CRDS-FY2011-IC-07

ライフサイエンス分野

科学技術・研究開発の国際比較 2012年版

平成２４年３月

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

エグゼクティブサマリー

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。

21 世紀において、ライフサイエンスの包含する研究開発領域はますます拡大し、領域間の融合のみならず、物理学・化学・工学・人文社会科学など、異なる学術分野間でさらなる融合や境界領域の探索が進んでいる。一方、我が国における社会的、政策的背景としては、ライフサイエンス研究の成果を国民の健康の向上や地球環境全体の多様性、持続性の維持に資する社会技術に実装することが、より一層求められている。

このような潮流を踏まえ、独立行政法人 科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）では、2011 年版の国際比較調査報告書を作成するにあたり、比較調査対象となる分野ならびに中綱目の大幅な見直しを行い、それに伴い調査協力有識者の入れ替えを行った。特に、ライフサイエンスの進展に伴い、研究開発領域と社会との接点が拡大し、その成果が医療のみならず「健康」という範疇の社会実装にもつながり始めている現状を踏まえ、「健康」分野を新たに設けた。また、「植物科学」分野に関しては、イノベーション創出をこれまで以上に意識した「グリーン・テクノロジー」分野と名称を改めた。さらに、研究成果の社会実装に関連して、研究開発の途上にある倫理的課題に関する合意形成や、非専門家、一般市民がライフサイエンスに関する理解を深めていくことの重要性が高まっていることを受けて、新たに「倫理・ガバナンス・アウトリーチ」分野を加え、生命倫理、法規制から科学コミュニケーション、理解促進を含む分野の国際比較調査の成果も合わせてまとめることとした。こうして、「ゲノム科学・融合研究」、「脳神経」、「発生・再生」、「免疫」、「がん」と上記 3 分野の合計 8 分野において、総勢 150 名余の有識者に 2011 年の版執筆をご協力いただいた。このたび、新たに 2 名の執筆協力者に加え、各分野の最新動向を適宜追加し改訂した 2012 年版が完成したことについて、関係各位に厚く御礼申し上げたい。

我が国の研究水準は、実験的アプローチの分野全体が米国に次いでおり、欧州の先進国と比肩すると考えられる。特に、発生・再生ならびに免疫分野では国際的にも特に高い水準にある中綱目も見受けられる。一方、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。また、基礎から応用、産業化への過程における多様な生体試料や生体情報等の利活用を支える基盤（バイオバンク、データベース）の整備やツール開発、インフォマティクスの拡充、規制や倫理を考慮した体制管理、などについて、人材育成も含めていまだ遅れをとっている面が明らかになった。

第 4 期科学技術基本計画の進捗を見極めつつ、これらの問題点の背景にある課題が解決されるよう、ステークホルダーが一体となってより一層の努力をしていく必要があると言えよう。

2012 年版ライフサイエンス国際比較調査報告書の作業を通じ、ライフサイエンスの研究開発が個別的・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傾向は以前よりもさらに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軸に、細胞、組織、個体、集団、社会など、生物的な階層を越えたより複雑な系へと研究が展開していくシステム的アプローチが様々な分野において発展している。疾患研究

においても、個々の疾患を対象とした統合的なアプローチが行なわれつつあり、モデル動物等で得られた知見を、ヒトを対象とした研究へと展開していく方法論や要素技術の開発の重要性がますます強まったと言ってよいだろう。我が国も、これらの国際潮流をとらえた研究開発への戦略的投資や体制整備が求められるが、その際に、米国のみならず、欧州の先進諸国の取り組みや戦略も可能な限り参考にすべきである。また、2012 年版の作成に向けた調査・検討を通じ、中韓の研究開発力の進展や、インド、シンガポール、さらにはブラジルなど、多様な新興国の台頭が確認された。こうしたアジアをはじめとする新興国の動きを考慮し、長期的視野に立った科学技術外交戦略を以って我が国のライフサイエンス研究戦略を立てていくことが今後も重要であると思われる。

東日本大震災から約 1 年が過ぎたが、福島第一原子力発電所における一連の事故や、地震、津波によってもたらされた災害からの復旧・復興に科学技術が向き合う中で、我が国における「災害と科学技術」のあり方が厳しく問われ続けてきた。ライフサイエンスにおいても例外ではない。疾患の克服、健康長寿の実現などの従来のテーマに加え、「災害を防ぐ科学技術」「災害からの復旧・復興に寄与する科学技術」としてのライフサイエンスの貢献とは何か、という視点に立った研究開発戦略が求められる状況は当面続くと思われる。ライフサイエンスの研究開発は、災害からの復旧・復興を糧に、新しいグランドデザインを描けるのか、ステークホルダーとなる者一人一人が、自覚を以ってともに考えることの重要性を指摘したい。

目　　次

エグゼクティブサマリー
1　目的・調査方法・本書の構成 …… 1
1.1　目的 …… 3
1.2　調査方法 …… 3
1.3　本書の構成 …… 4

2　国際技術力比較 …… 5
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
2.2　ライフサイエンス分野ごとの比較 …… 11
2.2.1　ゲノム科学・融合分野 …… 11
2.2.1.1　概観 …… 11
2.2.1.2　中綱目ごとの比較 …… 14
ゲノミクス、ＤＮＡ解析技術／パーソナルゲノム・ゲノム疫学・疾患ゲノム／比較ゲノム・メタゲノム／エピゲノム／プロテオミクス・バイオマーカー／メタボローム・その他のオミックス／ケミカルバイオロジー・創薬基盤／ケミカルジェネティクス／バイオクラウド／バイオリソース／イメージング（プローブ）／生体イメージング／計算生物学　代謝・パスウェイ／合成（構成）生物学／システム生物学／計算生物医学／構造生物学
2.2.1.3　注目すべき研究開発の動向 …… 58

2.2.2　脳神経分野 …… 79
2.2.2.1　概観 …… 79
2.2.2.2　中綱目ごとの比較 …… 82
分子神経科学／細胞神経生物学／神経回路の機能と構造／発生・再生と可塑性／自律機能、内分泌の調節／感覚・運動系／高次脳機能・行動の神経基盤／神経変性疾患／精神疾患／アルツハイマー病とその他の認知症／広汎性発達障害／計算論・ニューロインフォマティクス／新規技術・他分野との連携、融合／ブレインバンク・ヒト脳組織リソース
2.2.2.3　注目すべき研究開発の動向 …… 131

2.2.3　発生・再生分野 …… 154
2.2.3.1　概観 …… 154
2.2.3.2　中綱目ごとの比較 …… 156
生殖幹細胞／ iPS/ES 細胞／組織幹細胞／発生プログラム／組織・器官の形成
2.2.3.3　注目すべき研究開発の動向 …… 167

2.2.4　免疫分野 …… 174
2.2.4.1　概観 …… 174
2.2.4.2　中綱目ごとの比較 …… 176
基礎分野（受容体とリガンド）／基礎分野（シグナル伝達系）／基礎分野（細胞分化と器官構築）／基礎分野（自己寛容と免疫制御）／炎症／感染免疫／移植免疫／自己免疫疾患／アレルギー／神経・免疫統合／腫瘍免疫
2.2.4.3　注目すべき研究開発の動向 …… 202

2.2.5　がん分野 …… 209
2.2.5.1　概観 …… 209
2.2.5.2　中綱目ごとの比較 …… 211
発がん（がんゲノム）／　発がん（がん遺伝子、がん抑制遺伝子、遺伝子発現異常）／発がん（感染、免疫、炎症）／がん細胞の特性（細胞内シグナル異常）／がん細胞の特性（接着、運動、血管、リンパ管）／がん細胞の特性（がん幹細胞）／がん疫学／がん診断（イメージング）／がん診断（ファーマコゲノミクス、がん体質）／がん治療（ケミカルバイオロジー）／がん治療（分子創薬、分子標的）／がん治療（遺伝子治療、免疫療法）／がん治療（放射線治療）
2.2.5.3　注目すべき研究開発の動向 …… 246

2.2.6　健康分野 …… 256
2.2.6.1　概観 …… 256
2.2.6.2　中綱目ごとの比較 …… 258
先端医療技術／外科手術低侵襲分野／予防医学／ RNA 創薬技術・ドラッグデリバリー技術／医療データベース
2.2.6.3　注目すべき研究開発の動向 …… 268

2.2.7　グリーン・テクノロジー分野 …… 271
2.2.7.1　概観 …… 271
2.2.7.2　中綱目ごとの比較 …… 273
バイオマス生産／生物多様性利用／環境修復／バイオ燃料／化成品原料／医薬品原料・酵素等／植物工場／作物増産技術／持続農業／機能性作物
2.2.7.3　注目すべき研究開発の動向 …… 299

2.2.8　倫理・ガバナンス・アウトリーチ分野 …… 303
2.2.8.1　概観 …… 303
2.2.8.2　中綱目ごとの比較 …… 307
ヒト由来試料／再生医科学・幹細胞／合成（構成）生物学・バイオセキュリティ／脳

神経科学
2.2.8.3　注目すべき研究開発の動向 …… 326

付録…… 329
プロテオミクス領域におけるこの 1 年の動きについて …… 331
略　語　集…… 336
調査協力・執筆者一覧…… 341

目的・調査方法・
本書の構成

1．1　目的

独立行政法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）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目的に、国が行うべき研究開発戦略を立案し、科学技術政策立案者に提言を行っている。

有効な戦略立案・提言のためには、①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、我が国の技術力の国際的なポジションを把握するとともに、②新しい技術の芽にも注意を払い、今後の研究開発動向を的確に捉える必要がある。そこで、JST-CRDS では 2008 年より、科学技術・研究開発に関する国際比較調査を実施し、その結果を刊行、発表してきている。

本報告書は、ライフサイエンス系の国際比較調査の第 5 版に位置付けられ、特に 2011 年から 2012 年にかけた 1 年間で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ものである。

国際比較の結果は JST-CRDS 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、科学技術政策立案に関連する関連機関等に配布される。

1．2　調査方法

本調査は、我が国の専門家集団の主観評価（見識）に基づき実施し、まとめたものである。

具体的な調査の進め方は以下のとおりである。全体の監修は JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットの上席フェローが担当し、ライフサイエンス系の各分野に精通する特任フェローを総括責任者とし、その指示のもとで、フェローが中綱目の設定、当該綱目に精通する外部有識者への調査協力依頼と調査結果の収集、取りまとめを行った（「倫理・ガバナンス・アウトリーチ分野」においては、総括責任者は配置されていない）。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などを行い、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、中綱目比較表もしくは注目動向原稿にまとめて提出した。

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、2010 年版までに取り上げられてきた「ゲノム科学・融合研究」、「脳神経」、「発生・再生」、「免疫」、「がん」、「植物科学」の 6 分野に加え、「新成長戦略」「第 4 期科学技術基本計画」等、科学技術政策におけるイノベーションの観点から、以下の対応を行った。まず、ライフサイエンスの進展に伴い、研究開発領域と社会との接点が拡大し、その成果が医療のみならず「健康」という範疇の社会実装にもつながり始めている現状を踏まえ、「健康」分野を新たに設けた。そして、「植物科学」に関してもよりイノベーションを意識した「グリーン・テクノロジー」分野として、国際比較を行うこととした。さらに、研究成果の社会実装に関連して、研究開発の途上にある倫理的課題に関する合意形成や、非専門家、一般市民がライフサイエンスに関する理解を深めていくことの重要性が高まっていることを受けて、新たに「倫理・ガバナンス・アウトリーチ」分野を、従来のケーススタディから発展させた形で設定し、生命倫理、法規制から科学コミュニケーション、理解促進を含む分野も調査対象とした。

1.3　本書の構成

本調査は、それぞれの科学技術をいくつかの「分野」に分け、さらに比較可能な技術カテゴリーとして「中綱目」を設定し、「中綱目」単位で比較調査を行った。

本報告書の「国際技術力比較」は、「分野」ごとに、「概観」「中綱目ごとの比較（比較表）」「注目すべき研究開発の動向」から構成した。

また、「付録：海外の政策動向」は、各分野に関する主要国の科学技術政策や研究開発システム、可能な範囲で分野別のファクトを記述した。

（1）概観

「分野」ごとに、我が国及び各国の技術力の現状の概観を記載した。

（2）中綱目ごとの比較（比較表）

専門家の知見に基づき各国の科学技術力の比較を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。

技術力の比較は、「研究水準」「技術開発水準」「産業技術力」という 3 つの観点で行った。

・「研究水準」：大学・公的研究機関の研究レベル
・「技術開発水準」：企業における研究開発のレベル
・「産業技術力」：企業における生産現場の技術力

なお、「倫理・ガバナンス・アウトリーチ」分野に関しては、「学術研究水準」（倫理学的な探究を含む学術研究としての生命倫理）、「政策対応」（各国あるいは国際機関の法規制や学会等のガイドライン制定等の動向）、「理解促進」（一般市民や他分野のステークホルダーに対する啓発活動と、研究者コミュニティへの倫理教育、意識向上に関する取り組み）という 3 つの観点から比較を行った。このように、各分野の実情に即したより具体的な情報の収集と分析を行った。

またこれらの評価は、各国の技術力の「現状」と、各国の技術力が過去と比較してどのように変化してきているかの「トレンド」の 2 つの視点で行った。

・「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
・「トレンド」：　↗上昇傾向　→現状維持　↘下降傾向

国、地域のカテゴリーは、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。

（3）注目すべき研究開発の動向

国際技術力比較としての対象設定が可能な、世界的に普及した研究開発領域の動向とは別に、専門家の見識によって選定された注目すべき研究開発動向の最新動向を取りまとめた。将来的に重要性が増すと予想される技術革新の芽や、一国単独での記述にはおさまらない国際的な潮流の新しい動向、あるいは我が国においてその情報が十分に紹介されてこなかった諸外国の研究開発や政策上注目すべきトピックを収集、紹介する為の手段として位置づけられる。

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

21 世紀において、ライフサイエンスの包含する研究開発領域はますます拡大し、領域間の融合のみならず、物理学・化学・工学・人文社会科学など、異なる学術分野間でさらなる融合や境界領域の探索が進んでいる。一方、我が国における社会的、政策的背景としては、ライフサイエンス研究の成果を国民の健康の向上や地球環境全体の多様性、持続性の維持に資する社会技術に実装することが、より一層求められている。

このような潮流を踏まえて設定された「ゲノム科学・融合」、「脳神経」、「発生・再生」、「免疫」、「がん」、「健康」、「グリーン・テクノロジー」、そして「倫理・ガバナンス・アウトリーチ」分野に関して、2011 年から 2012 年の 1 年間で、どのような研究開発の進捗や関連政策の変化があったのかを中心に調査した結果、以下のようなことが明らかになった。

我が国の研究水準は、実験的アプローチ分野の全体が米国に次いでおり、欧州の先進国と比肩すると考えられる。発生・再生ならびに免疫分野では国際的にも特に高い水準にある中綱目も見受けられる。一方、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。また、以前は高い国際競争力を有すると考えられてきた中綱目についてもその進展において他国に追い抜かれているような状況も散見された。以下分野別に総括する。

ゲノム科学・融合分野では、シークエンサーの高速化と解析単価の低価格化に向けた技術開発がさらに進む中、米国を中心とする種々の国際連携プログラムなどによって、疾患の解析から解明につながる研究が進んでいる。その一方で大容量の情報処理のみならずその保管、管理にかかる人的資源の不足やコストの増加が世界共通の課題としてより深刻になっている現状が明らかになった。我が国に関しては、大規模放射光施設、XFEL、NMR 施設などの構造生物学関連施設が充実していることをさらなる強みとできるような旗艦的なプログラムの立ち上げや、スパコン等の活用戦略との連携を視野にいれた研究展開を図っていく必要があると考えられる。

脳神経分野は基礎系研究と疾患系研究に大別して結果を総括する。基礎系研究においては、精神･神経疾患に関する大規模サンプルを要する遺伝子解析、死後脳等の試料の収集、活用、管理に関して、我が国と欧米との差が依然大きい現状が明らかになった。その他、分子生物学的手法の台頭、普及の傾向はより顕著となり、かつては電気生理学的手法を主流としていた中綱目領域においても、その傾向が明らかであった。今後、機能分子に着目したネットワークレベルでの研究開発の発展が期待されるが、遺伝子改変霊長類の作成技術など、日本が世界に先がけて開発した技術を活用した国際戦略が必要になると予想される。一方、疾患系研究については、2011 年に精神疾患が厚生労働省によって「五大疾患」として認定された。研究者コミュニティからは、精神疾患研究の推進策の充実や、課題解決型投資の必要性の増大が期待されているが、臨床研究者の減少食い止めや、長期的研究基盤の確立に関しては引き続き大きな課題である。

発生・再生分野では、我が国における生殖幹細胞の研究水準の高さが際立つ中、各国の iPS 細胞研究と他の幹細胞研究や周辺領域研究に関する投資戦略の差異が、各国との国際競争力の変化に影響を及ぼしている現状が明らかになった。我が国では、iPS 細胞そのものを対象としない周辺領域研究への戦略的な投資が、iPS 細胞への重点投資と並行して行

われなかったことにより、いくつかの中綱目領域において、欧米からの遅れだけでなく、特に疫学や大規模サンプルデータを活用したトランスレーショナル・リサーチの進展においては、アジア諸国からも後塵を拝している感が否めない。また、幹細胞研究とその応用に向けた戦略投資が盛んな一方、発生生物学におけるバイオインフォマティクスやモデル動物研究については、どのようなスキームでトップダウン型研究開発戦略にこれらを取り込むべきか、融合研究拠点やプログラムの設置、評価も含めて一層の検討が必要であることが示唆された。

免疫分野は米国、欧州先進諸国とともに 3 極を形成する高い基礎研究水準を保つ一方、ヒトへの応用や日本発の独自産業への発展を図る推進力が弱いという課題が示された。国際的には、鳥インフルエンザ研究に関するワクチン開発について、バイオテロを考慮した研究開発方針の策定が各国に求められている他、免疫療法の確立に向けた基礎研究の推進を含む国際コンソーシアム設立の動きがあるなど、多国間で協働的、戦略的に免疫学研究を推進する傾向がみられており、我が国が高い水準を誇る基礎研究を今後こうした国際連携の動きにどのように活用すべきか、さらに検討が必要と考えられる。

がん分野は、米国の圧倒的優位な情勢に日欧が追従するという構図が、2012 年においても確認されたが、欧州は域内での連携体制の強化を図り、また中国は大型の研究支援や拠点の整備、韓国は臨床治験制度の充実による国際共同治験への参画など、独自の戦略を以って、国際競争力の維持を図っている。我が国においては、国際的にも高い水準を誇る基礎研究の成果を臨床開発に効率的につなげていく仕組み、特に、シーズの産出・育成・上市までも一貫して目配りできる責任、権限を有する専門家組織の不在、という課題が改めて指摘された。一方、技術開発においては、放射線治療装置の実用化など期待のもてる機器開発も進んでいることが明らかになった。

健康分野については、内視鏡技術、イメージング技術、手術支援ロボットの基盤技術等に我が国は強みを持つものの、その製品化や市場展開において欧米が巻き返すという構図が明らかになり、基礎研究のみならず技術開発においてもシーズ開拓やその効率的な産業応用に関する戦略の強化が必要であることが示唆された。また、予防医学分野におけるソリューション開発の国際潮流において、我が国がもつ医療保険制度や健診制度が今後強みになると期待されている一方、医療データベース開発においては、そうした臨床現場の情報とライフサイエンス研究から得られる種々の情報をうまく組み合わせて、国家的な活用を図る仕組み作りが我が国ではまだ途上であることが明らかになった。ドラッグデリバリー技術に関しては、創薬関連で発展が著しい分野であるが、siRNA 領域に関しては、米国が知的財産権の獲得を含め圧倒的な強みを持つ。我が国では、今後、高分子化学、分子生物学・粒子設計などの研究領域を融合させたナノ DDS 領域の基礎から応用への展開力をつけることでこれに対抗した開発力を蓄えていくことが求められている。

グリーン･テクノロジー分野も、他のライフサイエンス分野と同様、我が国に関しては、基礎研究段階における欧米と互角の競争力が技術開発、産業化の段階において失速してしまうという傾向が続いている。また、中国をはじめとする韓国、インドなどアジア諸国が、特に「環境修復」「生物多様性利用」の分野において力をつけていることも明らかになった。「資源・エネルギー生産」に関しては、バイオ燃料に関して米国の優位と欧州の追従の構図が見られ、我が国は植物由来医薬品に強みがあるが、今後中国、韓国が実践的な研究開発戦略で各方面から追従することが予想される。また、「食料生産」分野については、

遺伝子解析、組み換え技術開発の進展の他、遺伝子組み換え作物に関する規制や市民理解などの要素も関わる複雑な状況の中、主要穀物の品種改良技術に強みをもつ欧米が圧倒的に強く、中国が追従、我が国は遅れをとっている。

最後に、倫理・ガバナンス・アウトリーチ分野に関しては、対象とする研究開発分野の多様な進展段階に依存して、特に倫理的課題や法規制の設置には差があるものの、欧米が迅速かつ包括的な対応を得意としている実態が明らかになった。ただし、米国においては、特に宗教的価値観が倫理に関する議論を左右するような案件（ヒト胚性幹細胞研究、ヒト試料の採取など）については、研究費の出所や支援体制に依存した実践的な倫理対応が主体で、研究開発の自由度もこれに大きく左右される状況が続いている。欧州においても、EU は大まかな倫理原則、対応基準などを設置するのみで、詳細な手続きについては各国の法的判断に委ねている部分もあるのが実態である。我が国では幹細胞研究のように、指針、法規制の見直しが近年進んでいる分野や、脳神経、合成生物学のように、国レベルでの検討がいまだ進んでいない分野が混在する。欧米諸国の先例に関してより詳細な評価分析を踏まえつつ、研究開発を必要以上に妨げず、かつ一般市民の理解を得られるような合意形成を経た研究開発の倫理指針、法規制の制定を行っていく戦略を早急に整えていく必要がある。また、この分野においては、国際連携の過程において、政治・文化・経済・宗教など様々な背景を考慮しながら話し合いをする必要性が高く、アジア圏における日本の果たす役割の再考や倫理面からの国際競争力、議論の主導力の強化も今後重要になると考えられる。

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ことが、これまでの国際比較調査からも継続して指摘される結果となった。第 4 期科学技術基本計画の本格的な実施過程において、これらの問題点の背景にある課題が解決されるよう、ステークホルダーが一体となってより一層の努力をしていく必要があると考えられる。

2012 年版ライフサイエンス国際比較の作業を通じ、ライフサイエンス分野の研究開発が個別的・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傾向は以前よりもさらに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軸に、細胞、組織、個体、集団、社会など、生物的な階層を越えたより複雑な系へと研究が展開していくシステム的アプローチが様々な分野において発展している。疾患研究においても、個々の疾患を対象とした統合的なアプローチがおこなわれつつあり、モデル動物等で得られた知見を、ヒトを対象とした研究へと展開していく方法論や要素技術開発の重要性がますます強まったと言ってよいだろう。また、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れらのオープンな活用や、生命科学的な階層を乗り越えて情報を活用できるツール開発への取り組みも重要である。このように、生体情報の計測、分析、管理、共有と展開を軸に、ライフサイエンス分野内の異なる研究領域間の連携を強化し、さらにはライフサイエンス分野以外の科学技術開発分野からの人材の参入を促進するにあたっては、まだまだ政策的に改善の余地があると考えられる。その際に、米国のみならず、欧州の先進諸国の取り組みや、発展を続けるアジア諸国の戦略についても可能な限り参考にすべきである。例えば、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いる一方で、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今回の調査でも確認された。一方、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、FP8 に向けた検討が 2010 年から開始されるなど、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。我が国も限られた研究予算の中でどのような「選択と集中」の戦略を取ることが科学技術分野の国際競争力の維持・強化に繋がるか、より一層の情報収集と分析の重要性が増している。

2011 年版より、中国、韓国をはじめとするアジアの新興国に関しての情報収集を強化してきたが、2012 年版もその流れを踏襲し、多くの有識者からの情報にもとづいて、各国の進展状況がより詳細に把握できた。中国、韓国、シンガポールなどは、欧米からの研究者の招聘や留学者の呼び戻し等によって、既に日欧米と比肩する成果を持つ分野も出始めている。さらに、インド、ブラジルなど、多様な新興国の研究開発戦略の多くが欧米を手本とした戦略を立てている。我が国が欧米主導の体制を打破して、アジアの科学技術の発展にイニシアチブを発揮していくためには、欧米との差別化を図りながらも、その地理的特性等を生かした相手国との協働的な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必要があるだろう。また、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。

2.2　ライフサイエンス分野ごとの比較

2.2.1　ゲノム科学・融合分野

2.2.1.1　概観

現在のライフサイエンスは予め仮説を提示して実験的に実証する従来型の研究戦略から、大量の生命情報からルールを発見・抽出するデータドリブンの研究戦略への大きなパラダイムシフトに直面している。本調査では、ハイスループットバイオロジーを支える基盤技術として、シークエンス解析を中心としたゲノム解析、プロテオミクスやイメージング、計算科学等の他のオミックス研究分野までも含めた融合分野の国際比較を行った。融合が意味するところは異なる研究分野の連携に加えて、ライフイノベーションの実践を念頭に置いた産官学の連携をも含むものである。

ライフサイエンスに対する投資には、各国とも不安定な財政事情下でも力を入れている。米国では Francis Collins が 2009 年秋に NIH の所長に任命されて以降、ゲノム研究への政府投資が増加していることもあり、1000 人ゲノムプロジェクトをはじめ、パーソナルゲノム情報にもとづく疾患解明を目指す研究が急速に進んだ。また、NIH 傘下の研究所を再編し、National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）を新設し、基礎研究と臨床との橋渡し促進を目指している。米国ゲノム研究所（NHGRI）についても、ゲノムの構造やゲノム生物学の理解を深めるような研究から、よりよい医療を目指して得られた知見を活用していくトランスレーションに重点を移すよう組織を改正することが検討されている。欧米では政府投資に加えて、Howard Hughes あるいは Wellcome Trust 等の財団からのファンド、Broad 研究所のように資産家からの寄付によって支えられており、政府投資がほとんどである我が国との違いが顕著である。欧州では各国とは別に EU として複数国が連携するプロジェクトへのファンドを行っている。

疾患解析はこれまでのゲノムワイド関連研究（GWAS）から所謂 missing heritability とされる疾患への寄与度が高い rare variant の同定へと関心はシフトしつつあり、米国を中心に大規模エクソーム解析をはじめ次世代シークエンサーの利用が進んでいる。一方、独自のシークエンス技術で受託解析を行うベンチャー企業も存在し、既に 50 万円を切る価格でヒト全ゲノム解析を提供している。欧州には英国の Sanger センターを除いて大規模ゲノムセンターはなく、100 台以上の次世代機を導入した中国の Beijing Genome Institute（BGI）は世界最大級のセンターとして注目され、世界各国に事務所を設置している。

現行装置は大量の配列情報は生み出すが、リード長、所要時間の点でさらなる技術開発が必要である。2004 年頃より NIH が 1000 ドルゲノム技術開発として投資してきた萌芽的技術がいよいよ実用化されつつある。半導体シークエンシング技術を採用したシークエンサーは蛍光色素を使用せず、デスクトップ型でありながら現時点で 1000 ドルゲノムの達成可能な技術として注目される。ナノポア技術を応用した一分子シークエンシングは低コスト、短時間を実現しうる技術として期待されている。プロトタイプの技術開発力では英国が強く、実用化する段階では米国のベンチャー企業が大いに貢献している。発売されている一分子測定を行うシークエンサーは精度、スループットに課題があり、さらなる改良が期待される。

近年の医薬品開発は特定の標的分子に対して行われることから、治療応答性に関わるゲノム情報（バイオマーカー）開発が臨床治験と並行して行われる必要があり、ヒト試料の解析情報がますます求められている。米国では上述のトランスレーショナル研究を推進する研究所が設立された。シンガポールは数年来海外有力研究者の招聘、海外教育研究機関との連携、企業誘致などライフサイエンス研究に積極的に投資を行ってきたが、基礎研究から撤退し、実用化研究へとシフトしつつある。

ゲノムワイド関連解析による疾患解析では、我が国は HapMap 計画以来のヒト多型解析プロジェクトにおいて common variant に起因する多くの疾患関連遺伝子座の同定で引き続き成功をおさめている。技術革新が数年単位のサイクルで起きるため、2007 年頃から実用化された次世代シークエンサーの導入に関しては従来の日本型のプロジェクトサイクル、研究組織体制では臨機応変な対応がなされず、数十台のシークエンサーを擁するような研究拠点は我が国には幸か不幸か設置されていない。メディカルゲノム解析は医療応用からも喫緊の課題である一方、最新のシークエンス技術は 1 ランで 1 テラベース（ヒトゲノムの 300 倍）の情報を産出可能となり、シークエンシングはもはやボトルネックではなく、むしろバンキングや情報解析を含めた研究体制の構築および継続的運営に対する支援が必要である。

我が国は大規模放射光施設、XFEL、NMR 施設を擁し、構造生物学では施設面では国際的な競争力を有するが、ライフイノベーションへの展開においては創薬を柱とした旗艦的プログラムが必要である。製薬企業自体が社内でシード化合物の開発から手がけることはリスクも高いことから、アカデミアあるいはベンチャー企業が開発した化合物あるいは標的分子を導入する傾向が顕著である。今後急速な発展が求められるのは大量計算に基づいた分子構造設計、ケモジェノミクスである。ペタコンに代表される計算機性能が向上し、「京」は 2 期連続で演算性能世界一となり、トランスレーショナル研究への運用が期待される。競争前段階での研究開発基盤としてのアカデミックセクターの役割が一層増している。我が国のケミカルジェネティクス研究は天然物創薬で世界をリードしたが、ようやく大規模ライブラリーのスクリーニング基盤が整備されつつある。

国際連携としては、がん分野では国際がんゲノムコンソーシアム、がんゲノムアトラス（米国）によるがんゲノムシークエンシングが数十のがん腫について進行中である。我が国は肝細胞がんの解析を担当して成果をあげており、解析コストの低下により各国ともに加速が予想される。今後は，治療応答性に関わるゲノム変異の同定が重要であり、臨床治験とのカップリングが求められ、我が国でも次世代がんプロジェクトが開始された。エピゲノム分野でも次世代シークエンシングの恩恵を受けて、ヒストン修飾、DNA メチル化、トランスクリプトーム、クロマチン構造などのエピゲノム標識情報を網羅的に取得可能となり、米国では従来の ENCODE に加えて 2009 年より NIH Roadmap プロジェクトとしてエピゲノム解析が進められているが、米国と EU の主導で国際エピゲノムコンソーシアムが設立され、我が国も参加を決定した。プロテオミクス分野も 2020 年くらいまでに全てのタンパク質発現情報の取得を目指した Human Proteome Project、有用タンパクの構造決定を行う Structural Genomics Consortium が始動している。

大量情報処理に関わる人材不足およびコスト増加は世界各国共通の課題であり、我が国でも十年以上議論されているにもかかわらず、ライフサイエンスの根幹を揺るがしか

ねない課題になりつつある。米国 NCBI でさえ予算不足による SRA (short read archive) データベースのゲノムデータ受付を一時停止するなど、データ保管のコスト問題が急速に顕在化しつつある。今後の大規模プロジェクトではデータ産生にかかるコストのみならず、データのマネジメント、解析や統合に必要なコストは計算機への投資も含めて全体予算の半額以上を想定する必要がある。クラウド技術の利用は数年来唱えられているもののデータの転送技術自体もボトルネック化しつつある。海外では計算機メーカーではなく、Amazon、Google、Microsoft などの情報企業が参入しており、我が国も計算機メーカー、政府投資に依存するのみではなく実用化も見据えて商用プロバイダーとの連携も必要となる。

プロテオーム、メタボローム分野の解析装置の開発では国内機器メーカーの開発力が従来に較べて低下している。ハードウェアの性能に加えて解析ソフトの開発力などが全体としての性能評価につながることから、利用者の立場からの機器開発、国内市場が縮小する一方でのグローバル化が求められている。我が国が先鞭をつけたメタボローム研究であるが、疾患との関連に関して多くの報告がされつつあり、継続的支援戦略が求められている。

すべての分野で米国の優位性が目立っているが、BGI に代表されるように近年中国の台頭が顕著であり、多くの外資系製薬企業が日本国内の研究所を閉鎖して拠点を中国に移したことからも明らかである。以前からも指摘されていることであるが、情報生物学分野をはじめ各分野で異分野との融合が求められているにもかかわらず、人材の流動性が低い我が国では人材育成が進んでおらず、ドラスティックな構造改革が求められる。一例としてシステム生物学分野は黎明期には我が国がリードしていたが、従来の学科、講座の枠組みにとらわれず、実験と理論が融合した研究機関を増やさねば、日本は次世代ライフサイエンスの主戦場で諸外国に致命的な後れを取ることになりかねない。

2.2.1.2　中綱目ごとの比較

◆ゲノミクス、ＤＮＡ解析技術国

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	↓	次世代シークエンサー [1] という技術革新により医学生物学における研究トレンドの変化が起こったにも関わらず、導入が遅れ、その結果、次世代シークエンサーを利用した DNA 解析技術の開発や、その臨床医学研究や農学研究、環境学研究への応用が遅れている。今後に向けて、次世代シークエンサーを利用した大規模ゲノム解析プロジェクトの立ち上げなどが必要でもあるにもかかわらず対応が遅れており、状況が改善する見通しが立っていない。
	技術開発水準	△	→	現在の研究トレンドから遅れているのは、大学国立研究機関と同様であるが、次世代シークエンサーの次のシークエンサーを開発するために、日本企業の持つ要素技術や製造スキルが注目されている部分があり、一部企業でそれに対応していこうという動きがある。次世代シークエンサーの応用についても、海外の次世代シークエンスサービス企業等と組んで進めようという動きがみられる
	水準	×	↗	日本企業は、一部の要素技術はあるものの、生物工学、化学、ソフトウエア開発で遅れており、これらと、進んでいる計測技術や機械工学を組み合わせて、独自にシステムを開発する能力に欠けている。また、ベンチャーを育てる環境がなく、ゲノム解析技術を応用した医療向け個人向けのサービスも育ちにくい状況である。
米国	研究水準	◎	↗	次世代シークエンサーを 50 台以上もつセンターが 4 か所あり、10 台程度持つセンターは多数に上っている。2008 年の危機では成長戦略の 1 つとして基礎科学の充実がうたわれており NIH などの予算規模は 1.5-2 倍に増えた。このため、医療を中心とした大規模ゲノム解析プロジェクト [2] が次々と打ち出されており、研究トレンドの変革を先導している。2012 年の NIH 予算は縮小の方向であるが、民間・自治体（州や市）主導でゲノムセンターを立ち上げる動きも活発化しており、医療の基盤研究手段として、ゲノム研究が定着しつつある。
	技術開発水準	◎	→	米国における技術革新は大学とベンチャー企業に担われていて、大企業が技術革新を担っている日本とは異なる。次世代シークエンサーの次のシークエンサーを開発している（ベンチャー）企業はほとんど米国に存在している。また、それに対応したバイオ IT 技術開発も活発である。ただ、経済全体が悪いので、公的部門ほどの勢いはない。
	産業技術力	◎	↗	次世代シークエンサーを販売している企業は現在すべて米国の企業であり、現状ではその先も米国企業が中核を担うと考えられる。ゲノム解析技術を応用した医療向け個人向けのサービスも育ちつつあり、FDA による規制が話題になっている。医薬品開発におけるゲノム解析技術の応用も最先端を走っている。
欧州	研究水準	○	→	次世代シークエンサーを 50 台以上もつセンターは英国 1 か所であり、それ以外の国は日本と似た状況である。ただ、ゲノム研究に対する認識は日本と異なっており、医療応用に向けた大規模ゲノム解析プロジェクトはいくつも立ち上がっている。これらのプロジェクトは、シークエンスを欧州内でできない場合は米国のセンターもしくは中国の BGI と組む戦略をとっている。欧州における経済的な問題で研究費の削減の可能性のある点が懸念材料である。
	技術開発水準	○	→	次の次のシークエンス技術として注目されているナノポア [3] は英国のオックスフォードにあることで分かるように、数は少ないながら、ゲノム解析技術開発ベンチャーが存在し、技術力も高い（次世代シークエンサーのいくつかは大本は欧州発である）。公的医療システムは充実しており、それらにゲノム解析の成果を取り込んでいこうという取り組みが地道に続けられている。
	産業技術力	○	→	個人向けゲノム解析情報サービスで、もっとも大きな注目を集めるデコード社はアイスランドに位置する。アイスランドの半分以上の成人の医療情報を背景に疾患関連の SNP 情報などを取得供給している会社である。日本は欧州と同様に公共医療システムが充実しているが、このような産業を生み出す社会的基盤に欠けている。

中国	研究水準	○	↗	次世代シークエンサーを 150 台以上もつ世界最大のシークエンスセンターである BGI があり、そのセンターの実力は欧米の大規模センターに匹敵しつつある。実際、欧州と同時に世界で 2 番目となる個人ゲノム配列を発表した（最初のアジア人個人ゲノム配列の決定でもある）。このセンターがてこになって、徐々に中国内のゲノム研究レベルがあがりつつある [4]。医療以外にも、農業、特にゲノム育種に関心が高い。
	技術開発水準	×	→	独自にシークエンサーを開発する能力はない。IT 能力も現状では高いわけではない。しかしながら、上記のセンターを中心に、欧米と共同で様々な研究プロジェクトを行っており、その過程で様々な人材が育ちノウハウが蓄積していくものと考える。したがって、長期的には、独自の技術革新を起こす基盤が築かれうる。
	産業技術力	△	↗	豊富な投資資金があり、欧米のゲノム解析拠点のコピーを一夜で出現させる力がある。人材も欧米で活躍する多数の中国人研究者がおり、彼らをトップとして呼び戻すことで拠点の運営には困らない。また、国内にはよく教育された若い人材が豊富である。このため、拠点の運営コストは欧米より安価にできる。以上の点から、欧米のゲノム解析サービスの一翼を担う形での産業化が日本より容易である。
韓国	研究水準	△	→	次世代シークエンサーが 50 台を超えるような大規模シークエンスセンターがないのは日本と同じである。もっとも、10-20 台持つ中規模センターを稼働させたのが日本より早く、2 番目のアジア人の個人ゲノムは韓国グループが決定した [5]。ただ、ゲノム研究を担う研究者がもともと少なく、研究費も限られ国際共同研究にも消極的であるため、ゲノム解析分野に大きなインパクトを与えるに至っていない。
	技術開発水準	×	→	独自にシークエンサーを開発する能力はない。IT 能力も現状では高いわけではない。また、欧米と共同で本分野の研究開発を進めているわけでもないので、本分野で韓国企業がインパクトを与えるような技術革新を起こす可能性は低い。ただ、途上国向けに冷蔵庫に保存する必要のない PCR 試薬キットを開発した実績もあるので、所謂、ブルーウォーター戦略で、思いがけない方向の技術革新を起こす可能性は残っている。
	産業技術力	△	→	韓国は大規模医療機関を選別して国主導でインフラ整備を行いアジアにおける治験のメッカになっている。今後、治験では被験者の個人ゲノム情報が必要となる。韓国内の中規模センターと治験センターが連携して個人ゲノム解析サービスが立ち上がる可能性がある。もっとも、現在の規模では世界的なインパクトを与えるには至らないであろう。
全体コメント：2007 年頃から始まった次世代シークエンサーという技術革新と、それにともなうゲノム研究におけるトレンドの加速的変化に、日本が対応できていないのが現状である。ゲノム研究はゲノムを対象とする 1 分野から医学生物学研究をささえる基盤的技術に変化しており、この現状には問題が多い。しかも、欧米を中心にゲノム解析技術を応用した臨床医学研究が大規模プロジェクトとして推進されつつあり、その成果が医療の場で応用されようとしている。これまでの医療にゲノムという新しい面を付加するものであり、社会的な影響も大きい。米国は、この技術革新の担い手であり、成長戦略として科学研究投資を重視している姿勢と相まって、各フェーズにわたって世界をリードしている。欧州は、経済的困難により、シークエンサーへの設備投資は少ないものの、充実した公的医療システムの強みを生かし、ゲノム解析技術を応用した臨床医学プロジェクトを米国・中国と共同して推進し、技術革新の実を取ろうという姿勢である。中国は、豊富な投資資金を背景に世界最大のシークエンスセンターを立ち上げ、それをテコに、欧米との共同研究を推進し成果だけでなく、人材の育成やノウハウの蓄積の遅れを一気に挽回しようとしている。韓国もこの変化に対応しようと努力しているが、何分にも、現状では規模が小さく世界的なインパクトを与えるに至っていない。日本は、これまでの研究の蓄積から潜在的な発展の可能性は高いと考えられる。現状の遅れを打開する方策が必要である。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　宋碩林 , 一戸敦子 , 菅野純夫 .　実験医学　28:1442-1448, 2010.
[2]　一戸敦子 , 宋碩林 , 菅野純夫 .　実験医学　28:3006-3013, 2010.
[3]　宋碩林 , 一戸敦子 , 菅野純夫 .　実験医学　29:607-614, 2011.
[4]　中国シークエンスセンター BGI の発表論文数：次世代シークエンサー発売後
2007 年　6 報（Nature　0、Science　0、Nature 姉妹紙　0）
2008 年　4 報（Nature　0、Science　0、Nature 姉妹紙　0）
2009 年　8 報（Nature　0、Science　1、Nature 姉妹紙　1）
2010 年　31 報（Nature　5、Science　2、Nature 姉妹紙　5）
[5]　Kim JI, et al. Nature 460:1011-1015, 2009.

◆パーソナルゲノム・ゲノム疫学・疾患ゲノム

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	パーソナルゲノムは、次世代シークエンサーの保有が未だ 35 台 [1]、他国と比べると大変遅れている。1000 人ゲノム [2] に参加できず。ICGC[3] には参加（500 人以上配列決定予定）。また脳疾患ゲノム情報で進行中 [4]。JSNP DB 整備 [5]、世界初の GWAS [6]、国際 HapMap 計画参画 [7]。患者コホート、20 万人 30 万症例のバイオバンクジャパン [8] を背景に、GWAS は多くの成果をあげた。2011 年 Nature Genetics 誌上論文数は、エクソーム疾患解析は 7、ヒト全ゲノムシークエンスは 1（肝臓がんゲノム [9]）、GWAS は 7。ゲノム疫学は、現在 1 ～ 10 万人規模のコホートが複数あるが、疾患解析に十分に大規模な疫学コホートはなく [10]、ゲノムはこれから。成果は一部 [11]。「アクションプラン」開始、エコチル調査も 2010 年開始 [12]。個人ゲノムの公開の倫理問題は、京大中心の検討グループ。
	技術開発水準	△	↘	次世代シークエンサーは、米国と対等に進められる技術は皆無。統計解析のできる研究者が極めて少数。医療現場向けに SNP タイピングを高速・安価・精度良く行う技術を確立中 [13]。長期的コホートは資金・人材の雇用の存続面で困難。遺伝子解析の急速な進歩に対応する予算、倫理面、高い脱落率の問題。統計学、疫学、ゲノム解析の専門家の関与が十分でない。
	産業技術力	×	→	ゲノム解析に必須である新型シークエンサーの開発の動きは全く無い。海外から輸入した機器による受注解読や、中国の BGI への委託を受注するベンチャーがある。高精度解析手法が出されたが [14]、持続的展開や産業への展開はまだ。今後の解析に必須なスパコンは、東大医科研、大型計算機センター、次世代スパコンがあるが、使用方法の具体的方針はまだ途上。臨床現場にはゲノムの利用、遺伝子型の検査の考え方がまだ浸透していない。
米国	研究水準	◎	↗	シークエンスは、Venter、Watson、急性骨髄性白血病患者の全ゲノム解読が一早くなされた [15]。1000 人ゲノムプロジェクト [2]、ICGC[3]、TCGA[16, 17] を主導。ゲノム解析センターでは新型の高速シークエンサーの導入と評価。次世代シークエンサーの保有は 690 台 [1]。GWAS は順調に展開。国際協力も目立つ。2011 年 Nature Genetics 誌上論文数は、エクソームは 8、ヒト全ゲノムシークエンスは 8（メチル化解析 1 例を含む）、GWAS は 12（2010 年の 62 に比べ大幅に少ないが、シークエンスデータの解析にシフトしたと考えられる。12 のうちメタ解析は 5）。疫学コホートは、ゲノムコホートに速やかに移行し、GWAS と連動 [18]。Personalized Medicine Coalition (PMC) 設立。200 の研究機関が社会教育やコンセンサスへ。広く厚い統計数学、情報科学の研究者層。
	技術開発水準	◎	↘	ベンチャーにより GWAS チップ（Illumina 社と Affymetrix 社）、次世代シークエンサーが開発され、さらに次の世代のシークエンサーも開発中（Pacific Biosciences。Life Technologies の Ion Torrent）。1000 ドルゲノムを目標とする技術開発に NHGRI が出資（2010 年 9 月）[19]、近い将来達成見込み。診断法の具体的な問題が、GWAS、パーソナルゲノム、ゲノム薬理学に関し、現在の研究体制の進展、問題点から臨床現場での利用方法、倫理問題や社会システムまで広く議論中 [20]。企業の遺伝子検査キットの信頼性調査開始（NIH）[21]。
	産業技術力	◎	↗	GWAS チップ、454、Solexa、SOLiD、HiSeq2000、次期 Pacific Biosciences などの次世代シークエンサーなど、ゲノム関連機器の開発と生産は米国の独壇場。1000 人ゲノムプロジェクト [2]、CNV 研究の成果がチップ上に載せられている。また個別化医療を推進するバイオテクノロジー企業が既に存在 [22]。ベンチャーから大企業への発展例が多い。医療や創薬・薬の認可の場でのゲノムの利用、遺伝子型の検査の考え方が、FDA の規制やオバマ法案により浸透・運用へ。個人ゲノム解析サービスの販売会社に、FDA の認可が必要と通達。遺伝子情報の扱いに関し、2008 年に Genetic Information Nondiscrimination Act 法案可決。

欧州	研究水準	◎	→	シークエンスは、センター集中していないが [1]、Sanger は 1000 人ゲノム [2] や ICGC[3] に関わるので多い。次世代シークエンサーの保有は 344 台（うち英国が 140 台）。アフリカ系人種のゲノム [23]、欧州系人種の全ゲノムシークエンス [24]、がんゲノムでいち早く多くの成果を多く出している [25]。1000 人ゲノムプロジェクト主要参加 [2]。GWAS は、Wellcome Trust を中心に順調。Wellcome Trust case-control consortium (WTCCC) の多大な貢献 [26]。2011 年 Nature Genetics 誌上論文数は、エクソームは 7、全ゲノムシークエンスは 5、GWAS は 24（2010 年に続き、米国より多い。大規模化するために国際協力が重要になったため。うちメタ解析が 7）。Oxford、Wellcome Trust を中心とした統計解析のグループが大きな貢献。ゲノム疫学は、UK Biobank 50 万人 [27]、アイスランド deCODE コホート、ENGAGE (European Network of Genetic and Genomic Epidemiology: EU、カナダ、オーストラリア)。また EPIC（WHO がん研究機関 9 カ国 42 万人）がある。 Treat1000 開始。倫理問題の取り組みは、UK Biobank で検討された [27]。特筆すべきはフィンランドで、20 万人のバイオバンクを持ち、組織サンプルを持つために、ゲノムやトランスクリプトーム、エピゲノム、メタボロームなどの研究が進む。また英国の資本を受け、中国 BGI に外注することによって、フィンランド人の大規模な全ゲノムシークエンスを計画中。
	技術開発水準	△	→	米国のような次世代シークエンサー開発の動きはない。英国とともに、スペインなど各国ともシークエンシング施設やスパコンへの集中的な投資を行い、成果をあげている。アルゴリズム開発、ソフトウエア開発と解析能力は、米国同様に順調。
	産業技術力	○	→	個別化医療を推進するバイオテクノロジー企業は、DeCODE Genetics（アイスランド、疾患の診断検査、個人向けゲノムシークエンス＝キット販売）、DecodeMe（アイスランド、疾患の診断検査＝全ゲノム、がん、心疾患など）がある。アイスランド、エストニア、スウェーデンは、公的、しかしベンチャーが商業実施権をもつコホートを持つ。
中国	研究水準	○	→	北京ゲノム研究所に 180 台以上の高速シークエンサーを導入 [1]、世界最大のシークエンシング能力をもつ。HapMap[7]、1000 人ゲノムプロジェクト [2]、最初のアジア人ゲノム（漢民族）[28]、ICGC へ大規模参加 [3]、ゲノム DB（参照ゲノム）の構築を見据えた論文を出版 [29] など、大躍進。2011 年末までに 1 ～ 2 万人のゲノムをシークエンスする見込み [1]。2011 年の Nature Genetics 誌上論文数は、エクソームは 3、GWAS は 10（大躍進。うち中国内でのメタ解析が 3）。コホートは､GWAS 用のコホートを持っているが、ゲノム疫学は不明。全体とし、具体的プロジェクトは公表していない。
	技術開発水準	○	↗	米英の大型ゲノムセンターに匹敵する（以上の）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、今後シークエンスを中心とした研究のための設備のさらなる増大とバイオインフォマティクス・コンピュータ設備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。北京ゲノム研究所内では 2000 人のインフォマティクス研究者／技術者が雇用されている。
	産業技術力	○	↗	北京ゲノム研究所内で、米国 Illumina 社の HiSeq2000 を大量に用い、人件費の安さと技術員の豊富さを背景とした、ゲノムシークエンス受注ビジネスを確立し、世界の公的機関や私的企業からの受託解析事業を本格化。また新型シークエンサー開発を将来自国で行う可能性が大、世界最速スーパーコンピュータランキングで中国の天河一号 A が米国を抑えて 1 位を獲得、解析用計算機開発が躍進。バイオインフォマティックスチームが展開する産業も大きくなると予想される。
韓国	研究水準	△	↘	情報は少なく、小規模である。シークエンスは、次世代シークエンサーを 29 台持ち [1]、早くから韓国人の全ゲノムシークエンス論文出版 [30]。GWAS は、KNIH を中心とした GWAS のための患者コホート KARE（30 万人）による成果 [31]。また Korean Metabolic Syndrome Research Initiative study（27,000 人のコホート）や Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium (KKDGC) による成果 [32]。2011 年の Nature Genetics 誌上論文数は、エクソーム 1、全ゲノムシークエンス 1（同時に RNA-seq も)､GWAS が 1。全ゲノムシークエンスをした Seo、SJ のグループと GWAS グループ (KNIH など) が異なる。グループ間の連携や、国際協力が極めて遅れている。
	技術開発水準	×	→	新たな動きは全く伝わってこない。
	産業技術力	×	→	コンピュータ、ネットワークその他の電子機器産業のポテンシャルから、次世代シークエンサーに基づくパーソナルゲノムの解析や、医療社会システムの体制のインフラ整備がこれから強くなる可能性もあるが、現状では新たな動きはまだないようである。

全体コメント：現在、世界の大潮流の次世代シークエンサーと活用については、日本は、ヒトゲノム計画終了宣言の後、「多様性」への理解が乏しく、予算もなく、研究や開発を大規模にできなかった。そのため技術は皆無で、また極めて重要で参画・大きな貢献をすべき全ゲノムの国際プロジェクトが複数あるのに、参加できていないか、大変小さな貢献にとどまっている。米国は、シークエンスセンターを解散せず維持し、先端技術開発と大規模データ生成がなされ、医学全体に貢献、特に情報処理の高度化が並行して行われている。欧州は、シークエンス技術はないが、機器購入が順調であり、英国を中心として大規模な応用研究が進行。中国は国家戦略としてゲノム研究を推進しており、特に機器の米国からの導入が目覚ましく、シークエンスを受注するビジネスモデルを確立した。GWAS は、日本は個人の遺伝情報に応じた医療の実現などのプロジェクトにより推進され、とくにバイオバンクジャパンは大規模で疾患研究に強く、成果が出つつある。欧州や米国、そして日本の一部では国際協力が行われ、より大規模化しつつあることが特筆すべき点。疫学コホートは、まだゲノムベースで十分に大規模といえるものはなく、また長期存続のための経費の捻出が懸念される。アジアの中では先行しているが、米英に比べると歴史が浅く、実際の運用方法でも遅れている。人材の雇用など、将来にわたる継続的な予算措置などが必要であろう。また自治体、市民、教育委員会などとのコンセンサスが十分でなく、断念、中止による高い脱落率の問題がある。研究計画、解析・解釈に統計学、疫学、ゲノム解析の専門家の関与が十分でない。米国はブロード、ハーバード、MIT、ワシントン大を中心とし、英国はオックスフォードを中心として統計数学、情報科学の研究者が、大変広く厚い。2011 年は 2010 年に比べ、GWAS が世界中に広まった（Nature Genetics 誌上論文数は日本 7、中国 10、韓国 1、その他アジア 3、米国 12、欧州 24、オーストラリア 5、国際コンソーシアム 2）が、米国と欧州が急に少なくなっている。これは次世代シークエンサーによるエクソームや全ゲノムシークエンスへの投資を急速に行っているためと考えられる（エクソームは米国 8、欧州 7、全ゲノムは米国 8、欧州 5)。GWAS は人口と予算の多い中国がこれから多くなると考えられるが、遺伝的背景を考慮したメタ解析が中心となろう。次世代シークエンサーの保有台数は [1]、米国 690、欧州 344（うち英国 140)、中国 218、カナダ 88、オーストラリア 70、日本 35、韓国 29、台湾 28、インド 23、シンガポール 16、ブラジル 16、西アジア 12、アフリカ 12、ロシア 11 など、全世界に広がっており、現時点での総数は 1,611。開発国は米国のみで、各国は、シークエンサーの購入か外注かの選択と試薬への投資をいかに行うかが鍵になっている状況である。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Feature News. Nature 467:1026-1027, 2010.
[2] Altshuler D, et al. Nature 467:1061-1073, 2010.
[3] ICGC　http://www.icgc.org/
[4] 文部科学省科学研究補助金新学術領域研究
http://www.personal-genome.jp/
[5] JSNP DATABASE　http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/
[6] Ozaki K, et al. Nat Genet 32:650-654, 2002.
[7] The International HapMap Consortium. Nature 426:789-796, 2003;
The International HapMap Consortium. Nature 437:1299-1320, 2005;
The International HapMap Consortium. Nature 449:851-861, 2007.
[8] http://www.biobankjp.org/
[9] Totoki Y, et al. Nat Genet 43:464-469, 2011.
[10] Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS、11 万 5 千 人、http://jals.gr.jp/)、久山町研究 (8,000 人、http://www.med.kyushu-u.ac.jp/envmed/)、吹田スタディ (14,400 人、http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/epidemiology/ep_001.html)、長浜コホート (1 万 人、http://www.city.nagahama.shiga.jp/index.cfm/9,3709,19,158,html)、山形大学医学部（http://gcoe.id.yamagata-u.ac.jp/jp/cohort/index.html)、平山（国立がんセンター）の調査 (265118 人)、環境省コホート (121610 人)、文部科学省コホート (110792 人)、厚生労働省コホート (I) (5 万人)、厚生労働省コホート (II) (6 万人)、東北大コホート (5 万人)、岐阜大コホート (3 万人)、山梨大学医学部、J-MICC study (日本多施設共同、11 ヶ所、6 万人)
[11] Kubo M, et al. Nat Genet 39:212-217, 2007.
[12] 環境省 子どもの健康と環境に関する全国調査「エコチル調査」

http://www.env.go.jp/chemi/ceh/
[13] 臨床現場向け全自動 SNP タイピングシステム
http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/press/2005/050927/index.html
[14] Fujimoto A, et al. Nat Genet 42:931-936, 2010.
[15] Levy S, et al. PLoS Biol 5:e254, 2007.
Wheeler DA, et al. Nature 452:872-876, 2008.
Ley TJ, et al. Nature 456:66-72, 2008.
[16] TCGA (The Cancer Genome Atlas)
http://cancergenome.nih.gov/
http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/tcgaHome2.jsp/
[17] Cancer Genome Atlas Research Network Nature 455:1061-1068, 2008.
Verhaak RG, et al. Cancer Cell 17:98-110, 2010.
[18] 1948- ハーバード フラミンガム研究（オリジナルコホート 5209 人 [心臓研究]、オフスプリングコホート 5124 人、第 3 世代コホート 4095 人 [http://www.framinghamheartstudy.org/]）、1976- ハーバード 女性看護婦（12 万人 Nurses' Health Study）、1986- ハーバード 男性保健職（5 万人 Health Professional Follow up Study）、2007- Personal Genome Project（PGP、個別化医療を目的としたゲノム疫学コホート 10 万人）、2007- カナダを中心とした Public Population Projectin Genomics (P3G) ゲノム疫学国際コンソーシアム、2006- Genetic Association Information Network (GAIN) 、2000- Pharmacogenomics Research Network（PGRN、NIH 主導の薬理ゲノミクス）、2009- Treat1000（ドイツと米国の 100 人のがん患者による個別化医療）
[19] NHGRI プレスリリース 2010 年 9 月 13 日 .
[20] Manolio TA. N Engl J Med 363:166-176, 2010.; Ashley EA, et al. Lancet 375:1525-1535, 2010.; Tucker T, et al. Am J Hum Genet 85:142-154, 2009.; Feero WG, et al. N Engl J Med 362:2001-2011., 2010.; Altman RB, et al. Nat Rev Genet 12:69-73, 2011.
[21] NIH NOT-OD-10-101 (2002 年 5 月 28 日).
[22] Ignite Institute（個別化医療に向けた体制づくり）、23 and Me（多型解析による個人向けゲノムシークエンス＝キット販売）、CollabRx（がん患者への個別化医療確立を目指したゲノム解析）、Illumina（次世代シークエンサーによる個人ゲノムシークエンス）、Knome（バイオメディカル研究者に向けた全ゲノム・エクソームシークエンス）、MEDomics（ミトコンドリア病の診断検査，患者・医療機関向け全ゲノムシークエンス）、Navigenics: 医療機関を介した遺伝子診断検査＝キット販売）、Celera Genomics（疾患の診断検査＝心疾患など）、Genomic Health: 疾患の遺伝子検査（乳がん、大腸がん）、Complete Genomics（個人向けゲノムシークエンス＝キット販売）、DNA Direct（多種疾患の遺伝子診断の体制づくり）
[23] Bentley DR, et al. Nature 456:53-59, 2008.
[24] Tong P, et al. Genome Biology 11:R91, 2010.
[25] Campbell PJ, et al. Nat Genet 40:722-729, 2008.

[26] Wellcome Trust Case Control Consortium. Nature 447:661-678, 2007.
[27] http://www.ukbiobank.ac.uk/
http://www.mrc.ac.uk/Newspublications/News/MRC006964
http://www.wired.com/medtech/health/news/2002/05/52176
[28] Wang J, et al. Nature 456:60-65, 2008.
[29] Li R, et al. Nature Biotechnol 28:57-63, 2010.
[30] Kim JI, et al. Nature 460:1011-1015, 2009.; Park H, et al. Nat Genet 42:400-405, 2009.; Ju YS, et al. Nucleic Acids Resarch 38:e190, 2010.; Hong D, et al. Nucleic Acids Research 39:D883-D888, 2011.
[31] Kyung-Won H, et al. Genomics & Informatics 8:101-102, 2010.; Cho YS, et al. Nat Genet 41:527-534, 2009.; Bo-Yong L, et al. Genomics 97:101-105, 2011.
[32] Jee SH, et al. Am J Hum Genet 87:545-552, 2010.; Kim JJ, et al. Hum Genet 129:487-495, 2011.

◆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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	ヒトメタゲノム分野においては、研究コンソーシアム（HMGJ）が、日本人腸内メタゲノム研究成果を 2007 年に、欧州 MetaHIT グループと共同で欧州人、日本人、米国人の腸内メタゲノム研究成果を 2011 年 2 月に公表したが、日本独自の大規模メタゲノム研究の実施が滞っている。環境メタゲノム解析分野においては、水圏や土壌、さらには共生細菌叢やバイオリアクターなど、多くの小規模プロジェクトが動き出しているが、その動きは小規模である。大規模な予算の集中投資が本分野発展の鍵であると考えられる。特に米欧中を中心とした地球規模メタゲノムプロジェクト earthmicrobiome project がスタートし、今後さらに世界との格差が広がるものと思われる。また、米国では医療、健康、農業などの分野のみならず、建築などの分野とも融合し始めており、次世代の環境科学において格差が広がる事が懸念される。
	技術開発水準	○	→	ゲノム・メタゲノム解析は、シークエンシング以降はバイオインフォマティクスによる解析が研究の大部分を占める。日本では、2007 年のヒト腸内メタゲノム研究の成功を受け、新規バイオインフォマティクス技術が誕生しており、現在も世界標準になっている技術も少なくない。しかし、欧米中が中心となった巨大プロジェクトが立ち上がっている現状では、これらプロジェクト発の最新のデータに基づく新規技術が出始めており、日本がこれまで培ってきた技術ならびにアドバンテージは、徐々に失われつつある。特に新型シークエンサー由来の配列マッピングやアッセンブル技術は、熾烈な国際開発競争が繰り広げられており、日本においても当該分野に情報科学の専門家の参入を促す必要がある。
	産業技術力	△	↘	産業界でもメタゲノム研究に対する期待は高く、製薬企業、食品企業、化学関連企業、健康産業など数多くの企業が参入を検討している。また農業の高度化、精密化にあたり、土壌の制御を目的としたメタゲノム研究に興味をもっている企業も多い。メタゲノムが対象としている微生物は、地球上あらゆる場所に存在している事から、その応用範囲も極めて広く、建築業界など想像を超えた新たな融合も開始されている。また、メタゲノム解析における大量のデータ解析の高速化、複雑な統計解析を簡易化する事を目指したクラウドの利用に関しても IT 企業が興味を示している。しかし、これら企業にメタゲノムに関するノウハウおよびメタゲノム情報の産業利用に関する知識が不足しているため、本格的な参入には至っていない。可及的速やかに産学連携を実現し、新規産業の創出を図るべきである。
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、ヒトおよび環境メタゲノムを問わず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。特に、NIH/HMP 主導で進められるヒト常在菌のメタゲノム研究（約 130 M ドル /5 年）の発展が大きい。このほか、産業有用遺伝子や細菌を発見するための、環境細菌叢のメタゲノムプロジェクトが DOE（Department of Energy）/JGI(Joint Genome Institute) 主導で立ち上がっている。Moore 財団が投資した JCV 研究所の GOSS プロジェクト、既述した earthmicrobiome プロジェクトなど巨大なプロジェクトも進んでいる。また、政府主導で微生物を徹底的に利用する方針が打ち出されており、省庁を横断し全米を挙げて取り組んでいる。
	技術開発水準	◎	↗	大量のメタゲノムデータを生産する次世代シークエンサーの開発も引続き実施されており、数年先までのロードマップを公表している。さらに、膨大なデータをネットワーク経由で転送するための、超高速インターネット技術の開発にも DOE が 2009 年に大規模予算を捻出しており、2011 年秋に 100 Gbp による転送を実現した。また参照配列となる個別菌のゲノム解析、データベース開発など、今後のメタゲノム研究をトータルでバックアップ可能な環境を整備しつつある。また、多くの大学においてバイオインフォマティクス教育も本格化しており、優良な人材を育成し輩出しつつある。
	産業技術力	◎	↗	腸内細菌叢と肥満等の疾患との関係性について研究成果が出てきており、ヒトの健康とヒト常在菌との関連性に基づく新規ビジネルモデルが出始めている。今後さらなる研究成果を受け、大学から企業への技術移転が促進するものと思われる。上述の HMP などは、発酵食品企業であるダノン社（過去にヨーグルトで訴訟問題となった）や P&G などが協賛企業として参画している事からも、ベンチャー企業のみならず大企業も本格的に本分野への参入を開始している。また、IndoorAir2011 という、建物内環境を議論するシンポジウムに J.C.Venter 氏が招待され、メタゲノム研究分野と建築分野とが融合しつつあり、新たな産業の創出へ向けて積極的な動きが見受けられる。

欧州	研究水準	◎	↗	ヒト腸内細菌叢メタゲノム解析を目的とした MetaHIT（Metagenomics of the human intestinal tract）プロジェクトが 2008 年 1 月より公式に開始された（3000 万ユーロ／4 年）。本プロジェクトにおける大規模シークエンスは中国 BGI が担当している。当初、研究水準は日本と同等または若干下と考えられていたが、公的資金および大企業の投資による MetaHIT プロジェクトの本格的稼働により、一気に米国並かそれ以上の研究水準に達した。さらに、300 名を超す検体の解析が進行中で、近日中には特定の疾患と腸内細菌との関係性など、より具体的な研究成果も出る予定である。驚くべき事に、日本の某大企業が腸内細菌叢研究への研究費出資を決定した。この事は我が国の当該研究分野にとって驚きと落胆の事実として受け入れられた。産学連携機能のさらなる強化をすべきである。
	技術開発水準	◎	↗	欧州全体として、米国並かそれ以上の技術開発水準を有している。フランスは酪農に関するメタゲノム、英国は世界の標準と称する土壌をもちいた土壌メタゲノム（Terragenome プロジェクト）、ドイツは環境メタゲノムを中心として研究を進めており、欧州全体としてのみならず、いずれの国も独自のメタゲノム分野への参入を開始している。また、メタゲノム解析における最も重要なバイオインフォマティクス技術においては、ドイツのハイデルベルグに本拠地を置く EMBL が圧倒的であり、ここでのバイオインフォマティクス技術の発展は特筆すべきものである。さらに、同じくドイツの Tübingen 大学開発の MEGAN など、解析パイプラインの標準化も進みつつある。また、メタゲノムデータから新規機能酵素を探索する技術も進んでおり、今年中に成果が公表される見込みである。
	産業技術力	○	↗	HMP において協賛企業となっていたダノン社が、MetaHIT においても協賛企業となっており、ヒトメタゲノム研究を積極的に新規産業に結びつけようとしている。フランスは発酵産業、ドイツは環境産業が得意分野であり、これらの企業がいずれもメタゲノムに大きな関心を寄せており、今後本分野での新規産業創出が予想される。特にオランダでは、高度農業を国家挙げて推進しており、水耕農業や土壌の品質管理などにおいてメタゲノムの手法を取り入れようとしている。
中国	研究水準	○	↗	MetaHIT プロジェクトにおけるシークエンスセンターとして機能しており、2010 年には BGI 主導で 124 人の欧州人の腸内メタゲノムの研究成果を Nature 誌から公表した。本成果は遺伝子カタログの範囲ではあるものの、非常に真面目な解析を実施しており、その水準は日米欧と比較しても遜色無いものである。しかしながら、学術的視点に立てば、新規の発見をもたらすような研究の方向性は見出せず、研究水準トータルとしては未だ日米欧からは遅れをとっている。
	技術開発水準	○	↗	BGI では 100 台を超える最新型シークエンサーと、大型計算機、200 人を超えるバイオインフォマティクス技術者を擁しており、その解析技術レベルは急速に高くなっており、評価に値する。現状では、次世代につながる技術の開発、新たな研究分野の開拓に関しては未だ貧弱であり、欧米と共同研究体制を組み、豊富な資金力を背景とした大規模研究を単に実施するのみというのが現状であるが、新たな技術のみならず、データそのものも公開しはじめており、今後は技術レベルも急速に向上すると考えられる。
	産業技術力	○	↗	現状では、ゲノム研究成果の産業界への応用などは特に実施されていないようであるが、他の産業同様、近い将来に独自の技術開発を成し遂げ、環境浄化や高度農業への応用を実施する可能性が高い。その下地となる基礎研究（農産物ゲノム解析、10,000 種細菌ゲノム解析等）は BGI 独自に進められており、今後も注視する必要がある。さらに、BGI では世界に向けたシークエンスサービスを展開しており、日本にも代理店が進出している。解析受託の低価格戦略により日本から農作物や日本人のゲノム情報などの極めて重要な情報が流出しつつあると言っても過言ではない。これは由々しき問題であり、日本も早急にゲノムセンター、データベースセンターなどを産学一体となり整備し、新産業に直結する最重要基盤情報を徹底的に保護する必要がある。
韓国	研究水準	△	→	大量シークエンスに基づいた大規模メタゲノム研究は皆無に等しい。2008 年後半頃から国際ヒトメタゲノム計画に参入したが、特に動きがある訳ではない。2010 年に入り、メタ 16S 解析など小規模な研究成果が多数出てきており、徐々にではあるが、本分野への参入を開始しつつある。キムチやマッコリ（酒）におけるメタゲノム解析などを実施している。
	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。バイオインフォマティクス技術レベルも低く、現状では大規模メタゲノム解析を独自に研究できる水準には無いと思われる。
	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 HMP、欧州 MetaHIT の巨大プロジェクトが本格的に稼働しはじめ、特に MetaHIT ではより具体的な成果が出始めた。中国 BGI はこれらプロジェクトと深く関わり、本分野においても存在感を示し始めている。このような欧米中の発展の背景には、本分野が次世代の大型産業の基盤となり得る数少ない研究分野のひとつであるという認識があるためで、したがって大規模な研究開発予算を本分野に投じる結果となっている。産業界もこれに追随する形で本分野に参入を開始しており、産学連携からの新たなビジネスモデル創出を加速させている（MetaHIT から出て来た HITchip など）。一方、我が国においては、すぐれた研究者は育っているものの、ゲノム・メタ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、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、欧米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。また、新産業創出の点でも諸外国に大きく遅れをとる可能性が高く、産学連携を促進し早急に手を打つ必要がある。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆エピゲノム【測定とＤＢ】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	質の高いエピゲノム研究が推進されている [1-4]。日本では質の高いエピジェネティクス研究は数多く推進されているが、エピゲノム研究とは必ずしも結びついていない。両者を結びつけるためには手短な所にエピジェネティクス研究者が使いこなせる形で（それぞれの特殊な用途、実験手法を研究開発出来る形で）次世代シークエンサー等のエピゲノム解析装置が存在する事が必須である。ほぼ全ての国立大学に次世代シークエンサーが導入されている一方、政府によりシークエンスセンター拠点化が推進されており、各大学、研究機関のシークエンサーは一部を除きほとんどが稼働していない。逆に上記の目的はセンター化、拠点化では対応出来ない。個別用途に叶う使い方を如何に各大学、研究機関レベルで展開できるかに、日本のエピゲノム研究の未来はかかっている。そのためにはインフラの整備だけではなく人材育成（多変量データ、エラーを多く含むデータを扱いうる生物情報学者）が鍵となる。
	技術開発水準	◎	↗	例えば次世代シークエンサーの中には日本企業が開発を行っているものもある等、大学、企業ともに極めて高い技術水準にある。今後のエピゲノム研究の推進のためにはいくつかのブレイクスルーが必要となるが（例えば、検出感度の向上、組織からの効率良いサンプルの抽出法の開発等）、技術開発に於いても世界的に競える立場にある。
	産業技術力	○	↗	新薬開発、病理診断等エピゲノム解析技術、関連 DB が貢献出来る場面はあまたあるが、世界的に見てもまだ萌芽的な段階にある。日本においても個人研究の枠を出ない段階であるが、十分な契機さえあれば、次世代シークエンサーと情報処理技術の連携、活用により世界を先導出来るポテンシャルはある。
米国	研究水準	◎	↗	研究レベルは非常に高く、全ての関連分野において技術的にも基礎研究に於いても世界をリードしている。精神病やがんの病理診断をはじめ、様々な基礎医学の分野、環境生物学分野 [5-7] でエピゲノム解析が進展している。確かに国を代表するようなエピゲノムのメッカ , 研究所（MIT、Harvard）もあるが、個別の大学レベルでのエピゲノム研究も十分推進されている。
	技術開発水準		↗	大量のメタゲノムデータを生産する次世代シークエンサーの開発も引続き実施されており、数年先までのロードマップを公表している。さらに、膨大なデータをネットワーク経由で転送するための、超高速インターネット技術の開発にも DOE が 2009 年に大規模予算を捻出しており、2011 年秋に 100 Gbp による転送を実現した。また参照配列となる個別菌のゲノム解析、データベース開発など、今後のメタゲノム研究をトータルでバックアップ可能な環境を整備しつつある。また、多くの大学においてバイオインフォマティクス教育も本格化しており、優良な人材を育成し輩出しつつある。
	産業技術力	◎	↗	大学およびベンチャー企業が技術開発を共同で行っている。特にサンプルを増幅せずにシークエンス解析が可能な一分子型シークエンサーが開発され、世界に先行して大学との共同研究によりメチル化 DNA の解析技術など様々なエピゲノム解析に応用されている [8, 9]。一方で、決定的なブレイクスルーとなる技術開発はまだなされていない。
欧州	研究水準	◎	↗	いわゆるゲノム解析にとどまらず、最近では国際エピゲノムコンソーシアムに代表されるように官民一体となってエピゲノム解析、DB 化、そして技術開発に取り組んでいる。結果、創薬、病理診断等の応用を目指した実績が出始めている。十分な予算を背景に先導的立場を維持するものと考えられる。
	技術開発水準	◎	↗	早くから EU として、Epigenome NoE（The Epigenome Network of Excellence）に代表されるようにエピジェネティクス（エピゲノムと結びついた）研究を組織化し重点的に推進してきた [10]。全体として基礎研究の質は米国と比肩しており、NoE を元に新規技術開発 [11] も盛んである。また、国別に見ても早くから、エピゲノムの重要性を認識した戦略がとられており、地方大学のレベルでも、次世代シークエンサーによるエピゲノム研究が精力的に実施されている。研究の裾野も広い。
	産業技術力	◎	↗	技術レベルは高い。いわゆる「ゲノム」技術の開発そのものよりもそれをサポートする遺伝学的手法の開発に特筆すべきものがある。

中国	研究水準	△	↗	研究レベルは未だ低い。欧米留学帰国組がどの程度まで実力を発揮出来るかにかかっている。科学技術振興に相当の額が投入されており、いわゆる中国の一流大学、研究機関には次世代シークエンサーが複数台導入されている所も珍しくない。十分なインフラのもと研究水準が高まって行くと予想される。
	技術開発水準	◎	→	現在、BGI は米国、欧州各国にも受託サービス窓口を持っており、日本にも窓口が神戸に設立された。BGI に限って言えば、技術力はウェット、ドライ両面で抜きん出て高く、挑戦的な解析も行われている [12]。BGI を中心に積極的に国際的ポストゲノムプロジェクトにいくつも参加し、成果をあげている。
	産業技術力	○	↗	外資系の企業の力を借りて自国内でエピゲノム解析により主導される創薬、診断が自由度高く推進されるのではないかと考えられる。
韓国	研究水準	○	→	エピジェネティクス研究は盛んであり、国際的にも評価されている。それに伴いエピゲノム研究も盛んになりつつあるが、研究室レベルで実施されている段階である。
	技術開発水準	△	→	情報が少ない。
	産業技術力	○	↗	早期に国際エピゲノムコンソーシアムへの参加を表明した。エピゲノム研究を医薬産業へ生かす努力は政府主導で進められている。
シンガポール	研究水準	◎	↗	世界の著名な研究者、製薬企業、バイオ関連企業をバイオポリスに動員しており、研究レベルは非常に高く、応用研究も盛んである [13]。幹細胞関連のエピゲノム研究でも注目すべき独創的業績を数多く上げている。
	技術開発水準	◎	↗	シンガポールゲノム研究センター (GIS) に代表されるように国レベルで産学連携を促進し国際的にも極めて水準の高いエピゲノム研究を行っている。また、種々の技術革新にも意欲的に取り組んでいる。
	産業技術力	◎	↗	早い段階から製薬会社と共同でエピゲノム創薬に取り組んでいる。既に実績も出始めている。ベンチャー企業の設立も盛んである。米欧と比肩する水準にある。

全体コメント：本領域については、世界的にも今最も注目を浴びている分野であり、次世代シークエンサー、次次世代シークエンサー（感度の高い一分子シークエンサー）の登場により飛躍的に基礎研究、基礎データが集積して来ている。現在、世界の動向は、エピゲノム解析を少数細胞で行うことで発生、分化段階、種々の組織（病理組織を含む）ごとの情報をいかに抽出するかという点に焦点が当てられてきているがまだ大きなブレイクスルーは無い。この技術開発には欧米、日本がしのぎを削っている。また近年、質量分析装置による包括的なアセチル化タンパクの研究から、エピジェネティックマーカーの一つであるアセチル化が広く様々な DNA 結合タンパクで生じている事が判明しており [14] 従来考えられている以上にエピジェネティックな制御は複雑である可能性が示唆されている。

米国は、先駆的技術を次々と開発し、本分野を牽引する立場にある。ウェット面だけではなくドライの面でも成果は一流であり一地方大学のレベルでも、先端技術が活用され、トップレベルの論文が発表されている。また、データベースの整備も進んでいる。欧州においても早くから、Epigenome NoE（The Epigenome Network of Excellence）を立ち上げ、当該領域を牽引して来ただけあって、研究の裾野は広い。アジアにおいては中国よりも、むしろシンガポールが国家をあげてエピゲノム研究に取り組んでおり、米国、欧州と共同での研究成果も多く上がっている。中国では BGI および他の数機関に次世代シークエンサーが集中的に設置され、世界を相手に半分ビジネスとしてエピゲノム解析事業を展開している。BGI に限って言えば世界トップレベルの独創的な論文が数多く発表されており、ウェット、ドライともに充実していることを伺わせる。しかし、研究の裾野が広いとは言いがたい。日本は、いくつかの研究室では質の高いエピゲノム研究が推進されており、臨床、創薬への応用も視野に入れた研究が行われている。

今世界的に必要とされている上にも述べた技術開発などは個別研究レベルでこそ解決可能な問題であり、現段階でも日本が十分競争している分野である。そういう意味で地方大学も含め、各国立大学、研究所へほぼ 1 台ずつ導入されている次世代シークエンサーを生かした研究展開は我が国におけるエピゲノム研究の裾野を広げる意味で非常に重要であると思われるが、現在の国策はむしろ次世代シークエンサー等の技術の拠点集中化ばかりに目が向けられており、単に中国を追随しているという印象が強い。アジアでの日本のプレゼンスを主張していくためにはむしろ独自性の高いエピゲノム研究の展開を図るための下地（ウェット、ドライ、人材育成）を育成することにあると思われる。そのためにはエピゲノム研究を行っている研究室、技術のネットワーク化を既存のインフラの上で推進することを考えるべきである。また、国際的にも日本は中国、韓国に比して国際エピゲノムプロジェクト [15] への参加表明が遅れたこともあり、国際貢献の面でも出足の遅さが懸念されるところである。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Kim MS, et al. Nature 461:1007-1012, 2009.
[2]　Watanabe T, et al. Nature 453:539-543, 2008.
[3]　Wendt KS, et al. Nature 451:796-801, 2008.
[4]　エピゲノム研究最前線（医学のあゆみ　235 巻 10 号）2010.

[5] Petronis A. Nature 465:721-727, 2010.
[6] Jirtle RL, Skinner MK. Nat Rev Genet 2007 8:253-262.
[7] Katsnelson A. Nature 467:646, 2010.
[8] Flusberg BA, et al. Nat Methods 7:461-465, 2010.
[9] Clarke J, et al. Nat Nanotechnol 4:265-270, 2009.
[10] http://www.epigenome-noe.net/WWW/index.php
[11] Poser I, et al. Nat Methods 5:409-415, 2008.
[12] http://www.genomics.cn/en/research.php?id=24
[13] http://www.gis.a-star.edu.sg/internet/site/publications/publications.php
[14] Norris KL, et al. Sci Signal 2(97):pe76, 2009.
[15] European Union, Network of Excellence, Scientific Advisory Board. Nature 454:711-715, 2008.

◆プロテオミクス・バイオマーカー

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	基礎研究力はかろうじて維持しているが、研究の質、量共にトップを走る米国には遠く及ばない。苦労する割に成果を出しにくい分野であることから敬遠する研究者も多い。よって現在国内には生化学研究や分析化学研究の指導者が充分いないために、今後は研究者減少が予想される。高価な装置や試薬が必要であり、国内価格は米国の約 2 倍もするために研究活動を圧迫している。今後の底上げが必要である。
	技術開発水準	△	→	現在使われている装置の基盤を築いたり、解析ソフトの先駆けも行ったり技術力はあるが、最近では目だった成果がない。
	産業技術力	△	→	プロテオミクス関連市場は拡大しているが、国内企業が海外進出しているケースは稀であり、頼みの国内市場も厳しい状況にある。最大の顧客であり、かつプロテオミクスの最終出口である製薬会社に期待したいが、国内製薬会社も厳しい状況にあることと、臨床試験の多くが欧米で行われていることから、難しい状況にある。
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。周辺分野研究者の新規参入も多く、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。
	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。プロテオミクスの重要な出口の一つであるバイオマーカーについても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。
欧州	研究水準	◎	→	欧州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、特に世界のトップランナーがドイツ、スイス、スウェーデンにいることが全体の底上げに貢献している。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い。
	技術開発水準	◎	→	欧州は国によって経済状況が異なり、また動物実験など規制も様々であるため今後の展開を読むことは難しい。しかしプロテオミクス関連製品の有名ベンチャー企業であった Proxeon（米国 Thermo が買収）や検索エンジンの代表格である Matrix Science、データベースである SwissProt など欧州生れの技術や企業は多い。
	産業技術力	○	→	新薬の臨床開発では日本より盛んではあるが米国ほどではない。薬剤の承認は FDA よりも厳しいことが多く、市場の規模や伸びから多くは期待できない。
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。基礎研究原著論文の数は最近急増し、世界第 2 位の地位を確保している。また国際舞台へも積極的に出て行き、アジアでは最初の国際ヒトプロテオーム学会を開催したり、肝臓プロテオミクスでは世界を牽引している。
	技術開発水準	△	↗	急速な経済発展が追い風となり、欧米製品を大量に現地で安く買い漁り、中国本土に送ると同時に、それら欧米製品を保守修理できる技術者を欧米から呼び寄せるなど、国としてプロテオミクスの発展に強力な後押しをしている。医薬品合成の CRO では世界的に有名な企業も出てきている。
	産業技術力	△	↗	上海などでは法人税を世界最安値に設定するなど、欧米の製薬会社の研究所を中国に引き寄せている。また日本の製薬企業も生産工場を中国に作ったり、営業要員を大幅に増強したりしている。現時点では、プロテオミクスがどれほど産業に貢献できるか未知数であるが、インフラ整備はかなり進んでいる。
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。論文数も急速に増えている。国際ヒトプロテオーム学会の会長を務めるような実力者がいることが全体の底上げに大きく貢献している。
	技術開発水準	△	↗	現時点で韓国生まれの医薬品はないと考えられ、韓国での研究開発力は未知数である。しかし韓国での学会に参加すると、韓国内にもプロテオミクス関連企業が増えていることがわかるが、国際的には未知数である。
	産業技術力	△	↗	先進国の仲間入りをしたと言って良い経済力と高齢化社会の到来が韓国内でのニーズを生み出すと思われる。臨床試験は日本より活発にできる環境にある。タンパク質の結晶解析などでは世界レベルの企業もある。

全体コメント：ヒトゲノムプロジェクトによって、ヒトの健康に関して具体的にどのような成果があったのか議論の余地はあるが、発現アレイ解析や次世代シークエンサーなどの技術革新をもたらし、そして既に 4,000 種以上の生命体のゲノム配列が明らかとなった。これに対してプロテオミクスでは、未だに全てのタンパク質が解析された生物種はないものの、近年の技術進歩から真に網羅的なプロテオーム解析ができる日も遠くはないであろう。この分野で日本がゲノム解析以上の国際貢献を果たすには今からでも可能であろうと思われる。ヒト Chromosome 別プロテオミクス解析で日本は Chromosome3 と X を担当し、臓器別では腎の指揮を体液別では尿プロテオミクスの指揮を執ることになっている。最後にプロテオミクスの応用先はライフサイエンス研究であり、プロテオーム技術を駆使することで創薬研究が効率化されたり病気の診断確度が向上すると期待されている。特に未だ治療の満足度が小さく薬剤の貢献度も低い、アルツハイマー病や肺がん、肝硬変、糖尿病性神経障害などへ貢献することはプロテオミクスの重要な任務であり国民が望んでいることでもある。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆メタボローム・その他のオミックス【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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	CE-MS（Coupling of Capillary Electrophoresis with Mass Spectrometry）によるイオン性代謝物や LC-MS（Liquid Chromatography –Mass Spectrometry）による、リン脂質など世界をリードする測定技術、MassBank などのデータベースを構築。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。医薬分野でも急性および慢性腎臓病や各種の肝臓疾患の新規バイオマーカー探索、拡張型心不全の治療法、腸内の善玉菌であるビフィズス菌が感染症を予防する機序の解明等で成果。世界最大規模のメタボローム解析施設もある。低炭素社会の実現を目指した JST-NSF（米国立科学財団）の日米の国際メタボローム研究推進事業が始まった。
	技術開発水準	○	→	メタボロームベンチャーは 2 社。うつなどの新規疾患マーカーが幾つか見つかっている。最近は、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	△	→	味の素、キリンビールなど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、アステラス製薬などに限られており、多くの製薬企業はメタボローム解析をベンチャーに委託している。メタボローム解析の成果から、製品化の段階には達していない。
米国	研究水準	◎	→	GC-MS（multiple sclerosis）、LC-MS によるメタボローム解析が主流であるが、米国発の LC-MS 測定技術は未だ生まれておらず、日欧の後追いである。ヒュー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、医薬、植物のメタボローム研究は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いる。特に Onco-metabolite の発見やがんの新規代謝経路の探索などのがんの代謝研究をはじめとする医薬分野におけるメタボローム研究で世界をリードした。
	技術開発水準	◎	→	米メタボロンが世界中の製薬、研究機関からメタボロームの受託解析を行っている。メタボロン以外では、めぼしいベンチャーは誕生していない。疾患のバイオマーカー探索にメタボローム解析が威力を発揮。DOE などが藻類などのバイオ燃料の開発を目的に資金をベンチャー企業に投資。
	産業技術力	○	→	Agilent、Waters、Beckman、Thermo といった分析機器メーカーが、積極的にメタボローム測定法を各市場に普及。
欧州	研究水準	○	↗	英国やオランダの大学、ドイツ Max Planck 研究所が世界に先駆けてこの分野に参入、CE-MS（Coupling of Capillary Electrophoresis with Mass Spectrometry）法、NMR（Nuclear Magnetic Resonance）法による測定技術を開発で先行。ドイツ、フランスもメタボロームプロジェクトを設立。欧州 EDI はメタボロームデータベースを構築した。欧州でも、医薬分野を中心にメタボロミクス研究の成果が創成。
	技術開発水準	○	↗	TNO ファーマ、メタノミクスヘルス、バイオクレイテスなど数社のベンチャーがメタボローム測定の受託分析サービスを行っているが、メタノミクスヘルスが欧州では中心となって受託分析を行っている。
	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た。メタボローム解析技術のノウハウに乏しいため、TNO ファーマの力をかりてメタボロミクス研究に参入。中国科学院、国立生物化学研究所などにメタボローム研究の拠点を構築する動き。漢方や食品のメタボローム解析が主流。
	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を開始。新薬開発を行っている製薬企業はほとんどないため、医薬分野での取り組みは低い。
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	△	→	大手電気メーカーが発酵やバイオ研究にメタボロミクスを導入しており、最先端バイオ技術の導入に関しては、日本の電気メーカーよりもはるかに積極的である。中国同様に新薬開発を行っている製薬企業はほとんどないため、医薬分野での取り組みは低い。

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。2010 年台に入り、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いる。最近の大きな動きは、バクテリアによるアルコール生産や藻類などのバイオ燃料の開発にメタボロミクスが本格的に使われるようになったことである。特に米国では DOE が資金をバイオ燃料の開発に投資しており、今後この分野におけるメタボローム研究の重要性はさらに増大すると思われる。産業界でも、各種の産業でメタボロミクスを取り入れようとする企業が増えているが自社で行うよりは、ベンチャーに委託してメタボローム解析を行う企業がほとんどである。欧米では、米国、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ている。しかし日本は各研究機関の個々の力で研究を行ってきた。ISI Thomson で metabolome のキーワードで発表論文を検索すると、2011 年の時点で、1,338 報の論文中、米国 387 報 (28.9%)、ドイツ 221 報 (16.5%)、日本 202 報 (15.1%)、英国 163 報 (12.2%)、オランダ 87 報 (6.5%) であった。また引用数 20 位までの論文は、米国、英各 5 報、ドイツ 4 報、日本 3 報、オランダとカナダ各 1 報（責任著者で算出）であった。昨年に比べて、メタボローム分野での日本の貢献度が若干下がっていることが示された。今後メタボローム研究で世界に対峙するためには、日本も欧米並みに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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

◆ケミカルバイオロジー・創薬基盤

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	ケミカルバイオロジー・創薬基盤研究に関しては、ケミカルバイオロジー系ジャーナル（Nature Chemical Biology、Chemistry & Biology、ACS Chemical Biology、Chem. Bio. Chem. 等）への論文掲載数の低さからみて、日本の研究水準は欧米のそれにかなりの差がついているのが現状。 文部科学省・経産省等の大型研究費が、「生物機能制御化合物ライブラリー機構」と「ターゲットタンパク研究プログラム」に集中し、限られた研究者に予算が充当されているに過ぎず、日本のケミカルバイオロジー研究全般の水準の底上げには大きな寄与ができていない。上記のような欧米追従型予算配分のアプローチでは、既に存在する差を縮めることはかなり困難であり、非追従型の戦略的アプローチが必須。
	技術開発水準	○	→	日本はアジア諸国の中で唯一、自国で薬を開発し上市を達成してきた実績がある。しかし「2010 年問題」と言われるブロックバスター商品の特許切れが相次ぎ起きたため、技術開発水準を上げる必要があるにもかかわらず、現状は極めて厳しい水準にある。特に、国内でのケミカルバイオロジーの基盤研究の水準がかなり遅れをとっていることから、産業技術力への応用が期待できず、現状維持が精一杯であろう。
	産業技術力	△	↘	研究水準・技術開発水準の低迷は、今後の国内製薬業界における産業技術力の低下は非常に切迫した状況にあり、現状維持あるいは低下する可能性が大きい。この状況を打破する為には、技術開発水準はもちろんのこと、研究水準の向上が必須。
米国	研究水準	◎	→	ケミカルバイオロジー・創薬基盤研究に関しては、欧州・アジア諸国から大きく差をつけ、独走状況をしばらくは維持すると予測される。これは、NIH が 2004 年に作製したロードマップに沿った戦略がもたらした成果である。しかし、今後、新たな展開をどう広げていくかの戦略は出ておらず（例えば化合物バンクの維持をどうするか）、戦略次第では水準の下降が始まるかもしれない。
	技術開発水準	◎	→	高い研究水準に支えられ、技術開発水準も高い技術力で維持されている。今後数年は全く問題なくこの水準を保てるだけの、国際競争力を得ている。一方、次世代の戦略次第では、技術開発水準を保つことができないかもしれない。
	産業技術力	◎	→	産業力も、上記の研究・技術開発水準の高さから、世界的にみると極めて高く保たれている。ただし、その産業技術力は、以前のようにメガファーマに先導されているものではなく、ベンチャー企業に依存しており、リーマンショック後多くのベンチャー企業がメガファーマに買収される形で産業技術力を維持しており、どこまでこの水準を維持できるかの予測は困難。
欧州	研究水準	◎	→	欧州諸国でも 2005 年以降米国を追従する形でケミカルバイオロジー・創薬基盤研究に大型予算を投入し、研究水準を高めてきた。特に、スイス、英国、ドイツ（特にマックスプランク）、フランスではケミカルバイオロジー研究において米国と十分競争できる体制を整えている。さらに、EU としての枠組みの中での予算の投入もあり、他の EU 諸国も研究水準を高めつつある。一方で、欧州独自のケミカルバイオロジー研究の潮流はできておらず、水準をより高めることができるかは未知。
	技術開発水準	◎	→	高い研究水準に支えられ、技術開発水準も高い技術力で維持されている。特に EU 諸国のケミカルバイオロジー・創薬基盤研究を牽引している前述の国々には、産業技術力の高い製薬会社があることが、最大の強み。
	産業技術力	○	→	産業技術力については、個々の EU 各国には米国と競争するだけの力はないが、EU 全体でみると米国のメガファーマ、ベンチャー企業と競争できる力があり、少なくとも現在の水準は維持できるだけの産業技術力はもっている。
中国	研究水準	×	↗	中国は化学物質の「生産」「量産」という意味ではそれなりの高い研究水準をもつが、ケミカルバイオロジー・創薬基盤研究のような新規基盤研究という分野では他国に比べるとはるかに未熟。しかし、中国政府はバイオテクノロジー分野に大型予算を投入し、また海外中国人研究者の呼び寄せを盛んに行っている為、研究水準を上げてくると予測できる。
	技術開発水準	×	↗	技術開発水準においても、研究水準と同様。
	産業技術力	×	↗	産業開発水準においても、研究水準と同様。欧米のメガファーマの多くが、中国国内に研究拠点・生産拠点をつくりつつある中、海外技術の導入という面からは大きく成長する可能性大。

韓国	研究水準	○	→	韓国は、現状としては日本と同様の立ち位置にいる。したがって、韓国政府の戦略次第で、現状維持から水準を上げる方向に向かう可能性もある。
	技術開発水準	△	→	韓国の技術開発力は、欧米諸国、日本よりも若干劣るが、現状維持ができるだけの予算は投入されている。
	産業技術力	△	↗	一方、産業技術力は、臨床における迅速さを武器に、いくつかのメガファーマが韓国の医療機関の利用を推進している。したがって、今後産業力をつけている可能性もある。

全体コメント：ケミカルバイオロジー分野、特に創薬基盤技術関連については、日本は欧米の水準からかなりの距離をおかれてしまっているのが現状である。これにはいくつかの理由が挙げられる。第 1 に、欧米での本分野への予算投入が 2000 年以前から緩やかに始まり、2004 年の大型予算の投入により加速的に進展してきたのに対し、日本では未だ十分な予算投入がなされていないことが挙げられる。第 2 に、日本においては各学会による縦割り的な分野の分断があるため、横断的な研究を推進する地盤が築かれておらず、ケミカルバイオロジー研究を担う人材の育成がこれまで十分なされていなかったことも無視できない。同時に、この問題も、上記の予算投入を阻む原因にもなっている。第 3 に、日本の製薬企業が過去の成功体験を引きずり、新しいアプローチに対し消極的である。特に、欧米では、アカデミア研究から発展した技術を基盤とし、バイオテクノロジー（ベンチャー）企業がそれを実用化して創薬を行い、メガファーマが連携あるいは買収をすることで進展していくという、サイクルができているのに対し、日本では未だ製薬企業が自社開発品にこだわり続けている。さらに、日本国内のベンチャーキャピタルが極めて未熟・貧弱であることに加え、国内製薬企業も国内ベンチャー企業に対して期待が低く（あるいは自ら投資的な連携を組まず）、創薬ベンチャー企業が成長していないため、新規創薬基盤を担う産業力が極めて低い。以上のことが合い重なり、日本ではアカデミアでのケミカルバイオロジー研究のみならず、産業技術力まで遅れをとっている。既に多数のケミカルバイオロジー関連専門誌が発刊されていることからも、今後もこの分野は生物と化学の境界領域のアカデミア研究として益々発展していくことは間違いなく、国内のこの分野を発展させ、また産業技術力を蓄えるための性急な施策が必要である。ただし、欧米追従型の研究を推進するための研究資金投入ではなく、日本独自のケミカルバイオロジー研究を推進する研究基盤を整え、それを発展させるための積極的な資金投入でなければならない。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆ケミカルジェネティクス

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	日本では梅澤浜夫博士の抗生物質研究をはじめとして伝統的に天然物化学が強く、天然物創薬については世界をリードしてきた。また、FK506 をはじめとする日本で発見された天然生理活性物質の作用機構研究から世界規模でケミカルジェネティクス研究が発展してきた経緯がある。一方で、創薬標的の多様化、探索研究の大規模化に伴って天然物スクリーニングの役割は縮小し、大規模な化合物ライブラリーを使い、あらかじめ決められた標的に対する化合物を HTS 探索するリバースケミカルジェネティクスがとってかわりつつある。アカデミアでも東京大学の「生物機能制御化合物ライブラリー機構」（2011 年 4 月より創薬オープンイノベーションセンターに改称）[1] や理研天然化合物バンク NPDepo[2] などが化合物ライブラリーを整備し、国も最先端研究基盤事業において化合物ライブラリーを活用した創薬最先端研究・教育基盤の整備を開始した [3]。また、2011 年度から次世代がん研究戦略推進プロジェクトが開始され、その中に理研、産総研、癌研が連携して抗がん剤創薬のためのスクリーニング基盤が整備された。しかし、2003 年の NIH Road Map によって設立された NIH Chemical Genomics Center やスクリーニングネットワークにようやく追いつこうという段階であり、最近の NIH の劇的な動向と比べると、相当後れを取っているといわざるを得ない。一方、ゲノム情報を利用して活性化合物の標的分子および作用経路をシステムとして理解しようというフォワードケミカルゲノミクス研究も活発になってきており、特に出芽酵母などのモデル生物を用いた研究が盛んである。わが国の取り組みはまだ数が少ないが、酵母の phenome や ORFeome を活用した研究が進行中である [4-6]。
	技術開発水準	○	→	アカデミアにおける創薬イノベーション推進のため、文科省「橋渡し研究支援推進プログラム」や NEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進記述開発」が開始され、大学・研究機関シーズをあたためる段階から企業が主導して事業化を進める段階への支援が行われている。しかし、創薬化学や薬理・毒性学等、アカデミアでは十分な活動ができないプロセスもあり、イノベーションのための障壁は厳然と存在する。国内大手製薬企業では、合併による効率化、大規模化が進み、また、海外企業を買収、あるいは提携によって開発力の強化を図っている。アカデミアでは大手企業が手を出しにくい、新規標的、希少疾患などに焦点を絞る必要がある。また、副作用予測や承認のために必要な標的分子・標的経路の同定のためのケミカルゲノミクス研究の強化が望まれる。
	産業技術力	○	↘	国内大手企業からの新薬承認数・開発品目数は伸び悩んでいるのが現状である。基礎研究へ振り向ける予算は減少しており、アカデミアに対する期待は大きいが、連携は不十分である。これまで社外技術の取り込みには消極的であったことが一因と考えられる。最近の動きとしては、国内企業がが ん・炎症疾患治療薬開発などにかかわる米国バイオベンチャー等を買収したり、共同研究を公募するなど、社外技術を取り入れて開発力の強化を図る例が見られる。武田薬品工業による Millennium Pharmaceuticals、Nycomed の買収 [7]、エーザイによる MGI ファーマの買収 [8] などがその一例である。また、エーザイはマサチューセッツ州に設立した研究会社を通じてハーバード大や MIT から共同研究を募集する。武田は新研究所に共同研究のためのインキュベーションラボを設置する計画である。

米国	研究水準	◎	↗	米国は長年にわたってがん研究とがん治療に大きな投資をしており、NCI は国立研究所として抗がん剤創薬に重要な役割を担ってきた。また、創薬とケミカルバイオロジーにおける大規模化は米国が世界を牽引しており、特に 2008 年から NIH やブロード研究所など、全米 9 組織を包含した Molecular Library Probe Production Centers Network（MLPCN）を構築し、創薬研究に資する分子プローブ開発に力を入れている [9]。総じてライブラリー構築、HTS ともにアカデミアとしての研究水準はずば抜けている。2011 年に入り、NIH 長官の Francis Collins は、米国製薬企業の開発力低下を懸念し、新たに National Center for Advancing Translational Sciences を設立し、本格的に医薬品開発研究に乗り出すことを提案し、話題を呼んでいる [10]。また、分子標的の同定や作用機構解析のためのケミカルゲノミクス研究も圧倒的な強さを見せている。化合物の標的・作用機構解析技術として、最も進んでいるのは出芽酵母の全遺伝子破壊株を用いたケミカルジェノミックプロファイリングによる薬物作用機構解析であり、次世代シークエンサーを用いたバーコードシークエンスによる大規模薬剤―遺伝子相互作用解析が行われている。特筆すべきは、カナダのグループが 500 万対以上もの酵母遺伝子 2 重破壊株の組み合わせの合成効果を調べ上げ、遺伝子ネットワークを解明するとともに化合物の作用機構解析に適用することに成功したことであろう [11]。さらに線虫やゼブラフィッシュへの応用も始まっている。また、モデル生物だけでなく、shRNA ライブラリーを用いた培養細胞のノックダウン、Candida や Cryptococcus など病原性真菌の遺伝子破壊株コレクションやゲノム情報を用いたケミカルゲノミクスも行われている。ブロード研究所では、約 1,300 種類の低分子化合物について行われた約 7,000 個の遺伝子発現データベース“Connectivity Map”を Web 上で提供し、化合物プロファイリングや作用情報の有用な解析手段として世界中で活用されはじめている。
	技術開発水準	◎	↗	北米地域はポストゲノム研究、探索研究、創薬化学のいずれの分野でも高いレベルを誇る。強力な基礎研究力を背景に、民間企業は創薬基礎研究や探索研究をアカデミアと共同で行う傾向が強まっている。新規標的の同定などのケミカルゲノミクス研究に関しても、民間―アカデミア共同研究が目立って増えてきている。
	産業技術力	◎	→	最近のファイザー社の英国研究所閉鎖や研究費の大幅カットなどが物語るように、メガファーマは基礎研究から開発研究に軸足を移し、基礎的な探索研究はベンチャー企業に依存する傾向が強くなっている。また、大学や公的研究機関とのパートナーシップも強化されており、例えば、Whitehead Institute を前身とし、寄付金によって設立された Broad Institute には、ノバルティス、イーライリリー、ブリストルマイヤーズスクイブ、Scripps Research Institute には、ファイザーとノバルティス、Stanford-Burnham Research Institute には、タケダ、ジョンソン＆ジョンソン、オルソマクニールジャンセンなどが資金援助している。
欧州	研究水準	◎	↗	米国と並んで欧州でも最近、ケミカルゲノミクス研究の発展が著しい。基本的な方向性は米国と同様である。2005 年にドイツ・ドルトムントの Max Planck Institute of Molecular Physiology に生物学研究と創薬に資するプローブ開発を目的とした Chemical Genomics Centre が設立され [12]、2007 年にはハンブルグに The European Screening Port が組織された。また、スイス連邦工科大学ローザンヌ校にはスイス政府のファンドにより、Biomolecular Screening Facility (BSF) が設置され、RNA 干渉や化合物ライブラリーを用いた本格的なケミカルゲノミクス研究が始まっている。また、欧州分子生物学研究所（EMBL）の欧州生物情報センター（EBI）は、オープンアクセスの創薬データベース「ChEMBLdb」を公開している。このデータベースには、世界最大クラスの膨大な化合物情報、活性情報、標的タンパク質情報、X 線結晶構造情報が登録されている。
	技術開発水準	◎	→	従来から欧州では、天然物化学、合成化学、基礎生物学のいずれも世界のトップレベルの技術を誇ってきた。最近になって、基礎生物学と化学の融合が強力に進められている。さらに、基礎生物学と創薬イノベーションとの間のギャップを埋めるために Max Planck 協会からスピンアウトした Lead Discovery Center（LDC）では、政府からの資金だけでなく、産業界とのパートナーシップや投資、寄付金なども集めながら、実質的な創薬研究を目指している [13]。また、英国政府も巨額を投じて UK Center for Medical Research and Innovation（UKCMRI）を設立し、創薬研究を展開すると発表している [14]。
	産業技術力	◎	→	欧州は元々多くの製薬企業がひしめいており、産業競争力の向上のため、1990 年代後半から合併が相次いだ。代表格は、スイスのチバガイギーとサンドが合併したノバルティス、あるいはフランスのサノフィ・サンテラボと、フランスのローヌプーラン、ドイツのヘキストが合併してできたアバンティスとが合併してできたサノフィ・アバンティス、ドイツのバイエルとシェーリングの合併などである。産業技術力は極めて高く、例えば最近、ノバルティスはグリベック（イマチニブ）抵抗性の慢性骨髄性白血病（CML）治療薬としてタグシナ（ニロチニブ）を開発し、バイエルは転移性腎細胞がん治療薬としてチロシンキナーゼ阻害剤ネクサバール（ソラフェニブ）を上市した。

中国	研究水準	△	↗	中国政府は中国科学アカデミー、上海市などと協力して上海市浦東新区に The National Center for Drug Screening（NCDS）を設立し、大規模な創薬探索研究を開始した [15]。中国のケミカルゲノミクス研究は、北京と上海で特に進んでおり、北京大学、National Institute of Biological Sciences (NIBS)、Shanghai Institute of Biological Sciences (SIBS) で特に進んでいる。急性前骨髄急性白血病治療薬である亜ヒ酸の作用機構の解明に成功したり、ヒトのモデルとして優れているといわれる分裂酵母の全遺伝子破壊株コレクションを用いたケミカルゲノミクスプロファイリングを次世代シークエンサーによっていち早く確立するなど、注目すべき研究が行われているが、これらは豊富な政府投資や海亀政策による優秀な留学帰国者招致政策など、国家を挙げて科学技術への支援の成果であると考えられる。
	技術開発水準	△	↗	生物学研究全般の技術力は急速に伸びており、特にゲノム科学での進歩はめざましい。ケミカルバイオロジー領域も例外ではない。伝統的な生薬・漢方薬に関する研究が国家自然科学基金委員会（NSFC）のもとで支援されている。また、上海浦東新区には、国内ベンチャーだけでなく、海外メガファーマが誘致され、メディカルバレーが形成されている。また、国家レベルのハイテク産業基地に加え、大学もイノベーションに取り組んでおり、北京大学、精華大学、上海交通大学などのサイエンスパークでは、企業化実績も生まれている。
	産業技術力	△	→	国内には 5,000 もの製薬企業が存在するといわれているが、その平均的な産業技術力はそれほど高くない。一方で、「漢方薬現代科学技術産業活動計画」に基づき、伝統的な漢方薬の有効性を科学的解析し、創薬を目指しているところはきわめてユニークである [16]。実際、天津天士力製薬が開発した復方丹参滴丸は FDA の第 2 相試験をパスした。また、海外企業の進出もめざましく、ノボ･ノルディスクは SIBS と組んでトランスレーション研究支援を行っており、アストラゼネカは上海と広東省人民病院にリサーチセンターを設立した。新薬探索に関してもノボ・ノルディスクやルンドベックは NCDS との連携を始めている。
韓国	研究水準	○	↗	韓国は、従来から日本の応用微生物学・天然物化学を取り入れ、ケミカルバイオロジー研究を行ってきたが、近年、韓国化学研究所（KRICT）、韓国生命工学研究院（KRIBB）、韓国科学研究院（KIST）などの国立研究機関においてより積極的に創薬を目指し、ゲノミクスと組み合わせたケミカルゲノミクスに力を入れつつある。特に KRIBB では、2010 年に英国がん研究所やベンチャー企業 Bioneer Corp などと共同して分裂酵母全遺伝子破壊株コレクションの作成に成功し、分裂酵母のケミカルゲノミクス分野を開拓した [17]。また、2010 年に Quro Science Inc. より派生して設立された韓国パスツール研究所では、ハイスループットスクリーニングが行われている。国立ソウル大学、延世大学でも高いレベルの研究が行われている。2011 年より、韓国政府は国内有数の大学、病院、研究機関の研究者を集めた総合的新薬開発研究機関として Medicinal Bioconvergence Research Center（Biocon）を設立し、本格的な創薬研究プログラムを開始した [18]。
	技術開発水準	△	↗	現状では創薬およびケミカルゲノミクス分野の技術水準は欧米には及んでいない。しかし、化合物コレクション、遺伝子破壊株コレクションにはかなり力を入れており、発展が期待される。ハイリスク研究への投資やノーベル賞受賞者をはじめとする世界的研究者を招聘した World Class Institute（WCI）を設置するなど、国も支援を強化している。
	産業技術力	△	→	韓国の製薬企業は小規模であり、新薬開発をする企業は少なく、新薬開発費も総額で 400 億円程度である。韓米自由貿易協定締結後は米国企業に押されているのが現状。国家戦略としてバイオ産業を重用しており、海外企業との連携も強化されていることもあり、今後産業競争力が高まる可能性は高い。

全体コメント：ゲノム創薬への大きな期待とは裏腹に、全世界で上市される医薬品の数は減少傾向にあり、開発経費は増大している。こうした状況の中､ゲノムワイドな情報を用いてより効率よく創薬標的や活性化合物の作用標的を決定する研究（フォワードケミカルゲノミクス）、創薬標的に作用する化合物の探索とそれを用いた検証研究（リバースケミカルゲノミクス）の重要性が高まっている。フォワードケミカルゲノミクスのためには、酵母をはじめとするモデル生物の遺伝子破壊、shRNA、過剰発現等のコレクション整備が重要であり、リバースケミカルゲノミクスのためには、イメージング法などの評価系の充実に加えて、化合物ライブラリーの整備と HTS 設備の充実が欠かせない。こうした研究には、従来のケミカルバイオロジー研究に膨大なゲノム情報、タンパク質および化合物の構造情報を加え、インフォマティクスと計算科学を導入する必要がある。そこで米国・欧州・東アジアの各国でこうしたケミカルゲノミクス研究が国家レベルでの支援のものと急速に進められている。次世代の基礎ライフサイエンス、創薬研究で後れを取らないためにも、ケミカルゲノミクス研究への積極的な取り組みが必要であろう。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] 生物機能制御化合物ライブラリー機構
http://www.cbri.u-tokyo.ac.jp/
[2] 理化学研究所 NPDepo（天然化合物バンク）
http://npd.riken.jp/
[3] 最先端研究基盤事業「化合物ライブラリーを活用した創薬等最先端研究・教育基盤の整備」
http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/1301031.htm
[4] Ohnuki S, et al. PLoS One 5(4):e10177, 2010.
[5] Matsuyama A, et al. Nat Biotehcnol 24:841-847, 2006.
[6] Nishimura S, et al. Nat Chem Biol 6:519-526, 2010.
[7] 武田薬品工業による Millennium Pharmaceuticals 社の買収
http://www.takeda.co.jp/press/article_26663.html、
Nycomed 社の買収完了（子会社化）と Nycomed 社の新社長就任について
http://www.takeda.co.jp/press/article_46122.html
[8] エーザイによる MGI ファーマの買収
http://www.eisai.co.jp/news/news200749.html
[9] NIH における Molecular Library Probe Production Centers Network（MLPCN）
http://commonfund.nih.gov/molecularlibraries/fundedresearch.aspx
[10] NIH における National Center for Advancing Translational Sciences 構想
http://www.pharmalot.com/2011/01/what-innovation-nih-moves-into-drug-development/
[11] Costanzo M, et al. Science 327:425-431, 2010.
[12] ドイツマックスプランク研究所におけるケミカルゲノミクスセンター
http://www.mpg.de/512146/pressRelease20050124
[13] ドイツ Lead Discovery Center
http://www.lead-discovery.de/english/home.htm
[14] 英国 UK Centre for Medical Research & Innovation (UKCMRI)
http://www.ukcmri.ac.uk/
[15] 中国 The National Center for Drug Screening
http://en.screen.org.cn/index.shtml
[16] 屠 鵬飛：漢方薬に関する最近の研究と応用
http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1010newmedicine/r1010_tu.html
[17] Kim DU, et al. Nat Biotechnol 28:617-623, 2010.
[18] 韓国 Medicinal Bioconvergence Research Center（Biocon）
http://www.biocon.re.kr/

◆バイオクラウド

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	↗	2000 年前後より国内に分散している計算資源を BLAST や蛋白質構造予測等に有効活用しようと、バイオ系グリッドという形でプロジェクトがいくつか立ち上がり、実証研究が展開された（バイオグリッド [1], OBIGrid など）が、これらは真の意味でのクラウドではなく、さらに研究は現在下火である。一方、新型シークエンサーの普及に伴い、莫大に産出されるデータを効率的に解析する目的で DDBJ を中心にクラウド型の解析パイプラインが提供される等、特定の分野での研究成果が見られ始めているが [2]、小規模にとどまっている。
	技術開発水準	△	→	日本ではクラウドコンピューティング自体の普及が米国、欧州と比べても遅れていると言わざるを得なく、アプリケーションも欧米で開発しているプラットフォーム上で動く物をソフトウエア層として実装しているケースが主流である。このため、独自の技術開発力も欧米より遅れていると言わざるを得ない。
	産業技術力	△	→	富士通、NEC、日立などのハードウェアベンダがクラウドサービスとして参入はしているが、バイオ分野への積極的な展開は見られない。いくつかのシークエンス受託解析会社がクライアントへのデータ提供にクラウドサービスを利用している例が認められるにとどまっている。
米国	研究水準	◎	↗	本分野において、世界を完全にリードしていると言えるであろう。クラウドサービスでは、Amazon, Google, Microsoft などが事実上の世界のスタンダードと呼べる形にリードしており、個々に高機能化が図られており研究も進んでいる。これらのプラットフォーム上で稼働させるためのクラウド向けゲノム配列解析プログラムの研究も大学を中心に積極的に行われている。NCBI が提供する BLAST サービスが Microsoft Azure 上で提供されるといった事例も見られる [3]。
	技術開発水準	◎	↗	欧州全体として、米国並かそれ以上の技術開発水準を有している。フランスは酪農に関するメタゲノム、英国は世界の標準と称する土壌をもちいた土壌メタゲノム (Terragenome プロジェクト)、ドイツは環境メタゲノムを中心として研究を進めており、欧州全体としてのみならず、いずれの国も独自のメタゲノム分野への参入を開始している。また、メタゲノム解析における最も重要なバイオインフォマティクス技術においては、ドイツのハイデルベルグに本拠地を置く EMBL が圧倒的であり、ここでのバイオインフォマティクス技術の発展は特筆すべきものである。さらに、同じくドイツの Tübingen 大学開発の MEGAN など、解析パイプラインの標準化も進みつつある。また、メタゲノムデータから新規機能酵素を探索する技術も進んでおり、今年中に成果が公表される見込みである。
	産業技術力	◎	↗	Amazon, Google, Microsoft などが事実上の世界のスタンダードと呼べる形にリードしていることからもわかるように、企業における技術開発水準は極めて高い。これらの企業や HP, IBM などハードウェアベンダでも技術開発は積極的に行われており、米国における技術開発水準は極めて高い。
欧州	研究水準	○	↗	欧州では兼ねてより e-science プロジェクト内の MyGrid[5] などグリッド研究においてバイオデータを扱うことに積極的であり、その流れを発展させる形でのクラウド型研究コミュニティなども存在し、研究が行われている（例えば脳神経研究での CARMEN[6] など）。他にもゲノムデータベースとして著名な Ensembl が Amazon EC2 サービス上にデータセットを提供する等の事例も認められる。但し研究水準としては米国よりは若干遅れている。
	技術開発水準	—	—	本分野における欧州独自の技術開発水準は不明である。但し、MyGrid でのワークフロー開発や Ensembl での cloud computing 技術等が多少は波及している物ものと思われる。
	産業技術力	—	—	米国企業であるの Amazon EC2 や Google App Engine が欧州でも事業を展開している例は多く見られるが、欧州企業によるクラウドサービス、とりわけバイオ分野における取り組みはあまり見受けられない。Ensembl における cloud サービスを企業化した例などは認められる。

中国	研究水準	○	↗	中国では、次世代シークエンサーを大量に保有し様々な研究を実施している BGI に Bio Cloud Computing Center が設置され、BLAST, SOAP をはじめとした様々なサービスが提供されている [7]。しかしながら独自の研究成果という点では現在のところほとんど見受けられない。
	技術開発水準	—	—	本分野における中国独自の技術開発水準は不明である。しかし、前述の BGI にはバイオインフォマティクスに携わる人材が数千人規模でいるとされているため、アプリケーション層に関する開発力は十分に持ち合わせていると考えられる。
	産業技術力	△	↗	民間企業という観点から見ると、バイオ分野におけるクラウドコンピューティング利用は見受けられないが、前述の BGI が受託解析も請け負うようになってきているため、その一環としてサービスを提供して行くことが予想される。BGI のシークエンシング力、インフォマティクス部隊の人数は極めて大規模なため、世界的な拠点となるポテンシャルを秘めているであろう。
韓国	研究水準	△	↗	本分野における韓国独自の研究成果は、現在のところほとんど見受けられない。しかし、Korean Personal Genome Project において民間企業が提供するクラウドサービスを用いる等の動きは見られる。
	技術開発水準	—	—	本分野における韓国独自の技術開発水準は不明である。但し、サムソン SDS など大手 IT 企業が参入していることを鑑みるとクラウドコンピューティングに対する一定の技術力は持っていると考えるのが妥当であろう。
	産業技術力	△	↗	サムソン SDS や KT などが企業として参入をしている。特にサムソン SDS ではクラウドコンピューティングセンターを立ち上げ、その中の一環として米国 Life Technologies 社、Samsung Medical Center と共同で個人ゲノムの診断サービスを立ち上げようとしているなどの例が見られる [8]。
全体コメント：バイオ分野にクラウドコンピューティングを適用しようとする動きはここ数年欧米を中心として全世界で見られる。特に次世代シークエンサーの普及に伴い、大規模な計算能力、ストレージが様々な研究で必要となってきており、これらのデータを解析する目的でのクラウド利用が見られるようになってきている。しかしながら、ほとんどの事例では一般的なクラウドシステム上でバイオ系の既存のアプリケーションが実装されているにとどまり、バイオクラウドに特化した技術や研究成果が創成されている訳ではない。このため、技術的な開発では Amazon、Google、Microsoft などの IT 企業によるところが抜きん出ており、これらが提供するプラットフォームを利用した形でのサービスが提供されているにとどまっている。受託解析会社やシークエンスセンター等でのクラウドサービスの積極的な利用は今後ますます広がると考えられるが、コスト、開発力等の観点からみると既存の商用クラウドサービスの利用が中心となる可能性が極めて高いであろう。但し、コスト面での利点を持つ中国 BGI が食い込む可能性は残されていると考えられる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　特定非営利活動法人バイオグリッドセンター関西
http://www.biogrid.jp/
[2]　国立遺伝学研究所　大量遺伝情報研究室
http://charles.genes.nig.ac.jp/about/research2/
[3]　Microsoft Press release
http://research.microsoft.com/en-us/projects/azure/azureblast.aspx
[4]　IBM Press release
http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/32046.wss
[5]　MyGrid http://www.mygrid.org.uk/
[6]　CARMEN project http://www.carmen.org.uk/
[7]　BGI Bio Cloud Computing Center http://cloud.genomics.cn/
[8]　Samsung Medical Center Press Release
http://www.samsunghospital.com/global/en/information/newsView.do?seq=89&cPage=2

◆バイオリソース

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	リソース整備の水準	◎	↗	動物：世界トップレベルに達し、品質も国際的に広く認められている [1]。新しいニーズ対応の為に我が国の強みを活かした新規リソースの体系的な開発が急務であり、国家レベルの投資が必要である。 植物：完全長 cDNA、遺伝子破壊系統、遺伝子強制発現系統 [2] などゲノムリソースを中心に世界トップレベルに達している。一方､現在の水準を維持するためには旬のリソース開発への新たな投資が必要である。 細胞：汎用細胞、ゲノム解析用細胞、幹細胞など、世界トップレベルの収集・整備数に達している。今後もこれを維持するには、細胞材料開発への持続的な資金援助が必須である。 遺伝子：ヒトやマウスなどのモデル生物の遺伝子リソースの収集・整備数では世界トップレベルに達している。増大する遺伝子リソースを安全に保存するために、持続的な資金援助が必須である。 微生物:細菌の種の標準であるリソースの整備で世界最高水準にあり [3]、ライフ･グリーンイノベーションの基礎研究にも貢献している（１例として [4]）。現在の水準の維持と新しいニーズ対応には持続的かつ新たな投資が必要である。
	リソース関連技術開発水準	◎	↗	動物：生殖工学、凍結保存、品質管理、新規リソースの開発技術では世界トップレベルにある [5, 6]。 植物：品質管理や保存に関わる技術は世界トップレベルである。一方、将来にわたり技術水準を維持するためには、技術開発への投資を増やす必要がある。 細胞：最近の例では、iPS 細胞樹立技術に代表されるように、世界トップレベルのポテンシャルを有している。[7, 8]。 遺伝子：可視化技術や iPS 細胞樹立に代表される遺伝子リソース利用技術の開発はトップレベルである [7, 8]。また、網羅的リソースの整備技術でも世界トップレベル。 微生物：新種微生物リソースの開発に高い技術水準がある。難培養微生物など環境を左右する重要なものであるが未開拓の莫大な微生物リソースの整備に世界的リーダーシップを期待されており [9]、集中的な投資が必要である。
	リソース関連産業技術力	○	↗	動物：基礎から応用へのトランスレーション分野のさらなる強化が必要。 植物：我が国の基礎研究は世界トップレベルだが、成果を産業化するための出口志向の研究への投資は十分ではない。日本が競争力を持つ植物工場の分野などで、成果の積極的な活用が期待される。 細胞：トランスレーショナルリサーチ分野は欧米と比較して弱点と言えるが、iPS 細胞技術の臨床応用が世界に先駆けて実施される可能性が高い。 遺伝子：遺伝子治療や遺伝子組換え製剤の開発は高い技術力があるが、基礎から応用への転換が課題であり、成果の活用への仕組みの構築が必要である。 微生物：応用微生物分野には我が国の強い伝統がある一方で、昨今の経済状況で関連産業技術力は停滞していると言わざるを得ず、強力な支援が必要である。

米国	リソース整備の水準	◎	↗	動物：ジャクソン研究所が品揃え世界トップの代表機関、NIH ノックアウトプロジェクトの大規模網羅的リソースは UC Davis が整備、欧州・カナダと連携して全遺伝子網羅的ノックアウトリソースを整備している [10]。 植物：質・量ともに世界トップレベルにある。リソースの開発と活用も含めたグランドデザインを持ち、将来にわたってリードを保つ能力を備えている [11]。 細胞：ATCC, Coriel 研究所が代表的機関。品揃えは世界トップレベルにある。Coriel 研究所は疾患者由来細胞が極めて充実している点が特筆に値する。 遺伝子：ATCC やオークランド小児病院研究所などの公的機関と企業による整備が進み、トップレベルの品揃えである。 微生物：ATCC 等の伝統ある機関が高いレベルを維持しているが、整備事業自体が営利目的になり、学術・基礎研究上重要なリソースについての収集は衰退傾向にある。
	リソース関連技術開発水準	◎	↗	動物：ヒト疾患モデルマウスの開発などで世界をリードしているほか、マウスを軸とした世界最強の情報インフラ Mouse Genome Informatics を構築している [12]。 植物：生物種を超えて次世代の解析装置の活用技術の開発が猛烈な勢いで進んでいる。これと併せてゲノム情報分野への投資も顕著である [13]。 細胞:ヒト ES 細胞樹立を世界に先駆けて成功する [14] 等、世界の牽引役を果たしている。 遺伝子：マウス遺伝子ノックアウト技術は高い水準にある。網羅的ゲノムリソースへの投資が進み、遺伝子機能の解析が進んでいる [15]。 微生物：新種のリソース開発ではアジアに劣るが、基礎・応用いずれにも高い技術開発水準とポテンシャルを有している。エネルギー・ゲノム関連などの大規模プロジェクトに投資がなされている。
	リソース関連産業技術力	◎	↗	動物：製薬企業、バイオ関連企業と連携して新しいリソースの開発、新たな解析技術を提供する等の活動が活発である。 植物：大学や世界屈指の種苗会社に加え、多数のベンチャー企業が研究成果の実用化を競っている。 細胞：細胞医薬（T-reg 細胞の臨床応用等）が世界に先駆けて実用化されているように、産業技術力は世界一と言える。 遺伝子：網羅的ゲノムリソースの成果を利用して、製薬分野で実用化を競っている。 微生物：ベンチャーをはじめとした企業において、未開拓の有用な微生物資源への網羅的かつハイスループットの産業技術力が顕著である。
欧州	リソース整備の水準	◎	↗	動物：英国、ドイツを中心とする EU 各国の連携に加えてカナダ、米国とも連携し世界トップのコンディショナルノックアウトマウスの整備が進んでいる。 植物：米国と連携して世界トップクラスの整備が進んでいる。EU と各国政府による多様な支援が特徴である。 細胞:ECACC（英国）、DSMZ（ドイツ）が代表的機関。品揃えは世界トップレベルにある。 遺伝子：RZPD（ドイツ）が法人化した imaGenes がリソース提供機関として世界トップレベル [15, 16]。 微生物：EU 各国の機関で世界の高水準にあるものが多い。これらの高水準の機関で密接な連携が図られており、ますます強化されつつある。
	リソース関連技術開発水準	◎	↗	動物：ゲノム解析技術、新規リソースのハイスループット作製技術など技術水準は極めて高い。今後主流となるマウス表現型解析技術でも世界を牽引している [17]。 植物：主に各国独自の特徴ある開発が行われてきた。主要国は米国を追随する力を持っている。 細胞：マウス ES 細胞樹立技術は金字塔の一つ。 遺伝子：マウス遺伝子ノックアウト技術は高い水準にある。 微生物：新種のリソース開発ではアジアに劣るが、米国のゲノム解析プロジェクトと連携した微生物ゲノムの解析などリソースの高付加価値化への技術水準は極めて高い。
	リソース関連産業技術力	○	→	動物：英国で先駆的な実用研究が行われている。創薬についても基礎研究機関と企業との連携が活発に行われ、実用化を果たしている。 植物：遺伝子組換え作物の許容状況が各国ばらばらであり、成果の活用にも影響を及ぼしている。 細胞：イタリアは、細胞の臨床応用に関して先駆的な試みが多いが、倫理面で多少問題があるかもしれない。 遺伝子：網羅的クローニングで得られた情報を活かし、リサーチツールとしてのクローンなどが企業から販売されている [16]。 微生物：伝統ある発酵産業等で高い産業技術力を安定して維持している。

中国	リソース整備の水準	△	↗	動物：欧米との連携、国家支援の大型プロジェクトにより複数拠点で遺伝子改変リソースの整備が急速に進んでいる。他国からのアクセスには大きな制限があり、知的財産権の取扱いについても慎重に見守る必要がある。 植物：特にイネなど作物分野では独自の整備が続けられているが、国外への持ち出しが厳しく制限されているため実態は不明な部分も多い。 細胞：中国科学院上海細胞生物学研究所細胞庫は歴史が古いが、他国からの利用はあまりない。 遺伝子：作物に由来するゲノムリソースの整備は進んでいるものと思われる。リサーチツールとしての遺伝子リソースの整備についてはあまり進んでいないと思われる。 微生物：大規模な投資により、我が国や欧米を急追しているが、他国からの利用へは厳しい制限があり、主に自国内で利用されている。
	リソース関連技術開発水準	△	↗	動物：欧米との連携、海外で活動していた中国人研究者の招聘によりレベルアップしている。 植物：米国で活動していた中国人研究者を呼び戻すなどレベルアップに努めており、栽培施設の整備など投資額も増加している。 細胞：独自の技術開発能力は、これまでのところ目立っていないが、ヒト ES 細胞を急速に大量に整備する等、経済発展に伴った顕著な推進力がある。 遺伝子：医療や農業に直結する設備投資や米国で活動していた中国人研究者を呼び戻すなど、レベルアップに努めており、水準は急速にアップしている。 微生物：ゲノムや情報科学に高い技術開発力があり、しかも大規模な投資がなされている。新種微生物の開発も最高水準となった。
	リソース関連産業技術力	△	↗	動物：国家投資により産業技術力のアップと組織機構の改編など強力に進められている。 植物：遺伝子組換えイネが実用化直前まで到達するなど、国家主導で産業応用への道筋がつけられている。 細胞：細胞の臨床応用（医療ツーリズム等）に関しては倫理的な問題が含まれているように見受けるが、産業応用への研究は盛んに行われている。 遺伝子：医療や農業への投資から考えて、産業応用研究が進んでいくものと思われる。 微生物：リソース整備の中心的機関である中国科学院では、リソース整備と産業応用研究が強く連携しており、大規模な予算措置もされて、我が国や欧米を急追している。
韓国	リソース整備の水準	○	↗	動物：遺伝子操作系統の開発、リソースセンターの整備など日本を雛形に、欧米との連携を強化し集中的な国家投資により急成長している。 植物：ハクサイ、ニンニクなど主要作物に偏る傾向があるが、リソース整備には力を入れている。 細胞：がん細胞株はあまり充実していない。ヒト疾患者細胞の収集（通称バイオバンク）に力を注いでいる。 遺伝子：リソース整備に集中的な投資がなされている。ヒト、農作物、家畜のゲノム整備は進んでいるが、研究ツールとなるクローン化 DNA のリソース機関はいまのところない。 微生物：リソース整備に集中的な投資がなされ、また、国内で分散していた機関に強い連携が図られていて、我が国や欧米を急追している。
	リソース関連技術開発水準	○	↗	動物：海外との連携、交流により技術水準の向上を果たしつつある。 植物：積極的に品質管理技術などを吸収し、欧米の水準に追いつこうとする姿勢が見られる。 細胞：ヒト核移植 ES 細胞樹立成功の発表は捏造であったが、その後も幹細胞分野には大きな国家予算が充当され、今後高い技術開発水準に達する可能性が大きい。 遺伝子：今後、日本や欧米で学んだ研究者による牽引で、高い技術開発水準に達する可能性が大きい。 微生物：大規模な投資により新種微生物の開発において世界トップレベルとなっている。
	リソース関連産業技術力	○	↗	動物：海外との連携、交流により技術水準の向上を果たしつつある。 植物：自国内での産業化は限定的であるが、食料安全保障と関連して海外での成果の活用も視野に入れていると思われる。 細胞：幹細胞を用いた臨床応用には国をあげて取り組んでおり、産業技術力は今後益々増大することが確実。 遺伝子：日本や欧米を目標に、積極的に品質管理技術高めていこうとする姿勢がうかがえる。 微生物：リソース整備の一環として支援は厚く、産業技術力は今後ますます増大することが確実である。

全体コメント：バイオリソースの確固たる基盤の構築の必要性が研究者より指摘されていた。しかし、具現化せず、個々の研究者の努力と海外に依存することが 50 年間以上続いていた。理化学研究所（理研）は 1981 年より微生物系統保存事業を、また 1987 年よりジーンバンク事業として遺伝子材料と細胞材料の収集、保存、提供を開始している。しかし、当時理研は科学技術庁所管であり、文部省所管の大学等の研究者から十分な理解と支持を得ることができなかった。2001 年、理研はオールジャパンの研究の発展に資することを目的とし、バイオリソースセンター（BRC) を設置した。実験動物（マウス）、実験植物（シロイヌナズナ）の基盤整備に新たに取り組むとともに、既存の遺伝子材料と細胞材料を対象に含めることとした。BRC の設立 1 年後に開始された NBRP に中核機関として参加することにより、本事業が追い風を受けることとなり、大学等の研究者の認知度も高まり、ナショナルセンターとして確固たるものとなった。

一方で、例えば細胞材料に関しては、かつてはがん細胞株を樹立するような研究に競争資金が提供されていたが、昨今ではそのような研究への資金提供は激減しており、まだまだ細胞株が不足しているがん種が多数あるにも関わらず、新規のがん細胞株樹立は激減している。動物・植物・細胞・遺伝子・微生物等々、様々な新規バイオリソース開発に係る研究領域への十分な資金提供により、世界トップレベルのバイオリソースを整備し続けることが極めて重要であり、そうした基盤整備なくして「健康・医療問題」「食糧問題」「環境問題」等に係る研究の日本における発展は望めない。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1] Davisson M. Mamm Genome 17:363-364, 2006.
[2] Ichikawa T, et al. Plant J 48:974-985, 2006.
[3] Verslyppe B, et al. Syst Appl Microbiol 34:328-336, 2011.
[4] Iwase T, et al. Nature 465:346-349, 2010.
[5] Inoue K, et al. Science 330:496-499, 2010.
[6] Sakaue-Sawano A, et al. Cell 132:487-498, 2008.
[7] Takahashi K, Yamanaka S. Cell 126:663-676, 2006.
[8] Takahashi K, et al. Cell 131:861-872, 2007.
[9] Emerson D, Wilson W. Nature Rev Microbiol 7:758, 2009.
[10] Ringwald M, et al. Nucleic Acids Res 39(Database issue):D849-855, 2011.
[11] Achievements of the National Plant Genome Initiative and New Horizons in Plant Biology. The National Academy of Sciences 2008. http://www.nsf.gov/bio/pubs/reports/nrc_plant_genome_report_in_brief.pdf
[12] Blake JA, et al. Nucleic Acids Res 39(Database issue):D842-848, 2011.
[13] Weigel D, Mott R. Genome Biology 10:107, 2009.
[14] Thomson JA, et al. Science 282:1145-1147, 1998.
[15] Temple G, et al. Hum Mol Genet 15 (Review Issue 1):R31-R43, 2006.
[16] Wagner F, et al. Brief Bunct Genom Proteom 6:163-170, 2007.
[17] Abbott A. Nature 465:410, 2010.

