

Benchmarking Report on Inflammation Research

国際ベンチマーキング報告書 「炎症研究」国際技術力比較調査

平成21年8月



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

In recent years, it has been demonstrated that biological reaction of "inflammation" is associated with various chronic disorders such as neurological, digestive, metabolic, and cancer diseases. In Japan, development of inflammation research is potentially important for the improvement of nations' health and medicines, especially for elderly. For example, inflammation research may bring us a progress of preventive medical care in early life, surviving intractable disease, extension of healthy life expectancy, which are all important for aging society.

Life Science Unit at JST-CRDS extracted biological processes of chronic inflammation as an important future research initiative in life science field and then carried out international survey of research trend and the standard of Japanese researchers, by data analyses and interviews. As a result we found out following facts.

1. In United States, a nation-wide research initiative of inflammation has not fully established, but the significance of this research field is well recognized by the science policy makers and funding agencies. Therefore the inflammation research-related investment has been progressed for fundamental technology, combining multi research fields associated with inflammation, and human resource development.
2. In United Kingdom, the government has established national initiative of inflammation research based on the survey of nations' health and concentrated the investment for the establishment of core-research institutes as well as the research project per se.
3. In European countries, Sixth Framework Programme for Research and Technological Development (FP6) of European Commission addressed inflammation research as one of strategic research programs of Innovative Medicine Initiative (IMI). They invest in biomarker and bioimaging technology development for drug discovery. Based on the contracted budget of FP7, Germany shows the most powerful priority followed by Sweden and Austria.

4. According to research program, there are two strategies. The first one, comprehensive research program covers every existing research field such as immunology, molecular biology, cancer and so on. On the other hand, several industrial research center in United States and national institutions in United Kingdom progress research programs for specific disease such as Alzheimer disease, asthma, and leukemia across various research fields of molecular, cells, animal model, and systems biology.

Based on the above factors, we would propose following points.

1. In the views of demographics of elderly and research budget, the strategy of inflammation research in Japan should be referred to the one in United Kingdom and European countries like Germany. It is also recommended to refer well-invested research topics by National Institutes of Health in United States and FP7.
2. For suitable implementation of inflammation research toward the year of 2050, a peak period of aging society, it is recommended to invest in the research focusing on the diseases with higher mortality rate or more serious damages to the society and economics in Japan. In future view, the investment in human resource development across various disciplines to develop comprehensive research project for breaking ground is also recommended.

The result and conclusion of this international survey has been reflected in the report of strategic proposal entitled "Biological clarification and manipulation of chronicity process of inflammation (in Japanese)"*.

* CRDS-FY-2008-SP-08 <http://crds.jst.go.jp/output/sp.html#2>

エグゼクティブサマリー

「炎症」は、高齢者に多発する神経疾患、消化器疾患、代謝性疾患、がんなどの慢性疾患に関与する生体反応であることが近年科学的に示されてきた。超高齢社会を迎えた我が国において炎症関連疾患の研究推進は、加齢に伴う身体機能の低下や疾患に対する若年期からの予防医療の進展と、難治疾患の克服、健康寿命の延長など、高齢者をはじめとする国民の医療の向上と健康の増進において重要な施策と考えられる。

JST研究開発戦略センター（CRDS）ライフサイエンスユニットでは、今後重要となる細胞レベルの研究領域として「炎症慢性化機構の解明と制御」を抽出し、戦略プロポーザルとして策定するにあたり、我が国の関連分野研究の国際的な水準について、データ解析およびインタビューにより調査を実施した。その結果、以下のことが明らかになった。

1. 米国では「炎症」という枠組みによる国家戦略としての研究推進施策は停滞しているが、関連研究の重要性が科学政策担当者、ならびに資金配分機関に認識されている。そして、炎症関連研究の基盤技術開発や融合分野の創出に向けて、製薬企業の研究開発や若手人材育成への投資が進んでいる。
2. 英国では自国の健康動向に関する調査研究に基づいて「炎症」を前面に打ち出した国家的な研究戦略を打ち立て、関連研究を集約した研究機関の設立と集中投資を行っている。
3. 欧州では、欧州委員会のSixth Framework Programme for Research and Technological Development (FP6) から、Innovative medicine initiative (IMI) の戦略的研究課題の一つとして炎症研究を明記し、バイオマーカーやイメージング技術の開発に重点的に投資し、創薬研究を推進してきた。また、FP7における炎症関連研究への投資からは、ドイツの優勢とスウェーデン、オーストリアの台頭という構図が見られる。
4. 研究プログラムとしては、「免疫学」「分子生物学」「がん」など、基礎研究の既存領域を網羅し、多様な疾患をカバーする形の領域網羅型の推進体制が多いが、特定の疾患の治療薬開発を迅速に行うために、「アルツハイマー病」「ぜんそく」「白血病」など、一つの炎症関連疾患を分子から細胞、動物モデル、システムバイオロジーなどのレベルまでカバーする疾患特定型研究プログラムが、米国の企業内や英国の国家戦略のもとで実施されつつある。

上記をふまえて、我が国の炎症研究の今後のあり方について以下のように提案する。

1. 高齢人口の動態や研究予算規模の観点から、英国、ドイツをはじめとする欧州の政策立案ロジックを参考にしつつ、米国ならびにFP7における研究投資動向を踏まえた、研究開発戦略の策定が適している。
2. 高齢社会のピークを迎える2050年前後に確実な社会実装効果をもたらすために、我が国の高齢者における死因の割合が高い、あるいは社会的影響や経済損失の大きい疾患に焦点を当てた疾患特定型プログラム研究を推進しつつ、将来的に炎症関連研究を担う人材を幅広い分野から育成し、研究シーズを開拓するために、領域網羅型研究を展開することが適切である。

今回の調査結果に関しては、我が国が進めるべき炎症関連研究についての戦略プログラム「炎症の慢性化機構の解明と制御」*に反映させた。

*戦略プログラム「炎症の慢性化制御機構の解明と制御」平成21年3月発行 CRDS-FY-2008-SP-08

目 次

Executive Summary／エグゼクティブサマリー

1. 背景と目的	1
2. 調査方法	2
3. 調査のまとめ	5
4. 調査メンバーの総合所見（米国編）	
4.1. 小野寺 理（新潟大学 准教授）	7
4.2. 山中 宏二（理化学研究所脳科学総合研究センター ユニットリーダー）	9
4.3. 真鍋 一郎（東京大学 准教授）	11
<Appendix>	
A1. 炎症について	14
A2. 炎症研究の比較調査	
A2.1. 研究所の分布	16
A2.2. 研究プログラム	17
A2.3. 国際協調	24
A2.4. 研究政策	25
A2.5. 炎症治療技術の開発状況	34
A3. サイトレポート	
A3.1. 米国における神経疾患の大学内分野縦断的研究組織関係者へのインタビュー	
スタンフォード大学アルツハイマー橋渡し研究センター	35
スタンフォード大学医学部	37
米国退役軍人省パロアルト病院神経学教室	38
A3.2. 米国科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー	
国立心肺血液研究所	40
国立神経疾患・脳卒中研究所	41
国立老化研究所	43
国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所	46
国立アレルギー・感染症研究所	48

A3.3. NIH Roadmapにおける炎症関連研究の推進構造	50
A3.4. 英国の炎症研究センター関係者へのインタビュー	
エジンバラ大学炎症研究センター	52
A3.5. 英国の科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー	
医学研究評議会	57
国立健康研究所	58
バイオテクノロジー・生物科学研究評議会	60
A4. 日本国内の研究状況	
A4.1. 日本国内の研究者	62
A4.2. 日本国内の炎症関連研究の施策ならびに予算配分状況	64

1. 背景と目的

炎症は、生体が有害な刺激を受けた際に発動される免疫応答および組織修復を反映する生体現象であるが、近年、炎症が消散にいたらず慢性化すると、それが契機となって新たな病因が生みだされることや、既往症が重症化することが示唆されている。炎症が関与する可能性が示されている疾患としては、神経・筋疾患、消化器疾患、精神疾患、代謝性疾患、骨・軟骨疾患、循環器疾患、感覚器疾患、自己免疫疾患、がんなど、高齢者に多くみられ、社会的に大きな問題となっているものが多い。我が国の2005年国勢調査時の高齢化率は20.2%であったが、2055年には40.2%と見込まれている（国立社会保障・人口問題研究所『日本の将来推計人口（平成18年12月版）』<http://www.ipss.go.jp/pp-newest/j/newest03/newest03.pdf>）。超高齢社会を迎えた我が国は、医療費上昇のみならず、労働力や、QOLの低下など、国家の存立基盤に関わる課題に直面する。この状況を鑑みると、今後の医療は、加齢に伴う身体機能の低下や疾患に対する予防医療の進展と、難治疾患の克服が重要であり、健康寿命の延伸が求められる。

これらの背景をふまえて、JST-CRDS炎症チームは、炎症を取り扱う広義の基礎研究ならびに支援技術開発を推進し、炎症関連研究から生まれた医療基盤技術を臨床試験へ進展させることのできる段階まで到達させるための研究開発戦略立案に着手した。そして、平成20年9月に我が国の第一級の研究者を招聘した戦略ワークショップ「先制医療基盤を創出する炎症研究」における検討から、我が国における炎症研究の推進の必要性を確認した*。また、海外、特に我が国に比して米国や英国で炎症関連研究が進んでいることも明らかとなった。これらの結果から、より実効性の高い戦略プログラム策定のため、国内外の炎症関連疾患研究を多角的な面から把握し、我が国においてより効果的な研究開発戦略を策定するため、国際技術力比較調査（国際ベンチマーク調査）を行った。

本国際ベンチマークでは、具体的には、①重要研究拠点と予算配分戦略、②研究水準、技術開発水準、産業水準の内容と現状（炎症研究との融合によって新しい技術開発展開が見込まれる疾患研究分野）、③重要研究者に関して、チームスタッフによる調査分析を行ったほか、当該分野の研究に詳しく、且つ海外の研究者コミュニティとの幅広いネットワークを持つ専門家に国際ベンチマーキング参加を依頼し、特に、米国と英国における炎症関連施策の立案および推進、ならびに研究拠点の構築について現地調査を通じて我が国との比較を行った。

*戦略ワークショップ「先制医療基盤を創出する炎症研究」報告書 平成21年2月発行

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

2. 調査方法

本国際ベンチマークは、CRDS炎症チームが2008年9月に開催した「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ『先制医療基盤を創出する炎症研究』」ワークショップの参加者である永井良三氏（東京大学大学院医学系研究科教授）、小野寺理氏（新潟大学脳研究所准教授）、そしてJSTフシントン事務所、米国国立衛生研究所 Fogarty International Center、ならびに在日英国大使館科学技術部の協力を得て企画立案し、炎症研究の多角的なデータに基づく国際比較解析と現地調査（米国ならびに英国の研究者、科学政策担当者へのインタビュー）から構成されている。国際比較解析は炎症関連研究を推進する研究拠点の分布、研究プログラム、国際協調、研究投資政策、臨床治験実施情報に基づいて実施した。

米国および英国における現地調査については、下記の要領で実施した。

訪問先の選定；訪問先は、科学政策立案、研究資金配分の観点、また、近年慢性炎症の関与が指摘されてきた疾患（炎症関連疾患）に関する異分野融合研究の観点から検討した。研究機関としては大学においてアルツハイマー病の炎症関与研究に焦点をあてた異分野融合研究を推進し、国際的にも高い評価をうけているスタンフォード大学、そして、近年、英国の国家プロジェクトとして炎症研究センターが拡充されたエジンバラ大学を選定した。科学政策立案ならびに研究資金配分の観点からは、米国国立衛生研究所（NIH）傘下の研究所のうち、炎症関連研究への資金配分を行っており、さらにNIH Roadmapにおいて炎症研究テーマ設立を試みた国立心肺血液研究所、国立神経疾患・脳卒中研究所、国立老化研究所、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所、ならびに国立アレルギー・感染症研究所、そして、英国において炎症に関連した科学政策の施策と資金配分にかかわっている、医学研究評議会、国立健康研究所、ならびにバイオテクノロジー・生物科学研究評議会を選定した。

インタビュー実施要領；JST-CRDSの設立経緯とミッション、本調査の目的の説明資料とともに個々の訪問先に応じた質問票を作成し、事前に送付した。訪問当日は質問票に沿ってインタビューを実施した。インタビュー記録は調査者全員で内容確認を行った。

＜米国ベンチマーク調査概要＞

期 間；平成21年1月26日～ 2月1日

調査者；福士 珠美（CRDSライフサイエンスユニット フェロー）

小野寺 理（新潟大学脳研究所 准教授）

山中 宏二（理化学研究所脳科学総合研究センター ユニットリーダー）

○米国の研究者・大学内研究センター長、政策担当者へのインタビュー

概要；スタンフォード大学および退役軍人ヘルスケアシステム（パロ・アルト）を訪問し、神経変性疾患研究の推進状況、スタンフォード大学医学部における関連研究費獲得戦略、ならびに我が国における炎症関連研究の評価（米国で評価を受けている研究者情報等）に関するインタビューを実施した。また、国立衛生研究所において炎症関連研究に投資している、国立心肺血液研究所、国立神経疾患・脳卒中研究所、国立老化研究所、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所、ならびに国立アレルギー・感染症研究所に所属するプログラムディレクター、科学政策・研究支援スタッフを対象に、当該研究分野の国家規模での推進戦略、炎症研究の産業化にむけた課題、我が国における炎症関連研究の評価（米国で評価を受けている研究者情報など）等に関するインタビューを実施した。

日 程

1月27日；スタンフォード大学アルツハイマー橋渡し研究センター
退役軍人ヘルスケアシステム（パロ・アルト）

1月29日；国立心肺血液研究所、国立神経疾患・脳卒中研究所、国立老化研究所

1月30日；国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所、国立アレルギー・感染症研究所



図1. 米国調査に参加したメンバー（スタンフォード大学にて）
左から山中ユニットリーダー、小野寺准教授、福士フェロー

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

<英国ベンチマーク調査概要>

期 間；平成21年2月9日～ 2月13日

調査者；山本 雄士（CRDS臨床医学ユニット フェロー）

真鍋 一郎（東京大学大学院医学系研究科 准教授）

○英国の研究者、政策担当者へのインタビュー

概要；英国の医学研究評議会（Medical Research Council; MRC）、国立健康研究所（National Institute of Health Research; NIHR）ならびにバイオテクノロジー・生物科学研究評議会（Biotechnology and Biological Sciences Research Council; BBSRC）を訪問し、科学政策・資金配分・研究支援スタッフにインタビューを実施した。また、エジンバラ大学に設置されているMRC炎症研究センターを訪問し、同センターの研究者、スタッフに炎症関連研究の動向等についてインタビューを行った。

日程

2月 9日；国立健康研究所

2月10日；医学研究評議会

2月11日；エジンバラ大学 MRC炎症研究センター

2月12日；バイオテクノロジー・生物科学研究評議会

3. 調査のまとめ

今回、炎症研究に関して国際比較調査を実施した結果、わが国における炎症研究は、萌芽的な取り組みが進みつつあり、関連する領域の研究者の多くが、その重要性を認識しているものの、欧米に比して研究開発の規模や予算額は小さく、高齢社会における炎症関連疾患への対応を迅速に進めるには国家的な戦略のもと、一層の研究推進が必要であることが明らかになった。

- 米国では「炎症」という枠組みによる国家戦略としての研究推進施策は停滞しているが、関連研究の重要性が科学政策担当者、ならびに資金配分機関に認識されている。そして、関連研究の基盤技術開発や融合分野の創出に向けて、製薬企業の研究開発や若手人材育成への投資が進んでいる。
- 英国では自国の国民の健康動向に関する調査研究に基づいて「炎症」を前面に打ち出した国家的な研究戦略を打ち立て、関連研究を集約した研究機関の設立と集中投資を行っている。
- 欧州では、欧州委員会のSixth Framework Programme for Research and Technological Development (FP6)が、Innovative medicine initiative (IMI)の戦略的研究課題の一つとして炎症研究を明記し、バイオマーカーやイメージング技術の開発に重点的に投資し、創薬研究を推進してきた。FP7全体における炎症関連研究への投資からは、ドイツの優勢とスウェーデン、オーストリアの台頭という構図が見られる。
- 研究プログラムとしては、「免疫学」「分子生物学」「がん」など、基礎研究の既存領域を網羅し、多様な疾患をカバーする形の領域網羅型の推進体制が多いが、特定の疾患の治療薬開発を迅速に行うために、「アルツハイマー病」「ぜんそく」「白血病」など、一つの炎症関連疾患を分子から細胞、動物モデル、システムバイオロジーなどのレベルまでカバーする疾患特定型研究プログラムが、米国の企業内や英国の国家戦略のもとで実施されつつある。

これらの調査結果、そして我が国のライフサイエンス研究の分野融合の推進と国民の健康動向を踏まえ、以下の2点を考慮した研究推進戦略の立案と遂行を提案する。

- 高齢人口の動態や研究予算規模の観点から、英国、ドイツをはじめとする欧州の政策立案ロジックを参考にしつつ、米国ならびにFP7における研究投資動向を踏まえ

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

た、研究開発戦略の策定が適している。

- 高齢社会のピークを迎える2050年前後に確実な社会実装効果をもたらすために、わが国の高齢者における死因の割合が高い、あるいは社会的影響や経済損失の大きい疾患に焦点を当てた疾患特定型プログラム研究を推進しつつ、将来的に炎症関連研究を担う人材を幅広い分野から育成し、研究シーズを開拓するために、領域網羅型研究を展開することが適切である。

