CRDS-FY2009-IC-08

ライフサイエンス分野

科学技術・研究開発の国際比較 2010年版

平成22年1月　JST／CRDS

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

本冊子は、第一線で活躍する我が国の専門家の知見と調査結果に基づき、米国、欧州諸国、中国及び韓国の研究水準、技術開発水準、ならびに産業技術力を比較し、その結果をとりまとめたものである。ライフサイエンスは非常に広範かつ多様な領域を包含するため、本冊子においては実験的アプローチを必要とする「ゲノム･機能分子」、「脳神経」、「発生･再生」、「免疫」、「がん」、「植物科学」、「融合分野」の 7 分野について、それぞれ比較を行った。以下、日本を中心に各国の概況を記す。

我が国の研究水準は、上記 7 分野全体として米国に次ぎ、欧州先進諸国とはほぼ同様とみてよい。技術開発水準、産業技術力は全般的に米国に比してなお低く、応用面に向かうほどその傾向が強い。例えば、ゲノム分野では糖ゲノム、遺伝子発現解析、メタボロームなど基礎分野で部分的には日本がリードしているところがある一方で、遺伝子等の解析技術、ゲノム情報を活用したゲノム創薬・ゲノム医療などの応用面で米国との差が開きつつある。脳神経分野では、シナプス関連、細胞骨格分子の細胞内情報伝達機構などの研究が高い水準にあるが、いずれも創薬などに結びついた例は少ない。発生再生分野では、iPS 細胞の樹立や個体作出技術など、世界の注目を集める新しい概念がコンスタントに発信されているものの、生細胞による三次元組織・器官の再構築技術など、再生医療実現のための次世代の研究開発への取り組みは今後の課題となっている。免疫分野は基礎研究のレベルは高く、米国、欧州先進諸国とともに 3 極を形成している。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研究体制は脆弱であると言わざるを得ない。がん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いながら、これらのシーズを医薬品開発へ展開する技術力は米国などとかなりの開きが見られる。植物分野も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などは、欧米に匹敵するものである。ただ、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米国や欧州を拠点にする企業（作物メジャー）に劣っている。

以上のように、我が国では基礎レベルにおいて多くの重要な成果が創出されているものの、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、人材育成力の弱さ、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、科学の発展と法規制の対応との間の不適合等が指摘されているほか、各省庁間の壁の高さもあり、全体的に機能しにくくなっている。これらも含めて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。

2010 年版ライフサイエンス国際比較の作業を通じ、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国際動向がより強まっていることが確認された。具体的には、ゲノムをはじめとする生体情報を基盤として細胞、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展開していくシステム生物学などに代表される研究開発であり、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。また、ライフサイエンスの研究開発の局面をまったく変えてしまうような概念や新技術を積極的に活用する取り組み、社会的な価値創出に必要な応用開発や知財確保、さらには倫理と社会のコンセンサスの確立など社会制度も含めた取り組みによって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。とりわけ、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、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な戦略などが特筆される。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。

また、米国や欧州連合諸国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、我が国では研究機関においてゲノム、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、整備されている一方で、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り組みが少なく、短期的で個々の研究者レベルに依存する傾向が今なお強い。米国は、大規模な研究投資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。この傾向は経済危機やオバマ政権発足といった社会の変化を経ても一貫していることが確認された。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、継続が必要な基盤的研究開発については、一国単独ではなく域内や国際的な枠組みにより維持している。さらに、欧米共に長期継続的なライフサイエンス分野の推進に際し、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成果が持続的に創出されてきている。我が国では研究費の配分が出口指向への採択が最近目立っているが、それが持続的な科学の発展になるのか、危惧も感じられる。我が国の得意とする分野を伸ばしながらも、次の新しい芽を生み育てる視点が少なくなっている点も危惧される。

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政策の実施や帰国した研究者が擁するプロジェクトへの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予想される。実際に、がん分野においては、中国から発表された学術論文の総数が日本発の論文数を上回った研究領域が報告されている。我が国がアジアの科学技術の発展的展開において、将来にわたりイニシアチブを発揮していくためには、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発展性を的確に想定し、良好なパートナーシップの構築と維持に努めると共に、将来の技術シーズを生む基礎研究では常にアジア・オセアニアをリードできるよう、長期的視野に立った科学技術外交戦略が肝要であろう。

目　　次

Executive Summary
1．1　目的 …… 3
1．2　構成 …… 4
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 …… 7
2.1.1　研究水準　概観 …… 7
2.1.2　技術開発水準　概観 …… 8
2.1.3　産業技術力・臨床技術等水準　概観 …… 10
2.2　ライフサイエンス分野ごとの比較 …… 12
2.2.1　ゲノム・機能分子 …… 12
2.2.1.1　概観 …… 12
2.2.1.2 中綱目ごとの比較 …… 16
（1）比較ゲノム・メタゲノム …… 16
（2）ゲノム疫学・疾患遺伝子探査 …… 20
（3）プロテオーム解析 …… 24
（4）メタボローム・その他のオミックス …… 28
（5）生命機能化合物 …… 32
（6）生命システム …… 37
2.2.2　脳神経 …… 40
2.2.2.1　概観 …… 40
2.2.2.2　中綱目ごとの比較 …… 44
（1）神経細胞・グリア細胞の細胞機能 …… 44
（2）脳神経系の発生・発達 …… 52
（3）神経回路のシステムダイナミクス …… 56
（4）感覚・運動神経系 …… 62
（5）生体の恒常性調節機構 …… 66
（6）認知・行動 …… 70
（7）神経系の疾患 …… 74
（8）計算論・ニューロインフォマティクス …… 82
（8-1）計算論 …… 82
（8-2）ニューロインフォマティクス …… 88
（9）社会性脳科学 …… 92
2.2.3　発生・再生 …… 96
2.2.3.1　概観 …… 96
2.2.3.2　中綱目ごとの比較 …… 100
（1）発生プログラム …… 100

（2）生殖細胞の全能性獲得 …… 103
（3）幹細胞の自己複製と分化 …… 106
（4）組織・器官の形成 …… 112
（5）個体の作出 …… 116
2.2.4　免疫 …… 122
2.2.4.1　概観 …… 122
2.2.4.2　中綱目ごとの比較 …… 126
（1）基礎分野（受容体とリガンド）…… 126
（2）基礎分野（シグナル伝達系）…… 128
（3）（細胞分化と器官構築）…… 132
（4）基礎分野（自己寛容と免疫制御）…… 136
（5）炎症 …… 138
（6）感染免疫 …… 142
（7）移植免疫 …… 144
（8）自己免疫疾患 …… 148
（9）アレルギー …… 150
（10）神経・免疫統合 …… 154
2.2.5　がん …… 158
2.2.5.1　概観 …… 158
2.2.5.2　中綱目ごとの比較 …… 162
（1）発がん …… 162
（2）がん細胞の特性と悪性化機構 …… 166
（3）がんの浸潤・転移 …… 170
（4-1）疫学・コーホート研究（体制・連携）…… 178
（4-2）疫学・コーホート研究（解析技術）…… 182
(5) ケミカルバイオロジーによるがんの理解と制御 …… 188
（6）がんの診断・治療技術 …… 194
（6-1）　がんの免疫療法・遺伝子治療・代替療法 …… 194
（6-2）　がんの診断・治療技術（ドラッグデリバリーシステム）…… 200
（6-3）　がんの治療・診断技術放射線・重粒子線 …… 206
2.2.6　植物科学 …… 210
2.2.6.1　概観 …… 210
2.2.6.2　中綱目ごとの比較 …… 214
（1）遺伝子発現と代謝制御 …… 214
（2）器官形成 …… 218
（3）開花制御・生長制御 …… 222
（4）環境・ストレス応答 …… 226

（5）生態生理 …… 230
2.2.7　融合研究 …… 234
2.2.7.1　概観 …… 234
2.2.7.2　中綱目ごとの比較 …… 238
（1）システム生物学 …… 238
（2）バイオインフォマティクス …… 241
（3）構成生物学 …… 245
（4）脳科学 …… 248
（5）イメージング …… 250
（6）構造生物学 …… 254
2.3　ケーススタディ …… 256
2.3.1　生命倫理 …… 256
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 … 256
2.3.1.2　脳神経倫理および脳神経研究の社会受容に向けた取り組みの現状に関する国際比較…… 262
2.3.2　創薬の競争力 …… 270
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 …… 270
3　注目すべき研究開発の動向 …… 275
3.1　ゲノム・機能分子分野 …… 276
3.2　脳神経分野 …… 280
3.3　発生・再生分野 …… 288
3.4　免疫分野 …… 294
3.5　がん分野 …… 299
3.6　植物科学分野 …… 306
3.7　融合研究分野 …… 310
略　語　集 …… 317
執筆者・協力者一覧（五十音順 / 分野毎、敬称略） …… 321

1　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 年度より電子情報通信、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てきた。本報告書は、ライフサイエンス分野における第 3 版に位置付けられ、特に 2009 年から 2010 年にかけての 1 年間に生じた国際競争力の変化や顕著な成果などを追記し改訂した。

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所管である文部科学省をはじめとした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、イノベーションの源泉となる基礎研究分野に注目し、「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比較を行った。また、世界的に進展が見られる「融合研究」についても、6 つ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、脳神経倫理の取組の現状と創薬研究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、ずべての系において用いられている「研究水準」「技術開発水準」「産業技術力」とした。研究水準は、大学・公的機関における研究レベル、技術開発水準は、企業における研究開発のレベル、産業技術力は、企業における生産現場の技術力として定義している。但し、ライフサイエンス系においては、研究成果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」を用いた。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をさす。なお、ケーススタディでは対象毎に適切な項目を定めて、比較を行った。

国、地域のカテゴリは、原則、日本、米国、欧州、中国、韓国とし、その他の国、地域は必要に応じて追記した。

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。将来的に重要性が増すと予想される技術革新の芽や、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以下のとおりである。全体の取りまとめは本センターライフサイエンスユニットの上席フェローが担当し、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に調査協力を依頼し、分野内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

ライフサイエンス系全体としての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、発生・再生、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、バイオインフォマティクスや合成生物学、極限生物学、資源生物学などの新興融合分野などでは欧米に遅れを取っている。さらには、各分野共通に人材育成と人材確保が不十分であり、有為な人材の活躍の場が少ないことなどが原因として挙げられる。加えて、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行政による新しい研究システムの導入の遅れも指摘される。例えば、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、このような国際的なネットワークにおける存在感が希薄であるといわざるを得ない。さらに、ファンディングエージェンシー等、欧米の研究推進機関や研究会議がポストゲノムのコンソーシアム構築において先導的な役割を果たそうとする動きをみせているのに対して、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提案や具体性を示す姿勢があまり見られない。にも拘わらず、我が国では欧米に並びつつある研究水準を背景に大学ごとに個別的ではあるが、欧米を凌ぐほどの高レベルな研究成果が生まれつつある分野もみられる。

米国は豊富な研究資金と人材をバックに多くの分野で他国を圧倒している。NIH や DOE あるいは州政府が中心となり、応用のみならず次世代を見据えた研究の振興にも積極的な投資を行っているので、当面その地位は揺るぎそうにない。近年は「複雑な生物システムの理解」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、GO（Grand Opportunities）グラント、U01 グラントなどの画期的研究助成制度によって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に変化はない。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各種研究機関に吸引し、定着させ確保するシステムも機能しおり、今後も優れた研究成果を多数蓄積し、発信していくだろう。

欧州では英、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や研究機関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。さらに、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精力的である。欧州全体で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なども特徴といえる。

中国はすでに基礎研究が活発化しており、海外への発信も急速に伸びている。この背景には、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、学術論文の投稿数が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、全般的には高いとは言い難い。先端研究分野や融合研究分野の取り組みにも国家的レベルで着手しつつあることから、今後の動向に注目したい。

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、産業応用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、研究人材の流動性が少ないことが挙げられる。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・企業間のまた、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国際的に活躍できる高い能力を身につけた人材の育成に課題がある。これまで、我が国では自前で育成した研究者が主に、大学・研究機関、企業の研究開発を担ってきたが、産業等の急速なグローバル化を鑑みると人材確保、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。第二としてベンチャーの育成が挙げられる。欧米ではベンチャーが大学の成果を育て、大企業に橋渡しするシステムが機能しており、革新的な技術開発の主要な役割を担っている。しかしこれとは対照的に、日本では大学と大企業を繋ぐ研究機関やシステムが不足しており、世界に通用するバイオベンチャーも極めて少ない。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覚悟で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忍耐と共同研究体制が絶対的に欠けていたと言わざるを得ない。開発品目数の漸減、国際特許取得数の減少など、創薬の競争力の低下が危惧されるが、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し、支援することでこれらの課題が克服される可能性はある。第三に規制や社会受容性の問題がある。組換え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散見される。

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に変化がみられる。例えば､ゲノムや植物バイオによる漢方薬、創薬、畜産動物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。特に米国を中心とした海外企業の進出も多く見られる。

韓国は概観するとも同様に技術開発水準は高いとは言い難い。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も特許出願が増加傾向にある。

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化に弱点がある。また、農業や食品分野でのゲノム等の成果の活用も進んでいない。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、確保が必要であり、国家戦略を立てることが急務である。

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維持している。また、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。具体的には、ATP、SBIR、CRADA など技術移転、産学連携等の枠組みの整備や、NIH のロードマップ、ENCORD プロジェクト、トランスレーショナルリサーチなどによるベンチャーや製薬企業の積極的な参加によるコンソーシアム形成などが挙げられる。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総合的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急速に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目立ってはいないが、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するなど環境の悪化が懸念される。

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、ゲノムそのもの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医学生物学の中で、基盤的・ロジスティック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、昨年度来現れてきた、米国に引き離され、中国等に追い抜かされつつある傾向が一層顕著になってきている。特に、次世代シークエンサーの利用により、飛躍的研究が進みつつある、ゲノム分野、トランスクリプトーム分野、エピゲノム分野、メタゲノム分野での、日本の立ち遅れが、目立ちつつある。シークエンスを解析するコストが下がるにつれ、これまでマイクロアレイを用いて行われてきた、遺伝子発現解析や疾患遺伝子解析、さらには、ゲノムの変異解析まで、次世代シークエンサーで行う勢いが強まっており、日本のシークエンサー基盤面での立ち遅れが、医学生物学全体の研究レベルに影響を及ぼしかねない状況が出現しつつある。

米国は、ゲノム科学の基盤的・ロジスティックな性格にいち早く気付き、先端技術によるサービス提供型の性格を持ったセンターを設立運営して本分野を発展させてきた。例えば、配列決定センターを解散させずに地道に維持し、構造科学やケモゲノミックスのセンターを複数個設立し支援している。そして、これらのセンターが次世代シークエンサー利用の拠点となり、先端技術開発と大規模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。このような、最先端技術を背景としたサービス提供は人的技術的ハードルが極めて高く、民間企業でこの部分を担うことは困難である。

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てきた。このため、センターはあまり外部に対して最先端技術サービスを提供するという性格は持たず、時期が来ると解散するため、蓄積された基盤的・ロジスティックな部分のノウハウが維持しにくい状況にある。また、次世代シークエンサーの導入にも後れを取った。2009 年に入り、2008 年に表れてきた差が一層顕著になりつつある。

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、統一感に欠けることは否めない。中国は限られた研究費を小数の研究室に集中してセンターを維持発展させ、深圳セン市にある Beijing Genome Institute は、世界の 5 大センターの一角を占めるようになった。今では、日本のどこよりも高いプレゼンスと評価を受けている。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。

◆ゲノム・機能分子分野

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↓	ゲノム疫学・疾患遺伝子探査研究が出遅れ、水準の低下が強く懸念されるものの、メタボローム、リピドミクス、生命機能化合物分野では欧米に並ぶ水準にある。比較ゲノム・メタゲノムの水準も低下しつつある。ターゲットタンパク研究、個人の遺伝情報に応じた医療の実現、ゲノム機能解析等の推進などのプロジェクトにより本分野の研究推進がなされている。理研 GSC の改組、国立遺伝研や大学等の DNA 塩基配列解析装置の更新がそれほど進んでいないことから DNA 塩基配列解析能力の低下が懸念される。
	技術開発水準	○	→	糖タンパク質解析が活発化している。立体構造既知のタンパク質に対する化合物の最適化研究、抗体医薬開発、バイオマーカー探索などが行われているが、水準の向上はこれからである。生命機能化合物では天然物生理活性化合物を中心とするライブラリーを活用したスクリーニングが行われている。DNA チップ研究所、東レ、島津・凸版印刷など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	△	→	我が国の大手製薬企業は世界的には中規模であるため限界はあるが、比較的効率よく産業技術力を高めている。しかし、ゲノム創薬は欧米に比べると大きな隔たりがある。発酵産業ではメタボロームの成果が事業化に活かされる段階にきているが、食品産業でのメタゲノムの技術力向上はこれからと思われる。
米国	研究水準	◎	↗	全般的に高い水準を維持、向上させている。ゲノム解析は依然重要領域であり、NIH ではがんゲノムアトラス計画など医学関連ゲノム解析にシフトしている。また、ヒト微生物叢の解析、エピジェネティクス、がんや血漿のプロテオミクス、糖タンパク質解析など新規分野への投資も活発である。ゲノム解析センターでは新型の高速シークエンサーの評価作業が進んでいる。国際ノックアウトマウス、ヒト微生物叢、国際バイオバンクなど国際コンソーシアムの中核になっており、研究をリードしている。
	技術開発水準	◎	↗	10,000 ドルゲノム、1,000 ドルゲノムプロジェクトの実施や NIH の企業に委託した化合物ライブラリーの生産、管理など、公的支援が新規分野の企業の技術開発水準向上に寄与している。プロテオミクス、メタボローム解析に用いられる質量分析器、バイオマーカー探索、抗体医薬開発などは世界のトップを走っている。タンパク質構造解析からの薬剤設計は成功例が増えないため下火になっている。
	産業技術力	◎	↗	DNA チップ、ゲノム全域 SNP 解析プラットフォーム、454、Solexa、SOLiD などの高速シークエンサーなどゲノム関連機器は米国の独断場である。新薬開発は基礎的な探索研究はベンチャー、メガファーマは開発と分業が進んでいるが、両者を併せた産業技術力は高い。
欧州	研究水準	◎	→	全般的に米国に次ぐ水準で、特にゲノム疫学・疾患遺伝子（英国、アイスランド）、プロテオーム解析（ドイツ、スイス、デンマーク）、生命機能化合物の水準が高い。欧州委員会が大規模ファンクショナルゲノミクスプロジェクトや米ー EU 国際コンソーシアムを推進し、水準維持に役立っている。また、EMBL や EBI などが欧州の中核機関として研究水準の維持、向上に一定の役割を果たしている。英国サンガー研究所は新型高速シークエンサーを Solexa とすることに決定し、40 台近い装置の更新を図っている。
	技術開発水準	○	↗	英国、スイス、ドイツではメガファーマの合併により多額の資金の投入が可能になり生命機能化合物やバイオマーカー、糖タンパク質解析の水準が高まっている。また、海外特許の積極出願やアジア等への研究拠点の進出も増加するなど活動が活発化し、米国メガファーマを凌ぐ勢いがある。プロテオミクス、タンパク質構造解析からのドラッグデザイン、抗体医薬、メタボロームなどはベンチャー企業が世界をリードしている。
	産業技術力	◎	↗	欧州で行われる臨床治験のうち国際共同治験の割合が 90% に達しており、積極的な国際展開の姿勢が見られる。また、スイスの Lonza 社やドイツのベーリンガー社が大規模な抗体医薬生産受託業務を展開するなど、この分野で高い技術力を発揮している。バイオマーカーやメタボロームなど新規な技術を臨床や発酵生産に取り込む活動も活発化している。

中国	研究水準	△	↗	ゲノムからプロテオーム、生命機能化合物などポストゲノミクスに比重が移りつつあるが、HapMap、1,000 人ゲノムプロジェクト、中国人の完全遺伝子組織マップの推進によりゲノム解析の水準は高く、北京ゲノム研究所に 20 台近くの高速シークエンサーを導入するなど侮れない存在になりつつある。また、肝臓プロテオミクス、SARS、住血吸虫、中医証候など中国の特徴を活かしたプロテオミクス研究の水準も向上している。政府が生物分野への重点投資方針を打ち出し、海外の優れた研究者を呼び戻す政策（海亀政策）を行っているので今後、急激に水準が向上する可能性がある。
	技術開発水準	△	↗	バイオマーカー、糖タンパク質解析では Tianjin Biochip Tech などのベンチャーが力をつけてきている。また、中国科学院傘下の研究機関や北京大学等で生薬や海洋天然物からの有用生理活性物質探索など生命機能化合物研究を活発化させており、その成果による産学研合作や抗弁企業が進みつつある。
	産業技術力	×	↗	産業技術力はそれほど高くはないが、上海国家生物製薬科技産業基地（メディカルバレー）に 100 以上の研究機関、R&D センター、多国籍企業、国内有力製薬企業、120 以上のベンチャー企業が集積しており産業技術力向上の核になっている。
韓国	研究水準	△	→	これまで大規模なゲノム研究は進められてこなかったが、2007 年度より GWAS に 20 億円ほどが投下されている。血漿や抗体のプロテオミクス、バイオマーカー、生命機能化合物では大学や韓国化学技術研究所、韓国生命工学研究所などが活発に研究を行っており、日本と同等または次ぐ水準となっている。
	技術開発水準	△	→	製薬関係は大きな企業がなく薬剤設計を行うベンチャーが少数ある程度。
	産業技術力	×	→	ジェネリック医薬の開発が急上昇しているほか、米国の Celltrion 社の抗体医薬の生産施設が建設されている。機能性食品では生命機能化合物において日本に匹敵する力を有している。
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]

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メタゲノム解析研究では、2004 年に nature に最初の論文が発表されて以来、現在 137 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、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 Institute）によるさまざまな環境細菌叢のゲノム研究が突出している。本分野は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。

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。

米国の最近における個人ゲノムシークエンスの技術的成功も含めて、ゲノム研究は生命科学研究推進における要／中心／基盤であるという研究戦略がさらに加速されるのは必至である。たとえば、ヒトゲノムを 1000 ドルで解析することをめざした新型シークエンサーの開発が多くのベンチャー企業によって止まることなく推進され、ヒトを含めたあらゆる生物種のゲノム配列情報と cDNA 情報がこれまでの 100 倍、1000 倍、1 万倍と急速に生産、蓄積されるのは時間の問題となっている。そのため、これらの桁違いのデータの解析・処理に必要なこれまで以上の計算機能力・環境ならびにバイオインフォマティクス技術の高度化が生命科学研究分野での技術力と競争力を大きく左右する時代が近い将来来ると想定される。

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（主にその実体は英国とフランス）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 20 台程度導入しており、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。また、ここ数年の中国における 1000 人ゲノムやパンダゲノムなどの大型プロジェクトが推進されていることを考えれば、近い将来、中国が米英と同等の技術レベルに到達するのは明らかである。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。ごく最近では、深圳にある Beigin Genome Insitute（BGI）ではさらに 100 台の新型シークエンサー（イルミナ社製）を導入する計画である。この導入の主な目的は、1000 人ゲ

ノムに加えて、その他の生物種ゲノム（最近、米国でアナウンスされたヒト以外の生物種を１万種ゲノム解読する計画＝ 10K ゲノムプロジェクトと連携）及び１万種の微生物ゲノムの解読にある。また、人件費の安さと研究者・技術者の豊富さを背景に、我が国も含めた世界の公的機関や私的企業からの解析受託事業を本格化させている。

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、次世代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、これらの国々においてもゲノムシークエンスーバイオインフォマティクスを基盤としたライフサイエンス分野での研究ならびに産業創出への期待が高まって来ている。

◆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、遺伝子資源】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	ヒト腸内細菌叢メタゲノム解析を東大とその研究コンソーシアム（HMGJ：日本常在菌メタゲノムコンソーシアム）が進め、727Mb のメタゲノムデータと論文が発表されている。また、2008 年に設立された国際常在菌ゲノムコンソーシアムに日本（上記の HMGJ）もメンバーとなり、各国のデータを共有する国際協力体制による腸内細菌叢を含めたヒト常在菌研究が開始されている。このほか、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土壌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り、具体的な研究会が研究者を中心に発足されている。しかし、全体として米欧中にくらべ我が国の研究水準は相対的にやや下降気味である。
	技術開発水準	○	→	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ことに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。
	産業技術力	△	↘	大腸がんや炎症性腸疾患などの消化器系疾患の医療分野では、マイクロカメラやダブルバルーン法等の我が国独自の医療技術が開発され、これらの臨床データに腸内細菌のメタゲノム情報を取り入れ、治療に役立たせるアプローチが開始されようとしている。このほか、ゲノム情報の獲得に必須である新型シークエンサーの開発に関しては、ヒトゲノム計画時での（日立の神原氏らによる）シークエンサー技術開発のような動きはほとんどない状況である。この点が 1000 ドルゲノムをめざして多くの企業が新型シークエンサーの開発競争に白熱する米国とまったく異なった状況である。全体として相対的に下降気味と考えられる。
米国	研究水準	◎	↗	研究水準は非常に高く、世界をリードしており、研究の 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 主導で進められるヒト常在菌のメタゲノム解析（予算総額：約 130M ドル）が大きい。このほか、産業に有用な遺伝子や細菌をみつけるため、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。
	技術開発水準	◎	↗	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。さらに、最近における個人ゲノムシークエンス（1000 ゲノム）の技術的成功も含めて、ゲノム研究は生命科学研究分野の要／中心であるという研究戦略のもと、これまでの数百倍の能力をもったゲノムシークエンスとバイオインフォマティクス技術の高度化が推進されると考えられる。
	産業技術力	◎	↗	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。
欧州	研究水準	○	↗	EU8 カ国からなるヒト腸内細菌叢の研究を対象とした MetaHIT プロジェクトが 2008 年 1 月より公式に開始された（フランスが中心的役割）。予算規模は 3000 万ユーロ以上／4 年間とアナウンスされている。研究水準は日本と同等と考えられるが、MetaHIT プロジェクトが具体的に始動したことにより、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、今後日本をさらに凌駕する可能性が大である。また、IHMC／国際ヒトメタゲノム計画にも参画し、その規模を背景に米国と 2 分するリーダーシップを発揮しようとしている。
	技術開発水準	◎	↗	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英国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、英国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	○	↗	伝統的に発酵産業が高度であり、国際ヒトメタゲノム計画に強い関心をもつ企業が多く、この分野での産業創出が予想される。ただし、米国におけるような、新型シークエンサー開発の動きはない模様。

中国	研究水準	○	↗	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研究者がいるが、国家レベルではない。しかし、最近の 1000 人ゲノムやパンダゲノム解読などの推進に見られるように、全体的な予算の増大をベースに、ごく最近では 1 万種微生物ゲノム解析、様々な国際的なメタゲノム共同研究等、世界を牽引する大型ゲノム・メタゲノムプロジェクトを次々開始している。
	技術開発水準	○	↗	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きい。最近、アジア人としては初めての漢族の個人ゲノム解読に成功し、さらに 1000 人ゲノム計画の中で数十人の個人ゲノムの解読が進んでいる。米英の大型ゲノムセンターに匹敵する世界第 3 位の新型シークエンサーを保有する北京ゲノムセンターを拠点として、今後シークエンス生産能力設備のさらなる増大とそれを処理できるバイオインフォマティクスならびにコンピュータ設備のなどのデータ処理環境に関する技術力が急速に蓄えられると予想される。最近では、さらに 100 台の新型シークエンサーの導入、10K ゲノムプロジェクト（米国を中心としたヒト以外の生物種 1 万種ゲノム解読計画）、独自の 1 万種微生物ゲノム解読、さらには人件費の安さと技術員の豊富さを背景とした世界を相手にした様々なゲノム受託解析業務の開始等、ゲノム研究における国家戦略は欧米を凌駕する勢いである。
	産業技術力	△	↗	ゲノム研究が米英と匹敵する程に推進されているものの、それらを応用した具体的な出口は明らかでなく、指標となる活動も見あたらない。現在の技術は欧米に依るところが大部分であるが、新型シークエンサーやコンピュータシステムの開発などを将来自国で行う可能性大であり、これらの研究開発基盤の強化はいずれ我が国を凌駕する産業技術力の保有へと繋がると考えられる。
韓国	研究水準	△	→	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。しかし、2008 年後半頃から KRIBB は国際ヒトメタゲノム計画に参入したが、国内での資金獲得に苦慮している模様。
	技術開発水準	△	→	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。
全体コメント：米国大統領がオバマに代わり、生命科学研究の政策ブレインにゲノム研究者である E. ランダーと F. コリンズが加わり、ゲノム・生命科学研究の全体予算を現在の 2 倍にする計画がある。米国の研究開発の加速が予想される。一方、我が国においては、ゲノムシークエンス技術ならびにバイオインフォマティクス技術にすぐれた研究者は育っているものの、その代表的拠点であった理研 GSC の解体で象徴されるように、ゲノムをテーマとしたプロジェクトと研究費用もヒトゲノム計画完了以降縮小の方向、つまり世界の流れとまったく逆行する傾向にある。このままでは、これまで築かれてきた基盤中の基盤であるゲノムシークエンスーバイオインフォマティクスの基礎が完全に崩落し、iPS のような個々の研究者の努力による単発の成果は時々あるものの、全体的な研究・技術水準は米英中にまったく歯が立たないワンランク下の地位に甘んじると強く懸念される。今後数年このままの状況が続くと、近い将来、米英中の研究水準にまったく手が届かなくなるのは必至である。				

（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) 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数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が可能な分野であり、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。

① コーホート、タイピング技術

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（現在では 100 万）、一気に研究進展がみられ状況は一変した。すなわち、多くの患者、対照検体を用いゲノム全域 SNP のタイピングをおこない、適切な統計遺伝解析をおこなうと、疾患関連多型の検出できる可能性が高くなる。例えば 1 万人を超える検体で 50 万 SNP をタイピングすると産出データは膨大となり、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。多くの成果が報告されてきたことから、ゲノム全域アソシエーション・スタディ（GWAS）は疾患遺伝子同定法としてスタンダードとなったといえよう。GWAS チップは安価になったとはいえ、1,000 例をこえる検体数をタイピングすると 5,000 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。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。特に最近では、身長や髪の色、虹彩の色などの形質との関連が明らかになり、加えて、トリグリセリドやコレステロールなど血清脂質や赤血球の形などいわゆる中間表現型との関連が報告されるようになった。Nature Genetics 掲載論文の半数近くが GWAS で占められている状況である。多くの疾患で GWAS による感受性遺伝子同定がなされているものの、多くは欧米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、加齢黄斑変性症や 2 型糖尿病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、技術開発水準はもとより高くなく、研究水準とともに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大規模解析が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（東京大学医科学研究所）の有効利用であろう。現在、理化学研究所ゲノム医科学研究センターで精力的に GWAS が推進されており、独自の成果が期待される。

中国、韓国でも積極的に GWAS 研究が進められており、アジア内で競争状態にあるといえる。特に韓国においては、KARE プロジェクトにより膨大な検体が収集され、KNIH を中心として多くの疾患、表現型で GWAS が進行中である。

GWAS について米国では 50 億円／年程度の予算が投入されており、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、さらに上昇傾向にある。GWAS は研究計画がしっかりしていると成果がでる研究であり、成果の予想される研究計画に予算配分されている。

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。

欧州でも集中化に成功しており、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、研究水準は極めて高い。また欧米においては従来の疫学研究との連携が進み、1-10 万人規模での GWAS がおこなわれるようになり、新知見が報告され始めている。

② 全ゲノムシークエンス

日本のゲノムシーケンシングの研究水準は元来低くなかったが、パーソナルゲノムへの取り組みはすっかり遅れをとった感がある。パーソナルゲノムがどのように国民の健康・福祉に役立つか検討課題は多いものの、アカデミック、産業界が踵を合わせて取り組むべき重要課題であろう。欧米と中国では合同で 1,000 人ゲノムが進行中である。日本ではまだパーソナルゲノム配列を決定した施設はなくアジアの中でも取り残された印象は拭えない。

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。上記 2 名のゲノム配列に加え、Illumina 社がナイジェリア黒人のパーソナルゲノム解析を発表している（Nature Nov 6, 2008）ほか、同号にアジア人初のパーソナルゲノムも発表されている。2009 年になり韓国人の全ゲノム配列も報告された。Applied Biosystem の SOLiD を用いた全ゲノム解析も報告されている。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 Genome プロジェクトが米英を中心とした国際協力で進められており、近い将来がんの本質的な原因が明らかになると期待されている。

注目すべきは中国の躍進である。Beijing Genomics Institute（BGI）で積極的にゲノム配列決定がなされている。前出のアジア人初のパーソナルゲノム解読のみならず、ありとあらゆる食品食物のゲノム配列決定をおこない、パンダのゲノム配列まで決定している。30 台以上の Genome Analyzer が稼働し、150 名のバイオインフォマティクス専門研究員を有するとのことである。今後も注目していく必要があるだろう。ゲノム情報解析技術に関してはすでに世界の頂点にいる可能性もある。また韓国においても Macrogen と Soeul 大学そして Gachon 大学でシーケンシング解析が進められており、全ゲノム配列決定報告のみでなく、韓国人 100 名のパーソナルゲノム決定するプロジェクトも進行中である。

技術革新としてはヒト全ゲノムを 1,000 ドルでシーケンスすることが目標とされ、米国の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。米国の産業技術力は他国をまったく寄せ付けず、すでに Genome Analyzer（Illumina（Solexa））、Genome Sequencer FLX System（Roche（454 Life Science））, SOLiD（Applied Biosystems）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。さらにそれらのヴァージョンアップが図られている。次世代シーケンサーの開発でも我が国は取り残されている形となっている。

一方、いわゆる第三世代のシーケンサーの開発も進んでいる。その中でも Pacific Bioscience は Single Molecule Real Time DNA sequencing 技術により、ヒトゲノムを 8 分程度かつ低コストで解読できる装置を開発中で、基本技術の数々は論文発表されており、製品化も近いと考えられる。また最近、Complete Genomics 社から DNA nanoball

と combinatorial probe anchor を組み合わせた技術により、ヒト全ゲノムを 4,400 ドルで、かつ精度よく (1 false/100 kb) 配列決定できると報告されている。

③ 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。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、また三省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。ただし、得られたシグナルそれぞれは強いものでなく、オッズ比として、1.2-1.5 程度のものが多く、肥満では得られた遺伝要因を足しても遺伝要因の 10%程度を説明するに過ぎない。よって、より頻度は低いものの効果の強い遺伝変異の存在が想定されている。そのため全ゲノムリシーケンシングにより、頻度の低い変異検出がなされ、近い将来データベース化されるであろう。先述の 1,000 人ゲノムプロジェクトはその一環である。薬剤への反応性については、まれな遺伝子変異が関与することが多く、これまでの SNP プラットフォームでは対応できない。この分野でもまれな遺伝子変異のデータベースが必要である。実際のところ、ファルマコゲノミクスについては HLA 領域アレルと薬剤副作用との関連など進捗はあるものの、検体数の確保の点で困難なためか、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るので、全ゲノム配列決定が必要となる。短期的に医療上有益な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。

（参考文献）

・Kim JI, Ju Ys, Park H, et.al. A highly annotated whole-genome sequence of a Korean individual. Nature 460:1011-1015, 2009.
・Ahn SM, Kim TH, Lee S, et al. The first Korean genome sequence and analysis:
・full genome sequencing for a socio-ethnic group. Genome Res 19:1622-1329, 2009.
・Drmanac R, Sparks AB, Callow MJ, et al. Human Genome Sequencing Using Unchained Base Reads on Self-Assembling DNA Nanoarrays. Science 327:78-81, 2010.

◆ゲノム疫学･疾患遺伝子探査分野【コーホート、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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	△	→	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 万検体以上存在しており、理化学研究所においてタイピング作業が進められており、近いうちに成果がでると期待される。
	技術開発水準	△	↘	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	△	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	△	→	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	○	↗	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活用することが試みられている。
中国	研究水準	○	↗	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	×	↗	アジア人初のパーソナルゲノムを発表するなど、ゲノム配列決定において一気に台頭してきた感がある。ゲノム配列の情報解析において、卓越した研究、技術開発レベルにある。
	産業技術力	△	→	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。
韓国	研究水準	○	↗	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、2007 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。
	技術開発水準	△	→	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 Taq 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]

(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研究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。この分野でも米国主導である。日本は 80 年代の分子生物学の発展とともに、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。例えば米国では 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。

最近の各国の動向を把握するために、研究成果の指標である論文数を調べた。PubMed において 2005 年は 3818 件のヒットであったが、2007 年は 4495 件と伸び率は 2 年で 17％であり順調に伸びているものの、2003 年（2184 件）から 2005 年までの 2 年で 74％の伸びと比べると、伸びは鈍化しており、一時のブームから堅実な研究へ移行しているといえる。これを国別に見ると、この 2 年間で日本の研究成果は横ばい（205 件→ 203 件）であるが、米国は 5％増、英国 6％増、仏 14％増、独 12％増、伊 11％増、韓国 21％増、中国 69％増と日本以外は着実に増加しており、特に中国の躍進が顕著である。さらにプロテオミクス専門雑誌の中で質の高い 2 誌、Molecular & Cellular Proteomics と Journal of Proteome Research に 2008 年 1 月～ 12 月までに掲載された論文数を国別にカウントすると、米国 270 報、中国 72 報、独 44 報、英 32 報、カナダ 30 報、伊 25 報、仏 25 報、スウェーデン 22 報、スイス 18 報、スペイン 18 報、オランダ 17 報、デンマーク 17 報、オーストラリア 17 報、日本 17 報、台湾 15 報、韓国 12 報であった。人口や経済規模で補正して考えると、日本だけが一人負けの様相を呈してきている。これはプロテオミクスにおいて、1）国内の指導者数が絶対的に不足していること、2）主流の装置や

試薬のほとんどが欧米製のため、国内では価格も高く入手まで時間もかかること、3）日本では泥臭い仕事や機器操作をテクニシャン業務と見下げる傾向があること、などがその理由として考えられる。プロテオーム研究の内訳では、10 年前は技術開発研究と基礎生物学研究がほとんどであったが、2003 年にはバイオマーカー研究と明確に記載したプロテオーム研究がプロテオミクスの 10%を占め、2005 年には 15%を超え、2007 年には 18%を超えた。バイオマーカーと明記してなくとも、血漿や血清、尿などを題材にした研究を含めるとバイオマーカー関連研究はプロテオミクス全体の 30%以上を占めるようになっている。このようにプロテオミクスは応用成果が期待できる段階に到達したため、プロテオミクスを基盤としたベンチャー企業は数多く誕生してきている。その中でも Caprotec 社（ドイツ）は化合物に結合するタンパク質を調べることで作用メカニズムがわからない薬剤の標的分子探索を行なうなど創薬を指向しながらプロテオミクスの強みを活かした企業は注目に値する。また比較的老舗の Cellzome 社(ドイツ)はタンパク質相互作用解析中心のプロテオーム解析から製薬企業への脱皮を目指しており、Caprion 社（カナダ）はバイオマーカー研究受託分析会社として世界をリードしはじめ、Proxeon 社（デンマーク）はプロテオーム解析に必要な様々なツールを提供する会社として、その地位を固めつつある。製薬会社におけるプロテオミクスはメルク社のように一ヶ所に機能を集中させるか、ファイザー社のようにベンチャー・外注中心に行なうか対応は分かれてきている。

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。

◆プロテオーム解析【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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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、国立がんセンターが健闘している。糖タンパク質解析は日本が米国と並び世界をリード。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。
	技術開発水準	△	→	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構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。non-coding 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	△	↗	大日本住友製薬、オンコセラピーサイエンス、住友化学などがバイオマーカーに力を入れている。
米国	研究水準	◎	↗	NCI の癌プロテオミクスや血漿プロテオミクスなどが流行の起点となっている。米国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、拡大を続けている。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。
	技術開発水準	◎	↗	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も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。抗体医薬では 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	○	↗	バイオマーカーは米国ではバイオベンチャーが主体。

欧州	研究水準	◎	↗	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、マックスプランク研究所が米国と肩を並べ、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。
	技術開発水準	◎	↗	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 社のソフトウェ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	○	↗	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	○	↗	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	△	→	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。
韓国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	→	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	×	↗	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 が健闘している。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、まもなく特許切れを迎え、経営が悪化す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　　[◎：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]

（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 [2,3]。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 [4]、国内外の数十の大学、研究機関と動物や臨床検体を用いて、がん、アルツハイマー病、糖尿病、腎、肝、心臓などの疾患マーカーの探索 [5,6] を精力的に行い、これまでに幾つかの新規低分子バイオマーカーを発見している。2009 年には、国立がんセンターと大腸がんの特異的な代謝経路の発見 [7] や、理研と血液測定による体内時計の測定法を開発した [8]。また CE-MS 技術を広めるため慶大は CE-MS コンソーシアムを設立した。製薬、食品、化学などの大手企業数社が加入している。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解明、転写因子や新規生合成経路の発見に成功する [8-11] など多くの世界的な業績を残しており、植物メタボロミクスをけん引している。京大は KEGG データベース [12] 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。大阪大は各種のメタボローム解析技術を、酵母や植物などの表現型の解析に応用している。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 [13]（JST-BIRD プロジェクト）、奈良先端大院の生物種 - 代謝物データベースなどメタボロミクスの検索ツールも構築されつつあり、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、協和発酵、キリンホールディングス、アサヒビール、等の幾つかの発酵企業や製薬企業がメタボロームを研究開発に積極的に取り入れている。また、メタボローム解析をヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ、Metabolon などの日米のベンチャー企業に委託して、バイオマーカー探索や生体の機序解明などを積極的に行う大学、研究機関、企業が急増している。国内のメタボローム解析のベンチャー企業は 2 社である。

米国はメタボローム研究の取り組みが日欧より遅かったが、2004 年に NIH が Roadmap [14] 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、この分野の研究、技術開発水準が急速に高まった。現在は、メタボローム研究に関わる研究機関が他国に比べ多いだけでなく、研究機関同士の共同研究や、企業と大学、研究機関の垣根を越えた研究が大変盛んである。近年、ミシガン大、UC デービス、デューク大などが GC-MS、LC-MS を用いた高いレベルの測定法を確立し、米国のメタボミクスをけん引している。ハーバード医学校、ピッツバーグ大、ノースカロナイナ州大、ジョンズホプキンス大、National Cancer Center など多くの研究機関が疾患や病態の機序解明、疾患マーカー探索などにメタボローム解析を用いている。メタボローム研究の課題である代謝物の標品を血液から精製しようというコンソーシアムがミシガン大を中心に開始される予定である。米国を中心に大手製薬会社数社が参加する予定である。

カナダでは、ヒューマンメタボロームプロジェクトに 7.5 億円が投じられ、アルバータ大がヒューマンメタボロームデータベース [15] を構築し、ヒトの体内に存在する 6,500 種類の代謝物質を公開した。低分子バイオマーカーの探索に有用なツールとなるはずである。またカルガリー大、McGill 大が動植物、トロント大が環境分野でメタボロミクスを用いた研究を開始している。産業分野では、メルクなどの一部の製薬企業が創薬研究にメタボロームを取り入れる動きがある。チリのバイオシグマ社も微生物を利用して鉱物から

銅を溶出させる技術の開発にメタボローム解析を取り入れた。またこれまで、測定技術開発だけであった、Agilent, Waters, Thermo といった分析機器メーカーが積極的に生物学的な共同研究を行うようになった。

欧州は、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、植物であるシロイヌナズナや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 [16] を開発し、疾患マーカーの探索研究を行っている。マンチェスター大、ケンブリッジ大でもメタボローム研究は行われており、欧州でのこの分野の裾野は広い。また、オランダ政府が 2008 年より 5 年間で 50 億円をライデン大に投資し、メタボロミクスセンターを設立した [17]。まだメタボローム測定法のプラットフォームを開発している段階であるが、疾患マーカー探索などの医薬分野におけるメタボローム研究の世界拠点を目指している。

産業分野では、製薬のノバルティスやアストラゼネカなどが、早くからメタボローム研究に取り組んでいる。また、食品の最大企業であるスイスのネスレがメタボローム解析を自社で進めている。オーストラリアでも、2007 年度に Metabolomics Australia が立ち上がり、5 年間で 80 億円が投資され、農作物、植物、医薬関連の研究が開始された。今後この分野でオーストラリアも台頭してくることが予想される。

中国は、中国科学院、国立生物学研究所で主に植物メタボローム研究を開始した。韓国でのこの分野の立ち上がりは相変わらず遅れている。中国、韓国とも日欧米の技術を追従する形での取り組みである。

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。また東大を中心に脂質分子の生理的な機能解明が盛んに行われている。欧州ではフィンランドの VTT 研究所 [18]、ヘルシンキ大、英国のケンブリッジ大、オランダのアムステル大などがリピドミクス研究を精力的に行っている。脂質の変化は生理機能や病態に大きく関与するため、今後この分野でも競争が激化することが予想される。

日本は、各研究機関の開発努力の成果によって、測定技術、植物、微生物、脂質などの分野では世界のトップを走ってきた。しかし、欧米ではメタボローム研究の重要性を国が認識し始めており、米国、オランダ、カナダ、オーストラリアなどが相次いで巨額の研究費を投資してメタボローム研究の国家プロジェクトを立ち上げた。今後、幅広い分野で基礎から応用、実用化研究においてメタボローム解析が展開されることは想像に難くない。日本も早急に国家プロジェクトを立ち上げ、戦略的にメタボローム研究を発展させないと、一気に各国の後塵を拝すことになるであろう。

（参考資料）

・ISI Thomson で metabolome のキーワードで発表論文を検索すると、2009 年 9 月の時点で、米 138 報 (27.6%)、独 79 報 (15.8%)、日 77 報 (15.4%)、英 68 報 (13.6%)、蘭 33 報 (6.6%)、仏 31 報 (6.2%) 報と続き中 15(3.6%) 報であった。また引用数 10 位までの論文は、日、英が各 3 報、米が 2 報、独、蘭が各 1 報（責任著者で算出）であり、メタボローム分野で日本のレベルが量、質ともに高いことが示されている。

[1]http://www.iab.keio.ac.jp/jp/component/option.com_frontpage/Itemid.1/
[2] Soga T, Ohashi Y, Ueno Y, et al. Quantitative Metabolome Analysis Using Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry. J Proteome Res 2:488-494, 2003.
[3]「第２６回　日本発の世界的インパクト：メタボローム特許取得」http://www.yodosha.co.jp/bioventure/bionews/n26.html
[4] Ishii N, Nakahigashi K, Baba T et al. Multiple High-Throughput Analyses monitor the response of E. coli to Perturbations. Science 316:593-597, 2007.
[5] Soga T, Baran R, Suematsu M, et al. Differential Metabolomics Reveals Ophthalmic Acid as an Oxidative Stress Biomarker Indicating Hepatic Glutathione Consumption. J Biol Chem 281:16768-16776, 2006.
[6] 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.
[7] Hirayama A, Kami K, Sugimoto M et al. Quantitative Metabolome Profiling of Colon and Stomach Cancer Microenvironment by Capillary Electrophoresis Time-of-flight Mass Spectrometry. Cancer Res 69:4918-4925, 2009.
[8] Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y et al. Measurement of Internal Body Time by Blood Metabolomics. Proc Natl Acad Sci USA 160:9890-9895, 2009.
[9] Hirai MY, Sugiyama K, Sawada Y et al. Omics-based Identification of Arabidopsis Myb Transcription Factors Regulating Aliphatic Glucosinolate Biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA, 104:6478-6483, 2007.
[10] Tohge V, Nishiyama Y, Hirai MY et al. Functional Genomics by Integrated Analysis of Metabolome and Transcriptome of Arabidopsis Plants Overexpressing an MYB Transcription Factor. Plant J 42:218-235, 2005.
[11] Yonekura-Sakakibara K, Tohge T, Matsuda F et al. Comprehensive Flavonol Profiling and Transcriptome coexpression Analysis Leading to Decoding Gene-metabolite Correlations in Arabidopsis. Plant Cell 20:2160-2176, 2008.
[12] KEGG; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes　http://www.genome.jp/kegg/
[13] High Resolution Mass Spectral Database
http://www.massbank.jp/
[14]The NIH Common Fund
http://nihroadmap.nih.gov/newpathways/
[15]Human Metabolome Database
http://www.hmdb.ca/
[16]Metabonomics: NMR Spectroscopy and Pattern Recognition Analysis of Body Fluids and Tissues and the Characterisation of Xenobiotic Toxicity and Disease Diagnosishttp://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/sora/biomol_med/research/metabonomics/
[17]Netherlands Metabolomics Centre
http://www.metabolomicscentre.nl/
[18]Teknologiasta liiketoimintaa
http://www.vtt.fi/palvelut/cluster4/topic4_5/Metabolomics.jsp?lang=en

◆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】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	CE-MS によるイオン性代謝物や LC-MS によるリン脂質など世界をリードする測定技術、各種のデータベースを開発。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。医薬分野で応用研究が広がりを見せる。世界最大規模のメタボローム解析施設もある。欧米に見られる国家プロジェクトと呼べるイニシアチブの欠落が将来的な懸念の一つ。
	技術開発水準	○	↗	メタボロームベンチャーは 2 社。新規疾患マーカーが幾つか見つかっている。2008 年後半から多くの企業、研究機関がメタボローム解析に着手している。製薬企業は、自社でメタボローム解析を行わず、ベンチャーなどに委託する傾向。
	産業技術力	△	→	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。製薬では自社でメタボローム解析を行っている企業はまだ少なく、製品化の段階には達していない。
米国	研究水準	◎	↗	急速にメタボロミクスが発展。GC-MS､LC-MS の測定技術､ヒュ−マンメタボロームデータベースなどの要素技術が確立され世界的なレベルに達した。研究機関同士、企業と大学など垣根を越えた研究が数多く行われており、日欧を凌駕しつつある。ミシガン大で血液から代謝物の標品を精製するプロジェクトが開始される予定。
	技術開発水準	◎	↗	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。しかしまだ大きな成果は出ていないのが現状。
	産業技術力	○	↗	Agilent, Waters, Thermo といった分析機器メーカーが、積極的にメタボローム解析を生物学の共同研究に使用。
欧州	研究水準	○	↗	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で先行。しかし、この一年は、欧州発の大きな技術の進展や成果が見られなかった。
	技術開発水準	○	↗	数社のベンチャー企業が測定、解析技術の開発に参入。欧州の一部のメガファーマは疾患マーカー、機序解明等にメタボロミクスが有効か検討中。
	産業技術力	△	↗	スイスのメガファーマはメタボロームグループを設立。創薬開発や治験でのメタボロームの有用性を検証する段階。ネスレは自前でメタボローム解析を実施。
中国	研究水準	△	↗	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。学会での発表は増加。
	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	△	↗	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。
韓国	研究水準	△	↗	日米欧の技術を追従。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。
	技術開発水準	×	→	日米欧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き追い越す勢い。2009 年に入り、日米欧とも測定プラットフォームは､GC-MS､LC-MS､CE-MS に集約されつつある。またメタボローム解析が疾患の代謝解明､マーカー探索など大学、研究機関を中心とした医薬分野で広く使われるようになり、疾患機序解明や新規バイオマーカーの探索で大きな成果がでるようになってきた。また植物分野でも医薬品の原料の生合成経路が同定されるなど実用的な成果も生まれており、今後メタボローム研究はさらに発展すると思われる。メタボローム研究を推進するために不可欠な各種データベースの開発も盛んに行われるようになった。産業界では、景気が落ち込むことが予想されていることもあり、新たにメタボロミクスを取り入れようとする企業は研究機関ほど多くないが、積極的に取り入れようとする製薬や発酵の企業も日米欧で出現している。欧米では、米、カナダ、オランダ、オーストラリアに見られるように政府が大規模資金を投入し、メタボローム研究の国家プロジェクトを立ち上げた。これまで､日本は各研究機関の個々の力で世界をリードしてきたが､今後メタボローム研究で世界に対峙するためには、日本も国家プロジェクトとして資金を投入し、最先端のプラットフォームやノウハウの共有化など、メタボローム研究から大きな成果が各研究分野で生まれるように戦略を練る必要がある。				

（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］

(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。大手製薬企業では、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、外部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」が発行されるなど世界的にもケミカルバイオロジー研究の重要性が認識されている。

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。現在、日本において、当該分野に関連した 2 つのプロジェクトが進行している。1 つ目の NEDO「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」(2006 年～)[1] では、産業技術総合研究所がタンパク質間の相互作用に関係する化合物の大規模スクリーニングを展開している。本プロジェクトでは、国内の多くの製薬企業の参画により、20 万検体を目標とした化合物ライブラリーの構築が進められている。2 つ目の文部科学省が実施している「ターゲットタンパク研究プログラム（制御領域)」（2007 年～）[2] では、東京大学に「生物機能制御化合物ライブラリー機構」が設置され、約 15 万検体（平成 20 年度末）の化合物ライブラリーの整備が進められている。2009 年度からは外部の研究所への配布が開始された。その他にも理化学研究所では、天然物を中心とした約 5 万検体の化合物ライブラリー (NPDepo) が構築され、バイオプローブの創出を目的としたケミカルバイオロジー研究が展開されている [3]。NPDepo に収蔵されているライブラリーは全て公開されており、外部の研究所への提供も行われている。また、東京医科歯科大学や京都大学化学研究所内にも化合物ライブラリーが構築されている。

米国では、NIH がロードマップ” Molecular Libraries and Molecular Imaging”（2004 年～）の中でケミカルバイオロジーの重要性について言及している。これは 17 あるイニシアチブの中で NIH ロードマップ全予算の 1/4 がこのイニシアチブに配分されていることからも明らかである。このプロジェクトでは大規模な化合物ライブラリーの整備に加え、NIH ケミカルゲノミクスセンター（NCGC）やスクリプス研究所など全米 10 カ所に設置されたスクリーニングセンターを統合した分子ライブラリースクリーニングセンター網（MLSCN）を試験的に設置し、がんなどの疾患メカニズムの探求を目的とする様々なバイオアッセイ法でハイスループットスクリーニングが行われた。MLSCN は、2008 年 6 月に試験フェーズを終了し、2008 年 9 月からは分子ライブラリープローブ創製センター

