

CRDS-FY2011-SP-05

ATTAATL A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC TCTCAGACC

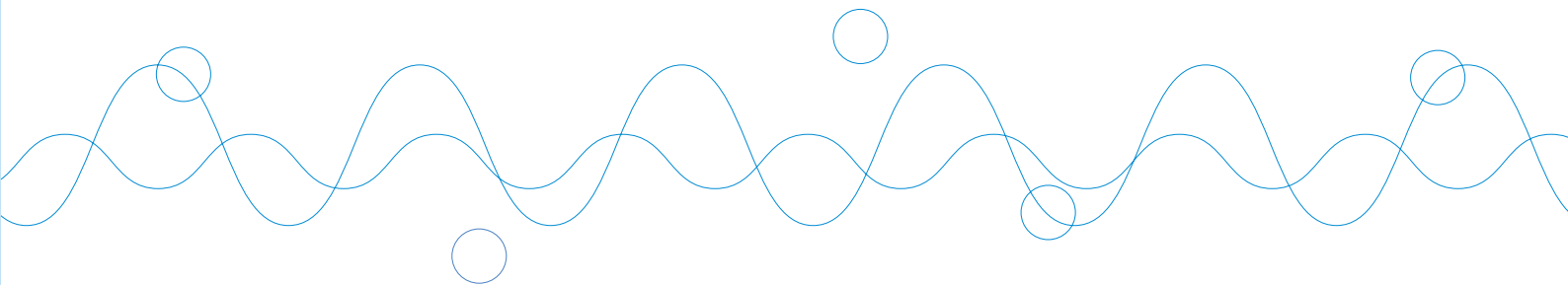
戦略プログラム

疾患制御に向けた細胞社会の統合的解明

Strategic Program

Integrative Elucidation of
"Cellular Communities"
for Disease Control

01 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



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

戦略プログラム「疾患制御に向けた『細胞社会』の統合的解明」とは、生体組織の状態を左右する多様な「細胞社会」の構築機序を統合的に解明し、疾患メカニズムの解明につなげてゆくことを目的とした研究戦略の提案である。本プロポーザルでは、生体組織における細胞間相互作用に加え、細胞内外の多様な変化に応じた特性を持つ細胞集団を「細胞社会」と定義する。

生体内には 200 種類にも及ぶ細胞が存在し、それらが相互作用することにより、高度で多彩な生命現象が営まれている。それは多種多様な細胞が何通りもの組み合わせで複雑な相互関係を築くことにより、ひとつの社会性を持つことを意味する。その細胞の社会性は、細胞を取り巻く環境に応じて様々に変化し、生体の恒常性の維持や破綻にも関与する。特に近年の研究から、一見疾患に無関係と思われる正常細胞が悪性細胞と相互依存関係を構築し（第 1 章コラム参照）、疾患状態の「細胞社会」における構築・維持に影響することが明らかにされてきた。多種多様な細胞が織りなす社会性の構築機序を明らかにしてゆくことは、あらゆる疾患の早期発見と治療に効果的に貢献することが期待される。疾患状態の「細胞社会」の構築機序を正確に捉え、忠実に再現することは技術的に困難であったが、近年この問題を打破する新たな技術が生まれつつある。これらの萌芽的技術を速やかに進展させるとともに、これまで生命の詳細な理解を目指し細分化と専門化が進められてきた基礎研究分野の知見を集約し、「細胞社会」を統合的に解明することを目指す。それにより、「細胞社会」の全容を解明し、複雑な生体内における疾患の発症・悪性化のメカニズム解明を進め、医療の向上から科学技術全体の発展に、さらに日本の産業競争力の強化へと発展させてゆく。

本プロポーザルでは、疾患メカニズムの解明に向けて、研究を推進する。それは、「細胞社会」研究から生まれた医療基盤技術を実用段階まで到達させることを目的とする。

- (1) 疾患状態における「細胞社会」の理解に向けた研究
 - ・「細胞社会」における構造と機能の解析技術の開発
 - ・「細胞社会」の状態変化が及ぼす疾患メカニズムの解析
- (2) 疾患状態における「細胞社会」の再現に向けた研究
 - ・疾患の特性を持つ「細胞社会」を培養により再現する技術の開発
 - ・疾患の特性を持つ「細胞社会」を再現したモデル動物の作製

上記の研究から得られる成果により疾患メカニズムを解明し、より効果的な予防・治療技術の開発につなげてゆくことが可能となると期待される。

本プロポーザルの推進においては、ある特定の疾患メカニズムの解明という目的の下で、以下のようなチーム型の研究体制を組むことが望ましい。

- ① 多様に専門化が進んだライフサイエンス研究領域の基礎的知見を共有する「異分野融合」チーム
- ② 疾患の臨床病理の知見を共有する「基礎－臨床医学連携」チーム
- ③ 医学分野と工学分野の融合による技術開発を可能にする「医工連携」チーム

これらのチーム型研究により、「細胞社会」の統合的解明に資する基盤技術開発を進める。その進捗に応じて、個々のチーム型研究から生み出された基盤技術を基に、製薬企業・医療機器メーカーなどとの産学連携体制による実現可能性調査（feasibility study）や前臨床試験を行う。併行して、「細胞社会」研究を推進するために必要な以下の研究インフラを構築する。

- ① 「細胞社会」研究の基盤を強化するための、ライフサイエンス領域及び医工系の知見を共有できる拠点の形成
- ② 長期的視野に基づいた人材の育成
- ③ 広く産学共同で利用できるヒト検体ライブラリ、データベースなどの整備

本プロポーザルの推進により、ライフサイエンス領域及び医工系の連携による科学技術全体の発展のみならず、アンメット・メディカル・ニーズの充足と医療費削減効果、医薬品、診断機器等の創出による日本の産業競争力の強化につながることが期待される。

Executive Summary

The strategic program “Integrative Elucidation of Cell Communities for Disease Control” is a research proposal to clarify disease mechanisms with an integrative approach to elucidate the formation mechanisms of “cell communities” that influence the status of biological tissues. In this proposal, the term “cell communities” is defined as one of the variable cell populations, responding to stimuli from changes of intracellular and extracellular conditions including cell-cell interactions.

As many as 200 types of cells constitute an organism, and highly diverse biological phenomena occur through the interactions among these cells. This means that complex interactions among a variety of subpopulations of cells may contribute to maintain the community of cells as a whole. By responding to changes in surrounding environments, such “sociality” of cells would be modified to maintain or disrupt organism homeostasis. In particular, a recent study has shown that healthy cells, which initially appear to be unrelated to a disease, can actually form an interdependent relationship with malignant cells and influence the formation and maintenance of the “cell communities” in disease states (see the column in chapter 1) . One can expect that further elucidation of the formation mechanism of communities interwoven with a wide variety of cells would contribute with higher efficiency to the early detection and treatment of disease. There have been technical problems to investigate and reconstruct the formation mechanisms of the “cell communities” in disease states. However, new technologies to overcome these problems have emerged in recent years. By rapid development of emerging technologies, as well as the integration of findings in the specialized fields of basic research for detailed understanding of life, one can aim to elucidate the “cell communities” by effectively integrating these technologies and detailed understandings. A full understanding of the “cell communities” may enhance comprehension of the mechanisms by which diseases appear and advance in organisms. It may also lead to the improvement of medical cares, the development of science and technologies, and the establishment of industrial competitiveness for Japan.

This proposal promotes research activities that will further clarify disease mechanisms. We aim to engage basic medical technologies generated by research on the “cell communities” into practical use.

- (1) Research for understanding the “cell communities” in disease states:
 - Develop analytical technology for elucidating the structure and functionality of the “cell communities.”
 - Analyze disease mechanisms triggered by changes in the state of the “cell communities.”

- (2) Research for the reproduction of the “cell communities” that occur in disease states:
- Develop technologies that cultivate reproductions of the “cell communities” with disease properties.
 - Develop animal models that reproduce the “cell communities” with disease properties.

As a result of the advancement of above-mentioned research, one may be able to expect the development of prevention and treatment technologies with much higher efficiency, in addition to the better elucidation of disease mechanisms.

To promote this proposal, it is strongly encouraged to form a highly collaborative-research system (described below) to elucidate the mechanisms underlying individual disease through the elucidation of the “cell communities.”

- ① “Coordination of different research fields” teams: investigators from the diverse and specialized fields of life science research share the fundamental knowledge.
- ② “Fundamental-and-clinical medicine coordination” teams: share knowledge regarding the clinical pathology of disease and corresponding knowledge in basic research.
- ③ “Medical-and-engineering-field coordination” teams: researchers in medical and engineering fields collaborate to develop technology by matching needs and seeds in both research fields.

These highly collaborative research will accelerate the development of basic technologies that serves as a platform for the integrative elucidation of the “cell communities.” Depending on the status of progress in each team, feasibility studies and pre-clinical trials may start under academic-industrial partnerships with pharmaceutical companies and/or medical device manufacturers, based on the basic technologies from the individual teams. At the same time, the following research infrastructures necessary to propel research on the “cell communities” will have to be established.

- ① Establishment of an institute for integrating knowledge on the “cell communities” from various research fields in medicine, science, and technology to strengthen the foundations of research.
- ② Training human resources with a long-term perspective.
- ③ Outfitting libraries and databases for human specimen that can be accessible for both academic and industrial researchers.

In addition to developments in science and technology through cooperation across the fields of life sciences, medicine, and engineering, this proposal will empower

industrial competitiveness of Japan by solving unmet medical needs, reducing medical expense, and creating new medical supplies and diagnostic systems.

目 次

エグゼクティブサマリー

Executive Summary

第1章	提案する研究の内容	1
第2章	研究投資する意義	5
第3章	具体的な研究開発課題	7
第4章	研究開発の推進方法	13
第5章	科学技術上の効果	15
第6章	社会・経済的効果	17
第7章	時間軸に関する考察	19
第8章	検討の経緯	21
第9章	国内外の状況	25
【付録】	専門用語説明	31

第 1 章 提案する研究の内容

本プロポーザルでは「細胞社会」の解明により、疾患制御につなげることを目指した研究戦略を提案する。

「細胞社会」とは、生体組織における細胞間相互作用に加え、細胞内外の多様な変化に応じた特性を持つ細胞集団と定義する。「細胞社会の統合的解明」とは、生体組織の質を左右する多様な「細胞社会」の構築・維持に関する機序を統合的に解明することである。

生体は多種多様な細胞から成り立ち、細胞は個体の生体内環境に応答し、細胞周辺と同種、あるいは異種の細胞集団との関係性によって変化しながら恒常性を保つ。一方で、その秩序の破綻により疾患に至ることもある。従来のライフサイエンス研究においては、これらのメカニズムを解明するため、分子、細胞レベルでは、細胞内のゲノムやサイトカイン、ホルモン、シグナル伝達分子等の個々の因子を同定し、その役割を解明する手法が取られてきた。また個体レベルでは、多くの健康破綻のリスク因子が捉えられてきた。しかし、個体レベルのマクロな生命現象と、細胞レベルで解明されているそれぞれの因子との間の因果関係が明らかになっていない現象が多数ある。その一因として、培養細胞や実験動物で模擬できる生命現象に、限界が存在することが考えられる。現状は、個体レベルのマクロな生命現象を裏付ける遺伝要因と環境要因のメカニズムの理解には程遠く、いまだ疾患要因も根治的治療法も明らかにされていない疾患が存在している。

そのため、これまでの研究成果を活かしつつ、生体内の疾患に関係する「細胞社会」を理解し、疾患の特性を解明してゆくための研究開発を推進することにより、個体レベルと細胞レベルとの間にあるギャップを埋め、疾患研究を患者に還元可能な真の成果につなげてゆく必要がある。

以上の視点に立ち「細胞社会」を理解するための研究として、具体的には (1) 「細胞社会」で起こる生命現象を正確に捉え、(2) その現象を忠実に再現することが必要である。そして「細胞社会」の理解が可能になれば、それが最終的に疾患状態における「細胞社会」を制御してゆくことにつながってゆくことが考えられる。

