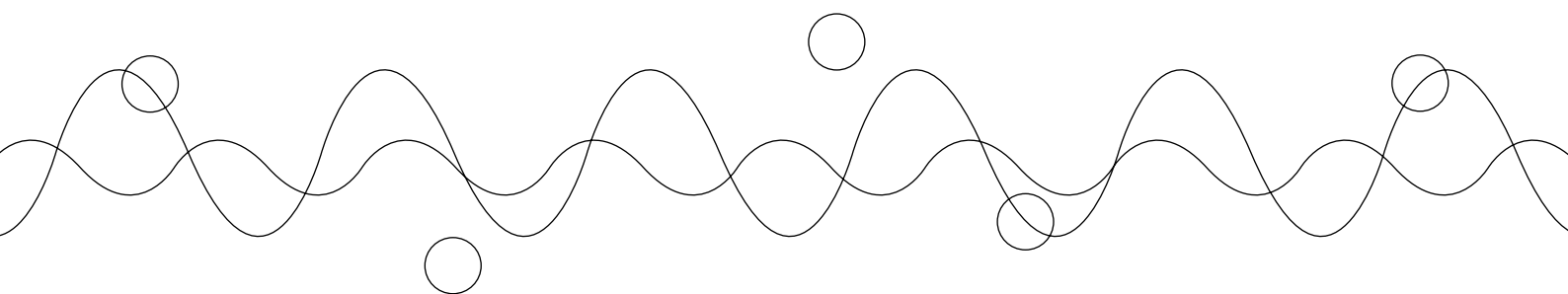


**俯瞰ワークショップ**  
**「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」**  
**免疫、がん、発生・再生分野 検討報告書**



## Executive Summary

近年、疾患を対象とした研究において、基礎研究の成果を診断・治療法の開発に結びつける努力が一層強く求められている。とりわけ免疫分野、がん分野、発生・再生分野は、基礎研究と臨床研究の連携が益々重要となる研究分野である。これらの分野には個々に重篤な疾患が多数存在する一方、複合的な重要疾患も存在する。例として、免疫バランスの破綻は、様々な自己免疫疾患やアレルギー疾患、がんの発生等を誘発する。また、免疫細胞は造血幹細胞の分化により産生される一方で、その過程における異常により、白血病など血液がんが引き起こされる。このように、疾患の解明あるいはその制御を考えた場合、上記3分野が学術分野の枠を超えて連携して推進すべき課題が存在する。がんワクチンの開発などは、異分野の知見を共有し、活用することで疾患制御の課題解決を可能とする好例である。

そこで、JST-CRDSでは、免疫分野、がん分野、発生・再生分野を統合的に俯瞰し、重要な研究領域の抽出を試みた。具体的には、各分野の全体像の把握（俯瞰）、分野固有の重要研究領域の選定、そして3分野統合分科会の開催による分野横断的課題の抽出を試みた。第1回統合分科会（2010年9月8日開催）では、各分野あるいは分野間にまたがる推進上の課題や重要研究領域案の抽出について、また第2回統合分科会（2011年5月25日開催）では、3分野共通の重要研究領域案の抽出に重点を置いて、議論・検討を実施した。

この結果、第1回統合分科会においては、社会への波及効果、国益としての重要性（国際競争力）、投資の適時性、研究の実現可能性等を勘案し、その条件に適合した以下重要研究領域案を抽出した。

- ・ 「ヒト免疫学の推進」（免疫分野）
  - 国内ではマウスを用いた免疫学研究の発展は著しいものの、ヒトを対象とした免疫学が立ち遅れている。疾患の解明や治療をめざす、ヒト免疫学研究の推進が必要である。
- ・ 「疾患の性質と個体の特性とを踏まえた複合的な個体差研究」（がん分野）
  - 抗がん剤の効果の個人差について、各種がんの性質（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム等）と個体の特性（ファーマコゲノミクス等）を統合して解析する。患者にとって最適の治療法提示を目指した研究開発が必要である。
- ・ 「組織モデリングと器官ネットワーク形成」（発生・再生分野）
  - 組織形成・維持・退縮（組織モデリング）研究は、幹細胞研究に老化・がん化を取り込む形で今後発展する研究分野である。また組織・器官ネットワーク（全身性の細胞挙動）の形成や維持に関わる研究は、今までにない視点で注目される。
- ・ 「細胞の安定増殖」（発生・再生分野）
  - 幹細胞を中心とした細胞の増殖維持機構は、細胞研究で通底するテーマであり、これからも新しい視点からのアプローチを必要とする研究テーマである。
- ・ 「幹細胞の統合的理解とその制御」（発生・再生分野）
  - 組織幹細胞研究はその幹細胞の存在する組織等によって性質も異なるため、細胞・組織毎に研究することが必要であると同時に個体全体で包括的にとらえることが重

要であり、システムバイオロジーやエピジェネティクスを取り入れた新たな研究が必要である。

- ・ 「細胞外環境と（癌）細胞の変幻性」（免疫分野、がん分野、発生・再生分野共通）
  - 細胞のゲノム・エピゲノムが容易に変化する内在性の仕組みと、変化を誘導する周囲細胞・マトリクス・液性因子などの細胞外の環境とシグナル分子や伝達のしくみを解明することで、がん転移の抑制などに対する有用な知見が得られる。

また、第2回統合分科会においては、免疫、がん、発生・再生分野の共通の重要研究領域案として、以下の4つの重要研究領域が提案された。

- ・ 「Stem Cell Aging」
  - 細胞老化と個体老化の関係を科学的に解明する。幹細胞の老化は、ヒトの一生を通じて起こるものであり、「Stem Cell Aging」の研究は、加齢とそれともなう恒常性の破綻から生じる多くの疾患の理解を深めるために今後重要な知見を与える。
- ・ 「疾病の性質と個体差の科学」
  - 抗がん剤の開発の際に問題となってくる「腫瘍の性質差」「副作用の個体差」を科学的に解明すると同時に、免疫の個体差研究も統合し、複合的な個体差を研究する。この分野の研究成果は、個別化医療に貢献する可能性が高い。
- ・ 「生態学的概念を取り入れた新たな発生生物学」
  - 生物の発生／発達過程は遺伝子による固定したプロセスではなく環境に対する可塑性を十分に含んでいる。例えば飢えにさらされた母親からの子どもたちはインスリン抵抗性と肥満を呈する頻度が高いことがわかっている。また、近年では環境適応は遺伝子配列の変化によるものではなくDNAメチル化やヒストンの修飾などエピジェネティクスによるものであることが明らかとされているため、エピジェネティクス研究を取り込んだ、新しい発生生物学を創成する。
- ・ 「遺伝と環境の関係性に着目した免疫性疾患の理解と制御」
  - ほとんどの感染症は乳幼児期に起こるが、その時期に感染症に罹るかどうか、その後の自己免疫疾病、アレルギーの増加に関係してくる。免疫性疾患にいたる、個人を取り巻く環境と、個人の遺伝子との影響の生体機構を解明し、感染症予防、自己免疫疾患の制御などに貢献することを目指す。

以上の重要研究領域は、ライフサイエンス分野の横断的な基礎研究として多くの知見を生み出す可能性がある一方、これらの知見に基づいた免疫疾患やがんの治療法の開発、さらには再生医療に関する新しい技術の創出も期待される。このような分野横断的研究に対しては、既存の研究助成システムでの投資は困難が予想されるが、研究成果の波及効果から考えると、研究推進システムの改革等も含めて検討することが必要である。以上のような観点からJST-CRDSでは引き続き、免疫分野、がん分野、発生・再生分野の有識者の議論の場を設け、俯瞰調査も行うことにより、新たな3分野共通の重要研究領域の探索を継続していく。

## はじめに

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、国が推進すべき研究開発を関連府省に対して提案することを目的に活動を行っている。研究開発の抽出には様々な方法が考えられるが、当センターでは研究開発の現状を把握し、各国の動向や社会ニーズ等を踏まえる俯瞰の視点から重要研究領域を選定している。具体的には、まずライフサイエンス分野全体を俯瞰し、網羅的に把握するための「俯瞰マップ」を作成し、そのマップを参考に、政策課題、社会ニーズに対応して国がトップダウンで推進すべき「重要研究領域」を検討、抽出していく。この過程においては、有識者による「俯瞰ワークショップ」を開催し、専門家の意見を収集している。

免疫、がん、発生・再生分野の3分野は、例えば免疫とがんと関係における腫瘍免疫学や、腫瘍発生・増殖の過程における発生・生物学など、必ずしも隔絶した専門的領域ではない。特にヒトの疾患研究、予防や治療の開発にあたっては、単独の学術領域の知見では解決が困難な疾患など、学術分野の枠を超えた課題が存在している。人体は様々な細胞により構成されており、細胞は必要に応じて性質を変化させ（発生・分化）、分裂して数を増やしたり（増殖）して、健康な体を維持している。そのような人体において恒常性を維持するうえで不可欠な役割を担っているのが、幹細胞である。それぞれの組織においては、常に幹細胞から新しい細胞の供給を受けることによって、細胞の置き換わりが起こり（再生）、組織としての機能を維持することができる。そのため、幹細胞を基に臓器を再生させ、障害を負った臓器の箇所に移植させ、治療することが試されているが、その際、臓器移植による「自己」と「非自己」を区別する免疫システムが引き起こす拒絶反応（移植免疫）を引き起こすことがある。また、がんという疾患では、体が必要としていないのに細胞が分裂を続け、臓器や周囲の臓器に障害を与え、体を衰弱させる。そのような異常細胞が、がん細胞である。免疫細胞は、がん細胞を非自己と認識し、攻撃、排除し得ることが知られている。このように、免疫、がん、発生・再生分野は隔絶した専門的領域ではなく、多くの生命現象において相互に関係し合っている。そのためヒトの疾患研究、予防や治療の開発にあたっては、複雑な疾患の機構解明がまず求められるが、それには3つの学術分野に共通した課題を解決しなくてはならない。そこでJST-CRDSでは、免疫、がん、発生・再生からなる3分野の有識者を一堂に集めた俯瞰を行うことで、3分野共通の重要研究領域の抽出を試みた。

まず各分野別に俯瞰委員会を構成し、分野毎の俯瞰を行った。その結果を第1章で報告する。次に、3分野の有識者を一堂に集めた統合分科会を2度に渡り開催し、重要研究領域の抽出を試みた。第2章では第1回統合分科会で行った各分野固有の重要研究領域の抽出を、また第3章では第2回統合分科会で行った分野共通の重要研究領域の抽出について、その検討の過程について報告する。

## 目 次

Executive Summary .....	i
はじめに.....	iii
第1章 免疫分野、がん分野、発生・再生分野の俯瞰 .....	1
1-1. 免疫分野 .....	1
1-1-1. 俯瞰の方法 .....	1
1-1-2. 俯瞰委員からの研究領域案 .....	3
1-2. がん分野 .....	4
1-2-1. 俯瞰の方法 .....	5
1-2-2. 俯瞰委員からの研究領域案 .....	8
1-3. 発生・再生分野 .....	10
1-3-1. 俯瞰の方法 .....	10
1-3-2. 俯瞰委員から提案された研究領域案 .....	13
第2章 第1回統合分科会による各分野別重要研究領域の抽出 .....	15
2-1. 第1回統合分科会の背景と開催趣旨 .....	15
2-2. 分科会開催概要 .....	15
2-3. 分科会報告 .....	17
2-3-1. 免疫分野重要研究領域案の抽出 .....	17
2-3-2. がん分野重要研究領域案の抽出 .....	19
2-3-3. 発生・再生分野重要研究領域案の抽出 .....	22
2-3-4. 3分野共通の重要研究領域案の抽出に向けた検討 .....	24
2-3-5. 分野間で共通する「臨床研究への展開」に向けた課題 .....	25
第3章 第2回統合分科会による3分野共通の重要研究領域の抽出 .....	29
3-1. 第2回統合分科会の背景と開催趣旨 .....	29
3-2. 分科会開催概要 .....	29
3-3. 分科会報告 .....	31
3-3-1. 各分野における2011年版国際比較調査の概要 .....	31
3-3-2. 国際比較調査結果を受けた総合討論 .....	35
3-3-3. 3分野共通の重要研究領域の抽出 .....	37
第4章 まとめ .....	45
おわりに .....	49
付録（web公開版には付録は記載されません）	
● 免疫、がん、発生・再生分野の俯瞰委員から提案された研究領域案.....	51
● ご協力いただいた有識者一覧.....	113

## 第1章 免疫分野、がん分野、発生・再生分野の俯瞰

免疫分野、がん分野、発生・再生分野のそれぞれの分野から重要研究領域を抽出する手段として、JST-CRDS では、まず各分野における国内外の研究開発動向など全体像を把握し、分野を構成する主な学術専門領域毎の全体における位置付けと関係性を明確にする目的で、俯瞰活動を行なった。俯瞰を行うにあたり、各分野の有識者による俯瞰委員会を設置した。各俯瞰委員会では、まず分野を構成する主な学術専門領域を中綱目として列挙し、必要に応じて小綱目を設定した。次に各綱目の分野内での位置付けを明らかにする俯瞰マップを作成し、それぞれの綱目の相関関係を整理した。俯瞰委員会での議論は、JST-CRDS 特任フェローが総括した。以下、各分野（免疫、がん、発生・再生）の委員会における検討結果をまとめた。

### 1-1. 免疫分野

免疫学は古くから、生命科学・医学研究の先端を担う分野のひとつとして発展してきた。特に近年では、分子レベルでの解明が大きく進み、リンパ球が関与する適応免疫系の成立とその制御機構の解明が著しく進展している。一方で、自然免疫系と適応免疫系の連携メカニズム、アレルギーや自己免疫疾患の発症機構、免疫記憶や免疫寛容の仕組み、抗原提示細胞の成熟・活性化の仕組み、新興感染症などに対するワクチンの開発、がんに対する免疫応答機構、免疫シグナル伝達ネットワークの解明など、今後に残された課題は多く、社会的にも大きく期待されている研究分野である。基礎免疫学のみならず、他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。以上の考え方にに基づき、JST-CRDS では、基礎免疫学からヒト免疫の臨床研究に至るまで網羅的に調査綱目を設定し、俯瞰調査を行った。

#### 1-1-1. 俯瞰の方法

##### (1) 中綱目と小綱目の設定


免疫分野俯瞰委員会メンバーを表 1-1-1-1 に記す。本委員会では、日本免疫学会の演題募集要項を参考にし、基礎から応用に至るまで学術専門分野を網羅的に分類し、9つの中綱目を設定した。大きくは基礎研究分野と疾患を扱う研究分野とに大別した。基礎研究分野は1つの中綱目「基礎分野」として取り上げ、疾患を網羅的に7つの疾患別の中綱目に分類した。また応用分野を1つの研究開発領域として取り上げ、「産業技術力」という中綱目を設定した。

表 1-1-1-1 免疫分野の俯瞰委員一覧

**◆特任フェロー【総括責任者】 坂口志文(京都大学再生医科学研究所)**

(五十音順・敬称略  
所属・役職は2010年度就任時)

中綱目	小綱目	俯瞰委員	所属・役職
基礎分野	受容体とリガンド	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
	シグナル伝達	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
	細胞分化と器官構築	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
	自己寛容と免疫制御	松本 満	徳島大学疾患酵素学研究中心免疫研究病態部門
炎症		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
感染免疫		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
移植免疫		東 みゆき	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 教授
自己免疫疾患		山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 教授
アレルギー		烏山 一	東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 教授
神経・免疫統合		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
腫瘍免疫		河上 裕	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 教授
産業技術力		平山 良孝	アステラス製薬(株)薬理研究所 免疫炎症研究室 主席研究員



7つの疾患別中綱目は、「炎症（生体は何らかの有害な刺激を受けた時の免疫応答と、それによって生体に出現した症候を対象とする研究領域）」、「感染免疫（病原体に暴露された時の免疫応答と、関連する症候を対象とする研究領域）」、「移植免疫（移植の際の拒絶反応と、その免疫応答により生じる病理学上の変化を対象とする研究領域）」、「自己免疫疾患（免疫系が自分自身の正常な細胞や組織に対して過剰に攻撃を加えてしまうことで症状を来す疾患を対象とした研究領域）」、「免疫性神経疾患（神経系と免疫系との間の密接な相互関連性と、それに由来する疾患を対象とする研究領域で、多発性硬化症、重症筋無力症などが対象疾患である）」、「腫瘍免疫（がん細胞に対する免疫機構を対象とする研究領域）」である。

基礎研究分野は免疫疾患の理解や医療技術の基礎的知見を包含するが、その内容が細分化されているため、4つの小綱目を設定することにした。これらは、免疫関連細胞を制御する細胞外の因子とその重要体を扱う「受容体とリガンド」、免疫細胞内の制御システム研究である「シグナル伝達」、免疫細胞の分化や器官などの細胞の高次機能を研究対象とする「細胞分化と器官構築」、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「自己寛容と免疫制御」である。

(2) 免疫分野俯瞰マップ 2010年版の作成

俯瞰マップでは、縦軸に「基盤テクノロジー」から「応用テクノロジー」、横軸に「単一分野」から「融合分野」として、産業技術力を除く8の中綱目と4つの小綱目をその

上に配置し、全体における位置関係を図示した。図のオレンジの横棒が中綱目を示し、その付近にあるピンクの囲みが小綱目を示している。

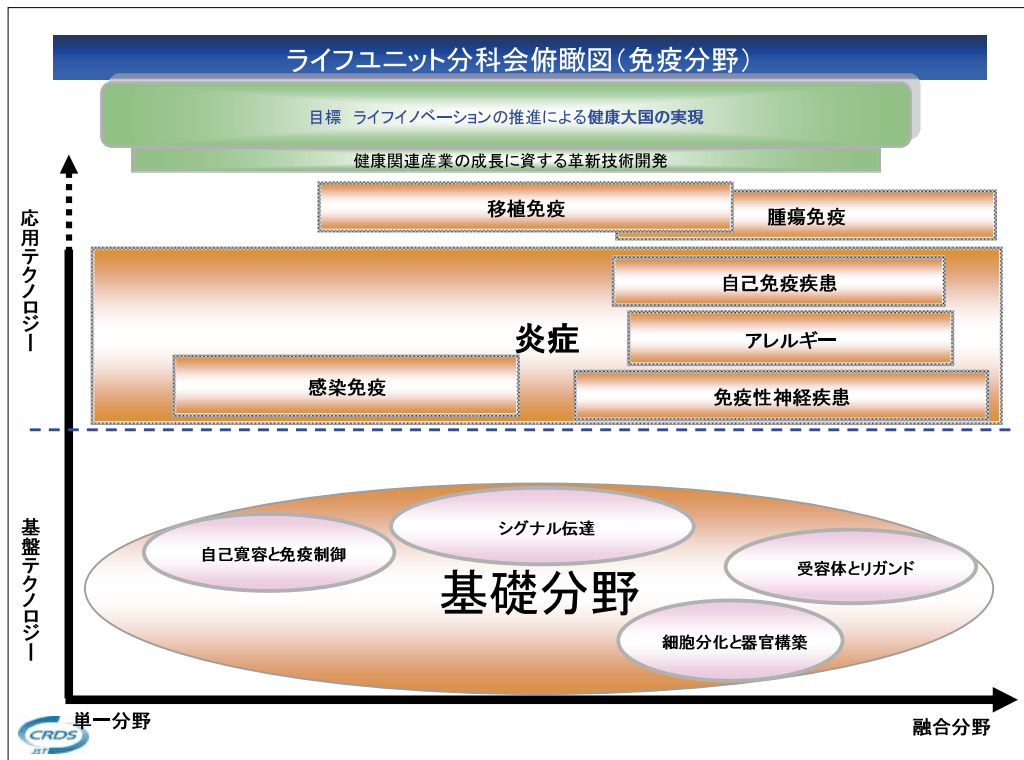


図 1-1-1-1 免疫分野俯瞰マップ

### 1-1-2. 俯瞰委員からの研究領域案

免疫分野俯瞰委員から提案された、今後国が投資すべきと考える研究領域を列挙する<sup>1</sup>。

1. 細胞・臓器移植における免疫寛容の導入方法の開発
2. キメリズム構築による移植寛容の確立
3. 異種移植の臨床応用
4. 組織幹細胞
5. アレルギーの根本治療を目指した基盤・開発研究
6. 免疫系ヒト化マウスを用いたヒト免疫学研究
7. 担がん患者免疫抑制病態の解明と制御法の開発
8. ヒト免疫状態・動態の評価法の開発 (バイオマーカーの探索を含む)
9. 抗腫瘍免疫ネットワークの総合的制御によるがん免疫療法の開発
10. 免疫研究の実用化推進
  - ・免疫反応の可視化、免疫細胞の移動を作用点にした免疫療法研究
  - ・神経免疫疾患に対する研究
11. 新規免疫固有現象の探索による免疫作動原理の解明
12. 炎症と発がんの分子基盤
13. ヒト免疫学 (マウスからヒトの免疫学へのトランスレーション)

<sup>1</sup> 個別の提案内容については、付録①を参照。



- 14. 感染症における宿主応答の功罪
- 15. 脳内炎症制御に向けた戦略的研究（脳炎症研究）

これらの研究提案に関する全体的な傾向を把握し、俯瞰委員からの提案の統廃合について以下のような作業を行った。まず、俯瞰委員から提案された上記 15 提案を、免疫分野俯瞰マップに対して、内容から適当と思われる位置に配置した。次に、それらを大きく分けて、感染免疫に対するワクチンなど「予防」を主な目的としたもの、がん免疫療法や移植免疫など「治療」を目的としたもの、免疫応答機構の解明など「免疫機能制御」を目的とした 3 つのタイプに分類した。その結果、「治療」への目的指向に基づいた研究開発領域が多く見られることから、この分野におけるコミュニティの意識が基礎研究成果の応用への発展に向けられている現状を確認することができた（図 1-1-2-1）。

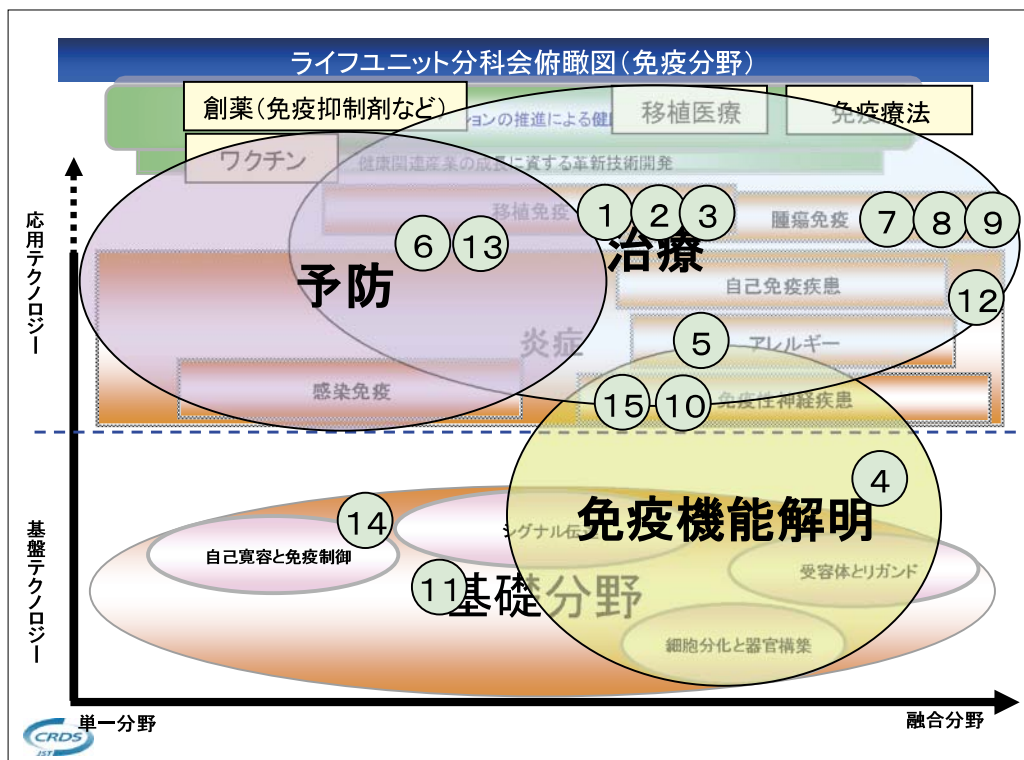


図 1-1-2-1 免疫分野俯瞰マップ上における俯瞰委員の研究領域案

## 1-2. がん分野

がん研究は、ウイルス発がん、化学発がんの研究にはじまり、がん遺伝子、がん抑制遺伝子の概念の確立とそれらの遺伝子の発見に象徴されるように、「がんは遺伝子の異常によって起こる病気である」という概念が確立した。すなわち、遺伝学・分子細胞生物学の発展によって、発がんのメカニズムの基本的フレームワークが構築されたといえる。一方でがんは日本人の死亡原因の第 1 位を占めていることから、今後に残された課題は多い。それは、がんは極めて複雑性・多様性に富んでいることに起因する。よって、その本態解明を目指したがんの基礎研究の継続的かつ発展的な推進が必要である。また日本の超高齢社会において、がん罹患者は今後更に増加することが予想され、「がんの克服を目指す研究」は、今までにも増して社会的要請の高い推進課題でもある。そのため、がん予防と治療という観点から、

ゲノム的アプローチなどによる個々人に目を向けた予防・治療の戦略の推進、科学的な基盤的研究に基づく化学療法、分子標的療法、免疫療法、遺伝子療法、再生医療などを駆使した、個人に最適ながんの治療原理・治療法の確立を目指し、がん研究の成果をより有効的にがんの予防・診断・治療へと還元させていくことが重要である。また、がんはすべての細胞・臓器で発症するものであるため、脳・神経、免疫、発生・再生・ゲノム・プロテオミクスなど、他の学問分野をも横断的にカバーしながら、がん研究を推進することが重要である。

以上の考え方にに基づき、JST-CRDS では、がんの基礎研究から、がんの予防・診断・治療を目指す臨床研究に至るまで網羅的に調査綱目を設定し、俯瞰調査を行った。

## 1-2-1. 俯瞰の方法

### (1) 中綱目と小綱目の設定

疾患研究分野としての先端性を兼ね備え、幅広い分野の網羅性を担保するにあたり、中綱目の設定に当たっては、日本癌学会における演題募集要項を参考にした。毎年演題の構成は変わるものの、基本的に基礎研究においては、感染、遺伝情報の異常によって起こる発がん機構、がん細胞の増殖、浸潤・転移の機構、公衆衛生学の知見、応用研究においては、がん診断に欠かせない薬剤感受性、薬理ゲノム、イメージングなどの研究、がん治療の研究における、天然抗がん物質などの化学療法、シグナル伝達阻害剤、血管新生阻害剤などの分子標的治療、その他放射線・粒子線治療、遺伝子治療は必ず発表されている。

このため、発がんの原因となる遺伝子異常やその異常を誘発する要因に関する研究分野を「発がん」という中綱目にまとめた。中綱目の中でも、1) 大きな発展性をもつがんゲノム、2) 診断・創薬の標的となる遺伝子異常の解析、そして、3) 遺伝子異常誘発の要因として重要性が増している炎症、その原因となるウイルス等の感染に特に力点をおいて調査を行った。

また、がん細胞やがん組織の性質を解明する研究分野を「がん細胞の特性」という中綱目にまとめた。中でも、1) 創薬標的として活用されている細胞内シグナル、2) 新しい標的である間質、3) 薬剤不能性の機構として注目されるがん幹細胞に力点をおいた。


がんは、個人の生活習慣（飲酒、喫煙、運動等）との関連があり、疫学調査により発がん要因の解明が進められてきた。今後重要となる分子疫学も含め、「がん疫学」という中綱目を設けた。

また「がん診断」、「がん治療」の中綱目を設け、研究、診断、治療まで網羅するよう配置した（表 1-2-1-1）。

表 1-2-1-1 がん分野俯瞰委員一覧

**◆特任フェロー【総括責任者】 牛島俊和(国立がん研究センター)**  
 (五十音順・敬称略  
 所属・役職は2010年度就任時)

中綱目	小綱目	俯瞰委員	所属・役職
発がん	がんゲノム	稲澤 譲治	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授
	がん遺伝子、がん抑制遺伝子 遺伝子発現異常	高橋 隆	名古屋大学大学院 医学系研究科 教授
	感染、免疫、炎症	松岡 雅雄	京都大学ウイルス研究所 教授
がん細胞 の特性	細胞内シグナル異常	藤田 直也	(財)癌研究会 癌化学療法センター 基礎研究部 部長
	接着、運動、間質 血管、リンパ管	佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 教授
	がん幹細胞	森 正樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 教授
がん疫学		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 教授
がん診断	イメージング	近藤 科江	東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授
	ファーマコゲノミクス、がん体質	谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学 教授
がん治療	ケミカルバイオロジー	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
	分子創薬、分子標的	石岡 千加史	東北大学医学部加齢医学研究所教授
	遺伝子治療	藤堂 具紀	東京大学大学院 医学系研究科 TR推進センター (脳神経外科)特任教授
	放射線	近藤 科江	東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授



(2) がん分野俯瞰マップ 2010 年版の作成

縦軸に「基盤テクノロジー」から「応用テクノロジー」、横軸に「単一分野」から「融合分野」として、5つの中綱目、13の小綱目を配置し、全体における位置関係を下図の通り整理した。

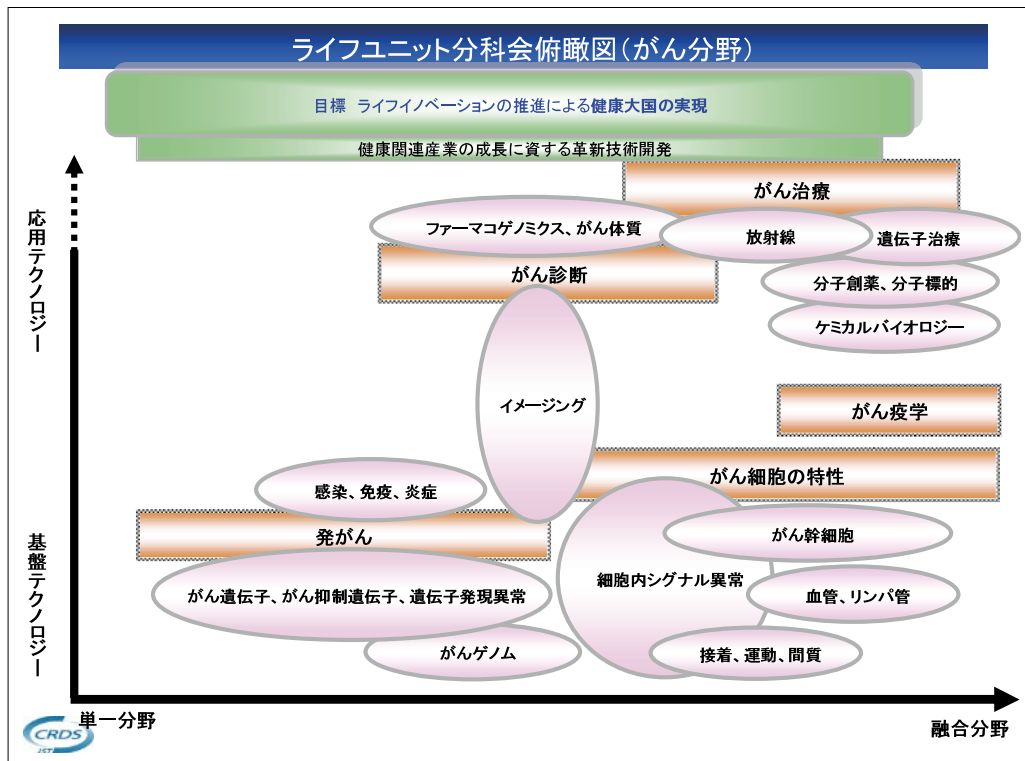


図 1-2-1-1 がん分野俯瞰マップ

図中のオレンジの横棒が中綱目を示し、その付近にあるピンクの囲みが小綱目を示す。俯瞰の結果、全体的に研究成果の社会的還元を意識すると、がん分野の研究領域案は、1) がん関連遺伝子の同定や機能解析、感染、炎症等による発がんの分子機構の解明などの「がんの本態解明」に関する基盤研究と、2) 早期診断・発見、がんの性質や個人の体質を分子・イメージングにより診断、分子標的薬を開発、個人に最適のがん医療を提供する個別化医療開発に大別可能であった。また、がん幹細胞や微小環境に関しては他分野との融合により新たな研究の芽が育まれる可能性のある領域と認識された（図 1-2-1-2）。

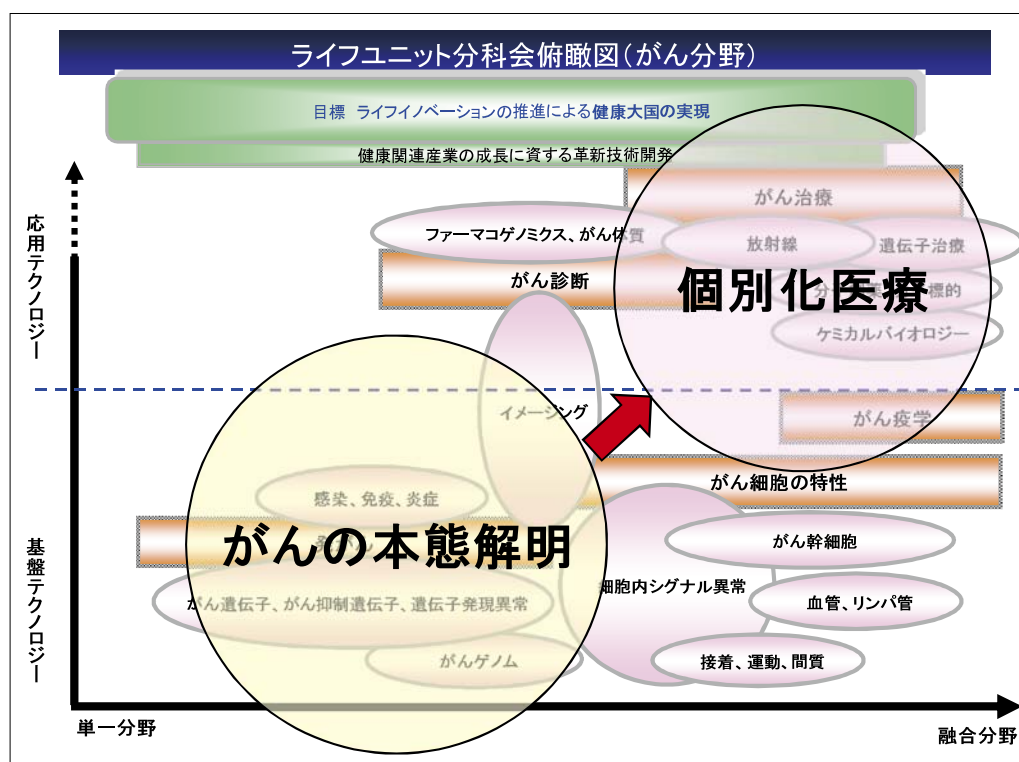


図 1-2-1-2 がん分野俯瞰マップの特徴

## 1-2-2. 俯瞰委員からの研究領域案

がん分野俯瞰委員から提案された、今後国が投資すべきと考える研究領域案を列挙する<sup>2</sup>。

1. システム生物学的アプローチで読み解くがんの病態解明と創薬シーズ探索研究
2. 実験科学と計算科学の融合によるがん研究のイノベーション
3. 炎症・発がんの分子機構と制御戦略
4. 手術不能進行がん克服のためのがん転移阻害剤の開発研究
5. 共同利用天然化合物ライブラリーバンクの設置
6. 腫瘍の微小環境
7. 細胞・組織レベルでのリプログラミングによる新しいがんの診断と治療ための開発研究
8. 遺伝的体質に基づいた予防介入研究実施拠点の形成
9. 増殖抑制ではなく、転移・浸潤阻害効果を基準にした創薬研究の推進
10. PET-CTにおける Computer-aided diagnosis (CAD) 開発
11. 診断と治療を同時行うプローブ開発
12. ファーマコゲノミクスの実用化研究
13. 細胞分裂制御のケミカルバイオロジー的解析
14. たんぱく質の翻訳後修飾を阻害する薬剤の開発
15. がん薬物療法の新規分子マーカーの探索と診断法の開発