網(MLPCN; Molecular Libraries Probe Production Centers Network)として創製フェーズをスタートしている [4]。MLPCN は、3 つの異なるセンター群から成り立っている。総合センター群はブロード研究所、バーナム研究所、NCGC、スクリプス研究所からなっており、アッセイ、ケモインフォマティクス、メディシナルケミストリーを担当する。専門的スクリーニングセンター群はジョーンズ・ホプキンス大学、サザンリサーチ研究所、ニューメキシコ大学からなっており、専門分野に特化したアッセイを担当する。専門的ケミストリーセンター群はカンザス大学とバンダービルト大学からなっており、スクリーニングヒットから有用なケミカルプローブを創製するために必要なメディシナルケミストリーとケモインフォマティクスのサポートを担当する。MLPCN は、ハイスループットスクリーニングから同定された活性化合物を有用なプローブへとメディシナルケミストリーによって仕立てていくことに重点が置かれている。ブロード研究所ではブロード夫妻から 6 億ドルもの巨額投資（2008 年 9 月、さらに 4 億ドルの追加寄付）を受け、Schreiber 博士らのグループが合成化学を基盤とした 50 万化合物のライブラリー構築を目指している。また創薬シーズ探索を加速するため、ハイスループットスクリーニングの技術開発に力をいれており、自前の生物活性評価で特徴づけたデータベース“ChemBank ver.2”を疾病治療薬開発に携わる研究者向けに公開している。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、欧州分子生物学研究所（EMBL）- 欧州生物情報センター（EBI）が、データベース 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、化合物構造や生理活性について整理されたオントロジーであり、化合物の特性を体系的に理解するのに役立っている。EMBL は、2004 年にドイツ癌研究センター(DKFZ) とハイデルベルグ大学と共同でケミカルバイオロジーコアファシリティ [5] を設立し、タンパク質の機能解析を目的としたケミカルプローブの探索を自前の化合物ライブラリー（約 8 万検体）に対して行っている。マックスプランク協会がドイツのケミカルゲノミクス研究の中核的な拠点として、ケミカルゲノミクスセンターを設立し、有力な研究所を結集させ、「化合物ライブラリーの構築」、「タンパク質の機能解析」、そして「イメージング技術」の 3 つのテーマを基軸として研究開発を実施している。また、ドイツ連邦教育研究省 (BMBF) は、医薬品開発の効率向上を目指す包括的なプログラム「ドイツ医薬品イニシアチブ」を新たに策定し、2008 年 9 月にマックスプランク協会からのプロジェクトを開発するマックスプランク医薬品発見・開発センターが 2 千万ユーロの支援を受けることが決定された [6,7]。エボテック社 [8] はドイツ国内のベンチャー企業であるが、独自のアッセイ技術と多様なスクリーニング装置を基盤とし、大手製薬企業からスクリーニングを受託する事業を展開している。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、2006 年に国家中長期科学技術発展計画を発表し、R&D 投資の増強など基礎研究の強力な支援を謳っている。世界第 3 位の研究開発費に世界第 2 位の研究者数を誇り、科学技術人材の呼び戻し政策（海亀政策）により帰国した優秀な留学生を中心に国際共同研究を進めていることも相まって、生物学や化学分野での論文や特許出願数も着実に増えてきている。研究水準は未だ日本や欧米諸国とは大きな隔たりがあるが、当該研究分野では、中国科学院 [9] 傘下の上海薬物研究所 [10]、上海生命科学研究所、上海有機化学研究

所と昆明植物研究所、及び中国海洋大学、北京大学で伝統的な生薬をはじめ、海洋天然物などからの有用生理活性物質の探索・構造解析、全合成およびそれらを用いたケミカルバイオロジー研究が精力的に行われている。また、この数年間に上海市浦東新区には 100 社以上の研究機関、R&D センター、中国国内有力製薬企業、120 のベンチャー企業などの国家級のバイオテク製薬産業が集積･整備され､上海国家生物製薬科技産業基地（メディカルバレー；薬谷）が形成されている。創薬開発の拠点としての機能を担っている上海薬物研究所では、150 以上のアッセイ系が構築されており、１日あたり 10 万検体以上のスクリーニングが可能である。また、これまでに 70 以上の医薬品開発を行い、そのうち 10 については中国国内で医薬品として収載されている。

韓国では韓国化学技術研究所（KRICT）[11] がアジアでいち早く化合物バンク Korea Chemical Bank を設立し、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。KRICT に追随して、韓国生命工学研究院（KRIBB）[12] も天然物由来化合物ライブラリーの整備に着手している。また、これら両公的機関に加え、ソウル国立大学や韓国科学技術院（KAIST）でも、がんのメカニズム解明や治療薬開発に向けた有用な小分子化合物の探索が推進されている。一方、韓国内の製薬会社で新薬開発を行っているのは全体の 15% にすぎず、また新薬を開発している企業の研究開発費は外資系製薬会社に比べてはるかに少ない。さらに韓米自由貿易協定妥結以降、米国の新薬攻勢に押されており、依然として産業技術力は伸び悩んでいる。

シンガポールでは、シンガポール分子細胞生物学研究所の天然物研究センターが民営化され､2002 年に設立されたマーライオンファーマ社 [13] が世界最大で､最も多様性に富む､植物（約 4 万種）と微生物（約 13 万株）のサンプルのコレクションを有している。そのコレクションを利用して、製薬企業から生理活性を有する新規天然物を同定する受託事業を展開している。

オーストラリアでは、クィーンズランド州政府の支援によりグリフィス大学エスキティス研究所にクィーンズランド化合物ライブラリー施設 [14] が設立され、2008 年から運用されている。この施設は､オーストラリアで随一の化合物の管理､提供を行う施設であり､20 万以上の検体が収蔵されており、オーストラリアにおけるケミカルバイオロジー研究を促進している。

[1] NEDO「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」http://www.nedo.go.jp/activities/portal/p06008.html
[2] 文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム」http://www.tanpaku.org/
[3] 理化学研究所天然化合物バンク http://www.npd.riken.jp/npd/ja/top
[4] NIH Molecular Libraries Probe Production Centers Network (MLPCN) https://mli.nih.gov/mli/mlpcn/mlpcn/
[5] EMBL Chemical Biology Core Facility http://www.embl.de/services/core_facilities/chemcore/index.html
[6] Germany Investment News http://www.gtai.com/uploads/media/InvestmentNews1_2009_JAP_GTAI.pdf
[7] Max Planck Innovation Press Release http://www.max-planck-innovation.de/

en/news/press_releases/
[8] Evotec 社 http://www.evotec.com/
[9] 中国科学院 http://english.cas.ac.cn/
[10] 上海薬物研究所 http://english.simm.cas.cn/
[11] 韓国化学技術研究所 (KRICT) http://www.krict.re.kr/english/index.php
[12] 韓国生命工学研究院 (KRIBB) https://www.kribb.re.kr/eng/index.asp
[13] マーライオンファーマ社 http://www.merlionpharma.com/
[14] グリフィス大学 http://www.griffith.edu.au/science/eskitis-institute-cell-molecular-therapies

◆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、ドラッグデリバリーシステム】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。国家プロジェクトにより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。
	技術開発水準	○	→	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、外部に公開されることはない。
	産業技術力	○	→	最近、国内の製薬関連企業の合併・統合が進んでいるが、欧米の大手製薬企業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。
米国	研究水準	◎	↗	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 やブロード研究所を中心としたスクリーニングセンターにおいて大規模なハイスループットスクリーニングが行われている。化合物構造情報や生理活性をまとめたデータベース「PubChem」、「ChemBank ver. 2」が公開されている。
	技術開発水準	◎	↗	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 Discovery Partners 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	◎	→	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。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州分子生物学研究所（EMBL）- 欧州生物情報センター（EBI）が、データベース（ChEBI）を公開している。マックスプランク協会がドイツのケミカルゲノミクス研究の中核的な拠点として、ケミカルゲノミクスセンターを設立し、3 つのテーマを基軸として研究開発を実施している。
	技術開発水準	◎	↗	英国・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	◎	→	以前から有力製薬企業の多くは欧州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、アジアなどに移して、経費節約に努めている。
中国	研究水準	○	↗	国策としての R&D 投資の増強、海亀政策による優秀な研究者の増加、公的機関の研究力増強により、欧米の有名科学雑誌への論文投稿数や特許出願数が急増している。ケミカルバイオロジー研究は伝統的な薬用植物由来化合物を用いた研究が国家自然科学基金委員会（NSFC）を主導に推進されている。創薬開発の拠点としての機能を担っている上海薬物研究所が、150 以上のアッセイ系を構築し、スクリーニングを行っている。
	技術開発水準	△	↗	伝統的な生薬をはじめ、海洋天然物などからの有用生理活性物質の探索、構造解明やその全合成およびそれらを用いたケミカルバイオロジー研究が中国科学院傘下の上海薬物研究所、上海生命科学研究所、上海有機化学研究所、昆明植物研究所、及び中国海洋大学、北京大学で精力的に行われている。
	産業技術力	△	↗	上海国家生物製薬科技産業基地（メディカルバレー）は 100 社以上の研究機関、R&D センター、多国籍企業、国内有力製薬企業、120 のベンチャー企業などが集積している。国家新薬選別センター（NCDS）では高質薬物選別技術システムの運営をスタートし、新薬の総合研究効率を倍にアップして、薬の市場発売までの時間を短縮させようとしている。
韓国	研究水準	○	↗	韓国化学技術研究所（KRICT）が、化合物バンクを設立し、数十万規模の化合物ライブラリーを構築している。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。公的機関､大学を含めたハイスループットスクリーニングが行われている。李政権のもと基礎研究基盤の拡充が推進されている。
	技術開発水準	△	→	自国にある製薬会社は小規模で、開発研究費も外資系製薬会社に比べ遙かに少ない。参入していた大手の外資系製薬企業が相次いで撤退し、技術開発力はあまりのびていない。
	産業技術力	△	→	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。近年になりジェネリック医薬品の開発は急上昇している。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、国と民間の 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、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，　↘下降傾向]

(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。次世代シークエンサーをはじめとして質量分析、バイオイメージング技術などもハイスループット化技術の進歩が著しくなってきている。これらの大量のデータをもとにしたデータドリブンモデル解析も開発されつつある。ゲノムプロジェクトと同様、シグナル伝達や遺伝子発現制御においてもハイスループット計測技術とデータドリブンモデルを組み合わせたブルートフォース的なアプローチは極めてパワフルで今後の解析手法を一変させる可能性がある。

最近、米国を中心にシステム生物学およびゲノム科学の分野の延長として合成生物学が勃興してきた。単に新しい人工遺伝子ネットワークなどを合成するなど学問上のみの成果に留まらず、新しい創薬技術やバイオ燃料などの新産業への展開が大いに期待されている。実際、米国政府だけでなく民間企業も合成生物学には大きく期待しており、民間企業からの膨大な資金がこの分野へ流れ始めている。ここ数年以内に大きな成果として現れてくると思われる。この水面下の動きに日本も遅れないよう早急に対応する必要がある。

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 や QB3 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、EMBL、Max-Plank Institute、UCL 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 や POSTECH 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。

（参考情報）

- Systems Biology Institute www.systemsbiology.org
- QB3 www.qb3.org
- 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
- KAIST http://biosys.kaist.ac.kr/english/index.html
- POSTECH http://ibio.postech.ac.kr/e/index.php

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	個別の領域に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によるアプローチは徐々に進展はしているが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。
	技術開発水準	○	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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や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	◎	↗	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。合成生物学に対してバイオ燃料など民間企業からの莫大な投資が開始されている。
欧州	研究水準	○	→	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。
	技術開発水準	○	→	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	△	→	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。
中国	研究水準	△	→	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。
	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は重要課題として位置づけられていない。
韓国	研究水準	△	↗	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。
	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]

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、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・インターフェイス、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。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、ヒト以外の霊長類（サル）を用いた脳高次機能、アルツハイマー関連分子、などの研究が挙げられている。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がある。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。新たに発見した事実、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。我が国独自のボトムアップ型の統合的脳研究の推進システムである特定領域研究が廃止され状況は悪化している。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。また、単なる研究戦略や支援体制の整備だけでなく、トップダウンとボトムアップの連携に基づく研究戦略や支援体制の策定、言い換えると相乗作用をもたらす「ガバナンスの充実」が重要である。同時に、脳神経分野がこれまでの枠を越えて広がりを見せていることから、他分野の多様な考えや価値基準も組み込んだシステムが求められている。また、脳神経分野には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あり、わたしたちの損得勘定

や道徳観の神経機構など、科学的な解明が今まで進んでこなかった分野に挑戦する技術や研究成果の展開も見込まれていることから、倫理面などに注意を払い社会と協調する健全な発展に留意することも重要であろう。霊長類を用いた脳科学研究の実施基準が国際的にどのように推移するかにも注意が必要であろう。

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、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。日本の特徴を生かした独自の研究戦略が望まれる。個々の研究者の発想を生かした独自性の高い研究とそれらを生かし総合的に展開するシステムの構築が肝要であろう。

◆脳神経分野

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	質において欧米と比肩する。特に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、サル脳高次機能、アルツハイマー関連分子の探索、などが挙げられる。神経系の疾患、社会性脳科学など新規分野での総合的な展開や臨床応用など社会貢献に発展させる力をつけるためのシステムつくりが必要。日本の特徴を生かした独自の研究戦略が望まれる。
	技術開発水準	○	→	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。また、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。企業（日立、島津、日本電気、NTT など）による技術開発水準も高いものであるが、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	○	→	全般的に技術的な基盤は有するが、産業技術として展開するための推進体制の整備に遅れが見られる。臨床研究の基盤整備の遅れや国際共同治験参加機会の不足、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	研究水準	◎	↗	分厚い人材と研究支援体制に支えられ、質と量を併せた総合的な発信力を持っている。新規分野を開拓し、重要分野を引っ張る総合力もある。大規模シークエンシング施設の充実など、基盤的学問分野の維持･継承のためのプログラムのみならず臨床研究の体制（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。
	技術開発水準	◎	↗	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。ブレイン-マシン・インタ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や新薬の臨床開発において世界の最先端にある。創薬や工業界のみならず、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	◎	→	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。民間ファンドを中心に罹患患者数が多い疾患群の病態解明・新規治療原理開発も行われている。背景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と思われる。
欧州	研究水準	◎	↗	自閉性障害とシナプス形成の直接の関係性など、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り、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。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。
	技術開発水準	○	→	遺伝子関連技術、大規模なヒト脳非侵襲機能画像施設など、ユニークな先端技術に依拠した先進的技術開発の面で、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ない。英国・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り、今後の動向が注目される
	産業技術力	○	→	米国型（産業界主導）の新薬の臨床開発とは一線を画し、新薬の臨床効果を検証した研究成果などが出されているほか、脳画像や解析機器などの技術はデザインに優れ、使いやすいパッケージとして展開されている。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。
中国	研究水準	△	↗	研究の質も量も不十分であるが、2006 年から 2020 年まで、という中長期的展望にたった National Medium- and Long-term Plan for Scientific and Technological Development による研究推進が始まっており、現在 70 以上の研究プロジェクトが立ち上げられている、英国などとの国際共同研究を進め、部分的には発展の可能性が認められるため、今後の動向には注意を向ける必要がある。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。
	技術開発水準	×	→	製薬企業の数では世界一を誇り、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	×	→	特筆すべき事項はない一方、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	研究水準	△	↗	研究の質も量も不十分であるが、欧米からの人材の呼び戻し、集中的な研究支援体制などの努力がから、部分的には発展の可能性が認められる。
	技術開発水準	×	→	創薬に関しては、研究開発費の割合が諸外国に比べ低く、十分な技術開発ができるレベルにはなっていない。しかし、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	×	→	現時点で特筆すべき事項はないが、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：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。そのため、現時点では予期されていないような研究が今後も生まれてくる創成母胎としての魅力がある一方、科学的な解明が今まで進んでこなかった人間の精神の内面（損得勘定・道徳など）に挑戦する技術や研究成果の展開も見込まれている。これらを踏まえて倫理面などに注意を払い社会と協調する健全な発展に留意することも重要であろう。霊長類を用いた脳科学研究の実施基準が国際的にどのように推移するかにも注意が必要であろう。				

（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]

2.2.2.2　中綱目ごとの比較

（1）神経細胞・グリア細胞の細胞機能

日本の研究水準は、タンパク質構造解析、電子顕微鏡技術、グリア細胞動態と病態発症との連関研究など、個別の技術開発や研究は高く推移しており、論文の被引用件数は近年増加している。一方で先導的な論文数は米国に比べて少ない。米国では、脳発現分子の網羅的な機能解析が進展し、分子疫学研究や患者サンプルのデータベース化が進んでいるほか、大脳皮質の神経回路配線の網羅的記載を目指すコネクトミクス事業が複数拠点で開始された。欧州においては欧州分子イメージング研究所連合が結成され、ドイツを中心に高度なバイオイメージング技術の研究開発が進められている。しかしながら英国、ドイツを中心とする西欧と、東欧の研究水準の格差は大きい。中国においては中核大学・国家研究センターに資源を集約し、米国在住の中国系研究者のデュアルアポイントメント等を活用した研究水準の進展策が急速に進められている。

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。論文被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、先導的な論文数は米国に及ばない。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、アクアポリン等の膜タンパク質で非常に優れた成果を有する [1,1a,1b,1c,1d,1e]。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 [1a,1b,1e,2]。

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 [3, 3a,3b,3c,3d,3e]。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 [4,4a,4b]。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 [5,5a]。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 [6,6a,6b,6c]。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 [7,7a,7b,7c,7d]。

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 [8,8a,8b,8c,8d,8e,8f]。大脳皮質における回路配線図を網羅的に記載するためのコネクトミクス事業が複数の拠点で始まっており、自動サンプル処理・自動画像解析・大量画像データの自動バッチ処理・数値化・データベース化等が進んでいる [9,9a]。

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 [10, 10a,10b]。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や、光学的限界を超えた超高解像度顕微鏡（STED, PALM/STORM）の開発・汎用化などが進んでいる [11,11a,11b,11c,11d,11e,11f]。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。英国、ドイツを中心とする西欧と東欧の研究水準の格差が大きい。

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 [12, 12a,12b,12c,12d,12e]。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 [13,13a,13b,13c]。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、オリジナリティの高い成果はまだこれからである。有名外国教授のシステマティックな招聘事業・客員教授制度を取り入れ、ハイレベルの神経科学研究者育成を国家事業として進

めている。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 米国 %20 動向調査’

[1] Shinoda T, Ogawa H, Cornelius F, et al. Crystal structure of the sodium–potassium pump at 2.4Å resolution. Nature 459:446-450, 2009.
[1a] Maeda S, Nakagawa S, Suga M, et al. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5Å resolution. Nature 458:597-602, 2009.
[1b] Gonen T, Cheng Y, Sliz P, et al. Lipid–protein interactions in double-layered two-dimensional AQP0 crystals. Nature 438:633-638, 2005.
[1c] Toyoshima C, Mizutani T. Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. Nature 430:529-535, 2004.
[1d] Toyoshima C, Nomura H, Tsuda T. Lumenal gating mechanism revealed in calcium pump crystal structures with phosphate analogues. Nature 432:361-368, 2004.
[1e] Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. Nature 423:949-955, 2003.
[2] Fujiyoshi Y and Unwin N Curr. Opin Struc Biol. 18(5):587-592,2008.
[3] Miyawaki A. Great Expectations. Science 326: 339, 2009.
[3a] Miyawaki A. Green Fluorescent Protein Glows Gold. Cell 135: 987-990, 2008.
[3b] Sakaue-Sawano A, Kurokawa H, Morimura T, et al. Visualizing Spatiotemporal Dynamics of Multicellular Cell-Cycle Progression. Cell 132:487-498, 2008.
[3c] Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, et al. Protein Synthesis and Neurotrophin-Dependent Structural Plasticity of Single Dendritic Spines. Science 319:1683-1687, 2008.
[3d] Miyawaki A. Bringing bioluminescence into the picture. Nature Methods 4:616-617, 2007.
[3e] Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, et al. Structural basis of long-

term potentiation in single dendritic spines. Nature 429:761-766, 2004.
[4] Yazaki-Sugiyama Y, Kang S, Câteau H, et al. Bidirectional plasticity in fast-spiking GABA circuits by visual experience. Nature 462:218-221, 2009.
[4a] Kurotani T, Yamada K, Yoshimura Y, et al. State-Dependent Bidirectional Modification of Somatic Inhibition in Neocortical Pyramidal Cells. Neuron 57:905-916, 2008
[4b] Ren M, Yoshimura Y, Takada N, et al. Specialized Inhibitory Synaptic Actions Between Nearby Neocortical Pyramidal Neurons. Science 316:758-761, 2007.
[5] Koizumi S Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, et al. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. Nature 446:1091-1095, 2007.
[5a] Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumiet S, al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 424:778-783, 2003.
[6] Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. Nature Neurosci 11:1153-1161, 2008.
[6a] Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H, et al. Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. Nature 450: 503-508, 2007.
[6b] Iwasato T, Katoh H, Nishimaru H, et al. Rac-GAP α -Chimerin Regulates Motor-Circuit Formation as a Key Mediator of EphrinB3/EphA4 Forward Signaling. Cell 130: 742-753, 2007.
[6c] Mishina M, Sakimura K. Conditional gene targeting on the pure C57BL/6 genetic background. Neurosci. Res. 58:105-112, 2007.
[7] Imamura H, Nhat KPH, Togawa H, et al. Visualization of ATP levels inside single living cells with fluorescence resonance energy transfer-based genetically encoded indicators. Proc Natl Acad Sci USA 106:15651-15656, 2009.
[7a] Tomosugi W, Matsuda T, Tani T, et al. An ultramarine fluorescent protein with increased photostability and pH insensitivity. Nature Methods 6:351-353, 2009.
[7b] Sakaue-Sawano A et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Regulates Neuronal Progenitor Proliferation via Modulation of GSK3 β / β -Catenin Signaling Cell 132:487-498, 2008
[7c] Tsutsui H, Karasawa S, Okamura Y, et al. Improving membrane voltage measurements using FRET with new fluorescent proteins. Nature Methods 5:683-685, 2008.
[7d] Takemoto K et al. PNAS 104:13367-13372, 2007
[8] Ross CA, Margolis RL. Schizophrenia: A point of disruption. Nature 458:976-977, 2009.
[8a] Mao Y, Ge X, Frank CL, et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Regulates Neuronal Progenitor Proliferation via Modulation of GSK3 β / β -Catenin Signaling. Cell 136:1017-1031, 2009.

[8b] Sudhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. Nature 455:903-911, 2008.
[8c] Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR et al. A Neuroligin-3 Mutation Implicated in Autism Increases Inhibitory Synaptic Transmission in Mice. Science 318:71-76, 2007.
[8d] Marx J. Behavioral Genetics: Evidence Linking DISC1 Gene to Mental Illness Builds. Science 318:1062-1063, 2007.
[8e] Duan X, Chang JH, Ge S, et al. Disrupted-In-Schizophrenia 1 Regulates Integration of Newly Generated Neurons in the Adult Brain. Cell 130:1146-1158, 2007.
[8f] Sawa A, Snyder SH. Genetics: Two Genes Link Two Distinct Psychoses Science 310:1128-1129, 2005.
[9] Seung SH. Reading the Book of Memory: Sparse Sampling versus Dense Mapping of Connectomes. Neuron 62:17-29, 2009.
[9a] Lichtman JW Livet J, Sanes JR. A technicolour approach to the connectome. Nature Rev Neurosci 9:417-422, 2007.
[10] Phan JH, Moffitt RA, Stokes TH, et al. Convergence of biomarkers, bioinformatics and nanotechnology for individualized cancer treatment. Trends Biotech 27: 350-358, 2009.
[10a] Agrawal A, Deo R, Wang GD, et al. Nanometer-scale mapping and single-molecule detection with color-coded nanoparticle probes. Proc Natl Acad Sci USA 105: 3298-3303, 2008.
[10b] Qian X, Peng X-H, Ansari DO, et al. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. Nature Biotech 26:83-90, 2008.
[11] Hell SW, Rittweger E. Microscopy: Light from the dark. Nature 461:1069-1070, 2009.
[11a] Hell SW. Microscopy and its focal switch. Nature Methods 6: 24-32, 2009.
[11b] Eggeling C, Ringemann C, Medda R, et al. Direct observation of the nanoscale dynamics of membrane lipids in a living cell. Nature 457:1159-1162, 2009.
[11c] Nagerl UV, Willig KI, Hein B, et al. Live-cell imaging of dendritic spines by STED microscopy. Proc Natl Acad Sci USA 105:18982-18987, 2008.
[11d] Westphal V, Rizzoli SO, Lauterbach MA et al. Video-Rate Far-Field Optical Nanoscopy Dissects Synaptic Vesicle Movement. Science 320:246-249, 2008.
[11e] Hell SW. Far-Field Optical Nanoscopy. Science 316:1153-1158, 2007.
[11f] Willig KI, Rizzoli SO, Westphal V, et al. STED microscopy reveals that synaptotagmin remains clustered after synaptic vesicle exocytosis. Nature 440:935-939, 2006.
[12] Song A-H, Wang D, Chen G, et al. A Selective Filter for Cytoplasmic Transport at the Axon Initial Segment. Cell 136:1148-1160, 2009.

[12a] Zhou J, Du W, Zhou K, et al. Critical role of TRPC6 channels in the formation of excitatory synapses. Nat Neurosci. 11:741-743, 2008.
[12b] Xu C. Zhao M-X, Poo M-M, et al. GABAB receptor activation mediates frequency-dependent plasticity of developing GABAergic synapses. Nat Neurosci 11: 1410-1418, 2008.
[12c] Guan C, Xu H-T, Jin M, et al. Long-Range Ca2+ Signaling from Growth Cone to Soma Mediates Reversal of Neuronal Migration Induced by Slit-2. Cell 129: 385-395, 2007.
[12d] Zhang K, Guo JZ, Peng Y, et al. Dopamine-Mushroom Body Circuit Regulates Saliency-Based Decision-Making in Drosophila. Science 316:1901-1904, 2007.
[12e] Chen F. Qian L, Yang, Z-H, et al. Rapsyn Interaction with Calpain Stabilizes AChR Clusters at the Neuromuscular Junction. Neuron 55: 247-260, 2007.
[13] Lee SH, Choi J-H, Lee N, et al. Synaptic Protein Degradation Underlies Destabilization of Retrieved Fear Memory. Science 319:1253-1256, 2008.
[13a] Llinas RR, Choi S, Urbano FJ et al. γ -Band deficiency and abnormal thalamocortical activity in P/Q-type channel mutant mice. Proc Natl Acad Sci USA 104: 17819-17824, 2007.
[13b] Lee S-H, Lim C-S, Park H, et al. Nuclear Translocation of CAM-Associated Protein Activates Transcription for Long-Term Facilitation in Aplysia. Cell 129:801-812, 2007.
[13c] Ko J, Kim S, Chung HS, et al. SALM Synaptic Cell Adhesion-like Molecules Regulate the Differentiation of Excitatory Synapses. Neuron 50: 233-245, 2006.

◆細胞機能（シナプス、神経回路、イメージング、電気生理）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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	○	→	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･システム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。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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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。国家間の格差が大きい。
	技術開発水準	◎	↗	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・超解像度顕微鏡の開発・応用では米国をややリードしている。
	産業技術力	○	↗	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。
中国	研究水準	△	→	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。
	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	○	↗	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	△	↗	細胞および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	△	→	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　［◎：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) 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。欧州と比較しても日本の研究レベルは高く、欧州よりも進んでいる分野は多い。中国には、米国で非常に優れた業績を上げ、呼び戻さ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。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必ずしも高いとはいえない。よって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きわめて高い。科学的根拠に基づかない、所謂「神経神話」が蔓延しないためにも、十分な基礎的研究を積み重ねることが何より重要である。

日本・海外での状況

①脳神経細胞の分化

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。

②脳神経系細胞の遊走・突起伸長

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］。日本においてもいくつか有力な研究室が存在し［8 など］、その研究は世界をリードしている。

脳のシナプスを形成し、それを維持する分子（シナプスオーガナイザー）については、米国が質・量ともにリードしているが、日本の研究もレベルが高い [8a]。特に小脳のシナプス形成分子に関しては、日本がトップを走っている。また、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］。

③生後発達期のシナプス刈り込み

脳神経系細胞の分化と突起伸長はほぼ胎生期に完了するが、生後すぐの神経回路には、成熟動物には見られないシナプスが多数観察され、機能的にも不完全である。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、大脳皮質視覚野、大脳皮質体性感覚野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−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、13a］。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］。

④神経回路発達の臨界期

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。大脳皮質視覚野では、ある種の抑制性ニューロンの成熟が臨界期の決定に重要であるなど、分子機構の解明が進んでいて、また臨界期を遅らせたり早めたりすることが動物実験レベルでは可能になりつつある [14, 15]。小脳のシナプスの刈り込みにおいても、近い将来に同様のことが可能になるだろう。これらに関しては米国がリードしているが、日本、欧州ともに質の面では高い研究成果をあげている。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］。言語獲得に関しては、日本でユニークな研究がある [18a]。一方、学習障害、注意欠陥障害、アスペルガー症候群、自閉症スペクトラム障害などの発達障害の原因解明も期待されている。例えば、ヒトの発達障害の遺伝子異常に基く遺伝子改変マウスの作製により、その発症の分子機構を明らかにしようという研究が米国や日本で盛んになりつつある [18b など]。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が、乳児の発達に関して、日本でユニークな研究が行われている [18c]。米国では大規模なコーホート調査の計画が進んでいる［19］。

［1］Rakic P. Elusive radial glia : Historical and evolutionary perspective. Glia 43:19-32, 2003.
［2］Zhou Q, Anderson DJ. The bHLH transcription factors OLIG2 and OLIG1 couple neuronal and glial subtype specification. Cell 109:61-73, 2002.
［3］Wichterle H, LieberamI, Porter JA,et al. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. Cell 110 : 385-397, 2002.
［4］Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 6:777-788, 2005.
［5］Kageyama R, Ohtsuka T, Kobayashi T. The Hes gene family : repressors and oscillators that orchestrate embryogenesis. Development 134:1245-1251, 2007.
［6］Nakashima K, Yanagisawa M, Arakawa H, et al. Synergistic signaling in fetal brain by STAT3-Smad1 complex bridged by p300. Science, 284 : 479-82, 1999.
［7］Charron F, Tessier-Lavigne M. Novel brain wiring functions for classical morphogens: a role as graded positional cues in axon guidance. Development

132:2251-62, 2005.
［8］Zhu Y, Guthrie S, Murakami F. Ephrin A/EphA controls the rostral turning polarity of a lateral commissural tract in chick hindbrain. Development 133:3837-46, 2006.
［8a］Kimberley A, McAllister AK, Dynamic aspects of CNS synapse formation. Annu Rev Neurosci 30:425-450, 2006.
［9］Lichtman JW, Colman H. Synapse elimination and indelible memory. Neuron 25:269-278, 2000.
［10］Lichtman JW, Sanes JR. Watching the neuromuscular junction. J Neurocytol 32:767-775, 2003.
［11］Poo MM, Guo A. Some recent advances in basic neuroscience research in China. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 362:1083-1092, 2007.
［12］Crepel F. Regression of functional synapses in the immature mammalian cerebellum. Trends Neurosci 5:266-269, 1982.
［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.
［13a］Kano and Hashimoto (2009) Synapse elimination in the central nervous system. Curr Opin Neurobiol 19: 154-161.
［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］”Reviews on Neural Maps” Neuron Special Issue、Oct 25, 2007.
［17］岩里琢治 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(15): 2270-2277, 2007.
［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.
［18a］酒井邦嘉　脳機能マッピングによる言語処理機構の解明、ブレインサイエンス振興財団編『ブレインサイエンスレビュー 2007』、pp219-233　クバプロ、2006.
［18b］Nakatani J, Tamada K, Hatanaka F, et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. Cell 137:1235-1246, 2009.
［18c］多賀厳太郎　乳児における発達脳科学研究、「脳の世紀」推進会議　編、『脳を知る・創る・守る・育む』8、pp113-140 クバプロ、2006.
［19］http://www.nationalchildrensstudy.gov/

◆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

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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	◎	↗	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	○	→	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	△	↗	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	△	↗	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。中国では一部の研究所でトップレベルの研究が行われているものの、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]

(3) 神経回路のシステムダイナミクス

神経回路の作動原理を理解するためには、動物個体の行動中に複数の神経細胞の発火活動を同時記録してスパイク情報処理の仕組みを調べる手法や、行動に関連する活動を示す神経細胞の形態や細胞間結合を明らかにする手法、個々の神経細胞の活動を人為的に操作する手法の確立が研究の成否を握る重要な鍵となる。近年は、マルチユニット記録法により得られた多細胞のスパイク情報を数理統計学的に解析する技術や、多光子レーザー走査顕微鏡により一個体における複数の神経細胞の微細な形態変化や細胞内カルシウム濃度変化を一挙に観察する技術などが発展してきている [1]。特に、光照射によりミリ秒単位で膜電位を脱分極または過分極する分子を発現させ、特定の神経細胞の活動を人為的に制御する技術は急速に普及し激しい国際競争の様相になっている [2,3]。一方、脳内多領域間の情報伝達構造を理解し、脳内汎ネットワーク構造を明らかにするという試みがローカルフィルドポテンシャルとスパイク活動等の同期現象を元に行われている。これらの新しい生理学的手法を特定の神経回路の機能や構造を変化させた遺伝子改変動物と組み合わせることで、脳機能のネットワークレベルでの本質的な解明に迫ることが期待される [4]。

日本

大学や研究機関は神経生理学の枠内では国際的に高い研究水準を保っている。特に、単一ユニット記録法による霊長類の神経生理学は従来の研究手法に工夫を重ねて独自の学問的地位を築いている [5]。しかし、マルチユニット記録法を本格的に導入し活用している研究者は数少なく、生物学的に重要な発見に至った成功例は非常に稀である。現時点では、米国や欧州のマルチユニット研究環境と比較して大きな差があると言わざるを得ない。例えば、米国の研究者が発見した多細胞スパイク情報の「リプレイ」現象（後述）を追究する神経生理学者は国内では皆無である。その理由として、1）米国製のマルチユニット記録システムは導入費用がかさむうえにシステム自体が複雑で、企業のサポートなしではうまく使いこなせないこと、2）生物学的な目標設定のもとに高度な数理統計学を用いて実験データの一次解析（スパイク分離）と二次解析（スパイク情報の解釈）を試みる理論系研究者の参入の機会がほとんどないこと、が挙げられる。特に霊長類研究者は全般にマルチユニット記録に対する興味が薄く、世界の潮流から大きく遅れていることが懸念される。しかし、最近ではいくつかの研究室がマルチユニット解析の要となるスパイク分離技術の新アルゴリズムや実装用プログラムを独自に開発したという研究報告が見受けられ、世界的にユニークな研究成果も出始めている。この研究手法を導入する際の壁を低くさえすれば [6]、比較的短期間で脳の諸機能を本質的に理解するブレイクスルー的な学問的発見につながる可能性は大きい。

基礎的研究のみならず、ブレイン - マシン・インタフェースなどの応用分野への大きな波及効果も期待される。日本の自動車メーカー数社も交通システムやロボットの開発のために脳科学分野に参画している。今後は、国産のマルチユニット記録解析システムを標準化し普及させて大規模なデータベースを整備することと、実験データの一次および二次解析に必要な数理統計学と大型計算機の演算処理の知識をもつ人材を安定的に確保することが必要となろう。データベース構築には、データベース作成に協力する研究者へのインセンティブを与える、もしくは公的研究資金で得られた研究成果はかならずデータベース化するなど、研究者自身も参画する仕組みを整備する必要がある。なお、多光子レーザー走

査顕微鏡については、徐々に国内の設置台数も発表論文数も増加しており、特に樹状突起スパイン動態の研究は世界トップクラスであるといえる [7]。小動物個体からのパッチクランプ記録や傍細胞記録（juxtacellular recording）による生理学的研究も欧米と肩を並べている [8]。

これらの新しい生理学的手法の利点を最大限に引き出せるのは、特定の神経回路や細胞の機能を操作した遺伝子改変動物の導入である。例えば、グルタミン酸や GABA 作動性神経細胞を GFP により生きたまま可視化できるマウスやラットは国内で開発されて多くの研究室で利用されている [9]。また、ドーパミン受容体のサブタイプ特異性を利用して、大脳基底核の線条体の投射路細胞を可視化し、イムノトキシン投与により経路選択的に破壊できるマウスやラットも開発されている [10]。光照射により細胞活動を人為的に操作できるチャンネルロドプシン 2 やハロロドプシンを利用した実験系の導入の動きは我が国でも著しい [11]。さらには細胞内カルシウム濃度ではなく膜電位そのものに応答する分子なども開発されつつある [12]。このように、さまざまな種類の神経回路改変動物を系統的に開発し活用することは神経回路機能の基礎的研究の革命的な推進力となると期待される。

米国（カナダ含む）

米国の大学や研究機関における研究水準は学問的にも技術的にも極めて高く、脳科学の新しい概念を継続的に生み出している。例えば、MIT グループを中心にして、ラットが行動中に経験したエピソード（空間情報）は多数の海馬神経細胞のスパイク情報として符号化され、行動直後や睡眠中に同じスパイク情報が再生されることが発見された（リプレイ）[13]。その後、同様の神経活動が大脳皮質や線条体などでもみられることが米国の他大学グループからも相次いで報告されており、「記憶」や「夢」の実体解明に近づく研究成果として最近のトップジャーナルを賑わしている。このように、米国ではマルチユニット記録自体はすでに特殊な実験技術ではなくなってきており、高度な統計学的手法を駆使して神経回路のシステムダイナミクスを明らかにする研究成果が次々と発表されている [14]。また、コネクトミクス、次世代型ブレイン - マシン・インタフェースの研究開発も米国の大学・研究機関や企業が依然として先行している。

このように神経生理学分野に急激な進展をもたらしているのは、大学発のベンチャー企業の開発力と理論系研究者の本格的参入である。例えば、マルチユニット用電極はミシガン大学のベンチャー企業がシリコンプローブを各種用途に合わせて開発し、受注生産も含めて全世界に供給している。マルチユニット記録解析システムはアリゾナ大学のベンチャー企業など数社が開発し販売している。さらに、各社のシステムで得られた実験データを研究者間で有効に活用するために、データ・フォーマットを Neuroshare という規格に標準化する機運も高まっている。一方、最新のマルチユニット解析はもはや生理学者の手に負えないほど高度な数理統計学的知識が要求されるため、物理学・数学や工学系出身者が実験研究室に所属してデータ解析に専念することも米国では珍しくない。

多光子レーザー走査顕微鏡と遺伝子改変動物を用いた研究でも世界を大きくリードしている [15]。今後は、特に無麻酔・行動中の大脳皮質や小脳のネットワーク動態の研究が伸びると予想される。また「コネクトミクス」という新概念の中核となる研究は、試料作成から画像再構築まで徹底的に自動化した電子顕微鏡システムを使って大規模な脳の配線図のデータベース構築を目指すものである [16]。

神経回路機能を操作した遺伝子改変動物の開発と応用でも米国は優位に立つ。例えば、海馬 CA3 領域から CA1 領域への経路に特異的なシナプスの機能を阻害したマウスを使って生理学的・行動学的解析をおこなった研究など傑出したものが多い [17]。また、チャンネルロドプシン２やハロロドプシンをもちいて光照射により目的細胞を瞬時に興奮（発火）または抑制させる操作をしたマウスモデルはさまざまな脳領域の重要な研究目標に応用されており、すでに基礎的技術の開発段階から重要な生物学的発見を目指す研究に移行している [18]。

カナダでは、無麻酔動物の大脳皮質からの細胞内記録による睡眠-覚醒サイクル中のネットワーク動態の研究や、傍細胞記録法の開発による麻酔動物の単一神経細胞の活動計測とサブタイプ同定の研究のように、個々の研究者レベルでの堅実な基礎的研究が功を奏している [19]。

欧州

米国のような概念的または技術的ブレイクスルーは少ないが、研究水準は総じて高い。米国のマルチユニット技術をいち早く導入して活用する研究室は比較的多く、英国、フランス、ドイツ、ノルウェーなどで最先端の研究成果が挙がっている。欧州でも企業がマルチユニット用電極を独自開発して供給している。マルチユニット記録データの解析プログラムを提供する研究リソースとしてドイツの FIND や英国の CARMEN が開設されている。

また、ドイツや英国を中心として、麻酔または覚醒中の小動物を対象として多光子レーザー走査顕微鏡やパッチクランプ記録を駆使した生理学的研究が展開されている [20]。脳スライス標本での神経細胞の電気的特性やシナプス結合の観察結果をもとにスーパーコンピューターで大脳皮質回路の動作シミュレーションをおこなうブルー・ブレイン・プロジェクトは今後の動向が注目される。動物愛護運動のため、霊長類をもちいた生理学研究は一部を除いて振るわない。

中国

現時点では日米欧の研究水準に及ばない。特にマルチユニット記録解析の分野では目立った成果は挙がっていない。国際的に通用する実験装置類を開発・供給する企業も存在しない。しかし中国発の学術論文が国際誌に散見されるようになり、米国での研究経験を有する人材を招致する活動も活発であることから、将来的には学問的水準も向上すると考えられる。

韓国

現時点では日米欧の研究水準に及ばない。特にマルチユニット記録解析の分野では目立った成果は挙がっていない。中国と同様に、将来的には学問的水準も向上する可能性は考えられる。

[1] Ohki K, Chung S, Ch’ng YH, Pet al. Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex. Nature 433:597-603, 2005.

[2] Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nat Neurosci 8:1263-1268, 2005.
[3] Zhang F, Wang LP, Brauner M, et al. Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. Nature 446:633-639, 2007.
[4] Scanziani M, Häusser M. Electrophysiology in the age of light. Nature 461: 930-939, 2009.
[5] Mita A, Mushiake H, Shima K, et al. Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. Nat Neurosci 12:502-507, 2009.
[6] マルチニューロン研究会 http://www2.bpe.es.osaka-u.ac.jp/multineuron/multineuron_resource/
information.html
[7] Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, et al. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. Nature 429:761-766, 2004.
[8] Isomura Y, Harukuni R, Takekawa T, et al. Microcircuitry coordination of cortical motor information in self-initiation of voluntary movements. Nat Neurosci 12:1586-1593, 2009.
[9] Uematsu M, Hirai Y, Karube F, et al. Quantitative chemical composition of cortical GABAergic neurons revealed in transgenic venus-expressing rats. Cereb Cortex 18:315-330, 2008.
[10] Sano Y, Yasoshima Y, Matsushita N, et al. Conditional ablation of striatal neuronal types containing dopamine D2 receptor disturbs coordination of basal ganglia function. J Neurosci 23:9078-9088, 2003.
[11] Hira R, Honkura N, Noguchi J, et al. Transcranial optogenetic stimulation for functional mapping of the motor cortex. J Neurosci Methods 179:258-263, 2009.
[12] Tsutsui H, Karasawa S, Okamura Y, et al. Improving membrane voltage measurements using FRET with new fluorescent proteins. Nat Methods 5:683-685, 2008.
[13] Lee AK, Wilson MA. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. Neuron 36:1183-1194, 2002.
[14] Foster DJ, Wilson MA. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. Nature 440:680-683, 2006.
[15] Mank M, Santos AF, Direnberger S, et al. A genetically encoded calcium indicator for chronic in vivo two-photon imaging. Nat Methods 5:805-811, 2008.
[16] Helmstaedter M Helmstaedter M, Briggman KL, et al. 3D structural imaging of the brain with photons and electrons. Curr Opin Neurobiol 18:633-641, 2008.
[17] Nakashiba T, Buhl DL, McHugh TJ, et al. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. Neuron 62:781-787, 2009.
[18] Tsai HC, Zhang F, Adamantidis A, et al. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. Science 324:1080-1084, 2009.

[19] Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. J Neurophysiol 85:1969-1985, 2001.
[20] Kitamura K, Judkewitz B, Kano M et al. Targeted patch-clamp recordings and single-cell electroporation of unlabeled neurons in vivo. Nat Methods 5:61-67, 2008.

◆神経回路のシステムダイナミクス

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	大学や研究機関は神経生理学の枠内では国際的に高い研究水準を保っている。しかし単一ユニット記録法による霊長類の神経生理学に比してマルチユニット記録の推進が遅れており今後の支援基盤技術開発が必要。多光子レーザー走査顕微鏡については、徐々に国内の設置台数も発表論文数も増加している。チャンネルロドプシン２などの機能性分子の導入が活発になってきた。
米国	研究水準	◎	↗	学問的にも技術的にも極めて高く、脳科学の新しい概念を継続的に生み出している。マルチユニット記録手法が普及し、高度な統計学的手法を用いた解析研究の段階に入っており、大学発のベンチャー企業の開発力と理論系研究者の本格的参入によって研究が推進されている。チャンネルロドプシン２などの機能性分子は技術開発から生物学的発見を目指した応用へと移行している。
欧州	研究水準	○	↗	概念的または技術的ブレイクスルーは少ないが、英国、フランス、ドイツ、ノルウェーをはじめとして各国の研究水準は総じて高い。日米と同様に、チャンネルロドプシン２などの機能性分子や多光子レーザー走査顕微鏡を利用した研究が発展しつつある。スーパーコンピューターで大脳皮質回路の動作シミュレーションをおこなうブルー・ブレイン・プロジェクトの動向は要注目。
中国	研究水準	△	↗	現時点では日米欧の研究水準に及ばない。
韓国	研究水準	△	→	現時点では日米欧の研究水準に及ばない。
全体コメント：日米欧以外の国では、カナダにおいて、個々の研究者レベルでの堅実な基礎的研究で成果をあげているほかは、アジア諸国での目立った成果は見られない。ただし、米国での研究経験を有する人材を招致する活動も、これらの国で活発であることから、将来的には学問的水準が向上することも考えられる。				

（註 1）　現状　　［◎：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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（4）感覚・運動神経系

日本における感覚・運動系の脳科学研究は学術的に高水準にあり、その成果を社会福祉に還元できる段階にある。特に研究水準は国際的競争力が高く、技術開発水準、産業技術力も共に進んでいる。以下に日本と他諸国の進展状況を概観する。

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 [1,1a]。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 [2,2a]。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 [3]。

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 [4,4a]。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 [5]。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 [6,6a]。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 [7]。

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 [8]。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 [9,9a]。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 [10]。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 [11,11a]。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 [12]。

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 [13.13a]。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 [14]。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 [15]。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 [16]。

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。

[1] Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, et al., Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain Nature Neurosci 11: 1153-1161,2008.
[1a] Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H, et al. Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. Nature 450: 503-508, 2007.
[2] Yoshida T, Inoue R, Morii T, et al. Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation Nature Chemical Biol 2:596-607, 2006.
[2a] Ishimaru Y, Kim S, Tsukamoto T, et al. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. Proc Natl Acad Sci USA 103:12569-12574, 2006.
[3] Quallo MM. Price CJ, Ueno K, et al. Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. Proc Natl Acad Sci USA 106:18379-18384, 2009.
[4] Shima K, Isoda M, Mushiake H, et al. Categorization of behavioural sequences in the prefrontal cortex. Nature 445: 315-318, 2007;
[4a] Mushiake H, Saito N, Sakamoto K, et al. Activity in the lateral prefrontal cortex reflects multiple steps of future events in action plans. Neuron 50:631-641, 2006.
[5] Kita H, Tachibana Y, Nambu A, et al. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurosci 25:8611-8619, 2005.
[6] Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, et al. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of anew tool. Nature 403:192-195, 2000.
[6a] Samejima K, Ueda Y, Doya K, et al. Representation of action-specific reward

values in the striatum.Science 310:1337-1340, 2005.
[7] Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, et al. Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. Science 318:1150-1155, 2007.
[8] Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. Cell 131:1164-1178, 2007.
[9] Rust NC, Schwartz O, Movshon JA, et al. Spatiotemporal elements of macaque v1 receptive fields. Neuron 46:945-956, 2005.
[9a] Stanford TR, Quessy S, and Stein BE. Evaluating the Operations Underlying Multisensory Integration in the Cat Superior Colliculus. J Neurosci 25: 6499-6508, 2005.
[10] Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature 442:164-171, 2006.
[11] Ohki K, Chung S, Ch’ ng YH, et al. Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex. Nature 433:597-603, 2005.
[11a] Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nature Neurosci 8:1263-1268, 2005.
[12] Sommer MA, Wurtz RH. Influence of the thalamus on spatial visual processing in frontal cortex. Nature 444: 374-377, 2006.
[13] Bays BM, Wolpert DM, Computational principles of sensorimotor control that minimize uncertainty and variability Journal of Physiology. 578:387-396, 2007.
[13a] Daw ND, O’ Doherty JP, Dayan P et al. Cortical substrates for exploratory decisions in humans, Nature 441:876-879, 2007.
[14] Koekkoek SKE, Hulscher HC, Dortland BR, et al. Cerebellar LTD and Learning-Dependent Timing of Conditioned Eyelid Responses. Science 301:1736-1739, 2003.
[15] lacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V et al. Grasping the Intentions of Others with One’ s Own Mirror Neuron System. PLOS Biology 3:e79, 2005.
[16] Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature 453:869-878, 2008.

◆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・インターフェイス）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	ブレイン - マシン・インタ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	◎	↗	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。ヒト侵襲型 BMI 用の電極等を開発した cyberkinetics 社がヒトへの臨床応用から撤退したことが注目される。
欧州	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	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。米国に比べ、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。
中国	研究水準	△	↗	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	△	→	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	△	↗	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	△	→	特筆すべき点はない。
	産業技術力	△	→	特筆すべき点はない。
全体コメント：米国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］

(5) 生体の恒常性調節機構

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果たしている。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。

日本

この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、各種生理作用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。特に摂食や生体エネルギーレベルと概日リズムの相互作用について、肥満防止の観点からも強力に進められている［7,8］。現在企業においては、わかっているだけでも日米の薬品会社 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。近年は、末梢から中枢への情報伝達のメカニズムや性ホルモンの視床下部への作用に関する報告がされている。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［9］。また、基礎研究のレベルでも、BDNF の肥満症治療への応用などが試みられている。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［10］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［11］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。ドイツや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 [12,12a,12b,12c]。

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。

［1］Friedman JM. 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］Asher G, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell 134:317-328, 2008.
［8］Nakahata Y. et al. Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. Science 324:654-657, 2009.
［9］Bingham MJ, Cai J, Deehan MR. Eating, sleeping and rewarding : orexin receptors and their antagonists. Curr Opin Drug Discov Devel 9:551-559, 2006.
［10］Siepka SM, et al. Circadian mutant Overtime reveals F-box protein FBXL3 regulation of cryptochrome and period gene expression. Cell 129:1011-1023, 2007.
［11］Liu AC, et al. Mammalian circadian signaling networks and therapeutic targets. Na Chem Biol 3:630-639, 2007.

[12] Vaisse C, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. Nat Genet 20:113-114, 1998.
[12a] Krude H, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nat Genet 19:155-157, 1998.
[12b] Meyre D, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. Nat Genet 41:157-159, 2009.
[12c] Loos RJ, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. Nat Genet 40:768-775, 2008.

