など、未解決の点を多く残している。自己免疫疾患の研究には、1)モデルマウスを中心とした基礎免疫学的研究、2)実際のヒトの疾患を対象とした研究、3)新しい治療法の開発など、多くの研究を集約する必要がある。

我が国の自己免疫疾患の研究では、1)のモデルマウスを中心とした基礎免疫学的研究に関しては、世界をリードする制御性 T 細胞をはじめ、幾つかの先導的研究があり、層は厚くないものの世界に御して研究を推進していると言える。しかし、2)の実際のヒトの疾患を対象とした研究については、その研究が、我が国では臨床医を中心として行われている。一方、特に米国では、臨床を扱う教室にも研究専門の医師、PhD などが常勤ポジションを占め、研究を遂行している。さらに、昨今の臨床医に対する臨床業務の負担の増大とともに、我が国のヒトの疾患を対象とした研究は国際的にはその競争力を失いつつあるのではないかと危惧されている。また、これは世界的にも大きな課題であるが、マウスとヒトの免疫システムの比較を詳細に行い、マウスで明らかになったものをヒトの疾患に応用する学問、すなわち「ヒトの免疫学」の未熟性がある。特に我が国ではこの方面における研究が低調である。これらが充実しないと、新しい治療法の開発も1点突破主義になり、副作用などの危険が増すことになる。

3)の新しい治療法の開発に関しては、残念ながら完全に欧米に水を空けられている。免疫が関与する細胞、分子などを標的とした、生物学的製剤、小分子化合物などの開発が、欧米では巨大製薬メーカーやベンチャー企業などの産業界、大学、政府の連携で、すさまじい勢いで進められている。しかし、我が国ではそのような機運は高くない。また、治験環境、薬の認可のシステムの問題から欧米で認可された治療法の導入ですら大きく遅れている。これらの経験の蓄積の差が、欧米と我が国でのトレンスレーショナル研究の差として、今後のこの領域の大きな壁になる可能性がある。

まずは当面、「ヒトの免疫学」とともに、ヒトの疾患を対象とした研究の推進を行い、この領域の PhD、MD を含めた人材を育成することが肝要であろう。

(9) アレルギー

日本における基礎免疫研究のレベルは、サイトカイン、制御性T細胞や自 然免疫の研究に代表されるように、世界的に見ても極めて高い。一方、アレル ギー研究を積極的に行っている基礎研究者の層がまだ十分厚くなく、残念なが ら新たなアレルギー治療法の開発につながる研究成果がまだ少ない。日本の製 薬企業も以前は新規アレルギー治療薬の開発に積極的に取り組んでいたが、最 近、製薬業界全体的にみて、その実力に比べ、アレルギー新薬開発に向けた投 資が十分でないように思われる。日本でアレルギー人口が増加している現状を 鑑みると、ゆゆしき問題であり、治験の実施、新薬の承認にかかわる制度上の 問題点をさらに改善するなど、アレルギー新薬開発の環境を整備する必要があ ろう。なお、最近、アトピー性皮膚炎治療に認可された FK506 は、FTY720 とともに、日本発の優れた免疫抑制剤であり、日本の誇るべき研究成果である。 米国では、国立衛生研究所(NIH)に属する国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) やハーバード大学に代表される研究機関、大学を中心にして、著名 な免疫学・アレルギー研究者が多数集結しており、アレルギー研究のための人 材はポスドクを含めて豊富であり、幅広く基礎研究ならびに臨床研究が進めら れている。これまで潤沢な予算を背景に、レベルの高い研究がなされ、多くの 成果を生み出してきている。ただ最近、NIH グラントの削減のため、優秀な 研究者が企業に移る事例が少なからずあり、基礎研究の停滞が懸念される。た だ、Genentech のような大企業では、大学から移った研究者の多くが独自の 研究を継続しており、基礎研究を重視した企業姿勢と懐の深さに驚かされる。 プロジェクト研究だけでなく、独創的な基礎研究の中からでてくる研究成果を 臨床応用しようという姿勢で、日本の企業でも実施してもらいたい点である。 一方、逆に企業の研究所から大学に移る研究者も日本に比べると多く、大学と 企業の間の垣根が低く、両者の連携も盛んに行われている。これまで、アレル ギーの治療といえば、抗ヒスタミン剤(抗ヒスタミン H1 受容体拮抗剤)や脂 質メディエーター阻害薬が主体で、重症なアトピー性皮膚炎や喘息に対しては ステロイド剤の塗布、吸入がおこなわれてきた。 最近、lgE、サイトカイン(IL-4、 IL-5、IL-13、TNF、TSLPなど)、ケモカインなどに対する抗体を用いた治療(抗 体医薬)の開発研究が米国の企業を中心に行われ、抗 IgE 抗体療法はすでに 喘息や食物アレルギーの治療として実用化されている。抗体医薬に限らず、核 酸医薬、DNA ワクチンの開発など、米国では基礎的研究成果を即臨床応用に もっていくシステムが他の国に比べて良くできており、多数の臨床試験プログ ラムが走っている。

欧州では、寄生虫感染とアレルギー、免疫抑制など、これまでの伝統に根ざ したユニークな研究が継続して行われており、米国ほどではないが、アレルギー 研究者の層は厚い。また、イギリス、スイス、フランス、ドイツの大手製薬会 社では、新薬の開発研究に多額の資金を投入し、技術開発水準は非常に高く、成果があがっている。先に述べた抗 IgE 抗体療法は、最近日本でも治験が行われているが、もともとスイス Novartis と米国 Genentech によって、共同開発されたものである。

韓国、中国の研究体制、企業力はまだ発展途上段階であると思われ、手持ちの情報も無いため、コメントを控えるが、我が国同様、アレルギー人口の増大は避けられない現実であり、今後国家レベルで積極的に研究・開発が推進されるものと思われる。

(10) 神経・免疫統合

神経免疫連関は、神経科学と免疫学の接点に位置する領域である。中枢神経系の自己免疫疾患である「多発性硬化症(MS)」の治療法開発研究が主流であるが、神経-免疫クロストークなどを含めて、「神経免疫学(Neuroimmunology)」として統合されつつある。発展が見込まれる領域であるだけに、人材の育成や研究費において戦略的な対応が必要である。

日本では、大学での縦割りの弊害が出ており、この領域の研究は散発的なものにとどまっている。それを補う形で、国公立の研究所や企業で研究が進んでいる。動物モデルを使った解析は世界のトップクラスを維持しており、国際的な存在感は大きい。 新技術の導入では米国に比べ 1 年から数年の遅れがあるが、高いレベルの研究が進み、新規治療薬の特許を取得した例も多い。 MS の糖脂質療法、アルツハイマー治療ワクチンなどは、国際的にも注目されている。

産業技術力は水準に達しているが、臨床試験への展開を進める力に欠けている。例えば FTY720 は、冬虫夏草由来のリード化合物をもとに日本で開発された(吉富製薬、現三菱ウエルファーマ)が、Novartis が多発性硬化症の治療薬として完成させた。

米国では、水準の高い研究室の絶対数が多い。海外から流入する超一流の人材を活用できるという米国に固有の利点と、情報の鮮度と量における圧倒的な優位がある。製薬企業やバイオベンチャーには優秀な人材が多く、人材の流動性が高い。ベンチャー企業の生み出す新しい技術が産業技術力を支えている。研究者が開発した製品には、ミエリン塩基性タンパク(MBP)の遺伝子ワクチン、神経再生を促す抗体、抗 VLA-4 抗体などがあり、発明者は製品開発に直接タッチしている。産学の交流も成功しているように見える。ただし、比較的短期的な目標を設定するスタイルが特徴で、欧州、日本などの技術や特許も貪欲に導入してビジネスに結びつけようとしている。

欧州では、ユニークな基礎研究を進めている研究室が多く層が厚い。特にドイツとイタリアでは神経科学に軸足をおいた神経免疫連関の研究が優れている (米国や日本ではむしろ免疫学に軸足をおいた研究が盛ん)。ヨーロッパの中で も特にドイツは国家的に「神経免疫」に力を入れている。ミュンヘンの Max-Planck 研究所の他に、ボン、ゲッチンゲン、ビュルツブルグ、ハンブルグなどに、強力な研究拠点が構築されている。隣国とも良好な関係を築いて、研究ネットワークを構築している。

職人的な技術の求められる分野では、米国を凌駕している。例えば Max-Planck 研究所では、神経系内の免疫細胞の可視化技術を持ち、米国にはない研究環境を構築している。しかし、欧州の一般の研究室では投入できる研究費は限られており、量とスピードを競う分野では米国に遅れをとることが多い。巨大製薬企業の産業技術力は高く、特に基礎から臨床へ発展させる部分において素晴らしい。それは我国発の FTY720 を開発した Novartis などに見て取れる。

中国では、米国と中国を行き来して研究を進める例が増えて来た。成長期にあると判断できる。また上海ではパスツール研究所と提携して、大きな研究組織を立ち上げた。開発力は未知の部分が多いが、米国のノウハウを利用して徐々に伸びている。研究者が社長になり、知的所有権を利用して、ビジネスの成功を目指している。臨床試験を行いやすい状況にあるので、創薬では日本を脅かす位置につけている。

韓国では、この領域に限れば研究レベルは高くない。国際的に認知された研究者は皆無に近い。また、技術や医薬において、現在のところ注目すべきものは見当たらない。

2.2.4.3 比較表

◆免疫分野 受容体とリガンド(サイトカイン、増殖因子、抗受容体抗体、インターフェロン、エリスロポイエチン)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。サイトカイン・増殖因子およびその受容体遺伝子については日本で単離されたものも多く、米国と肩を並べる勢いがある (IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、G-CSF、IL-2R α β γ 、IL-5R、IL-6R α 、gp-130、G-CSF-R、Fas、FasL、PD-1 など)。自己免疫疾患への抗 IL-6 受容体抗体の投与など、応用研究のレベルも高い。同定されたリガンド・受容体の免疫系における機能解析の点では、米国に劣るのではないか。
	技術開発 水準	0	→	エリスロポイエチン(キリンビール)など、国内企業で遺伝子が同定された例もあり、 潜在的な力は高いが、欧米の製薬企業・バイオテクノロジー企業と比較して、技術・薬 剤の開発の絶対量が少ない。特に、国内ではバイオテクノロジー企業・バイオベンチャー の活動が弱い。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは非常に高く、研究成果も多い。特に、同定されたリガンド・受容体の 免疫系における機能解析の点では、層の厚い人材により大きな成果を生み出している。
米国	技術開発 水準	0	→	製薬企業では欧州と肩を並べ、バイオテクノロジー企業・バイオベンチャーでは圧倒的な力を持つ。サイトカイン・増殖因子のかなりのものは、Genentech、Immunex などのバイオテクノロジー企業が同定している。
欧州	研究水準	0	→	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い(IFN など)。同定されたリガンド・受容体の機能解析において、イギリス・ドイツを中心として質の高い研究成果が多い。なお、オーストラリアも高い研究水準を保つ。
	技術開発 水準	0	→	イギリス・スイス・ドイツを中心とした大手製薬企業における技術開発力は世界トップ クラスと思われる。
	研究水準	×	1	基礎研究レベルは未だ低いが、科学技術人材の呼び戻し政策により、研究水準は格段に 上昇している。
中国	技術開発 水準	×	→	現在は技術開発力は低いが、今後大いに発展する可能性を持つ。
+10	研究水準	Δ	1	基礎研究レベルは高くはないが、人事・予算の競争的運用のおかげで、研究水準は確実に上昇している。
韓国	技術開発 水準	×	→	未だはっきりした技術開発の成果は得られていない。

全体コメント:大学等の研究水準は米国と日本が世界をリードしているが、企業における技術開発水準は一部国内企業を除いて米国・欧州に大き く水を開けられている。中国・韓国は研究・技術開発水準が未だ低いが、今後次第に力をつけ、日本との差が縮まっていくと考えられる。

(註1) 現状について [\bigcirc : 非常に進んでいる、 \bigcirc : 進んでいる、 \triangle : 遅れている、 \times : 非常に遅れている] \times

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

◆免疫分野 シグナル伝達系(サイトカイン、カルシウムシグナル、イメージング、システムバイオロジー、免疫システム制御、次世代免疫阻害剤)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	A	サイトカインとそのレセプターの発見に伴うサイトカインシグナル解析は欧米を凌いでいる。自然免疫領域でも、TLR とともに RIG-I、IRFs など細胞内シグナル伝達系での先端解析を担っている。概して研究者の層が薄いために、異なる角度から解析を進めることが弱いが、リンパ球シグナルを担う種々アダプター分子の機能解析によるシグナル分岐機構では米国と肩を並べる。リンパ球接着での Rap1 システムの解明、細胞死シグナルでの Fas や DISC 解析、亜鉛シグナル解析など分野を推し進めて高いレベルを示している。
	技術開発水準	0	7	独自のライブラリーからの免疫阻害剤の探索では、FK506、FTY720 など優れた化合物を算出しており、サイトカインシグナルやキナーゼを標的とした薬剤探索でも大きな成果が出ている。サイトカイン関連では、アカデミアと企業が密接に開発を進めてきており、抗 IL-6 受容体抗体の開発はこうした開発水準の高さを示す。抗体医薬に向けたヒト抗体発現マウスの開発など、独自の成果も得られている。蛋白 3000 による構造モデリング解析をベースにしたシグナル系への薬剤開発が進んでおり、欧米に優位を示す可能性がある。
米国	研究水準	0	7	全体としては、研究水準の高さと研究者層の厚さから日本・欧州に大きく差をつけている。リンパ球シグナル伝達系の主要なリン酸化酵素・脱リン酸化酵素・エフェクター分子は米国で同定され、解析されてきている。転写因子 NFAT、NFkB などの活性化シグナル経路の解明やカルシウムシグナルの解明など顕著な研究水準を示す。サイトカインシグナル解析は全体として日本が優れているが、トレンドとなっている Th1/Th2/Th17/Treg の分化・制御シグナルでは米国が先行している。シグナル伝達のシステムとしての解析も NIH がそのための部局を作るなど進んでいる。シグナル伝達の時空間制御の理解を進めるための生体内イメージング解析についても米国が先行して突出していると言える。
	技術開発水準	0	1	ベンチャー企業の量質ともの発達により、阻害物質の開発、抗体医薬の開発などは圧倒的に進んでいる。医薬品の開発だけでなく、研究をサポートする試薬と周辺機器や技術の開発への努力と投資が大きく、日本・欧州を引き離している。
欧州	研究水準	0	A	古典的な免疫学では多方面での伝統があるが、シグナル伝達系の解析は、米国に比して立ち後れている。欧州主要国の中心的研究所も多くが、感染や疾病を標的としており、シグナル制御の研究は、米国に比べて層が薄い。一方で、T/B 細胞の受容体シグナル伝達ではユニークな研究を進めている。これらのグループが中心となり、T 細胞のシグナル制御を含む機能制御を目指す大型予算が国を超えた共同研究として成立し、各々のシグナル分子解析から相互関係のシステム生物学解析まで、数年間で大きく促進させようとしている。
	技術開発水準	0	1	大手の製薬企業が日本製薬企業を合併するなど、医薬品への総合的な投資・技術力を示している。 特に、新しい次世代免疫阻害剤を目指した開発を進めている。次世代シグナル伝達のためのイメージング解析を支える顕微鏡技術の開発ではドイツ系企業の発展が引き続き目覚ましい。欧州独自の免疫制御のためにベンチャーも日本を凌ぐほど数多く発展している。
中国	研究水準	Δ	1	優れた研究成果が発表されているが、その多くが欧米で活躍した研究者が帰国し引き続いた成果で、独自の研究水準を判断できず、全体としては低い水準である。遺伝子欠損マウスの作製など、精力的に力を入れている分野での発展は目覚ましく、潜在的な発展性は疑えない。また、新技術や薬剤の試行などのトランスレーショナル研究については積極的で、倫理上の問題を伴いつつも、その結果が現れてくると思われる。研究者と学生の意欲が他国より数段強く、それに支えられて研究水準が引き上がると思われる。
	技術開発水準	Δ	1	欧米の大企業が製剤のために進出しているが、自国産業としては、未だシグナル伝達に関する 着目すべき技術に至っていないと思われる。
韓国	研究水準	Δ	→	数年前まで日本の研究を凌ぐほどの研究推進が見られた。現在、国の研究費支援も含めて基礎研究の発展は当時と比して、また中国の勢いに比べて、停滞しているように思える。シグナル伝達系の阻害剤の開発も、近年相当な精力で進めていたが、それも失速しているようである。しかし、研究者・学生の能力・意欲は非常に高く、研究レベルが上昇することは間違いない。
	技術開発水準	Δ	→	シグナル伝達に関しての顕著な技術開発に関する発展を知らない。

全体コメント:生体防御を担う免疫細胞の人為的制御は基本的にはシグナルを制御することによることであり、リンパ球の動態・機能のシグナル制御の解明を目指している。免疫シグナル伝達の研究では、(1) リンパ球サブセットと種々の受容体からのシグナル系の多様性の解析、(2) 各々のシグナル伝達を担う新たな経路と分子の同定、(3) 既知の分子の複雑な相互関係の解明と全体像の把握、(4) 生体内におけるリアルタイムでのシグナル伝達のイメージング解析、などが必要である。(1)に関しては、T細胞・B細胞・樹状細胞・マクロファージの多数のサブセットに対応する薬剤開発が大きく発展する必要がある。(3) に関しては、免疫系シグナル伝達のシステム生物学によるモデリング・統合的理解のための研究を推進するため、米国では NIH に新規部局が作られ、欧州ではそのための大型グラントが設定されて国を超えた大きな共同研究が進んでいるが、日本ではその研究体制も予算化もない。(4) は細胞動態と分子動態の理解に基づく免疫制御のための新規薬剤開発に繋がると考えられる。分子動態では、日本が先端を進む一分子解析に基づく解析を発展させることが期待される。リンパ球動態では、米国が先行しているが、日本の世界拠点でのイメージングと免疫の融合解析による発展が期待される。薬剤開発に関しては、ユニークな土壌菌に基づくライブラリーから FK506 や FTY720 を開発してきたランダムスクリーニングの実績が日本にはある。今後、蛋白 3000 プロジェクトの成果に基づく標的分子に対する薬剤開発も大きく期待される。シグナル伝達研究の直接の応用である抗にも 受容体抗体にあるように、日本でもカデミアと民間の強い協力のもとに免疫薬剤開発を促進している。抗体も含めた免疫生物製剤の産業応用は大きく、そのベースとなる基礎研究の支援が必須である。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆免疫分野 細胞分化と器官構築(リンパ器官形成、胸腺微少環境、胸腺髄質上皮細胞、自己寛容、 リンパ器官再生)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	A	免疫細胞分化機構の研究分野ではとりわけ強くなかったが、免疫器官構築の分子機構研究については、二次リンパ器官形成に必要なオーガナイザー細胞の発見や骨髄でのBリンパ球分化に必要なケモカイン SDF1 の同定など、不可欠かつ独自の貢献を示してきているとともに、最近では、胸腺の器官構築と機能について胸腺髄質上皮細胞の発生機構に関する分子細胞基盤の発見や、胸腺皮質上皮細胞に固有の自己分子提示機構の発見など、世界をリードする研究成果を複数の研究グループが相次いで報告している。また、米国、欧州、豪州、日本での国際研究情報交換ネットワークを日本のリーダーシップによって形成するに至っており、我が国を含む世界四極における連携的な研究が活発に進められるようになっている。免疫器官の構築機構研究領域では、日本がかなり強力なトップ集団を形成してきており、今後、我が国発の大きなブレークスルーが期待される。
米国	研究水準	0	→	リンパ球分化の研究において抗原受容体の同定とシグナルの解明などをはじめ圧倒的な 貢献を示してきたが、リンパ球の分化機構については既に比較的成熟したパラダイムが 形成されるに至っている。とはいえ、従来はいくぶん欧州や豪州に少々遅れをとってき た免疫器官の構築機構研究の領域においても最近は優れた研究成果の発信をはじめている。
欧州	研究水準	0	1	じっくりと研究に取り組む気風からか、米国の圧倒的に強い免疫細胞分化の研究においても、プレ抗原受容体の同定やBリンパ球特異的転写因子 Pax5 の発見など際立った貢献を示してきた。一方、免疫器官構築の分子機構研究については、歴史的にみても欧州の貢献は突出して大きく、近年でも胸腺形成に必要な転写因子 Foxn1 の同定や胸腺髄質における無差別遺伝子発現の発見などの貢献が瞠目に値する。また、最近では欧州共同でのバーチャル研究機構 Thymaide を設立運営するなど国際的リーダーシップの維持に向けた活動も注目すべきである。
中国	研究水準	×	→	ほとんど注目すべきものがなく、水準は高いとはいえない。欧米日などより帰国した若手研究者が今後の経済成長を背景に高いレベルでの研究を推進していく可能性はあるが、現在のところ見るべき活動が存在するとは見えない。
韓国	研究水準	×	→	ほとんど注目すべきものがなく、水準は高いとはいえない。欧米日などより帰国した若手研究者の研究発信も散見されるが、現在のところ目を見張る活動はないようである。
豪州	研究水準	0	→	胸腺の器官機能研究など、歴史的にみても免疫器官構築の分子機構研究について大きな 貢献を示してきた。最近も当該領域の世界的な研究進展をうけて着実に高い研究成果を 発信している。

全体コメント:免疫細胞の分化機構および免疫器官の構築機構の研究は、免疫システムの正常あるいは病態の形成機構を理解するために必要不可欠の基幹的研究領域である。このうち、免疫細胞の分化機構に関する研究は90年代に大きく進展し、現在は比較的成熟したパラダイム形成に至った領域といえる。一方で、免疫器官の構築と機能の機構については主要な課題にすら未だ不明な点が多く、今後大きな進展が期待される。リンパ球分化の研究においては、米国の圧倒的な貢献が他を大きくリードし、欧州の貢献にも際立ったものがある。一方、我が国をはじめ欧米以外の諸国の貢献はとりわけ大きくないことを認めざるを得ない。一方、免疫器官構築の分子機構研究については、歴史的にみても欧州と豪州の貢献が突出しており、近年は欧州の貢献が特筆される。我が国も独自の貢献を示しており、とりわけ胸腺の器官構築と機能については最近、世界をリードする研究成果が我が国の複数の研究グループから相次いで報告されている。また、米国、欧州、豪州、日本での国際研究情報交換ネットワークを日本のリーダーシップによって形成し、我が国を含む世界四極における連携的な研究が活発に進められるようになっている。すなわち、免疫器官の構築機構研究領域は、日本がかなり強力なトップ集団を形成している領域と位置づけられ、今後、我が国発の大きなブレークスルーが期待される。おお、当該研究領域は基礎的かつ基盤的な免疫学の領域であり、直接的な社会貢献を指向した研究としては造血幹細胞移植や抗癌治療の補助的療法としての胸腺再生や人工リンパ節構築などが試みられているが、いずれも基礎的研究の段階または範疇にあり、産業技術などの技術開発面については国際的にも未成熟と考えられる。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

◆免疫分野 自己寛容と免疫制御(免疫抑制、制御性 T 細胞、自己免疫疾患、移植免疫寛容、免疫応答抑制)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	自己寛容と免疫制御に関して、日本からのオリジナルな研究が発信されながら、米国と比較して、研究の展開が制度的にうまくいっていない。基礎研究は続くが、厚労省関係のサポートはヒトへの実際的応用を重視し過ぎるため、その中間の研究、例えば、質の高い human immunology の研究がない。
日本	技術開発水準	0	1	大学の研究者には、ヒトに役立てようとする志向に乏しい。従って技術開発に興味がない。現在の科研費が、high impact journal に何個論文があるかによって主として決まる以上、キレイによくまとまった研究へ走るのは仕方がないとも言える。産業界には、venturous な研究(例えば、新しいコンセプトに基づく次世代免疫抑制剤の開発)への志向が乏しいように思う。欧米での動きがあって初めて後追いを始めるようにみえる。
米国	研究水準	0	1	研究人口の規模、世界から優秀な研究者が集まることからして、一旦重要と認知されれば、その研究(例えば、最近の例では制御性 T 細胞)の進展度は他の追随を許さない。また研究資金もそれを意識して配分される。絨毯爆撃的研究が米国の強みである。
人国	技術開発 水準	0	1	ベンチャー企業の活発さからして、新しい技術に対する志向性が高い。また、他の技術の組み合わせなどが容易で、それを元に新しい技術が進んでいく。免疫抑制治療についても、生物製剤(主として抗体)の開発も活発である。
欧州	研究水準	0	1	免疫寛容、免疫制御に関する研究には伝統がある。例えば、モノクローナル抗体による 免疫寛容の誘導などは、英国のグループが先鞭をつけたものである。英国、フランス、 ドイツは米国と対抗できるオリジナルな研究も進めている。
	技術開発 水準	0	1	大手製薬企業は、次世代免疫抑制剤の開発のため、積極的な投資を行っている。彼らが持っている技術力は高い。
J.	研究水準	×	→	残念ながら低いと言わざるを得ない。しかし関心は高い。
中国	技術開発 水準	×	→	特筆すべきものを知らない。
持 京	研究水準	Δ	1	学生、若手研究者の研究能力、情熱には目をみはるものがある。まだオリジナルな研究 は多くないが、将来的には活発な研究が展開されるであろう。
韓国	技術開発 水準	×	→	現時点ではあまり見るべきものはないように思う。

全体コメント:自己免疫病の基礎的研究などで本邦発のオリジナルな研究もあるが、全体的には米国が圧倒的に強く、ともすれば日本の研究は米国の後追いのものも多い。研究の評価が米国での流行に依存している面もある。要は長期的視野に立って、何が本質的、原理的に重要であるかを追求できる土壌が重要である。欧州にはそのような環境がまだあるように見える。また、免疫制御がヒトの免疫応答の制御、免疫疾患の克服にある以上、基礎的研究とヒトへの応用研究の中間の研究が重要である。例えば、質の高い human immunology の研究など。そこから、問題をくみ上げ、ひとつの学問にしていく志向性が重要である。産学連携は、応用だけでなく、新しい問題を探る機会と位置づけるべきであろう。

※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。

⁽註1) 現状について [\bigcirc : 非常に進んでいる、 \bigcirc : 進んでいる、 \triangle : 遅れている、 \times : 非常に遅れている] **

⁽註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

◆免疫分野 炎症(炎症性腸疾患、多発性硬化症、分子標的治療、抗体医薬、サイトカイン阻害薬)

国・地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高いが、米国には劣る。論文投稿数は欧州の中堅国と同程度である。
日本	技術開発水準	0	1	中外製薬の抗IL6 受容体抗体、協和発酵の ADCC を上げる抗体、キリンファーマのヒト化抗体を除き、抗体医薬・バイオ製剤は、ほとんどが欧米に抑えられているので国際特許出願の急増は期待できないが、国内企業による新薬開発は、ニッチ分野を探し当てて少しずつ進んでいくものと考えられる。
	産業技術力	Δ	1	欧米で主流になっている、抗体医薬やバイオ製剤の臨床試験がようやく開始されたところであり、今後、世界標準の臨床試験プロトコールの整備とともに、新薬の多数の上市が期待できるものと思われる。国際共同治験や医師主導試験も徐々にではあるが進んでいくものと期待されている。
	研究水準	0	→	基礎研究は依然として世界一ではあるが、論文投稿数も欧州のトップクラスである英独 仏にだいぶ迫られており、基礎研究よりもむしろ応用研究に軸足を移していることが伺 える。
米国	技術開発 水準	0	→	癌など他の分野と同様に、炎症分野でも抗体医薬やバイオ製剤の積極的な開発がされており、多数のベンチャー企業により新薬・新技術に対して多くの特許出願がされており、 官民挙げて資金の投入、応用研究の拡大がされている。
小 国	産業技術力	0	→	新薬の臨床開発はまぎれもなく最先端を走っている。NIH や企業による豊富な資金拠出もあり、企業主導ばかりでなく医師主導の臨床試験も他国に比べると極めて多い。監督官庁である FDA も副作用のリスクを考慮しながらも、治験の効率化のために積極的に指導・支援を行っている。さらに世界にまたがる大規模臨床試験も積極的に進めている。また、FDA が Novartis に副作用のある過敏性腸症治療薬 Zelnorm の制限的販売許可を与えたように、リスクベネフィットを勘案した施策が徹底されている。
	研究水準	0	1	従来の先進研究国である英独仏に加えて中堅国や旧東欧諸国の研究水準が上がっていることが、論文投稿数の増加として如実に表れており、EU 加盟国全部の投稿数をあわせると米国の2倍程度になる。医薬品の効能追加を目指す基礎研究も活発で、例えば、高血圧治療薬アミロリドが多発性硬化症の治療薬として有望であることを発表している。
欧州	技術開発水準	0	1	欧州全体をあわせると米国を上回る消費及び労働市場があるため、米国大手企業との共存または生産的な競争により知的財産を含めて安定な利益の確保が得られれば、生き残りはもちろんのこと、十分な繁栄が見込まれる。
	産業技術力	0	→	新薬の臨床開発は米国にもあまり劣らない。欧州は先進国と発展途上国のいずれをも含むが、調和のとれたシステム作りがされ、欧州医薬品庁(EMEA)の指導により理想的な治験が行われようとしている。国際的な大規模臨床治験も積極的に進められるものと思われる。
	研究水準	0	1	元々欧米型の基礎研究レベルは弱かったが、経済力に比例して著しい研究レベルの向上が見られ、論文投稿数では既に韓国を抜いている。最近、MMP-1 と TNF- α が潰瘍性大腸炎の標的として有望であることを提示するなど、中国基礎研究レベルの向上を積極的にアピールしている。
中国	技術開発 水準	×	1	国内製薬企業はほとんどが原料、中間体製造販売を目的としているので、新薬開発・研究開発においては水準が低い。特許申請数はまだあまり多くなく、知的財産権の認識はまだまだ弱い。
	産業技術力		1	臨床試験の体制は現状では不備な点が目立つが、国際レベルへの参加を認識しだしており、国を挙げてのインフラ整備が徐々に進み出すものと思われる。
	研究水準	Δ	→	近年に基礎研究の著しい発展が見られた時期もあったが、不幸な事件以後からか、国の 積極的な後押しが弱まり、論文投稿をはじめとして研究が停滞している様子である。
韓国	技術開発 水準	Δ	7	技術開発レベルは上昇しないばかりか低下傾向にある。特許申請数があまり伸びず、その内容も画期的新薬開発のレベルにはなっていない。
	産業技術力	Δ	7	新薬開発レベルが低下傾向にある。しかし、国際的な大規模臨床治験を行える体制を整備し、海外からの導入に死活を見いだそうとしているように思われる。

全体コメント:基礎研究レベルでは、現在トップを走るのは官民ともに豊富な研究予算を誇る米国であるが、EU 拡大に伴い英独 仏にとどまらず EU 域内の発展途上国までに人材の厚みが増したため、もともと伝統的に基礎研究の強かった欧州が、今後米国に 追いつくことは十分予想される。日本は、リウマチやアレルギー疾患等の炎症分野では幅広く重要性の高い研究、およびその成果 である論文投稿がされているが、その他の炎症分野ではもう少し積極的な研究が望まれる。技術開発レベルでは、日本人は研究対象の目の付け所には優れていたが、方法論として欧米にバイオテクノロジーで席巻されてしまった。今後は日本人の得意な、「改良」や「ニッチ分野の開発」能力を生かして、欧米に互していかなければならない。韓国は本分野で成長率の高かった時期もあったが、シリコン分野のようにそのまま一気にトップを取ることができず現在は低迷している。中国は豊富な経済力と米国で教育を受けた豊富な中国系人材の活用で今後の成長が期待できる。ただ一方で、中国には、知的財産概念の欠如など解決していかなければならない課題もある。

⁽註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

[※]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。

⁽註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

◆免疫分野 感染免疫(ワクチン、自然免疫、宿主-病原体相互作用、獲得免疫、新興·再興感染症)

国・ 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般			
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。特に「自然免疫による感染病原体の認識機構」、「宿主細胞と細菌(赤痢菌)との相互作用機構」の領域での貢献は絶大である。実際、「自然免疫による感染病原体の認識機構」の領域は論文の被引用回数も世界のトップレベルとなっている。			
日本	技術開発 水準	0	1	新規のワクチン開発 (注射を用いないワクチン等) など、特筆すべき技術が近年開発されている。			
	産業技術力	\triangle	→	基礎研究の水準に比べて、新たな感染症治療薬、ワクチンの応用は少ない。			
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは極めて高く、世界をリードしている。宿主側、病原体側の両側面から、 お互いへの作用機構が明らかにされている。			
米国	技術開発 水準	0	1	バイオテロの脅威も相まって、新たなワクチンの開発など、特筆すべき技術の開発が進んでいる。			
	産業技術力	0	1	インフルエンザ治療薬、トリインフルエンザなどに対する新規ワクチンがいち早く承認されるなど、新たな技術が世界に先駆けて臨床応用されている。			
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、特にウイルス感染に対する免疫応答機構、プリオンと免疫の関係など、特筆すべき業績がいくつもあげられる。			
欧州	技術開発 水準	0	1	製薬企業が、新規感染症薬、ワクチンの開発を手がけている。			
	産業技術力	0	1	インフルエンザワクチンは仏 Sanofi Pasteur が世界的マーケットリーダー。 GlaxoSmithKline や Novartis も企業買収により積極的に市場参入を進めている。			
	研究水準	Δ	1	基礎研究レベルはまだ低いが、海外留学を経験し帰国した優秀な人材を中心に優れた成果が今後出ることが期待される。			
中国	技術開発 水準	\triangle	1	国際的な製薬企業の誘致等により、その水準は上昇中。			
	産業技術力	\triangle	→	まだ進んでいない。			
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは、欧米、日本に比べるとまだ低いが、優れた成果も出始めている。			
韓国	技術開発 水準	\triangle	1	国際的なワクチン研究所を開設し米国から研究者を招く等、技術開発の向上に向けた取り組みが積極化している。			
	産業技術力	\triangle	→	技術開発がこれからのところで、まだ産業技術開発は立ち後れている。			

全体コメント:感染病原体の認識に重要な自然免疫系の解析では、日本が米国とともに世界をリードしている。しかし、感染免疫全体では、米国が世界をリードし、欧州もウイルスに対する免疫応答の解析で追随している。日本は、それを追う形で研究が進んでいる。病原体側からみた宿主との相互作用についても、米国が世界をリードしている。日本もそれを追って研究が進展している。中国、韓国は優秀な人材を海外から呼び戻し、また国内研究設備の整備も行っており、現在は日本よりも水準は劣るものの、今後縮まっていく可能性がある。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆免疫分野 移植免疫 (移植研究ネットワーク、免疫抑制剤、抗体医薬、分子標的医薬、慢性拒絶診断)

		現状に	近年の	
国・	フェーズ	りいて	トレ	日本 日
地域		の比較	ンド	出版学校のピンパント工版
	研究水準	0	→	基礎研究レベルは高く、特に制御性 T細胞の研究は世界をリードするものであるが、移植免疫に特化した発展を見せているとは言いがたい。臨床研究は欧米に比較して劣っている。脳死移植の停滞と移植外科医の減少により、基礎研究離れが目立ち、移植に関連する学会活動なども 10 年前と比較し下降気味である。
日本	技術開発 水準	0	→	現在世界中で使用されている免疫抑制剤 FK506 の開発および FTY720 の基礎開発など、 これまでの貢献は大であった。引き続き開発努力はされてはいるが、目立った進展はない。
	産業技術力	0	→	粘り強い開発努力はされており、技術は備わっていると思われるが、欧米に比べて資金 力の差が明らかであり、産業界として参入する意気込みがない。
	研究水準	0	→	基礎および臨床研究において質・量ともに世界をリード。NIH を中心として立ち上げられた移植研究ネットワークは、移植寛容の誘導・維持・モニタリングを目的とする研究を推進している。異種移植研究も進展しつつある。豊富な予算と積極的な探索的臨床研究の進行で成果をあげてきたが、最近の政策は研究費削減傾向にある。
米国	技術開発 水準	0	→	大手企業およびベンチャーによる新規の免疫抑制剤や抗体医薬開発と臨床試験が開始されている。既存の免疫抑制剤との併用療法などで良好な成績を収めている。また、慢性 拒絶の診断薬の開発や治療薬開発も進められている。
	産業技術力	0	→	豊富な資金を背景に、技術力もあり、産業化への開発基盤が整備されている。
	研究水準	0	→	基礎研究においては、研究費などの立ち後れから米国への研究者の流出などの問題はあるが、臨床研究レベルは高く、最近では、米国と比肩できるようになりつつある。臨床研究では、ネットワークが立ち上げられ、EU 圏での研究連携が積極的に進められ、研究水準の維持に役立っている。
欧州	技術開発水準	0	→	この分野のパイオニア的製薬会社を中心に、基礎研究および新規免疫抑制剤の開発に力を注いでいる。分子標的治療薬の探索的臨床研究を積極的に進めている。ベンチャー企業の活用にも熱心である。造血幹細胞移植においても新しい試みが展開され、米国とは違った独自の展開をみせている。
	産業技術力	0	→	伝統的に移植免疫の領域において高い技術力と開発力が維持されている。
	研究水準	Δ	→	臨床での臓器移植数は世界レベルでみても多いが、研究が伴っていない。基礎および臨床研究者数も少なく、論文発表数も少ない。臓器移植に伴う倫理的問題がクリアーされていないために、研究評価がされづらい。
中国	技術開発 水準	Δ	→	いくつかの製薬会社は伝統的な漢方薬をベースとした免疫抑制剤の開発に取り組んでいるが、臨床応用にまで至った例はない。免疫抑制剤(CsA、FK506)のジェネリック医薬品の臨床応用が数多く開始されている。
	産業技術力		→	医療機関での臨床応用はジェネリック薬、海外導入品が中心。オリジナル医薬品の開発 力は乏しく、現在のところ注目すべき開発品は見当たらない。
	研究水準	Δ	1	腎臓移植医療はほぼ確立されてきたが、他臓器移植についてはこれからである。基礎研究レベルは低く、特に移植寛容研究は立ち後れている。論文発表数は増加しつつある。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	免疫抑制剤の開発に関する情報はほとんどない。
	産業技術力	Δ	→	医薬品の市場成長率は高いが、外部導入品のみで国内での開発力はない。現在のところ 注目すべき開発品は見当たらない。

全体コメント:本分野は、移植医療と臨床研究および社会的成熟度が基礎研究および技術開発に密接に関連する。米国は、豊富な研究費とそれを支える層の厚い人材を有して、高水準の研究環境および研究ネットワークを確立し、圧倒的に世界の移植研究をリードしている。また、基礎研究で見いだされた様々な分子標的薬剤開発や探索的治療への展開能力も優れている。欧州は、EU 圏での臨床研究ネットワーク設立により地域連携の成果があがっており、臨床移植研究レベルは米国に比肩する。また、歴史ある大手企業およびベンチャーによる開発が積極的に行われており、米国とは異なる独自の路線を進めている。日本は、基礎研究水準は高いが臨床研究への橋渡しができていない。研究開発力は優れているが独自に産業化しようという姿勢はみられず欧米に依存している。中国は、移植医療を支える基礎および臨床研究と社会的環境整備が未熟である。韓国も、中国同様に立ち後れていたが、最近では移植医療の進展とともに研究も推進されつつある。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆免疫分野 自己免疫疾患(自己免疫疾患、免疫抑制、TNF阻害薬、FK506)

玉・	 =	現状に	近年の	の本本でもパラスト」への
地域	フェーズ	ついて の比較	トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	免疫制御に関わる機構や分子の発見など日本からの重要な世界的基礎研究は増えてきているが、依然欧米とは確固たる差が生じているままである。新薬承認の背景や世界的創薬の研究開発状況の規模が欧米と大きく異なることもあり、臨床研究は更に低水準であり世界的な臨床におけるエビデンス作りに貢献できていない。また基礎的研究がなされてもそれを創薬へ応用する開発力が低く臨床免疫学の強化が望まれる状況である。
	技術開発水準	0	→	自己免疫疾患の治療に用いられる FK506 および抗 IL-6 受容体抗体の開発は世界的成功例だが、基礎的研究成果を画期的技術や創薬へ結びつける開発力は欧米と比較し差がつけられている。製薬会社においては規模も小さく多額の研究開発費の充填や効率化、世界展開の点で、臨床応用分野の研究に関わる研究機関においては人材・研究費などの研究環境において欧米との差が目立つ。
	産業技術力	0	→	過去移植における成功例の FK506 にしても、外国での特許期間より自己免疫疾患での新たな展開は不利。世界上位品目における日本製薬品目数は上昇してきているなかで、自己免疫疾患分野では日本の占める位置は低い。開発だけでなく海外展開力や適応拡大のスピードにおいて欧米と見劣り。また長い新薬承認審査期間のため新薬が上市の時期に遅れ。TNF 阻害薬など世界的薬剤の導入も欧米のほか他アジアと比較しても遅延、市場規模は大きいが産業育成の環境は不十分。
米国	研究水準	0	1	豊富な人材と予算を背景に、自己免疫疾患に関わる基礎的研究、臨床的研究いずれも高水準。治療に関わる標的分子の特許取得も進んでいる。
	技術開発水	0	1	医薬品業界による研究開発費は増加傾向のなかで(2005 年は 513 億米ドル、2004 年の476 億米ドル)、自己免疫疾患においても新規薬の開発や導入、臨床展開への応用どれをとっても高水準。
	産業技術力	0	1	TNF 阻害薬など種々の生物学的製剤を製品化し世界へ展開している製薬会社の存在の点で、この分野における産業もまさに牽引している。
欧州	研究水準	0	1	自己免疫疾患に関わる基礎研究においても、また臨床研究においても欧州に広く拠点を置くことにより比較的頻度の低い疾患の研究をも可能にし、広範に世界的研究を報告している。
	技術開発水準	0	1	イギリス、スイス、フランスなどにおいて大手製薬会社の合併により世界トップ 10 に入る複数の巨大製薬会社が誕生している。自己免疫疾患を対象にしても多額の研究開発費の投入と効率化をはかり、多数の新薬の開発や導入、臨床展開をはかっている。
	産業技術力	0	1	巨大製薬会社の誕生により、世界的規模の新薬開発と展開がなされている。自己免疫疾患分野においてもその産業技術力は今後更に高まるものと考えられる。
中国	研究水準	Δ	1	香港を中心として自己免疫疾患の臨床研究において国際的報告が誕生している。また欧州との協力による国際的臨床研究などにも参画できている。また基礎研究においても海外における優秀な留学生の帰国もあり今後の進展が見込める状況にある。
	技術開発水 準	×	→	新薬開発・研究開発の水準は未だ低い。しかし、近年の公的機関での研究水準上昇や外 資系製薬企業の研究所誘致により、その水準は徐々に上昇している。
	産業技術力	×	→	現在のところ目立ったものはない。
韓国	研究水準	Δ	→	研究の基盤を形成する分子生物学的研究に進展を認めるものの自己免疫疾患分野における目立った基礎的・臨床的報告は少ない。
	技術開発水 準	Δ	¥	新薬開発は低水準であり、世界的規模の製薬会社の存在も欠いている。
	産業技術力	Δ	→	世界的新薬剤創出・導出は当面見込めないが、国際的な大規模臨床治験を行なえるインフラは整備しつつある。
1 4 /1 -	4 - 1 . ++T++T			*

全体コメント:基礎研究では、豊富な予算と人材を背景に高水準の研究環境を維持している米国とそれに続く欧州が世界を牽引している。日本も、基礎研究レベルでは近年それに徐々に追随してきているが確固たる差は依然ついたままである。また、その基礎的研究の成果を創薬に結びつける力も弱く、臨床的応用に関しては一層欧米との差が目立つ。中国・韓国は、基礎研究において欧米、日本との差が大きい。更に基礎的研究の臨床応用に関しても、研究機関、産業などにおける創薬の基盤弱い。しかし中国では、優秀な留学生の今後の寄与や一部臨床研究の進展など、今後は基礎および臨床の両面で進展していくものと思われる。また韓国でも国際的な大規模臨床治験を行なえるインフラを整備しつつある。両国と日本との間の技術格差はまだ開いてはいるが、今後縮まっていくものと予想される。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

◆免疫分野 アレルギー(IgE、肥満細胞、好塩基球、喘息、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシー、 花粉症)