<sup>2</sup> 個別の提案内容については、付録①を参照。

- 16. アカデミア創出の革新的がん治療開発
- 17. 感染発がんの分子機構と制御戦略

JST-CRDS では、まず俯瞰委員から提案された研究提案の全体的な傾向を把握し、上記 17 提案を、がん細胞の特性やがん遺伝子等の機能など「がんの本態解明」に関する研究、基礎研究成果から診断、治療を目的とし、分子標的薬や抗がん剤の副作用の問題を解決する「個別化医療」を目的とした 2 つのタイプに分類した。そして俯瞰マップ上に上記 17 提案を、内容から適当と思われる位置に配置し、研究提案を整理することとした。

その結果、「個別化医療」を目的としたテーマが集まる傾向が明らかになった（図 1-2-2-1）。

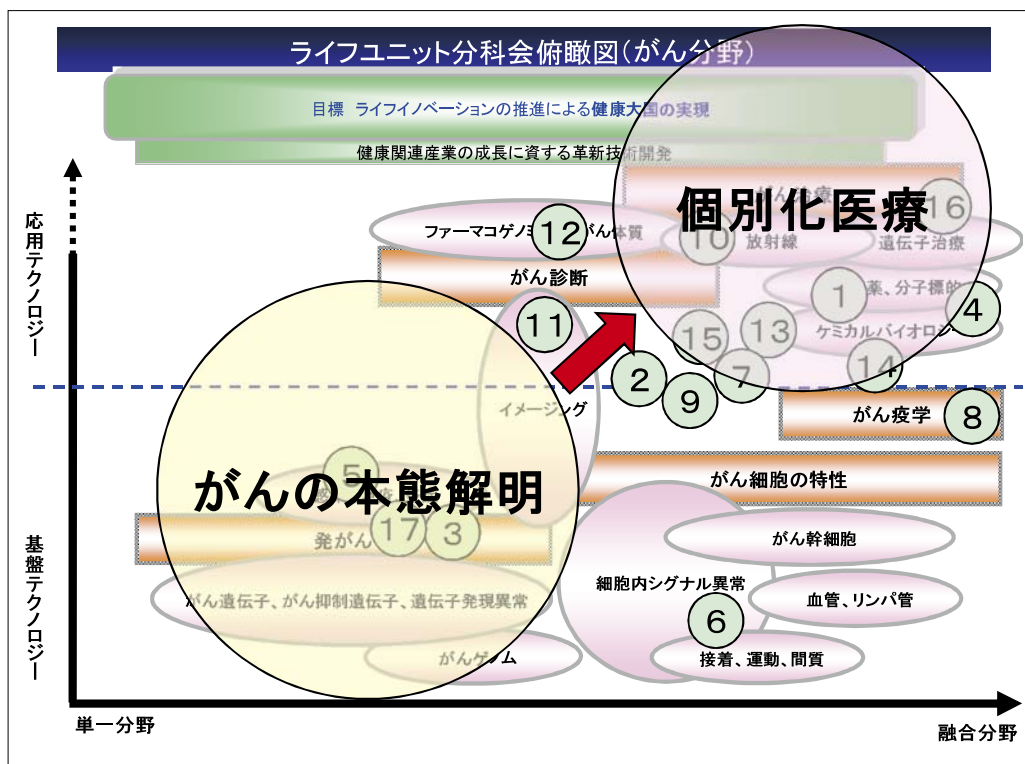


図 1-2-2-1 がん分野俯瞰マップ上における俯瞰委員の研究領域案

## 1-3. 発生・再生分野

発生・再生分野は、受精卵が細胞増殖、分化、形態形成といった過程を経て組織化された多細胞体である生体を作り上げる過程を分子レベルで解析する研究分野である。また、本分野にはそれらの細胞の制御によって目的とする組織等を人工的に作製する技術開発も包含される。当該分野の研究開発の動向を俯瞰的にみると近年の、受精卵から作られる幹細胞の発見によって新たな潮流が形成されている。つまり再生医療のキーテクノロジーとして、全ての細胞に分化することができる能力を有する幹細胞の制御技術への期待が高まっている。このような潮流を踏まえ、JST-CRDSでは、幹細胞を中核とした研究開発を対象に調査綱目を設定し、俯瞰調査を行った。

### 1-3-1. 俯瞰の方法

#### (1) 中綱目と小綱目の設定


まず、幹細胞そのものを対象とする研究開発として「生殖幹細胞」と「組織幹細胞」を設定した。これらの綱目は再生医療の実現に不可欠な知見を提供する細胞の基礎生物学に関する研究開発を含む。次に設定したのは「iPS / ES 細胞」である。人工的に作りだされた全能性胚性幹細胞 (iPS) は、再生医療の革新的な技術として注目されている。「組織・器官の形成」は上記幹細胞の制御によって生体内外で皮膚や臓器を構築する技術に関する研究開発であり、萌芽的かつ重要な研究開発として綱目を設けた。その他、「産業技術力」については、上記技術を基盤とした企業等における研究開発として設定し、産業動向を中心に調査を行った。これらの中綱目の下に、それぞれの構成要素研究を小綱目として設定した。

表 1-3-1-1 発生・再生分野の俯瞰委員一覧

**◆特任フェロー【総括責任者】 須田年生(慶応義塾大学医学部)**

(五十音順・敬称略  
所属・役職は2010年度就任時)

中綱目	小綱目	俯瞰委員	所属・役職
組織幹細胞	造血幹細胞、間葉系幹細胞、自己複製、分化決定、ニッチ	岩間 厚志	千葉大学大学院医学研究院 細胞分子医学 教授
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	斎藤 通紀	京都大学 大学院医学研究科 教授
iPS/ES細胞	分化制御、がん化、遺伝子発現プロファイリング(インフォマティクス)	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 部門長・教授
組織・器官の形成	組織・器官形成、形態形成、体軸決定機構、極性、細胞運動、細胞接着	高橋 淑子	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 教授
産業技術力		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



(2) 発生・再生分野俯瞰マップ 2010年版の作成

縦軸に「基盤テクノロジー」から「応用テクノロジー」、横軸に「単一分野」から「融合分野」として25の小綱目をその上に配置し、全体における位置関係を図示した(図1-3-1-1)。



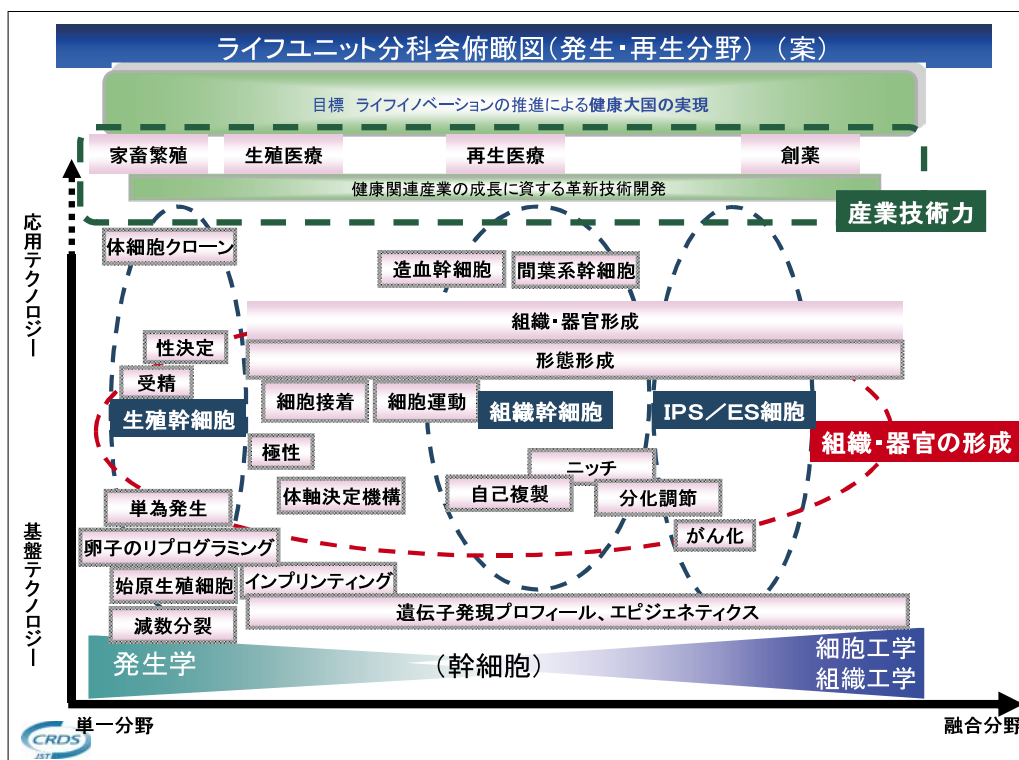


図 1-3-1-1 発生・再生分野俯瞰マップ上の重要研究領域

俯瞰図では、小網目をピンク色の囲みで表し、藍、赤、緑色の楕円形の破線で示している領域は中網目を表している。赤い破線で示す「組織・器官の形成」中網目が、各幹細胞の中網目を横に結んでいる。また、中網目「産業技術力」に包含される領域を緑色の破線で表しており、その中には幹細胞の応用テクノロジーとしての小網目「家畜繁殖」、「生殖医療」、「再生医療」、「創薬」を挙げている。

幹細胞に関して、横軸の融合分野方向に細胞工学・組織工学を置いたため、人工的に作成した幹細胞である iPS / ES 細胞の中網目が最も右側に配置された。

各小網目は、それぞれの中網目との対応と、基礎から応用に向かう相対的な位置関係を考慮して配置した。「卵子のリプログラミング」のように、特定の中網目に特異的な小網目もあるが、エピジェネティクス研究のような、中網目間で共通する研究として盛んになりつつある小網目もある。今後の研究の進展に合わせて、小網目の改訂を定期的に検討していくことが必要である。

### 1-3-2. 俯瞰委員から提案された研究領域案

発生・再生分野俯瞰委員から、今後国が投資すべきと考える研究領域をご提案頂いた。また、メーリングリストを用いて2010年7月22日より俯瞰委員によるメール討論を実施した。そのほか、補完的に以下7名の有識者にご意見を伺った(表1-3-2-1)。

表 1-3-2-1 インタビュー協力者およびインタビュー実施日

訪問日	氏名	所属先	役職
8月19日	中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所 臨床研究応用部門	教授
8月23日	宮島 篤	東京大学分子細胞生物学研究所 発生・再生分野	教授
8月24日	武田 洋幸	東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻	教授
8月24日	仲野 徹	大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞病理学	教授
8月26日	上野 直人	自然科学研究機構 基礎生物学研究所 形態形成研究部門	教授
9月2日	笹井 芳樹	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 細胞分化・器官発生研究グループ	グループ ディレクター
9月3日	竹市 雅俊	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 細胞分化・器官発生研究グループ	センター長

順不同・敬称略  
所属・役職は調査時

インタビュー有識者からの提案も含めると、以下の全13案が研究提案として出された<sup>3</sup>。

1. 臓器の形や大きさを決める原理
2. 発生パターンの数理モデル
3. Live Cell Imaging、先端的計測・分析方法
4. 系統進化的に見た器官形成/再生
5. 組織リモデリング/器官ネットワーク形成
6. 細胞ニッチから見た分化制御
7. 細胞の安定増殖
8. 幹細胞の未分化性・挙動
9. リプログラミング Direct Reprogramming、Transdifferentiation
10. 生体機能の統合的解析 神経・内分泌・代謝・血液循環
11. 定量生物学 生物・生命の力学的理解 定量的高解像度解析
12. 生物学と数理モデルのリンク
13. 細胞多様性形成の作動原理の解明と制御

<sup>3</sup> 個別の提案内容については、付録①を参照。

俯瞰マップ上に上記の13提案を配置したものが図1-3-2-1である。その結果、基礎、応用に満遍なく提案があったことがわかったが、その中でも組織幹細胞に関連した研究が重要視されている傾向が明らかになった。

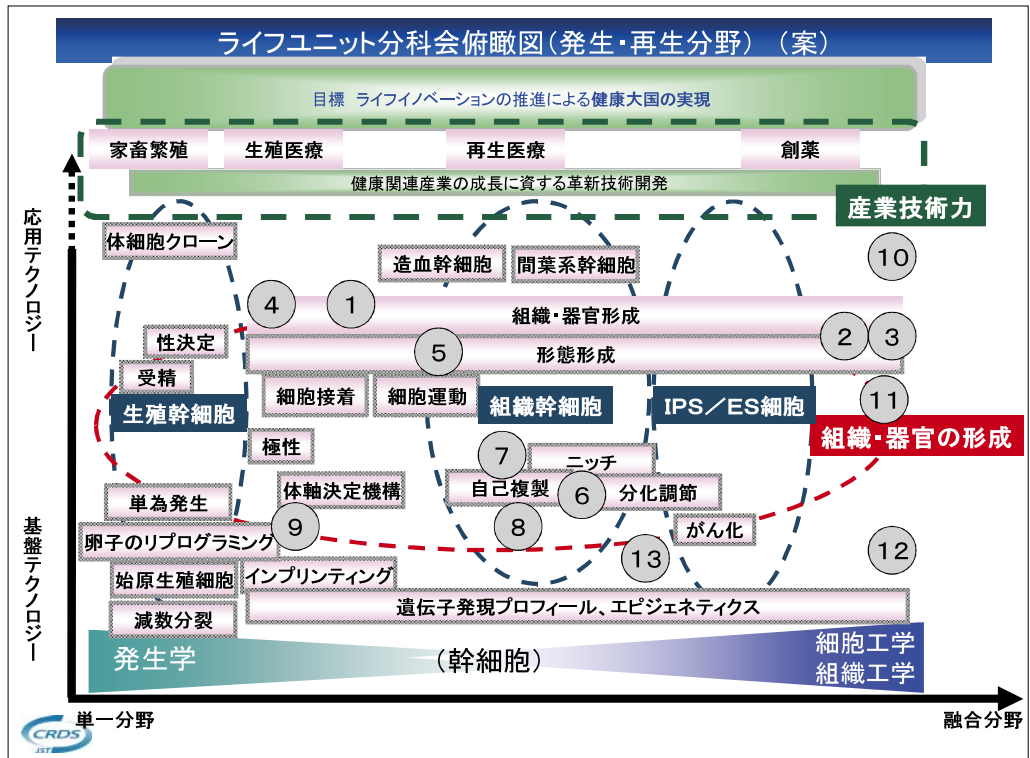


図 1-3-2-1 発生・再生分野俯瞰マップ上における俯瞰委員の研究領域案

## 第2章 第1回統合分科会による各分野別重要研究領域の抽出

### 2-1. 第1回統合分科会の背景と開催趣旨

既述のように、免疫、がん、発生・再生分野は隔絶した専門的領域ではなく、多くの生命現象において相互に関係し合っている。そのためヒトの疾患研究、予防や治療法の開発にあたり、複雑な疾患の機構解明がまず求められるが、それには3つの学術分野に共通した課題を解決しなくてはならない。そこでJST-CRDSでは、3分野の有識者を一堂に集めた統合分科会を開催し、分野にまたがる研究領域を含め、3分野における重要研究課題の抽出を試みた。また、各分野あるいは分野間にまたがる研究開発動向の将来展望や推進上の課題についても議論を行った。

### 2-2. 分科会開催概要

開催日時：平成22年9月8日（水） 10:00-14:30

開催場所：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 麴町スクエア）

#### 【プログラム】

- 10:00 開催挨拶（浅島上席フェロー）
- 10:05-10:10 分科会開催趣旨説明、連絡事項、資料確認等（JST-CRDS）
- 10:10-10:25 3分野俯瞰委員自己紹介 各委員紹介
- 10:25-11:45 3分野俯瞰マップと重要研究領域案の説明（特任フェロー）
- 11:45-12:00（休憩）
- 12:00-14:15 重要研究領域案についての討論
- 14:15-14:20 今後の予定（JST-CRDS）
- 14:20-14:30 閉会挨拶（浅島上席フェロー）

## 参加有識者

	氏名	所属先	役職
免疫分野特任フェロー	坂口 志文	京都大学再生医科学研究所	教授
がん分野特任フェロー	牛島 俊和	(独) 国立がん研究センター発がん研究部	部長
発生・再生分野特任フェロー	須田 年生	慶應義塾大学医学部	教授
免疫分野	河上 裕	慶應義塾大学 先端医科学研究所	教授
	熊ノ郷 淳	大阪大学 微生物病研究所	教授
	長澤 丘司	京都大学再生医科学研究所	教授
がん分野	平山 良孝	アステラス製薬株式会社薬理研究所	主席研究員
	石岡千加史	東北大学加齢医学研究所	教授
	稲澤 譲治	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	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
	谷川原祐介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教室	教授
発生・再生分野	岩間 厚志	千葉大学大学院医学研究院	教授
	桜田 一洋	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
	高橋 淑子	奈良先端科学技術大学院大学	教授

順不同・敬称略

所属・役職は開催時

## 2-3. 分科会報告

第1章で記した分野毎の俯瞰活動の結果を基に選び出された複数の研究領域案から、3分野の有識者が一堂に会した本分科会において、重要研究領域案を抽出した。各分野の重要研究領域案の抽出は分野毎で若干異なるものの、概ね、(1) 有識者からの今後推進すべき研究領域の提案、(2) JST-CRDSによる俯瞰マップ上での(1)の研究提案の整理、(3) 重要研究領域案抽出方針の策定、(4) 分科会での検討、の4つのステップで実施した。(1)、(2)については、第1回の分科会で行われた(第1章)。ここでは、(3)、(4)の過程で選出された重要研究領域案の検討過程と、具体的に挙げられた研究開発内容を記載する。

### 2-3-1. 免疫分野重要研究領域案の抽出

#### (1) 重要研究領域案の抽出基準

免疫分野では、俯瞰活動を通じて提案された15の研究領域案(1-1-2.参照)から、特に免疫分野を代表した重要研究領域を抽出するための方針を定めた。それは、①研究としての重要性、②社会的必要性、③適時性、④国際情勢および国際競争力、⑤実現可能性の5つの観点であり、この方針に基づき重要研究領域案の検討を行った。

#### (2) 分科会における重要研究領域案抽出の検討内容

上記の抽出方針に基づき、分科会において議論を行うこととした。以下、分科会での俯瞰委員からの主な意見を無記名にて列挙する。

- ヒト免疫学では、基礎研究で仮説を立てて臨床試験を実施してみると予想していない結果が出る 경우가多く(例えば、病態の多様性)、それが新たな研究展開を生むことも多い。ヒト炎症性疾患の多様性に気付くことも多い。したがって、ヒトの研究では、データ主導(データに基づいた新たな仮説の構築とその検証)という視点が重要である。日本は臨床試験実施時に、その視点が乏しい。また、残念ながら、日本での臨床試験は海外での大規模の臨床試験が終了してから、それを追試する小規模な試験であることが多く、データ主導型の研究が十分に進まない。
- ヒトの免疫学は制度上の問題も考慮しないと進まないのは事実。日本では臨床試験の実施において多くの問題があるため、ヒト化マウスを用いたヒト免疫の*in vivo*実験は有効で、最近かなり近年進歩しており、そこに*in vivo*イメージングやシステム生物学などの先端技術を投入すれば研究の大幅な進展が期待できる。
- 企業の立場からするとヒト免疫学の進展は急務といえる。動物実験には限りがあり、どうヒトに結びつけるのか、新しい治療薬ターゲットを見つける意味でも重要。
- ヒトのがん、免疫の研究の日本における重大な問題点は、臨床試験用の研究費が少ない以外に、ヒト検体利用の制度が整備されていないことである。特に、製薬メーカーの研究所は、ヒトのサンプルを入手することが困難であり、ほとんどの研究を動物実験で行って行かざるを得ないところに大きな制約を抱えている。米国では、ヒト検体

を利用した研究がやりやすい体制が築かれている。

- ヒトを直接の対象とする臨床免疫学、ヒト免疫学の研究者、特に、physician scientist が少ない。即ち、ヒトの疾患を理解し、かつ研究のセンスを有する人材が少ない。このことが、近年、臨床研究で我が国からの発信が少ないことの原因のひとつではないか。
- 免疫分野の基礎研究レベルは国際的にも優れており、特にマウスを用いた免疫学の発展は著しいが、海外の動向と比較すると、ヒト免疫学の研究は遅れている。国際的には、大学や研究所などのアカデミアにおいても、ヒトの免疫学の重要性は認識されており、Nature Immunology をはじめとして主要な雑誌が、マウスを用いた基礎免疫学の成果に加えて、ヒトに関する研究を積極的に掲載すると明言している (Nature Immunol. 9:569, 2008)。一方で、日本では、制度上も、研究費配分上も、臨床試験の実施やヒト検体の利用手続きについても、欧米に比較して大きな問題をかかえており研究の進展を阻んでいる。また ヒトを対象とする免疫学に携わる研究者の数でも、欧州、米国、さらに中国などに遅れをとっている (細胞工学 vol. 29 no. 3 特集: “Human Immunology の新たな幕開け” 山本一彦)。さらに、マウスとヒトの免疫システムは、共通点も多いが、相違点も多い。特にがん細胞を扱う場合は、ヒトとマウスでは異なることが多い。ヒト疾患の解明や治療のためには、最終的にはヒトの免疫やがん細胞を解析する必要が生じる。

#### 《分科会での議論から抽出した免疫分野の重要研究領域》

世界的に見ると、免疫分野はヒトを対象とした研究開発が活発に行われているにも関わらず、我が国では、未だマウス免疫の機能解析研究が主流であることがうかがえる。このような現状認識を踏まえると、我が国の免疫分野は早急にヒトを対象とした研究開発へシフトする必要がある。とりわけ、基礎研究での強みが最大限発揮される臨床サンプルを用いた免疫機能の解析や新しい解析技術の開発、さらには基礎研究の知見を活用した新しい治療法の開発などが戦略的目標となる。そこで免疫分野ではこれらの課題を包含するヒト免疫学を重要領域として設定し、以下に示した 5 つの研究開発綱目を、推進すべき研究課題として提案する。

#### 【重要研究領域提案】ヒト免疫学の推進 (「マウスからヒトへ」に加えて「ヒトからヒトへ」)

- 免疫が関係する疾病のゲノム解析と遺伝子発現解析の推進
- ヒト免疫担当細胞機能の解析法の開発
- ヒト化マウスなど新しい研究システムの開発
- 生物学的製剤など新しい治療法とその反応性の解析法の開発
- 臨床試料を研究者に提供し、情報を共有できるシステムの確立

## 2-3-2. がん分野重要研究領域案の抽出

### (1) 研究領域案の抽出基準

がん分野では、俯瞰活動を通じて提案された17の研究領域案(1-2-2.参照)から、特にがん分野を代表して、重要研究領域を抽出するための方針を定めた。それは、①「トップダウンで行う研究としての重要性」、②「国際競争力(国際的にリードしているか否か)」、③「適時性」、④「実現可能性」の4つの観点であり、これに基づき重要研究領域案の検討を行うこととした(図2-3-2-1)。以下にそれぞれの観点からの具体的な評価要素を記述する。

重要研究領域の抽出方針		
「Top-Downで行う領域としての重要性」を基に抽出		
	Top-Down	Bottom-Up
<b>①研究としての重要性</b>		
・波及効果	◎	○
・画期的な展開	○	◎
・社会還元効果が明確	◎	
<b>②国際競争力</b>		
・国際的にリードしている	◎	◎
・国際的に遅れをとると危機である	○	
<b>③適時性</b>	◎	○
<b>④実現可能性</b>	◎	○

図 2-3-2-1 がん分野重要研究領域の抽出方針

#### ① 研究としての重要性

##### 1) 波及効果

実用化への将来性の高さなどが認められるなど社会的なインパクトの高い研究で、今後のトレンドの先端を行くことが見込まれる研究についてはトップダウンで国が投資する。

##### 2) 画期的な展開

予想し得ない画期的な研究成果が生まれる場合。自由発想の研究の中で期待される。

##### 3) 社会還元効果が明確

当初から産業応用が見込まれる研究成果を期待し、トップダウンで国が研究投資するもの。

#### ② 国際競争力

競争原理の研究社会においては当然、国際競争力は重要な観点である。中でも国際的な



遅れをとることで、国益に多大な影響を及ぼすと考えられる研究分野については、国が投資する。

### ③ 適時性

国益の観点から、研究を投資すべき緊急性があるか否か。がん研究を推進していく上で、トップダウンとして今こそ行う必要がある研究領域を探る。

### ④ 実現可能性

研究者の自由な発想を重視するボトムアップ型の研究に対し、当初から社会還元効果を求めるトップダウンの研究では、研究の実現性をより重視する。

## (2) 分科会における研究領域案抽出の検討内容

まずはがん分野としては、個別提案の中から、明らかに上記の重要研究領域案の抽出方針から除外できると考えられるものを除き、以下の4提案に大別した。

### 【提案1】組織内・細胞内多層性に基づくがん複雑系研究

- システム生物学的アプローチで読み解くがんの病態解明と創薬シーズ探索研究
- 実験科学と計算科学の融合によるがん研究のイノベーション

### 【提案2】がん・微小環境相互作用の解明

- 腫瘍の微小環境
- 細胞・組織レベルでのリプログラミングによる新しいがんの診断と治療ための開発研究

### 【提案3】転移・浸潤を標的とした創薬

- 手術不能進行がん克服のためのがん転移阻害剤の開発研究
- 増殖抑制では無く、転移・浸潤阻害効果を基準にした創薬研究の推進

### 【提案4】個別化医療・予防のマーカー開発と実用化拠点

- 遺伝的体質に基づいた予防介入研究実施拠点の形成
- ファーマコゲノミクスの実用化研究
- がん薬物療法の新規分子マーカーの探索と診断法の開発

次に、上記の4案を基に、分科会において、がん分野を代表する提案を抽出するための検討を行った。ここでは免疫分野、発生・再生分野も含めてご意見を頂いた。以下、各提案に関する分科会での主な意見を無記名にて列挙する。

- これまでは個別に優れた研究が発展してきたが、もはや、がんを複雑系として議論を進めないといけない。効果が上がるように複数の領域を融合させることが必要。
- 複雑系の研究は創薬を考える場合キーになっており、どうして効く人と効かない人が

いるのか、単一のメカニズムモデルでは説明できない。応答を全体的に捉えないとバイオマーカーは見つからない。

- 1人に1つの薬というのは実際には無理だが、個別化なしに新しい治療はなくパーソナライズという概念が進んでいく。
- 投下した資金に応じた成果が期待出来る領域として、個別化医療がある。省庁を超えた推進策が必要。
- 今後、1人ひとりの国民の立場にたてば、医療は集合平均の医療から個別化医療へとシフトしていくことが望まれる。このような個別最適化の医療を実現するためには、先天的な多様性と後天的な多様性をがん、免疫、発生などの様々な生命現象で定式化することが必要。
- 多様性というよりは個体差の理解という言い方の方が伝わりやすい。

#### 《分科会での議論から抽出したがん分野の重要研究領域》

がん分野では主として個別化医療に関する研究開発に議論が集中した。この背景には、当該分野に関する膨大な知見の蓄積と、それらを解析する技術の進展が関係していると考えられる。次世代シーケンサーの登場は、個人ゲノムの解読の高速化・低価格化をもたらした。また、計算機の高速化にともない、膨大な個別ゲノム情報を、容易に比較解析することが可能となった。多様ながんの症状を個別に比較、解析することが現実のものとなったことを背景に、がん分野では疾患に関する個性の研究を重要研究領域として取り上げた。

#### 【重要研究領域提案】疾患の性質と個体の特性とを踏まえた複合的な個体差研究

- がんを例として、疾患の性質と個体の特性を統合的に解析し、患者にとって最適な治療法を提示可能なアルゴリズムを開発する。
- そのためのがんの性質差の解析（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム等）と個体の特性の解析（ファーマコゲノミクス等）は、個別には応用に近づいている。

また、がん分野の俯瞰委員からは、がん分野における研究推進上の課題について以下のような意見が述べられた。

#### 【拠点の確立】

臨床試験の実施には時間が掛かり、本研究領域の支援を受けるセンターは、既存の臨床試験グループと協力する必要がある。また、臨床検体収集に病院の病理部や外科の協力が必要である。これらは長期的な基盤として整備されていること、または、今後長期的な基盤に移行していくことが望ましい。

#### 【規制当局との連携】

分子マーカーの有用性をどの程度のレベルの臨床試験で検証すれば、診断薬として保険

収載され、日常の保健医療制度の枠組みで使用できるようになるのかが必ずしも明確な基準がないため、効率的な臨床研究開発がやりにくいことが開発の大きなボトルネックとなっている。厚労省にはがん分子マーカーの開発のための指針のような基準作成を要請したい。

#### 【倫理指針の整備】

強力な遺伝性疾患を想定して作成された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」は、比較的弱い遺伝子多型の診断や、疾患感受性ではなく薬剤反応性に関わる遺伝子多型の診断にはなじまない。個人情報保護と疾患研究推進のバランスを考慮した改訂が必要である。

### 2-3-3. 発生・再生分野重要研究領域案の抽出

#### (1) 研究領域案の抽出基準

発生・再生分野では、俯瞰活動を通じて提案された13の研究領域案(1-3-2.参照)の中から、特に発生・再生分野を代表して、重要研究領域を抽出するため以下の方針を定めた。

- 「科学技術」(Science and Technology)という語の科学と技術の間の相互作用を重視
- 重要な基礎科学は、必ず(いつか)波及効果をもつ
- 基礎科学は研究の多様性を維持すべき(他方、応用科学は選択と集中か?)
- 研究の多様性を維持するために多角的アプローチを可能にするテーマで切り口を鮮明にする

#### (2) 分科会における研究領域案抽出の検討内容

上記の抽出基準に基づき、全提案を総合的にまとめると、以下の3提案に集約された。

#### 【提案1】細胞から個体レベルへ

- 臓器の形や大きさを決める原理
- 系統進化的に見た器官形成/再生
- 組織リモデリング/器官ネットワーク形成

#### 【提案2】幹細胞の自己複製と分化

- 細胞ニッチから見た分化制御
- 細胞の安定増殖
- 幹細胞の未分化性とその挙動
- リプログラミング(Direct Reprogramming、Transdifferentiation)

#### 【提案3】細胞間相互作用と時間発展の統合的理解、研究方法

- 発生パターンの数理モデル
- Live Cell Imaging(先端的計測・分析方法)
- 生体機能の統合的解析(神経・内分泌・代謝・血液循環)

- 定量生物学（生物・生命の力学的理解 定量的高解像度解析）
- 生物学と数理モデルのリンク
- 細胞多様性形成の作動原理の解明と制御

集約したこの3提案を基に、さらに戦略的な提案に仕上げるために、分科会で議論を行った。以下、これらの提案に関する分科会での主な意見を無記名にて列挙する。

- 【提案1】について、組織形成／維持／退縮は、幹細胞研究に老化・がん化を取り込む形で今後の発展を期待できる。組織・器官ネットワーク（全身性の細胞挙動）の形成や維持は、今までにない視点で注目される。
- 【提案2】について、幹細胞の増殖維持機構は、幹細胞の研究で通底するテーマであり、エピゲノムリプログラミング、インプリンティングの機構もこれからの重要テーマである。ES / iPS 細胞のゲノムの不安定性は生殖細胞との比較が重要。
- 【提案3】について、組織幹細胞研究は、細胞・組織ごとに研究するのではなく個体全体で包括的に捉えることが重要であり、幹細胞研究は、システムバイオロジーやエピジェネティクスを取り入れた新たな研究が必要。

#### 《分科会での議論から抽出した免疫分野の重要研究領域》

発生・再生分野の検討では、上記3提案の重要性が再認識された。とりわけ、細胞が組織に分化し器官が形成される過程の安定性に関する研究開発の必要性が指摘されている。安定性には、様々な要因が考えられるが、ここでは細胞が増殖する環境、エピジェネティックなゲノム変化、さらには組織・器官中の細胞挙動維持機構の解明などに関する知見の創出が重要課題として示された。以上を踏まえ、当該分野では、これらの課題すべてを包含する形で重要研究領域を設定し、「組織の維持・発生・修復と生体機能の理解を推進する」という重要研究領域を提案する。

#### 【重要研究領域提案】組織の維持・発生・修復と生体機能の理解を推進する

- 組織リモデリングと器官ネットワーク形成
- 細胞の安定増殖
- 幹細胞の統合的理解とその制御（細胞ニッチから見た分化制御、幹細胞の未分化性・挙動、リプログラミング、細胞多様性形成の作動原理を統合した領域）

また、発生・再生分野からは研究開発上の技術的課題について、以下のような提案があった。

1. 少数細胞（究極には Single Cell）のゲノム、エピゲノム、蛋白、機能などの解析技術
2. Single Cell のデータの集積とその数理解析と、細胞から組織・個体までの統合的理解
3. イメージングの技術開発における物理学・光学（企業研究者）との提携

4. 3次元の組織・器官形成過程のメカニズムを解明するための基盤技術の改良
5. モデルシステムの開発
6. 大量の生物情報を解析するバイオインフォマティクス研究者の養成
7. 幹細胞基礎生物学の臨床応用への道筋をいかにつけるか
8. 臨床研究の時間が減少しているなかで橋渡し研究をいかに構築するか
9. 臨床データをいかにファイルし、重要情報を抽出するか

## 2-3-4. 3分野共通の重要研究領域案の抽出に向けた検討

分科会における3分野共通の重要研究領域案の抽出に向けた議論においては、特に細胞の多様性の解明、制御の重要性について意見が集まった。そしてがん組織は多様性の細胞集団であり、例えばがん化の抑制機構を解明することなどにより、生命科学と臨床の問題をつなぐことが期待されるテーマになりうるのではないかと、という観点から、「細胞外環境と（癌）細胞の変幻性」を3分野共通の重要研究領域案として集中的に議論を行なった。以下、この提案に関する分科会での主な意見を無記名にて列挙する。

- ニッチ（微小環境）に関しては未解決の部分も多く、是非研究を推進すべき分野であると考えている。*in vivo*のみならず、*in vitro*の系で細胞外環境を再構築して研究することも重要である。ただ、実はこのような魅力的なキーワードでテーマを選ぶのは参加できる研究者を限定してしまう可能性があるあって、怖い。研究者間のチームプレーを推進するためには、「細胞外環境制御」など少しファジーな言い方にして、できるだけ多くの異なった分野から優秀な研究者を呼び込み、新しい領域を作る必要がある。
- 今こそ腰を据えてニッチの研究を進める必要があると考えている。
- 細胞の中か外かという視点であるがゆえに、多細胞の中の個別細胞という視点が抜けているようだ。
- 多様性の問題をがんの分野で議論されていることということは重要である。がんを多様性と多様化の観点から統合的に捉えることで最先端の臨床研究が進む可能性がある。例えば肺の腺がんとひとくくりにしても、実際の臨床試験で示す患者さんのレスポンスは多様である。それをデータとモデルによりどのように分類（クラスタリング）をどう行っていくのかについては現時点では明確な科学的な手法は存在しない。疾患の多様性と多様化を定量的に掌握可能な新しい科学的なコンセプトを日本から出せれば様々な分野への大きな波及効果となる。
- 個体レベルでの多様性にアタックするという視点も必要。
- 多様性と多様化という言葉が広く対象を扱う形がよい。
- 免疫は、多数の細胞間の相互作用によるシステムとして機能するので、個体における「多様な細胞間相互作用の理解」は重要。