◆恒常性（神経ペプチド、視床下部、生物時計）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。特にオレキシンやグレリン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	○	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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	◎	↗	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	△	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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	○	→	特筆すべき点はない。
	産業技術力	×	→	特筆すべき点はない。
中国	研究水準	△	→	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	△	↗	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。
韓国	研究水準	△	→	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	△	↘	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。
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　［◎：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］

（6）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脅威として 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るが、中国において大規模な研究投資が始まり、人材育成も進み始めた。今後アジア諸国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。情報網の著しい発達に伴って、研究特色の地域性が次第に失われつつあるように感じられる。

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。

マウスを用いた研究は、いまや遺伝子と脳機能をつなぐ研究には欠かせないものとなってきている。個々の研究者レベルは比較的高いが、小規模的なものが多く、研究スピードも速くはない。米国で見られる様な neuroscience program の存在、大学・研究機関内外での連携・支援システム、および動物施設の整備などの問題が解決されれば、飛躍的な進歩が見込める分野の一つである。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

未だに研究費、研究者の数・質ともに潤沢であり、アジア、欧州を中心に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。多くの大学で neuroscience program が存在し、大学・研究機関内での連携・支援もしっかりとしており、後進の育成にも余念がない。また、Neuroscience Blueprint のように、大規模な共通基盤的プロジェクト（系統的 KO マウス作製、大規模遺伝子発現解析など）に資金を投入、実施することも大きな特徴である。全国の小規模研究室は、このような大規模プロジェクトの成果であるリソースやデータベースを活用することができるため、競争力がさらに高くなっている。米国を中心として欧州にもまたがる Decade of Mind 運動によって、文理医工に亘る総合科学としてヒトの認知・行動を究明しようとする気運が盛り上がりつつある。また、脳神経科学の教育への応用を探ろうとする動きも活発化している。

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、動物活動家などによる障害が益々増大しつつあり、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の建設を行ったり、Eumorphia、Eumodic のようなミュータントマウスの表現型解析とそのデータベース作製を行うなど、欧州一体となり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。ただし、2005 年には北京師範大学認知神経科学研究所 が設立され、覚醒状態の霊長類脳を対象とした実験施設も備えられて、現在博士課程以上の研究員 200 人以上を擁する規模の大きな研究拠点をなしている。応用研究への展開はまだ見られないが、米国などに流出した人材が帰国して研究室を立ち上げる傾向が高まり、今後の動向に注目すべきところが多い。

また、2004 年から「学習に関連した脳神経科学の研究プラットフォームと情報ウェブサイト構築（Building Resource platform and information website for research on learning-related neuroscience)」という国家的プロジェクトが教育部の所管で始まっており、拠点のひとつとして南京の東南大学に学習科学センターが設立されている。2008 年 10 月には International Mind Brain and Education Society（IMBES）のアジア圏初の国際会議として、Asia-Pacific Conference on Mind Brain and Education を開催している。これらの機関の他、上海の Institute of Neuroscience や Shanghai Institute of Brain Functional Genomics、北京の National Institute of Biological Sciences に代表されるように、北米の大学・研究機関で活躍する中国人研究者が中国の研究機関を兼任し、リーダーシップをとる例が急増している。これらの北米で活躍する研究者が主催する中国内の研究室には、欧米で訓練を受けた優秀な若手研究者が帰国・参加しやすい状況が生まれており､これらを核に国内の神経科学のレベルは急速にアップしている。分野としては、神経分化メカニズムの研究、正常な脳と疾患脳での神経可塑性研究などの分子・認知神経科学に重点が置かれているようである。

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り、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るが、総体的には世界の後塵を拝している。ただ 1990 年代に法改正を行い神経科学（特に認知症などの脳疾患克服のための応用に結びつきやすい分子神経科学）に重点的な資金配分を開始し（約 500 億ウォン / 年）、KIST や Seoul National University などの研究室に重点的な配分を行ってきた成果がようやく出始め、トップジャーナルへ論文が掲載され始めている。さらに、来年度から、3,800 億ウォンを投じて Center for Neuroscience を設立することとなった。年間の神経科学予算を 500 億ウォンから、1,500 億ウォンに 3 倍増させ、これをこのセンターを通じて配分し、Center for Neuroscience を中心に海外研究者とも積極的な研究交流をする予定である。

インド

NCBS や NIMHANS など国立の研究機関の主導により研究レベルの底上げが計られているが、中韓に比べてもまだまだこれからという状況である。

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

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。遺伝子改変マウスを用いた研究は環境次第で飛躍的進歩が見込める。
	技術開発水準	○	↗	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	○	↗	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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。
	産業技術力	◎	↗	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	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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	○	↗	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。
中国	研究水準	△	↗	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。ただし、2004 年を境に中核研究機関や国家予算の投資が始まっており、今後の動向には注目していく必要がある。
	技術開発水準	△	→	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	△	→	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	△	→	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	△	→	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	△	→	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。
インド	研究水準	△	→	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	△	→	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。
	産業技術力	△	→	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。
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］

（7）神経系の疾患

基礎・臨床研究ともに米国が世界をリードしている。欧州は国によって差異があるが、ベルギー、ドイツにおいて質の高い研究が展開されている。日本のアルツハイマー病（AD）に対する研究水準は高く、遅れていた臨床研究基盤の整備についても、サロゲートマーカー同定のための臨床研究 J-ADNI の進展により、改善への期待がもたれている。一方、精神疾患研究においてはゲノム DNA、神経画像データ、死後脳など、研究に必要なリソースの蓄積が海外に比べて立ち遅れている。全体的に医師主導の臨床試験研究や多施設間での臨床試験研究も少ないことが課題である。

日本

アルツハイマー病（AD）に対する研究水準は高く、最近は特に病因となるアミロイドベータタンパク質 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 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 [1,1a] 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。この中でサロゲートマーカー同定のための臨床研究 J-ADNI が厚労省、経産省 NEDO の支援により 2008 年から本格的に開始され、順調に進展している事は特筆される [2]。

精神疾患研究に関しては、少数の研究者の高水準の研究があるものの [3,3a,3b]、研究者数・研究費配分が絶対的に不足しており、ゲノム DNA、神経画像データ、死後脳など、研究に必要なリソースの蓄積も海外に比べて大きく立ち遅れている。基礎研究でも動物実験の結果を精神の病態に結びつけようとする動きはあるものの、実際の精神疾患の分子病態を臨床研究から明らかにし、臨床と基礎をつなげる研究が著しく乏しい現状にある。遺伝子研究では 10 を超える大学 / 施設がサンプルを提供し合って 5376 検体で関連研究を行う JIRAS が発足したがアジアなどでの国際的協調には至らず、欧米の 1 万検体で GWAS を検討する多国籍コンソーシアムには及ばない。統合失調症においては、関連遺伝子の同定から出発する分子レベルでの研究が進められているが、米国には及ばない。臨床研究では、神経画像研究が増加しているが、縦断的研究や臨床試験と組み合わせた多施設共同研究において欧米と比べて大きく立ち遅れている。うつ病・PTSD・自閉症については、研究者人口が少なく、基礎研究･臨床研究とも欧米に大きく水を空けられている。

自閉性障害においては、東田らのオキシトシン関連分子 CD38 ノックアウトマウスの社会性行動異常［4］、内匠らの 15q11-13 重複のモデルマウス作出成功 [5] は、世界にインパクトを与えた。CADPS2（ Ca（2+）-dependent activator protein for secretion 2）のノックアウトマウスで、自閉性障害との関係を論議されている BDNF の放出障害があり、自閉性障害類似の行動異常を呈することが報告された［6］。さらに自閉性障害患者に exon3 欠失があることから、neurotrophin の放出機構と自閉性障害の関連が注目されている。Neuroligin3,4 に始まった自閉性障害とシナプスの関連は、日本でも検索され、RA175/SynCAM/CADM1 にも 2 家系に報告された［7］。家族性の言語障害の原因遺伝子

FOXP2 の変異を導入したマウスが、超音波音声記録で明らかなコミュニケーションの低下を示し、さらに小脳プルキニエ細胞の成熟障害を呈していることから、言語、コミュニケーションの統合的能力成立に小脳が重要なことが示された［6］。CAPS2 の欠損マウスも小脳の発達と機能に異常を呈することから［8］、発達障害の局在として小脳の重要性が注目され始めた。

全体的に、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るが、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。海外の研究と比較して、医師主導の臨床試験研究や多施設間での臨床試験研究も少ない。神経画像技術について、近赤外線スペクトロスコピーの開発・精神疾患への応用で世界をリードしているが、諸外国、特に米国ではまだ普及が進んでいない。

米国

AD においては、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。抗 A β 抗体 bapineuzmab の第 II 相臨床試験の結果が 2008 年 7 月に発表され、臨床症状の改善が部分的であったことから、より早期の介入の必要性が指摘されている。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）はサロゲートバイオマーカーに関して順調にデータを提供し、新薬開発を加速している［2］。

精神疾患に対する基礎研究レベルも非常に高く、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 [9,9a,9b,9c,9d]。統合失調症については、分子レベルでの研究、神経画像と臨床試験を結びつけた多施設共同研究などの点で諸外国をリードしている [10]。PTSD については、ベトナム戦争帰還兵の研究から端を発した伝統があり、基礎研究・臨床研究とも世界随一を誇る [11,11a]。自閉症についても、近年当事者らの働きかけもあって莫大な研究予算が投入されており、専用の研究施設やコーホート研究も整備されている。

自閉性障害に関しては、原因遺伝子としてシナプス接着蛋白をコードする neuroligin3、4 の変異が 2003 年に報告されて以来、米国が自閉性障害の分子病態の研究をリードし続

けている。予防接種との関係が政治的な様相をも呈しつつも長年議論されてきた状況も、自閉性障害研究に研究費が投入されている現状がある。2007 年には　neuroligin3 の変異を導入したマウスは、抑制性シナプスの異常亢進を示していることが報告され［12］、病態の背景に興奮性シナプスと抑制性シナプスのバランス障害があることが示唆された。一方、ヒトで遺伝子転写の抑制機構を担う silencing　gene の変異による最初の疾患として注目されていた Rett 症候群については、原因遺伝子 MeCP2 の機能障害は他の遺伝子の転写抑制障害ではなく、逆に転写活性化の障害であると報告され［13］、今後、ターゲット遺伝子の検索が待たれる。また､MBD1 の KO マウスで社会性行動異常が報告され[14]、メチル化部位結合タンパクファミリーと自閉性障害の関係に関するデータが蓄積されつつある。自閉性障害は言語機能を始めとするコミュニケーション障害と社会性障害とを主とし、社会性機能を担当する脳　social　brain の局在解析が fMRI を中心に報告されているが、候補部位であった Temporo-patietal　junction も含めて、社会性脳の局在は依然として課題である［15］。脆弱 X 症候群のモデルマウスの分子病態として mGluR5 の異常増加がみられることから、antagonist である fenobam の経口投与がマウスで報告され、さらにヒトでの第一報があったが、評価は今後である。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

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 [16,16a]。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。

精神疾患に関する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。英国では、精神疾患の社会経済コスト試算が大規模に行われ［17］、トータルコストは年間 486 億ポンド（約 10 兆円）、20 年後にはその 2 倍に迫ると報告している。こうした客観的試算を根拠に、精神疾患の予防・修復を進め、国民の精神的資本や精神的幸福を高めることを国家目標としている［18］。こうした背景から、精神疾患に対する基礎研究レベルは高く、とくに遺伝子研究では多国籍コンソーシアムを形成して 1 万検体を用いた GWAS が行われ、検体数と資金の規模では国家プロジェクトレベルの体制を整備している。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。統合失調症では、統合失調症前駆期・初発統合失調症の早期介入に関する臨床研究が英国、オランダ、ドイツ、オーストラリア等で盛んとなり、この分野では米国を凌駕する。うつ病・PTSD・自閉症に関しては、米国より立ち遅れている。

自閉性障害では、シナプス骨格たんぱくの一つである Shank3 に変異が報告されたこと

は、自閉性障害とシナプス形成の直接の関係を示すものとして注目されている［19］。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。ただし、自閉性障害においては、みるべき成果はない。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）

・尾崎紀夫：統合失調症　ゲノム研究の動向を中心に　精神薬療研究年報 (1346-1702)41 号 Page7-8(2009.03)
・服巻 保幸　ローカスおよびゲノムワイド関連解析による統合失調症の分子基盤の解 http://lifesciencedb.jp/houkoku/pdf/C-43.pdf
・福井次矢「我が国の臨床研究の現状と課題」学術の動向　2006.8　p12-17, 2006
・矢崎義雄「臨床試験推進の基盤整備について」学術の動向　2006.8　p18-24, 2006
・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
・Lupski JR. Schizophrenia : Incriminating genomic evidence. Nature 455 : 178-179. 2008
・International Schizophrenia Consortium.　Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature 455 : 237-241. 2008
・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

[1] Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, et al. The role of presenilin cofactors in the secretase complex. Nature 422:438-441, 2003.
[1a] Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. Nat Med 6:143-150, 2000.
[2] ADNI（Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative）Scientist’s Home http://www.adni-info.org/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=18&Itemid=42
[3] Arai M, Yuzawa H, Nohara I, et al. Enhanced Carbonyl Stress in a Subpopulation of Schizophrenia. Arch Gene Psychiatry (in press).
[3a] Watanabe A, Toyota T, Owada Y, et al.Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. PLoS Biol 5: e297, 2007.
[3b] 笠井清登、加藤忠史、樋口輝彦：日本における精神疾患研究の現状と展望．医学のあゆみ 231: 943-947, 2009.
[4] Jin D, Liu HX, Hirai H, et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. Nature 446: 41-45, 2007.
[5] Nakatani J, Tamada K, Hatanaka F, et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. Cell 137: 1235-1246, 2009.
[6] Sadakata T, Kakegawa W, Mizoguchi A, et al. Impaired cerebellar development and function in mice lacking CAPS2, a protein involved in neurotrophin release. J Neuroscience 27：2472-2482, 2007b.
[7] Zhiling Y, Fujita E, Tanabe Y, et al. Mutations in the gene encoding CADM1 are associated with autism spectrum disorder. Biochem Biophys Res Commun. 377: 926-929, 2008.
[8] Fujita E, Tanabe Y, Shiota A, et al. Ultrasonic vocalization of Foxp2（R552H）-knock in mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells. Proc Natl Acad Sci.USA 105：3117-3112, 2008.
[9] Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. Nature 460:744-747, 2009.

[9a] International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature 460:748-752, 2009.
[9b] Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. Nature 460:753-757, 2009.
[9c] Wang H, Westin L, Nong Y, et al. Norbin is an endogenous regulator of metabotropic glutamate receptor 5 signaling.　Science. 326:1554-1557, 2009.
[9d] Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. Mol Psychiatry 13:570-584, 2008.
[10] Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al (HGDH Study Group). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 62:361-370, 2005.
[11] Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, et al. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 63:550-556, 2008.
[11a] Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nat Neurosci 5:1242-1247, 2002.
[12] Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR,et al. A neurologin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmissioni in mice. Science 318：71-76, 2007.
[13] Chahrour M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurologic disease, activates and represses transmission. Science 320：1224-1229, 2008.
[14] Allan AM, Liang X, Luo Y. Pak C, Li X, Szulwach KE, Chen D, Jin P, Zhao X. The loss of methyl-CpG binding protein 1 leads to autism-like behavioral deficits. Human Mol Genet 17：2047-2057, 2008.
[15] Mitchell JP. The activity of right temporo-prietal junction is not selective for theory-of-mind. Cereb cortex 18：262-271, 2008.
[16] Wakabayashi T, Craessaerts K, Bammens L, et al. Analysis of the gamma-secretase interactome and validation of its association with tetraspanin-enriched microdomains. Nat Cell Biol. 11:1340-1346, 2009.
[16a] Winklhofer KF, Tatzelt J, Haass C. The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. EMBO J. 27:336-349, 2008.
[17] 英国の精神疾患コスト試算（King’s Fund, 2008）http://www.kingsfund.org.uk/publications/kings_fund_publications/paying_the_price.html
[18] Beddington J et al : The mental wealth of nations. Nature 455 : 1057-1060, 2008.
[19] Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorder. Nature Genet 39：2-27, 2007.

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	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・人材の不足が目立つ。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	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の遅れで、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	研究水準	◎	↗	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アプローチなどが積極的に行われている。自閉性障害の分子病態の研究でも世界的に優位である。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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	◎	↗	自閉性障害とシナプス形成の直接の関係性を示す成果など、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。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。ただし、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。
	技術開発水準	◎	↗	英国・スイス・ドイツでは大手の製薬企業の合併により、研究開発への多額の投資が可能であり、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	◎	↗	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。
中国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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	△	→	特に目立ったものは無い。
韓国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	△	↘	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	△	→	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・データ（ゲノム、神経画像データ、死後脳、コーホート研究）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・配備が強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　[◎：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]

(8) 計算論・ニューロインフォマティクス

(8-1) 計算論

各国においてスパコンを応用した計算理論と脳神経科学の知見の融合研究の推進が始まっており、米国では神経解剖データの解析にマシン学習の方法論を応用し、脳の局所神経回路を 3 次元的に再構成する計画（コネクトミクス）も展開されつつある。人材育成は米国における大学院教育が主体であり、アジアにおける研究者数の増加、研究者層の厚みを支えている。日本における計算理論への需要は高いが、膨大な生データに立ち向かえる人材不足が顕著であり、計算論、実験とも、大学院等での関連教育体制の早急かつ抜本的な改善が望まれる。

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」のイニシアチ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。しかし世界的にも脳研究は益々学際的な方向に進んでおり、方法論の違いによる分類は時代のニーズにそぐわない面も出てきており、近年、「脳を創る」は「脳を知る」など他の領域とともに、発展的に解消されるに至っている。

内部モデルに基づく運動制御 [1,1a]、強化学習理論に基づく行動選択 [2,2a]、神経スパイクの統計解析 [3,3a] 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た。しかし近年、実験との融合的研究やシステムバイオロジー的研究が一部で進み [4,4a]、シナプスレベルのモデル [5,5a] や確率モデル [6,6a,6b] など、日本から有望なモデルの提案もされ、また多点電極記録などの独自のデータ解析手法の開発などもなされている [7,7a]。これらの研究の中には次世代スパコンの導入によって加速されるものもあり、今後の発展に期待が寄せられる。また神経回路の理解に向けた試みが盛んになりつつあり、JST CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」が 2009 年に始動したが、当該領域の重要な要素であるべき計算論分野からの更なる参画が期待される。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、企業なども巻き込み、展開が期待される。

2008 年度より「文科省脳科学研究戦略推進プログラム」による Brain Machine Interface 研究プロジェクトおよび JST さきがけ「脳情報の解読と制御」が始動し、また次世代スパコン開発に脳のマルチスケールシミュレーションが位置づけられるなど、計算理論への需要は高いが、膨大な生データに立ち向かえる人材の供給が追いついていないのが現状である。人材不足の背景に、計算論、実験とも、大学院等での専門教育の幅が狭いことに起因する部分があるものと思われ、早急かつ抜本的な改善が望まれる。

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・インターフェイス研究も、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 [8,8a,8b]。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。またスパコン応用では、IBM が DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency) の支援を受け、ネコの脳ぐらいの細胞やシナプス数をもつ神経回路モデルのシミュレーションが試みられている。また神経解剖データの解析にマシン学習の方法論を応用し、脳の局所神経回路を 3 次元的に再構成する計画（コネクトミクス）も展開されつつある [9,9a,9b]。

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、ドイツ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 [10]。またスペインでも優秀な生理学者や物理学者が協力し、脳機能を融合的に研究するプロジェクトが立ち上がっている。またスパコン利用の生命・脳研究も盛んになりつつあり、ドイツでは EU の FP7 による助成による関連研究所の強化が計画されている。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 [11]。

中国

実用に結びつきやすいゲノム、バイオテクノロジーなどに比べ、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。しかし上海の神経科学研究所には日本の理化学研究所の研究員であった研究者が、計算論のラボを開いている。また、スパコン並みの性能を、商用インテルプロセッサーと GPU を組み合わせで実現した中国製の高性能スパコンが話題になっている（天河一号)。GPU を組み合わせて最高性能を引き出すノウハウが専門家の間で高く評価されており、脳研究を目指したものではないが、気になる存在である。中国の経済発展は、米国で計算論を学んだ若手研究者の自国への関心を高めており、中国政府も彼らの帰国に熱心なことから、今後、侮れない勢力に成長する可能性をもっている。

韓国

ソウル大、KAIST などの研究機関において、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。神経や計算論の研究を活性化させるために、欧州などから研究者を兼務で招聘している例もある。

[1] Imamizu H, Kawato M. Neural correlates of predictive and postdictiveswitching mechanisms for internal models. J Neurosci 28:10751-10765, 2008.

[1a] Imamizu H, Kuroda T, Miyauchi S, et al. Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. Proc Natl Acad Sci USA. 100:5461-5466, 2003.

[2] Ito M, Doya K. Validation of decision-making models and analysis of decision variables in the rat basal ganglia.J Neurosci 29:9861-9874, 2009.

[2a] Samejima K, Ueda Y, Doya K, et al. Representation of action-specific reward values in the striatum. Science 310:1337-1340, 2005.

[3] Miura K, Tsubo Y, Okada M, Fukai T. Balanced excitatory and inhibitory inputs to cortical neurons decouple firing irregularity from rate modulations. J Neurosci 27:13802-13812, 2007.

[4] Shinomoto S, Kim H, Shimokawa T, et al. Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex. PLoS Comput Biol. 5:e1000433, 2009.

[4a] Suzuki I, Takenouchi T, Ohira M,et al. Robust model selection for classification of microarrays. Cancer Inform 7:141-157, 2009.

[5] Urakubo H, Honda M, Froemke RC,et al. Requirement of an allosteric kinetics of NMDA receptors for spike timing-dependent plasticity. J Neurosci 28:3310-3323, 2008.

[5a] Tanaka K, Khiroug L, Santamaria F,et al. Ca2+ requirements for cerebellar long-term synaptic depression: role for a postsynaptic leaky integrator. Neuron 54:787-800, 2007.

[6] Yukinawa N, Oba S, Kato K, et al. A multi-class predictor based on a probabilistic model: application to gene expression profiling-based diagnosis of thyroid tumors. BMC Genomics 7:190, 2006.

[6a] Yoshida W, Ishii S. Resolution of uncertainty in prefrontal cortex. Neuron 50:781-789, 2006.

[6b] Sakai Y, Fukai T. When does reward maximization lead to matching law? PLoS One 3:e3795, 2008.

[7a] Takekawa T, Isomura Y, Fukai T. Accurate spike-sorting for multiunit recordings based on wavelet transform and robust variational Bayes. Eur J Neurosci, in press.

[8] Koyama S, Chase SM, Whitford AS, et al. Comparison of brain-computer interface decoding algorithms in open-loop and closed-loop control. J Comput Neurosci, 2009, Epub ahead of print.

[8a] Velliste M, Perel S, Spalding MC, et al. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. Nature 453:1098-1101, 2008.

[8b] Li Z, O’ Doherty JE, Hanson TL,et al.Unscented Kalman filter for brain-machine interfaces. PLoS One 4:e6243, 2009.

[9] Turaga SC, Murray JF, Jain V, et al. Convolutional Networks Can Learn to Generate Affinity Graphs for Image Segmentation. Neural Comput,2009, Epub ahead of print.
[9a] Livet J, Weissman TA, Kang H,et al. Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. Nature 450:56-62, 2007.
[9b] Kerr JN, Denk W. Imaging in vivo: watching the brain in action. Nat Rev Neurosci 9:195-205, 2008.
[10] Markram H.The blue brain project. Nat Rev Neurosci 7:153-160, 2006.
[11] Frith C, Frith U. Theory of mind. Curr Biol 15:R644-646, 2005.

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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	○	↗	XooNIps 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。大規模脳モデルの研究はペタコンプロジェクトが開始され、今後の展開が期待される。
	産業技術力	○	→	技術的な基盤は有するが、産業的には特筆すべき点はない。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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。また、IBM は DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency) の支援を受け、ネコ脳レベルの細胞とシナプス数をもつ神経回路モデルのシミュレーションを行っている。
	産業技術力	◎	↗	ソフトウェア、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	◎	↗	基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。特にドイツとスペインの台頭がみられ、欧州全体は米国をしのぐ勢いがある。
	技術開発水準	◎	↗	英国、ドイツ、スイスなど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	◎	↗	最近の IT 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。
中国	研究水準	△	→	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かったが、日本から帰国した研究者が上海の神経科学研究所にラボを設立するなど、萌芽的な取り組みが始まっている。米国での経験を持つ若手研究者の帰国後の活動次第で侮れない勢力に成長する可能性がある。
	技術開発水準	x	→	商用インテルプロセッサーと GPU を組み合わせで実現した中国製の高性能スパコン（天河一号）などが今後脳研究に応用されていくか、注目していく必要がある。
	産業技術力	x	→	特筆すべき点はない。
韓国	研究水準	△	→	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	○	→	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	△	→	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：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、成果を挙げ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未だ十分理解されていない。理工系の研究者の参画を促す計画が必要である。				

（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］

(8-2) ニューロインフォマティクス

脳神経科学に関する計算論的研究分野は、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、それに続く欧州諸国が世界をリードしている。日本も基礎研究レベルでは成果を挙げている研究者もいるが、ニューロインフォマティクス分野に関しては、その重要性が未だ十分理解されていないのが現状である。2010 年に神戸で開催される INCF Congress of Neuroinformatics が、国内の神経科学者と理工系の研究者の相互理解を促す機会となることが期待される。

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］。2002 年に理研・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［4］、最近では大学図書館や機関リポジトリにも利用されている。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 NI 国際統合機構（INCF）が発足したことを受け、NIJC として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 数分野のプラットフォームが構築・公開運用されている。こうした日本ノードの展開は、本年 5 月に行われた INCF の国際評価において、好事例として紹介された。2008 年には第 1 回 INCF Congress on Neuroinformatics、2009 年には第 2 回がチェコで開催された [6]。2010 年の第 3 回は神戸で、国内の関連 3 学会と連携し開催される予定である［7］。一方、2008 年度より「文科省脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）」Brain Machine Interface 研究プロジェクトが始動した。同プログラムにおいては、BMI データベースの構築が計画されており、関係者によりデータフォーマットや解析プラットフォームの規格化など、神経情報基盤の整備について具体的な議論が始まろうとしている。

米国

1993 年から NIMH が中心となり Human Brain Project（HBP）、2005 年から NIH の Blueprint［8］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［9］を公開している。また現在、より発展的なプラットフォーム NIF (Neuroscience Information Framework)［10］の構築が進められている。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。また、米国ノードは国内の調整が NSF を中心に進んでおり、現在、Society for Neuroscience の NI 委員会が窓口となっている。

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プロジェクトを設定において、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イスを開発し、神経疾患や障害者へ応用、また、脳のシミュレーション・プラットフォームの構築などが進められている［11］。

英国では、Brain Science Program［12］として Neuroinformatics Network で、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たが、2007 年 9 月からは INCF 英国ノードとして活動を継続している［13］。また、科学全般を対象としたデータグリッド構想 e-Science Program 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の構築を進めている。この一環として 2006 年から 4 年プロジェクトとして全英の大学、研究機関からなるコンソーシアムの下に CARMEN（Code Analysis, Repository and Modelling for e-Neuroscience）［14］が始まっている．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。独国も全国 4 地区のコンソーシアムからなる Bernstein Computational Neuroscience Center［15］を立ち上げ、その一環として、ミュンヘンに INCF ドイツノードが発足し運用を始めている［16］。また、2006 年に理研で開催した第 1 回日独 CNS シンポジウムに続いて 2009 年 5 月に第 2 回のシンポジウムがベルリンで開催され[17]、現在、両国間の更なる交流を推進する計画が進んでいる。その他、INCF Congress2009 がチェコで開催されるなど、欧州の 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・インド

中国・韓国は OECD の加盟国でないが、目下、INCF 参加を検討中である。中国は最近、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たが、最近、ソウル大学に Brain and Cognitive Science 学科が創設され、英・米の一流の脳科学研究者を併任教授として迎え、新しい展開を進めている [18]。インドも最近 INCF に参加し、国立の脳科学研究所［19]、生物科学研究所 [20］を立ち上げ、IT を取り込んだ NI 研究の推進を始めている。

［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−視覚系を中心に−」オーム社、(2006)
［4］http://xoonips.sourceforge.jp/
［5］http://www.neuroinf.jp/
［6］http://www.incf.org/about/meetings/incf-congress
［7］http://www.neuroinformatics2010.org/
［8］http://neuroscienceblueprint.nih.gov/
［9］http://ndg.sfn.org
［10］http://neuinfo.org/
［11］http://www.neuro-it.net/pdf_dateien/Roadmapv1.1.pdf
［12］http://www.rcuk.ac.uk/research/multidis/mdresprog/brainsci/default.htm
［13］http://www.neuroinformatics.org.uk/
［14］http://www.carmen.org.uk/
［15］http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/990/990-10.pdf

［16］http://www.neuroinf.de/
［17］ http://www.nncn.uni-freiburg.de/termine-en/japanworkshop/view?set_language=en
［18］http://bcs.snu.ac.kr/wiki/Home
［19］http://www.nbrc.ac.in/
［20］http://www.ncbs.res.in/

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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	○	↗	XooNIps 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。大規模脳モデルの研究はペタコンプロジェクトが開始され、今後の展開が期待される。
	産業技術力	○	→	技術的な基盤は有するが、産業的には特筆すべき点はない。
米国	研究水準	◎	↗	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 INCF、神経科学関係の雑誌を巻き込んだ展開が進んでいる。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	ソフトウェア、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	◎	↗	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	◎	↗	ドイツ、英国、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	◎	↗	最近の IT 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。
中国	研究水準	x	→	特筆すべき点はない。
	技術開発水準	x	→	特筆すべき点はない。
	産業技術力	x	→	特筆すべき点はない。
韓国	研究水準	△	↗	これまで応用分野の展開を目指してきたが、最近、脳科学分野の基礎研究を推進する新しい展開が進みつつある。
	技術開発水準	○	→	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	△	→	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：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成果を挙げている研究者もいるが、ニューロインフォマティクス分野に関してはその必要性が未だ十分理解されていない。神経科学者と理工系の研究者の相互理解を促す展開が必要である。				

（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]

(9) 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。

日本

欧州の本家以外でミラーニューロンの実験研究を早くから展開してきたほか、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、理研脳センターに情動と社会性に関する研究推進の予算措置がなされた。また、文部科学省の脳科学研究推進プログラムでは「社会脳」が課題としてとりあげられている。

ニューロエコノミクス（神経経済学）、ニューロマーケティング、ニューロポリティクスなどの応用研究はまだ萌芽的であるが、大阪大学や東京大学で関連研究が開始されている。企業等においては、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おり、トリとヒトでミラーニューロンが新たに記録されるなど、ミラーシステム研究が加速している。ニューロエコノミクス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。また、政治や司法における社会神経科学的知見の適用に関して議論がなされている。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、FP7 において開始された各種プロジェクトが成果を得るにはまだ時間がかかると思われる。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いるほか、2009 年 2 月には欧州（欧州科学財団）と日本が合同で ESF-JSPS Frontier Science Conference for Young Researchers

を開催するなど、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に関しては慎重姿勢もある。

中国

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。基礎研究に関しては、2006 年から 2020 年まで、という中長期的展望にたった National Medium- and Long-term Plan for Scientific and Technological Development による研究推進が始まっており、現在 70 以上の研究プロジェクトが立ち上げられている。

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。

◆社会性脳科学（ミラーニューロン、共感、ニューロエコノミクス、ゲーム理論、言語）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	欧州の本家以外でミラーニューロンの実験研究が盛んな代表国。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	○	↗	ニューロエコノミクス、ニューロマーケティングなどの応用研究が始まりつつある。企業等においては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	△	↗	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	研究水準	◎	↗	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おり、トリとヒトでミラーニューロンが新たに記録されるなど研究が進んでいる。ニューロエコノミクス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。
	技術開発水準	◎	↗	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	○	↗	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	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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さ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	△	→	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。
中国	研究水準	△	↗	2006-2020 年まで、という中長期的展望の研究推進が開始され、学習と脳科学に関する研究投資も行われている。米国からの帰国人材も多く、今後の展開が注目される。
	技術開発水準	△	→	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。
韓国	研究水準	△	→	特に目立った基礎研究の動きは見られない。
	技術開発水準	△	→	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。
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の動向に関しては、シンガポールやカタールで、ニューロエコノミクスをはじめとするヒト社会性脳科学研究への投資が始まっている。金融危機などの影響で米国の基礎研究環境が悪化し、研究人材の頭脳流出が始まりつつあることから、今後急速に展開し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]

2.2.3　発生・再生

2.2.3.1　概観

発生・再生分野の研究の進展と変化はここ数年著しいものがある。欧米にみられる積極的な資金の投入と中国や韓国にみられる欧米から自国に戻ってきた若手研究者の活躍などによって、研究発表数は大きく増加していると言える。平成 19 年度に実施した国際比較の結果を踏え、見直しを行った。見直しに当っては、その後に特筆すべき進展や変化が見られた領域・課題に注力した。これらの作業の結果に基づいて、我が国の発生・再生分野の研究状況の位置付けと方向性を概観する。

先ず、発生・再生・幹細胞全ての分野で、依然として米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維持していると判断できる。しかし、日本、欧州も十分米国をしのぐ成果を挙げることができる得意分野を数多く確立している。また、全分野の平均レベルを見ても、米国が先行してはいるものの、日本と欧州では、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研究レベルは近年、急速に変化して若手を中心に成果を出している。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ここ数年、投稿数は増えており、特に中国の若手研究者の増加と成果は加速度的に増加しているといえる。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すほど着実に研究を推進している。このことは、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いることを示しているものの、まだ欧米との差は完全には縮まっているとは言い難い。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、これを推進するための体制が整備されると共に研究が精力的に展開されつつある。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発信されている。従って、一般的には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部分もあるが、再生開発技術などでやや遅れをとっている部分もみられるようになった。とは言え、これらの研究成果を再生医療にイノベートさせるには、同時並行的に倫理面の課題も含め、たとえば「生細胞による三次元組織・器官の再構築のための技術開発」などの関連領域研究の推進と再生医療の実現に不可欠な体制整備が急がれる。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、とりわけ畜産の分野にあっては研究レベルの向上が実績をあげてきている。

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や異分野横断的な AHEAD（Alliance for the Human Epigenome and Disease）の計画（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、分野横断的あるいは分野全体を巻き込んだ大きな流れは現在なお生み出されていない。したがって、たとえば、興味を持った遺伝子の少なくとも 10 ～ 20%について突然変異が導入された ES 細胞を、EU のプロジェクトや北米のプロジェクトから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。

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、現在、欧米からの若手研究者の中国や韓国への帰国と合わせて、国家戦略として研究開発と発信を行っている中国や韓国、シンガポールなどと東アジア研究ネットワーク構想もひとつの試案となると考えられる。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、それぞれ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。

◆発生分野

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	ES 細胞、組織幹細胞の培養法と解析をはじめ、万能細胞の作出に成功するなど、発生・再生分野では米国を凌ぐ領域は少なくなく、この分野の研究水準は欧州先進諸国に勝るとも決して後れておらず、米国と近接する高水準を維持している。しかし、現時点では米国や欧州に見られるような長期的戦略がなく、将来が憂慮される。
	技術開発水準	○	↗	米国に比べて明かに後れをとってはいるが、近年 ES 細胞、万能細胞の培養や解析の技術（京大、理研等）や、1 分子イメージング、胚発生のリアルタイムイメージング（大阪大等）などの研究技術開発が急速に進捗しつつあり、発生・再生分野全体としては、欧州と同程度あるいはむしろやや進んでいると判断できる。
	産業技術力	○	→	倫理、社会的コンセンサスの確立が未だ為されず、ためになお規制のハードルが非常に高い。これらの条件が大学等の研究機関の研究者と企業との連携や企業のコミットメントを阻害しており、産業技術力は米国に大きく離されている。
米国	研究水準	◎	→	発生・再生分野全体を通じ、世界のトップレベルを維持している。この分野は脳研究分野と共に、長期的取り組みが不可欠であるが、米国ではポストゲノムとしての ENCODE 計画、幹細胞分化のケミカルバイオロジー等のプロジェクトや異分野横断的な AHEAD（Alliance for the Human Epigenome and Disease）などの長期的計画が進められており、これらの計画や伝統的な世界各国からの人材確保が高い研究水準の不断の維持を支えていると思料される。
	技術開発水準	◎	→	大学等の研究者と企業研究者相互間はもとより、研究者の交流環境が整っており、この分野のどの領域を見ても異分野間の融合的共同研究が盛んに展開されている。これらの条件がケミカルバイオロジーの情報の蓄積やシステムバイオロジーなどの新しい展開あるいは、大学における新しい学部等の開設を促し、高い技術開発水準の維持とその向上に結びついている。
	産業技術力	◎	→	生殖補助医療は欧州に後れをとっているものの、規制のハードルが低く社会的コンセンサスもそれなりに確立されていることで、企業の積極的コミットメントが得易く、また大学等の研究者と企業との連携もよく分野全体として世界のトップレベルを維持している。
欧州	研究水準	◎	→	多様な生物種を用いた発生プログラム研究、英国、ドイツの幹細胞研究、網羅的ノックアウトマウスの作出、世界初の体細胞クローン動物の作出など世界をリードする領域は少なくない。米国、日本と共に、分野全体としては高水準を維持している。また、未だ日本には見られない長期的な計画マウスリバースジェネティックスや Epigenome Network of Excellence（NoE）が欧州諸国共同で展開されていることも注目される。
	技術開発水準	○	↗	ドイツ、英国、スイスにおける顕微鏡による発生現象解析技術、企業との共同による生殖細胞の発生プログラミング因子探索技術、ドイツにおける組織工学用デバイス開発、遺伝子組換えクローンヒツジによるアンチトリプシンタンパク製剤の開発など見るべき成果もあるが、発生・再生分野全体としては、米国はもとより、日本と比べてもいくらか後れをとっている。
	産業技術力	○	→	生殖補助医療の実施率は世界のトップレベルであり、大規模臨床試験の実施力は日本より勝っているが、ベンチャー企業はなお育っておらず、分野全体としては進んでいるものの米国とはなお距離があり、日本と比べてもやや後れている。
中国	研究水準	○	↗	幹細胞研究やヤギ、ウシ、ブタ等家畜の体細胞クローン動物の作出等、注目すべき成果も挙げつつあり、この 1-2 年の成果は大きい、特に米国、欧州から帰国した研究者が各領域でリーダーシップを発揮しつつあり研究水準は急速に向上すると思われる。
	技術開発水準	○	↗	世界初の体細胞クローン水牛の作出に成功した。分野全体としては現在なお技術開発は遅れているが、成果発表はでてきている。基礎研究のレベルアップと相俟って、ことに生薬からの創薬技術、家畜、魚類の品種改良技術等の開発が始まっている。
	産業技術力	○	↗	組換えウシ由来ヒトラクトフェリンや組換えカイコ由来の GU-CSF がそれぞれ前臨床試験、第Ⅱ相試験に入っており、今後、政府の施策と米国、欧州の留学から帰国した研究者のリードにより、畜産及び農水産分野や創薬領域で急速に技術力が向上し、米欧欧米の企業の参加が増加傾向にある。

韓国	研究水準	○	↗	体細胞クローンウシの研究は高水準であり、幹細胞研究も注力されているが、発生・再生分野全体としては研究者も多くなり、研究水準も国家戦略のもとに発展しつつある。特に畜産分野では急速な進歩が予想される。
	技術開発水準	△	↗	分野全体としては特記すべき技術開発は見られない。しかし、米国、欧州から帰国した研究者を中心に皮膚や骨などの修復技術開発や農畜産分野の品種改良技術開発等が進展している。
	産業技術力	△	↗	遺伝子組換え動物による医薬品開発は、未だ成功が見られておらず、多国籍製薬企業の相次ぐ撤退もあって、産業技術力は未だ高いとは言えない。しかし、米国、欧州から復帰した研究者の貢献により、今後、農・畜産分野の産業技術力は向上すると思われる。
全体コメント：米国に追着け追い越せと言うのではなく、技術開発のシーズを生む基礎研究をより一層推進すべきである。また、適確な将来ビジョンの下に長期的な研究開発戦略を策定し、韓国、中国等アジア諸国と緊密に協力すると共に、将来の日本の科学と技術を担う人材を国内外に広く求めて確保し、常に、アジア、オセアニアの科学と技術のリーダーとしての地位を維持することが肝要である。				

（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］

2.2.3.2　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た。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、膨大なゲノム配列・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

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［1］。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。次世代シークエンサーは国内でも普及しつつあるが、その発生研究分野における運用については米国に遅れを取っている。モデリングやシミュレーションを導入した発生学研究は活発化しつつある。

米国

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［2］。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［3］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。また、次世代シークエンサーが普及し、small RNA 解析などへの活用が積極的に進められている。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。2008 年に米国政府は NIH の Roadmap Epigenetics Program に 1 億 9000 万ドルの予算をつけてエピジェネティクスに本格参入した。2010 年に発足が予定されている国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC;International Human Epigenome Consortium）の設立にも欧州と並んで中心的な役割を果たしている。

欧州

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間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［4］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発生分野の研究者と共同で行われている。たとえば、2008 年には EMBL で開発された顕微鏡システム DSLM（Digital Scanned Laser Light-Sheet Fluorescence Microscopy）を用いて、ゼブラフィッシュの胚発生過程が細胞レベルではじめて可視化された。超高解像度光学顕微鏡（STED など）の開発も活発である。

アジア諸国

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、研究水準は急速に向上しつつある。特に、欧米で高レベルの研究を実施している中国人研究者が、中国にも研究室を持つ例が増加しており、線虫･ショウジョウバエ･ゼブラフィッシュ等のモデル生物を用いた質の高い基礎研究論文が近年顕著に増加している。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。

［1］M. Kasahara,S Sasaki,Y Nakatani et al. The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. Nature 447:714-719. 2007.
［2］The ENCODE Project: ENCyclopedia of DNA Elements
http://www.genome.gov/10005107#11
［3］modENCODE
http://www.modencode.org/
［4］Epigenome Network of Excellence
http://www.epigenome-noe.net/

◆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)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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	○	→	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	◎	→	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。
	技術開発水準	◎	→	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	◎	→	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	○	→	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	△	↗	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	△	↗	基盤技術の開発は現時点では活発ではないが、個人ゲノム配列決定プロジェクトなどの大規模プロジェクトへの投資も行われつつある。
韓国	研究水準	○	↗	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	△	↗	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、現時点では顕著な成果は見られない。
シンガポール	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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。

全体コメント：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、エピ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ている。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]

(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や、遺伝研や阪大から各々発表された新たな機能性 RNA の研究など、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持ち、全出生数の 1.8%、およそ 19,000 人が、生殖補助医療を受けて生まれてきている。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、その中でも英国は、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。ドイツの Max-Planck 研にも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牽引し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。生殖補助医療による出生児は、インプリンティング疾患発症率が高い可能性を示唆する疫学的調査報告が、2002 年のドイツ・エッセン大の論文を皮切りに散見され、急速に進む生殖補助医療技術の応用を懸念する意見もある。

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。しかし生殖細胞の発生や分化能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、国内関連法では第三者提供の胚の移植や代理出産についての規定が無く、法的整備の遅れが問題視されている。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。

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	→	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。
	産業技術力	○	→	生殖補助医療を行うクリニックは全国に 650 程存在し、その技術水準は高いが、代理母や配偶子提供はガイドラインによる自主規制が働いている。
米国	研究水準	◎	→	モデル生物、家畜、ヒトいず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。
	技術開発水準	◎	→	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。
	産業技術力	◎	→	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。
欧州	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	↗	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。
	産業技術力	○	→	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姿勢も見受けられる。
中国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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。
	産業技術力	△	↗	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。
韓国	研究水準	△	→	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。
	技術開発水準	○	→	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。
	産業技術力	○	→	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関連法が規定しなかったため無規制の状態であり、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、生まれてきた次世代の生涯にわたる健康への影響を検証するのは難しい。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。科学的技術的問題以前に、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慎重であり、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事などであろう。				

(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]

(3) 幹細胞の自己複製と分化

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. 病因解析による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。しかし、ここ数年の幹細胞のエピジェネティクス修飾をゲノム全体にわたり解析する幹細胞エピゲノム解析も大きく進展し、幹細胞のエピジェネティックスが従来考えられていたよりもはるかに脆弱であることが明らかになってきた [1]。また、ヒト iPS 細胞の遺伝子発現解析が詳細に実施され、ヒト iPS 細胞とヒト ES 細胞が異なる細胞であり、ヒト iPS 細胞の初期化が不完全であることも示された [2]。このような新しい局面を迎えて、今後研究の中心は幹細胞の自己複製や分化に関係する転写因子に関する研究から発生的エピジェネティックス修飾の分子機構の理解へと研究の重点がシフトしていくものと考えられる。また、iPS 細胞技術の初期化抵抗遺伝子の解析から、幹細胞への環境的エピジェネティックスに関して理解が進む可能性がある。これらの研究から、環境的エピジェネティックス修飾を制御することで幹細胞のエピジェネティックスなぜい弱性を克服する技術や、より初期化の機能の高い新規初期化技術などが開発されることが期待される。幹細胞に関する実質的な発明が行われるまでには、まだいくつかの技術革新が必要であり、本分野の研究の加速が求められる。

日本

大学ならびに公的研究機関における基礎研究のレベルは高い。世界のトップレベルの研究成果も多く、質、量ともに米国に次ぐポジッションにあると考えられる。従来から、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞などの体性幹細胞の分野では、その生理学的な動態の解明に関して世界の研究を牽引してきた。また ES 細胞の分野においても自己複製や分化の分子メカニズム解析で重要な研究成果をあげている。初期化の分野では、体細胞核移植法や ES 細胞／体細胞融合法のいずれにおいても先駆的な仕事がなされてきたことが結果として iPS 細胞技術が世界に先駆けて日本で発明された要因となっている。最近では、癌幹細胞や老化幹細胞など幹細胞の機能不全の分子機構に関する研究でもすぐれた成果が上がってきており、様々な疾患に対する新しい治療戦略を提供する可能性がある。一方、産業界ではバイエル薬品によるヒト iPS 細胞技術の開発、DNAVEC 社によるセンダイウイルスベクターを用いたヒト iPS 細胞技術の開発などの研究成果が上がっている。このように、新しい技術革新につながる Seeds 研究は産学ともに世界のトップレベルにあると考えられる。

一方、技術革新を医療 Needs に基づいて実質的な発明へと展開する力は相対的に弱い。例えば、再生医療（細胞治療）の実用化では、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. 最先端の科学的な知見を積極的に取り込みビジネスモデルへと柔軟に翻訳していく人材の不足、2.　臨床研究の低調さなどが上げられる。このような臨床応用に関係する科学基盤は、基礎研究とは根本的に異なっており、基礎研究を充実させることでは問題は解決しない。例えば、iPS 細胞技術の領域でもマウスモデルなどを用いた基礎研究では現在も世界トップレベルの成果を上げているものの、臨床応用に不可欠のヒト iPS 細胞の詳細な性状解析などの実用化研究に関しては日本から重要な研究発信

はまだ行われていない。このような実用化研究を大学や公的機関が担うことは容易ではない、トランスレーショナル研究を担える企業や人材の育成が急務である。

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。オバマ大統領となり胚性幹細胞の研究は国レベルでは規制は解除され幹細胞の基礎研究にも引きづづき大きな研究費が投入されている。しかし、オバマ政権下の米国では実用化研究の重点分野は癌と Health IT に絞られた［3］。再生医療の実用化研究は、国の研究費ではなく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維持されている。

大学や基礎研究所での幹細胞の自己複製や分化に関する過去数年の研究成果は質において日米の差は大きくない。しかし、米国は研究者の層が厚く量の観点からはその優位は否めない。今後は、これらの基礎研究からどのような有効な知的財産（特許）が取得されていくのかを見守る必要がある。一方、実用化研究では米国が圧倒している。例えば、民間資金によるヒト iPS 細胞の実用化では、iPierian, Cellular Dynamics International, Fate Therapeutics の 3 社が積極的に取り組んでいる［4］。国際的な特許状況にも今後注意深く見守る必要がある［5］。

公的資金による実用化研究としてはカリフォルニア州の CIRM（California Institute of Regenerative Medicine）が主導する実用化研究のプログラムが注目される。本プログラムでは 4 年後の FDA の新薬承認申請（NDA）を目指した 14 件の研究が 2009 年 11 月に採択された。その内訳は、神経幹細胞 3 件、造血幹細胞 3 件、癌幹細胞 3 件、心筋幹細胞 1 件、ES 細胞 3 件、iPS 細胞 1 件である［6］。この採択結果を New York Times は、もともと ES 細胞を目指していたファンドが成体幹細胞を用いた実用化へと大幅にかじを取ったと報道した［7］。臨床応用の観点から ES 細胞や iPS 細胞に具体的にどのようなハードルの存在が CIRM の過去の研究から見出されたのかを日本でも把握し、実用化研究の課題として、今後積極的に取り組むことが求められる。また、2008 年 7 月に Bayer Schering Pharma 社と Titan Pharmaceutical の 2 社で共同開発されていたパーキンソン病治療用の細胞治療剤 Spheramine の PhIIb の結果が報告され有効性の観点から開発の中止が発表された［8］。米国は、この先駆的な細胞治療剤の開発経験から、培養細胞の標準化や非臨床試験、臨床試験の課題などを広く包摂することに成功している。このような情報は今後の臨床開発に利用されるはずである。このような情報が日本に十分蓄積していない点は今後の研究開発に影響を与えるであろう。

再生の医療の最終ゴールである臨床試験や市場への投入を狙い、米国で再生医療連合（Alliance of Regenerative Medicine）が正式に設立された［9］。この再生医療連合の議長は iPierian の CEO が務め、Geron StemCells などの細胞治療の臨床開発に着手している会社に加えて、J&J、Pfizer などの大手製薬企業、iPS 細胞企業の iPierian, Fate Therapeutics、患者団体、大学医学部の研究所、投資家などがその名前を連ねている。この再生医療連合が今後、再生医療の本格的な実用化にどのような役割を演じるか注目する必要がある。

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。またヒト胚性幹細胞の特許の成立は欧州では特許要件を満たさない判断がなされており、この点からもこの分野の実用化の機運は小さい。ドイツでは 2007 年 10 月に Regenerative Medicine Initiative Germany が結成され。体性幹細胞に関する基礎研究や組織工学などを中心としたトランスレーショナル・リサーチの推進を進めている。しかし、研究の規模や成果は日本や米国と比較するとはるかに小さい。一方、英国は 2005 年 11 月に公表した英国幹細胞イニシアチブ（UKSCI）報告を受け、政府予算を強化している。また UK National Stem Cell Network が 2011 年 3 月末を期限として立ちあげられ幹細胞研究や治療に関する広報活動や研究資金獲得の支援を行っている。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が具体的な応用研究に関する報告は現時点ではない。成体幹細胞を用いた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。幹細胞の自己複製や分化に関する基礎研究は、量では日米には及ばないものの、質の高い研究が各国から報告されている。またエピジェネティックス研究では多くのすぐれた先駆的研究がなされている。

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。この間に蓄積されてきた研究の実力は、新しいヒト iPS 細胞誘導技術の開発［10］や iPS 細胞関連の基礎研究の成果［11］として表れている。また、実用化研究に関しては、すでに数千人レベルでヒトに対する幹細胞移植治療が行われていることが学会などで報告されている。製造法や臨床試験の標準化のレベルの詳細は不明なものの、多数の臨床データが蓄積しているものと推定される。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た。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。さらに日本の研究所を閉鎖した多国籍製薬企業はほとんどが中国に研究所を移しており、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。まだ、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。2009 年 7 月には、韓国政府は幹細胞分野で 2015 年には世界のトップ 5 入りすることを目標に、年間の研究開発費を現在の 3 倍に拡大することを発表した。また国立幹細胞バンクを設立することで、国際的な信用を回復するとともに、臨床応用可能な規格化を目指す方針も明らかにしている。

[1] Meissner A. Mikkelesen TS, Gu H et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. Nature 454:766-770, 2008.
[2] Chin MH, Masson MJ, Xie W et al. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. Cell Stem Cell 5:111-123, 2009.
[3] Obama Innovation Plan http://www.ostp.gov/galleries/press_release_files/SEPT%2020%20%20Innovation%20Whitepaper_FINAL.PDF
[4] 中西淳「iPS 細胞を用いた創薬研究－薬効・副作用評価系への活用－」Medical Science Digest 35:489-492, 2009
[5] Baker M. iZumi’s plans to capitalize on iPS cells. Nature Biotechnology 27:590-591, 2009.
[6] CIRM, the UK and Canada Award more than $250 Million to Accelerate the Pace of Bringing Stem Cell Therapies to the Clinic
http://www.cirm.ca.gov/PressRelease_102809
[7] Pollack A. California Awards Grants for Research Projects in Nonembryonic Stem Cells. New York Times October 28, 2009. http://www.nytimes.com/2009/10/29/health/research/29stem.html?_r=2
[8] STEPS Trial - Spheramine Safety and Efficacy Study　http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00206687
[9] Alliance of Regenerative Medicine http://www.alliancerm.org/
[10]　Zhao Y, Yin X,Qin H, et al. Two supporting factors greatly improve the efficiency of human iPSC generation. Cell Stem Cells 3:475-479, 2008.
[11]　Zaho XY, Li W, Ly Z, et al. iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. Nature 461: 86-90, 2009.

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	◎	→	成体組織からの胚性幹細胞様細胞（iPS）の誘導技術の開発、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	○	→	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。
米国	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	◎	→	技術開発力もトップレベルの水準にある。質の点では日米の差は大きくないが、研究者の層が厚く研究成果の量は世界のトップレベルにある。
	産業技術力	◎	→	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。Washington DC に再生医療連合が結成され、産業化に向けて新しい局面に入った。
欧州	研究水準	○	→	英国の胚性幹細胞研究、ドイツでの体性幹細胞・組織工学、スウェ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。
	技術開発水準	○	↗	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	○	↗	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。
中国	研究水準	○	↗	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。その成果がヒトｉＰＳ細胞技術の開発などで現れている。
	技術開発水準	○	↗	新しいヒト iPS 細胞技術の開発など着実な成果が上がってきている。
	産業技術力	△	↗	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。
韓国	研究水準	○	↗	韓国政府は幹細胞分野で 2015 年には世界のトップ 5 入りすることを目標に、年間の研究開発費を現在の 3 倍に拡大することを発表した。
	技術開発水準	△	→	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	△	→	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を維持している。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。				

（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]

（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米国が先導しており、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及びセルシードが細胞シートを使った角膜、心筋への応用で成果をあげている。阪大及びアンジェス MG は HGF の血管再生等に対する効果を見いだしている。しかし複雑器官形成自体を目指している企業はまだ存在しない。

産業技術力

ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの開発した自家培養表皮「ジェイス」が、2009 年 1 月に保険適用となった。アンジェス MG は HGF が閉塞性動脈硬化症において副次的血管新生効果を有することを明らかにし、国内発の遺伝子治療薬として承認申請を行っている。またセルシードが口腔粘膜を使った角膜上皮の再生を目指し、2007 年からフランスで臨床試験を開始している。

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、ゼブラフィッシュ、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、国を超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）。また網羅的ノックアウトマウス作成計画も進行中である（KOMP）。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。網羅的コンディショナルノックアウトマウス作成計画は欧州が主導権を握っている（EuCOMM）。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（米国、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、四肢や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。

（参考資料）
網羅的マウス作成計画 KOMP, http://www.komp.org/
EuCOMM http://www.eucomm.org/
International Gene Trap Consortium http://www.genetrap.org/

◆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)

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	↗	組織工学分野では東京女子医大及びセルシードが細胞シートを使った角膜、心筋への応用で成果をあげている。阪大及びアンジェス MG は HGF の血管再生等に対する効果を見いだしている。しかし複雑器官形成自体を目指している企業はまだ存在しない。
	産業技術力	△	↗	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの開発した自家培養表皮「ジェイス」が、2009 年 1 月に保険適用となった。アンジェス MG は HGF が閉塞性動脈硬化症において副次的血管新生効果を有することを明らかにし、国内発の遺伝子治療役として承認申請を行っている。またセルシードが、口肛粘膜を使った角膜上皮の再生を目指し、2007 年からフランスで臨床試験を開始している。
米国	研究水準	◎	↗	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。また網羅的ノックアウトマウス作成計画も進行中である（KOMP)。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。
	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、やはり複雑臓器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	◎	↗	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いる(EuCOMM)。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。欧州から派生したゼブラフィッシュ突然変異体は、世界中に配付されている。
	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。
	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。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。
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米国が先導しており、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]

（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。ネオシルクは、広島大学院理学研究科吉里教授が開発したカイコの繭の水溶性部分のセリシン層に外来蛋白質を発現させる技術を基に、目的蛋白質を容易に回収可能なカイコによる大量生産システムの商業化を目指している。抗体の発現では 1 繭当り 1 ～ 2 mg を達成している。また、再生医療の領域に利用可能なヒト型ゼラチンの大量生産システムを完成させており（1 頭当たり 10mg 生産）、研究用試薬として製品化の準備を進めている［3］。カネカは、名古屋大学院工学研究科西島教授との共同研究により、レトロウイルスベクター感染トランスジェニックニワトリの卵（卵黄、卵白）にヒトモノクローナル抗体を大量蓄積させる技術を作製している（約 200mg/ 卵）［4,4a］。ニワトリで発現させたヒト抗体は付加糖鎖構造が異なる。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。キリンホールディングス社が協和発酵工業社を買収したことに伴い、2008 年 10 月にキリンファーマ社が協和発酵工業社と合併して協和発酵キリン社となった。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［5］。マグロ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［5］。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［5］。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［6］。

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）［7］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。2009 年 7 月、Medarex 社は米国 Bristol-Myers Squib(BMS) 社に買収されると発表があった。Cellgenesis 社（現 Abgenix 社）［8］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［9,9a］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［9a］。

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、2006 年に漸く 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［10］、2008 年 10 月には米国食品医薬品機構（FDA）に製造承認申請（BLA）を提出した。2009 年 2 月 6 日、米国 FDA は外科手術を控える、または出産予定の遺伝性アンチトロンビン欠乏症（HD）患者における血栓塞栓イベントの予防を適応として承認した［11］。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［13］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。2009 年 2 月には、実際にヒトポリクローナル抗体産生ウシを用いて、高い中和活性を持つ抗タンソ菌ヒトポリクローナル抗体の作製を報告している［13］。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［12］、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［14,14a,14b］。また、ウマの体細胞クローンが可能になったことから［15］、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［6］。

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［16］。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［17］。彼らは、ヒツジ体細胞のα 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［18］。ヒツジの乳に生産させたα - 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［19］、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 I 相が終了している［20］。2008 年 3 月 20 日に遺伝性血管浮腫治療剤「Rhucin」（トランスジェニックウサギで生産したヒト C1 エステラーゼ阻害剤）を欧州医薬品審査庁（EMEA）へ承認申請し

たが、ヒト用医薬品委員会（CHMP）の再審査の結果を受けて承認しないとの通知を受けた。反復投与後の好ましくない免疫反応の起こる可能性について懸念が示された［24］。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［22］。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 - マクロファージ - コロニー刺激因子（GM-CSF）を第Ⅱ相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、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［12］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［23］。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。

［1］株式会社ネオシルク　　http://www.neosilk.co.jp
［2］日経バイオビジネス、January, p24-p25, 2005; http://www.origen.com
［3］化学と生物、Vol.　47, No.8, p584, 2009.
［4］日経バイテクニュース、28 September, 2009.
［4a］化学と生物、Vol.47, No.3, p163, 2009.
［5］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.
［6］Dove AW. Clone on the range: What animal biotech is bringing to the table. Nature Biotechnolog 23:283–285, 2005.
［7］http://www.medarex.com
［8］http://www.abgenix.com
［9］Cell, 12 January, Volume 128, p197-p209, 2007
［9a］バイオテクノロジージャーナル , Vol.7, p379-p380, 2007.
［10］Schmidt C. Belated approval of first recombinant protein from animal. Nature Biotechnology 24:877, 2006.
［11］http://www.gtc-bio.com

［12］http://www.hematech.com
［13］Kuroiwa Y, Kasinathan P, Sathiyaseelan T, et al. Antigen-specific human polyclonal antibodies from hyperimmunized cattle Nature Biotechnology 27:173-181, 2009.
［14］Kubota C, Tian X C, Yang X. Serial bull cloning by somatic cell nuclear transfer. Nature biotechnology 693-694, 22(6), 2004
［14a］Kang Y-K, Koo D-B, Park J-S, Choi Y-H, Lee K-K, Han Y-M, Chung A-S. Aberrant methylation of donor genome in cloned bovine embryos. Nature Genetics 173-177, 28(2), 2001
［14b］Smith Sadie L, Tian X Cindy, Du Fuliang, Sung Li-Ying, Jeong Byeong-Seon, Yang Xiangzhong. Global gene expression profiles reveal significant nuclear reprogramming by the blastocyst stage after cloning. Proc Natl Acad Sci USA 102:17582-17587, 2005.
［15］Holden C. First Cloned Mule Races to Finish Line. Science 300:1354, 2003.
［16］Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385:810-813, 1997.
［17］Schnieke AE, Kind AJ, Ritchie WA, et al. Human Factor IX Transgenic Sheep Produced by Transfer of Nuclei from Transfected Fetal Fibroblasts. Science 278:2130-2133, 1997.
［18］Denning C, Burl S, Ainslie A, et al. Deletion of the α (1,3)galactosyl transferase (GGTA1) gene and the prion protein (PrP) gene in sheep. Nature Biotechnology 19:559-562, 2001.
［19］「低迷する動物工場」 http://www.randdmanagement.com/c_genome/ge_024.htm
［20］http://www.pharming.com
［21］日経バイテクニュース、03 April, 2008.
［22］日経バイテクニュース、20 August, 2007.
［23］「世界初の「狂牛病耐性牛」を開発」http://www.chosunonline.com/article/20031210000009gene in sheep. Nature Biotechnology 19:559-562, 2001.