以上を踏まえ、本プロポーザルにおいて提案する研究開発課題は下記 2 点にまとめられる。

- (1) 疾患状態における「細胞社会」の理解に向けた研究
 - ・「細胞社会」における構造と機能の解析技術の開発
 - ・「細胞社会」の状態変化が及ぼす疾患メカニズムの解析
- (2) 疾患状態における「細胞社会」の再現に向けた研究
 - ・疾患の特性を持つ「細胞社会」を培養により再現する技術の開発
 - ・疾患の特性を持つ「細胞社会」を再現したモデル動物の作製

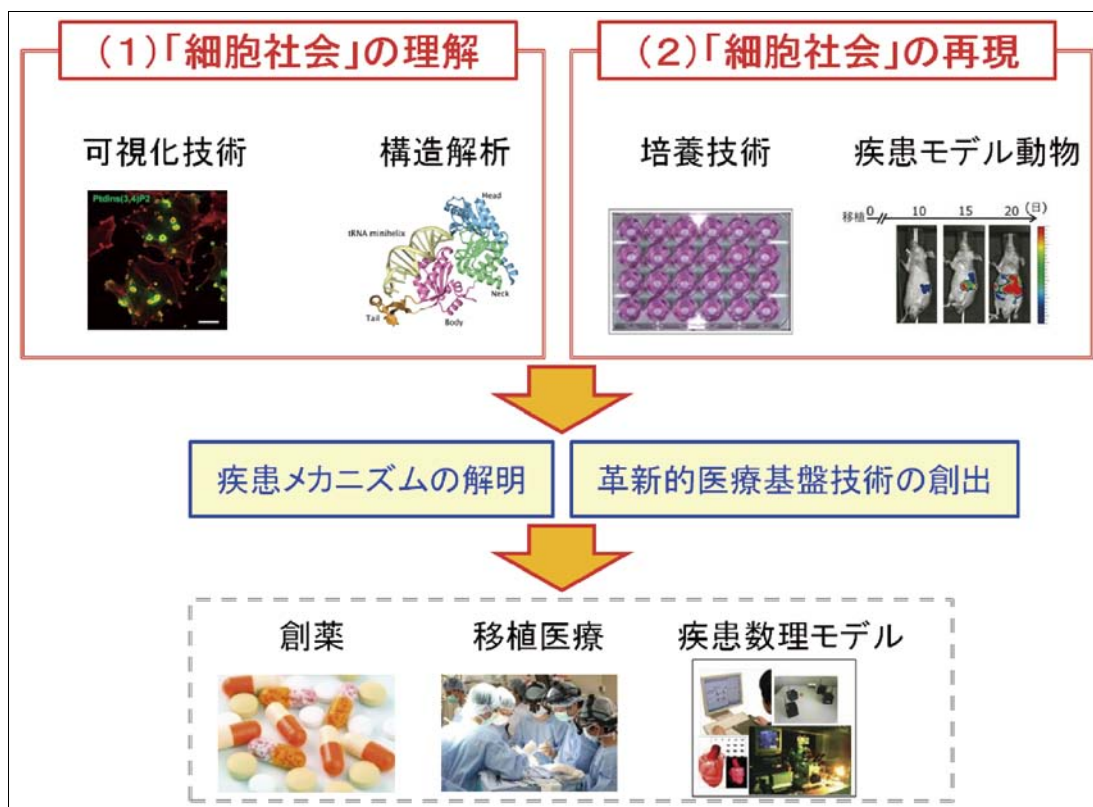


図 1. 本提案で推進する研究内容とその波及効果による将来像

本プロポーザルにおいて提案する研究開発課題 (1)「細胞社会」の理解、(2)「細胞社会」の再現、の推進により、疾患メカニズムの解明、革新的医療基盤技術の創出を目指す。この 2 つの研究開発課題の成果が、将来的に、革新的な創薬、移植医療の実現、疾患数理モデルへとつながることが記載される。

これまでの疾患研究は、がん細胞など、特定の悪性細胞のみに焦点を置いた研究であった。しかし、疾患状態の「細胞社会」では、一見疾患と無関係と思われる正常細胞が悪性細胞と密接な関係を築き、「細胞社会」を形成しているため、疾患に関係すると思われる細胞だけを標的とした従来の治療法にはすでに限界が生じていることが、近年の研究から明らかにされてきた。

ここで提案する「細胞社会」研究では、疾患細胞のみならず、正常細胞との関係性に着目し、様々に質も種類も異なる細胞が複雑に関係し合い、疾患を引き起こす「細胞社会」のメカニズムを明らかにしなければならない。本プロポーザルは、そのタイトルの通り、疾患の制御を目的と据え、「細胞社会」を解明することを目指すものである。この「解明」のための研究開発課題として (1)、(2) の 2 つの段階を設定した。

研究開発課題 (1) では、疾患に関係する細胞や因子群、周辺の正常細胞など、「細胞社会」の全体像を把握すると共に、それらの動的な変化を正確に捉える技術の開発を進める。この技術を活用して、疾患に関係する細胞や因子群、周辺の正常細胞などが、どのようにひとつの社会性を持った細胞集団を形成してゆくのか、その「細胞社会」の形成機序を解明し、その社会性によって築かれる疾患メカニズムを明らかにしてゆく。その際、対照群となる正常な「細胞社会」との比較が欠かせない。

研究開発課題（2）では、上記課題（1）で得られた結果を検証する方法としての技術開発を推進する。ヒトで実験が不可能である以上、それに代わる再現系が必要になるが、生体内の本来の性質を失った、人工的な環境で培養された細胞を用いた基礎的研究では、疾患の実体との乖離は否めない。また悪性細胞のみを再現させ、その特性を解析する研究手法では、悪性細胞以外との相互関係は把握できない。このような現状の問題を解決する技術が必要である。上記（1）、（2）の研究から得られる成果により、疾患メカニズムが解明され、より効果的な予防、治療技術の開発につながってゆくことが期待される。

本研究を推進するには、実際に患者体内で起こっている疾患現象を、見過ごすことなく正確に捉える必要がある。また多様な疾患の特性を理解する上でためには、これまでの基礎研究成果を結集させ、「細胞社会」を構成する各分子、や細胞相互の関連性を統合的に解明してゆくことが必要となる。その実現のためには、従来の研究領域にとらわれない広い視野に立ち、異なる学術分野の研究者が知見を共有することにより、生体反応の仕組みを明らかにし、疾患の「細胞社会」を理解し、再現することが重要である。また本プロポーザルによる研究を推進することにより、いつ、どの種類の細胞が関係し合い、どのような疾病に罹患するかということについて予測可能な計算モデルの設計が、将来的に可能になると思われる。これら多様な学問分野の融合による新しい学際的な領域を形成することにより、多様な細胞が混在する複雑な社会的機能、すなわち「細胞社会」を解明し、疾患制御に至る研究成果を創出してゆく。

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

国内外の状況

専門用語説明

《コラム 「細胞社会」の具体的事例》

第1章で述べた通り、「細胞社会」は、「生体組織における細胞間相互作用に加え、細胞内外の多様な変化に応じた特性を持つ細胞集団」と定義している。すなわち「細胞社会」とは、生体恒常性の維持、あるいは破綻などの生命現象に係わる範囲の細胞、細胞間の因子群全体を表現するものである。例えば、がん組織もひとつの「細胞社会」の例である（図2¹）。がん細胞の中には、幹細胞のような自己複製を行う細胞が存在していると考えられており、この細胞は「がん幹細胞」と呼ばれている。通常のがん細胞はこれらがん幹細胞から作られる。幹細胞は、一般的に「微小環境」と呼ばれる、幹細胞ごとに特異的な条件を備えた環境下で制御される。そして、がん幹細胞は、微小環境の制御によって放射線や化学製剤に耐性を示す。そのため、通常のがん細胞のみを標的とした治療ではがんを根絶できない。

微小環境を構成する細胞成分は、がん細胞の他に宿主側の細胞として線維芽細胞、血液細胞、免疫細胞、血管内皮細胞などがあり、細胞以外の構成成分として、細胞外基質やリンパ液などがある。これらの構造物とは別に、増殖因子、タンパク質分解酵素、栄養素などの生体分子に加えて酸素分圧やpHなどの物理的要因がある。現在、がん幹細胞、微小環境のどちらかを標的とした治療法が考えられている。しかし、がん幹細胞と微小環境、あるいは、がん幹細胞とそれから派生したがん細胞、そして、がん細胞とその周囲の正常細胞が、相互依存的に「細胞社会」を形成していると考えられることから、がんの予防・治療を可能にするには、その「細胞社会」の全容を解明してゆくことが必要不可欠である。

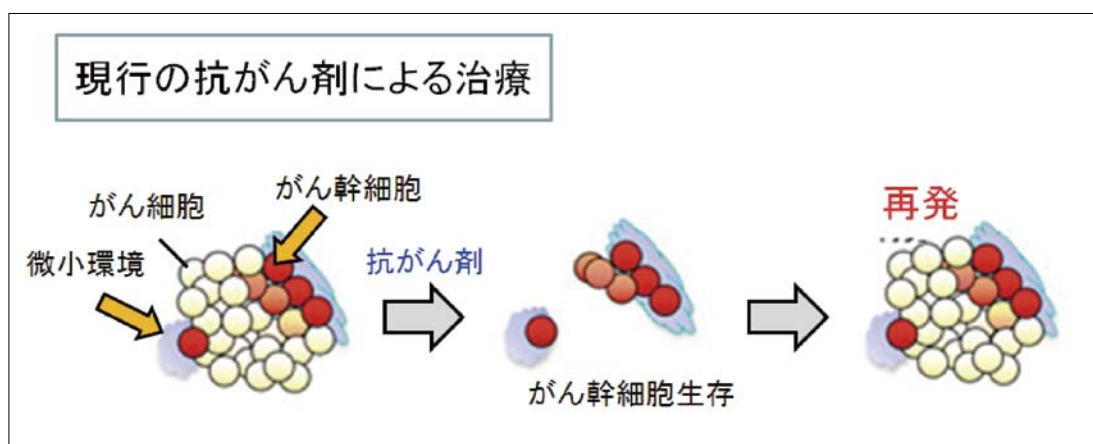


図2. がんの「細胞社会」

¹ http://www.keyence.co.jp/rd-site/interview/0903_01/02.jsp
 佐谷秀行氏（慶應大学医学部教授）の発表資料を一部改変

第2章 研究投資する意義

本プロポーザルにより提案する研究に投資する意義について、(1)「科学技術の発展」、(2)「医療イノベーションの実現」の2つの観点から以下に詳述する。

(1) 「科学技術の発展」という観点

個体レベルのマクロな生命現象と分子、細胞レベルで解明されているそれぞれの機能との間には、培養細胞や実験動物だけでは模擬しきれない現象が存在し、複雑な生体機能や、多様な疾患の特性を理解する上で大きな障壁となっている。従って、複雑な疾患メカニズムを解明するためには、従来の分子・細胞研究の成果の蓄積だけではなく、実際の患者体内で起こる現象を正確に捉え、異なる種類の細胞とその周辺環境の相互作用を含めた研究が必要不可欠である。

「細胞社会」研究は、この分子・細胞機能と、個体レベルのマクロな生命現象とをつなぐ研究である(図3)。近年、「細胞社会」研究を推進する、様々な萌芽的かつ先端的研究が進展している。それらの研究は、腫瘍学、神経科学、免疫学、発生学、再生医学など、様々な学術研究領域において推進されている。このように現在多岐に渡る学術領域で進行しているライフサイエンス研究を戦略的に統合し、新たな研究領域として推進することにより、疾患メカニズムを解明する。また、「細胞社会」に関する分野への研究投資により、関係する学術領域の成果が統合的に活用されるようになり、ライフサイエンス全体の発展を加速することが期待できる。