		現状に	近年の	
玉・	フェーズ	ついて	トレ	留意事項などコメント全般
地域	/ + /	の比較	ンド	田心学状のとコハフ「王成
日本	研究水準	0	→	サイトカイン、制御性 T 細胞や自然免疫の研究に代表されるように、基礎免疫研究の研究水準は極めて高い。一方、アレルギー研究を積極的に行っている基礎研究者の層がまだ十分厚くなく、新たなアレルギー治療法の開発につながる研究成果がまだ少ない。
	技術開発水準	0	7	企業の技術開発水準は十分に高いと思われるが、従来の研究・開発の枠を大きく飛び越えた、ベンチャー的な研究・技術開発が遅れていると思われる。アレルギー治療薬の開発に積極性があまり感じられない。日本発の画期的免疫抑制剤である FK506 とFTY720 の発見・開発は特筆される。
	産業技術力	0	→	治験の実施、新薬の承認にかかわる制度上・倫理上の問題もあり、基礎研究成果が臨床 応用されるまでに長期間を要し、世界レベルでの競争に遅れることが懸念される。上記 FK506 に関しては、アトピー性皮膚炎にすでに適応され、有効性が認められている。
米国	研究水準	0	1	国立衛生研究所 (NIH) に属する国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) やハーバード大学に代表される研究機関、大学において、豊富な人材と予算の元で、基礎研究・臨床研究ともに研究レベルが高く、多くの成果を生み出している。企業との連携も盛んで、基礎研究成果の臨床応用が比較的スムース。
	技術開発 水準	0	1	企業と大学・研究機関の連携が密で、抗体医薬や DNA ワクチンなど、基礎研究からトランスレーショナルリサーチへの応用が早い。企業と大学との人材交流も盛んにおこなわれており、企業の技術開発水準は高い。
	産業技術力	0	1	Genentech に代表される資金力のある企業が、積極的にアレルギー関連の抗体医薬の開発、製造を進めており、市場化を目指した臨床試験プログラムが多数走っている。
欧州	研究水準	0	→	寄生虫感染とアレルギー、免疫抑制など、これまでの伝統に根ざしたユニークな研究が 継続して行われており、米国ほどではないが、アレルギー研究者の層は厚い。
	技術開発 水準	0	1	イギリス、スイス、フランス、ドイツの大手製薬会社では、新薬の開発研究に多額の資金を投入し、技術開発水準は非常に高く、成果があがっている。
	産業技術力	0	→	現在日本でも治験が行われている抗 IgE 抗体は、スイス Novartis と米国 Genentechによって、共同開発されたものである。
中国	研究水準	Δ	→	米国におけるアレルギー研究において中国出身研究者が多数活躍しているが、中国自体でのアレルギー基礎研究は緒に就いたばかりだと思われる。伝統的な漢方療法の科学的解析が期待される。
	技術開発 水準	×	→	産業発展・居住食環境の変化にともなうアレルギー疾患の増大が予想され、その人口の大きさから見ても大きな市場となると考えられる。企業の技術開発水準はまだ低いと思われるが、外資系企業との連携や誘致により、今後大きな進展が期待される。
	産業技術力	×	→	世界的市場に出た中国発のアレルギー薬はまだ無いと思われる。
韓国	研究水準	Δ	→	ソウルにある国際ワクチンセンターのおいて、主に感染症を対象にしたワクチンの開発 研究がなされているが、アレルギー研究、特に基礎研究に関しては、欧米に比べてまだ 遅れていると思われる。
	技術開発 水準	Δ	→	韓国の製薬企業やベンチャー企業がどの程度アレルギー研究に力を注いでいるのか、情報を持っていない。
	産業技術力		→	世界的市場に出た韓国発のアレルギー薬はまだ無いと思われる。

全体コメント:基礎研究、応用研究ともに、層の厚さと予算の規模から見ても、研究レベルからみても、米国が世界をリードしている。日本では、サイトカイン、制御性 T 細胞や自然免疫の研究に代表されるように、基礎免疫研究の研究水準は極めて高いが、アレルギー研究に積極的に参加する基礎免疫研究者の数が限られており、臨床応用に向けた潮流がまだ細い。また、日本では、アレルギー疾患が確実に増えてきているにもかかわらず、企業のアレルギー治療薬開発に対する意欲が以前よりも落ちているのではないかと懸念される。日本での新薬開発を促進させる上で、治験の実施、新薬の承認にかかわる制度上の問題点をさらに改善する必要がある。欧州では、伝統に根ざしたユニークな研究も継続して行われており、大手製薬会社を中心にして、新薬の開発が積極的に進められている。中国の研究体制、企業力はまだ発展途上段階であるが、アレルギー人口の増大は避けられない現実であり、今後国家レベルで積極的に研究・開発が推進されるものと思われる。

- (註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※
 - ※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。
- (註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆免疫分野 神経・免疫統合(神経・内分泌・免疫ネットワーク、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳炎、 T細胞・グリア細胞クロストーク、神経疾患の免疫療法)

		現状に	近年の	
地域	フェーズ	ついての比較	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	神経免疫連関の研究は、神経科学と免疫学の両分野にまたがるが、日本国内の大学では縦割りの弊害が出ており、この領域の研究は散発的なものにとどまっている。それを補う形で、国立精神・神経センターなど国公立の研究所や企業で研究が進んでいる。動物モデルを使った解析レベルは世界のトップクラスを維持しており、研究者の人口に比して国際的な存在感は大きい。拡大を続ける領域であるだけに、国立大学においても神経免疫を専攻する教室の増加することが望まれる。
	技術開発水準	0	1	バイオベンチャーの裾野が広い米国に比べると、新技術の導入に限れば1年から数年の遅れがある。個々の研究室では高いレベルの研究が進み、新規治療薬の特許を取得した例も多い。例えば多発性硬化症の糖脂質療法、アルツハイマー治療ワクチン、セマフォリンを標的とする治療などは、国際的にも注目されている。
	産業技術力	0	→	製薬会社と共同で創薬開発を進めているケースを見る限りにおいて、産業技術力は水準に達していると判断できる。しかし、臨床試験への展開を進める力に欠けていることは否定できない。例えば FTY720 は日本で初期開発されたが、結局 Novartis が多発性硬化症の治療薬として完成させつつある。国内企業の指導的立場に人材が不足している可能性がある。
米国	研究水準	0	→	水準の高い研究室の絶対数が多く、毎月のように Nature などの一流雑誌に米国発の論文が掲載されている状況である。特に、脳炎症病変で過剰発現している分子の神経免疫病態における役割を解明したり、治療標的分子を同定し、それらを抗 VLA-4 抗体(上市)やミエリン抗原 DNA ワクチン(臨床試験中)の実用化につなげるなど、スタンフォード大学の研究業績は傑出している。その背景には、海外から流入する超一流の人材を活用できるという米国に固有の利点と、情報の鮮度と量における圧倒的な優位がある。ただ、イラク戦争による研究費の削減が、徐々に優秀な研究者の雇用と研究費を奪い、研究水準にも影響が出ているようである。
	技術開発水準	0	→	製薬企業、バイオベンチャーに優秀な人材が多く、アカデミアとの交流も成功している。その 結果として、高い技術開発水準を保っている。ただし、比較的短期的な目標を設定するスタイ ルが特徴で、長い時間をかけて真に新しい技術を開発するヨーロッパのスタイルとは大きな相 違点がある。
	産業技術力	0	1	数多くの独立したベンチャー企業の生み出す新しい技術が、広い意味での産業技術力を支えている。また、米国内にとどまることなく、イスラエル、欧州、日本などの技術や特許も貪欲に導入しようと言う姿勢が際立っている。国際的に活躍する人材の多いことが強みになっている。Biogen のように、多発性硬化症の薬を5種類も開発ラインに乗せている企業があり、その中の一つでもビッグヒットになれば良いという考え方が見て取れる。
欧州	研究水準	0	A	ユニークな基礎研究を進めている研究室が多く、層の厚いことが特徴である。特にドイツとイタリアでは神経科学に軸足をおいた神経免疫連関の研究が優れている(米国はむしろ免疫学に軸足をおいた研究が盛ん)。最近ではフランス、英国の退潮傾向が明瞭で、経済活動の停滞の影響が出ているように思われる
	技術開発水準	0	1	職人的な技術の求められる分野では、米国を凌駕している。例えばボン大学や Max-Planck は神経系内免疫細胞の可視化技術を持っている。しかし、一部のラボを除いて、投入できる研究費は限られており、量とスピードを競う分野では米国に遅れをとることが多い。
	産業技術力	0	1	巨大製薬企業の産業技術力の高さは明白である。特に基礎から臨床へ発展させる部分において、素晴らしいものがある。それは Novartis Pharma の FTY720 の開発などで見て取れる。なお、東欧諸国で臨床試験を請け負うような例も増えており、欧州全体として合理的なシステムが形成されているように見える。
中国	研究水準	0	1	米国で教授職を保持する研究者が、米国と中国を行き来して研究を進める例が増えて来た。一流雑誌に論文が掲載される例も増え、全体として成長期にあると判断できる。また上海ではフランスのパスツール研究所と提携して、大きな研究組織を発展させようと考えている。
	技術開発 水準	Δ	1	未知の部分が多いが、米国のノウハウを利用して徐々に伸びているように思われる。
	産業技術力	Δ	1	米国流の研究室運営方法を導入し、研究者自らが企業の社長や会長になって、知的所有権を活用して、基礎研究から臨床試験まで一貫した流れで開発が進むことを目指している例が見られる。臨床試験を行いやすい状況にあるので、創薬では日本を脅かす位置につけている。
韓国	研究水準	Δ	→	この領域に限れば高くない。
	技術開発 水準	Δ	→	技術的には、現在のところ注目すべき開発品は見当たらない。
	産業技術力	Δ	→	医薬品においては、現在のところ注目すべき開発品は見当たらない。

全体コメント:神経免疫連関は、脳科学と免疫学の接点に位置する領域である。ドイツのマックスプランク研究所、ハーバード大学、スタンフォード大学などには、20年以上前から大きなセンターがあり研究をリードして来た。日本国内においては、研究者の人口は少ないものの、世界のトップクラスの業績が上がり国際的な評価も高い。今後の大きな発展が見込まれる領域であり、人材の育成や研究費などの面において戦略的な対応が必要である。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

2

5

が

2.2.5 がん

2.2.5.1

なわち(1)発がん、(2)がん細胞の特性と悪性化機構、(3)がんの浸潤・転移、 (4) がんの免疫療法・遺伝子治療・代替療法、(5) 疫学・コーホート研究、(6) がんの診断、治療技術であり、(5)はさらに、1. 体制・連携と、2. 解析技術、(6) は1.放射線・粒子線と2.ドラッグデリバリーシステムに分けて比較を行った。 詳細は中項目ごとの比較に譲るが、研究水準、技術水準、産業技術力のいず れにおいても、質・量ともに米国が世界をリードしているという解析結果で あった。シーズを生み出す基礎研究など、研究水準の高さももちろんである が、これらのシーズを速やかに実用化する技術力の高さは特筆すべきであろう。 ベンチャー企業がさまざまなで分野で活躍・成功しており、また National Institute of Health (NIH) /National Cancer institute (NCI) が中心と なって技術開発、基礎研究支援、倫理の整備などを含めた種々のプロジェクト を有機的に連動して進めていることも米国が世界をリードし続けている大きな 要因と考えられる。

がん分野の国際技術力比較を行うにあたっては6つの中項目に分類した。す

欧州は米国にいくつかの分野で劣る面も見られるが、最近のベンチャーやメ ガファーマの活躍は特筆すべきものがある。EU を中心に欧州の共同研究体制 が整備されつつあることは注目すべきであり、今後もさらに大きな伸びが見ら れ、分野においては米国と並ぶ成果も数多く出てくるものと予想される。

中国、韓国はいずれの分野においても欧米や日本と比較して現時点では大き な隔たりがあると思われる。しかし、中国では科学技術人材の呼び戻し政策に より優秀な研究者が多数帰国しており、国家戦略による大型研究費支援もあっ て、今後は国際競争力が飛躍的に発展すると考えられる。実際、基礎研究では 中国からの注目すべき成果が明らかに増加して来た。国家戦略によりバイオテ クノロジー企業も増加しており、近い将来技術開発、産業技術力が飛躍的に上 昇すると考えられ、日本を追い抜く分野が出てくると予想される。

我が国はいずれの分野でも基礎研究のレベルは高く、世界をリードするよう な独創的かつ優れた基礎研究が行われて来た。これは我が国においてがんの基 礎研究がこれまで文部科学省などによって重点研究領域の一つとして支援され て来たことを反映していると思われる。しかし量的には欧米に遅れをとってい ることから、更なる支援の拡大が必要と考えられた。一方で、これらの研究成 果を基盤とした新たな技術の開発や産業化はいずれの分野でも米国や欧州に遅 れを取っているという解析結果を得た。最近は大学や公的機関の独立法人化に 伴い、産学連携の活性化、特許の取得の増加などは進展が見られるものの、研 究成果の実用化についてはまだ実際に成功したものは限られているのが現状で

ある。また我が国の医療を支えて行くべき薬剤開発については、国際共同治験への参加が少なく、また新薬の承認審査期間が欧米や中国に比べても長いなど、いくつかの制度上の問題が緊急の課題として指摘されている。また国家プロジェクトの多くが5年で終了することからコーホート研究など長期にわたる研究の支援体制作りも重要であろう。がんのトランスレーショナルリサーチ研究の必要性が指摘されるようになり、これをきっかけに基礎研究を産業化につなげるための国家プロジェクトがいくつか進行しているが、こうしたプロジェクトをさらに拡充することが重要であろう。

2.2.5.2 中綱目ごとの比較

(1) 発がん

発がん研究分野全体に関して

世界的にがん研究が遺伝子機能研究にシフトする中で、発がん分野は分野としての活力が相対的に低下している。特に、発がん要因・化学発がんの分野の衰退は著しいが、人々の健康を守るという視点から高いレベルを維持することは重要である。一方で、DNA損傷・修復、発がん感受性遺伝子、新規がん関連遺伝子の同定、転写異常、エピジェネティクスの研究は、論文発表が増加している。なかでも、創薬ターゲットでもある、エピジェネティクスに関する研究は、最近の増加が著しい。5地域間の比較では、2000年代に入り、欧州の論文は増加、中国・韓国も徐々に台頭している一方、米国・日本は横ばいからやや減少傾向がある。現在の状況はそれ以前の施策による影響が強いことを踏まえ、基礎研究と応用研究のバランス、応用研究として投資されているものが本当に応用につながったか、検討が必要である。

日本

発がん研究分野で我が国からの論文が占める割合は、全体としては横ばいからやや減少傾向であるが、新規概念の創設につながるような超一流誌での発表は増加している。我が国で感染率が高い肝炎ウイルス・レトロウイルスの分野の様に比較的高水準を保っている分野もある。研究現場では、研究が活性化されたという印象も強く、研究支援者やリソース事業の充実など、基礎研究の底力の上昇をどのように評価し、成果につなげていくのかも重要である。現在、遺伝子工学を用いた発がん機構の解明、新規がん関連遺伝子の同定、ウイルス発がんなどの解析では、世界に伍す研究者を擁する。発がん要因や化学発がんの基礎研究は、全世界的な論文数の減少を上回り、我が国からの論文発表数は減少している。

発がん領域から発生する産業技術は、(1) がんの予防・診断・治療に役立 つ標的の同定と医療や機能性食品への応用、(2) 研究用機材・試薬の開発に 大別できる。我が国では(1)(2)のシーズが見出されていても、的確な発掘と重点投資が行われることが少ないという問題が指摘されている。ERBB2・シークエンサーなど基礎原理の発見は我が国で医療応用・機器開発は米国である例も相当数ある。現状では、先進医療費の一定部分が自動的に米国に還流する仕組みになっている。その反省を受け、重点投資が行われるようになったが、責任を明確化して、適切な選択と集中を実現することが重要である。

米国

米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、発がんの各分野において世界をリードしている。2000年代に入り、米国初の論文が占める割合は横ばい傾向ではあるが、発がん研究の全ての領域で、他の地域を引き離す質と量の論文を発表している。

多くのがん遺伝子・がん抑制遺伝子が米国で発見され、BRCA1・EGFR などがんの診断・治療で医療応用されたものも少なからずある。研究用器材・試薬においても、DNA マイクロアレイ、全ゲノム的に遺伝子をノックアウトしたマウスのライブラリー、突然変異を *in vivo* で検出する毒性試験用のマウスの開発など、米国の資源が世界的に利用されるようになっているものは多い。

欧州

2000 年代に入り、欧州発の論文が占める割合は増加傾向である。多くの国が欧州域内またアジア諸国との協調に熱心である。基礎生物学と結びついた染色体不安定性、DNA 修復、炎症と発がん、ウイルス発がん、実験動物の発がん感受性など、世界をリードする分野もある。

ランダム変異導入によるノックアウトマウスのライブラリー作りでは、先駆的な試みを行った。研究者の興味に基づき、生理活性物質の探索も地道に行われている。更に、化学物質の規制に関して熱心で、規制に対処するための検査方法の開発など、産業の基盤分野での競争力を充実している。

中国

発がん分野では、目立った成果に乏しい。肝炎ウイルスの感染率が高いことから、臨床応用の側面に重点をおいた研究が行われている。政府主導で、メガファーマの研究所の誘致を進めており、技術移転を期待している。また、米国・欧州で鍛錬を積んだ研究者が帰国し始めており、今後に注視が必要である。世界的に目立ってきている技術はほとんどない。

韓国

発がん分野では、目立った成果に乏しい。中国同様、臨床応用の側面に重点

をおいた研究が行われている。米国・欧州で鍛錬を積んだ研究者が、中国に先んじて帰国しており、現在、超一流誌への発表が増加しつつある。発がん分野において、世界的に目立ってきている技術はほとんどない。

(2) がん細胞の特性と悪性化機構

日本

日本の大学・公的機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。最近、日本発の論文が有名雑誌に多数掲載されるようになっており。被引用回数も多くなっている。特に「がん細胞の増殖・死」や「多段階発がん」領域には注目される研究者が多く、世界への貢献は大きい。「がん幹細胞」領域で注目されている日本人研究者は何人かいるが、やや出遅れ感があり、欧米と差が開いている。全体として欧州と肩を並べるまでになってきたが、米国には遠く及んでいないのが現状である。

近年の日本の企業における研究開発のトピックスとしては、協和発酵工業の糖鎖制御(低フコース化)による抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を増強させる技術 [1] であり、高機能抗体医薬の開発につながる。海外への技術導出などを多数行なっており、注目に値する。また、分子標的薬剤(アステラス製薬によるがん細胞の生細胞死抑制因子サバイビンの阻害剤 [2] や日本新薬株式会社による次世代型 Bcr-Abl 阻害剤 INNO-406 など)の開発など、特筆すべき技術・薬剤が近年開発されてはいるが、欧米の研究機関・企業と比較して、特許出願数が少なく、絶対量も少ない [3]。特にバイオベンチャーからの出願が少ない。

日本発の抗がん剤として、これまでに有力な抗がん剤(酢酸リュープロレリン、オキザリプラチン、塩酸イリノテカン、UFT、TS-1、フルツロン、カペシタビン、ブレオマイシン、マイトマイシン)が開発されており、TS-1 およびカペシタビンは国際的に評価されてきている。しかしながら、現在では新薬承認数・開発品目数などどれをとっても停滞ぎみである[3]。国際共同治験への参加が少なく、さらに長い新薬承認審査期間のために、欧米と比較して新薬が上市される時期に周回遅れほどの遅れ(ドラッグ・ラグ)が生じており、上市に向けた技術は下降気味となっている[4、5]。

米国

米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、全ての分野において世界をリードしている。豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出しており、分子標的治療剤開発の際の標的となる新規分子の発見・特許取得が進んでいる。

米国ではベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手として機能しており、

リスク分散がなされている [3]。これらのベンチャー企業は大学など公的機関との共同開発(技術移転など)により、領域を超えた多彩な新薬・新技術が開発している。さらに特許申請も多い。個別化医療に関わる分子標的薬剤やファーマコジェノミクス・バイオマーカー探索でも世界最先端をいっている。

米国の新薬の臨床開発は世界最先端である。基礎研究などの成果をいち早く臨床応用する為に、医師主導の臨床試験プログラムが多数走っており、これが新薬の開発に拍車をかけている [4,5]。さらにその臨床開発期間を圧縮する為に、通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の正式指針が 2006 年1月にアメリカ食品医薬品局 (FDA) より発表されており [4]、開発候補物質の早期評価および選択が図られている。さらに国境の枠を超えた大規模臨床治験も積極的に進めている [4]。

欧州

欧州の基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。欧州全体で米国の半分ほどの論文がある。日本と比較してイギリスやドイツは総論文数自体が若干少ないが、被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数は日本より格段に多く、質的に高い[6]。

イギリス・スイス・ドイツでは大手の製薬企業の合併により、いわゆるメガファーマが多数誕生しており、研究開発に多額の投資をすることが可能となっている。企業内での技術レベルも非常に高く、様々な分子標的に対する薬剤が次々と開発されている。さらに分子標的治療薬グリベックに耐性又は不耐容を示す慢性骨髄性白血病(CML)の治療薬として、既にニロチニブやダサチニブが開発されているように、その技術開発レベルは高い[7]。

欧州は新薬の臨床開発では先頭集団にいる。通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の指針が世界で始めて欧州医薬品庁(EMEA)より発表されており [4]、開発候補物質の早期評価および選択が図られている。さらに国境の枠を超えた大規模臨床治験も積極的に進めている [4]。

中国

中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している[6]。また、まだ日本や欧米諸国とは大きな隔たりがあるが、特に抗がん剤の研究では、亜ヒ酸や伝統的な漢方薬を基にした研究が進行しており、今後注目すべきである。

中国の製薬企業の数は 6000 社余りを数え世界一を誇るが、新薬開発・研究開発においては、水準が低い。しかし、近年の公的機関での研究水準上昇や外資系製薬企業の研究所誘致により、その水準は徐々に上昇している。

亜ヒ酸による前骨髄性白血病の治療などでは世界をリードしているが、それ以外に目立ったものは無い。しかし、近年伝統的な漢方薬の再評価と近代化が進められている。さらにメガファーマを含め多数の製薬企業が中国に進出し、研究所を設立するとともに地元大学とトランスレーショナルリサーチで提携を開始しており、今後の動向が注目される。

韓国

韓国は基礎研究レベルではまだ低いが、国家レベルでのインフラ整備(韓国 国立がんセンターなどへの重点投資)とともに基礎的な分子生物学的研究に著 しい伸びが認められる。しかし、最新の「がん幹細胞・抗がん剤」領域での研 究は進んでいない。

韓国から大手の外資系製薬企業の撤退が相次ぎ、技術開発レベルは低下傾向にある。さらに国内製薬会社の研究開発費の割合(5-8%)は諸外国の製薬会社(15-20%)に比べ低く、水準は低下傾向にあり、新薬開発できるレベルにはなっていない。

韓国内の新薬開発を行なっている製薬会社は、全製薬会社数の 15%ほどしか無いのに加え、大手の外資系製薬企業の撤退が相次いだために、新薬開発レベルが低下傾向にある。しかし、韓国は国策として臨床治験の推進を行なっている。全国に 14 のクリニカルトライアルセンターを作り、臨床試験を推進するという活動 [6] であり、その面での躍進は著しい。

- [1] http://61.193.204.197/html/20424A00035.htm
- [2] http://72.14.235.104/search?q=cache:Ec9zMPU9ZdsJ:www.net-ir.ne.jp/setumei/e45030705bb/mms/htmls/material.pdf+YM155&hl=ja&ct=clnk&cd=43&gl=jp
- [3] 製薬協 News Letter No.120, 6-9、2007 研究報告書「製薬産業の将来像~2015年へ向けた産業の使命と課題~」
- [4] 学術の動向 2006.8, 53-58 欧米の臨床開発体制について
- [5] Jpn. J. Cancer Chemother. 34 (2): 290-292, 2007
- [6] 基礎研究に関する主要国の比較. 平成 17 年 4 月 8 日、文部科学省 科学技術政策研究所
- [7] http://ganjoho.ncc.go.jp/public/dia_tre/treatment/topics/glivec.html
- [8] http://www.cmic.co.jp/ir/pdf/r_061211_m.pdf
- [9] http://crds.jst.go.jp/output/pdf/07wr05.pdf

(3) がんの浸潤・転移

日本

日本のトップクラスの研究水準は十分に高い。癌の浸潤性と細胞内シグナル伝達系、とくに細胞接着の分野では E-cadherin や claudin など我が国で発見された分子がかなりの数に上り、長年にわたってこの分野の研究において我が国の研究者が世界をリードしてきた。また細胞の運動についても Rho ファミリー低分子 G タンパク質からのシグナル伝達の研究などが世界トップレベルにある。MT1-MMP などによる蛋白分解、血管新生と VEGF シグナル伝達などでも日本で発見された分子がいくつかあり、世界に貢献している。一方、近年注目されるようになった上皮ー間葉細胞分化転換(EMT)についてはいくつか研究が行われているものの量的には米国や欧州と比べると乏しい。また血管新生や近年注目されるようになって来たリンパ管新生に関する研究、がん転移に関する研究は優れた研究が散見されるものの、量的には米国や欧州と比較して乏しく、今後さらに底上げする必要がある。特許出願件数は最近増加しているが、これも未だ十分とは言えない。

新薬承認数・開発品目数などで立ち遅れが目立つ。長い新薬承認審査期間のために、欧米と比較して新薬開発に長い時間を要している。MMP 阻害剤の臨床応用が困難であることが明らかとなり、その後の発展は見られていない。細胞運動の阻害剤については Rho キナーゼ (ROCK) 阻害剤 Y-39983 が緑内障治療薬として臨床治験が進められているが、新たながん治療薬の開発に関して発展は見られていない。血管新生の分野での日本の企業における研究開発としては、キリンファーマの VEGF 受容体阻害剤の開発などが散見されるが、欧米の研究機関・企業と比較すると、明らかに見劣りする。我が国で発見された Vasohibin などの天然の血管新生阻害分子については、今後の臨床応用への期待が大きい。

米国

米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは極めて高く、あらゆる分野において世界をリードしている。とくに癌の微小環境や転移に関する研究は数多くの優れた成果が得られており、世界トップにある。血管新生、リンパ管新生に関する研究も大学、研究所、企業などで盛んに行われており、その成果は臨床応用に直結しており、きわめてレベルが高い。全般的にみて、整備された研究環境、海外から集まる質の高い研究者などによって数多くのオリジナリティーに富んだ研究成果が生み出されており、その成果を元にした治療剤の開発や、その際の標的となる新規分子の発見・特許取得が進んでいる。ただし、潤沢な研究費は、イラク戦争などの政治的要因により減少傾向にある。

米国ではベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手として機能しており、

これらのベンチャー企業は大学など公的機関との共同開発により、多彩な新薬・ 新技術の開発が成されている。

米国の新薬の臨床開発は世界最先端である。医師主導の臨床試験プログラムが活発に行われており、基礎研究の成果を速やかに臨床に応用することを可能にしている。通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の指針が FDAより発表されており、開発候補物質の早期評価および選択が図られている。また国外との大規模臨床治験も活発に行われている。血管新生阻害剤についてはGenentech社の VEGF のモノクローナル抗体に続いて sunitinib (Pfizer社) および sorafenib (Bayer社) などの VEGF 受容体の低分子阻害剤も上市され、腎臓癌の治療などに臨床応用されており、さらに他の癌への適応拡大も進められている。今後も種々の血管新生・リンパ管新生阻害剤が臨床へと応用されて行くものと思われる。

欧州

欧州の基礎研究レベルの質は米国と肩を並べており、研究成果の数は米国の概ね半分ほどである。国別で見るとフィンランドやベルギーなどにおいて、小国ながら血管新生やリンパ管新生で世界をリードする先進的な研究が展開されている。また EMT に関する研究は EMBO のワークショップでも取り上げられ、ヨーロッパ全体で広まりつつあり、今後大きく発展して行くものと思われる。

大手製薬企業の合併によるメガファーマの誕生により欧州の製薬企業の技術レベルは向上し、新薬の臨床開発では米国と並ぶ成果を挙げている。Microdosing の指針が EMEA より発表されており、開発候補物質の早期評価および選択が図られている。

中国

中国では、科学技術人材の呼び戻し政策により、優秀な留学生が帰国しており、がんの浸潤・転移の分野でも明らかに基礎研究のレベルは向上しており、血管新生の分野などで優れた基礎研究成果が見られて来ている。しかし全般的にみると、具体的な研究成果が見えるまでにはもう少し時間を要すると思われる。がん転移に関連した中国の製薬企業の新薬開発・研究開発に関して、評価すべき指標が現在のところ顕在化していない。本点についての水準は他国に比して低いとみられる。

韓国

韓国では、研究環境の整備とともに基礎研究の水準は顕著に上昇してきている。特に、血管新生の研究人口は日本に匹敵している。現時点ではオリジナリティーのある研究には未だ乏しいが、それでもいくつか優れた研究が見られる

ようになって来た。

大手の外資系製薬企業の撤退により、技術開発レベルは低下傾向にある。また国内製薬会社の研究水準も、新薬を開発できるレベルに至っていない。しかし、 韓国は国策として臨床治験の推進を行なっており、その面での進歩は著しい。

参考

- [1] EMBO workshop on Epithelial-Mesenchymal Transitio http://cwp.embo.org/w07-41/
- [2] National Cancer Institute, Cancer Topics, Angiogenesis Inhibitors http://www.cancer.gov/cancertopics/angiogenesis-inhibitors

(4) がんの免疫療法・遺伝子治療・代替療法 米国

米国は学術機関、企業ともに、がん抗原同定、治療用抗体開発、がん免疫応答の基礎研究、臨床試験、遺伝子治療開発、代替療法、どれも世界一であり、基礎研究力、応用技術力、産業化力全てに置いて独走態勢である。抗体は、すでにいくつも商品化された。NIHの臨床試験用研究費、ベンチャー企業の資金調達、大企業の様々な支援、学術機関と企業との緊密な共同研究体制は圧倒的である。

がん免疫、遺伝子治療の新規技術の多くが米国から発表され、学術機関主導・企業主導、両方の臨床試験が多数実施され、多数の論文が発表され、第3相試験にまでいったものも多い。学術機関では、がん抗原単独の能動免疫法(がんワクチン)では、進行癌に対しては十分な効果が得られないので、制御性T細胞除去などの担癌生体免疫抑制環境の解除法や、癌細胞認識T細胞受容体遺伝子を導入した体外培養活性化T細胞を投与する養子免疫療法など、新しい方法の基礎研究と臨床試験が強力に進められている。また、企業主導でコンソーシアムが形成され、がん免疫療法の臨床開発の問題点と解決法が全国レベルで図られている点は評価できる。

がん遺伝子治療は、90年代に多数実施された臨床試験により簡単ではないことが明らかになり、現在は基礎技術開発を中心に、臨床研究も進められている。代替療法では、NIHにNCCAMが設立され、大型研究費によりコンソーシアムも設立され、臨床試験や科学的評価が進められ世界一の規模を誇る。

欧州

欧州は、フランス、イタリア、ベルギー、オランダを中心に、がん免疫の基礎研究レベルは非常に高い。抗体研究も英国でレベルが高い。基礎研究も臨床試験も日本よりは多様な方向性をもち進んでいる。2004年の EU 臨床試験指

令、2006年の抗 CD28 抗体の臨床試験での事故を受けて、臨床試験の規制強化により臨床試験実施のスピードが落ちている。しかし、製薬企業による肺癌ワクチンの大規模第3相試験が開始されている。抗体療法は企業開発では米国に遅れている。世界初の遺伝子治療成功例とされる免疫不全症の遺伝子治療はフランスで行われ、現在も基礎技術開発を中心に臨床研究も進められている。

日本

日本は、免疫基礎研究では、サイトカインや TLR などの分野で世界最先端をいき、がん免疫分野でも、消化器癌抗原などの研究では最先端をいく。しかし、臨床応用となると、比較的単純なペプチド能動免疫や免疫細胞療法(樹状細胞、NKT 細胞など)しか実施されておらず、より未来指向の臨床研究を実施している米国と比較して研究・開発の視点が遅れている。また、ベンチャー企業も大企業もがん免疫領域に参加がほとんどなく、さらに近年 Translational Research の必要性が叫ばれ、臨床試験が大学の基礎研究室を中心に行われていることも多く、むしろ基礎研究へ注ぐ力が低下していることが新たな問題である。米国や欧州と比べて、がん免疫研究を専門とする PhD が少ないことも問題である。製薬企業も10年前はがん免疫に参入したところも多かったが、リスクの高さ、国の治験審査体制の不備もあり、結局、抗体療法以外は、がん免疫から手を引いてしまった。継続している企業も研究開発拠点を米国に移している。また、この分野を最先端で支えるベンチャー企業もほとんど存在せず、米国との差は広がるばかりである。

抗体研究は、当初、学術機関、企業ともに盛んであったが、その後下火になり、米国にかなり遅れをとったが、最近、復活してきている。昨年 NEDO 新機能抗体創製技術開発プロジェクトが、学術機関と企業を合わせて全日本体制で始動しており、今後、これを一つの核として、抗体研究の再活性化が期待される。その内容も、1)抗体作製技術開発、2)抗体機能強化・改良技術開発、3)抗体精製法改良、4)抗体利用法開発(治療、画像)と、基礎研究から臨床応用、産業化と広範にわたる。また、厚労省関連でも抗体臨床応用のproject が進められている。NEDO 以外でも、臨床応用が期待できる抗体をもっている大学もいくつかある。しかし、日本で開発された抗体が海外で治験される例もあり、治験体制の不備は相変わらず問題である。

遺伝子治療では、センダイウイルス(HVJ)、各種修飾ウイルスベクター(アデノウイルス、HSV)等、基礎技術開発は活発に進められているが、ごく一部のベンチャー企業しか参画しておらず、臨床試験も産業化も遅れている。代替療法・漢方では、まだ戦略的な研究、資金がなく、米国、中国には遅れをとっている。

中国

中国は、がん免疫、遺伝子治療分野では、近年まで、ほとんど注目すべき研究は存在しなかったが、最近、急速な発展が見られている。抗体療法の開発は遅れている。中国ならではの臨床試験実施の早さもあり、以前とは比べものにならないほど、臨床試験の質も高まった発表がされつつある。さらに、米国で活躍している中国出身がん免疫研究者は少なくなく、最近、国家的に、彼らを呼び戻したり、中国との共同研究に参画させ、中国の研究レベルが上がっている。欧米との留学生の行き来も盛んで、将来は欧米で研究経験のある研究者が中国がん研究を支えるであろう。また、国家を挙げて臨床試験を介したバイオ産業化に取り組んでおり、2003年にp53アデノウイルスを世界発のがん遺伝子治療薬として商品化しており産業力も付けてきている。代替療法、漢方分野でも、国家と企業から多額の研究費がでており、米国との共同研究も積極的に進められ、今後の進展が期待されている。日本は、このままでは将来中国に追い抜かれる可能性がある。

韓国

韓国は、がん免疫、遺伝子治療、代替療法等の分野では、基礎、臨床ともに、 ほとんど見るべきものはない。一部の研究は標準レベルを保っているが、研究 発表の数も他地域に比べて少ない。しかし、近年の臨床試験体制の整備状況に は目を見張るものがあり、抗体の臨床試験など、将来発展する可能性がある。

(5-1) 疫学・コーホート研究;体制・連携

疫学領域におけるゲノムコーホート研究の利点は、環境曝露(生活習慣など) や宿主特性(ゲノム)の判明している健常な集団を長期間追跡していくことに より、一定の期間を経てがんの罹患者を抽出し、それらの要因とがん罹患の因 果論を展開できることになる。

豊富な資金力と人材により、米国が世界のコーホート研究をリードしてきたが、莫大な時間と費用のかかる大規模なゲノムコーホート研究を、米国自身がインフラ整備も含めて今後は如何に維持していくか、欧州諸国は共同研究体制を組みながらその行方に注目している。アジア地域はがんの罹患率の増加が著しく、がん予防対策のための情報構築のため、今後 10 年間にアジア諸国におけるがんのゲノムコーホート研究を確立していく必要がある。

日本は厚労省や文科省などの研究助成金によるゲノムコーホート研究を展開しているが、インフラ整備の対応は遅れている。一方、韓国は欧米型のインフラ整備を進めながら大規模なコーホート研究を展開しており、日本が現情のまま進めば、技術的に日本を追い抜くのは時間の問題である。中国は米国の資金援助を受けながら進めているが、韓国と同様に今後の急展開が予測される。

一般にゲノムコーホート研究は規模の拡大が困難なので、アジア地域も欧州 のように標準化した方法論の基に共同研究体制を組むことができれば本研究領 域も大きな飛躍を遂げる。

日本

原爆被爆者(1958年)という特殊集団を対象とした日米共同による大規模コーホート研究は、原子力発電所を含む世界の放射線被曝による発がん影響に対する多くの疫学情報を提供してきた。日本の厚生労働省(1965年、1990年)、文部科学省(1988年、2005年)、環境省(1983年)の研究助成金によるがんの大規模コーホート研究、および宮城県(1990年)や岐阜県(1995年)で個別に展開してきた小規模のコーホート研究などは、日本人のがんの要因解明に貢献してきた。これまではコーホート研究の時間的、資金的負荷が大きいので、それを補完するために各部位のがんについて多くの症例対照研究が実施され、それらの情報を統合化しながらがん予防対策に役立つ情報構築に貢献してきた。

日本では厚労省がん研究助成金(国立がんセンター中心とした JPHC)、および文科省科研費(名古屋大学を中心とした J-MICC)を基盤としたゲノムコーホート研究により十数万人の研究協力者を確保できる。それらのデータを用いることにより、がんのリスク遺伝子座の関連解析が実施可能となり、候補遺伝子を対象に SNPs 解析が行われる。最近は Genome Wide Association Scan(GWAS)によるリスク遺伝子座の同定解析も可能になってきた、ゲノムコーホート研究は GWAS 解析に必要なサンプル収集体制の確立にも役立つ。

参考

http://www.epi.ncc.go.jp/jphc/

http://www.jmicc.com/index.html

米国

世界をリードしてきた多数の大規模コーホート研究は 1950 年代から実施されており、NIH/NCIの資金による国家レベルの大規模研究から、ハーバード大学やジョーンズ・ホプキンス大学の主導による特殊集団を対象とした研究、さらにハワイ大学では多民族を対象としたユニークなコーホート研究を展開してきた。それらの研究成果はトップレベルの国際学術雑誌に報告されており、欧州やカナダと共同研究機構を形成し、欧米のがん予防対策に有用な情報を提供してきた。特に、ハワイ大学では日本人を含む多民族を対象としたユニークなゲノムコーホート研究を展開しており、それはアジア諸国におけるゲノム

コーホート研究の接点にもなり、今後の大陸間共同による地球レベルのゲノム コーホート研究の展開にも貢献する。

参考

http://www.nhlbi.nih.gov/whi/

http://www.cancer.org/docroot/RES_6_2_Study_Overviews.asp

http://www.hsph.harvard.edu/camcer/research/harvard.htm

http://www.jhsph.edu/comstockcenter/clue.html

http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/cyclei_iii.htm#Cycle1

http://www.bu.edu.bwhs/

http://www.med.nyu.edu/womenshealthstudy/

欧州

医師集団を対象とした大規模コーホート研究(1951 年)は喫煙習慣と肺がんの因果論を発展させた歴史的研究である。これまで欧州各国で中規模のコーホート研究が多く進められてきたが、決定的事象として 1992 年に開始された欧州 10ヶ国(23 施設)による人口 52万人を対象とした大規模な欧州コーホート研究(EPIC)があり、研究成果は数百編の論文として報告されてきた。そこでは、DNA など生体試料も収集されており、将来的には欧州を代表するゲノムコーホート研究として進展していくものと期待しているが、生体試料の活用に関する倫理的対応が国間で異なり、それは地球規模で展開していくゲノムコーホート研究の根本的問題を先取りしている。

参考

http://www.iarc.fr/idex.html/

http://www.iarc.fr/epic/

http://dceg.cancer.gov/atbcstudy/study_details.html

http://www.imm.ki.se/smc/

中国

米国 NIH の資金的援助を受けた中規模のコーホート研究があり、上海の男性集団を対象とした研究(1986 年)と林県における食道がん研究(1985年)は代表的で多くの研究成果を国際学術誌に報告してきた。また、最近では NIH の支援による上海での女性集団を対象としたゲノムコーホート研究が1997年から開始されており、その研究成果が期待される。常に資金的問題を抱えてきたが、人口規模が世界でも群を抜いて大きいため、米国と協調しながら国家プロジェクトとしてのゲノムコーホート研究を実施することができれ

ば、アジア地域を代表する超大規模な研究を展開することが可能となる。

参考

http://epi.grants.cancer.gov/ResPort/ShanghaiMen.html http://epi.grants.cancer.gov/ResPort/ShanghaiWomen.html

韓国

がんのコーホート研究は国民保険加入者(1992年)や地域住民(1993年)などを対象に開始されてきたが、その後の進展は加速的、かつ大規模で、米国の研究方法論を取り入れた合理的な多施設共同による大規模なゲノムコーホート研究が進められつつある。特に、国民総背番号制は追跡調査の不可欠なコーホート研究の展開には大きな利点となる。また、国立がんセンターではゲノムコーホート研究を推進していくためのインフラ整備を着実に進めており、一方では、国家レベルで義務化した地域がん登録制度を導入し、将来的にはアジアをリードするゲノムコーホート研究の基盤整備を整えつつある。

参考

www.ncc.re.kr/

(5-2) 疫学・コーホート研究;解析技術

今後、5年間の癌を含む疾患の SNP 解析、ハプロタイプマッピング解析は、①ゲノムワイド関連解析(Genome wide association scan, GWAS)による疾患リスク遺伝子座の同定と②コピー数変化(Copy number variation, CNV)と疾患罹病性解析の二つのアプローチが主流となり、さらにリスク遺伝子多型情報の充実化と高効率多型解析ツールの開発・整備により癌(病気)のリスク診断と予防のための「個人ゲノム配列(personal genome sequence)」が常態化すると予想される。

日本

日本では日本人標準 SNPs として約 20 万種類が明らかにされ JSNPs データベースとして公開されている。また、東京大学医科研ヒトゲノム解析センターは国際 HAPMAP プロジェクト [1] にも参加し、全データの約 25%を解析し、米国に次ぐ第 2 位の国際貢献を果たした。 [2] このような基盤データのもと、がんを含む生活習慣病のリスク遺伝子座の関連解析が盛んに実施されている。当初は候補遺伝子を対象に SNPs 解析が行われた。しかし、全ゲノムを対象にした数 10 万 SNPs の網羅的解析を可能にする DNA チップ技術の開発とその商業化供給により、最近は GWAS によるリスク遺伝子座の同定解析が急速

2. 2. 5

が

に普及している。

この GWAS は従来型のコーホート研究のように登録集団の前向き観察研究 から罹病性因子を同定する手法ではないために従来の疫学領域の研究者の参入 は極めて限られている。解析の対象は 1000 例規模以上の疾患群と同数程度の 対照群が必要であり、また先に解析した集団とは全く別の集団、例えば異なる 民族集団を用いた検証解析が必要とされる場合が多い。このために、①遺伝子 解析の同意を得たサンプルの収集、ならびに、②網羅的 SNPs 解析を実施す るハイスループット解析機器やこれを操作する技術員や専門統計学研究者の 養成などのインフラ整備、さらに、③高価な DNA チップの調達をはじめとす る大型研究費の導入が必要である。我が国において、がんの GWAS 解析に耐 えうる遺伝子解析の同意取得サンプルの大規模収集は、ミレニアム・ゲノム・ プロジェクトの支援を受けた国立がんセンター [3] や、文科省ライフサイエ ンス課の支援による「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」[4] でがんを含む 47 疾患を対象に 30 万人規模のバイオバンクの整備が進められ ている。また、現在、文科省特定領域がん研究の支援で名大・愛知がんセンター を中心し 10 万人規模のコーホートで生活歴を付帯した生体試料の収集が進め られている。[5] 以上より、GWAS 解析に必要なサンプル収集は我が国にお いて盤石の体制といえる。

日本における GWAS は理研多型解析センター、東大医科研ヒトゲノム解析センター、国際医療センターなどにおいてがん以外の生活習慣病で比較的早期から取り組まれ心筋梗塞のリンフォトキシンα [6] を端緒に多くの特筆すべき成果を上げ国際トップジャーナルに報告されているが、がんでの成果は未だ充分ではない。現在、国立がんセンターにおいて、胃がん、肺がんなどのGWAS が実施されその成果は論文投稿の準備段階である。理化学研究所多型センターでがんの GWAS 解析が開始された。しかし、我が国のがん疫学研究者によるがんの GWAS 関連解析研究はほとんど実施されていない。

最近、ヒトゲノムに SNP とは異なる 1 キロベース〜数メガベースの比較的大きなゲノムコピー数多型(Copy number variation, CNV)の存在が明らかになった。この CNV 領域は全ゲノムの少なくとも 12%を占め 50%以上に遺伝子座を含む。[7] このことから、CNV と疾患リスク、遺伝子コピー数多型と疾患リスクの関連解析研究が注目されつつある。実際、UGT2B17遺伝子コピー数多型と前立腺がんリスクとの関連が報告されている。これらCNV をゲノムワイドに検出する DNA チップも deCode 社 [8]、イルミナ社 [9]、Affymetrix 社 [10] をはじめとする欧米企業より商品化されているが、日本での大規模な CNV と疾患リスクの関連解析は今後といえる。世界に目を向けると、欧米、カナダ、豪が参加して 2005 年より CNV データベース Database of Genomic Variants [11] が運用されている。

米国

最近、生活習慣病における GWAS 解析により、多くの信頼性の高い疾 患リスク遺伝子多型が同定されている。がんにおいても、NCI を中心に NIH、DHHS の共同研究により 2006 年 1 月に the NCI Cancer Genetic Markers of Susceptibility (CGEMS) [12] プロジェクトが始動してい る。3年間1400万ドルの予算で乳がんと前立腺がんのGWASが始動し、翌 年 2007 年 4 月には前立腺がんリスク遺伝子座(8g24)が明らかになって いる。[13] 2007 年 6 月には英国 CR-UK からは閉経後乳がんのリスク因子 FGFR2 が明らかになった。[14] このような成果から、2007 年 9 月に NIH は、総計3700万ドルを投じて遺伝学者と環境学者の共同研究として、環境 が個人に与える影響の遺伝要因を明らかにする健康戦略構想 (the Genes, Environment and Health Initiative、GEI) を開始させている。[15] こ のプロジェクトは種々の環境要因と体質差による健康や罹病性を調べるプロ ジェクトであり、機器開発などとともに肺がんの GWAS 研究が盛り込まれて いる。また、米国ヒトゲノム研究所 NHGRI (National Human Genome Research Institute) はファイザー製薬と官民連携プロジェクトとして生活 習慣病の GWAS 解析プロジェクトを開始している。[16]

欧州

人口約29万のアイスランドでは保健医療データベース法が1998年に、つづきバイオバンク法が2000年に制定されたことはよく知られている。ゲノム研究体制が国策的に進んでいるのが同国と言える。実際に国民の遺伝子配列情報の運用のために同国ゲノムベンチャーのdeCode社が起業され、収集されたゲノム配列情報産業を展開している。特にCopy number variation (CNV)の情報はイルミナ社 DNAチップにも採用されている。また、deCode社はGWAS解析でNIHとは別に前立腺がんのリスク遺伝子座を8q24に同定した。[17]

英国ではウェルカムトラスト症例対照研究コンソーシアム(WTCCC)でやはり遺伝子情報収集とバイオバンク活動が進み、種々の疾患で GWAS が進められているが、現在のところ、がんは対象となっていない。[18] Cancer Research UK においてがん GWAS 解析が推進され、乳がんの罹病性遺伝子として FGFR2、TNRC9、MAP3K1、LPS1 を明らかにして最近 Nature 誌(2007年6月)に報告した。[19]

ドイツ・キール大学に設置された国立ゲノム研究ネットワーク(NGFN, Nationalen Genomforschungsnetz)[20] においても疾患の GWAS 解析が実施されているが、がんでの予定は不明。ドイツ疫学研究所では病気の分子疫学研究を円滑に推進するためにインフラ整備として遺伝疫学の共同研究

機構(KORA-gen, Kooperative Gesundheitsforschung in Augsburg) [21] が機能し、種々の生活習慣病とともに肺がんの解析も進められている。その他、オランダのエラスムス大学医学センターで白血病や他のがんの GWAS が行われている。

中国

中国では国立ヒトゲノムセンター(CHGB)[22] で癌を含む種々の疾患の 20000 症例分の DNA を収集してゲノム解析を予定している。SNP 解析、癌のゲノム解析などの予定を掲げているが GWAS 解析の実施の有無は不明。ただし、疾患ゲノム研究の基盤情報整備のために中国科学院(CAS)を中心に黄色人種の全ゲノム塩基配列決定(「炎黄一号」と命名)が間近とのことである。これは、今後、癌(病気)のリスク診断と予防に「個人ゲノム配列解析 (personal genome sequence)」が常態化することを見据え黄色人種の標準ゲノム配列情報を得るための取り組みと考えられる。イネゲノム、ニワトリゲノムのゲノム配列を世界に先駆けて決定した実績、さらに 20000 症例のバイオバンクなどの基盤からがん GWAS 解析もその視野にあるものと考えた方がよい。

韓国

韓国 NIH ならびに疾病予防センターで Korean Association REsource (KARE) プロジェクトとして疾患の GWAS 解析がおこなわれる。サンプルは安山市、安城市で前向きコーホートにより収集される。しかし、対象疾患は循環器、呼吸器、メタボリック症候群などである。[23]

- [1] http://www.hapmap.org/index.html.ja)
- [2] http://www.hapmap.org/index.html.ja
- [3] http://gemdbj.nibio.go.jp
- [4] http://www.biobankjp.org/
- [5] http://www.jmicc.com/
- [6] Ozaki K. Et al., Nat Genet. 2002 Dec;32 (4):650-4.
- [7] Redon R. et al., Nature. 2006 Nov 23;444 (7118) :444-54.
- [8] http://www.jmicc.com/
- [9] http://www.illuminakk.co.jp/index.shtml
- [10] http://www.affymetrix.com/jp/index.affx
- [11] http://projects.tcag.ca/variation/
- [12] http://cgems.cancer.gov/)
- [13] Yeager M et al., Nat Genet 2007 May;39 (5) :645-9.
- [14] Easton DF et al., Nature 2007 Jun 28;447 (7148) :1087-93.