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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始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	○	→	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、実用化を目指した研究段階に入っているが、未だ臨床開発品に使われる段階には至っていない。
米国	研究水準	◎	→	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、クローン、遺伝子ノックアウト、ヒト染色体断片導入技術を組み合わせて、ヒトポリクローナル抗体産生ウシが作出されている。
	技術開発水準	◎	→	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、酵母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	◎	→	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（EMEA）の承認を得て、2009 年 2 月には米国食品医薬品機構（FDA）からも製造承認を受けた。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。
欧州	研究水準	◎	↘	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。
	技術開発水準	○	↘	遺伝子組換えクローンヒツジにより α−アンチトリプ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	○	↘	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 I 相臨床試験を実施している。2008 年 3 月には、ウサギで生産した組換えヒト C1 エステラーゼ阻害剤について欧州医薬品審査庁（EMEA）に医薬品販売承認申請を行ったが、反復投与後に好ましくない免疫反応が起こる可能性が懸念され、承認しないとの通知を受けた。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Ⅱ相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。

中国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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 - マクロファージ - 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	○	↗	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Ⅱ相試験に入っており、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。
韓国	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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	△	→	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、米国で取得している。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を開発し、実用化を目指している。				

（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

人間は免疫なしに一日たりとも生きてはいけない。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。それゆえに、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慢性の免疫関連疾患は生活の質（ＱＯＬ）を低下させることで多くの国民を苦しめており、これらの問題の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調査を依頼した。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、臨床医によるベッドサイドの観察から出発する研究や、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。ヒトの免疫学を強力に推進することが求められる。

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。米国における小回りの効くベンチャー企業によって基礎研究を速やかに開発研究に持ってゆく体制は見習う点が多々ある。

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。韓国も着実に基礎研究が伸びてきているようである。

9)　ワクチン開発に関しては、新興・再興感染症のみならず、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。

◆免疫分野

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	基礎免疫学の水準は高く多くの重要な成果が発信されている、特にサイトカイン研究、自然免疫研究、制御性 T 細胞研究では世界の最先端を走っている。またリンパ球の分化やシグナル伝達研究においても重要な知見が見出されている。一方で、応用研究に向かうために重要なヒトの免疫学研究は遅れを取っており、臨床医等との連携も含めた研究体制の整備が急がれる。
	技術開発水準	○	↗	日本発の免疫抑制剤の開発、抗体医薬の上市等、一定の成果は上がっている。しかしながら、基礎免疫学の水準と比較すると企業の技術開発はやや立ち後れている。トランスレーショナルリサーチへの投資やベンチャー企業の育成などにより、基礎研究の成果を切れ目なく展開していく仕組みが必要と思われる。
	産業技術力	○	↗	生物製剤の製造技術では欧米に水を開けられているものの、抗体医薬の効果を格段に向上させる技術やマウスを活用したヒト抗体製造技術など、独自の技術が生まれつつある。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究の水準は極めて高く、また人材の層の厚さでは並ぶものがない。最近でも Th17 の発見やリンパ球の運命決定に重要な複数の転写因子の発見等重要な成果が発信されている。
	技術開発水準	◎	↗	欧州と肩を並べ，開発研究には力を持っている。重要な基礎研究の成果を小回りの効くベンチャー企業を介して速やかに開発研究へ持ってゆく体制が有効に機能している。ヒトの免疫学に強いことも開発研究への道筋を支えている。
	産業技術力	◎	↗	抗体医薬品の製造技術に関して多くの特許を有しており、圧倒的な競争力を持つ。ワクチン製造に関しても国が積極的な投資を行っており、今後も高い競争力を維持すると思われる。
欧州	研究水準	○	↗	古典的なテーマから新しいテーマまで独自のスタイルで着実に研究を進めている。米国と比較すると人材の層は薄いが、共同研究の推進により全体として高い成果を挙げている。
	技術開発水準	◎	→	欧州では近年の企業再編により主要国ごとに世界を代表する製薬企業が誕生している。各企業とも得意分野への集中投資により、成長を続けているが、本分野ではノバルティスやロシュなどが免疫抑制剤の開発で競争力を持つ。またワイスなどは TNF をターゲットにした新しいタイプのリウマチ薬を開発している。
	産業技術力	◎	↗	ロンザ社（スイス）など、動物細胞を用いた抗体医薬の製造に関して高い技術を有する企業が多い。また動物個体を利用したバイオ医薬品の製造技術など、低コスト化に資するあらゆる技術開発に寛容である。
中国	研究水準	△	↗	これまでは特に見るものはなかったが、米国や欧州で力をつけた研究者が相当数帰国して研究を開始している。政府としても相応の予算を免疫分野に充当していることから、今後水準が飛躍的に高まることが予測される。
	技術開発水準	△	↗	国際企業が現地において開発研究を進めることによって全体の水準の向上が見受けられる。しかしながら、これらを自国のものとするには相応の時間が必要と思われる。
	産業技術力	△	↗	低分子化合物や抗生物質などの受託生産を行っている企業は多いが、独自の技術で免疫抑制剤や抗体医薬品等を上市した例はない。
韓国	研究水準	△	↗	これまでは臨床免疫研究に比重が置かれ、基礎免疫学は十分な投資がなされてこなかったが、最近になって新たに学会を設立する等、基礎水準の向上に向けた新たな動きが見られる。
	技術開発水準	△	→	これまでは特に目立った開発研究は行われてこなかったが、基礎研究の水準が向上すればそれに伴って上昇することが期待される。
	産業技術力	△	↗	国をあげて研究開発に取り組んでいるが、国内の企業から世界に通用する新薬を上市した例はない。ただヒト化抗体に関する韓国国内の特許件数が増加傾向にあることから、今後、独自の製造技術により新たな展開がみられる可能性は十分考えられる。
全体コメント：我が国の基礎研究の水準は全般に高いレベルを維持しており、米国、欧州とともに 3 極を形成している。一方、企業における技術開発水準等については免疫抑制剤などいくつかの成果が見られるものの、抗体医薬品など急速な伸びが期待される生物製剤については欧米に完全に主導権を握られている。このギャップを埋めるためには、基礎研究としてはヒトの免疫学を強力に推進するとともに、ベッドサイドの観察から出発する臨床研究やベンチャー企業の育成等に積極的な投資を行い、基礎研究の成果を切れ目なく展開していく仕組み作りが今後ますます重要になると思われる。				

（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]

2.2.4.2　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、特に中国の力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 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。しかしながら、全般的には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。最近では、Th17 細胞の発見が特筆すべき成果として挙げられる。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。自己免疫疾患治療薬としての抗 TNFa 抗体などの開発も欧州の製薬企業ともども強力な力を持つ。

欧州の基礎研究レベルは高く、研究成果も多い（IFN の同定やクローニングなど）。同定されたリガンド・受容体の機能解析において、英国・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、英国・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と豊富な研究費により、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、研究水準は上昇傾向にある。未だはっきりした技術開発の成果は得られていない。

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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。インターフェロンなどは国内でも製品に発展しているが、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、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	研究水準	◎	↗	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。最近では、Th17 細胞の発見がある。
	技術開発水準	◎	→	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	○	→	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、英国・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	◎	→	英国・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	研究水準	△	↗	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と豊富な研究費により、研究水準は格段に上昇している。
	技術開発水準	×	→	現在の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	研究水準	△	→	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、研究水準は上昇傾向にある。
	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　　［◎：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）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。とりわけ疾病の誘導や制御をする T 細胞サブセット (Th17, Treg) を標的とした疾病制御の方向が重要になっている。(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、米国の数カ所の研究が先行しているが、日本の世界拠点（大阪大学 IFReC）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」、さらに後継プロジェクトである「ターゲットタンパク質」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 IL-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。

◆基礎分野（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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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	○	↗	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。
	産業技術力	◎	↗	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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。
	産業技術力	◎	↗	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。
欧州	研究水準	△	↗	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	△	↗	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。
	産業技術力	△	→	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。

中国	研究水準	△	→	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。
	技術開発水準	△	↗	国際企業が現地において開発研究を進めることによって全体の水準の向上が見受けられる。しかしながら、これらを自国のものとするには相応の時間が必要と思われる。
	産業技術力	△	↗	低分子化合物や抗生物質などの受託生産を行っている企業は多いが、独自の技術で免疫抑制剤や抗体医薬品等を上市した例はない。
韓国	研究水準	△	↗	これまでは臨床免疫研究に比重が置かれ、基礎免疫学は十分な投資がなされてこなかったが、最近になって新たに学会を設立する等、基礎水準の向上に向けた新たな動きが見られる。
	技術開発水準	△	→	これまでは特に目立った開発研究は行われてこなかったが、基礎研究の水準が向上すればそれに伴って上昇することが期待される。
	産業技術力	△	↗	国をあげて研究開発に取り組んでいるが、国内の企業から世界に通用する新薬を上市した例はない。ただヒト化抗体に関する韓国国内の特許件数が増加傾向にあることから、今後、独自の製造技術により新たな展開がみられる可能性は十分考えられる。
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 IL-6 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]

（3）（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盤的研究領域である。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、今後革新的に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するとともに、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これまであまり大きくなかったことを認めざるを得ない。とはいえ、リンパ球前駆細胞の同定や T リンパ球分化の転写因子制御の機構解明など、最近は我が国から見るべき研究が発信されるようになっている [1,2]。

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べき領域と考えられる。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［3-5］や、胸腺皮質上皮細胞に固有の自己分子提示機構の発見［6］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 [7,8]、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、これらの研究領域は基礎的かつ基盤的な免疫学の領域であるとともに、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。現在のところ、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見ても未成熟と考えられるが、今後の展開は医療の進展に大きく貢献すると期待される。

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、現在のところ注目すべき活動は稀である。

[1] Wada H, Masuda K, Satoh R, et al. Adult T cell progenitors retain myeloid potential. Nature 452: 768-772, 2008.
[2] Setoguchi R, Tachibana M., Naoe Y, et al. Repression of the transcription factor Th-POK by Runx complexes in cytotoxic T cell development. Science 319:822-825, 2008.
[3] Hamazaki Y, Fujita H, Kobayashi T, Choi et al. Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from claudin-expressing cells. Nature Immunology 8:304-311, 2007.
[4] Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, et al. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. Immunity 29:423-437, 2008.
[5] Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, et al. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. Immunity 29:438-450, 2008.
[6] Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, et al. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. Science 316:1349-1353, 2007.
[7] Nagasawa T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. Nature Reviews Immunology 6:107-116, 2006.
[8] Takahama Y. Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection. Nature Reviews Immunology 6:127-135, 2006.

◆基礎分野（細胞分化と器官構築：リンパ器官形成、胸腺微少環境、胸腺上皮細胞、自己寛容、リンパ器官再生）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	免疫細胞分化機構の研究はこれまであまり強くなかったが、リンパ球前駆細胞の同定やTリンパ球分化の転写因子制御の機構解明など、最近は我が国から見るべき研究が発信されるようになってきた。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イクスルーが期待される。
米国	研究水準	◎	→	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	◎	↗	じっくりと基盤的な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	○	→	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を解明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これまであまり大きくなかった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イクスルーが期待される。 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るとともに、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。現在のところ、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な段階にあると考えられるが、今後の展開は医療の進展に大きく貢献すると期待される。				

（註1）　現状　　[◎：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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（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、欧州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。また，実験的には制御性 T 細胞の除去によるがん免疫や抗マラリア免疫の増強なども示されており、更なる応用の可能性が示されている。

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 細胞の発見にいたる研究など）があり、これからの発展、展開、特にヒトの免疫学への進展が世界的にも注目されている。

◆基礎分野（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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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うすい。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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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	◎	↗	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。
中国	研究水準	×	→	高いとはいい難いが今後投資が見込まれるため水準が向上することは考えられる。
	技術開発水準	×	→	特筆すべきものはない。
韓国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	×	→	特筆すべきものはない。
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。			

（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]

(5) 炎症

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 , 癌などの免疫系が関係する全ての疾患を含むが、患者・医薬品市場で注目されているのは、癌、関節リウマチ・炎症性大腸炎・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。しかしながら、本調査では、他の中項目として提示されている、癌、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、主に炎症性大腸疾患（IBD）、多発性硬化症（MS）に注目し、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、IBD、MS についての投稿論文を調べたところ、IBD では、米国 27%、欧州（EU 加盟国）45%、日本 6%、韓国 1%、中国 3% 程度、MS は、米国 27%、欧州 50%、日本 2%、韓国 1%、中国 2% 程度であった。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も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ためか著しい。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。その内容も最先端ではなく、Science、Nature、Cell 等の高インパクトファクター誌にはあまり投稿されていない。

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 400 ～ 700 件程度で、ダントツに多い。欧州は、100 件以内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。日本も 100 件以内であるが単独で欧州と競っている。基礎研究では劣るが、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十数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、十件程度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、日本も要注意である。

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 200 件程度報告されている。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 臨床試験の進捗は早く PhaseII 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 PhaseII や III 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、旧来薬の適応拡大を含めても IBD でほとんどなく , 見劣りする（特に、癌分野における最近の増加と比較すると著しく劣る）。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医薬品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、ほとんどが欧米等での先行既存薬の導入である。炎症症状を緩和する旧来の対症療法薬に加えて、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・ペプチドワクチンなどがあげられるが、近年、抗 TNF α 医薬が慢性リウマチにとどまらず、IBD や MS でも注目され、Cimzia（certolizumab）、Humira 、Remicade、Tysabri 及び golimumab（CNTO-148）が処方あるいは販売予定されている。これらの使用量は、早期からの使用、潰瘍性大腸炎への適応拡大などにより今後順調に増加していくものと思われる。

これら抗体医薬の開発において日本は、残念ながら現在は欧米の後塵を拝しているが、今後、協和発酵キリンの抗 CCR4 抗体などを始め、武田、第一三共などによる海外ベンチャー買収などの積極的な戦略により、今後の本邦勢力の攻勢が期待されている。

また、最近、ChemoCentryx 社は、中等度から重度のクローン病を対象にした Traficet-EN (CCX282-B) の PhaseII/III 臨床試験（PROTECT-1 (the Prospective Randomized Oral Therapy Evaluation in Crohn’s disease Trial)) が行われて , 一定の好成績を得ていると言うことである。Traficet-EN はケモカインレセプター CCR9 のアンタゴニストであり、抗 CCR4 抗体と併せて、近年話題になった領域からも新規な医薬品が芽生える可能性が高まってきた。

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	現状では、中外の抗 IL6R 抗体、協和発酵の ADCC を上げる抗体、キリン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	△	↗	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始めた所であり、今後、世界標準の臨床試験プロトコルの整備とともに、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。
米国	研究水準	○	→	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。
	技術開発水準	◎	→	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。
	産業技術力	◎	→	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、米国には消えていく企業も多いが、それを上回る新しい企業が出現するエネルギーがあり、ベンチャーの育成をし、撤退した企業の復活を認める土壌もあることが、米国の産業が世界の中で最も強い理由である。
欧州	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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	◎	→	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。
中国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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。しかし、貿易黒字などの圧倒的な財政力を駆使し、近年海外からの技術導入に積極的に取り組んでいる。
	産業技術力	△	↗	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。
韓国	研究水準	△	→	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。
	技術開発水準	△	→	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	△	↗	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]

（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 2006 年から 2008 年にかけて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。自然免疫系の感染病原体認識受容体（Toll 様受容体）の立体構造の解明などはそれを象徴している。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。

◆感染免疫（ワクチン、自然免疫、宿主ー病原体相互作用、獲得免疫、新興・再興感染症）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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	△	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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	◎	↗	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。
中国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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	△	→	まだ進んでいない。
韓国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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	△	→	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］

（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）を中心としたカルシニューリン阻害剤（CNI）が中心となっているが、CNIの減量あるいは早期離脱をめざして新規薬剤開発が行われている。実際には、既存のCNI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。また、臓器移植後の拒絶反応の非侵襲的早期診断法の確立が望まれている。遺伝子の網羅的解析を通じて、拒絶時あるいは免疫寛容期に出現するバイオマーカーの探索研究が進められている。さらに、移植寛容における制御性T細胞の誘導が注目され、既存治療法の見直しや制御性T細胞を利用した移植医療の開発が進められている。

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（フィンゴリモド）は、吉富製薬（現田辺三菱）で開発され、ノバルティスファーマにより第Ⅲ相臨床試験が実施されている。リンパ球減少の副作用等の関係から、最近では多発制硬化症などの自己免疫疾患を対象とした免疫調節薬として期待されている。アステラス製薬により、抗CD28, 抗CD40抗体、LFA-3Igなどの開発が進められているが、主に米国での研究開発によるものである。

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［1］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。低分子化合物では、プロテインキナーゼCやJAK3などの新規シグナル伝達経路阻害剤が開発され、臨床試験が実施されている。最も期待される新規生物製剤として、共刺激阻害剤であるBelatacept（2アミノ酸変異CTLA4Ig, Bristol-Myers-Squibb）が第Ⅲ相臨床試験に入っており、カルシニューリン阻害剤フリーや早期ステロイド減量プロトコルなども試行されて、よい成績をあげている。Efalizumab（ヒト化抗LFA-1抗体, Genentech）やAlefacept（LFA-3-Ig fusion protein, Astellas）も、第Ⅱ相臨床試験中である。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（［2, 3］）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。

［1］Immune Tolerance Network
http://www.immunetolerance.org/
［2］Transplantation Research Integration across Europe
http://www.transplantation-research.eu/cgi-bin/ WebObjects/Trie.woa
［3］Reprogramming the Immune System for Establishment of Tolerance（RISET）
http://www.risetfp6.org/ cgi-bin/WebObjects/Awo3.woa

◆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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	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。
米国	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	◎	→	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	◎	→	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。
欧州	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	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。
中国	研究水準	△	→	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されていないために、研究評価がされづらい。
	技術開発水準	△	→	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。
韓国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	△	→	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	△	→	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]

(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、Ph.D. 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、ヒトにおける実際の免疫応答を把握したり、予測することができず、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、残念ながら欧米に大きく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十分でない。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ラ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 Ph.D.、MD を含めた人材を育成することが肝要であろう。

◆自己免疫疾患（自己免疫疾患、免疫抑制、TNF 阻害薬、FK506）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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	○	→	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	○	→	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	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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	◎	↗	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	◎	↗	英国、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	◎	↗	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	△	↗	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	△	↗	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。自己免疫疾患分野においても日本に迫る成果を出しつつある。
	技術開発水準	△	→	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	△	→	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。
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若干あるが、今後は縮まり伯仲すると予想される。				

（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]

（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。抗体医薬に関しては、日本の製薬業界全体としてみると取り組みが遅れた印象は否めないが、抗体医薬の爆発的打ち上げの伸長もあって、大手企業が力を注いでいる領域である。最近、日本の製薬企業が独自に開発した抗 CCR4（ケモカイン受容体）ヒト化モノクローナル抗体（KW-0761）に関して、欧州においてアレルギー疾患（季節性アレルギー性鼻炎）を対象とした治験がおこなわれていて、その成果が期待される（日本では成人 T 細胞白血病ならびに末梢性 T 細胞リンパ腫を対象に臨床試験がおこなわれている）。この抗体の作製にあたっては、抗体の作用を飛躍的に高める新規テクノロジー（付加糖鎖のなかのフコースを欠失させる手法）が応用されており、注目に値する。

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、IgE、サイトカイン（IL-4、IL-5、IL-13、TNF、TSLP など）、ケモカイン、共刺激受容体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、英国、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。

◆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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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	○	↘	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。最近、日本の製薬企業が独自に開発した抗 CCR4（ケモカイン受容体）ヒト化モノクローナル抗体（KW-0761）に関して、欧州においてアレルギー疾患（季節性アレルギー性鼻炎）を対象とした治験がおこなわれていて、その成果が期待される。この抗体の作製にあたっては、抗体の作用を飛躍的に高める新規テクノロジー（付加糖鎖のなかのフコースを欠失させる手法）が応用されており、注目に値する。
	産業技術力	○	→	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。抗体医薬に関しては、日本の製薬業界全体としてみると取り組みが遅れた印象は否めないが、抗体医薬の爆発的打ち上げの伸長もあって、大手企業が力を注いでいる領域である。
米国	研究水準	◎	↗	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ズ。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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	○	→	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	◎	↗	英国、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	○	→	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	△	→	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	△	→	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	△	→	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]

（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。神経・免疫疾患治療薬の開発を目指すバイオベンチャー数が国内にも存在するが、経済環境の悪化に伴い、撤退あるいは開発の停滞を余儀なくされている。

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）。欧州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。

また、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。

◆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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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	○	→	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	○	→	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。ベンチャー企業は苦境にあり、撤退ないし停滞を余儀なくされている。
米国	研究水準	◎	→	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。NIH グラントの採択率も低下し問題視されている。
	技術開発水準	◎	→	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欧州のスタイルとは大きな相違点がある。
	産業技術力	◎	↗	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	◎	↘	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	◎	↗	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	○	↗	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	○	↗	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	△	↗	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	△	↗	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	△	→	この領域に限れば高くない。
	技術開発水準	△	→	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	△	→	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：				

（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]

2.2.5　がん

2.2.5.1　概観

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）疫学・コーホート研究、（5）ケミカルバイオロジーによるがんの理解と制御、（6）がんの診断、治療技術であり、（4）はさらに、1．体制・連携と 2．解析技術、（6）は 1．がんの免疫療法・遺伝子治療・代替療法、2．ドラッグデリバリーシステム、3．放射線・粒子線と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。また、臨床開発期間を圧縮するために、通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の指針が米国食品医薬品局（FDA）より発表され（2.2.5.2 項参照）、開発候補物質の早期評価および選択が図られている点も注目すべきであろう。

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。欧州では大手の製薬企業の合併により、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。また欧州でも Micro-dosing の指針が欧州医薬品庁（EMEA）より発表されている。

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。癌に関連する学会も現時点では組織的に日本に匹敵するものはない。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。国際学会も頻繁に開催されるようになり、中国発の英文科学雑誌にも優れたものが出てきている。例えば Cell Research 誌の 2009 年の impact factor は 4.535 であり、我が国の雑誌 (Cancer Science が 3.471、Genes to Cells が 3.137) より高い impact factor を有する。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。近年、いくつかの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、多くの研究成果を挙げている。しかし量的には欧米に遅れをとっており、がんの原因が多彩で、治療法も多角的なアプローチが必要不可欠であることを考えると、更なる支援の拡大が必

要と考えられる。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。がん領域に重点を置く国内大手の製薬企業がそれぞれ同領域において強力な研究開発パイプラインを有する米国バイオ製薬企業や医薬品メーカーをこぞって買収したことにより（2.2.5.5 項参照）、我が国がこれまで立ち後れてきた技術開発水準の向上が期待される。我が国の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。

◆がん分野

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。近年、いくつかの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、多くの研究成果を挙げている。しかし量的には欧米に遅れをとっており、がんの原因が多彩で、治療法も多角的なアプローチが必要不可欠であることを考えると、更なる支援の拡大が必要と考えられた。また近年注目されるようになったがん幹細胞、EMT や小胞体ストレスといった重要な分野の研究は一部立ち後れているものがあり、今後の底上げが必要である。
	技術開発水準	○	→	研究成果を基盤とした新たな技術の開発は米国や欧州に遅れを取っている。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。がん領域を重点に置く国内大手の製薬企業がそれぞれ同領域において強力な研究開発パイプラインを有する米国バイオ製薬企業や医薬品メーカーをこぞって買収したことにより、我が国がこれまで立ち後れてきた技術開発水準の向上が期待される。
	産業技術力	○	→	産業化についても米国や欧州に遅れを取っている。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。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、黒字化したものは少ない。
米国	研究水準	◎	↗	研究水準において質・量ともに米国が世界をリードしている。シーズを生み出す基礎研究など、研究水準の高さは特筆すべきものがある。また National Institute of Health（NIH）/National Cancer institute（NCI）が中心となって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。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発水準においても、質・量ともに米国が世界をリードしている。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・成功していることも特徴である。
	産業技術力	◎	↗	新薬の開発では世界の最先端を行っている。医師主導の臨床試験プログラムが活発に行われている。また臨床開発期間を圧縮するために、通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の指針が米国食品医薬品局（FDA）より発表され、開発候補物質の早期評価および選択が図られている。
欧州	研究水準	◎	↗	EU を中心に欧州の共同研究体制が整備されつつあり、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。
	技術開発水準	◎	↗	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。欧州では大手の製薬企業の合併により、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。
	産業技術力	◎	↗	新薬の臨床開発では米国を追い上げている。Micro-dosing の指針が欧州医薬品庁（EMEA）より発表され，治験の効率化が図られている。
中国	研究水準	△	↗	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、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。
	技術開発水準	△	↗	全般的には技術開発水準は高くないが、欧米で訓練された研究者が関与する企業が多くなっており、技術開発水準が上がっている分野も見られる。
	産業技術力	△	↗	顕在化したものは少ないが，国家戦略によりバイオテク企業が増加しており、産業化に重要な臨床開発能力は上昇している。
韓国	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。しかし、一部の研究分野を除けば，現時点では独創性の高い研究は多くない。
	技術開発水準	△	→	大手の外資系製薬企業の撤退が相次ぎ、新薬開発のレベルは高くない。
	産業技術力	△	→	韓国内で新薬開発を行っている企業は少ない。しかし国際的な大規模臨床試験を行えるインフラを整備しつつあり、その面での進歩は著しい。

全体コメント：我が国では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。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。米国はすべての分野で世界をリードしており、欧州がこれを追いかけている。米国では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が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。中国は国家戦略によりこの分野に力を入れており、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、一部では日本を追い抜く分野が出てくると予想される。

（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]

2.2.5.2 中綱目ごとの比較

（1）発がん

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、miRNA、エピジェネティクス、発がん感受性遺伝子の研究は、論文発表が増加している。特に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・韓国も急速に台頭しており、ついに 2008 年には全論文数で日本を中国が上回っている。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

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実数としては増加、全論文に対する比率としては横ばいである。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、ピロリ菌による細菌発がんなどの解析、テロメレース機能を制御するテロメア因子の同定などでは、世界に伍す研究者を擁する。また新たな肺がん関連遺伝子異常（EML4-ALK）が発見され，臨床応用への道が期待されるなど、画期的な成果も見られる。しかし、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更に下回り、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、米国発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。2007 年からはエピゲノムをロードマッププロジェクトとして推進している。

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

目立った成果に乏しかったが、2000 年代に入っての台頭めざましく、2008 年には全論文数において我が国を上回った。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たことが成功しており、技術移転が行われている。北京に設置された次世代シークエンサーを用いた研究成果が上がり始めている。米国・欧州で鍛錬を積んだ研究者が帰国し、活躍を始めている。

韓国

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。

◆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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	発がん研究分野では、総論文数は米国の 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り、最近でも優れた研究が発表されている。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、ピロリ菌による細菌発がん、テロメレース機能を制御するテロメア因子の同定などでは、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。新たな肺がん関連遺伝子異常が発見され，臨床応用への道が期待されるなど、画期的な成果も見られる。
	技術開発水準	◎	→	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	○	→	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。
米国	研究水準	◎	→	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。NIH ではロードマッププロジェクトを選定し、重点分野の育成に努めている。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	→	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になっている。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。
欧州	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	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。
中国	研究水準	△	↗	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いること、北京には次世代シークエンサーを大量に導入した研究所を設置していることなどから、今後に注視が必要である。
	技術開発水準	×	↗	現時点で、世界的に目立つ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。

韓国	研究水準	△	↗	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。
	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。
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、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、miRNA、エピジェネティクス、発がん感受性遺伝子の研究は、論文発表が増加している。特に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・韓国も急速に台頭しており、ついに 2008 年には全論文数で日本を中国が上回っている。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]

(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アポトーシス抑制因子サバイビンの阻害剤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［1］。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［1］。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［2, 3］。

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［1］。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［2,3］。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 月に米国食品医薬品局（FDA）より発表されており［2］、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［2］。

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。日本と比較して英国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［4］。

英国・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［5］。

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［2］、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［4］。また、まだ日本や欧米諸国とは少し隔たりがあるが、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、その水準は急速に上昇している。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上海を中心とした地域に進出し、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。日本と同様に、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［4］であり、その面での躍進は著しい。

（参考資料）
・「遺伝子情報を使った臨床試験の新しいトレンド（三菱ＵＦＪ証券）」
http://www.cmic.co.jp/ir/pdf/r_061211_m.pdf
・「戦略ワークショップ Integrative Celerity Research「日本の臨床研究開発戦略」報告書（ＪＳＴ研究開発戦略センター）」
http://crds.jst.go.jp/output/pdf/07wr05.pdf

［1］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～」
［2］学術の動向 2006.8, 53-58　欧米の臨床開発体制について
［3］森和彦　「今なぜ国際共同治験か？」　癌と化学療法　34：290-292, 2007.
［4］「海外の科学技術動向と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
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu4/008/siryo/05062301/014.pdf
［5］「グリベックと新規ＰＴＫ阻害剤」（国立がんセンターがん対策情報センター）
http://ganjoho.ncc.go.jp/public/dia_tre/treatment/topics/glivec.html

◆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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	↘	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	○	↘	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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 I 相試験よりも早い Micro-dosing の正式指針が米国食品医薬品局（FDA）より発表されており、治験の効率化が図られている。また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。
欧州	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	英国・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	◎	↗	新薬の臨床開発では先頭集団にいる。通常の第 I 相試験よりも早い 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。
中国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	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	△	→	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。
韓国	研究水準	△	→	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。
	技術開発水準	△	↘	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。
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パ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、外資系製薬企業の研究所誘致にも成功しており、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。				

（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］

（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。がん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 などによるタンパク質分解、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。近年注目されるようになった上皮–間葉転換（EMT）については、量的には欧米と比してまだ乏しいものの、着実な成果が上がってきている。例として、腫瘍抑制蛋白質 Rb による EMT の阻害 [1]、EMT による免疫抑制を介したがん転移の促進 [2] などが報告されている。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、小胞体ストレスに関する研究にも優れたものが散見されるようになってきた。但し、量的には欧米と比較して乏しく、今後さらに底上げする必要がある。特許出願件数は近年増加しているが、これも未だ十分とは言えない。アカデミア発開発シーズのトランスレーショナルリサーチの機運が高まって久しいが、景気経済の長期低迷の中、大手製薬企業の動きは鈍く、バイオベンチャーとの産学連携に望みを繋いでいるのが現状である。但し、バイオベンチャーは一部の例外を除いて運営資金の調達が困難な状態が続いており、強い開発チームや人材育成プログラムを保有していない点も問題である。一方、近年は、3D 培養や動物モデル、生体分子イメージングプローブの開発 [3] など、我が国独自の再現・検出技術が発達してきており、研究推進の加速化が期待される。

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、欧米さらにはアジア各国と比較しても新薬開発に長い時間を要している。特にがんの浸潤転移に対する薬剤開発は、その効果を判定するためのエンドポイント設定が難しく、評価に時間を要することが予測されるため、臨床試験に入るまでのステップをスムーズにしておかない限り、この領域での臨床研究で他国と競合するのは困難である。また、逆にエンドポイントを新たに設定するための新規分子マーカーの探索とアッセイ系の開発を進める必要がある。MMP 阻害剤の臨床応用は、単剤もしくは細胞障害性抗がん剤との併用のいずれも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 [4]、新たながん治療薬の開発に関しては 2009 年も発展が見られていない。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、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 KRN951（協和発酵キリン）、E7080（エーザイ）などが特筆に値する。いずれも臨床試験が本格的に始動しており、今後の動向が注目される [5, 6]。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。とくにがんの微小環境や転移に関する研究は、マイクロ RNA など新分野との融合による画期的知見 [7, 8, 9] も含め、数多くの優れた成果が得られており、

世界トップレベルにある。近年、NCI 主導のもと Tumor Microenvironment Network（TMEN）が組織され、がん・宿主相互作用の統合的理解を目指した研究推進活動が始動した [10]。このような視点に基づいて、癌が分泌する因子によって炎症反応が惹起され、それが転移を進めるという研究も発表されている [11]。2009 年初頭にはすでに Joint meeting of the NCI’s Integrative Cancer Biology Program and TMEN Programs が開催され、活動の順調な滑り出しを印象づけている。EMT の研究進展も著しく、2008 年にはコールドスプリングハーバー研究所ミーティングのトピックとなり [12]、2010 年には米国癌学会でも新たに特別カンファレンスが開催される予定である。EMT を生じた際の上皮性癌細胞は癌幹細胞が発現する遺伝子パターンと類似しているという視点から、EMT を阻害することにより、癌幹細胞と転移を双方を抑制するという画期的な考え方が発表され、それらに対する阻害剤研究も今後進展することが予想される [13, 14]。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。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が続いていたが、オバマ新政権に移行し、がん研究国家予算を数年間で倍増する方針が示されている。

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、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。しかし、最近はサブプライムローン問題やリーマン・ショックの余波を受け、バイオベンチャー業界も例外なく資金面で苦境に立たされている。製薬企業との提携を検討する企業もあれば、破産・解散を強いられる企業もあり、当面はサバイバル合戦の時期が続くものと予想される。

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 社の抗 VEGF モノクローナル抗体 bevacizumab に続き、sunitinib（Pfizer 社）および sorafenib（Bayer 社）などの VEGF 受容体チロシンキナーゼの低分子阻害剤も上市され [15]、腎臓がんの治療などに臨床応用されており、さらに他のがん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応用されて行くものと思われる [16]。なお、Genentech 社は従来から提携のあったスイスのメガファーマ・Roche 社に買収され、米国最大級のバイオ企業の経営が欧州に移行することとなった。

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。臨床系の学術論文の平均被引用回数は、米国や日本よりも上回っている。国別で見ると英国とドイツからの研究成果が多く安定しているが、1990 年代初頭からの長期的推移を観察すると、英国の基礎研究が若干停滞している傾向が認められる。但し、バイ

オテクノロジー関係の論文に限局すれば、ここ１ー２年における英国の論文数の増加はめざましい [17]。一方、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、2007 年の欧州分子生物学機構 (EMBO) ワークショップで取り上げられたことなどを契機に [18]、欧州全体で一層広まりつつあり、今後大きく発展して行くものと思われる。EMBO が 2009 年に創刊した EMBO Molecular Medicine 誌でも、EMT は総説としていち早く取り上げられている。

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が向上し、これらの勢力が一層増大しつつある。最近の例では、スイス大手の Roche 社が、抗 VEGF 抗体医薬アバスチンの臨床開発で連携してきた米国バイオ大手の Genentech 社を大型買収することにより、バイオ医薬品事業を掌握した。新薬の臨床開発では VEGF 受容体チロシンキナーゼの低分子阻害剤である cediranib（AstraZeneca 社）などが、米国と並ぶ成果を挙げつつある。Cediranib に関しては、イメージングと血液検査の組み合わせで評価可能な効果予測バイオマーカーが同定され、その実用化が期待されている [19]。2009 年には、同じく VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤である pazopanib（GlaxoSmithKline 社）が腎がんの治療薬として認可されている [15]。Micro-dosing 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と経済成長が進み、海外への「頭脳流出」から「頭脳奪還」へと様相が変化してきている。優秀な留学生が多数帰国しており、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いる。特に、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 [20]。基礎研究原著論文の絶対数を見ても、ここ 5 年間での急増は特筆に値し、アジアでは韓国をしのぐ勢いである。がんの浸潤・転移の分野と関係が深いバイオテクノロジー関係の論文に限局すれば、中国発の論文数は 2007 年に米国のそれを追い越し、現在もその勢いが衰える気配はない [17]。全般的にみると研究の質はまだまだ低いが、欧米からの帰国組（いわゆる海亀研究者）が牽引力となり、近い将来、中国のサイエンスレベルが一気に底上げされる可能性は十分に考えられる。最近では、米国在住のトップクラスの中国人研究者が、米国の研究室を維持しつつ、中国に第２の研究拠点を設けるといった構想も描かれつつある。但し、中国には、日本癌学会や米国癌学会（AACR）といった、自国のがん研究を統括する求心力ある大規模学術団体が存在しないこともあり、研究組織が戦略的に効率よく再編成される可能性は低いと予想される。同じ理由により、中国は他国と比較して全体的な研究動向を俯瞰しにくく、国際交流のための窓口も見えにくい点が特徴である。このような状況下、米国コールドスプリングハーバー研究所が、2010 年より中国でのカンファレンス・シリーズの開催を表明している [21]。この企画が成功裡に進めば、中国は生命科学における強力なアジア国際拠点を掌中に収めることになるであろう。特許面では、2009 年に入り、RNAi ライブラリーおよび免疫不全マウスの系を利用したがん転移抑制遺伝子同定法に関する特許が出願・公開されている [22]。

元来、中国は漢方をはじめとする多種多様な天然物質を擁し、がん転移・浸潤阻害剤の創薬シーズとして有望な物質を多数、潜在的に保有していると考えられる。しかしながら、

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。そもそも中国の医薬品産業は、その大部分がジェネリック医薬品によって支えられているのが現状であり、本点についての水準は他国に比して極めて低いとみられる。但し、バイオ医薬分野では、転移がんを含むさまざまな固形がんに対する p53 アデノウイルス遺伝子治療製剤 Gendicine（SiBiono GeneTech 社）が 2004 年に世界で初めて認可されるなど、一定の実績とポテンシャルを有している。一方、1990 年代から中国に研究拠点を設けてきたさまざまな欧米製薬企業の動きがここ数年でより活発化し、中国は外資系新薬臨床試験の実施拠点として定着してきた。インフラ整備はかなり進んでいる。その理由として、「世界最大の発展途上国」と形容される国勢を背景とした、低コスト性および治験参加者の集めやすさなどが挙げられる。これに付随する効果として、中国の医療現場において、治験に対する理解が今後急速に深まっていくと期待される。

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。例として、SUMO 化と呼ばれる蛋白質翻訳後修飾のがん転移における役割 [23] や、Chfr と呼ばれるユビキチンリガーゼによるヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1 の分解と、これに伴うがん転移抑制のメカニズム [24] など、近年興味深い成果が上がってきている。

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、抗転移薬はもとより、新薬を開発できるレベルには至っていない。韓国ではジェネリック医薬品が新薬の 80%以上の高値で販売され、新薬開発自体を行っていない製薬会社も全体の 85%に上っている。莫大な新薬開発コストに比べ、韓国ではもともと医薬品市場規模が小さいということもあり、この傾向は当面続くものと予想される。しかし、韓国では人口の急速な高齢化が製薬業界にとっての追い風となり、また国策として全国に 14 の治験拠点を作り、臨床試験の推進を行っているため、その面での進歩はアジア諸国の中でも最も著しい。韓国は国際共同治験への参加が特に盛んであり、このため新薬治験総数は日本のほぼ倍にのぼる。さらに、抗がん剤の治験は日本のほぼ倍の速さで進んでいる [25]。最近は、米国 NCI に派遣されてエキスパートとなった人材が続々帰国し、韓国の治験体制はクオリティ面でも飛躍的に進歩しつつある。大手 6 社を中心とした製薬業界に加え、近年では新興バイオベンチャーの役割も徐々に拡大してきた。

[1] Arima Y, Inoue Y, Shibata T, et al. Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular phenotypic changes that are characteristic of the epithelial-to-mesenchymal transition. Cancer Res 68:5104-5112, 2008.
[2] Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. Cancer Cell 15:195-206, 2009.
[3] Urano Y, Asanuma D, Hama Y, et al. Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. Nat Med 15:104-109, 2009.
[4] 開発中の新薬（日本製薬工業協会, 2009）http://www.jpma.or.jp/medicine/

shinyaku/development/com0270.html
[5] 経口血管新生阻害剤「KRN951」の国内フェーズ 1 開始、腎細胞癌を念頭に開発（日経メディカルオンライン , 2009）http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/search/cancer/news/200911/512958.html
[6] 抗がん剤開発におけるクインタイルズ社との戦略的提携契約の締結（エーザイ , 2009）http://www.eisai.co.jp/news/news200945.html
[7] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. Nature 449: 682-688, 2007.
[8] Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. Cell 137:1032-1046, 2009.
[9]Shimono Y, Zabala M, Cho RW, et al. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. Cell138:592-603, 2009.
[10] Tumor Microenvironment Network (NCI, 2007) http://tmen.nci.nih.gov/
[11] Kim S, Takahashi H, Lin, WW, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. Nature 457:102-106, 2009.
[12] Meetings & Courses (Cold Spring Harbor Laboratory, 2008) http://meetings.cshl.edu/index.html
[13] Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nat Rev Cancer 9:265-273, 2009.
[14] Gupta PB, Onder TT, Jiang G, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. Cell 138:645-659, 2009.
[15] Approved Drugs for Oncology (CenterWatch, 2009) http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/drug-areas.aspx?AreaID=12
[16] Angiogensesis inhibitors therapy (NCI, 2008) http://www.cancer.gov/cancertopics/angiogenesis-inhibitors
[17] Marshall A. Trends in biotech literature 2008. Nature Biotechnology 27:789-789, 2009.
[18] Epithelial-Mesenchymal Transition (3rd International Meeting) EMBO, 2007 http://cwp.embo.org/w07-41/
[19] Cediranib の再発膠芽細胞腫への効果を予測できるバイオマーカーが同定（がんナビ , 2009）http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/news/cediranib.html
[20] Wang Y, Zhang H, Chen Y, et al. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. Cell 138:660-672, 2009.
[21] Cold Spring Harbor Asia Conferences (Cold Spring Harbor Laboratory, 2009) http://www.csh-asia.org/overview.html
[22] 黄行許 , 宋建貨　利用 RNA 干扰文库筛选肿瘤转移抑制基因的方法　中国公開特許　専利号 CN200910095266.8
[23] Kim JH, Choi HJ, Kim B, et al. Roles of sumoylation of a reptin chromatin-remodelling complex in cancer metastasis. Nat Cell Biol 8:631-639, 2006.
[24] Oh YM, Kwon YE, Kim JM, et al. Chfr is linked to tumour metastasis through

the downregulation of HDAC1. Nat Cell Biol 11: 295-302, 2009.
[25] 治験中核病院・拠点医療機関に望むこと（厚生労働省 , 2007）http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/dl/s0802-6d.pdf

◆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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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、細胞運動、タンパク質分解、血管新生など、幾つかの項目で世界的に貢献する優れた研究がなされている。近年注目されるようになった EMT の研究も進んでおり、例として、腫瘍抑制蛋白質 Rb による EMT の阻害、EMT による免疫抑制を介したがん転移の促進などが報告されている。リンパ管新生、小胞体ストレスといった重要な分野でも優れた研究が散見されるようになってきたが、量的には米国に及ばず、今後の底上げが必要である。
	技術開発水準	○	↗	最近では特許出願数は増加傾向にあるものの、米国と比較すると未だ十分とは言えない。しかし近年は、3D 培養や動物モデル、生体分子イメージングなどの再現・検出技術が発達してきている。
	産業技術力	○	→	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、欧米さらにはアジア各国と比較しても新薬開発により多くの時間を要している。また国際共同治験への参加が少ない。VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 KRN951 や E7080 など、我が国発の新薬が期待される。我が国で発見された幾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。薬剤の効果を評価するための適切なマーカーの開発も必要である。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究レベルは非常に高く、全ての関連分野において世界をリードしている。特にがんの微小環境や転移に関する研究では、周辺分野の研究者の新規参入も多く、マイクロ RNA などの新たな分野とも融合して著しい進展を続けている。NCI 主導でがん微小環境ネットワーク（TMEN）が組織されるなど、整備された研究環境、豊富な人材で一層大きな成果を生み出している。
	技術開発水準	◎	→	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。さらに特許申請も多い。しかし、資金面では、近年のサブプライムローン問題やリーマン・ショックの余波を受け、苦境に立たされているところも多い。
	産業技術力	◎	↗	新薬の臨床開発では世界最先端を行っている。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。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。国外との大規模臨床治験も活発に行われている。抗 VEGF モノクローナル抗体 bevacizumab や VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 sunitinib や sorafenib などががん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。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州各国を長期的視野で見ればそれぞれ浮沈があるが、全体として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推移している。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多く、特に臨床系の学術論文の平均被引用回数は米国の上を行っている。がん転移と関係の深いバイオテクノロジー分野では、ここ１ー２年における英国の論文数の増加がめざましい。
	技術開発水準	◎	↗	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。その勢いは、適確なポートフォリオ管理と国際戦略に裏打ちされ、当面収まる傾向が見えない。スイスのメガファーマ Roche 社による米国大手バイオ企業 Genentech 社の買収は印象的である。
	産業技術力	◎	↗	新薬の臨床開発では VEGF 受容体チロシンキナーゼ（VEGFR）の低分子阻害剤である cediranib などが、米国と並ぶ成果を挙げつつある。2009 年には、同じく VEGFR 阻害剤である pazopanib（GlaxoSmithKline 社）が腎がんの治療薬として認可されている。Micro-dosing の指針が欧州医薬品庁（EMEA）より発表されており、治験の効率化が図られている。

中国	研究水準	△	↗	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。急速な経済成長が追い風となり、海外への「頭脳流出」から「頭脳奪還」へと様相が変化してきている。基礎研究原著論文の数は過去 5 年間で急増し、アジアでは韓国をしのぐ勢いである。研究レベルは未だ低いものが大半であり、画期的な研究成果は見えて来ていない。しかし、欧米からの帰国組が牽引力となり、近い将来、研究水準が一気に上昇する可能性は十分に考えられる。
	技術開発水準	△	→	現時点では評価すべき指標が顕在化していない。そもそも中国の医薬品産業はジェネリック医薬品によって支えられているのが現状であり、本点についての水準は他国に比して極めて低いとみられる。とはいえ、外資系の誘致など活路もある。一方、バイオ医薬分野では、遺伝子治療製剤 Gendicine が世界で初めて認可されるなど、一定の実績とポテンシャルを有している。
	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。他方、中国は外資系新薬臨床試験の新たな実施拠点として近年定着しており、インフラ整備はかなり進んでいる。これに伴い、医療現場で治験に対する理解が今後急速に深まっていくと期待される。
韓国	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日本に匹敵しているが、現時点ではオリジナリティのある研究には未だ乏しい。とはいえ、近年、SUMO 化のがん転移における役割や、Chfr による HDAC1 の分解とこれに伴うがん転移抑制のメカニズムなど、ハイレベルな成果が上がってきている。
	技術開発水準	△	↘	新薬開発できるレベルにはなっていない。新薬開発自体を行っていない製薬会社も全体の 85%に上っている。莫大な新薬開発コストに比べ、韓国ではもともと医薬品市場規模が小さいこともあり、この傾向は当面続くものと予想される。
	産業技術力	○	↗	人口の急速な高齢化が製薬業界にとっての追い風となり、また国策として全国に 14 の治験拠点を作り、臨床試験の推進を行っているため、その面での進歩はアジア諸国の中でも最も著しい。最近は、米国 NCI に派遣されてエキスパートとなった人材が続々帰国し、治験体制がさらに進歩しつつある。
全体コメント：本領域の基礎研究は、分子・細胞レベルから組織・器官、個体レベルへと、階層性を超えた統合研究分野に成長しつつある。米国は、整備された研究環境のもと、この時流を的確に掌握し、海外から集中する研究者等により、オリジナリティの高い基礎研究およびそれに基づくトランスレーショナルリサーチを推進させ、恒常的に世界をリードしている。米国に続くのが欧州であり、英国・ドイツをはじめ、各国がそれぞれ特徴を生かした研究を推進している。豊富なポートフォリオを擁したメガファーマについても、欧州が優勢である。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、全体レベルで底上げが必要である。VEGFR 阻害剤など有望な創薬シーズもあるが、新薬開発のためのインフラ整備および制度が不完全であり、国際共同治験にも乗り遅れている。中国の研究レベルは未だ低いが、急速な経済成長と優秀な留学生の帰国を背景に、量から質へとシフトしていくことが予想される。国際会議のアジア拠点としての成長も期待される。さらに、外資系企業の治験進出により、国全体の医療レベルの底上げが起こるものと思われる。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。国際共同治験への本格参入を睨み、国家レベルで大規模なインフラ整備を実施している点は強烈に印象的である。韓国の治験体制はクオリティ面でも飛躍的に進歩しつつある。				

（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]

（4-1）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きたが、インフラ整備の遅れは否めず、その対応に向けた準備が進められている。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、日本が現状のまま進めば、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ため、アジア地域におけるコホート・コンソーシアムを設立するための準備会議が進行しており、今後は飛躍的に進展していくと考えられる。

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。

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。

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。

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。

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を整えつつある。

（参考資料）

- J-MICC Study
  http://www.jmicc.com/index.html
- Women’s health initiative
  http://www.nhlbi.nih.gov/whi/
- JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL of PUBLIC HEALTH Comstock Center
  http://www.jhsph.edu/comstockcenter/clue.html

・Welcome to the NYU Women’s Health Study
http://www.med.nyu.edu/womenshealthstudy/
・ATBC Study Details
http://dceg.cancer.gov/atbcstudy/study_details.html
・The Swedish Mammography Cohort
http://www.imm.ki.se/smc/
・Shu XO. Shanghai Men’s Study: Cohort Study of Cancer-Inhibitory Factors in Men
http://epi.grants.cancer.gov/ResPort/ShanghaiMen.html
・Wei Zheng.Shanghai Women’s Health Study:Cancer Risk Reduction and Diet-A Cohort Study of Women
http://epi.grants.cancer.gov/ResPort/ShanghaiWomen.html
・韓国　National Cancer Control Institute(NCCI)
http://www.ncc.re.kr/

◆疫学・コーホート研究（体制・連携）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	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ず、その飛躍的展開を図りつつある。
米国	研究水準	◎	↗	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、欧米のがん予防対策に有用な情報として提供されてきた。
欧州	研究水準	◎	↗	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	△	↗	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	○	↗	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が整いつつある。
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]

（4-2）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 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［1］。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［2］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」［3］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［4］。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［5］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［6］。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［7］、イルミナ社［8］、Affymetrix 社［9］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［10］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）プロジェクトが始動している［11］。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（8q24）が明らかになっている［12］。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［13］。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［14］。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［15］。

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、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［16］。

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［17］。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［18］。

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）［19］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）［20］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）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、がん（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。

［1］国際 HapMap 計画　http://www.hapmap.org/index.html.ja
［2］Genome Medicine Database of Japan(GeMDBJ)　http://gemdbj.nibio.go.jp
［3］文部科学省リーディングプロジェクト　オーダーメイド医療実現化プロジェクト
http://www.biobankjp.org/
［4］J-MICC STUDY　http://www.jmicc.com/
［5］Ozaki K,Ohnishi Y,Lida A, Et al., Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. Nat Genet 32：650-4, 2002.
［6］Redon R,Ishikawa S,Fitch KR,et al., Global variation in copy number in the human genome.Nature. 444：444-454, 2006.
［7］J-MICC STUDY　http://www.jmicc.com/
［8］イルミナ株式会社　http://www.illuminakk.co.jp/index.shtml
［9］アフィメトリックスジャパン株式会社 http://www.affymetrix.com/jp/index.affx
［10］D atabase of genomic variants　http://projects.tcag.ca/variation/
［11］Cancer Genetic Markers of Susceptibility(CGEMS)
http://cgems.cancer.gov/
［12］Yeager M ,Orr N,Hayes RB,et al., Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24.Nat Genet 39：645-649, 2007.