4. 調査メンバーの総合所見（米国編）

4.1. 小野寺 理（新潟大学 脳研究所）

今回JST-CRDS「炎症研究」国際ベンチマーク調査の米国調査に同行する機会を得た。研究領域としての炎症の重要性は、インタビューを行ったスタンフォード大学の研究者、国立衛生研究所（National Institute of Health, NIH）の研究者、プログラムディレクターの全員が認識していた。どの研究者、プログラムディレクターも、いわゆる慢性炎症が、加齢性疾患の根底にあるという感触をもち、またその制御により疾患を治療できる可能性を感じている。しかし、この概念自体がまだ若く、米国においても未だ明確となっていない。そのためfocusの絞り方に個々の研究者の温度差を感じた。この点で、本領域が、NIHにて最終的にロードマップとして残らなかった理由のように思う。しかし、概念の明確化に関しては、領域を立ち上げる段階で、必ずしも明確化する必要はなく、領域を立ち上げ、研究を推進することにより明確化していけばよいという考え方を唱える研究者もあった。領域を立ち上げる際には、どのような概念で唱えるか、広くするか狭くするか言う点は問題だと感じた。しかし、炎症制御と慢性疾患という観点は、新たな研究領域として提案する分野として、先駆性があり、学問的にも、治療面からも、期待できる提案となると考えた。特に神経領域で言えば、いわゆる加齢性疾患の代表である神経変性疾患を免疫性疾患の研究者との共同で検討していく手法は、現在行き詰まりを見せているこの領域に、新たな展開をもたらす可能性が期待できる。

スタンフォード大学および隣接する退役軍人ヘルスケアシステム（パロ・アルト）の訪問は大変意義深いものであった。まずChairであるDr. Longoはノースカロライナ州立大学のChairから移籍した経歴を持つ。このような有名大学のChairからChairへの移籍ということも日本ではあまりないことである。日本ではこのような移籍は、研究の進行を阻害するが、ここでは各研究者の独立性が保たれており、Chairが優秀なオーガナイザーとして尽力している姿が印象的であった。一流の研究者が一流のChairではないというあたりまえの事を感じた。また彼自身の研究が、この移動の中でシームレスに進むことにも驚きを覚えた。彼が試みている小分子をもちいたシグナル伝達を介したアルツハイマー病の治療方法は極めて現実的である。Chairとして多忙な中で、このような研究を推進できるのは、動物実験を集中的に行い、評価するサービスセクションがあるからであろう。このようなシステムがあるが故に、彼は、トランスレーショナルにも力を注ぐことができ、Chairとしてスポンサー探しにも尽力できる印象を受けた。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見（米国編）

[5] Appendix

Dr. Steinmanは神経免疫疾患研究では世界的に有名な研究者である。神経免疫疾患の多発性硬化症に対し、小分子による炎症機転の制御による治療方法を研究しており、小分子によるシグナル伝達、炎症機転制御は有力な研究領域と感じた。また、神経免疫の研究者の視点からも、抗体療法から始まった神経変性疾患における免疫の寄与に関する研究は、有望な分野として認識されていることが確認できた。

Dr. Wyss-Corayは、炎症面からアルツハイマー病研究を推進している、非常に評価の高い研究者である、彼の、炎症性サイトカインであるTGF- β とアルツハイマー病との関係は、この領域の先駆的な研究である。彼の一連の研究成果と今回のインタビューで、炎症制御バランスの異常と神経変性が強く関連している印象を受けた。さらに、炎症関連分子に絞ったバイオマーカーの探索を、アクセスのしやすさや、細胞間コミュニケーションという視点から髄液でなく血清で行い結果を出している点も優れた研究であった。

NIHでは、神経遺伝の新進気鋭の研究者であるSingletonに会う機会を得た。GWASの現状は“ありふれた疾患はありふれた変異で”という私たちの期待が間違っていることを示している。しかし、これらのデータを元に、次の研究領域への足がかりとなっていくと感じた。特にハプロタイプ解析と、疾患が起きている場所での発現解析は大きな研究領域となる予感がした。彼が行っているハプロタイプによる発現制御はまさに想定されていた結果であり、本邦でもこのような視点に立った神経変性研究の推進が期待される。

NIH訪問の最大の目的はグラントシステムに関するインタビューであった。今回は、短時間で極めて多くの多岐に及ぶプログラムディレクターに面会しインタビューを行った。彼らが共通して、疾患への慢性炎症の関与の重要性を指摘していた。印象深かったのは、これら多数のプログラムディレクターが、かつて研究者であり、その領域の専門的な言葉を理解できることである。グラントの配分と、評価にこれだけの専従者（研究者との掛け持ちではない）をおいている点も、日本との大きな隔たりを感じた。このようなポジションは、我が国で問題となっているオーバードクターのキャリアパスを解決するためにも、またグラントの獲得が困難になった研究者の受け皿としても有用であると感じる。優秀な研究者と評価者、オーガナイザーは両立しないと感じた。

今回の訪問を通して、慢性炎症機能の制御による疾患研究は、多くの研究者が興味を持ち、かつ勝算を感じているが、まだ手がつけられていない分野であり、米国のこの現状からは、我が国においても、今からリソースを投入すれば、今後の国際競争をリードできる可能性が大きいと感じた。

4.2. 山中 宏二（理化学研究所 脳科学総合研究センター）

JST-CRDS「炎症研究」国際ベンチマーク調査の米国調査に関する所見を要約する。インタビューを行ったスタンフォード大学の研究者、NIHの多数のプログラムディレクターの全員がその重要性を認識していた。特に、従来の免疫疾患や急性炎症における免疫学的な研究とは異なり、慢性炎症が、神経変性疾患や動脈硬化、糖尿病などの成人慢性疾患、癌などの悪性疾患における疾患の進行や重症化に重要な役割を果たしていることに関して、我々と意見を共有している。また、これらの疾患は、世界において最も高齢化の速度が早い我が国においては今後も増加すると考えられ、その克服への社会的な要請も強いものとする。炎症慢性化制御研究に関して代表的ないくつかの疾患を提示し、疾患研究者と免疫学者の共同研究を推進する環境を構築して、我が国においても積極的に推進すべき研究課題であると考えられた。

スタンフォード大学および隣接する退役軍人ヘルスケアシステム（パロ・アルト）では、神経変性疾患であるアルツハイマー病研究者と多発性硬化症をはじめとする神経免疫疾患研究者にインタビューを行った。Dr. Longoはアルツハイマー病研究者、医師で、Department of Neurology（神経学講座）のDepartment Chairであり、Dr. Wyss-Corayは免疫学出身で現在非常に評価の高いアルツハイマー病研究者、またDr. Steinmanは神経免疫疾患研究では世界的に有名な研究者である。インタビューを通じて、アルツハイマー病における慢性炎症の関与は非常に重要であることが確認できた。具体例として、神経系の慢性炎症を制御するTGF β などのサイトカインによるモデルマウスを用いた実験的治療が成功している。また、非ステロイド系抗炎症薬NSAIDがアルツハイマー病において疫学調査により予防効果を有していること。さらに、最近の末梢血における各種サイトカインの上昇がアルツハイマー病の早期診断に有用なバイオマーカーとなり得ることの発見などがあげられる。さらに、神経免疫疾患の多発性硬化症のモデルとして有名な実験的脳脊髄炎(Experimental Autoimmune Encephalitis)の研究からは、神経炎症の調節やTリンパ球の制御にかかわる分子機構に関して多くの知見が得られ、実験的治療にも成功している。

スタンフォード大学ではNIHをはじめとする国からの研究費以外に、個人や団体からの億単位の寄付金や州からの補助金を、公的研究費獲得の前段階の挑戦的研究や萌芽期の研究推進に効率的に用いている。日本では、このような多額の寄付や補助金は期待できず国からの公的研究費が主要なものとなるため、戦略プロポーザルをもとに厳選された重要な研究課題を、サポートする必要性を痛感した。

NIHでは、神経疾患のみでなく呼吸器、循環器、糖尿病、消化器、腎臓、老化、感染症、アレルギーと多岐にわたる分野のプログラムディレクターに面会しインタビューを

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

行った。動脈硬化、糖尿病、炎症性腸疾患をはじめとした多くの疾患に慢性炎症が深く関与しており、その重要性を認識できた。NIHでは、数十名の研究者出身のプログラムディレクター（ほとんどがPhDまたはMD）が、研究領域の調査や提案、グラントの審査に関わっており、研究課題立案や適切な予算配分の見地から、このような人材を養成できていない我が国は非常に遅れをとっていることを痛感した。これらのポジションは、我が国で問題となっている研究者の研究職以外でのキャリア形成という点で魅力的であり、我が国でも考慮すべきであろう。

興味深いのはNIHディレクターが、研究領域を27あるNIH傘下の研究所から提案させて、競争的に裁量研究費を分配しているシステム（ロードマップ）であった。炎症研究の提案は現段階では採択には至っていないが、一般的なNIHグラントではすでに多くの炎症研究に対して研究費が配分されている。研究費の規模が十分ではない我が国においては、米国がまだ重点的に研究費を配分していない現段階において、慢性炎症にfocusした疾患研究を戦略的に行うことが研究の国際競争をリードするうえで重要であるとの印象を持った。

4.3. 真鍋 一郎（東京大学大学院医学研究科 准教授）

今回インタビューしたMRC、BBSRC、エジンバラ研究センターの担当官、研究者ともに、慢性炎症は幅広い疾患や生命現象の根幹に関わるメカニズムであり、当然重要で研究を推進するべきであると述べていたことが強く印象に残った。そもそも、慢性炎症研究の重要性に疑問を呈するということ自体が理解できないという反応であった。また、Funding agencyであるMRC、BBSRCも、研究センターの研究者も、ともに戦略的に慢性炎症関連分野の研究を連携させて進めるべきであると考え、実際に実践していることが明確であった。BBSRCはMRCと異なり、直接疾患を対象とする研究をサポート対象としていないが、老化を生物の生理的な経過ととらえ、老化における炎症の役割・意義の研究を重要視している。慢性炎症研究と新しい診断・治療テクノロジーを組み合わせること、さらに、産業界が積極的に関与する仕組みを作ることによって、臨床までの導入を一挙に加速できるように、Funding agencyも研究センターも一致して戦略的に実践している点で、見習うべき点が多いと感じられた。また、英国ではFirst in man trialまでの道順と必要な事項が明確に定まっており、比較的短期間でヒトでの安全性・有効性の初期的検討が可能である。規制サイドの問題で研究開発が阻害されるという問題は少ないようで、この点においても日本のトランスレーショナル研究が直面している現状と大きな隔たりを感じた。

最近の研究によって、慢性炎症が癌を含む幅広い生活習慣病発症・進展に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。言うまでもなく、生活習慣病は国民の生活の質を損ない、また主要死因となり、その治療・予防法開発は最重要の課題である。従来、免疫・炎症研究は、免疫応答の分子機構研究や、急性炎症、アレルギーや関節リウマチなどの自己免疫疾患を中心とすることが多かったが、エジンバラの炎症研究センターは、成人疾患では最大の問題である生活習慣病に焦点を絞った研究を戦略的に行っている。日本においては、生活習慣病における慢性炎症メカニズムについては、血管や腎臓など個々の臓器の研究者が別個に進めてきたのが現状である。しかし、生活習慣病における炎症のプロセスは共通しており、鍵となる分子や細胞、研究手法・モデルも多くの面で共通している。さらに、診断・治療法開発のためのテクノロジーも様々な臓器に応用可能である。従って、従来のように臓器単位に分けて研究を行うのではなく、エジンバラ炎症研究センターで進められているように、様々な臓器の研究者を連携させ、炎症のプロセスに注目して多臓器を横断的に研究することは合理的なだけでなく、研究の加速と飛躍的な発展が期待できる。また、慢性炎症は、急性炎症やアレルギー、自己免疫疾患とは大きく異なる病態であり、この点でも慢性炎症に特化した研究を集中的に行うリサーチセンターの存在は、研究にブレークスルーをもたらすためにも必須であろう。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

その点、エジンバラ炎症研究センターは、まさしくこういったアイデアの上に運営されている。さらに、同じビル内にある心血管センター、生殖医学センターも炎症に特化した研究を有機的に進めており、我が国では類例のない慢性炎症性疾患に特化して集学的な研究を行う研究クラスターとなっている。この研究機関の研究戦略の根幹は、現在社会的に重要な問題となっている疾患は、炎症というメカニズムによって共通して研究できるということであり、新しい診断法や治療法も、炎症のメカニズムを標的とすることによって開発できるということである。イメージングセンターを併設する理由は、分子プローブを使用することによって、炎症メカニズムを直接標的とした診断法の開発を進めるため、また、分子プローブを用いたイメージングにより、新規治療薬の評価判定も迅速化が期待できるからである例えば、当研究センターでは、慢性肺疾患の新規分子プローブの開発を進めているが、そのプローブによって従来の胸部X線やCTによっては得られない病態の詳細な診断が可能となると期待されている。直接、炎症プロセスのレベルを描出することによって、疾患の活動性が評価できる。また、このようなプローブを用いることによって、新規治療薬の評価を迅速かつ詳細に行うことができるようになり、より効率よいエンドポイントを設定することが可能となる。例えば、慢性炎症の特徴である組織リモデリングを標的とする薬の評価は、組織リモデリングのレベルを表示する分子プローブを用いることによって、容易かつ正確に評価することが可能となるであろう。

日本国内にも、循環器、代謝、呼吸器、腎、消化器、癌などの慢性炎症に関して、それぞれの分野で世界的な研究者が多数いる。これらの研究者を連携させることによって発展が望まれるだけでなく、若手研究者が活躍できる場を設けることによって、国民健康の上で最大の問題点である生活習慣病について、治療・診断、またバイオマーカーによる高リスク群抽出による効率よい予防が実現できると考えられる。今回の英国訪問では、MRCおよびエジンバラ炎症研究センターが、このような目標を明確に掲げて研究を行っていることが明確になったが、日本は英国とは異なる研究の強みがあり、またナノテクノロジーや光学技術を初めとする工学的なテクノロジーにも強みがある。これらを戦略的に融合することにより、基礎研究並びにトランスレーションに必要な技術革新の加速が期待できるであろう。

[1]
背景と目的

[2]
調査方法

[3]
調査のまとめ

[4]
調査メンバーの
（米国編）総合所見

[5]
Appendix

< Appendix >

A1. 炎症について

炎症とは、生体が有害な刺激を受けた際に発動される免疫応答および組織修復である。その症状として発赤、熱感、膨張、疼痛、機能障害が挙げられる。通常、炎症（急性）は1週間ほどで消散する。近年、炎症が消散にいたらず、制御できない状態に至り、さらに生体を侵襲し、神経・筋疾患、消化器疾患、精神疾患、代謝性疾患、骨・軟骨疾患、循環器疾患、感覚器疾患、自己免疫疾患、がんなど今日、社会的に大きな問題となっている数々の疾患の要因となることが示唆されている。これらの疾患は、慢性的な炎症反応が契機となって病因が生まれ、疾患発症、病態の進行とともに炎症が自己増幅して新たな病因を生み、重症化をたどることが大きく関与するとされているが、そもそも炎症がどのようにして慢性化し、疾患を引き起こすのか、ひいてはどのような生理的な意味を持つのかは明らかとなっていない。

炎症は、自然免疫応答による消散以外に、薬剤を用いて消散させることができる。現在、抗炎症剤として幅広く用いられているものは、ステロイド系抗炎症剤と非ステロイド系抗炎症剤にわけられる。

ステロイド系抗炎症剤には副腎皮質で作られるホルモンの一種である糖質コルチコイドからつくられるコルチゾール、コルチゾン、あるいは合成副腎皮質ホルモンからつくられる、プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、トリアムシノロンなどがある。ステロイド系抗炎症剤は、炎症を促進する化学伝達物質の産生・遊離を抑制し、抗炎症作用、免疫抑制作用、抗アレルギー作用をもたらす、関節リウマチ、膠原病、喘息、アレルギーなどにおいて効果をもつ。しかし、長期の服用により副腎皮質機能の低下（抑制）、代謝異常、免疫抑制による感染、食欲増進、白内障、便秘、鬱病、不眠などの症状を引き起こす可能性がある。また、急に服用を停止するとかえって炎症が悪化する場合もある。

非ステロイド系抗炎症剤は70種類近くあるが、その多くは、炎症時に患部で発現するプロスタグランジン合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ2（cyclooxygenase2, COX2）の働きを阻害してプロスタグランジンの生合成を抑制し、プロスタグランジンがもつ炎症作用と発熱作用を抑制する働きを持つ。例としては、アセチルサリチル酸（アスピリン、バファリン）、イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム（ロキソニン）、ジクロフェナクトナトリウム（ボルタレン）などがあげられる。ただし、正常時に生体内の胃壁防御のために働くプロスタグランジンの生合成に関わるCOX1の働きも阻害するため、胃潰瘍や消化管の出血、腎障害といった副作用をもたらす場合がある。近年はCOX2選択性阻害剤の開発が進み、エトドラク、メロキシカム、セロコキシブ、レフェコキシブなどが作られている。しかし、COX2

の作用を抑制することで、血小板凝集抑制作用をもつプロスタサイクリンが減少して血栓形成が促進され、結果として心血管障害が生じる例のほか、気管支喘息や肝障害などが副作用として報告されている。

以上のように、現在までに開発された抗炎症剤の使用は、副作用に対する正しい知識を基にしたリスク&ベネフィット評価に頼っており、副作用がより少なく、短期間、局所的、かつ少量の投与による抗炎症効果が期待される薬剤開発の余地が十分に残されている。また、多くの抗炎症剤は急性炎症の消散を目的として開発されており、慢性炎症の消散や抑制に効果を持つ薬剤開発は途上である。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