- [15] http://www.genesandenvironment.nih.gov/
- [16] http://www.genome.gov/
- [17] Gudmundsson J et al., Nat Genet 2007 May;39 (5) :611-7
- [18] http://www.wtccc.org.uk/
- [19] Tomlinson I et al., Nat Genet 2007 Aug;39 (8) :984-8.
- [20] http://www.ngfn.de/englisch/index.htm
- [21] http://www.gsf.de/kora/
- [22] http://www.chgb.org.cn/index.htm
- [23] http://www.cdc.go.kr/webcdc/english/en09/deb.jsp

(6-1) がんの診断・治療技術;放射線・重粒子線

1990 年代以降、癌の放射線治療は目覚しい進歩を遂げつつある。その原動 力となったのは CT、MRI、PET などの画像診断の技術と加速器技術、そのコ ンピューターによる制御技術の発達による。これらの諸要素を融合させ、新し い革新的な技術として考案したのは米国や欧州の研究機関、研究者であり、彼 らは企業と連携して、またはベンチャーを立ち上げてこれらの考案を実現した。 今日、わが国で用いられている X 線による高精度放射線治療装置(定位放射 線治療装置、強度変調放射線治療装置など)は、何れも米国や欧州のメーカー に製造に係るものである。わが国では、一般にこうした先端治療装置を駆使し て放射線治療の適応を広げる臨床研究が盛んで、その面での貢献には相当程度 に評価されるものがある。早期肺がんや肝臓癌に対する根治的放射線治療の開 発はこれに相当する。米国や欧州の勢いには劣るものの、世界で最初の実用 的な CT シミュレーションシステムの開発や、呼吸運動により移動する病巣を X線透視下に待ちうけ照射するシステムの開発は世界的にも高い評価を得てい るものである。また、ごく最近、小型化した加速管を実現し、病巣の移動にあ わせてX線治療ビームが追尾する治療装置をわが国のメーカーが大学の支援 も受けて完成した。これは米国や欧州の研究者・技術者も注目するものとなっ ている。わが国では癌放射線治療の基本装置である直線加速器の製造からメー カーが順次撤退し、今は独自の治療装置を製品として持っているメーカーがな い中で、こうした成果は反転攻勢の契機になるかもしれない。以前は、放射線 治療料が低く、病院における癌放射線治療は赤字が通常であったが、現在は状 況が変わっており、潜在的能力の高い国内メーカーの認識が変化する可能性も ある。全体的に米国・欧州に対して劣勢である中で、対等以上の水準にあるのは、 陽子線治療や炭素イオン線による治療研究と照射装置に係る技術である。炭素 イオン線を医療用に本格的に用い数々の優れた成果が発信されており、この分 野では世界のリーダーの位置にあるといえる。医療専用の陽子線治療装置の実 現では米国の後塵を拝したが、わが国では3社以上が陽子線治療装置の製造能 力を有しており、その技術水準は非常に高い。ただ、世界の陽子線治療装置市場の60%はベルギーの某社の下にあり、単なる技術力ではない要素があるように思われる。

こうした米国・欧州・わが国の状況に比して、韓国や中国を見ると、先進施設では定位放射線治療装置、強度変調放射線治療装置、更には陽子線治療装置を導入し、研究水準の底上げに余念がない。しかし、その研究努力はそれらを駆使して臨床の結果を求めることに集中されており、自ら独自の治療法や技術を考案し、実現しようとする段階には立ち至っていないと見られる。これは、研究機関、研究者、メーカー共に同じ状況と判断される。

(6-2) がんの診断・治療技術;ドラッグデリバリーシステム 日本

日本の大学・公的機関における研究レベルは欧米に劣らず非常に高い。固形ガンに対するターゲティング型のドラッグデリバリーシステム(以下、DDSとする)の基本原理でもある EPR(Enhanced Permeability and Retention)効果(腫瘍では、血管の透過性が亢進しており、リンパ系が未発達であるため、ナノ粒子が集積しやすい環境になっているという効果)が、熊本大で発見されたように、日本の DDS 研究は、古くから世界をリードしてきた。 DDS の開発において材料は極めて重要であり、高分子材料をはじめとする材料開発に強い我が国は高い優位性を有している。特に、東大院医の研究者が世界に先駆けて開発した高分子ミセルは、現在までに、ドキソルビシン、パクリタキセル、シスプラチン、SN-38 を内包した製剤の臨床試験が国内外で実施されており、実用化が期待されている。

医薬品としては、武田薬品工業(株)のリュープリン(前立腺ガンに対する制ガン性ペプチドの徐放製剤)や山之内製薬(株)(現 アステラス製薬(株))のスマンクス(肝ガンに対する高分子結合ネオカルチノスタチンの動注製剤)などの国内発の DDS 製剤が早くから上市している。最近は、ペガシスなどの PEG 化タンパク質製剤やドキシルなどのステルスリポソーム製剤などの多数の DDS 製剤が国内で上市されているが、これらのほとんどは国外企業で開発されたものである(ペガシスは Roche 社、ドキシルは Alza 社)。この背景として、これまでは日本では既存薬の DDS 製剤化では薬価の引き上げが期待できなかったことが挙げられる。しかし、2007 年に承認されたドキシルが同様の効能・効果を持つ類似薬がないことから原価計算方式で薬価が算定されており、今後は既存薬の DDS 製剤の開発も活発に行われるものと思われる。また、国内では、LTT バイオファーマ社やナノキャリア社などの多数の DDS 関連ベンチャーが登場し、国内外の製薬企業と提携して臨床治験を行っている。このようなベンチャー企業の育成が今後の課題であると言える。

近年、国内では、総合科学技術会議で、「ナノDDS」を文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省の府省連携プロジェクトとして位置づけ、「我が国の強みである薬剤等を入れる微粒子技術を用い、新たなDDS 医薬品」を早期に市場投入し、国際競争力を強化すること」を狙いとして進行している。これによって、ナノDDS に関するプロジェクトが設立され、技術開発水準は上昇している。これらのプロジェクトでは、核酸医薬のためのDDS、イメージングのためのDDS、物理エネルギーを利用したDDS など将来を見据えた研究開発も進行している。

米国

米国の大学・公的機関における研究レベルは非常に高く、世界をリードしている。2000年の国家ナノテクノロジーイニシアティブ(NNI)や2004年にスタートした国立ガン研究所(NCI)のCancer Nanotechnology Plan (CNPlan)など、ナノ DDS の開発は米国における重要な国家戦略の一つになっている。特に、CNPlanでは、FDA の緊密に連携の元に進められている。また、CNPlanは、治療だけでなく、診断にも注力しており、早期ガン検出のための DDS や治療効果をレポートする DDS などの次世代型 DDS の開発も活発に進められている。このように米国では、新しいコンセプトの DDS の開発が活発に進められており、世界をリードしていると言える。しかしながら、下記の Doxil や Abraxane のように、既存の脂質やタンパク質を利用した製剤が多く、材料開発の面ではそれほど水準は高くないと言える。

医薬品としては、古くは、Guilford Pharmaceuticals 社の Gliadel(脳腫瘍の外科手術後にカルムスチンを放出するシート状のデバイス)が 1996 年に FDA より承認され、ナノ粒子の DDS についても Doxil および Abraxane (パクリタキセルを封入したアルブミンナノ粒子) がカポジ肉腫、卵巣ガンおよび乳ガンに対して FDA の承認を受けている。また、Wyeth 社の Mylotarg (抗 CD33 抗体 +calicheamycin)が急性骨髄性白血病に対して FDA の承認を受けており、アクティブターゲティング型 DDS 製剤として抗体医薬も既に上市済みである。このように、DDS 医薬品の開発においても米国が世界をリードしていると言える。近年、siRNA などの新規治療薬の DDS 製剤の開発を目指したベンチャー企業などが多く設立されており、Johnson & Johnson 社が Alza 社を買収したようにメガファーマがベンチャー企業を丸ごと買収するなどによって、豊富な資金力による短期間での生産技術力の伸展にはめざましいものがある。

<u>欧州</u>

欧州の大学・公的機関における研究レベルは非常に高い。欧州は、高分子-

薬剤コンジュゲート、リポソーム、ナノ粒子など、第一世代の DDS の多くを世界に先駆けて開発してきた。近年も、遺伝子デリバリーシステムの研究開発などにおいて、世界をリードしている。また、欧州科学財団(ESF)が、2005年に高分子ドラッグの第一人者である Duth Duncan 博士を運営委員会メンバーによる「ナノメディシンの科学的将来展望(ESF Scientific Forward Look on Nanomedicine)」との方針発表を行い、欧州が首尾一貫したアプローチによってナノ DDS の研究開発を進めることによって、米国や日本に対する競争力を強化している。

医薬品としては、Roche 社の PEG 化タンパク質医薬品や Novartis 社の 加齢黄斑変性 (AMD) に対するリポソーム製剤 (Visudyne) など DDS 製剤が次々に実用化されている。欧州の製薬企業は、メガファーマの資金力を背景に、高い技術力を有しており、また。新薬の治験体制も整っていることから、今後も高い水準を維持するものと考えられる。さらに、大手医薬メーカーのみならず、DebioPharm 社などの新興中堅医薬品メーカーも育っており、DDS の研究開発にかなりの研究費が投じられている。

中国

中国においても、ナノマテリアル、ナノデバイス、ナノバイオロジに対してかなりの研究費が投じられており、なかでもナノ DDS は高い関心を集めている。また、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。現段階の研究水準は、欧米や日本と比べて劣るものの、DDS に関する特許や論文数は、指数関数的に増えており、今後の展開が注目される。

医薬品開発においては、臨床研究などの法的拘束が少なく、今後 DDS の臨 床治験が進む可能性が高い。また、中国ではバイオベンチャーが数多く設立さ れており、DDS 関連においても今後ベンチャー企業が増えていくものと思わ れる。

韓国

韓国の研究水準は、欧米や日本のそれには及ばないが、日本と同様に材料開発において高い技術力を有しており、Journal of the American Chemical Society などの国際的一流化学誌に数多くの論文が掲載されているように、質的にも数的にも年々上昇傾向にある。ナノバイオに関しては、国家レベルでのインフラ整備が進められており、Seoul National University や Yonsei University などの重点的な投資により、臨床まで見据えたナノ DDS の研究プロジェクトが進められている。

医薬品としては、有力な製薬企業は存在しないが、サムヤン ジェネックス 社は、高分子ナノ粒子を利用した制ガン剤や siRNA の DDS 製剤の研究およ び臨床治験を進めており、産業技術力は着実に上昇していると言える。また、 ベンチャー企業の動きも要注目である。

参考

ナノバイオ技術の研究動向と事業展望レポート 第2巻 ナノ DDS の取り組みの現状 と将来展望 (株式会社 シードプランニング)

2.2.5.3 比較表

◆発がん(発がん要因、発がん感受性遺伝子、化学発がん、ウイルス発がん、放射線発がん、炎症と発がん、 がん遺伝子・がん抑制遺伝子の同定、 DNA 損傷・修復・複製異常、 染色体不安定性、 エピジェネティ クス、 転写異常)

		現状に	近年の	
玉•	フェーズ	りいて	トレートレー	留意事項などコメント全般
地域		の比較	ンド	田心事気のとコハノ「王成
	研究水準	©	→	発がん研究分野では、総論分数は米国の1/4 程度、欧州全体の1/3 程度であるが、欧州の個別国よりは高い研究水準を保っている。DNA 修復分野などは世界をリードする研究を輩出した時期もある。遺伝子工学を用いた発がん機構の解明、我が国に多いウイルスによる発がん等では、比較的豊富な人材を擁している。成長分野として、炎症発がん、エピジェネティクスがある。
日本	技術開発水準	0	→	発がん研究に使用する有力な資源・機器として、遺伝子改変動物などの生物資源・マイクロアレイなどの大量解析機器などがある。しかし、我が国が最初といえるものは極めて少なく、また、外国と同時期に開発したものでも広く国際的に活用されるに至ったものはほとんどない。技術開発を行う際、将来の市場を明確にし、巧みな販売戦略立てる必要がある。公的資金により技術開発を行う場合、責任を明確にした上で、適切な選択と集中を継続する必要がある。
	産業技術力	0	→	大学・公的研究機関での特許の取得は進んだものの、実際に特許料収入に結びつくものはごく一部と考えられる。また、ベンチャー企業の設立も奨励されたが、研究者を市場とするものが多く、それでも、黒字化したものは少ない。発がん研究から新しい診断のシーズは出てきており、臨床検査会社の開発力強化も必要である。
	研究水準	0	→	発がん研究分野の約50%の論文が米国発であり、圧倒的な強さを示している。また、がん幹細胞、miRNA など、新たな分野の開拓につながる成果も数多く挙がっている。2000年代には、研究費の削減による停滞傾向がやや認められるものの、相変わらず、全ての分野で他の地域を引き離す質と量の論文を発表している。
米国	技術開発水準	0	1	世界的に利用されるマイクロアレイなどの大量解析機器の開発に成功している。また、生物資源の生産においても、圧倒的な予算を投入し、自ら作成、また、活用しやすいバンクを作成し、世界に供給する地位を確保している。多数のベンチャー企業が新陳代謝を繰り返している中から、世界的に利用される製品を生み出すノウハウは優れている。
	産業技術力	0	→	シーズを生み出す基礎研究、有用性を探索するベンチャー企業、ベンチャー企業の買収により製品化・投資を回収するメガファーマや診断機器メーカーの連携がシームレスに行われている。世界の先進医療コストの一定部分は自動的に米国に還流する仕組みなっている。研究機器に関しても、マイクロアレイなど高額の研究機器で、デファクトスタンダードの座を得ているものが多い。
	研究水準	0	1	2000 年代に入り、欧州全体としては研究開発投資が成功し、論文数は増加傾向である。 しかし個別国では、我が国を下回る国が多く、多くの国が欧州域内またアジア諸国との 協調に熱心である。基礎生物学と結びついた染色体不安定性、DNA 修復、炎症と発がん、 ウイルス発がん、実験動物の発がん感受性など、世界をリードする分野もある。
欧州	技術開発 水準	0	1	ランダム変異導入によるノックアウトマウスのライブラリー作りでは、先駆的な試みを 行った。研究者の興味に基づき、生理活性物質の探索も地道に行われている。
	産業技術力	0	→	メガファーマによる創薬シーズの取り込みや、明確な診断・治療への応用の視点をもったベンチャー企業も散見される。化学物質規制では、毒性試験の実験動物代替法の開発などを熱心に行っており、産業の基盤分野で競争力を充実している。
	研究水準	Δ	1	発がん分野では、目立った成果に乏しい。肝炎ウイルスの感染率が高いことから、臨床 応用の側面に重点をおいた研究が行われている。米国・欧州で鍛錬を積んだ研究者が帰 国し始めており、今後に注視が必要である。
中国	技術開発水準	×	1	現時点で、世界的に visible になってきている技術はほとんどない。しかし、世界のメガファーマを呼び込み、薬剤開発技術の移転を促進するという政策を協力に推進しており、今後その成果が出てくる可能性が高い。
	産業技術力	×	→	現在はほとんど競争力はないが、産業応用を明確に意識した政策が協力に実施されており、今後に注視が必要である。
	研究水準	Δ	1	発がん分野では、目立った成果に乏しい。中国同様、臨床応用の側面に重点をおいた研究が行われている。米国・欧州で鍛錬を積んだ研究者が、中国に先んじて帰国しており、現在、超一流誌への発表が増加しつつある。
韓国	技術開発 水準	×	→	発がん分野において、世界的に visible になってきている技術はほとんどない。
	産業技術力	×	→	我が国同様、ベンチャー企業の設立を促進しているが、収益に結びついたものはほとん どない。
A / I -				

全体コメント:世界的に、がん研究が遺伝子機能研究にシフトする中で、発がん分野は分野としての活力が相対的に低下している。特に、発がん要因・化学発がんの分野の衰退は著しいが、国民の健康を守るという視点から高いレベルを維持することは重要である。一方で、DNA 損傷・修復、発がん感受性遺伝子、新規がん関連遺伝子の同定、転写異常、エピジェネティクスの研究は、論文発表が増加している。なかでもエピジェネティクスに関する研究は、最近の増加が著しい。5 地域間の比較では、2000 年代に入り、欧州の論文は増加、中国・韓国も徐々に台頭している一方、米国・日本は横ばいからやや減少傾向がある。現在の状況はそれ以前の施策による影響が強いことを踏まえ、基礎研究と応用研究のバランス、応用研究として投資されているものが本当に応用につながったか、検討が必要である。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆がん細胞の特性と悪性化機構(がん細胞の増殖・死、細胞分化、多段階発がん、がん幹細胞、抗がん剤、 分子標的治療剤)

			1	
虱・	_	現状に	近年の	
地域	フェーズ	ついて	トレ	留意事項などコメント全般
1673%		の比較	ンド	
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。最近、日本発の論文が有名雑誌に多数掲載されるようになっている。特に「がん細胞の増殖・死」や「多段階発がん」領域での貢献は大きい。しかし、「がん幹細胞」領域ではやや出遅れ、欧米と差が開いている。全体として論文の被引用回数も増加傾向にあり欧州と肩を並べるまでになってきたが、米国には遠く及ばない。
日本	技術開発水準	0	→	糖鎖制御による高機能抗体医薬の開発や分子標的薬剤(HDAC 阻害剤やサバイビン阻害剤など)の開発など、特筆すべき技術・薬剤が近年開発されてはいるが、欧米の研究機関・企業と比較して、特許出願数が少なく、絶対量も少ない。特にバイオベンチャーからの出願が少ない。
	産業技術力	0	¥	有力な抗がん剤が過去には多数開発されたが、現在では新薬承認数・開発品目数などどれをとっても停滞。国際共同治験への参加が少なく、さらに長い新薬承認審査期間のために、欧米と比較して新薬が上市される時期に周回遅れほどの遅れ(ドラッグ・ラグ)が生じており、上市に向けた技術は下降気味。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは非常に高く、世界をリード。全ての分野において、豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出している。分子標的治療剤開発の際の標的となる新規分子の発見・特許取得が進んでいる。
米国	技術開発水準	0	1	ベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手として機能しており、大学との共同開発(大学からの技術移転)により、領域を超えた多彩な新薬・新技術が開発されている。さらに特許申請も多い。個別化医療に関わる分子標的薬剤やファーマコジェノミクス・バイオマーカー探索でも最先端。
	産業技術力	0	1	新薬の臨床開発では世界最先端をいっている。いち早く臨床応用する為に、医師主導の臨床試験プログラムが多数走っている。さらに、通常の第1相臨床試験よりも早い Micro-dosing の正式指針がアメリカ食品医薬品局(FDA)より発表されており、治験の効率化が図られている。さらに国境の枠を超えた大規模臨床治験も積極的に進めている。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。欧州全体で米国の半分ほどの論文がある。被 引用回数の多い高いインパクトを持った論文数が相対的に多い。
欧州	技術開発 水準	0	1	イギリス・スイス・ドイツでは大手の製薬企業の合併により、研究開発に多額の投資を することが可能となっており、基礎研究で見いだされた様々な分子標的に対する薬剤が 次々と開発されている。
	産業技術力	0	1	新薬の臨床開発では先頭集団にいる。通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の指針が世界で始めて欧州医薬品庁(EMEA)より発表されており、治験の効率化が図られている。さらに国境の枠を超えた大規模臨床治験も積極的に進めている。
	研究水準	0	1	科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、 このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇。まだ日本や欧米 諸国とは大きな隔たりがあるが、特に抗がん剤の研究では、伝統的な漢方薬を基にした 研究が進行しており、今後注目すべき。
中国	技術開発 水準	×	1	製薬企業の数では世界一を誇るが、新薬開発・研究開発においては、水準が低い。しかし、近年の公的機関での研究水準上昇や外資系製薬企業の研究所誘致により、その水準は徐々に上昇している。
	産業技術力	Δ	→	亜ヒ酸による前骨髄性白血病の治療などでは世界をリードしているが、それ以外に目立っ たものは無い。
	研究水準	Δ	→	基礎研究レベルはまだ低いが、インフラの整備とともに基礎的な分子生物学的研究に著しい伸びが認められる。しかし、最新の「がん幹細胞・抗がん剤」領域での研究は進んでいない。
韓国	技術開発 水準	Δ	Ä	大手の外資系製薬企業の撤退が相次ぎ、技術開発レベルは低下傾向にある。さらに研究開発費の割合が諸外国に比べ低く、水準は低下傾向にあり、新薬開発できるレベルにはなっていない。
	産業技術力		→	韓国内の新薬開発を行なっている製薬会社は 15%ほどしか無いのに加え、大手の外資系 製薬企業の撤退が相次いだために新薬開発レベルが低下傾向にある。しかし、国際的な 大規模臨床治験を行なえるインフラを整備しつつあり、その面での躍進は著しい。
^ 4-1	ソファレ・甘葉ボ	πφοσιμ	曲曲サンマク	等と層の厚い人 なを右し喜いしべ 止の研究環境を維持している半国とそれに続く 欧州が卅

全体コメント:基礎研究では、豊富な予算と層の厚い人材を有し高いレベルの研究環境を維持している米国とそれに続く欧州が世界をリードしている。日本は、基礎研究レベルでは、被引用回数の多いコアペーアーを数多くだすように近年なってきてはいるが、それを創薬に結びつける力が弱い。そのため多くの日本発の知財が海外に流れ、海外で創薬の種となっている。中国・韓国は、基礎研究の歴史が短く、現在個人的な研究力に依存している。しかし中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しており、国全体の底上げが図られている。また韓国でも国際的な大規模臨床治験を行なえるインフラを整備しつつあり、その面での躍進は著しい。両国と日本との間の技術格差はまだ開いてはいるが、今後縮まっていくものと予想される。

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ :上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

⁽註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

◆がんの浸潤・転移(細胞認識、細胞接着、細胞の極性、がんの微小環境、血管新生、リンパ管新生、 血管新生抑制剤)

		TENT71-	١٢٨	
玉・		現状に	近年の	の辛車位か ドコメント 女郎
地域	フェーズ	ついて の比較	トレンド	留意事項などコメント全般
		リンプロギス	フト	 トップレベルの研究室では質の高い研究が推進されている。とくに細胞接着、運動、タ
				アップンへのの加え重とは真の高い加えが推進されている。とくに祠地接着、建勤、ターンパク分解、血管新生など、幾つかの項目で世界的に貢献する研究がなされている。し
	研究水準	0	1	かし、血管新生研究など重要な分野の研究は量的にはとくに米国には遠く及ばず、底上
				げが必要である。
	技術開発			
日本	水準		→	最近では特許出願数は増加しているが、米国と比較すると未だ十分とは言えない。
				新薬承認数・開発品目数などで立ち遅れている。長い新薬承認審査期間のために、欧米
	立***	_		と比較して新薬開発に時間を要している。また国際共同治験への参加が少ない。VEGF
	産業技術力		7	受容体阻害剤など我が国発の新薬が期待される。我が国で発見されたいくつかの天然の
				血管新生阻害分子についても、今後の臨床応用が期待される。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは非常に高く、全ての分野において世界をリードしている。整備された
	いえるキ			研究環境、豊富な人材で大きな成果を生み出している。
	技術開発			ベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手としてきわめて有効に機能している。大学
	水準		1	との共同開発により、領域を超えた多彩な新薬・新技術が開発されている。さらに特許
米国	3.1			申請も多い。
				新薬の臨床開発では世界最先端をいっている。医師主導の臨床試験プログラムが活発した。
				に行われており、基礎研究の成果を速やかに臨床に応用することを可能にしている。 Micro-dosing の指針が FDA より発表されており、開発候補物質の早期評価および選択
	産業技術力	0	1	が図られている。国外との大規模臨床治験も活発に行われている。VEGFモノクローナ
				ル抗体や VEGF 受容体阻害剤が癌治療に応用されており、今後適応が拡大されて行くも
				のと予想される。
	THE LOW			基礎研究レベルの質は米国と肩を並べており、研究成果の数は米国の概ね半分ほどであ
	研究水準		1	る。被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数が日本と比較してに多い。
_,	技術開発			大手製薬企業の合併によるメガファーマの誕生により欧州の製薬企業の技術レベルは向
欧州	水準		1	上し、新薬の臨床開発では米国と並ぶ成果を挙げている。
				新薬の臨床開発で米国を追い上げている。Micro-dosing の指針が EMEA より発表され
	産業技術力	0	1	「おり、治験の効率化が図られている。
	研究水準	\triangle	7	科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が帰国しているが、具体的な研究成果は未だ見えて来ていない。
	L±45-00-34			
中国	技術開発		7	現時点では評価すべき指標が現在のところ顕在化していない。
' _	水準			
	産業技術力			がん転移に関連した中国の製薬企業の新薬開発・研究開発に関して、評価すべき指標が
	ר לנויו אניארדי		_ `	現在のところ顕在化していない。本点についての水準は他国に比して低いとみられる。
	研究水準		→	研究環境の整備とともに基礎研究の水準は上昇している。特に、血管新生の研究人口は
	めんかー			日本に匹敵しているが、現時点ではオリジナリティーのある研究には未だ乏しい。
松田	技術開発			- 英雄の発表され、かれたけた。 プログロ
韓国	水準		7	新薬開発できるレベルにはなっていない。
	*************************************			国際的な大規模臨床治験を行なえるインフラを整備しつつあり、その面での進歩は著し
	産業技術力		→	い。

全体コメント:米国は、整備された研究環境、海外から集中する研究者等により、オリジナリティーの高い基礎研究と、それに基づくトランスレーショナルリサーチの推進で世界をリードしている。米国に続くのが欧州であり、各国がそれぞれ特徴を生かした研究を推進している。日本は、トップクラスの研究室では質の高い研究が推進されているが、量的には底上げが必要である。また創薬に結びつけるシステムに問題がある。中国については、情報が乏しく客観的な評価は難しい。一方、韓国は、研究環境が整備され発展しているが、現時点ではオリジナリティーのある研究に未だ乏しい。日本との間にまだ格差はあるが、今後その差は縮まっていくことが予想される。

- (註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。
- (註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆がんの免疫療法・遺伝子治療・代替療法(がん抗原、がんワクチン、がん標的免疫療法、そのほか の治療法(内分泌療法、漢方療法など))

		現状に		R/A·GC//
地域	フェーズ	ついての 比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	免疫基礎研究では、サイトカインや TLR などの分野で世界最先端をいき、がん免疫分野でも、消化器癌抗原同定などの研究において最先端をいく。しかし、臨床応用となると、比較的単純な能動免疫法か免疫細胞療法のレベルしか行なわれておらず、より未来を見据えた研究開発、特に臨床試験を介した研究が遅れている。がんワクチン分野では企業の参加がほとんどなく、TRの必要性が叫ばれ、臨床試験が大学を中心に行われている状況で、最近、基礎研究に注ぐ力がむしろ低下していることが問題である。がん免疫研究を専門とする PhD が少ないことも問題である。抗体療法はNEDO のプロジェクト等も始まれ、再活性化されつつあり、企業の参入もあり、技術的にも、将来、期待できる。遺伝子治療は、センダイウイルス (HVJ)、各種修飾ウイルスベクター (アデノウイルス、HSV)等、基礎技術の開発は活発に進められているが、ごく一部のペンチャー企業しか参画しておらず、臨床試験も産業化も遅れている。代替療法では、まだ、戦略的な研究、資金がなく、米国、中国には遅れをとっている。
	技術開発水準	0	→	細胞性免疫療法や遺伝子治療においては、以前は参入した大企業もあったが、リスクの高さ、国の治験管理体制の不備もあり、現在、国内での開発からほとんど手を引いてしまい、研究継続する企業も米国に拠点を移している。ベンチャー企業も少数しか存在せず、企業技術開発水準は米国ほど高くない。抗体療法では、一部研究を継続していた企業もあり、技術を維持しているが、日本で開発された抗体が海外で治験が進められている例もあり、治験体制の不備が問題になっている。
	産業技術力	0	→	抗体技術は維持しているが、米国ほど高くない。NEDO プロジェクトでは抗体精製技術の改良により産業化も向上も目指しており、期待できる。抗体、細胞性免疫療法とも、臨床試験は、日本ではなく、欧米あるいは中国で実施する方向にあり、国内での臨床試験を介した産業化は弱い。しかし、日本で開発された抗 IL6 受容体抗体は炎症性疾患だけでなく、Castleman リンパ増殖性疾患では著効を示している。
	研究水準	0	A	がん免疫療法、また、遺伝子治療、代替療法、全てにおいて、世界一であり、基礎臨床ともに、多数の論文が発表されている。がん抗原単独の能動免疫法では、進行癌に対しては十分な効果が得られないことから、制御性 T 細胞除去などの担癌生体免疫抑制環境の解除法や、癌細胞認識 T 細胞受容体遺伝子導入した体外培養活性化 T 細胞を投与する養子免疫療法など、新たな展開に向けて、基礎研究とともに臨床試験にも、多くのエネルギーが注がれている。代替療法では、NIH にNCCAM が設立され、巨額の研究費により、全国コンソーシアムも設立され、臨床試験や科学的評価が進められている。
米国	技術開発水準	0	A	がん免疫療法、遺伝子治療において、企業の技術開発力は非常に高く、世界一である。大学と連携したベンチャー企業の活躍が素晴らしく、大企業も支援している。企業主導でも、臨床試験が多数実施され、多くの論文が発表され、第3相試験にまでいったものも多い。企業主導でがんワクチンの国内コンソーシアムが形成され、がん免疫療法の臨床開発の問題点と解決法が図られている点は評価が高い。抗体療法が世界的に下火になった時期でも、ベンチャー企業を中心に、絶え間なく研究開発が継続され、抗 HER2 抗体 (Genentech 社) と抗 CD20 抗体 (IDEC 社) の臨床試験で成功を収め、その後も、抗 VEGF 抗体 (Genentech 社) 等、新規抗体開発が続々進められている。
	産業技術力	0	A	がん免疫療法、遺伝子治療において、臨床試験の実施・評価体制、その後の産業化、全てで世界一である。大学と連携 したベンチャー企業の活躍が素晴らしく、大企業もそれを支援し、最終的な産業化に貢献している。。近年、Dendreon 社の GM-CSF/ 前立腺癌抗原で感作した樹状細胞を用いた免疫療法の臨床試験では、生存率の有意差が認められ、追加 データがでれば FDA の承認が期待されている。子宮頸癌予防ワクチンとして、Merck 社の HPV ワクチンは FDA に 承認され、今後、子宮頸癌の根絶につながると注目されている。抗体も、抗 HER2 抗体、抗 VEGF 抗体 (Genentech 社)、 抗 CD20 抗体 (IDEC 社)等、すでに商品化され産業力は非常に高い。
	研究水準	0	→	フランス、イタリア、ベルギー、オランダを中心に、がん免疫療法と遺伝子治療の基礎研究レベルは非常に高い。多数のヒトがん抗原が単離され、学術機関で臨床試験の実施評価もなされ、日本よりも多様な方向性で臨床応用が進められている。世界初の遺伝子治療成功例とされる免疫不全症の治療はフランスで行われた。抗体の基礎技術は英国が強い。
欧州	技術開発水準	0	→	欧州を拠点とする製薬大企業は、抗体療法を積極的に進めており、技術開発レベルは高い。GSK社などの大企業もMAGE-A3ペプチド癌ワクチンの研究を学術機関と共同で進めている。細胞性免疫療法でも、Miltenyi Biotecなど免疫細胞療法を支援している企業もあり、がん免疫領域の企業技術レベルは、米国ほどではないが、日本よりは随分高い。
	産業技術力	0	→	2004年のEU 臨床試験指令、2006年の抗 CD28 抗体の臨床試験での事故を受けて、欧州では、臨床試験の規制強化により臨床試験実施のスピードは遅くなっている。しかし、GlaxoSmithKline (GSK) 社による肺癌再発予防を目的とした MAGE-A3 抗原免疫の第 2 相臨床試験結果は、2006年 ASCO で発表された中間結果が注目され、2007年の最終結果でも 27%再発率低下が認められ、現在、大規模な第 3 相試験が開始されている。また、抗体の臨床試験も盛んに行われており、産業技術力は高い。
	研究水準		1	がん免疫分野では、近年まで、ほとんど注目すべき研究は存在しなかったが、最近の国家的戦略による大型研究費支援もあり、近年、基礎研究の急速な発展が見られている。がん免疫分野で米国で活躍する中国出身研究者は少なくないが、彼らの呼び戻し、あるいは共同研究や留学生の行き来により、今後、益々基礎研究水準は上がると思われる。代替療法や漢方でも、国家と企業からの大型研究費がでており、米国との共同研究も積極的に進められ、今後の進展が期待されている。
中国	技術開発水準	Δ	1	欧米で訓練された PhD 研究者が関与する企業も多く、技術開発水準はどんどん上がっている。将来は欧米で研究経験のある研究者が戻り、基礎研究だけでなく企業技術力を支えると思われる。
	産業技術力	Δ	1	国家戦略により、バイオテク企業が増加しており、p53 アデノウイルスを、世界発のがん遺伝子治療薬として商品化した例のように、バイオ産業力を付けてきている。また、臨床試験の規制も比較的少ないこともあり、多数の臨床試験が早いスピードで実施されており、その質も良くなってきており、産業化に重要な臨床開発能力は上昇している。
	研究水準	×	→	一部の研究は標準レベルを保っているが、がん免疫分野(細胞性免疫、抗体)は研究発表数も、他地域に比べて大変少ない。 遺伝子治療、代替療法、漢方の分野も他の地域に比較して遅れている。
韓国	技術開発水準	×	→	研究発表数も少なく、がん免疫分野(細胞性免疫、抗体)においては、企業による技術開発水準も高くないのではないかと思われる。
	産業技術力	×	→	最近の臨床試験体制の整備状況には目を見張るものがあるが、がん免疫分野においては、基礎、臨床ともに、まだ、ほとんど見るべきものはない。

全体コメント: がん免疫療法(がんワクチン等細胞性免疫療法、免疫細胞療法、抗体療法)において、米国は、学術研究機関の研究水準、企業における技術開発力、産業技術力、全てにおいて世界一である。欧州は、基礎研究で優れた点が多いが、最近の臨床試験制度改定の影響もあり、臨床試験実施スピードは遅くなっている。しかし、企業の技術開発力、産業技術力は十分にある。中国は最近、企業も含めた国家レベルでの大型資金、戦略的拠点形成等で、がん免疫分野でも基礎、臨床ともにかなり改善されつつあり、学術機関、企業で、質量ともに上昇傾向にある。韓国は、がん免疫分野では、基礎臨床ともに遅れている。日本は、抗体療法開発において、基礎研究、応用研究ともに復活の兆しが見えており、将来が期待されるが、細胞性免疫療法(がんワクチン等)の分野では、一部優れた基礎研究もあるが、大学などが Translational Research に力を注ぐ反面、基礎研究の点で少し遅れが感じられる。企業の参画がないこと、PhD 研究者の参加が少ないことなどの根本的問題を抱えており、今後、改善する必要がある。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [↗:上昇傾向、 →現状維持、 ↘下降傾向]

◆疫学・コーホート研究 (体制・連携)

围・		現状に	近年の	
地域	フェーズ	ついて の比較	トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	7	がんの大規模コーホート研究は厚生労働省(1965年、1990年)、文部科学省(1988年、2005年)、環境省(1983年)の研究費によるもの、原爆被爆者(1958年)を対象とした日米共同によるものが経時的に実施されてきた。その他、宮城県(1990年)、岐阜県(1995年)、久山町(1961年)でも地域に特化したコーホート研究が展開されてきた。それらの研究成果は国際学術雑誌に報告され、日本のがん予防の推進に役立つ情報として活用されてきた。特に、最近の10年間は個体特性と環境要因の交互作用に着目したゲノムコーホート研究として展開してきた。それらの生体試料は国立がんセンター、名古屋大学、放射線影響研究所などでバイオバンク化しつつあるが、インフラ整備は未だ十分とは言えない。
米国	研究水準	0	7	歴史的にも世界をリードする多数の大規模コーホート研究が 1950 年代から実施されてきた。NIH/NCI の資金による国家レベルの大規模研究から、ハーバード大学やジョンス・ホブキンス大学の主導による特殊集団を対象とした研究、さらにハワイ大学では多民族を対象としたユニークなコーホート研究も展開されてきた。それらの研究成果はトップレベルの国際学術雑誌に報告され、欧州やカナダと共同研究機構を形成し、欧米のが人予防対策に有用な情報として提供されてきた。に取り組む。ゲノム創薬への展開も早い。特に、ハワイ大学では日本人を含む多民族を対象としたユニークなコーホート研究が展開され、それはアジア諸国におけるゲノムコーホート研究の接点となり、今後の大陸間共同による地球レベルのゲノムコーホート研究の展開に重要な役割を果たす。
欧州	研究水準	0	1	医師集団を対象とした大規模コーホート研究 (1951年) は喫煙習慣と肺がんの因果論に発展した歴史的研究と言える。欧州各国では中規模のコーホート研究が多く進められてきたが、決定的事象として 1992年に開始された欧州 10ヶ国(23施設)による人口 52万人を対象とした大規模な欧州コーホート研究があり、研究成果は数百編の論文として報告されてきた。そこでは、DNA など生体試料も収集されており、将来的に欧州を代表するゲノムコーホート研究として進展していくものと期待しているが、生体試料の活用に関する倫理的対応が国間で異なり、それは地球規模で展開していく共同研究の根本的問題を先取りしてきた。
中国	研究水準	Δ	1	米国 NIH の資金的援助を受けた中規模のコーホート研究があり、上海の男集団を対象とした研究(1986 年)と林県における食道がん研究(1985 年)は代表的で多くの研究成果を国際学術誌に報告してきた。また、最近では NIH の支援による上海での女集団を対象としたゲノムコーホート研究が 1997 年から開始されており、その研究成果が期待される。これまで資金的問題を抱えてきたが、人口規模が世界でも群を抜いて大きいため、米国との協調しながら国家プロジェクトとして実施すれば、アジア地域を代表する超大規模なゲノムコーホート研究の展開も可能である。
韓国	研究水準	0	1	がんのコーホート研究は国民保険加入者(1992年)や地域住民(1993年)などを対象に開始されたばかりであるが、その後の進展は加速的、かつ大規模で、米国の研究方法論を取り入れた合理的な多施設共同による大規模なゲノムコーホート研究が進められつつある。特に、国民総背番号制を活かした追跡調査はコーホート研究を展開していく上で大きな利点と言える。特に、国立がんセンターではゲノムコーホート研究を推進していくためのインフラ整備を着実に進めており、一方では、国家レベルで義務化した地域がん登録制度を導入しており、将来的にアジアをリードするゲノムコーホート研究の基盤整備が整いつつある。

全体コメント: 世界のがんのコーホート研究は英国で始まり、米国や欧州諸国で発展してきたが、現在では資金力にも関係して 米国が世界をリードしており、現在も欧米諸国を中心に進められているのが現状である。アジア諸国では日本が米国との共同出資 による原爆被爆者を対象とした大規模なコーホート研究を広島、長崎で展開し、その後も、厚労省や文科省の研究助成による数課 題のコーホート研究が始まり、ゲノムコーホート研究にまで進展しつつある。一方、韓国ではコーホート研究を日本にかなり遅れ て開始したが、見方によっては方法論やインフラの整備が日本を追い抜きつつあるのが現状である。中国は、米国の資金援助を受 けながら進められてきたが、韓国と同様に今後の急展開が予測される。一般にゲノムコーホート研究は規模の拡大が困難であり、アジア諸国が欧州諸国のように標準化した方法論の基に共同研究体制を組むことが出来るようになれば本研究も大きな飛躍を遂げることになる。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

◆疫学・コーホート研究(解析技術)