◆イメージング【プローブ】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	１分子計測等で一部研究グループは高い技術力を持っているが、総合力では米国には及ばない。高速 AFM によるモータータンパク質の実時間計測 [1] 等、日本発の独創的な研究を生み出す土壌はある。蛍光・化学発光プローブでは高い技術力を持っており、有用なプローブ開発技術力がある。
	技術開発水準	◎	↗	CCD カメラ等の検出器や顕微鏡装置は世界中で使われており、高い技術力を有している。海外の技術を用いた超解像装置の製品化などが進んでいる。アクティブ光学素子による収差補正機構 [2] は世界中の DVD や Blue-Ray の光ピックアップに使われる等、高い技術開発力を持っている。
	産業技術力	○	↗	光学部品は高い信頼性を持っている。背面照射 CMOS カメラが民生用に既に使われており世界的に高い水準にある。次世代高感度 CMOS カメラをいち早く開発・実用化しており [3]、CCD から CMOS への世界的な潮流を牽引することが期待される。一方、中国への技術流出 [4] や韓国の高い光エレクトロニクス技術に対するために、国が率先して対策を練る必要がある。さらに、福島第一原発事故による東京電力管内の電力事情悪化による、工業生産力の低下が懸念される [5]
米国	研究水準	◎	↗	全体的に高い研究水準を維持している。近年のイメージング分野のトレンドである超解像の一鶴を欧州（ドイツ）とともに担っている。大学発ベンチャーを生み出しやすい土壌であることから、基礎・応用共に世界をリードする成果を生み出し続けている。
	技術開発水準	◎	↗	高い基礎技術力を持つ。レーザー、電子増倍型 CCD カメラやアバランシェフォトダイオード等の超高感度検出器の開発で高い水準を誇る。イメージインテンシファイアや暗視スコープなど軍事目的で開発されてきた技術が研究用に転用されるなど、米国独自の開発環境もある。
	産業技術力	◎	↗	技術開発水準に同じ。
欧州	研究水準	◎	↗	全体的に高い研究開発力を有している。国別では伝統的にドイツが高い研究開発力を有しており、イメージング分野では超解像観察技術の開発等、他国より抜きん出ている。さらに、超解像技術と結びつけた蛍光プローブ開発も積極的に行っており、今後も超解像分野で世界を牽引すると思われる [6, 7]。
	技術開発水準	◎	↗	ライカ、ツァイス等の伝統的な顕微鏡メーカーが良品を産み出して世界的に使われており、特に共焦点顕微鏡や FCS は日本国内でもツァイスのものが多く使われている。STED や 4pi 顕微鏡などの超解像顕微鏡もいち早く製品化するなど、大学と企業の連携がスムーズである。
	産業技術力	◎	↗	ピエゾ素子や時間分解光子計測装置等、ドイツを中心に精密測定装置で高い技術力を持っている。韓国とともに FTA によるさらなる産業界の活性化が、研究開発力を底上げすることが予想される。
中国	研究水準	△	↗	経済発展に伴い、R&D へ積極的な投資を行っている。米国等海外へ留学していた研究者の呼び戻しを積極的に行っており、今後 10 年で人的資源の大幅な向上が予想される [8]。特に、米国等海外で活躍した研究者の積極的呼び戻しを行っており、膨大な人的資源を使った網羅的研究が多数行われることが予想される [9]。
	技術開発水準	△	→	特許数の増大と質の増加が必ずしも一致していない点がある [10]。日本の団塊世代の技術者が中国に渡る例が増えており [4]、今後の技術開発力の向上が予想される。
	産業技術力	△	↗	レーザーや光学部品等、米国や欧州に比べて低価格な製品を売り出しているが、信頼性に欠けるところがあり、分野の専門家が使う選択肢としてはまだそれほど選ばれる事はないが、基礎研究開発力の上昇による性能向上次第で状況は変わる可能性はある。
韓国	研究水準	△	→	KAIST への集中的な投資で研究の質の向上が見込まれるが、今後の中国の台頭により、日本と中国との狭間に立たされる可能性がある。IT や光エレクトロニクスで高い技術力をもっているが、光学機器デバイスにおいては特に技術開発はみられない。
	技術開発水準	△	→	研究水準に同じ。
	産業技術力	△	↗	サムスンが高い技術力を持っており、光エレクトロニクスの分野では世界トップクラスであるが、イメージング分野に関して言えば特筆すべき点が見当たらない。しかし、EU とともに FTA に参加を表明していることから産業界の活性化が科学研究の躍進に結びつく可能性がある [11]。

全体コメント：研究用顕微鏡の普及台数は、日本・米国・欧州は、10 年間ほぼ横ばいであるのに対し、日本を除くアジアは 10 年間で 2 倍に伸びている。アジアの伸びは欧米からアジア各国（日本を除く）に流れている研究者の影響もある。
　生体イメージングのアジアにおける技術拠点として、インドの動向は注目すべき勢いである。米国においては、Marine Biological Laboratory (MBL) や Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) 等が、欧州においては European Molecular Biology Laboratory (EMBL) 等が、教育の役割を担ってきた。アジアにおいては、インド Bangalore の National Center for Biological Sciencesya やシンガポールに、米国 MBL や CSHL、欧州 EMBL の支援のもとに、大規模なイメージング施設が作られつつあり、世界の研究者の注目を集めている。我が国においても、生体イメージングの国際拠点を形成することが急務である。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Kodera N, et al. Nature 468:72-76, 2010.
[2]　Hashimoto N, Morokawa S. J Electronic Imaging 2:93-99, 1993.
[3]　感度・解像度・読み出し速度を大幅に改善 幅広い蛍光観察に対応するデジタルカメラ 科学計測用 CMOS カメラ「ORCA - Flash4.0」を新発売
http://jp.hamamatsu.com/hamamatsu/press/2011/2011_11_29.html
[4]　Chinese companies target Japanese engineers for the latest technology
http://www.asahi.com/english/TKY201012030363.html
[5]　東京電力：料金値上げに企業の抵抗強く
http://mainichi.jp/select/biz/news/20111223k0000e020154000c.html
[6]　Grotjohann, T. et al. Nature 478:204-208, 2011.
[7]　Brakemann, T. et al. Nat Biotech 29:942-947, 2011.
[8]　「中国、米国への留学生数が最も多い国に」　喜びと憂いが半々
http://crds.jst.go.jp/watcher/data/20101206-001.html
[9]　巨費を投入し科学技術分野での超大国復活を目指す！海外流出の人材も続々帰国―中国
http://www.recordchina.co.jp/group.php?groupid=53347
[10]　David Cyranoski, China’s patents push, Nature News (15 February 2010)
[11]　「リチウムイオン電池も日本勢陥落　トップはまた韓国サムスン」
http://sankei.jp.msn.com/economy/business/101219/biz1012192330008-nl.htm
[12]　取り残される日本　EU と韓国、FTA 正式署名
http://sankei.jp.msn.com/economy/finance/101007/fnc1010070923006-nl.htm

◆生体イメージング

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	日本は、研究者のポテンシャルは高いが、研究者が専門性の高い能力を発揮できる体制が、この 10 年ほど、急速に失われてきている。研究者は、短期の目標を求められ、過度の評価にさらされて疲弊している。米国の活力、欧州の伝統、アジアの勢いに対抗して、国際的競争力を取り戻すためには、研究者が長期的な展望のもとに研究に専念でき、その専門において能力を発揮できる体制を国策として再構築する必要がある。現状があと 10 年も続けば、将来の研究水準は著しく衰退するであろう。
	技術開発水準	◎	→	大学・研究機関・企業において、高いレベルの技術開発が行われている。
	産業技術力	○	→	光学技術は伝統的に高いレベルを持っている。しかしながら、中国・韓国・インドなどへ世界から技術が流入しているのに対し、日本の産業は相対的に空洞化しつつある。
米国	研究水準	◎	↗	生体のイメージングに関しては、分子・細胞・個体のすべてのレベルで重視されており、NIH などが主導して国策として取り組んでおり、総合的に高い研究水準を有している。超分解能顕微鏡においても、ドイツと並んで世界の潮流を主導している。
	技術開発水準	◎	↗	各種の高感度カメラや暗視カメラ、イメージインテンシファイアーなど、軍用技術からの転用技術は、伝統的に非常に高い技術レベルにある。
	産業技術力	◎	↗	基礎研究や技術開発が産業技術に直結する体制が、米国の水準を支えている。
欧州	研究水準	◎	↗	European Molecular Biology Laboratory (EMBL) など主要な研究機関に対して、欧州連合が集中的に支援をしており、総合的に高い研究水準を有している。
	技術開発水準	◎	↗	生体のイメージングに関しては、特にドイツが世界の潮流を主導している。
	産業技術力	◎	↗	ドイツの顕微鏡メーカーが、重要な役割を担っている。
中国	研究水準	△	→	欧米に流出している自国研究者を呼び戻す努力をしており、顕微鏡の普及台数も伸びているが、研究水準のレベルアップには、まだ時間が必要である。
	技術開発水準	△	→	軍用技術の開発には力を入れており、ポテンシャルはある。
	産業技術力	△	→	ポテンシャルはある。
韓国	研究水準	△	→	世界中から研究者を集める努力をしており、顕微鏡の普及台数も伸びているが、研究水準のレベルアップには、まだ時間が必要である。
	技術開発水準	△	→	生体イメージングに関しては、欧米からの技術を導入しており、独自に技術開発を牽引していない。
	産業技術力	△	→	生体イメージングについて、特記することはない。
全体コメント：研究用顕微鏡の普及台数は、日本・米国・欧州は、10 年間ほぼ横ばいであるのに対し、日本を除くアジアは 10 年間で 2 倍に伸びている。アジアの伸びは欧米からアジア各国（日本を除く）に流れている研究者の影響もある。 生体イメージングのアジアにおける技術拠点として、インドの動向は注目すべき勢いである。米国においては、Marine Biological Laboratory (MBL) や Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) 等が、欧州においては European Molecular Biology Laboratory (EMBL) 等が、教育の役割を担ってきた。アジアにおいては、インド Bangalore の National Center for Biological Sciences やシンガポールに、米国 MBL や CSHL、欧州 EMBL の支援のもとに、大規模なイメージング施設が作られつつあり、世界の研究者の注目を集めている。我が国においても、生体イメージングの国際拠点を形成することが急務である。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆計算生物学　代謝・パスウェイ

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	次世代シークエンサーの結果等を利用した微生物叢の代謝知識が出始めたが [1]、多くの代謝情報は既存データベースとの照合にとどまる。日本が世界に先行する脂質代謝 [2] や微生物発酵分野でのインフォマティクス推進が望まれる。
	技術開発水準	○	→	ライフサイエンス統合データベースセンターや ReaD & Researchmap 統合など情報公開の基盤が整い、日本からの情報発信が期待できる [3]。ツールの利用法、という側面でも地道な努力が続けられている [4]。
	産業技術力	△	→	バイオ関連事業は相変わらず元気が無い。分野横断的な努力を重ねて得意分野を伸ばす必要がある。
米国	研究水準	◎	→	バイオ燃料分野に大きな力点を置きつつも、ほぼ全ての分野で他国を圧倒する点は以前と変わらない。藻類の代謝における新規脂質経路の発見 [5] や、LipidMaps データベースの拡充 [6] など経済悪化の影響を受けながらも世界をリードしている。
	技術開発水準	◎	→	次世代シークエンサーからの配列解析や、電子カルテの普及等については昨年ほどのインパクトはない。米国保健省はクラウド環境を利用したリポジトリ計画を打ち出し、生物医学コンピューティングセンター [6] やメタボロミクス [7] など代謝関連のデータ共有が推進されている。
	産業技術力	○	→	日本に限らず製薬企業は厳しい局面を迎えているが、クラウドサービスやソーシャルネットワークを通じた様々なツールや解析基盤が構築されている。Google や Microsoft は依然健康産業関連での寡占を狙う。
欧州	研究水準	◎	→	EMBL-EBI が拠点として活発に活動する点は変わらない [8]。医療と経済の間には距離があり、大規模ゲノム解析よりも生物学寄りの研究が多い点も昨年に同じ。
	技術開発水準	○	→	Semantic web に代表される知識統合、知識処理の技術が進んでいる。ワークフロー記述ライブラリーなどが開発されている [9]。
	産業技術力	○	↘	経済危機状態にある今、予算は削られる一方である。良い話は一向に無い。
中国	研究水準	○	↗	研究者人口は多いと思われるのだが、論文数以外の学問的インパクトがあまり目立たないため実力を測れない。
	技術開発水準	△	↗	BGI は世界のシークエンシングセンターとなり、各国に支部も設置した [10]。著名人を積極的に招待する国際会議を上海や大連で開催している。コールドスプリングハーバーアジア研究所も積極的に国際集会を開催 [11]。ソフトウエア開発等はあまり進んでいない。
	産業技術力	○	↗	政府の優遇政策の下、特に配列解析で多くの受注を国内外から請け負う [10]。手作業を伴う作業（データマイニングを含む）を受注するスタイルは定着した。
韓国	研究水準	△	→	代謝工学は以前から盛んであり、システム生物学といった要素を取り入れて化学技術力を伸ばそうとしている。しかし基礎研究という観点では出遅れている。
	技術開発水準	△	↗	電子出版やウェブツール開発などに韓国企業の勢いが見える。国が産学連携を積極的にサポートしており、仁川や太田が大規模な研究都市構想を掲げているが、経済が追い付いてくるかは未知数。
	産業技術力	△	↗	科学技術ソフトウエアや解析など、生物学や医学の視点から見て役立つものを開発する力はわずかで、日本に後れを取る。
全体コメント：2010 年度は東日本大震災があり、社会とのコミュニケーションに関して科学コミュニティ全体が批判された年でもあった。しかし日本ではデータベースの統合化やインフラ整備が進められた年でもあり、学術情報の公開や融合への道筋が見えてきたといえる。とりわけ欧州は経済悪化の直撃を受けて基礎研究が大きくスローダウンしている。代謝研究やゲノムアノテーションといった人手を要する作業は、中国やインドへの外注がますます顕著になるだろう。トランスレーショナル医学や医療データマイニングといった分野も例外ではない。ここで日本が踏みとどまって研究者人口を増やしていけば、世界をリードするチャンスも増えると思われる。諸外国、とりわけアジア諸国との連携は重要であるが、震災復興も考え合わせると東北地方を中心とした医療インフォマティクスやデータマイニングといった分野を積極的に進めても良いのではないか。基礎研究でも、初めからグローバルを見据えた戦略より、ローカルに良いと認めてもらってからグローバルに軸足を移す時代に変わりつつある。				

（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］

（参考情報）
[1] Arumugam M, et al. Nature 473:174-180, 2011
[2] 実験医学増刊　Vol.28(20)「リピドミクスや脂質イメージングによる局在・機能解析」（佐々木雄彦／横溝岳彦 編）
[3] 実験医学増刊　Vol.29(15)「使えるデータベース・ウェブツール」（有田正規 編）１章「データベースはどのように変化していくのか」
[4] DBCLS による統合 TV プロジェクト（Kawano S et al. “Tutorial videos of bioinformatics resources: online distribution trial in Japan named TogoTV” Brief Bioinform, 2011）
ナショナルバイオリソースプロジェクト　http://www.nbrp.jp/
[5] Reisch CR, et al. Nature 473:208-211, 2011
[6] LipidMaps プロジェクト　http://www.lipidmaps.org/
[7] NIH Roadmap National Centerfor Biomedical Computing (NCBC)
http://www.ncbcs.org/summary.html
[8] NIH Metabolomics Data Repository
http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-RM-11-020.html
[9] http://www.taverna.org.uk/
[10] Beijing Genomics Institute　http://en.genomics.cn/navigation/index.action
[11] Cold Spring Harbor Asia　http://meetings.cshl.edu/CSHAsia/

◆合成（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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	2002 年頃から文献数が伸びている。名古屋大学等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。ERATO および理研において構成生物学プロジェクトの支援が開始され、さらにさきがけおよび CREST において構成生物学関連の領域が設定され、バイオエネルギー生産や医薬品開発などへの応用も期待される。基礎・応用両面の研究に対するファンディングが拡充されつつある。
	技術開発水準	○	↗	NEDO（New Energy and Industrial Technology Development Organization）のプロジェクト「微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発」でミニマムゲノムなどの技術開発が、協和発酵、花王、旭硝子等により進められている。また大学発の技術を基にしたタンパク質無細胞発現系の商品化においては国際的に先端水準にある。
	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。日本発の技術である iPS 細胞の再生医療・医薬品開発への応用を目的とした企業が立ち上がりつつあり、また米国に比べ数は少ないものの、構成生物学的手法を活用した藻類・微生物を利用したバイオ燃料生産を目指す企業も立ち上がりつつある。
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（National Science Foundation）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、マサチューセッツ工科大学（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。2010 年には合成生物学研究における画期的成果となる、バクテリアの全ゲノム合成と「人工細菌」合成の成功が報告されたこの成果を受け、米大統領が設置した生命倫理問題に関する大統領諮問委員会は、現段階ではリスクは限定的であり、研究を推進させるべきだとする勧告を行った。この勧告により、米国内での合成生物学研究が加速されることが期待されている。また 2012 年より American Chemical Society（ACS）が合成生物学の学術専門誌を刊行するなど、化学研究者のこの分野への参加と関心の高さが近年目立っている。
	技術開発水準	◎	→	米国エネルギー省（DOE）による国家プロジェクト Genome To Life に端を発し、Sapphire Energy、Solazyme などに代表される企業も参入し、藻類を活用したバイオ燃料開発実用化に向けた動きが活発化している。米国国防総省高等研究計画局（DARPA: The Devense Advance Research Projects Agency）では電子機器用プラスチック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、UC Berkeley で研究が進められている。Coden Devices、Synthetic Genomics など 10 社を超える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。バイオ燃料生産研究は 2000 年以前に国家プロジェクトとして検討されたものの一度は実用化が断念された。しかしながら、構成生物学・合成生物学という新しい研究手法を活用することで、学術・産業界において取り組みが再開されつつある。今後この分野が生命工学などの既存の分野と連携を取りつつ発展していく可能性を示唆するものである。
	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おり、この分野では米国内の企業が先導的な役割を担っている。また構成生物学・合成生物学的手法による産業有用生物・機能の開発を目指す企業が複数立ち上がっている。産業応用としては、エネルギー産業からの資金提供を受けた化石燃料の代替エネルギーの生物利用による生産や、がんなどの腫瘍を特異的に認識し攻撃するバクテリアを用いた新規治療法の開発などについての研究が注目されている。

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。2010 年には新たに欧州科学財団の 5 つのプロジェクトが開始された。また倫理面についても the European Commission's Directorate General for Health and Consumers (DG SANCO) 主催の研究会において議論されている。米国同様、2010 年に European Academies Science Advisory Council (EASAC) がこの分野の可能性や危険性に関する報告書をまとめており、研究者コミュニティのみならず政策決定者においてもこの分野に対する関心が高まりつつある。特に倫理面に関する関心が日米に比べ高い。
	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（イタリア）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おり、Geneart（ドイツ）などの国際競争力を備えた企業が育ちつつある。また合成生物学的手法による産業的有用生物・機能の開発を目指す企業（Biotica Technology（英）等）も立ち上がっている。
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。2010 年にも中国科学院主催による合成生物学に関する研究会などが行われている。Austrian-Chinese workshop on synthetic biology and biosafety などの欧米との交流も行われつつある。これらの動向は、中国国内の近年における合成生物学研究への関心の高まりを感じさせる。
	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	△	↗	KAIST などに合成生物学の研究室が立ち上がりつつあるものの、注目すべき研究成果の報告は少ない。
	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：細胞（あるいは「生命」）を物質から再構成・合成する試みは、「生命とは何か」という根源的な問いとともに生物学研究者の関心をひき、生命と物質の境界を認識しながら、ライフサイエンスおよび周辺技術の発展段階で、その都度志向されてきた。20 世紀末から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蛋白質合成の効率化、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、細胞サイズのウェットな（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。細胞工学、発酵・醸造工学などの実用化を指向した研究領域においても、近年急速に発展しつつある構成生物学の基礎研究の波及効果が期待される。国内外問わず、構成生物学の進展が、応用研究分野の飛躍的発展を促すことが予見される。

米国では特に、工学色・応用色の強い研究に強みがある。コミュニティとしては、MIT の工学者が中心となって国際的な研究コミュニティが形成され、国際会議の開催も盛んである。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。また ACS によるこの分野の専門誌の刊行（2012 年）は、今後化学分野の研究者がこの分野での活躍を予感させるものである。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。2010 年には、ベンターらが複製可能なバクテリアゲノムの人工合成に成功するに至り、ゲノム合成に関する公聴会が開かれるなど、行政や社会からの関心も高まりつつある。2009 年 4 月には、OECD、NAS、Royal Society が合同で国際ワークショップ“Synthetic Biology”を開催するなど、国際的な主導権を握っている。欧州は、米国の工学的な流れを追いかけ、各地で国際会議の開催が続いている。グラントとしても FP6 からの継続的な支援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。

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「細胞を創る」研究会が勢力に的に活動しており、国際会議の企画も盛んである。ファンディングについては、欧米のような戦略的投資に比して個別研究を中心に構成生物学研究の支援が行われている時期が続いていたが、2010 年 10 月に、理化学研究所に生命システム研究センターが発足し、構成生物学を行なうコア（細胞デザインコア）が設置されており、2012 年より JST による構成生物学分野へのファンディングが開始されるなど、今後は戦略的投資によるこの分野の進展が期待される。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。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆システム生物学

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	研究レベルは世界トップレベルと比較して遜色無い。実験・理論解析の両方を使いこなせる若手は育ってきている。その受け皿として生命動態システムのセンターとして理研 QbiC が設立され、今後国際的に競争力のある展開が期待される [1]。米国ではシステム生物センターグラントが主要大学に設置され潜在的な異分野融合力を活かした人材育成に成功している。今後、日本においても、大学でも同様の活動が高まるための政策が望まれる。
	技術開発水準	○	↗	顕微鏡など光学機器は世界をリードする。イメージングの手法開発は研究者とメーカーが共同で行う例が多数ある。ソフトウエアやデータベース開発では世界で利用される成果を生み出している。また、汎用ヒト型ロボットによるベンチワークの高度化なども実用化されつつある [2]。
	産業技術力	○	→	個々の技術力のレベルは高いが、商品化力に課題を抱えている。システム全体の解析につながるアイディアでは米国に水をあけられている。
米国	研究水準	◎	↗	システム生物学勃興期に大学院生やポスドクとして活躍した人材が自前のラボを持って独立しつつある。他分野からの越境も依然として多い。このような土壌から、ライフサイエンスのブレイクスルーとなる革新的成果が生まれており、他を突き放す勢いを見せている。特に全米で 13 の拠点を持つ National Centers for Systems Biology[3] がうまく機能しており、異分野を有する大学の強みを生かした研究体制と人材育成体制をほぼ確立しつつある。
	技術開発水準	◎	↗	生物実験と理論解析を同一研究室内で融合した拠点が多数生まれており、次世代解析手法の開発が確実にライフサイエンスの前進に結びついている。また、次世代 DNA シークエンサー、タイリングアレイなど、革新的アイディアを世に送り出す強いベンチャー企業が次々に生まれている。
	産業技術力	◎	↗	早くから製薬会社がシステム生物学の研究者を雇用して創薬研究の戦力としている。技術力のみならず商品化や販売戦略も巧み。
欧州	研究水準	○	↗	伝統的に代謝系のシステム生物学に強い。メタボローム、フラクソームなど代謝系の大規模解析は世界をリードするレベルにある。スイス連邦工科大 (ETH) のほか、ドイツ Max Planck 研究所や英マンチェスター大学にシステム生物学の拠点が創設され、実験・理論解析の両方を使いこなす若手にポジションを与えている [4]。このような拠点の存在により人材を集結させるだけでなくコアファシリィによる大型機器の共有も整備されつつあり、そこからの成果も出始めている点で、日本を追い越しつつある。
	技術開発水準	○	↗	理論研究のレベルが伝統的に高く、世界中で用いられるようになった欧州発の解析手法は多数にのぼる。ソフトウエアやデータベースの開発力も高い。EBI(European Bioinformatics Institute) はその代表的機関 [5]。
	産業技術力	○	↗	微生物による有用物質生産など、システム生物学の知見を生かした代謝工学に強い。また、製薬産業（英国、フランス、スイスなど）が創薬にシステム生物学アプローチの導入を試みている。
中国	研究水準	△	↗	在米研究者、米中兼職研究者のレベルは高い。しかし、帰国して研究・教育の「国産化」に尽力する研究者は例外的な存在に留まっている [6]。国内研究者がラボのウェブページを持たない例もあり、近年成果発信の一環として世界的に広く行われているソフトウエアや大規模データの公開では立ち遅れている。
	技術開発水準	×	→	日米欧の技術を取り入れること、既存技術の性能競争に勝つことに主眼を置いており、イノベーションを継続的に生み出す基盤は醸成されていない。
	産業技術力	×	→	日米欧の技術を導入する段階に留まる。
韓国	研究水準	△	→	システム生物学に関しては KAIST 代謝工学部門の Sang Yup Lee [7] のような世界レベルの研究者もいるが、他に目立った動きは見られない。
	技術開発水準	△	→	バイオインフォマティクスのソフトウエアが出てきているが、日米欧で生み出されたような、世界的に利用されるサービスはまだ登場していない。
	産業技術力	×	→	代謝工学に基づく微生物改良などの研究成果が出ているが、これが自国産業の強化に結び付くまでの目立った動きは無い。

インド	研究水準	△	↗	帰国した若手研究者が成果を出しており、在米研究者が多いなど、状況がよく似た中国には無い強みと言える。インド（特にバンガロール）発のハイレベルな業績 [8] が出てきているので、今後は優秀な研究者の拡大再生産が発展のカギとなろう。
	技術開発水準	×	→	日米欧の技術を導入する段階に留まる。
	産業技術力	×	→	日米欧の技術を導入する段階に留まる。
イスラエル	研究水準	◎	↗	Weitzmann 研究所は Uri Alon を筆頭に世界をリードする研究者が集まっており。米国のトップレベル研究機関と同等もしくはそれ以上の超一流研究教育拠点である [9]。留学生も多数集めている。
	技術開発水準	○	↗	イメージング用マテリアルの整備や、ソフトウエア開発を活発に行っている。要素技術の新規性はそれほど高くないが、既存技術を卓抜なアイディアで組み合わせて新規性を出すことに長けている。
	産業技術力	△	→	定量イメージング測定用の DNA コンストラクトが Open Biosystems から商品化されているなど、一定の商品化ノウハウを持っていることがうかがわれる [10]。
全体コメント：ライフサイエンスにブレイクスルーを与える研究アプローチとして、システム生物学がより広く定着しつつあり、各国政府も重点分野として拠点整備や人材育成に対する支援を行っている。代謝工学の分野では研究レベルの成果が産業応用へと還流しつつあり、製薬産業にもシステム生物学を応用する動きが見られる。人材育成に関しては、特に米国において、独立したばかりの若手研究者がポスドクや大学院生を率いて高いレベルの成果を発表し、人材の「拡大再生産」のサイクルに入った観がある。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] http://www.qbic.riken.jp/
[2] http://www.youtube.com/watch?v=l4W9d9ZVJyQ
[3] http://www.systemscenters.org
[4] 欧州の新設システム生物学拠点
ETH Zurich D-BSSE　https://edit.ethz.ch/dbsse/、
Manchester Centre for Integrative Systems Biology　http://www.mcisb.org/
[5] European Bioinformatics Institute　http://www.ebi.ac.uk
[6] Wang Q, et al. Science 327:1004-1007, 2010.
[7] Park JM, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:14931-14936, 2010.
[8] Khan AG, et al. Neuron 57:571-585, 2008.
[9] Weizmann Institute　http://www.weizmann.ac.il/
[10] Uri Alon Promoter Collection　http://www.openbiosystems.com/GeneExpression/Non-Mammalian/Bacteria/EcoliPromoters

◆計算生物医学

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	→	生体高分子の理論研究では電子構造計算に極度に偏っており、分子力場に関する研究は極めて低水準である。水分子を入れた高精度力場を用いた動的振る舞いをシミュレートする研究は少ない。理研が開発した MDGRAPE は ANTON の雛形になったユニークな研究にも拘らず、日本では産業競争力に貢献する様な実用的な段階に到達していない。大学では本格的な計算生物医学の研究を行う為に必要な学際教育が行われていない。
	技術開発水準	△	↘	製薬メーカーは従来の創薬研究では高い技術レベルにあるが、本格的な計算生物医学のシミュレーションが行える研究者がいないので IT 企業などのサポートが必要である。大手電気メーカーが一時期バイオ分野の研究を進めたが、日立と日電は既にこの分野から撤退している。富士通も独立したビジネスにはせなっていない。
	産業技術力	×	↘	生体高分子の分子動力学計算を活用した薬設計が可能な段階に入っているが、日本の製薬メーカーにはそれを積極的に取り入れる素地がない。またその前段階のタンパク質の立体構造から薬を設計する Structure Based Drug Design (SBDD) の技術力も弱い。
米国	研究水準	◎	↗	高精度生体高分子モデルの研究から、大規模な計算生物医学のシミュレーションを行い高度な研究を進めている大学が幾つも存在する。また素粒子論や理論物理の研究者が研究分野を計算生物医学に変える事が頻繁に行われており、古い研究分野から新しい研究分野への移行が進んでおり、今後とも発展を続ける素地が出来ている。
	技術開発水準	◎	↗	メガファーマは大規模スーパーコンピュータを既に導入しており従来の計算化学やドッキング・シミュレーションなどをリード化合物探索に活用している。更に大規模な動力学を活用した研究をスタートする素地が出来ている。
	産業技術力	◎	↗	メガファーマは高い SBDD 技術を活用して薬開発を日常的に行っており、分子動力学も普通に使われている。今後、この分野への投資を増やすと考えられる。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州生まれの研究素地と米国で導入された高精度分子モデルが巧く融合して、欧州独自のプログラムや研究成果が生まれている。しかし ANTON のような独自ハードウェアを持っていないのが今後の大きな課題になる。
	技術開発水準	◎	→	欧州の製薬メーカーは新しい技術を積極的に取り入れる伝統があり、タンパク質のダイナミクスを取り入れた SBDD を積極的に進めている。
	産業技術力	○	↗	X 線構造解析や NMR などを使った SBDD が伝統的に強いが、幾つかの研究拠点に大型スーパーコンピュータが導入されて計算生物医学にも投資が活発になっている。
中国	研究水準	△	↗	国策として欧米から回帰している優秀な研究者を優遇して積極的な投資を行っている。米国で力場の研究を永年行っていた研究者が上海で新しいラボを開設するなど、欧米からの高度な技術移転も部分的に見られる。スーパーコンピュータなどの最先端技術への積極的な投資が盛んであり、急速に研究水準が上がると予想される。
	技術開発水準	×	↗	上海と北京に大規模なバイオ研究開発拠点を建設して、欧米のメガファーマも研究所を開設している。企業の研究所でのスーパーコンピュータの使用は未だ見られないが、今後は高度な情報技術の導入も始まると考えられる。
	産業技術力	×	↗	計算生物医学関連の産業技術について目立ったものは無い。今後は欧米から回帰している技術者を中心に情報技術の導入も行われる様になる。
韓国	研究水準	△	↗	欧米では計算生物医学の分野で多くの韓国人研究者が活躍しているが、まだ韓国に回帰している人は少ないので、この分野での韓国の論文は少ない。
	技術開発水準	×	→	ヒュンダイの研究所などから計算生物医学の論文が出ているが、大きな潮流にはなっていない。
	産業技術力	×	→	計算生物医学関連の産業技術力で目立ったものは無い。
全体コメント：計算生物医学の新しい潮流は米国での永年の基礎研究から出ており、急速に米国産業界に広がりつつある。この技術は薬設計技術として革命的で、米国は暫くの間は圧倒的な競争力を維持すると考えられる。汎用スーパーコンピュータの 10 倍以上の計算スピードを持つ分子動力学専用計算機 ANTON が商用化されて米国以外にも輸出される事になりスーパーコンピュータを使った薬開発がこれから多く出来てくる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆構造生物学

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	膜関連タンパク質を主にしたプロジェクト [1, 2] や新たな構造生物学の展開を目指した新学術領域研究が進行し [3, 4] これらの関連研究では日本の研究水準はある程度高いといえる。しかし、研究者層の厚さという点では米国に比べて劣っていて、構造生物学研究は日本では幾つかの大学や研究所に限定されている。特に、30 歳から 40 歳にわたる優秀な研究者に関して、欧米の faculty position に匹敵するポストが少なく、現状のままでは構造生物学の基礎的分野で遅れをとることが危惧される。更に、欧米の構造生物学は、再生医学、発生生物学に密接に関係した細胞核内現象のターゲットに軸足の中心を移しつつある。一方日本では構造解析のターゲットが細胞表面やオルガネラ表面に偏向しているように思われる。今後の医学､生物学にとって重要な細胞核内現象をターゲットにした構造生物学の振興が急務と考える [5]。
	技術開発水準	○	→	タンパク質 X 線結晶構造解析、NMR、電子顕微鏡のオリジナルな技術はほとんど全て欧米から移入された。しかし X 線結晶解析に関する手法はルーチン化しつつあり、現在では基本的技術水準は欧米に比べてそれほど大きい差はない。SPring-8[6] に併設された XFEL[7] が本年度早々に稼働を開始した。製薬企業では X 線結晶構造解析を行うために蛋白質構造解析コンソーシアム [8] が活躍しているが、NMR に関しては先端研究施設共用促進事業で [9] 使用されている。今後バイオ医薬の実用化に伴い、研究者数およびレベルも高くなると見込まれる。応用研究を遂行する上での、試料調製法の工夫や複数の研究手法の組み合わせなどによる、総合的な研究開発が行われている。NMR 施設は 950MHz が 1 台で 900MHz クラスが 6 台で 800MHz クラスが 25 台程度である。更に、極低温電子顕微鏡技術開発の成果は大きいが [10]、技術的にルーチン化した単粒子解析を専門にした研究者が欧米に比べて我が国には極めて少ない。今後、X 線解析と電子顕微鏡単粒子解析を組み合わせた手法が不安定な超分子複合体の解析に必須であり、この分野の振興が急務と考える。
	産業技術力	○	→	構造生物学の技術そのものがルーチン化しつつあるため、現在では顕著な差はなくなっている。しかし、情報生物学一般、特に医薬品設計のソフト開発技術についてはまだ欧米の水準においついているとはいえない。構造に基づく創薬の努力はなされているが、日本ではまだ重要な成果にはつながっていない。放射光施設の利用が普及した現在では、研究施設レベルの X 線回折装置開発では欧米との差はほとんどない。一方、NMR 開発については、日本電子等のメーカーは残念ながら欧米勢に押されている。
米国	研究水準	◎	→	常にリーダー的存在を保っている。新しい研究者の出現が顕著であり、優秀な人材を育てる土壌がある。主要な医学、生物学系の研究所、学科にはほぼどこにでも充実した構造生物学グループが存在し、また HHMI の支援や Scripps 研究所などでも構造生物学の研究は盛んであるので米国の全ての主要大学や研究所では構造生物学の研究がなされているといってよい。X 線でも、NMR でも飛び抜けた水準にある。NIH[11] の NIGMS[12] の構造ゲノムプロジェクトの PSI も 2010 年から PSI-Biology[13, 14] として構造生物学的な側面が強くなった。水準は世界の中でも突出して高いが、X 線の技術そのものがルーチン化しつつあるためか、日本や欧州との差は見かけ上縮まっているように思われるが、こうした状況は潜在力では大きな差がついている場合が多く、今後の展開は予断を許さない。主要研究室出身の 30 代の若手研究者がラボを立ち上げ、興味深い成果をあげ、世界から集まる質の高い研究者層と圧倒的な研究投資に支えられて、世界のトップはゆるがない。
	技術開発水準	◎	→	新規技術を発信し、それをプロモーションする人材とシステムが成熟している。過去、現在、将来とも世界のトップレベルを維持することは間違いない。XFEL が本格稼働し、ウイルス 1 分子の構造解析 [15] やフェムト秒 X 線タンパク質ナノ結晶構造解析 [16] などが世界に先駆けて報告されている。大手製薬企業に加え、中堅、さらには小さなバイオベンチャーの技術開発レベルは非常に高い。結晶解析、NMR を支える技術開発の多くは米国で行われている。主な放射光施設として ALS[17]、ANL[18]、APS[19]、NSLS[20]、FNAL[21]、SSRL[22]、SRC[23]、CHESS[24]、LBNL[25] がある。また NIH には複数の NMR グループが存在し、いずれも NMR 解析法の開拓などで先駆的な成果をあげている。その他、ハーバード医科大学やスクリプス研究所などの主要な研究室からの応用研究例の報告は定常的に行われている。NMR 装置として 800MHz クラスは 100 台近く存在し、900MH z 以上は 20 台程度である。
	産業技術力	◎	→	産業は（特に医薬品）はより効率的に進んでいる傾向がある。構造生物学のような基礎研究への投資に期待があり、過去、現在、将来とも世界のトップレベルを維持することは間違いない。バイオベンチャーが成長産業になっている。FBDD や NMR スクリーニングが行われている。

欧州	研究水準	◎	→	研究者人口の観点からは米国ほど生産的ではないが、独創的な研究成果が多い。欧州は構造生物学の発祥の地であるが、長く米国に圧倒されてきた。EU が誕生して以降、組織的に強化の取り組みがなされ、研究水準は米国に迫りつつある。英国の X 線、電子顕微鏡、スイスの NMR が主要国に広がり、それがネットワーク化されている [26]。東欧諸国の EU への参加が研究者層の厚みを増している。
	技術開発水準	◎	↗	企業研究者の層の厚い米国に比べるとやや見劣りするが、日本と同様に技術レベルは高い。主な放射光施設として DIAMOND[27]、ESRF[28]、SOLEIL[29]、SLS[30]、DESY[31]、ELETTRA [32]、Max-lab [33] がある。DESY の XFEL の稼働が予定されている。ドイツ Walfgang Baumeister の電子 CT は先駆的である [34]。また NMR の共用も図られ [35-38]、ドイツでは、マックスプランク研究所、フランクフルト大学、ミュンヘン工科大学、イタリアのフィレンツェ大学、フランスの CNRS やリオン大学などで、大型 NMR 装置を有し、方法論開発や応用研究において先進的かつ活発な研究成果をあげている。NMR 装置としては 800MHz クラスで 40 台以上、900MHz クラスで 15 台以上、950MHz 以上で 1GHz1 台を含めて 4 台近くある。
	産業技術力	◎	→	研究者人口の観点からは米国ほどのパワーはないが、技術的水準はかなり高い。英国、スイスに世界的製薬会社があり、構造生物学をベースとした創薬に取り組んでいる。タミフル、リレンザ、グリベックはその一例である。
中国	研究水準	△	↗	中国は構造生物学ではまだ大きく出遅れている。しかし英国のグループとほぼ同時期にインシュリンの構造決定を報告した例からも解るように、タンパク質 X 線結晶構造解析の分野は伝統的に優れていて幾つかのセンターで活発な研究が始まっている。これまで細胞生物学分野における遅れのせいで、その後際立って優れた構造生物学的成果は出ていなかった。しかし、ここ数年欧米でトレーニングを受けた研究者が帰国し構造決定成功を報告する論文の一流の雑誌への投稿が急速に増加しており、今後の発展は注目される。
	技術開発水準	△	↗	人材の流入によって活発化するのは明白。中国独自の創造的技術開発は少ないが、今後の発展は期待される。北京、上海、合肥を中心に研究基盤が整備され上海に建設された放射光施設が稼働し、また幾つかの大型 NMR 装置が整備されてきた [39-45]。
	産業技術力	△	↗	人材の流入によって活発化するのは明白である。経済発展に伴って今後急速な技術投資が予想される。現時点ではまだ進んでいない。
韓国	研究水準	○	↗	韓国はここ 10 数年で著しい研究水準の向上があった。帰国組の研究者の水準は高い。国としてノーベル賞をねらっている。放射光施設も稼働しており、ここ数年急速に日本のレベルに近づきつつある。米国流の競争的研究環境が整備されたせいか、流行を追い過ぎる側面も見受けられる。そのせいか真にオリジナルな研究成果にとぼしいようにも思われる。現在、韓国文科省の計画では、韓国科学水準は世界 12 位であるが、10 年後は 5 位まで引き上げる想定で、政策を行っている。プロテオミクスの領域での質量分析は世界のトップの水準にある。構造ゲノムの国家プロジェクトが取り組まれている。
	技術開発水準	○	↗	若手のポスドクが海外で修行中である。韓国独自の創造的技術はまだみられないが、欧米からの技術導入はほぼ完全に終了しており、日本の水準に接近しつつある。浦項にシンクロトロンを建設し、日本の施設も合わせて用いることにより X 線構造生物学のレベルを世界的水準に引き上げた。現在、構造生物学を基盤とする創薬研究の大規模プロジェクトが取り組まれている。浦項に建設された放射光施設が本格稼働している [46]。さらに XFEL の建設が正式に認められた [47]。NMR に関しては KBSI[48] や KIST[49] にセンターがありまたプロテオームセンターもある [50, 51]。アジアで最初の 1GHzNMR の導入を計画している。
	産業技術力	○	↗	産業界の投資に依存。産業力を考えると上向きと判断。日本の製薬企業に匹敵する韓国企業はまだないが、ベンチャー企業は日本より活発かもしれない。日本に技術力に接近しつつあると思われる。韓国文科省は、大学内でのベンチャー企業の新設、支援、育成に関する制度が良く整備され、知的財産からベンチャー企業育成に力を入れている。ソウル大学では、ベンチャー関連の支援は専門家 50 名体制で、研究者を支援している。また家電や半導体で日本メーカーを凌駕しつつあるサムソンもバイオ系に進出を図っている。

全体コメント：構造生物学の研究において米国が研究水準、技術開発水準、産業技術力においてぬきんでているのは間違いない。米国と日本の大きな違いは、日本ではプロジェクトで 1 局集中の傾向が強くまた補正予算などでは無駄なバラマキがある等全体としての計画性がない点にある。特に拠点に関して 1 局集中は危険である。1 局集中で 1 人の責任者で行っている研究では立ち上げ時は大きな予算を使って良い結果が出ても、ダイナミックな研究動向を的確に把握して研究をフレキシブルに展開させていく発展性に問題がある。どうしても組織等が膠着化し融通が効かなくなる。ただし、広く浅くばらまきしてもいけない。2 か所以上の複数拠点を設置し、拠点間での良い意味での競争を行う必要がある。1 拠点でセンター化してあたかも工場生産のような形式で研究を行うのは中で働く研究者にとっても健全とはいえない。特に構造生物学分野での若手研究者の育成が大きく遅れている。1 局集中で 1 人の責任者で行っている研究では優秀な若手研究者が多数うずもれ本来の力を発揮できないでいる。個別評価で見たように、ほぼルーチン化した X 線結晶構造解析の分野の国際レベルの差が小さくなっており、わが国でも優れた成果が出ていることから、構造生物学を X 線分野に一極集中しようとする動きもあるが、これも同じように危険である。生命科学を真に推進する構造生物学は立体構造、動的構造、計算機科学がバランスよく、有機的に協同・競合することにより常識を打ち破る展開が可能となる。短期的にインパクトファクターの高い仕事のみを重点化すると、技術開発やコンセプトの開発などが必要な長期的な研究が遅れ、結果的に負けることになる。米国では一方ではインパクトファクターの高い仕事を競争的に行いつつ、すぐに成果の出ない息の長い研究もコンスタントにサポートしている。米国の構造生物学の裾野は非常に大きく、日本でいわゆる一流と言われているインパクトファクターを重視する大学の有り様はある意味では米国の例えば地方州立大学の騒ぎに似ているところがある。真にオリジナルな研究は別途に着々と進行している。老若男女分野を問わず複数の拠点で競争的にかつ長期的展望で研究を行える環境を整備しないと、日本は米国のみならず韓国やおそらく中国にもここ 4-5 年で構造生物学の分野で大きく負けることになるだろう。
その意味で X 線に関してはまだ PF と SPring8 がお互いに強みを生かし競争的に協調して設備更新を行っているが、NMR に関しては危機的状況である。これまで理研を中心に構造ゲノム的にタンパク質の静的な構造を網羅的に解析するために NMR が設置され X 線結晶構造と併用されてきた。特に理研にある多数の NMR 装置は構造解析のための網羅的タンパク質発現などに連動したパイプラインを形成し網羅的な構造ゲノム解析に特化しその意味では旧式化している。理研の旧来の網羅的な構造解析のための NMR とは全く別に新たな NMR の手法の開発や超高磁場 NMR 装置の開発や固体 NMR の積極的な利用等を将来的に考える必要がある。また NMR 構造生物学研究を迅速に進展させるためには、世界的なレベルにある日本のいくつかの拠点を生かして多くの機能解析研究者との連携も重要になる。これらハブ機構としての NMR 施設と新規の NMR 解析技術の開発の施設や大型固体 NMR 装置施設や超高磁場 NMR 装置施設などを有機的に連携したバーチャルな NMR センターの設立は急務を要する。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] http://www.tanpaku.org/
[2] http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p08005/p08005.html
[3] http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/IDP/index.html
[4] http://ishimada.f.u-tokyo.ac.jp/public_html/tmc/organization/organization.html
[5] http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/segc/index.html
[6] http://www.spring8.or.jp/ja/
[7] http://www.riken.jp/XFEL/
[8] http://www.pcprot.gr.jp/about.html
[9] http://kyoyonavi.mext.go.jp/info/about02
[10] http://em.biophys.kyoto-u.ac.jp/index.htm
[11] http://www.nih.gov/
[12] http://www.nigms.nih.gov/
[13] Ledford H. Nature 466:544, 2010.
[14] http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PSI/psi_biology/
[15] Seibert MM, et al. Nature 470:78-81, 2011.
[16] Chapman HN, et al. Nature 470:73-77, 2011.
[17] Advanced Light Source (ALS)　http://web2.als.lbl.gov/
[18] Argonne National Laboratory (ANL)　http://www.anl.gov/

[19] Advanced Photon Source (APS)　http://www.aps.anl.gov/
[20] National Sychrotron Light Source (NSLS)　http://www.nsls.bnl.gov/
[21] Fermi National Accelerator Laboratory (FNAL)　http://www.fnal.gov/
[22] Stanford Synchrotron Radiation Laboratory (SSRL)
http://www.slac.stanford.edu/
[23] Synchrotron Radiation Center (SRC)　http://www.src.wisc.edu/
[24] Cornell University, CHESS
http://www.chess.cornell.edu/misc/xraycalcs.html
[25] Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL)　http://www.lbl.gov/
[26] http://www.structuralbiology.eu/
[27] DIAMOND Light Source, UK　http://www.diamond.ac.uk/
[28] ESRF (Grenoble, France)　http://www.esrf.eu/
[29] SOLEIL (near Paris, France)　http://www.synchrotron-soleil.fr/
[30] Swiss Light Source (near Zurich/Basel, Switzerland)
[31] DESY (Hamburg, Germany)
http://hasylab.desy.de/　Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY)
[32] ELETTRA (Trieste, Italy)　http://www.elettra.trieste.it/
[33] Max-lab (Sweden, Lund)　http://www.maxlab.lu.se/
[34] http://www.biochem.mpg.de/baumeister/research/ContentCEM/index.
html
[35] http://www.eu-nmr.eu/
[36] http://www.bio-nmr.net/
[37] http://www.enmr.eu/
[38] http://www.east-nmr.eu/
[39] http://ssrf.sinap.ac.cn/english/
[40] Beijing NMR Center　http://bnmrc.pku.edu.cn/index.html
[41] http://www.hmfl.ac.cn/%E9%A6%96%E9%A1%B5/tabid/71/Default.aspx
[42] High Magnetic Field Laboratory, Wuhan Magnetic Resonance Center, CAS
http://english.wipm.cas.cn/rh/rd/bpsys/Int_NMR/
[43] http://life.tsinghua.edu.cn/english/
[44] http://english.ibp.cas.cn/
[45] http://biox.ustc.edu.cn/
[46] Pohang Accelerator Laboratory　http://paleng.postech.ac.kr/
[47] http://paleng.postech.ac.kr/
[48] http://www.kbsi.re.kr/english/support/support_3.html
[49] http://www.kist.re.kr/en/index.jsp
[50] http://www.proteomix.org/
[51] http://www.kribb.re.kr/eng/sub02/sub02_01_02.jsp

2.2.1.3　注目すべき研究開発の動向

○第 3 世代シークエンサー開発状況

次世代シークエンサーの能力は飛躍的に上がっているが、その次の第 3 世代のシークエンサーが発売されつつある。1 つは、イオントレント社（ライフテクノロジー社に 400 億円で買収された）の半導体チップ技術を使ったシークエンサーである [1]。現在、5,000 万から 1 億円する次世代シークエンサー機器に比べ､機器を安価にできるのが特徴であり、将来、医療目的で年間 100 万から 1,000 万人のゲノム配列を決定する時代が来ると、重要なポイントとなる。現状のシークエンス能力は次世代シークエンサーに劣るが、我が国は半導体メーカーも多く、強みを活かせる可能性がある。一方、パシフィックバイオサイエンス社は 1 分子計測を利用した第 3 世代シークエンサー開発の 1 番手であり上場を果たした [2]。機器の一部出荷が始まっている。しかしながら、1 分子計測の難しさからくるシークエンス精度の低さが問題になりつつあり、普及には時間がかかりそうである。数年内に問題が解決しないと､1 分子計測を中核技術とした第 2 世代シークエンサーメーカーのヘリコス社 [3] と同様に、上場廃止となる可能性もある。

（参考情報）

[1]　http://www.iontorrent.com/

[2]　http://www.pacificbiosciences.com/

[3]　http://www.helicosbio.com/

○メタゲノム

メタゲノム研究が対象としているのは細菌や菌類、ウイルスなどの微生物である。地球上で微生物の存在しない環境はほとんど無いため、あらゆる異分野との融合による新規研究、新規産業の創出が期待される。また、これまでの仮説検証型の生物学研究とは異なり、膨大なデータから新たな仮説を導くデータ駆動型の研究である。したがって、膨大な各種ネット情報に基づき新規知識提供を促進する検索サイト Google と同様で、本研究分野からの波及は多岐に渡る。細菌の人工合成の最適化（Synthetic genomics、Genome design）､高度にコントロールされたバイオリアクターの開発､ヒト細菌叢（腸内､口腔内､皮膚など）情報に基づくテーラーメード医療、疾病・生活習慣病予防、食生活改善や化粧品の開発、など様々な開発動向が見受けられる。さらに、ヒト免疫と細菌叢との関係が明らかになりつつあることから、機能性食品などの開発が促進する。また農業分野においては、高度農業のための土壌細菌叢のコントロールなど、これらは産業界との連携によって容易に新産業となり飛躍的な進展が期待される。さらに、環境情報とゲノム情報を組み合わせる事で、環境をゲノムレベルで高精度にコントロールする「環境デザイン」に向けた研究開発が開始される。事実、建築業界との融合により、建物内でのヒト QOL 向上、環境管理などに関する研究の模索も開始されている。メタゲノムデータを解析する事で、難培養性の微生物研究が活発化するとともに、これら難培養性微生物由来の有用遺伝子探索などが本格化し、新たな薬品や触媒の開発が急速に進展している。

○メタボロミクスの研究推進

これまで、英米に続いて 2007 年にオーストラリアが Metabolomics Australia[1]（5 年間で 80 億円）、2008 年にはオランダがライデン大にメタボロミクスセンター [2]（5 年間で 50 億円）、カナダでも 7.5 億円を投じてアルバータ大にヒュ - マンメタボロームプロジェクト [3] を設立など、メタボローム研究の重要性を国が認識しており、欧米では国が研究費を集中的に投資してメタボロミクスの国家プロジェクトを立ち上げている。また中国でも、中国科学院などにメタボロミクスセンターが設立された。この動きはさらに加速され 2010 年にはドイツ [4]、フランスでもメタボロミクスの国家プロジェクトが相次いで立ち上がっている。また 2011 年に韓国でもメタボロミクス学会が立ち上がっている。現在メタボローム解析では、日本は世界をリードしている国の一つではあるが、今後もこの分野で先頭を走るためには、2011 年から始まったバイオ燃料開発に向けた JST-NSF の日米の国際メタボローム研究推進事業のような戦略的なメタボロームの国家プロジェクトの設立が望まれる。

欧州ではメタボロミクスの共同研究や受託分析を行うベンチャー TNO ファーマ [5]（オランダ）、メタノミクス [6]（ドイツ）、バイオクレイテス [7]（オーストリア）が誕生しており、今後は医薬、食品分野を中心にメタボロミクスの学術研究および産業応用が幅広く展開されることが予想される。メタボロームの高感度な測定法としては、GC-MS、LC-MS、CE-MS が用いられているが、欧米では GC-MS と LC-MS が主流であり、GC-MS、LC-MS に加えて、最先端の測定技術である CE-MS も広く使っている日本が測定技術ではリードしていた。しかし、今年、米 Beckman がメタボローム測定用の CE-MS 装置の販売を開始しており、近い将来にはこの技術が欧米でも広がるであろう。

メタボローム解析の世界的な傾向としては、多くの大学、研究機関、企業が、メタボローム解析ベンチャーに測定を委託して、バイオマーカー探索などの研究を展開している。米国ではメタボロン、欧州ではメタノミクスヘルス、日本はヒュ - マン・メタボローム・テクノロジーズが主に受託分析を請け負っている。日本では、メタボロームの受託分析は、医学系大学、発酵、化学などの分野で順調に伸びてきたが、震災の影響か、今年は以前ほどの伸びがないようである。

また、中国、韓国や一部の欧州の国などでは、漢方 [8]、食品などのメタボローム研究が開始されており、栄養素や食品を摂取した時に起こる生体内の代謝変動を解析しようとするニュートリメタボロミクスの研究が始まっている。また発酵や電気メーカーでメタボロミクスを取り入れる動きがある。

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、がんや各種疾患の代謝解明やバイオマーカー探索などの医薬研究やバイオ燃料開発が急増しており、これらの分野が現在のメタボロミクスの主流となっている。

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、メタボロ - ム解析をサポートするためのデータベースの整備も進んでおり、アルバータ大がヒュ−マンメタボロームデータベース（HMDB）[3] 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。欧州 EDI でも各生物種に存在する代謝物のデータベースを構築している。日本の MassBank[9] は代謝物の CE-MS、LC-MS スペクトル、慶大の MMMDB[10] はマウスの各組織の代謝物濃度、ドイツのマックスプランク研究所の Golm

データベース [11] は GC-MS スペクトルなどを公開している。

（参考情報）

[1] http://www.metabolomics.net.au/index.php/Main_Page
[2] http://www.metabolomicscentre.nl/
[3] http://www.hmdb.ca/
[4] http://www.metabolomics-and-more.de/
[5] http://www.tno.co.jp/Pharma/
[6] http://www.metanomics-health.de/content/c_welcome.php?n_main=welcome
[7] http://www.biocrates.com/index.php/technology/about-metabolomics
[8] http://eng.hi138.com/?i262390_Metabolomics_in_the_Study_of_Traditional_Chinese_Medicine
[9] http://www.massbank.jp/
[10] http://mmmdb.iab.keio.ac.jp
[11] http://gmd.mpimp-golm.mpg.de/

○メタボロームによるバイオマーカーの解析

医薬分野では、メタボローム解析によって前立腺がん [1] やパーキンソン病 [2] など各種の疾患やがんの新規バイオマーカーが次々に発見されている。特に最近の大きな話題は、onco metabolite が見つかったことである。一般的な脳腫瘍に遺伝子 IDH1 と IDH2（イソクエン酸デヒドロゲナーゼ）の変異が関連しており、この変異があると α - ケトグルタル酸が 2- ヒドロキシグルタル酸（2HG）に変換され、尿、血漿、脳脊髄液にこの物質が蓄積することが多くの一流誌で取り上げられた [3-6]。2HG は IDH の変異を示すバイオマーカーであり、onco metabolite と呼ばれる最初の代謝物となった。

日本でも、慶大先端生命研、東大病院、山形大病院の研究グループが、肝硬変、肝細胞がん、非アルコール性肝炎（NASH）などの肝臓疾患 10 種類を一度に診断する血中バイオマーカーを発見した [7]。慶大先端生命研と UCLA は共同で、唾液測定によって膵臓がん、乳がん、口腔がんを簡易診断する方法も開発した [8]。東北大医の共同研究グループは血漿中の新規慢性腎臓病マーカーを発見した [9]。

（参考情報）

[1] Sreekumar A, et al. Nature 457:910-914, 2009.
[2] Bogdanov M, et al. Brain 131:389-396, 2008.
[3] Dang L, et al. Nature 462:739-744, 2009.
[4] Zhao S, et al. Science 324:261-265, 2009.
[5] Yan H, et al. N Engl J Med 360:765-773, 2009.
[6] Ward P S, et al. Cancer Cell 17:1-10, 2010.
[7] Soga T, et al. J Hepatol in press
[8] Sugimoto M, et al. Metabolomics 6:78-95, 2010.
[9] Toyohara T, et al. Hypertens Res 33:944-952, 2010.

○プロテオミクス研究の国際動向

ヒトゲノムプロジェクトの進展により、タンパク質の網羅的解析へと研究段階が移行している。特に、プロテオミクスについては、一度に数千種類ものタンパク質が同定できるようになり、多種多様な翻訳後修飾も解析できるようになった。このような流れの中、10 年前にヒトプロテオーム学会が組織され、HUPO (Human Proteome Organization) は2009年10月にHuman Proteome Project (HPP) は 2010年より具体的な活動を始めた。近年、産業界からの支援を受け、米国システムズバイオロジー研究所、およびスイス連邦技術研究所では三連四重極質量分析装置を使った網羅的タンパク質の定量解析を始め、従来の探索的プロテオミクス（網羅的同定解析）よりも定量精度が格段に向上し、解析速度も上がることでデータの信頼性が非常に高まっている。これらの成果はヒトプロテオーム情報として公開される [1]。また、The Human Protein Atlas プロジェクト（スウェーデンが中心）では、2010 年 11 月時点で、10,118 種類の遺伝子に対して、13,154 種類のモノクローナル抗体が作製されている。そして 46 種類の正常組織、20 種類のがん組織、47 種類の細胞株、9 種類の初代培養血液細胞に対して、これまで得られたモノクローナル抗体を用いた免疫染色が施されて、既に 1,000 万以上の画像データがあり公開されている。我が国は、発表論文数としては一定の成果があがっているが、国際学会の招致例やボードメンバーの人数などを比較すると中国、韓国、オーストラリア、シンガポールなどと比べて国際的なプレゼンスが低いことが懸念される。

（参考情報）

[1]　www.srmatlas.org

○プロテオミクス市場とベンチャー企業

プロテオミクス関連の市場は 2009 年に約 79 億ドル、2010 年には約 94 億ドルと予想されており（2010 年秋時点）、年間成長率が 15.6%とすると、2015 年には 195 億ドル市場にまで成長すると予想されている。プロテオミクス市場でもっとも大きな分野はプロテオーム装置市場であり、プロテオーム技術関連、プロテオーム受託分析の分野が続き、いずれも年間 10% 以上の成長がある。プロテオーム市場の拡大に貢献しているのが製薬企業、診断関連企業、健康産業、食品関連会社で、プロテオーム市場の売り上げの 7 割以上をこれらの企業が占めている。プロテオーム関連技術は未だに成長途上にあるため、プロテオーム市場も技術の進歩に合わせて拡大し、プロテオミクス関連企業数も増加の一途をたどっていて既に 300 社以上あると思われる。島津製作所、ジーエルサイエンス、ケーワイエーテクノロジーズ、日立製作所、和光純薬工業なども有力企業にあげられるものの、世界に進出している日本企業は総じて少ない。島津製作所・田中耕一氏のノーベル化学賞や同時受賞の Dr John Fenn と一緒に研究を行っていたのは日本人であるように、プロテオミクスに重要なタンパク質解析のための質量分析は日本が先陣を切ったはずであるが今や欧米企業に市場をほぼ独占されてしまっている。

プロテオミクスに関するソフトウエアについては、検索エンジンの基礎を築いたのが日本人であったが [1, 2]、目だった参画企業の例は見受けられない。日本は基礎研究力があると思われるが、継続性に乏しく、特に応用先に結びつける努力が足りていないことが懸念される。またプロテオーム解析サービスを行っている施設として世界には主だったものだけで 100 近くに上る（日本にも 15 箇所ほどの施設がある）が、日本の企業は、製品販

売ならびに受託サービスの顧客を日本国内市場のみに限定していると推察される。

（参考情報）

[1]　Sakurai T, et al. Biomed Mass Spectrom 11:396-399, 1984.
[2]　Ishikawa K, et al. Biomed Mass Spectrom 13:373-380, 1986.

○バイオマーカー研究におけるプロテオミクスの台頭

バイオマーカー研究は比較的新しい研究分野であると思われがちであるが、その名を冠した学術文書が最初に登場したのは 1959 年であり、50 年余の年月で発展してきた。近年のバイオマーカー研究に関して、日本は米国に次ぐ学術論文発表数を誇っているが、中国の伸びは目覚ましく、その他、韓国、インド、台湾などの発表論文数も急伸しており、この分野におけるアジアの成長が注目される。バイオマーカーが創薬研究成功の鍵を握り始めているように、バイオマーカーに関する研究と医薬品市場も相関し始めていることが示唆されている。実際に臨床試験でバイオマーカー研究が実施される数は毎年増加しており、特に最近ではフェーズⅠとフェーズⅡの約 12% はバイオマーカー関連臨床試験が実施されている。臨床試験のスポンサー別にバイオマーカー関連試験の実施例の大半は欧米であり、日本の会社や病院・公的機関がスポンサーとなって実施しているバイオマーカー関連臨床試験は著しく少ない。プロテオミクスのバイオマーカーへの応用は 1999 年以降に本格化し、現在ではプロテオミクス研究の一部として一定の研究者層を有している。バイオマーカーの中でもタンパク質マーカーの注目度が高くなっている。日本においてもプロテオミクス研究の中でバイオマーカーの占める割合は向上しており、今後の研究の展開が注目される。

○ゲノム科学分野の出口としての創薬に関する国際情勢

2009 年の欧米メガファーマ 10 社の平均売り上げ（医薬品部門）は 309 億ドル、研究開発費の平均は 63 億ドルであったの対して、日本の製薬会社上位 4 社の平均は売り上げが 100 億ドル、研究開発費が 24 億ドル、とメガファーマは日本の製薬会社よりも、それぞれ 3.1 倍、2.6 倍の規模を誇っている。また、2008 年の医薬品市場は、米国が約 3,250 億ドル、欧州トップ 5 カ国（英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン）で約 1,600 億ドル、新興 7 カ国（中国、インド、韓国、トルコ、ロシア、メキシコ、ブラジル）で約 1,600 億ドルであるのに対して、日本市場は約 970 億ドルであった。我が国の製薬会社は研究開発力の維持を意識するとともに、国外へ積極的に展開するべきであろう。

韓国の医薬市場規模はまだ大きくないが成長著しい。また、韓国の伝統的知識に対して外国人が国内外で特許権を取得することを防止することを意識している。韓国には約 240 社の製薬会社があるが、新薬研究を行っているのは 15%の会社にすぎない。しかし臨床試験の数は 2004 年には 136 件だったのが 2008 年には 400 件を超えており、毎年 500 件前後と頭打ちしている日本を既に追い越していると思われる。特に欧米企業が実施する国際共同治験の数は、2008 年に日本は 82 件だったのが韓国では 216 件と完全に日本を超えている。バイオマーカー研究では臨床試験は極めて重要な位置を占める。つまり臨床試験が多い国のほうがバイオマーカー研究に適した環境にあるとも考えられることから今後のバイオマーカー研究は日本より韓国のほうが盛んになる可能性がある。

中国には製薬会社が 5,000 社存在するとされている。GPM の認証を取得している会社

でも 1,000 社以上ある。つまり非常に競合は激しくなっている。医薬品合成原料の受託機関として中国には世界的に名前が知られた WuXi や ChemPartner などがあり、彼らが持っている化学情報量は相当なものであろうと推定される。そして中国国内で採取した生体試料を中国国外に持ち出すことができないという規定があり、日本で認められた研究や商品よりも米国で承認されたものの方が中国での研究が展開しやすいなど、医薬品関連研究関する日中間の隔たりは大きい。一方で、人件費が安く上海などは法人税を大幅に下げて、さらに国策として優秀な中国人を欧米諸国から中国に戻しているため人材も豊富になっているため、製薬企業の国際進出の対象国としては魅力を持っている。また、中国の医薬品市場は毎年二桁の成長を遂げている点にも世界の注目が集まっている。日本の製薬企業で研究所を中国に進出させている会社はまだないが、欧米メガファーマでは、アストラゼネカ (2007 年)、ファイザー (2005 年)、ノバルティス (2007 年)、バイエル (2001 年) といずれも上海に研究所を稼動させている。

ゲノム科学分野研究の主な顧客が製薬会社（および関連産業）である以上、出口（応用先）をしっかりと見据えた一連の研究開発が重要であり、入り口（基礎研究）から出口までの循環を良くすることが、この分野の成長を支え国際競争力を向上させる鍵となることが予想される。

○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。

○ゲノム改変技術

米国に Center for Genome Engineering (CGE) [1] が設立されるなど、遺伝子治療や遺伝子改変動物の作製を目的に、ゲノムの任意の領域を自在に改変する技術の開発に注目が集まって来ている。具体的には人工制限酵素を用いて細胞内のゲノムの目的部位を特異的に切断し、その切断部位の組換え修復を利用して任意の DNA 配列に置き換えると言う手法である。人工制限酵素としては、米国の CGE が中心に展開する Zinc finger nucleases (ZFN)[2] やフランスの Cellectis が展開する Meganucleases[3]、Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALEN)[4] が実用段階に入っている。これらの人工制限酵素は哺乳類細胞内のゲノムを操作可能であることから、遺伝子治療や遺伝子改変動物の作製等への利用が期待されている。ZFN を用いた遺伝子改変マウスの作製が報告されたのを初めに [5]、ES 細胞の樹立の困難なラットにおいても ZFN や TALEN により胚のゲノムを直接操作することによって遺伝子改変ラットを作製可能であることが報告された [6, 7]。さらに ZFN や TALEN がヒトの iPS 細胞などにおいても機能すること

が示され [8, 9]、バイオベンチャー企業のディナベック（茨城県つくば市）や英サンガー研究所などの日欧研究チームがアルファ 1 アンチトリプシン遺伝子に異常を持つ患者の皮膚から iPS 細胞を作製し、ZFN を用いて遺伝子を修復したうえで肝臓の細胞に分化させ、マウスの肝臓に移植して正常に機能することを確認したことから [10]、遺伝子治療技術としても期待される。技術提供体制としても Sigma 社を介してカスタムメイドの ZFN が [11]、cellectis bioresearch 社を介してカスタムメイドの TALEN[12] の購入が可能となっている。このような技術提供サービスは、現時点では 1 酵素あたり設計・作製に 1 ヶ月以上かかり、コストも $25,000 (ZFN)、$15,000 (TALEN) かかることから、高スループット化と低コスト化が今後の課題である。しかしながら、TALEN の設計は ZFN に比較して容易であり [13]、簡便な作製手法の検討も進み [14]、Addgene 社より作製キットを購入可能である [15] ことから、今後広く利用される技術となることが予想される。また Meganuclease も既に Cellectis によって 20,000 種類ものライブラリーが構築され [16]、米国の Precision Biosciences[17] も参入したことから今後さらに発展すると予想される。日本では小宮山（東大）らが人工制限酵素（ARCUT）等 [18] を用いて哺乳類細胞のゲノム改変に取り組んでいるが、まだ実用段階にまではいたっていない。 また、現在はサザンブロットやゲノム PCR 等の手法を用いて、DNA 改変に成功した細胞を選別しているが、これら従来の手法では今後想定される複数遺伝子の改変、複数細胞での並列したゲノム改変等のニーズに対応する事が難しい。したがって、改変操作自体の高スループット化とともに、改変細胞の選別を高スループットに行う手法の開発も今後の課題である。

（参考情報）

[1] CGE の WEB サイト
http://www.cge.umn.edu/index.html
[2] Yang-Gyun K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 93: 1156-1160, 1996.
[3] cellectis 社の WEB サイト
http://www.cellectis.com/technologies/genome-engineering
[4] cellectis bioresearch 社の WEB サイト
http://www.cellectis-bioresearch.com/category/cbr-tags/talen
[5] Dana C. Gene Therapy 15:1463-1468, 2008.
[6] Geurts AM, et al. Science 325:433, 2009.
[7] Tesson L, et al. Nat Biotechnol 29:695-696, 2011.
[8] Zou J, Cell Stem Cell 5:97-110, 2009.
[9] Hockemeyer D, et al. Nat Biotechnol 29:731-734, 2011.
[10] Yusa K, et al. Nature 478:391-394, 2011.
[11] Sigma 社の WEB サイト http://www.sigmaaldrich.com/japan/lifescience/functional-genomics-rnai/zfn.html
[12] cellectis bioresearch 社の WEB サイト
http://www.cellectis-bioresearch.com/category/cbr-tags/talen
[13] Miller JC, et al. Nat Biotechnol 29:143-148, 2011
[14] Zhang F, et al. Nat Biotechnol 29:149-153, 2011
[15] Addgene 社の WEB サイト
http://www.addgene.org/TALEN/

[16]　Epinat JC, et al. Nucleic Acids Research 38:2006-2018, 2010.
[17]　Precision Biosciences 社の WEB サイト
http://www.precisionbiosciences.com/technology/dne.php
[18]　Katada H, et al. Chem Commun 43:6545-6547, 2009.

○ゲノム合成技術

近年、Craig Venter らのグループは、バクテリアゲノム [1] やミトコンドリアゲノム [2] の化学合成に成功し、1.08 Mbp に及ぶ Mycoplasma の人工ゲノムを別種の細菌細胞に導入した「人工細菌」が自己複製することを確認した [3]。また日本では、板谷らが大腸菌の数十の遺伝子を連結した人工オペロンを枯草菌内に自在に構築する技術を開発し、オペロン構造の構築原理の解明に迫っている [4]。人工ゲノムが細胞内で機能することが明らかになったことにより、生命機能の理解だけでなく、人工的に設計したゲノムによるバイオ燃料の生産や、医薬品原料の合成などの応用が期待されている。このため、新たな生命機能の設計・再構築に向けた低コストかつ迅速なゲノム合成技術の研究開発に対する需要が急速に高まりつつある。現在のゲノム合成戦略は、大きく分けて 1) ホスホロアミダイト法による 50 ～ 100 bp の短鎖 DNA 断片の化学合成、2) 酵素を用いた DNA 断片の連結による 1 ～ 100 kbp の DNA 鎖の合成、3) 微生物内における 10 ～ 100 kbp の長鎖 DNA の連結を利用したゲノム DNA の合成、の三段階に分類される。1) の DNA 断片の合成技術については、マイクロアレイを用いた並列化技術の開発による低コスト化が進行している。具体例として、米国の Atactic Technologies 社の MEMS に基づく並列合成法 [5]、米国の Agilent Technologies 社の Ink Jet 方式による並列合成法 [6]、ドイツの NimbleGen Systems 社に代表される Photolithography による並列合成法 [7] などが開発されてきた。２）の DNA 断片の連結技術については、ドイツの Geneart 社に代表されるように、5’末端がリン酸化された DNA 断片を T4 ligase により連結することで数 kbp の DNA 断片を作製する方法や [8]、米国の Blue Heron Biotechnology 社に代表されるように、固相担体上で DNA 断片を連結する技術 [9] の開発などにより低コスト化が進められてきた。また、Venter らのグループによって、3 つの酵素を協奏的に作用させることで、数 kbp の DNA 断片から数 100 kbp の長鎖 DNA を in vitro で構築する技術が開発されている [10]。しかしながら、現在のゲノム合成戦略では、1 つのゲノム長の DNA を作製するために１）と２）の過程で依然として多大なコストと労力が必要とされるため、ボトルネックとなるホスホロアミダイト法に代わる新規の長鎖 DNA 合成技術の開発が望まれる。また、３）の微生物内における相同組み換えを利用したゲノム長 DNA の構築技術については、酵母もしくは枯草菌において成功を収めているものの、未だ研究開発の途上にあり、今後は試験管内でのゲノム構築技術や、より長鎖の哺乳類ゲノムを含めた人工ゲノム構築技術が必要となる。また、低コスト化および労力の軽減を実現するために、遺伝子配列の変異を伴わない効率的なゲノム増幅法の開発が望まれる。

（参考情報）

[1]　Gibson DG, et al. Science 319:1215-1220, 2008.
[2]　Gibson DG, et al. Nature Methods 7:901-903, 2010.
[3]　Gibson DG, et al. Science 329:52-56, 2010.
[4]　Tsuge K, et al. In: Bioengineering: Principles, Methodologies and Ap-

plications. 153, 2010, Nova Science Publishers, Inc.
[5] Tian J, et al. Nature 432:1050-1054, 2004.
[6] Hughes TR, et al. Nature Biotechnol 19:342-347, 2001.
[7] Albert TJ, et al. Nucleic Acids Research 31:e35, 2003.
[8] Hegemann P, et al. United States Patent 6472184 B1, 2002.
[9] Parker HY, et al. United States Patent 7482119 B2, 2009.
[10] Gibson DG, et al. Nature Methods 6:343-345, 2009.

○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。

○無細胞タンパク質合成技術

無細胞タンパク質合成研究は日本を中心として展開されており、大腸菌 [1] やコムギ胚芽 [2] の系だけでなく、昆虫細胞由来 [3]、ヒト細胞由来 [4] や、大腸菌再構成系 [5] など、多様な系の構築が進んでいる。いずれの系も日本国内のメーカーや米国、欧州のメーカーから販売されており、系構築のノウハウを持たない研究者でも簡単に利用出来る環境下にある。構成生物学分野では、この系を最小構成要素で構成された細胞創成の基盤技術として捉え、系を人工リン脂質小胞内部に閉じ込めた人工細胞の作製などから生命の本質を探る試みが大阪大学、京都大学、ローマ大学などで繰り広げられている [6-8]。また、マイクロ流体デバイスや、ナノテクノロジーを利用した微量タンパク質の並列合成なども進んでおり、タンパク質解析への応用が試みられている [9, 10]。さらに、無細胞タンパク質合成系を利用した創薬研究が各国メーカーを中心に行われている [11]。2006 年に Astrazeneca 社に買収された CAT 社（いずれも英国）や Roche 社（スイス）の傘下にある中外製薬などでは無細胞タンパク質合成技術を用いたタンパク質選択法を利用して、細胞表面のレセプタータンパク質をターゲットとした抗体開発などを行っている。

（参考情報）

[1] Kigawa T. Methods Mol Biol 607:1-10, 2010.
[2] Takai K, et al. Curr Pharm Biotechnol 11:272-278, 2010.
[3] Ezure T, et al. Curr Pharm Biotechnol 11:279-284, 2010.
[4] Mikami S, et al. Methods Mol Biol 607:43-52, 2010.
[5] Shimizu Y, et al. Methods Mol Biol 607:11-21, 2010.
[6] Ichihashi N, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol 2:a004945, 2010.
[7] Saito H, et al. Chembiochem 10:1640-1643, 2009.
[8] Stano P, et al. Chem Commun (Camb) 46:3639-3653, 2010.
[9] Ahn J. H., et al. Nano Lett 11:2743-2752, 2011
[10] Khnouf R, et al. Electrophoresis 32:3101-3107, 2011
[11] Dufner P, et al. Trends Biotechnol 24:523-529, 2006.

○生命動態システム科学

“細胞まるごとモデリング”を中心テーマとして細胞をシステム科学することを目指す研究戦略のもと生命システム研究センター（QBiC）理化学研究所が設置された [1]。細胞は膨大な素子がネットワークを形成して相互作用する超複雑な生命システムであり、それをまるごとモデリングするために、計測、計算とモデル化、そして細胞機能の再構成のための最先端技術を開発し、これらを融合して細胞システムの動態に迫ることを目標とした研究所であり、当該分野において国際的な競争力を持つ研究所となると期待される。

（参考情報）

[1]　http://www.qbic.riken.jp/japanese/

○トランスオミクス

生命システムはゲノムや RNA、タンパク質、代謝物の多階層にまたがる分子ネットワークにより制御されているため、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームといった各階層を個別に扱っていても生命の一断面を見るにすぎない。この問題意識に対する解答として、近年、複数のオミクスデータを統合し、生命システムの階層縦断的理解を目指す「トランスオミクス」解析が欧州勢を中心に勃興しつつある。中でも EMBL/CRG Barcelona の Luis Serrano グループは原核生物 Mycoplasma pneumoniae を集中的に解析し、従来の単階層オミクス解析では見ることのできなかった生命システムの設計原理が、トランスオミクス解析によって解明される可能性を示した [1, 2]。この他にも転写レベルと代謝を統合的に計測して目的の生命機能を司るシステムの本質に迫ろうと試みる研究が複数見られるなど、各所でトランスオミクス・アプローチをシステム生物学にミックスした研究が開始されている [3, 4]。

（参考情報）

[1]　Kühner S, et al. Science 326:1235-1240, 2009.
[2]　Yus E, et al. Science 326:1263-1268, 2009.
[3]　Askenazi M, et al. Nat Biotechnol 21:150-156, 2003.
[4]　Krömer JO, et al. J Bacteriol 186:1769-1784, 2004.

○データドリブンモデル

データドリブンモデルとは、ハイスループット計測で得られる時系列データからシステム同定 (pathway の配線を推定) と定量モデル化 (分子間の定量的な因果関係を推定) を同時に遂行することに適した動的モデリング手法一般を指す。従来のシステム生物学研究では、事前知識からネットワークのモデル化を行う手法が主流であったが、ネットワークの事前知識が豊富な分野にしか適用できず、ネットワーク構造が既知であったとしても反応速度論パラメータの測定がモデル化のボトルネックとなっていた。近年、マイクロ流体デバイスや同時多色計測、イメージング画像の自動処理技術等の発達により、従来手動で行われてきた定量測定を 1 細胞レベルの精度でなおかつハイスループットに実施できるようになってきた [1-4]。これらの技術を用いて、細胞の動態を稠密な時系列として測定することが可能となり、時系列データからシステム同定を行うデータドリブンモデリングに道が開かれた。

この方法の登場により、従来はシステム生物学の対象とはなり得なかった pathway の配線が不明な系や速度論パラメータの測定が困難な系の動作原理解明が期待できる。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アプローチの有効性は先駆的な研究 [5-8] で立証されており、システム生物学の解析手法一変させる可能性がある。

（参考情報）

[1] Perez OD, Nolan GP. Nat Biotechnol 20:155-162, 2002.
[2] Gordon AA, et al. Nat Methods 4:175-181, 2007.
[3] Bennett MR, et al. Nature 454:1119-1122, 2008.
[4] Taniguchi Y, et al. Science 329:533-538, 2010.
[5] Mettetal JT, et al. Science 319:482-484, 2008.
[6] Sachs KO, et al. Science 308:523-529, 2005.
[7] Janes KA, et al. Science 310:1646-1653, 2005.
[8] Janes KA, et al. Cell 135:343-354, 2008.

○実験・理論を融合させる新世代の登場と米国主要大学のシステム生物センター

2002 年より NIH/NIGMS によるセンターグラント (National Centers for Systems Biology) により Harvard、MIT、Princeton 大学など米国の主要大学を含む 13 拠点が設立された。近年、特に米国においてそれらのセンターから独立した若い研究者たちが生物学全般の潮流にインパクトを与えるような独創性あふれる成果を発表しており、世界各地で地歩を固めつつある [1-3]。また米国では既に多数の大学・研究機関で「システム生物学」を明確に掲げた教育プログラムも始動している [4]。これらの研究教育プログラムに、前記のような若手研究者たちが指導者として参加することで、さらに研究レベルが向上している。特に、潜在的に異分野が集結しやすい大学のほうが独立した研究所より人材育成の点においては優れた成果をあげつつある。

またこの分野へは、従来と同様に生物学以外の分野から優秀な人材の参入が続いている。特に細胞内ゆらぎに関する研究では、応用数学や物理学出身の若手研究者による、確率過程論や非平衡統計物理学を駆使した斬新な研究が高い評価を得ている [5-7]。こうした若手研究者の「越境」が珍しくないことは、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と言えよう。

（参考情報）

[1] http://www.systemscenters.org/
[2] Tay S, et al. Nature 466:267-271, 2010.
[3] Bandyopadhyay S, et al. Nat Methods 7:801-805, 2010.
[4] Rosenfeld N, et al. Science 307:1962-1965, 2005.
[5] 米国におけるシステム生物学の研究・教育組織、研究者を以下に列挙した
Harvard Medical School (http://sysbio.med.harvard.edu/index.html) Paulsson ほか
MIT (http://csbi.mit.edu/) van Oudenaarden, Yaffe ほか
Princeton (http://www.princeton.edu/quantbio/index.xml) Bialek, Cox ほか
Caltech (http://www.be.caltech.edu/index.html) Arnold, Elowitz ほか
UC Berkeley (http://bioeng.berkeley.edu/researchareas/synbio.php) Arkin,

Keasling ほか
UCSD (http://www-bioeng.ucsd.edu/sysbio/overview.htm) Hasty, Ideker, Palsson ほか
UCLA (http://www.cs.ucla.edu/C&SB/) Liao ほか
Stanford (http://biosciences.stanford.edu/CSB.html) Covert, Ferrell ほか
[6] Thattai M, van Oudenaarden A. Biophys J 82:2943-2950, 2002.
[7] Lestas I, et al. Nature 467:174-178, 2010.

○欧亜州のシステム生物学研究動向

英国では、マンチェスター大学をはじめエジンバラ、ノッティンガム、オックスフォード、インペリアルカレッジ、ニューキャッスルの 6 か所の大学にシステムバイオロジーの研究教育センター（http://www.bbsrc.ac.uk/organisation/institutes/ systems-biology-centres. aspx）の設立している。それぞれの規模がそれほど大きくないものの各大学で異なる特色を出しつつ、ウエットとドライの融合研究を進めている。システム生物では次世代シークエンサーや質量分析器など計測機器が高額であり個別の研究室ではもはや対応できない。英国では労働党政権時代に大型機器のコアファシリティ化を推し進めてきており、これらの高額大型機器を大学として整備する環境が整っていた点も重要である。今後、日本でもコアファシリティ化を促進する政策が期待される。

スイスではシステム生物学の国家プロジェクト SystemsX.ch が 2008 年よりスイス連邦工科大 (ETH) を中心に始動している。ドイツでは、肝臓のシステム生物学をテーマとした国家プロジェクト HepatoSys が進行中であり、第 1 期 (2004-2006 年) に続く 2007-2010 年の第 2 期の成果も高い評価を得ている。今後はバーチャル肝臓モデルの開発が計画されており、肝細胞から肝臓全体までを含むマルチスケールのコンピュータ・シミュレーションを目標としている。また、欧州ではないが、イスラエルの Weizmann 研究所にはシステム生物学分野の世界的リーダーたちが拠点を置いており、多数の優秀な若手を米国などに送り出しているほか、留学生も多数集めている [1]。

インドでは欧米の有力ラボで活躍した有力若手研究者たちがバンガロールの National Centre for Biological Sciences に拠点を置き、「インド国産」のシステム生物学が芽吹きつつある [2]。韓国は KAIST の Sang Yup Lee が微生物代謝のシステム生物学工学の分野で活発に成果を発表している [3]。また、中国では、在米研究者 [4] および米中で兼任している研究者 [5] が成果を多くあげている。完全に帰国して中国発の成果を発表している研究者もごく少数ながら存在する [6]。近年新たに発足した Cold Spring Harbor Asia Conferences [7] (中国開催) の Computational Biology 部会では在米中国人科学者が活発に発表している。研究トピックとしては、次世代シークエンサーを利用した発現解析に基づく転写制御ネットワーク研究が多い。

（参考情報）

[1] 欧州・イスラエルにおけるシステム生物学の研究・教育組織、研究者を以下に列挙した
CRG Barcelona (http://pasteur.crg.es/) Serrano ほか
ETH Zurich D-BSSE (https://edit.ethz.ch/dbsse/) Fussenegger, Stelling ほか

HepatoSys Project (http://www.hepatosys.de/en/)
Oxford (http://noble.physiol.ox.ac.uk/) Noble
Cambridge (http://www.pdn.cam.ac.uk/groups/comp-cell/index.html) Bray
Manchester Centre for Integrative Systems Biology (http://www.mcisb.org/) Westerhoff, Mendes ほか
Humboldt (http://www2.hu-berlin.de/biologie/theorybp/index.php) Klipp ほか
Weizmann (http://www.weizmann.ac.il/) Alon, Barkai, Segal

[2] インドにおけるシステム生物学の研究・教育組織、研究者を以下に列挙した
NCBS Bangalore (http://ncbs.res.in/) Bhalla, Thattai

[3] 韓国におけるシステム生物学の研究・教育組織、研究者を以下に列挙した
KAIST (http://mbel.kaist.ac.kr/) Lee

[4] 在米中国人研究者を以下に列挙した
Sunny Xie (http://bernstein.harvard.edu/pages/AboutProfXie.html)
Linchong You (http://www.genome.duke.edu/labs/YouLab/)

[5] 米中で兼職する研究者を以下に列挙した
Michael Zhang (http://cb.utdallas.edu/zhanglab/index.htm)

[6] 中国に帰国した研究者とその論文を以下に列挙した
Guoping Zhao (http://www.hlhl.org.cn/english/showsub.asp?id=723)
Wang Q, et al. Science 327:1004-1007, 2010

[7] CSH Asia 2011 (http://meetings.cshl.edu/CSHAsia/design11.html)

○システム生物学における日本の現在位置と課題

日本は前世紀から分野をリードするシステム生物学先進国であった。たとえばシステム生物学の国際学会（ICSB）は北野らの提唱により、第 1 回が 2000 年に東京で開催されている。システム生物学とバイオインフォマティクスが一時未分化であったという日本特有の歴史的経緯のためか、現在も「次世代生命体統合シミュレータ」や「ライフサイエンス統合データベース」などコンピュータ・シミュレーションやデータベースの方面で先駆的な動きがある。また、システム生物学の本流である、バイオロジーの潮流にインパクトを与える生命科学研究においても、日本の個々の研究レベルは米国と遜色がない。しかしながら、生命科学にインパクトを与える研究を遂行するためには、一つの研究室で生物実験と理論解析の分野融合を図ることが欠かせない。日本にはこれを実行しているラボが少ないため、実験と理論を融合した研究者の養成という点では米国に大きく水をあけられている。このままでは研究者人口の差はますます開いていくものと考えられる。

そこで、平成 23 年度より、理化学研究所生命システム研究センター（QBiC）が設立され、細胞をまるごとモデリングするために、計測、計算とモデル化、そして細胞機能の再構成のための最先端技術を開発し、これらを融合して細胞システムの動態に迫ることを目標としている。当該分野において国際的な競争力を持つ研究所となると期待される。

上記の研究センターができたとはいえ、実験と理論が融合したラボが米国で拡大再生産される一方、日本でのシステム生物学の教育機関や若手の独立ポジションはまだまだ不十分であるため人材の育成において遅れを取っている。研究者人口の差を挽回して欧米と対抗するため、各大学や研究機関においても物理学や工学と融合した生命科学を目指す若手

研究者の独立ポジションを増やし、研究室立ち上げを支援するファンディングを推進する必要がある。異分野間での共同研究はシステム生物学研究を遂行する上で必須であるが、特に一つの研究室で分野融合を試みるものは最優先の助成対象とすべきである。分野融合ラボを増やさねば、日本は次世代生命科学の主戦場で諸外国に後れを取ることになりかねない。また、システム生物では次世代シークエンサーや質量分析器など計測機器が高額であり個別の研究室ではもはや対応できない。高額大型機器を大学として整備するコアファシリティ化を促進する政策が期待される。

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。特にここ 2-3 年はシステム生物学のアプローチに基づく成果が世界的に多数発表されており、勃興期からインキュベートされてきた投資の収穫期に入った感がある。一方、次世代の有力手法も徐々に提案されていることから、システム生物学のコア的手法はこの 5 ー 10 年程度において開発され、10 ー 20 年で生命科学全般に普及すると思われる。

特に次世代のシステム生物学では、目的の生命現象を司るシステムの骨格を前述したトランスオミクスデータで絞り込み、データドリブンにモデル化するアプローチが主流になることが予想される。現在までトランスオミクス解析を指向した日本発の事例は慶大グループによる大腸菌の網羅的解析を例外として皆無であり、次世代のシステム生物学におけるリーダーシップを握るうえでも早急に対応が必要である。

（参考情報）

[1]　理化学研究所生命システム研究センター（QBiC）
http://www.qbic.riken.jp/japanese/

○計算生物学　代謝・パスウェイ

システム生物学、メタボロミクスが成熟するに従い、バクテリアから高等生物に至るまで様々な代謝関連情報が報告されるようになった。タンパク質のリン酸化やアセチル化が代謝酵素に及ぼす影響も明らかになり、代謝経路に対するシステム生物学が実現されつつある。イメージングや一分子計測の技術も代謝解析に応用されている。メタゲノムからのパスウェイ解析や共生関係の発見など、新たな技術も開発だけにとどまらない。生物学の中心テーマのひとつとして代謝研究に積極的に応用されている印象をうける。微生物では代謝酵素の修飾状況とモデリング技術が発展し、高等生物では共生生物や腸内細菌叢による代謝変化が新しい知識として得られている。

そうした着実な進展は研究者の層が厚い欧米諸国を中心にみられる。ただしパスウェイデータベースという観点では新しい技術・発展というより従来技術を維持・管理する段階に入った。代謝経路関係で著名なのは BioCyc プロジェクト（米国）と KEGG データベース（日本）である。

アジア諸国では中国の躍進がますます目立っている。特に BGI は世界各国に支部を設置し、ゲノム読取の拠点として定着した。しかし生物学的な知識は他国に及ばず、共同研究で論文数を稼いでいる。シンガポールは基礎研究から撤退し、目立った成果は無い。台湾や韓国がデータベースやツール作りに優れるが、生物学に踏み込める解析に至らない状況は昨年と変わらない。

○計算生物医学

計算生物医学 (Biomedical Computation) は日本ではまだ馴染みのない分野である。欧米ではタンパク質や核酸などの生体高分子の分子モデルの開発が 1980 年代から始まり、核磁気共鳴や X 線結晶解析などから得られる生体高分子の立体構造を記述出来る様に分子モデルに様々な改良が重ねられて来た。近年の High Performance Computer の性能向上に伴い、今日では生体高分子の動的挙動を予測し得る精度に達して来て、生物学や医学薬学に技術革新をもたらしつつある。

①生体高分子モデル

Harvard 大学の Karplus が開発した CHARMM[1]、UC San Francisco 校の Kollman の AMBER[2]、Yale 大学の Jorgensen の OPLS、オランダ Groningen 大学の Berendsen の GROMOS[3] などのタンパク質や核酸の分子力場が 1980 年代から開発が始まり、これが今日の計算生物医学の基礎になっている。力場を用いて生体高分子の挙動を解析する分子動力学 (Molecular dynamics) のプログラムも一緒に作られる様になり [4]、分子力場の開発グループは生体高分子を原子スケールの物理から考える基礎を構築すると共に、多くの若い研究者を輩出してその研究領域を広げ深化させる中核になって来た。上記の力場を開発したのは、一つが欧州のグループで他は全て米国である。日本からは世界で認められる様な生体高分子力場は生まれていない。

生体高分子の力場開発の初期段階では実験データにフィッティングしたモデルの色彩が強かったが、1990 年代になると物理法則に即した力場パラメータの導出方法が考え出されて、生体高分子力場モデルの基礎も次第に明らかになった。2000 年代に入ると第一原理分子軌道計算法を活用して力場パラメータの高精度化が行われると共に、薬候補化合物の様な種々の有機化合物の力場パラメータも系統的に導出される様になった。生体内での低分子化合物とタンパク質や核酸などの生体高分子との相互作用を解析・予測する為には確かな物理モデルに基づいた原子・分子モデルが必要であり、この条件に合致した分子力場が使用可能になって来た。

生体高分子の分子力場パラメータは一般に公開されているが、近年の高精度力場モデルは米国で開発されており、この分野の研究者層の厚さでは圧倒的である。米国で生体高分子の高精度モデルを学んだ研究者が欧州に戻ってからもその研究を続けて、マックスプランク研究所やエコール・ポリテクニークなど欧州にも幾つかの研究グループが育っている。また最近はインド、中国、韓国の大学院生や博士研究者が多くて、日本人の研究者は非常に少ない状態である。

②プログラムと計算機

生体高分子に高精度分子力場モデルを適用して、水溶液中で例えば薬分子がタンパク質に結合してその形状を変化させるなどの現象を調べるには、高性能コンピュータで分子動力学プログラムを実行する必要がある。CHARMM や AMBER は分子力場モデルと分子動力学プログラムが一緒に配布されておりこの分野のパイオニアである。分子動力学計算で 1 フェムト (10-15) 秒の時間ステップで差分化して運動方程式を解くので、タンパク質などが水溶液中で形状を大きく変化するマイクロ (10-6) 秒の計算を実行するには 10 億回も全ての原子に働く力を計算し差分方程式を解く事になる。これは今日

のスーパーコンピュータを用いても実行するには多くの計算機リソースを要する。

今日のスーパーコンピュータは多くの中央演算処理ユニット CPU を高速通信で繋いで並列計算を行う。米国では 1990 年代の Accelerated Strategic Computing Initiative (ASCI) プロジェクトからスカラー型の並列計算機に移行しているが、日本はベクトル型のスーパーコンピュータの地球シミュレータを 2002 年に稼働させてスカラー型並列計算機への移行が大幅に遅れた [5]。この様な日本の状況がスーパーコンピュータを駆使して計算生物医学の分野を開拓するのが遅れている原因にもなっている。

米国では多数のスカラー型 CPU 使って並列化効率を上げてより高速な計算を実現するためのアルゴリズムが順調に発展して、多くの数学ライブラリーがスカラー型 CPU で効率良く動く様になった。1990 年代末にはタンパク質の分子動力学計算でもマイクロ秒の計算が実行される様になり [6]、2000 年代になって更に分子動力学に特化した種々の並列アルゴリズムが考案された [7]。この様にスーパーコンピュータを用いて生体高分子の系に対してマイクロ秒の分子動力学計算が実行出来る様になり、計算生物医学の分野が急激に拡大している。

Shaw は生体高分子の分子動力学を高速に計算する専用計算機 ANTON の開発を 2003 年から始めて 2008 年に 512 個の専用 CPU を持った ANTON を構築した [8]。その性能は汎用スーパーコンピュータの 100 倍ほどにもなり、タンパク質の畳み込みシミュレーションをミリ秒まで実行して、タンパク質構造の長時間スケールの揺らぎを初めてシミュレーションで示した [9]。また ANTON をピッツバーグ・スーパーコンピュータ・センターに寄付して、米国のアカデミア研究者が ANTON を使った研究が行える様にした [10]。現在市販薬の約 30% が細胞膜タンパク質の G protein-coupled receptors (GPCR) を標的としており、その活性構造と不活性構造の違いがどの様なものかは永年の問題であったが、この二つの構造間の構造変化が ANTON による分子動力学計算で明らかになり [11]ANTON を活用した計算創薬プロジェクトを Bill & Melinda Gates 財団が支援し始めた [12]。

理化学研究所が富士通と開発した「京」コンピュータが 2011 年に世界トップ性能を達成した。「京」は 70 万以上の CPU コアを持った汎用スーパーコンピュータであり、気象予測や材料研究など幅広い分野での活用が期待される [13]。医薬品開発に使われるタンパク質の分子動力学計算ではタンパク質が化学ボンドで密接に繋がった巨大分子である為に、領域分割などによる通常の並列計算技術でのスピードアップには限界があり、ANTON ほどの計算スピードを実現するのはほぼ不可能である。しかしレプリカ交換法など日本が開発した物理法則を利用した並列アルゴリズムなどを使って世界トップ性能の「京」コンピュータをフル活用する事も可能である [14]。生体高分子の高精度モデルと世界トップレベルの計算機能力が使える様になり計算生物医学の大きな可能性が生まれている。

（参考情報）

[1]　CHARMM のホームページ　http://www.charmm.org/
[2]　AMBER のホームページ　http://ambermd.org/
[3]　GROMOS のホームページ　http://www.igc.ethz.ch/GROMOS/index
[4]　分子動力学の解説　http://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_dynamics
[5]　世界のスーパーコンピュータのトップ 500　http://www.top500.org/

[6] Yong D, Peter AK. Science 282:740-744, 1998.
[7] Shirts M, Pande VS. Science 290:1903-1904, 2000.
[8] Shaw DE, et al. In: Proceedings of the 34th Annual International Sym-posium on Computer Architecture (ISCA '07), New York, NY: ACM Press, 2007.
[9] Shaw DE, et al. Science 330:341-346, 2010.
[10] ピッツバーグ・スーパーコンピュータ・センタの ANTON に関する発表
http://www.psc.edu/
http://www.psc.edu/publicinfo/news/2010/050510_pscanton.php
[11] Rosenbaum DM, et al. Nature 469:236-240, 2011.
[12] Bill & Melinda Gates 財団が支援。
http://www.schrodinger.com/newsletter/18/117/
[13] 「京」コンピュータホームページ　http://www.nsc.riken.jp/index_j.html
[14] Hukushima K, Nemoto K. J Phys Soc Jpn 65:1604-1608, 1996.

○イメージング研究の国際動向

蛍光分子のイメージングは、ここ数年で超解像化の流れが進んでおり、京都大学や大阪大学など国内の研究機関にも導入が進んでいる。超解像の分野では欧州（特にドイツ）と米国が強い。4-Pi 顕微鏡や誘導放出抑制 (STimulated Emission Depletion, STED) 顕微鏡 [1] を開発したドイツの Stefan Hell らのグループは、ライカと共同で製品化を行っており、既に技術的に浸透してきている。米国においては Sedat らのグループは、構造化照明顕微鏡 (Structured Illumination Microscopy, SIM) による超解像技術を開発し [2]、DeltaVision やニコンと製品化している。１分子計測技術を応用した超解像法である、PALM (PhotoActivatable Localization Microscopy)[3] や STORM (STochastic Optical Reconstruction Microscopy)[4] は、ニコンと製品化を行うなど、エンドユーザーが使える形になってきている。また、蛍光相関分光 (Fluorescence Correlation Spectroscopy, FCS) と STED を組み合わせた STED-FCS や [5]、iPALM (interferometeric PALM) による３次元超解像など [6]、技術的な発展も進んでいる。超解像技術は米国発がほとんどであるが、国内においては非線形光学を応用した飽和励起 (SAturated excitation, SAX) 顕微鏡 [7] やベクトルビームによる超解像 [8]、画像処理だけで超解像が得られる SOFI (Super-resolution Optical Fluctuation Imaging)[9]、VISion(Variance Imaging for Super-resolution) [10] 等の技術開発が行われてきている。これらの手法は日本独自の技術が多分に含まれているが、研究段階に留まっており、今後の製品化が期待される。STED は非常に高いレーザーパワーを必要とするため、生体試料を破壊する問題点が指摘されている。STED 開発で培われた光学系を利用し、光活性型新規蛍光タンパク質を組み合わせることで、RESOLFT 法（Reversible Saturable Optical Fluorescence Transitions）が注目されているが、時間分解能に難がある [11]。一方、SIM は数フレーム / 秒程度のライブイメージを取ることが可能であり、PALM も輝点検出のアルゴリズムの改良等により、かなりの高速化が可能になってきた [12]。しかしながら、超解像法を用いたことによる新規発見はそれほどみられず、現状は技術開発に留まっている為、超解像法の利点を最大限生かした研究対象を見つけ出す必要がある。１分子計測技術は米国が一歩抜きん出た高い研究開発力を持っており、装置の性能を限界まで追求することにより達

成したサブナノメーター精度の位置検出法 [13] や、ゼロモードによる超高速 DNA シークエンス技術を応用した、タンパク質翻訳過程の 1 分子イメージング [14] 等、技術探求が進んでいる。これまで高感度イメージングを実現してきた機器として EM-CCD（Electron Multiply CCD）カメラがあるが、増幅による新たなノイズ発生の問題点が知られていた。他方、CCD に変わるデバイスとして CMOS カメラは急速に発展しており、最近蛍光観察においては EM-CCD に遜色無い CMOS カメラが開発された [15]。今後、２次元蛍光観察においては CCD → CMOS への転換が進むことが予想される。他方、バイオイメージングで広く用いられてきた共焦点顕微鏡はレーザーの使用が大前提であった。しかし、近年ニポウディスク型共焦点顕微鏡において、この概念を覆すインコヒーレント光を用いた共焦点観察法が開発・実用化されている。[16]。両技術とも日本が一歩進んでおり、今後の発展が期待される。

イメージングにおける新規プローブも近年いくつか報告されている。樹状の高分子化合物であるデンドリマーは、１分子に複数の機能を持たせることが可能であり、ドラッグデリバリーシステムの有用な手段としてや MRI のプローブとして研究が進んでいる [17]。さらに、格子欠陥ダイヤモンドを利用した光磁場超解像法 [18] が報告されるなど、米国を中心に研究が進んでいる。RNA アプタマーは人工創薬として FDA で承認・試験が行われる等、臨床応用としての研究が進んでいるが、日本国内においても、生体イメージングのツールとしての研究が近年報告されている [19]。また、従来から用いられてきたようなフルオレセインやローダミン、BODIPY 等の蛍光プローブの量子化学的性質を利用した、様々な新規指示薬開発や [20]、カルシウムイオンインジケーター蛍光タンパク質として、最高の検出感度（生化学的に非常によく用いられる EGTA の 10 倍）をもつ YC- ナノの開発 [21] のように、日本は緻密な戦略での蛍光プローブ開発を得意としている。さらに、これまでの蛍光プローブでは波長選択性に制限があったが、GECO シリーズ (Genetically Encoded Ca2+ indicators for Optical imaging) の開発により、青・緑・赤色領域の高いダイナミックレンジを持つインジケーターが生み出され、多色化による多次元情報の取得が可能となった [22]。また、SCALEVIEW により標本を透明化し、従来の２光子顕微鏡で達成することのできなかった、脳組織において 4 mm 以上の深度でのイメージングを可能としたユニークな観察法も国内企業との連携研究開発から生み出されている [23]。一方、欧州を中心に、PALM、STORM、SOFI、RESOLFT 等、蛍光プローブの確率的な蛍光強度変化を利用した超解像法の為の新規蛍光プローブ開発が進んでいる [24, 25]。海外では、生体内の観察をするための赤～赤外のプローブ開発が進んでおり [26]、中国からの報告も増加しており、注目が必要である。また、光をイメージングのみならず、様々な操作に用いることで、非侵襲的に生体試料を制御する方法については、国際競争が激しい。光刺激により分子に摂動を与える方法としては、従来から様々なケージド化合物が開発されている。近年では、アゾベンゼンに代表されるフォトクロミック分子を利用した光駆動型の分子機械作成 [27]、タンパク質性の光摂動ツールとしてはチャネルロドプシン [28] やハロロドプシン [29] による神経細胞の活性制御や KillerRed による生体分子の光破壊 [30]、LOV ドメインを用いたタンパク質の可逆的活性制御 [31] などの方法が開発され、細胞内の分子の機能を制御しながら生理機能の変化を観察することが可能になってきた。一方で、蛍光ではなく化学発光を利用した in vivo イメージング技術も発展してきており [32]、この分野では下村修ノーベル化学賞受賞者の研究に端初を見ることができる

ように、日本に勢いがある。化学発光では励起光を必要としないため光毒性の影響がほとんどない。さらに、励起光を必要としないことから波長選択性が向上し、先に述べた光摂動ツールと組み合わせることで光による操作とインジケーターによる細胞内状態観察を同時に行うことが可能となりつつある [33]。

一方、染色や蛍光標識することなく、試料を観察する方法が近年いくつか報告されている。分子振動を分光するラマン分光を利用した、表面増強ラマン分光 (Surface Enhanced Raman Spectroscopy, SERS) やコヒーレントアンチストークスラマン分光 (Coherent Anti-Stokes Raman Spectroscopy, CARS) 等の、分子の振動による生体試料の観察が行われてきた [34]。第 2 次高調波（Second Harmonic Generation, SHG）を用いることで分子の配向を観察できる SHG 顕微鏡は、マイクロレンズアレイ方式の高速タイプが日本国内において開発、製品化されている [35]。近年では、誘導放出を利用することによる無蛍光試料の観察 [36] や、熱レンズ効果を利用した無蛍光試料の観察 [37]、蛍光色素 1 分子の吸光度計測イメージング [38] 等、ユニークな手法が開発されてきている。生体試料をそのままの状態で観察できることから、今後ますます開発・発展が進んでいくと思われる。本研究分野は日本と米国がリードしている。

医療用画像診断では、人工 100 万人あたりの MRI、CT の普及率は日本が突出して高い。2010 年度 OECD による統計資料から、2008 年では MRI, 43.1 台、CT, 97.3 台であり、第 2 位は、MRI ではギリシャの 19.1 台、CT では韓国の 36.8 台である [39]。3T 以上の MRI の導入も進んでいるが、経済の沈降に伴い当初予定していたより普及が進んでいない [40]。現在 7T の研究用 MRI による臨床応用例が報告されており [41]、高磁場 MRI の要求は今後ますます求められると考えられる。

中国は米国に次いで学術論文の発表している [42]。2010 年では GDP の 2%を R&D に費やしており、特に応用研究に力を注いでおり [43]、プロテオーム [44] やゲノムの分野に投資している [45]。2009 年に香港科学技術大学において先端技術研究所 (Institute of Advanced Study, IAS) を作り、高温超伝導技術を応用した低価格 MRI の構築を目指す等の動きもある [46]。また、米国への留学者数がインドを抜き第 1 位となったが、依然として低い帰国率、学生の質の低下等が問題視されている。2010 年 6 月に発表した、国家中長期人材発展計画綱要（2010 － 2020 年）において、海外ハイレベルの人材の招致を打ち出し、資金・技術よりも人材獲得を重要視している [47]。R&D への中国国家をあげての投資のおかげで出願特許数も増加傾向にあるが、内容が伴っているかは疑問符がつく [48]。

韓国では KAIST において集中的に研究を進めている。イメージングの分野で特に目立った成果がでている訳ではないが。サムスンのような大企業のバックアップを受け、研究開発環境は充実してきている。

（参考情報）

[1] Klar T, et al. Proc Nat Acad Sci USA 97:8206-8210, 2000.
[2] Schermelleh L, et al. Science 320:1332-1336, 2008.
[3] Betzig E, et al. Science 313:1642-1645, 2006.
[4] Rust MJ, et al. Nature Methods 3:793-796, 2006.
[5] Kolmakov K, et al. Chemistry 16:158-166, 2010.
[6] Kanchanawong P, et al. Nature 468:580-584, 2010.

[7] Fujita K, et al. Physical Review Letters 99:1-4, 2007.
[8] http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/mcb/page1/page1.html
[9] Dertinger T, et al. Opt Express 18:18875-18885, 2006.
[10] Watanabe T M, et al. Biophys J 99:L50-L52, 2010.
[11] Grotjohann, T. et al. Nature 478:204-208, 2011.
[12] Henriques R, et al. Nature Methods 7:339-340, 2010.
[13] Pertsinidis A, et al. Nature 466:647-651, 2010.
[14] Uemura S, et al. Nature 464:1012-1017, 2010.
[15] 感度・解像度・読み出し速度を大幅に改善 幅広い蛍光観察に対応するデジタルカメラ 科学計測用 CMOS カメラ「ORCA‐Flash4.0」を新発売
http://jp.hamamatsu.com/hamamatsu/press/2011/2011_11_29.html
[16] Saito K, et al. Cell structure and function 246:237-246, 2011.
[17] Menjoge AR, et al. Drug Discov Today 15:171-185, 2010.
[18] Balasubramanian G, et al. Nature 455:648-651, 2008.
[19] Furutani C, et al. Mol Biosyst 6:1569-1571, 2010.
[20] Kobayashi H, et al. Chem Rev 110:2620-2640, 2010.
[21] Horikawa K, et al. Nature Methods 7:729-732, 2010.
[22] Zhao Y, et al. Science 333:1888-1891, 2011.
[23] 標本透明化液「SCALEVIEW-A2」と対物レンズ「XLPLN25XSVMP」
http://www.olympus.co.jp/jp/news/2011b/nr111026scaleviewj.cfm
[24] Grotjohann T, et al. Nature 478:204-208, 2011.
[25] Brakemann T, et al. Nat Biotech 29:942-947, 2011.
[26] Bentolila L, et al. J Nucl Med 50:493-496, 2009.
[27] Kai H, et al. J Am Chem Soc 130:6725-6727, 2008.
[28] Nagel G, et al. Proc Nat Acad Sci USA 100:13940-13945, 2003.
[29] Zhang F, et al. Nature 446:633-639, 2007.
[30] Bulina ME, et al. Nature Biotechnol 24:95-99, 2006.
[31] Wu Y I, et al. Nature 461:104-108, 2009.
[32] Saito K, et al. PloS One 5:e9935, 2010.
[33] Saito, K. et al. PLoS ONE 5:e9935, 2010
[34] Fujita K, Smith N I Mol Cells 26:530-535, 2008.
[35] Kobayashi M, et al. Opt Lett 27:1324-1326, 2002.
[36] Min W, et al. Nature 461:1105-1109, 2009.
[37] Lu S, et al. Appl Phys Lett 96:113701, 2010.
[38] Gaiduk A, et al. Science 330:353-356, 2010.
[39] http://www.oecd.org/document/16/0,3343,en_2649_34631_2085200_1_1_1_37407,00.html
[40] http://www.innervision.co.jp/05report/2010/05r_10_08_02.html
[41] Kollia K, et al. Am J Neuroradiol 30:699-702, 2009.
[42] News Briefing: Research statistics. Nature 461:702-703, 2009.

[43] http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2010/11/china-hopes-to-boost-basic-research.html
[44] Cyranoski D. Nature 467:380-380, 2010.
[45] Cyranoski D. Nature 464:22-24, 2010.
[46] http://www.nature.com/news/2009/090116/full/news.2009.37.html
[47] http://crds.jst.go.jp/watcher/data/20101206-001.html
[48] http://www.nature.com/news/2010/100215/full/news.2010.72.html

○超分解能光学顕微鏡

光学顕微鏡の分解能の限界は、従来、回折限界によって制限されていたが、近年、様々な方法で、回折限界を超える、いわゆる「超分解能光学顕微鏡」が開発されてきた。超分解能光学顕微鏡には、Structured Illumination Microscopy (SIM)、Stimulated Emission Depletion (STED)、Photoactivatable Localization Microscopy (PALM)、Stochastic Optical Reconstruction Microscopy (STORM) などがある [1]。回折限界は、点像が広がることによって像がぼけることが原因であり、蛍光を集光点に限定できれば、回折限界を越えることができる。STED は、誘導放出抑制と呼ばれる光学現象を用いるもので、励起光の集光点の周囲に、誘導放出光を照射することによって、蛍光の発生を抑制し、その結果、蛍光の広がりを小さくする。SIM は、励起光として縞照明を用いることによって、試料との間でモアレ模様を形成させる。これにより、試料中の回折限界より小さい構造を検出可能な大きさに変換できる。得られたモアレ模様から、逆演算で試料物体の構造を画像化する。また、PALM あるいは STORM と呼ばれるものは、基本原理は一分子イメージングをもとにしたもので、極めて短時間の励起で小数の蛍光分子を発光させ、蛍光分子の位置を正確に決定する。これを、多数繰り返して画像を構成するものである。

このような原理の異なる各種の超分解能光学顕微鏡の開発は、米国とドイツが先行してきた。初期には、限られた研究室で試作されていたが、現在では、市販の装置も現れ、普及が進みつつある。

（参考情報）

[1] Schermelleh L, et al. J Cell Biol 190:165-175, 2010.

2.2.2　脳神経分野

2.2.2.1　概観

脳神経分野においては、2000 年代に入り大きな変遷がみられている。科学的な側面では、遺伝子の網羅的探索を含む分子生物学分野の目覚ましい発展、神経活動の計測・記録・可視化手法の技術革新、ヒトを対象とした脳神経研究における非侵襲的アプローチの多様化、リハビリテーションをはじめとする医療機器開発研究の脳神経分野への関与の拡大などが挙げられる。周辺状況としては、社会的課題（少子高齢社会におけるアルツハイマー病とその他の認知症への対策、子供の健やかな発達を支える神経発生・発達研究と成果の教育・養育への応用ニーズ、生産年齢人口におけるうつ病や自殺対策等）への寄与が期待される研究領域の拡大も続いている。そして、脳神経分野の研究開発を支える基盤としての、インフォマティクス、データベース、バイオバンク、バイオリソース等の人的、制度的整備についても各国において精力的に進められている。このような潮流を踏まえ、JST-CRDS では、2011 年版の大改訂において当該分野に関する中綱目の見直しを行い、14 綱目を設定した（なお、神経免疫、腫瘍性脳疾患についてはそれぞれ「免疫分野」「がん分野」に対応中綱目が設定されている）。2012 年版についてもこれらを踏襲し、約 40 名の外部有識者に継続して調査に協力いただいたほか、新たに 2 名の外部有識者から情報を提供いただいいた。その結果、以下のような研究開発の傾向が明らかになった。

＜基礎研究分野＞

全体的に基礎分野においては日米欧が拮抗するものの、大規模サンプルを必要とする遺伝子解析や死後脳を対象とする研究においては日本が遅れをとっていることが明らかとなった。「分子神経科学分野」に関しては、個体レベルでの機能分子の発現・制御機構、遺伝子変異などによる分子機能の異常と病態との関連解明、機能分子の構造機能相関解明のための融合的アプローチ、さらにはシステムズバイオロジー研究へと多様な展開が見られた。「細胞神経生物学」に関しては、神経変性疾患や精神疾患の病態や発症機序解明につながる種々の成果の蓄積が認められた。「神経回路の機能と構造」に関しては、麻酔下の小動物における神経細胞の発火活動を観察する段階から、無麻酔かつ特定行動中の小動物における大脳や小脳の機能的なネットワーク動態の研究や、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など、脳機能のネットワークレベルでの本質的な解明に迫る技術革新が進んでいることが示された。これらの研究開発の潮流は「感覚・運動系」においても顕著な傾向として示されていた。「発生・再生と可塑性」に関しては、神経幹細胞を用いた疾患研究や、疾患患者からの iPS 細胞樹立の成果がみられる中、アジア地域の研究開発が精力的に進んでいることも示された。我が国では、霊長類疾患モデルを用いた神経再生研究、神経再生、可塑性の視点を取り入れた BMI 技術の臨床応用、さらには霊長類の遺伝子改変技術の開発などの躍進が見られている。「自律機能、内分泌の調節」に関しては、日米欧に比肩してブラジルが高い国際競争力を有することが特筆される。また、経済発展の著しいアジアの国と地域においては、我が国同様、睡眠時間の著しい減少、夜型化が問題となっており、日本発の成果が活用される可能性が見込まれる。「高次脳機能・行動の神経基盤」に関する研究潮流は、情動・社会性・報酬などのテーマに着目した学際研究や発達障害や神経・精神疾患の研究など臨床的側面を含めた研究や計算論脳科学との

融合研究が隆盛であることが明らかになった。

＜臨床系分野＞

疾患研究に関しては、日本における臨床研究者の減少が全般的に懸念されることが明らかになった。また、基礎研究との連携、融合を可能とする場の形成についても、国際的な潮流を反映して需要が高いことが判明した。「アルツハイマー病とその他の認知症」に関しては、軽度認知障害 (MCI)、あるいはアミロイド病理発症後の無症候期 (preclinical AD) を対象とする先制医療的超早期治療に向けた研究開発の指向性が確認された他、早期治験を成功させるための画像・バイオマーカーによる評価指標づくりを目指す ADNI 研究の順調な進展が認められた。その他の「神経変性疾患」研究においては、幹細胞培養、プロテオームやトランスクリプトーム解析、分子イメージング、次世代シークエンサー、GWAS などによる病態解明の進展が顕著に示された。「精神疾患」に関しては、脳・心理・社会科学などの各分野において発展を遂げているが、社会ニーズにもとづいた精神疾患研究の重要性が強調されてきている。特に、精神疾患の多施設共同臨床研究や、多数例のデータベースによる、異種性が問題となってきた精神疾患の生物学的指標による再分類を可能とするため、大規模な精神疾患脳画像・ゲノムデータベースを早急に整備する必要があり、欧米で先駆的な試みが始まっている。「広汎性発達障害」に関しても世界的な関心が高まっており、自閉症に関する生物学的な研究が急速に進展している。米国が絶対的な優位を確立しているが、1) 標準的診断法の確立とライセンス供与、2) 遺伝子研究のデータベースの構築と恒久的な管理、3) 継続的な研究体制の支援、が今後日本における関連分野の発展に必要と考えられる。

その他、綱目縦断的な研究基盤として 3 つの中綱目を設定した。「計算論・ニューロインフォマティックス」に関しては、我が国は全般的に人材層が薄く、その育成、確保が急務であることが明らかになった。国際的には、INCF が実施している参照脳アトラス作成、神経解剖学オントロジー策定、アレン脳アトラスミラーサイト、データベースやツールのサイト設置、投稿論文のピアレビュー効率化などに、日本の一層の貢献が求められている。「新規技術・他分野との連携、融合」に関しては、侵襲・非侵襲型の BMI/BCI の開発を中心に、我が国が急激に欧米を追い上げている現状が示された。「ブレインバンク・ヒト脳組織リソース」に関しては、個々の疾患や国・地域に依存したブレインバンクをネットワーク化し、研究にもとめられるサンプルサイズの拡大傾向に対応する動きが世界的に活発化していることが明らかになった。

全般的に、研究水準については、テーマ毎のばらつきがあるものの日米欧が拮抗しており、量的には米国が他国を圧倒している。ただし、ゲノム解析研究と死後脳解析においては米欧と日本の差が大きいと言える。技術開発力、産業技術力については、欧米の各国において強みや伝統を持つ企業の存在が示された。我が国は、細胞内分子イメージング分野の技術開発などに強みを持つことが分かったものの、今後の国際競争力の維持においてはより一層独自性を活かす戦略が必要とされるだろう。また、BRICS（ブラジル、ロシア、インド、中国）の人材流動の変化には引き続き注意が必要であることや、インドネシアをはじめとする東南アジアやアフリカ諸国においても脳神経分野の研究開発を欧米の先進国の主導のもとに進め始めていることなどが明らかになった。

我が国は、ライフサイエンス分野全般において基礎研究の成果を産業へと応用、展開する力の不足が指摘されて久しいが、2012 年時点においてもその課題は満足に解決されておらず、脳神経分野においても、より一層の対策が求められる現状が再確認された。特に、次世代の研究人材の育成や、計算科学等の他分野からの人材の参画など、人的資源の確保のほか、研究開発のリソースとなる霊長類等実験動物の適切な管理、配分体制の強化、そしてヒト生体試料の適切な収集、確保、分配を実現する体制の構築や国際連携の仕組み作りは急務と考えられる。科学技術展開の世界的潮流の中にあって、我が国の神経科学者が国際社会におけるイコール・パートナーとして、ともにその潮目を読み、またその激流の行く先を定めるべき理念的探索の段階から関与し、願わくばその流れを主導することが出来るような、国際的なネットワークの一員となるような意識を持って行動することが望まれる。

2.2.2.2　中綱目ごとの比較

◆分子神経科学【神経機能分子、神経薬理、神経伝達物質、受容体、シナプス、シナプス可塑性等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	新規の神経機能分子の同定については、ここ数年でイオンチャネルやトランスポーターなど、日本独自の発見がなされている。一方、分子構造と動作原理を統合して理解する研究は、日本では電気生理学的実験と構造生物学の両方に精通している人材は極めて稀であることもあり米国のようには進んでいない。生物物理的な解析は一分子レベルの解析など独創的な研究が行われている。神経回路の動作原理の研究は、研究者人口が少ない中で健闘しており、シナプスの分子機構やその動態では優れた成果が挙がっている。世界的な傾向ではあるが、数年後には、質の高い電気生理学者の人材の枯渇が予想される。
	技術開発水準	○	↗	イオンチャネルや受容体などの機能素子分子の研究を行っている研究室は数が少ないものの高い研究の質を維持している。GPCR などの受容体や輸送体の分子構造を明らかにする日本発の研究成果も多く挙がってきた [1]。その一方、米国のように一人の PI の元に、少ない種類の分子に焦点を絞って統合的なアプローチで深く構造から分子機能までを解析している研究室は多くない。ひとつの原因は、Ology の方法論に基づく縦割りの学問分野として発展してきたことが考えられる。一方で機能分子を応用して神経回路の動作原理の解明につなげようという試みがなされている [2]。オプトジェネティクスの流れでは、ドイツのグループとほぼ同時期にチャネルロドプシン分子を発見していた [3] にも関わらず、神経回路機能などへ応用する研究は米国に遅れている。試行錯誤の段階であるが、神経活動をモニターする手法について試みもなされている [4]。こうした技術の開発は、今後国内の異なる分野の研究者がどのように有機的に連携するかが鍵であるが、2010 年から発足した文部科学省「包括的脳研究」などがその連携の場となることが期待される。
	産業技術力	△	→	イオンチャネルなど機能分子の測定系などの開発で独自の発展がある。顕微鏡については、オリジナリティーの高さにはばらつきがあるものの、神経回路を解析するための様々な顕微鏡の改良と応用がなされており今後革新的な技術に到る可能性がある。産業に結びつくかどうかは不明。
米国	研究水準	◎	↗	研究者の母集団がきわめて大きいため、幅広い層で研究が行われている。イオンチャネルや受容体の構造活性相関の研究は、X 線結晶解析 [5,6,7] や NMR による構造生物学、一分子イメージングなどの分子動態の解析、分子動力学による数理解析 [8]、人工二重膜への再構成実験など、各レベルで質の高い研究が行われている。他の国では、単一の手法のみで構造のみを研究する場合が多いのに対し、米国では元々生理学者である研究者が構造生物学を導入する場合が多く見られ、構造と機能をひとつの研究室内で有機的に調べる取り組みに成功している（K チャネルのイオン透過機構を明らかにしたノーベル化学賞受賞者 Rod MacKinnon など）。機能分子の神経細胞やシナプスでの研究も盛んであり、神経回路の電気生理学的解析では、層の厚い研究が行われている。病態との関連も多くの症例から遺伝子変異を見いだす等、医師と基礎研究者がうまく連携して、世界をリードしている [9]。
	技術開発水準	◎	↗	脳科学をきっかけとして two photon レーザー顕微鏡が 1990 年に発表された以後も、オリジナリティーの高い顕微鏡の開発が続いている。神経科学のイメージング技術は、国家レベルでインフラ整備を進めており、ハワードヒューズ研究所が設立した Janelia Farm Research Campus では、様々な研究者が基礎から応用までイメージング技術の開発を行っている。神経科学に革新的な技術となりつつあるチャネルロドプシンなどによるオプトジェネティクでは、米国が先導しており、臨床への応用まで視野に入れた優れた研究成果を出している。免疫組織学的解析のインフラ整備として、組織的に、神経系の膜タンパクに対する抗体をライブラリー化し、研究者に安価で提供しようとしている [10]。
	産業技術力	◎	↗	顕微鏡の開発では、世界をリードしている。イオンチャネルやトランスポーター分子の創薬は、研究スペースやプラットフォームを共有しながら連携し、基礎研究と応用研究を進めており、数理科学、分子生物学、生理学、遺伝学など様々な人材を戦略的に採用した研究グループによって活発で自発的な研究が行われている。自動電気生理ロボットによる大規模ドラッグスクリーニング装置開発に向けた、3 x 3 mm でのパッチクランプの集積回路の作成にも成功している。

欧州	研究水準	◎	↗	機能分子それ自体に関する研究については、膜タンパクトポロジーの解析 [11] や、分子動力学によるイオンチャネル動作原理の解明 [12] など、膜タンパクの基本的特性の研究を基礎としつつ、構造情報から動態へ結びつけようとする質の高い研究が行われている。タンパクの構造を系統的に明らかにするコンソーシアム Structural Genomics Consortium が英国、スウェーデン、カナダと共同で行われ、英国では世界最初の GPCR の結晶構造解析としてアドレナリン受容体の構造決定の研究 [13] がなされた。機能分子とシナプス機能に関連する解析は、概して安定して優れた研究が継続していると言える。パッチクランプ法を開発したドイツでは電気生理学的研究の質が高く、英国でもシナプスの分子機構についてここ数年優れた成果が出ている。定量的に機能分子の分布パターンを形態学的に追跡し、ダイナミクスをシナプスの可塑性や神経細胞種ごとの特徴と関連させようとする研究も注目される。
	技術開発水準	◎	↗	光学ではレベルの高い、伝統に基づいた顕微鏡開発がなされている。
	産業技術力	◎	↗	ドイツやデンマークなどで、同時に数十個以上の細胞から記録できる High throughoutput の自動パッチクランプ装置 [14,15] なども開発されており、その効率も近年向上している。
中国	研究水準	○	↗	機能分子の動作原理に関する研究は、まとまった勢力には到っていないが、米国の有力な研究室から若手の中国人研究者が戻っており、以前と比較できないほど質が向上している。機能分子の神経回路中での役割を明らかにする研究分野では、UC San Diego の Mu Ming Poo 所長の元、上海生命科学研究院からトップジャーナルへの発表が増えている [16]。
	技術開発水準	○	↗	上海生命科学研究院とその他数カ所を除くと、技術レベルの高さは論文発表などの形では明らかになっていないが、電気生理の入門書なども中国語で独自に編集する等、急激に技術を向上させ、研究者人口を増やしている。
	産業技術力	△	→	電気生理学のロボットを用いて創薬を進めようとしている。自動パッチクランプ装置などの欧米のメーカーも中国を重要な市場と考えており、創薬分野でも人材が増えていく可能性がある。
韓国	研究水準	△	↗	個別の研究では質を上げているものの、数は多くなく、集団としてまとまった力にはなっていない。ソウル大学が長年分子実態が明らかでなかった Ca 依存性 Cl チャネルのクローニングに成功。しかし分野全体としては、機能分子の構造面での研究は目立っていない。個体レベルでの解析はなされており、Ca チャネルとマウスの行動との関係を明らかにした最近の研究も質が高い。
	技術開発水準	△	→	米国からの帰国者などにより技術は向上していると思われる。
	産業技術力	△	→	特に目立った活動はない。
全体コメント：分子神経科学分野は、遺伝子の網羅的探索研究が一段落し、世界的趨勢は、発現系細胞を用いた分子機能の研究を超えて、分子の生理学的役割を個体レベルで明らかにする研究、機能分子の発現と機能の制御機構の研究、遺伝子変異などによる分子機能の異常と病態との関連の解明、機能分子の構造機能相関を構造生物学と各種生物物理学的手法と数理シュミレーションを組み合わせて明らかにする研究、複数の分子機能が分子間の連携として細胞機能へ統合される原理を明らかにするシステムズバイオロジー研究などへ、多様化している。また本来神経系がもっていないような機能分子を遺伝子工学の手法で改変し、神経回路動作原理を解明する実験に応用する試みが、ここ数年研究手法の革新をもたらしつつある。このように分子神経科学は、単一の手法で掘り下げる研究から、益々多様な基礎分野を包括的に解析する局面へと変わりつつある。日本では、イオンチャネルなどの機能分子の研究は、世界的には構造生物学か、病気との関係の解明などへ多様化している中で、研究者の数が急激に減っている。機能分子そのものの研究は、個別の研究では質の高い研究が多く行われているものの、構造生物学と一分子計測などの計測技術を組み合わせるなど、内容の濃い異分野融合型の統合的アプローチの点では米国には及んでいない。その一方ノックアウトマウスと電気生理と形態学を組み合わせて、神経回路中での機能分子のダイナミクスを微細形態のレベルで解析する統合的研究が成功している。ただし、神経回路の電気生理では日本は質の高い研究成果が出されているものの少数の研究室に限定されており、研究者人口も着実に減っている。機能分子を分子ツールへと発展させる包括的研究の流れは、米国を追う形であるが既に始まっている。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Shimamura T, et al. Nature 475:65-70, 2011.
[2] Tsutsui H, et al. Nat Methods 5:683-685, 2008.
[3] Suzuki T, et al. Biochem Biophys Res Commun 301:711-717, 2003.
[4] Mutoh H, et al. PLoS One 4(2):e4555, 2009.
[5] Jiang Y, et al. Nature 423:33-41, 2003.
[6] Long SB, et al. Nature 450:376-382, 2007.
[7] Sobolevsky AI, et al. Nature 462:745-756, 2009.
[8] Krepkiy D, et al. Nature 462:473-479, 2009.
[9] Cox JJ, et al. Nature 444:894-898, 2006.
[10] Rhodes KJ, Trimmer JS. J Gen Physiol 131:407-413, 2008.
[11] Hessa T, et al. Nature 450:1026-1030, 2007.
[12] Tieleman DP, et al. Q Rev Biophys 34:473-561, 2001.
[13] Warne T, et al. Nature 454:486-491, 2008.
[14] http://www.nanion.de/
[15] http://www.sophion.dk/
[16] Hu W, et al. Nat Neurosci 12:996-1002, 2009.