［13］Easton DF,Pooley KA,Dunnung AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature 447 : 1087-93,2007.
［14］Genes,Environment and Health Initiative(GEI)
http://www.genesandenvironment.nih.gov/
［15］National Institutes of Health National Human Genome Research Institute http://www.genome.gov/
［16］Gudmundsson J,Sulem P,Manolescu A, et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. Nat Genet 39 : 631-637, 2007.
［17］Wellcome Trust Case Control Consortium　http://www.wtccc.org.uk/
［18］Tomlinson I ,Webb E,Carvajal-Carmona L,et al.A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21.Nat Genet 39 : 984-988, 2007.
［19］National Genome Research Network　http://www.ngfn.de/englisch/index.htm
［20］kora-kooperative gesundheitsforschung in der region augsburg　http://www.gsf.de/kora/

◆疫学・コーホート研究（解析技術）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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	○	→	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	△	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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、ソフトウェ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	◎	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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と思われる。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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。
中国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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。

韓国	研究水準	△	↗	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、対象疾患は癌ではない。
	技術開発水準	△	→	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。
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]

(5) ケミカルバイオロジーによるがんの理解と制御

化学的手法を駆使して生物学に挑む「ケミカルバイオロジー」は、従来の分子生物学では困難な生命機能解析を可能とし、がんをはじめ多くの難治性疾患に対する創薬研究にも大きく貢献し得る研究分野である。事実、様々な小分子化合物を用いたケミカルバイオロジー研究は、プロテアソームやヒストン脱アセチル化酵素といった新規がん分子標的の発見をもたらしてきた。また、2005 年 6 月に科学雑誌「Nature Chemical Biology」、2006 年 8 月には「ACS Chemical Biology」が創刊されるなど世界的にもケミカルバイオロジー研究の重要性が認識されている。一方、ケミカルバイオロジーの成功にはその性質上、多様性に富んだ化合物群が不可欠である。基礎研究支援や産業技術力の強化はもちろんであるが、如何に構造多様性に富んだ化合物を大量に収集した化合物ライブラリーを整備し、如何にそれらの構造情報や生物活性などのデータで特徴づけられた公的なデータベースを確立するかが抗がん剤シーズとなる小分子化合物の迅速な発見を可能にし、当該分野で勝ち抜くための国際競争力を培う近道といえよう。

日本

日本では、伝統的に応用微生物学・天然物化学の分野が盛んで、有用な天然生理活性物質を数多く発見してきた経緯がある。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おり、天然物を活用した当該分野の研究水準は世界的にも高い。ライフサイエンス研究の国家戦略としてケミカルバイオロジー研究をいち早く取り入れた米国と比べると、やや立ち遅れた感があるが、現在日本でも当該分野に関連した 2 つの大型プロジェクトが開始された。1 つ目の NEDO が支援する「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」（2006 年～）[1] では、産業技術総合研究所がタンパク質間相互作用に関わる化合物の大規模スクリーニングを行っている。本プロジェクトでは、製薬企業と連携して 20 万化合物を目標に化合物ライブラリーの構築が進められている。2 つ目の文部科学省が支援する「ターゲットタンパク研究プログラム（制御領域）」（2007 年～）[2] では、東京大学に「生物機能制御化合物ライブラリー機構」が設置され、約 15 万検体（平成 20 年度末）規模の化合物ライブラリーの整備が進められている [3]。2009 年度からは外部の研究所への配布が開始された。その他にも、理化学研究所では、天然化合物を中心とした約 5 万検体の化合物ライブラリー（NPDepo）及びそのデータベース（NPEdia）が構築され、外部の研究者も利用可能な公的化合物バンクとして整備されている [4]。近年の日本企業における研究開発トピックとしては、がん領域を重点に置く国内大手の武田薬品工業、アステラス製薬やエーザイが、それぞれ同領域において強力な研究開発パイプラインを有する米国バイオ製薬企業や医薬品メーカーを相次いで買収したことにより [5,6]、我が国がこれまで立ち後れてきた技術開発水準の向上が期待される。

米国

米国のケミカルバイロジー研究は、量、質ともに世界をリードしている。2004 年に公表された NIH ロードマップでは“Molecular Libraries and Molecular Imaging”を柱の一つにあげ、ロードマップ全予算の 1/4 をこのイニシアチブに配分した。本プロジェクトでは、大規模な化合物ライブラリーの整備に加え、NIH ケミカルゲノミクスセンター（NCGC）など全米 10 カ所に設置されたスクリーニングセンターを統合した分子ライブ

ラリースクリーニングセンター網（MLSCN）を試験的に設置し、がんなどの疾患メカニズムの探求を目的とする様々なバイオアッセイ法でハイスループットスクリーニングが行われてきた。MLSCN は、2008 年 9 月から分子ライブラリープローブ創製センター網（MLPCN）として創製フェーズをスタートしている [7]。MLPCN は、スクリーニングから同定された活性化合物をメディシナルケミストリーによって有用なプローブへと仕立てていくことに重点が置かれ、3 つの異なるセンター群が組織された。ブロード研究所等からなる総合センター群は、アッセイ、ケモインフォマティクス、メディシナルケミストリーを担当する。ジョーンズ・ホプキンス大学等からなる専門的スクリーニングセンター群は、専門分野に特化したアッセイを担当する。カンザス大学等からなる専門的ケミストリーセンター群は、スクリーニングヒットから有用なケミカルプローブを創製するために必要なメディシナルケミストリーとケモインフォマティクスを担当する。また、スクリーニングセンター網で得られた化合物の構造情報や生物情報をオンラインデータベース“PubChem”として集約・公開している。この他、ブロード研究所では、ブロード夫妻から巨額投資を受け、Schreiber 博士らのグループが合成化学を基盤に 50 万化合物のライブラリー構築を目指している [8]。また、創薬シーズ探索を加速するため、ハイスループットスクリーニング化やケモインフォマティクスの技術開発にも力を入れており、自前の生物活性評価で特徴づけたデータベース“ChemBank ver2.0”[9] を抗がん剤開発に携わる研究者向けに公開している。

欧州

欧州は、ドイツを中心に当該分野の基礎研究レベルは非常に高い。その上、第 7 次研究開発フレームワーク計画（2006 年）では、創薬産業で利用しうる主要技術の開発や大規模なトランスレーショナルリサーチの展開を重視することを明言しており、抗がん剤開発の効率向上が期待されている。最近では、欧州分子生物学研究所（EMBL）がドイツ癌研究センター（DKFZ）とハイデルベルグ大学と共同でケミカルバイオロジーコアファシリティを、さらにマックスプランク協会が有力な研究所を結集させてケミカルゲノミクスセンターを設立するなど、当該分野の統合的な整備が相次いだ。EMBL と欧州生物情報センター（EBI）が開発した化合物データベース“ChEBI”[10] には、それらのプロジェクト等で得られたスクリーニング結果や化合物情報などの様々なデータが集録されているため、化合物の特性を体系的に理解するのに役立っている。2008 年には、ドイツ連邦教育研究省（BMBF）が「ドイツ医薬品イニシアチブ」を新たに策定し、マックスプランク医薬品発見・開発センターの設立を決定した [11]。このプロジェクトは製薬企業との連携も視野に入れており、抗がん剤等の新薬開発にかかる時間の短縮や新製品の増加が期待されている。また、ドイツ国内のベンチャー企業であるエボテック社は、大手製薬企業からスクリーニングを受託したり、欧州の大学の研究成果を企業に橋渡しするなど、創薬を促進するためのユニークな事業を展開している。

英国では、ユニバーシティーカレッジロンドンやインペリアルカレッジロンドンなどの主要大学が、ケミカルバイオロジー研究のコアファシリティを設置し、大手製薬企業とも連携をとりながら創薬へ向けた取り組みが行われている。

中国

中国では、2006 年に国家中長期科学技術発展計画を発表し、R&D 投資の増強など基礎研究の支援を強化している。世界第 3 位の研究開発費に世界第 2 位の研究者数を誇り、科学技術人材の呼び戻し政策（海亀政策）により帰国した優秀な留学生を中心に国際共同研究を進めていることも相まって、生物学や化学分野での論文や特許出願数も着実に増えてきている。研究水準は未だ日本や欧米諸国とは大きな隔たりがあるが、当該分野では、伝統的な生薬研究が中国科学院、北京大学や復旦大学で精力的に行なわれており、その水準は徐々に上昇している。近年、国家自然科学基金委員会（NSFC）は、ケミカルバイオロジー研究推進のための Major Research Plan（MRP）として、増殖因子やホルモンによるシグナル伝達を標的とした小分子化合物の探索を重点課題に掲げている [12]。国家新薬選別センター（NCDS）や中国科学院上海薬物研究所では、公的化合物ライブラリーの構築や高速スクリーニング技術のプラットフォームの確立に着手している。また、この数年間に上海市浦東新区には 100 社以上の研究機関、R&D センター、中国国内有力製薬企業、120 のベンチャー企業などの国家級のバイオテク製薬産業が集積・整備され、上海国家生物製薬科技産業基地（メディカルバレー；薬谷）が形成されている。創薬開発の拠点としての機能を担っている上海薬物研究所では、150 以上のアッセイ系が構築されており、1 日あたり 10 万検体以上のスクリーニングが可能である。また、これまでに 70 以上の医薬品開発を行い、そのうち 10 については中国国内で医薬品として収載されている。

韓国

2008 年 2 月に発足した李明博政権は、「先進一流国家に向けた李明博政権の科学技術基本計画」として、①省庁編成・大学改革、②国際科学ビジネスベルト構想、③ 577 イニシアチブ（対 GDP 比 5% の R&D 投資、7 大重大分野、7 大システム改革）により 7 大科学技術大国入りを目標に掲げている。2009 年 1 月には国家科学技術委員会および未来企画委員会の合同委員会が開催され、上記の目標を達成するため「新成長動力ビジョンと発展戦略」などが採択された。「バイオ製薬（資源）」は先端融合産業分野の新成長動力の一つとして選定されており、当該分野における今後の成果には注視が必要である。韓国化学技術研究所（KRICT）[13] がアジアでいち早く化合物バンク “Korea Chemical Bank” を設立したのに追従し、韓国生命工学研究院（KRIBB）[14] も天然物由来化合物ライブラリーの整備に着手している。これら両公的機関に加え、ソウル国立大学や韓国科学技術院（KAIST）でも、がんのメカニズム解明や治療薬開発に向けた有用小分子化合物の探索が推進されている。一方、国内の製薬会社で新薬開発を行っているのは全体の 15% にすぎず、また新薬を開発している企業の研究開発費は外資系製薬会社に比べてはるかに少ない。さらに韓米自由貿易協定妥結以降、米国の新薬攻勢に押されており、依然として産業技術力は伸び悩んでいる。

その他

シンガポールでは、シンガポール分子細胞生物学研究所の天然物研究センターが民営化され、2002 年に設立されたマーライオンファーマ社 [15] が世界最大で、最も多様性に富む、植物（約 4 万種）と微生物（約 13 万株）のサンプルのコレクションを有している。また 60 万種類を超える非常に多種類の天然化合物のライブラリーを保有し、大手製薬企業

と共同で新薬開発事業を展開している。

オーストラリアでは、2008 年にクィーンズランド州の支援の下、グリフィス大学エスキティス研究所にクィーンズランド化合物ライブラリー施設が設立された [16]。この施設は、オーストラリアで随一の化合物の管理、提供を行う施設であり、20 万以上の化合物が収蔵されている。

この他、台湾では台湾ゲノム研究センターにケミカルバイオロジー部門、マレーシアではマレーシアサインズ大学にケミカルバイオロジー研究センターが設立されるなど、両国においても当該分野への積極的な投資が行われている。

[1]NEDO「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」http://www.nedo.go.jp/activities/portal/p06008.html
[2] 文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム」http://www.tanpaku.org/
[3] 東京大学「生物機能制御化合物ライブラリー機構」http://www.cbri.u-tokyo.ac.jp/
[4] 理化学研究所ケミカルバイオロジー研究領域天然化合物バンク http://www.npd.riken.jp/npd/ja/top
[5] 武田薬品工業株式会社　ニュースリリース「当子会社による米国バイオ医薬品・millennium Pharmaceuticals,Inc. 株式の取得について」
http://www.takeda.co.jp/press/article_26663.html
[6] エーザイ株式会社ニュースリリース
http://www.eisai.co.jp/news/news200801.html
[7] NIH 分子ライブラリープローブ創製センター網（MLPCN）
https://mli.nih.gov/mli/mlpcn/mlpcn/
[8] ブロード研究所　http://www.broadinstitute.org/
[9] Seiler KP, George GA, Happ MP, et al. ChemBank: a small- molecule screening and cheminformatics resource database. Nucleic Acids Res 36:D351-D359, 2008.
[10] Degtyarenko K, de Matos P, Ennis M, et al. ChEBI: a database and ontology for chemical entities of biological interest. Nucleic Acids Res 36:D344-D350, 2008.
[11] マックスプランクイノベーション（プレスリリース）
http://www.max-planck-innovation.de/en/news/press_releases/
[12] Jiang H, Wu J, Zhang L ,et al. Chemical biology in China takes on signal transduction. Nat Chem Biol 4:515-518, 2008
[13] 韓国化学技術研究所（KRICT）http://www.krict.re.kr/english/index.php
[14] 韓国生命工学研究院（KRIBB）https://www.kribb.re.kr/eng/index.asp
[15] マーライオンファーマ社 http://www.merlionpharma.com/
[16] グリフィス大学 http://www.griffith.edu.au/science/eskitis-institute-cell-molecular-therapies

ケミカルバイオロジーによるがんの理解と制御

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	天然物化学においては、世界をリードする膨大な研究業績や様々な天然由来生理活性物質、複雑な構造を有する骨格合成に関するノウハウが蓄積されている。国家プロジェクトにより、大規模な化合物ライブラリーの整備が進められている。
	技術開発水準	◎	↗	文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」などが開始され、トランスレーショナルリサーチに重点がおかれるようになった。また、国内大手製薬企業による米国医薬品メーカーの買収が相次ぐ。がん領域において強力な研究開発パイプラインを確立し、トランスレーショナルリサーチのグローバル化により、長期的な技術開発水準の向上が期待される。
	産業技術力	○	→	がん領域を重点疾患領域とし、大手製薬会社では新薬開発を試みているものの、新薬承認数・開発品目数は立ち後れている。国際共同治験への参加も十分とはいえず、新薬開発力はあまり伸びていない。
米国	研究水準	◎	↗	合成化学を基盤とした大規模な化合物ライブラリーが構築され、NIH やブロード研究所を中心としたスクリーニングセンターにおいて、がんなどの難治性疾患をターゲットとしたハイスループットスクリーニングが展開されている。化合物構造情報や生物活性をまとめたデータベース“PubChem”、“ChemBank ver.2.0”が公開されている。
	技術開発水準	◎	↗	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。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 Discovery Partners 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国家戦略が進行している。
	産業技術力	◎	→	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、ファイザーなどの大手製薬会社は開発研究に主眼をおいている。
欧州	研究水準	◎	↗	ドイツや英国を中心に基礎研究レベルは高い。最近では、当該分野の体系的な研究戦略や新薬開発のための大規模プロジェクト等が展開され、臨床応用へ向けた取り組みにも力を入れている。欧州分子生物学研究所（EMBL）- 欧州生物情報センター（EBI）が、データベース“ChEBI”を公開している。
	技術開発水準	◎	↗	英国・スイス・ドイツでは、大手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	◎	→	有力製薬企業の多くは欧州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、アジアなどに移して、経費節約に努めている。
中国	研究水準	○	↗	国策としての R&D 投資の増強、海亀政策による優秀な研究者の増加、公的機関の研究力増強により、欧米の有名科学雑誌への論文投稿数や特許出願数が急増している。当該分野では、伝統的な薬用植物由来化合物を用いた研究が国家自然科学基金委員会（NSFC）を主導に推進されている。
	技術開発水準	△	↗	国内には 6,000 もの製薬企業が存在するが、まだそれぞれの技術開発規模は大きくない。一方で積極的な外資系企業の誘致を行っている。
	産業技術力	△	↗	オリンピック効果により、経済活動が活発化し、産業技術力も向上している。
韓国	研究水準	○	↗	李政権のもと基礎研究基盤の拡充が推進されている。韓国化学研究所（KRICT）、韓国生命工学研究院（KRIBB）が、数十万規模の化合物ライブラリーの構築を進めている。
	技術開発水準	△	→	もともと自国にある製薬会社は小規模で、開発研究費も外資系製薬会社に比べ遙かに少ない。参入していた大手の外資系製薬企業が相次いで撤退し、技術開発力はあまりのびていない。
	産業技術力	△	→	韓米自由貿易協定妥結以降、米国の新薬攻勢に押されている。新薬開発を行っている企業も多くなく、産業技術力はあまりない。ただし、近年になりジェネリック医薬品の開発は急上昇している。
全体コメント：ケミカルバイオロジー研究をいち早く国家研究戦略として取り入れてきた米国は総じて世界をリードしている。研究水準、技術開発水準の高い欧州も、当該分野を強化して新薬開発を促進している。日本は、天然物化学で優位性はあるものの、当該分野の体系化や大規模化が遅れ、また臨床応用のためのトランスレーショナルリサーチの整備も十分とは言えない。中国、韓国を含めたアジア諸国は未だ研究水準、技術開発水準は高くないものの、大規模化合物ライブラリーの構築や薬剤探索のハイスループット化の確立を進め当該分野の発展を強化しつつある。				

（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］

（6）がんの診断・治療技術

（6-1）がんの免疫療法・遺伝子治療・代替療法

日本

日本は、免疫基礎研究では、サイトカインや TLR や制御性 T 細胞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、一部の企業では、米国に追従して、学術機関と連携して、抗腫瘍 T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞を用いた養子免疫療法の開発を進めているが、ベンチャー企業も大企業もがん免疫領域に参加が少ない。近年トランスレーショナルリサーチの重要性の認識が高まっているが、がん免疫療法は大学の基礎研究室が中心になって臨床試験を進めていることも多く、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 Ph.D. 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。しかし、この 1-2 年、GSK 社による肺癌に対する MAGE-A3 がんワクチンの第 III 相臨床試験の開始などが刺激になり、日本国内でもがんワクチンを扱うベンチャー企業に興味を示し、再びがん免疫療法に参画する製薬企業が現れつつある。ただし、公的研究費の審査では、依前として、化学療法などと比較して評価が厳しく、がん免疫療法の開発に対して批判的な場合も多く見受けられ、今後は欧米のような適切な審査が期待される。

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。実際に平成 21 年度の最先端研究支援プロジェクトの一つとして、抗体療法が採択されている。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プロジェクトが進められている。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開始される例も多く、治験審査体制の不備と開発コストの高さは相変わらず問題である。その中で，名古屋市大と協和発酵によるフコース除去高機能抗体技術を応用した抗 CCR4 抗体の成人 T 細胞白血病（ATL）に対する治療は第 I 相試験が進行中で成果が期待されている。

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、AAV）、増殖型遺伝子組換えウイルス（単純ヘルペスウイルス 1 型（SV-1）、アデノウイルス）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世界から大きく遅れている。日本の製薬企業は、遺伝子治療開発への参画に消極的であり、また公的な研究資金獲得の機会も少ないことから、臨床開発の資金が圧倒的に不足している。日本では、臨床研究は「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に則って厚生労働省の作業委員会で審議され、治験は医薬品医療機器総

合機構（PMDA）で審査されるという 2 ルートの規制構造となっており、前者では特に審査の基準や組織が整備されていないこともあって長い審査時間を要し、欧米に比べ開発を大幅に遅らせる原因ともなっていたが、現在改善されつつあり、日本でも　現在、5 以上のがんに対する遺伝子治療が審査中か開始されている。ただし、米国では採用していないカルタヘナ法が日本では医薬品開発にも適用され、基礎研究・臨床研究ともに大きな足かせとなっている。そのような中、2009 年に遺伝子組換え HSV-1 を用いたウイルス療法の臨床研究が初めて厚労省の承認を得て国内で開始され、日本におけるウイルス療法の本格的始動とアカデミア発の新薬開発に期待がかかる。国産初のウイルス療法製剤が GMP に準拠して製造されており、世界に劣らない製剤製造技術を有している。

代替療法、特に伝統医学（日本では漢方医学）では、日本では、まだ戦略的な研究資金が少なく、米国、中国、韓国に大きく遅れをとっている。補完・代替療法での、伝統医学（中国の中医学、韓国の韓医学、日本の漢方医学）は　国際疾病分類 (ICD)-11 に入れる方向性が決まっており、米国、中国、韓国では、国の戦略的な大型支援により研究開発が進められている。今後、その共同研究を基軸とした世界的な発展が期待されるが、日本も国の戦略的支援により遅れを取り戻す必要がある。本年度から大型公的研究資金が設定されたが、単なる研究費配分ではない、戦略的な体制整備が重要と考えられる。

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Ⅲ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、2008 年度には新たに再編成され、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高く評価できる。別の全国組織でのバイオマーカー探索も計画されている。また、International Society for Biological Therapy of Cancer (iSBTc) 等が中心になり、FDA や NCI と連携して、がん免疫療法開発の改善に向けた作業が継続されている。2009 年には、FDA から、がんワクチン開発に向けたガイドラインとして、Draft Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines が発表されている。 現在、臨床試験の評価に重要なバイオマーカー研究の進展とともに、化学療法とは作用機序が異なるがん免疫療法（遅延抗腫瘍効果など）を適切に評価する臨床試験の設定により、がん免疫療法開発の進展が期待されている。

がん遺伝子治療は、頭頸部癌を対象とした p53 発現アデノウイルスベクターや、TGF-β の発現を抑制した非小細胞肺癌細胞を用いたワクチン、転移性悪性黒色腫を対象にし

た HLA-B7 とβ 2 ミクログロブリンを発現する非ウイルスベクターなどが第Ⅲ相臨床試験に進んでいる。米国は、遺伝子治療の臨床開発の基準について先駆的役割を果たし、FDA も探索的臨床試験に対し規制サイドから積極的な支援をしてきており、ベンチャー企業が開発に参画しやすい。90 年代に多数実施された臨床試験により、治療遺伝子の効率的な分配が必要であることが明らかになり、近年は増殖型ウイルスをベクターとして利用する開発研究者が急増している。

代替療法分野では、米国国立衛生研究所（NIH）に 1992 年代替医療局を設置し、1998 年には国立補完・代替医療センターと名称を変え、2009 年度の予算は 1 億 2000 万ドルとなっている。さらに、国立がん研究所（NCI）等の予算もあり、総計約 3 億ドルの資金が投入され、益々の発展が期待されている。

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、一時、臨床試験実施のスピードが落ちたが、そのときの議論に基づいて、最近は、再び活性化され、製薬企業による肺癌ワクチンの大規模第Ⅲ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。がんの遺伝子治療の臨床開発は、英国とフィンランドが進んでおり、特に英国は動物愛護の観点から非臨床安全性試験を比較的短期で終了して臨床試験に入る傾向がある。増殖型遺伝子組換え HSV-1 を用いたウイルス療法の臨床開発が複数行われており、悪性グリオーマを対象とした第一世代 HSV-1 の第Ⅲ相試験や、悪性黒色腫などを対象とした GM-CSF を発現する第二世代 HSV-1 の第Ⅲ相試験（米国と同時）が行われている。フィンランドでは悪性グリオーマを対象に、HSV-tk 自殺遺伝子を発現する非増殖型アデノウイルスベクターの第Ⅲ相試験が終了し、欧州医薬品審査庁（EMEA）に承認申請がなされた。

ドイツの Antisense Pharma 社は TGF- β 2 のアンチセンスオリゴ核酸（Trabedersen）の脳腫瘍（膠芽腫）に対する臨床試験を行っている。膠芽腫では化学療法に比して Trabedersen 投与群では 17 ヶ月以上の延命効果があることが明らかになり、第Ⅲ相試験を開始した。

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。近年、国家的に臨床研究推進策を進めており、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。2006 年には、増殖型遺伝子組換えアデノウイルスがウイルス療法製剤として世界で初めて承認された。遺伝子治療製剤の生産や臨床試験に際し、国際基準を準拠して実施するまでレベルは上がっており、日本はすでに中国に遅れをとった感がある。外資系製薬企業の研究所は日本から上海に移動しており、今後の中国のがん研究とがん治療法開発の急速な発展が予測される。代替療法、伝統医学分野では、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、国策として世界の主導権を取ろうという意欲が強く、今後の科学的な伝統医学開発の発展が期待されている。

韓国

韓国は、がん免疫の分野では、基礎、臨床ともに遅れているが、遺伝子治療は、ベンチャー企業もでき、欧米ベンチャー企業との連携による基礎研究と臨床応用が進んでいる。まだ研究発表数は他地域に比べて少ないが、大学等の体制も整備されており、今後の発展が期待できる。特に、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。米国ベンチャー企業が開発している GM-CSF 発現型の増殖型遺伝子組換えワクシニアウイルスの第Ⅱ相試験が韓国で実施されている。

（参考資料）

・Draft Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccine
http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm182443.htm
・Antisense Pharma 社
http://www.antisense-pharma.com/

◆がんの診断・治療技術（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）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	サイトカインや TLR や制御性 T 細胞、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にとどまり、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少なく、臨床試験が大学を中心に行われている状況で、トランスレーショナルリサーチの重要性が認識される一方、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。抗体療法は NEDO や最先端研究支援プログラム等で、学術機関と企業の連携体制で研究が推進されており、技術的にも、将来、期待できる。遺伝子治療は、基礎技術の開発は活発に進められ、臨床試験も進められているが、企業参画や臨床研究はまだ遅れている。2009 年に厚労省の承認を得て開始された遺伝子組換え HSV-1 を用いたウイルス療法の臨床試験が、遺伝子治療・ウイルス療法開発を上向きに転ずる契機となると期待される。代替療法では、まだ戦略的な研究、資金がなく、米国、中国に遅れをとっている。
	技術開発水準	○	→	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・審査体制の問題もあり、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。しかし、最近、欧米製薬企業でのがんワクチン開発に刺激されて、再び日本企業も興味を示し、一部研究開発も開始されている。遺伝子治療に関しては、臨床開発の資金が圧倒的に不足しているものの、最近遺伝子組換え HSV-1 を用いたウイルス療法が国内でも開始され、GMP に準拠した国産初のウイルス製剤製造も行われて、技術面では世界に劣っていない。抗体療法では、一部研究を継続していた企業もあり、技術を維持しており、さらに最近、抗体研究は復活しているが、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、治験体制の不備と開発コストの高さが問題になっているが、審査体制の改善とともに、新しい臨床試験も開始されている。
	産業技術力	○	→	抗体技術は維持しているが、米国ほど高くない。しかし、フコース除去高機能抗体技術等の新技術も開発され注目されている。NEDO プロジェクトでは抗体精製技術の改良により産業化の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、抗 CCR4 抗体は成人 T 細胞白血病（ATL）等への治療効果が注目されている。遺伝子治療については、日本の企業は参画に消極的であり、事業化に対する公的な支援も少ないため、産業化は世界から大幅に遅れている。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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Ⅲ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。最近、産官学連携もさらに強化され、バイオマーカー研究や FDA によるがんワクチン臨床プロトコール作成ガイドライン等新たな進展がみられる。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、臨床試験の成功や新規抗体開発が進められている。
	産業技術力	◎	↗	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が活躍し、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は、追加データ次第で 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。遺伝子治療についても、すでに 5 つ以上の開発品が第Ⅲ相臨床試験に進んでいる。

欧州	研究水準	◎	→	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。
	技術開発水準	○	→	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。ドイツの Antisense Pharma 社は TGF- β 2 のアンチセンスオリゴ核酸（Trabedersen）の脳腫瘍（膠芽腫）に対する第Ⅲ相試験を開始した。
	産業技術力	○	→	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が一時遅くなったが、その議論に基づいて、再活性化されている。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Ⅱ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、世界規模で第Ⅲ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。がんの遺伝子治療の産業化は英国とフィンランドが進んでいる。英国の複数のベンチャー企業が、増殖型遺伝子組換え HSV-1 の臨床開発を実践し、既に第Ⅲ相試験まで到達している。フィンランドでは、ベンチャー企業が実施した自殺遺伝子発現型アデノウイルスベクターの第Ⅲ相試験が終了し欧州医薬品審査庁（EMEA）に承認申請がなされた。
中国	研究水準	△	↗	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、基礎研究の急速な発展が見られる。がん免疫分野では、米国で活躍する中国出身研究者の呼び戻し、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、特に伝統医学（中医学）では、国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、戦略的な国策により、伝統医学の推進が図られている。
	技術開発水準	△	↗	欧米で訓練された Ph.D. 研究者が関与する企業も多く、技術開発水準は急上昇している。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。外資製薬企業の研究所が中国に設立され、さらに技術水準が上がると考えられる。
	産業技術力	○	↗	国家戦略により、バイオテク企業が増加しており、p53 アデノウイルスベクターと増殖型遺伝子組換えアデノウイルスをそれぞれ世界発のがん遺伝子治療薬とウイルス療法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。そのためもあり、外資製薬企業の研究所は日本から上海中心に中国に移転している。
韓国	研究水準	△	↗	遺伝子治療など一部は高いレベルを保持するが、がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）は研究発表数も少ない。しかし、大学等は整備が進んでおり、臨床研究の発展が期待されている。
	技術開発水準	△	↗	遺伝子治療では、ベンチャー企業等も参加し発展しつつあるが、がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）では、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。ただし、臨床試験実施体制の整備が進んでおり、積極的に国外企業の治験を誘致している。
	産業技術力	△	↗	臨床試験体制が近年整備されつつあるが、がん免疫分野においては、基礎、臨床ともに、まだ見るべきものはない。しかし、遺伝子治療に対する治験には積極的で、米国ベンチャー企業が開発している増殖型遺伝子組換えワクシニアウイルスの第Ⅱ相臨床試験を韓国で実施し、産業技術のノウハウを蓄積しつつある。
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一時臨床試験実施スピードは遅くなったが、最近回復しているようである。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、遺伝子治療研究は進んでいるが、がん免疫分野では、基礎臨床ともに遅れている。ただし、中国、韓国ともに、国家的に臨床研究の推進と伝統医学の推進を強力に進めており、日本はこの領域では遅れをとっている。外資系製薬企業の研究所が日本から中国に移転したことは今後の本領域の発展にさらに影響を与えると考えられる。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。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、大学などがトランスレーショナルリサーチに力を注ぐ反面、基礎研究の点で少し遅れが感じられ、今後研究戦略や推進体制を改善する必要がある。遺伝子治療の産業化は中国に先を越された感があるが、増殖型ウイルスを用いたウイルス療法を含め、欧米では第Ⅲ相臨床試験に進んでいるものも増えてきた。日本は、遺伝子治療の基礎研究レベルは高いものの、臨床試験と産業化では世界に大きく遅れてとっており、資金面を含めた制度の改善が必要である。				

（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]

(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。固形がん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、本邦で開発された高分子ミセルは、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、オキサリプラチン活性体を内包した製剤の臨床試験（うち 4 種類が第Ⅱ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）のリューブリン（前立腺がんに対する制がん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（肝がん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。2009 年度においては最先端研究開発支援プログラムの採択 30 課題の中にも DDS に関する研究課題が含まれている。

DDS は、多大な経費をかけ、長期にわたる新規化合物のスクリーニング期間を必要とする現在の新薬開発と比べて、既存の薬物を患部へ送達するための最適化を行う DDS 医薬品の開発プロセスは低コスト化を実現でき、極めて効率的である。また、DDS 医薬品は高い薬価が期待できる一方で、副作用対策費や入院費・通院費を抑制することができるためにトータルとしての医療費を圧縮する効果がある。このことは米国で承認されているアブラキサン（パクリタキセルを内包したアルブミン粒子）の例などで明らかになってきている。このように DDS は、費用対効果に優れ、超高齢・成熟社会を迎える我が国において国民、社会、産業のあらゆるニーズに対応できる医薬品として期待される。

米国

米国の大学・公的機関におけるナノバイオ研究レベルは非常に高く、世界をリードしている。2004 年に国立がん研究所（NCI）ナノテクアライアンスが設立され、標的発見研究の手法開発、分子イメージング・早期発見、予防とコントロール、in vivo イメージング、多機能治療薬、効果判定指標の 6 分野を分野横断的に発展させることを目標として、年間 30 億円の研究予算が投じられている。また、ナノテクアライアンスでは、FDA との緊密な連携の元に進められており、分野横断研究教育と研究チームの育成にも注力している。米国では、NCI 主導の拠点を通じて、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、DDS に関しては、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、卵巣がんおよび乳がんに対して 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。

欧州

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。このように欧州では、ナノバイオ分野において各国が協力して情報交換の機会を設けており、NanoBio Europe は 2005 年より毎年開催されている。2010 年は、ドイツの Münster で開催される予定である。

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

中国では、中国科学院（The Chinese Academy of Sciences (CAS)）と中国教育省との共同出資で、The National Center for Nanoscience and Technology (NCNST) を北京大学と清華大学の構内に2003年に設立し、ナノテクノロジーおよびナノバイオテクノロジー研究を推進している。特に、NCNST では、ナノマテリアル、ナノデバイス、ナノバイオロジーに重点を置き、中でもナノ DDS は高い関心を集めている。欧米から優秀な留学生が多数帰国しており、DDS に対する論文数や特許は、指数関数的に増加している。

中国は臨床応用に対する法的拘束が少なく、人口が多く市場規模が大きいため、グラクソ・スミス・クライン社などのトップクラスの多国籍製薬企業が大きな研究所を設立して提携を始めており、今後ナノバイオを基盤とした最新医療に関する臨床治験が進み、研究技術力が大いに向上すると予想される。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

韓国では、1994 年にバイオナノテクノロジー促進基本計画が制定されて以来、当該分野への研究開発投資額が年に約 30% ずつ増加し、2005 年には全研究開発投資額の 10% を占めるようになった。韓国では、日本の COE プロジェクトにあたる Brain Korea 21 (BK21) やその後継プログラムに当たる New University for Regional Innovation(NURI) に採択されている延世大学、亜州大学、漢陽大学等が、超高感度ナノバイオセンサーによる癌と梗塞の早期診断、多機能型ナノハイブリッド材料によるナノ治療、生体内外での診断とバイオイメージング等の研究を精力的に行っている。

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がん剤や 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。

（参考資料）
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）

◆がんの診断・治療技術　（ドラッグデリバリーシステム）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。固形がんに対するターゲティング型 DDS の基本原理でもある EPR 効果は、日本の研究者によって発見されている。DDS の開発において材料は極めて重要であり、この点において日本は高い優位性を有している。
	技術開発水準	◎	→	総合科学技術会議で、「ナノ DDS 」を府省連携プロジェクトとして位置づけ、各省によるナノ 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、核酸医薬や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。2009 年度においては最先端研究開発支援プログラムの採択 30 課題の中にも DDS に関する研究課題が含まれている。
	産業技術力	○	→	医薬品としては、リュープリンやスマンクスなどの国内発の DDS 製剤が早くから上市している。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れたものである。最近、DDS 製剤の薬価に対する考え方も変わりつつあり、DDS 開発の追い風となっている。日本では、ベンチャー企業の育成が今後の課題であると言える。
米国	研究水準	◎	→	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。NCI によるナノテクアライアンスが設立され、標的発見研究の手法開発、分子イメージング・早期発見、予防とコントロール、in vivo イメージング、多機能治療薬、効果判定指標の 6 分野を分野横断的に発展させることを目標としている。研究水準は高いが材料開発の面ではそれほど水準は高くない。
	技術開発水準	◎	↗	ナノ粒子の DDS として Doxil および Abraxane が FDA の承認を受けている。また、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 製剤として既に上市済みである。多くの 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。
	産業技術力	◎	→	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	→	欧州科学財団（ESF）が、2005 年に「ナノメディシンの科学的将来展望」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。
	産業技術力	◎	→	医薬品としては、PEG 化タンパク質医薬品や加齢黄斑変性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。
中国	研究水準	△	↗	中国では、中国科学院（The Chinese Academy of Sciences（CAS））と中国教育省との共同出資で、The National Center for Nanoscience and Technology（NCNST）を北京大学と清華大学の構内に 2003 年に設立し、ナノテクノロジーおよびナノバイオテクノロジー研究を推進している。特に、NCNST では、ナノマテリアル、ナノデバイス、ナノバイオロジーに重点を置き、中でもナノ DDS は高い関心を集めている。DDS に対する論文数や特許は、指数関数的に増加している。
	技術開発水準	△	↗	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および技術開発水準が急速に上昇している。
	産業技術力	△	↗	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	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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おり、技術開発水準も上昇している。
	産業技術力	△	↗	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がん剤や 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。
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　　[◎：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]

(6-3)　がんの治療・診断技術放射線・重粒子線

1990 年代以降、がん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−ターによる制御技術の発達による。

画像診断の技術としては、CT, MRI による形態学的（解剖学的）診断は、一定の技術進歩を遂げ、特に MRI では、強磁場への動向がさらに細胞レベルに近い形態診断を可能にすることが考えられ、動物での研究はかなり進展している。また、近年、大きな進歩を遂げているのは、「分子イメージング」技術であり、これは、PET, SPECT, MRI, 蛍光イメージング、超音波分子イメージングなどの技術進歩である。癌のエネルギー代謝亢進・細胞増殖のための材料補給から、ブドウ糖類縁体の ^{18}F-FDG や ^{11}C- 酢酸、^{11}C- メチオニン、^{11}C- コリンなどの取り込み亢進を PET で追跡する技術が汎用化されており、また、チミジンの取り込みを追跡する ^{18}F-FLT が PET で用いられ、さらに、血管新生を VEGF 受容体やメタロプロテアーゼに対する結合分子を標識して追跡する方法やそれぞれの癌が高発現する分子を標的とした抗体医薬、核酸医薬が開発されるとともに、これらの抗体分子やアンチセンスオリゴヌクレオチドなどに標識し、上記のすべての画像技術により追跡する研究が行われており、早晩、診断と治療を同じ癌特異的分子を追跡することにより行われる、「イメージング分子標的治療」が達成され、それぞれの癌に特異的な診断、治療精度が向上すると思われる。

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、我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の製造に係るものである。我が国では、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。早期肺がんや肝臓がん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我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。我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、我が国では 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。以上の他、中性子捕捉療法用の加速器中性子照射システムの開発で、我が国のメーカーが臨床応用可能な世界初の装置を完成する状況にあり、今後の展開が期待できる。2008 年度開始の先端医療開発特区（スーパー特区）によって我が国で開発された上記の諸装置を速やかに医療用具として承認する制度がスタートしたことは競争力を回復、高める契機になると期待される。

こうした米国・欧州・我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。

画像診断の分野で、近年、大きな進歩を遂げているのは、「分子イメージング」技術であり、これは、PET、SPECT、MRI、蛍光イメージング、超音波分子イメージングなどの技術進歩である。癌のエネルギー代謝亢進・細胞増殖のための材料補給から、ブドウ糖類縁体の ^{18}F-FDG や ^{11}C- 酢酸、^{11}C- メチオニン、^{11}C- コリンなどの取り込み亢進を PET で追跡する技術が汎用化されており、また、チミジンの取り込みを追跡する ^{18}F-FLT が PET で用いられ、さらに、血管新生を VEGF 受容体やメタロプロテアーゼに対する結合分子を標識して追跡する方法やそれぞれの癌が高発現する分子を標的とした抗体医薬、核酸医薬が開発されるとともに、これらの抗体分子やアンチセンスオリゴヌクレオチドなどに標識し、上記のすべての画像技術により追跡する研究が行われており、早晩、診断と治療を同じ癌特異的分子を追跡することにより行われる、「イメージング分子標的治療」が達成され、それぞれの癌に特異的な診断、治療精度が向上すると思われる。我が国は、分子イメージング技術の進展、特に、重要な分子プローブの開発では、世界をリードしているものもあり、「分子イメージング研究プログラム」の進展により、近年、世界をリードする成果が得られている。この枠組みをさらに強化し、とくに、基礎研究をトランスレーショナル研究に迅速に移すインフラ、臨床研究サイトの充実、レギュラトリーサイエンスの強化が世界をリードしていく重要なポイントである。

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。我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、欧州の後塵を拝している。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。

◆がんの診断・治療技術（6-3）（放射線・粒子線）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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、中性子捕捉療法システムの開発・臨床研究では世界の研究を牽引する一方、定位放射線治療等では臨床研究で新規疾患への適応拡大などで世界をリードしている。
	技術開発水準	◎	↗	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、中性子捕捉療法用の加速器中性子照射システムの開発など、その技術開発水準は高い
	産業技術力	○	↗	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、重イオン線・陽子線治療装置の開発製造や、斬新な動体追尾照射装置の開発製造、中性子照射システムの開発などでは反転上昇の傾向を伺わせる。先端医療開発特区（スーパー特区）による施策も推進力になることが期待されている。
米国	研究水準	◎	↗	以前から当該分野では世界の研究を牽引している。2003 年からの「分子イメージング研究」の推進により、とくに重点的に分子プローブの開発が行われており、分子イメージングライブラリーの構築が国家規模で行われ、PET, SPECT, MRI, 蛍光イメージング、超音波分子イメージングなどすべての分子イメージングモダリティで使える実用的なライブラリー化を目指している。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。
	技術開発水準	◎	↗	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。これまで日本が得意としてきた設備の小型化についても陽子線治療装置の小型化を略実現する状況にある。
	産業技術力	◎	↗	研究水準の高さを産業力に変える大学などの研究機関と産業界の連携のシステムが良く育っている。我が国では対応の遅い一旦承認された機器の改良事項に対するスムーズな承認などのシステムも良く整備され、確立した世界的な競争力が失われないようなシステムができている。欧州のメーカーとともに、通常の放射線治療装置の世界市場を寡占している。
欧州	研究水準	◎	↗	2003 年ごろからの英国やスウエーデン、フランス、ドイツ、イタリアでの「分子イメージング研究」の推進により、とくに重点的に分子プローブの開発が行われており、PET, SPECT, MRI, 蛍光イメージング、超音波分子イメージングなどすべての分子イメージングモダリティで使える実用的な分子プローブ作成を目指している。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おり、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。2009 年に入り、臨床実証研究、臨床治験のネットワーク作りを目指して、EU での大規模な取組が行われている。
	技術開発水準	◎	↗	分子イメージングのプローブ開発、機器開発の両輪が莫大な研究費によって行われており、技術開発水準は高い。また、EU 医療機関を中心とした規制科学が合理的に行われて、臨床研究・応用への迅速な対応が行われている。ガンマナイフの開発など、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	◎	↗	米国と並んで画像診断装置、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。
中国	研究水準	○	↗	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全精力を注入している状況と見られる。２００９年の米国放射線腫瘍学会の学術集会には大集団の研究者・技術者を送り込むなど、キャッチアップの意欲と勢いは凄まじい。
	技術開発水準	△	→	独自技術の研究や開発を行い、独自の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	△	→	先端装置は国産ではなく輸入品の状況であり、現状では我が国の競争相手ではない。我が国が開発した先端装置の市場と見るのが妥当な実力である。

韓国	研究水準	○	↗	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。
	技術開発水準	△	→	分子イメージング技術開発については、蛍光分子プローブの開発以外はほとんどみるべきものはない。放射線治療装置は米国や欧州メーカーから導入し、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。企業の関心が十分に当該分野に向っていないことが要因ではないかと思われる。
	産業技術力	△	→	分子イメージングについては、ほとんどみるべきものはなく、当該分野での産業技術力は高くない。但し、コンピュータ産業、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。我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、世界に先駆けて開発した誇るものがある。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に乏しいことに因る。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。審査・承認に関しては、２００８年度に開始された先端医療開発特区（スーパー特区）に期待したい。我が国が研究でリードしている独自技術による中性子捕捉療法システムの実現を早めることや、既に完成し世界の先進である動体追尾照射装置、陽子線・重粒子線治療に係る研究や技術で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。特に陽子線・重粒子線治療装置で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。既述したことだが、米国の一企業が回転型ガントリーに搭載できるサイズに小型化した陽子線照射装置を略実現する状況が生まれている。				

（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]

2.2.6　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。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の強化がなされている。さらに、2008 年から今後 12 年間にわたり 250 億元（約 3500 億円）に及ぶ遺伝子組換え食品の研究開発プロジェクトが承認され、害虫抵抗性と食味のよさを改良した遺伝子組換えイネの商業化も近いことが報道されている。中国の今後の産業競争力はその国土面積と相まって大きな脅威である。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に関する研究が進展している。また、2008 年末から 2009 年に至り、ダイズのドラフトシークエンスやモロコシ、さらには、キュウリの全ゲノムが公開される等、ゲノム情報の蓄積が著しい。特に、キュウリのゲノム配列決定は次世代シーケンサーを効果的に利用したものとして注目される。一方、日本におけるゲノム解読にはトマト等で進展があるものの、全体としては停滞している。ただ植物ホルモンを対象にしたホルモノームや代謝物の網羅解析であるメタボロームなどに進展が見られることから､今後の植物増産技術等への寄与が期待されている。「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、この分野で注目すべきは米国の動向である。とりわけ、DOE による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た詳細なロードマップの策定、ポプラのゲノム解読に基づく細胞壁の研究の推進、多くのベンチャーを含む多くのバイオエタノール生産企業の設立、などは特筆される。「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、花弁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り、2009 年 11 月国内初の商業栽培による遺伝子組換え作物として「青いバラ」が上市されている。「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とされており、基礎から実用化に至るまで着実な進展がみられる。特に，2009 年、水分ストレス応答に関わる植物ホルモンの受容体の同定とその立体構造の解明がなされたことにより、実用化への期待が高まりつつある。ただこの分野でも米国が高い競争力を有しており、乾燥ストレス耐性トウモロコシなどの商業化に向けた取り組みは注目される。一方、日本はレベルの高い研究が実施されてはいるものの、

その成果が応用開発に結びついていないというのが現状であろう。「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、日本においては基礎レベルでの高い研究実績がみられるものの、植物機能の研究や農・林業生態系を含む生態系の応答予測については十分とは言い難い。一方、欧米ではコンソーシアムの形成により長期的、かつ包括的な基礎研究が行われており、今後地球温暖化対策の提言などへの寄与が期待されている。本分野は産業としては未成熟であり他の分野のように大規模な市場が形成されていないのが特徴と言える。

植物科学分野の注目動向として特筆すべきはアジア圏での研究開発費の積極的な投資と実用化へ向けた基盤整備が挙げられる。中国の動向については前述の通りであるが、インドにおいても巨大化学企業による植物研究所が設置されるなど、実用化の取り組みが盛んになっている。またパキスタンなどでも組換え植物を将来の食糧確保などに必須の技術と位置付けており今後の動向が注目される。さらにオーストラリアでも干ばつを契機に組換え植物の商業生産が再開され、これまで遺伝子組換え植物の野外栽培を認めなかったニュージーランドでも申請の動きが見られる。

以上のように、諸外国は本分野に対する積極的な投資を行っているが、我が国は高い研究水準にも関わらず停滞していると言わざるを得ない。日本における研究支援の低減は、現在の日本の産業構造と米国に端を発する世界不況などによりさらに深刻化することが予測される。しかしながら、今後ますます深刻化する食料、エネルギー、環境問題等に対して、植物科学には大きな寄与が期待されているため、国際貢献、国際協調といった観点からの国の支援は必須である。特に、重要な視点は基礎研究の充実と、簡便な手続きで多くの遺伝子組換え植物を野外で評価できる仕組みをつくり、遺伝子組換え植物の圃場での実証試験を実施することであり、早急な取り組みが必要である。当面は国内で作製した遺伝子組換え植物を韓国など海外で評価することが行われることとなるが、これは国富（研究費、ノウハウなど）の流出に他ならない。

◆植物分野

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	シロイヌナズナ、イネに加え、ミヤコグサ、ヒメツリガネゴケなどのゲノム解読を基盤として、ポストゲノム研究が進展している。特に、植物ホルモンの網羅的解析等メタボローム の充実とともに、イネの QTL 解析とゲノム情報の組み合わせによるゲノム育種（遺伝子機能のピラミッディング）が実証され、作物育種に新たな展望をもたらしている。また、ゲノム情報を利用して、陸稲におけるいもち病耐性遺伝子と不食味遺伝子の分離が可能であることが判明し、より持続的な耐病性イネの開発が期待されている。さらに、うきイネから単離された Snl 遺伝子が長期の冠水に悩む地域でのイネ生産に活用されることが期待されている。
	技術開発水準	△	→	種苗メーカーや食品企業等、潜在的技術開発力は高い。一方，組換え植物の圃場試験が実施困難であることから、企業の技術開発は大きく停滞している。
	産業技術力	△	→	青いバラが 2009 年 11 月上市されたが、それ以外の植物で国内において実用化を睨んだ開発研究は行われていない。ゲノム関連の分析・解析作業との連携も少なく、製品化へ結びついた例に乏しい。起爆剤として期待されるのは、植物工場を用いた遺伝子組換え作物の育成の取り組みである。
米国	研究水準	◎	↗	アラビドプシス 2010 と平行して、実用作物を対象としたゲノム解読と応用研究が進められる一方、DOE Joint Genome Institute において広範囲な植物ゲノムの解析が行われている。これらのゲノム情報は比較ゲノムによる植物機能解析のプラットフォームとして有用であり、高い研究水準をさらに発展させる基盤の構築が継続されている。USDA の競争的資金を 2010 年から 30% 増の 2.62 億ドルに増加させるとともに、Beachy 博士を所長とする NHI 型の食品農業研究所 National Institute of Food and Agriculture (NIFA) が設立され，研究の加速が予測される（Science 326, 216, 2009)。
	技術開発水準	◎	↗	広範囲なゲノム情報の収集と農学的に有用な量的形質に関する遺伝学の知見を活用し、ベンチャーからメジャー企業に至るまで植物機能の開発が切れ目なく推進されている。また、バイオ燃料に対しても、政府の強力な支援のもと、大規模な研究開発が進められている。最近ではバイオ燃料源として藻類に対する大型の研究投資が活況を呈している。
	産業技術力	◎	↗	モンサントをはじめとしたメジャー企業が、強力なバイオテクノロジーの基盤を活用し、生産性の向上に資する多くの組換え作物を開発している。特にダイズやワタなどの実用作物は市場を席巻しており、収量増加に大きく寄与している。また、化学メーカーにおける技術導入の動きが加速されており、さらなる生産性の向上も期待される。
欧州	研究水準	◎	↗	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。質的に高いインパクトを持つ論文が多い。
	技術開発水準	◎	↗	Syngenta, Bayer, BASF などの巨大化学企業における植物関連事業は好調である。さらに、EU の農業政策と相まって、域内のデンプン化学メーカーから遺伝子組換えジャガイモ（Amflora）の利用への期待も高まっている。EU 全体における遺伝子組換え作物の栽培はスペインをのぞいて、限定的ではあるが、RR2 ダイズの輸入が許可されるなど、全般として遺伝子組換え作物の受け入れに向けた体制が進みつつある。
	産業技術力	◎	↗	遺伝子組換え作物の大規模な栽培等による環境調査等には実績があり、潜在的な産業技術力は高い。実際、欧州で開発された除草剤耐性のサトウダイコンが 2007-2009 年の間に米国市場の８０％以上のシェアを占めるに至っている。また、バイオ燃料に関しても、2007 年に作成された Renewable Energy Road Map に従って、2020 年までにエネルギー消費の 10% をバイオ燃料化するべく、バイオディーゼルの生産を中心にした取り組みがなされている。
中国	研究水準	○	↗	米国に次いで、第 2 の論文数が示すように、研究水準の急激な上昇が見られる。帰国組の貢献が大きく、レベルにばらつきがあることも事実であるが、NatureChina においてイネゲノムの項目が設置される等、注目度は高い。研究者人口の大きさと圃場レベルでの大規模栽培試験が可能なことから、今後も上昇が予想される。
	技術開発水準	○	↗	政府の方針もあり、積極的な遺伝子組み換え作物の栽培と研究が行われている。一方，過度の応用への期待から、必ずしも規制が十分ではないことへの懸念がある。また、試薬の供給不足等も伝えられている。今後の発展の可能性は大きいが、これらの社会的要素にも注意すべきである。
	産業技術力	○	↗	ワタの栽培において耕作地の約 2/3 が BT に置き換わるとともに、周辺の作物に対する防虫効果等、総合的生産性向上が報告されている。ワタ以外では、ポプラ、パパイヤの栽培にとどまっているが、イネに関しても実用化の直前にある。

韓国	研究水準	○	→	世界的水準の研究が散見される一方，研究者の層が厚いとは言い難い。
	技術開発水準	△	→	圃場レベルでの遺伝子組換え作物の栽培実験は日本よりも進んでいる。
	産業技術力	X	→	2008 年になって、食品大手デンプン企業が遺伝子組換えトウモロコシの食品への利用に踏み切る等、遺伝子組換え作物を取り巻く環境に新しい動きがある。一方、組換え技術を活用した産業育成という観点では積極的とは言い難い。
全体コメント：植物科学研究は社会的情勢により大きく左右される。2008 年初頭までの原油の高騰はバイオ燃料研究への世界的な集中投資をもたらしたが、一方で、食料価格の高騰ももたらした。200 9 年末現在では、世界大不況に伴い原油価格が低下したとはいえ 2004 年レベルを上回っている。また、食料価格は依然高く、食料危機の深刻さは軽減されていない。一人あたりの耕作地の減少、地力低下、水資源の枯渇に対抗する技術革新が必要である。2009 年、キュウリやトウモロコシ等実用作物のゲノム解析，さらには，遺伝子機能解析が加速されている。さらに、欧米間の巨大植物バイオ企業の連携（例えば、モンサントと BASF）が進むとともに、最も今後の開発が期待される中国の研究機関と世界企業（BASF と中国生命科学研究所）と連携も進んでいる。なお，バイオ燃料開発においては、藻類を対象とした研究が急展開している。			

（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]

2.2.6.2　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］。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。