		現状に	\	
国・ 地域 	フェーズ	ついての比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	1	HapMap プロジェクトでは第2位の国際貢献を果たした。がん以外の生活習慣病で国際的な多くの成果をあげている。リスク遺伝子を Association study により探索するアプローチを早期に着手し、トップジャーナルへの掲載も多く、国際的にもリードをしている。日本人の標準SNPs データベースも JSNP として整備し情報公開されている。また、世界最大規模のバイオバンクの整備も順調である。国立がんセンターでも各種がん患者のバイオバンク化も実施されている。以上のインフラ整備は世界的にも整備されており、今後ゲノムワイド SNP 解析が進み日本人のがんのリスク遺伝子が明らかになり、国民の健康、疾病克服、予防に有益な成果が充分に期待できる。唯一、Informatician が充分ではない。また、CNV の取り組みはこれからである。
	技術開発水準	0	→	理研で高速・低価格で SNPs を測定する技術を開発し SNPs 解析でリードした。しかし、現在の GWAS に対応する DNA チップ技術は国内開発のものはない。本領域の技術力は Informatician の力にも依存しており、その成育は必須である。
	産業技術力	Δ	→	GWAS 解析を実施する受託研究会社は幾つか存在するが、全て欧米で開発されたプラットフォームを使用している。独自に開発されたものはない。SNPs 解析とリスク遺伝子探索、また頃に基づく医療、健康科学産業は欧米の後塵を拝し、進んでいるとはいえない。
	研究水準	0	1	研究水準は極めて高く世界をリードする。NIH が主となり複数の公的研究機関や製薬企業などの民間研究機関と共同体を形成し、技術、装置開発、純粋生命科学研究、倫理の整備など関連事項を全て含めたプロジェクトが有機的に連動して展開されている。欧州、カナダと積極的に共同研究機構を形成して本領域研究に取り組む。ゲノム創薬への展開も早い。前立腺癌、乳癌、肺癌で GWAS 解析が進められており、これら成果は 2007 年になってトップジャーナルに報告されている。CNV の取り組みも視野に入っている。
米国	技術開発水準	0	1	SNPs 解析とリスク遺伝子探索プロジェクトは医療、健康科学産業機器、計測器、通信機器、ソフトウエア開発などと密接に関連したプロジェクトが展開されており、総合力としての技術開発水準が高い。
	産業技術力	0	1	GWAS、CNV 解析を実施する DNA チップの開発、製品化を進めてきた。これらに関しては欧米、カナダの技術と知識が活用されておりグローバルな研究開発と産業化が取り組まれ成功している。Pharmacogenomics では CYP などの代謝系酵素遺伝子多型と薬理動態の差が明らかになった場合、FDA により検証のあと迅速にラベル記載が実施され、国民の健康被害の防止への迅速な対応が取られ、不必要な薬の乱用と副作用会費は結果的に医療経済効果をもたらす。
	研究水準	0	A	英国 Cancer Research UKから乳癌の GWAS 解析によりリスク遺伝子を発見しこれが 2007 年に Nature 誌に発表されている。またアイスランド deCode 社より前立腺癌のリスク 遺伝子座の報告が 2007 年に Nature Genet 誌に発表されている。英国 Welcome Trust は 本領域研究のトップ研究機関の一つである。アイスランド deCode 社も国家支援を受けた本領域の先端企業であり、CNV データと計測システムではトップである。EU 連合としての SNPs 解析研究が盛んでレベルは極めて高い。その要因の一つは統計学者の参入等の規模が我が国と比較にならないほど多いことにある思われる。
欧州	技術開発水準	0	A	欧州ではいわゆるビッグファーマもあり、またアイスランド、英国で早くからゲノム情報に基づく個別化医療、創薬の取り組みが進められ、本領域研究の口火をきった。EU 共同体としての研究技術開発力は極めて高い。マイクロサテライトや CNV 情報はアイスランド deCode 社が世界トップといえる。現在の GWAS 解析の SNPs、CNV 情報も deCode 社の情報が盛り込まれている。基盤技術でも群を抜く。診断、治療への実用化展開もスピーディーである。
	産業技術力	0	A	現在も GWAS 解析に使用される DNA チップはほとんどが米国企業であるが、その開発要素は欧州発のものも少なくない。deCode の CNV 情報もその一つである。グローバル化されている現在、EU オリジナル、あるいは米国オリジナルというより米、欧、カナダ連合体として高い産業技術を持つと理解するのがよいのではないか。
	研究水準	0	1	イネゲノム、ニワトリゲノム配列決定では世界のトップを切った実績有り。HapMap プロジェクトに参加し国際貢献した。最近では黄色人種の全ゲノム塩基配列決定を完成させようとしており本領域への国としての注目度ならびに研究水準は論文成果以上に高い。しかし、癌のGWAS 研究では成果が上げられていない。
中国	技術開発水準	Δ	7	北京、上海にゲノムセンターを設置しているが疾患のゲノム解析も実施しているが、本領域で 新しい技術を創出するに至っていない。
	産業技術力	×	→	黄色人種の全ゲノム塩基配列決定を完成させ、標準ゲノム配列情報を得て、科学面のみならず ゲノム産業の基盤となる「ゲノム原器」を得ることから、癌領域においてもゲノム産業におい ても今後活発な展開が予測される。
辞中	研究水準	Δ	1	癌のSNPs研究、分子疫学研究のレベルは高くない。しかし、韓国NIHならびに疾病予防センターで Korean Association Resource (KARE) プロジェクトとして疾患の GWAS 解析が行われようとしている。 サンブルは安山市、安城市で前向きコフォートにより収集される。 しかし、対象疾患は癌ではない。
韓国	技術開発水準	Δ	→	本領域の技術開発水準は高くない。
	産業技術力	×	→	本領域の産業技術力は高くない。しかし、韓国ゲノムベンチャーの Macrogen は成功しており、一面での力を見る。
4	1216 · K/ D	0ND- +#	:4# \- I +	gonomo wido occopiction coon (CWAS) 解析はその数矢集力的に取り組まれるが、まるひ

全体コメント:がんの SNPs を指標とした genome wide association scan (GWAS) 解析はこの数年精力的に取り組まれるが、もうひとつのゲノム variation である Copy Number Variation (CNV) の疾患罹病性との関係の重要性が認識されてきている。CNV は遺伝子量効果や構造異常の生成機構により直接的に関与することから、今後、本領域の研究の主流になるものと予測する。疾患リスク遺伝子の同定という研究面での成果において日本は決して欧米の後塵を拝するものではないが、全ゲノムを対象にした SNPs 解析や CNV 解析の技術やツールの開発、さらにその産業化に関して、また、さらにこれらを用いて得た成果に基づく診断法実用化やゲノム創薬開発なにおいはグローバルな展開を遂げている米国、欧州の独壇場といって過言でない。

⁽註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

[※]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。

⁽註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

◆がんの診断・治療技術(放射線・粒子線)

	,			
国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	世界で最初の医療用炭素イオン線照射装置による臨床研究の推進、CTシミュレーションシステムの開発や待ち受け照射・動体追尾照射法の開発とそれらを用いた臨床研究で世界の研究を牽引する状況が生まれている
日本	技術開発 水準	0	1	医療用炭素イオン線照射装置、CT シミュレーションシステム、待ち受け照射・動体追跡 照射システムとそれらを可能とする小型加速管の開発を成功させるなど、その技術開発 水準は高い
	産業技術力	0	1	放射線治療の基本的装置である直線加速器の製作から国内のメーカーが撤退し、最近の 高精度放射線治療装置の殆どが米国、欧州の製品である。その意味で弱体化している面 のある一方、重イオン治療装置の開発や、斬新な動体追尾照射装置の製造などでは反転 上昇の傾向を伺わせる
	研究水準	0	1	以前から当該分野では世界の研究を牽引するリーダーであった。強度変調放射線治療、 画像誘導放射線治療の考案などが新技術として実用化され、その臨床効果を検証し成果 を確実なものとしている。医療専用の陽子線照射装置も世界最初に開発した。放射線腫 瘍医とメーカー技術者の間を媒介する医学物理学者の層の厚さもこれに貢献していると 考えられる。
米国	技術開発水準	0	1	今日の放射線治療装置の中心である医療用直線加速器の製造が米国と欧州の数社の寡占 状態にある現状を背景に、治療計画システムも含めてメーカーの研究水準はきわめて高 い。大学などで生まれた考案を技術化するベンチャーのよく機能し、水準の高さを支え ている。
	産業技術力	0	1	研究水準の高さを背景に、欧州のメーカーとともに、放射線治療装置の世界市場を寡占している。
	研究水準	0	1	米国と並んで現在の放射線治療の主軸装置である直線加速器を欧州のメーカーが寡占していることもあり、X線を用いる新たな技術の考案や臨床試験による効果の検証、さらには重イオン治療設備の建設やそれによる臨床研究も推進するなど研究活動は活発である。
欧州	技術開発 水準	0	1	欧州のメーカーは古くはガンマナイフの開発に見られるように、定位放射線治療装置の 技術開発で優れた水準にある。また、遠隔操作型小線源治療装置、陽子線治療装置、重 イオン治療装置の開発も行うなど、水準は高い
	産業技術力	0	1	米国と並んでX線を用いる治療装置のメーカーが健在で、こられが世界市場を寡占している。また、遠隔操作型小線源治療装置、世界の各地の陽子線治療装置を製造、供給している。
	研究水準	0	1	米国や欧州において教育や修練を経験した放射線腫瘍医や医学物理学者が増え、また、陽子線治療施設も稼動しており研究水準は全体的に向上しつつある。しかし、先進的施設においてもそれらの技術や手法を使いこなすことに精一杯の状況と見られる。その意味で競争力は高くない。
中国	技術開発 水準	\triangle	→	独自技術の研究や開発を行い、成果を生んでいる状況ではない。少なくとも先進機器は輸入によるものであり、その意味で現時点では競争力はない。
	産業技術力	\triangle	→	先端装置の自国での製造ができない状況にあり、競争力は劣っている。
	研究水準	0	1	先端的医療を志向している研究機関やその附属病院では、高精度放射線治療装置を米国メーカーなどから、また陽子線治療装置を欧州メーカーから購入、さらに次の重粒子線施設の建設を構想するなど、研究の水準の向上に努力している。但し、独自の装置や治療法を考案するには至っていない。その意味で競争力は劣る。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	放射線治療装置が米国や欧州メーカーから、導入したものであり、自国内において活発 な技術開発研究が行われているようには見えない。ただ、企業の関心が十分に当該分野 に向っていないゆえか。
	産業技術力	\triangle	→	当該分野での産業技術力は高くない。但し、コンピューター産業、科学やその普及は進んでおり、業界の関心がその方面に向えば産業技術力は急速に高まると予想される。

全体コメント:現在の癌放射線治療の中心的な装置はX線を用いたものである。わが国では待ちうけ照射の技術と装置、動体追尾照射装置、更に治療計画に係るCTシミュレーション装置の開発など、世界に誇るものがある。ただ、IMRTに代表されるような基礎となる考案や装置の開発では米国、欧州の後塵をはいしている。これらは、臨床研究者の日常の臨床行為から生まれる可能性のある考案を新技術へと昇華させる医学物理学者やそれを受け止めて新技術として実現する企業が殆どないことによる。1980年代の貿易政策の影響で国内の関連企業がこの分野から撤退せざるを得なかったことが大きいと言われている。また、新技術の審査・承認に要する費用と時間の大きさも障害になっている。重粒子線に係る臨床的・工学的研究や技術では世界の先進である。これが、米国や欧州に追い越されないように努力する必要があるが、そのためには、加速器の大幅な小型化と廉価化が必要で、臨床サイトを増やすよりもそうした研究に努力を傾注する必要がある。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

◆がんの診断・治療技術(ドラッグデリバリーシステム; DDS)

日本の大学・公的機関における研究レベルは欧米に劣らす非常に高い。個形が、		留意事項などコメント全般	現状に 近年	つい	フェーズ	国・ 地域
日本			の比較 ン	の比		للإملان
日本 技術開発	究者によって発見 おいて日本は高い	るターゲティング型 DDS の基本原理でもある EPR 効果は、日本の研究者にされている。DDS の開発において材料は極めて重要であり、この点において優位性を有している。	0 /	0	研究水準	
中国 技術開発 か準	開発水準は上昇し	るナノ DDS のプロジェクトが設立されている。これによって、技術開発力でいる。これらのプロジェクトでは、核酸医薬やイメージングのための DDS	0 -	С		日本
研究水準	開発されたもので 発の追い風となっ	している。しかし、近年上市した DDS 製剤のほとんどは国外企業で開発さ ある。最近、DDS 製剤の薬価に対する考え方も変わりつつあり、DDS 開発の過	0 -	С	産業技術力	
 ※本準 Mylotarg(抗 CD33 抗体 + calicheamycin) が急性骨髄性白血病に対してFDAを受けており、アクティブターゲティング型 DDS 製剤として既に上市済みではくの DDS 医薬品が上市しているのは米国の高い技術開発水準によるものである。	く、診断のための	による Cancer Nanotechnology Plan がスタートし、治療だけでなく、 DDS 開発が活発になっている。研究水準は高いが、材料開発の面ではそれに	© -	0	研究水準	
 産業技術力 ○	して FDA の承認 市済みである。多	Mylotarg(抗 CD33 抗体 +calicheamycin) が急性骨髄性白血病に対してを受けており、アクティブターゲティング型 DDS 製剤として既に上市済み	© /	0		米国
研究水準	うにメガファーマ る短期間での生産	く設立されており、Johnson & Johnson 社が Alza 社を買収したように>がベンチャー企業を丸ごと買収するなどによって、豊富な資金力による短期技術力の伸展にはめざましいものがある。	© -	0	産業技術力	
欧州 大小開発 ○	に先駆けて開発し 、世界をリードし	ゲート、リポソーム、ナノ粒子など、第一世代の DDS の多くを世界に先馴てきた。近年も、遺伝子デリバリーシステムの研究開発などにおいて、世界ている。	© /	0	研究水準	
 産業技術力 ● (Visudyne) など DDS 製剤が次々に実用化されている。欧州の製薬企業は、メラマの資金力を背景に、高い技術力を有しており、また。新薬の治験体制も整ってとから、今後も高い水準を維持するものと考えられる。 サノマテリアル、ナノデバイス、ナノバイオロジに対してかなりの研究費が投しおり、なかでもナノ DDS は高い関心を集めている。現段階の研究水準は、欧州と比べて劣るものの、DDS に関する特許や論文数は、指数関数的に増えており、展開が注目される。 日本		を行い、欧州が首尾一貫したアプローチによってナノ DDS の研究開発を進	© -	0		欧州
 研究水準 おり、なかでもナノ DDS は高い関心を集めている。現段階の研究水準は、欧州と比べて劣るものの、DDS に関する特許や論文数は、指数関数的に増えており、展開が注目される。 技術開発水準 産業技術力 対学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国してこのような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準および技術開発水準が発見している。 医薬品開発においては、臨床研究などの法的拘束が少なく、今後 DDS の臨床がむ可能性が高い。また、中国ではバイオベンチャーが数多く設立されており、DIにおいても今後ベンチャー企業が増えていくものと思われる。 韓国の研究水準は、欧米や日本のそれには及ばないが、日本と同様に材料開発に高い技術力を有しており、Journal of the American Chemical Society などの一流化学誌に数多くの論文が掲載されているように、質的にも数的にも年々上にある。 ナノバイオに関しては、国家レベルでのインフラ整備が進められており、National University や Yonsei University などの重点的な投資により、臨床記えたナノ DDS の研究プロジェクトが進められており、技術開発水準も上昇してして、有力な製薬企業は存在しないが、サムヤン ジェネックス社に子ナノ粒子を利用した制ガン剤や siRNA の DDS 製剤の研究および臨床治験を対り、産業技術力は着実に上昇していると言える。また、ベンチャー企業の動きも 	業は、メガファー 制も整っているこ	(Visudyne) など DDS 製剤が次々に実用化されている。欧州の製薬企業は、マの資金力を背景に、高い技術力を有しており、また。新薬の治験体制も整とから、今後も高い水準を維持するものと考えられる。	© -	0	産業技術力	
対が開発 水準	準は、欧米や日本	おり、なかでもナノ DDS は高い関心を集めている。現段階の研究水準は、と比べて劣るものの、DDS に関する特許や論文数は、指数関数的に増えては	Δ /		研究水準	
産業技術力		このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準および技術開発水準	Δ /			中国
研究水準	S の臨床治験が進 Tおり、DDS 関連	お可能性が高い。また、中国ではバイオベンチャーが数多く設立されており	Δ /		産業技術力	
韓国 水準 小準 National University や Yonsei University などの重点的な投資により、臨床るえたナノ DDS の研究プロジェクトが進められており、技術開発水準も上昇してしている。 医薬品としては、有力な製薬企業は存在しないが、サムヤン・ジェネックス社は子ナノ粒子を利用した制ガン剤や siRNA の DDS 製剤の研究および臨床治験を近り、産業技術力は着実に上昇していると言える。また、ベンチャー企業の動きも	ociety などの国際 にも年々上昇傾向	高い技術力を有しており、Journal of the American Chemical Society 的一流化学誌に数多くの論文が掲載されているように、質的にも数的にも年 にある。	0	С	研究水準	
産業技術力	り、臨床まで見据 i上昇している。	National University や Yonsei University などの重点的な投資により、 ミえたナノ DDS の研究プロジェクトが進められており、技術開発水準も上昇し	Δ /			韓国
	床治験を進めてお	子ナノ粒子を利用した制ガン剤や siRNA の DDS 製剤の研究および臨床治験	Δ /		産業技術力	

全体コメント: DDS 分野への関心は世界的に大きく、特にターゲティング製剤や PEG 化タンパク医薬に関しては多くの製剤の上市が見込まれる。また、DDS 研究では、材料開発が非常に重要であり、この点において日本は世界をリードしている。一方、医薬品開発に関しては、欧米が世界をリードしており、日本ではベンチャー企業の育成が今後の課題である。また、siRNA などの核酸医薬の実用化のためには DDS 開発が必要不可欠であり、世界中で活発に研究が行われている。

(註1) 現状について [\bigcirc : 非常に進んでいる、 \bigcirc : 進んでいる、 \triangle : 遅れている、 \times : 非常に遅れている] \times

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、→現状維持、、下降傾向]

2.2.6 植物科学

2.2.6.1 概観

植物科学分野における日本及び各国の技術力の現状を「遺伝子発現と代謝制御」「器官形成」「開花制御・生長制御」「環境・ストレス応答」「生態生理」の中綱目について概観した。

全ての綱目に関して言えることは、日本の研究水準は極めて高く、イネゲノムプロジェクトの成果に見られるように、欧米に匹敵するものであるが、その応用としての技術開発水準、産業技術力の何れにおいても欧米に劣っている。特に、遺伝子組換え作物の開発・販売実績、豊富な予算と層の厚い人材、および大学公的機関と企業が連携し高いレベルの研究環境を維持している米国の技術開発水準、産業技術力は突出していることが判明した。一方、中国、韓国の技術力であるが、一部優れたものはあるが、未だその競争力は弱い。しかし、中国においては、国家的に海外の優秀な人材の呼び戻しと産業、特に、組換え作物の圃場レベルでの栽培試験を強化しており、今後の産業競争力はその国土面積と相まって大きな飛躍の可能性を示している。また、韓国も人材育成に力を入れており、今後注目すべきであろう。

本分野においては中綱目の内容は相互に連携し個別に論ずることは困難であ るが、以下、簡単に各々の綱目において注目すべき点を述べる。「遺伝子発現 と代謝制御」においては、シロイヌナズナにおいて整備された様々なリソース が活用されるとともに、イネ、ポプラ、ブドウなどの全ゲノム解読により比較 ゲノムやジェノタイピングの進展が著しい。また、メタボローム解析も進展 しており、今後の大幅な植物生産性の向上への展開が期待される。「器官形成」 においても基礎分野における日本の貢献は大きいが、注目すべきは、米国にお いてセルロース系バイオマスからのバイオエタノール生産の実用化に向けて DOEから詳細なロードマップが提供されるとともに、数多くのバイオエタノー ル生産企業が設立され、さらに、ポプラのゲノム解読により明らかになってき た細胞壁合成に関わる多くの遺伝子情報等を活用して細胞壁関係の研究が大き く推進されていることである。「開花制御・生長制御」においては、植物ホル モンの合成から受容・遺伝子発現に至る一連の経路、ならびに開花制御や生物 時計に関しての遺伝子機能解析が進み、今後の産業技術への応用が期待される。 特に、花卉生産における花色の制御は領域としては小さいが、日本が産業技術 力を有する領域である。「環境・ストレス応答」は地球温暖化対策において重 要な綱目であり、基礎的研究は着実に進展しており、今後の実用化が期待され る。米国の競争力は圧倒的であり、日本はレベルの高い研究が必ずしも応用開 発に結びついていない。「生態生理」は地球温暖化対策、環境保全を考える上 で不可欠な綱目であるが、産業技術としては未開拓の分野でもある。日本にお

いては過去の基礎研究の実績は高いが、植物機能に関しての研究、農・林業生態系を含む生態系の応答予測のための基礎研究は弱い。一方、欧米ではコンソーシアムを形成し、長期的、かつ包括的な基礎研究がなされており、今後の地球温暖化対策の提言に関して重要な貢献をなすと考えられる。

以上のように、本分野における日本の研究水準は極めて高いものがあるが、 産業化への取り組みは弱いことがわかる。このことは、現在の日本の産業構造 を反映しているとも考えられるが、今後の食料、エネルギー、環境問題の重要 性・緊急性を考えるとき、重点的支援が必要と考えられる。特に、重要な視点 は基礎研究の充実と遺伝子組換え植物の圃場での実証試験の実施であり、早急 な取り組みが必要である。

2.2.6.2 中綱目ごとの比較

(1) 遺伝子発現と代謝制御

我が国の大学・公的機関における植物科学の「遺伝子発現と代謝制御」に関する研究レベルは高く、研究成果も多い。Nature 誌等の著名学術誌に掲載される機会も増えてきており、植物科学の重要課題に関する被引用回数が多い大きい研究もなされてきている。また、網羅的な植物ゲノム研究およびジーンチップを用いた発現解析が積極的になされている。さらに比較ゲノム研究、エピジェネティクス、non-coding RNA の機能解析に関する質の高い研究がなされている[1]。植物の鉄栄養制御など代謝制御研究で世界をリードする研究もあり、総括的なメタボローム解析も進められている。

しかし、これらの成果を応用展開し農業的、産業的に発展させることに対して、現段階では、明瞭な方向性が示されているとは決して言えない。組換え植物を用いた分子育種開発研究が行える環境が我が国では、未だ整備されていないことが大きな要因である。

一方、機能性組換え植物作出のために必要なツール開発については、薬剤耐性遺伝子を除去することが出来るマーカーフリー遺伝子導入技術や、多重遺伝子導入技術の開発が進められている[2]。また、転写因子抑制因子を用いたジーンサイレンシング法が開発されている[3]。相同組換えについては、未だ有効な方法は開発されていない。これらの技術は、今後高機能な組換え植物を作出する上で有効な手段であるため、今後もさらなる独自性を示しながら開発研究を進める必要があると考えられる。

これまで植物科学研究のための主要なツールは、そのほとんど全てが「国外発」である。今後、研究をリードするばかりでなく、成果を応用的に発展させるためにも、「日本発」の技術を積極的に開発する必要がある。特に、機能性植物の作出や食料の安全保障を確保するためには、遺伝子操作技術は有効な方法である。しかし、我が国における組換え体の圃場栽培は、事実上不可能に近

い。国外との開発研究に遅れをとらないためにも、これらの問題を早急に解決する必要があると考えられる。

米国では、大学を問わず、企業においても基礎的研究のレベルは高く、世界をリードしている。豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出しており、論文総数の~50%が米国発である。EST、cDNA、変異体などのリソースが整っており、種々のデータベースが構築され、豊富な情報が利用できる環境が整備されている。ゲノムテイリングアレイ、メガシークエンサーなどを用いた網羅的、マクロ的な手法で、Small RNAを含め、ゲノム解析を積極的に進めている。研究ツール(手法、技術)開発も積極的になされている。一方、どちらかといえば長期よりも短期的なテーマが多く、新規な課題が多い。その他、形質転換体の圃場での開発研究が積極的になされているのが特徴である。長期的な取り組みとしては、企業(ベンチャー)、公的研究機関、政策が一対となり、生物製剤を含めた植物バイオ産業を計画的に発展させている[4]。

欧州においても植物科学の研究レベルは高く、研究成果も多い。植物科学の中心課題に関わる地道で長期的な研究内容が多い。被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数も多く、質的に高い。植物の機能を多様な面からアプローチする研究が多い。リソースの整備も行われているが、欧州全体のコミュニティに基づいたものは多くない。欧州での農業生産力は高く、植物関連バイオ産業も盛んである。米国ほど積極的な GM 植物の栽培には至っていないが、Plant-Made Pharmaceutical (PMP) の開発研究は、積極的に進められている [4]。

中国では、近年北京に植物研究を行う大規模な施設を作る等、資金を集約的に投資し研究環境を整備することによって、米国などで研究経験のある研究者を積極的に呼び戻している。このような人材によって研究水準が急速に上昇している。組換え植物の圃場実験が可能であることから、国外の研究機関と積極的に国際共同研究を進めている。特にイネを中心に有用形質に関わる遺伝子資源の探索研究が盛んであり、また、バイオマスとしてポプラの研究も進められている。

またここ数年で、韓国における植物科学の研究レベルが飛躍的に上がっている。基礎的な植物分子生物学を中心に著しい伸びが認められる。コアリサーチセンターを設置し、日本の COE と同様に集中的に資金を投資し基礎開発研究を進めると同時に、大学院生に給与を支給するプログラムを立ち上げ、米国とのジョイントラボを持つなど、人材育成に積極的に力を入れている[5]。

参考文献

- [1] http://www.s.affrc.go.jp/docs/attention_stock.htm
- [2] http://www.np-g.com/about/research/forrest/index.html#03

- [3] 新規遺伝子サイレンシング法(CRES-T) http://www.cres-t.org/
- [4] Plant Biotechnology Journal (2004) 2, 83-100; Nature Biotechnology (2006) 24 1591-1579; BIONICS 特集 矢野明、竹越正隆 植物の力をバイオ産業
- [5] http://bk21.gnu.ac.kr

(2) 器官形成

日本の大学・公的機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。日本発の論文が著名学術誌に掲載されるようになっている。特に「細胞骨格」、「形態形成」、「維管束分化」などで、世界への貢献は大きい。また、農水省が中心となりイネゲノムプロジェクトの成果を発展させ、「器官形成」関連の分野でも貢献している。

日本企業における生物系の研究開発は実験機器などがあり、浜松ホトニクス、 ニコン、オリンパス、横河電機等が細胞観察技術で秀でた顕微鏡製品を販売し ている。また、バイオエタノール生産で試験的な事業展開がみられる[1]。

米国については、大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、ほとんどの分野において世界をリードしている。特にセルロース系バイオマスを用いたバイオエタノール製造の実用化に向けて、米国エネルギー省が詳細なロードマップを提供しており [2]、植物の細胞壁合成とその利用に関する研究分野に研究資金が流入している。次期政権において、一段と厳しい二酸化炭素排出政策が打ち出されれば、ますますこの傾向は強くなると予想される。アーチャー・ダニエル・ミッドランド社を始めとして約60社のバイオエタノール生産企業があるのも特徴である [3]。

欧州の基礎研究レベルは一般的に高く、研究成果も多い。ドイツ、オランダ、イギリスではオーキシン輸送に関連した形態形成の研究で顕著な成果を挙げており、北欧では樹木の研究に関心が高い。欧州連合の多くの加盟国ではバイオ燃料(バイオディーゼル、バイオエタノールなど)の消費量・生産量ともに大幅に増大してきており、関連する企業も多い[4]。

中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。器官形成分野の論文の質には大きなばらつきがあるが、著名な国際誌にも定期的に中国発の研究が掲載されるようになった。掲載雑誌のインパクトファクターが研究者の評価に大きく反映することから、少しでもレベルの高い雑誌に投稿する傾向が強い。一方、研究成果の実用作物への応用も重視されており、遺伝子組換え作物への技術開発費が増大している。中国の企業でもバイオエタノール生産量は増大しているが、穀物価格の上昇を招く懸念からトウモロコシなどの穀物の利用は規制されている[5]。

韓国は器官形成分野の基礎研究レベルは一般的にまだ低いが、米国などから

の帰国研究者は質の高い研究成果を著名国際誌に発表している。バイオ燃料はまだ導入段階だが、今後の政策により企業の積極的な算入があるかもしれない[6]。

<参考文献>

- [1] http://www.biomass-hq.jp/precedent/focus/Enterprise_Miyako.pdf
- [2] http://www.doegenomestolife.org/biofuels/b2bworkshop.shtml
- [3] http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/965/965.html
- [4] http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/1007/index.html
- [5] http://news.searchina.ne.jp/disp.cgi?y=2007&d=0129&f=business_0129_0 15.shtml
- [6] http://bizplus.nikkei.co.jp/colm/seri.cfm?i=20061127ce000ce

(3) 開花制御・生長制御

植物ホルモンによる生長制御や開花制御の研究が進展すれば、従来の技術では開発できなかった画期的な植物が開発され、食糧やバイオ燃料の資源として利用され、人類と地球を救うことに貢献するであろう。こういった観点からこの研究分野は重要である。ここ数年で、ほとんどの植物ホルモンの合成、受容からシグナル伝達、分解に関与している遺伝子が得られ、遺伝子の発現がどのように動くか理解は進んだ。開花制御や時計などについても同様である。

どの遺伝子を操作すれば、どのような表現型を持つ植物が得られるかということは、かなり正確に予測できるようになった。今後は、遺伝子の発現あるいはそれにともなう物質の変動が、どのような仕組みで最終的な表現型をもたらすのかという研究が必要である。また、それぞれのシグナル伝達経路は理解されてきたが、生体の中では複数のシグナル伝達が複雑に関わり合っているため、それぞれの伝達経路の相互作用を理解する必要がある。これは、たとえば、組換え植物を作製した場合に目的の形質は達成できたが、副作用が生じ、実用化されないということを避けるためにも必要である。具体的にいえば、目的とする植物種で、その組織で、どのタイミングで、どのぐらいの強さでどの遺伝子を働かせればどのような表現型に至るのかを予想できるようになれば理想的である。ただ、それには相応の時間を要するため、並行して、基礎と応用をつなぐ技術開発を行い、多くの組換え植物や DNA マーカーで選抜した植物を試作し評価する仕組みが必要であるが、残念ながらこれを行うには米国が最も適している。

本分野(なかでも、植物の増収に直結すると期待されるサイトカイニンやジベレリン)の日本の研究水準はきわめて高く、世界の研究を牽引している。このようなレベルの高さは過去何十年もの地道な研究に依ったもので、長期的観

点に立った基礎研究支援をないがしろにはできないことを示している。一方で、国内では、農業分野には民間企業が参入しにくい上に、遺伝子組換え実験に対する規制が厳しく、実用化試験すらままならない。これが、産業振興の妨げになっていて、日本で生れた成果が国内では産業化されにくい。例外は、花や野菜の分野で、すぐれた種苗会社やバイオに取り組む企業もある。規制のない DNA マーカー育種には国内でも本分野の研究は大きく役立つ。

米国は研究者の層が厚いことから研究レベルが高く、バイオエタノール関係で植物の収量をあげることに研究をシフトしている。また、巨大植物バイオ企業があること、ベンチャー企業が育ちやすい風土があること、遺伝子組換え植物の実験コストが低いことから、本分野の研究成果を産業化する際にはトップランナーになる可能性が高い。

欧州はやや地味ではあるがしっかりとした研究を行っていて、研究レベルは高いが、それを産業化していこうという動きは、一部の植物(ポプラなど)に限定されている。

中国は、米国などに留学していた研究者が中心で、研究レベルがまだ高いとは 言えないが、国策として植物ホルモンの研究に重点を置いているため、日本より も予算や研究設備が手厚く、将来のレベルは間違いなく上がると考えられる。

韓国ではインパクトの高い雑誌等に掲載される研究がいくつか散見される程度で、競争力が高いとは言いにくい。

(4) 環境・ストレス応答

日本においては、従来からの国内農業の課題に加えて、グローバルな課題で ある乾燥・塩類土壌・無機栄養分の吸収に関わる分野で研究が進展している。 20世紀の世界の食糧増産は、新しい農耕地の開拓によるところが大きく、灌 漑技術に支えられてきた。しかし、乾燥地は地中の排水系が発達せず、塩を伴っ た水の土壌表面への移動が生じる。その結果、現在世界的には、塩類土壌化に よる農作地の荒廃が深刻化している。この世界規模での課題に対応するため、 日本では乾燥ストレス・水ストレス・浸透圧および塩ストレスに応答機構の基 礎研究として、生理応答解析、遺伝子発現解析、信号伝達研究が盛んであり、 高い研究水準を保っている。特に、乾燥応答に関わる信号伝達系やオーム解析、 遺伝子発現制御に関わる転写因子(DREB など)などの研究は、独立行政法 人による研究が世界の先端を走っている[1]。また、無機養分吸収の分野では、 鉄、ホウ素、ケイ素の吸収に関わるトランスポーターの同定と機構解明を中心 とする成果が頻繁に世界のトップジャーナルに発表されている。窒素栄養の信 号伝達や、窒素固定のための微生物と植物の共生に関する研究も、研究レベル は極めて高い。非生物的なストレスである光に関しても、強光に対する防御に 関わる光化学系の解析や光環境を認識する光の波長に特異的な受容体の構造や

信号伝達解析なども世界をリードしている。論文の数では米国より劣るが、研究者人口の差を考慮すれば内容的には肩を並べる水準にあると言える。

一方、技術開発や実用化については、基礎研究の進展を生かし切れていない。 これには、国内に根強い組換え植物に対する忌避感が背景にある。企業の研究 開発や産業化は、企業イメージの低下を嫌うため進まないのが実状である。従っ て、技術開発も企業ではなく、独立行政法人や国立大学法人により進められて いる。遺伝子組換え植物の野外実験については、耐病性や栄養吸収を改良した イネなどの栽培が注目に値する。企業の研究開発にも、評価すべきものがいく つかあるが、国内の産業として技術力を評価することは困難である。

米国においては、環境・ストレス応答に関する研究が力強く進められている。 論文数では世界の 20-30%とトップで [2]、更に特許件数に関しては、55% を越える状態である[3]。また、特許の取得は、大学、大手種苗会社、化学会社、 ベンチャー企業などあらゆる立場の機関が積極的である。大学は、乾燥・低温 ストレス応答に関して、シロイヌナズナの分子遺伝学解析で信号伝達の基礎研 究で世界をリードしているが、その基礎的な遺伝子発現制御系を応用して植物 が本来持つ低温適応を利用したストレス耐性能力を最大限に引き出す新しい技 術開発にも成果をあげている。企業の研究開発も盛んであり、人材の豊富さと 研究費の潤沢さを背景に個別遺伝子の植物体での機能解析を強力に推進し、ス トレス耐性付与に関わる技術について膨大な数の特許を取得している。モンサ ント、パイオニアハイブレッド、メンデルバイオテクノロジーなどは、ひとつ の企業で多くの国家以上の特許をもつ。米国でも乾燥や塩耐性の植物の商業 ベースの栽培は米国でもまだ達成されていないが、視点を広げて複合的な観点 からの環境に関わる作物の開発も力強い。広い農地を背景に組換え技術を用い て植物の能力を上げることで経済性を増すとともに環境問題を改善しようとい う動きがある。例えば、Bt 作物や除草剤耐性作物を利用して、低耕起栽培を 実現し、農薬や肥料使用を減らすだけでなく、土壌流出といった米国が抱える 問題を防ぐ取り組みがある。除草剤耐性ダイズ・トウモロコシ・ワタや害虫耐 性トウモロコシの作付けも確実に増加している。トウモロコシやワタの品種と して両方の形質をあわせもつ作物も登場した。米国では、組換えによる利益を、 企業が独占するのではなく、企業、生産者、消費者(全員が賛成とは言えない が)が分けあうという価値観が芽生えはじめていると考えられる。

欧州では、基礎から応用までバランスよく研究水準が高い。ドイツ、ベルギーなどが伝統的に植物科学に強いことに背景があるが、スイスも含めて、多国籍企業が積極的に研究を推進しているのがこの地域の特色である。欧州の地域の抱える環境ストレスに耐性を付与する研究にとどまることなく世界規模のストレス耐性植物開発戦略に実績がある。

世界的には、先進国以外で環境・ストレス応答の研究開発はほとんどない。

そのなかで、中国や韓国は研究の実績をあげてきており、もはや途上国とは呼べない地域には、独自の環境の課題と従来の文化に基づく農業形態がある。世界企業は、北南米やアフリカの主たる穀物を中心に研究開発の標的に選択する傾向にある。一方、両国は独自に作物を選定し、開発を進めている。中国では、基礎論文は質的にはまだ一定の水準には達していない研究も多いが、数では米国に次いで2位である[2]。また、まだ特許の質は評価しづらい段階ではあるが、中国は特許の数が増加傾向にある[3]。欧米とは異なる作物を標的として、国家として荒廃地での食糧生産や省資源農業を出口として産業技術力を増強している点でも、世界に追いつく戦略が取られている。イネは主要な作物であるにも関わらず、組換え技術の実用化栽培があまり進んでいないが、中国のバイオテクノロジー研究はイネの試験栽培が行われている。

- [1] http://www.in-cites.com/top/2007/first07-pla.html など
- [2] Web of Science 引用文献データベース 米国 ISI 社提供
- [3] Derwent Innovations Index (2003-2007 を対象)

(5) 生態生理

IBP 時代(1965 - 1974)、日本の植物群落の生産力測定は世界をリードした。IBP 終了後も、タワーを用いたフラックス測定に必須な三次元風速計が開発されるなど、日本のフラックス測定技術のレベルは世界トップレベルである。また、大型コンピュータを用いた広域の炭素収支や水文学を含む気象シミュレーションも、IPCC(Intergovernmental panel on Climate Change)のノーベル平和賞受賞に大きく貢献した [1]。一方、IBP 期間中に築かれた農学・林学・理学・微気象学・環境工学の連携は希薄となり、フラックス測定値の生物学的意味の検討や、植物機能モデルへの取り組みは世界の先端であるとは言えない。今後、地球環境変化にともなう各生態系のフラックスの変化を正確に予測するためには、植物機能研究への積極的な取り組みが急務である。たとえば、 CO_2 濃度上昇に対する植物の応答について、もっとも正確な情報を与えるとされる FACE(Free air CO_2 enrichment)実験は、岩手県雫石のイネおよび北海道大学構内の落葉樹 mini FACE 以外には行われておらず、 CO_2 濃度上昇、温暖化に対する農・林業生態系を含む生態系の応答予測のための基礎研究は、数の上で欧米に劣っている [2]。

日本の稲作は集約的農法による多収を達成した時点で減反が始まり、農業は 増産という目標を失った。農作物の輸出国であった中国が輸入国に転じた今、 日本は自給率の向上を目指し農地・農業を再整備すべきである。その場合には、 かつての集約的農業ではなく持続可能農業として生まれ変わる必要がある。各 地方に適合した栽培法を工夫し、品種を選抜しなければならず、フィールド研 究を再びさかんにしなければならない。また、アジアの持続可能な農・林業のために農・林学を展開するのならば、より広範囲の生態系や気候帯における作物や林業が研究対象となる[3]。米国や欧州の科学大国は、同時に農・林業においても大国であることは特筆されなければならない。

日本の国土面積は狭いが環境は多様であり、いわば植物園のような主多様性の高い国である。しかし、エネルギー革命と化学肥料の多用により里山が、減反により農地が放棄され、都市開発により植物のハビタットは分断され、多くの植物種が絶滅の危機に瀕している。また、輸出入の増加にともない外来種の侵入も多い。近年、生理生態学、集団遺伝学、分子生態学を基礎とする保全生態学が盛んになり、環境の保全と植物種の保護に対する一般国民の関心も高まっている[4]。このような研究は、安全で持続可能な農・林業の発展のためにも行われなければならない[3]。

鉱山跡地、工場跡地などの環境汚染物質を、それを選択的に吸収蓄積、あるいは分解する植物を利用して取り除くファイトレメデーション (phytoremediation) も盛んになりつつある。環境汚染物質を蓄積する植物の効率をさらに高めた植物を作り出すこと等に関心が向けられている。

京都プロトコルには調印しなかったが、米国では森林や農地における大面積の FACE 実験が多数行われるなど、地球環境変化の植物におよぼす影響を研究している研究者層が大変厚い。また、細分化した学問分野を統合すべくコンソーシアムを形成して、地球環境にかかわる学問を総合学問として進展させている。環境測定やフィールド測定用の研究機器の開発、生産なども盛んである。

米国は、巨大な農地と森林を持ち大量の農産物を世界各地に輸出している農・林業国であり、基礎と応用とが結びついた状態で植物科学が発展している。生態系のフラックス研究でも、測定だけに終わるのではなく、生物学的に深い意味をもつ優れた機能モデルが提出されている(Ameriflux network [5] 参照)。生態系のフラックス解明に有力な手法となる安定同位体分析技術やその理論などにおいても先導的な役割を果たしている。

生物多様性に関しては、各大学の演習林や、パナマのバロコロラド島の熱帯林に持つ演習林、各地のフィールドで長期的視野に立って研究されている[6]。米国生態学会の雑誌 Ecology には優れた論文が掲載される。Phytoremediation も、米国で1980年代から盛んに研究され始めた。

欧州の大国は農業国でもあり、たとえばフランスは農作物の大輸出国である。 持続的な農業への着手は世界でもっとも早く、農地への N 施肥量は 20 年前から減少に転じている [3]。また、欧州の森林はそのほとんどが人工林である。 このため林学はきわめて盛んであり、生理生態学的な基礎にたった研究がなされている。

フラックス研究においては、同じフラックス計測タワーをヨーロッパ各地の

森林に建て、各国の研究者が毎年2回異なるタワーを見学しつつデータを議論するという組織的な研究を行ってきた(Euroflux、現在 Carboflux に改組[5]参照)。ドイツは、1997年 Jenaに Max Planck 研究所環境科学部門を新設して生態系のフラックス研究に力を入れている。

各国の大学や英国の Kew Botanical Garden を始めとする植物園を中心として生物多様性の研究がさかんであり、保全生態学も進んでいる。多くの理論的研究もなされており、英国生態学会誌 Journal of Ecology、Springer社の Oecologia などの生態学関係のトップジャーナルが出版されている。

中国政府は食料の確保に危機感を持っており、農学が盛んである。大学や農業試験場には研究施設が整いつつあり、研究論文が日本の雑誌にも多数投稿されてくる。現時点では、レベルは玉石混淆だが、今後ますます高いレベルの論文が投稿されるようになるだろう。中国内陸部の砂漠化にともなう修復等にも、真剣に取り組み始めている[3]。日本が中心となる Asia Flux [5] のメンバーにもなり、国際対応を始めた。日本、中国、韓国で EAFES (East Asia Federation of Ecological Studies [7]) を形成し、2-3 年おきに学会を開いている。

中国の環境問題の深刻化は中国だけの問題ではなく、酸性降下物や黄砂は日本の生態系にも影響を与えている。

韓国の生態生理学関係の研究者の層は厚くはないが、AsiaFlux のメンバーや観測サイトもあり、今後発展が望まれる。EAFES にも加入している。

- [1] http://www.es.jamstec.go.jp/index.html
- [2] Long SP, Ainsworth EA, Gogers A, Ort DR (2004) Rising atmospheric carbon dioxide: Plants face the future. Annual Review of Plant Biology 55: 591-628
- [3] http://www.fao.org/
- [4] http://www.biodic.go.jp/rdb/rdb_top.html
- [5] http://www.asiaflux.net/
- [6] http://www.lternet.edu/ 日本の取り組みについては http://www.biodic.go.jp/nbsap.html
- [7] http://www.e-eafes.org/

2.2.6.3 比較表

◆遺伝子発現と代謝制御(エピジェネティクス、non-coding RNA、比較ゲノム、代謝、光合成(電子伝達)、光合成(炭酸固定)、窒素代謝、糖代謝、物質の輸送と蓄積、ジェノタイピングシステム、ジーンチップ、マーカーフリー遺伝子導入、相同組換え、多重遺伝子導入、代謝(物)データベース、経路設計)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	植物の「遺伝子発現と代謝制御」に関する研究レベルは高く、研究成果も多い。著名学 術誌に掲載される機会も増えてきており、植物科学の重要課題に関する研究も多くなさ れてきている。ゲノム研究が積極的になされている。しかし応用展開のビジョンが明確 ではない。
日本	技術開発水準	Δ	A	企業自体の研究開発能力は決して低くないが、組換え植物の栽培が認知されていないことから、開発研究が中断した企業が特に食品メーカーを中心に多い。欧米の研究機関・企業と比較して、特許出願数が少ない。日本の植物バイオベンチャーでの成功例がほとんど無い。
	産業技術力		7	組換え植物の販売の目処が立たない現状から、企業でのこれまでの有用な人材、知識、 技術が生かされていない。
	研究水準	0	1	基礎的研究のレベルは、高く、世界をリードしている。リソース、データーベースが整備されている。研究ツール(手法、技術)開発も積極的になされている。圃場での開発研究が積極的になされている。企業(ベンチャー)、公的研究機関、政策が一対となり植物バイオ産業を発展させている。
米国	技術開発 水準	0	1	主に大手農薬企業の資金を基にベンチャー企業が開発研究を行っており、官民一体となったスキームで、機能性植物の開発に携わっている。研究開発力は大変高い。
	産業技術力	0	1	圃場実験による実用化植物の開発に積極的に取り組んでいる。ランドアップ耐性植物の販売などで代表されるように、長期的な戦略があり、生産現場での技術力も大変高い。Biolex 社では、浮き草を宿主とした生物製剤の開発が行われている。
	研究水準	0	1	欧州における植物科学の研究レベルは高く、研究成果も多い。中心課題に関わる地道で 長期的な研究内容が多い。質的に高い高いインパクトを持った論文が多い。
欧州	技術開発 水準	0	1	企業の技術開発能力は高く、園芸産業における開発研究も進んでいる。但し、GM植物の開発については、米国に遅れている。
	産業技術力	0	1	Plant-Made Pharmaceutical (PMP) の開発研究は、積極的に進められている。フランスの Meristem Therapeutics 社のトウモロコシを用いた取り組みなどが世界の研究を牽引している。
	研究水準	0	1	科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇。まだ日本や欧米 諸国とは大きな隔たりがあるが、特に抗がん剤の研究では、伝統的な漢方薬を基にした 研究が進行しており、今後注目すべき。
中国	技術開発水準	Δ	1	植物バイオ産業自体は、まだ発展途上であり、研究開発においては、技術水準が低い。 しかし、外資系企業と開発研究に取り組んでおり、その水準は徐々に上昇している。また、 圃場実験から得られるデーターが大きな強みとなって開発レベルが一気に高まると考え られる。
	産業技術力	Δ	1	現時点では、特記すべきものはないが、外資系資本の導入によって技術力が高まってい くと考えられる。
	研究水準	0	7	韓国における植物科学の研究レベルが飛躍的に上がっている。基礎的な植物分子生物学を中心に研究に著しい伸びが認められる。コアリサーチセンターを設置し集中的に基礎開発研究を進めている。また、人材育成に積極的に力を入れている。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	韓国でも組換え植物の圃場実験には制約があり、際だった植物バイオに関する企業は、現時点では見あたらない。
	産業技術力	Δ	→	コメを中心に研究開発を進めているが、植物バイオ産業がまだ育っていないことあり、 生産現場の技術力については、特筆すべきものが見あたらない。