◆細胞神経生物学【ニューロゲノミクス、グリア - 神経相互作用、細胞内シグナル伝達、等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	全般的に基礎研究のレベルは高いが、テーマによって国際競争力にばらつきがある。幹細胞からの分化誘導 [1,2]、神経細胞の極性形成 [3]、細胞移動 [4] と突起誘導 [5,6,7]、分子モーター [8] やイオンチャンネル [9,10] の機能、シナプス伝達 [11,12,13] などは世界をリードしており、タンパク質分解系 [14]、細胞死 [15]、疾患関連遺伝子 [16,17] など、変性疾患や精神疾患の病態解明へ貢献しうる研究の水準は高い。また、統合失調症患者由来の iPS 細胞の作成など基礎と臨床の連携による研究も始まっている [18]。一方、グリア細胞の機能形態に関する in vivo 研究の普及は遅れている。ゲノム解析については、サンプリング体制は整っているものの研究資金の不足から全ゲノム関連解析 (GWAS)、リシークエンス、ゲノムコホートのいずれもが小規模の解析に留まり、国際的評価が低下傾向にある。死後脳解析についてはサンプリング体制を整えることが喫緊の課題となっている。ゲノム解析研究等の臨床研究から得られた結果を、モデル動物等を用いた基礎研究に繋げる体制は、欧米に比して遅れが目立つ。
	技術開発水準	◎	↗	全般的には個別研究が主体であるが、神経再生技術開発 [19,20]、蛍光タンパクを用いた可視化技術 [21,22,23]、ミクログリア研究などで世界をリードする。GWAS については、論文化は日本が先陣を切った技術であったが、精神疾患等の脳神経分野への応用が遅れ、解析サンプルの規模は小さい。リソース問題の克服をめざして、死後脳の収集と研究提供の基盤整備を進める事業が 2011 年度から開始されている。中枢神経系高次機能の表現型を同定する人材を養成するシステムについても整備が遅れている。
	産業技術力	○	→	国内メーカーの精密機器等の技術開発力は非常に高く、光学顕微鏡と顕微鏡用デジタルカメラおよびマニピュレーターなどイメージング機器の技術力は世界をリードする。蛋白質解析機器等についても欧米との競争の中で善戦している。一部の大学と研究施設は企業と共同でイメージングセンターを設置し、基礎研究を産業技術へと発展させる取り組みを開始している。一方で、国内企業が海外研究者と組む傾向も強く、国としての生化学や分子生物学関連の研究試薬および医薬品の開発は遅れており、基礎研究の成果を産業応用するための体制の整備が不十分である。薬剤開発に関しては、2010 年に日本発の抗精神病薬 (ルラシドン) が米国において承認を受けたものの、全体的に臨床評価の実施や産学をつなぐ人材不足により、欧米に比して新薬の開発品目数が少ない。早期探索型臨床研究の基盤整備も事業化され、開始されているが、更に大規模で継続的に行うことが要求される。なお、東北大震災による影響は産業技術力においても無視できず、計画的復興が必要とされる。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究レベルは非常に高く、今後しばらくは米国の優位性は変わりないと考えられる。シナプス伝達機構 [24,25,26,27]、記憶や行動のメカニズム [28,29]、疾患関連遺伝子の機能解析 [30,31] および発症メカニズム [32,33] など、さまざまな分野で世界をリードしている。グリア研究の人口は少ないが、企画力、発進力、展開力等は日本よりも高水準になると考えられる。また、産官学の連携のもと、各疾患の多様な臨床研究が活発で、ゲノム解析を用いた ADHD、自閉症、統合失調症、双極性障害等のコンソーシアム型研究が推進され [34]、各疾患の責任遺伝子同定が進められている。また、疾患モデル動物の開発も盛んで、有用なモデル動物が数多く作成されている。
	技術開発水準	◎	↗	イメージング技術、*in vivo* 解析技術などに強みをもち、全体的な優位性はしばらく動かないと思われる。新規技術としてはタンパク質の分子構造を改変して細胞機能を操作する技術などにより、疾患モデル動物の異常行動の改善に関する成果を挙げている [35,36,37]。また、偽トランスミッターを用いたシナプス伝達可視化法の開発 [38]、線維芽細胞から神経細胞を作製する方法の開発 [39]、精神神経疾患の治療薬開発に貢献する成果 [40,41]、幹細胞移植の技術開発 [42]、頚髄損傷後の呼吸機能回復のための神経再生法 [43] など、さまざまな技術開発に成功している。また、企業によるゲノム研究技術の発展も著しく、ゲノム解析機器はほとんどが米国製である [44]。新薬開発はベンチャー企業による競争の中、産学官の人材が流動性をもって交流している [45]。
	産業技術力	◎	↗	大学などの研究機関と企業との共同研究が活発で、ベンチャー企業の活躍がめざましく、新薬や新技術の創出で世界をリードする。精密機器においては開発力よりも標準規格化において優位性を誇る。また、テレビ電話を介した精神症状評価の中央集約型評価システム (Centralized Rating) が FDA の治験認可プロセスに導入されるなど、新薬の臨床応用から上市を迅速に行なうシステムが整っている。

欧州	研究水準	◎	↗	独創性の高い研究が展開されており、英国、ドイツ、フランス、スウェーデンの水準は米国に比肩する。イオンチャンネル [46] や細胞膜 [47,48] の動態解析をはじめ、神経突起伸長 [49,50]、神経再生 [51]、シナプス伝達 [52,53]、行動生物学 [54] においても優れた成果を生み出している。旧東欧諸国全般は水準が低いものの、オランダ、ロシア、スペインからも注目すべき成果が報告され始めている [55,56,57]。グリア研究においては、Euroglia が組織化され欧州全体として推進が図られており、独創的研究成果もあがっている [58]。遺伝子解析研究については International Schizophrenia Consortium など、米国との共同研究も多い [59]。欧州独自のプロジェクトとして、診断だけでなく認知機能など綿密な表現型データを集めたコンソーシアム GRAS が活動を始めている [60]。
	技術開発水準	◎	↗	イメージング、脳機能計測を中心に独創性のある技術開発が行われており、特にドイツを中心とした精密機器の技術力は高く、従来の空間分解能を超越した光学顕微鏡の技術開発では米国を凌ぐ [61,62]。また、創薬への貢献が期待される G タンパク質共役型受容体の構造解析も注目に値する [63,64]。
	産業技術力	○	↗	精密機器は伝統的にその技術力が高い。特にドイツにおける光学顕微鏡の最先端技術は世界をリードし、多光子レーザー顕微鏡や超高解像度顕微鏡の製品化が大きな成功を収めている。また、英国が新薬開発力では我が国を上回り米国に次いで第２位であるなど新薬をいち早く臨床応用し、上市するためのシステムが米国同様に整っている。
中国	研究水準	△	↗	神経発生とシナプス伝達に関する優れた研究が散見され、特に上海生命科学院神経科学研究所および香港理工大学においては日欧に比肩する成果が発信されている [65,66]。国家政策として巨大予算の投資が今後も継続されれば、上昇トレンドは、アジアで最も速く日米欧を追従すると予想される。また、ゲノム解析分野は、米国、欧州と共同研究を行っており、高いサンプル収集能力が注目されているほか、米国から帰国した研究者がインパクトの高い論文を数多く発表している [67]。
	技術開発水準	△	↗	数多くの外資系製薬企業が中国に研究所を設置しているが、欧米の技術の輸入段階から中国独自の技術開発力形成に転換しつつあり、成果も上がっている [68]。医療技術や産業への応用に直結する成果にはまだ至っていないが、国家規模の重点投資のほか、通貨政策、それに伴う高賃金化等。多様な政策対応も含めて今後の動向には長期的に注意が必要である。
	産業技術力	△	↗	中国で国際共同治験を行う企業が増加しており、Centralized Rating の導入にも積極的である。そのような流れの中で、グローバルスタンダードへの国家的取り組みが進められている。BGI の日本進出など自国企業、システムの国際展開も盛んである。米国との標準規格化競争において対等になる以上の潜在力は秘めている。
韓国	研究水準	○	↗	KAIST から優れた研究成果が報告され始めているが [69,70]、全体的には発達途上である。一方、臨床研究への取り組みは日本よりも高水準にある。
	技術開発水準	△～○	↗	中国同様、欧米の技術の輸入段階から韓国独自の技術開発力形成に転換しつつある。また、日本よりも欧米との協力関係を重要視する科学政策も確実に進行している。臨床研究の基盤整備は欧米に伍する。
	産業技術力	△～○	↗	戦略的にグローバルスタンダード化を進め、外国資本との連携が積極的に行われており、医学生物学分野においても有力企業が今後育ってくる可能性は高い。韓国で国際共同治験を行う企業も増加しており、Centralized Rating の導入にも積極的である。

全体コメント：基礎研究の水準は個別テーマによってばらつきがあるものの、全般的には日米欧が拮抗している。ただし量的には米国が他国を圧倒している。ゲノム解析研究と死後脳解析においては米欧と日本の差が総合的に大きい。米国は神経細胞生物学全般で先進的な成果を得ているが、日本と欧州（特にドイツ）は特に細胞内分子イメージング分野の技術開発に成功し、本技術を利用した基礎研究で世界をリードしている。米国と比較して、日本と欧州では産業化への取り組みが遅れているが、日米欧それぞれに経済危機、景気の停滞が長期的な影響を産業界に与えることが今後さらに懸念される。現在の欧米諸国は自国研究者でなく、アジアを主とする外国からの留学人材によって科学研究が支えられており、その傾向は今後も持続すると思われる。人材の供給源となっている BRICS（ブラジル、ロシア、インド、中国）の人材流動の変化に注意が必要なほか、特に中国の台頭については今後も注視が必要である。中国は国外で成功した研究者を自国に呼び戻し、ごく少数の研究施設に資金を集約することで、質の高い基礎研究の創出に成功している。今後も研究の規模を拡大し、将来は基礎科学分野でアジアのリーダーに台頭することが予想される。最近では、open access の専門誌、国際シンポジウムの創出が戦略的展開を見せており、米中の間で今後日本が埋没する可能性は高い。欧米学会の国際展開、企業の国際展開においても、アジア戦略については、中国に拠点を形成するなど、日本よりも中国を考慮する動きが増加している。韓国は発展途上であり、神経細胞生物学分野での先進的かつオリジナルな研究成果は見あたらないが、臨床研究におけるグローバルスタンダード化によって創薬分野での存在感が大変高まった。我が国における研究技術の開発は、多くの分野で欧米の技術輸入に依拠している。さらに、基礎技術の臨床研究への応用が遅れており、新規治療法開発など臨床研究の立ち遅れは顕著である。日本の新薬開発品目は欧米に比して少なく、国内企業の体力低下による研究費の減少と競争力の低下が懸念される。また、新薬審査期間が長く煩雑であり、それを避けて他のアジア諸国での国際共同治験を実施する企業も増加傾向にあり、産業競争力の低下が生じている。長期的な視点での基礎から臨床への橋渡し研究や迅速な産業化への支援を視野に入れた研究振興策の立案が求められる。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Hirabayashi Y, Gotoh Y. Nat Rev Neurosci 11:377-388, 2010.
[2] Kageyama R, et al. Curr Opin Cell Biol 21:733-740, 2009.
[3] Nakamuta S, et al. Sci Signal 4:ra76, 2011.
[4] Kawauchi T, et al. Neuron 67:588-602, 2010.
[5] Mori K, Sakano H. Annu Rev Neurosci 34:467-499, 2011.
[6] Tojima T, et al. Nat Rev Neurosci 12:191-203, 2011.
[7] Sato Y, et al. Science 333:769-773, 2011.
[8] Hirokawa N, et al. Neuron 68:610-638, 2010.
[9] Kuba H, et al. Nature 465:1075-1079, 2010.
[10] Higo T, et al. Neuron 68:865-878, 2010.
[11] Matsuda K, et al. Science 328: 363-368, 2010.
[12] Tanimura A, et al. Neuron 65:320-327, 2010.
[13] Kagaya K, Takahata M. Science 332:365-368, 2011.
[14] Murata S, et al. Nat Rev Mol Cell Biol 10:104-115, 2009.
[15] Sasaki J, et al. Nature 465:497-501, 2010.
[16] Enomoto A, et al. Neuron 63:774-787, 2009.
[17] Sadakata T, et al. J Neuroscience 27:2472-2482, 2007.
[18] Horiuchi Y, et al. Japan Neuroscience Society, abstract. 2010.
[19] Nori S, et al. Proc Natl Acad Sci USA 108:19825-16830, 2011.
[20] Muguruma K, et al. Nat Neurosci 13:1171-1180, 2010.
[21] Kiyokawa E, et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol 51: 337-358, 2011.
[22] Miyawaki A. Annu Rev Biochem 80:357-373, 2011.
[23] Hama H et al., Nature Neuroscience 14: 1481-1488, 2011.
[24] Kennedy MJ, et al. Cell 141:524-535, 2010.
[25] Rex CS, et al. Neuron 67:603-617, 2010.
[26] Clem RL, et al. Science 330:1108-1112, 2010.
[27] Govindarajan A, Neuron 69: 132-146, 2011.
[28] Pagani MR, et al. Cell 139:186-198, 2009.
[29] Yang Y, et al. Cell 146:992-1003, 2011
[30] Kim JY, et al. Neuron 63:761-773, 2009.
[31] Mao Y, et al. Cell 136:1017-1031, 2009.
[32] Chao HT, et al. Nature 468:263-269, 2010.
[33] Penagarikano O, et al. Cell 147 :235-246, 2011.
[34] Psychiatric GWAS consortium. https://pgc.unc.edu/organization.html.
[35] Airan RD, et al. Nature 458:1025-1029, 2009.
[36] Yazawa M, et al. Nat Biotechnol 27:941-945, 2009.
[37] Kravitz AV, et al. Nature 466:622-626, 2010.
[38] Gubernator NG, et al. Science 324:1441-1444, 2009.
[39] Vierbuchen T, et al. Nature 463:1035-1041, 2010.
[40] He G, et al. Nature 467:95-98, 2010.

[41] Li N, et al. Science 329:959-964, 2010.
[42] Kriks S, et al. doi:10.1038/nature10648, Nature 2011.
[43] Alilain WJ, et al. Nature 475:196-200, 2011.
[44] Schadt EE, et al. Hum Mol Genet 19(R2):R227-40, 2010.
[45] http://www.nature.com/naturejobs/2010/100715/full/nj7304-401a.html.
[46] Grubb MS, Burrone J. Nature 465:1070-1074, 2010.
[47] Mohrmann R, et al. Science 330:502-505, 2010.
[48] van den Bogaart G, et al. Nature doi:10.1038/nature10545, 2011.
[49] Stiess M, et al. Science 327:704-707, 2010.
[50] Drinjakovic J, et al. Neuron 65:341-357, 2010.
[51] Hellal F, et al. Science 331:928-931, 2011.
[52] Henneberger C, et al. Nature 463:232-236, 2010.
[53] Branco T and Hausser M, Neuron 69: 885-892, 2011.
[54] Rochefort C, et al. Science 334:385-389, 2011.
[55] Groffen AJ, et al. Science 327:1614-1618, 2010.
[56] Lorincz A, et al. Science 328:906-909, 2010.
[57] Puighermanal E, et al. Nat Neurosci 12:1152-1158, 2009.
[58] Paolicelli RC et al., Science 333: 1456-1458, 2011.
[59] International Schizophrenia Consortium. http://pngu.mgh.harvard.edu/isc/
[60] Ribbe K, et al. BMC Psychiatry. 10:91, 2010.
[61] Grotjohann T, et al. Nature 478:204-208, 2011.
[62] Sigrist SJ, Sabatini BL. Curr Opin Neurobiol 22:1-8, 2011.
[63] Park JH, et al. Nature 454:183-187, 2008.
[64] Scheerer P, et al. Nature 455:497-502, 2008.
[65] Li KC, et al. Neuron 69:974-987, 2011.
[66] Wong AS, et al. Nat Cell Biol 13:568-579, 2011.
[67] Chen YJ, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:21818-21823, 2010.
[68] Du W, et al. J Clin Invest 120:3480-3492, 2010.
[69] Lee HK, et al. Science 328:760-763, 2010.
[70] Won H, et al. Nat Med 17:566-572, 2011.

◆神経回路の機能と構造【神経生理学、システムダイナミクス】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	伝統的な神経生理学を中心に国際的に高い研究水準を保っているが、新技術の導入を試みる動きも加速し、独自の成果も出始めている。マルチユニット記録法を用いた研究は、欧米から遅れているが、電極開発やスパイク解析などの技術改良で巻き返しを図りつつある [1,2]。無麻酔の小動物におけるパッチクランプ記録や傍細胞記録法による研究の水準は欧米と肩を並べ [3]、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、脳内の多領域間の情報伝達を理解するという試みも理論系研究者を交えて行われている。多光子レーザー走査型顕微鏡については、国内の設置台数も発表論文数も年々増加しており、特に樹状突起スパイン動態の研究 [4] や、小動物の複数細胞の発火活動（カルシウム動態）の同時検索研究 [5] でも日本人研究者が活躍している。 光照射により細胞活動を人為的に操作できるチャネルロドプシン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近年著しい [6,7]。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プローブ分子なども開発されつつある [8]。微量の遺伝子改変ウイルスを特定脳領域に感染させることにより単一細胞の形態を完全に可視化する技術や脳全体を透明化して３次元構造を簡単に観察する技術などの成果もあがっている [9,10]。
	技術開発水準	○	→	神経回路の電気信号を検出する電気生理学的手法の技術開発は伸び悩んでいる。一方、２大光学機器メーカー（ニコン、オリンパス）と主要な研究機関の連携がうまくかみ合って世界最高水準の光学計測機器を作り出すことに成功している。GFP やチャネルロドプシン２などの機能性分子を改良し、それらの遺伝子導入動物を作製する分子生物学的技術は国際的にも遜色ない [7]。このように、最先端の光学や遺伝子工学の技術開発の水準については、産学ともに十分に高いといえる。また、自動車産業が脳科学の基礎的研究に参加していることは特筆すべきことであるが、先行き（継続性）は不透明である。
	産業技術力	○	↘	最新型顕微鏡などの光学機器の開発と実用化は国際的にもトップクラスである。しかし、電気生理学に関連する研究機器の開発や実用化は臨床医学向けを除くと縮小傾向にあり、生理学用の増幅器などの改良についても例を見聞きしない。産業界と大学との連携による技術力は、密であるとはいえないが、自動車産業やロボット産業へ貢献する潜在的な期待は大きいと考えられる。
米国	研究水準	◎	↗	学問的にも技術的にも極めて高い水準にあり、脳科学の新しい概念を全方位的に生み出している [11,12]。特に、マルチユニット記録手法の普及が進み、高度な統計学的手法を駆使した神経回路のシステムダイナミクス研究の成果が発表され、物理学・数学、工学系出身者がデータ解析研究に参画する例も増えている。多光子レーザー走査型顕微鏡と遺伝子改変動物を用いた研究でも世界をリードし [13]、神経細胞や回路の機能を人為的に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 [14]。仮想的空間に連動する球体上を「歩行」している動物の脳からのパッチクランプ記録や顕微鏡観察を試みるといった柔軟な発想を着実に実現する研究環境がある [15]。また、チャネルロドプシン２やハロロドプシンをもちいた光照射手法はさまざまな脳領域の研究に応用されており、基礎開発段階 [16,17] 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]。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「コネクトミクス」[19] プロジェクトにおいて研究成果が出始めている [20]。
	技術開発水準	◎	↗	大学発のベンチャー企業の開発力と工学系・理論系研究者の本格的参入により、神経生理学分野の技術開発に急激な進展がみられる。マルチユニット用電極（ミシガン大学・NeuroNexus）、マルチユニット記録解析システム（アリゾナ大学・Neuralynx）などがその例に挙げられる。オプトロード（光ファイバーを有する多点電極）の一般向け販売など、ここ数年の NeuroNexus 社の新製品ラインナップには目を見張るものがある。また、分子生物学的手法によるプローブ分子や遺伝子改変動物の開発改良は質・量ともに最高水準にある。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、Neuroshare という規格に標準化する機運も高まっている。
	産業技術力	◎	↗	米国では昔から大学発のベンチャー企業が新技術を開発する成功例が多い。GFP やチャネルロドプシン [21] など、いったん主要誌に論文発表された研究技術は、米国のみならず世界中の研究者にすぐさま導入されるという好循環に入り、その研究業界マーケットの大きさがベンチャー企業の成長を支えている一面がある。また、神経細胞の形を３次元的に記録できる Neurolucida や高解像度の CCD カメラなど、研究そのものが産業となり、さらなる応用分野が創り出されるという環境が米国では整っていると言える。

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、研究水準は総じて高く、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 [22]。また、ドイツや英国を中心として、無麻酔、頭部固定下や自由行動中の小動物に多光子レーザー走査顕微鏡やパッチクランプ記録手法を適用した研究が展開されている [23,24,25]。機能性分子を用いた研究手法の導入も進む一方、形態学的手法による神経回路研究も堅調である。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から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行なうブルー・ブレイン・プロジェクトの動向が注目される。動物物愛護運動のため、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。
	技術開発水準	○	→	マックスプランク研究所に代表されるように、研究者の細かい要望に応えて研究に必要な機器類を作るワークショップ（工作室）の存在は大きく、ワークショップで開発されたソフト、技術や機械が市販あるいは無料配布され、多くの研究者がその恩恵を受けている [26]。また、高機能のマルチユニット記録用の多点電極を独自開発して供給している企業が存在する。米国と同じくドイツでもパッチクランプ増幅器の新製品を継続的に作り出している。遺伝子改変技術の水準も高い。
	産業技術力	○	↗	全体としては、米国に次ぐ産業技術力を維持しており、日本よりやや有利な位置にある。
中国	研究水準	△	↗	現時点では日米欧の研究水準に及ばない。しかし、上海生命科学院の神経科学研究所に代表されるように [27,28]、多くの領域で論文発表数が急激に増加しており、国際一流誌にも中国発の論文が散見されるようになってきた。他、中国科学院、華東師範大学、上海交通大学、復旦大学等においても脳科学に力を入れて始めている。研究設備の購買力が増している。ただし、米国での研究経験を有する人材を招致する動きに連動し、国際誌に発表される論文には米国の研究室との共同研究に依存するものも多い。
	技術開発水準	×	↗	国際的に通用する研究機器類を独自開発し供給する企業はほとんど存在しない。学問上の研究成果を産業界に応用する動きもみられない。しかし、技術開発に関しても、今後は米国からの帰国組を中心に急速に追い上げることが予想される。
	産業技術力	－	－	技術開発水準に同じ。
韓国	研究水準	△	↗	現時点では日米欧の研究水準に及ばない。しかし、韓国も脳科学に力を入れ始めており、最先端技術を使った学問上重要な研究成果も徐々に出現しつつある。例えば、韓国生命工学研究院では遺伝子改変動物を系統的に作製し選択する拠点を設けつつある。
	技術開発水準	△	↗	国際的に通用する研究機器類を独自開発し供給する企業はほとんど存在しない。学問上の研究成果を産業界に応用する動きもみられない。しかし、半導体・電子産業の興隆を背景に、日米欧に匹敵する研究機器や新技術を開発する潜在能力は有している。
	産業技術力	×	→	技術開発水準に同じ。

全体コメント：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型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。
麻酔下の小動物における神経細胞の発火活動を観察するという基礎的な研究段階は過ぎ去り、近年は、特に無麻酔かつ特定行動中の小動物における大脳や小脳の機能的なネットワーク動態の研究が伸びてきている。また、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機能性分子を発現させ、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。これらの新しい生理学的手法の利点を最大限に活かせるのは、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国際的に多くの研究室で利用されている [29]。また、受容体サブタイプの特異性を利用して、特定の投射経路を可視化し、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 [30]。このように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 [31]。そのほか特記すべき潮流としては、げっ歯類を実験対象とする研究が増えており、自由行動状態、頭部固定状態それぞれに実験技術の多様化が進んでいる。自由行動下でのパッチクランプ記録、ワイヤレスのマルチユニット記録、光ファイバーによる細胞活動の観察と制御、頭部固定下で仮想的空間を探索中のパッチクランプ記録や多光子レーザー走査型顕微鏡による観察などが次々と主要誌に報告されている。米国が研究の潮流を生み出し日欧が追従する傾向が続いているが、霊長類や遺伝子改変動物という研究資源の有効活用、産官学の連携による新たな研究装置や技術の開発、大規模データベースの整備と利用、理論系研究者の参入促進、電気生理学や形態学など従来の基礎技術の確かな継承などを通じて、日本が次世代の脳回路研究とその応用に関して主導的な立場をとることも期待できる。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] 新学術領域研究「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」大規模脳活動計測・操作研究支援活動 https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp
[2] Takekawa T, et al. Eur J Neurosci 31:263-272, 2010.
[3] Isomura Y, et al. Nat Neurosci 12:1586-1593, 2009.
[4] Matsuzaki M, et al. Nature 429:761-766, 2004.
[5] Ohki K, et al. Nature 433:597-603, 2005.
[6] Tomita H, et al. PLoS One 4:e7679, 2009.
[7] Hira R, et al. J Neurosci Methods 179:258-263, 2009.
[8] Tsutsui H, et al. Nat Methods 5:683-685, 2008.
[9] Kuramoto E, et al. Cereb Cortex 19:2065-2077, 2009.
[10] Hama H et al. Nat Neurosci 14:1481-1488, 2011.
[11] Lee AK, Wilson MA. Neuron 36:1183-1194, 2002.
[12] Foster DJ, Wilson MA. Nature 440:680-683, 2006.
[13] Mank M, Santos AF. Nat Methods 5:805-811, 2008.
[14] Nakashiba T, et al. Neuron 62:781-787, 2009.
[15] Dombeck DA, et al. Neuron 56:43-57, 2007.
[16] Boyden ES, et al. Nat Neurosci 8:1263-1268, 2005.
[17] Zhang F, et al. Nature 446:633-639, 2007.
[18] Tsai HC, et al. Science 324:1080-1084, 2009.
[19] Helmstaedter M, et al. Curr Opin Neurobiol 18:633-641, 2008.
[20] Mishchenko Y, et al. Neuron 67:1009-1020, 2010.
[21] Kravitz AV, et al. Nature 466:622, 2010.
[22] Beverley A, et al. Science 329:1671, 2010.
[23] Kerr JN, et al. J Neurosci 27:13316-13328, 2007.
[24] Kitamura K, et al. Nat Methods 5:61-67, 2008.
[25] Epsztein J, et al. Science 327:474-477, 2010.
[26] Grewe BF. Nat Methods 7:399-405, 2010.
[27] Hu W, et al. Nat Neurosci 12:996-1002, 2009
[28] He S, et al. Neuron 69:120-131, 2011.
[29] Uematsu M, et al. Cereb Cortex 18:315-330, 2008.
[30] Sano Y, et al. J Neurosci 23:9078-9088, 2003.
[31] Scanziani M, et al. Nature 461:930-939, 2009.

◆発生・再生と可塑性【神経系の発達・再生・老化、再生医療等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	神経系の発生、可塑性の基礎研究では、着実に進展しており、Faculty of 1000 で高く評価される論文も多く発表される [1,2] など 世界をリードする研究が為されてきた . 海馬における成体ニューロン新生と PTSD などの精神疾患領域との関連性が明かになってきていることなど [3] 注目に値する研究も少なくない。人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 技術を用いた神経系の再生研究は、世界をリードしている。iPS 細胞を用いた神経幹細胞の誘導とその腫瘍原性についての解析 [4]、マウス脊髄損傷モデルへのマウス [5] およびヒト iPS 細胞、由来の神経幹細胞・前駆細胞移植による機能回復が成功している。また、発達障害や統合失調症について「発生発達仮説」が提唱されており、これまでのリソースを活かして発生後期や発達期における研究を精力的に推進する必要性が指摘されている。
	技術開発水準	◎	→	特筆すべきこととして、マーモセットの優れた繁殖力を活用し、遺伝子改変霊長類動物の作成（しかも生殖細胞系列への遺伝子導入 (germ line transmission) に世界で初めて成功し [6]、脳の発生や高次機能あるいは神経疾患モデルの開発への応用が強く期待されている。その他、条件付ノックアウトマウスの作製、オプトジェネティクス等に関して高い技術水準を誇る。一方、高度な神経機能をアッセイするための新たな行動バッテリーの開発等に関しては進んでいない。神経再生を目指した再生療法の開発は、まず脊髄損傷を対象とした研究開発が進むことが期待されている。
	産業技術力	○	→	全般的に、製薬会社等との連携が不十分。特許開発等の観点を入れたベンチャー企業も圧倒的に少ない。そのような状況において、再生医療領域において新たな動きがみられる。サルの脊髄損傷モデルの開発特許が我が国のみのらず米国などで成立して、企業へのライセンス交渉などが行われている [7, 8] 他、神経系の再生医療の推進・サポートへ、帝人や大日本住友製薬などの大手企業の参入があったことは注目に値する。また、iPS 細胞技術を用いた神経疾患モデルの開発とその創薬への活用は、武田薬品工業、アステラスなどの大手の製薬企業が高い関心を示している。
米国	研究水準	◎	↗	次世代シークエンサーを駆使したゲノム科学、RNA 研究の急速な進展によって神経の発生のメカニズム解明研究が進められるなど、神経発生領域においては、トレンドを作るという意味において、常に世界をリードしている。その原動力となっていることとして、異分野からの研究者の新規参入が多いこと、学部教育の段階から関連する脳神経分野を学べる教育システムの整備などが挙げられる。再生領域における幹細胞研究とその臨床応用においても圧倒的な研究水準の高さを示していることは否定できない。特に注目に値する研究としては、レット症候群のような精神発達障害の分子レベルでの研究が急速に発達してきていることである。疾患研究からメチル化 DNA 結合蛋白質 MeCP2 の L1 トランスポゾンの転移の制御への関与が明かになるなど、臨床から基礎へのフィードバックが生まれるなどの事例もみられる [9]。さらには、germline transmission こそ成功していないが、アカゲザルを用いたトランスジェニック技術の開発が行われている [10]。日本に追従し、マーモセットの遺伝子改変技術に手を挙げる研究機関も表れたほか、アカゲザルのキメラ作成に成功するなど、今後急速に進展していくことが予想され、注意が必要である
	技術開発水準	◎	↗	Optogenetics 技術はかなり応用段階に入っており、種々の研究室で実際に使われている。患者由来細胞からの iPS 細胞樹立とその応用が盛んに行われている [11]。
	産業技術力	◎	↗	新しいシーズに基づく創薬研究が盛んに行われており、Stem Cell による lysozome 酵素欠損症であるバッテン病 [12]、遺伝性ミエリン形成不全症である Pelizaeus-Merbacher 病 [13] へのヒト胎児由来神経幹細胞移植の治験の実施などが世界をリードする展開を示している。統合失調症の「ニューロン新生仮説」に基づくシーズ開拓なども進んでいる [14]。ただし、Geron 社による脊髄損傷を対象としたヒト ES 細胞由来のオリゴデンドロ前駆細胞 GRNOPC1 の移植の治験 (IND) については、2010 年 7 月に FDA から承認され、臨床試験が進んでいたものの、2011 年になって Geron 社が撤退を表明したことから、神経幹細胞研究への企業の参入に今後与える影響が注目される。

欧州	研究水準	○	→	米国とは異なる独自の歴史と文化に基づく研究がおこなわれており、特に英国、スウェーデンなどでは、これまでの学問的の蓄積を活用した独創的な研究成果が着実に積み重ねられている。例えば、スウェーデンでは、パーキンソン病への胎児脳移植のこれまでの実績への反省、洞察 [15, 16] と、それに基盤をおいた多能性幹細胞から誘導したドーパミンニューロンの移植など着実に進展している。また、英国では、神経軸索の伸長とリハビリテーションを組み合わせた治療法の開発を目指した基礎研究の成果が上がっている [17]。全体としては、これまで神経発生を研究していた研究者や、行動薬理学分野の研究者が、ニューロン新生の生理的意義についての研究にシフトするなどの傾向が見られ、出口を見据えた研究への志向性が強くなりつつある。
	技術開発水準	○	→	米国とは異なる独自の戦略がとられているが、この分野に特化した目立った成果は不明である。
	産業技術力	○	→	神経再生領域では、米国 Stem Cells がスイスにて、慢性期の脊髄損傷患者を対象とした、胎児由来神経幹細胞移植の治験を開始する [18]。
中国	研究水準	○	↗	現時点では大方は日米欧の研究水準に及ばないものの上昇傾向にあることは明らかである。上海には、米国 UC Berkely の Mu-ming Poo 教授が所長を務める Institute of Neuroscience が設立され、分子細胞神経科学の領域の基礎研究を含む質の高い研究成果が出始めている [19]。神経発生においては、神経回路形成を中心として、上海をコアとするコミュニティが台頭しており、神経再生に関しては幹細胞研究が盛んに行われている。Tetraploid 補完法による iPS 細胞の全能性の証明 [20] など日米欧の研究グループが成功しなかった研究にも成功している点などは注目に値する。ただし、重点投資を受けている北京や上海の研究機関と地方の大学との研究費の格差は大きく、結果として研究水準のばらつきに繋がっている。
	技術開発水準	○	↗	現状では不十分であるが、今後、海外からの人材参入や企業からの投資が期待され、その場合には伸びしろは大きいと見積もられる。
	産業技術力	○	↗	神経系の再生領域では、数々の臨床研究が準備され、始まりつつあるが、玉石混交の感もある。ただし、中国は臨床応用に力を入れており、特に欧米と類似した治験システムを導入するなど、進歩的な点もある。
韓国	研究水準	○	↗	以前は日米欧の研究水準に及ばなかったが、最近は急速な進展を示している。特に、黄教授によるヒトクローン胚由来 ES 細胞の捏造事件以降の体制の立て直しは目覚ましいものがあり [21]、研究体制は急速に堅実なものになってきている。その成果もあり、ヒト ES 細胞の効率のよいドーパミンニューロンへの誘導法の開発 [22]、アメフラシのシナプス可塑性の分子機構の解析 [23] などに関して、優れた論文を堅実に発表する実績を積んでいる。また、在米の韓国人のグループとの共同研究により、蛋白質を用いた iPS 細胞の作成 [24] など画期的な研究成果もあがってきている。
	技術開発水準	○	↗	基礎研究分野の充実を背景に今後の発展が予想され、注目していく必要がある。
	産業技術力	○	↗	神経系の再生領域では、数々の臨床研究が準備され、始まりつつあるが、玉石混交の感もある。ただし、韓国は臨床応用に力を入れており、特に欧米と類似した治験システムを導入するなど、ある意味我が国より進歩的な点もある。
全体コメント：我が国では、発生・再生と可塑性の基礎研究成果は従前通りあがっている。これに加えて、最近では、幹細胞、iPS 細胞研究技術を駆使した神経再生研究、霊長類疾患モデルを用いた神経再生研究、神経再生、可塑性の視点を取り入れた BMI 技術の臨床応用などの世界をリードする研究が展開されている所や、霊長類の遺伝子改変技術の開発などの躍進は注目に値する。今後、発生の観点を加齢・老化研究に持ち込むことなど、さらなる展開をつづけることで国際的なプレゼンスを示していくことが重要と思われる。米国では、基礎研究においても、幹細胞関連領域、臨床応用、各領域で現在でも圧倒的な研究水準の高さを示していることは否定できない。また、米国では、幹細胞を用いた神経疾患の治験が本格的に開始され、この点は我が国において明らかに立ち後れている。Geron の臨床治験撤退など、研究投資における米国の動向にも注意しながら、国際競争力を高める戦略を見据えた整備が必要と考えられる。欧州においては、独自性の高い研究がおこなわれているが、この分野に関しては技術開発、産業応用との結びつきが他分野に比してやや弱いという現状が明らかになった。一方、中国や韓国ならびにシンガポールの研究水準は、以前は日米欧の研究水準に及ばなかったが、最近は急速な進展を示している。これら東アジア 3 カ国では、基礎研究においても分子生物学、幹細胞生物学、ゲノム科学領域が強く、これらの技術を用いた分子神経生物学、神経系の再生医学の発展をもたらしている。さらにこれら 3 カ国では、臨床応用に力を入れており、特に欧米と類似した治験システムを導入するなど、ある意味我が国より進歩的な点もある。今後我が国も、基礎研究の成果を実用できるように、科学的根拠の充実化と体制の整備を進めて行くともに、欧米のみならずアジア諸国との連携を深めることが望まれる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Kuwako K, et al. Neuron 67:407-421, 2010.
[2] Kaneko N, et al. Neuron 67: 213-223, 2010.
[3] Kitamura T, et al. Cell 39:814-827, 2009.
[4] Miura K, et al.Nature Biotechnol 27:743-745, 2009.
[5] Tsuji O, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:12704-12709, 2010.
[6] Sasaki E, et al. Nature 459:523-527, 2009.
[7] 発明の名称：脊髄損傷サルモデルの作成法及びその利用方法 日本特許登録済，慶應義塾 JST
[8] Title: Constructing spinal injury model monkey as human spinal injury model to evaluate therapeutic effects of remedies for spinal injury in-cluding transplantation of human nerve stem cells Patent Number: US-7,753,054-B2 (issued) Assignee: Japan Sci & Technology Corp; Keio Univ Date: 13 Jul 2010 (issued)
[9] Muotri AR, et al. Nature 468:443-446, 2010.
[10] Yang SH, et al. Nature 453:921-924, 2008.
[11] Tachibana M, et al. Cell in press (doi:10.1016/j.cell.2011.12.007)
[12] Marchetto MC, et al. Cell 143:527-539, 2010.
[13] Tamaki SJ, et al. Cell Stem Cell 5: 310-319, 2009.
[14] Pelizaues-Merzbacher 病への神経幹細胞移植治験について　Stem Cell 社 HP より http://www.stemcellsinc.com/Therapeutic-Programs/ PMD.htm
[15] Pieper AA, et al. Cell 142：39-51, 2010
[16] Winkler C, Trends Neurosci 28:86-92, 2005.
[17] Li JY, et al. Nat Med 14:501-503, 2008.
[18] Garc スイスにおける脊髄損傷への神経幹細胞移植治療の治験について　Stem Cell 社 HP より http://www.stemcellsinc.com/Therapeutic-Programs/Spinal-Cord-Injury.htm
[20] Hu W, et al. Nat Neurosci 12:996-1002, 2009.
[21] Zhao XY, et al. Nature 461:86-90, 2009.
[22] Kim KS. Stem Cells 25:1336, 2007.
[23] Cho MS, et al. Nat Protoc 3:1888-1894, 2008.
[24] Lee YS, et al. Proc Natl Acad Sci USA 106:14634-14639, 2009.
[25] Kim D, et al. Cell Stem Cell 4:472-476, 2009.

◆自律機能、内分泌の調節【神経内分泌、自律神経・植物機能、睡眠・概日リズム等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	量的には多くの論文が発表されているもののブレークスルーにつながる大発見がみられてこなかった。しかし、基礎研究水準は高く、2007 年、2009 年、2011 年には当該中綱目に関する国際学会が日本において開催されている [1,2,3,4]。時計遺伝子のクローニング、網羅的時計遺伝子発現解析、発光レポーターイメージング、遺伝子転写によらないリン酸化酵素と ATP によるリズム発振の発見などの蓄積を持ち、近年は、温度による周期変化を抑制する温度補償性の分子メカニズム [5] など、ポストゲノム研究でも高い国際競争力を示し始めている。概日リズム研究では、時間隔離実験室と実験ノウハウを有する北海道大が国際的にも高い研究水準を誇る [6]。また、時計遺伝子研究、遺伝子によらない蛋白・振動体ネットワークによるリズム発振や温度補償性 [7] などで独創的な研究成果がみられる。その他、オレキシンやプロスタグランジンなど脳内液性伝達物質の機能解明による、睡眠・覚醒を制御する物質のオプトジェネティクな操作や脳内ネットワーク解析でトップレベルにある [8,9,10] 。
	技術開発水準	○	↗	生物発光レポーター技術、経時的イメージングなど、我が国の得意分野では優位に研究が展開されている。一方、多くの大学で技術職が廃止され、任期付教員やポスドクに頼る研究体制のため研究現場の技術開発と維持、伝達に支障を来している。また、経済状況の悪化を反映し各種メーカーの機器開発に対する意欲と資金が低下している。
	産業技術力	△	→	概日リズム・睡眠研究では、発光イメージング、長期タイムラプス、睡眠脳波解析機器などで優位性を保ち、商業ベースにのる機器の発売では米国に先行してきたが [11,12,13]、長引く不況でメーカーの技術開発力の低下が危ぶまれる。睡眠研究では、我が国が開発したメラトニン受容体作動薬（ラメルテオン）が、生理的作用機序による新たな睡眠導入剤として発売され生理的な睡眠導入剤として定着しつつあり [14]、うつ症状の改善の報告も増えている。
米国	研究水準	◎	↗	大学・公的機関における基礎研究のレベルは非常に高く、厚い研究者層に支えられ量質ともに世界をリードしている。哺乳類の生物時計「視交叉上核」の神経ネットワークによる体温周期への不応性維持の発見 [15] など、注目を集める報告がなされているほか、ショウジョウバエ・ゼブラフィッシュなどのモデル動物と哺乳類の協調のとれた研究が行われている。時計遺伝子障害の多くが特徴的な代謝障害を示すことから、ここ数年、生物時計による糖・脂質代謝調節の研究が集中している [16,17]。かつて、米国では 1990 年における睡眠障害による直接的な経済的損失は約 160 億ドルと報告され、Wake Up America と題する米国民の睡眠に関する 10 年計画の大規模調査・研究が 1993 年から実施された。このようなプログラムの後押しを受け、現在も国家レベルでのリズム・睡眠研究が展開中である [18,19]。しかし、重点投資を受けられない研究室との格差は拡大しており、以前のような圧倒的な総合力は見られなくなった。
	技術開発水準	◎	↗	研究者層の厚さ、領域の幅の広さを反映し、技術開発水準は、リズム・睡眠研究とも非常に高い。メガファーマとの共同研究によるリズム調節薬の網羅探索 [20]、新たな光感受性タンパクによる睡眠制御研究 [21] など、分子レベルでの技術開発の高さと、応用研究に役立てるシステムに圧倒的強みを見せる。
	産業技術力	○	↗	新規技術の製品化に関しては、積極的な産学連携、少数の目的に特化した小回りのきくベンチャー企業の参入で、研究者のアイディアが速やかに機器・ソフトに反映させるシステムにより、研究者を下支えししている。睡眠・リズム作動薬創薬のための網羅的研究もメガファーマの研究施設が大学との共同研究を効率的に推し進めている。

欧州	研究水準	◎	→	EU を中心とした大型科学研究費により欧州全体で研究水準の維持・上昇を目指す姿勢がみえる。ローレンツ、フォン・フリッシュらの伝統をひく生態学やフィールド研究に時計遺伝子レベルの手法を加える独自の研究を進め、特に、生態学、季節性変動、インターネットを用いたヒト概日リズムデータベース作成とその展開（年齢・性別のみならず、緯度・経度、季節、都市郡部差、季節差、人種・地域差など様々な視点からの大量解析でヒトの睡眠・リズムの実態を解明 ）をはじめ [22]、時間医療の実践 [追加 e] さらには、視交叉上核におけるペプチドや液性因子の機能解明 [23]、数学者グループによる実験研究への支援体制 [追加 f] など、得意領域に研究費とマンパワーを集中させる方式でトップレベルの維持を図る研究室が多く、2011 年には英国の若手がほ乳類で初めて転写を伴わない概日リズム発振を発見するなど [24] めざましい進展が見られる。大学･公的機関における基礎研究のレベルは高い。ただし、国によってかなりの格差がある。英国、ドイツは質的に非常に高いレベルを保っており、英国ブリストール大学からの研究は世界をリードしている。また、2005 年には国際自律神経科学学会がフランスで開催された [25] 。
	技術開発水準	○	→	米国との直接競争を避けた独自のアイディアによる技術開発が目立つ。技術開発においても、研究者の欧州内の自由な移動を反映して EU 全体での底上げを図っている。
	産業技術力	△	→	欧州を中心としたメガファーマの大規模データベースを用いた創薬研究は、リズム睡眠研究にも及んでいる。睡眠障害のための照明設備やセンサー付インテリジェントベッドなど一般向け不眠・リズム障害治療機器の開発が盛んで、フィリップス社などの大企業では、独自の睡眠調査研究や一般向けアピールなどにも熱心である [26]。
中国	研究水準	△	→	自律神経・植物機能に関しての研究では、量質ともに日米欧は大きな隔たりがある。しかし、時に質的に良い論文が見られることも増え、研究成果が上昇しているのがわかる。他の分野では海外人材の呼び戻しがあると聞くが、現時点では、中国本土における研究者数は圧倒的に少なく､リズム･睡眠研究で目立った成果はあがっていない。しかし､トップジャーナルの第一著者の多くを中国出身者が占め、経済発展の著しい母国への U ターンが始まっていることから、短期間に爆発的に研究が発展する可能性を秘めており、今後の動向には注意が必要である
	技術開発水準	×	→	現状では、国内技術開発水準は未発達であるが、経済力と人口を考慮すると、急速な発展が予測される。
	産業技術力	×	→	現状では、国内技術開発水準は未発達であるが、経済力と人口を考慮すると、急速な発展が予測される。
韓国	研究水準	△	↗	2006 年に第 6 回アジア・オセアニア生理学会が開催されるなどこの分野への関心は高い [27]。2010 年の韓国生理学会では、総演題数 204 題のうち、イオンチャネルに関する演題は 62 題と大勢を占めた一方、自律神経・植物機能に関する演題は少なく、研究者層も薄いと考えられる [28]。ただし、リズム研究に関しては、分子レベル、神経生理レベルで、米国・日本に肩を並べる研究室も存在しており、欧米で研究している多数の韓国出身者の存在を考慮すると、今後の発展が予測される。
	技術開発水準	△	→	現状では独自の技術開発は進んでいないが、一部大手企業の技術開発力と市場開拓力を考慮すると今後の発展が予測される。
	産業技術力	△	→	現状では独自の技術開発は進んでいないが、一部大手企業の技術開発力と市場開拓力を考慮すると今後の発展が予測される。
台湾	研究水準	○	↗	台湾では、台湾や香港出身で米国の大学教授になっている研究者を呼び戻し、台湾と米国の大学教授を兼任させている。このため、台湾からの自律神経・植物機能に関しての研究は短時間で飛躍的に質が上昇している。2007 年に IBRO（国際脳研究機構）のサテライトシンポジウム「自律神経系の生理学と病態生理学」が台湾神経科学学会大会と合同で開催された [29]。また、2011 年に第 7 回アジア・オセアニア生理学会を、中枢性循環調節を研究分野とする J.Y.H. Chan が会長として開催するなどこの分野への関心は高い [30]。量的には研究論文数は少ないものの、質は以前とは比べものにならないくらい上昇している。
	技術開発水準	－	－	目立った傾向を見聞きしない
	産業技術力	－	－	目立った傾向を見聞きしない。

豪州	研究水準	◎	→	国際自律神経科学学会については 2009 年を直近に 2 回の大会を開催し [31]、事務局もオーストラリアにあることより、この分野で量質ともに基礎研究のレベルがかなり高いことが伺える。特に中枢性循環調節の分野は世界をリードする研究者を擁している。また、シドニー大学では交感神経の脳内起源である延髄吻側腹外側部が同定され、貢献が大きい。
	技術開発水準	−	−	目立った傾向を見聞きしない。
	産業技術力	−	−	目立った傾向を見聞きしない。
ブラジル	研究水準	○	↗	2011 年 9 月に国際自律神経科学学会が開催されるなど、この分野に対する関心が高まっている。また、2017 年には国際生理学会が開催されることも決定している。自律神経・植物機能の研究で無麻酔、無拘束で実験を行うなど、特殊な技術を持った研究者がおり、量的には多くなくとも特殊な技術で世界をリードしつつある。
	技術開発水準	−	−	目立った傾向を見聞きしない。
	産業技術力	−	−	目立った傾向を見聞きしない。
全体コメント：全体的な傾向として、米国が連邦政府主導の課題解決型研究の推進によって、研究者層の厚さ、研究者間の競争と協調、迅速で柔軟な産学連携など優位性を保っているが、欧州、日本は独自色を出した研究成果によって国際的なプレゼンスを示していることがわかった。また、この分野においてはブラジルが高い国際競争力を有することが特色と言える。国際自律神経科学学会の機関紙である Autonomic Neuroscience Basic & Clinical [32] の過去 1,304 編の論文の国別の論文数を調べてみると、国際共同研究を行って複数の国にまたがっている論文も存在するが、当該ジャーナルの主な国の発表論文数は日本 234 編、米国 481 編、中国 42 編、韓国 10 編、台湾 31 編、オーストラリア 82 編、ブラジル 112 編、そして欧州全体（英国 104 編、ドイツ 48 編、フランス 49 編、イタリア 43 編、スウェーデン 31 編、スペイン 15 編）290 編であった（2011 年 11 月現在）。このことより、自律神経・植物機能の研究分野の量的な勢力としては、米国、欧州、日本、ブラジル、オーストラリア、中国、台湾、韓国がだいたいの順序と考えるのが妥当と思われる。全般的に我が国においては量的な水準は高いものの、質の上でさらなる発展が望まれる。その他、我が国の小児を含む総全人口の約 20% は睡眠に何らかの問題を抱えている背景や [33]、睡眠時間の短縮化傾向と、糖尿病・心血管障害・うつ病などの誘因としての睡眠障害に対する危機感などから、基礎・臨床・社会医学研究者が「睡眠学」という大きな枠組みの中で総合的に睡眠研究に取り組みはじめている。アジアにおいては、国レベルでの顕著な活躍は見当たらないものの、トップジャーナルの第一著者の多くを占める中国系研究者や、台頭著しい韓国人研究者の U ターン傾向を考慮すると、近い将来大きく発展することが予測される。韓国、香港、シンガポールなど、経済発展の著しい国と地域においては、我が国同様、睡眠時間の著しい減少、夜型化が問題となっている [34]。これらの国々では、発展途上段階では、無視され、犠牲にされてきた睡眠や生活リズムに向き合う時期が到来したと考えられ、基礎・臨床・疫学研究のいずれもの発展が予想される。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Autonomic Neuroscience Basic & Clinical 135, 2007.
[2] Maeda M, et al. Basic & Clinical 142:81, 2008.
[3] The Journal of Physiological Sciences 59 (Suppl 1), 2009.
[4] Sleep Biol Rhythm 9:1933-421, 2011.
[5] Yamanaka Y, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 298:R681-R691, 2010.
[6] Isojima Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA 106:15744-15749, 2009.
[7] Sakurai T, Ann N Y Acad Sci 1200:149-161, 2010.
[8] Tsunematsu T, et al. J Neurosci 31:10529-10539, 2011.
[9] 64 点細胞外電位記録システム　http://www.med64.com/
[10] 発光イメージングシステム LV200
http://www.olympus.co.jp/jp/lisg/bio-micro/product/lv200/index.cfm
[11] シングルセルレベル発光イメージャー　セルグラフ
http://www.atto.co.jp/pdf/ab-3000b%20Cellgraph.pdf
[12] Yukuhiro N, Pandi-Perumal SR, et al. Nat Clin Pract Neurol 3:221-228, 2007.

[13] Buhr ED, et al. Science 330:379-385, 2010.
[14] Ramsey KM, Bass J. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2011 Sep 2.
[15] Bray MS, Young ME. The Journal of Biological Chemistry 286:11883-11889, 2011.
[16] http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/sleep/res_plan/index.html
[17] Venkatraman V. J Nueorosci 31:3712-3718, 2011.
[18] Zhang EE, et al. Cell 139:199-210, 2009
[19] Adamantidis AR, et al. Nature 450:420-424, 2007.
[20] Roenneberg T, Merrow M. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 72:293-299, 2007.
[21] Innominato PF et al. Cancer Res 69:4700-4007, 2009.
[22] Maywood ES, et al. Proc Natl Acad Sci USA 108:14306-14311, 2011.
[23] Granada A et al. Methods Enzymol 454:1-27, 2009.
[24] O'Neill, JS, and Reddy AK. Circadian clocks in human red blood cells. Nature 469:498-503, 2011.
[25] Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 119(2), 2005.
[26] Philips sense and simplicity, Home Healthcare Solutions. http://www.philips.com/shared/assets/Downloadablefile/Investor/12_spence_070509.pdf, http://www.philips.com/shared/assets/Downloadablefile/Investor/06_miclot_20080516.pdf
[27] FAOPS 2006 (The 6th Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies), Seoul, Korea, Abstracts, 2006.
[28] The Korean Journal of Physiology & Pharmacology 14 (Suppl I: pp. S171, 2010.
[29] International Brain Research Organization (IBRO) 2007 Congress Sa-tellite Meeting. S11 Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System, Hualien, Taiwan, Program, 2007.
[30] 7th FAOPS Congress Abstract (The 7th Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies), Taipei, Taiwan, 2011.
[31] Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical 149(1-2), 2009.
[32] http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/506089/description
[33] Liu X, et al. Psychiatry Research 93:1-11, 2000.
[34] AC Nielsen report, Consumers in Asia Pacific. Our sleeping patterns 2nd half 2004. http://jp.nielsen.com/news/20050228_1.shtml

◆感覚・運動系【感覚・知覚・注意、感覚運動統合、連合野機能、運動制御等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	感覚系・運動系の研究は長年の蓄積もあり、国際的競争力も高い。特に知覚や注意に関係する連合野機能や運動連合野、高次視覚野の研究では、国際的に高い評価の得られる成果があがっている [1,2,3,4,5,6]。その反面、低次感覚皮質（non-human primate を対象とした前庭、体性感覚、聴覚系など）、一次運動野などの研究は手薄になっている感がある。運動制御の研究では、小脳の研究が運動学習に特化し、基底核の研究が報酬、動機付けなど認知系の方向に向かう傾向があり、純粋な運動制御の研究は減少の傾向がある。ナショナルバイオリソースプロジェクトにより、ニホンザルを含む研究に必要な生物学的資源は整備されつつある [7]。
	技術開発水準	○	→	脳波計の日本光電、NIRS の島津、日立など非侵襲脳計測機器の開発には高い技術力があるが、非侵襲脳計測機器の中でも fMRI や MEG 用機器開発では遅れている。特に、新規テクノロジー開発では日本は大きく立ち遅れている。電気生理研究に用いるマルチ電極やスパイクソータなどの最先端デバイスは海外の企業から輸入したものが大半という現状で、産業化に結びつくような発展的・派生的に生じる新分野の開拓や産学連携の体制づくりが進んでいない。
	産業技術力	○	→	非侵襲脳計測など大型機器の開発には高い産業技術力が認められるが、大量生産によるコストダウンを目指す志向が強い。一方、神経生理学に必要なマニピュレーターなど、ミクロン単位で動作する機器は世界のトップレベルにあり、遺伝子関連機器にもこの高い技術が応用されている。しかし、急速な変化と新たな展開がある電気生理学的研究技術に関しては個々の研究室では優れた技術力が有しているものの、それを汎用化し、市場に出すようなベンチャーに発展しておらず、産業として成り立っているとはいえない。多くの研究の現場で今後必要とされるような小規模のベンチャーなどによる高いレベルでのオンリーワン技術を提供できる国内企業がほとんどないか、あっても極めて高価であり、普及にはなお時間を要すると思われる。
米国	研究水準	◎	→	幅広い研究分野に、層の厚い研究者が取り組んでおり、世界の研究をリードしている。研究成果発信の中核である雑誌（Neuron, Nature Neuroscience, J. Neuroscience, J. Neurophysiology など）や最大規模の学会 Society for Neuroscience も米国に帰属しており、この分野の研究の方向性に強い影響力を持つ。米国ではヒト脳内から課題遂行中のニューロン記録が行われており [9,10,11]、non-human primate を対象とした実験や、ヒトの非侵襲脳計測による研究の限界をこえ、高次脳機能や精神疾患を考える上で興味深い結果が出てきている。特に、チャネルロドプシンの選択的細胞への発現による光刺激技術など、最先端の遺伝子改変技術を駆使した研究の発展では世界を大きく引き離している [12,13]。
	技術開発水準	◎	→	研究を進展させる新しいテクノロジーが分子生物学を含めた多岐にわたる領域で開発されつつある。マルチ電極やスパイクソータなどの最新機器や解析用ソフトウェアの多くが米国製であり、これらの多くが大学との産学連携やベンチャーで盛んに行われている。また、非侵襲脳計測用大型機器の開発技術水準も高い。また、あらゆる分野で米国製のウィンドウズや UNIX 等を基本 OS とするコンピューター（PC）が使われており、これ無くしてすでに研究は成立しなくなっている。
	産業技術力	◎	→	遺伝子改変技術のみならず、大型研究機器、およびベンチャーによる特定の研究のために特化した多様な技術開発が行われている。ここには軍事産業や宇宙産業で開発された特殊技術の転用例が含まれている。また、遺伝子治療の基礎技術等をもとに、光刺激法における遺伝子導入のための信頼性の高いウイルスベクターもコマーシャルベースに乗るに至っている。非侵襲計測機器に関しては、fMRI 装置としては、GE 社、MEG 装置としては BTI の評価が高い。製品化されているマルチ電極やスパイクソータなど新しい電気生理学的技術に関しては Plexon、Neuronexus が、また課題実行システムでは Reflecting Computer などが知られている。

欧州	研究水準	○	→	特にシステム脳科学に必要な霊長類を含む動物実験を行うことが困難な状況が、英国やドイツ、および北欧などで発生している。そのため、欧州圏全体や国によって統一的な大目標を掲げたトップダウンの研究体制というより、個々の大学、研究所で特色のあるテーマを掲げた研究が行われている。ドイツの Logothetis 研究室や英国における機能的 MRI によるヒト脳の研究 [14] などは世界の全体のトップクラスの水準にあるが、欧州全体でみると、研究レベルは横ばいないし低下傾向にある。
	技術開発水準	◎	→	fMRI 装置、MEG 装置などの非侵襲脳計測用大型機器の開発技術水準は高い。特に、ドイツは実験用 MRI に高い技術開発能力を有しており、小動物用 16.4T の MRI は世界最高性能を有している [15]。また、ヒトを対象とした行動解析装置の技術開発のレベルも高い。BMI 技術開発は欧州各地で行われており、BMI 技術による手指を含む人工義手が作成されるなどしている。イスラエルでは産学が一体となりオプティカル・レコーディングやマルチ・レコーディングの最先端技術を開発している。
	産業技術力	◎	→	fMRI 装置としてはシーメンス（独）、フィリップス（オランダ）、MEG 装置としてはフィンランドの Neuromag の評価が高い。非侵襲の三次元動作解析装置開発として QUALISYS（スウェーデン）、眼球運動計測装置開発として Tobii（スウェーデン）、などが知られている。また、遺伝子改変動物の開発レベルは英国が世界トップクラスである。ニューロン活動のマルチレコーディングに必要なさまざまな最先端機器が Alpha-Omega(イスラエル) によって商品化されている。
中国	研究水準	△	↗	最近の経済発展を背景にして、特に米国を中心とした外国への留学者に対し、その業績を研究環境や給与に反映させた形での呼び戻し政策が行われている。現在は特に発達などの分子レベルでの神経生物学的研究が主体であり、いわゆるシステム脳科学領域の研究レベルは日本や欧米に劣っている。しかし、外国からの頭脳流入と多額の資金投入により、近い将来に急激な研究レベルの上昇の起こる可能性がある。
	技術開発水準	△	↗	神経科学に関する限り、現状では中国発の特記すべき技術開発はほとんどないと思われる。しかし、最近の経済発展を背景にして、予算の投入が始まっており、革新的技術開発のポテンシャルを十分擁している。
	産業技術力	△	↗	外国企業の進出と国内の経済発展を背景にして、中国全体の産業技術力は日々高まっていると思われ、単にコスト削減のための技術改良のみならず、新しい技術開発が行われている。神経科学に関する特記すべき技術開発は未だ顕在化していないが、MRI 装置の国産化が始まった [16]。また、霊長類（アカゲザルなど）の大規模コロニーの設立など、インフラが拡充しつつあり、日本で実験用リソースとして流通しているアカゲザルの大半は中国産である [17]。
韓国	研究水準	△	↗	1998 年に制定した脳研究促進法により脳研究に予算を投入し [18]。この分野の研究にも少し成果が出始めてきた [19]。しかし、現在は国家プロジェクトとして遺伝子および再生医療研究に大きな力点が置かれており、研究者数が少ないとともに、オリジナリティーの高い研究は乏しい。しかし、米国において世界トップクラスの研究を行なっている韓国系研究者の呼び戻しなどの政策をとった場合には、研究水準の上昇が可能と思われる。 脳研究国策研究機関の「韓国脳研究院」が大邱（テグ）に、約 1600 億ウォンの投入で設立されることとなったことも [20]、研究水準の上昇を示唆する。
	技術開発水準	△	↗	脳科学研究の新展開をもたらすような新しいテクノロジーによる研究技術開発例は少ないが、PET-MRI Hybrid System の開発を進めている [21]。
	産業技術力	△	↗	日本と同様に、個々の産業技術力は高いものがあるが、特に企業は大量生産によるコストダウンを目指すものであり、多くの研究の現場で今後必要とされるような小規模のベンチャーなどによる高いレベルでのオンリーワン技術はほとんどない。

全体コメント：感覚運動系の基礎研究は哺乳動物を用いた生理学的および解剖学的手法と、ヒト脳活動の非侵襲的イメージング技術の発達などを中心に発展してきた。その傾向は特定の遺伝子のノックアウトあるいはノックイン動物（大半がげっ歯類）の作成技術の確立により、行動解析と脳スライスでの神経生理学的手法を用いてさらに進展した。最近、特定の分子を発現する神経細胞にチャネルロドプシンを導入し、光刺激による選択的興奮（あるいは抑制）をミリ秒以下の単位で行えるようになり、この方法がげっ歯類の感覚運動系のみならず、ヒトの精神活動やその疾患に直結する高次脳機能の解明へのブレイクスルーになるものとして極めて注目される。国・地域別に見てみると、米国が厚い研究者層と予算のサポートで、この研究分野全般で世界の研究をリードしていることに変わりはない。欧州と日本を比較すると、いくつかのテーマの研究でレベルの高い成果が出ている点に共通性がみられるが、臨床医学と密接に結びついた形で行われる基礎研究に優れた成果が見られ、この点はこの分野の日本の研究には欠けている。世界的に霊長類を用いた研究環境が厳しさを増す中で、日本は相対的に研究が行いやすい研究環境に恵まれているとともに、研究者の質が高いことが挙げられる。しかし、近年の少子化と就職難などの社会情勢の変化に加え、特に医学部における卒後臨床研修必修化などの影響で、次の世代の担い手となる若手研究者の参加や育成が進んでいないことに重大な危惧がある。中国本土の感覚運動に関する研究のレベルはまだ低いが、米国における研究の実質的な担い手の多くが中国系米国人および中国人で占められつつあり、トップジャーナルの著者の構成比に如実に表れている。また、蘇州に米国を基盤とする Cold Spring Harbor のアジア拠点が建設され、脳神経科学の国際会議も開催されていることから、今後の研究水準の推移に注目する必要がある [22]。他、中東イスラエルにおいても神経科学に特化した産業技術開発が大学との共同開発で行われている。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Koida K, Komatsu H. Nature Neurosci 10:108-116, 2007.
[2] Mita A, et al. Nature Neurosci 12:502-507, 2009.
[3] Sasaki R, Uka T. Neuron 62:147-157, 2009.
[4] Morishima Y, et al. Nature Neurosci 12:85-91, 2008.
[5] Kamigaki T, et al. Neuron 61:941-951, 2009.
[6] Hikida T, et al. Neuron 66:896-907, 2010.
[7] http://www.macaque.nips.ac.jp
[8] Cyranoski D. Nature 469:148-149, 2011
[9] Logothetis NK, Philos Trans R Soc Biol Sci 357: 1003-1037, 2002
[10] Cerf M, et al. Nature 467:1104-1108, 2010.
[11] Mukamel R, et al. Current Biology 20: 750-756, 2010.
[12] Fried I, et al. Neuron 69:548-562
[13] Kravitz AV, et al. Nature 466:622-626, 2010.
[14] Han X, et al. Neuron 62:191-198, 2009.
[15] http://www.kyb.mpg.de/mr/projects.html
[16] http://www.spc.jst.go.jp/news/100404/topic_2_05.htm
[17] Cyranoski D. Nature 424:239-240, 2003.
[18] http://www.koreabrand.net/jp/know/know_view.do?SEQ=1317&CATE_CD=0011
[19] Lee J, et al. J Neurophysiol 104:2556-2572, 2010.
[20] http://japanese.donga.com/srv/service.php3?biid=2011060433848
[21] http://nri.gachon.ac.kr/d_03_e.html
[22] http://meetings.cshl.edu/CSHAsia/neusymp10.html

◆高次脳機能・行動の神経基盤【情動・本能、認知神経科学、社会性脳科学、報酬系・行動制御等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	非侵襲イメージング手法を用いた認知神経科学研究では、霊長類を用いたユニットレコーディング、計算論等の関連分野研究が行われてきたこともあり、世界に伍した研究が出てきた [1,2]。神経経済学や社会性脳科学のような、従来の非侵襲イメージング手法を用いた認知神経科学研究の枠組みを超える融合領域研究に関しては、欧米から遅れをとっているものの、要素研究（ヒトの社会性情動、動機づけに基づく意思決定など）に関しては、多様な分野からの若手の参画が進み、質の高い研究が進んでいる [3,4,5]。実験心理学や計算論的神経科学等からの参画や若手研究者への支援が進めば今後の水準の上昇が期待できる。また、MD を持つ基礎研究者の確保も課題。一施設当たりの大型装置の台数や研究者数は欧米に比べて少ないが、その分独自色のつよい研究が展開されている。また、学術会議大型研究計画のマスタープランとして採用された WISH プログラム [6] など、実験心理学研究への国レベルの支援も開始された。2011 年 8 月には、熊本県宇土に京都大学野生動物研究センター熊本サンクチュアリが設立され、ボノボを含む大型霊長類を使った高次認知機能研究が計画されている。
	技術開発水準	○	↗	我が国にて独自の発展を遂げている近赤外分光法（NIRS）などの技術に関しては、基礎研究による知見の蓄積がさらに求められている [7]。機能的磁気共鳴画像法（fMRI）や脳磁図（MEG）では、臨床用の装置としての開発に成果をあげているが（東芝、横河など）、研究用としての普及にはソフトウェア開発が課題となっている。国内の 3 テスラ以上の高磁場MR装置（100 数十台）のうち日本製のものは臨床用が 10 台程度（東芝）、MEG に関しても横河製が臨床用に 15 台程度稼働しているにとどまる。ニューロエコノミクス・ニューロマーケティングなど基礎研究の成果にもとづく応用研究への関心は高く、神経経済学や神経政治学の成果も出始めた [4,8]。
	産業技術力	△	→	近赤外分光法（NIRS）に関しては製品化が先行し（島津、日立等）商業ベースで過度に普及している傾向があり、その信頼性・安定性についての研究が平行してなされている [9]。ニューロマーケティングなどは産業側の潜在的需要が大きく見込まれるが、北米に比べ、ベンチャー企業などによってこれを技術面から産業化する取り組みは顕著でない。ただし、脳神経科学を利用した商品開発などへの利用に関する企業の関心は高く、大手広告代理店やメーカー企業が参画した応用脳科学コンソーシアムが立ち上がった [10]。企業と大学の共同研究もはじまり、実用化について検討が進んでいるが、その成功まではまだ時間がかかると推察される。
米国	研究水準	◎	↗	新しい技術の開発、特に遺伝子技術のシステム神経科学への導入など、圧倒的な研究者人口と柔軟な教育システムにより、世界を牽引する位置は揺るがない。マサチューセッツ総合病院（MGH）、米国立衛生研究所（NIH）といった、大規模研究施設が、基礎から応用まで一貫したハードウェア開発、シークエンス等ソフトウェア開発に取り組んでいる [11,12,13]。学際的高次脳機能研究も、カリフォルニア工科大やニューヨーク大学、デューク大学など新たな拠点が新しい研究を牽引している。ニューロマーケティングに関する関心も高く [14]、学問領域、研究機関を超えた共同研究が盛んになってきており、神経科学者が企業で研究を行うケースも増加している。研究は人間の社会行動に広くおよび、宗教の神経科学研究等も行われている。動物実験についても圧倒的な優位を示しており、認知機能や学習機能分野への遺伝子改変技術の導入も進んでおり、ウイルスベクターを使ったオプトジェネティクス実験をマカクザルで行った研究 [15] が発表されている。
	技術開発水準	◎	↗	マルチ電極や実験制御用ソフトウェアなどの開発を行う企業の技術開発力は大きく日本への輸出も多い。国際学会等でも中心的な役割をはたしている。MR 装置に関しては、NIH や MGH といった大規模研究施設を利用して研究開発が行われている。MRI の新規シークエンスの開発などが着実に進んでおり、臨床面などにもその技術が順次導入されている。
	産業技術力	○	↗	MR 装置に関しては、GE 社がリード。また、ベンチャー企業の設立に関して、人材ベースのボトムアップ的産業技術力には特筆すべき部分がある。Neurofocus、Buyology などニューロマーケティング専門のリーサーチコンサルティング会社などが、実際に脳波や fMRI などの脳情報をもとにした無意識な意思決定を利用したマーケティング事業を展開している。ただし、科学技術の発展にたいする貢献や実用性については、現時点では疑問が残るものも多い。

欧州	研究水準	◎	↗	英国、ドイツ、フランスなどがこの分野をリードし、米国と比肩する水準にあるが、他の国も追従している。古くからの心理学・認知科学の流れを生かして現在も水準の高い先進的な研究が見られる。各国がリソースを集約した研究施設、大学などで特徴のある研究を進めている。認知・社会性神経科学については、計算論的手法を活用した研究が目立ってきており、英国の Oxford 大学、UCL、ドイツの Max Planck 研究所の他、ポルトガルの Champalimaud Neuroscience Programme[15,16] がその主体である。英国の UCL やフランスの NeuroSpin 等、中核をなす研究機関が多いことが特徴 [17,18]。これらの研究機関では米国以上に海外からの留学生を巧みに取り入れることに成功している印象である。
	技術開発水準	◎	↗	安定性の確保など、リスク対策的な技術開発も含めて高い水準にある。MRI、fMRI については、ドイツのシーメンス社が、ハード面の技術で突出しているが、ソフト開発やハードの改良などについても、研究拠点と密接な情報交換・研究サポートを行っており、研究環境の整備につながっている。英国の UCL、フランスの NeuroSpin、ドイツの Max Planck 等の技術開発も担う研究拠点がある。新規開発に関しては、EEG の fMRI 撮像環境での計測装置（ニューロコン）、EEG の TMS 使用環境での計測装置（ネクスティム）、fMRI と陽電子撮像法（PET）の同時計測（シーメンス）、ハイブリッド MEG-MRI（AALTO 大）等、盛んにおこなわれ、ラボラトリー社など脳波等生体信号などを用いた潜在的意思決定等、認知神経科学の応用研究への展開も観られる。その他、製薬系の企業による報酬や本能に基づく行動と薬理学的研究も行なわれている。
	産業技術力	○	→	シーメンスが研究用 MR 装置、エレクタが MEG 装置の製品化でそれぞれリードしている他、脳波を使ったニューロフィードバックや BMI 機器の産業化などに動きがみられ、学際的国際ネットワークをベースにした産業技術力を発揮している。
中国	研究水準	△	↗	専門誌への投稿は米国や欧州との共同研究が多く、独自な研究はそれほど多くはない。ただし、近年、中国科学院をはじめとして、中国発の論文が発信され、中国人研究者が中心となって発刊された Cognitive neurodynamics[19] も impact factor が 2 を超える（2009 年）など、研究推進を支える環境が整いはじめている。臨床用の 3 テスラ以上の高磁場 MR 装置については普及が進んでおり、海外留学者の呼び戻し政策などによって、今後高いレベルでの科学・技術を発展するための素地は整いつつあると考えられる。2010 年には Cold Spring Harbour Asia[20] の誘致に成功し、組織的なレクチャーコースも始まった。上海の中国科学院神経科学研究所では、マカクザルを使った高次脳機能研究も計画されている。
	技術開発水準	—	—	近年、当該分野への進出が進んでいるようであるが、論文が散見される程度で当該分野での注目すべき発展は見受けられない、
	産業技術力	△	↗	低価格な商品の開発を通して、技術を普及させる産業が散見される。これは底上げには大きな効果が期待され、今後の発展に注目する必要がある。
韓国	研究水準	△	↗	カチョン医科大学 [21] など、一部の大学では、高磁場の MRI や PET との融合機など意欲的に新技術の導入を行っているところがあるが、高次脳機能研究については、組織的な成果や独自の研究展開などがみられるには至っていない。学会発表や専門誌への投稿も米国や欧州との共同研究が多い。しかし、韓国出身の認知神経科学者の米国での活躍や報酬に基づく意思決定の神経基盤の研究 [22] など IF の高い論文などを勘案すると、研究水準は上昇傾向にあり、今後の動向に注目する必要がある。
	技術開発水準	△	↗	MRI や PET などの技術開発に関しては注目すべき点がある。技術開発と研究、教育が結びついており、貴重な人材が育つインフラが整っている。国ベースではなく、私立の機関にもこのような傾向が見られ、今後の動向に注目する必要がある。
	産業技術力	○	↗	超高磁場の MRI などの開発、産業化に積極的であり、国際連携も進んでいる印象がある。

全体コメント：全体としては、欧米がリードし、日本が追い、他のアジア諸国は準備段階にあるという構図が見られる。研究の潮流としては、情動・社会性・報酬などのテーマに着目した学際研究が盛んになり、専門誌の創刊が相次いでいる。また、基礎研究だけではなく、発達障害や神経・精神疾患の研究など臨床的側面を含めた研究や計算論脳科学との融合研究が盛んになる傾向が見受けられる。方法論的には、MRI や PET を単独で用いる研究だけでなく、脳波（EEG / ERP）、脳磁図（MEG）などを併用することにより、神経回路の機能を探ろうとする研究や、オキシトシンなどホルモンや薬物と組み合わせて脳活動の変化を探る研究も増加傾向にある。MRI を使ったデコーディング研究も盛んになってきており、夢の再現につながると期待されている [23]。また、臨床用の 3 テスラ以上の高磁場 MR 装置については、この 1 年でも約 700 台が設置され、そのうちアジアパシフィック地域がおよそ 1/3 を占める等、世界的に普及が進んだ。日本でも、これまで 100 数十台の高磁場 MR 装置が設置されているが、日本製は 10 数台に留まる。さらに、従来の高次脳機能研究は、単一ニューロン活動記録と fMRI による認知機能のメカニズムを探るというものが中心であったが、本来の機能単位と考えられる神経回路の働きを調べることが Optgenetics などの技術の進歩により、霊長類を対象として可能になってきた。ヒトの脳機能研究に方法論的行き詰まり感がぬぐえない現在、遺伝子改変技術を使った神経回路機能研究は、大きなブレイクスルーを生み出す可能性を持つ。我が国は、一施設当たりの大型装置の台数や研究者数は欧米に比べて少ないが、その分、各施設の特色を出した研究が展開している。また、近赤外線分光法（NIRS）を用いた研究に関しては、日本において精神疾患の診断基準として同装置を用いていることに関して批判的な意見もあり、今後さらなる基礎研究の蓄積が必要だと考えられる。 Optgenetics を用いた霊長類の脳機能研究は、慶應大学や生理学研究所において萌芽的研究がおこなわれつつあるが、その可能性を考えると日本でも本格的に基盤整備を始める必要があると考えられる。中国、韓国に関しては、現時点では顕著な存在感はみられないが、その潜在的な人材と研究開発への関心から、今後の進展には注意を払う必要がある。また、シンガポールや台湾など、アジアの他国の当該分野における発展にも注意が必要になることが予想される。以上のように、高次脳機能研究は、世界的に新たな段階を迎えており、対象とする機能が、運動や感覚といったものから社会、文化に関係するものにまで広がり、分子生物学から計算理論まで多岐にわたる技法を組み合わせて使う必要が出てきた。脳神経科学研究の「再編の時代」に対応するため、日本においても新たな研究・教育・国際連携のあり方について考えるべき時に来ていることが示唆される。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Imamizu H, et al. Nature 403:192-195, 2000.
[2] Sakai KL. Science 310:815-819, 2005.
[3] Takahashi H, et al. Science 323:937-939, 2009.
[4] Murayama K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:20911-20916, 2010.
[5] Takahashi H, et al. J Neurosci 30:16567-16572, 2010.
[6] http://www.kokoro-japan.org/
[7] Cyranoski D. Nature 469:148-149, 2011.
[8] Kato J, et al. Front Behav Neurosci 3:6, 2009.
[9] Takahashi T, et al. Neuroimage 1:991-1002, 2011.
[10] NTT データ経営研究所　http://www.keieiken.co.jp/can/index.html
[11] Peelen MV, et al. Nature 460:94-97, 2009.
[12] Fox MD, Raichle ME. Nat Rev Neurosci 8:700-711, 2007.
[13] Toga AW, et al. Nat Rev Neurosci 7:952-966, 2006.
[14] Ariely D, Berns GS. Nat Rev Neurosci 11:284-292, 2010.
[15] Han X, et al. Neuron 62:191-198, 2009
[16] http://www.fchampalimaud.org/care-research/champalimaud-neuroscience-programme/
[17] Frith CD, Frith U. Neuron 60:503-510, 2008.
[18] Dehaene S, et al. Science 330:1359-1364, 2010.
[19] http://www.springer.com/biomed/journal/11571
[20] http://meetings.cshl.edu/CSHAsia/index.html
[21] http://nri.gachon.ac.kr/a_01_e.html

[22]　Sul JH, et al. Neuron 66:449-460, 2010.
[23]　Nishimoto S, et al. Curr Biol 21:1641-1646, 2011.

◆神経変性疾患【パーキンソン病、ハンチントン病、多系統萎縮症など　※アルツハイマー病とその他の認知症はのぞく】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	質・量において欧米に比肩する。認知症以外の神経変性疾患で優れた成果を上げている疾患は、ALS、パーキンソン病、球脊髄性筋萎縮症、ハンチントン病であり、特にパーキンソン病や ALS において、従来にない手法を用いて新たな遺伝子変異が同定され [1,2]、球脊髄性筋萎縮症では本国で発見された成果に基づき、初めて臨床治験に成功した成果が報告された [3]。研究手法は培養細胞を用いた生化学的手法と遺伝子改変マウスの作製、さらに特定の機能を改変させた他の遺伝子改変マウスとのダブルトランスジェニックマウスの解析手法が主流であり、欧米も同様である。加えて前臨床研究のブレークスルーとして、霊長類を用いた疾患モデルの作出 [4]（慶応大、滋賀医大）や、患者由来の iPS 細胞を用いた *in vitro* のヒト疾患環境の再現（京都大）などが、順調に進捗している。これまでアルツハイマー病に集中していた、理工系研究機関の参入も増し、特に分子イメージングやタンパク質の超微細構造解析領域 [5] は神経変性疾患研究の裾野拡大とレベルアップに大きく寄与している。また神経変性疾患患者を対象にした医療用ロボット、コミュニケーション機器の開発なども一部の研究機関や民間企業で進められており、高機能化と小型化において進展が見られる。
	技術開発水準	◎	↗	細胞培養技術や遺伝子導入技術は、米国と共に世界をリードしている。特に iPS 細胞の出現により、高効率かつ応用性の高い培養技術が次々と開発されている。X 線や NMR を用いた病原タンパク質の超微細構造解析は日本の得意分野であり、構造情報を元にした、*in vivo* 分子イメージングや低分子化合物や抗体などの分子標的治療法の開発に大きく寄与している。ロボット開発力で世界をリードしている我が国において医療用ロボット開発は最も進展が期待される分野である。筋電図や BMI [6] を利用した運動介助や意思疎通の機器は臨床研究が進められている。
	産業技術力	○	↗	産学共同研究は近年、JST や NEDO をはじめとする政府レベルのサポートにより確実に基礎研究が産業化する土壌が醸成されつつある。一方、技術革新や産業化への傾倒が強くなり、基礎研究の規模縮小や萎縮傾向があることも否めず、両者の推進に向けた文部科学行政が必要である。
米国	研究水準	◎	→	本分野における米国の研究レベルは、質・量とも比類無い。ALS、特に TDP-43 に関する一流紙の発表論文数では突出している [7-13]。2010 年には TDP-43 によってプロセシングを受ける RNA が、米国の 2 つのグループによって網羅的に解析され、大きな成果が得られた。次世代シークエンサーを使った遺伝子の網羅的解析や、一塩基多型（SNP）や GWAS による危険因子や疾患の原因遺伝子の同定といった領域は豊富な資金力とマンパワーに支えられその業績は他に比類無く、我が国は大きく後れをとっている。米国の研究環境として特筆すべきは、民間助成団体を軸とした稀少疾患研究助成の機会が多く研究費単価も日本に比し大きいことである。このため、若手や比較的小規模の研究室にも広く活躍の機会が与えられている。また ALS 研究において、基礎・臨床研究者を含めたコンソーシアムが形成されており、資源の相互利用や情報交換を積極的に進められている。こうした環境に支えられ、ALS の重要な関連遺伝子が次々と明らかとなり、従来の 10 年越しの研究成果が数ヶ月で達成されている。この点でも ALS の先端研究は当面米国を中心に進んでいくものと考えられる。このように基礎研究成果が速やかに臨床応用され、さらに研究者にフィードバックされる流れがあり、日本においてもこの様な体制づくりが求められる。
	技術開発水準	◎	→	基礎研究成果を速やかに産業化し、さらに技術確認によって広く実用化するというサイクルが確立している。豊富な研究人口と研究費はこれらを用いて新たな基礎研究成果を生み出すという循環が米国の研究推進力、応用力の基盤となっている。
	産業技術力	◎	→	有用な技術について速やかに資金と人材が投入されるため、民間企業を中心とした基本技術の実用化が迅速である。例えば Neuralstem は移植治療法幹細胞の開発において世界をリードする民間企業であるが、昨年 FDA より ALS 患者の幹細胞移植を許可され現在安全性の確認段階である。このように米国における基礎研究成果から研究産業化、さらに臨床応用への橋渡しは我が国に比し非常にスムーズであり、我が国に何らかの改革が求められる。

欧州	研究水準	◎	→	本分野における欧州の先進国はこれまで、英国、フランス、ドイツであり、有力大学や基幹研究機関にて突出した業績を上げてきたが、近年 ALS においてはスエーデン、ベルギー、オランダ、イタリアが優れた業績をあげている。特にスエーデンのウメア大学 [14] とベルギーのリューベン大学 [15,16] は、欧州多施設との共同により、ALS をはじめとする神経変性疾患の原因遺伝子や病態解析における新知見を積極的に発信しており、欧州全体のレベルアップに大きく貢献している。
	技術開発水準	◎	→	欧州全般に技術開発レベルは高いが国家間の差が大きい。大学や研究機関では伝統的に、技術開発研究より基礎科学を重視した研究が有名であるが、スイスのローザンヌ工科大学（EPFL）はウイルスベクターを用いたパーキンソン病や ALS の遺伝子治療開発研究の先駆者であり [17]、ベルギーのリューベン大学ではブラフィッシュを用いた ALS モデル動物を早くから確立させ [18]、治療薬のスクリーニング系を確立し、米国との共同研究にも用いられている。
	産業技術力	○	→	欧州の機器メーカーは従来から優れた精密大型機器の開発において世界をリードしており、製薬会社は優れた開発能力を有し、パーキンソン病やアルツハイマー病の新規治療薬の開発を進めている。産学連携は米国ほど強くはないが、今後、神経難病の治療に関する大学等の研究機関の基礎研究成果が民間利用される体制が固まれば、強力な産業技術力になると考えられる。
中国	研究水準	○	↗	従来、ALS などの神経難病の基礎研究において中国は日本や欧米の後塵を拝してきたが、近年科学技術における巨額の投資と欧米に留学した若手研究者の厚遇による呼び戻しが目立ち、神経変性疾患の研究体制が急速に整いつつある。ALS 研究分野においても成果は確実に蓄積しており、最近では中国単独の研究論文もハイインパクトジャーナルに掲載される回数が明らかに増加している。
	技術開発水準	○	↗	神経難病研究における、独自の技術開発の実績に目立ったものはない。これは従来中国に神経変性疾患の研究拠点がなかったことによる。しかし、上述のごとく急速に研究環境が先進化しており、今後は著しい発展が見込まれる。
	産業技術力	○	↗	研究開発水準に同じ。
韓国	研究水準	◎	↗	研究機関の数は多くはないが、有力大学の研究レベルは高い。従来培養細胞研究や幹細胞研究が強い土壌を有していたが、近年米国やカナダで活躍した韓国人研究者を迎え、パーキンソン病 [19] や ALS において著しい研究の進歩 [20] を見せている。
	技術開発水準	○	↗	幹細胞研究の技術開発力は高い。培養細胞技術を幹細胞研究に転用し、現在北米や日本各国と細胞移植治療についての共同研究を進めている。
	産業技術力	△	↗	研究開発水準に同じ。
全体コメント：近年の神経変性疾患解明に大きく寄与した研究手法・技術として、幹細胞培養、プロテオームやトランスクリプトーム解析、分子イメージング、次世代シークエンサー、GWAS が挙げられよう。そのいずれにおいても日米欧が高いレベルで競合しているが、今後中国による急速な追い上げが予想される。日本も情報と資源共有の体制づくりが急務である。さらに神経変性疾患は異常タンパク質病であり、タンパク質分子の超微細構造解析と画像化技術が今後注目される分野と考えられる。また我が国独自の進化を遂げている分野として、介護に重点をおいた医療用ロボット開発研究があげられる。従来の人体動作を模倣する高いロボット開発力と脳波や筋電図等の神経生理学という本邦の得意分野が共同し、目覚しい進展を見せている。将来展望のみならず、現在の患者の利益に直結するという観点からも積極的に推進すべき分野である。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

参考情報）

[1] Mitsui J, et al. Arch Neurol 66: 571-576, 2009.
[2] Maruyama H, et al. Nature 465:223-226, 2010.
[3] Katsuno M, et al. Lancet Neurol 9: 875-878, 2010.
[4] Sasaki E, et al. Nature 459: 523-527, 2009.
[5] Inomata K, et al. Nature. 458:106-109, 2009.
[6] Mislow JM, Friedlander RM. Neurosurgery 63:N8-9, 2008.
[7] Ayala YM, et al. EMBO J 2010.
[8] Liachko NF, J Neurosci 30:16208-10619, 2010.
[9] Elden AC, et al. Nature 466:1069-1075, 2010.
[10] Birve A, et al. Hum Mol Genet 19: 4201-4206, 2010.

[11] Chiang PM, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:16320-16324, 2010.
[12] Ling SC, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:13318-13323, 2010.
[13] Li Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:3169-3174, 2010.
[14] van Es MA, et al. Nat Genet 41:1083-1087, 2009.
[15] van Es MA, et al. Nat Genet 40:29-31, 2008.
[16] Xu YF, et al. J Neurosci 30:10851-10859. 2010.
[17] Lo Bianco C, et al. J Clin Invest 118: 3087-3097, 2008.
[18] Simpson CL, Hum Mol Genet 18: 472-481, 2009.
[19] Hwang DH, et al. Gene Ther 16:1234-1244, 2009.
[20] Lee SJ. J Mol Neurosci 34:17-22, 2008.

◆精神疾患【うつ病、統合失調症、気分障害等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	脳画像研究 [1]、動物モデル [2] 、カルボニルストレス系の関与する統合失調症の一群を見出した遺伝子研究 [3] など一部でめざましい成果を上げており、ハイインパクトジャーナル論文数は中国の 2 倍、韓国の 4 倍と、世界的に高い水準にある。また、統合失調症研究における精神医学と分子神経科学や社会神経科学の連携も始まっている。一方、気分障害研究では大きな遅れを取っている。死後脳研究は、数は少ないものの一部には高い水準の研究もある [4,5]。しかし、多くの試料を海外のブレインバンクに依存しているために、知的財産の観点から研究の推進に困難が生じている例もある。このような背景から、日本における精神疾患ブレインバンクを整備する機運が高まっている [文献]。疫学、大規模臨床研究などは対象患者数の確保に有利な欧米や中国に比べて層が薄い [6] が、人文社会学系研究者と精神医学研究者の協力体制によるコホート研究の機運が高まっている [7]。
	技術開発水準	○	→	非侵襲脳機能画像（近赤外線スペクトロスコピー）の精神疾患補助診断への応用は世界的に注目されている [8,9]。また、多施設共同による脳画像データベース構築や基礎神経科学者との連携研究など、コミュニティの枠を超えた取り組みが進み始めている。そのほか、エピジェネティクス、トランスクリプトーム、遺伝子改変動物作成などの基礎研究技術において、我が国は世界トップレベルの水準にあり、こうした技術を用いた研究が一部では行われつつあるが、精神疾患治療技術開発における大きな流れとはなっていない。次世代シークエンサーの導入については、大きく遅れを取っている。
	産業技術力	○	→	創薬研究については、国内の企業も海外に投資する傾向が見られ、抗うつ剤のメガトライアル、薬効評価のための認知機能検査バッテリーの標準化など、大規模な臨床研究によるエビデンス構築の機運がようやく見られるようになった。また、統合失調症の治療薬を開発する特別目的会社が設立され、多額の資金と時間を要する株式上場を出口とせず、短期間に少額で研究成果の早期実用化を図る動きが出ている [10,11,12,13]。国内で基礎研究から応用研究までのシームレスなつながりは少ないが、産業化に向けたポテンシャルはあると推測される。一方で関連省庁の縦割り行政に伴う総合的研究発展の難しさや省庁間の連携不足による薬剤開発の効率の悪さなど、コミュニティからの指摘への対応が今後の進展の鍵を握る。
米国	研究水準	◎	→	基礎研究、臨床研究、および両者が連携した研究など、全てにおいて水準が高く、世界トップの実績を上げている。基礎研究者層が厚く、ゲノム研究から見出された動物モデル研究などが盛んである。また、多数例の臨床研究を基盤とした生物学的研究においても、STAR*D（うつ病）、CATIE（統合失調症）、STEP-BD（双極性障害）など、複数の大規模な臨床研究プロジェクトが動いている [14]。死後脳の集積を行うブレインバンク活動も盛んである [15]。これらを支える人材育成は大学院の初期教育を体系的に行なって戦略的科学研究の遂行に関する指導を受けられるシステムによってまかなわれている [16]。一方で、研究者が実際の病態を見ずに抽象的な疾患イメージや疾患モデルに依存しすぎること、仮説検証型の研究に特化しすぎて発見的な研究に乏しいことなどによる弊害が、深刻な問題として内部からも指摘されるようになってきている [17,18]。
	技術開発水準	◎	→	多くの基盤技術が米国より生まれており、世界トップの水準にある。大学、製薬企業、ベンチャー企業のダイナミックな産学連携が発達しており、神経科学者が大手製薬企業の副社長に就任する例がある他、企業から大学へのヘッドハントが活発に行われている [14 16]。次世代シークエンサーを用いた 1000 ドルゲノム実現に向け技術開発が進んでいるほか、複数施設で撮像された脳画像データの較正、認知機能検査バッテリーの開発など、大規模臨床試験のための技術開発でも世界をリードしている。
	産業技術力	◎	→	創薬を初めとする産業化においても、抜きん出た開発力を持っている。23&Me, Navigenics, deCODE など民間企業がコマーシャルサービスで個人ゲノムを解析し疾患脆弱性を調べるなど、パーソナル医療を見越した開発が進んでいる [19] 。

欧州	研究水準	◎	→	米国にはない特色を生かした独自性の高い研究が行なわれている。英国およびデンマークなど北欧を中心に疫学研究、コホート研究が盛んであるほか、統合失調症の早期介入研究では世界をリードしている。ドイツでは、マックスプランク研究所が臨床と基礎を統合した研究により、気分障害研究を中心として、大きな実績を上げている。英国では、有識者会議が「精神疾患は国民病であり予防を達成することが国家的課題である」と提言し潤沢な研究資金を投入し、ウェルカムトラストのゲノムワイド関連研究では、双極性障害を対象疾患のひとつに掲げるなど精神疾患の大規模研究が進んでいる [20,21]。イタリアでは気分障害の臨床研究が盛んである。オランダ、ドイツなどにはブレインバンクが存在し、死後脳研究も盛んである。
	技術開発水準	○	→	ドイツ、フランスなどが総合的に高い技術開発水準を示している。また、スウェーデンのカロリンスカ研究所をはじめとして画像研究等の技術開発が盛んであり、脳 MRI 解析技術 SPM では英国が常にリーダーシップを発揮し、普及のために優れた努力を続けている。Nature と Lancet がともに精神疾患の重要性についての認識を表明しており [22,23,24]、診療と結びついた研究の評価と推進を政策的・意識的に行っていることが注目される。さらに全 EU を対象とした大規模なデータ収集の結果をまとめて、精神疾患の年間有病率 38.2%、WHO による疾患の政策的重要度の指標である DALY において全疾患のうちで精神疾患が男性 23.4%・女性 30.1%を占めること [25]、それに伴う経済的損失が年間 8000 億ユーロにのぼること [26]、などの具体的なデータを膨大に明らかにしている。それらのデータにもとづき Nature 誌が、社会的な重要性に比して研究投資が乏しいことの問題を指摘するなど [27]、社会における重要性の視点からの取り組みがますます加速している。
	産業技術力	◎	→	多くの巨大製薬企業が存在し、創薬研究等の産業化が盛んであり、厳しい 財政状況下でも売り上げを伸ばしている。
中国	研究水準	○	↗	ゲノム研究においては、BGI などの拠点が存在し、実験からバイオインフォーマティクスに至るパイプラインも整い、大規模ゲノム解析が進行している。ただし、多数例のゲノム研究や臨床研究においては、診断の信頼性や倫理問題に関する懸念を指摘する声もある。脳画像や臨床研究においても一部成果をあげてきているが [28,29]、文献数ではまだ、日本の半分程度である。しかし、急速に発展する経済力を背景に、欧米中の 3 極として世界のサイエンスは動くという見方もある [16] 。
	技術開発水準	△	↗	BGI が新型シークエンサー 128 台を購入するなど、急速に発展する経済力を背景にライフサイエンスの技術開発力も急成長している [30]。今後の経済発展と共に、更なる延びが期待される。ただし、施設間の格差が顕著であり、全体の底上げが図られるかどうかは注視が必要である。また、国際学会を中国自らが多数組織し、そこへの参加を欧米人や日本人に呼びかける動きを猛烈に始めており、国際研究、技術開発の中心となることを目指す動きが具体化しつつあると捉えることができる。
	産業技術力	△	↗	現在特筆すべき状況は認められないが、GDP が日本を抜いて世界第 2 位となり、産業技術力の急成長がめざましい。今後の経済発展と共に、今後の急速な進歩が期待される。
韓国	研究水準	△	↗	文献数は日本の 4 分の 1 程度と、研究の量、質共に高くはないが、ソウル大学において神経画像研究で高い成果が得られているほか、遺伝子研究でも一部のグループが成果を上げており [31]、今後の発展が期待される。若手に多くの欧米留学経験者がおり、臨床研究の潜在力は高まっているほか、理学・工学分野との連携が進みはじめ、理工系研究者が参加した数値解析的な研究が目立つ。
	技術開発水準	△	↗	技術水準は日本の 8 分の 1 程度で、研究開発投資額も日本の 6 割程度という報道がある [32]。今のところ、技術開発で目立ったものはないが、今後の発展が期待される。
	産業技術力	△	↗	研究水準の向上に伴う今後の進歩が期待される。

全体コメント：精神医学は、脳・心理・社会におよぶ非常に広大な分野であり、神経科学の進歩を背景としてそれぞれの分野が独自な発展を遂げている。一方、社会的な側面については、生涯調整生命年（DALY）で見ると先進国ではうつ病が全疾患中第 1 位であり、英国ブレア政権が精神疾患をがん、循環器疾患と並ぶ三大国民病と位置付けているほか、Nature 誌は 2010 年からの 10 年間を、精神疾患の 10 年（Decade of Psychiatric Disorders）と位置づける [28,33 33,34] など、社会の中でのニーズに基づいて精神疾患の重要性が強調されてきていることが目立つ。全体的な傾向としては、研究面については米国の優位が目立ち、研究水準の高い仮説検証的な研究が数多く行なわれている。臨床面については、これまでの歴史にもとづいて臨床との関連を重要視した欧州の取組みに見るべきものがある。中国と韓国においては米国流の手法を導入した研究の発展の一方、診療の現状が遅れているアンバランスが目立つ。精神疾患の研究は、アルツハイマー病等の神経疾患に比べ、未だ充分な手がかりが得られていないため、動物モデルを用いた研究に特化して基礎研究や開発研究を行える段階にはない。そのため、多数の臨床例におけるゲノム研究、脳画像研究、死後脳研究などを元に、動物モデルに展開し、その所見を再び臨床研究にフィードバックするという、手探りでの研究進展を試みる段階にある。現状では我が国において充分なファンディングの下、神経科学の基礎研究が進展してきたアドバンテージを活かしきれていない。特に、フィールドにおける理工学研究者の参入が諸外国に比べて遅れており、疾患解明に必要な戦略的研究と、ボトムアップ型の基礎研究が乖離する傾向がある。また、現在、精神疾患は表現型（臨床症状と経過）に基づいて定義されており、臨床的な診断もそれに準拠している。しかしながら、将来的には脳神経科学によって解明された病因・病態に基づく定義と診断に置き換えられることになることも予測される。このような観点からは、既存の疾患概念に縛られずに精神症状（精神現象）と脳機能の関連を検討することが、精神医学という学問の現在の発展段階としては望ましいとも言える。最近の脳神経科学の進歩は自我機能や価値意識など複雑な精神現象と脳機能とを関連させた検討を可能にしつつあり、精神症状の詳細な観察に立ち返った検討を行なう意義も大きい。その意味では日本の研究者のように臨床と研究の両者に携わっていることが利点につながる可能性がある。日本においては、厚生労働省が定義してきた 4 大疾患（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）に 2011 年に初めて精神疾患が加わり「5 大疾患」となった一方で、研究開発においては、精神障害として社会援護局の枠組みで対処している制度上の限界もあり、研究費配分は極めて限定されている [29,30 35,36]。バイオバンクジャパンにおける対象 47 疾患にも、精神疾患は含まれていない。精神医学研究の発展段階を考慮し、医学の他の分野との共通点と相違点を明確にした上での推進方針の検討が必要と考えられる。発展している疾患研究分野においては科学的な解明が完了してから臨床応用に進むことが多いが、疾患概念すら検討の余地がある精神医学の発展段階を考慮すると、それ以前の段階でも臨床応用を検討すべきという考え方は、日本人研究者の多くに共通する認識であると考えられ、最近、米国の研究者からも同じような問題提起がされ始めてきている [16-18]。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1]　Kasai K, et al. Biol Psychiatry 63:550-556, 2008.
[2]　Nakatani J, et al. Cell 137:1235-1246, 2009.
[3]　Arai M, et al. Arch Gen Psychiatry 67:589-597, 2010.
[4]　加藤忠史 脳と精神の医学 20：1-4, 2009.
[5]　加藤忠史うつ病の脳科学．幻冬舎, 2009.
[6]　日本生物学的精神医学会、日本うつ病学、日本心身医学会 脳と精神の医学 21:155-182, 2010.
[7]　Nature 469: 132, 2011.
[8]　加藤忠史＆ブレインバンク委員会（編集）: 脳（ブレイン）バンク　精神疾患の謎を解くために．光文社新書 , 2011.
[9]　Cyranoski D. Nature 469:148-149, 2011.
[10]　河北新聞　1 月 25 日，2010.
[11]　日刊工業　1 月 25 日，2010.
[12]　日経新聞　1 月 25 日，2010.
[13]　Medical Tribune Pro 11 月 1 日，2011.
http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1111/1111002.html
[14]　山田光彦編　分子精神医学　10:261-298, 2010.
[15]　富田博秋　精神医学 52:367-376, 2010.
[16]　澤明　精神疾患研究の世界的動向；特にシステムの日米比較から．実験医学 14:2229-2235，2010.

[17] Andreasen NC. Schizophr Bull 33:108-112, 2007.
[18] Holtzheimer PE, Mayberg HS. Trends Neurosci 34:1-9, 2011.
[19] Collins F. The Language of life; DNA and the revolution in personalized medicine. Harper Collins publisher, New York 2010.
[20] The Wellcome Trust Case Control Consortium. Nature 447:661-678, 2007.
[21] Beddington J, et al. Nature 455:1057-1060, 2008.
[22] Editorial. Nature 463:9, 2010.
[23] Nature 誌の統合失調症サイト http://www.nature.com/news/specials/schizophrenia/index.html
[24] Prince M, et al. Lancet 370:859-877, 2007.
[25] Wittchen HU, et al. Eur Neurophychopharmacol 21:655-679, 2011.
[26] Gustavsson A, et al. Eur Neuropsychopharmacol 21:718-779, 2011.
[27] Smith K. Nature 478:15, 2011.
[28] Guo X, et al. Arch Gen Psychiatry 67:895-904, 2010.
[29] Lui S, et al. Arch Gen Psychiatry 67:783-792, 2010.
[30] http://www.illuminakk.co.jp/info/newsreleases/IlluminakkPR100115-BGI.pdf
[31] Kwon JS, et al. Arch Gen Psychiatry 66:1233-1241, 2009.
[32] 聯合ニュース　1 月 25 日，2011.
[33] Editorial. Nature 463:9, 2010.
[34] 朝日新聞　7 月 7 日，2011.
[35] 笠井清登，加藤忠史，樋口輝彦 医学のあゆみ 231：943-947，2009
[36] 加藤忠史 臨床精神医学 38: 177-185, 2009.

◆アルツハイマー病とその他の認知症

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	基礎研究に関しては、アミロイド、タウタンパク質研究に伝統があり、高レベルの研究が行われているが、研究規模は必ずしも拡大していない。臨床研究面では、J-ADNI の進捗により、画像・バイオマーカーを用いた臨床評価法が国際水準に向かって伸びつつある。
	技術開発水準	△	→	画像・バイオマーカー等の新規技術の開発においては欧米に遅れをとっている。タウイメージングなど、本邦がリードする分野もある。
	産業技術力	△	→	製薬企業による治療薬開発は、高いレベルで進んでいるが、規模や臨床開発力において、欧米グローバル企業に遅れをとっている。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究、臨床研究ともに、質的・量的に他を引き離している。臨床研究においても、ADNI プロジェクトが成功裡に終了し、現在より早期のアルツハイマー病に焦点をあてた ADNI2 が開始されている。
	技術開発水準	◎	↗	アミロイドイメージング、fMRI を用いた診断法など、早期画像バイオマーカーの開発なども米国を中心に進んでいる。新規治療方策の創出においてもリードしている。
	産業技術力	◎	↗	米国に拠点を置くグローバル製薬企業、診断機器企業の技術力が他を圧倒的に引き離している。
欧州	研究水準	○	→	ドイツ、ベルギー、英国などにすぐれた基礎研究者が存在する。臨床研究においても伝統と高いレベルを誇るが、EU として一体となった研究体制の構築には成功していない。
	技術開発水準	○	→	バイオマーカーの創出、標準化などで高い技術を有する。
	産業技術力	○	→	欧州に基盤を置く企業の技術力も高い。
中国	研究水準	○	→	ドイツ、ベルギー、英国などにすぐれた基礎研究者が存在する。臨床研究においても伝統と高いレベルを誇るが、EU として一体となった研究体制の構築には成功していない。
	技術開発水準	○	→	バイオマーカーの創出、標準化などで高い技術を有する。
	産業技術力	○	→	欧州に基盤を置く企業の技術力も高い。
韓国	研究水準	○	→	ドイツ、ベルギー、英国などにすぐれた基礎研究者が存在する。臨床研究においても伝統と高いレベルを誇るが、EU として一体となった研究体制の構築には成功していない。
	技術開発水準	○	→	バイオマーカーの創出、標準化などで高い技術を有する。
	産業技術力	○	→	欧州に基盤を置く企業の技術力も高い。
全体コメント：アルツハイマー病をはじめとする認知症による世界の経済損失は 6040 億ドルにのぼり [1]、その発症予防と進行遅延は大きな課題となっている。本邦でも科学・技術重要施策アクションプランに認知症が取り上げられた。病因因子として最もよく研究されている A β については、産生プロテアーゼである γ セクレターゼの阻害薬の臨床開発が最も進んでいたが、2010 年リリー社の Semagacestat の有効性が示されず、第 3 相治験途上で中止となった。これは現在の治験対象となっている認知症発症後の時期では治療介入時期として遅いことが原因と考えられ、軽度認知障害 (MCI)、あるいはアミロイド病理発症後の無症候期 (preclinical AD) を対象とする先制医療的超早期治療が指向されはじめている。このような早期治験を成功させるための画像・バイオマーカーによる評価指標づくりの臨床研究として、米国・日本で ADNI 研究が行われ、成功を収めている。脳アミロイド蓄積を PET スキャンを用いて早期に検出するアミロイドイメージング技術が急速に進歩し、2010 年には米国 Avid(現リリー傘下) が 18F-AV45 プローブ (florbetapir) の第 3 相試験にはじめて成功した。				

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1]　World Alzheimer Report 2010.
http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf

◆広汎性発達障害【自閉症、多動性障害等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	基礎研究に関しては、CAPS2 遺伝子 splicing の異常の発見 [1]、オキシトシン関連遺伝子のノックアウトマウスで社会性行動に異常が出ることの発見 [2]、オキシトシンの臨床応用などに代表される分子行動学的成果や、紡錘状回におけるアセチルコリンエステラーゼ活性の低下 [3] など、画像研究を中心とした報告が増加しているが、欧米に比べると研究者、とりわけ臨床系研究者の数が第一に少ない。その背景には児童精神科医等の不足 [4] や信頼性のある臨床評価の普及が遅れている状況も影響しており、当該分野における研究水準を上げるためには臨床研究者の育成が喫緊の課題である。さらに、各国が力を入れているゲノム研究ではサンプル整備の面からも、全エクソン、全ゲノムシークエンス等新技術の導入の面からも大きく遅れている。JST 戦略創造事業による応用行動分析を用いた治療効果を検証する萌芽的な取り組みや、脳科学研究戦略推進プログラムによる発達障害分野の研究の推進などの取り組みがみられているが、継続的な研究体制の構築には至っていない。ただし、近年、不十分な体制ではあるものの、連合小児発達学研究科 [5] や東京大学におけるこころの発達と障害の教育研究コンソーシアム [6] のように基礎と臨床の連携や文理融合による多面的な研究の蓄積を目指した試みがなされている。その中で、患者団体との連携を緊密に行い、モノアミン系の異常 [7] を見出すなど、世界的な水準での研究も出始めている。さらに日米自閉症スペクトラム研究会議 [8] が開催されるなど、国内外の研究者同士の交流が近年活発になっており、研究水準は徐々にではあるが向上している。
	技術開発水準	△	→	発達障害に特化した技術開発で目につくものはないが、ロボットを用いた教育支援など応用可能な技術はある。
	産業技術力	△	→	発達障害に関連した産業技術で目につくものはない。
米国	研究水準	◎	↗	自閉症関連遺伝子の探索、遺伝子改変動物の作製と研究、応用行動分析を使った治療研究、ハイリスク児童のコホート研究、早期診断のための視線計測研究、機能画像、解剖画像研究等、基礎から臨床応用まですべての分野でトップの研究水準にある。2009 年から 10 年の 2 年間で、NIH の配分する予算だけで 6000 万ドル（約 50 億円）が自閉症研究に投じられている [9]。豊富な研究費の投入を背景として、UC Davis MIND Institute[10] をはじめ、学際的な研究チームを揃えた発達障害の複数の研究拠点が目覚ましい勢いで研究を進めている。exome sequence[11] や transcriptome の解析 [12] などの最新技術をいち早く取り入れ研究成果を報告することができるのも特徴である。新たな方向性としては、いち早く iPS 細胞の技術を取り入れ、その一部に自閉性障害を合併する Timothy 症候群の患者より神経細胞を作成、細胞内カルシウムシグナルの障害を改善する手法を見出している [13]。臨床面については、自閉症の診断基準も米国発の ADIR と ADOS が世界標準となっており、診断ライセンスの授与も米国の独占状態である [14]。また、1000 家族 5000 名規模の診断・遺伝子型・表現型のそろったデータベースが構築されていて、承認を受けた研究者は自由にアクセスして研究を進めることができる。このようなデータベースから新しい自閉症関連遺伝子が発見されている [15,16]。AGRE と呼ばれるこのデータベースは Autism speaks という患者団体によって運営されている [17]。患者も参加した強力な研究支援体制が米国の強みである。注意欠如・多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）治療に関しても、より明確なエビデンスを求める多施設共同研究（MTA 研究）が継続的に行われている [18]。
	技術開発水準	◎	↗	研究に必要な技術は他の生物学の領域と共通する。教育支援プログラムや機器の開発も盛んである。
	産業技術力	◎	↗	自閉症関連遺伝子の検査や、応用行動分析を使った治療等が民間のビジネスとして成立している。特に、約 30%が自閉症を合併する遺伝性疾患 Fragile X 症候群に対する薬物治療が開発され、臨床治験が進みつつある。
欧州	研究水準	◎	→	英国、ロンドン大学の Uta Frith や門下の Baron-Cohen をはじめ、認知・行動を中心として発達障害に関する高い水準の研究が長期にわたって進められている。「心の理論」の研究はロンドン発祥である。ケンブリッジ大学には Baron-Cohen を所長とする自閉症研究センターが設置されている。また、発達障害に関して注目を集める「ミラーニューロン」はイタリアパルマ大学の Rizollatti グループが発見した。イタリアでは、自閉症の治療・研究センターが国内 7 か所にあり、サルディーニャ島のセンターでもスタッフ 20 余名で応用行動分析を使った治療研究が推進されている。
	技術開発水準	◎	→	行動観察に関する技術開発が企業と研究者の共同で進展している。
	産業技術力	◎	→	非接触の視線計測技術ではスウェーデンの Tobii が世界の標準技術となっている。幼児にも使えるこの技術は他の追随を許さない。また、行動観察用のソフトはオランダノルダス社の Observer が世界標準である。

中国	研究水準	△	↗	中国として力を入れている分野ではないが、関連遺伝子探索やコホート研究に乗り出せば、社会体制の違いもあり、すぐに大きな研究勢力となることが見込まれる。
	技術開発水準	△	↗	現状では力を入れていないがポテンシャルは大きい。
	産業技術力	△	↗	現状では力を入れていないがポテンシャルは大きい。
韓国	研究水準	△	→	特記すべき研究は見当たらない。
	技術開発水準	△	→	特記すべき技術開発は見当たらない。
	産業技術力	△	→	特記すべき産業技術は見当たらない。

全体コメント：広汎性発達障害に関しては、世界的な診断数の伸び（約 100 名あたりに 1 人）を背景として特に自閉症に対する関心が高まっている。発達障害においてスペクトラム概念が浸透し、最新の DSM-5 のドラフトでは広汎性発達障害に代わり自閉症スペクトラム障害と明記されると共に、自閉症スペクトラム障害と ADHD との併存が認められる方向にある [19]。現実には複数の発達障害を併発することがしばしばあり、ディメンジョナルな診断の整備が病態解明の上でも重要である。米国では自閉症を治療することを目標として、NIH が巨額の研究費を投じている。その結果、自閉症に関する生物学的な研究が急速に進展し、この分野の研究、技術、産業の水準で米国が絶対的な優位を確立しており、欧州と日本が追っているのが現状である。米国の強みは次の 3 点にある。1) 標準的診断法を確立していること：自閉症は症状によって診断するため、診断基準の違いが研究結果の比較を困難にする側面があった。米国では Catherine Lord らが開発した ADOS が診断の事実上の標準となっていて、ほとんどすべての研究が ADOS の分野別の定量的なスコアに基づいて行われている。Lord らは、各地でセミナーを開催し、診断の一致率をクリアした研究者だけに使用ライセンスを供与することで診断の客観性を保つ戦略を採っている。日本にはこのライセンスを持つ人材がほとんどいないのが現状である。2) 遺伝子研究のデータベース：自閉症は複数の遺伝子の変異の組合せを原因とするため、大規模な遺伝子研究のデータベースが必要である。米国では 1000 家族 5000 名規模の診断・遺伝子型・表現型のそろったデータベース（AGRE）が構築されており、承認を受けた研究者は自由にアクセスして研究を進めることができる。この臨床データには ADIR による診断と、ADOS の評価スコアも含まれる。このようなデータベースから新しい自閉症関連遺伝子が発見されている。日本の遺伝子研究の規模や付随する表現型のデータの精度は AGRE に遠く及ばない。さらには、以前は日本の武器でもあった遺伝子解析技術は、次世代シークエンサー導入の遅れにより、差が開きつつある。客観性の高い診断・評価法の導入では韓国や台湾などのアジア諸国にも遅れをとっており、日本全体での取り組みが求められている。3) 継続的な研究体制：UC Davis MIND Institute［10］をはじめ、学際的な研究チームを揃えた研究拠点が構築されている。コホート研究の実施にあたっても綿密な計画に基づく十分な人材の配置を行うため、無理なく長期的な研究に取り組むことができる体制となっている。国立研究所等恒久的な研究機関を中心として、欧米に比肩する継続的な研究センターの構築が望まれる。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Sadakata T, et al. Clin Invest 117:931-943, 2007.
[2] Jin D, et al. Nature 446 :41-45,
[3] Suzuki K, et al. Arch Gen Psychiatry 68:306-313, 2011.
[4] 尾崎紀夫 精神神経学雑誌 113:823, 2011
[5] http://www.ugscd.osaka-u.ac.jp/
[6] http://cermdd.umin.jp/
[7] Nakamura K, et al. Arch Gen Psychiatry 67:59-68,2010.
[8] 日米自閉症スペクトラム研究会議　http://www.get-in-touch.jp/index.html
[9] http://www.nimh.nih.gov/science-news/2009/rising-to-the-challenge-nih-will-use-60-million-in-recovery-act-funds-to-support-strategic-autism-research.shtml
[10] US Davis MIND institute http://www.umaccweb.com/diagnostic_tools/index.html
[11] O'Roak BJ, et al. Nat Genet 585-589, 2011
[12] Voineagu I, et al. Nature 474:380-384,2011.
[13] Yazawa M. et al. Nature 471:230-234, 2011.

[14] ADOS(autism diagnostic observation schedule)
http://www.umaccweb.com
diagnostic_tools/index.html
[15] Wang K, et al. Nature 459:528-533, 2009.
[16] Glessner JT, et al. Nature 459:569-573, 2009.
[17] AGRE (autism generic resource exchange)　http://research.agre.org/
[18] Molina,et al. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 48:484-500, 2009.
[19] http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/eurodevelopmentalDisorders.aspx

◆計算論・ニューロインフォマティクス【ソフトウェア、脳モデル、スパイク解析、データベースなど】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	計算論に関しては、理研・脳センター、ATR 脳情報研、玉川大脳研、OIST などの研究センターが形成されている。内部モデルに基づく運動制御、強化学習理論に基づく行動選択、神経スパイクの統計解析などで世界先端レベルの研究が行われているが、単一ニューロン、シナプスレベルのモデル、確率モデルに基づく脳機能のモデル化と神経活動のデコーディング等では米国の後塵を拝してきた。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、シナプスレベルのモデルや確率モデルなど、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為され始めている。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。ニューロインフォマティクスに関しては、2005 年理研に設置された INCF [1,2] の日本ノード NIJC [3] が主導的な役割を果たし、斬新な神経情報基盤ソフト XooNips の開発、独創的な分野を対象とした 10 種のデータベースの開発・公開の支援、2010 年 INCF コングレスの国内開催への貢献等、国際的な協同関係の中で国内のニューロインフォマティクスの発展促進を図っている。また、ショウジョウバエ脳の既知の全神経の情報を提供する Flybrain Neuron Database[4] も公開されている。国内における当該領域の認知度は高まりつつあり、視覚情報、小脳発達遺伝子、無脊椎動物脳などの特異な分野のデータベースでは世国際水準にあると考えられるが、画像から有用情報を抽出する手法開発研究はまだ低調である。
	技術開発水準	○	↗	データやリソースの規模、オントロジーの策定などによる情報化、解析ツール開発などで欧米から遅れは見られるが、独創的なデータベースが多いので今後世界標準を創出する可能性も残されている。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。また、ロボットに相応の脳を持たせたいという要請は強く、企業なども巻き込んだ展開が期待される。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 BMI 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、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まりつつある。しかし、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、インフォマティクス関連の技術開発ゲノムやプロテオームの分野に偏っている。バイオ関連データの統合解析を目指すセンター [5] では、現在のところ神経データは重点的に扱っていないものの、科学研究費新学術領域「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」[6] が新たに組織された。
	産業技術力	△	→	計算論研究に関する技術基盤は有するが、産業的には特筆すべき点はない。産業ロボット分野では世界トップにあり、脳神経分野との融合が進めば介護・福祉ロボットなどの技術力の創出に将来的には期待できる。インフォマティクスに関しては、データベースの作成や管理にあたるキュレーターという専門職種が確立していない。このため、リソースの充実と情報発信に従事する人材の育成制度やキャリアパスが存在せず、産業として根付く状況にない。

米国	研究水準	◎	↗	Cal Tech、MIT などで 1990 年代に開設された計算論的神経科学の大学院プログラムを卒業した人材が全米各地、世界各国にラボを持ち、研究者層を広げている。Human Brain Project 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が、それらの統合を目指して、北米神経科学学会や科学研究雑誌を巻き込んだ活動が見られる。スパコン応用に関しては、IBM が DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency) の支援を受け、ネコの脳レベルの神経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を行なっている。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。この数年、理論神経科学と関連して神経物理学（Neurophysics、分子から神経回路まで、広範囲の脳神経システムを動力学的に扱う分野）の学科、研究室が増えた印象がある。Swartz 財団などからのサポートを受け、カリフォルニア大学サンディエゴ校､同ロサンジェルス校（W. M. Keck Center for Neurophysics）､ハーバード大学、プリンストン大学、ジョージア工科大、エール大学などに設置されている。 　インフォマティクスに関しては、北米神経科学学会が Database Gateway を設置して発展が図られてきたが [7]、近年は、NIH Blueprint for Neuroscience Research によって総合的な支援が進み、主要な分野で 10 を超える連携組織拠点が全米に点在している [8]。INCF の単一のノードはなく、NIF が統合的な役割をもつ [9,10] が、アレン脳アトラスなど既に高い研究水準にある研究機関もあり、国際的にも主導的な立場を確立しつつある [11,12]。その他、Human Connectome Project[13]、BrainMaps[14]、Neuron Bank[15]、NeuronDB[16]、Worm Atlas[17] など多くのプロジェクトが活動している。ハワードヒューズ財団 (HHMI) が設立した Janelia Farm 研究所 [18] では、年間 100 億円の予算を計算基盤技術開発、マウス脳解析、ショウジョウバエ脳解析に集中投資すし、年 10 回以上の国際シンポジウムを開催し、神経オミックス研究の世界的中核拠点を目指している。
	技術開発水準	◎	↗	計算論においては、学会、国際機構などとの連携を考慮しつつ、国際的な展開が進められている。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。また、NCBI をはじめ世界標準のバイオインフォマティクスを創出した体験を生かし、公的研究機関と民間研究機関、および出版業界などが相互に連携して、データとリソースの大規模な産出と収集、データベース化、サービス化を強力に進めている。オントロジーの策定や可視化ツールの開発などデータベースに必須な技術開発では主導的な立場にある。今後は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も視野に入れた開発が進んでいくものと思われる。また、最先端の並列計算機やグラフィック処理素子（GPU）利用プログラミングを駆使して神経オミックス研究の各段階をサポートする情報学分野の開発研究が、盛んに行われている。
	産業技術力	◎	↗	バイオ関連と IT 関連の最先端企業が集中しているメリットを活かし、短時間で莫大な新技術開発が進められている。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。特に、アレンのデジタル脳アトラスは産業を生み出す技術となっている。また、デジタル脳アトラスを用いた自動脳定位固定装置がある。大規模データベースのほとんどは米国を中心に構築されており、年間数億円の運営予算がついているものもある。このような背景より、バイオデータベースを支えるキュレーターが重要なキャリアパスとして定着している。

欧州	研究水準	◎	↗	1990 年代半ばまでは、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。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。 計算論においては、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などは世界をリードしている。また、伝統的に盛んだった神経解剖学との連携により、EPFL の Blue Brain プロジェクト [19] に代表されるインフォマティクス分野も発展しており、ドイツではマックスプランク研究所ハイデルベルク [20] およびドレスデン、フライブルク大 [21]、ベルリン自由大 [22]、英国ではエジンバラ大 [23] 、ケンブリッジ大 [24]、他、スウェーデンのカロリンスカ研究所 [25] や画像処理パッケージ開発に関する国際プロジェクト Fiji[26] など、多くの拠点で高いレベルの研究が進められている。また、オーストリアに先進的な研究と大学院教育のための The Institute of Science and Technology Austria (IST Austria) が設立されたが、この中には神経科学や計算神経科学のラボも含まれている。さらに、スパコン利用の生命・脳研究も盛んになりつつあり、国内外で連携のネットワーク体制作りが進んでいる（特にドイツの NNCN [27] と英国の CARMAN[28]）。INCF に関しては、北欧諸国、ドイツ、英国、スイスなどは多くのプログラムで先導的な役割を果たす一方で、大規模データベースの公開に関しては、米国には及ばない。
	技術開発水準	◎	↗	技術応用としては、シミュレーションやモデルの技術開発は水準が高く、米国に比べ規模はおとるが、マイクロスケールの高度な技術を駆使した標本作成・撮影技術や、国際協調プロジェクトによるソフトウェア開発を主導している。また、ドイツならびに英国のマウス脳や胚のデジタルアトラスの独創的な技術開発は優れている。今後は、非侵襲 BMI、心の理論と自閉症モデルなどへの展開が注目される。英国、ドイツ、スイスなどでは研究開発に多額の投資を行なっており、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。特に、アムステルダムに本社を置くエルゼビア出版社は、デジタル脳アトラス BrainNavigator を米国アレン脳科学研究所などと提携して商品化をめざしている [29]。他、三次元画像解析ソフトウェアをリードするドイツの Amira、スイスの Imaris、英国の Volocity、重イオンビームで標本表面を薄く削りながら撮影する電子顕微鏡を開発する独・カールツァイスなど、産学連携をベースに高い技術力を持つ商品が開発・販売されている。英・ケンブリッジ大学等では大規模なキュレーターを擁するデータベース構築作業が進められている。
中国	研究水準	△	↗	技術応用としては、シミュレーションやモデルの技術開発は水準が高く、米国に比べ規模はおとるが、マイクロスケールの高度な技術を駆使した標本作成・撮影技術や、国際協調プロジェクトによるソフトウェア開発を主導している。また、ドイツならびに英国のマウス脳や胚のデジタルアトラスの独創的な技術開発は優れている。今後は、非侵襲 BMI、心の理論と自閉症モデルなどへの展開が注目される。英国、ドイツ、スイスなどでは研究開発に多額の投資を行なっており、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。
	技術開発水準	△	↗	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。特に、アムステルダムに本社を置くエルゼビアは、デジタル脳アトラス BrainNavigator を米国アレン脳科学研究所などと提携して商品化をめざしている [29]。他、三次元画像解析ソフトウェアをリードするドイツの Amira、スイスの Imaris、英国の Volocity、重イオンビームで標本表面を薄く削りながら撮影する電子顕微鏡を開発する独・カールツァイスなど、産学連携をベースに高い技術力を持つ商品が開発・販売されている。英・ケンブリッジ大学等では大規模なキュレーターを擁するデータベース構築作業が進められている。
	産業技術力	×	↗	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。また、欧米に研究室を持つ中国人有名研究者がデュアルアポイントメントで母国にも研究室を持ち、スクリーニングなど手間のかかる作業を分業して研究を効率的に進める様相も見られる。今後、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。

韓国	研究水準	△	↗	基礎研究レベルはまだ低いが、韓国人研究者が米国において高い活動レベルを保っており、応用分野の展開を目指している傾向が見られる。10 年間（1998-2008 年）という長期的な国家プログラム Braintech'21 が実施され、中心組織として KAIST に BSRC を設置した [30]。その結果、ソウル大、KAIST など、米国帰り組を中心に、計算理論ベースの脳活動計測、前頭前野の情報表現など、小規模ながら世界レベルで通用する研究が始まりつつある。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。2010 年には INCF への加盟で BSRC は韓国ノードとなった。脳情報処理のメカニズムの理解、主に視覚や認知機能に関連した知能システムの研究は一定の水準にある。
	技術開発水準	△	→	インフォマティクス分野での大きな成果はまだ見られないが、潜在能力は高く、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。BSCR がワークショップの開催、装置やデータベースの提供などで全国の神経科学研究の支援を行っている。
	産業技術力	△	→	人工知能を生物医学などに応用する BMI 分野への展開の試みは始まっているが、産業技術への展開はこれからと考えられ、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。実際に、計算機、電子機器、光学機器で世界的競争力を持つ企業が育っており、今後の進展が予想される。

全体コメント：計算論に関する全般的な傾向に関しては、基礎研究において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。わが国も、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。近年で特筆されるのは、特に欧州での動きが活発化している点である。FP7 では Seco プロジェクト（Self-Constructing Computing System）など、脳回路による情報処理の原理を解明して、自己発展、自己修復できるような回路システムを工学的に実現する方法などが模索されているほか、数百程度の神経細胞から同時に細胞内記録ができるような、On-chip の測定技術の開発なども試みられている。これらが実現すれば、今までと全く質が異なる多細胞活動の実態解明が期待できる。またポルトガルでは Champalimaud 神経科学プログラムが創設され、スペインにおいても、バルセロナを中心に、計算論を含む広範な神経科学をカバーする組織が育っており、米国などから研究者を呼び戻している。オーストリアに設立された IST Austria には、海馬の研究で有名な Jozsef Csicsvari や、日本の生理学研究所の重本隆一教授など、世界各地から人材を招聘し、活発な研究活動が展開され始めた。今後、日本の研究者が人事面も含め、国際的な研究交流の中で活動する場が増えていく可能性も考えられる。短期的には頭脳流出に見えるが、長期的展望に立てば必要なことだと思われる。アジアでは中国が、コールドスプリングハーバー・アジアを設立し、神経科学サマースクールなどの国際会議を毎年開催するようになった。その他、シンガポールが A * Star 制度の下に神経研究に力を入れ始めているが、応用研究への志向が強く、実用につながりにくいニューロインフォマティクスに関しては未だ大きな成果はない。我が国では、脳の計算論分野の若手研究者が大学に職を得にくいことが響き、人材の不足から、この分野の国際競争力が急速に落ち込むことが懸念される。人材不足の背景には、大学院等での当該分野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。ニューロインフォマティクスは、神経科学に関するデータの共有（データベース）、解析ツールの開発、モデル・シミュレーションの開発を行う新しい研究分野である。特に、神経のオミックス解析によるニューロインフォマティクスはゲノム解析と類似性が高く、脳標本のラベル・作成技術と顕微鏡撮影技術の開発（DNA 標識法とシークエンサーの開発に相当）、画像のレジストレーションと神経情報のセグメンテーション（配列の contig 結合と遺伝子コード部位の同定に相当）、抽出された神経構造の特徴解析（ホモロジー解析やモチーフ解析に相当）、特定の神経の生理学的解析や刺激・阻害実験の結果とつきあわせた機能アノテーション（突然変異解析や強制発現実験に相当）、神経ネットワークモデルの構築（遺伝子間ネットワーク解析に相当）といった、ハード／ソフトの両面にわたる多階層の研究を総合する必要がある。また、結果は論文だけでなく膨大なデータベースの形で公開することが要求される [31]。世界規模でのニューロインフォマティクスの推進を調整する INCF には、日本を含むアジア、欧米の 16 カ国が INCF に加盟しているが、米国のみならず欧州加盟国が多くのプログラムで主導的役割を果たしていることは興味深く、今後は、日本やアジアのさらなる貢献が求められるものと思われる。米国は、世界規模での神経科学に関するデータとリソースの収集力では圧倒的であり、研究・技術開発でも群を抜いて高い水準にある。一方、欧州の多くの国、中国、韓国のニューロインフォマティクスは、計算論的神経科学に関する研究開発が主となっている。特に、ドイツ、英国、ノルウェーは、脳アトラスやイメージングの研究・技術の水準が高い。中国は研究・技術ともにまだ低い水準にあるが、高い経済力を背景とした基礎と産業へのイノベーションが考えられ、また海外で活躍した著名な神経科学者の帰国も増えていることから、今後の進展が予想される。韓国は、これまで KAIST や国内にいくつかある研究グループによる小規模な 10 年プロジェクトであったが、最近 INCF に加盟して今後の強化を図っており、これまでに進めてきた人工知能などの分野での発展が見込まれる。我が国のニューロインフォマティクスは、分子、神経生理、脳イメージングから、BMI、モデルまで、質の高いデータベースが多く、特異な分野で世界をリードしている。しかし、データベース研究に関しては作成者でなく利用者の視点が強く、コンテンツの充実したデータベースを構築する動きが非常に少ないことが、情報発信力の弱さにつながっている。日本発のニューロインフォマティクス、データベースが世界標準となるには、研究水準のさらなる向上と共に支援の戦略が必要である（人材と予算、持続性、業績としての評価など）。また、研究者が自らニューロインフォマティクス研究を創出し易い環境基盤の整備を加速することが重要である。この点では文部科学省の包括的脳科学研究支援ネットワークの今後の動きに注意を払っていく必要がある。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] INCF http://www.incf.org
[2] Bjaalie JG, Grillner S. J Neuroscience 27:3613-3615, 2007.
[3] NIJC http://www.neuroinf.jp/
[4] Flybrain Neuron Database　http://ndb.flybrain.org/
[5] http://biosciencedbc.jp/
[6] http://www.meso-neurocircuitry.jp/
[7] Neuroscience Gateway http://www.neuroscience-gateway.org/index.shtml
[8] NIH Blueprint for Neuroscience Research
http://neuroscienceblueprint.nih.gov/
[9] NIF http://www.neuinfo.org/
[10] Gardner D, et al. Neuroinformatics 6:149-160, 2008.
[11] Allen Brain Atlas http://www.brain-map.org/
[12] Lein ES, et al. Nature 445:168-176, 2007.
[13] http://www.humanconnectomeproject.org/
[14] http://brainmaps.org/
[15] http://neuronbank.org/
[16] http://senselab.med.yale.edu/neurondb/
[17] http://www.wormatlas.org/
[18] http://www.hhmi.org/janelia/
[19] http://bluebrain.epfl.ch/
[20] http://wbmo.mpimf-heidelberg.mpg.de
[21] http://www.pr.uni-freiburg.de/pm/2011/pm.2011-01-26.22-en?set_language=en
[22] http://www.neurobiologie.fu-berlin.de/beebrain/
[23] http://www.ed.ac.uk/schools-departments/informatics/
[24] http://flybase.org/
[25] http://www.incf.org/
[26] http://pacific.mpi-cbg.de/wiki/index.php/Fiji
[27] NNCN http://www.nncn.uni-freiburg.du
[28] CARMAN http://www.carmen.org.uk
[29] BrainNavigator http://japan.elsevier.com/products/brainnav/index.html
[30] BSRC http://bsrc.kaist.ac.kr/
[31] Doug H, et al. Nature 455:47-50, 2008.

