CRDS-FY2012-FR-04

研究開発の俯瞰報告書

ライフサイエンス・臨床医学分野(2013年)

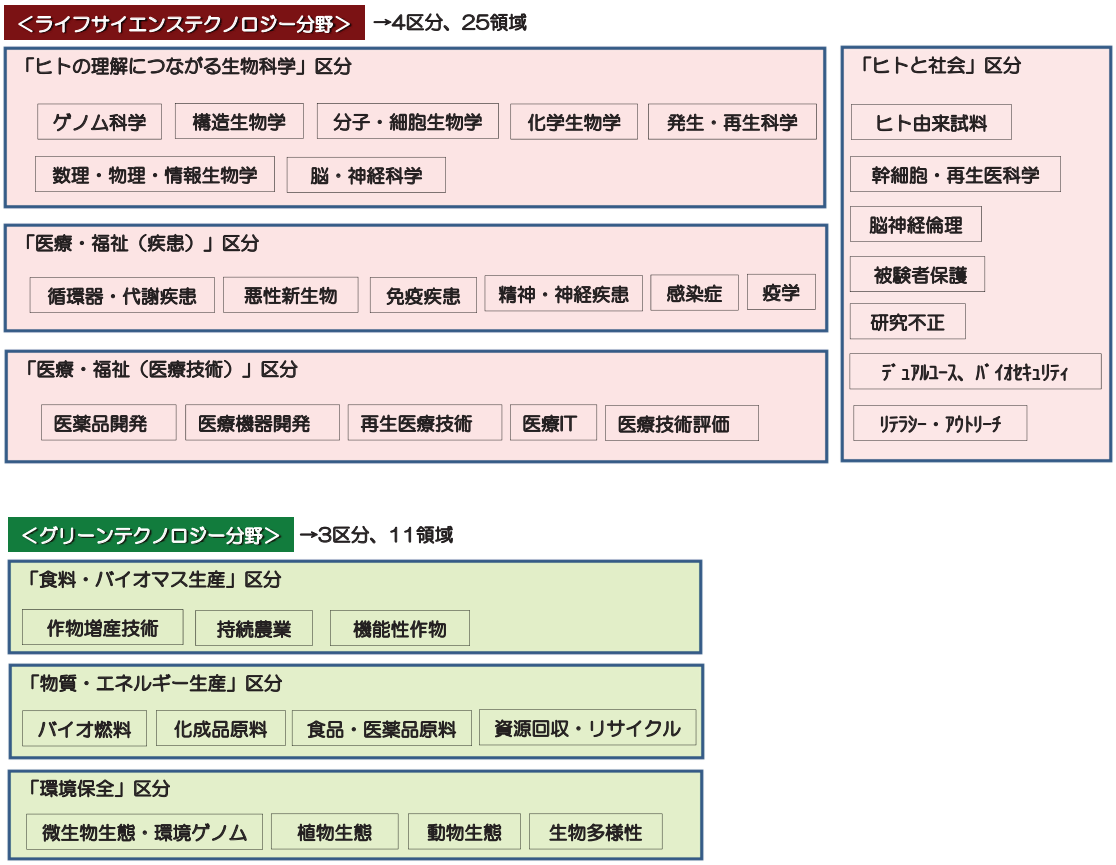
Panoramic View of the Life Science and Clinical Research Field (2013)

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

エグゼクティブサマリー

ライフサイエンスは、医療をはじめ、環境、エネルギーなど広範な社会基盤の形成に寄与する研究開発領域である。その戦略的な推進は国の医療政策やエネルギーなどの国家戦略などにも影響を及ぼすため、諸外国の政策動向を含めたライフサイエンスの全体像を把握することは当該分野の研究開発戦略の立案において肝要である。本書は、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター（JST-CRDS）が、第一線で活躍する研究者あるいは当該領域における活動を代表する有識者の協力を得、諸外国の研究動向も併せたライフサイエンスの全体像を広く俯瞰し調査した結果をまとめたものである。

俯瞰に際し、JST-CRDS では「ライフサイエンス」を「生物（ヒトを含む）の生命現象の解明とヒトおよび地球（環境）の健康持続に資する科学技術」と定義し、これを「ライフサイエンステクノロジー分野」と「グリーンテクノロジー分野」の大きく 2 つの分野に分類した。「ライフサイエンステクノロジー分野」は、医療を通じた社会貢献に必要な分野と定め、「基礎研究（ヒトの理解につながる生命科学；7 領域）」、「応用研究（疾患；6 領域、医療技術；5 領域）」、「倫理に関する研究（ヒトと社会；7 領域）」の 25 の俯瞰研究開発領域に細分化した。「グリーンテクノロジー分野」においては、生産物（食料、バイオマス）の生産効率や環境問題に関わる分野と定義した上で、「食料・バイオマス生産；3 領域」、「物質・エネルギー生産；4 領域」、「環境保全；4 領域」の 11 の俯瞰研究開発領域に細分化した。これら俯瞰領域の全体像を以下の図に示す。



図：平成 24 年度　ライフサイエンス俯瞰活動　対象分野、区分、領域

ライフサイエンスは、分子生物学の勃興により飛躍的な進化を遂げ、計測・解析技術の発展とともに進歩してきた。近年では、次世代シークエンサーの普及、質量分析器の高度化、イメージング技術の進歩により、膨大なデータが産出されている。これにより、従来の「仮説検証型」アプローチから、大量データから法則を見出す「データ駆動型」アプローチが生まれ、現在の潮流が形成されている。一般的に「データ駆動型」アプローチは、一研究室での実施が困難な規模であり、多様な専門性を持つ人材・グループが複数関与することから「ビッグサイエンス」とも呼ばれている。一方、一研究室レベルの規模の研究は「スモールサイエンス」と呼ばれている。現在の潮流は「ビッグサイエンス」に傾倒しつつも、依然、重要な発見は、スモールサイエンスから生まれることも多く、両者バランスよく推進することが重要である。また、別の潮流としては、遺伝子、タンパク質など個別要素的に行われてきた研究から、これらの要素をシステム的に理解し、組織、個体、行動など、より高次の生命現象の理解を目指す研究へとシフトしつつあることが挙げられる。

以下に当該分野の俯瞰調査による日本、米国、欧州、中国、韓国の主な特徴について記す。

＜日本＞

わが国の基礎研究は、米国、欧州とともに三極を形成する国際競争力を有している。特に、発生・再生科学の研究水準が高く、2012 年に山中伸弥教授（京都大学）が iPS 細胞作製の業績が評価され、ノーベル生理・医学賞を受賞したり、幹細胞からの卵子の作製が米サイエンス誌の「Break through of the year 2012（特に注目される年間の 10 の成果）」の 1 つに選出されたりするなど、国際的な評価も高い。しかし、わが国の多くの研究開発領域は応用面における国際競争力が弱く、発生・再生分野も同様である。この傾向は研究成果の社会実装に近いほど顕著である。これは以前から指摘されている問題であるが、いまだに改善されていない。

＜米国＞

ほぼ全ての研究開発領域に関して、基礎研究、応用研究ともに世界のトップに位置する。圧倒的な資金力と豊富な人材により、最先端の研究が行われている。特に、オミクス研究などの「データ駆動型」アプローチが強く、現在のライフサイエンスの多くの潮流が米国から生み出されている。また、ベンチャー企業を育てる経済的、文化的基盤が確立されており、基礎研究を産業化する能力にも長けている。次世代シークエンサーを製品化したのは米国企業のみであり、最先端研究を支える基盤技術開発や国際展開にも強みを持つ。これらの傾向は以前から続いており、今後も米国主導の時代が続くと思われる。

＜欧州＞

英国、独国、仏国を中心に、歴史的に基礎研究は強く、米国と比肩している。英国のサンガー研究所には、50 台以上の次世代シークエンサーが導入されており、国際的なゲノムプロジェクトへの貢献も高い。疫学も発展しており、特に北欧はゲノムを含む疫学研究の実施体制の整備が進んでいる。産業化に関しても、米国と同等か、やや劣る程度の国際競争力を有している。多数のグローバル製薬企業も存在し、臨床開発においては、日本はもちろん米国よりも行いやすい環境にある。

＜中国＞

欧米、日本に比して基礎研究の競争力は劣るものの、近年の進展は目覚しく、論文数の面では日本を上回っている研究開発領域も多い。次世代シークエンサーの導入も進んで

おり、BGI は世界一の導入数を誇る。現在のゲノム科学の水準は高くないものの、今後、BGI で経験を積んだ人材の輩出により、その水準は高くなると予想される。また、欧米で成果を挙げた中国人研究者を中国に呼び戻す政策が行われており、研究の質的な向上も見られる。多くのグローバル製薬企業のアジア拠点が上海に集結しつつあるなど、臨床研究を行う環境も整っている。

＜韓国＞

欧米、日本と比して、基礎研究、応用研究ともまだ途上段階にある。新薬開発の中心は、改良医薬品やバイオシミラーであり、独自性のある新薬開発はほとんどない。しかしながら、臨床試験の整備は充実しており、外資系の製薬企業による臨床研究が積極的に進められている。また、再生医療製品の承認数が多いのも特徴の１つである。

以上のように、わが国のライフサイエンスは、基礎研究分野は高い競争力を有するものの、産業化に近いほどその競争力を失う傾向があり、制度を含め基礎研究の成果の産業への展開力を強化する施策などが求められる。特に現在再生医療分野において先導的に始まっている薬事法の改正などの事例を踏まえ、他の技術開発分野においても産業化の推進を図るための法規制の見直しを進めていくことは肝要と思われる。また、次世代の研究開発に必要な医療データの統合や活用にも遅れが見られることから、ベンチャー企業の活用などを見据えた戦略的かつ総合的な研究環境の整備などにも早急に取り組む必要があると考えられる。

Executive Summary

Life science is a field of research and development that can benefit the establishment of a wide range of social foundations, including medicine, environment, and energy. Strategic promotion of this field has influences over national health policies and strategies such as energy strategies. Thus, identifying the overall picture of life science, including trends of policies in other countries, is an important step for establishing research and development strategies in this field. This Executive Summary describes the outcomes of the investigations conducted by the Japan Science and Technology Agency, Center for Research and Development Strategy (JST-CRDS), with wide perspectives on the overall picture of life science, including research trends of foreign countries with the support of leading researchers and intellectuals in the applicable disciplines.

JST-CRDS defines "life science" as "science and technology that can benefit for the understanding of life phenomena of living organisms (including humans) and healthy sustenance of humans and the earth (the environment)." JST-CRDS also categorized life science into two fields: <Life Science and Technology Field> and <Green Technology Field>. <Life Science and Technology Field> is a field necessary for benefiting society through medicine and further divided into 25 disciplines: basic research (7 disciplines in Biology segment for understanding humans), applied research (6 disciplines in Disease segment and 5 disciplines in Medical and Welfare segment), and research concerning ethics (7 disciplines in Social Aspect and Ethics segment). <Green Technology Field> is defined as a field concerning productive efficiency of bioproducts (food, biomass, biomaterial and energy) and environmental conservation and further divided into 11 disciplines: 3 disciplines in Food & Biomass segment, 4 disciplines in Material & Energy segment, and 4 disciplines in Environmental Conservation segment. The diagram below shows the overview of these wide-perspective view of the disciplines.

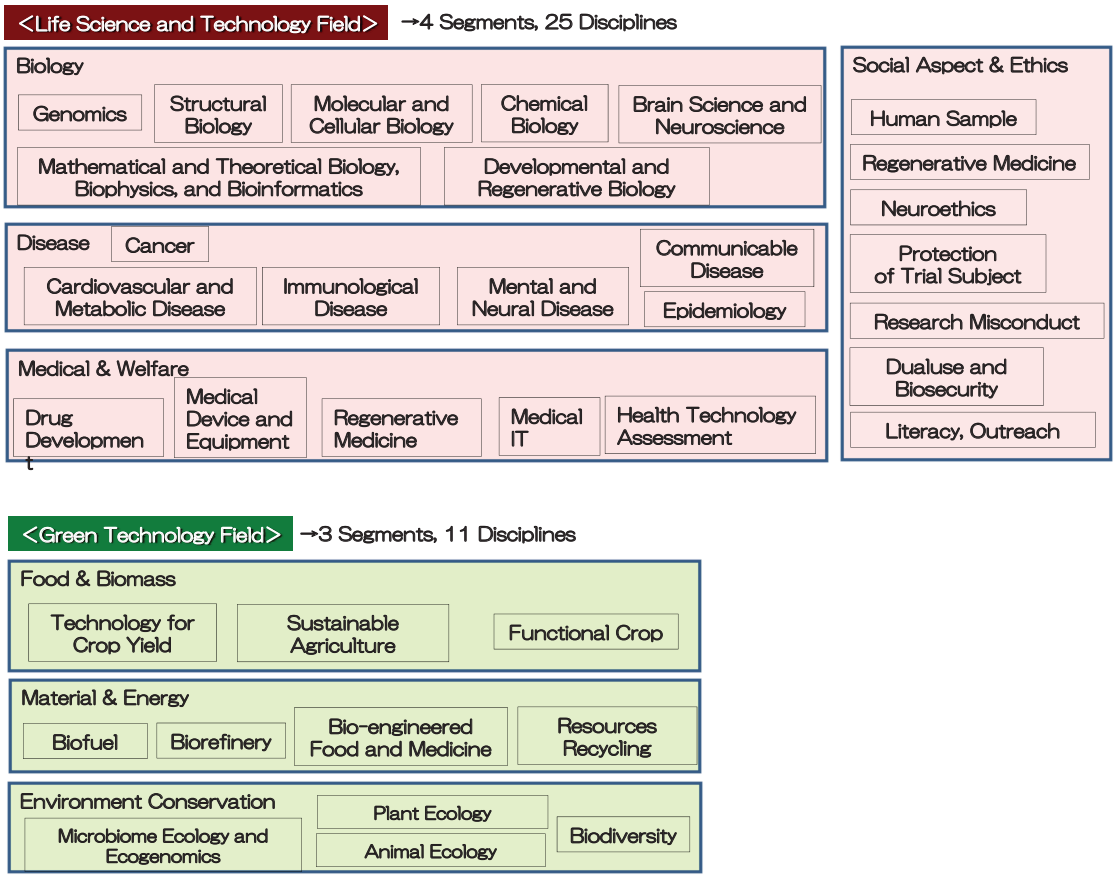


Fig. FY 2012 Overview of life science: Target fields, segments, and disciplines

Life science has been quickly advancing with the rapid improvement of molecular biology and making progress with the advancement of measurement and analytical technologies. Large amounts of data have been produced in recent years thanks to the widespread use of next-generation sequencers, improved performance of mass spectrometers, and advancement of imaging technologies. Such improvements have resulted in the shift from the conventional hypothesis based experimental approach to the data-driven approach in which rules and patterns are found from a large amount of data, which led to the establishment of the current trend. The scale of data-driven approach is usually too large for a single laboratory to handle, and this approach requires the involvement of many people and groups with varieties of specialties. Therefore, this approach is also called "big science." On the other hand, research that is small enough to be completed in one laboratory is called "small science." While the current trend is shifting toward big science, important findings are still often produced in the settings of small science; therefore, it is important to promote both types of science in good balance. Other trend is the shift from research focused on individual elements, such as genes and proteins, to research to understand advanced life phenomena, such as tissues, individuals, and behavior, by systematically understanding the basic elements.

The main characteristics of research and development in Japan, the United States,

Europe, China, and Korea found through wide-perspective observations of target fields are described below.

<Japan>

Basic research in Japan has strong international competitiveness and is listed as one of the three major forces in the world along with the United States and Europe. The research standard in embryological and regenerative research is especially high, and research in this field is well recognized on the international stage. For example, Dr. Shinya Yamanaka (Kyoto University) was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for his work in the production of iPS cells in 2012, and the production of germ cells from ES or iPS cells was selected as the "Breakthrough of the Year 2012 (ten most recognized achievements in a year)" in Science Magazine in the United States. Yet, Japan's international competitiveness in the applications of many research and development is still weak, which is also the case in the embryological and regenerative research fields. This tendency becomes more prominent as research outcomes come closer to actual applications in society. This issue has been criticized for a while but still remains without improvement.

<The United States>

The United States stands at the top of the world in both basic research and applied research in almost all research and development fields. Cutting-edge research is conducted with overwhelming financial power and many talented researchers. Specifically, the strength of the United States is in data-driven approach, such as omics research, and many trends in today's research in life science are produced in the United States. Financial and cultural foundations for nurturing venture companies have been established in the United States, and the capacity to commercialize the outcomes of basic research is high. Only companies in the United States have manufactured next-generation sequencers to be sold in the market, indicating the strength in basic technological development and international applications that support cutting-edge technologies. Such a trend has been continuing for a long time, and the United States is expected to continue being the leader in research activities.

<Europe>

The United Kingdom, Germany, and France have long histories of conducting great basic research, and the research level is as high as the United States. The Trust Sanger Institute in the United Kingdom has purchased more than 50 next-generation sequencers, and they have been contributing to international genome projects. Epidemiology is advanced in Europe, with especially highly developed systems for researching epidemiology, including genomes in northern Europe. The international competitiveness in commercializing research outcomes is about the same as the United States, if not slightly lower. Many global pharmaceutical companies are located in Europe, and the environment for conducting clinical development is better than Japan, of course, and the United States.

<China>

While competitiveness in basic research is lower than Europe, the United States, and Japan, the progress in recent years has been very fast, and the number of published research studies is greater than Japan in some of the research and development fields. The number of next-generation sequencers in use is increasing, and BGI has the largest number of next-generation sequencers in the world. While the level of the current genome science is still low, the people who gained experience in BGI are expected to raise the research standards in the future. Also, there is a government policy to invite Chinese researchers with recognized achievements in Europe and the United States back to China, which has been resulting in qualitative improvements in research. Asian headquarters of global pharmaceutical companies are beginning to gather in Shanghai, and the environment for conducting clinical research has been established.

<Korea>

Basic research and applied research of Korea are still immature compared to Europe, the United States, and Japan. The main focus of new pharmaceutical developments is "me-too drugs" and biosimilars, while unique and new pharmaceutical development is rarely conducted. Nonetheless, equipment for conducting clinical tests is abundant, and clinical studies are actively conducted by international pharmaceutical companies. The large number of approved regenerative medical products is also one of the characteristics in Korea.

As described so far, in the field of life science, the basic research in Japan has strong competitiveness, which tends to decrease as research outcomes get closer to commercialization. Thus, policies, including systems for strengthening the ability to apply outcomes of basic research to commercial uses must be established. Especially, it is important to revise laws and regulations to encourage commercialization in many technological development fields like the revisions of the Pharmaceutical Affairs Law for the field of regenerative medicine ahead of other fields. Also, there are delays in the integration and application of necessary medical data for conducting next-generation research and development. Therefore, the development of strategic and comprehensive research environment for promoting venture companies to use research outcomes is also an urgent task.

目　　次

エグゼクティブサマリー

1．目的と構成 …… 1
1.1　俯瞰報告書作成の目的 …… 1
1.2　構成 …… 1

2．俯瞰対象分野の全体像 …… 2
2.1　分野の範囲と構造 …… 2
2.1.1　ライフサイエンステクノロジー分野 …… 2
2.1.2　グリーンテクノロジー分野 …… 4
2.2　分野の歴史、現状、及び今後の方向性 …… 7
2.2.1　ライフサイエンステクノロジー分野 …… 7
（1）当該分野の特徴と技術の進化 …… 7
（2）産業ニーズ、社会ニーズの現状と将来展望 …… 10
（3）これまでのファンディグと主な成果、今後の進化 …… 11
（4）海外の状況 …… 13
（5）研究開発をとりまく状況と今後の方向性 …… 19
2.2.2　グリーンテクノロジー分野 …… 20
（1）当該分野の特徴と技術の進化 …… 20
（2）産業ニーズ、社会ニーズの現状と将来展望 …… 21
（3）これまでのファンディグと主な成果、今後の進化 …… 22
（4）海外の状況 …… 25
（5）研究開発をとりまく状況と今後の方向性 …… 26

3．研究開発領域 …… 28
3.1　ヒトの理解につながる生物科学 …… 28
3.1.1　ゲノム科学 …… 28
3.1.2　構造生物学 …… 34
3.1.3　分子・細胞生物学 …… 42
3.1.4　ケミカルバイオロジー …… 48
3.1.5　発生・再生科学 …… 55
3.1.6　脳・神経科学 …… 61
3.1.7　数理・物理・情報生物学 …… 69
3.1.7.1　数理情報生物学 …… 69
3.1.7.2　物理生物学（生物物理学） …… 75

3.2　医療・福祉 …… 83
3.2.1　疾患 …… 83
3.2.1.1　悪性新生物 …… 83
3.2.1.2　循環器・代謝疾患 …… 97
3.2.1.3　感染症 …… 106
3.2.1.4　免疫疾患 …… 114
3.2.1.5　精神・神経疾患 …… 123
3.2.1.6　疫学 …… 130
3.2.2　医療技術 …… 140
3.2.2.1　創薬および医薬品開発 …… 140
3.2.2.2　医療機器開発 …… 153
3.2.2.3　再生医療 …… 162
3.2.2.4　医療 IT …… 170
3.2.2.5　医療技術評価 …… 182

3.3　ヒトと社会 …… 187
3.3.1　ヒト由来試料 …… 187
3.3.2　幹細胞・再生医科学に伴う倫理的、法的、社会的課題 …… 193
3.3.3　脳・神経倫理 …… 199
3.3.4　デュアルユース、バイオセキュリティ、生物化学兵器、
バイオテロ対策、など …… 204
3.3.5　被験者保護 …… 211
3.3.6　研究不正 …… 216
3.3.7　リテラシー・アウトリーチ …… 221

3.4　食料・バイオマス生産 …… 227
3.4.1　作物増産技術 …… 227
3.4.2　持続農業 …… 235
3.4.3　機能性作物 …… 243

3.5　物質・エネルギー生産 …… 250
3.5.1　バイオ燃料 …… 250
3.5.2　化成品原料 …… 259
3.5.3　医薬品・食品原料 …… 267
3.5.4　資源回収・リサイクル …… 274

3.6　環境保全 …… 281
3.6.1　微生物生態・環境ゲノミクス …… 281
3.6.2　動物生態 …… 290
3.6.3　植物生理・生態 …… 298
3.6.4　生物多様性 …… 312

（付録 1）　ヒト常在菌メタゲノム　　ヒト微生物環境の研究・開発最前線…… 323
（付録 2）　執筆協力者一覧…… 330
（付録 3）　研究開発の俯瞰報告書　（2013 年）
　　全分野で対象としている研究開発領域一覧…… 333

1．目的と構成

1．1　俯瞰報告書作成の目的

この報告書は、ライフサイエンス･臨床医学分野の俯瞰結果を取りまとめたものであり、JST 研究開発戦略センター（CRDS）が作成する俯瞰報告書（全７冊）の一部をなすものである。

俯瞰報告書は、CRDS が政策立案コミュニティ及び研究開発コミュニティとの継続的な対話を通じて把握している研究開発の大きな流れを、研究開発戦略立案の基礎資料とすることを目的として、CRDS 独自の視点でまとめたものである。

俯瞰報告書は、各分野における研究開発の方向性や主要な研究開発領域、更に国際的なわが国のポジションを把握するのに役立つ。また、複数分野の報告書を使うことで、複数分野にまたがる新しい切り口からの研究開発戦略を立案することにも役立つ。俯瞰報告書は、一義的には、CRDS における研究開発戦略立案に活用されるが、当該分野の動向を深く知りたいと考える政策決定者、行政官、企業人、大学・独法関係者、学生などに大いに役立つはずである。また、研究者にとっても、自身の専門分野を超えた範囲の状況を知る上で有益である。

1．2　構成

社会ビジョンの実現および科学技術の基盤充実とフロンティアの拡大を目指した研究開発戦略を提案するためには、科学技術に関する様々な研究開発全体の俯瞰が必要である。CRDS では､研究開発が行われているコミュニティ全体を便宜的にいくつかの分野に分け、その分野ごとの研究開発状況を整理し可視化した俯瞰報告書を作成した。

具体的には、①環境・エネルギー分野、②ライフサイエンス・臨床医学分野、③電子情報通信分野、④ナノテクノロジー・材料分野、⑤システム科学技術分野、以上の５分野である。これらは、CRDS の内部組織であるユニットに対応している。「システム科学技術分野」は、これまで、わが国の科学技術政策において、特に重視されてこなかったが、CRDS としてその重要性に着目し、１分野としてとりあげた。

俯瞰報告書本編は､上記５分野別に作成される。更に､本編のほか､データ編として｢データで見る俯瞰対象分野｣､「主要国の研究開発戦略」が付随し、合計で７冊からなる。

以下、本報告書の「２．俯瞰対象分野の全体像」では、CRDS が俯瞰の対象とする分野をどのように設定し、俯瞰の枠組をどう設定しているかの構造を示し、そこから当該分野の主要研究開発領域をどう導出したかを説明しており､いわば我々の活動の土俵を定め、それに対する認識を明らかにしている。また、対象分野の歴史、現状、および今後の方向性についていくつかの観点から全体像を明らかにしている。この章は、その後の章のコンテンツ全ての総括としての位置づけを持つ。

「３．研究開発領域」では、俯瞰対象分野に存在する研究開発領域の現状を網羅的にリストアップして概説する。専門家との意見交換やワークショップを通じて、研究開発現場で共有されている情報をできるだけ具体的に記録する。また、研究開発領域ごとに主要国（原則、日本、米国、欧州、中国、韓国）を対象とした国際比較も行っている。

2. 俯瞰対象分野の全体像

2. 1　分野の範囲と構造

ライフサイエンスは人文社会系科学の諸領域をも包含し、環境やエネルギー問題にも深く関係している。このため、一度の俯瞰で多岐多様な研究開発領域の網羅的な調査は困難である。そこで、本書ではライフサイエンスを「生物（ヒトを含む）の生命現象の解明とヒトおよび地球（環境）の健康持続に資する科学技術」と定義し、この定義に包含される研究開発を主な調査対象とした。この定義では、ライフサイエンスは３つの研究要素に分けられる。すなわち、生物の生命現象の解明に関する基礎研究、ヒトの健康持続を目的とした応用研究、そして環境低負荷型の食料・エネルギー生産に関する応用研究である。本書ではこの３つを、予防・医療技術（ライフサイエンステクノロジー）と環境技術（グリーンテクノロジー）の２つの分野に大別し、それぞれの技術分野で基礎と応用の包括的な調査を実施した。これは、基礎研究から応用研究の一貫した俯瞰を行うことが、研究の進捗把握や課題の抽出に有効と考えたからである。以下にライフサイエンステクノロジー分野、グリーンテクノロジー分野の区分毎の俯瞰図を示し、それぞれに包含される研究領域と俯瞰調査の対象領域を記す。

2. 1. 1　ライフサイエンステクノロジー分野

俯瞰図

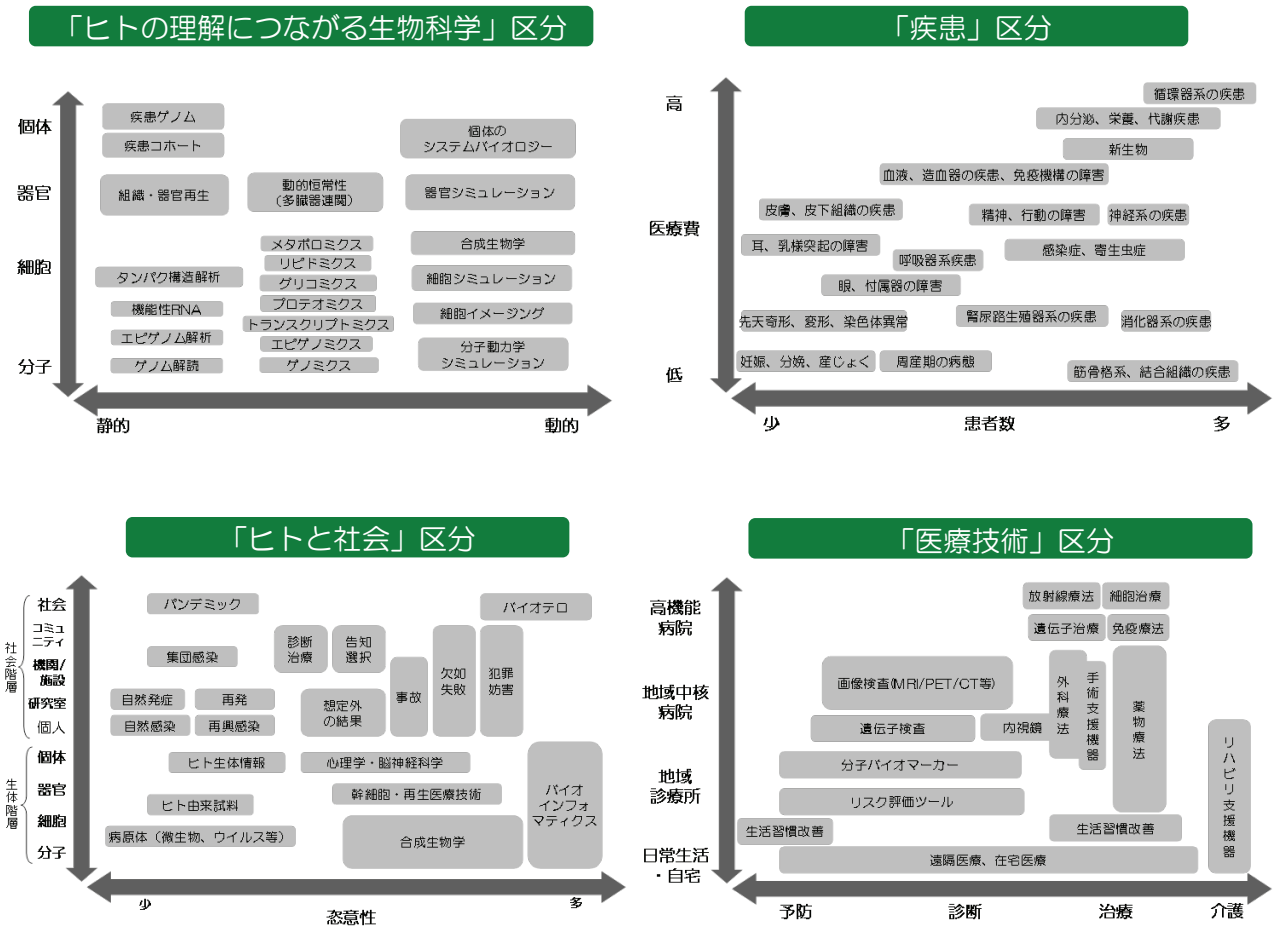
当該分野の俯瞰図（図 2-1-1）の作成では、基礎研究、応用研究に加えそれらの倫理や成果の社会受容に関わる研究区分の追加を行った。これは、ライフサイエンスでは研究不正や実験動物の倫理、そして成果の社会受容に関して多様な問題が顕在化しているからである。

まず、基礎研究の俯瞰図では、文部科学省をはじめとする府省の最近 15 年の政策動向から、重点的な投資が行われている研究開発領域を抽出し整理した。そして、主な研究開発課題を構造軸（分子～個体）と研究軸（静的～動的）の２軸上に展開し俯瞰図とした。なお、この俯瞰図に含まれる研究開発はヒトの生命現象の解明を目的とした生物科学研究が多いため、名称を「ヒトの理解につながる生物科学」区分とし、俯瞰調査を実施した。

次に、応用研究では、主要な疾患とそれらの医療技術についての調査を行った。調査では、主要な疾患については国際疾病分類（ICD）を参考とし、また、医療技術については、経済産業省が作成している技術戦略マップを参照した。これらの調査から抽出・整理された研究開発領域は、「疾患」および「医療技術」のそれぞれで２軸を儲け、俯瞰図を作成した。このうち「疾患」俯瞰図では、患者数と医療費の相関が領域選定に有効と考え、これらを軸に据えた。また、「医療技術」俯瞰図では、開発する技術の種類と活用される場（自宅～高機能病院）によって研究手法が異なることを想定し、これらの２軸を設定し、主要な技術を展開した。

倫理や社会受容については、社会科学分野の有識者を含めた議論等の結果から関連する研究課題の抽出を行った。これら研究課題は、ヒトの恣意性と研究が対象とする階層（社会的階層およびヒトの生体階層）で分類することが可能なため、これらの軸上に主要な課題を展開した。なお、この区分は、ヒトの行動とその社会的な影響に主眼を置いているた

め、名称を「ヒトと社会」区分とし整理した。



（図 2-1-1）ライフサイエンステクノロジー分野　区分ごとの俯瞰図

俯瞰調査の対象とする研究開発領域

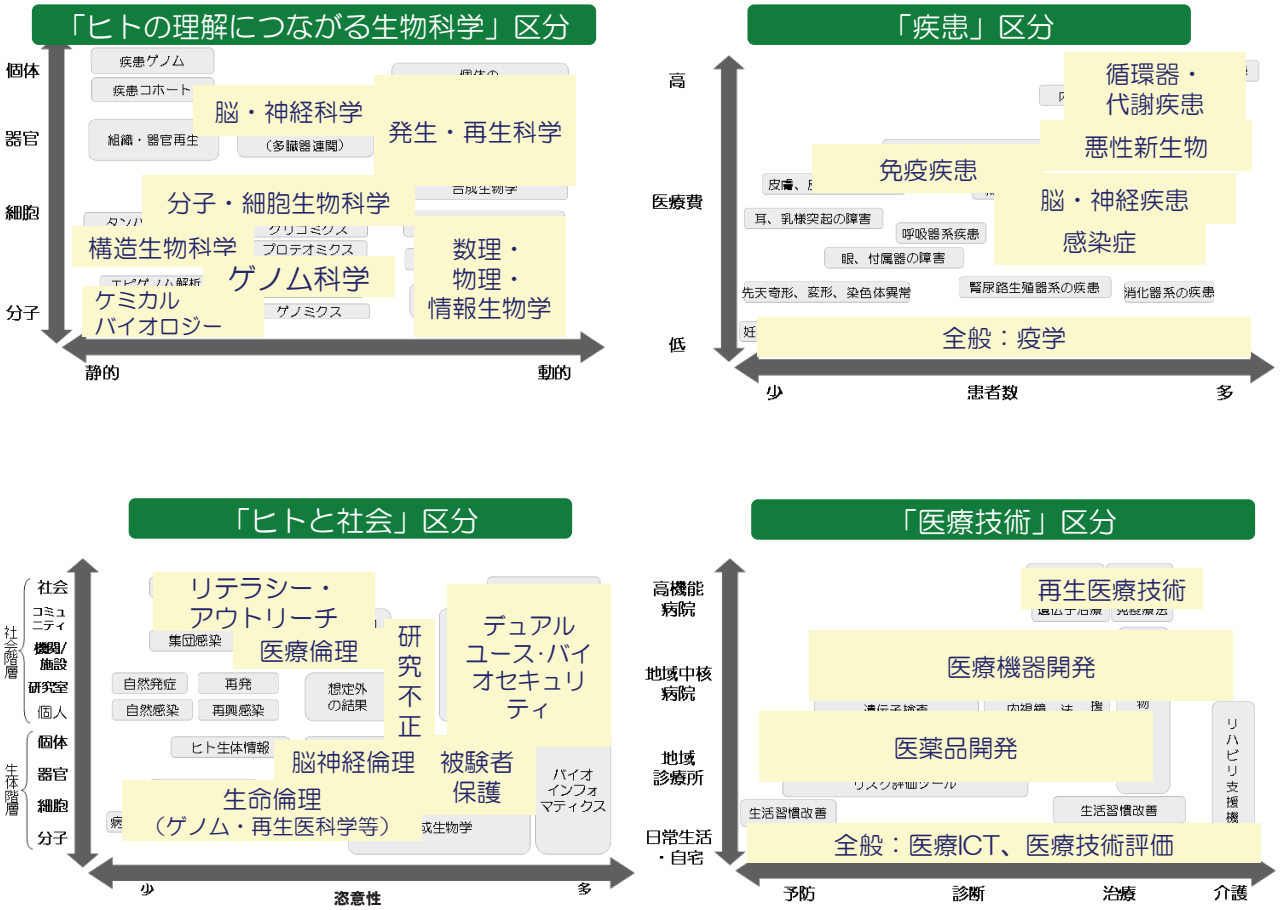
ライフサインスが包含する多岐多様な研究開発領域の網羅的な調査が困難であることは上で述べた通りである。そこで対象領域の選定では、俯瞰図にある研究領域の中で関連の深い領域（マップ上近接している領域）について整理、統合を行った上で、区分ごとの独自の基準を設け調査対象領域を選定した（図 2-1-2）。以下に区分ごとの調査領域とその選定理由を記す。

「ヒトの理解につながる生物科学」区分では、“ゲノム科学”、“分子・細胞生物学”、“構造生物学”、“ケミカルバイオロジー”、“数理・物理・情報生物学”（第３章では数理・情報生物学と物理生物学とに分けて記載）、“発生・再生科学”、“脳・神経科学”の７つの研究テーマを調査対象の領域とした。選定にあたっては、科学研究として進展が著しい領域、医療技術開発の要素研究としてニーズが高いと考えられる領域、の２つの視点を重視した。

「疾患」区分では、“循環器･代謝疾患”、“悪性新生物”、“免疫疾患”、“脳･神経疾患”、“感染症”の５疾患に“疫学”を加えた６つの領域を調査対象領域とした。ここでは、医療費および患者数の多い疾患のうち、科学的な知見の蓄積が多く、新しい治療技術につながる可能性の高い疾患を優先的に選定した。

「医療技術」区分では、“医薬品開発”、“医療機器開発”、“再生医療技術”、“医療 IT”、“医療技術評価”の５つを調査対象領域とした。選定にあたっては、関連製品の国内外の市場規模と将来性、或いは今後の医療制度に与えるインパクトの大きさ等を根拠とした。

「ヒトと社会」区分では、“ヒト試料”、“幹細胞・再生医科学”、“脳・神経倫理”、“被験者保護”、“研究不正”、“リテラシー・アウトリーチ”、“デュアルユース、バイオセキュリティ”の７つを調査対象領域とした。選定にあたっては、近年進展が著しく、問題が顕在化している生命倫理分野から４つの領域を設定し、また、成果の社会実装上の重要課題として、研究の健全性、研究応用、成果展開のそれぞれ観点から３つの領域を選定した。



（図 2-1-2）ライフサイエンステクノロジー分野　各区分における調査対象領域の位置付け

2. 1. 2　グリーンテクノロジー分野

俯瞰図（図 2-1-3）

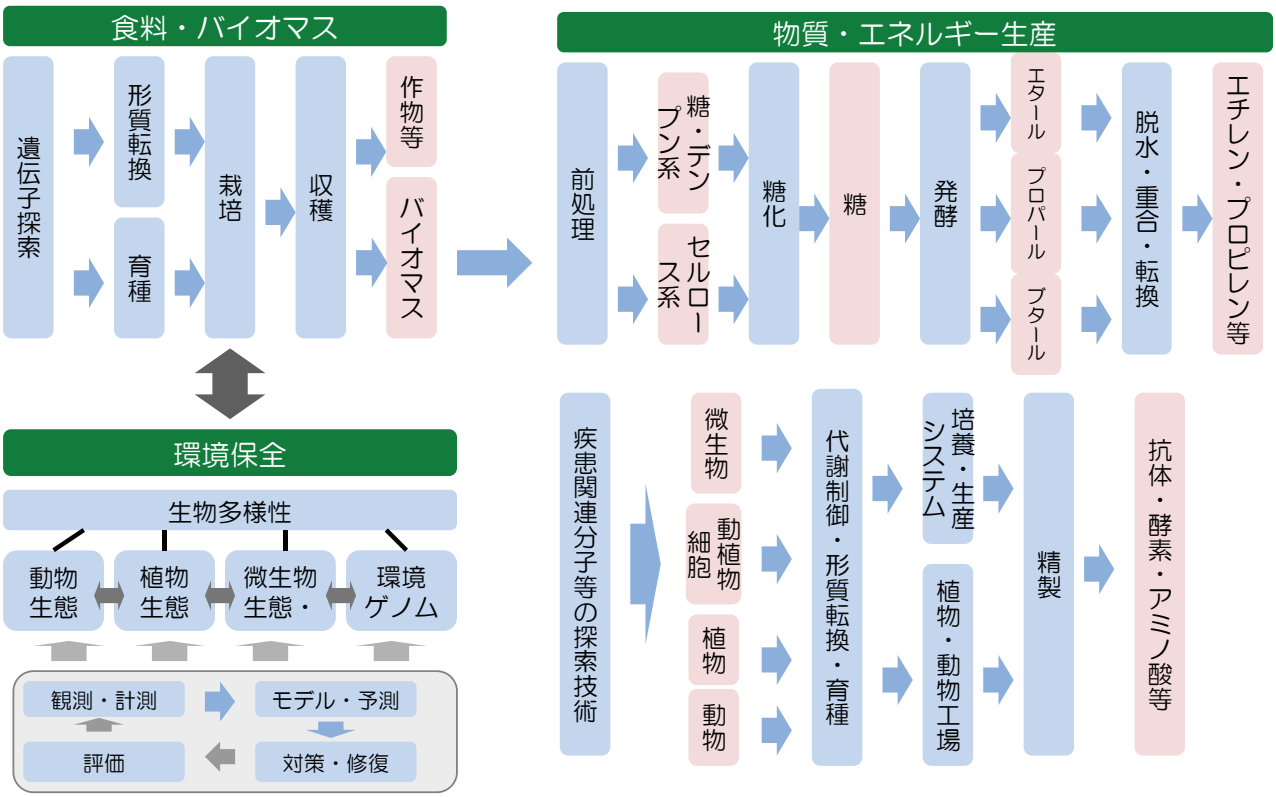
当該分野は、環境への負荷を低減させる食料生産や有用物質・エネルギー生産に関する研究開発が中心的な課題である。これら研究開発の要素は大きく３つに大別される。すなわち植物の機能を活用した生物生産研究、バイオマスの生化学的な変換に基づく物質生産研究、そしてバイオマス生産などにおける環境保全技術等に関する研究開発である。このため、これらの３つの研究開発に包含される技術動向や関連府省の政策動向などを踏まえ、

俯瞰図を作成した。

上記のうち生物生産研究は、農林水産省の実施プログラムを参考にした。ここでは、植物の遺伝子探索、機能解明、そしてそれらの成果を食料の増産等に繋げる育種・栽培技術に関する研究開発などが現在推進されている。そこで、これらの技術を研究から生産までの時系列に沿って列挙し俯瞰図とし、名称を「食料・バイオマス生産」区分と設定した。

物質生産研究は、経済産業省のバイオ関連施策（技術戦略マップ）を基に作成した。この中では、生物機能を活用した有用物質やエネルギー生産に関する研究開発などが記載されている。このため、最終生産物をエネルギー・化成品原料と食料・医薬品に分け、それぞれの関連技術を俯瞰図へ展開し、名称を「物質・エネルギー生産」区分と設定した。

環境保全については、環境省の関連施策を参考にした。ここでは生態系および生物多様性の保全施策に資する知的基盤の構築を目的とした研究が実施されている。具体的には微生物を含む動植物の精緻な動態について、観察・計測、モデル・予測、対策・修復、そして評価のそれぞの技術によって解析している。そこで俯瞰図の作成では、これらの技術と対象生物を抽出して展開し、名称を「環境保全」区分と設定した。



（図 2-1-3）グリーンテクノロジー分野　区分ごとの俯瞰図

調査対象研究開発領域

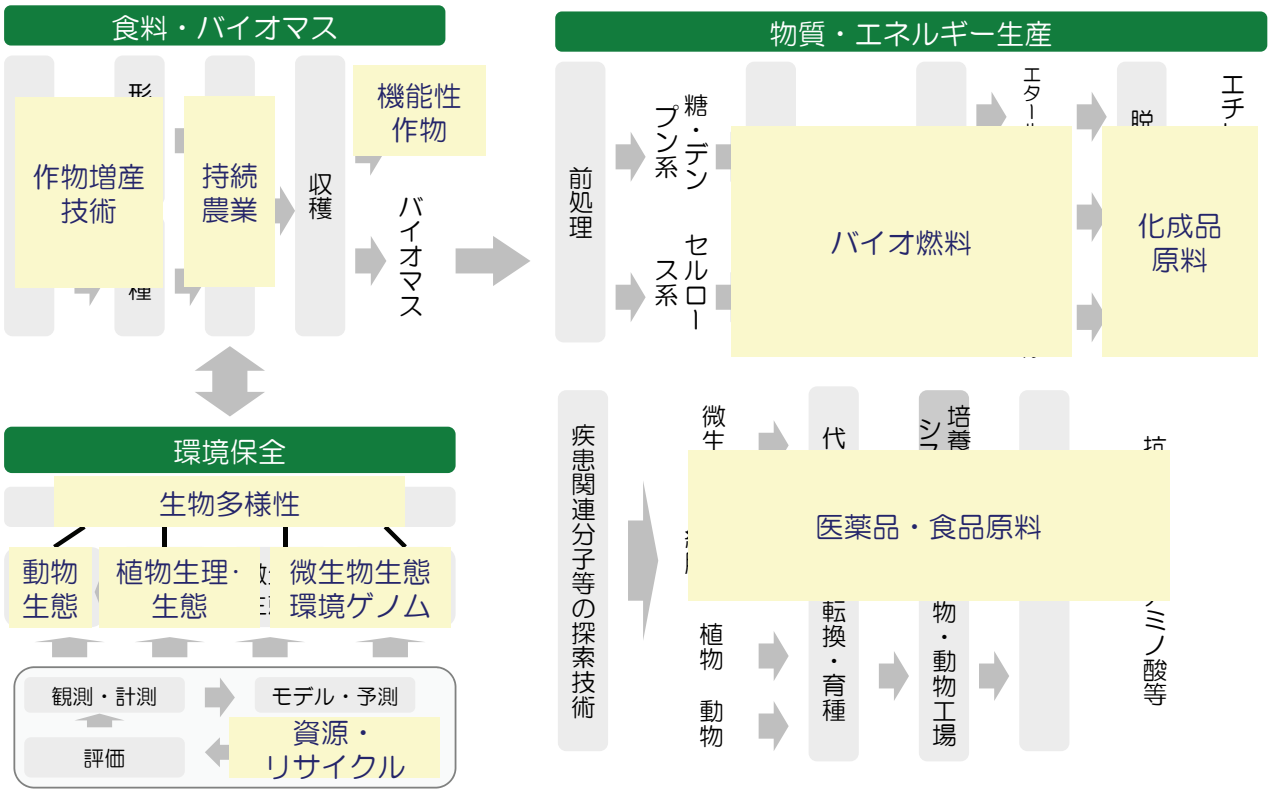
グリーンテクノロジー分野は、バイオマス（コメ等）やバイオマスから変換する最終産物（バイオエタノール等）によって研究開発のアプローチが大きく異なる。そこで、調査対象領域は、目的とする生産物や生産方法が明確になるように領域を整理し、生産性の飛躍的な向上が期待される技術やシステムの最適化、生産による生物環境への影響に関する

研究開発を選定した（図 2-1-4）。以下に区分ごとの調査領域とその選定理由を記す。

「食料・バイオマス生産」区分では、植物の改変技術を基盤とした“作物増産技術”“持続農業”“機能性作物”の３つの技術を調査対象領域とした。ここでは収穫技術の重要性は認識しつつも、革新的な技術が期待される遺伝子解析やその制御に関する研究開発を主眼に置いた。

「物質・エネルギー生産」区分では“バイオ燃料”、“化成品原料”、“医薬品・食品原料”の３つを調査対象領域とした。いずれも市場が拡大基調であり、生物機能の活用が期待される分野であることが根拠である。

「環境保全」区分では“微生物生態・環境ゲノム”、“植物生理・生態”、“動物生態”、“生物多様性”、“資源・リサイクル”に関する領域を選定した。ここでは、生物種ごとの動態解析が環境保全政策等で求められていることから、生物種の多様性に関する科学的な知見の創出に関する研究開発を主な対象領域とした。なお、“資源・リサイクル”はリンなどの主要資源の供給に関する国際問題への対応が必要と考え調査対象領域としている。



（図 2-1-4）グリーンテクノロジー分野　各区分における調査対象領域の位置付け

2. 2　分野の歴史、現状、及び今後の方向性

2. 2. 1　ライフサイエンステクノロジー分野

（1）当該分野の特徴と技術の進化

ヒトの理解につながる生物科学：

近代の生物学は、観察型研究による生物の系統分類、あるいはヒトを含む動物の生理現象の記述的理解や解剖学的理解によって学術的深化と技術開発の発展を遂げてきた。そして、20 世紀に入り、分子レベルでの生物、生命現象の理解に踏み込む分子生物学が勃興し、さらに生命現象の可視化、計測、解析技術の進展によって、生命への理解が飛躍的に深まった。21 世紀に入っても、その勢いは衰えることはなく、ヒトゲノム解読の終了が宣言された他、次世代シークエンサーの登場により、1,000 ドルで個人のゲノムが解析できる時代も近づいている。また、質量分析技術の発展により、タンパク質や代謝産物などの生体物質を網羅的に解析する研究、いわゆるオミクス研究の発展がみられている。さらに、情報通信技術の発達と計算科学との融合によるインフォマティクス研究（定量生物学などを含む）の発展も見られる。そして、測定・解析技術によって得られた情報を定量化し活用することで、「仮説検証型」のアプローチから大量の生命情報から法則を発見するという「データ駆動型」の新しいアプローチによる生命現象の理解が進み始めている。このようないわゆる「ビッグサイエンス」が近年台頭してきてはいるものの、研究室レベルの「スモールサイエンス」の重要性も再認識されている。例えば、2012 年のノーベル生理・医学賞を受賞した山中伸弥教授（京都大学）の iPS 細胞の作製のように、重要な成果の多くは依然、研究室レベルの「スモールサイエンス」に依存する。しかし、iPS 細胞の構築には遺伝子発現情報の解析が寄与しているのと同様に、多くのスモールサイエンスもビッグサイエンスによりもたらされた各種生命情報データベースなどの基盤の上に成り立っている。両者の役割、特性を生かしながらバランスをとって推進していくことが戦略上重要と考えられる。ここでは、以上のようなサイエンスの一般的な流れを踏まえつつ、ゲノム科学領域、構造生物科学領域、分子・細胞生物学領域、ケミカルバイオロジー領域、発生・再生科学領域、脳・神経科学領域、数理・物理・情報生物学領域のそれぞれの領域の特徴と主な研究開発動向を記す。

ゲノム科学領域においては、治療応答性に関わるゲノム変異の同定が進められている。ゲノムの構造やゲノム生物学の理解を深化させる研究から、得られた知見を医療に応用する研究へ重点が移る傾向にある。また、ケミカルバイオロジー（化学生物学；化学的観点から生命現象を解明する新しい学問領域）領域は、有用物質の探索や創製につながる研究開発がこれまで以上に進展している。本領域は、産業への橋渡し領域としても重視され、各国で化合物バンクやケミカルゲノミクスセンターなどの基盤整備が進んでいる。構造生物学（生体分子の立体構造を解析する研究）領域は、タンパク質のより精緻な解析と創薬応用の 2 つの流れが見られる。創薬への展開としてはタンパク質複合体や膜タンパク質などの変形しやすく構造解析が困難な重要ターゲットに解析対象が移行しつつある。数理・物理・情報生物学領域では、生命情報のデータ量がここ数年で爆発的に増大している。そのため、並列計算などの高性能計算技術や高速のデータ転送技術が研究開発に必要不可欠となっている。脳・神経科学領域においては、光受容体を遺伝子工学的手法により特定の神経細胞に組み込み、光によって興奮あるいは抑制させる技術（オプトジェネティクス）

が近年開発され、その技術を用いた研究が発展している。また、神経活動の情報によって（身体部位を解さずに）ロボットアームやコンピュータを制御する技術である脳－機械インターフェイス（BMI）が実用段階に入りつつある。発生・再生科学領域においては、各種幹細胞を用いた応用研究が精力的に進められている。神経疾患や眼疾患など臨床研究の実施段階に至る成果も報告されている。

医療・福祉：

先に述べたライフサイエンスに関する研究の急速な進展に伴って、その成果を医療技術の創出につなげるための研究開発も積極的に進められている。とりわけ、悪性新生物（がん）、脳血管疾患、心疾患は患者数が多く重篤な合併症などの誘因となることから、これらの疾患に対する重点的な取り組みが諸外国でみられる。この他、高齢者に多く見られるアルツハイマー病、糖尿病、骨粗鬆症なども重要な疾患として注目されている。

注目動向としては「橋渡し研究（TR）」の推進が挙げられる。医学研究で多用されてきたモデル動物であるマウスにおいては、遺伝子組み換え動物の作出法確立など様々な技術開発が行われてきた。マウス研究が先導して実験動物の理解が進み、それに付随してヒトの理解も進展した。しかし一方でモデル動物研究には、その動物種に特異的な生命現象や、ヒトの生命現象を直接的に説明できない事例も多く存在することがわかってきた。これはヒト培養細胞を用いた研究でも同様である。そこで、医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究をいち早く見出し、その成果を効率的に臨床へ橋渡しするための基盤整備や技術を評価する取り組みが近年重要視されている。このような領域は、「橋渡し研究（TR）」と呼ばれる。わが国では 2000 年ごろから TR が注目され、重点的な推進プロジェクトが立ち上げられ、研究室で得られた疾患メカニズム解明の成果にもとづく萌芽的な治療技術を、ヒトでの治験につなぐ研究が推進されている。

疾患ごとの取り組みを見ると、悪性新生物、がん研究領域においては、がん幹細胞の機能解析の進展によってがん幹細胞を標的とした薬剤の開発、治療研究が進みつつある。また、がんを含む生活習慣病などの非感染症疾患に関しては、慢性炎症など免疫系との関係に注目した研究が行われている。これら非感染症疾患では、代謝産物の網羅的な解析による新たな診断技術の開発も行われている。感染症に関しては、抗ウイルス剤やワクチンの開発が進められている。エイズウイルスに対する抗ウイルス剤の開発の進展など、精力的な研究開発がなされている。また、ワクチン開発は、ワクチン自体の開発はもちろんのこと、ワクチンを効果的に作用させるアジュバントの開発も進められている。医療技術という観点からは、医療における IT 活用の需要の高まりとともに、関連した技術開発が進展している。また、診断技術と治療技術の融合も顕著である。特にがん分野では、投薬前に副作用や効果を予測する診断技術が確立しているものもある。このような技術の複合化に伴い、規制制度や知財権利保護に関する議論も始まっている。その他、疾患の診断、効率的な治療法の確立、コンパニオン医薬（オーダーメイド治療を有効にするバイオマーカー検出法を創薬に併せて開発）などの需要が高まり、関連する研究開発が激しい国際競争の中で進められている。なお、コホート研究は先制医療（疾患の発症及び重症化に対する先制的な診断と介入）の観点から極めて重要であるが、個人情報保護などの制約から推進のハードルが高くなっている。

ヒトと社会：

20 世紀後半に、過去の非人道的な医学実験、生物兵器の試験的使用などの反省を踏まえ、ヒトそのものを研究対象とした生命科学研究、医療技術開発の倫理性に関して、生命倫理（Bioethics）や医療倫理（Clinical Ethics）と呼ばれる学術領域が成立した。生命倫理では、医学、医療を超え広く生命に関する倫理的な問題を扱うが、医療倫理との関連は密接である。

近年、生物学的にも医学的にもヒト遺伝子配列情報の重要度が増している。次世代、次次世代シークエンサーの導入に伴って遺伝子解析が高速化し、臨床現場において全ゲノムシークエンスの解読ができるようになる可能性が指摘されている。今後、医療関係者のみならず、遺伝子研究従事者、そして患者になり得る一般市民に対し、遺伝子解析に関する理解増進と、その倫理問題に関するリテラシー教育の必要性が増すと考えられる。また、バイオバンク制度やインフォマティクス技術の発展により、遺伝子情報のみならず、多種多様なヒト由来試料や観察データ、疫学データについて、当初想定されていた研究範囲を超えた保管や活用の機会を求められるようになった。このことから、試料提供者、被験者に対するインフォームド・コンセントにおいて、提供試料の将来的な使用に関してより詳細な記述や配慮が求められている。その他、非侵襲的計測、可視化技術が急激に進展しているヒト脳研究においては、研究対象そのものが個々人の価値観、倫理観、プライバシーなどに関わる事例も多く、その倫理的配慮の一層の充実が求められている。特に、精神疾患に関する脳深部刺激など機能神経外科分野からの介入的治療技術開発のあり方については、かつての精神外科における倫理的問題（ロボトミー手術）に関する歴史的経緯を踏まえつつ、科学的なエビデンスを以って多様なステークホルダーがその是非や実施手続きについて検討を重ねることが重要である。

多くの生命倫理問題は、国や地域における歴史的、社会的、宗教的な背景に依存して、多様であり、国際的に統一された法規制、方針の下で厳密に管理することは難しい。ヒト受精後の初期胚から取り出して作成される ES 細胞研究を例にとると、米国では連邦法による規制を課しておらず、研究助成金に依存して異なるガイドラインが適用され、ガイドラインの運用については各研究機関に判断が一任される、という多重構造になっている。一方、英国や韓国では国家の定めた法律によって厳格に管理されている。わが国では法的拘束力のない指針によって規制されてきた（平成 18 年厚生労働省告示第 425 号、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）が、iPS 細胞の登場に伴う再生医療への期待の高まりに対応し、既に樹立されたヒト ES 細胞を利用する研究については、規制が緩和された（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針）。今後、iPS、ES 細胞の使用を含む、細胞治療技術に関しては薬事法の改正、あるいは新たな法規制の制定などの対応措置によって開発と承認、市場化のプロセスが確立されていくと見込まれている。

生命倫理、医療倫理の枠を超えたライフサイエンス・臨床医学研究遂行上の社会的課題としては、研究者の説明責任（Research Integrity）やデュアルユース問題が挙げられる。前者は、研究者本人の自律性（自覚、自省）によって守られるべき研究の公正性に関する問題が対象となり、研究成果のねつ造や研究費の不正使用、が含まれる。後者は、研究者個々人の自助努力だけではとどまらない、より組織的な対応、対策が求められる問題である。例えば、当事者の意図しない形での研究成果の悪用（バイオテロ、犯罪への成果転用）、

誤用の防止に向けた研究計画や成果発表段階でのデュアルユース性の評価検討、実験室内の生物試料の安全管理のみならず、安全管理に携わる人材を対象としたセキュリティチェックの徹底、バイオテロ防止のための国際協調などが含まれる。これら多くの問題について、研究者コミュニティのみならず科学行政、異分野の専門家、さらには一般市民を交えた検討、合意形成を図る際に重要なのが、各々の科学リテラシーの充実や異分野の人々とのコミュニケーション能力の向上である。わが国では、科学コミュニケーション、リテラシー教育についての専門的対応は遅れており、学術研究レベルで当該分野の深化、充実を図り、生命倫理、医療倫理、科学技術政策と一体となって科学技術の社会受容を推進ことができる人材が少ない。このことが、将来的に先端医科学の研究成果の社会実装において負の影響をもたらすことのないよう、早急な人材育成や配置の対応が求められる。

（2）産業ニーズ、社会ニーズの現状と将来展望

ライフサイエンステクノロジーに対する社会的期待としては、生命の謎に迫るという知的好奇心の充足、医療技術の進歩による健康の増進、バイオテクノロジーの応用による産業振興などが挙げられる。以下、社会ニーズ、産業ニーズに分けてその期待を詳述する。

社会ニーズという観点から医療産業を見ると、近代医学の勃興以来、医療はその歩みを止めることなく人類の well being（よりよい生き方）というニーズや社会的生産性の向上というニーズに対し多大な貢献をしてきた。その中にあって、医薬品による疾患の罹患率や死亡率の減少などへの貢献は計り知れない。

世界的に見ると、Non Communicable Diseases（NCDs）（がん、糖尿病、循環器疾患、COPD に代表される呼吸器疾患などの非感染性疾患）の予防、診断、治療への貢献が求められている。NCDs は世界の全死亡原因の 6 割を占め、その割合は特に途上国において増大し、保健政策上の大きな課題となっている。一方で、いわゆる稀少疾患も社会的重要度は決して低くないが、製薬企業による研究開発投資が必ずしも積極的でなく、診断や治療法の進歩も様々な原因により十分でない部分もあるため、医療イノベーションの推進にとっても重要な課題である。特にわが国における稀少疾患用医薬品の開発は、欧米に比べて見劣りする状態である。また、わが国をはじめ欧州各国では高齢者人口の増加などに伴って高齢者に多く見られる疾患に関する医療ニーズも増大している。

先進各国は大規模かつ長期にわたる疫学研究（コホート研究を含む）を積極的に実施して自国民の健康状態を把握している。そして、得られた疫学データにもとに、優先度の高い対策・課題を抽出し、医療政策や健康科学、臨床医学に関連する研究開発戦略を策定する傾向にある。しかし、わが国の疫学研究、コホート研究は、欧米諸国に比べ量的、質的に十分でなく、改善すべき点が多い。一方、医療機器は医薬品と異なり、医師をはじめとした医療従事者、あるいは介護に携わる人々が現場で患者や被介護者に対し使用することではじめてその機能を発揮する。そのため、社会ニーズよりも医療現場におけるニーズを重視した開発戦略が求められる傾向にある。そこで求められる成果としても、検査や診断、治療の手間や時間の軽減など、医療従事者や介護者の日常業務の負荷や負担の軽減、使いやすさの向上につながるものを実現することが期待されている。また、情報通信工学の発展により、あらゆるライフサイエンスに関する研究成果や国民の健康と医療に関わる情報の大規模な蓄積、管理が可能となりつつある現在、これらのデータを国民の医療福祉や医療技術開発の迅速化に活用するためのインフラ整備、インフォマティクス研究や、データ

ベースの基盤整備に関する需要が高まっている。

産業ニーズという観点から、医療産業の特性を見てみると、自動車、電気、化学工業産業などに比べて産業規模は大きくないが、各産業が創出する一人当たり付加価値額と出荷額に対する付加価値比率では、主要産業の中で医薬品製造業が群を抜いている。また、景気に左右されにくいという安定性も医療産業の特性である。つまり、医療産業は患者やその家族への医療上の貢献にとどまらず、日本経済全体にも非常に重要な役割を果たし得る。この点から、わが国の成長戦略に欠かせない産業として、ライフサイエンス・臨床医学研究の成果の社会実装に必要なプロセスの改善を図り、医薬品、医療機器をはじめとした医療技術に関連する産業振興につながる施策を打ち出していくことは重要である。

（3）これまでのファンディグと主な成果、今後の進化

第2期科学技術基本計画以降、わが国ではライフサイエンス分野への重点投資が行われてきた。その中で、ライフサイエンス研究の規模が変化し、研究室毎にテーマ進める研究（スモールサイエンス）のみではなく、幾つもの研究室が協働して実施する2000年以前には見られなかった大型プロジェクトが実施されるようになった（ビッグサイエンス）。わが国のライフサイエンス研究の大型化の転機となったのは、1999年に提唱されたミレニアムプロジェクトである。このプロジェクトにより、2000年度の経済新生特別枠予算のうち、640億円がゲノム研究を中心としたライフサイエンス関連研究へ投資された（ミレニアム・ゲノム・プロジェクト）。これにより理化学研究所などに研究拠点が設立され、その後も各拠点を中心として、基礎または基盤領域のプロジェクト研究が実施された（表1）。また、近年では、イノベーションへの意識が高まり、関係3省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）が連携し、応用を意識したライフサイエンス分野の各領域への大型研究投資が続いている。（表2）。

（表1）基礎または基盤領域の主な施策

領域	主なプログラム	所管
基礎または基盤領域	タンパク3000プロジェクト（2002～2006年度）	文部科学省
	ターゲットタンパク研究プログラム（2007～2011年度）	
	ゲノムネットワークプロジェクト（2004～2008年度）	
	脳科学研究戦略推進プログラム（2008年度～）	
	細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト（2003～2007年度）	
	統合データベースプロジェクト（2006～2010年度）	
	ナショナルバイオリソースプロジェクト（2007～2011年度）	

（表２）応用を意識した各領域における各省庁の主な施策

領域	主なプログラム	所管
がん研究領域	がんプロフェッショナル養成プラン（2007～2011年度）	文部科学省
	次世代がん研究戦略推進プロジェクト（2011～2015年度）	
	分子イメージング研究戦略推進プログラム（2010年度～）	
	厚生労働科学研究費（第3次対がん総合戦略研究）（2004年度～）	厚生労働省
	厚生労働科学研究費（難病・がん等の疾患分野の医療実用化研究）	
	がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト（2010～2014年度）	経済産業省
臨床研究・臨床への橋渡し研究領域	先端医療開発特区（スーパー特区）（2008～2012年度）	内閣府
		文部科学省
		厚生労働省
		経済産業省
	橋渡し研究支援推進プログラム（2007～2011年度）	文部科学省
	橋渡し研究加速ネットワークプログラム（2012年度～）	
	オーダーメイド医療実現化プロジェクト（2002～2012年度）	
	治験拠点病院活性化事業（2007～2011年度）	厚生労働省
	厚生労働科学研究費（臨床研究基盤整備推進研究事業）	
	基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（2007～2012年度）	経済産業省
再生医療研究領域	再生医療の実現化プロジェクト（2003～2012年度）＊	文部科学省
	厚生労働科学研究費（再生医療実用化研究事業）	厚生労働省
	幹細胞実用化に向けた評価基盤技術開発プロジェクト＊	経済産業省
	再生医療の実現化ハイウェイ（＊を含む）	文部科学省
		厚生労働省
		経済産業省
感染症研究領域	新興・再興感染症研究拠点形成プログラム（2005～2009年度）	文部科学省
	感染症研究国際ネットワーク推進プログラム（J-GRID）（2010～2014）	
	厚生労働科学研究費（感染症対策総合研究事業）	厚生労働省
	新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金（2010～2014）	

これらプロジェクトの成果から生じた特筆すべき成果としては、まず、ヒト iPS 細胞の作製技術が挙げられる。2007 年に山中伸弥教授（京都大学）らにより、成人の皮膚細胞からヒト iPS 細胞が樹立されたことを契機に、患者自身の細胞を用いた再生医療実現への期待が一気に高まった。リプロラミングという新しい概念に基づき創出された iPS 細胞は、細胞や器官の分化に関する理解に革命を起こしたと評価され、山中教授はジョン・ガードン博士（体細胞核を移植した除核卵から個体発生に初めて成功）とともに 2012 年ノーベル医学生理学賞を受賞した。次に挙げるべきものは各種臓器がんについての原因遺伝子同定とその治療法の進展である。代表的な成果としては自治医科大学の間野博行教授らによる EML4-ALK というがん遺伝子の発見とそれに続く分子標的抗がん剤（EML4-ALK 阻害剤：クリゾチニブ）の迅速な開発である。分子標的薬の開発そのものは適合する化合物を保有していた米国ファイザーが成功させたが、間野教授らによるヒトの固形がんにおけるがん遺伝子発見なくしては薬剤の開発さえ進まず、間野教授らの発見が固形がん治療の新たな道を拓いたと言える。産業としてみる場合、わが国の医薬品メーカーは、欧米のメガファーマと呼ばれる巨大医薬品企業と比べ規模が小さい。しかしながら、基礎研究から医薬品開発までの研究開発力を国内に保有しており、欧米の先進諸国以外で、生薬以外の医薬品開発の実績があるのは日本のみである。わが国においても産官学の協同体制を強化すれば、医薬・医療周辺で更なるイノベーションを生むことができると考えられる。

（4）海外の状況

4-1）　米国

米国のライフサイエンス研究を主導している国立衛生研究所（NIH）は、近年、基礎医学から治験への橋渡し研究を重要視しており、2012 年に、国立先進トランスレーショナル科学センター（NCATS）を設立した。NCATS の構想は、2011 年に公開された米国イノベーション戦略改訂版に明示されている「研究成果から臨床試験までをスムーズにつなぎ、必要性の高い治療法の開発を加速させるための活動を支援する仕組み（治療加速ネットワーク（CAN））」に基づいている。NCATS は、CAN を通して大型グラントを含む柔軟なファンディングを実施することができ、疾患の予防と治療に役立つ研究開発、治験、そして開発の進んだ技術の実装促進を行っている。また、公的機関と民間企業との協力あるいは補完関係の構築を促し、より効率的に薬や診断法を開発することも NCATS の活動に含まれている。医療以外のライフサイエンス分野に関しては、米国国立科学財団（NSF）の生物科学局（BIO）、米国エネルギー省（DOE）科学局生物環境研究室（BER）、米国農務省（USDA）、米国商務省（DOC）海洋大気庁（NOAA）、米国国防省（DOD）などが研究開発あるいはファンディングを行っている。

近年米国の公的団体が発表したライフサイエンス分野における主要な報告書として、次の 4 つがあげられる。

①「パンデミック・インフルエンザに対するワクチン生産に関する報告書」（2010 年、大統領科学技術諮問委員会 PCAST）：将来的な感染爆発に備えたワクチン開発の効率を高める施策を勧告。

②「医療情報技術に関する報告書」（2010 年、PCAST）：医療情報技術の最大能力を引き出すために、プライバシーを最大に保護しながら医療データを転送する「普遍的な交換言語」の広範囲での導入などを提言。

③「精密医療に向けて」（2011 年、全米研究評議会（NRC））：患者の個別の特徴に対応した治療技術の確立を目指す「precision medicine」について、疾患の分子構成に関する研究と患者の臨床データを統合するネットワークの構築などを提言。

④「医療情報技術と患者の安全性の確保に関する報告書」（2011 年、米国医学研究所（IOM））：電子カルテや安全な患者ポータル、医療情報交換を含む広範囲の医療 IT に関連した安全リスクを最小化する施策の必要性を提言。

これらを見ると、医療情報に関連した推進策が重要視されていることがわかる。この傾向は情報通信分野においても同様であり、米政府科学技術政策局（OSTP）が 2012 年に発表した「ビッグ･データの利活用を目的とした研究開発イニシアチブ」においても、ビッグ・データを取り扱う技術の進展がさらなるイノベーションをもたらす領域の 1 つとしてライフサイエンス・臨床医学領域を挙げている。

4-2）　欧州

欧州全体のライフサイエンス戦略は、欧州委員会が立てた方針にもとづいて設計、実施される。近年の主な研究開発戦略は「ライフサイエンスとバイオテクノロジーの欧州戦略 2010」（2002 年発行）、「健康への新しい戦略的アプローチ 2008-2013」（2007 年発行）に基づいている。「ライフサイエンスとバイオテクノロジーの欧州戦略 2010」では、研究

と市場開拓の促進、（国際的な）競争力の強化、知識移転、イノベーションの強化、生命科学・バイオテクノロジーのリスクに関する社会への説明、代替燃料化などバイオテクノロジーの農業への拡大、そして生命科学・バイオテクノロジー関連規制の見直しなどが提唱された。これらを受け、「健康への新しい戦略的アプローチ 2008 － 2013」では、欧州の付加価値を提供しながら特に主要な健康上の脅威に関して加盟国の仕事を補完する措置を行う方針が示された。具体的には、国境を越えて輸出入される物品、サービスおよび人の移動に関連する問題への分野横断的なアプローチが謳われている。

欧州委員会の研究戦略を施策化するファンディングとして、フレームワークプログラム（FP）が設置されており、その投資領域は、保健、バイオテクノロジー、情報技術、ナノテクノロジー、運輸、エネルギー・環境、安全保障研究と宇宙に分けられる。保健領域では、ヒトの健康のために「技術開発（ゲノム・ポストゲノム・医学研究を促進するデータの高速大量取得・処理技術の開発、治療の適合性・安全性・効率性を予測する技術開発と検証、先進治療方法開発など）」「トランスレーショナル研究（神経・精神疾患、薬剤耐性菌、エイズ、結核、がん、心疾患、糖尿病、変形性関節症などを対象疾患に特定）」「欧州市民のヘルスケア最適化（疾病予防強化と医薬品利用の改善のための疫学研究の強化ならびに薬剤処方の改善促進）」の 3 項目に分けた投資戦略が立てられている。また、バイオテクノロジー領域では、「持続的な生物資源供給」「食の総合的安全・安心」「資源作物の安定供給のための科学技術」の 3 つの取り組みを掲げている。