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。具体的には、2008 年末から 2009 年に至り、ダイズのドラフトシークエンスやモロコシ，さらには、トウモロコシ［4］の全ゲノムが公開される等、ゲノム解読が加速されている。また、研究ツール（手法、技術）開発も積極的になされている。特に、相同組換えについて、2009 年、任意の配列に結合できるように構築した Zinc finger DNA 結合ドメインとそれに DNase を結合したキメラタンパク質を用いて、目的とするの領域に遺伝子を挿入し、相同組換えを誘導する技術の開発が報告された。シロイヌナズナやタバコのみならず、ダウケミカル社によりトウモロコシへの応用が報告されたことは、従来の遺伝子組換え技術の大きな課題の解決に大きく前進したといえる [5]。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。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［6］。これに付随して、最近の学会での発表に於いては、シロイヌナズナからトウモロコシ、ダイズ、ポプラ、サトウキビなど、多様な穀物（実用植物）を研究材料とした発表が増えてきている。

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少ない。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［6,6a,6b］。

中国では、近年北京に植物研究を行う大規模な研究施設を作る等、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。また、次世代シークエンサーを多数設備した大規模なゲノムシークエンスセンター (BGI) が設立され［7］、ゲノム解読が加速されている。特に、2009 年に報告されたキュウリのゲノム配列決定は次世代シーケンサーを効果的に利用したものとして注目される。さらに、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、バイオマス植物としてポプラの研究も進められている。

韓国における植物科学の研究レベルもここ数年で飛躍的に向上している。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［8］。特に大学院では英語が一般に使われており、国外への人材の交流を積極的に行っており、そのための予算処置が POSTECH、Seoul National University 等でなされている。

［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］Feuillet C, Eversole K. Solving the Maze. Science 326:1071 -1072, 2009.
［5］Porteus MH. Plant biotechnology: Zinc fingers on target. Nature 459 :337-338, 2009.
［6］Gomord V, Sourrouille C, Fitchette A-C. Production and glycosylation of plant-made pharmaceuticals: the antibodies as a challenge. Plant Biotechnol J 2:83-100, 2004.
［6a］Cox KM, Sterling JD, Regan JT. Glycan optimization of a human monoclonal antibody in the aquatic plant Lemna minor. Nature Biotechnology 24:1591-1599, 2006.
［6b］矢野明、竹越正隆『植物の力をバイオ産業に』BIONICS 2 (Special Issue), 2005.
［7］www.genomics.com.cn
［8］http://bk21.gnu.ac.kr

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。著名な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。ゲノム研究も行われているが応用展開のビジョンに乏しい。
	技術開発水準	△	↘	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、特許出願数が少なく、日本の植物バイオベンチャーでの成功例もほとんど無い。
	産業技術力	△	↘	組換え植物の販売の目処が立たない現状から、企業における人材、知識、技術が活かされていない。
米国	研究水準	◎	↗	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、データベースが整備されており、研究ツール（手法、技術）開発も積極的になされている。圃場での開発研究も積極的で、企業（ ベンチャー）、公的研究機関、国が一対となり植物バイオ産業を発展させている。2009 年にトウモロコシのゲノム解読されたことにより，商業作物として最も重要な作物の育種が期待される。
	技術開発水準	◎	↗	大手農薬企業の資金を基にベンチャー企業が活発に開発研究を行っており、官民一体となったスキームが機能性植物の開発を後押ししている。研究開発力は極めて高く、ZincFingerDNase を用いた相同組換え技術の開発は特筆される。これにより効率的かつ消費者に受け入れやすい組換え作物の開発が期待される。
	産業技術力	◎	↗	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。近年では、Biolex 社による浮き草を宿主とした生物製剤の開発などが注目されている。
欧州	研究水準	◎	↗	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。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のが特徴。高いインパクトを持った論文輩出が裏付けとしてある。
	技術開発水準	○	↗	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	○	↗	Plant-Made Pharmaceutical（PMP）の開発研究が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は特筆される。
中国	研究水準	○	↗	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、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。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、伝統に強みを持つ漢方薬を基にした研究が進行しており、今後の展開が注目される。
	技術開発水準	△	↗	植物バイオ産業自体は、まだ発展途上であり、技術開発水準は高いとは言い難い。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傾向にある。また、圃場実験から得られるデータが大きな強みとなり開発レベルが一段と高まる可能性はある。
	産業技術力	△	↗	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。
韓国	研究水準	○	↗	研究レベルが飛躍的に高まっている。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、コアリサーチセンターの設置などが寄与していると考えられる。また、人材育成にも積極的で今後の研究水準の向上が期待される。
	技術開発水準	△	→	我が国同様、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	△	→	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、豊富な予算と人材など充実した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ている。日本は、欧米に比肩する研究水準を有するが、特許戦略を含め、応用展開への発展力については高いとは言えない。日本発の有望な知財が海外で応用開発されている事実も多い。日本では組換え作物の圃場実験の実施が困難であったり、社会受容が低いことなどが応用展開の阻害要因となっている。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。とりわけ中国では、莫大な資金を投入して研究開発を進めており、基礎だけでなく応用展開も視野に入れている。韓国の水準は、他の先進諸国に比べると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。				

（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) 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。日本発の論文が常時著名学術誌に掲載されている。特に「細胞内器官・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。器官形成やメリステム維持に関係するペプチドや新規植物ホルモンが日本の研究グループを中心に発見され、これらの分子機構がより深く理解されるようになってきてた。また、枝分かれホルモンとしてのストリゴラクトンの同定や、浮きイネの徒長遺伝子の同定など、作物の収量性に関わる重要な形態形成遺伝子の同定も進んでいる［1］。さらに、2008 年には、伸長生長を司る植物ホルモン，ジベレリンの受容体の構造決定［2］が日本の研究グループによりなされ、今後の展開が期待されている。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、新日本石油がバイオガソリンの製造装置を完成させた［3］。

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［4］、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。オバマ政権においては一段と厳しい二酸化炭素排出抑制策（グリーン･ニューディール）が打ち出され、ますますこの傾向は強くなっている。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［5］。一方、ガソリン価格の低下、原料となるコーン価格の上昇に伴い、バイオエタノール価格が下落し、バイオエタノール産業の低迷が見られる。今後の動向が注目される。

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、英国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。ドイツ、フランス、スペインを中心とした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・生産量ともに増大傾向にあり、関連する企業も多いが、最近では最近の伸び率は低下している［6,6a］。

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ている。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制限されている［7］。

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参入の可能性もある［8］。

［1］Hattori Y, Nagai K, Furukawa S, et al. The ethylene response factors SNORKEL1 and SNORKEL2 allow rice to adapt to deep water. Nature 460:1026-1030, 2009.
［2］Hedden P. Plant biology: Gibberellins close the lid. Nature 456 :455-456 , 2008.
［3］http://www.biomass-hq.jp/precedent/focus/Enterprise_Miyako.pdf
［4］http://www.doegenomestolife.org/biofuels/b2bworkshop.shtml
［5］http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/965/965.html
［6］http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/1007/index.html、
［6a］http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/report/1054/1054-05.pdf
［7］http://news.searchina.ne.jp/disp.cgi?y=2007&d=0129&f=business_0129_015.shtml
［8］http://bizplus.nikkei.co.jp/colm/seri.cfm?i=20061127ce000ce

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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「細胞内器官・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。器官形成やメリステム維持に関係するペプチドや新規植物ホルモンが日本の研究グループを中心に発見された。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。
	技術開発水準	○	→	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	○	→	北海道、秋田、大阪、沖縄などで、バイオ燃料の量産化・産業化を目指した事業が始まっている。
米国	研究水準	◎	↗	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。オバマ政権においても二酸化炭素排出抑制に関する施策が打ち出されており、ますますこの傾向は強くなる。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発水準は高いと考えられる。
	産業技術力	◎	↗	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。バイオエタノール価格の低水準での推移がエタノール産業に及ぼす影響が懸念される。
欧州	研究水準	◎	↗	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、英国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。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発水準は高いと考えられる。
	産業技術力	◎	↗	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たが、近年は増大傾向が低下している。
中国	研究水準	○	↗	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、今後は急速に状況が変化する可能性がある。
	産業技術力	△	→	企業における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制限されている。食用以外の植物を利用したバイオ燃料産業の形成が始まっており、今後の展開が注目される。
韓国	研究水準	△	↗	韓国は器官形成分野の基礎研究レベルにおいて質の高い研究が散見されるようになり、米国などからの帰国研究者が積極的に研究成果を著名国際誌に発表している。
	技術開発水準	△	↗	官民をあげてバイオ燃料技術の開発が進められおり、今後の展開が注目される。
	産業技術力	△	↗	近い将来、バイオ燃料産業が台頭する可能性がある。
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予算を投じ、世界中から優秀な人材を集めている米国が世界をリードし、欧州がこれを追随している。日本からも基礎研究の重要な論文が発表されており、研究水準が概して高い。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に乖離はあるが、国による研究支援や人材育成等の施策などから今後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]

(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、これらが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と予想される。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・制御に関する理解は進んだ。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が、かなり正確に予測できるようになったことから、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、乾燥耐性に関わるアブシジン酸、FT などの開花制御遺伝子）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、特に穀類や豆類の品種開発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､日本で生まれた成果が国内では産業化されにくい。遺伝子組換えではなく化学物質を用いてホルモンやそのシグナル伝達を制御する取り組みも見られるが、実用化には至っていない。例外は、花や野菜の分野で、すぐれた種苗会社やバイオ関連企業が実用化に向けた取り組みを行っている。

米国は研究者の層が厚く研究レベルも高い。近年、この分野ではバイオエタノール生産のために植物の収量をあげる研究に傾注している。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。しかし､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、研究レベルが高いとは言い難いが、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。論文数では既に日本を超えるレベルに到達している。

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難い。

なお、本分野の研究競争は極めて熾烈な状態にある。注目動向（ストレス耐性植物研究

の動向並びに、ホルモン制御）を合わせて参照されたい。

◆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、花弁・作物等育種・生産）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	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。ホルモン分子種のメタボローム解析技術の開発やストリゴラクトン（strigolactones）が地上部の分枝を抑制するホルモンであること、浮きイネの制御因子として Snorkel が単離され、短期間の冠水耐性遺伝子 SubA1 と同じくエチレンのシグナル伝達に関わる転写因子であることが判明したことなど特筆すべき成果がある。
	技術開発水準	△	→	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は活発ではない。組換え植物の作製は、アラビドプシスを中心に、イネなどでのモデル実験が行われているに留まる。DNA マーカー育種は盛んになり、民間の種苗会社も野菜の育種に利用している。イネゲノムの成果を生かす努力がなされていて、成果が商業化された品種もあるが、市場には浸透していない。
	産業技術力	△	→	農業や植物バイオ産業の競争力が弱い。国土が狭い上に、企業の農業への参入や遺伝子組換え植物に対する規制などが厳しく、民間企業が産業化に取り組みにくい。組換えは花への展開は可能ではあるがコスト的に厳しい。ゲノム情報を利用した DNA マーカー育種は盛んに行われることが予測されるが、コスト低減が課題である。
米国	研究水準	○	→	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。
	技術開発水準	○	↗	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	○	↗	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が充実しつつある。大手のバイオ企業が研究開発に着手している可能性があるが、まだ表面化していない。現在は、除草剤および害虫耐性の付与がターゲットとなっており、耐乾燥性がこれに続く。
欧州	研究水準	○	→	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。ただ、遺伝子組換えなどの育種研究には十分な予算が拠出されていないため、この分野の研究の進捗は停滞傾向にある。
	技術開発水準	○	→	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。英国の王立協会が食糧問題解決のために、品種改良や遺伝子組換えの研究に 3000 億円を費やすべきとの報告を出した。今後 EU でも技術開発が盛んになる可能性がある。
	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、日本よりは寛容といえる。野外試験（ベルギーなど）も拡大基調にあり、今後進展してくる可能性もある。Key　Gene（オランダ）のように DNA マーカー育種に特化したベンチャー会社や、KWS（ドイツ）のような除草剤耐性サトウダイコンに強みを持つ企業（米国において 80% 以上のシェアを占める）が台頭しつつある。
中国	研究水準	△	↗	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（論文数は日本を凌ぐ水準になりつつある）。多様な種の多様な形質を対象に研究開発を実施しているが、高いレベルにあるとは言えない。植物の遺伝的リソースが多いことが強みである。
	技術開発水準	△	↗	国として力を入れている。人件費等の生産コストは安いが技術力がまだ高いとは言い難い。
	産業技術力	○	↗	イネのマーカー育種などが盛ん。組換え植物の開発や野外試験に力を入れている。遺伝子組換え植物を食糧確保に必須の技術と位置付け、積極的に研究開発投資を行っている。
韓国	研究水準	△	→	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。
	技術開発水準	△	→	イネが中心であり、Green Gene Biotech 社が高収量米などの開発を目的として設立された。
	産業技術力	△	→	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などの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米国並みにするなどの政府の大胆な規制緩和も求められる。このままでは、日本の成果が、米国や中国で産業化されるという流れを生む懸念がある。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。中国、インドを始めアジア太平洋地域の各国は、組換え植物の開発と野外試験、実用化に力を注ぎ、予算も充実しているが、日本では理化学研究所植物科学センターの予算すら縮減傾向にあるなど、立ち後れが目立つ。ISAAA（http://www.isaaa.org/）の Crop Biotech Update を調べると、海外の大企業が中国と共同研究を開始、オーストラリアで GM 植物の大規模な野外試験実施、インドで組換え野菜の実用化などの記事があるが、日本にに関するニュースは乏しい。海外で農地の囲い込みの動きもあり、自給率の低い日本としても看過できない（農業情報研究所の調査によると、食料確保を目的として、アジアやアフリカの貧困国の広大な農地を、資金力のある国や企業が売買や賃貸で囲い込む動きが広がりつつあり、総面積は２５００万ヘクタールにのぼる）。

（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]

（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・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］。水環境に関するストレスは水の不足に限らない。イネの冠水ストレスに対する応答遺伝子同定（注目すべき動向参照）をはじめ、イネにおける多様な品種や野生種のから量的形質や栽培化に関わる遺伝子同定が進んだ。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。近年では、アルミニウム耐性植物に関する研究も成果をあげている。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。さらに、活性酸素除去の領域で、生化学研究に加えて、分子遺伝学的な解析から成果が得られはじめている。また、ゲノム解析技術の進展に伴い、比較ゲノム解析による陸上植物のストレス応答の進化に関する研究も展開し、植物の多様性に育種のヒントや遺伝子資源を求める方向性が定着しつつある。このように日本の研究は、論文の数では米国や中国に及ばないものの独創的で価値の高い成果を挙げており、植物生理学や植物分子遺伝学の基礎研究と応用の基盤開発が強く連携しているという特長がある。

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招く恐れがあるため、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。長年、米国の環境・ストレス分野における論文数は国別世界第 1 位であったが、2008-2009 年には 17.1% となり、中国（18.5%）に並ばれた（日本は 7.8% で第 3 位）［2］。しかしながら、価値の高い論文が多いという特徴がある。特許件数も多く、実質的に世界をリードしている。［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。2009 年、長く議論が混迷していた

水分ストレス応答の中心的植物ホルモン、アブシジン酸の受容体が同定され、さらに、その構造解析により水分ストレス応答機構の解明が急激に進展している。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、セレスなどは、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（Bacillus thuringiersis）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定着しはじめている。

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。これらの地域には、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､2008-2009年には上述のように数の上では互角となった[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。耐虫性をもつワタの栽培などはその象徴と言える。一方、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。しかしながら、耐虫性を付与した系統を中心に広範囲に行われはじめている。実用栽培に向けて、環境への影響を配慮したルール作りが議論され、中国の GM イネへの対応が国際科学誌でもニュースとして取り上げられるなど、実用化への期待が確実に高まっている［4]。中国では、豊富なイネの品種から遺伝子の同定が大規模に展開されており、そのシステムが定着した感がある。最新のゲノム解析手法を精力的に導入し、イネの遺伝子資源の確保を戦力的に進めている。

［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）
［4］Qiu J. Agriculture: Is China ready for GM rice? Nature 455: 850-852, 2008.

◆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、植物ー微生物（共生）、植物ー微生物（感染）、植物ー昆虫、植物ー植物、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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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」、「無機養分吸収」、「冠水ストレス」領域での貢献は大きい。ISI の論文数では米国、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。
	技術開発水準	○	→	「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米国に遠く及ばないが、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。
米国	研究水準	◎	↗	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には数で並ばれたものの依然充実した成果を挙げている。
	技術開発水準	◎	↗	化学会社やベンチャー企業が新技術・新産業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。特許申請も断然多い。ストレス耐性植物に関する特許の実に 56% が米国から登録されたものである。
	産業技術力	◎	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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。
中国	研究水準	○	↗	米国で教育を受けた世代が基礎研究を支え、論文数では米国に並んだ。研究レベルが急速に上昇している。
	技術開発水準	○	↗	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	◎	↗	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。
韓国	研究水準	○	→	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、イタリアと同程度である。大学や国の研究所からの特許の申請も堅調といえる。
	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、それを実用化に結びつける力は極めて弱い。中国は、基礎研究の蓄積こそないが、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。生命科学研究への投資は大きく、ストレス応答研究についても着実に進展している。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。既に，トウモロコシで，乾燥ストレス耐性のトウモロコシの開発が実用段階まじかにあるが、水分ストレス応答に関与する植物ホルモンであるアブシジン酸の受容体が同定され，さらに，その立体構造、シグナル伝達系の解明が大幅に進展したことより，今後，この分野の実用化の加速が期待される。				

（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]

(5) 生態生理

IBP（International Biological Program）時代（1965－1974)、日本は、植物群落の生産力測定で世界をリードした。IBP 終了後も、タワーを用いたフラックス測定に必須の三次元風速計が日本で開発されるなど、日本のフラックス測定技術のレベルは高い。また、スーパーコンピューター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などで、IPCC（Intergovernmental Panel on Climate Change）にも貢献してきた［1, 2］。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、もはや世界の先端であるとは言えない。また、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）を用いた実験は、岩手県雫石から茨城県つくばみらい市に移設されたイネ FACE と北海道大学構内の落葉樹 FACE で行われているのみで、量の上で欧米に劣ってしまっている［3,3a］。この間、水田における実験のために日本で開発された軽量 FACE は、世界で広く用いられるに至っている［3,3a］。

IPCC によるグローバルモデルの比較によって、地球環境変化予測において最も不確定性が高いのは、植物の生産（光合成による固定　−呼吸による放出）による純 CO_2 固定量の推定である［1］。したがって、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必要である。このような研究は好 CO_2 植物の育種や創出のための基礎ともなるので、きわめて重要である。分子生理学から生態系応答を見通すコンソーシアム研究などによる、CO_2 濃度上昇や温暖化に対する、植物応答に関する研究の発展が期待される［4］。

日本の稲作では、短桿品種を用いた多肥集約的農法によって面積あたりの収量が 1970 年代に最大に達した。その後、外圧によって減反が行われ、農学は増産という目標を失った。しかし、現在、農作物の輸出国であった中国が輸入国に転じ、近隣国の情勢が安定しない状況下で、日本は、自給率の向上を目指さなければならない。かつては、土壌流失がなく河川の富栄養化を招きにくいことから理想の生態系と言われた水田は、脱窒のため N 施肥の効率が悪く、温室効果ガスであるメタンや N_2O の発生源となっている。したがって、稲作を再開する場合には、これらの問題を解決すべく、従来の集約的なものではなく、環境負荷の少ない持続可能農業としなければならない。イネ以外の作物でも持続可能農法への移行は急務である。このためには、作物に大部分が吸収される環境負荷の小さい肥料（遅効性肥料など）を開発するとともに、各地方に適合した栽培法や施肥スケジュールを検討する必要がある。また、新たなコンセプトで品種を選抜しなければならない。したがって、作物学、栽培学、育種学、などの分野が活性化が必要となる。さらに、大規模な機械化が不可能なアジアにおける持続可能な農・林業に、日本が貢献するのならば、より広範囲の生態系や気候帯における作物や樹木が研究対象となる［5］。アジア各国の土壌や気候に合った、持続的農業技術や品種を、日本が各国と共同で開発することは、社会的にも経済的に重要なことであり、国家戦略として有効であろう。米国や欧州の植物科学大国は、同時に農・林業における大国である。これまでに高いレベルの研究成果を挙げて来た日本の植物科学が、今後も産業に貢献するためには、農業に対して肯定的で積極的な国家戦略が必須である。農林業への応用という健全な目的がなければ、国際的にも高く評価されている日本の植物科学の今後の正常な発展も危ぶまれる。

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に種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、農作物の輸入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［6］。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［5］。

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）も盛んになってきた。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に関心が向けられている。

米国は、京都議定書には調印しなかったが、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。オバマ政権となり、環境問題への取り組みがより積極的になるようだが、その植物科学への波及がどのようなものになるのかは、現時点ではよくわからない。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［7］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分析技術やその理論などにおいても先導的な研究が行われている。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［8］。2008 年の国際生物学賞受賞者 David Tilman も植物遷移の長期観測研究者である。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る。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［5］。また、エストニアの一部などを除けば、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。森林の CO_2 固定量の測定などを含むフラックス研究においては、同じ仕様のフラックス計測タワーを欧州各地の森林に建て、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研究を行ってきた（Euroflux、現在 Carboflux に改組［7］参照）。EU 諸国の共同研究、リモートセンシング技術の革新も著しく、フィールド科学への新技術の適用に努力が払われている（Precision agriculture [9]）

英国の Kew Botanical Garden を始めとする植物園や、各大学における生物多様性や保全生態学の研究も進んでいる。遺伝子改変植物を実際に農地で栽培する際の栽培法の変化がもたらす多様性への影響などの大規模なフィールド研究（Farm scale evaluations）や、理論的研究もなされている。英国生態学会誌 Journal of Ecology、Oecologia、Global Change Biology 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、基礎植物科学や農学に大きな力を入れている。GM- 植物導入にも積極的である。大学や農業試験場には研究施設が整い、欧米製の最先端機器を用いた研究論文が多数発表されている。現時点の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公表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。日本が中心となる AsiaFlux［7］の主要メンバーである。日本、中国、韓国で EAFES（East Asia Federation of Ecological Studies［10］）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、オゾンや黄砂は日本の生態系にも影響を与えている。日本は重工業製品の多くを中国にアウトソーシングしている責任もあり、今後協力して対策を講じられなければならない。

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。気候変動に関する政府間パネル（IPPC）のレポート中、植物生態生理学に深く関係する IPCC Climate 2007 I（The Physical Science basis, 気象学、微気象学）の寄稿者全体約 600 人中、日本は 22 人であるのに対し、中国は 20 人、韓国は 1 人である。Climate 2007 II（Impacts, Adaptation and Vulnerability, 気候変動影響評価）では、全体数約 600 に対して、日本が 27 人、中国が 34 人、韓国が 8 人である。日本とは互角あるいはそれ以上の貢献をしている。また、2009 年の米国の植物科学学会は、環太平洋諸国と連携して、ハワイで開催された。この学会で最も大きなシンポジウムは米中の主催する Crop Functional Genomics である。植物科学の基幹とも言える分野への中国の躍進は著しい。その他にも植物科学関係の国際学会を盛んに招致するなど、中国の植物科学分野のインフラ整備および国際対応努力には特筆すべきものがある。

［1］IPCC Climate Change 2007 The Physical Science Basis. Cambridge University Press, 2007.
［2］IPCC Climate Change 2007 Impacts, Adaptation and Vulnerability. Cambridge University Press, 2007.
［3］Long SP, Ainsworth EA, Gogers A. Ort DRRising atmospheric carbon dioxide：Plants face the future. Annual Review of Plant Biology 55:591-628, 2004.
［3a］Shimono H, Okada M, Yamakawa Y, et al. (2008). Rice yield enhancement by elevated CO2 is reduced in cool weather. Global Change Biology, 14, 276-284, 2008.
［4］文部科学省新学術領域 http://plant.biology.kyushu-u.ac.jp/shinryoiki/index.html
［5］http://www.fao.org/
［6］http://www.biodic.go.jp/rdb/rdb_top.html
［7］Ameriflux　http://public.ornl.gov/ameriflux/
Asiaflux　http://www.asiaflux.net/
［8］http://www.lternet.edu/
日本の取り組みについては http://www.biodic.go.jp/nbsap.html
［9］http://en.wikipedia.org/wiki/Precision_agriculture
［10］http://www.e-eafes.org/

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	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。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。温暖化環境に対する植物の応答、ストレス環境に対する植物の応答など、分子生理学から個体レベルに繋げる分野の研究の発展がのぞまれる。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もさかんになる必要がある。
	技術開発水準	○	→	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。日本発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	△	↘	製品化の力は弱い。ファイトレメディエーション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。また、汎用機器や医用機器に比べて、環境計測機器などの開発はそれほど進んでおらず、ニーズに基づいた国際競争力のある機器の開発、産業ベース化がのぞまれる。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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。日本の生理生態学研究者の使っている機器の多くは米国製である。
	産業技術力	○	↗	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。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州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。
	技術開発水準	◎	↗	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に定評がある。近距離リモートセンシングに用いる光学機器の開発も盛んである。多様性研究のレベルは極めて高い。
	産業技術力	○	↗	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。
中国	研究水準	○	↗	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研究も多いが、一流雑誌に載る論文が増加の一途をたどっている。
	技術開発水準	×	↗	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。
韓国	研究水準	○	→	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。
	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。
全体コメント：日本は、米国と欧州に伍す研究レベルにあるが、拠点の連携や植物の機能に関する研究がやや弱い。地球環境変化に応じて生態系がどのように変化するのかの予測は今後重要になると思われるので、機能面の研究を一層さかんにすべきである。ただし、食料自給率の向上や森林の保全のために、フィールドの研究も含めた農業・林業が健全化しなければ、機能研究の根本的な発展は見込めないだろう。				

（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]

2.2.7　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、韓国もゲノム分野に関連するバイオインフォマティクス分野では勢いを増しつつある。

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。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・インターフェイ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に対応が遅れている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（合成生物学）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研究・教育体制の充実度により他を圧倒している。例えば、米国ではシステム生物学について、2000 年から NIH の一般医科学研究所（NIGMS）が中心になって総合展開したあと、同じ NIH のがん研究所（NCI）、アレルギー及び感染症研究所（NIAID）あるいは、NSF が分野毎に展開し始めている。ブレイン-マシン・インターフェイス技術に関しては、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し、支援が充実している。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、欧州委員会（EU）による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チブの事例のように、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、積極的に分野融合を誘導する工夫をしている。他の分野も同様で、米国には分野融合を促進する「文化」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大学や財団が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、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。

◆融合分野　システム生物学、バイオインフォマティクス、構成生物学（合成生物学）、脳科学、イメージング、構造生物学

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	システム生物学、構成生物学、脳科学、イメージング、構造生物学の研究は高い水準にある。脳科学、イメージング、構造生物学は分野融合が進んでいる。バイオインフォマティクスも高い水準にあるが継続的な投資が不足しているためレベルダウンが懸念される。全般的に他分野の知識や技術、ツールを活用する基盤の形成が遅れており、Spring8、GLOBAL COE などが分野融合の拠点としても機能することが期待される。
	技術開発水準	◎	→	構成生物学（ミニマルゲノムなど）、脳科学（ブレイン-マシン・インターフェイスなど）、イメージング（光源、顕微鏡、光検出器など）、構造生物学（X 線回折、電子顕微鏡など）の分野では最先端の技術開発が進められており、特に要素技術の水準が高い。しかし、全般的に製薬企業やベンチャーの取組が薄く、バイオインフォマティックスでは中心的企業が撤退するなど水準の低下が懸念される。
	産業技術力	○	→	光学顕微鏡、電子顕微鏡、MRI、X 線回折計などの要素部品や機器開発においては東芝、日立、日本電子、リガクなどの大手企業が高い技術力を保持している。国際的競争力強化のため新規分野での産学連携の強化は技術開発、人材育成の両面で急務である。
米国	研究水準	◎	↗	分野融合研究プログラム（NIH の Glue Grant、NSF の分野融合 COE プログラムなど）の新設、大学（BioX、QB3、バイオデザイン研究所など）や分野融合研究所（ジャネリアファーム）の設置が進んでいる。ソフト面でも、ライフサイエンス以外の学生には生物学を、ライフサイエンスの学生には数学、工学などの知識を強化するなど人材育成プログラムも早くから充実させていることもあり、全般的に高い水準を保っている。
	技術開発水準	◎	↗	大学発のベンチャー設立と大企業によるベンチャー育成がシステムとして機能しており、新規分野での技術開発の水準及びその速度とも圧倒的な強みがある。バイオシミュレーション、超高速シーケンサー、合成ゲノム、BMI、イメージング用プローブなどの水準の高さが顕著である。
	産業技術力	◎	↗	DNA チップ、DNA シーケンサー、MRI などの分野では米国のリードが大きい。システム生物学、構成生物学、脳神経分野からの製品化はこれからであるが、ベンチャーによる先行開発、大手企業による事業化の組合せがうまくいけば他の例同様、圧倒的な強さを見せるであろう。
欧州	研究水準	○	↗	FP6、FP7 でシステム生物学、合成生物学へのファンディングや欧州ライフサイエンス情報基盤計画コンソーシアム（ELIXIR）の組織など分野融合促進策が進められている。また、仏国の大型放射光施設（ESRF）、中性子線施設（ILL）を中核とした欧州研究拠点整備や英国、スイス、ドイツの COE 支援など拠点形成も進んでいる。脳科学、イメージング、BMI、超解像光学顕微鏡、造影剤研究、MRI 装置開発の水準が高い。
	技術開発水準	◎	→	システム生物学は Novo（デンマーク）、Astra Zeneca（英国）、TNO（オランダ）などの取組が進んでいる。バイオインフォマティックスは酵素科学の Zymogen など優位な部門も多いがベンチャーは下火になりつつある。NMR（ドイツ）、電子顕微鏡（オランダ）、2 次元像検出器（ドイツ）分野は世界をリードしている。多額の投資に支えられ製薬企業の創薬に向けたタンパク等の構造解析分野の水準は高い。
	産業技術力	○	↗	システム生物学、バイオインフォマティクス、構成生物学（合成生物学）、脳科学分野は萌芽的な分野でもあり、大企業から製品が出てくるのはこれからであるが、製品やサービスを提供するベンチャーでは事業化が進んでいる。イメージング、構造生物学分野ではライカ、ツァイスなどが高い水準で、最新技術を導入した顕微鏡装置等の製品化に優れている。また、英国、独国などの MRI、PET 関係の水準も高い。
中国	研究水準	○	↗：	近年のゲノム分野において次世代シークセンサーの整備など日本をすでに大きく凌駕している。特にゲノム、バイオインフォマティクス分野において著しい成長を見せつつある。
	技術開発水準	○	↗：	国主導でゲノム解析などの大型解析が大規模に進行中で、これに関連したバイオインフォマティクスの技術開発が進められている。
	産業技術力	×	→	DNA 合成を低価格で請け負う企業やレーザーで既製技術にもとづく製品化が進んでいるが、目立った活動はない。

韓国	研究水準	△	→	バイオインフォマティクスの研究者層が厚くなってきており、応用分野では数年で日本と肩を並べる勢いがある。また、KAIST を中心にイメージング研究が活発化しているが、水準はそれほど高くない。
	技術開発水準	△	→	バイオインフォマティクスの技術開発の活発化、イメージング関係の特許数の増加、構造生物学分野への投資などの動きが見られるが、水準は高くない。
	産業技術力	×	→	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・インターフェイスを低価格で販売している。光エレクトロニクスに関する基礎技術は備えており低価格レーザーの生産に見るべきものがあるなどの例が散見されるほかは、目立った活動はない。
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]

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。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。これらの技術のうち､バイオイメージング、ノックアウトや RNAi、あるいは脳科学におけるブレイン-マシン・インターフェイスは、それぞれシグナル伝達や脳科学といった既存領域における技術であり、それの分野の下支えがあるため日本でもすばやい対応ができている。一方、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についてはシステム生物学やゲノム科学といった新規領域の技術であるため、既存分野による下支えがない。また、これらの機器は高額で、1 研究室ですべてを整備することは現実的に不可能である。この点を見越して、新規領域のイニシアチブを握るため、米国や欧州ではいち早くシステム生物学のセンター拠点を設置している。日本でも、新規領域における技術は、その領域とともにトップダウンの戦略が必要であるが、まだ有効な方針を打ち出せていない。また、システム生物学は分野融合領域であり、数理科学的も必要である。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いる。また、欧州でも米国を追随する動きがある。日本全体でのこの分野のトップダウン的戦略が必要である。

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［3, 4］。米国でのシステム生物学の隆盛は、ICSB（International conference of systems biology）［5］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。最近、新しい計測技術開発とデータ解析に基づくデータドリブンモデルが勃興しつつあり次第に成果を収めつつある。今後、この手法は大きな分野を形成する可能性がある（詳しくは、注目動向に記述）。

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［6］、Max-Plank Institute［7］、UCL、スイス工科大学［8］で立ち上がっている。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［9］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。

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 や POSTECH 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
［3］Systems biology　http://sysbio.med.harvard.edu
［4］UCSD　INTEGRATIVE SYSTEMS BIOLOGY　http://www-bioeng.ucsd.edu/sysbio
［5］THE EIGHTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON SySTEMS BIOLOGY http://www.icsb-2007.org/
［6］EMBL-EBI　http://www.ebi.ac.uk/
［7］Max-Planck-Institut fur Dynamik komplexer technischer Systeme http://www.mpi-magdeburg.mpg.de
［8］SystemsX.ch　http://www.systemsx.ch
［9］System biology　http://www.systembiologie.de/de/index.html

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	→	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。新興分野であるため研究者人口が少ないこともあり、人材育成や研究支援面（ハードとソフト）でのトップダウン的な戦略が必要である。
	技術開発水準	○	→	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	◎	↗	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チブの実施、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	◎	↗	Entelos（バイオシミュレーション予測による患者モデル）、Gene Network Sci.（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、Pfizer、Novartis、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	○	↗	ドイツでは Hepatosys プロジェクトが第二期に移行したほか、ハイデルベルグ、フライブルグ、マーデブルグ、ポツダムにそれぞれシステムバイオロジーセンターを設置するとともに、微生物におけるシステムバイオロジー（SysMo）を開始した。スイスではシステム X プロジェクトがバーゼルの ETH に生物システムの科学と工学部（BSSE）を設置した。英国ではシステムバイオロジーを重要分野とする BBSRC が 6 カ所の COE を設置した。ドイツ、スイス、英国など国毎の支援が強化されているほか EU の FP7（2007-2013）においてもファンディングが強化されている。また、EU- 米国 NIH でがんシステムバイオロジーの協調も始まった。このほか、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（ウエット）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。当該分野の立ち上げでは日本が先んじていたものの、すでに追いつかれている印象がある。
	技術開発水準	○	↗	TNO がベンチャー会社 Beyond Genomics Medicine を設立し、GSK 他とバイオマーカー探索を行っている。また、Astra Zeneca ではバイオマーカーの探索、複合投薬の戦略造りなどを成功させている。Novo では糖尿病の複合投薬研究を進め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	△	→	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	△	↗	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。
	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。				

（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) バイオインフォマティクス

バイオインフォマティクス分野はライフサイエンス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、すべてバイオインフォマティクスと呼ばれる。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。このように、言葉の使われ方が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。

バイオインフォマティクスという言葉そのものは日本全国に広く定着し、大学等教育機関における講座名には生命情報、生命システム、生物情報等の言葉が多用されている。こうした名前を冠した学部や大学院における教育内容がバイオインフォマティクスとは限らず、むしろ既存分野の研究者が優秀な学生を獲得するために看板の架け替えを行っただけの場合が多い。

このため、現状ではバイオインフォマティクスという分野を定義することは非常に難しい。特に近年はシステムバイオロジー、統合バイオロジー、オミクス科学、ネットワーク生物学といった新語作りが予算獲得や研究者のアイデンティティ確立のために盛んに行われる。こうした新語を掲げる人たちは、作出の妥当性を正当化し既存分野との差異を強調するために、バイオインフォマティクスという言葉を古典的な配列解析分野に限定するかのように扱いたがる。また、数理科学、数理生物学といった従来の学問分野の人々が、比較的予算が潤沢なバイオインフォマティクス分野に対してひがみ半分に自分たちと差別化したがるのも、日本特有の現象だろう。しかし本来、バイオインフォマティクスという言葉は、数理科学的、計算科学的観点で生物を研究する試み全体を指す言葉として捉えるべきである。林立する亜要規模な学会をまとめ、関連分野研究者と連絡を取り、世界（特にアジア諸国）と競える力を整える必要がある。

研究面では、日本は 90 代半ばに好スタートをきったものの、近年、基礎研究力、技術力はアジア諸国にも遅れを取る。急速に成長しているのはシンガポール、香港、韓国等である。中国は多額の研究資金を背景に人材は増えているが、研究内容の独創性に欠ける。また、香港とシンガポールは既に育った人材を他国よりヘッドハントして成立している。韓国は比較的日本と同じ問題を抱える。

日本が低迷する原因には、大学（院）卒業生の受け皿となる企業の不在とそれらに起因する若手の人材不足があげられる。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 学会等では活躍する 20 ～ 30 代の若手学会員が増加しておらず、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は 10 年前に比較して増加（減少も）していない。それに比較し、シンガポールや中国出身者の研究論文数増加は顕著である。

世界的に圧倒的優位を保つのは米国である。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、流行に合わせた教育を行い、世界中から優秀な人材を集めている。（但し、近年は経済危機や政治事情が原因で人の流れが変わりつつある。）また、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も分野の人材層を厚くすることに役立っている。

米国を追随する欧州では、遅れながらも高等教育機関に講座を設置し、主に東欧圏から

の人材を基礎に厚い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バイオインフォマティクス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から次々と研究者が参入し、優れた研究、教育環境を作り上げている。例えば European Bioinformatics Institute (EBI)［1］が現在の形に整った 1995 年時点には日本も匹敵する競争力を有していたが、今は大きく水をあけられる。

競争力を生む一因は、組織化されたソフトウェア開発体制にある。EBI を含む国外の主だった研究拠点では、インターネットや計算機のインフラ整備部門は研究部門と独立に存在する。研究者は決められた計算機環境の中で研究を遂行せねばならないが、反面、自分でインフラを管理する必要が無く、移籍、成果の公開や移植が楽になる。これは人材の流動性を促進し、世界標準となりうるソフトウェアを提供するのに重要な施策だが、国内で実施できている機関は殆ど見られない。また国内では、計算機環境が (Window OS 等) 国際化できていない点も人材の流動性（特に国際性）を妨げる欠点であろう。

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）は欧州の EBI［1］と米国の National Center for Biological Information（NCBI）［2］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）技術を継続的に扱える技術員層の厚さがある。我が国の拠点は配列読み取り技術の緻密さと正確さには優れるかもしれないが、それらの技術を支える技術員やアノテーターを継続的に確保、組織化する体制がなく、米国との間には大きな差が生じている。アノテーションはいかなるゲノム解析にも必要な前作業であり、特に質の高い技術員は高給か安定雇用を保証して取り組む必要があろう。人材の養成事業（産総研の H-INV［3］等）で育った人材をどう活用するのか、具体策の提示が望まれる。

文献 DB は NCBI の提供する MEDLINE［4］が世界標準であり、文献情報解析のほぼ全てが依存する。近日中に論文の全文検索も可能になる。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、またはリンクした二次 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。国内で開発する JDREAM Ⅱ［5］など、無償公開してまず多くの利用者を獲得すべきであろう。経費の回収率を気にするようでは利用率が上がらず、これまでの努力を無駄にする。また可能なら、コンテンツの多言語化も積極的に進めるべきである。

解析アルゴリズムは、ゲノム配列の量が膨大になるにつれて並列化、クラウド化の時代になった。今後、拠点となる大機関が構築した解析プラットフォームを、小さなプロジェクトや個人でも使えるようにする仕組が重要になろう。NCBI や EBI が提供するツール群のように、ブラウザ上からデータを検索、分析できる工夫は今後いっそう重要視されるだろう。大量データほどクラウド化されるため、解析ツール自身のクラウド化もそれに伴って進むだろう。タンパク質の立体構造については阪大の PDBj［6］や eF-site［7］が健闘している。ただ、タンパク質の立体構造解析は予算減少に伴って新しいブレイクスルーを出しにくく、研究者の数も減少傾向にある。

現在多くの研究者が流入するのがオミクス科学とネットワーク生物学と呼ばれる分野であるが、今後ネットワークという視点が生物学にとって本当に役立つのかが問われる。要素間の総当りの相関係数や類似度をとりあえずネットワーク表現してみた程度の研究は、アプローチの再評価が必要だろう。

ネットワーク解析の典型的な対象といえる代謝分野では京大の KEGG[8] が世界中で利用されている。その理由は扱うデータの幅広さとデータのダウンロードしやすさであると考えられる。

今日では研究者の数とそれに伴う論文数が劇的に増加し、個人による分野のサーベイや総括が不可能な状態になっている。またデータ大規模化のため追試が実質的に不可能となり、検証もできなくなりつつある。その結果起こるのは、個人研究からグループ研究へ大規模化と、グループのブランド化である。著名なグループに属せば資金と論文成果が得られるため、時間をかけて独力で成果を積み上げる研究よりも有名グループのお抱えバイオインフォマティクス研究をするようになる。流行語の作出に注力する風潮も目立つ。研究室ブランドや流行に依存することは分野としてのアイデンティティを希薄にし、学問体系として危機的な状況を作りかねない。その意味で、研究者の意識改革が望まれる時期にきている。

大量データの使い捨て、論文の書き捨てが顕著になった現在、データのリサイクル事業として、統合データベースプロジェクト [9] が立ち上がった。大量消費時代において、内容の信憑性を保証する手段は特に重要である。検索の簡便性や、ダウンロードの可否が、データの質、信頼性よりも先行したデータベースが乱用されないよう、信憑性の低いデータをどう判別し、リサイクルの環から外すための交通整理も、いわゆる統合データベース事業の重要な業務であると考えられる。オープンサイエンスの時代にあたり、研究成果の公開手順やリサイクル手順を速やかに国レベルで規制して有害データによる汚染を防止する仕組みが必要である。

［1］EMBL-EBI　http://www.ebi.ac.uk/
［2］NCBI　http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
［3］社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム http://www.jbic.or.jp/activity/i_db_pj/h-inv_db.html
［4］PubMed　http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
［5］JST 文献情報サービス JDream Ⅱ　http://pr.jst.go.jp/jdream2/
［6］PDBj　http://www.pdbj.org/index_j.html
[7]eF-site　http://ef-site.hgc.jp/
[8] KEGG　http://www.genome.ad.jp/kegg/
[9] 文科省統合データベースプロジェクト　ライフサイエンス分野の統合データベース整備事業　http://lifesciencedb.mext.go.jp/

◆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、オミックス解析、パスウェイ解析】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↘	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、研究者人口は減少傾向。研究費が今後減少することも大きく影響。企業の受け皿が少ないことが不人気の理由。研究分野間の縦割り意識も裏目で、分野としてまとまった姿が見えにくくなってきた。
	技術開発水準	○	→	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、そこから更にライフサイエンス部門から撤退する企業もある。企業における認識は依然変らず。
	産業技術力	△	↘	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。景気の悪化をうけて撤退する企業はますます増えるだろう。計測機器の出力データをまず初めに扱うレベルのソフトウェアを作れる体力があるかどうかが鍵。
米国	研究水準	◎	→	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世界を大きくリードしている。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。次世代シーケンサーの開発技術では一人勝ち。
	技術開発水準	◎	→	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	○	↘	DNA チップ事業、DNA シーケンサーなどで世界シェアを圧倒していたが、景気悪化の影響は避けられない。最近は製薬企業でもクラウドコンピューティングを利用しはじめた。
欧州	研究水準	○	↗	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。また、オープンイノベーションの基盤となる知識社会の構築に向けて、急速に増加、拡大する生物医学情報を活用する次世代のバイオインフォマティクス構築の計画を纏めるために欧州ライフサイエンス情報基盤計画コンソーシアム（ELIXIR）が組織された。
	技術開発水準	○	↘	酵素科学の Zymogen など欧州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	○	↘	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に対して慎重姿勢。
中国	研究水準	○	↗	次世代シーケンサーを大量導入しており、次世代シーケンサー部門では日本を完全に凌駕している。定期的にゲノム関係の論文が出始めたため、バイオインフォマティクスが急激に発達するのは時間の問題。
	技術開発水準	○	↗	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。一時的かもしれないが、現在の開発力や勢いには目を見張るものがある。
	産業技術力	△	↗	目立った活動をしている企業は無く未知数。日本企業にとっては大きな市場でもある。
韓国	研究水準	○	↗	相変わらず独創性は無いが、米国等から良い研究者を積極的に呼び戻し、国際会議等の誘致も盛ん。ただし、日本と並んで中国を脅威に感じているはず。
	技術開発水準	○	→	特に進展した部分は見られないが、学生の意欲や熱意が日本よりもずっと大きいため、近いうちに日本より活発に技術開発が進むのではないか。
	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：近年目立った動きは次世代シーケンサー、画像処理等だが、いずれも従来手法の並列化、大規模化で対応しているのが現状。現在の体制では、人的コストが低い国が有利。				

（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］

(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の研究が推進されている。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、2005 年に国際会議としての Synthetic Biology1.0 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 2005 年から MIT で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、さらには人工細胞の合成の試みが進展しつつある。2009 年 7 月には、OECD、NAS、Royal Society の合同で、ワシントン DC にて国際ワークショップ“Synthetic Biology”が開催された。

欧州は、米国の工学的な流れを追いかけている。2007 年に Synthetic Biology3.0 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 ならびに FP7 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。欧州では伝統的に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。英国では、2005 年に Synthetic Nuclei Project がスタートしており、2008 年には BBSRC が合成生物学全般へのファンディングを開始した。

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。2008 年 10 月には国際シンポジウム”Towards synthesis of cells”が神戸理研で開かれ、阪大で「細胞を創る」研究会 1.0 が開催された。2009 年 10 月には、東大医にて「細胞を創る」研究会 2.0 が開催され、2010 年 1 月には「細胞機能の再構成」に関する日英シンポジウムが開催された。

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、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化しつつある。

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	2002 年頃から文献数が伸びている。名古屋大学､理研 CDB で生物時計の研究が進んでいる。大学、理研等で進められている非天然型の核酸、無細胞タンパク質合成系、人工細胞、ナノバイオなどでは水準の高い研究が行われている。本格的なファンディングはまだない。
	技術開発水準	○	↗	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。
	産業技術力	○	→	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。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、人工細胞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。
	技術開発水準	◎	↗	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ア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。2009 年 4 月に OECD/NAS/Royal Society の合同で合成生物学の国際ワークショップが開催された。
	産業技術力	◎	↗	DNA 合成を請け負う会社が 40 社以上立ち上がっている。
欧州	研究水準	○	↗	2002 年頃から関連の文献が伸びている。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。発酵分野の研究が強い。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る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、SynbioSafe プロジェクトが設けられている。英国の BBSRC が 2008 年から合成生物学のプロジェクトを開始している。
	技術開発水準	○	↗	British Petrolium が米国の UCB、ローレンスバークレー研究所の協力を得て、インドにバイオ燃料の研究所を設置し、500 億円を投資すると発表した。また、人工細胞を利用したプロテオミクス・プラットフォームを提供する 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。
	産業技術力	○	↗	DNA 合成を請け負う会社が 20 社以上立ち上がっている。
中国	研究水準	△	↗	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た。
	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	△	↗	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。
韓国	研究水準	△	↗	目立った活動はない。
	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：				

（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］

（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・インターフェイ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。特に米国では、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・インターフェイス技術に関しては、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・インターフェイ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ため、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、名称の変更等見せ掛けの分野融合に終始しないよう、全く新しい人材の登用や米国 DARPA のような目的と機能を持つエージェンシーによる十分な初期資金の拠出に留意し、行政と研究者の自助努力で自然に継続する仕組みを作っていくことが大切である。

◆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】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	○	↗	ロボットと脳分野、ブレイン-マシン・インターフェイス分野では、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・インターフェイス分野に本格的に参入し、今後急激に伸びることが期待される。
	産業技術力	○	↗	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。
米国	研究水準	◎	↗	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。
	技術開発水準	◎	↗	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・インターフェイ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	◎	↗	ブレイン-マシン・インターフェイス分野は、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。
欧州	研究水準	◎	↗	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・インターフェイス研究の質と量が高い。
	技術開発水準	◎	↗	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・インターフェイ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	○	↗	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。
中国	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。
	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。
韓国	研究水準	△	→	少数ではあるが、世界的に見て平均的な研究成果はある。
	技術開発水準	×	→	水準は高くない。
	産業技術力	△	→	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・インターフェイ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・インターフェイ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]

(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一方で大学等に新技術の芽があり、他方、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共焦点レーザーを用いる 1 分子蛍光分析システムの開発の例など、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。

米国では、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共同して、サンプルのデザイン、基礎データの収集を行い、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。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が強い分野である。また、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、研究や技術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。

◆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	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	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、光トポグラフィー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、蛍光タンパク質、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プローブの分野では米国に劣っている。
	技術開発水準	◎	↗	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 MRI 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。プローブ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蛍光プローブ、蛍光タンパク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プローブの実用化は非常に遅れている。
	産業技術力	○	↗	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、光ファイバー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。
米国	研究水準	◎	↗	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。造影剤研究、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。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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、フェムト秒パルスレーザー、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。

欧州	研究水準	◎	↗	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。蛍光タンパク質関係の論文は上昇傾向にある。ただし、有機合成プローブ関係の水準は米国、日本に劣る。
	技術開発水準	◎	↗	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	◎	↗	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、関係した造影剤の技術開発水準は高い。
中国	研究水準	△	↗	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。イメージングプローブ全般にわたる基礎研究のレベルは低いが、近年、蛍光タンパク質、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	△	→	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	△	→	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。
韓国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	△	↗	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	△	→	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、蛍光タンパク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プ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。				

（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]

(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、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 や米国の Gatan）など、様々な基幹装置の開発で世界をリードする欧米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、使い勝手の悪さや自動化の遅れにより、販売数では日本電子や日立が FEI の後塵を拝する傾向にある。特に凍結した細胞や生体組織などの内部構造を可視化する電子線低温トモグラフィーでは、データ収集自動化の進んだ FEI の装置が圧倒的に多く使われている。単離精製した生体超分子の構造を可視化する単粒子像解析でも、最近はやはり FEI の電子顕微鏡の技術的進歩がめざましく、欧米の大半の研究グループが使用して高い分解能の構造解析を達成している。国内の大学や企業にも高いレベルの要素技術はあるが、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 やさきがけなどにより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る。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それほど大きくないが、欧米および日本と、それら以外の地域の格差はまだ明らかに大きい。最近では中国、韓国、シンガポールがこの分野に巨額の投資をして、最先端装置の整備と人材の確保を勢力的に進めている。

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、まだ層の薄さは否めない。日本の製薬企業の研究水準もそれなりに高く、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。

◆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】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	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って、膜タンパク質を含む重要な構造の解析が進んだ。特定領域「生体超分子構造」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。ターゲットタンパク研究プログラムでは、創薬などの重要なターゲットに絞った研究が進められ、膜タンパク質等の重要な構造が次々と解かれている。
	技術開発水準	◎	→	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。放射光施設のマイクロビームラインによる極微小結晶からのデータ収集と解析でも欧州にやや遅れを取っているが、X 線自由電子レーザーを活用した単粒子回折イメージングやトモグラフィーでは世界に先駆けて成果を上げられる可能性も高い。
	産業技術力	○	↗	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。生体試料用の高分解能イメージングでは、最近は装置技術の高さでも欧州企業に比べてやや劣勢の感があり、危機的な状況である。
米国	研究水準	◎	→	もともと研究人口が多く層も厚いため、優秀な若手人材が多数育っている。NIH、NSF、ハワードヒューズ財団による手厚い支援で、各大学や研究機関で若手ＰＩの研究グループ立ち上げが円滑に行われ、常に世界最高水準の研究レベルが保たれている。2008 年の金融危機による景気後退の対策としてオバマ政権が打ち出した科学政策は、この分野にも大きなインパクトを与えており、NIH のチャレンジプログラムと称する大規模な研究予算では、例えばナノメートル分解能で生体試料の動態を観察できる電子顕微鏡技術の開発を目指すプロジェクトが採択されるなど、極めて挑戦的な技術開発を支援する体制となっている。
	技術開発水準	○	→	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、タンパク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において、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	○	→	製造現場でも上記と同様。
欧州	研究水準	◎	→	英国の MRC 分子生物学研究所、欧州分子生物学研究所、ドイツのマックスプランク研究所など、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。
	技術開発水準	◎	↗	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。ESRF、SLS、Diamond などの放射光施設でのマイクロビームラインの開発と極微小結晶への応用は、めざましい成果を上げている。
	産業技術力	◎	↗	上記の企業を含む多くの企業によって、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。
中国	研究水準	△	↗	最近の巨額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。
	技術開発水準	×	→	目立った技術開発を進めている研究機関や企業はないが、現在では世界最高レベルの性能を有する生体観察用低温電子顕微鏡（FEI）を複数の拠点に導入するなど、今後の技術開発へ向けた積極的な研究資源への投資が進められている。
	産業技術力	×	→	特に注目すべき装置の開発や製造は行われていないようである。
韓国	研究水準	△	↗	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。
	技術開発水準	×	→	目立った技術開発を進めている研究機関や企業はないが、3 年程前に導入された超高圧電子顕微鏡（日本電子 1000 kV）に生物試料観察用低温ステージを導入して生物学研究への応用を模索し、岡崎の自然科学研究機構の永山グループとの共同研究として位相差光学系のテストをするなど、積極的な技術開発への研究投資が進められている。
	産業技術力	×	→	特に注目すべき装置の開発や製造は行われていないようである。
全体コメント：日本の研究水準は総じて高い。特に膜タンパク質や超分子複合体などでは、世界最高レベルの研究成果が数多く出ている。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、こういった技術開発支援を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。本ケーススタディでは、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。

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、市民との対話を行っている。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。Nottingham 大学に設けられた Institute for Science and Society は、遺伝学と社会、合成生物学の社会的倫理的課題などで活発に活動を行っている。さらに、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。

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、McGill 大学に Centre of Genomics and Policy が設けられ（Montreal 大学に設置されていた「HumGen（法と遺伝学研究センター）」が 2009 年に移動）、ヒトゲノム研究や幹細胞研究などの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。Alberta 大学の Health Law Institure も世界的なネットワークのハブとして活動している。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。また、幹細胞研究倫理に関しては、