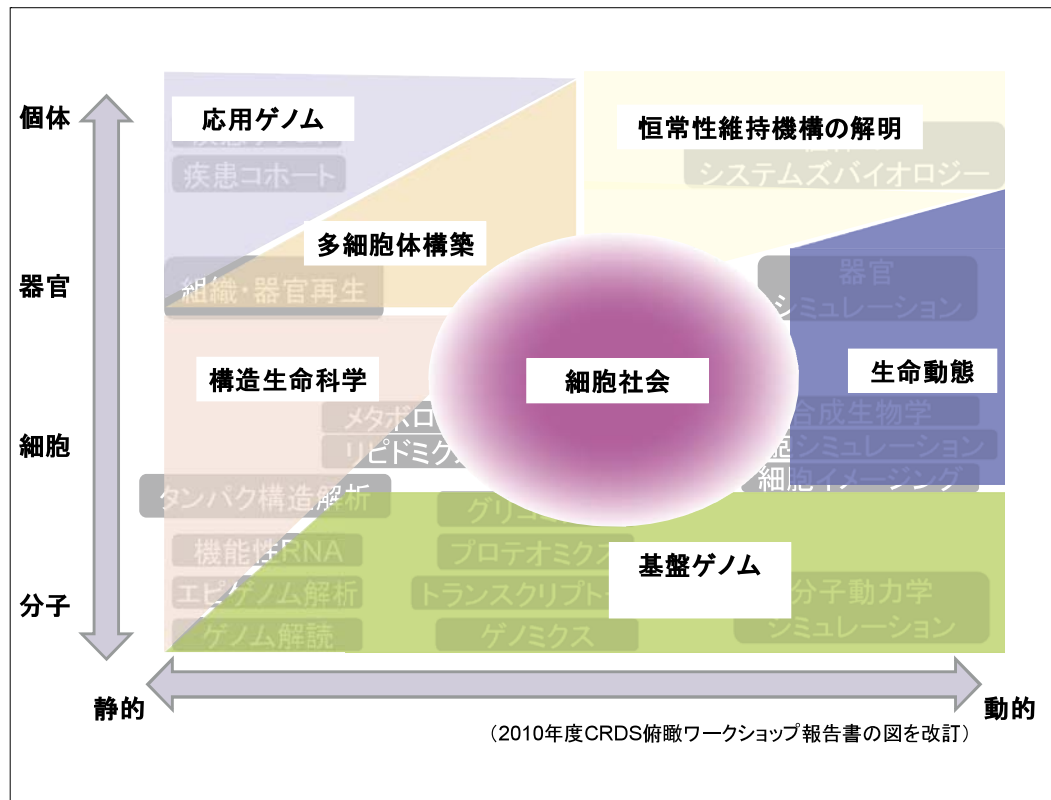


図3. ライフサイエンス分野における「細胞社会」研究の位置づけ

(2) 「医療イノベーションの実現」という観点

我が国の第4期科学技術基本計画（平成23年8月閣議決定）では、今後5ヶ年で実現が求められているライフサイエンス領域でのイノベーションとして、医療や介護の分野での展開が特に重視されている。中でも、「革新的な予防法の開発」、「新しい早期診断法の開発」、「安全で有効性の高い治療の実現」、「高齢者、障害者、患者の生活の質（QOL）の向上」が重要課題に設定されている。本提案は、疾患制御を目指した基盤研究領域への投資であり、上記重点課題に対する大きな波及効果が期待できる。

生体組織が複雑に変化することのメカニズムは、これまで解明することが困難であった。しかし、「細胞社会」研究を通してその複雑なシステムを解明することが可能になれば、様々な要因により正常な「細胞社会」から疾患状態の「細胞社会」へと変化する疾患メカニズムの本質を見極めることが可能になる。それらの成果は、将来的には新たな疾患制御技術の確立へと発展し、第4期科学技術基本計画にあるライフイノベーションの重要課題の達成に寄与することが期待できる。

第3章 具体的な研究開発課題

本研究戦略プログラム「疾患制御に向けた細胞社会の統合的解明」では、疾患状態にある「細胞社会」の構造と機能の関係についての「理解」を深め、それを「再現」することにより、疾患の特性及び発症メカニズムを明らかにすることを目標とする。従って、疾患の「制御」の手掛かりを与えるという観点から、大きく2つの研究開発段階に分けられる。

第1段階である「細胞社会」の理解に向けた研究では、静的な観察と構造解析を行うことにより、疾患に関係する「細胞社会」の分子や細胞を環境要因と共に解析し、「細胞社会」の構成要因として特定する。また細胞相互の関係性による「細胞社会」の状態変化を追跡することにより、「細胞社会」の機能と疾患特性との因果関係を明らかにする。この「細胞社会」の社会性を理解するための動的観察と機能解析手法には、イメージング技術による「細胞社会」の可視化が重要な鍵となる。

第2段階である「細胞社会」の再現に向けた研究では、第1段階で得られた成果を検証するにあたり、その「細胞社会」における社会現象を忠実に再現するための技術開発を行う。これまでのライフサイエンス研究の進展には、細胞を生体から取り出して、条件が整えられた実験系で培養する「細胞培養」の技術が大きく貢献した。しかし、分離された細胞を使う研究では、その細胞を取り巻いていた生体内環境を正確に再現できない。細胞はそれを取り巻く環境との相互作用を通して初めて本来の機能を発現できるため、従来の「細胞培養」では細胞本来の機能を確認することは難しい。その課題を解決するためには、細胞の特性に応じた培養技術の開発、その特性を保持したまま調製する組織培養技術の開発、また複数の種類や質の異なる細胞同士を共に培養し、それらの細胞を識別させ、細胞の状態、動態を逐次的に分析できる組織培養技術の開発を進めなければならない。同時に、開発した組織培養技術による試験管内における「細胞社会」の現象が、生体内での現象を反映しているか検証する必要もある。しかし、ヒトでの実験は不可能であるため、モデル動物の作製が不可欠となる。

以上の段階を踏めば、悪性細胞単独ではなく、疾患に関係する「細胞社会」単位を標的とし、疾患の構成要因との関係性を断つことで社会構築を阻む、あるいは社会を破壊するという戦略手法を構築でき、疾患を予防、あるいは治療することが可能になる。

本研究戦略は以下のような、2つの研究開発課題から構成される。

(1) 疾患状態における「細胞社会」の理解に向けた研究

- ア. 「細胞社会」における構造と機能の解析技術の開発
- イ. 「細胞社会」の状態変化が及ぼす疾患メカニズムの解析

(2) 疾患状態における「細胞社会」の再現に向けた研究

- ア. 疾患の特性を持つ「細胞社会」を培養により再現する技術の開発
- イ. 疾患の特性を持つ「細胞社会」を再現したモデル動物の作製

上記(1)、(2)の内容について、次に詳述する。

(1) 疾患に関係する「細胞社会」の理解に向けた研究

「『細胞社会』における構造と機能の関係の解析技術の開発」および「『細胞社会』の状態変化に起因する疾患メカニズムの解析」に分けて詳細に説明する。

ア. 「細胞社会」における構造と機能の関係の解析技術の開発

「細胞社会」における構造と機能の解析技術の開発の研究例として、まず生体組織を構成する細胞および細胞外における因子と相互作用する生体高分子（タンパク質、脂質、糖鎖など）の分子機能を、その分子構造から明らかにする構造生物学的手法が挙げられる。これはパーキンソン病、動脈硬化症など、タンパク質の構造変化が原因で生じる疾患の「細胞社会」の構造と機能を理解し、発症メカニズムを解明する上で重要である。その他に、例えば、神経細胞間で移動する異常タンパク質の構造・動向を検出する方法の開発など、疾患に関係する「細胞社会」の構成要素の動態を追跡し、さらにはそれらの相互作用を可視化するためのイメージング技術の開発が必要である。

近年、特定の酵素活性を可視化する蛍光プローブの開発により、悪性化した細胞だけを同定する技術が報告されている²。この技術で、まず悪性細胞の機能を情報伝達阻害剤によって一時的に阻害し、その状態下における悪性細胞と周辺細胞の動的変化を観察するなどの方法により、「細胞社会」が破綻してゆく過程を追跡することが可能になる。

その結果、疾患の特性を把握することが可能になると考えられる。さらに、がんにおける低酸素状態など、特定の疾患と相関性が高い環境を可視化する事により治療が有効な疾患部位を同定する蛍光プローブも開発されている。この技術を応用することにより、「細胞社会」を対象とした診断・治療への発展が期待される。国内でも、微小がんを特異的に蛍光標識し、内視鏡や腹腔鏡での切除術のガイドとして利用する斬新な試みが近年報告されている³。さらにこの試みが、循環器や免疫・血液疾患などがん以外の疾患でも今後応用されることにより、生体イメージングの臨床応用による新しい検査・診断技術の開発を推進することが強く期待される。

以上のような萌芽的技術により、「細胞社会」において個々の分子・細胞の動態や相互作用を「見る」ことにより得られた情報から、「細胞社会」の状態を「診る」ことも可能になるかもしれない。また効率良く励起する光を深部まで照射する蛍光プローブや、微弱な変化でも検出が可能なイメージングシステムが必要になる。さらに、画像に含まれる病変部位の形態学的変化などの情報を定量化し、最大限に抽出できる画像解析システムの構築が必須である。さらに、画像に含まれる病変部位の形態学的変化などの情報の数値化が可能になれば、バイオインフォマティクスと連動させることにより多様な分野との連携が進み、「細胞社会」研究の裾野のさらなる拡大と研究レベルの向上が見込まれる。

透過性の問題により、ヒトに対しては現時点では非侵襲的に使えない蛍光プローブも、導光技術や解析機器側の発達によって将来は非侵襲的な診断への応用が可能性になることも予想される。従って、将来の診断技術の要になると考えられる多彩な「細胞社会」特異的な蛍光プローブの開発を推進することは重要である。

² Urano Y, et al. Sci Transl Med. 2011 November 23 ;110 (3) ,110-119.

³ Urano Y, et al. Nat. Med. 2009, 15, 104-109.

以下、個別の研究の具体案を記述する。

- ・神経変性疾患関連タンパク質の構造・動向の検出手法の開発
- ・蛍光プローブによる非侵襲的検査・診断技術の開発
- ・イメージング検出器および画像解析装置の開発

イ. 「細胞社会」の状態変化に起因する疾患メカニズムの解析

「細胞社会」の状態変化に起因する疾患のメカニズムでは、「細胞社会」を構成する多種多様な細胞間の相互関係だけでなく、正常細胞と疾患細胞という状態の異なる細胞同士がどのように関係し、それにより「細胞社会」全体の状態をどのように決めているのか、あるいは疾患の「細胞社会」がどのように形成され、機能し、維持されてゆくのかについて、前述の技術を活用することにより解明してゆく。

例えば、組織幹細胞とその機能保持の役割を果たす微小環境との相互関係に係わる細胞、因子の種類の特特定などが含まれる。

近年、腸上皮幹細胞の微小環境を構成する細胞が特定される⁴など、腸上皮組織の「細胞社会」の全貌が明らかになってきた。細胞分離・培養に関する革新的技術を用いることで、将来的には、多彩な腸管機能の解明や組織の再現が可能になり、がんなどの疾患予防をはじめ、遺伝子操作を用いない再生医療への応用などに役立つと考えられる。

神経変性疾患であるパーキンソン病の孤発型の場合は、遺伝因子と環境因子が相互に関係する疾患であるが、これに関する研究は、ミトコンドリア異常、プロテアゾーム異常、ライソゾーム異常等々、多くは神経細胞中の研究である。しかし近年の研究においては、グリア細胞でも異常タンパク質を介して症状が進行してゆくことが明らかになっている。

いまだ詳しい病因は不明とされている疾患のメカニズムが「細胞社会」研究により明らかにされ、そのことが予防・治療法の開発につながり、高齢になるにつれて高くなる罹患率を抑制する効果も期待される。

以下、個別の研究の具体案を記述する。

- ・微小環境に対するがん細胞の適応応答の解析
- ・幹細胞休眠メカニズムと疾患発症との因果関係の解明
- ・「細胞社会」の機能不全が招く神経変性疾患

(2) 疾患に関係する「細胞社会」の再現に向けた研究

ここでは、前述(1)により得られた「細胞社会」に関する構造と機能の関係、またその疾患現象との関係についての現象を生体外で再現する。内容は、「疾患の特性を持つ『細胞社会』を培養により再現する技術の開発」、「疾患の特性を持つ『細胞社会』を再現したモデル動物の作製」に分けられる。

ア. 「疾患の特性を持つ「細胞社会」を培養により再現する技術の開発

前記(1)で得られた「細胞社会」の仮説を検証するためには、「細胞社会」の生体外での再現という手段が有効になる。そのためには生体外でも生体内の性質を失うことなく、忠実に「細胞社会」を再現する培養技術が必要になる。生体内の生きた細胞を組織から切

提案する研究の内容
研究投資する意義
具体的な研究開発課題
研究開発の推進方法
科学技術上の効果
社会・経済的効果
時間軸に関する考察
検討の経緯
国内外の状況
専門用語説明

⁴ Sato T. et al. Nature. 2011.469.415-418.