全体コメント:基礎研究、応用研究問わず、豊富な予算と層の厚い人材、および大学公的機関と企業が連係し、高いレベルの研究環境を維持している米国が圧倒的に世界をリードしている。一方、欧州では、米国に無い長期的な基礎研究が多くなされており、質的に高い論文が発表されることがある。日本の植物科学、特に、遺伝子発現制御、代謝研究における研究レベルでは、欧米にひけをとらないくらい高い。しかし、特許戦略を含め、応用展開への発展力は決して高いとは言えない。有能な日本発の知財が海外で応用開発されているのも事実である。また、圃場実験が出来ないことから、有用なリソースの実用化を目指した開発研究が困難な状況にもある。中国・韓国は、近年基礎分野においてめざましい発展を見せている。また、中国では、資金を投入して基礎研究を進めており、これをベースに今後応用展開を図ると考えられ、注目しておく必要があろう。韓国の技術力は、世界水準から見るとまだ高いとは言えないが、人材育成に力を注いでおり、今後この格差が縮まっていくものと考えられる。

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

◆器官形成(細胞内輸送、オルガネラ分化、細胞骨格、形態形成、メリステム形成、分化全能性、細胞壁、 維管束系分化、細胞間輸送、細胞間コミュニケーション、糖鎖修飾、成分蓄積制御、分離・精製)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	日本の大学・公的機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。日本発の論文が著名学術誌に掲載されるようになっている。特に「細胞骨格」、「形態形成」、「維管束分化」などで、世界への貢献は大きい。また、農水省が中心となりイネゲノムプロジェクトの成果を発展させ、「器官形成」関連の分野でも貢献している。
日本	技術開発 水準	0	→	日本企業における生物系の研究開発には実験機器開発などの実績があり、光学関連各社が細胞観察技術で秀でた顕微鏡製品を販売している。
	産業技術力	0	→	宮古島でサトウキビ糖蜜からバイオエタノール生産の試験的な事業展開などがみられる。
米国	研究水準	0	A	米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、ほとんどの分野において世界をリードしている。特にセルロース系バイオマスを用いたバイオエタノール製造の実用化に向けて、米国エネルギー省が詳細なロードマップを提供しており、植物の細胞壁合成とその利用に関する研究分野に研究資金が流入している。次期政権において、一段と厳しい二酸化炭素排出政策が打ち出されれば、ますますこの傾向は強くなると予想される。
	技術開発 水準	0	1	技術開発水準は高いと考えられる。
	産業技術力	0	1	米国ではアーチャー・ダニエル・ミッドランド社を始めとして約60社のバイオエタノール生産企業がある。
	研究水準	0	1	欧州の基礎研究レベルは一般的に高く、研究成果も多い。ドイツ、オランダ、イギリスではオーキシン輸送に関連した形態形成の研究で顕著な成果を挙げており、北欧では樹木の研究に関心が高い。
欧州	技術開発 水準	0	1	技術開発水準は高いと考えられる。
	産業技術力	0	1	欧州連合の多くの加盟国ではバイオ燃料(バイオディーゼル、バイオエタノールなど) の消費量・生産量ともに大幅に増大してきており、関連する企業も多い。
中国	研究水準	0	7	中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。器官形成分野の論文の質には大きなばらつきがあるが、著名な国際誌にも定期的に中国発の研究が掲載されるようになった。掲載雑誌のインパクトファクターが研究者の評価に大きく反映することから、少しでもレベルの高い雑誌に投稿する傾向が強い。一方、研究成果の実用作物への応用も重視されており、遺伝子組換え作物への技術開発費が増大している。
	技術開発 水準		→	まだ、独自の技術を開発する段階ではないが、今後は急速に状況は変化する可能性がある。
	産業技術力	Δ	→	中国の企業でもバイオエタノール生産量は増大しているが、穀物価格の上昇を招く懸念からトウモロコシなどの穀物の利用は規制されている。
	研究水準	Δ	1	韓国は器官形成分野の基礎研究レベルは一般的にまだ低いが、米国などからの帰国研究者は質の高い研究成果を著名国際誌に発表している。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	まだ、独自の技術を開発する段階ではないが、今後は急速に状況は変化する可能性がある。
	産業技術力	Δ	→	バイオ燃料はまだ導入段階だが、今後の政策により企業の積極的な参入があるかもしれない。

全体コメント:器官形成分野の基礎研究では、モデル植物の遺伝子機能解析にかなりの予算と世界中から集まる優秀な人材を有する米国とそれに続く欧州が世界をリードしている。日本は、基礎研究の重要な論文を時折発表しており、植物生理分野の基礎研究レベルは平均して高い。中国・韓国は、優秀な留学生や欧米で実績を挙げた研究者が多数帰国しており、国全体の底上げが図られている。両国と日本との間の技術格差はまだ開いてはいるが、今後縮まっていくものと予想される。

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

⁽註1) 現状について [\bigcirc : 非常に進んでいる、 \bigcirc : 進んでいる、 \triangle : 遅れている、 \times : 非常に遅れている] \times

◆開花制御·生長制御(光周性、リズム、時計、種子形成、ホルモン生合成・分解、輸送、植物ホルモン・ 生長制御、シグナル受容・伝達、花卉・作物等育種・生産)

国・地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	植物ホルモン(サイトカイニン、ジベレリンなど)、開花調節、時計といった分野では世界をリードする研究が活発に行われている。
日本	技術開発水準	Δ	→	民間企業の取り組みが限定的で、高い研究水準を実用化する動きが活発ではない。組換え植物の作製は、アラビドブシスを中心に、イネなどでのモデル実験が実験室で行われているにとどまっている。DNA マーカー育種は盛んになりつつある。イネゲノムの成果を生かす努力がされているが、成果はこれからである。
	産業技術力	Δ	→	農業や植物バイオ産業の競争力が弱い。国土が狭い上に、遺伝子組換え植物に対する規制が厳しく、社会的に許容されていない。花などへの展開は可能かもしれないが広がりに欠ける。
	研究水準	0	→	研究者の層が厚く、エチレン、オーキシンなどの植物ホルモンや、バイオエタノールの 研究に資金をつぎ込んでいる。
米国	技術開発 水準	0	1	産業化を見据えたプロジェクトが行われている。ベンチャー企業が誕生・興隆する風土がある。
	産業技術力	0	1	この分野の成果を利用した商品はまだないが、穀物の収量を上げるために必要な遺伝子はそろってきているので大手のバイオ企業が取り組んでも不思議ではないが、まだ表面化していない。
	研究水準	0	→	研究の歴史があり、マックスプランク研究所(独)やジョンイネス研究所(英)といった中核となる研究機関がある。オーキシンなどの研究を地道に行っていて、研究者のレベルも高い。化学分野の研究に強みがある。
欧州	技術開発 水準	0	→	組換えポプラの野外試験を長年実施する(独、仏)など樹木への取り組みがユニークである。
	産業技術力		→	大企業による組換え技術による商品開発は米国にシフトしている。組換え植物の商業認可は取りにくいが、実験は日本よりしやすい。遺伝子組換え植物の商業栽培が拡がってきているので今後進展してくる可能性もある。
	研究水準	Δ	1	国の重点分野であり、多額の研究費をつぎ込んでいるが、米国などから帰国した研究者が中心であり、研究者のレベルはまだ低い。いろいろな研究をやり始めているが、まだレベルは高くない。なお、植物の遺伝的リソースが多いことが強みである。
中国	技術開発 水準	Δ	1	国として力を入れている。コストは安いが技術力がまだ高いわけではない。
	産業技術力	\triangle	1	イネのマーカー育種などが盛んである。組換え植物に対する規制はあるが、それを無視 した栽培も多いようであり、進展の速度は速いだろう。
	研究水準	Δ	→	イネのタグラインが整備されており、それを利用した研究が行われてはいるが、全体の レベルはそれほど高くない。
韓国	技術開発 水準	Δ	→	イネが中心であり、Green Gene Biotech 社が高収量米などの開発を目指して設立された。
	産業技術力	\triangle	→	まだ実用化された組換え植物はないと思われる。日本と同様、農業に競争力がないので 民間企業が開発していくのは困難と考えられる。

全体コメント:日本の研究水準は非常に高い。これを維持するためには、基礎研究の充実が必要である。また、産業化のためには、植物ホルモンなどの作用機構を統合的に理解するために、オーム解析やシステムバイオロジーも含めた研究開発と遺伝子組換え植物の作製による実証試験が必要。遺伝子組換え植物の規制をアメリカ並みにするなどの政府の大胆な規制緩和をおこなわないと、日本の成果が、アメリカや本分野に力を入れている中国で産業化されるに留まる。食糧やエネルギーの安全保障上からも、研究開発と産業化に国の支援と決断が必要である。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 >下降傾向]

◆環境・ストレス応答(酸素ストレス、水分ストレス、高温ストレス、低温ストレス、光形態形成、屈性、耐性作物、生物間相互作用、植物一微生物(共生)、植物一微生物(感染)、植物一昆虫、植物一植物、無機養分の吸収・利用、土壌制御、生物農薬)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般		
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。重要な発見も多く、日本発の論文が著名学術誌に多数掲載されている。特に「乾燥ストレス耐性」や「無機養分吸収」領域での貢献は大きい。ISIの論文数ではアメリカ、中国に次いで3位となったがインパクトの高い論文に限れば世界2位と評価できる。		
日本	技術開発水準	0	→	「鉄吸収改善植物」の開発など、特筆すべき植物が近年開発されてはいる。ストレス耐性植物に関する特許出願数はアメリカに遠く及ばないが、欧州の研究機関・企業と比較しても特許出願数が少ない。特に企業やバイオベンチャーからの出願が少なく、独立行政法人や大学が先導しているのが、日本の特徴である。		
	産業技術力	×	→	特に見るべき実用化例はない。		
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは非常に高く、世界をリードしている。全ての分野において、豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出している。すべての領域で基礎研究が充実し、特許取得も進んでいる。植物のストレスに関する論文数は中国の1.5倍、日本の3倍程度と論文数も多い。		
米国	技術開発 水準	0	1	化学会社やベンチャー企業が新技術・新技術創出の担い手として機能しており、すべての領域で新技術を利用した形質転換植物が開発されている。さらに特許申請が断然多い。 ストレス耐性植物に関する特許の実に 56%がアメリカから登録されたものである。		
	産業技術力	0	1	ダイズ、トウモロコシ、ワタ、ナタネなどの組換え植物栽培面積の増加に伴い、種子会社による実用化が順調に進んでいる。		
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。国別では、ドイツ、フランス、ベルギー、イタリア、フランスなど堅調に成果を挙げており、欧州全体で米国に次ぐ位置づけである。被引用回数の多い高いインパクトを持った論文数が相対的に多い。		
欧州	技術開発 水準	0	1	スイス・ドイツでは世界企業を中心に研究開発の効率化が進み、基礎研究で見いだされ た現象を応用する研究が盛んである。		
	産業技術力	0	1	いくつもの世界企業があり、欧州以外の地域を対象とした持続可能農業のために品種開発を積極的に進めている。		
	研究水準	0	1	アメリカで教育を受けた世代が基礎研究を支え、論文数ではアメリカに次ぐ。研究レベルが急速に上昇している。		
中国	技術開発 水準	0	1	特許数も増加している。耐虫性をもつ組換えイネの試験栽培にも意欲的である。		
	産業技術力	0	7	企業について評価することは困難である。国の研究機関で、基礎研究のみならず積極的 に実用化研究も推進しているのが特徴的である。さまざまな植物種に対する技術応用の 実用化を進めている。		
	研究水準	0	→	基礎研究レベルは上昇した。研究論文数もオーストラリア、フランス、カナダ、イタリアと同程度。		
韓国	技術開発 水準	×	→	技術開発は、特に注目すべき動きがない。		
	産業技術力	×	→	産業として捉えている企業はみあたらない。日本と似た状況にあるといえる。		

全体コメント:基礎研究・技術開発・産業技術すべてにおいて、米国は豊富な予算と人材を有し、圧倒的に高いレベルの研究環境を維持している。欧州はそれに次ぐ勢力として続く。日本は、基礎研究レベルでこそ、質の高い論文など数多く発表しているが、それを創薬に結びつける力は極めて弱い。中国は、基礎研究の歴史の蓄積こそないが、欧米で教育を受けた優秀な人材が活躍するようになってきた。また、国策として、形質転換植物の開発に積極的に取り組んでおり、産業化を企業に依存する欧米とは明らかに違うスタイルで発展中である。

⁽註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

[※]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。

⁽註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆生態生理(地球温暖化、環境浄化、ファイトレメディエーション)

国· 地域	フェーズ	現状に ついて	近年の トレ	留意事項などコメント全般
加球		の比較	ンド	
	研究水準	0	1	生理生態の観測技術および大型コンピュータを用いるシミュレーション研究のレベルは 高いが、植物機能への取り組みが不足している。農学・林学の復活と連携してフィール ドにおける植物の機能研究がさかんにならなければならない。保全生態学研究による農 林業への寄与を目的とした研究も必要だと思われる。
日本	技術開発 水準	0	→	アイデアのレベルは高いが、製品となるに至らない場合が多い。日本のアイデアが欧米で製品化され逆輸入することも多いようである。特許取得や製品化、ニーズの調査などを推進する人材や組織が必要である。
	産業技術力	\triangle	7	製品化の力は弱い。Phytoremediation などに用いることができる遺伝子改変植物の創成の可能性は高い。また、遺伝子改変をしなくとも、スクリーニングでよいクローンを得ることも可能であり、産業化の可能性はある。
N/E	研究水準	0	1	長期観測サイトやフラックスサイトの整備、研究コンソーシアム形成の連携がよい。農・ 林学が健在であるため、植物の機能に関する研究レベルが総じて高く、すぐれた機能モ デルが提出されている。進化学、進化生態学も世界をリードしており、保全生態学など の基礎となっている。
米国	技術開発 水準	0	1	研究と平行して、環境測定機器、携帯用光合成装置、などの開発・製品化が行われている。 日本の研究者の使っている機器は米国製が多い。
	産業技術力	0	1	研究機材の提供という意味では産業化が進んでいる。Phytoremediation や植物による環境整備は産業化が可能なレベルにある。
	研究水準	0	1	ヨーロッパの森林や農地のフラックスを測定し、それを相互に比較するネットワークが 早期から機能しており、説得力のあるデータを提出している。光合成過程などの植物の 機能研究も進んでいる。農学や林学が健全に発展している。
欧州	技術開発 水準	0	1	各種の環境測定用の機器が開発、製品化されている。フラックス研究に有力な自然安定 同位体測定用のマススペクトルなど欧州製の機器が定評がある。多様性研究のレベルは きわめて高い。
	産業技術力	0	1	研究機材の提供という意味では産業化が進んでいる。Phytoremediation や植物による 環境整備は産業化が可能なレベルにある。
	研究水準	0	1	各大学、研究拠点には、相当の設備があり、農学、生態系修復などの分野で積極的に論文を出版しようとしている。まだ日本や欧米諸国とは大きな隔たりがある論文が多いが、今後はレベルが上昇するだろう。欧米の一流雑誌に載る論文も散見される。
中国	技術開発 水準	×	1	中国から日本植物生理学会や日本植物学会の英文誌に送られてくる論文に限れば、自国 製の研究機器を使っている論文は皆無であり、現時点では、測定機器の開発は盛んでは ないと判断できる。
	産業技術力	×	→	現時点ではない。
	研究水準	0	→	生態系フラックスの研究はさかんだが、生態生理学、農学の研究はそれほどではない。 論文の内容は、日本や欧米諸国とは大きな隔たりがあるものが多い。今後はレベルが上 昇するだろう。
韓国	技術開発 水準	×	→	韓国から日本植物生理学会や日本植物学会の英文誌に送られてくる論文に限れば、自国 製の研究機器を使っている論文は皆無であり、現時点では、測定機器の開発は盛んでは ないと判断できる。
	産業技術力	×	→	現時点ではない。

- (註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※
 - ※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。
- (註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

2.2.7 融合研究

2.2.7.1 概観

現在、ライフサイエンスは大きな転換期に入りつつある。ライフサイエンスは従来の分子生物学的手法に加え、先端計測、物理学、数学、ロボティクス、工学などと融合しながら複合巨大科学分野へ発展しつつあり、産業や臨床等の技術にも大きな変革をもたらすポテンシャルがある。分野融合はリスクの高い新規の分野を開拓する研究であるため、既存の分野だけでなく先端的な研究に投資を行うことができる国のみが行うことができる。実際、日米欧はこれらの分野に投資を行いつつあるが、中国、韓国にはまだその余裕はない。

全般に日本は個別の研究や技術力については非常に優れたものがある。これは近年の科学技術関連予算の増加によるところが大きい。しかし、国として、優れた研究や技術力を融合して新規の分野を切り開く点については戦略的な方針がないため、せっかくのポテンシャルを活かしきれていない。例えば、日本は顕微鏡大国であり論文毎に新たな細胞解析法が生み出されているが、複雑な細胞内システムの定量的解析という方向への転換はまだ不十分である。脳科学においても個別には優れた研究や技術力はあるが、計算理論、ロボティクス、ブレインマシンインタフェース技術など分野融合を必要とする新規分野についての対応が欧米に比べて遅れている。構造生物学においても同様の点が指摘されている。さらに、分野融合のハブであるシステム生物学やバイオインフォマティクス、構成生物学など新規領域では展開次第では日本がリーダーシップをとれる可能性があるものの、下記に述べる研究・教育体制の遅れなどによりそのチャンスを活かせずにいる。

研究体制の国別比較については、米国が予算規模の大きさやボトムアップ的な研究・教育体制により他を圧倒している。例えば、米国ではシステムバイオロジーについて、2000年から NIGMS が中心になって総合展開したあと、最近 NCI、NIADI あるいは NSF が分野毎に展開し始めている。また、ブレインマシンインタフェース技術に関して、まず DARPA が年間 100億円に近いファンディングで分野を立ち上げ、ある時期から NIH、NSF も資金提供に大きな比率を占めるなど、分野融合の初期とそれが成功してからでは、違うファンディングエージェンシーがサポートするという見事な役割分担がある。このような分野融合を意図的に誘導する構造的な違いが際立つ。一方、欧州では米国と同様の方針をあえて取らずに、戦略的なトップダウン的投資により独自色を出しつつあるが、米国の優位は揺るがない。結果を見れば米国のシステムが現時点では一番優れていると言わざるをえないが、日本はそのまま真似をしても米国には及ばない。

教育体制も米国が圧倒的に優れている。例えば、米国では脳科学において、

Bio X など大学における戦略イニシアティブの事例のように、物理、数学、コ ンピュータサイエンスのメージャーと生物学を組み合わせたコースを用意した り、スローン財団の Theoretical Neurobiology などの事例のように、理論 家を実験神経科学研究室に誘導する仕組みを用意したりするなど、さまざまな 仕掛けを工夫している。他の分野も同様で、米国には分野融合を促進する「文 化しが広く根付いており、新規の領域開拓を国の方針を待たずにボトムアップ 的に対応できるシステムが整っている。また、欧州でもシステム生物学の分野 では同様の研究教育体制の整備に着手しており、近い将来に成果が出てくると 予想される。欧米とも研究推進と人材育成を同時に進めるような事例では優れ た研究成果が継続的に出されている。日本でも分野融合を促進することができ るよう主に大学での改革が望まれるがボトムアップ的な自助努力には限界があ り、トップダウン的に分野融合を促進する外部資金など何らかの手を打つ必要 がある。分野融合は独立したばかりの若手研究者が中心となる場合が多く、分 野融合を志す若手研究者の独立ポジションの整備も急務である。分野融合の成 功の秘訣は、ファンディング等による研究推進と人材育成に集約され、これら を連携して同時に進めないと効率的な成果は得られない。

分野融合の出口としては、イノベーションによる新しい産業の創生や、穀物や水産資源の長期予測など複雑な問題の解決につながることが期待される。欧米では、新しい分野を勃興させることによりニッチを獲得して新規分野での優位性を初期の段階から確保する戦略を取っており、学ぶべき点が多い。日本としては、分野融合はライフサイエンスの新しい研究潮流で、イノベーションにつながる可能性が高い分野として捉え、新しい科学技術を担う人材の教育・育成、先端的な融合研究に取り組み易くする大学・研究機関等のコアファシリティーの充実、ファンディングによる先端的な分野融合研究への誘導や新しい研究開発を支える技術・ツール開発の積極的な推進など戦略的な取組を行う必要がある。

2.2.7.2 中綱目ごとの比較

(1) システム生物学

システム生物学(Systems Biology)は、生命現象を個々の遺伝子や分子の機能のみからでなく、部分(さまざまな遺伝子や分子の相互作用)と全体(生命現象)の関係から、生命現象の動作原理を明らかにするものである。システム生物学は20世紀後半の分子生物学がそうであったように今後の生命科学全分野に普及すると期待される。2005年3月から Molecular Systems Biology(Nature 出版)のオンライン出版も開始されている。システム生物学では膨大なデータを基に複雑なシステムを解析することになるため、実験科学的計測手法とモデリングなどの数理科学的手法を互いにフィードバックさせ

ることが必須である。このように解析手法が実験と数理など多岐に渡るため、システム生物学は生命科学における分野融合のハブと位置づけられる。

実験技術としては、従来の基本的な分子生物学的な技術に加え、バイオイメージング技術、ノックアウトや RNAi などを含む遺伝子関連技術、マイクロアレイや質量分析などを含むハイスループット測定技術などがある。また、数理科学的な手法としては、膨大なデータを扱う統計的手法や、システムの振る舞いを記述する微分方程式や統計モデルを用いたモデリングなどがある。システム生物学では実験による観測とモデリングなどの数理的手法を密接にフィードバックする点が、近接領域である「ゲノム科学」との違いである。また、対象としては脳、免疫、がん、発生などを含むライフサイエンス全般であり、階層も分子ネットワークから細胞レベル、器官レベルまで多岐に渡る。

日本では、90年代の後半から世界にさきがけてシステム生物学の研究が開始された。生命現象としては生物の空間パターンや概日時計、シグナル伝達などに対して実験とモデリングを併用した研究が中心であった [1、2]。これらは主に分子ネットワークから細胞レベルにおける研究である。また、最近では器官レベルの生体シミュレーションの研究も開始された。問題は、この5年間システム生物学への新規の参入者がそれほど増加していない点である。システム生物学はバイオインフォマティクスやゲノム科学とオーバーラップして語られることが多く、ファンディングなどにおいてシステム生物学として明確な位置づけがなされていないことにもよる。一方、この数年、米国ではシステム生物学の研究が飛躍的に展開しており、日本全体でのこの分野の一層の底上げが必要である。

米国では、かなり多数の大学や研究機関で、生命システムの中心分野であるシステム生物学に対する新しい研究教育組織をすでに構築している(http://sysbio.med.harvard.edu, http://csbi.mit.edu, www.systemsbiology.org, www.qb3.org, www-bioeng.ucsd.edu/sysbio)。米国でのシステム生物学の隆盛は、ICSB(International conference of systems biology、www.icsb-2007.org/)などの学会における米国からの発表がこの5年間で10件程度から数百件程度まで著しく増加したことなどからも如実にうかがえる。このように米国はシステム生物学の分野において他国を圧倒しつつある。

欧州では、システム生物学については従来の生物物理や近年のバイオインフォマティクスとの関連を中心とした領域として発展しつつある。システム生物に特化した研究所が EMBL (http://www.ebi.ac.uk/)、Max-Plank Institute (www.mpi-magdeburg.mpg.de)、UCL (www.ucl.ac.uk/CoMPLEX/index.htm)、スイス工科大学 (www.systemsx.ch) で立ち上がっている。英国では、近年システムバイオロジーのセンターを6カ所発足させ、それぞれに対象システムを設定し、実験と計算の融合研究を進めている。

また、プロジェクトとしても独の肝細胞に特化したプロジェクト Hetatosys (http://www.systembiologie.de/de/index.html) などがある。研究者の数的には米国ほどではないものの、着実に増えつつある。さらに、欧州全体として EU による第7期フレームワークプロジェクト(FP7)によって、ライフサイエンスを強力に推進する動きに注目する必要がある。特に、システム生物学の推進は FP7 の中の重要施策になっている。既に初年度募集が始まり、今後逐次拡大して行く計画である。

韓国や中国においては、システム生物学に特化した研究組織はまだないが、韓国では KAIST (http://biosys.kaist.ac.kr/english/index.html) や POSTECH (http://ibio.postech.ac.kr/e/index.php) など一部の研究機関でその動きが見られる。また、国家事業として、2003 - 2011 にかけてのシステム生物学研究事業が進行中である。

- [1] 細胞工学 2007 年 7 月号、生物振動
- [2] 実験医学 2007 年 7 月号、生命現象の原理に迫るシステムズバイオロジー

(2) バイオインフォマティクス

バイオインフォマティクス (BI) という分野は生物学全体を包含するほどに広範となり、その定義も様々である。数理モデルを考案、アルゴリズムをデザインする作業から、手持ちのデータに既存のソフトウェアを適用するだけの作業まで、すべてBIと呼ばれる。プログラミング自体を計算機科学とは呼ばず、データ整理だけを生物学とは呼ばない事情とは対照的である。その言葉の使われ方は実際の研究やスキルを反映していないため、分野や研究の内容を把握する際には特に注意を要する。書店に並ぶ教科書やハウツー本のタイトルにも使われ方の幅広さが端的に表れている。

BIという言葉自体は日本全国に広く定着し、あたかも学部や大学院教育が整備されたように思われがちである。しかし、実際の基礎研究力、技術力はアジア諸国にも遅れをとりかねないほど低迷しつつある。その主原因は基礎となる計算機科学力の低さ、産業技術力の不足による大学(院)卒業生の受け皿不在、それらに起因する若手の人材不足である。実情は、BI研究の主軸となるべき日本バイオインフォマティクス学会や CBI 学会等で 20~30 代の若手学会員が増加、活躍していないこと、ISMB/ECCBやGIW、CSB等、主要な国際学会で論文が採択される日本人数が10年前に比較して増加も(減少も)していないことから伺える。これに対し、韓国や中国出身者の研究論文数増加は顕著である。日本は90代半ばからBI研究に参画し好スタートをきったものの、日本発のソフトウェアで世界に知られるものは京都大学のKyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 程度という状況にある。

BI分野で圧倒的優位に立つのは米国である。アメリカンドリームを重視し、やり直しのきく社会が支えるベンチャー企業の多さ、産業的受け皿の大きさは、日本のバイオ研究資金が殆ど米国系の会社に流れる点からも明らかである。米国は大学の学部を臨機応変に再編できる柔軟性をもち、時代に合わせた教育をおこなっている。世界中から優秀な人材も集まってくる。また、BIの基本部分は計算機科学の技術力である。この点からも米国や欧州が優位で日本が遅れている構図が今後も崩れそうに無い。

米国を追随する欧州では、遅れながらも高等教育機関にBI部門を設置、主に東欧圏からの人材を基礎にBI層を築き上げている。東欧圏の研究者にとってインフラが不要なBIは切迫した経済環境から脱出できる格好の題材である。こうして、もともと基礎数学に優れる国々が次々とBI研究者が名をあげ、目先の研究資金を他分野からつまみ食いするだけの日本とは異なる優れた研究、教育環境を作り上げつつある。

以下に、個別の研究領域について比較する。

ゲノムおよび配列データベース(DB)は米国 National Center for Biological Information (NCBI; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)と欧州 European Bioinformatics Institute (EBI; http://www.ebi.ac.uk/)が 群を抜いて二大拠点である。この背景にはゲノムアセンブリ(再構成)とアノテーション(注釈)技術を扱える技術員層の厚さの違いが大きい。配列読み取り技術の緻密さと正確さに優れる日本だが、アノテーターや技術員を薄給かつ任期制でしか雇えないため、大きなプロジェクトを継続して組織化できていない。その中で産総研の H-INV(http://www.jbic.or.jp/activity/i_db_pj/h-inv_db.html)はアノテーター養成でも健闘している。ソフトウェア面で、世界レベルのアセンブリを実現できているのは東大のみであろう。

文献 DB は NCBI の提供する MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih. gov/sites/entrez) が世界標準であり、オントロジーを含む文献情報解析のほぼ全てがこれに依存する。配列 DB や文献 DB などの研究インフラ作りは、他の DB から中身を自動生成やリンクできる二次 DB とは一線を画した重要度をもち、真の基礎科学力を持つ国、機関でしか構築できない。この点 JSTの JDREAM II (http://pr.jst.go.jp/jdream2/) は良くできているが使用性に改善の余地がある。

配列解析アルゴリズムの基礎は計算機科学に近く、米国やイスラエルが圧倒的優位を保っている。論理型のアルゴリズムでは伝統のある欧州も強い。京大の配列アライメントツールは専門家間で評判が高いが、普及率で圧倒的優位を保つのは NCBI が提供するツール群である。アライメントや分子系統樹は優れたツールが出尽くした感があるもののウエスタンオンタリオ大学(カナダ)が開発した Pattern Hunter が世界標準と言われる Blast を数百倍

上回る性能を出したように(http://www.bioinformaticssolutions.com/products/ph/)、画期的なアルゴリズムが発見される余地はある。日本にはSupport Vector Machine(SVM)などの機械学習分野を BI に応用する研究者が多いが、理論的成果を生物学に適用するだけに留まっている。

たんぱく質立体構造解析では理研の専用計算機 MDGRAPE (http://mdgrape.gsc.riken.jp/) が目を引く。立体構造の DB や構造予測に使う記述子の作成といった BI の基礎部分では阪大の PDBj (http://www.pdbj.org/index_j.html) や eF-site が健闘している。

トランスクリプトームやプロテオーム等、オミクス科学の解析は数理統計が基本になっている。ネットワーク解析やネットワーク推定問題は初心者でも参入しやすく論文も通りやすいため、世界的に研究者人口は多い。しかし、ゲノムネットワークのような大プロジェクトでは BI の既存手法をより多くのデータに適用する以上の成果が無く、その成果をまとめて公開する DB も用意されていない。BI という点では米国の Glue Grant や ENCODE プロジェクトも実りある成果とは言い難い。

パスウェイ解析では京大の KEGG が世界中で利用されている。システム生物学関連では米国シアトル Systems Biology Institute が開発した描画ツール Cytoscape や、東欧の天才プログラマによる Pajek、データ解析パッケージの Bioconductor、Bioperl 等オープンソースプロジェクトの気運が底上げされたが、BI リテラシーの延長線上にあたる作業であり、研究成果とは言い難い(例えば新しい OS を作成するようなものである)。日本はこうしたプログラマによるリテラシー強化ツールの開発には大きく貢献している(例えばhttp://open-bio.jp/)。

(3) 構成生物学

「生命とは何か」という問いは自然科学者を昔からひきつけてきていた問いである。19世紀中盤の1852年にウィルヒョウが「すべての細胞は細胞からのみ分裂によって生じる」と主張し、1858年にパスツールが「基質から自然に生命が発生する」という自然発生説を明確に否定する実験を行って以後、生命と物質の境界が認識されてきている。20世紀に入り、細胞(あるいは「生命」)を物質から再構成・合成する試みは、生命科学および周辺技術の発展段階で、その都度志向されてきた。例えば、初期の分子生物学では、試験管内における DNA 複製の酵素反応が生命の再構成と表現され、リポソームをモデル人工細胞膜として扱う研究や、人工生命(Artificial Life)のようにコンピュータ内で生命の特性を再現する試みなども行われてきた。さらに20世紀後半から21世紀初頭にかけての分子生物学やゲノム科学の進展により、生体分子の種類や分子間のネットワークに関する情報が、以前に比べて飛躍的に増加し、

各種データベースの整備、任意の配列を持つ核酸の合成やタンパク質合成の効率化、反応の場を提供する工学や観察技術の進展が図られ、生体分子システムの人工設計や、モデル細胞における動的で複雑な生体分子ネットワークの構築が推進されている。また、遺伝暗号の改変や、生体分子コンピュータといった、生体システムのデザインと実装も行われている。一方、工学分野では、ナノバイオテクノロジー、マイクロ加工技術(MEMS)、化学工学、材料工学などが発展し、細胞サイズのウエットな(生体由来の素材を用いた)機能デバイスを作り上げる技術も生まれてきており、細胞機能の再構成・設計の可能性を踏まえ、こうした技術や知見の融合を目指す新しい学際的研究領域誕生の機運が熟してきている。

米国では特に、工学色・応用色の強い研究に強みがある。コミュニティとしては、MITの工学者が中心となって国際的な研究コミュニティが形成され、国際会議としての 2005 年に Synthetic Biology 1.0 がボストンで、2006 年に Synthetic Biology 2.0 がサンフランシスコでそれぞれ開催されている。また若手教育をかねた学生チームの国際コンペティションである iGEM が MIT で 2005 年から毎年開催されている。米国では戦略的なファンディングが複数立ち上がっており、DNA 合成技術を中心にベンチャーキャピタルによる投資も積極的に行われている。研究事例としては、進化工学の発展として遺伝子ネットワークを設計・実装する研究、代謝工学の発展として大腸菌・酵母に薬剤を人工的に作らせる研究等が発展している。この他にも、人工塩基対の合成や非天然アミノ酸をもつ機能性タンパク質の合成など生体高分子を人工的に設計・合成していく試み、さらにはJ人工細胞の合成の試みが進展しつつある。

欧州は、米国の工学的な流れを追いかけている。2007年に Synthetic Biology 3.0 がスイスで開催され、同年にスペイン・バルセロナやスウェーデン・イェテボリで Synthetic Biology 関連の国際会議が開催されるなど、この分野の活動が活発化している。グラントとしても FP6 によって構成生物学が積極的にサポートされており、共同研究チーム構成の中にコミュニティづくりの部門が設置されるなど、戦略的・積極的に米国・日本とのネットワーキングを図っている。研究事例としては、人工細胞を合成する試みが、ETH やローマ大学を中心に進展しつつある。また、ETH では哺乳類培養細胞に人工的な転写回路を設計していく研究を展開しつつある。また伝統的に欧州が強みをもつ代謝工学の発展として生物に様々な代謝経路を設計・実装する試みが複数のラボで地道に進展しつつある。

日本では、再構成研究に伝統的な強みを持ち、本分野を工学・応用としてではなく、科学として位置づけた研究活動が盛んである。コミュニティとしては、若手 PI が中心となって 2005 ~ 2006 年に「細胞を創る」会議が福岡・東京・

大阪で開催され、その後 2007 年に「細胞を創る」研究会 0.0 が発足している。また 2006 年に国際会議 "synthetic approaches to cellular functions" が東京で開かれている。研究事例としては、大腸菌無細胞翻訳系の試験管内再構成やバクテリア概日時計の試験管内再構成など華々しい成功が報告されている。哺乳類皮膚細胞からの iPS 細胞の構成や光応答性の時計細胞の構成とシンギュラリティ現象解明への応用など哺乳類細胞を用いた再構成・設計の研究事例が世界に先駆けて報告されている。ファンディングについては、欧米が戦略的なファンディングを複数立ち上げているのに対して、日本では、個別研究を中心に再構成研究の流れを作り出しつつあるものの、戦略的なファンディングが存在しない。

アジアでは、2007年に中国のチームが複数 iGEM に参加しており、若手を中心に研究が活発化しつつある。また 2008年に Synthetic Biology 4.0 が香港で開催されることが決定し、この会議を契機に日本以外のアジアにおいても構成生物学が活発することが予想されている。

(4) 脳科学

脳科学は、そもそも分野融合的に形成された新領域であり、それがまた他分野と融合するという重層的な構造を持っている。このため、医学部の生理学、解剖学教室、あるいは理学部、生物学科の動物生理学教室等が中心であった 1960 年代の神経科学は、50 年間に、物理、分子細胞生物学、非線形科学、応用数学、ロボティクス、そして心理学や認知科学の一部も飲み込む複合巨大分野となった。最近 20 年間では遺伝子工学を含む分子生物学、先端計測、物理学・数学、ロボティクスを含めた工学、先端医療との分野融合が激しく進んでいる。本項目では、このような分野融合の中でも計算理論、ロボティクス、ブレインマシンインタフェース技術を中心に神経科学、認知科学を加えた動向を述べる。

脳科学が単なるデータの蓄積だけでなく、他のハードサイエンス分野と同様に科学の名に値するためには、膨大なデータの意味づけをする理論・モデルが成熟する必要がある。これは、従来の医学・生物学の教育ではまかないきれないために、過去20年の間に物理学、数学、コンピュータサイエンスなどの分野から大量に人材が脳科学に流れ込み、計算論的神経科学と呼ばれる分野が重要な役割を占めるに至った。特にアメリカでは、覚醒動物のニューロン記録を行う有力なラボには必ずと言って良いほど、このような人材がいる。これには、米国の融合分野の人材を育てる様々な仕組みが役立っている。例えばBio X など、物理、数学、コンピュータサイエンスのメージャーと生物学を組み合わせたコースを用意すること、スローン財団の Theoretical Neurobiologyなど、理論家を実験神経科学研究室に誘導する仕組み、また NIH、NSF の

training grant には分野融合のためにファカルティ、ポスドク、学生を系統的にサポートするシステムがある。大学のアイデアと資金を核にしつつ、そこに財団の金を誘導し、最終的には政府の training grant を有効に重ねるという奥の深さによって、機動性と安定性を組み合わせた施策が可能となっている。

ロボティクスと神経科学、認知科学の融合は、日本が世界に誇れる数少ない 先導的な分野融合である。しかし、残念ながら、それが大学の少なくとも学科 として、政府系の資金で安定的にサポートされていない状況がある。それに引 き替え、米国では、例えばブレインマシンインタフェース技術に関しては、ま ず DARPA が年間 100 億円に近いファンディングで分野を立ち上げ、ある時 期から NIH,NSF も資金提供に大きな比率を占めるなど、分野融合の初期とそ れが成功してからでは、違うファンディングエージェンシーがサポートすると いう見事な役割分担がある。このような分野融合を意図的に誘導する構造的な 違いから、米国では Department of Neuroscience という、まさに分野融 合の結果生まれた神経科学学科の中に、計算神経科学、ブレインマシンインタ フェース研究などがバランス良く育まれるのに対して、いまだに日本の大学に は、神経科学学科というものが存在しない。

分野融合で最も肝心なのは異分野に通じた人材の育成である。日本でも恒久的な人材育成が必須であるが、これは大学院生レベルから行う必要があるから、大学、大学共同利用研究機関にベースを置く必要がある。このとき、気をつけなければならないのは、ファカルティについて全く新しい人を集めないと、名前変え、所属変えだけでは、結局、羊頭狗肉となる。見せかけだけの分野融合では、百害あって一利なしである。初期資金10年間を、毎年10億円程度、米国のDARPAに対応するようなエージエンシーが拠出し、あとは成功すれば、文科省やJST、あるいは大学などの自助努力で自然に継続するだろう。

(5) イメージング

日本は分子モーター研究を中心に分子イメージングで世界をリードしており、力測定やマイクロ TAS との複合計測に特徴がある。しかし、計測手法や解析理論の高度化が必須で、人材の積極的な確保が急務である。多光子顕微鏡、OCT、光トポグラフィーは世界のトップレベルにあるが、実用化は他国の後塵を拝することが多い。

細胞イメージングでは新たな細胞解析法が多数生み出され、国際的な生物顕微鏡企業・光検出器企業があるが産業に結びつけるシステムが整備されていない。レーザー分野でも、和周波レーザー、波長可変レーザーといった特徴ある技術が現れてきているが、周辺機器を含めた計測システム開発、特に画像処理ソフトは脆弱で、一刻も早い対策が望まれる。また、単なる可視化から、複雑な細胞内システムの定量的解析へ進みつつある中で、共焦点顕微鏡など既製技

術の改良や応用は盛んであるがシステム開発が進んでいない。超解像(STED, PALM, 4-pi など)技術は独国に遅れをとり、反応ネットワーク解析では米国に大きく差を付けられている。MRIの世界シェアは2位で、JASTECが世界に先駆けて優れた超伝導線材を開発し、その技術開発力では世界を牽引している。しかし、1.5Tから3Tへと高磁場化が進み、MRIと光計測、PETなどを組み合わせたマルチモーダルイメージング研究を進める世界の流れからは遅れを取り始めている。有機合成蛍光プローブ及び蛍光蛋白分野では事業化も進んでいるが、量子ドットなどのナノプローブの分野では研究者層が薄く遅れをとっている。

イメージング分野は大学等に新技術の芽があり、世界有数の装置、部品メーカーがあるなど産学連携による一層の技術革新が見込める。しかし、創薬における分子間相互作用の解析に応用されつつあるオリンパス㈱と独工ボテック社の共同開発による共焦点レーザーを用いる1分子蛍光分析システムなど、依然として日本企業は新製品開発で海外の研究機関や企業と協力する場合が多い。

米国は1分子 FIONA、1分子 FRET、1分子偏光、高速1分子イメージングなど計測手法の研究グループと計測サンプルを供給する研究グループが計測に適したサンプルをデザインし基礎データを収集、すべての計測手法を流れ作業で試験するという研究連携の伝統がある。また、理論研究者や他分野の研究者との協力連携が円滑に行われている。フェムト秒パルスレーザー、赤外線ディテクター、EMCCD など最新の光イメージング中核技術を有し、マイクロ流路・細胞操作技術・画像処理法・シミュレーションなどの周辺技術、ソフトウェアも強い。

NIH が画像医学と生体工学を融合する国立生物医学画像・生物工学研究所 (NIBIB)と MRIと他の光・PET などを組み合わせた総合イメージングセンターを設立し、研究支援を積極的に行い、研究や開発の水準を押し上げる原動力となっている。ヒト用の 4T 以上の高磁場 MRI が MGH、ミネソタ大、オハイオ州立大などに導入されるとともに、動物用 MRI 装置との垣根をなくすシステムも構築されつつある。細胞内イオン可視化蛍光プローブ、リコンビナント蛍光蛋白や半導体量子ドットを利用したナノプローブの分野では、質量ともに他国を圧倒しており、市場のかなりの部分を大手生命科学関連試薬会社やベンチャーで押さえている。

欧州では50あまりの研究施設をネットワーク化する分子イメージング施設 (NENIL) が構築され、研究が加速しつつある。また、EMIL、DiMI と呼ばれる基礎系、および臨床系の分子イメージング連合が形成され、MRI だけでなく、光、PET、超音波などの生体イメージング研究を進めている。独国の

水準は特に高く、STED、4-pi など高分解能顕微鏡技術が生み出されている。優れた光学顕微鏡技術を開発してきた基礎研究者や物理学者、企業(ライカ、ツァイス等)が多く存在するため、光学顕微鏡技術に関連した「技術開発水準」「産業技術力」は高い。MRI は世界トップレベルでシーメンス、フィリップス、ブルカーの3大メーカー間での装置の融合が進み、ヒト用ソフトを用いた動物用 MRI 装置が動かせるようになっている。イメージングプローブは、日本、米国に及ばない。

中国では優秀な人材は欧米に流れる傾向が強く、ポスドクとして優れた仕事を残す例が目立っている。しかし、留学生の呼び戻しに付随する欧米研究室とのコネクション、戦略的な国家政策による人材、設備の充実により、技術力の爆発的な引き上げが起こる可能性は否めない。産業技術力は低く、基礎研究の成果や特許を実用化に結びつけるには時間がかかると思われる。量子ドット、蛍光プローブ関連関係などの研究が目に付くが、MRI、PET 関係のプローブ開発はほとんど進んでいない。

韓国では中国と同様な留学生の呼び戻し、KAIST など集約的な研究所の設立で論文数などは顕著に増加している。産業基盤として光エレクトロニクスに関するインフラが整備され、光イメージング臨床機器の分野で日本と競合する可能性がある。KAIST やガチョン医科大に高磁場 MRI が導入され、若手化学者が新規造影剤開発を行うなど MRI 研究は活発化してきている。

(6) 構造生物学

タンパク質や核酸などの生体高分子は、その立体構造、すなわち構成原子の立体配置にもとづいて様々な機能を発揮し、細胞内外で特異的な相互作用をして複雑な情報エネルギーネットワークシステムを形成して生命機能を支えている。構造生物学は、この複雑なシステムを構成する各分子、それらが集合して形成する超分子、そして細胞内小器官から細胞に至るまで、その立体構造情報を原子・分子レベルの高分解能で解き明かすことにより生命機能の解明を目指す。研究手法として主に使われるのが X 線回折、電子顕微鏡像解析、NMR であり、そして広い意味では光学顕微鏡による細胞内部構造のダイナミックな変化の可視化も含まれる。技術開発としては、解析対象となる生体試料を解析に最適な状態で高純度大量調整する分子生物学・生化学分野と、解析装置や解析技術の開発という物理学・工学分野に大きく分かれる。