Canada Stem Cell Network が iPS 細胞の政策的課題に関する国際ワークショップを主催し、重要研究課題の一つとして公共政策と倫理を取り上げ助成を行うなど、国際的な存在感を高めつつある。

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ている。また、国立ヒトゲノム研究所（NHGRI）が COE 方式でも ELSI 研究費を配分しており、ワシントン大学、スタンフォード大学、デューク大学、ケースウェスタン大学、ノースカロライナ大学、ペンシルバニア大学などが受託している。2002 年にジョーンズ・ホプキンス大学に設置された Genetics and Public Policy Center は、ヒトゲノム研究や遺伝子診断の在り方などの分野で、近年目覚ましい研究成果と政策提言を行っている。政策側の動きとしては、オバマ政権の発足後、国立衛生研究所（National Institutes of Health、NIH）によるヒト ES 細胞研究の連邦政府予算の配分が再開されるのに伴い、ヒト幹細胞に関する NIH ガイドラインが 2009 年 7 月に策定された。同年 9 月より、当該ガイドラインに準拠した細胞株の National Stem Cell Bank への登録申請が開始されている。米国におい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 Framework Programme（FP) のもとに様々な研究プロジェクトが実施されてきた。現在 FP7 では生命倫理に関連した研究課題が 72 件実施されている。特に、新しい生命科学技術と倫理の関わりに関して、FP6 においては、Synthetic Biology（合成生物学）の安全性と倫理面を扱った Synbiosafe が 2007 年 1 月から 2 年間実施され、FP7 においても SYBHEL（Synthetic biology for human health: Ethical and legal issues）プロジェクトが採択されている。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。しかし、各国の宗教的価値観や文化の多様性から、特定の課題（幹細胞研究や尊厳死等）に関する欧州としての統一的な見解の表示や倫理指針、規制を設けることは稀である。

一方、アジアについては、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。中国では、1998 年に遺伝学的資源の海外流出を禁ずる行政令が、2006 年に死者の身体部分の取り扱いに関する行政令が、それぞれ出されている。ゲノム科学に関する ELSI については、北方（北京）・南方（上海）の 2 か所にあるゲノムセンターの中で倫理のグループが研究をしている。幹細胞については、ゲノムセンターの南方チームが倫理指針案を発表しているが、それ以降の進展はみられていない。衛生部に医学倫理委員会が設置されており、今後の国家的推移に注意する必要がある。韓国では、2006 年に保健福祉家族部（当時保健福祉部）が、梨花女子大学への「生命倫理政策研究センター」設置を念頭に人材育成事業を開始し、翌年に同大学は大学院に生命倫理政策共同課程を新設し、生命倫理の専門家育成に積極的に乗り出した。中朝鮮大学でも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開始されており、数年後に人材育成の成果がどのようにあらわれるか注目される。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。

アジアにおいては、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、2002 年には幹細胞研究指針を発表した。韓国では「生命倫理及び安全に関する法律」がアジアでは初めて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。しかし、ES 細胞データ捏造事件後に、法律の信憑性が問われることとなり、2008 年 6 月に一部改正が行われた。

そのほか、台湾においては、ヒト胚研究については 2004 年に法案が 2 つ提案されたものの、立法には至らなかった。一方で、2006 年に人の身体組織を利用する研究に関する指針が策定され、2007 年には National Research Project for Genetic Medicine が開始されるなど、生命科学研究の倫理に関する政策、学術両面の対応に進捗が見られ、今後の動向に注目する必要がある。

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。

国や地域を越えた活動や国際学会などの国際的組織を舞台として活発化していることも特筆に値する。たとえば、幹細胞研究者の国際組織である国際幹細胞学会（International Society for Stem Cell Research、ISSCR）は、倫理や政策の専門家と医学・生物学の専門家を集めたタスクフォースを結成し、ヒト ES 細胞や幹細胞の臨床応用に関するガイドラインを、それぞれ 2006 年、2008 年に制定している。

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、生命倫理専門調査会で指摘された事項が数年経過してから省庁指針として完成するなどの対応の遅れがみられる一方（ヒト胚の取扱い）、十分な審議や研究者のニーズの検討がなくても容認する動きがある（幹細胞からの生殖細胞作製）など、効率的で根拠に基づいた審議であるとは言い難い。日本の研究グループによるヒト iPS 細胞樹立がきっかけとなり、ヒト ES 細胞研究に関する規制の一部緩和、手続きの簡素化を含んだ指針改正が 2009 年に実現したが、欧州やカナダ、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、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、研究の準備段階から実施までを広く見渡した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。

日本に必要なのは、人材の育成と配置である。欧州や北米では、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。こうした活動は近年、西欧を中心に「科学研究のガバナンス」と表現されている。日本でも、科学研究のガバナンスのための人材を育成し、アカデミアはもちろん、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、この分野の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。このような背景を踏まえ、京都大大学院生命科学研究科の生命文化学分野、東京大学大学院医学系研究科の GCOE「次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成」、また同じく東京大学医科学研究所公共政策研究分野と研究倫理支援室など、研究現場に即した迅速な対応を視野に入れた取り組みも増えつつある。今後、全国の生命医科学分野の大学や研究機関に同様の人材育成システムを広げていくことが大切だろう。

上記のような組織で養成され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。

◆生命倫理（ゲノム、幹細胞、脳神経倫理は除く）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	△	↗	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。また、東京大学大学院医学系研究科では GCOE「次世代型生命・医療倫理の教育研究拠点創成」が開始され、研究倫理に関する短期教育コースの開設準備が進んでいる。また、医科学研究所に公共政策研究分野と研究倫理支援室が新設されるなど、研究現場に即した迅速な対応を視野に入れた取り組みが増えてきた。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。
	政策側の動き	△	→	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の設置、その指示で省庁に専門委員会が随時設置されるなど、基準作りと規制の体制は一定の整備がなされている。しかし、生命倫理専門調査会で指摘された事項が数年経過してから省庁指針として完成するなどの対応の遅れがみられる一方（ヒト胚の取扱い）、十分な審議や研究者のニーズがなくても容認する動きがある（幹細胞からの生殖細胞作製）など、効率的で根拠に基づいた審議であるとは言い難い。また、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。
米国	研究水準	◎	→	伝統的に、Hasting Center、ジョージタウン大学ケネディ倫理研究所などが生命倫理研究の中心である。また、NHGRI が COE 方式でも ELSI 研究費を配分しており、ワシントン大学、スタンフォード大学、デューク大学、ケースウェスタン大学、ノースカロライナ大学、ペンシルバニア大学などが受託している。2002 年にジョーンズ・ホプキンス大学に設置された Genetics and Public Policy Center が近年目覚ましい研究成果と政策提言をあげている。
	政策側の動き	○	→	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。IRB 運営には法的根拠があるため、被験者保護と研究者・審査員教育について中央集権的に改善がはかられている。しかし、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	◎	↗	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。Canada Stem Cell Network の活動など、国際的な競争力を高めつつある。
	政策側の動き	○	→	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	◎	→	EU の研究費として十分な額の研究費が用意されている。FP6 ならびに FP7 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。
	政策側の動き	○	→	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 年に発効しているが、統一的な指針や規制の設置は進んでいない。
英国	研究水準	◎	↗	Economic and Social Research Council（ESRC）は、2002 年よりゲノム科学と社会との接点の研究拠点を選定し、4 つの研究プロジェクトを推進している（CESAGen, Egenis, Innogen, Genomics Forum）。また、ESRC は 2005 年より幹細胞に関しても 6 つの研究プロジェクトを推進している（Stem Cell Initiative）。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。
	政策側の動き	◎	→	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、HTA（Human Tissue Authority）が生殖細胞以外の細胞・組織・臓器のヒトへの応用、研究利用、死後利用、解剖、展示について監督している。HGC（Human Genetics Commission）は、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、市民との対話を行っている。
シンガポール	研究水準	○	↗	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。
	政策側の動き	○	→	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。2002 年には幹細胞研究指針を発表した。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	△	→	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。ゲノム科学については、中国北方（北京）・南方（上海）の 2 か所にあるゲノムセンターの中で倫理のグループが研究している。
	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。1998 年には、遺伝学的資源の海外流出を禁ずる行政令が出されているほか、2006 年には死者の身体部分の取り扱いに関する行政令が出されている。幹細胞については、ゲノムセンターの南方チームが倫理指針案を発表しているが、それ以降の進展はない。衛生部には医学倫理委員会が設置されている。
台湾	研究水準	△	↗	2007 年より、National Research Project for Genetic Medicine が開始され、生命科学研究の倫理に関する政策、学術両面の対応に進捗が見られる。今後の動向に注目する必要がある。
	政策側の動き	×	→	人工生殖法は制定されているが、ヒト胚研究については 2004 年に法案が 2 つ提案されたものの立法化はされなかった。2006 年に人の身体組織を利用する研究に関する指針が出されている。
韓国	研究水準	△	→	これまで生命倫理研究は、カトリック系大学や医学部・法学部をもつ大学が中心であったが、生命倫理法の制定や論文捏造事件などを機に生命倫理に対する関心が高まり、2007 年に梨花女子大学大学院では生命倫理政策共同課程を新設し、生命倫理の専門家育成に積極的に乗り出した。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。
	政策側の動き	△	→	アジアでは初めて生命倫理を包括的に扱った「生命倫理および安全に関する法律」が 2004 年 1 月公布された。しかし、ES 細胞データ捏造事件後に、法律の信憑性が問われることとなり、一部改正が行われた（2008 年 6 月）。2006 年に保健福祉家族部（当時保健福祉部）は、梨花女子大学に「生命倫理政策研究センター」を置くことを指定し事業を開始させた。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。
全体コメント：　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。そうした観点からは、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。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。一方、アジアについては、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、政府レベルの対応が始まり、研究者も研究組織も増加し始めていると思われる。日本の状況は、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。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の構築とそれを支える人材育成が急務である。				

（註 1）　現状　　[◎：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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

2.3.1.2　脳神経倫理および脳神経研究の社会受容に向けた取り組みの現状に関する国際比較

脳神経研究の知見の蓄積と脳計測技術の発展により、ヒト脳の非侵襲あるいは低侵襲計測を伴う高次脳機能研究が、医学・医療の域を超えて行われるようになってきた。特に、医療倫理、生命倫理教育の機会がないままヒト脳を含めた脳神経研究に携わる研究者の増加、関連領域の拡大は顕著であり、脳神経研究の社会受容や被験者保護の問題が研究者内部から指摘されるようになってきた。このような流れを受けて、2002 年に、米国で国際会議 Neuroethics : Mapping the Field が開催され、学問としての Neuroethics 設立宣言がなされた。Neuroethics は、2005 年に JST 社会技術研究開発センターに当該分野の研究グループが設置された際、グループリーダーである佐倉統により「脳神経倫理」という日本語訳が与えられており、以下本調査報告においても「脳神経倫理」という表記を用いる。

脳神経倫理には、脳神経科学研究を健全かつ生産的に推進し、その成果を最大限に社会に還元するための、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（「脳神経科学の倫理」）と、人間の倫理・道徳観、価値判断、信仰心などの高度な精神活動の神経基盤の探求（「倫理の脳神経科学」）の二つの側面があるが、本稿の目的は脳神経科学の社会内でのガバナンスのあり方の検討なので、「脳神経科学の倫理」を中心に国際比較調査を行った。

結果として明らかになったのは、英国、カナダ、米国が研究・人材育成面において優勢であるが、この三国を含めて全般的に政策面の対応は、まだ十分とはいえないこと、また国単位のみならず、国際学会やコンソーシアムに依存した倫理問題への対応例が多いことである。2006 年にカナダと米国の研究者コミュニティが結成した国際脳神経倫理連絡会議（International Neuroethics Network）は、毎年北米神経科学会の会期中に会合を開き、当該分野の国際連携、学術活動の推進（特に脳神経分野における存在力強化）、研究予算獲得を主導してきた。同会議は脳神経倫理学会（Neuroethics Society）の体制強化と国際連携の推進も担っているが、学会内の国際連携担当組織としての再編を含めた発展的解消に向けて活動内容を変更しつつある。

個別の例としては、医療分野と非医療分野（基礎研究）の両方において、重要な諸問題が提起されている。医療分野では、精神疾患に対する脳深部刺激療法に関して、ドイツ、ベルギー、米国の研究者グループがイニシアチブをとる形で患者の選定基準や適用に関する倫理指針を定める動きがあり、今後日本でもこの治療法の拡大と進展が予想されるため、動向を把握しておく必要がある。また、一国だけでの倫理対応では不十分である事例が生じているのはゲノム研究などの場合と同様である。たとえば、国際幹細胞研究学会の幹細胞臨床研究指針改訂プロジェクトチームは、指針改訂の目的の一つが中国等発展途上国で実施されている幹細胞を用いた神経再生手術の倫理問題（Stem Cell Tourism）の解決を図ることであるとしている。2008 年には、カナダ、ドイツ、フィンランド三カ国間での脳神経倫理研究推進プロジェクトが立ち上げられるなど、学術面での国際連携も始まった。このように、脳神経倫理分野でも国際連携は急速かつ着実に進んでおり、日本の脳神経科学が真に優れた活動をしている、と国際的な文脈で認知されるためには、脳科学と社会の関係についても積極的に発言していくことが不可欠であり、そのための体制作りが急務である。以下、研究開発と教育（人材育成）、および政策・法規制について、諸外国の国別の動向について述べ、最後に日本の現状と課題について述べる。

研究開発・教育（人材育成）

米国：認知神経科学、哲学、生命倫理学、法律学等から脳神経倫理に分野を広げた研究者コミュニティによって、学術雑誌 American Journal of Bioethics Neuroscience が創刊されるなど、世界の脳神経倫理研究をリードする成果が発表されている。ペンシルベニア大学、ウィスコンシン大学、ジョーンズ・ホプキンス大学に大学院（副専攻として学位取得が可能）が設置されるなど、研究・人材育成のための体制も整備された。特に、ペンシルバニア大学では、脳神経科学以外の専攻を持つ学生・若手研究者対象の脳神経科学サマースクール（Neuroscience Boot Camp）を 2009 年開講予定であり、米国国内の脳神経倫理人材育成において主導的な役割を果たしている。国立衛生研究所（NIH）の国立神経疾患研究所（NINDS）では、ハイリスクの大型研究に挑戦する“GO（Grand Opportunity Program）”グラントの採択課題のひとつに、精神疾患に対する脳深部刺激療法に関する倫理的諸課題の探査と解決手法の創出（研究代表者の所属機関：クリーブランドクリニック）を採択した。

カナダ：カナダ衛生研究所（CIHR）は脳神経倫理学を制度的にも予算的にも熱心に支援してきており、世界的水準の研究教育拠点が複数形成されている。ブリティッシュ・コロンビア大学に脳神経倫理国際コア（National Core of Neuroethics）が 2007 年に設立され、研究、大学院教育に加えてインターネット上での脳神経倫理教育プログラムを Health Sciences Online 上で開始した[1]。また、モントリオール臨床医学研究所（Institut de recherces cliniques de Montréal）にはモントリオール大学およびマギール大学と連携する脳神経倫理研究ユニットが設置されており、ダルハウジー大学では新規テクノロジーの倫理研究グループ（Novel Tech Ethics）が脳神経倫理を積極的に扱っている。2009 年にはカナダで初となる脳神経倫理国際会議が開催された。

EU：欧州においては、FP7 において、Science in Society 枠による研究助成が行われているほか、人材育成プログラムへの支援も行われている。研究者層は、哲学・科学哲学者コミュニティからの参画が多いが、精神科医、脳神経外科医など脳神経科学研究に従事する個人が副専攻として倫理・哲学等を履修した経験を踏まえて脳神経倫理研究を行っているケースも見られる。

英国：ウェルカム・トラスト（The Welcome Trust）ならびにロイヤル・インスティテューション（The 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 年にウェルカム・トラストによって開催された。2008 年からは FP7 ならびにウェルカム・トラストの Strategic Awards in Biomedical Ethics の支援により、オックスフォード大学において脳神経倫理を含む人文科学系研究人材養成プログラムがオックスフォード脳神経倫理センター（The Oxford Centre for Neuroethics）によって運営されている。

アジア：脳神経分野の研究そのものが発展途上にある場合が多く、研究推進と協動的に発展すると考えられる脳神経倫理については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。しかしながら、ユウバイオス倫理研究会（Eubios Ethics Institute）がアジア諸国における生命倫理教育のために作成したテキスト A Cross-Cultural Introduction to Bioethics に“Neuroethics”が取り上げられるなど、研究

者向けの教育・啓発が始まっている。2006 年には国際ワークショップ、ユネスコ・アジア太平洋生命倫理教育会議（UNESCO Asia-Pacific Conference on Bioethics Education）において脳神経倫理研究が紹介され、2007 年からはアジア生命倫理学会において脳神経倫理のセッション枠が設けられるなど関心は高まりつつある。台湾では、2007 年に開始された National Research Project for Genetic Medicine の枠において脳神経倫理関連研究への支援が本格化し、2009 年から海外の著名な研究者を招いた研究会が University System of Taiwan（台湾国立大学連合）を中心に開催され、精神疾患患者とその家族を対象とした意識調査や脳機能イメージングに関する倫理的課題の調査研究が立ち上げられている。また、韓国においても 21st Century Frontier R&D Program in Neuroscience の枠において脳神経倫理研究を推進する国家的プロジェクトが 2009 年から 4 カ年の計画で開始された。タイにおいても脳神経倫理に関した研究会が開催されており、今後のアジア諸国における展開には注目していく必要がある。

オセアニア：オーストラリアでは、学術雑誌 Neuroethics の現在の編集責任者が所属するメルボルン大学の応用哲学・公共倫理学センター（Center for Applied Philosophy and Public Ethics）を中心に、2006 年から本格的な脳神経倫理研究が始まっている。英国との結びつきが強い。

政策・法規制

本国際比較における「政策・法規制」とは、必ずしも科学研究を制限するためだけのものではなく、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、研究およびその成果を社会に定着させるための枠組みとなるもののことを指す。

米国：冒頭で述べたように、2002 年に脳神経倫理成立につながる国際会議を開催した。2004 年には、ヒトを対象とした侵襲型ブレイン-マシン・インターフェイスを世界で初めて FDA が認可し、臨床治験が行われた。同年には大統領生命倫理評議会において脳神経倫理が議論された。NIH の研究予算による外部研究費取得者には、脳画像計測における偶発的所見への対応措置を報告することが義務付けられている。

カナダ：国内における政策・法規制に関しては不足な部分が多く、脳深部刺激装置をはじめとする、脳埋め込み型デバイスの認可基準の改定や、偶発所見に対する統一指針の策定などを求める声が研究者コミュニティからあげられている。

EU：政策・法規制に関する対応は国によるばらつきが多い。フランスでは生命倫理法改正にあたって、脳神経倫理をどのように扱うかに関する公聴会が 2008 年 3 月に開催されるなど、法規制面からの検討が始まっているが、法案への反映は見送られている。その他の国に目立った動きはない。一方、社会受容、啓発に関しては全欧州としての活動が盛んである。2004 年から 2 年間、脳神経科学研究推進に関する市民会議 Meeting of Minds が欧州委員会の支援で開催された。2008 年からは、予防治療薬、脳機能画像、BMI を主な対象とした、欧州市民における脳神経分野の研究者との対話推進プログラム Brain in Dialogue への助成が EC により開始されている。

アジア：研究・人材育成面と同様、多くの国において特筆すべき活動が見られていないのが現状であるが、韓国の台頭がみられる。韓国産業資源部が、世界に先駆け、人工知能を搭載したヒューマノイドを含むロボット研究推進と社会受容に関するロボット倫理綱領

（Robot Code of Ethics）の作成に着手した他、21st Century Frontier R&D Program in Neuroscience の枠において脳神経倫理研究を推進する国家的プロジェクトの中核をなすソウル国立大学の研究チームが中心となって 2010 年中の脳科学研究に関する倫理指針の策定を目指した情報収集と啓発活動を行っている。

オセアニア：オーストラリアでは政策的に特筆すべき動きは見られていない。ニュージーランドでは科学技術研究省の下部組織ナビゲーター・ネットワーク（Navigator Network）によって 2007 年に 国際会議を開催し、同国における脳科学研究の今後二十年間の方向性について、脳神経倫理も含めた議論を行ったほか、生命倫理評議会において、欧米諸国の学術論文レビューを行い、脳神経倫理の学問としての独自性について検討している。

日本の現状と課題

日本では、冒頭に述べたように 2005 年に JST 社会技術研究開発センターに当該分野の研究グループが設置され、脳神経倫理に関する情報収集と研究、学術コミュニティと一般社会を対象とした普及活動を開始し、2009 年 3 月に終了した。これまで数年の間に、東京大学、山梨大学、熊本大学、玉川大学、京都大学、東北大学、北海道大学、静岡大学、岡山大学などの生命倫理・哲学・倫理学・脳神経科学分野を中心に関連する研究者集団が形成されてきた。関連の発表が行われる学会も、脳神経科学・神経学・生命倫理学・科学哲学、科学技術社会論、医療哲学などの多岐に広がりを見せている。

政策面では、国として脳神経分野の研究を直接対象とした法規制や指針設置の動きは、現時点ではない。しかしながら、新エネルギー・産業技術総合開発機構において、2007 年度と 2008 年度に脳深部刺激技術の開発動向と安全性評価、倫理対応に関する国際比較調査が実施され、2008 年度からは、脳科学の産業分野への展開に関する調査事業も開始された。また、文部科学省日本神経科学会において、ヒトを対象とした非侵襲的脳研究に関する倫理指針を「低侵襲」という表記に改めたうえで、原則的に厚生労働省の「臨床研究に関する研究指針」に準拠する形で改訂し、その英語版を公開するなど、研究者集団の自発的な倫理実践も始まりつつある。

これらの事例を見る限りは、日本における脳神経倫理研究は、比較的順調に立ち上がったと言ってよい。2008 年に開始された文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」では、ブレイン-マシン・インターフェース研究開発を主体とした公募において倫理分野の研究課題も採択されるなど、省庁レベルでも脳神経分野における倫理対応の重要性の認識が進んできた。しかし一方で、短期間に多方面から多くの関係者が参入したために、研究・実践両面で十分なインフラが整わないままの短期的展望での活動が先行している状態であり、人材育成の体制化やキャリアパス形成の遅れ、学術支援体制の未整備など、中長期的には、むしろさまざまな課題が山積してしまっている。以下、日本におけるこの領域の人材育成の問題点と、学術支援体制の問題点を述べる。

まず人材育成体制の課題であるが、博士号取得前（大学院課程）における問題点は、主専攻以外の学問領域に関する知識習得、研究実践の機会に乏しいことである。脳神経倫理学においては、脳神経科学を中心とする自然科学の知識と生命倫理学を中心とする人文系諸学の教養の両方が要求される。日本でも副専攻制や二重専攻制などを取り入れる大学院が以前より増えているとはいえ、まだ十分ではない。欧米で脳神経倫理研究の主導的な役

割を果たしている研究者たちの多くは、大学で複数の分野を専攻し、文理融合型・学際型の調査研究に精通している例が多く見られる。日本ではこのようなタイプの人材層の厚みが、特に指導者層において著しく不足している。これを補うために、脳神経科学もしくは人文科学の分野で博士号を取得し一定の研究経験を持つものへの「ミドルキャリア」教育の機会を充実させ、相補的な知識の習得機会を与えることで脳神経倫理の研究・指導人材を育成し、大学・大学院教育や研究支援に還元していく仕組みつくりが急務である。具体的には、博士号取得者のミドルキャリア形成の場として、従来の教育研究機関だけでなく各種行政機関や民間調査機関などを幅広く開拓することと、それら諸機関と研究機関との連携プロジェクトを作りやすい環境を作って OJT（On the Job Training）の機会を増やすことが望まれる。

次に、学術支援体制の問題点について。カナダ、米国、英国など、先進的な活動を行っている国・地域の特徴は、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。また、両者を仲介し、このシステムを支えて学際分野としての脳神経倫理研究推進の先鞭をつけるための財団や非営利団体が存在し、財政支援や会議開催、国際連携の場作りなどに大きな役割を果たしている。日本にはそのような組織・システムが存在しないことが、中長期的な視点に基づいた脳神経倫理研究の遂行を著しく困難にしている。このような活動を支援する民間財団や NPO は質・量ともに十分でなく、現在のところは研究資金の多くを国の予算に頼らざるを得ない状態にある。ところが国の研究予算配分は省庁縦割り行政の影響を強く受け、機動力にも長期的展望にも欠ける傾向にある。大所高所の中立的立場から調整機能を果たす組織が、存在しない（あるいは存在していても十全には機能していない）。3 年間や 5 年間単位のプロジェクトでは、中長期的な視点に基づいた基盤整備的な活動や、そのための人材育成は、到底不可能である。このような体制の不備を改善することは、研究資金増額にも匹敵しうる効果を生じるはずである。

［1］http://hso.info/hso-temp/cgi-bin/query-meta?v%3aframe=form&frontpage=1&v%3aproject=HSO&

◆脳神経倫理

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	JST 社会技術研究開発センター「脳科学と社会」研究開発領域「脳神経倫理研究グループ」が学術基盤の形成に先導的な役割を果たした（2009 年 3 月プロジェクト終了）。GCOE 予算により、東京大学大学院総合文化研究科、玉川大学において脳神経倫理研究プロジェクトが立ち上げられた。指導者の数と質の向上、特に国内における脳神経倫理の体系だてた知識習得機会の不足が問題。
	政策側の動き	△	↗	関連研究への一定の投資があるものの、人材育成、制度面での対応が遅れている。学会レベルでは指針の改正が行われたが、国としては、ヒト脳を対象とした実験や調査に対する医療系・非医療系を含む統一的な指針が制定されていない。経頭蓋磁気刺激刺激など、物理的刺激を脳に与える機器に関する安全基準の検討、研究成果や記録データ、死後脳などの試料の知財価値・法的保護対象としての統一的な検討が不十分である。学会レベルの倫理指針の遵守に関しては、研究者コミュニティと政策側の連携が今後の課題である。
米国	研究水準	◎	↗	Neuroethics Society の国際学会化など、学術領域での組織化が順調に進行している。人材育成面でもペンシルバニア大学、ウィスコンシン大学、ジョーンズ・ホプキンス大学に大学院（副専攻として学位取得が可能）が設置されている。NIH におけるハイリスク大型研究 GO グラントによる脳神経倫理研究への投資が開始された。
	政策側の動き	○	→	2002 年に、脳神経倫理成立につながる国際会議を開催した。2004 年にはヒト侵襲型 BMI を世界で初めて FDA が認可し臨床治験が行われた。同年には大統領生命倫理評議会において脳神経倫理が議論され、脳科学データの法的効力についての検討も行われている。NIH 予算による所外研究班には脳画像計測における偶発所見対応措置の報告が義務付けられている。
カナダ	研究水準	◎	↗	カナダ衛生研究所（CIHR）が脳神経倫理学を強く推進。International Network of Neuroethics の中心的存在として国際連携をリードし始めている。ブリティッシュ・コロンビア大学 National Core of Neuroethics では学内の研究・教育のみならず、オンラインによる脳神経倫理教育プログラムを運営。モントリオール大学、マギール大学ならびにダルハウジー大学にも脳神経倫理研究グループが設立されている。
	政策側の動き	○	↗	ヒト脳を対象とした非侵襲・低侵襲実験に対する統一的な指針や医療技術の安全認可システムの整備が遅れている。脳神経倫理研究予算については世界最大規模の投資を行っており、アメリカから優秀な人材をスカウトするなど、人材確保や制度設計に向けて積極的な取り組みがなされている。
欧州	研究水準	◎	→	FP7 によって関連研究が実施されている。ドイツのグーテンベルグ大学には Interdisciplinary Research Centre for Neurosciences が設立され、脳哲学（Neurophilosophy）を含む領域架橋型の脳科学研究が進められている。イタリアの神経科学会では、研究者の倫理意識研究が実施されるなど、各国の関心は上昇傾向にある。
	政策側の動き	○	→	2004 年から 2 年間、脳神経科学研究推進に関する市民会議 Meeting of Minds が EC の支援で開催された。 フランスでは生命倫理関連法の改正に際し、脳神経倫理をどのように法律に取り込むべきか、2008 年 3 月に公聴会が実施された。また、スウェーデンでは BMI に関する国家プロジェクト予算で脳神経倫理研究に投資を行っている。
英国	研究水準	◎	↗	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 2005－6 年に開催し、当時の受講者は現在全ヨーロッパにわたり当該分野の指導的な役割を果たしている。ケンブリッジ大学の研究チームが、Nature 読者を対象とした、認知エンハンスメントに関する薬剤の利用実態調査を行うなど、大学ベースの研究も進み始めた。
	政策側の動き	△	→	BMI 研究の発展にともない、医療技術の認可制度に関する見直しの動きがみられる。
オセアニア	研究水準	○	↗	オーストラリアのメルボルン大学に設立された Center for Applied Philosophy and Public Ethic が脳神経倫理研究を担当するようになり、広範な研究が開始されている。
	政策側の動き	△	→	ニュージーランド生命倫理評議会において脳神経倫理研究のレビューが実施されたほか、ニュージーランド科学技術研究省では今後 20 年間の研究推進計画を策定中。
シンガポール	研究水準	×	↗	特筆すべき動きはないが、2010 年に国際生命倫理学会総会を開催予定であり、脳神経倫理がセッションとして組み込まれる。
	政策側の動き	×	→	2009 年予算に神経経済学の研究プロジェクトへの投資が予定されているが、倫理対応についてどのような構想があるかは不明である。
中国	研究水準	×	→	特筆すべき動きはない。
	政策側の動き	×	→	特筆すべき動きはない。一部の研究者、国際学会組織から中国国内で実施されている幹細胞を用いた神経再生手術、脳神経外科手術に関しての実施基準・倫理的手続きに問題があるのではないかという指摘がなされている。

韓国	研究水準	△	↗	21st Century Frontier R&D Program in Neuroscience の枠において脳神経倫理研究を推進する国家的プロジェクトが 2009 年より開始された。
	政策側の動き	△	↗	2007 年にヒューマノイド研究開発と社会受容に関して、ロボット倫理綱領（Robot Code of Ethics）を策定することを決定した。また、21st Century Frontier R&D Program in Neuroscience における研究プロジェクトが 2010 年中の脳神経科学研究指針の策定を目指している。
全体コメント：　2002 年に成立したばかりだが、専門学術雑誌が 2 刊発行され、学会組織も設立されるなど、学術分野としての基盤が固まりつつある。ヨーロッパでは今後国や民族の枠を超えた学際研究やヒト対象の脳神経科学研究、臨床応用に関する倫理指針つくりが進む可能性があり、北米、南米地域も追従すると考えられる。台湾、韓国において脳神経倫理研究に国家的研究予算が投入されたこともあり、今後アジア諸国への啓発や連携研究の推進に日本の貢献が期待されている。アフリカ地域への当該分野の啓発は国際的に共通の課題である。				

（註 1）現状　　［◎：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）トレンド　　［↗：上昇傾向，→現状維持，↘下降傾向］

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。創薬シーズとなると「生理活性を有する化合物特許」は減少傾向にある。しかし、日本の強みでもある生理活性天然物（発酵産物、含）からの医薬研究は依然優位な位置にある。一方、今後、重要性が増す抗体医薬、RNAi 医薬などを含む生物製剤分野は、未だに全体として弱い状況にあるが、近年、一部製薬企業、ベンチャー、大学が中心となり研究推進が図られ、競争力が上昇傾向にある。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も欧米に比べて依然脆弱であるが、近年、総合大学を中心に、大学知財部門の整備が着々と進み、欧米並みの産学間の連携が進みつつある。しかし、企業を含めて依然とし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が少ないことが挙げられる。また、ベンチャー企業自体も脆弱でアライアンスや M & A の質及び量は、欧米のベンチャーに比べるとまだ少ない。場の競争力は、改善されつつあるが、欧米に比べると、臨床開発期間、ドラッグラグ、日本を組み入れた国際共同治験が少なさ、など臨床治験環境は未だに脆弱である。競争力強化には大学における研究ポテンシャルと企業の技術開発力、産業技術力を効率よく連携させる国全体の創薬システム（国、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重要で、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の充実など研究から技術開発までの公的支援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るとともに製薬企業がベンチャーの育成に貢献し、開発の後段階で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 EU 統合の効果とも言える競争力の高まりが見られる。個々の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、EU のフレームワーク・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。しかし、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が特徴的である。

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（海外人材呼び戻し政策）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、また、国際共同治験数も日本を上回り、徐々に創薬競争力が高まりつつある。

註 1）注）創薬に関する競争力は、創薬基盤として、「ライフサイエンス予算」、「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）」、「アライアンス」を指標とし、産業について「医薬品売上」、「開発パイプライン」、「新薬上市数」、「日本企業オリジンの数」、「研究開発費」、「医薬品関連特許数」、を指標としている。また、場の競争力として「治験環境（治験届出数他）」、「発明人の所在に基づく医薬品特許件数」を指標にしている。

（参考資料）

・製薬産業の将来像　H19.5 医薬産業政策研究所
・新医薬品産業ビジョン（資料）H19.8 厚生労働省
・特許庁　特許出願気実動向調査等報告
・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
・製薬産業におけるＲ＆Ｄ活動の国際化
　リサーチペーパーシリーズ　No.41　2008　医薬産業政策研究所
・製薬企業とバイオベンチャーとのアライアンス　―日米欧製薬企業の比較分析―
　リサーチペーパーシリーズ　No.48　2009　医薬産業政策研究所
・日本における新医薬品の臨床開発と承認審査
　リサーチペーパーシリーズ　No.47　2009　医薬産業政策研究所
・政策研ニュース　No.25 平成 20 年 7 月　医薬産業政策研究所
「我が国における臨床医学研究の現状と国際比較」
・政策研ニュース　No.26 平成 20 年 12 月　医薬産業政策研究所
「増加する国際共同治験と新興国の位置づけ　―実施国・実施企業の分析―」
・政策研ニュース　No.28 平成 21 年 8 月　医薬産業政策研究所
「世界の医薬品市場の構造変化と製薬産業の収益基盤」
・2008 バイオベンチャー統計調査報告書　バイオインダストリー協会

◆創薬に関する競争力

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	創薬基盤	○	↘	2009 年度のライフサイエンス関係予算は 3,461 億円、2003-2007 年の高インパクトファクター基礎研究 3 誌への発表論文数 369 件（世界 3 位）、臨床研究 3 誌への発表論文数 74 件（世界 18 位）で論文数は減少傾向にある。2000-2005 年のポストゲノム関連技術特許（世界への）出願件数 4,756 件、バイオベンチャー 569 社（上場は 16 社）、1985-2007 年の日米欧主要製薬企業のアライアンスは約 470 件。遺伝子工学、バイオ、医薬品、医療器械、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ャー比率が著しく低い。
	産業	○	↘	2008 年の医薬品売上 770 億ドル（世界の 10%）、日本主要 10 社の開発品目数（第Ⅰ相－登録前）276 品目、開発品目数に伸びはなく、2002 年のほぼ同レベルにある。2008 年新薬承認数 78（ＰＭＤＡ）、世界の売上上位 100 品目で日本オリジン新薬数 14、2008 年の日本主要企業 4 社の研究開発費 1 社あたり 24 億ドル、日本主要 10 社の 1996-2005 年に優先権を主張した PCT 出願医薬品特許 2,514 件（うち、自国発明 2,304 件、年平均伸び率 20.2%）。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。
	場の競争力	○	↘	日米欧主要製薬企業 30 社が 2002-2007 年に開始登録した国際共同治験実施施設数は 708 施設（世界 34 位）。日米欧主要製薬企業 30 社が出願した医薬品特許 6,775 件中発明人所在地が日本なのは 2,554 件 日本の臨床研究は、他国に比べて時間がかかっている。
米国	創薬基盤	◎	→	2009 年の主要なライフサイエンス予算はＮＩＨが 302 億ドル、ＮＳＦの生命科学局が 6.5 億ドル、ＤＯＥの生物・環境研究局が 6 億ドル、2003-2007 年の高インパクトファクター基礎研究 3 誌への発表論文数 2,674 件（世界 1 位）、臨床研究 3 誌への発表論文数 2,677 件（世界 1 位）。2000-2005 年のポストゲノム関連技術特許（世界への）出願件数 17,447 件、バイオベンチャー 1,754 社（上場は 371 社）、1985-2007 年の米国主要製薬企業の研究開発関連アライアンスは約 2,060 件。
	産業	◎	→	2008 年の医薬品売上 2,910 億ドル（世界の 37.6%）、米国主要 10 社の開発品目数（第Ⅰ相－登録前）551 品目、開発品目数は 2002 年に比べ約 1.4 倍に増加している。2008 年新薬承認数 79（ＦＤＡ）、世界の売上上位 100 品目で米国オリジン新薬数 49、2008 年の米国主要企業 5 社の研究開発費 1 社あたり約 54 億ドル、米国主要 10 社の 1996-2005 年に優先権を主張した PCT 出願医薬品特許 5,836 件（うち、自国発明 4,765 件、年平均伸び率 18.2%）。
	場の競争力	◎	→	日米欧主要製薬企業 30 社が 2002-2007 年に開始登録した国際共同治験実施施設数は 41,711 施設（世界 1 位）。日米欧主要製薬企業 30 社が出願した医薬品特許 6,775 件中発明人所在地が米国なのは 6,775 件。海外展開を強化している。
欧州	創薬基盤	◎	→	フレームワーク・プロジェクト（FP7）の健康分野の 2009 年予算は 61 億ユーロ、2003-2007 年の高インパクトファクター基礎研究 3 誌への発表論文数は英 314 件（世界 3 位）、独 442 件（世界 2 位）、仏 269 件（世界 5 位）、臨床研究 3 誌への発表論文数は英 873 件（世界 2 位）。独 343 件（世界 4 位）。仏 300 件（世界 5 位）。2000-2005 年のポストゲノム関連技術特許（世界への）出願件数 6,019 件、バイオベンチャー 1,836 社（上場は 178 社）、1985-2007 年の欧州主要製薬企業の研究開発関連アライアンスは約 2,270 件。
	産業	◎	→	2008 年の医薬品売上 2,355 億ドル（世界の 30.5%）、欧州主要 10 社の開発品目数（第Ⅰ相－登録前）617 品目、開発品目数は 2002 年に比べ 1.2 倍に増加している。2008 年新薬承認数 46（ＥＭＥＡ）、世界の売上上位 100 品目で欧州オリジン新薬数 34、2008 年の欧州主要企業 5 社の研究開発費 1 社あたり約 61 億ドル、欧州主要 10 社の 1996-2005 年に優先権を主張した PCT 出願医薬品特許 6,757 件（うち、自国発明 2,966 件、年平均伸び率 18.2%）。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	◎	→	日米欧主要製薬企業 30 社が 2002-2007 年に開始登録した国際共同治験実施施設数は英 3,594 施設（世界 7 位）。独 8,426 施設（世界 2 位）。仏 5,335 施設（世界 4 位）。日米欧主要製薬企業 30 社が出願した医薬品特許 6,775 件中発明人所在地が欧州（英、独、仏）なのは 3,658 件。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。

中国	創薬基盤	△	↗	2007 年の薬学関係研究開発支出は、研究所で 2.5 億元、大学で 2.0 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。優秀な研究人材を海外から呼び戻す「海亀政策（」を実施。2003-2007 年の高インパクトファクター基礎研究 3 誌への発表論文数 53 件（世界 13 位）、臨床研究 3 誌への発表論文数 102 件（世界 15 位）。バイオ関連特許の出願伸び率は 1 位。韓国　創薬基盤（現状）2003-2007 年の高インパクトファクター基礎研究 3 誌への発表論文数 39 件（世界 18 位）、臨床研究 3 誌では上位 25 ヶ国に入らなかった。
	産業	△	→	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、広州医薬集団公司、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。国内に約 450 ヶ所の中国伝統薬用植物植付基地があり、中国政府が製薬の商業科を薦めている。
	場の競争力	△	↗	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	△	→	2009 年の生命分野予算は約 2 兆 1 千億ウォン。2009 年 1 月の新成長動力ビジョンとして採択された 17 項目中にバイオ製薬が選定されている。2003-2007 年の高インパクトファクター基礎研究 3 誌への発表論文数 39 件（世界 18 位）、臨床研究 3 誌では上位 25 ヶ国に入らなかった。
	産業	△	↗	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	△	↗	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
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]

３　注目すべき研究開発の動向

3.1　ゲノム・機能分子分野

○ DNA 塩基配列決定の急速な進展とデータ活用

次世代シークエンサーによるゲノム配列情報の蓄積が、予想以上の速さで進む状況である。国内的には次世代シークエンサーを 10 台以上持つ施設は存在しないが、海外には多数存在しつつあり、アジアでも稀では無くなりつつある。現在、40 台以上の次世代シークエンサーを持つセンターは世界に 5 つだが、それぞれがその能力を倍増させつつあり、2010 年度中に､少なくともヒトゲノム 1000-2000 個体分のデータが発表される予定になっている。蓄積されるデータ量は 100 － 200 ペタバイトと膨大となるため、単にデータを利用するだけでも、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。

シークエンスのコストが下がるに連れ様々な研究に、シークエンサーが応用され、配列決定以外の応用も増えるであろう。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。日本でも 20 台規模の複数のシークエンスセンター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 data-driven 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べきと考えられる。

○超高速 DNA 塩基配列決定技術

Pacific Biosciences（Menlo Park） は Single Molecule Real Time DNA sequencing SMRT）を基盤技術としてパーソナルゲノムを実現できるシーケンサーを開発中である。基本的には一分子の DNA と DNA polymerase を反応させ、取り込まれる塩基を real-time で検出することで、塩基配列を決定する。そのため統計上一分子だけはいるチェンバー（zero-mode waveguides（ZMW））を配したチップを準備する（SMRTTM chip)。一反応で 1－2 キロ塩基配列を決定し、数 10 万の ZMW チェンバーでの反応をさせることにより、ヒトパーソナルゲノムの情報を得る事ができる。本装置が稼働するとパーソナルゲノムが実現化され、一気に生命科学、医学に革新的変化をもたらすと期待される。

○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。そして、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［1］。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。

［1］http://www.proteinatlas.org/index.php

○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ェ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［1］。

［1］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祥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 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、ケミカルアブストラクトサービス（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 3,300 万以上の化合物の情報が収録されており、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、16,173 検体（同位体やイオン化状態、配座異性体はそれぞれ異なる検体としてカウント）がカタログ化されている（2008 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、それらの化合物情報を基盤として、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・開発者に公開している。

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、

一般に公開されていない。

○メタボロミクス

オランダ政府が 2008 年より 5 年間で 50 億円を投入する計画でライデン大にメタボロミクスセンターを設立したが、その動向は欧州内外から注目されている。まだ LC-MS、CE-MS、GC-MS 法などでメタボローム測定法のプラットフォームを開発している段階であり、日本より数年遅れている。しかし、オランダ政府はライデン大に拠点をつくり、研究開発費を集中的に投入して、この分野で世界一を目指す構想を持つ。ライデン大のメタボロームセンターも疾患マーカー探索などの医薬分野のメタボロミクスが中心となる。

当初欧米は、植物メタボロミクスに力を入れていたが、近年、がん、糖尿病、各種疾患の代謝解明やバイオマーカー探索などの研究発表が急増しており、医薬分野の研究がメタボロミクスの主流となりつつある。

メタボローム研究の最大の課題は、二割程度しか代謝物の標準品が市販されていないため、重要な物質を発見しても成分名を特定できないことであった。最近、アルバータ大がヒュ−マンメタボロームデータベースを構築し、ヒトの体内に存在する 6,500 種類の代謝物質を公開した。また 876 種類の化合物がヒュ−マンメタボロームライブラリーにリストされており、その標品を格安で販売するプロジェクトを開始した。このプロジェクトは、代謝経路や代謝調節機構の解明などの基礎研究から疾患マーカー探索などの応用研究までメタボロミクス研究の進展に大きく貢献するであろう。

最近、メタボロミクスの新手法として注目されているのは、三菱生命研などが開発しているイメージング質量分析手法 [1] である。この方法論は、生体内の脂質や神経伝達物質の分布を迅速、簡便かつ直接可視化できるため、各代謝物の分布や動態変化を解明することができる。

［1］S. Shimma, et al. Mass Imaging and Identification of Biomolecules with MALDI-QIT-TOF-based System, Anal. Chem. 80, 875-885 (2008)

3.2　脳神経分野

○脊髄再生を目指した細胞移植治療

佐々木（実験動物中央研究所）、岡野（慶應義塾大学）らのグループはコモンマーモセットの体外で、マーモセット胚に、ウイルスベクターを用いて外来遺伝子である緑色蛍光たんぱく質（GFP）をコードする遺伝子を導入し、その胚を仮親マーモセットの胎内へ戻して妊娠を成立させるという手法により、次世代まで導入遺伝子が受け継がれた霊長類の作出に世界で初めて成功した。実験動物中央研究所では、1980 年代より小型で、かつ繁殖力の高いコモンマーモセットを規格化された実験動物として確立させ、脊髄損傷の再生治療研究等に成果をあげてきたが、遺伝子改変技術を用いたマーモセットの作出は、ヒトのパーキンソン病や筋委縮性側索硬化症（ALS）、などの神経難病モデル動物として、前臨床研究が大きく前進するものと期待されている [1]。

[1] Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, et al. Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. Nature 459:523-527, 2009.

○脊髄再生を目指した細胞移植治療

従来行われてきた自己マクロファージ移植、骨髄間質細胞、胎児嗅神経皮層細胞、成体の鼻粘膜のグリア細胞移植による臨床試験の成果は思わしくなく、今後の幹細胞医学の進展に期待するところが大きい。日本では、組織幹細胞や iPS 細胞を用いた動物実験が実施されている。また、Hans Keirstead（University of California Irvine, USA）らは、Geron 社との共同の下、ヒト ES 細胞のミエリン形成能力を有する神経系前駆細胞を用いた脊髄損傷を対象とした治験申請を米国 FDA に行い、2009 年 1 月に認可された（その後 Clinical Hold 措置を経て 2009 年 10 月に再認可）。現在 8-12 症例のデータ収集に向けた治験参加者の募集が行われている。

○パーキンソン病を対象とした細胞治療

1987 年スウェーデンの Olle　Lindvall らは、薬物療法によっても症状に改善が見られないパーキンソン病患者に対し、失われたドーパミ作動性ンニューロンを補充すべく中絶胎児の中脳腹側組織を線条体に移植した。移植後 15 年以上経てはいるが、運動機能に関する症状の改善した状態を持続しており、線条体でのドーパミンの合成とシナプス前細胞からの機能的な放出も確かめられているほか、線条体に多くのドーパミンニューロンに発現する TH（Tyrosine Hydroxylase）に陽性な細胞の生着が確認されている。しかし、十分な治療効果を来すためには、パーキンソン病患者一人に対し片側の線条体に 5 ～ 10 万個のドーパミン作動性ニューロンが必要であり（正常では 25 万個）、移植組織の量としては中絶胎児脳にして 10 体以上を要することから、数不足の問題、倫理的問題が残っている。今後は、幹細胞由来のドーパミンニューロンあるいはその前駆細胞を用いた細胞治療の開発が期待される。

○ヒト胎児由来神経幹細胞を用いた細胞治療

実際に臨床応用の開始された幹細胞治療としては、FDA の承認を受けて、2006 年 11

月から開始された米国ステム・セルズ社（StemCells, Inc.）による palmitoyl protein thioesterase-1（PPT1）というライソゾーム酵素欠損症 neuronal ceroid lipofuscinoses（Batten 病）に対する、胎児由来ヒト神経幹細胞移植（第 I 相）があげられる。同社は、これまで $CD133^{+}$, $CD34^{-}$, $CD45^{-}$, $CD24^{-}$/lo の細胞表面マーカーを有する細胞としてヒト胎児脳組織より neurosphere 形成をする能力のある細胞の濃縮に成功している。これら CD133 陽性のヒト神経幹細胞は、neurosphere 法によって増殖させることが出来る（Hu-CNS SC）。前臨床研究の結果は、神経幹細胞が産生・分泌する palmitoyl protein thioesterase-1（PPT1）による細胞非自律的な栄養効果（酵素補充）が、Batten 病モデル動物の生存率の向上や組織障害の軽減等の治療効果のメカニズムであることを示している［1］。

[1] Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD　et al.; International Campaign for Cures of Spinal Cord　Injury Paralysis.　Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed　by the ICCP panel : clinical trial design.　Spinal Cord. 45 : 232-242, 2007.

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

2005 年の実用化以来、光感受性イオンチャネル channelrhodopsin (ChR2) を用いた神経細胞機能改変が、次々と実現している。まず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・覚醒状態の制御やパーキンソン症状の回復の可能性が動物モデルで実証された。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・ウイルスベクター・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。特に、今年の北米神経科学学会では実に多数の演題が、ツールのさらなる改良だけでなく実際に脳の様々な機能に冠する実際上の問題を解明するためのツールとして発表されていた。例えば英国の Hausser らは、海馬において恐怖学習の際に活性化していたニューロンにだけ cfos のプロモーターによって ChR2 を発現させておき、それらをあとで光によって活性化することで恐怖行動を誘発させる（つまり恐怖の記憶を呼び起こさせる？）ことに成功していた。またサルにおいても ChR2 をウィルスベクターで発現させて高次機能の解析ツールとして活用しようとする動きも出てきている。

○神経回路のコネクトーム解析・コネクトミクス・ヒューマンコネクトームプロジェクト

人間の脳内にある 1011 個ほどの神経細胞間には 1014 個のシナプス接続が存在すると考えられている。これは 3x 109 個ほどの塩基対（2-3 万の遺伝子）で構成されているヒトゲノムよりはるかに複雑な対象である。究極的に、このヒューマンコネクトームプロジェクトを実現させるための予備プロジェクトとして、限定されたコネクトーム解析を齧歯類で実現するプロジェクトが複数の欧米拠点で開始されている。現在、蛍光染色標識された神経細胞同士の網羅的接続解析・電子顕微鏡標本の連続自動処理技術・画像データの標準化・自動処理技術・データベース化などが実現しつつある。膨大な画像データの標準化・

自動解析･データベース化のためには、全く新たなコンピュータ処理技術･プラットフォームが必要とされ、その戦略的開発が今後の大きな課題となっている。

○超高解像度顕微鏡イメージング

光学顕微鏡の理論的検出限界（約 250 nm）を超えた分解能を有する新たな顕微鏡イメージング原理の実用化が進行しつつあり、多数のプロトタイプが欧米で実現している。原理的に、照射光の新たな制御技術による光学的限界の克服（STED/RESOLFT,SIM）、ならびに蛍光標識分子の繰り返し光異性化による超精密位置計測（PALM/STORM など）に二分され、いずれも汎用機が市販されはじめている。日本では、蛍光標識分子の開発においては進んでいるが、機器開発では後塵を拝している。

○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。

○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報告が得られた。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。

○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に報告され［1］、2007 年には、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［2］。

［1］Sommers and Wurtz, Nature, 2006
［2］http://www.esf.org/fileadmin/be_user/activities/research_conferences/ Docs_NEW/2007/2007-226fp.pdf

○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。また、サルの中枢神経系に機能を阻害する薬物を注入する際に注入液に Mg を入れておき、実験終了後すぐに MRI を撮影することで薬物の注入部位と拡散範囲を確認するというエレガントな手法も NIH のグループなどで開始されている。

○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。

○フラビンイメージングによる霊長類脳機能解析

神経細胞が興奮し酸素代謝が亢進すると、フラビンタンパクが酸化型になり、青い光に対して緑色の自家蛍光を発するようになる。フラビンイメージングは、この自家蛍光を捉えることにより、脳活動を可視化しようというもので、従来の方法に比べて、シグナル強度が強く、応答速度も比較的早く、また内因性のシグナルなので毒性や退色の心配がないなど、遥かに優れている。これまで日本の研究グループが、麻酔下のげっ歯類の脳や脳スライス標本から記録を行い、この手法による研究を主導してきたが、米国の研究グループが課題遂行時の霊長類への応用を始めており、今後、霊長類を用いた脳機能解析の強力な手段になると期待される。

○脳深部刺激療法

脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation : DBS）は、脳深部に電極を挿入・留置し慢性的な刺激によって脳機能を制御・修正し疾病の治療を行うものである。主に不随意運動症や難治性疼痛の治療として世界各国で臨床応用されているが、「可逆性」という優れた特長があるため、適応範囲は広がり、てんかん、精神疾患、摂食障害、意識障害を含めた様々な疾患の治療法としても臨床応用のための研究が進められている。精神疾患では、強迫性障害、うつ、トゥレット症候群などが主たる対象疾患である。欧米や中国、韓国などではすでにこうした臨床研究が盛んに進められているが、日本では比較的消極的でトゥ

レット症候群に対する多施設間研究が 2009 年にスタートしたところである。強迫性障害に対する DBS は、すでに米国では HDE（Human Device Exemption）ステータスで FDA の認可を受けている。うつに関しては、2009 年 2 月にスタートした大規模スタディの Phase Ⅲが進行中である。

○ 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［1］。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。J-ADNI は 2008 年から本格的に開始され、2012 年にかけて 600 例の軽度認知障害、AD, 健常者の縦断研究が施行される。

［1］Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（ADNI）の HP http://www.adni-info.org/

○統合失調症ゲノム研究のデータベース整備

統合失調症のゲノム研究は 1990 年代初頭より始まったが、結果の再現性が低く個々の研究報告で結論が得にくかった。近年、10 以上の研究報告をまとめ 1000 単位のサンプルサイズで遺伝子の関連を結論づけるメタ解析研究が多く行われてきたが、その流れを受けてデータベース SchizophreniaGene が米国で整備された [1]。1439 論文、787 遺伝子、7094 多型が掲載され、そのうち 52 遺伝子の 118 多型についてはメタ解析がデータベース上で完了され、毎月およそ 10 論文が更新されている。これにより、個々のゲノム研究で見送られてきた結論がデータベース上で遂行できる体制が整備された。

［1］http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asphttp://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp

○精神疾患の脳科学・「精神の 10 年」

自我意識、情動の主観的側面、言語などの分子基盤の研究は、モデル動物の構築が困難でありヒトを対象とする必要があるが、その手法には困難がある。近年、分子レベルの障害を基盤とした脳機能障害である精神疾患を分子から神経細胞、神経回路、脳機能レベルまで縦断的に調べる研究が注目されている。米国では、「脳の 10 年」の後継として「精神の 10 年（Decade of the mind）」[1] が重視されており、精神機能の科学の重要性が認識されている。我が国においては分子イメージングの手法を用いて、精神神経疾患の病態解明および治療薬の受容体占拠率を目的とした新規 PET 放射性薬剤の開発が進められている。世界的には、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。

[1] Albus JS et al. A proposal for a Decade of the Mind initiative. Science 317: 321, 2007.