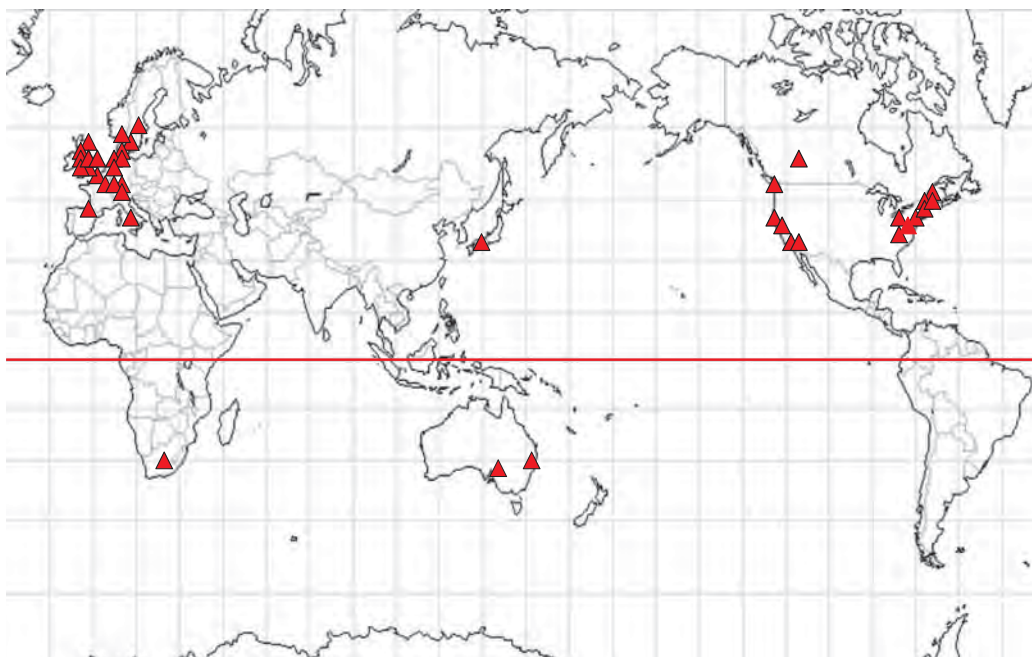
[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

A2. 炎症研究の比較調査結果

A2.1. 研究所の分布

図A-1に主な炎症関連の研究所の世界分布を示した。CRDS炎症チームが、米国NIHの行政サービスの一つである論文検索サイトPubMed¹⁾を用いて、論文著者が所属する研究機関名にInflammationを含む論文を検索し、研究機関の所在地を調べたところ、2009年3月時点で世界には少なくとも41ヶ所「炎症」を看板名に掲げた研究所、大学研究部門が存在した。その内訳は、北米エリア14、英国9、欧州・アフリカ大陸15、アジア・オセアニア3、となっている。この結果から、世界的には、炎症関連研究が明確な枠組みの下で組織的に推進されていることがわかる。また、ライフサイエンス全般の研究規模や研究機関数に比して英国における炎症関連研究施設が多く見られるが、英国が国家プロジェクトとして炎症研究の推進に多額の投資をしていることを反映しているものと考えられる。米国においては、カリフォルニア州と東部において炎症関連研究が盛んであり、製薬企業の一研究部門として炎症関連研究が推進される例も多いことがわかった。我が国では、香川大学医学部に「炎症病理学講座」が設けられている他は、「炎症」を看板にした研究機関は見つからなかった（図A-1、19ページ以下のリスト参照）。



図A-1. 炎症関連研究所・研究部門の分布

図の赤い三角が研究所・研究機関の所在地を示している。

A2.2. 研究プログラム

図A-1において取り上げた41の炎症関連研究所における研究プログラムのうち研究課題や組織構成を調べることができた36機関、ならびに米国の国立がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) の所内プログラムであるCancer Inflammation Program²⁾ の合計37の研究組織に関して、「主体となる研究領域」ならびに「研究対象となる組織 (器官) もしくは疾患」の観点から「領域網羅型プログラム」と「疾患特定型プログラム」に分類した。

<領域網羅型プログラム>

「免疫学」「ゲノム」「分子生物学」など、既存の学問領域を踏まえ、多様な疾患や生体組織・器官を対象とした研究組織を構成し炎症関連疾患全般の研究ならびに治療技術開発を推進している。たとえば、米国の国立がん研究所の所内プロジェクトCancer Inflammation Programは、下記リストのように、実験免疫学研究室 (Laboratory of Experimental Immunology (LEI)) に11課題、分子免疫制御研究室 (Laboratory of Molecular Immunoregulation (LMI)) に4課題の関連研究領域を取り上げ、白血病を含む各種のがんについて炎症という観点から研究を展開している。

- 国立がん研究所Cancer Inflammation Program実験免疫学研究室の実施課題
 - Human Genetics (ヒトゲノム)
 - Inflammation and Tumorigenesis (炎症と腫瘍形成)
 - Immune Modulation (免疫修飾)
 - Leukocyte Signaling (白血球シグナリング)
 - Leukocyte Biology (白血球生物学)
 - Molecular Immunotherapy (分子免疫療法)
 - Cancer Immunobiology (がん免疫生物学)
 - Experimental Therapeutics (実験治療学)
 - Cellular and Molecular Immunology (細胞・分子免疫学)
- 国立がん研究所Cancer Inflammation Program分子免疫制御研究室の実施課題
 - Immunological Cytokine Research (免疫学的サイトカイン研究)
 - Tumor Immunity and Tolerance (腫瘍の免疫と耐性)
 - Chemoattractant Receptor and Signal (走化性因子受容体とシグナル)
 - Cellular Immunology (細胞免疫学)

領域網羅型の研究プログラムは27の組織において実施されており、既存の学問領域をもとに炎症関連研究を展開する戦略をとる研究組織が多いことがわかった。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

<疾患特定型プログラム>

白血病、ぜんそく、炎症性腸疾患など、特定の疾患あるいは生体組織・器官に生じる炎症に焦点をあてて、分子から個体のレベルまで多様な研究領域を扱うタイプのプログラムである。米国6、英国1、フランス2、オーストラリア1の合計10の組織が疾患特定型プログラムによって特定の疾患の治療技術開発を展開していた。米国では、民間企業の研究所において、炎症関連疾患の発症メカニズム解明から前臨床研究、そして薬剤の治験までを一貫して実施している例が多いが、欧州やオーストラリアにおいては、英国にて訪問調査を行ったエジンバラ大学炎症研究センター（本編4.3.ならびにA3.6.を参照）をはじめ、大学内の研究組織が疾患特定型プログラムを実施していた。たとえばフランスのルイ・パスツール大学にはぜんそくに特化したInflammation and Environment in Asthmaが設置されている。また、オーストラリアのサウスウェールズ大学のThe Centre for Infection and Inflammation Researchにおいては、下記のように、疾患や生体器官に特化した研究プログラムを重点的に展開している。

- オーストラリア サウスウェールズ大学The Centre for Infection and Inflammation Researchにおける実施課題
 - Pancreatic (すい臓)
 - Pediatric Gastroenterology (小児消化器病学)
 - Ocular surface diseases (眼表面疾患)
 - Rheumatology (リウマチ学)
 - Renal (腎臓)
 - Cytokine biology (サイトカイン生物学)
 - Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患の免疫病原性)
 - Biology of mast cells and the inflammatory response (肥満細胞の生物学と免疫応答)
 - Allergy and infectious disease (アレルギーと感染症)
 - Pulmonary inflammation (肺炎症)
 - Infection and immunity (感染と免疫)
 - Immune response in inflammatory rheumatic diseases (免疫応答と炎症リウマチ性疾患)
 - Virology (ウイルス学)
 - Immune regulation (免疫調節)
 - Paediatric immunology (小児免疫学)

我が国における限られた財源、ならびに炎症関連疾患の社会背景を考慮した場合、短期的には、高齢者の死因の割合が高い、あるいは社会的影響や経済損失の大きい、アルツハイマー病、糖尿病などに焦点を当てた疾患特定型プログラム研究を推進しつつ、将来的に炎症研究を担う人材を幅広い分野から育成するために、領域網羅型研究を展開することが適切であると考えられる。

以下に、世界の炎症研究組織の名称とURLを地域別に列挙する。

<北米>

カナダ

- Calvin, Phoebe, and Joan Snyder Institute for Infection, Immunity and Inflammation, University of Calgary http://medicine.ucalgary.ca/about/research_07-08_snyder_institute

米国

カリフォルニア州

- Infectious & Inflammatory Disease Center, Burnham Institute for Medical Research, La Jolla <http://www.burnham.org/default.asp?contentID=53>
- Inflammation Disease Biology Area, Roche Palo Alto <http://paltoalto.roche.com/science/science.html>
- Department of Inflammation, Amgen, Inc., Thousand Oaks <http://www.amgen.com/>
- Inflammatory Bowel Disease Center, Thornton Hospital and UCSD Medical Center - Hillcrest <http://health.ucsd.edu/specialties/gastro/inflammatory-bowel-disease/>

マサチューセッツ州

- Wyeth Research, MA, US <http://www.wyeth.com/>
- Center for Vascular and Inflammatory Diseases, University of Maryland <http://medschool.umaryland.edu/cvid/>
- Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease (CSIBD), Massachusetts General Hospital, New England Regional Primate Research Center, and Beth Israel Hospital <http://www2.massgeneral.org/csibd/index.html>

ノースカロライナ州

- Comprehensive Center for Inflammatory Disorders, The University of North Carolina <http://ccid.unc.edu/index.htm>

ニュージャージー州

- Center for Immunity and Inflammation, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Ne University of Medicine and Dentistry of New Jersey w Jersey Medical School, Newark
http://www.umdnj.edu/home2web/research/research04_centers.html

ニューヨーク州

- Center for Immunology & Inflammation, Feinstein Institute for Medical Research <http://www.nslj.com/body.cfm?id=2598>

ペンシルバニア州

- Center for Inflammation and Regeneration Modeling (CIRM), A program of the University of Pittsburgh and the University of Pittsburgh Medical Center, <http://www.mirm.pitt.edu/cirm/>

バージニア州

- The Center for Immunity, Inflammation and Regenerative Medicine (CIIR), University of Virginia
<https://www.healthsystem.virginia.edu/internet/ciir/home.cfm>

ワシントン州

- Center for Control of Inflammation and Tissue Repair (CITR), Benaroya Research Institute, Seattle, WA, USA
<http://www.benaroyaresearch.org/our-research/research-programs/hope-heart-program/center-for-control-of-inflammation-and-tissue-repair>

<欧州・アフリカ>

英国

- The University of Edinburgh/MRC Centre for Inflammation Research (CIR)
<http://www.cir.med.ed.ac.uk/>
- Division of Immunology, Infection and Inflammation, Glasgow Biomedical Research Centre, University of Glasgow
<http://www.gla.ac.uk/departments/immunology/#d.en.55097>

- Immuno-Inflammation Centre of Excellence for Drug Discovery, GlaxoSmithKline, Medicines Research Centre, Middlesex
- Department of Infection, Immunity and Inflammation, University of Leicester, Leicester <http://www.le.ac.uk/iii/index.html>
- Centre for Cancer and Inflammation, Institute of Cancer, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London
http://www.cancer.qmul.ac.uk/research/cancer_inflammation/index.html
- The Eric Bywaters Centre for Vascular Inflammation, Imperial College London <http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/institutes/ebc/>
- Institute of Infection, Immunity and Inflammation, School of Molecular Medical Sciences, University of Nottingham
<http://www.nottingham.ac.uk/iii/>
- Section of Infection, Inflammation and Immunity, School of Medicine and Biomedical Sciences, University of Sheffield
<http://www.shef.ac.uk/medicine/research/sections/infection>
- Infection, Inflammation and Repair Division, School of Medicine, University of Southampton <http://www.som.soton.ac.uk/research/iir/>

イタリア

- Interdisciplinary Center for the Study of Inflammation (ICSI), University of Ferrara, Ferrara <http://web.unife.it/centro/icsi/>
- Infection, Inflammation and Repair Division University of Palermo, Palermo

オランダ

- Eijkman-Winkler Centre for Microbiology, Infectious Diseases and Inflammation, Utrecht
<http://www.umcutrecht.nl/research/research/Immunology-and-Infectious-Diseases/research-themes.htm>
- Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (Nijmegen University Centre for Infectious Diseases), Radboud University Nijmegen, Nijmegen <http://www.umcn.nl/scientist>

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

オーストリア

- Christian Doppler Research Laboratory for Gut Inflammation, Innsbruck
<http://www.cdg-inflammation.at/>

スウェーデン

- Cardiovascular Inflammation Research Center, Linköping University, Linköping <http://www.imh.liu.se/pub/jsp/polopoly.jsp?d=4638&l=sv>
- Medical Inflammation Research (MIR), Lund University, Lund
http://www.med.lu.se/medical_inflammation
- Department of Rheumatology and Inflammation Research, Göteborg University, Göteborg
http://www.medicine.gu.se/english/Department_of_rheumatology/

スペイン

- Departamento de Isquemia e Inflamación, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, Barcelona
<http://www.iibb.csic.es/IIBB/Departamentos/Isquemia%20e%20Inflamacion.html>

デンマーク

- The Centre of Inflammation and Metabolism Rigshospitalet, Copenhagen
<http://inflammation-metabolism.dk/>

ドイツ

- Center for Molecular Biology of Inflammation University of Muenster
<http://zmbe.uni-muenster.de/>

フランス

- Agents Pathogènes et Inflammation Université de Franche-Comté, Besançon
<http://www.univ-fcomte.fr/pages/fr/menu2/laboratoires-equipes/domaines-de-recherche---unites-de-recherche-37.html>
- Biomolecules and Pulmonary Inflammation, INSERM Paris
<http://www.u774.lille.inserm.fr/page.asp?page=886>
- Inflammation and Environment in Asthma, Université Louis Pasteur-Strasbourg-I, Faculté de Pharmacie, Illkirch
http://www-fac-pharma.u-strasbg.fr/Recherche/inflamm_francais.php

南アフリカ

- Medical Research Council Unit for Inflammation and Immunity, South Africa <http://www.mrc.ac.za/inflammation/inflammation.htm>

<アジア・オセアニア>

オーストラリア

- The Cooperative Research Centre for Chronic Inflammatory Diseases (University of Melbourne, Monash University, University of Queensland) <http://www.crcid.com.au/>
- The Centre for Infection and Inflammation Research, University of South Wales, Sydney <http://www.ciir.unsw.edu.au/>

日本

- Inflammation Pathology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa [http://www.kms.ac.jp/%7Enibyouri/index\(E\).html](http://www.kms.ac.jp/%7Enibyouri/index(E).html)

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

A2.3. 国際協調

国際共同研究により炎症研究を展開している例としては、FP7のCooperation（EU加盟国以外の国の研究者も参加可能な目標達成型国際共同研究）Health枠における炎症関連課題が12件採択されている。しかし、そのほかに各国政府が連携して戦略的に国際共同研究を推進している例はない。非営利団体の活動としては、約40年前にInflammation Research Associationが設立され、炎症関連研究や成果の産業化、医療実装に興味をもつ基礎研究者、産業界、医療関係者などに情報を提供してきた³⁾。

学術レベルでは、国際炎症学会（International Association of Inflammation Societies, IAIS）が査読付き論文を掲載する学術雑誌Inflammation Researchを刊行し、1993年からはWorld Congress on Inflammation（炎症国際会議）を欧米の主要都市の他東京とメルボルンにおいて開催してきた。1回の会議の参加国は20から25、参加人数は700から1,000人にのぼる。2009年7月には第9回会議が東京において開催された⁴⁾。



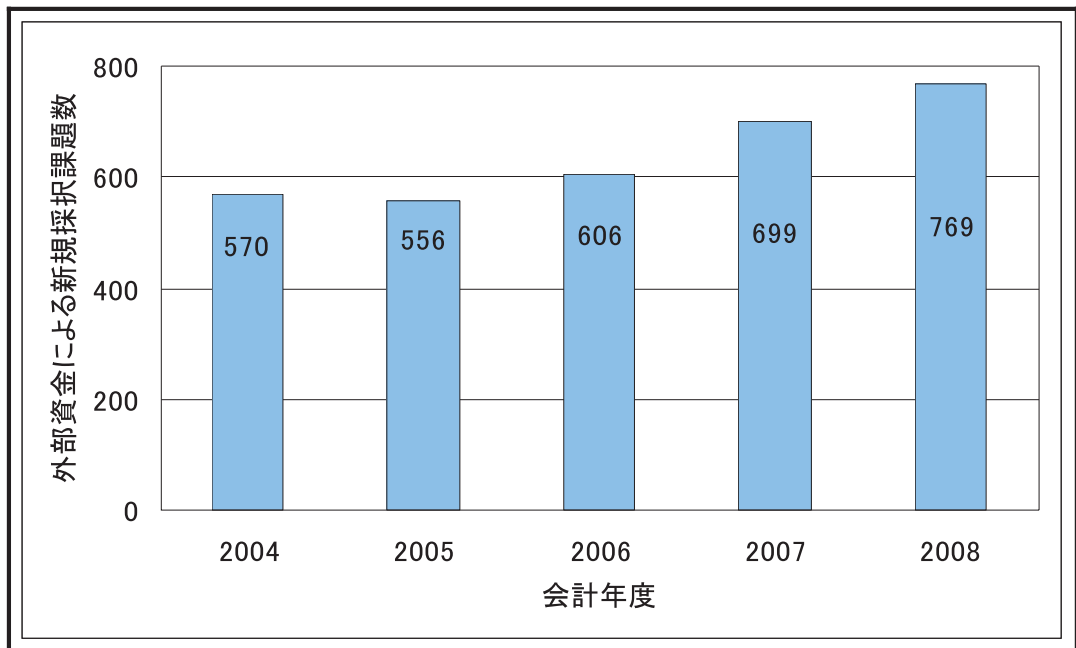
図A-2. 2009年7月に日本で開催された国際炎症学会ポスター

A2.4. 研究政策

炎症関連研究に対する公的資金サポートの状況について以下、米国、英国、欧州に関する調査結果を述べる。

<米国>

米国では、「炎症」を前面にたてた国家規模の研究戦略は立てられていないものの、国立がん研究所（National Cancer Institute, NCI）内部研究費としてCancer Inflammation Programが実施されている他、NIH外部研究資金が炎症関連疾患の基礎研究と治療技術開発課題に対し配分されている。NIHの行政サービスの一つである外部研究資金採択課題データベースRePORT（Research Portfolio Online Reporting Tool）⁵⁾ ならびにCRISP（Computer Retrieval of Information on Scientific Projects）⁶⁾ を用いて、“Inflammation”というキーワードで検索された、2004年から2008年においてR01グラントに新規採択された課題数の年次変化を図に示した。2007年以降、関連研究課題の採択数が増加しており、関心の高まりやシーズ研究が数多く開始されていることが反映されている（図A-3）。