- リプログラミングはiPSとかぶる。個体間のバイオロジーというのは早急という認識。細胞というと総花的になるので少し絞る必要を感じる。例として組織幹細胞があげられる。
- 今回、発生・再生の視点で参加しているが、がんのメカニズムや免疫細胞の挙動を発生で結びつけるということは、そこにこそ大きなものがあると思う。なぜ、がん化するか、というのは本来あるべき細胞の動態破綻だが、本来あるべき動態がなぜ維持されているかは何も分かっていない。少し異なる階層からの視点も必要であると感じる。
- がんという病気も時間発展に伴い後成的に形成されるものである。そのプロセスには1人ひとり異なる多様性があると推定される。このような多様な時間発展を定量的に議論するためには、環境型のエピジェネティクスのがん発症における意味を明らかにすることが重要である。
- 今後、個体レベルでは多様性・個体差の問題、細胞レベルでは細胞外環境の問題を、重点課題として考えていきたい。

#### 《分科会での議論から抽出した発生・再生、免疫、がん分野の共通重要研究領域》

疾患制御を困難にする原因として、病変組織の細胞の性質が変化すること（変幻性）が挙げられる。特にそれはがん細胞で顕著である。その性質変化には細胞外からのシグナル、細胞の中での階層性などが重要であることが近年明らかになってきた。これまで得られた知見を基に、細胞のゲノム・エピゲノムが容易に変化する「内在的変幻性」の仕組みと、変化を誘導する周囲細胞・マトリクス・液性因子などの「細胞外の環境とシグナルによる変幻性」を解明することが重要課題である。これには多くの研究対象を含むため、研究者もまた多様でかつ融合しあい、分野全体を進展させていくことが期待される。細胞外環境と内在的変幻性の統合的解析研究を、「細胞外環境と（癌）細胞の変幻性」と称し、重要研究領域として提案する。

#### 【共通重要研究領域提案】細胞外環境と（癌）細胞の変幻性

- 周囲細胞・マトリクス・液性因子などの細胞外環境とシグナルによる細胞性質変化の解析
- ゲノム・エピゲノムの変化に代表される内在的変幻性の解析

#### 2-3-5. 分野間で共通する「臨床研究への展開」に向けた課題

共通重要研究領域を抽出する以外にも、基礎研究成果が臨床研究に結びついていないとの3分野共通の問題意識が見られ、出口を見据えた研究を行う必要性についての指摘も分科会では聞かれた。その指摘に対し、具体的な臨床研究への技術的推進方策としてはバイオインフォマティクスの活用の是非について論じられたほか、研究人材についても議論がなされた。以下、主な意見を無記名にてトピック別に列挙する。

- ① 基礎研究成果の臨床応用への実用化について

- 基礎研究が臨床研究に結びつかないのが問題であり、基礎研究は出口を見据えて行うべき。
  - 出口のない基礎研究は、少なくとも医療の現場では活用できない。患者を見ている立場からは出口を見据えた視点が重要であるという意味であえて、そのような言い方をした。
  - がん研究は 20 年やれば治るといふ勢いで進んだ時期もあり、批判もある。トップダウン型では出口を見据えた研究を行い、同時に基礎研究も推進する、両輪で行う必要がある。勿論、オーバープロミスは避ける必要がある。
  - 基礎研究が出口を意識せず自由にできることが重要であるのは当たり前だが、同時に、研究の全体を俯瞰して、日本で欠けていることや、進めるべき所を明確にして、その分野を支援するという視点は重要。TR（トランスレーショナルリサーチ）に対する考え方も、日本では数年のスパンで捉えられているが、米国では必ずしもそうではない。
  - 薬物療法の限界が今後出てくる可能性のある病気をどう捉えていくかという独創性が必要。新しい視点を継続できる場があると良い。
  - ヒューマンサイエンスの重要性というのは若い人にも認識してもらう必要はあり、転換をはかる意味でもトップダウン的に推進してもらう意義はある。
  - 日本で大規模な臨床研究に弱みがあるなか、できるだけ多様なものを扱う仕組み、従来の統計学を変える独創性のようなものが必要であると考えている。
  - 基礎と臨床が融合した新しい仕組みが必要。
  - 国際共同研究に参加しても、例えば抗がん剤の臨床開発の現場からの重要な情報が入らないポジションであり、危機的な状況。研究開発現場の 1 つである製薬会社が海外に行っている現在、国の資金をどこに入れるかという視点からも、出口を見据えた研究の重要性はあえて言いたい。
- ② 基礎研究の重要性について
- 基礎研究でも実はセルラインでの話なので、実際の生体で何の分子がどう働いているかというというのがこの分野ではまだ出口という認識、現状である。非常なアーリーな段階であり基礎研究の重要性がまだ高い。
  - 基礎研究は役に立つ、立たないという視点だけではなく、国の品格として重視するという認識も必要なのではないか。

- がんは疾患そのものでもあるので、3分野の中でも出口を意識することにはなる。とはいえ、出口重視にこだわるということではなく、共通領域の議論ではフェーズを変えて議論していく必要があるというのは認識している。
  - がんの根治にはまだ時間が必要であり、だからこそ、そのために基礎研究をやるというスタンスで認識している。
  - がんが簡単に治るという見地に立っているわけではなく、克服の難しさはよく理解している。求められていることは生活の質をどう保つかという視点でいるので、出口研究をすればがんが根治するということを言っているわけではない。
  - 独創性が高い研究を進めるという軸は必要。ブレイクスルーを引き出すためにはどうしたらよいかという視点。
- ③ バイオインフォマティクスの重要性について
- 例えば、がんを抑制する細胞、攻撃する細胞など、整理しなおすことは重要。また、イメージングや数理モデルをどう評価すれば良いのか。基礎と応用の両方を知った人材育成が重要であり、免疫学の新しいコンセプトを繋げていくことことに、人材、評価と合わせて考えていくことが必要である。
  - バイオインフォマティクスのみで、生物学上の新たな発見は難しい。基礎的な研究は重要であり、それをどのように活用していくかが重要。
  - これまでがんの基礎研究はかなりやられているという認識をもっており、がん研究は個別であるし複雑系であると理解しているが、これまでの基礎研究は治療に必ずしも直結しないと考えられる。実際にあるパスを遮断すれば治るという考え方は多くの場合失敗している。理想的にはモデルで説明できればよいが、インフォマティクスを充実させてアプローチするというのは有効。
  - インフォマティクスは机上の空論になる危険があり、実測定が重要。メリットは定量的な議論ができるという点。片方だけでは絶対に無理だが、両方を併せると全体像が見えてくるという認識でいる。
  - バイオインフォマティクスから新しい分子は決して抽出されない。
- ④ 人材育成に関して
- 日本では学術に携わる人材が欠乏しているという認識。若い研究者は安易に疾患に関わる傾向があるが、根付いていない。免疫を考える場合、いかに人間が生理機能を獲得したかという、進化からの視点はどのような位置づけか。
  - 免疫では進化の視点は盛んであり、我々の免疫システムは石器時代にできているとい



う認識にたつと色々な発想に繋がる。ヒトに対して色々なテクノロジーでアプローチできる時代であり、意識的にそのような人材を育成していく必要がある。

- 米国では臨床研究現場に多数の Ph.D が入ってヒト生物学・医学研究をサポートしており、ヒト生物学研究が発展している。臨床の学会でも、本当に多数の PhD 研究者が研究発表をしている。米国とは事情が異なる日本でも、医学部出身の研究者が減少している現状で、何らかの形で、ヒト生物学研究を支援する体制を構築・支援して、将来のヒト生物学を担う若手人材を育成していかないと、医学・産業の面で日本の将来は厳しいであろう。

## 第3章 第2回統合分科会による3分野共通の重要研究領域の抽出

### 3-1. 第2回統合分科会の背景と開催趣旨

第1回の統合分科会では、各分野の重要研究領域案の抽出に重点が置かれており、また出口を見据えた基礎研究の在り方についても活発な議論が行われた。その結果、3分野に跨る重要共通研究領域案の抽出にも話が及んだものの、そこに割かれた時間は限られたものであった。そのため、JST-CRDSでは、改めて3分野の統合分科会を開催し、3分野が今後連携して取り組むべき重要な課題やそれらの研究推進上の課題を議論した。

また、第1回統合分科会では、2010年版国際比較調査結果を参考に議論を進めたが、その後、2011年の国際比較調査を行った。そこで、第2回統合分科会においては、2011年版国際比較調査結果を共有した上で、議論を進めた。

### 3-2. 分科会開催概要

開催日時：平成23年5月25日（水） 13:00-18:00

開催場所：科学技術振興機構研究開発戦略センター 3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 開催挨拶（浅島上席フェロー）
- 13:05-13:15 分科会開催趣旨説明、連絡事項、資料確認等（CRDS）
- 13:15-13:30 検討経緯（第1回分科会議論のおさらい）
- 13:30-15:30 【議題1】各分野における2011年度国際比較調査結果の共有
- 15:30-15:50（休憩）
- 15:50-17:50 【議題2】ライフ・イノベーションにつなげる3分野共通重要研究領域案の検討
- 17:50-17:55 今後の予定（JST-CRDS）
- 17:55-18:00 閉会挨拶（浅島上席フェロー）

参加有識者

	氏名	所属先	役職
免疫分野特任フェロー	坂口 志文	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学	教授
がん分野特任フェロー	牛島 俊和	(独) 国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野	分野長
発生・再生分野特任フェロー	須田 年生	慶應義塾大学医学部	教授
免疫分野	樗木 俊聡	東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体防御学分野	教授
	河上 裕	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞情報研究部門 教授	教授
	長澤 丘司	京都大学再生医科学研究所	教授
がん分野	石岡千加史	東北大学加齢医学研究所	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
発生・再生分野	岩間 厚志	千葉大学大学院医学研究院	教授
	桜田 一洋	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
	高橋 淑子	奈良先端科学技術大学院大学	教授

順不同・敬称略  
所属・役職は開催時

### 3-3. 分科会報告

#### 3-3-1. 各分野における2011年版国際比較調査の概要

科学技術・研究開発の国際比較調査とは、JST-CRDSが第三期科学技術基本計画に対応する科学技術分野についての国際動向調査として、有識者からの情報提供をもとにJST-CRDSの責任において編集、発行する報告書として2008年より発行している。2011年版については、センター全体で国際比較調査報告書の大改訂を実施し、ライフサイエンス分野においても調査対象の中綱目の見直しや、生命倫理関連分野の調査規模を拡大した。今回、大改訂を実施した2011年版の免疫分野、がん分野、発生・再生分野における国際比較調査結果の概略について、各分野の総括責任者である特任フェローからご説明いただき、他の有識者からも意見を求めた。

##### (1) 免疫分野の国際比較調査結果の概要

###### ① 免疫分野の国際比較調査で得られた主な知見

- 我が国の自然科学のなかで、世界的に極めて評価の高い分野であるが、個々の分野を見ると研究水準、活動度に差がある。基幹となる分野についての研究水準を維持し、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。
- 特に、ヒトの免疫学は、研究のレベルとして米国、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。
- 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。韓国は臨床研究に投資しているが、一方で基礎研究も着実に伸びてきているようである。
- 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。

###### ② 免疫分野中綱目の国際動向

- 移植免疫においては、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る。
- 感染免疫については、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。

### ③ 坂口特任フェローのコメント等

トップダウンで分野をどう引っ張るか、ということは考えるほど難しい。韓国では分離政権があるため政府主導になれている。軍事的な発想でシェアなどの目標設定ができる。しかし新しいシーズは出ない。韓国は大企業にはお金が出ているが、中小企業が育たない。研究でも同じである。中堅レベルの成果を育てる仕組みがない。

## (2) がん分野の国際比較調査結果の概要

### ① がん分野の国際比較調査で得られた主な知見

- 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。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。
- 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もつなど、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、EC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。
- 中国、韓国は米・欧・日と比較して現時点では大きな隔たりがあると思われるが、科学技術人材の呼び戻し政策や国家戦略による大型研究費支援、バイオテクノロジー企業の増加などの要素から近い将来技術開発、産業技術力が飛躍的に上昇すると考えられ、日本を追い抜く分野が出てくると予想される。
- 我が国は、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、伍してしてきた。一方で、実用化につながった研究が少なく、最近では、欧米の製薬企業の我が国の研究拠点の閉鎖が相次いだ。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。

### ② がん分野中綱目の国際動向

- 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。ゲノム情報の医療応用という点では、従来予測不可能とされていたスティーブン・ジョンソン症候群がある程度予測可能となるなど、薬剤の副作用予測は急速に臨床応用の段階に入りつつある。想像を遥かに超える速さで実用化されつつある現状をふまえ、次幕を見据えた適確な先行投資が重要である。がんエピゲノム解析は始まったばかりであるがゲノム解析との相乗効果を引き出すなど国際競争を見据えた工夫が必要である。
- 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・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。しかし、我が国のコホートは、アジア他国と比べても見劣りがする状況であり、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を行い、適時に正確な情報が国民に提供でき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。治療開発分野にも、ペプチドワクチン、HSV-1 を用いた遺伝子治療など、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。

### ③ 牛島特任フェローのコメント等

戦略立案に関しては、責任を持ったファンディングエージェンシーが必要である。エージェンシーへの期待は、科学研究費補助金など、研究者の提案に対する十分なファンドを確保し、トップダウンとのバランスが適切であることがある。また、トップダウンのファンドに関しては、特定の分野や声が大きき分野に偏らないことで、そのためには目利きが必要である。JST では CRDS のフェローがやるべきだろう。ただ彼等も 1 人では心許ないはずで、このような会合での識者からの提言や情報が重要である。

トップダウンの戦略の立案に関しては研究としての重要性、国際競争力、適時性、実現可能性の 4 つが重要。これらの判断は実に難しいので、有識者には先見性に基づく助言が期待され、フェローには客観的なデータに基づいた根拠資料の提出が求められる。

### (3) 発生・再生分野の国際比較調査結果の概要

#### ① 発生・再生分野の国際比較調査で得られた主な知見

- iPS 細胞を含めた幹細胞研究に、次世代型 Sequencer を用いた網羅的なゲノム、エピゲノム研究が展開されていて、わが国ではこの分野の研究では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、bioinformatics の研究者を養成しつつ、細胞分化を俯瞰的に見る研究が必要とされる。
- 我が国の発生・再生研究の応用に向けた橋渡し研究は、いまだ軌道に乗っているとはいえない。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。
- 出口志向のなかで発生学の基礎研究を軽視して、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。ハーバード大などではゼブラフィッシュを用いた chemical biology による創薬などは、そのまま抗がん剤の開発に繋がる可能性をみせている。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。

## ② 発生・再生分野中綱目の国際動向

- 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 **breakthrough** 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、細胞プログラミングの機構解析や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挙げており、より戦略的な研究の進め方をしている
- 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。アメリカカリフォルニア (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。
- 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。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。

## ③ 須田特任フェローのコメント等

重要研究領域案の抽出については、俯瞰と課題（解決）を分けて考えるべきだ。俯瞰は網羅的で全体をまとめるが、材料は既成概念にとらわれている。つまり今後取り組む必要のある新しい概念はない。またそこからの抽出に関して論理性がない。一方、課題対応から入ると新しい領域が生まれる可能性はあるが、近視眼的で小さなテーマになる。課題と俯瞰、それぞれに問題があるので、それらを整理して考えるべきだろう。

JST-CRDS のフェローと研究者の役割分担も重要である。担当フェローは調査を集中的にやるべき。一方、研究者は専門領域で考察すべき。この分担が必要。研究者からの調査依頼を受けて JST-CRDS フェローが調査をしてもよい。例えば、スタンフォード大学 Bio-X などでは、インフォマティクスとバイオロジー、解析技術が相互に連携しながら研究を推進している。しかし、これらの全容を理解するのは難しい。例えば研究者がバイオロジーの研究動向を、そしてフェローが他の技術動向などを調べるという役割分担があっ

ていい。

### 3-3-2. 国際比較調査結果を受けた総合討論

各分野の国際比較調査結果報告の後、分野を限定せずに我が国のライフサイエンス分野全般を対象として、問題点の提示、解決法などを議論した。その中で、「基礎研究成果の臨床応用に向けた課題」について多くの意見が出された。特に、基礎医学の研究成果が将来的に予防や治療など、人に還元される可能性のある3分野の重要研究領域を探るにあたり、基礎研究の中からバランス良くシーズを切り出す目利きの観点の重要性、基礎と臨床を対立的に捉えるのではなく、その間の本質を研究することの重要性、同時に国際動向を意識しつつ、成果を応用へとつなげるべく制度の見直しや人材の強化を行うことの重要性について意見が出された。主な意見をトピックスに分けて無記名で記載する。

- ① 国際比較の結果を踏まえたわが国のライフサイエンスの課題
  - 国際協調は、強いところと弱いところの相補の関係の基で進む。免疫などはヒトの研究と協調すべきではないか。戦略的に考えればそうなる。
  - 日本が弱いのは大量のサンプルを扱える基盤がない。科研費の基盤の採択率を上げても意味がない。地方大学が使えるような基盤の構築があってはじめて研究費が生きる。
  - 拠点作りは政府だけでなく、企業がやってもいい。例えば韓国のサムスンなどはかなりお金を出している。
  - EUなどは自前でネットワークを構築してお互いの弱いところを補うシステムがある。
  - 20年前は米国のメディカルスクールでもいろんな生物を扱う研究者がいた。そういった歴史があって米国の今がある。日本はこういった歴史に学ぶべき。
  - 韓国などでは日本は尊敬されている。日本のような独創的な成果を出したがっている。でも米国を模倣せざるをえないのが現状。ただ、日本は韓国の努力は学ぶべき。
- ② 基礎研究成果の臨床応用に向けた課題
  - 良い成果が出たら欠点を挙げて他の研究もやるべき。研究はバランスが大事だということ。推進派と批判派をバランスよく配置し研究を推進すべき。
  - 面白いシーズを発掘する人がいないのが問題だと考えている。今あるものからキーワードを出すのはサイエンスではない。現場の成果から面白いものを発掘するのが重要である。
  - ライフは生命とも人生とも訳せる。生命の本質は人生にもつながる。臨床から研究を進めていくものと生命から進めていくものと2つある。これまでは生命が強かった。例えば韓国などは臨床から進める。日本は基礎の特徴を踏まえて臨床に行くべき。一方、がんは臨床が強い。



- 臨床の立場から言わせて貰うと、出口の分野への食い込み方が弱い。基礎の強いところだけを出せばそれでハッピーか。問題はある。出口に繋がらない。それはどうするか。やはりお金を稼ぐ観点も重要だろう。
- 従来の臨床統計学からのアプローチでは病気の克服はできない。独自のアプローチが必要。データマイニングなど。
- 日本には研究開発のゴールドスタンダードがない。日本で新しい切り口が出るか。インフォマティクスについては、海外ではすでに検討済み。研究も行われている。むしろ欧米は新たな舵を切っている。このままだと日本の臨床は彼等の軍門に下ったままになる。
- 臨床は出口だけではない。臨床試験の結果が新たな科学の種になることも多い。例えば副作用などから生命の仕組みが分かる場合がある。欧米は基礎研究の訓練を受けた研究者が臨床に来る。そしてその人達が活躍している。日本ではそういう人がほとんどいない。
- 日本の弱い点は基礎と臨床を対立的に捉えていること。これだと相互のフィードバックがない。これがないと実は両方進まない。だからそこを近づける仕組みを考える必要がある。上が変わらないと下も変わらない。
- 基礎と臨床のギャップができる理由は、臨床は患者さんのデータ収集に時間がかかる。それから研究の仕組み、基盤の問題もある。2、3倍資金が行ったからといって臨床が変わるわけではない。
- 日本は患者を診ることについては負けてはいない。外科も欧米より優れている。医療システムについても日本は悪くない。悪いのは、臨床医学研究に遅れをとっていること。ではどこにつけるか。臨床医ではなく、それをサポートする人たちにお金をつけるべき。
- 繋ぐ人（パイプライン）がないままにお金を出しても成果は出ない。
- 論文のエビデンスをベースに JST-CRDS が提案するものよい。一方、臨床の基盤も重要。がんセンターは2億円かけてバンクを作った。けちなことを考えると臨床はできない。でも全国の大学ではできないので、例えば、拠点の形成などは方策としてよい。また問題は特定の人に金が行っていること。
- 臨床の観点で行くと、がんと免疫と他の疾患は違う。1つの臨床試験だけでブルーレイ1枚分ぐらいの量がある。それぐらいやらないと成果は出ない。
- 国全体で研究者がシェアできる仕組みが必要。シークエンサーもうまく活用すべき。

拠点によって全体が潤う仕組みをつくるべき。また、フィジシャンサイエンティストの要請も急務。早く育成する必要がある。医学部を出て基礎をやる方をもっと作るべき。

- 免疫は強い。国際貢献もある。でも全部ではない。言いたいことは、分野によっては1つもトップがない分野がある。強いところに資金を出すべき。弱いところにもそれなりに出して底上げを図るべき。個々の研究者は将来展望を描きながら基礎をやる。基礎から応用まで考えると両方うまく行かない。こういう時期こそ基礎に投資すべき。
- 基礎と臨床と間の本質をサイエンスにするべき。従来のトランスレーショナルではない切り口が必要。
- 基礎研究がないとイノベーションがないのも事実。例えば、10年間患者を追って幹細胞を見ると新たな予測もできる。しかし、1ヶ月で小さくなったということだけでは、サイエンスにならない。CTで小さくなったものだけを見て評価しては科学という意味ではよくない。
- 臨床医学に厚生労働省が潤沢にお金を出しているわけではない。自分の所属学会の学会員はお金がなくて困っている。一方、特定のグループに資金が流れているのも事実。臨床はプロジェクトとしてやるのは当然。相応の資金が必要だから。だから国家的にやるべき。
- プラクティカルな問題は、例えば消化器内科で高いレベルの研究しているのは、日本でも1つか2つしかないということ。一方、米国はそれぞれの大学でそれなりの研究が行われている。日本もある程度臨床に投資すべき。
- 研究支援者には長期投資が必要。基礎研究、臨床のみならず、それらを繋ぐ人をプロと認める必要がある。

### 3-3-3. 3分野共通の重要研究領域の抽出

第1回統合分科会の議論、2011年版国際比較結果報告、国際比較からの議論を踏まえ、3分野が統合的に対応すべき重要研究領域案について、出席者の先生方からご提案を頂いた。ここでの議論の前提として、第1回統合分科会で抽出された重要研究領域案「細胞外環境と（癌）細胞の変幻性」以外の提案を扱うものとした。また、「細胞外環境と（癌）細胞の変幻性」の重要性についても再度確認された。

第2回統合分科会での議論においては、我が国の幹細胞研究成果の強みや、システムバイオロジー等の技術を活かし、細胞老化から個体老化への過程の解明を目指した研究や、ステムセルバイオロジーを発展させヒト免疫の個体差の解明などに貢献する研究、また免疫の個体差に限らず、薬物の副作用の個体差も含め、より広い視野から個体差について科学的に解明して行く研究の重要性について述べられた。また、疾患を解明し、制御する上で、個体差ともう1つ、個人を取り巻く環境との影響を考慮した科学の重要性についても示唆された。

以下に提案名、概要と有識者からの主な意見を無記名で記載する。

(1) 提案名「Stem Cell Aging」

【提案概要】

発生生物学ならびに再生科学の基礎研究では、個体における初期発生、組織発生、器官形成の過程を主な研究対象としてきた。そのため、個体が誕生した後の成長や老化の過程については組織学や生理学が主に扱う分野として扱われてきた傾向があり、時間軸の観点からの幹細胞研究については本格的な取り組みが遅れていた。しかし、幹細胞は個体の成長過程において内外から様々なストレスを受け、ストレスへの適応や防御のための様々な生体反応を繰り返し、結果として、変化、老化していくことから、幹細胞が個体の成長、老化の過程においてどのような生物学的役割を果たすのかという点に発生・再生の観点から取り組むことは今後重要になると考えられる。この背景を踏まえ「Stem Cell Aging」研究として、組織維持機構における幹細胞の機能的役割を、細胞周期・DNA 損傷と修復反応、がん化などの観点から見直すための研究手法の開発を提案する。シングルセルバイオロジーやシステムバイオロジー等との融合的な展開も期待し、複合領域的で、高齢社会における疾患予防や健康維持に関する課題解決型研究としての推進を想定する。

想定される研究課題としては以下の具体例が挙げられる。

- 加齢に伴う個体差の拡大過程における幹細胞の役割
- 加齢に伴う組織異形成とがん発生における幹細胞の役割
- 免疫学的監視機構の低下における幹細胞の役割
- 幹細胞の DNA 損傷反応と修復
- がん化と細胞老化

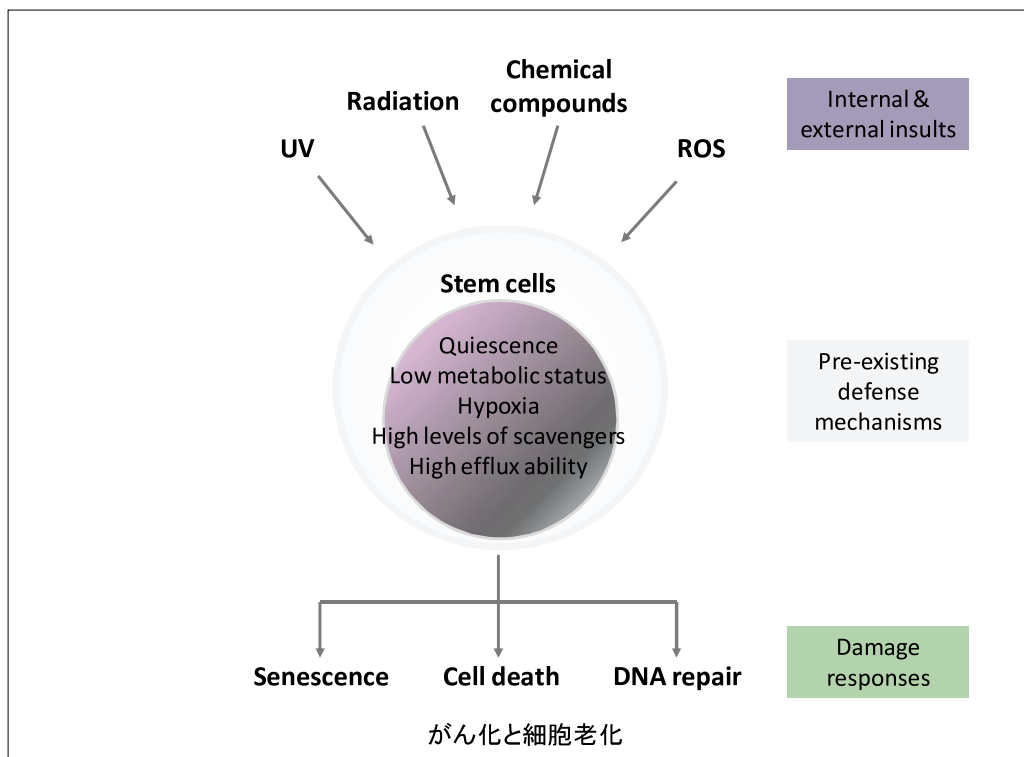


図 3-3-3-1 がん化と細胞老化の関係図（出典：須田特任フェロー発表資料）

## 【有識者からの意見】

- 良い課題設定と思う。いくつか重要な問題をこの中に入れることができる。たとえば、15歳と95歳では表現型が変わっているが、その変容プロセスを見ていく研究は面白いだろう。たとえば乳幼児期にネフロンが少ないと成長後に高血圧になりやすいなど、発生期からエイジングに関係する（生物学的な）問題のきざしはみられている。変異や活性酸素などの障害だけでなく、環境からのエピジェネティクス変化等も見ていったほうがよい。こうした問題意識から「ステムセルエイジング」について、遺伝子の表現型の変化を統合的にみることで調べることは重要。老化研究を考えていくには、幹細胞は重要であり、「ずっと同じでなく変化していく」という切り口はキーワードになりうる。
- 細胞老化と個体老化は、これまで一緒に語られることはなかった。それらを一緒に見ていくという切り口は興味深い。エイジングという切り口にすることで、可塑性という観点からの研究分野も参入しやすくなると思われる。
- 実現可能性という視点では、幹細胞レベルのDNAダメージを調べることで白血病を予測する、等の成果が得られるだろう。たとえば放射線のダメージとがん化的所見においては、マウスでもあまり体系的なデータが出ていないのが実状である。
- 個体レベルではうまくわからないことでも、細胞レベルであれば定量的に調べることが可能になることもあるだろう。
- 同じ遺伝的背景（純系マウス）でも、マウスの寿命は異なる。人は100歳までよく生きているが、110歳は少ない。おそらく、その間におけるDNAの損傷過程に何か要因となる生命現象があるのかもしれない。
- 高い放射線量はそれ自体が問題になるが、幹細胞は長期にわたって体内にとどまり、放射線によって受けた障害も長期間蓄積することになると予測される。エイジングの問題は、一時に劇的に生じる生体の変化というよりも、徐々に変化していく生体現象を見ていくため、長期的な視点からの追跡戦略が必要である。

## (2) 提案名「疾病の性質と個体差の科学」

## 【提案概要】

個別化医療の実現に向け、がんの個性と、担がん個体の特性とを診断、両方の情報を統合して、治療方法を決定する時代が近づいている。がんの個性は、そのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームの解析により、詳細に解析できるが、それらの情報を統合して、臨床的に有意義な情報を抽出することは未だほとんど実現出来ていない。臨床実用化に向け、生検材料にはがん細胞以外の細胞も含まれるという問題も解決が必要である。一方、薬物代謝酵素等の遺伝子型により適応の適否や投与量を決定するファーマコゲノミクスは、限られた遺伝子型ではあるものの実現可能な時代が到来している。

近い将来には、治療方法の決定にあたり、これら複雑系の情報を統合的に解析し、個別

の患者毎に、各種治療に反応するか、反応する場合どれくらいの用量が必要か、副作用の程度などの臨床的アウトプットを予測できるようにする必要がある。臨床医は、この新しい投薬アルゴリズムに基づき、個別の患者にとって最適な治療を選択することが社会一般から期待されている。

その実現のためには、疾患の個別特性に関与しうる個別の要素（がんのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームなど）と患者個体の特性（ファーマコゲノミクス、病態生理など）の中から、治療方針選択に有用な要素を抽出し、インフォマティクスによりそれらの情報を統合した新しい「統合化システム」を確立しなければならない。

この提案は、第1回統合分科会におけるがん分野における研究提案を3分野にも応用できる提案として、再度第2回統合分科会における重要研究領域案として出されたものである。想定される研究課題としては以下の具体例が挙げられる。

- 単なる網羅的解析ではなく、個別化医療に貢献する可能性が高い要素（がんのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム、患者の遺伝子型）を明らかにする。
- 多数の要素情報に基づき、予測アウトプットを計算させる解析技術の開発。要素となる情報が改良されるに伴い、柔軟に改良できるものである必要がある。
- 得られた予測アウトプット妥当性を後ろ向き臨床研究で確認した後、前向き臨床研究で実証する。

#### 【有識者からの意見】

- 3分野それぞれで重要になる。たとえば医薬品の投与という観点からも、個体差の科学という考え方は重要である。SNPs、環境情報だけでなく、より広い視野から個体差について科学的に考えて行きたい。具体的にどうするかはまだ検討段階である。
- エピジェネティックな履歴等、幹細胞や神経細胞には記録が残っていくので、研究対象として重要であろう。
- 遺伝子の多様性と環境ストレスによるエピジェネティクス等が個体差を調べる上で挙げられる。ただし、環境ストレスによるエピジェネティクスは測定が困難であり、タンパク等のバイオマーカーを発見して計測するしかない。うまく定量化する手法を確立していくことが重要だろう。
- 個体差となると、ヒト免疫学と大きく関係するのではないか。
- 個体差の研究は比較を行わなければならないが、ヒトでは比較対象を設定するのが困難かとも思われる。
- 一言にがんと言っても、様々な種類がある。がんは死ぬか生きるかの問題である。従って、「がんの種類の違い」と「個体差」のどちらが、（致死という観点からの）優先順位が高いのか、という点も考慮する必要があるだろう。

- 抗がん剤の開発の際に、具体的には、「腫瘍の個体差」と「副作用の個体差」の2つが重要になってくる。また、個体においてがんを制圧することが本当に可能かについても考慮する必要がある。がん以外にも多くの疾患が有り、がんだけを制御すれば健康長寿社会を実現できるわけではない。例えば、80歳以上の肥満は逆に長寿につながり、80歳以上のやせ過ぎはがんのリスクが高まる（がんの種類によって長寿や発がんへの影響には差異がある）。基礎研究を推進し、原理原則的なところを解明していくことは重要であるが、こういった加齢に伴う臨床所見の個体差の拡大という点も注意していく必要があるだろう。（外的ストレスの生体に与える影響に関して）高放射線量以外は、これまでは検証が難しかったが、チェルノブイリ原発事故における被爆者のフォローアップによって少し研究が進展した。今の福島の放射線の影響を調べるならば、長期的な疫学研究を実施することになるだろう。
- がん研究において重視すべき臨床的要素については、製薬会社がよく見ている。同じ部位のがん（肺がん等）でも、形成プロセスが異なっており、多様性がある。そういった点から個体差をみるのは大切である。
- 個体差と細胞差の掛け算が多様性につながると考えられる。
- 既に推進されているオーダーメイド医療実現化プロジェクトと同じコンセプトになってしまうのではないか。
- 実際にプロジェクトを立ち上げる際には、プライオリティ付けが重要になる。良いテーマでも、測定技術等が未成熟で、手をつけられないこともあるだろう。個体差は良いテーマだが、実際に研究を進めるためのモデルがどの程度あるのかわからない。

### (3) 提案名「生態学的概念を取り入れた新たな発生生物学（Ecological Developmental Biology）」

#### 【提案概要】

Ecological developmental Biology（エコデボ）は、個体あるいはその集団と環境・生態との関係を解析する領域である。生物の発生/発達過程は遺伝子による固定したプロセスではなく環境に対する可塑性を十分に含みうる。温度変化によって雌雄を決するカメ、集団の密度によって形態を変えるバッタなど多くの生物は外的環境に対応する形で変化する。また、捕食者、共生者の存在も大きな外的環境要素であり、これらが生物の多様性を生み出していると考えることができ、系統発生学とも近接する。環境適応は遺伝子配列の変化によるものではなくDNAメチル化やヒストンの修飾などエピジェネティクスによるものであることが明らかとなり、エコデボ研究から見出される新しい現象を大きく進展しているエピジェネティクス研究に取り込み、新しい生物学を創成することは喫緊の課題である。第二次世界大戦で飢えにさらされた母親からの子どもたちはインスリン抵抗性と肥満を呈する頻度が高い。このような内分泌疾患やがん、先天異常などの疾患を外的環境との関係でとらえなおすことは、疾患制御の上でもきわめて重要である。さらには個人の疾病史を、置かれた環境と時間の中で観察することは新たな臨床科学の方向でもありうる。

さらには個体とニッチの関係の新しいモデル（現象）を見つけだし、それらを編集しなおすことが重要であり、広い生物学的視野から、遺伝子発現調節の意味が問われることになると考える。