4-3） 英国

英国では、2007 年に保健省と当時の貿易産業省の研究開発資金を統合し、英国イノベーション・大学・技能省（DIUS）を設立、2009 年には DIUS とビジネス・企業・規制改革省（BERR）が統合し、ビジネス・イノベーション・技能省（BIS）が創設され、同省を中心に投資戦略が立てられている。BIS のライフサイエンス分野への研究資金は、医学研究評議会（MRC）ならびにバイオテクノロジー・生物科学研究評議会（BBSRC）を通して分配されている。MRC の 4 年間予算（2011/12 年～ 2014/15 年）は最大 22 億ポンドであり、個別化医療（Stratified Medicine）、再生医療、依存症、健康的な老化、橋渡し医療を重点投資分野に設定している。BBSRC の 4 年間の予算（2011/12 年～ 2014/15 年）は最大 15 億ポンドであり、食糧供給、バイオテクノロジー産業、バイオエネルギー、老化、データ駆動型生物学ｷ、合成生物学などの分野に投資している。その他の資金配分機関としては、ウェルカム･トラスト（医学研究を支援する公益団体）ならびに英国キャンサー･リサーチ（がん研究を支援する世界最大規模の公益団体）が資金規模の大きい機関である。

英国には国際的なライスサイエンス・臨床医学関連の拠点が存在し、そこに重点投資がなされている。代表的な拠点として、欧州生物科学研究所（EMBL）の関連機関である、欧州バイオインフォマテイクス研究所（EBI）が挙げられる。EBI はバイオインフォマテイクス関連のサービス業務、研究・教育訓練、製薬会社を中心とした企業のサポートを行っている。また、EBI に隣接するサンガー研究所はウェルカム・トラストと MRC によって 1993 年に設立されたが、2012 年現在、約 900 名を擁し、1 週間に 3,000 億塩基のシーケンシング能力、年間 5,000 人分のヒトゲノムを決定する能力を有する、欧州ゲノム研究の中核拠点であると同時に世界的なシーケンシング拠点である。また、世界のトップ 10 大学のうち、３校が英国にあり（University of Oxford、University of Cambridge、

Imperial College London、残り 7 校はすべて米国大学)、それらの大学はライフサイエンス・臨床医学分野の国際的研究拠点としても機能している。

医療分野に関しては、英国国民医療サービス（NHS）は英国に暮らす 6,100 万人に医療を提供する事業を展開すると同時に、新しい医薬品や医療技術の開発、評価における研究パートナーとしても機能しており、世界的にみても優れた治験機関である。また、UK バイオバンクは、40 ～ 69 歳までの 50 万人の遺伝子情報などが収集されている世界最大規模のバイオバンクである。これらの研究拠点には、英国政府からの助成金のみならず、英国に基礎をもつ民間団体からも多額の資金援助が行われている。その他、製薬会社としては、グラクソ・スミスクライン社（2011 年度売り上げ 274 億ポンド)、アストラゼネカ社（2011 年売り上げ 336 億ドル）の 2 つのメガファーマが英国に本社を置いている。

4-4）　ドイツ

2010 年のドイツの研究開発への支出は 700 億ユーロ弱（うち民間の研究開発投資総額は 460 億ユーロ）であり、2005 年以降、官民ともに拡大基調を保っている。また、2012 年には、科学的文献数の人口比率で、ドイツはアメリカを初めて抜き、研究従事人口も 500 万人以上となるなど、欧州のイノベーションリーダーとして、不動の地位を築いているといえる。

ドイツでは、「アイデア　イノベーション　成長－ドイツのためのハイテク戦略 2020（2010 年発表)」の中で、「個別化医療による治療」、「目的にかなう栄養管理・食生活による健康増進」がライフサイエンス・臨床医学領域の重点プロジェクト例として示されている。また、キーテクノロジーの 1 つにバイオテクノロジーが取り上げられている。上記方針に基づき、主に連邦教育研究省（BMBF）がライフサイエンス分野への資金配分を行っている。BMBF は 2008 年から「ファーマ・イニシアティブ」により医薬品開発の強化を進め、2010 年には「国家研究戦略バイオエコノミー 2030」に基づきバイオテクノロジーによる食料と再生エネルギー供給充足を目指した研究投資を開始した。さらに、2010 年に「健康研究基本計画」を制定し、総額約 7 億ユーロを投入してドイツの国民病に対する橋渡し研究が推進するために、6 つの健康研究センター（ドイツ神経変性疾病センター (DZNE) 及びドイツ糖尿病研究センター (DZD)、ドイツ心臓循環器系研究センター (DZHK)、ドイツ感染症研究センター（DZIF)、ドイツ肺研究センター（DZL)、ドイツ・トランスレーショナル・キャンサー・リサーチ・コンソーシアム（DKTK)））の創設、あるいは既存機能の強化をはかっている。その他のドイツにおけるライフサイエンス・臨床医学の研究拠点としては、マックス・プランク協会、フラウンフォーファー研究機構、ヘルムホルツ協会などを挙げることができる。マックス・プランク協会は、基礎研究を主眼に置き、配下に 80 の研究所を持つ。そのうち 38 研究所が、ライフサイエンス・臨床医学領域で活動を行っている。フラウンフォーファー研究機構は応用研究に主眼を置いた研究機関としては欧州最大規模で、ドイツ国内の 60 の研究所群からなっている。ライフサイエンス・臨床医学分野では、生物医学技術研究所（IBMT)、境界層・バイオプロセス技術研究所（IGB)、分子生物学・応用生態学研究所（IME）などがある。ヘルムホルツ協会は、ドイツで最大の研究機関であり、ドイツにおける重点課題に対する研究開発を進めている。18 のセンターに 3 万人超が所属し、年間予算は 34 億ユーロである。ライフサイエンス・臨床医学領域では、ヘルムホルツ感染研究センター（HZI)、ドイツ癌研究セ

ンター（DKFZ）、マックス・デルブリュック分子医学センター（MDC）、ドイツ神経変性疾患センター（DZNE）、ヘルムホルツ・ゼントラム・ミュンヘン・ドイツ環境保健研究センター（HMGU）などが優れた研究を展開している。

製薬企業を見ると、ベーリンガー・インゲルハイム社（2011 年売上高 132 億ユーロ）やバイエル・ヘルスケア社（2011 年売上高 172 億ユーロ）を有しているが、日本の武田薬品工業社（2011 年売上高 15,089 億円）と同程度の規模であり、米国、スイス、フランス、英国に本社を持つメガファーマから見ると規模は小さい。

4-5） フランス

従来フランスでは、ライフサイエンス、臨床医学領域での研究が、大学と大学病院センターの間で複雑に分散して実行されていた。その反省を踏まえ、生物医学研究の全国規模の統括を目指し、国立保健医学研究所（INSERM）を中心として、フランス関連機関の協働作業の促進と利害を調整する機関として生命・保健科学全国研究連盟（AVIESAN）が 2009 年に創設されたが、2012 年に公表した「総括と展望」において、機関間の調整機能の不足が指摘されている。

フランスにおけるライフサイエンス・臨床医学分野での重要研究拠点としては、上述した INSERM の他、フランス国立科学研究センター（CNRS）ならびにパスツール研究所（Institut Pasteur）が挙げられる。INSERM はフランス厚生省（Ministère des Affaires sociales et de la Santé）と国民教育・高等教育・研究省（MESR）が協同で所轄しており、産業界とも連携し年間 100 件以上の臨床試験を実施している。2011 年の予算は 9.6 億ユーロであった。傘下には、8,500 名余の職員が 10 の領域別研究所（神経科学・認知科学・神経疾患と精神疾患、がん、微生物と感染症、循環・代謝・栄養、免疫学・血液学・呼吸器学、公衆衛生、健康技術、生物の分子構造基礎、細胞生物学・発生・進化、遺伝学・ゲノミクス・バイオインフォマティクス）に所属している。CNRS は傘下に 10 の研究所と３万人を超える職員を擁しているフランス最大の国立研究機関で、主に基礎研究を担当し、国民教育・高等教育・研究省（MESR）が所轄している。2012 年度の CNRS 予算は 33 億ユーロ、その 18% にあたる 5.8 億ユーロが生物科学研究所（INSB）と地方に点在する研究ユニットを通して生物学分野に配分されている。研究ユニットの多くは、フランス高等教育・研究施設や国際機関との提携関係にあり、大学付置の研究所の一部といった形で存在する。パスツール研究所は、ルイ・パスツールが 1887 年に開設した伝統ある研究所であり、10 名のノーベル賞受賞者を輩出し、5 大陸 32 の国と地域にパスツール研究所群を保有する国際研究機関である。パリのパスツール研究所本体には、留学生を含め 2,397 名が在籍し、10 の部門（細胞生物学と感染、発生・幹細胞生物学、ゲノム・遺伝学、免疫学、感染・疫学、微生物学、神経科学、寄生虫学・真菌学、構造生物学・化学、ウイルス学）が研究活動を展開する他、臨床研究部門と医療センターにおいてワクチン接種、出張診療などの医療活動も行っている。

産学協働の面では、AVIESAN とフランスのメガファーマであるサノフィ社（2011 年売上高 334 億ユーロ ）が 2010 年に提携協定を結んでおり、5 年間で 5 千万ユーロの予算を受けてサノフィ社と AVIESAN メンバーによる共同研究促進、サノフィ社による若手研究者の資金支援などが進められている。

4-6）　スイス

ライフサイエンス分野では、現在８つの連邦科学研究能力センター（NCCR）が設立されており、がん、遺伝（ゲノムと発生）、構造生物学、神経科学（可塑性と再生）、腎臓、精神疾患、橋渡し研究、ケミカルバイオロジーに重点が置かれた構成になっている。また、スイス連邦教育研究局（SER）はスイス連邦外務省（FDFA）と協働して、海外とのナレッジ（知識）ネットワーク形成（swissnex）を進め、財政的支援などを通して、官民合弁事業を推進している。その他の重要な政府機関としては、イノベーションの振興を目的に設立された技術革新委員会（CTI）があり、産学連携のためのファンディング機能を有している。工学、産業技術基盤科学、マイクロテクノロジー・ナノテクノロジー、ライフサイエンスの４分野を中心に、特にライフサイエンス分野には、CTI バイオテック（バイオテクノロジー分野）と、CTI メドテック（医療技術分野）に関して国内企業を対象に産学連携への資金提供を行っている。CTI メドテックはマッチングファンド形式をとっており、参加企業は連邦予算の 1.5 倍の予算拠出が求められる（これまでに 1.2 億スイスフランが投資された計算）。

スイスのバイオテクノロジー産業は、2011 年に約 87 億スイスフランの収益を生み、就業人口は 19,000 人以上であるといわれている。代表格はメガファーマの 2 社、ノバルティス社（Novertis、2011 年売上高 586 億ドル）、ロッシュ社（Roche、2011 年売上高 425 億スイスフラン）である。また、生命科学分野の事業を促進する 4 大バイオクラスター（戦略的事業連合）、バイオバレー、チューリッヒ・メドネット（北東部）、バイオアルプス（南西部）、バイオポロ・ティチーノ（南東部）が運営され、スイスにてイノベーションを生み出す源泉となっている。

4-7）　韓国

韓国は、「生命工学育成法（1995 年）」に基づき、現在「第 2 次バイオテクノロジー育成基本計画（Bio-Vision 2016、2007 年策定）」を実施しており、2016 年までに世界 7 位のバイオ大国（論文数ならびに特許技術水準）になる目標を掲げ、60 兆ウォン規模の市場創出を目指している。国家科学技術委員会は、2012 年に確定した「科学技術基本計画 2012 年度施行計画」で、国家予算として 16 兆ウォンの R&D 投資を行うことを決定している。最重点で投資を進める領域は、国家主導技術分野（衛星及び韓国型ロケット開発、エネルギー・気候調節のための海洋技術確保など）で 3.3 兆ウォンを重点投資するが、ライフサイエンス・バイオテクノロジー分野（新薬、医療機器、バイオ新素材など）での技術開発にも 1.3 兆ウォンを投資する。韓国政府（教育科学技術部、知識経済部および保健福祉部）の支援を通じて、テグ市に建設する先端医療複合団地は、2013 年 8 月に第 1 期工事を終え、稼働を始める予定である。この医療クラスターの整備は2030年までの予定で、総投資額は 4.6 兆ウォンの予定である（韓国政府、自治体、民間企業がそれぞれ 17、26、57％を負担）。韓国の経済成長を先導するグローバル新薬開発を目標とし、新薬開発支援センターなどが活動を開始している。2004 年以来、韓国政府は国際基準での臨床試験を支援・促進する施策を進めている。主な大学系の臨床試験センターの試験設備更新と拡張を進め、臨床試験と研究により適した電子カルテシステムを導入・改良を精力的に進めている。国際的な研究拠点の誘致にも積極的で、韓国パスツール研究所、国際連合開発計画による国際ワクチン研究所（International Vaccine Institute）などがソウルに誘致された。

4-8）　シンガポール

シンガポールの産業技術関連機関の中心は、貿易産業省の外庁である科学技術研究庁（A*STAR）である。国家科学技術庁が 2002 年に改組され、A*STAR が生まれている。シンガポール政府は生物医学分野を、同国経済を牽引する柱の 1 つとして積極的に育成している。2001 年にはバイオの研究拠点として、シンガポール中部地区にバイオポリスの建設を開始し、世界各国から著名な科学者を積極的にリクルートした。バイオポリスは 2003 年に第 1 期工事が完了し、活動を開始している。貿易産業省のもう 1 つの外庁である経済開発庁（EDB）は、外国企業の誘致と民間部門の研究開発活動を支援してきた。その結果、EDB は 2001 ～ 2005 年の間に 85 億シンガポールドルに上る研究開発関連外国投資を誘致することに成功しており、バイオポリスへも多数の外国籍企業が進出した。2006 ～ 2010 年に関しては、貿易産業省が発表した「2010 年科学技術計画（STP2010）」ならびに、首相直轄の官民代表から構成される諮問委員会・研究・革新・起業委員会（RIEC）からの提言との 2 つの流れで研究開発戦略が進められた。STP2010 では、2006 ～ 2010 年までの 5 年間で、国家予算 75 億シンガポールドルが割り当てられ、A*STAR が主に公的部門の研究開発振興に 54 億シンガポールドル、EDB が 21 億シンガポールドルを外資誘致を含む民間部門の研究開発支援のために執行した。RIEC 提言の計画実行にあたる組織「国家研究基金」には、2006 ～ 2010 年までの 5 年間で、総額予算 50 億シンガポールドルが割り当てられた。このうち、バイオメディカル・サイエンス分野振興のための予算は、2006 ～ 10 年の 5 年間で約 15 億シンガポールドルである。この 15 億シンガポールドルの内訳は、5.5 億、3.5 億、5.4 億シンガポールドルがそれぞれ、国家研究基金、保健省、A*STAR から拠出された。本予算は、シンガポールが優位にあると考えられている腫瘍学、眼病治療、伝染病対策、医療機器開発などの分野の育成に集中する方針である。バイオポリスは着実に実績をあげており、2008 年に隣接地に開設したフュージョノポリス（情報、材料関連のサイエンスクラスター）とともに、アジアにおける国際共同研究拠点としての地位を確立している。

4-9）　中国

中国では、2011 年に中国科学技術部が発布した「国家第 12 次五カ年科学技術発展計画」において、バイオテクノロジー関連で育成を目指す産業としては、生物医学分野（画期的な創薬、新ワクチン、抗体医薬、早期診断技術）、生体材料分野（特殊コーティング、マイクロデバイス、ナノ製剤、人工血管、人工関節材料など）、高度医療機器産業（医療用画像診断装置、医療機器、臨床検査、低侵襲放射線治療、レーザー治療など）、種子・品種産業（最新の育種技術、産業品種、大規模化、標準化、機械化、インテリジェント繁殖基地など）、バイオテクノロジーを駆使した農薬産業（創薬ターゲット発見、薬物設計、微生物農薬など）、先進バイオテクノロジー製造技術分野（化学製品や工業的発酵製品の先端技術によるプロセス改良、医薬中間体製造、キラル化合物など）があげられている。この中で、特に重点化プロジェクトとして取り上げられているものは、遺伝子組み換え作物による新品種育成、大型新薬、エイズやウイルス性肝炎などの主要感染症予防・制御である。ただし、2008 年段階での中国の研究開発プロジェクトの予算（総額 538 億元）分配上位は、航空・宇宙（34%）、電子・通信・自動制御（21%）、工学・基礎技術（７%）であり、生物学（４%）、農学（３%）は、それぞれ 6 位と 7 位であり、全体的に見ると

予算投入順位は低い。しかしながら、先進諸国は中国をアジアのライフサイエンス研究拠点として活用し、投資する動きを見せている。まず、アジア最大の DNA シークエンシング能力を保有する BGI であるが、国際プロジェクト（ヒト 1000 人ゲノムプロジェクト、国際 HapMap プロジェクトなど）に相次いで参画しており、今や世界有数のゲノム研究機関となっている。また、英国オックスフォード大学が、中国でモンゴリアンを対象とした大規模コホート研究（CBK）を展開している。これは、中国疾病予防管理センターと中国医科学院との共同研究で、香港のカドリー財団が資金を提供している。BGI ならびに CKB などの動向は、ヒトを対象とした遺伝学分野で、アジア拠点としての中国の存在感を示すものとなっている。

（5）研究開発をとりまく状況と今後の方向性

ライフサイエンステクノロジー分野の基礎研究の成果は、医学・医療技術のみならず公衆衛生・健康、などの応用分野の展開への期待が大きい。それゆえ、世界各国がライスサイエンスの基礎研究促進を進める中で、医学・医療技術・公衆衛生・健康分野でのイノベーションを目指すという国家戦略を持ち、本分野への研究開発投資を精力的に行っている。しかしながら、ヒトの生命・健康を対象とした産業活動では、高い安全性や、ヒトの個性（例えば、人それぞれで薬の効果が異なる）を考慮した対応が求められるなど、様々な壁を乗り越える必要があり、1 つの発明や発見が、そのまますぐに産業化・実用化されることはほとんどない。医薬品の開発を考えた場合、国内のある試算では、動物などを用いた前臨床試験を通過したプロジェクトが承認に至る成功確率は 18% と算出されている。途中でドロップアウトしたプロジェクトの費用も含めて開発コストを計算すると、1 つの新薬が承認されるまでに一般的には 500 億円前後の莫大な研究開発費が必要とされている。また、開発には少なくとも 10 年前後の期間が必要である。このように膨大かつ長期間にわたるプロジェクトの成功確立を上げるため、世界各国で研究開発戦略や様々な施策が考えられ取り組みが進められていることは、ここまでに記載した通りである。このような開発の困難性は、程度の差こそあれ、医療機器、健康食品、診断薬など、ヒトを対象とする全ての製品開発に共通する問題であり、ライフサイエンス・臨床医学におけるイノベーションに対する深い“死の谷”を形作っている。死の谷をいかに乗り越えるかという課題に対する取り組みにおいて、わが国に足りないものの 1 つは、産官学の有機的で密度の高いネットワークであろう。ライフサイエンス・臨床医学におけるイノベーションは、長い時間、大量の人材、膨大なコストを消費する。これを乗り越えるための方策として、欧米が進めているのは知的集約である。米国における国立先進トランスレーショナル科学センターも、スイス・バーゼルのバイオバレーも、知の集約から効率的にイノベーションを生み出している。わが国においては、関連府省の縦割り施策による研究開発の不連続性に問題があり、そのことが指摘され続けて久しい。研究者のネットワークを構築する必要があり、プロジェクトを有機的に連動させる必要もある。また、各プロジェクト、各研究から生み出されるデータを構造化してデータベースを構築し、知識の二次活用を促進する必要もある。まずは、わが国のライフサイエンス・臨床医学に関わる行政の一本化と、研究開発領域としての規模と現状を踏まえたリサーチパーク構想など、わが国の総力を結集する取り組みが必要と考える。

2. 2. 2　グリーンテクノロジー分野

（1）当該分野の特徴と技術の進化

本分野の研究開発の進展には、計測技術と分析技術の進化が深く関係している。とりわけ、大きな影響を与えた計測技術としては次世代シークエンサーが挙げられる。この技術の登場により、生物の全ゲノムの解析や有用遺伝子の探索が急速に進展した。特に環境中に存在するゲノムや微生物メタゲノムの網羅的な解析は基礎研究の潮流を形成している。また、この技術を利用した比較ゲノム研究も活発となっている。作物の種差の違いをゲノム配列の比較により解析し有用遺伝子を同定する研究開発である。これらの成果は収量に関する有用遺伝子の発見や新しい育種技術の開発として学術誌や機関 WEB サイトで報告されている。

また、質量分析装置の高性能化も特筆される。2000 年に入り開発された高速・高精度な分析装置は、生物が生産する低分子代謝物の同定やその機能解析に飛躍的な進展をもたらした。これによりメタボロミクスという学問分野が提唱され、現在もオミクス研究の中心的な学問領域として研究開発が推進されている。

他方、分析技術の観点からは、計算機の処理速度の向上が挙げられる。低コストで高速な処理速度を実現するマイクロチップの登場は、上記計測技術によって得られた物質の相関解析やアルゴリズム解析に大きく貢献した。これにより当該分野の基礎研究では、物質の機能を記述する科学から現象を予測する科学へと新たな潮流が形成されつつある。

以下、区分ごとの特徴を記す。

食料・バイオマス生産：

植物のフィールド環境下における応答機構を包括的に理解する研究開発が進展している。具体的には、光や水、大気中の CO_2 濃度などの植物への影響を遺伝子や表現型の定量解析に基づいて経時的に解析する手法が確立され、これに基づく定量植物学の萌芽が確認されている。また、開花や成長に関係するホルモンを同定し、その構造や機能を統御システムとして解析する研究も行われている。いずれの研究も理論的なアプローチを基軸とし、大規模な情報解析を基盤とした数理計算科学によるアプローチが急速に展開されている。

一方、応用研究のフェーズでは、様々な新規育種技術（NBT）が開発されている。特に形質導入に使用した外来遺伝子が残留しない組換え技術は特筆される。人や環境への影響が最小限に抑えられる新しい組換え技術といえる。現在、このような技術で作製した新作物を GM 作物として扱うべきかどうかの議論が先進国を中心に行われている。

物質・エネルギー生産：

当該区分の研究開発は基礎研究から生産システムの精密な制御を基軸とした応用研究に軸足が移りつつある。

バイオエタノールなどの液体燃料の生産系は、基礎を含む研究開発の段階はほぼ終了している。基質から糖を生産する酵素の開発などで一部課題は残るものの、現在は、製造プロセスの徹底的な効率化が主な課題である。

一方、バイオガスや藻類油脂生産では生産システムに関する研究が盛んである。特にこの研究領域では原料（コンポストなど）の供給システムや生産された残渣の再利用が課題

となっている。国内外で生産コストの低減を目的に試験プラントが整備されている。

食品原料、とりわけ発酵素材の開発では、化合物の新たな利用法の探索が行われている。例えばアミノ酸の利用については、これまで利用されてきた L 型に加え D 型への展開が進展している。また分岐型アミノ酸などの応用についての取り組みも検討されている。既知分子の新機能に関する探索研究は発酵産業の起爆剤としての可能性を内包しており、今後の展開が注目される。

環境保全：

基礎研究の分野では、生物のゲノム情報と生態系機能の垂直統合に向けた取り組みの萌芽が確認されている。具体的には CO_2 濃度の上昇による光合成の分子機構と植物群落での機能に関する定量的な研究が進められている。土壌環境における環境ゲノム解析もシークエンシング技術の進展により急展開を示している。地球環境における生物の統合的理解の一層の深化が期待される。

ヒトや家畜へのリスクのある野生動物のサーベイランスについては OIE（国際獣疫事務局）が体制を構築中である。また、野生動物の生息密度情報と植生の影響の定量評価を行い、適正な生息数の指標を確立することが求められている。地理情報システム（GIS）も組み合わせた統合モデルの作成が課題である。

温暖化対応技術としては、CO_2 濃度上昇に適応した有用遺伝子の探索、環境適応型植物の作出の努力も行われている。一方、制度設計の観点からは、生態系の価値の内部化を目的に REDD（森林による CO_2 排出削減）および熱帯林の REDD+ プロジェクトが国際的な枠組みで進められている。このようなトレードオフの議論では、森林などの生態系サービスの社会および経済価値に関する指標の開発が求められている。

（2）産業ニーズ、社会ニーズの現状と将来展望

食料・バイオマス生産：

発展途上国での食料自給を促すバイオマスの革新的な増産技術の開発がニーズの一つとして考えられる。2011 年の国連調査（WFP）によると、飢餓状態にある人口の割合が高い国は中央アフリカを中心に南アジア、東アジア、南アメリカなどに複数存在する。具体的な育種ターゲットとしては、それらの国々が主食としている穀物の単収を向上させる技術が挙げられる。しかし、穀物の種類が多様であることや栽培条件が国、地域で大きくことなることが課題であり今後の研究開発の進展が期待されている。餓死は人道的な観点から早急な対応が求められているが、基礎研究の成果の社会実装までの時間を考慮すると、耕作方法や栽培技術などの応用技術の普及活動がより重要な場合もある。また、WFP がまとめた「ハンガーマップ」によると全地球レベルでのカロリーベースでの生産量は地球の人口を養うのに十分だという報告もある。すなわち食糧が不足しているから飢える人がいるのではなく、経済的･社会的な構造上の問題で飢餓が蔓延していることも考えられる。このような食料の分配の問題や南北格差の解消についても今後、科学技術が真摯に向き合うべき課題である。

物質・エネルギー生産：

バイオエネルギーなどの生物由来燃料の開発や原料であるバイオマスの増産技術の開発

が主な産業ニーズである。バイオ燃料などの再生可能エネルギーはその生産コストがネックになっており、ここでの技術革新が期待されている。特に原料である糖の生産、糖の燃料への変換、精製および残渣の利用など、生産システムの最適化が課題である。

一方、発酵素材や医薬品原料などの付加価値の高い物質生産では、新たな化合物の探索や化合物の修飾技術のニーズがある。特にバイオ医薬品の開発におけるタンパク質などの修飾技術は有効性や安全性を高める技術として需要が高まっている。また、製造コストの低減を目的とした効率的な培養技術や収率を高めるための精製技術もバイオ医薬品開発における主要な課題である。

環境保全：

大気中の CO_2 の固定技術が主要なニーズである。地球上の生物は 105 ギガトンにも及ぶ大気中の CO_2 を固定してバイオマスを生産している。この量は人間活動における CO_2 排出量の 13 倍に相当する。すなわち、大気中の CO_2 削減においても、生物の利用は大きな可能性を秘めている。生物を利用した大気中の CO_2 の固定量をこれまで以上に増加させるためには、地球上の植物の全体量を増やすか、個体あたりの CO_2 固定能を向上させるかのどちらかしかない。いずれも植物の機能制御の観点で科学技術の寄与が期待されている。

一方、別の社会ニーズとしては、我々が生態系から受ける様々なサービスの持続的な利用に関する解決策の提示がある。人類は CO_2 固定以外にも様々なサービスを生態系から享受している。例えば、食料や水の生産・供給、災害防御、レクリエーションとして場や文化的価値などである。このような生態系サービスは環境破壊にともない持続的な利用の観点から近年問題が指摘されている。こういった課題に対する対応策については科学技術側からの提案が今後ますます重要になると考えられる。

（3）これまでのファンディグと主な成果、今後の進化

科学技術基本計画が施行された 1998 年以降、わが国では当該分野に対しても積極的な研究開発投資が行われている。特に 1997 年の京都議定書を受け、地球温暖化に対応したプログラムが各省で施策化されている。また、2000 年代初頭に発足したミレニアムプロジェクトではイネをはじめとしたゲノム研究が重点化されている。ここでは、最近 15 年の各省の主な施策を取り上げ、実施によって得られた主な成果を記載する。

食料・バイオマス生産：

主に農林水産省によってファンディグが行われている。研究対象は多岐にわたるが、主な研究開発領域は次の 4 つに大別される。

A）イネゲノムの解読と応用
B）機能性作物の開発と実用化
C）食品機能の解明と評価技術
D）環境適応型作物生産技術

A）のイネゲノムに関する研究開発は農林水産省の重点施策である。米はコムギと並ぶ主要穀物の 1 つであり、イネの質と量を支配する遺伝子の解析は世界的にも注目されてい

る。

B）の機能性作物についてもわが国では主にイネを中心に研究開発が進展している。特に花粉症緩和米の開発では、イネに抗原を発現させることで米にワクチンの効果を付与することに成功している。この分野では、組換え作物に対する消費者の忌避感や医薬品の認可を行う厚生労働省での法整備などで課題がある。

C）の食品機能の研究では、食品の機能を遺伝子の発現様式から評価するニュートリゲノム研究が盛んである。遺伝子の発現が定量的に解析できる DNA チップを活用し、マウスなどの実験動物を用いて食品の効果が検証されている。近年は、これに代謝産物の解析が加わりより複雑な研究開発へと進化を遂げている。食品成分が作用する因子の探索やヒトにおける効果の検証に関する研究開発も盛んである。

D）は温暖化への適応技術に関する研究開発である。CO_2 の増加による作物の収量や食味に対する影響を分析し、温暖化に適応した栽培技術や育種技術を開発することが研究開発の目的である。

上記に示した研究開発へは、15 年以上にわたり継続的な投資が行われ、農林水産省傘下の独立行政法人研究機関を中心に様々な成果が報告されている。近年の特筆される成果としては、イネの収量や形質に関する遺伝子の発見、植物の成長に関するホルモンの同定、さらには根圏域での元素の動態解明などが挙げられる。これらの成果は今後もイネゲノム関連プロジェクトの中で展開され、応用へ向けた様々な取り組みが進められると考えられる。

物質・エネルギー生産：

主に経済産業省によって進められている。NEDO を通じたファンディングの多くはバイオ燃料の生産に関する技術開発である。産業技術総合研究所を中心に企業および大学が連携した技術開発が行われている。最近では、燃料生産の具体的な数値目標も設定されている。

バイオ燃料は原料となるバイオマスの特性から複数の燃料系が存在するが、主に３つに分類されると考えられる。第一世代は作物のデンプンや単糖から作られるバイオエタノールを中心とした燃料系である。また、第二世代は作物の非食部であるセルロースを活用した生産系である。そして、廃材などのリグノセルロースから生産される液体燃料や微細藻から作られる油脂などが第三世代といわれている。

上記３つの燃料生産に関する技術開発は、バイオマス生産、燃料生産、同製造プロセスの３つに分類され、このうちバイオマス生産技術では、NEDO のプロジェクトで工業原料生産性を高めた実用遺伝子組換植物の作出に成功している。また、食料と競合しない木材（杉など）からのバイオエタノール生産技術が確立され、回収率の向上を実現するなど、国際的にも高い成果が得られている。この他、日本各地でバイオ燃料生産のための実証プラントが建設されており、国内でのバイオエネルギーの生産基盤が着実に進められている。

環境保全：

環境分野では、気候変動に関する政府間パネル（IPCC）が示した気候変動の地球環境への影響から生態系を含む自然環境を保全するために、環境省が中心となり研究開発のプロジェクトが組まれている。同省は、2010 年に地球環境研究総合推進費と環境研究・技

術開発推進費を統合して環境研究総合推進費を創設している。ここでは、特に環境政策への反映を目的に、調査研究による科学的知見の集積や新技術開発が実施されている。具体的な成果としては､アジア太平洋統合モデル（AIMモデル）が挙げられる。AIMモデルは、国立環境研究所を中心に1991年に研究開発が開始され、2009年には、グローバルモデルへの拡張された。現在、温暖化対策の経済的な側面の評価などにも用いられている。さらに2009年には温室効果ガス観測技術衛星「いぶき」（GOSAT）が打ち上げられて、国立環境研究所の検証データが世界に供用されている。

また、文部科学省では、地球温暖化や水循環変動の解明を目指してデータの整備を行う「人・自然・地球共生プロジェクト」が2002～2007年度に実施された。本プロジェクトは（独）海洋研究開発機構の地球環境フロンティア研究センター（2009年度に地球環境変動領域に再編）に継承されている。

全体としては、環境省が主体となって環境研究開発を推進しているほか、環境温暖化対策には、経済産業省も予算配分の重点化を行っている。環境保全に関する施策は主に次の４つにまとめられる。

A）温暖化対策
B）資源循環・リサイクル
C）自然・共生
D）安全

A）の温暖化対策は、日々の生活における省エネを促進する技術・システムの開発と要素技術（再生可能エネルギー技術及び既存エネルギー高度化技術）の低コスト化・高効率化・システム化、自然環境や安全に配慮した再生可能エネルギー技術の開発を重点課題としている。経済産業省では、CO_2排出削減を目指したグリーンイノベーションの推進による予算配分の重点化を行っている。

B）資源循環・リサイクリングについては、脱温暖化にも資するという観点から、廃棄物からの資源回収技術の開発に重点を置いて、３R（減少、再利用、リサイクル）システムの形成と強化、有害物質の適正処理、熱回収推進社会作り、レアメタルの回収技術を重点課題としてあげている。

C）自然・共生では、生物多様性の観測、評価、予測と、絶滅危惧種の保全と外来種などの防除、里地・里山・里海などの二次的自然の保全に重点を置いている。また、エゾシカやニホンジカ、ニホンザル、イノシシ、ツキノワグマなどの植生や農産物への食害も顕著になりつつあり、耕作地や従来生息していなかった地域からの防除対策のための生態解明が必要とされている。

D）安全では、子供に影響を与える環境因子について、前向きコホート研究を開始した。化学物質のリスク評価の高度化、リスクの低減手法の開発に重点を置いている。

これまでに実施されたプロジェクトなどでの研究成果としては、エアロゾルと地球温暖化の関係、海洋酸性化による微生物への影響、海洋保護区選定のための生態系ネットワークの解明、観測データとモデルの融合による黄砂発生量の研究、環境汚染物質（PCBやダイオキシン）の胎児影響の予防法、などが挙げられる（いずれも環境省で実施）。それぞれの分野で地道な研究成果を挙げてきているが、今後は全体をシステムとして統合する研究開発が重要になると考えられる。

（4）海外の状況

A）概況

2008 年の未曾有の金融危機に対し、就任直後のオバマ大統領はグリーンニューディール報告書に基づいた様々な政策を打ち出した。これを受け世界各国でこれに沿った政策が検討、推進されている。グリーンニューディールは、地球温暖化、世界金融危機、石油資源枯渇の 3 大危機を同時に解決することを目的とした政策提言書である。関連した研究開発や公共事業に巨額の投資を行うことで、産業の活性化を図り、新たな雇用を創出することが狙いである。オバマ大統領は施策化にあたり、米国再投資・再生法に署名し、グリーンエネルギー導入の実現に 10 年間に 15 兆円を投資することを宣言している。

同様の金融危機に直面した EU は 2008 年 11 月に欧州経済回復計画を発表している。ここでは、省エネ技術の開発をエンジンに産業振興と雇用創出を目指した施策を謳っている。また、2009 年 3 月には、結束政策を通じて、環境に配慮した「グリーン経済」に 150 億ユーロを投資することを発表している。この中では、再生可能エネルギーの生産やエネルギーの効率的な利用による低炭素経済構築のための基盤形成が盛り込まれている。

一方、金融危機の影響が比較的少なかった中国でも同様の取り組みが見られる。具体的には、2006 年から 2020 年までの国の大綱を示す国家長期科学技術発展企画が策定され、この中で持続的な発展を可能にするエネルギー、水、環境技術の開発が重点課題の 1 つとして取り上げられている。また、工業分野における汚染対策、廃棄物の循環利用、脆弱な生態区域における生態システムの機能回復などが重点領域課題として挙げられている。

B）具体施策

エネルギー・環境関連施策では、米国では、DOE に 119 億ドル（2013 年予算案）が配分され、このうちエネルギー先端研究計画局 (ARPA-E) に 3.5 億ドル（同上）、米国地球変動研究プログラムに 26 億ドル（同上）を計上している。また、EU でも FP7 において「環境（気候変動を含む)」関連施策に 18 億ユーロが配分され、FP 7 期間中の主要なプログラムの一つとなっている。さらに、英国では RC（研究会議）横断型研究分野の一つに「エネルギー」を設定し、2011-2014 年の 4 年間に 5 億 4000 万ポンドを配分することが決定している。その他ドイツやフランスなどでもエネルギー生産に関する基礎研究や脱炭素技術に多額の研究開発資金が投入されている。

食料生産については、米国では農務省（USDA）を中心に植物の有用遺伝子資源の収集・保全・利用に関するプログラムが進行している。また、EU では、FP7 において「食料・農業・バイオテクノロジー」のプログラムが設定され、19.3 億ユーロを配分している。この他、英国では、「世界の食料安全保障」に対して 4 年間で 4 億 4000 万ポンドを配分、フランスでは SNRI（研究・イノベーション国家戦略）で保健、福祉とならんで、食料、バイオテクノロジーが優先分野に位置づけられている。

C）主な成果と導入動向

以上のような政策的な投資により再生エネルギー関連の動きが活発化している。特に本書との関連ではバイオ燃料の導入が顕著である。これらの中でも、ブラジル、米国でのバイオエタノールの導入加速が特筆される。ブラジルでは、すでにバイオエタノールの消費量がガソリンを超えたと報告されている。広大な土地と低賃金労働者を背景に、低コスト

でサトウキビを生産し、導入施策と相まってエネルギー自給率に大きく寄与している。一方、米国では、エネルギーの海外依存度の低下を目的に、国内でのバイオ燃料の導入施策を打ち出している。2008 年の「バイオマス複数年プログラム計画」では、2020 年までのガソリン消費量の 20%削減を目標に掲げ、この 15%をバイオ燃料で代替することが宣言されている。また近年では、オバマ大統領が 2030 年までにガソリン消費の 4 分の 1 をバイオエタノールに置き換える構想を発表している。

こういった中、食料と競合する穀物を利用したバイオ燃料への批判が噴出している。とりわけアフリカやアジアなどで抗議運動や暴動などが活発化している。このような作物の利用に関する世界的な動きを受け、バイオマス、特に食料用の組換え作物（GM 作物）の生産が拡大している。発展途上国の急速な経済発展とバイオマスを基軸とした自然エネルギーの拡大が続けば、この傾向は今後も一層拡がることが予想される。具体的な生産量と生産国を見ると、2009 年現在、29 カ国の国々が GM 作物を生産している。このうち栽培面積が 5 万ヘクタール以上の本格的な生産を実施している国は 17 カ国に及び、耕作面積も拡大している。このように GM 作物はここ 15 年急速に拡大しており、最も普及した農業技術の一つとなっている。

一方、順調な市場拡大に反し、GM 作物に対する消費者の忌避感は増加の傾向にある。米国やカナダでは商品の表示に対する問題が指摘され、表示法などの改訂に対する議論が進んでいる。また、中国でも消費者の忌避感から導入に対する政府の対応が慎重になっている。

（5）研究開発をとりまく状況と今後の方向性

近年、食料やエネルギーの問題は、環境、経済とより密接に関係し、これまで以上に複雑な問題へと発展している。「トリレンマ」として議論されることもある本問題は、諸外国が望む「エネルギーの安定供給」、「環境保全」そして「経済成長」という 3 つの目標を同時には達成できないことを指す。例えば、経済成長はエネルギー消費に支えられている。一方、持続的な成長は温暖化などの環境問題を誘発する。また、環境問題の解決は多大なエネルギーを必要する。そして一方で極端な保全施策は経済成長を停滞させる。このように、3 つの目標はそれぞれ単独での達成は可能であっても、それによりその他の 2 つへ負の影響を及ぼす。それぞれのバランスを考えた適切な解が求められており、ここでは科学技術の寄与が期待されている。

また、上記に関わる問題は、国単位で解決することも困難となっている。例えば環境問題の対策などは政府間協議や国際パネルなどの議決事項などに影響を受ける。二酸化炭素の排出削減目標は COP（締約国会議）での合意目標や議定書などの批准によって変更を余儀なくされている。このように環境問題はその多くが全球レベルの問題へと拡がりを見せておりその複雑性を増大させている。

そしてこのような国際的な取り決めやルールの策定においても科学技術の役割が重要になりつつある。例えば上述の温暖化対策では、IPCCC（気候変動に関する政府間パネル）が設置され、地球温暖化に関する科学的知見の提供、知見に基づく対策技術や政策の提案、さらには実施後の評価などについての情報を提供している。また、温暖化とならび対策が必要とされている生物多様性の減少については IPBES（物多様性及び生態系サービスに関する政府間科学政策プラットフォーム）が設置されている。ここでは、温暖化と同様に

科学者が中心となって様々な知見の提供を行っている。

このように、当該分野で顕在化している問題はこれまで以上に複雑化する一方で、科学技術に対する期待も大きくなっている。とりわけ、近年は、個々の生産技術の開発や高度化に加え、持続的な社会を構築するための課題の設定やその対応策の提案が求められている。自然科学と人文社会科学の連携や融合の萌芽も政府間パネルなどでも確認されており、この潮流は科学者コミュニティへも波及すると考えられる。

3. 研究開発領域

3. 1　ヒトの理解につながる生物科学

3. 1. 1　ゲノム科学

（1）研究開発領域名

ゲノム科学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

ゲノム情報の解読のみならず、ゲノム解析技術を駆使して生命現象を網羅的かつ系統的に分析する科学技術開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

現在のライフサイエンスは予め仮説を提示して実験的に実証する従来型の研究戦略から、大量の生命情報からルールを発見・抽出するデータドリブンの研究戦略への大きなパラダイムシフトに直面している。ハイスループットバイオロジーを支える基盤技術としてシークエンス解析を中心としたゲノム解析、計算科学等の他のオミックス研究分野が融合した領域である。

ライフサイエンスに対する研究投資には各国とも不安定な財政事情下でも力を入れている。米国ではオバマ政権の下で Francis Collins が 2009 年秋に NIH の所長に任命されて以降、ゲノム研究への政府投資が増加していることもあり、1000 人ゲノムプロジェクトをはじめ、パーソナルゲノム情報にもとづく疾患解明を目指す研究が急速に進んだ。また、NIH 傘下の研究所を再編し、National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）を新設し、基礎研究と臨床との橋渡し促進を目指している。米国ゲノム研究所（NHGRI）についても、ゲノムの構造やゲノム生物学の理解を深めるような研究から、よりよい医療を目指して得られた知見を活用していくトランスレーションに重点を移すような組織改変が検討されている。

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

現行のシークエンシング装置は大量の配列情報は生み出すが、リード長、精度、所要時間の点で改良すべき点も多く、さらなる技術開発が続けられている。2004 年頃より NIH が 1000 ドルゲノム技術開発として投資してきた萌芽的技術がいよいよ実用化されつつある。半導体シークエンシング技術を採用したシークエンサーは蛍光色素を使用せず、デスクトップ型でありながら現時点で 1000 ドルゲノムの達成可能な技術として注目される。ナノポア技術を応用した一分子シークエンシングは低コスト、短時間を実現しうる技術として期待されている。プロトタイプの技術開発力では英国が強く、実用化する段階では米国のベンチャー企業が大いに貢献している。なお、我が国でもナノポア技術が次々世代シー

クエンサー開発のために研究されている。現在発売されている一分子測定を行うシークエンサーは、精度、スループットに課題があり、さらなる改良が期待される。

単一細胞のゲノム解析についてもゲノム変異の同定、トランスクリプトーム解析の報告が行われている。血流中の腫瘍細胞の解析、血漿中 DNA 解析による出生前遺伝子診断など非侵襲的な診断技術としてさらなる感度及び精度の改良が期待されている。

ゲノムワイド関連解析（GWAS）による疾患解析では、我が国は HapMap 計画以来のヒト多型解析プロジェクトにおいて、common variant に起因する多くの疾患関連遺伝子座の同定研究で引き続き成功をおさめている。一方、これまでのゲノムワイド関連研究から所謂 missing heritability とされる疾患への寄与度が高い rare variant の同定へと関心はシフトしつつあり、米国を中心に大規模エクソーム解析をはじめ次世代シークエンサーの利用が進んでいる。欧州には英国の Sanger センターを除いて大規模ゲノムセンターはなく、100 台以上の次世代機を導入した中国の Beijing Genome Institute（BGI）は世界最大級のセンターとして注目され、世界各国に事務所を設置している。一方、独自のシークエンス技術で受託解析を行うベンチャー企業も存在し、既に 50 万円を切る価格でヒト全ゲノム解析を提供しているが、2013 年には全ゲノム 10~20 万円程度のコストでのデータ取得が行えるようになると予想され、一気にゲノム解析研究が加速すると予測される。

技術革新が数年単位のサイクルで起きるため、2007 年頃から実用化された次世代シークエンサーの導入に関しては従来の日本型のプロジェクトサイクル、研究組織体制では臨機応変な対応がなされず、数十台のシークエンサーを擁するような研究拠点は我が国には幸か不幸か設置されていない。メディカルゲノム解析は医療応用からも喫緊の課題である一方、最新のシークエンス技術は 1 ランで 1 テラベース（ヒトゲノムの 300 倍）の情報を産出可能となり、シークエンシングはもはやボトルネックではなく、むしろバンキングや情報解析を含めた研究拠点体制の構築および継続的運営に対する支援が必要である。英国では UK Biobank がゲノムコホートとして 50 万人の検体収集を進めているが、我が国でも患者コホートとして先行するバイオバンク・ジャパン事業については継続した臨床情報収集が求められ、新たに開始された東北メディカルメガバンク事業などの住民ゲノムコホートとの連携が期待される。

（4）科学技術的・政策的課題

大量情報処理に関わる人材不足およびコスト増加は世界各国共通の課題であり、我が国でも十年以上議論されているにもかかわらず、ライフサイエンスの根幹を揺るがしかねない課題になりつつある。データ保管については米国 NCBI でさえ予算不足による SRA（short read archive）データベースのゲノムデータ受付を一時停止するなど、ゲノム解析能力のスピード向上及び低コスト化によってデータ保管コスト問題が急速に顕在化しつつある。今後の大規模プロジェクトではデータ産生にかかるコストのみならず、データのマネジメント、解析や統合に必要なコストは計算機への投資も含めて全体予算の半額以上を想定する必要がある。クラウド技術の利用は数年来唱えられているもののデータの転送技術自体もボトルネック化しつつある。海外では計算機メーカーではなく、Amazon、Google、Microsoft などの情報企業が参入しており、我が国も計算機メーカー、政府投資に依存するのみではなく実用化も見据えて商用プロバイダーとの連携も必要となる。

米国のゲノム研究所（NHGRI）に相当するゲノム科学の戦略立案、研究推進を行う機

関が我が国にはない。単なるシークエンシングや多型解析にとどまらず、医学・生物学が立脚する基盤としてのゲノム科学の推進が重要である。遺伝子配列バンクについては、従来 NCBI、EBI、DDBJ の三極構造で運営されているが、DDBJ および統合データベースの在り方について国内研究者コミュニティからの十分な理解、サポートが必要であろう。

欧米各国の研究は政府投資に加えて、Howard Hughes あるいは Wellcome Trust 等の財団からのファンド、Broad 研究所のように資産家からの寄付によって支えられており、政府投資がほとんどである我が国との違いが顕著である。なお、欧州では各国とは別に EU として複数国が連携するプロジェクトへのファンドを行っている。

トランスレーショナルな研究を実践するためには、検体収集、先進的解析技術および情報解析、ELSI などの機能が一体化した拠点形成が必要である。基礎シーズ研究、産学連携、医薬品開発が異なるファンディング組織にまたがっていることが弊害となることも長年指摘されてきた課題である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

国際連携としては、がん分野では「国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）」、「がんゲノムアトラス」（米国）によるがんゲノムシークエンシングが数十のがん腫について進行中である。我が国は ICGC に参加して肝細胞がんの解析を担当して成果を上げており、解析コストの低下により各国ともに加速が予想される。今後は、治療応答性に関わるゲノム変異の同定が重要であり、臨床治験とのカップリングが求められ、我が国でも「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」が開始されている。エピゲノム分野でも次世代シークエンシングの恩恵を受けて、ヒストン修飾、DNA メチル化、トランスクリプトーム、クロマチン構造などのエピゲノム標識情報を網羅的に取得可能となり、米国では従来の ENCODE に加えて 2008 年より NIH Roadmap プロジェクトとしてエピゲノム解析が進められているが、米国と EU の主導で「国際エピゲノムコンソーシアム（IHEC）」が開始され、我が国も参加を決定した。

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

（6）キーワード

次世代シークエンサー、パーソナルゲノム、ナノポア技術、計算生物学、クラウド、ハイスループットバイオロジー

（油谷浩幸）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	・国際がんゲノムコンソーシアム（500 症例のゲノム配列決定予定）、国際エピゲノムコンソーシアムに参加しているものの、次世代シークエンサーを利用した研究体制の整備が遅れた。米欧中を中心とした 1000 人・ゲノムや地球規模メタゲノムプロジェクト（Earth Microbiome Project）には参加していない。 ・ゲノム疫学分野では、大規模な患者コホート研究（バイオバンク）を立ちあげ、疾患関連解析において多数の疾患の遺伝素因の解明において成果を上げている。計画中の東北メディカルメガバンクなどの住民ゲノムコホートとの連携が期待される。 ・次世代シークエンサーや質量分析装置が産み出す大量の生命情報からルールを発見・抽出するデータドリブンの研究戦略への大きなパラダイムシフトに対応できていない。今後の人材、とりわけ多変量データ、エラーを多く含むデータを扱いうる情報生物学者の育成が鍵となる。
	応用研究・開発	△	↗	・次世代シークエンサー開発で、米国と対等に進められる総合力を我が国は持ち合わせていない。しかしながら、次々世代シークエンサー開発のために、ナノポア技術など国内アカデミア、企業が有する要素技術や製造スキルが注目されている部分があり、一部企業でそれに対応していこうという動きがある。 ・ゲノム情報を医療へ応用することが数年内には想定されるが、統計解析をはじめとする情報解析ができる研究者が極めて少数である。我が国発で世界標準になっている技術も少なくないが、欧米中が中心となった大型プロジェクトが立ち上がっている現状では、これらプロジェクト発の最新データに基づく新規技術が出始めており、日本がこれまで培ってきた技術ならびに優位性は徐々に失われつつある。情報管理や計算機資源の確保は今後のゲノム科学、ひいては生命科学の発展を進める上で取り組まねばならない。 ・検出感度の向上、組織からの効率良いサンプルの抽出法の開発等は我が国が得意とする技術開発分野であり、世界的に競える立場にある。
	産業化	△	→	・計測技術や機械工学を組み合わせて、独自にシステムを開発するマネジメント能力に欠けている。また、ゲノム解析技術を応用した医療向け個人向けのゲノム解析サービスも育ちにくい状況である。
米国	基礎研究	◎	↗	・次世代シークエンサーを 50 台以上もつセンターが 4 か所あり、10 台程度持つセンターは多数に上っている。医学研究を中心とした大規模ゲノム解析プロジェクトが次々と打ち出されており、研究トレンドを先導している。2012 年の NIH 予算は縮小の方向であるが、民間・自治体（州や市）主導でゲノムセンターを立ち上げる動きも活発化しており、医学研究の基盤研究手法として、ゲノム研究が定着しつつある。 ・疫学コホートは、ゲノムコホートに速やかに移行し、GWAS と連動した研究が進められている。広く厚い統計数学、情報科学の研究者層が生物学の課題を対象として活躍している。 ・環境メタゲノム分野において、豊富な予算と層の厚い人材が大きな成果を生み出している。特に、NIH/HMP 主導で進められるヒト常在菌のメタゲノム研究（約 130 M ドル／ 5 年）の発展が大きい。Moore 財団が投資した JCV 研究所の GOSS プロジェクト、既述した Earth Microbiome Project など大型プロジェクトも進行中である。 ・研究水準は非常に高く、全ての関連分野において技術的にも基礎研究に於いても世界をリードしている。

	応用研究・開発	◎	↗	・米国における技術革新は大学とベンチャー企業に担われていて、専ら大企業が技術革新を担っている我が国とは異なる。 ・1000 ドルゲノムを目標とする技術開発に 2004 年以来 NHGRI が出資しており、近い将来達成見込みである。 ・GWAS、パーソナルゲノム、ゲノム薬理学に関し、現在の研究体制の進展、問題点から臨床現場での利用方法、倫理問題や社会システムまで広く議論されている。 ・膨大なデータをネットワーク経由で転送するための超高速インターネット技術の開発にも DOE が 2009 年に大規模予算を支出しており、2011 年秋には 100 Gbp による転送を実現した。 ・多くの大学においてバイオインフォマティクス教育も本格化しており、優良な人材を育成し輩出しつつある。
	産業化	◎	↗	・次世代シークエンサーの次のシークエンサーを開発している（ベンチャー）企業はほとんど米国に存在している。中核となる基盤技術及び関連技術をパッケージ化して製品化するためのマネジメント、人材プールを有する。
欧州	基礎研究	◎	↗	・次世代シークエンサーを 50 台以上もつセンターは英国の Sanger センター 1 か所であり、それ以外の国は我が国と似た状況である。ただ、我が国と異なり、医学応用に向けた大規模ゲノム解析プロジェクトがいくつも立ち上がっている。欧州での次世代シークエンサーの保有は 344 台（うち英国が 140 台）。アフリカ人ゲノム、ヨーロッパ人の全ゲノムシークエンス、がんゲノムでいち早く多くの成果を多く出している。大規模ゲノム解析では、Oxford、Wellcome Trust を中心とした統計解析のグループが大きな貢献。 ・ゲノム疫学は、UK Biobank 50 万人、アイスランド deCODE コホート、ENGAGE（European Network of Genetic and Genomic Epidemiology: EU、カナダ、オーストラリア）。また EPIC（WHO がん研究機関 9 カ国 42 万人）がある。特筆すべきはフィンランドで、20 万人のバイオバンクを持ち、組織サンプルを持つために、ゲノムやトランスクリプトーム、エピゲノム、メタボロームなどの研究が進んでいる。フィンランド人の大規模な全ゲノムシークエンス解析について、英国の資本を受け、中国 BGI に外注する計画が進行中。
	応用研究・開発	○	↗	・イルミナの前身である Solexa は英国の Cambridge、次々世代のシークエンス技術として注目されているナノポア解析技術は Oxford に端を発しており、技術力も高い。 ・公的医療システムは充実しており、それらにゲノム解析の成果を取り込んでいこうという取り組みが地道に続けられている。ゲノム解析における最も重要なバイオインフォマティクス技術においては、ドイツのハイデルベルグに本拠地を置く EMBL が圧倒的であり、ここでのバイオインフォマティクス技術の発展は特筆すべきものである。
	産業化	○	↗	・数は少ないながら、ゲノム解析技術開発ベンチャーが存在する。
中国	基礎研究	○	↗	・次世代シークエンサーを 180 台以上もつ世界最大のシークエンスセンターである BGI があり、そのセンターの実力は欧米の大規模センターに匹敵しつつある。このセンターがてこになって、徐々に中国内のゲノム研究レベルがあがりつつある。医療以外にも、農業、特にゲノム育種に関心が高い。 ・学術的視点に立てば、新規の発見をもたらすような研究の方向性は見出せず、研究水準全般としては未だ日米欧からは遅れをとっている。
	応用研究・開発	△	↗	・独自にシークエンサーを開発する能力はない。IT 能力も現状では高いわけではない。しかしながら、上記のセンターを中心に、欧米と共同で様々な研究プロジェクトを行っており、その過程で様々な人材が育ちノウハウが蓄積していくものと考える。したがって、長期的には、独自の技術革新を起こす基盤が築かれうる。
	産業化	△	↗	・BGI がシークエンシング解析サービスをグローバルに提供している。

韓国	基礎研究	△	→	・次世代シークエンサーが 50 台を超えるような大規模シークエンスセンターがないのは日本と同じである。ゲノム研究を担う研究者がもともと少なく、研究費も限られ国際共同研究にも消極的であるため、ゲノム解析分野に大きなインパクトを与えるに至っていない。
	応用研究・開発	△	→	・欧米と共同で本分野の研究開発を進めているわけでもないので、本分野で韓国企業がインパクトを与えるような技術革新を起こす可能性は低い。ただ、途上国向けに冷蔵庫に保存する必要のない PCR 試薬キットを開発した実績もあるので、ブルーウォーター戦略で、思いがけない方向の技術革新を起こす可能性は残っている。
	産業化	△	↗	・Macrogen 社が Illumina と提携して解析サービスを提供している

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

3. 1. 2　構造生物学

（1）研究開発領域名

構造生物学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

生体分子の原子レベルでの構造決定とその応用に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

構造生物は、物理的な手段を用いて、生体分子の構造を決める研究手法である。古典的には、タンパク質、核酸等の生体分子を単離してその立体構造を解析する研究が主流であったが、近年は電子線トモグラフィーや光学顕微鏡技術などによって、細胞や組織全体のイメージを得、それと原子分解能で解析された個々の生体分子の構造を組み合わせて、生体の階層構造全体を原子分解能で明らかにしようとする方向に研究が進みつつある。また、一分子観察やコンピューターシミュレーションと組み合わせて生体分子のダイナミックスを研究するような方向性も重要になって来ている。狭義の構造生物学である、生体分子の立体構造をX線回折、核磁気共鳴（NMR）および電子顕微鏡を用いて決定する対象に関しても、これまで単純な可溶性蛋白質から、蛋白質複合体や細胞膜中に存在する膜タンパク質など高難易度ターゲットに焦点が移ってきている。これは、後に述べる様に、他の生物学の領域や生体分子の構造を利用する、創薬などの応用分野からの要請でもある。

国際的には、他の科学分野と同様にアメリカが世界をリードしていると考えられるが、タンパク質結晶学発祥の地であるイギリスを含む欧州各国のレベルも依然高い。また、中国、韓国においても非常に研究が盛んになってきており、構造ゲノムのようなハイスループットタイプの研究から、近年は膜タンパク質などの高難易度のターゲットの研究まで幅広く成果を上げてきている。また、台湾やブラジルなどの新興国においても放射光実験施設が作られるなど研究の裾野の広がりが感じられる。

この分野の基礎研究に関しては、アメリカはリーダーである。世界中から最も優秀な研究者が集まってきており、また若い研究者に大きなチャンスを与えている。主要な医学、生物学系の研究所、学科には、ほぼどこにでも充実した構造生物学グループが存在し、幅広い分野で構造生物学が取り込まれた研究が行われている。電子顕微鏡を用いた研究では欧州、日本の方が進んでいる部分も多いが、X線やNMRでは飛び抜けた水準にある。基本的にHypothesis Driven研究に重点が置かれているが、技術開発にも力を入れており、構造ゲノムプロジェクトPSI-Biology[1]やNIHのCommon fundでサポートしている膜タンパク構造解析の技術開発に特化したプログラム[2]などをサポートしている。アメリカは技術開発及びその応用利用の分野でも飛び抜けたリーダーである。関連分野としてもスーパーコンピューターのハードウエア、特にCPUはほぼアメリカが独占している状態である。現在の世界のスーパーコンピューターのほぼ90%はIntelのプロセッサー、のこりのほぼ10%はIBMのCPUを使用している[3]。技術開発能力に長けているだけでなく、それを標準化し、世界のスタンダードにする能力に秀でている。このため、中国などの新興国の追い上げがあっても、当分は世界のトップを維持するであろう。構造生物学でもスタンフォードでX-FEL（Linac Coherent Light Source、LCLS）が利用研究の成果をあげており[4]、それを用いてナノ結晶より実際に構造がとけるようになっている[5]。2012

年１月から稼働を始めた日本の SACLA[6]、建設中の European X-FEL[7] に比べても成果で先に進んでいる。ここでの研究はアメリカ、ヨーロッパの大きなコンソーシアムをベースに進められており、世界中のこの分野の主要な研究者が含まれているために、研究レベルでは他を圧倒している。アメリカは構造生物分野の産業化に関しても最も進んでいる。2011 年の売り上げ上位の製薬会社 10 社のうちの 5 社がアメリカの会社で占められており [8]、これらの企業では積極的にゲノム創薬を取り入れており、大きな構造生物学の部門を持っている。また、構造生物学をベースに組み込んだバイオベンチャー企業が作られており、実際に成功している（例えば Syrryx、現 Takeda San Diego など）。高い技術力と優れたベンチャー経営者、ベンチャーキャピタルの組み合わせにより、この分野で世界の他の国の追随を許さない。

ヨーロッパは基礎研究においては、米国ほど生産的ではないが、独創的な研究成果が多い。欧州は構造生物学の発祥の地であり、研究者層も厚く、基礎研究の質では米国に匹敵するものがある。実際、構造生物関係のノーベル賞はヨーロッパからもアメリカと同数以上の受賞者が出ている [9]。イギリス、ドイツ、フランス、スイスなどの国は X 線、電子顕微鏡、NMR の基礎研究において世界を先導しており、他のヨーロッパ諸国と EU のファンディングスキームを用いて共同研究を行っている [10]。技術開発とその応用に関しては、日本と同様に技術レベルは高い。ただ特徴的なのは、全ての技術を自身で開発しているわけでなく､たとえば放射光の挿入光源の技術は日本で開発されたものを用いており、スーパーコンピューターのハードウエアに関して主にアメリカで商用化されたものをそのまま用いている。日本に比べると装置・施設の運用に重点をおいていることが特徴であり、これがヨーロッパの科学を投資対効果の高いものとしている。例えばヨーロッパの放射光施設や構造生物に関する大きな施設の使用はヨーロッパのサポートにより旅費が支給されている [11]。またビームラインのハードウエア、ソフトウエアに関しても共同で開発され標準化されており [12,13]、どこの施設に行っても同じように実験ができるようになっている。またビームラインでユーザーをサポートするスタッフの数も多い。ドイツ電子シンクロトロン（DESY）のサイトにある European X-FEL が稼働するのは 2014 年以降であるが、すでにその応用技術を研究する Center for Free-Electron Laser Science（CFEL）が DESY のサイトに作られている [14]。このように技術を応用研究に生かす点に関しては、ヨーロッパは日本の参考になる点が多い。またヨーロッパの国々がそれぞれ相補的に研究開発を行っており、それを促進するようなファンディングのスキームのある点が、日本より EU が、柔軟な技術開発に対する対応ができている原因の一つであると考えられる。産業化はアメリカに並んで進んでいる面もある。世界の上位の製薬会社 10 社のアメリカの 5 社以外の 4 社は、ヨーロッパの会社であり（残り 1 社はイスラエルで実質ヨーロッパ）この分野でのヨーロッパの強さを示している。ベンチャーに関しては、アメリカほどの数は無いが、やはり構造生物を基幹技術の一部としたベンチャーが複数存在する（たとえば英国 Hepteres 社 [15]）。

日本の構造生物学は基礎分野ではその高いレベルは評価されているが、その結果を創薬などの応用に用いることに関しては、欧米の先進国に大きく遅れている。例えば欧米のメガファーマと言われるような大規模な製薬会社は非常に強い構造生物部門を社内に持っている。また創薬関連の構造生物をその基盤の一部分にしたベンチャー企業（米 Receptos 社 [16] や英 Hepteres 社 [15] など）が作られており、構造生物が創薬のサイクルに実際組み

込まれつつある。これに対し日本の製薬会社においては、会社全体の規模の小さい事もあるが、大手の数社をのぞいては非常に小さい規模でしか構造生物を用いていない。これは基礎の応用分野にも言える事で、日本の生物学、生化学的研究には分子生物学的や細胞生物学的手法に主に頼り、構造生物学的な手法を組み入れようとする試みが少ない。この問題は既に多くの識者より指摘されており、日本学術会議で行われた公開シンポジウム“先端的異分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて”においても深く議論され、構造生物学を広く基礎及び応用の生物学研究に生かせるような共同研究を促進させることが必要であることが共通の認識となっている。これを具現化するために、新しい研究領域“ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術”に対する CREST とさきがけのプロジェクトが今年度から立ち上がっている [17,18)]。

現在の日本の構造生物学の欠点は、ハードウエアの強みを最大に生かすような利用研究に重点が行われていない事である。タンパク質結晶学に関していえば、SPring-8 および SACLA という光源の性能に関しては日本で世界最高レベルを有しているといえるが、多くのビームラインや設備は陳腐化しており、データの処理等のソフトウエアの開発に至ってはほぼ研究が行われておらず、欧米で作られたものをそのまま利用している状態である。NMR においても世界最大規模の施設を誇り、電子顕微鏡においても世界最高性能の装置を開発しているがそれらの応用の裾野は広がっていない。またこれは計算シミュレーションにおいても然りであり、最近まで世界最高速であった“京”を有していても、それを用いて構造生物のシミュレーションの出来るグループは日本には数えるほどしか存在しない。また、非常に多くの課題が走っており、構造生物研究に使える CPU タイムは限られている。構造生物学において日本は世界最高の装置、施設を作らなければいけないという呪縛から脱却し、それらを利用した研究の成果の質に於いて、世界の最先端を目指す方向に転換する必要があると言える。また、日本だけで全ての構造生物研究の領域をカバーする事は不可能であり、同様の問題を抱えた欧州の各国が EU のグラントなどのスキームなどを用いて広く共同研究を行っているように、先進国、新興国と広く協力体制をとって研究を進めて行くような方向性が不可欠であると考えられる。

構造生物学の関連領域として重要な領域は、ゲノミクス／プロテオミクス／バイオインフォマティクスといた、タンパク質及びその遺伝子の周りの“オミックス”分野とコンピューターシミュレーションを中心とした計算機科学があげられる。ゲノミクス／プロテオミクス／バイオインフォマティクスと構造生物学との融合に関しては今後進めていかなければならない分野である。例えば次世代シークエンサーの発展によって、個人の遺伝子情報に基づいたカスタムメード医療が提唱されている。一塩基多型（SNPs）と疾患や薬の副作用情報を関連づけるテーラーメード医療は非常に有効な方法である。しかしながら、それらの SNPs がなぜ疾患や薬の副作用に関係があるのかを理解または利用しようというときに、その遺伝子のコードするタンパク質の立体構造やリガンドの結合位置が分かっていない場合は解釈が難しい場合が多い。医学や創薬に重要な膜タンパク質や蛋白質複合体は構造の解っていない物が多く問題は深刻である。この問題の根源にあるのは、構造生物学において普遍的な立体構造方法が確立しておらず、かつ非常に解析速度が遅い事である。そのためにゲノミクスやプロテオミクスの要求する情報を必要な早さで提供することが出来ない。構造生物学の研究速度をゲノミクス／プロテオミクス／バイオインフォマティクスといった領域の早さに近づけるためには、①構造解析技術の普遍化とさらなるハ

イスループット化、②コンピューターシミュレーション、特にホモロジーモデリングの精度の向上が必要であると考えられる。①に対して大きなブレークスルーになる可能性があるのが、後述する自由電子レーザーである。②は、①が進みより多くのファミリーの実験構造が明らかになるにつれより精度があがり、かつ重要性が増すと考えられる。すべてのタンパク質の構造をすべて実験的に解析することは非常に困難であると考えられ、主要なファミリーのタンパク質の構造を広く明らかにすると同時に、コンピューターシミュレーションと組み合わせにより、目的の構造を早くかつ精度高く決定する技術を確立していくことが重要であると考えられる。

（4）科学技術的・政策的課題

世界最先端の構造生物学のインフラストラクチャーを最大限に生かした、利用研究を推進する事が大事である。装置や施設の規模や最高性能ではなく研究のアウトプットの質をあげる事に重点をおいた研究が行われるべきである。構造生物学のインフラストラクチャーを活用し、研究の裾野を広げるために、他の生命科学分野及び産業界との融合研究が不可欠である。日本の強い分野を生かすためにも、必要に応じて日本の弱い分野に関しては海外との共同研究を積極的に推進すべきである。スーパーコンピューターによる構造生物学利用を推進して行く事が重要だと考えられる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

自由電子レーザー：スタンフォードにおいて既に稼働している自由電子レーザー LCLS を用いた構造解析が進んでおり、リゾチームなどのモデル蛋白質を 2 Å 程度の分解能で解析することに成功していることが報告されている。自由電子レーザーは 100 fs 以下の短いパルスに放射光で現在照射している以上の X 線量をあてることができる。パルス幅が 10 fs 程度になれば、化学結合が切断されるより早く、X 線回折データを収集する事ができ、現在の放射光を用いたタンパク質結晶学の最大の問題である放射線損傷の問題を大幅に低減する事ができると考えられる。またビームサイズを 1 μm 以下にしぼれるため、これまで大きな結晶を取る事が難しかった G 蛋白質共役型受容体などの膜タンパク及び他の難結晶性蛋白質（超分子複合体など）の解析に非常に有効であると考えられる。このサイズの結晶に対しては、旧来のように結晶を何らかのサポートの上にマウントして測定をする必要がなく、液体インジェクター等を用いて直接ビームにあてる事が出来るために、早い繰り返し周期を持つ XFEL（日本の SACLA では最高 60 Hz）を用いれば、1 時間に 20 万以上のイメージを測定できることになる。これにより、現在困難である創薬ターゲット膜タンパク質などの高速解析が可能になると考えられる。さらに X 線の強度をあげる事が出来れば、将来は大きな蛋白質集合体（ウイルスや繊維を形成するタンパク質など）の場合は結晶を作らなくても構造解析ができるようになる可能性がある。通常の繰り返しの無いタンパク質に対しては 1 分子から原子分解能の回折データを得る事は困難であるが、結晶でない多くの粒子から異なった状態に対する低分解能の回折データを得る事は可能であると考えられ、コンピューターシミュレーションとの組み合わせにより、生体分子のダイナミックス研究に利用可能である。また自由電子レーザーの可干渉性（コヒーレンス）を生かして、X 線回折像から位相情報を復元し、実空間のイメージを得る研究が行われている。これが実現すれば染色や凍結処理をしていない生の細胞から電子顕微鏡

程度の分解能のイメージを直接えられるようになり、X 線顕微鏡として生命科学研究に活用されるようになることも考えられる。自由電子レーザーは現在 LCLS に加えて日本の SACLA が 2012 年 1 月よりユーザー利用に供されるようになり、日本の構造生物学に取っては世界をリードできる大きなチャンスである。だだ、ハンブルグにある DESY に建設中の European XFEL が 2014 年末には完成し、さらにはスイスの PSI でも 2017 年から SWISSFEL を稼働させる予定である [19)]。また最近韓国の PAL でも 2014 年度をめどに X-FEL が建設されることが発表されている [20)]。 従って、日本の構造生物学者は SACLA のメリットを最大に生かして、自由電子レーザーを用いた構造生物研究の手法を急速に確立する必要がある。DESY には既に Center for Free-Electron Laser Science という研究所が設立されており、マックスプランク研究所も European XFEL を利用する構造生物学を行う新しいユニットを同サイト現在計画中である。日本ではそのような組織立った取り組みは行われておらず、SACLA を中心とした研究体制を確立する事が急務であると考えられる。また SACLA では非常に大量のデータが測定されること、タンパク質の動的構造研究にはコンピューターシミュレーションが必須なことからも、SACLA と”京“の連携も重要であると考えられる。

（6）キーワード

構造生命科学、自由電子レーザー、相関構造解析、創薬、スーパーコンピューター、ダイナミックス

（岩田　想）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・研究領域“ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術”に対する CREST とさきがけのプロジェクトが開始された。また、応用研究開発でのべる、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業においてインフラの整備等が行われている。構造生物学研究のレベルはこれらの取り組みもあって高く維持されているが、今後幅広い生命科学研究者と構造生物学者が連携し、構造生物学がより幅広く研究・開発のためのツールとして使われる様になる必要がある。
	応用研究・開発	○	↗	・構造生物の技術開発においては、特に装置、施設の開発の面で日本は高いレベルにある。これらを実際の応用研究に生かすための創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業も今年度から新しい枠組みで行われており、技術を応用研究に使って行こうという方向はコンセンサスが得られていると考えられる。ただ、まだまだ技術開発を応用研究に生かしきれていないところがある。これは技術開発の偏りや運用に問題がある場合が多い。これは X 線構造解析だけでなく、先端研究施設共用促進事業で用いられている NMR にも言える [21]。 ・極低温電子顕微鏡技術開発の成果は大きい [22] が、現在需要が高まっている電子線トモグラフィーに適した開発は日本では進んでおらず、必ずしも世界の潮流とあっているとは言えない。 ・スーパーコンピューター“京”に関しても、非常に多くの課題により使われる予定であり、必ずしもその早さを行かせない状況になっている。
	産業化	○	→	・欧米に比べて、産業界の構造生物学の取り込みは遅れている。例えば製薬企業で言えば、大きな製薬会社以外は非常に小さな構造生物のグループをもっていない。 ・最先端の構造生物学の成果をベースとしたベンチャー企業等も存在しない。
米国	基礎研究	◎	→	・常にリーダー的存在を保っている。世界中から最も優秀な研究者が集まってきており、また若い研究者に大きなチャンスを与えている。主要な医学、生物学系の研究所、学科にはほぼどこにでも充実した構造生物学グループが存在し、幅広い分野で構造生物学が取り込まれた研究が行われている。特に X 線や NMR では飛び抜けた水準にある。 ・基本的に Hypothesis Driven 研究に重点が置かれているが、技術開発にも力を入れており、構造ゲノムプロジェクト PSI-Biology や NIH の Common fund で膜タンパク構造解析の技術開発に特化したプログラムをサポートしている。
	応用研究・開発	◎	→	・NMR 及び X 線構造解析の分野では技術開発及びその応用利用の分野でも飛び抜けたリーダーである。関連分野としてもスーパーコンピューターのハードウエア、特に CPU はほぼアメリカが独占している状態である。技術開発能力に長けているだけでなく、それを標準化し世界のスタンダードにする能力に秀でている。 ・構造生物学でもスタンフォードで X-FEL（LCLS）が利用研究の成果をあげており、それを用いてナノ結晶より実際に構造がとけるようになっている。ここでの研究はアメリカ、ヨーロッパの大きなコンソーシアムをベースに進められており、世界中のこの分野の主要な研究者が含まれているために、研究レベルでは他を圧倒している。
	産業化	◎	→	・現在、世界の上位の製薬会社 10 社（2011 年）のうちの 5 社がアメリカの会社で占められており、これらの企業では積極的にゲノム創薬を取り入れており、大きい構造生物学の部門を持っている。 ・構造生物学をベースに組み込んだバイオベンチャー企業が作られており、実際に成功している（例えば Syrryx、現 Takeda San Diego など）。高い技術力と優れたベンチャー経営者、ベンチャーキャピタルの組み合わせにより、世界の他の国の追随を許さない。