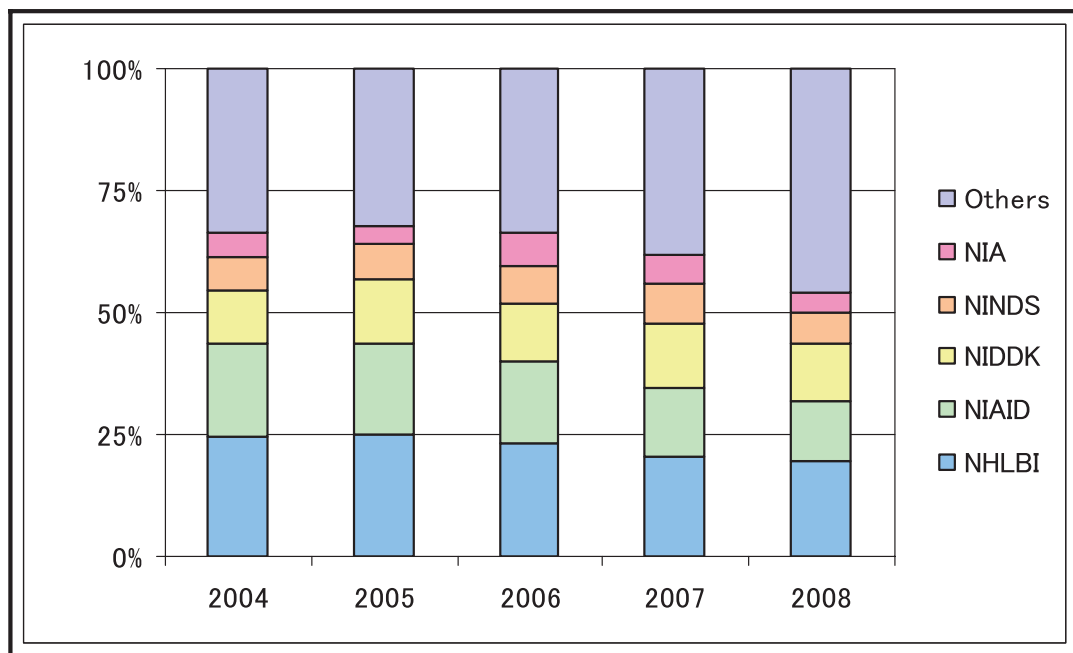


図A-3. 炎症関連 R01グラントの新採択課題数推移（CRDS調べ）

会計年度ごとにInflammationをキーワードに検索された新規採択課題数を示した

上記採択課題件数の推移に関して、NIH傘下の研究所のうち、国際ベンチマーク調査においてインタビューを行った5研究所（国立心肺血液研究所（NHLBI）、国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）、国立老化研究所（NIA）、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所（NIDDK）、国立アレルギー・感染症研究所（NIAID））の採択課題数が採択課題総数に占める割合の推移を調べた。近年の傾向として、NHLBI、

NIA、NIAIDなど、従来から継続的に炎症関連研究に投資してきた研究所以外からの投資割合が顕著に増えている。これは、炎症研究が異分野融合型研究領域であることを示している。また、国立画像生物医学・生物工学研究所（National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering、NIBIB）において炎症に特化した課題が2008年には7件採択されるなど、基盤技術開発にも投資が行われている（図A-4）。



図A-4. 炎症関連 R01採択課題の研究所別内訳の推移（CRDS調べ）

図2で検出された採択課題総数を100%とした場合の内訳を示している

さらに、最近2年間における炎症関連研究に対する外部研究資金配分額を調べたところ、がん、老化など、炎症が多種多様に対象となる項目を除くと、心臓血管系疾患、神経変性疾患、消化器系疾患に関係した研究に対する投資が多いことが分かった（表A-1）。

表A-1. NIH外部研究資金R01における炎症関連研究への配分額（CRDS調べ）

疾患/分野名（50万ドル以上の資金を得ているものに限る）	2007	2008
老化	1,879	1,965
筋委縮性側索硬化症（ALS）	40	43
アルツハイマー病	411	412
がん	5,549	5,570
循環器系	1,942	2,027
クローン病	47	51
糖尿病	1,069	1,080
消化器系	1,460	1,426
心疾患	1,126	1,217
炎症性腸疾患	74	81
腎臓疾患	531	523
肝疾患	589	562
肺	1,169	1,211
神経変性疾患	1,579	1,621

（単位 \$ million）

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

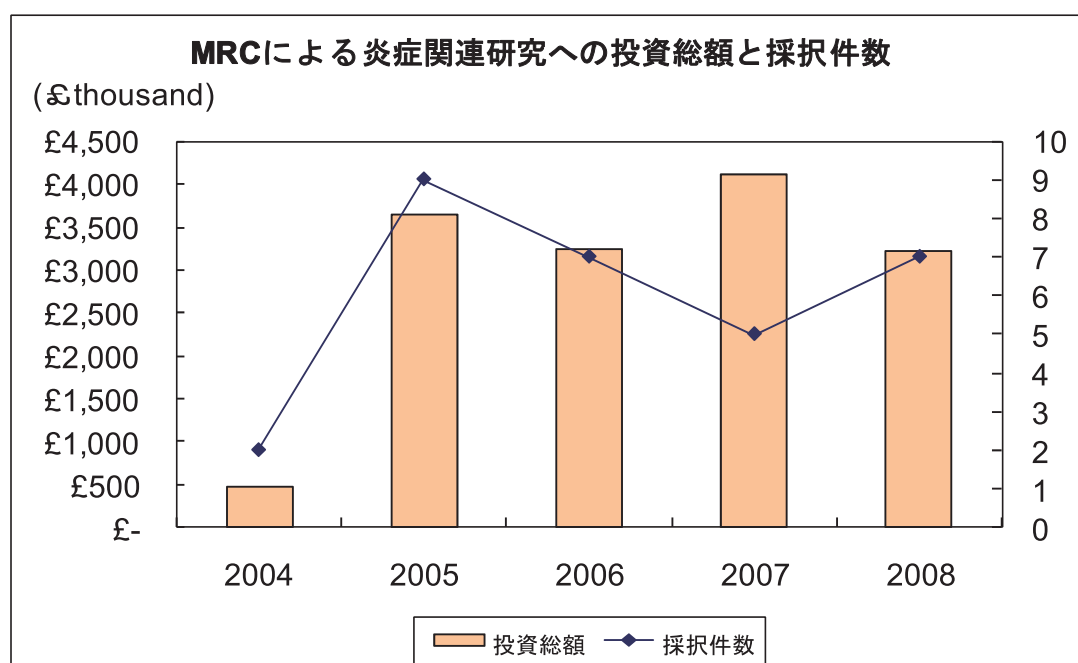
[4] 調査メンバーの総合所見
（米国編）

[5] Appendix

<英国>

英国では、研究開発段階に応じて異なる組織が研究費を配分している。具体的には、動物モデルや健常人による生物科学研究はバイオテクノロジー・生物科学研究評議会（Biotechnology and Biological Sciences Research Council；BBSRC）、主に疾患を対象とし、Proof of Conceptに至るまでの臨床研究に対しては医学研究評議会（Medical Research Council；MRC）、そして臨床試験を含め、実用化・産業化に向けた研究開発に対しては国立健康研究所（National Institute for Health Research；NIHR）が資金を提供している。バイオテクノロジー・生物科学研究評議会、医学研究評議会は、いずれもイノベーション・大学・職業技能省の管轄にあり、おのこの独立して研究費の配分を行っている。各評議会には、研究戦略を策定する戦略委員会が設置され、全体的な研究方針を設定した上で、研究費の配分を行う。一方、NIHRは保健省の管轄にあり、橋渡し研究を含む臨床研究への投資や、研究インフラの整備を行っている。

炎症関連研究においては、BBSRCが2007年度に免疫研究に£32million（内炎症関連研究に£4million）の配分を行った。BBSRCでは、特に老化と関連した免疫能や炎症反応の変化について研究の重点を置いている。また、MRCは2005年以降、毎年£3～4millionの研究費を炎症関連研究に費やしている（図A-5）。特に、2005年にはエジンバラ大学に5年間で約£1millionの研究費を配分することを決め、同大学の炎症研究センターの拡張と研究の活性化を支援している。



図A-5. MRCによる炎症関連研究への投資と採択件数の推移（CRDS調べ）

その他、各評議会では、研究振興の一貫として研究者交流の場を設定したり、研究成果の産業化に向けた支援なども行っている。たとえば、MRCでは、炎症関連研究

における分野融合型の研究を推進するために、同評議会からの研究費を受けている研究者約280名と産業側の研究者を集めた意見交換会を実施している。また、研究成果の産業化に向けて、MRCでは、以下の二つの施策を行っている。ひとつは、研究者が研究費を申請する時に、期待される研究成果物の社会インパクトを可能な限り説明することである。もう一つは、研究成果の知的財産権を研究者とシェアすることを認め、さらにMRC Technology⁷⁾ というウェブサイトにおいて研究成果物の産業化への手続きを紹介し、スピノフ型のバイオベンチャー育成を支援している。

NIHRでは、英国臨床研究ネットワークを通して様々な疾患分野での臨床研究を補助している。2008年度末時点では、炎症や免疫に関連した臨床研究は61件行われている（表A-2）⁸⁾。

いずれの機関も、炎症関連研究が融合分野であるという認識に立つとともに、研究段階からその成果物の社会的な意義や臨床応用を意識したゴール設定をするよう研究者に求めている。これに合わせて、研究支援機関同士の関係を円滑にするために、申請様式の統一やジョイントファンディングの実施を進めている。

表A-2. 英国内での炎症関連臨床研究の件数（抜粋）

	臨床研究（段階別）			計
	計画段階	被験者登録段階	終了・中止分	
血液疾患	—	14	4	18
がん	69	291	331	691
心血管疾患	11	169	45	225
先天性疾患	1	19	2	22
神経変性疾患	13	58	34	105
糖尿病	28	82	47	157
感染症	4	36	10	50
免疫・炎症関連疾患	2	54	8	64
小児疾患	16	45	25	86
精神疾患	58	107	71	236
代謝・内分泌疾患	2	28	5	35

< 欧州 >

欧州の主な資金配分組織は欧州委員会のSeventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7)である。欧州委員会の科学技術政策に関する情報検索サービスCORDIS (Community Research and Development Information Service) ⁹⁾によると、炎症に関連した研究プロジェクトは39件である(表A-3、A-4)。FP6からの継続課題をのぞく38件は、FP7のCooperation (EU加盟国以外の国の研究者も参加可能な目標達成型国際共同研究)のHealth枠 (12件)、そのほか、先端科学の知識を集約して革新的技術の創出を目指し、EU加盟国の各Research Councilを通して配分されるチーム主導型研究であるIdeas枠 (4件)、当該分野の人材育成を推進する個人型研究支援であるPeople枠 (22件)において実施されている。Cooperation (国際共同研究)は3年から5年の実施年数で平均予算総額は€3million (5年型の場合は€10million)、Ideasは3年から5年の実施年数で平均予算総額は€1 ~ 16million、People枠はおもにマリー・キュリー財団を通して配分され、通常2年の助成期間で€0.1 ~ 0.3millionが配分される。

FP7のCooperation (国際共同研究)枠の研究代表者の所属国を見るとドイツが最も多く (4件)、次いでオーストリア、オランダが2件ずつである。Ideasはイタリア、ハンガリー、フランス、ポルトガルのチームに配分されている。People枠では9ヶ国の研究者に配分されているが、ドイツ、スウェーデンが5件と最も多く、フランス、オーストリアが2件と続いている。このように、欧州委員会の配分額からは、炎症研究におけるドイツの優勢とスウェーデン、オーストリアの台頭という構図が見られる。

また、FP6から、欧州委員会と欧州製薬団体連合会がそれぞれ€1billionを出資し、創薬研究に向けたInnovative medicine initiative (IMI)という取り組みがなされてきた¹⁰⁾。IMIの戦略的研究課題の一つとして炎症が明記され(図A-6)¹¹⁾、慢性炎症に関連した疾患である喘息、関節炎、多発性硬化症、動脈硬化、臓器移植などを対象とした研究の支援が行われ、特に、炎症に関連するバイオマーカーやイメージング技術の開発に重点がおかれてきた。



図A-6. IMIにおける4つの戦略的研究課題

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

表A-3. FP7における炎症関連研究（国際共同研究、チーム型研究）（CRDS調べ）

研究課題名	プログラム枠	研究代表者の所属国	配分額 (Euro Million)
Baltic Summer School 2006 to 2009	FP6-MOBILITY から継続移管	ドイツ	2.99
Host and microbial molecular dissection of pathogenesis and immunity in tuberculosis	FP7-HEALTH	スウェーデン	2.97
Mucosal protease and their inhibitors in inflammatory bowel disease: From etiopathogenetic insight to innovative therapy	FP7-HEALTH	スイス	2.98
Markers for emphysema versus airway disease in COPD	FP7-HEALTH	ドイツ	2.98
Strategies to prevent pregnancy-associated malaria	FP7-HEALTH	フランス	2.99
Adipokines as drug targets to combat adverse effects of excess adipose tissue	FP7-HEALTH	ドイツ	2.98
European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodelling in Atherosclerosis	FP7-HEALTH	フィンランド	11.69
Genomic determinants of inflammation: from physical measurements to system perturbation and mathematical modeling	FP7-HEALTH	英国	2.92
Resolve chronic inflammation and achieve healthy aging by understanding non-regenerative repair	FP7-HEALTH	オーストリア	10.69
Early diagnosis, treatment and prevention of mood disorders targetting the activated inflammatory response system	FP7-HEALTH	オランダ	10.24
Affording recovery in stroke	FP7-HEALTH	ドイツ	11.25
Targeting obesity-driven inflammation	FP7-HEALTH	オーストリア	2.98
Mechanisms to attack steering effectors of rheumatoid syndromes with innovated therapy choices	FP7-HEALTH	オランダ	11.24
Efficacy and safety of inhaled budesonide in very preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia	FP7-HEALTH	ドイツ	5.62
Leptin, metabolic state and natural regulatory T cells: cellular and molecular basis for a novel immune intervention in autoimmunity	FP7-IDEAS	イタリア	0.88
Molecular dissection of inflammatory pathways	FP7-IDEAS	ハンガリー	1.2
The role of peptidoglycan in bacterial cell physiology: from bacterial shape to host-microbe interactions	FP7-IDEAS	フランス	1.65
Epithelial resealing	FP7-IDEAS	ポルトガル	1.15

CORDISの検索システムにおいて“Inflammation AND FP7”というキーワードによって抽出された研究課題のうち、FP7-HEALTH（Cooperation）ならびにFP7-IDEASに分類されるもの