◆新規技術･他分野との連携、融合【脳 - 機械インターフェイス、計測技術、刺激技術、可視化技術、電極開発、リハビリテーション等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	脳 - 機械インターフェイス（BMI/BCI）研究は基礎、工学、臨床が有機的に連携して統合的研究が行われ、SRPBS 等のプロジェクト研究をはじめとして成果を社会に還元し得る段階にある [1]。非侵襲 BMI/BCI については、片麻痺のリハビリ（慶應大学）、障害者用インテリジェントハウスの開発（国立リハビリテーションセンター）、情報通信技術との融合（ATR）、BMI/BCI 型アシストスーツ開発（国立リハビリテーションセンター）、皮質脳波信号（ECoG）による BMI（阪大、新潟大、理研、東大、生理研他）等、新たな医工連携研究が展開し省庁連携を目指した特色ある研究が推進されている [2,3,4,5,6,7,8,9]。運動性疾患における脳深部刺激については多施設共同研究や CRT が積極的進められつつあり、今後エビデンスレベルの高い研究成果が得られる可能性が高い。また、BMI の新しいトレンドとして注目されている感覚フィードバック（Closed loop BMI）に関しても、皮膚電気刺激法（電通大）、DRG 刺激（生理研）、末梢神経刺激（東大）など各種方式での研究が進められている。電極開発に関しては、複数の研究グループが特徴ある研究を進めているが、ベンチャー実用化への推進力不足は否めない。その他、下肢皮膚上からの電位信号を利用した外骨格ロボットの開発が進んでおり（筑波大）[10]、神経難病等へのリハビリテーションの取り組みも行われている。一方、脳可塑性に働きかけるリハビリ手技の効果に関し、日本発のランダム化比較試験（RCT）が発表されるようになったことが注目される [11,12]。
	技術開発水準	○	↗	患者をはじめとする、実際のヒトを対象とした技術の開発が産学協同研究の形で進められている。BMI/BCI 技術としては、近赤外分光法（NIRS）型の開発（島津、日立）、脳波（EEG）型の開発（慶應大学、国立リハビリテーションセンター）、多点電極開発（大阪大学、東京大学）等が展開している。また、NIRS の精度向上研究（日立）や、着脱容易な脳波電極の開発（国立リハビリテーションセンター）も行われている。また、BMI の基盤技術として重要な神経信号デコーディング技術（スパース推定）の開発も行われている（ATR）。動物用も含めた電極開発に関しては、潜在的な技術力は有する企業は多いものの、実際に電極の開発研究を行っている企業は、ユニークメディカル、ニデック等に限られている [13,14]。ただし、近年、SRPBS 等のプロジェクト研究を通じて、技術開発水準を向上させつつあり、とくにナノテクノロジーを用いた刺激電極の開発は積極的に進められている。
	産業技術力	○	→	企業数は少ないものの、プロジェクト研究等を通じて、技術力を向上させつつあり、BMI/BCI 技術としては、NIRS 型（日立）、EEG 型（テクノスジャパン）の製品化が先行し、信頼性に関する研究も行なわれている。企業数は少ないものの、プロジェクト研究等を通じて、技術力を向上させつつある。リハビリテーション機器についても、随意運動介助型電気刺激装置、多機能エルゴメータ、BMI リハシステム、外骨格ロボットなど独自開発技術による潜在能力は高い。

米国	研究水準	◎	↗	侵襲型 BMI 開発は、動物実験からヒトを対象とした試みまで広く行われ世界をリードしており [15]、感覚フィードバックを備えた Closed loop BMI の研究に関しても複数のグループにより研究が進められている。また非侵襲 BMI/BCI についても臨床応用への展開が進んでいる [16]。リハビリテーションについては、歩行リハにおけるロボティクス、運動学習に関する多施設 RCT[17,18]、可塑性誘導研究 [19]、下肢圧受容器の促通 [20]、機能的電気刺激 [21,22]、視覚 [23]・聴覚刺激 [24] を伴う歩行訓練、ペダリング運動研究 [25,26] などの他、リハビリテーション効果のイメージングによる検証研究が展開されている。BMI を用いたリハビリテーションは症例報告レベルに留まるが今後が注目される [27,28,29]。電極開発に関しては、長い研究歴を有する複数の研究グループが世界をリードしつつ、新規参加も多く、総合的な研究水準は極めて高い。また、DBS に関するエビデンスレベルの高い臨床研究や精神疾患をなど新たな適応疾患に関する臨床研究も行われている。
	技術開発水準	◎	↗	電極については、研究用 [30]、臨床用 [31] どちらについても、高い開発力を有するほか、多次元データ解析システムについても世界をリードする。大学グループと密な関係を有するベンチャー企業が多く、技術の移転もスムーズに行わ [32,33]、非侵襲 BMI/BCI 研究用のオープンソースのソフトウェア開発 [34] など、ユーザーである研究者コミュニティのニーズを反映することに全般的な強みがある。動物モデルの訓練・評価機器、DBS 用デバイスシステムなどは、いずれも米国内の企業が主導的に国際標準を作っている。人工視覚システム開発に関しても臨床研究が進みつつある [35]。
	産業技術力	◎	→	歩行訓練機器の実用化、簡便型電気刺激装置の市販など生産技術は高い。電極に関しては、研究用（細胞・動物用）及び臨床用のどちらについても実績を伴う高い技術力を有し、世界中に輸出され使用されている。非侵襲 BMI/BCI 関連については、アミューズメント向けの製品（ニューロスカイ等）で先行している。ベンチャーが積極的な BMI 産業技術開発を担うが、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 用電極を開発した Cyberkinetics 社が臨床応用から撤退したことが注目される。
欧州	研究水準	◎	↗	パーキンソン病 DBS 研究の伝統を持つフランスをはじめ、ドイツ、英国、イタリアなどは個別でも高いレベルにあるが、電極研究に関しては、EU 域内での国際研究協力体制 [27] がうまく機能し、柔軟型や多機能型の開発が進んでいる。非侵襲 BMI では、卓越したアイデアに基づく研究を輩出し [36,37]、BMI と外骨格ロボットを融合させた脳卒中リハ研究プロジェクト”BETTER”が組織されるなど [38] 全般的に高い水準にある [39]。他に嚥下障害に対する rTMS[40]、半側空間無視に対するプリズム療法 [41,42]、失語症に対する経る頭蓋直流電気刺激 [43]、薬物療法と抑制療法 [44] の研究が注目される。
	技術開発水準	○	↗	臨床用デバイスに関しては臨床現場で用いられている例や参画企業数も少ない。しかし、特に細胞用の超高密度電極システムや既存の脳活動計測法をハイブリッドする技術（MRI と脳波）を開発するなど独自の最先端技術開発に強みももつ。チュービンゲン大（ドイツ）、グラーツ工科大（オーストリア）等にて非侵襲 BMI/BCI 関連技術の開発が行われている [45]。また、歩行訓練機器の技術開発水準は極めて高い [46]。
	産業技術力	○	→	臨床用の神経電極に関しては多くの症例に DBS が施行されているものの、産業として定着した実績は見聞きしない。動物や細胞等の研究用電極に関しては、数社で製造されている。非侵襲 BMI/BCI に関しては、研究開発用や臨床研究用としての製品化（g.tec）でリードしている。他、歩行訓練機器、神経イメージング機器・ソフト、視線や行動解析機器、ニューロフィードバックを含めた非侵襲型 BMI 機器の実用化等、産業技術力は高い。米国に比べ、デザインに優れ、使い易いパッケージとして開発されている。

中国	研究水準	○	↗	BMI 研究や DBS 研究（特に精神疾患や薬物依存など新規適応疾患）、神経リハ研究が行われているが、香港理工大学における歩行リハ RCT[47,48] の成果以外は、症例報告などの論文が散見される程度でエビデンスレベルの高いものは少ない。電極開発に関しては、少数のグループで研究開発が進められているが、現時点では独自の特徴は少ない。しかしながら参入グループ数は増えつつあり、また留学などを通じた米国の大学との人的交流が盛んであるため、今後の展開への注視が必要である。電気刺激に関する報告が増えており、特に刺激パラメータの違いによる神経再生効果に関する研究 [49] やペダリングとの併用 [50] が注目される。BMI 研究は脳情報の信号処理技術の報告に留まるが [51]、留学者の帰国に伴い、今後、急速に発展する可能性もある。
	技術開発水準	△	→	独自のデバイスを製造販売できる素地はないと考えられる。薬物依存の治療に関しては破壊手術が未だに多用されている。技術開発だけではなくパテントに関する認識が他国と異なることも国際間競争において問題を生じる可能性がある。電極開発に関しては、質も量も不足しているものの、今後の展開への注視が必要である。既存技術の検証に関する論文が散見される程度であり、新たな手法の開発が進んでいるとは言い難い。
	産業技術力	△	↗	BMI/BCI に関しては具体例を見聞きしない。DBS に関しては莫大な人口のため施行症例数は比較的多いものの、人口当たりでみるとその普及度は高いとはいえない。高額な DBS 治療を適切な症例に適切なかたちで供給するための社会システムは構築されていないようであるが、富裕層の増加に比例して症例数が増えることも予想される。電極開発に関しては、現時点では特筆すべき事項はない。
韓国	研究水準	○	↗	現状では論文が散見される程度で、エビデンスレベルの高い研究や多施設共同研究などはまだ積極的に行われているとはいえない。電極開発に関しては、少数のグループで特徴のある研究開発が進められているが、参入グループ数は増えつつあり、また留学などを通じた米国の大学との人的交流もあるため、今後の展開への注視が必要である。ただし、脳研究促進振興計画のもとに国家的取り組みを進めており [52]、今後、当該分野全般においても急速に発展することが考えられる。リハビリテーションについては、脳虚血モデルに対するトレッドミル訓練を中心に基礎研究が報告されているが [53]、メカニズムに迫る研究は少ない。動作解析研究のレベルは高く、歩行・バランス訓練の効果に関する RCT が複数報告され [54,55]、fMRI を用いた研究も見られる [56]。機能的電気刺激による麻痺手の改善と fMRI での賦活部位の変化が報告されている [57]。嚥下障害の評価法の開発 [58]、ボツリヌス毒素 [59] や咽喉頭電気刺激 [60] による治療報告は存在感を示している。
	技術開発水準	○	↗	独自のデバイスを製造販売するには至っていないが、ナノテクを用いての技術開発が積極的に進められており、注目されている。今後の発展が大いに期待できる。電極開発に関しては、質も量も不足しているものの、今後の展開への注視が必要である。（機）論文が散見される程度国産の訓練･評価機器が基礎研究に使用されている。モーションキャプチャ技術を基礎にした virtual reality による歩行訓練機器が開発されている。現時点では突出した技術はないが、国家的に技術創出の基盤作りを進めており、今後発展する可能性が高い [61]。
	産業技術力	○	→	BMI/BCI、ならびに電極開発に関しては、現時点では特筆すべき事項はない。DBS 治療については、日本と類似した適切な公費負担による医療システムが機能しており、人口あたりでみると症例数も多く、設備の整った医療施設で適切なプロセスを経た DBS 治療が行われているが、産業技術としての成果を見聞きしたことはない。

全体コメント：全体的に米国の優位が見られ、欧州、日本が追従している。電極開発に関しては、1980 年代から現在にいたるまで米国の研究開発力が抜きん出ており、それは基礎実験用から臨床用にまで及ぶとともに、複数の（ベンチャー）企業が世界中に研究用・臨床用の電極を販売している。近年は日本や欧州において独自の特長を有する技術開発が進み、新しいトレンドを作りつつあるが、ベンチャー企業等への技術の移転が課題となっている。中国や韓国においては現時点では研究グループの数も少ないが、特に米国への留学を通じた人的交流が盛んであるため、今後の展開への注視が必要である。基礎実験用電極としては、旧来からのシリコンベースのものに加えて、近年では、柔軟化、多機能化、チップとの統合、（特に刺激電極における）新材料、多点化、等のキーワードで技術開発が進んでいるが、臨床用で用いられる電極の多くは、依然、ワイヤベースの保守的な技術を基盤とするものであり、その乖離を埋めるべく、安全性・信頼性向上に向けた技術開発も進みつつある。侵襲型 BMI では米国がリードするが、欧州各国及び日本も独創的な研究と技術開発を進めている。特に近年注目されている感覚フィードバックを備えた Closed loop BMI の研究に関しては様々な方式による研究が進められており研究開発競争が激しい。非侵襲 BMI/BCI の開発では欧米のリードが続いているが、そのなかでも欧州が製品化等を中心に優位に立ちつつあり、それを日本が追従し、他のアジア諸国は準備段階にあるという構図が見られる。日本は NIRS を用いた非侵襲 BMI/BCI 技術において特色を出してきたが、近年では皮質脳波 BMI、BMI リハ、神経情報デコーディング等の他の手法による研究成果も含めて欧米への追い上げを図っている。この背景には SRPBS 等のプロジェクトが基礎、工学、臨床の研究グループの相互の連携を強く促していることや、文科省、総務省、厚労省が有機的な連携を目指しつつ、特色ある研究を推進していることが挙げられる。また、BMI を用いた神経リハビリテーションへの注目が近年急速に高まっている。日本でも BMI 医療技術開発が産学連携により進む芽が育っている。中国、韓国には今のところ目立った研究や技術開発はみられないが、中国は多くの優れた研究者が欧米で活躍し、また、国家的に大規模臨床試験を一気に実施できる素地がある。韓国は国家戦略として脳科学研究に力を入れており、今後、両国がこの分野で大きく発展する可能性がある。その他、シンガポールや台湾からの BMI 関係の論文も時折みられる。超高齢社会を迎え、日本が誇る基礎科学研究の知見、最先端技術を結集し、革新的リハ技術を開発・臨床応用していくことは重要な課題であり、国家的取り組みが急務である。このような流れを踏まえて、当該分野に関しては多施設共同研究や CRT への取り組みが積極的進められつつあり、今後エビデンスレベルの高い研究成果が得られる可能性が高い。ただし、新たな適応疾患に関する治療技術開発の途上にある臨床研究は、社会的あるいは倫理的制約を受けかなり遅れているといわざるを得ず、生命倫理学的な面の検討は慎重でありつつも積極的な取り組みが求められている。

（註 1）　現状について　　［◎：非常に進んでいる，　○：進んでいる，　△：遅れている，　×：非常に遅れている］
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
（註 2）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　川人光男、脳の情報を読み解く BMI が開く未来、朝日新聞出版、2010.
[2]　Miyawaki Y, et al. Neuron 60:915-929, 2008.
[3]　Shibata K, et al. Science 334:1413-1415, 2011.
[4]　Yanagisawa T, et al, J Neurosurg 114:1715-1722, 2011.
[5]　Yanagisawa T, et al. Annals of Neurology DOI:10.1002/ana.22613
[6]　Shindo K et al, J Rehabil Med, 43:951-957, 2011.
[7]　Takano K, et al. Clin Neurophysiol 120:1562-1566, 2009.
[8]　Shindo K, et al. J Rehabil Med 43:951-957, 2011.
[9]　Aihara T, et al. Neuroimage
[10]　Robot Suit HAL. http://www.cyberdyne.jp/robotsuithal/index.html
[11]　Mizuno K, et al. Neurorehabil Neural Repair 25:711-720,2011.
[12]　Shindo K, et al. Neurorehabil Neural Repair 25:830-837,2011.
[13]　株式会社ニデック人工視覚研究所 http://www.nidek.co.jp/visual_prosthesis/
[14]　株式会社ユニークメディカル http://www.mmjp.or.jp/unique-medical/
[15]　Rothschild RM. Front Neuroeng 3:112, 2010.
[16]　Daly JJ, Wolpaw JR. Lancet Neurol 7:1032-43, 2008.
[17]　Hidler J, et al. Neurorehabil Neural Repair 23:5-13, 2009.
[18]　Dobkin B, et al. Neurorehabil Neural Repair 21:25-35, 2007.
[19]　Luft AR, et al. Stroke 39:3341-3350, 2008.
[20]　Gordon KE, et al. J Neurophysiol 104:1325-1338, 2010.
[21]　Kesar TM, et al. Stroke 40:3821-3827, 2009.

[22] Graupe D, et al. Neurol Res 30:123-130, 2008.
[23] Walker ML, et al. Arch Phys Med Rehabil 91:115-122, 2010.
[24] Thaut MH, et al. Neurorehabil Neural Repair 21:455-459, 2007.
[25] Johannsen L, et al. Neurorehabil Neural Repair 24:243-253, 2010.
[26] Szecsi J, Schiller M. Neuro Rehabilitation 24:243-253, 2009.
[27] Birbaumer N, et al. Curr Opin Neurol 21:634-638, 2008.
[28] Buch E, et al. Stroke 39:910-917, 2008.
[29] Daly JJ, et al. J Neurol Phys Ther 33:203-211, 2009.
[30] Microprobes　http://www.microprobes.com/
[31] Medtronic　http://www.medtronic.com/
[32] Neuronexus Technology　http://www.neuronexustech.com/
[33] Blackrock Microsystems　http://www.blackrockmicro.com/
[34] http://www.bci2000.org/BCI2000/Home.html
[35] imec　http://www.imec.be/
[36] Neuper C, Klimesch W. Prog Brain Res 159:ix-xi, 2006.
[37] Pfurtscheller G, et al. Computer 41:58-65, 2008.
[38] http://www.iai.csic.es/better/ (Better Project)
[39] UCfuture-BNCI　http://future-bnci.org/index.php?option=com_content&view=article&id=65&Itemid=76
[40] Khedr EM, Abo-Elfetoh N. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81:495-499, 2010.
[41] Nys GM, et al. Restor Neurol Neurosci 26:1-12, 2008.
[42] Verdon V, et al. Brain 133(Pt3):880-894, 2010.
[43] de Vries MH, et al. J Cogn Neurosci 22: 2427-2436, 2010.
[44] Berthier ML, et al. Ann Neurol 65: 577-585, 2009.
[45] Birbaumer N, et al. Nature 398:297-298, 1999.
[46] Dietz V, Muller R. Brain 127:2221-2231, 2004.
[47] Ng SS, Hui-Chan CW. Clin Rehabil 23:1093-1103, 2009
[48] Tong RK, et al. Arch Phys Med Rehabil 87:1298-1304, 2006.
[49] Lu MC, et al. Neurorehabil Neural Repair 22:367-373, 2008.
[50] Lo HC, et al. J Rehabil Med 42:645-649, 2010.
[51] Lei X, et al. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 17:521-529, 2009.
[52] 産学官連携ジャーナル　2010 年 7 月号
http://www.sangakukan.jp/journal/journal_contents/2010/07/cover/1007_all.pdf
[53] Park JW, et al. Neuroscience Letters 471:104-108, 2010.
[54] Kim JH, et al. Am J Phys Med Rehabil 88:693-701, 2009.
[55] Noh DK, et al. Clin Rehabil 22:966-976, 2008.
[56] Kim YH, et al. Neurology 67:330-333, 2006.
[57] Shin HK, et al. Neurosci Lett 442:174-179, 2008.
[58] Seo HG, et al. Dysphagia 26:41-48, 2011.
[59] Lee SY, et al. Am J Phys Med Rehabil 88:491-494, 2009.

[60]　Park JW, et al. Dysphagia 24:296-301, 2009.
[61]　Second Sight　http://2-sight.eu/

◆ブレインバンク・ヒト脳組織リソース

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	↗	神経疾患の死後脳のバイオリソースとしては国立精神・神経医療研究センターと全国14の国立病院機構病院からなるリサーチリソースネットワーク [1,2,3,4]、東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンターを中心とする3施設からなる神経科学ブレインバンクネットワーク [5,6,7]、新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター [8,9] などが活動し、死後脳集積、供給の実績をあげている。ただし、その運営は臨床等の他の業務と並行して剖検に取り組む少数の神経病理医に負うところが大きく、制度の整備・維持に関する公的支援は欧米に比べると不足している。精神疾患に関するバンクは、福島県立医科大学 精神疾患死後脳ブレインバンク [10,11,12,13,14]、東京都立松沢病院 [15,16] の他、上記の3組織などが精神疾患の死後脳の集積を試みているが、精神疾患への脳科学からのアプローチの歴史が浅いこと、精神科の医療現場における剖検が少なく、神経病理医との連携の体制やインフラが整っていないなどの事情から、精神疾患の死後脳の集積は難航し、欧米に比べて整備が遅れている。このような中、日本生物学的精神医学会 精神疾患ブレインバンク設立委員会 [17,18,19,20] が設立され、神経病理、病理、法医、法学の領域などと連携して本邦の精神疾患ブレインバンク整備のあり方や倫理指針の検討が行われている。
	技術開発水準	×	↗	企業が独自に死後脳を集積し研究の対象とすることはない。しかし、企業での技術開発に繋がる学術研究に対応できるリソース整備の機運は高まりつつある。神経科学ブレインバンクネットワークでは生前に脳画像評価を行うことで認知症症例から対照症例まで定量的に連続する症例として死後脳を集積しバンク化しており、画像研究の面では既に企業の技術開発への協力を開始しており、死後脳組織を用いた技術開発についても協力を開始する予定である。
	産業技術力	×	↗	技術開発水準の現状に準ずる。
米国	研究水準	○	↗	神経疾患についてはアルツハイマー病に関するブレインバンクが少なくとも25あるほか、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病、神経変性疾患、AIDS脳症に関するバンクなども複数ずつ存在し、それぞれが多数の死後脳組織の集積、供給を行っている。精神疾患についても少なくとも10の施設が死後脳の集積を行っているが、中でもハーバード大学ブレインバンクとスタンレー財団のブレインバンクは全世界に検体を提供し、死後脳研究に多大な貢献をもたらしており、特に双極性障害の死後脳研究の8割はこの2施設から供給された組織に基づくという試算がなされている。米国のブレインバンクの多くは検死官と連携するシステムであることから、結果として事故または急性病変が死因となって死亡する症例が多いため死戦期の交絡因子の影響が少なく、また、同じ条件での健常対照脳組織の集積が可能となっている。一方、ブレインバンク間の連携体制はなく、国内の検体の一元的な情報の集約はなされていない。数年前までは20前後のサンプルサイズでのケース・コントロール間の比較で妥当と考えられていたが、近年、100を超すサンプルサイズの研究が報告されるようになり、今後、サンプルサイズについての基準が厳しくなると考えられるが、このような背景もあって北米ブレインバンクネットワーク構想が模索されている [21,22,23,24]。
	技術開発水準	○	↗	American Association of Tissue Banks は企業が死後組織を商業利用することに関して明確な基準を設けておらず、Health and Human Services/FDA /Office of Inspector も遺族から商業利用することに関する同意をとることや企業の財務状況を公表することを推奨しているものの商業利用について否定も肯定もしていない。このことから企業が独自に集積した死後脳組織を用いて第3者機関からの解析の受託や抽出した核酸の販売を行っている。また、死後脳研究を元にした研究から精神神経疾患の診断・治療法の技術開発に関する多くの特許申請がなされ、治療薬の開発に繋がっている事例もある [21,25,26]。
	産業技術力	○	↗	技術開発水準の現状に準ずる。
欧州	研究水準	○	↗	欧州各国で長年ブレインバンクが運営されてきたが、2004年、欧州のブレインバンク間を連携する体制が整備され、現在、欧州の20のブレインバンクを連携する BrainNet Europe II という体制がとられている。ネットワーク形成以降、集積された死後脳検体の解析から100編以上の学術論文が出版されている [27,28]。
	技術開発水準	△	↗	欧州全体としては、慎重な姿勢を取っており、営利企業が直接、死後脳の集積等を行う例は少ない [25]。しかし、欧州のブレインバンクを利用した学術研究から企業での技術開発に繋がる成果があがりつつある。
	産業技術力	↗	↗	技術開発水準の現状に準ずる。

豪州	研究水準	○	↗	オーストラリア国内の 5 つのブレインバンクが Australian Brain Bank Network という連携体制を整備しており、集積された死後脳検体の解析から 200 編以上の学術論文が出版されている [29,30]。
	技術開発水準	△	↗	欧州と同様の現状にある。
	産業技術力	△	↗	欧州と同様の現状にある。
中国	研究水準	△	↗	2007 年、武漢市に Chinese Brain Bank Center が設立されたと公表され [31,11]、今後、自国での死後脳研究が進む可能性はあるが、これまでのところ中国のブレインバンクに基づく学術的成果の報告はほとんどない。
	技術開発水準	×	→	中国では人権上不適切な死後臓器・組織の摘出、売買が行われている可能性を示唆する報告がなされており、こうした由来の死後組織が市場に出回っている可能性があるなど、倫理面が懸念される [32,33,34,35]。
	産業技術力	×	→	特筆すべき情報はない。
韓国	研究水準	×	→	道教、儒教の影響などの要因もあってブレインバンク整備の試みは実現に至っておらず自国での死後脳研究はほとんど行われていない [36]。
	技術開発水準	×	→	自国の死後脳バイオリソースに基づく技術開発が行われることは当面期待できない。
	産業技術力	×	→	技術開発水準の現状に準ずる。
全体コメント：米国では神経疾患、精神疾患をあわせて少なくとも 60 のブレインバンクが運営されており、死後脳組織を対象とする学術研究が活発に行われている。また、企業も死後脳組織を用いた技術開発、産業応用を行っている。一方、ブレインバンク間の連携体制はなく、国内にどのような検体がどの程度存在するかを一元的に集約した情報もない。今後の死後脳研究に求められるサンプルサイズの基準が上がると考えられることもあり、北米ブレインバンクネットワークの設立が模索されている。欧州各国、豪州でも長年、複数のブレインバンクが稼働しており、欧州では 20 のブレインバンク、豪州では 5 つのブレインバンクをそれぞれ連携するシステムができている。中国では 2007 年、武漢市にブレインバンクが設立されたと公表されており、今後、死後脳を対象とする死後脳研究が進む可能性がある。韓国ではブレインバンク整備の試みは実現に至っていない。本邦では神経疾患については複数のブレインバンクシステムが稼働している。精神疾患については脳の疾患であるという認識や精神科の臨床現場での剖検の習慣がないことなどの要因のため死後脳の集積は進んでいない。このような状況を打破するために日本生物学的精神医学会 精神疾患ブレインバンク設立委員会が設立され、神経病理医、病理医などと連携して本邦の精神疾患ブレインバンク整備のあり方や倫理指針の検討が行われている。総じて、アジアにおける精神疾患死後脳研究の体制は著しく遅れており、精神医療の現場での剖検の必要性の啓発、神経病理医・病理医・法医と精神科との連携体制の構築、神経病理医の育成、人員やインフラの整備などを進めることが急務である。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　リサーチリソースネットワーク ブレインバンク　http://www.brain-bank.org/
[2]　有馬邦正 ブレインバンクの整備の課題．坂口正道 , 岡崎祐士 , 池田和彦 , 天野直二 , 五味淵隆志 , 斎藤正彦編集：精神医学の方位 中山書店 , pp160-167, 2008.
[3]　有馬邦正 脳と精神の医学 20:11-16, 2009.
[4]　有馬邦正 BRAIN and NERVE 62:1025-1034, 2010.
[5]　包括脳神経科学ブレインバンクネットワーク https://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/?page_id=620
[6]　東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター http://www.mci.gr.jp/BrainBank/　ならびに　http://www.tmghig.jp/brcgr/
[7]　村山繁雄、齊藤祐子 BRAIN and NERVE －神経研究の進歩 62:1013-1018,2010.
[8]　新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター http://www.bri.niigata-u.ac.jp/bri_nu/organization/center02.html
[9]　柿田明美、高橋均 BRAIN and NERVE －神経研究の進歩 62:1019-1024, 2010.
[10]　福島県立医科大学 精神疾患死後脳バンク　http://www.fmu-bb.jp/brain.htm

[11] 松本出、池本桂子、伊藤雅之、井上裕紀、岩崎剛士、國井泰人、柴田勲、楊巧会、和田明、丹羽真一 精神医学 47:559-567, 2005.
[12] 國井泰人、池本桂子、楊巧会、和田明、丹羽真一 分子精神医学 6:270-276, 2006.
[13] 池本桂子、國井泰人、和田明、楊巧会、丹羽真一 精神医学 50:1015-1019, 2008.
[14] 丹羽真一、國井泰人、和田明、楊巧会、池本桂子 統合失調症死後脳研究．臨床精神薬理 12:148-168, 2009.
[15] 東京都立松沢病院　http://www.byouin.metro.tokyo.jp/matsuzawa/
[16] 松下正明、東儀瑞穂、尾鷲登志美、新里和弘、上野秀樹、入谷修司 精神薬療研究年報 37, 183-190, 2010.
[17] 日本生物学的精神医学会 精神疾患ブレインバンク設立委員会 http://plaza.umin.ac.jp/~jsbp/contents/brainbank.html
[18] 加藤忠史 脳と精神の医学 20:1-4, 2009.
[19] 水上勝義 脳と精神の医学 20:5-9, 2009.
[20] 富田博秋 精神医学 52:367-376, 2010.
[21] Eiseman E, Haga SB: Handbook of Human Tissue Sources: A National Resource of Human Tissue Samples. pp.1-256, RAND Corporation, U.S., 1999.
[22] Deep-Soboslay A, et al. Bipolar Disord 10:822-828, 2008.
[23] Deep-Soboslay A, et al. Biol Psychiatry 69:104-112, 2011.
[24] 富田博秋、田中千晶、兪志前 脳と精神の医学 20:17-24, 2009.
[25] Bauer K, et al. Theor Med Bioeth 25:113-142, 2004.
[26] Kim S, Webster MJ. Schizophrenia Bulletin 35:1031-1033, 2009.
[27] BrainNet Europe II　http://www.brainnet-europe.org/
[28] Schmitt A, et al. J Neural Transm 114:527-537, 2007.
[29] Australian Brain Bank　Network http://www.nnf.com.au/platforms/abbn/
[30] Sheedy D, et al. Cell Tissue Bank 9:205-216, 2008.
[31] Chinese Brain Bank Center (中国人脳庫中心) http://www.cbbcnet.org.cn/default.htm
[32] Matas D, Kilgour D.　http://organharvestinvestigation.net
[33] Matas D, et al. The Killing of Falun Gong for Their Organs. Seraphim Editions, Canada, 2009.
[34] Huang J. Liver Transpl 13:193-196, 2007.
[35] Huang J, et al. Lancet 372:1937-1938, 2008.
[36] Min SK. Abstract. 17th Annual Meeting of Japanese Society of Tran-scultural Psychiatry, Fukushima, Japan, March 19-20, 2010.

2.2.2.3　注目すべき研究開発の動向

○中国でのイオンチャネル研究の現状

イオンチャネルは、糖尿病、脳卒中、心疾患、鎮痛薬など多くの薬物作用のターゲットであるため、世界中で研究が進められてきた。従来、中国のイオンチャネル研究は断片的で質の低いものが多かったが、近年、米国の有力な研究室から若手の中国人研究者が戻っており、質が向上している。研究室には大学院生が数多く研究しており、研究者人口も増えており、学生向けのパッチクランプの入門書も中国語で出版されるほどである（どこかから無断で転載している可能性もある）。2009 年に Harbin で開催されたイオンチャネルの国際学会では、世界各国の自動パッチクランプメーカーがブースを出して、こぞってイオンチャネルをターゲットとした創薬研究のための宣伝をしていた。上海の企業もこれらと提携して drug のスクリーニングを目指している。

○米国のイオンチャネル、受容体分子の基礎研究から医療に向けた研究戦略

遺伝子がコードする 3 分の 1 が膜蛋白であり、医用薬の殆どがイオンチャネル、受容体などの膜蛋白を標的としていることから、世界的に、これら機能分子の立体構造の解明とそれを元にした創薬の研究が行われているが、最も戦略的に進められているのが米国である。米国の体制として特筆すべきなのは、基礎的研究を行っている研究体制から、企業などでの創薬や応用への距離が近い点である。例えばボストンにはハーバード大学や MIT などを軸に、大学と相互乗り入れする企業が多く活動しており、ハーバード大学医学部の例では、イオンチャネルの基礎的研究を行っているグループと同じ建物に応用や創薬を目指したグループが同居し、セミナーなども合同で行っており、人的にも双方向に流動性がある。つまり、大学院生やポスドクが、基礎研究が一段落した段階で、人材の嗜好や適性に合わせて、連携しているベンチャー企業に就職し、自分が発見した蛋白分子の研究を創薬の面からも発展させることが可能である。このように、容易に研究方向を変える体制になっていることで、全体として人材が有効に活用されている。機能分子と病態との関連を明らかにする研究も創薬を考える上で重要であるが、米国では、病院同士が連携して研究に協力し、多くの症例から遺伝子変異を見いだす等、医師と基礎研究者の連携が密である。例えば、パキスタンの家系から無痛症の原因遺伝子として電位依存性 Na チャネル分子を同定し [1]、痛覚の興奮伝達に Nav1.7 が重要である事を明らかにし神経性疼痛の創薬研究の流れを一気に変えた。更に、神経機能分子研究コミュニティーをサポートするインフラ体制も様々な形で工夫されている。従来機能分子に対する信頼できる抗体があまり存在せず、機能分子の神経系での正確な分布が評価できなかったり、民間で市販されている不適当な抗体を用いて複数の研究者が時間と経費を無駄にする事が問題になってきたが、これを回避するため、システマティックに神経系の膜タンパクに対する抗体をライブラリー化し、研究者に安価で提供している（Trimmer ら、UC Davis）[2]。一見自由な市場を保護する米国の方針とは反するように見えるが、国家レベルで無駄を省くための優れた方策と言える。創薬に向けてイオンチャネルやトランスポーター分子と細胞機能の関係と薬の効果を数理的に調べる研究は、Washington 大学の Yarom Rudy らの心臓での解析が有名であり、複雑な形態をもつ難易度の高い神経細胞でも今後多くの人材が参入して様々な試みがなされると予測される。最後に、神経科学に革新的な技術となりつつあるチャ

ネルロドプシンなどによるオプトジェネティクスも概して米国が主導しており、優れた研究成果を出している。最初にチャネルロドプシンを応用した Stanford 大学の Deisseroth らは脳の領域ごとに研究チームを編成し、過去 3 年間に Nature、Science とその姉妹誌だけで 20 報以上の論文を出す勢いである [3]。

（参考情報）

[1]　Cox JJ, et al. Nature 444:894-898, 2006.
[2]　Rhodes KJ, Trimmer JS. J Gen Physiol 131:407-413, 2008.
[3]　Yizhar O, et al. Nature 477:171-178, 2011.

○脳神経分野におけるエピゲノム研究

近年、DNA メチル化などのエピジェネティクス研究が進歩し、メチル化シトシンに加え、ヒドロキシメチルシトシンという第 6 の塩基が脳において存在し、機能的意義が推定されたり、幹細胞においては非 CpG サイトにおけるメチル化を認めること、CpG アイランド近傍の CpG アイランドショアに大きな DNA メチル化の組織間差が存在することなど、これまでのエピジェネティクスの常識を覆す発見が相継いでいる。さらに、次世代シークエンサーや DNA マイクロアレイの応用による、網羅的エピジェネティクス解析が盛んとなってきた [1]。このような状況の中、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム [2] が、ヒトの 1000 の組織において、ゲノムワイドに DNA メチル化やヒストン修飾状態を調べようと言う、「1000 エピゲノムプロジェクト」を提案している。エピジェネティクス研究においては、DNA メチル化解析の基幹技術であるバイサルファイト法を初めとして、日本人研究者の果たしてきた役割が大きく、日本エピジェネティクス研究会も世界に先駆けて結成された経緯があり、国際的潮流に乗って貢献が果たせるか、注目される。

（参考情報）

[1]　Editorial Nature 463:587, 2010.
[2]　http://www.ihec-epigenomes.org/index.html

○グリア細胞研究

グリアは神経膠細胞という和名が示すごとく長らく神経細胞の支持細胞、神経細胞に栄養を与えるだけの細胞という認識が続いてきたが、科学専門誌 GLIA が 1988 年に創刊されて以降飛躍的に研究が進み、神経発生・脳機能発達、神経情報伝達処理に積極的に関わるとして注目を浴びるようになった。特に、*in vivo* におけるグリア機能の解明が今後の鍵を握ることが指摘されている。グリア研究発表は主に神経科学等を標榜する関連学術団体の会合においてなされているが、欧州ではグリア研究を集めた Euroglia 大会が隔年に開催され 2011 年に第 10 回を迎える。我が国においては特定領域研究（平成 10 年度から 4 年間ならびに平成 15 年度から 5 年間）によってグリア研究がサポートされ、若手研究者の育成や新規参入者の開拓に貢献してきた。

アジアに関しては、中国、韓国を中心に潜在的な脅威である。中国は GLIA 誌への投稿論文数が我が国を上回っており、韓国も我が国に匹敵する。現在の採択率は我が国の 3 分の 1 程度にとどまっているが、今後両国の採択率はその実力の向上に併せて増加すると考えられる。グリア研究分野のボトルネックは *in vivo* で解析するためのツールと解析機器の開発が世界的にも見て十分進んでいない（従来の神経科学に関わる研究機器等は神

経細胞を対象としたもので、グリアを対象としたものでなかったためと推察される)。グリアを解析するための固有技術開発、機器開発は学問的興味だけでなく、産業的興味からみても市場として成立する可能性がある。

(参考情報)

[1] Stern P. Science 330:773, 2010.
[2] Smith K. Nature 468:160, 2010.
[3] http://www.europeglia2011prague.cz/

○コネクトミクス研究の進展

コネクトミクスとは、主に電子顕微鏡観察により、神経間の信号の伝達部位であるシナプス結合を確認し、それを元に局所神経回路の回路図を作るというプロジェクトであり、大脳皮質の局所神経回路解析分野で動き出している。回路図が手に入れば、神経回路の機能的な解析の進捗の大きな手助けとなる事を、神経科学研究者達は確信しており、今後の成果が注目される。米国の Harvard 大学の Jeff Lichtman [1]、Clay Reid [4]、MIT の Sebastian Seung [2]、ドイツの Max Planck Institute for Medical Research の Winfried Denk [5] らのグループが主導的な役割を果たしている。本年度はいよいよ科学的に意義深い研究成果が発表されるに至った [4]-[6]。コネクトミクスに欠かせない連続切片電子顕微鏡像を自動で簡単に取得する事ができる顕微鏡として、SEM-FIB クロスビームシステムが神経科学に普及してきた。スペインの Javier DeFelipe[3]、University College London、久留米大などが導入し、初期的な研究成果を報告している [3]。 また、Denk が開発した Ultramicrotome で表面を削るというメカニズムは異なるが FIB/SEM とほぼ同等の機能を持つ 3View/SEM が Gatan, Inc. で商品化され普及し始めている。3View/SEM の方が、視野面積を大幅に広くとれ、かつ導入価格が半分程度というメリットがある。いち早く UC San Diego の Mark Ellisman が導入し、Max Planck Institute Florida の Bert Sakmann (1991 年ノーベル生理学医学賞受賞者)、生理学研究所のグループが導入を急いでいる。欧米どちらの傾向を見てもコネクトミクスに関わる新規技術開発は、熟練を要し非常に時間消費の激しい画像解析処理過程を取る従来の方法をできる限り自動化簡略化し、時間消費を最小限にする方向に進んでいる。なお、中国、韓国をはじめとするアジアの国々からは、まだ具体的なコネクトミクスの成果発表の動きは出ていない。

(参考情報)

[1] Lu J, et al. PLoS Biol 7(2):e32, 2009.
[2] Jain V, et al. Curr Opin Neurobiol 20:653-666, 2010.
[3] MerchFront Neuroanat 3:18, 2009.
[4] Bock DD, et al. Nature 471:177-182, 2011.
[5] Briggman KL, Nature 471:183-188, 2011.
[6] Kubota Y, Scientific Reports 1: article 89, 2011.

○光学的手法を用いた分子生物学的アプローチの進展

従来の生理学的手法および機能解剖学的手法、あるいはヒトの疾患モデル動物を対象とした研究では特定の分子メカニズムを背景とする機能的役割については仮説の域を出てこなかったが、光学的手法を用いた分子レベルの機能操作、制御研究が世界的に極めて注目されている [1]。特に大きな発展・普及が予想される Optogenetics（オプトジェネティクス、光遺伝学）は光によって活性化されるタンパク質を特定の神経に発現させ、その神経活動をレーザー（光）照射により操作する技術である [2]。（蔵田先生挿入分）この技術の進歩にはめざましいものがあり、2 年前には数分の行動制御しか成功していなかったが [3,4]、短時間の光操作で持続的な開状態あるいは閉状態に維持できるイオンチャンネルが開発され、長時間にわたる制御が可能になった [5]。現在では数分の行動制御しか成功していないが [3,4]、将来は長時間の行動制御が可能になり植物機能を外部からの光によって制御できる可能性がある。こうした方法により、運動制御に関する大脳基底核の機能回路や高次脳機能に役割を果たすとされる大脳皮質の同期発火メカニズム解明など、広汎に応用されつつある。統合失調症を代表とする精神疾患の病態解明および治療などへの応用を目指した研究も始まっている [5]。

大脳皮質の神経回路解析分野では、数多くある GABAergic 細胞のサブタイプそれぞれに関して Cre Knockin line のマウスが開発され、Jackson Laboratory から販売される事になった [6,7]。これを利用して Optogenetics を各種の GABAergic 細胞のサブタイプに自由に導入できるメリットは、microcircuit の機能構築の研究分野にとって非常に大きい。非常に優秀な研究者が、Optogenetic tool を使って、大脳皮質の microcircuitry 解析に参入し始めている事から、数年のうちに、多くの興味深い成果が望めるであろう。2011 年時点でも科学的にも興味深い研究成果が国際学会にて多数発表されており、いよいよ普遍的な一つの研究ツールとして普及するに至ったと考えられるが、現時点では米国の優位がゆるぎない分野である。これら研究では主に遺伝子改変マウスが用いられているが、日本ではサルを用いた研究が着手されており、その成果が期待される。

（参考情報）

[1] Nature Method of the Year: Optogenetics. Nat Methods 8:26-29, 2011.
[2] Boyden ES, et al. Nature Neurosci 8:1263-1268, 2005.
[3] Adamantidis AR, et al. Nature 450:420-424, 2007.
[4] Fenno L et al. Annu Rev Neurosci 34:389-412, 2011.
[5] Yizhar et al. Nature 477:171-178, 2011.
[6] Taniguchi H, et al. Neuron 71:995-1013, 2011.
[7] T Jackson Laboratory http://www.jax.org/

○細胞内シグナルの可視化と操作技術の進歩

近年の光学顕微鏡の改良および各種蛍光タンパク質プローブの開発により、生細胞および生体神経組織での細胞内シグナル伝達を可視化する技術が飛躍的に進歩した。神経細胞の移動と極性形成、神経突起の伸長と誘導、グリア細胞の機能発現などの分子メカニズムを理解する上で、細胞内シグナル可視化技術の重要性は今後もますます高まっていくと考えられる。また、特定の細胞内シグナルを人為的に操作することにより神経細胞の機能や脳の活動がどのように変化するのか、その因果関係を検証するための技術も飛躍的に進歩

した。例えば、光照射により G タンパク質下流シグナルを活性化し [1]、光照射により特定のシグナル分子の相互作用を誘起することが可能となった [2,3,4]。このような細胞内シグナル操作技術は、神経細胞の働きを分子レベルで理解するための強力なツールとなり、かつ神経変性疾患のモデル動物の異常行動を改善するための医療技術にも貢献しうる [5]。このような細胞内シグナル関連技術は、神経細胞生物学に限らず広く医学生物学分野の発展に寄与するものであり、今後も基礎研究と光学機器産業との連携を密にして本分野を育てていくことが極めて重要である。

（参考情報）

[1]　Airan RD et al. Nature 458:1025-1029, 2009.
[2]　Levskaya A et al. Nature 461:997-1001, 2009.
[3]　Yazawa M et al. Nat Biotechnol 27:941-945, 2009.
[4]　Kennedy MJ et al. Nat Method 7:973-975, 2010.
[5]　Yizhar O, et al. Neuron 71:9-34, 2011.

○非侵襲計測とニューロン記録の相補的なシナジー効果による視覚情報処理研究の進展

視覚情報処理の分野では、同一ラボで行われる非侵襲計測とニューロン記録の相補的なシナジー効果により、興味深い研究成果が挙がってきている。例として、Freiwald と Tsao [1] は、顔の情報処理に関する部位をサルの fMRI で 6 つの脳部位を同定し、それぞれの部位から単一ニューロン活動記録を行い、様々な顔画像提示に対する反応を比較し、顔画像情報処理プロセスに新たな知見を与えている。Mysore ら [2] は、これまで機能がわかっていなかった FST (the fundus of the superior temporal sulcus) について、サルの fMRI の結果に基づき 3D-surface from motion(3D-SFM) 刺激を用いて単一ニューロン活動記録を行い、この部位が 3D-SFM の視覚情報処理に関わっていることを示した。

（参考情報）

[1]　Freiwald WA, Tsao DY. System Science 6005: 845-851, 2010.
[2]　Mysore SG, et al. J Neurosci 30:15491-15508, 2010.

○時間治療学への応用に向けた脳神経科学研究の進展

時計遺伝子と植物機能の関係についての新しい知見が蓄積されつつある。時計遺伝子に異常が起きると肥満が生じ [1]、肥満が生じると時計遺伝子にも異常が生じる [2]。最近、代謝機構の時間制御として、インスリン分泌と睡眠覚醒リズムの調和を体内時計機能が担っていることが分かり [3]、このような「時計と肥満」といったように、今まで関係があるとは想像されていなかった機能と機能が結びついていることが近年明らかにされてきた。今後さらに、時計遺伝子と様々な植物機能との関係が解明され、時間治療学への応用が予測される [4]。

（参考情報）

[1]　Turek FW, et al. Science 308:1043-1045, 2005.
[2]　Kohsaka A, et al. Cell Metabolism 6:414-421, 2007.
[3]　Marcheva B, et al. Nature 466:427-431, 2010.
[4]　Bass J, Takahashi JS. Science 330:1349-54, 2011.

○米国における連邦政府主導型の睡眠・概日リズム研究

米国では約 4000 万人が不眠に悩み、1990 年における睡眠障害による直接的な経済的損失は約 160 億ドルと報告され、これに対し、1993 年に国立保健機構（National Institutes of Health (NIH)）の下部組織、国立心肺血液学研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)）に、国立睡眠障害研究センター（National Center on Sleep Disorders Research (NCSDR)）が設けられ、Wake Up America と題する米国民の睡眠に関する 10 年計画の大規模調査・研究が開始された。2003 年に発表された 1996 年から 2002 年までの 138 ページに及ぶ研究成果では [1]、公的機関からの睡眠障害研究費合計が 1996 年には年間 7500 万ドルであったのに対し、2002 年には年間 1 億 7500 万ドルにまで増加したことが報告され、研究範囲は基礎的な脳機能研究から睡眠時無呼吸症、シフトワークによる睡眠障害、喘息発作や循環障害、認知症における夜間俳諧等のリズム障害、睡眠障害とアルコール・薬物依存との悪循環など、広範囲に及んでいる [5]。短日間の睡眠時間短縮でも耐糖能の低下が生じ [2]、不適切な睡眠習慣と 2 型糖尿病、高血圧、心循環障害、うつ病の関連がコホート研究で次々明らかにされている [3]。このため、2010 年度も各種疾患予防と健康維持を見据えた睡眠・生体リズム研究に対し、NIH が研究費枠を設けている。さらに国立睡眠協会（National Sleep Foundation）が成人、高齢者、女性、子供、人種など、毎年異なるテーマでの全国レベルでの睡眠調査（Sleep in America Poll）を展開し、睡眠研究を支えている [4]。

（参考情報）

[1] http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/sleep/res_plan/index.html
[2] Tasali E, et al. Proc Natl Acad Sci USA 105:1044-1049, 2008.
[3] Sabanayagam C, Shankar A. Sleep. 33:1037-1042, 2010.
[4] Sleep in America Polls. http://www.sleepfoundation.org/
[5] Schabus M, et al. Sleep 33:1589-603, 2010.

○高次脳機能・行動の神経科学研究の進展

人間の認知的な側面に関する神経科学研究は、近年急速な進歩を遂げている。当初は、言語・記憶・注意・視覚認知・運動などの研究が盛んであったが、最近 5-10 年の間に、情動・倫理判断・社会性など、認知心理学や認知科学の分野では発展が遅れ気味であったテーマに関する研究が各国で盛んに行われている。2005 年前後までは、それらのなかでも比較的基礎的な側面、例えば「心の理論」、視線の認識、報酬処理などに注目が集まっていたが、ごく最近の動向としては、自閉症スペクトラム障害などの発達障害の研究、認知症やパーキンソン病などの診断基準に関わる研究、青年期を対象とした発達研究、内分泌系・自律神経系のメカニズムを考慮した研究や性差に注目した研究などが非常に盛んである。デフォルトモードをテーマとした研究スタイルはこれらのすべてに通じるところがあり、専門誌や学会などでも極めて盛んに発表がなされているといっても過言ではない。コネクティビティや脳の構造解析に関する研究なども同様の傾向にあるといえる。一方、方法論的には、MRI や PET を用いた研究が相変わらず勢力的であるのに対して、脳波（EEG / ERP）、脳磁図（MEG）などを用いた研究は減少傾向にある。また、我が国および一部の欧州国（ドイツなど）では近赤外線分光法（NIRS）を用いた研究が盛んであるが、日本において精神疾患の診断基準として同装置を用いることに関しては批判的な意見もあり

[1]、今後のさらなる基礎研究の蓄積が必要だと考えられる。

（参考情報）

[1] Cyranoski D. Nature, 469:148-149, 2011.

○価値に基づく意思決定の神経メカニズム解明研究の進展

2000 年以降、実験経済学と報酬情報処理の神経科学的研究が結びついて、神経経済学という大きな流れが生まれた（米国では、すでに Society for Neuroeconomics[1] が活発な活動を行っている）。この新しい分野の研究は、経済学的な問題に対する神経科学的理解の域を超え、意思決定の神経メカニズムの基礎を明らかにしようとする普遍性への展開を見せている（たとえば、Rangel et al., 2008[2]）。研究は、ヒトを被験者とした fMRI 法によるものが中心であるが、サルやネズミを使ったニューロン活動の記録実験や損傷実験も盛んに行われており、他の脳機能研究以上にヒトの脳機能イメージングの結果を動物実験による詳細な研究が補完するという連携がうまく行われている印象がある（オプトジェネシスを使った研究も行われ始めた [3]）。さらに、限られた神経科学的実験を補うために、計算論的な手法による神経回路機能のシミュレーションや神経科学実験のモデル解析も有効に使われるようになってきている。このような手法は、社会性に関する脳機能の解析にも使われるようになってきており、この分野の研究には、計算科学的知識と技術が不可欠になりつつある [4]。このような研究の成果は、より合理的・効率的な社会制度設計にもつながるものと考えられ、日本においても組織的な対応が必要であろう。特に、欧米での新しい研究の流れに対応するための領域横断的知識と技術をもった人材の育成を行うシステムが日本には欠けており、将来、この分野の研究が欧米に対して大きな遅れとなることが懸念される。

（参考情報）

[1] http://www.neuroeconomics.org/
[2] Rangel A et al. Nature Review Neurosci 9:545-556, 2008.
[3] Tsai H. Science 324:1080-1084, 2009.
[4] Behrens T. Science 324:1160-1164, 2009.

○「精神疾患の 10 年」

近年、WHO の統計が発表され、精神神経疾患全体で、社会負担の指標である DALY が、がんを超え、生命・生活の損失が全疾患中トップであること [1,2] が明らかになり、社会負担の大きさから、その克服が国家的な課題であるとの認識が世界的に高まっている。さらに全 EU を対象として、精神疾患の年間有病率 38.2%、DALY において全疾患のうちで精神疾患が男性 23.4%・女性 30.1%を占める [2-2]、それに伴う経済的損失が年間 8000 億ユーロにのぼる [2-5]、などの具体的なデータが明らかとなり、それらのデータにもとづいて社会的な重要性に比して研究投資が乏しいこと Nature 誌が指摘するなど [2-4]、社会における重要性の視点からの取り組みがますます加速している。各国とも財政状況が厳しく増税を余儀なくされる状況にあるため、研究においても国民の視点から見て税負担に見合う成果が求められるようになってきており、こうした社会における重要性の視点が今後ともますます求められていくものと考えられる。日本においては、2011 年に厚生労働省が精神疾患をがん・脳卒中・急性心筋梗塞・糖尿病とならぶ 5 大疾病に加

えることを定めたことから、今後は医療面での取り組みが急速に進むものと予想される。精神疾患を克服するため、分子レベルの障害を基盤とした脳機能障害としての精神疾患を、分子、細胞、神経回路、脳システムのレベルまで、統合的な視点で調べる研究の重要性が注目されている。特に英国で、2010 年からの 10 年を「精神疾患の 10 年」と考えるべきであるとの認識が高まっている [6] など、精神疾患の脳科学的手法による解明の機運が高まり、Nature 誌でも統合失調症の特集号が組まれている [7]。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。なお、精神疾患において近赤外スペクトロスコピーが先進医療として採用されているが、これについては、その診断的意義の更なる検証が期待される [8]。また、新薬開発に利用可能な動物モデルの開発が進められている。また、新たなバイオマーカーを探索するための、既存マーカーを基盤とした基礎的検討や、網羅的解析も盛んに行われている。

（参考情報）

[1] WHO: Global burden of diseases 2004. 2009.
[2] 西田淳志、中根允文：笠井清登（編）別冊・医学のあゆみ：精神医学 Update 最新研究動向 pp.10-13, 2010.
[3] Wittchen HU, et al. Eur Neurophychopharmacol 21:655-679, 2011.
[4] Gustavsson A, et al. Eur Neuropsychopharmacol 21:718-779, 2011.
[5] Smith K. Nature 478:15, 2011.
[6] Editorial. Nature 463:9, 2010.
[7] Insel TR. Nature 468:187-193, 2010.
[8] Cyranoski D. Nature 469:148-149, 2011.

○精神疾患診断のバイオマーカー開発

従来の精神疾患研究は、脳病態の解明を目指すものであったが、近年、精神疾患の診断や治療法選択に役立つバイオマーカーを開発しようとする応用研究の機運が生まれている。その一例として、非侵襲脳画像である近赤外線スペクトロスコピー（near-infrared spectroscopy, NIRS）を用いた精神疾患の鑑別診断補助法の開発 [1,2] は、日本の産学共同研究として推進されており、厚労省の先進医療としても認められ、世界的にも注目されている [3,4]。精神疾患患者由来試料のオミックス解析による診断・治療標的分子の探索も始まっている。今後、精神疾患の診断・治療に役立つ、エビデンスレベルの高いバイオマーカーが、脳画像レベル、分子・ゲノムレベルで開発されていくと思われる。

（参考情報）

[1] 滝沢龍、福田正人．笠井清登（編）別冊・医学のあゆみ：精神医学 Update 最新研究動向．pp.107-115, 2010.
[2] 福田正人（編）『NIRS 波形の臨床判読－先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』，中山書店，2011.
[3] Editorial. Nature 469:132, 2011.
[4] Cyranoski D. Nature 469:148-149, 2011.

○精神疾患のゲノム研究

精神神経疾患は、がん以上の社会負担となっている疾患であり、がんと並んでその克服のために投資すべき疾患であることは疑いがないが、これまで、精神疾患研究に対しては、がんや生活習慣病に比べ、充分な投資がなされてこなかった。バイオバンクの 47 疾患に精神疾患が含まれていなかったことなどから、そのサンプルの集積が遅れている上、精神疾患のゲノム研究への投資が少なかったことから、海外では統合失調症、双極性障害とも、1 万名以上でのゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われており [1]、台湾からも双極性障害 1000 名の GWAS が報告されている [2] にも関わらず、我が国では高々 100 ー 500 名程度の患者における GWAS にとどまっている [3,4]。統合失調症や双極性障害における GWAS では、オッズ比の低い危険因子しか同定されていないが、比較的均一な集団である日本人では、より確実な所見が得られる可能性がある。他疾患における GWAS の多くの経験を持ち、対照群のデータも豊富な我が国が、きちんと精神疾患の GWAS データを出すことが必要である。更に、既に全エクソンあるいは全ゲノムシーケンスの時代に移行しており、精神疾患患者のサンプル収集と大規模ゲノム研究が急務である。多発家系や一卵性双生児不一致例などの希少サンプルから出発した効果の大きい遺伝子変異の検索とそれを起点とした分子神経科学的研究の展開も日本の独自性を出すために重要な方向性である。

（参考情報）

[1] World Congress of Psychiatric Genetics 2010.
[2] Lee MT, et al. Mol Psychiatry 16:548-556, 2010.
[3] Hattori E, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 150B:1110-1117, 2009.
[4] Ikeda M, et al. Biol Psychiatry 69:472-478, 2011.

○神経伝達物質から離れた精神疾患研究

カテコールアミン、グルタミン酸など神経伝達物質一辺倒の感があった統合失調症の病態研究に、新しい視点から解明をめざす動向があり注目されるべきである。神経画像研究では、計測装置の精度や機能開発が進み、微細な縦断変化も評価できるようになったこと、胎児の脳計測も可能となったことなどにより、神経発達異常仮説を支持する所見が蓄積されてきている [1-3]。神経発達仮説を栄養学的な視点から支持する研究成果も臨床試験 [4] や遺伝子研究 [5]、モデル動物を用いた検討 [6] で出始めている。統合失調症の一部で生化学代謝の異常が同定され、そうした異常を示す統合失調症にもビタミンなど栄養学的補充療法の有用性を示唆する動きがある [7]。統合失調症やうつ病研究において、海外では大規模な疫学研究や出生コホート研究が多数行われた [8, 9]。こうした発達疫学的研究は我が国では大変遅れていたが、統合失調症の早期介入に優れた疫学研究が我が国でも出始め [10, 11]、日本の精神科医療政策を見直す大きな動きとなっているのも注目すべき動向であり [12,13]、2011 年には、厚生労働省が精神疾患をがん・脳卒中・急性心筋梗塞・糖尿病とならぶ 5 大疾病に加えることを定めたことから、今後は医療面での取り組みが急速に進むものと予想される。

（参考情報）

[1] Gilmore JH, et al. Am J Psychiatry 167:1083-1091, 2010.

[2] Goldman AL, et al. Arch Gen Psychiatry 66:467-477, 2009.
[3] Salisbury DF, et al. Arch Gen Psychiatry 64:521-529. 2007.
[4] Amminger GP, et al. Arch Gen Psychiatry 67:146-154, 2010.
[5] Watanabe A, et al. PLoS Biol 5(11):e297, 2007.
[6] Maekawa M, et al. PLoS One 4(4):e5085, 2009.
[7] Arai M, et al. Arch Gen Psychiatry 67:589-597, 2010. ならびに
Medical Tribune Pro 2011 年 11 月 1 日
http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1111/1111002.html
[8] Dutta R, et al. Arch Gen Psychiatry. 67:1230-1237, 2010.
[9] Cutajar MC, et al. Arch Gen Psychiatry 67:1114-1119, 2010.
[10] Nishida A, et al. Schizophr Res 99:125-133, 2008.
[11] Nishida A, Acta Psychiatr Scand 121:301-307, 2010.
[12] こころの健康政策実現会議　http://www.cocoroseisaku.org/
[13] 厚生労働省フォトレポート　http://www.mhlw.go.jp/photo/2010/04/ph0403-01.html

○思春期コホート研究

人間の独自性は、自我や社会性などの高度な精神機能を持つことである。それを支えるのは、進化の過程で霊長類に比べて格段に大きくなった前頭前野である。人間は、ライフステージ上も前頭前野を成熟させるために、格段に長い思春期を持つに至った。思春期における前頭前野の成熟には個体変異が大きく、さまざまなこころの問題を引き起こす。このことは、精神疾患の大半が思春期までに発症するという疫学的エビデンスとよく符合する。

精神疾患は有病率が極めて高く、思春期という人生早期に始まり、慢性に経過するため、疾患による生命・生活への損失（DALY）や経済損失が極めて大きく、がん・心疾患とともに三大疾患としてその克服が国家的課題として認識されている。さらに、日本は若年層の自殺率が OECD 加盟国中最悪であり、日本の若年層の死因の第一位が自殺である。これらのことから、思春期の若者のこころの健康を支え、精神疾患の予防を図るための思春期コホートプロジェクトは、我が国の社会全体の精神的幸福の実現にとって喫緊の課題である [1]。日本では、一般中学生 18,000 名の横断調査で、精神病様体験（psychotic like experiences; PLE）が 14%もの思春期生徒に存在し、衝動性（暴力）と関連することなど、日本の思春期生徒の深刻なこころの問題が浮き彫りにされ、縦断調査への土台が構築されつつある。海外では、思春期コホートの企画や、思春期発達における脳科学と予防科学の統合を図る萌芽があり、日本でも同様の機運が高まっている。

（参考情報）

[1] 西田淳志、山末英典：笠井清登（編）別冊・医学のあゆみ：精神医学 Update 最新研究動向，2010.

○高磁場 MR や神経生理計測によるヒト精神疾患・モデル動物をつなぐトランスレータブル中間表現型研究

精神疾患患者を対象とした神経画像・神経生理計測によって得られた結果が、モデル動物で再現されるか、また、モデル動物で見られた現象が実際にヒト精神疾患でみられるか、といった双方向的な検討が今後の精神疾患病因解明や創薬研究に必須である。そのために、高磁場 MRI による voxel-based morphometry, resting-state fMRI や、神経生理計測による mismatch negativity, gamma-band oscillation などの、ヒト、モデル動物で共通に計測できるトランスレータブル中間表現型の開発が始められている。海外ではマウス脳 MRI を用いた脳体積評価などが萌芽的に始まっている [1] が、日本ではまだ見られない。今後精神医学、分子神経科学、放射線医学の連携がますます求められる。

（参考情報）

[1] Hikida T, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 104:14501-14506, 2007.

○精神疾患脳画像・ゲノムデータベースの構築

精神疾患の多施設共同臨床研究や、多数例のデータベースによる、異種性が問題となってきた精神疾患の生物学的指標による再分類を可能とするため、大規模な精神疾患脳画像・ゲノムデータベースを早急に整備する必要がある。米国 [1]、独 [2] などで先駆的な試みが始まっている。このためには、異なる機種の MRI データを標準化するための撮像・品質管理プロトコールや解析技術の開発、脳画像とゲノムの多変量同士の関連を見る imaging-genomics の新たな方法論の開発などが必要であり、精神医学、放射線医学、ゲノム医学・統計学、工学の連携が必要である。

（参考情報）

[1] Calkins ME, et al. Schizophr Bull 33:33-48, 2007.
[2] Schumann G, et al. Mol Psychiatry 15:1128-1139, 2010.

○神経画像を用いた精神疾患の補助診断法の開発

近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）や MRI を用いて精神疾患と健常者、鑑別の困難な精神疾患同士の判別を行う技術の実用化が急務である。NIRS については、うつ症状を呈する患者の疾患診断（統合失調症、双極性障害、うつ病）の補助が 2009 年に先進医療に認定され、世界から注目を集めている [1,2]。MRI については、voxel-based morphometry や機械学習の応用によるアルゴリズムの開発、実用化が望まれる。

（参考情報）

[1] Nature 469: 132, 2011.
[2] Cyranoski D. Nature 469: 148-149, 2011.

○広汎性発達障害との連続性を考慮した精神疾患に関する分類モデル

広汎性発達障害 (PDD) と統合失調症は、現在の精神医学診断体系（DSM-IV-TR）では、異なる疾患カテゴリーとして分類されているが、若年 (13 歳以下) 発症の統合失調症患者の 30% には PDD が、40% は PDD 以外の発達障害が前駆すると報告されている [1]。さらに、表現型における共通点として、社会認知、遂行機能、Sensory gating など認知機能障害、大脳辺縁系大脳基底核ループの体積減少が報告され [2]、両疾患の臨床的な連続

性が示唆されている。ゲノム解析技術の進展により、欠失・重複を来すゲノムコピー数変化（CNV）が、ヒトゲノムには多数存在することが確認され、PDD と統合失調症に共通して発症リスクに関わる CNV が同定されている。CNV が表現型に与える影響は多様である (pleiotropic) 点に特徴があり、例えば、22q11.2 の欠失は、特異な顔貌、先天性心疾患、免疫機能不全、低 Ca 血症を呈する Velo-cardio-facial syndrome として知られており、そのうちの 15% が PDD、24% が統合失調症を併発する他、てんかん、精神遅滞など多様な中枢神経系の表現型をもたらす。同様に、統合失調症と双極性障害も共通性が存在するとの知見が集積されている [3,4]。このように、病因･病態の観点からは、精神遅滞、PDD、統合失調症、失調感情障害、双極性障害・大うつ病性障害は、一連のスペクトラム上に連続的に分布すると考える、精神疾患に関する分類モデルが提唱されている。

（参考情報）

[1] Rapoport J, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 48:10-18, 2009.
[2] Cheung C, et al. PLoS One 5:e12233, 2010.
[3] Lichtenstein P, et al. Lancet 373:234-239, 2009.
[4] Williams HJ, et al. Hum Mol Genet 20, 387-391, 2011.

○多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder:ADHD）研究の蓄積及び展開の可能性

不注意、多動性、衝動性で定義される ADHD は、自閉症よりも早い時期から生物学的基盤を有するとされ、欧米を中心に研究が蓄積されてきた [1]。メチルフェニデートの有効性からドーパミン活性の低下が示唆され、前頭葉 - 線条体回路が病態に関与するとされている。認知機能モデルとしては実行機能や報酬系の障害が想定されており [2]、脳画像研究による検証も進められている。報酬系の障害に注目した fMRI 研究では、遅延報酬において扁桃体の活性化が認められ、ADHD では遅延報酬が待てずに衝動的に代替の報酬を選択するという仮説が支持された [3]。fMRI よりも簡便で安全で小児に適用しやすい near-infrared spectroscopy(NIRS) を用いた研究も行われており、メチルフェニデートによって脳血流が定型発達に近づいたとの報告もある [4]。

治療のより明確なエビデンスを求める多施設共同研究（MTA 研究 :The NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children With ADHD）が米国で継続的に行われてきた。メチルフェニデート単独、行動療法単独、メチルフェニデートと行動療法の併用、通常の治療の 4 群で比較して、14 ヶ月の治療期間では併用及びメチルフェニデート単独で他の 2 群よりも ADHD 症状の有意な改善を認めた。治療開始の 6 ～ 8 年後の予後を検討したところ、治療法にかかわらず治療開始から 3 年間の ADHD 症状の重症度の影響が大きく、不注意と多動性 - 衝動性の両方が顕著な混合型でより社会的障害が重いと示唆された [5]。さらに、2007 年には ADHD 世界連合が発足して既に 3 回の研究会議が開催されており、国際的な研究や啓発活動がいっそう進みつつある [6]。

（参考情報）

[1] Biederman J et al. Lancet 366:237-248, 2005.
[2] Sonuga-Barke EJ. Neurosci Biobehav Rev 27:593-604, 2003.
[3] Plichta MM, et al. Biol Psychiatry 65:7-14, 2009.
[4] Weber P, et al. J Child Neurol 22:812-817, 2007.

[5]　Molina, et al. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 48:4-500, 2009.
[6]　http://www.adhd-federation.org/world-federation-of-adhd.html

○高磁場 MR 画像装置による神経変性疾患の診断

現在、臨床の現場では 0.5 テスラから 3 テスラ程度の磁場をもつ MR 画像装置が使われているが、研究室レベルでは、7 テスラ以上の高磁場あるいは超高磁場とよばれる MR 画像装置の導入が進んでいる [1]。高磁場 MR を用いることによりコントラストが上昇するので、血流の変化によって脳の活動を見る functional MRI に有効であることから、神経変性疾患を含め脳の研究への応用が期待されている。日本では、ヒト用 7 テスラ MRI が新潟大学脳研究所や岩手医科大学などに導入され、研究開発が行われている。欧米でも導入が進んでおり、韓国や中国での導入も近いと思われる。さらに高磁場の装置として、9.4 テスラのヒト用 MR 画像装置が、University of Illinois、University of Minnesota などに設置されている。フランスの Saclay にある NeuroSpin では、11.7 テスラのヒト用の MRI 装置の導入を進めており、2012 年には稼働を予定している [2]。高磁場 MR 画像装置の導入と同時に MRI 顕微鏡、BOLD-based functional MRI、functional MR-Angiography など、撮像方法の改良も進んでいる [3]。高磁場 MR 画像装置が導入されると、従来のプロトン MR 画像のみならず、フッ素や炭素などプロトン以外の原子をも画像化する多原子 MR 画像技術など、従来は不可能であった新しい画像診断法を可能にしつつある。このうちフッ素ＭＲ画像法は、日本が先行している分野のひとつであり、2005 年にフッ素 MR 画像法による世界初のアルツハイマー病の MR 診断薬 FSB が理化学研究所から報告され [4]、TFMB-3Et[5]、FMeC1[6] が次に続いている。

（参考情報）

[1]　Blow N. Nature 458:925-928, 2009.
[2]　http://meteoreservice.com/neurospin/
[3]　Mosee E. World J Radiol 28:37-40, 2010.
[4]　Higuchi M, et al. Nat Neurosci 8:527-533, 2005.
[5]　Amatsubo T, et al. Neurosci Res 63:76-81, 2009.
[6]　Yanagisawa D, et al. Neuroscience 184:120-127, 2011.

○新しい神経変性発症および進行メカニズムの提唱

それぞれ常染色体劣性遺伝性パーキンソン病 PARK2 と PARK6 の原因遺伝子はそれぞれユビキチンリガーゼ Parkin と蛋白質キナーゼ PINK1 である。Parkin、PINK1 の欠損が神経変性を引き起こすメカニズムに関して、両者が傷害されたミトコンドリアのオートファジーに必須であるとの仮説が提唱され、オルガネラの品質管理機構の破綻が神経変性を引き起こす初めての例になるかもしれないと注目を集めている [1][2]。また、パーキンソン病患者脳に移植した胎児の黒質ドーパミン神経にパーキンソン病の病理学的指標である Lewy 小体が出現することが見出され、実験的にも Lewy 小体の主要構成成分であるα・シヌクレインが細胞から細胞へと伝播する現象が観察された [3][4]。このことから、α・シヌクレインがプリオンと同じふるまいをするα・シヌクレイン＝プリオノイド説が一部の研究者によって提唱されているが、まだ議論のあるところである [5]。

（参考情報）
[1] Narendra D, et al. J Cell Biol 83:795-803, 2008.
[2] Matsuda N, et al. J Cell Biol 189:211-221, 2010.
[3] Li JY, et al. Nat Med 14:501-503, 2008.
[4] Desplats P, et al. Proc Natl Acad Sci USA 106:13010-13015, 2009. (Erratum in: Proc Natl Acad Sci USA. 106:17606, 2009).
[5] Olanow CW, Prusiner SB. Proc Natl Acad Sci USA 106:12571-12572, 2009.

○幹細胞生物学と融合しつつある神経変性疾患研究

2007 年および 2008 年、Harvard 大学等のグループが、ALS モデルマウスから作製したグリア細胞と、マウスもしくはヒト ES 細胞由来脊髄運動ニューロンとの共培養を用いて、グリア細胞による非自律性神経変性を報告した [1,2,3,4]。2007 年、ヒト iPS 細胞作製技術開発 [5] 後、神経変性疾患特異的 iPS 細胞を用いることによって、ALS iPS 細胞からの脊髄運動ニューロン作製 [6] を皮切りに、脊髄性筋萎縮症 [7]、家族性自律神経失調症 [8]、フリードライヒ失調症 [9]、家族性パーキンソン病 [10, 11]、家族性 ALS[12] の疾患モデルが作製され、また iPS 細胞由来の培養系が、アルツハイマー病治療薬探索基盤になることが示された [13]。さらに、皮膚線維芽細胞から直接、疾患標的神経細胞を作製する技術が開発され [14, 15, 16]、今後、この直接転換技術を用いた解析も進むことが予想される。

（参考情報）
[1] Di Giorgio FP, et al. Nat. Neurosci. 10:608–614, 2007.
[2] Nagai M, et al. Nat Neurosci 10:615–622, 2007.
[3] Di Giorgio FP, et al. Cell Stem Cell 3:637–648, 2008.
[4] Marchetto MC, et al. Cell Stem Cell 3:649–657, 2008.
[5] Takahashi K, et al. Cell 131:861–872, 2007.
[6] Dimos JT, et al. Science 321:1218–1221, 2008.
[7] Ebert AD, et al. Nature 457:277–280, 2009.
[8] Lee G, et al. Nature 461:402–406, 2009.
[9] Ku S, et al. Cell Stem Cell 7:631–637, 2010.
[10] Nguyen HN et al. Cell Stem Cell 8:267-280, 2011.
[11] Seibler P, et al. J Neurosci. 31:5970-5976, 2011.
[12] Mitne-Neto M, et al. Hum Mol Genet 20:3642-52, 2011.
[13] Yahata N, et al. PLoS One 6:e25788, 2011.
[14] Caiazzo M, et al. Nature 476:224-227, 2011.
[15] Son EY, et al. Cell Stem Cell 9:205-218, 2011.
[16] Qiang L, et al. Cell 146:359-371, 2011.

○神経変性疾患の免疫療法

アルツハイマー病における脳内老人斑の除去を目的としたワクチン療法の有効性が米国から報告されたのが 1999 年である [1] が、当時は分泌タンパク質が細胞外凝集体を形成する本疾患のみに適応があると考えられていた。しかし、様々な神経変性疾患の病原タン

パク質が細胞外放出される可能性が提示され、さらに隣接する細胞に次々と伝播することで疾患の進行するという「プリオノイド仮説」を支持する研究報告が蓄積している [2]。既にパーキンソン病や ALS モデルマウスでワクチン・抗体療法の有効性が示されているが [2,3,4]、今後免疫療法はパーキンソン病や ALS においても、病態に基づく根本治療として発展が期待される分野である。抗体分子の改変技術の進歩により、抗体の低分子化や移行シグナルによる細胞内デリバリーの改善、細胞内抗体（Intrabody）などの技術革新が生まれたことから、異常タンパクが病態の本態と考えられている神経変性疾患に対する治療法として注目されている [5]。抗体療法についてはカナダ　ブリティッシュコロンビア大学とラバル大学・ハーバード大学共同チームの 2 者が各々企業化プロジェクトとして進めており、前者は 2 ー 3 年以内の臨床治験を予定している。今後は特殊な X 線結晶解析や NMR 解析 [6] を利用した病原タンパクの立体構造や分子内標的の同定のための技術が発展すると期待される。

（参考情報）

[1] Schenk DB, et al. Nature 400:173-177, 1999.
[2] Polymenidou M, Cleveland DW. Cell 147:498-508, 2011.
[3] Masliah E, et al. Neuron 46:857-568, 2005.
[4] Urushitani M, et al. Proc Natl Acad Sci USA 104:2495-2500, 2007.
[5] Gros-Louis F, et al. J Neurochem.113:1188-1199, 2010.
[6] Zhou C, Przedborski S. Biochim Biophys Acta 1792:634-642, 2009.
[7] Wilton DJ, et al. J Biomol NMR 44:25-33, 2009.

○脳血管障害関連研究の国際動向

脳血管障害による死亡は全世界で 2005 年には 570 万人と推計され、その 87% は低所得者あるいは中等所得者であった。2015 年には 650 万人、2030 年には 780 万人に達すると推計されている [1]。22 カ国を対象としたケースコントロール研究からは、高血圧、喫煙、ウエスト・ヒップ比、食事、定期的な身体運動、糖尿病、アルコール、心理社会的ストレス、うつ、心疾患、アポ蛋白 B/A1、という 10 個の危険因子が抽出され、これらが脳卒中の人口寄与リスクの 88%に相当することが示された [2]。アジアには全世界の半分以上の人口が集中しており、日本をはじめとして韓国、中国、香港、台湾、タイでは冠動脈疾患よりも脳卒中による死亡の方が多い。中国、インドの報告では、欧米と比して未だに脳出血の発症率が高く [3]、ラクナ梗塞の割合や頭蓋内動脈狭窄が多い特徴がある。また、都市部での脳卒中発症が明らかに高く、高血圧と高血糖の罹患率の増加が頭蓋内小血管病変の増加を招いていると報告されている [4]。日本では高血圧をはじめとした生活習慣の改善とともに脳出血による死亡が減少したが、韓国、中国が日本のたどった歴史と同様の傾向を示しており、東アジアの動向は、将来の他のアジア地域の動向を示していると考えられる [5]。世界中の脳卒中の専門家による Working Toward a Prioritized World Agenda が発表され、脳卒中発症予防のためには世界的な取り組みが必要であることが強調された [6]。そして、2011 年 9 月には国連で非伝染性疾患に関するハイレベル会議が開催され、今後、脳血管障害を含めた心血管疾患、糖尿病、がん、慢性呼吸器疾患という 4 つの非伝染性疾患が世界的規模で取り組むべき課題として取り上げられた [7]。しかし、ここで問題なのは、人種差による脳卒中のプロファイルの違いがありながら日本における

大規模な臨床試験が極めて少なく、これまでの治療の根拠の多くが欧米の臨床試験結果に依存していることである。本邦でも系統的な規模の大きい臨床試験が行える基盤を整備する必要がある。基礎的には Neurovascular unit という微小環境まで含めた虚血病態の解明と iPS 細胞による再生研究が注目されている。

（参考情報）

[1] Strong K, et al. Lancet Neurol 6:182-187, 2007.
[2] O'Donnell MJ, et al. Lancet 376:112-123, 2010.
[3] Liu M, et al. Lancet Neurol 6:456-64, 2007.
[4] De Silva DA, et al. Stroke 40(10):e594; author reply e5, 2009.
[5] Shinohara Y. Int J Stroke 5(Suppl 2):102, 2010.
[6] Hachinski V, et al. Stroke Stroke 41:1084-1099, 2010.
[7] Partridge EE, et al. Circulation 123:3012-3014. 2011.

○てんかん分野関連研究の国際動向

研究の主流は遺伝子探索、それを基盤とした遺伝子改変モデル動物作出、モデル動物を用いた分子病態解析、新たな治療法開発へと向かっている。家族性てんかんの伝子変異を組み込んだてんかんモデル動物が開発され [1]、てんかんの分子病態はこれらの脳を用いて解析されつつある。脳の発達過程と細胞内シグナル伝達系・情報処理プロセスの解析から標的タンパクを同定し、てんかん原性や発作原性を分子病態に基づいた化合物を開発して補正しようとする試みである。一方で、剖検時に得られたヒト脳を直接用いて精神・神経疾患を研究するため、米国、欧州ではブレインバンクの組織化が国の予算で進んでいるが、てんかんに関しては先進各国の中で日本は規模、機能の面で立ち後れているため、本邦での対策が必要である [2]。かかる研究から新しい治療化合物の開発や根治療法開発への可能性がある。頻度の高いてんかん類型に対してはさらに遺伝子探索が必要であり [3]、NIH の研究費で国際的に症例を集め、全ゲノム関連解析研究（GWAS）が始まっている。国内では 4000 症例で既に GWAS が進展し、2012 年には終了見込みである。併発する精神症状など QOL 関連の研究は欧州、米国が先行し、国内でも研究が開始されている。個人の遺伝情報から最適な抗てんかん薬、至適投与量、副作用を治療開始前に予測する個別化治療の開発 [4] が前進している。しかし、新規 AED の導入が遅い日本は欧米諸国、韓国に比較し立ち後れている。中国では留学組の帰国により、欧米の診療・研究システムが急速に整備されてきた。これらの診療・研究施設の近代化され、しかもそれが大規模である（例えば、一施設に脳波ビデオ同時記録計 100 台設置）。基礎研究ではいまだ日本に追い付いていないが、今後、豊富なマンパワーと戦略的研究費配分で臨床研究、基礎研究を問わず世界でリーダーになる可能性が高い。韓国では遺伝子研究は遅れており、日本の研究者との連携を模索中である。神経細胞が発達の過程で脳内を移動するが、このミグレーションの失敗はてんかんの原因の 1 つとなる。神経細胞の移動に Slit-Robo パスウエイが重要な役割を果たすことが本邦から報告されたが [5]、このような基礎研究では日本がアジア諸国に先行している。

（参考情報）

[1] Zhu G, et al. J Neurosci 28:12465-12476, 2008.
[2] 有馬邦正 . 脳と精神の医学 20:11-16, 2009.

[3]　Rees MI. Seizure 19:680-683, 2010.
[4]　Kasperaviciūte D, Sisodiya SM. Pharmacogenomics 10:817-836, 2009.
[5]　Kaneko N, et al. Neuron 67: 213-223, 2010.

○欧州における計算論神経科学研究の展開状況

Blue Brain Project を引き継ぐ形で Human Brain Project が欧州の大規模研究計画のフィージビリティ・スタディに選ばれた。これはかつての「脳を創る」が目指したような、脳に学んだ新しい計算原理の創出を狙うものである。遺伝学的手法によるチャネル分布や細胞の形状、神経修飾因子などの特定、さらに多細胞のパッチクランプ実験による結合のタイプとシナプスコンダクタンスの特定など、大量の実験データに支えられた神経回路のモデル化は、現存する如何なるモデルに比較しても、生物学的忠実度の高いものであると考えることができる。HBP のリーダーである Henry Markram が提唱するように、理論的仮説なしに、完全にボトムアップに組み立てたモデルから自動的に機能が生じるとは思わないが、正常な回路活動とそうでないものとの違いなどは十分に再現可能であるように思われ、病気治療への応用などでは威力を発揮するかもしれない。

○神経電極開発の進展

神経電極開発に関しては、1980 年代から現在に至るまで、基礎実験用（主にシリコンベースのもの）と臨床用（ワイヤベースのもの）のどちらにおいても米国がリードしてきたが、近年では日本や欧州において独自の特長を有する技術開発が進み、米国と共に新しいトレンドを作りつつある。そのキーワードとしては、柔軟化（ポリマーベースの電極。硬膜上等に置く皮質脳波電極や脳に刺入する皮質内信号用がある）、多機能化（薬液注入機能や、薬理的計測機能、光刺激機能を備えたもの等）、特に刺激電極における新材料（電荷注入能力の大きな材料や形状の工夫により刺激電極の微細化と高密度化を図る）、多点化（100 点あるいは数百点以上での計測や刺激を狙う）、チップとの統合（信号増幅機能や、多点化のためのスイッチ機能、さらに完全埋め込みを実現するための無線通信機能）、等が挙げられる。また、現状では培養神経細胞用であり、同時記録点数などの制限はあるものの、約 11000 個の高密度電極と CMOS チップを統合したデバイス [1] も注目に値する。臨床用で用いられる電極の多くは、依然、ワイヤベースの旧来型の技術を基盤とするものであり、研究用電極技術との乖離を埋めるべく、安全性・信頼性向上に向けた技術開発も進みつつある。

（参考情報）

[1]　Frey U, et al. IEEE Journal of Solid-State Circuits 45:467-482, 2010.

○リソースとして重要な神経科学ジャーナルに関する動向と、学会や産業などの連携

神経科学ジャーナルをめぐる動向が注目される。最近の科学ジャーナルはオンライン化が進み、日進月歩の IT の進歩で、論文のアーカイブや多様な内容の検索などが高機能化してきており、ジャーナルのオンラインサイトそのものがデータベースやリソースとして重要な役割を持ち始めた。神経科学研究で扱われる高画質画像、大量の神経活動記録データ、動画や音声データなど、今までに出来なかった実験データの投稿が可能になってきているおり、より多様なデータやリソースが情報化されると期待される。出版

社の積極的な事業も出てきた。Elsevier は、アレン脳研究所と提携して多様な閲覧・解析機能をもつデジタル脳アトラスのウェブサイトの商品化を進めている [2]。Nature 社は、Nature.com gateways & databases サイトを設置して Nature 姉妹誌文献データベースを提供している（神経科学文献データベースがあるが現在休止中）[3]。Journal of Cognitive Neuroscience は、論文投稿時にイメージングデータを FMRI データセンターへの登録を一時要求した（最近なくなった）[1]。ところで、INCF は神経科学ジャーナル投稿論文のピアレビューの効率化を図っている。2007 年 6 月に北米神経科学学会（Society for Neuroscience）が主催して神経科学系ジャーナルの編集者や出版社の会合（PubMed Plus Conference）が行われ、投稿論文審査のスピードと質の向上が議論され、Neuroscience Peer Review Consortium (NPRC) が立ちあがった [4,5]。現在、Nature Neuroscience や Journal of Neuroscience などの有力誌を含む 37 誌が NPRC に参加している。今後の神経科学研究の成果発表に影響する NPRC の動向が注目される。国際組織 INCF、学会、研究機関、出版社やその他の産業界など、この様に相互に連携して調整しながら総合的に NI やリソースを推進するケースが多くの研究開発や技術開発で増加すると考えられる。

（参考情報）

[1] http://www.mitpressjournals.org/page/sub/jocn
[2] http://www.brainnav.com/
[3] http://www.nature.com/databases/index.html
[4] NPRC URL: http://nprc.incf.org/
[5] Editorial. The Neuroscience Peer Review Consortium J Neuroscience 29:1255-1256, 2009.

○研究リソースとしての霊長類

霊長類は脳神経科学、再生医療など、最先端のバイオメディカル研究に必要不可欠なモデル動物であるが、安全でしかも動物福祉、保全にも配慮した高度な飼育管理、研究使用が求められるため、日本の NBRP ニホンザルと同様、各国で公的な研究センター、リソースプロジェクトによる基盤整備が進められている。EU は 6 加盟国 9 カ所の霊長類研究機関を中心に研究者間の連携を促進、霊長類の飼育管理、研究使用の標準化を図る EUPRIM-Net Project を推進している。米国では国立霊長類研究センター、繁殖プロジェクト等が NCRR（National Center for Research Resources、NIH）のもと連携して研究リソースを提供しているが、2011 年 12 月に発足した NCATS（National Center for Advancing Translational Sciences）に、NCRR の機能が統合・再編されている。豪州 NHMRC（National Health and Medical Research Council）は原則として、国立のヒヒ、マカク、マーモセットの繁殖センターから入手した個体を使用するよう研究者に求めている。中国は 2011 年夏、中国科学アカデミー、北京ゲノミクス研究所、昆明動物学研究所が SNP、SV 多型情報を盛り込んだ中国産アカゲザルの全ゲノム情報データベースを公開、研究モデルとしてのアカゲザルの有用性を高めると注目を集めた。韓国では KRIBB（Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology）が 2005 年に設立した霊長類センターが 6 種 200 頭余の霊長類を所有、ゲノム解析、SPF 化などのプロジェクトに取り組んでいる。

（参考情報）
[1] EU：EUPRIM-Net Project　http://www.euprim-net.eu/
[2] 米国：NCRR：Primate Resources　http://www.ncrr.nih.gov/comparative_medicine/resource_directory/primates.asp
[3] NCATS　http://ncrr.nih.gov/about_us/national_center_for_advancing_translational_sciences/
[4] NIH Considering New Translational Medicine Institute（Science, 2010/12/2）
[5] http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2010/12/nih-considering-new-translational.html
[6] http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2010/12/creating-one-nih-center-might.html
[7] 豪州：NHMRC：研究用霊長類に関するポリシー
http://www.nhmrc.gov.au/health-ethics/animal-research-ethics/policy-care-and-use-non-human-primates-scientific-purposes
[8] 中国：アカゲザルゲノムデータベース　http://monkey.genomics.org.cn/
[9] Whole sequence variation map reveals insight into evolutionary stu-dies of rhesus macaque (EurekAlert! 2011/07/20)
http://www.eurekalert.org/pub_releases/2011-07/bgi-wsv072011.php
[10] 韓国：KRIBB 年次報告 2010（霊長類センターについては p.68-69）
http://www.kribb.re.kr/eng/file/2010_AR.pdf

○欧米、中韓、ならびに日本における霊長類研究規制を含む動物実験動向

EU 動物実験指令（86/609/EEC）改定案は、2010 年 9 月欧州議会で正式採択され、加盟国は新指令（2010/63/EU）発効予定の 2013 年 1 月までの約 2 年間で、新指令に合わせた国内法の整備を求められている。2008 年版プロポーザルで研究者コミュニティに危機感を抱かせた大型類人猿の原則使用禁止、サル類（NHP）についての規制の厳格化及び将来的な禁止については、研究者コミュニティから寄せられた懸念、要望が取り込まれ、NHP 使用を認める基礎研究分野の拡大、規定外の実験が緊急に必要となる可能性に備え、加盟国が暫定的に実験使用を認可、その後欧州委員会に諮るという手順を取り決めたセーフガード条項等の緩和策が盛り込まれた。ただし NHP を用いる研究への規制が厳しくなる傾向には変わりがなく、年 1 回以上の施設査察、レトロスペクティブ評価などが義務付けられる。野生由来個体の導入を排して飼育下個体群を維持、F2 世代以上のみを持続的に使用し続ける条項については、実行可能性を科学的に検証する期限（2022 年 11 月）が設けられ、代替法への移行、3Rs の実施状況についても、2017 年 11 月までに見直し実施が定められるなど、今後解決すべき課題も多い。

米国では、NIH/PHS 補助金研究で動物実験を行う際の規範とされる ILAR ガイドの第 8 版が 2011 年 1 月発行された。水生生物、バイオセキュリティ、危機管理に関する新設セクション、動物輸送、苦痛軽減、獣医学的管理などに関する最新情報が追加されている。霊長類に関しては、ケージ最小床面積は現状のまま、むしろ樹上性、社会性に配慮した環境エンリッチメント、単独飼育を可能な限り短縮することが推奨されている点が注目される（同様の推奨は欧州委員会によるガイドライン（2007/526/EC）、新 EU 指令にも

見受けられる)。米国議会では以前より類人猿に対する侵襲的実験禁止と国所有の実験用チンパンジーを NPO へ委譲、終生飼育するための公的基金設立を求めるロビー活動が継続されているが、2011 年度は新欧州指令の影響を受け、「Great Ape Protection and Cost Saving Act（H.R.1513/S.810）」案の可決を目指す動きが一層活発化している。また、上記改定に対応して、3Rs や動物福祉に関連する情報を研究論文に記載するよう、投稿規定の改訂を学術誌に求める NC3Rs、ILAR の指導が始まっており、今後の動向が注目される。

中国では、2009 年 9 月起草の「動物保護法」草案に対し寄せられたパブリックコメントを参考に 2010 年春「動物虐待禁止法」が再起草されたが、施行に至ってはいないようである。動物実験に関しては 2011 年 10 月から実験動物飼育環境及び施設に関する国家標準規格（GB14925-2010）改訂版が施行され、地方自治体レベルで規制を定める例も増えている。韓国では、200 8 年 1 月施行の改正動物保護法に、虐待に対する罰則を強化した修正条項が 2012 年 2 月から追加施行されることになり、中韓両国共に飼育下動物の管理・福祉に関する法整備を急速に進めている。背景となる国際的な動向として、2010 年 5 月、国際獣疫事務局（OIE）が陸生動物衛生規約に実験動物福祉条項を追加、同年 11 月発行の ISO26000（社会的責任規格）でも動物福祉が組織の配慮すべき項目の 1 つとされるなど、実験動物を含む動物全般の飼育管理の国際標準化が進められる中、バイオテクノロジー関連産業の国際展開を推進する上で法整備を進めるメリットが大きいことがあげられる。AAALAC International による認証を受けた機関数が中国で 33、韓国で 12（2011 年 11 月現在）と急増しているのもその表れであろう。

日本においても、環境省所管の動物愛護管理法の見直しが進行中であり、今年度末通常国会に提出予定の改正案を巡り、欧米の動向に連動した報道、キャンペーンが活性化している。欧米の霊長類を用いた研究制限の動きがわ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。

（参考情報）

[1] 欧州：EU 動物実験関係 web サイト
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/home_en.htm

[2] EU 動物実験指令（2010/63/EU）
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:EN:PDF

[3] 欧州委員会ガイドライン（2007/526/EC）
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:197:0001:0089:EN:PDF

[4] 米国（ILAR）：“Guide for the care and use of laboratory animals” 第 8 版
http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf

[5] “Guidance for the Description of Animal Research in Scientific Publica-tions”
http://dels.nas.edu/Report/Guidance-Description-Animal/13241

[6] 英国（NC3Rs）：ARRIVE（Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments）guidelines
http://www.nc3rs.org.uk/page.asp?id=1357

[7]　国際獣疫事務所：陸生動物衛生規約 2010 年版（実験動物福祉条項は Chapter7.8）
http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/
[8]　中国：実験動物法規制関連 web サイト
http://down.foodmate.net/standard/sort/3/28176.html
http://www.alnmag.com/news/chinas-guangdong-province-enacts-new-animal-welfare-laws

○中国における脳神経科学研究事情

中国においては、近年、国際シンポジウム開催が盛んになっているが、その戦略は、シンポジウムの企画段階から主催者として有力研究者に関与してもらう、あるいは欧米の著名研究者とアジアの中堅研究者、そして、自国出身で国際的に活躍している若手研究者を招待する、という二つに分かれる。後者の方法は、中国の生命科学研究の発展に大きな貢献をしていると考えられる [1]。主な例としては 2010 年 4 月に上海近郊の蘇州に建設されつつある巨大サイエンス都市に設立された Cold Spring Harbor Asia による Conference[1] や、2010 年 12 月に国家重点大学である厦門大学で開催された第 4 回曹天欽タンパク質研究国際シンポジウムが挙げられる [1,2]。学術集会以外の点でも、中国の科学推進戦略は、外国で活躍している研究者を客員教授として中国の大学に招き、若干の研究費と多くの優秀な大学院生を配置するという戦略をとっている。たとえば、国家重点大学の 1 つである北京工業大学では 2006 年末に日本、カナダ、オーストラリア等から客員教授を招聘して International Web Intelligence Consortium Institute を開設して，多くの研究成果を出している [3]。この方法によれば、客員教授達の人件費と基盤研究費は外国の政府にまかせることができるため、効率的な科学研究費の使い方と言える。一方、中国の研究環境の現状を見たとき、40 代後半以上の中堅の有能か研究者はほとんど教授ポストについている印象を受けるが、新たな教授のポストは限定されており、今後伸びてくる中国在住の若い研究者が教授適齢期になったときに、ポストを獲得できない状態が生じる恐れが高い。このような近未来の状況回避にも上記のような併任ポスト制度は役立つかもしれないが、今後中国がスーパーパワーになっていくに連れ、業績の所属権などについて、外国政府から不平不満が出てくる可能性もある。実際に、米国における研究の実質的な担い手は中国系米国人および中国人であり、そのことはトップジャーナルの著者の構成比に如実に表れている。今後、中国の国策でニューロサイエンスに重点が置かれた場合には、現在米国にいる研究者が本土に呼び戻され、一挙に世界のトップに立つ可能性がある。最近、北京の National Institute of Biological Science や上海の Institute of Neuroscience から、Nature, Nature Neurosci,, Science, Neuron などの高インパクトの雑誌に脳神経科学の論文が続けて発表されており、注目される。

（参考情報）

[1]　http://www.sibcb.ac.cn/cpMeetings010.asp
[2]　http://meetings.cshl.edu/CSHAsia/neusymp10.html

[3] http://www.wici-lab.org/wici/
[4] http:// www.nibs.ac.cn/english/
[5] http:// www.ion.ac.cn/index.asp

○中国の大学院生レベルにおける脳神経科学の教育・研究事情

中国の省重点大学である大連医科大学は国際化を目指しており、アジアからの大学院生を集めようとしている。そのための戦略として、アジアの各国と姉妹校提携している。日本では、岡山大学と群馬大学が姉妹校となっている。現在のところは、大連医科大学における脳科学研究は見るべきものは少ないが、大連医科大学は脳科学研究推進を将来的な重点項目の一つとしており、日本との交流では脳科学研研究は一つのキーワードとなっている。各国からの学生を募集しているとはいえ、実際に日本からの学生はほとんどいないのが現状である。むしろ日本との姉妹校提携は，大学間の共同研究を発展させることを目的としているようである。そのもくろみは功を奏しているようであり、またその波及効果として、大学院生のレベルが毎年明らかに上がっている。

○インドネシアにおける脳神経科学の研究・教育事情

インドネシアにおいては、2011 年初頭の段階では、脳神経科学関連の学会組織はないが、インドネシア大学とパジャジャラン大で得られた情報によると、医学部では神経内科学、精神医学、生理学の分野と一部の生化学の分野において、疾患を中心とした関連研究を進めようとしているということであった。中でも、今後問題になるであろう老齢化に関連して、アルツハイマー病に対する関心が高く、学生に対する教育も熱心なようである。しかしながら、まだ独自の研究成果というものは出ていないことが推察される。また、アルツハイマー病の他に薬物依存の問題が興味を持たれているようである。

インドネシアでは、脳科学研究を含め、医学領域の研究のために、国際交流を盛んにしようとする思惑があり、現在はマレーシアやシンガポールとの交流が非常に盛んであるが、ジャカルタにあるインドネシア大学やバンドンにあるパジャジャラン大学では、日本の大学との交流を求めている。交流の内容は教授レベルの共同研究、修士課程、博士課程の大学院生の日本への留学などであるが、JICA の援助によるインドネシアと日本の修士課程のダブルディグリーを目指したリンケージプログラム、大学間協定によるサンドイッチプログラムなど、実際に多くの具体的プロジェクトがすでに行われている。

インドネシアにおける博士号取得者の進路は、まずスタッフとして雇われた後、外国で博士号の取得を目指すというのが一般的な傾向と見受けられる。この点は中国と類似している。科学研究費に関しては、インドネシア大学（インドネシア最古で、学術研究の中心となる大学）への交付はすでにピークに達しているようであるが、パジャジャラン大学においては、順調に増加する研究費を背景に、研究環境を整備中である。

（参考情報）

[1] http://www.jica.go.jp/partner/college/case03_02.html
[2] http://souken.shingakunet.com/college_m/2010_RCM165_42.pdf

○シンガポールにおける脳神経科学研究事情

シンガポールでは、潤沢な研究費と設備を提供することにより、外国人の研究者を専任

教員，選任研究者として雇い入れ、自国における研究レベルを上げようとしている。この科学戦略は現状では成功しているが、将来的な展望としては、よりよい研究条件を提示しない限り、本国の競争社会に勝てなかったような研究者が集まってくる危険もあり、楽観視はできない。また、大学院生に関しては、日本を含めアジアの国から優秀な大学院生を獲得しようとしている傾向がみられる。シンガポールにおける Duke-NUS Graduate Medical School Singapore が一つの例である。シンガポール国立大学（NUS）は Duke 大学の研究者を招くことにより、NUS で duke standard の教育・研究を行うことを標榜し、アジアから優秀な大学院生を募集している。ただし、Duke-NUS に招聘された研究者は、最初は本国 (USA) との兼任が認められていたようだが、現在は専任化を目指しているようである。シンガポールでは、特に神経経済学や社会脳科学に対する関心が高く、NUS や南洋理工大学では、経済・経営学者や社会科学者による学際的脳科学研究に投資が始まっている。

○台湾における脳神経科学の研究・教育事情

台湾では、台湾や香港出身で米国の大学教授になっている研究者を呼び戻し、台湾と米国の大学教授を兼任させている。このため、台湾からの神経科学に関しての研究は短時間で飛躍的に質が上昇している。2007 年に IBRO（国際脳研究機構）のサテライトシンポジウム「自律神経系の生理学と病態生理学」が台湾神経科学学会大会と合同で開催され、2011 年に第 7 回アジア・オセアニア生理学会が開催された。神経科学分野への関心の高まりが感じられ、研究の質は以前とは比べものにならないくらい上昇している。

○インドにおける脳神経科学の研究・教育事情

10 年ほど前に国立の神経科学の研究所（IIT）が発足したが、近年、いくつかの大学で新しい神経科学、認知科学の研究所の設立があった。例えば Hyderabad 大学の Center for Neural and Cognitive Sciences などが挙げられ、設立から 4 年でまだレベルはそれほど高くないが、国際集会の開催などで積極的な動きを見せている。同センターのトップ（Vipin Srivastava 教授）は物理学者であり、日本の大学の物理学教室が脳科学にあまり興味を示していない現状とは対照的である。計算論の先行きが不透明であることから、今までは全員が他学科との兼務教授で構成されていたが、今後、少しずつ専任ポストを増やしていく予定があるとの情報を得ている。

○アフリカにおける脳神経科学の研究・教育事情

アフリカ神経科学会や IBRO の協力で、国際会議やスクールなどが増えてきている。例えば 2011 年 12 月には、南アフリカ共和国において、Advanced Theoretical and Computational Neuroscience が開かれた。これは同国出身でスイスの EPFL を中心に活動している Henry Markram らによって企画されたものであり、やはり同国出身の Rodney Douglas なども参加した。アフリカ諸国は研究環境や研究レベルではまだまだの感があるが、欧州との交流は盛んなようで、今後、発展していく可能性がある。アフリカ諸国自体のレベルが上がるには時間がかかると思われるが、欧州の研究機関にポスドクや PI などの人材を供給する源になる可能性はありそうである。

2.2.3　発生・再生分野

2.2.3.1　概観

生物学･医学領域において「発生･再生分野」研究は重要領域となりつつあり、「幹細胞」研究は、再生医療の担い手として脚光を浴びている。既に組織幹細胞は世界で 3 万件以上、治療が行われており、実用化に向けた臨床研究の成果があがっている。また、2006 年、日本発の induced Pluripotent Stem (iPS) 細胞の作出は、細胞分化のリプログラミング研究及び臨床、応用において、大きなインパクトを与えた。わが国では、この発見以来、iPS 研究に大きな予算が計上され、CiRA 新設など今までに類を見ない迅速な支援があった。特に、iPS の臨床応用にかかる期待は大きく初動は早かったと考える。事実、ヒト iPS 細胞に由来する神経細胞や心筋細胞の分化誘導研究は、薬剤の副作用検出や創薬への応用を可能にしつつある。しかし一方、iPS 細胞由来の細胞移植は、ゲノムの不安定性や腫瘍形成性のためなお多くの検討が必要と考えられる。日本のみならず中国や韓国でも臨床応用に重心がおかれ、いまだブレークスルーは得られていないのが現状である。これに対して、ハーバード大学や MIT などでは、細胞リプログラミングの機構解析やリプログラミング分子が関連する希少疾患などでの iPS 解析を進めて成果をあげており、より戦略的な研究の進め方をしているといえる。さらに、iPS 細胞を含めた幹細胞研究に、バイオインフォマティクスを介して次世代型シークエンサーを用いた網羅的なゲノム、エピゲノム研究の成果を取り込む動きが活発になっており、わが国ではこの分野の研究が大きく立ち遅れたといわざるを得ない。カリフォルニアや Johns Hopkins 大のみならず、北京ゲノム研究所 (BGI)、シンガポールゲノム研究所（SGI）などにみられる共同利用可能な中核的研究所の再立ち上げが不可欠であろう。今後、バイオインフォマティクスの研究者を養成しつつ、細胞分化を俯瞰的にみる研究が必要とされる。

神戸理研の発生・再生科学総合研究センター（CDB）をはじめとして、わが国の発生生物学研究は、高い評価を得ている。ことに生殖幹細胞の同定、分化、そのニッチにおいて先進的研究成果を収めている。2011 年には世界に先駆けて京都大学のグループがマウス胚性幹細胞及び人工多能性幹細胞から培養ディッシュ上で始原生殖細胞様細胞を誘導、それを生体に移植することで、健常な精子、さらには子孫を作成することに成功した。また、生殖系列のエピゲノム研究は国際的にも比肩しうるものである。日本発生生物学会がフランスの学会と Joint Meeting をもち、国際化を図っていることは高く評価される。

造血幹細胞、神経幹細胞などにおいても強い研究が見られるが、これら生殖幹細胞あるいは組織幹細胞の研究が、iPS/ES 細胞研究とは区別されたプログラムで支援されるのは問題がある。米国カリフォルニア（CIRM）やカナダオンタリオ（OSCI）の幹細胞研究プログラムは、iPS/ES 細胞研究と組織幹細胞研究が並行し、また発生学や細胞生物学研究と臨床研究が連携している。各幹細胞研究間での意見交換は相補的と考えられ、iPS に特化したプログラムは見直されるべきである。従来より研究領域を細分化して専門化する傾向が日本にはあり、融合科学の促進を阻害していると考えられる。科学研究費とは異なる JST の戦略的研究（CREST やさきがけ研究）では、分野の融合をより強く意識するべきであろう。医学･生物学と工学･数学の共同研究も必ずしも容易ではなく、スタンフォード大学 Bio-X などのように共同研究の場を積極的に用意することが重要である。世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI プログラム）における阪大（免疫学とイメージング）

や京大（物質と細胞）の取り組みは高く評価される一方、その評価は巨費を投じているだけに厳格であるべきと考える。

発生・再生研究の応用をはかるため、橋渡し研究が強く切望されて久しいが、いまだ軌道に乗っているとはいえない。わが国では、欧米、シンガポール、韓国との大きな違いとして、疫学・サンプルを含めた臨床データの集積が不十分であることが挙げられる。一因として臨床における研究支援者の数が少ないことに起因すると考えられる。また、韓国・台湾などと比較しても、わが国の臨床試験・治験数の低下は顕著である。さらに、ベンチャー企業の少なさも、日本の橋渡し研究の大きな課題といえる。いわゆる“Physician Scientist”の数が著減している現在、臨床医学研究に研究費の支援をしても根本的な解決にはならず、臨床研究体制を根本的に再構築していく必要があると考える。

さらに、ハエ、線虫、小型魚類などのモデル生物の研究が、発生学の基礎研究に与えたインパクトは計り知れないものがあるが、出口志向のなかでこれらの研究を軽視して、ヒト細胞研究にのみ集中するのは必ずしも賢明ではない。これらの基礎研究から優れた臨床応用がなされる可能性は十分にある。事実、ハーバード大などで行われているゼブラフィッシュを用いたケミカルバイオロジーによる創薬などは、そのまま抗がん剤の開発につながる可能性をみせている。このように基礎研究も、生物学・薬学・医学・工学を結ぶ視点が重要である。2010 年、シンガポールでは基礎研究の産業応用を重要視するシステムをより明確化し、多くの議論を呼んでいる。

2011 年 3 月の東北大地震・津波及び福島原発の大事故に伴い、わが国は未曾有の困難に直面している。復興には恐らく数年を要すると考えられ、研究費全体の維持は望みがたい。この厳しい状況の中では、若手研究者の芽を摘むことなく、次世代に研究を継承していくことが肝要と考える。選択と集中が今まで以上に必要であり、国の内外における相補的な連携・共同研究により新しい局面を拓くことが可能である。海外留学者の減少を憂慮して 2009 年から、文科省では若手研究者の留学支援プログラムが開始されており、これの効果も注目されるところである。

2.2.3.2　中綱目ごとの比較

◆生殖幹細胞【始原生殖細胞、減数分裂、受精、インプリンティング、単為発生、性決定、卵子のリプログラミング能、エピジェネティクス】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	この 10 年ほどの間に生殖細胞の運命決定及びそれに続くゲノムリプログラミング機構（理化学研究所及び京都大学）、性決定及び減数分裂開始機構（国立遺伝学研究所、東北大学）、インプリンティング制御機構（国立遺伝学研究所及び九州大学）、精子幹細胞の試験管内増殖（京都大学）及び精巣内での増殖制御機構（基礎生物学研究所）、レトロトランスポゾンの活性化制御機構（大阪大学）、受精機構（大阪大学）、人工単為発生個体の作出（東京農業大学）、体細胞核移植（理化学研究所）、初期胚のパターン形成機構（京都大学、基礎生物学研究所）などに関して多数の重要な研究成果が挙げられており、研究水準は明らかに世界トップレベルにある。さらに 2011 年に京都大学のグループがマウス胚性幹細胞及び人工多能性幹細胞から培養ディッシュ上で始原生殖細胞様細胞を誘導、それを生体に移植することで、健常な精子、さらには子孫を作成することに成功した [1]。これは培養下で多能性幹細胞から作成した生殖系列の細胞から健常な子孫が得られた初めての成果で世界的に大きく注目された。また横浜市立大学のグループが新生仔の精巣を体外培養して精子形成を誘導することに成功した [2]。欧米の学会においても多数の日本人研究者の招待講演がなされており、今後さらなる上昇が期待される。魚類の生殖細胞の研究（東京海洋大学）でも群を抜いており、またショウジョウバエの生殖細胞研究（基礎生物学研究所、理化学研究所）でも顕著な成果をあげている。ただしゲノムワイドな大規模エピジェネティクス研究の基盤形成においては明らかに欧米に遅れをとった。今後の挽回が望まれる。今後の技術的発展として、凍結保存体細胞核移植技術の応用が期待される。生殖細胞発生機構の研究の発展により、胚性幹細胞や人工多能性幹細胞からの生殖細胞作成技術のさらなる進展が期待される。
	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	○	↗	環境型エピジェネティクス分野ではがん領域などで先駆的な研究がなされており、トランスジェネレーションと疾患発症の解明にむけて、エピゲノム解析と本領域の融合的な展開が期待される。
米国	研究水準	◎	→	モデル生物、家畜、ヒトいずれの種またいずれの分野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く、また生物資源保存・分配機関もしっかりしている。特にゲノムワイドな大規模エピジェネティクス研究の推進力は圧倒的で群を抜いている。他国での研究成果を素早く取り込む能力・文化的力も有しており、今後とも世界の研究のトップレベルを維持すると考えられる。
	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。エピゲノム解析技術の開発でも世界を牽引している。
	産業技術力	○	→	ペットのクローン化などのニッチビジネスへの応用は進むが、本格的な臨床への応用に関しては他の領域と比較して優位性があるようには見受けられない。
欧州	研究水準	◎	→	欧州は哺乳類初期発生研究・胚性幹細胞研究・生殖細胞発生研究の礎を築いてきた文化圏であり、現在も多くの分野で世界を牽引し、また独創的な成果を産み出している。英国は生殖細胞の運命決定やゲノムリプログラミング機構、インプリンティングの研究で世界をリードしており、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。また欧州全体の研究者を包含するエピゲノム研究のネットワークも築かれており、エピゲノム研究においても独創的で重要な成果をあげ続けている。
	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。エピゲノム研究から創薬を推進するベンチャー企業も展開されている。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	○	↗	ドイツを中心とした臨床エピジェネティクス研究のなかでトランスジェネレーションと疾患の関係が進み、産業化の端緒を開く可能性がある。2011 年春にはドイツで臨床エピゲノムの会議が開催され、ポテンシャルは高い。

中国	研究水準	△	↗	中国本国からは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。実際に 2012 年には北京で生殖生物学に関する大規模な国際学会が開催される予定である。欧米でトレーニングを重ねた研究者が次々に中国に帰国しそれぞれの研究室を運営し始めており、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高い。
	産業技術力	△	→	現時点では、中国から本領域の研究を産業へとつなげる力があるとは考えられない。しかし、いったん日本や欧州から端緒が開かれると、大きく研究が進む可能性がある、
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	△	↗	根本的なイノベーション思考のなかで、日本、欧州とならんで本領域の産業化が進展する可能性がある。
全体コメント：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、一部では明らかに世界の研究を牽引している。アジアでは日本の実力は抜群であるが、今後特に中国における研究が発展する可能性が高い。生殖細胞研究の医療への応用に関しては、技術的・倫理的問題が非常に大きい。生殖細胞は生命の根源に関わる細胞であり、試験管内で操作した生殖細胞によ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容易には適用されにくい。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。一方で、昨年、Robert G. Edwards 博士による試験管内受精と胚移植の研究及びその不妊治療への応用がノーベル賞を受けた [3]。この技術により誕生した人々の数はすでに非常に多く、先進国において現在誕生している子供の約 2%がこの技術によるといい、今後さらに上昇すると考えられている。しかし、動物実験において、試験管内で培養された胚に由来する子孫は、インプリントの異常等、エピジェネティックな要因の異常による症状を呈する確率が、通常の妊娠に由来する子孫のそれよりも高いという報告がある [4,5]。従って、長期間の試験管内培養を必要とする、試験管内での生殖細胞作成とその医療への応用研究 [6] は、自然の摂理に逆らう、ということも念頭に、慎重に慎重を重ねる必要があるのは当然であり、ステップごとに区切りをおいた緻密な研究が必要とされる。またこれまではマウスを用いた研究が主であったが、今後、よりヒトに近い哺乳類もしくはヒトの幹細胞を用いた研究が重要性を増す。今後本領域の研究はさらに重要となると予想される。産業化の観点からは、生殖医療以外に世代を超えてエピジェネティクス修飾が継承されるトランスジェネレーションによる疾患発症の理解に応用される重要な分野であり、疫学研究と基礎研究を融合させ、新しい診断法の開発などの産業化が期待される。米国、英国が歴史的背景からトランスジェネレーションに対するてこ入れが遅れる傾向にあり、将来の重要な分野として研究・開発を強化することが求められる [7]。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Hayashi K, et al. Cell 146:519-532, 2011.
[2]　Sato T, et al. Nature 471:504-507, 2011
[3]　Gearhart J, Coutifaris C. Cell Stem Cell 8:12-15, 2011.
[4]　Schultz RM, Williams CJ. Science 296:2188-2190, 2002.
[5]　Grace KS, Sinclair KD. Semin Reprod Med 27:409-416, 2009.
[6]　Mathews DJ, et al. Cell Stem Cell 5:11-14, 2009.
[7]　Sakurada K. Stem Cell Res 4:157-164, 2010.

◆ iPS ／ ES 細胞

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	Reprogramming に関与する遺伝子としては、Oct4, KLF4 , Sox2 の重要性は変わらないものの新たに 2 細胞期や生殖細胞に発現する分子（Glis1, Zscan4, Prmt5 など）の発見があった。iPS 作成技術おいては、染色体に組み込まれるレトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入だけではなく、センダイ , アデノ、EB ウイルスベクターなど Episomal vector の開発が進んでいる。さらには、miRNA 導入による iPS 作成も報告されている。iPS を用いた再生医療では　色素細胞による黄斑変性の治療などの実現化に近づいている。しかしながら、未分化細胞による腫瘍化の危険性をどこまで除外できるかは、今後の課題である。ヒト iPS 細胞の初期化の機構、ES と iPS、Naiive ES と Primed ES の違い、iPS 不完全性の解析など iPS の基礎的課題に関して、CREST 研究などで取り上げられており、新しい技術開発を促すだけに重要と考える。細胞分化に関する研究では ES 細胞から神戸理研のグループが眼杯様の組織、小脳、下垂体組織を in vitro で分化誘導することに成功し [1]、京都大学のグループは ES 細胞や iPS 細胞から in vitro で始原生殖細胞を分化誘導することに成功している [2]。
	技術開発水準	○	↗	技術開発においてなお高い水準にあると考えるが、米国の猛追を受けている。ヒト iPS 細胞技術を客観的に評価する系の構築が必要である。
	産業技術力	△	→	具体的な産業応用に関する進展は顕在化していない。
米国	研究水準	◎	→	iPS 細胞技術の初期化不完全性、ヒト ES 細胞とヒト iPS 細胞の差異に関するゲノムならびにエピゲノム全ゲノム分析、多能性幹細胞に対するバイオインフォマティクス／システムバイオロジー、疾患モデル研究などすべての領域で高い研究成果をあげている。ヒト体細胞核移植法による初期化で本年大きな進歩がみられた [3]。この研究から将来新しい初期化法が開発される可能性がある。ヒト多能性幹細胞を用いた疾患遺伝子研究では不可欠の部位特異的な遺伝子改変技術が開発される [4] など問題の本質に迫るすぐれた研究成果をあげている。また、4 因子の RNA 導入による iPS 作成技術は、商品化されており、疾患 iPS 作成などにおいて世界的に普及する可能性を秘めている。
	技術開発水準	◎	→	基礎研究者に加えて、様々な技術を標準化し幅広い産業応用に供することができるよう開発できる能力の高い研究者が多く存在し、基礎研究の成果を産業応用がスムーズに進んでいる。
	産業技術力	◎	→	再生医療を牽引してきた Geron がヒト ES 細胞を用いた再生医療事業から撤退することを発表した。Geron は 2006 年ごろからヒト ES 細胞を用いた再生医療の適応疾患が限定されていることを発表してきたが、適応可能と判断した脊髄損傷ではコンセプトを実証することができなかった。この結果はヒト多能性幹細胞を用いた再生医療という大きなコンセプトの妥当性を再考することを求めている。今後多能性幹細胞のビジネスは疾患研究を中心に展開する可能性がある。
欧州	研究水準	◎	→	欧州での幹細胞研究におけるヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞の研究の割合は高くない。ドイツ、英国を中心として欧州からも iPS 細胞研究でもすぐれた研究成果が発表されている。しかし、幹細胞研究の多くは企業へとシフトする傾向がある。ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞の研究が基礎から応用の段階に進み、今後はアカデミアよりも産業界の貢献が求められるとの認識からであろう。その一方で、ケンブリッジ大学から発表された、シグナル抑制因子によるリプログラミング法は注目を浴びた。本年は英国からヒト多能性幹細胞を用いた疾患研究で不可欠な部位特異的な遺伝子改変技術が報告された [5]。
	技術開発水準	○	→	欧州には、メガファーマが多く存在し、かつ、ES 細胞研究において極めて高い実績を持つ英国を中心に、研究面のみならず、品質管理・技術開発においても、高いレベルを発揮している。英国における The International Stem Cell Initiative の存在は、欧州におけるこの分野の存在感をゆるぎないものにしている。
	産業技術力			GE Healthcare(米国企業) が Geron と共同で英国において研究を推進している。最初の標的は創薬のスクリーニングのためのツールキットの提供であるが、Geron 社の撤退により再生医療領域への参入の可能性は低下したかもしれない。
中国	研究水準	○	↗	中国に関しては、全体として、決してレベルが高いとは言えないが、iPS 細胞を用いた tetraploid complementation であるとか、ビタミン C の iPS 細胞誘導促進効果の発見など、いくつか、極めて質の高い論文が散発的に輩出されており、今後の動向に対して注目すべきである。
	技術開発水準	○	→	顕在化されたものは少ないが、昨今の中国における研究レベルの向上に伴って、充実していくことが想定される。
	産業技術力	○	↗	全体としてキャッチアップ型の研究戦略であり、独自の視座や構想に基づく研究は顕在化していない。しかし再生医療関連の臨床開発は大規模なものが進んでおり、その経験をベースとした新しい戦略が生まれてくる可能性がある。

韓国	研究水準	△	→	ES 細胞の樹立等に関しては、１つの残念な出来事を除けば、韓国はかなりの実績を示してきた。一方、iPS 細胞に関する研究は、全く無いわけではないが、新しい概念を切り開くような卓越した研究成果は見当たらず、発表論文数も少ない。
	技術開発水準	△	→	実際には、国内において多少の動きがあるのかもしてないが、海外にいて韓国から聞こえてくるような顕在化されたものは見当たらない。
	産業技術力	○	↗	韓国政府は本格的なイノベーションの重要性を認識しており、産業化の観点から独創的な研究開発が進むポテンシャルを有している。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Eiraku M, et al. Nature 472:51-56, 2011.
[2]　Hayashi K, et al. Cell 146:519-532, 2011.
[3]　Noggle S, et al. Nature 478:70-75, 2011.
[4]　Soldner F, et al. Cell 146:318-331, 2011.
[5]　Yusa K, et al. Nature 478:391-394, 2011.

The International Stem Cell Initiative：　国際幹細胞フォーラムの助成を受けてロンドンに設立されたグループで、国際協力をベースに、ヒト幹細胞のスタンダードを設定することを主な目的としているグループである。詳細は、下記の論文を参照のこと。Andrews PW, et al. Nat Biotechnol 23:795-797, 2005

Tetraploid complementation：　2 細胞期胚の段階で、細胞を融合させることにより４倍体にした細胞由来の胚盤胞に、多能性を持った ES あるいは iPS 細胞を導入して動物を作製する操作で、この場合、４倍体である Recipient 細胞からは、胚体外組織しか作られず、それ故、生まれた動物は、100% 導入した ES・iPS 細胞由来の細胞で構成される。ES・iPS 細胞の多能性の評価としては、最も厳密な評価であり、換言すれば、iPS 細胞においてこれが達成できれば、その iPS 細胞は、ES 細胞と全く遜色ない、完全なリプログラミングが達成されたことの最高の証しを得たことになる。

◆組織幹細胞

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、心筋細胞などの領域で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が、規模は小さく、論文数で言えば米国の 1/4 ～ 1/5 である。近年 iPS 細胞に人材や研究費が集中しているが、組織幹細胞研究に関する長期的戦略や研究拠点が整備されていないことから優れた研究を継承する基盤に乏しく、今後の研究者の育成に不安がある。
	技術開発水準	○	→	造血幹細胞移植や皮膚、培養シート、神経幹細胞、間葉系幹細胞、角膜・網膜など、特定の領域の技術水準はトップレベルにある。しかし、日本における実用化研究の困難さから、領域の選別化が進み、技術開発の対象は狭い範囲で固定化されつつあるのではないかと危惧される。トランスレーショナル研究を担う人材の育成が急務である。
	産業技術力	◎	↗	すでに複数の患者で有効性が示されている、骨格筋シートを用いた重症心不全（心筋症、虚血性心疾患）の治療は、基礎研究から単純に演繹できない独創的な発想に基づくものであり、日本が基礎研究だけではなく実用化の研究でも世界のトップレベルであることを示している。本発明は日本企業により日本で臨床開発が予定されており、再生医療に関連する臨床の know-how が本開発により蓄積することが期待される。骨格筋シートの作用機序は心筋の持つ自己再生能の引き出しであり、本研究からも組織幹細胞を用いた自己修復システム／自己組織化システムの理解が再生医療の基軸であることを改めて明らかにした。
米国	研究水準	◎	→	あらゆる分野で世界のトップレベルの研究水準にある。多くの大学が幹細胞研究所を有し、幹細胞研究者の層は他国を圧倒している。異分野の研究者が共同して研究を推進する体制の構築が進み、システムバイオロジーをはじめとしてポストゲノムの幹細胞研究の新領域を展開しつつあり、その研究のスピードはきわめて早い。
	技術開発水準	◎	→	技術開発力も世界のトップレベルの水準にある。実用化研究拠点を数多く有し、巨大製薬会社やベンチャー企業との共同による技術開発力も他国を圧倒している。
	産業技術力	◎	→	現在米国で 200 以上の再生医療領域の臨床試験・臨床研究が実施されている。その中身は間葉系幹細胞、骨髄単核細胞を用いた細胞治療が中心である。しかし、過去にはパーキンソン病の細胞治療など様々再生医療への取り組みがあり、安全性・有効性で大きな know-how を保有している。これらの知見は簡単に得られるものではなく、米国での Regulation などから、その経験を学ぶことが重要である。またファンディングの問題から中止にされてしまった世界初のヒト ES 細胞を用いた脊髄損傷の再生医療は、自己修復能の賦活を作用機序としている。一方、現在進行中の臨床試験は網膜色素上皮細胞を用いている。これらの臨床試験は組織幹細胞の自己複製、前駆細胞の分化とともに組織再生に関わるニッチなどの理解と制御が再生医療の実用化に不可欠であることを再認識させた。
欧州	研究水準	◎	→	欧州各国はそれぞれ独自の領域で高いレベルの研究を行っている。国別で比べれば規模は小さいが、欧州全体で見ればその量は日本を超え米国に次ぐ。
	技術開発水準	○	↗	間葉系幹細胞を用いた骨髄移植や幹細胞を用いた遺伝子治療など元来臨床研究が盛んであり、それに伴った技術開発も進んでいる。英国・スコットランド、ドイツ、フランス、スウェーデンなど実用化研究の流れは強く、開発力の向上が予想される。
	産業技術力	◎	→	組織幹細胞、前駆細胞を用いた臨床研究では世界のパイオニア的存在であり、多くの know-how が蓄積している。骨格筋細胞による細胞移植を原因とした致死性の不整脈の発症など、安全性に関係する原理抽出に重要な知見も欧州から発信されている。治療法の標準化などでは、米国には及ばないものの、ベンチャー企業の活動は日本よりも積極的である。再生医療を医薬品に近い概念で制御しようとしている米国に対して、欧州では医師主導の治療との位置付けが強いという状況も従来から継続している。

中国	研究水準	○	↗	造血幹細胞移植など移植療法が盛んであり、基礎研究の水準は大きく進展している。研究レベルは日本に及ばないが、論文数は毎年増えており、総数では 2010 年に日本を超えた。Cell Research (IF 9.4) など中国発のすぐれた国際的科学ジャーナルも生まれつつある。重点化拠点には豊富な資金とともに海外で実績を残した研究者が招聘され、着実なレベルアップが進みつつある。蘇州に Cold Spring Harbor Asia という CSH アジア版の本拠地がオープンし、幹細胞分野においてもレベルの高い会議が頻繁に開かれている。
	技術開発水準	○	↗	オリジナルの革新的な成果が少ないが、幹細胞の臨床研究とくに造血幹細胞移植などでは量的に世界のトップレベルにある。海外の巨大製薬会社も次々に進出しており、今後実用化研究において、質量的に世界をリードする可能性を持つ。
	産業技術力	○	↗	米国で開発された細胞治療を共同研究で国内で実施しており、臨床開発の Know-how に関しては日本よりも蓄積している可能性がある。医師主導の治療として、組織細胞を用いた治療も実施されており、幹細胞生物学の浸透により、独創的な治療法が開発される素地ができている。
韓国	研究水準	○	↗	研究レベルはそれほど高くないが、論文数は着実に増加傾向にある。韓国政府が幹細胞分野に力を入れていることから、レベルは徐々に上がりつつある。
	技術開発水準	△	→	技術開発ではまだ十分な成果は挙げられていないが、中国と同様に臨床研究などの実用化研究に力を入れており、開発力の向上が予想される。
	産業技術力	○	↗	早い段階で電子カルテを導入するなど、中央集権的に臨床開発が進められる環境にある。日本が基礎生物学的研究から生み出された細胞治療のコンセプトを基にした臨床開発が韓国国内で実施している（MAGIC-CELL program）。再生医療の臨床の標準化などでは日本を先行する可能性はある。一方で、日本での骨格筋シートのような独創的な治療法はまだ生まれていない。
全体コメント：組織幹細胞の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られる。この観点から米国がリードしており日本、欧州、カナダ、オーストラリアなども高い水準を維持している。中国は実用化研究を中心に力をつけつつあり、今後の大きな発展が予想される。韓国も本研究領域を重点化しており、上昇傾向にある。日本は iPS/ES 細胞研究と組織幹細胞研究を切り分けてしまうと、組織幹細胞の競争力は今後低下に転じる不安がある。組織幹細胞を対象とした研究費の枠が減りつつあり、研究費取得の困難さからがん研究など他の分野へと人材が散逸する傾向がみられるからである。人材の育成が重要であり、iPS/ES 細胞研究と組織幹細胞研究全体をバランス良く見据えた長期的戦略や研究拠点の整備が望まれる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆発生プログラム

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	科学研究費補助金の増額、若手研究者支援の促進などで日本全体の研究水準は保たれている。その中で発生生物学は国際的にも高い水準にあるが、分野全体としては成熟した感があり、新たなパラダイムシフトを必要とする転換期を迎えている。そのような中、より複雑な多細胞動態の理解に向けて発生生物学、細胞生物学における国内の中心研究者を集めた組織作りも模索されている。
	技術開発水準	○	↗	発生生物学と数学、物理学、工学などとの学際的共同研究が散見されるようになってきた。新しい発想に基づくこれらの取組が技術開発においてもブレークスルーを生むことが期待される。また、定量的解析の重要性が認識され発生生物学研究にも定着しつつある。一方で次世代シークエンサーの活用が欧米に比べやや遅れている。
	産業技術力	△	→	iPS 細胞など、独創的な発見を産業化に結びつける基盤が欧米に比して脆弱であり、ライフサイエンス関係のベンチャー企業の競争力が劣っている。技術力の問題ではなく、産業化のしくみの問題である可能性がある。
米国	研究水準	◎	→	ゲノム科学、バイオイメージングを背景として依然として高い水準にあるが、この数年で基礎研究から幹細胞やヒト疾患に関わる研究へと軸足を移した研究者も多い。一方、進化発生生物学（Evo-Devo）が、動植物と生態との相互作用を視野に入れた Evo-Devo-Eco 研究 [1] として新しい潮流を生みつつあることは注目すべき点である。
	技術開発水準	◎	↗	潤沢な研究費、研究者が研究に費やす時間の確保、サバティカル制度など、新しい発想で挑戦的な研究開発を行う環境が整備されている。遺伝子導入を代替する iPS 細胞作製方法の効率化 [2] など基礎研究における発見をいち早く産業に結びつける潜在力があり、特許化など知的財産戦略が根付いている。また、研究者の裾野が広く淘汰によって競争力が維持されている。
	産業技術力	◎	→	基礎研究から応用研究へのシームレスな流れをつくる研究者層の厚さやバイオベンチャーの存在が高い産業技術力を支えている。次世代シークエンサーなど機器開発で圧倒的に世界をリードしている。
欧州	研究水準	◎	→	基礎研究の推進に加えて、基礎研究の成果をイノベーションにつなげる試みが進んでいる。英国医学研究・イノベーションセンター [3, 4] が 2015 年完成することによって 4 つの研究機関がロンドン中心部に集中化され、基礎研究・医学研究の一層の発展が見込まれる。また、オーストリアでは IST が設立され、生物学・数学・工学の融合的な研究推進が進められている。
	技術開発水準	○	↗	ドイツでは物理学者・工学者が顕微鏡開発やシステム開発などをとおしてバイオイメージングの推進に大きく貢献しており、企業との共同研究で製品化にまで結びついている事例も多い。また、EMBL、KIT ではバイオイメージングと高速データ解析を駆使して細胞・組織の運動や器官の形態異常から遺伝子機能を解明するプロジェクトが立ち上げられるなど、技術面での力量を発揮している。
	産業技術力	○	↗	医薬品開発に見られる英国の化学、ナノテクノロジーの水準は極めて高く、広くバイオテクノロジーへの波及が考えられる。またヘルムホルツ協会は KIT において細胞の人工的制御技術の開発など、産業化にもつながるプログラム研究 Biointerface を推進している [5]。
中国	研究水準	△	↗	中国の科学技術予算増額の推移は目をみはるものがあり [6]、欧米で研究経験を積んだ優秀な研究者が本国に帰国して研究室を持つ例も増えている。現時点では発生生物学全般の研究水準はそれほど高くないが、徐々に質の高い研究が生まれつつある。
	技術開発水準	△	↗	急成長する経済力を背景として、北京ゲノム研究所（BGI）に多数の次世代シークエンサーを導入するなどゲノム科学への大規模投資みられる [7]。今後、スーパーコンピューター開発と同様にバイオテクノロジー分野でも自国の取組が進み、技術水準が向上することものと予想される。
	産業技術力	△	↗	全般的に産業技術力は向上しており、バイオ企業への海外からの投資も積極的に行われている。

韓国	研究水準	○	→	一定の水準は保たれているものの、発生生物学者の多くは生殖生物学研究者であり、全体として同分野の研究者層が薄いことから、基礎研究としての発生プログラム研究への大きな貢献はなされていない。幹細胞研究において成果をあげてきたが、現在は停滞していると見られる。基礎研究にゼブラフィッシュなどモデル生物の導入などが積極的に進められているが、国際的に高い技術水準にある独創的研究はそれほどない。
	技術開発水準	○	→	潤沢な投資資金をもとにバイオ系産業は発展を続けているが、国外企業との技術提携などによるものが多く、独自技術の開発力は欧米や国内他産業に比べて高くない [8]。
	産業技術力	△	→	2000 年からバイオベンチャーは数多く設立され優秀なベンチャー企業も育ってきたが、現在はすでに淘汰の時期に移行したといえる。
シンガポール	研究水準	○	→	国家的な取組によって海外から著名な研究者を招へいし発生生物学研究、がん研究などを推進しておりその水準は高い。これらの投資は経済効果を期待した科学政策であるため、分野によっては予算削減などの影響が危惧されて [9]、今後の基礎研究の安定的発展、研究水準の向上には不安要素を残している。組織エンジニアリング、がん研究の発展のために多額の研究費を投じて設立されたばかりのシンガポール国立大学（NUS）のメカノバイオロジー研究所（MBI）[10] もその例外ではない。一方、ゼブラフィッシュ、メダカ研究のアジアの拠点のひとつとなっており、優れた研究が生まれつつある。
	産業技術力	○	↗	数年前に設置した「バイオポリス」への企業の誘致、バイオベンチャーへの投資などによりバイオ産業振興に力を入れており、今後自国の産業技術力の発展につながる可能性がある。
全体コメント：この四半世紀の間に急速に発展してきた分子生物学を基盤とする発生生物学は今成熟期を迎えつつある。これは国際的な傾向であり、グローバルにまた同分野全体でパラダイムシフトによる新たな展開が模索されている。発生プログラム研究においては、ゲノム科学の発展に支えられた遺伝子制御ネットワーク（Gene Regulatory Network, GRN）解析からゲノム遺伝子配列の変化によらないエピジェネティックな制御の解析、生体における個々の細胞の振る舞いの研究からバイオイメージングや定量的解析・シミュレーションに基づいた細胞集団としての振る舞いの理解、生物個体内のプログラムの理解から個体と環境との相互作用の理解、また生体内に発生する力など物理的環境の細胞・組織への直接的な影響の理解などが今後の重要な課題と思われる。発生プログラム研究の成熟期に生まれ発展した幹細胞研究、とくに iPS 細胞研究のさらなる発展、医学への応用のためにもこれらの研究は不可欠である。それぞれの重要な課題については各国で独自の取組が開始されているが、いずれも学際的な研究推進が必要であることから、これらに対応するためには大学・大学院における教育プログラムの見直し、学際的な研究推進拠点・共同研究ネットワークの構築などが必要になるであろう。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　http://edenrcn.com/
[2]　http://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909%2809%2900159-3
[3]　http://chronicle.com/article/London-Center-Could-Reshape/123695/
[4]　英国医学研究機構（MRC）発表（平成 22 年 12 月 17 日）
http://www.mrc.ac.uk/Newspublications/News/MRC007635
[5]　http://www.helmholtz.de/en/research/key_technologies/biointerfaces_molecular_and_cellular_interactions_at_functional_interfaces/
[6]　科学新聞平成 23 年 1 月 1 日「驚異の躍進　中国の科学技術」
[7]　www.illuminakk.co.jp/info/.../IlluminakkPR100115-BGI.pdf
[8]　http://www.jetro.go.jp/world/asia/reports/07000295
[9]　http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7325/full/468731a.html
[10]　http://mbi.nus.edu.sg/

Evo-Devo-Eco 研究：　進化発生生物学 (Evo-Devo) 研究から一歩進み、生態系 (Ecology) と生物の相互作用を考慮した進化発生生物学研究で、生物多様性獲得の仕組みを理解するためのアプローチのひとつ。

iPS 細胞：　分化した細胞に未分化性の維持に関わる 4 つの遺伝子を導入することによって多分化能をもつようになった細胞。再生医療への応用に期待されている。

次世代シークエンサー：　ゲノム DNA など塩基配列解読の超高速化、大量解読化を可能にする新しい原理のシークエンサーで、SNPs (単塩基多様性) の同定や種間の全ゲノム解読を間時間に可能にし、低コスト化する。第 3 世代シークエンサーとよばれる 1 分子リアルタイムシークエンサーも誕生しており、ゲノム解読、遺伝子発現解析は益々加速されるであろう。

EMBL:　European Molecular Biology Institute（欧州分子生物学研究所）の略。EU 各国からの出資により設立された研究所でドイツ、ハイデルベルグに本拠地を置く。細胞生物学、発生生物学、遺伝子制御研究で世界トップクラスの研究所のひとつ。

KIT:　Karlsruhe Institute of Technology（カールスルーエ技術研究所）の略。ドイツ、カールスルーエにあるヘルムホルツ協会の拠点研究所のひとつで、2009 年にカールスルーエ研究センターとカールスルーエ大学が合併してできた大学院を持つ教育機関でもある。かつての研究は原子力研究が中心であったが、最近バイオ研究に力を入れている。

TLL:　Temasek Life Science Laboratory(テマセック生命科学研究所) の略。シンガポール政府系投資会社 Temasek Holding の出資による非営利研究所で細胞生物学、発生生物学などの基礎生物学研究を実施する。

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

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	日本の発生生物学の水準は高く、ノックアウトマウスの解析や組織、器官培養系による器官形成研究の基礎を作ってきたが、iPS 細胞など幹細胞研究の急速な発展に比べ、発生過程における器官形成メカニズムの解明を目指した従来の基礎研究が立ち遅れつつある。ゲノム解読を基盤とした小型魚類（メダカ）の突然変異体作製では世界をリードしており、器官形成研究においても成果を生み出しつつある。しかし、同時に器官形成メカニズムを明らかにするためには、表現型と遺伝子機能や細胞動態とを結ぶ論理背景を明らかにする研究が必要であることが浮き彫りにされている。理化学研究所に生命システム研究センターが設立され、定量的な解析、モデル化を基盤とした細胞システムの理解、組織、器官形成の原理解明に向けた研究が開始されている。
	技術開発水準	○	↗	東京女子医大など大学、およびベンチャー企業が細胞シートから機能的器官形成を目指し成果をあげており、産業化に向けて組織ファクトリー、臓器ファクトリーが設立されたことにより、現在、皮膚、軟骨、角膜など血管形成を伴わない組織に限られている再生医療の標的が拡大することが期待される。一方で、複雑器官形成の実現には細胞生物学、発生生物学といった基礎研究との有機的な連携によって、本来の組織・器官形成との相違についても十分にモニターしていくことが必要である。
	産業技術力	○	↗	日本では再生医療のブームが起こる前から組織工学に積極的取り組んできた。その成果が自家培養表皮や、細胞シート技術の開発へとつながってきた。特に細胞シート技術の臨床応用のコンセプトにはすぐれた独自性を示しており、日本に高い開発のポテンシャルがあることを示している。今後は器官形成研究を発展させることで、発生生物学の知識と組織工学技術を融合した新しい器官再生技術の開発へと発展することが期待される。
米国	研究水準	◎	↗	器官形成における遺伝子機能の解明においては発生生物学者を中心とした研究者層も厚くその水準も突出している。とくに UC Davis を中心に網羅的ノックアウトマウス作製プロジェクト（KOMP）[1] が進められており、器官形成研究に有用な情報を提供することが期待される。また、数多くの疾患関連財団からの潤沢な研究費支援を背景に多くの基礎研究者が ES 細胞からの複雑器官形成を目指した研究に移行しつつあり、機能的細胞への分化誘導、細胞治療といった段階から、眼や脳下垂体などの 3 次元構築へと確実に進歩しつつある。
	技術開発水準	○	↗	皮膚、軟骨などで臨床応用が進められているほか、ベンチャー企業のオサイリス社は多分化能を持った間葉系幹細胞による心筋梗塞などの細胞治療を試みている。しかしながら、血管新生による細胞塊への栄養供給の確保などの問題点が解決されておらず、複雑器官の実現には至っていない。また、ES 細胞を用いた臨床実験を行っている米国バイオ企業のジェロン社が再生医療事業から撤退するとの報道もあり、今後技術水準の低下も懸念される。
	産業技術力	○	↗	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。ES 細胞を用いた再生医療も自己修復系の賦活を治療コンセプトとするだけであり、複雑な器官再生技術に対する開発力は日本よりも高いことを示す証拠はない。
欧州	研究水準	◎	↗	マウスの遺伝子改変技術においては EU 諸国の協力体制が整備されており、網羅的ノックアウトマウス（EuCOMM）[2] などがある。ゼブラフィッシュ突然変異体作製でリードし、国際的な普及を見せているが、ゲノム解読の遅れから器官形成の変異体解析においてはメダカに一歩遅れを取っている。一方、バイオイメージング研究、バイオメカニクス研究で優れた研究が生まれており、基礎的研究の水準は高い。
	技術開発水準	○	↗	皮膚、軟骨、角膜では臨床応用に向けた研究が進められているが、やはり複雑器官の再生研究は進んでいない。一方で、網膜変性疾患に対する ES 細胞を用いた初の臨床試験の開始許可が降りている。
	産業技術力	△	→	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。独創的な組織工学、器官形成を指向した研究開発は顕在化していない。
中国	研究水準	△	→	中国の発生生物学の研究水準は高いとはいえないが、欧米での研究歴を持った研究者を雇用することによって、その水準は徐々に向上している。経済力を背景にした国家支援により、北京ゲノム研究所（BGI）、上海組織工学センターなど、大型の研究施設が設立、運用されている。
	技術開発水準	△	↗	総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。独自の技術開発力の不足から、海外からの導入技術に依存している。
	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。独自性は高くないものの、多数の臨床研究から得られた経験的な知識が体系化される、新しい治療法開発へと発展する可能性がある。

韓国	研究水準	△	→	発生生物学者の層は薄く、応用へ向けられた研究へとシフトしていたが、一時衰退した幹細胞の基礎研究における国際的リーダーシップ回復に向けて国家として予算措置をしたことによって、今後技術水準の向上が見込まれる。
	技術開発水準	△	↗	国策により多くのベンチャー企業が立ち上げられており、製品化を目指した取組がなされている。培養皮膚、培養軟骨など市販されている医療製品もあり、現在治験中のものも少なくない。しかしながら、欧米、日本と同様に複雑器官の研究開発は進んでいない。
	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。独自性は高くないものの、中央集権的に臨床開発が進められており、このような仕組みの基で体系化された知識は将来高い臨床開発力へと発展する可能性がある。
全体コメント：ノックアウトマウスの解析、組織・器官培養などによる器官形成の基礎研究の水準は高く、日欧米が肩を並べている。特に臓器の左右性決定機構や繊毛形成機構、メダカ変異体スクリーニング、器官形成の基盤となる細胞生物学研究については日本が世界最高水準の研究を展開している。皮膚、軟骨、角膜にとどまっていた器官形成機構研究は、眼球、脳下垂体など、より複雑な器官の再生へと発展する道筋が見えつつある。近年再生医療研究が幹細胞研究に偏る傾向がある。しかし幹細胞研究だけからは器官形成、器官再生のための独自のコンセプトは生まれてこない。高い水準にある器官形成の研究を複雑器官形成などの先進医療へと発展させるには、特別な研究費および人材の確保によって、細胞生物学、発生生物学、組織修復に関する研究と組織工学、バイオメカニクス、数理シミュレーション、比較進化再生学などの融合的な研究体制を構築する必要がある。				

（註 1）　現状について　　［◎：非常に進んでいる，　○：進んでいる，　△：遅れている，　×：非常に遅れている］
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
（註 2）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　KOMP　http://www.komp.org/
[2]　EuCOMM　http://www.eucomm.org/

2.2.3.3　注目すべき研究開発の動向

○学際的研究を促進する仕組み：Stanford 大学　BIO-X プログラム

科学と技術はその発展にお互いを必要とする存在であるが、研究領域の細分化が進むに従って、学際的研究を生み出すにはより多くのエネルギーが必要となってきており、異分野の融合を促進する仕組みが鍵を握っている。その一例として、米国 Stanford 大学で遂行されている BIO-X プログラム [1] を紹介する。

BIO-X は 1998 年に始まったプログラムで、いくつかの仕組みを使ってバイオメディカルサイエンスの領域で学際的研究を生み出し、育て上げることに特化している。現在、基礎医学、生物学、臨床系、工学系、数学・統計学、物理学、コンピュータサイエンスなど Stanford 大学のキャンパス全体から約 350 名の教官が参加している。第 1 の仕組みは独自の研究費のファンディングであり、2 つ以上の異なる分野の教授が共同研究を提案する必要がある。例えば、病理学とコンピュータサイエンスが組んだ、乳がんの進展を予測するコンピュータモデルの開発や、物質工学と小児科が組んだ、原子間力顕微鏡を用いた T 細胞レセプターの解析、などのテーマが採択されている [2]。第 2 の仕組みはフェローシップで、ポスドク・大学院生・学部生がそれぞれサポートされる。これに応募するには、2 人以上の異なる分野の教授を共同指導教官にして、両方の研究室の強みを融合したプロジェクトを提案する必要がある。もちろん候補者自身がその 2 つの分野の基本を理解していることを証明する必要がある。この仕組みは極めて効果的で、2 つの研究室を行き来する人が 1 人存在すると、その人を媒介として両方の研究室の人々の間でアイデアが交換され、次々と斬新なプロジェクトが生まれていく。この仕組みが機能する背景には、米国では一般に大学生レベルでは学部の区切りがなく、数学と生物学を専攻して卒業、などが普通に行われている点がある。第 3 の仕組みは会議である。前述の研究費の成果についてのシンポジウム、フェローシップ受賞者の研究報告などが周期的に開催される。異なる分野の学生から教授までが一カ所に集まることで、次の共同研究の可能性が発見されるとともに、学際的研究に最も必要とされる、研究者個人個人が、他分野の専門家に自分の研究を紹介し触発する能力の研鑽の場となっている。第 4 の仕組みは起業支援であり、プロジェクトの成果は特許申請、そしてそれを元にした起業へ向けて、サポートする仕組みが確立されており、研究者は研究に専念することができる。

BIO-X プログラムの象徴として、Clark Center という建物があり中心メンバーが入居している。この建物はその外観も極めて斬新だが、内部こそ BIO-X を体現しているといえる。研究スペースに壁は無く、研究室の境目というものが存在しない。教授のオフィスはガラス張りの立方体で、研究スペースの中に散在している。数歩あるけば全く違う分野の専門家が座っている、という環境が新しいアイデアの融合を日々生み出している。

（参考情報）

[1]　http://biox.stanford.edu/biox/PDF/white_paper.pdf
[2]　http://biox.stanford.edu/grant/iip_program.html

○多能性幹細胞からの配偶子の誘導

現在の生殖細胞研究には、胚性幹細胞（Embryonic stem cells: ES 細胞）や人工多能性幹細胞（induced pluriopotent stem cells: iPS 細胞）などの多能性幹細胞から、機能的

な配偶子を作出する研究が含まれる。これまで、国内及び海外の研究室から、数報の報告があったが、いずれも健常な配偶子の形成には至っていない。これまでの研究はすべて、ES 細胞を胚様体（Embryoid body）の形成によりランダムに分化させ、その中で比較的後期の生殖細胞のマーカーとなる遺伝子の発現を示す細胞を選別するという方法論を用いてきた。しかし、この方法では、生殖細胞様細胞が出現するまでの過程を追跡することが出来ず、また多能性幹細胞は生殖細胞のマーカー遺伝子を異所性に発現しやすいといった現象に実験結果の解釈を妨げられやすいといった問題点があった。

最近の生殖細胞形成機構の研究の進展や多能性幹細胞の培養法の改良、生殖細胞の移植技術の開発から、実際の生殖細胞の発生過程に沿い方向性をもった、多能性幹細胞からの生殖細胞分化誘導法の開発が可能となりつつある。実際、2011 年に京都大学のグループがマウス胚性幹細胞及び人工多能性幹細胞から培養ディッシュ上で始原生殖細胞様細胞を誘導、それを生体に移植することで、健常な精子、さらには子孫を作成することに成功した [1]。これは培養下で作成した生殖系列の細胞から健常の子孫が得られた初めての成果で世界的に大きく注目された。今後の研究では、生殖細胞の発生過程にそって、さらなる発生ステップを 1 つずつ再現して行くことが重要になるだろう。また雄性生殖系列の幹細胞である精原幹細胞が試験管内で培養可能となっているので（Germline stem cells: GS 細胞）[2]、精子の試験管内での分化誘導は GS 細胞を起点に技術開発することが最も重要である。

こうした技術の開発は、生殖細胞における様々な重要な現象（エピゲノムリプログラミング、減数分裂など）の更なる研究発展、生殖工学の発展、遺伝病の発症機序や不妊症の原因解明、それらに対する創薬研究、最終的には慎重に慎重な研究と倫理的な議論を重ねた上での不妊治療への応用へとつながりうる。また、これらの研究を発展させるため、これまでは主にマウスをモデル動物として用いた研究が主であったが、よりヒトに近い哺乳類、もしくはヒト由来の細胞を用いた研究が重要となる。よりヒトに近い哺乳類やヒトにおける幹細胞の安定した培養法の開発がそうした研究の第一歩となる。

（参考情報）

[1] Hayashi, K, et al. Cell 146:519-532, 2011.
[2] Kanatsu-Shinohara M, et al. Biol Reprod 69:612-616, 2003.