欧州	基礎研究	◎	→	・研究者人口の観点からは米国ほど生産的ではないが、独創的な研究成果が多い。基礎の研究では米国に匹敵するものがある。イギリス、ドイツ、フランス、スイスといった国は X 線、電子顕微鏡、NMR の基礎研究において世界を先導しており、他のヨーロッパ諸国と EU のファンディングスキームを用いて共同研究を行っている。
	応用研究・開発	○	→	・企業研究者の層の厚い米国に比べるとやや見劣りするが、日本と同様に技術レベルは高い。日本に比べると装置・施設の運用に重点をおいていることが特徴であり、これがヨーロッパの科学を投資対効果の高いものとしている。 ・European X-FEL が稼働するのは 2014 年以降であるが、すでにその応用技術を研究する CFEL が DESY のサイトに作られている。このように技術を応用研究に生かす点に関しては、ヨーロッパは優れている。 ・ヨーロッパの国々がそれぞれ相補的に研究開発を行っており、それを促進するような EU のファンディングのスキームのある点が、柔軟な技術開発に対する対応ができている原因の一つであると考えられる。
	産業化	◎	→	・アメリカに並んで強い分野である。世界の上位の製薬会社 10 社のうちのアメリカの 5 社を除いた残りの 4 社はヨーロッパの会社である（残り 1 社はイスラエルで実質ヨーロッパ）。 ・ベンチャーに関しては、アメリカほど数は無いが、やはり構造生物を基幹技術の一部としたベンチャーが複数存在する。
中国	基礎研究	△	↗	・中国の構造生物学は、まだ発展途上であるが、そのレベルは急速に向上しつつある。以前は構造ゲノムなど、人海戦術で結果を出せる部門に力を入れていたが現在では、欧米でトレーニングした優秀な研究者が多く中国に戻ってきており、膜タンパク質など高難易度ターゲットの構造解析に関しても報告が増えている。
	応用研究・開発	△	↗	・豊富な資金を使って積極的に海外の技術成果を取り入れている。例えば National Center for Drug Discovery は米国スクリプス研究所の Ray Stevens と classB の GPCR 構造解析に関する共同研究を開始している[23)]。 ・中国は北京および上海に放射光実験施設を有するが、そこにある構造生物の設備は最新鋭とは言えない。このため SPring-8 等の海外施設にまだ強く依存している状態である。
	産業化	△	↗	・上記の共同研究は産業化も視野にいれた共同研究である。日本に比べてはるかに大きなベンチャーキャピタルがあり、起業家も多く半導体分野のようにベンチャービジネスが発展する土壌がある。
韓国	基礎研究	○	↗	・韓国はアメリカに大きな韓国人コミュニティを有し、研究および人材の交流も盛んである。海外と Korea Institute of Science and Technology（KIST）を兼任するような研究者も多く、先端のレベルでは世界の先進国と肩を並べている。 ・構造ゲノムでは国家プロジェクトが走っており、プロテオミクスとくに質量分析の分野は非常にレベルが高い。
	応用研究・開発	○	↗	・アメリカと人的交流も盛んで、レベルは高い。構造生物学を基盤とする創薬研究の大規模プロジェクトが立ち上がっており、浦項に建設された放射光施設（PAL）が昨年 PAL-2 へとアップグレードされ、先進国の第三世代の放射光と同等の性能を有するようになった[20)]。 ・XFEL を建設中であり、2014 年には完成する予定である[20)]。これは、European XFEL の完成より先になる可能性が高い。XFEL のデザインも SACLA に大変良く似ているなど、まだ独自の技術は少ないが、全体的には日本のレベルに非常に近いものになっている。
	産業化	○	↗	・韓国には現在ではまだ大きな製薬会社等はなく従って、そこで構造生物が盛んに用いられているということはまだない。ただ韓国文科省は、大学内でのベンチャーの起業、育成を促進しており、大学内でも非常に大きな体制で支援をしている。これらが軌道に乗れば、かつて半導体産業でおこったように、世界を席巻するような企業が誕生する可能性はある。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Protein Structure Initiative:Biology　http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PSI/psi_biology/
2）NIH の Common Fund　http://commonfund.nih.gov/structuralbiology/
3）スーパーコンピューターの評価を行う TOP500 Project　http://www.top500.org/
4）Linac Coherent Light Source
https://slacportal.slac.stanford.edu/sites/lcls_public/Pages/Default.aspx
5）Chapman HN, et al. Nature 470:73-77, 2011.
6）理化学研究所 X 線自由電子レーザー施設 SACLA　http://xfel.riken.jp/
7）European XFEL　http://www.xfel.eu/
8）セジデム・ストラテジックデータ株式会社の統計を参照した
http://www.utobrain.co.jp/news/20120621.shtml
9）ノーベル賞公式ウェッブサイト　http://www.nobelprize.org/
10）ヨーロッパの構造生物学に関する共同研究体制 Integrated Structural Biology Infrastructure for Europe（Instruct）　http://www.instruct-fp7.eu/
11）ヨーロッパの構造生物学プロジェクト BioStructX、ファンディング機能も有する
http://www.biostruct-x.eu/
12）ヨーロッパの構造解析イニシアティブの 1 つ SPINE2-Complexes
http://www.spine2.eu/SPINE2/
13）ヨーロッパの構造生物学プロジェクト BIOXHIT（2004 ～ 2008 年）　http://www.bioxhit.org/
14）Center for Free-Electron Laser Science　http://www.cfel.de/
15）Heptares Therapeutics 社ホームページ　http://www.heptares.com/
16）Receptos 社ホームページ　http://www.receptos.com/
17）CREST 研究領域“ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術”
http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/ryoiki/bunyah24-3.html
18）さきがけ研究領域“ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術”
http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/research_area/ongoing/104kouzoseimei.html
19）スイス Paul Scherrer Institut の X 線始終電子レーザー施設 SwissFEL
http://www.psi.ch/swissfel/swissfel
20）韓国 Pohang Accelerator Laboratory　http://paleng.postech.ac.kr/
21）文部科学省共用ナビ　http://kyoyonavi.mext.go.jp/info/about02
22）細胞分子複合体構造解析用極低温電顕の開発
http://scfdb.tokyo.jst.go.jp/pdf/20031590/2003/200315902003pa.pdf
23）中国の医薬スクリーニング拠点 The National Center for Drug Screening
http://en.screen.org.cn/2658/55163/120470.shtml

3. 1. 3　分子・細胞生物学

（1）研究開発領域名

分子・細胞生物学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

遺伝子、タンパク質、糖、脂質、細胞内小器官、細胞、組織等の要素に基づいたヒトの正常と異常機能に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ポストゲノムの現代では、膨大な遺伝子情報だけではなく、タンパク質の局在情報、タンパク質同士の結合情報、変異細胞･個体の表現型情報などが得られるようになっている。これらは、個々の要素の個別解析というより、生体全体を見渡した網羅的解析によって大きな進歩が得られている。これらの達成には、ハイスループット解析を可能にしたシークエンサー、質量分析装置、顕微鏡などの機器の開発・改良が大きな原動力になっている。このように膨大で複雑な情報を統合的に理解する方法論が必要となるが、システムズバイオロジーや合成生物学的アプローチがさまざまな分野で勃興してきている。従来の遺伝学によって明らかにされた必要性だけではなく、十分性の検証によって生体を理解していくことにも力が注がれることになると思われる。それによって、タンパク質や細胞のネットワークの理解、自己組織化、パターンや対称性の形成メカニズムなどが明らかにされることが期待される。

研究領域としては、代謝研究の進展が世界各国で著しい。メタボローム研究といわれる代謝中間産物の網羅的解析によって、古典的な解糖系やクエン酸回路においてでさえこれまでの概念を覆すような発見が相次いでいる[1,2]。また、がんを中心としたヒト疾患の多くで代謝変化が現れることも明らかになり、代謝関連疾患として捉えられる範囲が明らかに広がった[3]。代謝経路異常や増減する代謝産物の同定は、治療薬開発やバイオマーカーの開発に直結しうることが期待される。代謝研究の進展によって、脂質研究や糖質研究の重要性はより高くなると予想されるが､日本は糖や脂質の生化学･生物学の基礎研究をリードしてきた。ゲノムに直接コードされない脂質や糖の研究は今後より重要となろう。特に、アジアの他国では脂質や糖の研究はあまり盛んではないため、日本が中心的に活躍していると言える[4]。栄養感知機構や信号伝達は生活習慣病の理解にも欠かせなくなってきている。

ゲノム情報によって合成されたタンパク質の運命に関する研究も大きなトピックになっており、タンパク質品質管理（シャペロン研究を含む）やタンパク質分解の研究が進んでいる。この分野もスタート時より日本が常に世界の研究をリードしている状況にあり、特に、プロテアソームとオートファジー研究については高い水準にある[5]。その他、小胞体関連分解、小胞体ストレスにおいても先駆的な研究が国内で行われている。タンパク質の品質管理だけではなく、小器官の品質管理も重要視されている。特に、家族性パーキンソン病の原因因子である Parkin や PINK1 が、ミトコンドリアのオートファジー分解に関わっていることが発見されてから、ミトコンドリアの品質管理は世界的にも注目を集めている[6,7]。

また細胞生物学から、個体や医学へ展開するというアプローチにも大きな進展がある。

特に、細胞内輸送、オルガネラ、細胞骨格、細胞接着の分野では日本が国際的に高いレベルを維持している。しかし、世界的研究をなし得てきた一部の研究室を除き、その裾野が十分に広がっているとは言い難い。細胞内小器官の多様性や動的な品質管理、細胞骨格と細胞膜との力学的連関など、まだ新しいテーマの多い分野である。ミトコンドリアの品質管理は特に世界的にも注目を集めている。

細胞死研究は未だに重要な研究領域であるが、主にアポトーシスから非アポトーシス性細胞死の理解へと世界的には進んでおり、非アポトーシス性細胞死が実際に発生や疾患と関わることがわかってきている。特に、プログラムされたネクローシス様細胞死である Necroptosis の研究は盛んである [8)]。しかし、日本はアポトーシス研究に関する突出した研究室はあるものの、非アポトーシス性細胞死を含めた全般においては革新的な研究をしているところは少なく、むしろ研究者人口が離れている感がある。

染色体生物学や細胞周期研究分野についても日本から優れた論文が発表されているが、一部の研究室に限られている傾向にある。遺伝子発現については、最近は転写だけではなく翻訳レベルの制御の重要性が指摘されているが、日本では翻訳に関する研究は弱い。

（4）科学技術的・政策的課題

動的な代謝を理解するための代謝産物のフラックス解析など、より生物学に直結するメタボローム解析はその手法も含めて、特に我が国では強化する必要がある。

現在の生命科学は、大型の高額機器（ゲノム解析装置、イメージング装置、質量分析装置など）や大規模な網羅的解析に依存するところが大きい。世界的に成功している研究所や大学には、独自のスタッフを抱えたコアファシリティーが充実しているところが多い。我が国はこれまでは各教室が機器を占有するケースが多かったが、今後はそれでは全く対応できないと考えられる。特定研究分野の強化の一方で、コアファシリティーの整備や多機関の連携を含めた総合力を強化することなしに、基礎科学における世界的優位性を保つのは困難である。

生物学と、物理学、数学との融合によって、定量的生物学や構成的生物学の推進がより必要になると思われる。

網羅的に細胞・個体ベースで遺伝子を発現または欠損させ、それを高速に解析するような機能的ゲノム研究が重要であるが、本邦では大幅に遅れている。DNA シークエンスによる一次元的な遺伝子情報は得られるものの、それがダイナミックな遺伝子発現研究に必ずしも結びついてない。これらの研究は、中国などに凌駕されつつある。遺伝子発現のネットワーク解析において、転写およびタンパクの分解においては日本でも解析が進んでいるが、間をつなぐ RNA の制御においては、ゲノムワイドに細胞全体の制御機構を俯瞰し、生理学的な機構の説明や疾患の解明につながるような研究は欧米に比べるとやや少ない。これらは単なる資金投入・設備整備だけでなく、長期的な人材の育成、研究員ポストの整備が必要である。

創薬を真剣に考える企業と基礎研究者の融合が不足しており、互いに十分な評価につながっていない。間野教授（自治医科大学）によって EML4-ALK によって肺がんが発症することが分かったものの、その治療薬の開発が国内で行われなかった事例もあり、トランスレーショナルリサーチに結びつきにくい構造がある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

分子・細胞生物学分野で注目されているのは、イメージング技術の開発である。特に、理論上の分解能を超える解像度をもつ「超解像度顕微鏡」や、個体レベルで解析を可能とする技術の開発は、分子から個体レベルまでの研究をいっそう加速させる可能性がある。しかしながら、現在までに開発されている超解像度顕微鏡にはまだそれぞれ一長一短があり、今後さらなる改良が必要となるであろう。生物研究者が必要とする機能を備えた機器とプローブの開発は引き続き追求していく必要がある。

細胞、細胞内小器官、タンパク質の品質管理研究は、高齢化と共により重要化してきている研究分野であると言える。特に、細胞内分解系としてのユビキチン・プロテアソームやオートファジー、小胞体関連分解、ミトコンドリアの品質管理などの研究は世界的にも注目を集めており、日本が特に強い分野でもある。がんや神経変性疾患との関連もすでに報告されており、品質管理に関連する疾患はこれからさらに同定されることが予想される。

ミトコンドリア研究については、従来のエネルギー産生小器官という概念を大きく超え、細胞死（非アポトーシスを含む）、免疫制御、代謝制御、酸化ストレス、寿命、各種疾患などとの幅広い関連が注目されている。国内でもこの数年に若手研究室主催者（教授や独立准教授）が多数に誕生した分野でもある。

生体膜や細胞骨格などの構造と機能タンパク質との相互機能関連に関する研究が進んでいる。この分野はこれまでその難しさから立ち後れていたが、従来の分子生物学や生化学に加え、数理科学、生物物理学、構造生物学、超微細形態観察などの多彩な方法論を巧みに融合させることで、新たな学術領域となっている。

大規模なゲノミクス解析に基づいた、がんゲノミクスや腸管細菌叢の研究は盛んになってきている。特に米国で急成長を遂げており、非常に広い応用・イノベーションが期待される分野である。代謝研究や、人類・文化学的研究との融合等も起こりつつある。

老化・寿命研究は基礎・応用研究ともに日本と海外の間で大きな差が開きつつある研究分野である。米国ではベンチャー企業や大手製薬会社においても様々な開発の動きが見られ、応用・イノベーションに繋がりつつある[9)]、あるいは繋がる可能性が非常に高い。残念ながら日本は長寿大国であるにもかかわらず、老化・寿命に関する基礎研究は少なく、その応用・イノベーションへの動きもほとんど認められない。

（6）キーワード

代謝、メタボローム、タンパク質、細胞内品質管理、オルガネラ、ミトコンドリア、タンパク質分解、染色体、RNA、細胞死、老化

（水島　昇）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・細胞内品質管理（シャペロン研究を含む）、タンパク質分解に関する大学・公的機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。 特にプロテアソーム、オートファジーに関する分野での研究レベルは世界最高水準であり、論文被引用率も極めて高い。国際会議における日本の貢献も極めて高い。 ・細胞内小器官や細胞内輸送の研究ではこれまで世界の先導的立場にあり、タンパク質科学と協調的に発展している。 ・染色体の構造や機能、細胞周期に関する優れた研究が発信されている。 脂質や糖の基礎研究は高いレベルにあり、統合的な代謝研究の枠組みでさらに発展することが期待される。
	応用研究・開発	○	→	・新しい蛍光プローブの開発は盛んであり、基礎・臨床研究で多く用いられている。 ・メタボローム研究の拠点ができつつあり、糖鎖研究などとともに今後のバイオマーカー開発などが期待されるが、より大規模な展開が必要であろう。
	産業化			
米国	基礎研究	◎	↗	・代謝の研究は非常に強く、代謝異常とがん、炎症、ストレスとのつながりなどが明らかにされている。これらの基礎研究の成果は患者で確認され、それをもとにした臨床試験の実行までが非常に早いスピードで行われている。基礎研究から臨床治験までを短期間で行えるインフラストラクチャーがある。 ・最近進歩した遺伝子発現・転写分野でのクロマチンリモデリングやエピジェネティクス、マイクロ RNA の応用研究に多くのがん研究者が参入している。 ・ゲノムワイドなトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどのシステムズバイオロジー的解析手法が広く用いられている。
	応用研究・開発	◎	↗	・アメリカの研究費は NIH 中心なので、どんな基礎研究でもヒトの健康・福祉に繋がることが常に意識されている。従って、他国の基礎研究成果を速やかに応用するケースは多い。NIH からの補助金が減少しているので、より一層 translational research へ重点化する傾向にある。 ・全ゲノムシークエンスによるがんゲノミクスに基づいたがん治療が現実なものとなりつつある。 ・老化・寿命研究は、基礎研究・応用研究共に日本よりはるかに盛んである。 ・代謝をターゲットとしたがんや糖尿病の治療法が開発されると考えられる。 ・稀少疾患に多くの製薬会社が興味を持ち始めている。臨床治験にかかるコストの増大を解消するため、稀少疾患で使える新薬を、同じような代謝経路に異常がある common disease に使うという戦略が生まれている [10)]。 ・タンパク質のフォールディングや品質管理の異常をターゲットにした新しい治療法の開発が進んでいる [11)]。 ・抗体を用いて細胞接着をコントロールする薬剤が開発されており、これらは癌、炎症、血液凝固等に対して有用であり、すでに臨床の場で使われているものもある。
	産業化			

欧州	基礎研究	◎	→	・神経変性疾患、がん、免疫学領域関連の研究や薬剤スクリーニングに比較的多くの研究費が投入されている。 ・細胞生物学の基礎研究はレベルが高く、膜動態のメカニズムや超微形態学的解析には定評がある。 ・老化に関する細胞生物学的、遺伝学的研究が盛んになってきている。数学者との連携によるシステムズバイオロジーは特にドイツのマックスプランク研究所で盛んである。 ・細胞死、ミトコンドリア生物学も基礎研究では盛んなようである。
	応用研究・開発	◎	→	・European Research Council からの研究助成も多くは医学的な応用研究を目的としたものに配分されている。 ・幹細胞研究や再生医療が盛んであり、ドイツでは心疾患の幹細胞治療も行われている。 ・イタリアでは、筋疾患やがんへのトランスレーショナルリサーチが活発である。
	産業化			
中国	基礎研究	○	↗	・欧米の優秀な中国人研究者が多数帰国し、中国で研究室を立ち上げている。インフラストラクチャーへの投資も集中的に行われており、施設や機器の充実は著しい。 ・構造生物学分野は非常に強力であり、多くの一流科学誌に中国からの論文が多数掲載されている。 ・中国の細胞生物学領域のジャーナル「Cell Research」のインパクトファクターは 9.4 と非常に高く、この分野への意気込みを強く感じる。 ・シークエンサーや質量分析機を用いたゲノムワイドな解析は非常に盛んであり、タンパク質修飾の網羅的解析などでも優れた研究成果がでている。 ・ショウジョウバエや線虫などのモデル生物を用いた遺伝学的解析も盛んである。 ・細胞死や細胞内輸送の研究も優れた研究者を呼び寄せながら強力な体制をとりつつある。 ・細胞死や代謝などとの関連でミトコンドリアの研究が活発化しており、国際会議も開催されるようになった。
	応用研究・開発	△	→	・大学と企業の間の共同研究は進んでおり、特に構造生物学分野では盛んである。
	産業化			

韓国	基礎研究	○	↗	・著名な研究者のほぼ全員が、米国もしくはヨーロッパで学位取得、ポスドクの経験があり、帰国後それぞれの研究分野を急成長させている。 研究者の総数は必ずしも多いわけではないが、特定の分野には国際的な競争力を持つ研究者が複数配置されており、韓国政府によって強力にサポートされている。 ・政府研究開発（R&D）予算のおよそ半分は基礎研究に投資されている。 国家戦略として 2017 年までに 5 兆 2 千億ウォンが投入される「国際科学ビジネスベルト」事業が、基礎研究をビジネスに連結することを目的として推進されている。その一環として、大統領直属諮問機関の主導により 2011 年に新設された基礎科学研究院（IBS）は、50 のセンター、三千人の研究者の誘致を目指している。 ・microRNA、クロマチン制御、エピジェネティクス、酸化ストレス、細胞死、細胞成長、代謝、栄養シグナルなどの基礎研究も盛んである。 ・次世代シークエンサーをベースにしたがんなどの研究が本格的に開始されている。
	応用研究・開発	△	→	・iPS 細胞を用いた再生医学、神経科学、がん、炎症などの分野で、応用研究に繋がる研究が精力的に模索されている。しかしながら、韓国には基礎研究を推進する大型製薬会社は少なく、直接応用研究に結びつく目立った成果は上がっていない ・今後「国際科学ビジネスベルト」政策では、基礎研究から応用研究につながる流れを確立するため、精力的な人的・金銭的投資が進行している。 ・韓国人を対象とした疾患の代謝プロファイリングが行われており、欧米諸国との違いが見られている。
	産業化			

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Koppenol WH, et al. Nat Rev Cancer.11: 325-337, 2011.
2）Hirayama A, et al. Cancer Res 69:4918-25, 2009.
3）Deberardinis RJ, Thompson CB. Cell 148:1132-1144, 2012.
4）システム糖鎖生物学研究グループ（４つの糖鎖関連研究チームで構成されている）
http://www.riken.jp/r-world/research/lab/frontier-rs/sys-gly/index.html
5）田中啓二　実験医学増刊「タンパク質分解系による生体制御」(29):1855, 2001.
6）Youle RJ, Narendra DP. Nat.Rev Mol Cell Biol 12:9-14, 2011.
7）Green DR, Van Houten B. Cell 147: 950-950 e951, 2011..
8）Yuan J, Kroemer G. Genes Dev 1:2592-602, 2010..
9）Sirtris 社ホームページ　http://www.sirtrispharma.com/discovery.html
10）National Organization for Rare Discorders　http://www.rarediseases.org/
11）Proteostasis　http://www.proteostasis.com

3. 1. 4　ケミカルバイオロジー

（1）研究開発領域名

ケミカルバイオロジー

（2）研究開発領域の簡潔な説明

化学を起点として生命現象を研究する新しい研究領域

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ケミカルバイオロジーは化学と生命科学の融合によるポストゲノム時代の新しい研究領域で、ゲノム科学などと同様に、２１世紀の生命科学の基盤となる可能性を有している。バイオケミストリー biochemistry（生化学）は生命現象を単なる観察でなく化学的物質基盤から解明しようとする学問領域であるに対し、ケミカルバイオロジー chemical biology（化学生物学）という概念は、“化学的観点から生命現象を解明する新しい学問分野”と定義され、狭義には、DNA、RNA、蛋白質といった生体高分子と特異的に相互作用する低分子化合物（small molecules）をプローブとして、生体高分子の機能を解明するアプローチを意味している。最近では、ケミカルジェネティクス chemical genetics（化学遺伝学）という言葉も良く使われる。1990 年代半ばにハーバード大学の Schreiber 博士によって提唱された概念で、遺伝学 genetics で用いた変異を化合物の作用に置き換えたものといえる。従って、ケミカルジェネティクスは遺伝学の概念に対置して考えると判り易い。ある表現型の変化に着目して染色体マッピング等によりその原因遺伝子を特定する研究手法をフォワードジェネティクス forward genetics と呼ぶが、ある表現型の変化を惹起する化合物の標的蛋白を同定し、それをコードする遺伝子を特定する研究手法をフォワードケミカルジェネティクス forward chemical genetics と呼ぶ。同様に、特定の遺伝子を改変して、その結果現れる表現型の変化から遺伝子の機能を探る研究手法をリバースジェネティクス reverse genetics というのに対し、特定の蛋白の機能を特異的に調節する化合物を生体に添加して、その表現型の変化から標的蛋白とそれをコードする遺伝子の機能を解明する研究手法をリバースケミカルジェネティクス reverse chemical genetics と呼んでいる。

表現型を指標にするにしろ、標的蛋白から探すにしても、ケミカルジェネティクスにおいては、特異的に作用する低分子化合物を見つけることが鍵となる。ポストゲノム時代になり、全ての遺伝子産物に対する低分子化合物を網羅的に探索し、それらの化合物を使って生命現象を解明しようとするケミカルゲノミクス chemical genomics が提唱されている。ケミカルゲノミクスを可能とするためには、多様な構造の化合物を数多く含む大規模ケミカルライブラリー chemical library（化合物バンク）と、生体物質もしくは生命現象に対する化合物の活性評価を大規模かつ迅速に行えるハイスループットスクリーニングアッセイシステムが必要となる。

ケミカルライブラリーは、自然界の微生物、植物、海洋生物などから抽出した天然化合物を中心としたものと、人工的に有機合成した化合物を中心にしたものに大別できる。大規模なケミカルライブラリーを構築するために、多様な構造の化合物を同時に合成するコンビナトリアルケミストリーの技術が迅速に発展しつつある。多様な生物活性を有する天然物を母核として多様な誘導体を合成するコンビナトリアル合成は、有用化合物を高率に

含むケミカルライブラリーの構築に繋がる可能性が高い。さらに、ゲノム・プロテオーム情報に立脚し、ペプチドを架け橋としたケミカルバイオロジーの展開として、ケミカルプロテオミクスが提唱されている。上記の方向とは別に、蛍光・発光物質や放射性物質をプローブとして、生きた細胞・組織における生体分子の挙動を可視化して測定するバイオイメージングもケミカルバイオロジーの大きな領域として、発展しつつある。測定機器などハード面での整備が急速に進歩するに伴い、ソフト面であるイメージングプローブやPET プローブの開発が待望されている。

我が国は有機合成化学あるいは天然物質の活性評価に関する研究で優れた業績を挙げ、特にキナーゼ阻害剤開発では 1980 年代より世界のトップを独走し、H-7、H-8、H-9（日高研・三重大）、スタウロスポリン（協和発酵）、アーブスタチン（梅沢研・微化研）などが続々開発された。さらに日高・鈴木・萩原らは“分子プローブによる生命現象の解明”という、ケミカルバイオロジーと全く同じ概念の研究を、Schreiber 博士がケミカルバイオロジーの概念を提唱するより１０年以上先行して進めていた[1)]。その先進的基礎研究の成果として、京都大学の萩原らにより難病治療薬のリード化合物が開発されている[2)]。またイメージングプローブ（東京大学の長野等）、PET プローブ（理研の渡辺等）、環状ペプチド（東京大学の菅等）、天然物化学（慶応大学の上村、理研の吉田・長田等）など独自のケミカルバイオロジー研究分野でも世界最高水準にある。

ケミカルバイオロジーは有機化合物を基礎として生命科学研究を行うことから、治療薬や診断薬など有用な化合物開発に直結する産業政策上の重要領域であるともいえる。それゆえ、米国ではバイオインフォマティクスや構造生物学などとともに、ケミカルバイオロジーが NIH の将来戦略 5 本柱の 1 つとして推進され、National Center for Chemical Genomics（NCGC）を中心にケミカルゲノミクスプロジェクトが 2004 年より開始され、全米各地にスクリーニングセンターの整備が進んでいる。ヨーロッパやオーストラリア・中国・韓国・インドでも化合物バンクやケミカルゲノミクスセンターが設立され、ケミカルバイオロジーに関する研究基盤の整備が急速に進められている。わが国でも 2006 年より、公的なケミカルライブラリーが東京大学、東京医科歯科大学、理研、京都大学、静岡県、海洋研究開発機構などに設置され、京都大学など 6 拠点大学を中心に公的スクリーニングセンターの整備も進んでいる。

NIH がケミカルゲノミクスプロジェクトを発足させた 2004 年当時、我が国では一部の研究者を除いて、ケミカルバイオロジーに関する理解が遅れ、全国的な学界や中心となる研究施設が未整備のままであった。世界の趨勢に対応すべく日本ケミカルバイオロジー研究会が 2005 年 4 月 21 日に発足し、第一回年会が 2006 年 5 月 8 ～ 9 日、学術総合センター（東京都千代田区一ツ橋）で開催された。2008 年に日本ケミカルバイオロジー学会に学会誌を発行するとともに会の名称を変更し、文部省科学研究費の細目分野としても認められ、会員数も 770 名に達している（2012 年 5 月調べ）[3)]。

（4）科学技術的・政策的課題

オープンイノベーション：創薬に必要なコストが上昇し世界的メガファーマ も 1 社だけで新薬を開発するリスクを取ることが困難となったため、オープンイノベーションによる創薬を Eli Lilly 社等が推進している。オープンイノベーションは米国で盛んになりつつある研究開発手法で、2003 年にハーバード・ビジネス・スクールの Henry William

Chesbrough が提唱した。我が国でも、東京大学にオープンイノベーションセンターが開設され、京都大学では AK プロジェクトなど産学連携による創薬が試みられているが、我が国は大手製薬会社にオープンイノベーションに対する躊躇があり、まだ一般化していない現状である。最新のケミカルバイオロジーの技術とリソースを利用した、オープンイノベーションによる創薬の枠組み作りとその政策的サポートは、我が国の今後の課題であろう。

ベンチャーによる創薬：米国では、創薬ベンチャーが開発したシード化合物などを、大手製薬メーカーが企業ごと買収し薬の開発期間を短縮することが一般化しつつある。上述した米国の NCGC は公的ライブラリーやスクリーニングセンターのリソースを活用したベンチャー支援を行っている。これに対し日本では、創薬ベンチャーが未成熟で、それを支えるベンチャーファンドなどのサイズも非常に小さく、こうした仕組みが全く機能していない。日本の大手製薬企業が巨額の費用を払って、米国のバイオ・創薬ベンチャー企業の成果や企業自体の買収を行っているが、必ずしも対価に見合った成果を手にしたとは言えない現状で、むしろ日本の創薬研究の空洞化を招くなど、弊害が目立ち始めている。我が国の優れたケミカルバイオロジーの成果を創薬に結び付ける、新たな仕組みの構築が求められている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

ICBS 発足：2011 年秋、米国エモリー大学の Haian Fu 博士らの呼びかけで、各国のケミカルバイオロジー研究者がカンザスシティーに集まった。各国のケミカルバイオロジー学会・研究会の状況を報告し合ってみると、米国では Chemical Biology の名称の統一された学会が存在せず、欧州・アジアなどの各国でも日本ほど活発な学会活動は行われていないようである。日本ケミカルバイオロジー学会（JSCB）は、定期的年会と会員誌を有する世界で唯一の学会で、会員数や年会参加者数も国別レベルで世界最大であった。この研究分野を更に発展させるべく、世界のケミカルバイオロジー研究者が連携し、国際ケミカルバイオロジー学会（ICBS）を組織することが、満場一致で決議された。ICBS の第一回国際会議は、2012 年 10 月 4 ～ 5 日にボストンで開催された [3)]。JSCB は ICBS の主要メンバーであり、JSCB 会長の萩原が ICBS 第一回年会の組織委員を務め、ICBS 第二回年会を京都において開催することが検討されている。ケミカルバイオロジー分野は、研究者の層の厚さや研究の質は無論のこと、世界への発信力においても、日本が世界をリードし続けることが期待できる研究領域の一つである。

分子標的治療薬：今年の日本国際賞は、慢性骨髄性白血病（CML）患者の t（9;22）転座を見出した Janet D. Rowley 博士と共同で、慢性骨髄性白血病の分子標的治療薬イマチニブ（商品名グリベック）を開発した Brian Druker 博士と Nicholus Lydon が受賞した。腫瘍内科医認定でリン酸化チロシン抗体を作成した Druker 博士と、当時チバガイギー社でチロシンキナーゼ 阻害剤を研究していた Lydon 博士が偶然に出会って意気投合し、共同研究を発展させることによって、この画期的新薬開発に到った。イマチニブ開発の事例は、生物・医学と有機合成化学の融合によるケミカルバイオロジーからの創薬を体現している。

実は日本でも、くも膜下出血後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状を改善するキナーゼ阻害剤ファスジルが、1990 年代に鈴木・佐々木・日高らによってケミカルバイオ

ロジーの手法で開発され、世界で最初に上市されていた[4)]。ファスジル開発のシーズとなったH-8（萩原・稲垣・日高）やスタウロスポリン（協和発酵）などは、1980 年代にいずれも日本で開発されており、日本はキナーゼ阻害剤の分野で、当時世界の最先端を独走していた。イマチニブに 10 年も先行して開発されたファスジルがイマチニブほど知られていないのは、海外展開が遅れ欧米で発売されていないためである。わが国の優れた基礎研究の成果を効率的かつ迅速に創薬に結び付け、世界市場に出して行く仕組みの整備が急務であろう。

Polypharmacology：世界中のメガファーマは分子標的治療薬開発を目指し創薬標的分子の特異的阻害物質の探索にしのぎを削ってきた。ところが、特異性の高い化合物が必ずしも薬に結び付かないことから、特異性が低く複数の酵素などに阻害活性を有する化合物を治療薬候補物質として開発しようとする動きが強まり、ポリファーマコロジー（polypharmacology）と呼ばれ始めている。ポリファーマコロジーは、分子標的薬開発が行き詰ったことから生じたアンチテーゼともいえるが、その動向を今後注視する必要がある。

TRND: 米国 National Center for Chemical Genomics（NCGC）は National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）へ改組され、その責任者である Christopher Austin 博士は、2011 年の ICBS 準備会議において、大手製薬企業が従来手掛けてこなかった希少疾患に対する NIH の創薬支援プログラムに言及し、TRND（Therapeutics for Rare and Neglected Disease）を推進すると言明した。また疾患と治療薬候補物質に関する総合データベースを Diseasome として整備して行く方針を語った。我が国でも、基礎研究から臨床研究を介して新薬上市までを見通し、所管 3 省庁が合同して支援するプログラムやデータベースを作成する必要がある。

（6）キーワード

ケミカルジェネティクス、ケミカルライブラリー、ケミカルゲノミクス、イメージングプローブ、ハイスループットスクリーニング、オープンイノベーション、ポリファーマコロジー

（萩原正敏）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・ケミカルバイオロジーに関する大学・公的機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。 ・特に有機合成化学に関する技術に優れ、キナーゼ阻害剤開発では 1980 年代より世界でトップであり、京都大学の萩原らにより難病治療薬のリード化合物も開発されている [2)]。 ・イメージングプローブ（東京大学の長野ら）、PET プローブ（理研の渡辺ら）、環状ペプチド（東京大学の菅ら）、天然物化学（慶応大学の上村、理研の吉田・長田）など独自の研究分野でも世界最高水準にある。 ・大学院にはケミカルバイオロジーに関する専攻やコースがあるが、学部レベルでの体系的教育は実施されていない [5)]。 ・公的なケミカルライブラリーが東京大学、東京医科歯科大学、理研、京都大学、静岡県、海洋研究開発機構等に設置され、６拠点大学を中心に公的スクリーニングセンターの整備も進んでいる。 ・JSPS が中心となって、Asian Chemical Biology Initiative プログラムにより、アジア各国の研究者を 2012 年はベトナムのハノイに招へいした。今後毎年、バンコクやマニラなどでミーティングが開催される予定である。
	応用研究・開発	○	↗	・ケミカルバイオロジーから創薬を目指す動きは、大学などのアカデミアセクターでは活発になりつつある。 ・PET プローブやイメージングプローブの開発によって新しい診断技術の発展が期待される。 ・患者 iPS 細胞などによる化合物評価技術が注目されている。
	産業化	△	→	・ケミカルバイオロジーの技術や概念に興味を示す企業の研究者はいるが、ケミカルライブラリーやスクリーニング技術を海外に輸出している企業はない。 ・ケミカルバイオロジーは創薬の分野でも重要な位置を占めるようになると思われるが、国内大手製薬企業は対応が十分でない。 ・独自の天然物あるいは合成化合物のケミカルライブラリーを有している企業や研究機関が複数あり、潜在的競争力は高い。 ・バイオベンチャーの成功例がほとんどないため、マーケットは冷淡でベンチャー設立の流行が終焉した感がある。
米国	基礎研究	○	↗	・NIH の将来戦略５本柱の１つとしてケミカルバイオロジーが推進され、ケミカルゲノミクスセンター（NCGC）を中心にケミカルゲノミクスプロジェクトが 2004 年より開始されて以来、全米 9 か所にスクリーニングセンターを設置するなど、ケミカルバイオロジーに関する研究基盤の整備が急速に進められている。 ・スクリプス、バンダービルト、カンザスなどの大学では学部の垣根を越えたケミカルバイオロジーの教育プログラムが整備されつつある。
	応用研究・開発	◎	↗	・米国 NIH は、National Center for Chemical Genomics（NCGC）を、National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）へ改組し、応用研究への注力を鮮明にしている [6)]。 ・創薬ベンチャーなどのプライベートセクターや大学の研究者が、NIH などの公的化合物ライブラリーやスクリーニングセンターを活用してシーズ化合物を見出す仕組みが確立しつつある。
	産業化	◎	↗	・オープンイノベーションによる創薬を Eli Lilly 社等が推進している。 ・米国 NIH の 2011 年度予算は 300 億ドル（2.4 兆円）であったが、産業育成などで 141 倍の投資効果があり、米国内に３１万人分の雇用が創出されたと報告している [7)]。

欧州	基礎研究	◎	↗	・有機合成化学分野の先進国であるドイツでは、マックスプランク研究所内に the Chemical Genomics Center（CGC）が 2004 年に設置されたのを皮切りに、ケミカルバイオロジー分野の多くの研究施設が存在し、The ChemBioNet として組織化されている。 ・フランスでは Plateforme de Chimie Biologique Intégrative de Strasbourg（PCBIS）など 4 施設が連携して French Network for Screening（GDR CNRS）を構成している。 ・オーストリアでは the Centre for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences で The PLACEBO-project（Platform Austria for Chemical Biology）が進行している。 ・2012 年 3 月にはウイーンで第 3 回 European Chemical Biology Symposium が開催されるなど、欧州全体のケミカルバイオロジー研究者を統括した学会活動も活発化している。
	応用研究・開発	○	↗	・国別のケミカルバイオロジー研究施設やプロジェクトを統括するため、欧州では EU-OPENSCREEN（European Infrastructure of Open Screening Platforms for Chemical Biology）コンソーシアムによる組織化とロードマップ作成が試みられている [8)]。 ・ESIS（European chemical Substances Information System）データベースとして、化合物情報が一元的に提供されている。
	産業化	△	↗	・ヘルシンキにある European Chemicals Agency（ECHA）が化合物に関する安全管理を行っている。 ・The Plataforma de Drug Discovery がバルセロナに設立されたが、スイスやドイツなど欧州大手製薬企業との具体的な連携はまだこれからである。
中国	基礎研究	○	↗	・中国では、従来は漢方など独自の天然物ライブラリーの樹立以外に目ぼしいケミカルバイオロジーの進展は無かったが、2002 年に Chinese-American Chemistry & Chemical Biology Professors Association（CAPA）が設立され、国際共同研究により研究水準が急速に上昇している。
	応用研究・開発	△	↗	・Drug discovery のミーティングは数多く開催されている。
	産業化	△	↗	・GlaxoSmithKline 社が中国で神経幹細胞を制御する化合物のケミカルゲノミクススクリーニングを試みている。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）分子プローブで変わる生物学：生命機能の解明から創薬まで　萩原正敏、鈴木正昭　秀潤社、2003
2）Ogawa Y, et al. Nature Commun1:86, 2010.
3）巻頭言　萩原正敏　ケミカルバイオロジー（日本ケミカルバイオロジー学会編）5(1):1-2, 2012.
4）佐々木泰治 日薬理誌 124(5):358, 2004.
5）Osada.H, et al. ACS Chem Biol 1:492-494, 2006.
6）Christopher P. Austin. AIMBE/NIH Summit on Validation and Qualification of New In Vitro Tools. Development and Validation of New Technologies in Drug Discovery and Toxicology March 19, 2012.

7）NIH Research's Impact on the Economy　http://www.nih.gov/about/impact/economy.htm
8）EU-OPENSCREEN　http://www.eu-openscreen.de/fileadmin/user_upload/.../D5.1.pdf

3. 1. 5　発生・再生科学

（1）研究開発領域名

発生・再生科学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

ヒトを含めた生物の成長過程や再生現象のしくみの理解とそれに基づく再生医療技術の研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

発生生物学（Developmental Biology）はヒトの成り立ちの理解に繋がる重要な研究分野のひとつであり、主にマウスなど哺乳類、ニワトリ（鳥類）、アフリカツメガエル（両生類）、ゼブラフィッシュやメダカ（魚類）、ホヤ（脊索動物）、ショウジョウバエ（節足動物）、線虫（線形動物）といったモデル生物を用いて行われてきた。1980 年代になって受精後の卵割様式、形態変化など生物発生の静的な記載を中心とした発生学（Embryology）に遺伝子を取り扱う分子生物学的手法が導入され、大きく進化した学問領域である。

遺伝学を用いた変異体系統の作製、原因遺伝子の同定、その後の遺伝子機能解析といったスキームが線虫、ショウジョウバエ、セブラフィッシュなどモデル生物で成功を収め、遺伝子とその機能を直接結びつけることが可能になったことにより、発生遺伝学として大きな進展を遂げた。とくに細胞増殖、器官形成を司る遺伝子の発見やそのシグナル伝達系の解明に大きく貢献した。重要な遺伝子の多くは動物種間を超えて構造と機能が高度に保存されており、細胞増殖調節に関わる遺伝子とヒトのがん原遺伝子（proto-oncogene）との相同性が明らかにされた例も多く、モデル生物を用いた研究がヒトの理解に繋がるとして期待を集めた。その後も同様のアプローチは広い動物種に拡大しており、ラット、メダカなど一部のモデル生物はヒト疾患モデルとしての期待も大きく我が国のナショナルバイオリソース研究プロジェクト（NBRP）として重要系統の維持・管理や研究コミュニティへの配付などについて国家的な支援を受けており、世界的にも大規模な遺伝子変異プロジェクトが進められている。従来は変異原化学物質（EMS や ENU）による遺伝子変異が主流であったが、マウスでの胚性幹細胞（ES 細胞）が樹立され、標的遺伝子組換え（遺伝子ノックアウト）により任意の遺伝子を破壊して表現型を観察することが可能になった。また、Cre-loxP システムを用いて時期および場所特異的に組換えを起こし遺伝子破壊を行うこと（コンディショナルノックアウト）が可能になり、発生過程で多彩な機能をもった遺伝子の機能解明にその有用性がさらに高まっている。大規模な遺伝子破壊によるスクリーニングにおいては、表現型解析のハイスループット化は重要な課題であり、独カールスルーエ研究所では MOSAIC（Modular Screening-system And Intelligent Computing）と呼ばれるコンピュータや画像解析技術を駆使した形態や細胞運動の評価および毒性試験、行動試験のプラットフォームを構築し、ゼブラフィッシュを用いてさまざまな突然変異体の解析を行っている。

個体の形態形成、器官形成の鍵となる遺伝子が同定された後には、同定された遺伝子やそのシグナル伝達系の解明によって作用メカニズムの全貌を明らかにする研究が必要となる。そのためには細胞分化プログラムの統合的理解が必須であり、ウニ、ホヤなど胚発生の初期段階で細胞運命が決定する生物ではマイクロアレイ法などを用いた遺伝子発現解析

から遺伝子制御ネットワーク（Gene Regulatory Network、GRN）が構築され、細胞および胚葉間相互作用が遺伝子発現調節ネットワーク図として記載されるようになった。現在同分野はバイオインフォマティクスの参入によりシステム生物学として発展しつつある。米国シアトルにはシステム生物学研究所、ハーバード大学医学部にはシステム生物学部、同大と MIT によって Broad 研究所が設立され、欧州においてもマックスプランク研究所（ドレスデン）が中心となり、生物のシステムとしての理解を目指す研究を展開している。

脊椎動物の核移植によるクローン個体の作製で示されたように、分化した細胞のリプログラミングが可能であることは生命科学に大きなインパクトを与え、遺伝子導入による iPS 細胞の作製、幹細胞研究の発展につながっている。とくに成体幹細胞研究の発展が著しく、組織特異的幹細胞は再生医療への応用が期待されている。我が国では京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）、理研発生・再生科学総合研究センター、産業技術総合研究所幹細胞工学研究所が、海外では米国の Stowers 研究所、英国のマンチェスター大学創傷治癒研究センターなど幹細胞、再生の基礎研究とともに再生医学研究推進に向けた研究センターが多数設立されている。

この数年、次世代、シークエンサーの普及により、モデル生物ばかりでなく非モデル生物の遺伝子解析や DNA メチル化などエピジェネティック解析、クロマチン免疫沈降法による標的遺伝子の網羅的解析が加速され、ゲノム遺伝子に加え、遺伝子発現調節ネットワークに関する情報基盤が急速に整備されつつある。また、質量分析計（MS）の感度も飛躍的に向上しており、国内外で発生・再生科学における大規模解析の研究成果が散見されるようになった。

（4）科学技術的・政策的課題

基礎研究としての発生・再生科学は着実に進歩しており、国際的にも極めて高い水準にある。また、細胞シート技術など再生医療に向けた研究でも我が国が世界をリードしているが、これらの基礎研究と応用研究の間に大きな狭間が生まれていることも事実である。我が国の細胞生物学、発生生物学が大きく貢献してきた未分化細胞から機能的細胞への分化誘導系、細胞極性（非対称性）獲得の分子機構などに関する基礎研究成果を、細胞シートからの 3 次元構造の構築、器官構築に活かすことが喫緊の課題であり、それを実現するためのロードマップの策定、基礎と応用の学際的共同研究チームの組織など積極的な施策が求められる。また、その狭間を埋める鍵となるのが細胞や組織の力学制御であり、組織・器官の形態形成における力学動態の観察・定量化・操作など基礎的知見の集積や、器官形成の人工的制御において工学分野の参入も必要とする学際的新分野として確立することが急がれる。同分野を含む重点強化すべき分野の研究者人口を増やし裾野を広げるためにはトップダウン的施策に加え、ボトムアップ的施策も必要である。

光学・電子顕微鏡、DNA シークエンサー、質量分析計の新技術による先端化は生命科学発展の追い風となっており大学等研究機関はそれらの導入を急いでいるが、一方でそれら先端機器を活用するための十分な環境が整備されていない施設もある。これは得られたデータの解析に必要なコンピュータ科学者、解析に携わるバイオインフォマティシャン、運転管理に従事する技術専門員の不足によるところが大きい。このような新技術の導入は日進月歩であり、高額な機器の導入に見合った成果を上げるためには、解析機器の集中化、

拠点化を図り、人的整備を進めることが急務であると考える。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

発生･再生科学も他の生命科学に違わずゲノム、プロテオーム、メタボローム、フェノームといったいわゆるクロスオミックスを必要とする分野である。ゼブラフィッシュ、アフリカツメガエルなどモデル生物では網羅的遺伝子機能の解析にアンチセンスモルフォリノオリゴヌクレオチド（MO）を用いてきたが、近年人工ヌクレアーゼである Zn-finger ヌクレオチド（ZFN）や植物由来の転写活性化因子様エフェクターヌクレオチド（TALEN）が標的遺伝子ノックアウトに有効であると期待されている。最近、とくに TALEN のゲノム編集効率が非常に高いことが明らかになりつつあり、にわかに大きな注目を浴びている。米国では NIH がイニシアティブをとって TALEN 人工合成費用を賄い､ゼブラフィッシュにおいける標的遺伝子ノックアウトの試験研究のため現在研究者コミュニティから標的配列を公募中である [1)]。同手法は多くのモデル生物に利用可能と期待されることから、我が国でも国際競争力を確保するために同様な支援プロジェクトが求められている。

発生・再生科学においても代謝経路の特徴を網羅的に解析するメタボローム解析はすでに組織幹細胞の特性を見分けるためなどに用いられているが、同様に発生過程において特殊なニッチで維持される生殖幹細胞の特徴付けなど基礎的な研究にも用いられ始めている。

本邦では iPS 研究に莫大な研究費が投入されており、世界初のヒト臨床応用に一丸となって取り組んでいるが､海外の最近の動向ではダイレクトリプログラミングと呼ばれる、体細胞への遺伝子導入により、完全な初期化を経ることなく神経、心筋など目的の細胞に直接分化させる技術の研究が大変盛んになってきている。患者体細胞から iPS 細胞を作製し、目的となる治療用の細胞を作製し、その機能と安全性を確認するには、一件あたり 6 ヶ月 5000 万円がかかるとの試算があり、この観点からもダイレクトリプログラミングは有力な対抗馬である。

また、実際のヒト患者の治療においては、組織性着生が極端に低いなど、細胞懸濁液の注射では不十分なことが多く、培養系で組織様構造を再構築し、これを移植するいわゆる組織工学の発展に期待が集まっている。特に分厚い組織の作製には毛細血管網・神経系の導入が必須であり、新規技術の開発が求められている。

（6）キーワード

初期発生、組織形成、器官形成、再生、幹細胞、組織幹細胞、細胞分化、細胞運動、自己組織化、TALEN、ダイレクトリプログラミング、組織工学

（上野直人、大和雅之）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・日本の発生生物学者（学会員数）は米国に次いで多く、iPS 細胞の作製、幹細胞研究などで優れた成果を上げている。
	応用研究・開発	○	→	・東京女子医大など大学、およびベンチャー企業が細胞シートから機能的器官形成を目指し成果を上げている。薬事承認を求めない臨床研究では世界のトップを走っている。 ・現在は皮膚、軟骨、角膜など血管形成を伴わない組織に限られている。複雑器官形成の実現には細胞生物学、発生生物学といった基礎研究との有機的な連携を必要とする。
	産業化	○	→	・ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの開発した自家培養表皮「ジェイス」が、2009 年 1 月に保険適用となった。同社の自家培養軟骨「ジャック」が 2012 年 7 月に薬事承認を得た。 ・アンジェス MG は HGF が閉塞性動脈硬化症において副次的血管新生効果を有することを明らかにし、国内発の遺伝子治療役として承認申請を行っている。 ・またセルシードが、口肛粘膜を使った角膜上皮の再生を目指し、2007 年から欧州で臨床試験を開始し、製造販売承認申請中である。
米国	基礎研究	◎	↗	・器官形成における遺伝子機能の解明においては発生生物学者を中心とした研究者層も厚くその水準も突出している。 ・UC Davis を中心に網羅的ノックアウトマウス作製プロジェクト（KOMP）[2] が進められており、器官形成研究に有用な情報を提供することが期待される。 ・数多くの疾患関連財団からの潤沢な研究費支援を背景に多くの基礎研究者が ES 細胞からの複雑器官形成を目指した研究に移行しているが、まだ機能的細胞への分化誘導、細胞治療にとどまっているのが現状である。
	応用研究・開発	◎	↗	・皮膚、軟骨などで臨床応用が進められているほか、ベンチャー企業のオサイリス社は多分化能を持った間葉系幹細胞による心筋梗塞などの細胞治療を試みている。 ・血管新生による細胞塊への栄養供給の確保などの問題点が解決されておらず、複雑器官の実現には至っていない。
	産業化	◎	↗	・総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっているが、商品数は断然多い。
欧州	基礎研究	◎	↗	・マウスの遺伝子改変技術においては EU 諸国の協力体制が整備されており、網羅的ノックアウトマウス（EuCOMM）[3] などがある。 ・ゼブラフィッシュ突然変異体作製でリードし、国際的な普及を見せているが、ゲノム解読の遅れから器官形成の変異体解析においてはメダカに一歩遅れを取っている。 ・バイオイメージング研究、バイオメカニクス研究で優れた研究が生まれており、基礎的研究の水準は高い。
	応用研究・開発	◎	↗	・皮膚、軟骨、角膜では臨床応用に向けた研究が進められているが、やはり複雑器官の再生研究は進んでいない。
	産業化	◎	→	・総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。2008 年の規制改革により再生医療製品は欧州中央審査となったが、承認を得たものは自家培養軟骨 1 製品のみである。むしろ、多くの製品が国内での例外的使用（ホスピタルイグゼンプション）の申請を行なっている。

中国	基礎研究	○	↗	・中国の科学の主流は感染症と免疫にあり、発生学の研究水準は高いとはいえない。 ・遺伝子改変マウスの技術もそれほど一般化していない。 ・多数かつ多人数の民族を抱えることを利点にして、四肢や指等の形態異常を示す家系を多数保持しており、その責任遺伝子の同定から器官形成に迫ろうとする研究もある。 ・組織工学分野では、国立組織工学研究センター[4] 設立等、再生医療の国家プロジェクトを実施し、皮膚や骨などの組織再生の研究成果がすでに臨床応用されつつある。
	応用研究・開発	△	→	・総じて皮膚、骨、関節分野にとどまっている。 ・独創性のある研究はきわめて少ない。
	産業化	○	→	・米国、欧州から帰国した人材を中心に、皮膚や骨などの組織再生の研究成果がすでに臨床応用されつつある。しかし独自性は高くない。
韓国	基礎研究	○	↗	・発生生物学者の層は薄く、かつて盛んであった幹細胞の基礎研究はやや停滞しており、応用へ向けられた研究へとシフトしている。
	応用研究・開発	△	↗	・国策により多くのベンチャー企業が立ち上げられており、製品化を目指した取組がなされている。培養皮膚、培養軟骨など市販されている医療製品もあり、現在治験中のものも少なくない。しかしながら、欧米、日本と同様に複雑器官の研究開発は進んでいない。
	産業化	○	↗	・米国、欧州から帰国した人材を中心に、皮膚や骨などの組織再生の分野ですでに約 10 個が臨床応用されている。しかし独自性は高くない。
シンガポール	基礎研究	△	↘	・一時は A*star（科学技術研究省）を中心に欧米の著名な研究者を雇用し発生・再生科学の基礎研究に力をいれたが、研究費削減のあおりを受け基礎研究は衰退しつつある[5]。 ・国立シンガポール大学は Mechanobiology 研究所を新設し医生物学の新分野創成を目指している。
	応用研究・開発	△	↘	・独自性のある研究はほとんどない。
	産業化	△	↘	・規制が不十分であり、またメディカルツーリズムに国は力を入れていることもあり、病院単位の再生医療はすでにおこなわれているが、薬事承認をともなう製品化という観点からは弱い。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）TALEN 法標的配列公募の情報（ゼブラフィッシュ研究コミュニティ情報サイト）https://wiki.zfin.org/display/news/2012/05/30/THIRD+Solicitation+for+NIH-funded+Resource+to+Target+Zebrafish+Genes+with+Engineered+Nucleases
2）マウス網羅的遺伝子ノックアウトプロジェクト KOMP http://www.komp.org/
3）欧州遺伝子ノックアウトプロジェクト EUCOM http://www.eucomm.org/
4）国立組織工学研究センター
http://en.sjtu.edu.cn/research/centers-labs/national-tissue-engineering-research-center/

5）Nature 468:731, 2010.
http://www.nature.com/nature/journal/v468/n7325/full/468731a.html

3. 1. 6　脳・神経科学

（1）研究開発領域名

脳・神経科学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

神経幹細胞から多様なニューロンやグリア細胞が生まれ、さらにニューロンが突起をのばしてシナプス結合して神経回路を形成する脳の成長・発達過程を探る研究、記憶・学習といった高次脳機能の実体となる分子、細胞、回路の活動を探る研究、上記の異常として起こる脳・精神疾患の原因を探る研究、さらにこれらの知識を応用して診断や治療につながる臨床への橋渡しとなるような研究が含まれる。最近の研究内容は多様化しており、ゲノム科学、構造生物学、分子・細胞生物学、ケミカルバイオロジー、発生・再生科学、数物情報学とも密接に関連した融合的研究が進められている。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1 分子・細胞神経科学

脳の成長･発達過程を探る研究として、神経幹細胞の増殖を制御する因子群、各種ニューロンやグリア細胞の分化を制御する因子群に関して日本から重要な成果が出されてきた。また、ES 細胞や iPS 細胞から各種ニューロンや神経組織を分化させる手法等に関しても重要な発見が日本からなされており [1)]、質的には欧米と互角であるといえる。しかし、マウス、サル、ヒト等の脳領域特異的な形成機構の研究や網羅的遺伝子発現解析の多くは米国でなされており、日本は遅れている。また、神経幹細胞の分化制御やニューロンの機能維持にエピジェネティクス制御が重要な役割を担うことが示され、さらにエピジェネティクス制御の異常と神経疾患との関係が明らかになり、注目を集めている [2)]。この分野でも日本から重要な研究が報告されており、質的には米国と互角といえる。しかし、特に神経疾患との関係については日本における研究者が少ないこともあり、米国がこの分野を圧倒しつつある。また、マウス等の脳発生の研究は日米欧ほぼ互角であるが、サルやヒトの胎児脳の発生研究は、最近、欧米を中心に重要な発見がいくつかなされ、日本は遅れている。ヒト脳の研究は病気との関連で日本でも脳バンクが作られてはいるが [3)]、小規模であり、量、質ともに欧米 [4)] に圧倒されている。

分子神経科学分野では、イオンチャネル、受容体やトランスポーター等の各種膜蛋白、シナプス形成や神経回路形成に関わる分子群の同定と機能解析、立体構造の解明、概日リズム研究で質の高い日本独自の発見がなされてきた [5)]。また、これらの遺伝子の改変マウスを用いた個体レベルでの機能解析も日本から重要な成果が出されてきた。現在は、遺伝子変異と各種神経疾患病態との関連の解明、構造生物学をもとにした構造機能連関の解明と機能制御低分子化合物の開発、数理シミュレーションを取り入れた機能分子動態の統合的理解を目指すシステムズバイオロジー研究など分子神経科学研究は多様化している。さらに、近年、DNA 配列決定手法の進歩により網羅的遺伝子配列決定が行われて神経・精神疾患にかかわる遺伝子が多数同定されており、イオンチャネル・シナプス関連分子等が含まれることがわかってきた。これらの研究から、イオンチャネル・シナプス関連分子の各変異が神経細胞活動や高次脳機能にいかなる影響を及ぼすかに関する理解も進んできている。これらの研究は、日本からも質の高い成果が発表されてはいるが、その数は少なく、

米国が圧倒している。

上記分野における中国・韓国からの成果報告はまだ限定的であるが、優れた研究論文も発表されており、両国は着実に研究レベルを向上させている。研究への投資額の伸び率の差が一要因になっていると考える。

3-2 神経回路研究

神経回路の解剖学的研究として、新たな標識方法が開発され、マウスやサル等のモデル動物に応用されている。たとえば、逆行性や順行性にトランスシナプティックに標識できるトレーサーやウイルスが開発され、神経回路研究によく使われている。トレーサー開発では日本独自の貢献があったが、現在は狂犬病ウイルスや VSV ウイルス等を用いた神経回路研究が米国を中心に進められている。日本ではウイルスを扱える施設に限りがあり、導入が遅れている。また、米国を中心に、試料作製から画像処理まで自動化した電子顕微鏡システムを使って詳細なシナプスレベルでの神経回路配線図「コネクトミクス」の解析とデータベース化が行われており [6)]、重要な成果が出されつつある。

神経回路の生理学的研究として、神経活動をモニターできる蛍光蛋白が開発され、マウスやサル等のモデル動物に応用されている。たとえば、神経活動により活性が変化する CaMKII 等の酵素および Ras 等の細胞内情報伝達分子の蛍光機能ライブイメージングで興味深い進展があり、蛍光プローブと高機能蛍光顕微鏡の進歩により、シナプスにおける分子の局在および構造・機能連関等について高度の情報が得られ始めている。構造生物学の進展により神経活動を担う受容体・イオンチャネルの構造情報が増加し、個々のタンパク構造の理解を分子複合体の構造と機能の理解へと拡張して、シナプス前部における伝達物質放出機構およびシナプス後部における受容体制御等の包括的理解を得ることが可能になりつつある。さらに、以前から多くの研究がなされていた長期増強等の個々のシナプス活動に依存した可塑性から、神経細胞全体での活動レベルの調節機構等へ研究対象が広がっている。また、GCaMP 等の Ca 感受性蛍光タンパク質と二光子蛍光顕微鏡を利用した蛍光機能ライブイメージングによって、神経活動が記録できるようになった。この技術によって、感覚刺激に対する応答・行動選択時の神経活動等が多数の大脳皮質神経細胞から同時記録され、神経細胞集団の振る舞いが解析されている。特に、活動中のマウス脳から個々のニューロンの活動を脳領域全体に渡ってモニターすることも可能になりつつあり、行動、記憶、学習と個々の神経細胞活動を統合的に解析できるようになってきた。これらの研究に重要なツールの多くが日本で開発され、また、その蛍光観察に最適化された顕微鏡も欧米と日本の会社から販売されている [7)]。これらのツールを応用した独自の研究も日本からなされているが、それらは単発的なもので、重要な神経動作原理の発見の多くは米国からなされている [8-10)]。

3-3 脳機能・行動・疾患の神経基盤

最近、個体レベルで神経細胞や神経回路の活動を自在に制御するオプトジェネティクス技術が開発された。このツールを活用して特定神経細胞の光刺激による活性化または抑制の効果を調べることが可能になり、脳機能の分子基盤解明に優れた成果があがってきている。これは、Channel-rhodopsin 等の光感受性イオン輸送タンパク質を一定の神経細胞集団で発現させた上で、光照射によって神経活動を刺激したり、抑制するものである。以

前は個体レベルの研究では、サルにおいて電極を用いた神経活動記録研究が多く、我が国からも多くの優れた成果が報告されていたが、最近はオプトジェネティクスの進歩により、サル以外にもマウスでの光学的研究が増えている。こうした研究において、記録または刺激している細胞種の同定および神経連絡様式と神経活動パターンを組み合わせて、神経回路活動を包括的に理解することが可能になりつつある。我が国は、ロドプシンの開発等で先駆的な成果をあげていたが、個体レベルの研究への応用については、欧米（特に米国）に大きくリードされている。米国では、Karl Deisseroth ラボを中心にツール開発および個体・行動レベルでの神経回路研究が非常に強力に押し進められている [11)]。我が国でもオプトジェネティクスを用いた研究を試みている研究者は多く、優れた成果が一部であがってはいるが、全体的には日本の立ち後れが目立つ。

成体脳ニューロン新生は、うつ、自閉症、統合失調症や PTSD 等との関連が指摘され、これらの患者数が増加していることも相まって世界的に非常に注目を集めている [12)]。日本からも重要な報告がいくつかあるが、研究のほとんどは米国でなされている。マウスやラットの研究が中心であるが、欧米ではヒトの各世代の脳の解析もされている。また、これらの精神疾患は遺伝的寄与が高いため、遺伝学解析や次世代シークエンサーを用いた解析により原因（関連）遺伝子の探索が精力的に行われている。多くの精神疾患は脳の発達障害という側面があり、米国では NIH のみならず、民間財団 [13)] が多額の研究費を投入しており、神経発生・発達分野の多くの一流の基礎研究者が自閉症等の精神疾患研究の分野に参入してきている。細胞や動物モデルレベルの研究では、日本も欧米に匹敵する成果があるが、遺伝学を含むヒトサンプルを用いた研究では圧倒的に米国から差をあけられている。

3-4 霊長類研究

霊長類を用いたシステム神経科学分野の研究が目覚ましく進展してきた。ヒトや動物にとって手足の運動をコントロールすることは、生きて行く上において必須のことである。このような随意運動のメカニズムについては、かなりの部分がサルを使って解明され、次の課題として、どのようにして運動が獲得されるのかという運動学習のメカニズムを解明する段階に来ている。最近、淡蒼球–外側手綱核–黒質という大脳基底核の神経経路が、運動の評価に関する情報を運んでいることが明らかになり、急速に運動学習のメカニズムに迫りつつある。霊長類を用いた研究の多くは、米国主導で行われてきたものであり、米国が最も進んでいる。欧州はそれなりに頑張っているが、米国に遅れをとっている印象は否めない。一方、日本での霊長類を用いた研究は、長年、日本人が得意としてきた分野であり、研究費が少ないにも拘らず良く健闘している [14)]。他方、韓国、中国などは、霊長類を用いた研究の歴史がなく、研究費を投下して促成栽培しようとしても、基礎を作るために時間がかかり、これらの分野に限っていえば、まだまだ発展途上と言って良いであろう。

深部脳刺激（Deep brain stimulation, DBS）は、患者の脳に適切な電気的または磁気的刺激を継続的に送りこむことによって症状の改善を図る治療法で、パーキンソン病等の治療に使われている。しかし、その作用機序には不明の点が多く、霊長類を使った基礎研究が進められており、日本からも質の高い成果が報告されている [15)]。米国では、薬物難治性の精神疾患への応用が試みられているが、日本では基礎研究から臨床応用へのハードルが高く米国に比べて遅れている。一方、脳から神経活動を記録し、ロボットアームやコ

ンピュータを制御しようというブレインマシーンインターフェイス（BMI）研究が実用段階に入りつつある。これが可能になれば、脊髄損傷や ALS の患者の運動を回復したり、また考えるだけで機械をコントロール出来るようになる。米国を中心に、多数の神経活動を長期間安定して記録する技術、それらを解析して実際の運動を構成するアルゴリズムなど、長年に渡り基礎的な研究が積み重ねられてきた。最近では、霊長類を用いた動物実験において、脳活動を読み取り、手の運動に再現することに成功したことが米国から報告されている。このように霊長類で有効性が確認される一方、ヒト患者にも試験的に用いられつつある。米国では、BMI 研究は軍事応用も可能なため多額の研究費が投入され、研究者の層も厚く、学会などのコミュニティ[16] も成熟している。BMI の発想自体は 30 年以上も前から考えられている技術であり、この間の研究者の地道な努力と研究費の継続的な支援があって現在のように隆盛を見るに至った。日本の BMI 研究[17] は米国からかなり遅れていたが、最近ようやく力を入れ、米国に追いつきつつある。

2009 年に、日本から世界で初めて germline transmission した遺伝子改変サル（マーモセット）の作製が報告され、大きな注目を集めた。この技術を用いて、疾患モデルサルの開発が進められている。今後は、よりヒトに近いモデルとしてサルを用いた疾患研究が広がることが期待され、日本発の技術として推進していく必要がある。また、ウイルスを利用して脳のより限局した領域への遺伝子導入も行われ、神経回路研究に応用されている。

（4）科学技術的・政策的課題

オプトジェネティクスという革新的ツールは、その立ち上げ期には日本からも独自の貢献があった。しかし、本研究が米国で大きく進展している理由は、何か面白いものが出て来た時にみんなが一気に集まって集中して研究するアメリカ人研究者の気質もあるが、practical にはアデノ随伴ウイルス（AAV）をかなり自由に使える体制が整っており、そのシステムを利用した簡便な方法が確立しており、個体レベルの研究がやりやすいことが一因と思われる。さらに、ウイルス感染 => 二光子顕微鏡解析 => 行動解析など分子生物学から生理学・行動解析学までの革新的ツールを有効に扱える人的ソースが十分に整っていることも大きい。何か新しい技術が開発されたときに大きく発展するかどうかは、一見関係が無さそうな分野であっても、継続的に幅広く人材育成をしておくこと、すなわち新しい技術がすぐに受入れ可能な土壌を作っておく必要がある。また、オプトジェネティクスは基礎研究だけでなく、将来、臨床応用の可能性もあり、機器開発が重要になる。たとえば、ゲノム等の解析機器はほとんど米国製で、DBS 等の治療用機器も欧米企業が独占状態である。一般に、日本企業が得意と思われる電子機器類は、基礎研究段階では良いものを開発しても、製品化や臨床応用の段階で遅れあるいは躊躇があるように思われる。

世界的に疾患に関係する研究が増加しているようである。これは、臨床応用等実益に直結しやすい研究への資金援助が増加していること、また精神・神経疾患にかかわる分子に関する情報が増加したことによると思われる。しかし、日本では、基礎研究者と臨床研究者との連携が必ずしもうまくいっておらず、欧米に遅れをとりつつある。これらの研究に必要なヒト遺伝学用のサンプルは、米国では大学や財団系がそれぞれ大きなコンソーシアムを組んで収集している。大規模コンソーシアムのサンプルはこれまで白人の患者が中心であり、黄色人種のサンプルに関しては、最近、中国がコンソーシアムを作りつつある。英国、欧州でも同様のコンソーシアムが立ち上がり、基礎臨床の両面からの研究プロジェ

クトがスタートしている。しかし、日本では基礎研究者が臨床サンプルを利用することが難しく、疾患研究に基礎研究者が参入しにくい問題点がある。日本でもこの種のコンソーシアム（単なる数を求めるのではなく、質的に特徴ある症例を収集する）を立ち上げることが、臨床のみならず基礎研究領域においても日本の疾患研究を進めるために重要であろう。

一般的な問題として、予算配分や若手研究者の興味がはやっている分野に偏る傾向があるため、手薄になる分野が現れている。たとえば、光学的手法の流行により、より詳細な情報が得られる電気生理学手法に習熟した研究者が減少している。幅広い分野への継続的支援が重要であろう。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

神経幹細胞：子供や大人の脳でも神経幹細胞から新たなニューロンが生まれているが、その産生低下とうつや自閉症といった精神疾患との関わりが注目されている。また、脳疾患の治療を目指して、神経幹細胞の移植が試みられている。

光遺伝学（オプトジェネティクス）：ケイ藻などにある光受容体を、遺伝子工学的手法により特定の神経細胞に組み込み、光を照射することによって興奮あるいは抑制させる技術が、急速に進歩してきた。本方法は、特定の神経細胞や回路の活動を人為的に変化させることができる画期的な技術であり、様々な神経科学における難問が解決されつつある。現在はげっ歯類を用いた研究が主であるが、霊長類に応用されつつある。近い将来、臨床にも応用される可能性がある。

死後脳バンク：健常人や各種疾患毎に多くの脳サンプルを集め、基礎研究から臨床応用につなげる。新たな診断法や治療法の開発が期待される。

ブレインマシーンインターフェイス：脳から神経活動を記録し、ロボットアームやコンピュータを制御する技術が実用段階に入りつつある。これが可能になれば、脊髄損傷やALS の患者の運動を回復したり、また考えるだけで機械をコントロール出来るようになる。多数の神経活動を長期間安定して記録する技術、それらを解析し実際の運動を構成するアルゴリズムなど、長年に渡る基礎的な研究の積み重ねがあった。霊長類を用いた動物実験によって有効性が確認される一方、ヒト患者にも試験的に用いられつつある。

（6）キーワード

神経幹細胞、神経回路、蛍光ライブイメージング、オプトジェネティクス（光遺伝学）、ブレインマシーンインターフェイス、霊長類

（影山龍一郎）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○～◎	→～↗	・神経細胞・グリア分化研究、神経機能分子の構造・機能解析、神経回路標識・機能解析、概日リズム研究では、質の高い日本独自の発見がなされてきた。しかし、神経機能分子と神経疾患病態との関連や蛍光ライブイメージングや光遺伝学を使った神経回路研究では、ツール開発等で日本の貢献があったものの、重要な神経動作原理の解明等に関しては、質・量ともに米国に圧倒されている。 ・日本におけるヒト脳の研究は小規模であり、欧米に比べて量・質ともに遅れている。 ・霊長類を用いた神経科学研究では、日本から重要な発見がなされてきた。さらに、日本で霊長類（マーモセット）の遺伝子改変技術が確立され、今後、疾患モデルとしての幅広い活用が期待される。ウイルスを利用した遺伝子導入も行われ、神経回路研究に応用されている。 ・BMI 研究は米国からかなり遅れていたが、ようやく追いつきつつある。
	応用研究・開発	○～◎	↗	・神経分化・再生技術、蛍光蛋白を用いた可視化技術等で世界をリードしている。 ・オプトジェネティクスの技術を有しているが、マウスやサル等の個体レベル研究に応用する体制作りが遅れている。 ・世界に先駆けて霊長類の遺伝子改変技術が確立され、遅れていた BMI 技術も米国に追いつきつつある。
	産業化	○	→	・光学機器やデジタルカメラ等の開発と実用化は国際的にトップクラスである。しかし、最新式の顕微鏡開発では、欧米に後れをとっており、さらなる開発力強化が望まれる。 ・大学と製薬会社との連携が不十分で、なかなか創薬に結びついていない。
米国	基礎研究	◎	↗	・神経幹細胞研究、神経機能分子の研究、神経回路研究、概日リズム・睡眠研究等、幅広い分野でレベルの高い研究が行われている。オプトジェネティクス技術を利用して個体レベルで神経回路の機能解析が精力的に進められており、世界をリードしている。 ・精神疾患研究では、基礎研究者と臨床研究者とが連携して遺伝学解析や次世代シークエンサーを用いた原因（関連）遺伝子の探索が精力的に行われている。多くの精神疾患は脳の発達障害という側面があり、NIH や民間財団が多額の研究費を投入しており、神経発生・発達分野の多くの一流の基礎研究者が自閉症等の精神疾患研究の分野に参入している。 ・ブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）研究では世界を先導しており、最近では、霊長類を用いた動物実験で脳活動を読み取り、手の運動に再現することに成功した。このように霊長類で有効性が確認される一方、ヒト患者にも試験的に用いられつつある。
	応用研究・開発	◎	↗	・自動化した電子顕微鏡システムを確立して、詳細なシナプスレベルでの神経回路配線図「コネクトミクス」の解析とデータベース化が行われている。 ・オリジナリティの高い顕微鏡の開発が続いており、イメージング技術やオプトジェネティクス技術で世界を先導している。 ・ゲノム等の解析機器の開発も独占状態である。
	産業化	◎	↗	・顕微鏡や超高感度 CCD カメラの開発、基礎と応用を結んだ創薬、新しい方法を取り入れたゲノム等の解析試薬と機器の開発で世界を先導。積極的な産学連携、多数のベンチャー企業の参入で研究者のアイデアが速やかに機器・ソフトに反映される。

欧州	基礎研究	◎	↗	・神経幹細胞研究、神経機能分子の研究、神経回路研究、概日リズム研究等、幅広い分野でレベルの高い研究が行われている。 ・英国を中心に膜蛋白の結晶構造解析や、パッチクランプ法を開発したドイツでは質の高い電気生理学研究、さらにスウェーデンやドイツでは世界を先導する神経分化研究が行われている。 ・精神疾患研究では、米国と連携して遺伝学解析が進められている。
	応用研究・開発	○	↗	・ドイツを中心とした最新型顕微鏡などの光学機器の開発と実用化は国際的にトップクラスである。
	産業化	○	↗	・最新型顕微鏡などの光学機器の製品化やハイスループット自動パッチクランプ装置等の開発で世界をリードしている。
中国・韓国	基礎研究	○	↗	・分子・細胞神経科学分野における中国・韓国からの成果報告はまだ限定的であるが、優れた研究論文も発表されており、両国は着実に研究レベルを向上させている。研究への投資額の伸び率の差が一要因になっていると考える。 ・ヒト脳バンクに関しては、最近、中国が黄色人種のサンプルのコンソーシアムを作りつつある。 ・中国は、Cold Spring Harbor Asia Conferences 等の国際学会を多数招致するなど、着実にその国際的プレゼンスを高めている。
	応用研究・開発			・特に情報がない
	産業化			・特に情報がない

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Eiraku M, Sasai Y. Self-formation of layered neural structures in three-dimensional culture of ES cells. Curr Opin Neurobiol In press, 2012
2）Day JJ, Sweatt JD. Neuron 70:813-829, 2011
3）福島ブレインバンク　http://www.fmu-bb.jp/brain.htm
4）Harvard Brain Tissue Resource Center　http://www.brainbank.mclean.org/
5）Moriyoshi K. et al. Nature 354:31-37, 1991.　Shimamura T. et al. Nature 475:65-70, 2011. Shigeyoshi Y. et al. Cell 91:1043-1053, 1997
6）Mishchenko, Y. et al. Neuron 67:1009-1020, 2010.
7）Zeiss, Leica, Olympus
8）Liu X. et al. Nature 484:381-385, 2012.
9）Yizhar O. et al. Neuron 71:9-34, 2011.
10）Ethier C. et al. Nature 485:368-371, 2012.
11）Karl Deisseroth Lab　http://www.stanford.edu/group/dlab/index.html
12）Zhao et al. Cell 132:645-660, 2008.
13）Doug Flutie Jr.　Foundation for Autism
14）Kinoshita M, et al. Nature 487:235-238, 2012.
15）Nambu A, et al. Neurosci Res 43:111-117, 2002.