試料調整技術は個々の研究室レベルで開発が進められ、確立した技術の汎用 化も容易なため、世界の各地域で技術レベルに大きな差はないが、無細胞系で のタンパク質発現技術など日本が世界に先駆けているものもある。企業での計 測装置や解析技術の開発では、X線回折計(リガク)や電子顕微鏡(日本電子、日立)など世界の先端を牽引するものもあるが、NMR(ドイツの Bruker)、電子顕微鏡(オランダの FEI)、2次元像検出器(ドイツの Tietz)など、様々な基幹装置の開発で世界をリードする企業が最先端技術開発を進めている。電子顕微鏡では、最高到達分解能などの点で性能は優れていても、使い勝手の悪さにより販売数で日本電子や日立が FEI の後塵を拝する傾向にある。特に凍結細胞などの内部構造を可視化する電子線トモグラフィーでは圧倒的に FEI の装置が使われている。大学や企業に高いレベルの要素技術はあるものの、実用レベルに開発を進めて使える装置を製作・量産する体力が不足している印象が強い。 JST の CREST やさきがけなどで先端計測技術開発は支援されているが、さらなる充実が必要であろう。この分野では、新しい解析技術やプログラムの公開と汎用化が推進されており、世界各地域の研究室で開発された技術が早期に利用可能であるため、世界的な地域格差はない。

日本の研究水準は高く、特に膜タンパク質や超分子複合体などでは X 線や電子線による研究で世界最高レベルの成果が数多く出ているが、米国の研究層の厚さ、欧州の伝統的水準の高さに比べると、分野全体の平均レベルとしてはまだ少し弱い印象がある。たんぱく 3000 プロジェクトの貢献もあって研究人口も増加し、優秀な若手人材も数年前よりはるかには豊富になったが、欧米、特に米国のそれに比べるとまだ少ない。日本の製薬企業の研究水準もそれなりに高く、例えば、Spring8 の利用を目的に製薬協タンパク構造解析コンソーシアムが組織され、薬剤設計などで創薬研究に貢献してはいるが、多くの場合に成果が公開されないため実情を把握することは難しい。欧米の製薬企業はこの分野に巨額の投資をしており、その勢いは日本のそれとは圧倒的に違うレベルにあるという印象を受ける。

2.2.7.3 比較表

◆分野融合 システム生物学 【数理科学、シミュレーション、制御工学、統計モデル、ハイスループット定量化技術】

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	0	→	ERATO プロジェクト (2000-2005) の実施、慶応大学先端バイオサイエンス研究所の設立、リーディングプロジェクト (バイオシミュレーション:2003)、CREST(JST) など個別研究の推進は計られているが、分野融合としての取組は弱い。いわゆるウェット (実験) とドライ (理論) をどちらも駆使する研究者が増えれば、米国に迫れるポテンシャルはある。
	技術開発 水準	0	→	計測技術については十分な国際競争力を持っているが、システムの解析につなげる技術開発、装置化の取組が少ない。創薬研究に取組むベンチャーも少ないなど、全般的に米国の企業に比してその重要性があまり認識されていない。
米国	研究水準	0	1	Glue Grant、システム生物学センターの設立 /NIH、BioSpice(DARPA)、Genome To Life(DOE)、Multi-Scale Modeling Initiative など融合研究を進める政府のファンディング、プロジェクトの実施やハーバード大のシステム生物学学部の開設、MIT、コーネル大などによる戦略イニシアティブの実施、QB3(UCSF) やブロード研究所などの設立により、研究者人口の増加や研究の質の飛躍的な向上が見られる。特に、若手研究者による新しい分野の開拓が目覚ましい。
	技術開発 水準	0	1	Entelos(バイオシミュレーション予測による患者モデル)、GNS(がん、心臓病のシミュレーション) などのベンチャー企業が成功しつつある。また、メルク、Eli Lilly 等のメガファーマにおいては、数年前よりいち早くシステム生物学の研究者をヘッドハントして創薬開発などに取り入れることを積極的に進めている。
欧州	研究水準	0	1	ドイツの Hepatosys、スイスのシステム X、英国 BBSRC によるシステム生物学 C O E などの国毎のファンディングや EU の FP 6 によるファンディングに加えて、英国 UCL や、独 Max Planck 研究所、EMBL、スイス工科大学がシステム生物学に特化した研究所を立ち上げており、着実に力を伸ばしつつある。計測先端技術(ウェット)についてはどちらかと言えば日本のほうが進んでいるが、ドライを融合してシステムを解析することの重要性をよく理解しており、徐々にではあるが確実に進歩すると思われる。
	技術開発 水準	0	1	Eli Lilly にシステム生物学グループが設置されるなどメガファーマにおける技術開発体制の整備が進んでいる。
中国	研究水準	Δ	→	従来の生命科学において日欧米の技術を追従することフォーカスしており、システム生物学など新規領域開発まで手が回っていない。ただし、欧米に在住する中国人研究者の中にはシステム生物学を解析している研究者もあり、ポテンシャルは高い。
	技術開発 水準	×	→	従来の既存の生命科学技術において日欧米の技術を追従することフォーカスしており、 システム生物学まで手が回っていない。
韓国	研究水準	Δ	1	日欧米の技術を追従。ただし、KAIST を始めシステム生物学に対応する動きはある。
特型	技術開発 水準	×	→	日欧米を越える開発力は未だ持っていない。

全体コメント:融合研究としてのシステム生物学やその技術開発は急速に進展しているが、世界的に産業技術力に関わる製品への応用はこれから。

※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。

⁽註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

⁽註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \下降傾向]

◆融合分野 バイオインフォマティックス【ゲノム/配列DB、文献DB、配列解析アルゴリズム、 立体構造解析、オミクス解析、パスウェイ解析】

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	7	バイオインフォマティクスが普及し一段落ついたと認識される傾向があり、研究者人口 が減少。研究費が今後減少することも大きく影響。
日本	技術開発 水準	0	7	製薬やベンチャーが少なくもともと求人も少なかったが、最近になって三井情報や日立 などが相次いでライフサイエンス部門から撤退。
	産業技術力	Δ	V	基礎研究を行える体力を持つ製薬企業はもともと少ないが、最近の経営統合ブームで基礎研究からさらに撤退傾向に拍車。国内にある外資系企業の研究所も相次いで撤退(ロシュやグラクソに続き、今年ファイザーも中央研究所閉鎖)。
	研究水準	0	→	1000 ドルゲノムプロジェクト、人工ゲノム、ハプロタイプ解析などで一人勝ち状態がつづく。ゲノム配列読み取りで圧倒的な優位に立つため、関連する解析も全て米国中心。
米国	技術開発 水準	0	→	研究分野におけるニーズが非常に多く、ベンチャー企業の数、質ともに他国を圧倒。近年は超高速シーケンシング技術を独占。
	産業技術力	0	→	DNA チップ事業、DNA シーケンサーなどで圧倒。
	研究水準	0	1	旧ソ連や東欧圏において多くの研究者を輩出。優秀な人材の層が厚い。
欧州	技術開発 水準	0	7	酵素科学の Zymogen などヨーロッパが優位な部門も多いが、一時のバイオベンチャーブームは去った。
	産業技術力	0	→	大手の製薬企業は当たり外れの多いバイオインフォマティクスやシステムバイオロジーに対して慎重姿勢。
	研究水準	×	1	中国本土においてバイオインフォマティクスの研究は殆どみられない。近年、国内研究 所へ米国等で優秀な成績を上げた研究者を呼び戻す運動が進んである。
中国	技術開発 水準	×	1	ヒトゲノムやヒトメタボロームに特化した形で国主導の大型解析が進行中。ただし開発 力や成果は未知数。
	産業技術力	×	→	目立った活動をしている企業は無い。
	研究水準	Δ	1	バイオインフォマティクスの研究者が急速に増加しており、数年のうちに応用研究は日本に比肩するであろう。独創性という点では劣っている。国際会議等の誘致にも積極的。
韓国	技術開発 水準	×	→	英語による国外へのアピールに長けているが、システムバイオロジーやインフォマティクスという流行を追いかけているだけなので、長期的な視点にたった独自の技術は育っていない。
	産業技術力	×	→	目立った活動をしている企業はない。

全体コメント:測定、要素技術の開発では日欧が先行。出遅れた米国が急速に追いついた。特に植物メタボロームやリピドームで欧米が研究拠点を組織し、戦略的にこの分野を一気に推し進めようとする動きがある。中国も欧米型の拠点形成に動き出す。産業分野では、欧米で多くのベンチャーが誕生し、分析メーカーも参入した。日本の幾つかの発酵食品企業はメタボロームを研究開発に取り入れているが、製薬会社は様子見模様である。一方欧米の製薬企業は疾患マーカー探索や治験にメタボロームが有効か積極的に検討を始めている。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆融合分野 構成生物学【核酸合成、非天然材料、無細胞蛋白質合成系、人工遺伝子回路、人工細胞、 ナノバイオ】

国· 地域	フェーズ	現状に ついての 比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	©	1	2002年頃から文献数が伸びている。生命システムの再構成研究に伝統的な強みがある。東大でタンパク質合成系の再構成、名大で生物時計の再構成、京大でES細胞の再構成が進んでいる。 基盤技術としても大学・理研等で非天然型の核酸の合成、小麦胚芽・大腸菌の無細胞蛋白質合成系、ナノバイオ (BIO-MEMS) などでは水準の高い技術開発が行われている。個別研究に頼るか応用研究に偏っており本分野を有機的にカバーした戦略的なファンディングはまだない。
日本	技術開発水準	0	7	微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発(NEDO)でミニマムゲノムなどの技術開発が進められている。協和発酵、花王、旭硝子等で技術開発が進められている。また、ハードコアな生化学者がタンパク質 3000 Pによってサポートされ多数生き残っており、これらの研究者がうまくサポートされればタンパク質を扱う技術の開発に強みを残すことになろう。
	産業技術力	0	1	ニチロが高純度天然型 DNA を供給している。また、フルノが DNA マイクロアレイ合成機を販売している。DNA 合成会社が複数立ち上がっている。小麦胚芽・大腸菌の無細胞タンパク質合成システムを核とした会社が複数立ち上がっている。
	研究水準	0	A	2002 年頃から関連の文献が急激に伸び、文献数では一位である。工学色の強い研究、応用研究に特化した研究に強みがある。2003 年、ローレンスバークレー研究所が世界で始めて合成生物学部門を設けた。2004 年からロス・アラモス研究所は DNA を使わない人工生命プロジェクトを開始。NSF が 2006 年に工学研究センターの一つとして、SynBERC を設立。大学では遺伝子回路、人工細菌の合成などの研究が盛んで、MIT、ボストン大学、ハーバード大学などがあるボストン地区では様々な分野の研究者が参加する活発な研究コミュニティが立ち上がっている。
米国 	技術開発水準	0	A	Genome To Life (DOE) では 2018 に向けたバイオ燃料開発に、DARPA では電子機器用プラスチック燃料開発に合成生物学的手法を取り入れている。また、B&M Gates 財団が植物の遺伝子回路を微生物に導入する方法で抗マラリヤ薬の製造に資金提供し、UCB で研究が進められている。Coden Devices、Synthetic Genomics など 10 社を超えるのベンチャーがマサチューセッツ州、カリフォルニア州で立ち上がり、技術開発を進めている。
	産業技術力	0	1	DNA 合成を請け負う会社が 40 社以上立ち上がっている。
	研究水準	0	7	2002年頃から関連の文献が伸びている。発酵研究、代謝制御研究に伝統的な強みがある。ドイツ、英国、フランス、イタリア、スペイン、オランダ、スウェーデンなどで研究が活発化している。 2003年に Fp6の Nest Pathfinder プロジェクトが立ち上がり、17のプロジェクトとこれらのプロジェクトを戦略的に進めための研究の支援や生命倫理などの諸問題に取り組む TESSY財団が設けられている。
欧州 	技術開発水準	0	1	Protolife (伊) 等のベンチャーが立ち上がり、技術開発を進めている。イスラエルの Weizmann 研究所が再帰計算に着想を得た新規のDNA合成法を発明し、技術開発を進めてい る。
	産業技術力	0	1	DNA 合成を請け負う会社が 20 社以上立ち上がっている。
	研究水準	Δ	7	目立った研究活動はないが、帰国研究者を中心に研究を立ち上げる動きがある。2008年の国際合成生物学会は香港で開催され、アジアで最初のホストを務める。学生の教育に力を入れて折り、iGEMに複数の学生チームが参加しており、次世代の研究水準は急速に伸びていくことが予想される。
中国	技術開発 水準	×	→	目立った技術開発を進めている企業はない。
	産業技術力	Δ	1	DNA 合成を請け負う会社が複数社立ち上がり、低コストを武器に市場を広げている
	研究水準	Δ	1	目立った活動はない。
韓国	技術開発 水準	×	→	目立った技術開発を進めている企業はない。
	産業技術力	×	→	特に注目すべき装置の製造は行われていない。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※ ※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。

(註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆分野融合 脳科学【計算理論、ロボティクス、ブレインマシンインターフェイス技術、神経科学、 認知科学】

		現状に	近年の	
盄・	<u>~</u>			の充実をおいってい、人のの
地域	フェーズ	ついて	トレ	留意事項などコメント全般
-0-50		の比較	ンド	
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。神経回路理論は日本が世界をリードしてきた。 ロボット分野の融合も世界をリードしている。神経回路学会、脳を創る分野など、数学、 工学、物理などとの分野融合は研究レベルでは活発だが、人材育成のシステムが、米国 には遠く及ばない。
日本	技術開発水準	0	1	ロボットと脳分野、ブレイン・マシン・インタフェース分野では、民間企業の投資が急速にスタートし、政府系の予算も増加することが見込まれるので、今後に期待されるが、現在の技術開発の規模は、米国にも欧州にも大きく遅れている。自動車メーカがブレイン・マシン・インタフェース分野に本格的に参入したので、今後急激に伸びることが期待される。
	産業技術力	0	1	人工網膜チップなど、産業化に成功した脳を創る分野の製品がある。脳活動非侵襲計測 についても光計測については、大企業の実力がある。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは非常に高く、世界をリード。全ての分野において、豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出している。とくに神経科学と他の分野の融合人材を育てる様々な仕組みを重層的に用意しているところに圧倒的な強みがある。
米国	技術開発 水準	0	1	DARPA の予算と大学発のベンチャーが相まって、ブレイン・マシン・インタフェース分野などでの萌芽期の技術開発水準の立ち上がりの速さは、他国を寄せ付けないものがある。
	産業技術力	0	1	ブレイン・マシン・インタフェース分野は、ベンチャー中心で、日本のような大企業の 参入はまだないところに、競争になる可能性を残している。
	研究水準	0	1	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。特にドイツで、計算論的神経科学の研究、それの一種の応用と見なされる脳波ベースのブレイン・マシン・インタフェース研究の質と量が高い。
欧州	技術開発水準	0	1	ドイツでは臨床医学者と工学者が共同で、ALS等難病患者向けのブレイン・マシン・インタフェースを実用的に開発しており、EUの研究予算はロボティクスと脳・認知科学の応用分野のプロジェクトを手厚くサポートしている。
	産業技術力	0	1	ドイツ、スウエーデンを中心に、大企業が神経科学とロボティクスなどとの融合分野の 実用化に興味を持っている。
	研究水準	×	→	いくつかの研究は発表されているが、水準は高くない。
中国	技術開発 水準	×	→	殆ど活動はない。
	産業技術力	×	→	指標となる活動が見当たらない。
	研究水準	Δ	→	少数ではあるが、世界的に見て平均的な研究成果はある。
韓国	技術開発 水準	×	→	水準は高くない。
	産業技術力	Δ	→	韓国内のベンチャー企業がゲーム用の脳波ベースのブレイン・マシン・インタフェース を低価格で販売している。

全体コメント:日本は、基礎研究レベルでは予算が比較的潤沢だが、人材を育てることに使われていないため層が厚くならない。また、技術開発、産業技術力へと基礎研究のレベルが連動していない。米国は基礎研究と応用研究の両者で、豊富な予算と層の厚い人材を有し高いレベルの研究環境を維持し、圧倒的に世界をリードしている。欧州では、特にドイツで計算神経科学の全国ネットワークがつくられ(Bernstein Center)、非侵襲型ブレイン・マシン・インタフェースを実施するなどの取組が顕著である。全体的に研究、技術開発の水準が高い。中国・韓国は、基礎研究の歴史が短く、目立った動きはない。

- (註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※
 - ※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。
- (註2) 近年のトレンド [/ : 上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆融合分野 イメージング【分子イメージング、細胞イメージング、個体イメージング、プローブ開発】

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	A	全般に基礎研究レベルは高いが、応用・開発では既存技術の改良や、生物の基礎研究への応用が中心で新技術開発に関する寄与は大きくない。多光子顕微鏡、OCT、光トボグラフィで欧州を抜き米国とともにトップレベルにある。また、MRI、X線を利用したイメージング、1分子計測等に特徴がある。MRIの研究者人口は多いが臨床応用中心で基礎研究者の育成が遅れている。造影剤開発は化学者の参入により米国、欧州を追い上げている。有機合成蛍光プローブ、蛍光蛋白質、PET プローブは論文、特許ともに増加傾向にあり、独創的な研究が展開されている。ただし、量子ドットをはじめナノブローブの分野では米国に劣っている。
日本	技術開発水準	0	1	光源、顕微鏡、光検出器等ハードウェアのほとんどの分野において高い水準を維持している。東芝は世界に先駆け商用M R I 装置を販売するなど高い技術力があるが、基礎技術は欧米のものを利用している。プロープ開発は基礎研究水準の高さに比して製品化が遅れているが、分子イメージング研究プログラムにより技術開発が加速されつつある。細胞内情報伝達研究用光プローブ、蛍光蛋白質については事業化が進んでいる。しかし、量子ドット等のナノブローブの実用化は非常に遅れている。
	産業技術力	0	7	レーザー、レンズ、ディテクターなど光イメージングの基礎となる部品では世界的な水準にある。一方、光ファイバなど通信用はトップクラスだが計測用は欧米に劣る面がある。光学顕微鏡、電子顕微鏡、光検出器の産業技術力は高い。また、遅れをとっていたレーザー分野でも特徴を持った製品が出てきている。周辺機器はやや弱く、画像処理ソフトは特に遅れている。東芝、日立などの開発企業はあるものの、世界的なシェアの拡大のためには今後の産学連携が必須である。
	研究水準	0	7	基礎研究レベルは非常に高く、世界をリード。全ての分野において豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出している。技術開発分野で約25%、計測技術を利用した基礎研究では約40%の論文を生み出している。細胞イメージングではシステムレベルの計測手法の開発や反応ネットワーク解析などで新たな研究分野を生み出している。造影利研究、装置開発において、世界をリードしている。NIHロードマップに従った研究費重点配分や2002年に設立された画像医学と生体工学を融合させた"National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering"が水準を押し上げる推進力となっている。
米国	技術開発水準	0	7	全般的に水準は高い。個別にはシステムレベルの技術開発、各種プローブの開発、レーザーの水準が高い。日本で長年研究段階の光トモグラフィーも、米国ではいち早く実用商品化された。高磁場 MRI 製品については欧州企業にシェアを奪われつつある。大学との共同開発や技術移転により、領域を超えた多彩な新規プローブ・新技術が開発されている。量子ドット関係の特許数も抜きん出ている。
	産業技術力	0	7	レンズ、ディテクターなど光イメージングの基礎となる部品では欧州、日本に劣っているが、レーザー、光検出器、フェムト約パルスレーザー、高速走査用アクチュエーター、赤外ディテクター、EMCCD などの産業技術力は非常に高い。 軍需用に開発されたレーザー用光学部品が研究用に転用(販売)されるなど米国独自の産業構造も有利に働く。また、ベンチャー企業よって最新技術を導入した計測システムが素早く製品化される。MRI 関連は GE を中心に RF コイルや傾斜磁場コイルなどのベンチャー企業も多く、世界をリードしているが、システム全体の使いやすさの点で、欧州製品に劣る。プローブ関係もベンチャー企業の数が多く世界市場をおさえている。
	研究水準	0	A	水準は高く、研究成果も多い。欧州全体で米国の70%ほどの論文があり、約20%の基礎研究論文が生み出されている。 国別では独国の寄与が最大であり、日本に並ぶ。近年開発された超解像光学顕微鏡法の多くが独国で生まれた。EMBL, Max Planck 研究所などにおいて細胞生物学と物理・工学の研究者が密接に相互作用していることを見習うべきである。 造影剤研究、MRI 装置開発の水準が高いだけでなく、各国間連携も強めており米国を追い上げている。蛍光蛋白質関係 の論文は上昇傾向にある。ただし、有機合成プロープ関係の水準は米国、日本に劣る
欧州	技術開発水準	0	1	独国の光学機械技術を基盤として、安定した技術開発が行われている。古くは共焦点顕微鏡に始まり、最近の超解像顕微鏡に至るまで、基礎研究から製品化まで全て欧州で行われた。基礎研究と企業との連携がうまく機能している。競合メーカー同士で連携を組んで技術開発力を高めており、米国を凌駕しつつある。さらにベンチャー企業の活躍も見られ、世界をリードしている。MRI 造影剤、PET イメージング用プローブの特許数では日本を上回っている。
	産業技術力	0	1	ライカ、ツァイスのレンズ、ピエゾアクチュエーターなど世界水準の産業基盤を持つ。日本と並び光学顕微鏡、電子顕微鏡の産業技術力は高い。最新技術を導入した顕微鏡装置の製品化に優れている。シーメンス、フィリップス、ブルカーなどの MRI 装置メーカーとともに、シェーリングなどの造影剤メーカーが常に世界の先頭を走っている。英国、独国など、MRI、PET 関係の技術開発水準は世界トップレベルであり、これに関係した造影剤の技術開発水準は高い。
中国	研究水準	Δ	1	2000 年以降の基礎研究論文の増加は著しく、技術開発に関する論文数においては既に日本を抜いていると思われる。ただし、重要な研究成果が出ているかどうかは疑問である。科学技術人材の呼び戻し政策による帰国留学生を中心に国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。また、経済発展により二光子顕微鏡など高価な研究機器が導入され、特定の分野では日本や欧米諸国と同等の研究成果を上げている。米国で多くの中国人研究者が働いていることから将来的には重要度が増すだろう。イメージングブローブ全般にわたる基礎研究のレベルは低いが、近年、蛍光蛋白質、量子ドット関係の論文、特許数は、増加傾向にある。
.]	技術開発水準	Δ	→	最近、特許件数は急激に増大しているが、現時点での技術開発水準は高くないと思われる。他の諸外国に比べ、研究者レベル、企業レベルでの送れが目立つ。欧米で活躍する研究者の国内流入が進めば、今後発展が予想される。
	産業技術力	Δ	→	レーザーで既製技術にもとづく製品化が進んでいる。安価であることから、今後国際的なシェアは増大していくと思われる。
	研究水準	Δ	1	ここ数年研究数は増加しているが質量ともに特筆すべき点はない。国際的な寄与は大きくないが、KAISTを中心に着実に成長をとげている。造影剤研究では、若手研究者の台頭が見られ、ナノプローブ関係の合成研究の水準が上がってきている。
韓国	技術開発水準	Δ	1	重点分野に集中しているが重要な技術開発はなされていないと思われる。米国、欧州、日本に 比べ遅れが目立つも、特許件数に増大が見られ、今後発展が予想される。
	産業技術力	Δ	→	光エレクトロニクスに関する基礎技術は備えており今後発展が予想される。低価格レーザーの 生産に見るべきものがあるが、中国の台頭により苦しくなっている。

全体コメント:日本は細胞イメージング技術の核となるハードウェア開発で世界の最高水準にある。しかし同技術は可視化技術から定量計測技術へ変貌しなければ基礎生物研究はもとより真の意味での医療・産業への貢献は不可能である。また、生物学者や医療従事者の使用者を考えると、周辺機器を含めたシステム開発や画像処理技術開発における日本の遅れは致命的になりかねない。装置を利用したソフトウェアとしての計測技術は、計測プローブ開発とともに、未だ基礎研究者の手にある。有機合成プローブ、蛍光蛋白質の分野では世界トップレベルであるが量子ドットをはじめとするナノブローブ分野は遅れている。高磁場 MRI に関して、磁場強度が 1.5T から 3T に移行してきており、日本のメーカーは完全に遅れをとっている。こうした高磁場化が進むにつれパラレルイメージングなど RF コイル技術が重要になるが、それに伴うシステムの開発は欧米が圧倒している。欧米は低磁場 MRI の技術、光検出 MRI 手法の開発など、新規 MRI 技術の開発でも凌ぎを削っており、今後日本のメーカーが、シェアを挽回するには、産学連携で技術力を高めていく必要があるであろう。米国がバイオイメージング用プローブの基礎研究で豊富な予算と層の厚い人材を有し高い水準の研究環境を維持し、世界を圧倒的にリードしている。欧米は、基礎研究レベルは高いが、技術開発、産業技術力では、米国、日本に及ばない。現在のところ、中国、韓国の研究水準は低いが、ここ2、3年上昇傾向にある。

^{[◎:} 非常に進んでいる、 ○: 進んでいる、 △: 遅れている、 ×: 非常に遅れている] ※

[※]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。

⁽註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 \ 下降傾向]

◆融合分野 構造生物学【X 線回折、電子顕微鏡解析、NMR、試料調整技術】

¥ 1.2=1 <u></u>			E 1/21C	
国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレ ンド	留意事項などコメント全般
	研究水準	0	1	たんぱく 3000 プロジェクトで分野の層が厚くなり関与する研究室の数も増えたこともあり、膜蛋白質を含む重要な構造の解析が進んだ。特定領域「生体超分子…」の活動によって、X線、EM、計算シミュレーションを組み合わせた大きな複合体の構造解析にも大きな進展が見られるようになった。
日本	技術開発 水準	0	→	X線回折計(リガク)や電子顕微鏡(日本電子、日立)では依然として最先端での技術開発が進められているが、NMR や2次元像検出器では海外企業に負けている。創薬を目指す製薬企業での研究開発もそれなりに高いが、十分に層が厚いとは言い難い。
	産業技術力	0	1	製造現場でも上と同様であるが、電子顕微鏡などでも使い勝手の点で販売台数は欧州企業にひけを取る。
	研究水準	0	→	もともと研究人口が多く層も厚いため、優秀な若手人材が育っている。NIH、NSF、 ハワードヒューズ財団による手厚い支援で、常に世界最高水準の研究レベルが保たれて いる。
米国	技術開発水準	0	→	構造ゲノム科学分野に必要なX線結晶構造解析のハイスループット化技術では、蛋白質大量発現精製ロボットや結晶化ロボットの開発などの周辺技術で多くの比較的小さな企業の技術開発が貢献している。製薬企業での創薬に向けた研究開発は多額の投資に支えられており、高い水準を持つ。
	産業技術力	0	→	製造現場でも上と同様。
	研究水準	0	→	英国のMRC分子生物学研究所やヨーロッパ分子生物学研究所など、伝統的に高水準で常に世界を牽引する研究レベルが保たれている。
欧州	技術開発 水準	0	7	NMR (ドイツの Bruker)、電子顕微鏡(オランダの FEI)、2次元像検出器(ドイツの Tietz)など、様々な基幹装置開発で世界をリードする企業が最先端技術開発を進めている。製薬企業での創薬に向けた研究開発は多額の投資に支えられており、高い水準を持つ。
	産業技術力	0	1	上記の企業によって、高性能で使い勝手の良い装置の開発と量産が行われている。
	研究水準	Δ	1	最近の国家的投資による手厚い支援により、欧米で活躍した人材が本国へ戻り、研究水準を高めている。
中国	技術開発 水準	×	→	目立った技術開発を進めている企業はない。
	産業技術力	×	→	特に注目すべき装置の製造は行われていない。
	研究水準	Δ	1	中国と同様に、最近の国家的投資による手厚い支援により、欧米で活躍した人材が本国へ戻り、研究水準を高めている。
韓国	技術開発 水準	×	→	目立った技術開発を進めている企業はない。
	産業技術力	×	→	特に注目すべき装置の製造は行われていない。

全体コメント:日本の研究水準は総じて高い。特に膜蛋白質や超分子複合体などでは、世界最高レベルの研究が数多くの成果が出ている。たんぱく 3000 プロジェクトの貢献もあって研究人口も増加し、若手の層の厚さにおいても数年前よりはるかに人材は豊富になりつつある。しかし、欧米、特に米国のそれに比べるとまだまだ少ないのが現状である。大学や企業で高いレベルの要素技術開発は進められているが、実用レベルにまで開発を進めて量産するまでの体力が不足している印象が強い。JST の CREST やさ きがけなどでも先端計測技術開発は支援されているが、さらに充実させることが必要であろう。 (註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]*

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、 →現状維持、 、下降傾向]

2.3 ケーススタディ

2.3.1 生命倫理

2.3.1.1 生命倫理および研究の社会面に関する取り組みの現状に関する国際比較

生命科学の発展の勢いは、21世紀に入りますます加速している。その特徴は、 異なる手法を持った研究者がチームを編成して行う国際共同研究や世界規模で のデータ共有など、個々の研究グループの枠を越えた共同研究体制が増えたこ とと、ヒトゲノム研究や幹細胞研究など、研究の成果が社会に直接につながる 例が増えたことである。

その結果、研究を効率よく進め、その成果を最大限に社会に還元するためには、研究を支えるシステムの整備や、社会との接点において生じる倫理的・法的・社会的課題に対する取り組みが必須になってきている。

そうした観点から、近年は、西欧諸国を中心に、生命倫理や社会的課題に関する研究、研究を支えるデータベース構築や、研究の推進のために必要な政策の検討・立案が活発に進められている。

ここでは、各国(地域)の動向を、主として大学における学術的な研究活動 と、行政等を中心とした政策面の活動とに分けて、比較・調査した。

結果として明らかになったのは、まず、英国が研究面においても、政策面に おいても、これらの分野に非常に力を入れて取り組んでいることである。

具体的には、政策面で、政府の機関である HFEA(Human Fertilization and Embryology Authority)が、ヒト胚やヒト幹細胞研究などの分野の研究における課題の調査と規制を行い、HGC(Human Genetics Commission)が、ヒト遺伝子・ゲノム研究の分野の課題の検討および具体的指針の整備を行っている。これらの組織の活動は、世界的にも良く知られている。

大学等での研究としては、政府の経済・社会科学研究カウンシル(ESRC)のサポートにより Lancaster 大学と Cardiff 大学に共同で設置された CESAGen(Centre for Economics and Social Aspects of Genomics)が、ヒトゲノム研究やヒト幹細胞研究の社会的・経済的影響について研究や 政策提言を行っている。民間のシンクタンクとしては Nuffield Council on Bioethics があり、独自のレポートを発表している。脳科学分野においては、Welcome Trust ならびに Royal Institution が脳科学研究成果と技術革新の もたらす倫理的課題や社会的影響、すなわち脳神経倫理に関する調査研究ならびに研究者と非研究者、一般社会との双方向性をもった議論の場つくりに着手している。これらの活動を担う即戦力人材の養成を目指したサマースクールが

2005 年と 2006 年に Welcome Trust によって開催された。

英国に次いで活動が活発なのは、カナダ、米国と地域連合としての EU である。これらの国ないしは地域の特徴は、特に大学等を中心とした研究活動のレベルが高いことである。

カナダでは、Montreal 大学に「HumGen(法と遺伝学研究センター)」が設けられ、ヒトゲノム研究や幹細胞研究の生命倫理と政策に関する調査研究と提言を行っている。Toronto 大学の McLaughlin-Rotman Centre for Global Health には、Program on Life Science, Ethics and Policy というプログラムがあり、約35名の研究者がバイオテクノロジーやゲノム科学の地球規模の公衆衛生の課題について活発に調査・提言を行っている。

政策側の活動としては、保健省の中に生命倫理のセクションが設けられているほか、遺伝子組み換え技術などを含むバイオテクノロジーに関しては、Canadian Biotechnology Advisory Committee という組織が設置されている。

米国においては、Hasting Center、ジョージタウン大学ケネディ倫理研究所、ケースウェスタン大学などで生命倫理全般の研究が活発に行われ、脳神経倫理に関してはペンシルバニア大学、ウィスコンシン大学に大学院(副専攻として学位取得が可能)が設置されるなど、研究・人材の育成のための体制が整っている。

政策側の動きとしては、ファンディングの一部を倫理研究に当てることを義務づける方法が一般的である。ヒトを対象とする臨床研究には FDA の安全基準が研究者の倫理意識の向上に役立つが、基準のクリア以上の包括的な被験者保護や研究の社会的受容への対応などまでの意識の浸透には十分ではない。

欧州においては、EC(欧州委員会)の 6^{th} Framework のもとに様々な研究プロジェクトが実施されてきた。最近では、Synthetic Biology(合成生物学)の安全性と倫理面に関するSynbiosafe という研究プロジェクトが2007年1月から2年間の予定で開始されている。政策側の動きとしては、欧州評議会により1997年に「生物学と医学の応用に関する人権と人間の尊厳を保護するための条約」が締結され、1999年に発効している。

一方、アジアについては、今回十分な調査が行えず、今後詳しく調べていく 必要があるが、上記で述べた西欧諸国ほどの研究体制を整備するまでには至っていない国がほとんどである。その中で、中国、韓国、シンガポールなど、いくつかの国では、研究者も研究組織も増加し始めていると思われる。韓国では、2006年に梨花女子大学に Institute for Law and Bioethics が設立され、生命倫理研究において主導的な役割を果たしている。シンガポールでは、2006年9月、NUS(シンガポール国立大学)に Centre for Biomedical Ethics を開設し、元英国 Bristol 大学教授で、UK Biobank の Ethics and

Governance Council の委員長を務めた Alastair V. Campbell 氏を所長に迎えている。

政策面でも全体として活性化する方向にある。シンガポールでは2000年12月に、国レベルの生命倫理の課題に取り組むために、The Bioethics Advisory Committee (BAC) が設置され、ヒト遺伝学、ヒト幹細胞研究、遺伝子診断などについての報告書を出しており、韓国では「生命倫理及び安全に関する法律」が生命倫理全般を対象とする法律として2004年1月に公布されている。

英国をはじめとする先進的な活動を行っている国や地域の特長は、大学・研究機関における活動と政策側の活動が、お互いに補完的に相互作用するようなシステムができていることである。すなわち、大学・研究機関では継続的な情報収集と分析が行われる。そこで蓄積された知見と人材が、政策側がガイドラインを作成したり、科学研究プロジェクトを動かしたりする際に「現場に出て」活躍する。そして、その「現場」の問題意識を大学に持ち帰り研究する、という具合である。

ここでの政策とは、科学研究を規制するものではなく、研究の実施に伴って 生じる倫理的・社会的問題への対応を考えたり、研究を支えるデータ共有シス テムなどのインフラを整備したりすることによって、研究を進めるための枠組 みとなるもののことを指す。

こうした世界的動向に対し、日本の状況はどうかというと、大学・研究機関 における研究も、政策側の活動も、いずれも弱いと言わざるを得ない。

日本においても、1990年代の終わり頃を起点として、生命科学研究が様々な倫理的・社会的課題を生み出すことは認識され、いくつかの法律や政府指針が作成されてきた。ヒトクローン技術に関する法律、ヒト遺伝子・ゲノム研究やヒト幹細胞研究などに関する政府指針などは、その例である。また、2001年の省庁再編に伴って、総合科学技術会議には生命倫理専門調査会が設置された。

しかしながら、ヨーロッパやカナダ、米国などと比較すると、日本の状況は、 「最低限のことができている」という程度の状態であり、様々な課題を抱えている。

日本の課題とは何か。

それは一言でいうなら、発展しつつある科学研究分野の現場で生じる問題を リアルタイムないしは先取りして把握し、かつ、多角的な観点から分析を行い、 科学研究が始まると同時に政策として実施するという(ある意味では当たり前 の)活動を行うための仕組みがないことである。

日本の大学においても、これまで生命倫理の研究活動はある程度行われてきた。しかし、多くは科学研究の現場との直接的、協働的なつながりが薄いもの

であった。結果として、科学研究の現場における現状把握と、倫理的・社会的課題の分析を行う学術的研究と、それらを踏まえた政策立案など行政への働きかけ、という三方の相互的架橋をこなすことのできる人材の数が非常に限られてしまっている。一方、政策担当者側についても、短期での異動が当然であるため、専門職として経験を蓄積し、国や世界を広く見渡して仕事ができる人材が皆無となっている。また、医療の倫理に関しては人材の数も研究レベルもある程度に達しているが、先端生命科学の倫理や社会的課題に対する取り組みが非常に弱いのが日本の特徴である。

必要なのは、人材の育成と配置である。ヨーロッパや北米では、法律や社会学、心理学といった人文社会系の分野出身の研究者が生命科学系の研究現場に関わって仕事をしたり、生命科学や医学系の学部や修士課程出身の研究者が、法律学をはじめとする人文社会系の研究に大学院レベルで取り組んだりする例が多数見られる。

そうした人たちが異なる分野間の橋渡しとなることで科学研究のコミュニティと人文社会系の研究者のコミュニティ、そして科学政策コミュニティが相互に交流し、ときに一体となって活動するというシステムが出来上がっている。日本でも、人材を育成し、アカデミズムはもちろん、政策立案・実行に近いところにも専門家として配置することが急務である。

また、こうした人材には国際的な経験が必須である。ヒトゲノム研究に代表されるように生命科学研究においては、国際共同研究は当然のように行われる。日本においては人文社会科学の分野において国際経験が豊かな研究者は必ずしも多くない。生命倫理・生命科学の社会面という分野においては、若い時期から海外の学会への参加はもちろん、海外での研究経験を積ませることで、科学研究者と同様に世界を視野に仕事ができる人材を育てることが必要である。

そうした人材が科学研究と人文社会研究の両方を行き来し、国際的なネット ワークやコミュニティの中で仕事をするという状況が生まれるなら、いい意味 で科学研究者と緊張関係を持って仕事ができる専門家が育つだろう。その人た ちが関与しながら作成された政策やガイドラインは、行き過ぎた規制となるこ とはなく、あくまで研究を効率良く進めるためのものとなるであろう。

2.3.1.2 比較表

◆生命倫理(ゲノム、幹細胞、脳科学:医療倫理は除く)

国・ 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	Δ	A	京都大大学院生命科学研究科に生命倫理の研究室(生命文化学分野)が新設された。東京大学などで同様の動きがある。RISTEX(社会技術研究開発センター)で脳神経倫理の調査、研究を実施している。研究のレベルは上がりつつあるが、科学研究の現場との協同、政策提言の機能の強化、人材育成が課題。
山华	政策側の動き	Δ	→	ヒト・クローン技術に関する法律の制定、ヒト遺伝子・ゲノム研究やヒト幹細胞研究に関わる 政府指針の策定、総合科学技術会議に生命倫理専門調査会が設置されるなど基準作りと規制の 体制は整備されている。しかし、長期的な視点での活動は少なく、調査成果などを政策に反映 させる仕組みが不十分である。
*=	研究水準	0	→	Hasting Center、ジョージタウン大学ケネディ倫理研究所、ケースウェスタン大学などが研究の中心。脳神経倫理に関してはペンシルバニア大学、ウィスコンシン大学に大学院(副専攻として学位取得が可能)が設置されている。
米国	政策側の動き	0	→	ファンディングの一部を倫理研究に当てることを義務づける方法が一般的。ヒトを対象とする 臨床研究には FDA の安全基準が研究者の倫理意識の向上に役立つが、基準のクリア以上の包括 的な被験者保護や研究の社会的受容への対応などまでの意識の浸透には十分ではない。
カナダ	研究水準	0	1	モントリオール大学には、「法と遺伝学研究センター」が設置されており、ヒトゲノム研究・幹細胞研究についての調査研究・政策提言を行っている。Toronto 大学の McLaughlin-Rotman Centre for Global Health には Program on Life Science, Ethics and Policy というプログラムがあり、バイオテクノロジーやゲノム科学の地球規模の公衆衛生の課題について活発に調査・提言を行っている。脳神経倫理については、カナダ衛生研究所の主導でブリティッシュ・コロンビア大学に脳神経倫理研究拠点が設置されている。
	政策側の動き	0	→	保健省の中に生命倫理のセクションが設けられているほか、遺伝子組み換え技術などを含むバイオテクノロジーに関しては、Canadian Biotechnology Advisory Committee という組織が設置されている。
欧州	研究水準	0	→	EU の研究費として十分な額の研究費が用意されている。6th Framework のもとに様々な研究プロジェクトが実施されている。最近では、Synthetic Biology(合成生物学)の安全性と倫理面に関する Synbiosafe という研究が 2007 年 1 月から 2 年間の研究として開始されている。
	政策実効性	0	→	欧州評議会により、1997年に「生物学と医学の応用に関する人権と人間の尊厳を保護するための条約」が締結され、1999年に発効している。
	研究水準	0	1	ESRC が Lancaster 大学、Cardiff 大学に CESAGen を設置。ウェルカム財団、王立協会が 脳科学倫理の議論の場作りを行っている。ウェルカム財団は脳神経倫理の人材養成のためのサマースクールを開催。民間のシンクタンク(Nuffield Council on Bioethics)も水準の高い活動を独自に行っている。
英国	政策側の動き	0	→	政府の機関である HFEA(Human Fertilizsation and Embryology Authority)が、ヒト胚やヒト幹細胞研究などの分野の研究における課題の調査と規制を行い、HGC(Human Genetics Commission)が、ヒト遺伝子・ゲノム研究の分野の課題の検討および具体的指針の整備を行っている。
シンガ	研究水準	0	1	2006年10月にシンガポール国立大学に Center for Biomedical Ethics が設立され、生命・医療倫理に関わる学際的研究の推進を目指した人材育成のための学部教育の実践と国際共同研究の推進に取り組んでいる。
ポール	政策側の動き	0	→	2000 年 12 月に、国レベルの生命倫理の課題に取り組むために、The Bioethics Advisory Committee (BAC) が設置され、ヒト遺伝学、ヒト幹細胞研究、遺伝子診断などについての報告書を出している。Committee のアドバイザーとして、米国、オーストラリア、欧州の識者を招聘している。
中国	研究水準	Δ	→	1970年代末頃に米国から生命倫理が導入され研究が始まった。近年も、ヒトゲノムや幹細胞の生命倫理に関する研究は行われている。
十国	政策側の動き	×	→	世界規模、アジア規模の国際学会の招致などは行われているが、国内の社会情勢に応じた活動が十分に行われているかどうかは不明。
	研究水準	Δ	→	2006 年に梨花女子大学に Institute for Law and Bioethics が設立され、生命倫理研究において主導的な役割を果たしている。また、生命科学系大学院教育において生命倫理教育を義務付けるカリキュラムが朝鮮大学で開始され、生命科学の実験系研究者もその指導にあたっている。
韓国	政策側の動き	Δ	→	「生命倫理及び安全に関する法律」が生命倫理全般を対象とする法律として 2004 年 1 月に公布された。Bioethics Policy Research Center が健康保健省 (Ministry of Health and Welfare) 内に設置されており、このセンターと梨花女子大が協働的に活動している。人材育成はまだこれからという印象であるが、政策実効性に関しては日本よりも小回りがきき、風通しはよいのではないかと思われる。

(註1) 現状について [◎:非常に進んでいる、○:進んでいる、△:遅れている、×:非常に遅れている]※

※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。

(註2) 近年のトレンド [/:上昇傾向、→現状維持、、下降傾向]

2

創薬の競争力

2.3.2 創薬の競争力

2.3.2.1 創薬の競争力と研究水準、技術開発水準、産業技術力

日本にはメガファーマと呼ばれる規模の製薬企業は存在しないものの、産業 全体として英仏独と同等程度の競争力がある。創薬基盤について、研究水準か ら見ると、基礎医学の水準が高い。臨床医学の質は必ずしも高くないが、平均 的な水準は質、量ともに維持されている。日本国内出願シェアは過去 10 年間 で増加しており、特に、ポストゲノム関連分野の遺伝子機能解析技術、糖鎖工 学、バイオインフォマティクスのシェアが高い。 しかし、創薬シーズとなる 「生 理活性を有する化合物特許」は減少傾向にある。また、今後、重要性が増す抗 体医薬、RNAi 医薬などを含む生物製剤は全体として弱い状況にある。大学等 における特許や成果物移転(MT)などの知財活用体制は欧米に比べて依然脆 弱であり、企業を含めて海外出願が少ない。技術開発水準に関わるベンチャー 企業について、600 社程度の起業はあるものの、上場が少なく、かつ、経営 が悪化している事例が増加している。経営悪化の原因として、ベンチャーキャ ピタルの規模が小さく長期的な育成余力が無いこと、欧米に比べると製薬企業、 大学やエンジェルなどからの支援も少ないことが挙げられる。また、ベンチャー 企業が脆弱でアライアンスや M & A もほとんど見られない。場の競争力は、 改善されつつあるが依然、日本を組み入れた国際共同治験が少ないなど臨床治 験環境は脆弱である。

競争力強化には研究、技術開発、産業技術の効率よく連携させる国全体の創薬システム(大学、ベンチャー、製薬企業間の役割分担等)の確立が必要である。また、企業の国際展開とともに医療の国際性を高めることも必要で、そのために国際的に活躍できる優秀な人材の育成(修士、博士)が喫緊の課題である。