表A-4. FP7における炎症関連研究（人材育成型研究）（CRDS調べ）

研究課題名	プログラム枠	研究代表者の所属国	配分額 (Euro Million)
Genome-wide characterization of transcriptional regulatory elements, pathways and associated genetic variations involved in the pathogenesis of coronary artery disease	FP7-PEOPLE	スウェーデン	0.17
Molecular and structural analysis of A20 in the modulation of apoptosis: anti-inflammatory potential in vasculitis	FP7-PEOPLE	フランス	0.1
Antagonists of protein-protein interactions	FP7-PEOPLE	ドイツ	0.32
Crosstalk between nitric and carbon monoxide in suppressing the pathogenesis of cerebral Malaria	FP7-PEOPLE	ポルトガル	0.12
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in inflammation	FP7-PEOPLE	ハンガリー	0.05
Control of coordinated migration by the differential activation of two GPCRs, CXCR4b and CXCR7	FP7-PEOPLE	ドイツ	0.16
Identification and characterization of targets for the treatment of severe infections caused by Streptococcus pyogenes	FP7-PEOPLE	スウェーデン	0.18
Spatio-temporal regulation of growth factor signaling by PTPs in living cells	FP7-PEOPLE	ドイツ	0.22
Complement and atherosclerosis: molecular mechanism of c1 activation by enzymatically modified low-density lipoproteins	FP7-PEOPLE	フランス	0.17
Double infection by HSV-2 and HIV: how does HSV-2 infection facilitate for HIV infection?	FP7-PEOPLE	スウェーデン	0.23
The arterial adventitia: a critical actor in atherosclerotic plaque progression and stability?	FP7-PEOPLE	オランダ	0.16
Multiscale Micro-to-Macro Material and Structural Models for Aortic Heart Valves: Native, Porcine and Prosthetic Valves	FP7-PEOPLE	イスラエル	0.1
Role of Nrf2 transcription factor in diabetic vasculopathy, oxidative stress and inflammation.	FP7-PEOPLE	スペイン	0.08
Establishing a mouse model for ICE Fever, a novel autoinflammatory syndrome associated with procaspase-1 mutations	FP7-PEOPLE	ドイツ	0.1
Implication of connexin 43 in chronic renal failure	FP7-PEOPLE	フランス	0.17
Identification of key chemokine-chemokine receptor interactions that control the memory Th2 cells in allergic asthma	FP7-PEOPLE	オーストリア	0.23
Natural products and related redox catalysts: basic research and applications in medicine and agriculture	FP7-PEOPLE	ドイツ	2.79
Prevention of obesity-related inflammation	FP7-PEOPLE	スペイン	0.1
Characterization of reactive oxygen species as innate immune system mediators that control inflammation	FP7-PEOPLE	スウェーデン	0.18
Role of spinal anti-inflammatory lipid mediators in inflammation and arthritis-induced pain	FP7-PEOPLE	スウェーデン	0.1
Why do they die? deciphering and quelling the lethal cues of immuno-inflammatory response in sepsis	FP7-PEOPLE	オーストリア	0.1

CORDISの検索システムにおいて“Inflammation AND FP7”というキーワードによって抽出された研究課題のうち、FP7-PEOPLEに分類されるもの

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

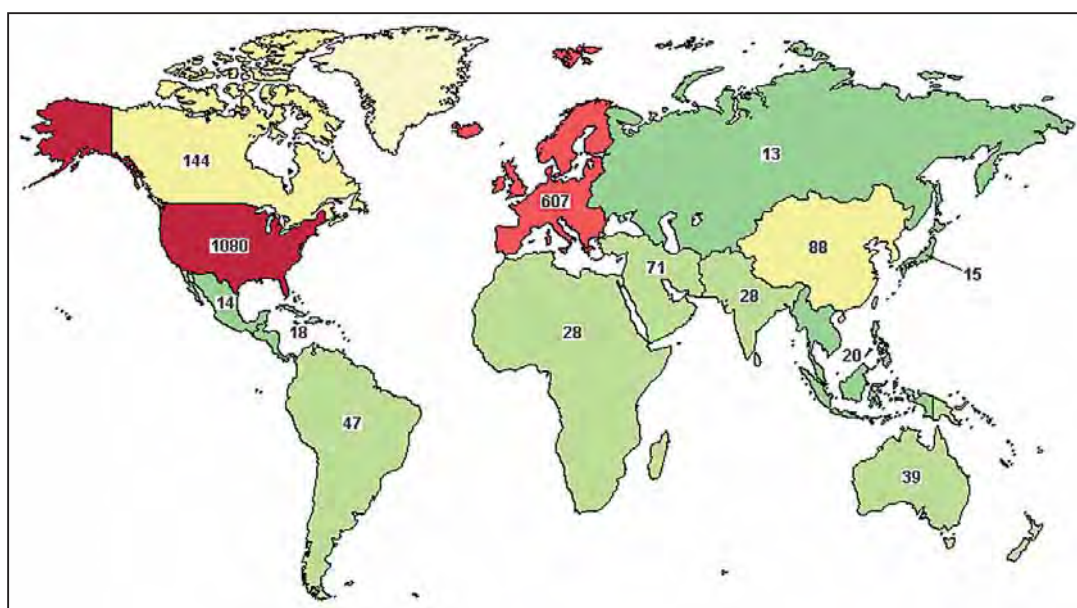
[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

A2.5. 炎症治療技術の開発状況

NIHの行政サービスの一つである臨床試験データベース、CLINICALTRIALS.GOV¹²⁾において、“Inflammation”をキーワードに炎症性疾患の治療薬開発に向けた臨床試験の状況を調査した結果、2093件が検索された（2009年2月現在）。これには、若干数の検索目的外の試験も入っているが、炎症性疾患に関連した様々な段階の臨床試験に関して世界における、およその実施件数を表しているとみられる。これをさらにエリア毎に解析したところ、米国1080、欧州607が圧倒的な件数で、次にカナダ144、アジア（中国、大韓民国）88、中東71となった。我が国は15件と基礎研究の進展状況に比して臨床試験数が少なく、オーストラリア（39）やインド（28）を下回っている（図A-7）。



図A-7. 炎症関連疾患の臨床試験の動向

2009年2月時点で“Inflammation”というキーワードを用いて検索した結果を世界分布出力した。

A3. サイトレポート

A3.1. 米国における神経疾患の大学内分野縦断的研究組織関係者へのインタビュー

○スタンフォード大学アルツハイマー橋渡し研究センター (Alzheimer Translational Research Center, Stanford University Medical School)

対応者：Frank Longo (Professor, Chair, Department of Neurology, Stanford University Medical Center)

- センター設立の経緯

スタンフォード大学において従来アルツハイマー病関連の研究を行っていた15名のファカルティによって、より多様な局面からの実験的アプローチと、橋渡し研究の促進を目指してヴァーチャルな組織として発足した。

- センターの組織構成

1) 診断・評価手法確立を目指した分子生物学的研究（プロミオテクス、分子イメージングなど）、2) 治療法確立に向けた動物実験と初期の橋渡し研究（Early Translational Research）、3) より詳細な症状進行の予測手法確立を目指した病理・病態の解析研究、という3部門のいずれかに研究者が属している。また、部門共通の中央施設としてマウスの行動解析実験室を設けている。この実験室では遺伝子改変マウスをカリフォルニア大学サンディエゴ校とも協力して飼育、8-10匹のマウスの行動実験（水迷路、Y字迷路課題など）が同時に行うことができる。

- センターの特徴や、センター化した「強み」についての見解

共通の目的をもちながらも散逸していた研究者が、コア機能が確立されたことにより、より効率的に研究成果をあげ、予算を獲得できるようになった。例として、アルツハイマー病の分子モデル（APP）に関して、ウェットな実験の結果をオンラインで解析し、スーパーコンピュータに集約し、アルツハイマー病にかかわるタンパク質の構造解析などが行われている。

- センターの運営予算

年間予算はセンター全体で\$1-2million、各部門への配分額は特に枠を定めず、柔軟に対応する。予算の7割を米国国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）と民間財団の助成金が占め、残りのうち、2割分は個人寄付である。残りがカリフォルニア州政府からの研究資金で、多くが間接経費や事務予算となる。特に、新しい創造的な研究を推進するための予算獲得に力を入れており、NIH

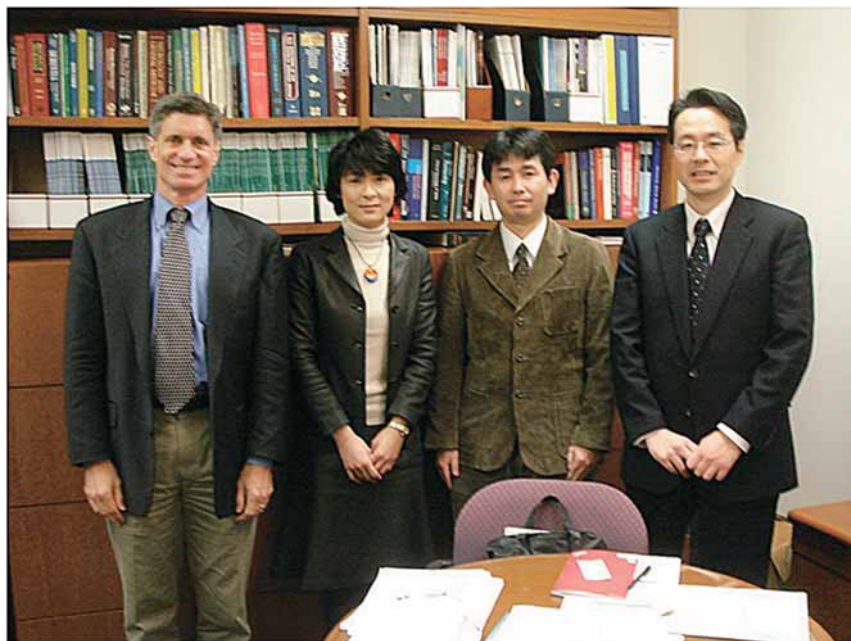
のPioneer Awardや個人寄付が充当される。前臨床研究にはNIHのU01グラントも役立っている。

- スタンフォード大学における個人寄付研究費

スタンフォード大学はハーバード大学、イエール大学と並び、全米で最も寄付の多い私立大学トップ3の一角である。大学全体が得る寄付金の多くは卒業生とシリコンバレーで事業を行っている篤志家による。寄付金の維持や新規開拓のために、医学部内には、Fund Raising Development Officeという専門部署が設けられ、40名の専任スタッフがいる。また、管理職の研究者（Department ChairやDean、Directorなど）は、エフォート全体の30%を Fund Raising活動に充てる契約をしており、寄付を行った個人への説明訪問のほか、病院診療の便宜（優先予約等）を図ったり、大学が行う広報活動（篤志家を招いた成果公開や施設見学など）に協力する。

- 今後の炎症研究をさらに推進するために必要な項目

基礎研究者は創薬におけたFDAの審査プロセスについての知識が不足している印象である。もっとFDAの認可を受けることを最初から意識した実験系のデザインができるような教育システムが必要だろう。また、NIHが創薬につながる研究課題向けに新規に立ち上げているTranslational R01やInnovation GrantのStudy Section（公募課題の採択を行う評価委員会）の半分を産業界に属する研究者から構成するなど、シーズ開拓の工夫も必要だ。



図A-8. Dr. Longo とともに
左より福士フェロー、小野寺准教授、山中ユニットリーダー

○スタンフォード大学医学部 (Stanford University Medical School)

対応者: Lawrence Steinman (Professor, Neurology and Neurological Sciences Division/Chair, Interdepartmental Program in Immunology, Stanford University Medical School)

スタンフォード大学医学部のLawrence Steinman教授は、代表的自己免疫性神経疾患である多発性硬化症における免疫系の関与について研究しており、キッセイ薬品とスタンフォード大学による共同研究にも関わっている。

●キッセイ薬品との共同研究

神経疾患治療のための創薬ベンチャーをキッセイ薬品、Azuma（米国に設立された日系企業）と合同で設立した。年間\$30–32millionの資金によって、薬剤開発のための実験をスタンフォード大学で実施している。その成果のひとつは2005年に学術論文としても発表されている (Platten et al., Science2005)。投資家たちが異なる目的をもって会社に投資していることがあり、その整合性を図って開発をすることには努力がいる。

●神経変性疾患治療薬の研究開発動向について

アルツハイマー病ならびにパーキンソン病は世界的に市場規模が大きく、開発競争も激しい対象疾患である。これらの神経変性疾患の治療薬として抗体療法が脚光をあびた。しかし、抗体療法では薬剤が脳–血液関門を突破できないという弱点もあり、近年になって、より分子的な作用機序についての研究成果を踏まえた開発戦略の必要性が認識されてきた。しかし、炎症機転の関与が疑われる一面もある。一例としてアルツハイマー病と筋委縮性側索硬化症 (ALS) に共通してグリア細胞（オリゴデンドログリア）が関与していることなどがわかってきた。また、神経免疫学の分野において、急性炎症と慢性炎症が神経変性疾患に与える影響については、まだその違いが十分に解明されているとは言えない。今後の研究課題である。

●日本の炎症研究の水準と著名な研究者について

脳神経系の炎症研究分野における研究者としては、田平武博士がまず思い浮かぶ。自身は多発性硬化症研究者である山村隆博士と多発性硬化症のプロテオミクスについて共同研究を行っている。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

○米国退役軍人省パロアルト病院神経学教室 (Veterans Administration Palo Alto Health Care Systems)

対応者：Tony Wyss-Coray (Associate Professor, Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University Medical School/ Research Career Scientist, Veterans Administration Palo Alto Health Care Systems (兼任))

スタンフォード大学医学部に設立されたアルツハイマー橋渡し研究センターでは、神経変性疾患における免疫細胞の関与機構を研究しているTony Wyss-Coray准教授をスタッフに迎えている。Wyss-Coray 教授はU01による研究資金のほか、R01、退役軍人省、財団助成等の研究資金（2008年の総額は約\$1million）を獲得している。また、免疫学部門の融合分野プログラム (The Multidisciplinary Program in Immunology) の准教授を併任し炎症という観点からアルツハイマー病を免疫学的手法を用いて研究し、遺伝子組み換え動物（マウス）モデルを用いて、中枢神経系と免疫系の細胞レベルの相互作用が神経変性疾患の発症と進行に関与していることを明らかにした (Ray et al., Nature Medicine 2007)。Wyss-Coray准教授の研究成果はアルツハイマー病に対する治療薬（抗体、ワクチン、神経伝達物質の受容体に対する阻害剤、促進剤など）開発に有用なものであり、センターの寄付金獲得戦略、ならびに産学連携による創薬研究への発展に向けても重要な成果と位置付けられている。

- 神経疾患の中でアルツハイマー病を研究対象に選んだ理由

脳における免疫系の役割に興味をもち、HIV由来の認知症に関する研究を始めた。以前のメンター（研究やキャリア面において若手研究者を指導する年配の教官を指す）であったMucke博士の研究室に所属した時に、彼がアルツハイマー病研究に着手したので、自分も関わるようになった。

- 数あるアルツハイマー病への影響要因から炎症を治療研究の対象に選んだ理由

炎症のプロセスと免疫反応が神経変性疾患に一定に関与しているたくさんの研究があるからである。また、NSAIDの長期使用によってアルツハイマー病の罹患リスクが半減することが知られているが、なぜ治療効果があるのかは解明されていない。

- 他の研究分野（心臓血管系、炎症性腸疾患、あるいは基礎的な免疫学）の炎症研究者との交流について

自身はスタンフォード大学の脳神経科学と免疫学の大学院研究科双方の教授として両者の架橋に取り組んでいる。他にも多発性硬化症の病態研究や動物モデルの開発に基礎免疫学や橋渡し研究に取り組む科学者たちとともに取り組んでいる。

- 米国において、炎症研究の成果をアルツハイマー治療薬開発に結びつけるために必要な要素は何か？

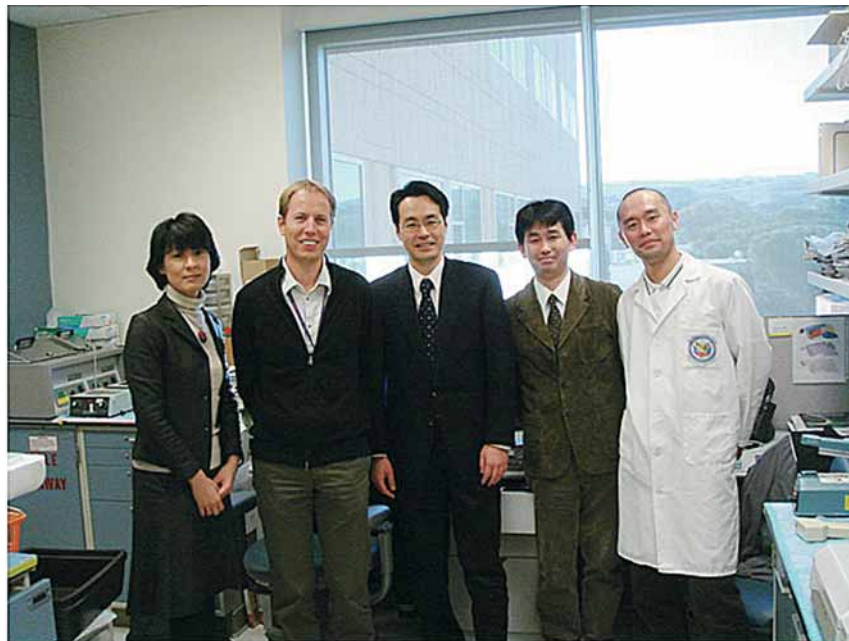
資金配分機関による、より多くの基礎と橋渡し研究への支援につきる。

- 日本の炎症研究の水準と著名な研究者について

炎症研究全般のことはわからないが脳と神経変性疾患に限ると、脳神経系の炎症研究分野自体が非常に若いので、比較的少数の研究者しかいない。研究者としては、田平武博士がまず思い浮かぶ。他、アルツハイマー病の分野ではAPPプロセッシングや β アミロイドのクリアランスに焦点をあてている理化学研究所の西道隆臣博士がいる。

- 自身にとってのライバルである日本の研究者について

神経疾患における糖鎖生物学の研究を国立長寿医療センターの内村健治博士と開始している。これは細胞の血行性脳実質内ホーミングという新しい観点での治療方法の開発であるが、直接の炎症研究ではない。田平武博士はアルツハイマー病に関する著名な免疫学者で（ライバルというよりは）よい関係を持っている。



図A-9. Dr. Wyss-Corayとともに

左より富士フェロー、Dr. Wyss-Coray、小野寺准教授、山中ユニットリーダー、右端はWyss-Coray 研究室に留学中の福原氏

A3.2. 米国科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー

米国のライフサイエンス研究予算の主たる配分機関である米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) 傘下の研究所のうち、炎症関連研究への資金配分を行っている下記の研究所のプログラムディレクターを中心とする科学政策・研究支援スタッフにインタビューを実施し、当該研究分野の推進戦略、炎症研究の産業化におけた課題、日本における炎症関連研究の評価（米国で評価をうけている研究者情報等）について質問を行った。