16）BCI Meeting　　http://bcimeeting.org/2013/
17）脳科学研究戦略推進プログラム：課題 A「ブレイン・マシン・インターフェイス（BMI）の開発」
http://brainprogram.mext.go.jp/missionA/

3. 1. 7　数理・物理・情報生物学

3. 1. 7. 1　数理情報生物学

（1）研究開発領域名

数理情報生物学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

生物学的過程の数学的表現やモデル化を目的とした研究（数理生物学）およびオミックス研究からもたらされる大量情報の解析を対象とした研究（情報生物学）を含む研究分野

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ヒトゲノムの情報を基盤とした、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームから細胞にいたるまでのオミックス情報に対する数理モデルによる表現と情報解析で構成されている。特徴としては、オミックス情報に基づく体系的・網羅的な解析となることから、必然的に大規模なデータ解析が必要であり、大量データを格納するデータベース技術や大規模データの効率的な解析処理を可能とする並列計算等の高性能計算技術、およびそれらを利用するプラットフォームとしてのストレージやスーパーコンピューターが必要となる。

ゲノム解析においては、ヒトゲノムが 2003 年に解明されて以来、ゲノム配列の個人差と形質との関連についての研究が急速に進展している。形質としては、特定の疾患のかかりやすさや薬剤に対する応答などがあり、メンデル型遺伝病では、十分な家系情報さえあれば連鎖解析により原因遺伝子が特定できる。複数の遺伝子と環境が形質に影響する多因子形質の解析では、ヒトゲノム上の多数のマーカー（50 万 -100 万）のデータを用いた関連解析であるゲノムワイド関連解析（genome-wide association study；GWAS）が 2002 年に理化学研究所で開発され、盛んに研究されている [1)]。また、次世代シークエンサーの登場により、ゲノム配列の配列決定のコストが劇的に下がったことにより、ゲノム配列を個別に直接読み取ってゲノム上の構造変異や組換え等を解析する研究も行われている。例えば、米国ではヒトの体内のメタゲノム解析プロジェクトである IHMC（International Human Microbiome Consortium）の一環として、NIH から Baylor College of Medicine、Broad Institute、J. Craig Venter Institute、Washington University School of Medicine にシークエンシングセンターとしての投資がなされており [2)]、英国にもウェルカム財団が出資する Wellcome Trust Sanger Institute というシークエンシングの拠点がある。さらに、近年、中国が BGI（旧 Beijing Genomics Institute）を設立し、国家的な支援の下で 100 台以上の次世代シークエンサーを備えた大規模シークエンシングセンターを運営している。これに対して、日本には理化学研究所オミックス基盤研究領域などのシークエンス拠点があるが数十台のシークエンサーを持つ拠点は設置されていない。次世代シークエンサーはその大半が欧米の企業により開発され、また機種ごとに特性が異なり、更新が頻繁にあるため、ゲノム解析のソフトウェアツールの開発は、多種類のシークエンサーを集積した大規模シークエンスセンターで現場のニーズに即して行う方が効率がよい。このため、ツールは欧米や中国で開発されたものが量的に多いのが現状である。

トランスクリプトーム解析は、DNA マイクロアレイの利用が主流であったが、近年、

次世代シークエンサーを使った RNA-Seq などの技術が開発され、転写配列を直接解析する研究も行われつつある [3]。疾患の患者―健常者、薬剤の応答の違いなど性質の異なる複数の個体群において転写量の違う遺伝子を同定することで、それらの群を識別するマーカーを探索する研究や、同一個体群もしくは細胞集団での転写量の経時変化から遺伝子間での転写の制御関係を表現する遺伝子制御ネットワークを推定する研究が行われている。遺伝子制御ネットワークの研究については、ブーリアンネットワークやベイジアンネットワークなどの方法で日本が先駆的な研究を行っており、研究のレベルは高い。しかし、ゲノム解析と同様に、シークエンスベースでの転写解析に移行していくと、あらかじめプローブが固定されている DNA マイクロアレイと違って、転写配列を直接シークエンスしていくため、転写単位の同定から始める必要があり、ネットワーク解析方法を新たに開発する必要がある。それについては、欧米の研究が先行しており、日本でも早急に研究を進める必要がある。

プロテオームやメタボロームの解析では、生体内のタンパク質や低分子化合物の量を計測する研究が行われるが、例えば、質量分析から得られるマススペクトルのデータでは多数の分子の情報が混在しているため、高度の情報解析が必要となる。生体内の分子の量が計測できれば、代謝反応パスウェイ等の生体分子ネットワークにあてはめることで、生体内でどのような反応等の現象が起こっているかを定量的に把握することができる。日本では特にメタボロームの解析技術が非常に先行しており、データベースにおいてもマススペクトルデータを共有する公的データベースとしては世界初である MassBank を開発するなど、国際的にみても高い研究レベルにある [4]。

これらの生体現象を数理モデルで表現できれば、コンピュータ上でのシミュレーションと実際の計測結果との比較により、生体現象のメカニズムの解明につながる。これにさらに制御工学分野での制御理論等を導入することで、生体をシステムととらえ、システムの構成要素の同定を目的とする網羅的な解析や、システムの動的な特性を解明することを目的とするシステム生物学の研究が行われている。システム生物学の分野は、第 1 回のシステム生物学国際会議（International Conference on Systems Biology, ICSB）を 2000 年に東京で開催するなど日本が先駆的な研究を行ってきたが、NIH の NIGMS（National Institute of General Medical Sciences）がシステム生物学のセンターを 1 10 カ所以上も設立するなど大規模な投資を行っており、量的に圧倒されている [5]。

以上の研究では、いずれも膨大な量のオミックス情報を効率よく取り扱う必要があることから、上記で述べた種々の解析技術だけでなく、それらの研究に最適化されたデータベースや高性能計算等の情報科学技術の開発が必要となる。データベースは、核酸塩基配列では INSDC（International Nucleotide Sequence Database Collaboration）[6]、タンパク質立体構造では wwPDB（Worldwide Protein Data Bank）[7] など日米欧で国際協調体制が取られている。また、日本独自のデータベースとして、代謝反応パスウェイや遺伝子に医薬品も含めた総合的なデータベースである KEGG があり国際的に広く利用されている [8]。これに対して、米国では NCBI、EU では EMBL-EBI など組織的なデータベース運営機関が整備されていたが、日本でも 2007 年にライフサイエンス統合データベースセンター、2011 年にバイオサイエンスデータベースセンターが設立され、データベースの統合化に向けた取り組みが行われている [9]。

さらに、情報科学技術としては、データベース技術において、オミックス情報を生物

学・医学の様々な観点から体系化するオントロジーや膨大な量のデータの中から有益な情報を探索するデータマイニングの技術が必須となる。また、1 回の実験で数千億塩基のデータ量を出力する次世代シークエンサーに代表されるように、ここ数年でデータ量が爆発的に増大しており、この巨大な量のデータの処理には並列計算等の高性能計算技術や高速のデータ転送技術が必要不可欠となっている。これらの拠点整備事業として、米国では NIH の Bioinformatics and Computational Biology Program[10] や、EU の ELIXIR プロジェクト[11]がある。日本でも国立遺伝学研究所、東大医科学研究所、京大化学研究所にスーパーコンピューターが設置され共同研究拠点としての整備がされているが、米国や EU のようなオールジャパンとしての取組みには至っていない。なお、数理・情報生物学分野に特化しているわけではないが、2014 年より、文科省の HPCI（革新的ハイパフォーマンスコンピューティングインフラ）という、「京」コンピュータを中心とする大学・研究機関などに設置されている主要なスーパーコンピューターを最大 40Gbps のネットワークで結び、利用者の多様なニーズに応える計算環境を実現する事業の運用が開始される[12]。HPCI では大学・研究機関からの利用だけでなく、産業競争力強化に資するために必要な機能の提供を目標の一つにあげており、生物科学分野の基礎研究・応用研究のみならず産業化への計算基盤となることが期待される。

最後に、この分野は生物学・医学・情報科学・数理科学など多様な学問分野の融合研究が必要であり、かつ分野としての進展が著しいことから、従来の個別分野での教育を受けた人材が単にチームを組むだけでは効率的な対応が難しく、それぞれの個別分野で強みを持つ大学・研究機関や、実際のデータを持っている現場の病院・企業の間で、人材が常に交流するような新たな枠組みでの人材養成が必要となってきている。日本では、2001 年度から文科省の科学技術振興調整費による新興分野人材育成事業で、バイオインフォマティクス分野の人材育成が行われてきたが、2009 年度で事業が終了している。次世代シークエンサーの登場や大規模ゲノムコホート研究の開始など、新たな局面への展開が必要な状況であり、人材育成のための支援策が早急に望まれる。

（4）科学技術的・政策的課題

次世代シークエンサーに代表される計測技術の進歩による爆発的なデータ量の増大に、データベースやデータ解析の技術や、大容量ストレージや高性能計算、高速通信のインフラが追い付いていないのが現状である。HPCI によるインフラの整備と利用技術の開発を早急に進める必要がある。

データベース統合化については、バイオサイエンスデータベースセンターの設立に伴い、ファンディングもされるようになったが、現状のデータ産生のスピードからみて、体制的にも資金的にも十分でないのは明らかで早急な拡充が必要である。

特にバイオインフォマティクス分野において、データ産生の現場のニーズとその解決に必要な情報科学の技術に精通している人材が極めて不足しており、人材養成事業も 2009 年度で終了したままとなっていることから、人材養成の体制整備が喫緊の課題となっている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

欧米や中国において国策によるバイオインフォマティクス推進プログラムが走り出して

おり、日本はその流れに完全に立ち遅れている。

（6）キーワード

バイオインフォマティクス、次世代シークエンサー、トランスクリプトーム解析、代謝パスウェイ、システム生物学、生物学データベース

（松田秀雄）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・初期には先駆的な研究を行っており、個別にはメタボローム解析の分野など国際的な成果が出ている部分もあるが、総体的にみると十分とはいえない。
	応用研究・開発	○	→	・GWAS や疾患マーカーの探索、分子や細胞の数理モデル化やシミュレーションの応用等でヒトの疾患や生体機能の理解につながる事例研究が数多く行われている。
	産業化	△	→	・産業化されているのは、創薬における分子のドッキングシミュレーションなどが中心であり、他の分野では産業化が進んでいない。
米国	基礎研究	◎	↗	・NIH の Bioinformatics and Computational Biology Program の下で、6 箇所に Biomedical Computing の National Center を立ち上げ、それらを拠点に急速に整備しつつある。
	応用研究・開発	◎	↗	・病院などの医療機関や IT 企業との連携が盛んに行われている。
	産業化	◎	↗	・次世代シークエンサーの Illumina 社、Life Technologies 社、Pacific Biosciences 社や、DNA マイクロアレイの Affymetrix 社、Agilent Technologies 社など主要な会社の研究開発部門があり、産業化をリードしている。
欧州	基礎研究	○	↗	・まだ整備段階であるが、EU の ELIXIR プロジェクトにより、イギリスの European Bioinformatics Institute にハブを、EU 加盟 9 カ国にスイス、イスラエルを加えた 11 カ国にノード（National Center）を設置し、計算資源・データ資源を配備するとともに、研究・教育の拠点として運営されている [11)]。
	応用研究・開発	○	→	・数は少ないもののゲノム解析技術等を専門に行うベンチャー企業が存在し、技術力も高い。
	産業化	○	→	・アイスランドのデコード社などの事例がある。
中国	基礎研究	○	↗	・次世代シークエンサーを 100 台以上備えた大規模シークエンスセンターである BGI の存在や、2012 年 6 月現在で世界第 5 位のスーパーコンピューターを開発するなど拠点整備に集中的な投資を行っている。
	応用研究・開発	△	→	・ゲノム解析等で独自の技術的な強みを持つには至っておらず、現状では手薄であるが、長期的には大きく発展するポテンシャルはある。
	産業化	△	↗	・現状はまだ産業化が十分進んでいるとは言い難いが、豊富な資金と人材があるため、迅速に拠点整備をする力がある。
韓国	基礎研究	△	→	・メタボローム解析などで独自の強みを持っているが、ゲノム解析などはそれほど盛んではない。
	応用研究・開発	△	→	・研究の規模がそれほど大きくなく、限定的である。
	産業化	△	↗	・サムスンが医療データビジネスに乗り出す動きがあるなど、今後急速に発展する可能性がある。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Saito A, Kamatani, N. J Hum Genet 47(7):360-365, 2002.
2）IHMC（International Human Microbiome Consortium）、
http://www.human-microbiome.org/index.php?id=30
3）Nagalakshmi U, et al. Science 320(5881):1344-1349, 2008.
4）MassBank　http://www.massbank.jp/
5）National Centers for Systems Biology
http://www.systemscenters.org/
6）INSDC: International Nucleotide Sequence Database Collaboration
http://www.insdc.org/
7）Worldwide Protein Data Bank　http://www.wwpdb.org/
8）KEGG　http://www.genome.jp/kegg/
9）NBDC（バイオサイエンスデータベースセンター）　http://biosciencedbc.jp/
10）Bioinformatics and Computational Biology Program
https://commonfund.nih.gov/Bioinformatics/index.aspx
11）European life science infrastructure for biological information、
http://www.bbsrc.ac.uk/science/international/elixir.aspx
12）革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ（HPCI）、
http://www.mext.go.jp/a_menu/kaihatu/jouhou/hpci/1307375.htm

3. 1. 7. 2　物理生物学（生物物理学）

（1）研究開発領域名

物理生物学（生物物理学）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

顕微鏡等を駆使して個々の要素を究極まで解析する演繹的研究手法から、コンピュータ上で生命システムを再構成する帰納的研究手法まで幅広い研究手法を含む数理的思考法に基づく学問体系であり、記述的生物学研究の対極にある研究領域である。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

まず顕微鏡技術を中心とする研究の動向について述べる。近年、光学顕微鏡の空間分解能の限界を超える超解像顕微鏡が開発された。細胞内微細構造をイメージングするために用いられる超解像技術は主に 3 つあり、STED（Stimulated Emission Depletion）、STORM/PALM（Stochastic Optical Reconstruction Microscopy/ Photo Activatable Localization Microscopy）、SIM（Structured illumination Microscopy）である。各技術共に短期間の間に進歩を遂げており、汎用性が高まってきている。従来の STED は非常に高いレーザーパワーを必要とするため生体試料を破壊する問題があったが、最新の g-STED 技術によってダメージが軽減されると報告がある。また蛍光相関分光（Fluorescence Correlation Spectroscopy）と gated-STED を組み合わせた g-STED FCS [1] や線形スペクトル非混合法を利用した Two-Color STED[2] なども報告されている。iPALM（interferometeric PALM）[3]、live STORM[4]、multifocal SIM[5]、3D SIM[6] など 3 次元や生体イメージングに向けての技術開発も盛んである。また、超解像イメージングに用いられる光変換・光活性化（フォトクロミック）蛍光タンパク質としては rsEGFP[7]、Dreiklang[8]、PSmOrange[9] なども開発された。STORM の開発者である X. Zhuang らも光変換蛍光分子の開発 [10] に着手しており、超解像イメージングの多色化の動きは進んできている。日本においても非線形光学を応用した SAX（Saturated excitation）顕微鏡 [11] やベクトルビームによる超解像 [12]、DiMPS（Distinct optical Modulated pupil function system）[13]、3D-SRM[14] 等の優れた技術開発が行われてきているが、欧米での開発に比するとスピード、規模の面で水をあけられている。

もう一つ急速な発展を続けているのが、二光子（多光子）励起顕微鏡を用いた蛍光生体イメージングである [15]。蛍光生体イメージングは特に神経、免疫の研究分野で盛んであるが、他の研究分野にも広がりを見せ始めた。さらに特定のタンパク質機能を光操作する技術「Optogenetics」と蛍光生体イメージングを組み合わせて、機能的なネットワークを解析する研究が注目を浴びている [16,17,18]。Optogenetics については、光活性化イオンチャネル、LOV タンパク質、PhyB-PIF タンパク質などを利用した新しい手法が次々と報告されている [19,20]。また生体イメージング装置の小型化に向けた研究が進んでおり、光ファイバーによる細胞活動の観察 [21]、自由行動下でのカルシウムスパイク記録 [22,23]、埋め込み型観察チャンバー [24] などが開発された。さらに近年では癌、血管、胚・器官形成の研究分野でも蛍光生体イメージングに関する報告が増えてきており、今後も増加するだろう [25-30]。

顕微鏡技術のもう一つ注目すべき分野として、一分子計測が挙げられよう。この研究分

野は大阪大学の柳田らが全反射顕微鏡技術を開発してアクチンやミオシンの動態を観察したのを嚆矢に広がった研究分野である[31]。その後、各顕微鏡メーカーが、全反射顕微鏡を市販し始めてから、研究者人口はさらに広がった。また、CCD カメラの高感度化や、量子ドットの開発、高性能の蛍光色素の開発なども、一分子計測技術の発展に大いに貢献した。さらに近年、発展が著しいのは原子力間顕微鏡である。特に、本邦においては、金沢大学の安藤らがビデオレートの原子力間顕微鏡を開発したり、京都大学の竹安らが溶液中での観測を可能としたりし、この分野でも本邦の活躍は著しい[32]。また、原子間力顕微鏡は単に画像化するのみならず、分子間力の測定など、生物物理学的測定が可能という点でも、今後が期待されている。

次に、生命動態学、定量生物学に関して述べる。生命動態研究とは、「生命を動的なシステムとしてとらえ、そのシステムを統合的に理解することを目指す」ものであり、「大規模データから生命現象を静的に記述する」オミックス的アプローチとともに、現在のシステムバイオロジーを牽引する大きな原動力となっている。多次元バイオイメージングなどの手法により、生命機能を時空間的にとらえ、その動的なシステムを数理モデルやシミュレーションを用いて抽出することを目的としており、生物学や計算科学、物理学、数学、情報学、化学など様々な分野を取り込んだ学際融合的研究を特色とする[33]。米国は、多くの大学が 2000 年初頭からシステムバイオロジーの拠点や教育プログラムを立ちあげ、ハード、ソフトの両面でこの分野を主導している立場にある。米国のこれらの研究機関では、オミックス的アプローチと比較して、生命動態研究を重視したシステムバイオロジーを推進しており、今後もこの流れは続くと思われる。欧州では、英国が戦略的にシステムズバイオロジーに投資しており、米国に次ぐ研究水準を有しているが、ドイツなど他の欧州国においては戦略的な投資は行われていない。一方、我が国においても、生命の動的なシステムを統合的に理解することを目指す「生命動態研究」を目的とした科学技術振興機構 CREST プログラム「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」が創設され、今年度から募集が開始された。また、理化学研究所にて生命システムセンター（Quantitative Biology Center、QBiC）が昨年度から立ち上がり、生命動態を定量的に理解するためのインフラが整いつつあるが、欧米と比較して立ち遅れていると言わざるを得ない。

最後に合成生物学について記述する。この分野は生命科学と工学の交差点として急速に発展しつつある研究分野であり、DNA やタンパク質などの生体分子を設計したり組み合わせたりすることで、任意の機能を持つ生命システムを構築する学問である。それにより、生命現象の理解を深める事や、社会にとって有用な機能を持つ生体システム、生体分子を開発する事を目的としている。現在、この分野の研究は、二種類に大別される。広く分野全般に渡って適用可能な基盤技術の開発とそれを用いて産業的に有用なものを創造しようという応用的課題である。今のところ日本では前者の研究が主であるが、欧米では両方の研究が戦略的に推進されている。この背景には、欧米では合成生物学が新しい産業を創出し得る研究分野であると広く認知されている事がある。例えば BCC research 社の市場調査報告書では、合成生物学に関係する産業の市場規模は 45.8% の年平均成長率で増加し、2010 年度には 11 億米ドルであったのが、2011 年度には 16 億ドル、2016 年には 108 億ドルに達すると予測している[34]。日本では、合成生物学の社会的認知度は未だ低く、産業化を目指した大きな動きは見られないのが現状である。合成生物学分野では、基盤技術開発において重要な課題が山積している[35]。先ず初めに、生物部品（パーツ）の特性

評価の問題がある。現在、データベースなどに登録されているパーツの多くは十分に特性評価されているとは言い難く、これらを使用する際には個々の研究者が個別に再評価する必要がある。第二にパーツの標準化がある。現在、マサチューセッツ工科大のグループが中心となり、共通のインターフェースと特定の構造、機能を持つ DNA 配列のデータベース化が行われており、登録された配列は BioBrick（標準生物学的パーツ）として利用者に提供される。これにより、パーツをつなぎ合わせて任意の機能を果たすように構築することが容易になると考えられている。第三の問題は生体部品を組み合わせ新しいシステムを設計する方法の開発である。この点では、コンピューターモデリングを用いたシステム動態の予測が試行錯誤の低減に貢献すると考えられている。また、指向性進化（Directed evolution）と呼ばれる方法を用いて、最適なシステムを選択的に発展させる方法も研究されている。第四に、適合性の問題がある。現状では、設計した生体システムを実際に生物（ホスト）に導入しても予想通りには機能しない事が多く、これは生体システムとホストとの複雑な相互作用のためであると考えられている。この問題を解決するために、ホストの内在性のシステムとは干渉しない直交性回路を作製する方法や、生体膜で囲まれた区画にシステムを隔離する方法が模索されている。このような研究により、生物学的システムの構築をより簡単で、予測可能なものにすることが現在の合成生物学の重要課題である。国際比較については、早くから戦略的ファンディングでこの分野の研究を推進している米国が世界をリードしている。例えば、BBF は 2004 年からこの分野における世界最大の国際会議・合成生物学会議（Synthetic Biology Conference）を開催している [36)]。また、マサチューセッツ工科大では、2004 年から学生を対象とした合成生物学の国際コンテスト・iGEM を開催している [37)]。iGEM は毎年規模を拡大しており、2010 年度には 130 チーム、約 1300 人が参加するなど、合成生物学分野の一大イベントとなっている。注目すべき点は、このコンテストでは、設計に用いたパーツの登録が求められる事である。これにより、合成生物学に用いるパーツを効率的に収集する事を可能としており、2010 年度には 1863 個のパーツが新たに登録されている。さらに 2012 年には、新たな合成生物学のコンペティションである CAGEN も開催される予定である [38)]。欧州では 2003 年に FP6 の Nest-Pathfinder プロジェクトが立ち上がって以降、多数の合成生物学に関わるプロジェクトが開始された [39)]。この中には、欧州における合成生物学の研究戦略を設定することを目指す TESSY Consortium の設立や、合成生物学の安全面、倫理面での課題に取り組む Synbiosafe も含まれている。FP7 においても合成生物学研究に関する複数のプロジェクトが採択されており、この分野への継続的支援が続けられている。また、合成生物学の産業化を推進しようという動きも見られ、2012 年 2 月には産業応用を指向する研究に焦点を絞った新しい国際学会（Applied Synthetic Biology in Europe）がスペインで開催された。日本でも、徐々にではあるが合成生物学研究を推進する活動が広がりつつある。2005 年には、「細胞を創る研究会」が発足され、年会や国際会議の企画を勢力的に行っている。2010 年からは、理研サイネスが世界で二番目の合成生物学コンペティション GenoCon を開催している。GenoCon には合成生物学で用いる設計手法を国内外から収集し、優れた人材をこの分野にスカウトする目的があり、継続的な開催が望まれる。さらに理化学研究所では、2011 年 4 月に生命システム研究センター（QBiC）を発足し、その一部門として細胞デザインコア・合成生物学研究グループを設置した。QBiC には、細胞動態計測コア、生命モデリングコアも設置されており、これらのグループとの共同研究

を通じて合成生物学の基盤技術の開発が進むと期待される。ファンディングの面では、これまで個別の合成生物学的研究に対して支援が行われており戦略的投資が見られないという問題があった。しかしながら、2012 年から JST さきがけにおいて「細胞機能の構成的な理解と制御」が開始され、合成生物学とシステム生物学分野の研究課題が多数採択されるなど、改善の動きが見られる。今後はこれらの支援をさらに拡充し、戦略的にこの分野を伸展することが必要である。中国、韓国では今のところ目立った成果は少ないが、合成生物学を振興しようという取り組みが徐々に広がっている。例えば韓国では、KRIBB にシステム生物学と合成生物学の研究センターを新たに立ち上げた [40]。中国でも国際学会や研究会が積極的に行われている。また、iGEM において北京大学のチームが 2007 年度に優勝、2010 年度に準優勝、中国科学技術大学のチームが 2007 年度に準優勝するなど、教育面である程度の成果が見られる。

（4）科学技術的・政策的課題

超解像顕微鏡の技術開発に関する報告は欧米主導で非常に増えてきているが、また汎用性の面で課題がある。日本国内ではコマーシャルベースの高額な超解像顕微鏡が数台あるが、使いこなせる研究者は少ない。超解像顕微鏡の購入にかかる費用は国内の競争的研究資金で賄える金額を超えているものも少なくないため、今後は各大学・研究所に共通で使用できる施設とトレーニングを受けられる環境が必要だと考えられる。蛍光生体イメージングでは米国が研究の潮流を生み出し、日欧が追従する傾向が続いているが、日本国内でも生体組織透明化試薬 Sca/e[41] や FRET バイオセンサーマウス [42,43] などの独創的・画期的なイメージング技術が生まれている。また霊長類や遺伝子改変動物という研究資源の有効活用、産官学の連携による新たな研究装置や技術の開発、大規模データベースの整備と利用、理論系研究者の参入促進、電気生理学や形態学など従来の基礎技術の確かな継承などを通じて、日本が次世代の蛍光生体イメージング研究に関して主導的な立場をとることも期待できる。また、一分子イメージングや原子力間顕微鏡は、本邦の最も得意とする分野の一つである。特に一分子イメージングについては、本邦の光学機器メーカーがいち早く製品化した。この技術が、次世代シークエンサー技術を生み出したことは特筆すべきだろう。しかし、このことが端的に示すように、オリジナル技術を日本で出してもその後の応用研究や製品開発などにおいて欧米に大きく後れをとってしまう日本の体質が問題である。この問題は後述する。

生命動態の分野においては、情報を時空間的にとらえるための高度イメージングの技術開発と設備の確保が重要な課題となっている。さらに、データ取得後にいかにして定量的なパラメーターを抽出するかという画像処理の技術などがボトルネックになりつつある。合成生物学においては、異なる分野間の協力体制をどのようにして作るかが重要な政策課題となる。このため、ファンディングも既存の学問分野の枠にとらわれない制度を作り、複数分野に跨る研究を積極的に支援する必要がある。

最後に、教育の課題について述べる。医学・生物学領域においても、応用研究、そして融合研究へのシフトが加速している。このような流れに対応するために大学院大学化が進み、多くの融合領域を謳った大学院大学が設立された。そこで期待されたのは、新しい研究分野や複数のスペシャリティを持つ研究者の養成であった。しかし、研究者養成を目指す大学では卒業研究と修士課程の研究がセットとなっており、大学院進学時に研究室を替

える学生は稀である。そしてポスドク制度の失敗が博士課程修了後に新たな研究領域へチャレンジさせる勇気を萎えさせている。問題点は、学部教育という継続性と確実性が求められる業務と、研究開発という新規性と不確実性を特徴とする業務の双方が同一の研究室に求められているということ、学生の研究のスペシャリティが大学入学時にほぼ決定されてしまっていることである。欧米では合成生物学分野の教育体制の整備に積極的に取り組んでおり、主要な大学に合成生物学を専攻する課程が相次いで開設されている。日本で同じような大学院大学を作っても、学部が無ければ優秀な学生のリクルートは望めない。ここに挙げたような融合研究領域の発展のためには学生や研究者の流動化は必須である。大学教員の任期制の導入など様々な動きがなされているが、決して事態は改善されてはいない。十分な反省に基づいた新たな教育政策が求められている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

2011 年から 2012 年にかけて顕微鏡メーカー主要 4 社全て（ドイツ 2 社、日本 2 社）から超解像顕微鏡が出そろい、さらに新機種が発表されたことからもイメージングの超解像化が進んでいることがわかる。STED 顕微鏡を開発したドイツの S. Hell らのグループはライカ社と共同で開発を進めており、2011 年末には今までの STED よりも高分解能で細胞へのダメージが少ない gated STED（g-STED）技術を新たに製品化させた [1,44]。ニコン社（日本）ではカリフォルニア大学との共同研究で SIM を製品化しており、さらに STORM も販売している。カールツァイス社（ドイツ）からは SIM と PALM を同時に搭載した機種を販売している [45]。オリンパス（日本）も 2012 年に構造化照明を利用した DSHRM（Disk Scanning High Resolution Microscopy）を発表した。また生体イメージングに関しては、顕微鏡メーカ主要 4 社全てから二光子励起顕微鏡が既に販売されていることに加えて、Coherent 社の Cameleon-OPO システム、Spectra-physics 社の InSight DeepSee システムといった次世代の長波長パルスレーザー光源が販売開始となった。これまで二光子励起が困難であった赤色蛍光色素が利用できる点で長波長パルスレーザー光源への期待が大きい。また、二光子顕微鏡を使った研究が広がりを見せ、さまざまな蛍光バイオセンサーを発現するトランスジェニックマウスの開発もあり、培養皿から個体へ、という研究の流れが目に見えるようになってきた。

合成生物学分野では国際的なコンペティションを開催することで、新しい生体部品やシステムの設計法を広く国内外から収集しようという動きが強い。2004 年に米国で開始された iGEM を筆頭に、2010 年には我が国で GenoCon が、さらに 2012 年には米国で CAGEN が開始された。米国では合成生物学に用いるパーツの標準化に早くから着手している。既に、標準生物部品登録所などに膨大なパーツが蓄積しつつある [46]。これらのパーツは合成生物学では重要な資源となる。米国では産学連携が進んでおり、合成生物学の産業応用を目指す活動が盛んになっている。iGEM 創設者の Tom Knight 博士らによって設立された Ginkgo BioWorks 社では、米国エネルギー省の先進的バイオ燃料プロジェクトにより 600 万ドルの資金援助を受け、液体輸送燃料を作る大腸菌を開発している [47]。同社では他にもさまざまな性質を付与した微生物の開発を手掛けており、合成生物学の手法で作製した遺伝子組み換え生物を商品として販売するという新しいビジネスモデルの例として注目される。

（6）キーワード

ライブイメージング、画像解析、RESOLFT（reversible saturable /switchable optical fluorescence transitions）、GSD（ground state depletion）、STED、STORM、PALM、SIM、4Pi、I5M、一分子イメージング、構成生物学、モジュール性、標準化、特性評価、指向性進化、BioBrick

（松田道行）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・一分子計測や原子間力顕微鏡など、限られた分野で、善戦している。
	応用研究・開発	○	↗	・細胞周期を測定する蛍光バイオセンサーや、蛍光バイオセンサーを発現するトランスジェニックマウスの開発など、イメージング技術の応用研究が進みつつある。
	産業化	○	→	・欧米への追随が多い。
米国	基礎研究	◎	↗	・合成生物学、システム生物学などにおいて世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	↗	・応用研究への志向性は近年とみに増している。
	産業化	◎	↗	・つねにビジネスと直結する動きがある。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ドイツの顕微鏡技術の伝統は特筆すべき。
	応用研究・開発	◎	↗	
	産業化	◎	↗	
中国	基礎研究	○	↗	・米国から多くの研究者が帰国し、近年の進歩は著しい。
	応用研究・開発	△	→	
	産業化	○	→	
韓国	基礎研究	○	↗	・米国から多くの研究者が帰国し、底上げが著しい。また、政府の援助も重点的に行われている。
	応用研究・開発	△	↗	
	産業化	○	↗	

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Hell SW, et al. Nature Methods 8:571–573, 2011.
2）Nägerl UV, et al. Biophysical Journal 101:2545-2552, 2011.
3）http://www.biotechniques.com/news/iPALM-resolving-the-third-dimension/biotechniques-311352.html
4）X. Zhuang, et al. Nature Methods 8:499–505, 2011.
5）York AG, et al. Nature Methods 13:749-754, 2012.
6）Gustafsson M, et al. Nature Methods 8:1044–1046, 2011.
7）Hell SW, et al. Nature 478:204-208, 2011.
8）Hell SW, et al. Nature Biotechnology 29:942-947, 2011.

9）Verkhusha V, et al. Nature Methods 8:771-777, 2011.
10）X. Zhuang, et al. Nature Methods 8:1027–1036, 2011.
11）Fujita K, et al. OPTORONICS, Vol. 30, No.335, 2011
12）http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/ryoiki/bunya01-1.html
13）http://www.riken.go.jp/r-world/research/lab/qbic/cbio/index.html
14）http://www.seimei.jst.go.jp/kenkyu/03-01iketaki.html
15）Ntziachristos V, et al. Nature Methods 7:603-614, 2010.
16）Deisseroth K, et al. Nature Methods 8:26-29, 2011.
17）Weissleder R, et al. Cell 147:983-991, 2011.
18）Deisseroth K, et al. Cell 147:1446-1457, 2011.
19）Pastrana E. Nature Methods 8:24-25, 2011.
20）Jullien L, et al. ChemBioChem 11:653-663, 2010
21）Koninck YD, et al. Nature Methods 8:319-325, 2011.
22）Schnitzer MJ, et al. Nature Methods 8:871-878, 2011.
23）Schnitzer MJ, et al. Nature Medicine 17:223-228, 2011.
24）Schaffer CB, et al. Nature Methods 9:297-302, 2012.
25）Schedin P, et al. Nature Medicine 17:1109-1115, 2011.
26）Bousso P, et al. Nature Medicine 17:744-749, 2011.
27）Del Pozo MA, et al. Cell 146:148-163, 2011.
28）Charpak S, et al. Nature Medicine 17:893-898, 2011.
29）Sasai Y, et al. Nature 472:51-56, 2011
30）Sasai Y, et al. Cell Stem Cell 10:771-785, 2012
31）柳田生体運動子プロジェクト　http://www.jst.go.jp/erato/project/ysu_P/ysu_P-j.html
32）http://www.jst.go.jp/pr/announce/20101011/index.html
http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/chrom/main.html
33）http://crds.jst.go.jp/singh/wp-content/uploads/11cr04.pdf
34）http://www.bccresearch.com/report/BIO066A.html
35）Kitney R and Freemont P. FEBS Lett, 2012.
http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.06.002
36）BioBricks Foundation　http://biobricks.org/about-foundation/
37）The International Genetically Engineered Machines　http://igem.org/Main_Page
38）Critical Assessment of Genetically Engineered Networks
http://openwetware.org/wiki/CAGEN
39）ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/5-nest-synthetic-080507.pdf
40）Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology
http://www.kribb.re.kr/eng/sub02/sub02_02_01.jsp
41）Miyawaki A, et al. Nature Neuroscience 14:1481-1488, 2011.
42）Miura M, et al. J Cell Biol 195:1047-1060, 2011.
43）Matsuda M, et al. Cell Structure and Function 37:65-73, 2012.
44）http://www.leica-microsystems.com/science-lab/gcw-sted-microscopy-when-the-arrival-time-of-a-photon-matters/
45）http://www.zeiss.de/superres_banner_nature
46）Registry of Standard Biological Parts　http://partsregistry.org/Main_Page
47）http://ginkgobioworks.com/

3. 2　医療・福祉

3. 2. 1　疾病

3. 2. 1. 1　悪性新生物

（1）研究開発領域名

悪性新生物

（2）研究開発領域の簡潔な説明

がん細胞の生物学的性質の解析によって得た知見に基づく、難治性がんの診断・治療及び診断機器の研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　がんの基礎研究

診断法や治療法の進歩により、がんの治療成績は年々改善しつつあるが、約半数の患者の治癒はいまだに難しく、また高齢化に伴ってがん患者の数は増加の一途をたどっており、現在の治療を超えた医療の開発は、全ての人類にとって極めて重要な課題である。

がんの治療が困難となる原因は、治療抵抗性、再発能、転移能というがん細胞が持つ能力に大きく依存する。がんは能力や機能の異なった細胞の集合体のため不均一であり、単一の治療では全てのがん細胞を殲滅することは困難である。このがんの不均一性が、治療抵抗性、再発、転移の根本的な原因である。米国ではゲノム、エピゲノム、代謝、動物モデルの専門家が専門横断的に不均一性を論じ、治療に対する検討が行われている。我が国でも、領域を超えて横断的に研究者が集合し討論できる環境を作る必要がある。

不均一性の要因は、ゲノム変異とエピジェネティクス変化に大別できる。がん細胞は一般に細胞分裂速度が早いことから遺伝子の複製に誤りをおかしやすく、また遺伝子に変異が生じてもそれを正しく修復せずに分裂できる性質を持つことから、ゲノムに変異が生じやすい（がんのゲノム不安定性）。ゲノム変異はがん細胞の性質を変化させ、異なった細胞を産生する原因となる。次世代シークエンサーによって、どのようにゲノム変異が生じているかが明らかになりつつある。これら解析は先行国の米国、カナダ、英国を中国が追走している。

エピジェネティクス変化とは、ゲノムそのものに変化はなくても、ゲノムを修飾する現象が遺伝子の発現に影響を及ぼし、細胞の性質が変化することである。がんの転移に関わる上皮間葉転換（epithelial-mesenchymal transition: EMT）はその一例である。エピジェネティクス研究は米国がトップを走っている。我が国では発生学・再生医学の分野で、エピジェネティクス及びタンパクをコードしない RNA（non-coding RNA）について、世界でもトップレベルの研究が展開しており、その技術を戦略的にがん研究に応用することで大きな進展が望め、そのために発生学・再生医学者とがん研究者を近づける研究領域の形成が不可欠である。

近年、最も注目されているがんの基礎研究テーマとしてがん幹細胞がある[1)]。がん幹細胞は様々なストレス（低酸素、低栄養、活性酸素など）に対して抵抗性が高く、また少数の細胞から新たに腫瘍組織を再建する能力が高いことから、治療抵抗性、再発、転移の根源となる細胞であると考えられつつある[2)]。また、がん幹細胞のストレス抵抗性を説明す

るメカニズムとして、ここ数年がん細胞の代謝特性が話題に上っており[3)]、メタボローム解析により、正常細胞との代謝経路の違いを明確にする研究が多く発表されている。メタボローム解析は、我が国で開発された質量分析装置の進歩に依存する極めて強い分野である。特に世界の最先端技術を有するアミノ酸解析技術に今後注力すべきである。がん幹細胞に関する研究は、これまで圧倒的に米国、カナダ、イギリスが強く、日本の貢献は目立たなかったが、国内共同研究やリソースの共有により、国際的に影響力のある論文が多く発表されている[4),5),6)]。

また、がんの血管新生と微小環境の関係がクローズアップされている。血管新生は治療標的として既にいくつかの薬剤が開発されているが、単一のメカニズムを阻害するだけでは有意な生存期間の延長を得られていない。この分野は欧州と米国が強く、実用化を目指した基礎研究が盛んにおこなわれている。我が国には、血管新生領域の国際レベルの研究者は数人おり、今後は微小環境の研究の底上げが必要であると考える。

3-2　放射線治療

がん治療の三本柱は外科手術、放射線治療、薬物療法である。欧米では、初回治療としては放射線治療が、がん治療の主役を担っており、我が国でも放射線治療の推進が謳われている。放射線は、核内 DNA の二重鎖切断により効率よく細胞を死に至らせる。いかに正常組織への影響を最小限にして、選択的にがんに損傷を与えるかが治療の成否を決めるポイントであり、大きく 2 つの研究の流れがある。

一つは物理工学的な方法にて線量分布の改善を目指すものであり、腫瘍に放射線を集中させて、正常組織の障害を軽減させる、あるいは線量を増大させ局所制御率を高める試みである。この中には、定位放射線治療、強度変調放射線治療、画像誘導放射線治療、粒子線治療が含まれ、近年、急速に発展し、放射線によるがんの治療成績を著明に向上させている。放射線治療システムには、機器、ソフトウエア、放射線治療計画装置が必要であるが、我が国はこれらの開発が欧米に比べて大きく劣っている。

もう一つは生物学的なアプローチであり、生物学的手法を用いて、放射線の殺細胞効果をがん細胞に選択的に引き起こす試みである。これには、多分割放射線治療、放射線増感剤の開発、放射線防護剤の開発、腫瘍環境標的治療（特に低酸素環境）、分子標的治療と放射線治療の併用、抗がん剤と放射線治療を併用した化学放射線治療、重粒子線治療などが挙げられる。これらの中で化学放射線治療は局所進行がんに対する標準治療として数多くの臓器がんに認知されつつある。分子標的薬と放射線治療の併用は基礎研究、トランスレーショナルリサーチ、臨床研究として国内外で大きなトピックスである。頭頸部がんに対する EGFR 抗体薬との併用治療臨床的な評価が得られている。また、低酸素環境にあるがんは悪性化が進むとの知見もあり、低酸素を標的にした腫瘍環境標的治療は新たなトピックスとして注目されている。

3-3　分子標的薬の創薬とバイオマーカー開発

進行がんに対しては外科手術、放射線治療などの局所治療では不十分であり、全身治療としての抗がん剤治療が欠かせない。従来の化学療法薬、ホルモン療法薬、サイトカインなどの生物学的製剤に加え、がん細胞の特定分子を標的にする分子標的薬が登場し、現在開発中の新規抗がん剤のほとんどが分子標的薬である。1990 年代の CD20 陽性の B 細胞

性悪性リンパ腫に対するリツキシマブ、HER2 陽性の乳がんに対するトラスツズマブに続き、様々な抗体薬が登場した。さらに、チロシンキナーゼ阻害薬、イマチニブ、ゲフィチニブやエルロチニブなどの小分子化合物も登場した。これらの抗体薬や小分子化合物は、当初は主に細胞膜に発現する抗原や受容体ならびにそのリガンドを対象にしたものであったが、その後、細胞増殖に関する細胞内のシグナル伝達経路の分子に対する様々な阻害薬が開発、または開発途上にある。

世界的に医療費の増加が問題となり、創薬に併せたバイオマーカーの開発が国の承認機関（例えば米国 FDA）から求められている。バイオマーカーによって層別化された特定集団にだけ新規抗がん剤を適応することで、臨床試験の成功率が高まること、臨床試験の対象症例を少なくし試験期間を短縮すること、治療効果が望めない患者に不要な投与を行わず、余計な副作用を生じさせないこと、などの費用対効果の向上が望まれる。このため製薬企業はブロックバスター戦略から、特定集団を対象にした開発への変化を余儀なくされている。

バイオマーカーには、抗がん剤の感受性を予測するものと、周術期の補助薬物療法の適応を考慮するための予後を予測するもの、治療効果を予測する代理マーカー（サロゲートマーカー）がある。抗がん剤の感受性を予測するバイオマーカーの探索と開発は全ての新規抗がん薬に求められている。予後を予測するバイオマーカーの探索・開発は早期乳がんの周術期化学療法の選択や進行大腸がんの術後補助化学療法の適応決定（特に臨床病期 II 期や III 期）などに必要とされている。一方、現在の臨床試験の枠組みではサロゲートマーカーは中心的な役割を果たし得ないため、PET/CT などの機能画像診断以外の方法は開発が進んでおらず、関心が低い。

今日、バイオマーカーは多くの医療分野において新薬の実用化を促進するために必要な要素であり、バイオマーカーを巡る知財戦略も今後ますます重要になると予想される。

3-4　画像診断

がん診断において、画像診断は大きな役割を担っている。がんの画像診断には多種の診断機器が用いられており、CT や MRI に代表される形状を描出する形態画像と、放射性薬剤を投与してその集積程度で生体の機能を評価する代謝画像の 2 つに大別することができる。画像診断を専門とする放射線科医・核医学科医が関与する CT、MRI、PET を含む核医学画像の 3 つに分けて各研究開発領域の現状を述べる。

【CT】

MRI や核医学検査と比して、CT はきわめて短時間で情報が得られる高い時間分解能を有し、かつ高い空間分解能（最近は 1 mm 以下）を有する。X 線を受容する検出器の数はこの 10 年で 80 倍となった、320 列のコーンビーム CT は 世界に先駆けて日本から発表された。この技術進歩により、もともと優れていた時間分解能はさらに飛躍的な改善が見られた。これにより、例えば、肝臓の頂部（横隔膜下）と底部とのタイムラグがなくなり、至適なタイミングを逃さずデータ取得することが可能となった。

Dual energy/Dual source Imaging は、物質の線減弱係数が X 線エネルギーによって異なることを応用して生体組織の性状を推測し、画像情報に付与する画像診断法である。例えば、骨の主成分であるカルシウムと造影剤の主成分であるヨードは 、X 線エネルギーを変化させることで分離が可能であることを利用し、動脈硬化性変化の強い血管から石灰

化を除いた CT angiography が可能となる。また、尿管結石でも尿酸結石と非尿酸結石が鑑別できる。このように特定の組成を有した病変を正確に分離・評価ができる。

CT には被曝量というボトルネックがあるが、体の部位によって最適化された線量を用いる被曝低減技術は以前より臨床応用されている。さらなる被曝低減のため、より少ない線量で得られたデータでも画質を劣化させない画像を再構成する研究が進められている。

【MRI】

最近の動向としては、MR 装置の高磁場化と高速撮像技術及び機能画像の進歩があげられる。撮像条件の自由度が増すことが、高磁場装置を用いた MRI の最大の利点である。高磁場装置では、高精度の MR スペクトロスコピーを得ることが可能となり、腫瘍内の代謝産物計測の精度が上がるため、がん治療効果の予測や治療後の効果判定もより正確になることが予想される。

MRI の撮像時間の短縮は、画像のゆがみの低減や動きの多い撮像部位での画質向上に直結する。これまではいかに速くデータを取得するかの研究開発が主であったが、最近は、少ないデータから画質を損なうことなく、画像を作成する技術に注目が集まっている。このうち最も有望なのが圧縮センシングという手法で、圧縮された少ないデータ画像を処理・再構成をし、画像化することにより、データ取得の時間が短縮できる。

機能画像では、プロトン分子の流れに関する研究が最近盛んに行われており、CEST（Chemical exchange saturation transfer）という技術がトピックとなっている。水分子中にポリペプチド等の微小な分子が混じっていると起こる磁化移動効果の検出が CEST では可能となり、特定蛋白の分子環境を反映した MR 分子イメージングが可能となるものと期待される。

【PET などの核医学による画像診断】

核医学による画像診断領域では、この 10 年のポジトロン放出断層撮像（PET）検査の普及が著しい。特に形態画像が得られる X 線 CT と一体化した複合型 PET/CT 装置が開発され、普及が進んだ。PET/CT に続き、核医学画像を得る通常のガンマカメラに CT を一体化させた SPECT/CT 装置も開発され、臨床応用されている。

PET/CT や SPECT/CT を用いた画像診断の臨床研究は、従来の画像診断法と比較した診断精度や治療方針への影響といった臨床的有用性の検証から、治療効果判定に重点がシフトしている。抗がん剤による腫瘍細胞の変化は縮小という形態の変化の前に代謝の変化が先行するため、従来の形態による評価よりも早期に効果が予測でき、悪性リンパ腫をはじめ様々な腫瘍に対して臨床研究が行われている。さらに治療前あるいは治療後における PET 所見でその後の転帰を予測できないか、予後予測に関する研究が進行している。

新しい検査薬の開発は核医学研究の重要な柱である。低酸素状態では放射線治療の効果が弱いとされており、腫瘍組織内の低酸素状態の可視化による、より有効な治療法の開発がこの分野の新たなトピックである。

最近のトレンドとして形態の変化が起きる前の分子レベルの異常を可視化する「分子イメージング」という画像診断領域が発展しつつある。核医学の画像診断法である PET や SPECT のみならず、MRI や CT、光イメージングなど様々な画像診断装置の長所を用いて必要な情報を獲得しようとする、いわゆるマルチモダリティによる研究が、米国のスタンフォード大や NIH（National Institute of Health）などを中心に行われている。

（4）科学技術的・政策的課題

- DNA 修復機構などの様々なシグナル経路に係わる分子標的薬が放射線増感作用を持つことが知られているが、我が国ではまだ臨床で放射線治療と併用されるには至っていない。
- 放射線治療の際に、呼吸で大きく動く肺がん、肝がんなどの腫瘍位置を常に確認しながら、時間を延長することなく行える動体追尾放射線治療が求められている。
- 細胞外環境（酸素分圧、グルコース濃度、pH）やこれに対する細胞の適応応答（細胞周期や DNA 損傷修復能）などの要因が、どのように相互作用して放射線に強いがん細胞を生み出すのかの解明が課題である。
- 形態画像から機能画像への画像診断の軸足のシフトに併せて、Dual Energy/Dual Source CT や進歩した多列化 CT による perfusion imaging による新たな画像構築などのブレークスルーが望まれる。
- 撮像時間が長いことは画像劣化に直結し、全検査時間が長いことで検査件数が制限されるが、MRI の撮像時間短縮に関して、最適な方法はいまだ確立していない。
- 核医学の画像診断では一般に空間分解能が悪い。このため CT や MR など、より空間分解能の高い診断機器と複合型にすることである程度の解決が図られたが、なお一層の分解能と感度向上が望まれる。
- 核医学に関して、より選択的に腫瘍細胞の性質をとらえるプローブの開発、集積した部位からの信号を確実に拾いつつノイズは少なく高いコントラストが得られるカメラの開発が期待される。
- 我が国は、動体追跡照射、動体追尾照射、粒子線治療と革新的な放射線治療機器の創出は世界の最先端であるが、ソフト開発、治療計画装置がボトルネックとなり、十分活用できていない。
- 今後次世代シークエンサーを用いた技術は、全ての医学生物学分野における先進的解析技術の基盤になると考えられ、少しずつでも挽回するための国家的な方策を立てるべきである。
- ベンチャー企業の減少と弱体化、大手製薬企業による国内研究所を縮小あるいは廃止が増加しており、国内のアカデミズムで得られたシーズが薬剤として使用されるまでには大きな障壁がある。
- 放射線腫瘍医（Radiation Oncologist）、医学物理士、放射線治療を意識した放射線生物学者、CT 被曝の質管理のエキスパート、撮影機器の原理を熟知し、撮像条件の最適化等に対応できる人材などの大学・大学院レベルにおける高度な研究開発に携われる研究者の育成が重要である。
- 産学が一体となり新たな撮像法の開発や基礎研究を進めるための大学・病院と企業とが交流する産学共同研究の推進、国内で新規開発された機器の薬事承認を遅延させないための医療特区のような制度の活用など、政策的な戦略開発が今後益々求められていくものと思われる。
- 産学による腫瘍組織などバイオリソースの共同利用体制、法的整備の確立、倫理委員会の規定やバンキングするサンプルの管理体制が統一化された臨床データを伴う臨床サンプルバンクの設立、などを行い、欧米のように施設を超えて大規模な解析を行うべきである。

・新薬承認に関わるマンパワーの増強、臨床試験を実施機関へのCRC（Clinical Research Coordinator）やDM（Data Manager）など研究支援者の配置、研究者主導型治験のためのGMPグレードの製剤施設の整備など、応用研究・開発フェーズから産業化フェーズまでの過程改善へのサポートが必要である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

・単一細胞レベルでのゲノム解析[7]、CHIP-sequenceなどの手法を用いたエピゲノム解析が始まり、不均一性の原理が、近く具体的にデータとして明らかにされることが期待される。
・がん幹細胞の機能解析が進み、がん幹細胞を標的とした薬剤の開発、治療研究が進みつつある[8]。
・エピジェネティクス解析はもともと発生学、再生学の領域で発展したことから、ES細胞やiPS細胞を用いた組織再生研究を活発に行っている我が国にはエピジェネティクス解析に関するノウハウが蓄積されている。したがって、領域を超えた研究者の交流によって本領域で国際的にリードできる可能性がある。
・我が国は伝統的にがんの代謝解析（メタボローム解析）に強く、がんの研究者と代謝の研究者の交流によって先進的な成果が得られつつある。また、アミノ酸解析の分野で世界をリードする技術を有する企業から、各種アミノ酸血中濃度の測定による早期がん診断を行うという画期的な方法が開発されている[9]。
・がんの代謝特性を解析することで、がん特有の代謝経路が明らかになり、その所見に基づいて蛍光、PETなどのイメージングシステムに応用することが可能となる。米国ワシントン大学医学部マリンクロット放射線医学研究所などでは既に大規模な応用研究に入っている[10]。
・従来の方法と同じ時間で、リアルタイムな病巣全体の追尾放射線治療を行うことが可能なVero4DRTが京都大学及び三菱重工業株式会社、先端医療センターの産官学連携のもと開発された。2011年9月より肺がんに対する臨床応用が開始され、国内外から高く評価されている。
・陽子線治療機器は小型化、低廉化の研究開発が著しい。米国では、超電導タイプの機器が開発されている。また、線量分布の更なる改善を目指したスキャニングシステムの開発、臨床応用が一部で実施されている。重粒子線治療に関しても小型化システムの開発が放射線医学総合研究所で行われた。
・米国を中心にAdaptive放射線治療が実現可能なシステムとして開発が進んでおり、学会等で研究開発成果の報告が出始めている。次世代の四次元放射線治療のひとつの柱となることは確実な情勢である
・がん細胞内部の特定の小器官（リソソーム）が弱酸性であることを利用して腫瘍のみを光らせる蛍光プローブの開発が報告され、分子標的薬（EGFR阻害剤）、血管新生阻害剤、HIF 1阻害剤など）と放射線治療の併用に関するトランスレーショナル研究、一部は臨床研究が国内外で実施されている。
・創薬分野においては、shRNAライブラリー（通常レンチウイルスを用いている）による合成致死遺伝子のスクリーニングによる探索研究が行われている。
・次世代シークエンサーによるがん組織の全ゲノムまたは全エクソームシークエンスが行

われている。

- CT の被曝低減では、逐次近似法に属した反復画像再構成法が脚光を浴びている。この方法は比較的ノイズに強く、低線量撮像でもノイズ成分を大幅に除去し、一定の画質を維持することが可能である。
- MRI 検査における大きな問題点である撮像時間を短縮する方法として、圧縮センシングが注目されており、基礎研究のみならず臨床例での報告も出始めている。
- 機能画像で注目されている手法は、CEST（Chemical exchange saturation transfer）という技術である。本手法は特定蛋白の分子環境を反映した分子イメージングに応用できるとともに、pH や温度の分布を画像化する方法としても有望である。pH マッピング像は小さながんの検出に、温度マッピング像は炎症とがんの鑑別に有用な画像となり得る。また特定蛋白の計測や pH マッピング像は、がん治療効果の予測及び治療後の効果判定をより正確にできる手法としても期待される。
- 数年前にドイツおよび米国で一体型の MRI と PET 装置が開発され、我が国でも 2012 年 2 月に薬事承認を受けた。しかしながら、非常に高価な機器である一方で、現時点では臨床的有用性のエビデンスは確立されておらず、どの程度普及するか未知である。

（6）キーワード

治療抵抗性、再発、転移、がんの不均一性、ゲノム変異、ゲノム不安定性、エピジェネティクス変化、上皮間葉転換（EMT）、がん幹細胞、ストレス抵抗性、がん細胞代謝、メタボローム、がんの微小環境、血管新生、四次元放射線治療、動体追尾照射、粒子線治療、スポットスキャニング、放射線治療計画、分子標的薬、環境標的治療、バイオマーカー、全ゲノム（またはエクソン）解析、non-commercial IND（investigational new drug）、画像診断、CT、MRI、造影剤、PET、FDG、SPECT、光イメージング、分子イメージング

（佐谷秀行、平岡真寛、富樫かおり、石岡千加史）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	・がんの生物学的な基礎研究レベルは国際的に肩を並べるレベルに上昇してきている。非小細胞性肺がんの原因となる融合遺伝子の発見は我が国独自のデータであり[11]、この発見に基づいて実際の治療が実施されていることも特筆すべきである。 ・放射線発がんや低線量放射線の生体影響に関する研究が中心であり、放射線腫瘍生物学の研究体制が十分に整っていない。 ・高精度放射線治療や粒子線治療における基礎研究も高いレベルにある。 ・研究費や国内の共同研究体制、バイオリソースの活用体制が欧米に比して整っていないために急速な展開が期待しにくい状況にあり、競争力の点で欧米に及ばない。 ・網羅的分子解析手法（全ゲノムシークエンスによるゲノム解析、マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析など）の技術開発は米国に遅れを取った。 ・CT は高い評価が可能であるが特に MRI では装置自体や画像再構成・処理法の研究開発とも遅れが著しい。
	応用研究・開発	○	→	・がん細胞の生体イメージング[12]、がん幹細胞を標的とした創薬[5,6,7]など、前臨床試験まで行われた研究は増加している。 ・合成化学や合成薬学分野では優れた技術力があり、標的分子の探索研究と有機的に結合すればアカデミア発のシーズ化合物の開発が進む可能性がある。 ・マルチリーフコリメータや治療計画装置を欧米に先駆けて実用化し高いレベルにあるも、産業化につまずいたため強度変調放射線治療－ 4 次元放射線治療の流れでは欧米に遅れをとっている。一方、粒子線治療においては、高いレベルを維持している。 ・日本では多遺伝子検査等のバイオマーカーが保険診療上で承認された例が無く、その開発が市場として魅力的な状況にない。 ・治療効果予測のためのバイオマーカーは創薬とカップリングしてすべきであるが、その創薬の探索や開発研究が欧米と比して遅れている。 ・KRAS 医薬関連特許は米国に次いで多い。 ・既存の CT・MRI 装置を活用した臨床研究は欧米に比肩できる。
	産業化	○	→	・大手製薬企業ではがん領域を重点疾患領域として新薬開発を試みているが、承認数・開発品目数は立ち遅れている。 ・高分子ミセルのナノカプセルを用いてがんの深部に薬剤を到達させる drug delivery system（DDS）の開発は進んでいるが、産業化につながる成果はこれからである[13]。 ・近年、画像誘導放射線治療専用機で世界で唯一のリアルタイムモニタリング下での動体追尾照射が可能である Vero4DRT の開発に成功した。 ・粒子線装置では複数のメーカーが商用機を開発・販売しており、欧米への納入実績も良好である。 ・新規に開発されたバイオマーカー検査の成功例は見当たらない。 ・最近、CCR4 のコンパニオン診断薬が同時承認された。 ・国際共同治験において韓国と共に罹患率が高い胃がんで主導権を握りつつある。 ・臨床研究に関しては、欧米に遅れをとっているほか、企業治験に関してはアジアのなかで中国や韓国に開発拠点が移行しつつある。 ・基礎研究で積み上げた技術的インフラを活用すれば、分子マーカー開発を加味したトランスレーショナルリサーチの発展が期待できるが、その条件として人材養成と臨床検体の国家的共通インフラ整備が必要である。 ・東芝 CT 以外は製品・メーカー共に国外メーカーに後れをとり大学病院に採用される先進的な製品に欠けている。

米国	基礎研究	◎	↗	・サイトカインと、がんの悪性化の関係が多くの研究者によって報告されており、免疫学の研究者と腫瘍細胞生物学者の共同研究が目立つ。 ・血管新生領域の研究でも米国は他をリードおり、様々な機序をもつ血管新生阻害薬開発のための基礎研究が展開している。 ・放射線腫瘍生物学研究の重要性が再認識されており、製薬企業が開発を進める抗がん剤と放射線との併用効果を検証する基礎的な放射線腫瘍生物学研究が盛んである。 ・5000 名以上の医学物理士を背景に、高い基礎研究レベルを維持し、さらに向上を図りつつある。 ・バイオマーカー探索をリードしている背景には、大規模臨床試験に付随した臨床検体の利用の事前計画、組織的なバイオリソースの利用、創薬とリンクした網羅的分子解析手法の基盤技術の先進国であり、バイオマーカーの探索の機会が多いことがあげられる。 ・shRNA ライブラリーによる合成致死遺伝子のスクリーングにより、新しい治療標的の探索研究で成果を上げている。 ・腫瘍組織の網羅的分子解析とそのデータの公開やデータベース間の有機的結合など、新しい標的分子の探索や分子マーカーの開発などの点において欧州に比して優位な状況にある。 ・医工学部の併設により医用画像システムに対する教育研究環境が充実し大学等での研究が非常に盛んであり、中国等世界規模の人材の求心力を有することが基盤となっている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ベンチャー企業が新薬・新技術創出の担い手としてきわめて有効に機能している。 ・がん幹細胞を標的とした創薬研究も進んでいる。主として Notch[14] や Hedgehog[15] シグナルを抑制する薬剤にその活性があるとするアプローチである。 ・代謝特性に基づく PET プローブの開発が進んでいる。今後薬剤の効果を判定するための手段として発展する可能性が高い。 ・高いレベルの高精度放射線治療専用機や画期的な回転 IMRT 技術などを実用化している。 ・KRAS 医薬関連特許の 50%以上を占めている。 ・最近では大手製薬メーカーの研究開発のパイプラインはその多くをバイオテック企業の成果に依存している。 ・RNAi 等の新しいタイプの薬剤の基礎研究とそのデリバリー技術などの応用研究が臨床評価・応用される制度上の基盤が整備されつつある。 ・研究から製造・販売まで業務を委託できる環境が整備されている点や、2000 年以降の欧州企業の米国における研究拠点開設・拡大も、技術開発水準の向上の一因と考えられる。
	産業化	◎	↗	・新薬の臨床開発では世界最先端を行っている。様々な臨床試験プログラムが活発に行われており、基礎研究の成果を速やかに臨床に応用することを可能にしている。また、国外を巻き込んだ大規模臨床治験も活発に行われている。 ・血管新生、エピジェネティクスなどを標的とした薬剤の開発が進んでいる。臨床試験の結果を基礎研究にフィードバックするシステムが確立している。 ・通常の X 線治療装置のマーケットは、ヨーロッパメーカーと市場を二分している。 ・成功例として、早期乳がんと進行大腸がんの予後予測法としての Oncotype Dx（GHI 社、乳がん用と大腸がん用）がある。 ・企業の開発担当者の多くは MD であり、分子標的剤に対して最適にデザインされた臨床試験を速やかに実施することができるほか、バイオマーカーを含めた先端技術を用いた医薬品開発に対する規制当局（FDA）の積極的な関与がある。 ・CT・MRI とも以前よりは欧州企業に押されている。画像診断機器に関しては、国内でのシーズを必ずしも十分には産業化できていないようである。

欧州	基礎研究	◎	↗	・欧州各国の基礎研究レベルの質は米国と肩を並べている。 ・発生生物学を基盤としたがん幹細胞に関する研究、炎症と発がんの関連研究、がんのゲノム研究などでは世界をリードする成果が上がっている。 ・国単位ではなく欧州全体の競争力強化に向けた EU 政策があり、EU 内の共同研究が活発に行われている。 ・グローバルな製薬企業を中心として、新規の抗がん剤と放射線との併用効果を検証する基礎的な放射線腫瘍生物学研究が盛んである。 ・優秀な若手研究者の米国流出は依然として見られるほか、基礎研究をリードするバイオテック企業は米国に比べると数少ない。
	応用研究・開発	◎	→	・ノルウェーやベルギーでは免疫細胞や間葉系幹細胞を用いた治療研究が進んでおり、臨床での実績を上げつつある。 ・ドイツでは循環腫瘍細胞（circulating tumor cells：CTC）や骨髄中腫瘍細胞（disseminating tumor cells：DTC）を薬剤の効果をみるための endpoint とする研究が進んでいる [16]。また細胞を生きたままで回収し、細胞中の遺伝子発現やシグナルを検出するシステムの研究が進んでいる ・放射線治療関連の応用研究・開発は米国についで盛んである。また、米国メーカーの研究・開発拠点を擁している。 ・KRAS 医薬関連特許は日本と同程度である。 ・特許件数は米国に次いで 2 番目に多く、高いレベルのアカデミア発あるいはバイオベンチャー発先端技術が技術開発ステージへ発展しており、米国との差は縮小傾向にある。 ・米国などの先進国に加えて中国及び韓国との共同出願の割合が増加しており、国際的な研究開発ネットワークの構築により技術開発レベルの向上を狙ってきている。 ・EU 圏内にてヒトを対象とした臨床試験が日本や米国よりも行いやすい環境にある。
	産業化	◎	↗	・大手製薬企業の合併によるメガファーマの誕生により、欧州の製薬企業の創薬に関する技術レベルは向上し、新薬の臨床開発では米国と並ぶ成果を挙げている。 ・新薬の臨床開発では VEGF（VEGFR）などの受容体チロシンキナーゼの低分子阻害剤である foretinib（GlaxoSmithKline、英国）などが、米国と並ぶ成果を挙げつつある。 ・脳腫瘍では血液脳関門に対処して、アドリアマイシン封入・グルタチオン -PEG 重合体修飾リポソームなどの実用化が進められている（to-BBB Technologies、オランダ）。 ・miRNA 抑制性化学修飾オリゴヌクレオチドに関する研究は、欧州のベンチャー企業により既に臨床の段階に進んでいる。 ・脳専用の定位放射線治療装置であるガンマナイフは世界的に多数の販売実績がある。 ・放射線治療装置メーカーの一翼を担っていたシーメンスが同事業から事実上撤退した。 ・成功例として、早期乳がんと進行大腸がんの予後予測法として、EU からは Mammaprint（オランダの Agendia 社、乳がん用と大腸がん用）がある。 ・欧州大手製薬メーカーは、総売り上げの 15%以上を R&D に投資していることが多く、世界市場における存在感が高まっている。 ・近年は MRI では新たなシステムや全身の撮像技術等を続々と開発・導入しており、その高い技術力で世界のマーケットに広がってきている。

中国	基礎研究	△	↗	・科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が帰国している。急速な経済成長が追い風となり、海外への「頭脳流出」から「頭脳奪還」へと様相が変化してきている。 ・基礎研究原著論文の数は過去 5 年間で急増し、数においてはアジアでは日本を超えた。 ・ゲノム解析やマイクロアレイなど網羅的解析に国家レベルで投資が行われており、基礎研究の形体としては米国型の大規模サイエンスを目指している。 ・世界を代表するゲノム研究機関 BGI において先進的技術と多くの研究費を用いた大規模なバイオマーカーの探索研究がスタートしている。
	応用研究・開発	△	↗	・既存の技術や欧米で開発された技術をスケールアップすることに終始している。ただ確実に基盤整備を進めており、欧米のノウハウも取得していることから、今後多くの応用研究が独自に展開する可能性は高い。 ・KRAS 医薬関連特許は日本と同程度である。 ・技術開発水準を図る指標として特許件数をみると、中国の特許出願件数は急速に増加しているが日本企業を含めた大手製薬メーカーにくらべるとまだ隔たりは大きい。 ・バイオ医薬品など先端技術の研究に対して研究資金や特許申請などの面でさまざまな優遇政策をとってきた成果が出始めている。 ・臨床分野の研究では国際学会の参加者、誌上発表は著増している。
	産業化	△	→	・多くのグローバルな製薬及びバイオ企業のアジア拠点が上海に結集しつつある。 ・各種放射線治療装置を多数国産化しており一つの産業を形成しつつある。ただし、特許の問題等のため、海外への販売は今のところそれほど多いものではない。 ・分子標的薬の国際共同治験に積極的に参加しており、その件数は日本を超える勢いで、アジアでトップの韓国をも脅かす存在になりつつある。 ・臨床研究環境は整備されてきている。 ・国主導の集中した産業育成が可能な強みがあるが、政情不安があり優秀な人材が根付いて中国発の新規医療技術が産業化されるかどうかは未知数である。
韓国	基礎研究	△	→	・がん領域の基礎研究水準は依然として世界から遅れをとっているが、研究水準の向上に向けてクラスターなどの研究の場の整備を進めている。 ・がんの細胞生物学的研究の質においては KAIST を中心に欧米やわが国に肉薄している。 ・がん幹細胞や転移や微小環境領域においては欧米や我が国のレベルまでには達していない。 ・血管新生の領域のおいては、KAIST のグループが国際的に極めて高く評価される研究を持続的に展開しており、産業界にも大きな影響を与えつつある。
	応用研究・開発	△	→	・がんに関しては、抗体のエンジニアリングがソウル大学を中心に発展しつつあり、生体イメージングや治療への応用が期待されている。 ・KRAS 医薬関連特許は日本と同程度である。 ・医薬品の価格に対して医療経済的な指標が加えられたこともあり医薬品市場としての魅力が低下してきている。 ・外資系企業の関与は相対的に少なく、先端技術の取り込みが遅れてきているものと考えられる。バイオベンチャーについても大きな変化はみられていない。 ・国策として、医薬品研究開発に関する企業誘致を積極的に進めているが、外資系製薬メーカーの撤退が相次いでいる。自国企業としては、現在のところは研究開発型よりもバイオシミラー型企業が多い。