米国では医薬品産業は成熟期といわれるが、メガファーマとベンチャーが牽引力となり、高い競争力を保っている。特に、2003年以降はベンチャーの新薬承認数がメガファーマ15社のそれを上回るほどの状況となっている。競争力の源泉には、RoadMap (NIH)など手厚い公的研究支援、適切な公的研究資金配分システムや良く鍛えられた博士研究者に支えられた高い研究水準、AUTM、CRADAなど1980年代から整備された技術移転関連政策の充実、SBIR、ATPなど公的ベンチャー育成政策や製薬企業がベンチャーの育成に貢献するなど創薬基盤の充実が挙げられる。また、大学・公的研究機関が創薬の基礎を固め、ベンチャーが開発リスクを取り、製薬企業が高額の投資とグローバル展開を図るという国全体の創薬システムが醸成された強みがある。一方、高校の科学レベルが低く、高い研究水準はトップレベルの研究者の移住に依存するなどの懸念もある。

欧州では、多国籍メガファーマの出現やデンマーク・スウェーデン国境にま

たがるメディコンバレーの躍進、アライアンスの増加など国毎の取組に加えて EU 統合の効果とも言える競争力の高まりが見られる。国毎のライフサイエンス予算としては我が国を上回る規模のものはないが、フレームワーク・プロジェクトを通じて健康分野に EU 全体として米国以上の予算を投下しており、その効果が表れる日は近い。基礎、臨床とも高い研究水準を維持している。ベンチャー企業数は多いものの、上場企業は米国の3分の1程度であり、米国ほど競争力には貢献していない。また、海外特許の増加、国際共同治験の比率の高さなど積極的な海外展開も特徴である。

中国は新薬のイノベーションや感染症などに予算を集中投資している。また、 海亀政策による優秀な研究人材の招聘など創薬基盤の強化に努めている。基礎、 臨床の研究水準は未だ高くないが、論文数や特許出願数の伸び率は極めて高い。 有力な製薬企業も少なく、自国の臨床治験数も少ないが国際共同治験の比率は 比較的高い。

韓国の基礎及び臨床の研究水準はそれほど高くない。しかし、1999 年に韓国初の新薬開発に成功し、徐々に競争力が高まりつつある。

註1) 創薬に関する競争力指標は、創薬基盤として、「ライフサイエンス予算」、「研究者数」、「ライフサイエンス論文数(基礎、臨床)」、「特許数(ポストゲノム等)」、「バイオベンチャー数(企業数)、VC」、「アライアンス」があり、産業について「新薬上市数」、「開発パイプライン」、「日本企業オリジンの数」、「医薬品売上」、「研究開発費」、「医薬品関連特許数」、「研究者数」である。また、場の競争力として「日本における開発品目数」、「治験環境(治験届出数他)」がある。

<参考資料>

- 【1】製薬産業の将来像 H19.5 医薬産業政策研究所
- 【2】新医薬品産業ビジョン(資料)H19.8 厚生労働省
- 【3】ポストゲノムの医薬品開発と診断技術の新展開 H19.4 ヒューマンフロンティア振興 財団
- 【4】製薬産業の将来像~2015年に向けた産業の指名と課題~2007年5月 医薬産業 政策研究所
- 【5】政策研ニュース No.21 平成 18年 10月 医薬産業政策研究所

2.3.2.2 比較表

◆創薬に関する競争力

国· 地域	フェーズ	現状に ついて の比較	近年の トレンド	留意事項などコメント全般		
日本	創薬基盤	0	¥	2006年のライフサイエンス予算は約5千億円、医・歯・薬・保健の修士、博士修了者万人 (2002)。2000-2005の質の高い基礎医学研究4誌の論文数は4位(383報)、質臨床医学研究3誌の論文数は15位(139報)であるが、主要臨床医学研究116誌のシュ位、4.8%。分野別論文数占有率は平均をやや下回る。遺伝子工学、バイオ、医薬品、医有機化学の特許は欧米が大きく上回る。ポストゲノム関連の特許出願人のうちのベンチ率が著しく低い。2006年のバイオベンチャー数は513社で上場は2.5%、アライアンス30。		
	産業	0	Ä	2004年の医薬品売上約7兆円(世界の8.8%)、世界の売上上位100品目のうち日本開発品数13。1996-2005の年平均新薬承認数は23.2品目で日本オリジンは約25%。2001-2005の世界全体の新薬承認数のうち15.4%を開発。医薬品関連特許登録数は年平均約1,300件。1996-2001の日本国内特許出願の上位企業20社のうち日本2,554件、その後5年間の伸び率109%、外国3,415件で、その後5年間の伸び率265%。日本企業は全体的に特許出願数が少なく、かつ国内出願が多い。バイオ医薬関連は特に少ない。開発品目数は2006年時点で349であるが、過去10年間で品目数が0.7に低下。		
	場の競争力	0	¥	売上上位の日本企業の「海外先行・海外のみ」の新薬開発数は 57(2005) で 51.4%、2003 年から約 13%の増加。2006 年に自国で実施中の臨床治験 52 のうち国際共同治験は 11.5%。日本企業の国際共同治験は 44 件で自国を組み込んだ例は 1 件。臨床研究の速度が他国に比べて遅い。		
	創薬基盤	0	→	2006 年のライフサイエンス予算は約 3.3 兆円、医・歯・薬・保健の修士、博士修了者数約 16 万人(2001)。2000-2005 の質の高い基礎医学研究 4 誌の論文数は 1 位(3,852 報)、質の高い臨床医学研究 3 誌の論文数も 1 位(3,120 報)である。主要臨床医学研究 116 誌のシェアも1 位、47.6%。2006 年のバイオベンチャー数は 1,415 社で上場は 23.3%、アライアンス数は約 270。		
米国	産業	0	→	2004年の世界の売上上位 100 品目のうち米国開発品数 39。1996-2005の年平均新薬承認数は 29.5 品目、米国オリジンは 50%以上。2001-2005の世界全体の新薬承認数のうち 40.9%を開発。医薬品関連特許登録数は年平均約 6,000件。日本国内特許出願の上位企業 20 社のうち米国企業 5 社の 1996-2001の出願数は 1,427件、その後 5 年間の伸び率 211%。開発品目数は 2006年時点で 1,884であるが、過去 10 年間で品目数が 1.7 倍に増加。		
	場の競争力	0	→	2006 年に自国で実施中の臨床治験数約 630 のうち国際共同治験は 50%。海外展開を強化。		
	創薬基盤	0	→	フレームワークプロジェクト (FP7) の健康分野の予算は約3.9兆円、英仏独3カ国の医・歯・薬・保健の修士、博士修了者数約7万人。2000-2005の質の高い基礎医学研究4誌の論文数は英2位(521報)、独3位(482報)、仏5位(346報)、質の高い臨床医学研究3誌の論文数は英2位(1,359報)、独4位(508報)、仏6位(412報)である。主要臨床医学研究116誌のシェアは英2位(8.2%)、独4位(4%)、仏6位(2.9%)である。2006年のバイオベンチャー数は1,613社で上場は7.6%、アライアンス数は約180。		
欧州	産業	0	→	2004年の世界の売上上位 100 品目のうち欧州開発品数 40。2001-2005の世界全体の新薬承認数のうち 34.2%を開発。日本国内特許出願の上位企業 20 社のうち欧州企業 5 社の 1996-2001の出願数は 1,988件、その後 5 年間の伸び率 341%。開発品目数は 2006年時点で英仏独 3 カ国で 1,573 であるが、過去 10 年間で品目数が 1.2 倍強に増加。メディコンバレーへのバイオ・医薬関連企業の集積は現在 450 社(バイテク 100 社、製薬 71 社、メディコテク 125 社、臨床試験 15 社)で、毎年 15 社程度のベンチャーが設立されており、競争力を高めている。		
	場の競争力	0	-	2006 年に自国で実施中の臨床治験数は独約 220、仏約 180、英約 150、このうち国際共同治験は 80%以上、欧州全体では 90%前後。		
	創薬基盤	Δ	A	2005 年度のライフサイエンス関係予算は 2.1 億元。第十一次五ヵ年計画 (2006-2010) の重大科学技術特別プロジェクトに「重大新薬のイノベーション」、「エイズとウイルス性肝炎など重大伝染病の防除」を掲げる。優秀な研究人材を招聘する「海亀政策(海外人材呼び戻し政策)」を実施。2000-2005 の質の高い基礎医学研究 4 誌の論文数は 18 位 (46 報)、質の高い臨床医学研究 3 誌の論文数は 18 位 (107 報) である。バイオ関連特許の出願伸び率は 1 位。		
中国	産業	Δ	→	医薬品企業の売上上位5社は上海医薬(集団)有限公司、中国医薬集団総公司、広州医薬集公司、天津市医薬集団公司、山東東阿阿膠集団有限責任公司。海亀政策(海外人材呼び戻し政策はブレインの集積に功を奏している。		
	場の競争力	Δ	1	2006 年に自国で実施中の臨床治験数は約30、このうち国際共同治験は55%。日本企業も臨床の場として利用するために、進出している企業がある。		
韓国	創薬基盤	Δ	→	2000-2005 の質の高い基礎医学研究 4 誌の論文数は 19 位 (36 報)、質の高い臨床医学研究 3 誌の論文数は 35 位 (23 報) である。		
	産業	Δ	1	新薬開発を行っている製薬企業は全体(36 社)の 15%程度。それらの上位は SK ケミカル、東亜製薬、イルトン製薬・同和薬品・第一薬品。SK ケミカルは 1999 年に韓国発の新薬を上市。		
	場の競争力	Δ	1	2006年に自国で実施中の臨床治験数は約60、このうち国際共同治験は85%。米FDAが承認すると半年後には韓国 KFDA が承認するシステム。		

全体コメント:多国籍製薬企業はアジアの工場(韓国)、研究所(日本)を次々に閉鎖し、拠点を欧米に集中させている。中国、インドなどの発展国は科学教育とバイオテクノロジーへの投資を拡大している。インドでは 2005 年までは製品特許に関する規定が無く医薬品のコピー商品を生産・輸出してきたが、今ではジェネリック医薬品以外は製造出来ない体制に移行している。シンガポールの A*STAR(科学技術研究庁)は民間の研究開発部門、公立の研究機関・研究所、大学・ポリテクニックの調整・監督を行い、実効を挙げつつあり、創薬の競争力では日本(8位)を抜いて 7位にランクされている。

(註1) 競争力指標

(註1) 競争力指標
①創薬基盤: ライフサイエンス予算、研究者数、ライフサイエンス論文数(基礎・臨床)、特許数(ポストゲノム等)、バイオベンチャー
(企業数、ベンチャーキャピタル)、アライアンス
②産業: 新薬上市数、開発パイプライン、日本企業オリジンの数、医薬品売上、研究開発費、医薬品関連特許数、研究者数
③場の競争力: 国内における開発品目数、治験環境(治験届出数他)
(註2) 現状について [◎:競争力が高い、○:競争力がある、△:競争力が低い、×:競争力がほとんど無い]
(註3) 近年のトレンド [: 上昇傾向、→: 現状維持、\□: 下降傾向]
現状、トレンドとも我が国の現状に対する相対評価ではなく、絶対評価である。

3 注目すべき研究開発の動向

3. 1 ゲノム・機能分子分野

3.1 ゲノム・機能分子分野

○高速 DNA 塩基配列決定技術の急速な進展

現行をはるかに超えた高速性及び低コストの新型シークエンサーの登場により、今後配列決定以外の応用が増えるであろう。既に、転写物量の測定やSNPs解析はDNAチップに代わってシークエンサーが用いられて来ている。一方で、蓄積されるデータ量は膨大となるため、一般の生物学研究室ではコンピュータ環境の整備がますます重要性をもつようになる。コンピュータ環境が整備されることによって、実験研究とコンピュータ科学が融合したdatadrivenな研究やシミュレーション手法(とそれを可能にする数理解析手法)が生命科学全般において広範囲に確立されていく。

○メタゲノム

生物学とコンピュータ科学の融合によるメタゲノムデータの活用として、ある目的に合致した細菌の人工合成(Synthetic genomics)、反応系が高度にコントロールされたバイオリアクターの開発、食料増産に繋がる土壌細菌叢の人為的改良、腸内細菌叢(=食生活)情報をベースにした個人に適した病気の治療法や予防法の開発等が進み、これらは産業界との連携によって応用上の飛躍的な進展が期待される。さらに、こういった中から、生物情報とそれぞれの環境メタ情報(環境中の代謝物、化合物、pH や温度等)を統合的に捉える生物学と環境科学を融合した研究分野が出てくる。

メタゲノムに関連して、これまで研究が進んでいなかった培養できない、あるいは難培養性の微生物研究が活発化してきている。

○1細胞(1個の細菌)からのゲノムデータの取得

1細胞からのゲノムデータの取得がナノテクを利用することによって可能となり、環境中の大部分を占める難培養性細菌の個別ゲノムシークエンスが盛んになってきつつある。これらの情報が蓄積されることによって、有用遺伝子や代謝反応系の発掘、メタゲノムデータの解析の高度化、産業有用性のある難培養性細菌を対象とした培養技術の確立に拍車がかかる。

また、金ナノ粒子を用いて DNA チップの感度を 100 倍以上に高める研究が成功し、1 細胞から mRNA を測定することも視野に入ってきている。

○タンパク質アレイ

タンパク質アレイとして、精製タンパク質をアレイ上に乗せたタイプ(Yale 大学 Michael Snyder ら)が既にインビトロジェン社から発売されている。 価格も下がりつつあるため部分的に普及し始めている。DNA アレイタイプ を想定すると抗体をアレイ上に乗せたタイプが有力である。Swedenでは ProteinAtlas という大規模プロジェクトを展開している。まず gene locus からヒトの遺伝子 22741 に対して Lowest homology のエピトープを探す (約 15%程度は Cross-reactivity の心配がある)。次に大腸菌を使ってタンパク質(目的のエピトープ断片)を発現させる(成功率は 75%程度で、現在 9366 種類程度のタンパク質を得ている)。それに対してモノクローナル抗体を産生させる(現在まで 5628 種類の抗体を得ている)。そしてその抗体の特異性などの確認のために、Western、Protein Array、ICH などでバリデーション作業をする。ヒトの 48 種類の組織での発現分布、60 種類の培養細胞での局在、癌患者 216 名(20 種類の癌)での発現情報も含めた情報を得た抗体は、現在、3015 種類、同時に得たイメージングは 280 万画像である。これを無料で公開している(http://www.proteinatlas.org/index.php)。ダウンロードも可能であり、また抗体も既に世界中に配布を開始している。彼らはこの情報を使って In Silico のバイオマーカー探索も行っている。なお 2014年までに 2 万種類の抗体を得るように現在進行中である。

○タンパク質におけるインフォマティクス解析

遺伝子と同様にタンパク質についてもウエット実験よりもインフォマティクス解析の重要性が増すであろう。データベースという点では、ジョーンズ・ホプキンス大学が中心となって立ち上げた Human Protein Reference Database が充実している。彼らはインド在住の研究者を大勢雇い、質の高い Journal に掲載された論文を読み、そこにあるタンパク質の情報(修飾や相互作用)をデータベース化している。既に翻訳後修飾情報は 16,972、タンパク質間相互作用情報 38,167、ドメイン情報 455 が登録されていることから非常に有用な情報であると思われる。http://www.hprd.org/。

○バイオマーカー

バイオマーカーは FDA や厚労省など規制当局の動きはもちろんであるが、 新薬にバイオマーカーを添えた申請を行う企業が現れると、バイオマーカー研究は創薬に必須となり、製薬会社だけでなく、装置や試薬など周辺にも大きく 波及するであろう。また、疾患マーカーの探索から、プロテオーム解析による 疾患発症メカニズムの解析等の疾患プロテオーム研究が活発化している。

また、バイオエタノールに代表されるように、温暖化防止・抑制のために役立つバイオマーカーなどが、この領域から出てくると、それをきっかけに研究が一気に拡大するであろう。

○タンパク質の立体構造を基にしたドラッグデザイン

タンパク質の立体構造を基にしたドラッグデザインである SBDD (: Structure Based Drug Design) 技術は薬剤候補のバーチャルスクリーニングから候補化合物の抽出まで広く用いられている。この技術はさらに化合物の物性予測(体内動態)まで研究が進んでいる。

○生命機能化合物データベース

現在、主要な研究機関、大学、企業などが、遺伝子、化合物、文献などに関 する様々な形態のデータベースを WEB 上で公開しており、化学系、生物系研 究者の多くがその恩恵にあずかっている。化合物情報を収集したデータベース としては、CAS がケミカルアブストラクトを有償で提供している。CAS に は約3.020万化合物(2006年11月13日現在)が収録されており、世界最 大規模である。無償で利用できるものとしては、米国 NIH の国立生物医学情 報センター(NCBI)が PubChem を公開している。PubChem には、ラ イブラリー化した化合物の化学構造や合成プロトコル、さらには、生物検定法 とその活性データなども収録されている。欧州では、欧州分子生物学研究所 (EMBL) - 欧州生物情報センター(EBI) が、科学生物情報インターネッ ト(ChEBI) を公開しており、9429 化合物がカタログ化されている(2006) 年 11 月現在)。ChEBI に特徴的なコンテンツは、化合物構造や生理活性につ いて整理された Ontology であり、化合物の特性を体系的に理解するのに役 立っている。日本においては、京都大学化学研究所バイオインフォマティク スセンターが Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) を整備していて、KEGG ligand に 14,000 以上の化合物情報が収録されてい る。KEGG には遺伝子や酵素のデータベースも整備されているので、天然化 合物の場合には化合物情報から生合成マップを参照でき、そこで機能する酵素 群、前駆体や分解物、さらには化合物が生合成あるいは代謝される反応につい ての情報が得られる。KEGG ligand は上述の EMBL-EBI と連携しており、 ChEBI に化合物情報を提供している。奈良先端科学技術大学院大学では、二 次代謝産物に関するデータを各種文献から抽出して、代謝物とそれを生産する 生物種との関係を系統的に整理し、データベース KNApSAcK を構築してい る。さらに、理化学研究所・植物科学研究センター(RIKEN PSC)と共同で、 植物の生育段階や生育状態ごとの二次代謝産物プロファイルの質量分析データ を網羅的に収録したメタボローム情報を整備している。理化学研究所(和光) では、微生物二次代謝産物や誘導体を中心とする天然化合物バンク(NPDepo) を整備しており、収集した化合物の化学・生物学情報を天然化合物データベー ス(NPEdia)として、国内外の研究者に公開している。

最近、化合物を整備し、創薬シードをスクリーニングする国家プロジェクト

が始動した。経産省プロジェクトの拠点は、産業技術総合研究所、文科省プロ ジェクトの拠点は東京大学に置かれているが、化合物ライブラリーの利用は、 プロジェクト参加者に限られており、一般には公開されていない。

3.2 脳神経分野

○精神神経疾患の成因として生じる神経回路・興奮性異常研究

精神神経疾患の成因として生じる神経回路・興奮性異常の分子的実体を明らかにし、この発見に基づき分子細胞操作の原理の構築し、現実的な疾患治療法を開発するということが、多くの研究拠点内でなされている。細胞内シグナル伝達・情報処理プロセス異常の可視化が有効であることが再認識され、病因解明に基づく創薬を可能にする細胞レベルの分子イメージング手法(プローブおよび機器)の開発が各国で進行している。新たな臨床診断技術への発展の期待から、生きた個体の脳深部における細胞レベルの情報処理異常を検出するデバイスの開発に各国メーカーがしのぎを削っている。

○光感受性イオンチャネル channel rhodopsin を用いた神経細胞機能改変

2006 年から 2007 年にかけて、光感受性イオンチャネル channel rhodopsin を用いた神経細胞機能改変が、網膜変性疾患における視覚回復に実際に有効であることが内外の研究室において動物モデルレベルで証明された。また同技術を利用して、脳内留置型光ファイバーを通じた光刺激により、睡眠・覚醒間の移行の人為的制御の可能性が示された。電気刺激・磁気刺激につづく第3の脳機能操作手法として注目されるだけでなく、プロモータ特異性による細胞選択性・ウィルスベクター・光操作などナノメディシンの技術を結集した新しいセルセラピー・治療戦略の創成となることが大きく期待される。

○研究者と篤志家のパッションと社会的使命感に基づくコラボレーション

米国では、「新規治療法開発による新たな薬剤市場の開拓」という旧来のビジネスモデル(特に製薬企業主体の薬剤開発)に加え、新たに、「研究者と篤志家のパッションと社会的使命感に基づくコラボレーション」が、民間ファンドを中心に、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、脊椎損傷、ハンチントン病などの罹患患者数が多い疾患群の病体解明・新規治療原理開発に威力を発揮してきている。民間寄付を後押しする税制システムや、科学技術と社会と間のコミュニケーションの充実を図る communication specialist が担当する情報公開・社会貢献広報が大きく貢献している。

○2光子顕微鏡による生体内神経活動計測

2光子励起法による組織および生体内での細胞・シナプスの形態・活動のイメージング技術の開発・改良と生体内応用が欧米日本で行われている。ドイツおよび日本では既存の顕微鏡メーカー、米国ではベンチャー企業によって開発・実用化が進められている。米国ではMIT、ドイツではマックスプランク研究

所を中心にファイバー2光子技術の開発がほぼ成功している。日本では2光子励起顕微鏡観察システムは研究室および機関に比較的多く設置されているが、現装置は高度の調整技術が必要であり、光学系技術研究者との相互協力体制が欧米に比較し弱いと考えられる理由で、その性能を十分に発揮し、稼動している研究室は数えるほどしかない。そのため、発表論分数および応用領域に関して、欧米と比較しやや遅れている。また、日本の企業も米国のベンチャー企業と比較し研究機関との共同開発等において柔軟性にややかけている点も原因の一つと考えられる。

○サルの非侵襲脳活動計測

サルに対して非侵襲脳活動計測が適用されるようになった。サルの PET (陽電子断層撮影装置)を用いた研究が浜松ホトニクス中央研究所を中心として独自の先進的研究の展開を示している。またチュービンゲンのマックスプランク研究所(Logothesis)はサルの高磁場機能的 MRI を用いた感覚・運動機能研究のセンターとなっている。

○計算論と神経生理学の融合

教師つき運動学習理論はフィードバック誤差学習と内部モデル理論に発展し、1993年代以降神経生理学のデータによって定量的な検討が進められてきた。強化学習理論は、ドーパミン細胞や基底核系の神経生理学的データとの照合が進み、日本では理論と実験の協力が進展している。感覚、運動の分野ではベイズ推定が行われていることを示す結果が数多く報告され、今後、ベイズ推定の神経基盤に関する理論と実験の共同研究が進むものと予想される。

○遺伝子改変マウスを用いた小脳運動学習機構の解明

オランダのグループは PKC を阻害するペプチド発現を促進するプロモータをプルキンエ細胞だけが持っている遺伝子改変マウスを用いて、瞬目反射条件付けが小脳の平行線維とプルキンエ細胞の間のシナプス結合が長期抑圧を受けることで獲得されることを示した。日本ではグルタミン酸受容体 Delta2 サブユニットのノックアウトマウスを使い、小脳の運動学習制御機構の解明を進めている。様々な感覚、運動の可塑的な研究に遺伝子改変マウスが使われ始めている。

○記録した神経信号を脳にフィードバックして脳を変化させる研究

最近大脳皮質の細胞活動を記録して、その活動と同期した刺激を別の領域に加えることで、2つの領域の活動を類似させることに成功した。脳の中に新たな連合を人為的に生じさせることができる技術であり、注目に値する

(Jackson, Mayoori and Fetz, Nature 2006).

○感覚に対して運動が与える効果に関する研究

従来、反射を例外として別々に研究されてきた感覚と運動をリンクさせる研究が、最近の動向として注目される。中心となるのは眼球運動に伴う視覚信号を遮断するためのメカニズムに関する研究で、1950年代に提唱された遠心性コピーの実体に迫る成果が昨年 Nature に報告され(Sommers and Wurtz, 2006)、最近、European Science Foundation の主催するシンポジウムがこのテーマで開催された。

http://www.esf.org/fileadmin/be_user/activities/research_conferences/Docs_NEW/2007/2007-226fp.pdf

○神経美学 (Neuroesthetics)

「脳神経活動が意識的に生産する産物を研究することによってヒト脳活動の特性を知る」ことができる筈であると考えられるようになり、この新しい視点にもとづいた脳神経科学研究が起こりつつある。この様な意識的脳活動の産物には、道具や書画彫刻などの事物や、舞台芸術や祭事宗教などの無形物が含まれる。これらの産物そのものに埋め込まれる脳機能の痕跡、それらを生産する脳活動、それらに美や価値を付与し見いだす脳神経メカニズム、などの研究の切り口が生まれつつあり、「神経美学(Neuroesthetics)」と称されている。

神経美学は、2002年に米国カリフォルニア大学バークレー校で開催された神経美学国際会議を契機に始まり、Virtual Institute を設立して国際的な研究者の連携組織体を形成し、出版やシンポジウムの開催を通して活動を広げている。さらに最近の研究の活発化の機運を受けて、英国を中心として、より具体的な実体のある研究機構を設立しようとする流れが出来つつある。

○ Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 臨床研究

高齢化社会の進展に伴い、アルツハイマー病(AD)罹患者数は急増し、根本治療薬(DMT)や予防方策の確立が大きな課題となっている。米国で開始された ADNI プロジェクトでは、上記の課題に対し① MRI を用いた脳容積測定及び PET による脳代謝・アミロイド蓄積評価等の脳イメージング、②血液・脳脊髄液等のバイオマーカー測定を柱とし、縦断的な観察研究により、初期の軽度認知障害から AD への進行を客観的に評価する方法の開発と、DMT の臨床治験への橋渡しが行われる(http://www.adni-info.org/)。ADNI は米国以外にも、日本、欧州、豪州の世界 4 極連携の下に同一プロトコルを用いた世界四極標準化研究として進行中である。

3.3 発生・再生分野

○実験生物学的手法と情報科学的手法の融合

エピジェネティクスを含むゲノム機能解析においては、実験生物学的手法と情報科学的手法を併用することに加えて、新規解析技術の開発も必要であり、多様な分野の研究者が共同して研究をすすめる体制が必須となる。米国のENCODEプロジェクトはその成功例といえる。日本国内では個々の研究グループの研究レベルは高いが、異分野の融合という面では欧米と比して遅れている。多様な手法を包括的に用いる必要性は今後ますます高まると予想されるため、異分野の研究者間の共同体制を構築していくことは急務である。そのためには、異分野の「つなぎ」の役割を果たすことのできる、複数の研究分野に通じた研究者の育成が必要であろう。

また、日本においては、研究リソース開発・基盤技術開発・データベース構築が欧米と比較すると軽視されている傾向がある。基盤技術・基盤情報を確保するという点では、今後この分野の重要性は高まると考えられ、人的拡充も重要である。

○イメージング技術

近年の顕微鏡技術・プローブ技術の進歩により、生命現象の可視化技術が飛躍的に向上している。蛍光プローブ開発については宮脇らが多くの研究成果を挙げているが、高分解能顕微鏡の開発は欧州が主導権を握っている(たとえば、Science. 2007 May 25;316 (5828):1153-8)。イメージング技術に加えて、画像解析技術や画像データベースの重要性もますます高まりつつある。高時空間分解能イメージングで取得した画像を定量的に解析し、それをモデリング・シミュレーションと組み合わせるというアプローチは増加傾向であり、今後主流となっていくと予想される(Cell. 2007 Sep 7;130 (5):784-95.)。この分野においても生物系研究者と情報科学系・光学系研究者の連携が必要とされているが、日本においての成功例は数少ない。

○ゲノムワイドなエピジェネティクス解析

技術的な進歩により、ゲノムワイドに DNA メチル化やヒストン修飾の解析を行うことが可能となりつつある (Cell. 2007 Feb 23;128 (4):669-81.)。今後の「エピゲノム」解析の焦点となるのは、細胞の分化状態とゲノム状態との対応付けであり、そのためにはさらに感度の高いアッセイ系の開発が必要である。

3. 3 発生・再生分野

○多能性幹細胞からの配偶子の誘導

現在の生殖細胞研究での最大の目標の一つは、ES 細胞などの多能性幹細胞 から配偶子を作り出すことである。これまでにマウス ES 細胞から精子を得た 報告が3報、卵子を得た報告が3報ある。そのうちのひとつは三菱生命研によ る精子の誘導である。 2006 年にゲッチンゲン大のグループが発表した論文で は、誘導した精子から産子が得られたものの、インプリンティング異常などに より生後5ヶ月までに死亡したと報告されている。今後、誘導法、選択法など を改良して再現性と頻度を高める必要があるほか、インプリンティングを含め たエピジェネティックなリプログラミングが正しくわれる条件を見つけ出すこ とが必要である。もしこの方法が確立されれば、京大で開発された成体の体細 胞から多能性幹細胞を誘導する技術(iPS)と組み合わせることで、最終的に 体細胞から配偶子が誘導できる可能性が生まれてくる。そうすればクローン技 術を使用することなく、減数分裂による遺伝的組み換えを経た配偶子により子 孫を残すことも可能になり、絶滅危惧種の救済、有用動物の育種に威力を発揮 するであろう。ヒトへの応用は倫理面も含めて慎重でなければならないが、少 なくとも第3者からの配偶子や胚の提供、クローン人間といった問題を回避で きる技術となりうる。

○成体組織からの胚性幹細胞様の多能性幹細胞の誘導

現在、この領域での最大のトピックスはヒト成体組織からの多能性幹細胞の誘導技術(iPS)の開発である。京大再生研により開発されたマウス線維芽細胞からの多能性幹細胞誘導技術がヒトにも応用できるようになると、再生医療の状況は劇的に変化すると考えられる。創薬や因子の探索など in vitroの評価系への応用には、現在確立している 4 遺伝子導入法だけで十分であり、現在倫理的な観点から使用制限のあるヒト胚性幹細胞に変わって、defactostandardになることは明らかである。また、遺伝子導入の代わりに、薬剤や蛋白性因子などにより多能性幹細胞が誘導されるようになると、細胞治療の観点からも defactostandardになるものと考えられる。これは、iPS 法は倫理的な問題を克服するだけではなく自己細胞を用いた治療の可能性を開くからである。すでに米国では iPS の追試やヒト iPS 法の開発が積極的に取り組まれており、これらの追い上げを迎え撃つためには重要な知的財産となる研究を大学、公的研究機関ならびに本技術に特化した会社の立ち上げなどにより強化することが望まれる。

○培養幹細胞を用いたケミカルバイオロジー

米国、英国で培養幹細胞を用いた化合物、因子の高速の網羅的スクリーニングのプロジェクトが開始した点も注目される。従来の幹細胞研究が試行錯誤に

基づくアプローチを中心としていたのと比較して、本アプローチは幹細胞の制御に関わる因子を体系的に理解しようとするものである。実際、米国の研究グループからは幹細胞の自己複製や分化に関連する多数の新しい化合物が見出されている。今後、これらの化合物データはゲノムワイドな siRNA のスクリーニング結果などと統合され、システムバイオロジーなどを取り組むことにより幹細胞の包括的理解へとつながっていく可能性がある。残念ながら、日本ではこの領域の本格的な研究は立ち上がっていない。

○複雑器官の再生

皮膚等の比較的単純な組織への応用は当然進んでいるが、複雑器官の再生は全くといってよいほど手がつけられていない。幹細胞学の進展に伴い、細胞移植による再生を目指す動きは急であるが、その先を見据えた3次元立体構造をもつ複雑器官の形成過程の研究は、却って鈍化しているように見える。器官形成研究には、ノックアウトマウス等を使ったオーソドックスな発生学研究が有用であるが、特に日本では人材、資金共に幹細胞に流れている。複雑器官発生学への重点化と、さらに組織工学との融合が必要であろう。特に複雑器官発生学に携わる研究人口(特に理学部系)の少なさを改善する必要がある。さらにそれを支える基盤として、全ての遺伝子に対するノックアウトマウスのカタログ化が重要である。ヒト、マウスのゲノムが解読され、ほぼ全ての遺伝子が出そろった現在、欧州と米国主導で網羅的にノックアウトマウスを作成する計画が進んでいる。またそれを補完するように、大規模に遺伝子トラップ事業が行われている(International Gene Trap Consortium)。さらにコンディショナルノックアウトが可能なマウスが網羅的に作成されれば、複雑器官発生学は飛躍的に進歩すると思われる。しかしこれらに日本はあまり関与していない。

微細、微量のサンプルを解析できる技術の開発も必要である。器官発生学は、依然として切片作成と観察に多大の労力を費やしている。ようやく成体マウスの大まかな異常を同定できる CT や MRI が開発されつつあるが、発生期器官の異常同定には全く解像度が不足している。これを克服して3次元構造を容易に把握する技術が望まれる。また分子機構を解明するためには、クロマチン免疫沈降、質量分析による蛋白複合体同定、エピジェネティックな解析などを駆使することが必要だが、現在は大量の培養細胞を用いて行われており、これを発生期という微量サンプルで可能にしならなければならない。さらに、現在では培養細胞でのみ可能な分子イメージングを、組織、器官に応用可能にする技術も望まれる。このような技術開発は重点化すれば比較的早期に達成可能と思われ、上述のノックアウトマウス等における器官の発生を多角的に詳細に解析する有用なツールとなりうる。

○ヒトポリクローナル抗体産生動物の開発

ヒト抗体産生マウスが開発され、ヒトモノクローナル抗体の作製が容易となり、世界中でヒト抗体医薬の開発が進められている。近年、世界は、SARSコロナウイルス、トリインフルエンザウイルスなどの新興感染症、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)、多剤耐性緑濃菌などの院内感染症の脅威にさらされており、抗生物質に加えて抗感染症ワクチンの開発が進んでいる。その流れの中で、免疫の低下した手術後の患者や癌患者に対して有効と思われる高力価の抗感染症ヒトポリクローナル抗体のニーズが高まりつつある。こうした要望に答えるべく、米国では Hematech 社(キリンファーマ子会社)がヒト抗体産生ウシ [1]、THP 社(Roche の子会社)がヒト抗体産生ウサギ [2]、Revivicor 社がヒト抗体産生ブタ [3] の開発を進めている [4]。

- [1] http://www.hematech.com
- [2] http://www.polyclonals.com
- [3] http://www.revivicor.com
- [4] Nature Biotechnology, October, Volume 24, No.10, p1181, 2006

3.4 免疫分野

○生体内免疫細胞イメージング解析

免疫細胞は血液・リンパ液の中の生体内を循環しつつ、特異的な細胞同士のコミュニケーションによって免疫応答を誘導する。リンパ球は動的であり、免疫システムの把握には、動的なリアルタイムのイメージング解析が不可欠になっている。とりわけ、単一のリンパ球の生体内動態を把握する in vivo intravital imaging が不可欠になっている。リンパ節や腸管などリンパ組織における細胞相互作用と移動などによって動的平衡が解析できる。現在、米国の Harvard、NIH、NYU、UCSF およびドイツなどで先端的な in vivo imaging に成功している。既に感染や発癌に伴うリンパ球の動態や、肝臓や腸管などの免疫組織におけるリンパ球動態と相互作用の解析が可能になってきている。今後、感染・抗原反応・疾病などの種々の局面で動態解析を進めるとともに、抗原特異的な免疫応答の動態を解析するために、単一リンパ球を生体内で追跡できるような技術革新が更に求められている。

○一分子細胞内動態イメージング解析

リンパ球は個々に別のレセプターを持つ独自の性質を持ち、単一細胞の動態が免疫反応の行方を決定する。そのために、個々のリンパ球のシグナル伝達の解析が不可欠であり、その点から、シグナル伝達を担う分子の時間的空間的なダイナミックな動態の解析が必要になっている。免疫細胞において細胞内の個々の一分子の動態とその相互作用を解析することによって、シグナル伝達制御の実態を解明する研究が進みつつある。米国のUCSF、Stanford、スイスのLinzなどでT細胞の活性化のシグナル複合体やマイクロドメインなどの一分子イメージングの解析が進んでいる。一分子解析では日本はパイオニアであり、大阪大学、京都大学を中心に先端的な解析が進んでいるが、免疫細胞の解析は端緒である。

○システム生物学・モデリング

シグナル伝達経路の相互作用と統合的な理解の為に、コンピュータを用いたシステム生物学による解析が進んできている。そのシミュレーションに基づくシグナル制御のモデリングを創出し、細胞応答と免疫応答の予測をして、免疫応答の人為的制御を目指している。米国のNIHでは、免疫系を中心にシステム生物学・コンピューターシミュレーションの部門が新に作られ、欧州ではリンパ球活性化のシステム解析が国を超えたグラントとして認められているが、日本ではそうしたサポートはない。リンパ球系はとりわけ単一細胞のシグナル伝達に基づく挙動が免疫応答を決定するので、統合的な理解をする上では不可

欠なアプローチになっている。

○免疫系ヒト化マウス

ヒトの免疫系の制御機構を解析するために、また更に、ヒトの疾病に応用す るトランスレーショナル研究のツールとして、ヒト血液幹細胞を免疫不全マウ スに導入して、ヒト免疫系を有する"ヒト化マウス"の創出・解析が進んでい る。このマウスを用いることによって、ヒトでは不可能な感染の解析や、ヒト 疾患モデルの創出が可能となるので、ヒト免疫系の解析への大きな橋頭堡にな ると思われる。また、記憶に新しい抗 CD28 抗体(TGN1412)による事故 を避ける意味でも免疫系ヒト化マウスを用いた前臨床試験は重要な位置を占め る可能性がある。現在のところ、NOD/SCID/γ C-KO または NOD/RAG-KO/γ C-KO がホストマウスとして用いられており、米国、ドイツ、フランス、 スイスで研究が強力に進んでいる。しかしながらこれらの系ではヒトの HLA が発現していないためにT細胞系は厳密にはヒトの系ではない。そこで、現 在ヒト HLA を導入した第二世代マウスを創出することが世界的な競争となっ ている状況である。日本の実験動物中央研究所が NOD/RAG-KO/ γ C-KO の世界的供給元になっているものの、これらを用いて感染や疾患への応用と今 後に向けたマウスの改良については端緒に着いたばかりの状態であり、我国で も第二世代マウスの開発を強力に進める必要がある。

○免疫器官の構築と機能

免疫器官、とりわけ胸腺の器官構築と機能に関する研究においては、最近、 胸腺髄質上皮細胞の発生機構に関する分子細胞基盤の発見や、胸腺皮質上皮細胞に固有の自己分子提示機構の発見など世界をリードする研究成果が我が国の 複数の研究グループから相次いで報告された。さらに、米国、欧州、豪州、日本での国際研究情報交換ネットワークが形成され、我が国を含む世界四極にお ける連携的な研究が活発に進められるようになっている。

○粘膜免疫の理解とワクチン戦略

最近の研究からは粘膜における免疫系の活性化と寛容の誘導に関する分子機構の理解が進んできた。代表的な粘膜免疫系である腸管においてはパイエル板による抗原の捕捉が免疫系の活性化に重要であり、パイエル板内の樹状細胞の重要性が示されている。一方で粘膜固有層に常在する樹状細胞は免疫寛容を誘導するという知見が蓄積されており、これらの事実は経口寛容と経口ワクチンを考えるうえで大変重要である。また、呼吸器系の粘膜では鼻腔関連リンパ組織の機能に注目が集まっており、経鼻ワクチンの開発も進められている。侵襲を伴わないワクチンとして経粘膜ワクチンは大変期待されるが、これまでのと

ころ、実用化されている経粘膜ワクチンはポリオの生ワクチンのみである。この分野の研究を推進することで、非侵襲で安全かつ効率の良いワクチンの開発が期待される。

○ミエリン再生療法

多発性硬化症(MS)は、中枢神経抗原に反応するT細胞が惹起する炎症 と、それに附随する髄鞘(ミエリン)崩壊および軸索変成で特徴づけられる 慢性疾患である。従来の MS 治療薬は、主に免疫細胞および免疫分子を標的 とする免疫療法であり、中枢神経系における炎症の軽減と、疾患の再燃抑制 を目標としてきた。しかし、ミエリン再生を阻害する分子機構が徐々に解明 され、鍵となる分子を標的とする抗体療法の可能性が論議されている。最近、 Biogen Idec 社と関連する研究グループは、ミエリン形成細胞表面に発現す る LINGO-1 分子を抗体で阻害することによって、ミエリンの再生が有意に促 進されることを示した(Nat. Med. 13:1228, 2007)。Nogo、Nogo 受容体 およびそれらの関連分子はミエリンや軸索再生阻害に関与することが示されて きたが、MS の治療薬開発の新しいトレンドとして、これらの分子を標的とす る治療法が注目されている。Biogen Idec 社では、NOGO 受容体を標的とす る抗体療法も開発のラインアップに上げている(フェーズ 1)。これとは別に メイヨークリニックでは、ミエリンの再生を促進するモノクローナル抗体の開 発に成功したと報告している。神経障害を有意に減少させる治療法が実用化さ れれば、インパクトはきわめて大きい。

○神経疾患に対する抗体療法

関節リウマチの抗 TNF- α モノクローナル抗体療法の成功は、広く認識されている。多発性硬化症(MS)においても抗 VLA-4 抗体が実用化され、抗 CD25、抗 CD52、抗 IL-12 抗体などもフェーズ 2 または 3 臨床試験に入っている。抗 CD20、抗 IL-23、抗 IL-6 受容体抗体などの臨床試験も予定されており、治療法の選択枝が増えて来た。またアルツハイマー病の抗 β アミロイド抗体療法の治験も始まり、従前は免疫とは大きな距離のあった神経内科や精神科領域でも、免疫療法が花盛りという状況が出現しようとしている。しかし、これらはいずれも高価な薬剤であり、必要かつ十分な治療を行うだけの能力を持つ医師は、従来の神経内科や精神科の教育では育たない。特別な教育を受けた、臨床免疫医あるいは免疫療法専門医による、専門性の高い医療が求められる時代が来た。

抗体療法以外の免疫療法としては、NKT細胞を活性化する糖脂質リガンドによる免疫制御療法や神経保護効果を有する糖質療法が注目され、いずれも国内で前臨床試験が進んでいる、また、制御性細胞を刺激するコポリマー、経口

寛容誘導などの免疫学的な機序を介した治療が、神経変性疾患や脳虚血に対して応用されようとしている。

○疾患バイオマーカーの研究

糖尿病、高脂血症、肝臓病その他の内科疾患では、疾患活動性をモニターする血液マーカー(血糖、コレステロール、GOT など)があり、診療上欠かせないものとなっている。しかし、神経・精神疾患では客観的な疾患マーカーが存在しないため、多くの問題が発生している。MS や鬱病の病勢を血液検査で把握できるようにしようと言う研究が世界各国で進んでいる。末梢血、T 細胞、血清、髄液などの臨床材料を網羅的に解析することによって、興味ある情報が蓄積されている。我が国でも、鬱病の重症度を判定する分子セット、MS の予後を推定するマーカーなどの研究が進んでいる。

○神経・内分泌・免疫ネットワークの研究

神経と免疫の連関にとどまらず、内分泌まで巻き込んだ高次統御システムの理解を目指す学問領域が発展している。自己免疫疾患発症の性差について、T細胞の発現する PPAR α 受容体(J. Exp. Med. 204: 321-330, 2007)、抗原特異的制御性 T細胞の数(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:15434-9, 2004)などとの関連を明らかにした論文が注目されている。また、神経ペプチド(NPY など)の免疫系に及ぼす影響(Trends Immunol. 25:508-12, 2004)、ホルモンの MS 動物モデルに対する抑制効果、神経伝達物質(GABA)の脳内炎症抑制効果などが続々と発見され、神経、内分泌、免疫、それぞれのシステムの垣根を超えた学際的な学問が発展する予兆がある。

○ Evidence-based medicine -欧州と米国の評価の相違

ナタリズマブ(natalizumab, TYSABRI)は多発性硬化症治療薬として米国で市販されているが、製造元の Biogen Idec 社と Elan 社が FDA に申請したクローン病への効能追加が7月に承認された。しかし、欧州では、11月に諮問委員会 CHMP(Medical Products for Human Use)によって年初に続いて再度否定された。ほぼ同等の Evidence に対してそれぞれの国情によってその評価が異なるという結果が得られたわけで、製薬会社は、より肌理(きめ)の細かい申請戦略が求められている。

http://yahoo.reuters.com/news/articlebusiness.aspx?type=health&storyID=n N31275168&imageid=&cap=&from=business

http://www.reuters.com/article/marketsNews/idUKWNAS275820071116?rpc =44

○副作用問題の明と暗一同じ作用機序・同じカテゴリの薬物の大きな分かれ道 Vioxx(Merck、Rofecoxib)も Celebrex(Pfizer、celecoxib)も同じ COX2 阻害剤であり同じカテゴリの薬剤であるが、Vioxx は安全性の問題で販売中止に追い込まれ、11 月の裁判で和解費用として 48 億 5000 万ドル支払うことになったのに対して、Celebrex は 11 月の連邦裁判所の判決で「200mg の服用によって心臓発作や脳卒中が生じたと言う科学的に妥当なエビデンスを原告は提出していない」として勝訴した。