り離して培養すると、切り離れた時点から徐々に遺伝子発現の変化が起こり、数週間もすれば元の細胞とはかけ離れた細胞になってしまう。例えば細胞培養液に線維芽細胞増殖因子（FGF）等の成長因子を加えるなど、増殖を促す環境に細胞を置いて育ててゆくという手法が一般的であるが、そのような人工的環境では、生体内における細胞本来の性質を失ってしまう。細胞は、それを取り巻く環境との相互作用で初めて本来の機能を発現するからである。

まず疾患研究を行う上で、疾患細胞を扱い研究を行わなければならない。そこで疾患細胞を実験可能な数に増殖させることが当然必要になるが、増殖させること自体が細胞に負荷を掛けるため、同じ組織の細胞でも増殖が困難な場合がある。また悪性度の差によっては増殖度の違いがある。そのため、疾患細胞の特性に応じた培養技術の開発を行わなければならない。

近年、個別の患者検体から調整し、かつその特性を保持することを可能にした新しい初代がん細胞培養系（CTOS: Cancer Tissue-Originated Spheroid）についての報告⁵があり、生体組織の特性を忠実に生かした技術は今後進展してゆくことが期待される。また疾患細胞だけでなく、疾患細胞とその周辺の正常細胞が、相互関係により疾患の「細胞社会」を形成してゆく過程を再現しなければならない。それを実現するために、種類も細胞の状態も異なる細胞との共培養技術の開発を行う。例えば、がん細胞は、生体内では宿主細胞と共存しているため、がんを生体に近い状態で理解するには宿主細胞との共培養系の技術開発が必要である。それに加えて個々の細胞の識別のみならず、細胞の状態や動態などの機能識別が必要であるため、イメージング技術による可視化が必要になる。

以下、個別の研究の具体案を記述する。

- ・疾患細胞の特性に応じた組織培養技術の開発
- ・疾患特性を保持したまま調製する組織培養技術の開発
- ・異種、異質の細胞との共培養系の技術開発
- ・共培養系における細胞識別、機能識別のためのイメージング技術開発

イ. 疾患の特性を持つ「細胞社会」を再現したモデル動物の作製

疾患の「細胞社会」の現象を観察する「場」として、培養系・動物・ヒトの3種類が挙げられる。培養系において再現させた疾患の「細胞社会」の現象が、ヒト生体内でも同様に見られるかどうかを検証する実験系が動物モデルである。従来の疾患モデルマウスのほとんどが、疾患に関係すると思われる特定の一種類の細胞に遺伝子変異を導入したモデルである。悪性細胞と係わる周辺細胞との生体反応の影響が及ぼす変化を正確に理解して「細胞社会」を再現したモデルは、世界的にも例が少ない。

例えば、がん遺伝子の強制発現や抑制遺伝子の欠損によりさまざまな細胞が関係するがんの「細胞社会」を再現し、正常細胞から腫瘍を自然発生させるというマウスのモデルについては、その腫瘍発生機序に関しては「本物」に近いという主張もあるが、所詮はマウスの腫瘍でありヒトとは特性が異なるという批判も存在する。もう一方のモデルは、がん細胞株を免疫不全マウスに移植するという実験系である。ヒト由来がん細胞株を用いれば、「マウスの腫瘍」ではなくヒトの腫瘍由来であるため、疾患モデルとして優れているとの

⁵ Kondo J, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2011 Apr 12;108 (15) :6235-40.

主張もあるが、オリジナルの腫瘍の組織型などの重要な性質を失ってしまっているという欠点もある。

これに対し、前述の CTOS をマウスに移植すると、由来するヒト腫瘍の組織型を維持した腫瘍ができる。しかし、がんは免疫系とも深い関係があるため、免疫不全化したマウスでは腫瘍免疫を対象にした研究を行うことはできず、真にがんの「細胞社会」を再現しているとは言えない。しかし CTOS は患者個人から培養したり移植腫瘍を作成したりできるため、ヒト免疫系を再構築したマウスに CTOS を移植することが可能になれば、免疫系・腫瘍が共に患者由来というモデルマウスを作製することが可能となり、将来的には個別化医療の実現も期待される。

他には、マウス体内における特定の免疫細胞サブセット（機能の異なる複数の細胞）を特異的に欠損させたマウスを作製し、種々の細胞の相互作用の破綻により免疫反応がどのように変化するかを個体レベルで解析することも可能である。

以下、個別の研究の具体案を記述する。

- ・ヒトのがんの「細胞社会」を忠実に再現したマウスモデルの作製と解析
- ・免疫細胞サブセット欠損マウスの作成と疾患解析

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

国内外の状況

専門用語説明

第4章 研究開発の推進方法

疾患メカニズムの解明に資する「細胞社会」研究を推進してゆくためには、まず、これまで各研究分野で発展してきた単一分子・細胞レベルの知見を統合させ、疾患リスク因子としての分子、細胞を特定することが重要である。さらに、それらの相互作用を解析し、「細胞社会」の実態を明らかにしてゆくことも重要である。その上で、生体内の多種多様な細胞がどのように係わり合い、正常から疾患状態への変化をもたらすのかという疾患の特性を生体外で忠実に再現させ、同時に病理解析を行い、実際のヒト生体内の「細胞社会」と比較することにより、疾患メカニズムに関する仮説を検証することが重要である。

上記の観点から、研究開発の推進体制としては、「細胞社会」の解明に向けた基礎研究においては、以下の3類型に基づくチーム型研究が考えられる（図4）。

①基礎医学の免疫分野、がん分野、発生・再生分野、神経分野など疾患に関する分子、細胞レベルの知見を共有する異分野融合の研究チーム（学術分野連携チーム）を組むことが考えられる。

②疾患の臨床病理の知見を取り入れるため、基礎医学と臨床医学の共同研究チームを組むことが考えられる（基礎-臨床医学連携チーム）。ここには臨床医学系と生命科学分野の双方の若手研究者を受け入れることにより、フィジシャン・サイエンティスト（Physician Scientist：研究者の目を持つ臨床医、臨床医の目を持つ研究者）の育成を長期的視野で行う。

③イメージング技術、組織工学についての技術知見を取り入れるため、医学分野と工学分野融合の研究チームを組むことが考えられる（医工連携チーム）。ここでは公募によるファンディングにより基礎研究者による分野融合、医工連携チームを組ませて推進する。その際、共有すべき目的に沿い、チーム型研究を行い、その実現を目指し、成果も共有する。例えば免疫疾患、がんなど、特定の疾患、あるいは可視化、再現したい人体の箇所により研究開発課題も異なりうる。

これまで述べてきたように、疾患メカニズムを解明する上で、単独の分野で解決することは困難である以上、分野融合のチームは何通りでも形成できると思われる。チーム型研究で得られた基礎研究成果を活かし、マッチングファンド型の産学連携により、疾患制御にむけた前臨床研究、臨床研究へと展開させてゆく。そのとき、基礎研究の成果をシームレスに応用展開させるため、前述のチーム型研究の後期において、フィージビリティ・スタディ（実行可能性調査）を行う。具体的には、疾患メカニズムの解明を目指すそれぞれのチームに対し、画期的な治療法、治療技術の開発を目指す企業の参入も取り入れた産学連携チーム型も別に構成される。前述の学術分野連携チームでは細胞の培養技術や生体の可視化という大学（医学部等）側のニーズに基づき、逆に医工連携チームでは大学（工学部等）側のシーズに基づいた医療機器メーカーとの共同研究開発がおこなわれる。学術分野連携チームおよび基礎-臨床医学連携チームでは、疾患研究の成果に基づいて製薬開発企業との共同による創薬開発が行われる。

また研究基盤を支える研究材料、機器、施設等の研究インフラ整備、人材育成のための

拠点形成し、各チームの研究との連携を行う。施設としては、実験動物の収集・管理、ヒト臨床検体ライブラリ、研究データの利用・管理、複数種類のイメージング機器の利用・管理体制を整備する。医学、工学の知見を備えた人材の育成拠点としても機能する。

以上の他、推進上の留意点として、以下の項目が挙げられる。

(1) 異分野融合、産学連携の促進及び人材の育成

- ・特定の疾患メカニズムの研究に対し、異分野の共同研究をファンディング条件と課す。
- ・「細胞社会」の可視化の技術開発の場合：大学（工学部）と診断・医療機器開発メーカー、光プローブを開発する内視鏡メーカーなどとのマッチングファンド
- ・「細胞社会」の培養技術開発の場合：大学（組織工学）、医用材料メーカー等とのマッチングファンド
- ・技術開発を行う側、その技術を利用して疾患を制御する側、両者のニーズを理解し、技術の有用性について評価できる人材を長期的な視野で育成

(2) 研究インフラ整備

- ・ヒト臨床検体を集めるにあたり、臨床研究に関する倫理指針の整備
- ・疾患モデル動物作製にあたり、動物実験規定を整備
- ・産学でヒト臨床検体が利用可能な研究施設、ライブラリ、データベースを整備

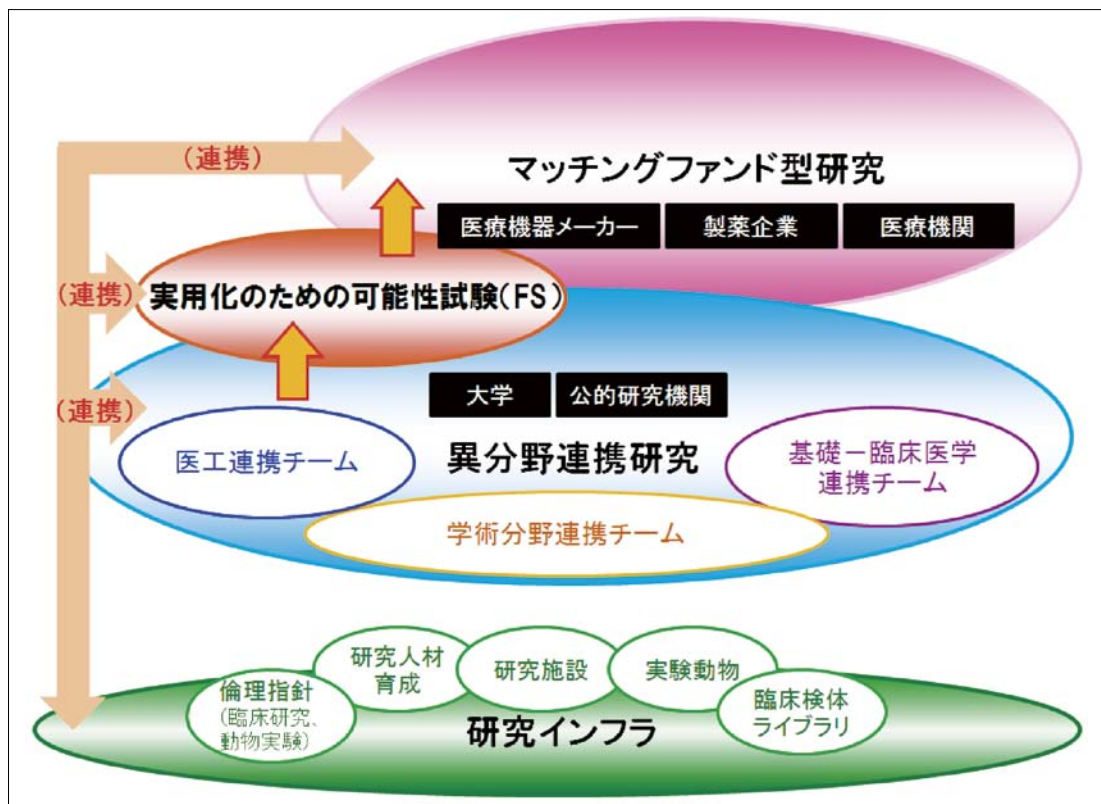


図 4. 「細胞社会」研究の推進体制

第5章 科学技術上の効果

本章においては、第2章で述べた「科学技術の発展」という観点から、本プロポーザルにおいて提案する研究の推進により得られる以下の2つの科学技術上の効果について詳述する。