#### 【有識者からの意見】

- 生物と個体差という観点からの研究はあまり行われていない。遺伝子も環境も関係してくると思われるため、どういった時期に発生学的な個体差が起こってしまうかを調べることは面白いだろう。
- 幹細胞生物学（Stem Cell Biology）を広義にとらえ、発生過程における生育環境に由来する生物の生命機能の変容や個体差の拡大に着目する **Ecological Developmental Biology** の概念を重要視する。生物の多様性も、各個体の外部環境「ニッチ」に対する適応として捉えることができる。
- **Ecological Developmental Biology** という視点によって、細胞を対象とした新たな研究展開が見込める分野としては、可塑性の見られるマイクログリアの血管の発生における機能などが挙げられる。

#### (4) 提案名「遺伝と環境の関係性に着目した免疫性疾患の理解と制御」

##### 【提案概要】

感染症の減少と自己免疫疾病、アレルギーの増加には相関がある。ほとんどの感染症は乳幼児期に起こるが、その時期に感染症に罹るかどうかが、その後の自己免疫疾病、アレルギーの増加に関係してくる。以前は乳幼児が必ず罹っていた感染症が減り、社会が衛生的になってしまったため、自己免疫疾病やアレルギーが増加傾向にある。これは例えば、1型糖尿病の診断はある程度昔から簡単にできるようになっているが、確実に増えている。診断技術の向上が原因ではない。放射線で自己免疫疾患を引き起こさせる実験を行ったことがある。チェルノブイリの事故後、自己免疫病が増えたとロシアの研究室から連絡があった。また、シアトルの放射性物質の廃棄場に住む子供に自己免疫疾患が多いとの報告もある。このように、環境条件によって自己免疫疾患が引き起こされる事例は相当数報告されている。

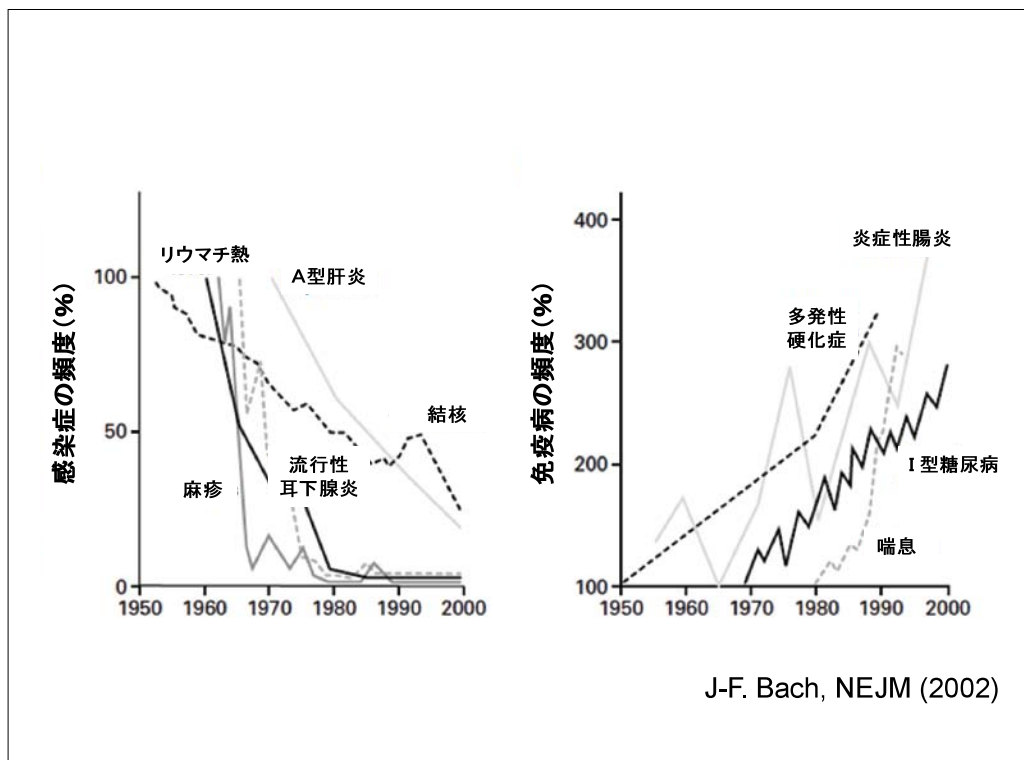


図 3-3-3-2 感染症の減少と自己免疫病、アレルギーの増加 (出典:坂口特任フェロー発表資料)

【有識者からの意見】

- ウイルス性疾患に感染することで免疫系が変わる可能性はある。また、欧州は土壌中の抗生物質の量がとても多い。こういったファクターも、そこに住む人々の免疫環境に影響を与えていると考えられる。免疫疾患の傾向が変わってくる原因としては、個体差だけでなく、こういった様々な要因を見る必要があるだろう。
- 臨床遺伝学が日本は特に弱い。
- 一時期、日本の医学部に遺伝学講座（人類遺伝学）を作ろうという動きがあった。しかし、ヒトゲノムが終わってから、分子遺伝学へ細分化が進んでいった印象が有る。
- 臨床試験を実施する時は、副作用の危険性を十分に説明することで、臨床試験に参加しないという選択肢も意識させる必要がある。説明の際、「大丈夫」と言ってしまうと、コンプライアンス違反になる。
- 放射線による影響がどの程度あるかは分からないが、リスクが存在することは確かだろう。ただ、経済的な貧困というリスク等、総合的に考えたうえで、政治的に「大丈夫」ということはあるだろう。
- 一卵性双生児の乳がん発症率の相関は高くない。環境要因によってきまるところが多い。前立腺がんでも、遺伝子より環境要因の影響が大きい。医療のサイエンスという



観点からは、ストレスやプラセボ等もテーマになる。統合医療は医師会の大反対があった。例えば、がんになる前の早い段階で何とかしようという考え方が重要ではないか。

- 基本的に、疾患は治るものではなくて、制御すべきものとして扱うべきである。例えば糖尿病が治るかどうかが、がんが治るかどうかは同じ議論。どちらも治らない。制御、コントロールすべき疾患である。もちろん、予防できるのがベストである。禁煙は簡単な予防法である。
- 例えば感染症に対する抗生物質のように、根絶するという発想は実現が難しい。
- 胃がんや子宮頸がんは原因がかなり解明されている。子宮頸がんはワクチンで、今後おそらく大きく減るだろう。ライフサイエンスの基礎研究がどんどん進んでいく過程で、徐々ではあるが、完治したり制御したりできる疾患は増えていくだろう。長期的な視点でサイエンスを進めるべし。基礎研究を継続的に進めることは大切である。
- 感染症も同じ観点であり、病原体とうまく共存することがポイントになる。無理やり排除しようとする悪影響があったりもする。共存というコントロール法の確立が重要である。
- あまり“共存”というキーワードを前面にだすと、基礎的なサイエンスはやらなくてよいという印象を与えかねないので、制御、制圧といった表現がよいかもしれない。実際は共存することになることが多いが。

## 第4章 まとめ

これまで多くの研究者が生体内の分子、細胞機能を研究してきたが、未だ多くの疾患について発症機構も定かたされていない。また、これまでのJST-CRDSにおける俯瞰活動では各分野における重要研究領域案を抽出してきたが、複雑な生体機能を理解し、分野間をまたがる多くの疾患の特性を理解する議論は不十分であったと考えた。そこで本報告では、俯瞰の段階から、基礎医学研究の中核を担う免疫、がん、発生・再生分野のそれぞれの専門家が一堂に会し、重要研究領域の抽出を行った。その結果、互いの知見と技術を共有し、これまでの視点にない重要な研究領域の抽出ができたものとする。

第1回統合分科会においては、俯瞰結果について3分野の有識者が共有したうえで、各分野の重要研究領域の抽出についても他分野の有識者の考え方も尊重して検討を行うことを主な目的とした。その結果、以下の6つの重要研究領域案が抽出された。

- ・「ヒト免疫学の推進」(免疫分野)
- ・「疾患の性質と個体の特性とを踏まえたがんの複合的な個体差研究」(がん分野)
- ・「組織モデリングと器官ネットワーク形成」(発生・再生分野)
- ・「細胞の安定増殖」(発生・再生分野)
- ・「幹細胞の統合的理解とその制御」(発生・再生分野)
- ・「細胞外環境と(癌)細胞の変幻性」(免疫分野、がん分野、発生・再生分野)

上記の重要研究領域案は、「2010年ライフサイエンス分野俯瞰ワークショップ(平成22年10月20日)」でも特任フェローから報告を行った(「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)」、21～36頁参照)。また、ライフサイエンス俯瞰ワークショップで整理された俯瞰マップ上で、各分野の重要研究領域案は下図のように整理されている(図4-1)。この図は、各分野から報告された41の重要研究領域案の略称を模式的に示したものである。「発生・再生」、「ゲノム・融合」、「脳神経」、「がん」、「免疫」分野の重要研究領域案を紫色に、「健康」分野の重要研究領域案を橙色に、「グリーン」分野の重要研究領域案を緑色に配色した。そのうち、既存の提案報告書に集約可能なものについては、濃色白抜き文字で示した。その上で、JST-CRDSでは、専門分野の枠を超えた学際的、融合的な研究開発領域の検討を行いやすくするために、専門分野のカテゴリーとは別に、「基礎・基盤」「医療・健康」そして「環境」の3カテゴリーを設定し、内容的に関連した重要研究領域案が近接するように配置した。



図 4-1 2010 年度ライフサイエンス分野全体の重要研究領域の分類

「ヒト免疫学の推進」は、基礎免疫学で見出された多くの事実をヒトの免疫システムの理解と疾病・病態の理解、制御に結びつけることを目的に抽出した。これは、マウスとヒトの免疫システムは、相違点も多いため、ヒト疾患の解明や治療のためには、最終的にはヒトの免疫やがん細胞を解析する必要があるが生じるが、海外との比較においてヒト免疫学の研究の遅れが問題意識となっている。

「疾患の性質と個体の特性とを踏まえたがんの複合的な個体差研究」は、がんの個性に関与しうる個別の要素（がんのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームなど）と患者個体の特性（ファーマコゲノミクス、病態生理など）の中から、治療方針選択に有用な要素を抽出し、インフォマティクスによりそれらの情報を統合した新しい「統合化システム」を確立し、個別化医療の臨床実用化を目指したものである。これは、がんの個性が、そのゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームの解析により、詳細に解析できるが、それらの情報を統合して、臨床的に有意義な情報を抽出することは未だ殆ど実現出来ていない、という問題意識に基づいている。

「組織モデリングと器官ネットワーク形成」は、組織・器官ネットワーク（全身性の細胞挙動）の形成や維持を研究し、幹細胞研究に老化・がん化を取り込む形で今後の発展を期待できるというものである。

「細胞の安定増殖」は、エピゲノムリプログラミング、インプリンティングの機構など、幹細胞の増殖維持機構は、幹細胞の研究で通底する重要なテーマだとし、「幹細胞の統合的理解とその制御」、は、組織幹細胞研究は、細胞・組織ごとに研究するのではなく個体全体で包括的に捉えることが重要だと考えて抽出した。これらは、優れた国内の幹細胞研究成果をより充実させるためには、細胞集団以上の高次システムに関する基礎研究の一層の充実が重要であるという、問題意識に基づいて抽出されている。

一方で、3分野共通領域と以下の5領域は、俯瞰図の多領域にまたがるものであり、図4-2のような位置付けができる。

- ・「Stem Cell Aging」
- ・「疾病の性質と個体差の科学」
- ・「生態学的概念を取り入れた新たな発生生物学 (Ecological Developmental Biology)」
- ・「遺伝と環境の関係性に着目した免疫性疾患の理解と制御」
- ・「細胞外環境と(癌)細胞の変幻性」(第1回統合分科会より)

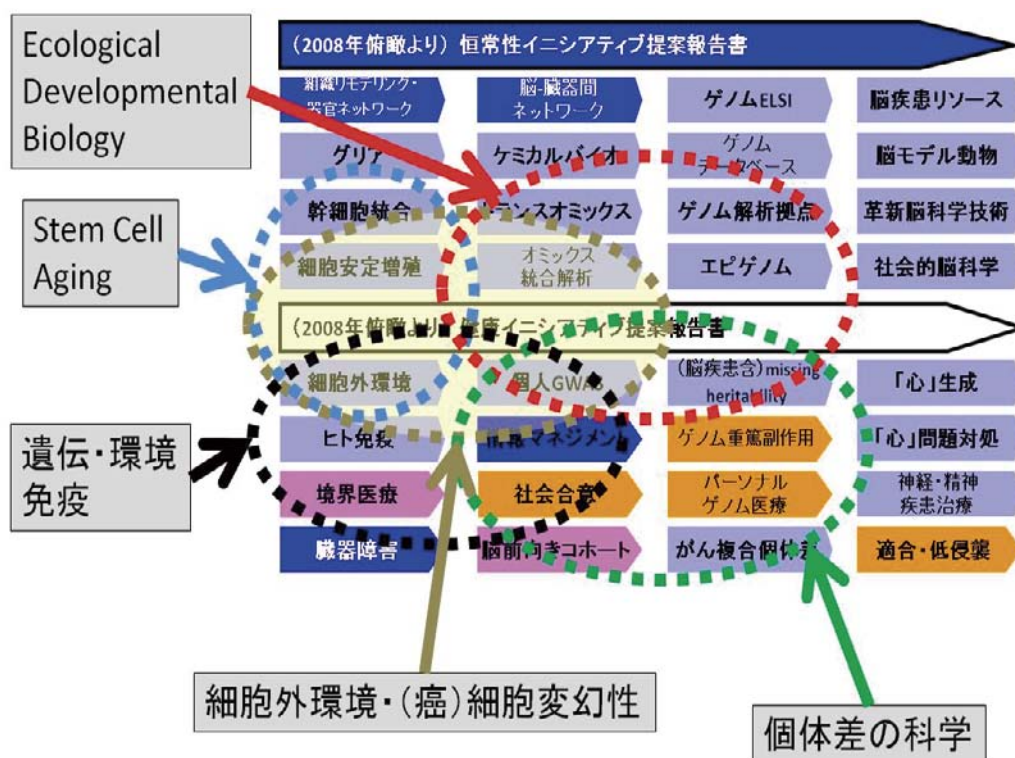


図 4-2 第2回統合分科会重要研究領域のライフサイエンス分野全体における位置付け

「Stem Cell Aging」は、細胞老化と個体老化の関係を科学的に解明する研究領域である。ヒトは高齢になるにつれ体力が衰え、恒常性の維持が難しくなり、その結果、感染症等の免疫疾患、心疾患、生活習慣病、がんなどに罹りやすくなる。前述したものを「下り坂の恒常性の破綻」と例えれば、若年期に罹る「上り坂の恒常性の破綻」もある。幹細胞の老化は、ヒトの一生を通じて起こるものであり、「Stem Cell Aging」の研究は、多くの疾患の理解を深めるために今後重要な知見を与えるであろう。「生態学的概念を取り入れた新たな発生生物学 (Ecological Developmental Biology)」は、発生生物学の基礎的知見を個体の環境適応の解明に発展させる新しい研究領域である。この研究領域からは、ヒトの発生過程と疾患の個別特性との関係性の謎に科学的な示唆を与えると考えられる。また同時に、この研究成果は、疫学研究的知見に科学的根拠を与えるものとも思われる。よって、これら2案はまず生体機能を解明するにあたり、基礎的研究を特に推進していく提案である。一方で、「疾病の性質と個体差の科学」は、免疫の個体差も含め、抗がん剤の開発の際に問題となってくる「腫瘍の個体差」「副作用の個体差」を科学的に解明するもので、

「**遺伝と環境の関係性に着目した免疫性疾患の理解と制御**」は、免疫性疾患にいたる、個人を取り巻く環境と、個人の遺伝子との影響の生体機構を解明し、感染症予防、自己免疫疾患の制御などに貢献することを目指す。これらはこれまでの基礎的知見の蓄積によりわかかってきた生体機能の理解を予防及び疾患制御を目指す提案である。「**細胞外環境と（癌）細胞の変幻性**」は、遺伝子や環境等の健康リスク因子の影響により、組織における細胞間の相互作用から生体組織が複雑に変化をする組織的なメカニズムを解明し、あらゆる特性の疾患制御を行うことをテーマとして掲げた重要研究領域案である。これは、人体を理解し、予防、疾患制御を推進していくためには、疾患や領域を超えて、検討する課題を抽出する必要がある、という問題意識に基づいて抽出されている。

## おわりに

—免疫、がん、発生・再生分野における検討を踏まえた今後の展望—

免疫、がん、発生・再生分野では各分野で常に新しい基礎研究の知見が生まれ、その成果を社会に還元すべく、日々研究開発が行われている。そのため3分野における国際研究動向は毎年大きく展開する。JST-CRDSでは今回の俯瞰にあたり、多数の有識者の協力を得て各分野の俯瞰マップを作成し、今後重要と思われる研究提案の傾向を把握した上で、各提案の社会への波及効果、国益としての重要性（国際競争力）、投資の適時性、研究の実現可能性などを調査した。また、新成長戦略や第4期科学技術基本計画の実施を見据え、社会ニーズ、社会実装をより意識し、疾患の予防、治療の両面から現場のニーズに適合した重要研究領域の抽出を目指し、医療現場で診断・治療にあたる臨床医や、創薬開発に携わる研究者の協力も得た。

その結果、免疫個体差や抗がん剤の副作用等、これまでの研究で得られた研究成果を活かし、ヒトへの応用を見据えた重要研究領域案が多く提案された。本統合分科会における有識者の議論からも、多くの研究者が、細胞の個々の機能要素よりは、生きた細胞や組織を1つの生物系として、その総体を理解したいと考えていることが明らかとなった。また同時に、その理解のために複雑系の中の分離できる個々の諸要素に関する膨大な量の情報を、生体情報科学（dry bioinformatics）の活用によって、その挙動を予測できるような複雑に相互作用するような系（systems）として統合されることが望まれていることも明らかになった。これはつまり、複雑系の中の分離できる個々の要素に焦点を絞る還元主義的な生物学の時代が終わりつつあるということの意味している。また、生体情報科学の活用が、細胞の多様性の理解を深め、創薬の多くの段階を含め、今日の実験生物学の多くの作業を不要にし、将来的にヒト個体差を科学的に解明する日も訪れると思われる。一方で分科会では、実験生物学（wet biology）に通じた情報科学の研究者の人材不足、互いの連携等が研究推進上の課題として存在することも明らかにされた。他にも疾患の特性を理解するにあたり、疾患研究における細胞株を用いた研究の有用性も指摘された。それは細胞株が、生きた細胞とは劇的に異なった試験管内の条件下で最適な増殖をするものとして選択されてきたものであり、実際の患者生体内の細胞の特性とは大きく異なるためである。そこにも臨床サンプルの利用についての規制を考慮する必要がある。いずれの課題も、今回その明確な解決方策を得るには至らなかったが、今後もJST-CRDSでは、解決方策に向けた検討を続けて行く。

JST-CRDSでは、引き続き国際研究動向も含めた3分野における俯瞰調査と重要研究領域の抽出を行っていくと共に、抽出した重要研究領域の推進方策についても、更に有識者の議論を深めて具体化していくことで、最終的に社会ニーズや実現可能性、投資効果を踏まえた研究提言を作成する予定である。

## 付録

### 免疫、がん、発生・再生分野の俯瞰委員から提案された研究領域案

#### I. 免疫分野に関する個別の研究領域提案

##### 整理番号 1

##### 1. 研究領域案名称

免疫分野（移植免疫）細胞・臓器移植における免疫寛容の導入法の開発

##### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

臓器移植は臓器機能不全に陥った患者を救命するための有効な手段であり、その外科的手技は確立された。しかし、拒絶を抑制するために使用される免疫抑制剤の弊害（感染症と薬剤の副作用）が問題となる。たとえば、成人の肝移植を受ける患者の最も頻度の高い適応はC型肝硬変であるが、移植肝へのC型ウイルスの再感染は必発で、免疫抑制剤使用下にウイルスは激しく増殖し、移植肝は短期間に肝硬変に陥る。以上の理由から、正常な生体防御能を保ちつつ移植抗原に対する免疫応答のみを抑制しうるプロトコルの確立が重要であり、移植抗原に対する特異的な免疫寛容が誘導されれば、移植患者の予後は飛躍的に改善すると期待される。

制御性T細胞（Tregs）は、免疫を制御し自己免疫疾患の発症を抑制している。臓器移植後に免疫寛容が自然に成立する患者が、頻度は少ないものの存在するが、この場合において、Tregsが免疫寛容の維持に重要な働きをしていることが本邦からも報告されている。その機序の一つとして、ドナー臓器の血管内皮細胞にT細胞抑制因子が発現され、Tregsへの分化を来すことが確認されている。そこで、レシピエントの末梢血T細胞を分離して、ドナー抗原提示細胞（あるいはT細胞抑制性内皮細胞）とともに培養して誘導型Tregsを誘導・増殖させ、再度レシピエントの体内に戻す細胞養子免疫療法により、ドナー抗原特異的な免疫寛容を移植レシピエントに誘導する試みは、動物実験レベルでは成功例が報告されている。今後、臨床応用可能なTregsの誘導・増殖法の確立が待たれる。

しかし、現在提案されている免疫寛容誘導法にも一時的な免疫抑制は避けられない。使用される免疫抑制剤は、T細胞やB細胞の機能を抑制し獲得免疫応答を抑制するものの、自然免疫応答を司るnatural killer細胞、natural killer T細胞や $\gamma\delta$ T細胞には影響が少ない。そこで自然免疫細胞を修飾する技術を開発し、細胞養子免疫療法を行うことで、拒絶応答を抑制しつつ、感染症の原因となる細菌やウイルスに対する生体防御機構を促進できれば、究極の免疫制御法となりうる。ヒトリンパ球キメラマウスやヒト臓器細胞キメラマウス等のヒト細胞の機能評価が可能な疾患動物モデルを用いることで、臨床応用の可能性が検証できる。

##### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

国内では、広島大学、京都大学、東京女子医科大学、北海道大学、鹿児島大学などにおいて、細胞レベルおよび小動物やヒト化マウスにおける細胞・臓器移植後の免疫寛容

の導入法の開発はすでに推進されている。今後、小動物研究と平行して大動物実験を展開し、第1相臨床試験に至るまで5年程度を要するものと推測される。研究資金の現状は、文部科学省科学研究費を主とする公的資金によるもので、上述した各施設それぞれにおいて年間1000-2000万円程度である。ヒト化マウスを用いた研究の拡大とミニブタを用いた大動物および研究第1相臨床試験には、各施設少なくとも年間3000万円程度の追加資金が必要と考えられる。国家プロジェクトとして1億5千万円/年程度(1施設あたり3000万円/年×5施設)×5年間の支援が望まれる。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ヒト免疫細胞キメラマウス、ヒト肝細胞キメラマウスは約5万～50万円/匹とたいへんに高額である。またミニブタによる大動物実験にも、手術に関わる費用、術後管理費用、薬剤費及び飼育費を含め50万～100万円/匹を要する。さらに、免疫寛容の研究には長期観察を要するため、研究補助員の雇用が研究を推進には不可欠である。このような前臨床的研究にかかる資金の問題が、臨床応用への推進を妨げるボトルネックとなっている。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

京都大学の坂口教授によりその存在と機能が解明されたTregsは、その役割と疾患の治療における意義がおおいに注目されている。Tregsは、生体内では自己免疫疾患を抑制するために存在することが判明したが、臓器移植の免疫寛容、骨髄移植後のGVHDの予防、アレルギーの予防、不妊症の予防にも重要な働きを担うことも確認されている。Tregsを用いた細胞養子免疫により拒絶を抑制した報告は、国内からの研究成果を含み、国外からもいくつかあるが、いずれも小動物実験の領域であり、臨床の探索的研究に移行するための判断材料とするには不十分である。その点、本邦で独自に開発された免疫担当細胞をヒト由来に置換したヒトリンパ球キメラマウスや、肝細胞をヒト由来に置換したヒト肝細胞キメラマウスは、ヒト由来の細胞を制御する可能性を探索する上で極めて有用である。また、養子免疫細胞療法には限られた生体細胞から、免疫担当細胞を安全かつ効率よくの培養する技術と施設が必要であるが、上述した施設にはそれぞれ細胞プロセッシングセンターが稼働している。

### 整理番号 2

#### 1. 研究領域案名称

免疫分野（移植免疫）：キメリズム構築による移植寛容の確立

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

免疫抑制剤の開発により移植医療は飛躍的な発展を遂げ、臓器不全に対する究極の治療法として確立されるに至っている。しかしながら、移植を受けた患者は半永久的に免疫抑制剤を投与し続ける必要があり、長期の免疫抑制剤投与による副作用、そして



QOLの低下、さらには、医療費を圧迫する原因にもつながっている為、新たな拒絶反応抑制方法の確立が切望されている。本研究は、ドナー造血幹細胞移植後のキメラ構築による特異的臓器移植免疫寛容の誘導方法の確立を目的とする。

近年米国において、移植前の生体腎移植患者に放射線照射の後、ドナー骨髄細胞を前投与した後に腎組織を移植する事により、免疫抑制剤の投与を中断しても移植腎が拒絶されないとの報告がなされた。一方、ドナーの骨髄細胞を投与する際に行う放射線照射は、臓器不全を抱える移植患者にとって負担が重く、特に小児への放射線の照射は望ましくない。従って、放射線照射に代わるキメリズム作製が望まれている。本研究では制御性T細胞、制御性DC、抗体、ブスルファン等薬剤により安全かつ効果的にキメリズム構築を試みる。制御性DCの作製においては、iPS細胞を用い、体外で大量作製する技術を確認し、将来的にはiPS細胞への遺伝子導入、或はDCへ分化誘導過程中に、様々な添加因子等により、制御性DCの作製技術を確認する。また、本研究は、当センターの小児生体肝・小腸移植前後で、患者の血液中の細胞或は血清マイクロRNAの比較検討を行い、寛容状態に関わる細胞集団、遺伝子等について探索を行う。上述のように動物実験および臨床サンプルを用いた研究の結果を踏まえて、より安全かつ移植患者に負担が少ない方法による小児生体肝臓・小腸移植におけるドナー特異的免疫寛容誘導方法の確立を試みる。

小児生体肝・小腸移植患者が、免疫抑制剤の長期投与を必要とする事が無くなり、免疫抑制剤の長期投与による副作用の解消、それに伴うQOLの向上、また医療費の抑制が期待される。さらに、日本発のiPS細胞研究の医療への応用における新たな試みとして、今後のiPS細胞の再生・移植医療への応用を牽引する効果も期待できる。学術面からは未だ完全に解明されていない移植免疫寛容誘導の機序におけるキメリズムの役割の解明、iPS細胞ならびにiPS細胞より分化誘導した免疫抑制細胞、遺伝子導入により高機能化されたiPSを用いた免疫寛容誘導技術の確立の点が期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

5年間の期間で、国立成育医療研究センターを実施拠点として、センター内外の研究グループと連携体制を取り、研究を進めて行く。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

日本の移植医療は症例数が伸び悩んでいる。平成9年の「臓器の移植に関する法律」が施行されて以来、脳死下での臓器提供は平成22年8月現在87件であり、臓器移植を日常の医療としている欧米の100分の1にも満たない。平成20年5月のイスタンブール宣言では非倫理的な海外渡航移植は全面的に禁止されることが決定され、世界中で臓器提供不足が深刻な問題となっている現状では、各国が責任を持って自国民のために臓

器提供数を増やす努力をするよう強く勧告されている。一方、現在用いられている免疫抑制剤による移植医療は移植を医療としての段階へ導いたが、半永久的な投与による副作用、精神的および経済的な負担が大きいため、新たな拒絶反応抑制方法の確立が切望されている。

2008年米国においてMHC完全不適合患者間における生体腎移植において、ドナーの骨髄細胞を腎移植片に先んじて投与する事により、免疫抑制剤の投与を中断しても移植腎が拒絶されない事、移植腎に対して特異的な免疫寛容が誘導されている事が判明した。一方、日本国内においては、動物実験においては骨髄移植の後に臓器移植を行う事により、免疫寛容が誘導される事は報告されているが、臨床への取り組みに向けた研究は未だ行われておらず、本研究を含めて今後の研究の発展および臨床応用が期待される。

当センター移植外科にて2005年11月より2010年6月末までに小児生体肝移植を124症例に施行し、112例(90.3%)と良好な成績で、単一の施設として極めて良好な成績を蓄積しつつある。また、術後2年以上経過した長期症例は50例以上となり、1例においては完全に免疫抑制剤を中止し経過観察中である。今年中、小腸移植の施行に向けて、準備を進めているところである。

本研究の目的は、より安全かつ移植患者に負担が少ない方法による小児生体肝・小腸移植におけるドナー特異的免疫寛容誘導方法の確立である。生体肝・小腸移植、免疫抑制剤の長期投与無しに移植臓器の生着を成し遂げる事は、患者のQOLおよび医療費抑制の観点から必要不可欠な命題である。本研究の特色・独創的な点は、ドナーからの細胞を得る事が比較的容易である小児生体肝・小腸移植において、ドナー由来の幹細胞を免疫制御に用いる事、幹細胞移植において放射線照射に代わる薬剤、抗体薬もしくは組換え蛋白の少量投与による安全な骨髄移植を行い、免疫抑制剤のみでは困難な、恒久的臓器特異的免疫寛容を誘導する事、さらに、骨髄細胞に代えてiPS細胞由来の制御性DCを作製、応用することである。

## 整理番号 3

### 1. 研究領域案名称

免疫分野(移植免疫) 異種移植の臨床応用

### 2. 具体的内容(背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む)

(背景)

異種の細胞・臓器を臨床に用いる研究は古くから行われている。しかし、その際におこる拒絶反応はその原因究明がなされないまま殆ど放置されていた。我々は世界に先駆けてこの現象が宿主の補体と移植片の補体制御因子の種差による不一致があるために起こる現象であることを明らかにし、世界のこの研究分野をリードした<1988>。この我々の報告をヒントに、世界的にベンチャー産業と結び付き遺伝子改変ブタおよびバイオ人工細胞・臓器の開発が始まった経緯がある<1990>。

(現状)

国内の動向について述べる。これまで異種移植関係の動物を作製した機関に名古屋大学がある。彼らは糖転移酵素 $\alpha$ 1,2fucosyltransferase ( $\alpha$ 1,2FT)を発見したブタをい

ち早く開発したが line 化迄には至らなかった。つぎに、同じく糖鎖関連酵素 beta-Gal-C を transgenic (TG) したブタを作出したが、これは異種糖鎖抗原  $\alpha$ -Gal (Gal  $\alpha$  1,3Gal) の発現を抑える意図であった。しかし、この line は繁殖力がハッキリ劣り、かつ  $\alpha$ -Gal の制御も不完全であった。従って、次に彼らも、国立資源研やプライムテック社と共同で、 $\alpha$ -Gal の knockout (KO) に取り組んだが、これも失敗に終わっている。現在、補体制御因子 DAF (CD55) を高発現する TG-ブタを開発しているが、残念な事には臍島細胞での発現はほとんどないと報告している。

一方、5年前から鹿児島大学で異種移植のプロジェクトが立ち上がった。しかし、彼らも  $\alpha$ -Gal の KO に取り組んでいるが、現在迄失敗に終わっている。

我々は、1996年になって TG ブタの作製を開始した。ブタの MCP (CD46) 相当分子の promoter に DAF をつないだ構築で作成し、line 化している。幸い ubiquitous に発現している。他社の DAF ブタは臍臓での発現は弱いのに対し、生後早期に発現を認める。次に、糖転移酵素 GnT-III のトランスジェニックブタを作製。promoter には pCAGGS を使用。生後早期に臍臓での発現を認める。

さらに、この DAF+GnT-III ブタ由来の線維芽細胞を使って  $\alpha$ -Gal の KO に成功し、2006年末「Gal-KO + DAF+GnT-III」ホモが産まれている。この時点で世界のトップレベルへ到達した。

#### (将来の展望)

異種移植の分野は基礎的な免疫反応等の研究を基盤にしているが、その研究の産物である遺伝子改変ブタの臨床応用では、単にその細胞・臓器を人に単純に移植するだけでなく、数々の付随するバイオ産業を生み出し得る。

従って、免疫隔離膜、バイオ人工肝臓用ファイバー、等の開発とともに、それに合った多種のブタを開発し、総合的なバイオ医療開発社を設立し、移植・透析医療を事業化できる。また将来、単に国内だけでなく、上海、ムンバイ、等に拠点をつくり、アジアを中心に事業を展開し、次に、ミネソタ (米)、及びパドア (伊) にも拠点をつくり、世界の需要を満たして行く。

現在の我々のもつ「DAF+GnT-III+ $\alpha$ -Gal-KO」ブタにおいても、トップクラスであることにちがいないが、これからの企画で、さらに基礎研究を重ねて、補体制御因子 (C1-INH +  $\alpha$ )、や抗凝固因子 (thrombomodulin (TM))、FasL,CTLA-4-Ig 等の TG、かつ他の異種糖鎖抗原を KO, knockdown (KD) できれば、他に類を見ないグレードのブタを作製出来ることになる。

異種移植臓器開発の国際競争に勝ち、日本製の遺伝子改変ブタができあがれば、欧米の単なる追随であった移植医療を変え、反対に技術を全世界に供給できる。

#### (社会経済上の効果)

糖尿病患者へのブタ臍細胞移植をあしがかりに、劇症肝炎治療へのバイオ人工肝臓、さらには、ブタ腎臓を移植していく。勿論、バイオ人工心臓、血管、肺や、変わったところでバイオ人工半月板 (膝関節) も期待されている。

まず臍細胞移植に関連して糖尿病については、国際糖尿病連合の発表によれば、1) 世界の糖尿病患者数は 2 億 3000 万人以上 (2006 年) 2) 有病率は全人口の 6%。3)

2025年には3億5000万人に達する（2006年の1.5倍以上）とされており、このうちⅠ型でインスリン分泌がなく、投与が必須の人が約2.5%、残りのⅡ型の人では約40%がインスリン療法が必要と言われている。従って、例えばヒト用にブタの膵島を、摘出、膵島分離、選別、馴化、機能確認などを行って40万円/個で提供した場合、2006年ではⅠ型575万人、Ⅱ型8970万人で約38兆円、また2025年にはⅠ型875万人、Ⅱ型1億3650万人で約58兆円の潜在市場がある。

本邦でも、同様に糖尿病患者は増加の一途となっており、2004年の糖尿病実態調査では、次の通りである。糖尿病の可能性のある人が1,370万人。強く疑われる人が690万人。実際にインスリン療法を受けている人が41万人（Ⅰ型3万人、Ⅱ型38万人）。従って本邦における本製品の潜在市場は強く疑われる人の40%とみると約1兆1000億円と大きく、現在すでにインスリン療法を受けている人41万人に限定しても、1,640億円にのぼる。

つぎに腎不全では、血液透析が必要になり、患者一人あたり年間約500万円、現在の透析患者25万人では毎年1兆2500万円の医療費がかかっている。しかも近年は糖尿病から腎不全に成る人の比率が高まっており、毎年血液透析に入る約1万人のうちの半数以上が糖尿病由来と言われている。従って将来本製品を糖尿病患者に適用する事が可能となれば、こうした腎不全への移行が防止され、毎年250億円の医療費削減効果が期待される。

バイオ人工肝臓に関しては、現在CHDF（持続緩徐式血液透析濾過）+血漿交換の体外循環で、ある程度の救命率は得られているものの十分とは言い難い。一方、肝臓移植術について言えば、日本においては、第三者からのドナーの申し出は数少なく、そのため生体部分肝移植が施行されているに過ぎない。生体部分肝移植の手術費用は、1,500～2,000万円（本人）、200万円（ドナー）と高価であり、ドナー不足と相俟って誰もが受けられる治療ではないのが現状である。