○間葉系幹細胞の現状と課題

間葉系幹細胞は培養により線維芽細胞様の形態を示す多分化能幹細胞として同定されたもので、その起源細胞に関しては最近 Neural crest 由来とそれとは異なる由来のものが存在することが示されている。一方、間葉系幹細胞の起源細胞を生体内の機能を維持したまま培養する方法は確立していない。一方、最近は MUSE 細胞のような独特の培養法を用いることで間葉系幹細胞の起源細胞に高い分化能を賦与する研究で進展が見られている。

臨床開発の観点からは、間葉系幹細胞の機能は当初期待さていた細胞新生における細胞ソースというよりは、再生の場を形成する役割が注目されている。進化の観点からは、再生能の高い生物には共通して獲得免疫がないか、あるいは再生時に抑制される仕組みがあり、間葉系幹細胞の免疫抑制活性と再生誘導の関係が注目される。一方、間葉系幹細胞の起源細胞に組織幹細胞としての働きがないことが確定したわけではない。生理的な条件で

Neural crest 系の細胞が心筋細胞などに分化することが報告されており、今後間葉系幹細胞の起源細胞の生理的機能の解析、新しい培養法の開発と並行して、間葉系幹細胞の起源細胞の細胞分化能についての研究が必要である。

○組織幹細胞のシステムバイオロジー

生体の中に存在する組織幹細胞への Systems biology 的アプローチは、その細胞数の少なさがボトルネックとなっている。特にサンプルの純度を高めれば高めるほど、得られる細胞数は減少するというジレンマがある。しかし網羅的解析技術の高密度化・高感度化が進むに従って、適応範囲は急速に増えている。網羅的解析法の中でも最初に技術が成熟したのは遺伝子発現をターゲットにしたマイクロアレイであり、極めて少数の細胞から安定した結果が得られている。また、現在、第 3 世代、第 4 世代と呼ばれるハイスループットシークエンサーが利用可能になって来ており、遺伝子発現解析における RNA シークエンシングの重要性が増すものと想定される [1]。プロトコールの最適化が進むにつれ必要サンプル量も刻々と減少しているので、近いうちに定量的な遺伝子発現プロファイリングはこちらに移行するであろう。また、エピゲノム解析法として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。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。

日本国内では上記のような解析を行い膨大な情報を処理して仮説を抽出するシステムバイオロジーの整備が遅れているのが現状である。これからの生命科学においては、全体を客観的に観察するところから始まるシステムバイオロジー的解析が、より鮮明な鳥瞰図、そしてより精度の高い推定、検証可能な仮説を提供し、特定の因子から始まる分子生物学的アプローチが全体像に対する仮説を提示する。このやりとりを繰り返し回してゆくことによってのみ、確信を伴った「システムとしての理解」が可能になる。このための体制づくりが求められている。

（参考情報）

[1]　Ozsolak F, Milos PM. Nat Rev Genet 12:87-98, 2011.

○ダイレクトリプログラミング

Melton らによる膵外分泌腺細胞の β 細胞への分化転換に始まり [1]、線維芽細胞の心筋細胞や軟骨細胞へのダイレクトリプログラミングなど [2]、多能性幹細胞を介さずに目的の機能細胞へとリプログラミング技術が進歩しつつある。このような中、線維芽細胞から多能性の造血前駆細胞へのリプログラミングも報告され [3]、リプログラム技術を用いて成体組織幹細胞を直接誘導できる可能性も見えてきた。

（参考情報）

[1]　Zhou Q, et al. Nature 455:627-632, 2008.
[2]　Ieda M, et al. Cell 142:375-386, 2010.
[3]　Szabo E, et al. Nature 468:521-526, 2010.

○組織幹細胞研究とがん幹細胞研究の関わり

がん構成細胞は多様性を有するが、造腫瘍性や治療抵抗性、再発・転移に関わる一部の細胞群がん幹細胞として認識され、がん治療に新しいパラダイムシフトをもたらした。がん幹細胞研究は組織幹細胞の理解をもとに発展してきたことは明らかであり [1]、がん幹細胞と組織幹細胞研究は緊密な関係にある。欧米では組織幹細胞研究者のがん幹細胞研究における貢献度が高く、日本でも同様の傾向にある [2]。なお、がん幹細胞の国際比較については、本冊子のがん分野の中綱目「がん幹細胞」に記載がある。

（参考情報）

[1]　Dick JE. Blood 112:4793-4807, 2008.
[2]　新学術領域研究「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」
http://www.cancer-stem-cell.com/plan.html

○胚盤胞補完法

ハーバード大学医学部 Chen J. らによって開発された方法 [1] で、特定の組織、臓器などを欠損するマウスの胚盤胞に ES 細胞、iPS 細胞など多能性幹細胞を注入し、ホストであるマウス個体内に外来細胞由来の組織・器官をつくらせることによって、それらの欠損を補完する方法。東京大学医科学研究所のグループは同手法を用い、Pdx1 遺伝子ノックアウトによる膵臓欠損変異マウス胚盤胞にラット多能性幹細胞を注入し、マウス体内にラットの膵臓を作製することに成功している [1, 2]。また、同手法を応用して、様々な遺伝子欠損、変異を導入した細胞で補完し器官形成を観察することで、器官形成を制御する遺伝子の機能を明らかにすることができる。その場合、臓器欠損マウスなど良いモデル動物が作製されている必要があり、今後さまざまな複雑器官に対してそのような欠損モデルが開発されることが望まれる。

（参考情報）

[1]　Chen J, et al. Curr Biol 3:405-413, 1993.
[2]　Kobayashi T, et al. Cell 142:787-799, 2010.

○複雑器官の再生

皮膚はシート状であるため比較的応用が進んでおり、自家培養皮膚についてジャパンティッシュエンジニアリング社が製品化をリードしている。同社では自家培養軟骨、自家培養角膜についても開発が進められている。

3 次元の組織・器官構築は我が国でも国家レベルでの推進が図られている。最先端研究開発支援プログラム（FIRST）で東京女子医科大学のグループにより細胞シートから臓器形成を目指した研究が進められており、最近では組織ファクトリー、臓器ファクトリーの設立と産業化へ大きく前進している。細胞シートからの 3 次元構造構築は、細胞生物学的に見れば多くの細胞形態変化や細胞運動、再配置を伴って起こる。また、多層の細胞シートで構築される複雑器官の形成には内部に血管による栄養供給が必要となる。このような問題を基礎的な側面から理解し解決するために、細胞生物学、発生生物学は非常に有効であり、生物が進化の過程で生み出した巧妙なシステムから学ぶ点は多い。

器官形成における遺伝子の役割を明らかにするために、マイクロアレイ、次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析、クロマチン免疫沈降（ChIP）法などを用いた器官形成関

連遺伝子の転写調節機構の解明に加え、最近注目されているヒストンのメチル化によるエピジェネティック制御についても今後とも継続して研究を進め理解を深める必要がある。これらの研究を推進するためには、バイオインフォマティクス研究者の養成が急務である。生命科学と情報科学を融合させる教育システムを早急に整備する必要があるだろう。

生体内では遺伝子発現によって細胞分化が制御されることが必須である一方、分化した細胞が細胞外環境との相互作用によって調和のとれた運動、再編成を繰り返して自己組織化していく過程も必須である。その過程では、細胞形態形成、細胞接着の調節、細胞の集団としての運動、細胞シートの 3 次元の形態形成など複数のステップによって巧妙に制御されている。最近、このような複雑な過程を観察し定量化する試みや、それらの結果をもとに数理モデルを構築し、シミュレーションによって組織・器官の構築原理を明らかにしようとする研究も散見されるようになってきた。とくに、組織・器官構築に胚や生体内に生ずる力学刺激を考慮することの重要性が認識されつつある。ショウジョウバエなどモデル動物を用いた研究で進んでおり、細胞シートにかかる張力など力学要素の発生・器官形成における意義についての研究が急速に発展しつつある。こういった研究を推進するためには、レーザー焼灼法、光ピンセットなどの先端光学技術や組織の引張試験、マイクロ流路技術などミクロレベルの工学技術、バイオメカニクスによる強度解析などを必要とする。また、ヒトへの再生医療とモデル動物を用いた研究には大きな「スケール問題」が存在する。ヒトとマウスの器官のサイズは大きく異なり、組織の修復に必要な細胞数、修復までの時間に差がある。また、発生過程では小さな発生場での細胞間相互作用が組織パターンを形成し、その器官が成長に伴って大きくなるプロセスを踏んでおり、分化した細胞から直接大きな器官を作ろうというアプローチとの間には隔たりがある。これらの問題を解決して複雑器官再生を実現するには複数分野の学際的な連携体制を確立することが重要になる。

複雑器官の形成過程を詳細に観察するための顕微鏡技術のさらなる進歩も期待される。現在のところ胎内深部で形成される器官の形成過程を観察することは困難であり、DSLM（デジタルスキャン顕微鏡）、微小径光ファイバーを用いた顕微鏡システムなどが開発されつつあるが、基礎研究に普及しているとは言えない。これら個々の研究分野の基礎的研究において日本は国際的にも欧米に比肩する水準を保っているものの、器官形成に直接携わる研究者人口は少ない。器官発生学の基礎研究から組織工学へと発展させるために必要な研究者層を考慮すると理学部系の人材だけでは到底賄うことが出来ないため、発生生物学を基盤とする複雑器官の基礎研究に加え、発生生物学と組織工学の境界領域に特化したプロジェクトを推進するなど緊急に何らかの措置を講ずる必要があるだろう。

我が国でも自治医科大学先端技術開発センター（CDAMTec）では遺伝子改変技術を用いてブタなどの動物で遺伝子の一部をヒト型に改変した膵臓などの臓器を形成させるプロジェクトが進行中である。また、東京大学のグループは胚盤胞補完胞を応用し、膵臓形成不全のブタ胚に膵臓へ分化誘導したヒト iPS 細胞を移植することによって、ヒト型膵臓の形成を確認する研究を計画している [1]。現在我が国においては、ヒト - ブタキメラ胚をブタ胎内に戻す実験は承認されていないが、今後その様な実験の是非を問う議論が高まる可能性もある。また、iPS 細胞のがん化など安全性評価についても注視していく必要がある。

世界では複雑器官再生に向けてさまざまな取組がなされている。スペインのグレゴリオ・マラノン病院ではドナーの心臓の細胞を取り除いた細胞外基質などからなる骨格（骨組み）だけを温存し、そこに自家幹細胞を移植、定着させることによって拒絶反応の少ない移植用心臓を構築しようとする試みがなされていることが報道されている [2]。

（参考情報）

[1] http://www.jiji.com/jc/zc?k=201012/2010121700913

[2] http://www.afpbb.com/article/life-culture/health/2772357/6404212

○ 2011 年の多能性幹細胞研究の概況

多能性幹細胞を用いた再生医療に関して本年は大きく 2 つのネガティブな結果が報告された。第 1 は Geron 社の再生医療からの撤退であり、第 2 はヒト iPS 細胞にゲノムの不安定性とエピジェネティクスの異常があることが明確に示されたことである [1-3]。Geron 社の再生医療からの撤退理由は資金不足と説明されているが、GE Healthcare という巨大な企業と提携していることから、少なくとも Geron 社に加えて GE もヒト ES 細胞を用いた再生医療に対して否定的な判断をしたものと推定される。その原因はいくつか挙げられるが、あえて 3 つにしぼるとすると「1）再生医療において患者が必要とする細胞量が多くマウスと比べて増殖速度が遅いヒト ES 細胞では製造が現実的でない、2）臨床結果の有効性を評価するためのエンドポイントの設定が難しい、3）機械のパーツを交換するような治療コンセプトでは有効性が得られない」を挙げることができる。このことは多能性幹細胞を用いた再生医療の治療パラダイムを再検討することが必要であることを示している。

ヒト iPS 細胞が様々な点でヒト ES 細胞と異なることは当初から予想されていたが、近年の成果は、その違いは予想以上に大きかったことを示している。この違いが、ヒト iPS 細胞の実用化を否定するものなのか、ヒト ES 細胞との差異が治療における有効性、安全性にどのような影響を与えるか等、ひとつひとつのヒト iPS 細胞で検証する必要性も考えられる。また、ヒト iPS を用いて最初に臨床試験を行う場合、インフォームドコンセントに記載すべき説明内容が、現時点での研究結果のみでは不十分である懸念もあり、ヒト iPS 細胞研究技術の問題点に関する適切な説明責任を果たすことが研究者側に求められる。その他、有効性、安全性を科学的に事前に予想できない、という iPS 細胞研究の本質的な問題点を踏まえると、近年大きく進展した、microRNA を用いて作成したヒト iPS 細胞 [4, 5] の品質分析技術を始め、iPS 細胞の品質向上に有用な新しい技術開発の動向を見極めながら、臨床研究の可否や戦略を練りなおすことが求められるだろう。

疾患遺伝子研究への応用では、部位特異的に遺伝子を修復する技術が米国、英国で開発された [6, 7]。この技術を用いると、患者から作成したヒト iPS 細胞を解析対象の遺伝子だけを野生型に戻すことで、厳密な対照実験を可能とする。逆に、健常人から作成したヒト ES 細胞に解析対象の遺伝的変異を導入することで疾患遺伝子研究が可能となる。仮に、ヒト iPS 細胞によるゲノムの異常が深刻であれば、ヒト ES 細胞をベースとした疾患遺伝子が有用となる可能性もある。今後はどちらがヒトの疾患遺伝子の解析に有効か、検証していくことも重要である。

（参考情報）

[1] Gore A, et al. Nature 471:63-67, 2011.
[2] Hussein SM, et al. Nature 471:58-62, 2011.
[3] Lister R, et al. Nature 471:68-73, 2011.
[4] Miyoshi N, et al. Cell Stem Cell 8:633-638, 2011.
[5] Anokye-Danson F, et al. Cell stem Cell 8:376-388, 2011.
[6] Soldner F, et al. Cell 146:318-331, 2011.
[7] Yusa K, et al. Nature 478:391-394, 2011.

2. 2. 4　免疫分野

2.2.4.1　概観

免疫学分野は、日本の自然科学のなかで、比較的世界的評価の高い分野である。論文の引用度を指標にした場合、日本の基礎免疫学は、ほかの分野に比して群を抜いている。しかしながら免疫学の個々の研究分野の国際比較では研究水準、活動度に差がある。日本の免疫学が、すべての研究分野を万遍無く網羅する必要はないが、基幹となる分野については今後とも高い研究水準を維持し、また、独自性の高い研究、研究のシーズを育てていく努力が重要である。さらに、基礎免疫学のみならず、ほかの分野との学際的研究、また実際のヒトの免疫疾患の克服、ヒトの免疫応答の理解と制御に向けた基礎、展開研究を支援していく必要がある。

近年の活発な基礎研究により、免疫応答の細胞レベル、分子レベルでの理解は着実に進んでいる。しかしながら、実際のヒトの免疫疾患の治療、予防、またヒトの生理的、病的免疫応答の制御については、これを可能にする有効な戦略が取られているとは言えない。例えば、移植医療において、FK506 などの免疫抑制剤の開発により、移植直後の急性臓器拒絶のコントロールは可能となったが、慢性拒絶については未だに有効な治療手段がない。急性拒絶の抑制法を延長して使っているに過ぎないともいえる。がん免疫については、腫瘍抗原を用いたがんワクチン療法の有効性を高める努力に加えて、がん抗原特異的 T 細胞による細胞療法、免疫系の内在性免疫制御機構を標的とした免疫制御法の開発が重要であろう。C 型肝炎ウイルス、HIV などによる慢性感染症、アレルギー疾患や自己免疫疾患などの慢性炎症性疾患の治療、予防についても、免疫応答制御の生理、病理の理解に基づくより有効な新規治療法、予防法の開発が求められている。

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基礎分野（４つの小綱目）と７つの疾患別中綱目に分け、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。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) 研究水準では、基礎研究を中心に全般的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) しかしながら、ヒトへの応用、シーズを育てて産業化する力に劣る。そのために必要な臨床試験を推進する環境整備も遅れている。
3) ヒトの免疫学は、ヒト高 IgE 症候群の原因解明など日本発のすぐれた研究成果があがっているものの、米国、欧州にかなり後れを取っている。研究水準の高いヒトの免疫学を強力に推進することが求められる。特に、医師研究者の育成は重要である。またヒト由来マテリアルを容易に研究に使用できるルール作りが必要である。
4) 基礎研究成果に基づく開発研究でも、抗体医薬に本邦独自のものが 2、3 開発されているが、米国とは圧倒的な差がある。
5) サイトカイン研究では、エリスロポイエチンや G-CSF（Granulocyte -colony stimulating factor）の開発に大きな貢献をした一方、多くのサイトカイン、レセプターなど関連分子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。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。

6）抗体医薬に関しても抗 CCR4 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（Interleukin-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。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。

7）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。

8）共通して挙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。

9）中国は従来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。韓国も臨床研究に投資しているが、基礎研究が着実に伸びてきているようである。

10）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。2012 年 1 月、強毒性鳥インフルエンザ H5N1 の論文に対して米政府のバイオセキュリティーに関する委員会が生物テロへの懸念から内容の一部削除を掲載前に求めた問題で、論文の著者らが、「今後の研究のあり方について議論する時間が必要だ」として、H5N1 に関する研究を 60 日間自主的に停止するとの声明文を発表した。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。

11）がんは国民病となりつつあるが、がんの免疫療法への期待が高まりつつも、基礎研究、臨床研究として十分その期待に応えていない。がんワクチンの開発のみでなく、如何にがん細胞に対する免疫応答を惹起、亢進させるか、そのストラテジーを集約的に考える時期にきている。国内の成果として、抗 CCR4 抗体は、成人 T 細胞白血病に対して高い治療効果を示し、モガムリズマブとして厚生労働省薬事食品衛生審議会で承認された。抗 CCR4 抗体は、さらに抗腫瘍免疫を抑制する制御性 T 細胞や Th2 細胞を除去する免疫調節抗体としての意義が期待されている。

12）米国、欧州が国際的共同研究組織、例えば移植免疫、自己免疫における Immune Tolerance Network、がん免疫における Cancer Immunotherapy Consortium などを立ち上げて免疫学の研究を推進しようとしているが我が国は取り残されている。

本分野では、世界をリードしている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。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。そこで、今後は臨床検体を扱って疾患に関係する要因を網羅的に解析する時代に来ている。そこで、ヒトの病理組織、血清とそれに付随する情報に関するバンク形成に関する戦略的な取り組みと予算の充当が必要である。例えば、様々な疾患に対して網羅的に解析するための共通基盤的なバンクと、特定の疾患、特定の研究目的と用途に応じたバンクの 2 種類を国家的に形成する必要があるのではないかと考える。

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 : 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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	サイトカイン研究に代表されるように、歴史的にこの領域は日本が強い研究領域であり、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、これまでは日本が米国と互角またはそれ以上の成果をあげてきた。米国とともに現在も世界をリードしている。しかし、IL-17を産生するTh17に代表されるような新しいタイプのリンパ球サブセットの概念のような、我が国発の新たなパラダイムの発信が今後期待される。また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面では、ノックアウトマウスの作成・解析の手法が一般化したこともあり、これからどのような手法で基礎研究をリードしていくかが問われている。
	技術開発水準	○	→	サイトカインのリガンド・受容体の同定については、これまで世界をリードする研究成果・シーズを輩出してきた。その一方で、ベッドサイドと密着した臨床研究や基礎研究の成果に基づく技術開発研究では、日本の技術水準自体はきわめて高いにも関わらず、欧米が主導権を握っているのが現状である。具体例を挙げると、エリスロポイエチンやG-CSF の基礎研究において多大な貢献をしてきたが、サイトカインの開発研究となると米国のベンチャー会社を中心とする企業によって行われている現状がある。抗体医薬に関しても、抗 IL-6 受容体抗体の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が、多くの抗体医薬の開発は欧米が主導権を握っている。
	産業技術力	○	↗	大手製薬会社を中心に生物製剤関連の提携 / 技術導入 /M&A を進め、抗サイトカイン抗体等の開発パイプラインも充実させつつあると思われる。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究レベルは非常にレベルが高く、圧倒的に層も厚い。研究成果も着実にでており、中国、韓国、インドの優秀な研究者も次々と取り込んでいる。また Th17 の発見に代表されるような、免疫学に新しいパラダイムを形成するような基礎研究も着実に成果をだしている。今後も間違いなくこの分野においても世界をリードすると予想される。
	技術開発水準	◎	↗	製薬企業、バイオテクノロジー企業、バイオベンチャーについて、現在も圧倒的な力を有している。サイトカイン研究については、Genentech、Immunex などが同定しており、また積極的にそれらをターゲットにして創薬も行っている。ただし、リーマンショック、欧州危機など経済不況の影響や次の大統領選など今後の研究投資に不透明感はある。
	産業技術力	◎	↗	FTY720 の多発性硬化症適応について、世界に先駆けて承認。また、抗体等の生物製剤を中心に、新規サイトカイン制御薬の臨床開発が積極的に進められている。
欧州	研究水準	○	→	基礎研究レベルは高く、研究成果も多く、同定されたリガンド・受容体の機能解析についても研究成果は、ドイツ、英国を中心にコンスタントに発表されてはいる。英国は免疫機能分子の構造解析ではトップを走っている。ただし、全体的には質的、量的に米国に比べると劣る。
	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の技術開発力は世界トップクラスであり、日本の中小の製薬企業のいくつかはその傘下に入っている現状がある。それにより、日本での研究所が閉鎖された例もある。
	産業技術力	◎	↗	Novartis は FTY720 を多発性硬化症の治療薬として世界に先駆けて開発。また，抗体等の生物製剤を中心に、新規サイトカイン制御薬の臨床開発が積極的に進められている。
中国	研究水準	△	↗	基礎研究のレベルは近年急速に上昇している。特に、科学技術人材の呼び戻し政策と豊富な研究資金投入、豊富な研究者の人的資源により毎年確実に研究水準は向上している。また国策として、基礎研究の重要性を認識しており、今後ますますレベルアップしていくことは間違いない。但し、現状では既に同定されているリガンド・受容体の機能解析が多くオリジナリティーという観点では、日米欧には及ばない。
	技術開発水準	△	↗	技術開発に関しては、他の分野と同様豊富な投資・資金力、人的資源により今後急速にレベルアップすると予想される。
	産業技術力	△	↗	サイトカイン関連薬の臨床試験を実施しており、臨床開発環境を整えつつある。
韓国	研究水準	△	→	現状では、基礎研究のレベルは高くない。数はまだ少ないが、すぐれた研究成果が発表されている。特に自然免疫病原体認識受容体の構造解析については、世界トップの成果をあげてきている。ここ数年で大規模な研究施設・臨床研究病院も整備され、今後も着実にレベルアップしていくことは間違いない。
	技術開発水準	△	↗	研究水準に同じ。ただし、ワクチン開発に代表されるように、従来から応用研究に力を入れており、国外からの投資も相まって、今後大きくレベルアップする可能性がある。
	産業技術力	△	→	FTY720 の P3 国際治験への参加など，臨床開発環境は整っている。

全体コメント：大学などの研究水準では米国と日本がリードしているが、企業の技術開発水準特にその事業化に関しては、一部の国内企業をのぞいて、日本は米国、欧州に大きく水を空けられている。また、中国や韓国は大型の研究費を投入しており、今後格段にレベルアップしていくのは間違いなく、我が国も歴史的な研究資産、シーズに安閑とすることなく、さらなる国を挙げた努力が必要と考えられる。免疫細胞の活性化、増殖、免疫調節分子の増加、減少を指標に種々の免疫調節薬の開発がこれまで行われてきたが、最近 S1P やインテグリンに代表されるように、細胞の移動・動態を制御する分子の創薬も行われている。可視化・イメージング研究の隆盛もあり、今後「免疫細胞の動き」を作用点にした創薬競争が行われていくと予想される。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Nold MF, et al. Nat Immunol 11:1014-1022, 2010.
[2]　Yang P, et al. Nat Immunol 11:487-494, 2010.
[3]　Nguyen KD, et al. Nature 480:104-108, 2010.

（2）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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	自然免疫の分野では、TLR, RLR などの細胞内外の受容体やアダプターの同定ともに、IRF,、Jmjd3 など転写因子、CARD9 アダプターを介するシグナルなど先端解析をし、分野を牽引している。リンパ球接着の制御での Rap1-RAPL システムの解明、リンパ球分化のシグナル制御における Themis や RANKL の役割解析などを推し進めて高いレベルを示している。より細胞生物学てきには胸腺特異的プロテオソームや免疫系特異的なユビキチン化制御やオートファジーにおいても顕著な結果を得ている。また、日本が発した FoxP3+ 制御性 T 細胞における抑制を担う分子としての LAG3,、Egr1 など抑制機構に迫るものがある。
	技術開発水準	○	↗	これまで FK506 や FTY720 などの優れた化合物を独自のライブラリーから産出してきた実績が日本にはある。抗体医療としても、企業とアカデミアが密接に開発を進めて、種々の自己免疫疾患に適用される抗 IL-6 受容体抗体や、アレルギー制御への抗 CCR4 抗体の開発などに至っている。高親和性抗体の作製が可能な人工リンパ節を用いての抗体医薬へのアプローチはユニークな技術開発となっている。種々のペプチドを含むワクチン開発が盛んであり、実用化への発展が期待される。
	産業技術力	○	↗	抗 IL-6 受容体抗体の創製、FK506 や FTY720 の発見等，臨床上，重要な薬剤の研究開発も進めてきているが，高い基礎研究水準と比較すると，基礎研究から臨床への応用において欧米に差をつけられている。
米国	研究水準	◎	↗	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。リンパ球におけるカルシウムシグナルの受容体・アダプターの同定で歴史的偉業を遂げた。Th17、iTreg などの Th サブセット分化解析では、復活したサイトカインとそのシグナル解析では、IL21-27 の同定や機能解析、およびに分化を制御する転写因子 IRF, ROR, RAR の制御でで米国が先行している。リンパ球のトニック生存シグナルの実態を解明した。シグナル伝達のシステム生物学においては、Harvard、MIT、NIH などで新たな研究所を作り、大規模な siRNA スクリーニングをするなどして SBI などとともに顕著に進んでいる。
	技術開発水準	◎	↗	ベンチャー企業が経済的に厳しい状況でも発達しており、阻害物検索、抗体医薬の開発など圧倒的に進めている。とりわけ、サイトカインやリコンビナント抗体製剤、阻害抗体（リウマチに対しての抗 Jak3、がんへの CTLA4-Ig など）の開発が進んでいる。
	産業技術力	◎	→	抗サイトカイン抗体や kinase 阻害薬を中心に，新規の細胞内シグナル阻害薬の臨床応用の意欲は高く，抗 BAFF 抗体が SLE で承認された。また、JAK 阻害薬，Syk 阻害薬のリウマチでの開発も着々と進んでいる。メガファーマ（欧州発も含む)、バイオベンチャーともそれぞれの長所を生かしながら発展する構図が出来上がっている。
欧州	研究水準	◎	↗	TCR 構造変化によって T 細胞活性化シグナルが伝達される提案がなされている。システム生物学への統合的な取り組みが、大変強い。システム生物学としての展開として、T 細胞の活性化シグナル研究が欧州全体の大規模グラントにて、B 細胞受容体シグナルの解析が合成生物学の展開として、国家的に進められている。
	技術開発水準	◎	↗	製薬会社大手が欧州に集まり、日本企業を合併して展開を図るなど、医薬品への投資・技術力は大きい。
	産業技術力	◎	→	米国製薬企業と同様に，欧州製薬企業も自社由来のシグナル伝達阻害薬や抗サイトカイン抗体の開発を進めるとともに，米国をはじめとした他国の成果を取り込んでいる。抗 IL-6 受容体抗体，抗 IL-12/23 抗体，PDE4 阻害薬，抗 BAFF 抗体、等の開発に成功し、Syk 阻害薬、JAK 阻害薬の臨床応用でも成果をあげつつある。
中国	研究水準	○	↗	経済力の発展に伴って、欧米で活躍している中国人を自国にもどしており、2-3 年後における大きな進展が期待される。また一方で、自然免疫シグナルの研究などでは、独自な展開に成功している。免疫シグナル分子の遺伝子欠損マウスを創出するジェネティックセンターが南京・上海などで確立して独自な研究の基盤を作っており、その発展は疑えない。一方で、トランスレーショナル研究を積極的に進め、新たな方法や新規製薬の開発トライアルを精力的に進めており、倫理上の問題を伴いながらも、成果が出てくると思われる。主要な研究室への経費投資が大きく、研究者と学生の意欲が大変大きく、研究水準の引き上げへの原動力になっている。
	技術開発水準	△	↗	欧米企業が共同研究の形で進出して、製薬やワクチンなどの生物製剤を開発しており、実用化への発展につながってゆくと思われる。一方、自国独自の開発については、まだ成果となって現れるに至っていないと思われる。
	産業技術力	△	↗	これまで中国発のシグナル伝達阻害薬、抗サイトカイン薬、等の開発成功例はない。

韓国	研究水準	△	→	国の研究費支援も含めての基礎研究の発展はこの 2-3 年間大きな進展にはいたらかなった。しかし、この 1-2 年で中核となる研究クラスターが発展しており、それに伴って免疫シグナルの分野でも、取り分けイメージング解析など進展する兆しを見せている t 思われる。中国と同様に、研究者・学生の意欲と潜在的能力は大きく、研究レベルが発展することは間違いないと思われる。
	技術開発水準	△	→	免疫シグナル制御に向けて、共刺激などを標的にした技術開発を進めているが、顕著な成果には至っていない。
	産業技術力	△	→	これまで韓国発のシグナル伝達阻害薬、抗サイトカイン薬、等の開発成功例はない。 臨床開発環境は整っている。また、政府がバイオシミラー産業を重点にバイオ製薬産業を育成する方針を打ち出しており、サムスンがバイオジェンと提携するなど、本格的な事業展開が始まっている。

全体コメント：
(1)　新たな免疫細胞におけるシグナル伝達の解析：
自然免疫を担う既知の樹状細胞やマクロファージ以外の新しい細胞群（LTi, Neuocyte, Natural helper, NK など）、および獲得免疫を担う新たなリンパ球サブセット（Th17, Th9, Th22, Treg, iTreg, Breg など）が同定され（米国・欧州・日本）、各々ユニークな機能発現を誘導するシグナル制御の解析が進んでいる。自然免疫系細胞の病原体や核酸などの新たな認識受容体同定（米国・欧州・日本）とともに、それによるシグナル伝達系の解析も大きく進んでいる。
(2)　リンパ球機能を制御する細胞内シグナル分子の相互作用と動態解析：免疫系シグナル伝達系の分子相互のイメージングによる解析が進んだ。シグナル伝達分子の時空間イメージング解析は、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からの解析が進められている。また一方で、システム生物学的な解析とコンピューターシミュレーションによるモデリングと統合的理解のための研究が進んでいる。米国や欧州に専門的研究センターができ、国家プロジェクトとしての大型研究経費などが配備されてきている。同様に、人工的な分子・細胞・組織を構築する合成生物学も米国・ドイツなどでプロジェクトとして進み、シグナル伝達系の統合的理解への新たな方向性を作ってきている。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Atarashi K, et al. Semin Immunol 23:146-153, 2011.
[2]　Davis MM. Immunity 29:835-838, 2008.
[3]　Hayday AC, Peakman M. Nat Immunol 9:575-80, 2008.

（3）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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	いくつかの独創的な研究によって米国と比べ遜色ない貢献をしている。造血幹細胞の起源が血管内皮細胞であることを哺乳類で最初に報告し、骨髄への定着に必須のサイトカイン（CXCL12(SDF-1)）を同定した。成体では、造血幹細胞を濃縮する方法を改良し最善化した他、造血幹細胞の維持に必須のサイトカインのうち CXCL12(SDF-1) を見出した。免疫担当細胞の形成を支持する骨髄の微小環境（ニッチ）については、造血幹細胞・前駆細胞ニッチとして機能する細網細胞（CAR 細胞）を同定した。リンパ球の系列決定経路においては、T リンパ球骨髄球共通前駆細胞説を提唱した。B リンパ球の産生においては、最も早期から広範の分化段階で必須のケモカイン CXCL12/SDF-1 を見出した。T リンパ球の産生においては、転写因子 bcl11b が必須であること、必須のサイトカイン受容体 Notch1 のリガンドが Dll4 であること、ケモカイン受容体 CCR7、CCR9 が胸腺への前駆細胞の移入に必須であることを見出した他、脂質 S1P が胸腺から末梢への T リンパ球の移出に関与することを最初に示唆した。胸腺上皮細胞の発生においては、必須のサイトカイン RANKL を見出し、上皮での自己抗原提示のための蛋白分解機構を報告した。一方、pDC, NK 細胞の産生に必須のサイトカインのうち CXCL12/SDF-1 を最初に報告した。2 次リンパ組織であるリンパ節の発生においては、必須の誘導細胞を同定した。
	技術開発水準	○	→	層が厚いとは言いにくいが世界的に優れた技術を持った研究グループがある。当該分野では、骨髄移植後の免疫系・血液系再構築の補助に G-CSF が有効であることを見出し、上市に至った実績がある他、ケモカイン CXCL12 の受容体である CXCR4 の機能を阻害するペプチドを開発した。
	産業技術力	△	→	本分野では、サイトカイン関連を除き、基礎研究成果の産業応用には，まだ時間が必要と思われる。 本分野で産業化された例は世界的に未だ少ない中で、骨髄移植後の免疫系・血液系再構築の補助に G-CSF が有効であることを見出し、上市する実績を上げた。
米国	研究水準	◎	→	分野の進展に貢献する高い水準の研究者層は世界で最も厚い。造血幹細胞の発生起源に関して卵黄嚢説を提唱した。成体では、FACS を用いて造血幹細胞を濃縮する方法を樹立し、その維持に必須の細胞内分子を多数発見した。造血幹細胞・造血ニッチにおいては、骨内膜（SNO 細胞）説、血管内皮細胞説を提唱した。リンパ球の系列決定経路においては、リンパ球共通前駆細胞説を提唱・リードした。B リンパ球の産生に必須の転写因子の大部分、E2A, EBF, PU1, Ikaros, Blim1 を見出し、サイトカインについては前駆細胞に必須の FL, SCF, IL-7 を見出した。T リンパ球の産生においては、成熟抗原受容体に関する研究をリードし、必須の転写因子 GATA3 を報告、サイトカインについては最も早期から広範な分化段階で必須の受容体 Notch1 と T 前駆細胞に必須の IL-7 を見出した。また、胸腺から末梢への T リンパ球の移出において脂質 S1P の必須の機能を証明した。pDC の産生に必須の転写因子 E2-2、NK 細胞の産生に必須のサイトカイン IL-15 を最初に報告した。一方、リンパ節の発生に必須のサイトカインのうち、中心的に働くリンフォトキシンを最初に報告した。
	技術開発水準	○	→	技術開発水準は高い。当分野では、末梢血造血幹細胞移植に G-CSF が有効であることに注目し上市するまでに至った。
	産業技術力	○	→	本分野では，サイトカイン関連を除き、基礎研究成果の産業応用にはまだ時間が必要と思われる。
欧州	研究水準	◎	→	独創的な研究成果を発信し続けており、米国と比べ遜色ない貢献をしている。造血幹細胞の発生起源について大動脈の血管内皮細胞説を提唱して証明した。リンパ球の系列決定経路においては、リンパ球骨髄球共通前駆細胞説を提唱した。B リンパ球の産生において非可逆的な系列決定に必須である Pax5 を見出し、未熟抗原受容体の必須の役割を解明した。T リンパ球の産生については、未熟抗原受容体の必須の役割を解明し、必須の転写因子 Tcf-1 を同定し、サイトカインについては最も早期から広範の分化段階で必須の受容体 Notch1、次いでそのリガンド Dll4 を同定した。胸腺上皮細胞の発生経路に関する研究をリードし、発生に必須の転写因子 FoxN1、必須のサイトカイン RANKL を最初に報告し、胸腺上皮での免疫寛容形成に必須の転写因子 Aire を同定した。リンパ節の発生に必須のケモカイン CXCL13 を最初に報告した。
	技術開発水準	◎	→	ケモカイン CXCL12 の受容体である CXCR4 の機能を阻害する小分子 AMD3100 を合成した。この化合物は米国企業により上市されるに至った。
	産業技術力	△	→	本分野では，サイトカイン関連を除き，基礎研究成果の産業応用にはまだ時間が必要と思われる。

中国	研究水準	×	↗	米国での研究のあと帰国した研究者が世界水準の萌芽的成果を出しつつあるが、分野の進展に貢献する独創的で注目すべき研究は未だ見あたらない。しかし、米国における中国人研究者の研究水準は高まっており、経済成長による研究費の増額に伴い、今後、優れた成果が出る可能性は十分ある。
	技術開発水準	×	―	特記すべき事項を見聞きしない。
	産業技術力	×	―	実績はなく、表立った動きもない。
韓国	研究水準	×	↗	分野の進展に貢献する独創的で注目すべき研究は未だ見あたらない。しかし、米国での研究のあと帰国した研究者が世界水準の萌芽的成果を出しつつある。米国で注目するべき成果を上げている韓国人研究者は未だ見あたらないが、今後、優れた成果が出る可能性は十分ある。
	技術開発水準	×	―	特記すべき事項を見聞きしない。
	産業技術力	×	―	実績はなく、表立った動きもない。
全体コメント：免疫細胞や免疫器官の形成機構の研究は、免疫学の基盤を形成する分野で、免疫システムの理解や免疫系が関与する様々な病態の理解に必要不可欠である。 免疫細胞の形成機構に関しては、免疫系に特異的である抗原受容体の形成機構に注目した研究が欧米を中心として 1990 年代に大きく進展したが、近年は、発生生物学、幹細胞生物学的な視点からの研究が進行中であり、米国の研究者層が最も厚いものの欧州と日本は独創的な研究によって遜色ない貢献をしている。着実で粘り強い研究の継続がその進展に重要な分野であり、日本の伝統と特色が生かせる分野である。中国や韓国の貢献は未だほとんどない。本領域は、細胞の系譜や分子機構など主要な課題に未だ不明な点が多く、免疫学に加えて再生医学やがん研究など生命科学の広い領域で重要な革新的進展が期待される。			

（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）　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：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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	制御性 T 細胞に関する研究では、我国ではそのオリジンを創出した経緯を反映して、制御性 T 細胞の本質を問いかけるような質の高い研究が継続されている。制御性 T 細胞以外のセントラル・トレランスについては、T 細胞からのアプローチをとる研究グループと胸腺上皮細胞からのアプローチをとる研究グループが、それぞれイメージング技術や遺伝子改変マウスを用いて継続的に研究を行っており、いずれも高いレベルにある。Th17 については、その同定に我国の研究者が大きく貢献したものの、米国での爆発的な展開が我国の優位性を脅かしつつある。一方、制御性 T 細胞や Th17 の産生に Clostridium 属や Segmented Filamentous Bacterium (SFB) などの腸内細菌叢（microbiota）が重要な役割を担うことを明らかにした研究では、我国の研究者が主導的役割をはたしており、今後の進展が期待される。
	技術開発水準	○	→	本分野の知見を技術開発に転換するためには、ヒト免疫を視野に入れて研究に取り組む必要がある。特に制御性 T 細胞の研究はがん免疫や移植免疫といったトランスレーショナルリサーチに直結する分野なので、基礎免疫学で得られた知見をヒト免疫に転換するにあたり、格好の対象になると思われる。残念ながら、現状ではこの転換がうまく進んでおらず、せっかく高いレベルにある制御性 T 細胞の研究が十分に活かされているとは思えない。
	産業技術力	△	↗	日本に強みのある制御性 T 細胞，負の選択機構等の基礎研究の産業応用については，まだ時間が必要。大手製薬会社を中心に生物製剤関連の提携 / 技術導入 /M&A を進め，開発パイプラインを充実させつつあり，免疫制御医薬品の開発も増加する可能性がある。
米国	研究水準	◎	↗	制御性 T 細胞、負の選択機構のいずれにおいても研究レベル、研究人口ともに充実しており、長期間にわたりこの分野の世界的牽引役をはたしている。また、米国の研究者を中心に、Th17 に加えて IL-21 や IL-35 を産生する新規 T 細胞サブセットが提唱され、主に末梢における免疫恒常性やトレランスの維持機構との関連で急速な展開が見られており、その機動性には目を見張るものがある。米国においてもヒト免疫の必要性が強く叫ばれており、今後、制御性 T 細胞や新規 Th サブセットを対象に大規模にヒトでの研究が展開される可能性がある。
	技術開発水準	◎	↗	日本の状況と同様。ただし、ひとたび大きな開発資金が投入されると、研究層の厚さから一気に研究が進行するのが米国の強みである。事実、ヒト免疫自体については 2002 年から NIH の中で Cooperative Centers for Translational Research and Biodefense として始動しており、やはり制御性 T 細胞や Th17 がそのターゲットとなり、急速な展開を見せる可能性がある。新規 Th サブセット分化制御機構の解明から、新たな免疫調節技術が開発される可能性もある。
	産業技術力	◎	↗	研究開発水準に同じ。 抗体等の生物製剤を中心に，多くの免疫制御薬の臨床開発が進められている。また，Immune Tolerance Network での Active な Clinical trial 21 件のうち，17 件の PI が米国研究者であり (2011 年 12 月 22 日現在)，免疫寛容の臨床応用研究も活発に実施されている。
欧州	研究水準	◎	↗	米国ほどの圧倒的な層の厚さはないものの、独創性の高い研究が継続的に展開されている。特に胸腺の形成機構を通じてセントラル・トレランスを理解しようとする研究グループが複数存在し（EUThyme-Rolduc)、存在感を誇示している。また、制御性 T 細胞と移植免疫との関連を探るグループは（University of Oxford 等)、ヒト免疫を視野に入れており、わが国が後塵を拝することのないよう注意する必要がある。
	技術開発水準	◎	↗	ヒト免疫への展開を強く視野に入れている点で、今後、先陣を走る可能性もある [3]。
	産業技術力	◎	↗	技術開発水準に同じ。 抗体等の生物製剤を中心に、多くの免疫制御薬の開発が進められている。また、Immune Tolerance Network での Active な Clinical trial 21 件のうち、3 件の Principal investigator が欧州研究者であり (2011 年 12 月 22 日現在)、米国に次いで免疫寛容の臨床応用研究も盛んである。

中国	研究水準	○	↗	免疫学においても中国の躍進には注視すべきものがあるが、自己寛容の研究に限れば、特に優れた研究が展開されているようには思えない。ただし、米国で活躍した中国の研究者が本国の研究者と協力して TNF 受容体シグナルと胸腺形成の分子機構との関係からセントラル・トレランスのメカニズムを探る研究が行われており、今後、急速な進展もありうる。こと自己免疫疾患の Genome-wide association study（GWAS）においては、Beijing Genomics Institute（BGI）が、牽引的役割を発揮しつつある。
	技術開発水準	○	↗	研究水準に同じ。
	産業技術力	△	→	研究水準に同じ。
韓国	研究水準	×	→	自己寛容の研究においては注目すべき研究は見当たらない。
	技術開発水準	×	→	研究水準に同じ。
	産業技術力	×	→	技術開発水準に同じ。
全体コメント：自己寛容は免疫学固有の現象であり、かつ免疫システムの根幹を成す原理であるため多少の浮き沈みがあっても、その研究が下火になることは無いと思われる。制御性 T 細胞の研究においてはヒト免疫への転換がスムーズに行えるか否かが各国の課題であり、制御性 T 細胞のオリジンである我国が世界の遅れをとることは絶対に避けなければない。実施体制の早期構築が望まれる。世界的にも負の選択機構の研究は、T 細胞の抗原認識機構の解明と胸腺上皮細胞の生物学的特性の研究の両方向から進んでおり、我国においてもいずれのアプローチもおろそかに出来ない。セントラル・トレランスの研究に比べると、世界的に末梢における免疫制御の研究が少し停滞している印象があったが、制御性 T 細胞や Th17 の作用機構の研究に加え、新規 Th サブセットの同定やその分化制御機構の研究から、新たな免疫調節機構が報告されつつある。特に腸内細菌叢（microbiota）が制御性 T 細胞や Th17 の産生に果たす役割については、高速シークエンサーの普及と相まって、急速に進展しつつある。マウス免疫からヒト免疫への移行ついては、サイトカイン（TNF、IL-6 等）に対する中和抗体療法の治療効果のデータを臨床現場で体系的に評価してゆくとともに、制御性 T 細胞のトランスレーショナルリサーチに本格的に取り組むことで、その展望がひらけるものと思われる。			

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Atarashi K, et al. Semin Immunol 23:146-153, 2011.
[2]　Davis MM. Immunity 29:835-838, 2008.
[3]　Hayday AC, Peakman M. Nat Immunol 9:575-80, 2008.

（5）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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	基礎研究レベルは高く着実に進歩しているが、研究予算の限界があり、米国、欧州にはなかなか追いつけない。PubMed [1] で、炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS）について 2009-2010 年の投稿論文数を調べたところ、それぞれ、全世界において 5.5%、5.0%、3.0%、および 3.2% を占めていた。これは、一国としては英国に次いで、フランスなどと同程度の投稿数であったが、米国には遠く及ばなかった。米国は単独で日本の 5 ～ 8 倍で、欧州（17 カ国）では日本の 5 ～ 10 倍であった。注目すべきは、日本は韓国に比べて一歩進んでいるが、中国の投稿数は著しく増加し、まもなく日本に追いつこうとしている所で、現在の中国の国勢を反映している。また、2007-2008 年の投稿論文数を調べたところ、韓国および中国の増加率は 150% 程度で有るのに対して、日本のそれは 110% 程度で、他の先進国と同じで足踏み状態である。
	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。Free Patents Online［2］で米国・欧州・国際特許の出願数を集計し国際比較を試みた。過去 20 年の公開特許数を調べたところ、炎症、IBD、COPD、および MS で、全世界においてそれぞれ 5.7%、3.3%、2.7%、および 3.4% を占めていた。この値は、フランスと同程度で、英国、ドイツにも劣っていて、米国の 1/10 以下である。ただ、近年は、iPS 細胞に見られるように、積極的に知財戦略を立て攻撃的に防御する姿勢が見られるので、今後は少しずつ改善していくものと思われる。
	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日本でも幾つか開始され、今後、世界標準の臨床試験プロトコールの整備とともに、ドラックラグが一部解消され、新薬のこれまで以上の速度での上市が期待できる。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。しかしながら、国内受託臨床試験機関（CRO）が多数創設されたものの、国内臨床試験の立ち上がりが遅く、現在、経営に問題の生じた幾つかの CRO の再編が行われている。今後、経営のしっかりした CRO が生き残り、臨床試験が円滑に進められていくものと考えられる。 産業技術力のマーカーとして、考えられるものの一つは臨床試験数である。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」[3] によると、旧来薬の適応拡大を含めても炎症性腸疾患（IBD）で 6 件程度とほとんどなく、米国に比べ見劣りする（特に、最近の、がん分野における日本の臨床試験の増加の状況と比較すると著しく劣る）。

米国	研究水準	◎	→	基礎研究は依然として世界一ではあるが、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。PubMed[1] で、炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS) について 2009-2010 年の投稿論文数を調べたところ、それぞれ、全世界において 26.5%、24.2%、21.0%、および 24.7% を占めていた。これは、日本一国で欧州（17 カ国）の 35% 程度にはかなわなかったが、主要 7 カ国の総和に相当し、唯一の超大国を証明している。注目すべきは、2007-2008 年の投稿論文数を調べたところ、韓国および中国の増加率は 150% 程度で有るのに対して、米国のそれは 110% 程度で、日本や他の先進国と同じで成熟していることが推察される。
	技術開発水準	◎	→	がん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。 Free Patents Online［2］で米国・欧州・国際特許の出願数を集計し国際比較を試みた。炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS) について過去 20 年の公開特許数を調べたところ、それぞれ、全世界において 35.8%、41.5%、36.8%、および 40.9% を占めていた。この値は、COPD 以外は欧州（17 カ国）総和より多く、知財が米国により寡占されている状況を示している。この状態は、しばらく続くものと考えられる。
	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。監督官庁である米国 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。 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。 ClinicalTrials.gov[4] によると、例えば、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS) の臨床試験数は、それぞれ、866 件、1130 件、および 678 件が報告されている。既存薬の適応拡大だけでなく、新規抗体医薬の申請も含まれている。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。
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。そのため、欧州全体では、相対的に世界に占める割合は高まっているものと考えられる。 PubMed [1] で、炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS) について 2009-2010 年の投稿論文数を調べたところ、欧州（17 カ国）では、それぞれ、全世界において 27.7%、34.4%、38.6%、および 36.2% を占めていた。 英国は、最も多く 5.0%、5.9%、8.7%、および 7.0% を占め、フランスなど先進国が 3-5%、中堅国が 2-4%、旧東欧諸国などの国が 1-2% であった。基礎研究では、中国・韓国・インドを除くアジア諸国よりも欧州の方がより力を入れていると思われる。
	技術開発水準	○	↗	欧州全体をあわせると米国と同程度の、知的財産、消費市場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、正常な科学技術の発展をしていけば十分な繁栄が見込まれる。特に、欧州は、内に発展途上国を含み、技術開発においても期待できる活性化エネルギーを擁している。 Free Patents Online［2］で、米国・欧州・国際特許の出願数を集計し国際比較を試みた。炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS) について過去 20 年の公開特許数を調べたところ、それぞれ、全世界において 23.1%、27.6%、47.0%、および 26.2% を占めていた。一国で見ると、英国は、多く 3.9%、6.2%、10.5%、および 5.6% を占めた。特許に関しては、国力に加え、出願意欲および体制も影響しているものと考えられ、各国間でかなり差が生じていた。一部の国が 3-10%、フランスも含め中堅国が 1-4%、旧東欧諸国などの国が 0.1-1% であった。。
	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（EMA) 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。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。

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き、日本のすぐ後ろまで来ている。これは、米国や欧州への人材交流が日本よりも著しく盛んであることが原因であると思われる。同様に、韓国やインドも研究水準が高まる速度が日本に比して大きい。PubMed [1] で、炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS）について 2009-2010 年の投稿論文数を調べたところ、それぞれ、全世界において 5.4%、3.0%、3.3%、および 1.8% を占めていた。 注目すべきは、2007-2008 年の投稿論文数を調べたところ、中国の増加率は 150% 程度で有り、経済と同じで日本や他の先進国よりも発展しているものと考えられる。しかしながら、論文の言語が中国語で書かれた国内誌の比率が 20-30%（2007-08 年は 30-40%）近くあり、日本の 10% 程度、韓国の 3% 程度と比べるとグローバル化が遅れて閉鎖的である特徴を有しているのは興味深い。
	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。また、共産国として長く、知財概念を持たずにいたため、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。そのため、逆に他国の特許を国内で侵害する状況に対しても意識が低く、国際ルールの早急な整備と浸透が求められている。Free Patents Online［2］で、米国・欧州・国際特許の出願数を集計し国際比較を試みた。炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS）について過去 20 年の公開特許数を調べたところ、それぞれ、全世界において 0.7%、0.2%、0.2%、および 0.3% と全て 1% 以下という低水準であった。中国の場合、特許に関しては、国力よりも、出願意欲および体制も影響しているものと考えられ、これまで出願数があまり増加しなかった。それでも同じ共産国であったロシアの 0.1% 程度に比べれば、知財の確保に積極的であることがわかる。
	産業技術力	○	→	臨床試験の体制は、国際レベルへの参加を認識し国を挙げてインフラ整備に乗り出している。ほとんどの製造施設は GMP 対応施設とし、海外からの製造委託を積極的に進めている。しかしながら、現状では不備な点が目立ち、臨床試験の条件として、国内での製造を義務づけ、技術移管も約束させるという拘束条件が臨床試験の進行にネックとなっている。中国は臨床試験に関しては遅れており、ほとんどが欧米等での先行既存薬の導入である。。
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たが、経済の活性化と共に順調に回復している。中国と同じように、米国や欧州への人材交流が日本よりも著しく盛んであることが追い風になっている。PubMed [1] で、炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS）について 2009-2010 年の投稿論文数を調べたところ、炎症、IBD、COPD、および MS でそれぞれ、全世界において 2.7%、2.1%、0.8%、および 0.4% を占めていた。注目すべきは、2007-2008 年の投稿論文数を調べたところ、韓国の増加率は 150% 程度有り、経済と同じで日本や他の先進国よりも進展速度が大きいものと考えられる。しかし、テーマによってその研究進展にばらつきがあり、中国ほど国力の余裕はないように思われる。
	技術開発水準	△	↗	技術開発レベルはなかなか思うように上昇しない。特許申請数があまり伸びず、既に中国に追いつかれつつある。しかし、ここ一年、不況を脱し、技術開発に力を入れだしている。Free Patents Online［2］で、米国・欧州・国際特許の出願数を集計し国際比較を試みた。炎症関連全般、炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS）について過去 20 年の公開特許数を調べたところ、それぞれ、全世界において 0.8%、0.4%、0.3%、および 0.3% と全て 1% 以下という低水準であった。
	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。韓国は臨床試験に関しては遅れており、ほとんどが欧米等での先行既存薬の導入である。

全体コメント：炎症性疾患とは、広義では感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患などの免疫系が関係する全ての疾患を含む。特に、患者・医薬品市場で注目されているのは、関節リウマチ・炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・多発性硬化症（MS）・狼瘡（SLE）・喘息・アトピー性皮膚炎・花粉症などである。しかしながら、本中項目「炎症」では、主に炎症性腸疾患（IBD）・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・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、国際比較を行った。　研究水準の指標としては、PubMed［1］を利用して投稿科学論文数を評価した。技術開発水準の指標としては、Web サイト Free Patents Online［2］を利用して、公開されている国際特許出願数を集計し比較を試みた。産業技術力のマーカーとして、臨床試験数新薬承認数・開発品目数、企業体・雇用の創出等が考えられるが、Web サイト ClinicalTrials.gov［3］を利用して、臨床試験数を調べ国際比較を行った。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、もともと伝統的に基礎研究の強かった欧州が、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、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、欧米に方法論として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」能力も生かして、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、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、グローバル化と一流大国への道筋として、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。

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。これらの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、今後本邦勢力の攻勢が期待されている。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　PubMed：http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed
[2]　Free Patents Online.：http://www.freepatentsonline.com/search.html
[3]　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」
http://rctportal.niph.go.jp/
[4]　ClinicalTrials.gov：http://clinicaltrials.gov/

（6）感染免疫【ワクチン、自然免疫、宿主－病原体相互作用、獲得免疫、新興・再興感染症】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	ウィルス感染免疫において自然免疫の認識機構とシグナル伝達機構の基礎研究において、最先端レベルである。サイトカインとその制御機構の基礎研究のレベルが高い。これらの基礎研究を基盤としてワクチンアジュバント開発の応用研究が進んでいる。真菌感染免疫の Th17 細胞の基礎研究で欧米と並ぶ。好塩基球による寄生虫防御機構の研究で優れた発信がある。また高病原性鳥型インフルエンザ A/H5N1 ウィルスの病原性の研究は最先端の成果を挙げているが、2012 年世界保健機関（WHO）会議でワクチン開発や科学研究の倫理性のコンセンサスなどの条件が整うまで H5N1 のヒトへの伝播性の研究を一時停止することで合意している。
	技術開発水準	△	→	新規ワクチンのデリバーシステムの基礎研究では優れた発信がある。新規抗原やアジュバント開発では欧米に遅れを取っている。国内製薬各社がインフルエンザの予防用ワクチンや治療薬の製造・開発を強化している。各社ともこれまで水を開けられていた海外勢を追撃する構えだ。
	産業技術力	△	↗	新規ワクチン開発は相当遅れている。政府と日本の製薬会社は、政策もビジョンもなかったため、ワクチンの開発に学校法人や財団法人にまかせきりで、本気で取り組んでこなかった。前臨床試験までで 10 ー 20 億円、その後、臨床試験の第 1 相を開始したワクチンが市販されるまでに 550 ー 1100 億円かかるので、製薬企業には科学的開発基盤のほか、強力な財政基盤が必要とされる。おそまきながら日本の製薬企業もワクチンのグローバルな利益がでることに気づいて参入してきているが、欧米のグローバル製薬企業との競合には相当のテコ入れが必要である
米国	研究水準	◎	↗	自然免疫、獲得免疫ともに水準がきわめて高い。感染症をモデルとして免疫学の基礎研究、応用研究、臨床研究で世界をリードする。バイオインフォマテクスを駆使した新規免疫関連分子の発見で多くの研究成果を運乱している。
	技術開発水準	◎	↗	新規ワクチンの基礎研究、応用研究では優れた発信がある。新規ワクチン抗原探索やワクチンアジュバント開発で世界をリードする。次世代シークエンサーとバイオインフォマテクスを駆使した技術推進は他の国の追随を許さない。
	産業技術力	◎	↗	ビル＆メリンダゲイツ財団が約 820 億円の助成し、2000 年に始動した GAVl（Global Aliance for Vaccines and Immunisation）において、ワクチン・アクセスに対する国際的なギャップの縮小、肺炎球菌ワクチンやロタウイルスワクチン等の今後入手可能なワクチンへの途上国のアクセスの向上を促進する役割を負っている。米国 ACIP（ワクチン接種諮問委員会）がワクチン接種を強力に勧奨している。また、各種ワクチンが多数臨床開発中である。
欧州	研究水準	◎	→	自然免疫、獲得免疫ともに高いレベルの研究が進められている。時にヒトの記憶 T 細胞の研究がすすんでいる。結核感染防御機構の基礎研究が高い水準である。
	技術開発水準	◎	↗	製薬会社やウェルカムトラストの支援によるオックスフォード大学の熱帯医学研究所、パスツール研究所などの東南アジアやアフリカでの研究拠点での新興感染症の基礎研究からワクチン開発の応用研究に高い技術開発水準を示す。
	産業技術力	◎	↗	本部拠点を欧州に置き、世界中に生産拠点を戦略的に配置してワクチン開発を手がけている製薬企業が多い。ノバルティスグラクソ･スミスクライン･バイオロジカルズ（GSK バイオロジカルズ）サノフイ、メルク、カイロン、GSK、ワイス、ベルナ（スイス）などは世界的にワクチン事業を展開する会社で、革新的な事業展開をしている。ワクチンの研究開発から生産に至るまで活動しており、発売中のワクチンが 30 品目以上、開発中のワクチンが多数ある。
中国	研究水準	◎	↗	ウイルス学分野とくにインフルエンザの基礎研究で世界最先端を行く。予算と人材の選択と集中によって、今後、論文数の急激な増加と質の向上が考えられる。
	技術開発水準	○	↗	欧米から帰国した研究者の企業によって急速に開発水準があがっている。肝炎ウィルスワクチンの臨床治験が進んでいる。
	産業技術力	△	↗	グラクソは中国の深市海王英特竜生物技術（インターロンバイオ）と技術提携、ノバルティスが中国のワクチンメーカーで非公開企業の浙江天元生物薬業の株式を取得したように、世界のワクチン市場、大手企業は中国市場へ開発 , 生産拠点を立ち上げている。ワクチン市場は中国でも急速に成長している分野の 1 つであり、中国の臨床試験市場は毎年約 20 パーセントずつ成長している。これら海外企業の活動を通じ、臨床開発力、産業技術力をつけつつあると考えられる。

韓国	研究水準	○	↗	感染免疫学の研究者はまだ少ないが日本からの研究者によって今後の研究水準があがるものと考えられる。
	技術開発水準	△	↗	海外企業との共同研究開発が進んでいる。国際ワクチン研究所でのワクチン技術開発は高い水準である。国際協力のもと、ワクチンの臨床治験がすすんでいる。
	産業技術力	△	↗	感染予防での代替医療で成果をあげているが、国内の企業から世界的成果はまだみられない。しかし国際治験への参加促進など，臨床開発環境は整っている。
全体コメント：感染免疫において、米国は学術研究機関の研究水準、技術開発力、企業における御術開発力、産業技術力すべてにおいて世界一である。欧州も学術研究機関の研究水準、技術開発力、企業における技術開発力、産業技術力すべてにおいて高い水準を維持している。中国は国家レベルでの資金と人材の集中と選択の戦略的的拠点形成で基礎研究、臨床研究の進展が著しい。海外企業との協力のもとでの技術開発力、産業技術力でも進展が著しい。韓国は基礎研究では日本より劣るものの、臨床医学、代替医療の研究開発を協力に進めている。日本は感染免疫の自然免疫の基礎研究では世界をリードするものの、臨床治験と産業化で著しく遅れをとっている。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（7）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】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
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っていたが、2010 年 7 月の臓器移植法改正で上昇の動きが期待されるが。
	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	○	→	国内においては移植症例数も限られるため，一部の大病院を除いて臨床研究，新規薬剤の治験を積極的に推進できる環境にない。 企業では，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，限られた市場と研究開発の困難さから，新規参入する意欲に乏しい。
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 ITN 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	◎	→	移植症例も多く，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。 多くの治験，臨床研究が進められ，米国とともにこの分野を牽引している。
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が、近年増加傾向にはある。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、海外導入品が中心であるが，臨床開発ノウハウを蓄積しつつあると考えられる。 現時点ではオリジナル医薬品の開発力は乏しく，注目すべき開発品は見当たらない。
韓国	研究水準	△	↗	肺を除いて移植医療技術レベルは、ほぼ欧米並みとなり、臨床研究および基礎研究のレベルも上昇してきている。
	技術開発水準	△	→	免疫抑制剤の開発に関する情報は少ないが、政府や企業が力を入れはじめている。
	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新薬研究力は低い。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。韓国は、移植医療レベルはほぼ欧米並に追いつき、それとともに研究水準も高くなってきている。

（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）　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、免疫抑制、TNF 阻害薬、FK506】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	制御性 T 細胞をはじめ、免疫寛容に関わる基礎的な研究の一部は世界をリードしている。しかし、それを実際に疾患研究に繋げるパワーが不足している。 また、特にヒト免疫学の領域は、ヒト化マウスの研究も含めてほとんど推進されていない。既に国外で開発された生物学的製剤を臨床に使用する方向の経験、臨床力は向上しているが、新しいものを開発するところまでは一部を除いてなかなか到達出来ていない。
	技術開発水準	○	→	企業の研究開発水準自体は低くないが、グローバルの中での位置情報や迅速な方向性決定が十分でないことも含めて不十分。リスクを背負いながら新薬開発を推進するベンチャーがほとんど育っていない。我が国で開発された抗 IL-6R 抗体は、治験も我が国で先導して行われたが、FTY720（スフィンゴシン 1 リン酸受容体拮抗薬）は欧米で治験が進められている。これ以外に代表的な自己免疫疾患に対する新薬を独自に開発する動きはほとんど顕在化していない。
	産業技術力	○	→	新薬開発のための治験から申請・承認までのスピードがグローバルスタンダードから大きく遅れており、国内での治験意欲を大きく後退させる要因の一つになっている。これにより，臨床情報の蓄積も欧米から遅れる結果ともなっている。また，抗体医薬への取り組みが出遅れ，製薬企業の新薬研究開発力はグローバルに見ると以前より低下しており，国際会議など、情報発信面でも、自己免疫疾患研究を積極的に推進しているような表立った大きな動きはない。大手製薬会社を中心に生物学的製剤関連の提携 / 技術導入 /M&A を進め，開発パイプラインを充実させつつあり，今後，自己免疫疾患薬の開発が増加する可能性もある。
米国	研究水準	◎	→	基礎研究、臨床研究ともに世界をリードしている。また、ヒト免疫学を積極的に推進し、データベース作りなど、巨額の投資をしている（例スタンフォード Human Immune Monitoring Center[1]）特に、ヒトの免疫現象を正確に計測する技術の開発など、基盤的な研究に多くの人材と研究費を投入しており、この領域でも今後、世界をリードすると考えられる。
	技術開発水準	◎	→	ベンチャー企業のシステムが動いており、新しい自己免疫疾患の治療薬の開発で世界をリードしている。企業と大学などの研究機関との連携が密であり、人材の交流もさかん。特にゲノム情報など、他分野との交流も盛ん。
	産業技術力	◎	→	TNF 阻害薬など自己免疫疾患に効果的な生物学的製剤の開発が欧米の企業により強力に進められ、欧州とともにこの分野を牽引している。抗 BAFF 抗体が SLE 治療薬として承認されたように、多くの新規メカニズムの薬剤についても，種々の自己免疫疾患に対して積極的に治験が進められている。結果として，臨床情報の蓄積も豊富である。
欧州	研究水準	◎	↗	米国と並び、基礎、臨床の両面で世界をリードしている。特に関節リウマチなど特定の研究領域に関して、複数の国の研究機関を横断的に支援する巨大な研究費が投入されており、さらに進展することが予想される。ヒト免疫の領域でも幾つかの拠点ができつつある。ヒト化マウス研究も米国より進んでいる。主要大学に重点的な予算が配分されている。
	技術開発水準	◎	↗	大手製薬企業を中心に、自己免疫疾患に対する多額の研究費が投入され、新薬の開発や展開を推進している。米国とならび、自己免疫疾患に対する生物学的製剤の開発では世界を大きくリードしている。
	産業技術力	◎	↗	TNF 阻害薬自己免疫疾患に効果的な生物学的製剤の開発が欧米の企業により強力に進められ、米国とともにこの分野を牽引している。抗 BAFF 抗体が SLE 治療薬として承認されたように、多くの新規メカニズムの薬剤についても，種々の自己免疫疾患に対して積極的に治験が進められている。結果として，臨床情報の蓄積も豊富である。 バイオシミラー（後発生物学的製剤）のガイドラインをいち早く策定するなど、バイオシミラーの開発は米国より欧州の方でより積極的に推進されている。

中国	研究水準	○	↗	欧米でトレーニングを受けた研究者が多数帰国、急速に論文の数、質が向上している。また、国際学会の開催も積極的で、欧米の著明な研究者が頻繁に中国の研究室を訪問するなど、情報の交換も積極的。若い研究者が多く欧米で学んでおり、欧米の研究室との交流も盛んになりつつある。間葉系幹細胞療法を積極的に自己免疫疾患に応用するなど、新しい動きもある。臨床との関係では、一部の大学の臨床水準は我が国と同等、それ以上のところがある。しかし、多くの病院の水準はまだ十分でなく、臨床研究の質はまだ高くない。
	技術開発水準	△	↗	企業の技術開発水準はまだ十分でないが、今後急速に向上すると考えられる。バイオシミラーを進めているとの情報もあり、技術力は急上昇している。欧米、日本企業も合同研究に乗りだしており、急速に進展すると考えられる。
	産業技術力	△	↗	欧米で開発した新薬の臨床開発は我が国をはるかにしのぐシステムが整備されつつある。基礎的な研究力は、以前より向上したが、巨大な研究費を獲得している一部の研究機関以外はそれほど進んでいない。ただ、若い研究者の欧米への留学は盛んで、将来的には十分な力をつけると予想される。
韓国	研究水準	△	↗	欧米で開発した新薬の臨床開発は我が国をはるかにしのぐシステムが整備されつつある。基礎的な研究力は、以前より向上したが、巨大な研究費を獲得している一部の研究機関以外はそれほど進んでいない。ただ、若い研究者の欧米への留学は盛んで、将来的には十分な力をつけると予想される。
	技術開発水準	△	→	独自の新薬開発力はまだ不十分。ただし、バイオシミラーへの開発は政府が強力に推進。
	産業技術力	△	↗	欧米の新薬の治験を進める体制は整備されている。 独自で新薬を生み出す力は十分でないが，政府がバイオシミラー産業を重点にバイオ製薬産業を育成する方針を打ち出しており、サムスンがバイオジェンと提携するなど，本格的な事業展開が始まっている。
全体コメント：免疫に関係する多くの分子が同定され、その中でも自己免疫に関与すると考えられるサイトカインや細胞表面分子が多く指摘されている。したがって、当面これらのサイトカインや細胞表面分子に対する生物学的製剤がこの領域の治療薬の主力となっていくと考えられる。これらに関する基礎的、臨床的研究では、欧米が先導しており、我が国がこれに追随している。さらに、これらの成果を踏まえ、これらの分子の働くパスウエイを阻害する低分子化合物の研究開発が始まっている。ここでも欧米が研究をリードしている。一方、幹細胞療法など、新しい分野に中国は積極的な動きを示している。 これまで基礎研究の主体であったマウスを用いた研究での一定の限界が明らかになりつつあり、マウスの成果をヒトに応用する為の「ヒト免疫学」の研究推進が極めて重要になってきた。これに対して欧米では素早い動きを示しており、巨大研究費を投じた研究センターの設立が続いている。我が国ではこのような動きが見られていない。ヒト免疫の重要な要素である自己免疫疾患のゲノムの解析では、理化学研究所を中心に先行研究が行われたが、現在では欧米が完全に追いついている。中国は政府の強力なバックアップもあり、頻度の低い遺伝子多型を標的とした次世代シークエンス [2] では世界の中心になりつつある。			

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Davis MM. Immunity 29:835, 2008.
[2]　Surolia I, et al. Nature 466:243, 2010.

（9）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	評価の際に参考にした根拠等
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免疫研究者の層がまだ十分厚くない。最近日本から発信された注目すべき研究成果として、好塩基球のアレルギー誘導ならびに獲得免疫制御機能の解明（東医歯大、兵庫医大）、Th2 サイトカインを産生するナチュラルヘルパー細胞の発見（慶應大）、肥満細胞抑制分子アラジンの発見（筑波大）などがあげられ、アレルギー治療の新たな標的として注目される。
	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。注目すべき技術として、協和発酵キリンが開発した抗体活性促進技術（ポテリジェント）が挙げられ、同社はこの技術をアレルギー抗体医薬に応用し、抗ケモカイン受容体 CCR4 抗体や抗 IL-5 受容体抗体の開発、治験を進めている。また、大日本住友製薬はアストロゼネカとともに病原体認識受容体 TLR7 アゴニストを開発し、アレルギー疾患への治験をはじめている。
	産業技術力	○	→	治験の実施、新薬の承認にかかわる制度・倫理・風土上の問題により、基礎研究成果が臨床応用されるまでに長期間を要し、市場性の観点からも臨床試験の実施が遅らされることがあり、世界レベルでの競争に遅れることが懸念される。藤沢薬品工業（現・アステラス製薬）が独自開発・製品化したタクロリムス（FK506）は、アトピー性皮膚炎にすでに適応され、その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、抗体医薬の爆発的売り上げの伸長もあって、上記のように大手企業が力を注いでいる領域である。
米国	研究水準	◎	↗	NIH に属する国立アレルギー・感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases、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。
	技術開発水準	◎	↗	企業と大学・研究機関の連携が密で、抗体医薬や核酸医薬、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。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。Aerovance が治験中のサイトカイン IL-4/IL-13 阻害蛋白 Aerovant が喘息に有効との報告がごく最近なされ、注目されている。
	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。IgE を標的とした抗 IgE 抗体（オマリズマブ）は、欧米では 2003 年から市販され、アレルギー領域において成功した抗体医薬の第一号となった。
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	○	→	前述の IgE を標的とした抗 IgE 抗体（オマリズマブ）は、スイス Novartis と米国 Genentech によって、共同開発されたものであり、欧米では 2003 年より市販されている。
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いアレルギー疾患が増大してきており、アレルギー薬のマーケッは年 15% 増で急速に拡大している。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において、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。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。

現在、アレルギー疾患の治療薬として抗ヒスタミン剤、ステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬などが主として用いられている。近年、オリジナル薬に比べより効果の高い改良薬が次々に開発されてきているが、基本的にはいずれもアレルギーに伴う炎症を抑制するものであり、喘息の場合に気管支拡張のために用いられる β 2 刺激薬と同様に、対処療法の域をでない。このような薬理学的アプローチとともに、最新の基礎免疫学の研究成果に基づいた免疫学的アプローチによる新しいアレルギー治療薬の開発が進んでおり、今後のトレンドになると思われる。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1]　ai report 2010 (治験薬年報：シーマ・サイエンスジャーナル)

（10）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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	近年、名古屋で国際神経免疫学会の総会が開かれたほか、京都で ICI のサテライトシンポジウム『神経免疫』が開催され、この領域における日本の貢献は大きい。しかし、神経免疫の研究を行う拠点的施設の数は増えておらず、医師が研究の世界に入りにくくなっていることなどとあわせて、研究水準を維持する上での不安材料となっている。
	技術開発水準	○	↗	政府の主導している「医療スーパー特区」において、多発性硬化症治療薬開発が取り上げられたことなど、技術開発水準を高める新たな展開が見られている。他方、日本企業が国内ではなく、スタンフォード大学などの米国大学に大型投資をしていることは、憂慮すべきことである。国内への投資が低調である原因を明らかにして体制整備を進める必要がある。
	産業技術力	△	→	多発性硬化症治療薬 FTY720 が国内企業で見出され、最近 Novartis の製品として米国やロシアで認可されたことを見ても、日本国内でシーズを生み出す力はあるが，臨床開発力に問題がある。
米国	研究水準	◎	→	Harvard 大学、NIH などの研究拠点は、大御所の引退等に伴って縮小傾向にあるようである。一方、西海岸のスタンフォード大学や UCSF では、産学の連携を進め、Translational Research の拠点づくりに努めている。今後の動勢に注目する必要がある。米国では、水面下で数多くの医師主導治験が動いているようであり、治療薬の開発に直接に結びつかないものであっても、研究水準の維持向上に大きく貢献している。
	技術開発水準	◎	↗	技術シーズがアカデミアからベンチャー企業、メガファーマに移管される速度が早く、それぞれの担い手の人材が豊富であることが、米国の高い技術開発水準の基盤にある。
	産業技術力	◎	→	米国の強みは、アカデミアからベンチャーに移行されるスピードにあるが、それと共に、米国に欠ける部分は欧州等の企業との積極的な連携でカバーし、国際的な展開を進めて実利を取るところにある。多発性硬化症治療薬として FTY720 を世界に先駆けて承認。FTY720 以外にも，多発性硬化症に対する治療薬が多数開発中である。
欧州	研究水準	○	↗	ドイツでは国家の科学戦略として、「神経免疫」に力を入れており、ハンブルグ、ボン、ゲッチンゲン、デュッセルドルフ、ビュルツブルグ、ボッフム、マンハイム、ミュンヘンなどに、神経免疫に関する重要な研究拠点を数多く立ち上げている。これらの施設はドイツやスイスの製薬業界との関連も維持し、欧州の高い研究水準のよりどころになっている。フランスやイタリアの研究水準は高い部分もあるが、広がりに欠けている。英国は製薬企業を中心にして、産学連携が見られるが、ドイツに比較すると弱い。
	技術開発水準	○	↗	ドイツ Max Planck 研究所における脳炎発症過程の可視化など、米国や日本にはない独自の技術開発で強みを見せている。ハンブルクでは、医師主導治験を進め、動物実験ではなく、ヒトの研究で新たな知見を得ようとする積極的な姿勢も見せている。
	産業技術力	◎	→	ドイツやスイスのメガファーマが多発性硬化症を重視しており、アカデミアから流入した人材によって高い技術力が維持されている。 しかし、次世代の新薬の開発には、苦労しているようである。ベンチャー企業が活発な米国に比較して、欧州では、基礎科学のレベルは高いが、医薬品開発につながるような実用的なシーズを生み出す力が、やや弱いのかもしれない。 多発性硬化症に対する治療薬として FTY720 の開発を成功させた Novartis をはじめ，臨床開発に優れた製薬企業が多い。また，EMEA は多発性硬化症治療薬治験ガイドラインを 2007 年に発行している。
中国	研究水準	評価困難	↗	この数年、中国から Nature Immunology などのトップジャーナルに論文が掲載される例が増えている。上海のグラクソスミスクラインの研究所では 400 名の研究員を抱え、大規模の研究投資を行っているので、これから発展すると思われる。ただ、中国から発表された論文については、再現ができないというクレームが現在でも多方面よりあって、全体としての評価については慎重でなければならない。
	技術開発水準	評価困難	↗	大規模の投資活動に支えられて伸びることは確実。
	産業技術力	×	↗	IFN- β の臨床試験が進行中であり，臨床開発力をつけつつある。
韓国	研究水準	△	—	この領域における存在感は低い。
	技術開発水準	△	—	不明
	産業技術力	△	→	FTY720 の P3 国際治験への参加など，臨床開発環境は整っている。

全体コメント：画期的な成果を挙げている研究室は米、独、伊、仏、英、加、日など、世界中に散在している。しかし、主要な研究者の数、層の厚さでは米国とドイツが突出しており、特にドイツの充実ぶりが目を引く。米国は世代交替の時期にあるが、次世代はやや小粒であり、将来にわたって現在の地位を維持できる保証はない。「神経免疫」は未開拓の領域が多く、３年から５年の集中的な投資で、今後、特定の国が急速に伸びる可能性が充分にある。従来、多発性硬化症が主要な研究標的であったが、今後５年で、アルツハイマー病、統合失調症、脳血管障害、変性疾患などについても、ブレイクスルーがあるであろう。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（11）腫瘍免疫

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	免疫基礎研究では、サイトカインや TLR などの自然免疫分野で世界最先端をいき、がん免疫分野でも、消化器がんなど多様ながんの抗原同定などでは、欧米がその領域から離れつつある中、先端をいく。がん免疫応答制御の基礎研究でも、ヘルパー T 細胞応答や NKT 細胞や担がん生体の免疫抑制機構の解明などで一部先端研究が進んでいるが、研究人材が不足していることや、最近、基礎研究室も臨床試験の実施に関与せざるを得ない場合が多く、大学等の学術機関での最先端基礎研究に注ぐ力がむしろ低下していることは問題であり、今後、より未来を見据えた基礎研究を十分に進めるべきであろう。学術機関が実施する臨床試験も、産学連携や研究費が不十分なために安価に実施できるペプチドワクチンや単純な免疫細胞療法などへの偏りがみられ、ヒト検体を用いた研究も研究環境が不整備なために十分に推進できていない。しかし、2011 年度から厚労省支援でのがんペプチドワクチン臨床研究、および文科省支援でのがん免疫療法のバイオマーカー・免疫評価法開発の臨床研究が開始され、その成果が期待される。また、企業も支援する、抗腫瘍 T 細胞受容体遺伝子を血液リンパ球に導入して作成した人工的な抗腫瘍 T 細胞を用いた免疫療法の研究も開始されているが、遅い遺伝子治療審査体制などの問題も存在しており改善が望まれる。今後は、日本でも、欧米で推進されているように、がん免疫応答を総合的に制御するための、多角的な免疫制御法の研究開発が望まれる。臨床試験の解析が難しいことを補う一つの方法として、日本で比較的進んでいる免疫系ヒト化マウスを用いたヒト免疫 *in vivo* 研究があるが、日本ではヒト免疫研究の重要性に対する意識がまだ十分に高くないのが問題である。抗体療法は、国の研究費も使った新たな抗体の作成、高機能化、高効率精製、新しい抗体の効果的な利用法などの新技術の開発が再活性化されつつあり、臨床応用が期待できる抗体をもつ大学も複数ある。
	技術開発水準	○	↗	抗体療法の開発は企業でも復活しており、一部の企業では開発が継続されていたために、ADCC 活性が高い抗体など研究開発レベルは高い。細胞性免疫療法の開発は、リスクの高さ、国の治験管理体制の不備もあり、日本の大企業は十分な研究体制を築いていなかった。一時参画した企業も米国に開発拠点を移した企業も多い。また、米国と異なり、本分野で最先端研究を行えるベンチャー企業はほとんど存在しない。最近、欧米での抗体療法の成功やがんワクチンでの一部の成功もあり、細胞性免疫研究に参画する日本企業が増加している。しかし、本分野における企業の研究体制は欧米に比較するとかなり弱い。そのため、日本企業のシーズも、欧米で臨床開発が進む場合が多く、その過程で臨床試験を介して行われる新たな基礎研究の場が欧米に行ってしまっているという今後の研究開発における重大な問題が存在する。今後、企業と学術機関の連携を通じて、日本での研究開発環境を整備することが重要である。このままでは米国との差は広がるばかりである。
	産業技術力	○	→	抗体製品化技術は維持しているが、米国ほどは高くない。最近、日本企業が開発しているがん免疫に関連した抗体や化合物も、臨床試験は　欧米あるいは中国などで実施される傾向が強く、国内での臨床試験を介した産業化は弱く、大きな問題である。しかし、日本で開発され臨床試験が進められた抗 IL6 受容体抗体 (アクテムラ) は、Castleman リンパ増殖性疾患の治療薬として承認されており、抗 CCR4 抗体も、成人 T 細胞白血病に対して高い治療効果を示し、モガムリズマブとして厚生労働省薬事食品衛生審議会で承認された。抗 CCR4 抗体は、さらに抗腫瘍免疫を抑制する制御性 T 細胞や Th2 細胞を除去する免疫調節抗体としての意義が期待されている。今後、日本の臨床試験実施体制を大幅に整備できれば、がん免疫分野の産業技術力も十分に高められる。

米国	研究水準	◎	↗	腫瘍免疫分野では、抗体・細胞性免疫両方の基礎研究において世界一である。基礎研究では、免疫細胞によるがん進展機構からがん攻撃排除機構まで、Immunoediting などのがん発生過程の研究やがん微小環境における免疫病態の研究から、免疫賦活化機構や担がん生体での免疫抑制機構まで、細胞・分子レベルでの研究が非常に進んでいる。最近は、遺伝子改変マウスを駆使したマウスモデルでの研究だけでなく、臨床試験を介した患者検体を用いたヒト免疫研究が重要視され、ヒト検体の利用基盤も日本に比べると格段に整備されていることもあり、各種免疫療法の臨床試験を介したヒト免疫研究が盛んに行われており、多数の論文が発表されている。臨床試験では、生存率や再発率という最終目的の評価は重要であるが、免疫によるがん制御機構の解明、すなわち Proof of Concept (POC) の確認も重要であり、それなくしてはさらなる改良が難しいが、米国では学術機関の研究者がこの点をしっかり補っている。また、培養抗腫瘍 T 細胞を用いた研究は学術機関が主体でないと研究推進が難しいが、米国は十分な NIH 研究費により、本研究分野では世界の追従を許さない状況にある。NIH-NCI は 2010 年にがん免疫療法の臨床開発のために、Cancer Immunotherapy Trials Network grant ($ 14 million / 5 年) を支援している。このプログラムでは、免疫療法にとって、重要な薬剤のプライオリティを順番付けて、全米レベルでそれぞれの薬剤開発に得意な施設が共同で効率よく前臨床から臨床試験まで推進するという非常に戦略的な推進をしている。また、免疫増強や免疫抑制解除や免疫評価（バイオマーカー）のための標的探索や制御法の開発が、基礎から臨床まで幅広く産学官連携（ベンチャー企業 / 大企業・学術機関 / 学会・FDA / NIH）で強力に進められている (iSBT-FDA-NCI Workshop, Cancer Immunotherapy Consortium など)。
	技術開発水準	◎	↗	米国は基本的に大学等の学術機関での基礎研究を基盤として、ベンチャー企業が存在し、その連携により効率良く基礎から実用化に向けた研究開発が推進されている。また大企業も支援している。この強力な連携体制のために、企業の技術開発力も非常に高く世界一である。2010 年、2011 年の ASCO(American Society of Clinical Oncology) では、抗 CTLA-4 抗体（Ipilimumab）、自己樹状細胞ワクチン（sipuleucel-T）、IL21 などの免疫療法の良い成績も報告され、免疫療法がトピックスの一つとなった。また、産官学体制で、がん免疫療法におけるコンソーシアム (Cancer Immunotherapy Consortium) が形成され、がん免疫療法の臨床開発の問題点を明確にして、その解決が図られている点は非常に高く評価できる。免疫評価法の標準化や新しい免疫療法評価法（Immune-Related Response Criteria）や免疫療法開発ガイドライン作成 (FDA-Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline (Draft)) などは産官学の連携で初めて可能になることであるが、米国のダイナミックな連携体制は素晴らしい。
	産業技術力	◎	↗	企業の産業化能力も世界一である。抗体療法では、世界的に下火になった時期でも、ベンチャー企業を中心に絶え間なく研究開発が継続され、抗 HER2 抗体 (Genentech 社) と抗 CD20 抗体 (IDEC 社) の臨床試験で成功を収め、その後も、抗 VEGF 抗体 (Genentech 社) 等、新規抗体開発が続々進められている。細胞性免疫療法分野でも、2010 年 4 月には、前立腺がんに対する自己樹状細胞療法（Dendreon）が FDA に承認され、T 細胞上の分子 CTLA-4 に対する抗体 (Ipilimumab) でも臨床試験で良い結果が得られている。現在、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、IDO 阻害剤などの臨床試験が進行中であり期待されているが、がん抗原ワクチンだけでなく、多様な観点からのがん免疫療法が基礎研究だけでなく、企業による臨床試験として、学術機関と共同で研究展開されているところが米国の素晴らしい点である。これらの技術を組み合わせた複合免疫療法の臨床試験も開始されており、さらなる抗腫瘍効果の改善が期待されている。また免疫療法開発のための新しい免疫療法の効果判定法の作成やガイドラインの作成なども、産官学連携で進められて、免疫療法の産業化に向けた基盤が構築されている。
欧州	研究水準	○	→	欧州は、フランス、イタリア、ベルギー、オランダなどを中心に、腫瘍免疫学とがん免疫療法の基礎研究のレベルは非常に高い。抗体研究も英国ではレベルが高い。基礎研究では、ヒトがん抗原の同定だけでなく、免疫増強法の研究、免疫療法に併用可能な化学療法剤の研究など、日本よりも多様な方向性で進められ、重要な研究成果が多数でている。
	技術開発水準	○	→	欧州を拠点とする製薬企業は、抗体療法を積極的に進めており技術開発レベルは高い。GlaxoSmithKline (GSK) などの大企業も MAGE-A3 ペプチドがん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、がん免疫領域での企業の技術レベルは、米国ほどではないが、日本よりは高い。
	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重篤な副作用問題を受けて、欧州では、臨床試験の規制強化により臨床試験実施のスピードは遅くなったが、この経験を前向きに活かして、臨床研究が進められている。しかし、GSK による肺がん再発予防を目的とした MAGE-A3 抗原免疫の第 2 相臨床試験結果では 27% 再発率低下が認められ、現在、2000 人以上の患者を対象とした世界的大規模な第 3 相試験が進行中である。また、抗体の臨床試験も盛んに行われており、産業技術力は非常に高い。日本で開発されたシーズが、欧州で臨床試験が実施されている場合も多い。

中国	研究水準	評価困難	↗	がん免疫分野では、近年まで、注目すべき研究は存在しなかったが、Institute of Immunology and National Key laboratory of Medical Immunology など、最近の国家的戦略による大型研究費支援もあり、最近、基礎免疫研究の急速な発展が見られている。細胞性免疫に比べて、抗体療法の研究は遅れている。がん免疫分野で、米国で活躍する中国出身研究者は少なくないが、現在、欧米で研究訓練を受けた研究者が多数、帰国しており、中国国内での研究成果が出始めている。また、共同研究や留学生の行き来などによる国際連携も積極的に進められており、今後、益々基礎研究の水準は上がるであろう。
	技術開発水準	評価困難	↗	以前は、中国企業の研究水準は高くなかったが、国家戦略により、バイオ産業化に取り組んでおり、欧米で訓練された PhD 研究者が関与する企業も増え、また、最近の外資系企業研究所の開設にともない、技術開発水準は向上している。将来は欧米で研究経験のある研究者がさらに増加して、企業技術力を支えると思われる。
	産業技術力	×	↗	国家戦略により、臨床試験を介したバイオ産業化にも取り組んでおり、バイオテク企業が増加しており、p53 アデノウイルスを世界発のがん遺伝子治療薬として商品化した例のように、産業力を付けてきている。また、多くの患者を登録できる体制もあり、多数の臨床試験が早いスピードで実施されており、その質も臨床研究体制の整備とともに高まっている。その結果、最近、外資系企業の研究所が、日本から上海などに移動しており、産業化に重要な臨床開発能力は上昇しており、今後、米国型のヒトがん免疫研究も発展する可能性が高い。
韓国	研究水準	△	—	遺伝子治療や再生医療など一部の研究は標準レベルを保っているが、がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）では、基礎研究も臨床研究も、研究発表数は他地域に比べて少なく、遅れている。
	技術開発水準	△	—	バイオベンチャーは育ってきているが、がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）では、研究開発に関する発表は少なく、企業による技術開発水準もまだ高くないと思われる。
	産業技術力	△	→	がん免疫分野においては、基礎・臨床ともに、まだ、ほとんど見るべきものはないが、最近の臨床試験実施体制の整備状況には目を見張るものがあり、外資系企業による臨床試験が進められており、今後、抗体の臨床試験など、将来発展する可能性がある。
全体コメント：腫瘍免疫の研究は、最終目的の一つとして、がん免疫療法の開発があるので、世界的には、臨床試験を介したヒト免疫研究の方向性が強くなっている。日本では、高額な開発資金を必要としないがん抗原ペプチドワクチンの臨床研究が中心に行われているが、世界的には、より多角的、総合的な免疫制御に向けた研究が進められている。細胞性免疫研究として、1) がん免疫微小環境における、免疫細胞や間質細胞によるがん細胞増殖浸潤促進病態、免疫抑制病態、抗腫瘍免疫応答の解明研究 2) がん細胞の増殖・生存に関与し、がん幹細胞にも発現するがん抗原同定と免疫原性増強のための抗原修飾法、3) 内在性がん抗原に対して免疫誘導を起こせる化学療法などの体内腫瘍破壊法、4) がん抗原を提示し T 細胞を活性化させる樹状細胞の制御法、5) T 細胞の体内増殖活性化法、6) がん細胞による免疫抑制・抵抗性の分子機構解明と克服法など、抗体療法開発では、抗体作製技術（網羅的抗原探索、膜抗原作製法の改良、免疫寛容解除マウス利用などの抗原免疫法の改良、抗体作製新技術など）、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）などの研究が世界的に進められている。また、米国では、産官学連携体制が基礎から臨床試験まで構築されており、臨床評価法やガイドラインの作成なども含めて、がん免疫分野では効率的なトランスレーショナルリサーチが推進されている。2010 年からは、がん免疫分野での国際連携体制の構築が開始されており、日本からは、日本がん免疫学会が、がん免疫学の国際連携体制構築に参画している。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Hutson S. Nature Med 16:615, 2010.
[2] Couzin-Frankel J. Science 330:440-443, 2010.
[3] http://www.isbtc.org/UserFiles/file/ASCO-2010-Immunotherapies-PressRelease-for-web.pdf
[4] NCI Cancer Immunotherapy Trials Network
[5] iSBT-FDA-NCI Workshop http://www.isbtc.org/meetings/am09/workshop09/
[6] FDA-Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline (Draft) http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM182826.pdf
[7] Cancer Research Institute Cancer Immunotherapy Consortium http://www.cancerresearch.org/programs/research/Cancer-Immunotherapy-Consortium/

[8]　Cao X. Nature Immunol 9:339–342, 2008.

2.2.4.3　注目すべき研究開発の動向

○自己寛容成立機構解明のための新規技術応用

これまでにも様々な遺伝子改変マウスが作製されてきたが、microRNA によるノックダウンマウスはその適用範囲が広く、注目に値する。その概要は以下の通りである。まず、標的遺伝子 open reading frame の mRNA 配列に相補性をもつ短い合成 RNA を用意する（leading strand）。leading strand 配列の 5’側に適当な間隔を置いて leading strand 配列と相補的な合成 RNA（passenger strand）を配置すると、leading strand と passenger strand とが細胞内でヘアピン構造をとり（small hairpin RNA: shRNA）、標的遺伝子の発現抑制を誘導できる。このような‘designer’miRNA を miR-30 配列内に挿入することにより、任意の promoter 下に shRNA を発現させ、in vivo における標的遺伝子ノックダウンが可能となる [1]。胸腺におけるトレランスの成立過程では負の選択と制御性 T 細胞の産生とが自己抗原と T 細胞抗原受容体との親和性の違いによって振り分けられるものと考えられていたが、Aire promoter の下流に MHC class 2‘designer’miRNA を配置したノックダウンマウスを作製し、この仮説を証明した実験が報告されている [2]。こうした新規技術の応用により、*in vivo* でのトレランスおよび免疫制御について、より精緻な解析が行われるものと推測される。

（参考情報）

[1]　Dickins RA, et al. Nat Genet 39:914–921, 2007.
[2]　Hinterberger M, et al. Nat Immunol 11:512-521, 2010.

○ワクチンの研究開発

世界的には、次世代シークエンサーを駆使してゲノムワイドに病原体から新

規ワクチン候補を網羅的探索する研究が進んでいる。病原体のゲノムシークエンスデータからヒトとの交叉がない T 細胞、B 細胞の抗原エピトープ候補を探索する。さらに絞り込むには病原性の高い病原体と弱い病原体の比較によって、病原性因子を同定し、そこに含まれる抗原エピトープ候補が効果的なワクチン抗原候補となる。動物実験で防御効果を評価して、種の特異性の検索、T 細胞エピとトープは MHC との結合能力でヒトのワクチン候補を絞り込み、臨床治験へすすめる。これを ReverseVaccinology とよぶ。実際、このようにして探索された髄膜炎菌（Neisseria meningitisB）に対するワクチンの臨床治験が行われている。病原体には、ペプチドだけでなく糖鎖、脂質にも有効な抗原エピトープがある。構造生物学的手法による糖鎖インフォマテクス（グライコミクス）と脂質インフォマテクス（リピドミクス）を駆使して、病原体の病原性を探索する試みがされている。この手法で糖鎖、脂質由来の B 細胞、T 細胞エピトープの探索も可能であり、新規ワクチンの開発に応用される。ワクチン本体に加えて、自然免疫の認識機構の基礎研究と獲得免疫の記憶 T 細胞、B 細胞の産生維持の基礎研究の成果からワクチンの効率を上げるワクチンアジュバントの開発が推進される。さらに粘膜免疫の基礎研究の成果からワクチンのでデリバーシステムの開発が期待される。

（参考情報）

[1]　Sette A, Rappuoli R. Immunity 33: 530-541, 2010.

○鳥型インフルエンザウイルスの研究

高病原性鳥型インフルエンザ A/H5N1 ウイルスはヒトからヒトへの感染はまれであるが、ブタやヒトの体内での変異によってヒトへの伝播性を獲得するとパンデミックがおこり、人類に壊滅的被害をもたらすと危惧される。最近、日本とオランダの研究チームがそれぞれ独自に H5N1 ウイルスを改変して哺乳類間へ高効率で伝播させることに成功した。しかしこの研究成果の詳細を学術論文に掲載することでバイオテロに悪用されることを恐れる声が高まり、2012 年、人類をこの危険からの守る準備が確立するまで H5N1 のヒトへの伝播性の研究を一時停止することで合意した。生命科学分野での学問の自由と責任、科学性と道徳性を考慮した責任ある行動と考えられる。ワクチンの早急な開発が待たれる。

○次世代型抗体医薬

これまでのサイトカインとその受容体同定の臨床応用の金字塔の 1 つが抗体医薬である。TNF-a や IL-6 受容体に対する抗体医薬の臨床応用がそのもっとも有名な例である。現在用いられている抗体医薬は点滴による投与が一般的であり、そのため患者は頻回の通院が必要である。現在半減期を延ばすことにより、より少ない頻度で有効性を確保した次世代型、次次世代型の抗体医薬の開発が世界中で激しさを増している。抗体医薬は日本の強みでもあることから、今後の抗体医薬開発を国としてもサポートしていく体制作りが必要であろう。

○細胞の動きを標的にした診断・治療法開発

免疫細胞の活性化、増殖、免疫調節分子の増加、減少を指標に種々の免疫調節薬の開発がこれまで行われてきたが、最近 S1P や VLA-4 に代表されるように、同じように免疫調節受容体やリガンドであっても、細胞の移動・動態を制御する分子を標的にした創薬開発が黎明期となっている。これらの薬剤は、免疫細胞の動きを時間を追って観察・評価できる可視化・イメージング研究によるものであり、今後生体内での免疫細胞の移動・動態・挙動を観察するための可視化・イメージング技術の開発とともに、「免疫細胞の動き」を作用点にした創薬競争が行われていくと予想される。

○アレルギー標的治療薬

最近、Th2 サイトカイン（特に IL-13 と IL-5）を産生する新たな自然免疫系リンパ球（ナチュラルヘルパー細胞など）が相次いで報告され（日本、米国、欧州）、アレルギー病態への関与が強く示唆されている。また、これまで非常に遅れていた好塩基球の機能解析が急速に進み（日本、米国、欧州）、アレルギー反応や獲得免疫制御に深く関わっていることが明らかとなり、アレルギー治療の新たな標的として注目されている。IL-25, IL-33, TSLP などのサイトカインは、好塩基球や新規自然免疫系リンパ球を活性化してアレルギー反応を誘導・促進すると考えられることから、これらを標的とした創薬開発もスタートした。このように、最新の基礎免疫学の研究成果に基づいた免疫学的アプローチによる新しいアレルギー治療薬の開発が今後ますます進むものと考えられる。アレルギー発症に深く関わる IgE を標的とした抗 IgE 抗体（オマリズマブ）は、欧米では 2003 年から、日本では 2009 年から市販され、アレルギー領域において成功した抗体医薬の第一号となった。日本の製薬企業でも、独自に開発した抗体活性促進技術（ポテリジェント）を

抗体医薬に応用して、抗ケモカイン受容体CCR4抗体（アレルギーに関与する２型ヘルパーＴ細胞を標的）や抗 IL-5 受容体抗体（アレルギー炎症に関与する好酸球を標的）の開発、治験が進められている。また、病原体認識受容体 TLR7 に対するアゴニスト作用をもつ免疫調節剤を用いて、アレルギー方向に傾いた免疫反応を正常方向に補正することでアレルギー疾患の長期寛解を誘導する試みも始まっている。従来の抗炎症作用を主とする薬物（抗ヒスタミン剤、ステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗薬など）の改良に加えて、真の意味で免疫系の細胞・分子を標的としたアレルギー治療の基盤研究・応用開発が今後のトレンドになると考えられる。

○腫瘍免疫

ヒトがん免疫病態の解明と効果的ながん免疫療法の開発のために、以下の基礎研究や技術開発が、学術機関と企業において、基礎から臨床試験まで様々なレベルで進められており、ヒトがん免疫応答の解明と、総合的ながん免疫制御法の開発が期待されている。

1) がん免疫微小環境（がん組織、所属リンパ節、骨髄など）における、各種免疫細胞や間質細胞によるがん細胞増殖浸潤促進病態、免疫抑制病態、抗腫瘍免疫応答の解明研究、マウス実験だけでなくヒトにおける研究も重視され推進されている。最近は、これらのがん微小環境解析結果に基づいて、がん細胞自体ではなく、免疫細胞や間質細胞を標的としたがん治療法の開発も推進されている。

2) がん細胞の増殖や生存に関与し、がん幹細胞にも発現するがん抗原の同定と免疫原性を高めるための修飾法 (SOX2, WT-1 などのがん抗原、長鎖ペプチド抗原など) の開発が推進されている。

3) 内在性がん抗原に対して免疫誘導を起こせる体内腫瘍破壊法（Anthracyclins, Oxaliplatin などの化学療法剤や分子標的治療薬、放射線照射・凍結融解・ラジオ波・光線力学療法などの物理的方法、抗体やウイルスなど）の研究開発、最近は免疫学的がん細胞死誘導のための分子機構とそれを制御する薬剤（既存薬剤の Drug repositioning も含む）の開発が推進されている。

4) がん抗原を提示し T 細胞を活性化させる樹状細胞の制御法（生体内でのがん抗原の樹状細胞標的化、抗原処理提示能や T 細胞活性化能の増強のための、CpG/PolyIC など TLR などのセンサー刺激化合物、抗 CD40 抗体などの副刺激分子刺激抗体、gp96 などの熱ショック蛋白、CHP などのナノ粒子など）の開発が推進されている。

5) ヘルパー T 細胞やキラー T 細胞の体内増殖活性化法（IL15, IL21 などのサイトカインや 4-1BB などの副刺激分子の刺激抗体）の開発研究、また、がん抗原認識 T 細胞受容体遺伝子や、抗体可変領域と T 細胞受容体定常領域の融合遺伝子、さらに 4-1BB などの副刺激分子の細胞内シグナル伝達領域遺伝子を融合した遺伝子 (Chimeric antigen receptor: CAR) を導入した、養子免疫療法に使用する強

力な抗腫瘍 T 細胞の開発研究が推進されている。

6) がん細胞による免疫抑制・抵抗性の分子機構の解明と克服法（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CCR4 抗体、IDO 阻害剤などの免疫抑制分子・細胞阻害抗体や阻害剤や Gemcitabine, Sunitinib, STAT3 阻害剤、変異 BRAF 選択的阻害剤などのがん細胞に対する化学療法剤や分子標的薬など）の開発が推進されている。

7) ヒト免疫応答をモニターためのバイオマーカー探索や免疫評価法の開発、免疫療法の効果判定のための新しい評価法やがんワクチン開発ガイドラインの作成、上記免疫制御剤を複合的に用いる免疫療法の開発など、米国では、産官学連携体制での推進が開始されており、さらに国際連携での推進も考慮されている。

○免疫性疾患の薬物療法

従来、潰瘍性大腸炎の薬物療法では、使用される薬物の種類は限られていて、メサラジン（商品名：ペンタサ）やサラゾスルファピリジン（商品名：サラゾピリン）などが使用されるものの、標準治療では主にステロイド製剤が使用され、ステロイド抵抗性の症例にはシクロスポリン製剤が適応外使用されてきた。しかし、2009 年、タクロリムス製剤プログラフ（カプセル剤のみ）がステロイド抵抗性などの難治性潰瘍性大腸炎での使用が可能になった。また、最近、潰瘍性大腸炎の増悪因子として嫌気性菌の Fusobacterium varium（F.varium）を標的とした、抗菌薬多剤併用による除菌療法で潰瘍性大腸炎の炎症が大幅に改善することがわかった。現在、市販薬物としては、ペンタサ、リアルダ、サラゾピリン、アサコールのほかに、抗 TNF 抗体であるレミケード、ヒュミラなどが売上高の上位を占めている。また、喘息では、オマリズマブ（商品名：ゾレア皮下注用）が製造承認を取得した。喘息に適応を持つ日本で初めての抗体医薬（ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体製剤）である。多発性骨髄腫の治療にはレナリドミドやサリドマイドなどの免疫調整剤が有効で有ることをわかってきた。

一方、研究レベルでは、スタチンが IBD 患者の大腸がんリスクも減らす可能性も発見されている。大腸がん患者を対象に、炎症性腸疾患（IBD）の有無と、スタチンや非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）服用との関連をみたところ、スタチンの使用は IBD 患者においても、大腸がんリスクを下げる傾向が示された。さらに最新の研究では、IL-33 が喘息治療薬の標的として有望である可能性も指摘されている。喘息関連遺伝子として注目されているインターロイキン 33（IL-33）を欠くマウスを使って実験を行い、喘息や腸のアレルギー反応の一部は、獲得免疫でなく自然免疫によって引き起こされる可能性を示した。（PNAS, 2010 年 10 月)。新薬候補としては TRK-170、AJG501、MLN0002、dersalazine、TSD-001、KRP-203、AKP-003、STNM01、OPC-6535、MLN3126、AJM300、E6007 といったものが精力的に研究開発されている

以上のように、炎症性疾患に対する薬物療法の選択肢が急速に増えていて、患者の QOL 改善の期待が高まっている。

（参考情報）
[1] シーマネット調査レポート「48 章炎症性腸疾患治療剤市場」
http://www.cimanet.jp/ver4/u/index.php
[2] 日経メディカルオンライン
http://medical.nikkeibp.co.jp/

○異種移植のための遺伝子改変ブタの開発と臨床応用

ブタを利用した異種移植を成功させるためには、糖鎖抗原に対する超急性拒絶を抑える必要があるが、糖鎖抗原や補体制御因子などを標的としたノックアウトや遺伝子改変ブタの作出が各国で競って行われてきた。欧米、韓国などでは、企業と政府援助による異種移植の臨床応用にむけてのプロジェクト研究が推進されている。ニュージーランドの Living Cell Technology 社によるブタの膵島細胞をカプセル化した「DIABECELL」を移植する臨床試験がすでに 2009 年より実施されて、期待できる結果が報告され、同社による臨床試験はロシアでも展開されつつある。同種臓器移植が社会的な理由から低迷している我国では、異種移植開発のプロジェクトを強力に進める理由があるかもしれない。

○細胞分化と器官構築

免疫細胞や免疫器官の形成機構の研究は、免疫学の基盤を形成する分野で、免疫システムの理解や免疫系が関与する様々な病態の理解に必要不可欠である。

抗体を産生する B リンパ球をはじめとしたすべての免疫担当細胞は骨髄の特別な微小環境（ニッチ）からのシグナルにより造血幹細胞から産生される。B リンパ球など免疫担当細胞の機能を調節する T リンパ球は前駆細胞が胸腺に移動し、胸腺上皮からのシグナルにより増殖・分化し免疫寛容を獲得する。免疫細胞の形成機構に関しては、免疫系に特異的である抗原受容体の形成機構に注目した研究が欧米を中心として 1990 年代に大きく進展した。近年は、発生生物学、幹細胞生物学な視点からの研究が進行中であり、米国の研究者層は最も厚いが欧州と日本は独創的な研究によって遜色ない貢献をしている。中国や韓国の貢献は未だほとんどない。本領域は、細胞の系譜や分子機構など主要な課題に未だ不明な点が多く、免疫学に加えて再生医学やがん研究においても重要な革新的進展が期待される。以下、近年の重要な問題毎にまとめる。

1) 胎生期の造血幹細胞の発生
造血幹細胞の起源に関して卵黄嚢説と大動脈の血管内皮細胞説が両立している。米国が卵黄嚢説を提唱し、欧州が大動脈周辺領域であることを報告、血管内皮細胞であることは、欧州が鳥類で報告し、次いで日本がマウスで報告した後、欧州がマウスで証明した。発生に必須の転写因子 Scl, runx1, c-myb は米国が見出し、骨髄への定着に必須のサイトカインについてはケモカイン CXCL12/SDF-1 を日本が見出した。

2) 造血幹細胞の分離
米国が FACS を用いて濃縮する方法を樹立し、日本と米国が改良し、約 50% 濃縮する方法が樹立されている。

3)　造血幹細胞の維持機構
必須の細胞内分子は多数見出され、大部分が米国による報告。日本は evi-1 を報告した。必須のサイトカインのうち SCF はカナダ , TPO は欧州 , CXCL12/SDF-1 は日本が最初に報告した。

4)　造血幹細胞・造血ニッチ
3 つの説が出されている。骨内膜（SNO 細胞）説は米国が提唱と反論、日本が支持する報告を出した。血管内皮細胞説は、米国が提唱･支持し、細網細胞（CAR 細胞）説は日本が提唱して証明した。

5)　リンパ球の系列決定経路
3 つの説の間で論争中。米国がリンパ球共通前駆細胞説、日本が T リンパ球骨髄球共通前駆細胞説、欧州がリンパ球骨髄球共通前駆細胞説を提唱した。

6)　B リンパ球の産生機構
必須の転写因子は欧米が主体で、E2A, EBF, PU1, Ikaros, Blim1 は米国、非可逆的な系列決定に必須の Pax5 は欧州が報告した。未熟抗原受容体の同定と必須の役割は欧州が見出した。抗原受容体の再構成に関しては、可変領域で必須の rag-1, rag-2 とその作用の分子機構は米国、定常領域で必須の AID は日本が見出した。サイトカインについては、最も早期から広範な分化段階で必須の CXCL12/SDF-1 は日本、B 前駆細胞に必須の FL, SCF, IL-7 は米国が見出した。

7)　T リンパ球の産生機構
未熟抗原受容体の同定と必須の役割は欧州が報告した。必須の転写因子では GATA3 は米国、bcl11b は日本、Tcf-1 は欧州が見出した。サイトカインについては最も早期から広範な分化段階で必須の受容体 Notch1 を欧州と米国が同時に報告、次いでそのリガンド Dll4 は、欧州と日本が同時に報告した。T 前駆細胞に必須の IL-7 は米国が、SCF は欧州が報告した。胸腺への前駆細胞の移入に必須のケモカイン受容体 CCR7, CCR9 は日本が見出し、胸腺から末梢への T リンパ球の移出に必須の脂質 S1P は日本が示唆し、米国が証明した。

8)　免疫寛容形成と胸腺上皮
抗原受容体に関する分子機構の研究は米国がリードした。胸腺上皮細胞の発生経路に関する研究は欧州がリードしており、発生に必須の転写因子 FoxN1 は欧州が見出し、サイトカイン RANKL は欧州と日本が見出した。胸腺上皮での免疫寛容形成に必須の転写因子 Aire は欧州が発見し、形成過程で自己抗原を提示する蛋白分解機構は日本が報告した。

9)　NK 細胞、DC, pDC の産生
必須の転写因子である Ikaros, PU.1 は米国 , NK 細胞への特異的分化に必須の E4BP4 は欧州、pDC への特異的分化に必須の転写因子 E2-2 は米国が見出した。

必須のサイトカインのうち IL-15(NK), FL(pDC) は米国、CXCL12/SDF-1(NK, pDC) は日本が最初に報告した。

10) リンパ節の発生
日本が必須の誘導細胞を同定した。必須のサイトカインのうち、リンフォトキシンは米国、ケモカイン CXCL13 は欧州が最初に報告した。

○ミクログリアを標的とする脳内炎症治療

中枢神経内の慢性炎症は、多発性硬化症（MS）のような自己免疫疾患、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症（ALS）のような神経変性疾患の病態において、決定的な役割を果たすことが推測されて来た。MS の伝統的な治療戦略である T 細胞や B 細胞の機能修飾という流れに加えて、ミクログリアを標的とする治療、すなわち、炎症惹起物質の産生につながる、ミクログリアの異常活性化を制御する治療の重要性について関心が高まっている。そもそも脳内ミクログリアは、末梢のマクロファージに比べて、MHC クラス II 分子や CD45 分子などの発現レベルが低 く、“おとなしい” 細胞であるが、MS やアルツハイマー病などの中枢神経疾患では異常に活性化している。最近、Harvard 大学の Weiner らは、脳内ミクログリアで特異的に発現しているマイクロ RNA miR-124 が、ミクログリアの活性化を制止する鍵を握っていることを明らかにした [1]。miR-124 は転写因子 C/EBP-a と下流の PU.1 分子の発現を抑制して、ミクログリアの安定化に寄与する。MS の動物モデル実験的自己免疫性脳炎（EAE）を用いた実験では、中枢神経炎症に伴って miR-124 の発現が低下したが、miR-124 の投与によって EAE の発症は抑制された。また miR-124 欠損マウスでは、ミクログリア活性化が亢進し病気が悪化した。今後ミクログリアの活性化の仕組みがさらに解明されれば、さまざまな慢性中枢神経疾患の治療に応用される可能性がある。

（参考情報）

[1]　Nat Med 17: 64-70, 2011

2. 2. 5　がん分野

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、5 つの中項目に分類した。即ち、(1) 発がん、(2) がん細胞の特性、(3) がん疫学、(4) がんの診断 (5) がん治療である。がん研究は非常に幅広く、もれなく俯瞰することは極めて困難であるが、基礎研究から臨床応用までを、我が国の強みに力点をおきつつ網羅するように試みた。

研究水準･技術開発水準･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従来と同様の解析結果であった。シーズを生み出す基礎研究の水準の高さ、臨床応用に適するシーズを選び、診断・治療法として実用化する技術力の高さは特筆すべきである。この生産的な体制は、様々な分野で活躍する多数のベンチャー企業と、基礎研究支援・臨床開発支援などを強力に遂行する NIH（National Institutes of Health）/ NCI(National Cancer Institute) の存在によるところが大きい。また、創薬を加速するために、NIH/NCI による支援の方策も不断の見直しが行われている。2011 年 2 月、米国イノベーション戦略改訂版 (Strategy for American Innovation) を発表し、ヘルスケア技術におけるブレイクスルーをもたらすことを目標に掲げた。また、2011 年 12 月、トランスレーショナル研究をさらに加速するため NIH 提案の新センター、“National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS)” が設立された（2012 年度予算)。このセンターの設置により、病気の診断から治療法の発見、開発までを円滑に結び、研究成果の実用化をより加速することが期待されている。

欧州は米国にいくつかの分野で劣る面も見られるが、ベンチャーの活躍やメガファーマが拠点を置くなど、十分に高い研究水準・技術開発水準・産業技術力をもつ。特に、EU による研究資金提供と各国の研究資金提供が連動し、新しい研究開発分野を推進する体制が構築されつつある。また、欧州域内の共同研究体制は、強固なものがある。

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大きな隔たりがあった。しかし、中国では、科学技術人材の呼び戻し政策、大型研究支援、メガファーマに対する研究拠点の提供などの政策により、国際競争力が飛躍的に向上しつつある。実際、学術論文数では既に我が国を追い抜いただけでなく、基礎研究では注目すべき成果が明らかに増加している。今後、技術開発・産業技術力においても日本を追い抜く分野が出てくると予測される。韓国は、研究水準は日本に劣るものの、治験の制度を整備し、国際共同治験への参加では日本を上回る成果を上げている。

我が国は、がん研究の各分野で高いレベルの基礎研究をもち、特定の領域では米欧を上回り、また、伍してきた。一方で、実用化につながった研究が少なく、最近は、欧米の製薬企業の我が国の研究拠点の閉鎖が相次いだ。過去 15 年、大型ライフサイエンス研究が推進され、トランスレーショナル研究へも重点的支援が行われ、最近は、臨床開発における制度上の問題の是正なども行われつつある。しかし、十分な効果を上げているとは言い難い。その理由の 1 つとして、シーズの産出・育成・上市までを一貫して目配りする、責任と権限とをもった専門家組織がなかったことがあげられる。真に波及効果が大きな基礎研究を選定・遂行し、優良なシーズを適確に選択して次の段階に進め、ボトルネックとなっている制度を改革していく体制が必要である。同時に、画期的な診断・創薬の標的は研究者の自由な発想から生まれるものであり、がん特定領域研究の終了により今後シーズ

が減少する懸念もある。これらの点から、ボトムアップ研究・トップダウン研究・制度の改良・事業の実施など、国家としての投資比率を策定し、それぞれの中での具体的投資先を選定する適確なポートフォリオの策定が重要である。

個別の研究分野でも何点か特筆すべき傾向が認められる。がんゲノム解析は、予期しなかった遺伝子の突然変異、即ち、新しい治療標的を同定しつつあるが、我が国の関与はあまり目立っていない。その中で、第一三共がロシュと共同開発した皮膚がん治療薬「ゼルボラフ（Zelboraf、一般名：Vemurafenib）」が、BRAF V600E 変異を有する転移性悪性黒色腫の治療薬として、2011 年 8 月、米国食品医薬品局（FDA）に承認され、2012 年 2 月、欧州でも承認を取得した。また 2011 年 4 月、国立がん研究センターと東大の研究チームが世界で最初の肝臓がん全ゲノム解析結果を発表した。コホート研究にもゲノム情報が導入されつつあり、遺伝子と環境の複合による疾患発症に関して新しい情報が得られる時代に入りつつある。我が国でもゲノムコホートが開始されつつあるが、研究支援の方法の改良、倫理的問題や法的問題等への速やかな取り組みにより効率的に推進し、成果は適時に国民に還元される体制の整備が必要である。イメージング、放射線治療の分野では、我が国のシーズと我が国企業がもつ小型化・省エネなどの強みを結びつける工夫が必要である。その中で、2011 年 9 月、京都大学医学部附属病院、同 12 月には先端医療センター（兵庫県神戸市）にて、追尾照射機能搭載の放射線治療装置による治療が開始された。国産の装置が臨床応用に入った事は、日本の技術力の高さを示しており、今後の実績や更なる開発研究に注目したい。治療開発分野では、ペプチドワクチンについてはその有用性の有無を明らかにする臨床試験が、2011 年から年間 12 億円を超える研究費により開始されている。この他にも重点投資により有用性を早期に見極めるべきプロジェクトがあると考えられ、重要性・適時性を考慮した選定が重要である。

2.2.5.2　中綱目ごとの比較

（1）発がん【遺伝子変異導入の分子機構、染色体動態異常と発がん、がんゲノム、がんエピゲノム、がん遺伝子・がん抑制遺伝子機能異常、感染・免疫・炎症】

（1-1）がんゲノム

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	ゲノムワイド関連解析（GWAS）による疾患罹病性遺伝子探索は理研・東大医科研ゲノムセンターから世界初の成果が報告され、本領域研究の世界的潮流の嚆矢となった。がん GWAS 研究でも、肺非小細胞がん、前立腺がん、東洋人大腸がんにおいて成果が出ている。理研、国立がん研究セ、東大先端研などが日本の代表として創設時より国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）に参加し、肝炎ウイルス関連肝臓がんゲノム解析を担当している。その成果を他の 3 カ国（乳がん、膵がん担当）とともに 2010 年 4 月に公開した。また、がん遺伝子機能解析をもとに EML4-ALK 融合遺伝子を肺非小細胞がんにおいて同定したが druggable なゲノム異常として注目された。現在のところ、がんゲノム解析に対応したバイオリソース・データーベース構築、生命倫理関連のインフラは十分でない。最新型第 2 世代シークエンサー（HiSeq2000）は 2010 年に 3 台（理研 1 台、国がんセ 2 台）が導入された。がんシステムバイオロジー研究も着手されたばかりの状態といえ、がん領域の情報科学分野の人材育成も開始されているが、実働員数は十分とは言えない。エピゲノム解析に関しては、基礎的研究レベルの蓄積は大きいものの、大規模解析は開始されていない。
	技術開発水準	○	→	大阪大学産業科学研究所でナノ電極を用いた電流計測により核酸塩基分子種を 1 分子単位で識別できる次々世代シークエンサーへの応用技術が開発されている。国内では精密高速並列型シークエンサーを用いたデジタルトランスクリプトーム、キメラ解析、配列解析、メチロームなどの解析技術の標準化が進められるも、それらの基本は米国等国外企業の開発されたデバイスを応用したものである。がんゲノム解析のみならずゲノム情報に基づく個別化医療は目前であり、国民皆保険をベースにした我が国医療で蓄積される高品質バイオリソース・データベースの構築とネットワーク化は本領域の基礎生命科学・応用技術開発などの発展・推進させる上で喫緊の課題である。
	産業技術力	○	→	がんゲノム研究ツール、特に精密高速並列型シークエンサーのような次世代型シーケンサー装置や解析ソフトなどの産業化技術の開発は取り組まれているが必ずしも米国を凌駕するほどには進んでいない。過去 10 年以上にわたり核酸マイクロアレイ技術開発に対する国家レベルでの支援事業などが比較的積極的に進められた経緯もあるが、国際的に流布するほどの産業技術力に成熟していない。がんゲノム研究領域における産学官連携の緊密な研究実施体制が組まれるべきであり、そのためのインフラ整備とリーダーシップは焦眉の急の課題である。

米国	研究水準	◎	↗	がんゲノムシークエンス解析、がんゲノム機能解析、がんエピゲノム解析、がん分子標的治療約解析、がん薬理遺伝学解析など、さらに、第 3、第 4 世代シークエンス技術開発、大量情報処理システムと当該研究者育成など、いずれにおいてもトップの研究水準である。2004 年から英国、中国とともに開始した 1000 ドルゲノムプロジェクトはシークエンス解析装置開発を急速に促進させた。2008 年 4 月に 10 カ国（カナダ、中国、フランス、インド、日本、英国、米国、オーストラリア、欧州委員会、シンガポール）の参加で 発足した ICGC は、高精度シークエンス解析解、病理診断・解析技術の共通基準の設定、データの公開、がんゲノム解析方法やサンプル・データの品質管理・データベース構築・個人情報保護といったがんゲノム解析研究の国際標準となるルール策定を牽引している。2005 年 12 月 13 日、NIH の NCI と米国立ヒトゲノム研究所（NHGRI）はがんゲノム包括研究プログラムの The Cancer Genome Atlas(TCGA) パイロット・プロジェクトを経て 2009 年より本格的に推進、種々のがん腫のゲノム解析を実施して「パスウェイマッピング」に成功し、がん分子パスウェイの同定やがん治療の標的分子となるドライバー変異などを見出している。また本 TCGA プロジェクトでネットワーク型研究の重要性が示された。がんエピゲノムについても、TCGA の一部として大規模解析を開始している。
	技術開発水準	◎	↗	ゲノム解析に絞った場合でも、次世代型と呼ばれる高速精密シーケンス技術（ロシュの 454、illumina の GA2、ABI の SOLiD）の全てが米国開発。第 3 世代と呼ばれる 1 分子リアルタイム・シークエンシングを実用化した Pacific Biosciences、Post-light シークエンシング法として水素イオン検出による方法を実用化した Ion Torrent Systems など多くのベンチャー企業、民間研究機関・大学が当該領域技術の開発を積極的に推進している。2011 年になり NIH はナノポア技術を基にしたシークエンス技術開発に関して、ボストン大学医用生体工学研究チームは NIH からの 410 万ドル 4 年間を助成したばかり。さらに 2010 年には、がんシステムバイオロジー研究拠点として 11 研究施設を選定し支援している。がんゲノム解析研究プロジェクトと解析技術開発が両輪で推進され、さらにネットワーク型国際研究へと発展させることで、新しく開発された装置の拡販にも密接に連携している。
	産業技術力	◎	↗	上記の技術開発水準で記述したが、ゲノム解析に絞った場合でも、次世代型と呼ばれる高速精密シーケンス技術（ロッシュの 454、illumina の GA2、ABI の SOLiD）の全てが米国開発であり、Pacific Biosciences、Ion Torrent Systems などが第 3 世代シークエンサーを実用化している。多くのベンチャー企業、民間研究機関・大学がその開発を積極的に推進している。基盤技術も、ナノポア、水素イオン検出、DNA 電荷測定、電子顕微鏡などの種々の方法が試みられている。がんゲノム解析研究プロジェクトと解析技術開発が両輪で推進され、さらにネットワーク型国際研究へと発展させることで、新しく開発された装置の拡販にも密接に連携している。また、アリゾナ大学では 1 分子シーケンス技術にカーボンナノチューブの応用を進める。
欧州	研究水準	◎	↗	英国サンガーセンターを中心にがんゲノム解析研究が展開され米国とともに本領域研究のトップを行く。特にがんゲノムシークエンス解析では、種々のがん腫における全ゲノム配列を決定してがん関連遺伝子抽出アルゴリズムの構築とともに、がんドライバー変異候補遺伝子を明らかにしてきた。乳がん、前立腺がんをはじめ幾つかのがん腫を対象に GWAS 解析が実施され成果があげられている。ICGC には欧州連合として参加し、英国（骨軟部腫瘍、乳がん、慢性骨髄異形成性疾患）、フランス（乳がん、アルコール性肝がん、腎がん）、スペイン（慢性リンパ性白血病）、ドイツ（前立腺がん）、イタリア（希少性膵がん）などのがんゲノム解析を担当している。フィンランド、デンマーク、オランダにおいてもがん分子標的治療薬の開発やゲノム機能解析デバイス開発などが推進されている。
	技術開発水準	◎	↗	英国サンガーセンターのゲノム解析技術と関連データベースはトップ水準である。
	産業技術力	◎	↗	がんの遺伝子診断法（乳がん遺伝診断ツール：名称マンマプリント、オランダ）などが、独自にあるいは米国との共同研究を実施しながら開発を進めている。

中国	研究水準	◎	↗	北京ゲノムセンターが拠点となり 2004 年より開始された 1000 人ゲノムプロジェクトに米国、英国とともに参加。また、ICGC に創設時より参加し胃がんのゲノム解析を担当。最新型第 2 世代シークエンサー（HiSeq2000）は 2010 年に 128 台以上が導入され、これにより 1 年間で 11000 人のゲノムシークエンスを可能とする。また当該分野への計算科学者、情報科学分野の人材育成も注力している。いずれも研究レベルは高い。
	技術開発水準	○	↗	中国科学院北京ゲノム研究所と浪潮集団が、国産の第 3 世代遺伝子シークエンサーの開発に着手している。導入された最先端第 2 世代シークエンサーの数からもバイオインフォーマティクス研究者の層は厚い。2010 年 11 月に中国が開発したスーパーコンピューター「天河 1 号」は日本の「京」が完成するまでは世界最速の計算処理能力であった。
	産業技術力	△	→	中国科学院北京ゲノム研究所と浪潮集団は 2009 年 12 月に国産の第 3 世代遺伝子シークエンサーの開発に着手し、1 人の完全な遺伝子配列を解析でき、コストを 1000 ドル前後まで下げることすることを発表した。浪潮集団は「高効率サーバー・メモリー技術国家重点実験室」を拠点とし、国内で唯一、半導体、集積回路、光電子機器設計およびサーバー、メモリー、チップ研究開発能力など多くの分野の技術を備えたメーカーとして知られている。その後の開発状況・進捗の詳細は不明。
韓国	研究水準	○	↗	2009 年、2010 年と続いて韓国人の全ゲノム解析がなされておりゲノム研究の水準は高い。日本など韓国を含むアジア及び隣接国 9 カ国が協力し「アジアン・ゲノム・ロード」プロジェクトは、男女計 918 人のゲノム（全遺伝情報）を約 1 年かけて分析する大規模プロジェクトを推進中。ICGC には参加していない。最新型第 2 世代シークエンサー導入の有無は不明。しかし、2000 床以上の巨大病院を複数擁するためにインフラ整備により大がかりながんゲノム研究の推進が見込める。
	技術開発水準	○	→	韓国人 2 人の全ゲノム解析は実施されたが全般的にがんゲノム解析分野における技術開発水準は高くなってきている。サムスンはゲノムシークエンスにも参入している。
	産業技術力	△	→	韓国政府は、次世代のバイオ産業の中心となる韓国ゲノム研究センターの設立を発表した。今後、がん医薬品開発などを目的としたゲノム研究を推進させる予定。韓国人ゲノム BAC クローンを搭載したアレイ CGH を実用化した実績があり、今後、がん研究領域でも韓国などの会社が、安価なシークエンスサービスを始める可能性あり。サムスン社はゲノムシークエンスにも参入している。
全体コメント：がんゲノム研究においては、ヒトのリファレンス配列が整備されたことから、全ゲノム関連解析（GWAS）によるがん罹病性遺伝子（リスクアレル）探索研究と第 2、第 3 世代シークエンサーを利用したがんゲノム塩基配列解析研究が主流となった。このような状況で、がんゲノム研究の水準を測る指標は以下に要約される。1) 全ゲノムの高速精密解析技術力（装置開発を含む）、2) 次世代高速シークエンサー応用である全ゲノム対象のメチローム、エキソーム、ChIP-seq などの応用技術力、3) がんサンプルの品質管理のためのバイオリソース・データベース構築、4) 大量シークエンス情報解析に対応できる情報科学研究者の養成と実働、5) 大量ゲノム解析情報の析に基づくがんシステム生物学の研究の実施ならびに同領域研究者の育成、6) 生体試料・臨床情報を将来研究に利用可能とする個人情報保護システムや生命倫理インフラの整備、7) 個別化がん医療の実現に対応できる医療人育成（遺伝医学、ゲノム医科学教育）と一般社会への啓発活動、8) 国際がんゲノムコンソーシアムに参加してがんゲノム研究を実施しているか、9) がんゲノム研究の成果としてがん分子標的治療法開発のためのシーズ開発が達成できているか、さらに、10) 第 2 世代シークエンサー保有台数等である。主にこれら 10 項目を指標に「がんゲノム研究の国際比較」を行った。文化や国民性により生命倫理観は異なるが、急速に進むゲノム解析研究成果に基づく先端医療や健康な生活の享受、さらに産業の振興などの面に我が国が後塵を拝することの無いよう「ヒトゲノム・遺伝子解析研究指針」の改正や法整備などのインフラ整備も重要である。また国際ヒトエピゲノムコンソーシアムが発足するなど、エピゲノム解析の国際化・大規模化も進んでおり、我が国の強みを活かした参画が必要である。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] 柴田 龍弘 . ゲノム解析新時代における国際がんゲノム共同研究 . Science Portal Chine 2010 年 5 月 25 日
http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1006genome_biofunctional_analysis/r1006_shibata.html
[2] 国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium: ICGC) http://www.icgc.org/
[3] The Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクト　http://cancergenome.nih.gov
[4] Cancer Genome Atlas Network. Nature 455:1061-1068, 2009.