(1) 生命現象の解明と研究分野の相乗的発展

生体内の様々な構成要素の相互関係により、正常な生体組織が疾患状態に至るまでのメカニズムには、単独の学術領域の知見では解決が困難な科学技術上の問題が存在している。例えば再生医療で問題とされる、分化異常に起因する幹細胞の腫瘍化に免疫細胞のマクロファージが関与するなど、「細胞社会」の状態変化には多様な学術分野の枠を超えた要素が複雑に関係し合う。このような課題を解決し、ライフイノベーションに掲げる「安全で有効性の高い治療の実現」を図るためには、腫瘍学や免疫学、発生学、再生医学などの各学術研究分野の基礎研究成果を相補的に活用することが必要である。得られる成果は同時に、ミクロからマクロなレベルにおける生命現象の理解を深め、ライフサイエンスにおけるそれぞれの研究分野の進展にもつながると考えられる。

(2) 創薬開発・診断技術の発展

ア. 「細胞社会」の構造、機能相関解析技術

生命現象を正確に捉えるために必要とされる現在のイメージング技術は、分子や細胞の位置情報を得ることが主流であるが、異なる細胞相互の機能を可視化することが今後の課題となる。「細胞社会」における状態の変化を見る上でも、細胞間の情報伝達を可視化することが必要である。第3章で述べた通り、近年、特定の酵素活性を可視化する蛍光プローブの開発により、酵素活性が異なる一部の悪性化した細胞だけの可視化が可能になる。これを今後診断技術に応用することで、ライフイノベーションに掲げる「新しい早期診断法の開発」につながることが期待される。

イ. 「細胞社会」の忠実な再現技術

疾患状態にある「細胞社会」では、組織に張り巡らされた血管や神経も密接な関係があるが、現在の培養技術ではそうした組織の忠実な再現が難しく、腎臓、膵臓など臓器障害の疾患モデル作製上の課題となっている。また、単一細胞に分離することにより本来の性質を保った培養が困難になるような細胞の扱いが課題とされている。このような問題を解消するため、組織工学を応用した3次元培養技術の開発が進展しているが、さらに最近では第3章で述べた通り、直接ヒト組織から、その特性を損なわず培養するという萌芽的技術も報告されている。このような培養技術は、創薬開発のアッセイ系にも有効である。

またヒト臨床検体を用いることができない製薬企業では、疾患動物モデルでの再現が非常に重要である。世界的にもこの疾患モデル動物の開発は課題となっており、今後疾患の「細胞社会」を動物で忠実に再現することが可能になれば、大きな技術的ブレイクスルーとして期待される。

第6章 社会・経済的効果

本章においては、第2章で述べた「医療イノベーションの実現」という観点から、本プロポーザルにおいて提案する研究の推進により期待される2つの社会・経済的効果について詳述する。

(1) 疾患罹患率の低下と治癒率の向上

例えば神経変性疾患は、神経細胞を中心とした疾患の「細胞社会」であり、高齢になるほど発病率が増加するが、詳しい病因は不明である。現在、厚生労働省が指定する130の難病のうち45が公費負担対象疾患であるが、その約3分の1を免疫関連疾患が占めている。従って、本プロポーザルにおいて提案する研究の推進により、免疫細胞や神経系の細胞などの「細胞社会」の異常により起こる疾患のメカニズムを明らかにし、適切に予防、治療につなげてゆくことは、患者数の減少と社会・経済的効果が見込まれる。

また、「細胞社会」の可視化技術の開発により、将来的には疾患の早期発見、治療が可能なる。特に国民の死因の約3分の1を占めるがんは、発見が遅れると、切除困難な転移が他の臓器やリンパ節などに進行することが問題とされ、組織レベルで恒常性が破綻するメカニズムの解明や、その予防と治療の社会的要請が最も高い疾患である。革新的なイメージング技術は、がんの早期発見により、外科療法による完全治癒率を高めることにつながる。

さらに臓器障害については臓器移植が唯一の根治的治療方法であるが、深刻なドナー不足の状態にあり、社会的要請に応えきれていない疾患領域である。実際、年間推定約2,000人の患者が、肝移植の適応がありながら移植を受けることができずに亡くなっている⁶。糸球体疾患、腎不全などの透析医療費は1兆4千億円とされ⁷、約30兆円の医療費の約4%を占める。現在、iPS細胞等による再生医療の実用化が試みられているが、複雑な組織や臓器の再生には課題を抱えている。「細胞社会」の再現技術による課題克服は、アンメット・メディカル・ニーズ充足と医療費削減につながる。

(2) 医療基盤技術の進展と産学連携促進による産業競争力の強化

これまで我が国では多彩な基礎研究シーズが生まれている一方、世界の医薬品市場に占める我が国のシェアは減少傾向にある。本プロポーザルでは、基礎研究段階で得られた組織培養技術を応用した実用的な創薬アッセイ系、可視化技術を応用したイメージング診断医療機器、薬理評価に用いられる疾患モデル動物などの開発を提案している。研究の早期から企業と連携してこれらの開発を行うことが、新技術の早期創出につながると考える。イメージングプローブの臨床開発を行う企業の9割を欧米企業が占め、国内市場も2018年には300億円市場に成長すると見込まれている⁸。標的特異性が高いイメージングプローブに治療効果を付加すれば、1回の投与で疾患部位の情報を得ると同時に治療も行うことができる。従って、国内企業が参入し、開発を促進することは、患者負担の軽減や医療費

⁶ 臓器移植ファクトブック2010

⁷ 日本透析医会：第13回透析医療費実態調査報告（速報）。2010年1月

⁸ 株式会社・プランニングの市場調査結果（<http://www.seedplanning.co.jp/press/2009/0126.html>）

の削減にもつながり、社会・経済的波及効果が期待できる。また、本プロポーザルにより推進する研究は、我が国の強みである生化学・材料科学・工学技術を活かし、人工臓器や細胞シートなどの再生医療材料など、世界に先駆けた画期的な新技術の創出につながってゆく。これにより国内産業競争力の強化、産業活性化による経済的効果が期待される。

第7章 時間軸に関する考察

本プロポーザルでは、2つの段階、すなわち「細胞社会」の理解による疾患メカニズムの解明に向けた基礎研究、および創薬開発・再生医療などの疾患の制御に向けた前臨床および臨床研究を、実現可能な時間軸で推進する（図5）。

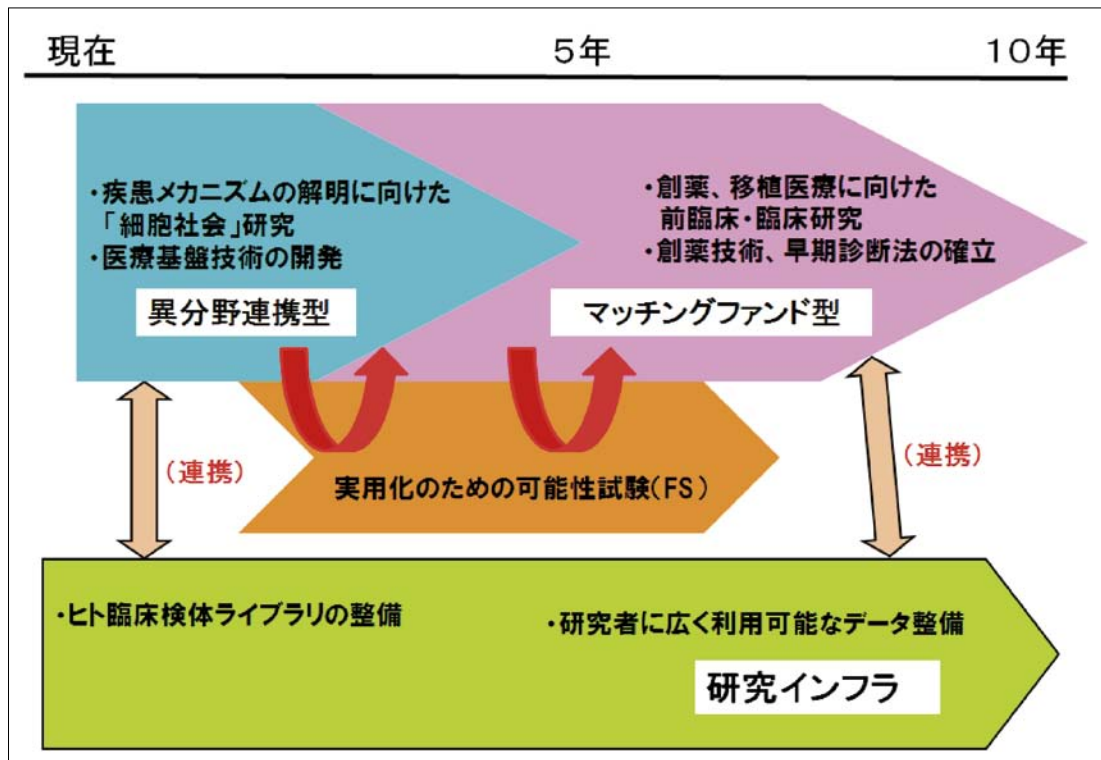


図5. 本プロポーザルにおける時間軸

まず疾患の「細胞社会」を正確に把握し、それを再現するため、当初5年間は培養技術、実験動物により生体を反映した疾患モデルの作製を行う。

モデルマウスを例にとると、一般的には3～4年ほどかけて試行錯誤を繰り返して作製されることから、3年でいくつかの疾患モデル系統を樹立できるものと見込まれる。続く2年間で実用化評価を行なうのと同時に改良を加え、より高度に疾患を再現したモデルを作製する。また、従来の分子・細胞の位置情報のみを捉えるイメージング技術では観察できなかった、細胞相互機能に関するイメージング技術は、JST 研究開発戦略センター（CRDS）による深掘調査により、今後5年を目途に進展してゆくと思込んでいる。一方、それらの期間内の実現は、生命科学のほか、化学、工学、情報科学など個々の高い専門性と技術を駆使し効率的・効果的に推進しなければ成し得ない。第4章で述べたとおり、チーム型の研究推進体制により互いの技術を相補し合い、研究を進展してゆくことが重要である。

また基礎研究成果をシームレスに実用化に結び付けてゆくために、当初5年間のうち後半2年間はフェージビリティ・スタディとして企業と連携しつつ実行可能性に関する

調査を進め、その後の5年間では企業とのマッチングファンドによる本格的な産学連携の体制の下、疾患制御に向けた治療技術の開発を推進する。最終的には10年後を目途に臨床試験の段階に移してゆく。

これは本プロポーザルにより提案する患者組織からの細胞培養技術を基に、薬剤感受性試験（スクリーニング）への応用、個別化医療の実現へと目指す期間を考える上で、iPS細胞研究の臨床応用までの計画期間を参考⁹にしたものである。