肝臓は旺盛な再生能を有しているため、劇症肝不全で肝臓が急激に障害を受けたとしても、1週間ほど何らかの手法で肝機能を代替することができれば肝臓は回復し患者は復活する。それ故我々が提案するブタが誕生すれば、その肝細胞を充填したバイオ人工肝臓は一時的に肝機能を代替する手段としてニーズは高く、肝不全治療を必要とする患者の誰もが平等に治療を受ける権利を持つことができる。

またこのブタの肝細胞を充填したバイオ人工肝臓は肝不全の治療用装置としてだけでなく、創薬工場（肝細胞がつくる生理的活性物質（アルブミンや各種の血液凝固因子）の大量生産が可能）として使用が可能で、遺伝子操作による大腸菌やクローン動物などを利用することなく生理的活性物質の大量生産や、細胞性医薬品の開発に利用できる。これまでの血液製剤の多くは、健常人からの善意の提供であり有限であるが、こうした方法が可能となれば、無制限に供給出来るため、医療上の意義は極めて大きい。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

期間的には、5年から10年。

実施拠点としては、既存のものを使うとすれば、2～3カ所。現在は、大阪大学グループ、名古屋大学グループ、鹿児島グループしかなく、この鹿児島グループの活動実績は

低いので、上記2グループが拠点となる。

予算としては、韓国ソウル大学にありて、3億円×9年程度がのぞましい。

望ましい支援体制一カ所を中心として、他グループの必要な研究者を抱え、包括的な国家戦略グループを作らせる。

企業との合併では、企業側に何かを要求しても、規制等から消極的である事が見込まれるため、企業側の義務を極力なくすこと。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ネックとしては、漠然とした表現では、この国の政府自体のこの人工細胞・組織・臓器に対する規制である。これに伴い、企業側の参加が極めて消極的であることである。臨床応用出来るものを開発する場合に、企業側はどのみち政府の規制で止まってしまうため、共同研究、およびその出資にあまりにも消極的である。

規制緩和、国民の啓蒙である。事なかれ主義のお役人体質では、バイオ産業は日本には絶対根付かない。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

（本分野の海外状況）

ハーバード大学は、既に彼らが開発している MGH ミニブタに DAF を発現させ、Gal-KO ブタのかけ合わせを行っている様子。Mayo Clinic は、Baxter 社から移譲された、Gal-KO+MCP ブタを作製している。ピッツバーク大では、Revivacor 社をつくり、2009年の IXA では、KO をベースに、CD39,DAF,TFPI,CD39,TM,CTLA4-Ig,HLA-E,TRAIL を発現するブタを既に作成し、かけ合わせでは GT-KO/hCD46/TFPI/CTLA4-I ブタを作成したと報告している。

また、米国では、睥島のカプセル化を扱うベンチャー会社 (Living Cell Technology 社) も存在し、ロシア等に輸出し、実際のブタ睥島移植の臨床をサポートしている。また、政府主導で臨床応用の 30 億円規模の予算が 3 年ほど前にミネソタ大のブタ睥島移植プロジェクトにおり、臨床治験が今年、あるいは来年行われる予定である。

欧州では、“XENOME” プロジェクト (伊、仏中心) がある。Human hemoxygenase-1 (hHO-1), CD73, CD39 ブタを作成し、すでに掛け合わせとしては、GT-KO/CD55/CD59/CD39/HT ブタを使ったデータを報告している。一方、ドイツでも国家プロジェクトとして、ハノーバー大学・ミュンヘン大・コッホ研究所を中心に 7-8 カ所の施設が集まって、バイオ人工細胞・臓器の作製が進んでいる。DAF ブタ、TM ブタ、さらに HO-1 ブタを作製している。また、ブタレトロウイルスの KD ブタも報告。CTLA4-Ig と A20 のブタも作成している様である。

豪の St.Vincent 病院のグループは、同じく GT-KO をベースに CD55/CD59/CTLA4-Ig を導入している。また、TM や CD39、活性化 protein C ブタも作製されている。

韓国 m-gen 社は、DAF ブタと HLA-E ブタを開発。昨年、Fas-L ブタを報告している。一方、韓国でも同じく国家プロジェクトとして、ソウル大学に 3 億円×9 年の異種移植の臨床応用への資金がおりている。彼らは Gal-KO ブタの作出に取り組み、この秋にはホモが生まれる予定である。

台湾でも、DAF ブタと HO-1 ブタを開発している。

中国では、2005 年まで 20 例以上のブタ膵島移植の臨床を行っているが、基礎研究の分野では全く出遅れている。遺伝子改変ブタ作りも現時点で報告はない。

WHO によれば、世界的には既に 31 の臨床報告がある (WHO Inventory < <http://www.humanxenotransplant.org/> >)。これ以外の報告も加えると、現在迄数百例のブタ膵島移植の臨床、また 300 ~ 400 例以上のバイオ人工肝臓の臨床が現実に行われ、一定の成績を治めているようである。また、トピックスとしては、昨年ニュージーランドでブタ膵島移植の法案が一応可決され、9 月に臨床が開始された。

(期待できる国際的位置付けの向上)

上記の様に、我々のプロジェクトも 2006 年の時点で世界のトップレベルまで追いつき、その後政府のこの異種移植関係の財政支援がほぼ全くおりないためにプロジェクト自体が疲弊している。ここ数年うちに、たとえばアメリカ、ドイツ等で臨床応用に十分耐えるブタが完成し、特許等で他国の追従を許さない状況になるまでに、比較的まとまったお金が一定期間でるようであれば、まだ世界基準を超えた日本製品ができる可能性がある。

## 6. 備考

再生医療に研究の目を向けて行くのが、世界的傾向であるのは否めないが、臨床応用の面では、かなりの距離が有る。一方、異種移植は現実に行われている医療であり、ここ 20 年に渡って今も続く世界的な競争分野であるのも係わらず、この国では 5 年ほど前から、まったくかえりみられなくなっている。

この分野は、日本では、欧米と比べ劣悪な環境にもかかわらず、世界レベルの遺伝子改変ブタを作出している。あるいはきっかけを見つけたのが日本であるにもかかわらず、政府は長期的な視野、方針に欠け、目先を再生医療にのみ向けている。

今一度、この分野を見直し、5 ~ 10 年の国家戦略を立てる事を要望したい。

ついでに、この分野で完全に立ち後れる事になれば、関連する動物工場分野、遺伝子改変分野、更には、動物を再生医療のスカッホールドに使う目ろみ等も完全に世界から立ち後れる事になる。

## 整理番号 4

## 1. 研究領域案名称

組織幹細胞

## 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

現在の医療上の最も重要な課題の中に再生医療、がん、老化がある。一見、異なるかに見えるこれらの課題の解決に重要な共通の領域が組織幹細胞である。

組織幹細胞はがんの主たる発生母体であること、それ故にがん化を抑制する特別な機構が備えられていること、転移と再発、抗がん剤への耐性の本態であるがん幹細胞と多くの共通点を持つことが明らかになってきている。したがって組織幹細胞と生体内でそれを維持する特別な微小環境（ニッチと呼ばれる）を理解することによって、発がん、がんの抑制、転移、薬剤耐性の分子機構に基づいた治療法の開発が期待できる。

老化現象のなかで組織幹細胞の老化が見出され、注目されている。この分子機構が解明されれば、老人に対する医療が大きく進展する可能性がある。

一方、組織幹細胞は、生体内ですべての組織の構成細胞を生産し続けることから再生医療における有力な材料となる細胞である。組織幹細胞の増幅や移植後の定着機構の理解は、幹細胞の移植や薬物による組織再生医療の実用化に直接役立つ。更に、発がん抑制機構に問題があることがわかってきた iPS 細胞を用いた臨床応用においても重要な情報を提供することが期待され、iPS 細胞の研究を相乗的に促進することが最も期待できる関連領域でもある。

## 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

組織幹細胞の研究で世界をリードする成果をあげ、研究を展開している我が国に7名以上いる若手から中堅を含む研究者を定期的に集結させ、一人3～5千万/年、支援すれば相乗作用により大きな成果が期待できる。医学研究で真に役に立つ骨太の研究成果が出るためには時間を要するため、10年間は支援することが望まれる。

## 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

組織幹細胞は世界的に飛躍的に研究が発展しつつある分野であるが、細胞内、細胞外、各組織と異なる視点を持つ研究者が貢献している。近視眼的、狭隘な目標設定をすると、研究推進に重要である研究者の意欲を減じたり、継続的な研究による骨太の研究成果が出るのが妨げられる危険がある。これまで、研究の重要な進展の多くは意外性から生まれている。独創性と先進性が最も重要であろう。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

組織幹細胞は各組織に存在すると推測されており、そのうち、造血幹細胞、生殖幹細胞

胞、色素幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞研究で世界をリードする成果をあげている若手から中堅を含む研究者が我が国に7名以上いる。彼らに続く研究者も少なくない。国別では、米国の研究者の層が厚く、世界一と言えるが、次は日本であろう。しかし、米国の研究者は、距離が離れた東海岸と西海岸に分かれており、我が国はそのいずれかと比較すると遜色ないと考えられる。欧州ではオランダ、ドイツ、英国、フランスに一人一少数世界をリードする成果をあげている研究者がいる。我が国の組織幹細胞研究者を集結させれば、その相乗作用で益々発展することが期待できる他、集結により上記以外の組織（腸管、心臓、肝臓、肺等）での組織幹細胞やがん幹細胞の研究においても世界をリードする成果が生み出されることが期待できる。

## 整理番号 5

### 1. 研究領域案名称

アレルギーの根本治療をめざした基盤・開発研究

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

近年、日本を含む先進諸国においてアレルギー疾患に苦しむ患者数が増加し、大きな社会問題となっている。とくに日本では、3人に1人の割合で何らかのアレルギー症状をもっており、国民の健康問題としてのみならず、医療財政を圧迫する大きな要因となってきている。現在、治療に使われている抗アレルギー薬は、アレルギー症状を軽減する効果を示すが、あくまでも対処療法であり根本治療にはほど遠い。アレルギー疾患、とくにアトピー性皮膚炎や喘息に代表される慢性アレルギーに関して、発症・増悪のメカニズムなどを含め、その病態解明があまり進んでいないのが現状で、そのために根本治療開発に必須な標的細胞・分子の解析が遅れている。日本における基礎免疫研究のレベルは世界的に見て極めて高いが、アレルギー研究を積極的に行っている基礎研究者の層は極めて薄い。日本におけるアレルギー研究は、主として臨床医から構成される研究班によって行われている。その多くは厚生科研費の支援を受けたものであるため、研究内容は「診断・治療のガイドラインの策定」「疫学調査」「新薬の治験」「副作用の調査」など実地臨床的なものに偏っており、アレルギーの発症・増悪のメカニズムに迫る基盤研究は極めて少ないのが現状である（学術面よりも厚生行政面が、より評価の対象となることに起因する。基礎免疫研究者が参画しようとしても行政点重視の壁が障害となる）。多くの non-MD がアレルギー研究を推進している米国とは大きな違いである。

このような状況を打破し、アレルギーの根本治療をめざすためには、省庁間の壁を越えたレベルで新たな研究支援体制を整備する必要がある。アレルギーの学術基盤研究の層がまだ薄いことを考慮すると5年単位ではなく、10年単位の研究期間の設定が必要である。新たな研究支援体制作りには製薬企業との連携が必須である。これまで治験という形で製薬企業と臨床医の連携があったが、基礎免疫研究者と製薬企業の連携は希薄であった。アレルギー新薬を開発するためには、基礎免疫研究者が開発したアレルギーモデル動物や機能解析システムと製薬企業が開発した化合物（薬剤候補）の有機的連携がなくてはならない。これまで片手落ちであった日本アレルギー研究環境において、このようなアレルギーに特化した基盤・開発研究支援体制が整備されることで、厚労省科研費研究班の実地臨床的な研究と相まって、アレルギー疾患の根本治療をめざした研究



が急速に進展するものと確信する。

## 整理番号 6

### 1. 研究領域案名称

免疫系ヒト化マウスを用いたヒト免疫学研究

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

マウスを用いた免疫学の発展は著しいが、ヒト免疫学の研究は遅れている。マウスとヒトの免疫システムは、共通点も多いが、相違点も多い。特にがん細胞を扱う場合は、ヒトとマウスでは異なることが多い。ヒト疾患の解明や治療のためには、最終的にはヒトの免疫やがん細胞を解析する必要がある。典型的な免疫疾患には、自己免疫、アレルギー、感染症、がん、移植などがあるが、近年、メタボリック症候群における慢性炎症の重要性など、多くの病気で免疫が関与していることが分かっている。ヒト免疫学研究の一つの方法は、多数の臨床試験を実施して、その臨床検体を用いる方法であるが、科学的にも倫理的にも可能なことは限られている。特に、日本では、制度上も、研究費配分上でも、臨床試験の実施や、ヒト検体の利用手続きにおいて、欧米に比較して、大きな問題をかかえており、なかなか研究が進んでいない。別の方法として、最近、重度免疫不全マウスの開発により、欧米でも活発な研究が開始されているヒト化マウスを用いるヒト免疫の *in vivo* 実験的研究である。日本では、重度免疫不全 NOG マウスの開発、さらにヒト免疫関連遺伝子を導入した改変 NOG マウスなどのアドバンテージがあり、今、ここで拠点形成と投資をすることにより、欧米に負けないよう、ヒト免疫学研究基盤を築くべきだと強く思う。ヒト免疫やがんの *in vivo* 実験系の構築は、ヒト疾患の病態解明だけでなく、創薬スクリーニングなどにも有用と考えられ、その波及効果は高い。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

ヒト免疫研究で実績がある基礎免疫研究者と免疫疾患臨床研究者（臨床試験実施者など）と、ヒト化マウス・免疫不全マウス開発者（実験動物中央研究所や理研など）と、ヒト細胞動態を評価する *in vivo* イメージング法の研究者と、システム生物学研究者（慶應大鶴岡先端生命研など）を統合した融合研究体制を築くことが、欧米に負けない免疫系ヒト化マウスの研究、すなわち、ヒト免疫学研究・ヒト疾患研究を遂行するために、非常に重要なポイントだと思う。予算も規模によるが数億円で十分である。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ヒトのがん、免疫の研究の日本における重大な問題点は、臨床試験用の研究費が少ない以外に、ヒト検体利用の制度が整備されていないことである。米国では、ヒト検体を利用した研究がやりやすい体制が築かれている。是非、科学行政で改善に取り組んで欲しい。実際、米国でヒト免疫学研究において活躍している日本人研究者が複数存在するが、日本での研究継続が難しいために、帰国できずにいる。異分野融合拠点が形成しや

すい、戦略的、継続的な支援体制が望まれる。

日本の科学研究は、米国に学んで、もう少し、ヒト研究の体制を戦略的に整えた方がよい。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

すでに国内外の状況を上記したが、上記課題を推進できる研究者は国内に存在するので、異分野融合研究拠点を構築することにより、欧米に負けない研究を推進することは十分可能である。腫瘍免疫学については、欧米は、研究がヒトに移行しており、このまま放置しておく、これらの分野は、将来、欧米に遅れてしまう可能性が高い。その結果、研究成果にとまなう知財もなく、日本での本分野の産業化は困難となる。

### 整理番号 7

#### 1. 研究領域案名称

担がん患者免疫抑制病態の解明と制御法の開発

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

現在、がん免疫療法の効果が十分でない原因として、いくつかのポイントが分かっている。これらポイントの問題解明（ヒトがん免疫生物学としての研究）とその解決法の開発（免疫制御法の開発）が、免疫療法の改良につながる。重要課題として、1) 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ヒトがん抗原の同定、2) 多数の内在性がん抗原に対する免疫誘導法の開発（免疫誘導性生体内がん細胞破壊法の開発）、3) がん抗原提示樹状細胞の制御法の開発（がん抗原の *in vivo* 樹状細胞ターゲティング、抗原処理提示能の増強、樹状細胞の抗腫瘍 T 細胞活性化能の増強など）、4) ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞の *in vivo* 増殖活性化法の開発、5) 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の開発などがある。これらの各要素課題を解明し制御法を開発して、それらを複合的に用いる免疫療法の開発が、真に効果的ながん免疫療法を開発するために重要である。

この中でも、特に、担がん患者免疫抑制病態の解明が重要と考えられるが、がん組織、所属リンパ節、骨髄などの抗腫瘍免疫応答に重要な組織におけるがん細胞とその亜集団（がん幹細胞、上皮転換細胞など）、各種免疫細胞、各種間質細胞（線維芽細胞や間葉系幹細胞）の相互作用を解明し、がん細胞を起点とした多様な免疫抑制カスケードの作動機序を解明して、治療標的を探し、その制御法を開発することが重要である。

さらに、効果的な免疫療法の開発のためには、その免疫学的な評価が必要である。特に、1) 免疫療法後の抗腫瘍免疫誘導をモニターする方法と、2) 免疫療法の効果が期待できる症例を選択する方法が重要である。現在の末梢血中の抗腫瘍 T 細胞の測定だけでは、抗腫瘍効果を予測できないことが判明しているため、腫瘍組織や所属リンパ節での免疫応答を直接測定できるアッセイの開発が望まれる。また、臨床検体が得られない場合も多く、それらを反映する血液バイオマーカーの探索が期待される。血液バイオ

マーカーとしては、がん細胞や免疫細胞が分泌する免疫調節作用をもつ分子群（サイトカインやケモカインやその他の分子）が中心になるが、制御性 T 細胞などの免疫細胞もマーカーとなる。効果的な免疫療法の開発のためには、これら分子や細胞の中から、臨床試験やマウス腫瘍モデルでの解析により、有用なものを選定して組み合わせた総合的な免疫状態評価法の開発が期待されている。

欧米では、初期のがんワクチンでも FDA に認可されたり、世界規模の第 3 相臨床試験が進行中であったりと、米国臨床腫瘍学会（ASCO）でも免疫療法が一つのトピックになっているが、欧米でも、ヒト腫瘍免疫学は、上記の方向で研究や開発が進められている。これらの課題の解決により、がん免疫療法の効果を大幅に改善できる可能性があり、現在日本での死因の第一位で半数の患者が標準治療では治せない状況を改善して、社会に貢献できる可能性が高い。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

基礎腫瘍免疫研究者と免疫療法を進めている臨床研究者との連携拠点を作ることが重要。連携なくしては、ヒトがん免疫研究が科学的に進められない。予算は、臨床試験費用まで入れると多くなるが、数億円で拠点グループ研究をするのが望ましい。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ヒトのがん、免疫の研究の日本における重大な問題点は、臨床試験用の研究費が少ない以外に、ヒト検体利用の制度が整備されていないことである。米国では、ヒト検体を利用した研究がやりやすい体制が築かれている。是非、科学行政で改善に取り組んで欲しい。実際、米国でヒト免疫学研究において活躍している日本人研究者が複数存在するが、日本での研究継続が難しいために、帰国できずにいる。異分野融合拠点が形成しやすい、戦略的、継続的な支援体制が望まれる。

日本の科学研究は、米国に学んで、もう少し、ヒト研究の体制を戦略的に整えた方がよい。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

すでに国内外の状況を上記したが、上記課題を推進できる研究者は国内に存在するので、異分野融合研究拠点を構築することにより、欧米に負けない研究を推進することは十分可能である。腫瘍免疫学については、欧米は、研究がヒトに移行しており、このまま放置しておく、これらの分野は、将来、欧米に遅れてしまう可能性が高い。その結果、研究成果にとまなう知財もなく、日本での本分野の産業化は困難となる。

整理番号 8

#### 1. 研究領域案名称

ヒト免疫状態・動態の評価法の開発（バイオマーカーの探索を含む）

## 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

現在、がん免疫療法の効果が十分でない原因として、いくつかのポイントが分かっている。これらポイントの問題解明（ヒトがん免疫生物学としての研究）とその解決法の開発（免疫制御法の開発）が、免疫療法の改良につながる。重要課題として、1) 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ヒトがん抗原の同定、2) 多数の内在性がん抗原に対する免疫誘導法の開発（免疫誘導性生体内がん細胞破壊法の開発）、3) がん抗原提示樹状細胞の制御法の開発（がん抗原の *in vivo* 樹状細胞ターゲティング、抗原処理提示能の増強、樹状細胞の抗腫瘍 T 細胞活性化能の増強など）、4) ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞の *in vivo* 増殖活性化法の開発、5) 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の開発などがある。これらの各要素課題を解明し制御法を開発して、それらを複合的に用いる免疫療法の開発が、真に効果的ながん免疫療法を開発するために重要である。

この中でも、特に、担がん患者免疫抑制病態の解明が重要と考えられるが、がん組織、所属リンパ節、骨髄などの抗腫瘍免疫応答に重要な組織におけるがん細胞とその亜集団（がん幹細胞、上皮転換細胞など）、各種免疫細胞、各種間質細胞（線維芽細胞や間葉系幹細胞）の相互作用を解明し、がん細胞を起点とした多様な免疫抑制カスケードの作動機序を解明して、治療標的を探し、その制御法を開発することが重要である。

さらに、効果的な免疫療法の開発のためには、その免疫学的な評価が必要である。特に、1) 免疫療法後の抗腫瘍免疫誘導をモニターする方法と、2) 免疫療法の効果が期待できる症例を選択する方法が重要である。現在の末梢血中の抗腫瘍 T 細胞の測定だけでは、抗腫瘍効果を予測できないことが判明しているため、腫瘍組織や所属リンパ節での免疫応答を直接測定できるアッセイの開発が望まれる。また、臨床検体が得られない場合も多く、それらを反映する血液バイオマーカーの探索が期待される。血液バイオマーカーとしては、がん細胞や免疫細胞が分泌する免疫調節作用をもつ分子群（サイトカインやケモカインやその他の分子）が中心になるが、制御性 T 細胞などの免疫細胞もマーカーとなる。効果的な免疫療法の開発のためには、これら分子や細胞の中から、臨床試験やマウス腫瘍モデルでの解析により、有用なものを選定して組み合わせた総合的な免疫状態評価法の開発が期待されている。

欧米では、初期のがんワクチンでも FDA に認可されたり、世界規模の第 3 相臨床試験が進行中であつたりと、米国臨床腫瘍学会（ASCO）でも免疫療法が一つのトピックになっているが、欧米でも、ヒト腫瘍免疫学は、上記の方向で研究や開発が進められている。これらの課題の解決により、がん免疫療法の効果を大幅に改善できる可能性があり、現在 日本での死因の第一位で半数の患者が標準治療では治せない状況を改善して、社会に貢献できる可能性が高い。

## 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

基礎腫瘍免疫研究者と免疫療法を進めている臨床研究者との連携拠点を作ることが重要。連携なくしては、ヒトがん免疫研究が科学的に進められない。予算は、臨床試験費

用まで入れると多くなるが、数億円で拠点グループ研究をするのが望ましい。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ヒトのがん、免疫の研究の日本における重大な問題点は、臨床試験用の研究費が少ない以外に、ヒト検体利用の制度が整備されていないことである。米国では、ヒト検体を利用した研究がやりやすい体制が築かれている。是非、科学行政で改善に取り組んで欲しい。実際、米国でヒト免疫学研究において活躍している日本人研究者が複数存在するが、日本での研究継続が難しいために、帰国できずにいる。異分野融合拠点が形成しやすい、戦略的、継続的な支援体制が望まれる。

日本の科学研究は、米国に学んで、もう少し、ヒト研究の体制を戦略的に整えた方がよい。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

すでに国内外の状況を上記したが、上記課題を推進できる研究者は国内に存在するので、異分野融合研究拠点を構築することにより、欧米に負けない研究を推進することは十分可能である。腫瘍免疫学については、欧米は、研究がヒトに移行しており、このまま放置しておく、これらの分野は、将来、欧米に遅れてしまう可能性が高い。その結果、研究成果にとまなう知財もなく、日本での本分野の産業化は困難となる。

### 整理番号 9

#### 1. 研究領域案名称

抗腫瘍免疫ネットワークの総合的制御によるがん免疫療法の開発

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

現在、がん免疫療法の効果が十分でない原因として、いくつかのポイントが分かっている。これらポイントの問題解明（ヒトがん免疫生物学としての研究）とその解決法の開発（免疫制御法の開発）が、免疫療法の改良につながる。重要課題として、1) 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ヒトがん抗原の同定、2) 多数の内臓がん抗原に対する免疫誘導法の開発（免疫誘導性生体内がん細胞破壊法の開発）、3) がん抗原提示樹状細胞の制御法の開発（がん抗原の *in vivo* 樹状細胞ターゲティング、抗原処理提示能の増強、樹状細胞の抗腫瘍 T 細胞活性化能の増強など）、4) ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞の *in vivo* 増殖活性化法の開発、5) 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の開発などがある。これらの各要素課題を解明し制御法を開発して、それらを複合的に用いる免疫療法の開発が、真に効果的ながん免疫療法を開発するために重要である。

この中でも、特に、担がん患者免疫抑制病態の解明が重要と考えられるが、がん組織、所属リンパ節、骨髄などの抗腫瘍免疫応答に重要な組織におけるがん細胞とその亜集団（がん幹細胞、上皮転換細胞など）、各種免疫細胞、各種間質細胞（線維芽細胞や間葉系

幹細胞)の相互作用を解明し、がん細胞を起点とした多様な免疫抑制カスケードの作動機序を解明して、治療標的を探し、その制御法を開発することが重要である。

さらに、効果的な免疫療法の開発のためには、その免疫学的な評価が必要である。特に、1)免疫療法後の抗腫瘍免疫誘導をモニターする方法と、2)免疫療法の効果が期待できる症例を選択する方法が重要である。現在の末梢血中の抗腫瘍T細胞の測定だけでは、抗腫瘍効果を予測できないことが判明しているため、腫瘍組織や所属リンパ節での免疫応答を直接測定できるアッセイの開発が望まれる。また、臨床検体が得られない場合も多く、それらを反映する血液バイオマーカーの探索が期待される。血液バイオマーカーとしては、がん細胞や免疫細胞が分泌する免疫調節作用をもつ分子群(サイトカインやケモカインやその他の分子)が中心になるが、制御性T細胞などの免疫細胞もマーカーとなる。効果的な免疫療法の開発のためには、これら分子や細胞の中から、臨床試験やマウス腫瘍モデルでの解析により、有用なものを選定して組み合わせた総合的な免疫状態評価法が開発が期待されている。

欧米では、初期のがんワクチンでもFDAに認可されたり、世界規模の第3相臨床試験が進行中であつたりと、米国臨床腫瘍学会(ASCO)でも免疫療法が一つのトピックになっているが、欧米でも、ヒト腫瘍免疫学は、上記の方向で研究や開発が進められている。これらの課題の解決により、がん免疫療法の効果を大幅に改善できる可能性があり、現在日本での死因の第一位で半数の患者が標準治療では治せない状況を改善して、社会に貢献できる可能性が高い。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点(整備の必要あればその旨記載)、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制(ファンド形態等)

基礎腫瘍免疫研究者と免疫療法を進めている臨床研究者との連携拠点を作ることが重要。連携なくしては、ヒトがん免疫研究が科学的に進められない。予算は、臨床試験費用まで入れると多くなるが、数億円で拠点グループ研究をするのが望ましい。

### 4. 上記提案の推進上の課題(現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容)とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ヒトのがん、免疫の研究の日本における重大な問題点は、臨床試験用の研究費が少ない以外に、ヒト検体利用の制度が整備されていないことである。米国では、ヒト検体を利用した研究がやりやすい体制が築かれている。是非、科学行政で改善に取り組んで欲しい。実際、米国でヒト免疫学研究において活躍している日本人研究者が複数存在するが、日本での研究継続が難しいために、帰国できずにいる。異分野融合拠点が形成しやすい、戦略的、継続的な支援体制が望まれる。

日本の科学研究は、米国に学んで、もう少し、ヒト研究の体制を戦略的に整えた方がよい。

### 5. 国内外の状況(本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など)

すでに国内外の状況を上記したが、上記課題を推進できる研究者は国内に存在するの

で、異分野融合研究拠点を構築することにより、欧米に負けない研究を推進することは十分可能である。腫瘍免疫学については、欧米は、研究がヒトに移行しており、このまま放置しておく、これらの分野は、将来、欧米に遅れてしまう可能性が高い。その結果、研究成果にとまなう知財もなく、日本での本分野の産業化は困難となる。

## 整理番号 10

### 1. 研究領域案名称

免疫研究の実用化推進

- \* 免疫反応の可視化・免疫細胞の移動を作用点にした免疫療法研究、
- \* 神経免疫疾患に対する研究

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

「疫（病）を免れる」ための免疫は、人がこの世に生を受け、社会生活を営み、幸福で健康に天寿を全うするために必要不可欠である。日本の免疫学研究は世界的にも非常に研究水準が高く、世界の生命科学の発展に大きく貢献してきた。とりわけ、サイトカインとその受容体分子の同定、新たな免疫シグナル経路の発見、自然免疫系の病原体認識機構の解明、制御性T細胞の発見に代表されるように、日本人によりなされた研究成果により世界の免疫学は大きく発展し、延いては生命科学全体のドライビングフォースとなってきた。

しかしながら、喘息に代表されるアレルギー疾患、慢性関節リウマチに代表される自己免疫疾患の発症メカニズムの解明や治療法の確立に関しては未だ根本的な解決に至っていない。加えて、我々は未だに生体内で実際に起こっている免疫反応の全体像を描くことは出来ず、免疫応答の結果を予測することも出来ない。その主な原因として、いままでの研究がある時点を切り取った組織評価や細胞や物質の増減を評価するなど静的な解析手法によるものであり、生体内をダイナミックに移動する免疫ネットワークの理解のための4次元解析が欠落していたためと考えられる。可視化されて初めてアプローチ可能となる免疫細胞の「動態と生体内での移動」を標的・基盤とした免疫操作技術を開発することは、自己免疫疾患、アレルギー疾患、がんなどの重要疾患に対する新たな診断、治療法の開拓に繋がる。またこれまで免疫系の関与が指摘されていながら治療に向けたアプローチに限界があった多発性硬化症に代表される神経変性疾患治療への進展も併せて推進していく必要がある。

現在関節リウマチ、膠原病などの自己免疫疾患には国民の100人に一人が罹患しており、年間約3000億円以上の医療費が使われている。また厚生労働省が指定する130の難病の内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、免疫を適切にメンテナンスしコントロールすることは、病気を克服し健康・安全社会を構築していく上で大変重要な社会的課題であり、免疫難病、アレルギー、神経変性疾患治療による医療費の削減はもとより、患者を支える医療社会的負担の軽減など国民の福祉に対する効果や経済効果は計り知れず、世界に先駆けた免疫先端医療の開発・推進は、産業の国際競争力の強化、さらには「健康技術立国」としてのわが国の国際地位の向上にも繋がる。

3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

- \* 5年単位の研究、5千万～1億（年間）規模、30～50代（新しい手法であるため）。
- \* CREST研究のような形態。
- \* 比較的若い世代が、じっくりと腰を据え（他の研究に頼ることなく）取り組める体制が望ましい。

4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

- \* 若い世代への研究費の配分が中途半端（小口をかき集めざる得ない体制）。
- \* ハード面の整備や実験動物飼育管理の必要の有無など、分野によって額に違いを持たせるべき。

5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

現在世界的に萌芽期にあるイメージング・可視化の領域において、わが国はイメージング機器など研究設備のハード面に加えて、研究費の研究支援体制や技術に習熟した若い人材の受け皿などのソフト面においても、欧米と比較して十分でない。実際、生体内での免疫イメージングを行うためには、他のシステムと比べて圧倒的に新しい技術開発や設備面での整備が必要である。また、設備面での不足に加え、それを使いこなす新しい発想を持った若い人材の絶対的不足も、イメージング技術を十分に免疫学の研究に取り込めていない要因の一つとなっている。現在イメージングの最先端に行く、米国NIHやハーバード大学等で免疫イメージングにおいて大きな実績をあげた優秀な若手研究者が帰国し、また時代の潮流に敏感な優秀な若手研究者の中には国内から海外の研究拠点への留学志向も強まっている。しかしながら、現状ではそれら優秀な若手の新しい手法・発想に基づいた研究も、「刺し身のつま」として各研究領域から「つまみ食い」されているのが現状であり、このままでは現在日進月歩で進歩しているこの領域における海外との格差は広がることはあっても狭まることはない。

整理番号 11

1. 研究領域案名称

新規免疫固有現象の探索による免疫作動原理の解明

2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

免疫学研究は病原微生物の侵入に対する生体防御能の発揮、および免疫記憶による同一病原微生物感染への二度無し現象の発見に端を発し、これら一連のメカニズムの解明を柱として発展してきた。すなわち、免疫学では他の研究分野には見当たらない「免疫固有現象」の発見とそれを説明するための概念の確立を経ながら今日の学問体系が形成されてきた。これにより、人類の脅威である感染症、およびアレルギー・自己免疫疾患等の免疫関連疾患にも対処しうる学問基盤が築かれてきたことは周知の通りである。現



在の免疫学研究においては、その解析手段や解析技術において免疫学固有と思われる方法論は比較的少なく、ひとたび重要な免疫現象が見つければ、それを解明するためのアプローチは他のライフサイエンス研究と同様、分子生物学・生化学、モデル生物の活用等が中心となる。したがって、免疫学研究を他のライフサイエンス研究から画し、その学問的価値を決定付けているものは免疫固有現象の存在そのものに他ならない。すなわち、学問的価値の高い研究課題が設定できるか否かは対象となる免疫固有現象の存否に依存する。事実、免疫学領域のノーベル賞受賞の多くが免疫固有現象の発見に対するものである。既に多くの免疫固有現象が明らかになっている現在では、新規に免疫固有現象を見出すことは容易ではないかもしれないが、この取り組みなくしては10年後、20年後の免疫学研究の継続的な発展は期待できない。逆に、ひとたび課題設定に値する新規免疫固有現象が見出せば、その課題に参入する研究者人口の爆発的増加をもたらす、研究に必要となる周辺技術開発を含め、新たな研究関連市場は自動的に発生・拡大する。何よりも、新規免疫固有現象の発見は免疫作動原理の解明に革新的な視点をもたらす、免疫関連疾患に対する新規治療法の開発を可能とすることから、医療福祉上の効果と恩恵は計り知れない。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

現在、わが国が世界の牽引的役割を担う免疫学の研究領域である自然免疫や制御性T細胞の研究は、新規免疫固有現象として1990年代後半にその芽が生まれ、その後10年余りの研究期間を経て現在の確固たる学問領域へと育ってきた。同様に、1980年代を中心にわが国が世界の牽引的役割を担ったサイトカイン研究もその開花には10年余りを要しており、さらに10数年を経て、現在ようやく炎症性サイトカインに対する抗体療法として、免疫難病の革新的治療法としての地位を得るに至った。このように、大きな潮流となる学問領域の創出には最低でも10年程度の歳月が必要であるため、従来の5年程度の研究期間を場合によって倍程度に延長することも必要と考える。こうした研究の芽を育てるにあたっては、必ずしも拠点形成は重要ではなく、むしろより幅広い課題従事者から意外性を持った着眼・着想が生まれる体制を構築することが有効と考えられる。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

新しい学問領域の開拓（萌芽期）には一定期間のインキュベーションタイムが必要であるが、その間に必要となる研究資金は展開期のそれに比べると比較的少額で済む場合が多い。従って、新規に免疫固有現象を探索するという初期の課題選定期間においては比較的少額でも可能な限り多くの研究者を選定して支援する体制が望まれる。すなわち、初期（萌芽期）には広く浅く、また、展開期には重点的配分を行うといった臨機応変の柔軟性ある資金配分を行うことが重要である。さらに、特に初期（萌芽期）においては、その間の評価に生産性や効率性を重視し過ぎないことが肝要と思われる。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