	産業化	△	→	・米国 FDA で認可された薬剤がすぐに使用できるというメリットを生かして、新しい分子標的薬剤の治験が盛んに実施されている。それに伴い、治験の設備が急速に整ってきている。 ・国際共同の臨床試験への積極的参加が目立つ。この機会を通して、研究基盤の増強、研究水準の向上が図られていて日本にとって驚異である。 ・新薬開発の中心は既に販売されている医薬品の塩違いなど改良医薬が中心であり、またバイオ医薬品についてみると、新薬ではなく既存の分子標的薬のバイオシミラーまたはバイオシミラーの研究・開発に注力するなど産業化を優先した動きがみられ、生産力への期待は大きい。 ・現状の技術力は低いが、家電の例を考えると、国策としての産業育成が必要となれば技術者の引き抜きなどによりサムソンなどががんの画像診断機器開発に参入する可能性は十分考えられる。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）須田年生（編集）「がん幹細胞−ステムネス、ニッチ、標的治療への理解」実験医学 増刊 29（20）, 2011.
2）赤司浩一（監修）「癌幹細胞の治療抵抗性とその打破」細胞工学 31（1）, 2012
3）末松誠（監修）「癌の代謝」細胞工学 30(1), 2011.
4）Naka K, et al. Nature 463(7281):676-680, 2010.
5）Kikushige Y, et al. Cell Stem Cell 7(6):708-717, 2010.
6）Ishimoto T, et al. Cancer Cell 19:387-400, 2011.
7）Navin N, et al. Nature 472(7341):90-94, 2011.
8）文部科学省科学研究費補助金　新学術領域研究　「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」 http://www.cancer-stem-cell.com/
9）味の素株式会社 NEWS RELEASE「アミノ酸技術を活用したがんのリスクスクリーニング」 http://www.ajinomoto.co.jp/press/2012_04_16.html
10）Sivapackiam J, et al. Methods Mol Biol. 596:141-81, 2010.
11）科学技術振興機構（JST）、がん研究会、自治医科大学　プレスリリース http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120213/index.html
12）浦野泰照（編集）「疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー」実験医学増刊　30(7)、2012
13）Nature Japan 特集記事「ナノカプセルで、必要部位にのみ薬剤を送り込む！」 http://www.natureasia.com/ja-jp/jobs/tokushu/detail/225
14）Pannuti A, et al. Clin Cancer Res 16(12):3141-3152, 2010
15）Merchant AA, Matsui W. Clin Cancer Res 16(12):3130-3140, 2010
16）Schilling D, et al. Nat Rev Urol 9:448-463, 2012

3. 2. 1. 2　循環器・代謝疾患

（1）研究開発領域名

循環器・代謝疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医療応用を目指した循環器・代謝疾患メカニズムの解析及び、診断機器・治療技術の高度化に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　疾患メカニズムの解明と応用

ライフスタイルの欧米化や高齢化に伴って、代謝・循環器疾患を中心とする生活習慣病が国内外を問わず急速に増加している。WHO は、世界の疾病割合の 43% が生活習慣病に代表される non-communicable disease（NCD）であり、2020 年にはその割合は 60% に増加するとともに全死亡原因の 73% を占め、世界中で医療・社会にとっての最大の負担になると予測されている。

生活習慣病では各臓器の機能障害が個別に進行するわけではなく、臓器間、細胞間、細胞内の各階層におけるメカニズムが相互に関連しながら機能障害が進行し、最終的に心不全や腎不全などの臓器機能不全をもたらすと考えられる。このため、最近では疾患横断的な病因・病態研究に注目が集まっている。例えば、「慢性炎症」や「臓器間ネットワーク」などは多くの生活習慣病に共通の分子基盤であり、国内外を問わず、精力的に研究が行われている。生活習慣病は、臨床的には複数の病態ステージ（病期）が設定され、疫学研究の成果を踏まえて各ステージにおける治療戦略の確立が試みられているものの、基盤となる病態の分子機構が十分に解明されていないため、各ステージ特有のアンメットニーズが存在している。

生活習慣病とその合併症である臓器障害は巨大なマーケットであるため、欧米では戦略的に研究費を重点配分している。この戦略は創薬や医療機器開発だけでなく、次世代シークエンサーなど基盤解析技術においても急速な進歩をもたらし、腸内細菌叢などの従来にない新たな治療標的が明らかになりつつある[1),2)]。他に進行中の具体例として、ヨーロッパでは糖尿病に対する慢性炎症を標的とした IL-1（interleukin-1）受容体拮抗薬（Anakinra）の臨床試験が、米国では糖尿病および冠動脈硬化症に対する NF-κB 活性化抑制薬（Salsalate）の臨床試験がアカデミア発で検討されている。動脈硬化性疾患に関しては、スタチン製剤投与後に 50 ～ 60% 残存する心血管イベントのリスクを軽減するための研究開発が行われている。慢性腎臓病は、慢性腎不全のみならず、心血管イベントの独立した危険因子として注目されており、慢性腎臓病に直接作用する創薬研究がメガファーマを中心に進行している。

研究のアプローチとして、下等生物の研究成果をほ乳類の疾患生物学研究に発展させ、創薬研究に繋げる戦略と、逆にヒト希少疾患などから原因遺伝子を同定し、創薬標的として臨床応用に繋げる戦略があるが、ともに成果をあげている。例えば、老化研究では、線虫や酵母などを用いた寿命研究から新たな制御分子を同定し、遺伝子操作マウスを用いた疾患生物学研究や創薬研究を展開し、臨床研究に発展させている。また、早老症など希少

な遺伝性疾患の研究成果が、老化のメカニズムとしてより一般化され、創薬標的として臨床研究に至っている。しかし、一流学術誌に発表される創薬標的のうち製薬企業で再現性が確認されるのは約 20% に過ぎないという報告もある[3)]。この理由の一つとして、臨床病態を反映する動物モデルの不備や不統一があげられるが、近年、欧米を中心に疾患モデル動物の再検討やバイオリソース化、国際共同研究の取り組みが進んでいる[4),5)]。

多くの生活習慣病は、「遺伝素因」と「環境因子」を背景に発症する。近年の基盤解析技術の進歩は GWAS に代表される「遺伝素因」に関する多くの知見をもたらした。これに対して、ライフスタイルの欧米化や高齢化など「環境因子」の役割は極めて大きいと考えられるが、慢性的な外的ストレスや加齢が生体の恒常性に及ぼす影響とその分子機構に関しては未だ不明の部分が多い。例えば、慢性的な過栄養に対する膵 β 細胞の量的・質的な変化は 2 型糖尿病の重要な発症要因であるが、その分子機構は十分に解明されていない。また、慢性的な過栄養がもたらす肝臓や骨格筋など非脂肪組織への脂肪蓄積（異所性脂肪蓄積）の制御機構も不明である。

糖尿病の合併症である腎症や心血管病も臨床的に大きな問題である。とくに臓器障害が進行すると入院を繰り返し、人工透析、慢性心不全治療、不整脈治療などが必要となり、薬剤だけでなく様々な医療機器が必要となる。また、こうした合併症の分子細胞機構は不明な点が多く残されている。

高齢者の心不全では、拡張機能障害が背景に存在するため、若年者と同様の薬物療法が奏効しないことが知られており、これに対してメタボローム解析や分子イメージング、質量顕微鏡などの新しい取り組みが開始されている。さらに、環境因子への応答を記憶する遺伝素因として、生活習慣病におけるエピジェネティクス研究が注目されている。生活習慣病の胎児期起源説のみならず、栄養素や代謝産物によるエピゲノムの修飾は生活習慣病の新たな分子基盤として今後の展開が期待される。

3-2　診断方法の現状

循環器疾患の診断方法としては、電気生理学的検査や心臓核医学検査、超音波検査、X 線コンピュータ断層撮影法（X 線 CT）、高速磁気共鳴イメージング（MRI）、冠動脈磁気共鳴アンジオグラフィ（MRA）、観血的検査、血液検査（バイオマーカー）などがあげられるが、より正確な診断を可能にする診断手法の開発が世界中で行われている。以下、それぞれの診断方法について記載する。

【電気生理学的検査】

狭心症の診断、心筋梗塞後の心筋虚血の診断、治療効果の判定などに運動負荷心電図が利用されている。狭心症診断の感度は 68%、特異度は 77% である。ホルター心電図は安定狭心症を含めて、日常生活中の心筋虚血や不整脈の診断に利用されている。侵襲的ではあるが、カテーテルを用いて手足の血管から電極を心臓まで進めて心臓の中で心電図を記録し、より詳細に不整脈の診断を行う心臓電気生理検査（EPS）も用いられている。また、皮下に植え込む小型心電計は長期にわたってモニターすることができ、低い頻度で発症する不整脈の診断に威力を発揮している。

【心臓核医学検査】

心筋のイメージングを行うために用いられる手法であり、造影剤を使用せずに放射性同位体を用い、放出される放射線を単一光子放射断層撮影（SPECT）もしくはポジトロン

断層法（PET）により検出し、画像を得る検査法である。放射性同位体による被曝線量は、標識製剤の改良により大幅な軽減が図られている。一方、他の画像診断と比較をすると形態学的情報を得ることにおいて弱点がある。

【超音波検査】

超音波を用いた検査法であり、心エコー図法がある。安静心エコー図法は、非侵襲であり、簡便で、迅速であることなどから慢性虚血性心疾患の診断、病態評価に広く用いられている。負荷心エコー図法では運動負荷と薬剤負荷が用いられている。冠動脈狭窄の存在、重症度などの評価に用いられ、虚血診断の感度は 80%、特異度は 90% である。

【X 線 CT および MRI、MRA】

X 線 CT は検出器の多列化が進んでいる。1998 年に 4 列、2002 年には 16 列、2004 年には 64 列の多列検出器型 CT（multi detector-row CT, MDCT）が開発された。現在では最大 320 列の MDCT により、ごく短時間に心臓全体の画像を撮影することが可能となっている。CT は、冠動脈狭窄の診断精度が高い一方で、放射線被曝や腎臓疾患を併発している患者に対する造影剤使用のリスクが今後の検討課題である。また、空間分解能がステント内再狭窄や石灰化した冠動脈の診断には十分ではない点も、今後の開発が期待される。

心臓 MRI では、冠動脈多枝病変において心臓核医学検査である負荷心筋 SPECT よりも高い診断能が示されている。問題点としては、他の部位の MRI 検査と比較して検査時間が長いこと、十分な画質や診断能を得るには検査方法や撮影方法に関する知識や技術を要することがあげられる。心疾患患者では冠動脈ステントが留置されていることが多いが、冠動脈薬物溶出ステントに関しては留置術直後から 1.5 テスラや 3 テスラの MRI 検査を実施しても安全性に問題はなく、それ以外の冠動脈ステントに関しても問題があった事例は報告されていない。ペースメーカーや ICD が埋め込まれている患者には原則禁忌である。

冠動脈 MRA は 16 列 MDCT とほぼ同等の検出率を示すが撮影時間が 10 分以上と長く、64 列 MDCT と比較すると診断感度がやや劣るとされている。空間分解能や時間分解能が未だ十分ではないと思われているが、3 テスラの MRA では 64 列 MDCT に匹敵すると考えられている。さらに、この冠動脈 MRA は放射線被曝を伴わない、造影剤の投与が不要、冠動脈高度石灰化の影響を受けないなど、冠動脈 CT にはない特長を有している。ただし、ステント留置部位は金属アーチファクトのため画像として描出できないので、ステント内再狭窄については評価できない。我が国においては東芝が開発を行っている。

【観血的検査】

観血的検査の一つであるカテーテルによる冠動脈造影検査は、病変部位の特定、病変部位の重症度を最終的に確定診断できる優れた検査法である。デメリットとしては、高侵襲であること、造影剤の使用により腎臓疾患を合併の場合には高リスクとなること、用いる放射線量が高く、難治性放射線皮膚炎等の被曝の問題があることなどがあげられる。さらには、診断とはいえ、冠動脈に病変が認められない患者にとっては不必要な検査であるため、冠動脈造影を行うかどうかの判定が可能となる診断手法、具体的には画像診断や血液診断（バイオマーカーによる診断）の開発が待たれている。

他には血管内超音波法（intravascular ultrasound, IVUS）という検査法がある。これは直径約 1 mm のカテーテルに装着した超音波探触子（20 ～ 45 MHz）を血管内腔に直接挿入し、血管の短軸方向の断層像を得る検査法である。プラークや血管、内腔の断面

積が測定できるほか、その三次元的情報としてそれぞれの体積が測定でき、プラークの広がりが描出できる。さらにはプラーク内の石灰化、脂質、線維、壊死領域などがわかるようになり、それらを表示するカラー IVUS も市販されるようになった。白黒 IVUS であっても、MDCT が苦手な石灰化病変の描出に優れている。検査に伴う合併症としては冠動脈攣縮、冠動脈内膜の損傷・解離や血栓の形成、急性心筋梗塞などがある。ごく最近、IVUS よりも解像度が 10 倍高い、光干渉断層法（optical coherence tomography, OCT）という近赤外線を利用した画像診断法が臨床応用され始めてきている。さらに最新の OCT を用いると一つ一つの血管内皮細胞を識別することができる。

さらには、冠血管内視鏡という検査法もあり、冠動脈硬化の主体である血栓やプラークの診断に有用な検査法である。先述の冠動脈造影法は冠動脈内に充満された造影剤のいわば「影絵」を評価しているため、冠動脈狭窄の程度は明らかとなるが、より詳細で直接的な病変形態や性状の評価は困難である。その冠動脈内腔の詳細な構造および性状が、この検査法により直視的にリアルタイムに得られるようになった。

【血液検査（バイオマーカー）】

生体はその状態に応じてさまざまな液性因子を放出するため、採血により、それら、いわゆるバイオマーカーを測定することで診断を行うという手法が広く用いられている。このようなバイオマーカーは造影剤や放射線被曝の問題は生じず、その利便性と合併症の存在し得ない点において画期的なツールといえる。循環器領域においては心不全の重篤度を判定する B 型ナトリウム利尿ホルモン（BNP）や、急性冠症候群のマーカーであるトロポニン T や心臓由来脂肪酸結合蛋白（H-FABP）、メタボリックシンドローム等の生活習慣病の診断に用いられる中性脂肪や HDL コレステロールなどが代表的なものである。

さらに近年は遺伝子診断により、遺伝子変異を検出することで診断するという試みも行われている。たとえば、結合組織に異常が生じ、大動脈解離などを引き起こすマルファン症候群におけるフィブリリン遺伝子変異の診断、スフィンゴ糖脂質の異常蓄積により腎臓や心臓などに障害をひきおこすファブリー病におけるα-ガラクトシダーゼ A 遺伝子変異の診断などが行われている。質量分析計の著しい進歩に伴い、特にタンパク質やペプチドの質量分析が容易に可能となってきたことにより爆発的に世界中で広く行われるようになった。しかし、国内外において臨床応用された新しいバイオマーカーは非常に少ない。その中で、2009 年秋にアメリカ合衆国食品医薬品局（FDA）がプロテオーム技術を活用して開発された卵巣癌の新しいバイオマーカーを承認したのは一筋の光明である。世界各国とも、この現状の打破が大きな問題になっている。分析技術の開発、臨床検体すなわち血液や尿、組織等の収集、国際協力という 3 点がこの問題解決のために重要であろう。特に国際協力に関しては、質量分析技術など最新技術を取り入れ、ヒトのプロテオームを研究することを目的とした国際的な学会である国際ヒト・プロテオーム機構（HUPO）[6] において、疾患毎にそれに関連しているプロテオーム研究を進めるというプロジェクトが進行しつつあり、循環器疾患もそのうちのひとつに取り上げられている。我が国の質量分析技術は優れているものの、臨床への応用研究が欧米諸国に遅れをとっているのが現状である。その一方、中国は、近年、潤沢な研究予算と欧米諸国において研究成果をあげた後に帰国する研究者が増えつつあり、この分野での成長がみられる。

このように、現在、我が国は世界的なリーダーの位置に立っているとは言い難い。バイオマーカーの開発は国家的プロジェクトとしてアカデミア、産業界、さらには政府が一体

となり進めていく必要があると考える。

3-3　治療方法の現状

循環器疾患の治療技術においては、以前は外科的なバイパス手術や内膜切除術、血管置換、弁置換術などしかなかったが、カテーテルを用いて低侵襲で、血管形成、弁置換、ステントグラフト挿入しようとする技術が急速に発達している。重症心不全に対する補助人工心臓も小型化に成功し、体内に完全に植え込むことも可能になっている。以下にそれぞれの治療法の現状と開発状況を述べる。

【冠動脈硬化症に対するカテーテル治療ならびにステント開発】

1977 年スイスにおいて Gruentzig が、ヒトの冠動脈狭窄病変を、カテーテルの先端に装着したバルーンを用いて拡張することに成功した。その後、この方法は世界中に爆発的に普及した。当初バルーンだけでの拡張では、急性閉塞や、一旦拡げた血管が再び狭くなる再狭窄率が高かったが、金属製の網目構造であるステントの導入によって克服された。また、異物を血管内に留置することによる急性血栓性閉塞が問題になったが、抗血小板薬を服用することで克服された。遠隔期において、ステント内再狭窄が 2-3 割に生じ血管形成術のアキレス腱と言われたが、抗がん剤や免疫抑制剤をステントに徐放性に塗布した「薬物溶出性ステント」の導入によって、大幅に減少しつつある。

薬物溶出ステント開発は米国企業が主体であったが、日本ではテルモ社が製品化に成功し NOBORI という商品名で欧州、アジアで販売している。薬物溶出ステントの導入によって、責任病変を再度治療する頻度は劇的に減少したが、薬物を徐放化するために使用されるポリマーに対するアレルギー反応、再内皮化遅延伴う遅発性血栓症、ステント周辺での造影剤の染み出し（PSS=Peri Stent Staining）、薬物が溶出したあとの内膜増殖など問題が依然山積している。このような状況下、耐久性ポリマー薬剤溶出ステント、ポリマーフリー薬剤溶出ステント、生体吸収性ポリマー薬剤溶出ステント、完全生体吸収性ステント、分岐ステンティングなどの開発が進んでいる [7)]。米国カテーテル企業が研究、商品開発において先行しているのが現状である。

【頸動脈狭窄に対するカテーテル治療】

頸動脈は動脈硬化性病変の好発部位であり、脳梗塞発症の原因となる。頸動脈狭窄症に対する外科的治療は、動脈硬化性プラークを摘出することで内腔を広げて血流を改善することを目的とした頸動脈内膜剥離術が行われてきた。1990 年代以降、この頸動脈狭窄症に対して、冠動脈と同じ要領で、血管の中で風船（バルーン）付きのカテーテルを用いて狭窄部位を拡張し、そこにステントを留置する治療が行われるようになった。当初は、ステント治療に伴う急性期合併症が多かったが、ステントの性状の改良、血栓やプラークの内容物が脳内に飛散するのを防ぐフィルターデバイスの開発などから合併症は減少し、内膜摘出術と同等の治療成績となった。現在、頸動脈に用いるステントは、ニッケルとチタンの合金でできた形状記憶合金で、決められたサイズに拡張する能力を持っている。再狭窄率は低く 5% 以下とされている。欧米では、薬剤溶出ステントで再狭窄を予防する効果を持たせる試みも行われている [8)]。

また、脳梗塞の急性期治療としてカテーテルを用いた治療法が開発され普及しようとしている。現在は、脳梗塞の急性期 3 時間以内に t-PA を全身に静注する血栓溶解療法が行われている。しかし、t-PA 静注療法が無効であったり、適応がない症例も多く、そのよ

うな症例に対してカテーテルを用いて早期に開通を図り脳障害を最小限に抑えようとする血管内治療法が欧米で開発され、良好な成績が得られてきている。

【大動脈瘤に対するステントグラフト治療】

大動脈瘤は、破裂すれば急死する原因にもなる。従来、人工血管に置換する外科的治療が施行されてきたが、人工心肺下で行われ、手術の危険性は高い。動脈瘤に対しては、血管内からステントグラフトを留置して、低侵襲で治療する治療法が急速に普及している。日本では 2006 年 7 月に腹部大動脈用のステントグラフトが厚生労働省より承認、次いで 2008 年 2 月に胸部大動脈用のステントグラフトが薬事承認を得た。現在、日本では 3 種類の腹部用デバイスと 2 種類の胸部用デバイスが市販されているが何れも米国製である。従来は留置が困難と思われた病変にも安定した留置ができるようなステントグラフトが開発されている [9)]。この分野においても、米国企業が先行している。

【弁膜症に対する経皮的治療】

血管の動脈硬化と同じように、大動脈弁も加齢とともに進行性に硬化して、場合によっては、心不全や心臓突然死の原因となりうる。従来、治療手段は、開胸して心停止、人工心肺装着下の大動脈弁置換術しかなかった。患者の多くは高齢者で、心機能低下や合併症のため、外科的大動脈弁置換術が施行できない場合が多い。そういった状況下に、フランスの、Alain Cribier が、2002 年カテーテルを用いた大動脈弁植込み術（Transcatheter Aortic Valve Implantation ; TAVI）を発表して世界中で大きな注目を集めるようになった。その後、デバイス、弁の開発が急速に進行した。産業化の面では、米国企業が先行しており、Edwards Lifesciences 社の SAPIEN™ と、Medtronic 社の CoreValve® が流通している。欧州で治療法の普及が先行しており、日本からも技術の習得のために多くの循環器内科、外科医が留学している。現在のデバイスでは、手術死亡率が１０％近くもあり、まだまだ安全性を高めるために、改良が加えられていく必要があり、欧米の企業間で競争が激しくなってきている [10)]。

【補助人工心臓】

薬物抵抗性の重症心不全に対しては、心臓移植が決定的な治療法であるが、ドナーが絶対的に不足しているのが現状である。1957 年、阿久津、コルフ両博士が全置換型人工心臓の動物実験で、世界で初めて人工心臓によって全身の血液循環を維持するのに成功した。1962 年には、初めてローラーポンプと呼ばれるポンプを用いた左心室の補助が患者で行われ、翌 63 年、補助人工心臓による左心室補助の臨床応用が行われた。また、1969 年、全置換型人工心臓が、心臓移植を必要とする患者の全身循環を移植実施までの間、維持する「ブリッジ」（つなぎ）として初めて臨床応用された。1980 年代には、各種の人工心臓の臨床応用が行われ、1990 年代になると植え込み型補助人工心臓が用いられるようになり、さらに無拍動流ポンプの臨床応用も行われるようになった。2006 年からは、東洋紡製国循型補助人工心臓を心臓移植への「ブリッジ」（つなぎ）に使うことが健康保険で認められるようになった。体内設置型は米国製品が臨床で用いられたが、日本の小柄な体型では移植が困難な例が多かった。国産の埋め込み型補助人工心臓の 2 機種「エバハート」（サンメディカル技術研究所）、「デュラハート」（テルモ）が開発され、2011 年 4 月 1 日、正式に保険償還された。エバハートの米国で行う治験においては、左室内からの脱血管に再生医療の手法も適応させ、より安全なデバイスの開発も行われている。デュラハートは 2007 年に欧州での販売承認を受けており、米国でも治験中である。これまでに開発され

た人工心臓は、主に成人を対象としたが、小児や体格の小さい方にも提供できるシステムの開発が積極的に進められている[11)]。ドイツ企業も補助人工心臓の開発で先行しており海外へ輸出している。韓国でも、小型の補助人工心臓が開発されているが臨床応用されるには至っていない。今後心不全患者数は増加すると思われ、補助人工心臓のニーズは更に大きくなると考えられ、開発競争において、日本の二社が良い成績をあげ、世界の標準機種となることが期待される。

さらに最近は、カテーテルの先端に高速回転する小型モーターを組み込んだ軸流ポンプが開発され、心原性ショックの治療に威力を発揮している。これは約 20 年前位にドイツの研究者によって開発されたもので、米国のベンチャー企業によって医療機器として開発された。

（4）科学技術的・政策的課題

- 生活習慣病領域への研究予算配分、科学政策的な重点化の働きかけのいずれも不十分であったため、我が国における生活習慣病領域の研究は未だ大きな流れとなっていない。
- 基礎研究の成果を臨床医学に応用するトランスレーショナルリサーチが不十分であることが指摘されて久しいが、同時に臨床現場のアンメットニーズを集約し、鍵となる疾患の分子基盤を解明する試みも不十分であり、臨床研究者や企業等の連携にも強く配慮することが望まれる。
- 近年の臨床業務の増大、若手医師の臨床指向、研究費の枯渇などにより、研究推進力が大きく低下してきている。戦略的に疾患生物学を支援・拡大し、新しい治療薬・治療戦略の開発力を高める必要がある。
- 開発から認可までの過程は「死の谷」とも呼ばれ、治験を実施するための費用、時間が企業にとって負担となっている。アメリカ等では大学を中心に治験主導を行えるような組織（academic research organization, ARO）の設置を精力的に実施している。このような ARO の設置やその活動を推進、援助するような制度が、先導的な医療のすみやかな薬事認可のために必要な制度であると考えられる。
- 新たな画像診断技術や新規なバイオマーカーの評価のために、多施設間で連携をとりながら大規模な実証研究を行うことが重要となってくる。そのための組織構築も大きな課題である。
- バイオマーカーの開発は長期間にわたる研究となる可能性が高い。また、人工心臓、ステント、経皮的留置用の人工弁は、開発に莫大な費用を要する。このような開発は一企業が独自に行っていては、諸外国、特に米国企業との競争を有利に進めていくことは困難である。国家政策として、医工連携、産学連携を進めていき、財政的な支援もしていく必要があると思われる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 健康なヒトの微生物群集における構造的および機能的な構成の範囲が明確になった[2)]。
- 糖尿病合併症モデルの統一化が行われている[4)]。
- 膵 β 細胞の国際共同研究が行われている[5)]。
- GlaxoSmithKline 社による Sirtris 社の買収が行われ、SIRT1 を標的とする化合物の開発が行われている。

- 心臓 CT の分野においては、東芝（Aquilion ONE）やフィリップス社（Brilliance iCT）がさらなる多列化型の CT、シーメンス社（SOMATOM Definition flash）は時間分解能の向上させた CT、GE 横河メディカル社（Discovery CT750HD）では空間分解能を向上させた CT をそれぞれ開発している。これらの CT は 2 列管球型 CT（Dual energy CT）であり、形態画像から機能画像描出の可能性を秘めている。
- 超音波画像診断の分野においては、東芝は次世代の心筋運動解析技術として、2D スペクトルトラッキング法という新たな技術を創出している。心筋の動態をより詳細に検出することで虚血性心疾患の診断精度向上が期待されている。さらに 3D トラッキングによる心筋運動解析技術の研究開発も進められている。
- 国際的な組織である HUPO においては、全部で 12 のプロジェクトがあるが、腎臓のプロジェクトおよび糖鎖のプロジェクトは我が国が主導で進められている。また、心疾患のプロジェクトメンバーには我が国からも参加している。2013 年の HUPO の世界大会が日本で開催される予定であり、アジア太平洋 HUPO の会長に我が国の研究者が選出された。
- 腎動脈の交感神経系をカテーテルを用いて焼灼切断する新治療法が、治療抵抗性高血圧に対して優れた降圧効果を示すことが発表され世界の注目を集めている。2011 年になって、この腎の交感神経アブレーションによって糖代謝やインスリン抵抗性が改善すること、運動時の心肺反応は保持されること、睡眠時無呼吸が改善傾向を示すことなどが報告され、その注目度はますます高まっている [12)]。 米国企業を中心に焼灼のためのデバイスの開発が進んでいる。
- 血管反射反応を改善させる頸動脈洞刺激術が注目されている。いわばペースメーカーを埋め込むことによって頸動脈洞を刺激し、目的とする血圧にコントロールしようとの試みである。体内に異物が埋め込まれるが、体外操作で調節可能な点が利点である。このデバイスも欧米のペースメーカーを製造する会社が中心になって開発が進んでいる。
- アンジオテンシン II ペプチドを virus-like particles と結合させたワクチンの良好な第 IIa 相臨床試験の結果が報告された [13)]。ワクチンを一度注射するだけで、その後は降圧薬の服用が不要となる時代も夢ではないと期待されている。現在、欧米での開発が進んでいる。

（6）キーワード

慢性炎症、臓器ネットワーク、加齢、エピジェネティクス、疾患モデル動物、多列検出器型 CT、バイオマーカー、プロテオーム解析、検体収集、コホート研究、冠動脈ステント、頸動脈ステント、再狭窄、ステントグラフト、補助人工心臓、除神経

（小川佳宏、鈴木　亨、佐田政隆）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・生活習慣病における慢性炎症や老化の意義、インスリン抵抗性や心不全の分子機序について国際的に重要な研究が報告されてきたが、必ずしも大きな流れにはなっていない。血管生物学は発展しているものの、大学臨床教室における研究の量的・質的な減少により、疾患生物学全体の縮小が危惧される。若手研究者の育成も遅れている。 ・基礎研究レベルのバイオマーカー探索や画像診断の基礎技術開発においては、大学や企業で進められている。 ・大規模コホート研究が進められている。
	応用研究・開発	○	→	・アディポネクチン受容体作動薬の開発や新規バイオマーカーの導入等、一部に大学・企業の共同研究による成果があがりつつあるものの、共同研究の体制としては不十分である。一方、本邦で最初に研究開発が着手された新規機序の糖尿病薬の開発研究が進んでいる。 ・新たな診断技術を臨床応用するための評価システムの構築は急務である。 ・試作品として、世界で初めて臨床応用された生体吸収性 IGKI TAMAI ステントは１０年経過している。しかし、その試作品は産業化にはいたっていない。[8] 日本ステントテクノロジー社が応用研究を進めている。
	産業化	△	→	・糖尿病薬を中心として、新たな生活習慣病薬の開発と導入が進んでいる。しかし、新しく解明された分子機序に対する方法の産業化はまだできていない。 ・CT、MRI、超音波エコーなどの画像診断機器の製造技術はハイレベルにある。臨床現場に適用可能な質量分析計などの新技術を用いた診断システムの構築は今後の課題である。 ・機器や体外診断薬などの治験から薬事認可まで制度が効率的ではない。 ・テルモ社が国産の生分解性ポリマーを用いた薬物溶出ステント Nobori を上市している。 ・日本ステントテクノロジー社が生体適合性に優れたベアメタルステント MOMO を欧州で発売した。 ・埋め込み型補助人工心臓の 2 機種「エバハート」（サンメディカル技術研究所）、「デュラハート」（テルモ）が、2011 年 4 月 1 日、正式に保険償還された。
米国	基礎研究	◎	↗	・疾患生物学（translational research）に研究費が厚く配分されており、従来の基礎研究者も含めて急速に生活習慣病領域の研究が伸びている。 ・疾患モデル動物の統一化、国際的な共同研究体制の確立にも戦略的に取り組んでいる。 ・様々な学会、シンポジウム、研究会などが数多く開催され、互いの情報交換も盛んである。
	応用研究・開発	◎	↗	・製薬メーカーでの研究開発とともに、アカデミア発の臨床試験も行われており、新たな治療標的に対して盛んに創薬が行われている。また、ベンチャーにおいて、生物製剤、RNA 製剤など、新規分子による治療法開発を進められている。 ・新たな画像診断機器の臨床応用や新規なバイオマーカーの創出も時間の問題である。 ・多くの物質、薬品の知的財産を保有している
	産業化	◎	↗	・糖尿病薬を中心として、新たな生活習慣病薬の開発と導入が進んでいる。 ・心疾患、動脈硬化に対するカテーテル治療が進んでいる。 ・大学とベンチャー企業との共同開発は盛んであり、新技術開発の先頭を走っている。日本の製薬企業もこのようなベンチャーとの提携を積極的に進めている。 ・大学主導で行う治験の制度が確立しており、今後速やかな産業化への展開が期待される。 ・新しいデバイスを開発して世界に販売しており、ステント、補助人工心臓でも長年の歴史、開発力を有し、世界でトップシェアを誇っている。 ・カテーテルはボストン・サイエンティフィック、J&J、メドトロニック、アボットラボラトリーズで世界シェアの 80% 超を占めている。

欧州	基礎研究	◎	↗	・米国と同様に、疾患生物学に研究費が厚く配分されており、今後、生活習慣病領域の研究が拡大すると考えられる。 ・各国において特有の分野で強みを持っており、イギリス、フランス、オーストリア、スイス、ドイツには世界レベルの研究者が多くいる。 ・疾患モデル動物の統一化、国際的な共同研究体制の確立にも積極的に取り組んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	・製薬メーカーによる開発に加えて、アカデミアでの研究も進んでいる。 ・治験が行われやすい環境にあり、アメリカのステント会社も臨床試験をオランダなどで行っている。 ・バルーン血管形成術の First in Man 研究がスイスで行われた。 ・大動脈弁の置換術 TAVI がフランスで最初に行われた。 ・医療用繊維の研究がおこなわれている。
	産業化	◎	↗	・糖尿病薬を中心として、新たな生活習慣病薬の開発と導入が進んでいる。 ・動脈硬化の治療を中心とする新たな薬剤の開発と導入が進んでいる。 ・国によりまちまちであるが、米国と並び、新薬開発に力をいれている。日本の企業も治験をまず欧州で行うことも視野にいれている企業もある。 ・フランスを中心に大動脈弁の置換術 TAVI が急速に進んでいる。 ・ドイツで、補助人工心臓の開発を行っている会社がある。
中国	基礎研究	○	↗	・次世代シークエンサーの拠点研究施設を設けるなど、ハード面での積極的な取り組みが見られる。 ・研究予算は潤沢で欧米で研究した優秀な人材が呼び戻されており、水準は高くなっている。 ・動物モデルを用いて病態を解明しようとする研究が行われている。
	応用研究・開発	○	↗	・外資系製薬企業の研究拠点の日本から中国への移転が続いている。 ・インフルエンザワクチンの臨床研究がすみやかに実施されたことに象徴されるように、臨床研究の体制づくりにも力を入れている。
	産業化	△	↗	・欧米のステントを模したものを作製し、臨床研究を行っている。 ・経済的発展は著しく、今後の動向が注目される。
韓国	基礎研究	○	↗	・代謝・循環器疾患の領域において研究レベルは急速に上昇しており、一部の研究グループは世界的なレベルの研究を発表しており、今後さらに成長が期待される。
	応用研究・開発	△	↗	・現在、冠動脈用のステントを開発中である。 ・補助人工心臓を開発している会社がある。
	産業化	△	→	・消化管のステントは産業化しているが、冠動脈用ステントは自国では作製していないようである。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）NIH-Human Microbiome Project　http://www.hmpdacc.org/
2）Relman DA. Nature 486:194-195, 2012.
3）Prinz F. Nat. Rev. Drug Discov. 10:712, 2012.
4）NIDDK-Diabetic Complications Consortium　http://www.diacomp.org/
5）β Cell Biology Consortium　https://www.betacell.org/
6）国際ヒト・プロテオーム機構（HUPO）　http://www.hupo.org/

7）Han Y. Front Med 5:395-400, 2011.
8）Macdonald S. J Cardiovasc Surg（Torino）53:23-26, 2012.
9）Lioupis C, Abraham CZ. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 23:202-213, 2011.
10）Rodés-Cabau J. Nat Rev Cardiol. 9:15-29, 2011.
11）Lahpor JR. Curr Opin Organ Transplant 14:554-559, 2009.
12）Pathak A, et al. Diagn Interterv Imaging 93（5）:386-94, 2012.
13）Tissot AC, et al. Lancet 371: 821-827, 2008.
14）Nishio S, et al. Circulation 125:2343-2353, 2012.

3. 2. 1. 3　感染症

（1）研究開発領域名

感染症

（2）研究開発領域の簡潔な説明

感染症（ウイルス、細菌、真菌）に対する薬剤や次世代ワクチンなどの医薬に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　感染症に対する薬剤開発

人口の急激な増加、都市化の進行、人々の移動の活発化、医療の高度化は感染症の問題を益々、複雑にしている（シンガポールの豚肉需要に対するマレーシアの養豚業の発展によるニパウイルス感染症の出現、養鶏業の大規模化によるトリインフルエンザウイルスの蔓延環境の形成など）。移植医療の発展だけでなく、人口の高齢化は免疫抑制状態にある人々の増大をもたらし、日和見感染症、日和見悪性腫瘍の増加のほか、Epstein-Barr virus による悪性リンパ腫の増加も報告されている。一方で、エイズウイルス感染症（世界の人口の約 1% が感染）はコントロール可能な疾患へと変貌しているものの、感染した場合には生涯、薬剤の服用を継続する必要があり、その経済負担は莫大である。また、発展途上国の感染者や先進国でも医療保険を持たず治療を受けることができない人々など、依然として多くの感染者が未治療でもある。

C 型肝炎ウイルスに関しては、薬剤開発が進み治療成績は大きく改善されつつある。ただ、発展途上国における C 型肝炎ウイルス感染は急速に拡大しており今後、対策が必要になるものと予想される。一方、B 型肝炎ウイルス（慢性化すると薬剤治療によっても体内から駆除できない）に関しては、近年、ジェノタイプ A（性感染が多く慢性化しやすい）の B 型肝炎ウイルス感染が日本でも拡大しており、注意が必要である[1),2)]。抗菌剤に比較して、抗ウイルス薬開発の歴史は浅く、また個々のウイルスに対して薬剤を開発していく必要があることなどから、人類にとって脅威となるウイルスから開発が進められてきた。しかし、エイズウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬の成功は他のウイルス性疾患に対する薬剤開発の機運を高めている。

インドでのジェネリック医薬品の過剰な使用と医療ツーリズムにより多剤耐性菌が世界へ拡がるという事態が起こり、日本でも広域 β -ラクタム薬を分解する酵素「ニューデリー・メタロ - β - ラクタマーゼ 1（NDM-1）」を有する大腸菌が確認されている[3)]。多剤耐性結核菌は、欧州、中央アジアで感染が拡がり致死率が高いことが大きな問題となっている。まだ日本では多剤耐性結核菌の頻度は高くないが、注意深い監視が必要である。

抗ウイルス剤は欧米のメガファーマーを中心として開発が進んでいる。しかし、日本でも抗エイズウイルス薬（2 剤のインテグラーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤）、抗インフルエンザ薬（2 剤）、抗結核菌薬などの開発が進んでいる[4),5),6),7),8)]。薬剤開発に関しては、シーズ段階はアカデミア、ベンチャーが開発主体となっており、競争力強化のためには今後、日本でも、その体制を整備・支援する必要がある。

3-2　ワクチン開発

ワクチンは現存する医療技術の中でもその起源が最も古く、且つ、有効なもののひとつである。ジェンナーやパスツールに始まるワクチンは天然痘の撲滅や世界の大部分の地域におけるポリオ根絶宣言に見られるように、公衆衛生としての感染症対策に大きな役割を果たしてきた。現在ではおよそ 15 種類の病原体に対するワクチンが世界で広く用いられており、疾病の流行防止や疾病の発症抑制および軽症化を目的として接種されている。このようなワクチンの効果が見られる病気は vaccine preventable disease（VPDs）と総称されている。しかしながら、3 大感染症として対策が求められているエイズ、結核、マラリアをはじめ、数多くの感染症がいまだに世界の多くの人々を苦しめており、先進国中心の従来の枠組みをこえたグローバルなワクチン開発が求められている[9)]。また、頻度は少ないながらもワクチン接種によって引き起こされる様々な程度の副反応や健康被害も、大きな医学的・社会的問題となる可能性を秘めている。これらの課題を解決し、またそれぞれの病態に適した免疫応答を誘導できる有効性と安全性を兼ね備えた次世代のワクチン開発には、現代免疫学の知見に基づいた科学的なアプローチが不可欠である。2011 年にワクチン開発に直結する成果の多い自然免疫の研究、樹状細胞の研究の先駆者にノーベル医学生理学賞が与えられたことは、過去 10 数年においてワクチン、アジュバントの分子レベルの作用機序解明が非常な勢いで進んだことを意味している。近年、高速シークエンサーによる未知のウイルスの同定も可能になった。

国外では 10 数年前より、国内でも数年前より、各国政府や国際機関が感染症対策の一環としてワクチン開発やその周辺技術革新に多額の研究費を投入してきた。特に米国、欧州、シンガポール、韓国などでは、バイオインフォマティクスを駆使した防御抗原検索や有効性指標の探索、自然免疫制御能力に応じた各種アジュバント開発研究、ワクチンの効果的なデリバリーに重要なドラッグデリバリーシステム（DDS）やベクターの開発研究とその生体イメージング技術の応用などがその投資対象である。逆に日本国内では、免疫学や微生物学、細胞生物学、生体工学といった基礎研究は高いレベルにあったものの、ワクチン開発に特化した技術開発、応用研究には目立った国の予算がつかず、過去 20 年間新規のワクチン開発が停滞してきた。対照的に、疫学を中心とした海外感染症研究拠点形成や、緊急ワクチン輸入やワクチン製造施設建設などに国の予算が費やされた。その理由として、前臨床試験から臨床現場まで、利用される動物の数、ボランテイアの数、関与が求められる研究者の数、費用、年月のすべてが膨大になっていること、さらには、世論などによるワクチンの安全性に対する厳しい監視の目が考えられる。しかしながら、ここ数年、ワクチン開発には消極的だった日本の産業界でもインフルエンザをはじめ多くの感染症をターゲットとしたワクチン開発研究に大手製薬企業やベンチャー企業が参入を表明するなど、ワクチンとその周辺技術をとりまくＲ＆Ｄは急激に活発になっている[10)]。このような時流をとらえ、「創薬支援ネットワーク」や「開発特区」「薬事法、医師法を含むワクチン開発の法制度改正と規制緩和」を最大限活用し、ワクチン開発の「ニーズ」と「シーズ」を効率よく、かつ上市を目標とした現実的な開発を行うべきである。日本の「高品質」すなわち「安全、安心」というブランドが日本のワクチンにも存在することをアピールする最大の武器になることも考慮し、韓国、中国、インドなどのアジア諸国と連携しつつも日本がリードする形で規格を作っていくような戦略も有効だと考えられる。その他、アジュバントはワクチンが効果的に効くためには必須のものだが、実験的には自己免疫疾患や自

己炎症性疾患を誘導できるほどの「毒」ともなりえる。そのため、アジュバント開発は、有効性だけでなく安全性も向上させる研究、すなわち、その分子レベルでの作用機序解明といった地道な努力が必要になると考えられる。また、がん予防はがん治療（特に進行がん治療）に比べて圧倒的に費用対効果が優れており、がん予防に資するワクチン研究も推進すべきである。

（4）科学技術的・政策的課題

- 大学、研究機関でのシーズと製薬企業を結ぶ仕組みの充実（例えばスクリーニングに加えて生物学的活性研究グループと合成を専門グループの連携を図る仕組み、ワクチン開発研究における「防御抗原」、「自然免疫アジュバント」、「生体内デリバリーシステム」の研究連携）は引き続き課題である。
- 感染がん（胃がん、肝がん、子宮頚がん、成人 T 細胞白血病など）はヒト全がん死亡の 20% を占め、原因となる微生物の感染阻止・駆逐により、ほぼ完全に防止出来る点を重要した推進策が求められる。
- ワクチンの迅速開発に向けたゲノムを中心としたオミックス技術を駆使した病原性因子研究から網羅的ワクチン抗原探索そして分子疫学との融合、抗原の製造、最適化、動物モデルを含む評価法の確立のほか、感染流行地域におけるヒトサンプルの大量採取、解析を国際間で進めるためのサポート体制作りが必要。
- 粘膜へのワクチン投与（鼻咽頭、気道、肺、腸管）や皮膚などへの投与の手法（正確性、抗原の安定性なども含む）確立も課題。
- 薬剤デリバリー（DDS も含む）技術の効果、安全性の検証手法の確立のほか、ワクチン製剤の GMP ロットの可能性については費用対効果の検証も含め化学、薬学、工学系などの異分野間の共同研究促進が必要。
- 欧米や韓国のように、日本でもワクチン開発（候補の選択、ワクチン製剤に向けたデザインや生産技術の一体化開発）を効率よく迅速に行える総合研究施設（ワクチンセンター）が必要。
- 細胞性免疫を必要とする疾患（ウイルス、細胞内寄生菌、原虫）はそのワクチン効果を判定する方法が未確立。簡便かつ安価な効果判定系の開発、関連試薬の開発、研究者にとって利用しやすい大型動物実験施設の設立などが望まれる。
- 小動物実験では非常に効果の高いワクチン候補もヒトの臨床治験では効果が低く承認されない例が多く、原因の究明、対策のための免疫学的研究や、ヒト型マウスの作成、さらにはヒトの免疫細胞や iPS 細胞由来の細胞、組織を用いた前臨床試験方法の新規開発などが望まれる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ヒト免疫不全ウイルス（エイズウイルス）感染者と非感染者のカップルにおいて、抗ウイルス薬使用により、感染 が 94%減少可能であるという報告 [11] がサイエンス誌において 2011 年の 10 大ニュースのトップに選出 [12]。
- ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する感染予防薬（抗ウイルス薬を含むゼリーや徐放性の薬剤を含むリングなど）の開発に注目が集まっている [13]。
- インド、パキスタンにおいて広域 β - ラクタム薬を分解する酵素「ニューデリー・メタ

ロ - β - ラクタマーゼ 1（NDM-1）」を産生する、新型の多剤耐性菌の感染増加が報告されている[14]。ほとんどの抗菌薬に高度耐性を示す NDM-1 を保有する菌として大腸菌や肺炎桿菌の割合が高いことより、今後、注意を要する。

- 新興ウイルスの出現は続いており、2011 年中国における血小板減少を起こす新型ウイルス（ブニアウイルス科フレボウイルス属）[15]、2012 年のカンボジアにおける小児の原因不明発熱性疾患死亡事例へのエンテロウイルス 71 の関与[16] などが挙げられる。
- ピロリ菌による発がん機構に関しては、日本人研究者によって CagA が責任分子の証明と詳細な分子機構の解明が進んでいる[17]。感染と発がんには大きなギャップ（ピロリ菌感染者の多くは胃がんを発症しない）は不明なままであったが、宿主ゲノムの多型が関連することが予想され、大規模シークエンス技術の発展により、その同定が可能になってくると考えられる。
- ウイルス遺伝子断片のゲノムへの組み込みが報告され、ウイルス感染への抵抗性などとの関連が予想されている[18]。進化の中で動物とウイルスにゲノムの置換が起こり、固定されたものと考えられており、今後の研究進展が注目される。
- C 型肝炎に関しては、NS5A 阻害剤（daclatasvir）と NS5B ポリメラーゼ阻害剤である GS-7977 の両剤を服用する第 II 相試験において、標準療法のインターフェロン、ribavirin を使用せずに極めて優れた効果を発するなど、根治を目指した治療技術開発の可能性が高まっている[19],[20]。また、C 型肝炎ウイルスの変異が少ない領域に対する抗体が広い中和活性を発揮できることが示され、ワクチン開発に有望な知見として注目されている[21]。
- ワクチンは感染症だけでなく、アルツハイマー病やてんかん、高血圧、禁煙、肥満などに開発の対象が拡大している他、高価な抗体医療の代替として生体内で抗体を産生させるようなワクチン、自己免疫疾患に対する免疫寛容誘導ワクチンも開発の試みが始まっている[10],[22]。感染症に限定しない広義のワクチン療法の体系的な推進が求められる。
- 昨今の新興、再興感染症やバイオテロに対する対策研究として未知の病原体感染体や付随する病態に対する正確な早期診断法、病原体同定法の研究と、それに必要な基礎研究が重要視され始め、迅速な病原体遺伝子同定技術や、遺伝子ワクチンの作成技術、自然免疫アジュバントなどによる免疫獲得の時間短縮といった萌芽的成果がみられる[23]。

（6）キーワード

ウイルス、細菌、真菌、原虫、新興・再興感染症、分子疫学、抗原、アジュバント、自然免疫、レギュラトリーサイエンス

（松岡雅雄、石井　健）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ピロリ菌、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型研究の病原性研究、単純ヘルペスウイルスの受容体の同定など基礎研究の分野では着実に成果が生み出されている。特にウイルス等の病原体に対する自然免疫の研究では世界をリードしている。 ・免疫学、微生物学、細胞生物学、生体工学といった関連分野が他国と比較して強い。
	応用研究・開発	○	→	・多剤耐性結核は、通常の結核と比べて死亡率が高く、従来とは異なる革新的な作用メカニズムをもつ治療薬の開発が急務であるが、現在、大塚製薬が開発を進め、臨床第 II 相試験にて良好な治療成績を上げたデラマニドについて、第 III 相試験が国際共同治験として実施されている。 ・インフルエンザについて、富山化学工業が独自に開発中の新規抗インフルエンザ薬ファビピラビル（ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害薬）が第 III 相試験まで終了している。またアステラス製薬は組換えインフルエンザ（H5N1）HA ワクチン ASP7373 が第 II 相臨床試験において良好な忍容性が確認されたとしている。 ・ワクチン開発に関しては、シーズは少なくないものの、ヒト化研究や前臨床試験、治験体制が未熟である。
	産業化	○	→	・国内で開発された抗 HIV 薬はアメリカで臨床開発され、欧米の製薬会社へ導出されており、着実に産業化にも実績を上げている。 ・日本タバコ産業で開発されたインテグラーゼ阻害剤は米国 Gilead 社に導出され、Quad という 4 種類の薬剤の合剤として開発され、2012 年 8 月 27 日に FDA に承認された。 ・HIV について、GSK と塩野義製薬が共同開発したインテグラーゼ阻害作用を有する抗 HIV 薬ドルテグラビルが第 III 相試験にて有効性を確認されており、年内の承認申請が予定されている。 ・MRSA 感染症等に対して武田薬品にて創薬されたセフェム系注射薬セフタロリンは、米国導出先の Forest 社が開発し、昨年初、米国で上市された。国内では、大日本住友製薬が権利を獲得し開発中である。 ・大手製薬企業がワクチン開発に参入も、審査行政、ワクチン行政に課題がある。
米国	基礎研究	◎	→	・多くの分野で着実に優れた成果を上げている。ワクチン関連分野に加え、ゲノム、疫学、レギュラトリーサイエンスが強い。 ・世界から優れた研究者を引きつける魅力を保っており、研究の基盤となっている。
	応用研究・開発	◎	→	・今年に入り慢性 C 型肝炎に対する複数の新薬（プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤）の臨床試験成績が報告され、今後は IFN、リバビリン、リトナビル等との併用療法にて更なる治療成績の改善が期待されている。 ・B 型インフルエンザウイルス株を二種配合できる四価インフルエンザ生ワクチン（FluMist）が FDA により承認された。 ・クロストリジウム・ディフィシル感染下痢症に対する新薬（フィダキソマイシン）が開発された。 ・応用研究から開発に向かう際の競争的資金、サポート体制が強い。
	産業化	◎	→	・メガファーマーを中心に精力的に開発が進められている。日本などで開発された薬剤も欧米のメガファーマーに導出されるケースが多く、臨床治験も米国を中心に進められている。

欧州	基礎研究	○	→	・優れた基礎研究が進められているものの、経済危機のため基礎研究費の縮減があり、困難な状況が予想される。 ・EU 全体を見れば日米に劣らないものの、各国の基礎研究の強弱は分野によってまだらとなっている。
	応用研究・開発	◎	→	・年間 2 億人が発症するマラリアに関し、GSK が開発した RTS,S ワクチンの有効性が第 III 相試験にて認められており、2015 年までの実用化が期待されている。 ・Tibotec が新規抗 HIV 薬である TMC310911 の開発中であり、2011 年 2 月にフェーズ 2a を終了した。また逆転写酵素阻害剤である Dapivirine の vaginal gel、vaginal ring を HIV 感染予防薬として開発中であり、フェーズ III を開始する予定である。 ・HIV について、GSK と塩野義製薬が共同開発したインテグラーゼ阻害抗 HIV 薬ドルテグラビルが第 III 相試験にて有効性を確認されている。 ・感染症ワクチン開発においては、総じて米国に準ずるが、霊長類など動物実験倫理が厳しいことが他国との比較で不利になることもある。
	産業化	◎	→	・欧州でもメガファーマーを中心として薬剤、ワクチンなど開発が活発に進められており、審査行政も迅速である。
中国	基礎研究	△	↗	・Recruitment Program of Global Experts（1000 Talent Plan）をスタートさせ科学者のリクルートを行っているが、更に“Recruitment Program for Global Young Experts”と“Recruitment Program of Foreign Experts（RPFE）”という 2 つのプログラムを追加している。前者は 400 名の中国人研究者（40 歳以下）を海外から呼び戻し中国で研究を行うプログラムであり、3 年間の支援が約束されている。後者は海外からの研究者（中国人以外）を雇用するプログラムである。 ・2010 年 に Chinese academy of sciences は Center for Infection and Immunity を設立した [24)]。 ・ウイルス学分野特にインフルエンザの基礎研究で世界最先端を行く。予算の集中により、今後論文数の増加と研究の質の向上が期待できる。
	応用研究・開発	△	↗	・E 型肝炎ウイルスに対するワクチンが開発され、有効性が報告されている [25)]。このワクチンは厦門大学の関連会社である Xiamen Innovax Biotech（known as INNOVAX）が開発している。 ・Tu Youyou 博士が抗マラリア薬、artemisinin、の発見により 2011 年にラスカー賞を受賞した。 ・前臨床、治験ともに日本と比較すると非常に敷居が低いが、安全性、信頼度の向上が課題である。
	産業化	△	↗	・多くのベンチャーが設立され産業化を進めているが、現時点では大きな成果は上がっていない。しかし、国策として強力に推進されているため、急速に状況が変化することが予想される。 ・ワクチン市場は中国で急速に成長している分野の一つであり、GSK やノバルティスの活動を通じて臨床開発力、産業技術力をつけつつある。

韓国	基礎研究	△	→	・他の研究分野に比較すると感染症研究には、それほど重点が置かれていない。 ・日米欧に比較すると見劣りするが、国際ワクチン研究所の疫学のレベルの高さは注目すべきである。
	応用研究・開発	△	↗	・韓国生命工学研究院を設立してバイオサイエンスの推進、バイオベンチャーの育成を行っているが、薬剤開発に向けた感染症研究の比重は高くはない。 ・ワクチン開発については国を挙げて治験などのサポート体制を向上させている。
	産業化	○	→	・薬剤研究については、特に注目すべき実用化研究は認められないが、韓国生命工学研究院は塩野義製薬と創薬シーズに関する共同研究を行っている。 ・東亜製薬が創薬したオキサゾリジノン系 tedizolid は、導出先の米国 Trius 社により提携先の Bayer 社とともに米国 P Ⅲ開発中である。 ・ワクチンについては、韓国 FDA の審査行政、ワクチン産業ともに日本はやや先を越されている。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Matsuura K, et al. J Clin Microbiol 47(5):1476-83, 2009
2）国立国際医療研究センター　肝炎情報センター　「B 型肝炎について」
http://www.ncgm.go.jp/center/forcomedi_hbv.html
3）日本感染症学会　多剤耐性菌情報　「NDM-1 および NDM-1 産生菌の特徴」
http://www.kansensho.or.jp/mrsa/100908ndm-2.html
4）Marchand C. Expert Opin Investig Drugs 21(7):901-4, 2012.
5）Katlama C, Murphy R. Expert Opin Investig Drugs 21(4):523-30, 2012.
6）Business Wire News “Merck Signs Two Deals for Novel HIV Drug Candidates and Initiates Phase II Clinical Trial of MK-1439 for HIV”
http://www.businesswire.com/portal/site/home/permalink/?ndmViewId=news_view&newsLang=en&newsId=20120724005352&div=575079093
7）富山化学工業株式会社　新薬開発状況
http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/pipeline/index.html
8）第一三共株式会社　ニュースリリース「抗インフルエンザウイルス薬イナビル（R）の第 3 相臨床試験（インフルエンザウイルス感染症予防）結果のお知らせ」
http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/004446.html
9）Rappuoli R, et al. Nat Rev Immunol 11: 865-872, 2011.
10）ヒューマンサイエンス振興財団（JHSF）規制動向調査 WG2008：HS レポート No. 66 規制動向調査報告書「ワクチン（感染症、がん、アルツハイマー病など）の開発の現状と規制動向 」―予防医療と疾病治療の新たな展開に向けて―：平成 21 年 4 月 22 日
11）Cohen MS et al., P. N Engl J Med 365(6):493-505, 2011.
12）Alberts B. Science. 334(6063): 1604, 2011.
13）AVAC, Global Advocacy for HIV Prevention

http://www.avac.org/ht/d/sp/i/178/pid/178/cat_id/458/cids/452,458
14）Nordmann P, et al. Trends Microbiol 19(12):588-95, 2011.
15）Yu XJ, et al. N Engl J Med 364(16):1523-32, 2011.
16）WHO “Severe complications of hand,foot and mouth disease（HFMD）caused by EV-71 in Cambodia – conclusion of the joint investigation”
http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/index.html
17）Hatakeyama M. Oncogene 24;27(55):7047-54, 2008.
18）Feschotte C, Gilbert C. Nat Rev Genet 13:283-296, 2012.
19）Conference Reports for NATAP　http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_45.htm
20）Abbott press release “Abbott Presents Promising Phase 2b Interferon-free Hepatitis C Results at 2012 Liver Meeting®”
http://www.abbott.com/news-media/press-releases/abbott-presents-promising-phase-2b-interferonfree-hepatitis-c-results-at-2012-liver-meeting.htm
21）Leopold Kong, et al. PNAS 109: 9499-9504, 2012.
22）鉄谷耕平ほか「新たなアジュバントの臨床応用へ向けて」Pharma Medica 29(4): 9 -16, 2011.
23）石井 健、堀井俊宏「日本の新規ワクチン開発戦略」感染炎症免疫 39(2):2-11, 2009.
24）Center for Infection and Immunity
http://english.ibp.cas.cn/rh/rd/200903/t20090330_791.html
25）Zhu FC et al. Lancet 376(9744):895-902, 2010.

3. 2. 1. 4　免疫疾患

（1）研究開発領域名

免疫疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

免疫系の制御により、各種免疫疾患への治療や移植免疫の問題解決、がん免疫療法への応用を目指す。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

免疫学は、自己免疫疾患、アレルギー疾患などの免疫疾患を始め、感染、癌、移植など多くの疾病が関与する重要な研究領域である。本報告書では、免疫分野において代表的な分野である免疫疾患、移植免疫、腫瘍免疫について述べる。

3-1　免疫疾患

自己免疫疾患は、甲状腺、中枢神経など、特定の臓器に限定された自己抗原により引き起こされる臓器特異的自己免疫疾患と、全身に分布する自己抗原に対する免疫寛容（トレランス）が破綻した全身性自己免疫疾患に大別される。後者はいわゆる膠原病と言われる疾患群に内包され、代表的なものとして関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）がある。以前の RA 治療は、抗炎症薬により関節痛を除くことが主目的であり、関節破壊の進行を止めるものではなかったが、最近は、生物学的製剤の導入により、関節破壊の進行の抑制が目的となっている。しかしながら、治療効果の不確実さや、副作用、経済的な面など多くの問題もあるため、より明確な自己免疫疾患の病態の理解と、それに基づいた治療戦略の確立が求められている。

アレルギー性疾患は、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎を三大疾患とし、その他に食物アレルギー、薬物アレルギーなどがある。多くは、生命予後には影響しない程度だが、生活の質は低下し、時にアナフラキシーショックや喘息死など重大な病態にも繋がる。以前よりアレルギー疾患が増えていることに関しては、非衛生的な環境がアレルギー疾患の発症を予防しているという衛生仮説（Hygiene hypothesis）が提唱されている [1)]。近年の衛生環境の変化や医療の進歩に伴って、病原微生物への接触機会の減少が、アレルギー疾患の発症に関係すると推察されている。しかし、我が国の調査では、乳児期の発熱の回数とアトピー性皮膚炎の有病率は相関するなど、必ずしも衛生仮説と一致しないデータ [2)] や、感染がアレルギー性疾患を引き起こす報告もある [3)]。感染性微生物以外の環境因子では、大気汚染物質である NO_2、浮遊粒子状物質、ディーゼル排気粒子などがアレルギー疾患の増加と深い関係があると推察されている。

病因に関しては、ゲノムの解析が長足の進歩を見せている。ゲノム解析は、従来、遺伝性疾患の解析に威力を発揮したが、common disease（ありふれた疾患）の関連遺伝子の解析は非常に困難であった。しかし、ヒト全ゲノム配列の解読と個人間の塩基の違い、遺伝子多型とその解析技術の進歩により、ゲノムワイド関連解析（genome wide association study: GWAS）などで、今や多くの疾患で関係する遺伝子の発見が可能となっている。一方、免疫システムの全容の解明には、洗練されたマウスの解析が不可欠である。これらの解析から、自然免疫と獲得免疫の関わり、新しい T 細胞サブセットなど新しい

知見が得られている。しかし、これらの発見がマウスに留まっている限り、実際の疾患への応用に進展することは難しい。実際に、マウスとヒトの免疫システムは、大筋では同じであるが、例えば特定のリンパ球サブセットの優位性やケモカインなど、かなり異なる点もあり、両者の相違点を把握しなければ、マウスの成果を直接ヒトへ応用することは難しいと考えられている。

我が国はサイトカイン、自然免疫などの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。しかし、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。特に我が国では、ヒトサンプルにアプローチしやすい M.D. 研究者が減少傾向であるのに加え、Ph.D. 研究者のヒト免疫学への参加に心理的、システム的なバリアーがあることが想定される。製薬企業の研究所においても、ヒトサンプルの入手が困難であり、ほとんどの研究を動物実験のレベルで行わ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、お互いの連携をより強化し、双方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る。

3-2　移植免疫

臨床移植免疫の観点から、臓器移植では拒絶予防が最も重要な研究開発課題であり、造血細胞移植では拒絶予防に加え、移植片対宿主病（GVHD）の予防・治療、感染症、移植後腫瘍再発に対する免疫療法の開発が重要な課題となっている。

臓器移植における移植免疫の研究開発は、拒絶の病態解析と生着の促進・延長法の開発が最大の焦点になっている。移植片の拒絶には、(1) 移植前から存在する抗体および補体が働き血管内皮細胞を傷害する超急性拒絶、(2) T リンパ球が主に関与する急性拒絶、(3) 液性免疫が主な主役となる慢性拒絶、に大別されるが、それぞれの病態の詳細については未だ不明な点が多い。さらに、臓器移植片生着の向上を目指した研究開発として、(1) ヒト白血球抗原（HLA）などの適合性の役割の解明と臨床応用、(2) 新規免疫抑制剤および補体活性の抑制法の開発、(3) 造血細胞移植の応用など免疫寛容法の導入、(4) 各種免疫細胞による末梢性免疫寛容システムの解明と細胞療法の開発、などが精力的に進められている[4, 5]。

一方、同種造血幹細胞移植では、移植免疫の主な課題の一つである GVHD の病態解明に関して、主役である T- リンパ球のみならず、B- リンパ球、NK/NKT 細胞、骨髄系由来抑制細胞（MDSC : Myeloid-derived Suppressor Cell）や間葉系幹細胞（MSC : Mesenchimal Stem Cell）など免疫細胞の関与とそれらの相互作用についての解析が進められており、病態の中心とされてきた Th1/Th2 パラグラムに加え Th17 が急性・慢性 GVHD の双方において重要な役割を担っていることが明らかになった。これらの知見は主に動物（マウス）モデルによるものであるが、これがヒトの臨床病態をどこまで反映し得るのか、という点について知見の集積が行われなくてはならない。また、新たに明らかになった病態に即した作用点に対して、(1) ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC: histone/protein deacetylase）阻害剤などの新規の分子化合物、(2) 標的化された抗体・融合タンパク製剤、(3) 病原体・腸内細菌叢への調整物質、(4) 免疫細胞を用いた細胞療法、(5) KGF や IL-2 などのサイトカイン、(6) 体内での免疫細胞を減少させる目的での移

植後の化学療法、などの研究が進められている[6,7,8,9]。

臍帯血移植では生着不全（拒絶）が依然として大きな問題であり、造血幹・前駆細胞増幅法、移植細胞の造血ニッチへのホーミング能の増強法の研究が進められ、一部は欧米で臨床試験が行われている[10]。一方、欧米の臨床現場で広く行われている２つの臍帯血ユニットを同時に移植する方法は生着不全の解決には無効であることが明らかになった。

3-3　腫瘍免疫

我が国では、がんは第１死因位であり、3 大標準治療（外科、化学療法、放射線）では、現在、約半数の患者を救うことができない状況である。また治療の副作用で苦しむ患者も多い。このような状況下、治療機序の異なる新規がん治療の開発が必要とされ、その一つとして免疫防御機構を利用したがん免疫療法の開発が期待されている。2010-11 年には樹状細胞療法と抗 CTLA-4 抗体治療が米国 FDA に承認されている。現在、世界の企業ががん免疫療法の開発に参画し、世界で最も権威のあるがん治療学会である米国臨床腫瘍学会（ASCO）においても、最近は免疫療法が一つのトピックスとなっている[11,12,13,14,15]。

免疫療法は、治療対象により、がんウイルス感染予防によるがん予防（肝癌、子宮頚癌など）、標準治療後の再発防止・延命を目指すアジュバントワクチン、標準治療抵抗性の進行がんの縮小を目指す強力な免疫療法に分けられる。また、方法により、患者体内で抗腫瘍免疫誘導を図る能動免疫法（いわゆるがんワクチン）と、最終的にがんを攻撃するエフェクターを体外で大量に作成して投与する受動免疫療法（抗体療法）に分けられる[13,14]。能動免疫法には、非特異的免疫賦活剤（細菌等成分や合成化合物）、サイトカイン、免疫調節剤、がん抗原（ペプチド、タンパク、核酸、組み換えウイルスなど）、樹状細胞、修飾がん細胞などの様々な方法がある。また、特殊な方法として、同種造血幹細胞移植やドナー白血球輸中がある。

抗体療法や同種造血幹細胞移植は　すでに標準治療として確立されており、新規抗体の探索や使用法の改良が進められている。一方、細胞性免疫応答の増強を目指す方法では、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同定と免疫原性を高めるための修飾法の開発、②内在性がん抗原に対して免疫誘導を起こせる体内腫瘍破壊法、③がん抗原を提示し T 細胞を活性化させる樹状細胞の機能増強法、④ヘルパー T 細胞やキラー T 細胞（あるいは NK 細胞や NKT 細胞）の体内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、などが進められており、将来的には､それぞれの技術を適切に組み合わせた複合免疫療法の構築が期待されている。

近年、複数のがん免疫療法で明らかな抗腫瘍効果が認められてきた。企業では、ベンチャー企業だけでなく、世界の大手製薬企業も開発を進めており、複数の日本の製薬企業もがん免疫療法薬の開発を進めている。米国では、2010 年から NCI 支援の The Cancer Immunotherapy Trials Network　（CITN）による全米体制で免疫療法開発に必要な試薬等の共同開発と臨床試験実施が開始されている[16]。また米国がん免疫療法学会（Society of immunotherapy of Cancer（SITC））や Cancer Research Institute（CRI）がそれぞれ中心となって、国際的な Cancer Immunotherapy Consortium などの産官学連携活動が活発に行われ、アカデミアと企業と国の連携による制度改革も含めた進展が見られている[17,18,19]。欧州では、フランス、ドイツ、イタリア、ベルギー、オランダが、それぞれ独自に腫瘍免疫学や免疫療法の開発に貢献しているが、上記　米国主導の産官学活動に積極的

にも参画しており、国際的ながん免疫療法開発体制が構築されつつある。中国では、近年、免疫学の発展、がん免疫療法の実施等も進んでいるが、韓国では本分野は遅れている。

国内企業がもつがん免疫療法薬は、海外で臨床試験が実施される場合が多く（治験の空洞化）、その科学的な研究が欧米で行われてしまうという問題（臨床試験解析から得られる研究成果や新規シーズの欧米への流出問題）がある。アカデミアでは、日本がん免疫学会を中心に、上記国際連携活動に参加しているが、日本のアカデミアは、厚労省がペプチドがんワクチン臨床研究に代表されるように、ペプチドワクチン臨床試験へ偏りすぎる傾向があり、欧米のように総合的かつ新規性のあるがん免疫療法の研究開発促進が必要である。

（4）科学技術的・政策的課

- マウスの免疫学と共にヒトの免疫学を理解する研究を進め、双方の比較によりヒト疾患への応用を強化することが特に我が国では遅れている。これを早急に進める必要がある。
- 免疫系は、生活習慣病や心血管病をはじめとしてあらゆる疾患の基本病態を構成する。これらの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が重要である。特にゲノムワイド関連解析と次世代シークエンス技術の普及と応用、発現解析のデータベース化を行う必要がある。
- ヒト免疫担当細胞の試験管内の機能解析の推進が重要であり、ヒト免疫担当細胞のサブセット同定の標準化やマイクロアレイなどの発現解析の標準化を行う必要がある。また、再生医学を利用するなどして、ヒト免疫担当細胞の構築法を開発する必要がある。
- ヒト化マウスなど新しい研究システムの開発の推進が重要であり、集中的にシステムを推進する拠点の整備と各研究期間の共同利用などを行う必要がある。
- 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が重要であり、これが可能となる社会的なシステム構築が必要である。
- 研究者に提供する試料バンクの継続的な推進が重要であり、試料とデータの供給システムの拡充が必要である。
- 免疫寛容の導入、GVHD 対策や抗感染症療法として、世界的に細胞療法の開発が進み、細胞製剤化を目指す試みも増えているが、わが国では規制側の対応が一貫していない。
- がん免疫応答の制御では、実際のヒトへの適応を視野に入れた場合、より優れたアジュバント、生体内での樹状細胞機能増強法や T 細胞増殖法、免疫療法に適した併用治療の特定、免疫抑制状態の改善法など、多くの課題が存在する[15,18]。
- 制御技術の開発のためには、がん組織・センチネルリンパ節・骨髄などのがん関連微小環境の免疫病態の解明、SNP 解析も含めた免疫体質の解明、多様ながん細胞の免疫学的性質や免疫系とがん細胞との相互作用の解明などが必要である。
- 免疫療法開発では、適切な症例の選択や効果的な制御法の開発のために、免疫モニター法やバイオマーカーの開発が必要である。
- がん免疫療法は、化学療法とは評価基準も異なるため、その開発ガイドライン、効果判定法などの新たな設定が必要である。将来的に複合的な免疫療法の構築が必要になるため、異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験が実施可能な体制作りが必要である[15,18,20,21]。効果的ながん免疫療法を開発するためには、強力で横断的な産官学連携体制の構築が重要である。

- 我が国では、ペプチドワクチンに偏った開発がみられるが、今後、欧米のように多角的な免疫療法の研究開発が重要である。T 細胞養子免疫療法などの免疫細胞療法は企業が取り組みにくいために、NCI のように、国による研究支援が必要である。
- 治験の空洞化のために、日本企業がもつシーズの臨床試験が海外で実施され、その解析結果から得られる新たな基礎シーズが海外研究機関に渡っている。また、ヒト臨床検体の利用のための体制が不十分なために、ヒト検体を用いた研究が遅れている問題がある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 免疫システムに関与する分子、細胞に対する生物学的製剤を中心とした標的療法の開発が、欧米を中心に精力的に進められている。
- 世界的には、欧米を中心として、ヒトの免疫システムを理解するための、遺伝子発現データバンクなどの巨大プロジェクトが進行している [22,23,24]。
- 各免疫担当細胞において発現している遺伝子の総体を理解するための、システムズバイオロジー的なアプローチが行われている。
- 制御性 T 細胞の臨床応用は、末梢血幹細胞移植や臍帯血移植における GVHD 反応の低下、アナジーを獲得したレシピエント免疫細胞投与による臓器移植後の免疫抑制剤投与量の減少、など「細胞療法」により臨床的成果が得られる段階になっている。
- 移植後免疫抑制状態の患者に発症するウイルス感染に対してのウイルス抗原特異的 T 細胞療法は、これまで骨髄移植のドナー由来 CTL を用いた臨床試験が進められてきたが、近年、第三者ドナー由来の抗原特異的 CTL の安全性および効果が明らかになりつつあり、必要時にすぐに対応できるというメリットをもつ CTL バンク樹立を目指した開発研究が既に米国で開始されている。
- がん免疫療法では、将来、各種免疫制御技術を併用する複合免疫療法の構築が期待されているが、Cancer Immunotherapy Consortium や SITC workshop などの産官学連携により、異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験も可能になりつつある [15]。
- 米国では、The Cancer Immunotherapy Trials Network （CITN）（$ 14 million / 5 年）により、免疫療法の開発に必要な試薬等のプライオリティ決定と共同開発と共同臨床試験の実施という全体的な戦略的がん免疫療法推進が始まっている。これにより、企業は開発しないが免疫療法にとって重要なサイトカイン等の臨床試験への利用が可能になり、臨床用 IL15 などが開発された [16]。
- がん微小環境における免疫病態の解明が進み、その診断・治療への応用が開始されている。その一つは、複数の固形がんで報告されている、メモリー $CD8^+$T 細胞の腫瘍内浸潤（Immunoscore）と良好な予後、あるいは免疫療法や化学療法への反応性との相関である。本年から、大腸癌で詳細な報告をしたフランスのグループが中心となり、日本も含んだ世界の約 20 機関による国際共同研究（Immunoscore validation task force）が開始されている [25]。
- がん免疫療法において、2011 年には抗 CTLA-4 抗体が米国 FDA に承認され、それに続いて、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の臨床試験でも良い結果が得られつつあり、その他、IDO 阻害剤、新規 TLR（toll like receptor）刺激剤なども開発が進んでいる。企業では、臨床開発がシンプルである免疫調節性剤の開発が多い。日本では、制御性 T 細胞などの除去を目的とした抗 CCR4 抗体の開発が進められている [15]。