[5] Nature 464:993-998, 2010.
[6] Wellcome Trust Sanger Institute http://www.sanger.ac.uk/

（1-2）がん遺伝子、がん抑制遺伝子、遺伝子発現異常

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	基礎研究における競争力は部分的には相当に高く保たれてきた。近年にも、がん遺伝子では EML4-ALK 融合遺伝子、C-CBL や ALK 突然変異の発見、p53 で誘導される PHLDA3 がん抑制遺伝子に関する論文等の先駆的研究がみられる。一方で、近年注目を集めているノンコーディング RNA 研究においては、肺がんの let-7 異常の発見や、p53 によるマイクロ RNA 生成過程の制御などの先駆的報告もあるが、米国における急速な進展をキャッチアップできていない。また、高速シークエンサーを用いたゲノムワイド関連解析による変異探索等においても、骨髄異形成症候群におけるスプライシングに関わる遺伝子群の変異の発見などの先端的な成果もあるが、欧米や中国の積極的で集約的な取り組みに比して非常に見劣りする。網羅的発現解析研究については、当初の出遅れをある程度はキャッチアップし、プロテオーム関連データベースの充実は進んだが、とくに米国に比して疾患原因の探索など実用化を意識した研究は大きく遅れている。また、バイオインフォマティクス分野の立ち遅れが目立つ。
	技術開発水準	○	→	がん遺伝子、がん抑制遺伝子を含む基盤的な研究を支える資源や解析機器等の開発に関して、我が国で独自に開発された原理は殆どないが、一部には例えば高速シークエンサーの米国企業との共同開発などの事例もみられる。我が国の企業から報告される基盤的な研究論文の学術的な質と量は、総じて欧米のビッグファーマ等に比してかなり劣る。また、欧米特に米国に比して我が国では、産学協同開発への取り組みが大学側も企業側も不十分であり、更なる政策的・戦略的支援による誘導・拡充が必要であろう。
	産業技術力	○	→	我が国はがん遺伝子産物に対する分子標的薬の創薬開発において相当に遅れをとってきた。部分的には、例えば我が国の研究者が発見した EM4-ALK 融合がん遺伝子の阻害剤開発においてクリゾチニブで先行するファイザーを追って、我が国でも最近中外製薬が AF802 の臨床試験に入ったりしている。また、米国のバイオベンチャー企業やそれが発展した製薬会社の買収によるパイプラインの獲得も行われているが、これは裏を返せば我が国の産学共同開発やバイオベンチャー育成の立ち遅れの表出ともいえる。
米国	研究水準	◎	→	がん遺伝子、がん抑制遺伝子に関する論文発表は、とくにハイインパクトジャーナルになるほど圧倒的な数と質を誇っており、分子標的薬開発或いは耐性克服へ向けた基盤的な研究も順調に進みつつある。また、がん幹細胞やマイクロ RNA 等のノンコーディング RNA に関する比較的新しい研究領域においても、がん遺伝子等の役割解明に端緒を切るような研究の多くは米国発であり、十分な研究資源と支援を背景に当面その優位は変わらないであろう。基礎的研究のみならず、疾患原因の探索や臨床応用を目指したトランスレーショナル研究も、共同研究体制作りへの国家的な研究支援もあって大きくリードをしている。また、1000 人ゲノムプロジェクトや国際がんゲノムコンソーシアムなどを主導し、着々と将来へ向けた基盤構築に成果を上げつつある。
	技術開発水準	◎	↗	ライフサイエンス関連の研究を支える基盤的な資源の整備や解析機器の開発などの様々な分野で、極めて活発な技術開発が進められている。例えば、パーソナルゲノム時代の到来が間近となりつつあるが、それを支える高速シークエンサーの分野もほぼ完全に掌握している。また、プロテオミクス解析に必須なソフトウェアやイメージング質量分析手法・機器の開発も他の地域をリードしている。
	産業技術力	◎	→	アカデミア中心の基盤となる研究、その有用性・実用化へ向けた研究開発を進めるベンチャー企業、その技術を提携或いは企業買収によって取り込み世界的規模で製品化するメガファーマなどの大企業が、シームレスにシーズの探索から商品化までを役割分担しつつ開発・上市する体制が構築されている。ごく初期のフェーズに対する官による支援が有効に機能しており、それがさらに民間レベルの投資を呼び込む好循環が構築されている。結果的にライフサイエンス分野に関する圧倒的なリードは当面揺るぎ無いものと考えられる。

欧州	研究水準	◎	→	がん遺伝子、がん抑制遺伝子に関してハイインパクトジャーナルに発表された論文数は、EU 全体でみると日本を相当に上回っている。国別にみるとドイツ、英国、フランスなどを中心に、オランダ、スペイン、イタリア、スウェーデンなどからも重要な知見が報告されている。生体試料中タンパク質の網羅的データベース構築においては、他の地域を牽引する先進的な研究が行われている。
	技術開発水準	○	→	メガファーマによるアカデミアの創薬シーズの取り込みとその発展や、アカデミアの発現解析に関する研究成果のベンチャー企業による臨床応用開発などが見られる。また、従来より方法論的な解析原理・技術に関する先進的研究が進んでおり、例えばプロテオミクス解析に関してはドイツ、スウェーデン、スイスなどが牽引している。
	産業技術力	○	→	メガファーマによるアカデミアの創薬シーズの取り込みなどはみられるが、米国ほど活発ではない。また、プロテオミクスを含む網羅的発現解析に関連し、欧州からは先進的な方法論が多く発信されているが、多くの場合にそのプロダクトとしての開発は米国企業が中心に行っている。
中国	研究水準	△	↗	近年基礎的な研究論文数が著しく増加しており、所謂超一流誌へも掲載されるようになってきた。また、米国癌学会誌等への掲載論文数では我が国を上回ろうかという勢いであり、マイクロ RNA など新しい分野に関連した論文が多くみられる。米国・欧州等に積極的に若い研究者を送りだしてトレーニングを積ませてきたこともあり全般的な底上げは確実に進みつつある。北京ゲノムセンターへの大量の高速シークエンサー導入などを含む国家的で旺盛な研究投資と相まって、このまま推移すれば我が国を将来的に抜き去る可能性はほぼ確実と考えられる。また、解析対象（主に臨床試料）の数的な優位性を打ち出したトランスレーショナル研究や一部の血液腫瘍での独自性の高い成果も報告されてきている。
	技術開発水準	△	↗	北京ゲノムセンターでは我が国を遥かに凌駕する最先端の高速シーケンサーが稼働中だが、現状はデータの収集が主眼であって、それを独自に基礎研究や応用研究の進展に結び付けられる状況には至っていない。全般的に独自性の高い基礎研究や技術開発は未だ僅かであり、他の地域を追随する状況にある。
	産業技術力	×	→	現時点では特に目立った競争力の獲得は見られないが、若手研究者の積極的な海外派遣を通じた人材育成や、1000 人ゲノムプロジェクトや国際がんゲノムコンソーシアムへの積極的な参画等の極めて旺盛な国家レベルの研究投資が、将来的な高い産業競争力の構築につながる可能性が予想される。
韓国	研究水準	△	→	がん遺伝子、がん抑制遺伝子に関する基礎的な研究では、高速シークエンサーを用いたがん遺伝子等のゲノムワイドの変異解析等を含めて、特に目立つ成果は上がっておらず、やや停滞気味である。伝統的に生薬成分の化学予防や抗がん作用に関連した研究が行われているが、その面でも特筆すべき成果は見られない。なお、網羅的発現解析に関しては、下等生物のプロテオーム解析研究で成果を上げつつある。
	技術開発水準	△	→	がん遺伝子、がん抑制遺伝子を対象とした企業の研究レベルには、特筆すべきものは見当たらない。発現解析に関わる機器等についても同様である。臨床試験に関しては欧米からの積極的な導入が功を奏しており、我が国よりも早期に導入される事例が多く、我が国の研究者が発見した EML4-ALK 融合遺伝子に対する阻害剤に関する臨床試験もその一例である。
	産業技術力	×	→	アカデミアの研究水準には一定の評価を得ているが、一方でそれらの成果を企業レベルでの創薬開発等へと結び付けるだけの十分な競争力が無い状況には、大きな変化が見られない。また、バイオベンチャーの育成も試みているが、大きな成功例は得られていない。網羅的発現解析に関わる機器等についても、自国での活発な開発は見られない。
全体コメント：我が国のアカデミアにおけるがん遺伝子、がん抑制遺伝子、或いは網羅的発現解析に関する基礎的な研究の現況は、国際的にみて十分に評価するに値する質の高さと論文数を保っているが、依然として米国には大きく水をあけられている。一方で、中国が急速にキャッチアップして迫って来ている状況にあり、十分な競争力を維持するには、さらに戦略的な施策による研究支援・振興が必要とされている。また、産業競争力の向上へ十分に結び付いていない一因は、アカデミアからベンチャー、さらには中堅・大手企業へと、シームレスな連携のもとにシーズを伸ばしていく構造の構築が不十分な点にあり、それを財政的支援の裏打ちのもとに戦略的に構築していくことが重要であろう。				

（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）　トレンド　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（1-3）感染、免疫、炎症

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	発がん研究の感染・免疫・炎症分野において日本は比較的高い水準を保っている。日本は論文数では上位にあるものの被引用数では依然として米国・欧州に後れを取っている。感染に関して日本に多いピロリ菌、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、C 型肝炎ウイルスでは世界をリードする研究がある。新規肺がん遺伝子に対しては分子標的薬の有効性が確認されるなど臨床応用へと結びついた成果も認められる。
	技術開発水準	○	→	ヒト型モノクローナル抗体の開発、がんワクチンの開発、分子標的薬の開発など高い技術水準を有している。ヒト抗体産生マウス（KM マウス）・ヒト抗体産生ウシなどの技術が開発されている。臨床応用される抗体が出てきている。しかし、アレイ、高速シーケンス技術は米国に依存した状況であり、日本発の技術は乏しい。
	産業技術力	○	→	モノクローナル抗体、分子標的薬の開発に関しては高い産業技術力を有している。協和発酵キリンが開発した抗 CCR4 抗体は、成人 T 細胞白血病に対して有効であることが臨床第 1 相試験で示され、開発が進んでいる。この CCR4 抗体はフコースを減らし ADCC 活性を高める高 ADCC 活性抗体作製技術によって効果が増強されている。抗 CCR4 抗体は制御性 T リンパ球を抑制するため幅広いがんに対する効果も期待されている。第一三共は、抗 RANKL 完全ヒト抗体をがん骨転移による骨病変の治療薬として申請している。今後は大手製薬企業のみでなく、ベンチャー企業による多様な開発が鍵となるものと予想される。パピローマワクチン開発に関しては欧米に大きく遅れていたが、武田薬品とヒューマンサイエンス財団で契約が成立し、新たなワクチン開発が進んでいることは注目される [1] 。
米国	研究水準	◎	↗	米国における研究水準は大学・公的機関・企業とも高い水準を維持している。論文数、被引用回数全てで他の国々を圧倒している。民主党政権となり研究費も増額されており、研究のアクティビティは増している。特にがん研究への政府負担を 8 年間で倍増する計画は特記すべき事項であろう。また新薬・ワクチンの開発の加速も目標として掲げられている。感染病原体による発がんでは、ほぼ全ての病原体の研究者が揃っており、優れた成果を上げている。トピック性のある研究に注力するだけでなく、個々の研究も大切にしている。米国の研究の幅広さを示しており、その強さの一因である。炎症と発がんに関しても研究が進んでいる。
	技術開発水準	◎	→	大学と企業の密接な連携は大きな特徴であり、高速シークエンサー技術の開発など革新的な技術の多くは米国で開発されている。新たながんウイルスが見いだされたことも、その成果である。がん細胞の全ゲノム配列が決定され、変異を有する pathway が明らかになっている。
	産業技術力	◎	→	ベンチャー企業からメガファーマまで幅広く、かつ強力な開発力を有している。特に革新的な薬剤、治療法は米国発であるものが多い。これまで大学・企業間の密接な連携による部分が大きい。特に米国の特徴である人事流動性が、このダイナミズムに寄与していると考えられる。NS3-4A- セリンプロテアーゼを選択的に阻害するテラプレビルが臨床応用され、優れた効果を上げている、テラプレビルは Vertex と Tibotecn（ベルギー）によって開発された。また日本でも 2011 年 9 月に抗 HCV 薬として承認された。同様の機序を有するボセプレビルはメルク社によって開発され FDA から承認されている。抗体、小分子化合物、ワクチンを含め幅広い開発力を維持している。
欧州	研究水準	○	→	基礎研究のレベルは高く、独自性を持つ研究を行っている。HPV が、がんウイルスであることを初めて報告した zur Hauzen は 2008 年にノーベル医学生理学賞を受賞しているように分野により特に優れた研究成果を上げている。 1 論文当たりの被引用数も日本より上位にある。
	技術開発水準	○	→	英国、フランス、スイスのメガファーマを中心として 、抗体医薬を含めた新規薬剤の開発力は優れている。次世代シークエンサー技術等で顕著なものは認められない。
	産業技術力	○	→	メガファーマを中心に、分子標的薬、抗体薬など産業開発力は優れている。ベルギーにある Tibotec は抗ウイルス剤の開発に特化しており、抗エイズウイルス剤、抗 HCV 薬、抗結核薬等を開発している。

中国	研究水準	△	↗	近年、急速に研究レベルが上昇している。特に政府が海外で活躍する中国人研究者の帰国を促進していることが奏功している。中国政府（中央・地方）が、そのような帰国者に特別な研究費・給与・住居を提供している。1000 Plan（Recruitment Program of Global Experts）[2] というプログラムがあり中国への知的人材のリクルートを促進している。このプログラムに関しては Nature, Science 誌でも取り上げられ注目を集めている。構造生物学で優れた研究成果が出ている。1997 年より The National Basic Research Program (973 Program) により基礎研究の推進を図っており、population and health も重点領域の一つとして取り上げられている [3]。2011 年のラスカー賞を Tu Youyou 博士が抗マラリア薬の開発によって受賞したことは、中国の研究水準の上昇を象徴している [4]。Institute of Biochemistry and Cell Biology (Shanghai) では多くの PI が米国からの帰国者で占められ、高い研究水準を保っている。大学院生は厳選されているが、入学後の寮、生活費は保証されている。この研究所は Cell Research という雑誌を発行しているが、インパクトファクター 9.4 という高い水準を保っている。
	技術開発水準	○	→	まだ技術開発力が未発達な状況であるが、研究レベルの上昇に伴い、今後、急速にあがってくることが予想される。特にメガファーマが研究所を設立して研究開発研究に乗り出しており、将来の発展が予想される。
	産業技術力	○	→	産業レベルは、未だ発展段階にある。特に国内企業の産業技術力は高くない。しかし、研究レベルが上昇するにつれ発展してくることが予想される。
韓国	研究水準	○	→	韓国の研究レベルは徐々に上がってきており、時にソウル大学等の有名大学での研究レベルは高い。特記すべき事項としてサムスンがアジア最大規模の「サムスンがんセンター」を設立しサムスン生命科学研究所と臨床医学研究所を併設して研究を行っていることが挙げられる。
	技術開発水準	△	→	現在は注目すべき成果は上がっていない。今後の発展は予想される。
	産業技術力	△	→	臨床治験を行う病院が整備されたが、その後の発展は著しくない。企業レベルの開発でも特記すべき成果は乏しい。
全体コメント：米国の優位的状況は揺るがないが、日本も優れた研究成果を上げている。新薬開発では、がん領域が注目されており、日本も抗体医薬、がんワクチンで成果を上げているが、米国には差を付けられている。政府の強力なリーダーシップにより、中国の研究レベル向上は今後急速に加速し、それに伴い技術開発力、産業技術力が向上されると予想される。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　http://www.takeda.co.jp/press/article_38916.html
[2]　http://www.1000plan.org/
[3]　http://www.973.gov.cn/English/Index.aspx
[4]　http://www.laskerfoundation.org/awards/2011clinical.htm

（2）がん細胞の特性【がん細胞の増殖・死、がん細胞の分化・極性、がん細胞の接着・運動、がん細胞と間質の相互作用、がん細胞と血管・リンパ管新生】

（2-1）細胞内シグナル異常

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	細胞内シグナル伝達研究において、日本は比較的高い研究水準を誇っている。特に固形腫瘍ではまれと思われていた融合型がん遺伝子に関しては、EML4-ALK 融合がん遺伝子の発見 [1] などで世界をリードしている。この研究は、米国食品医薬品局（FDA）が 2011 年 8 月にファイザーが開発していた ALK 阻害剤 Xalkori（一般名 Crizotinib）を承認するという形で、既に臨床応用が始まっており、大きな成果を挙げている。このように国際的にも認知されている大きな研究成果が幾つかあり、日本は論文数では上位にあるものの、被引用数では依然として米国・欧州に後れを取っている。ETS ファミリーと Raf との融合型がん遺伝子との融合がん遺伝子 [2] が米国ミシガン大学から報告されるとともに、最近では大腸がんから VTI1A と TCF7L2 の融合遺伝子 [3] が米国 Dana-Farber がん研究所から報告されるなど、米国・欧州からの追い上げにさらされている。
	技術開発水準	○	↘	糖鎖制御による高機能抗体医薬（ NK 細胞などの免疫細胞による高 ADCC 活性抗体作製技術。本技術を用いることで、抗体が保有する糖鎖の中のフコースを欠失させ免疫細胞との親和性を強化する：抗 CCR4 抗体など）の開発や分子標的薬剤の開発（次世代型 Bcr-ABL 阻害剤）など、特筆すべき技術・薬剤が近年開発され薬剤開発に応用されてはいる。しかし、日本の製薬企業が臨床試験を行なっている薬剤の中には海外のベンチャーなどから導入した薬剤も多く、自社開発品が少なくなっている傾向が続いている。特許出願数では、欧米の研究機関・企業と比較して少なく、絶対量も少ない。また日本のバイオベンチャーからの出願が少なく、大学発ベンチャーが相次いで倒産するなど、その技術開発水準は低下しつつある。
	産業技術力	○	↘	有力な日本発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ぎみである。海外メガファーマ（メルク（万有）、ノバルティス、グラクソスミスクライン、ファイザー）の日本の研究拠点が閉鎖されただけでなく、国内大手の製薬企業も、がん関係の研究開発拠点を海外にシフトさせるなど、日本の製薬産業の空洞化が心配されている。その結果、日本の医薬品の輸入額は増加傾向にあり、2010 年では 1.1 兆円の輸入超過となっている。
米国	研究水準	◎	↗	米国における研究水準は大学・公的機関とも高い水準を維持しており、世界をリードしている。実際に、論文数やそのインパクト共に他の国々を圧倒している。細胞内シグナル伝達研究においても、 基礎研究レベルで明らかになったメラノーマにおける B-Raf 変異を対象に B-Raf 阻害剤が創製され、それがメラノーマ治療に応用されていた。しかしメラノーマ治療薬としての期待とは裏腹に、K-Ras に変異がある場合にはむしろ増悪することが示され、それをリバーストランスレーショナルリサーチとして基礎レベルで再び解析した結果、K-Ras に変異がある場合には B-Raf の抑制により c-Raf が活性化されるといった新たな分子機構が見いだされている。このように基礎と臨床とがうまく融合しながら新たな研究成果が生み出されている。またイレッサなど EGFR-TKI への耐性機構の解析から、これら耐性を克服する薬剤などの開発も進んでいる。
	技術開発水準	◎	→	大学・公的機関と製薬会社・ベンチャー企業の連携が非常に効率よく行なわれており、特にベンチャー企業は新薬や新技術創出の担い手として機能している。大学との共同開発や技術移転により、他の国々を圧倒する多彩な新薬・新技術が開発されている。さらに特許申請も多い。分子標的薬剤の開発の際に必須な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を走っている。
	産業技術力	◎	→	ベンチャー企業からメガファーマまで幅広く、かつ強力な開発力を有している。最近でも、Genentech のグループより、白血病治療薬として開発が進められている Notch 阻害剤に関して、Notch1 選択的に阻害することで副作用が回避できること [4] が報告されている。さらに Her2 の活性化には 2 量体化が重要であるといった基礎的な知見から、Her2 の 2 量体化を阻害するといった新しいコンセプトに基づく抗体医薬 Omnitarg が Genentech により開発されている。また抗体医薬に関しては、カリケアマイシン（ワイスが発見）や DM1（Immunogen）などの化学療法剤やイットリウムなどの放射性物質を抱合した新しい抱合型抗体が開発・臨床応用されており、その奏功率に注目が集まっている。また、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤への耐性化に関与する HGF-Met 経路に対する阻害剤が幾つも開発され、その臨床試験が進んでいる。

欧州	研究水準	◎	→	欧州における研究水準は大学・公的機関・企業とも高い水準にある。欧州全体で米国の半分ほどの論文数がある。被引用回数の多い、独自色の強いインパクトの高い論文が日本に比べ多い。
	技術開発水準	○	→	英国、スイス、ドイツなどに本拠地を置くメガファーマの技術開発水準は非常に高い。しかし新しいコンセプトに基づく薬剤などは、導入品であったりバイオベンチャーを買収して開発する場合も多く、分子標的の多様化に伴う開発リスクの低減に努めている。
	産業技術力	◎	→	メガファーマを中心として、がん分子標的治療薬、抗体医薬などの産業技術力は優れている。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おり、臨床応用までの開発期間が短くなっている。
中国	研究水準	○	↗	近年、急速に研究レベルが上昇している。2000 年に国が「ハイレベルな留学者の帰国奨励に関する意見」を発表し、優秀な人材の帰国に伴う優遇措置がとられた [4]。その後も一貫して帰国に伴う就職斡旋や起業へのサポートが続けられており、「海亀（ハイグェイ）」と呼ばれる留学生の帰国ラッシュが続くことで、国際的な研究交流も盛んになっている。しかし最近ではポストに就けない「海待族」と呼ばれる帰国留学生も出てきている。研究面では、個人ゲノム解析結果が Nature 誌に載るなど、遺伝子解析によるヒト疾患遺伝子の同定が進んでいる。
	技術開発水準	○	↗	メガファーマの多くが日本や韓国から研究所を上海などに移すことで、アジアの中心として中国での研究開発に乗り出しており、将来の発展が予想される。特に疾病関連遺伝子資源の収集プロジェクトも進行している。
	産業技術力	△	↗	国内の産業技術力はまだ高くないため、現時点において目立った成果・製品は見当たらない。一方、既に中国各地に 22 のバイオ産業基地が建設されているだけでなく、海外からの帰国者を含め多くの起業がなされていることから、数年以内に産業技術力レベルの急激な上昇が見込まれる。
韓国	研究水準	○	→	韓国の研究レベルは徐々に上がってきており、Cell 誌などにも韓国発の論文が掲載されている。しかし、あまり目立った成果はあげていない。
	技術開発水準	△	→	現在は日本などに比べ 50% くらいの技術開発水準しかないが [6]、大学や国立研究機関の研究水準は高いため、今後伸びてくる可能性はある。
	産業技術力	△	↗	韓国の製薬企業トップの東亜製薬でさえ 600 億円程度の売り上げしか無く、研究開発費が少ないために産業技術力は非常に弱い。また、欧米のメガファーマの研究所が中国に移転するなど、産業技術力の低下につながる事態も起きている。しかし、韓国政府はバイオ産業に対して資金面・政策面共に支援を行なっており、年 20%ほどの高成長を続けていることから、産業技術力レベルの上昇が見込まれている [6]。
全体コメント：細胞内シグナル伝達の研究水準において、日本は数多くの優れた研究成果を発表しているが、米国・欧州と比較した場合、その差は広がってきている。特に基礎研究で見い出された新規知見を創薬に展開する技術が不足している。基礎研究成果の創薬展開レベルを米国・欧州と日本で比較すると、その差は非常に大きいと言わざるを得ない。これは最近臨床応用されているほとんどのがん分子標的治療薬が日本発でないことにつながっている。中国に関しては、政府の強力な資金面・政策面でのサポートが功を奏し、急激に大学・公的機関・企業の研究・開発水準が上昇している。産業技術力はまだ発展途上であるが、政府より起業サポートがなされていることもあり、今後の産業技術力の上昇が見込まれる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Soda M, et al. Nature 448:561-566, 2007
[2]　Palanisamy N, et al. Nature Medicine 16:793-798, 2010
[3]　Bass AJ,et al. Nature Genetics 43:964-968, 2011.
[4]　Wu Y,et al. Nature 464:1052-1057,2010
[5]　中国総合研究センター
http://www.spc.jst.go.jp/export/sites/default/investigation/investigation_reports/downloads/0904_r_exchange.pdf
[6]　日本貿易振興機構　http://www.jetro.go.jp/jfile/report/07000295/korea_bio.pdf

（2-2）接着、運動、血管、リンパ管【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	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	がんの浸潤や転移の背景となる生物学的基礎研究のレベルは極めて高く、細胞運動、細胞極性などの領域では世界をリードする成果が得られている。とくに細胞接着、細胞運動、タンパク質分解など、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。がん転移の初期のステップに関与する上皮間葉転換（EMT）に関する研究も多く行われているが、量的には欧米と比べると乏しい [1-3]。2011 年に入って、京都大学のグループによって Aes 分子に転移抑制作用があることが報告され [4]、トップレベルの研究室では依然として質の高い研究が推進されている。またがん転移の起源と考えられるがん幹細胞研究においてもインパクトの高い研究が発表されている [5]。血管新生に関わる研究については依然として日本の水準は高い。特にがん幹細胞ニッチと血管の関係が国際的に注目されているが、我が国からはがんの周囲の成熟血管（即ち、血管新生阻害剤に抵抗性）の近傍にがん幹細胞が局在するというデータが発表されている [6]。
	技術開発水準	○	→	特記すべきこととしては、モデルマウスを用いた研究により、ニッチ制御による白血病治療という概念に基づく研究成果が発表された [6,7]。また EMT の阻害剤を取得するためのアッセイ方法が開発され、薬剤取得のための努力が行われている。
	産業技術力	○	→	CTC (circulating tumor cell) 検出を治療、再発、転移のマーカーとして用いるアプローチや、VEGF 抗体による腫瘍内血管新生を阻害する治療研究などがわが国でも始まり、本領域に関与する産業も振興しつつある。しかし、日本が先駆けとなる技術や創薬が育たないことが問題である。その主たる原因としては、本分野のようにまだ応用まで時間がかかり、欧米にも応用実績が少ない領域の研究を産業に変換する役割を担うベンチャー企業の力が弱いことである。ベンチャー企業に対する支援が十分ではないことも大きな問題である。
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、企業を含む研究者の新規参入も多く、マイクロ RNA (miRNA) 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。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。また、Massagué らによって、循環血中に入ったがん細胞が原発巣など好ましいニッチに生着することが示されたこと、そしてがん細胞をひきつける因子が IL-6 と IL-8 であったことは大きな反響を呼んだ [8]。EMT とがん幹細胞の関係についても多くの研究がなされ、転移に関わる分子が具体的に浮かび上がってきている。がん転移の分子機構の詳細は、早ければ 2015 年には解明できるであろうという予想が 2010 年春米国 Weinberg によって示された [2]。血管領域の研究でも米国は他をリードしている。新生血管ではなくて、既存の血管周囲こそがん幹細胞のニッチであるという考え方も米国から提唱されはじめ [9,10]、むしろ新生血管の構築を阻害する血管新生抑制薬はがん幹細胞の活性化を誘導するという創薬に多大なる影響を与える研究結果が発表されてきている [11]。また、血管新生の領域でも miRNA の役割が明らかにされつつある [12]。
	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。がん発生が周辺組織の状況に影響される (確率論的な) 特徴のヒト臨床像を呈するマウス肺がんモデルを、AVEO の研究者らが新たに開発したことは特筆すべきである [13]。また上で述べた Massagué らの論文では、転移を定量化する方法論が紹介されており [8]、今後転移に対する薬剤を開発する際に重要な技術となるであろう。がん転移を抑制できる「miRNA 抑制性化学修飾オリゴヌクレオチド (antagomir)」に関する研究 [14] は将来性がある。並びに血管新生や浸潤・転移の詳細な機構はともかく、極めて実用的な研究として、腫瘍血管に特異的に発現しているインテグリンに着目した薬剤送達法に関する論文 [15] などは着目すべきである。また腫瘍血管のイメージング技術の進歩は著しい [16]。さらに特許申請も多い。
	産業技術力	◎	↗	新薬の臨床開発では世界最先端を担っている。様々な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。また、国外との大規模臨床治験も活発に行っている。米国・産学官コンソーシアムが実施したバイオマーカーと治療を一体化させた乳がんに対する治験 I-SPY2 トライアルは注目に値する [17]。今後バイオマーカーに基づいて薬剤選択を行う方法論が、このような複数の企業と病院、研究機関が協力しておこなう大規模トライアルによって確立していくであろう。がん転移を含め多様な細胞機能を制御するインテグリンの阻害剤として治験中の cilengitide は好成績であるが、がんニッチへの影響を解明する必要があることが指摘されている [18]。

欧州	研究水準	◎	↗	欧州各国の基礎研究レベルの質は米国と肩を並べており、欧州全体を統合すれば数においても米国の概ね 2 倍程度ある [19]。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いのが印象的であり、特に臨床系の学術論文の平均被引用回数は米国を上回っている。miRNA の miR-103/107 は、miRNA プロセシングを担う Dicer に作用して miRNA 生合成を阻害して、EMT 誘導・がん転移に至ることを解明した論文は特筆すべきである [20]。転移を近似できる数学モデルに関する研究も活発である [21,22]。
	技術開発水準	◎	↗	本領域における新たな技術開発という点では、米国に遅れをとっている。しかし大手製薬企業の合併によるメガファーマの誕生により、欧州の製薬企業の創薬に関する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。適確なポートフォリオ管理と国際戦略に裏打ちされ、しばらくは躍進をつづける模様である。スイスのメガファーマ Roche による米国大手バイオ企業 Genentech の買収などはその例である。特筆すべきこととしては、90 年代にプロテアーゼ阻害剤の開発に失敗した欧州製薬企業は、より選択性の高い阻害剤の開発に着手し、再挑戦する構えである。
	産業技術力	◎	→	産業においても、米国にないユニークな技術を売り物にしている。新薬の臨床開発では VEGF(Vascular (Vessel) endothelial grouth factor)、VEGFR などの受容体チロシンキナーゼの低分子阻害剤である Foretinib (GlaxoSmithKline、英国) などが、米国と並ぶ成果を挙げつつある [23]。バイオマーカーの研究と応用に関しても、ユニークで積極的なアプローチが行われている。脳腫瘍では血液脳関門に対処して、アドリアマイシン封入・グルタチオン -PEG 重合体修飾リポソームなどの実用化が進められている (to-BBB Technologies、オランダ)。
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、数においてはアジアでは日本を超えた。がんゲノム解析の価値は浸潤・転移の領域でも極めて大きく、前臨床・臨床の予測に用いられ始めている。中国はこのようなゲノムを含めた網羅的解析に極めて熱心であり、マイクロアレイによる遺伝子発現解析など国際共同研究にも多く参画している [24,25]。
	技術開発水準	△	→	まだオリジナリティーのある技術が開発されているとは言えない。ゲノムや iPS 細胞など他の分野同様、むしろ既存の技術や欧米で開発された技術をスケールアップすることに終始している。
	産業技術力	○	→	多くのグローバルな製薬及びバイオ企業のアジア拠点が上海に結集しつつあり、医学全般における産業技術力が今後急速に高まると考えられる。しかし、転移・血管新生という領域が中国の産業の中に根付くにはまだかなり時間がかかると思われる。
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。特にがんの細胞生物学的研究の質は KAIST[26] を中心に欧米やわが国に肉薄している。しかしがんの転移や微小環境領域においてはモデル動物を用いた研究が必須であり、それらはまだ肩を並べるレベルまでには達していない。血管新生の領域においては、KAIST の Dr. Gou-Young Koh らのグループが国際的に極めて高く評価される研究を持続的に展開しており [27]、産業界にも大きな影響を与えつつある。
	技術開発水準	○	→	がんに関しては、抗体のエンジニアリングがソウル大学を中心に発展しつつあり、生体イメージングや治療への応用が期待されている [28]。
	産業技術力	◎	↗	米国 FDA で認可された薬剤がすぐに使用できるというメリットを生かして、新しい分子標的薬剤の治験が盛んに実施されている。それに伴い、治験の設備が急速に整ってきている。今後がん転移に限らず、血管新生の分野でも欧米で認可された新たな薬剤の臨床応用が、わが国に先行して行われると考えられる。今後、自国開発の薬剤が出現した場合も、蓄積しつつある経験によって、産業への移行はスムースになると予想される。

全体コメント：がん死因の 9 割を占めるがん転移の解析が、今後がん研究の主流になりつつあるという 2009 年の米国での会議のレポートにもあるように [30]、年々具体的な治療標的の同定を目指す仕事が多く発表されてきている。
がん浸潤･転移における科学技術水準や現在行われている研究開発の動向の比較調査をまとめると、2009 年と同様に、米国 (欧州や中国との共同研究を含む) の圧倒的な優位性が示された。一方、量的には遥かに及ばないが、わが国でも質の高い基礎研究が EMT や動物モデルの分野で出始めている。今後、明らかになりつつある転移の分子機構に基づいた創薬や診断ツールの開発が世界規模で行われると考えられ、わが国も①基礎研究の強化、②基礎的データの応用化を仲介するベンチャー企業の強化、③創薬から臨床応用へのリンクの充実、などの方策を早急に検討する必要がある。またわが国単独でこれらの研究と実用化を進めるのではなく、国際共同研究に積極的に参画し、その中で持ち味を生かして貢献を行うべきである。特に上皮間葉転換（EMT)、がん幹細胞という概念ががんの転移に関与していることの証拠が急速に集まりつつあり、これらの分野で一定の業績を上げてきているわが国には大きなチャンスがあると考えられる。EMT やがん幹細胞を標的とした創薬研究は、とりもなおさずがん転移に対する治療研究となり、これらの分野が共に進歩することが必要である。また、米欧主導ながらインド、シンガポールやカタールも参加している国際コンソーシアムによるがんゲノム解析の価値は浸潤・転移の領域でも極めて重要であり、今後中国の役割が注目される。
血管新生の領域に関しても米国が圧倒的な優位性を持つが、血管新生抑制剤の作用について現在多くの議論が展開しており、今後の動向に注目しなければならない。本領域における韓国の進歩、転移のみならず血管新生の領域において miRNA の役割が重要視されつつあることも今回の調査において特記すべき事項である。
がん死因の 9 割を占めるがん転移の分子機構の詳細 [31, 32] は早ければ 2015 年には解明できるという予想が Weinberg によって示された。しかし、これは治療法発見の直前にあることを意味するのではなく、基礎的データに基づく技術開発・産業技術力のさらなる向上に向けた研究投資が今こそ必要であることを意味すると考える。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1] Ikushima H, Miyazono K. Nat Rev Cancer 10:415-424, 2010,:
[2] 丸義朗 監修 . 細胞工学別冊「がん転移：臨床と研究の羅針盤」2010 年 10 月 学研メディカル秀潤社
[3] Mack GS, Marshall A. Nat Biotechnol 28:214-229, 2010.
[4] Sonoshita M, et al. Cancer Cell 19:125-137, 2011.
[5] Shimoto T, et al. Cancer Cell 19:387-400, 2011.
[6] Nagahama Y, et al. Cancer Res 70:1215-1224, 2010.
[7] Saito Y , et al. Nat Biotechnol 28:275-280, 2010.
[8] Naka K, et al. Nature 463:676-680, 2010.
[9] Kim MY, et al. Cell 139:1315-1326, 2009.
[10] Li Z, et al.Cancer Cell 15:501-513, 2009.
[11] Charles N, et al. Cell Stem Cell 6:141-152, 2010.
[12] Pàez-Ribes M, et al. Cancer Cell 15:220-231, 2009.
[13] Anand S, et al. Nat Med 16:909-914, 2010.
[14] Zhou Y, et al. Nat Biotechnol 28:71-78, 2010.
[15] Ma L, et al. Nat Biotechnol 28:341-347, 2010.
[16] Sugahara KN, et al. Science 328:1031-1035, 2010.
[17] Vakoc BJ, et al. Nat Med 15:1219-1223, 2009.
[18] http://www.ispy2.org/
[19] Desgrosellier JS, et al. Nat Rev Cancer 10:9-22, 2010.
[20] Arshall A, et al. Nat Biotechnol 27:789, 2009.
[21] Martello G, et al. Cell 141:1195-1207, 2010,
[22] Klein CA, et al. Nat Rev Cancer 10:156, 2010.
[23] Koscielny S, et al. Nat Rev Cancer 10:156, 2010.

[24] Chechlinska M, et al. Nat Rev Cancer 10:2-3, 2010.
[25] Shi L, et al. Nat Biotechnol 28:827-838, 2010.
[26] Hudson TJ, et al. Nature 464:993-998, 2010.
[27] http://www.ifs.tohoku.ac.jp/liaison/KAIST/KAIST%20Liaison/summary.html
[28] Koh YJ, et al. Cancer Cell 18:171-184, 2010.
[29] http://cri.snu.ac.kr/cri_eng/people05.html
[30] Dolgin E. Nature 461:854-855, 2009.
[31] Chaffer CL, Weinberg RA. Science 331:1559-1564, 2011.
[32] Valastyan S, Weinberg RA. Cell 147:275-292, 2011.

（2-3）がん幹細胞

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	わが国には伝統的に幹細胞研究に強い背景が有り、そこに iPS 細胞の発見が拍車を掛けているため、がん幹細胞としても日本は比較的高い水準を保っている。ただし、日本は論文数では上位にあるものの被引用数では依然として米国・欧州に後れを取っている。関連学会および研究費申請でもがん幹細胞は国内で花形を迎えているが、これは米国に 2-3 年遅れている。学会トピックも欧米成果の蒸し直しが目立ち、わが国独自のシーズの育成、環境整備が必要。
	技術開発水準	○	→	がん幹細胞の概念は欧米から発せられた。がん幹細胞の発見でわが国が先鞭を切れた例は多くない。この点でわが国はがん幹細胞に関して欧米の後を追っている。しかし、iPS 細胞の発見がわが国発であり、これががん幹細胞と関連している報告があるなど、比較的高い水準を保っている領域もある。免疫不全動物等のモデル動物の開発でも比較的高い水準を保っている。がん幹細胞研究開発で欠かせない各種抗体が出てきている。アレイの 90%以上、高速シークエンス技術のほぼ 100%は米国に依存した状況であり、日本発の技術は乏しい。
	産業技術力	○	→	企業におけるがん幹細胞研究は基礎段階である。一方、昨年の JST の報告の中で慢性骨髄性白血病の分子標的治療薬イマチニブの薬剤抵抗性に幹細胞様の関与が示唆されており、今後の基礎から応用研究への早期展開が期待される。
米国	研究水準	◎	↗	米国は過去数十年以上にわたって研究水準は大学・公的機関・企業とも他の国々を圧倒している。数字としては論文数、被引用回数全てで抜きん出ている。連邦政府の国家政策も後押ししてがん幹細胞の研究が推進されている。例えはスタンフォート大学では、カリフォルニア州からの援助による数百億円の規模の幹細胞研究組織の中に乳がん幹細胞の存在を初めて証明した Mickeal Clarke を迎え、がん幹細胞フロクラムを立ち上げている。ハーバート大学では、Cancer Program を設置し、がん幹細胞を主題とした研究組織 を強力にサポートしている。まさに各週の研究予算が一国家レベルであり、米国の研究の深さと幅広さを示している。
	技術開発水準	◎	↗	細胞分離装置の企業パテントはほぼ 100%米国企業がシェアしている。現在注目されている高速シークエンサー技術の開発など革新的な技術の多くは米国で開発されている。がん細胞の全ゲノム配列が決定され変異を有する pathway が明らかになっている。
	産業技術力	◎	→	大学と企業の密接な連携は大きな特徴であり、ベンチャー企業から大企業まで幅広くかつ強力な開発力を誇る原動力にもなっている。特に大学と企業間の流動的な人事がこの傾向を後押ししている。米国 GDP がそのまま研究の生産性に相関しているともいえる。ただし、深刻な雇用不安等、米国経済の見通しが必ずしも明るくないのも事実である。
欧州	研究水準	○	→	がん幹細胞では腸管および皮膚の Lgr ファミリーでは世界をリードする成果を出しているグループがオランダに有る。またスウェーデン等北欧には増殖因子関連の長い研究の歴史が有り、サイエンスという意味では EU 全体で米国に対峙している。研究に対する考え方と事業を推進するシステムを作る巧みさは抜きん出ている感がある。がん幹細胞以前にがんの多様性をウイルス発がんを含めて研究する流れが有り、DNA 損傷応答研究も盛んである。これらはがん幹細胞の概念のパーツを成すものであり欧州の造詣は深い。
	技術開発水準	○	→	伝統的に製薬関係の開発力は優れたものが有る。次世代シークエンサー技術等は米国に遅れをとっており長い目で見た動向が注目されるが、欧州経済の不振も鑑みれば暫くは横ばいが続くかも知れない。
	産業技術力	○	→	大企業を中心として伝統的に製薬関係の開発力は優れたものが有る。抗エイズウイルス剤、抗肝炎ウイルス薬が進んでいる。臨床試験も進んでいる。
中国	研究水準	△	↗	最近数年間の中国の台頭が著しい。幹細胞の先進国は米国であり、日本にも幹細胞に強い研究系譜があるが、中国は米国で成功した中国人を国家戦略として帰国させ自立支援しているので今後の成長が注目される。既に質の高い論文が見いだされている。中国の動向は明らかに経済成長と連動している。中国以外は全般に不況に喘いでおり、研究の活性化も相応であるのが現状である。
	技術開発水準	△	→	技術開発力は未熟であるが、研究水準の上昇に伴い、今後上昇すると予想される。ただし、その伸び代は中国共産党がライフサイエンスの外資系大企業をどのように国益と合致させて扱うかに掛かっており、今後の動向が注目される。
	産業技術力	△	→	技術開発力は未熟であるが今後上昇すると予想される。国家政策と連動する。

韓国	研究水準	○	→	米国に研究の主座を置きつつ際立った成果を出している報告もある。ES やテラトーマでのマイクロ RNA の発現解析は初期から行ってきたが、掘り下げの点で米国の複数のグループに水をあけられた。また再生分野での捏造事件が尾を引いており今後の発展が期待される。
	技術開発水準	△	→	現在のところ際立った研究の多くは米国に研究の主座を置く場合が多い。今後の発展が期待される。
	産業技術力	△	→	GDP 相応の技術開発が行われている。米国依存性はわが国に於ける以上に濃厚である。
全体コメント：米国の優位的状況は揺るがないが、日本も優れた研究成果を上げている。日本のがん幹細胞に関する研究費を見ると、従来の文部科学省科学研究費補助金特定領域研究ではがん幹細胞を対象とする計画研究はなかったが、平成 22 年度になり学術新領域にようやく現れた。これまではがんのバイオロジーに興味を持つ幹細胞学者が個人的に研究を進めていたのが実情である。特にがん幹細胞は臨床に直結したトランスレーショナルリサーチであるため、どの国にも患者比率に応じて開発シーズが存在している。公的資金による強い牽引力のある積極的なグラントサポートが望まれる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（3）がん疫学

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	これまでに、わが国の大規模なコホート研究としては、被爆者を対象とした研究（1958 年開始）、厚生労働省の研究費による研究 (1965 年開始と 1990 年開始)、文部科学省の研究費による研究（1988 年開始、2005 年開始）、環境省の研究費による研究（1983 年）がある。また、オーダーメイド医療実現化プロジェクトにおいても追跡調査が実施されている。日本では、参加者からの遺伝子解析についての明示の同意が解析には必要との立場をとっているため、研究使用同意がある血液検体が保存されていても遺伝子多型研究への使用が困難な状況にある。一方、他の国ではコホート研究での保存血液を用いた遺伝子多型研究が実施されており、成果が次々と発表されている。大規模コホート研究として遺伝子解析の同意がとられているものとしては、2003 年開始のオーダーメイド医療実現化プロジェクト（登録数約 200,000 人）[1] と 2005 年に開始された日本多施設共同コホート研究（登録数約 70,000 人、現在も登録中）[2] とがある。また、国立がんセンターを中心とした研究グループが保健所を基盤とした 100,000 人を目標にした登録の準備に着手した。これらのコホート研究を統合する準備も行われている。更に、内閣府による新規コホートの立ち上げの準備が始まっている。遺伝子解析が同意項目に含まれたコホート研究から成果が得られるまでにはしばらく時間が必要である。
	技術開発水準			コホート研究の実施経験をもつ企業はない。
	産業技術力			コホート研究からの成果を商品化する企業活動はない。
米国	研究水準	◎	→	米国では、Nurses’Health Study をはじめとするいくつかの大規模コホート研究が検体を保管している。追跡調査も進んでいることから、生活習慣および血液検体を用いて遺伝子解析を含む種々の検討が実施されている（例えば [3]）。生体試料を保管するいくつかの大規模既存コホート研究があり、新たに大規模コホート研究を開始する必要性は米国においては高くない。
	技術開発水準			コホート研究の実施経験をもつ企業に関する情報はない。
	産業技術力			コホート研究からの成果を商品化する企業活動に関する情報はない。
欧州	研究水準	◎	↗	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) は、1993 年に開始された 10 カ国（デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシア、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、ノルウェー、英国）、23 か所のセンターが協力する研究である。1998 年までに 48 万人のデータと 39 万人の血液検体を収集した。本コホート研究は収穫期にあり、遺伝子多型研究が報告されている（例えば [4]）。また、UK Biobank は疾病予防、診断、治療のために検体を収集し、目標の 50 万人の登録を最近達成した [5]。
	技術開発水準			アイスランドにて遺伝子型と疾病リスクに関する関連の探索を行うための研究を実施していた deCODE genetics は 2009 年 11 月に破産をした。営利を目的としたゲノム研究は採算の合わないものであることが示唆された [6]。
	産業技術力			コホート研究からの成果を商品化する企業活動に関する情報はない。
中国	研究水準	○	↗	米国国立がん研究所（NCI）の協力のもとに、食道がんの多発地域 Linxian で 1985 年に開始された約 30,000 人に対するサプリメントの介入試験参加者を追跡し、遺伝子多型とがん発生および死亡との関連を検討した [7]。そのほか、Shangxi での子宮がんを中心としたコホート研究（約 30,000 人）、Yunnan での肺がんを中心としたコホート研究（約 9,000 人）があり、上海での Shanghai Women’s Study (1996 年開始、登録数 74,942 人)、Shangahai Men’s Study (2002 年開始、登録数 61,500 人) がある。いずれも血液サンプルを保管している [8]。
	技術開発水準			コホート研究の実施経験をもつ企業に関する情報はない。
	産業技術力			コホート研究からの成果を商品化する企業活動に関する情報はない。

韓国	研究水準	○	↗	Korean Multicenter Cancer Cohort Study (KMCC) は 2005 年までに 19,000 人の募集を完了し、追跡に入っている。がん登録および死亡診断書から 2008 年までに約 2,000 人の死亡を確認されている。成果は報告されつつある（例えば [9]）。Korean Cancer Prevention Study (KCPS) は、1992-95 年に受診した健診受診者 130 万人のデータを用いて解析している [10]。有用な知見を効率よく産出している。このほかに、ゲノムコホートとして、2001 年に開始された Korean Health Examinees Cohort(KOEX)、Korean Health and Genome Epidemiologic Study (KHGES) がある。
	技術開発水準			コホート研究の実施経験をもつ企業に関する情報はない。
	産業技術力			コホート研究からの成果を商品化する企業活動に関する情報はない。
全体コメント：これまでのコホート研究の役割は、生活習慣と疾病リスクとの関連を探索検証することにあった。しかし、現在の役割は、生活習慣に加え遺伝的素因および生体指標、更にその組み合わせと疾病リスクとの関連を測定することにある。遺伝子型と疾病リスクとの関連を調べるだけであれば症例対照研究のほうが効率的であり、実際、多くのゲノム全域関連研究（GWAS）が症例対照研究で行われている。ゲノム全域についてのシークエンスも疫学研究に応用することが可能となってきたが、疫学研究においては GWAS から得られる知見と本質的な変わりはない。生活習慣は疾病に罹患してからの調査ではバイアスが入りやすく、生体指標は疾病を発生してからの検体での測定では役立たないため、症例対照研究では探索検証できず、コホート研究が必要となる。ただ、コホート研究においては、がんなど発生頻度の低い疾患の検討には多数の対象者を長期に追跡観察しなければならず、また収集された大量の検体の長期保管は、調査票データの保管と異なり、格段に多くの費用と専門的な技術を必要とし、実施は容易ではない。コホート研究では多数の疾患について研究が可能であることから、うまく実施されたコホート研究では後に多くの有用な情報を生み出すことができる。このため、各国が積極的に現在取り組んでいる研究戦略の１つである。残念ながら、日本での取り組みは、韓国はもとより、シンガポールやマレーシアより遅れてしまった。遅れた理由は、1) 科研費の単年度経理の少額の競争的資金を用いて専任研究者をおかずに実施すればよいと考えたこと。生体試料を保管する大規模コホート研究の実施には、専従の研究者と職員をもった研究組織を必要とする。2) 煩雑なインフォームドコンセントの確認手順、既存コホート研究の保管検体使用に対する制限、制限の多い追跡調査手順など、過度に観念的な倫理観に基づいた研究実施指針を国が作成し、大規模研究にも適用したこと。3) 個人識別番号がないなど追跡調査を効率的に行うための社会のインフラ整備が遅れていることがあげられる。また、国が医学系大学における衛生学講座 / 公衆衛生講座の数の減少を容認したことにより、コホート研究等の疫学研究に従事する人材が減少すると予想され、このこともわが国にとって不利な環境を作り出している。2005 年に文部科学省中央教育審議会が公衆衛生大学院設置の必要性を答申し（新時代の大学院教育―国際的に魅力ある大学院教育の構築に向けて）、同年、厚生労働省の公衆衛生医師の育成・確保のための環境整備に関する検討会も医育機関における公衆衛生の専門的コース設置を提言しているが、更に実効性のある対策を展開する必要がある。内閣府のコホート研究などの新規コホート研究は、わが国のコホート研究を発展させる好機となるが、大きな成果を生みだすためにはインフラの改善が必須となる。				

（註 1）　現状について　　［◎：非常に進んでいる，　○：進んでいる，　△：遅れている，　×：非常に遅れている］
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
（註 2）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　オーダーメイド医療実現化プロジェクト　http://www.biobankjp.org/index.html
[2]　The J-MICC Study Group. Asian Pac J Cancer Prev 8:317-323, 2007.
[3]　He C, et al. Nat Genet 41:724-728, 2009.
[4]　Eussen SJPM, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19:1328-1340, 2010.
[5]　UK Biobank　http://www.ukbiobank.ac.uk/
[6]　Kaiser J. Science 326:1172, 2009.
[7]　Mahabir S, et al. J Epidemiol Community Health 61: 737-741, 2007.
[8]　Epplein M, et al. Am J Epidemiol 172:397-406, 2010.
[9]　Ko KP, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19:1292-1300, 2010.
[10]　Engels EA, et al. Lancet Oncol 11: 827-834, 2010.

（4）がん診断【がんの個性の分子診断、オーダーメイド医療の新戦略】

（4-1）イメージング

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	多光子顕微鏡、OCT, 光トポグラフィーの技術は高く、世界のリードする位置にあるが、近赤外の多光子顕微鏡開発が欧州でなされており、開発研究を進める必要がある。分子プローブの開発では、光イメージング、PET、マルチモダリティ対応プローブなど研究レベルでは、進捗がみられ、臨床応用が検討されている成果も出始めている。
	技術開発水準	○	→	光イメージングの分野では、機器開発を含め技術開発の進展がみられているが、臨床診断機器や技術の開発では、米国・欧州に圧倒されている様相である。特にマルチモダリティ化に対応した技術開発の遅れが懸念される。また、分子プローブ分野でも、研究成果が実用化に結びついておらず、現在進んでいるプロジェクトの成果が待たれる。
	産業技術力	○	→	マルチモダリティ化では、米国・欧州に溝を開けられた様相である。技術力が販売力を押し上げるところまで至っておらず、また、販売力の弱さが、技術力に似合ったシェアを獲得するに至らないという停滞傾向にあるようだ。小型化や省エネ化、耐久性の追求など、日本独自の技術を生かした新製品開発に期待がもたれる。PET については臨床治験などに利用を促進していくためのレギュレーションの明確化が今後望まれる。
米国	研究水準	◎	↗	分子プローブ開発、マルチモダリティ化に対応した研究が世界をリードしており、研究水準は大学・公的機関・企業とも高い水準を維持している。論文数、被引用回数全てで他の国々を圧倒している。 Stanford University、MD Anderson での研究は、それぞれ基礎医学、臨床研究の牽引役として機能しているとみられる。
	技術開発水準	◎	↗	分子プローブ開発、マルチモダリティ化に対応した技術開発が盛んにおこなわれており、産業界の好調に貢献している。特に PET/SPECT の小型化 , 光イメージングの技術開発が加速しており、その技術を基に、更にマルチモダリティ化を目指した研究が加速化する様相がみられる。
	産業技術力	◎	↗	がん、脳疾患の診断精度が PET/SPECT と CT との複合機で増している事が背景にあり、その技術力に支えられて PET/SPECT 市場が好調である。PET/SPECT 市場で世界一のシェアを誇る米国では、今年 12 月に PET/MRI が米国食品医薬品局（FDA）の承認を得て販売を開始した事で、更に複合機への開発が加速すると思われる。
欧州	研究水準	○	→	米国に続いて基礎研究のレベルは高く、独自性を持つ研究を行っている。スウェーデンのカロリンスカ研究所は世界最大の PET 研究施設を有し、製薬企業との共同研究に積極的である。また、ドイツ・フランスの大学での研究の発展が加速しており、欧州でのイメージング研究をリードしている。その他の欧州諸国では、英国、フランス、イタリア、オランダでの研究がさかんであるが、その他では比較的低いレベルに留まっている。
	技術開発水準	○	→	スウェーデン、ドイツ、英国、フランスを中心として技術開発は優れている。経済の低調を反映して、技術開発の推進に歯止めがかかっているようにみえる。ドイツの Siemens もマルチモダリティ化に対応した技術開発を推進している。
	産業技術力	◎	→	Siemens をはじめとした診断機器の好調を反映して、産業力は高い水準を保っている。しかし、欧州全体では、経済の低調を反映してドイツ以外の国では、沈滞している様相を呈する。PET について臨床治験などに利用を促進していくためのレギュレーションの明確化が徐々に進みつつある。
中国	研究水準	△	↗	経済の好調を反映して、臨床用とならんで研究用のイメージング機器の整備が進んでおり、論文数が増えてきている。研究レベルも徐々に上昇しており、今後もこの傾向は続くと予想される。米国の大学との連携も盛んにおこなわれており、研究水準の急激な上昇の可能性がある。。
	技術開発水準	△	↗	技術開発力は未発達な状況であるが、経済の好調を反映して、海外の機器を導入し研究が盛んにおこなわれているため、今後急速な発展が予想される。
	産業技術力	△	↗	産業レベルは発展段階にある。特に国内企業の産業技術力は高くないが、現在導入が盛んに行われている海外機器の研究が進むにつれ、同等品の開発が進み、安価な製品開発が進む事が予想される。
韓国	研究水準	△	→	一時期国指導で分子イメージング研究が推進されていたが、現在は沈滞している様相である。PET/SPECT 研究は比較的高い水準にあるが、他のモダリティで研究が進んでいない。
	技術開発水準	△	→	特記すべき成果は見られない。既存の機器を用いた臨床研究や基礎医学研究に留まっているような成果しかみられず、技術開発研究に繋がっていないようにみられる。
	産業技術力	△	→	産業に繋がる技術力開発は進んでいない。企業レベルの開発でも特記すべき成果は乏しい。

全体コメント：　米国の優位的状況は今後も続くと思われる。米国・欧州ともに診断機器の産業技術力の高さを背景に、研究も精力的で研究も追従を許さない勢いがある。日本も優れた研究成果を上げてはいるが、産業技術力に繋がる成果となる内容には至っていない。今後も続くマルチモダリティ化に対応した技術開発や分子プローブ開発に力を注ぐ必要があるとともに、産業技術の分野でも本邦独自の技術を駆使した機器開発を推進し、研究レベルを押し上げるくらいに発展することが望まれる。今後、経済力を背景として中国の研究が推進していくことが予想されるため、将来アジアでの優位も危うくなる可能性も小さくない。今年は原子力発電所の事故に伴い、産業全体が影響をうけた。事故から学んだ事を開発研究や産業技術開発に活かす事で好転する事が期待される。その中で、学会が中心となり「モリブデン -99/ テクネチウム -99m 安定供給問題」が、解決に向けて本格的に動き出した。この対応も米国を追従する形となったが、迅速な対応が望まれており、研究開発努力や各界のサポートが必要である。また、日本が欧米に対して遅れている PET イメージングの標準化と品質管理，PET 薬剤製造標準化, PET を活用する臨床試験ネットワークの構築についても、この分野の将来的な研究水準・技術開発水準の向上やグローバルな展開には必要である。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1] 2011 World Molecular Imaging Congress September 7-10, 2011. San Diego, CA
http://www.wmicmeeting.org/home/
[2] Global Nuclear Medicine (Medical Isotopes/Radioisotopes/ Radiopharmaceuticals). Market in PET/SPECT Imaging and Therapy - Competitive Landscape, Current trends and Forecasts (2010 – 2015)
http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/radiopharmaceuticals-market-417.html
[3] Urano Y, et al. Sci Transl Med 3:110-119,2011.
[4] 『我が国のテクネチウム製剤安定供給』に向けてのアクションプラン
http://wwwa.cao.go.jp/oaep/mo-supply/houkokusho.pdf
[5] 第 28 回原子力委員会資料 2-2 号「Mo-99 国内製造の事業化に向けた検討委員会」
http://www.aec.go.jp/jicst/NC/iinkai/teirei/siryo2011/siryo28/siryo2-2.pdf
[6] Imaging Technology News November 23, 2011：PET/MRI enters the U.S. Market (http://www.itnonline.com/article/petmri-enters-us-market-1)

(4-2) ファーマコゲノミクス、がん体質

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	ゲノム研究の水準は高く、世界をリードしている。ヒトゲノム解読の国際共同プロジェクト、国際 HapMap 計画において、著明な国際貢献を果たした。日本人の標準 SNPs データベース（JSNP）、各種疾患患者 30 万人から収集したバイオバンクも整備し、ゲノム医学の研究インフラは国際的水準からみてよく整備されている。さらに、ゲノムワイド解析法 (GWAS) など新しい解析手法の研究も活発である。ファーマコゲノミクス (PGx) 領域においては、日本人やアジア系民族に特有の遺伝子変異と薬剤による治療効果・副作用との研究を活発に進めている。この成果は、薬剤に対する反応性の民族間差異を考察する上で重要な知見として米国などでも注目されている。しかしながら、薬物代謝や薬理学と関連づけた PGx 知識データベースの整備は十分ではない。
	技術開発水準	△	→	基礎研究の水準は高いものの、日本独特の規制が障害となって技術開発や臨床応用に結びついていない。加えて、国を挙げてイノベーションをめざす協力体制が取れておらず、各セクターが個々の技術を有していても、それらがバラバラに活動している状況であるため、国としての産業技術力に結びついていない。その結果、大学や企業等が知を創造することはできても、知的生産に用いる高価な装置はすべて欧米製であり、実用化されたデバイス類も米国から輸入しているのが現状である。
	産業技術力	△	→	新薬開発において PGx 情報を活用することは、いまや世界的潮流であるにもかかわらず、国内産業は動きが鈍い。加えて、PGx の研究成果を個別化投薬へ実用化することでは欧米の後塵を拝している。その主たる要因は、日本政府独自の規制の厳しさと一般国民への啓蒙・教育の遅れにある。PGx を活用した新薬開発、および個人の遺伝背景に基づく個別化投薬法は、医療のあり方を大きく変えうる可能性を有しているものの、日本においては医薬品産業と検査や装置産業の連携は鈍く、融合により新たな産業価値を生み出す動きは遅れている。
米国	研究水準	◎	↗	ゲノム・PGx 研究水準の高さ、関連する領域を含めた総合力、国としての戦略はずば抜けている。NIH が資金提供する "NIH Pharmacogenomics Research Network" によって PGx 臨床研究を推進し、同時に検査デバイスを開発し、医薬品添付文書へ最新情報を盛り込むことによって、国民医療の向上をめざしている。国の公的機関 (NIH、FDA) と大学・製薬企業・検査会社とが有機的に連携し、新たな知を創造するとともに、装置や検査デバイスなどの実用化技術も同時に開発している。官学共同の PGx 知識データベース "Pharm GKB" は、遺伝情報と表現型、薬物代謝、薬理作用、医薬品情報という関連する情報を集約した網羅的データベースであり、研究開発や医療・国民健康に貢献している。さらに、バイオインフォマティクスや Pharmacometrics を駆使したソフトウェア開発でも世界をリードする。加えて、FDA は治験における PGx の活用に関する新ガイドラインを策定中であり、これによって米国の臨床 PGx 研究はさらに発展すると予想される。
	技術開発水準	◎	↗	PGx を活用する個別化投薬と創薬は、ゲノム医学、薬理学、臨床医学、検査機器開発、ソフトウェア開発などを統合した知識集約型複合領域であり、さらには政府による医薬品の承認、医療機関における使用、検査のコスト／ベネフィット・バランスなど社会的な面も含む。米国 FDA は、"Critical Path Initiative" という白書において PGx の活用を謳っており、さらには 2010 年、FDA と NIH の 2 トップが著した論文 [1] において、今後、米国政府は PGx 個別化投薬を国民のために推進すると宣言した。このような政府のリーダーシップによって、製薬産業と検査デバイス開発企業がアライアンスを組み、PGx を活用した治験や医療現場での個別化投薬の実用化をめざした動きが加速している。同時に、カナダ・欧州との連携も進んでいる。
	産業技術力	◎	↗	マイクロアレイ、次世代シーケンサー、高分解能質量分析装置など、現時点で最先端研究を実施するための装置・機器はほとんどすべて米国製である。また、PGx やがんゲノム研究成果から乳がん患者の予後を予測する検査キット (Oncotype DX) や、アバカビルによる重篤副作用リスクを予測する遺伝子検査キットを実用化し、新しい市場を切り開きつつある。高い研究水準から産業価値を生み出す仕組みがうまく機能している。FDA と NIH のリーダーシップによる国家的な PGx 個別化投薬の推進は、薬物治療の効果を高め、副作用リスクを回避しうる新たな投薬パラダイムとして国民医療に利益をもたらすと期待されている。今後登場するがん分子標的薬は、投薬ターゲットを定めるためのバイオマーカー診断法とセットにして同時に開発されることになる。がんゲノム・創薬・診断が戦略的に連携し、新薬、検査キット、デバイス、ソフトウェアなどの知的財産は米国企業の独壇場になる可能性が高く、大きな経済価値をもたらす。

欧州	研究水準	◎	↗	英国、オランダ、ドイツなど欧州における基礎研究の水準は高い。実験的研究 (wet science) のみならず、データ解析 (informatics) にも優れており、総合力は高い。がん領域の臨床研究においては、とくにドイツ、オランダが優れた成果を発表している。アイスランドでは、国家的プロジェクトとして全国民の遺伝情報を利用し、疾病の発病リスク解明や治療法の開発・創薬に役立てる研究を進めており、deCode がそれを担っている。スウェーデンを発信元とする "Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee" は、薬物代謝酵素 CYP の遺伝多型に関する世界標準データベースを提供している。
	技術開発水準	◎	↗	欧州は、グローバル製薬企業が新薬の研究開発にしのぎを削っており、最重要市場が米国であるため、欧州当局のみならず米国 FDA の動向にもきわめて敏感である。それゆえ、FDA の主導による新薬開発における PGx 情報の活用、個別化投薬、創薬への取り組みは米国企業並みに進んでいる。医薬品開発に関しては米国と欧州は一体であり、技術開発水準に関しては差はない。さらに、規制上も技術開発を阻害する要因はない。 とくにドイツ、英国では、公的支援によって創薬基盤の整備が劇的に進展している。
	産業技術力	◎	↗	グローバル・ビッグファーマで代表される製薬業界は米国・欧州が一体となっており、産業技術力に欧米の差はない。一方、オランダの研究者が設立した Agendia は、マイクロアレイを活用して乳がん患者の予後を予測する検査キットを初めて実用化した (MammaPrint)。本社はアムステルダムにあるものの、FDA の承認を得、St. Gallen ガイドラインに取り上げられるなど世界規模で展開している。欧州においては、高い研究水準を背景に、PGx 個別化投薬を産業化するベンチャー企業の出現や、ビッグファーマと検査会社のアライアンスによる新しい付加価値を生み出す基盤技術と環境が整っている。
中国	研究水準	△	↗	北京大学などの拠点において、欧米の優れた研究成果や最新の知識を得ようとする動きは熱心である。しかしながら、その知識は公表論文から得たものであったり、欧米留学生が持ち帰ったものであるため、欧米の後追い模写のレベルにあり、独創的なアイデアに基づく研究成果はほとんど発信されていない。しかしながら、巨大な人口と都市部に集約された医療機能により、臨床試験を短期間で実施する能力を有している。
	技術開発水準	△	→	これまでの中国の医薬品産業には革新的新薬を創成する技術力はなく、欧米・日本で開発された医薬品の同等品（ジェネリック医薬品）を国内で生産・販売することに特化している。ゲノム情報を活用する創薬や個別化投薬技術は知識集約型産業であるため、現状の中国で急速に新たな技術が生まれることは考えにくい。しかしながら、豊富な資金力に裏打ちされた国家政策により創薬研究やバイオ産業への支援が進展しており、近い将来には高い技術力を保有する可能性がある。
	産業技術力	○	→	現在の中国の医薬品産業は、外国製品を国内で安価に模倣・製造することに力点が置かれており、新しい医薬品や装置デバイスを創成する産業技術力は限られている。さらに、知的財産権を守る国際ルールが中国国内で適用されないため、欧米・日本の企業が最先端技術を中国へ導出することに消極的である。医薬品産業技術力がおしなべて高まる要因は少ないが、政府によるリソースの集中化により特定の拠点では高い産業技術力を保有する。
韓国	研究水準	◎	↗	米国と同様に、Korean Pharmacogenomics Research Network (KPGRN) を構築し、政府が資金を提供して、薬剤の効果や副作用を予測する PGx 研究を奨励し、個別化投薬の手法やデバイスの開発研究を活発に行っている。韓国内の主要な医科大学がこぞって PGx 研究に乗り出しており、欧米では得られないアジア系民族特有の遺伝背景と薬剤の効果・副作用に関する研究を実施している。GWAS など最先端の研究手法を駆使し、患者検体のバンキングも整備している。KPGRN 支援により、国際レベルの論文発表が質・量共に急速に向上している。日本人と韓国人は遺伝的にきわめて似ているため、アジア独自の PGx 研究に関しては日本にとって最大のライバルになる。すでに国家主導で、治験・臨床試験を高いレベルで実施できるインフラを整えたこともあり、臨床研究の水準は高い。
	技術開発水準	○	↗	韓国内には内資系の大手製薬企業はないものの、欧米のグローバル・ファーマが韓国に研究開発拠点を置きつつある。欧米の資本と先端技術が韓国の政策およびインフラと融合して、新たな創薬研究拠点になるポテンシャルは高い。政府による治験拠点整備・PGx 研究推進は、医薬品・健康産業の育成を後押ししている。
	産業技術力	△	↗	現時点では、欧米に比べて遅れをとっている。しかしながら、欧米からの技術導入に熱心であり、且つ政府の国策とも相まって、研究成果から知的財産権を獲得することをめざしている。韓国は半導体・電子産業が強いため、グローバルファーマと結びついて、個別化投薬デバイスなど医療・健康領域における新しい産業価値を創造しうる可能性を秘めている。

全体コメント：ファーマコゲノミクス (PGx) を活用する個別化投薬 (Personalized Medicine) あるいはがん診断における予後の推定は、ゲノム医学、薬理学、病理学、臨床医学、新薬開発、検査機器開発、ソフトウェア開発などを統合した知識集約型複合領域であり、さらには政府による医薬品の承認、医療使用における保険適応、検査のコスト／ベネフィット・バランス、倫理面での配慮など社会的な面も含む。したがって、高い研究水準と複数領域の有機的連携、政府主導による国策推進が新たな産業技術を生み出す上で必須である。先頭を行く米国は、政府による明確なリーダーシップと財政支援の下で、着々と新たな分野を切り拓いている。欧州・カナダは米国と一体となって進めており、韓国も米国を追随している。米国主導のこの世界的潮流は、医療における薬物治療の手法を革新的に変革しうるイノベーションであり、それに伴い新たな産業・経済価値を創出すると予想される。日本の研究水準は高く、個々の要素技術に関して国際的に比肩しうるレベルにあるが、個々の技術を統合した総合力としての産業技術力に結びついていない。要素技術だけではアジアなど他国にすぐに追いつかれるため、知識集約型複合産業としてのメディカル・イノベーションが重要であり、なかでも PGx・がん体質診断と個別化投薬パラダイムの構築はただちに臨床応用可能な領域であるため、短期的に実現可能な新産業として期待できる。一方で、わが国独特の規制が阻害要因として存在する。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1]　Hamburg MA, Collins FS. N Engl J Med 363:301-304, 2010

（5）がん治療【がん化機構を基盤とした分子創薬と分子標的治療、遺伝子治療の新戦略、免疫・細胞療法の基盤と応用、ドラッグデリバリーシステムの開発、新しい物理療法の開発】

（5-1）ケミカルバイオロジー

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	日本の化学者が相次いでノーベル賞を受賞していることからも明らかなように、有機化学は日本の強みである。しかし、がん研究に化学の強みを生かす仕組みは不十分であった。最近、公的化合物バンクを整備して創薬を指向する研究者に化合物ライブラリーを配布する仕組みが整ってきた。例えば、東京大学の「生物機能制御化合物ライブラリー機構」や、理研の「天然化合物バンク NPDepo」などが化合物ライブラリーを配布している。また、文科省新学術領域研究で「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」として、がん研究者に化合物ライブラリーを提供している。並行して化合物アレイや遺伝子改変酵母などを用いた独自のハイスループットスクリーニングシステムが開発されており、化合物ライブラリーから発見された生理活性物質についての研究報告が急増している。また次世代タンパク質科学の情報基盤の整備を目的とした「PCI （protein-compound interaction）データベース」の構築が開始された。また、2011 年 4 月には、ライフサイエンス分野のデータベースの統合を目的としたバイオサイエンスデータベースセンター NBDC が JST を拠点に設置された。
	技術開発水準	○	→	国内大手製薬企業は、ゲノム情報の活用を通じて創薬ターゲットの探索力強化を図っており、低分子医薬品からバイオ医薬品の開発へシフトしつつある。各社抗体医薬の開発に注力しており、2008 年には、協和発酵とキリンファーマが合併して抗体医薬の開発に強みを持つ協和発酵キリンが誕生した。国内企業が海外企業と提携または買収してバイオ医薬開発の強化を図っている例も多い（エーザイは米国 Morphotek を買収、武田薬品工業はバイオ医薬のトップ企業である Amgen と提携、中外製薬はロシュグループと提携してゲノム抗体創薬を志向）。また橋渡し研究のより一層の加速を目的として、文科省「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」、NEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発」が開始された。大学・研究機関でシーズを温める段階から企業が主導して事業化を進める段階まで、切れ目のない広範な支援を行っている。さらに、NEDO は本年、新たなバイオ医薬品の低コストでの供給を目的とし、これまで海外に依存していた医療用ウイルスベクターやペプチド、核酸医薬の製造技術開発のための助成を決めた。
	産業技術力	○	→	大手製薬企業ではがん領域を重点疾患領域とし新薬開発を試みているが、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のびていない。薬価制度の改革案として、日本製薬工業協会が「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」を試行的に導入したことで、新薬開発が活発になることを期待する。最近 2,3 年の動きとしては、国内企業ががん治療薬開発に強みをもつ米国バイオ医薬品会社を買収し、がん分野の強化を図る例が見られる（武田薬品工業（Millennium）やエーザイ（MGI ファーマと AkaRx）、第一三共（ArQule との提携））。また各社中国やインドで子会社を設立し、事業拡大を図る。エーザイは 2010 年 3 月、自社創製の天然化合物由来抗がん剤エリブリンの日米欧での承認申請を行った。また、本年 8 月には、第一三共がロシュと共同開発した BRAF 阻害剤ゼルボラフが、BRAF V600E 変異を有する転移性悪性黒色腫の治療薬として米国で承認された。

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整備され、創薬シード探索が行われている。2008 年から NIH やブロード研究所、スクリプス研究所など全米 9 箇所の研究機関を分子ライブラリープローブ創製センター網（MLPCN）と位置付け、イメージングなどを利用したウルトラ HTS が進行中。2010 年度、100 報超の研究成果を報告している。またこれらの研究成果はベンチサイドからベッドサイドに向かいつつあり、S1P1 アゴニストは MLPCN から初めて臨床試験に進んだ化合物として注目を浴びている。バイオインフォマティックスの充実も著しく、「PubChem（8500 万の化合物情報・130 万件の活性情報）」や「ChemBank」といった化合物データベースのみならず、ブロード研究所の「Connectivity Map（約 1,300 種類の低分子化合物について行われた約 7,000 個の遺伝子発現解析）」は新薬発見の有用なツールとして活用されている。Massachusetts General Hospital の Benes らは NCI がんパネルスクリーニングを拡張し、1000 種のがん細胞を用いてがん遺伝子発現解析と薬剤感受性試験を行い、大網羅的なバイオマーカー探索を促進している。Dana-Farber がんセンターが開発した「OncoMap」基盤もまた” personalized medicine” を実現する方法として注目されている。
	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。化合物の生産及び管理は Discovery Partners International にアウトソーシングされている。本年 2 月に発表された米国イノベーション戦略改訂版では国家的優先課題のためのブレイクスルーの触発としてハイリスクハイリターン研究支援、イメージング・バイオインフォマティックス・HTS の加速が謳われている。また米国では大学研究者発のリード化合物の臨床応用開発を NCI の施設や人材を利用して行う Rapid Access to Inotervention Development（RAID）プログラム、その後継である NCI Experimental Therapeeutics（NExT）プログラムを推進してきた。現在、トランスレーショナル研究をさらに加速するため NIH に National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）が設立された。
	産業技術力	◎	→	新薬開発に関して、ファイザーなどのメガファーマは基礎的な探索研究を創薬ベンチャーに委ね、開発研究に主眼をおいている。また、大学や公的研究機関とのパートナーシップを強め、薬品開発のパイプラインの活性化を図っている。分子標的薬開発の最新状況は、ファイザーの ALK 阻害剤クリゾチニブが非小細胞肺がん治療薬として、アストラゼネカの EGFR/VEGFR 阻害剤バンデタニブが甲状腺髄様がん治療薬として、ブリストルマイヤーの CTLA4 阻害剤イピリムマブがメラノーマ治療薬として、ジョンソン＆ジョンソンの CYP17 阻害薬アビラテロンが転移性前立腺がん治療薬として、オニキス・ファーマシューティカル社のプロテアソーム阻害剤カーフィルゾミブが多発性骨髄腫治療薬として相次いで承認された。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州分子生物学研究所 (EMBL) の欧州バイオインフォマティクス研究所 (EBI) は、オープンアクセスの創薬データベース「ChEMBLdb」を公開した。このデータベースは、英ウェルカムトラストからの 470 万ポンドの助成により、ベルギーの Galapagos NV から 2008 年 7 月に移譲されたもの。現在約 120 万個の化合物情報、約 550 万件の活性情報及び約 8600 件の標的蛋白質情報が登録されている。キナーゼに特化した「Kinase SARfari」も公開中。これまで整備してきた小分子化合物データベース「ChEBI」に登録された化合物数は 60 万を超え、蛋白質 - 小分子化合物相互作用の X 線結晶構造データを PDBeChem として追加した。ドイツでは、本年 4 月にマックスプランク協会 (MPG) が理研とシステムズケミカルバイオロジー分野における連携研究センターを設置し、MPG が保有する合成化合物ライブラリーと理研が保有する天然化合物バンクを互いに利用できる環境を整え、大規模なスクリーニングを行っている。
	技術開発水準	◎	→	ドイツでは、創薬研究を促進するためにマックスプランク協会からスピンアウトとした「Lead Discovery Center」へ 2 千万ユーロの支援を行っており、産官学が一体となってイノベーション力の向上を図る。英国政府は 2010 年 4 月、2 億 5 千万ポンドを投資して、「UK Centre for Medical Research and Innovation : UKCMRI」を新設することを発表した。このセンターは英国がん研究所、ウェルカムトラスト、ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン及び医学研究会議（MRC）のパートナーシップによるもので、NHS（国民健康保険制度）とも密接に連携し、創薬研究を展開する。スイスでは、政府ファンドの助成によりスイス連邦工科大学ローザンヌ校 (EPFL) の「Biomolecular Screening Facility (BSF)」において本格的にケミカルゲノミクス研究を行っている。
	産業技術力	◎	→	欧州では大手製薬企業の M&A で業界の再編が進んだ。ロシュ（Genetics）、ノバルティス（Sandoz）、サノフィ・アベンティス（Genzyme）などバイオ医薬に特化した企業の買収が目立つ。各社基礎研究で見いだされた様々な分子標的に対する薬剤を次々と開発している。本年は、ノバルティスの mTOR 阻害剤アフィニトールが進行性膵内分泌腫瘍の治療薬として、サノフィー・アベンティスの微小管作用薬ジェブタナが進行性前立腺がんの 2 次療法薬として EU で承認された。

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、「千人計画」に基づく海外からの人材招致事業（欧米有名大学からの招致。8 月時点で招致実績は 1143 人に上る）により、科学技術大国として存在感が増す。有名科学雑誌への論文投稿数（世界 2 位）や特許出願数（世界 4 位）が急増している。中国では基礎研究の発展のため、中国科学院などに 220 の国家重点実験室（State Key Laboratory）を設置し、厚い研究支援を行っている。生命科学分野は 50 近くの研究室が重点実験室に認定され、ケミカルバイオロジー研究も伝統的な生薬由来化合物や微生物代謝産物を用いた研究が強力に推進されている。本年からスタートした第 12 次 5 カ年計画においては新薬創製が先導的特別プロジェクトとして取り上げられており、ケミカルバイオロジーの認知度が向上している。中国科学院は傘下研究所の微生物資源を統合し、応用微生物研究ネットワーク（RNAM）を設置。豊富なバイオリソースの整備も着々と進んでいる。
	技術開発水準	○	→	国家レベルでのハイテク産業基地に加え、大学発技術型ベンチャーの集積に力を注いでおり、北京大学や清華大学、上海交通大学などの大学サイエンスパークは多くの企業化実績を挙げている。産学連携も強化されつつあり、華北製薬公司が音頭をとって微生物技術イノベーション・新薬創製連盟の発足準備が進んでいる。また浙江大学は UCLA 医学センターと戦略的協力パートナーシップを結び、連合肝臓病センターが此の程設立された。伝統的な漢方薬産業を推進するため国家科学技術部は「漢方薬現代化科学技術産業活動計画」を制定。天士力製薬が開発した復方丹参滴丸が漢方薬として初めて FDA の第二相臨床試験に合格したこともあり、漢方薬の抗がん剤応用も期待される。
	産業技術力	△	→	国内には 5,000 もの製薬企業が存在するが、技術開発規模は大きくなく自主開発薬品は数%である。一方、上海市浦東新区には国内有力製薬企業やバイオベンチャー、海外のメガファーマが誘致され、上海張江薬谷（メディカルバレー）としてバイオテク産業基盤が集積している。創薬開発拠点としての機能を担っているのは中国科学院上海薬物研究所や国家新薬選定センター、上海薬物開発研究センターなどの研究開発機関であり、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 2 月には上海医薬工業研究院など 6 つの国内有名バイオ医薬機関が統合され中国医薬工業研究総院が設立された。6 月現在、127 品目が新規に開発され、内 50 品目は国際臨床試験に登録されている [1]。
韓国	研究水準	○	↗	韓国化学研究所（KRICT）、韓国生命工学研究院（KRIBB）、韓国科学研究院（KIST）などの国家基礎研究施設において、バイオリソース、数十万規模の化合物ライブラリーを整備している。また研究機関のグローバル競争力向上を目指し、世界水準研究センター（WCI）事業が本格化している。KRIBB に併設された「キノーム基盤発がん標的蛋白質・新薬候補物質発掘センター」を始め、「韓国パスツール研究所」を中心に HTS に注力している。本年改訂された科学技術基本計画では新薬開発が重点化されており、巨額の予算（735 億ウォン）を投入された「冒険研究（ハイリスク研究）」支援では、天然有機化合物を基盤としたケミカルバイオロジー研究が多数採択されている。今年 6 月には KRIBB-RIKEN ケミカルバイオロジー連携研究センターが発足した。人的交流・リソース共有が活発化し、微生物源創薬スクリーニングの緊密な共同研究を開始している。
	技術開発水準	△	→	近年、基礎研究分野で成果が上がり始め、良質な人材が育ったことから製薬産業での相乗効果が期待される。サノフィ・アベンティスは 2013 年までに韓国医薬品開発研究支援として 53 億円を投じることを発表した。また韓国はアジアで初めて欧州研究イニシアティブ EUREKA に加盟し、国際競争力の強化に努める。韓国国立がんセンターは 7 月、「抗がん新薬開発事業団」を発足した。同事業団は、国内の産学研で発掘した有望な抗がん新薬候補物質を選別後、Phase2 まで開発を行い、産業界に移転することを事業内容としている。
	産業技術力	△	↗	韓国にある製薬企業は小規模で、韓国の医療用医薬品市場は年約 7,500 億円規模といわれている。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は公認されている約 240 社のうち 15% 程度、開発研究費も 384 億円程度であり産業技術力は十分ではない。ただし、韓国政府が国家戦略として進めているバイオ成長戦略のもと、アプロジェンなどのバイオベンチャーは多くの助成をうけ、バイオ医薬品やジェネリック医薬品の開発を進めている。韓国最大製薬企業の東亞製薬は Meiji Seika ファルマと戦略的提携契約を結び、Her2 阻害剤トラスツズマブのバイオ後続品などの研究開発を進めている。

全体コメント：ケミカルバイオロジーを基盤とした抗がん剤開発の流れは「巨大な化合物ライブラリーの整備→ハイスループットスクリーニングによる評価→オミックス・ケムインフォマティックスに裏打ちされた包括的解析→創薬リードの導出」である。欧米では数百万単位の化合物収集、超高速な網羅的生物活性評価、各種データベースや検索ソフトの実装など当該分野のインフラ整備が国家レベルで進行しており、目覚ましい研究成果が出始めている。また欧米の科学技術政策は、上記研究成果の実用化を目指したトランスレーショナルリサーチの充実へとパラダイムシフトしている。中国・韓国においては日本に比肩する豊富な微生物資源、国策としての十分なフィナンシャルサポートに加え、基盤施設の設立･バイオテク産業の集積･人材育成により研究水準は確実に上がっている。両国の動向は今後注視が必要である。日本はアカデミア部門から優れた研究成果が報告されているものの基礎から臨床への橋渡し研究では確実に欧米に差をつけられている。遅まきながら国内大手製薬会社が再びがん領域に力を入れ始めたこと、アカデミアとの共同研究・研究費サポートを始めたことから、ケミカルバイオロジーの研究成果に基づく今後の新薬開発に期待したい。一方で、ケミカルバイオロジー的発想で開発された分子標的治療薬が、必ずしも期待通りの結果が得られていない例も出てきた。2011 年 2 月 1 日のプレスリリースで、アストラゼネカ社は、米国におけるイレッサ（一般名ゲフィチニブ）の承認申請を取下げることを発表した。イレッサは、肺がんに著効を示すチロシンキナーゼ阻害剤として、日本が世界に先駆けて承認した抗がん剤であるが、重篤な副作用が見られたことと、市販後第Ⅲ相試験で明確な延命効果が得られなかったことから、米国市場から完全に撤退することとなった（我が国では、EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対して使用を禁止することを条件に、使用は継続）。さらに、本年 11 月には FDA が、血管新生阻害薬アバスチン（一般名ベバシズマブ）の乳がんに対する承認を取り消した (大腸がんと肺がんの承認は継続)。アバスチンを使用した患者が、高血圧や心臓発作を誘発する恐れがあるとのこと。いずれの例も、分子標的薬の開発と使用に関して慎重にすべしとの警鐘である。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　http://japanese.pudong.gov.cn/News/News%202011/20110630a.htm

（5-2）分子創薬、分子標的

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↘	HER2(ERBB2)、IL-6、ALK などの治療標的分子の発見をはじめ、これまで一部の分子標的治療の基礎研究レベルは高く維持している。また､がんのエピジェネティクス（DNA メチル化など）研究分野では優越性がある。しかし、International Cancer Genome Consortium (ICGC) に原発性肝がんだけの参加に留まるなど国際的視点からがん研究全体の先進性に関して欧米に遅れをとっている。アカデミアと企業間の人材交流やバイオベンチャーの育成の遅れ、がん特定領域研究（文科省）の終了とその翌年度の基盤がん研究費の欠如など、中国に差を詰められる状況にある。また、臨床研究に関しては、臨床試験の推進ドライブが欧米に遅れをとっているほか、最近では中国や韓国にも追い抜かれた状況にある。がん特定領域で積み上げた人的、技術的インフラを活用すれば、分子マーカー開発を加味したトランスレーショナルリサーチの発展が期待できるが、その条件として臨床検体の国家的共通インフラ整備が必要である。
	技術開発水準	○	→	製薬メーカーの研究者の技術レベルは高いが、国内研究所の閉鎖やバイオベンチャーの減少など技術研究開発の国内レベルの維持は困難になりつつある。また、出願特許数も減少傾向にある。国内資本の大手製薬メーカーは生活習慣病からがん治療薬開発に重点領域を写し、一部の企業は米国のバイオベンチャーを買収するなど、一部の企業はがん治療薬開発（分子標的薬）の秘術開発力を増しつつあるが、これは産業技術力の向上に該当する。国内のアカデミア（大学等）との産学連携は成功例が少なく、アカデミア発のシーズ育成の在り方を見直し国内基礎研究の成果を更に発展させる技術開発力の向上が求められる。
	産業技術力	○	→	製薬までの臨床開発力については日本発の分子標的薬は開発段階を含めて少なく、審査機構（PMDA）や厚労省の問題（審査、承認のスピードや海外の前例主義）、治験施設等の問題もあり、国産の分子標的剤であっても海外から臨床試験が始まる場合がほとんどである。グローバル試験の国内からの発信や、国内先行開発に対する期待は非常に高いが、基盤整備が必要である。一方、生産力に関しては、低分子医薬品は高い技術レベルで生産が可能である。抗体薬に関しては、一部の企業においては、国際的にも高い技術レベルを有するが、欧米に比べ特に商用生産レベルでの技術は遅れており、国内における製造設備も不十分である。総じて、創薬の基盤を米国に移す動きが加速しており、国内での独自の研究成果をグローバルな開発の流れに乗せるかについて社会全体で検討すべき段階に来ている。

米国	研究水準	◎	↗	豊富な研究資金や多く国際的な優れた研究者の存在により、現在も標的分子探索などの創薬研究レベルは世界トップを維持、アカデミアと企業との人材交流が盛んであり、NIH 予算に支えられたアカデミア発シーズ研究の開発、投資家から資金が得やすいバイオテックベンチャー発の研究の企業による臨床開発などの流れが加速しており、欧州が追い上げているものの、今後も分子標的薬の分野ではリーダーとしての地位は揺るがないと考えられる。オバマ大統領の 8 ヵ年がん研究予算倍増計画も将来に亘る優位性を後押ししている。また、腫瘍組織の網羅的分子解析とその結果の公開など、新しい標的分子の探索や分子マーカーの開発などの点において欧州に比して優位な状況にある。臨床研究に関しても複数の臨床研究グループ早く質の高い臨床試験を複数進行させており、欧州と臨床開発の双璧を成している。
	技術開発水準	◎	↗	大手製薬メーカーの研究施設が巨額な資金を投入して分子標的薬の技術開発を行っている。アカデミアとの人事交流が盛んで、世界トップの特許件数を擁するアカデミア発またはバイオテックベンチャー発シーズの技術開発水準はスピードおよび質・量の両面において世界をリードしている。しかし、最近では大手製薬メーカーの研究開発のパイプラインはその多くをバイオテック企業の成果に依存しており、ほとんどの有望なバイオテック企業は大手製薬メーカーに吸収、またはバイオテック企業間の合併により大型化している。このため、バイオテック企業の今後の更なる成長が米国の技術開発水準の継続的発展の鍵を握っている。また、RNAi 等の新しいタイプの薬剤の基礎研究とそのデリバリー技術などの応用研究が臨床評価・応用される制度上の基盤が整備されつつあり、将来の薬剤開発においても諸外国対するアドバンテージを保持している。研究から製造・販売まで業務を委託できる環境が整備されている点や、2000 年以降の欧州企業の米国における研究拠点開設・拡大も、技術開発水準の向上の一因と考えられる。
	産業技術力	◎	↗	臨床開発力に関しては探索的早期試験から検証的後期臨床試験に至るまでのフローが企業から医療機関に定着しており、後期臨床試験を中心とする国際共同治験がアジア、南米、東欧などの新興国に拡大されているものの、臨床開発のリーダーシップは以前として米国がリードしている。企業の開発担当者の多くは MD であり、分子標的剤に対して最適にデザインされた臨床試験を速やかに実施することができるほか、バイオマーカーを含めた先端技術を用いた医薬品開発に対する規制当局（FDA）の積極的な関与がある。総じて、アカデミアの基礎研究、バイオテック企業の革新的な創薬、大手企業の診断を含めた総合的な開発・生産・販売、および行政の医療政策におけるリーダーシップが発揮されて産業全体として活性化している。
欧州	研究水準	◎	↗	各国の公的研究費は米国と比して少ないが、アカデミアは基礎・臨床両面において以前から質の高い論文を数多く発表している。特に、臨床研究に関しては米国とほとんど差がないか、または、それを凌ぐ勢いがある。その背景としては、英国、ドイツ、フランス、スイスなどの欧州先進諸国は常に高い研究水準を維持していること、欧州域内（特に EU 圏）での共同研究が活発に行われていること、国単位ではなく欧州全体の競争力強化に向けた EU 政策などが考えられる。しかし、優秀な若手研究者の米国流出は依然として見られるほか、基礎研究をリードするバイオテック企業は米国に比べると数少ない。
	技術開発水準	◎	↗	大手製薬メーカーのがん領域の研究開発拠点があり、研究レベルとしてはトップレベルにある。一部の新規技術の実際の産業応用への貢献は、むしろ米国より欧州の方が大きい。特許件数は米国に次いで 2 番目に多く、高いレベルのアカデミア発あるいはバイオベンチャー発先端技術が技術開発ステージへ発展しており、米国との差は縮小傾向にある。特許の共同出願状況は、自国内に留まらず、米国などの先進国に加えて中国及び韓国との共同出願の割合が増加しており、国際的な研究開発ネットワークの構築により技術開発レベルの向上を狙ってきた成果が見て取れる。EU レベルでは、官民の協働で医療技術の実用を目指し、戦略的に取り組んでいる。
	産業技術力	◎	↗	米国の優位は変わらないが、欧州大手製薬メーカーは、総売り上げの 15%以上を R&D に投資していることが多く、世界市場における存在感が高まっている。これまで企業の成長を支えてきた低分子医薬品に加え、新たな創薬技術に基づくバイオ医薬品の研究基盤およびパイプラインの強化、個別化医療の実現に向けた診断技術を活用した新薬開発にいち早く取り組んできた成果がでてきている。また、新しい開発品をいち早く臨床評価するための制度や基盤も十分に整備されて、国際共同治験が積極的に行われている。しかし、主要な欧州企業のほとんどが米国に研究拠点を開設し、先端技術の研究成果の一部を米国から獲得していることから、欧州の場としての強さを反映したものとは必ずしもいえないことに留意する必要がある。

中国	研究水準	△	↗	国策として、中国国内の人材育成や、欧米を中心に留学した人材の呼び戻しに加えて、世界の優秀な人材を招聘するなどの政策を推進しており、欧米での基礎および応用分野での研究経験を積んだ優秀な人材の帰国が増加している。このため、研究水準は今後さらに高まっていくものと考えられる。論文数の変化をみると、既に日本に比肩する数を報告しており、特に臨床研究論文数は日本を上回っている。論文数は急増の傾向にあるが臨床組織標本を使った評価がほとんどであり、潜在的能力は高いものの、具体的な研究成果としてはまだ顕在化していない。
	技術開発水準	△	↗	技術開発水準を図る指標として特許件数をみると、中国の特許出願件数は日本企業を含めた大手製薬メーカーにくらべるとまだ隔たりは大きいと考えられるが、いくつかのバイオベンチャーの設立とともに、受託試験会社が増加しており、先端研究のノウハウが蓄積されてきていると考えられる。しかし、特許件数は 2004 年から 2009 年の 5 年間で 2 倍以上に増加している。大手製薬会社研究開発拠点の設立やバイオベンチャーへの投資等による今後の産業技術力の国際競争力上昇は想像に難くない。中国は、研究成果を速やかに産業に結び付けるための政策を打ち出しており、論文数の増加に比べて特許件数の増加は著しい。低分子分野での研究は、欧米由来の技術導入がまだ主流であり、先進国に比して依然として遅れをとっているが、バイオ医薬品など先端技術の研究に対して研究資金や特許申請などの面でさまざまな優遇政策をとってきた成果が出始めている。
	産業技術力	△	↗	大きな成果を上げている中国系製薬メーカーが見当たらないし、現時点では開発力を持った中国企業は顕在化していない。しかし、バイオ医薬品産業は国策として推進するハイテク産業の 1 つとして位置付けられており、外資系企業や研究者が集積する産業特区（ハイテクパーク）の整備を積極的に進めてきた成果がみられている。特に、上海にある長江ハイテクパーク（通称、ファーマバレー）には、欧米の大手製薬メーカーの研究拠点の設立が相次いでおり、各企業が研究拠点の再編を繰り返す中においても、研究開発投資は引き続き増加している。これら企業の研究所と、中国の大学やバイオベンチャーとの共同研究も活発に行われており、技術のスピルオーバー効果が成果に結びついているものと推察される。欧米の大手企業が日本からコストと人材の点で魅力的な中国に研究所を移転したことも注目すべきである。分子標的のバイオ医薬品の国際共同治験も行われており、臨床研究環境は整備されてきている。グローバルで開発・承認される中国企業発の分子標的医薬品は依然として出てきていないものの、国策として保護主義が台頭してきており、中国発の分子標的医薬品の特許が増加していることから、今後、これらが臨床段階に進んでいくものと考えられる。技術レベルの向上が考えられる。
韓国	研究水準	△	→	基礎研究レベルは向上しているものの、がん領域の基礎研究水準は世界から遅れをとっている。また、ここ数年で研究水準は中国よりもランク下になったと考えられる。研究水準の向上に向けてクラスターなどの研究の場の整備を進めている。KOSEF（韓国科学技術財団）を中心として財政的な支援を含む積極的な呼び戻し策を講じると共に、KAIST（韓国科学技術院）など集約的な研究所の設立によって、基礎研究における論文数が増加している。特に、臨床研究に関しては、High-volume center と呼ばれるような大規模ながん専門病院が相次いで立ち上がり、臨床的なエビデンスを創出するための症例エントリーなどは早い傾向にある。ソウル市内研究機関が集中しており、臨床的なエビデンスを創出するための症例エントリーなどは早い傾向にある。国際共同の臨床試験への積極的参加も認められる。これらの機会を通して、研究基盤の増強、研究水準の向上が図られていくものと思われる。総じて、欧米追従型の研究がまだ主流であると思われる。
	技術開発水準	△	↘	特筆すべき技術開発が多くは存在しない。欧米追従型の技術開発がまだ主流であると思われる。特許件数は増加しているものの、絶対数の比較では依然として低い立場にある。医薬品の価格に対して医療経済的な指標が加えられたこともあり医薬品市場としての魅力が低下してきている。外資系企業の関与は相対的に少なく、先端技術の取り込みが遅れてきているものと考えられる。バイオベンチャーについても大きな変化はみられていない。国策として、医薬品研究開発に関する企業誘致を積極的に進めているが、外資系製薬メーカーの撤退が相次いでいる。自国企業としては、現在のところは研究開発型よりもバイオシミラー型企業が多い。こおように新たな技術開発に関しては依然限局的であるが、早期のグローバル臨床開発への参画の機会を通して、今後向上する可能性がある。
	産業技術力	○	→	世界的な成果を上げている製薬メーカーや強い開発力を持った製薬メーカーは今のところ存在しない。国際共同治験数をみると、アジア地域では最も実施件数が多く、日本より安価に臨床試験を実施できることから、臨床試験の場としての魅力は高い。そのほとんどを欧米企業が実施しており、新薬開発の面においては韓国企業の存在感の拡大はみられない。新薬開発の中心は既に販売されている医薬品の塩違いなど改良医薬が中心であり、またバイオ医薬品についてみると、新薬ではなく既存の分子標的薬のバイオシミラーまたはバイオシミラーの研究・開発に注力するなど産業化を優先した動きがみられ、生産力への期待は大きい。

全体コメント：米国、欧州の 2 大拠点地域と他の地域との格差は明らかである。日本は欧米に遅れをとっているほか、中国に猛追されている。韓国はグローバルな臨床開発に力を入れて日本を凌ぐ勢いであるが、基礎研究力や技術開発水準は日本よりが低い。米国ではバイオテクノロジーの盛んな 3 拠点（ボストン、サンフランシスコおよびサンディエゴ）を中心にがん治療薬の創生が行われており、基礎研究を担う地域のアカデミアとの連携に立脚している。産業はすでにグローバル化しており、欧州の大手製薬メーカーはがんの創薬の拠点を米国に配し、日本のメーカーも買収により同様の方向に進んでいる。アジアの有能な研究人材の活用、国内フェーズ I 試験の促進などを行政が推進して、世界に先駆けて革新的な新薬の承認が行えるようにしない限り、地域差は拡大し、国内はさらに空洞化すると思われる。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（5-3）遺伝子治療、免疫療法

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	サイトカインや TLR、制御性 T 細胞などの分野で世界最先端の研究水準を保っている一方、がん免疫療法の臨床応用では、比較的単純な能動免疫法か免疫細胞療法が多い。事業化を見据えた臨床開発においては、がん抗原を標的としたがんペプチドワクチンの開発が盛んであり、企業参画が少ない中、大学を中心としたトランスレーショナルリサーチが進められている。遺伝子治療は、欧米に比べ国の研究資金が圧倒的に少ない中で基礎技術の開発が活発に進められているだけであり、企業参画や臨床試験は遅れている。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は日本発の研究であり、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。
	技術開発水準	○	↗	がんペプチドワクチンについては世界的技術開発水準を有しているが、企業参画が少なく、少数のベンチャー企業が複数の難治性がんを対象に治験を進めている。免疫細胞療法については、臨床研究が盛んな割には事業化が遅れており、企業技術開発水準は米国ほど高くない。トランスレーショナルリサーチの重要性が認識される中で、GMP 準拠のセル・プロセッシング・センターがアカデミアでも整備されてきており、今後免疫細胞療法の技術開発水準が上昇すると期待される。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、技術面では世界最先端の水準を有している。
	産業技術力	△	→	がんペプチドワクチンの産業化が、少数のベンチャー企業によって推進されている。免疫細胞療法については、企業参画の不足と、治験と臨床研究のハードルに大きな差があることから、産業化は欧米に比べ非常に遅れている。遺伝子治療についても、日本の企業は参画に極めて消極的であり、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	◎	↗	がん免疫療法と遺伝子治療のいずれにおいても世界一であり、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、進行がんに対しては十分な効果が得られにくいことから、制御性 T 細胞除去などの担がん生体免疫抑制環境の解除法や、がん細胞認識 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、盛んに新たな展開が図られている。遺伝子治療・ウイルス療法については、増殖型ウイルスを利用したがん治療研究も盛んであり、臨床応用が迅速である。
	技術開発水準	◎	↗	がん免疫療法と遺伝子治療のいずれにおいても、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。遺伝子治療の臨床試験は、その 6 割以上のプロトコルが米国で実施されている。バイオベンチャーが育ちやすい環境と、探索的な臨床試験を実施しやすい国の仕組みに後押しされて、技術開発水準は非常に高い。ウイルスベクターの GMP 製造や品質試験の受託機関・企業なども充実している。
	産業技術力	◎	↗	がん免疫療法と遺伝子治療のいずれにおいても、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。2010 年 4 月に治療抵抗性前立腺がんに対するワクチン Provenge が、がんワクチンとして初めて FDA に認可され、がん免疫療法の産業化に拍車がかかった。2009 年 9 月には、FDA ががんワクチン開発に関する企業向けガイドラインの案を公開し、国としてがん免疫療法開発を支援する姿勢を打ち出している。いわゆるメガファーマを含む多くの企業が米国での臨床試験を精力的に進めており、第Ⅲ相試験まで進んでいるものも少なくない。遺伝子治療についても、多くの企業が米国を舞台に臨床試験を実施しており、すでに 5 つ以上の開発品が第Ⅲ相に進んでいる。

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。欧州では、がんの遺伝子治療の基礎研究水準も高く、特に英国と北欧では、研究成果が比較的速やかに臨床応用に進んでいる。
	技術開発水準	○	→	欧州を拠点とする製薬企業は積極的にがん免疫療法に参画しており、技術開発レベルは高い。GSK などの大企業も MAGE-A3 ペプチドがんワクチンの研究を学術機関と共同で進めている。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、日本より高い。ウイルス療法の分野では、英国発の複数のベンチャー企業が第Ⅲ相臨床試験まで進めており、高い技術開発水準を有している。
	産業技術力	○	↗	腎がんに対するがんワクチン Oncophage がロシアと EU で認可され、がん免疫療法の産業化は盛んになっている。GSK による非小細胞肺がん・悪性黒色腫に対する MAGE-A3 抗原免疫なども、第Ⅲ相臨床試験まで到達している。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。悪性脳腫瘍に対するアデノウイルスベクターを用いた p53 遺伝子治療薬 Cerepro は、欧州医薬品庁（EMA）への承認申請が 2010 年 3 月に取り下げられたものの、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て既に第Ⅲ相試験まで到達しているなど、産業技術力は高い。
中国	研究水準	△	↗	がん免疫療法については、近年まで、ほとんど注目すべき研究は存在しなかったが、国家的戦略による大型研究費の支援もあり、今後研究水準は上がると予想される。遺伝子治療・ウイルス療法については、世界に先駆けて p53 遺伝子治療薬と増殖型遺伝子組換えアデノウイルス薬が認可され、産業化が研究水準より先んじていた感があるが、近年論文発表も増加し、研究水準も上がってきている。
	技術開発水準	△	↗	国家戦略と経済成長を背景にバイオベンチャー企業も育ち、欧米で訓練された研究者が活躍し、ウイルスベクターの GMP 製造施設などインフラも整備されて、技術水準は上昇している。
	産業技術力	○	↗	国家戦略により、バイオベンチャー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初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、バイオ産業に力をつけてきている。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、産業技術力は上昇している。
韓国	研究水準	△	↗	遺伝子治療など一部の研究は高いレベルを保持するが、がん免疫療法の分野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、今後の発展が期待できる。
	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、がん免疫療法の分野では、韓国の企業による技術開発水準は高くないと考えられる。ただし、国と大企業が共同で支援した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、がん免疫療法の分野においては、基礎、臨床ともに、まだ目立ったものはない。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：がん免疫療法において、米国は、アカデミアの研究水準、企業における技術開発水準、産業技術力、全てにおいて世界一である。欧州も研究水準は高く、臨床試験制度改定の影響で臨床開発のスピードが遅くなった時期があったものの、最近のがんワクチンの認可に見られるように、企業の技術開発水準、産業技術力は高い。中国は、国レベルでの大型資金や戦略的拠点形成等で、研究・技術開発ともに上昇傾向にある。韓国は、臨床試験の体制の整備が進んでいるが、がん免疫療法開発は遅れている。日本は、トランスレーショナルリサーチの推進を背景にがんペプチドワクチン等では優れた技術開発水準を有するものの、産業化の面で世界から大きく遅れている。遺伝子治療・ウイルス療法においても、米国は、研究水準、技術開発水準、産業技術力のいずれにおいても、世界の先頭を走っている。欧州も、研究水準の高さを背景に、遺伝子治療薬の承認申請が出されるまでに臨床開発が進んでおり、技術開発水準と産業技術力が高い。中国は、世界に先駆けて遺伝子治療薬とウイルス療法薬を認可し、産業化が研究水準に先んじていたが、研究・技術水準ともに上昇傾向にある。韓国は、臨床試験のインフラ整備に力を注ぎ、遺伝子治療については積極的に他国企業の臨床試験を誘致するなどして産業技術力が向上している。日本は、遺伝子治療の基礎研究水準は高いものの、研究者の数が欧米に比べ圧倒的に少ない。遺伝子組換えウイルスなどの分野では世界最先端的な技術開発水準を有しながら、企業が参画に消極的であることや資金・制度の面などから臨床試験と産業化では世界に大きく遅れをとっている。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（5-4）放射線治療

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	最先端の画像応用治療や粒子線／陽子線治療技術では、比較的高い水準を保っている。画像応用治療や粒子線／陽子線治療では論文数で上位にあるものの、画像応用治療では、米国に大きくリードを許している。粒子線／陽子線治療では、欧州を上回る成果を上げているが、依然として米国に後れを取っている。
	技術開発水準	◎	↗	大学、公的研究機関の研究および、産学連携プロジェクトでの企業の研究が実を結び、技術開発水準は、比較的高いレベルにあると言える。粒子線／陽子線治療でも、施設の増加に伴って技術水準が上昇している。先端研究では本邦独自の研究もおこなわれているが、多くが欧米の医療機器に頼っており、欧米の追従になっている。
	産業技術力	○	→	診断機器の開発が低調であることを背景に、国内の画像応用放射線治療への産業技術力の貢献は限定されている。粒子線／陽子線治療では、高い水準を保っているが、米国・欧州での治療施設の増加により、各国の産業技術力の向上が予想されることから、日本の産業技術力の更なる活性化が必要と思われる。9 月に世界初、国産の追尾照射機能搭載の放射線治療装置が臨床応用に入った事が、本邦の産業技術力の向上に貢献できると期待される。
米国	研究水準	◎	↗	米国における研究水準は大学・医療機関で高い水準にあり、世界をリードしている。 各種の強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）や画像誘導放射線治療（Image-guided radiation therapy、IGRT）, 粒子線 / 陽子線治療においても論文数、被引用回数全てで他の国々を圧倒している。しかし、いずれもこの 5 年間くらいは増加傾向が緩やかになっており、研究が既存の技術検証時期に入っているようにみえる。
	技術開発水準	◎	↗	診断機器の高い技術力に支えられた高精度機器のお陰で、放射線治療の技術も高く、技術開発水準も引き続き高いレベルに保たれている。国の政策も後押しをしており、今後もこの傾向は続くと考えられる。
	産業技術力	◎	↗	高い技術力と政府の還付政策に支えられて、診断機器と同様、放射線治療市場は好調で 2 桁の成長率を示している。今後も欧州・アジアの需要に答えてこの傾向は続くと考えられる。また、活発な技術開発を受けて、上位機種の開発が進んでいるようである。
欧州	研究水準	◎	↗	イタリア、フランス、英国、ドイツで、基盤研究レベルは安定して高い水準を維持しており、各種の IMRT、IGRT, 粒子線 / 陽子線治療において論文数、被引用回数は増加傾向にある。一方で、オランダ、スイス、オーストリアではすこし停滞している傾向がみられる。
	技術開発水準	◎	↗	ドイツを中心に、PET/SPECT の高い技術力を背景に IMRT に適応した技術開発が進んでいる。ドイツ、スイス、オーストリア、イタリア、フランスで粒子線治療施設の建設が進んでおり、今後技術水準の上昇が期待される。特にドイツは、建設中も含め 8 施設を保有することになり世界一の粒子線治療施設保有国となる。
	産業技術力	◎	↗	IGRT、粒子線 / 陽子線治療の高い研究レベルや技術開発水準が産業技術力に繋がっている。今後も好調な診断機器産業での技術力は高いレベルに保たれると期待される。放射線治療に関係する産業も高い技術力を背景に好調で、特に英国では 2 桁の成長が見込まれている。
中国	研究水準	○	↗	好調な経済力を背景に、IMRT 用の機器の整備が進んでおり、並行して研究レベルが上昇してきている。複数の大学や国家研究機関で重粒子線がん治療の導入が検討されており、研究費も拡大傾向にある。論文数も増加傾向にあり、本邦をしのぐ勢いがみられる。
	技術開発水準	△	→	技術開発力は徐々に向上する傾向がみられる。今後研究レベルの上昇に伴い、急速にあがってくることが予想される。特に、重粒子や陽子線治療施設の増加に伴い、技術開発水準も上がってくる事が期待される。
	産業技術力	△	→	産業基盤が構築されておらず、国内企業の産業技術力は高くない。しかし、研究レベルが上昇するにつれ発展してくることが予想される。
韓国	研究水準	○	→	研究レベルは緩やかではあるが上がってきている。 Image-guided therapy、陽子線治療において臨床研究が進んでいる。
	技術開発水準	△	→	Image-guided therapy が進んでおり、技術開発も行われている。今後の発展は予想される。
	産業技術力	△	→	企業レベルの開発で特記すべき成果は乏しい。

全体コメント：研究・臨床レベルでは、高い技術力を維持しているものの、がんの放射線治療は診断機器と深く関連しているため、本邦の診断機器開発のレベル向上が、今後の放射線研究推進や技術力向上のために望まれる。産業が好調な米国においても政府の還付政策等のサポートを受けて、更なる技術開発が行われており、さらに米国に差がつけられる可能性が大きい。中国では、好調な経済を背景に診断・治療機器の導入が精力的になされており、それに伴って、技術開発力、産業技術力の向上が予想される。国産の追尾照射機能搭載の放射線治療装置が臨床応用に入った事は、日本の技術力の高さを示しており、今後の実績や更なる開発研究に注目したい。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Global Radiation Therapy Market: 2010 Edition - Market Research Report On Aarkstore Enterprise
http://www.articlesnatch.com/Article/Global-Radiation-Therapy-Market--2010-Edition---Market-Research-Report-On-Aarkstore-Enterprise/1627920#ixzz169Z3Xjjo
[2]　Comprehensive market research report by Global Industry Analysts, Inc.
http://www.strategyr.com/Radiation_Therapy_Equipment_Market_Report.asp
[3]　日経プレスリリース
http://release.nikkei.co.jp/detail.cfm?relID=291914&lindID=4
[4]　Ozeki T, et al. Jpn J Clin Oncol 41:1241-1243, 2011.

2.2.5.3　注目すべき研究開発の動向

○高速シーケンス技術による網羅的遺伝子変異探索と分子標的の同定

次世代そして次々世代と進み、さらに加速度的に低コスト化と高スループット化の歩みを速める高速シーケンサーの技術開発は、がん細胞における、増幅・欠失・転座等を含む遺伝子変異の全体像をつかむことを可能とした。近い将来には、個々人のがんのゲノムデータを比較的安価に取得することが可能になると予見される。一方、残念ながら我が国の研究体制の整備は欧米や中国に大きく後れをとっている。

これまでに、がんは極めて多数の遺伝子変異をもつ一方で、がんの発生・進展に直接関与するドライバー変異は、それぞれのがんで 15 個以内程度と推測されている。これらの知見の集積は、がんの発生・進展の分子機構解明に基づく分子標的薬の創薬開発或いは、的確な超早期診断や治療経過診断及び有効な分子標的薬の個別的選択や副作用予測と回避など、様々な臨床局面に変革をもたらすものと期待される。

ドライバー変異は多くの場合に、個々人のがんごとに極めて多彩なバリエーションをもって比較的低頻度に検出される。したがって、全てに対して網羅的に分子標的薬を開発することには、コストベネフィット面を含む困難が予見される。一方で、それらの変異は比較的少数のがん関連シグナル伝達パスウェイに、しばしば冗長性をもって生じている。したがって、今後はがんのパーソナルゲノム情報に基づいて、それぞれのがんの死命を決するシグナル伝達パスウェイの同定・診断する手法の開発及び、脱統御パスウェイの制御を目指した分子標的薬の開発が必要と考えられる。

（参考情報）

[1]　Wood LD et al. Science 318:1108-1113, 2007.
[2]　McLendon R, et al. Nature 455:1061-1068, 2008.
[3]　Ding L, et al. Nature 455:1069-1075, 2008.
[4]　Kan Z, et al. Nature 466:869-873, 2010.
[5]　Yachida S, et al. Nature 467:1114-1117, 2010.

○ C 型肝炎ウイルスに対する新規治療薬開発

次世代そして次々世代と進み、さらに加速度的に低コスト化と高スループット化の歩みを速める高速シーケンサーの技術開発は、がん細胞における、増幅・欠失・転座等を含む遺伝子変異の全体像をつかむことを可能とした。近い将来には、個々人のがんのゲノムデータを比較的安価現在、C 型肝炎ウイルスに対する治療は、ペグインターフェロンとリバビリンの併用が主であるがジェノタイプ 1 型は抵抗性であり、治療成績の向上が待ち望まれていた。HCV 治療のために直接作用する抗ウイルス薬の開発は、NS3 プロテアーゼと NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害薬に集中してきた。下遠野らによってサイクロフィリンが C 型肝炎ウイルス複製に関わることが報告され [1]、製薬企業による開発が進んできたが、米国サイネクシス社は新規サイクロフィリン阻害剤を開発し、遺伝子型 1 の成人慢性 C 型肝炎感染患者でウイルス量低下（群平均最大減少 2.2log10）することを報告している [2]。今後、C 型肝炎ウイルスの治療成績の向上に貢献し、引いては肝がんの発症を大きく減少させると期待される。

（参考情報）
[1] Watashi K, et al. Mol Cell 19:111-122, 2005.
[2] Hopkins, S., et al. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010) April 14-18, 2010, Vienna, Austria http://www.kenes.com/easl2010/Orals/140.htm

○ Notch を標的にした新規治療薬開発

Notch 遺伝子は、1917 年に翅に異常のあるショウジョウバエ変異体「notches」より見つかった遺伝子である。Notch タンパク質は 1 回膜貫通型タンパク質であるが、哺乳類では Notch1 ー 4 までの 4 種類あることが知られている。Notch はレセプターとして機能し、そのリガンドとしては、Delta-like 1,3,4 と Jagged 1,2 の合わせて 5 種類が同定されている。Notch シグナルの恒常的活性化は白血病や乳がんなどの増殖に関わるという報告がなされていたが、その発生における役割などからがんの分子標的として注目を集めることは無かった。しかし、Notch シグナルが腫瘍血管新生に関わることが報告されて以来 [1,2]、Notch を標的にした新規治療薬はがん細胞自身の増殖抑制効果だけでなく、血管新生抑制効果も期待され、新たながん分子標的として注目を浴びている。さらに最近の報告では、Notch1 と Notch2 を共に阻害することによる腸への副作用が、Notch1 あるいは Notch2 を選択的に阻害することで回避され、さらに抗 Notch1 抗体でがんの増殖抑制効果と血管新生抑制効果が認められることが報告された [3]。今後の Notch シグナルを標的にした新規治療薬開発が加速するものと期待されている。実際に Merck が開発している MK0752、Roche 社が開発している R4733/RO4929097、Pfizer が開発している PF-03084014 が米国で臨床試験に入っており、その成績に注目が集まっている [4]。

（参考情報）
[1] Noguera-Troise I, et al. Nature 444:1032-1037, 2006.
[2] Ridgway J, et al. Nature 444:1083-1087, 2006.
[3] Wu Y, et al. Nature 464:1052-1057, 2010.
[4] CrinicalTrials.gov　http://clinicaltrials.gov/ct2/home

○がん幹細胞

（1）創薬で注目されるがん幹細胞の標的分子群としては、耐性、ニッチ、低酸素症、代謝調節型受容体（CD13 等）、テロメラーゼ、ヘッジホッグ、Wnt、mTOR、Bmi-1、マイクロ RNA、ALDH1、EpCAM、CD44、NK 細胞等が挙げられるが、腫瘍の種類や病態のより深い理解に伴って今後も増えてくると考えられる。それに相関して特許数も増加するであろう。

（2）miRNA とがん幹細胞の研究が盛りを迎えつつあり、解析プラットフォームの整備によると考えられ、今後 2－3 年は続くと思われる。DDS を含めた miRNA の臨床応用は一定の知見が得られるであろう。miRNA 以外の非コード RNA の関与も単発ではインパクトの高い雑誌に掲載されるが、同定後の機能解析が容易ではないために研究できる施設が限られる。

（3）がん幹細胞と臨床パラメータとの相関は十分な報告がないので今後に期待される。臨床像や腫瘍の微小環境を反映するヒト化マウスの開発も待たれる。顕著な作用を期待で

きる抗がん幹細胞剤の開発の出現が期待されている。その中には既存の薬剤でがん幹細胞に作用することが判った薬剤の見直しが進むこともあろう。

（4）炎症・感染・遺伝子多型等、個々の病態や個人の遺伝子情報にも基づいたがん幹細胞の研究は注目が必要であるがまだ進んでおらず、今後の発展が期待される分野である。遺伝的がん家系を用いたがん幹細胞研究は新しい切り口と思われるがまだ報告が無い。

（5）研究の場として中国の台頭が著しい。幹細胞の先進国は米国であり、日本にも幹細胞に強い研究系譜があるが、中国は米国で成功した中国人を国家戦略として帰国させ自立支援しているので今後の成長が注目される。質が高い論文が見いだされる一方で、真贋が問われかねない平均以下の原稿が少なからず投稿されているのも今の中国の特徴である。中国の動向は明らかに経済成長と連動している。中国以外は全般に不況に喘いでおり、研究の活性化も相応であるのが現状である。

（参考情報）

[1] http://ja.wikipedia.org/wiki/
[2] http://www.gii.co.jp/report/bph107851-cancer-stem-cell.html

○イメージングプローブおよび機器のマルチモダリティ化

4 年ほど前から、イメージングは本格的なマルチモダリティ研究時代に入った。分子プローブ開発が先行しており、それに引きずられる形になっているものの、検出機器のマルチモダリティ化は、昨年より更に加速しているように見受けられる。従来の PET/SPECT/CT に加え、PET/MRI、Photoacoustic imaging (Ultrasound/Fluorescence) に対しての機器開発は関心が高い。このマルチモダリティ化の動きは、この先も続くと思われ、その周辺の研究も加速されてくる事は間違いない。すなわち、マルチモダリティに伴って必要となる画像融合システム（位置合わせや融合表示技術）や小型化・簡易型装置の開発など実用化を視野に入れた開発が急がれている。小型化に適した永久磁石の技術は日本が世界に冠たるもので、小型 MRI 自身も日本の独壇場だったが、イスラエルの ASPECT に続き、英国の MR Solutions も参入し、国産技術は厳しい状況にある。PET/MRI も小型 MRI を重要な基盤技術として利用しており、小型 MRI での敗北が連鎖的な敗北につながることが危惧される。また、分子プローブ（特に光関連）市場が活発化（19% の伸びを見込んでいる会社もある）しており、4 億ドル市場と試算されているが、ここへの参入も出遅れている。また、診断精度が上がった事で好調な PET/SPECT と CT 複合診断機器の市場は、増えると見込まれるがんや脳疾患の診断需要を背景に、年間成長率が 9.4% と見積もられている。年間売り上げも 2010 年の 65 億ドルから 2015 年には 103 億ドルに増加するとされているが、シェアは GE Healthcare、Siemens Healthcare、Philips Healthcare 各社に占められているのが現状で、本邦への影響は期待できない。医療や創薬研究用のイメージング機器開発を土台から支え、小型化、省エネ化、高速化の技術を活かした商品開発を推進する政策が求められていると思われる。

（参考情報）

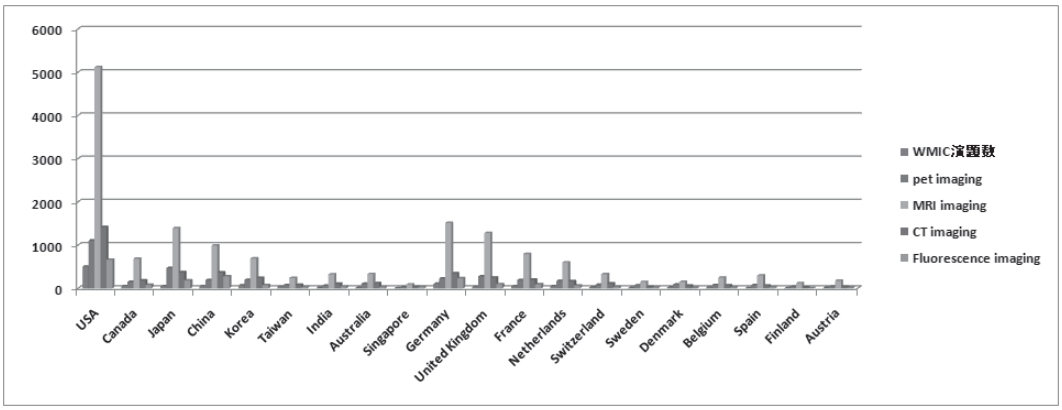
[1] Global Nuclear Imaging Systems / Equipment Market (2011-2016) - PET (Positron Emission Tomography) & SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) Landscape.
http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/pet-market-98.html

[2] Magnetic Resonance Imaging (MRI) Market: Advanced Technologies and Global Forecast (2011–2016).
http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/MRI-advanced-technologies-and-global-market-99.html

[3] NIH News September 26, 2011.
http://www.nih.gov/news/health/sep2011/cc-26.htm

[4] 2011 World Molecular Imaging Congress September 7-10, 2011. San Diego, CA　http://www.wmicmeeting.org/home/

[5] PubMed US National Libray of Medicine, National Institutes of Health
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/



○がんとケミカルバイオロジー

欧米や日本を中心とし、化合物ライブラリーの多様化、スクリーニング技術の向上、そして薬剤の標的を同定する技術の開発の動きが盛んである。化合物ライブラリーの整備について、米国では NIH ロードマップに掲げられた分子ライブラリープローブ創製センター網（MLPCN）が 2008 年 9 月から Production Phase としてスタートしており、有望な抗がん剤リードが次々に報告されている。日本では公的化合物ライブラリーの整備が遅れていたが、近年、理研 [1] や東大 [2] に化合物ライブラリーが整備され、創薬スクリーニングに提供されている。ドイツでは、本年マックスプランク協会が理研との連携研究センターを設置し、双方の化合物ライブラリーを活用した大規模なスクリーニング基盤が整備された。スクリーニング技術の向上もめざましい。化合物アレイは創薬リードの探索のための有効なツールである。米国ブロード研究所やシンガポール大学、理研ではそれぞれ独自の化合物アレイを開発し、ハイスループットスクリーニングを行っている [3]。また、膜タンパク質を標的としたスクリーニング技術として、米国スクリプス研究所は、後方散乱干渉を用いて細胞膜に局在するタンパク質や脂質とリガンドの結合を測定する手法を開発した [4]。X 線結晶構造解析や NMR などのデータを基にした構造生物学的手法による薬剤開発も功を奏している。最近では、X 線結晶構造解析の高解像度データと化合物ライブラリーを活用することにより、メラノーマなど進行度が速いがんの患者の血清に大量に見いだされるオートタキシン (ATX) の作用を生体内で阻害する薬剤が東大などのグループにより開発された [5,6]。取得した抗がん剤リードの標的分子の同定を容易にするプロファイリング技術の開発も国内外で広くなされている。ブロード研究所では、Lamb らが開発した遺伝子発現データベース“Connectivity Map”を Web 上で提供した [7]。およそ 1,300 種類の低分子化合物について行われた約 7,000 個の遺伝子発現解析実験のデータを公開するとともに、ユーザー自身も無料でデータベース解析をすることができ、新薬発見の有用な手段として世界中で活用されはじめている。米国 MIT の Hemann らは、哺乳類細胞に対して RNA 干渉技術を用いることにより薬剤の作用機序を予測する手法を開発した [8]。日本でも、理研で薬剤処理した際の細胞のプロテオーム変動を 2 次元電気泳動法により解析してプロファイリングする手法が開発され、本手法により BNS-22 がトポイソメラーゼ II を阻害することが見出された [9]。今後は、このような基礎研究の成果を新規抗がん剤として実用化していくためのトランスレーショナルリサーチが重要となるだろう。

（参考情報）

[1] http://npd.riken.jp/npd/
[2] http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/21/04/1260290.htm
[3] Wu H, et al. Chem Commun 47:5664-5670, 2011.
[4] Baksh MM, et al. Nat Biotechnol 29:357-360, 2011.
[5] Nishimasu H, et al. Nat Struct Mol Biol 18:205-212, 2011.
[6] 日本分子生物学会（MBSJ）第 11 回春季シンポジウム
[7] http://www.broadinstitute.org/science/projects/connectivity-map/connectivity-map
[8] Jiang H, et al. Nat Chem Biol 7:92-100, 2011.
[9] Kawatani M, et al. Chem Biol 18:743-751, 2011.

○固形腫瘍に対する新しい分子標的薬の開発

ALK 遺伝子異常を有する非小細胞肺がん（全体の約 5％）に対する ALK 阻害薬 (Crizotinib, Pfeizer) は臨床第 I 相試験において 77％の奏効率を示し [1]FDA ではこの結果を持って異例の承認を行う見込みである。悪性黒色腫の多くは BRAF 変異（V600E）によるが、BRAF 阻害薬（PLX-4032, Plexxikon）は 81％の奏効率を示し [2]、現在臨床第 III 相試験が実施されている。PARP1 阻害薬の臨床開発が加速している。PARP1 阻害薬 olaparib=AZD2281（Astrazeneca）は BRCA1 や BRCA2 に変異を有する遺伝性乳がん･卵巣がん家系に生じた腫瘍に高い奏効率を示した [3]。PARP1 阻害薬 BSI-201（BiPar Sciences）はトリプルネガティブ乳がん（乳がん全体の 15％を占める）に対するランダム化第 II 相試験で化学療法との併用効果が示され [4]、現在臨床第 III 相試験が実施されている。悪性黒色腫に対するペプチドワクチンの効果を増強すると期待されて行われた CTLA4 抗体 ipilimumab(Bristol-Myers Squibb、CTLA4 はヘルパー T 細胞不活化抗原）の臨床第 III 相試験において、CTLA4 抗体単独療法が最も優れた効果（全生存期間）を示し，免疫療法に関する新しい分子標的治療として注目されている [5]。

（参考情報）

[1]　Kwak EL, et al. N Engl J Med 363:1693-1703, 2010.
[2]　Flaherty KT, et al. N Engl J Med 363:809-819, 2010.
[3]　Fong PC, et al. N Engl J Med 361:123-134, 2009.
[4]　O'Shaughnessy J, et al. ASCO2009.
[5]　Hodi FS, et al. N Engl J Med 363:711-723, 2010.