糖尿病薬でも同じ例が見られ、これらのことは、現在でも慎重に行われている、安全性試験・臨床試験の更なる見直しが要求され、製薬会社にとっては一段とコスト高を強いられる状況が予見されている。

http://yahoo.reuters.com/news/articlebusiness.aspx?type=health&storyID=n N20573360&imageid=&cap=&from=business

http://yahoo.reuters.com/news/articlebusiness.aspx?type=health&storyID=nN09347388&imageid=top-news-view-2007-11-09-193713-RTRC5QD%5B1%5D.jpg&cap=A%20bottle%20of%20the%20prescription%20arthritis%20and%20pain%20medication%20VIOXX%20sits%20on%20a%20shelf%20at%20a%20New%20York%20City%20Pharmacy%20after%20Merck%20Research%20Laboratories%20announced%20a%20worldwide%20voluntary%20withdrawal%20of%20the%20drug%20September%2030,%202004.%20For%20Merck%20&%20Co,%20the%20\$4.85%20billion%20proposed%20septement%20of%20Viox

3.5 がん分野

○ノックアウトマウス作成の国家プログラム

欧州委員会(European Commission: EC)、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)、ゲノム・カナダ(Genome Canada)は、共同でノックアウトマウスを作製する共同プログラムを発表している[1]。一方、中国のFudan大学でも、米国のYale大学と共同で同様なプログラムが進行中である[2]。マウスとヒトでは99%遺伝子が同一であるため、このプログラムにより疾病の分子機構が解明されて創薬の分子標的が明らかにされるだけでなく、作製されたノックアウトマウスが疾病モデルマウスとして利用できると期待されている。このノックアウトマウスが今後の新薬開発におけるPOC(Proof of concept)を担う可能性があり、日本も世界貢献すべきである。

- [1] http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/312/5782/1862
- [2] http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/312/5782/1864

○新たな分子標的薬剤 mTOR 阻害剤の実用化

米国ワイス社の医療用医薬品事業部門であるワイス・ファーマシューティカルズは、米食品医薬品局(FDA)から進行性腎細胞がんを対象にしたTemsirolimus(Torisel®、CCI-779)の承認を受け、このmTOR阻害剤が市販されることになった。進行性腎細胞癌の治療薬としてToriselが承認されたことにより、新たなアプローチとしてmTOR阻害剤の可能性がより高くなった。PI3K-Akt経路の下流にあるmTOR阻害剤は、ノバルティスファーマが同じく腎細胞がん治療薬としてエベロリムス(RAD001)がPhase IIIに入っている。さらに、米国アリアド・ファーマシューティカルズが、子宮内膜がんを対象にしたmTOR阻害剤(AP23573)の第II相臨床治験結果を発表しており、PI3K-Akt-mTOR経路に関わる分子が抗がん剤開発の際の分子標的として優れていることが認識されるようになってきた。

http://www.wyeth.jp/news/2007/0607.asp

○浸潤・転移を標的とした薬剤:とくに抗血管新生療法

癌の転移には、癌細胞の浸潤性(運動性、蛋白分解能など)、細胞間あるいは細胞外基質とのインターアクション、血管新生・リンパ管新生などの要因が複雑に関連しており、最近の網羅的解析により癌転移に関わる数多くの転移関連分子が同定されている。癌細胞の浸潤性には一群の MMP が関わっている

ことは基礎研究から明らかであるが、開発された種々の MMP 阻害剤はいずれも臨床的有用性を示すに至らなかった。 MMP 阻害剤の臨床応用についてはさらに基礎的検討の必要性が論じられている。細胞接着、運動については最近も新たな分子が同定されており、今後の発展が期待される。また上皮ー間葉細胞部分化転換(EMT)の分子機構の研究は組織の線維化、細胞の癌化に密接に関わる現象であり、今後さらに注目されるものと予想される。細胞の癌転移には複雑な生物現象を制御するためには、癌細胞(seed)で発現する転移関連分子に留まらず、臓器特異性を規定する間質側の要因(soil)を含めた多面的な研究開発が必要である。最近、ケモカインとその受容体の癌転移における重要性が明らかとなりつつあり、ケモカインを標的とした創薬は今後注目されるところである。

この領域で臨床的に最も進展したのが抗血管新生療法であり、抗 VEGF 抗体の臨床導入を皮切りとして、種々の VEGF シグナル遮断剤の開発が進行中である。ただし、VEGF シグナル遮断療法の問題点として、(1) 正常血管内皮細胞に対する傷害性、(2) 初めは効果を発揮しても、癌の産生する血管新生因子が VEGF 以外に切り替わることによりやがて薬剤耐性を生じること、などが指摘されており、効果的に血管新生を制御するには、VEGF シグナル遮断とはメカニズムの異なる抗血管新生療法の確立も必要である。また、血管新生制御では、その治療効果をモニターするためのバイオマーカーが確立しておらず、血管新生のバイオマーカーの確立も課題となっている。また、リンパ節転移には腫瘍リンパ管新生が関っていることから、リンパ管新生の制御法の開発も期待されている。

○細胞性免疫療法・免疫細胞療法の今後の方向性

単純ながん抗原の能動免疫法(がんワクチン)では、進行癌に対しては十分な効果が見られないことがほぼ明らかになり、学術機関を中心に、1)より強力な免疫誘導法の開発、2)抗腫瘍免疫を妨げている生態環境の改善法の開発、3)体外培養活性化 T 細胞を軸とした総合的な免疫制御法の開発などが、米国では、基礎研究だけでなく臨床試験実施による臨床研究が盛んに進められている。今後、これらの研究から新たなブレイクスルーがみつかる可能性がある。

企業では、米国では、ベンチャー企業を中心に、癌患者の生存延長と再発を抑えることを目的とした各種能動免疫法の臨床試験が盛んに実施されており、第3相試験に進んでいるものも多い。Dendreon 社の GM-CSF/ 前立腺癌抗原感作樹状細胞は今後 FDA に承認される可能性がある。子宮頸癌予防ワクチンとして、Merck 社の HPV ワクチンは FDA に承認され、今後、子宮頸癌の根絶につながると注目されている。欧州では、肺癌に対する GSK 社による MAGE-A3 免疫の大規模第3相試験が2007年開始され、注目されている。

このように、日本と異なり、欧米では細胞性免疫を利用するがん免疫療法に対しても、企業がかなり参画しており、強力な学術機関との連携体制も築かれており、その基礎研究力、技術開発力、産業力は高い。

米国では、臨床試験における免疫モニター法などの共通課題が、企業中心に全国的なコンソーシアムにより解決が図られている点は高く評価できる。一方、これらの臨床試験では、生存率や再発率という最終目的の評価という点では素晴らしいが、免疫による癌制御という Proof of Concept (POC) が十分に確認されていない点は、今後、どこまで臨床試験結果に再現性があるのかという問題点も残している。

○注目される抗体療法

Her2 と CD20 抗体の成功で、抗体療法の臨床的意義は確認され、現在、 米国を中心に、新しい抗体が続々開発されている。また、開発された抗体の機能改良も進んでおり、今後、様々な改良による抗腫瘍効果の改善が期待できる。 日本でも、NEDO プロジェクト等では、抗体作製技術(新規網羅的抗原探索、膜抗原作製法の改良、DNA 免疫や免疫寛容解除などの免疫法改良、特殊な抗体作製技術など)、機能改良技術(小分子化、修飾、抗腫瘍活性増強など)、産生技術(高効率精製法)の新規技術開発が進んでおり、抗体研究は再活性化されつつあり、将来期待できる。

○遺伝子治療、代替療法の今後

がんの遺伝子治療は、根本的に簡単ではなく、今後、新たなブレイクスルーが必要とされている。現在、欧米では、基礎研究を中心であるが、臨床研究も進められている。中国における p53 遺伝子治療の商品化は、今後の中国の臨床応用、産業化のさらなる発展を示している。代替療法においては、米国、中国、その共同研究を基軸とした進展が期待される。

○アジアにおけるがん情報ネットワーク構築

アジア地域では人類の生命を脅かすがんの患者が急増しており、今や、欧米に遅れを取っているアジア諸国がパートナーシップを発揮し、がんとの共闘作戦を展開することが望まれる。そのためには、アジア諸国で比較可能ながん情報のネットワークを生命科学の基盤として整備しながら、標準的ながん情報の収集と解析方法の確立を目指したモデル研究を構築する必要がある。アジア各国、地域におけるがんの流行の実態を把握し、高水準のがん医療、特に診断・治療・予防技術をアジア地域のがんの流行特性に特化しながら発展させ、そこから得られるがん情報のデータベースを比較検討することにより、欧米諸国に匹敵するがん情報ネットワークの構築が可能になる。

○がん疫学における Copy Number Variation の重要性

がんの SNPs を指標とした genome wide association scan (GWAS) 解析研究は、ここ数年、積極的に取り組まれ多くのリスク遺伝子多型を明らかにし、ゲノム創薬、リスク診断、予防に寄与する成果が見込めるであろう。しかし、SNPとは違う 1 キロベース〜数メガベースと大きなゲノム多型 (variation) の Copy Number Variation (CNV) の存在が明らかになり、この CNV と疾患罹病性研究が今後益々注目され大きく発展し主流となるものと考える。 CNV はヒトゲノムの少なくとも 12%を占め、その 58%は遺伝子を含むことがわかってきている。 さらに、研究の進展とともに CNV 領域の数は登録増えており、現在でも 8000 箇所が登録されている。 CNV はゲノム構造異常の生成に密接に関与することも報告されてきており、ゲノム不安定性とゲノム構造異常の観点からも癌研究において重要な課題になる。また、遺伝子コピー数の variation はその量効果によって直接、mRNA の発現変化をもたらし、結果、疾患リスクを高めることが想定されることから、多型が及ぼす影響もより明解であり、分子疫学でも極めて重要な研究課題の一つになるものと考える。

○硼素中性子捕捉療法

現在の癌放射線治療の中心である高精度放射線治療は、何れも医用画像で把 握できる病巣のみを対象に、そこへの線量集中を基本とする治療である。しか し、広範囲に亘る大きい病巣では腫瘍と正常組織の線量差が縮小し威力を発揮 できない。こうした限界を見極めた時、今後は細胞レベルの選択性を有し、かつ、 病巣を画像で追跡して照射するのではなく、腫瘍細胞を自ら探索してこれを照 射破壊する手法が注目される。今日、原理上これに該当するものの一つが硼素 中性子捕捉療法(BNCT)である。硼素-10と中性子の反応確率は非常に大きく、 放出α粒子や Li 反跳核の飛程は細胞径を超えないので、硼素化合物が腫瘍に 選択的に集積すれば、中性子は非選択的照射でも腫瘍細胞は選択的に破壊され る。硼素化合物に腫瘍探索性を与えれば腫瘍探索放射線治療となる。こうした 性質がある程度の達成された硼素化合物は既に存在するが、更に選択性、探索 性に優れたものが開発されれば、従来の放射線治療を一変させる技術となる。 硼素を数 mM のレベルで腫瘍に集積させる必要があり、また選択性も必要な ので解決せねばならない問題点も多いが、今後、大いに期待される。中性子源 も研究用原子炉に代わって加速器中性子源開発に目途がつきつつある状況で、 その価格も陽子線治療装置に数分の一以下と予想されている。現在、わが国は 世界のリーダーとして BNCT 研究を牽引している状況にあるので、今後の重 点課題と位置づけ推進されるべきものと考える。

. 3. 5 がん分野

○インテリジェント型のドラックデリバリーシステム (DDS)

分子生物学の急速な進歩によって疾患のメカニズムが分子レベルで明らかに なり、遺伝子治療や siRNA などの核酸医薬による分子療法は、21 世紀の先 端医療における革新的治療法として期待されている。このような革新的治療法 の実用化にあたって、技術面での鍵を握っているのが、標的まで治療分子をデ リバリーする一方で、その分子を細胞内で効率的に機能発現させることので きるデリバリーシステムの開発である。特に、アンチセンス医薬の開発で著 名な米国 ISIS Pharmaceuticals の PKC- α を標的としたアンチセンス医薬 「Affinitak」の第Ⅲ相臨床試験が失敗に終わった経験などから、核酸医薬の実 用化には DDS 化は必要不可欠であると考えられている。このような背景にお いて、米国 Alnylam Pharmaceuticals はアポリポタンパク質 B に対する siRNA 内包リポソーム製剤などを開発し、それらの成果が Nature 誌に掲載 されている。国内でも、日本新薬によるカチオニックリポソーム、住友製薬に よるアテロコラーゲン、協和発酵工業によるラップドリポソームなど、次々に siRNA のデリバリーシステムが開発され、動物実験による有効性と安全性の 検討がなされている。また、このような新規治療分子を生体内で有効に機能さ せるための DDS 設計として、環境応答性や標的指向性などのマルチ機能を付 与したインテリジェント型 DDS の研究開発が進められている。中には、イメー ジング機能を持った DDS や外部エネルギーに応答して機能発現する DDS も 開発されている。これらの研究開発は、今後注目すべき動向である。

3.6 植物科学分野

○基盤整備

モデル植物シロイヌナズナでは、これまでのゲノム情報に加え、さらなるリ ソースの整備、多様な発現解析が進められている。例えば、T-DNA タグライ ンについては、ほとんどの遺伝子を網羅するラインが作製されている。理研の リソースセンターでは、完全長 cDNA が整備され、オーストラリア CSIRO-Plant Industry では、全遺伝子に対する RNAi コンストラクトが作製されつ つある。ジーンチップについては、数社から作製され販売されており、ゲノム 全てを網羅するタイリングアレイも利用することが出来る。次世代のシークエ ンサーを用いたメガシークエンス技術により、Sage が可能となり、網羅的な small RNA の解析など、遺伝子情報がさらに蓄積している。また、ここ数年 の特筆すべき点は動物同様にエピジェネティクスの分子レベルの研究が上げら れる。DNA メチル化機構、クロマチン構造と発現制御の研究は爆発的に広が り、特に植物特異的な遺伝子サイレンシング機構が新たな解析系の開発や学術 研究により解明される日も近いと想像される。シロイヌナズナ、イネ、トマト、 ポプラ、ヒメツリガネゴケ、クラミドモナス、グレープについては、ゲノム配 列あるいは EST 解析が行われており、情報が共有できる。これらの情報を用 いたバイオインフォマティクスを駆使した比較ゲノムやジェノタイピングシス テムの構築の進歩はめざましいものがある。

○メタボローム解析

かずさ DNA 研究所、理研では、メタボローム解析から、有用因子の探索研究が進められている。代謝物の有用利用として、薬用植物における遺伝子操作技術を利用し、医薬原料の効率的な生産研究が進められている。

○形質転換技術

理研と生物資源研では、cDNA を過剰発現させたイネの形質転換体から、有用形質を探索する研究(FOX hunting)を進めている。産総研では、転写抑制因子を用いた有用形質の探索研究が進めている。また、数多くのエンハンサートラップラインが作製されており、組織特異的に目的の遺伝子を発現させることが可能になってきた。多くの実用化植物でも形質転換技術の開発が進められおり、トウモロコシをはじめ、コムギでも形質転換が可能になりつつある。各種植物を用いた遺伝子改変による機能強化の試みも活発に行われており日本の現在の遺伝子発現技術水準は国際的にも高いと思われる。また、安全性を補完するためのMAT ベクターを用いた遺伝子導入法や相同組換えを利用した技術開発もなされている。

○バイオエタノール製造技術

米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、ほとんどの分野において世界をリードしている。現在、特にセルロース系バイオマスを用いたバイオエタノール製造の実用化に向けて研究資金が流入している。また、多数のバイオエタノール生産企業がある。一方、欧州はオーキシン輸送に関連した形態形成や樹木の研究に関心が高い。中国でもバイオエタノール生産量は増大する傾向にあるが、トウモロコシなどの穀物の利用は規制されている。

○ストレス耐性植物研究

この5年間のストレス耐性植物に関する論文の数では、米国、中国、日本、ドイツ、スペイン、韓国、カナダの順に並ぶ。日本は、高い質の論文で存在感は高いが、数の上では中国の台頭が著しい。一方、特許の件数では米国が半数以上を占め圧倒的に優位な立場にある。それに次ぐ比較的特許の多い国に、ドイツ、スイス、ベルギーがあり、質の高い技術開発水準を維持している。欧州全体としては、米国の次に位置する大きな勢力であると言える。この分野の産業技術力評価は、企業を対象に考えるならば力強い植物バイオ関連会社が複数ある米国が相変わらず圧倒的であると言える。しかしながら、中国は、国家レベルで産業技術開発まで行う体制を整えてきている。これは、単なる経済原理のみではなく環境や食糧供給の点から取り組む姿勢として新しいトレンドとなるう。

新しいアプローチとしては、防御機能をもつ特定の酵素遺伝子を植物体全身的に発現させることでストレス耐性を与える従来の手法に加えて、形質の獲得に必要な一部の細胞でのみ発現させる技術や、転写制御因子を標的に遺伝子を改変し、植物が本来持つ内在性のストレス耐性能力を人為的に制御して活性化する技術など、次世代の戦力が現れてきている。また、これまでは、遺伝子組換え技術を用いて生物農薬や耐病性を高めるペプチドを植物に発現させるものが多かったが、肥料の吸収を高めたものなど、省資源型あるいは持続可能型の形質を与える植物がホットなテーマとして顕在化した。さらに、窒素固定能やリン酸供給を微生物との共生関係をもとに利用する研究が盛んに行われており、共生関係を結ぶための植物側あるいは微生物側の因子に関する基礎研究の蓄積が著しい。

○ホルモン制御

バイオマスの増加にはサイトカイニン、ジベレリンの制御が有効であることが予想できるが、これらの知見がまだ組換え植物などには実用化されていない。 すでに実用化されている除草剤抵抗性や害虫抵抗性と異なり、本分野の対象と する遺伝子は植物の生命現象に本質的に関わるので、実用化のためには導入遺 伝子を適切かつ厳密に制御する必要がある。今後、それらの制御を実現するための研究開発が必要である。また、フロリゲンの実態が解明され、ホルモンの作用機構も解明されつつある。これらの知見を元に、新しい植物調整物質を開発することができれば、遺伝子組換えや育種をせずに、開花を制御したり、収量を増加させることができる可能性がある。米国と中国が当該分野を含めた植物科学にも注力している。将来の食料やエネルギー確保のためにも、日本も国策として取り組むべきである。この場合、大学や独立行政法人が研究の中心になっている現状では、研究成果が国民に還元されていないため、民間企業が参入しやすいような仕組みづくり、規制緩和が必要である。

○フラックスネットワーク

我が国には、Asia Flux(環境研究所)と呼ばれる中国北部から南アジアを含むフラックスネットワークがあり、測定者の教育、研究会などを開催している。また、国内 26 地点、海外 17 地点で観測を継続中である。岐阜大学 21 世紀 COE 衛星生態学拠点においても、タワーを有する長期研究サイトのフラックス研究と衛星生態学とを同時に行っている。一方、米国にはAmeriFluxと呼ばれるフラックスネットワークがあり、特に衛星によるリモートセンシングの精度は極めて高い。欧州では CarboEuro フラックスネットワークが存在し、森林間の比較研究が進行している。

○森林長期生態研究サイト (Long Term Ecological Research)

日本には約 150 の森林長期生態研究サイトがある。数は米国の 10 倍であるが、個々のサイトの面積は小さく、研究者の数も少ない。地球環境変化に関連した生理生態学的研究を展開しているサイトもある(北海道大学苫小牧演習林など)。この他、東南アジアにも大面積 LTER がある。一方、米国には USDEとオレゴン大の共同運営による LTER が存在し、1948 年以来継続中の 6400 ha のフィールドサイトには、研究者が 21 名、大学院生 36 名が在籍し、世界最大の長期生態学研究サイトになっている。この他に、26 サイトがあり研究者の層が厚いのが特徴である。

3.7 融合研究分野

○システム生物学と融合研究

米国ではかなりの大学や研究機関で、システム生物学に対する新しい研究教 育組織をすでに構築している (http://sysbio.med.harvard.edu/, http:// csbi.mit.edu, www.systemsbiology.org, www.qb3.org, http://wwwbioeng.ucsd.edu/sysbio/)。システム生物学の中心は独立したばかりの30 代の研究者が中心であり、出身分野も生物、物理、工学など極めて多彩である。 米国研究者の学会や論文発表でも口頭発表やいわゆるハイインパクトジャーナ ルよりも、若手研究者のポスター発表やある程度マイナーなジャーナルのレベ ルが高いことも多くしばしば驚かされる。この若手研究者の参画者数の飛躍的 な上昇が、システム生物学が従来の生命科学と異なる全く新規の分野であるこ とを示している。また、欧州も米国ほどではないが、システム生物学の重要性 と将来性を十分理解しており、それに対する投資を着実に行いつつある。また、 英国大使館科学部(http://www.uknow.or.jp/be/science/)もシステム 生物学を重要領域と位置づけ日本だけでなく諸外国の動向を調査している。日 本はシステム生物学に対する動きは実はかなり早いものがあった。システム 生物学の国際学会(ICSB) は第一回が 2000 年に東京で (www.systemsbiology.org) 開催され、当時は米国よりもむしろ日本の方が進んでいた感が あった。欧米の研究者からは、現在でも日本ではシステム生物とはっきり明言 した研究所やファンディングがないことに意外な印象をもたれることも多い。 ただ、現在でも日本の個々の研究レベルとしては米国と遜色がないものの研究 者人口としてはすでに一桁以上の差がついており、このままでは今後益々その 差は開いていくものと考えられる。日本が欧米の組織的な動きに対応するため には、生命科学と物理や工学などとの分野融合を目指す若手研究者の独立ポジ ションとファンディングを積極的に推進する必要がある。異分野間での共同研 究を基本とはするが、その中でも一つの研究室で分野融合を試みるものを最優 先すべきである。実際に欧米のシステム生物学の研究者は若くしてどちらも自 らの研究室で分野融合を行っているケースが多い。システム生物学は 21 世紀 における新しい生命科学技術であり、20世紀後半における分子生物学のよう にいずれは生命科学の中心的技術となると期待される。システム生物学のコア 的手法は、この5~10年程度において開発され、10~20年で生命科学全般 に普及すると思われる。したがって、国際的なリーダーシップ確保のためには、 今後5年間が勝負を分ける。

○実験用ロボティクス技術開発

英国貿易産業省は、幹細胞実験用自動ロボティクス技術開発に 1100 万ポン

ドの支援を行うことを決定した。Combinatorial 技術が細胞培養にまで適用されたという点でも注目される。

○機能性 RNA の予測、機能、構造解析

機能性 RNA の予測、機能、構造解析はたんぱく質に翻訳されないまま生理活性をもつ mRNA を探し、その生理機能を探る分野である。DNA やアミノ酸配列解析の研究者がそのまま転向できるため、潜在的研究者人口は多い。しかし旧来の配列解析に比較して新規の手法や生物学上の発見がなされるかどうかは未知数である。日本では理研が機能性 RNA の重要性を RNA 新大陸として訴え、産総研、日本バイオ産業情報化コンソーシアムらによる機能性 RNAのバイオインフォマティクス研究が進行中であるが、海外ではそこまで注目されていない。

○比較ゲノム

比較ゲノムは複数の生物種を、遺伝子レベルの配列比較ではなくゲノムワイドに比較することにより、進化的に保存された共通領域の検出や染色体の重複度の解析をおこなう研究である。大きなゲノムサイズを扱うには多くのメモリや高速な計算機を必要とするため、現在は計算機資源が潤沢な一部の研究者しか行えないが、コンピュータの廉価化とアルゴリズムの改良により、次第に多くの研究者が参入できる分野になっている。個々の遺伝子機能といった細かいことに拘泥せず、生命の進化という大きなテーマに取り組むことが可能で話題性もあるため、社会的インパクトは大きい。米国では University of California Santa Cruz や Broad Institute において配列フラグメントからゲノムをアセンブルし、ゲノムの概観をブラウズする優れた技術を開発している。科学予算の少ない国々の連合体である欧州は大規模な比較ゲノムプロジェクトがあまり得意ではないが、European Bioinformatics Institute において同様の研究が進行中である。

○ケミカルバイオロジー

細胞は外界と代謝物をやり取りして生命を維持するため、細胞内だけに限らず外界の化合物も一様に扱って生命を解析しようとする研究が盛んになっている。化合物構造の比較や薬理活性を原子レベルで解析する分野はChemoinformaticsと呼ばれ、製薬企業や薬学分野等で長い間試みられてきた。これとBioinformaticsが融合して、より医学志向になったものをケミカルバイオロジーと呼んでいる。代謝物の構造を取り扱う情報技術はDNAやRNAといった1次元配列より格段に高度なため、計算機を用いて構造を扱う解析ができる研究者数は少ない。薬学や生化学、植物科学との融合分野であり、

3.7 融合研究分野

植物二次代謝物や生薬の研究に秀でる日本は比較的有利と考えられる。米国は整備された代謝物データベースを持っていなかったが、過去5年の間にNCBIがPubChemデータベースを整備し、各所で研究が開始されている。例えばThe Skaggs Institute (http://www.scripps.edu/skaggs/intro.html)はこの分野に特化した大きな研究施設である。

○細胞の揺らぎ、ノイズ解析

細胞1つ1つを計測する技術が進み、個々の細胞レベルで生じているノイズを観測することが可能になった。バイオインフォマティクスの観点からは、シグナルとノイズの分離や、周期的ノイズの検出など、信号処理技術が関連している。実験系と連携して研究を進める必要はあるものの、大腸菌や酵母などの微生物でよければ市販の解析装置で実験結果を出すことが可能である。個々のノイズが全体としてどの様な振る舞いを示すのか、ミクロからマクロへのノイズ(および情報)統合の解析は、生物学全体における大きなテーマの一つである。米国で Synthetic Biology 分野と連動して発展しており、ロックフェラー大学が(http://www.rockefeller.edu/research/abstract.php?id=88)優れた成果やアイデアを出している。

○糖鎖インフォマティクス

脂質や糖鎖はその複雑さから、バイオインフォマティクス分野で敬遠されがちであったが、生体内でたんぱく質は半数以上が糖修飾されること、疎水性代謝物も多くが糖修飾されることから、ようやく注目され始めた。質量分析計の精度向上により糖の異性体を分離できるようになってきた点も、分野を勢いづける要因になっている。インフォマティクスの分野ではKEGGのGlycanデータベースが有名だが、これは CarbBank (http://biol.lancs.ac.uk/gig/pages/gag/carbbank.htm) と呼ばれるデータベースを引き継いで改称したものである。内容的にはケミカルバイオロジーに包含されるが、研究者コミュニティ等が異なるため独立した分野として発展している。

○遺伝子の合成・ゲノムの全合成・ゲノム工学

米国を中心に「情報」から「物質」への流れを支える技術開発が加速しており、遺伝子合成技術を中核とするベンチャーが急速に欧米で立ち上がっている。具体的には MIT グループにより多種類の短鎖核酸を合成する DNA チップの技術を応用することで、遺伝子合成を効率的に行う方法が考案されている (George Church ら)。また、イスラエルの Weizmann 研究所では再帰計算に着想を得た新規の DNA 合成法が発明され、技術開発が進められている。関連して、米国ではマイコプラズマゲノムの人工合成および天然マイコプラズ

マ細胞のゲノムを人工ゲノムに入れ替える試みが行われており、成功を収めつ つある。また、日本でも枯草菌ゲノムベクタを開発し、枯草菌を用いてゲノム を自在に改変する技術開発が進められている。

○無細胞翻訳系の効率化

日本を中心に「物質」から「機能」への流れを支える技術開発が加速しており、 小麦胚芽・大腸菌の無細胞合成系を中核とした会社が立ち上がっている。具体 的には、東京大学の大腸菌無細胞翻訳系の試験管内再構成や愛媛大学の小麦胚 芽の無細胞翻訳系など、世界を牽引する仕事が報告されている。

○イメージング

イメージングで注目される技術や動向は次の通りである。

- Qdot (量子ドット) や金ナノ粒子の製品化

これらの新規プローブは、従来の蛍光分子に比べて蛍光強度や褪色時間の点で圧倒的に強く安定であるため、時間分解能の飛躍的な向上(サブミリ秒)や長時間観察(数分)を可能とした。また、得られる蛍光シグナルを画像解析する技術の向上が挙げられる。FIONA法と呼ばれ、カメラで撮像した蛍光色素など輝点の輝度分布から、蛍光プローブ位置を2nm程の精度で決定する重心解析法であり、従来の数十倍の空間分解能の向上をもたらした。

一光計測技術

蛍光強度の情報を得るだけではなく、蛍光1分子の偏光や2種類の蛍光分子間の距離に依存して観察される蛍光エネルギー移動(FRET)など多様な情報を捉える技術の開発がなされている。

一超解像顕微鏡

通常の光学顕微鏡の空間分解能は光の性質で 250nm 程度に制限されている。これを越える超解像顕微鏡として共焦点顕微鏡が代表的であるが、実質的な分解能は 200nm 程度に過ぎない。最近、光学技術(4-pi, STED, I5M)・プローブ技術(PALM, STORM)による超解像技術が次々に現れ、数十nm の分解能を達成した。その幾つかは製品化の段階に達している。

ープローブ顕微鏡

AFM, SNOM などのプローブ顕微鏡は水中で nm レベルの空間分解能を持つ。問題であった時間分解能の低さは、高速 AFM 技術の発展により克服されようとしている。これは日本独自の技術開発である。

一振動分光顕微鏡

細胞イメージングに最も広く用いられている蛍光顕微鏡は、蛍光プローブが無ければ観察できない。ラマン散乱スペクトルなどの振動分光を利用した 顕微鏡は、無染色で多次元の情報を生細胞から連続的に取得することが可能 であり、細胞診断技術として大きな可能性を持っている。

-細胞内1分子可視化計測

日本発の技術である蛍光1分子可視化計測が、細胞内反応に応用されている。1分子計測により細胞内でタンパク分子の反応や動態の定量が可能になっており、数理モデル解析と組み合わせた細胞内反応ネットワーク解析法として注目を集めつつある。

Cell based assay

細胞の可視化をハイスループット化して薬効評価等に使うことが考えられており、この1、2年で国内外の数多くの企業から1 box 型の計測システムが販売され始めた。従来、顕微鏡製造とは無縁であった企業も参入している。顕微鏡を巡る産業地図が全く塗り変わってしまうかもしれない。

-高磁場 MRI

磁場強度が 1.5T から 3T に移行してきている。高磁場化が進むにつれパラレルイメージングなど RF コイル技術が重要になるが、それに伴うシステムの開発は欧米が圧倒している。

ーイメージングプローブ

MRI、PET、光のプローブとして、核磁気共鳴コントラストプローブ、放射性同位元素標識プローブ、蛍光(光散乱)プローブ等が用いられるが、近年では、相互の測定法の欠点(空間分解能、時間分解能、感度)を補うための多機能プローブの開発が盛んになってきている。

○ X 線結晶構造解析

世界各国のシンクロトロン放射光施設のビームラインで、高輝度マイクロビームの利用や検出器の進歩により、これまで解析不可能であった生体高分子微小結晶からの回折データ計測が可能になった。データ収集速度も速くなり、原子レベルでの構造解析が最短で1日以内と極めて高効率になっている。日本の SPring-8 や Photon Factory も高い水準にあるが、最近は2次元検出器で先んじた Swiss Light Source の評判が特に高く、生命科学において重要な生体分子の構造が次々と解かれている。

○低温電子顕微鏡

単粒子像解析は、水溶液中の生体超分子を結晶化することなく、そのまま急速凍結して数多くの電子顕微鏡像を記録し、像の位置と向きをそろえて平均することにより立体像を再構成する方法で、その分解能が5Åを越えて、X線結晶構造解析のレベルに近づきつつある。膜タンパク質2次元結晶解析では、水チャネル AQP0 の電子線回折による構造解析が2Å分解能を越えて、チャネル内で水分子の水素結合がとぎれていることを証明した。

\bigcirc NMR

構造解析可能な分子量が3万ダルトン程度という技術的な限界にもかかわらず、局所的な分子間相互作用の解析については、技術開発により大きな超分子でも解析可能になりつつあり、薬剤設計などに多いに貢献すると期待される。

○ X 線自由電子レーザー

理研播磨研が SPring-8 で建設中の装置は、超高輝度で干渉性 100%のフェムト秒パルス光源を活用した回折イメージング法により、水溶液中の生体超分子を結晶化することなく構造解析できる可能性があり、また電子顕微鏡で観察できるより厚い細胞試料でも、トモグラフィーによる立体像再構成の実現可能性を秘めている。そのための計測装置の設計製作など準備作業が進んでいるが、ドイツや米国の巨額な予算で建設中の装置にない高い性能が期待されており、3~4年後に実施される計測実験で得られるデータが楽しみである。

略語集

A

- AD: Alzheimer's Disease 41, 42, 181
- ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity 77, 104
- ADNI: Alzheimer's Disease
 Neuroimaging Initiative 42, 181
- AFM: Atomic Force Microscope 202
- •AQP0: Aquaporin-0 203
- ATP: Advanced TechnologyProgram 9, 10, 169
- ATR: Advanced Telecommunications
 Research Institute International 43
- AUTM: Association of University
 Technology Managers 169

В

- Bcr-Abl : Breakpoint cluster region-Abelson 104
- •BRCA1: Breast Cancer 1 103

C

- Cal Tech : California Institute of Technology 44
- ◆CATIE : Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness 42
- CBI: Chem-Bio Informatics Society
- CDB: Center for Developmental Biology *57, 60, 63*

- ●cDNA: complementary DNA(相補的 DNA:機能のある DNA) 15, 133, 196
- CE-MS: Coupling of Capillary Electrophoresis with Mass Spectrometry 18
- ◆CML : Chronic Myeloid Luekemia
 105
- CRADA: Cooperative Research and Development Agreement

10, 169

- CREST: Core Research for Evolutional Science and Technology
 157
- CSB: Computational Systems Biology 149

D

- DARPA: The Defense Advanced Research Projects Agency 146, 154
- DDS: Drug Delivery System 8, 119, 120, 121, 122, 195
- DiMI : Diagnostic Molecular Imaging155
- DMARD: Disease Modification Anti-Rheumatoid Arthritis 83
- ●DOE: Department of Energy (米国 エネルギー省) 7,9,131

Ε

- ECCB: European Conference on Computational Biology 149
- eF-site: electostatic surface of Functional-site 151
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor 103
- ●EMBL: European Molecular Biology Laboratory 12, 21, 22, 67, 148, 177
- EMEA: The European Agency for the Evaluation of Medical Products 105, 108
- EMIL: European Molecular Imaging Laboratories 155
- EMT: Epithelial-Mesenchymal
 Transition 107, 108, 192
- ENCODE: Encyclopedia Of DNA Elements 9, 57, 151, 182
- EPFL: Ecole Polytechnique Federale de Lausanne 44
- ERBB2 : v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog

103

- ●EST: Expressed Sequence Tag

 133, 196
- ETH: Swiss Federal Institute of Technology Zurich 152
- EU: European Union 7, 9, 11, 14,
 39, 58, 60, 67, 83, 86, 101, 109, 149, 165,
 170

F

- FasL: Fas ligand 78
- FDA: Food and Drug Administration
 17, 105, 108, 120, 165, 176, 189, 191, 192

- FIONA: Fluorescence Imaging One-Nanometer Accuracy 155, 202
- fMRI: functional magnetic resonance imaging 39
- ●Foxn1: forkhead box N1 81
- •FP6: Sixth Framework Programme 64, 152
- FP7: Seventh Framework Programme 64, 149
- FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfer 31, 155, 202

G

- G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor 77, 78
- G-CSF-R: granulocyte- colony stimulating factor receptor 78
- GIW: Genome Informatics
 Workshop 149
- ●**gp-130**: glycoprotein 130 *78*
- GUDMAP: The GenitoUrinary Development Molecular Anatomy Project 66
- GWAS: Genome-Wide Association
 Scan 112, 114, 194
- GWAS : Genome-Wide Association
 Studies 14, 15, 16, 115, 116, 117

Н

•HGF: Hepatocyte Growth Factor

66

ı

◆IBD: inflammatory bowel disease83,84

- IBP: International Biological Program (国際生物学事業計画) 138
- ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

176

●IFN: interferon 79

●lgE: immunogloblin E 88,89

• iGEM: international Genetically Engineering Machine competition

152, 153

●IL-13: Interleukin-13 88

•IL-2: Interleukin-2 78

- •IL-2R αβγ: Interleukin-2 receptor, alpha, beta, gamma 78
- •IL-4: Interleukin-4 78, 88
- •IL-5: Interleukin-5 78, 88
- •IL-5R: Interleukin-5 receptor 78
- •IL-6: Interleukin-6 77, 78, 80, 188
- IL-6R α: Interleukin-6 receptor, alpha 78
- •IL-8: Interleukin-8 78
- ●INC: International Neuroinformatics
 Committee 45
- ISMB: Intelligent Systems for Molecular Biology 149

. 1

• J-MICC: Japan. Multi-Institutional Collaborative. Cohort 112

- •JPHC: Japan Public Health Center

 112
- JST: Japan Science and Technology Agency 18, 150, 154, 157
- JST-BIRD: Japan Science and Technology Agency-Institute for Bioinformatics Research and Technology 18

K

- KAIST: Korea Advanced Institute of Science and Technology 22, 32, 44, 46, 149, 156
- KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes 18, 149, 151, 177, 201
- KIST: Korea Institute of Science and Technology 32

L

 LC-MS: Liquid Chromatography -Mass Spectrometry 19

M

- MEMS: Micro Electro Mechanical Systems 152
- MGH: Massachusetts General Hospital 155
- MIT: Massachusetts Institute of Technology 15, 44, 61, 152, 179, 201
- MLSCN: Molecular Libraries Screening Center Network 20, 21

- •MRI: magnetic resonance imaging 36, 118, 155, 156, 180, 181, 184, 203
- MS: multiple sclerosis 18, 83, 84, 89, 188, 189
- MT1-MMP: Membrane Type 1
 Matrix Metalloproteinase 107

N

 NCBI: National Center for Biotechnology Information(NIH)

150, 177, 201

- NCCAM: National Center for Complementary and Alternative Medicine 109
- •NCI: National Cancer Institute(NIH)

 16, 101, 112, 116, 120, 146
- •NI: Neuroinformatics 45, 46
- NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases 88
- •NIH: National Institute of Health 7, 9, 10, 13, 16, 18, 20, 21, 41, 42, 45, 58, 59, 80, 88, 101, 109, 112, 113, 116, 117, 146, 153, 154, 155, 169, 177, 186, 191
- NIJC : Neuroinformatics Japan Center 45
- •NMR: Nuclear Magnetic Resonance 18, 19, 156, 157
- NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drugs 83
- ●NSF: National Science Foundation 18, 146, 153, 154

0

OCT : Optical Coherence Tomography
 154

- OIST: Okinawa Institute of Science and Technology 43
- ●OS: Operating System 151

P

- PALM: Photo-Activated Localization 155, 202
- Pax5: paired box transcription factor 5 81
- ●PD-1: Programmed Death-1 78
- ●PEG: Polyethylene Glycol 119, 121
- PET: positron emission tomography
 36, 118, 155, 156, 180, 181, 203
- •PI: Principal Investigator 152
- POSTECH: Pohang University of Science and Technology 22, 149
- PPAR- γ : peroxisome proliferatoractivated receptor, gamma 84

Q

 QB3: California Institute for Quantitative Bioscience 22

R

- Ret: diabetic retinopathy 84
- RNAi: RNA interference 21, 148, 169, 196

S

- SBDD: Structure Based Drug Design 8,177
- SBIR: Small Business Innovation Research Program 9, 10, 169

42

35

- siRNA: small interfering RNA 63, 120, 122, 184, 195
- SNP : Single Nucleotide Polymorphism 14, 15, 38, 114, 115, 117
- SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms 112, 114, 115, 175, 194
- STAR * D : Sequenced Treatment
 Alternatives to Relieve Depression

• STED: Stimulated Emission Depletion 155, 156

T

●TLR: Toll-like receptor 110

●TNF: tumor necrosis factor 88

•TRP: Transient receptor potential

●TSLP: thymic stromal lymphopoietin 88

U

●UCL: University College London

22, 148

V

●VLA-4: very late antigen-4 89, 188

ま

▼イクロTAS: マイクロTotal

Analysys System 154

調査協力・執筆者一覧

■ゲノム・機能分子

管野 純夫 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 【総括責任者】

井ノ上逸朗 東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学 教授

上田 泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー

理化学研究所 長田抗生物質研究室 ディレクター 長田 裕之

小田 吉哉 エーザイ株式会社 コア・テクノロジー研究所 主幹研究員

加藤 和人 京都大学人文科学研究所 准教授

黒田 真也 東京大学大学院理学系研究科 教授

曽我 朋義 慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授

服部 正平 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

福士 珠美 科学技術振興機構 社会技術研究開発センター 研究員

■脳神経分野

三品 昌美 東京大学大学院医学系研究科 教授 【総括責任者】

池中 一裕 自然科学研究機構 生理学研究所

分子生理研究系 分子神経生理研究部門 教授

伊佐 正 自然科学研究機構 生理学研究所

発達生理学研究系 認知行動発達機構研究部門 教授

入來 篤史 理化学研究所 脳科学総合研究センター

知的脳機能研究グループ グループディレクター

岩坪 威 東京大学大学院薬学系研究科 薬学部 教授

理化学研究所 脳科学総合研究センター 臼井 支朗

ニューロインフォマティックス チームリーダー

名古屋大学大学院 医学系研究科 教授 尾崎 紀夫

狩野 方伸 東京大学医学系研究科 医学部 神経生理学教室 教授

順天堂大学医学部 生理学第一講座 教授 北澤 茂

桜井 武 金沢大学大学院医学系研究科 教授

程 肇 三菱化学生命科学研究所

時間ゲノム学研究グループ・チームリーダー

銅谷 賢治 沖縄科学技術研究基盤整備機構 神経計算ユニット 主任研究員

鍋倉 淳一 自然科学研究機構 生理学研究所 恒常生体機構発達 教授

尾藤 晴彦 東京大学医学系研究科 神経生化学 准教授

■発生・再生分野

西川 伸一 理化学研究所

発生・再生科学総合研究センター 副センター長 【総括責任者】

石田 功 キリンファーマ株式会社 フロンティア研究所 所長

桜田 一洋 バイエル薬品株式会社 神戸リサーチセンター 執行役員

佐々木裕之 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授

杉本亜砂子 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

発生ゲノミクス研究チーム チームリーダー

西中村隆一 熊本大学 発生医学研究センター 細胞識別分野 教授

■免疫分野

小安 重夫 慶應義塾大学 医学部微生物学・免疫学教室 教授 【総括責任者】

東 みゆき 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 教授

生田 宏一 京都大学ウイルス研究所 生体応答学研究部門 教授

奥田 修 中外製薬株式会社 MRA ユニット 課長

烏山 一 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 教授

斉藤 隆 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 副センター長

坂口 志文 京都大学再生医科学研究所 生体機能調節学分野 教授

高浜 洋介 徳島大学 ゲノム機能研究センター遺伝子実験施設 教授

竹田 潔 大阪大学大学院医学系研究科 感染免疫医学講座・免疫制御学 教授

松島 綱治 東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学 教授

山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 部長

山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 教授

■がん分野

宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科 教授 【総括責任者】

稲澤 譲治 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

牛島 俊和 国立がんセンター 発がん研究部 部長

小野 公二 京都大学原子炉実験所 附属粒子線腫瘍学研究センター センター長

河上 裕 慶應義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門 教授

佐藤 靖史 東北大学 加齢医学研究所腫瘍循環研究分野 教授

田島 和雄 愛知がんセンター研究所 所長

西山 伸宏 東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 講師

藤田 直也 財団法人癌研究会 癌化学療法センター・基礎研究部 部長

■植物科学分野

佐藤 文彦 京都大学大学院 生命科学研究科 教授 【総括責任者】

河内 孝之 京都大学大学院 生命科学研究科 教授

産業技術総合研究所 ゲノムファクトリー研究部門 高木 優

遺伝子転写制御研究グループ 研究グループ長

田中 良和 サントリー株式会社 R&D 推進部植物科学研究所 所長

寺島 一郎 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻教授

橋本 隆 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 教授

■融合研究分野

黒田 真也 東京大学大学院理学系研究科 教授 【総括責任者】

有田 正規 東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授

上田 泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー

川人 光男 株式会社国際電気通信基礎技術研究所 脳情報研究所 所長

難波 啓一 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

柳田 敏雄 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

■産業技術力

理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター 顧問 【総括責任者】 八尾 徹

河合 隆利 エーザイ株式会社 コア・テクノロジー研究所

バイオインフォマティクスグループ 統轄課長

清末 芳生 ヒューマンサイエンス振興財団 フェロー

具嶋 弘 福岡バイオバレープロジェクト
バイオ産業振興
プロデューサ

倉地 幸徳 産業技術総合研究所 年齢軸生命工学研究センター センター長

関谷 哲雄 東京工業大学 産学連携推進本部 技術移転部門長

大鵬薬品工業株式会社 飯能研究センター 多田 幸雄

創薬研究所 リサーチ・マネージャー

長張 健二 社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 戦略企画本部長

堀内 正 アスビオファーマ株式会社 常勤監査役

ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2008 年版

CRDS-FY2007-IC-02

平成 20 年 2 月

発行者 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター ライフサイエンスグループ

〒 102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

http://crds.jst.go.jp/

Copyright 2007 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター 無断での転載、複写を禁じます。引用を行う際は、必ず出典を記述願います。