本プロポーザルにおいても「再生医療の実現化ハイウェイ」のような省庁の壁を越える、効率的ファンディングを行い、臨床応用までの実現化を図る。

「細胞社会」の理解による疾患メカニズムの解明に向けた基礎研究（図5の水色）を異分野連携の推進体制で行い、次に企業とのマッチングファンドにより、創薬開発、再生医療など疾患の制御に向けた前臨床および臨床研究（図5の桃色）を行う。この2段階で研究を推進するにあたり、シームレスに結び付けてゆくため、移行段階の間に実用化のための可能性試験（FS）を行う（図5の橙色）。

以上の研究を行うに当たり、臨床検体ライブラリ、データ整備、などの研究インフラの整備も研究開発と連携して推進してゆく。

⁹ <http://www.lifescience.mext.go.jp/download/news/ips090624.pdf> 「iPS細胞研究ロードマップ（平成21年6月24日文科科学省）」

第8章 検討の経緯

(1) 有識者インタビュー

本プロポーザル策定にあたり、以下の有識者へ個別に訪問インタビューを実施し、研究内容、推進体制と課題、予想される成果等について意見を伺った(氏名、所属はインタビュー当時。訪問順)。

熊ノ郷 淳	(大阪大学大学院 医学系研究科 教授)
山下 俊英	(大阪大学大学院 医学系研究科 教授)
佐藤 俊朗	(慶應義塾大学 医学部 特任講師)
宮園 浩平	(東京大学大学院 医学系研究科 教授)
竹田 潔	(大阪大学大学院 医学系研究科 教授)
平山 良孝	(アステラス製薬(株) 薬理研究所 上席研究員)
近藤 科江	(東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授)
武藤 誠	(京都大学大学院 医学系研究科 教授)
菊池 章	(大阪大学大学院 医学系研究科 教授)
今井 浩三	(東京大学医科学研究所附属病院 病院長)
川内 健史	(慶應義塾大学 医学部 講師)
望月 秀樹	(北里大学 医学部 教授)
服部 有宏	(中外製薬(株) 研究本部 部長)
西村 栄美	(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授)
原 英二	(がん研究会 がん研究所 部長)
笹井 芳樹	(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター グループディレクター)
井上 正宏	(大阪府立成人病センター 生化学部 部長)
長船 健二	(京都大学 iPS 細胞研究所 准教授)
榎本 秀樹	(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー)
上野 博夫	(関西医科大学 医学部 教授)
西川 伸一	(理化学研究所発生 再生科学総合研究センター グループディレクター)
大島 正伸	(金沢大学 がん進展制御研究所 教授)
合原 一幸	(東京大学大学院 情報理工学系研究科 教授)
石渡 信一	(早稲田大学 理工学術院 教授)
重定南奈子	(同志社大学 文化情報学部 教授)
浦野 泰照	(東京大学大学院 薬学系研究科 教授)

(2) 各種学術集会における情報収集

- 第52回 日本臨床細胞学会総会 (2011年5月20日(金)～22日(日)) 福岡国際会議場
- 第32回 日本炎症・再生医学会 (2011年6月2日(木)～3日(金)) 国立京都国際会館
- 第63回 日本細胞生物学会大会 (2011年6月27日(月)～29日(水)) 北海道大学

提案する研究の内容

研究投資の意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

国内外の状況

専門用語説明

(3) 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「細胞社会の統合的解明に向けた戦略研究」

<概要>

JST-CRDS では、2010 年度のライフサイエンス俯瞰ワークショップにおいて、ライフサイエンス研究の現状と課題を分析した結果、細胞を取り巻く生体内環境の再現を難しくしている要因として、異種、異質な細胞が複雑に組み合わさり、多様な変化を見せる「細胞の社会性」についての理解が不足していることがあると考え、この社会性の変化に着目し、これまでの個々の分子、細胞レベルの研究成果を活かしつつ、「細胞の社会性」のメカニズムの理解を深め、様々な疾患に至る要因とプロセスを解明してゆくことが重要であると考えた¹⁰。そこで、生体組織における細胞間相互作用に加え、細胞内外の多様な変化に応じた特性を持つ細胞集団を「細胞社会」と定義し、この研究の推進により様々な疾患特性の理解と、疾患の効果的な予防・治療技術を創出させるものと考え、研究開発戦略の策定に着手した。

本ワークショップでは、これまでの研究成果を活かし、患者に還元する真の成果につなげ、疾患の特性を解明してゆくためには、疾患研究を今後はヒト生体内をより忠実に反映した組織レベルの研究へと、発展させることが重要との考えに基づき、「細胞社会」研究を推進するために必要とされる技術、研究推進方法について議論を行った。その結果、招待参加者からの発表と、総合討論を通して以下のような共通見解が得られた。

- 異種細胞間の相互作用は疾患発症機構の解明に向けた研究でも重要な観点となる。その解明のためには、「細胞社会」を可視化させる技術とともに、その「細胞社会」の特性を保持したまま調製する培養技術の開発が必要である。
- 従来個々の分野で行われてきた分子・細胞研究では複雑な疾患メカニズムを解明してゆくには限界がある。そこで複数の学術研究分野の知見を共有しつつ、臨床知見からの解析を行う必要がある。
- 「細胞社会」研究で扱う研究材料に、患者検体組織と、よりヒトに近い状態を再現できるモデル動物が重要である。
- 一方で、大学、研究施設ごとにインフォームド・コンセントの規定が異なること、生命倫理の専門家が不足していることなどが課題になっている。また技術開発を行う側、その技術を利用して疾患を制御する側、両者のシーズとニーズを理解し、技術の有用性について評価できる人材を長期的な視野で育成することが今後の課題である。

¹⁰ 「2010年ライフサイエンス分野俯瞰ワークショップ」報告書 (CRDS-FY2010-WR-10)」

【日時と会場】

開催日：2011年10月23日（日）

場所：科学技術振興機構 研究開発戦略センター 2階大会議室
（東京都千代田区2番町3番地 麹町スクエア）

【プログラム】

13:00-13:20 CRDS 挨拶および趣旨説明

開催挨拶 浅島 誠 (JST-CRDS 上席フェロー)

趣旨説明 及川 智博 (JST-CRDS フェロー)

13:20-15:10 セッション1：「細胞社会」研究の現状認識と技術開発の萌芽的事例

ファシリテーター：福田 哲也 (JST-CRDS フェロー)

菊池 章 (大阪大学大学院 医学系研究科 教授)

大島 正伸 (金沢大学 がん進展制御研究所 教授)

西村 栄美 (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)

セッション1 全体討論

15:10-15:20 (休憩)

15:20-16:50 セッション2：臨床現場から期待される「細胞社会」研究提案

ファシリテーター：森 英郎 (JST-CRDS フェロー)

長船 健二 (京都大学 iPS細胞研究所 准教授)

井上 正宏 (大阪府立成人病センター 生化学部 部長)

望月 秀樹 (大阪大学大学院 医学系研究科 教授)

セッション2 全体討論

16:50-17:00 (休憩)

17:00-17:55 セッション3

総合討論：「細胞社会」研究の推進上の問題を解決するための方策

ファシリテーター：及川 智博 (JST-CRDS フェロー)

17:55-18:00 特任フェローコメント、閉会挨拶

牛島 俊和 (JST-CRDS がん分野特任フェロー)

須田 年生 (JST-CRDS 発生・再生分野特任フェロー)

<ワークショップ参加者>

氏名	所属（役職）
井上 正宏	大阪府立成人病センター 生化学部（部長）
今井 浩三	東京大学医科学研究所附属病院（病院長）
榎本 秀樹	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター（チームリーダー）
大島 正伸	金沢大学 がん進展制御研究所（教授）
長船 健二	京都大学 iPS 細胞研究所（准教授）
菊池 章	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）
熊ノ郷 淳	大阪大学大学院 医学系研究科（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）
佐藤 俊朗	慶應義塾大学 医学部（特任講師）
竹田 潔	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）
武藤 誠	京都大学大学院 医学研究科（教授）
西村 栄美	東京医科歯科大学 難治疾患研究所（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）
望月 秀樹	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）

<オブザーバー参加>

文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課

< JST-CRDS 参加者 >

浅島 誠	(JST-CRDS 上席フェロー)
牛島 俊和	(JST-CRDS 特任フェロー)
須田 年生	(JST-CRDS 特任フェロー)
及川 智博	(JST-CRDS フェロー)
栗木 一郎	(JST-CRDS フェロー)
福田 哲也	(JST-CRDS フェロー)
森 英郎	(JST-CRDS フェロー)
波羅 仁	(JST イノベーション推進本部 研究領域総合運営部 主査)

第9章 国内外の状況

「細胞社会」研究と同一内容の研究プログラムは、世界中でも存在していないが、本章では、組織レベルの恒常性破綻によって発症する疾患に対する、(1)「細胞社会」研究と類似の研究プログラムや研究推進方法、(2)「細胞社会」研究と関連する技術の研究開発動向についてまとめている。

(1) 「細胞社会」研究と類似の研究プログラム、研究推進方法 ア. 研究プログラム

NIH の研究所横断型プロジェクト (NIH Common Fund) は 2011 年度は前年比 1,800 万ドル増の 5 億 6,200 万ドルが共通基金として配分される。Common Fund は 2 段階 (Phase) の評価を通じて研究プログラムが抽出されるが、2011 年度は「Single Cell Analysis」がその一つに選ばれている。これは、「細胞集団における個々の細胞の違いはその集団の機能と質に重要な結果をもたらす (overview より)」¹¹ ことから、その個々の細胞についての理解を深めることが目的とされている。

細胞外環境に着目し、細胞内外の相互関係性を解明する「Exploring the Extracellular Space」が 2011 年、新たに研究提案されている (図 6)。この提案の Phase1 段階の評価は 2011 年 5 月に行われているが、「現在の研究は細胞内のメカニズムに焦点が当てられており、細胞内の経路は現在十分に記述されている。一方、生体内で様々に変化する組織特異的な微小環境の作用については殆どわかっていない (comment より)」¹² ことから、この提案の重要性が示唆されている。この提案は Phase2 段階でさらに検討が重ねられ、2012 年の春に評議会と NIH ディレクターによってそのコンセプトが評価され、そこでの承認を通れば、2013 年度から新たなプログラムとして研究が開始される¹³。

• **Exploring the Extracellular Space:** This Common Fund planning activity is focused on identifying gaps in knowledge and opportunities to leverage existing investments in molecular tools, technologies, and data such as glycomics, proteomics, and metabolomics; single cell analysis; molecular probes; and induced pluripotent (iPS) cells to create a new multi-disciplinary program aimed at better understand the role of the extracellular space (ES), and specifically exosomes, in basic biology, development of new diagnostics, and therapeutics delivery.

Phase 2 strategic planning activities will include workshops to engage the scientific community and portfolio analyses to help further refine these topics into specific initiatives with defined goals and milestones for potential funding as new programs in FY 2013.