・がんワクチン分野では、第 2 相臨床試験で、約 30% の肺癌術後再発予防効果を示した MAGE-A3 タンパクと新規アジュバントを用いたアジュバントワクチンの 2000 人以上を対象とした世界規模の第 3 相臨床試験が実施中である。
・ペプチドワクチンでは、ミニマルエピトープよりも、専門的抗原提示細胞である樹状細胞だけに提示される 20 mer 程度の長鎖ペプチドワクチンが優れている可能性と、よく使われている不完全フロインドアジュバント（IFA）だけでは不十分で（むしろ悪化させる可能性あり）、より強いアジュバントが必要であることが指摘されている。
・多発転移進行がんの縮小治療効果をもつ強力な培養 T 細胞を用いた養子免疫療法の開発が進められている。この方法を、多くのがんで可能にするために、腫瘍抗原認識 T 細胞受容体遺伝子、あるいは腫瘍抗原認識抗体の可変領域を T 細胞受容体定常領域と融合したキメラ抗原受容体（CAR）をウイルスベクターで末梢血リンパ球に導入して作成した人工的な抗腫瘍 T 細胞を用いた免疫療法が進められ、すでに悪性黒色腫、肉腫、悪性リンパ腫などで強力な抗腫瘍効果が報告されている [14)]。

（6）キーワード

アレルギー、自己免疫（疾患）、ヒト免疫、移植免疫、移植片対宿主病（graft versus host disease、GVHD）、生着不全（拒絶）、腫瘍免疫、腫瘍抗源、能動免疫（療）法、抗体療法、免疫誘導、免疫寛容、T 細胞、樹状細胞

（山本一彦、高橋　聡、河上　裕、平山良孝）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・基礎研究では成果を上げているが、一部の研究者に偏っている。 ・抗体療法は、国の研究支援も得て、新規抗体の作成、高機能化、高効率精製、効果的な利用法などの新技術の開発が再活性化されている。 ・基礎研究室も臨床試験実施に関与せざるを得ない状況があり、大学等学術機関で最先端基礎研究に注ぐ力がやや低下している。 ・研究費が不十分なために安価なペプチドワクチン等への偏りがみられる。 ・ヒト検体を用いた研究が十分に推進できていない。
	応用研究・開発	○	→	・企業の基礎的な研究水準は高いが、我が国の情報の閉鎖性、意志決定の遅れなどで、国際的な競争力が十分でない。ベンチャー企業の有効な活動がほとんどない。 ・造血細胞移植法の立法化の動きがあるが、規制強化による新規臨床研究の停滞の危険性もはらんでいる。また、遺伝子治療の審査が遅い体制に問題がある。 ・厚労省支援ペプチドワクチン臨床研究や文科省支援免疫評価法の臨床研究が開始され成果が期待される。 ・抗腫瘍 T 細胞受容体遺伝子導入リンパ球を用いる免疫療法の研究も開始されている ・抗体療法開発では、ADCC 活性増強抗体の開発など研究開発レベルは高い。 ・細胞性がん免疫治療薬の開発を進める企業が増加している。 ・日本企業シーズが海外で臨床試験実施されている。
	産業化	○	→	・新薬承認のシステムが国際競争力低下の一因となっている可能性がある。 ・欧米の後を追って MSC の GVHD 治療に関する後期臨床試験が進行中である。 ・抗体製品化技術では高い技術を維持している。ATL 白血病に対して日本で開発された抗 CCR4 抗体は制御性 T 細胞などを除去する免疫調節抗体としての臨床試験が予定されている。 ・細胞性免疫療法において、企業で免疫調節薬の開発が活性化されている。
米国	基礎研究	◎	→	・基礎研究、橋渡し研究ともに充実しており、世界をリードしている。ヒト免疫学では、巨額の研究費が投入されている。NIH のグラント削減の影響は不明。 ・新規がん免疫療法の開発につながる細胞分子レベルでの研究が進んでいる。 ・培養抗腫瘍 T 細胞を用いた研究において最先端研究成果があがっている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ベンチャー企業が大学、企業の間の架け橋となり、開発の原動力となっている。 ・多くの免疫抑制剤、GVHD 治療薬、細胞製剤の臨床開発が行われている。 ・多数のがん免疫療法臨床試験が実施され、学術機関の研究者が参画した免疫によるがん排除機構の解明（Proof of Concept の確認）が進められている。 ・NIH-NCI 支援で Cancer Immunotherapy Trials Network が開始され、全米体制で、効率良く効果的ながん免疫療法を開発する戦略的な開発が推進されている。 ・産官学体制で Cancer Immunotherapy Consortium 等が形成され、がん免疫療法臨床開発の問題点を明確にして解決が図られている。
	産業化	◎	→	・米国の製薬会社は十分に力を持っており、開発を推進している。 ・抗体療法においてはベンチャー企業を中心に研究開発が継続され、標準治療として確立された。その後も新規抗体の開発が継続されている。 ・前立腺癌樹状細胞療法と抗 CTLA-4 抗体治療が FDA に承認された。抗 PD-1/PD-L1 抗体等の臨床試験も順調である。多企業ががん免疫調節薬の開発を進めている。 ・企業主導臨床試験が、研究能力の高い学術機関と共同で展開され、企業間連携による複合免疫療法の臨床試験も開始されている。 ・免疫モニター法の標準化や、免疫療法効果判定法や免疫療法開発ガイドラインの作成など免疫療法の産業化に向けた制度的基盤の整備が進んでいる。

欧州	基礎研究	◎	↗	・基礎研究だけでなく疾患研究についても、複数の国の研究機関を横断的に支援する巨大研究費が投入されている。また、ヒト化マウスの研究も進んでいる。 ・フランス、イタリア、ベルギー、オランダ、ドイツなどを中心に、がん免疫学とがん免疫療法の基礎研究のレベルは非常に高い。 ・ヒトがん抗原の同定、がん免疫病態の解明、免疫増強剤の開発、免疫療法に併用する化学療法剤など多様な研究が進められ、Immunoscore、化学療法による免疫誘導性細胞死等の重要な基礎研究成果がでている。
	応用研究・開発	◎	↗	・大学や大手製薬企業が自己免疫疾患について多額の研究費を投入し、新薬の開発を展開している。特に生物学的製剤では世界をリードしている。 ・造血細胞移植では、GVHD のリスクが高い HLA 半合致移植に取り組んでいる。 ・企業の抗体療法の技術開発レベルは高く、MAGE-A3 がんワクチンや新規アジュバントの研究を学術機関と共同で進めている。学術機関でも WT-1 ワクチンなど臨床試験が実施されている。免疫細胞療法を支援している企業もある。
	産業化	◎	↗	・生物学的製剤などを中心に、多くの新規治療薬が開発されつつある。 ・臨床試験規制強化により実施スピードは遅くなったが、この経験を前向きに活かして臨床研究が順調に進められている。 ・術後肺癌再発予防を目的とした MAGE-A3 抗原ワクチンの第 2 相臨床試験では 27% の再発率低下が認められ、現在、世界的大規模な第 3 相試験が進行中である。抗体の臨床試験も多数推進され産業技術力は高い。
中国	基礎研究	○	↗	・欧米で経験を積んだ研究者が多数帰国し、基礎研究は急速に進展している。学会の開催も盛んで、情報の獲得にも熱心である。 ・移植免疫に関しては、臨床経験が先行しており、基礎研究はさほど重視されていない傾向を認める。 ・National Key laboratory 等、国家的戦略による大型研究支援もあり、急速な発展が見られている。抗体療法の研究は遅れている。
	応用研究・開発	△	↗	・インフラの整備は進んでおり、ジェネリック製剤、あるいは biosimilar products は急激に増加しているが、独自の開発は少ない。 ・国家戦略により、バイオ産業化に取り組んでおり、欧米で訓練された研究者が関与する企業も増え、企業における開発水準は向上している。
	産業化	△	↗	・技術力は急速に向上しており、非常に活発な活動が行われているが、品質面で一部に不安が指摘されている。 ・バイオテク企業も増加し、p53 アデノウイルスを商品化するなど、産業力を付けてきている。数千床規模の大病院が複数あり、臨床試験が短期間で実施可能であり、品質も臨床研究体制の整備とともに高まっている。外資系企業の研究所が日本から移動し、産業化に重要な臨床開発能力は上昇している。
韓国	基礎研究	△	↗	・一部の拠点に集中的な研究費が投入されており、そこでは成果が出ている。 ・がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）では、基礎研究も臨床研究も、研究発表数は他の地域に比べて少なく遅れている。
	応用研究・開発	△	→	・独自の新薬開発力は十分ではないが、バイオシミラーは政府が推進している。 ・バイオベンチャーは育ってきているが、がん免疫分野では、研究開発に関する発表は少なく、企業による技術開発水準もまだ高くない。
	産業化	△	→	・大手財閥がバイオ産業に参入し始めており、今後進展すると考えられる。 ・独自性は薄く、国際協調が主となっている。 ・臨床試験実施体制の整備は進んでおり、外資系企業による臨床試験が進められている。今後、抗体の臨床試験などで発展する可能性がある。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Strachan DP. BMJ 299(6710):1259-60, 1989.
2）厚生労働省「平成２２年度リウマチ・アレルギー相談員養成研修会テキスト」
http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/dl/jouhou01-04.pdf
3）Kamradt T, et al. Trends in immunology 26:260-267, 2005.
4）Wood KJ, et al. Nature Reviews Immunology 12(6):417-430, 2012.
5）Sacks SH, Zhou W. Nature Reviews Immunology 12(6):431-442, 2012.
6）Li HW, Sykes M. Nature Reviews Immunology 12(6):403-416, 2012.
7）Blazar BR, et al. Nature Reviews Immunology 12(6):443-458, 2012.
8）Serody JS, Hill GR. Biol Blood Marrow Transplant 18(Suppl. 1): S56-61, 2012.
9）Akimova T, et al. Blood 119: 2443-51, 2012
10）Dahlberg A, et al. Blood. 117: 6083-90, 2011.
11）Cancer Immunotherapy Coming of Ages
http://www.isbtc.org/UserFiles/file/ASCO-2010-Immunotherapies-PressRelease-for-web.pdf
12）Mellman I, et al. Nature 480: 480-489, 2011.
13）Nature Med 16:615, 2010
14）June C, et al. Nature Biotechnology 30:611-614, 2012.
15）Couzin-Frankel J Science 330:440-3, 2010.
16）NCI Cancer Immunotherapy Trials Network （CITN）
http://www.fhcrc.org/science/vidd/programs/citn/
17）iSBT-FDA-NCI Workshop http://www.isbtc.org/meetings/am09/workshop09/
18）Fox BA, et al. J Translational Medicine 9:214, 2011.
19）Cancer Research Institute Cancer Immunotherapy Consortium
http://www.cancerresearch.org/programs/research/Cancer-Immunotherapy-Consortium/
20）FDA Guidance for Industry-Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines
http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM182826.pdf
21）Wolchok JD, et al. Clin Cancer Res 15:7412-7420, 2009.
22）NIH: Center for Human Immunology,Autoimmunity and Inflammation
http://www.nhlbi.nih.gov/resources/chi/
23）Stanford University: Human Immune Monitoring Center
http://iti.stanford.edu/research/human_immune_monitoring.html
24）Rochester Human Immunology Center http://www.urmc.rochester.edu/rhic/
25）Galon J, et al. J Transl Med. 10:205, 2012.

3. 2. 1. 5　精神・神経疾患

（1）研究開発領域名

精神・神経疾患

（2）研究開発領域の簡潔な説明

脳神経系の先天的および後天的な変性ならびに機能障害によって発症する、精神疾患あるいは神経疾患の発症機序の解明とそれにもとづく予防・治療・診断技術の開発研究

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

神経疾患研究は、まだ解明されていない病態や発症機序の解明に取り組むという共通点を持ちながらも、その進展状況は、疾患によって大きく異なる。パーキンソン病などの神経変性疾患やアルツハイマー病およびその他の認知症等においては、その病態理解と発症機序解明に関して既に分子生物学的アプローチが可能になりつつある。特に、次世代シークエンサーによる遺伝子解析、Genome-Wide Association Study（GWAS）、疾患モデル幹細胞培養、プロテオームやトランスクリプトーム解析、分子イメージングタンパク質の超微細構造解析[1)] 等のこの研究領域への導入が分子生物学的研究を大いに進展させることに貢献したことを特記しておく必要があろう。主な疾患についてみると、アルツハイマー病では、軽度認知障害（MCI）、あるいはアミロイド病理発症後の無症候期（preclinical AD）を対象として、また他の神経変性疾患についても、発症前あるいは発症超早期の先制医療的超早期治療に向けた研究開発が重要になってきている。早期治験を成功させるための画像・バイオマーカーによる評価指標づくりを目指す ADNI 研究の順調な進展が認められた。他の神経変性疾患でも、iPS 細胞やモデル細胞などを用いた病態研究や遺伝子改変マウスの作製、さらに特定の機能を改変させた他の遺伝子改変マウスとの掛け合わせの解析手法が普及し、より詳細な病態解明と治療技術の開発がすすめられている。神経免疫疾患については、多発性硬化症の治療薬開発が進んでいるほか、神経変性疾患の治療技術としての神経免疫研究の成果を踏まえた免疫学的アプローチが試みられている。

一方、精神医学研究は、病態および発症機序に関する生物学的研究が未だ発展途上である点で、神経学研究と大きく異なっている。ただし、脳科学におけるヒト脳機能画像の研究の進展により、報酬系、モチベーション、作業記憶など複雑な精神現象と脳機能とを関連付ける研究が盛んになり、さらに、精神疾患の遺伝子解析やモデル動物研究にも近年進展がみられてきた。現在、精神疾患は臨床症状と経過に基づいて分類され、臨床的な診断もそれに準拠しているが、まだ客観的指標をもとにした診断基準があるわけではない。精神疾患の多くがヘテロな集団であることを考えると、既存の疾患概念に縛られずに、精神症状（精神現象）と脳機能の関連づけを進めていくことも必要と考えられる。特に、精神疾患患者を対象とした脳画像・神経生理学的計測によって得られた結果が、モデル動物で再現されるか、もしくはモデル動物で見られた現象が実際にヒト精神疾患でみられるか、といった双方向的な検討の重要性は増していくと思われる。また、精神疾患の治療法に関する多施設共同臨床研究や、多数例のデータベースによる、（異種性克服を目的とした）精神疾患の生物学的指標による再分類を可能とするため、大規模な精神疾患脳画像・ゲノムデータベースを早急に整備する必要性も指摘され、欧米で先駆的な試みが始まっている。「広汎性発達障害」に関しても世界的な関心が高まっており、自閉症に関する生物学的な

研究が急速に進展している。

神経疾患･精神疾患全体を通してバイオマーカー、自然歴、研究のバイオリソース確保、治験デザインへの構築などを可能にする前向きの疾患コホート研究、あるいは正常ポピュレーションの大規模コホート研究の重要性が認識されてきている。治療技術としてのブレイン・マシン・インターフェイス開発、脳刺激技術開発については、リハビリテーション分野との融合的発展がみられる他、電極やソフトウエアの改良が進んでいる。また、対象疾患も、従来の運動性の神経変性疾患のみならず、嚥下障害[2)]、半側空間無視[3, 4)]、失語症[5)]などに広がりつつあり、脳深部刺激については精神症状に対する適用に関して臨床試験が欧米で始まっている。

（4）科学技術的・政策的課題

- 障害調整生存年数（Disability Adjusted Life Years, DALY、疾病や障害により失われた年数）における精神疾患の社会的影響をみると、先進国ではうつ病が全疾患中第 1 位。欧州圏では精神疾患による経済損失を 8000 億ユーロと試算[6)]。英国ブレア政権では精神疾患をがん、循環器疾患と並ぶ三大国民病と位置付けている。日本でも、厚生労働省が定義してきた 4 大疾患（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）に 2011 年に初めて精神疾患が加わり「5 大疾患」となるなど、社会的影響同様政策上の重要性が向上している。
- アルツハイマー病をはじめとする認知症による世界の経済損失は 2010 年時点で約 6040 億ドルにのぼるとされ、世界の患者数は現在の 3600 万人から各国で高齢化の進む 2050 年に 6 億 8200 万人にまで増加するという予測も報告されている[7)]。欧州の先進国や日本のようにすでに少子高齢社会が始まっている国ではアルツハイマー病とその他の認知症への対策は喫緊の課題となっている。
- 子供の健やかな発達を支える神経発生・発達研究とその成果の教育・養育への応用ニーズは高い。
- 国連の会議において、脳血管障害を含めた心血管疾患、糖尿病、がん、慢性呼吸器疾患という 4 つの非伝染性疾患が、今後、世界的規模で取り組むべき課題として取り上げられた[8)]。
- 日本におけるこの分野全体に共通する課題としては、1）標準的診断法の確立と診断の客観性を保つための仕組みの構築、2）遺伝子研究のデータベースの構築と恒久的な管理、3）継続的な研究体制の構築と維持、4）ゲノム情報を含んだ久山町研究級あるいはダニーディン研究級のバース・コホートの実施などが挙げられる[9,10)]。
- 多くの試料を海外のブレインバンクに依存しているが、知的財産の観点から研究の推進に困難が生じている例もあり、日本における精神・神経疾患ブレインバンクを整備する機運が高まっている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- より早期のアルツハイマー病の検出、診断に焦点をあてた ADNI2 プロジェクトが米国で開始されているが、日本でも認められる方向にある。
- 認知神経科学研究により、依存症やギャンブル志向性など、精神症状に関する神経基盤の解明につながる萌芽的成果が出始めている。

- これまで神経伝達物質を主な対象としてきた統合失調症の病態研究に、新しい視点から解明をめざす動向があり、胎児の脳計測、遺伝子解析、モデル動物開発、代謝に関する生化学研究など、アプローチが多様化している。
- 精神疾患の多くは思春期までに発病することから、乳幼児のみならず思春期までを対象範囲としたコホート研究への科学的関心が高まっている。
- ヒト、モデル動物で共通に計測できる「トランスレータブル中間表現型」の開発に関心が高まり、高磁場 MRI による voxel-based morphometry、resting-state fMRI、神経生理計測による mismatch negativity、gamma-band oscillation などのツール開発がすすめられている。
- 疾患特異的 iPS 細胞の作製技術が精神・神経疾患研究現場にも普及しつつある。
- ブレイン - マシン･インターフェイス技術を用いた次世代臨床ツールとして、感覚フィードバックを対象とした皮膚電気刺激法、DRG 刺激、末梢神経刺激技術の開発が進んでいる。

（6）キーワード

精神医学、神経学、次世代シークエンサー、疾患モデル動物、疾患モデル幹細胞、バイオマーカー、機能的脳画像、コホート

（祖父江元、樋口輝彦）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・アルツハイマーとその他の認知症に関する基礎研究に関しては、アミロイド、タウタンパク質研究に伝統がある。臨床研究面では、J-ADNI の進捗により、画像・バイオマーカーを用いた臨床評価法が国際水準に向かって伸びつつある。 ・認知症以外の神経変性疾患では、パーキンソン病や ALS において、従来にない手法を用いて新たな遺伝子変異が同定され [11,12]、球脊髄性筋萎縮症では日本で発見された成果に基づき、初めて臨床治験に成功した [13]。 ・神経変性疾患患者を対象にした医療用ロボット、コミュニケーション機器の開発にも、高機能化と小型化において進展が見られる。 ・遺伝性疾患を中心に疾患特異的 iPS 細胞による病態解析研究が進展している。 ・精神疾患は、脳画像研究、動物モデル、遺伝子研究などの成果の他、統合失調症研究において精神医学・分子神経科学・社会神経科学の連携もみられる。人文社会学系研究者と精神医学研究者の協力体制によるコホート研究の機運にも高まりがみられる。 ・気分障害研究では大きな遅れを取っている。その他、分子行動学的成果や、画像研究を中心とした報告も増加しているが、欧米に比べると臨床系研究者の数が少ない。
	応用研究・開発	◎	→	・神経変性疾患の画像・バイオマーカー等の新規技術開発は欧米に遅れをとっているが、細胞培養技術や遺伝子導入技術は、米国と共に世界をリードしている。 ・病原タンパク質の超微細構造解析に強く、構造情報を元にした、*in vivo* 分子イメージングや低分子化合物や抗体などの分子標的治療法の開発に大きく寄与している。 ・非侵襲脳機能画像（近赤外線スペクトロスコピー）の精神疾患補助診断への応用は世界的に注目されている [14,15]。 ・多施設共同による脳画像データベース構築や基礎神経科学者との連携研究などの取り組みが進み始めている。
	産業化	◎	→	・創薬研究については、国内企業も海外に投資する傾向にあり、抗うつ剤のメガトライアル、薬効評価のための認知機能検査バッテリーの標準化など、大規模な臨床研究によるエビデンス構築の機運がようやく見られるようになった。 ・統合失調症の治療薬を開発する特別目的会社が設立され、多額の資金と時間を要する株式上場を出口とせず、短期間に少額で研究成果の早期実用化を図る動きがある [16,17,18,19]。 ・国内で基礎研究から応用研究まで、産業化に向けたポテンシャルはあると推測されるものの、関連省庁の縦割り行政に伴う総合的研究発展の難しさや省庁間の連携不足など、コミュニティからの指摘への対応が今後の進展の鍵を握る。

米国	基礎研究	◎	↗	・多くの疾患分野において、質的・量的に圧倒的強み。民間助成団体を軸とした稀少疾患研究助成の機会も多い。 ・特に次世代シークエンサーによる遺伝子の網羅的解析、一塩基多型（SNP）、GWAS による危険因子や疾患の原因遺伝子の同定といった領域に強みをもつ。 ・精神医学分野についても、STAR*D（うつ病）、CATIE（統合失調症）、STEP-BD（双極性障害）AGRE（自閉症）など大規模な臨床研究プロジェクトやデータベースが稼働[20,21]。死後脳の集積を行うブレインバンク活動も盛ん[22]。 ・全般的に基礎・臨床研究者を含めたコンソーシアムの形成や多施設共同による資源の相互利用や情報交換を積極的に推進する戦略や、自閉症の診断基準（ADIR と ADOS）に代表されるように、疾患の診断基準の世界標準を獲得することで、臨床研究の優位性を獲得する戦略もみられる。
	応用研究・開発	◎	→	・アルツハイマー病のアミロイドイメージング、fMRI を用いた診断法など、早期画像バイオマーカー開発において世界を主導。多くの基盤技術が米国より生まれており、世界トップの水準にある。アカデミアと企業の人材の循環も活発。 ・複数施設で撮像された脳画像データの較正、認知機能検査バッテリーの開発など、大規模臨床試験のための技術開発も盛ん。
	産業化	◎	→	・米国に拠点を置くグローバル製薬企業、診断機器企業の技術力は他を圧倒。Neuralstem などにみられるように、有用な技術について速やかに資金と人材が投入され、基本技術の実用化が迅速に進められるのが特徴。 ・自閉症関連遺伝子の検査や応用行動分析を使った治療等も民間ビジネスとして成立している。 ・23&Me、Navigenics、deCODE など民間企業がではパーソナル医療を見越したゲノム科学による疾患診断技術開発も盛ん[23]。
欧州	研究水準	◎	→	・神経変性疾患では、ドイツ、ベルギー、英国、フランスなどにすぐれた基礎研究コミュニティが存在。欧州圏内で多施設共同研究が ALS において進められ、近年スウェーデン、ベルギー、オランダ、イタリアが優れた業績をあげている[24,25,26]。 ・精神疾患、発達障害に関しては、英国および北欧で GWAS 研究、疫学研究、コホート研究が盛んであるほか、統合失調症の早期介入研究では世界をリードしている。気分障害研究はドイツ、イタリアにおいて、自閉症研究は英国、イタリアで盛ん。 ・欧州は「心の理論」研究（ロンドン発祥）、「ミラーニューロン」（イタリアパルマ大学発祥）など、精神疾患と密接にかかわる心理学、神経科学的研究にも伝統を持つ。
	応用研究・開発	◎	↗	・全般に技術開発レベルは高いが国家間の差が大きく、ドイツ、フランスが有意。個別技術では、バイオマーカーの創出、標準化などで高い技術を有する。 ・スイスはウイルスベクターを用いたパーキンソン病や ALS の遺伝子治療開発研究を世界で主導[27]。 ・ベルギーはブラフィッシュを用いた ALS モデル動物を作成し[28]、治療薬のスクリーニング系を確立した。 ・スウェーデン、英国では、脳機能画像研究のための新規技術開発が盛ん。
	産業化	◎	↗	・欧州に基盤を置く企業の技術力は高い。幼児にも適用できる接触型視線計測技術では Tobii（スウェーデン）が、行動観察用ソフトはノルダス（オランダ）の Observer が世界標準である。 ・製薬産業は、パーキンソン病やアルツハイマー病の新規治療薬の開発が盛ん。 ・産学連携は米国ほど強くないが、今後、神経難病の治療に関する大学等の研究機関の基礎研究成果が民間利用される体制が固まれば、強力になると考えられる。 ・アルツハイマー病のAβ蛋白に対するモノクロナール抗体（Bapineuzumab（J&J）、Solanezumab（Eli Lilly）による 2 つのメガトライアルが失敗に帰した。

中国	基礎研究	△	↗	・疾患研究全般において、関連遺伝子探索、大規模ゲノム解析、コホート研究に強みを持っており、神経変性疾患、精神疾患においても、今後強力な研究勢力となることも予想される。 ・海外留学者の呼び戻しにより、神経変性疾患の研究体制が急速に整いつつある。ALS 研究分野においても成果は確実に蓄積しており、中国単独の研究論文がハイインパクトジャーナルに掲載される例も増えている。
	応用研究・開発	△	→	・神経変性疾患の研究拠点がなかったことから、中国オリジナルの製薬、診断機器企業神経難病研究における、独自の技術開発の実績に目立ったものはまだ見られない。ただし、近年の研究環境の先進化に伴い、今後の動向には注意が必要。
	産業化	△	→	・まだ産業技術力は高くないが、GSK など、アルツハイマーを含む神経疾患の研究開発拠点を中国に全て移転した海外企業もあり、今後の動向には注意が必要。
韓国	基礎研究	△	↗	・米国から帰国した研究者が活発に研究を展開し有力大学の研究レベルは高い。 ・従来培養細胞研究や幹細胞研究が強い土壌を有していたが、パーキンソン病[29] や ALS において著しい研究の進歩[30] が。 ・精神疾患については、研究の量、質共に高くはないが、神経画像研究で高い成果が得られているほか、遺伝子研究でも今後の発展が期待される。 ・理学・工学分野との連携も進みはじめ数値解析的研究にも進展がみられる。
	応用研究・開発	△	→	・新規技術の開発は盛んではないが、神経変性疾患に関する幹細胞研究の技術開発力は高い。培養細胞技術を幹細胞研究に転用し、現在北米や日本各国と細胞移植治療についての共同研究を進めている。
	産業化	△	↗	・欧米の水準を取り入れた治験体制の整備が進んでおり、精神・神経疾患に限らず、疾患研究全般の臨床開発に強みを発揮しつつある。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Inomata K, et al. Nature 458:106-109, 2009.
2）Khedr EM, Abo-Elfetoh N. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81:495-499, 2010.
3）Nys GM, et al. Restor Neurol Neurosci 26:1-12, 2008.
4）Verdon V, et al. Brain 133(Pt3):880-894, 2010.
5）de Vries MH, et al. J Cogn Neurosci 22: 2427-2436, 2010.
6）Kasai K, et al. Biol Psychiatry 63:550-556, 2008.
7）World Alzheimer Report 2012.
8）Partridge EE, et al. Circulation 123:3012-3014. 2011.
9）久山町研究　http://jals.gr.jp/cohort/c024.html あるいは
10）ダニーディン研究　Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit (DMHDRU)　http://dunedinstudy.otago.ac.nz/
11）Mitsui J, et al. Arch Neurol 66: 571-576, 2009.
12）Maruyama H, et al. Nature 465:223-226, 2010.
13）Katsuno M, et al. Lancet Neurol 9:875-878, 2010.
14）加藤忠史＆ブレインバンク委員会（編集）：脳（ブレイン）バンク　精神疾患の謎を解くために.

光文社新書 , 2011.
15) Cyranoski D. Nature 469:148-149, 2011.
16) 河北新聞　1 月 25 日 , 2010.
17) 日刊工業　1 月 25 日 , 2010.
18) 日経新聞　1 月 25 日 , 2010.
19) Medical Tribune Pro 11 月 1 日 , 2011.
http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1111/1111002.html
20) 山田光彦編：分子精神医学　10:261-298, 2010.
21) Andreasen NC. Schizophr Bull 33:108-112, 2007.
22) 富田博秋：精神医学 52:367-376, 2010.
23) Collins F. The Language of life; DNA and the revolution in personalized medicine. Harper Collins publisher, New York 2010.
24) van Es MA, et al. Nat Genet 41:1083-1087, 2009
25) van Es MA, et al. Nat Genet 40:29-31, 2008.
26) Xu YF, et al. J Neurosci 30:10851-10859, 2010.
27) Lo Bianco C, et al. J Clin Invest 118:3087-3097, 2008.
28) Simpson CL, Hum Mol Genet 18:472-481, 2009.
29) Hwang DH, et al. Gene Ther 16:1234-1244, 2009.
30) Lee SJ. J Mol Neurosci 34:17-22, 2008.

3. 2. 1. 6　疫学

（1）研究開発領域名

疫学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

疾患全般に対する対策（予防、早期発見、治療）に必要なエビデンスを構築するための疫学研究

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

疫学研究とは、疾病の罹患をはじめ健康に関する事象の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする科学研究であり、環境や生活習慣と健康との関係を明らかにするためには欠かせない研究である[1)]。本報告書では、社会的に影響力の大きい代表的な疾病である、がん、循環器疾患、感染症に対する疫学研究について、国内外の動向を記載する。なお、疫学研究（特に、大規模な生体試料収集を含むコホート研究や疾患予防効果を検証する介入研究）では、欧米各国や一部アジア諸国（韓国・シンガポールなど）と比べて、わが国の社会的な基盤の整備は大きく遅れており、結果、予防・治療の進歩、医薬品・医療機器産業の育成にも支障を来しかねないことが懸念されており、この分野の全般的な推進が望まれている。また、既存のサンプルやデータを有効に活用するためのプール解析や統合プロジェクトも有用であり米国が世界をリードしているが、わが国も限られた資源の中で疫学研究の成果を最大限に活用するために、既存サンプル、データの統合による利活用戦略の構築が望まれる。

a）がん

現在、我が国において、3 人に 1 人の死因ががんであり、75 歳以下では、死因の約半数を占める。また、75 歳迄に人口の 2 ～ 3 割、生涯で約 5 割ががんに罹患すると推計されており、がん予防は喫緊の課題である。また、医療費的な負担のみならず、がんが治癒できた場合でも就労が制限されることもあり、経済的影響も大きい。

がん疫学の統計学的な方法は、その基礎を築いた英国を中心に発展し、欧米中に広がった。そして、がんの原因の多くが生活習慣に起因すること（3 割は喫煙、3 割は食事）が疫学研究の結果に基づく推定として発表された他[2)]、米国の 10 万人規模の大規模コホート研究において、栄養素の摂取量まで推定できる食事摂取頻度調査票（FFQ）が開発され[3)]、後の栄養疫学分野の発展に大きく貢献した。日本においても、FFQ の導入により、がんの原因として栄養学的な検討が可能になり、分析疫学研究における日本人の栄養素レベルにおけるエビデンス不足を今後補完することが期待される。実際に、栄養素摂取量の評価ができる質問票を用いた標準プロトコールの策定と、他の研究とのデータ統合の方法が模索されている。

国際的な動向をみると、北欧諸国では、全例がん登録が社会インフラとして整備され、その他の社会的な各種データとの自在なリンクによって、独自の双子研究や代々の親子研究というジャンルも切り開かれ、生活習慣・環境因子と遺伝因子の相互作用の検討により、数々のユニークな成果が導かれている。韓国でも 1990 年代の終わりから同様の社会インフラの整備が進められ、2009 年に立ち上げられた 25 万人規模のコホート[4)] では後のデー

タリンクのための国民番号も収集している。これに対し、日本ではがん登録の制度の整備の遅れが目立つ。国民番号の欠如などにより、データベース間のリンクが困難であり、追跡が必要なコホート研究などにおけるがん罹患・死亡の把握のためのツールとして活用するのに十分でないため、分析疫学・介入研究などの円滑な遂行の障壁になっている。これはがんに限らず多くの疫学対象領域に関して共通の課題である。

疫学研究と遺伝学研究の連携、融合は近年の大きな潮流である。特に、ヒトゲノム解読[5]と HapMap 計画[6]以来、遺伝的差異（SNPs）でのグループ分けによる、オーダーメイドがん予防の手法構築が模索されている。日本にはバイオバンクジャパンが疾患感受性遺伝子解析に一定の成果をあげており、今後、遺伝 - 環境相互作用や、正確なリスク効果推定を行うには、疾患にかかる前の住民を対象とする前向きコホート研究が必須である。米国 National Cancer Institute（NCI）主導の Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium（BPC3）[7]のように、既存のコホート研究の統合による 1 万人規模のコホート内症例対照研究が行われ、リスク遺伝子と環境因子との相互作用が検証されている。また、50 万人規模の UK バイオバンク、中国をフィールドに英国オックスフォード大と共同の Kadoorie バイオバンク、25 万人規模の韓国 KoGES など、質の高い生活習慣・環境因子と遺伝情報の利用の包括同意とを組合せた大規模コホート研究も立ち上げられている。遺伝情報の収集サンプルについては、同意の段階でまだわかっていない遺伝子を将来調べる可能性があることも含めた包括同意を取ることの倫理的な議論が行われて、欧州ではほぼ容認、米国でも容認の方向での調整が続いている。ただし、疫学研究と遺伝学研究は本来別々に発展してきた研究分野であり、相互の融合には、倫理指針上の制約の違いや大量の分子疫学研究データを的確に扱うバイオインフォマティクスの人材育成なども合わせて、まだ課題が多い[8]。さらに、このような公的な疫学ベースの研究から明らかになる遺伝子セットなどの知財の扱いについては、まだ議論が定まっていない。例えば、オプトアウト方式での同意取得によりアイスランドの全国民約 30 万人を対象にしたバイオバンクは、deCODE genetics という民間企業によって行われているが、国際的な製薬メーカーと共同で成果の産業化を行うとともに、アイスランド人のデータをもとに開発された薬剤についてはアイスランド人への無償配布を約束している。

世界的には複数の科学的知見の統合により、創薬候補となる物質の予防効果の確実性の検証精度が上がりつつある。例えば、米国 NCI では、1980 年代に住民ベースで臨床試験に参加するネットワーク（Community Clinical Oncology Program, CCOP）が整備され、地域健康増進プログラムの一環としてがん予防の介入研究が実施されている（2012 年 7 月現在オープンになっている臨床試験（予備試験、バイオマーカー関連を含む）は乳がん予防 28、同検診 30、結腸がん予防 22、同検診 66）である。CCOP の成果を元に、乳がん予防の Tamoxifen と Raloxifene、子宮頸がん予防の HPV ワクチン、食道がん予防のフォトフィリン PDT、皮膚がんに対するフルオロウラシルなど 4 剤が食品医薬品局（FDA）にがん予防薬として承認されている。このように、英米を中心に、臨床試験と同様の登録システムの整備が進み、フィールドを中国にまで広げたさまざまなレベルの介入試験が数多く行われている。韓国は米企業と契約を結び、同様の政府資金による臨床データマネージメントシステム（予防や診断を含む）を導入した。これらの住民登録と介入研究の連携はがんの疫学研究を応用に橋渡しするために欠かせない重要なプロセスであるが、日本で最も欠けている領域である[9]。中間マーカーなどを用いた患者や受診者などに限定した介

入研究は一部に行われているが、がん罹患・死亡をエンドポイントとする一般の健常人を対象にした大規模で長期的な介入研究を実施できるような研究費を含めたシステムがまだない。ただし、個別の研究課題で厚生労働科学研究（第 3 次対がん）の戦略研究事業として「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」が実施され数万人のリクルートに成功している。

b）循環器疾患

心疾患・脳血管疾患は、わが国の死亡原因の 26.1%を占めている。また、平成 21 年度における循環器疾患の医療費は 5.5 兆円と国民医療費全体の 20.7%に相当する。循環器疾患の疫学は、１次予防（発症の予防）と２次予防（早期発見・治療または再発・重度化の予防）という２つのレベルで整理する。

１次予防では、(1) 古典的危険因子（高血圧、脂質異常症、耐糖能以上、喫煙、肥満）をコントロールして虚血性心疾患・脳血管疾患の発症を予防するための介入研究、(2) 循環器疾患に対する新しい危険因子（ゲノムを含む）の探索の２つが主な研究課題である。また、２次予防では、急性冠症候群の症例や経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた症例などを対象に、さまざまな治療の効果を評価するための観察研究と介入研究が行われている。

a. 虚血性心疾患・脳血管疾患の発症予防に関するランダム化比較試験

古典的危険因子（高血圧、脂質異常症、耐糖能異常、喫煙、肥満など）の予防と制御（薬剤やサプリメント、非薬物介入（行動変容など）を含む）による動脈硬化を対象としたランダム化比較試験（RCT）やいくつかの予防介入に関するメタアナリシスは国内外で活発に行われている。

b. 新しい危険因子の探索

古典的危険因子が虚血性心疾患・脳血管疾患に対する古典的危険因子の集団寄与危険割合は 50%程度と推定されており、それ以外の危険因子の探索（メタボリックシンドローム、血液中の CRP、homocystein、glutathion、ゲノム由来物質など）が続いている [10)]。分子疫学研究では、大規模な集団の血液検体（ゲノム含）を採取、コホート研究の手法により追跡する研究が主流である。健常者対象では、英国の UK バイオバンクが 50 万人規模、わが国でも、日本多施設共同コホート研究（J-MICC）、次世代多目的コホート研究（JPHC-Next）、東北メディカル・メガバンク機構などで、各 10 万人規模のデータを収集済み、あるいは、収集予定であり、これらを統合できれば、世界に比肩できるデータバンクとなることが期待される。患者対象の大規模な断面研究では、バイオバンクジャパンがすでに成果を出しており、今後、予後追跡を行うコホート研究への展開が進められている。また、ナショナルセンターが共同して患者バイオバンクを創設する構想も始まっている。

c. 急性冠症候群に対する治療や経皮的冠動脈形成術（PCI）の効果評価と標準化

近年、心疾患治療技術の治療効果に関するランダム化比較試験（RCT）が進んでいるが、個々の RCT は、ある治療法の有効性評価が目的であり、総合的な安全性評価を行うだけの症例数を有していない。また、臨床現場では、複数の治療法を同時に実施している場合が多く、その組合せ全てを RCT で検証することは不可能である。そこで、虚血性心疾患や心不全などを対象に、疾患登録データベース（患者の個人情報・臨床情報・治療内容など）を構築し、治療技術の有効性と長期予後との関連を解析する大型プロジェ

クトが欧米では始まっている（米国 National Cardiovascular Data Registry（NCDR）、登録者数は 800 万人以上など）。わが国でも循環器疾患患者の登録は行われている（日本循環器学会による診療実態調査や心原性ショック登録、日本外科学会による手術症例の登録（National Clinical Database）など）が、これらは急性期治療の段階（あるいは入院中）の短期間の予後のみの把握であり、長期予後の把握精度は国際的な水準と同等の学術上の価値を生むに至っていない。

c）感染症

医療の進歩や衛生環境の向上、栄養状態の改善などにより、日常における感染症の罹患状況は格段に良くなってきたが、感染症が二次的に発生し、死因となることは少なくない。また、医療の進歩は一方で免疫機能低下者の数を増やし、その結果として易感染状態に対する注意、管理が医療現場でより重要になり、正しい感染症対策が求められている。これまでに人類が自らの手で完全に制圧できた感染症は、天然痘ただ一つである。一方、これまでに存在しなかった感染症や感染症であることが明らかになった疾患（新興感染症）、すでに姿を消してしまったかのように考えられていたが再び姿を現わしてきた感染症（再興感染症）など、対峙すべき感染症の種類はむしろ増加しており、これらへの迅速な対応を支える研究と人材育成が国際的にも求められている。

新興感染症としては、AIDS（HIV 感染症）、エボラ出血熱、「狂牛病（ウシ海綿状脳症 :BSE）」で知られるようになったプリオンとそのヒトへの伝播による変異型 Creutzfeldt-Jacob 病（vCJD）、2003 年 Severe Acute Respiratory Syndrome（SARS）、2004 年以降の鳥インフルエンザ A/H5N1（高度病原性鳥型インフルエンザ）の家禽類での流行、2009 年の新型と認識されたインフルエンザ（パンデミックインフルエンザ H1N1 2009）、などがあげられる。その他、中国で血小板減少を伴う発熱総合症候群ブニヤウイルス（SFTSV）が発見されている。

1996 年夏に日本各地で集団発生し、当時約 18,000 人の患者と 12 名の死者を出した腸管出血性大腸菌 O-157 の流行は、国内での社会問題に発展した他、「日本における食品関連感染症の大流行」という点で世界から注目された。2012 年現在、依然国内では年間 3,000 ～ 4,000 例の O-157 による感染症発生と、数名の死亡が報告されている。その他、日本における 2011 年のユッケなどの生肉を原因とする腸管出血性大腸菌 O-111 事例は 5 例の死亡を含む広域事例となった他、ヨーロッパでも O-104 の広域事例が生じるなど、先進諸国の食品関連感染症事例が近年多く見られている。

再興感染症としては、結核・ペスト・ジフテリア・デング熱・髄膜炎菌性髄膜炎・黄熱・コレラ、2002 年のウエストナイル熱（全米に拡大）などがあげられる。我が国では、1997 年には結核患者の発生が 38 年ぶりに増加傾向に転じたこと、帰国者の発熱の中にはマラリア・デング熱の患者が含まれていること、輸入例のみならず海外渡航歴のないコレラ、赤痢患者発生の増加傾向がみられることなども、明らかになってきている。

感染症のコントロールには、的確な臨床診断とそれを裏付ける病原診断に基づいた合理的な治療が行われることが重要である。また感染症に罹患しないための個人的、社会的衛生、感受性者に免疫を与えるためのワクチン接種など、あらかじめ感染症の発生を防ぐための予防方法も重要である。これら感染症の予防、診断、治療への基本的な情報を与えるデータとなるものが、感染症疫学、感染症サーベイランス（Surveillance for Infectious

Diseases）である。感染症サーベイランスのシステムは国内でも確立されてきているが、行政の範囲内で行うには限界もある。海外においては欧米諸国・アジア諸国共に国としてサーベイランスの研究・強化、人材の育成をしきりに行っており、またそのための機関を有している。我が国でも国立感染症研究所がその機能を有しているが、規模は各国に比較して小さく、また教育としてそれを行っているわけではないため、感染症発生の推測、あるいは発生した感染症のリスク評価、何らかの干渉を行ったあとの効果分析などに関する研究開発・実施についての研究機能・人材育成機能の強化が感染症等の健康危機管理の一環として必要である。またこれらの研究を支える裾野の広がりとして、大学等のみならず地方の衛生研究所などにおける研究能力の向上も合わせて図っていく必要がある。感染症対策については、近年の交通網、物流の発達により、各国独自の取り組みだけでは不十分であり、より強固な国際協調が求められて、WHO では International Health Regulations（IHR）を制定している[11)]。２００５年の発効当初は、黄熱、コレラ、ペスト（以前は痘瘡も含まれた）の 3 疾患を対象としていたが、SARS、鳥インフルエンザ等の新興・再興感染症による健康危機に対応できていないこと、各国のコンプライアンスを確保する機序の欠如、ＷＨＯと各国との協力体制の欠如、現実の脅威となったテロリズへの対策強化の必要性が指摘され、2007 年 6 月に改訂 IHR が発効されている。

（4）科学技術的・政策的課題

- 罹患症例の全例を把握するためのインフラの整備には国民の理解、法律による届出の義務化など、技術以外のソフトインフラの整備も必要。
- がんのように患者数が多く、また死亡率の高い疾患を対象とするコホート研究は、10 万人以上のリクルートによるデータの蓄積とバイオバンク並みの検体保存による 20 年以上の追跡が必要であり、日本の財政制度下では単年度、単体の予算で安定的に実施するのは極めて困難である。韓国のたばこ税による健康推進費など、参考事例の分析と研究資金配分への反映が求められる。
- 医療情報の総合的な把握を行うために、電子カルテシステムの標準化が求められる。
- 遺伝情報の医療への活用は、治療（投薬における副作用の回避）での利用に対する保険適用が先行するが、遺伝子検査の応用には、遺伝カウンセラーの充実に加え、科学的な根拠に基づく認可のシステム、公的研究からの知財の取扱いに関するガイドライン等整備が必要。さらに、遺伝差別禁止法の整備も必須である。
- 一般住民のコホート研究参加の同意率の低下は、どの国でも問題。科学的妥当性を保つために同意率向上のための政策的な取り組みが必要である。また、研究参加者のゲノム利用に関する包括同意の扱いについても指針で明らかにしておく必要がある。
- 介入試験の実施には、健常ボランティアの１万人規模のリクルートや研究に参加する医師へのインセンティブの付与が重要であり、多地域で速やかに体制が継続できる制度の整備が求められている。また、予防分野における介入試験は、企業による特定の医薬品等の開発を目的とする治療薬の臨床試験と違い、利害の衝突に伴って起こる圧力と、それゆえの研究結果の歪んだ解釈を避けるために、質の高い研究支援を公費でまかなわなくてはならない[12)]。
- ノウハウのある臨床試験支援組織への委託が高額になる場合もあり、特に副作用について途中経過を慎重に監視する必要性を考慮して、試験のデータや進行、ファンドを管理

する NPO 的組織の設立が必要。

- 疫学研究から応用への橋渡しとして、（介入）試験進行中に、予防医学分野の検査や予防投薬・施術の公費補助制度などの検討、ハイリスク集団の定義（見極め方）、予防医学全般の実施に関わる法規制の見直し、等を行い、科学的根拠に基づく予防医学のガイドラインを制定し、実用化推進のための研究を行う必要がある。
- わが国では、既存の感染症サーベイランスに加えて、感染症発生の推測、発生した感染症のリスク評価、何らかの干渉を行ったあとの効果分析感染症の発生（アウトブレイク）現場での実地疫学調査、災害時等における緊急サーベイランスシステムの構築（例：東日本大震災における避難所のサーベイランス）、バイオテロ対策あるいは不明感染症発生（例:SARS、新型インフルエンザ）における症候群サーベイランスの導入、シミュレーションモデルの構築、感染症対策を行ったことに対する効果分析・評価研究、またこれらの研究と実施に当たる人材の育成が喫緊に求められる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 米国 NCI の Epidemiology and Genomics Research Program（ECRP）12 月予定の会議（http://epi.grants.cancer.gov/workshops/century-trends/）において「新時代を築くための疫学研究の焦点を見出す」ことを目的に、ブログ上で一般市民からも意見を募る試みを始めている [13)]。
- 欧米では、疾患登録データベース（人口学的情報、疾患に関する情報、治療内容に関する情報など）を構築して、長期予後との関連を解析する大型プロジェクトが始まっており、そこで得られたビッグデータの解析により、最適治療の解明そして治療効果の最大化と効率化、さらに医薬品・医療機器産業へのシーズ提供が始まっている。
- 発達障害、精神疾患に関するコホートについてゲノム科学のみならず脳科学との統合研究という観点から、日本において関心が高まっている。

（6）キーワード

コホート、介入研究、栄養疫学、FFQ、標準化、包括同意、バイオインフォマティクス、バイオバンク、古典的危険因子、疾患登録、サーベイランス、シミュレーションモデル、International Health Regulations、

（津金昌一郎、辻　一郎、岡部信彦、坂田恒昭）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	↗	・がん登録の制度の整備の遅れが目立ち、分析疫学・介入研究などの円滑な遂行の障壁になっている。 ・分析疫学研究においては、日本人のエビデンスの系統的レビューが実施され、エビデンス不足の領域が明らかにされた。 ・血清を用いたバイオマーカーとの関連についてのコホート研究からのエビデンスは散見されるもののゲノムなどの多層的オミックス解析から得られる情報との関連については、専ら症例対照研究や断面研究に基づいている。 ・ゲノム情報を持つ住民ベースの大規模コホート研究として J-MICC や JPHC-NEXT が開始され、ToMMo が準備段階に入った。 ・診療実態調査や心原性ショック登録事業、手術症例の登録事業が行われている。また、経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた患者や心不全の患者を登録して、予後を追跡する研究が始まっているが、長期予後の追跡が整備されていない。 ・国内のルーチンとしての感染症サーベイランスシステムはかなり強固な体制となっているが、実地疫学調査、緊急サーベイランスシステムの構築などに関する研究の分野では後れを取っている。
	応用研究・開発	△	→	・がん罹患・死亡をエンドポイントとする一般の健常人を対象にした大規模で長期的な介入研究を実施できるような研究費を含めたシステムが日本にはまだない。 ・厚生労働科学研究の戦略研究事業として「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」が実施され数万人のリクルートに成功している。 ・有効性のエビデンスが殆どない現状において、オーダーメイドがん予防の開発は大きく立ち遅れている。 ・ゲノム解析装置や解析用プラットフォームについては、医療 IT 分野で、将来の需要を見越した開発の動きがある。
	産業化	×	→	・遺伝子検査を含むバイオマーカーを用いたリスク診断やがん検診が試みられているが、そのエビデンスによる裏打ちが不十分なままである。 ・疾病予防リスク測定の SNPs について特許申請されているケースがあり、疫学研究結果からの知財のあり方については改めて検討が必要である。
米国	基礎研究	◎	↗	・米国立がん研究所（NCI）による住民ベースのがん登録プログラムが充実している。また、他の政府統計なども含めて、疫学研究への応用や個人情報とのリンクが可能なために、分析疫学研究が容易に遂行し得る社会インフラとなっている。 ・1980 年代より生活習慣・環境リスクとがん罹患の関連を調べる、栄養素の定量調査も可能なアンケートによる綿密な大規模前向きコホート研究が数多く行われてきた。 ・米ハーバード大プーリングプロジェクトや NCI コホートコンソーシアムなど、国際的なプール解析を行うプロジェクトが進行している。 ・ゲノム情報の研究利用についての規制により新規の大規模分子疫学コホート研究立ち上げでは欧州に遅れをとっているが、包括同意を許容するよう法律を改正する流れである。 ・循環器疾患では、National Cardiovascular Data Registry（NCDR）が、様々な登録事業を実施している。初期の臨床像を登録するだけでなく、全国の死亡登録とリンケージすることにより、正確に長期予後を把握できている。 ・パンデミックの予測・評価モデルとして、シミュレーションモデルの研究を推進し、国内外のチームがこれに参加している。 ・電子カルテ、一般薬、救急車搬送等の情報を用いて全米各地で実用化をすすめている。

	応用研究・開発	◎	↗	・介入研究でも米国は草分けであり、中国などをフィールドとした介入研究を多数サポートしてきた。 ・近年では、薬剤や栄養素を用いたがん予防試験、閉経後女性を対象にしたホルモン剤、食事改善、カルシウム／ビタミン D などの健康影響を検証する予防試験などがよく知られている。 ・NCDR 登録データをもとに、診療ガイドラインの作成や治療施設の技術評価に応用することが始まっている。 ・米国 CDC（Center for Disease Control and Prevention）では、健康サーベイランスや統計・疫学的解析など公衆衛生システムを充実させる横断的研究や、情報ネットワークの形成、研究所の質の向上などに関する研究を行っている。 ・感染症センター（NCID）においては、緊急的感染症、C 型肝炎、媒介動物に由来する感染症等に対応、最近は SARS、鳥インフルエンザにも取組んでいる。またワクチンプログラム（NIP）などでは人材育成にも取り組まれている。
	産業化	◎	↗	・2011 年までに米食品医薬品局（FDA）に認可された化学予防薬は、乳がん予防の Tamoxifen と Raloxifene、子宮頸がん予防の HPV ワクチン、食道がん予防のフォトフィリン PDT、皮膚がんに対するフルオロウラシルなど 4 剤がある。 ・イルミナ社は国際 HapMap 計画の成果などを活用し、Cancer Snp Pane l などの研究用検査キットを販売するなど、解析キットで圧倒的なシェアを誇る。 ・NCDR 登録データをもとに､たとえばステントの材質と長期予後との関連、各種薬剤の併用と長期予後との関連などが解明されており、産業界へのフィードバックが期待されている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・北欧では全例がん登録システムが早期から整備され、英国も含め記述疫学分野に必要なデータやデータリンクの整備は最も進んでおり、概して電子化医療情報の活用も盛んである。 ・WHO や IARC の本部があり、国際共同研究や国際的な因果関係評価が盛んに行われている。 ・1996 年から、英オックスフォード大による女性ホルモン薬の使用と乳がんなどのリスクとの関連を調べる最大規模（100 万人）の観察型研究が行われ、有意義な成果が報告されつつある。 ・2008 年開始 50 万人規模の分子疫学コホート研究である UK バイオバンクは、主に慈善団体の寄付が出資して行われている（5 年間で 610 万ポンド） ・シミュレーションモデルを行っている研究チームに対して助成、競争的研究を奨励している。電子カルテネットワーク・ホットラインなどによる症候群サーベイランスの研究を英独仏等で進めている。
	応用研究・開発	◎	↗	・欧州で行われている主な介入試験には、薬剤を用いた乳がん予防試験や抗酸化ビタミンやミネラルの健康影響を検証する予防試験などがある。
	産業化	◎	↗	・1990 年代後半からのアイスランドの全国民を対象にしたバイオバンクは、deCODE genetics という民間企業によって行われている。乳がん、前立腺がんなどのリスク予測 DNA 検査を販売している。同社は 2009 年に一度米国で破産申告したが、2012 年現在存続している。

中国	基礎研究	○	↗	・中国でのがん登録は政府主導で行われ、全人口の 13%をカバーしている。死亡統計などとのリンクによりデータ解析が行われている。 ・分析疫学研究には、高放射線地域でのコホート研究などよく知られたものもあるが、The Shanghai Women's Health Study, SWHS など近代的な観察型疫学調査・介入研究が幾つも米 NCI との共同研究として行われている。 ・2004 年から、英オックスフォード大と共同で、50 万人規模の分子疫学コホート研究（China Kadoorie Biobank）が行われている。 ・数理モデルを用いた感染症流行予測に関するレポートが中国 CDC などから発表されつつある。新規感染の発見、検知、調査、新規導入ワクチンに関する広範な臨床研究など、精力的にすすめている。
	応用研究・開発	◎	↗	・中国 CDC では、疫学部、公衆衛生対策研究部、サーベイランス、情報提供部、予防接種部、緊急対応部、公衆衛生管理部、感染症予防対策研究センター等で研究、調査、実施を進めており、また 中国 CDC FETP プログラムにおいて若手実地疫学担当者の育成を行っている。このシステムは、省レベルに広がってきている。
	産業化	○	↗	・がん疫学研究の産業化についてはデータがないが、遺伝子テストを行う企業、臨床試験をコーディネートする企業が散見される。
韓国	基礎研究	○	↗	・1999 年より国の全がん登録システムが整備され、さまざまな統計データや医療データとのリンクにより解析が行われている。 ・1990 年代半ばより、生活習慣との関連を調べる 2 万人規模のコホート研究が行われた（KMCC）。また、公務員の健診データをベースに健保データと紐付けた 100 万人規模のコホート研究（KCPS）が行われてきた。 ・2004 年より、Korean CDC による 25 万人規模の分子疫学コホート（KoGES）、Korean NCC による 10 万人規模の分子疫学コホートが開始されている。たばこ税を主な資金とするゲノムコホートの予算が 1000 万 US ドル／年である。 ・シミュレーションモデルに関しては研究はまだ十分とは言えないが、電子カルテの全国導入によって、サーベイランスの IT 化をおし進めており、成長が著しい。人材育成にも力を注いでいる。
	応用研究・開発	○	↗	・韓国 NIH と韓国感染症疫学部門が同一の組織に改編され、韓国 CDC（KCDC）となった。研究的成果はまだ著明なものはないが、調査実施、人材育成の面での成長は著しい。KCDC では、サーベイランス対応センター、感染症予防センターなどが対応して研究を行っている。
	産業化	―	―	・疫学研究の産業化についてはデータがない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）厚生労働省　疫学研究に関する倫理指針
http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin2.html
2）Cancer Causes Control 7 (1 Suppl):S3-S59, 1996.
3）Willett WC. Am J Clin Nutr 59(1 Suppl):171S-174S, 1994.
4）Jung KW, et al. Cancer Res Treat 44:11-24, 2012.

5) Stein LD, Nature 431(7011):915-6, 2004.
6) 国際 HapMap 計画　http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja
7) Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)
http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/
8) がんの疫学 Update- がん予防のための最新エビデンス　医学のあゆみ　241:303-427, 2012.
9) 今後のがん研究のあり方について (がん研究専門委員会報告書) 平成 23 年 11 月 2 日　がん対策推進協議会
10) Kathiresan S, et al. N Engl J Med. 358(12):1240-9, 2008.
11) WHO International Health Regulations (IHR)　http://www.who.int/ihr/en/
12) 国際医科学評議会 (CIOMS): 疫学研究の倫理審査のための国際的指針 (訳　光石忠敬). 臨床評価 20:563-578, 1992.
13) Khoury MJ, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 21:999-1001, 2012.

3. 2. 2　医療技術

3. 2. 2. 1　創薬および医薬品開発

（1）研究開発領域名

創薬および医薬品開発

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医療における疾病の診断と治療に使用される医薬品の研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

高齢者人口の増加等に伴って今後とも医療ニーズの増大が予想されるが、一方で近年、医薬品に求められる安全性、有効性、経済性等のハードルが高まっており、グローバルに展開する生命科学の最新の成果を取り入れるためには、オープンイノベーションを軸とする新たな研究開発パラダイムの構築が必要とされている。それには、基礎研究から実用化への橋渡しを円滑に進めるシステムの強化、省庁の枠を超えた、整合性のある科学技術政策の推進が前提となる。

3-1　医療の進歩における医薬品の果たしてきた貢献

近代医学の勃興以来、医療はその歩みを止めることなく人類の well being や社会的生産性の向上に多大な貢献をしてきた。その中にあって、医薬品の役割は、疾罹患率や死亡率の減少に役立ってきたが、こういった直接的効果を超えた、社会的な利益については十分な検証は行われてこなかった。しかし、一部の経済学者がこの点に光を当て興味深い研究結果が公表されている。例えば、米国では新薬による経済的利益（医療費削減のみならず、就労の改善、介護等の社会経済効果を含む）が、新規医薬品による医療費コスト増を上回ることが示され[1)]。また、わが国でも新薬の投入は、医療費の高騰ではなくむしろ医療費の節約へとつながる可能性が示された[2)]。

高齢者人口の増加等に伴って医療ニーズも増大している。また、世界的に見ればいわゆる Non Communicable Diseases（NCDs）と言われる、がん、糖尿病、循環器疾患、COPD に代表される呼吸器疾患等が注目されている。NCDs は世界の全死亡原因の 6 割を占め、その割合は特に低・中発展国において増大し、それらの国の保健政策上の大きな課題となっている。一方、いわゆる稀少疾患も社会的重要度は決して低くないが、製薬企業による研究開発投資が必ずしも積極的でなく、診断や治療法の進歩も様々な原因により十分でない部分もあるため、医療イノベーションの推進にとっても重要な課題である。特にわが国における稀少疾患用医薬品の開発は、欧米に比べて見劣りする状態である[3)]。医学は絶え間なく進歩しているが、一方で unmet medical needs はむしろ増加しているのが現状である。

3-2　医薬品産業の社会・国家経済上の役割と貢献

医薬品産業の日本経済に対する経済的貢献度を、他の産業と比較する。

産業規模としては、自動車、電気、化学工業産業等に比べて大きくないが、産業が創出する付加価値額で比べると、自動車製造業には及ばないものの、化学工業、鉄鋼業等と肩を並べる水準にある。一人当たり付加価値額と出荷額に対する付加価値比率では、主要産

業の中で医薬品製造業が群を抜いている。さらに注目すべきは、医薬品製造業の安定性である。バブル期初期からの推移をみると、産業毎の付加価値額、一人当たり付加価値額とも大きく伸びており、医薬品製造業が景気変動に影響を受けにくい産業であると言える。

売上高や従業員数の規模では、医薬品製造業は他製造業と比べて数倍の差があるが、製造業ごとの納税規模で比較すると、他の主要製造業と遜色ない貢献をしている。2008 年のリーマンショックによる景気後退時時においても大きな減額はなく、国家財政への貢献が大きい[4)]。

また、わが国の技術力の世界的競争力の指標の 1 つである技術貿易収支の状況をみると、医薬品製造業は、輸送用機械器具製造業に次ぐ規模となっている（2009 年）。

以上、科学技術・イノベーションの粋を集める医薬品産業は、患者やその家族への医療上の貢献にとどまらず、日本経済全体にも非常に重要な役割を担ってきた。医療イノベーションの更なる進展を通じ、わが国の医療への貢献度を高め、わが国の成長戦略に欠かせない産業として医薬品産業を育てていくことは、日本再生にとって欠かせない視点の 1 つとなっている。

3-3　医薬品研究開発のチャレンジ

まず、創薬プロセスを概観したい。現在の医薬品開発の標準的なプロセスは、大別して探索研究、開発研究、臨床開発の 3 つのステージに分けられる。探索研究は、対象疾患に対する標的分子（創薬シーズ）を同定、妥当性の検証を行い、作用分子（低分子有機化合物、抗体、核酸分子など）を創製する段階で、期間はおよそ 4 年～ 6 年である。開発研究は開発候補化合物を選抜し、物性、安全性、体内動態（ADME）を精査し、人体に使用して問題ないかの検討を行う段階で、期間はおよそ 2 年である。臨床開発は実際に人に投与し、安全性と有効性を確認するステージであり、その目的に応じ 3 つの試験段階に分けられ、期間はおよそ 5 年～ 10 年である。

近年、科学技術の進展、医療関連技術の進歩により創薬シーズの裾野はますます大きな広がりを見せているが、新薬の承認数は 2000 年以降低迷を続けている。例えば FDA の承認数の変化をみると、2001 年以降平均新薬承認数は増加しておらず、1996 年以降新薬承認申請数は漸減傾向にある[5)]。このような状況の一因として考えられるのが、臨床試験の成功確率の低下である。例えば米国において、臨床試験を中止した件数が近年大幅に増加しており、それらの多くが有効性･安全性が十分に示せなかった事を理由としている[6,7)]。その背景には、リスクとベネフィットのバランスの変化（例えば規制当局による安全性評価や医療経済学的有用性判断の厳格化など）等も考えられる[6)]。また、特に unmet medical needs が高く革新的な作用機序の医薬品が求められる領域での失敗が多く、科学的・医学的ハードルの高さを示すとともに、しっかりとした科学的根拠をもった（第二相試験からの）デザインが大切であることも示している[7)]。

（4）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

創薬研究において最大の課題は、病態の遺伝学的解明や病因となる異常な生物反応の分子レベルでの解明、さらには、技術革新による構造解析の進歩、IT による構造活性相関

予測性の向上等の近年の目覚ましい進歩と、開発化合物の実臨床での効果発現との関連性、また、ヒトでの体内動態や安全性の予測との間に未だに大きなギャップが存在するということである。これは、部分最適化が必ずしも全体最適化に結び付かないこと、換言すれば還元主義的研究アプローチ（あるいは帰納的アプローチ：現象を要素に分解し各要素の最適化を図る）が生命現象の理解に多大な貢献を果たした一方、創薬開発研究ではその限界が露呈しているとも言われている[8,9,10,11,12]。あるいは、現在の創薬科学の各領域が幅広い共同作業により包括的に取り組むべきとの主張もある[13]。

4-2　政策的課題（創薬の支援）

現在まさに始まろうとしている医療イノベーション、特に創薬支援のシステムについてまとめる。欧米のみならず、韓国、中国、そして国家が一丸となってバイオ産業の推進に努めているシンガポール等の台頭を考慮すると、以下の点を踏まえた上で、わが国の創薬支援に関する十分な検討と迅速な実行が近年強く求められている。

①創薬支援施策の基本的認識について

医療イノベーション５か年計画が策定された。創薬支援ネットワークが成功裏にその役割を果たし、わが国の創薬能力が世界の競合に十分戦えるだけの強さを備えるためには、当ネットワークに携わるすべての関係者が予め徹底的に議論することで、共通認識を構築する必要がある。また関係者がより高いモチベーションで参加できるような、具体的かつ魅力的な施策的工夫が求められている。

②創薬支援の目的達成に必要とされる事項

１）医療イノベーションの方向性を見直す

医療イノベーションの目的を再確認する必要がある。具体的には、既に存在するわが国の製薬企業やアカデミア・政府研究機関の能力や活動に対し、どういう役割を担うべきかという点である。医療イノベーションの目指すべき方向性は、官製“製薬企業”を作るのではなく、シーズからリードへの移行成功率を上げ、前臨床から臨床段階での脱落率を低下させる、いわゆる Druggability を高めるための、創薬支援ネットワークで初めて可能になる基礎的な創薬研究の方法論に関する研究や支援体制を創りだし、バイオベンチャーや製薬企業がその成果を活用し創薬研究を質的に向上させることである。

２）日本のイノベーション推進策の世界での位置付け

米国および欧州連合の厚生当局は、既に述べた医薬品開発上の問題に対し、少なくとも日本と同等以上の危機感を持ち、独自の施策を既に開始している（CPI、IMI 等、「（５）注目動向」参照）。欧米で既に数年前に始まった施策に対し、わが国は重複を厭わず進めるのか、或いはそれら施策と相補的に働くように進めるのか、といった点を十分に議論しわが国の戦略を明確にする必要がある。

３）プロジェクト開始前の時点で、明確な目標を規定するための調査研究

過去政府等が実施してきた数多くの施策の具体的成果を指標とし、成功例・失敗例の特定およびその理由を検証し、導き出された結論を新規プロジェクトに反映する。

海外の創薬イノベーション施策成功例から、特にプロジェクトの進め方について学び、日本独自の強さを反映した政策プログラム策定に活用する。

世界の医薬品創薬・開発の科学レベルを理解・認識し、重点領域、補強領域、海外との共同を目指す領域などの設定や、ネットワーク作り等に活用する。具体的には、日本の基礎研究者・研究機関の研究内容や世界的な位置付け、世界のトップ研究者とのネットワークの状況等を調査。

最新の科学的知見を活用した医薬品や診断薬の臨床試験において、科学の進歩を取り入れた革新的方法論の確立が求められる（レギュラトリー・サイエンス（RS）の近代化）。また、コストが高騰し時間がかかる後期臨床試験の効率化を図り、質を保ったまま医薬品開発プロセスを革新的に改革することも非常に重要である。

４）産官学を取り組んだコンソーシアム体制の確立

がん、アルツハイマー病など、医療満足度が低く、病因の解明自体が進んでいない多くの疾患が創薬の対象として残されるようになった結果、基礎的な研究が十分に進んでいない疾患に対応する創薬研究を展開する仕組みが必要となっている。新たな創薬シーズの獲得に加え、そのタンパク質レベル、細胞レベル、患者集団（疫学）にいたる様々なレベルでの検討を行い、疾患との関連を明らかにする必要がある。単独の製薬会社でこれら全てを実施することは現実的でないため、近年欧米では、アカデミア、製薬企業、バイオベンチャー、中核的臨床研究センター、規制当局等のそれぞれの得意分野を最大限活かす共同研究体制、コンソーシアムによるアプローチ（Pre-competitive collaboration[14]）が見られる。こういった Public-Private-Partnership を日本に最も適した形で設計し、関連するステークホルダーの全てがコミットできる体制の確立が急務であろう。

５）創薬科学全般に対する教育

日本の医学教育では、臨床研究はカリキュラムにあまり組み込まれておらず、ましてや創薬研究については殆ど教育がなされていない。薬学系研究者においても最新の情報を学ぶという点で課題がないとは言い切れない。医療イノベーションを進める上で重要な役割を占めるこれら研究者、特に臨床と直結している医師系の基礎研究者に対し、創薬科学全般の教育の必要性が高まっている。

4-3　政策的課題（ドラッグラグ）

次に、わが国で課題となっているドラッグラグ[15]に関する現状等をまとめる。

世界売上げトップ 100 の医薬品のうち、調査対象国で上市されている品目が世界初上市からどれだけ遅れて当該国で上市されたか（ドラッグラグ）について、2004 年時点で最短の米国（1.4 年）と比較し日本は 3.9 年となっており、2.5 年間長いことが報告された[16]。これを受け、2007 年に閣議決定された革新的医薬品・医療機器創出のための 5 ヵ年計画において、審査の迅速化、質の向上が戦略目標の 1 つとして掲げられ、新薬の上市期間を 2.5 年短縮する数値目標が設定された。この数値目標は PMDA の第 2 期中期計画に反映され、必要な施策が実施された結果、2011 年度の数値目標は達成された。わが国の審査体制の強化、迅速化策は一応の成果を上げていると言える。

なお、文部科学省と厚生労働省により策定された「新たな治験活性化 5 カ年計画（2007 年～）」では、治験、臨床研究を実施する医療機関の整備が掲げられているが、現状を見る限り顕著な効果は見られていないと考えられる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

5-1　Pre-competitive collaboration（前競争的協同研究）

医薬品の研究開発は、他の産業分野と異なり、事前に定義した仕様通りに機能する製品を設計製造する工学理論が今のところ存在しない。そのボトルネックは、①創薬標的に作用する分子（候補化合物）を獲得する確立した技術がない事と、②ヒト対実験動物（種）、細胞対個体（生命の階層）の差を越えて、ヒトにおける薬効、安全性を予測する技術が未成熟であることの 2 つである。その結果、生命科学の進歩が革新的医薬品の創製に直結していないことは、欧米においても大きな問題となっている。これらボトルネックの解消は単独の製薬企業では困難なことから、各国・各地域では政府、製薬企業、アカデミア、患者団体、ベンチャー企業等の利害関係者が協力してこの問題に取り組んでいる。

欧州においては、欧州委員会が欧州製薬団体協議会（EFPIA）と共同で Innovative Medicines Initiative（IMI）という取り組みを 2008 年から開始している [17)]。IMI は、欧州委員会と EFPIA が共同して欧州での医薬品研究開発プロセスをより革新的に、効果的にすることを目的としている。欧州委員会から 10 億ユーロ、EFPIA から 10 億ユーロの資金を得て運営される。EFPIA が医薬品研究開発の促進のために取り組むべきテーマを提案し、Scientific Advisory Board で検証したのちプロジェクトテーマとなる。各テーマに対して参加希望を、製薬企業、大学・研究機関、ベンチャー企業、時には規制当局や患者団体に呼び掛け、審査を経て合格した参加団体でコンソーシアムを組む。既に、参加募集（Call、年に一回）を 7 回実施し、43 プロジェクトがスタートあるいはスタート準備中である。