免疫固有現象の発見にはこれまでわが国の研究者は大きな貢献をしてきた。免疫固有現象の発見には注意深くかつ忍耐強い観察と実験が求められるが、わが国の研究者はこうしたスタイルを得意としている。新規免疫固有現象の発見は当該分野の研究の源流となるものであり、当然、独創性は高く国際的にも高い評価を得られるものであることは論を待たない。基本的な免疫固有現象のひとつの解決を見た現在、再び新規に免疫固有現象を見出そうとする機運は感じられるが、国内外を含めこの点に特化した研究支援体制の構築には至っていないのが現状と思われる。

## 6. 備考

上記の新規研究領域提案に加え、免疫学研究においては以下の点に対する取り組みが必要と考えている。

これまでの免疫学研究において、モデル生物として様々な遺伝子改変マウスを用いた研究が精力的に進められてきた。しかしながら、マウスを用いた実験結果とヒトの免疫学研究との間に符合しない点があることも分り始め、**human immunology** 研究に力を入れるべきとの意見が出始め、実際に米国ではマウスからヒトへの転換に力を入れようとしている。この傾向は、これまでの研究成果がなかなかヒトの病気の診断や治療に応用されてきていない実態とも合わさり、今後加速されそうである。そもそも遺伝子改変マウスを用いた研究が推進されてきた理由は、ヒトを対象とした場合の材料入手の制約と倫理上の問題があったことによるが、後者については倫理上の法整備もできてきたことから、少しずつ障壁は低くなっているように思われる。逆に、最近の世界的な動物愛護意識の高揚から、マウスを用いた実験のハードルが高くなりつつあることも無視できない。免疫学を真に実学とするためにも、多数の臨床検体の入手が可能な病院・医療チームとの連携を構築し、限られた種類の探索網目にはなるものの、これまでのマウスの免疫学で培われた結果をヒトで検証するステップが求められていると感ずる。

### 整理番号 12

#### 1. 研究領域案名称

炎症と発がんの分子基盤

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

a. 様々ながんは、ウイルス感染のみならずいろいろな原因による炎症を基盤に発生し、炎症により形質が制御され、予後、病態が決定される。がん化が細胞分化のどのレベルで起こるかは議論があるところであるが、幹細胞もしくは前駆細胞レベルでがん化が起こり、遺伝子レベルでの変異と外的因子（炎症）により **epigenetic imprinting** による **transcriptome** 変化を伴う不可逆的な無限の増殖性、浸潤能、転移能などを獲得するものと想定される。また、がん細胞の間葉系細胞への変化（EMT）も炎症の影響と考えられる。

b. 次世代、次々世代シーケンサーを用いる事によりいままでより格段に早く、正確に、定量的に且つ、安価に遺伝子発現解析、ゲノムワイドなエピゲノム解析が可能に

なった。これは、シングル細胞レベルからがん組織から **microdissection** された臨床サンプルまで解析可能になった。また、これら 2 つの情報を連結させた研究も可能になり、信頼性の高いデータベース構築が現実になった。今までの DNA チップによる発現解析は、感度の上では発現遺伝子上位 30% ぐらいしか観ておらず、また再現性、定量性に欠けるため施設間の比較が困難であった。

c. 実験的微生物感染発がん、化学発がん、炎症発がんモデルなどでの発がんまでのすべての過程での遺伝子発現解析、ゲノムワイドなエピゲノム解析を行うとともに、がんの悪性度、がん細胞の間葉系細胞への変化 (EMT) など形質に関連する **epigenetic imprinting / transcriptome** 変化を様々なヒトがん細胞株のみならずヒトがん組織サンプルで検証する。

d. がん幹細胞、**Cancer Initiating Cells** の自己増殖性と分化能をゲノム、エピゲノム、遺伝子発現から解明する。

e. 上記候補分子の基礎生物学的意味の確立、治療標的としての評価など。

f. 上記情報に基づく、新規エピゲノム制御剤によるがん形質制御／治療薬／診断薬開発。

### 3 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

5 年～ 10 年のプロジェクト。

実施拠点は、転写開始点を正確に同定できる 5'-end transcriptome 遺伝子発現解析技術、ゲノムワイドなエピゲノム解析、大型コンピューターを用いた情報解析能力を有する東京大学新領域を拠点に東京大学医科学研究所を中心に臨床サイドも含めた研究チームを想定する。候補遺伝子の実験的実証は、基礎の研究室と連携する。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

このたぐいの研究費は、この間特定の研究グループに安易に配分され過ぎている。

今までの理化学研究所を中心としたゲノム、エピゲノム、遺伝子発現解析は疾患を対象とした医学研究になっておらず、米国の NIH を中心とした **Cancer Anatomy Project** などと比較すると研究目的が定まっていなかったのではと思われる。

省庁縦割りの予算配分、既得権的配分は辞め、すべての公的科学研究費の統一審査機関の設置を望む。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

未だに、ゲノムレベルでの **Transcriptome** 解析とエピゲノム解析の連結は細胞レベルでもされておらず、非常に **challenging** である。

新しい情報に基づく、新規がん予防法、診断法、がん制御剤開発に繋がる。とりわけ、エピゲノム制御剤はがん治療の新しい方向である。

現段階では、日本はこれらの解析技術においては優位性があるが、早晚欧米諸国も大

型プロジェクトを立ち上げ、一気に世界を制圧することと推察する。

## 6. 備考

次世代、次々世代シーケンサーを用いる事によりいままでより格段に早く、正確に、定量的に且つ、安価に遺伝子発現解析、ゲノムワイドなエピゲノム解析が可能になった。信頼性の高いデータベース構築が現実になった。

この技術は当然、様々な炎症・免疫疾患 **signature** の確立、薬理効果判定、毒性評価にも有用な技術であり、広く医学、薬学、生命科学研究に貢献する。

## 整理番号 13

### 1. 研究領域案名称

ヒト免疫学（マウスからヒトの免疫学へのトランスレーション）

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

マウスを中心とした基礎免疫学は長足の進歩を遂げている。免疫学には、未だに分からないことが山積しているため、これらを推進することは重要である。しかし、基礎免疫学で見出された多くの事実をヒトの免疫システムの理解と疾病・病態の理解に結びつけ、より理想的な治療法の開発を推進するには、ヒトの免疫を研究するシステムを確立し、マウスからヒトの免疫学へのトランスレーションを推進しなければならない。

このような研究は、人類の健康増進に直接的に役立つだけでなく、世界における我が国の医療産業の地位向上に重要な役割を果たす。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

期間に関して短期間に限定することは不可能である。今後継続的に本研究領域が推進される必要がある。

まずは、最初のステップとして、全体として方法論や情報を統括し議論する研究者のコンソーシアムと、それぞれの方法論の核となる実施拠点の確立が必要である。参加する研究者としては、今まで患者サンプルを研究材料としてきている臨床免疫学研究者に、マウスを中心の基礎免疫学研究者が加わることが望ましい。ゆえにゲノム研究者、企業の研究者などが加わり、体制を充実させる必要がある。

そして、それぞれの課題を持続的に推進する資金面での支援体制の確立が必要である。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

ヒト免疫学を確立し、推進するための幾つかの推進すべき課題は以下のようなものがある。

- 1) 免疫が関係する疾病のゲノム解析と遺伝子発現解析の推進
- 2) ヒト免疫担当細胞の試験管内の機能解析の推進

- 3) ヒト化マウスなど新しい研究システムの開発の推進
- 4) 生物学的製剤など新しい治療法とその反応性の解析法の推進
- 5) 研究者に提供する試料バンクの継続的な推進

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

免疫学は生物学的な重要性とともに、自己免疫疾患、感染、がん、移植、アレルギーなど多くの疾病が関与する研究領域であり、ライフサイエンスの中でも重要性は認識されている。我が国は基礎免疫学の領域では世界をリードする研究者が多く、我が国を代表する研究領域と言って良い。一方、ヒトの免疫学に関しては、研究者の数を含めて、欧州、米国、さらに中国などに遅れをとっている（細胞工学 vol 29 no.3 特集：Human Immunology の新たな幕開け、参照）。

国際的には、大学や研究所などのアカデミアにおいてもヒトの免疫学の重要性は認識されており、Nature Immunologyをはじめとして主要な雑誌においてもマウスを中心とした基礎免疫学の成果に加えて、ヒトに関するものを積極的に掲載するということが明示しているところが多い（Nat Immunol 9:569, 2008）。

一方、産業界も生物学的製剤を含めて、免疫が関与する疾病を主要なターゲットとして開発研究を推進するところが多く、この点では、我が国の製薬メーカーは遅れをとっているのが現状である。特に、製薬メーカーの研究所は、ヒトのサンプルを入手することが困難であり、ほとんどの研究を動物実験で行って行かざるを得ないところに大きな制約を抱えている。

これらの状況を打開するには、ヒトの免疫学を研究領域として強力に推進し、我が国の大学、産業界全体が強い国際競争力を持ち、かつ人類の健康増進に貢献できるようになることが重要であろう。

### 整理番号 14

#### 1. 研究領域案名称

感染症における宿主応答の功罪（略称、感染応答の功罪）

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

近年、微生物感染における宿主免疫応答の解明が急速に進展してきている。しかし、これらの免疫応答が感染症による宿主病態形成に及ぼす影響については未だ不明な点が多い。本研究では、「感染に抗すべく誘導される宿主免疫応答は常に宿主にとって有利に働くのであろうか？」という点に着目し、感染症における宿主応答の功罪の解明を目的とする。

本研究では、感染症は宿主応答の一つ一つの正あるいは負の効果の総和のうえに成立しているという観点から、宿主にとって有利な免疫反応はどのような状態か、微生物にとって有利な免疫反応はどのような状態か、そしてその理解から難治性の微生物感染の原理を解き明かし、新たな微生物制御法の開発に結びつく基礎研究を強力に推し進めることを目指すこととする。この一つ一つの宿主応答の功罪を明らかにしていくことは、感染症を理解し、その制御法を考えるうえで極めて重要である。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

病態解明が特に重要な病原体を選択して病原体別の解析を進める一方、その功罪が特に興味深い宿主応答を選択して宿主応答別の解析を進める。さらに、この病原体と宿主応答との相互作用が発症にどう結びつくかについて病理学的解析を進めることとする。特に宿主応答が宿主に対して負の効果を呈する場合について、病原体感染が引き起こす宿主応答による発症（免疫病理）と宿主応答により増幅された病原体増殖による発症（感染病理）の2つの視点から検討する。病原体と宿主応答の相互作用の解析の次のステップとして、その相互作用が発症にどう関わるかを解明することを目的とする。

宿主応答の負の効果については、以下の2つの流れが基本となる。

- ・病原体感染 -> 宿主応答 -> 発症
- ・病原体感染 -> 宿主応答 -> 病原体増殖 -> 発症

宿主応答の功罪が問題となりやすい感染症（HIV、ヘルペス、インフルエンザ、結核、マラリア）を主対象とする。複数年度にまたがるモデル系での解析が必要である。各50,000千円程度/年度。

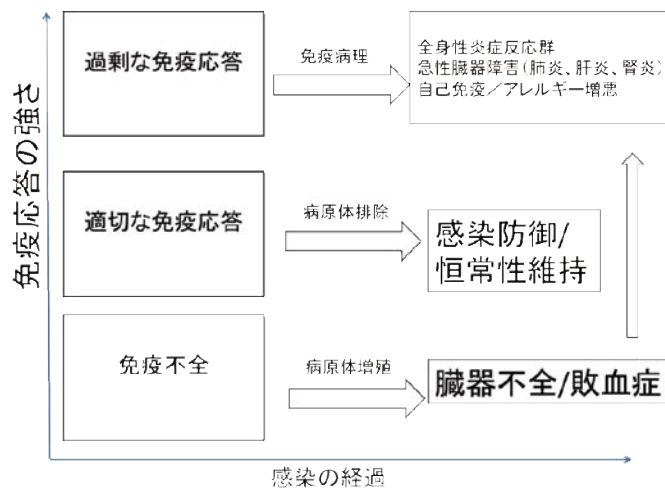
### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

高病原性鳥型インフルエンザなど過剰の宿主応答が急性肺障害などの原因であることが明らかとなってきている。ヘルペスや結核などの慢性感染症の病態形成の緩和に免疫制御機構が積極的役割を担っていることが次々と明らかになっている。これらの感染と宿主応答の研究は、病原体研究分野内の異なる専門分野、すなわち免疫研究分野および病原体研究分野さらには病理研究分野を理解する研究者が必要となる。国内では平成13年度～17年度文科省科学研究費特定領域研究特定領域研究「感染と宿主応答」平成18～22年度「感染マトリックス」の研究支援によって感染と宿主応答の両方を理解する研究者の層が厚い。

### 6. 備考

感染と宿主応答は様々な炎症性疾患の病態解明に重要である。



整理番号 15

1. 研究領域案名称

脳内炎症制御に向けた戦略的研究（脳炎症研究）

2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

中枢神経系内の炎症は、多発性硬化症（MS）などの自己免疫疾患、ウイルス性脳炎などの感染性疾患、さらにはアルツハイマー病やALSなどの神経変性疾患の病態において、その中核をなすものである。しかし、脳は血液・脳関門（Blood Brain Barrier; BBB）で保護されている点や、アストロサイトやミクログリアなどの神経細胞が介在する特殊な自然免疫系が機能する点に特徴があり、脳内炎症では、他の臓器炎の研究で得られた知見は当てはまらないことが多い。現状ではT細胞が中枢神経に侵入するメカニズム、脳炎惹起性T細胞の性状、ミクログリアの免疫機能などに関する研究が進んでいるが、その進展は速いとは言えない。しかし、免疫学を疾病理解や疾病克服に応用しようとする流れが加速している中で、脳内炎症の研究は10年以内に大きく開花すると思われる。その結果、新たな予防法や治療法が開発され、神経疾患による麻痺、痴呆や寝たきり患者の増加傾向に歯止めをかけられるので、経済効果は莫大なものになる。日本がこの領域でリーダーシップを取るためには、早いうちに国内での研究ネットワークや研究者層の充実を図る必要がある。

脳の病気の予防や治療は21世紀の医学研究の最重要課題であるが、従来の神経科学的なアプローチによる限界が明らかになっており、免疫異常という点から、免疫学的手法によって洗い直すことによって、画期的な知見が得られると考えている研究者は少なくない。プロジェクトで想定される研究内容は、1) 中枢神経内炎症におけるリンパ球—脳内グリア細胞相互作用解析、2) 脳内炎症の促進あるいは抑制機構の解明、3) 治療標的分子同定および治療薬開発、4) 脳内炎症の血液バイオマーカー探索、5) 神経変性疾患に対する免疫療法の開発、6) 精神疾患における免疫動態解析、7) 免疫系分子の精神機能修飾などである。

3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

10カ年計画で対応することが望ましく、国立精神・神経医療研究センターの研究者を中核とし、実施拠点として、センター内または外部に新たに神経内科臨床部門も組み込んだ「脳炎症研究センター」を整備し、統合的かつ機能的に運営する。予算は10年間で総額40億円程度を想定する。ディレクター1名、プロジェクトリーダー数名を中核メンバーとし、その門下で現在海外留学中の研究者、免疫学や神経科学の基礎教育を受け、神経免疫に関心を持つ若手を研究者として雇用してセンターを運営する。世界に誇る研究成果を挙げるとともに、10年後に世界の脳炎症研究を牽引するリーダーを複数名育成することを目指す。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

脳炎症の研究では現在、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）が日本の中核として機能している。神経疾患の患者多数を抱える病院を併設するという大きな利点があるが、現在の研究体制は弾力性を欠き、短期間で大きく発展させることが必要なプロジェクトには支障となる点も多い。NCNPも本年度より独立法人化したので、大学または理研などに支部を置き、一部のプロジェクトを走らせることができるようにすることが望まれる。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

炎症の研究では、ドイツのMax Planck研究所の神経免疫部門が名高いが、近隣の大学病院と共同で、基礎から臨床に展開できるような体制の整備に向かって動いている。また米国ではHarvard大学の神経疾患センターの中にも神経免疫部門があり、臨床の多発性硬化症センターと連携している。Stanford大学でもSteinman教授を中心として、脳内炎症の研究に力を入れている。

日本では国立精神・神経医療研究センターの免疫研究部で多発性硬化症では世界のトップクラスに肩を並べる研究を進めているが、人員配備、研究室スペースなどの制限から、自然免疫の関係する慢性炎症性変性疾患の研究には力を注ぐことができない状況にある。日本には基礎免疫学の伝統があり、貴重な実験材料へのアクセスが海外よりも容易であるという面がある。したがって、適切な研究体制を構築できれば、近い将来きわめて重要になるこの領域において、国際的に高いランクに位置づけられる研究を継続して産み出すことが可能になると思われる。



## II. がん分野に関する個別の研究領域提案

### 整理番号 1

#### 1. 研究領域案名称

システム生物学的アプローチで読み解くがんの病態解明と創薬シーズ探索研究

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

ヒトゲノム解析の急速な進歩のもと 2004 年にはヒトゲノムの完全解読が終了し、疾患特異的ゲノム異常探索の基盤ツールとなるリファレンス配列が整備された。がんを含む生活習慣病を対象とした一塩基多型（SNP）をベースにしたゲノムワイド関連解析（GWAS）によるがん関連遺伝子の探索の、次世代シーケンサーによる変異探索、DNA チップを用いたゲノムコピー数解析、網羅的遺伝子発現解析（トランスクリプトーム）、質量分析装置による網羅的蛋白解析（プロテオーム）、代謝物質解析（メタボローム）、さらに、がん特異的糖鎖修飾（グライコーム）などの研究が精力的に進められてきたが、これら洪水のごとく湧き出る大量の情報を相手に個々の研究者が、複雑かつ多様な分子間相互作用を理解し、病態に関わる複数の候補分子を絞り込み、さらに、その機能を検証し、病態の脆弱性の要となっている鍵分子を突き止め、さらにこれを標的とした創薬開発を推進することは、あまりにも遠大な工程と言わざるを得ない。

がんをはじめとする疾患をシステムとして解明しマネージするために、がんが関わっているシステムを構成するシステム要素とシステムの構成・動作原理解明のための網羅的解析（ゲノム、エピゲノム、遺伝子発現、microRNA、プロテオーム、メタボローム解析など）、スーパーコンピュータを利用した大規模データ解析による生体分子ネットワークの解析、細胞・組織レベルでのシステムの動的モデリングとシミュレーションおよび実験的検証などを融合して、新たながん研究のパラダイムとなる革新的な領域の創成が急務である。

#### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

今後 5 年間～ 8 年間の期間を要する。

東京医科歯科大学ではバイオリソースセンターを構築して、これを拠点にシステム生物学的アプローチによるがん病態解明と創薬開発シーズ開発の研究展開が全学マターとして取り組む準備がある。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

計算科学、システム科学、生命情報学などのドライ系科学と、生物学、疾患生命科学のウェット系科学の学融合・学横断の促進は急務でありながら、その介在の武器となるスーパーコンピュータを使用できる環境を整えることが課題である。その環境の場・仕組みの創成を支え図ることが必要である。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付け

### の向上など)

特にがんの創薬研究では、従来のがん細胞株を用いた取り組みは、既に刈り尽くした状況であり、分子標的治療薬開発には臨床材料を用いた網羅的オミックス解析研究アプローチが必須となっている。さらに、大量データに基づくシステム生物学的なアプローチの重要性が問われてきており、米国では、最近がんに関する研究費を一元的な審査・配分等をする国立衛生研究所 (NIH) の National Cancer Institute のプログラム “The Integrative Cancer Biology Program (ICBP)” において、“Centers for Cancer Systems Biology (CCSB)” の公募が行われ、全米に 9 つのセンターが作られて、2010 年 2 月よりプロジェクトの運用開始予定となっている。これは、(i) 実験システム生物学、(ii) がんの基礎生物学及び臨床応用に焦点をおいた数理モデリング・コンピュータシミュレーション、(iii) 人材養成の 3 つを主眼とするプロジェクトだが、1 センターあたり年間 2 百万ドル (プロジェクト総額は年間 22.5 百万ドル、5 年間で 1 億 1250 万ドル) の巨費を投じるものであって、如何にこの分野の今後の進展に対する期待が大きいか分かる。2010 年には、これまでのデータベース構築やパソコンでできるデータ解析を超えて、がんの基礎生物学及び臨床応用に焦点をおいた数理モデリング・コンピュータシミュレーション、そしてこれと融合して機能する実験システム生物学を徹底的に追及するセンターが、全米に 11 誕生している。

## 6. 備考

資源が乏しい我が国において、保険制度が完備された高い医療レベル環境は世界に誇るべきものである。高品質の疾患バイオリソースの構築と、これを資源として展開する創薬、革新的診断法の開発の推進は、国民の健康と安心安全を保障するだけでなく、欧米に比肩する力を持ちながら、新薬の開発が途絶えつつある我が国の製薬企業の開発力の維持・強化を果たす上でも、国策的に取り組むべき、焦眉の急の課題といえる。

## 整理番号 2

### 1. 研究領域案名称

システム生物学的アプローチで読み解くがんの病態解明と創薬シーズ探索研究

### 2. 具体的内容 (背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む)

我が国の死亡原因の第一位のがんの基礎研究の進展は、これまでに評価に値する成果を上げてきた。ヒトゲノムの解読の完了によって、ヒトゲノム上の全ての蛋白を規定する遺伝子が同定され、その遺伝子発現を網羅的に解析したり、数年前には想像しえなかった胚細胞レベルの個人差或いは変異と、がんの発生・進展過程において獲得された体細胞レベルの変異の双方の情報を、ゲノムワイドに取得することが可能になった。

一方で、ヒトゲノムにはこれまでのがん研究で対象とされてきた蛋白を規定する遺伝子以外にも、例えばマイクロ RNA などの所謂ノンコーディング RNA という重要な情報が含まれている事が明らかとなってきた。ゲノムの ~ 70% が RNA に転写される一方で、蛋白を規定する領域は ~ 2% 程度に過ぎない。ヒトゲノム上に存在する未開のフロンティアともいえるノンコーディング RNA のがんの発生と進展に果たす役割の解明は、これからのがん研究に課せられた重要な課題の一つである。

したがって、今後ノンコーディング RNA を含むゲノムワイドの解析は、益々その情報の密度と量を飛躍的に増大させていくことは想像に難しくなく、従前のがん研究の枠組みは変容を迫られている。すなわち、実験科学としてのがんの医学・生物学研究と、大規模な計算資源を駆使した計算科学の融合が、目前に迫りつつあるヒトゲノムのすべての情報を遍く取得可能な個人ゲノム時代に対応した新しいがん研究のパラダイムの創成には必須と考えられる。

このような融合研究領域の推進は、従前の実験生物学的な研究アプローチの積み上げでは到達不可能ながんの分子病態の全体像の描出とそれに基づいた革新的な個別的診断法や、がんのアキレス腱の同定とそれを分子標的とする画期的な創薬開発の推進につながることを期待される。高齢化と相まって国民の2分の1ががんに罹患する時代を迎えるなかで、そのような個別化医療の実現による患者個人及び医療経済全体への貢献のみならず、海外で開発された治療薬に対し国民の支払う莫大な医療費の海外への流出に歯止めをかけ、さらにはその流れを逆転させることができれば、その社会経済効果は計り知れないほど大きいと考えられる。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

我が国において実験科学としてのがん研究を進める研究者層の充実とは相当の評価に値するが、一方でバイオインフォマティクス研究者層は未だ極めて不十分である。それ故に両者間に研究面での“化学反応”を期待できるほど近い関係に、これまでならなかったともいえる。一方、米国では医学部にバイオインフォマティクス関連の独立した部門が存在し、活発に実験科学による医学研究を進める研究者らとの共同研究体制がごく当たり前に存在するが、我が国の医学部にはそのような例は皆無といえる。

したがって、全国に4～5ヶ所程度、がん研究における実験科学と計算科学の融合拠点を整備することが望まれる。両者の研究上や心理的な距離のみならず物理的な距離を縮めることが“化学反応”の惹起には必須であり、このような仕組みによってバイオインフォマティクス関連の研究者のポジションを十分に確保し、計算科学に関わる研究者の興味を医学・生物学研究領域に向かわせるインセンティブとする必要がある。

具体的な支援体制と期間としては、大きく先行する米国にキャッチアップするには10年程度の時限付きセンターとして安定的に継続支援する体制が必要と考える。ただし、5年程度で中間評価を行って、各拠点への支援規模の調整を図る必要がある。なお、予算規模としては、4～5ヶ所の各拠点に対して1～2億円／年程度の支援を行うためには、5年間で20～50億円程度の予算が必要となる。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

上述したように、我が国においては実験科学としてのがん研究を進める研究者とバイオインフォマティクス研究者の間には、研究面での“化学反応”を期待できるほど近い関係が存在しなかったが、これには両者の研究上や心理的な距離のみならず物理的な距離も関連していると考えられる。また、計算科学に関わる研究者の興味を医学・生物

学研究領域に向かわせるインセンティブも不十分であったと考えられる。したがって、10年程度の時限付きセンターとして安定的に継続支援する体制の確立は、極めて重要と考えられる。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

米国では、最近がんに関する研究費の一元的な審査・配分等をする国立衛生研究所（National Institutes of Health）のなかに設置されている国立がん研究所（National Cancer Institute）が支援するプログラム“The Integrative Cancer Biology Program (ICBP)”において、“Centers for Cancer Systems Biology (CCSB)”の公募が行われた。その結果、2010年より全米に11のセンターが立ち上げられた。

すでに、2003年に発表された米国NIHのヒトゲノム解読後のBiomedical Researchのロードマップには、“Biology is changing fast into a science of information management”というメッセージが出されていたが、本年度から立ち上がったCCSBプロジェクトは、(i) 実験システム生物学、(ii) がんの基礎生物学及び臨床応用に焦点をおいた数理モデリング・コンピュータシミュレーション、(iii) 人材養成の3つを主眼とするプロジェクトである。1センターあたり年間2百万ドル（プロジェクト総額は年間22.5百万ドル、5年間で1億1250万ドル）の巨費を投じるものである。米国におけるこの分野の今後の進展に対する期待が、如何に大きいか分かる。

一方、我が国では、ゲノム、エピゲノム、ノンコーディングRNA、プロテオーム、メタボロームなどについて得たヒトゲノムの網羅的なリードアウト情報を、がんの分子病態解明とその応用に結び付ける準備状況そのものは、個々の研究者のレベルでは相当に進んでいる。しかしながら、米国におけるがん研究への計算科学的研究アプローチの取り込みに対する熱気を帯びた期待と、それに対する積極的な財政的支援に対応するような仕組みは、残念ながら未だ我が国には存在しない。

## 整理番号 3

### 1. 研究領域案名称

炎症・発がんの分子機構と制御戦略

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

Virchowが腫瘍中に白血球浸潤を見出し初めて指摘した炎症とがんの関連は、近年、その分子機構と拡がりが見事に明らかになってきた。感染性因子（ウイルス・細菌など）が直接、発がんに関わることは主に1980年代より解明が進み、ウイルスとしてはEpstein-Barr virus, human papilloma virus, human T-cell leukemia virus type 1, hepatitis C virus, hepatitis B virus, Kaposi-sarcoma herpes virusが発見され、最近ではMerkel polyomavirusが網羅的発現解析から発見されている。細菌としては胃がんの原因としてピロリ菌が同定されている。このような感染性病原体は直接、がんを起こすだけでなく、惹起する慢性炎症が発がんに大きく関与することが明らかになっている。また、タバコが炎症惹起作用を有し、肥満が肝臓がんの発生に関与することが報告され、炎症と発がんとの関連は従来考えられてきたよりも、はるかに密接であることが

解明されつつある。エイズウイルス感染症は抗ウイルス剤の併用療法によりコントロール可能な疾患となったが、治療されている感染者で悪性リンパ腫の発生が多いことが知られていた。その原因としてエイズウイルスが感染したマクロファージが重要であり、炎症性サイトカインの上昇が関与することが最近、報告された。これも炎症と発がんの密接な関連を示す例である。

今後は、慢性炎症と発がんの分子機構がより詳細に解明され、その制御方法の開発が焦点となってくるものと予想される。COX-2 阻害剤による大腸がんの抑制効果はよく知られている。またパピローマウイルスワクチンは臨床応用され、子宮頸がんの予防に大きな成果を上げており、その経済上のメリットも極めて大きなものがある。感染性病原体で起こるがんは予防可能である点が極めて大きな意味を有する。今後も C 型肝炎ウイルス治療薬の開発、ワクチンの開発を通じて、これら病原体によって起こるがんは治療あるいは予防可能となっていくものと期待される。現代社会では肥満・過栄養を基盤とした糖尿病、高血圧などの生活習慣病が大きな問題となっているが、がんもそうした生活習慣病としての側面を有しており、今後、その解明が進むと制御方法も開発されると予想される。

炎症が発がんと密接に結びつくことは明らかとなったが、その分子基盤には未解明な部分が多く、残されている。炎症によって活性化されたシグナルが、どのような機構で発がんにつながるかを明らかにする必要がある。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

炎症と発がんに関する融合的・先端的な研究を推進するために機動的な CREST のような研究費が望ましい。中期的な研究推進には最低、5 年間の支援が望ましい。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らか場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

炎症の研究者は、免疫・微生物・代謝等に分かれており横断的な研究推進に対応する体制が必要である。このような分野毎の研究を縦糸とすれば、高速シーケンス、エピジェネティクス、microRNA などの新たな解析方法を横糸とした統合的な研究が望ましい。今年度より新学術領域研究で支援班ができており、これを活用すると研究資源の有効活用に繋がると考えられる。同時に応用を指向するグループも育成することが期待される。この点においては製薬企業の参画できる体制があれば応用への展開が促進されるものとする。その場合、知的財産権等に関して企業が利用しやすい環境は重要である。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

国内外で慢性炎症と疾患の関連は研究され新たなパラダイムシフトが起こりつつある。2010 年 3 月号の Cell では総説シリーズとして炎症が取り上げられ、がん、代謝性疾患、神経変性疾患等との密接な関係が指摘されている。炎症、特に自然免疫の分野で

は日本は世界をリードする研究成果を上げている。特に大阪大学審良教授による自然免疫による病原体認識機構と、その活性化メカニズムの研究が上げられる。また、病原体による炎症ではヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型による起こる成人 T 細胞白血病の疾患としての確立とその研究は世界をリードしてきた。東京大学畠山教授はピロリ菌がコードする CagA による胃癌発症機構を明らかにしている。IL-6 受容体の対する抗体は大阪大学岸本教授らによって開発されているが、関節リウマチだけでなく膵臓がん患者への臨床試験も開始され、免疫・炎症の研究が臨床応用へと結実した例となっている。

## 整理番号 4

### 1. 研究領域案名称

共同利用天然化合物ライブラリーバンクの設置

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

かつての日本では、微生物由来の天然由来化合物が多数単離され（スタウロスポリン、カナマイシン、ブレオマイシン、タクロリムスなど）、これらが抗生物質や試薬、抗がん剤として医療及び生命科学の進歩に多大な影響を及ぼしてきた。しかし現在ではこのような天然化合物をスクリーニングする施設も少なくなり、結果的に日本発の天然化合物の発見が少なくなってきた。また、日本の製薬企業でもハイスループットスクリーニングに主に使用しているのは、海外企業から購入した合成低分子化合物であり、さらにそのソースを違う製薬企業でも同じように用いていることから、製薬企業間での差異があまり無く、同じような化合物を異なる企業で同じようにアッセイしているのが現状である。このような状態では、研究開発費に莫大な予算を投じている海外製薬企業にはかなうべくも無く、このままでは日本の製薬業界の衰退がさらに加速していくことが懸念される。そこで、天然化合物およびその原料となる植物、海洋生物、微生物を国の政策としてバンクに集め、これを官民共同で用いることで、ユニークな候補化合物を発見し、薬へと発展させていく機関を設立する必要があると考える。これまで国費を投じ世界の中でも高い水準にある基礎研究から生み出された成果（分子の発見や、新機構の発見など）があるが、日本ではこれらを標的にした薬剤開発が遅れている。そこで、これらが発見した基礎研究者が、気軽に薬剤スクリーニングを行なえるようにすることで、基礎研究の成果を臨床へと橋渡しするいわゆる TR 研究が盛んになり、これが結果的に様々な産業の育成や医療への貢献につながるものと期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

期間：恒久的なサポートが必要と考えられる。

実施拠点：恒久的な官民共同研究拠点として整備必要有り。但し、大学の特定の研究者への支援では、その研究者の異動などによりバンクが機能できなくなる可能性があるため、微化研やがん研など、財団法人などへの委託が望ましい。

予算：民の出資があれば、国の予算としては年間 10 ～ 20 億円ほど。

支援体制：マッチングファンドなど。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

課題：粗生物原料としての植物、海洋生物、微生物の入手と、そこから抽出されたブロスや抽出液などの品質安定化（抽出液などの再現性は、原料などによりかなり左右されるので、その安定化はボトルネック）。

対応策提案：この課題は非常に難しいので、やはり原料などの大量保管による均質化が必要だと思われる。

資金配分機関など：文部科学省が、継続的な支援を行なう必要がある。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

米国国立がん研究所（NCI）には Natural Products Branch という天然物を集めて化合物スクリーニングを斡旋する部門があり（下記 HP 参照）、

<http://dtp.nci.nih.gov/branches/npb/repository.html>

日本からもこのような化合物ライブラリーを入手して日本でスクリーニングを行なっているグループがある。日本発の天然高分子化合物をかつてのように生み出していくためにも、ぜひともこのような機関の日本版の設立が必要である。

理研では NPDepo という化合物バンクの中に天然化合物の収集を行なっているようであるが、この組織を国レベルで継続的に収集と解析を行なうことが、今後のがん医療だけでなく、新たな感染症に対する治療薬開発につながるものと思われる。

### 整理番号 5

#### 1. 研究領域案名称

手術不能進行がん克服のためのがん転移阻害剤の開発研究

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

がんの治療法には、外科的手術、放射線療法、がん化学療法大きく分けて3つあるが、転移を生じている進行がん患者には手術が適用されず、主に抗がん剤を用いた化学療法が行なわれる。しかし多くの場合、原発がんの種類に応じた抗がん剤が用いられ、転移先微小環境に応じた最適化が行われていないのが現状である。このため、多くの進行がん患者では抗がん剤治療を行なっても転移巣の縮小は認められるが、転移巣の消失までは認められないのが一般的である。世界的に見ても、がん転移を標的にした薬剤はまだ臨床応用されておらず、がん転移を標的にした薬剤開発が望まれている。原発巣のがんを標的にした画期的ながん分子標的治療薬が現在では多数臨床応用されており、多くのがん患者の生命を救っているが、転移の認められる進行がん患者を対象とした薬剤開発は後手に回っており、将来を見据え、がん転移を標的にした薬剤開発研究の加速を国家戦略として進めるべきだと思われる。日本には数多くのがん転移研究者が存在しており、このような研究者の協力のもと転移阻害剤開発を世界に先行して進めることで、将来的に多くの日本発の転移阻害剤が臨床応用されるだけでなく、日本の製薬業界の振興といった経済上の効果も生み出されるものと期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

期間：10年。

実施拠点：現在がん転移研究を行なっている大学や各種研究機関を日本全国から3～5拠点選ぶ。

予算：年間30～50億円ほど。

想定する研究者：日本がん転移学会メンバーなどから選ぶ

支援体制：科研費の新学術領域やCRESTなどのような形での支援で、総括研究代表者の下に、研究者を集める。また、ヒット化合物を製薬企業にアライアンスあるいは製品化していく過程をサポートする体制作りも大事だと思われる。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