図 6. 「Exploring the Extracellular Space」
(NIH の web サイト "Common Fund Strategic Planning"¹⁴ より)

* この研究所横断型資金計画の活動は、細胞外空間 (ES)、特に基礎生物学におけるエクソソームの役割、新たな診断薬の開発、および薬剤送達の詳細な理解を目的とした新たな学際的なプログラムを作成するために、グライコミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどのようなデータや、分子プローブなどの技術、単一細胞解析、人工多能性幹 (iPS) 細胞などの既存投資の知見と活用機会におけるギャップを認識することに焦点を当てている。

¹¹ <https://commonfund.nih.gov/> (overview)

¹² <http://commonfund.nih.gov/InnovationBrainstorm/post/Exploring-the-Extracellular-Space.aspx> (Comments)

¹³ Common Fund Strategic Planning Report 2011 (next steps: strategic planning for FY 2013 and beyond)

¹⁴ <http://commonfund.nih.gov/planningactivities/overview-planning.aspx>

この提案では、図 7¹⁵ のような投資の効果が挙げられている。本プロポーザルでは、細胞内外に留まらず、さらに様々な種類の細胞により何通りもの組み合わせで形成される生命現象の仕組みを理解することを目指すものであり、NIH common funds の一歩先を行く提案と言える。

Potential impact of Common Fund investment: A thorough understanding of the cellular milieu can lead to breakthroughs in

- understanding and control of homeostasis
- intercellular communication
- paracrine and autocrine functions
- transport of nutrients, factors, metabolites, and degradation products to and from cells
- establishment of resting potential of cells
- tumor growth and metastasis
- neurodegeneration
- tissue injury and repair
- regenerative medicine
- drug delivery, since access of soluble drugs to cells in tissues is mediated by ES, and ECM macromolecules serve and can be exploited as attachment sites for various pharmacological compounds
- drug targeting and development
- biomarkers of disease
- cell re-programming
- cellular mimics of disease
- elucidating disease processes by bridging the gap between intracellular and extracellular events, and the crosstalk that takes place

図 7. 「Exploring the Extracellular Space」の潜在的な効果 (NIH の web サイト "Title of proposed idea: Exploring the Extracellular Space"¹⁶ より)

*細胞環境の完全な理解を通して、恒常性維持、細胞間相互作用、腫瘍の増殖と転移、神経変性、組織の創傷と修復などのメカニズムなどの理解、さらには、細胞内外で起こる生命現象のギャップを埋め、両者の現象をつなげることによって疾患メカニズムの解明につながる。また、再生医療、薬物標的と創薬、疾患のバイオマーカーなどのようなブレイクスルーにつながる可能性がある。

¹⁵ <http://commonfund.nih.gov/InnovationBrainstorm/post/Exploring-the-Extracellular-Space.aspx> (2 August 2011 18:29)

¹⁶ <http://commonfund.nih.gov/InnovationBrainstorm/post/Exploring-the-Extracellular-Space.aspx>

イ. 研究推進方法

本プロポーザルにおいて、早期研究開発段階において企業と連携し、フィージビリティ・スタディを重ね、「細胞社会」研究により創出された技術を大学と企業とのマッチングファンド方式の産学連携によりシームレスに実用化に結び付け、10年後の社会還元を目指している。このような研究推進方法は NSF において見られる。NSF は、工学的な技術を活用して生物学で得られた知見を創薬につなげる、いわゆる「橋渡し研究」に対して積極的な支援を行っており、その代表的なプログラムである Engineering Research Centers (ERC) プログラムでは、2010 年度に 2,000 万ドルが計上されている。通常の NSF のグラントとの相違点として、研究の初期段階から、企業の参加を求め、ニーズの提供、人材交流、研究資金の提供などを通じて産学連携を強化し、産業界への成果の移転を促進することが挙げられる。また、NSF の援助は 10 年を限度とし、企業等からの資金援助を増やし、最終的には自立的な運営を目指す点などが挙げられる (図 8) ¹⁷。

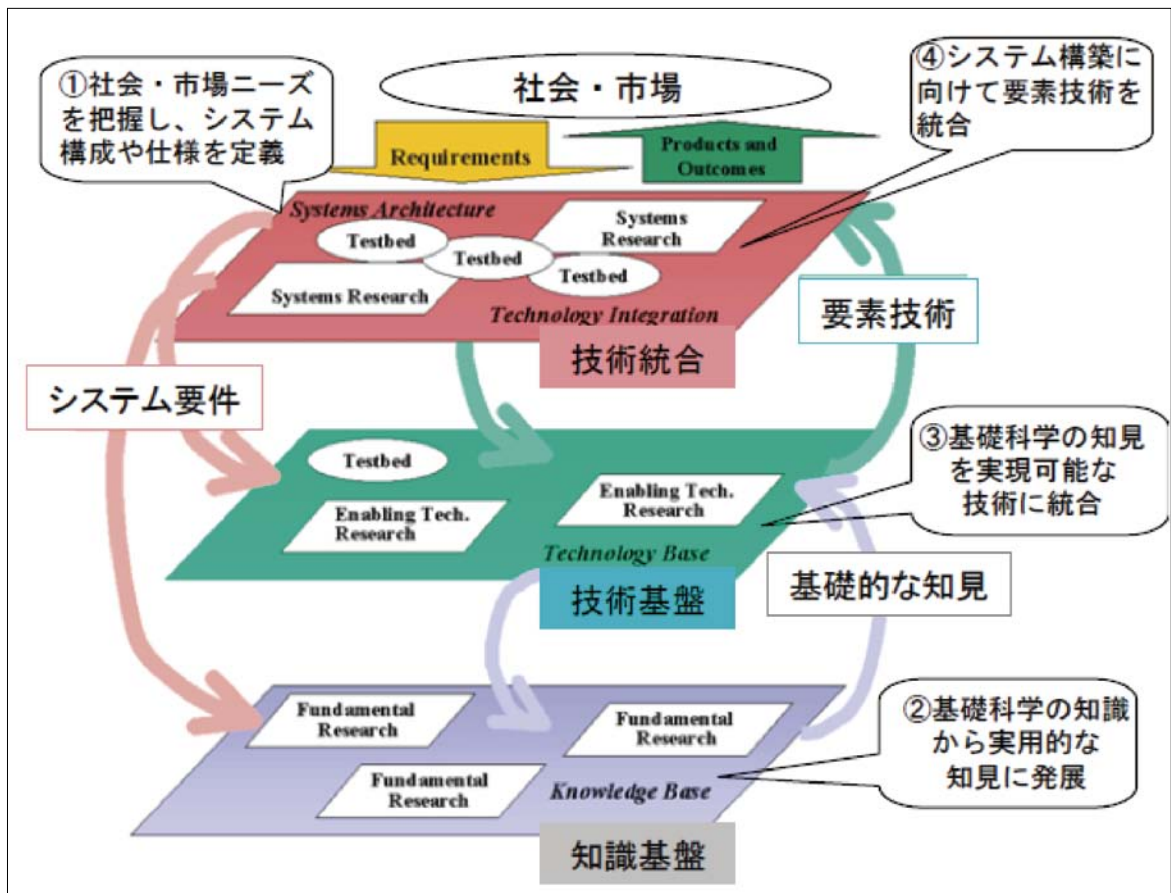


図 8. ERC の戦略的枠組み

¹⁷ 科学技術・学術審議会基本計画特別委員会 (第 9 回) 参考資料「基礎的な研究と実用化に近い研究開発をつなぐ研究開発資金制度の例」

(2) 「細胞社会」研究と関連する技術の研究開発動向

ア. イメージング技術

本プロポーザルの達成に必要な技術開発テーマの一つとして、生体組織レベルにある「細胞社会」の構造と機能を可視化するという技術がある。現在、生体の断層画像測定において広く用いられている、X線CT、MRI（磁気共鳴イメージング）、PET（陽電子放射型断層イメージング）装置等の動向は本プロポーザルで挙げる技術動向をよく反映している。

X線CTの場合は生体への影響も懸念されるため、より高い空間分解能で生体に無侵襲的な断層画像測定法が望まれている。光学法による画像診断では、非侵襲、低拘束、低価格等の長があり、近年注目されている。しかし人体の組織を光プローブなどにより非侵襲的に可視化することに関しては、現在の技術では表層に限られている。その中で現在、診断することができる最も有望なターゲットは、疾患部の深さが2cm程度である乳がんである。しかしそれ以上の人体深部の情報を非侵襲的に光で得ることは現時点では困難と考えられている。この課題を克服するためには、検出機器側の感度や検出原理の根本的な開発が必要とされている。そのため現在、世界的に各組織における光の分散・屈折・吸収などをコンピューターで処理する事により、光を発している部位（光源）の位置・形状を正確に特定する研究が進んでいる。

近年の世界分子イメージング学会（WMIC）の地域別の演題数の推移に反映されている（図9）¹⁸ように、イメージング研究は、特に欧米が診断機器の産業技術力の高さを背景に研究開発力でも世界をリードしている。さらに今後、経済成長力を背景とし、中国の研究が進展してゆくことが予想されるため、日本のアジアでの優位も将来的に危うくなる可能性も小さくない。

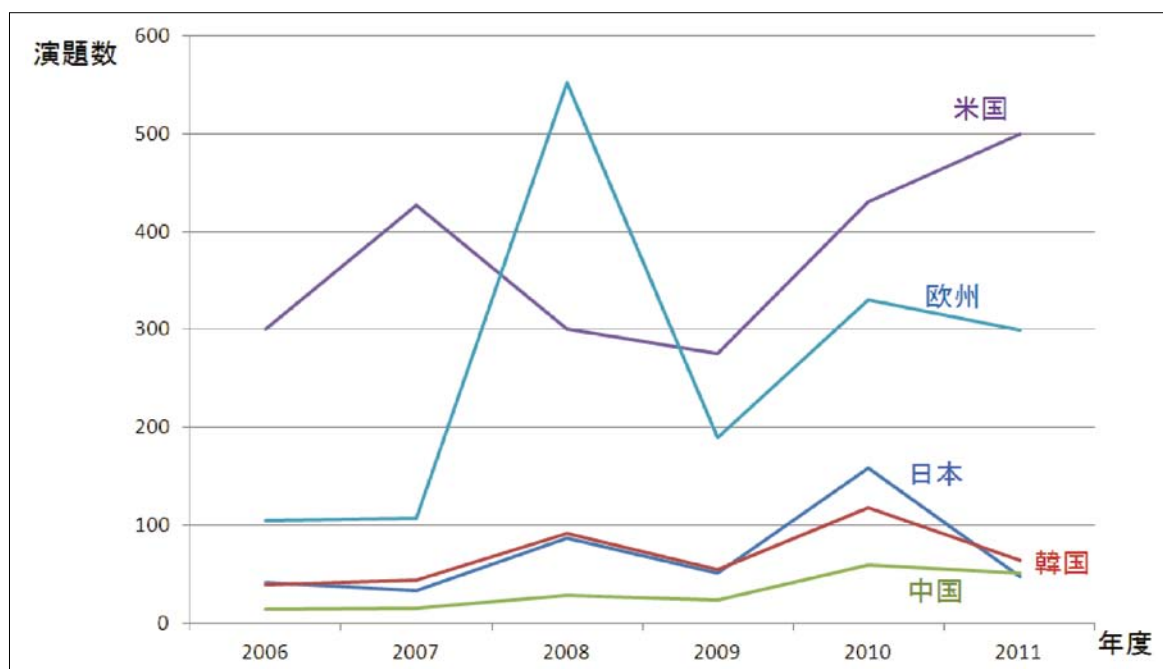


図9. 世界分子イメージング学会（WMIC）の国別演題数の推移（過去6年）

¹⁸ 近藤科江教授（東京工業大学）より提供されたデータを基にCRDS作成

世界市場における日本の診断機器の売上もまた、欧米に比して規模の格差が大きい¹⁹(図10)。本プロポーザルにおいて提案する「細胞社会」研究の推進により、日本における分子イメージング研究などの基礎研究をさらに発展させ、産業技術力につながる成果を創出してゆくことが必要である。さらには、産業技術の分野でも我が国独自の技術を駆使した機器開発を推進し、産業技術力の強化を図ることが望まれる。