○がん免疫療法・遺伝子治療

2010 年 4 月に米国で治療抵抗性前立腺がんに対するワクチン Provenge が、がんワクチンとして初めて FDA に認可されて以来、がん免疫療法の産業開発が一気に加速を始めた [1]。これまで、いわゆるオーダーメイド型の免疫療法は事業化しにくいとされてきたが、高額な費用にもかかわらず高い需要を示すプロベンジの例は、日本を含む製薬業界に大きなインパクトを与えた。腎がんに対するワクチン Oncophage もロシアと EU で承認されており [2]、欧米では、がん免疫療法はエビデンスに基づいたがん治療の選択肢として確立しつつある [3]。がんワクチンの臨床開発においては、動物モデルでの効果がそのまま臨床に反映されるとは限らないことから、探索的な臨床試験における評価が重要であり、従来の化学療法薬開発とは異なる開発戦略が必要となる。臨床効果の評価方法についても、効果が現れるまでに数ヶ月のタイムラグが生じることや、局所免疫反応と腫瘍増悪の画像上の区別が困難であることから、RECIST のような従来の手法に替わって、Immune-related response criteria といった新しい方法が提案されている [4,5]。このような中、米国 FDA はがんワクチン開発に関する企業向けガイドラインの案を早々に公開し、国としてがん免疫療法開発を支援する姿勢を打ち出している [6]。

頭頸部がんを対象にしたアデノウイルスベクターを用いた p53 遺伝子治療薬 Gendicine が中国において早々に医薬品承認を得たものの、2010 年 3 月には悪性脳腫瘍を対象にしたアデノウイルスベクターを用いた tk 遺伝子治療薬 Cerepro の欧州医薬品庁 (EMA) への承認申請が取り下げられ、遺伝子治療薬開発の難しさを再認識させた。世界の遺伝子治療臨床試験は既に 1600 プロトコル以上実施され、その 3 分の 2 ががんを対象としている

ものの、大多数のがん細胞に効率よく遺伝子を分配できるベクターの開発がなお大きなハードルとなっており、現時点では、ごく一部のがん細胞への遺伝子分配でも大きな治療効果を生む可能性がある免疫遺伝子治療の開発が主流となりつつある [7]。一方、治療遺伝子の分配と発現に頼らず、がん細胞選択的に増えることによって、増殖型ウイルスが直接がん細胞を破壊する「ウイルス療法」が注目され、近年臨床開発も飛躍的に増加している。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み、日本でも 2009 年から臨床試験が始まった。アデノウイルスは遺伝子組換えの容易さや扱いやすさから、他のウイルスよりも臨床開発が早く進み、中国では Oncorine (H101) が世界初のウイルス療法薬として認可されたが、殺細胞作用の弱さや免疫反応による治療効果の減弱が明らかになるにつれ下火になり、最近ではより抗腫瘍効果の高い単純ヘルペスウイルスや免疫応答の強いワクシニアウイルス、臨床試験が進む麻疹ウイルスやレオウイルスなどに実用化の期待が高まっている。ウイルス療法が現実味を増すにつれ、遺伝子治療においても遺伝子分配の手段として増殖型ウイルスをベクターとして用いることが試されるようになり、増殖型レトロウイルスをベクターとして用いる自殺遺伝子治療の臨床試験が悪性脳腫瘍を対象に米国で始まった。

（参考情報）

[1] Kantoff PW, et al: N Eng J Med 363:411-422, 2010.
[2] Testori A, et al: J Clin Oncol 26:955-962, 2008.
[3] Cancer vaccine approval could open floodgates. Nat Med 16: 615, 2010.
[4] Ribas A, et al: Clin Cancer Res 15:7116-7118, 2009.
[5] Wolchok JD, et al: Clin Cancer Res 15:7412-7420, 2009.
[6] FDA: Guidance for Industry-Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines.
http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm182443.htm
[7] Gene Therapy Clinical Trials Worldwide.
http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/

○疫学・コホート研究（体制・連携）

コホート研究からの成果を強固にする（統計学的に安定した推計値を得る）ためには、より多数例での解析が必要となる。そのためには、参加者募集時により多くの参加者を登録するとともに、追跡調査が完了しているコホート研究においては、データをあわせて解析することが行われる。国内においては、がんを中心とした 3 つのコホート研究のプール解析 [1]、循環器疾患を中心とした日本動脈硬化予防研究基金統合研究（JALS）[2] などがあり、アジア各国のコホート研究をあわせた解析においては Asia Cohort Consortium[3] が活動をしている。しかし、欧米での規模や進行速度に比べれば遅れをとっている。コホート研究を実施するにあたっては、対象とする疾患の性質、研究の規模、収集する生体試料の種類と量によって、適した研究組織を構築する必要がある。大規模なコホート研究を実施する UK Biobank は、研究を統括する委員会、情報と検体を集めるク

リニック、情報と検体の保管を担当するバンク、死亡や罹患情報などの追跡情報を提供する機関、検体を測定するための企業、および論文作成のための研究者グループを組織し、着実に研究をすすめている [4]。コホート研究実施の効率は、その国における種々の制度に強く影響を受ける。ゲノム研究実施についての過度な手続きは研究を遅延させ、個人を特定する番号の不在や追跡に関する問い合わせへの規制はデータの効率的収集を妨げる。韓国および欧米のコホート研究はこの点についてわが国より有利な立場にあり、わが国の疫学研究者は苦戦を強いられている。なお、コホート研究から有益な成果を得るためには基礎医学者や臨床医学者の参入が不可欠ではあるが、コホート研究の実施自体は疫学者の専門領域であり、疫学者のチームの関与がなければ実施は困難である。

（参考情報）
[1] Katanoda K, et al. J Epidemiol 18:251-264, 2008.
[2] JALS -Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study.　http://jals.gr.jp/index.html
[3] About the Asia Cohort Consortium.
http://www.asiacohort.org/Pages/About.aspx
[4] UK Biobank　http://www.ukbiobank.ac.uk/

○「ファーマコゲノミクス」研究領域に関連する萌芽的動向

個別化投薬 (Personalized Medicine) は、今や世界的潮流となった。個々の患者に対して、より適切な薬剤を選択し適切な量を投与することによって、最大効果を得るとともに副作用を最小限に抑えることは全ての患者の願いである。これまでの個別化投薬は、医師の熟練と勘に基づくアートであったが、近年のゲノム医学の発展によりサイエンスとして確立されつつある。より合理的な個別化投薬法は、個人の薬剤反応性を規定する遺伝子あるいは広義には薬剤反応性バイオマーカーの解明が科学的基盤となって確立しうる。欧米では、がんの遺伝子変異・遺伝子発現検査に基づくがん個性の診断法は次々と臨床に登場している。すでに上市されている乳がん患者の予後予測検査キット (Oncotype DX) は、他のがん腫へも応用され新しい製品が開発されている。また、米国 4 大学の基礎研究成果に基づき、50 種類の遺伝子発現測定によって個々の患者の乳がんサブタイプを診断し且つ治療法選択に活用しうる検査法（PAM50 テスト）が 2011 年 1 月に発売された。このように米国においては、アカデミアにおけるがん体質・ファーマコゲノミクス研究の成果が速やかに新技術・新製品として臨床へ導入され、新たな産業と経済価値を生み出している。

最近とくに注目すべき萌芽的動向は、薬剤による副作用発症リスク因子解明のための網羅的遺伝子解析あるいはゲノムワイド関連解析 (GWAS) である。薬剤による治療効果は根拠となる薬理作用機序が明らかにされているが、一方で副作用は発症メカニズムが不明である場合が多く、リスク集団を同定し予め回避策を取ることが難しい。用量依存的に発現する副作用であれば減量・休薬によって重篤化を防ぐことはできるが、過敏症反応のように用量非依存的に発現する副作用は従来予測不可能であった。例えば、スティーブン・ジョンソン症候群（SJS）は、皮膚・粘膜に重篤な病変が発症する重症型薬疹である。これまで、SJS はどの薬剤でも起こりうる、誰でも発症しうるとされ、発症予測は不可能とされてきた。しかしながら、台湾の研究グループが遺伝子多型研究により SJS 発症と HLA 多型との関係を明らかにして以来、SJS 発症リスク患者背景が解明されつつある。我が国においても、GWAS 手法により HLA-A*3101 保有者はカルバマゼピンによる SJS

発症リスクが高いことが明らかにされ [1]、より安全な投薬に役立っている。さらに次世代シークエンサーを応用する GWAS 手法を、薬剤の副作用関連遺伝子解明に応用する研究も成果を挙げつつある。例えば、2009 年に報告された GWAS 研究 [2] は、ペニシリンによって惹起される薬剤性肝障害のリスク因子として HLA-B*5701 を発見した。薬剤性肝障害もこれまでは発症リスクを予測できない副作用であった。

このように、GWAS 手法は原因・機序が不明な副作用発症の原因遺伝子を特定する上できわめて強力な手法であり、臨床上問題となる重篤副作用を解明する突破口になる可能性が高い。日本は GWAS 研究で世界をリードしており、多因子疾患関連遺伝子の解明に大きな成果を挙げてきた。今後、この手法を薬剤副作用研究に応用することによって、新たな知的価値を創造しうる。

さらに、注目すべき萌芽的動向は、微小環境、エピジェネティクス、プロテオーム、メタボローム研究である。遺伝子多型や遺伝子発現による情報はタンパク質へと翻訳され、さらに細胞内の代謝動態に反映される。その細胞内代謝の総体を掌握するのがメタボローム解析である。さまざまな遺伝子発現情報が生命反応・薬剤応答の実体を司る代謝ネットワークにどのように反映するのかを解明するメタボローム研究を通じて、疾患や薬剤反応の指標となるバイオマーカーの発見につながると期待できる。日本はメタボローム研究、とくにイオン性代謝物の測定技術で世界をリードしており、ここでも新たな知的価値を生み出す潜在力を有している。

（参考情報）

[1]　Ozeki T, et al. Hum Mol Genet 20:1034-1041, 2011.
[2]　Daly AK, et al. Nature Genetics 41:816-819, 2009.

○放射線治療・重粒子線 / 陽子線について

米国・欧州では、放射線治療機器の市場が好調で、この数年間二桁の伸びを示している。米国が世界の 5 割のシェア、欧州が 1/3 のシェアを占めている。それを支えているのは、米国の高度技術の積極的な採用の成果であり、強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）への需要が増えている。これは米国での IMRT の論文数が日本の 25 倍、欧州各国の 10 倍という研究報告数の違いにも表れているといえる。米国での需要の伸びは数年前に比べて減速しているものの、欧州・アジアでの需要は依然として増加している。一方で、米国では画像誘導放射線治療（Image-guided radiation therapy、IGRT）の需要は顕著な増加傾向にあり、呼吸同期 PET と呼吸同期シネ CT を用い、各呼吸位相を合わせて吸収補正をし、3D 逐次近似画像再構成法により、低ノイズ・高分解能を達成した機器が需要に答えている。IMRT で他の国が米国の傾向を後追いしている様にみえることから、今後米国以外でも IGRT の需要が増えると予想される。本邦の IGRT 研究は、米国には及ばないものの、米国、ドイツに次ぐ研究報告をしており、技術レベルは高い。また、重粒子線 / 陽子線による治療が最も高度な放射線治療として注目されており、今後重粒子線 / 陽子線施設の増加に伴い、放射線治療においても重要な役割を果たすと考えられている。日本は米国に次ぐ研究報告があり、重粒子線 / 陽子線治療に置いては世界をリードする技術力があると思われる。今後アジアでの放射線治療機器の需要は 8%程度の増加が見込まれている。本邦では、高い研究水準や技術力が産業技術力に反映されておらず、高い需要が欧米メーカーにとって良い市場となっている。

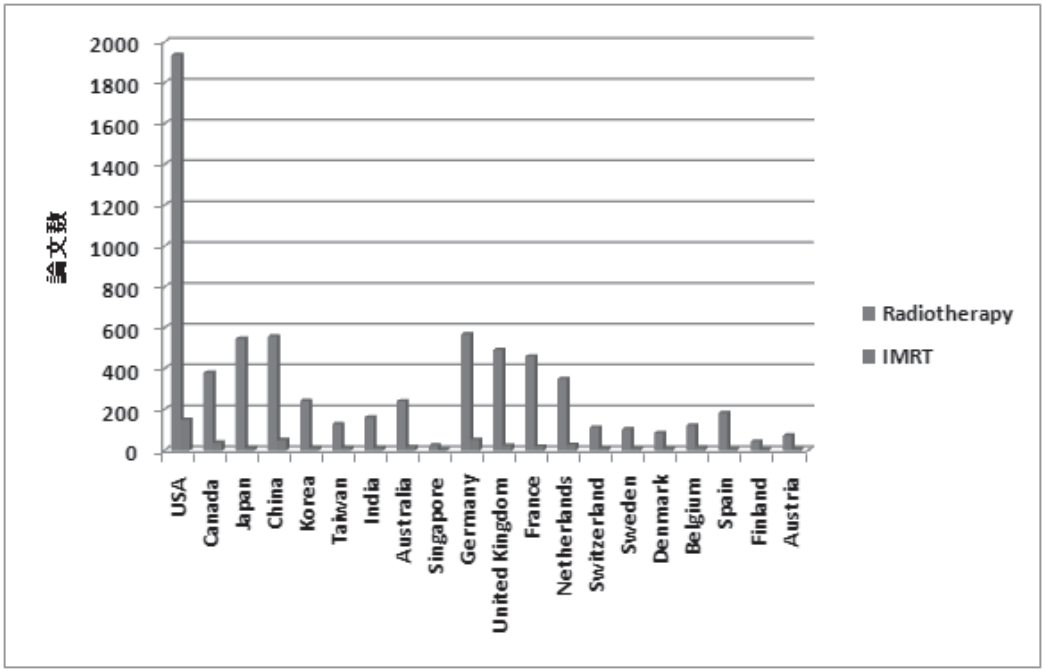
国産の追尾照射機能搭載の放射線治療装置の実用化やそれに続く機器の開発に対するサポート体制の充実より、本邦の技術力の高さを示す機器開発が進んで行く事が望まれる。

（参考情報）

[1] Radiation Therapy Devices - Global Opportunity Assessment, Competitive Landscape and Market Forecasts to 2017.
http://www.researchandmarkets.com/reports/1772946/radiation_therapy_devices_global_opportunity

[2] Comprehensive market research report by Global Industry Analysts, Inc.
http://www.strategyr.com/Radiation_Therapy_Equipment_Market_Report.asp

[3] Ozeki T, et al. Jpn J Clin Oncol 41:1241-1243, 2011.



2011 年の放射線治療研究報告数
PubMed US National Libray of Medicine, National Institutes of Health
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

2.2.6　健康分野

2.2.6.1　概観

ライフサイエンス分野「科学技術・研究開発の国際比較 2011 年版」より、ライフサイエンス分野の国際比較に健康分野が追加された。これは、ライフサイエンス領域におけるイノベーションが強く期待されていることを反映している。進歩の著しい、ゲノム・機能分子、免疫、がん、脳・神経、発生・再生分野等、基礎的な学術領域は、健康研究を通じて画期的な診断・治療法の開発が待たれているといえる。そのため本年は、昨年度に引き続き医療現場技術を中心に以下の 5 つの中綱目について、国際比較を行った。

「先端医療技術」では、先端医療技術分野全体について国際比較を行った。医療現場では、さらなる高性能の診断機器開発が求められている。核磁気、放射線、光学等様々なモダリティーがあるが、内視鏡技術は従来の軟性鏡の開発以来、日本が先駆的な業績をおさめたものが多く、最近もカプセル内視鏡等開発が進められている。放射線、核磁気共鳴、超音波技術等のイメージング技術においても日本の技術力は優れているものの、ニーズに対応した機器の産業化という点では欧米に比較し劣勢に立たされている。

「外科手術侵襲分野」は進展がめまぐるしく、産業用ロボット技術の世界的シェアからみてもアクチュエータ、センサ、制御系の小型化・高精度化、要素技術等において日本に抜きんでた研究実績があるが、手術支援ロボット da Vinci の例もあるように製品化・市場展開という点で米国に後れを取っている。しかしながら強力な手術支援技術のシーズを多く保有しており今後の発展が期待される。カテーテルを用いた医療はわが国できわめて盛んであるが、カテーテル、デバイスともに日本の参入が非常に難しい状態が続いている。医療用ロボットや遠隔ナビゲーション等も開発・市場ともに多くを欧米が占めている。

「予防医学（健康状況の測定およびモニタリング技術）」は今後注力すべき領域であり、近年では患者に対するモニタリングおよび介入プログラム（疾病管理）の開発から、リスクがまだ顕在化していない層の健康状況を把握し、消費者全体に適用するソリューション開発が世界の潮流となっている。日本は、40 年前より健診が制度化され国民全体に普及していることや、2008 年からは予防介入が医療保険制度下で義務化されたことから、医療保険者と連携したソリューション開発が強みを増すと考えられる。予防分野では一般に消費者は影響のない段階でサービスの必要性を感じていないことから、本人の疾病リスクや生活習慣改善に意識を向ける動機づけプログラムが不可欠であり、動機づけが進むと行動変容が生じ、プログラムへの参加（商品購買）が促される。

「RNA 創薬、ドラッグデリバリー技術」が、昨今の創薬技術関係では進展が著しい。薬効成分である RNA とそれを送達する DDS 双方の権利化と実用化研究が必要であることが浮き彫りとなった。既に siRNA 領域では、医薬品としての実施に必要となる基本特許のほとんどの知的財産権は米国企業に握られており、挽回は容易ではないとの現状認識である。ナノ DDS 領域は、我が国が得意とする高分子化学や分子生物学・粒子設計の研究領域を統合した領域であり、高い研究レベル維持している一方、産業化された顕著な成果が得られていない。今後、RNA 創薬とナノ DDS を結びつける研究の枠組みを作ることによって、トランスレーショナル研究の成功と産業化が期待される。

「医療データベース」は、日々爆発的に増え続けるライフサイエンス情報の健康への活用のために重要であるが、同時に、医療開発研究の成果を臨床現場で検証するための基盤

となるものであり、国家的な対応が求められている。大規模医療データベース（DB）が実際に構築されている米国では、主に行政が医療政策上の判断をするために用いたり、研究者が研究を行う材料として用いられている。また、レセプトデータを収集してデータベース化することで、医療安全評価、医療経済研究等に用いる等の活用例が確認された。国内においては官民を含めて大規模医療データベースの構築がほとんどなされていないが、構築が進んでいる米国をはじめ、力を入れ始めている韓国・台湾に後れをとらないようナショナルデータベースを構築する必要がある。

2.2.6.2　中綱目ごとの比較

◆先端医療技術（5-4）放射線治療

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	基礎的研究能力がライフサイエンスおよび医工学の両面で高く国際的に評価されている。その点で実地応用への橋渡しの対象となる数多くのシーズを保有している。殊にロボット技術・内視鏡技術は日本の先駆的分野と言える。しかしながら実用化を行う体系的なシステムの整備が今後の急務である。
	技術開発水準	◎	↗	センシング技術、アクチュエータ技術、制御技術、材料工学技術等先端医療技術およびそれらを統合するソフトウェア開発能力に長けている。生命工学においても iPS 細胞技術をはじめ先駆的な研究開発がなされている。
	産業技術力	○	→	内視鏡領域においてはカプセル内視鏡を含め先駆的な技術を武器に高い競争力を有している。ロボット技術については、実地臨床へつなぐ環境が整っておらず、欧米との開発競争に開きが生じている。人工心臓等一部の植え込み型デバイスは日本においても進んでいる。
米国	研究水準	◎	↗	カテーテルナビゲーション技術、イメージング技術、遺伝子解析等の診断支援技術等で優れた研究開発を行っている。
	技術開発水準	◎	→	医療現場のニーズを敏感にとらえた技術支援を得意とし、シーズを臨床応用させるシステムが有効に働いている。FDA、NIH と企業、大学等のコラボレーションが進んでいる。
	産業技術力	◎	↗	カテーテル・植え込み型デバイス開発、手術ロボット等を取り扱い、かつ知的財産を多く有する医療産業が根付いており、総じて産業技術力は非常に強力である。
欧州	研究水準	◎	↗	EU の中においても特にドイツ、英国、フランス等では基礎研究・応用研究ともに盛んであり、国境を越えた協力体制も近年多くみられるようになった。
	技術開発水準	◎	→	EU または米国等との間で標準化・効率化に配慮した技術開発がなされており、高いレベルを保持している。
	産業技術力	○	→	放射線診断技術を含め画像診断技術、ロボット技術等の治療・診断機器開発が積極的になされている。
中国	研究水準	○	→	主要大学・研究所で研究が盛んになっているが、独自の研究開発は発展途上の段階である。遺伝子研究、解析等も近年非常に盛んである。
	技術開発水準	○	→	主要大学・研究所で研究が盛んになっているが、独自の研究開発は発展途上の段階にある。遺伝子研究、解析等も近年非常に盛んである。巨大な人口と市場を有しており、実地応用の体制が整えば、将来非常に強力な競争力をもつと思われる。
	産業技術力	△	→	海外の先端医療技術を受け多数の症例に実践する市場という立場があるが、今後、自国の技術を元に急速な産業展開がなされる可能性が大きい。
韓国	研究水準	○	→	ライフサイエンス分野において国際的な業績をおさめている。医工学分野においては既存の技術応用がいまだ多く、独自の研究開発は発展途上の段階である。
	技術開発水準	○	→	基礎研究は進んでいるが、実地応用に至る研究は発展途上にある。
	産業技術力	△	→	医用画像技術領域等、領域によっては成長目覚ましい。大学等の拠点での開発を産業化するに足る医療メーカーが少ないのが現状である。欧米とのハーモナイゼーションが進んでおり、今後の進展が期待される。
全体コメント：先端医療技術領域において診断機器のさらなる開発と治療の低侵襲化が医療現場で最も大きな課題の 1 つである。診断機器としては核磁気、放射線、光学等様々なモダリティーがあるが、内視鏡技術は従来の軟性鏡の開発以来、日本が先駆的な業績をおさめたものが多く、最近もカプセル内視鏡等開発が進められている。放射線、核磁気共鳴、超音波技術等のイメージング技術においても日本の技術力は優れているものの、産業化という点では米欧に比較し劣勢に立たされている。ロボット技術を用いた医療支援という観点では、産業用ロボット技術の世界的シェアからみてもアクチュエータ・センサ・制御系の小型化・高精度化、要素技術等において日本には抜きんでた研究実績があるが、手術支援ロボット da Vinci の例もあるように製品化・市場展開という点で米国に後れを取っている。しかしながら強力な手術支援技術のシーズを多く保有しており今後の発展が期待される。カテーテル技術は遠隔ナビゲーション等開発・市場ともに多くを米欧が占めており、日本の参入が非常に難しい。				

（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）　トレンド　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆外科手術低侵襲分野【技術開発、ロボット手術、ＮＯＴＥＳ、トレーニングと技術評価等】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	↘	医工連携が進んでいる一部の医育機関で、ロボット手術やその他の手術器具が開発されているのみであり、産業ベースに到達していない。研究費の不足により、また研究期間の不足により、研究水準そのものを維持できていない。da Vinci system (Intuitive)[1] を有している病院施設は平成 22 年時点で僅か 5 施設であったが、薬事承認により 30 数施設に増加した。今後臨床では、泌尿器科領域を中心に症例数の増加が見込まれるが、その他の領域ではロボット手術の有用性が科学的に示されておらず、症例の積み重ねが期待される。 NOTES に関しても、中心企業であった Olympus 社が撤退気味であり期待できない。低侵襲手術のトレーニングに関して Simulator の普及はほとんど達成されていないが、臨床現場における技術評価の仕組みは、日本内視鏡外科学会主導で順調に進んでいる。
	技術開発水準	△	↘	多種多彩のアイデアもあり、技術力も高いが、研究費や経済状況等の影響で研究が順調ではないのが現実である。医工連携に対しての補強、産学連携の支援が必要である。SILS (single incision laparoscopic surgery) に関しては、欧米と同様、急速に普及中である。最近では内視鏡ならびにモニターが 3D 仕様に発展しつつあり、内視鏡手術の難易度がさがることが期待されている。
	産業技術力	○	↘	単なる研究費の投資だけでは本分野の技術革新は期待できない。まずはインフラの整備が必要である。少なくとも全国各地域に 1 ～ 2 施設ずつは研究・教育のための大型動物を使用できる研究センターを設置することが不可欠である。またこれらの施設では、産学連携を可能とする仕組みが期待される。同時に各種研究費の投資により、複数の研究機関、企業が競争すべきである。自力は充分あると考えられる。
米国	研究水準	◎	↗	臨床研究としてのロボット手術は、保険診療の制約がないことより、多くの領域にわたって世界のトップレベルである。da Vinci system はすでに 1,000 施設以上に普及し、症例数も多く、臨床系の学術集会では、最新医療技術の大半は米国発である。最近は肥満手術の報告が多い。SILS に関しても、非常に多くの領域で研究が進んでいる。しかしながら明らかに従来の手術より有用とするレベルの高い論文は少ない。 臨床現場の技術評価は、保険医療の仕組みと通じて評価されることになるが、各外科医の技術に関する一律の技術評価システムはない。
	技術開発水準	○	→	ロボット手術に関しては、da Vinci system を始め、世界のトップレベルにある。細径のロボット、助手と 2 名で作業できるロボット等も既に実臨床で使用されている。NOTES に関しては、積極的な展開はない。Simulator を用いたトレーニングや様々な技術評価は進んでいるが、あくまでも教育レベルであり、実臨床の場における技術評価は進んでいない。
	産業技術力	○	→	da Vinci system は、米国内ではほぼ必要な施設には普及した。今後はさらなる展開が期待されるが、十数年前より勢いは落ちている。SILS に関しては、近年の普及にめざましいものがある。
欧州	研究水準	○	→	da Vinci system の普及は、昨年はフランス 34 施設、英国 20 施設、ベルギー 25 施設、ドイツ 35 施設等であったが、欧州の先進国ではさらに普及が進んでいる。低侵襲手術のトレーニングに関しては、草分け的な施設もあり、北米よりもより精力的に行われている [2]。
	技術開発水準	◎	↗	上記の施設等で、新しい術式の開発等が精力的に行われている。特に NOTES の領域における新規術式の開発、安全性の検証、新しいデバイスの開発等に関しては群を抜いている。
	産業技術力	○	→	経済状況の悪化はあるものの、複数の企業が中心になり、新たなデバイスの開発、販売等が行われている。治験的な製品の市場への展開速度が最も早い地域であり、研究と臨床現場の連携が良好に機能している。
中国	研究水準	×	↘	da Vinci system は　中国本土でもわが国と同様急速に普及中である。臨床使用はすでに着々と発展中ではあるが、研究としての低侵襲手術は香港を除けばほとんど実施されていない。一般外科医療とこの最新ロボット手術等の施設間格差がきわめて大きい。
	技術開発水準	×	↘	新たな技術開発の能力はほとんどない。この領域への国を挙げての興味はないのではないかと考えられる。
	産業技術力	×	↘	ほぼすべてのデバイス等は、北米、欧州からの輸入である。新たな産業として新規デバイスの開発等は行われていないが、同種の製品は各種生産・販売されている。

韓国	研究水準	△	↘	da Vinci system は Yonsei 大学等を中心に、一部の施設で複数台設置されており、活発に臨床研究が進んでいるが、施設格差は大きい。トレーニングにはあまり重点は置かれておらず、現在活躍中の臨床医達の大半は、欧米でトレーニングを受けた世代である。当初症例数は激増したが、高額な医療費のため現在は症例数の伸びが低調である。
	技術開発水準	×	↘	韓国発の新たな術式の開発、特殊なデバイスの報告はほとんどない。
	産業技術力	×	↘	大半のデバイスは欧米からの輸入に頼っている。

全体コメント：ロボット手術の領域は、米国の da Vinci system、欧州の Zeus system が草分けであったが、製品の製造・販売ならびにこの領域の市場の大きさ等から、Zeus system は Intuitive に吸収され、da Vinci system の独占状態になった。それゆえ、産業的な競争がなくなり、本システムの価格はきわめて高額となり、また維持経費も高い。我が国においても産学連携レベルで九州大学等一部の施設が、遠隔操作のできるロボット手術システムの開発を精力的に行っているが、産業レベルに到達するのはきわめて困難であろうと推測される。薬事承認により我が国でも急速に da Vinci は普及しつつあるが、どのような術式に有用性が認められるのか今ひとつ不透明であり、明らかに術後尿失禁の合併症が減る前立腺癌の手術のみが当面の普及対象と思われる。NOTES に関しては欧州（特にフランス）が精力的に開発を行い、我が国の Olympus も技術開発を担当していたが、昨今の経済状況で研究費が削減され現在我が国では休止状態である。何らかの特別な予算を投資して、産学連携を復活させることが望ましい。本領域で特記すべきことは、いわゆる開発途上国と言われるアジア地域においても da Vinci system の導入は進んでおり、インドをはじめとして、タイ国、ベトナムでもすでに稼働中である。我が国においても、手術の適応、保険診療との関係も考慮しつつ、本手術が明らかに優位に立つ術式の検証が望まれる。
低侵襲手術の領域は、患者に優しい手術が提供できることが最大の利点であるが、外科医にとっては決して易しくないトレーニングが不可欠である。現時点では企業 3 社のトレーニングセンター、九州大学のトレーニングセンターのみが、稼働状態であり、不公平感なく多くの臨床施設に開放されているが、この状況では年間数百名の技術認定者すら継続して輩出できない。各地域に 1-2 施設の、同時に 6-8 匹の大型動物を用いた研究、教育が行えるようなセンターの設置が急務である。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　da Vinci Robotic Surgery System の普及状況について
http://www.davincisurgery.com/
[2]　欧州のトレーニングセンターの状況
http://www.ircad.fr/

◆予防医学【健康状況の測定およびモニタリング技術】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	日本では予防医学の視点からの研究は、当時の死因の第 1 位であった脳卒中を対象に 60 年代に始まり [1]、その後、健診制度が導入された 70 年代から健康状況の推移や危険因子の予測・同定といった研究が本格化し、90 年代からは全国で大規模コホート研究が進められた [2, 3]。健診という一般健常者までを含んだ静的なデータの把握・分析では世界を圧倒しており、さらに 2008 年から導入された国の生活習慣病の予防事業の義務化に伴い、日々のモニタリングデータや介入後の変移データといった動的なデータの把握・分析を行うためのフィールドの構築や研究デザインも始まりつつある。
	技術開発水準	△	↗	生活習慣病発症および重症化の防止を図るソリューション開発には、介入データを継続して取得することが不可欠となる。メタボリック・シンドローム該当者等へ導入した介入プログラムの効果検証に基づく、効果的な動機づけや行動変容のロジック検討等は一部始まっているが、本格的な研究はこれからである。なお、製薬、医療機器・材料の開発は医療機関との連携が必須だが、予防医学のソリューションは対象が患者に限定されないことから、国民全員への健康増進およびデータ管理を担う医療保険者と連携した開発モデルが有効と考えられる。
	産業技術力	△	→	健康機器やフィットネスクラブに代表されるように、これまでの日本の健康産業は商品の売切りや場所の提供にとどまり、消費者の健康状況や生活習慣等に応じてサービス内容を変えていくようなダイナミックな商品開発・提供には至っていない。静的・動的なデータを活用した予防医学研究と連携した商品開発が今後の課題である。
米国	研究水準	○	↗	フラミンガム心臓研究に代表される大規模コホート研究等では、リスク因子の同定、統計手法の開発が進められてきた [4]。ただ、健診制度や公的な医療保険がないことから、医療機関における患者データを活用した研究が中心である。したがって、生活習慣病の予備群および健常者への介入やモニタリングを系統的かつ継続的に研究するのは簡単ではない。
	技術開発水準	○	↗	米国の医療保険は民間ベースであり、医療コストの削減を目的とした疾病管理は世界で最も早く始まった [5]。どのようなレベルの患者にどのような内容・方法で介入すれば重症化しないか、といった技術開発は進んでいる。その一方で、患者以外の層への介入やデータ取得は容易ではないため、ソリューション開発は網羅されていない。
	産業技術力	◎	↗	米国では医療費の高騰が既に顕在化していた 90 年代に疾病管理の商品開発が進み、近年ではその前段となる健康管理の商品開発のほうに重点が移りつつある。被保険者の健康行動をモニタリングし、その結果に応じて保険料率を変えるといったダイナミックなヘルスケアプランも登場している。公的な医療保険を持たない環境が、民間による産業技術の開発を促していることがうかがえる。
欧州	研究水準	○	↗	英国および北欧の社会保障が手厚い（国営で医療をカバーしている）国に比較すると、日本と同様、社会保険方式で医療を運営しているドイツ、フランス、オランダでは予防介入研究が進んでいる。米国同様、健診制度は持っていないため、重症化防止を目的とした研究が主に行われている。また､疾病管理にあたっては医療機関からの患者情報（電子媒体）の提出が診療報酬と連動しているため、有用なデータが取りやすい環境になっている。
	技術開発水準	○	↗	欧州では疾病管理プログラムとしてドイツが取り上げられることが多い [6]。医療保険制度自体が最も古いことや、疾病管理プログラムが医療保険に位置付けられ、採用には専門的な審査が義務づけられていることから、技術開発レベルは高い。また、疾病管理プログラムへ参加すると、患者の医療費の自己負担が軽減されるといったインセンティブが付与されていることから、技術開発の素材となる対象者の参加率は 50%と高い。その一方で、患者以外の層への介入やデータ取得は容易ではない。
	産業技術力	△	→	公的保険および医療機関が主体であることもあり、民間による商品化は先進的ではない。
中国	研究水準	－	－	不明
	技術開発水準	－	－	不明
	産業技術力	－	－	不明
韓国	研究水準	△	↗	医療データの標準化・電子化が進んでおり、データの把握・分析に関する研究が実施されている。
	技術開発水準	△	↗	健診に関しては、来年度より義務化される方向にあり、今後は日本と同様に、経年的な個々の健康データを活用した技術開発の推進が期待される。
	産業技術力	△	↗	産官学が連携して（政府主導で）予防事業を進めようとしていることから、来年度の予防の制度化以降は、産業技術力が進歩することが予測される。

全体コメント：予防医学研究は静的データに基づくリスクの予測・同定に関する研究にはじまり、その後、介入プログラムによる動的データに基づく効果検証への発展している。さらに近年では､患者に対するモニタリングおよび介入プログラム（疾病管理）の開発から、リスクがまだ顕在化していない層の健康状況を把握し、消費者全体に適用するソリューション開発が世界の潮流となっている。日本は 40 年前より健診が制度化され国民全体に普及していることや、2008 年からは予防介入が医療保険制度下で義務化されたことから、医療保険者と連携したソリューション開発が強みを増すと考えられる。一方で、産業サイドはこれまで診療報酬に捉われた商品開発に終始してきたことと、個々の健康状況やモニタリング状況に応じたダイナミックなサービス提供をする経験を有しないことから、まずは静的・動的なデータを活用した予防医学研究と連携して、どのような商品開発が可能なのかを検討する必要がある。さらに、治療と異なり、予防の段階では一般に消費者は影響のない段階でサービスの必要性を感じていないことから、本人の疾病リスクや生活習慣改善に意識を向ける動機づけプログラムが不可欠であり、動機づけが進むと行動変容が生じ、プログラムへの参加（商品購買）が促されることが先行研究でも示されている [7]。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

（参考情報）

[1]　Kubo M, et al. Circulation 118:2672-2678, 2008.
[2]　Daimon M, et al. Diabetes Care 26:2015-2020, 2003.
[3]　Ikehara S, et al. Stroke 39:2936-2942, 2008.
[4]　Kannel WB, et al. Ann Intern Med 90:85-91, 1979.
[5]　Modern Healthcare Online, September 18, 2007.
http://modernhealthcare.com/apps/pbcs.dll/article?AID=/20070918/FREE/309180024
[6]　医療経済研究機構　ドイツ医療関連データ集　2009 年版 , 2009.
[7]　古井祐司 Monthly IHEP 191:1-5, 2010.

◆ RNA 創薬技術・ドラッグデリバリー技術

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	わが国の RNA 創薬に関する基礎研究は米国に準じるレベルにあると考えられる。リボザイムの研究では世界をリードしていたし、近年では NEDO、JBIC を中心にノンコーディング RNA の機能性を推定する技術開発、解析技術とツールの開発が積極的に進められており、細胞機能に重要な役割を果たす機能性 RNA の同定と特許出願に一定の成果が見られ [1]、今後の権利化が期待される。ナノ DDS に関しては、米国と同等もしくはそれを上回る基礎研究能力を有している。ポリマー系ナノ DDS ではポリマーミセルと PLGA ナノ粒子の領域、脂質系ナノ DDS ではリポソームの領域において、国際的にトップレベルに位置付けられるラボが複数存在している [2]。
	技術開発水準	○	→	RNA 創薬においては、siRNA ならびに miRNA の基本特許において欧米の後塵を拝したことは否めない。RNA の基礎研究成果を基に創業されたベンチャー企業が複数存在するが、ライセンスビジネスや非臨床開発に至る実用的な成果にまで技術開発が進んだ例はほぼ見られず、miRNA を含むノンコーディング RNA 技術領域での競争力の獲得が期待される。ナノ DDS に関しては、ポリマー系・脂質系共に米国で臨床試験を進める Nanocareer やメビオファーム（いずれも低分子抗がん剤のナノ DDS）が存在し [3]、ナノ DDS 領域でのトランスレーショナルリサーチの実績が蓄積されている。今後、RNA 創薬とナノ DDS を結びつけ産業化に導く枠組み作りが期待される。
	産業技術力	△	↗	製薬企業では、武田薬品工業（Alnylam と提携）、大日本住友製薬（Silence と提携）、協和発酵キリン（Dicerna と提携）、日本新薬が RNA 医薬の研究開発を進めていると思われる。欧米の RNAi 基本特許を導入する形で我が国の RNA 創薬が進められているが、現状では臨床試験入りした開発候補品は存在しない。RNA 創薬で重要となるナノ DDS においても、臨床試験段階にある RNA 用のナノ DDS 技術は存在しない。
米国	研究水準	◎	↗	RNA 創薬に関する基礎研究レベルは高く、世界をリードしている。近年は、RNAi に代わって miRNA 等ノンコーディング RNA の機能に関する研究が主となっており、システムズバイオロジーによる解析結果を利用した、複数の標的分子を関連付けて同定する研究も進展している。ナノ DDS 領域では、Translational Program of Excellence in Nanotechnology (TPEN) や Center of Cancer Nanotechnology Excellence (CCNE) に代表されるように、ナノ DDS に関する各種技術要素（モレキュラーイメージングとセンシング、薬物送達、標的化、有機合成、安全性検討）を統合して研究する方針であることが特徴的である。これら研究に対して積極的にファンディングが行われている。
	技術開発水準	◎	↗	RNA 創薬に関しては、Alnylam による siRNA ならびに miRNA の基本特許の独占が進んでいる。また、21mer 二本鎖型の従来の siRNA に代わるとされる第二世代の RNAi の開発も進んでいる。代表的なものには、DDS 技術が不要とされる sd-rxRNA 技術 [4] や、Dicer の基質となることで高活性を示す DsiRNA 技術 [5]、免疫原性やオフターゲット効果を示さないとされる UsiRNA 技術 [6] 等が挙げられる。ナノ DDS に関しては、全身投与型 siRNA としてはじめて臨床試験入りした SNALP 技術 [7] や、標的化 DDS として臨床試験が行われた RONDEL 技術 [8]、高い *in vivo* RNAi 活性を示す lipidoid 技術 [9] はいずれも米国またはカナダにて開発されている。
	産業技術力	◎	→	miRNA、siRNA を実用化するベンチャー企業が多数存在している。siRNA では Alnylam が RSV 感染症を適応とした siRNA の臨床試験を行っている。第二世代 RNAi としては、Quark Pharmaceuticals、Dicerna(DsiRNA 技術)、RXi(rxRNA 技術)、Marina Biotech（UsiRNA ならびに tkRNA 技術 [10]）等が挙げられ、いずれも RNAi 医薬の独自実施権（FTO : Freedom to operate）を保有するとしている。miRNA では、Mirna、Reglus、miRagen が技術開発を進めている。第一、第二世代 RNAi、miRNA の全ての領域で世界を大幅にリードしている。ナノ DDS 領域では、Tekmira（SNALP 技術）、Calando（RONDEL 技術）が RNA 創薬の候補品を臨床試験入りさせている。一方で、Novartis と Rosch が相次いで Alnylam との提携終了を発表する [11] 等、ベンチャー企業と大型の技術提携を行っていた製薬会社が撤退する例も見られ、今後の動向が注目される。

欧州	研究水準	○	→	RNA 創薬に関する基礎研究レベルは高く、RNAi に関する重要な基本特許を複数発明しており、高い競争力を維持している。ノンコーディング RNA 領域では miRNA および標的予測プログラム (miRANDA[12]) が構築され、引き続き研究活動は拡大傾向である。ナノ DDS 領域においては、日米と比較して相対的な存在感は低い。
	技術開発水準	○	→	RNA 創薬に関しては、RNAi 領域においてドイツの Silence Therapeutics 社が独自技術に基づくプラットフォーム [13] を保有する。miRNA に関しては、アンチセンス医薬で熟成させた LNA 技術を応用し miRNA を阻害するメカニズムの技術開発 [14] を Santaris pharma が早くから進めており、米国 miRagen 社との戦略的提携を発表する等連携の動きが見られる。ナノ DDS 領域においては、日米と比較して技術開発ならびに産業化の動きは鈍い。
	産業技術力	◎	→	上述の Silence が、Pfizer/Quark と提携して加齢黄斑変性 (PII) ならびに急性腎炎（PI）を対象とした siRNA の臨床試験を進めている。miRNA 領域では Santaris pharma が、HCV 感染症を対象とした核酸ベースの miRNA 阻害薬を臨床試験入りさせている。RNA 創薬におけるナノ DDS 領域でも Silence 社が siRNA リポソーム [15] の PI 試験を実施中である。合成核酸や臨床試験用製剤の製造受託企業は充実しており、産業化の素地は整っている。
中国	研究水準	○	↗	近年論文数が急速に増加している。RNA 創薬領域に特化した情報は不明であるが、中国は 2010 年までにバイオ技術開発において論文数と特許数で世界 6 位以内とすることを定めている [16]。
	技術開発水準	△	↗	前臨床試験段階を含め、企業からの RNA 創薬パイプラインの報告はない。RNA を含む核酸合成を行う受託企業が存在する程度である。ナノ DDS 領域では、台湾において低分子化合物を内包したナノ DDS の開発が進められている。今後 RNA 創薬に参入する可能性がある。
	産業技術力	×	→	創薬領域における産業化の報告は見られない。
韓国	研究水準	○	↗	Seoul National University を中心に高いレベルの non-coding RNA 生物学の展開が見られる。ナノ DDS における研究レベルも高く、ナノ DDS 用マテリアル研究において存在感がある。
	技術開発水準	△	↗	前臨床試験段階を含め、企業からの RNA 創薬パイプラインの報告はない。RNA を含む核酸合成を行う受託企業が存在する程度。RNA 創薬のメジャーな担い手は存在しない。システム生物学研究と創薬を仲立ちするトランスレーショナル研究施設（Institut Pasteur Korea[17]）が存在する。
	産業技術力	×	→	創薬領域における産業化の報告は見られない。
全体コメント：RNA 創薬においては、薬効成分である RNA とそれを送達する DDS 双方の権利化と実用化研究が必要である。既に siRNA 領域では、医薬品としての実施に必要となる基本特許のほとんどの知的財産権は Alnylam 社をはじめとした米国企業に握られており挽回は容易ではない。siRNA の次の標的と位置付けられる miRNA その他 ncRNA 領域において、細胞機能に重要な役割を果たす機能性 RNA の同定と権利化による競争力の獲得が期待される。ナノ DDS 領域は、我が国が得意とする高分子化学や分子生物学・粒子設計の研究領域を統合した領域であり高い研究レベル維持している一方、産業化された顕著な成果が得られていない。今後、RNA 創薬とナノ DDS を結びつける研究枠組みを作ることによって、トランスレーショナル研究の成功と産業化が期待される。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　機能性 RNA プロジェクト
http://www.jbic.or.jp/activity/f_rna_pj/index_rn.html
[2]　国内の代表的なナノ DDS 研究室
http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/j/ppl/grp/hashida.html
http://www.ps.toyaku.ac.jp/~takasima/index/
[3]　国内の DDS 事業会社
http://www.nanocarrier.co.jp/
http://www.mebiopharm.com/
[4]　Libertine L, et al. Association for Research in Vision and Ophthalmology

(ARVO), 2010.
[5] Rose SD, et al. Nucleic Acids Res 33:4140-4156, 2005.
[6] Bramsen JB, et al. Nucleic Acids Res 38:5761-5773. 2010.
[7] Morrissey DV, et al. Nat Biotechnol 23:1002-1007, 2005.
[8] Davis ME, et al. Nature 464:1067-1070, 2010.
[9] Akink A et al. Nat Biotechnol 26:561-569, 2008.
[10] Nguyen TA, et al. Methods Mol Biol 514:27-34, 2009.
[11] 製薬企業との提携終了に関する Alnylam 社からのリリース
http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=148005&p=irol-newsArticle&ID=1497383&highlight=
http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=148005&p=irol-newsArticle&ID=1474489&highlight=
[12] Miranda
http://www.microrna.org/microrna/home.do
[13] Czauderna F, et al. Nucleic Acids Res 31:2705　2716, 2003.
[14] Lanford RE, et al. Science 327:198-201, 2010.
[15] Aleku M, et al. Cancer Res 68:9788-9798, 2008.
[16] 中国大使館　中国科学技術部発表
http://www.china-embassy.or.jp/jpn/xwdt/t570182.htm
[17] Institut Pasteur Korea
http://www.ip-korea.org/

◆医療データベース

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	↗	レセプト情報・特定健診等情報データベース（いわゆるナショナルデータベース、NDB）の構築が進みつつあり、それを学術研究等で用いる際の仕組みづくりを行うために、平成 23 ～ 24 年度を試行期間と位置付けてデータの提供を開始した。民間においては健康保険組合のレセプトデータをデータベース化している企業がある。
	技術開発水準	×	↗	NDB は高齢者医療確保法に基づく利用が法制化されているのみであり、国や都道府県が分析を行うことはできるが、それ以外の自治体や学術研究においては根拠となる制度がなく、現在データ提供の審査基準や手続き等を検討するために試行期間を設けて限定的にデータ提供を開始した。民間企業ではデータの分析サービスや学術研究目的でのデータの販売を行なっている。
	産業技術力	×	→	現時点では具体的な議論がない。
米国	研究水準	○	→	政府系機関、私企業のいずれにおいても延べ数千万人規模の大規模医療データベースが構築されている。
	技術開発水準	○	→	政府系機関の大規模データベースは行政で利用される以外に臨床疫学研究・薬剤疫学研究・医療経済学研究等の研究で用いられており、利用に関するルールも整備されている。
	産業技術力	△	→	現時点では大規模医療データベースを保有する私企業が医療コンサルティングに用いる以外にデータベースを積極的に産業利用する体制は整っていない。
欧州	研究水準	△	↗	英国では全国的な EHR 構築を目指しており、その中で大規模医療データベースも構築されつつある。フランスでは保険者（疾病金庫）が SNEAM と呼ばれるレセプトデータベースを保有している。ドイツではレセプトデータベースセンター５つにデータが集約されている。
	技術開発水準	×	→	欧州では全般的にプライバシーに関する懸念が強く、データベースの行政以外の利用体制は整っていない。
	産業技術力	×	→	上記の理由で産業利用は考慮されていない
中国	研究水準	×	→	中国においては社会主義時代に構築した国民皆保険制度が 1980 年代の改革開放時代に崩壊し、1990 年代に入ってから立て直しに向けた医療制度改革を施行しているところである。未だに貧富の差による医療格差、都市部・農村部間の格差が大きくその解消が目下の課題となっている。そのため大規模医療データベースについて情報はほとんどないが、現時点では議論されていないと思われる [1, 2]。
	技術開発水準	×	→	不明
	産業技術力	×	→	不明
韓国	研究水準	○	→	韓国では 1989 年社会保険方式の国民皆保険制度が創設され、近年医療 IT 化が国家主導で強力に推し進められた。レセプトデータは発生時点で 90%以上が電子データであり、それが中央に送信されてデータベース化されている。
	技術開発水準	○	→	韓国においては HIRA と呼ばれる組織が医療データの提供を行っており、提供条件を限定し、利用目的に応じた形式に加工して利用者に提供している。
	産業技術力	×	→	現時点では大規模医療データベースを積極的に産業利用する体制は整っていない
全体コメント：国内においては公的な医療データベースとしてレセプト情報・特定健診等情報データベースの構築が始まり、本来の使用目的である高齢者医療確保法に基づく利用以外の利用（例 学術研究）につき、その仕組みを構築する作業が行われている。そうした意味では以前より状況は改善しているが、より深い分析をするためには現状のレセプト情報・特定健診等情報のみでは不足していることもあり、実際のデータ利用を行なっていく中で、そうした課題の洗い出しや解決に向けた具体的な取り組みが必要になってくると思われる。				

（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）　トレンド　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　中国の医療格差と医療制度改革
http://www.jri.co.jp/file/report/rim/pdf/2733.pdf
[2]　中国の医療制度改革と IT 活用の現状
http://e-public.nttdata.co.jp/f/repo/690_a1004/a1004.aspx
[3]　MedPAR データセット
https://www.cms.gov/LimitedDataSets/02_MEDPARLDSHospitalNational.asp
[4]　H-CUP ホームページ
http://www.ahrq.gov/data/hcup/

2.2.6.3　注目すべき研究開発の動向

○新薬開発の現状と新たなモデルへの期待

新たな作用機序を有する新薬を日本から創出する必要性が唱えられ、厚生労働省の早期探索的臨床試験拠点構想やナショナルメディカルイノベーション構想等具体的に議論されている。174 カ国の New Investigational Drug (IND) 試験の登録状況によれば [1]、12 月 8 日現在で 99,752 の臨床試験が登録され、内 IND は 2,763 試験である。アジアの国別でみると、日本 1,686(内 IND98)、中国 1,890(IND183)、韓国 2,160(IND317)、台湾 1,969(IND252) と、確かに日本はアジア諸国と比べても多くない（総臨床試験数は米国の 10 分の 1 程度）[2]。実際に欧米製薬企業は日本を離れ、患者数千人のメガ病院を有し、人件費や開発コスト（前臨床試験や臨床試験費用）の廉価な他のアジア諸国に移った。

十数年前までは、アカデミア（医学部）が「クスリを創る」こと等考えられなかったが、昨今基礎研究の実用化（臨床への橋渡し）が唱えられ期待されている。しかし実際にはアカデミアが簡単に対応できるものではなく、研究者の多くがハードルの高さを痛感している。創薬標的が明らかになり、治療コンセプトを検証できるヒット化合物が取得出来れば、数百～千個の新規化合物を合成して、その中から 1 個選んで、前臨床試験（動物）、さらに臨床試験（ヒト）に進めるのが一般的である。承認までかなりの月日（十数年）と金額（数十億円）がかかる。国の助成もそこまでは想定していないので、事業としてとらえる場合、アカデミアで完結することは難しい。製薬企業にとってもこの枠組みは負担とされ、新薬開発が少ない事情にもなっている。

これまでの創薬プロセス（モデル）にも、ヒト臨床試験への導入が遅く、多大な時間と費用を要するので多くのシーズを実用化できない等、様々な課題や問題があった。新薬開発数は投資額に対して明らかに低下している。そこで、創薬をもっと合理的で科学的なプロセスによって進めること、早い段階から「ヒト」に投与し、薬物動態や薬効（サローゲートとなるバイオマーカーを指標に）の評価を行うことが議論され、昨今、迅速なヒト臨床試験への導入が喫緊の課題となった。2009 年 6 月の日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイダンス M3(R2) を受けて、我が国でも 2010 年 2 月に、厚生労働省から「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」が発令され、後述する早期探索臨床試験（Exploratory Clinical Trial) が具体的に定義された。創薬プロセスのパラダイムも変わりつつある。アカデミアに上手くこの早期探索臨床研究が定着し活用すれば、「ヒト」に軸足をおいた病態の理解や医薬品創出のための臨床研究が展開できる可能性が開ける。

（参考情報）

[1]　ClinicalTrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/search
[2]　http://clinicaltrials.gov/ct2/search/map

○医療データベース

米国においては Thomson Reuters(TR) や Ingenix 等の私企業も大規模医療データベースを構築している。TR は研究目的の製品もリリースしており (MarketScan for Research[1])、それを用いて研究を行った論文が多数発表されている。これらのデータベースもやはりレセプトデータに若干の臨床情報を付け加えたデータベースである。企業内部

的には医療機関のコンサルティング業務を行うための材料として用いられている。また FDA ではこうした既存のデータベースを利用した医薬品・医療機器安全モニタリングシステムの構築を Sentinel Initiative[2] として提唱しており、徐々に進行している。つまり、米国において大規模医療データベースはレセプトデータに臨床情報を付加したものとして構築しており、行政が医療政策判断や安全性の検討に用いたり、研究者が医療経済・医療安全等の研究を行うのに用いているという状況であり、これは韓国・台湾等においても類似の状況である。

日本においてもレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) の構築が始まったが、その根拠法は高齢者医療確保法であり、医療費適正化計画の作成等のための調査及び分析等に目的が限定されている。そうした目的以外の例えば学術研究のための利用については平成 23 ～ 24 年度を試行期間と位置付け、法的な枠組みを整備しつつある。そうした意味では以前よりは日本における大規模医療データベースの構築および活用のための仕組み構築は進んでいる。NDB の活用が進めば、医療資源がどのように配分されているかという現実を把握することが可能となり、それに基づいて今後の配分をどうすべきか、という議論が可能となるだろう。

しかし、それ以上に大規模医療データベースは活用の可能性がある。具体例として、我が国においては長寿化に伴い慢性疾患が医療に占める割合が増大しているが、急性疾患と異なり、治療と結果との因果関係が分かりづらく、多数の患者を長期間観察することで始めて明らかになることが多い。また新たな治療法が日々開発されており、医学的な有効性は確認できてもそれがコストと見合うものであるか、ということは十分な数と期間をかけて調査しないと明らかにならないことも度々ある。従って多数・長期間の医療データのデータベースを構築し、それを研究者に提供することにより、臨床疫学的、医療経済的な新たな知見を生み出すことが可能となる。しかしそのためには、現状のレセプト情報・特定健診等情報データベースに含まれている情報では不足しており、今後より深い活用を行うためにはより多くの臨床情報、バイオ情報を含むデータベースを構築する必要がある。

また一方で医療情報は最もセンシティブな情報の 1 つであり、プライバシーの保護も重要な問題である。現在は個人識別情報を不可逆匿名化してデータベース化しているが、長期間の多数のデータが蓄積されることにより、そうした匿名化を施したとしてもデータの組み合わせから個人を同定できるおそれがあり、匿名化等のデータをぼかす匿名化技術の研究およびぼかしたときの分析結果の有効性の検討がデータ利用の際には重要課題となるだろう。

（参考情報）

[1] MarketScan
http://marketscan.thomsonreuters.com/marketscanportal/
[2] FDA Sentinel Initiative
http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm

○高齢社会対応技術

日本が経験した高齢化進展の時代、またこれから経験する超高齢社会は、世界に類を見ない。その観点から、日本の取り組みは先進事例として、国際的に、特にこれから同様の歩みが予想されるアジア諸国に注目を集めている。日本の高齢社会は、マクロ的には労働

力不足（少子化・人口減少）と財政悪化（社会保障費膨張・税収減少）という社会課題を抱え、ミクロ的には高齢者の孤立（核家族化・高齢単身世帯増加）という課題を抱える。

超高齢社会を生きる私たちが望むのは、人々が豊かな人間関係のもと安心と生きがいを感じることができる社会であり、そのためにはユニバーサルサービスである社会保障に加え、課題を解決する技術開発である。その基盤である我が国の経済発展は、技術発展によりもたらされるという側面もあるということを念頭に置き、その道筋を立てていかなければならない。さて、高齢社会の技術開発には、２つの方向がある。１つが、理工系技術開発としてのテクノロジーである。労働力を補完するためのロボット技術、また、「パーソナルモビリティ」「医療・介護ロボット」「見守りセンサ」等に代表される高齢者の健康・生活支援のための情報技術、ロボット技術が挙げられる。ロボット関連の特許数は、欧米と比して圧倒的に日本が多く [1]、また世界で稼働する産業用ロボットのうち 3 分の 1 は日本で稼働する [2] 等、当分野での日本の優位性は高い。引き続き産学連携で当分野の開発を進め、実用化に向けて世界をリードしていくことが期待される。もう 1 つが、社会技術開発としてのコミュニティデザインである。我が国の高齢化のスピードと、特に都市部で膨張する高齢者の数と単身世帯化が、「高齢者の孤立」という新たな社会課題を生んでいる [3]。この解決モデルとして「集住（高齢者施設）」「コミュニティ再生（居宅）」の 2 つの潮流が世界には存在する。いずれも、ヒューマンサービスをベースに、IT 技術を活用したコミュニケーションインフラを駆使することが想定されている。高齢社会のコミュニティモデルについては、各国各地域の文化や制度が特に色濃く反映するものであり単純な比較は適切ではないが、我が国は高齢社会先進国として、世界のデファクトスタンダードモデルを確立することが望まれている。

（参考情報）

[1] 特許庁 特許出願技術動向調査報告書－ロボット，2007.
http://www.jpo.go.jp/shiryou/pdf/gidou-houkoku/18mani_robot.pdf

[2] 社団法人日本ロボット工業会 世界の産業用ロボット稼働台数，2009.
http://www.jara.jp/data/dl/kado.pdf

[3] 内閣府 平成 22 年度高齢社会白書
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2010/zenbun/pdf/1s1s_5.pdf
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2010/zenbun/pdf/1s3s_1.pdf

2.2.7　グリーン・テクノロジー分野

2.2.7.1　概観

グリーン・テクノロジー分野における日本および各国の研究開発および技術力の現状について概観した。対象としたのは、「環境修復、多様性利用」の観点からバイオマス生産、生物多様性利用、環境修復、「資源・エネルギー生産」の観点からバイオ燃料、化成品原料、医薬品原料・酵素等、「食料生産」の観点から作物増産技術、持続農業、機能性作物、のそれぞれに係る研究開発である。

全体として言えることは、我が国は、基礎研究分野では世界的に見て極めて高い水準である一方、技術開発や産業技術力については欧米に先行されているということである。同時に、多くの分野で中国の躍進がめざましく、我が国の技術開発の脅威になりつつある姿も明確となっている。また、ブラジルやオーストラリアなど、広大な国土を有する国々が、バイオ燃料やコムギの生産などで存在感を高め、研究開発にも積極的であることが明らかとなっている。以下、「環境修復、多様性利用」、「資源・エネルギー生産」、「食料生産」の 3 つの分野について概況を記す。

「環境修復、多様性利用」分野は、研究、技術、企業の面の全てで、米国の有意性は圧倒的である。ついで欧州がこれを追いかけるという状況である。日本は、基礎研究で重要な論文を時折発表しており、植物生理分野の基礎研究レベルは平均して高いが、これを応用に展開する産業面での遅れは否めない。中国は、経済力を背景に研究を強力に推進しており、植物の研究に於いてもその発展ぶりは顕著である。数年後には、我が国の研究レベルに追いつくことは間違いなく、更に追い越す勢いである。ただ、中国の国内の研究レベルの格差は深刻で、今後国内の研究教育がどのように進むか注視したい。韓国も研究レベルアップが図られ日本のレベルに近づきつつある。この他の特筆すべき国はインドである。経済成長をバックに、様々な企業が育っており、この分野の特許数も非常に多く、先進国との連携研究も盛んなようである。今後、注目すべき国と考えられる。

「資源・エネルギー生産」分野は、バイオ燃料生産等のバイオマス関連の基礎研究では、DOE を中核に莫大な予算を投じる米国が世界をリードしている。バイオベンチャーも活発で産業展開も含めてこの分野の強さは揺るぎない。米国は付加価値の高いバイオ医薬品やワクチン生産などの研究でも他国を圧倒している。欧米はシェルなどのメジャーがバイオエタノールの生産を手がけ、米国企業並みの競争力を有する。植物等の基礎研究も伝統的に強く、ドイツの植物生理、北欧の森林研究などが特筆される。日本は、植物生理分野および微生物育種分野の研究レベルは平均して高く世界レベルを維持している。分野別にみると植物医薬品分野での基礎研究や植物工場のシステム研究などが特筆される。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。日本との間の技術格差はまだあるが、中国のバイオエタノール、韓国のメタン発酵研究などは極めて実践的であり、技術開発力、産業技術力共に予断を許さない。

「食料生産」分野は、全般的には、コムギ、ダイズ、トウモロコシなど主要穀物の品種改良技術に強みを持つ欧米が圧倒している。とりわけ米国は、大学、公立研究機関が連携し、トウモロコシ、ソルガムのゲノム解読を成功させるなど先駆的な取り組みが多い。欧州は基礎研究の分野では高い水準を保ち、研究開発力の高いバイオ企業を擁している。しかし、EU 内での GM（Genetically Modified）作物に対する規制問題がネックとなり、EU 内

での商品栽培は必ずしも順調でなく、むしろ世界展開することで活路を見出そうとする傾向がある。欧州で特に見られる中堅・中小セクターの連携構築のアクティビティも注目される。我が国では、2011 年 12 月の組換えパパイヤの輸入承認が特筆される。これによる組換え作物の流通や研究開発の変化に注視すべきである。研究開発では、高い競争力を持つイネの収量に関する基礎研究や野菜などの先端研究の種苗開発等への展開がこれまで以上に期待されると考えられる。一方、近年、中国の研究レベルが遺伝子機能解析を中心に急速に高まっている。中国では BGI に代表されるゲノム解読センターの台頭が注目され、国際的な共同研究開発におけるプレゼンスの向上が著しい。これをどのように自国の技術開発・産業技術力向上へつなげるかは今後の課題である。韓国はハクサイおよびトウガラシで国際的に高い基礎研究水準を維持していたが、その主導権を欧州および中国に奪われつつある。主要種苗メーカーのバイオメジャーへの吸収に伴い人的資源の流動化がみられ、技術水準も低下傾向にある。育種技術に関しては、インドやベトナムの取り組みも注目される。

上記以外の注目すべき技術動向としては、新たな組換え技術の開発がある。これは、配列特異的遺伝子操作技術である人工酵素ジンクフィンガーヌクレアーゼを植物ウイルスにより発現させる技術である。遺伝子操作の痕跡が認められないのが特徴で組換え作物の概念が変わる可能性もある。本技術を利用した組換え作物の社会受容への影響も注目される。

2.2.7.2　中綱目ごとの比較

◆バイオマス生産【CO2 固定化技術、林木（樹木）生産、草本（植物）その他生物生産】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	・アジア各地に観測サイトを持ち、バイオマス生産および CO2 交換に関する研究・長期モニタリングを行い、データベースを公開している（関連プロジェクト：JaLTER、JapanFlux）。 ・現地観測に基づくバイオマス生産（純一次生産）に関する研究を世界的にリードしていた時期があったが、現在ではそのアドバンテージは相当程度に失われている。 ・「環境ストレス応答」や「形態形成」など植物科学分野の研究レベルは高く、世界への貢献は大きい。 ・森林総研と理研はポプラやスギの完全長 cDNA の大規模収集を、かずさ DNA 研と王子製紙はユーカリの完全長 cDNA の収集とゲノム解読を進め、世界から注目されている。 ・シロアリ腸内細菌が持つ高活性セルラーゼの遺伝子が単離され、バイオエタノール生産のコストダウンにつながる可能性がある。
	技術開発水準	○	↗	・観測技術の開発能力は非常に高い。一方、衛星観測やモデルを用いた広域評価・統合化では欧米に後れを取っている分野が多い。大気 CO2 を観測し炭素固定量を把握する衛星（GOSAT）をいち早く開発し運用を開始した。今後に向けて、衛星観測（例：GCOM）やモデル開発に向けた取組が活発化しつつある。 ・軽量の高 CO2 暴露実験（FACE など）が、小林、岡田らによって日本で開発され、世界標準となっているが、設置数は、主に予算的な制限から、米国や欧州に大きく後れを取っている。 ・木質バイオマスからのエタノール製造については、日本独自のアルカリ蒸解・酵素法が開発されており、実証プラントがつくられている。 ・大学、森林総研や民間企業の共同研究により、リグニンからのバイオプラスチック製造に成功している。 ・王子製紙は耐乾燥性ユーカリや酸性土壌耐性ユーカリ、日本製紙は耐塩性ユーカリ、森林総研はオゾン耐性・耐乾燥性・耐塩性ポプラや花成制御技術の開発に成功しており、大学を含めバイオマス生産性を向上した GM 樹木の開発を進めている。理研で新たに開始した異分野融合研究のバイオマス工学研究プログラムは木質バイオマス生産性向上とバイオ素材の開発に向けた微生物科学、酵素科学、化学工学を連携させたプログラムであり新たな取り組みとして注目されている。
	産業技術力	○	→	・草本などにより生産されたバイオマスは、放牧地の畜産業などに利用されているが、企業による取組は少ない。 ・木質バイオマスからのエタノール製造は産業化されていない。バイオプラスチック製造は採算性が高く、産業化が期待できる。 ・GM 樹木の野外試験は 9 例しかなく、今後増加させる必要がある。企業との連携、海外との連携研究は今後ますます重要になると考えられる。文部科学省では、イベント管理をしない隔離圃場試験が開始されている。

米国	研究水準	◎	↗	・FACE などを用いた高 CO2 暴露実験は、森林やその他の生態系において大規模に展開されており、環境変動に対するバイオマス生産の応答に関する知見が積み上げられている。 ・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。 ・ポプラのゲノム解読が終了し、ユーカリや針葉樹のゲノム研究にも莫大な研究費が投入されている。 ・バイオマス生産・炭素固定に関して、現地観測、衛星観測、モデル開発ともに最高水準にある。特に広域評価においては、NACP（North America Carbon Project）が進行中であり、国内の森林や草原におけるバイオマス生産および炭素収支に関する研究が推進されている。
	技術開発水準	◎	↗	・観測ネットワーク（AmeriFlux など）の充実度やモデル開発において世界をリードしている。 ・衛星観測によるバイオマス生産力の広域評価は、NASA および NOAA により 1980 年代から継続された蓄積があるが、予算削減により植生 Lidar 衛星の開発が停滞するなど負の要因も出てきている。 ・スーパーセルラーゼの開発にも成功しており、エタノール発酵の技術開発に関しては他国を圧倒している。 ・リグニンの改質、ファイトレメディエーション、開花制御、バイオマス生産性向上を目指した GM 樹木の開発に成功している。
	産業技術力	◎	↗	・草本（スイッチグラスなど）などによるバイオマス生産は、バイオ燃料の供給源として注目を集めているが試験段階であり、現在では穀物が主流となっている。 ・木質バイオマスからのエタノール製造は産業化されていないが、バイオエタノールの市場の 50%以上を米国の企業が占めており、高い産業技術力を有する。木質ペレットの生産量も多い。 ・木質バイオマスからのバイオプラスチック製造は産業化されていない。 ・GM 樹木の野外試験は 300 件をはるかに上回り、商業植林が現実的となっている。
欧州	研究水準	◎	↗	・大学および研究機関における基礎研究の水準は極めて高い。 ・英国は合成生物学的な手法を用いた微生物のデザイン技術で多くの先導的な成果を生み出している。 ・スウェーデンを始め北欧は樹木の研究に強みを持つ。 ・EU 主導のプロジェクト（CarboEurope）により、欧州の森林や草原におけるバイオマス生産力・炭素収支に関する大規模研究が行われた（CarboEurope は 2008 年度で終了）。後継課題として GHG-Europe（欧州の温室効果ガスプロジェクト）が進行中である。
	技術開発水準	◎	↗	・観測技術やモデルの開発において世界的に高い水準を持っている（フランス LSCE やドイツ MPI-Jena など）。FACE による高 CO2 暴露実験も行われているが、スケールの面では米国に一歩及ばない。 ・地球環境モデリングの分野では、英国ハドレーセンターやドイツ MPI-Hamburg など世界的に第一線の研究を行っている機関がある。 ・シンジェンタなど、作物の育種技術に強みを有する企業が多数存在している。 ・歴史的に発酵技術に強みをもち、アルコール耐性を有する酵母の遺伝子改変技術に成功している。 ・リグニンの改質、開花制御、バイオマス生産性向上を目指した GM 樹木の開発に成功しており、技術開発水準は高い。
	産業技術力	◎	↗	・企業として草本などのバイオマス生産およびその評価に向けた産業技術的取組は活発ではない。 ・木質バイオマスからのエタノール製造は産業化されていないが、シェルなどのメジャーがバイオエタノールの生産を手がけ、米国企業並みの競争力を有する。 ・木質ペレットは北欧やドイツなどで生産量が多い。

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。 ・海外留学から戻った研究者の中には、国際誌に複数の論文を発表してきた著名な研究者が含まれる。彼らが、中国国内で多数の学生を育成することで急速に研究体制が拡充しつつある。 ・潤沢な予算を背景に、現地観測、モデル、そして高 CO2 実験などのバイオマス生産関連研究が大規模に開始されている。
	技術開発水準	○	↗	・国内のバイオマス生産および炭素吸収量を把握するため、観測ネットワーク（ChinaFlux など）やモデル開発が推進されている。 ・GM 作物の開発に莫大な研究費が投入されており、米国の GM 産業も積極的に支援している。 ・GM 樹木の開発では、病虫害耐性やストレス耐性の付与、リグニン改質などを中心に研究が進行している。
	産業技術力	△	→	・企業として草本などのバイオマス生産およびその評価に向けた産業技術的取組は活発ではない。 ・木質バイオマスからのエタノールやバイオプラスチックの製造は産業化されていない。 ・開発された Bt ポプラの商業栽培（約 400ha）が開始され、世界から注目されている。
韓国	研究水準	△	↗	・欧米などからの帰国研究者は積極的に研究成果を国際誌に発表し、研究水準が急速に上昇している。炭素収支に関する国際プロジェクト（GCP）の国内オフィスを開設した。 ・国内に生態系機能に関する観測サイト（KoFlux）があり、インベントリを用いた研究も行われている。衛星観測やモデルを用いたバイオマス生産力評価は少ない。
	技術開発水準	△	↗	・諸外国で開発された観測技術やモデルを積極的に導入して、バイオマス生産の評価技術水準を高めつつある。 ・リグニン利用に関しては高い技術力を有する。 ・GM 樹木の開発は進展しているとは言い難い。
	産業技術力	△	→	・企業として草本などのバイオマス生産およびその評価に向けた産業技術的取組は活発ではない。 ・木質バイオマスからエタノールやバイオプラスチックの製造は産業化されていない。
全体コメント：バイオマス生産を、草原も含めた多様な生態系において広域に把握する試みは、大規模で統合的なプロジェクトを展開した欧州と米国で進んでいる。特に米国は、DOE を中核に莫大な予算を投じるなど、世界をリードしている。日本は、基礎研究の重要な論文を時折発表しており、植物生理分野の基礎研究レベルは平均して高い。しかしながら、様々な制約から広域展開と統合解析の面で後れを取りがちである。その点、中国は人材的にもインフラ的にも急速にレベルアップしている。今後は日中韓による協力により当該分野の研究をアジアがリードしていく可能性もある。その中で、日本がどうプレゼンスを保つか、あるいは高めるかが課題となる。				

（註 1）　現状について　　［◎：非常に進んでいる，　○：進んでいる，　△：遅れている，　×：非常に遅れている］
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
（註 2）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆生物多様性利用【生態系の利用、種の多様性の利用、種内の遺伝的多様性の利用】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	・生物多様性と生態系機能の関係については、生産力の安定性や食物網の安定性などいくつかの注目される研究もあり、水準は高い。 ・日本独自の技術を活かして、多様な植物種の完全長 cDNA リソース整備で世界をリードしている。 ・イネ、シロイヌナズナの変異体リソース整備で成果をあげている。それらを利用した質の高い研究成果がある。 ・農水省ジーンバンク、ナショナルバイオリソースプロジェクト、NITE NBRC など、遺伝資源の拠点化が進められた。 ・微細藻類を始めとする 1 万株以上の海洋微生物のカルチャーコレクションなど、バイオ燃料などの出口が明快なリソースが整備されつつある。
	技術開発水準	○	↗	・生物多様性が生物制御や送粉などの生態系サービスに与える効果に対する定量的研究が見られ始めた。 ・生物資源研究所 QTL センターの遺伝資源を用いた遺伝子探索、イネ品種開発の水準は極めて高い。 ・遺伝子組換え実用植物の圃場試験は海外との連携で進められつつある (国際農研、理研など)。
	産業技術力	△	→	・生物多様性に関して、国内企業の取り組みは企業イメージと関連した保全的なものにとどまり、多様性の利用には至っていない。 ・種苗会社、建設会社の一部、JT などは、遺伝資源、ゲノム科学による植物育種を行っている。
米国	研究水準	◎	↗	・多様性と生態系機能の関係についての研究を 1990 年代から常にリードし、常に先端的研究を生み出している。 ・シロイヌナズナ野生種の多様性研究、ゲノムワイド関連解析などで高い成果がある。 ・ABRC(シロイヌナズナ)、USDA-ARS(作物) など、中心的なバイオリソースセンターが存在する。 ・JGI-DOE は世界のゲノムシークエンシング拠点の 1 つである。 ・ワシントン大、NCGR、CVI(旧 TIGR)、など大規模なシークエンシング基盤をもつ研究機関が多数あり、高いスループットをもつ。 ・iPG2P: Relating Genotype to Phenotype in Complex Environments が iPlant 内で進行中である。 ・USDA は Coordinated Agricultural Project を作物で展開し、遺伝資源、ゲノム科学の育種展開を試みている。 ・リファレンスゲノムの解読から代表系統群の多様性解析 (リシークエンシング) までが、シームレスに推進される研究計画が進んでいる。たとえば、モデル草本植物 (ミナトカモジグサ) の 50 エコタイプのリシークエンシングが JGI でファンディングされている。
	技術開発水準	◎	↗	・生態系サービスの概念の定着、分類を経て、定量的評価が数多く行われている。経済学的評価を行った研究もいくつか出版され始めており、今後具体的な技術としての体系化が進むものと予想される。 ・多様な植物種のゲノム解読とともに、関連バイオリソースの整備を体系的に進めるため、その後の開発研究の推進に強い。 ・トウモロコシに加えて、サトウキビ、ブラキポディウム、スイッチグラス、ミスカンサスなどバイオマス利用技術の開発研究が進むとともに、C4 光合成機能が注目され Foxtail millet (Setaria italica) のゲノム解読が JGI で進められた。
	産業技術力	◎	↗	・生物多様性を利用した環境負荷の低減や持続性の確保が一般にも浸透しつつある。生物多様性オフセットが導入され、成功例もいくつか報告されているが、産業として大規模な展開には至っていない。 ・Monsant、DuPont などは、農業分野のみならず、植物育種の分野でも多くのパイプラインを有している。

欧州	研究水準	◎	↗	・英国、ドイツなどが中心となり、TEEB で生態系サービスの経済評価を国際的にリードしている。 ・米国と並んで、生物多様性と生態系機能の研究をリードし、EU 加盟国間での共同研究やエコトロン（環境や多様性を制御する実験装置）などで国際的に研究をリードしてきた。 ・シロイヌナズナ野生種の多様性研究、ゲノムワイド関連解析などで高い成果がある。 ・欧州の遺伝資源に関する組織として、欧州共同体遺伝資源共同プロジェクト (ECPGR、European Cooperative Project for Genetic Resources) が存在する。 ・NASC(英国) はシロイヌナズナ系統を 30 万整備している。MPI(ドイツ) の研究グループはシロイヌナズナ 1001 プロジェクトの推進メンバーの 1 つである。 ・シロイヌナズナ 1001 プロジェクトは、すでに 400 エコタイプ以上のゲノム再解読データを公開している。。
	技術開発水準	◎	↗	・BASF Plant Science などが、作物研究プラットホームを大学や研究機関、企業に提供。コメやトウモロコシのような主要作物の収穫量を増大し、環境ストレス耐性を改善する遺伝子発見を主要テーマに中国、韓国、台湾の研究機関とアジア連携を展開。VIB(ゲント大) とも植物育種研究で連携している。 ・デンマークの DLF-Trifolium がバイオ燃料の生産により適した、分解しやすい牧草種の開発に取り組む。 ・Bio4Bio や Renewall など、植物のバイオマス利活用研究は欧州全体でファンディングされており、モデル草本植物での遺伝子探索がサポートされている。 ・欧州の複数の研究期間が連携して、植物の表現型解析プラットホームが整備されている。
	産業技術力	○	↗	・いくつかの国で生物多様性オフセットが実行されており、BBOP などで、ミチゲーションバンキングなどの試みが始まっている。 ・シンジェンタ (スイス) は、実践的な GM 植物開発企業で、世界各地に現地法人を展開している。 ・Plant Genetic Systems(ベルギー)、KeyGene(オランダ) などが植物ゲノム科学を駆使した品種開発をすすめている。
中国	研究水準	○	↗	・生物多様性と生態系機能の研究には一部の研究者が初期から参加しており、近年では独自の研究も見られるようになっている。 ・北京ゲノムセンターは、代表的なゲノムセンターの 1 つとして、世界規模の共同プロジェクトである「1000 人ゲノム」への参画、さらに「1000 動物 / 植物」、「10000 微生物ゲノム」プロジェクトを開始している。中国科学院昆明植物研究所で、野生生物遺伝資源を管理する「中国西南野生生物遺伝資源バンク」が完成し、あわせて 8,444 種、7 万 5,000 株近くの野生生物遺伝資源が収集・保管されている。 ・北京 NIBS をはじめ、実用植物の開発研究を進める研究拠点を整備している。 ・次世代シークエンサーによる RNA 解読は、これまでに解析されていない植物や作物で幅広く行われるようになった。
	技術開発水準	△	↗	・生物多様性を利用して環境負荷を低減するという技術の方向性が定着していない。生物多様性オフセットの動きもまだほとんど見られない。 ・生態系サービスの定量的評価や経済評価などを米国と共同で研究する動きがでてきた。 ・当初から、遺伝子組換え作物先進国として、圃場試験レベルでの高い開発水準をもつ。 ・昨年、Monsant がバイオテクノロジー研究センターを北京に開設し、中国の研究企画との連携が加速している。 ・北京ゲノムセンターは、日本や米国などに支部を開設し、国際的なシークエンシングビジネスを展開している。
	産業技術力	△	→	・中国発の、植物多様性、新植物をグリーン・イノベーション分野あるいは関連市場に展開する企業はまだ存在しない。 ・今年開かれる China Seed Expo2010 では、国内の種苗会社の参加が目立つ。
韓国	研究水準	△	↗	・米国滞在中の研究者が影響を及ぼし、生物多様性と生態系機能の研究についても、注目すべき研究が始められている。 ・Korea National Research Resource Center (KNRRC) が遺伝資源整備事業を担う。 ・Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology の The 21C Frontier R&D Program の 1 つに Plant Diversity Research Center が設置されている。
	技術開発水準	△	↗	・生態系サービスの評価についての関心はあるものの、定量的評価や経済評価に対しての目立った動きはない。 ・Crop Functional Genomics Center は BASF と連携を開始した。主にイネ、ダイズ、唐辛子の 3 種類の植物の機能ゲノム研究を行う。
	産業技術力	△	→	・生物多様性を利用して環境負荷を低減するという技術の方向性が定着していない。生物多様性オフセットの動きもまだほとんど見られない。 ・多くのライフサイエンス系企業は、医学・製薬系で、植物多様性研究からグリーン・イノベーション分野への展開は期待が薄い。

全体コメント：この分野では、米国と欧州の共同研究や、MA、TEEB など国際的な報告をめぐる動きが顕著であり、日本の研究者も関わっているものの、中心的な役割は果たせていない。ただ、2010 年の CBD-COP10 が名古屋で開催されたこともあり、情報が急増し、トレンドも変化しつつある。研究開発の基盤整備に関しては、どの国と地域も、植物の多様な機能の理解に向けて、実用植物に対して研究基盤の適用を始めている。シークエンシング拠点は種内多様性利用の正否を左右するキープラットホームといえる。

（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）　トレンド　　[↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向]

◆環境修復【土壌汚染修復、大気汚染修復、水域・海洋汚染修復、砂漠緑化、寒・湿・熱地での植物生産】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	・イネやタバコなど分子育種を用いた基礎的研究は高いレベルにあり、重金属耐性機構に関する論文の引用数から、この分野の研究をリードしている。 ・特にメタロチオネイン様物質に関わる重金属の無毒化機構の解明や遺伝子組換えによる耐性植物の作成などで世界をリードしている。 ・特に各種ストレス応答に関わる転写因子、情報伝達因子、イオントランスポーターの同定、機能解析などでの貢献は大きい。 ・ただ、論文数で見る限り、頭打ちの傾向にある。 ・国際共同研究に関しては、国際農研を中心にした研究プロジェクトが作物の乾燥ストレス耐性に作物の開発に大きな役割を果たしている。 ・植物科学研究は、主に生産性または付加価値を高めるための研究に移行しており、特に大型研究予算はその分野に重きを置いている。植物ストレス科学研究もそれに付随して推進されている。
	技術開発水準	○	→	・外来の遺伝子を導入することで植物に重金属耐性能を付与する技術の開発 、乾燥耐性や低温耐性を付与する技術開発は特筆に値する。 ・特に多様なイネ品種とのゲノム情報を活用した育種によって、今後様々なストレス耐性品種の開発が期待できる。 ・木本性ヤナギ、コシアブラ、ハクサンハタザオ、タカネグンバイ、ミゾソバ、モエジマシダ、ヒョウタンゴケ、ヘビノネゴザなど複数の重金属超集積植物について技術開発も進められており、多様な汚染物質に対応できるポテンシャルがある。 ・特許情報から推察するに、国内対応型の環境修復技術の開発が進められているが、決定的な技術開発には至っていないようである。しかし、基礎研究機関と企業との連携も高まりつつあり、高いポテンシャルを持っていると考えられる。 ・ストレス応答主要転写因子や、転写抑制ドメインなどを用いての、乾燥や低温ストレス耐性付与技術の開発は特筆に値する。 ・特に多様なイネ品種とのゲノム情報を活用した育種によって、今後様々なストレス耐性品種の開発が期待できる。 ・コムギ、オオムギ、ハクサイ、など他の作物についてもマーカー作成などが進められており、多様な品種開発のポテンシャルを持っている。これら作物のゲノム解析も積極的に進められている [1]。 ・特許情報から推察するに、企業において独自にストレス付与技術の開発を目指しているが、決定的な技術開発には至っていないようである。しかし、基礎研究機関と企業との連携も高まりつつあり、高いポテンシャルを持っていると考えられる。
	産業技術力	○	→	・環境汚染修復の国内の市場は、規制強化と連動する要素が大きく、土壌と閉鎖系水域における産業技術力が求められているものの企業は個々に自社内対応する傾向がある。 ・規制強化の効果は、現状は覆土などによる対策を主として進められているが、今後はリサイクル社会構築型の産業技術力が期待される分野である。 ・国内の研究機関、大学等と企業との連携システムが未成熟であり、むしろ公団体などでオンサイト事業として活動している側面が目立つなど国際市場としての成長はこれからの課題である。 ・ストレス耐性作物の国内の市場は、それほど大きくはなく、この分野の産業技術力が特別高い訳ではない。しかし、国際貢献としての研究開発は着実に進展している。 ・国内の種苗会社は近年、海外に積極的に進出し、各国での拠点形成、欧米の企業の買収、出資により、技術力の向上とシェアの拡大に努めている。

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、特に EPA（環境保護局）を中心とした活動が世界をリードしている。論文数、その引用数からも優位性が裏付けられている。 ・生態影響関連研究やバイオアベイラビリティにもとづいた規制値の取り決めなどわが国とはシステムが異なった視点での研究分野が広がりをみせている。 ・米国の大学・公的機関における植物のストレス応答に関する基礎研究レベルは非常に高く、特にゲノム科学、網羅的解析研究、計算科学で世界をリードしている。論文数、その引用数からも優位性が裏付けられている。 ・USDA の National Program 302 にストレス耐性関連研究が組み込まれ、国としてこの分野の研究を後押ししている。 ・モデル植物シロイヌナズナのみを用いた研究への資金は削減される方向にあり、今後作物を対象にした研究が活発になると予想される。一方で、これが基礎研究の低下につながる可能性も指摘されている。 ・Monsant、DuPont など種子メジャーが乾燥耐性トウモロコシの開発に成功し、数年先には市場に提供する予定である [2]。
	技術開発水準	◎	↗	・大学と EPA（環境保護局）とベンチャー企業の連携が強く、関連分野の技術開発において、高いレベルを保っている。 ・この分野で保有する特許、情報は圧倒的である。
	産業技術力	◎	↗	・米国には Monsant、DuPont という、世界第 1 位、第 2 位の巨大種苗会社があり、その産業技術力は、他の国、地域を圧倒している。これらの企業では、ストレス耐性作物の販売も始めている。またこれらの企業は、世界各国の種苗企業を買収し、世界規模で技術、情報、シェアの占有を目指している。
欧州	研究水準	◎	↗	・植物の環境ストレスに関して、ドイツ、英国、イタリア、ポーランドを中心に基礎研究において高い研究レベルを持っている。ただ、論文数で見る限り、頭打ちの傾向にある。 ・有用植物の探索において世界に先駆けて調査・収集活動が進められ有用品種を取り扱った研究において伝統を誇る。 ・ドイツは、代謝物解析研究で優位な立場に立っている。 ・スペインは研究水準も向上し、乾燥耐性に関わる研究においても頭角を現している。 ・欧州各国間の連携が高まっており、全体の研究レベルが上がっている。
	技術開発水準	◎	↗	・技術開発力は高い。また、それを育成する環境も整備されている。例えば、オランダでは食料関係の研究機関と企業を結びつける研究都市が設けられ、様々なベンチャー企業が生み出され成功を収めている。
	産業技術力	◎	↗	・ウォーターメジャーと呼ばれる欧州の巨大水企業 3 社ヴェオリア・エンバイロメント（フランス）、スエズ（フランス）、テムズ・ウォーター（英国）が世界的産業技術力と市場を占有している。 ・シンジェンタ（スイス）、リマグレン（フランス）など、作物の育種技術有する種苗企業が多数存在している。これらの企業では、ストレス耐性作物の販売も始めている。また、世界各国の種苗企業を買収し、技術、情報の占有を目指している。 ・シンジェンタが乾燥耐性トウモロコシの開発に成功し、数年先には市場に提供する予定である [2-5] 。
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、この分野の研究水準は急速に上昇している。 ・国際的雑誌に優れた論文が発表されている [6]。 ・ストレス応答関連の論文数の上昇率は顕著である。 ・一方で、論文の質には大きなばらつきがあり、国内で研究の質、量において二極化が進んでいるように見られる。 ・経済成長を背景に、巨額の研究費が投入されており、設備、機器も非常に充実している。研究レベルは今後さらに飛躍的に高まると予想される [7]。
	技術開発水準	○	↗	・研究成果の実用作物への応用が重視されており、遺伝子組換え作物への技術開発に積極的である。 ・国内の環境格差・貧富の格差と政策動向と技術開発水準との関連については未知数であるものの、当面は緩やかな規制下での技術水準開発が求められると考えられる。 ・深刻な砂漠化問題に悩まされており、技術開発が進められている。今後そのレベルは高まると予想される。
	産業技術力	○	↗	・外国資本企業の移入、技術導入により、技術力は急速に高まっている。

韓国	研究水準	○	→	・基礎研究レベルにおいて質の高い研究の論文が認められる。 ・論文数で見る限り、頭打ちの傾向にある。
	技術開発水準	○	→	・国際規格にもとづく技術開発がなされている ・NICS など、ストレス耐性作物の育種をアジアなどの研究機関とともに積極的に進めている。 ・国の機関 KRIBB がバイテク企業の育成を押し進めている。
	産業技術力	○	→	・国が企業の育成、海外企業との連携、進出を後押ししているようで、今後の推移は注目すべきである。 ・現段階では、本課題に関連した事業を進めている種苗会社はないようである。しかし、国が企業の育成、海外企業との連携、進出を後押ししているようで、今後の推移は注目すべきである。
全体コメント:研究、技術、企業の面全てで、米国の優位性は圧倒的である。ついで欧州がこれを追いかけるという状況である。日本は、基礎研究で重要な論文を時折発表しており、植物生理分野の基礎研究レベルは平均して高いが、産業面での遅れは否めない。中国は、経済力を背景に研究を協力に推進しており、植物の研究に於いてもその発展ぶりは顕著である。数年後には、我が国の研究レベルに追いつくことは間違いなく、更に追い越す勢いである。ただ、中国の国内の研究レベルの格差は深刻で、今後国内の研究教育がどのように進むか注視したい。韓国も研究レベルアップが図られ日本のレベルに近づきつつある。この他の特筆すべき国はインドである。経済成長をバックに、様々な企業が育っており、この分野の特許数も非常に多く、先進国との連携研究も盛んなようである。今後、注目すべき国と考えられる。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　Wang X, et al. Nature Genetics 43:1035-1039, 2011.
[2]　Monsant
http://www.monsanto.com/products/Pages/drought-tolerant-corn.aspx
[3]　DuPont
http://www2.dupont.com/Production_Agriculture/en_US/news_events/cp_releases/2010-08-04.html
[4]　ウォールストリートジャーナル
http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704405704576063961961160744.html
[5]　AGRICULTURE CORNER
http://www.agricorner.com/syngenta-rolling-out-drought-tolerant-corn-cuts-losses-15/
[6]　Huang X, et al. Nature Genetics 42:961-967, 2010.
[7]　Yuan D, et al. Plant Cell Rep 30:249-265,

◆バイオ燃料　【バイオエタノール、バイオブタノール、バイオガス、バイオディーゼル、バイオ軽油】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	・作物の育種や微生物の機能改変に関する大学・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。 ・特に植物の器官や細胞壁形成に関する分野での研究レベルは世界最高水準である。 ・イネの育種技術が特筆される。QTL を活用した選抜育種によって、これまでも収量を高めた品種の開発に成功している。 ・ナタネなどの種子への脂質蓄積機構の解明や制御技術などが最近の成果として挙げられる。 ・発酵微生物の育種改良技術は、世界最高水準を維持しており、特に代謝機能改変や発酵材料の拡大で既に成果を収めている。今後は、発酵温度の改変、アルコール耐性の強化などさらに困難なテーマでの成果が期待される。
	技術開発水準	○	→	・国内における大規模な遺伝子操作作物の栽培試験に制約があり、今後アジアやブラジル等との共同研究の推進が期待される。 ・エタノール生産については、糖質・セルロース等の非糖質を原料とする場合も、基盤技術の水準は決して劣っていないが、現状では国内に大規模生産システムを持たず、今後は国外生産の可能性も含め、総合システムの確立が急務である。 ・ブタノールについては、今後欧米との激しい技術開発競争が続くであろう。
	産業技術力	○	→	・バイオエネルギーの製造・販売で世界の市場に参入している企業はない。現在、実証試験を行っている企業も CSR 的な観点で取り組んでいる企業が多い。国産エタノールは総合的な農政の中で考えられるべきであり、エネルギー産業としては海外展開が必須と思われる。
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。特にエネルギー省ならびに国防省（空軍）の巨大予算に支えられ、基礎研究の展開が急激に進展している。 ・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示し、多額の資金を提供している。バイオマス生産では植物の細胞壁合成とその利用に関する研究やリグニンの少ない木質資源の生産等に強みを持つ。特にゲノム解析を担うエネルギー省管轄下の GJI のオープンな運営により新しいエネルギー生産の基盤となる微生物や藻類のゲノム解析が進められている。
	技術開発水準	◎	↗	・糖質原料の第一世代エタノールに関しては、蒸留廃液の飼料としての利用技術まで含めて完成されたものを有している。 ・セルロース等からの第 2 世代のエタノール生産では世界的酵素メーカーとも連携して、世界をリードしている。 ・藻類由来のバイオディーゼル燃料の製造変換技術も世界をリードしている。
	産業技術力	◎	↗	・アーチャー・ダニエル・ミッドランドを始めとして約 60 社のバイオエタノール生産企業がある、国家の各種保護の下、高い産業技術力を有する。 ・約 40 社のベンチャー企業がパイロットプラントによって藻類由来バイオディーゼル燃料の製造を開始している。
欧州	研究水準	◎	↗	・一般に科学的な基盤研究に強みを持つ。 ・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あげており、北欧は樹木の研究に強みを持つ。 ・英国は合成生物学的な手法を用いた微生物のデザイン技術で多くの先導的な成果を生み出している。 ・フランスでは CNRS が藻類の探査を世界各地の公海で進めており、遺伝資源の獲得を進めている。
	技術開発水準	◎	↗	・シンジェンタなど、作物の育種技術に強みを有する企業が多数存在している。 ・伝統的にメタン発酵技術および生成メタンの利用法に強みを持つ。
	産業技術力	◎	↗	・シェルなどのメジャーがバイオエタノールの生産を手がけ、米国企業並みの競争力を有する。 ・スウェーデンにおいては、国内の農民組合と組んだ総合的なバイオマスエネルギーシステムの構築に取り組んでいる。

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。 ・米国との新規学術雑誌 Molecular Plant の創刊に見られるように、植物研究の水準が世界的に認識されてきた。 ・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。
	技術開発水準	△	→	・バイオマスエネルギー生産の実践大国であり、研究成果の実用化が重視される。遺伝子組換え作物への技術開発にも積極的である。現在、糖類から生産する新たなエタノール工場の建設は禁止されており、国内に豊富に存在するワラからの生産技術の開発に力を注いでいる。固体発酵法等、国の実情に合った技術開発が国際的に注目されている。 ・メタン発酵も実践大国であり、三位一体または四位一体型といわれる中国独特の戸別エネルギー供給システムを開発、実践した。
	産業技術力	○	→	・大規模なバイオエタノール工場を 5 箇所に持ち、世界第 3 の生産国となっている（190 万 KL、2008 年）。 ・国内消費が中心となろうが、国の実情に合ったエネルギーの生産システムは、国際的にも通用するものになっていくであろう。
韓国	研究水準	○	↗	・植物の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。個々の基盤技術に関しては、米国などからの帰国研究者を中心に国際レベルを維持している。 ・ごく最近は、米国の影響か、微細藻類による油脂生産を目指す研究者が増加している。
	技術開発水準	△	↗	・個別にはリグニン利用に関しては高い技術力を持ち、欧州の主要企業とのライセンス契約に至った例も複数みられる。 ・メタン発酵については、ソウル市や釜山市で都市ゴミを材料とする発酵システムを稼動、その運転経験によってさらに世界最新鋭のシステム開発に向かっている。
	産業技術力	○	↗	・日本以上にバイオマス資源に恵まれず、国内におけるバイオエタノールの本格生産はあまり考えられていないようである。 ・廃棄物メタン発酵については、今後の強化が期待されている。
全体コメント：バイオ燃料生産の基礎研究では、DOE を中核に莫大な予算を投じる米国が世界をリードしている。日本は、植物生理分野および微生物育種分野の研究レベルは平均して高く世界レベルを維持している。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。応用研究でも欧米が先導しているが、例えば、藻類の研究分野では、日本で採取された種が食料や栄養補助食品として利用されているなど、我が国も独自の分野で存在感を示している。ただ、付加価値の高い藻類由来の物質生産に特化されており、燃料としての利用には基盤研究の推進が必要である。特に、遺伝子組換え体の利用については、閉鎖系での培養によるエネルギー利用もしくは有用物質生産の産業化は実現の可能性が十分にある。中国、韓国は日本との間の技術格差はまだあるが、中国のバイオエタノール、韓国のメタン発酵共に極めて実践的であり、技術開発力、産業技術力共に予断を許さない。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆化成品原料【ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ乳酸、ポリエステル、ポリアミド】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	・バイオマスの糖化・発酵工程に用いる微生物の育種に関する大学・民間企業・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。 ・特に微生物の機能改変については、物質生産に資する応用研究につながる代謝工学に関する分野での世界への貢献は大きい。オミクス技術や代謝フラックス解析などを統合したシステムバイオロジーによる微生物改変が注目されている。 ・これまでに培われてきた微生物の有用性が評価され、バイオマス変換特性の高い機能改変微生物に関するインパクトの高い論文が多く輩出されており、世界から注目されている。
	技術開発水準	◎	↗	・微生物育種や発酵・醸造は我が国が得意としてきた分野であり、伝統的に強みを持つ発酵技術を背景に培養のスケールアップや発酵生産システムの開発に強みを持つ。 ・バイオマスの前処理については、パルプ産業や重工産業が有する独自のプロセスの有効性に対する評価が高い。 ・高水準の技術として膜製造技術が注目され、膜分離による濃縮や不純物分離に成功し、世界的にも高い評価を得ている。 ・バイオエタノールを中心に実証プラントが稼働し、プロセス開発（システムエンジニアリング）が積極的に進められている。
	産業技術力	○	↗	・現在、実証試験を行っている企業が多く、今後の大規模展開が期待される。大規模展開に向けては、原材料から最終産物の生成までを一貫して行うプロセスの開発が求められ、企業間の連携も重要になると考えられる。
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、実証プラントからパイロットプラントへと生産規模を拡大している。
	技術開発水準	◎	↗	・硫酸処理を中心に前処理の技術に強みを持つ。 ・セルロース系バイオマスのガス化によるバイオ燃料の生産プロセスの開発にも成功している。 ・さまざまな有用フィードストックを有している点で強みがある。 ・酵素の開発にも成功しており、酵素のオンサイト生産とタイアップしたバイオ燃料生産を可能にしている。 ・クロストリジウム細菌、大腸菌、酵母など様々な微生物をベースに有用株のスクリーニングを大規模に進めている。 ・バイオリファイナリの技術開発に関しては他国をリードしている。
	産業技術力	◎	↗	・デュポン、カーギルなどの数多くのバイオ燃料生産企業があり、酵素メーカーによるオンサイト生産とタイアップしている。 ・バイオエタノールの市場の 50%以上を米国の企業が占めており、高い産業技術力を有する。
欧州	研究水準	◎	↗	・さまざまなバイオマス原料を活用し、多種多様なバイオ製品を生産するための研究開発を行っている。 ・菜種油などを用いた BDF 生産には強みがある。 ・合成生物学的な手法を用いた微生物のデザイン技術で多くの先導的な成果を生み出している。
	技術開発水準	◎	↗	・ノボザイム（デンマーク）をはじめ酵素生産に強みを有する企業が存在している。 ・バイオ燃料の生産用に最適化された農作物や樹木の育成を行うため、新しい多生産型の農業システムや林業システムを導入している
	産業技術力	◎	↗	・シェル（オランダ）などのメジャーがバイオエタノールの生産を手がけ、米国企業並みの競争力を有する。 ・BASF や DSM 等の化学系有力企業も積極的に取り組んでいる。
中国	研究水準	○	↗	・論文の質には大きなばらつきがあるが、著名な国際誌にも中国発の研究が掲載されるようになった。 ・米国研究機関とのタイアップ研究も増加し，中国への技術の移転が進みつつある。。
	技術開発水準	△	↗	・欧米や日本のプロセス開発をベースに積極的に技術開発を行っている。 ・豊富なフィードストックを武器に、酵素メーカーともタイアップして大規模プラントを次々に建設し，実証実験を行っている。
	産業技術力	△	↗	・日本同様、バイオ燃料の製造・販売で世界展開を見せている企業は存在しないが、実証プラントの製造規模は日本を上回る。

韓国	研究水準	△	↗	・基礎研究レベルにおいて質の高い研究が見られ，微生物育種の分野ではシステムバイオロジーの観点を取り入れた研究が世界の注目を集めている。 ・海洋バイオマスの有効利用を目指した大規模プロジェクトもスタートした。
	技術開発水準	△	↗	・バイオマスの変換技術の中でも特にリグニン利用に関しては高い技術力を持ち、欧州の主要企業とのライセンス契約に至った例も複数みられる。
	産業技術力	△	↗	・日本同様、バイオ燃料の製造・販売で世界展開を見せている企業は存在しない。。
全体コメント：本分野でも、DOE を中核に莫大な予算を投じる米国が世界をリードしている。日本は、基礎研究のレベルが高く重要な論文を発表しているだけでなく、微生物の育種を中心に前処理、蒸留、膜分離などの技術力が高いため、今後の大規模プラントの製造・実証を急速に進める必要がある。欧州は環境への関心が高く、農業分野と工業分野が手を組んで積極的にバイオ燃料の導入を進めており、基礎研究のレベルも非常に高い。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。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆医薬品原料・酵素等　【低分子医薬品、バイオ医薬品、ワクチン、研究用試薬】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	・植物医薬品のスクリーニングは薬学分野で古くから行われ研究水準は高い。 ・植物二次代謝産物の基礎研究とバイオテクノロジー研究は世界第一位のレベルにある。 ・大学・公的機関におけるモデル植物に関する基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。 ・特に「環境ストレス耐性」など育種に関する分野での世界への貢献は大きい。 ・実用作物種や物質生産に関する基盤技術研究の質は高いものの、量は圧倒的に少ない。
	技術開発水準	○	→	・製薬企業の多くは植物からの医薬品開発研究を中止したが、生薬、漢方薬メーカーは独自の開発力をもっている。 ・食品メーカーからの植物健康機能成分への参入が活発である。 ・新規の植物ウイルスベクター開発技術に成功している。 ・品種改良、形質改良の遺伝子操作技術は言うまでもなく、物質生産関連の遺伝子操作技術においても強みを持つが、実用化には直結していない。 ・産総研が医薬・ワクチン生産の植物工場を開発、世界初の実証試験を本格的に実施中、世界をリードしている。
	産業技術力	○	↗	・長寿社会に向けて、生薬・漢方薬、食品メーカーの開発力が期待される。アカデミアとの連携により実用化の加速が期待される。 ・遺伝子組換え植物の実用化を担う企業が無い。農業分野においては、国の指導による実用化政策が必要である。 ・ワクチン、医薬品生産と植物工場利用に関しては、企業が直接参入可能なため実用化へ進み始めている。今後の研究開発投資によっては、世界をリードできる可能性がある。
米国	研究水準	◎	→	・アカデミアにおける研究人口、研究水準は相対的に高くはないが、NIH が薬用植物トランスクリプトーム解析のプロジェクトを開始した。ゲノムカナダでも同様のプロジェクトを開始した。 ・企業における基礎・実用化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。 ・特にワクチン生産に関しては、人に対する試験研究も実施され、動物試験以上の基礎データの積み上げがある。
	技術開発水準	◎	→	・大学発バイオベンチャーは活発である。 ・医学・薬学・獣医学・農学分野の融合、共同実施体制が容易に進んでいる。
	産業技術力	◎	↗	・パクリタキセルのバイオ生産を行う Phyton Biotech など戦略的なバイオベンチャーが活発である。 ・ワクチン生産などゲイツ財団やロックフェラー財団などの出資による大きなプロジェクトが進められている。 ・企業による隔離生産圃場や植物製剤用 GMP 施設などが既にある。 ・研究用試薬などは既に実用化されている。
欧州	研究水準	○	→	・ドイツ、オランダ、フランスなどで日本とほぼ同程度かそれ以下の研究水準を有する。 ・EU のフレームワークにおいて、遺伝子組換え植物による医薬品生産に関する大きなプロジェクトが 2004 年から進行している。 ・特に植物による抗体生産、ヒト型糖鎖修飾技術に強みがある
	技術開発水準	◎	→	・ノバルティス（スイス）では天然医薬品の開発パイプラインを維持、強化している。 ・バイエル（ドイツ）が買い取った一過性発現技術マグニコンシステムが世界的に多用されている。 ・植物での物質生産能を増強する基盤技術開発において強みがある。
	産業技術力	◎	↗	・ベルギー、フィンランドでは植物医薬品のバイオ生産を行うバイオベンチャー SoluCel が設立された。 ・ドイツなどに植物製剤化施設を建設済である。 ・製薬企業や工業用酵素企業が参入している。 ・実用植物のゲノム解析が企業主体で進められている。 ・イスラエルで複数のバイオベンチャーにより遺伝子組換え植物による人体薬生産、試薬生産・販売が実施されている。

中国	研究水準	○	↗	・伝統的な植物科学研究が継続している一方、薬用植物を中心に 1000 植物のデープトランスクリプトーム解析がスタートするなど大量ゲノムデータ取得への動きが急である。 ・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。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。 ・植物による医薬品やワクチン生産、機能性物質生産に関する国際シンポジウムなどを多頻度で開催している。
	技術開発水準	○	→	・技術水準は高いとは言い難いが、政府をあげて技術開発に積極的である。 ・研究成果の実用作物への応用が重視されており、遺伝子組換え作物への技術開発に積極的である。
	産業技術力	△	→	・自国の資源植物の保護と囲い込みの動きが急であり、外国企業からの資源植物へのアクセスが制限されつつある。 ・実用化を担う自国企業は見あたらないが、欧米の大企業の参入が予想される。
韓国	研究水準	○	→	・薬用ニンジン、トウガラシ、ニンニクなどの薬用植物、香辛植物のゲノム研究や分子生物学研究が盛んである。 ・植物医薬品と健康食品の研究開発も活発である。 ・欧米の研究機関に所属している韓国研究者による研究成果の著名国際誌発表は増えつつある。
	技術開発水準	○	↗	・植物成分を元にしたバイオベンチャーへのアカデミアからのスピンアウトも奨励されている。 ・特異的な傾向は現段階では特に見られない。
	産業技術力	△	↗	・薬用ニンジンのバイオ生産企業が実用レベルに達している。 ・現時点で特に目立った動きは表面化していない。。
全体コメント:植物医薬品の基礎研究では、日本に次いで欧州がリードしている。中国は、自国の植物資源の保護政策に向かっている。韓国は日本と似た状況にあるが、薬用ニンジン、トウガラシ、ニンニクなどでリードしている。米国は戦略的なバイオベンチャーが活発である。植物医薬品の開発実用研究はノバルティスのようなメガファーマが引っ張っていくものと予想される。生薬・漢方薬、健康機能性食品などはいずれの国においても今後注目される。一方、バイオ医薬品やワクチン生産は基礎研究から実用化研究まで一貫して欧米企業が中核となり、莫大な予算と研究者を投じて開発が進んでいる。日本は、この分野においては圧倒的に研究機関・研究者の数は少なく、したがって成果報告数も少ない。このため、基礎・基盤技術レベルは維持しているが、実用化技術・体制において他国の後塵を拝している。特に実用化へ橋渡しとなる植物工場を用いた生産に関する基盤技術開発は、世界トップレベルである。中国・韓国は、優秀な留学生や欧米で実績を挙げた研究者が多数帰国しており、国全体の底上げが図られている。両国と日本との間の技術格差はまだ開いてはいるが、今後、急速に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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆植物工場

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	・大学を中心に、植物工場の環境構築、植物の栽培管理、養液栽培に関する研究蓄積があり、研究水準は高く、研究成果も多い。 ・特に「人工光下の植物反応」と「人工光植物生産」に関する研究は世界的にみてトップクラスである。 ・植物の生理情報の非破壊計測、栽培管理の機械化・自動化に関する研究水準が高く、植物工場の大規模化・省力化への展開が期待できる。
	技術開発水準	◎	↗	・照明メーカーの人工光源（蛍光ランプ、高輝度放電ランプ、LED など）の開発力が高く、その光源を植物工場用に改良する技術開発は世界的にみて先行している。 ・空調メーカーの省エネ型の空調機の開発力および製品水準が極めて高い。その空調技術を核として、ゼネコンや空調メーカーが手がける植物工場の環境制御技術は世界的にみてトップである。 ・収穫物管理と食品加工（ポストハーベスト）の技術力が高いため、植物工場の収穫物を商品に仕上げる工程管理とトレーサビリティを確立できる。
	産業技術力	○	→	・世界的にみて人工光型の植物工場が農業分野で実用化されているのは日本だけである。 ・これまではベンチャー企業が植物工場を建設する事例が多かったため、新規企業の参入や産業力強化に必要な基盤整備、例えばハードウエアの標準化や規格化がなされていない。
米国	研究水準	○	→	・1990 年代までは宇宙開発における月面農場や国際宇宙ステーション内植物栽培試験室の研究開発のために NASA と大学に膨大な研究費が投入されて、人工環境下の植物生産に関する研究水準は世界一であった。しかし 2000 年代に入り、宇宙開発関連事業の停滞により関連研究の多くは中止された。 ・他方、農業用の植物工場については商業化されていないため、関連する研究はあまり行われていない。
	技術開発水準	○	→	・ガラス温室等の従来の施設園芸に関する技術開発は幅広く行われている。
	産業技術力	△	→	・施設園芸としての太陽光・人工光併用型の大規模な植物工場が多数実用化しているため、研究もそれに応じて盛んである。 ・オランダは国家戦略として、太陽光・人工光併用型の植物工場を環境負荷の少ない半閉鎖型の農業生産システムと位置づけて、ワーゲニンゲン大を中心に積極的に研究開発に取り組んでいる。 ・ノルウェーやスウェーデンは、緯度が高く日射量が少ないため光に関する関心が高く、「光と植物生育」に関する高水準の研究成果を出している。
欧州	研究水準	○	↗	・施設園芸としての太陽光・人工光併用型の大規模な植物工場が多数実用化しているため、研究もそれに応じて盛んである。 ・オランダは国家戦略として、太陽光・人工光併用型の植物工場を環境負荷の少ない半閉鎖型の農業生産システムと位置づけて、ワーゲニンゲン大を中心に積極的に研究開発に取り組んでいる。 ・ノルウェーやスウェーデンは、緯度が高く日射量が少ないため光に関する関心が高く、「光と植物生育」に関する高水準の研究成果を出している。
	技術開発水準	◎	→	・オランダは、大学や国研よりもメーカーに技術開発力がある。農業経営者と一緒に実用的な技術開発に取り組んでおり、レベルは高く、世界的にみて最も活発である。 ・人工光型植物工場の事業化する動きがあるが、技術を持っていないので、日本に調査に来る団体が増えている。
	産業技術力	◎	→	・オランダ等の施設園芸国のメーカーは、国内市場が飽和気味のため、率先して輸出に取り組んでおり、北米、アジア、日本へ多数の商品を輸出している。
中国	研究水準	×	↗	・2000 年前後までは露地農業が中心で施設園芸後進国であった。このため、温室や植物工場に関する研究者の数は少なく、レベルも高いとは言い難い。最近、人口増や所得増などの影響で施設園芸が急速に発展しており、研究者数が増加している。 ・研究水準は依然として低く、日米欧の既往研究の後追いが多いが、中国農業大学や国研が猛烈な勢いで研究を開始しており、注目される。
	技術開発水準	△	↗	・自国の技術はほとんど無いが、海外への技術調査、外国研究者の招聘、留学帰国者の技術指導等の成果もあり、一昨年あたりから、質は高くないものの人工光型植物工場が誕生している。
	産業技術力	×	↗	・現在は皆無である。しかし、研究者の増加や植物工場の整備状況などから、施設園芸先進国のとして、メーカーに輸出力が備わる可能性は考えられる。

韓国	研究水準	○	↗	・韓国は施設園芸国であり、この 20 年間ほどで施設園芸面積をかなり増やしている。施設園芸に関する研究者の数は日本に比べるとかなり少ないが、研究水準は高い。 ・中国同様、ここ数年、人工光型植物工場のブームになり、大学や国研で猛烈な勢いで研究が開始されている。
	技術開発水準	○	↗	・サムソン、LG などの総合電気メーカーが LED 照明の商品化に取り組み、日本に勝る商品を出しつつある。その背景から、大学やベンチャー企業の光源に LED を用いる植物工場の技術開発が盛んになりつつある。 ・ここ 1、2 年、ロッテなどの食品メーカーが植物工場の実用化に取り組んでおり、日本の農業用植物工場の開発の歴史の 20 年から 10 年後追いをしている様子である。
	産業技術力	△	↗	・現在は皆無であるが、産業実践力が高いため、5 ～ 10 年後には人工光型植物工場の市場に大企業が参入し、日本企業と競争することが予想される。
全体コメント：人工光型植物工場はバイオ産業を含む様々な植物産業で活用できる生産システムであり、この分野は日本が世界をリードしている。Plant factory という和製英語は世界中の関連分野で認知され、日本の取り組みは欧米の施設園芸先進国から注目されている。植物工場は日本の工学技術をベースに開発されたものである。今後一層の研究投資、産業投資が行われれば、日本の先端的な自然エネルギー活用技術やリサイクル技術を積極的に取り入れた省資源、省コストの環境にやさしい生産システムとして世界をリードする技術として発展することが期待されている。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆作物増産技術【穀物・飼料作物、野菜類】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	・イネではゲノム解読に引き続き、充実したゲノムリソースの整備やそれらを利用した出穂期やシンクサイズに関する研究は極めて高い。 ・耐病虫性に関する研究水準も高い。 ・飼料作物ではトウモロコシ、ソルガム、ペレニアルライグラスなどを中心にゲノム、形質転換、QTL に関する研究論文が多い。 ・最先端のイネゲノム研究を基盤に、同じイネ科の飼料作物への応用研究が開始されている。 ・世界的に牧草地の乾燥ストレスに関する論文が多い中で、耐湿性の QTL など降水量の多い我が国特有のストレス耐性に関する研究に特色がある。 ・高密度 DNA マーカー連鎖地図開発はトマト、ナス、ピーマン、ハクサイ、ネギ、メロンなどで世界と比肩しうる成果をあげている [1-7]。実用系統を母本に用いた応用研究指向に特色があり、病害抵抗性、着果特性、開花特性等の重要農業形質の遺伝解析における研究水準は高い。 ・26,000 点を超える数多くの遺伝資源を収集し、その保存・評価を継続的に進めている [8]。トマト、メロンでは誘発突然変異系統群の開発研究も行っている [9, 10] 。 ・アブラナ科の自家不和合性の遺伝機構に関する研究では世界トップクラスの研究水準を維持 [11]。ネギ類の細胞遺伝学でも特色のある研究を展開 [12]。 ・トマトゲノム解読ではこれまでのモデル植物での経験を生かし、最終とりまとめ段階で主導権を確保 [13]。 ・次世代型シークエンサーを駆使した非モデル植物ゲノムの de novo シークエンシングや DNA 多型データの大量取得とゲノム選抜への利用などの最新研究トレンドに対する取り組みは世界的にみて大きく遅れている。
	技術開発水準	◎	→	・イネでは飼料用の固定品種の育種が進んでいる。 ・マーカー選抜への応用も進んでいるが、収量に関するゲノム育種はイネなどを除き未開拓である。 ・ハイブリッド、種属間雑種などを利用し、我が国の気候に適した高収量の飼料作物品種の開発が行われている。飼料イネの品種開発、生産技術開発では世界をリードしている。 ・民間企業における実用品種育成の水準は世界でもトップレベルであり国内生産における国内育成品種のシェアは極めて高い。輸出産品として国外でも高い評価を受けている [14]。 ・新規遺伝資源の導入と育種素材化、パイロット品種育成については独法研究機関を中心に研究を推進しておりその水準も高い [15]。 ・ウリ科、ナス科等では複合病害抵抗性や高収量性をもたらす台木品種の育成で世界をリードしており、接ぎ木栽培の高い普及率を支えている [16, 17]。 ・ほとんどの野菜品種は F1 化が進んでいる。自家不和合性研究の基礎知見を活かし、また、独自の CMS 素材開発によってアブラナ科の F1 採種システムを確立 [18, 19]。ナス科でも独自の CMS 素材を開発し、採種システムを開発中 [20]。
	産業技術力	○	→	・イネ、ダイズ、コムギの育種については、独立行政法人や公立研究機関による品種開発が中心。民間育種はほとんどなくなった。 ・コメの価格が低く抑えられており、米生産基盤の維持は将来大きな問題となる。 ・米国に比べて規模は小さいが、公的機関、民間企業において品種開発が行われている。 ・民間種苗会社における品種育成の技術水準は極めて高く、その高い品質と純度が高評価を受けている。野菜の品質は外観・食味などに日本独自の方向性があり欧米でのニーズとの互換性は低いが、日本の高品質・高日持ち性品種への評価が高い中国、東南アジア等に種苗を販売するなど販路を広げている [14]。 ・中国での高付加価値をもつ野菜生産では日本品種が多く用いられている。中国での輸入種子におけるシェアは我が国が 1 位で、2 位の米国の 2 倍以上となっている [21]。 ・企業規模は海外のバイオメジャーと比較して小さく、買収圧力への対抗措置として、ゲノム情報利用技術の開発力向上が喫緊の課題となっている [14]。

米国	研究水準	○	↗	・イネでは、ゲノム解読における貢献は大きかったが、その後の多収性育種に関する研究レベルは低い。 ・ダイズは、ゲノム研究に引き続き、大手種子会社や USDA などにおいて病害抵抗性、ストレス耐性などの研究が中心。 ・コムギについては、塩基配列解読の国際コンソーシアムの重要なメンバー。 ・トウモロコシを中心にいずれの飼料作物においても米国のゲノム、形質転換、QTL、生理に関する基礎研究レベルは非常に高く、世界をリードしている [22]。 ・ジョージア大学等の研究グループは飼料用トウモロコシ品種 B73 のゲノム解読、アイオワ州立大学等の研究グループはソルガムのゲノム解読を 2009 年に終了している。 ・現在、USDA と DOE の支援により大学、公立研究機関の共同で、高バイオマスイネ科作物のゲノムの完全解読を進めている [22, 23]。 ・とくに飼料作物の収量、高消化性、ストレス耐性に関わる研究水準は高く、高収量、糖化性、低リグニンなど飼料作物と育種目標が近いバイオ燃料の研究に応用されている。 ・大学と USDA との共同研究体制をとり、遺伝資源の収集・保存・利用において、多くの品目で世界をリードする [24]。 ・トマト [25]、キュウリ [26]、メロン [27]、スイカ [28]、キャベツ [29]、タマネギ [30] など主要な野菜においてそれぞれ大学・USDA 等を中心に高密度連鎖地図開発や QTL 解析、重要遺伝子の単離と機能解析など基礎的な研究とリソース開発が進められている。 ・トマトをモデルとした果実成熟機構の解明研究では非常に高い研究レベルを維持し、世界をリードしている [31, 32]。アブラナ科の自家不和合性に関する基礎研究でもその研究水準は高い [33]
	技術開発水準	◎	↗	・米国では大学、公的機関、民間企業、農業経営者が一体となり、基礎研究の実用化、開発された生産技術の普及が行われている。 ・イネの開発は USDA を中心に高収量だけでなく、高消化性、高糖性などバイオマスの質、ストレス耐性に関する基礎研究の実用化、技術開発に積極的に取り組んでいる。 ・飼料作物の品種開発において、世界をリードしている。 ・大学では基礎研究だけでなく品種開発プログラムも推進されている [34, 35]。 ・バイオメジャーは公的機関の研究成果のみならず、自前での研究開発に力を入れており、ゲノム情報を利用した品種開発に積極的に取り組んでいる。
	産業技術力	◎	↗	・米国のバイオメジャー Monsanto は Seminis、De Ruiter などを買収し、世界第 1 位の販売量 (推定) をあげている [14]。その総合的な産業技術力は極めて高い。
欧州	研究水準	◎	↗	・大学、公立研究機関、民間企業における研究水準は高く、コムギ、オオムギなどムギ類を中心に、ゲノム解読に着手している。英国等の欧州各国での多年生イネ科牧草、マメ科牧草の遺伝、育種に関する研究を行っており、マーカー選抜のための飼料作物データベース（FoggDB）[36] を公開している。 ・トマト、ジャガイモについて英国・ドイツ・オランダ・フランス・イタリア・スペインなどを中心に EU のプロジェクトを組織 [37]。ゲノム情報を利用した基礎・応用両面から世界をリードする研究を展開。トマトゲノム解読を立ち上げた米国から主導権は現在では欧州へ移っている。 ・オランダでは大学・企業・公的研究機関が連携した分子育種および食品産業のクラスターをワーゲニンゲンに拠点化。中堅・中小の種苗会社とバイオベンチャーが集結 [38]。 ・スペイン・フランス・イスラエルを中心にメロンのゲノム研究を推進。病虫害抵抗性 [39, 40] や雌雄判別 [41] 等の重要農業形質の遺伝子単離が進む。 ・アブラナ科では INRA(フランス) で細胞質雄性不稔の基本特許を保有 [42]。英国ではゲノム解読を先導 [43]。ドイツでは代謝産物や形態・生態特性についての QTL 解析やアソシエーション解析が進んでいる [44, 45]。 ・SPICY プログラム：収量性に関与する多数の構成要素を RIL を用いて複数の場所で複数年次の測定データから解析。生育モデル構築へつなげ、収量性の遺伝的解析を目指す。ピーマンをモデルとして、オランダ、フランス、スペインを中心とした欧州の多くの研究機関が参画 [46]。
	技術開発水準	◎	↗	・EU などのグラントを核として、国立研究所、大学、企業が連携し基礎研究から製品開発までを連携して担うシステムが機能している。 ・バイオメジャーの 1 つバイエルが中国 (BGI)、オランダ (キージーン) などと共同でナタネの全ゲノム配列を解読。キャベツ類、ハクサイ類へ波及 [47]。 ・シンジェンタ、バイエルなどの巨大企業が独自開発したゲノム情報を利用した品種開発・遺伝子特許開発を推進 [48]。中堅・中小企業は大学・公的研究機関と連携しクラスターを形成 [14, 49]。
	産業技術力	◎	↗	・オランダを中心として園芸分野において高い技術水準を維持。世界をリードする品種開発技術を誇る。 ・脂肪酸組成などの成分育種 (アブラナ科）[50]、異種間交雑による有用遺伝子の導入（キャベツ類 [48]、タマネギ [51])、栄養繁殖から種子繁殖への変換（ニンニク）などの先導的形質についても、DNA マーカー技術を用いて実用化し品種開発へつなげている。

中国	研究水準	○	→	・ハイブリッドの親品種の改良に、ゲノム育種が導入されつつある。 ・近年の遺伝子研究の水準は急速に高まっており、出穂期、種子数、草型などに関与する遺伝子の解析が進んでいる。 ・ハイブリッドの親品種を材料に、有用形質に関する遺伝解析が進展。 ・北京ゲノム研究所 (BGI) では野菜を含めあらゆる生物種のゲノム解読を次世代型シークエンサーで強力に推進。欧米との協力や海外留学を経た帰国研究者らによってその研究水準は急速に向上。キュウリ [52]、ハクサイ [53] のゲノム配列データを大量解読。今後数年で 1,000 種の動植物種のゲノム解読を計画 [54]。 ・キュウリについては国際コンソーシアムにおいて連鎖地図作成、EST 解読、全ゲノム解読に中心的役割を果たす [51, 55]。これを利用した QTL 解析や遺伝子単離の報告も多く [56, 57]、キュウリゲノム研究では世界をリードする存在。 ・国境を接する近隣アジア諸国からナス、ピーマン (トウガラシ) などの非常に大きな多様性を持つ遺伝資源を収集。 ・トウモロコシ等の飼料作物におけるゲノム研究などの分野で連携研究を行っており、ある程度高い研究水準を有する。
	技術開発水準	△	↗	・自家食用では中国産品種が使われているが、都市周辺、海外向け産地などでは国外種苗メーカーの品種が多く利用され、外国企業の技術への依存度が高い。外資系種子の販売量が増加、全体の 50% 以上を占める [58]。 ・遺伝子組換え野菜の開発・実用化を積極的に進めている [59]。
	産業技術力	△	↗	・単位面積辺り高収量イネの開発という国家戦略の元に、ハイブリッド品種（主にインディカ種）を中心に、技術力は極めて高い。ゲノム情報を活用することにより、さらなる品種改良とその普及が期待されている。 ・公的機関（農業科学院など）が品種開発の中心を担う。大学がそれに次ぐ勢力であり、民間 (農業法人) の勢力は小さい。品種開発から普及までを産学官連携で推進している。育種の水準はそれほど高くないが、DNA マーカーを利用した育種にも取り組み始めている。 ・ウイルス抵抗性の遺伝子組換えトマトおよびピーマンが商業栽培されている [60]。
韓国	研究水準	△	→	・ハクサイの全ゲノムシークエンスの国際プロジェクトを立ち上げ、中心的に推進してきたが、昨今では中国と英国に主導権を奪われた感がある [61]。 ・トウガラシのゲノムリソース開発では国際的に高く評価される研究展開を行っている [61 -63]。トマトのゲノムシークエンシングにも参画し、平均水準以上の貢献を果たしている [63]。 ・韓国の飼料は、濃厚飼料と稲ワラ中心で、日本と同様輸入に依存している。そのため、飼料作物の研究活動度はあまり高くなく、国立の作物研究所、畜産研究所における飼料作物の研究規模も小さい。最近、飼料用のイネ、オオムギ、ライムギ、ライコムギ、エンバクの開発研究を行っている。また、緑色技術研究開発政策により、バイオ燃料用のスイートソルガム、ミスカンザス等のエネルギー作物の開発に重点を置いている。
	技術開発水準	△	→	・ダイコンの新たな CMS を見いだし権利化するなど一定水準の技術開発力はある [64]。 ・飼料作物の品種開発水準はあまり高くない。バイオ燃料用のスイートソルガム、ミスカンザス等のエネルギー作物の開発を開始している。
	産業技術力	△	→	・海外資本の民間企業においてハクサイやダイコンの F1 品種開発を進める。日本企業の育種素材に利用されている。 ・種苗開発会社は自国用品種開発のほか、日本への種子輸出のための品種開発・採種技術に定評があったが、メジャー企業による買収が進み、日本向け品種の育成技術力は低下 [65]。 ・飼料作物育種に関する技術力は低い。

全体コメント：（イネ研究）研究開発は日本がこれまで圧倒的にリードしてきた。米国は、イネのゲノム解読を積極的に進め追い上げを図っている。一方、近年、中国の研究レベルが遺伝子機能解析を中心に急速に高まっている。品種開発では、日本は自殖固定品種中心の品種開発であるが、中国南部ではハイブリッド育種が中心、北部においてもジャポニカ種のハイブリッド育種が注目されている。ハイブリッド育種に関しては、インドやベトナムの取り組みが注目される。
（野菜研究）先端的植物科学、特にゲノム情報を利用した画期的新形質を持った植物の開発という観点から我が国の野菜研究をみた場合、欧米に比べ人的・資金的研究リソースに乏しいなかで我が国独自の発展を遂げ、一定の研究・技術開発水準を確保しつつ高品質で高付加価値をもつ種苗開発へとつなげて国際競争力を確保してきている。しかし、急速に進むゲノム情報開発の高速化・個別化やそれに伴う研究開発トレンドの急激な変化への対応が遅れ気味であり、早急な対策が求められる。欧米ではバイオメジャーの豊富な資金力と産学官連携による高い研究水準によって世界をリードしている。欧州で特にみられる中堅・中小セクターの連携構築のアクティビティも注目される。中国では BGI に代表されるゲノム解読センターの台頭が注目され、国際的な共同研究開発におけるプレゼンスの向上が著しい。これをどのように自国の技術開発・産業技術力向上へつなげるかは今後の課題である。韓国はハクサイおよびトウガラシで国際的に高い基礎研究水準を維持していたが、その主導権を欧州および中国に奪われつつある。主要種苗メーカーのバイオメジャーへの吸収に伴い人的資源の流動化がみられ、技術水準も低下傾向にある。
（飼料作物研究）基礎研究、技術開発ともに飼料を大量に輸出している米国が世界をリードしており、大学、公立研究機関が連携し、飼料用トウモロコシ、ソルガムのゲノム解読を終了している。日本は米国に比べると、飼料作物に関する研究活動度は小さいが、イネゲノム研究を基盤とするゲノム、QTL に関する基礎研究、品種開発のポテンシャルは高い。オーストラリアの他に、中国、ブラジル、インドなどの新興国における研究活動が増加している。日本の飼料イネ研究は、中国、韓国をリードし、多数の専用品種の開発が行われている。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Shirasawa K, et al. Theor Appl Genet 121:731-739, 2010.
[2] Ohyama K, et al. Mol Breed 23:685-691, 2009.
[3] Nunome T, et al. Theor Appl Genet 119:1143-1153, 2009
[4] Fukuoka H, et al. Gene 450:76-84, 2010.
[5] Suwabe K, et al. Genetics 173:309-319. 2010.
[6] Tsukazaki H, et al. Theor Appl Genet 117:1213-1223, 2008.
[7] Fukino N, et al. Theor Appl Genet 118:165–175, 2008.
[8] NIAS Gene Bank WEB サイト
http://www.gene.affrc.go.jp/index_en.php
[9] Saito N, et al. J Jpn Soc Hort Sci 78:6-13, 2009.
[10] Ezura H, Fukino N. Plant Biotechnology 26:359-368, 2009.
[11] Suzuki G, et al. Plant Cell Physiol 50:1857-1864, 2009.
[12] Masuzaki S, et al. J Hort Sci Biotechnol 82:393–396, 2007.
[13] sol genomics network WEB サイト
http://solgenomics.net/genomes/Solanum_lycopersicum/index.pl
[14] 初田和雄 Techno-Innovation 73:11-16, 2009.
[15] 農水省技術会議事務局　農業新技術 2008（あのみのり）, 同 2010（フユヒカリ）WEB サイト
http://www.s.affrc.go.jp/docs/new_technology.htm
[16] 農研機構プレスリリース WEB サイト
http://vegetea.naro.affrc.go.jp/press/20081031/20081031.html
[17] 松尾誠介ら 野菜試験場報告 C 8:1-22, 1985.
[18] 植工研　特開平 1-218530, 特開平 2-303426, 特開平 6-141716
[19] サカタのタネ　特開平 7-31307

[20] Saito T, et al. J Jpn Soc Hort Sci 78:425-430, 2009.
[21] 2008 年中国税関統計
[22] USDA-ARS National Program 301. Plant genetic resources, and genetic improvement. Annual Report FY 2009
[23] Xu Y, et al. Int J Plant Genomics 2009:957602, 2009.
[24] GRIN WEB サイト
http://www.ars-grin.gov/
[25] Fulton T, et al. Plant Cell 14:1457-1467, 2002.
[26] Robbins MD, et al. Theor Appl Genet 119:621-634, 2009.
[27] Cuevas HE, et al. Theor Appl Genet 117:1345–1359, 2008.
[28] Levi A, et al. J Amer Soc Hort Sci 131:393–402, 2006.
[29] Li G, et al. Theor Appl Genet 107:168–180, 2003.
[30] Kuhl JC, et al. Plant Cell 16:114–125, 2004.
[31] Sheehy RE, et al. Proc Natl Acad Sci USA 85:8805-8809, 1988.
[32] Oeller PW, et al. Science 254:437-439, 1991.
[33] Nasrallah ME, et al. Science 297:247-249, 2002.
[34] Univ. Florida/IFAS Tomato Breeding Program WEB サイト
http://tombreeding.ifas.ufl.edu/
[35] New Mexico State Univ. Onion Breeding Program WEB サイト
http://onion.nmsu.edu/
[36] FoggDB WEB サイト
http:// www. ukcrop.net/perl/ace/search/FoggDB
[37] EU-SOL　WEB サイト
http://www.eu-sol.net/
[38] オランダ Food Valley WEB サイト
http://www.foodvalley.nl/English
[39] Genoplante-Valor (2004) WO/2004/072109.
[40] Nieto C, et al. Plant J 48:452–462, 2006.
[41] Boualem A, et al. Science 321:836–838, 2008.
[42] 酒井 育種学研究 7（別 1,2）:38-39, 2006.
[43] Brassica Info WEB サイト
http://www.brassica.info
[44] Lou P, et al. J Exp Bot 58:4005-4016, 2007.
[45] Zhao J, et al. Genome 50:963-973, 2007.
[46] SPICY プロジェクト WEB サイト
http://www.spicyweb.eu/
[47] Bayer Crop Science 社 WEB サイト
http://www.bayercropscience.com/bcsweb/cropprotection.nsf/id/8AAD8BA3537C1DDBC125764A002DE77C
[48] Syngenta Participations AG (2004) WO2004013334
[49] KeyGene N.V. (2007) WO2007100243

[50] Bayer Crop Science 社 WEB サイト
http://www.bayercropscience.com/bcsweb/cropprotection.nsf/id/SF_Laga
[51] SeedQuest 社 WEB サイト
http://www.seedquest.com/News/releases/2006/june/16043.htm
[52] Huang S, et al. Nature Genet 41:1275–1283, 2009.
[53] BRAD WEB サイト
http://brassicadb.org:8081/brad/index.php
[54] BGI WEB サイト
http://ldl.genomics.org.cn/page/index.jsp
[55] Ren Y, et al. PLoS ONE 4(6):e5795, 2009.
[56] Liu LZ, et al. J Phytopathol 156:691–697, 2010.
[57] Li Z, et al. Genetics 182:1381–1385, 2009.
[58] 法制日報 (2010.3.16): 国家知識権保護局・副局長談話
[59] Chen ZL, et al. Toxicology 188:297-307, 2003.
[60] ISAAA (2009) WEB サイト
http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/41/pptslides/default.asp)
[61] BrGP WEB サイト
http://www.brassica-rapa.org
[62] Kim HJ, et al. BMC Plant Biol 8:101, 2008.
[63] Lee S, et al. Plant Biotechnology 24:11–16, 2007.
[64] Nahm SH, et al, Theor Appl Genet 111:1191-1200, 2005.
[65] 深町 (2004) (野菜情報・調査報告（海外）, 農畜産業振興機構 WEB サイト
http://vegetable.alic.go.jp/yasaijoho/kaigai/0409/0409kaigai1.html

◆持続農業【低肥料農業、減農薬農業、高効率水利用農業】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	・植物の養分吸収や栄養条件に対する応答に関する大学・公的機関における基礎研究レベルは極めて高く、研究成果も多い。 ・特に鉄、ホウ素、亜鉛、モリブデン、ケイ素、カドミウム、ヒ素、等の微量元素、有用元素、有毒元素についての研究は群を抜いている。 ・乾燥耐性植物、栄養ストレス耐性の作出を世界に先駆けて成功させ、耐性機構の研究が精力的に進められている。 ・植物病原菌に対する応答に関する研究レベルも高く、世界から注目されている。 ・土壌微生物の解析手法の開発、新規菌株の発見や解析分野で世界をリードしている。
	技術開発水準	○	↗	・低肥料耐性を付与する遺伝子や乾燥耐性を付与する遺伝子等について特許が取得されている。 ・これらの遺伝子を導入した植物の圃場試験が行われ、実用化へ向けた試験が進んでいる。 ・作物への遺伝子導入技術も開発されつつある。
	産業技術力	○	↗	・作物改良への企業の参入は限定的である。土壌微生物を利用した技術については、建設会社などが国際競争能力のある技術力を持っている。
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一般的に高いが、低肥料耐性を示す植物の開発については、日本に比べて研究開発は遅れている。 ・病害抵抗性に関しては、研究水準は極めて高く、多くの重要な遺伝子が見いだされている。 ・塩類障害に対する耐性を付与する遺伝子を世界に先駆けて発見している。
	技術開発水準	◎	↗	・遺伝子組み換え植物の開発に強みを持っている。 ・微生物を利用した取り組みにも強みを持っている。微生物ゲノム、メタゲノム解析と解析データのインフォマティクスの体制が整っている。
	産業技術力	◎	↗	・米国ではモンサントなどが形質転換作物の開発と試験、販売の実績を持っており、当該分野で世界をリードしている。
欧州	研究水準	◎	↗	・ドイツ、オランダ、英国、フランスは伝統的に栄養輸送の研究が盛んに行われて来ており、幅広い強みを持っている。 ・共生微生物の研究でも世界をリードしている。 ・土壌微生物研究も伝統的に強い。共同体制で土壌メタゲノム解析にいち早く取り組んでいる。
	技術開発水準	○	↗	・シンジェンタ（スイス）など、作物の育種技術に強みを有する企業が多数存在している。
	産業技術力	○	↗	・欧州では遺伝子組み換え植物に対する反対意見は米国に比べて根強く、米国ほどの強みを持っていない。
中国	研究水準	○	↗	・中国では、植物の栄養についての研究は盛んで、伝統がある。海外から優秀な留学生が多数帰国し研究水準が急速に上昇している。
	技術開発水準	○	↗	・研究成果の実用作物への応用が重視されており、遺伝子組換え作物や組換え微生物の技術開発に積極的であり、フィールドでの試験も積極的に行われている。
	産業技術力	△	→	・日本同様、持続的農業分野で世界展開を見せている企業は存在しない。
韓国	研究水準	△	↗	・韓国は栄養輸送についての優れた研究を行っているグループがあるものの、全体としては、植物の栄養に関する研究が活発でなく、研究水準もそれほど高いとは言えない。 ・環境微生物の研究水準が徐々に高まっている。
	技術開発水準	△	↗	・有用遺伝子の単離については、それほどの強みがないものの、形質転換植物の圃場試験は日本より良く進んでいる。
	産業技術力	△	↗	・日本同様、持続的農業分野で世界展開を見せている企業は存在しない。
全体コメント：持続農業の基礎研究の状況はそれぞれの分野に寄って異なっている。栄養研究では日本が世界をリードしている。病害耐性については、米国が中心となって研究をリードしている。日本は、基礎研究の重要な論文を時折発表しており、持続農業に関する基礎研究レベルは平均して高い。中国・韓国は、優秀な留学生や欧米で実績を挙げた研究者が多数帰国しており、国全体の底上げが図られている。両国と日本との間の技術格差はまだ開いてはいるが、今後縮まっていくものと予想される。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

◆機能性作物【健康増進、生活習慣病、アレルギーの予防と緩和】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	→	・植物（特にシロイヌナズナとイネを用いた）の機能性成分の蓄積に関する代謝生理学（二次代謝産物）および代謝産物のメタボローム解析、及び重要形質遺伝子の機能解析のレベルは高く研究成果も多い。 ・アミノ酸や二次代謝産物の生合成、貯蔵タンパク質の細胞内輸送やシンク組織での蓄積機構に関する分野は優れている。
	技術開発水準	○	→	・イネゲノムの成果を活用した分子育種学的な研究が優れている。とりわけ遺伝子ターゲティング技術で多くの成果をあげてきた。その中心である（独）農業生物資源研究所では機能性成分を付与したイネが多数開発されている。 ・JT（日本タバコ）によりイネを始めとした単子葉植物の効率の良い形質転換系が独自に開発され、世界的に広く用いられている。 ・クミアイ化学により遺伝子組換え作物の社会的受容に重要な植物由来の選抜マーカーが開発されている。 ・食物や植物から由来する機能性成分の同定や解析において多くの実績を上げている。。
	産業技術力	△	→	・この分野の製造・販売で市場に参入している企業は青いバラを開発したサントリーのみである。純粋にアグリバイテク企業で参入しているものはない。催涙成分量を低減させたタマネギの開発にニュージーランドの研究機関とハウス食品が成功しており今後の商品化が期待される。 ・スギ花粉症治療米の医薬品としての治験に向けた実用化研究が国主導で開始されている。 ・ほとんどの企業は国内でのアンチ GM の流れからこの分野での研究開発からは撤退している。国民の多くが GM に不安を抱いているために、新しい GM 研究開発の潮流に参入しようという動きは国内企業にはまだ見られない。
米国	研究水準	◎	↗	・大学や公的な研究機関での基礎研究のレベルは非常に高い。機能性作物の研究開発の基盤となるほぼすべての分野においてリードしていると言って過言ではない。 ・現在研究開発を進めている機能性作物の種類、付加した形質の種類、研究開発の特許数、圃場栽培の実施件数など圧倒的に他国を引き離している。
	技術開発水準	◎	↗	・現在研究開発を進めている機能性作物の種類、付加した形質の種類、研究開発の特許数、圃場栽培の実施件数など圧倒的に他国を引き離している。
	産業技術力	◎	↗	・Monsant を筆頭に多くのアグリ企業やバイオベンチャー企業が誕生し世界展開している。第一世代の遺伝子組換え作物の開発・商業化では圧倒的な強さを誇っている。第二世代の作物の研究開発（高オレイン酸低リノレン酸ダイズ、オメガ 3 ダイズ、高リジントウモロコシ等）でも幾つかは商業栽培に進み、USDA の承認を受けて商業栽培に向けて進んでいる作物も多い。
欧州	研究水準	◎	→	・米国同様に、英国と EU 諸国（ドイツ、フランス、スイス、スペイン、オランダ、ベルギーなど）は大学、試験研究機関ともに植物分野の基礎研究のレベルは高い。特に、遺伝子組換え作物の作出に必須なアグロバクテリウムを基盤とした植物形質転換の分子機構の多くが欧州で解明された。
	技術開発水準	◎	↗	・基礎研究の成果を活用し、世界に先駆けて遺伝子組換え植物の作出に成功するなど（1980 年、ベルギー）、高い技術開発力を持つ。除草剤耐性作物の開発など第一世代の遺伝子組換え作物の研究開発の多くが欧州で行われた。しかし、1998 年に始まる GM 作物のモラトリアム（流通の停止）によって研究開発が一時的に停滞した。6 年後の 2004 年にモラトリアムが解除されてからは再び研究開発は活発化しているものの、EU 加盟国の間で GM 作物に関する政策や商業栽培で足並みが揃わず、EU 圏内で研究開発を進める上での障害になっている。
	産業技術力	◎	→	・BASF やバイエル・クロップ・サイエンス（ドイツ）、シンジェンタ（スイス）など世界展開するアグリバイテク企業が多数ある。米国同様に高い技術力を有する。EU は未だに日本同様に遺伝子組換え作物の認可、流通の面で規制が厳しいため、欧州の主要なバイテク企業の多くは南米諸国、インド、中国などに進出して合弁事業を展開する事例が増えている。

中国	研究水準	○	↗	・植物生理学、植物分子生物学、植物細胞学分野において、年々主要な国際誌への発表件数が増えている。海外で活躍していた研究者の帰国組が牽引役となっていると思われる。
	技術開発水準	△	↗	・ワタ、トマト、ピーマン、ペチュニア、パパイヤの商業栽培とイネを始めとして多数の作物の試験栽培が進行中である。イネの研究開発への重点的な投資が目立つ。政府により GM イネと GM トウモロコシの品種登録が認可され、商業栽培が始まるのは時間の問題である。
	産業技術力	○	↗	・オリジン、アグリテックのように急成長するバイテク企業も出現しており、国内で商業栽培を拡大している。海外のバイテク企業との連携により今後大きく発展する可能性がある。
韓国	研究水準	○	↗	・主要な国際誌への発表件数は確実に増えている。基礎研究のレベルは年々向上していると言って良い。
	技術開発水準	△	↗	・トウガラシの遺伝子を用いたゴールデンライス（ビタミン A を強化したコメ）、ビタミン E を強化したレタスなどが開発されている。今後も政府機関主導で研究開発が進む。バイオ産業分野への投資額が一層拡大することが予想されるために、研究開発の水準も上向く。
	産業技術力	△	↗	・機能性作物の研究開発、及び商業栽培を進めている企業はない。国の研究機関が広大な隔離圃場を有しており、圃場栽培の規制の緩和は日本よりも進んでいる。このため、形質の評価に圃場栽培を容易に利用できる。韓国での圃場栽培を日本の研究機関が利用する例も見られる。
全体コメント：機能性作物の基礎研究とそれを基盤にした研究開発では、両者の連携が密で多くのバイテク企業を持つ米国がリードしている。欧州は基礎研究の分野では高い水準を保ち、研究開発力の高いバイオ企業を擁している。しかし、EU 内での GM に対する規制問題がネックとなり、EU 内での商品栽培は必ずしも順調でなく、むしろ世界展開することで活路を見出そうとする傾向がある。日本は基礎研究のレベルは高く、大学や試験研究機関による研究開発は盛んであるが、国内での GM 規制の問題、シーズを商業栽培に導くパイプの未整備により、機能性作物での商品化への道は遠い。中国や韓国は基礎研究のレベルは日本に遅れを取っているが、遺伝子組換え作物の利用が国を挙げてのプロジェクトとして位置づけられており、特に食用のイネ、飼料用のトウモロコシを用いた機能性作物の開発では今後数年で大きく前進すると予想する。中国では幾つかの作物で大規模な商業栽培がすでに進んでいる。昨年 2010 年に生物多様性会議 (COP10) が名古屋で開催され、遺伝子組換え作物が生態系に悪影響を及ぼした場合、関係する企業などに原状回復の義務と損害補償を求める議定書が採択された。今後、遺伝子組換え作物のリスク管理が今まで以上に厳しく求められるものと予想される。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

2.2.7.3　注目すべき研究開発の動向

○土壌汚染修復植物

中国の研究グループによりヒ素による土壌汚染修復植物候補としてモエジマシダがNature に報告されてから、圧倒的な数の研究論文が報告された。また実用化研究も世界各地で進められている。新規な有用種あるいは品種が発見・報告されることの研究界・産業界への波及効果は計り知れない。

○薬用植物のトランスクリプトーム解析

中国の BGI とカナダの共同で始まった、1000Plant プロジェクトは中国の薬用植物を中心に 1000 種の植物のデープトランスクリプトーム解析を行うものであり、重要なターゲットは植物医薬品の開発である。同じようなプロジェクトが、ゲノムカナダ、米国NIH のプロジェクトでも開始されている。

○野菜や穀物などの非モデル植物のゲノム解析の進展

次世代型シークエンサーの普及により、野菜などの非モデル作物のゲノム解読が欧米および中国で急速に進む。またゲノム解読の完了を見据え、EU のグラントによりトマトおよびジャガイモのゲノム情報利用による総合プロジェクト (EU-SOL) が稼働している。一方、一定の資金力を持つセクターによる全ゲノム情報および網羅的 DNA 多型情報取得が可能となり、情報のプライベート化・囲い込みが一般化しつつある。

○汎用性のある植物における遺伝子ターゲティング技術の開発

米国ダウ・アグロサイエンスによる EXZACTTM 技術の開発。ターゲットとなる遺伝子の配列特異的なジンクフィンガーヌクレアーゼを用いて二本鎖切断を誘導することで、相同組換えを高頻度に誘発して特定の遺伝子のみを正確に改変する、汎用性の高い技術が開発された［1］。これにより特定遺伝子の生体内での機能解明が加速するだけでなく、導入遺伝子の挿入部位を正確に予測できるために、有用な遺伝子組換え作物を作出する上でより安全な手段としても用いることが出来る。また、最近ジンクフィンガーヌクレアーゼを植物ウイルスベクターを介して一過的に発現させせることで、形質転換植物を作製することなく、人為的なゲノム改変を行うことが可能になった［2］。

（参考情報）

[1]　ダウ・アグロサイエンス　WEB サイト
http://www.exzactprecisiontechnology.com/
[2]　Vainstein A, et al. Trends in Biotech 29:363-369, 2011.