米国においても、Critical Path Initiative（CPI）が 2004 年に提唱され、2006 年に具体的テーマ（Critical Path Opportunities）が 76 項目にわたって提唱された。それ以来、連邦当局（FDA）、患者団体、アカデミア、製薬業界、医療提供者、その他関係者の協力体制により、毎年多くのプロジェクトが CPI の下で実施されている [18)]。一方、NIH では同じ視点から同様の NCATS（National Center for Advancing Translational Sciences）が 2011 年に設立された。そのミッションは、広範な疾患や病態に対する診断法・診断薬や治療薬の開発、試験、導入を促進する革新的な方法や、技術を創出するための触媒として機能することにある。NCATS により支援される研究者は、それらの開発のボトルネックとなっている問題点とその解決策を見出し、実臨床において評価することを目指す [19)]。ただし、既存の各種アプローチとの重複や無駄を指摘する声もある。

5-2　わが国における産学連携の新たな取り組み

わが国における新たな共同研究の形態として、共有の研究施設を設立し、製薬企業の研究者とアカデミアの研究者が同じ研究施設で長期的な探索研究を展開する形態が生まれている。例として、京都大学はメディカルイノベーションセンターを立上げ、武田薬品工業、大日本住友製薬、田辺三菱製薬などと、異なる疾患領域での創薬標的及びバイオマーカー探索に取組んでいる [20)]。一方、一般公募の形式をとり、広くアカデミアのアイデアを取組む試みも一般化してきている。塩野義製薬は、2008 年に「シオノギ製薬イノベーションコンペ（FINDS）」を立上げ、2011 年からは第一三共が「創薬共同研究公募（TaNeDS）」の募集を開始し、アステラス製薬も常設の公募サイト「a^3（エーキューブ）」を開設している。このように、各社とも、基礎研究の段階から新規創薬シーズや創薬技術の獲得に向けた取

り組みを活発化させている。

5-3　核酸医薬、miRNA

核酸医薬は、その作用機序により、アンチセンス、RNAi に大別できる。RNA 医薬普及に向けた最大の課題はデリバリー技術の確立で、SNALP（Tekumira 社、カナダ）などの有望なドラッグデリバリー技術を保有する企業が出現している。新たな創薬シーズの観点からは、miRNA 研究の進展が注目される。miRNA は、ゲノムのイントロン配列に埋め込まれた 20 ～ 30 塩基の部位であり、RNA 干渉の機構に従って、構造遺伝子の制御に関与している。したがって、siRNA と同様に、外部より目的配列を導入し遺伝子機能を直接制御するのみならず、miRNA 量を制御する薬剤開発への応用や、バイオマーカーとしての利用も考えられる。

2012 年 6 月末現在、上市されている核酸医薬製品はなく、Isis 社（米）のアンチセンス医薬である Mipomersen が、欧米において家族性高コレステロール血症を適応症として申請中である。RNAi 医薬としては、Santaris Pharma 社（デンマーク）の miravirsen、Alnylam 社（米）の ALN-RSV01 など数品目が第 2 相試験の段階にあるが、ドラッグデリバリー技術の開発がボトルネックとなっている。

5-4　再生医療（含む iPS）

再生医療は、幹細胞の自家移植、もしくは同種（他家）移植により患者が喪失している組織、機能の回復再生を図る細胞治療と、薬剤投与による組織再生の誘導に大別できる。細胞治療の中には、人工皮膚等のように、わが国において医療機器として承認され実用化されているものや、重症下肢虚血に対する自家幹細胞治療のように先進医療で承認され、保険適用されているといった点で、事実上実用化されているものもある。自家移植は医療の範疇にあり、より医薬品に近い産業化の形態を取りうるものは、同種移植による疾患治療であろう。欧米においては、第 1 相、第 2 相試験が治験として実施されているが、わが国では、未だ臨床段階に移行した同種移植治療は存在しない。今後も、先進医療の枠組みで対応するには限界があり、早急に治験体制の整備が必要である。

米国 FDA は、2011 年に臍帯血由来同種造血幹細胞治療製品である HEMACORD（New York Blood Center 社、米国）の生物製剤申請（BLA）を承認した。また、韓国当局（KFDR）は、昨年から今年にかけて、自家骨髄由来幹細胞製品である Hearticellgram-AMI（Pharmicell 社、韓国）、他家由来臍帯血幹細胞製品である Cartistem（MEDIPOST 社、韓国）、自家脂肪組織由来幹細胞製品である Cupistem（Anterogen 社、韓国）の 3 製品を承認した [21)]。グローバルな動向ではないが、他家細胞治療製品が臨床適用される段階に入り、従来の薬剤モダリティーに加え、細胞治療製剤が現実のものとなってきた事実は無視できない。

iPS 細胞は倫理問題がクリアできており、入手も容易であることから同種移植治療には最適の材料と考えられるが、現下の状況を鑑みるに、実用化という面では、わが国における体性幹細胞の研究開発、治験の体制を早急に整備する必要がある。

5-5　がん治療ワクチン

新たながん治療モダリティーの 1 つとして、がん治療ワクチンが注目されている。が

ん治療ワクチンとしては、患者固有の抗原に対するがん免疫誘導を狙う個別化ワクチンと、予め特定したがん特異抗原に対して抗原特異的細胞障害性 T 細胞の誘導を目的とする汎用化ワクチンがある。米国で初めて上市された前立腺がんを適用とする Provenge（Dendreon 社、米国）、オーストラリア、欧州で上市されている脳腫瘍を適用とする M-Vax（AVAX Technology 社、米国）はいずれも個別化ワクチンであるが、臨床開発段階にあるおよそ 190 のがん治療ワクチンの約 8 割は汎用化ワクチンである。

他の新しい治療モダリティーと異なり、がん治療ワクチンは、わが国のアカデミア、バイオテック企業が存在感を示す唯一の領域となっている。国別のがんワクチン関連論分数、国際特許出願数とも米国についで第 2 位であり、開発パイプライン数についても未だ上市は果たしていないものの、日本のオンコセラピー・サイエンス社が 7 品目とトップである。

特許出願動向から見て、がん治療ワクチンは基盤技術の開発を終え、現在臨床開発中のがんワクチンの成否が、治療モダリティーとしての盛衰を決定づけるものと思われる。一方、臨床試験に関しては、作用メカニズムから、がんワクチン固有の効果判定基準の必要性が指摘されている。FDA は、がん治療ワクチンに対する臨床試験の基本的な考え方を公式文書として提示しているが、わが国においても、RECIST に替わる新たながん治療ワクチン判定基準を早急に制定する必要がある。

5-6　ドラッグ・リポジショニング

疾患のメカニズム解析から創薬標的を同定し、作用分子を創製する手法とは逆に、既存の化合物の作用メカニズム解析から、新たな適用疾患や新規標的を同定しようとするドラッグ・リポジジョニングの活動が活発化している [22)]。産官学連携の例としては、2012 年 5 月、米国先進トランスレーショナル科学センター（NCATS）がドラッグ・リポジショニングに関する大規模なプログラムの開始を発表した。同プログラムには、本稿執筆時点で、欧米のメガファーマ 8 社が参加し、メンバー各社から提供された 58 の化合物について、臨床用途の検討が進行している。

5-7　個別化医療とバイオマーカー

ゲノム科学の進展によって、特定の疾患に対する感受性は環境要因のみならず、患者固有の遺伝的背景によることが理解されてきた。個々の患者の薬物に対する反応性も同様であって、抗体医薬のハーセプチンは Her2/Neu の過剰発現を示す乳がん患者に対してのみ奏功するため、個々の患者の Her2 過剰発現の有無を検査することは、高価な抗体医薬を無効な患者に投与する事を避けることができ、薬剤経済学的な観点から、患者、支払側双方にとって利益をもたらす。また開発段階において、奏功する患者群を絞り込むことによって臨床開発のコストを抑え、成功確率を高めることが期待できる。このように、個別化医療の進展は、患者、医療従事者、支払側、製薬企業にとって好ましいものと言える [23),24)]。現在、個別化医療が実践されている例は限定的であるが、その普及のためには、疾患固有のバイオマーカーの同定と、その診断薬としての開発が達成すべき重要課題の 1 つである。2011 年、FDA は特定の医薬品の効果判別に活用することを目的に、バイオマーカーを測定する診断薬（コンパニオン診断薬）の開発指針案を示し、パブリックコメントを求めた。この開発指針が成立すると、製薬企業は医薬品開発と並行してコンパニオン診断薬の開発を進め、別途承認を得ることが必須となる。グローバル展開するわが国の製薬

会社も、その影響を免れない[25)]。

（6）キーワード

医薬品の医療への貢献、医薬品産業の経済的役割、新薬承認数の停滞、臨床試験での成功率、創薬基礎研究のあり方、医療イノベーション政策戦略、public-private-partnership、pre-competitive collaboration、オープンイノベーション、バイオマーカー、個別化医療、ドラッグラグ、核酸医薬、細胞治療、がん治療ワクチン

（加藤益弘、春山英幸、藤堂具紀）

（7）国際比較表

医薬品研究開発のグローバル化を踏まえ、国際比較の視点を以下の通りとした。すなわち、基礎研究については、当該国のアカデミアやバイオテックが、内資、外資を問わずグローバルに創薬シーズを求めている製薬企業にとって魅力的なシーズを提供できているかという視点、応用研究・開発については、当該国籍の製薬企業（バイオテックを含む）が、国内外のアカデミアの創薬シーズを活用し、開発候補品を開発できているか、あるいは、新規創薬技術を開発できているかという視点、そして、産業化については、当該国の臨床試験環境が、外資、内資企業いずれにとっても魅力的であるのかという視点より検討を行なった。

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・インパクトファクターの高い基礎研究雑誌（Natuter Medicine, Cell, J. Exp.Med）に 2008 年から 2011 年に掲載された国別原著論文数において、わが国は、米国、ドイツ、英国についで第 4 位にある。また過去 10 年間の同様の調査では 3 位であり、今回の調査においても 3 位の英国とは僅差であり、高い水準を維持していると考えられる。 ・新たな創薬標的として注目されているエピジェネティクス関連の論文について、国別に創薬標的関連論文数、及び、治療・診断関連論文数を比較した 2009 年の統計において、前者について日本は米国について 2 位、後者について米国、ドイツに次いで 3 位である。ただし、特許出願数では 5 位に後退。 ・個別事例として、京都大学山中教授による iPS 細胞の発明（2012 年ノーベル生理学･医学賞受賞）等、基礎研究段階での世界的業績は多数みられる。
	応用研究・開発	○	→	・FDA が 2000 年から 2005 年に承認した 165 品目に含まれる国内企業起源の新有効成分（NME）のうち、4 品目が売上高トップ 100 品目（2008 年時点）に入っており、世界第 2 位の製品開発力は維持されているように見えるが、いずれも既知作用メカニズムに対するベストインクラスを志向した製品であり、今後の医療、製薬業界の環境変化に対応可能かどうかが懸念される。 ・FDA が直近 5 年間に承認した 140 品目のうち、FIC 薬剤として承認を得た NME12 品目のうち、2 品目が日本起源であるが、Fingolimod は田辺三菱から Novartis にライセンスされ、Tocilizumab は阪大（岸本教授）、中外製薬の産学連携の成果である。しかし、同社が Roche の日本子会社であるため、Genentech から申請され、日本企業の成果と認識されていない。 ・逆に、2011 年に Pfizer 社が世界的に承認を取得した Crizotinib は、自治医大（間野教授）の EML4-ALK に関する基礎研究の成果であるが、内資製薬企業によって製品化されていない。 ・創薬技術プラットフォームとして、複数の欧米製薬企業と提携を成功させている例として、協和発酵キリンのポテリジェント技術以外、グローバルにデファクトとなっている技術は存在しない。 ・わが国の大手製薬 10 社が過去 4 年間にプレスリリースした創薬シーズ、及び創薬技術取得を目的とした提携案件の総数は 24 件であって、うち 20 件は海外バイオテックとの提携であった。日本発バイオテックの存在感は薄く、アカデミアの基礎研究成果の移転を促す仕組みの一層の整備が必要である。
	産業化	△	↘	・臨床研究の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（New England J. Medicine, Lancet, JAMA）に掲載された論文の国別統計において、2003 年～ 2007 年で日本は 18 位となり、はじめて中国（15 位）を下回った。また、2008 年～ 2011 年で日本は 18 位、中国は 16 位であった。同様の調査データが利用できる 1993 年以降、日本の低下傾向に歯止めがかからない。 ・新たな医療モダリティーについて、上市済みの国産抗体医薬は 2 品目。核酸医薬について、世界的に上市品はないが、臨床開発段階にある国産核酸医薬もない。再生医療に関して高度医療として実施されているものの他、バイオテック等で商業化のための臨床試験の実施例はない。がん治療用ワクチンは、例外的にアカデミア、バイオテックとも顕著な成果が見られる。

米国	基礎研究	◎	→	・インパクトファクターの高い基礎研究雑誌（Natuter Medicine, Cell, J. Exp.Med）に 2008 年から 2011 年に掲載された国別原著論文数において、米国は首位。同様の調査において 1993 年以来、首位を維持しているが、論文総数に占める割合は漸減傾向。 ・新たなシーズへの取組みの指標として、エピジェネティクス関連の論文に関する国別の創薬標的関連論文数、及び、治療・診断関連論文数の 2009 年の統計を見ると、米国はいずれも首位。特許出願数についても首位。
	応用研究・開発	◎	→	・2006 年から 2011 年に FDA の承認を得た NME140 品目中、新規創薬標的は 12 あり、そのうちの 9 の標的に対する FIC 薬剤の承認は米国の大手製薬、及びバイオテックによって得られている。また、2006 年から 2010 年の間、日本で承認された NME で薬剤貢献度が著しく向上したとされる白血病、関節リュウマチ、骨粗しょう症、肺がんを適用とする 13 品目のうち、8 品目が米国起源。 ・米国の特徴は、大規模製薬企業で発見された薬剤より、バイオテック、あるいは大学で発見され国内のバイオテックに引き継がれ開発された薬剤が数として上回っていることである。2008 年から 2011 年に FDA へ申請された品目のうち、優先審査品目となったものは造影剤、診断薬を除き 40 品目あり、22 品目が米国企業からの申請で、うち 15 品目はバイオテック企業からの申請品目であった。同様の傾向は 1997 年以降継続している。 ・新たな治療モダリティーとしての、抗体医薬、核酸医薬、再生医療、ワクチン等の全ての領域において、基盤技術プラットフォームを提供するバイオテックが存在する。
	産業化	◎	↗	・臨床研究の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（New England J. Medicine, Lancet, JAMA）に 2008 年から 2011 年に掲載された論文の国別統計において、米国は首位。1993 年より首位をキープ ・応用研究の項目に述べた圧倒的な上市実績を有するとともに、新しい医療モダリティーである、がん治療ワクチン、細胞治療製品の上市を果たしている。
欧州	基礎研究	◎	→	・インパクトファクターの高い基礎研究雑誌（Natuter Medicine, Cell, J. Exp.Med）に 2008 年から 2011 年に掲載された国別原著論文数について、売上高ランキング 50 位以内に入る、製薬企業、バイオテックを有する英、独、仏、スイス、オランダ、ベルギー、デンマーク 7 カ国について集計をとると、総数において米国に次いで 2 位で、論文総数の約 30%を占める。1993 年以降の同様の統計において、2 位は変わらないが、論文総数の割合が増加傾向。 ・新たなシーズへの取組みの指標として、エピジェネティクス関連の論文に関する国別の創薬標的関連論文数、及び、治療・診断関連論文数を 2009 年の統計で見ると、上述の欧州 7 カ国の合計は、それぞれ全体の 14%強、及び 18%強を占める。創薬標的関連特許出願数では、同 7 カ国で 26%であるが、治療・診断関連特許では 39%強と米国に並ぶ。
	応用研究・開発	◎	→	・2008 年での世界売上トップ 100 品目のうち欧州起源の薬剤は 34 品目を数え、米国に次いで 2 位である。2006 年から 2011 年に FDA の承認を得た NME140 品目中、FIC に分類される薬剤は 12 あり、そのうち 3 つは欧州企業からの申請上市である。ただし、厳密な意味で欧州起源と言えるのは、Novo Nordisk の Liraglutide のみ。Roche の Vemurafenib の創製は、Plexxicon（米）、Novartis の Fingolimod の創製は田辺三菱（日）である。 ・日本と同様、創薬におけるバイオテックの寄与は限定的、2008 年から 2011 年に FDA へ申請された品目のうち、優先審査品目となったものは造影剤、診断薬を除き 40 品目あり、16 品目が欧州企業からの申請で、うち 15 品目は大手製薬企業からの申請品目。 ・創薬系バイオテックの成果は顕著でないが、抗体医薬、核酸医薬、再生医療（細胞治療）、がんワクチンプラットフォームとしては、複数の大手製薬企業とのアライアンスを成功させている企業が存在する。
	産業化	◎	↗	・臨床研究の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（New England J. Medicine, Lancet, JAMA）に 2008 年～ 2011 年に掲載された論文の国別統計において、上述の欧州 7 カ国合計の論文数は米国に次ぐ 2 位で、全体の 36%を占める。1997 年以降この傾向に大きな変化はない。 ・細胞治療、核酸医薬、次世代抗体（例：nanobody、ablynx 社、ベルギー）のように、新治療モダリティーについて複数の臨床試験が進行中。

中国	基礎研究	○	↗	・インパクトファクターの高い基礎研究雑誌（Natuter Medicine, Cell, J. Exp.Med）に掲載された 2003 ～ 2007 年の原著論文数が 13 位に入り、2008 ～ 2011 年には 11 位となった。 ・新たなシーズへの取組みの指標として、エピジェネティクス関連の論文に関する国別の創薬標的関連論文数、及び、治療・診断関連論文数を 2009 年の統計を見ると、中国はいずれも全体の 6%を占め、米、独、日について 4 位と存在感を増している。ただし関連特許出願数でみると、治療・診断関連特許では 2%、創薬標的関連では 9 位以下。
	応用研究・開発	×	→	・FDA への申請状況を見る限り、グローバルに通用する NME を開発した実績を有する中国籍の製薬企業、バイオテックは認識されない。ただし、Zensun Sci & Tech が組み換えヒト neuregulin-1 の慢性心不全を適応とする第 2 相試験を米国で実施中である。創薬標的としては新規ではないが、複数の企業が手がけたにもかかわらず薬剤としては上市されていないので、成功すれば中国として最初のグローバル品となる可能性がある。 ・売上トップ 100 バイオテックの 96 位に、Sinovac Biotech 社が中国企業として唯一ノミネートされている。感染症ワクチン開発に特化した研究開発型企業であるが、今のところ臨床開発は国内に限られている。 ・抗体医薬、核酸医薬、再生医療等の分野で国際的に影響力のある革新的創薬技術を有するバイオテックは認識されない。
	産業化	△	↗	・臨床研究の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（New England J. Medicine, Lancet, JAMA）に掲載された論文の年次推移統計において、中国は、1998 ～ 2002 年の調査において 21 位に登場し、2003 ～ 2007 年の調査では 15 位となって日本（18 位）を抜いた。最新の 2008 ～ 20011 年の調査でも 16 位で、その地位を維持している。 ・自国の創薬シーズによる NME の臨床開発例はほとんどないが、Wuxi Pharma Tech などの CRO により、現時点で 10,759 件の臨床試験が進行中で、全臨床試験数の 8%を占め米国、欧州に次いで第 3 位。治験費用が安価であることに加え、臨床試験実施のインフラ整備は進んでいることが伺われる。
韓国	基礎研究	○	↗	・インパクトファクターの高い基礎研究雑誌（Natuter Medicine, Cell, J. Exp.Med）に掲載された 1998 年～ 2002 年の原著論文数が 20 位となっており、以後 18 位を維持している。アジアでは、日本（4 位）、中国（11 位）について 3 番目。 ・新たなシーズへの取組みの指標として、エピジェネティクス関連の論文に関する国別の創薬標的関連論文数、及び、治療・診断関連論文数を見ると、前者については韓国は中国に次いで 5 位で、全体の 5%を占める。後者については 8 位以内には入っていない。また、これらの領域における特許出願については上位に入っていない。
	応用研究・開発	△	↗	・FDA への申請状況を見る限り、グローバルに通用する NME を開発した実績を有する韓国籍の製薬企業、バイオテックは認識されない。 ・抗体医薬、核酸医薬、がんワクチン等の分野で国際的に影響力のある革新的創薬技術を有するバイオテックは認識されない。ただし、再生医療分野では、2011 年から 2012 年にかけて、韓国籍のバイオテック 3 社（Pharmicell、MEDIPOST、Anterogen）が細胞治療の国内承認を得ている。ただし審査基準の妥当性については議論があり、この実績が 3 社の技術的優位性を示すものかどうかは不明。
	産業化	△	↗	・臨床研究の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（New England J. Medicine, Lancet, JAMA）に掲載された論文数の年次推移統計において、1993 ～ 2011 年の全調査期間を通じて、25 位以内に入った実績はない。 ・現時点での臨床試験実施数は、3,562 件で、わが国の 2,413 件より多い。治験コストの安さとインフラが整備されていることによると思われる。 ・前項で述べたように、再生医療承認の考え方は、FDA の判断と異なり、「第 2 相試験で有効性・安全性が確認される」事を承認基準としているように思われる。再生医療分野は欧米諸国においても開発経験、審査実務経験の無い分野であるだけに、伝統的な創薬経験のない韓国が、むしろ再生医療分野でデファクト・スタンダードを確立する可能性は否定できない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Lichtenberg FR. Why has Longevity Increased More in Some States than in Others? The Role of Medical Innovation and Other Factors. Medical Progress report No.4 July, 2007.
2）西村淳一「新薬の貢献－寿命、医療費と経済的価値の視点から－」政策研ニュース　No.36 2012.7（日本製薬工業協会 ）
3）辰巳邦彦「日米欧における稀少疾病用医薬品の開発動向と日本の稀少疾病イノベーションの課題」政策研ニュース　No.32 2011.2（日本製薬工業協会）
4）長澤優「日本経済の成長に貢献する国内製薬企業」政策研ニュース　No.32 2011.2（日本製薬工業協会）
5）Is it true FDA is approving fewer new drugs lately? http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM247465.pdf
6）Arrowsmith J Nat Rev Drug Discov 10:328, 2011.
7）Arrowsmith J Nat Rev Drug Discov 10:87, 2011.
8）Walker MJA. Science 32:183-188, 2011.
9）Munos B, William WC. Science Translational Medicine 3:1-3, 2011.
10）Swinney DC, Anthony J. Nat Review Drug Discovery 10:507-519, 2011.
11）Mullane K, Williams M. Drug Discovery Today 17:459-468, 2012.
12）Kotz J. Phenotypic screening, take two. Science-Business eXcnge 13, 2012.
13）Bennani YL. Drug Discovery Today 17/18:779-792, 2011.
14）濱島仁「前競争的な共同研究の広がり」政策研ニュース　No.35 2012.3（日本製薬工業協会）
15）長谷藤信五、小野俊介「新薬の臨床開発と審査期間、2011 年度実績」政策研ニュース (36):29-36, 2012.（医薬産業政策研究所）
16）福原浩行「医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間：日本の医薬品へのアクセス改善に向けて」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.31, 2006.
17）Innovative Medicines Initiative. Home page　http://www.imi.europa.eu/content/home
18）FDA Critical Path Initiative Home page http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm076689.htm
19）Collins FS. Science Translational Medicine 3:90 90cm17, 2011.
20）http://www.med.kyoto-u.ac.jp/mic/
21）Wohn DY. Nature Rev Drug Discov 18:329, 2012.
22）辰巳邦彦「ドラッグ・リポジショングと希少疾患イノベーション」政策研ニュース 35:1-10, 2012.（医薬産業政策研究所）
23）林邦彦「臨床試験におけるバイオマーカー利用の特徴」政策研ニュース 32:29-33, 2011.（医薬産業政策研究所）
24）林邦彦「バイオマーカーが医薬品開発の生産性に与える影響」政策研ニュース 35:24-27, 2012.（医薬産業政策研究所）.
25）林邦彦「コンパニオン診断薬のガイドライン・償還に関する国際比較」政策研ニュース 36:9-14, 2012.（医薬産業政策研究所）
26）主に以下文献、ホームページより得たデータも参考とした。
a）辰巳邦彦「主要基礎・医学論文掲載数の国際比較」政策研ニュース 35:48-49, 2012.（医薬産

業政策研究所）
b）辰巳邦彦「エピジェネティクス研究からみた日本の創薬システム」政策研ニュース 30:1-12, 2010.（医薬産業政策研究所）
c）Pharma Future No.227.
d）http://www.clinicaltrials.gov/
e）http://www.fda.gov/Drugs/default.htm
f）その他、関連企業、団体のホームページ

3. 2. 2. 2　医療機器開発

（1）研究開発領域名

医療機器開発（診断機器、治療用医用機器等）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医療における疾病の診断と治療に使用される機器の研究開発領域

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

診断・治療・リハビリテーション等、その目的により医療機器には様々なものが存在し、かつまたその適用分野（脳神経系、循環器系、精神・神経系、消化器系、耳鼻咽喉科系、泌尿器系、整形外科系、形成外科系等）によっても細かく分類されるため多種多様なものが存在する。本項では、3-1 診断用医療機器、3-2 治療用医療機器に分類し、概要をまとめる。

3-1　診断用医療機器

【生化学分析機器・臨床検査機器】

主に血液検査・尿検査等、診断に有用な生体内の化学成分を定性・定量分析する機器が挙げられる。特に、新規疾患マーカーを高感度で計測する臨床検査機器の研究開発が活発である。技術的には微細加工技術やナノフォトニクス技術、各種マイクロ・ナノデバイス技術を駆使した血液等生体試料の前処理と検出を集積化した一体型の集積化生化学分析システム、遺伝子検査システム、プロテオーム分析システムの研究開発が進められている。また iPS 細胞等最新の細胞工学技術を用いて、患者個人の薬物感受性等を評価し適切な投薬処方等を決定するための個別化医療への展開も、今後大きく進展すると考えられる。

【生理検査機器】

心電図計、脳波計、血圧計等生理情報を計測する機器や、集中治療室おけるバイタルサインモニタシステム等の測定システム、心電図自動分析システム等の生体信号処理システムが挙げられる。信号処理方法の進歩により、心電図計測等現在でも臨床的に使用されている検査機器からの信号を新たな手法で処理し、臨床上有用な診断情報を得ようとする試みも進んでいる。

【医用画像機器】

X 線画像装置、X 線 CT 装置、MRI、超音波画像装置、PET 等の核医学画像装置等、生体の解剖構造や機能構造を画像化する機器が挙げられる。生体機能を可視化するための、新規造影剤を用いた分子イメージング関連技術の研究開発が各国で盛んである。また、MRI、超音波、光計測等様々な方式について、個々の技術的特徴を考慮した研究が進められている。

3-2　治療用医療機器

【手術機器・治療デバイス】

手術に使用される手術機器、麻酔機器、電気メス、レーザメス、超音波メス等の手術用機器、経血管治療に用いられる各種カテーテル、薬剤のプログラマブル自動注入ポンプ等治療を支援する機器が挙げられる。衝撃波を用いた放射線治療機器・体内結石破砕装置、集束超音波治療装置、ラジオ波焼灼デバイス、内視鏡手術支援ロボット等がこの分類に含

まれる。

【人工臓器・生体機能代行機器】

人工透析システム、血漿交換システム、人工膵島システム、人工心肺システム、補助循環システム、心臓ペースメーカ、除細動器、人工血管、人工関節、人工骨等、生体組織を置換するシステム等が挙げられる。

【リハビリテーション支援機器】

歩行訓練システム、言語リハビリテーション支援システム、作業療法支援システム等の機器が挙げられる。リハビリテーションに関しては、特にロボティクス技術を用いて患者状態に適応したリハビリテーション支援を実施する技術の開発が活発である。

3-3　その他

【医療情報システム】

電子カルテシステム、画像診断支援システム、薬剤オーダリングシステム等、医療に関わる情報処理システム、遠隔医療システム等が挙げられる。

（4）科学的課題・政策的課題

4-1　主に科学技術的な課題（研究開発体制、人材）

- 医療機器は臨床現場で進化するため、アイデアの発現、初期の研究段階、試作品の作成や改良の段階等全般を通じて、医師をはじめとした臨床現場と機器設計や開発を行う産業側との密接な連携が不可欠である。
- 海外には、診断機器はシーメンス、GE、フィリップス、治療機器は J&J、メドトロニック等のグローバル企業が存在しており、大学等の研究機関と強固な連携関係を構築し、研究開発を強力に推進している。一方わが国では、高い基盤技術を有する国内企業の国際競争力強化とともに企業間連携の推進、また、新市場に対応できるベンチャー企業の育成が大きな課題となっている。
- 特許制度での特別な保護がなく、製品の寿命が短く、競争が激しいため、製品の開発や改良を行うサイクルが短くなるような環境整備を行っていくことが課題。併せて、実用化・商品化された後の保険償還上の取扱いも含め、開発に対するインセンティブが与えられるよう検討する必要がある。
- 日本には医工学の講座が少なく、教育システムが不十分で、高度な研究開発のための人材育成が大きな課題となっている。

4-2　政策的な課題（審査・承認、制度面）

- 医薬品開発の場合は、有効成分となる物質が特定されれば、確立された方向性で安全性・有効性の評価等を実施し、審査・承認に必要なデータ収集が可能である。一方医療機器は次のような特徴を有するため、医薬品開発とは異なる審査・承認の仕組みがわが国で課題となっている。
  1）研究開発が主として臨床現場で行われ、継続的な改良改善を前提として行われる。
  2）メス・鉗子等の手術用機器から、補助人工心臓、ペースメーカ等の複雑な電気機械システムまで存在し、またそれらがヒトに対して及ぼす影響の大きさも様々であり、機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準があるなど、安全性・

有効性の評価指標が様々である。盲検性試験などの医薬品の治験の概念も当てはめにくく、開発における明確なフェーズわけの規定も困難である。

3）医療機器は医師をはじめとした医療従事者により使用されて初めてその機能を発揮することを前提にしているため、医薬品と同様な視点での製品個別の医療上の有効性を客観的に評価・判断することは難しい。使用者のトレーニングや使用法が確立することまでを見通した市販前での客観的な審査や評価は困難な場合もある。

4）医療機器では、開発の方向性として、検査や診断、治療の手間や時間が軽減されるなど、医師や医療者、さらには介護者や家族にとっての負荷や負担の軽減、使いやすさの向上につながるものを実現すること期待されている。こうした方向での開発や実用化が促進されるような評価方法は必ずしも確立できていない。

・医療機器の開発では、欧米では審査機関や認証機関が開発者に設計、試験、製造、評価などの段階について伴走しながらアドバイスや指導を行う体制がとられている。我が国では、そうしたアドバイスや指導を行う人材が限られており、かつ、審査機関の利益相反の考え方が厳しいため、当該分野の専門家の意見が反映されにくい場合がある。人材の育成とともに、適切な利益相反管理の仕組みの構築が課題となっている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向等）

国内、及び世界において注目すべき科学技術政策動向等を以下にまとめる。

【国内動向】

・医療機器の実用化と普及のために必要な、有効性と安全性と品質を評価する科学的手法（レギュラトリーサイエンス）の体系化に関する議論が近年活発に行われており、2012 年 6 月に策定された医療イノベーション 5 カ年戦略にも関連する記載があり、医療機器の特性に適した一層の環境整備が期待されている。

・先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム（文部科学省）等では、大学と企業が本格的なパートナーシップで共同研究、共同開発を推進し、革新的な医療技術、医療機器を創出するための環境整備が行われている。

・早期・探索的臨床研究拠点、臨床研究中核病院（厚生労働省）等の選定で、基礎研究の成果を臨床に橋渡しする拠点等が強化され、医療機器の実用化に不可欠な臨床研究を支援する環境整備が行われつつある。

・先端イノベーション拠点整備事業（経済産業省）等を活用し、産学連携を推進し、研究開発を効率的に進めるためのオープンイノベーション環境の整備等、医療機関において医療機器を開発するための体制が整備されつつある。

【世界の動向】

・医用電子機器の国際標準規格を策定する組織である IEC TC62 に Software and Network Advisory Group（SNAG）が 2011 年に発足し、医療機器に関連するソフトウェア・情報通信技術に関する安全標準規格に関する課題の検討が開始された。

・米国 Institute of Medicine の Committee on Patient Safety Health Information Technology は、医療 IT は医用安全の向上に貢献すると期待されると同時に新たなリスクをもたらす可能性があることを示し、今後の課題をまとめた“Health IT and Patient

Safety: Building Safer Systems for Better Care”というレポートを発表した。

・米国 FDA は、基礎研究成果の医療への展開には新規技術の安全性と有効性を科学的に評価する手法の開発とそのための研究が重要であることを指摘し、今後の計画として“Advancing Regulatory Science at FDA”を発表した。

また、研究開発の主なトピックとして、診断機器・技術のマルチモダリティ化（PET/MR、光音響イメージング等）や診断機器と治療機器の統合（MR ガイド下集束超音波治療機など）に加えて、医療機器とその他の医療技術（医薬品、IT、再生医療ほか）との融合が挙げられる。以下、①遠隔医療、IT との融合、②医薬品、バイオ、個別化医療、再生医療との融合の 2 つについて例示する。

①遠隔医療、IT との融合

診断分野、治療分野ともに、情報通信技術の要素が大きく取り入れられつつある。例えば、体内に埋め込まれた機器は生体情報を常時取得し、無線通信により体外に送信され、患者が病院に行かなくても、医師が直接データを監視し、患者に指導や助言をすることができるようになっている例もある。画像診断の分野でも、ネットワークを経由して画像を送信し、専門家に読影を仰ぐことも可能になっている。在宅での慢性疾患の患者の疾病管理や医療機器の管理等も含め、遠隔医療の分野での医療機器の役割はますます発展するものと期待される。

なお、IT 分野の技術が医療機器と融合する場合には、個人情報を適切に保護しつつ、医療情報を適切に収集・管理・活用できるようなルール作りが重要である。また、多くの医療情報を収集し解析することで、医療システムの効率化や医学や医療技術の進歩が期待される。

②医薬品、バイオ、個別化医療、再生医療との融合

医療機器のもう一つ発展の方向は、バイオテクノロジーとの融合の進化である。例えば、低分子医薬品やバイオ医薬品を標的部位に効率よく投与するドラッグデリバリーシステム、再生医療や個別化医療の実現において重要となる低侵襲なサンプル採取技術、特定の医薬品の効能に適した疾病の性質や体質をもった患者を選び出す技術（遺伝子解析技術や分子マーカー検出技術ほか）、患者の腫瘍細胞を培養し効果のある治療法や治療薬を選び出す技術、ごく微量の血中から特定の分子を検出する技術等の研究開発が進められている。これらは、診断技術と治療技術の融合ももたらしており、診断技術と治療技術が適切に組み合わされることで過剰診断、不要な治療等といった問題の解決にもつながるものと期待される。

一方、こうした技術の複合化の進展に伴って、規制制度、知財の権利保護等に関する議論も始まっている。医薬品、医療機器、手術等の医療手技、といった枠組みを超えて、どのような枠組みで研究開発や産業化を促していくかについて、欧州では先進的な医療製品や技術のカテゴリー（Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP）を設けているほか、米国では FDA に複合製品の窓口を設ける等、製品や技術の特性に応じた柔軟な対応を進めようとしている。また、ASEAN をはじめとするアジアの各国でも各国それぞれでの規制制度の導入と並行して、規制制度のハーモナイゼーションの実現に向けて活発な活動が進んでいる。

（6）キーワード

分子イメージング、内視鏡、PET、MRI、CT、光音響イメージング、放射線治療、人工臓器、生体適合性材料、経皮的治療、DDS、医療 ICT、レギュラトリーサイエンス

（大西昭郎、佐久間一郎、清水公治）

（7）国際比較表

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	・大学で医用工学の研究人材が不足。大学発のシーズは米国に比べて不十分で、企業中心で大学と共同研究開発が実施されるケースが多い。 ・総じて、個々の研究開発の水準は高いが、基礎から実用化までの体系的な取り組みが依然として課題で、十分に機能していない。 ・診断機器について、CT や内視鏡等は最先端の研究開発が企業中心に実施。PET は公的機関で世界トップレベルの研究が実施。 ・治療機器について、手術用治療機器、集束超音波、レーザー医療機器、動体追尾型放射線治療技術、粒子線治療技術、人工臓器等の新規な技術開発に関する基礎研究は盛んで、世界的にも高い水準の研究が行われている。
	応用研究・開発	○	→	・大学病院等の国内有数の臨床研究拠点は海外メーカの装置を導入することが多く、臨床から技術開発にフィードバックするための仕組みが十分に構築出来ていない。 ・政府の成長戦略や医療イノベーション戦略の策定等を背景に、医療機器の開発や医療分野への既存技術の応用の機運は次第に高まっている。 ・医療現場のさまざまな課題を抽出し、それらを工学的な技術や手法により解決することを支援するプログラムも進められている。 ・優れた機械工作技術、材料技術を有する中小企業の本分野参画の機運が高まっており、地方自治体・地域産業界が連携した取り組みが活発である。
	産業化	○	→	・地方自治体の支援等を背景に進んできた中小企業の医療機器分野での活動に加え、ソニーやキャノン、富士フィルムなどの大手メーカーによる医療機器分野への投資の拡大や参入が進みつつある。 ・診断機器について、CT、内視鏡等は強みを持つが、総じて、国内メーカは体力的に劣ることから、積極的な開発投資が十分行われず、国際的な存在感が低下している。光応用技術である光脳機能イメージング装置は国内で普及しつつあるが、国際的な認知度を得るに至っていない。 ・治療機器について、内視鏡関連技術、補助人工心臓等のいくつかの分野において産業界での活発な活動が見られる。 ・医療機器の国際標準化への対応は総じて欧米の動きに対して後追いになる傾向があるが、医療用ロボット、体動補償型放射線治療機器、光脳機能イメージング、集束超音波の分野で日本からの積極的な提案・議論参加が行われている。
米国	基礎研究	◎	↗	・NIH 主導による戦略的な予算配分等により大学等での研究開発は活発で、大学を中心に医用工学の研究開発を積極的に推進。分子イメージング等機器と薬剤の融合により機器の可能性を拡大するための基礎研究にも多額の予算を投資している。 ・大学や研究医療機関での研究開発と、ベンチャー企業等を含む産業界とが基礎から応用・産業化まで密接に連携する体制が作られている。例えばミネソタ州やマサチューセッツ州、カリフォルニア州等には、研究機関と医療機器関連の企業が集積するクラスターが形成されており、アイデアの発現から製品化までの様々な活動が盛んである。 ・医工学の教育システムが充実。アジア（特に中国、韓国等）、欧州から優秀な研究人材が流入し、研究開発を実質的に支えている。 ・手術支援ロボット、画像誘導治療用ソフトウェア、植え込み型治療用医療機器の開発、エネルギー集束型治療機器等の新たな治療技術開発と、その前臨床評価のための研究、臨床研究の実施等が活発に行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	・グローバルに医療機器ビジネスを展開する大手の医療機器メーカーが多く存在し、ベンチャーを支援・育成する仕組みも充実していることから、医師等のアイデア、大学での研究成果などをもとにベンチャー企業を立ち上げて応用研究や製品開発に取り組む活動は依然として活発。 ・大手の医療機器メーカーは、米国内外の企業や研究者との連携も活発。 ・新たな医療技術の臨床研究の規制レベルは徐々に高くなりつつあり、臨床研究拠点を海外に求める動きもやや見られる。 ・FDA の規定するルール等により、企業と医療機関が試作品等を用いて開発に必要なデータを取得するための臨床研究や臨床試験を行う環境が整備されている。 ・市販の手術支援ロボットの制御インタフェースを大学に公開し、このような共通プラットフォーム上で、手術支援の統合環境を構築する試みが産学連携で行われている。

	産業化	◎	↗	・医療機器のほとんどの分野で製品化、産業化をリードしている。新興国を含む政界市場での活動も活発。産業界と FDA 等の規制当局が連携して開発や製品化に関わる規制のハーモナイゼーションの活動もリードしている。 ・GE 社は診断機器から PET 診断薬等の事業にシフトしたことから、PET/MR 等の診断機器の製品化はシーメンス等の欧州メーカ勢に押されている。 ・欧州と比べ、市場への導入にあたっての規制が比較的厳しいため、欧州で製品の市場導入をまず実現し、そのあと、米国での上市を行う事例が増えている。 ・医療制度改革に伴い 2013 年から医療機器業界に追加的な課税がなされることとなっており、新たな機器の開発活動への影響が議論されている。 ・血管経由の治療機器や植込み型の医療機器分野では、多くの製品開発や臨床試験が進んでいる。 ・ソフトウェア開発や精密機械要素、機械サブシステムの研究開発は必ずしも米国国内で行われておらず、世界の中で最も効率よく開発できる国との連携で行われている。 ・手術支援ロボットに関しては当初期待されたほど市場が広がっていないとの分析もあり、画像誘導技術との融合、術中計測機能の充実、各種治療デバイスとの融合、低コスト化等の課題が提示されている。 ・複合製品に関しては FDA に窓口を設置し、医療機器と医薬品、バイオ医薬品、ヒト細胞や組織由来製品、さらにはそれ以外のものについても対応している。
欧州	基礎研究	◎	↗	・米国と同様に、大学の基礎研究のレベルは高い。新しいモダリティに対する開発意欲は高く、PET/MR、光超音波等で、大学、研究所が重要な役割を果たしている。 ・グローバル企業と大学等との連携が強固で、国際連携も強力に推進し、米国、アジアに研究拠点を設置している。 ・医療機器に関する研究開発は、各国の政策や制度と EU 全体の共通のルールである EU 指令や ISO 等に基づいて実施されている。 ・臨床試験等は、EU 域内で国境を越えて複数の医療機関が参加して実施されることが多い。 ・疫学データ等の整備が進んでいる北欧をはじめオランダ、ドイツ、フランス、イギリス等では、企業の研究活動も盛んに行われている
	応用研究・開発	◎	↗	・産学連携による基盤技術開発、臨床研究体制が充実し、開発力が向上している。 ・新技術の開発に積極的で、高磁場 MR、TOF-PET、PET/MR 等は米国メーカに先行して実用化している。 ・手術ナビゲーション機器、画像誘導低侵襲エネルギー集束型治療機器の開発等において高い水準の研究を実施している企業が存在する。 ・医療システム全体の中に先端治療システムを安全に組み入れるためのソフトウェアに関する意識も高く、その標準化に積極的に取り組む姿勢がみられる。特に欧州の産学が中心となって医療用ソフトウェアの安全標準に関する基本的な取り組みが活発化しつつある。
	産業化	◎	↗	・医療分野を成長分野ととらえ、大手電機メーカを含めた多くの企業が治療機器も含めた医療システム研究開発に取り組んでいる。また欧州内での複数の機関の協力も活発である。医療機器審査に関しては CE マーク取得により実用化が行いやすい環境があり、新規医療機器の多くがまず欧州市場に導入される傾向が見られる。一方、その環境での有害事象の発生等も見られ、反省の機運も見られる。 ・世界市場向けの製品開発を行うことで、米国メーカに先行する場合も多い。例えばシーメンス、フィリップスは大学と積極的に連携し、シーメンスは PET/MR を米国メーカより早く製品化を実現している。 ・製品化後の保険の適用に関しては、各国や地域ごとの制度に委ねられている。保険適用に関しては、医療技術評価（HTA）が参照されることも多い。このため、米国や日本の企業が欧州での臨床試験や製品開発を行うことが多く、研究開発投資を集める傾向にある。 ・アイルランドやオランダ等では、医療機器作業の誘致にも積極的で製品の製造拠点も集まっている。 ・新しい医療技術の規制や審査についての窓口として EMA に ATMP 委員会を設置。毎月 22 か国の専門家が会議を行って企業からの申請や問い合わせに対応する体制。ATMP に関するデータ保護は 8 年以上の期間。

	基礎研究	○	↗	・基礎研究、臨床研究分野の学会国別発表件数では既に日本を凌駕しているものも目立つ。 ・中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しており、医療分野での研究開発活動や製品開発活動が盛んになっている。 ・治療支援ロボティクスや集束超音波治療システム等の低侵襲治療機器に関する研究が、ここ数年急速に活性化。中国航空航天大学、上海交通大学、清華大学等で研究が急速に発展している。
	応用研究・開発	○	↗	・規制当局（SFDA）の政策や産業振興政策を背景に、医療機器関連の企業の新たな設立や、内外の企業による研究開発施設、研究開発プロジェクトへの投資が盛ん。日米欧の企業が多く進出。 ・現時点では新技術の開発力は依然不足しているが、先進技術の導入、企業合併等を通じて、意欲的に海外企業の先端技術の獲得を進めており、着実に実力をつけている。 ・集束超音波治療技術に関しては欧米研究機関との共同研究を基礎に、企業化が進んでいる。MRI 等高機能の医療機器の開発・実用化能力も急速に備えつつある。
	産業化	○	↗	・医療分野を成長分野ととらえ、診断機器・治療機器の様々な分野で新興企業が生まれており、これらが着実に技術開発力を備えつつある。 ・MRI、内視鏡等高機能の医療機器の開発、実用化能力を産業界が急速に備えつつある。整形外科用のインプラント、ベアメタルステントや薬剤溶出ステントの分野では、中国国内や新興国での市場地位を確立する企業も登場している。2011 年には、独自にペースメーカの開発・導入に成功した企業も現れている。 ・産業界における技術水準の急速な向上を背景に、国内向けのローエンドな医療機器（X 線装置、超音波装置等）では国内企業が進出している。また、高度なシステムを有する医療機器を安価に生産する企業が育ちつつあり、外資系の企業や合弁企業に加え、国内資本による医療機器メーカーも多く生まれている。 ・米国、日本に次ぐ第 3 位の市場規模を有する国内向けの展開が予想される。国外への輸出も今後急速に成長するものと予想される。
韓国	基礎研究	○	↗	・政府の成長戦略における重要な分野として医療分野が位置づけられており、産官学の連携のもと、研究開発を行う医療機関やベンチャー企業の育成、産業界の投資の促進、人材育成等、総合的な施策の展開が進んでいる。総じて、中国以上に活発な動きが見られる。 ・2003 年に医療機器法が制定され、2010 年に施行令が制定された。 ・KAIST、ソウル国立大学、延世大学等で手術支援ロボット研究が進展している。また延世大学病院では最新の手術ロボットシステム等の大規模なロボット医療が展開されており、臨床医学研究も急速に立ち上がっている。
	応用研究・開発	○	↗	・医療機器分野の産業クラスターの形成が進んでいる。 ・大手の電機メーカー等が医療技術の分野へも積極的に投資を行っており、大学や研究機関との連携での製品開発やベンチャー企業への投資に取り組んでいる。 ・海外メーカの技術、ノウハウの導入に積極的である。 ・独自の低侵襲手術用マスタースレーブマニピュレータシステムの開発が進んでおり、その技術水準も高い。 ・サムスン、現代重工業等の企業での研究開発水準が向上している。また大手企業による新規参入、医療ロボット関連の研究拠点の大邱地域での整備等積極的な投資が行われている。
	産業化	○	↗	・サムソンは韓国超音波企業を買収し、医療分野に本格的に進出。高磁場 MRI の開発では外国技術者の積極的な活用等を通じ､製品化を進めている。その他、多くの新興医療機器メーカー発足しており、比較的機能の高い医用画像機器、内視鏡等の製品を開発できる能力を備えつつある。 ・医療機器の市場への導入に向けて、2000 年代半ば以降、審査制度の見直しや医療技術評価制度の導入等も進めている。 ・研究開発から産業化までの制度整備が急速に進んでおり、医療機器分野を含む新たな医療技術の研究や製品開発が急速に進むと予想される。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）参考文献等

- Herron D, Marohn M. Surgical Endoscopy 22(2):313-325, 2008.
- http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/regulatoryscience/default.htm
- http://www.jfmda.gr.jp/metis/guidebook/pdf/120801/120801_01.pdf
- http://www.iom.edu/Reports/2011/Health-IT-and-Patient-Safety-Building-Safer-Systems-for-Better-Care.aspx
- http://www.eambes.org/
- http://med-x.sjtu.edu.cn/english/
- http://www.hamlyn-robotics.org/
- http://www.vector-project.com/
- http://www.mimed.mw.tum.de/
- http://www.na-mic.org/
- http://www.dgist.ac.kr/english/download/brochure_eng2012.pdf
- http://www.kist.re.kr/en/iv/sy.jsp
- http://www.les-benelux.org/level2a/documents/FrankLandoltandMarcMartens.pdf
- http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bc
- http://www.fda.gov/combinationproducts/default.htm
- http://www.ahwp.info/
- http://www.meti.go.jp/information/data/c120409cj.html
- http://www.jetro.go.jp/jfile/report/07000295/korea_bio.pdf

3. 2. 2. 3　再生医療

（1）研究開発領域名

再生医療

（2）研究開発領域の簡潔な説明

細胞などを用いて、組織・臓器を再生させる医療

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の概要】

がん治療に代表される切除中心の外科的治療や、対症療法的な内科的治療の限界を超えて、患者 QOL の向上と完治治療を実現するものとして、再生医療に大きな期待が寄せられている。再生医療は一般には細胞を用いて、組織･臓器を再生させる医療の総称である。これまでに皮膚、軟骨では複数の製品が国内外で薬事承認されている他、角膜、心臓、食道などで臨床研究が進んでいる。

【研究開発領域の詳細な説明】

世界で最初に培養細胞を用いてヒト臨床を成功させたのは､1980 年のグリーン教授（当時、マサチューセッツ工科大学）らによる自家培養表皮を用いた重度熱傷治療である。1980 年代中頃より､組織工学（tissue engineering）と呼ばれる新しい学問領域が誕生し、多くの研究者が参入した。ほぼ同時期から組織幹細胞（体性幹細胞）や ES 細胞（胚性幹細胞）の研究が活性化し、組織工学と幹細胞生物学を両輪とする再生医療が 1990 年代に台頭し、多くのメディアに登場するようになる。また、がん免疫療法もほぼ同時期から臨床応用が始まり、このような細胞治療も広義の再生医療に含むことがある。実際、日米欧三極の規制当局が発出する文書には、再生医療製品という表現ではなく、細胞・組織加工製品という表現が一般的であり、がん免疫療法もこれに含まれる。

狭義の再生医療としては生きた細胞を用いた組織、臓器の構造・機能再生を目指す医療という定義で多くの研究者が同意すると考えられるが、細胞を使わない、細胞成長因子の徐放による治療も再生医療に含むとする考えもある。

21 世紀に入り、山中伸弥教授による iPS 細胞の発見、ノーベル生理学・医学賞の受賞等に象徴される爆発的な幹細胞生物学の発展があり、再生医療研究はさらに活性化している。特に近年、iPS 細胞の場合と異なり、発生初期の状態に近いほぼ完全な初期化をおこなわず、目的の細胞に直接分化させるダイレクトリプログラミングと呼ばれる手法が様々開発されている。この場合、分化抵抗性を示す未分化 iPS 細胞の残存や導入した外来遺伝子に起因する腫瘍原性の懸念が回避される可能性が高く、安全性の観点からも注目を集めている。

組織工学では、分厚い組織を再構築するために、再構築組織内にホスト血管系に接続する毛細血管の付与、ホスト神経系につながる神経の付与といった研究が重要である。このような毛細血管網を内部にもたない場合、再構築組織内の細胞への酸素、栄養分の供給、老廃物の排泄は表面からの拡散に頼らざるをえず、細胞の種類にもよるが数百ミクロン程度の厚みが限界であり、これを超えると内部で細胞死（ネクローシス）が生じる。このような組織の再構築を目指した種々のバイオリアクターが検討されている。

【国内の動向】

わが国では、平成 24 年度に発表された医療イノベーション 5 か年計画や閣議決定された日本再生戦略で再生医療の推進が明記されている他、自公民三党合意のもとで議員立法再生医療推進法案が次期通常国会で提出されると報道されており、国を挙げて再生医療の推進を図っている。たとえば文科、厚労、経産三省連携による再生医療実現化ハイウェイプログラムや JST の ERATO、CREST など様々な研究費が再生医療にあてられている。

一方、再生医療のベンチャー企業、大手製薬、大手医療機器メーカーの取組みはお世辞にも盛んであるとは言えず、停滞していると指摘せざるを得ない。例外は、ベンチャーではジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（後述）、セルシード（欧州で角膜製品を治験中）、大手ではテルモ（国内で心筋製品を治験中）である（いずれも株式上場中）。がん免疫療法ではテラとメディネットが株式上場中である。

わが国では、3 つのトラックで再生医療のヒト臨床応用が可能である。1 つ目は、通常の医薬品、医療機器と同様、薬事法のもとで行なうトラックである。しかし、現在までにわが国で製造販売承認を得た製品は 2 品目（ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養表皮ジェイスと自家培養軟骨ジャック）のみであり、そのうち 1 品目のみ（ジェイス）が保険収載されている。

２つ目は、医師法、医療法のもとで医師による臨床研究として行なうトラックである。2006 年までは他の臨床研究と同様、医師が所属する大学、病院の学内倫理委員会（Institutional Review Board, IRB）の承認のみで臨床研究が開始できたが、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（ヒト幹指針）の施行後は、厚労大臣の意見を求める（実態は有識者による審査）ことが必須となった。ヒト幹指針の施行後、65 プロトコルが承認されている。

３つ目は、自由診療として医師法、医療法のもとで医師が行なうトラックである。美容目的の再生医療、がん免疫療法のほとんどがこれである。

このような背景のもと、日本ではヒト幹指針施行後も依然として再生医療の臨床研究が盛んであり、国際的にも高く評価されている。一方、再生医療の企業治験はまったく盛んでなく、現在、2 件が進行中であるのみである。

【海外の動向】

米国ではウィティカー財団の支援もあり、全米で 50 ものバイオメディカルエンジニアリング（生体医工学）の学部が設置され、組織工学・再生医療はその主たる研究対象となっている。NSF、NIH、DARPA それぞれが再生医療研究に大型の予算をつけている他、州、患者団体、企業、民間の寄付からも高額な助成金が投入されている。欧州でも EU、各 EU 加盟国が大型予算を再生医療研究につけている他、製薬企業が特定の研究機関を支援している。また、患者団体、民間からの寄付、助成が公的機関からの助成とほぼ同額となっている。最近では、ファイザーや GSK、GE といった医薬品、医療機器の超巨大企業も再生医療研究に参入しており、自社開発の他、ハーバード大などの研究機関、ベンチャー企業に高額な投資を行なっている。日米欧三極のみならず、中国、韓国他、アジア諸国でも再生医療研究は大変盛んであり、巨額の研究費が投入されている。

米国ではこれまでに約 10 品目が薬事承認されている。欧州、日本では存在しない他家皮膚製品 2 品目があることは特筆に値する。この 2 品目は割礼包皮を細胞ソースと

している。ヨーロッパではEU Directive（欧州指令。EU全加盟国に対する指令）により、2012年以降EU圏内ではすべての再生医療製品（Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP）は、治験にもとづくEMA（European Medicine Agency, 欧州医薬品局）による中央審査が必要となり、それ以前に各国の規制当局から承認を得ていた製品は市場から撤退した。現在までにATMPとして製造販売承認を得た製品は、ベルギーTiGenix社のChondroCelect（自家培養軟骨）のみである。

治験登録サイトであるClinicalTrials.govによれば、cell therapyで23,157件、tissue engineeringで48件、regenerative medicineで75件がヒットする。このサイトでは、終了した治験もヒットするが、いずれにせよかなりの数の治験が進行中である。

米国、欧州には日本のヒト幹指針のもとでの臨床研究とまったく同じトラックは存在しないが、emergency use IND等、薬事申請を意図しない臨床を認める制度は存在し、ごく少数例の患者に対して介入が行なわれている。米国では企業治験は全治験の1/3程度であり、残りは医師主導治験（Investigator IND）やemergency use IND等その他のINDである。欧州ではEU全域での販売を目的としない病院単位の承認（hospital exemption）を求める傾向が強くなっている。

韓国ではKFDA（韓国医薬食品局）が、条件付き承認制度を導入している。これは治験第2相までである程度の安全性・有効性が認められた時点で、製造販売承認を出し上市させる制度で、治験第3相の代わりに全例の市販後調査を課すというものである。細胞・組織製品18品目が上市されている。

（4）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

【細胞ソース、細胞培養技術の確立】

わが国では、再生医療の細胞ソースとしてiPS細胞に大きな期待が寄せられているが、このような期待は欧米では例外的である。ES細胞研究を基本的に支持しないドイツやスペインではこのような期待も見られるが、ES細胞研究を強力に推進しているフランス、イギリスでは、iPS細胞は、疾患患者由来iPS細胞を用いた疾患原因研究や、薬物スクリーニングに用いられているものの、再生医療の細胞ソースとしての認識は非常に低い。一方、わが国でこれまでに樹立されたヒトES細胞株は国際的に見て非常に少なく、ヒトES細胞を用いた研究はお世辞にも活発とは言い難い。

このような背景のもと、今後もiPS細胞を再生医療の重要な細胞ソースとして位置付け続けるのであれば、その作製法、安全性の検証法等の研究開発はきわめて重要である。また、患者ごとにiPS細胞を作製し対象組織の細胞へと分化させるストラテジーをとる場合、膨大な時間とコストがかかることも大きな問題となりうる（理研高橋政代チームリーダーの試算では患者皮膚採取から治療まで8ヶ月、5,000万円）。培養コストは培地の他に、クリーンルームの維持費、培養作業の人件費が大きく、全自動培養装置への期待が高い。GMP（Good Manufacturing Practice、医薬品製造に関する指針）遵守の全自動培養装置の開発は、再生医療の実用化に必須である。

細胞ソースを自家とせず他家とする開発もきわめて重要である。現実に、臓器移植では免疫抑制剤を併用している以上、再生医療においても他家細胞と免疫抑制剤の併用は致死的疾患においては十分合理的である。さらに、米国の他家細胞由来製品のように創傷治癒

の促進が目的であり、永久生着を求めないのであれば、他家細胞で十分である。最近の研究では、強い免疫抑制を必要としないレベルの HLA 型のマイナーミスマッチを許容するのであれば、数十株程度で日本人の 8 割程度に対応できるとの試算があり、このような iPS 細胞バンクの確立が検討されている。

ヒト 1 個体は約 60 兆個の細胞からなり、少なくとも 250 以上の細胞種が確認されている。多くの細胞分化法が開発されてきたとはいえ、未だほとんどの細胞腫で十分な分化法が確立できていない。分化法は特許の対象にもなり、知財的にも重要である。

【毛細血管・神経網の導入】

皮膚や角膜といった薄い組織ではなく、肝臓、腎臓、筋肉といった分厚い組織、臓器の再生にはホスト血管系に接続する毛細血管の導入が必須である。現在、様々なストラテジーの元に研究が展開されているが、決定打と呼べるものはない。今後 5 ～ 10 年の間に大きな進展があるものと期待される。さらに、ほとんどの組織で神経網の導入も必須であるが、こちらはほとんど研究が進んでいない。

【評価法の開発】

ヒト臨床応用の実現には、前臨床試験として動物モデルを用いた安全性、有効性の検証が必須である。細胞・組織製品の安全性、有効性の検証については、製品ごとの特性にあわせた評価法が必要となるが、これまで評価法に関して十分な検討はなされていない。今後、評価法それ自身の研究開発が必要である。

また、マウスにおいては遺伝子改変技術を用いた病態モデルが複数開発されてきたが、いまだ十分ではない。さらにブタなどの大動物においては、遺伝子改変動物の開発は非常に遅れており、今後さらなる研究が必要である。

【周辺技術の開発】

細胞・組織加工製品のヒト患者への投与は、対象組織が体表あるいは食道、気管内腔面であれば非侵襲あるいは低侵襲に行なうことができるが、そうでない場合、ある程度の侵襲性が不可避である。再生医療の適応を広げ、安全な治療を実現するためには、低侵襲な移植法、具体的には移植デバイスの開発が強く求められる。特にわが国は種々の内視鏡手術が開発されてきた経緯があり、内視鏡手術を駆使した細胞・組織加工製品の投与技術、投与デバイスの開発は大いに期待できる。

この他、移植した細胞・組織加工製品をトレースする技術など、再生医療周辺技術の開発は、わが国が強い領域であると考えられる。

【組織の分子生物学】

培養細胞の挙動に関しては、かなりの部分、分子レベルで解明が進んでいるが、複数の細胞種からなる組織に関しては、分子レベルの理解はほとんど進んでいない。「組織の分子細胞生物学」とでも呼ぶべき新しい学問領域の確立が必須である。

4-2　政策的課題

【再生医療関連法規の整備】

再生医療製品が、従来の医薬品や医療機器と大きく異なることを指摘する有識者は少なくない。特に自家細胞製品は、大量生産、大量消費を前提とする医薬品、医療機器とは相容れず、むしろ移植医療や補助生殖医療に近いとする論者は多い。実際、フランスでは Agence de la Biomedicine（バイオメディスンのための独立行政法人）が存在し、移植医療、遺伝子医療、補助生殖医療、再生医療を一括して管理・支援している。平成 25 年度に予定されている薬事法の改正では、医薬品、医療機器、再生医療製品の三本立てとする計画であるが、十分な検討のもとでの改正に期待したい。

また、再生医療製品の製造に関して、施設要件、作業員に対する要件、作業員の教育等に関する要件等の整備も重要である。業界団体が十分に起ち上がってない現状では、規制当局と関係学会により早期にこれらを確立すべきである。

【似而非再生医療の対処】

Nature 誌、Nature Medicine 誌、Nature Biotechnology 誌等で未承認再生医療（規制当局による薬事承認を得ていない治療）の問題を指摘する記事が度々掲載されている。また、国際幹細胞生物学学会（ISSCR）は患者向けのパンフレットを公開しており、未承認再生医療に対する警告をおこなっている。日本再生医療学会ではホームページで同パンフレットの日本語訳へのリンクを張っている他、未承認再生医療に対する注意を勧告する声明を出している。

未承認再生医療は米国、ロシア、ヨーロッパ、中国、韓国、タイ、インドなど世界中で行なわれており、わが国も例外ではない。米国、ヨーロッパ、中国、韓国などでは、規制当局から介入がなされているが、残念ながら厚生労働省は看過しているに過ぎない。日米欧三極を名乗る以上、このような看過は大問題であり、早急に介入すべきである。

【細胞バンク・組織バンク】

細胞・組織の売買に関して現存するわが国の関連法令等は以下のとおり。臓器移植の対象臓器、血液は、それぞれ臓器移植法、血液安定供給法で無償提供であることを定めている。ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（ヒト幹指針）では、ヒト幹細胞およびヒト分化細胞の採取は、無償による提供であることを定めている。造血幹細胞移植法では、骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血については任意の提供（無償とは限らない）であり、臍帯血については、支障のない範囲で研究開発に提供可能となっている。

細胞・組織加工製品の実用化において、前臨床研究、臨床研究、産業化の 3 つのステップがあると考えると、最初の 2 つは無償のボランティア提供でもまかなえたとしても、最後のステップは安定供給が絶対的に必要なことから、細胞ソースとしての細胞・組織の売買を制度的に保証することが必須である。

さらに、内臓の細胞となると、ボランティアの供給は難しく、手術の際に出る余剰組織（摘出時がんのまわりのマージンとしての正常組織）以外には現実的な入手経路が存在しない。これを病院内で倫理委員会の承認のもとに利用することは問題ないが、施設をまたぐ際、さらには企業が利用する場合の制度的枠組みの確立が必要である。

このような認識のもと、産業応用を視野に入れた細胞バンク、組織バンクの構築が必要である。

【治験へのインセンティブ】

平成 25 年度に予定されている薬事法改正で、仮に再生医療製品の条件付き承認が認められたとしても、不確定要素を複数抱える再生医療製品の治験が爆発的に増加するとは考えにくい。一方、再生医療に期待される根治治療、QOL の維持を考えると、再生医療の早期実現化により、現行の薬物治療、長期入院等に起因する高額医療費の大幅な削減が可能になると考えられる。よって、わが国における内資企業による再生医療製品の治験と薬事承認を国策として促進すべきである。たとえば、治験費用の公的サポートや法人税の割引など、治験へのインセンティブを与える仕組みが必要である。

（大和雅之）

（5）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・再生医療が国の重点課題となっていることもあり、研究水準は高く、さらに成長傾向が認められる。特に、iPS 細胞の創出に見られるように、幹細胞関連の研究水準は高い。また、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、各種ガイドライン等が整備され、臨床研究が多数行われており、国際的にもきわめて高い成果を上げている。
	応用研究・開発	○	→	・大学、研究機関から企業への技術移転が弱い。一般に、国際特許の取得状況が十分でないことも問題である。少数例の臨床研究では成果を収めるものの、薬事承認のための治験との間に大きな断絶がある。また、欧米に比べ、工学と医学や生命科学との間に高い壁があり、材料科学の強みを十分に活かしきれていない。
	産業化	×	↘	・産業化に必要な付加的な技術開発が弱い。審査機関（PMDA：医薬品医療機器総合機構）や厚生労働省が先端医療に対して積極的でないこともあり、産業化は先進国の中で最も遅れ、韓国にも負けている。また国内大手製薬企業が再生医療に大きな関心を寄せていないこと、希少疾患に対し少数例を大学で臨床研究的に施行することで十分と考える研究者が多いこと、欧米に比してバイオベンチャーが弱いことも大きな問題であるが、改善の兆しは見えない。平成 25 年度に予定されている薬事法の改正で、再生医療の薬事承認が促進されるものと期待されている。
米国	基礎研究	◎	↗	・全ての研究分野で世界のトップを走っている。企業治験も多数進行中である。政府からのグラントの他、患者団体などの民間、企業からの資金が潤沢に研究機関に流れている。たとえばハーバード大学幹細胞研究所には、GSK 社から 5 年間総額 2,500 万ドルの研究資金が提供されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・大学と企業との連携がきわめて良い。ES 細胞を細胞ソースとする治験など多数の治験が進行中である。基礎研究を製品に持ち込むまでの全てのフェーズで活発な研究が行われている。
	産業化	◎	↗	・Pfizer 社がロンドン大学との共同研究により ES 細胞由来網膜色素上皮細胞の治験を準備中であるなど、新規技術を確実に治験にまで持ち込む力をもっている。また、ES 細胞由来網膜色素上皮細胞の移植による網膜変性の治験を進行中である Advanced Cell Technology 社など、多数のベンチャー企業が活発に活動している。
欧州	基礎研究	◎	↗	・遺伝子治療と再生医療を組み合わせた水泡性表皮症の臨床応用等、独創的かつ高いレベルの研究開発力を有する。英仏の ES 細胞研究などは世界トップレベルにある。EU が再生医療分野に大きな予算を組んでおり、特に FP7 は企業治験にも充当できるなど柔軟性が高い。公的資金の他、患者団体、チャリティなどで臨床を目指した多数の研究が支援されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・大学と企業の連携が良く、中小企業に対して治験相談費用を大幅にディスカウントする SME 制度がある他、EU による先端医療技術開発への支援があり、産業化を目指した技術開発が盛んである。
	産業化	◎	↗	・多数のベンチャー企業が活発に活動している。欧州内で治験が多数進行中である他、英 ReNeuron 社は同種神経幹細胞の治験を米国で進行中である。2006 年に出された新規制以降全ての細胞・組織由来製品が欧州医薬品局（EMA）の中央審査による治験が必要となったが、最初の組織工学製品として TiGenix 社の ChondroCelect が承認を受けた。

中国	基礎研究	△	↗	・大量の大学院生やポスト・ドクターが海外に留学しており、今後、この分野でも大きな飛躍があると考えられる。
	応用研究・開発	△	↗	・独創性はないが海外の技術を迅速に模倣している。今後は欧米の技術をアジアで間髪をおかずに展開するセンター的な役割を果たすのではないかと考えられる。
	産業化	△	→	・陝西艾尔肤组织工程有限公司が、培養皮膚の政府承認を 2007 年 11 月に受けている他、培養角膜の臨床試験を進めている。关节动力安达生物科技有限公司は培養軟骨の臨床治験を実施中である。上海国睿生命科技有限公司は培養皮膚、軟骨、角膜を開発中である。この他、複数のクリニックで政府の承認なしに細胞移植による再生医療が行われている。
韓国	基礎研究	○	↗	・再生医療関連に巨額の研究予算が配分されており、今後進展が期待されるが、現状では模倣的研究が多い。
	応用研究・開発	○	↗	・海外の模倣がほとんどであるが、多数のベンチャーが製品開発に取り組んでいる。今後は欧米の技術をアジアで間髪をおかずに展開するセンター的な役割を果たすのではないかと考えられる。
	産業化	◎	↗	・細胞・組織加工製品として 18 品目が薬事承認を得ている。臨床試験実施条件付き品目許可制度（倫理審査委員会（IRB）の審議において課金の必要性が認められれば、患者に対し医薬品に係る費用負担を求めることができる制度。通常、フェーズ 3 に適用される）を活用して、ベンチャーでも資金の負担なく治験に取り組める。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

3. 2. 2. 4　医療 IT

（1）研究開発領域名

医療 IT

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医療情報の管理、活用により、医療全体の進展を促す情報通信技術の研究開発

（医療の実践に伴って生成される多様な診療データや管理業務データをデジタルデータとして情報システムにより管理し、情報通信技術（ICT: Information and Communication Technology）を用いて距離や施設間を超え、その情報を多面的に診療と研究に活用することによって、医療の効率化、質と安全性の向上、正確な医療知識の一般への普及、新たな医学的知見の獲得と高度医療の開発に加えて、医療システム全体の変革に必要となる情報技術全般に関する研究開発を行う領域である。さらに、その技術適用に関する社会的課題の解決を目指す研究領域も含まれる。）

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

日本の医療制度は、だれでも平等に医療にアクセスできる国民皆保険制度を導入し、一定の成果を上げてきたが、高齢化に伴う国民医療費の高騰、病院の赤字、健保組合の破綻といった課題を内包している。本項では、このような社会的課題の解決という観点から、医療 IT の研究開発領域を整理し、言及していく。

医療 IT の研究領域は、①一次利用：情報発生源である診療現場での医療データの電子化と診療への利用、②二次利用：電子的に蓄積された医療情報の診療以外への利用、に大別される。また､医療とそれ以外で発生するデータの統合や利用者の違いに目を向けると、ゲノムデータなど生命情報との統合化とその活用、医療専門家や医学研究者だけでなく一般人による医療情報活用、も重要な研究領域となる。さらにこうした医療の場での IT 研究領域を支える基礎的な情報技術の研究領域が存在する。

こうした観点から主要な研究領域を整理すると、（ｉ）医療現場での診療情報の入力・管理と診療での利用を総合的に実現する診療業務系システムとしての診療情報システムの研究開発、（ⅱ）前記システムのデータをもとに、医療専門家の意思決定支援と、一般人への医療知識や判断材料の提供を行う情報技術の研究開発、（ⅲ）１つあるいは複数の医療機関で発生した個人の全診療情報を生涯にわたって統合して管理し、複数の医療機関等で共有して診療に役立てることを目指す診療情報連携システム（EHR: Electronic Health Record）の研究開発、（ⅳ）地域あるいは国レベルで情報統合し、蓄積された多くの患者や医療機関の診療データからなる医療データベースを構築し、患者の診療目的を超えて、新たな医学的知見の探索、医療の実態把握に基づく医療制度の評価、臨床疫学研究、新しい医療技術開発、疾患モデル研究などに利用する、いわゆる二次利用に関連した研究開発、（ｖ）医療波形や信号データ処理、医療画像処理や画像認識、医療自然言語処理や医療テキストマイニング、などの基礎的な医療データ処理研究、に大別される。

（ｉ）の診療情報システムには、従来の紙の診療録（カルテ）に記載されていた診療情報に加え、薬剤処方や検体検査結果をデジタルデータに変換して患者別に管理し、診療時

に参照できる電子カルテシステムや、医療画像診断機器からの画像検査結果データを管理する画像情報システムなどがあり、さまざまな医療機関規模に対応した種々の商用システムが市販され、国内外で普及が始まっている[1,2]。初期に導入した先導的な医療機関では、10 年にも及ぶ診療情報が同システムで管理され、医師、看護師だけでなく多くの医療専門職種が使用している。そのため、長期にわたる診療経過中の経時的情報の可視化手法や、各医療専門職に操作性を特化させたマン - マシンインターフェイスの研究開発が重要になっている。欧州先進国での電子カルテシステム導入状況は開業医で 80 ～ 90%以上、専門病院で 10%～ 20%、米国ではそれぞれ 30%～ 40%、30%程度、我が国ではそれぞれ 15%前後、20 ～ 25%程度である。我が国では 2002 年以降、政府の IT 戦略にもとづいて、研究領域としてではなく国の進める戦略的事業として推進されてきたという背景がある。