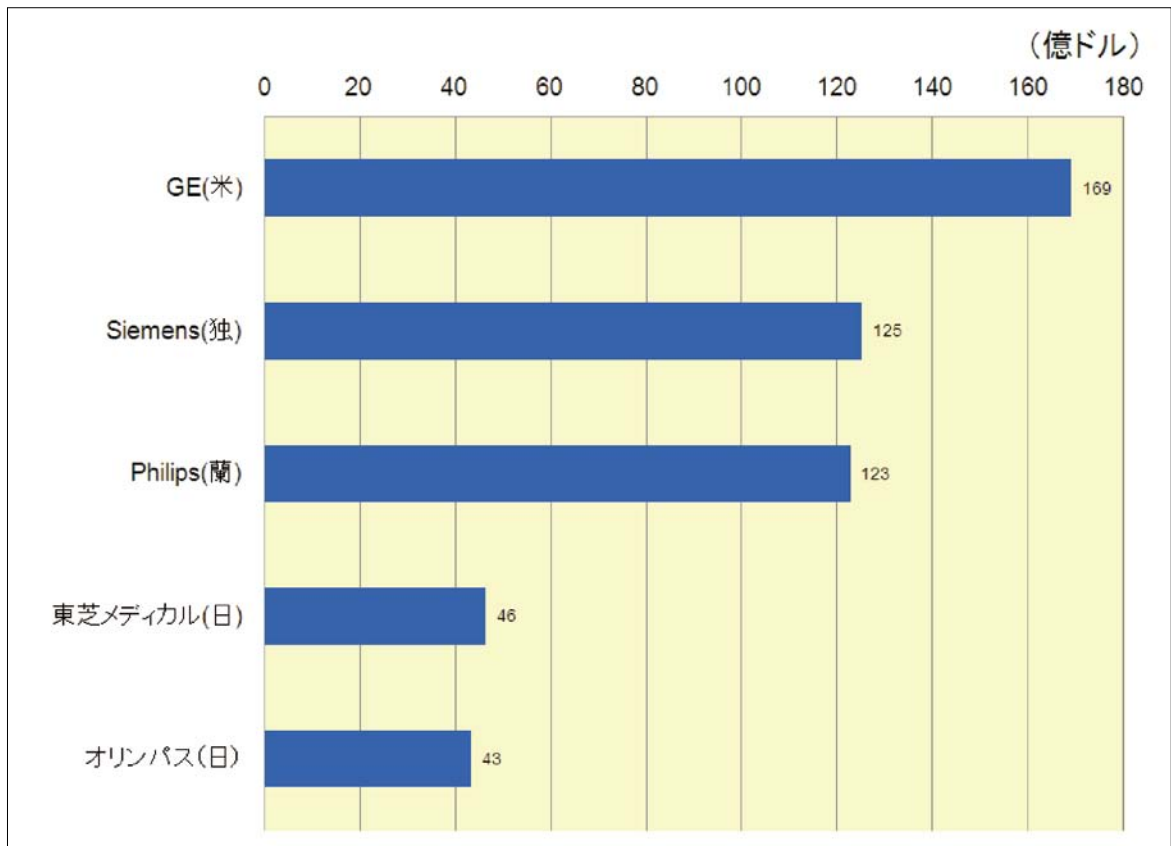


図 10. 主な診断機器メーカーの医療部門での売上 (2010 年)

提案する研究の内容

研究投資する意義

具体的な研究開発課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

国内外の状況

専門用語説明

¹⁹ 出典：2012年2月時点で各社のwebサイトで公開されていた以下のAnnual report、決算資料等を基にCRDS作成
 ・GE 2010 Annual report (http://www.ge.com/ar2010/pdf/GE_AR10_Financials.pdf)
 ・Siemens Financial Report2011 (http://www.siemens.com/investor/pool/en/investor_relations/siemens_ar_2011.pdf)
 ・PhilipsAnnualReport2010 (<http://www.annualreport2010.philips.com/downloads/>)
 ・株式会社東芝 2010年度決算(連結・単独)補足資料 (http://www.toshiba.co.jp/about/ir/jp/library/er/er2010/fy/ter2010fy_18.pdf)
 ・オリンパス株式会社 2011年3月期決算参考資料 (http://www.olympus.co.jp/jp/corc/ir/brief/pdf/financial143PB_2.pdf)
 売上高は82円/\$、117円/€(2011年3月時点の為替相場)で換算

イ. 疾患モデル動物

疾患モデルマウスについては、世界的にも様々に開発されてきているが、例えば発がんモデルマウスを例にとると、その多くはがんが発生する組織の細胞に、がん関連遺伝子の変異を導入して腫瘍を発生させたモデルである。すなわち、がん関連遺伝子以外の遺伝子発現変化を誘導させて、疾患の発症に関係する複数の細胞の相互関係を再現させるような、「細胞社会」を再現したという観点からのモデルは殆どないというのが現状である(図11)²⁰。今後は、がん生物学、免疫学、発生学などの融合による発想から「細胞社会」を再現させたモデル動物の作製が必要となるであろう。

Organ	Histopathology	Genetics
Lung	Adenocarcinoma	Kras ⁵³
	Squamous cell carcinoma	NA
	Large cell carcinoma	NA
	Small cell carcinoma	Rb1;Trp53 (REF. 167)
Colon	Polypoid adenocarcinoma	Kras;Apc ³⁸
	Hereditary non-polyposis carcinoma	Msh6 ³⁸
Breast	Ductal carcinoma	Brca2;Trp53 (REF. 170)
	Lobular carcinoma	Cdh1;Trp53 (REF. 171)
Pancreas	Ductal adenocarcinoma	Kras;Cdkn2a ¹⁷³ ;Kras;Trp53 (REF. 173)
	Mucinous cystic neoplasm	Kras;Dpc4 (REF. 96)
	Intraductal papillary mucinous neoplasia	NA
Prostate	Prostate carcinoma	Pten ¹¹⁴ ;Pten;Nkx1 (REF. 175);Rb1;Trp53 (REF. 176)
Liver	Hepatocellular carcinoma	Apc ¹⁷⁷ ;Myc;Trp53 (REF. 178);Myc;TGFA ¹⁷⁸
Ovary	Endometrioid carcinoma	Kras;Pten ¹⁸⁶ ;Apc;Pten ¹⁸¹
	Serous carcinoma	NA
	Mucinous carcinoma	NA
Oesophagus	Squamous cell carcinoma	Pten;Dpc4 (REF. 182);Ccnd1;Trp53 (REF. 183)
	Adenocarcinoma	NA
Bladder	Transitional cell carcinoma	Hras ¹⁸⁴
Kidney	Renal cell carcinoma	Apc;Trp53 (REF. 185)
Brain	Astrocytoma	Pten;Rb1 (REF. 186)
	Glioblastoma	Nf1;Trp53 (REF. 198)
Stomach	Gastric carcinoma	Wnt;Ptgs2;Ptges ¹⁸⁷
Skin	Melanoma	HRAS;ink4a ¹⁷
	Squamous cell carcinoma	Xpd ¹⁸⁸

図 11. 発がんモデル

*図の赤い囲みで示しているモデルマウスでは、細胞の腫瘍化と同時に、がんの発生・悪性化に重要と考えられる要素を遺伝子変異により誘導させている。がん関連遺伝子以外の遺伝子まで考慮に入れることにより「細胞社会」をより正しく再現していると考えられる。

具体的には、Wnt、Ptgs2、Ptges という 3 つの遺伝子のうち、Wnt という遺伝子は細胞をがん化させる「oncogenic 経路」の遺伝子である。一方、Ptgs2 と Ptges の 2 つは炎症で動く遺伝子で、細胞をがん化させることはないが、がん化した細胞を増殖させる環境を作るのに作用する。oncogenic 経路活性化と非 oncogenic 経路活性化の双方があることにより、「細胞社会」の再現が実現されている事例と考えられる。

このように、「細胞社会」を再現したモデルマウスが生まれており、今後、「細胞社会」がより忠実に再現されたモデルが創出されてゆくとと思われる。

²⁰ Kristopher k, et al. Nat. Rev. Cancer, September 2007, 7, 654-658.

付録

専門用語説明（五十音順）

●アンメット・メディカル・ニーズ（unmet medical needs）

いまだ有効な治療方法がなく、既存の医薬品では満たされていない患者の医療ニーズを意味する。アンメット・メディカル・ニーズが高いものとして、がん、関節リウマチなど免疫疾患、慢性腎臓病、アルツハイマー病をはじめとする神経系の難病などが挙げられる。

●iPS細胞（induced pluripotent stem cell）

人工多能性幹細胞。既に分化した体細胞に数種類の遺伝子を導入することにより得られた人工的な幹細胞のことで、多くの細胞に分化できる能力（pluripotency）を持つ。iPS細胞の特徴として、未分化状態のまま、比較的容易に分裂増殖させることができる。京都大学・山中伸弥教授らのグループにより、マウスの皮膚細胞から2006年に世界で初めて作られた。

●幹細胞（stem cell）

多くの細胞種に分化できる能力を保持したまま、細胞分裂を繰り返すことができる細胞のこと。分裂後の娘細胞の一方は分化して、様々な種類の細胞を供給するが、もう一方の娘細胞は幹細胞としての性質を保持し続ける。幹細胞の種類としては前述のiPS細胞の他、受精卵から作られる胚性幹細胞（embryonic stem cells）、生体内の各組織に存在する成体幹細胞（adult stem cells）などがある。

●グリア細胞（glial cell）

神経膠細胞（しんけいこうさいぼう）とも呼ばれ、神経系を構成する神経細胞ではない細胞の総称。グリア細胞の役割は多様で、神経細胞（ニューロン）に栄養を供給したり、神経軸索を絶縁したりして神経細胞の活動を支えている一方で、グリア細胞同士で情報をやりとりして脳の高次機能にも直接関わっている。

●蛍光プローブ（fluorescence probe）

蛍光を利用して、ある化合物やイオンの濃度を測定したり検出したりする化合物の総称。

●継代培養（subculture）

既存の培養あるいはその一部を新しい培地を含む培養容器に移し替えて増殖、維持すること。

●ゲノム（genome）

個々の遺伝子（gene）に対して、すべての遺伝情報を網羅したものをゲノムと称する。生体物質としては染色体DNAである（RNAウイルスの場合は染色体RNA）。塩基配列が決定できるようになって以降は、「全染色体を構成する全塩基配列」も、ゲノムと呼ぶようになった。

●サイトカイン (cytokine)

細胞から放出されて、1つあるいはいくつかのタイプの細胞を刺激するタンパク性因子の総称。細胞増殖因子、インターフェロン、インターロイキンなどに分類されている。

●細胞株 (cell line)

細胞培養開始後、細胞は何回か分裂を繰り返すと、急に分裂しなくなり、その後細胞は死滅してしまう。しかし、その後死滅したかと思われた中から再び分裂を開始し、細胞が増殖してくることがある。こうした細胞は染色体の構成が正常の場合と大きく変わるが、以後は死滅することなく何年にもわたって分裂を繰り返すことになる（不死化）。不死化によって半永久的な継代培養が可能になった培養細胞を、細胞株あるいは株化細胞という。

●初代細胞培養 (primary cell culture)

生体から取り出して、最初の継代操作を行うまでの培養。継代培養を経たものよりも、より生体内に近い状態にあると考えられている。

●線維芽細胞 (fibroblast)

結合組織や上皮組織の間質区分でよく見られる間葉系の細胞種で、損傷部に遊走し、コラーゲンなどの細胞外成分を分泌生産する。

●前臨床試験 (preclinical research)

医薬品の開発過程の中で、薬の安全性や有効性を確認するための試験であり、臨床試験（ヒトを対象とする試験）を開始するために必須のものである。臨床試験開始後にも必要に応じて実施されることから、非臨床試験という場合もある。

●微小環境 (micro-environment)

幹細胞の増殖を支援し、それらの分化を抑制する機能的な場所。nicheともいう。腫瘍微小環境という場合は、腫瘍の周囲に存在して栄養を送っている正常な細胞、分子、血管などのことを指す。腫瘍の存在によって微小環境が変化することもあれば、微小環境によって腫瘍の増殖や拡大が影響を受けることもある。

●免疫不全マウス (immune deficiency mouse)

異種細胞に対する拒絶能を抑えるために胸腺を欠損させるなど、重度に免疫系に欠陥を持たせ、ヒトの細胞を移植可能としたマウス。

■プロポーザル作成メンバー■

浅島 誠	上席フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
及川 智博	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
栗木 一郎	フェロー	電子情報通信ユニット
福士 珠美	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
福田 哲也	フェロー	環境・エネルギーユニット
森 英郎	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
波羅 仁	主査	イノベーション推進本部 研究領域総合運営部

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2011-SP-05

戦略プログラム

「疾患制御に向けた細胞社会の統合的解明」

Strategic Program

Integrative Elucidation of "Cellular Communities" for Disease Control

平成 24 年 3 月 March 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

〒 102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

電 話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

© 2011 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.

Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA C CT
GA C CTA ACT CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