○精神疾患への応用に向けたニューロフィードバック・脳機能の自己制御（self-regulation）研究

被験者が自身の脳反応を課題遂行中に確認しながら、より良い状態になるように脳反応を自分で制御することをニューロフィードバックといい、これにより被験者の意欲やメタ認知能力を高める効果を持つ。ニューロフィードバックを用いた脳の自己制御（self-regulation）機能の研究が盛んになりつつあり、今後精神疾患の治療への応用も期待される。海外においては、社会心理学者らが self-regulation をテーマとしたシンポジウムや出版を行う萌芽がみられるが、社会心理学や認知科学の枠組みの中での議論が主体であり、脳科学と結び付けた仮説設定はまだなされていない。

○光トポグラフィーを用いた精神疾患補助診断

近赤外線スペクトロスコピー（光トポグラフィー）は、近赤外光がヘモグロビンに吸収される特徴を利用して大脳皮質の血液量変化を推定し、高次脳機能について非侵襲的かつ簡便に時空間的な特徴を捉えることができる方法論である。精神科初の先進医療として、2009 年 4 月 1 日「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」が厚生労働省に適用を承認されたこともあり、今後の精神疾患の補助診断法やバイオマーカーとしてのさらなる確立が期待される。

○進化学と脳神経科学・精神医学の連携

従来の心理学・認知科学領域は、脳と精神を人類進化の産物と見て分析する進化生物学的視点はなかった。1980 年代後半ごろから、心理学に進化的視点を導入する試みが始まり（「進化心理学」）、人類学においても、現生の人間の行動と意識・無意識による意思決定を進化的視点から解明しようとする人間行動進化学が発展した。1990 年代から医学領域でも、病気の存在とかかわる人体の適応性について考えるべきだとする進化医学が始まった。精神疾患についても、ヒトの脳活動の適応性とその逸脱の観点から進化医学的扱いの萌芽が見られるようになった（「進化精神医学」）。認知科学においても、「進化認知科学」の萌芽がみられる。日本でも 2008 年に日本人間行動進化学会が設立され、これらの新しい進化諸科学の連携が図られようとしている

○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・欧州を中心として、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の中で、2008 年 5 月には、ベルリンを拠点に、Association of Neuroesthetics が創設されて活動をひろげつつある。

○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。

○欧州、米国ならびに日本におけるヒト以外の霊長類研究規制動向

米国では、動物実験の際の規範である ILAR ガイドが 2010 年 1 月までに改定されることが決まっている。未確認情報ではあるが、ケージサイズの見直しは行われないが、実験中の動物に対する獣医学的管理の強化が模索されているようである。

EU では、2007 年 6 月に科学目的に利用される実験動物種に対する飼養保管環境（アコモデーション）や愛護（ケア）の強化に関する改定「Euroguide」が提出された。さらに、2008 年 11 月には欧州委員会から動物実験指令案としての類人猿の全面的使用禁止（除外として、類人猿そのものの保護活動につながる研究とパンデミック発生時の研究）やマカクザルなどでは第 2 世代以上の子孫でないと使用できない、霊長類の使用厳格化とやがての禁止を伴うプロポーザルが提出された。この案では近い将来マカクザルを用いた高次脳機能研究環境が大幅に制限される可能性もあり、欧州の研究者コミュニティは危機感を強めた。その後、2009 年 5 月に欧州議会においてこの委員会案が審議され、研究者コミュニティからの懸念や要望が取り込まれた修正案が承認された。今後、加盟各国における立法を待つこととなっている。委員会案に対し修正可決された主な事項は、霊長類の使用実験を霊長類の保護研究のみならずヒトの難病等重度な疾病の研究にも可能とし、また、ほ乳類以外の胎生形、胚を適用除外とすることとした。さらに軽度のみならず、中度の苦痛度カテゴリーまでの動物実験で使用した実験動物を再使用できるものとした。

中韓両国では、動物実験と密接に関わる動物保護（福祉）法制定・改定に関して動きがある。中国では、狂犬病の予防発生防止にかかる犬猫の殺害問題から、初の「動物保護法」制定に向け専門家による草案（12 章 182 条）が 6 月に提案された。その後の専門家による検討を加え、さらにパブコメを経て 2009 年 10 月末には決定される見込みである。草案は、動物の保護を通じて社会秩序の維持、環境の保護、経済的な利益など 7 つの観点に加え、中国の国勢などに基づき起草された。一方、韓国における動物保護法の制定は

1991 年 5 月であるが、2008 年 1 月には改正動物保護法が施行されている。対象動物種はほ乳類、鳥類であり主として家畜・犬猫・野生動物である。動物実験に際しては、我が国同様、動物実験倫理委員会の設置が施設に義務づけられた。

日本では、2009 年に健全で子孫にまで操作された遺伝子が遺伝するトランスジェニックマーモセットの作成に成功した。今後げっ歯類では不十分な神経疾患のモデル動物として注目されている。その一方で、環境省所管の動物愛護管理法の見直しが 1 ～ 2 年後に迫るなか、欧米の動きに連動した運動が活発になり、特に霊長類を用いた研究制限の動きが我が国の霊長類を用いた研究に影響を与える可能性があり、事態の動向を注視する必要がある。

[1] 欧州の動物実験指令関係
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/proposal_en.htm
[2] 米国の ILAR ガイド関係
http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/index.shtml
[3] 中国の動物保護法関係
http://www.china.com.cn/news/law/2009-09/18/content_18551113.htm
http://www.recordchina.co.jp/group.php?groupid=35497

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 プロジェクトや次世代シークエンサーの活用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。

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。また、リソース・データベースを維持・拡張・進化させるための持続的な援助が必須であり、プロジェクト的な整備事業で終わらせない配慮も必要と考えられる。

○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。とくに、動物個体レベルのライブイメージング技術や、蛋白質の活性検出プローブのシンポはめざましい。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［1］。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［2］。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徐々に増えてきているものの、現時点では数少ない。

［1］Science. 2007 May 25;316（5828）: 1153-8
［2］Cell. 2007 Sep 7;130（5）: 784-95.

○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った。とくにクロマチン免疫沈降とマイクロアレイまたは次世代 DNA シーケンサーを組み合わせる方法は、すでに十分な解像度を持った標準的解析法となっている。未分化な幹細胞と分化した細胞の「エピゲノム」比較が始まっており、iPS 細胞作成、幹細胞の分化誘導、幹細胞の品質管理などに応用される可能性が高い。米国では NIH がエピジェネティクスをロードマップ・プログラムに取り上げ、今後かなりの研究費が投入される予定であり、動向が注目される。今後の「エピゲノム」解析技術の焦点となるのは、サンプルの微量化であり、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。

○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分化効率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行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、不妊不育症の創薬研究などに多大な貢献を成すにとどまらず、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、有用動物の育種等への応用が進められるであろう。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 三者からの配偶子や胚の提供、またはヒトクローン胚による不妊治療といった問題を回避できる技術となりうる。

○小分子 RNA の発生への寄与

近年、microRNA (miRNA) および Piwi-interacting RNA (piRNA) の個体発生過程への関与が次々とあきらかになってきた。ノックアウトマウスの解析により、small RNA の異常により多様な疾患が引き起こされる可能性が示唆されている。欧米ではモデル生物を用いた microRNA のディープシークエンシング解析が盛んであるが、日本国内では立ち後れているのが現状であり、今後の強化が必要であろう。一方で、慶応大学の塩見らをはじめとして、国内での小分子 RNA 関連の個々の研究者の水準は非常に高く、有機的な共同研究を行うことなどで今後の進展が期待できる。

○再プログラム化（リプログラミング）と、その応用の可能性

京都大学で開発されたヒト成体組織細胞での 3－4 個の転写因子の強制発現による人工多能性幹（iPS）細胞への再プログラム化技術は、個人の多能性幹細胞作製への扉を開き、拒絶反応のない細胞移植による再生医療に現実味をもたらした。一方で、体細胞から iPS 細胞への再プログラム化の機構はほとんど解明されておらず、ES 細胞との性質の比較；特に iPS 細胞化による再プログラム化に抵抗性のある体細胞記憶の有無と、分化誘導細胞の機能への古い体細胞記憶のおよぼす影響が問題点として考えられている。この様な背景から、iPS 細胞の医療応用には慎重論と推進論がある。ヒト iPS 細胞の基礎的特性解析が応用の鍵を握ると考えられる。

iPS 細胞の活用法として医療応用と非医療応用が挙げられている。非医療応用として、遺伝性疾患の病因解明や創薬や因子の in vitro の評価系への応用が考えられ、患者からの iPS 細胞の作製が世界規模で精力的に行われている。一方、医療応用に向けて解決すべき問題点として、iPS 細胞の GMP 化、品質管理基準、効率的分化誘導法、分化細胞の機能評価法、特定の分化細胞の選別法、移植法、がん化防止、作製法の改良などがクローズアップされている。2008-2009 年には iPS 細胞の作製法の開発が目覚ましい発展を遂げ、米

国を中心に再プログラム化を促進する低分子化合物の発見、遺伝子導入からタンパク質導入へと遺伝子改変を伴わない iPS 細胞の作製が現実化している。具体的な問題点の一覧とその克服は、iPS 細胞の医療応用の実現に向けた前進と考えられる。医療応用・非医療応用に共通して細胞バンクが課題として挙げられる。体細胞バンクと iPS 細胞バンクに大別されているが、それぞれバンクする体細胞の種類、バンクの規模が検討されている。

転写因子による細胞の再プログラム化は、成体組織細胞の iPS 細胞化のみならず、転写因子の組み合わせによりある種の成体組織細胞を生体内で直接別種の組織細胞へ分化転換できる事が示されている。再プログラム化を用いた新たなアプローチとしてその可能性が模索されている。

○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。また、これらの研究から化合物による初期化技術も開発されてきた。

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。さらに多能性幹細胞から分化した体細胞を用いて治療用の薬剤を探索する研究も本格化している。米国では、ベンチャー企業 (iPierian) が大学 (Harvard, John Hopkins) と共同してメンデル型の遺伝を示す疾患に対して細胞ケミカルバイオロジーをスタートさせている。日本もまだ成果は報告されていないものの、積極的な取り組みが開始されている。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。大規模な遺伝子トラップ事業も行われてきた（International Gene Trap Consortium）が、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ため、欧州と米国主導で、共通の ES 細胞を使用して網羅的にノックアウトマウス及びコンディショナルノックアウトを作成する計画（KOMP,EuCOMM ,NorKOMM）が 2006 年から 5 ヶ年計画で開始されている [1]。これら多数の変異マウスの表現型解析情報にも共通のフォーマットを導入する方向で進んでいる（InterPhenome）。これらが完備されれば、複雑器官発生学は飛躍的に進歩すると思われる。これらへの日本の参加も徐々に進んでお

り、RIKEN に表現型解析のためのマウスクリニックが開設されている。

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。成体マウスの大まかな異常を同定できる CT や MRI が開発されているが、発生期器官の異常同定には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、報告が見られつつある [2] 。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である。これを発生期という微量サンプルで行うことは一部可能になりつつあるが、まだ一般性に乏しい。次世代シークエンサーの改善などによる検出感度の向上が期待される。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、つまり時間経過を追った 3 次元分子イメージング技術の改善が望まれる。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。

[1] 網羅的マウス作成及び解析計画
KOMP　http://www.komp.org/
EuCOMM　http://www.eucomm.org/
International Gene Trap Consortium　http://www.genetrap.org/ Interphenome, http://www.interphenome.org/
日本マウスクリニック、http://www.brc.riken.go.jp/lab/jmc/mouse_clinic/index.html
[2] Petiet AE, Kaufman MH, Goddeeris MM, et al. High-resolution magnetic resonance histology of the embryonic and neonatal mouse: a 4D atlas and morphologic database. Proc Natl Acad Sci USA105:12331-12336, 2008.

○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（協和発酵キリン子会社）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］。2009 年 2 月、Hematech 社はウシ免疫グロブリン重鎖遺伝子をノックアウトして、ヒト免疫グロブリン重鎖と軽鎖 k 遺伝子座を含む人工染色体を導入した遺伝子改変ウシを用いて、タンソ菌抗原（Protection Antigen）を免疫して得た精製ヒトポリクローナル抗体（ヒト IgG）がマウス感染モデルにおいて高い感染防御効果があることを報告した［5］。120 年前のベーリングと北里が発明した抗血清療法のヒトバージョンが現実のものとなってきた。

［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
［5］Nature Biotechnology, February, Volume 27, No.2, p173, 2009

○ 2009 年の幹細胞研究の概況

幹細胞のエピジェネティクス修飾をゲノム全体にわたり解析する幹細胞エピゲノム解析も大きく進展し、幹細胞のエピジェネティックスが従来考えられていたよりもはるかに脆弱であり培養により大きく変化することが明らかになった［1］。また、ヒト iPS 細胞の樹立が発表されてから 2 年が経過し、ヒト iPS 細胞の性状解析も大きく進展した。その結果は、「ヒト iPS 細胞とヒト ES 細胞では遺伝子発現の特性もクロマチンのエピジェネティックス修飾も異なっている。」と整理することができる［2］。これは、iPS 法による初期化が不完全であることを意味しており、起源細胞によって iPS 細胞の性質が影響を受けることを意味している。したがって、今後の iPS 細胞研究は実用化の観点から、起源細胞の最適化と初期化抵抗遺伝子がどのように iPS 細胞ならびに iPS 細胞から分化誘導した体細胞の性質に影響を与えるかを明らかにすることが重要なテーマとなる。また、現在の初期化機能を高める新しい技術の開発も重要な研究テーマとなるであろう。

臨床研究に関しては、米国 NIH よりもカリフォルニア州のファンドである CIRM (California Institute of Regenerative Medicine) の方が積極的である。CIRM が主導する実用化研究のプログラムでは、4 年後の FDA の新薬承認申請 (NDA) を目指した 14 件の研究が 2009 年秋に採択された［3］。その内訳は、神経幹細胞 3 件、造血幹細胞 3 件、癌幹細胞 3 件、ES 細胞 3 件、心筋幹細胞 1 件、iPS 細胞 1 件である。この採択結果を New York Times は、もともと ES 細胞を目指していたファンドが成体幹細胞を用いた実用化へと大幅にかじを取ったと報道した［4］。臨床応用の観点から ES 細胞や iPS 細胞にはなんらかのハードルの存在が CIRM の過去の研究から見出されたことを示唆している。また iPS 細胞の臨床研究も、皮膚から取得した細胞から iPS 細胞をつくり、遺伝子を修復後、皮膚細胞に分化して移植するプロジェクトが採択されている。この判断は iPS 細胞の初期化抵抗遺伝子との観点から注目される。

ヒト iPS 細胞の実用化では、iPierian, Cellular Dynamics International, Fate Therapeutics の 3 社が積極的に取り組んでいる［5］。本年注目すべきなのは、バイエルで開発された iPS 細胞技術をベースとして立ち上げられた iZumi Bio 社に、ハーバード大学の iPS 細胞・ES 細胞の主要な研究者である Doulas Melton, Rudolf Jaenisch, Lee Rubin（元エーザイの英国研究所所長）、Kevin Egan,Konrad Hochedlinger が加わり iPierian となったことである。Lee Rubin が参加したことでケミカルバイオロジーにおける進展が考えられる。

再生の医療の実用化に関連して、米国で再生医療連合（Alliance of Regenerative Medicine）が正式に設立された点が注目される［6］。この再生医療連合の議長は iPierian の CEO が務め、Geron StemCells などの細胞治療を開発している会社に加えて、J&J,Pfizer などの製薬会社、iPS 細胞企業の iPierian, Fate Therapeutics、患者団体、大学医学部の研究所、投資家などがその名前を連ねている。この再生医療連合が今後、再生医療の実用化にどのような役割を演じるか注目する必要がある。

[1] Nature. 454: 766-770, 2008.
[2] Cell Stem Cell. 5: 111-123, 2009
[3] http://www.cirm.ca.gov/PressRelease_102809
[4] http://www.nytimes.com/2009/10/29/health/research/29stem.html?_r=2
[5] Medical Science Digest 35; 489-492, 2009
[6] http://www.alliancerm.org/

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。米国では Harvard, MIT などシステム生物学の学科が設置され、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たに作られ、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/RAGKO/ 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［1］。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（Phase Ⅰ）。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。

［1］Nat. Med. 13：1228, 2007

○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 Phase Ⅱまたは Ⅲ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［1］、抗原特異的制御性 T 細胞の数［2］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［3］、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。

［1］J. Exp. Med. 204：321-330,2007
［2］Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101：15434-9, 2004
［3］Trends Immunol. 25：508-12, 2004

○ Evidence-based medicine ー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。

○副作用問題の明と暗ー同じ作用機序・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=nN31275168&imageid=&cap=&from=business
- http://www.reuters.com/article/marketsNews/idUKWNAS275820071116?rpc=44
- 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-2007-1109-193713-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 % 20settlement% 20of% 20Viox

○アレルギー治療の標的となるあらたな細胞・分子の発見

従来、アレルギー病態に寄与する細胞・分子として、肥満細胞、好酸球、２型ヘルパーＴ細胞（Th2）、IgE、Th2 サイトカイン（IL-4、IL-5, IL-13）などが集中的に研究されてきた。ところが最近の研究により、これまでほとんど注目されていなかった NKT 細胞、好塩基球や制御性Ｔ細胞がアレルギー病態の形成、制御に極めて重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、TSLP や IL-33 といった新たなサイトカインやサイトカイン・シグナル伝達分子 STAT3 のアレルギーへの関与も明らかとなり、これらの細胞や分子を標的とした新規アレルギー治療法の開発が注目されている。

○機能的免疫細胞の創生と再生医療への展開

免疫細胞は多様性を究め、それぞれが特異的抗原受容体を持つために、特異的で機能を持ったリンパ球を創生することは、免疫応答の人為的制御に不可欠である。ES 細胞や iPS 細胞を用いて、種々の免疫細胞を分化誘導することが可能となってきている。日本の iPS 技術のもとに、我が国では先端を切って機能的リンパ球を作り出す免疫 iPS 細胞の樹立に成功している。分化に必要な転写因子矢プロモーター解析に基づいて、望みの分化方向へ制御可能な技術を発展展開させ、ひいてはこれらを再生移植医療へ応用できるように進めることが望まれる。

○腸内細菌叢による免疫系の構築

メタゲノム解析技術の進展により、これまで培養などができなかった腸内細菌叢の全貌が明らかになりつつある。またこの解析から、腸内細菌叢の割合の変化と肥満との関与が示され、ある特異的な腸内細菌がヘルパー T 細胞（特に Th17 細胞）の分化誘導を司っていることも明らかとなった。この他、腸内細菌叢の割合が、炎症性腸疾患などの免疫疾患で変化していることも報告されるなど、我々と共生する腸内細菌叢が、免疫系の構築に深く関与し、種々の疾患の発症にも関与しているという興味深い知見が蓄積されている。

3.5　がん分野

○がん幹細胞研究

がん幹細胞は治療抵抗性、再発、がん転移浸潤のカギとなる細胞であることから、がんの悪性度を規定する細胞と言って過言ではない。がん幹細胞の概念を導入することで、これまで解決できなかったがんに関する多くの疑問点に答えることができ、今後がん治療戦略のパラダイムが大きく変化すると予想される。こうした背景から、がん幹細胞研究において多くの実績があるカナダは、カリフォルニア州と提携し、がん幹細胞の基礎及び臨床研究に総額 1 億ドルを投入することを決めた（2008 年 6 月）［1］。またスタンフォード大学は既に 2006 年より 2000 万ドルを投入し、がん幹細胞に対する創薬を含めた研究を展開している［2］。

我が国では、胚性幹細胞および組織幹細胞研究を行っている研究者、がんの基礎及び臨床研究者が徐々にこの研究に参加し始めているが、研究領域としてまだ成立していないため、情報や研究資材の交換も十分に行われていない。2006 年に金沢大学がん研究所にがん幹細胞研究センターが発足し［3］、研究者の養成が開始されている。また 2008 年度発足の CREST（iPS）で、がん幹細胞に関する研究が 1 件採択されている［4］。米国以外の諸国でもがん幹細胞の重要性を鑑みて研究組織の再編成や、シンポジウム開催の動きなどがあるが、米国に比べてスタートは遅れ気味である。本研究領域は、基礎的な知見を創薬につなぐことが重要であり、産学共同で取り組む研究組織が早急に必要である。

［1］http://www.cancerstemcellconsortium.com/index.php?page=home
［2］http://med.stanford.edu/news_releases/2006/november/ludwig.ht
［3］http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/gankenhomejp.htm
［4］http://www.ipscc.jst.go.jp/index.html

○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 を担う可能性があり、日本にも世界貢献が求められている。

［1］Grimm D. A mouse for every gene. Science 312: 1862-1866, 2006
［2］Normile D. China takes aim at comprehensive mouse knockout program. Science 312: 1864, 2006

○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、2007 年 5 月に米食品医薬品局（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[1]。欧州でも欧州医薬品庁(EMEA)より 2007 年 11 月に承認されている[1]。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。Temsirolimus は日本で現在、販売承認申請中となっている。PI3K-Akt 経路の下流にある mTOR 阻害剤としては、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）を開発し米食品医薬品局（FDA）に申請中であったが、FDA から 2009 年 3 月に承認されている。欧州、日本では申請中となっている。米国アリアド・ファーマシューティカルズなども mTOR 阻害剤（Ridaforolimus）を開発中であり、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。

［1］テムシロリムスが欧州で腎細胞癌対象に認可（日経メディカルオンライン）
http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/search/cancer/news/200711/504901.html

○肺がんの新たな分子標的治療法の実用化

肺がんの一部の症例において、染色体転座が生じた結果、微小管結合タンパクをコードする EML4 遺伝子と受容体型チロシンキナーゼをコードする ALK 遺伝子とが融合した EML4-ALK 遺伝子が生じることが我が国の研究で明らかになった［1］。EML4-ALK は恒常的に活性化されたチロシンキナーゼをコードし、極めて強いがん化能を有する。実際、同融合キナーゼを肺特異的に産生するトランスジェニックマウスを作成すると、これらマウスは生後すみやかに数百個の肺腺がんを多発発症することが確認された。同様な融合型チロシンキナーゼである BCR-ABL によって発症する慢性骨髄性白血病が、ABL の酵素活性阻害剤（Gleevec®、STI571）によってほぼ完治することを考えると、EML4-ALK を有する肺がんに ALK 酵素阻害剤が著効することが期待される。現在多くの製薬会社によって ALK 阻害活性を有する低分子化合物が開発されているが、中でもファイザー株式会社は独自の ALK 阻害剤（PF-02341066）による第一相臨床試験を米国と韓国で既に開始した。EML4-ALK 遺伝子は若年の肺腺がん患者に多く認められるが、米国での臨床試験に参加した患者自身が、ALK 阻害剤の劇的な治療効果を本人のブログで公開している［2］。今後 2 年以内には複数の製薬会社からそれぞれの ALK 化合物による臨床試験が世界中で開始されると予想されており、上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤である gefitinib/erlotinib に次いで、第 2 の「肺がん分子標的治療」が現実のものになりつつある。

［1］http://www.chunichi.co.jp/article/technology/science/CK2008021902088727.html
［2］http://www.inspire.com/groups/lung-cancer-alliance-survivors/discussion/eml4-alk-mutation/

○浸潤・転移を標的とした薬剤：とくに抗血管新生療法

がんの転移には、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。がん細

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−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、細胞のがん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、がん細胞（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、がん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。我が国で発見された Vasohibin はその候補であり、また最近、TGF- βファミリーのⅠ型受容体である ALK-1 のモノクローナル抗体ががんの抗血管新生療法に有望とのことで、米国で第 1 相試験が始まった。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、進行がんに対しては十分な効果が見られないことが明らかになり、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。最近、担がん患者における免疫抑制機構の解明、がん幹細胞を標的とした免疫療法研究、免疫療法の効果を予測するバイオマーカー探索などの研究が進めらている。全身放射線照射を加えた抗腫瘍 T 細胞の養子免疫療法の臨床試験では、進行悪性黒色腫患者に対しても、RECIST 基準で 72%の奏効率が報告され、さらに腫瘍抗原特異的な T 細胞受容体遺伝子を導入した末梢血リンパ球を用いた養子免疫療法では、悪性黒色腫だけでなく、肉腫にも高い抗腫瘍効果を示し、今後、より主要ながん種への免疫療法の効果の検証が期待されている。

企業では、米国では、ベンチャー企業を中心に、がん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Ⅲ相試験に進んでいるものも多いが、よい成績を残せなかったものは多い。その中で、Dendreon 社の GM-CSF/ 前立腺がん抗原感作樹状細胞は今後 FDA に承認される可能性がある。子宮頸がん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、子宮頸がんの根絶につながると注目されている。欧州では、肺がんに対する GSK 社による

MAGE-A3 免疫の大規模第Ⅲ相試験が開始され、大変注目されている。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、免疫によるがん制御という 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。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、臨床試験プロトコール計画や免疫モニター法の共通課題が、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。また、International Society for Biological Therapy of Cancer (iSBTc) 等が中心になり、FDA や NCI と連携して、がん免疫療法の改善に向けた作業が継続されている。2009 年には、FDA から、がんワクチン開発に向けたガイドラインとして、Draft Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines[1] が発表されている。 現在、臨床試験の評価に重要なバイオマーカー研究の進展とともに、化学療法とは作用機序が異なるがんワクチンを適切に評価する臨床試験の設定により、効率良いがんワクチン開発が期待されている。

[1] http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm182443.htm

○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。抗 VEGF 抗体は多種のがんでの治療効果が示され、抗 CTLA4 抗体も悪性黒色腫では少数例だが、明確な抗腫瘍効果が示された。日本では、抗 CCR4 抗体の成人 T 細胞白血病（ATL）への第 I 相試験での抗腫瘍効果が注目されている。また、開発された抗体の高機能化も進んでおり、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、脱フコース化による ADCC(抗体依存性細胞傷害) 増強法が開発され、新規修飾法による CDC（補体依存性細胞傷害）増強効果等も検討されている。NEDO プロジェクト等でも、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。また、抗体療法は、化学療法との併用により、効果が期待できる場合が多く、今後は、併用療法の最適化などの研究も重要となる。

○遺伝子治療、代替療法の今後

世界で実施されている遺伝子治療の臨床試験のほぼ 3 分の 2 はがんを対象としている。しかし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。レトロウイルスによるがん発症やアデノウイルスでの事故等で、一時、遺伝子治療開発は遅れたが、最近は、世界的にがん遺伝子治療を中心に、基礎研究だけでなく、新たに臨床研究も推進されている。

開発の歴史から、自殺遺伝子やがん抑制遺伝子を用いた遺伝子治療の商品化や承認申請が出始めたが、がんの大多数の細胞に遺伝子を分配できるベクターがまだない現状では、今後､抗がん免疫を賦活する免疫遺伝子治療の実用化が増えてくると予想される｡ベクター開発に新たなブレイクスルーが必要とされる中、増殖型ウイルスを用いたウイルス療法が注目され、近年臨床応用が飛躍的に増加した。さまざまなウイルスが試される中、単純ヘルペスウイルスやアデノウイルス、ワクシニアウイルスなどの遺伝子組換えウイルスは、ウイルスの増殖能を人工的に制御でき、GM-CSF などの治療遺伝子を組み込むこともできることから、欧米を中心に臨床開発が進んでおり、日本でも臨床試験が始まった。

中国では世界に先駆けて p53 遺伝子治療や増殖型遺伝子組換えアデノウイルスを商品化させ、技術開発より産業化が先んじている感があるものの、今後のさらなる発展がうかがえる。アンチセンスオリゴ核酸や siRNA を用いた治療法の発展が期待されている。ドイツの Antisense Pharma 社は TGF- β 2 のアンチセンスオリゴ核酸（Trabedersen）を脳腫瘍（膠芽腫）などを中心に臨床試験を行っている［1］。膠芽腫では化学療法に比して Trabedersen 投与群では 17 ヶ月以上の延命効果があることが明らかになり、第 3 相試験を開始した。

補完・代替療法では、伝統医学（中国の中医学、韓国の韓医学、日本の漢方医学）を国際疾病分類 (ICD)-11 に入れる方向性が決まっており、米国、中国、韓国では、国の戦略的な大型支援により研究開発が進められている。今後、その共同研究を基軸とした世界的な進展が期待されるが、日本も国の戦略的支援により遅れを取り戻す必要がある。

［1］http://www.antisense-pharma.com/

○アジアにおけるがん情報ネットワーク構築

アジア地域では感染症対策が進展して平均寿命が向上しており、一方では人類の生命を脅かすがん患者が急増してきた。今や、アジア諸国がパートナーシップを発揮し、アジア地域に特化したがんとの共闘作戦を展開することが時宜を得た国際的ながん対策事業となりつつある。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、標準化された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アジア諸国で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基盤整備が必要で有る。現在は、欧米諸国に匹敵するがん情報ネットワークの構築を目指したアジア･コホート･コンソーシアムが設立されつつある。そこでは、韓国、シンガポール、マレーシアにおける分子疫学コホートの標準化が進展しており、日本も既存の数コホートが参画している。

○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 領域の登録数は増えており、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る。然るに、ゲノム特性を考慮した環境暴露影響による発がんリスクのインパクトを解析し、予防対策に役立てていく分子疫学領域でも極めて重要な研究課題となっている。

○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る世界初の加速器による中性子源が略実現しつつあり、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、我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。

○核酸医薬のデリバリーシステム

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、近年、米国で臨床治験が実施されていた naked siRNA の眼球内投与による加齢黄斑変性（AMD）の治療効果が Toll 様受容体 3 による認識を介した配列非特異的な効果であることが明らかとなり［1］、siRNA の実用化にはデリバリーシステムが必要不可欠であるものと思われ、現在までに世界中の公的研究機関や大手製薬企業が siRNA のデリバリーシステムの開発に躍起になっているが、未だ有用なシステムが開発されていない現状である。一方、近年、iPS 細胞が大きな注目を集めているが、iPS 細胞をウイルスベクターを使用すること

なく高効率で作成するためには、遺伝子のデリバリーシステムが鍵を握っているものと考えられる。このような遺伝子や siRNA などの核酸医薬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。これらの研究開発は、今後注目すべき動向である。

［1］Kleinman ME, Yamada K, Takeda A, et al. Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3 p591. Nature 452：591-597, 2008.

○がんの microRNA

microRNA(miRNA) は約 22 塩基長の小さな RNA 分子として機能する、進化上よく保存された遺伝子ファミリーであり、2000 年に初めてヒトゲノム上にも存在することが明らかとされた。それぞれの miRNA は 100 以上にも及ぶ遺伝子を標的とし、その mRNA に 3’非翻訳領域において若干のミスマッチを伴って配列特異的に結合し、主として蛋白への翻訳を抑制することによって、細胞周期、細胞増殖、アポトーシスの調節など多様な細胞生物学的役割を持つ。

近年、多様な癌腫において miRNA の発現異常の存在が検出されるに至り、そのがん化における役割が注目されている。癌における miRNA の発現異常の一部はがん抑制遺伝子 p53 の機能と密接に関係していることが我が国の研究で明らかとなった。がんにおいて発現低下がみられる let-7, miR-15a, miR-16 などの miRNA はがん抑制遺伝子として機能する。逆に、がんにおいて過剰発現を示す miR-17-92, miR-21 などのがん遺伝子として働く miRNA も存在する。miRNA の発現は当初はノザン法で解析されていたが、最近は microarray 法や特殊なプライマーによる定量 PCR 法などが多く用いられている。miRNA の発現には明らかな組織特異性があり、腫瘍の発生母地特異的な発現プロファイルの差異を検出することによる診断への応用や、血中においても比較的安定なことから癌の血液診断への応用などが期待されている。また、コレステロール修飾などを付加して安定化したオリゴヌクレオチドを用いて、過剰発現を示す miRNA を分子標的としたアンチセンス医薬の開発、或いは逆に発現低下を示す miRNA 自身を RNA 医薬として用いる新たな創薬開発のアプローチが、今後ますます注目されてくるものと考えられる。

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、ダイズ［1,2,3］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。

［1］DOE Joint Genome Institute Completes Soybean Genome–Data Released to Advance Biofuel, Food, & Feed Research
http://www.jgi.doe.gov/News/news_12_08_08.html
［2］Nordborg M, Weigel D. Next-generation genetics in plants. Nature 456:720-723, 2008.
［3］Sasaki T, Antonio BA. Plant genomics: Sorghum in sequence. Nature 457:551-556, 2009.

○メタボローム解析と合成生物学

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。また、サイトカイニン、オーキシン、ブラシノライドなどのホルモンの分子種を網羅的に分析できる手法が開発された。これにより、より厳密な生長制御が可能になる。さらに、サイトカイニンのハイスループット解析が可能になったため、これを育種に用いる試みが始まっている。生合成酵素遺伝子の単離・同定が加速されるとともに、合成生物学的手法により、有用二次代謝産物生合成系を微生物において再構築する試みも注目される［1］。

［1］Keasling J. From yeast to alkaloids. Nature Chem Bio 4:524-525, 2008.

○新規形質転換技術

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に関する動向

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［3］。

○ストレス耐性植物研究の動向

この 5 年間のストレス耐性植物に関する論文の数を、2007 年に調査したところ、米国、中国、日本、ドイツ、スペイン、韓国、カナダの順に並んでいた。2007-2008 年 10 月を対象に最新の論文を比較したことろ、米国（1252 報）が一位であることに変化はないものの、中国中国の台頭が著しく、伸びを見せている（988 報）。以下、ドイツ（483 報）、日本（420 報）、スペイン（409 報）、フランス（379 報）、イタリア（303 報）、英国（275 報）、カナダ（255 報）、韓国（239 報）、オーストラリア（207 報）などが続くが、これらの国々の研究動向には大きな変化はみられない。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。この点についても、2008 年において大きな変化はない。中国は、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国家レベルで技術開発まで行う体制を整えてきている。科学誌 Nature においても中国の GM イネに対する管理体制整備が話題としてとりあげられている [1]。

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。トランスポーターや転写因子を強制的に発現して、浸透圧耐性や乾燥耐性をモデル植物で評価した論文が多数発表されている。植物のストレス応答にタンパク質修飾が関わる

という知見が蓄積し、新たなアプローチとしてタンパク質修飾が改変標的になっている。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。

[1] Qiu J. Agriculture: Is China ready for GM rice? Nature 455: 850-852, 2008.

○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と考えられる。

○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。

○新型 DNA シークエンサーの一般化とゲノム情報の蓄積

シークエンスのコストと時間が大幅に削減され、多くの植物ゲノム解析が進行中。EST 解析も一気に数百万リードできるようになった。バイオインフォマティクスと組み合わせると、さまざまな展開が期待できる。特に、2008 年末にダイズのドラフトシークエンスが決定されたことは今後のバイオ燃料（バイオディーゼル）研究を加速させることが期待される [1]。

［1］DOE Joint Genome Institute Completes Soybean Genome–Data Released to Advance Biofuel, Food, & Feed Research
http://www.jgi.doe.gov/News/news_12_08_08.html

○中国における植物科学の推進

先進国以上に食料不足に直面している開発途上国において植物科学の振興が推進されている。特に、中国においては、これからの 12 年間において遺伝子組換え作物の開発と実用化のために 250 億元（約 3500 億円）の投入が決定され、遺伝子組換えイネの栽培試験も大規模に行われている。一方、急激な遺伝子組換え作物の実用化に対する懸念と研究試薬等の不足が顕在化しているが、論文数の急激な増加にみられる中国における研究の急速な進展はハイブリッドライスの実用化にみられるように、次世代の作物研究に大きな影響を与えると考えられる [1,2]。

[1] Qiu J. Agriculture: Is China ready for GM rice? Nature 455: 850-852, 2008.
[2] Cyranoski D. Slow shipping hobbles Chinese science. Nature 456:550-551, 2008.

3.7 融合研究分野

○システム生物学と融合研究

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。

米国では、かなり多数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［1,2,3,4,5］。また、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［6］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。

日本におけるシステム生物学学会（ICSB）は北野ら中心となって第 1 回大会が 2000 年に東京で開催され［7］、米国よりも進捗していると国際的に評価された時期があった。現在日本ではシステム生物と明言した研究所やファンディング領域は見られない。また、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、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。欧米のシステム生物学の研究者は若くして自らの研究室内で分野融合を行っているケースが多く、参考となるだろう。

- http://sysbio.med.harvard.edu/,
- http://csbi.mit.edu
- www.systemsbiology.org
- www.qb3.org
- http://www-bioeng.ucsd.edu/sysbio/
- http://www.uknow.or.jp/be/science/
- www.systems-biology.org

○ハイスループット計測技術とデータドリブンモデル

シグナル分子や遺伝子発現の分子活性の計測において、従来の手動で行ってきた技術を、マイクロデバイスや 1 細胞レベルの同時多色計測の技術、一細胞レベルのイメージング画像の自動処理アルゴリズムなど［1,2,3,4,5］を用いてより精度よくかつハイスループットに計測できる技術が開発されている。従来のシステム生物学では事前知識からネットワークのモデル化を行う手法がメインであったが、ネットワークの事前知識が豊富な分野にし

か適当できず限定的であった。一方、ハイスループット計測技術により得られる大量なデータからモデル選択を行い、人によるバイアスを避けたモデル化手法が用いられつつある［6,7,8］。ハイスループット計測技術とデータドリブンモデルを組み合わせたブルートフォース的なアプローチは極めてパワフルで今後の解析手法を一変させる可能性がある。

[1] Mettetal JT, Muzzey D, Gómez-Uribe C, van Oudenaarden A. The frequency dependence of osmo-adaptation in Saccharomyces cerevisiae. Science 319: 482-484, 2008.
[2] Bennett MR, Pang WL, Ostroff NA, et al. etabolic gene regulation in a dynamically changing environment. Nature 454:1119-1122, 2008.
[3] Perez OD, Nolan GP. Simultaneous measurement of multiple active kinase states using polychromatic flow cytometry. Nat Biotechnol 20:155-162, 2002.
[4] Sachs, K, O. Perez, D. Pe’er, D.A. Lauffenburger, and G.P. Nolan. 2005. Causal protein-signaling networks derived from multiparameter single-cell data. Science 308:523-529, 2005.
[5] Gordon AA,Colman-Lerner TE, Chin KR et al. Single-cell quantification of molecules and rates using open-source microscope-based cytometry. Nat Methods 4:175-181, 2007.
[6] Sachs KO, Perez D, Pe’er DA. Causal protein-signaling networks derived from multiparameter single-cell data. Science. 308:523-529, 2005.
[7] Janes KA, Albeck JG, Gaudet S, et al. A systems model of signaling identifies a molecular basis set for cytokine-induced apoptosis. Science 310:1646-1653, 2005.
[8] Janes KA, Reinhardt HC, Yaffe MB. Cytokine-induced signaling networks prioritize dynamic range over signal strength. Cell 135:343-354, 2008.

○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っている。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に研究者人口は少なくない。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。

○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。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。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。計算機を用いて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、まだ研究者数は少ない。薬学や生化学、植物科学との融合分野であり、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［1］はこの分野に特化した大きな研究施設である。

［1］http://www.scripps.edu/skaggs/intro.html

○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［1］優れた成果やアイデアを出している。

［1］http://www.rockefeller.edu/research/abstract.php?id=88

○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［1］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。

［1］http://biol.lancs.ac.uk/gig/pages/gag/carbbank.htm

○雲上（cloud）コンピューティング

Google などが開発するソフトウェア群は、ウェブ越しに不特定のサーバーへ計算ジョブを依頼しており、データの蓄積箇所や計算手順が隠蔽されている特長を持つ。これを雲上（cloud）コンピューティングとよび、ユーザーがサーバーやネットワーク知識を意識せずにサービスを受けることができる。計算機に弱い生物学者向けのアプリケーションに適しているため、ウェブ上の（バイオ）リソースにアクセスするための手法（たとえば Representational State Transfer [REST] ）が盛んに提案、利用されている。

○次世代シーケンサー、大量データ処理

国内にもようやく次世代シーケンサーが導入され始め、大量のデータ処理作業が生じ始めた。目下の問題は大量データを処理するソフトウェア技術およびそれを担う人材が不足していることである。生み出される大量データの処理にはバイオインフォマティクスの専門家に加えて、生物学を理解しプログラムが書ける程度の人材も大量に必要である。計算機アルゴリズムを駆使できる高度な情報処理を教育する制度が早急に必要である。

○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。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。

○ 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。

○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。

○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 250 nm 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 200 nm 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。

○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。

○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。

○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 や、タンパク質の極微小結晶からの回折像を計測し解析可能にした European Synchrotron Radiation Facility のマイクロビームラインなどの評判が特に高く、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、正 20 面体対称性を持つ巨大な球状ウイルスではその分解能が 4 Å を越えてアミノ酸側鎖まで見えるようになり、X 線結晶構造解析のレベルに近づきつつある。アクチン、ニードル、細菌べん毛等の細胞機能に重要な繊維状超分子では、そのらせん対称性を用いた画像解析により、極めて細いチューブ状構造でも 2 次構造が確認できる分解能（約 6 Å）が極めて短時間で達成できるようになった。凍結細胞などの電子線トモグラフィー技術も進歩しており、細胞内外で機能動作中の生体超分子の局在、形態、そしてその変化を可視化できるようになった。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。今後は、聴講分解能観察のための新しい技術である球面収差補正装置を超分子構造観察に応用できるよう、政府予算による積極的な研究投資が望ましい。

○ 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。また、様々な技術開発の工夫によって、分子量限界を高める努力も続けられている。

○ 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 年後にこの装置が完成して実施する計画の計測実験で得られるデータが楽しみである。

略　語　集

A

- ADCC：Antibody -dependent cellular cytotoxicity *122*
- ALS：Amyotrophic Lateral Sclerosis *249*

C

- CATIE：Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness *75*
- CCR4：Chemokine (C-C motif) receptor *139*, *150*, *152*, *194*, *198*, *300*
- CDB：Center for Developmental Biology *96*, *103*, *247*
- cDNA：complementary DNA *16*, *26*, *214*, *306*
- CE-MS：Coupling of Capillary Electrophoresis with Mass Spectrometry *28*
- CFG：Consortium for Functional Glycomics *26*
- ChEBI：Chemical Entities of Biological Interest *33*
- CREST：Core Research for Evolutional Science and Technology *82*, *240*, *254*, *255*, *299*

D

- DARPA：The Defense Advanced Research Projects Agency *83*, *86*, *234*, *240*, *247*, *248*, *249*
- DDS：Drug Delivery System *8*, *200*, *201*, *202*, *204*, *205*, *305*
- DOE：Department of Energy *7*, *8*, *18*, *26*, *210*, *212*, *240*, *247*

E

- EBI：European Bioinformatics Institute *14*, *33*, *36*, *101*, *189*, *192*, *242*, *276*
- EERE：Energy Efficiency and Renewable Energy *26*
- ELIXIR：European Life sciences Infrastructure for Biological Information *236*, *244*
- EMBL：European Molecular Biology Laboratory *12*, *14*, *33*, *36*, *38*, *39*, *101*, *113*, *189*, *192*, *239*, *240*, *253*, *278*
- EMEA：The European Agency for the Evaluation of Medical Products *117*, *120*, *140*, *158*, *160*, *167*, *169*, *172*, *176*, *196*, *199*, *300*
- EMT：Epithelial-Mesenchymal Transition *160*, *170*, *171*, *172*, *176*, *301*
- ENCODE：Encyclopedia Of DNA Elements *8*, *97*, *98*, *100*, *102*, *288*
- ESRF：European Synchrotron Radiation Facility *236*, *255*
- ETH：Swiss Federal Institute of Technology Zurich *240*, *245*
- EU：European Union　記載ページ多数のため割愛

F

- FasL：Fas ligand *126*, *127*
- FDA：Food and Drug Administration　記載ページ多数のため割愛

● fMRI：functional magnetic resonance imaging *70*, *73*, *76*
● Foxn1：forkhead box N1 *132*, *134*
● FP7：Seventh Framework Programme *83*, *92*, *108*, *236*, *240*, *245*, *257*, *260*, *263*, *268*, *272*

G

● G-CSF：granulocyte -colony stimulating factor *122*, *126*, *127*
● G-CSF-R：granulocyte-colony stimulating factor receptor *126*, *127*
● gp-130：glycoprotein-130 *126*, *127*
● GWAS：Genome-Wide Association Scan *15*, *20*, *21*, *22*, *23*, *74*, *76*, *178*, *182*, *183*, *184*, *186*, *187*, *303*

H

● HGF：Hepatocyte Growth Factor *112*, *115*

I

● IFN：interferon *126*, *127*
● IgE：immunogloblin E *150*, *151*, *152*, *297*
● IL-2：Interleukin-2 *126*, *127*
● IL-4：Interleukin-4 *126*, *127*
● IL-5：Interleukin-5 *126*, *127*
● IL-5R：Interleukin-5 receptor *126*
● IL-6：Interleukin-6 *122*, *126*, *127*, *130*, *131*, *149*, *296*
● IL-6R α：Interleukin-6 receptor, alpha *126*, *127*
● IL-8：Interleukin-8 *126*, *127*
● ILL： Institut Laue Langevin *236*

J

● JGI：Joint Genome Institute *16*, *18*
● JST：Japan Science and Technology Agency *28*, *82*, *240*, *254*, *255*, *262*, *265*, *268*

K

● KAIST：Korea Advanced Institute of Science and Technology *34*, *38*, *39*, *45*, *83*, *89*, *190*, *237*, *239*, *240*, *251*, *253*
● KRIBB：Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology *19*, *34*, *36*, *190*, *192*

L

● LC-MS：Liquid Chromatography -Mass Spectrometry *29*, *31*, *279*

M

● MetaHIT：Metagenomics of the human intestinal tract *18*
● MIT：Massachusetts Institute of Technology *20*, *23*, *57*, *82*, *103*, *240*, *245*, *247*, *282*, *294*, *313*
● MRI：magnetic resonance imaging *63*, *206*, *207*, *208*, *236*, *250*, *251*, *252*, *253*, *283*, *284*, *291*, *314*, *315*
● MS：multiple sclerosis *138*, *139*, *154*, *295*, *296*

N

● NCCAM：National Center for Complementary and Alternative

Medicine *198*
- NCI：National Cancer Institute *23*, *26*, *158*, *160*, *161*, *171*, *173*, *176*, *177*, *178*, *181*, *183*, *195*, *196*, *201*, *204*, *234*, *302*
- NEDO：Energy and Industrial Technology Development Organization *32*, *74*, *188*, *194*, *198*, *247*, *302*
- NIAID：National Institute of Allergy and Infectious Diseases *150*, *152*, *234*
- NIH：National Institute of Health 記載ページ多数のため割愛
- NMR：Nuclear Magnetic Resonance *26*, *29*, *31*, *236*, *254*, *255*, *315*
- NSF：National Science Foundation *88*, *234*, *236*, *247*, *248*, *255*

O

- OCT：Optical Coherence Tomography *250*, *252*

P

- Pax5：paired box transcription factor *132*, *134*
- PD-1：Programmed Death-1 *126*, *127*
- PEG：Polyethylene Glycol *200*, *201*, *204*, *205*
- PET：positron emission tomography *62*, *206*, *207*, *208*, *236*, *250*, *251*, *252*, *253*, *283*, *284*, *315*

Q

- QB3：California Institute for Quantitative Bioscience *37*, *236*, *240*

R

- RF：Radio Frequency *252*, *253*, *314*

S

- siRNA：small interfering RNA *26*, *201*, *202*, *204*, *205*, *290*, *303*, *304*, *305*
- SNP：Single Nucleotide Polymorphism *14*, *20*, *21*, *22*, *23*, *26*, *67*, *182*, *184*, *186*, *303*
- SNPs：Single Nucleotide Polymorphisms *178*, *182*, *186*, *187*, *276*, *303*

T

- Th17：T cell helper 17 *124*, *126*, *127*, *128*, *130*, *298*
- TLR：Toll-like receptor *130*, *194*, *198*
- TNF：tumor necrosis factor *124*, *139*, *149*, *150*, *296*

U

- UCL：University College London *38*, *239*, *240*

V

- VEGF：vascular [vessel]

endothelial growth factor　*170*, *171*, *172*, *176*, *198*, *206*, *207*, *301*, *302*
● VLA-4：very late antigen-4　*154*, *156*, *296*

執筆者・協力者一覧（五十音順 / 分野毎、敬称略）

（※所属･役職は本調査実施の時点）

■ゲノム・機能分子

菅野　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
長田　裕之　理化学研究所　長田抗生物質研究室　ディレクター
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
武藤　香織　東京大学医科学研究所　ヒトゲノム解析センター　公共政策分野　准教授

■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】
安藤　寿康　慶應義塾大学大学院　社会学研究科　教授
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
磯村　宣和　理化学研究所　脳科学総合研究センター
　　理論脳科学研究グループ　脳回路機能理論研究チーム　副チームリーダー
糸川　昌成　東京都精神医学総合研究所
　　統合失調症回復のための研究プロジェクト　プロジェクトリーダー
入來　篤史　理化学研究所　脳科学総合研究センター
　　象徴概念発達研究チーム　チームリーダー
岩坪　　威　東京大学大学院薬学系研究科　薬学部　教授
宇賀　貴紀　順天堂大学医学部　生理学第一講座　准教授
臼井　支朗　理化学研究所　脳科学総合研究センター
　　神経情報基盤センター　センター長
岡野　栄之　慶應義塾大学大学院医学研究科　教授
尾崎　紀夫　名古屋大学大学院　医学系研究科　教授
笠井　清登　東京大学医学部附属病院　精神神経科　教授
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

神谷　之康　株式会社国際電気通信基礎技術研究所
　　脳情報研究所　神経情報学研究室　室長
北澤　　茂　順天堂大学医学部　生理学第一講座　教授
佐倉　　統　東京大学大学院情報学環　教授
桜井　　武　金沢大学 金沢大学理工研究域 自然システム学系 教授
佐藤　　浩　自然科学研究機構　生理学研究所
　　動物実験コーディネーター室　特任教授
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
南部　　篤　自然科学研究機構　生理学研究所　生体システム研究部門　教授
深井　朋樹　化学研究所　脳科学総合研究センター
　　脳回路機能理論研究チーム　チームリーダー
深谷　　親　日本大学医学部　先端医学系応用システム神経科学分野　准教授
藤井　直敬　理化学研究所　脳科学総合研究センター
　　適応知性研究チーム　チームリーダー /　理研 BSI- トヨタ連携センター
　　双方向性 BMI 連携ユニット　ユニットリーダー
宮川　　剛　藤田保健衛生大学　総合医科学研究所　システム医科学研究部門　教授
桃井眞里子　自治医科大学医学部　小児科学教室　教授

■発生・再生分野

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　株式会社　ソニーコンピュータサイエンス研究所　シニアリサーチャー
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
多田　　高　京都大学　再生医科学研究所附属幹細胞医学研究センター　准教授
秦　健一郎　国立成育医療センター研究所　周産期病態研究部　部長

■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
長田　裕之　理化学研究所　基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域　領域長
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
佐谷　秀行　慶應義塾大学医学部　先端医科学研究所　教授
清宮　啓之　財団法人癌研究会　癌化学療法センター・分子生物治療研究部　部長
高橋　　隆　名古屋大学大学院　医学系研究科　分子腫瘍学分野　教授
田島　和雄　愛知がんセンター研究所　所長
藤堂　具紀　東京大学大学院　医学系研究科橋渡し研究支援推進プログラム
　　TR 推進センター（脳神経外科）　特任教授
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
渡辺　恭良　理化学研究所 分子イメージング科学研究センター　センター長

■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
高木　　優　産業技術総合研究所　ゲノムファクトリー研究部門
　　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
佐甲　靖志　理化学研究所基幹研究所佐甲細胞情報研究室　主任研究員
神　隆　　大阪大学免疫学フロンティア研究センター主任研究者
藤井　文彦　大阪大学免疫学フロンティア研究センター　助教
岩城　光宏　大阪大学大学院生命機能研究科　助教
横田　浩章　（財）東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所
　　一分子プロジェクト 主席研究員
駒井　豊　　大阪大学免疫学フロンティア研究センター　准教授
西川　宗　　大阪大学大学院生命機能研究科　助教
吉岡　芳親　岩手医科大学　先端医療研究センター 超高磁場 MRI 研究施設 講師
森田　将史　大阪大学　免疫学フロンティア研究センター　助教
高木　利久　情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター
　　センター長

■産業技術力

八尾　　徹　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】
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
多田　幸雄　大鵬薬品工業株式会社　飯能研究センター　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　慶應義塾大学　総合研究推進機構研究推進センター
　　産官学連携コーディネーター

CRDS-FY2009-IC-08

ライフサイエンス分野

科学技術・研究開発の国際比較

平成 22 年 2 月　Feb 2010

独立行政法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター　ライフサイエンスユニット
Life Science Unit, Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒 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/

© 2010　JST/CRDS

許可無く複写／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。
No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

CT CTC G CC AATTAATA

TAA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTC G CC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTC G CC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTC G CC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA C CT

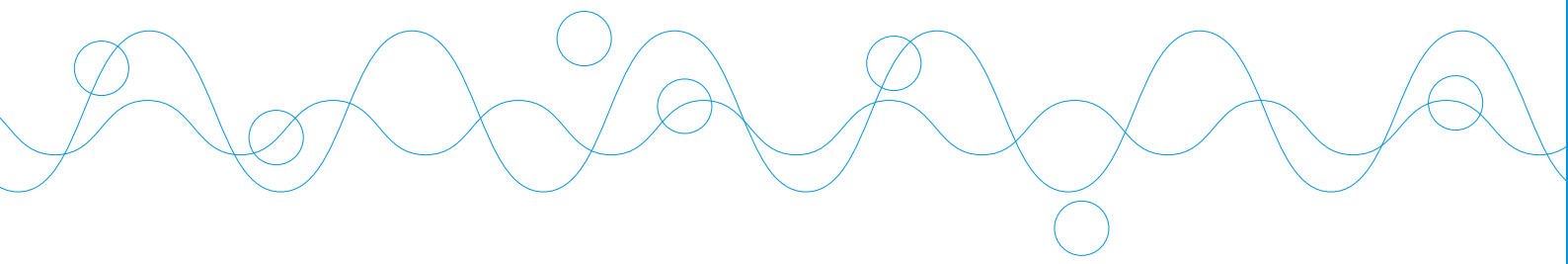
GA C CTAACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101