課題：がん転移の阻害剤アッセイ系には多数の細胞でのアッセイが必要であるなど、これまでのキナーゼ等に対する阻害剤のスクリーニング系とは異なり、HTS（High-Throughput Screening）を組むのが非常に難しいという問題がある。また、最終的に動物個体レベルでの転移アッセイを行なう必要があり、このようなアッセイを大学の個々の研究室レベルで行なうのは非効率である。さらに、以前のがん転移に関わるMMPを標的にした薬剤の開発が、メガファーマを含め進められたが結局失敗したという事例から、日本の製薬会社でもがん転移を標的にした薬剤開発に消極的であるという問題がある。

対応策提案：HTSを組むためには、がん転移の個々のステップに関わる分子の活性制御機構の情報をうまく利用することで、HTSを組める可能性があるため、その点は、HTSを行なってきた企業研究者とうまく連携することにより解決できるものと思われる。個体レベルの解析には、微化研、がん研、国立がん研究センターなど、個体レベルでの解析に実績のある機関に委託して解析してもらうシステムを構築することで解決可能と思われる。日本の製薬業界に対しては、がん転移阻害剤は全てオーファンドラッグ指定を受けられるようにするなどを通知することで、がん転移阻害薬開発の促進を図れるのではないかと考えている。

資金配分機関など：文部科学省と厚生労働省が協力して支援を行なう必要がある。

科学行政等に取り組んでほしい対応措置：オーファンドラッグ指定の件など、製薬業界をがん転移阻害剤開発に向かわせるような公的対応を行なってほしい。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

日本は世界と比較してもがん転移研究者が多く存在する。これは、世界の研究者を集めたMRS（Metastasis Research Society）という学会の会員数と比較しても、日本がん転移学会に所属する会員数が1つの国にしては多いことから伺える。しかし最近



ではがん転移に関する論文が一流雑誌に海外から多数報告されてきており、その中にはマイクロアレイや多数の臨床サンプルを用いた研究も多数有り、日本でのがん転移研究に比べ解析スピードが速い印象を受けている。日本からはがん転移に関わる接着分子やプロテアーゼなどについて多くの発見がこれまでに報告されており、これら分子を標的にした薬剤開発が転移阻害剤開発につながる可能性があり、日本のポテンシャルとしては高いと思われるが、このまま創薬研究を行なわなければ、抗がん剤開発において次世代の標的である転移関連分子を標的にした抗がん剤開発でも世界に大きく遅れてしまうこと、さらには日本の製薬業界全体の地盤沈下につながるものが危惧される。

## 整理番号 6

### 1. 研究領域案名称

腫瘍の微小環境

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

本年度の米国がん学会（AACR）では「がんの複雑性（complexity of cancer）」が大きなテーマとして取り上げられた。がん細胞の性質が遺伝子の変異で変化していくことは以前から知られていたことだが、遺伝子変異のみならず、がん細胞が分裂するたびに分化度が変化すること、可逆的に性質が変化すること（可塑性、plasticity と呼ぶ）、つまりエピジェネティックな変化によって、細胞の性質がめまぐるしく変化し、複雑な腫瘍組織が形成されていることが明らかになってきた。これらのエピジェネティックな変化は、がん細胞周辺の微小環境によって誘導されていると考えられ、周辺の細胞、マトリクス、液性因子を含めた宿主側の要素ががんの性質や、治療反応性を結果的に制御していると予想される。現在注目されているがん幹細胞も、その性質を左右するのはニッチと呼ばれる微小環境であり、今後は腫瘍周辺の微小環境を評価し、微小環境を制御することががん治療の新しい戦略となると考えられる。

微小環境は上記のように、各種細胞、マトリクス、液性因子などの複数の要素の混合によって構築され、人工的に試験管内で構築することも可能であると考えられる。こうした人工微小環境はがん細胞の性質や治療感受性を観察する上で極めて重要なマテリアルとなる可能性が強く、我が国の生物学と化学の技術の交点で発達する分野であると予想される。また、微小環境を変化させることのできる薬剤の創生も視野に入れるべきであるとする。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間：5年。

実施拠点：実際の腫瘍組織及び腫瘍周辺組織のサンプルが入手でき（医療施設）、それらを動物に移植したり、培養系に持ち込んだりすることができる環境（基礎細胞生物学研究）が必要である。また、マトリクスを中心とした生体マテリアルの研究グループと、がん生物学者グループとの緊密なコラボレーションができる環境が望まれる。

予算：年間5000万円前後の研究費で研究を行うグループが7～8。つまり年間4億円×5年間（20億円／5年）くらいが妥当か？

想定する研究者層：微小環境研究は、がんの研究者のみならず、幹細胞研究領域の研究者、免疫学領域の研究者、マテリアルサイエンスの研究者が含まれるべきであると考えられる。

望ましい支援体制（ファンド形態等）：CREST、新学術領域など戦略的にグループを組織して、情報を集約できる体制づくりが必要である。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

間質の研究は皮膚科領域などで日本では古くからおこなわれているが、がん細胞や幹細胞や免疫系細胞を制御し、治療を行うことを明確な目標にしたアプローチは行われていない。「微小環境学」として、新しい学問領域を立ち上げるべきである。

生体マテリアルに関する知識と技術が必要となるため、企業との共同研究を励起する形の資金配分が必要である。資金配分機関としてはJSTか？

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

1. で述べたように、米国ではがんの複雑性を微小環境の変化によって説明する試みが行われており、今後がんの性質を決定づける微小環境の主たる要素が次々に明らかにされるであろう。したがって、海外の研究者の情報は必須であり、領域に本分野のトップランナーである海外研究者を含め（研究費を彼らに配分することも是非考えるべきである）、情報を常にリアルタイムで世界と共有できる体制を作る必要がある。また我が国の研究が逆に彼ら海外分担者に認められることにより、本分野の日本の貢献が国際的に知られることになり、ポジティブサイクルを確立することができる。

### 整理番号 7

#### 1. 研究領域案名称

細胞・組織レベルでのリプログラミングによる新しいがんの診断と治療ための開発研究

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

過去数年でのわが国が世界に誇るべき新技術の1つとしてiPS誘導技術が上げられる。国益保全の観点からは、中・長期的には第二、第三のiPS技術の発見が望まれるが、より短・中期的にはこの新技術をがん研究に応用し費用対効果の高い開発投資を推進することにより、従来には得られなかった格段に有効な診断と治療の実現に向けて戦略的事業促進を図ることが望まれる。そのためには、リプログラミング・イコール・ジャパンと言われる位まで、がん研究（C）と再生研究（R）とを融合した新研究領域（CRユニット）を国際的に存在感のある地位を築くまでに、積極的に練り上げていくことが必須である。がん幹細胞研究やmicroRNAでは米国に水を開けられているが、iPS技術の本体部分は世界最先端を辛うじて維持している。ここに、CRユニットを打ち立てることにより既存のユニットとの協調を図りつつ、がんの特化した再生医学として世界

に向けて情報を発信できる。この CR ユニットにはがん（幹）細胞のみならず周囲の免疫担当細胞のリプログラミングも含まれ、またがん治療後の組織再生（再建）も含まれる。医学・薬学・化学・工学等の関係領域に学際的影響を与えることが期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

過去の対がん総合戦略の経緯からも 10 年計画が妥当。国立がん研究センターをはじめ、国内の臨床・基礎直結型の大学院講座が相応しい（トランスレーショナルリサーチ型施設の重点参加）。潜在的 MD 人材の活用役に役立つ。人件費の考慮、年度を超えた柔軟な運営等、過去の公的資金の総括を踏まえた円滑な運営が望まれる。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

各施設が独立法人化された昨今では、プロジェクトに複数の施設が関わる場合に、総括する特設事務局を大学外に置くことが、効果的に運営に反映されることがある。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

上述。

## 整理番号 8

### 1. 研究領域案名称

遺伝的体質に基づいた予防介入研究実施拠点の形成

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

遺伝子多型研究により、生活習慣に影響を受けやすい遺伝子型が特定されつつある。喫煙、飲酒、運動、食事、栄養、肥満などに対する介入で、効果が期待できる集団を特定することは、予防対策を実施するために必要な基礎資料となる。介入研究を実施していく拠点が整備されれば、遺伝的体質に基づいた個別化予防が促進される。健診機関、運動産業、食品産業との共同研究とすれば、大規模な介入研究も可能となる。その成果は、国民の疾病予防に寄与するのみならず、真に効果のある商品のみが社会に流通する基盤ともなろう。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

臨床試験同様、疾病予防のための介入研究もこれを本務とする研究組織が必要である。既存の大学および研究所の部局で兼務の研究者で遺伝子型に基づいた介入研究を実施することは極めて効率が悪い。これまでの臨床試験実施事務局、大規模コホート研究事務局の立ち上げを考えると、研究組織が確立し、研究手順が定着し、いくつかの研究が開始されるのに 5 年程度は必要である。通常、介入研究の効果を確認するには 3～5 年

の追跡が必要となることから、一定の成果があがってくるには10年程度が必要である。研究組織は、研究者（疫学者、基礎医学者、ゲノム研究者）、研究補助者、事務員よりなる10人程度のグループを中核にし、実施する介入研究の数に応じたチーム数を配置することが必要となる。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

介入研究を開始するには、1) 現場を理解した倫理審査委員会、2) 研究実施が可能となる利益相反対応、3) 企業からの提案を受け入れることができる契約方法、4) 研究実施のための費用が支出できる経理方法、4) 手順が煩雑とされない個人情報データ管理、5) 遺伝子型測定と本人へのその説明方法について現状に即したヒトゲノム倫理指針解釈が必要となる。中核となる研究グループは専任として、新規にこの研究のために雇用をすることが望ましい。このようなことから、一定期間継続して費用を提供できる研究者への業務委託が望ましい。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

疾病予防のための介入研究はわが国ではこれまであまり実施されてこなかったが、近年、コレステロール低下による冠動脈性心疾患予防（Mega Study）、ピロリ菌除菌による胃がん予防が行われ、多くの研究者が協力すれば大規模な介入研究でも実施可能であることが示された。ただ、臨床試験のように複数の研究を継続して実施していく組織はできておらず、単発的であり、その知識技術が継承されていくようにはなっていない。欧米では、小規模から大規模な種々の介入研究が実施されており、その成果が論文として紹介されている。遺伝的体質に応じて疾病予防に効果のある生活習慣や商品特定していく介入研究は、今の時点ではまだユニークであり、国際的にも研究をリードできる分野と思われる。

#### 6. 備考

これまでに確立している遺伝子型による予防効果の違いは以下の例がある。

- 1) ALDH2 Glu487Lys 遺伝子多型の GluLys 型の者が通常飲酒（週5日以上、1日2合以上）すると食道がんになる確率が50倍高く、GluGlu型の者は8倍程度（Matsuo et al. *Carcinogenesis* 2001;22:913-6）であった。
- 2) MTHFR C677T 遺伝子多型の TT 型の者は葉酸摂取が同じでも血清葉酸値が低く、血清葉酸値が低い者ではホモシステイン値が高くなる（Nishio et al. *J Epidemiol* 2008; 18: 125-31）。葉酸摂取不足は動脈硬化、二分脊椎症のリスクを高め、TT型の者で顕著。

薬剤の効果や有害作用との関連が知られているものには以下の例がある。

- 1) UGT1A1 の低活性型（\*6, \*28）ではイリノテカン（抗がん剤）の有害作用が強く出るため、保険診療で検査実施が認められている。
- 2) CYP2D6 は乳がん予防薬として用いるタモキシフェンを有効成分に代謝する。活性

のない遺伝子型 (\*5, \*10) では、服用しても効果がない。

- 3) CYP2C19 はランソプラゾール（胃酸分泌抑制剤）を分解するため、活性の高い遺伝子型 (\*1\*1) では、薬効が減じる。ランソプラゾールをピロリ菌除菌に用いる場合には除菌率が \*1\*1 型の者で除菌率が低い。

## 整理番号 9

### 1. 研究領域案名称

増殖抑制ではなく、転移・浸潤阻害効果を基準にした創薬研究の推進

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

現状の抗がん剤開発は、腫瘍細胞増殖抑制作用を初期スクリーニングとする方法で、動物実験に至るまで、腫瘍の大きさを如何に小さくできるかを基準として開発されている。しかし、研究が進み、転移や浸潤による細胞の悪性化が生命を脅かす事が明白になっても基準は変わらず、腫瘍増殖抑制のみが抗がん剤の評価対象とされている。体内からがんを一掃できる薬剤は好ましいが、現在の抗がん剤治療は、細胞増殖阻害に拘るあまり、いずれも QOL の低下を強いる治療になっている。現在の研究から、腫瘍増殖と悪性は必ずしも一致していない事が分かっている。転移・浸潤を抑え、がんと共存する創薬研究の推進は、今後高齢化社会が続く本邦のみならず、高度医療で寿命が延び始めている先進国・開発途上国でも社会的要求が高くなると予想される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

まず既存（既に開発されているが、増殖抑制効果がないために開発からはずれている）薬剤の情報を集める必要がある。公募により特定の基準をみたく薬剤の提案を受けて、個別に研究を推進するチームを作る。別途拠点を作り、基準となる動物実験を統一した基準に基づいて行い、有効性の評価を行う。製薬会社とチームをつくり、新薬としての開発を開始する。前臨床以前の段階までであれば、3、4年の期間で候補となる薬剤のスクリーニングが可能であると思われる。個別に開発研究を行うチームでは、1チームあたり年間1千万程度、拠点となる研究室には、年間5千万程度が必要と思われる。いずれも既存の施設や機器を使用する事が前提である。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

厚生労働省の薬剤認可の基準が増殖抑制を基にしているため、明らかな延命効果が動物実験で示されても、製薬会社に関わる様な前臨床研究に進む事ができないことが要因に挙げられる。国の基準が関係するため、研究の推進は現在のところ望みが無いが、上記理由で、十分に人類に貢献できると期待されるため、研究の余地は残すべきと考える。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

転移・浸潤のみに重点をおいた薬剤開発は、まだどこも手掛けておらず、成功すれば世界をリードする薬剤開発になる事が期待される。

## 6. 備考

既存の抗がん剤を否定する訳では決してないが、原理的に細胞増殖を阻害する以上、副作用を軽減する事は不可能であり、がん細胞を根絶する事もできない。がん細胞で転移浸潤に関わるがん細胞は、不利な状況になれば増殖を停止し、状況が改善されるまで潜んでいる事が可能である。たとえ 99%のがん細胞を抗がん剤で除去できても、悪性度の高い 1%のがん細胞を残すことになれば、再発後のがんは抗がん剤に抵抗性を持ち、転移・浸潤能が高いため、治療は更に困難になる。治療する度に抗がん剤が効きにくくなるのは、このためである。発想の転換で、増殖抑制効果は無いが、悪性度の高いがんを選択的に治療する抗がん剤を開発すべきと思う。将来的には、既存の増殖抑制抗がん剤との併用でがんを根絶する治療が可能になる事も期待できる。

## 整理番号 10

### 1. 研究領域案名称

PET-CT における Computer-aided diagnosis (CAD) 開発

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

近年、胸部単純 X 線写真やマンモグラフィの領域で CAD が開発されてきている。また、胸部 CT の領域においては肺結節や肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患などで CAD が開発されてきている。現在 PET-CT は健診を含めて多くの施設で行われているが、全身撮影を行うので画像が多くなり、読影に時間がかかっている。放射線医の不足が問題になる中、PET-CT における CAD 開発は、読影時間の短縮や見落としの減少につながる事が期待される。また、高度診断技術の向上が求められる臨床の現場では、緊急かつ極めてニーズの高い研究テーマである。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

体制が整えば、即実行可能な開発研究である。ソフトウェアの開発およびその有用性の検証、ソフトウェアの改善を含めても開始から 5 年ほどで実用可能なソフトウェアの開発が可能と推測する。実施拠点はソフトウェア開発能力のある施設および PET-CT 検査を行っている施設となる。ソフトウェア開発および PET-CT 検査施行などに予算が必要と思われる。人力的には、ソフトウェア開発を行う技術者および PET-CT にたずさわる医師が中心拠点に少なくとも数名ずつ必要と考える。拠点病院（大学病院等）を数か所指定し、ソフトウェア開発企業または総合大学の情報学部の研究者を含めた横断的チームを組み、中心となる拠点で CAD 開発を行い、試作品の使用を複数の拠点病院で行う事が好ましいと思われる。既存の施設や機器を使用する事を前提とすれば、CAD 開発拠間で年間 5 千万程度、試作品の使用拠点あたり年間数千万円程度で可能と思われる。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

臨床のニーズが高いので、国のプロジェクトとして動かす事ができれば、すぐにでも推進可能と思われる。研究分野が医学・情報学との連携で行われる必要があるため、ニーズが高くても、これまでの医工連携プロジェクトで思ったような成果が上がっていない事が問題になっている。これは、分野間で調整してくれる人的サポートが無く、共同開発しても成果が一方の分野に偏ってしまったり、基盤研究のみに興味が集中して実用化に発展しなかったりした事が原因として挙げられると思われる。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

胸部単純 X 線写真、マンモグラフィーや MRI の領域における CAD 開発報告は、それぞれ約 700、約 350、約 150 あるが、PET-CT の CAD 開発は世界でもまだ数報しかなく開発が始まったばかりである。最先端の技術が求められるが、日本の開発技術を駆使すれば、世界に先駆けて臨床応用可能な CAD 開発ができ、世界をリードできる可能性があると思われる。

#### 6. 備考

4 でも触れたが、複数の分野が共同で開発する研究は、成果の位置づけが曖昧で、ともすれば成果の取り合いになるか、具体的な依頼があれば対応するという消極的な参画に留まる場合が多いのが現状であると思われる。この場合、可能であればニーズの高い臨床医とソフト開発会社といったアカデミアと企業の様に「学術的な成果」と「実用化・商業化」の目的が異なる組み合わせで行う事が好ましい様に思われる。興味と企業利益を両立させるテーマで研究助成を行う事で、企業の基盤技術も育成できると期待できる。

### 整理番号 11

#### 1. 研究領域案名称

診断と治療を同時行うプローブ開発

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

治療方針を決める際に必要ながんの生物学的情報を与えてくれる分子イメージングプローブの開発は、現在世界中で開発が急がれている。標的特異性が高い分子イメージングプローブに治療効果を付加する事で、一回の投与で疾患の位置や大きさの情報を得て、同時に治療を行う事ができるプローブの開発は、患者の負担を軽減し、医療費を削減するためにも必要なツールとなると期待される。

#### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

プローブの開発から動物実験まで、短くとも 5 年は必要と思われる。イメージング機器開発は日進月歩であり、既存のイメージング設備・機器を使用する事を前提として

も、新規イメージング機器が必要となる事が予想されるため、各研究拠点あたり、年間5千万〜7千万は必要と思われる。好ましい体制としては、プローブ開発の実績がある拠点で、治療を同時に評価可能な研究実績があるところが望ましい。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

これまでに本提案を提出する研究テーマが存在しなかった。新規プローブ開発研究を広く浅く公募し、優れたプローブ開発を掘り起こし、育てる段階的研究サポートが必要と思われる。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

すでに分子標的薬を用いたイメージングプローブ開発は世界中で行われているが、世界的に普及した分子標的薬を用いており、開発研究は直接的な本邦の利益に繋がりにくい。多様な標的と本邦の先進的有機化学・タンパク質工学の知識を応用した次世代プローブの開発を始めるべきである。

#### 6. 備考

現在のプローブ開発は、従来のPETプローブ開発研究の流れを受けて固定化する傾向にある様に思われる。特定の研究所や研究室に集中して研究を推進する事も大事であるが、基盤的な技術のすそ野がなく、停滞しているように見える。合成化合物PETプローブに拘らず、広く分野を広げて開発分野の土台形成が必要と思われる。

### 整理番号 12

#### 1. 研究領域案名称

ファーマコゲノミクスの実用化研究

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

近年、薬物治療の標的分子が解明されるに伴い、薬物応答の個体差をもたらす遺伝的多様性についても数多くの知見が得られつつある。ファーマコゲノミクス情報に基づいて、レスポンドとノンレスポンドを予測することは、薬物治療の有効率と安全性を格段に向上させ、且つ医療経済効果が大きい。旧来の投薬手法を画期的に前進させる新たな方法論を確立するために、ファーマコゲノミクス情報に基づく個別化投薬法の基幹技術・機器とアルゴリズムを開発し、臨床的有用性の検証とともに実地臨床への応用を図る。将来、多領域へ臨床応用可能な基盤プラットフォームを構築する。

#### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

① 5年間の期間は必要。

② 異なる領域の研究者・技術者・臨床医が協同して開発研究を実施するためには、アク



セスの優れた拠点（東京など）が望ましい。

- ③年間1億円から数億円程度。研究範囲に応じて調整可能。
- ④ファーマコゲノミクスを熟知した臨床薬理学者、遺伝子解析の専門家、バイオインフォマティクス専門家、研究対象領域の専門医、遺伝子診断装置や電子情報機器開発の理工学者、ソフトウェア技術者など、多領域異業種による協同チーム。
- ⑤計画班研究への研究費補助金。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

現状では、ファーマコゲノミクス情報を用いる研究と実地臨床は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従わなければならない。しかしながら、ファーマコゲノミクス情報は単一遺伝子疾患の遺伝学情報に比べて被験者リスクがはるかに低いいため、その取扱いに関しては、日本人類遺伝学会を中心に「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン（案）」として検討中である。現在のヒトゲノム倫理指針は、ファーマコゲノミクスを想定していないにも関わらず、暗黙に適用されていることが研究停滞の原因である。新ガイドラインの策定と呼応して適用範囲を明示していただきたい。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

個別化医療の推進は、医療の質の向上、医療経済効率の改善、新たな産業育成という期待を有し、今や先進国における世界的潮流である。今年6月15日発刊のN Engl J Med (on line) においても、“The Path to Personalized Medicine”と題する論文がFDAとNIHの両トップの連名で掲載され、米国政府はこの領域を推進すると宣言した。これまでも、日本は基礎となる要素技術や研究実績は有するものの、総合的なシステム構築は米国に及ばなかった。単発的な要素に留まるのではなく、それらを統合した新しい投薬パラダイムを構築する研究は、日本がこの領域で新たな知財を得て世界をリードするために必要である。世界はPersonalized Medicineに向けて大きく舵を取り始めたスタートラインにあり、早急に推進することが望ましい。

### 整理番号 13

#### 1. 研究領域案名称

細胞分裂制御のケミカルバイオロジー的解析

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

細胞周期進行の中でも最もダイナミックな変化を行う細胞分裂期に関しては古くからそのメカニズムに関する研究が行われてきた。遺伝子解析技術のめざましい発展に伴い、細胞分裂に参与する遺伝子の解析も網羅的RNA干渉法などにより急速に進んでいる。しかし、細胞分裂期はきわめて短時間（ヒト培養細胞では2時間程度）でありそこで起こる様々な現象を明らかにするには遺伝子レベルの解析では限界があり、遺伝子産

物を直接短時間で活性化・不活性化できる小分子化合物による解析が急務となっている。細胞分裂期を停止させるような化合物はがん細胞の増殖停止にも応用可能であり、研究成果は社会的にも大きな貢献が期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

細胞分裂期に関与する遺伝子産物を制御する小分子化合物を様々な方法で探索し、分裂メカニズムをケミカルバイオロジー的技術で明らかにする研究を行う。分裂装置の形成に重要な遺伝子を網羅的 RNA 干渉法により明らかにする先駆的研究を、分裂装置の方向決定を行うのに重要なリン酸化酵素の網羅的探索、分裂期細胞を直接観察できる研究者を中心として、様々な方法で分裂期制御遺伝子の活性制御による探索を行う研究者を周辺の協力者として行うことが望ましいと考えられる。探索に利用される質の高い化合物ライブラリーの提供を行える理研ケミカルバイオロジー基盤施設のような研究機関の存在は必須である。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

化合物の提供を安定して行えるような機関への安定した資金配分はこのような研究計画に欠かせないものであろう。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

分裂期進行に関与する遺伝子の網羅的探索例としては、先述のアメリカ UCSF における Science (2007), 316, 417-421 ヨーロッパ EMBL の mitochek プロジェクトによる Nature (2010), 464, 721-727 オーストリア、ドイツなどのグループによる Science (2010), 328, 593-599 などの仕事があり、どれも RNA 干渉法で分裂期に重要な遺伝子を直接の観察によって同定している。また分裂期に重要なタンパク質リン酸化に関する研究にはハーバードのグループによる PNAS (2008), 105, 10762-10767 などがある。これらの技術は小分子化合物探索にも応用可能であり、そのような探索をすでに開始している可能性は高い。この国際的競争を有利に進めるには、構造の多様性に富み多くの生物活性が期待できる天然物を多数含む質の高い化合物ライブラリーを探索源として用いることが鍵になると考えられる。

## 整理番号 14

### 1. 研究領域案名称

たんぱく質の翻訳後修飾を阻害する薬剤の開発

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

化合物ライブラリーを整備し、たんぱく質の翻訳後修飾を阻害する小分子化合物探索を行う研究を中心課題とする領域を提案する。生命活動の担い手であるたんぱく質は、

DNA に書き込まれていない遺伝情報としてアセチル化やユビキチン化などの翻訳後修飾を受けることが知られており、その異常に関連する疾病（免疫応答異常や神経変性疾患など）が多数知られている。たんぱく質修飾を解析し、制御するための新しいバイオプローブ（細胞機能調節物質）の開発は、生命活動の分子機構を理解するためのみならず、創薬研究の基礎を構築する上でも極めて重要である。

研究領域では、特に、その特異的阻害剤が知られていないアセチル化酵素、ユビキチン化酵素などを標的にしたケミカルプロテオミクス研究を展開することが期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

たんぱく質の翻訳後修飾には、ゲノム情報のような地図が存在しないため、本研究の推進には、DNA を基盤とする分子生物学だけではなく、たんぱく質と低分子の相互作用を基盤とするケミカルバイオロジー研究に習熟した研究者集団が必要である。特に、それぞれの修飾酵素を標的とするバイオプローブを創出したたんぱく質の化学的修飾を制御することは、化学に基盤をおく研究者が主導することによってのみ、初めて可能になると言っても過言ではない。

理研・ケミカルバイオロジー領域・ケミカルバイオロジー研究基盤施設（長田施設長）らのグループはこれまでに、たんぱく質の脱リン酸化酵素に対して、微生物由来化合物のランダムスクリーニングとたんぱく質のX線構造に基づくラショナルスクリーニングを行い、特異的な阻害剤を開発してきた実績があり、領域を主宰するのに適当であると考えられる。

本研究は、創薬の基盤研究・創薬の標的分子の解明・提示などの面から社会・経済の発展に大きく貢献することが期待されるので、年間2億円程度で5年間の研究期間（総額10億円）が必要である。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

研究領域では、1) ケミカルプロテオミクス研究のために天然物（特に微生物代謝産物）と合成化合物から大規模ライブラリーを構築する。微生物の生合成遺伝子改変技術と精密有機合成化学を駆使して、効率的にバイオプローブを創出する。2) たんぱく質翻訳後修飾を調節する酵素群（リン酸化酵素、アセチル化酵素、ユビキチン化酵素）の特異的阻害剤をスクリーニングするために試験管内評価系および遺伝子改変酵母系を確立する。3) 大規模スクリーニングで見出された特異的阻害剤のターゲットバリデーション（評価）を行う。また、生命機能解析に用いるバイオプローブとする。4) 本研究で開発したバイオプローブを用いて新しい細胞機能および因子を見出し、細胞生物学のメカニズム研究に供する。といった一連の研究課題をよどみなく遂行することが必要であり、これらの課題を推し進める能力をもった研究集団にまかせることが必要である。

できれば、多くの研究機関の集合でなく、これらの一連の課題をひとつあるいは少数の研究機関で遂行できるような能力をもった大きな研究グループにまかせることが良いと考える。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

米国を中心にケミカルゲノミクス研究が急速に進展しているが、我が国では対応が遅れている。緊急に本領域を立ち上げないと、米国ではゲノム科学の成果を利用して様々な薬剤標的に対して大規模スクリーニングを展開している（ハーバード大学やスクリプス・フロリダ研究所では年間100億円規模で実施）ので、重要特許を米国に独占されてしまう可能性がある。我が国の現状では、巨額を投じたプロジェクトはできないと思われるが、深い洞察に基づいた標的たんぱく質の設定と優れた化合物ライブラリーを創成することで独自の研究が可能である。我々の研究グループは、ドイツのマックスプランク研究所、韓国の生物工学研究所（KRIBB）と、新規阻害剤（バイオプローブ）の開発を目指した共同研究を行っており、国際的にも評価されている。

### 整理番号 15

#### 1. 研究領域案名称

がん薬物療法の新規分子マーカーの探索と診断法の開発

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

分子標的治療薬の登場により抗がん薬分野の発展は目覚ましいが、薬剤感受性または耐性を診断する効果予測診断や副作用の予測診断は未だ発展途上である。抗がん剤の効果や副作用を予測し治療選択の指針とする分子マーカーを開発することは適切な治療対象患者を見分け、より質が高く安全な治療を提供し、かつ無駄な医療費を削減する上で極めて重要である。分子標的治療薬は従来の化学療法薬の場合と比べて標的分子が明らかであり、薬剤感受性が標的分子そのものの遺伝子変異や標的分子が関わるシグナル伝達系路の分子の遺伝子変異が良い分子マーカーになることが一部のがんで明らかになりつつあるが、未だ感受性を予測する分子マーカーが見つからない場合や、分子マーカーの特異度が不十分である場合が多い。

分子標的薬を含むがん薬物療法のさらなる発展には新薬開発と同時に分子マーカーを開発する必要がある。新規開発薬剤がもたらす種々の培養細胞における様々な効果や患者における臨床効果・副作用に関する反応情報と、培養細胞、腫瘍組織や血液の網羅的分子解析による分子情報との連携により情報ネットワークを形成しながら、その過程において治療感受性や治療抵抗性を規定する新規の分子マーカーを探索する（帰納的手法）。新規の候補分子マーカーにより、特定の標的治療が期待できる腫瘍集団の割り出しを行い、その集団に対しての探索的 Proof of concept (POC) 型早期臨床試験を実施により、より効率的な薬剤開発に繋げる。また、難治がん、不応性がんおよび稀少がんを対象にして実施される前向き臨床試験の付随研究として POC 型臨床研究（分子マーカーに基づく治療感受性）を展開する。探索された分子マーカーは大学発（アカデミア発）シーズとして TR センターで検証的臨床試験を実施する。対象は難治がん、不応性がんおよび稀少がんで、有望シーズは企業治験へ移行する。

がん薬物療法分野において分子マーカーの導入は必要不可欠であり、最近、米国 FDA においては新規抗がん剤の開発と同時に分子マーカーの探索や開発研究が強く求められるようになった。我が国においても一部のがんにおいて治療選択のための分子

マーカーが保険収載され日常診療に導入されている（HER2 過剰発現とトラスツズマブ、EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブ、KRAS 遺伝子変異とセツキシマブおよびパニツムマブ、副作用に関しては UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカン）。分子マーカーの導入は高額な抗がん剤（特に新規分子標的治療薬）の適応選択により効果や安全性が見込めない無駄な治療を減じ、費用対効果を高めることから、今後は現状よりも分子マーカー検査は保険収載時の点数が高くなっていくと考えられる。このため、大学（アカデミア）がシーズを確立し臨床検査会社へ技術移転して検査法を確立する方向への保険診療上のインセンティブが働くと考えられる。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

上記の研究領域の推進に必要なだと想定される期間：5 年間。

実施拠点：大学等（アカデミア）の研究室と連携する大学等の TR 拠点センター（臨床データ管理と統計解析が出来る場所）。

予算：2 億円～3 億円程度（1 件 2～3 千万円程度、10 件程度）。

研究者層：がん薬物療法と分子診断法の開発研究の経験がある臨床研究グループで、例えば（1）シーズ開発には大学等の基礎がん研究者、臨床研究には腫瘍内科医などががん薬物療法専門医を含む臨床試験の経験が豊富である研究者との連携、あるいは（2）大学等の臨床研究分野の基礎シーズ研究を臨床試験グループとのとの連携で TR センターを利用して開発を進める場合などが想定される。生物統計、データセンターなどの専門家の参加が望ましい。

望ましい支援体制：JST または文部科学省（厚生労働省）、要検討。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

推進上の課題は複数ある。1 つは臨床試験の実施に時間が掛かることである。このため、既存の臨床試験グループと TR センターが協力して症例リクルートを行う。また、臨床検体収集に病院の病理部や外科の協力が必要である。このため、臨床試験グループや個別の医療機関の関連部署との協力の取り付けを分担研究者に求める。最も大きなボトルネックは、分子マーカーの有用性をどの程度のレベルの臨床試験で検証すれば診断薬として保険収載され日常の保健医療制度の枠組みで使用できるようになるのかが必ずしも明確な基準がないため、効率的な臨床研究開発がやりにくいこと。厚生労働省にはがん分子マーカーの開発のための指針のような基準作成に取り組んでもらいたい。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

海外では、従来の遺伝子変異検査に加えて、網羅的遺伝子発現解析技術から探索された遺伝子セット（数十個規模）による発現解析が、乳がんの再発予測（一部抗がん剤感受性予測）（Oncotype Dx, Mamma Print など）、大腸がん再発予測（ColoPrint など）、原発不明がんの原発巣予測（CUP Print）がすでに商品化され、かなり高額（日本円で

20～40万円/検査)ではあるが日常診療に一部導入されている。しかし、抗がん剤感受性予測に関しては十分に普及していないのが現状である。このため、個々の抗がん剤(とくに分子標的治療薬)に関する知財となりうる新しい分子マーカーの探索は内外問わず意義がある。新規分子マーカーの探索は日本においては、保険診療の制度の違いがあり遺伝子セットによる再発予測(上記乳がんや大腸がんに関するもの)は全く普及していないため、日本人での有用性は検証されていない。抗がん剤感受性予測に関しては海外同様に今後の研究・開発が課題である。日本は、文部科学省の特定領域研究(平成22年3月に終了)など、がん研究者や研究支援者等の人材、解析機器や分子解析のノウハウなど過去の研究遺産があり、分子マーカー探索のための臨床検体の遺伝子解析は得意な分野である。一方、シーズを開発して臨床試験を推進するためのインフラ整備が海外よりも遅れた。このため、国内にTRセンターが整備されてきたので、既存の臨床試験グループと協力して行うことによりハンディの克服は可能である。

## 整理番号 16

### 1. 研究領域案名称

アカデミア創出の革新的がん治療開発

### 2. 具体的内容(背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む)

がん治療はなお手術、放射線治療、薬物療法に頼っている。我が国における治療法開発は殊に製薬企業など大企業による開発に依存しているが、企業は一般に既存の創薬・治療法の枠内で「安全な」開発を行うために、画期的ながん治療は生まれて来ない。がんによる死亡が増加の一途を辿っている中、がん治療の現場と国民は、あらゆるがんを治癒に導ける革新的な治療を求めている。治療法そのものが既存の分野にあてはまらないもの(例えば遺伝子治療、ウイルス療法、細胞を用いた免疫療法など)や、がん幹細胞など新しい概念に基づいた治療法、稀少がんを対象にした治療などは、アカデミアからしか生まれて来ない。更に、それらの初期臨床開発(生産技術開発や臨床製剤製造、臨床試験実施まで行う真のトランスレーショナルリサーチ)も、製造や流通、規制が既存のものにあてはまらない、もしくは市場性が予見できないなどの理由から、早い段階から企業が参画することがない。アカデミアにおける臨床研究者の献身的な努力に依存する傾向にある我が国の革新的がん治療開発には、国による支援・振興が必須である。

新しい治療法開発が成就するには、産学官の連携が必要であるのは言うまでもないが、税金で得られた予算を投入するにあたっては、国民のサポートが得られることが重要である。がんの死亡数が増加している現実、標準治療で治癒しない患者数が益々増加していることを反映しており、いわゆる「がん難民」への対策、難治性がんを治癒させる治療、稀少がんの治療法開発などは、国民が日々実感している未解決ニーズである。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点(整備の必要あればその旨記載)、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制(ファンド形態等)