○スタッキング（掛け合わせ）による複数耐性遺伝子を導入した品種の開発

米国モンサントと米国ダウ・アグロサイエンスとが技術提携によりトウモロコシSmartStax を開発した［1］。これは、複数の害虫抵抗性機能を持つ品種と同じく複数の除草剤耐性機能を持つ品種を掛け合わせることにより、害虫や雑草に対して包括的な防除が可能なトウモロコシ新品種である。このようなスタッキング手法は第二世代の作物にも広まると思われる。

（参考情報）

[1]　日経バイオ年鑑 2010, pp. 926, 2010.

○米国での機能性成分を発現するイネの商業栽培

抗菌作用を持つヒトラクトフェリンやリゾチームを高発現させたコメが米国のバイテク企業 Ventria Bioscience 社により開発された [1]。2007 年に米国農務省は商業栽培を認めた。大規模な商業栽培が行われており、収穫したコメは現段階では下痢止めの医薬品や健康食品への添加利用がなされている。将来的には食品としての利用も想定される。また、医療現場におけるニーズが非常に高いヒト血清アルブミンのイネ種子をバイオリアクターとした大規模生産に、中国、カナダ、米国の共同研究チームが成功した [2]。

（参考情報）

[1]　Spok A. Trends in Biotech 25:74-82, 2007.
[2]　He Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA 108:19078-19083, 2011.

○欧州における遺伝子組換えポテトの商業栽培

ドイツのバイテク企業 BASF は、パルプや糊の工業原料として使うためにデンプン代謝系遺伝子発現のアンチセンス操作によりデンプン組成を改変したポテト品種 Amflora（注：アミロース含量を低下させて、逆にアミロペクチン含量を高めたもの）を開発。Amflora は商業栽培が認可され、2010 年からドイツ、スウェーデン、チェコで合計 250 ヘクタールの大規模栽培が進んでいる。2011 年からはオランダでの栽培も予定されている [1]。

（参考情報）

[1]　独立行政法人農業環境技術研究所「農業と環境」No.121
http://www.niaes.affrc.go.jp/magazine/121/mgzn12106.html

○森林減少・劣化の防止による CO2 排出削減および植林（REDD+）に向けた研究開発が活発化

ポスト京都議定書の枠組みだけでなく、インドネシアとノルウェーなど二国間協定による事業なども立ち上げられつつある。実際の森林面積・バイオマスをモニタリングし炭素収支を評価するための観測技術やモデル開発が始まっており、日本でも複数の省庁・研究機関でプロジェクトが進行中である。

○野菜や穀物などの非モデル植物のゲノム解析の進展

次世代型シークエンサーの普及により、野菜などの非モデル作物のゲノム解読が欧米および中国で急速に進む。またゲノム解読の完了を見据え、EU のグラントによりトマトおよびジャガイモのゲノム情報利用による総合プロジェクト (EU-SOL) が稼働している。一方、一定の資金力を持つセクターによる全ゲノム情報および網羅的 DNA 多型情報取得が可能となり、情報のプライベート化・囲い込みが一般化しつつある。これに関しては、日中韓共同でハクサイのゲノム解読が報告された [1]。

（参考情報）

[1]　Wang X, et al. Nature Genetics 43:1035-1039, 2011.

○種子メジャー Monsant+BASF、DuPont、Syngenta 乾燥耐性トウモロコシを開発

世界的種子メジャーの Monsanto は BASF と共同で乾燥耐性トウモロコシを開発し他と発表。ほぼ同時期に DuPont、Syngenta も同様なトウモロコシ開発を発表した [1-4]。2013 から 14 年には市場に投入される模様。今後予想される温暖化による環境変化への対策に加え、国連機関の調査から乾燥地区 (アフリカ、アジアなど) に於ける農業（及び産業）の重要性が指摘されており [5]、乾燥耐性作物の需要は今後更に高まると予想され、その研究開発競争が激化すると考えられる。

（参考情報）

[1] Monsant
http://www.monsanto.com/products/Pages/drought-tolerant-corn.aspx
[2] DuPont
http://www2.dupont.com/Production_Agriculture/en_US/news_events/cp_releases/2010-08-04.html
[3] ウォールストリートジャーナル
http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704405704576063961961160744.html
[4] AGRICULTURE CORNER
http://www.agricorner.com/syngenta-rolling-out-drought-tolerant-corn-cuts-losses-15/
[5] 国連環境マネジメント
http://www.unemg.org/MeetingsDocuments/IssueManagementGroups/land/Drylandsreport/tabid/56306/Default.aspx

○欧米における遺伝子組換え植物生産抗体の大量生産

KBP[1] が cGMP 対応の一過性発現系から物質生産を行う巨大施設を設置。バイエル、ICON ジェネティクス [2]、および KBP の共同体制で、MagnICON を使って α CCR5 抗体の大量生産系を確立。さらに、Mapp Biopharmaceutical が、KBP の施設を用い、精製工程開発を行っている [3]。

（参考情報）

[1] KBP
http://www.kbpllc.com/
[2] ICON GENETICS
http://www.icongenetics.com/html/home.htm
[3] Pogue GP, et al. Plant Biotechnology Journal 8:638-654, 2010.

○遺伝子組換え植物による人体薬の認可試験

ベンタミアーナタバコで生産した Streptococcus mutans に対する抗体（CaroRx）は、欧州で認可されている。米国 Biolex が、ウキクサで生産した non-Hodgkin's B-cell lymphoma に対する抗体（BLX-301）、バイエルがマグニコンシステムで生産した抗 HSV / HIV 抗体 MAPP66、Pharma-Planta プロジェクト [1] で実施している HIV の中和抗体 2G12、の 3 種類の抗体がフェーズ I 試験に入るところである。

（参考情報）

[1] Pharma-Planta プログラム WEB サイト
http://www.pharma-planta.net/

○土壌汚染修復および汚染回避植物

水田のカドミウム汚染を修復するイネが実用化段階を迎えている。長香穀などの品種を用いた汚染修復技術は報告されていた [1] が、最近長香穀などの品種がカドミウムを蓄積するしくみが明らかにされ [2]、これを用いた高バイオマス系統が作出されつつある。一方で、種子へのカドミウム蓄積を制御する遺伝子が同定され、種子のカドミウム濃度低減が可能になりつつある。これらの研究は日本の公的機関が担っているが、カドミウム汚染は世界的な問題であり、世界的な波及効果が期待される。

（参考情報）

[1] 独立行政法人 農業環境技術研究所
http://www.niaes.affrc.go.jp/techdoc/press/090821/press090821.html

[2] Miyadate H, et al. New Phytologist 189:190-199, 2011.
Abe T, et al. Breed Sci 61:43-51 2011,
Ueno D, et al. Proc Natl Acad Sci USA 107:16500-16505, 2010.

○ゴールデンライスの商業栽培の実施と遺伝子組換えパパイヤの輸入

発展途上国におけるビタミン A の欠乏症を予防する目的で開発された、ビタミン A の前駆体である β カロテンを強化した「ゴールデンライス」が 2013 年からフィリピンで商業栽培される [1]。また、ハワイで 1998 年から商業栽培されている、ウイルス抵抗性を付与した遺伝子組換えパパイヤは、日本国内での食品安全委員会が実施したリスク評価により、アレルギーの心配や健康に影響はないと判断された（2009 年 7 月）。消費者庁は今年 12 月からの輸入を認めた。生のままで食べられる初めての遺伝子組換え作物が近く国内で流通する [2]。

（参考情報）

[1] Monsant
http://www.monsanto.co.jp/news/global/crops/rice.html

[2] 食品安全委員会
http://www.fsc.go.jp/

○イネ種子で産生させたヒト IL-10 含有基礎化粧品の商品化

イネ種子で発現し、抽出・精製されたヒト IL-10 の配合された基礎化粧品が商品化された。日本において、カルタヘナ法に基づき第二種産業利用による研究試薬等の商業栽培が行われ、商品化された最初の事例となっている [1]。

（参考情報）

[1] プリベンティック
http://www.preventec-inc.com/IL-10.html

2.2.8　倫理・ガバナンス・アウトリーチ分野

2.2.8.1　概観

ライフサイエンスに包含される研究開発領域は発展を続けている。2000 年代に入り、iPS 細胞の作成、人工 RNA の作成、ヒト脳の視覚野が認識する文字や記号の再現化、霊長類における遺伝子改変技術の導入など、従来は困難、不可能と思われていたような技術の創出に成功し、それらを用いた新しい治療技術や作出技術への展開が期待されている。そして、ライフサイエンスをめぐる ELSI（倫理的、法的、社会的課題）は人類にとって「未知の領域への進出」と「未知の技術の受容」に対する懸念、規制、理解、という要素を包含するものとして再構成されつつあると考えられる。

このような潮流を踏まえ、JST-CRDS では当該分野に関し、2010 年版までの「ケーススタディ（生命倫理・脳神経倫理）」というカテゴリーから「倫理・ガバナンス・アウトリーチ分野」として 2011 年版より扱いを改めた。そして、実験系研究の観点からの分類や、生命倫理学的観点からみた研究対象としての多様性を考慮し、「ヒト由来試料」「再生医科学・幹細胞」、そして「合成（構成）生物学・バイオセキュリティ」、「脳神経」という 4 つの中綱目に細分化し、それぞれの国際動向の把握に取り組んだ。さらに、これまで「研究水準」「政策側の動き」の 2 段階であった中綱目比較表のフェーズに関して 3 段階に再編し、「学術研究水準」は倫理学的な探究を含む学術研究としての生命倫理、「政策対応」に関しては各国あるいは国際機関の法規制や学会等のガイドライン制定等の動向、そして、「理解促進」については、一般市民や他分野のステークホルダーに対する啓発活動と、研究者コミュニティへの倫理教育、意識向上に関する取り組みに着目し、より具体的な情報の収集と分析を行った。上記の改訂に対応し、各中綱目について高い専門性を以って国際的な活動経験を有する外部有識者に協力を得て調査を行なった。2012 年版作成においてもこれらを踏襲し、2011 年版の調査協力者に継続して情報提供をいただいた。その結果、以下のような傾向が明らかになった。

＜ヒト由来試料＞

全体傾向として 1）超高速シークエンサー導入の結果として蓄積される多様で多量な情報の管理、保護、そして 2）様々な採取技術によって得られる多様なヒト由来試料を収集・保管する「バイオバンク」や「死後脳バンク」の適切な運営・管理体制、という 2 つの課題が示された。同時に、これらの課題は今後のライフサイエンス研究基盤整備として各国ともに恒久的に取り組んでいく必要性も示唆された。米国では、NIH において既に数理的情報として管理が可能なデータベースの保管・公開（とアクセス制限）を管理する体制が整っている一方、バイオバンクに関しては個別のバンク組織が対象とする試料や潜在的提供者、受益者の特性に合わせて自律的な運営を行っていることが明らかになった。前者については、政府資金による研究の成果は国全体に還元すべきという考え方を基に、NIH における検討の結果、世界中が利用できる大型のデータベースとその運用のためのデータ共有ポリシーが実践されている。ただし、ヒト組織の財産的な価値の公的側面と私的側面のバランスについて、議論が続いている。欧州においては国による社会的・文化的背景からの違いを踏まえ、各国の現状に合わせた法規制が行なわれているが、特に英国のヒト組織に特化した法規制の制定は先進的な取り組みとして評価される。中国については、ライフサイエンス研究開発そのものの推進が先に立ち、倫理的課題に対応する学術研究や

法整備が遅れている。韓国では既に「生命倫理および安全に関する法律」が制定されており、2010 年にはその改正案が国会に上程された。このほか、「生命研究資源の確保・管理および活用に関する法律」も施行されており、欧米と同水準の法整備が進んでいる。我が国においては当該分野の規制管理は指針にとどまっており、特にバイオバンク運営に関する法整備の遅れが目立っている。また、種々のライフサイエンス研究成果を蓄積するデータベースについても、今後、その統合や情報保護に対する対応を、データベースの専門家と倫理の専門家が共同で発展させていく必要性、およびそのための人材育成と配置に必要性が示唆された。

＜再生医科学・幹細胞＞

1）ヒト受精卵を滅失して得られるヒト ES 細胞の取り扱い、2）幹細胞等を用いた再生医療を適用される疾患や被験者によるリスクと必要性のバランスの考え方、の 2 点が大きな課題である。1）について、米国では、NIH に代表されるように、資金配分機関が主導して設定したガイドラインを、資金を獲得している研究課題の実践において適用している。その一方、英国や韓国のように法律によって全ての研究課題が厳格に管理されている例もある。日本は法的拘束力のない指針によって規制されているが、研究実施の承認手続きが煩雑であったことから改正を進められ、研究開発の迅速化がはかられている。また、全体的に、幹細胞研究の発展とともに再生医療に関する臨床研究、治験例が今後急増していくことが予想され、欧州で始まりつつある統一規制、指針の制定や、ISSCR（国際幹細胞学会）による自主規制の制定などを参考に、規制当局と研究者コミュニティ、そして受益者や倫理学者などのステークホルダーが一体となった倫理と法のグローバルスタンダード化が加速することも予想される。我が国においては、目の前で動き出そうとしている臨床応用を支える法規制の作成に加えて、長期的視点から国際協調も意識した倫理や規制動向の調査研究ができる人材層の強化とそのキャリアパスの提供にむけて、関連する多様な研究分野の人材が交流しながら活動できる拠点的組織の整備を行うことが、国際的リーダーシップを取るために必要と言える。

＜合成（構成）生物学・バイオセキュリティ＞

近年世界的に研究開発が盛んになり、日本においても大型の研究助成が始まるなど、今後さらなる発展が見込まれる。この分野の大きな特徴は、研究者コミュニティの自発的な倫理対応や啓発活動が、研究開発の初期段階から並行的に取り組まれている点で、日本においてもそのような取り組みが継続されている。法規制の観点からは、当該分野の研究成果が既存の生物化学関連の規制によって十分制御可能な段階にとどまっているという見解が米国をはじめ大勢を占めている。しかしながら、研究成果の展開の速さや、応用可能性の 1 つとしてデュアルユース（研究成果の悪用、軍事技術への転用）を視野にいれて、欧米諸国では政府機関が検討報告書を作成しており、合成生物学研究の社会実装の具現化を見据えた法規制の設置や既存の法規制の改正が進められる可能性は高いと思われる。バイオセキュリティに関しては、医学・公衆衛生学的なアプローチのみならず、人文社会学的アプローチを取り入れた、実効性の高い取り組みの重要性が確認された。また、この分野に関しては、国際条約等を通したグローバル化による統一、体系化されたガバナンスが特に必要であり、我が国の研究成果をグローバルスタンダードに結び付けていくために一層の努力が必要と考えられる。特に、2011 年末に生じた、鳥インフルエンザウイルス研究の成果公表をめぐるデュアルユースやバイオセキュリティに関する問題については、

WHO などの国際機関が主導する形で対応が進められており、こうした活動の積み上げが世界的課題の解決プロセスの構築、バイオセキュリティに関するグローバルスタンダードの確立につながっていくか、注目される。

＜脳神経＞

2011 年から大きな進展、変化は見られなかったが、「精神疾患への治療的介入研究」「意識障害者を対象とした治療における説明と同意」「脳神経系の再生医療に関わる倫理」等、個別課題に対する学術研究や政策対応が各国で進み始めている現状が再確認された。また、欧米においてこの分野に従事する人材の教育プログラムが拡充されており、大学における研究センターの設置や教育課程の設置が進んでいる。国際協調に関しては、DBS の精神疾患への適用範囲や実施要領に関する倫理的課題への対応を除いては、研究交流、共同研究の域にとどまっているものが多く、体系だてた動きには至っていない。この傾向は当該分野の国際学会である International Neuroethics Society の会員数の伸び悩みや、哲学的探求を求める人文科学者と、法規制等の制定、実施による実験室の倫理的課題の解決を求めている脳神経科学者、あるいは実践倫理研究者の間の議論の乖離からも伺える。他の中綱目は「グローバルスタンダード化」の実践段階に入っているが、脳神経分野に関しては、各国の研究開発の現状を踏まえた個別の対応をまず整頓し、それらの集約を経て国際協調のあり方を検討していく段階であると言える。その他、脳神経倫理の理解促進や市民参加には、脳神経科学そのものの理解促進が必要であるという認識が脳神経倫理の研究者のみならず脳神経科学分野の研究者にも共有されている。我が国においては、散発的な学術研究プロジェクトが多く、統一的な脳神経倫理コミュニティの維持や脳神経科学研究現場への還元が課題となっている中、文部科学省「脳科学研究推進戦略プログラム」における先駆的な取り組みによる脳神経科学研究の適切な実施を支えるガバナンス体制の構築が期待されている。

全ての中綱目を総合して国別の傾向を見ていくと、米国、カナダ、英国および地域連合としての EU について、国際的優位性が高いことが確認された。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く、学術研究活動と政策側の活動が、相補的に機能するシステムができていることである。また、研究費配分機関が主導して倫理やガバナンスのための研究を推進している点も特筆すべき点の 1 つである。これに対し、我が国は、学術研究と政策対応、そして研究者への実践のプロセスを調整し、全体をつなぐ機能の欠如やそれを支える人材の不足が指摘されており、バイオバンク整備に伴う規制対応をはじめとして、研究そのものの発展と足並みをそろえた倫理、ガバナンス、アウトリーチを効率的に実現するための基盤体制の構築が求められている。人材育成については教育拠点の整備も含めて長期的視野に基づいたプラン策定が必要であり、諸外国ではそうした意識に基づいて大学に研究拠点が置かれる例が多数見られる。日本でも研究推進という側面に加えて、長期的な人材育成という視点がこの分野でも重視されることが期待される。

他のアジア諸国については、欧米の先進国ほどの実装がなされていないものの、学術面、政策面の双方が活性化する方向にある。韓国では法整備も進んでおり、シンガポールでは医療・生命倫理の研究拠点が整備されている。また、中国においても欧米諸国との交流を通した研究ガバナンスの啓発や体制整備が始まり、インド、台湾などでも再生医科学をは

じめとするライフサイエンス研究の進展がみられるなど、研究開発への参入と発展に伴うELSI 全般の必要性が増していき、学術面、制度面での発展が予想される。

ライフサイエンス研究における、倫理、ガバナンス、そしてアウトリーチは、実験研究そのものの進展と社会的影響の大きい成果の公表、さらなる野心的な挑戦を支える技術革新が続く限り、その重要性を高めていくことが明白である。これまで我が国では、倫理やガバナンスへの取り組みを強化することは研究開発に不要なブレーキをかけることだと研究者側から認識されることが多かった。しかし、研究開発のできるだけ初期から課題を抽出し、先回りして対応することで、最終的な社会への実装も、より早く、スムーズに実現できる、という考えが諸外国では標準的になっており、我が国もその認識にたってライフサイエンスならびに生命倫理政策のあり方を見直し、研究開発と協働的かつ迅速に機能する倫理、ガバナンス基盤の強化が必須と考えられる。各中綱目が関連する分野の研究開発の現状に見合った学術的検討の変遷、それにもとづく政策対応や理解促進の戦略の動向を継続的に調査し､我が国が取るべき生命倫理戦略を柔軟かつ即時的に見直していくことが、倫理・ガバナンスの強化を通したライフサイエンス分野の国際競争力の維持に、益々必要になっていくと予想される。

2.2.8.2　中綱目ごとの比較

◆ヒト由来試料【生体試料、ゲノム、疫学情報、行動観察など】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	◎	↗	近年、次世代シークエンサーの導入が進んでいるが、ヒト由来試料等の研究利用の重要性は認識されているものの、生命倫理研究としての水準に反映するにはまだ時間を要すると見られている。倫理的、法的、社会的課題についての研究を行うための研究拠点の整備もほとんど進んでいない。また、独立行政法人に対する予算の削減策などの影響で解析を支援する人材やデータを活用した研究展開をはかる若手研究者の雇用に問題が生じている傾向がある。
	政策対応	○	↗	ヒト由来試料等の重要性に関する議論と、試料等を利用し易い環境を作る努力は始まっている。ヒト由来試料の収集ならびに医療情報の利用を見据えた、国内の 6 つの国立高度専門医療研究センターによるバイオバンク構想や、それに 10 大学が加わった形のバイオバンク構想に伴い、内閣府医療イノベーション室、文部科学省統合データベース、厚生労働省の医療情報データベースやナショナルレセプトデータベース等の活動との連動が模索されている。このような動きを支える基盤としての法規制の整備は進んでいない。ヒトを対象とした研究に関するガイドラインは、臨床研究、疫学研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究と領域ごとに定められているが、適用となる指針を定める基準が不明確であり、指針間の整合性が問題になる場合も多い。ヒトゲノム・遺伝子解析研究においては、連結可能匿名化バンクの取り扱いに関する倫理対応が遅れている。2011 年 12 月現在、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞臨床研究指針の改正作業が続いており、前者においては、「バンク」という言葉は使われないものの、連結可能匿名状態での試料提供が可能になる方向で議論が進められている。また、バイオバンク活動の活動推進には、共同研究を可能にする利益相反の調整の仕組みも重要である。
	理解促進	○	↗	ヒト由来試料を用いる研究の重要性は認識されており、普及啓発活動はかなり行われているため、基本的な理解度は高いものと思われる。バイオバンクジャパンをはじめ、地域的なバイオバンクが稼働しつつあり、住民に対する説明活動が行われている。ただし、個々人の実験協力、試料提供に対する積極性には差異が見られるのが現状である。
米国	研究水準	○	↗	全世界中の高速シークエンサーの半数が集中するなど、ヒト由来試料を用いるライフサイエンス研究自体の水準が高く、伝統的にヒト由来試料の収集と利用を進めてきた経緯がある [1]。National Cancer Institute (NCI) に設立された Cancer Human Biobank[2] の動きでは、試料の質を重視する方向が明確である。1990 年代から継続して実施されている National Institute of Health(NIH) におけるヒトゲノム研究の ELSI プログラムによって、倫理的・法的・社会的課題に関する多数の研究プロジェクトが支援されている [3]。2004 年からは、研究の強化と科学研究分野の協働を一層進めるために、Center of Excellence for ELSI Program というスキームが開始され、全国で 6 か所の大型研究拠点が設けられた。
	政策対応	◎	↗	連邦の助成金を受ける施設は、その要件として連邦規則による臨床研究の要件である Common Rule を満たす必要があり、個人特定可能なヒト由来試料の研究は、臨床研究に含まれる。Common Rule は 2011 年夏に改正の方針が示され、パブリックコメントが求められた。改正の方向としては、IRB 審査や説明文書の長さなど人を対象とする研究一般に関することに併せて、遺伝子解析研究に焦点を当てた、匿名化の定義の変更（HIPAA のプライバシー規則に合わせる）や情報保護のあり方が示されている。州による規制としてはニューヨーク州のものがある [4]。連邦、州の両方のレベルにおいて、遺伝差別を禁止する制定法がある。
	理解促進	◎	↗	患者団体を巻き込んで Social outreach に努めている様が観察され、基本的には研究に対する好意的な理解がされているが、大学や研究者に試料を利用された患者からの訴訟例もある [4]。一般市民の理解がどのくらい増進されているかの詳細は不明である。

欧州	研究水準	○	→	遺伝子解析研究自体の主な拠点は英国であるが、シークエンサーの価格および解析コストが下がってきたことにより、分散化の傾向にあるようである [5]。生命倫理に関する国際共同研究を推進する方向性は明確であり、共同研究形態での研究は従来から盛んである。実際に、学会レベルでネットワークによる共同研究が目立つ。欧州全体としては、BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)[6] が、2011 年 1 月末に EC に資金により支援されていた準備期間を終え、移行期間に入った。2011 年度中に参加各国が国レベルでの支援準備を進める予定である。
	政策対応	◎	→	英国は 2004 年にヒト組織法（Human Tissue Act）を制定。ヒト組織の保存、利用、および遺伝子解析について、法制化がなされている [3,7]。フランスでは 1994 年の生命倫理法が数度改正されており、2011 年の改正において、ヒト胚の研究のみならず、ヒト胚性幹細胞の研究も、原則として禁止されることが規定されている [8]。スイス、ドイツ、オーストリアにおいては遺伝子差別を禁止する特別法がある。北欧諸国はおおむねバイオバンク法を制定しており、各国とも国民の試料提供率は高い（スウェーデンは既存のバンクに併せて 2007 年から LifeGene というバンクを稼働させているが、50 万人をリクルートすると報じられている。ノルウェーも Nord-TrØndelag Health Study というコホート研究において 50 万人のサンプルとデータを集めることになり、これは人口の 10 分の 1 であるという。アイスランドにおいては、deCode の経営破綻および国の経済危機などがあったにもかかわらず、同社の研究には人口のおよそ半数が参加している）[4,9]。
	理解促進	○	→	国による差異も存在するが、おおむね、科学技術に対する理解は好意的であると予想されている。バイオバンクの ELSI については、EC の資金で研究が行われている他、UK Biobank は、一般の人に向けての活動を行っている。ドイツにはインフォームド・コンセントの中に「患者から提供された試料等を用いた活動も含めて我々は利益を生む企業として活動を目指している」と明確に述べて、99% の手術摘出試料等の提供同意を得ている企業のバイオバンク事例が存在する [10]。
中国	研究水準	△	↗	遺伝子解析研究は巨額を投じられ、集中的に行われている。とりわけ、深圳にある华大基因（Beijing Genomics Institute）には少なくとも 80 台のイルミナ製シークエンサーが備えられているとのことである [5]。
	政策対応	△（一部○）	→	中国では人権上不適切な死後臓器・組織の摘出、売買が行われている可能性を示唆する報告がなされており、こうした由来の死後組織が市場に出回っている可能性があるなど、倫理面が懸念される [11,12,13,14]。そのような現状において、政府は、遺伝資源の管理について、人類遺伝資源管理暫定弁法を作成し、DNA の海外持ち出しを許可制にするほか、重要な遺伝家系は国立研究機関のものとしている。このため、当初、Guangzhou Biobank Cohort Study は、英国でサンプル保存をする予定であったものが、国外持ち出しが困難になったため、国内でサンプルが保存されることになった [15]。
	理解促進	△	→	一般市民の生命倫理全般への関心は不明だが、bioprivacy への懸念を持っていることが推察される [16]。研究者においても、海外の動向などに対する関心はそれほど高くないと考えられる [17]。
韓国	研究水準	△	↗	2001 年に韓国人の診断基準や健康指標の再検討をするために慢性疾患と環境的関連性を調べる「韓国人ゲノム疫学調査 (Korean Genome and Epidemiology Study)」がはじまった。2010 年に 20 万人を対象に調査を終え、2011 年 12 月に予定より 1 年早く目標であった 50 万人の試料を集めた [18]。2008 年に「韓国人体資源バンク (National Biobank of Korea)」の設立により国による統括管理がスタートした。ゲノム研究のインフラがようやく整備されはじめたといえる。2006 年 4 月に保健福祉部指定で発足した「生命倫理政策研究センター」は、生命倫理政策研究を梨花女子大学生命医療法研究所が、医療倫理政策研究を延世大学医療法倫理学研究所が分担し、事業を推進していた。2012 年からは、「（仮）財団法人国家生命倫理政策研究院」として改編される予定である。
	政策対応	○	↗	2010 年 10 月に「生命倫理および安全に関する法律（以下『生命倫理法』とする）全部改正案が国会に上程され、保健福祉委員会（専門委員会）で検討されている。2006 年に明らかにされた ES 細胞データ捏造事件後に、生命倫理法の信憑性が問われ、数回に渡り一部改正が行われた。しかし、本法の適用範囲は、ヒト胚、遺伝子関連研究、遺伝情報保護、研究への管理監督等に限られている。本政府案では、法の適用範囲を「ヒトを対象とする研究への被験者保護」に拡大し、対象拡大に伴う IRB 設置の対象の整備や、規制の効率化を図ることを主な内容としている [19,20]。
	理解促進	△	→	「生命倫理政策研究センター」は、事業の一環として生命倫理関連の課題について、一般市民の関心を高め、議論を活性化させるために、情報発信（ニュースレターや機関紙の発行、e ランニングなどの提供）、関連セミナー、ワークショップ、公聴会などを開催し議論の場を設けている。生命倫理法に関する認知度は全般的に低く、生命倫理をめぐるコミュニケーションのあり方について課題が残されている [21,22]。

全体コメント：次世代、次次世代シークエンサーの導入に伴って遺伝子解析のスピードが増加するに従い、臨床現場において全ゲノムシークエンスを解読できるようになる可能性も指摘され、医療関係者のみならず、患者になり得る一般市民に、遺伝子のもつ意味についての啓発が必要になりつつある。我が国では、我が国におけるヒト由来試料に関連した法的規制は未整備であるため、遺伝差別など問題が起こりうる点に関しての早急な対処が必要とされている。米国において問題となっているヒト組織の財産的な価値の問題については、その公的な側面と私的な側面と（後者には、研究者の財産という側面と大学の財産という側面があり、我が国においては国立大学の法人化に伴い、後者の流れが強まっている）の両方に配慮し、公的資金の助成を受けている研究で用いられるヒト由来試料について、どの程度研究者や大学の独占を認めるのか、議論が必要と思われる。また、ヒト由来試料を提供した患者への benefit-sharing の問題も考えるべきである。欧州においては、バイオバンク同士の科学的連携のみならず、法的・倫理的な背景に関しても話し合いが行われており、背後には、個人情報保護やヒト組織に関する EU 指令の存在が考えられる。各国における法規制および倫理的な考え方が違う問題ではありながら、南北問題および biopiracy の問題、および、double standard の問題を解決するためには、日本も、欧米のみならずアジア諸国との ELSI をめぐる話し合いを行うことが望まれる。韓国では保健福祉部と疾病管理本部が中心となり、中央バンクと地域拠点バンクのネットワーク等の基盤整備をし、標準化された人体資源の研究者への分配システムの体系化を行っており、その法的根拠として 2008 年 6 月 5 日に改正された「生命倫理および安全に関する法律」第 35 条の 2 に「遺伝情報等の管理等」、3 に「遺伝子バンク（全部改正案ではバイオバンクに拡大）に対する支援」の項目を新しく設けた。さらに、「生命研究資源の確保・管理および活用に関する法律」を 2009 年 5 月 8 日に制定し、同年 11 月 9 日から施行されている。我が国においてもヒト由来試料を用いた研究の促進に必要なバイオバンク構築を支える法規制の迅速な整備が求められる。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1] Eiseman E. Stored Tissue Samples: An Inventory of Sources in the United States. D-1 INVOLVING HUMAN BIOLOGICAL MATERIALS: ETHICAL ISSUES AND POLICY GUIDANCE, NBAC, 2000. http://bioethics.georgetown.edu/nbac/hbmII.pdf
[2] http://www.cancer.gov/aboutnci/recovery/recoveryfunding/cahub
[3] 加藤和人「ゲノムと社会・倫理」浅島誠・黒岩常祥・小原雄治編『ゲノム科学の展開』岩波書店, 2011.
[4] 佐藤雄一郎「ヒト由来試料の取り扱い」青木清・町野朔編 『医科学研究の自由と規制 研究倫理指針のあり方』 上智大学出版，2011.
[5] Moore v. Regents of the Unic. Of Cal., 793 P.2d 479,1990、Greenberg v. Children's Hosp, 264 F.Supp.2d 1064, S.D.Fla., 2003. Catalona v. Wash. Univ., 552 U.S. 1166, 2008.
[6] Nature 467:1026-1027, 2010.
[7] http://www.bbmri.eu/index.php/home
[8] 服部有希「フランス生命倫理関連法の制定」外国の立法 249-1, 2011.
[9] Beier K, Beyond the Dichotomy of Indivisualism and Solidarity: Participation in Biobank Research in Sweden and Norway, in Christian Lenk, et al. eds Human Tissue Research, 2011.
[10] 宇都木伸・佐藤雄一郎人由来物質の研究利用－英国の新しい「人組織法」－東海法科大学院論集 1: 55-103, 2006.
[11] http://www.indivumed.com/
[12] Matas D, Kilgour D. Revised Report into Allegations of Organ Harvesting of Falun Gong Practitioners in China.　http://organharvestinvestigation.net
[13] Matas D, Kilgour D. Bloody Harvest: The Killing of Falun Gong for Their Organs. Seraphim Editions, Canada, 2009.

[14] Huang J. Liver Transpl 13:193-196, 2007.
[15] Huang J, et al. Lancet 372:1937-1938, 2008.
[16] Biomedical Regulation and Human Genetic Databases in Mainland China: A National Survey among Scientists and Regulators on Consent Issues and Benefit-Sharing, in Human Genetic Biobanks in Asia, supra 3.
[17] Sung WC, Within Borders: Risks and the Development of Biobanking in China, in Sleeboom-Faulkner M ed. Human Genetic Biobanks in Asia, Routledge, New York, 2009.
[18] 教育科学技術部・農林水産食品部・知識経済部・保健福祉部『2010 年度幹細胞研究施行計画』2010.
[19] 保健福祉部『生命倫理および安全に関する法律改正公聴会』資料 2010.
[20] 韓国政府「生命倫理および安全に関する法律全部改正法律案」議案番号 9713 2010.
[21] 梨花女子大学生命倫理法政策研究所『市民のための生命倫理学』2007.
[22] 韓国人体資源 50 万人確保 http://newsplus.chosun.com/site/data/html_dir/2011/12/19/2011121901303.html

◆再生医科学・幹細胞

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	△	↗	京都大学で樹立されていたヒト胚性幹細胞 5 株に加え、新たに国立成育医療研究センターで 2 株が樹立された。臨床研究については、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」[1] に基づいた研究が、約 20 件進行中だが、いずれも骨髄等に由来する組織幹細胞を用いたものに限られている。iPS 細胞を用いた臨床研究としては、網膜色素変性症を対象としたプロトコールが最も早く実施されるのではないかと考えられている。倫理面に関する研究については、人材の層が薄く、医学・科学研究の現場や政策の現場と強調した形でしっかりとした取り組みを行えるほどの体制は出来上がっていない。人材育成の戦略作り・研究拠点の整備などが課題となっている。
	政策対応	○	↗	ヒト ES 細胞に関する指針が改正され、使用研究に関しては、文部科学省による審査が不要となった（樹立研究に関しては要審査）[2]。幹細胞の臨床研究利用に関しては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」においてその安全性・品質確保、および倫理性確保が図られているが [1]、2010 年の改正によりヒト iPS 細胞の臨床研究利用が制度上解禁、ヒト ES 細胞についても環境整備のための議論が継続されている。この問題に関しては、平成 22 年度には厚生労働科学研究特別研究事業「胚性幹細胞（ES 細胞）、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究」が実施された。この内容をふまえて平成 23 年 10 月より厚生労働省において見直しのための専門委員会が 1 年 4 ヶ月ぶりに再開され、平成 23 年度内での結論のとりまとめが予定されている。薬事法上の治験については、現在でもヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞に由来する製品の申請は、すでに制度上対応可能。治験開始にあたっての品質・安全性の考え方については、自己由来、同種由来製品の指針につづいて、現在多能性幹細胞に対応した指針を研究班レベルで作成中。一方、中絶胎児組織由来幹細胞の利用については十分に議論がなされておらず、棚上げの状態が続いている。
	理解促進	○	→	国民の再生医療への関心は高く、iPS 細胞の樹立により、その研究動向についての報道も多い。ただしその学問的価値を正確に伝えているとはいえないものも散見される。学会レベルでの市民講座、文部科学省橋渡し研究拠点による成果報告会などで一般市民向けの公開講座が開かれ、啓発活動はある程度行われている。とくに iPS 細胞研究については、文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」の一環として、研究成果等を発表する一般向けシンポジウムが実施されており、多くの参加者を集めている。
米国	研究水準	◎	↗	2009 年の Geron 社によるヒト ES 細胞由来オリゴデンドロサイト製剤を用いた脊髄損傷に対する IND 承認に続き、2010 年 11 月には Advanced therapy 社による ES 細胞由来の網膜色素細胞製剤に対する IND 承認がなされ、臨床試験が開始された（ただし、Geron 社の臨床試験は 2011 年 11 月に経営上の理由により試験の中止が発表された）。これら再生医療研究の進展に伴う生命倫理的検討も活発に行なわれている。一例として、スタンフォード大学の Center for Biomedical Ethics には「幹細胞と社会」研究プログラムがあり、文理双方のバックグランドを持つ研究者が幹細胞研究の倫理やポリシーについて研究を進めている。
	政策対応	○	→	ヒト ES 細胞の臨床応用に関する倫理的問題は、基本的に臨床試験実施施設における IRB の審査において扱われている。連邦政府レベルでは、限定的だったヒト ES 細胞研究への助成が 2009 年 3 月に解禁とする大統領令が発効され、それに伴って NIH 多能性幹細胞を利用する助成研究におけるガイドラインを設け、倫理性の確保が図られている [3,4]。ただし、ヒト受精卵を破壊する研究に対する連邦政府レベルでの助成は依然として禁止されている。研究者の組織である米国科学アカデミーは、ヒト ES 細胞や iPS 細胞研究のためのガイドラインを 2005 年に発表しており（2007、2008、2010 年に改訂）、このガイドライン中で推奨された幹細胞研究のための倫理審査委員会（Embryonic Stem Cell Research Oversight Committee、ESCRO）による審査システムは、ヒト ES 細胞研究を実施する研究機関における審査体制のモデルとなっている。
	理解促進	○	↗	ヒト ES 細胞の研究利用については市民レベルで反対意見も根強く、前項で述べたヒト ES 細胞利用研究に対する連邦政府レベルでの助成解禁についても差し止め訴訟が起こるなど、議論の余地が大きい。ただし、州レベルでは、カリフォルニア州をはじめとして幹細胞研究への強力な助成を行う州もあり、当該分野での期待も大きい。

欧州	研究水準	◎	↗	特に英国では、研究環境の整備が進んでおり、国家管理による研究用・医薬品製造用多能性幹細胞バンク（UK stem cell bank）が機能している [5]。しかしながら、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞を用いた臨床試験の事例は今のところ報告はない。幹細胞研究の臨床応用の倫理的問題点については、FP6 のプロジェクトの一つ、ESTOOLS（21 の研究機関及び企業が参加）が体系的な検討を行っている [6]。
	政策対応	◎	↗	EU により、各種政策は統一される方向にある中で、幹細胞、特にヒト ES 細胞の利用については加盟国により大きな違いが有る。英国では、ヒト受精胚の取り扱いは法制化されており、厳格な管理下におくことにより適正な研究利用や臨床利用が図られている。多能性幹細胞・遺伝子治療に関する臨床試験は、それに特化した国家レベルでの倫理審査がなされるようになった (Gene Therapy Advisory Committee)[7]。一方、ドイツではヒト受精胚の研究利用そのものが禁止されている。しかしながら、近年では、2000 年に the European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) が発表した意見を基に、研究助成の対象とするヒト ES 細胞研究の倫理的枠組み (Recommendations on the ethical review of hESC FP7 research projects) を設けることにより、統一した方向性を打ち出しはじめている [8]。
	理解促進	○	↗	FP6 のプロジェクトとして発足した、EuroStemCell（European Consortium for Stem Cell Research）[9] は幹細胞技術の臨床応用を主眼にしており、プロジェクトのウェブサイトでは、データベースや研究動向などについて情報を積極的に公開しており、一般の理解増進にも貢献している。
中国	研究水準	○	↗	幹細胞研究の論文発表数は、欧米、日本に次ぐが、目立って独創性ある研究はまだ見られていない。生命倫理的観点からの研究成果についても特筆すべき成果は不明である。
	政策対応	△	→	中国医学科学院が幹細胞研究センターを設立するなど、国家を上げた幹細胞研究推進が始まっているが、ES 細胞の取り扱いなど、倫理的な枠組みの整備については、目立った動きは見られていない。医薬品の臨床試験については欧米同様 GCP に相当する規制が存在するが、幹細胞製品などが、医薬品と同等に扱われて、臨床試験が十分にレギュレートされているのかは不明である。
	理解促進			一般市民への幹細胞研究に関する啓蒙活動がどの程度行われているかについては不明である。
韓国	研究水準	○	↗	幹細胞研究、再生医療製品開発は盛んで、論文発表数でも欧米、日本、中国に次ぐ。とくに KFDA による再生医療製品の薬事承認も、培養皮膚や骨軟骨再生製品が既に 7 製品承認され、上市されており、臨床使用実績をのばしている。
	政策対応	○	↗	ヒト ES 細胞の樹立に関しては、「生命倫理及び安全に関する法律（生命倫理法）」により国家による登録・管理がなされているが、既に 25 株以上のヒト ES 細胞が樹立されている。一方、2005 年に発覚した、黄禹錫教授事件以来、ヒトクローン胚を用いた ES 細胞の研究は禁止されていたが、2009 年 4 月、国家生命倫理審議委員会により、厳しい条件付きで当該分野の研究申請が認められ、事実上研究が解禁となった [10]。研究助成についても、「2015 年に幹細胞分野での世界トップ 5 ランクイン」を目標とした、幹細胞研究活性化戦略を展開中。幹細胞研究への助成金を 2014 年までに 1200 億ウォンまで増額する予定（2009 年 400 億ウォン）とされている。韓国教育科学技術部は、細胞応用研究事業（人胚性幹細胞の分化や安全性技術開発、体性幹細胞による臨床用治療技術の開発、iPS 細胞、生命倫理）など 9 つの事業を推進している。保健福祉部は、体性幹細胞の中心とした細胞治療剤の開発などの研究、IRB 運営の体系化、生命倫理政策インフラ構築など 6 つの事業を推進している [11]。
	理解促進	○	↗	黄禹錫教授が当時英雄視され、また、再生医療製品の薬事承認が着実に数を増やしていることから、再生医療にかける期待は大きいものと見られる。2008 年に行われた「生命倫理国民意識調査」（1,000 人対象全国調査）によると、ヒト胚性幹細胞研究に対しては賛成が反対より多いのに対して、ヒトクローン胚研究に対する立場については、反対する立場が多かった [12]。

全体コメント：この分野での倫理的課題は、ヒト受精卵を滅失して得られるヒト ES 細胞をはじめとする、各種の幹細胞を用いた臨床応用研究インフォームド・コンセントの取り方、ES 細胞、iPS 細胞からの生殖細胞作成研究の取り扱いなど、社会的影響が大きく、法規制を伴うガバナンスが求められる要素が多い。米国のように、研究助成金に依存して異なるガイドラインが適用されるものの、その運用については各研究機関に判断が一任されている例もあれば、英国や韓国のように法律によって厳格に管理されている例もあり、その考え方は多様である。日本は法的拘束力のない指針によって規制されている。ここ数年、日本発の技術である iPS 細胞の登場に伴う再生医療への期待の高まりに対応し、既に樹立されたヒト ES 細胞を利用する研究については、規制が緩和された。ES 細胞の臨床利用にあたっては、奇形種の発生などの安全性の問題も存在するが、米国 FDA は 2 種類の ES 細胞由来製品の IND 承認を行った。こうした製品の利用については、従来のヒト受精卵からの樹立にかかる倫理的問題もさることながら、応用される疾患や被験者によるリスクと必要性のバランスの考え方など、先進的治療法に共通の倫理的課題があり、これらについての倫理的な考え方について議論も今後必要と考えられる。ヒト iPS 細胞研究についても、ヒト受精卵の滅失に関する課題はないが、ヒト由来試料を用いた研究全般に関する倫理的課題や、生殖細胞の作製研究、ヒト－動物キメラ胚の作製といった課題はあり、研究推進のためには課題を先取りした取り組みが期待される。

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考資料）

[1]　厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」
[2]　文部科学省「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」
[3]　2009 年 3 月米国大統領令 13505 号
[4]　National Institutes of Health Guidelines on Human Stem Cell Research
http://stemcells.nih.gov/policy/2009guidelines.htm
[5]　UK Stem Cell Bank
http://www.ukstemcellbank.org.uk/
[6]　ESTOOLS
http://www.estools.eu/
[7]　Gene Therapy Advisory Committee (GTAC)
http://www.dh.gov.uk/ab/GTAC/index.htm
[8]　EU ヒト ES 細胞利用ガイドライン
（Recommendations on the ethical review of hESC FP7 research projects）
[9]　EuroStemCell
http://www.eurostemcell.org/
[10]　倉田健児、Choi　YH. 再生医療の普及のあり方―日韓間の規制枠組みの比較を通じて　RIETI Discussion Paper Series 10-J-039, 2010.
[11]　韓国教育科学技術部・農林水産食品部・知識経済部・保健福祉部
『2010 年度幹細胞研究施行計画』
[12]　韓国生命倫理政策倫理センター『生命倫理国民認識調査報告書』2008.

◆合成（構成）生物学・バイオセキュリティ【合成（構成）生物学、生物化学兵器、バイオテロ対策、など】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	↗	医学・公衆衛生領域におけるリスク管理型のアプローチが主流であったが、NPO 法人バイオメディカル研究会（バイオハザード対策施設関連分野）、日本バイオセーフティ学会（病原体等の取扱いにおける安全管理運営、安全装置及び実験施設設計等）等の活動を通して、当該領域に係る問題意識を陶冶するための土壌が育まれている [1,2]。また、理化学研究所、国立感染症研究所等の公的研究機関によって、放射線、高圧ガス、化学物質の安全管理に係る実験室ベースの研究 [3,4]（カルタヘナ法施行に伴う組換え DNA 実験安全管理規定整備を含む）も展開されてきた。JST 社会技術研究開発センターではテクノロジーアセスメントのプロジェクト（合成生物学の社会的・倫理的影響に関する調査研究）への研究助成を行なっている [5]。大学においては、文部科学省安全安心プロジェクト「バイオセキュリティの向上に資する公衆衛生措置に関する調査研究」の委託事業による長崎大学国際連携研究戦略本部を中心とした活動が，当該分野の学問的体系化と国際交流のための中心的な役割を担っている [6]。その他、防衛医大をはじめ、一部の医学系大学・研究機関では、防衛医学、災害医学、医学と安全保障、緊急医療体制のシステム構築に関する研究教育カリキュラムを有している。
	政策対応	○	→	当該領域の研究開発が影響を受ける法的な枠組みとしては、外国為替および外国貿易法、家畜伝染病予防法、植物防疫法、感染性の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律、航空法、船舶安全法、郵便法、労働安全衛生法、動物の愛護および管理に関する法律、遺伝子組換え生物等規制法、細菌兵器（生物兵器）及び毒素兵器の開発等の禁止等の実施に関する法律の他，経済産業省・環境省「微生物によるバイオレメディエーション利用指針」[7]、文部科学省「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」[8]、厚生労働省「日本薬局方」参考情報の各種要件 [9] 等が挙げられる。しかし，合成生物学に特化した法規制はない。文部科学省の審議会においては合成生物学研究の進展に期待が示され、研究の推進を図る方針が打ち出されているが、合成生物学の悪用に関する対策を含めた倫理指針に関する政策的な動きはまだない。その他、防衛省を中心として感染症対策や安全保障領域におけるライフサイエンス研究についての施策実施に向けた取り組みが行われている。省庁以外の取り組みとしては（財）バイオインダストリー協会が生物兵器禁止条約（Biological Weapons Convention、BWC、正式名称「細菌兵器（生物兵器）及び毒素兵器の開発、生産及び貯蔵の禁止並びに廃棄に関する条約」）の強化に向けた提案書を発表するなどの動きがある [10]。2011 年末より、日本の研究グループによる鳥インフルエンザ研究に関する成果公表の是非など、バイオセキュリティをめぐる議論が国内でも活発化してきた。研究資金の配分に関わる省庁や独立行政法人、また研究者コミュニティの総体としての日本学術会議などにおいて、今後バイオセキュリティに関する政策対応の議論が進展することが予想される。
	理解促進	○	→	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室を中心とした啓発イベント、慈恵医科大学臨床研究開発室のイニシアティブによる図上演習、(財) バイオインダストリー協会による政策情報セミナーなどによって、生物兵器禁止条約、デュアルユース問題、バイオテロ防止、バイオセキュリティなどの内容に力点を置いた教育や啓発の取組みが行われてきた [4,11,12]。また、先述の長崎大学国際連携研究戦略本部の活動においても理解増進が取り上げられた他、防衛医大・英ブラッドフォード大学との共同研究による教材開発など、具体的な取り組みが進みつつある [6,13]。実験系研究者主導の取り組みとしては「細胞を創る」研究会などが中心になってサイエンスコミュニケーションやサイエンスアートに関するイベントなどを 2006 年以降開催しており、2010 年には非研究者を対照とする Synthetic Biology に関するグループインタビューなども実施された [14]。しかし、同分野を特定する和訳（「合成生物学」と「構成的生物学」など）をめぐる論争があることや、日本発の主要な研究成果がないことから、メディアや社会一般の関心や理解の向上には時間がかかることも予想される。

米国	研究水準	◎	↗	全米研究会議の「BIOTECHNOLOGY RESEARCH IN AN AGE OF TERRORISM（通称 Fink Report）」においても、生命工学のデュアルユース性を議論の出発点として問題意識を設定、科学コミュニティの主体性に基づいて、自主管理の重要性やバイオセキュリティ国家科学諮問委員会（NSABB）の役割について提唱されている [15]。個別の研究機関の取り組みとしては、米国戦略国際問題研究所（CSIS）のジェラルド・エプスタイン博士らによる、遺伝子合成技術の発展に伴う医療への貢献と、それに伴うリスクに関する研究がまとめられている他、J・クレイグ・ベンター研究所、ウッドロー・ウィルソン・センターやヘイスティングス・センターなど、いくつかのシンクタンクによって調査研究や政策提言がなされている。
	政策対応	◎	↗	2010 年 12 月、生命倫理問題研究に関する大統領諮問委員会が合成生物学についてリスクは限定的であり、研究推進を許可すべきだと勧告した。そのほか、Fink Report にみられる自主管理を中心とした枠組みと既存の法規制とのバランスのとり方ついて、関連府省によって検討が進められている [15]。Fink Report では 1) 科学コミュニティの教育、2) 実験計画の審査、3) 出版段階における審査、4) 国家バイオディフェンス科学諮問委員会の創設、5) 悪用を防ぐための追加的要素、6) バイオテロや生物兵器戦争を防ぐための取り組みにサイエンスが果たす役割、7) 調和のとれた国際的な監視について勧告されているが、管理・監督体制の強化によって、研究自体が阻害されるという実験系研究者側の抵抗が根強くあることが推察される。Fink Report　における勧告を受けて設立された National Science Advisory Board for Biosecurity（NSABB）は、2011 年に、鳥インフルエンザウィルス研究に関する投稿論文 2 編に関して、デュアルユースの危険性を鑑みその公表内容の大幅な変更を勧告した。
	理解促進	○	→	米国実験生物学会連盟（FASEB）は 2009 年 3 月、デュアルユース技術とバイオセキュリティ教育に関する声明の中で「生命科学に携わる科学者は研究に内在するデュアルユース性を考慮する義務がある」「意識向上が悪用を完全に防ぐものではないが、教育がリスクを減少させるのに役立つという考えを支持する」ことを表明した [16]。また、2010 年に世論調査が行われ、ナノテクノロジー（34%）よりも合成生物学（26%）に対する意識は低いが、意識は過去 3 年で急速に高まっていることが明らかになっている [17]。

欧州	研究水準	◎	↗	生物兵器禁止条約強化に関する研究を中心に、英国が主導的な立場を取っている。英国のバイオテクノロジー・生物科学研究カウンシル（BBSRC）において社会的倫理的課題のレビューを委託しているほか、王立工学アカデミーでは合成生物学に関する社会的影響や政策対応、将来予測を含めた包括的な報告書を 2010 年に出版した [18]。また、英ブラッドフォード大学が主導するバイオセキュリティに関する国際比較調査研究も精力的に展開されている。そのほか、オランダでは、ラテナウ研究所が合成生物学についてのテクノロジーアセスメントを 2006 年に実施して以来、継続的に情報を更新している。欧州全体では、FP6 では合成生物学の安全や倫理面の研究をする SYNBIOSAFE に 3,000 万ユーロ以上の金額が助成され、FP7 でも TARPOL という同様のプロジェクトが立ち上げられている。ドイツ、スペインでは個人ベースでの研究が進められている。なお、2011 年 11 月、化学兵器禁止機関（OPCW）は、ロバート・マシューズ博士（Dr. Robert Mathews）を議長として、ライフサイエンスやバイオテクノロジー関連企業の専門家らを含む、化学と生物学の収斂（convergence）に関する新たな暫定的作業部会を設け、その第 1 回目の会合を主催した。同作業部会では、ライフサイエンス分野の進展に伴う、生物学的に影響をもたらす化学合成の範囲、毒物やバイオレギュレーター、ペプチドを産生するための化学合成の応用の他、潜在的に化学兵器禁止条約に関連する諸側面について議論された [19]。
	政策対応	◎	↗	王立オランダ科学芸術アカデミーが 2007 年に「バイオセキュリティに特化した行動規範」を作成しているが、欧州全体としての統一的な政策対応は特に行なわれていない。英国では合成生物学研究の大半は現在の遺伝子組み換え生物規制でカバーされており、特に新しい規制の必要はないという公式見解である。ライフサイエンス研究全般に関しては、2002 年、赤十字国際委員会（ICRC）が科学及び医学に関わる欧州委員会に対して、1) 潜在的に危険な結果をもたらしうる全ての研究の精査、2) 確実かつ厳格で独立したピアレビューの提供、3) 生物剤の濫用予防を目的とした専門職および産業上の行動規範の採択、4) 悪用の恐れのある研究プログラム、施設、生物剤に関する確実且つ効果的な規則の制定、5) 機微な技術情報にアクセスする個人の管理・監督、6) 疾病の伝播を予防し、対応するための国家・国際的なプログラムの強化及びサポート、について対応を講じることを求めた。
	理解促進	◎	↗	欧州では、一般市民に対する科学研究の理解増進のための取組みが伝統的に行なわれており、理解増進のための多様なモデルを生み出している。当該分野については、英国ブラッドフォード大学における医学、科学、軍事を包含する、当該分野の教材作成や情報管理プログラムを通した実践的な教育構想の普及、あるいは生命科学者と共に倫理的課題を考察するセミナーの国際展開が、代表的な例として挙げられる。また。英国やドイツを中心にして合成生物学についての報道回数が毎年増加傾向にあり、欧州全体では米国より報道が盛んである [20]。オーストリアでは、研究者、ジャーナリスト、一般市民によるコミュニケーション連鎖を研究するための試みとして、COSY というプロジェクトが 2008-09 年に実施された。また、合成生物学に対する一般市民への啓発を目的とした、ウィーンの自然史博物館で BIO: FICTION という科学と芸術と映画祭が 2011 年 5 月に開催された。なお、2011 年 11 月に開催された化学兵器禁止機関（OPCW）の第 17 回科学諮問委員会は、科学コミュニティの教育とアウトリーチに関する新たな作業部会を暫定的に創設することを決定した [19]。OPCW 事務局長のアフメット・ウズムジュ氏（Mr.Ahmet Üzümcü）は、EU が同作業部会招集のための資金提供を計画していることを特に評価している [21]。

中国	研究水準	△	→	2003 年の SARS 発生は中国政府にとってバイオセーフティに関する法規制の再検討及び強化の契機となり、感染症やバイオテロ攻撃への対処能力向上のための取組みが進められるようになった。2004 年には中国の研究機関において、世界保健機構（WHO）推奨の汚染廃棄物処理手順 [22] に従わなかったことが原因とされる SARS 標本からの実験室内感染が発生し、国外にも感染が拡大した [23,24]。この事件を背景に、バイオセーフティに関する施設・設備の問題のみならず、人的側面についても注視する必要性が認識されるようになった。このような経緯を経て、EU 等と協働してリスクアセスメントの規制的側面の研究が行われてきた。
	政策対応	○	↗	近年、中央政府によるバイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する規制の徹底的な見直しが行われ改善傾向にある。中国のバイオセーフティ及びバイオセキュリティ政策に係るシステムは、国際動向に準拠して、1) 適切な規制や基準、2) それらの規制や基準を創出して施行する政府組織、3) ライフサイエンスに従事する職員たちの行為を適正に導くための行動規範によって成り立っている。2004 年以来、中国国務院主導で保健衛生関連部門と獣医事関連部門が、ヒトならびに動物に関係する実験室レベルのバイオセーフティ問題を管理してきた。また、2002 年には、デュアルユースが懸念される材料分野に関わる産業を統制するため、生物学的製剤、設備、技術について、ライセンス制による厳格な輸出規制を創設した（2006 年更新）。2004 年には香港特別行政区で化学兵器禁止に関する法令が発効しているが、マカオ特別行政区についても CWC 適用のための準備が進められている。現在、中国政府は CWC 上の義務を国内的に履行するための国家当局（the National Implementation Office of the CWC）を創設、また、地域レベルの履行機関を設置し、全国規模のネットワークを構築することで、その実効性を高めようとしている [25]。米国の FDA に比定される中国疾病対策予防センターや中国科学アカデミー（CAS）、国家自然科学基金による当該問題への取り組みが期待されている。そのほか、CAS は、科学者の倫理綱領制定に関する取組みを続けており、今後、さらにデュアルユース問題にも力点を置いた規範が形成されていくことが予想される。なお、中国政府は、2011 年 6 月までに、化学兵器禁止機関（OPCW）による 260 の現場査察を受け入れ、同機関の様々な活動に積極的に参加している [25]。
	理解促進	○	↗	2005 年、国家環境保護総局と連携して病原微生物の実験室バイオセーフティに関する主要グループ指揮のもと、高度の危険物質の封じ込めが必要な実験に関する評価、コンサルテーション、実験室設置・運営についての審議を行う専門家委員会が創設され、研究者の意識向上が図られており、地域レベルでも、同種の専門家委員会が創設されている。2008 年、CAS は IAP（InterAcademy Panel on International Issues）と OECD 経済協力開発機構の支援によってワークショップを組織し、デュアルユースの諸問題について協議が行ったほか、研究の透明性、自律性、説明責任を促進するための特別委員会を設置している [26]。政府への影響力の強い CAS が有用な先例を生み出すことで、中国都市部のみならず、これまで当該問題について監督が十分に行き届かなかった地方研究者にも波及していくことが期待され、今後の動きが注目される。2010 年には合成生物学に関わる倫理やバイオセーフティも含めたシンポジウムが北京や蘇州で開催されている。なお、中国政府は OPCW との協力関係をさらに強め、CWC 上の義務を履行するため、OPCW と共同で化学兵器に対する援助・保護のための国際コース、査察者のための 2 つの作業部会、3 つの地域セミナーを北京で組織している。さらに、OPCW と共同で、第 2 回目の国内当局者の地域会合、化学兵器に対する援助・保護に関するアジア締約国のための第 1 回目の作業部会を開催している [25]。

韓国	研究水準	△	→	実験系研究者の関心は高く、システム・合成生物学の日中韓シンポジウムや iGEM への参加者も見られるが、倫理、ガバナンスに関する独自の研究はまだ途上にあると推察される。BWC（生物兵器禁止条約）の動向やバイオセキュリティのための行動規範に留意しつつ、産業資源部による生物製剤・毒素等の管理制度、疾病管理本部による、伝染病予防法に基づく危険性の高い病原体に関する研究が進められているが、諸外国の研究動向の情報収集および、制度的な研究が精力的に行われているという印象である [27]。
	政策対応	○	→	産業資源部が主導し、生物兵器禁止条約（BWC）の最近の議論の動向やバイオセキュリティのための行動規範に留意しつつ、生物製剤・毒素等の管理制度を設けている。他、疾病管理本部による、伝染病予防法に基づく危険性の高い病原体の報告の規定等が作られている。生物製剤および製造装置に係る輸出規制も実施されている。また、国立獣医科学検疫院：化学生物兵器禁止法に関連する動物の病原体報告および免除規定、国立植物検疫所においては、植物病原菌の関係の届出の免除規定を制定されている。生物兵器禁止法の規制対象である生物製剤や毒素に関しては申告義務があり、関連機関に対する検査制度が運用されており、届出、検査等の不履行に対する罰則も設けられている。生物製剤等の製造、保有報告および輸出入許可対象物質が規定されており、関連機関の連絡先もリスト化されている。なお、韓国バイオ産業協会は生物製剤の報告要領などを策定。研究施設の検証等も行われている。
	理解促進	○	→	国内外の政府、産業界、学界の生物兵器関連のニュース、関連案件等の動向の情報を発信する媒体が生物兵器禁止条約の規制対象である生物製剤や毒素の報告制度や関連機関に対する検査制度に関する情報をウェブや刊行物などによって一般市民へも提供している。研究者を対象として、生物製剤や毒素の特性、汚染、漏えいなどの緊急時の措置についての情報もウェブや刊行物などによって提供されている。この中には人体、動物、植物に影響を及ぼす病原体、毒素の一般的情報、病原性および感染症の症状、生物安全性に関する情報、実験中の感染ハザード、取扱いの際の安全情報、生物封じ込め施設、生物兵器としての悪用可能性、予防と治療についての情報も含まれる。

全体コメント：合成生物学分野の特徴として、技術開発やイノベーション、知的財産の課題、安全性やセキュリティ、倫理的課題、デザインや美学的表現といった研究の幅広い影響について、日本を含めて世界中の実験系研究者の多くが自主的に意見を表明したり、社会科学者や行政、一般市民を交えた公開議論を行っていることが挙げられる。欧米における研究プロジェクトにおいても、社会的課題を直接取り扱い、利害関係者や政策立案者を巻き込む試みがなされている。国際リスクガバナンスカウンシル（IRGC）が合成生物学のリスクや社会的影響についての報告書 [28] をまとめたほか、日本でも同様の趣旨で英国大使館やオランダ大使館主催によるワークショップが開催されるなど、各国間連携や国際協働が広がっている。こうした流れを背景に、中国では研究水準の向上とともに社会的課題に対する研究者意識や研究体制も急速に整備されてきた。また、こうした合成生物学と社会を結びつける実践を通じてコミュニケーションのあり方が再考され、研究者から一般市民へという一方向的な「理解増進」活動ばかりではなく、産業界やジャーナリスト、芸術家など多様な関係者も巻き込んで、サイエンスカフェやアート、映画などさまざまな媒体を通じたコミュニケーションが実践されるようになった。これにより、関係者や市民それぞれが合成生物学に対する理解を深めるばかりでなく、お互いに望ましい社会のあり方を議論し、合成生物学の今後の研究の方向性に新たな示唆をもたらしている。

国別に特徴を見ていくと、日本においては、国内外の情報収集や関連有識者を交えた研究交流によって高水準な研究活動が展開されている。特に、医学・公衆衛生学的なアプローチのみならず、人文社会学的アプローチにも力点を置く「医学・人文社会学融合型」の研究展開と、包括的な準備体制（バイオ・プリペアドネス）を意識した動きもあり、確実に当該領域に係る研究・政策・理解増進のための取り組みが今後もさらに向上していくことが予想される。いまだ全体に波及されているとはいえないものの、今後、いっそう多様なステークホルダーの参画により、当該分野が推進されていくことが期待される。米国においては、科学コミュニティの教育、実験計画の審査について今後さらに議論が深化していくことが予想される。特に、調和のとれた国際的な監視のあり方は米国の国際戦略とともに重要な課題となるであろう。併せて、同国に集まる多様な国籍の研究者の生活基盤への配慮、特に、それぞれの文化・慣行に照らした合理的な制度構築のあり方を検討していくことが求められることになろう。また、強毒性の鳥インフルエンザウイルス H5N1 ウイルスに関する研究の論文掲載問題が注視されている。これについては、科学者が自然界における変異を探索し、その封止策を準備するに有用ではあるものの、科学者、バイオセキュリティ専門家、米国政府当局者、国際機関の関係者らによって、公開の可否とその判断基準について検討が行われた [29]。公衆衛生上のベネフィットと潜在的なパンデミックリスクの間で、どのような価値判断をバランスよく設けていくべきか、出版段階における審査のあり方についてもいっそう追求されることになろう。欧州においては、医学、科学、そして、軍事をも包含する教材、情報のプログラムの推進活動を通した実践的な教育構想が確立されつつあり、行動規範と自律的なメカニズムの発展、普及が今後も期待される。中国においては研究・政策対応について国家当局から地域レベルに至るまで取組みが開始されているが、問題状況や議論の俎上の異なる研究機関、大学、企業、工場、病院システムの対策に同様の効果が十分に見込まれるかについて、なお検討されていくべき余地はあろう。既存の法体系とともに、政策立案・施行に係る各部署の役割分担を整理しつつ、包括的なバイオセキュリティのための規制の実効性が十分に担保されうるネットワークの成熟を期待したい。韓国においては、近年、各国国内法制の強化や病原菌の安全管理、締約国間の相互支援、国際機関との連携等について議論が進んでおり、デュアルユース問題についての取組みも一部で高まりつつある。なお、2011 年 11 月 28 日から 12 月 2 日にかけてハーグで開催された OPCW（化学兵器禁止機関）の第 16 回締約国会議においても、世界有数の化学兵器保有国である米国がロシアとともに、化学兵器廃絶に関する期限について解決策が模索され続けた。今後、こうした安全保障上の機微な問題を孕む外交状況が、各国のデュアルユース問題に関する政策にいかなる影響を及ぼしていくか、引き続き注視していくことも重要であろう [30]。

いずれにしても、生命倫理、バイオセキュリティに関しては、国際的な地域差、特に文化・イデオロギーなどの差異の問題も少なからず影響を与えうるものと考えられるが、細菌生物兵器及び毒素兵器条約に求められている禁止及び予防を確実なものにするための有効な立法手段、輸出コントロール；安全保障と病原体の管理監督、及び、伝染病予防・対応能力の増強についての協議は、今後も国際社会において継続的に検討されていかねばならない。特に、各研究者コミュニティの自主性・自律性を尊重しつつ、自然科学系のみならず、人文・社会科学系の研究者の融合型研究のあり方、メディアも含む一般市民への理解増進のあり方とともに、グローバルな基準のあり方をどのように具現化させていくかは、世界的な共通課題といえよう。2011 年末に生じた、鳥インフルエンザウィルス研究の成果公表をめぐるデュアルユースやバイオセキュリティに関する問題については、WHO などの国際機関が主導する形で対応が進められており、こうした活動の積み上げが世界的課題の解決プロセスの構築につながっていくか、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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　NPO 法人バイオメディカル研究会
http://www.npo-bmsa.org/
[2]　日本バイオセーフティ学会
http://www.nih.go.jp/niid/meetings/jbsa/gakkaiannai03.html
[3]　理化学研究所
http://www.riken.jp/index_j.html
[4]　国立感染症研究所
http://www.nih.go.jp/niid/index.html

[5] JST 社会技術研究開発センター「科学技術と人間」研究開発領域「先進技術の社会影響評価（テクノロジーアセスメント）手法の開発と社会への定着」http://www.ristex.jp/science/project/shiroyama.html
[6] 長崎大学国際連携研究戦略本部 安全・安心科学技術プロジェクト
http://www.cicorn.nagasaki-u.ac.jp/anzen/anzen_index.html
[7] 経済産業省・環境省告示第四号「微生物によるバイオレメディエーション用指針」（平成 17 年 3 月 30 日）
http://www.env.go.jp/air/tech/bio/an050330.pdf
[8] 文部科学省告示第七十一号「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日）
http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/06060904.htm
[9] 日本薬局方（第十六改正）参考情報「日局生物薬品のウィルス安全性確保の基本要件」、「日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件」
http://jpdb.nihs.go.jp/jp16/
[10] http://www.opbw.org/rev_cons/6rc/docs/WP/BWC_CONF.VI_WP.17_EN.pdf
[11] 慈恵医科大学臨床研究開発室
http://docrd.jp/
[12] (財) バイオインダストリー協会政策情報セミナー「生物兵器禁止条約をめぐる最近の状況と産業界との関わり」開催報告
http://www.jba.or.jp/report/industry/document/01.html#2302
[13] Dual-Use Bioethics at University of Bradford http://www.brad.ac.uk/bioethics/
[14] 「細胞を創る」研究会
http://www.jscsr.org/
[15] http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=10827&page=R1
[16] http://opa.faseb.org/pdf/2009/Dual.use.3.5.09.pdf　ならびに
http://opa.faseb.org/pdf/2009/FASEB_Statement_on_Dual_Use_Education.pdf
[17] http://www.synbioproject.org/process/assets/files/6451/_draft/hart_revised_.pdf
[18] http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf
[19] http://www.opcw.org/news/article/opcw-hosts-series-of-science-and-technology-meetings/
[20] http://www.synbioproject.org/process/assets/files/5999/synbio1final.pdf
[21] http://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/SAB/en/DG_Statement_SAB17.pdf
[22] 世界保健機関（WHO）「バイオリスクマネジメント 実験施設バイオセキュリティガイダンス」2006.6（日本語版 翻訳・監修 国立感染症研究所）www.nih.go.jp/niid/docs/f_WHOBioriskJapan_ver7web.pdf
[23] Qian W. Efforts to Strengthen Biosafety and Biosecurity in China. in Smithson AE Ed., “BEIJING ON BIOHAZARDS: Chinese Experts on Bioweapons Nonproliferation Issues” pp.71-90, 2007.
http://kms1.isn.ethz.ch/serviceengine/Files/ISN/116358/publicationdocument_

singledocument/cb558c55-8efe-4989-b691-a0427309d6f5/en/2007-08-beijing_on_biohazards.pdf
[24] Fischer JE. Observations on China’s New Biosafety and Biosecurity Framework. in Smithson AE Ed., “BEIJING ON BIOHAZARDS: Chinese Experts on Bioweapons Nonproliferation Issues” pp.131-136, 2007.
[25] 中華人民共和国外交部
http://www.fmprc.gov.cn/eng/wjb/zzjg/jks/kjlc/shwq/t410750.htm
[26] Barr M, Zhang JY. Bioethics and Biosecurity Education in China: Rise of a Scientific Superpower, pp.115-130.
[27] BWC Monitoring（韓国語）
http://www.bwckorea.or.kr/board4.php
[28] http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_Concept_Note_Synthetic_Biology_191009_FINAL.pdf
[29] Enserink, M. Science 334:1192-1193, 2011.
[30] OPCW, “Opening Statement by the Director-General to the Conference of the States Parties at its Sixteenth Session (28 November, 2011)”
http://www.opcw.org/index.php?eID=dam_frontend_push&docID=15203

◆脳神経科学【脳神経倫理、神経哲学など】

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠等
日本	研究水準	○	→	脳神経倫理をテーマとして博士後期課程を修了する学生が出始め、人材基盤、学術基盤の強化に向けて、これらの人材のキャリアパス形成が次の課題になってきた。研究者教育については、JST 社会技術研究開発センター「科学技術と人間」による助成を受けた脳神経倫理プロジェクトによる高次脳機能研究をめぐる倫理・哲学的議論をもとに、脳神経科学を専門としない脳神経倫理研究者や学生のための「脳神経科学リテラシー」の教科書が刊行された [1]。一方、研究現場で生じている実際的な倫理課題（臨床試験を進める際の倫理問題、脳情報データベースの個人情報保護指針、脳情報通信の安全性など）の検討や対応について、その成果を学術研究に還元する取り組みは進んでいない。
	政策対応	△	→	日本神経科学学会「『ヒト脳機能の非侵襲的研究』の倫理問題等に関する指針」（2010 年 1 月改訂）がこの領域の唯一の指針であり、国の制度上の整備には至っていない [2]。特定の課題については、省庁レベルでの議論が始まっている事例もあり、文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」では類似の国家プロジェクトに先駆けて倫理研究グループが採用され、プロジェクト内に相談窓口を設置し倫理課題の集約を行っており、平成 23 年度から、ヒトを対象とした臨床研究への倫理対応が強化された。また、厚生労働省と経済産業省が合同実施している次世代医療機器・審査 WG においては「ニューロモジュレーション分野」が設置され、倫理面を含めた安全性評価の議論が行われた [3]。学会やコミュニティレベルでは、脳深部刺激法（DBS）の臨床応用範囲の拡大、脳情報データベースなど倫理問題への対応のあり方について議論が継続されている例がある。死後脳バンクに関しては、新潟大学脳研究所をはじめいくつかの活動が見られるが、その運営は臨床等の他の業務と並行して剖検に取り組む少数の神経病理医に負うところが大きく、制度の整備・維持に関する公的支援は欧米に比べると不足している。精神疾患に関するバンク整備の遅れはさらに深刻で、国内での精神疾患の死後脳の集積は難航している。このような中、日本生物学的精神医学会 精神疾患ブレインバンク設立委員会 [4,5,6] が設立され、神経病理、病理、法医、法学の領域などと連携して本邦の精神疾患ブレインバンク整備のあり方や倫理指針の検討が行われ、着実に成果をあげている [7]。
	理解促進	△	↗	脳神経科学者・研究者コミュニティから一般市民に向けた情報発信は増加している。研究者による「脳ブーム」批判の一般書が多数刊行され [8,9,10]、脳科学と倫理・社会に焦点をあてたシンポジウムや科学カフェなども増えている。一方で、政策決定や脳科学研究のあり方に対する市民参加の取り組みは進んでいない。

米国	研究水準	◎	→	北米では脳神経倫理研究のネットワーク化が進み、脳神経倫理学独自の学会(Neuroethics Society、Brain Matters) が複数活動しているほか、北米神経科学会 (SfN) においても脳神経倫理のセッションが組まれるなど、生命倫理学領域においても存在感が増している。脳深部刺激法（DBS）など外科的手法の精神疾患応用に関する倫理課題、認知エンハンスメント、fMRI 画像診断など実用化が進む技術に関して活発な議論が行われている。特に法廷での脳画像使用については議論の深まりが見られる。また、ペンシルバニア大学をはじめとして脳神経倫理に関する教育プログラムも発展している。一方で、哲学的な課題と実務的な課題とが分離する傾向も強くなってきており、「脳神経倫理」というまとまりが今後どの程度求心力を維持できるか、推移を見守る必要がある。カナダに関しては、カナダ衛生研究所（CIHR）が脳神経倫理研究を強力に推進している [11]。2008 年からはフィンランド（国立機関フィンランドアカデミー、AKA）、ドイツ（ドイツ連邦教育研究省、BMBF）と提携し、脳神経倫理研究の国際化を図っている。
	政策対応	○	→	米国国立衛生研究所 (NIH) が研究助成に付随するガイドラインとして、偶発所見に関する対応マニュアルを作成している。また、脳機能画像の法廷における証拠採用については、継続的な議論が行われている。一方、死後脳に関するブレインバンクの多くは連邦政府ではなく、研究機関ごとの運営に頼っており、国内の検体の一元的な情報の集約はなされていない。米国のブレインバンクにおける死後脳の収集は検死官と連携するシステムをとっており、事故または急性病変が死因となって死亡する症例のサンプルが多い。このため、死戦期の交絡因子の影響が少なく、条件を統一した健常対照脳組織の集積が可能となっている。産業界においては、American Association of Tissue Banks が、企業が死後組織を商業利用することに関して明確な基準を設けておらず、Health and Human Services/Food and Drug Administration/Office of Inspector も遺族から商業利用することに関する同意をとることや企業の財務状況を公表することを推奨しているものの商業利用について否定も肯定もしていない。このことから企業が独自に集積した死後脳組織を用いて第 3 者機関からの解析の受託や抽出した核酸の販売を行っている。
	理解促進	○	↗	脳神経倫理の普及啓発は脳神経科学の普及啓発と不可分であるとの意識が広く共有されている。SfN や Dana Alliance for Brain Initiatives(DABI) など専門家コミュニティが、脳神経科学に関する科学コミュニケーションや市民参加のためのプログラムは主導し、脳週間 (Brain Awareness Week)、子ども向けプログラムなど多彩で大規模な事業を行っている [12]。また NIH の生命倫理部門が、インターネット上の脳神経倫理リソース集を提供するなど、政府による情報発信も行われている [13]。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州脳神経科学学会 Forum of European Neuroscience(FENS) 大会において”Global challenges in neuroethics”と題したシンポジウム [14] が開催されるなど、脳科学研究者コミュニティの中でも意識が高まっており、各国において研究者コミュニティが形成されている。このような流れの中、欧州科学財団（European Science Foundation、ESF）の助成で運営されている欧州脳神経科学＆社会ネットワーク（European Neuroscience and Society Network）では学際的研究の推進、情報収集と提供、欧州地域の連携を進めている。教育プログラムについては英国オックスフォード大学に脳神経倫理の研究教育センターが設立されている他、2011 年 1 月にはスペインのバレンシア大学にも脳神経倫理の研究教育プログラムが立ち上がった。
	政策対応	○	→	脳神経科学に特化した具体的な法規制の例は見聞きしない。フランスでは生命倫理法改正にあたり脳神経倫理に関する議論があったものの、法案への反映が見送られた。しかしながら、EU 地域の研究資金助成機関である NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research) が欧州研究者を集めた脳神経倫理ワークショップを主催するなど EU 地域での研究基盤の整備には進展がみられる [15]。英国では王立協会が 2012 年 2 月に脳神経科学の不正と安全保障に関する英国政府への提言報告書が発行され、今後の展開が注目される [16]。死後脳バンクに関しては、国により対応が異なっている。British Association of Tissue Banking、ベルギー、スペインは死後組織の商業利用を一切禁じている。European Commission、フランスは限られた条件のもと営利企業が死後組織を用いた技術開発を行うことを認めているが、米国に比べると慎重な姿勢を取っており、営利企業が直接、死後脳の集積等を行うことはない [17]。
	理解促進	△	→	市民参加や科学コミュニケーションの取り組みは非常に多く行われており、その中で脳神経科学あるいは脳神経倫理を題材としたものも散見されるが、脳神経科学の社会実装に関する市民会議（Meeting of Mind）が 2005 年に開催された例 [18] を除き、欧州全体として脳神経倫理および脳神経科学に特化した取り組みは少ない。

中国	研究水準	×	→	中国科学院神経科学研究所、清華大学神経工学研究所および計算神経科学研究室などで、脳神経科学研究が強力に推進されているが、これらに対する倫理・社会領域の研究は行われていない [19,20]。
	政策対応	×	→	脳神経科学への投資が行われ、分子細胞レベルから認知、計算論研究など基礎研究、小用研究ともに行われているが、脳神経倫理学は含まれていない。清華大・神経工学研究所では BCI(Brain Computer Interface) の応用可能性に軍事目的での利用をあげており、倫理的側面における今後の動向が注目される。
	理解促進	×	→	特筆すべき動きはない。
韓国	研究水準	△	↗	1998 年に制定された脳科学促進法（2010 年に改正）に沿って脳神経科学研究が戦略的に推進され [21]、現在は 2007 年制定の「第 2 次脳研究促進基本計画」（2008-2017 年）に沿って、教育科学技術部、知識経済部、保健福祉部等を通して合計 1 兆 5 千億ウォンを政府が投資している。脳神経倫理に特化した研究プログラムとしては、2009 年度から始まった "Neuro-Humanities" プロジェクトが、ソウル国立大学を中心に国際ネットワークを構築している。
	政策対応	△	→	国レベルでの倫理指針はまだ策定に至っていないが、脳科学促進法第 16 条において、韓国政府は脳研究とその産業化の促進のための実験指針を作成・施行しなければならず、その実験指針のなかに、脳研究とその産業化過程で予想されることができる生物学的危険性、人間に及ぼす悪影響および倫理的問題の発生を事前に防止するために必要な措置および安全基準が用意されなければならない、と記載している [21]。上記 Neuro-Humanities プロジェクトでは、達成目標のひとつに脳神経科学研究の倫理指針案を作成することを掲げており、今後の国レベルの指針策定につながる動きに注意する必要がある。
	理解促進	×	→	特筆すべき動きはない。
全体コメント：日本を含め各地域でとくに大きな動向の変化はなく、脳神経倫理という新領域の立ち上げ期は一段落し、各国がそれぞれの状況に応じて内的充実を志向する段階に入ったように見える。大きな特徴は 2 つにまとめられる。第一は、2011 年から見られる傾向であるが、倫理・社会側面の活動と理解増進活動の融合である。この傾向は弱まることなく、定着したものと考えて良いであろう。第二の特徴は、哲学的領域と実務的領域の乖離傾向がやや見られることである。もともと出自の異なる学問領域であるため、今後も「脳神経倫理」という求心力が維持されるかどうか、研究予算獲得の動向と合わせ、注意しておく必要がある。米国やカナダにおいては、脳深部刺激法（DBS）の精神疾患への応用や、脳神経再生医療の臨床実験における倫理問題、法廷での脳画像使用など、個別具体的な問題が検討されている。日本における脳神経倫理学研究の動向は、認知エンハンスメント、心の哲学など高次脳機能（研究）に関する倫理・哲学的検討を一方の極とし、一方では文科省脳科学研究戦略推進プログラムにおいて研究倫理担当グループが再編改組されるなど、ヒトを対象とした基礎研究、臨床研究の実務的サポートが整備されている。また、ロボティクスや情報工学系の研究が進んでいる日本においては、臨床応用に対応する医療倫理とともに、情報倫理、ロボット倫理といった理工学領域を包含する脳神経倫理学も必要となる。こうした倫理・社会的側面の研究は、期限付きプロジェクト内で実施されているため、人材育成や継続的発展の基盤作りが引き続き問題となる。日本を含めたアジア圏では脳神経倫理学は発展途上にあるが、韓国、台湾では脳神経倫理に関する国際会議が開催され、中国においても脳神経科学研究の発展がみられ、タイ、インドネシアなどでも脳神経科学研究が開始されていることより、脳神経倫理をアジアにおいていち早く取り入れてきた日本が今後どのようにアジア圏の脳神経倫理をリードしていくべきか、その戦略が問われている。				

（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）　トレンド　　［↗：上昇傾向，　→現状維持，　↘下降傾向］

（参考情報）

[1]　信原幸弘、原塑、山本愛実（編）「脳神経科学リテラシー」勁草書房、2010.
[2]　日本神経科学学会「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針（2010 年改訂）
http://www.jnss.org/japanese/info/secretariat/rinri/index.html
[3]　次世代医療機器「ニューロモジュレーション分野」審査 WG
http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/neuro/index.html
[4]　日本生物学的精神医学会 精神疾患ブレインバンク設立委員会
http://plaza.umin.ac.jp/~jsbp/contents/brainbank.html
[5]　水上勝義　脳と精神の医学 20:5-9:2009.
[6]　富田博秋　精神医学 52:367-376, 2010.

[7] 加藤忠史＆ブレインバンク委員会編「脳バンク　精神疾患の謎を解くために」光文社新書，2011.
[8] 坂井克之「脳科学の真実　脳研究者は何を考えているか」河出書房新社 , 2009.
[9] 藤田一郎「脳ブームの迷信」飛鳥新社 , 2009.
[10] 榊原洋一「『脳科学』の壁　脳機能イメージングで何が分かったのか」講談社 , 2009.
[11] Canadian Institutes of Health Research(CIHR), Neuroethics Initiative (Funding Decisions Notifications, 2008.
http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/36712.html
[12] Illes J, et al. Nature Rev Neurosci 11:61-69, 2010.
[13] Neuroethics: Bioethics Resource on the Web
http://bioethics.od.nih.gov/neuroethics.html
[14] Forum of European Neuroscience (FEN)
http://fens2010.neurosciences.asso.fr/
[15] European Neuroscience and Society Network
http://www.neurosocieties.eu/
[16] Brain Waves Module 3: Neuroscience,conflict and security
http://royalsociety.org/uploadedFiles/Royal_Society_Content/policy/projects/brain-waves/2012-02-06-BW3.pdf
[17] Bauer K, et al. Theor Med Bioeth 25, 113-142, 2004
[18] Meeting of Mind: European Citizens’ Deliberation on Brain Science
http://www.meetingmindseurope.org/europe_default_site.aspx?SGREF=14
[19] 中国科学院上海生命科学院神経科学研究所
http://www.ion.ac.cn/
[20] 清華大学神経工学研究所
http://neuro.med.tsinghua.edu.cn/
[21] 韓国脳科学促進法
http://www.law.go.kr/LSW/lsSc.do?menuId=0&p1=&subMenu=1&searchName=LicLs%2C0&query=%EB%87%8C%EC%97%B0%EA%B5%AC+&x=27&y=14#liBgcolor0

2.2.8.3　注目すべき研究開発の動向

○再生医科学・幹細胞をめぐる倫理・規制の動向

再生医科学・幹細胞研究において、成人骨髄などに由来する体性幹細胞の再生医療への利用に関しては、一般的なヒト細胞・組織を用いる場合と状況は何ら変りがない。この分野で倫理上問題となるのは、ヒト中絶胎児由来組織やヒト受精卵に由来する幹細胞、とくにヒト胚性幹細胞（ES 細胞）の利用に関する問題である。米国では 2009 年のオバマ大統領就任以来、ヒト胚性幹細胞の医学への応用を推進する政策に方針が変換され、ヒト胚性幹細胞を利用した研究への NIH からの助成も解禁された [1]。これにより研究利用可能なヒト ES 細胞は、20 数株から数百株に拡大した。しかしながら国家予算の歳出法に、受精卵を破壊する研究への助成を禁止する付加条項（通称 Dickey-Wicker Amendment）が存在していることから、いまだ、胚性幹細胞樹立研究への助成は認められていない。さらに、ヒト胚性幹細胞の研究利用については根強い反対意見も根強く、こうした研究助成解禁の政策に対して市民より訴訟が起こされ、差し止められる結果となった。ただし、企業等資金で行われる研究に、こうした制限は事実上なく、またカリフォルニア州等、幹細胞研究を推進する州政府レベルで、多額の助成が行われていることもあり、今後も米国が当該分野をリードし続ける状況は大きくは変わらないと思われる。

欧州では、EU 加盟国それぞれに考え方が異なるため、EU として法的拘束力を持った規制は存在しないが、EU による助成対象研究における受精胚の利用の倫理ガイドライン [2] が設けられており、さらに樹立される細胞数や品質の管理という点でのヒト ES 細胞レジストリシステム [3] の運用が開始され、約 650 株ものヒト ES 細胞が登録されている。

日本においても、ようやくヒト ES 細胞の臨床利用に向けた議論が本格化しているが、そもそも幹細胞を臨床試験に利用するにあたっての是非の判断の実際の方法は、欧米と日本においては、大きく異なっている。日本では「臨床試験」といった場合、薬事承認申請を念頭に置いた「治験」と、医師の責任において行われる「臨床研究」とが存在する。前者では幹細胞等が「治験薬」として、安全性や品質等について規制当局で審査され、医療機関での実際の臨床試験使用については各医療施設の倫理審査によって可否が判断される。欧米では臨床試験と言えばほぼすべてがこれに対応する。一方、日本で幹細胞治療や遺伝子治療の「臨床研究」を行う際には、安全性・品質の審査と倫理性の是非を同時に、各医療機関、および厚生労働省専門委員会により審査されることが厚生労働省の指針によって定められている [4]。ただ、これまで日本では、体性幹細胞も ES 細胞も一括して「幹細胞」として議論されてきた。しかし幹細胞の種類によりリスクは大きく異なる。また幹細胞の再生医療における用いられ方は多様である。さらにリスクへの考え方や、治療法開発の切迫度等、対象とする疾患等の状況の違いによって考慮すべき要素は複雑である。再生医療のような一般の医薬品と性質が若干異なる先端的な製品の開発が加速する状況の中で、どのような手続きで臨床応用の可否が判断されるべきか、安全性・品質の適切な評価方法の確立とともに、倫理審査のあり方についても、改めて議論の余地があるものと思われる。

平成 23 年 10 月からは、厚生労働省において、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の見直しのための専門委員会が再開された。ヒト ES 細胞の臨床研究での利用を念頭に置いたより具体的な議論が始められることとなっており、今後の展開が注目される。

（参考情報）
[1]　米国大統領令 13505 号
[2]　EU ヒト ES 細胞利用ガイドライン（Recommendations on the ethical review of hESC FP7 research projects）
[3]　European Human Embryonic Stem Cell Registry
http://www.hescreg.eu/
[4]　厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

○生物学の構成的アプローチが変える科学と社会のデザイン

合成生物学国際会議は 2004 年以来、1-2 年おきに開かれており、2011 年 6 月にはスタンフォード大学で第 5 回会議（SB5.0）が開催された。また、大学生による合成生物学コンテストである iGEM（International Genetically Modified Machine）がマサチューセッツ工科大学で毎年開催されている。こうしたイベントや欧米の研究開発プロジェクトにおいては、倫理的・社会的配慮をする取り決めや、社会科学研究、幅広い関係者や市民との議論が広がりつつある。第 8 回国家生命倫理諮問機関世界サミットでも合成生物学の倫理問題が取り上げられている [1]。メキシコにおける合成生物学の産業振興を行う大学や公的研究センター、民間企業によるネットワークである Biosintetica は 2010 年 12 月、発展途上国における合成生物学産業に対する戦略的ガイドライン [2] を作成したが、そこでもバイオセーフティやバイオセキュリティへの懸念、規制フレームワークの必要性や公的教育やコミュニケーションの重要性が表明されている。

合成生物学は新規の細胞や生命有機体を作製するという点で、多くの工学と同じくデザインに関心を持っている。デザイン的な観点、あるいはより芸術的な観点から新たな生命の形や内包される機能を想像することによって合成生物学の理解が進み、新たな生命系の誕生に向けた実体を構築できるかもしれない。すなわち、科学の営みを視覚化したり芸術に昇華するばかりでなく、デザインや美学的表現を科学的知識へと準用するという可能性がこの分野の特徴と言えるだろう。その試みの一環として、エジンバラ大学とスタンフォード大学による「合成美学」[3] という研究プロジェクトがあり、日本の研究者も参画している。ここでは合成生物学者、デザイナー、芸術家、社会科学者による新しい協働を深めることで、合成生物学と創造的実践との共有領域を探索している。

また、JST 社会技術研究開発センターが採択したプロジェクトでは、合成生物学についてのテクノロジーアセスメントが実施され、これからの合成生物学と社会のあり方を広く展望し、報告書が発表された [4]。

（参考情報）
[1]　位田隆一 , 第 8 回国家生命倫理諮問機関世界サミット出席報告 . 総合科学技術会議第 62 回生命倫理専門調査会（2010 年 12 月 15 日），資料 4.
http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/haihu62/siryo4-1.pdf
[2]　Biosintetica. Strategic Guidelines for Synthetic Biology Industries in Developing Countries. December 2010. http://www.biosintetica.mx/Strategic_guidelines_for_SynBio_industries_in_developing_countries-Dec_2010.pdf
[3]　Synthetic Aesthetics. http://www.syntheticaesthetics.org/

[4]　http://i2ta.org/files/TANote07.pdf

○シンガポールにおけるヒト由来試料をめぐる動き

シンガポールは、天然資源に乏しく、人口規模も小さいことから、生物医学研究を新たな産業とすべく、さまざまな活動を行っている。オーストラリアのモナッシュ大学との連携で立ち上げている ES Cell International による ES 細胞の研究、シンガポール総合病院およびシンガポール大学付属病院での検体を集めたバイオバンク [1] などがその例として挙げられるが、これらに先立ち、2000 年 12 月には、政府の委員会である生命倫理委員会（Bioethics Advisory Committee）が設けられている [2]。同委員会は、Steering Committee on Life Sciences に対して政策上のアドバイスを行うこととなっており、個別の案件の審査は行わない（米国における IRB に相当するものは、シンガポール大学など機関ごとに設置されている）。同委員会の下にはいくつかの小委員会があり、ヒト幹細胞研究の小委員会とヒトゲノム小委員会が 2001 年から 2006 年まで、Publicity および教育に関する小委員会が 2001 年から現在まで、ヒト胚およびキメラ研究作業部会が 2006 年から現在まで、ヒト被験者がかかわる研究に関する小委員会が 2007 年から現在まで、それぞれ設置されている。報告書は、ヒト幹細胞研究、生殖および治療クローニングの ELSI についてのものが 2002 年 6 月、ヒト組織の研究のものが同年 11 月、ヒト被験者がかかわる研究について、IRB へのガイドラインが 2004 年 11 月、遺伝学的テストおよび遺伝子研究のものが 2005 年 11 月、個人情報のものが 2007 年 5 月、研究のための卵子提供のものが 2008 年 11 月、に、それぞれ刊行されている。このうち、ヒト組織に関する報告書においては、研究用組織バンクについては法律に基づいた規制（statutory regulation）がなされるべき、としており [3]、これを受けてと思われるが、2003 年に、Regulation of Biomedical Research Bill が国会に提出された。これは、生殖クローニングの禁止などのほか、ES 細胞を含むヒト細胞を扱う研究を Biomedical Research として、その研究について施設の許可制と、研究者の施設による登録制をとることとしていた。しかし、同法案は結局法律となることはなく、結局、生殖クローニングを禁止する HUMAN CLONING AND OTHER PROHIBITED PRACTICES ACT（2004 年 10 月、その後 2005 年に改正）が成立することとなった [4]。もっとも、保健大臣の通達により、研究に携わる医師は BAC の勧告に従う必要があるため、ヒト組織を用いる研究の倫理性は、法的拘束力のあるしくみによって担保されているといってもよい。

（参考情報）

[1]　http://www.stn.org.sg/
[2]　Elliott JM, et al. (eds.) Bioethics in Singapore. World Scientific Publishing, Singapore, 2010.
[3]　http://www.bioethics-singapore.org/uploadfile/60104%20PMHT%20Research.pdf
[4]　http://statutes.agc.gov.sg/non_version/cgi-bin/cgi_getdata.pl?actno=2005-REVED-131B&doctitle=HUMAN%20CLONING%20AND%20OTHER%20PROHIBITED%20PRACTICES%20ACT%0A&date=latest&method=part&sl=1&segid=1122626660-000005.

付　　録

プロテオミクス領域におけるこの 1 年の動きについて

「はじめに」

ヒトの遺伝子は約 2 万～ 3 万 5 千種だがタンパク質は少なくとも、その 10 倍以上あると言われ、ある 1 つの遺伝子が、スプライシングバリアントや翻訳後修飾体を含め、1,000 種以上のもタンパク質をコードしていることもある。このなかには病態特異的なバイオマーカータンパク質も含まれる。例えばβセクレターゼの増加はβアミロイドタンパク質を増やし、それがアルツハイマー病 (AD) の原因の 1 つになっているとも言われている。FDA は既に 109 種類のタンパク質バイオマーカーを認めており、さらに 96 種類ほどのタンパク質が研究レベルで使われている。しかし過去 15 年で新たな認められたタンパク質バイオマーカーは 22 種類ほどで、そのペースは毎年ほぼ一定である。この発見ペースを上げるためには、質量分析技術の更なる感度向上などが必須であり、抗体などによる免疫手法と同等水準の感度でより迅速にタンパク質を同定できるようになれば、新たなバイオマーカー発見が加速するであろう。

「プロテオミクスにおける新技術動向」

今後のバイオマーカー探索にはタンパク質の定量技術とさらにはタンパク質を視覚化する技術が重要になるであろう。そしてプロテオミクスには様々な技術革新が期待でき、かつ多方面からのアプローチが可能なので診断領域に革新的な変化をもたらす可能性を秘めている。

プロテオミクス分野における、この 1 年で注目される新技術を 4 つ取り上げた。

① Surface-enhanced Raman Signaling (SERS) が最近注目され始めている。ラマン光を 使った検出システムであり、ラマン光は蛍光よりも感度が高く（現在既に 20 倍、さらに 10 倍ほど上げて蛍光の 200 倍位まで高感度化が可能)、光の幅が 10 分の 1 から 100 分の 1 程度に絞れるので、スリットを狭く、つまりチップなど狭い領域でも同時に多数の検出セルの設置が可能という魅力がある。このようなことは 1970 年頃から知られているが、ラマン光を得るための材料に再現性を持たせることが最大の課題であったが、金属ナノ粒子による表面プラズモン共鳴を応用した SERS により、現時点で 5 ～ 10% 程度のバラつきまで再現性が向上し、さらに改善が期待できるようである。応用先は ELISA である。SERS では表面を金属ナノ粒子で被覆することにより微弱なラマン光を再現性良く検出する。ELISA への応用では金薄膜上に一次抗体を固定化し、次に試料をのせて標的分子を抗体に結合させる。次に金属ナノ粒子を結合させた二次抗体とレポータ分子を反応させてラマン光を当てる。このような開発はユタ大学やスコットランドのバイオベンチャー企業 Renishaw Diagnostics などで行われている。装置としては既に Bruker や Thermo Fisher Scientific、堀場製作所などが試作を開始している。

② Atomic Mass Spectrometry はフローサイトメトリーと相補的な役割を果たす質量サイトメトリーとして使われるようになるかもしれない。特徴は高感度であり、一度に数百種類ものタンパク質を基準として細胞を見分け、かつ定量できるようになると期待されている（フローサイトメトリーは数種類程度まで)。装置そのものは古くからあるが、バイ

オロジーとの接点がなかったため、これまで誰も注目していなかった応用である。

③　スタンフォード大学の研究チームが 2011 年に発表した Giant Magneto Resistive (GMR) Sensors 技術は従来の表面プラズモン解析よりも感度もダイナミックレンジも約 1 万倍向上し、同時に多数の相互作用（タンパク質－リガンド）を調べることができる（表面プラズモンでは一度に数種類）。既に 64 種類の相互作用を同時検出しているが、1 ミリ平方あたり 1,008 個のセンサーを設置することができるので、同時測定できる数については大幅に増やすことができる。原理はリガンドにナノ磁器粒子を結合させておき、センサーの上を通過する際の電気抵抗の変化をモニターするというものである。また装置価格も表面プラズモンよりも大幅に低下できると考えられている。この技術は薬剤のスクリーニングなどへの応用が期待される。

④　幾つかのプロテオミクスベンチャー企業が次世代シークエンサー (NGS) の活用を模索しており、逆に NGS 装置会社側もプロテオミクスへも応用を広げることを考えている。原理としては、標的タンパク質に対するオリゴヌクレオチド・アプタマーを用意して、その塩基配列を読むことでタンパク質の確認（同定）と個数を数えることによる絶対定量を行う。現在公的データベースに登録されているアプタマーの標的タンパク質は数百種類に過ぎないが、SomaLogic 社は 1,100 種類のタンパク質に対してアプタマーを用意しているとコメントしている。アプタマーではなく標的タンパク質に対する抗体を用意して、その抗体に、個々の抗体を識別する人為的なオリゴヌクレオチドを用意し、その塩基配列を NGS で読み込むという方法も考えられている。NGS は既に臨床分野に広く入り込み始めていることと装置の価格低下が著しく患者にとって負担可能な現実的な値段になりつつあり、また一度に多数の標的の同定と定量が可能であり、標的分子が 1,000 コピー程度あれば分析可能であるという特徴を有している。実際に Life Technologies 社の SOLiD や Illumina 社の Genome Analyzer を使って 36 種類のタンパク質を同時に測定できたとコメントしているグループもある。

「プロテオミクス産業界の市場予測」

最新のマーケット調査によれば（2011 年 9 月）プロテオミクス市場は 2015 年までにはさらに大きく拡大すると考えられている。市場拡大の最大の根拠は診断領域に革命をもたらす道具の一つにプロテオミクスが位置づけられているからである。特に中枢領域と癌領域においてタンパク質チップの開発とタンパク質バイオインフォマティクス（3 次元構造の視覚化ソフトウエアなども含む）の進歩が鍵を握っていると思われる。現在ゲノミクスやメタボロミクスなどのオミクスがあるが個々のオミクスだけでは病気の診断や治療には不十分であり、これらオミクスを統合して理解するためにも、ゲノミクスとメタボロミクスの中間に位置するプロテオミクスは重要な役割を果たさなければいけない。現在プロテオミクスの市場を正確に見積もるのは難しい。なぜなら上述のように他のオミクス・バイオテクノロジー分野と重なる部分が多いからである。よって市場規模は報告書によって大きく異なる。それでも例えばプロテオミクスの世界市場は 2008 年に 67 億ドルだったのが 2009 年には 79 億ドルとなり 2014 年には 194 億ドルになり、プロテオミクス関連装置だけでも、2008 年に 41 億ドル規模が 2009 年に 48 億ドルとなり、2014 年には 130

億ドルになるであろうと予想されている。

「北米地域でのファンディング」

プロテオミクスの課題は、バイオロジーと分析化学、情報科学がきちんと協力、融合していない点にある。このことは過去 5 年間変わっていない。このようにプロテオミクスは未だ様々な技術的課題を抱えており、実用化への妨げとなっている。そこで NIH は Small Business Innovation Research (SBIR) と称したプログラムの募集を 2011 年 5 月から開始した。比較的小さな規模で技術の実用化を目指すもので、資金として合計 95 万ドルを提供し、主に技術改良提案を募集している。

第二期 Clinical Proteomic Technologies for Cancer Initiative(CPTC) には、ワシントン大学セントルイス校、ノースカロライナ大学、ボイス州立大学、パシフィックノースウエスト国立研究所、ブロード研究所、フレッドハッチンソン癌研究センター、ジョンズホプキンス大学およびバンダービルト大学の計 8 サイトが参加すると、NCI が 2011 年 8 月に発表した。今後 5 年間で各サイトに対して 7500 万ドルから 1 億 2000 万ドルの資金が配分される。研究内容としてはがんに対するバイオマーカー探索と、見出されたバイオマーカーの確認作業の 2 段階が実施される。第一期 CPTC は 2006 年から 5 年間で 1 億 400 万ドルの資金が供給されて主にプロテオーム技術開発が行われた。癌種としては卵巣癌、乳癌、腎癌、膠芽腫が候補であるが、今後は 2 種くらいに絞り込まれると思われる。また目標の 1 つには The NCI-funded Cancer Genome Atlas(TGCA) の情報とプロテオーム情報を統合することである。ただし癌組織のゲノム情報と血しょうプロテオームのデータをどのように結びつけるかについては容易ではないと考えられている。さらにはリン酸化など翻訳後修飾は試料採取や保存の際に分解している可能性もあることが懸念事項としてあげられている。つまり、これまではゲノム解析に適した試料採取や保存であったが、翻訳後修飾解析を意識した別のプロトコールが必要になると考えられている。

National Cancer Institute(NCI) はがんの理解促進のために Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium (CPTAC) Oncology Proteomics Initiative を 2011 年 9 月に立ち上げた。ここではがんを引き起こす遺伝的変化に関係した血中タンパク質を同定・解析することに主眼を置いている。これによってがんの診断、治療、予防に貢献したいと考えている。The Cancer Genome Atlas(TCGA) などではがん組織中の遺伝子がどのように変化しているか調べることで、遺伝子の増幅、発現量、変異など分子レベルでがんゲノムのカタログ化を目指している。CPTAC ではがんゲノムがタンパク質レベルでどのような変化をもたらしているか調べ、タンパク質レベルでの診断法の開発にも取り組んでいる。このチームには Fred Hutchinson Cancer Research Center（Amanda Paulovich 博士）と Broad Institute（Steven Carr 博士）から研究者が参画しており、3 年間で 900 万ドルの政府資金が提供され、進行状況と成果次第では 2 年間の延長が認められる予定である。なお Paulovich ラボと Carr ラボにとっては、これは 2 度目のプロジェクトであり、2006 年にはワシントン DC にある The Plasma Proteome Institute（Leigh Anderson 博士）と血中タンパク質マーカーによるがん診断の開発を行っている。5 年前より質量分析の感度と高速化が格段に向上していることから成功確度も上がっているであろうと期待されている。

The Terry Fox Research Institute と The Canadian Partnership Against Cancer は卵巣癌バイオマーカー同定のために今後 5 年間に 500 万ドルの資金を提供すると 2011

年 10 月に発表した。これによりカナダでは卵巣癌の臨床試料 2,000 個ほど集めて、プロテオミクス研究を実施していく。卵巣癌の早期タンパク質バイオマーカーとしては Vermillion の OVA1 や富士レビオの ROMA、Correlogic の OvaCheck などが既にあるが、本プロジェクトでは卵巣癌の層別化を目指してコンパニオン診断に役立てたいとしている。

NIH に比べれば予算規模は大きく劣るが、National Science Foundation はプロテオミクス関連研究分野において以下の研究資金を今年給付している。金額は基本的に 1 ～ 3 年間の予算であり、総額およそ 568 万ドルであった。

「欧州地域でのファンディング」

欧州連合 FP7 は 2011 年 7 月、4 年間で 800 万ユーロの資金を PRIME-XS コンソーシアムに提供すると発表した。欧州の 12 カ所の研究所から研究者が集まってプロテオミクスを行っている。ここでは各種プロジェクトに対して方法の開発を行う。欧州では既にドイツの German Brain Proteome Project や英国の Structural Proteomics of Rational Targets initiative などのプロテオミクスの活動があるが、このコンソーシアムは 2009 年から始まったもので、現在中核をなしているのは Netherland Proteomics Centre in Utrecht と the VIB Proteomics Unit in Ghent、the University of Zurich's、ETH Zurich's Functional Genomics Center、the CRG/UPF Proteomics Unit in Barcelona、the UK's Cambridge Center for Proteomics、the CEA Proteomics Technological Platform in Grenoble、the University of Copenhagen、Vienna's Research Institute of Molecular Pathology、the Eberhard Karls University Tübingen、the European Bioinformatics Institute、the Max Planck Institute of Biochemistry である。

ノッティンガム大学は英国医学研究協議会よりアルツハイマー病タンパク質バイオマーカー研究のための表面プラズモン検出装置の開発のために 2 年間で 67 万ポンドの研究資金を獲得したと 2011 年 8 月に発表した。プロテオミクスの推進によりアルツハイマー病診断バイオマーカーは次の 10 年間で合計 90 億ドル市場になるといわれている。ノッティンガム大学では A-beta とタウタンパク質以外に 7 つのタンパク質について検出法を開発していく予定である。なお標的試料は脊髄液ではなく、より汎用性の高い血液を予定している。

「アジア地域でのファンディング」

北京ゲノムセンター（BGI）がプロテオミクス分野の拡大のために新規質量分析装置を 50 台購入すると 2011 年 6 月に発表した。BGI では次世代シークエンサーが 160 台以上も動いているので、そちらが注目されているが、プロテオミクス部門において 2010 年度の売り上げ（受託分析）は 620 万ドル相当あった。BGI では既にタンパク質チップによるアレイ型 ELISA 診断キットを開発している。自己免疫疾患の診断として中国当局から認可を受けていて、さらに HIV/HPV などの領域へも拡大を図っている。そして BGI は 2010 年に米国と欧州に出張所を設置して顧客拡大を行っている。

FDA は富士レビオの卵巣癌診断テスト ROMA に対して 510(K) を 2011 年 9 月に認めた。ROMA は卵巣癌の悪性度について血中のタンパク質マーカー、HE4 と CA125 の測定結果の組み合わせから判定するアルゴリズムである。ロードアイランド州の小児婦人科病院

との共同研究では 472 症例から Vermillion 社の製品である OVA1 との比較では、感度は両者同等であったが（共に約 94%）、特異性の点で ROMA が勝っていた（75% 対 35%）という結果が得られている。なお Vermillion は OVA1 を Quest Diagnostics 社にライセンスアウトしており、価格は一回約 600 ドルである。しかし ROMA は一回 60 － 128 ドルを想定しているとのことであった。OVA1 では CA125 以外に beta-2 microglobulin、transferrin、apolipoprotein A1、transthyretin を測定しているのでコストが上昇しているのかもしれない。現在 Vermillion では OVA2 を開発中である。

中国ではバイテクブーム中であり、ゲノミクスやプロテオミクスに関連した会社が数多く生まれている。これらの企業はバイオマーカーや新しい診断のために新技術を応用している。そして中国経済の急激な成長によって、より多くの人がより良い医療を求めるようになり、実際に多くの人が最先端医療の恩恵を受けられるようになってきている。このことが中国におけるプロテオミクスの発展を支えている。そして中国国内だけでなく、中国以外からも成長する中国市場に興味を持ち進出している。中国では中国人の生体試料を国外に持ち出すことは難しく、中国独特の習慣や知的財産権の難しさもある。さらに中国は転職率が非常に高いため担当者が頻繁に代わり、人材育成どころか業務の引継ぎに影響を及ぼしていることも多く、日欧米と同じ感覚でビジネスを行うのは危険である。中長期的連携を視野に入れて信頼関係を築くためには、外国企業が単独で中国市場に乗り込むよりは中国企業と提携を模索している欧米企業が多いようである。

略　語　集

A

- ADCC：Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity
- ADHD：Attention-deficit Hyperactivity Disorder
- ADIR：Autism Diagnostic Observation Schedule
- ADNI：Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
- ADOS：Autism Diagnostic Observation Schedule
- AGRE：Autism Genetic Resource Exchange
- AHRQ：Agency for Healthcare Research and Quality
- AIDS：Acquired Immunodeficiency Syndrome
- ALS：Amyotrophic Lateral Sclerosis
- ARS：Agricultural Research
- ASCO：American Society of Clinical Oncology
- ATCC：American Type Culture Collection
- ATP：Adenosine Triphosphate
- ATR：Advanced Telecommunication Research Institute International

B

- BCI：Brain-Computer Interface
- BGI：Beijing Genomics Institute
- BDF：Bio-diesel Fuel
- BLAST：The Basic Local Alignment Search Tool
- BMI：Brain-Machine Interface
- BSF：Biomolecular Screening Facility
- BSRC：Brain Science Research Center (Korean Brain Science Center)
- Bt：Bio Technology

C

- Cal Tech：California Institute of Technology
- CAPS2：Calcyphosine 2
- CARMAN：Code Analysis, Repository & Modelling for E-Neuroscience
- CATIE：Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness
- CBD-COP10：Convention on Biological Diversity- Conference of the Parties 10
- CCD：Computer-controlled Display
- CDB：Center for Developmental Biology
- cDNA：complementary deoxy ribonuncleic acid
- CE-MS：Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry
- CiRA：Center for iPS Cell Research and Application
- CIRM：California Institute for Regenerative Medicine
- COPD：Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- CMS：Cytoplasmic Male Sterility
- CNRS：French National Center for Scientific Research

- CMS：Centers for Medicare and Medicaid Services
- CREST：Core Research for Evolutional Science and Technology
- CSR：Corporate Social Responsibility

D

- DALY：Disability-adjusted life year
- DARPA：Defense Advanced Research Projects Agency
- DBS：Deep brain stimulation
- DDBJDNA：Data Bank of Japan
- DDS：Drug Delivery System
- DNA：Deoxyribonucleic acid
- DOE：United States Department of Energy
- DPI：Discovery Partners International
- DsiRNA：Dicer Substrate siRNA
- DSMZ：Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen

E

- EBI：European Bioinformatics Institute
- ECACC：European Collection of Cell Culture
- ECPGR：European Cooperative Programme for Plant Genetic Resources
- EEG：Electroencephalogram
- EMBL：European Molecular Biology Laboratory
- ENGAGE：European Network of Genetic and Genomic Epidemiology
- EPFL：École Polytechnique Fédérale de Lausanne
- ES：Embryonic Stem Cell
- EU：European Union
- EuCOMM：the European Conditional Mouse Mutagenesis Program
- EMEA：European Medicines Evaluation Agency
- EST：Expressed Sequence Tag

F

- FACE：Free-Air CO2 Enrichment
- FACS：Fluorescence Activated Cell Sorting
- FDA：Food and Drug Administration
- fMRI：Functional Magnetic Resonance Imaging
- FP7：Framework Programme

G

- GABA：Gamma-aminobutyric Acid
- GAVI：Global Aliance for Vaccines and Immunisation
- GCOM：Global Change Observation Mission
- GDP：Gross Domestic Product
- GFP：Green Fluorescent Protein
- GIST：Gastro-Intestinal Stromal Tumor
- GM：Genetically Modified
- GmbH：German Collection of Microorganisms and Cell Cultures
- GMP：Good Manufacturing Practice

- GPCR：G protein-coupled receptor
- GSK：GlaxoSmithKline
- GWAS：Genome-Wide Association Study

H

- HER：Electronic Health Record
- HIRA：Health Information Review
- HMP：Human Microbiome Project

I

- IBD：Inflammatory Bowel Disease
- IBRO：International Brain Research Organization
- ICGC：International Cancer Genome Consortium
- ICI：International Congress of Immunology
- ICOS：Integrated Carbon Observation System
- IGRT：Image-Guided radiation Therapy
- ICH：The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- IMRT：Intensity Modulated Radiation Therapy
- INCF：International neuroinformatics coordinating facility
- IND：Investigational New Drug
- INRA：Institut National de la Recherche Agronomique
- IPK：The Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research
- iPS：iduced Pluripotent Stem (cell)
- ITN：Immune Tolerance Network

J

- JCV Institute：J. Craig Venter Institute
- JGI：Joint Genome Institute
- JIC：John Innes Centre
- JSNP DB：JSNP Database
- JST：Japan Science and Technology Agency

K

- KAIST：Korean Advanced Institute of Science & Technology
- KIT：Karlsruhe Institute of Technology
- KIST：The Korea Institute of Science and Technology
- KOMP：Knockout Mouse Project
- KRIBB：Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology
- KRICT：Korea Research Institute of Chemical Technology
- KOSEF：Korean Science and Engineering Foundation

L

- LED：Light-emitting Diode

M

- MA：Millennium Ecosystem Assessment
- MAX： Medicaid Analytic Extract
- MCI：Mild Cognitive Impairment
- MeCP2：Methyl CpG Binding

Protein 2
- MedPAR：The Medicare Provider Analysis and Review
- MEG：Magnetoencephalogram
- MGH：Massachusetts General Hospital
- MetaHIT：Metagenomics of the Human Intestinal Tract
- miRNA：Micro-RNA
- MIT：Massachusetts Institute of Technology
- MLPCN：The Molecular Libraries Probe Centers Network
- MPI：Max Planck Institute
- MR：Magnetic Resonace
- MRI：Magnetic Resonance Imaging
- MS：Multiple Sclerosis

N

- NACP：North America Carbon Project
- NASA：National Aeronautics and Space Administration
- NBRC：NITE Biological Resource Center
- NCBI：National Center for Biotechnology Information
- NCGR：National Council for Geocosmic Research
- NCI：National Cancer Institute
- NEDO：New Energy and Industrial Technology Development Organization
- NIAID：National Institute of Allergy and Infectious Disease
- NIBS：National Institute of Biological Sciences
- NIF：Neuroscience Information Framework
- NIH：National Institutes of Health
- NIJC：Neuroinformatics Japan Center
- NIRS：Near Infrared Recording System
- NITE：National Institute of Technology and Evaluation
- NMR：Nuclear Magnetic Resonance
- NNCN：National Bernstein Network Computational Neuroscience
- NOTES：Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery
- NSFC：National Natural Science Foundation of Chinal

O

- OCT：Optical Coherence Tomography
- OIST：Okinawa Institute of Science and Technology
- OSCI：Ontario Stem Cell Initiative

P

- PET：Positron-emission Tomography
- PTSD：Post Traumatic Stress Disorder

Q

- QTL：Quantitative Trait Locus

R

- RCT：Randomized Clinical Trial

- RIL：Recombinant Inbred Line
- RNA：Ribonucleic Acid
- RNAM：Research Network for Applied Microbiology
- rTMS：Repeated Transcranial Magnetic Stimulation
- RZPD：Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung

S

- S1P：Sphingosine-1-phosphate
- sd-rxRNA：Self Delivering rxRNA
- SGI：Singapore Genomic Institute
- SILS：Single Incision Laparoscopic Surgery
- siRNA：Small Interfering RNA
- SIBS：Shanghai Institute of Biological Sciences
- SNALP：Stable Nucleic Acid-lipid Particles
- SNP：Single Nucleotide Polymorphism
- SOAP：Simple Object Access Protocol
- SPECT：Single Photon Emission Computed Tomography
- SPM：Statistical Parametric Mapping;
- STAR*D：Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
- STEP-BD：Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder

T

- TCGA：The Cancer Genome Atlas
- TDP-43：TAR DNA-binding protein 43 (TAR はTat というRNA 制御因子の呼称)
- TLL：Temasek Life Science Laboratory
- TMS：Transcranial Magnetic Stimulation
- TLR：Toll-like Receptor
- TEEB：The Economics of Ecosystems and Biodiversity

U

- UCL：University College London
- UCSF：University of California, San Francisco
- UKCMRI：UK Center for Medical Research and Innovation
- USDA：United States Department of Agriculture

W

- WTCCC：Wellcome Trust Case-Control Consortium

調査協力・執筆者一覧

（2012年3月現在）

■ゲノム・機能分子

油谷　浩幸　東京大学　先端科学技術研究センター　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
伊藤　武彦　東京工業大学大学院　生命理工学研究科　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　プロジェクトリーダー
小田　吉哉　エーザイ・インク　バイオマーカー＆パーソナライズドメディスン
　　ユニット　プレジデント
黒川　　顕　東京工業大学大学院　生命理工学研究科　教授
黒田　真也　東京大学大学院　理学系研究科　教授
白髭　克彦　東京大学　分子生物学研究所　エピゲノム疾患研究センター　教授
菅　　裕明　東京大学大学院　理学系研究科　教授
菅野　純夫　東京大学大学院　新領域創成科学研究科　教授
曽我　朋義　慶應義塾大学　先端生命科学研究所　教授
角田　達彦　理化学研究所　ゲノム医科学研究センター　チームリーダー
永井　健治　北海道大学　電子科学研究所　教授
中村　幸夫　理化学研究所　バイオリソースセンター　整備戦略コーディネーター
西村　善文　横浜市立大学大学院　生命ナノシステム科学研究科　教授
平岡　　泰　大阪大学大学院　生命機能研究科　教授
藤谷　秀章　東京大学　先端科学技術研究センター　教授
吉田　　稔　理化学研究所　ケミカルゲノミクス研究グループ　グループディレクター

■脳神経分野

辻　　省次　東京大学大学院　医学系研究科　教授　【総括責任者】
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【総括責任者】
磯村　宣和　玉川大学　脳科学研究所　教授
伊藤　　啓　東京大学　分子細胞生物学研究所高次構造研究分野　准教授
井上　治久　京都大学　iPS 細胞研究所　准教授
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
岩坪　　威　東京大学大学院　医学系研究科　教授
梅田　　聡　慶應義塾大学　文学部　准教授
漆谷　　真　滋賀県立医科大学　分子神経科学センター　准教授

大隅　典子　東北大学大学院　医学系研究科　教授
岡野　栄之　慶應義塾大学大学院　医学研究科　教授
岡村　康司　大阪大学大学院　医学系研究科　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
加藤　忠史　理化学研究所　脳科学総合研究センター
疾患メカニズムコア　コア長
兼子　直　弘前大学大学院　医学系研究科　教授
金生由紀子　東京大学大学院　医学系研究科こころの発達医学分野　准教授
上口　裕之　理化学研究所　脳科学総合研究センター
神経成長機構研究チーム　チームリーダー
河野　憲二　京都大学大学院　医学系研究科　教授
神作　憲司　国立リハビリテーションセンター研究所
北澤　茂　大阪大学大学院　生命機能研究科　教授
窪田　芳之　自然科学研究機構　生理学研究所　准教授
蔵田　潔　弘前大学大学院　医学系研究科　教授
桑原　斉　東京大学大学院　医学系研究科こころの発達医学分野　講師
坂上　雅道　玉川大学　脳科学研究所　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
白尾　智明　群馬大学大学院　医学系研究科　教授
鈴木　則宏　慶應義塾大学大学院　医学研究科　教授
鈴木　隆文　東京大学大学院　情報理工学系研究科　講師
高橋　良輔　京都大学大学院　医学系研究科　教授
遠山　育夫　滋賀県立医科大学　医学部　教授
浜井　美弥　自然科学研究機構　生理学研究所
ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」
深井　朋樹　理化学研究所　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
福田　正人　群馬大学大学院　医学系研究科　教授
古市　貞一　理化学研究所　脳科学総合研究センター
分子神経形成研究チーム　チームリーダー
星野　晴彦　東京都済生会中央病院　神経内科・脳卒中センター　部長
本間　さと　北海道大学大学院　医学系研究科　特任教授
前田　正信　和歌山県立医科大学　医学部　教授

南本　孝史　放射線医学総合研究所　分子神経イメージング研究グループ　主任研究員
里宇　明元　慶應義塾大学大学院　医学研究科　教授
和田　圭司　国立精神・神経医療研究センター神経研究所　疾患研究第四部　部長

■発生・再生分野

須田　年生　慶應義塾大学　医学部　発生・分子生物学　教授【総括責任者】
岩間　厚志　千葉大学大学院　医学研究院先端応用医学講座　教授
上野　直人　基礎生物学研究所　形態形成研究部門　教授
奥田　晶彦　埼玉医科大学　ゲノム医学研究センター　発生・分化・再生部門　教授
斎藤　通紀　京都大学大学院　医学研究科　生体構造医学講座　教授
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

■免疫分野

坂口　志文　大阪大学　免疫学フロンティア研究センター　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
河上　　裕　慶應義塾大学医学部　先端医科学研究所　教授
熊ノ郷　淳　大阪大学　免疫学フロンティア研究センター　感染免疫部門　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
烏山　　一　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　教授
長澤　丘司　京都大学　再生医科学研究所　生体システム制御学分野　教授
平山　良孝　アステラス製薬株式会社　薬理研究所　主任研究員
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
松本　　満　徳島大学　分子酵素学研究センター情報細胞学部門　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
吉開　泰信　九州大学　生体防御医学研究所　感染制御学分野　教授

■がん分野

牛島　俊和　国立がん研究センター　エピゲノム解析分野　分野長【総括責任者】
石岡千加史　東北大学　加齢医学研究所　臨床腫瘍学分野　教授
稲澤　譲治　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　教授
近藤　科江　東京工業大学大学院　生命理工学研究科　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

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
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
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
浜島　信之　名古屋大学大学院　医学系研究科　社会生命科学講座　予防医学　教授
藤田　直也　公益財団法人がん研究会　がん化学療法センター　基礎研究部　部長
堀部　秀俊　日本製薬工業協会研究開発委員会　創薬研究部会一同代表
松岡　雅雄　京都大学　ウイルス研究所　ウイルス制御研究領域　教授
森　　正樹　大阪大学大学院　医学系研究科　外科学講座消化器外科学　教授

■健康分野

永井　良三　東京大学大学院　医学系研究科　教授　【総括責任者】
今井　　靖　東京大学　トランスレーショナルリサーチセンター　特任講師
岩中　　督　東京大学大学院　医学系研究科　小児外科分野　教授
興梠　貴英　東京大学大学院　医学系研究科　健康医科学創造講座　特任助教
真鍋　一郎　東京大学大学院　医学系研究科　特任准教授
宮田　敏男　東北大学大学院　医学系研究科 教授
武藤　真祐　祐ホームクリニック千石 院長
森田　啓行　東京大学　健康医科学創造講座　特任准教授
八木　信宏　協和発酵キリン株式会社 研究本部創薬化学研究所

■グリーン・テクノロジー分野

福田　裕穂　東京大学大学院　理学系研究科　教授　【総括責任者】
赤間　一仁　島根大学　生物資源科学部　准教授
五十嵐泰夫　東京大学大学院　農学生命科学研究科　教授
伊藤　昭彦　国立環境研究所　地球環境研究センター
井藤賀　操　理化学研究所　植物科学研究センター
江面　　浩　筑波大大学院　生命環境科学研究科　教授
大川泰一郎　東京農工大学農学研究院　生命農学部門　准教授
後藤　英司　千葉大学大学院　園芸学研究科　教授
近藤　昭彦　神戸大学　工学研究科　教授
斉藤　和季　千葉大学大学院　薬学研究院　教授 _
篠崎　一雄　理化学研究所　植物科学研究センター　センター長
篠原　健司　森林総合研究所　研究コーディネーター
妹尾　啓史　東京大学大学院　農学生命科学研究科　教授

高岩　文雄　農業生物資源研究所　遺伝子組換え作物開発センター　センター長
中静　　透　東北大学大学院　生命科学研究科　教授
平山　隆志　岡山大学　資源植物科学研究所　教授
福岡　浩之　農業・食品産業技術総合研究機構　野菜茶業研究所
福澤　秀哉　京都大学大学院　生命科学研究科　准教授
藤原　　徹　東京大学大学院　農学生命科学研究科　教授
松岡　　信　名古屋大学 生物機能開発利用研究センター　教授
松村　　健　産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門　グループリーダー
持田　恵一　理化学研究所　植物科学研究センター
矢野　昌裕　農業生物資源研究所 QTL ゲノム育種研究センター　センター長

■倫理・ガバナンス・アウトリーチ分野

梅垣　昌士　大阪大学　未来医療センター　特任講師
加藤　和人　京都大学　人文科学研究所　准教授
河原　直人　早稲田大学　総合研究機構　主任研究員
洪　　賢秀　東京大学　医科学研究所　ヒトゲノム解析センター　特任助教
佐倉　　統　東京大学大学院　情報学環　教授
佐藤雄一郎　神戸学院大学　法学部　准教授
富田　博秋　東北大学大学院　医学系研究科　准教授
増井　　徹　医薬基盤研究所　難病・疾患資源研究部　部長
水島　　希　東京大学大学院　情報学環　特任助教
吉澤　　剛　京都大学　人文科学研究所　研究員

CRDS-FY2011-IC-07

ライフサイエンス分野

科学技術・研究開発の国際比較
2012年版

平成 24 年 3 月　Mar 2012

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・臨床医学ユニット
Life Science and Clinical Medicine Unit, Center for Research and Development Strategy

〒 102-0076　東京都千代田区五番町７番地
電　　話 03-5214-7481
ファックス 03-5214-7385
http://crds.jst.go.jp/

© 2012　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.