○国立心肺血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)

対応者：Division of Cardiovascular Disease所属の Sonia Skarlatos (Acting Director)、Ahmed Hasan (Program Director)、Cristina Rabadán-Diehl (Program Director)、他Division of Prevention & Population Studies (DPPS) からの対応者を含む10名

● NHLBIの所外研究資金配分体制

NHLBIはNIH内で三番目に大きい予算規模の研究所であり、外部研究資金部門は5領域（心臓血管系、肺、血液、予防・疫学、所外研究関連活動）に分かれており、心臓血管系疾患部門 (Division of Cardiovascular Disease, DCVD) は、さらに先端技術・手術、アテローム血栓症と冠動脈疾患、心臓発生と構造疾患、心不全と不整脈、循環器生物学と高血圧、という5つの分野に分かれる。

● NHLBIの所外研究推進戦略

所外研究部門全体で現在23のワーキンググループを設置して、グループミーティングを通して、研究資金投入分野を検討している。グループにはNHLBIスタッフのほか、投資家、所内外の研究者、連邦政府科学行政官、産業界の有識者などを招聘している。その他のステークホルダー（特許機関担当者、地方行政官、議会、一般市民等）からの意見聴取の機会も設け、総合的に重点投資分野を決め、Strategic Planとしてまとめている。炎症に関しては、“The Interface between Thrombosis and Inflammation” というワーキンググループが2007年に立ち上げられた。また、所内研究におけるStrategic PlanとしてCritical Role of Inflammation in Ischemic Disordersが発表されている。

● DCVDにおける炎症関連研究の所外研究資金配分

所外研究予算はR01に代表される公募型研究と契約型研究（通称Contract）に大別される。DCVDは、Contractは少なく、現在資金配分している炎症関連研究（約150課題）のほとんどが公募型である。

- Division of Prevention & Population Studies (DPPS) における炎症性疾患関連疫学研究

DPPSは、年間\$300millionを疫学研究に費やしているが、その多くはContract（通常10,000人以上、5－7年）である。もしくは、DCCPが共同研究者として他機関の主宰する疫学研究に参画する（Cooperate Agreement）形態をとる。最近の主な研究プロジェクトは、ヒスパニック人種のみ16,000人を対象とした呼吸循環器疾患に関する疫学研究や、Women's Health Initiativeというプログラムによる女性高齢者を対象とした慢性疾患と食餌制限との関連を調べる疫学研究である。こうした疫学研究は生体サンプルによるバイオマーカーの評価手法確立、GWAS、Methodological Study（データの標準化、疫学研究に有用な統計手法開発など）に結びつくような成果が求められる。個々のプロジェクトのより効果的な実施を支えるOffice of Biostatistics Researchも所内に設置され、統計的な支援や新しい統計手法開発に取り組む専任のスタッフ（55名）が配置されている。

- DPPSにおける国際的な炎症性疾患関連疫学研究

現在、Overseas Trial という名称の40,000人規模の疫学研究を実施している。対象としている疾患は高血圧と糖尿病で、生活習慣（運動、喫煙など）との関連を負っている。このような大規模な国際連携による疫学研究は公衆衛生学ともかわりが深い。

○ 国立神経疾患・脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke、NINDS）

対応者：Larry Refolo（Program Director、Neurodegeneration Program）

- NINDSにおける炎症関連研究の所外研究資金配分

現在、明確な形で炎症という枠組みを設定した研究費は配分していないが、パーキンソン病、アルツハイマー病など、炎症の関与が考えられる神経変性疾患研究への資金配分を行っている。特に、パーキンソン病関連予算はNIH全体予算の50%をNINDSが占めている。他、薬理ゲノム学、バイオマーカー研究も重要な分野であり、投資が進んでいる。

- NINDSにおける炎症関連研究の推進戦略

年間\$50,000－100,000の規模で“Capture Program”という、新規分野開拓事業を実施している。このプログラムは2、3人がCo-Principle Investigatorとして参画する形態をとり、動物モデルの確立や分子生物学的手法を用いた神経変性疾患研究の新規分野の探索の推進を目的とする。また、今後重点的に投資すべき分野

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

としては神経変性疾患のバイオマーカー研究と考えている。

- Neuroscience Blueprint (NIHの研究所縦断型の脳神経科学研究イニシアチブ)における炎症関連研究の推進戦略

現在、まだ発展途上の技術開発を中心に1件あたり年間\$250,000 ~ 300,000の支援を行っている。また、アルツハイマー病に関しては、特にイメージング研究に年間総額\$50 ~ 60millionを投資している。「国立アルツハイマー研究センター」のような中核機関が必要な研究領域だと個人的には考えている。

- 神経変性疾患研究の推進に必要な体制整備

生体試料（バイオリソース）の安定した確保と供給体制の整備は重要課題である。例として、家族性の神経変性疾患患者の家族全員のDNAサンプルの取得を可能にする制度設計があげられる。ある疾患に関しては、死後脳のサンプルを凍結脳として保管している非営利団体（患者団体）が、脳から採取したDNAサンプルを送料のみで提供している。同様のシステムが広がることへのぞましい。筋委縮性側索硬化症などの難病研究では特に患者団体や関連医療機関の協力が欠かせない。NINDSでは、こうした神経変性疾患の試料収集のための非常勤看護師の雇用やコーディネーターの配置を支援する助成プログラムを設けている。

- 炎症研究と神経変性疾患研究の融合に向けて有望な研究分野

各種幹細胞を用いた神経変性疾患研究には大きな期待を持っている。筋委縮性側索硬化症の幹細胞治療の確立を目指しTranslational Research Grantを通じたCooperation Agreementを結ぶなど、研究所も投資を始めた。NINDSはFDA認可を目指した研究の支援よりも、より基礎的なシーズ開拓を支援することが重要である。そのため多様な領域間の交流と融合を推進し、高リスクの前臨床研究の支援などを進めなくてはならないと考えている。NINDSは疾患を軸としたMulti Disciplinary Program へのファンドを提唱してきたがその重要性がNIH全体に認知されてきた。

- 神経変性疾患研究における国際連携

おもにアルツハイマー病と遺伝的多様性の関連性について、日本（大阪大学が主体）、米国、ドイツの共同研究が推進されている。前頭葉、頭頂葉、橋、小脳などで遺伝的多様性とアルツハイマー病発症に関連があり、人種差が確認されつつある。このような国際間比較をより拡大できるよう、現在、Fogarty Fellowship (NIHの国際連携担当部署であるFogarty International Centerのプログラム) を利用して、外国から研究者を3 ~ 4 ヶ月派遣してもらい、関連知識や技術を習得できるような体制を整えた。今までにギリシャ、ベネズエラ、トルコ、カナダ、フィリピン

ンなどがこの制度を利用して参画している。



図A-10. Dr. Refoloとともに
左から小野寺准教授、福士フェロー、山中ユニットリーダー

○国立老化研究所（National Institute on Aging、NIA）

対応者：Suzana Petanceska（Program Director, Division of Neuroscience）、
Stephen Snyder（Deputy Director, Division of Neuroscience）

- NIA所外研究における神経変性疾患研究

NIAの所外研究予算を配分している脳神経分野研究の6割余りがアルツハイマー病を対象としている。他は基礎生物学か、認知神経科学分野の研究である。炎症関連研究として特定の枠を設けてはいない。現在、年間約\$265millionがアルツハイマー病研究関連予算であるが、3分の1が基礎研究である。炎症と関連した研究課題は全体の10分の1ほど（予算としては年間\$8-10million）とまだ少ないが、今後高齢化の進行に伴って拡大していくと考えている。

- NIAにおける神経変性疾患研究とNINDSにおける当該分野研究の関係について

両者の研究対象はサイエンスとしては非常に重複している、しかし、NIAの方が疫学研究に重点的な資金配分を行い、NINDSは400余ある神経変性疾患治療を目指した臨床研究に力点を置くなど、推進体制には違いがある。以前は国立精神衛生研究所（National Institute of Mental Health、NIMH）においてもアルツハイマー病研究への投資が行われていたが、NINDSと投資先を奪い合うような形になり、現在、当該分野への研究投資が止まっている。NIMHがかつて配分していた研

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

究課題について、NIAが引き継いでいるという背景がある。

- 炎症研究と神経変性疾患研究の融合に向けて有望な研究分野

炎症はより根源的な生体现象であるが、高齢者の疾患として重要である。特に、今後はミトコンドリアなど、オルガネラを対象とした生物学的な研究が重要になるだろう。実際に、NIH Roadmap におけるMicrobio Epigenomic Health & Diseaseというプログラムのなかで相当数の炎症関連研究が推進されている。



図A-11. Dr. Snyder、Dr. Petanceskaとともに
左から小野寺准教授、福士フェロー、山中ユニットリーダー、大濱JSTワシントン事務所長

○国立老化研究所（National Institute on Aging、NIA）研究者へのインタビュー
対応者：Andrew B. Singleton (Senior Investigator Chief, Molecular Genetics Section Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging)

国立老化研究所のAndrew B. Singleton博士は、神経変性疾患の感受性遺伝子、原因遺伝子研究に関して、若手の第一人者である。

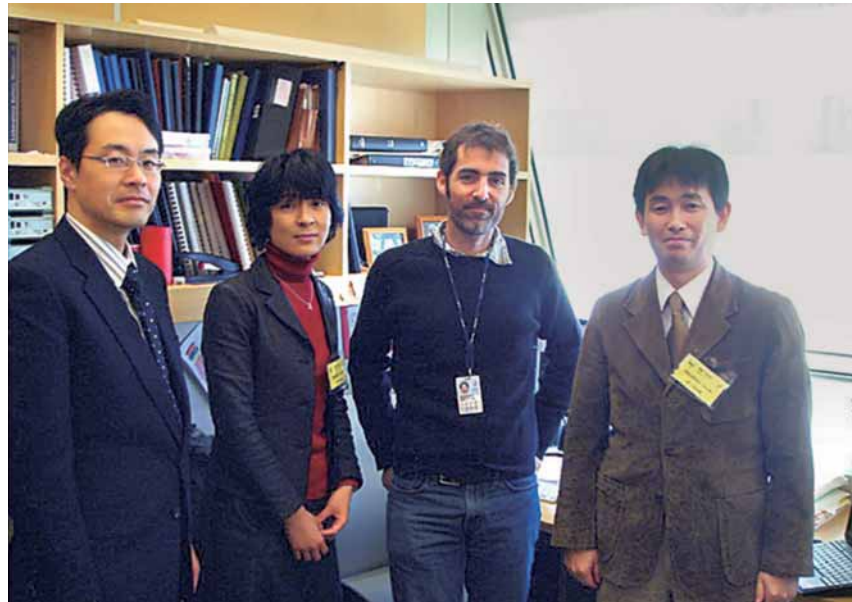
特にGWASといわれる手法を用いたパーキンソン病の研究に力を入れている。

- 神経変性疾患に関するGWASの現状と炎症機転の関与について

パーキンソン病について精力的にGWASにより研究を行っている。2つの有力な感受性遺伝子をとらえ、いまそのハプロタイプ毎の中枢神経での発現量との関連を探索している。今後はこのような手法、シス、トランスエレメントと生化学的変化

を対比させた手法が重要になると考える。一方GWASが思ったよりOdds比の高い感受性遺伝子を見いだせない、また得られた結果が報告により相反し、研究手法に問題あるという批判もある。このような大規模な情報を処理する研究は、まだ始まったばかりであり、この研究の可能性を断定するのはまだ早い。先に述べた、広範囲の遺伝情報と、生化学情報を統合させることにより、現状の問題が解決されていく可能性がある。神経変性疾患に炎症が関与している可能性は、自身も考えていて、大変興味深い分野である。実際神経疾患で炎症関連遺伝子のマーカーが感受性遺伝子となっている疾患もある。多数の危険因子の相互作用を解明する手法の開発により、これらの関連も明らかになることが期待される

- 日本のGWAS研究の水準と共同研究について
パーキンソン病について共同研究を行っている。



図A-12. Dr. Singletonとともに
左から山中ユニットリーダー、福士フェロー、Singleton教授、小野寺准教授

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

○国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases、NIDDK)

対応者：Stephen James (Director, Division of Digestive Disease and Nutrition)

- NIDDK所外研究における炎症関連疾患研究

NIDDKの炎症性疾患研究は、おもに糖尿病と炎症性腸疾患になる。当該分野の全体予算は年間約\$1.8 ～ 1.9billionで、そのうち9割が所外研究予算として配分されている。所内研究はNIAIDと共同で配分している。所外予算のうち約\$81 millionが炎症性腸疾患研究に配分されている。研究課題としてはR01による動物モデルに関するものが多く、1件当たり年間\$350,000 ～ 400,000の予算で実施されている。

- 炎症関連研究の推進体制の傾向と近年の成果

近年、橋渡し研究や革新的技術開発を推進するU01枠による炎症性腸疾患研究の採択も増えてきた。おもな成果としては、関連遺伝子の研究データの早期公開を推進するためのデータベース構築プロジェクトである。このプロジェクトでは、10,000人以上のDNAデータが世界中の研究者に公開されており、配送料の実費を払えば、研究目的のためにサンプルを入手できるシステムである。このプロジェクトによって、今までにクローン病に関連する32遺伝子が同定されている。このようなDNAデータベースの活用によって新薬開発のためのターゲットや効果的な経路の探索が促進されることが考えられる。

- 炎症関連疾患研究推進の将来展望

景気の回復が先決だが、その先には、ミクロ生物学を基盤としたDigestive Disease研究が考えられる。また、Microbial Ecology とGWASとの融合展開も期待される。糖尿病、肥満などと食餌習慣についての疫学研究も重要である。疫学情報は、医療保険会社の保持する診療記録が統一的なフォーマットや保管・共有システムを持つことで格段に充実するはずであり（注：米国は国民皆保険制度が成立していない）、新政権に医療制度の改革を望んでいる。炎症性腸疾患については、現状でも多数の製薬会社が興味をもっており、30種余の新薬の開発が進んでいる。NIDDKはこれらの状況を鑑みて、製薬会社では取り扱うことが難しい前臨床研究と基礎研究、またすでに開発された薬剤のより効果的な投与方法の試験や評価方法の確立（バイオマーカーの開発、生体イメージング技術研究）などに投資していきたい。

- 炎症関連疾患研究と財団研究費

疾患研究における財団からの研究投資も研究推進において重要な位置を占めている。Pilot Studyを積極的に支援するなど、柔軟で先駆的な支援が可能であるため、今後も研究者コミュニティは活用すべきと考えている。

- NIHにおける新規分野参入をめざす若手研究者支援システム

新しい研究分野に参入したいという若手研究者（ポスドク経験5年以上、まだ Principle Investigatorになっていない）を支援するため、米国内の有力な研究室で勉強できるよう、個人の給料の75%分と若干の設備費を賄う助成制度としてK Awardがある。炎症関連研究に限らず広く利用できる制度であるが、この制度の利点は、個々の採択者にメンターがついて、研究上のアドバイスや関連組織との連絡調整を行ってくれることである。メンターは受け入れ先の主任教授になる場合もあるが、第三者である研究者になることも多い。NIH研究費の利点は人件費への充当が簡便な点にあり、これが人材の流動性を高い水準に保っていると考えている。



図A-13. NIDDKの会議室

V字型の机が配置されており、出席者どうしの顔がよく見えるように配慮されていた

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

○国立アレルギー・感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases、NIAID)

対応者：Helen Quill (Chief, Basic Immunology Branch)、Karl Western (Senior International Scientific Advisor)、Gayle Bernabe (Regional Program Officer, East/Southeast Asia & Pacific)

- NIAIDにおける所外研究資金配分戦略

NIAIDは特定の疾患に着目した研究よりも、免疫学が関与できる研究であるかどうか、を基軸に臨機応変に資金配分を行う。現在はアレルギー性疾患、移植治療の免疫反応に関して重点的な投資を行っている。研究内容は前臨床研究が多く、Contractも多い。また、年間\$125-150millionがインフラ整備にも用いられている。

- NIAIDにおける免疫学研究の国際連携

日米医学協力プログラム (U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program) の米国側担当機関としての実績をもとに、近年は他のアジア諸国への研究資金助成や研究協力プログラムも企画している。WHOの報告などをもとに、マラリア、HIVなど、地域全体を網羅する感染症の研究のほか、コレラ (バングラデシュ)、C型肝炎 (タイ) など国ごとに特異的な大量感染を引き起こしている疾患についても研究助成を行うなど、アジア地域の感染症対策支援を進めている。

- NIAIDにおける免疫学研究戦略

免疫学そのものは1970年代後半から重要性が認識され始め、NIAIDは1980年代のHIV研究の需要を契機に研究費が増大した。その後も、SARSやタンソ菌、生物テロなどの世界規模の (免疫学の貢献が期待される) 問題が持ち上がると、研究の需要が高まり、研究予算に反映される、という構図の中にある。各種の感染症やアレルギー性疾患の克服には、WetからDryへ、各々の研究をうまく結び付けて成果を出していく必要がある。動物モデルの研究者、バイオインフォマティクスの研究者、ヒトへの臨床応用を目指す医学系研究者などを統括できる「顔」になる大物研究者の存在が、こうした大規模で緊急の需要をもつ研究の成否には重要である。