新しい治療の開発には、基礎研究で非臨床の効果が見られて臨床開発を開始してから最低でも10年必要である。トランスレーショナルリサーチ(TR)の基盤を整えた施設と、何よりもTRの経験と知識を有する人材が必要である。また、優秀なTR人材を確

保するための最低10年間のポジション保証とテニュアトラック、アカデミアで教授を目指せるというインセンティブ、新たな人材育成の基盤が必要である。初期臨床開発を可及的速やかに実施するためには、1つのがん治療法について10億円程度必要であり、年度予算制のしほりを排除した基金方式が好ましい。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

課題推進の鍵は、TRに精通した人材とポジション確保である。革新的がん治療開発がアカデミアでしか生まれられないにもかかわらず、それを実践しても、臨床開発の初期段階ではNature、Science、NEJMのような業績が作りやすく、業績主義や手術実績で教授が選ばれる我が国の現状では、割に合わない仕事である。TRを正當に評価する制度と意識改革、優秀な人材を確保し得る安定したポジションとインセンティブ、新たな人材を育てることができる組織と基盤が必要である。新しい治療法開発には最低10年かかるため、継続した開発費用の支給が必要であり、また、製薬企業のようなマンパワーがないアカデミアでも臨床開発が実践できる制度の整備を要する（特に、臨床研究と治験のダブルスタンダードの解消、遺伝子治療や幹細胞医療など高い規制ハードルの医療と細胞療法など規制ハードルがほとんどない医療の格差是正、探索的医療も含めた全ての臨床試験を1つの審査専門機関で審査することなど）。更に、企業の早期参画を促す助成制度（例えば、国が見返りを要求せず、リスクを国が一部かぶることにより、企業参画を促進するような資金提供など）が必要である。このような制度は、長期的には、医療への貢献や新産業の育成、経済波及効果などを通じて、国と国民が得をする、という考えに基づくべきである。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

遺伝子治療、ウイルス療法、免疫療法、幹細胞を用いた治療など、新しいがん治療法開発は、世界では圧倒的にアメリカが進んでおり、イギリス、北欧でも比較的盛んに実施され、最近では韓国、中国が追いつこうとしている。これらの国では、多大な競争的資金の投入と制度の整備、設備への投資が行われており、可及的速やかに我が国でも行う必要がある。アメリカでは特に、TRに精通した人材のポジションが用意されており、アカデミアにいながらベンチャーにも深く関与できることや、企業や個人の投資など、バイオベンチャーが育ちやすい環境があり、革新的治療法開発の優位性に反映している。

### 整理番号 17

#### 1. 研究領域案名称

感染発がんの分子機構と制御戦略

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

感染病原体（ウイルス・細菌・寄生虫など）が直接、発がんに関わることは主に1980年代より解明が進み、ウイルスとしては Epstein-Barr virus (EBV) , human

papilloma virus (HPV) , human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) , hepatitis C virus (HCV) , hepatitis B virus (HBV) , Kaposi-sarcoma herpes virus (KSHV) が発見され、最近では網羅的発現解析から Merkel polyomavirus がメルケル腫瘍の原因ウイルスとして発見されている。細菌では胃がんの原因としてピロリ菌が同定されている。このような感染性病原体は直接、がんを起こすだけでなく、惹起する慢性炎症が発がんに関与することが明らかになっている。HCV、ピロリ菌感染では腫瘍となった段階で病原体の直接の関与はなく、発がんに至るまでの過程に病原体因子と共に炎症が重要な役割を担っている。また、感染病原体によって起こるがんの多くは感染から発症までに潜伏期間が必要であり、感染に加え宿主ゲノムの変化が発症までに蓄積している。感染性発がんでは宿主免疫機構が極めて重要であることは、エイズウイルス感染、移植後の免疫抑制という状況で感染性因子による発がんが多発することからも明らかである。すなわち、感染病原体によって起こるがんでは、病原体・免疫・炎症・ゲノムというファクターが複雑に絡み合っており、発がん機構研究の格好のモデルである。高速シーケンサー、small RNA 解析など新規の解析ツールの発展により、今後、発がん機構の解析は飛躍的に進むものと期待される。病原体による発がんは感染初期から発がんに至るまでの各過程を詳細に分離解析可能であり、方法論の発展に伴い新たな展開が期待される。

感染性病原体で起こるがんは予防可能である点が極めて大きな意味を有する。パピローマウイルスワクチンは臨床応用され、子宮頸がんの予防に大きな成果を上げており、その経済上のメリットも極めて大きなものがある。今後も C 型肝炎ウイルス治療薬の開発、ワクチンの開発を通じて、これら病原体によって起こるがんは治療あるいは予防可能となっていくものと予想される。今後は、感染性病原体の新たな治療法・予防法開発によって、感染性病原体によって引き起こされるがんを減少させることが必要である。そのようなワクチン・薬剤・治療法の開発は経済上も大きな成果が期待できる。加えて、新規の感染性病原体を探索する研究も必要であろう。エイズウイルス感染者では、様々ながんの発生頻度が上昇することが報告されており、未知の感染性病原体が原因となっている可能性がある。メルケルポリオーマウイルスは、そのような仮定から見いだされたウイルスである。また、炎症が発がんとは密接に結びつくことは明らかとなったが、その分子基盤には未解明な部分が多く、残されている。感染性発がんでは、その炎症と発がんを同時に解析することが可能である。炎症によって活性化されたシグナルが、どのような機構で発がんとは結びつくかを明らかにできると期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

感染病原体による発がんに関する融合的・先端的な研究を推進するために機動的な CREST のような研究費が望ましい。中期的な研究推進には最低、5 年間の支援が望ましい。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置



ウイルス・細菌など病原体毎に特化している研究に加えて治療薬・ワクチン開発研究、高速シーケンス、エピジェネティクス、microRNAなどの新たな解析方法による統合的な研究が望ましい。今年度より新学術領域研究で支援班ができており、これを活用すると研究資源の有効活用に繋がると考えられる。同時に応用を指向するグループも育成することが期待される。この点においては製薬企業の参画できる体制があれば応用への展開が促進されるものとする。その場合、知的財産権等に関して企業が利用しやすい環境は重要である。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

病原体により研究状況は異なり、本邦ではHTLV-1による起こる成人T細胞白血病の疾患としての確立とその研究は世界をリードしてきた。東京大学嶋山教授はピロリ菌がコードするCagAによる胃がん発症機構を明らかにし、ピロリ菌による発がん機構の解明に大きく貢献している。一方、HPV、KSHVの研究者は海外に多く、研究も盛んである。C型肝炎ウイルス研究では国立感染症研究所脇田部長が確立した感染系は、HCV研究に新たな展開をもたらすと同時に治療薬開発にも大きく貢献している。千葉工業大学下遠野教授らのHCV複製と脂質代謝の研究は、世界をリードしている。

今後は、エピゲノム解析、small RNA、高速シーケンサーを使った網羅的発現解析などの方法を取り入れた発がん機構の詳細な解析と予防・治療法での応用に直結した研究が期待される。

### Ⅲ. 発生・再生分野に関する個別の研究領域提案

#### 整理番号 1

##### 1. 研究領域案名称

器官ネットワーク形成における幹細胞の役割

##### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

組織・器官が発揮する生理機能は、体全体で統合されて初めて意味を持つ。ところが、これらの器官ネットワーク制御に関する知見は、従来型の生理学的な理解にとどまっておろ、ネットワークの形成機構やそれらの維持機構に関する分子・細胞生物学的な理解は非常に立ち遅れている。一方で、骨髄由来の幹細胞が、血流にのって体内を巡りつつ、さまざまな組織の再生や維持に重要な役割をもつ事例などが報告されている。幹細胞のこのような形質を足がかりにすれば、器官ネットワークの形成の全容解明に向けた突破口が開けることが期待される。またこれらの研究は、がん転移など、全身性細胞挙動の制御機構の解明に直結する。

##### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

いわゆる CREST やさきがけのような形態で良いと思われる。

##### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

器官ネットワーク制御という3次元的なプロセスを理解するためには、そのメカニズムを解明できるためのモデルシステムの開発が必要である。独創性とユニークな発想に基づく研究こそがこれらの研究推進の基盤となることから、とくに基礎研究としての発生生物学や細胞生物学のさらなる強化を推進することが有効である。

##### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

萌芽的状況にあることから、我が国が先手を打つことにより国際的なリーダーシップがとれることが期待される。

#### 整理番号 2

##### 1. 研究領域案名称

組織リモデリングにおける幹細胞の役割

##### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

組織リモデリングは、組織形成の過程と、その後の維持過程における形成／退縮の過程を含む。3次元環境内で進行するこれらのプロセスの制御機構を、現代の幹細胞生物学の視点から解明する学問は、中長期的に大きなポテンシャルを生み出すと期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

いわゆる CREST やさきがけのような形態で良いと思われる。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

組織リモデリングという3次元的なプロセスを理解するためには、そのメカニズムを解明できるためのモデルシステムの開発が必要である。独創性とユニークな発想に基づく研究こそがこれらの研究推進の基盤となることから、とくに基礎研究としての発生生物学や細胞生物学のさらなる強化を推進することが有効である。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

萌芽的状況にあることから、我が国が先手を打つことにより国際的なリーダーシップがとれることが期待される。

## 整理番号 3

### 1. 研究領域案名称

細胞の安定増殖を支える原理の解明とその実現

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

幹細胞の増殖維持機構の解明、それに基づく幹細胞の試験管内増殖は、長い歴史を有する医学生物学上非常に重要なテーマであるが、未だに解明・達成に至っていない。血液幹細胞・間葉系幹細胞・神経幹細胞・皮膚の幹細胞・始原生殖細胞などの細胞、またこれらから派生する様々な細胞系譜の前駆細胞等すべての細胞系譜に当てはまる課題である。これらの細胞の増殖（自己複製）機構が解明され、それに基づきそれらの安定な試験管内増殖が可能となれば、細胞移植治療、幹細胞の遺伝子改変による難病の治療といったことも可能となり、医学的なインパクトは非常に大きい。

細胞の増殖を制御するのは、単純にはシグナル伝達機構とそれに呼応するエピゲノム状態に応じた転写制御因子のネットワークだと考えられる。従って、これらを定量的に解析する研究・技術開発が必要で、それぞれの系に関する定量的な研究を積み重ねることで、細胞の安定な増殖を支えるシステムを理解・再構成することが重要となる。ネットワークの揺らぎや環境型エピジェネティクスによる細胞状態の遷移等も解析可能とする必要がある。もちろん理論はある程度置いておき、とにかく幹細胞を増やすことを目指す研究も重要である。対照としてがん細胞を考慮に入れ、非生理的・病的な増殖と生理的・安定な増殖の差異の明確化・定量化を目指す。恒常的に増殖させることが出来てがんにはならない幹細胞の培養というのがゴールの一つだと考えられる。

例えば ES 細胞ではゲノムが不安定でインプリントや染色体の異常が起こりやすいが、GS 細胞ではその旺盛な増殖に関わらずそれらが非常に安定であるのは何故か、ES 細胞増殖の metastability - 129 では最も stable で、他の strain は次に stable、ラット

はかなり unstable で、ヒトは最も unstable を規定する定量的要因は何か、といった基本的なところを解決するのも非常に重要である。

技術的には、少数細胞のエピゲノム解析技術の開発、少数細胞のシグナル伝達経路の定量的解析技術の開発が非常に重要な技術開発となる。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

どの研究機関でも推進可能であると考えられ、また全医学生物学者がその対象となる。

### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

本研究課題は非常に重要であるが最もシンプルな課題であり、その推進を妨げるものは特にない。技術的には、上述したように、少数細胞のエピゲノム解析技術の開発、少数細胞のシグナル伝達経路の定量的解析技術の開発が非常に重要だと考えられる。

### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

世界的に日々着実な進展がなされつつあるが、未だ大きなブレイクスルーは無いのではないかと考えられる。新生児の生殖幹細胞（GS 細胞）の試験管内培養系の確立（京都大学篠原ら）はその中でも最も重要な研究成果の一つである。

## 整理番号 4

### 1. 研究領域案名称

幹細胞の統合的理解とその制御

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

Till と McCulloch による造血幹細胞の概念の提唱から約半世紀が経ち、幹細胞研究は再生医療の科学的な基盤を担う研究領域として精力的に研究が進められてきた。その間、フレッドハッチンソンがん研究所の Thomas が造血幹細胞を用いた移植による治療法を開発し、幹細胞研究はまず造血系の領域においてすばらしい成果を成し遂げた。その後、幹細胞研究は時代ごとにその主題は様々に変遷しながらも、医療と常に密接な関係を保ちつつ発展してきた。

我が国においては、発生学や幹細胞の研究が盛んであり、これまでに様々な世界的業績をあげてきた。特に造血幹細胞研究や ES 細胞の多能性維持機構の解析、さらに生殖系幹細胞の研究領域において傑出した業績が継続して生み出されている。山中らによる iPS 細胞の作出や篠原らによる多能性生殖幹細胞（multipotency GS cell ; mGS 細胞）の発見などは、このような高いレベルの研究の流れの中から派生してきた業績と言えよう。このような幹細胞研究は日本が世界と伍して競争できる研究領域である。

近年、このような多能性幹細胞や組織幹細胞を再生医療に応用する流れが加速度的に強まっており、競争的研究費も再生医療へ向けたトランスレーショナル研究に集中しが

ちである。その結果、本来の幹細胞研究を行う研究者の数は減りつつあるのが実態である。再生医療への応用には、幹細胞の正常な分化様式の理解とその分化岐点で機能する分化制御機構を理解することが必須である。しかし、その理解もいまだ十分とはいえない。ES細胞から各種細胞への分化誘導は一部では成功しているものの、正常発生の分化段階を正確に経ていないことから、生体内の臓器細胞に相当する複雑な機能を再現しているとは言い難い。したがって、正常発生・分化の分子メカニズムを分化段階別に明らかにし、遺伝子発現を時間的・量的に精密にコントロールする技術開発が必要である。

一方、ヒトゲノムプロジェクトの終了により、全ての遺伝子が明らかとなった現在、幹細胞の遺伝子発現を制御するエピジェネティクス研究が重要な研究領域となっている。生体の組織・臓器を構成する細胞は一個の受精卵をその起源としており、全く同一のゲノムを有しているが、個々の細胞はエピジェネティックな制御機構によって遺伝子情報の厳密な発現制御を受けており、多様な形態と機能を獲得する。近年、幹細胞の多能性を規定するヒストン修飾が同定され、幹細胞における遺伝子発現状態は分化シグナルに速やかに反応して細胞形質を変換できるように、特殊なエピジェネティック制御を受けることが明らかとなった。このようなエピジェネティック状態を操作することにより幹細胞の未分化性や分化とその方向性を自在にコントロールできる可能性がある。すなわち、幹細胞のエピジェネティックな遺伝子発現制御の理解は、再生医療に重要な幹細胞増幅や最適な細胞分化誘導の実現をもたらす新規のアプローチと言える。しかしながら、この分野で威力を発揮するゲノムワイドな網羅的解析において日本は大幅な遅れを取っており、幹細胞のシステムバイオロジーの早急な整備が必要な状況である。

幹細胞のニッチや代謝制御、各種のストレス制御などもきわめて重要な領域であり、細胞老化やがんの研究との関連が深い領域である。幸いなことにこの領域は日本人研究者が活躍してきた領域であり、がん幹細胞研究や老化研究に多大な影響を与えてきた。このように、幹細胞研究は再生医療のみならず、がん幹細胞や老化研究など、新しい研究分野の広がりや新規治療戦略の開拓に貢献してきた。このような成果は、幹細胞の基礎研究の確固とした基盤の上に築かれてきたものである。幹細胞の研究者がトランスレーショナル研究やがん研究などに分散し、その基礎を担う研究者の数が減りつつある昨今、我が国の幹細胞研究における将来的な優位性が揺らぎかねない状況が憂慮される。このような背景をもとに、幹細胞研究の現状に鑑み、幹細胞にシステムバイオロジーやエピジェネティクス研究など重点化すべき課題を提示しながら、幅広い幹細胞研究分野を取り入れることにより、幹細胞を統合的に理解するようなプロジェクトを推進する必要があると考えられる。このようなプロジェクトが我が国の幹細胞研究を担う人材の育成や再生医療への新規アプローチの発明につながり、我が国の幹細胞研究・再生医療における優位性を揺るぎないものにするものと期待される。

### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

トップダウン型のCRESTやさきがけのようなファンディングの形態が良いと考えられる。また、次世代型シーケンサーなどの網羅的な解析を行う拠点との共同研究ができる体制が望ましい。対象は幹細胞、再生、発生研究などの関わる研究者すべてが対象になる。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

幹細胞の研究者がトランスレーショナル研究やがん研究などに分散し、その基礎を担う研究者の数が減りつつあるのが現状である。これはファンディングの問題であり、トランスレーショナル研究やがん研究などをテーマにしないと十分な研究費がとれない状況がある。このため、我が国の幹細胞研究の将来を担う若手が育ちにくい状況がある。

#### 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

海外では中国、韓国、シンガポールなどが再生分野で急速に伸びつつあり、ファンディングもよい状況にある。ただ、幹細胞の基礎研究においては日本が優位性を保持しており、この状況は是非維持したい。アメリカの優位性は揺るがない状況にあるが、日本は量こそ少ないが質的には十分な競争力を持っている。

### 整理番号 5

#### 1. 研究領域案名称

リプログラミングのコントロールと有効利用

<サブタイトル>

- a iPS 細胞誘導過程の分子メカニズムの解明
- b 分子の揺らぎから見た ES 細胞の pluripotency の理解と、iPS 細胞の新しい評価法の確立
- c あらゆる種に共通した ES/iPS 細胞の ground state の確立
- d 遺伝子導入によるトランスディファレンシエーションの実践と応用

#### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

山中先生らによって、ES 細胞とほぼ同等であるといつてよい iPS 細胞が樹立されて以来、この iPS 細胞由来の分化細胞を用いた薬剤スクリーニングであるとか、細胞移植といった医療応用に対して極めて大きな期待が注がれている。なお、iPS 細胞樹立というこの偉業は、同時に、細胞のリプログラミングの分子機構の解明の為の恰好の材料を提供してくれている。但し、前者の iPS 細胞の医療応用への期待があまりに大きいために、後者に対する認識が世界的に見ても薄れつつあると思われる。現状では、Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc の Yamanaka 4 因子がどのように作用して、体細胞を iPS 細胞に変換させているのかほとんどわかっていない。但し、このようなブラックボックスに包みこまれた様々な工程を分子レベルで解き明かすことなくして、iPS 細胞を用いた、真に安全な再生医療はありえない筈である。もちろん、iPS 誘導が、分化細胞の初期化のための唯一の方法ではなくて、古くから核移植、及び細胞融合による方法によって達成可能であることが知られている。iPS 誘導を含めた、これら 3 つの方法によるリプログラミングの分子機構が全く同じである保障はないが、CREST などの組織が、これら全ての研究を強力に推進することにより、リプログラミングに対する理解が一気に深めることが期待される。何故ならば、核移植、及び細胞融合によるリプログラミング法は、

iPS 誘導と比べ、初期化を達成するまでの時間が短期間であるなどの理由から、実験系を組みやすく、かつ、より迅速なデータの取得が期待されるからである。そして、それらの実験系により判明した事実を、iPS 誘導の系においても検証するといった研究のスタイルが極めて効果的であると考えられる。特に、Heterokaryons による細胞融合に至っては、細胞分裂を経ることなく初期化を達成できるので、リプログラミングの分子の実態の解明の実験系としては極めて魅力的なものである。事実、この系を用いて、少なくとも細胞融合過程で起こるリプログラミングには Oct4 は必須であるが、Sox2 は必ずしも必要ないこと、さらには、リプログラミングの中の中心的な要素である遺伝子プロモーターの脱メチル化現象の一部が、AID という酵素によって達成されている（最近、Tet という酵素も登場してきたが・・・）ことが示されている。一方、核移植の研究の魅力は、細胞融合のように生理的にはありえない状況の細胞を作製して解析するのは対照的に、正常細胞の形で細胞を作り出す点である。そして、核移植されて作られた卵細胞、及びそこから作製された ES 細胞では、いわゆるリプログラミングがほぼ完璧に達成されている点である。従って、特定の分化細胞に関して、iPS 細胞と核移植由来の ES 細胞の両方を調製し、後者を最もリプログラミングがうまく達成できたコントロールとして、樹立された iPS 細胞のリプログラミングの状態を、様々な角度から検証し、iPS 細胞におけるリプログラミングの不完全さの実態（分化細胞だった時のエピジェネティックなメモリーを一部、保持していること）を明確にする。かつ、このリプログラミングの不完全差を逆に利用して、個々の iPS 細胞クローンに関して、iPS 細胞を作る上で出発材料として用いた分化細胞と同様な細胞系譜に逆戻りさせ、利用するといった研究が米国では盛んに行われている（個人的には、iPS 細胞の不完全差を逆利用するというアイデアに対して、ピンとこないのだが、ISSCR の学会では、partial iPS 細胞ですら、その可能性を探るといった感じで研究されていた）。この戦略に沿った研究は、今後も継続されていくと考えられる。

一方、ES 細胞に目を向けてみると、その研究に関しては、iPS 細胞研究よりは、もちろん長い歴史を持っているが、とはいえマウス ES 細胞でも約 30 年の歴史しかなく、ヒト ES 細胞に関しては、樹立されたのが僅か 12 年前のことである。このように、ES 細胞研究自体に関しても、決して長い歴史があるわけではなく、それ故、未だ解明されていない部分が山のように存在する。例えば、血清と LIF によってマウスの ES 細胞の pluripotency が安定的に維持されることが知られているが、これの適応は、基本的に、129 系統のマウス由来の ES 細胞に限られ、C57 / B6 マウスなどの系統由来の ES 細胞に関しては、この条件では長期培養維持することができない。2008 年に、Austin Smith 博士らにより、ground state という細胞外からのシグナルを遮断することで、ES 細胞の pluripotency を維持するという新しい培養法が確立された。そして、この方法は、今まで樹立することができていなかったラット ES 細胞の樹立を可能にした。しかしながら、その培養方法は、ヒトやブタには応用できない。このように、一つの生物種を用いて確立された ES 細胞培養の条件が、他の種由来の ES 細胞の培養に適応できたり、できなかったりするという状況は、真の意味で ES 細胞の pluripotency の実態が理解できていない故に生じている状況であるといえる。従って、この pluripotency の理解をさらに深めることにより、全ての胎盤を持つ哺乳類由来の ES 細胞を共通の培養条件により培養することが可能になることが期待される。そして、その ES 細胞自体

の理解が深まることで、体細胞を出発材料として作製される iPS 細胞が、どれだけ ES 細胞と似ているかといった、iPS 細胞の“質”の正確な判定につながると考えられる。特に、このことは、キメラ動物実験を行うことができないヒト iPS 細胞の“質”の判定に重要な意味を持っている。いずれにせよ、分化細胞の ES 細胞状態へのリプログラミングの分子の実態を明らかにすることが最も重要なテーマである以上、その最終到着目標である ES 細胞の pluripotency の実態をより明確なものにしておく必要があることには間違いない。なお、iPS 細胞誘導の分子の実態、及び ES 細胞の pluripotency に対する理解を深めるためには、ゲノムワイドなエピゲネティック解析が必要なことはもちろんのこととして、その他、システムバイオロジー的な解析が必要になる。

ES 細胞が持つ pluripotency に対する理解を深める為の研究分野として、一つには、ES 細胞が持つ heterogeneity に着目した研究が重要になってくると考える。例えば、Nanog という転写因子は、ES 細胞集団の中で一様に発現しているのではなくて、発現が高い細胞と低い細胞に分類され、前者が自己複製を中心に増殖し、そして、後者は、例えば、細胞が分化刺激に曝されると、その刺激に速やかに応答する傾向にあることが知られている。そして、その Nanog の発現が高い、低いといった状態は、1つの細胞の中で周期をもって変換する。このような遺伝子発現の揺らぎが、ES 細胞集団全体の維持に必要であると考えられている。この観点の研究に関して、既に多くの研究者が着目して研究を行っているが、それでも、全体を眺めると、遺伝子発現をデジタル的な On / Off で捉えている研究者がほとんどで、それ故、こういった個々の細胞の heterogeneity に着目した研究を行っている研究グループはマイナーな population にすぎない。その理由は、多くの研究者がこの点の重要性に気が付いていないのではなくて、こういった研究を遂行するためには、特殊な顕微鏡が必要であるとか、個々の細胞における遺伝子の発現を比較検討するという技術がそれほど容易ではないからではないかと考えられる。但し、この研究分野は、将来的に、ES 細胞における pluripotency を理解する上で中核的な分野になる可能性が高いので、そういった研究に正面から取り組もうとしている研究グループに十分な研究費を提供し、この分野の研究を発展させることが重要であると考えられる。

なお、今年の ISSCR の会議に出席して感じたことの一つは、移植等の為の特定の分化細胞を得る手段として、iPS 細胞を介さずに作製するという方法が、iPS 細胞を用いるよりも、将来、より一般的になる可能性があるということである。今年 2 月に Wernig 博士らにより、線維芽細胞から直接、機能的な神経細胞を得る方法が Nature に発表されたが、その方法は、ハーバード大学の Egan 博士らによって、運動神経を作製することに応用されていた。また、スタンフォード大学の Srivastava 博士らは、線維芽細胞に GATA4, Mef2C, Tbx5 を導入することにより心筋細胞を作製した。これらの方法の特徴は、神経幹細胞、心筋の幹細胞などの組織幹細胞を介さずに、直接、分化細胞へと変換されることであり、それ故、iPS 細胞を出発材料にするよりも、目的の細胞が短期間で、しかも高効率で得られる可能性が高いということである。なお、日本でも妻木先生らは、軟骨細胞の作製に成功しているが、こういったトランスディフェレンシエーションの研究は、リプログラミングという意味で、iPS 細胞研究とも共通項も多く、従って、こういった研究を行っている研究チームを取り入れることは、iPS 細胞研究、及びトランスディフェレンシエーションの研究の双方の研究を相乗的に発展させ



ることを可能にすると考えられる。

3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）
4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置
5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

## 整理番号 6

### 1. 研究領域案名称

細胞多様化の作動原理の解明と細胞治療、個別化医療・健康管理への応用

### 2. 具体的内容（背景、現状、将来の展望、社会経済上の効果を含む）

#### 2-1 臨床研究の課題

基礎生命科学成果と現実の課題（疾患治療、予防、健康管理）を解決するための研究開発との“ずれ”の問題は、2004年の米国FDAからのレポートを皮切りに2006年には米国政府監査機関から、2008年には米国NIHから同様の危惧を表明されている。その“ずれ”の本質は多様な差異を持ったシステムをつなぐ推定法の欠如にある。このような差異は動物とヒト、個人と個人の間には存在する。

基礎生命科学では目的とする遺伝子の変異以外の条件はすべて同じという対照群を設定して生命体を構成する要素の普遍的な機能の解明を目指す。一方、臨床の問題ではアンサンブル平均（集合平均）や時間平均の概念を基礎に置いた臨床統計学を基盤としている。これは集団の医療と呼ばれる。集団の医療とは多様な人々を同等と見なすことを意味する。その当然の帰結として、平均からはずれた小集団において重篤な副作用や無効という現象が観察される。

この問題を解決するために遺伝的多型と疾患や薬理作用の多様性の関係を解明するGWAS研究が行われている。しかし慢性疾患や中高年で発症する疾患では、遺伝的な多型の疾患発症に及ぼす寄与は大きくない。これらの疾患では、後天的な多様化が疾患発症に重要な役割を担っている。

現在の臨床研究の根本的な課題は、集団の医療を個別化医療・個別化健康管理へと、変換することにより解決される。それは、遺伝的な多様性に、エピジェネティクスによる多様化を組み込んだ時間発展の推定方法を開発することである。

#### 2-2 細胞治療の課題

アンサンブル平均（集合平均）や時間平均は細胞生物学においても中心的な手法となっている。しかし、“一見すると同等と見なされる細胞”に存在する多様性を、アンサンブル平均や時間平均により捨象することは、細胞の分子メカニズムに関して誤った結論

を導くだけでなく (1)、細胞治療においては副作用や無効の原因となる (2)。

細胞の分化は細胞を多様化させる仕組みの一つである。しかし“一見すると同等と見なされる細胞”の多様性は、細胞分化の多様性を意味するわけではない。どのような細胞であっても培養を行うと、細胞は変化する。最近のその実体のひとつとして、遺伝子プロモーターの CpG 配列におけるメチル化が継代培養の回数に伴い増加することが明らかになった。若い健康な個体では通常、遺伝子プロモーターの CpG 配列はメチル化されていない。しかし加齢に伴い、細胞分裂の盛んな組織では生体内の細胞であっても、遺伝子プロモーターの CpG 配列はメチル化される。このような変化は細胞分化に伴うエピジェネティクス修飾と区別するために環境型エピジェネティクスと呼ばれる。環境型エピジェネティクスは人では行動異常、がん化、糖尿病ならびにその合併、炎症性疾患の原因となることが報告されている。

細胞治療は輸血や骨髄移植に代表される生体内の細胞成分を移植する方法から、培養した幹細胞から分化した細胞を移植方法へと発展しようとしている。しかし、このような培養を介した細胞治療では、副作用や無効を防ぐために培養に伴い導入される環境型エピジェネティクスを分析・制御することが不可欠である。

体細胞核移植法も iPS 細胞法も環境型エピジェネティクスを初期化できる証拠はない。むしろクローンマウスで観察される様々な異常は次世代で消失することから、環境型エピジェネティクスは受精後のリプログラミングでは初期化されないことを強く示唆している。親の卵子における環境型エピジェネティクスが受精後のリプログラミングを擦りぬけ子供の全身に伝達されがんを発症させるという臨床研究の成果が報告されており、ヒトでも受精後のリプログラミングが不完全であることが示されている。

細胞治療への応用を考える場合には、体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞のいずれを用いるとしても細胞多様化の問題を無視することはできない。臨床の問題と同様に、細胞の遺伝的な多様性に、エピジェネティクスによる多様化を組み込んだ時間発展の推定方法を開発することが必要ある。

### 2-3 課題解決のための方法

20 世紀の生命科学は「遺伝子の機能を明らかにする」ことに焦点をあて大きな進展を見せた。しかし、構成要素の機能とは事後の説明であり、機能的な知見から時間発展する生命の未来を推定することはできない。

生命を時間発展としてとらえ、生命システムが変化する方向を推定し制御するためには、モデル主導型の解析ではなくデータ主導型で解析を行うことが必要である。データ主導型解析とは細胞や生体の状態を代替してくれる分子マーカー群を時系列で追跡し、遺伝子の機能モデルを利用して未来推定に必要な成分を抽出することである。具体的には、遺伝的多様性、環境要因と時間発展を時系列データにより連結することである。そのときに用いる数学として、微分方程式やエージェントモデルよりも、条件付き確率に基づくベイジアンネットワークが有効である。

細胞の分子マーカーの非侵襲的測定に関しては、最近 Harold S. Bernstein により Dual FRET Molecular Beacon の手法が開発され多変量解析が現実的になってきた(3)。また生体情報に関しても効率的な非侵襲的測定法の技術開発が進展している。このような測定技術の進歩により、生命の時間発展を定量的に扱うための技術的な基盤がようや

く確立したと言える。

#### 2-4 社会経済的な効果

他の産業と同様に、医療や健康の分野でも、「個人がより大きな選択の権限を有するサービス」に対するニーズが高まって来ている。このような個別医療・個別ヘルスケアを実用化する上で不可欠なのは、データである。未来推定はデータの量が増えるに従い、その精度は高まる。そのために、最初に未来推定可能なレベルでデータを蓄積したシステムに、その後データを蓄積しようとする動機が高まり、結果的にそれがデファクト・スタンダードになる可能性がある。日本が世界に先駆けて、標準となるデータ取得法、データ保存法、データ検索法を確立できれば、世界の標準へと発展させることが可能となる。逆に他国に先行されると、なかなかこの分野で追いつくことは困難である。

このような推定システムは個別化医療・健康管理だけではなく、新薬の開発や細胞治療の開発でも大きな効果を発揮することが期待される。この経済的効果は非常に大きい。

#### 参考文献

- 1) Altschuler SJ and Wu, LF. Cellular Heterogeneity; Do differences Make a Difference? Cell 141: 559-563 (2010)
- 2) Sakurada K. Environmental epigenetic modifications and reprogramming-recalcitrant genes. Stem Cell Res. 4: 157-164 (2010)
- 3) King FW, Liszewski W, Ritner C, and Bernstein HS. High Throughput Tracking of Pluripotent Human Embryonic Stem Cells with Dual FRET Molecular Beacons. Stem Cells Dev. 20: 475-484 (2010)

#### 3. 上記研究領域の推進に必要なだと想定される期間、実施拠点（整備の必要あればその旨記載）、予算、想定する研究者層、望ましい支援体制（ファンド形態等）

まず ERATO によって、基本的なコンセプト、理論、手法などの科学的枠組みを構築する。プロジェクトには細胞生物学の研究者だけではなく臨床の研究者も参加する。ただ、対象とする問題については明確な絞り込みを行い、新しい実効性のある科学的枠組みの構築に全力を集中する。それによって基本的な知的財産を確立する。そのためには4-5年の期間が必要であろう。

その後、CREST やさきがけの仕組みで、様々な医学的問題、生物学上の問題にこの新しい手法を応用し個々に解決に取り組むことが望ましい。

#### 4. 上記提案の推進上の課題（現時点で推進を妨げるボトルネックが明らかな場合はその内容）とその対応策提案ならびに資金配分機関、科学行政等に取り組んでほしい対応措置

本プロジェクト特有の問題は存在しない。しかし生体情報に関しては、個人情報保護の観点からデータと個人の連結が本人にしかできないような仕組みを構築することが必要である。同様に細胞のデータに関しては、ドナーとの連結を防ぐことでドナーの個人情報保護することが求められる。

## 5. 国内外の状況（本分野の海外状況、国内状況、また今後期待できる国際的位置付けの向上など）

米国では Health IT 分野に大きな研究費を投入することで個別化医療・個別化健康管理に取り組んでいる。しかし、そのための新しい科学的な手法に関する提案はなされておらず、現時点では単なる記録の域を大きく超えるものとはなっていない。従って、早い時期に研究をスタートさせることができれば世界に先駆けて重要な知的財産を確保できる可能性が十分にある。

## ご協力いただいた有識者一覧（所属・役職は2011年10月現在）

### ■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 実験免疫学 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
樗木 俊聡	東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体防御学分野 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	大阪大学医学部 呼吸器・免疫アレルギー内科学 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中心情報細胞学部門 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
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

### ■発生・再生分野

須田 年生	慶應義塾大学医学部 発生・分化生物学 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

笹井 芳樹	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター細胞分化・器官発生研究グループ グループディレクター
中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所 臨床研究応用部門 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
竹市 雅俊	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター細胞分化・器官発生研究グループ グループディレクター
武田 洋幸	東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授
仲野 徹	大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞病理学 教授
宮島 篤	東京大学分子細胞生物学研究所 発生・再生分野 教授

## ■報告書作成メンバー■

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)
川口 哲	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学 ユニット)
鈴木 響子	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学 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)
森 英郎	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学 ユニット)
山本 雄士	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学 ユニット)
辻 真博	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学 ユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

### 俯瞰ワークショップ

## 「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」 免疫、がん、発生・再生分野 検討報告書

CRDS-FY2011-WR-01

平成 23 年 10 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  
ライフサイエンスユニット

---

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地  
電 話 03-5124-7486  
ファックス 03-5124-7385  
<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。

---