- NIAIDにおける免疫学研究の将来展望

システムバイオロジーを活用した免疫学の成果実装が重要になると考えている。この分野は数少ない生体サンプルでも標準化されたヒト疾患モデルを構成することができるのが強みであり、需要は増えていくだろう。研究材料、情報リソースの充実を図る必要もある。本来免疫学は、基礎研究をもとにモデル理論を作成し、免疫系の基本原則を確立する学問領域であり、そのような研究への投資を今後も大事にしていきたい。



図A-14. Dr. Quill、Western氏、Bernabe氏とともに
左から山中ユニットリーダー、福士フェロー、Western氏、Quill氏、Bernabe氏、
小野寺准教授

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

A3.3. NIH Roadmapにおける炎症関連研究の推進構造

NIHは傘下の研究所縦断型の総合的な研究推進戦略プランNIH Roadmapを基に、新規領域の開拓やその推進に必要な基盤技術開発を支援し、同時に研究所間の交流と連携（その結果効率的な予算配分も可能）を図っている。背景には、これ以上新しい研究所組織を立ち上げずに、分野融合によって新規領域の研究を促進する、というNIHの方針がある。CRDSの事前調査では、NIH Roadmapにおいて炎症研究をテーマにしたResearch Initiativeが策定される気運があったものの、最終的には採択されなかったことが確認されていた。そこで、米国ベンチマーク調査では、

- Roadmap策定における炎症Research Initiative案検討の経緯
- 採択にいたらなかった理由（反省点含む）
- 今後のRoadmap戦略における炎症関連研究の扱い

について訪問した全研究所の関係者からインタビューを行い、「炎症」という枠組みによる多様な研究領域の総合的な推進体制の在り方について分析を行った。

● Research Initiative案の策定過程

各研究所のProgram Directorらが2-3年先に重要になると思われる研究領域を抽出、提案するほか、連邦議会や一般市民からの要請などによってOffice of Portfolio Analysis and Strategic Initiativesに提案が行われる。提案された各テーマに関して、各研究所のProgram Directorに提案書が回覧されて第一次審査が行われる。その段階で、所内で関心を持つ研究者、ディレクターらによって重要性が認識された提案について、ワーキンググループが結成される。そして、内外の専門家を交えたワークショップを開催するなど、提案を改善し、参画した研究者、Program Directorらの合意の下でプロポーザルとして再提出される¹³⁾。再提出されたプロポーザルは、Roadmapプロポーザル選考委員会（NIHの統括Directorと傘下の27研究所のDirectorによって構成される）によって数回にわたりふるい落とし審査にかけられ、2-3課題がResearch Initiativeとして採択される。

● 採択されたResearch Initiativeに対する資金配分形態

Transformative R01という公募研究の枠によって配分する。配分総額は2009年には\$8billionを予定している。1度の募集につき15-20件の応募があるが採択件数は3-8件である。1つもしくは複数の研究所で1件の採択課題に1年あたり\$30-50millionの資金（トータル5年間、一部の例外は10年間）を提供して、1研究所あたりの負担額を軽減するように配慮されている。

● Roadmap策定における炎症Research Initiativeプロポーザル検討の経緯

2003年ごろからNIAIDのプログラムディレクターらが中心となり、準備活動を

経て“Inflammation Research Initiative”のプロポーザルを作成し、2007年度予算獲得に向けたプロポーザル選考委員会に提出し、最終審査10課題に残った。NIAスタッフによると、当該時点では、10-15の研究所のProgram Directorが炎症研究の提案を支持していたという。NIH Roadmapのプロポーザル選考委員会は、以下のような見解から、炎症を全面に掲げたResearch Initiativeの設立が見送られた。

- ・「炎症」という言葉があまりに広範囲にわたり、定義付けが難しく、研究の焦点が絞り切れない。
- ・すでに各研究所で炎症関連研究に一定額の予算が配分されている。
- ・支持している研究所の数が他の候補より少ない（Epigenomics は27研究所中20が支持）。
- ・Nanomedicine、Human Microbiome Project (HMP)、あるいはEpigenomicsなどの課題で十分に炎症関連研究をカバーできる。
- ・上記のような観点から新たなテーマを掲げて投資を喚起する必要性、緊急性が低い。

上記のように、米国では「炎症」という用語の定義の問題と、すでに関連研究に対して各研究所で別個に外部資金が配分されている、という事実から、「炎症研究」という枠組みでの大型研究領域の立ち上げが見送られた。しかし、炎症研究において重要性の指摘された研究細目は、Epigenomicsなど他の採択課題に反映されており、当該研究分野は「落選」というよりも「プロポーザルの統合」対象として、各項目が複数の採択テーマに分散し、影が薄くなったものと推察される。



図A-15. NIAIDにおけるNIH Roadmapについてのインタビュー風景

A3.4. 英国の炎症研究センター関係者へのインタビュー

○エジンバラ大学 MRC炎症研究センター

対応者：Chris Haslett (Professor, Director of the Center for Inflammation Research)、Robert Millar (Professor, Director of the Human Reproductive Sciences Unit)

同センターは、1999年にMRC（医学研究評議会）からの資金提供を受け、炎症関連の基礎研究、臨床研究スタッフを集めて設立された。2005年にはMRCのほか、エジンバラ大学、慈善団体などからも支援を受けて、心血管医学研究センター、生殖医学センターとともにエジンバラ郊外のLittle Franceに移転し、新たにクイーン医学研究所内の1センターとして活動を続けている。

炎症研究センターを含むこれら3つの研究センターは、明確な研究開発戦略の上に集められている。疾患生物学の基礎研究を推進するとともに、その成果の臨床への導入を促進するという戦略目標が明確なのである。炎症研究センターの主要な目的は、炎症の重要な制御ポイントへ介入することによって治療法を開発することである。

- センターの組織体制、施設

MRC炎症研究センターはMRCの研究拠点の一つである。同センターには、Chris Haslett教授の下に約180名のスタッフが勤務しており、研究テーマごとに10のグループがおかれ、さらにグループ内で研究チームが組まれる、という体制になっている。グループは、Inflammation Repair、Inflammation and Cancer、Cardiovascular Biologyなどに分かれている。グループの一つ、免疫グループでは慢性炎症の制御における免疫細胞の研究を行っている。

また、同センターが所属するクイーン医学研究所は心血管医学研究センター、生殖医学センターを有しており、センター間での交流、共同研究も行われている。さらに、小動物用のPETやサイクロトロンを備えたイメージングセンターや、幹細胞・再生医学研究所の増設も進められている。イメージングセンターには、分子イメージング技術や7テスラMRIを備えた施設や欧州最大の動物実験施設を配置し、炎症の活動度をモニタするためのバイオプロセスマーカーの開発に取り組む予定である。また、幹細胞研究拠点はエジンバラ大学、スコットランド政府、産業界から£4.5millionの投資を受けて建設を予定しており、バイオサイエンス・パークとして産・官・学の連携研究施設へと進化する予定である。

● センターの研究内容・体制

同センターの研究は化学をベースとしており、炎症のプロセス、なかでも炎症の発現と消退に注目し、マクロファージや幹細胞を用いた研究を行っている。研究者の専門分野によって、研究対象となる臓器（肺、腎臓、肝臓）が異なるが、センターとして特定の臓器に特化して研究しているわけではない。例えば、慢性肺疾患で見いだされた炎症プロセスのメカニズムが、肝臓や腎臓の疾患の理解にも応用されるような体制になっている。また、併設の病院において、基礎実験のみならず臨床試験までカバーできる仕組みとなっている。

また、分野融合研究として、炎症と血管病変の関連のみならず、周期的な血管新生を伴う月経や、子宮内膜症、流・早産にも、炎症と類似した状態が関係しているという仮説のもとに、炎症研究を軸とした共同で横断的研究を行っている。実際、生殖医療と動脈硬化の研究者の間で密接な共同研究が進んでいるとのことであった。また、特に生殖医学の分野では、同センターの研究成果をもとに、バイオベンチャーの立ち上げにも成功している。

● センターの特徴

従来の免疫・炎症研究は、感染症、アレルギーや自己免疫疾患を中心に進められてきた。また、日本を初めとして多くの国では、慢性炎症性疾患は各臓器や疾患の研究者が個別に研究を行っているのが現状である。これに対して、エジンバラ炎症研究センターでは癌、心血管疾患、慢性肺疾患、慢性腎臓病の炎症的側面の研究を、免疫研究者も含めて一体となって進めており、社会的に最重要な生活習慣病を対象とした研究体制作りをしている点が特徴的である。

面会した研究者は口を揃えて、戦略的に慢性炎症研究者を集めたことの利点をあげていた。慢性炎症プロセスや、組織リモデリングという観点から捉えることで、生活習慣病に共通の分子機構を用いてアプローチすることが可能であり、これらに関連した研究者を集めることによって、自然に活発な共同研究が展開できているとのことであった。特に、慢性炎症の特徴の一つである組織リモデリングの研究を行うことにより、分子マーカーを用いた診断や治療に直結させようとする戦略や、炎症の退縮メカニズムを研究することによって、慢性炎症プロセスの制御による新しい治療法開発を目指すという戦略に集中して研究を行っている点でも特徴的である。

また、炎症を制御する方法として遺伝子操作した患者のマクロファージを使用することも計画されている。性周期は炎症の活性化と退縮を繰り返していることから、炎症退縮研究のよいモデルになるが、こういった点でも、生殖医学と炎症センターが同居して活発な共同研究を行っていることが戦略的に重要である。

- その他のヒアリング内容

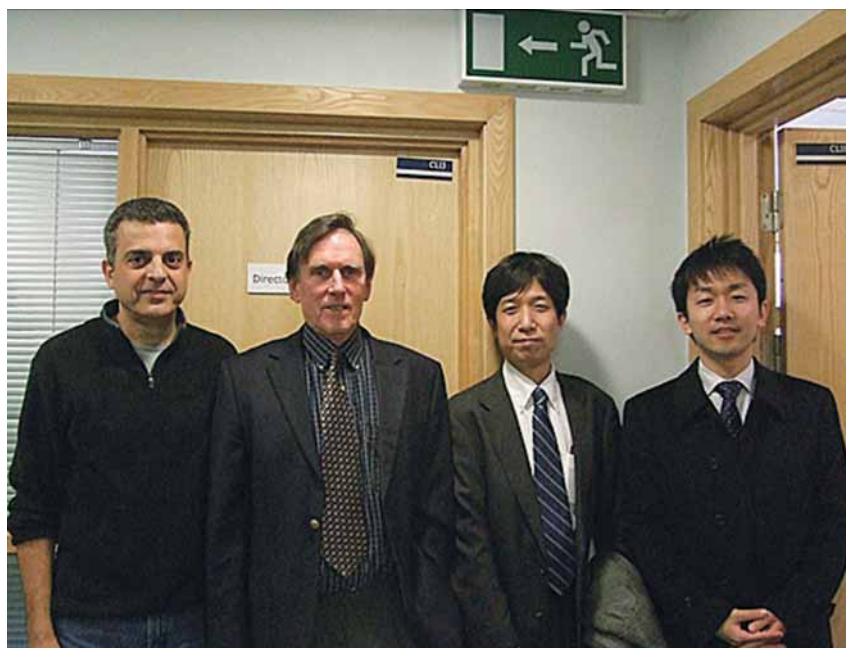
生殖医学センターが併置されている理由

一般的には、生殖医学が炎症と関連するとは考えられていないが、性周期に伴う子宮内膜の肥厚や退縮、排卵や着床、出産も炎症のメカニズムの一種と捉えているとのことであった。例えば、子宮内膜の肥厚はダイナミックな血管新生を伴うリモデリングプロセスであり、免疫細胞の重要な関与も知られている。排卵や出産も急速なリモデリングを伴うプロセスであり、そのメカニズムの理解には炎症のメカニズムの解明が必須である。また、子宮のリモデリングは動脈硬化におけるリモデリングを研究するための良いモデルであると考えられ、実際心血管疾患センターと共同研究が進められているとのことであった。

トランスレーショナルリサーチの例

センターでは、炎症のプロセス・メカニズムの研究成果を新たな診断・治療へと応用することを明確な目的としているため、得られた研究成果を迅速に産業化する仕組みも整備されている。これは、MRCの整備しているMRC technology（臨床研究への橋渡しを支援する部門）からのサービスが貢献するところも大きい。

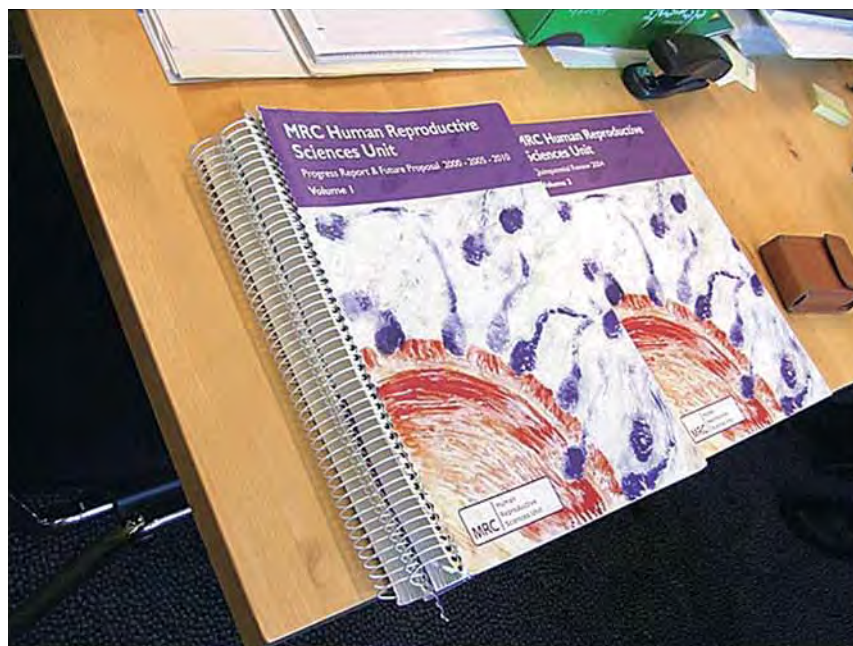
具体的な研究としては、炎症に関わる疾患や生理的な現象における組織のリモデリングを非常に重要視されており、これを可視化する分子として、ラベルしたコラーゲンを開発している。このコラーゲンは炎症性疾患に集まり、病態の診断に威力を発揮する可能性がある。疾患のバイオマーカーとして、CRPをはじめとする炎症マーカーが同定されているが、これらは疾患が生じている場で、疾患に必須のメカニズムとして産生されているものではなく、いわばサロゲートマーカーに過ぎないという問題がある。これに対して、リモデリングのメカニズムの必須な要素であるコラーゲンという分子を可視化することにより、サロゲートではなく、病態自体の画像化が可能となるとのことであった。ここで、リモデリングなど炎症の病態プロセスを標的とする治療薬を使った場合、そういった生物学的プロセスを直接画像化することができれば、当該治療薬の評価が迅速に判定できることになる。



図A-16. Dr. Chris HasletならびにDr. Robert Millarとともに
左から真鍋准教授、山本フェロー



図A-17 研究室内部の様子



A-18 研究費申請や進捗管理等で要求される資料の一部

A3.5. 英国の科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー

○医学研究評議会 (Medical Research Council)

対応者 : Mark Pittman (Programme manager for Cardiovascular and Musculoskeletal)

MRCは英国DIUS（イノベーション・大学・技能省；現ビジネス・イノベーション・技能省）下のResearch council（研究評議会）の一つであり、主に疾病を対象とした医学研究へのファンディングを行っている（人体を含むライフサイエンス一般を扱うBBSRCとは研究対象が異なる）。また、ファンディングを行う以外にも、同評議会自体が約30の研究機関を有しており、総予算£600million（前年比30%増）のうち、約60%に当たる£340millionがこれらの研究機関への予算として振り分けられている。

そのほか、大学等の研究機関への助成、ポスドク等の教育、研究成果の産業化支援（MRC Technologyが担当）も合わせて行っている。2007年度の実績では、大学等への助成として307件に総額£190millionを投じ、ポスドク等の教育には£58millionを投じている。

●MRCの組織体制

MRCはSir John Chisholm議長の下、10－18名の委員会で研究戦略、助成戦略が検討されている。その実施を担当するのは、下部組織であるStrategy boardである。さらに、個別の研究案件の評価等は4つのResearch boardが担当している。Research boardにはおのおの約20名の専門家が所属しており、研究内容の評価、調整を行っている。たとえばクロイツフェルト・ヤコブ病が発生した際には、Strategic boardがプリオン研究をすべきと提言し、それを受けてResearch boardが関連研究の採択を行った。

●グラントの交付

助成金の対象の選定には、Manage-modeと呼ばれるトップ・ダウン形式と、Response-modeと呼ばれるボトム・アップ形式などがあり、また、資金提供はないものの重点分野として記載されるHighlight noticeと呼ばれる区分もある。Highlight noticeはResearch boardが作成している。

Response-modeによる応募では、webから研究申請を受け、研究内容に合わせて各boardがレビューを行った後、さらに申請者と議論を重ねながら絞り込んでいく。このプロセスは24週以内に行われる。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

- MRCにおける炎症研究

炎症は、MRCの研究戦略の中で非常に重要な研究領域として認識されている。その理由として、炎症が多くの疾患の基本にある現象であること、融合分野であるために自然発生的な研究が進みにくいことが理由として挙げられている。また、炎症に起因する疾患の数、それによる負担が大きいことも同分野の研究を推進する大きな理由の一つに挙げられていた。

こうした理由を背景に、炎症や炎症関連疾患を題材とした研究戦略が複数あり、さまざまな拠点で炎症に関連した研究が推進されている。炎症を主たる課題領域とする研究所はエジンバラ大学にあるほか、炎症関連疾患を扱う研究として、喘息の研究所がロンドン、免疫の研究所はオックスフォードに位置している。これらに対する資金供与としては、グラントでは年に7件前後、総額£3～4millionが提供されているほか、前述のエジンバラ大学のMRC炎症研究センターには、2005年からの5年間で£1millionが配分されることが決まっている。

また、炎症研究を通じた学際的、産学連携的な活動がこれからの科学研究では非常に重要であるという認識の下、各研究拠点への助成のみならず、研究者同士の横断的な交流も支援している。たとえば、炎症研究関連でMRCから資金を受けている研究者全280人ほどを一堂に集め、産業側の人間も招待して意見交換会を実施した実績がある。

○国立健康研究所 (National Institute for Health Research)

対応者：Dame Sally C. Davis (Director General of Research and Development at the Department of Health)

NIHRはもともと、英国National Health Service (国民保健サービス) 内にある研究開発部門であったが、健康関連の研究の重要性が増す中で、より活動の幅を広げるためにスピニアウトして設立された機関である。特にMRCと共同して、医学研究、特に臨床側の研究の支援を行うほか、他のResearch Councilと共に、臨床研究や疫学研究の方法論などに対してもファンディングを行っている。

- NIHRの組織体制

2006年に22名の委員によるAdvisory boardが組織され、ファンディング先、他機関との関係などを決めている。また、上記のようにMRCとの関係が深く、両者の間には取りまとめ機関としてOSCHR (Office for Strategic Coordination of Health Research) を設置し、戦略的な資金提供体制を築いている。大別する

とNIHRが拠点整備のための資金供与、MRCが個別研究課題向けのグラント供与となっている。

2006年の設立以来、約4年間で予算規模が倍増しているが、その大半が臨床研究の推進に向けたインフラ整備に費やされている。例えば、英国臨床研究ネットワーク（UK Clinical Research Network）の整備や、医療技術評価なども支援先に含まれている。最近では、University College London Hospitalの新たな研究棟の設立を支援し、同大学病院での臨床研究を推進している。

- NIHRにおける炎症研究

NIHRは、その位置づけとして医学研究よりも、臨床研究への支援を主な目的としている。従来、炎症関連疾患として分類されてきた疾患（喘息、アレルギーなど）に対しては、英国臨床研究ネットワークを通して臨床研究を補助している。2008年度末時点では、炎症や免疫に関連した臨床研究は61件行われている。一方、広義の炎症関連疾患を考えた場合には、がん、心血管疾患、神経変性疾患なども含まれるため、その数、規模はさらに高まる。



図A-19. Dame Sally C. Davis

○バイオテクノロジー・生物科学研究評議会 (Biotechnology Bio Science Research Council)

対応者: Lesley Heppell (Head of Branch, Healthy Organism, Animal Sciences)、Rowan McKibbin (Deputy Head, International Relations Unit)

BBSRCは前述のMRC同様、英国DIUS下のResearch councilの一つである。同評議会の対象領域は、植物・動物から健常人に至る生物科学である。特に、人を対象とする研究では、幹細胞研究やゲノミクス、脳機能、老化、遺伝、発生・分化などを扱っている。これらは、研究内容の進捗によってはMRCなどとの共同助成も行っている(その場合、助成金の総額は変わらず、負担配分の調整のみを評議会間で行う)。

BBSRCも独自の研究機関を有するほか、大学等の研究機関内とも提携し、研究を行っている。例えば、ロスリン研究所は代表的なBBSRCの施設であったが、今はエジンバラ大学へと吸収されている。

●研究戦略

研究分野に関する戦略は、Research, Innovation & Skill部門が策定する。Strategy advisory boardのほか、BBSRC内に4つのpanel (healthy organism、systems biology、tool & resource、sustainable agriculture)があり、随時アドバイスを与えながら戦略を決定していく。

疾患は研究対象に含まれないため、「炎症」に関して研究対象とはしていないものの、老化に伴う免疫反応の変化に付随した研究として視野には入れている、とのことであった。

●グラントの交付

助成金の出し方はMRCと基本的には同じであり、Direct-mode、Contract-mode、Responsive-modeなどがある。多くはResponsive-mode (いわゆるボトムアップ形式)での助成である。これと別に、より学際的な研究を推進するべく、Institute Strategic Program Grantと呼ばれるグラントがあるが、これは一つの研究所に対し、ある研究に関連する5-6件分のグラントをまとめて支援するものである。また、最近新たに、Longer Larger Grantという長期大型助成の枠組みが確立されつつあり、全予算の20%をこれに充てる予定である。

グラントの採択率は20-25%程度であるが、これは研究領域ごとに同程度になるように調節している。採択までの期間は6ヶ月である。採択の際の優先事項は科学的なインパクトである。また、若手研究者への投資、産業界との連携、国の他機関との連携も重視されるポイントである。

申請手続は電子化され、他の分野の研究評議会（RC）間でも共通化されたため、重複申請をチェックしやすくなっている。RCをまたがるような研究の場合（BBSRC、MRC共同の橋渡し研究など）はジョイント・グラントとすることもあるが、この場合もグラントの総額は変わらない。研究フェイズによってどのRCに申請すべきかのアドバイスも行っているが、研究フェイズが切り替わる際にRCもスムーズに移行できているとはいえない。Neuroscienceでは、MRCと共同投資のスキームを作ったものの、研究として面白いものがなかったために機能しなかった。

- BBSRCにおける炎症研究

BBSRCでは、炎症を研究領域として特に切り出してはいないが、免疫学としては07年度で£32million、08年度で£40millionが確保され、計81グラントが走っている。内、炎症関連研究には、2007年度実績で£4millionが配分されている。特に、老化に伴って免疫反応が低下する一方、炎症反応が維持されることなどを対象とした研究などがバーミンガム大学などで行われている。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

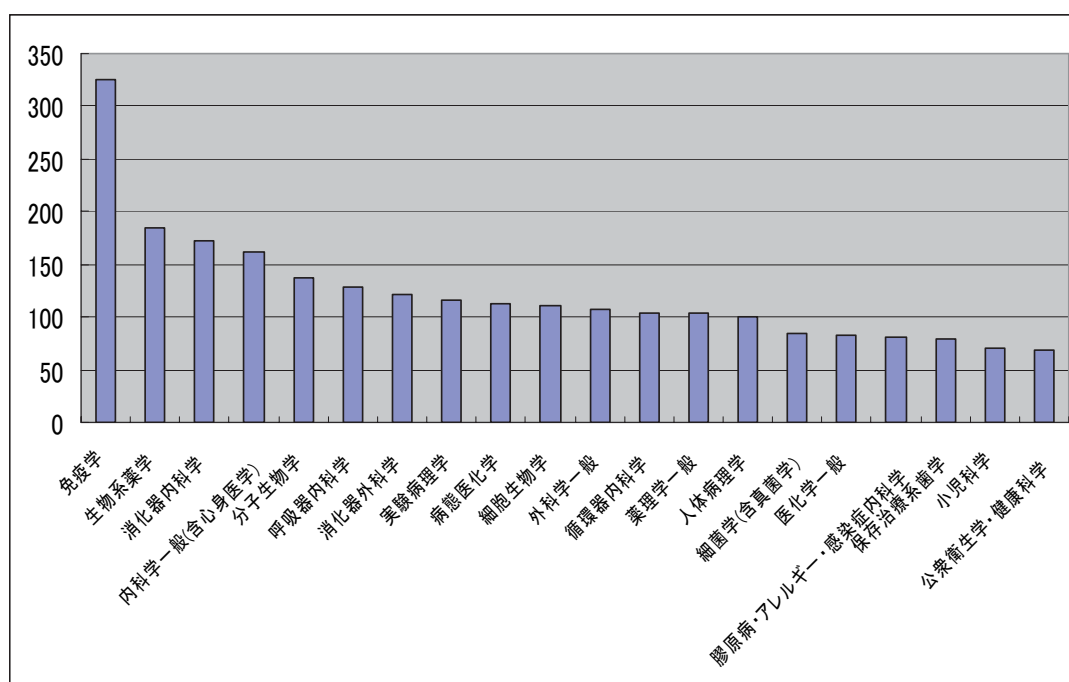
[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

A4. 日本国内の研究状況

A4.1. 日本国内の研究者

科学技術振興機構の研究者関連情報検索サイトJ-GLOBAL¹⁴⁾において「炎症」をキーワードに抽出される日本国内の研究者は3,207名あり、その専門分野は免疫学のみならず、生物系薬学、内科学、分子生物学、細胞生物学など多様な分野にまたがっている（図A-20）。このことから、炎症研究が様々な生物学的、医学的要素を含んだ学際領域であることがわかる。



図A-20. 日本国内の炎症関連研究者の分野別内訳（上位20分野）

2009年4月時点で“炎症”をキーワードに用いて検索し、登録研究者数の多かった上位20分野の人数を示した。

また、インタビューの結果、以下のような有望な研究者があげられ、潜在的な研究需要が日本においても存在することを確認した。

田平 武

順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学講座（寄附講座）
（アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患の分子生物学的研究）

http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/ninchisho_shindan/index.html

山村 隆

国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第6部（アルツハイマー病とその他の神経変性型認知症病態解明と治療法開発）

<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r6/index.html>

西道 隆臣

独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター（脳内におけるタンパク質の寿命決定機構解明のための動物実験モデル系作成ならびに生化学・分子生物学・細胞/発生工学的アプローチ）

<http://www.brain.riken.jp/labs/pns/>

審良 静男

大阪大学免疫学フロンティア研究センター（自然免疫による生体防御のメカニズムについて主にシグナル伝達の観点から研究）

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/gan-yokusei/index.html>

宮崎 徹

東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター分子病態医科学部門
（動脈硬化・メタボリックシンドロームと免疫学の融合研究）

<http://tmlab.m.u-tokyo.ac.jp/index.htm>

倉地 幸徳

独立行政法人産業技術総合研究所 年齢軸生命工学研究センター
（年齢軸恒常性のコントロール機構の解明）

<http://unit.aist.go.jp/adrc/ci/introduction/aisatu.html>

倉地 須美子

独立行政法人産業技術総合研究所 年齢軸生命工学研究センター
（年齢軸ホメオスタシス機構の解明と新知識に基づく応用技術の開発）

<http://unit.aist.go.jp/adrc/ci/introduction/team.html>

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

A4.2. 日本国内の炎症関連研究の施策ならびに予算配分状況

国立情報学研究所が作成・公開している「科学研究費補助金データベース」は、文部科学省及び日本学術振興会が交付する科学研究費により採択された研究課題ならびにその成果報告がデータベース化されており、我が国における当該分野の研究動向を知ることができる¹⁵⁾。本データベースを用いて、“炎症”というキーワードで検索された、2004年から2008年の新規採択課題について調べた。

国際的に高い評価を得ている研究であって、格段に優れた研究成果が期待される「特別推進研究」枠に関しては、炎症を課題名に掲げ直接的に扱っている研究は採択されていない（ただし、免疫分野に関しては1件採択されており、5年間の交付予定総額は約672百万円である）。また、我が国の学術研究水準の向上と国際評価につながる研究領域や、地球規模での取り組みの必要性や社会的要請の強い研究領域を特定し、その推進を図る「特定領域」は現在25領域が実施中であるが、その中に29件の関連研究課題が採択されている。実施年数は1～2年で、交付金額は3～5百万円の間が多い。

そのほか、研究代表者の独創性に基づいたチーム型研究の実施が可能な基盤A（実施年数3～5年）に関しては、以下の5件の採択課題がある。

表A-5. 科学研究費補助金基盤Aにおける炎症関連研究（CRDS調べ）

課題名	採択年度	研究代表者名 (所属)	初年度配分額
脳虚血後の神経再生・炎症・遺伝子治療に関する総合的研究	2008	齊藤 延人 (東京大学)	¥15,080,000
レドックス感受性TRPチャネル群の炎症性細胞遊走における意義の分子医学的解明	2008	森 泰生 (京都大学)	¥21,450,000
腸管炎症における上皮分化障害分子機構と粘膜再生誘導解析	2007	渡辺 守 (東京医科歯科大学)	¥15,860,000
炎症から消化器癌の発癌にいたる機序の解明	2006	千葉 勉 (京都大学)	¥24,440,000
腸管上皮幹細胞の純化・解析と炎症性腸疾患に対する新しい再生治療法の開発	2004	日比 紀文 (慶應義塾大学)	¥23,270,000

これらの予算規模は、初年度が15～24百万円、2、3年目に関しては8～18百万円である。基盤A採択課題の予算額をFP7におけるCooperationやIDEASと比較すると、予算規模がトータルで半分以下であることがわかる。

JSTによって過去に炎症に焦点を当てた研究推進策が実施された例はないが、関連する施策として、戦略的創造研究推進事業（CREST）として、「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術（菅村和夫研究総括）」¹⁶⁾、ならびに「免疫難病・感染症等の先進医療技術－遺伝子レベルでの発症機構の解明を通じた免疫難病・感染症の新たな治療技術の創製を目指して－（岸本忠三研究総括）」¹⁷⁾ が実施されており、前者の領域において「臓器特異的自己免疫疾患・炎症疾患の制御機構の理解とその人為的制御（平野俊夫研究代表）」が平成20年度採択課題として推進されている。また、戦略的創造研究推進事業（さきがけ）においては、「代謝と機能制御（西島正弘研究総括）」において「炎症反応の収束に関わる脂質性メディエーターの代謝と網羅的解析（有田誠研究代表者）」¹⁸⁾ が平成18年度採択課題として実施された。

そのほか、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターにおいて炎症に関連した基礎研究が行われている。特に、炎症制御研究ユニット（田中貴志ユニットリーダー）¹⁹⁾ によってアレルギー疾患や自己免疫疾患を引き起こす原因となる炎症への過剰な生体反応の制御機構の解明研究が行われている。

以上のように、わが国における炎症研究は、萌芽的な取り組みが進みつつあるものの、欧米に比してその規模や予算額は小さく、高齢社会における炎症関連疾患への対応を迅速に進めるには一層の推進が必要である。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査のまとめ

[4] 調査メンバーの総合所見
(米国編)

[5] Appendix

参考URL

- 1) PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> (2009.5.5)
- 2) National Cancer Institute Cancer Inflammation Program
<http://ccr.cancer.gov/labs/lab.asp?labid=79> (2009.5.5)
- 3) Inflammation Research Association
<http://www.inflammationresearch.org/mem-welcome.html> (2009.5.5)
- 4) World Congress on Inflammation第9回会議
<http://www2.convention.jp/wci2009/index.html> (2009.5.5)
- 5) RePORT (Research Portfolio Online Reporting Tool)
<http://report.nih.gov/crisp/index.aspx> (2009.2.23)
- 6) CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects)
<http://RePORT.nih.gov> (2009.2.23)
- 7) MRC Technology <http://www.mrctechnology.org/home.htm> (2009.2.23)
- 8) 英国臨床研究ネットワークUKCRN Portfolio Database
<https://portal.nihr.ac.uk/Pages/Portfolio.aspx> (2009.2.23)
- 9) CORDIS (Community Research and Development Information Service)
http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html (2009.2.25)
- 10) The Innovative Medicines Initiative (IMI) Research Agenda
http://imi.europa.eu/docs/imi-gb-006v2-15022008-research-agenda_en.pdf (2009.2.25)
- 11) Innovative medicine initiative (IMI)
http://imi.europa.eu/sra_en.html (2009.2.25)
- 12) CLINICALTRIALS.GOV <http://www.clinicaltrials.gov> (2009.2.23)

- 13) Annual Planning and Selection Process for NIH Roadmap for Medical Research Initiatives

<http://nihroadmap.nih.gov/programselection2008.asp> (2009.5.5)

- 14) 研究者関連情報検索サイトJ-GLOBAL

<http://jglobal.jst.go.jp/> (2009.5.8)

- 15) 科学研究費補助金データベース <http://seika.nii.ac.jp/> (2009.2.26)

- 16) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」

<http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/ryoiki/bunya03-2.html> (2009.3.16)

- 17) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先進医療技術－遺伝子レベルでの発症機構の解明を通じた免疫難病・感染症の新たな治療技術の創製を目指して－」

[Hhttp://www.imm.crest.jst.go.jp/](http://www.imm.crest.jst.go.jp/) (2009.3.16)

- 18) 戦略的創造研究推進事業 (さきがけ) 「代謝と機能制御」研究課題紹介「炎症反応の収束に関わる脂質性メディエーターの代謝と網羅的解析」

<http://www.metabolism.jst.go.jp/2ki/arita.html> (2009.3.16)

- 19) 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 炎症制御研究ユニット

<http://www.riken.jp/r-world/research/lab/rcai/infla/index.html>
(2009.3.16)

- *カッコ内は付録資料作成にあたりCRDSが当該URLにアクセス、確認を行った日付を示す

[1]
背景と目的

[2]
調査方法

[3]
調査のまとめ

[4]
調査メンバーの
総覧
(米国編)

[5]
Appendix

■国際ベンチマーク報告書作成メンバー■

福士珠美	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
山本雄士	フェロー	(臨床医学ユニット)
石井哲也	フェロー	(ライフサイエンスユニット 平成21年3月まで)
浅島 誠	上席フェロー	(ライフサイエンスユニットリーダー 平成21年7月より)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

国際ベンチマーキング報告書

炎症研究

国際技術力比較調査

CRDS-FY2009-GR-01

独立行法人科学技術振興機構

研究開発戦略センター

平成21年8月

ライフサイエンスユニット

〒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/>

©2009 JST/CRDS

許可なく複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