（ⅱ）では、標準的医療を記述した診療ガイドラインなどに基づいて医師の診断や治療計画の提示や助言・誘導、リスクのある処方や検査指示への注意喚起や警告、医師の診療上の疑問に対する回答などを、電子カルテシステム上で実現するための基礎的研究開発が進められているが、この実用化にはまだ相当な時間がかかると考えらえている。①診断や意思決定に必要な基本的な医学知識を、体系的に計算機が扱える構造的電子化知識に変換すること、②その構造的知識を電子カルテの患者データと組み合わせ、医師の診断プロセスに併せて戦略的に提示する高度な知的情報処理機能を開発すること、などが必須だからである。この開発は極めて挑戦的であるものの、医療現場ひいては社会へと与えるインパクトの大きな研究領域である。

我が国では、医学知識の構造的電子化記述や電子診療ガイドラインの記述とその利用手法の研究では、医学オントロジーの研究開発による臨床医学知識記述研究が計画的に推進されてはいるが[3,4]、それ以外については、非組織的散発的に一部研究者が個人研究として実施しているのみである。一方、米国では、i2B2 プロジェクト[5]、国立医学生物学オントロジー研究所（NCBO）が設置され、国家研究プロジェクトとして推進されている[6]。また、米国 IBM によるワトソンプロジェクトの医療応用研究[7,8,9,10]において、膨大な医療知識を統合的に処理して医療情報の質問に回答できる技術を確立し社会での応用を目指そうとしている動きは特筆すべきである。

（ⅲ）では、で医療機関をまたがって個人の診療情報を統合・管理する EHR を構築し、異なる医療機関での継続的な診療を可能にすることを目指す。この技術の研究開発には、情報保護・セキュリティーの方法、情報量が格段に多い医療画像データを含めた連携すべき診療情報の長期管理を担う組織と設備のあり方、医療機関をまたがる共通個人 ID の運用管理方法、医療機関ごとに異なる手法で管理されていた診療情報の標準化とそれに併せた技術開発、など多くの課題がある。しかしながら、こういった技術課題の解決に向けた研究開発よりも、運用制度や組織論的な課題の現実的な解決策の策定と実現がより大きな課題である。

我が国では、国の IT 戦略の一環として「どこでも MY 病院」「シームレス医療連携」事業が進められている[11]。しかし、医療制度的に必要な医療をすぐに受けられるという医療アクセス面を重視してきた経緯により、医療機関が分散して多数存在し、機能も統合整理されていないため、医療機関の機能分担が明確でセンター化されている国よりも多く

のハードルが存在すると想定される。現状では、診療情報の一部データのみの連携や、特定の病院系列での Web などの仕組みを用いた閲覧の仕組みなどが行われている。こういった医療機関同士の一部情報共有による連携をさらに進めていき、将来的には適切なルールに基づいて全診療情報の連携や二次利用が行える仕組みを国家レベルで構築することを視野に入れることも重要である。

欧米でも、電子カルテシステムの導入とセットで国家戦略として EHR が推進されており、各国の医療制度の違いにより実現手法と解決すべき重点課題は異なるが、進捗ステージとしては大きな相違はないと判断される状況であるが、カナダなどトップダウンで二次利用まで含めた EHR が目指すべき方向性を実現しつつある国も存在する。

（ⅳ）の医療データベースの二次利用では、多施設検査結果値や患者の詳細な状態を記録した電子カルテデータベースと、保険者への診療報酬請求データであるレセプトのデータベースをそれぞれ統合し匿名化して、臨床疫学的研究や医療政策立案のためのデータ解析する手法が成果を出しつつある。レセプトと健診データを匿名化して、厚労省が国の一元化データベースを構築し、これを一定手続きのもとでナショナルレセプトデータベース（NRD）として研究者に利用可能とする政策が 2011 年度から開始された。研究者にとっては非常に大きな進展ではあるが、手続きの複雑さ、個人情報保護の観点からの審査基準の厳しさ、研究目的に応じたデータセットの作成の手間のため時間がかかりすぎること、などによりまだ具体的成果がどの程度出てくるかはこれからの動向次第である [12)]。

米国では全国民規模ではないが公的医療保険データベースの研究目的二次利用や、大規模な保険者グループ配下の医療機関の診療データの統合利用は研究者にとって所与のものとなっており [13)]、多くの社会医学的、臨床疫学的研究成果が出ている。また、スウェーデンでは、全国の患者数の 85%以上を登録した各疾病の「レジストリー」を構築し、医療機関・医師の間で治療方法とその結果を共有し、診療の質の向上に役立てている。例えば、小児の急性リンパ性白血病はレジストリー開始後 10 年間で患者の 5 年生存率が 12%から 47%に、そして既存薬の組み合わせによる国内での標準的治療方法が確立した後には 87 ～ 89%にまで上昇した。

我が国では 2012 年度から全国 10 の医療機関と医療機関グループで標準的な二次利用データベースを構築し、そのデータベースを用いて医薬品の早期副作用検出を試みる事業が厚労省と医薬品医療機器総合機構（PMDA）により開始され、標準化データベース構築が始まっている [14)]。米国では、FDA 主導で同様なプロジェクトが 2009 年度からセンチネルプロジェクトとして開始され [15) 16)]、EU では EU-ADR プロジェクトが開始されている [17)]。いずれも医療機関の電子カルテデータベースを多施設で統合的に解析することで医薬品の早期副作用検出を目指すものである。一方、医療データベースの二次利用は、疾患患者の全ゲノム解析結果との統合的解析により、ゲノム情報とその臨床的表現型を記録した医療データベースとの結合をもたらす。米国ではそのための基礎技術の開発研究が NIH ファンドで i2b2 プロジェクトとして 2005 年から開始されており、基礎的研究リソースが次々と公開されている [5)]。

（ⅴ）の医療データ処理は、上述した（ⅰ）～（ⅳ）を支える個々のデータ処理技術に関する研究領域で、医療 IT にとっての基礎研究領域といえる。心電図や脳波の波形解析、

波形圧縮や伝送、波形からの自動診断などは、我が国が最も長年成果を上げてきた領域で、現在では企業の技術として確立しているものも多く、医療 IT 領域として研究しているよりは医療機器開発企業の開発研究部門での研究者が多い。画像処理は、放射線領域の医学研究者と画像診断機器企業の開発研究部門の独断場であり、国際的な企業が主導しているものが多いが、高度な画像診断や病変認識などは、臨床症例の蓄積を要するため大学の研究者との共同研究が多い。医療 IT で注目されているのは､電子カルテなどのテキストデータを大規模に解析して意味ある情報を抽出する自然言語処理とテキストマイニング技術の開発研究である。

米国では、NIH Roadmap Initiative RFA にもとづき 2005 年から NIH のファンドにより国立医学生物学コンピューティングセンター（NCBC）が当初 4、現在 7 設置されており、これらの NCBC は医学生物学コンピューティングにおける the National Program of Excellence を形成しており、人材育成、研究環境の構築と研究者への提供に大きく貢献している [5)]。

上述してきた領域に区分されない最近の重要な研究領域として、生活習慣病予防などを目的として一般の生活のなかで日常的に健康関連情報（体重、身長、血圧、脈拍、自己血糖測定値、運動量、食事摂取量、睡眠リズムなど）をすべて自動収集し健康管理や疾病管理に役立てる総合健康情報管理活用システムの研究開発領域がある。在宅でも使用される健康関連デバイスの情報をスマートフォンなどを経由してリアルタイム収集するための仕組み、標準化技術などの開発がテーマとなっており、ウエアラブルヘルスデータモニタリングとして発展していく可能性が出ている [18,19,20)]。

（4）科学技術的・政策的課題

【ICT 基盤整備のための国としてのビジョンの策定】

- 我が国の多くの医療 IT 事業が、開発研究プロジェクトでなく、時限的な社会システム整備事業として進められているため、事業費の大半は IT 企業と事業実施主体の実務経費と設備経費に投入され、事業に共通基盤的に必要となる研究開発に資金が計画的に投入されてこなかったため、基盤的技術開発が戦略的に進められていない。他方、カナダでは連邦政府主導で設立された Infoway が独立した予算を持ち、全体計画を策定して計画的に州政府にトップダウンで事業を行わせている。
- 医療情報インフラビジョンの策定と徹底：カナダやフィンランドといった医療 ICT の先進国では、国レベルの関与が大変強く、データセンターを国や州政府が管理運営する方向で推進。日本においては、個人情報である医療情報を、国等の公的組織がどのように扱い安全性を担保するのか、国民にきちんと理解されるだけの十分な議論が尽くされていない。結果として法律等の制度面が曖昧なまま個別的に EHR 等の推進が行われてきたのが現状であり、国レベルで総合的なビジョンを示し、トップダウンで推進することが必要。

【医療に関する個人情報の取り扱い環境（法制度、技術など）の整備】

- 我が国では、個人情報である医療情報を、国等の公的組織がどのように扱い安全性を担保するのか、国民にきちんと理解されるだけの十分な議論が尽くされていない。議論をした上で、医療情報の取扱いのルールを明確化し、それに則した医療情報の流通・活

用のための個別法の制定が必要である。他方、米国では、HIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act）が制定されており、医療情報の取扱いのルールが明確化されている。具体的な例として、医療情報を活用する際に、匿名化のためにどの項目を削除しなければならないかを明確に定義している。

・医療データにおける、個人情報を匿名化したまま多施設医療データを統合化して解析し、必要な知見を得るための Privacy Preserving Data-Mining 技術研究の必要性。

・新たな医療 IT システムの技術開発研究のために、個人情報保護を意識せずに研究者が自由に開発研究に使用できる匿名化された大規模な電子カルテデータベースおよびレセプトデータベースが研究リソースとして提供されていない。

【医療 IT の発展に欠かせない技術や標準化に関するコンセンサスの構築】

・医療データの二次利用目的をふまえた電子カルテシステムの開発がなされておらず、必要なデータが必要な情報粒度で得られない。日常医療の記録としては必ずしも必須ではないが二次利用では必要不可欠な医療データを、医療のなかでできるかぎり作業負荷をかけずに記録できる革新的なマン - マシンインターフェイスの研究開発が求められる。

・日常医療から発生する診療データのデータ表現形式の標準化技術、および異なる情報粒度（詳しさの程度）の情報の統合利用技術が未熟。

・医療専門家の持つ医学的知識を体系的かつ構造的に電子化して計算機で意思決定支援に活用できるようにするための、構造的電子医学知識データベースの開発および供給体制がない。

・医療 IT の国際標準化を進める ISO/TC215 [21] において、EU と米国主導の標準化が進められているが、我が国の医療制度に関わる特有の事項と整合性を持った国際標準化を推進するための国の資源投入がない。

【医療 IT 研究を後押しするための組織づくり、人材育成、規制緩和、インセンティブ付与】

・医療 IT 研究に専念する研究組織や人材育成組織が国内では皆無に近い。研究開発で対象とする医療データの多くが、日本語と日本の保険診療制度に依存した内容と形式であるため、開発される技術もそれに依存している。そのため、研究成果の適用可能範囲が国内に限定的となりがちで、医療の他領域と比べて、その研究結果を直接的に研究者が論文業績を出しにくい。結果として、医育研究機関において研究者がキャリアパスを描きにくい。

・電子カルテデータ、全ゲノムデータ、医療画像データ、在宅健康管理情報、集中治療モニタリングデータ、など生体から発生する膨大で多種のデータを統合的にとらえて解析する技術開発を専門に行う環境と設備を備えたセンター的な研究組織が存在しない。また医療・医学の実践的な経験や知識のある者と IT を専門とする研究者とが日常的に交流し、上記の研究を進めるような恒常的研究組織がない。

・特に診療所で諸外国と比べると極めて低い我が国の電子カルテ普及率を向上させるための補助等、インセンティブの付与が必要である。

・将来、高齢化に伴って療養病床が不足していく中で、ICT を活用した遠隔での在宅医療・介護サービスなどへ診療報酬を付与する等の施策が必要である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

・電子カルテ、ゲノム情報、医療画像、在宅健康管理情報、集中治療モニタリング情報な

ど、生体や患者に関連した多種の膨大なデータを統合的にとらえて解析するための、医学医療に特化したビッグデータ解析研究の方向性の創出が見られる。

- 健康管理や予防医療の観点から、ウエアラブルモニターからのバイタルサインなどを健康情報として医療に応用するシステムの研究が各国で進められている。我が国では、生活習慣病における疾病管理、高齢者の健康見守り、リハビリテーション医療などに活用するべく、遠隔モニタリングのデータをセンターに集積して解析するクラウドシステムでの研究例、心電図データを遠隔モニタリングすることで救急医療を迅速化するシステム開発の研究などがある。
- 医療 IT は、診療現場での情報の電子化と蓄積が出発点であり、その普及が必須なため、二次利用の促進のための技術開発研究と政策誘導は依然として重要である。しかし、医療 IT の研究領域は、さらに高度な二次利用に主眼が移っている。
- 電子カルテデータからの高度な情報抽出のための、自然言語処理と意味処理、それを可能とするたけの基盤であるオントロジーの構築と活用は最もホットで重要なトピックスである。我が国では厚労省の研究開発事業としてここ 5 年間、臨床医学オントロジー開発研究事業が進められており東京大学と大阪大学がコアとして共同で疾患と解剖に関するオントロジー構築と利用の基礎的研究が推進されている [3)]。また医療における自然言語処理研究は極めて重要で基礎的な研究テーマであるが、個人研究または小規模な研究チームで散発的に行なわれているのが現状である。最大の問題は、研究者が共通で自由に利用できる匿名化された大規模自然言語コーパス（文書データリソース）が全く存在しないことである。
- 米国では、医学オントロジーの国家的研究センターとして、The National Center for Biomedical Ontology が NIH 主導でスタンフォード大学医学情報研究部門が中心となって設置されており、ソフトウエア開発研究、提供と人材育成プログラムが稼働している。
- 医療情報を二次利用するための匿名化にあたっては、識別子だけを処理すると、その他の特徴的な属性情報等から個人が特定される危険性がある。それに対する対応策として、k- 匿名性（識別性のある属性について同じレコードが k 個以上あるかどうか）等を担保する PARAT（Privacy Analytics Risk Assessment Tool）がカナダで導入されている。
- 日本では、医療データのより安全な流通及び二次利用を実現するための匿名化技術が実用レベルで開発されてきている。数学的手法に基づいてデータの断片を作成、分散保存することにより 1 か所のデータが流出しても復元できない秘密分散技術や特定個人の機微情報の推定を困難にする。これにより、より高い情報の機微度と実用に耐え得る計算速度との両立を実現する技術が既に開発されている（NTT と JALSG との共同研究により実用に耐え得る計算速度が確認された）。

＜大型プロジェクト＞

- 米国 NIH のファンドによる i2b2 プロジェクト：臨床医学研究者が既存の種々の医療データベースを探索的研究目的に二次利用でき、特定の疾患のゲノムデータと結合して解析することで患者の治療に生かすための、スケーラブルな医療情報システムの枠組み（基盤ソフト環境）を研究者に提供している。NIH Roadmap Initiative RFA にもとづき、NIH ファンドで設置された国立医学生物学コンピューティングセンター（NCBC; 現在

全米で7センター）の1つであるi2b2センターにおいて、ハーバード大学を軸として、2005年より実施されている。また、このプロジェクトでは、匿名化された自然言語リソースとして退院時サマリーデータベースが研究者に公開されている。

・米国IBMと医療機関の連携研究による次世代型医療支援コンピューティング：米国IBM研究所は2011年2月に自然言語処理、膨大な時事情報知識データベース、スーパーコンピューティング技術を駆使した、画期的な質問回答（QA）システムを完成させ米国の人気クイズ番組で人間チャンピオンに勝利した。このシステムをワトソンシステム、このプロジェクトをワトソンプロジェクトと呼ぶ。ワトソンシステムは、Linuxが稼働する「IBM Power 750サーバー」のラック10本分、総メモリー容量15TB、総プロセッサー・コア数は2,880個で構成されており、インターネットに接続されていない完全に自己完結したシステムである。同研究所は、迅速で正確な医療診断支援、潜在的な薬物間相互作用の検査、弁護士や裁判官による過去の判例の参照、金融分野の仮説シナリオと法令順守など、さまざまな分野への応用を表明している。既に、全米の複数の大学病院や医療情報研究部門と連携し、医療自然言語処理、医療知識ベース構築、医療診断支援に関する共同研究を開始しており、この種の技術開発研究は近い将来に革新的な技術を医療にもたらすと考えられている。

以上のように、医療IT領域は、我が国では診療への1次利用の普及推進事業が国策で進められており、データ収集システムとしての医療ITは積極的に研究と応用開発が進められているが、一方で、将来の高度な二次利用を見据えた開発研究や人材育成はほとんど行われていない。これに対して、欧米では高度な二次利用を前提とした基礎開発研究と、ゲノムデータやオミックスデータなどの生命情報との統合化を前提としての研究と人材育成が強力に進められている。

（6）キーワード

電子カルテ、オーダリングシステム、National Receipt Database、統合データベース、臨床医学オントロジー、医療自然言語処理、ウエアラブルモニタリング、医療データベースの二次利用、EHR、遠隔医療、個人情報保護法、セキュリティ技術（k-匿名性、秘密分散、秘密計算）

（宇治則孝、大江和彦）

（7）国際比較表

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	→	・医療データ処理に関しては、自然言語処理やテキストマイニングで言語と文化の違いがあるため、成果自体の他国への適用は難しい。我が国では組織的、体系的、計画的に実施がなされていない。 ・一次利用のための医療 IT の実現に必要な基礎研究が少ない。 ・医療 IT の基礎研究に専念する組織がほとんど存在しない一方で、大学の研究部門は医療 IT の導入実務や応用試行に大半のリソースを割かれている。その中で、若手の人材育成力が極端に低下している。 ・医療情報学会をはじめとして、日本における医療連携の在り方やそれに伴う ICT の活用の可能性及び方向性については活発に議論されている。
	応用研究・開発	○	↗	・地域医療連携、在宅健康情報モニタリングや遠隔医療、二次利用データベースの構築や臨床疫学的利用はある程度進んでいる。 ・一定規模以上の病院の電子カルテによるデータベースの整備や、国に一元化 DB の構築は進んでいるが、利用は劣っている。 ・一次利用のための医療 IT の導入は特に病院で他国より進んでいるが、診療所レベルでは欧米に比べて遅れている。個々のシステムの完成度は欧米と同程度かやや進んでいるが、二次利用を意識したシステムの開発が劣っている。 ・ゲノムデータとの統合利用を目指した研究、医療上の意思決定支援などの研究開発が米国に比して、組織的かつ戦略的に行うことが特に遅れている。 ・本来的な意味での EHR の推進、すなわちほとんど全ての電子カルテ情報をデータセンターに蓄積し、連携することが広く実現されていないため、二次利用について重要な要素である母集団を確保して分析をかけることで新たな知見を見出すといった活用が出来ていない。 ・臨床研究のデータ入力は、手作業で実施されているのが現状。 ・医療情報の二次利用に関しての国民の議論や法制度が整備されていない。
	産業化	○	↗	・国としての統一的な方針がないため、全国的な展開には至っていない。 ・医療画像の自動診断や自動分類などの技術、海外展開可能な基礎技術がある。 ・電子カルテやオーダシステムは各国固有の医療制度と密接に関連したシステムとなっているため国際展開が難しい面が多い。 ・国内産業化の観点からは一次利用、二次利用ともに種々の商品レベルでの提供が進んでいる一方で、診療報酬などの診療現場へのインセンティブが不十分である。
米国	基礎研究	◎	↗	・米国の大学・公的機関における医療 IT の基礎研究は将来性が高いトピックスを確実に押さえており、全米規模で、役割分担をしつつ計画的かつ組織的にすすめている。 ・また大手 IT 企業の研究所が医療研究機関と共同で医療 IT 領域の基礎研究を大規模に進める例が実績を上げている。
	応用研究・開発	◎	↗	・基礎研究に支えられ、多くの人材が大学・公的機関と企業研究所で応用研究を進めており、研究成果の公開が非常に進んでいる。 ・ゲノムデータとの統合利用を目指した研究、医療上の意思決定支援などの研究開発が特に進みつつある。 ・医療情報の標準化の代表的は規格である HL7、医療画像の標準 DICOM 規格などにおいて米国が主導し、また大規模医学ターミノロジーである SONOMED-CT の開発母国、医療言語リソースである NIH-NLM（米医学図書館）の UMLS、国際的医学文献データベースである MEDLINE/PubMED およびそこで使用される医学用語シソーラス MeSH など、国際的に使用されるオープンリソースの開発、提供がなされているなど、国際的に流通している医療 IT リソースが多い。 ・個人情報の取り決めである HIPAA 法に基づいて医療情報の二次利用が活発に行われており、臨床研究による医療の質の向上や医療経済への活用が実現されている

	産業化	◎	→	・多数の医療 IT ベンダーが多様な情報システムを開発し提供している。 ・小規模で特定のユースケースに特化した情報システムの提供ベンダーも多い。 ・各国の医療制度や考え方の違いから、医療に特化した情報システムを国際展開しているベンダーは多くはない。 ・医療機器と連動した医療 IT の製品化、国際化は強力に進められている。 ・医療情報を統合する RHIO（Regional Health Information Organization：地域医療情報センター）が提唱されているが、実現していない。 ・医療機関の系列化が進み、系列内の情報は共有されているが、系列間の共有には問題が残る。 ・オバマ政権は Healthcare IT 新政策を掲げ、連邦政府の予算を投下し、EHR の普及を推進する旨を宣言しており、今後の成果が期待されるところである。
欧州	基礎研究	◎	↗	・オランダ、ドイツ、フランス、イギリス、スウェーデンなどを中心に医療における情報モデル、医学オントロジー、匿名化手法、EU 間の国際標準化の開発が進んでいる。 ・自然言語処理、情報モデリング、ターミノロジー、画像データ処理など広範な領域で医療 IT の基礎領域の研究が幅広く行われている。
	応用研究・開発	○	↗	・主要先進国では、診療所の IT 化率は非常に高いが、病院での IT 化は日本と同程度か劣っている。 ・データベースの二次利用に関する研究、EU 間での共同での二次利用研究は進んでいる。 ・医療 IT の臨床応用、臨床疫学研究、臨床研究への応用が幅広く進められている。 ・症例ごとにレジストリ化されているため、容易に必要なデータにアクセスすることができる。
	産業化	○	→	・臨床現場で使用する医療機器と医療 IT システムとの連携情報システムや、健康情報モニタリングシステムなど医療モニタリングデバイスと組み合わせた医療 IT の開発と展開が進んでいる。 ・欧州は国によってかなりの違いがあるが、フィンランド、スウェーデン等北欧諸国では、人口が少なく、医療が税金を原資とした制度で運営されており、医療機関が機能ごとに整理されているため、コントロールしやすく、国主導のトップダウンで医療の ICT 化が進んでいる。フィンランドでは、電子カルテは 100% 普及している。 ・特殊な症例も、レジストリ化されているため、容易に必要なデータにアクセスすることができる。
中国	基礎研究	×	↗	・特記すべき情報を持たない。
	応用研究・開発	×	↗	・2009 年に政府から医療の ICT 化は、医療・衛生体制改革の最重要課題として認識され、国策として電子カルテなどの開発が急速に進められている。 ・認証システムの不備、個人情報の保護、情報システムの安全性の課題は多い。 ・開発は医療に関係のないベンダーにより、ばらばらに行われているため、医療現場での使い勝手や管理方法に関しては不備が残る。 ・トップクラスの 3 級病院では 75%、全体でも大病院では 50%が電子カルテ導入済みであり、今後もさらなる普及が望まれる。
	産業化	×	↗	・多くの国内メーカーが参入しているが、国家レベルで統一した記載基準などがないために、施設間、製品間の情報連携は今後の課題である。

韓国	基礎研究	△	↗	・特記すべき情報を持たない。
	応用研究・開発	○	↗	・病院における電子カルテの導入、医療機関同士の画像情報の電子的連携、医療費データベースの二次利用など実務面ではかなり進んでいる
	産業化	◎	↗	・数少ない主要医療 IT ベンダーが、すぐれたシステムを実現しており、ここ数年日本語化して日本国内での販売促進を行っている。 ・今後、アジアでの国際展開が進むものと思われる。韓国では日本の国民皆保険制度を参考に制度を整備し、医療における ICT を導入して効率化を図るなど積極的に推進してきている。 ・政府主導で医療情報化を推進。医療保険の EDI（Electronic Data Interchange）化、PACS（Picture Archiving and Communication Systems：医療映像管理システム）が選定され、診療報酬上のインセンティブを提供し普及を促進した。さらに、EHR と PHR の両方で相互運用性がある EHR 実現のため、2006 年に iEHR センターを設立した。同センターは、2015 年までに国内で常時アクセス可能な PHR を実現し、医療改善の意思決定に役立てることを目指している。 ・2002 年に医療法を改正し、電子署名を付与することで電子カルテを法令上保障。 ・情報通信技術を活用して遠方の医師の医療技術を支援する遠隔医療も承認するなど、ICT 化を推進している。
カナダ	基礎研究	○	↗	・欧米に次いで進んでいる。
	応用研究・開発	◎	↗	・欧米に次いで進んでいる。
	産業化	◎	↗	・連邦政府が、Canada Health Infoway を設立し、明確なビジョンを持って計画的に医療の ICT 化を推進している。Infoway は独立した予算を持ち、州政府にトップダウン的に事業を行わせている。 ・アルバータ州はでは Infoway の立案した計画に基づいて各州ごとにデータセンターを作り、医療機関のローカル電子カルテから抽出した診療データをセンターに集め、それを医療機関同士が共有する仕組みが稼働している。 ・導入の際の費用の 70% は州政府からの補助を受けることが出来る等インセンティブを与えており、大規模病院は 100% 電子化され、EHR に接続されているが、開業医電子化率は 50% に留まっている。 ・開業医向けの電子カルテベンダーは、以前は数十あったが、現在は 5 社程度に絞り込まれており、これらのベンダーの製品は 100%EHR に接続される。 ・Infoway によって構築されたインフラは、医療の二次利用を行い、医療の質の向上に資することを目的としており、盛んに二次利用が行われている。 ・匿名化の方法として k- 匿名性を担保する PARAT 等の手法も導入されている

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Kimura M., et al. Inf Med 50(49:386-391, 2011.
2）Yasunaga H, eet al. .Int J Med Inform.;77(10):708-13, 2008 Oct.
3）医療情報システムのための医療知識基盤データベース研究開発事業 .
http://www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/medont2009proj/
4）大江和彦　情報管理 52(12):701-709, 2010.
5）i2b2（Informatics for Integrating Biology and the Bedside）　https://www.i2b2.org/
6）http://www.bioontology.org/
7）http://www-06.ibm.com/ibm/jp/lead/ideasfromibm/watson/
8）IBM Watson and the Future of Healthcare　http://www.youtube.com/watch?v=U_KhvJyjZ6c
9）Memorial Sloan-Kettering Cancer Center、IBM to Collaborate in Applying Watson Technology to Help Oncologists.
http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/37235.wss
10）スティーブンベーカ著：IBM 奇跡の“ワトソン”プロジェクト　早川書房、2011.8.
11）ＩＴ戦略本部医療情報化に関するタスクフォース
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryoujyouhou/index.html
12）レセプト情報・特定健診等情報提供に関するホームページ
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/reseputo/
13）橋本英樹 J. Natl. Inst. Public Health 59(1), 2010.
http://www.niph.go.jp/journal/data/59-1/201059010003.pdf
14）http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/db_kiban.html
15）http://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm
16）http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-11d.pdf
17）http://www.alert-project.org/
18）http://wirelesswire.jp/Watching_World/201208101922.html
19）http://www.lhei.k.u-tokyo.ac.jp/research_resp.html
20）http://www.rempark.eu/
21）http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=54960

その他、参考 URL 等

・地域医療再生基金
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/saiseikikin/index.html
・医療情報に関する海外調査　報告書　平成 22 年度医療情報化促進事業成果報告書別紙 2
http://www.keieiken.co.jp/medit/pdf/240423/0-report_2.pdf
・政策研ニュース No.25（2008）　p19　表 1 医学論文数の年次推移
http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-25.pdf
・米国における医療 IT 化の現状　株式会社 NTT データ　DIGITAL GOVERNMENT
http://e-public.nttdata.co.jp/topics_detail2/id=310
・フィンランドにおける遠隔医療の現状　NEDO 海外レポート No.1003, 2007.7.4
http://www.nedo.go.jp/content/100105052.pdf
・中国の医療制度改革と IT 活用の現状　Digital Governmen http://e-public.nttdata.co.jp/backnumber_detail_public/id=241
・成長する中国の医療制度と医療改革の概要　富士通総研　江藤宗彦
http://jp.fujitsu.com/group/fri/downloads/report/research/2011/no369.pdf
・医療保障制度と医療情報ネットワーク化状況の各国比較　岸田伸幸
http://www.ipss.go.jp/syoushika/bunken/data/pdf/19613707.pdf
・世界と日本における EHR の現状と問題点　京都大学　吉原博幸
http://lob.kuhp.kyoto-u.ac.jp/paper/201102NewMed_color.pdf

・ 人間としての尊厳を尊重した医療・福祉ビジネスの発展　～持続可能な社会の実現に向け、求められる国民価値観の変化～経済同友会
http://www.doyukai.or.jp/policyproposals/articles/2010/110330a.html
・ カナダ東部における地域包括ケアシステムの現状　Digital Government
http://e-public.nttdata.co.jp/topics_detail2/id=478
・ スウェーデンに見る医療制度の未来像
～患者にとっての価値を高める「VBHC」という考え方～ 御立 尚資　日経ビジネス
http://business.nikkeibp.co.jp/article/manage/20110215/218449/?P=1

3. 2. 2. 5　医療技術評価

（1）研究開発領域名

医療技術評価

（2）研究開発領域の簡単な説明

医療技術の適正な評価に必要なデータ整備、方法論の確立、および政策への実装

（公的な医療保障制度の財源が限られる中、諸外国においては、医療技術の経済評価とその政策応用が進んでいる。日本でも、今後このような検討が必要になると考えられ、実際に中央社会保険医療協議会（中医協）においても、医療技術の費用対効果の応用に関する議論が始められている。政策応用に際しては、基礎となる研究や基盤整備が必要となる。

特に研究開発が必要と考えられるものは、医療経済評価の標準的な手法の確立、評価に必要なデータの整備、政策応用の手続きなどである。）

（3）研究開発領域の詳細な説明

公的医療保障制度の財源が限られる中、諸外国においては、医療技術の経済評価とその政策応用が進んでいる。例えばイギリスでは、1999 年に NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）という国立の組織が設立され、基本的に税金で財源を賄い全国民をカバーする医療保障制度である NHS（National Health Service）における臨床医療のレベル向上と資源の効率的な使用を促進するために、個別の医療技術の評価や疾患ごとの臨床ガイドラインの開発などを行っている。NICE の特徴は、医療技術の評価を行う際に、経済評価を重視する点にある。

医療技術の経済評価の原則的な手法はある程度確立している。一般に費用対効果と呼ばれるが、新規の医療技術（医薬品、医療材料などを含む）を従来の技術と比較し、追加的に得られる効果と追加的にかかる費用を評価し、新規技術の効率性を検討する方法である。そのため、評価の際には効果と費用の両方のデータが必要になる。日本においても、医薬品を中心に経済評価研究が実施されており、今後の政策応用が期待されている。

医療技術の経済評価研究を行う際にはいくつかの取り組むべき課題がある。まず、効果の測定方法である。経済評価研究には、大別して、効果を全て金銭単位で換算する費用便益分析と、効果を生存年数や健康状態を表す指標など金銭単位以外で表す費用効果分析がある。費用便益分析を行う際には、効果としての健康状態の改善や延命をどのように金銭換算するかが課題となる。手法としては、健康の損失に伴う逸失利益を便益とする人的資本法や、望ましい健康状態を得るために支払う最大意思額（willingness to pay : WTP）を用いる方法などがあるが、いずれも研究段階であり、一般に広く用いられている方法はない。一方、費用効果分析では、生存年数の延長などが多く指標として用いられてきたが、医療経済評価を政策に応用している国で多く用いられているのが、質調整生存年（Quality Adjusted Life Year : QALY）を用いる方法である。QALY は生存年数に、その期間の健康関連 QOL（Health-Related Quality of Life : HRQOL）で重み付けした指標である。QALY を用いることの利点は、生存年数だけでなく、その間の健康状態を勘案することにより、様々な疾患や治療法において共通の尺度として用いられることである。QALY の算出に用いる HRQOL は 0 を死亡、1 を完全な健康とする尺度で表現される。このような HRQOL の測定ツールは、Time Trade-Off（TTO）や Standard Gamble（SG）といっ

た直接法の他に、EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）や Health Utilities Index（HUI）といった間接法と呼ばれる手法がある。これらは現在の健康状態の価値を主観的に評価するものであり、計量心理学的な検討により妥当性や信頼性が確認された評価ツールが必要となる。日本ではこのようなツールの確立とあわせて、様々な疾患での HRQOL の評価が必要となる。

効果の測定とあわせて必要になるのが、費用の測定である。費用の測定に際しては、分析の視点と費用の範囲、さらにデータソースが重要となる。経済評価はどのような分析の視点を用いるかで含めるべき費用の範囲が異なる。例えば、医療費の支払者の視点からは、医療を受けるために医療機関でかかる費用を考慮することが必要となる。しかし、患者の視点からは、医療費としてかかる費用のうち、窓口での自己負担分のみを考えれば良いかもしれない。一方で、医療機関でかかる費用以外に、例えば、医療機関に通うための交通費といった費用も考えられる。さらに、より広く社会的な視点に立つと、疾患により活動できないことによる労働損失なども機会費用として取り上げるべきかもしれない。このような分析の視点と費用の範囲については、理論的な背景とあわせて、実際の測定が可能かなどの検討も必要である。費用のデータソースについては、例えば、医療機関でかかる医療費を取り上げると、診療報酬の請求データ（いわゆるレセプトデータ）の活用方法などが考えられる。日本ではようやく診療報酬請求の電子データ化が進み、これを集約してレセプトナショナルデータベースが作成されるという段階になっている。日本の保険制度では、健康保険組合や協会けんぽ、国民健康保険と保険がいくつかに分かれているものの、請求のフォーマットや金額は同一であるため、これを日本全体で集約すれば世界でも有数のデータベースとなる。しかし、現時点では、利用の手続きが容易でないことなどが課題となり、今後、このようなデータベースを活用した分析が望まれる。

医療技術評価の経済評価研究については、一般に長期にわたる推計を行うことが必要であることから、疾患ごとにマルコフモデルなどのモデルを用いて状態の推移を分析することが行われる。このような分析モデルを構築するためには、疾患ごとに状態間の推移などに関する疫学的なデータが必要となる。これらは特に日本での疾患の発生状況や推移をもとにした国内のデータが望まれるため、疫学データの蓄積と活用も課題である。

経済評価研究の結果は、どのような手法を用いるかで変わるものであり、経済評価研究の結果を政策に応用するためには、標準的な手法を確立する必要がある。そのため、諸外国では、医療経済評価の手法に関するガイドラインが作成されている。日本では、厚生労働科学研究費による研究班の提案はいくつかなされているものの、確立したガイドラインは存在しない。これは政策応用のためには欠かせないステップになると考えられる。ガイドラインを作成するためには、理論的に適切であると同時に日本で実施できるものである必要がある。

標準的な手法を確立し、経済評価が適切に実施されたとしても、その結果を用いてどう判断するかが重要となる。医療経済評価は必ずしも新規技術により費用削減に結びつくと考える必要はなく、追加的な投資が追加的な効果に見合うかどうかを考えることに意義がある。そのため、経済評価の分析を assessment、それに基づく価値判断を appraisal と分けて表現される。assessment については、前述の通り、分析手法上のいくつかの課題に取り組み、標準的な分析手法を確立することが必要である。appraisal に関しては、誰がどのような基準で判断をするべきかを議論する必要がある。諸外国においても経済評価は appraisal の際の判断材料のひとつであり、他に様々な要素、例えば疾患の重篤度や対象患者数などを勘案して判断される。経済評価を政策に応用するためには、assessment

の方法とあわせて appraisal の方法についても議論する必要がある。

（4）科学技術的・政策的課題

- 医療技術の経済評価を政策に応用するためには、標準的な手法を確立し、同じ方法で分析が行うためのガイドラインが必要となる。ガイドライン作成にあたっては、分析の視点と費用の測定方法、健康アウトカムの測定方法などが課題になると考えられる。
- 経済評価研究を行っていくためには、それに必要なデータを整備することも課題である。特に費用データなどは様々な研究で共通に用いることができることが望まれる。また、HRQOL の調査データや、疫学研究における疾患ごとのデータの整備も課題である。
- 経済評価の手法の標準化とあわせて、評価結果をどのように用いるかについて政策的な議論も必要である。その際には、既存の医療政策との関連を検討したり、そもそも効率的な資源配分に関する原則の議論も必要となる。
- さらに実際に評価を応用する場合には、具体的な取り組み方法として、誰が、どのタイミングで、どのような分析を行い、その結果をどこで議論するかといった仕組みを作ることも必要となる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 諸外国においては、カナダやオーストラリア、イギリスといった 1990 年代から医療経済評価の政策応用に取り組んでいる国もあるが、スウェーデン、オランダのように 2000 年以降に取り組みを始めた国や、スイス、フランスのようにこれから取り組もうとしている国々もあり、これらの国々での議論は参考になると考えられる。また、アジア地域においても、韓国やタイで医療経済評価の政策利用が始まっており、その動向に注目すべきである。
- イギリスなどの歴史がある国でも、経済評価ガイドラインの見直しが行われている。また、イギリスでは 2009 年から、患者アクセス保障（Patient Access Scheme）といった方法で患者による医療技術へのアクセスが阻害されないように様々な対応が取られている。さらに 2014 年からは価値に基づく価格（Value-based Pricing）と呼ばれる方法で、経済評価を医薬品の価格設定に応用することが検討されており、このような取り組みも注目に値する。
- 医療経済評価は特に新規技術の効率性に焦点を当てるが、医療費の抑制が目的ではなく、価値の高い技術を適切に評価する役割も持つ。そのため、イノベーションをどう評価するかという視点を含めることも重要である。そのためには、例えば国内で医薬品などの研究開発を重要な産業として位置づけている国の取り組みは日本での参考になる。
- 国内においては、2012 年度に中央社会保険医療協議会（中医協）の下に「費用対効果評価専門部会」が設置され、経済評価の方法や対象とする医療技術、結果の活用方法などについての議論が始まっている。政策応用への取り組みにおいては、中医協および専門部会の議論に注目すべきである。

（6）キーワード

医療経済評価、費用対効果、費用効果分析、費用便益分析、医療技術評価、質調整生存年

（福田　敬）

（7）国際比較表

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	→	・レセプトデータ、健康関連 QOL（HRQOL）データ、疫学データなどの整備に関する研究や取り組みが少しずつ行われているものの、不十分である。 ・本領域の研究者があまり多くないため、教育・研究を推進する体制作りが必要である。
	応用研究・開発	○	→	・医薬品を中心に経済評価研究が徐々に行われるようになっている。 ・ISPOR（International Society for Pharmacoecnomics and Outcomes Research）の日本部会が設立され、この領域の研究推進の取り組みが行われている。
	産業化	△	↗	・2012 年度に中医協の下に費用対効果評価専門部会が設置され、医療経済評価の政策での利用に関する議論が始まっている。
米国	基礎研究	◎	→	・医療技術の経済評価に関する手法が議論され、多くの基礎的研究の蓄積がある。
	応用研究・開発	○	→	・経済評価手法の標準化に関しては、1996 年に研究者からのガイドラインが示され、それに沿った研究が多くなっているものの、強制力はない。
	産業化	△	→	・政策への応用に関しては、今のところ見られない。 ・経済評価が用いられているのは主として民間保険においてである。
欧州	基礎研究	○	↗	・英国を中心に経済評価研究の手法や活用方法についての議論がされてきている。 ・ドイツでは、効率性フロンティアと呼ばれる英国とは異なる考え方での応用が議論されている。
	応用研究・開発	○	↗	・英国では 1999 年に NICE が設立され、経済評価の応用に取り組まれている。 ・ドイツでは、IQWiG において効率性フロンティアに基づく評価と判断の方法についての提案がされているが、政策応用には至っていない。 ・フランスでは、HAS が今後経済評価を応用することを目指しており、経済評価のガイドラインが提案されている。 ・スウェーデン、オランダ、スイスなどでも取り組みが行われるようになってきており、今後普及していくものと見込まれる。
	産業化	○	↗	・英国では経済評価の政策応用が確立しており、これを見据えた技術開発や価格設定などの取り組みが行われている。 ・他の諸国においても取り組みが進んでいる。
英国	基礎研究	◎	↗	・医療技術の経済評価に関する手法が議論され、多くの基礎的研究の蓄積がある。 ・ヨーク大学、シェフィールド大学など、本領域をリードする研究機関があり、研究が進められている。
	応用研究・開発	◎	→	・1999 年に NICE が設立され、標準的な手法に基づく経済評価と、それを用いた意思決定がなされている。
	産業化	◎	→	・NICE における評価とそれに基づく価値判断がされており、関連企業においても NHS での給付を意識した評価や価格設定などがなされている。
中国	基礎研究	○	↗	・医療経済評価研究の研究者が増えており、研究が盛んに行われるようになっている。
	応用研究・開発	△	→	・統一的な手法で評価を行い、その結果をもとに医療給付を考えるような取り組みは今のところほとんどない。
	産業化	△	→	・地域により経済評価を応用する取り組みが検討されているようであるが、今後の動向による。

韓国	基礎研究	○	↗	・医療経済評価の研究者の養成を積極的に行っており、研究も増えている状況である。
	応用研究・開発	○	↗	・2006 年末から、新規医薬品については経済評価研究データの添付が義務づけられ、応用が進んでいる。 ・HIRA（Health Insurance Review and Assessment Services）により、経済評価の標準的な手法を示すガイドラインが作成され、新薬の評価に用いられている。
	産業化	○	↗	・HIRA による評価だけでなく、NECA（National Evidence-based healthcare Collaborating Agency）による医療技術評価も行われており、本領域の発展が著しい。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）参考資料

・ 福田敬､他 . 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）分担研究報告書「医療経済評価研究の政策への応用に関する予備的研究」2011.
・ 福田敬、他 . 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）総合研究報告書「医療経済評価の政策応用とガイドライン開発に関する予備的研究」2012.
・ 福田敬、他 . 医療経済研究 23 (2):147-164, 2012.
・ 福田敬 . レギュラトリーサイエンス 42 (7):567-572, 2011.

3. 3　ヒトと社会

3. 3. 1　ヒト由来試料

（1）研究開発領域名

ヒト由来試料

（2）研究開発領域の簡潔な説明

生物医学研究のために提供されるヒトの生体試料、行動観察、質問式調査などの分析から得られる情報を対象とした、被験者ならびに付随する情報の保護と管理

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

近年重要度の高いヒト由来試料は遺伝子に関する情報である。次世代、次次世代シークエンサーの導入に伴って遺伝子解析のスピードが増加するに従い、臨床現場において全ゲノムシークエンスを解読できるようになる可能性も指摘されている。今後、医療関係者のみならず、遺伝子研究に従事する研究者、そして患者になり得る一般市民に、遺伝子解析に関する啓発と倫理に関するリテラシー教育の必要性が増すと考えられる。また、バイオバンク制度やインフォマティクス技術の発展により、遺伝子情報のみならず、多種多様なヒト由来試料や観察データ、疫学データが当初想定されていた研究範囲を超えて有効活用の方策を求められるようになった。このことから、試料提供者、被験者に対する包括的インフォームド・コンセントにおいて、提供試料の将来的な使用に関する適切な記述が求められている。米国において問題となっているヒト組織の財産的な価値の問題については、その公的な側面と私的な側面（後者には、研究者の財産という側面と大学等研究機関の財産という側面がある。我が国においては国立大学の法人化に伴い、後者の流れが強まっている）の両方に配慮し、公的資金の助成を受けている研究で用いられるヒト由来試料について、どの程度研究者や研究機関の独占を認めるのか、議論が必要と思われる。また、試料を提供した患者への benefit-sharing に対する考え方の問題についても、解決に向けた糸口を見出せるよう、一層の配慮が求められる。欧州においては、バイオバンク同士の科学的連携のみならず、法的・倫理的な背景に関しても話し合いが行われているが、個人情報保護やヒト組織に関する EU 指令が背景にあると思われる。韓国では保健福祉部と疾病管理本部が中心となり、中央バンクと地域拠点バンクのネットワーク等の基盤整備をし、標準化された人体資源の研究者への分配システムの体系化と並行して法整備を行った。

（4）科学技術的・政策的課題

- 我が国ではヒト由来試料に関連した法的規制が未整備であるため、遺伝情報にもとづく保険契約や就職、進学等への差別が起こりうる点に関して、早急な対処が必要。
- ヒト由来試料による研究促進に必要なバイオバンク関連法規制の迅速な整備も我が国の課題。
- 各国における法規制および倫理的価値観の違いによって生じる、国際共同研究時のダブルスタンダード問題や、biopiracy（生物資源を保有する国の法規制に従わない資源の持ち出しや利用の行為のこと）問題への対応に関する国際協調が必要な時期に。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

・2001 年に開始された、韓国人の診断基準や健康指標の再検討のための、慢性疾患と環境的関連性を調べる「韓国人ゲノム疫学調査（Korean Genome and Epidemiology Study）」は、2011 年 12 月に目標であった 50 万人分の試料収集を完了[1)]。

・BBMRI（Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure）　が、2011 年 1 月末に EC に資金により支援されていた準備期間を終え、移行期間になった[2)]。

（6）キーワード

遺伝子研究、全ゲノムシークエンス、インフォームド・コンセント、バイオバンク

（佐藤雄一郎、洪　賢秀、増井　徹、加藤和人）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	○	→	・次世代シークエンサーの導入が進み、ヒト由来試料等の研究利用の重要性は認識されているものの、生命倫理研究としての水準に反映するには時間を要する。 ・倫理的、法的、社会的課題についての研究を行うための研究拠点の整備もほとんど進んでいない。
	政策対応	△	→	・ヒト由来試料の収集ならびに医療情報の利用を見据え、国立高度専門医療研究センターや大学が連携したバイオバンク構想が進展。 ・府省ごとにバラバラに保有、管理してきたバイオバンク、データベース等の統合について模索が続いているが、基盤となる法規制の整備は進んでいない。 ・ヒトを対象とした研究に関するガイドラインは、臨床研究、疫学研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究があるが、個別の研究で適用となる指針を定める基準が不明確であり、指針間の整合性が問題になる場合もある。 ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究においては、連結可能匿名化バンクの取り扱いに関する倫理対応に遅れ。
	理解促進・社会との対話	○	→	・ヒト由来試料研究の重要性は認識されており、普及啓発活動はかなり行われているため、一般市民の基本的な理解度は相対的に高いものと思われる。 ・バイオバンクジャパンをはじめ、地域的なバイオバンクが稼働しつつあり、住民に対する説明活動が行われている。ただし、個々人の実験協力、試料提供に対する積極性には差異がみられる。
米国	研究水準	◎	→	・NIH 主導で実践的な倫理研究がおこなわれてきたが、そのさらなる強化と研究分野の協働を一層進めるために、Exploratory Centers of Excellence in ELSI Research（CEER）プログラムが 2012 年に開始された [3)]。
	政策対応	○	↗	・連邦の助成金を受ける施設は、その要件として Common Rule を満たす必要があり、個人特定可能なヒト由来試料の研究は、臨床研究の範疇で扱われている。 ・2012 年現在進められている Common Rule 改正の方向としては、IRB 審査や説明文書の長さの他、遺伝子解析研究に焦点を当てた、匿名化の定義の変更（HIPAA のプライバシー規則に準拠させる）や情報保護についても言及される見込み。 ・2010 年に成立した連邦レベルの医療保険改革法（健康保険における遺伝子差別を禁止）をはじめ、州のレベルにおいても、遺伝差別を禁止する制定法がある。
	理解促進・社会との対話	○	→	・患者団体を巻き込んで Social Outreach に努めている様が観察され、基本的には研究に対する好意的な理解がされている。 ・一方で、大学や研究者に試料を利用された患者からの訴訟例もあり [4)]。総論としての研究受容と個人として協力に関する価値観が異なることが考えられる。

欧州	研究水準	○	→	・欧州域内における遺伝子解析研究は英国を拠点として進んできたが、シークエンサーの価格と解析コストが下がってきたことにより、分散化の傾向にある[5)]。 ・生命倫理に関する国際共同研究を推進する方向性は明確で、学会レベルのネットワーク型共同研究が盛ん。
	政策対応	◎	→	・英国は 2004 年にヒト組織法（Human Tissue Act）を制定。ヒト組織の保存、利用、および遺伝子解析について、法制化がなされている[6,7)]。 ・フランスでは 2011 年の生命倫理法改正において、ヒト胚の研究のみならず、ヒト胚性幹細胞の研究も、原則として禁止することを規定[8)]。 ・スイス、ドイツ、オーストリアにおいては遺伝子差別を禁止する特別法がある。 ・スウェーデンは 2007 年から LifeGene バンクを稼働（リクルート目標 50 万人）。 ・ノルウェーでは Nord-TrØndelag Health Study というコホート研究において人口の 10 分の 1 に当たる 50 万人のサンプルとデータ収集を目指している。 ・アイスランドにおいては、人口のおよそ半数が参加していたコホート研究を担っていた deCode 社の経営破綻および国の経済危機に伴う影響が懸念[4,9)]。
	理解促進・社会との対話	○	→	・国による差異も存在するが、概ね科学技術に対する理解は好意的であると予想されている。 ・バイオバンクの ELSI については、EC の資金で研究が行われている他、UK Biobank は、一般市民に向けての活動を行っている。 ・ドイツ企業は、インフォームド・コンセントに「患者から提供された試料等を用いた活動も含めて我々は利益を生む企業として活動を目指している」と明示。
中国	研究水準	△	↗	・遺伝子解析研究自体は巨額を投じられ、集中的に行われている一方、それらが生命倫理研究に反映されるには至っていない[5)]。
	政策対応	△（一部○）	→	・人権上不適切な死後臓器・組織の摘出、売買が行われている可能性を示唆する報告がなされており、研究利用の防止を含めた倫理対応が必要[10,11,12,13)]。 ・中国政府は、人類遺伝資源管理暫定弁法を制定、DNA の海外持ち出しを許可制にするほか、重要な遺伝家系は国立研究機関のものとする措置をとっている。 ・Guangzhou Biobank Cohort Study は、英国でサンプル保存する予定が、上記法の発効により国外持ち出しが困難になったため、国内でサンプルを保存[14)]。
	理解促進・社会との対話	△	→	・一般市民の生命倫理全般への関心は不明だが、bioprivacy への懸念を持っていることが推察される[15)]。 ・研究者の倫理的関心はそれほど高くないと考えられる[16)]。

韓国	研究水準	△	↗	・「韓国人体資源バンク（National Biobank of Korea；NBK）」の整備。ヒト由来試料を無料配布し、ヒト試料管理の標準化を図ることで研究を推進。
	政策対応	○	↗	・2008 年に「韓国人体資源バンク」の設立により国による統括管理がスタート。中央バンクをオソン科学団地内に移転させ、ゲノム研究のインフラを整備。「生命研究資源の確保・管理および活用に関する法律」も 2009 年 11 月 9 日から施行されるなど、研究基盤インフラと同時に法整備が進んでいる。 ・2012 年に「生命倫理および安全に関する法律（以下『生命倫理法』とする）」全部改正が行われ（2013 年 2 月 2 日施行予定）、「ヒトを対象とする研究」へとその対象範囲が拡大された[17,18]。 ・2012 年から「生命倫理政策研究センター」が非営利団体「国家生命倫理政策研究院」として改編され、生命倫理の政策関連の事業を総括。
	理解促進・社会との対話	△	→	・上記「生命倫理政策研究センター」は、事業の一環として生命倫理関連の課題について、一般市民の関心を高め、議論を活性化させるために、情報発信（ニュースレターや機関紙の発行、e ラーニングなどの提供）、関連セミナー、ワークショップ、公聴会などを開催し議論の場を設けている[19]。 ・国家生命倫理審議委員会により、遺伝子検査の規制のあり方、韓国人の遺伝子検査関連の検体の海外への搬出などについて、パブリックコメントを集め、今後の政策に反映する予定[20]。 ・「韓国人体資源バンク」の構築と研究利用に関して、一般市民とのコミュニケーションはほとんど行われていない。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）韓国人体資源 50 万人確保（2011 年 12 月 19 日アクセス）
http://newsplus.chosun.com/site/data/html_dir/2011/12/19/2011121901303.html
2）Nature 467:1026-1027, 2010.
3）http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HG-12-012.html
4）佐藤雄一郎「ヒト由来試料の取り扱い」青木清・町野朔編『医科学研究の自由と規制　研究倫理指針のあり方』（上智大学出版、2011）
5）Moore V. Regents of the Unic. Of Cal 793 P.2d:479, 1990. Greenberg v. Children’s Hosp., 264 F.Supp.2d:1064（S.D.Fla. 2003. Catalona v. Wash. Univ., 552 U.S. 1166, 2008.
6）加藤和人「ゲノムと社会・倫理」浅島誠・黒岩常祥・小原雄治編『ゲノム科学の展開』岩波書店（2011）.
7）BBMRI　http://www.bbmri.eu/index.php/home
8）服部有希「【フランス】生命倫理関連法の制定」外国の立法 249-1, 2011.
9）Beier K. Beyond the Dichotomy of Indivisualism and Solidarity: Participation in Biobank Research in Sweden and Norway in Christian Lenk et al eds Human Tissue Research, 2011.
10）http://www.indivumed.com/
11）Matas D, Kilgour D. Revised Report into Allegations of Organ Harvesting of Falun Gong Practitioners in China.　http://organharvestinvestigation.net
12）Matas D, Kilgour D. Bloody Harvest: The Killing of Falun Gong for Their Organs. Seraphim Editions, Canada, 2009..

13）Huang J. Liver Transpl 13:193-196, 2007.
14）Huang J, et al. Lancet 372:1937-1938, 2008.
15）Biomedical Regulation and Human Genetic Databases in Mainland China: A National Survey among Scientists and Regulators on Consent Issues and Benefit-Sharing, in Human Genetic Biobanks in Asia, supra 3.
16）Sung WC. Within Borders: Risks and the Development of Biobanking in China. in Sleeboom-Faulkner M ed. Human Genetic Biobanks in Asia, Routledge, New York, 2009.
17）「生命倫理および安全に関する法律」全部改正、2012.2.1
18）韓国保健福祉部『生命倫理および安全に関する法律改正公聴会』資料 2010.
19）梨花女子大学生命倫理法政策研究所『市民のための生命倫理学』2007.
20）保健福祉部「大統領所属国家生命倫理審議委員会、
国民の意見を聞く」2012 年 9 月 18 日朝刊報道資料

3. 3. 2　幹細胞・再生医科学に伴う倫理的、法的、社会的課題

（1）研究開発領域名

幹細胞・再生医科学に伴う倫理的、法的、社会的課題

（2）研究開発領域の簡潔な説明

ヒト由来の各種幹細胞等を用いて発生・再生に関する基礎研究を行うこととそれらの知見を用いた再生医療技術の確立と実用化、社会実装に伴う倫理的、法的、社会的課題

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

我が国におけるヒト幹細胞を用いた基礎的研究の実施に関しては、特にヒト ES 細胞が「ヒトの生命の萌芽」であるヒト受精胚を滅失して樹立されるものであることに鑑みて、平成 13 年以降、文部科学省の「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」等により、規制されてきた。また、平成 22 年にヒト iPS 細胞、体性幹細胞を含めた多能性幹細胞からの生殖細胞作成研究を容認するに当たり、人為的にヒト個体が生成されることを改めて禁止する規定を設けた。これらは、各研究機関に指針に基づくガバナンスを求めるものである。

しかしながら、基礎的な研究成果の蓄積が社会の理解を得るに従って、倫理的課題と輻輳的に、難治性疾患の克服など社会的幸福追求の立場から、ヒト幹細胞を用いた再生医療への期待は高まる一方である。今日、ヒト ES 細胞等の臨床応用の早期実現化が、オールジャパンによる産官学一体のマイルストーンの 1 つとなっていることは、ごく自然な流れであり、平成 19 年に我が国で初めて作成された iPS 細胞の臨床応用に至っては、我が国の使命を特筆するまでもない。ヒト幹細胞の再生医療への応用は、人体へ投与するための安全性及び有効性評価並びに、ヒト由来試料の利用に当たって被験者保護のための措置について基準が定められる必要があり、平成 22 年の「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」の全部改正以降、厚生労働省を中心とした政府指導の元、審議が継続されているところである。

幹細胞研究を支える基盤技術開発の発展により、特にヒト ES 細胞研究については、倫理指針のみならず、技術の社会実装に関わる法規制についても近年各国で動きがみられている。その考え方は、ヒト受精胚の取扱いに関する考え方の歴史的、社会的、宗教的背景に依存して多様ではあるが、我が国同様に、ヒトクローン個体を産生することの禁止並びに、生殖補助医療以外の研究目的での受精胚作成を原則として禁じた上で、ヒトクローン胚作成並びに余剰胚由来のヒト ES 細胞の使用研究は禁止していない国が多数を占める。米国では連邦法において、ヒト受精胚を滅失又は産生して行う研究全般への政府の資金的助成を禁じた上で、研究者は各州法の規制を受ける。ヒト ES 細胞の使用研究については、オバマ大統領令により助成が解禁され、NIH のガイドラインに基づく研究が可能である。臨床応用については、ジェロン社及び ACT 社が神経細胞等へ分化した細胞製剤に付いて、FDA の認可を得た治験として被験者に投与したところである。一方、英国や豪州ではヒト ES 細胞を樹立して行う研究に対し、認可局によるライセンス制を取り、前例の無いヒト受精胚を用いた研究についても、積極的に審査を行う傾向にある。特に英国では、技術会議のロードマップが発表されるなど、国が臨床研究に対する積極的支援の方向性を示している。これらの国においても、ヒト多能性幹細胞の臨床応用については、慎重な議論の末に研究がスタートしたところであり、実質的な社会実装へは、時間がかかるものと考えられる。しかしながら、2012 年 10 月には山中伸弥京都大学教授が iPS 細胞の作成成果

によってノーベル医学・生理学賞を受賞したことを契機に、再生医療研究開発の推進機運が高まり、今後さらに倫理規制の見直しや弾力的な運用が進んでいくことが予想される。

（4）科学技術的・政策的課題

- ヒト幹細胞の多様性（ES 細胞、iPS 細胞、体性幹細胞）に配慮しつつ、臨床研究における、安全性及び有効性評価の基準や臨床研究における被験者保護措置の適切な策定を急ぐ必要がある。
- 特に我が国では基礎的研究並びに医療等との橋渡しに関する倫理面を含めた政策の不備が課題。
- どの国においても、多様な背景で作られた倫理指針、法規制が結果的に多層的な構造をとっており、隙間なく研究分野をカバーしているが、科学技術の進歩により階層間で相互矛盾することも今後予想される。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 我が国では平成 22 年度に実施された厚生労働科学研究特別研究事業「胚性幹細胞（ES 細胞）、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）及び体性幹細胞の樹立及び分配に関する指針策定のための調査研究」の内容をふまえ、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号）」の見直しが進んでいる。
- ジェロン社によるヒト ES 細胞由来オリゴデンドロサイト製剤を用いた脊髄損傷に対する臨床試験は、平成 23 年 11 月にジェロン社の経営戦略の変更を理由に、試験の中止が発表された。
- 平成 24 年 10 月に、米国　NIH は他の資金配分機関と共同で、Indefinite Delivery/Indefinite Quantity（ID/IQ）　Contract を Cellectis（フランス）の関連会社 Cellectis Bioresearch と締結、5 年間で総額 $9.5 million を上限に助成し臨床用 iPS 細胞ならびに iPS 細胞からの特定の分化組織作製を、提供予定 [1)]。NIH は研究用の iPS 細胞の作製、分配についても Cellectis Bioresearch ならびに Cellular Dynamics International と Contract を締結、3 年間でそれぞれ約 $7 million が助成される [2,3)]。
- 平成 24 年 11 月に、英国が質の高い研究用 iPS 細胞バンクの作製とそれらを利用した細胞学的研究の実施を目的とする Human Induced Pluripotent Stem Cell Initiative; HipSci の開始を発表。Wellcome Trust と Medical Research Council が 1275 万ポンドの資金を投入する [4)]。

（6）キーワード

ヒト ES 細胞、ヒト受精胚、ヒト iPS 細胞

（梅澤明弘、松山晃文）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	◎	↗	・ヒト ES 細胞を用いた研究については、延べ 60 機関で実施。臨床研究に資する研究実績が蓄積してきている。 ・臨床研究については、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」[5] に基づいたヒト体性幹細胞を用いた研究が、約 20 件進行中。 ・iPS 細胞を用いた臨床研究は、網膜色素変性症プロトコールが実施の見込み。 ・倫理研究については、人材の層が薄く、医学・科学研究の現場や政策の現場と協調した取り組みを実施する人材育成の戦略作り・研究拠点の整備などが課題。 ・どのような非臨床試験をどのタイミングでどのように組み立てて実施すれば安全性が担保されるのかといった、再生細胞医療研究開発から臨床利用におけるレギュラトリーサイエンスの共通プラットフォームの確立が課題
	政策対応	○	↗	・ヒト ES 細胞に関する指針が改正され、基礎的研究に関しては、文部科学省による審査が不要に（樹立研究に関しては要審査）[6]。 ・幹細胞の臨床研究利用に関しては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」において安全性・品質確保、および倫理性確保が図られているが[5]、2010 年改正によりヒト iPS 細胞の臨床研究利用が解禁、ヒト ES 細胞も議論継続中。 ・治験における品質・安全性については、自己由来、同種由来製品の指針に続き、多能性幹細胞に対応した指針を研究班レベルで作成中。中絶胎児組織由来幹細胞の利用については十分に議論がなされておらず、棚上げの状態。 ・倫理指針が分野ごとに相互に重ならないように策定されているため、科学技術の進歩により「隙間」が生じる可能性がある ・再生医療の臨床実用化に対し、「技術」と捉え医療法的な規制を通すべきか、「物」と捉え薬事法的な規制を通すべきか、という課題に対し設けられた先進医療の高度医療評価制度は、「技術」に対して治験を行うということを認めている。今後、この 2 つの規制をいかに連結すべきか、生命倫理、法令構築に関する議論が望まれる。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・国民の関心は高く、研究動向についての報道も多い。ただしその学問的価値、研究成果を正確に伝えているとはいえないものも散見され、報道を担うメディアコミュニティ自体の理解の深化が必要である。 ・学会レベルでの市民講座、研究拠点による成果報告会など、一般市民向けの公開講座が開かれ、啓発活動はある程度行われている。 ・再生医療研究は、稀少疾患を対象とすることが多く、与える負担が大きい研究であり、分配の公平性としての「正義」を、人格の尊重の観点からの再定義という議論を醸成すべきという指摘もある。

米国	研究水準	◎	↗	・再生医療研究の進展に伴う生命倫理的検討は活発（スタンフォード大学の Center for Biomedical Ethics には「幹細胞と社会」研究プログラムなど）。 ・文理双方のバックグランドを持つ研究者が幹細胞研究の倫理やポリシーを研究。
	政策対応	○	→	・ヒト受精卵を破壊する研究に対する連邦政府レベルでの助成は依然として禁止。ヒト ES 細胞の臨床応用に関する倫理的問題は、臨床試験実施施設 IRB の審査に依存。 ・連邦政府レベルでは限定的だったヒト ES 細胞研究への助成は 2009 年 3 月に解禁とする大統領令が発効。NIH が多能性幹細胞を利用する助成研究におけるガイドラインを設け、倫理性を担保 [7,8]。 ・米国科学アカデミーは、ヒト ES 細胞や iPS 細胞研究ガイドラインを 2005 年に発表（2007、2008、2010 年に改訂）し、推奨された幹細胞研究のための倫理審査委員会（Embryonic Stem Cell Research Oversight committee、ESCRO）による審査システムは、ヒト ES 細胞研究を実施する研究機関における審査体制のモデルに。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・ヒト ES 細胞の研究利用については市民レベルで反対意見も根強く、連邦政府レベルでの助成解禁についても差し止め訴訟が起こるなど、議論の余地が大きい。 ・州レベルでは、カリフォルニア州をはじめとして幹細胞研究への強力な助成を行う州もあり、州民からの期待も大きい。
欧州	研究水準	◎	↗	・英国では研究環境の整備が進展、国家管理による研究用・医薬品製造用多能性幹細胞バンク（UK stem cell bank）[9] が機能しているが、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞を用いた臨床試験の事例は今のところ報告はない。倫理研究の実態は不明。
	政策対応	○	↗	・幹細胞、特にヒト ES 細胞の利用については加盟国により大きな違い。英国では、ヒト受精胚の取り扱いは法制化。 ・多能性幹細胞・遺伝子治療に関する臨床試験は、それに特化した国家レベルでの倫理審査（Gene Therapy Advisory Committee）[10]。 ・ドイツではヒト受精胚の研究利用そのものが禁止。 ・FP7 ではヒト ES 細胞研究の倫理的枠組み（Recommendations on the ethical review of hESC FP7 research projects）を設け、助成対象研究には統一的に対応 [11]。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・FP6 由来のプロジェクト EuroStemCell（European Consortium for Stem Cell Research）[12] は、データベースや研究動向などについて情報を積極的にウェブ公開しており、一般の理解増進にも貢献。
中国	研究水準	○	↗	・幹細胞研究の論文発表数は、欧米、日本に次ぐが、独創性ある研究はまだ見られていない。生命倫理的観点からの研究成果についても特筆すべき成果は不明。
	政策対応	-	→	・国家的に幹細胞研究推進が始まっているが、ES 細胞の取り扱いなど、倫理的な枠組みの整備については、目立った動きは見られていない。 ・医薬品の臨床試験については欧米同様 GCP に相当する規制が存在するが、幹細胞製品に関しての取扱や管理の実態は不明。
	理解促進・社会との対話	-	-	・一般市民への幹細胞研究に関する啓蒙活動の実態は不明。

韓国	研究水準	○	↗	・KFDA による再生医療製品の薬事承認により、培養皮膚や骨軟骨再生製品など 7 製品が上市、臨床使用実績をのばしている。
	政策対応	○	↗	・ヒト ES 細胞の樹立に関しては、「生命倫理及び安全に関する法律（生命倫理法）」により国家が登録・管理。既に 25 株以上のヒト ES 細胞を樹立。 ・2005 年に発覚した、黄禹錫教授事件以来、ヒトクローン胚を用いた ES 細胞の研究は禁止されていたが、2009 年 4 月、国家生命倫理審議委員会により、厳しい条件付きだが事実上研究が解禁に[13]。 ・韓国教育科学技術部は、安全性技術開発、生命倫理を含む細胞応用研究事業を推進。 ・保健福祉部は、IRB 運営の体系化、生命倫理政策インフラ構築を含む事業を推進[14]。 ・国家保健研究院は、2012 年 10 月 17 日に「国家幹細胞バンク」を開所し、「幹細胞再生センター（2015 年開始予定）」にむけてインフラを整備している。今後、海外との協力関係を強化しネットワークを構築していく予定[15]。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・黄禹錫元教授が英雄視された経緯、再生医療製品の薬事承認の増加傾向から、再生医療にかける期待は大きいものと見られる。 ・2008 年の「生命倫理国民意識調査」（1,000 人対象全国調査）ではヒト胚性幹細胞研究への賛成が反対より多かったが、ヒトクローン胚研究は反対が多かった[16]。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

（全体参考資料）大蔵華雪、松山晃文　再生医療の臨床応用にむけた非臨床試験
（全体参考資料）松山晃文　再生医療と生命倫理
1）http://www.cellectis-bioresearch.com/news/national-institutes-health-awarded-contract-cellectis-bioresearch-inc
2）http://www.cellectis-bioresearch.com/news/cellectis-bioresearch-inc-wins-69-million-contract-national-institutes-health-ips-cells
3）http://www.cellulardynamics.com/news/pr/2012_10_24.html
4）http://www.mrc.ac.uk/Newspublications/News/MRC008920
5）厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」
6）文部科学省「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」
7）2009 年 3 月米国大統領令 13505 号
8）National Institutes of Health Guidelines on Human Stem Cell Research
http://stemcells.nih.gov/policy/2009guidelines.htm
9）UK Stem Cell Bank　http://www.ukstemcellbank.org.uk/
10）Gene Therapy Advisory Committee（GTAC）　http://www.dh.gov.uk/ab/GTAC/index.htm
11）EU ヒト ES 細胞利用ガイドライン（Recommendations on the ethical review of hESC FP7 research projects）
12）EuroStemCell　http://www.eurostemcell.org/
13）倉田健児、Youn-Hee Choi　再生医療の普及のあり方―日韓間の規制枠組みの比較を通じて　RIETI Discussion Paper Series 10-J-039, 2010.

14）韓国教育科学技術部・農林水産食品部・知識経済部・保健福祉部『2010 年度幹細胞研究施行計画』2010.
15）保健福祉部・疾病管理本部「難病で苦しんでいる人々のために再び跳躍～国家幹細胞バンクの運営開始」2012 年 10 月 17 日朝刊報道資料
16）韓国生命倫理政策倫理センター『生命倫理国民認識調査報告書』2008.

3. 3. 3　脳・神経倫理

（1）研究開発領域名

脳・神経倫理

（2）研究開発領域の簡潔な説明

脳神経科学の研究と社会実装に伴う倫理的、法的、社会的問題に関する研究と政策対応、理解増進を図る

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

2002 年に学問領域としての成立を宣言した脳神経倫理は、主にヒトを対象とした脳神経科学研究に関する 2 つの要素（ヒトの倫理観、道徳観、自由意思などの倫理学・哲学的な現象の神経基盤解明を目指す「倫理の脳科学」とヒト脳を対象とした種々の研究の適切な実施と成果の社会還元のための「脳科学の倫理」）から成り立っている。当初は関連する研究者や政策担当者の交流、優先課題の抽出と整頓などが主な活動潮流であったが、その後、各国がそれぞれの状況に応じて内的充実を志向する段階に入った。近年の潮流は 2 つにまとめられる。第 1 は、倫理・社会側面の活動と理解増進活動の融合、第 2 の潮流は、哲学的探査領域と実用的倫理検討領域の乖離、である。もともと出自の異なる学問領域であるため、今後も「脳神経倫理」としての求心力が維持されるかどうか、研究予算獲得の動向と合わせ、注意しておく必要がある。米国やカナダにおいては、脳深部刺激法（Deep Brain Stimulation, DBS）の精神疾患への応用や、脳神経再生医療の臨床実験における倫理問題、法廷での脳画像使用など、個別具体的な問題が検討されている。一方、欧州では哲学的検討への関心が高いドイツなどと、研究成果の社会実装に関する関心を高めつつある英国など、国によって異なる傾向を示している。我が国は、認知エンハンスメント、心の哲学など高次脳機能（研究）に関する倫理・哲学的検討と、文科省脳科学研究戦略推進プログラムが主導するヒトを対象とする脳神経研究の実施のための倫理検討との間の乖離が顕在化している。一方、ロボティクスや情報工学系の研究が進んでいる我が国においては、臨床応用に対応する医療倫理とともに、情報倫理、ロボット倫理など理工学領域を包含する動きもみられる。

韓国、台湾では脳神経倫理に関する国際会議が開催され、シンガポールの生命倫理審議会においては脳神経科学検討班が設置された。中国においても脳神経科学研究の発展がみられ、タイ、インドネシアなどでも脳神経科学研究が開始されていることより、脳神経倫理をアジアにおいていち早く取り入れてきた我が国が今後どのようにアジア圏の脳神経倫理をリードしていくべきか、その戦略が問われている。

（4）科学技術的・政策的課題

- 我が国では脳 - 機械インターフェイス技術の研究開発の推進に伴い、一部で臨床応用が始まったが、産業化を推進するための安全基準の制定や関連法規制の整備が遅れている。
- 精神疾患の病態解明と治療研究が盛んになるなか、試料採取、死後脳バンク整備に関連して、同意能力をもたない患者、被験者へのインフォームド・コンセントのあり方が世界的な課題。
- ピア・レビューによる検証を経ないまま社会に出回る脳科学的言説をめぐり、「神経神話」

問題（欧州）、「脳文化人」問題（日本）などが指摘され、一般市民への影響が懸念されている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- NIH の生命倫理部門がインターネット上の脳神経倫理リソース集を提供するなど、政府主導の啓発活動が展開[1)]。
- 英国王立協会が 2012 年 2 月に脳神経科学の不正と安全保障に関する政府への提言報告書を発行[2)]。

（6）キーワード

倫理学、哲学、医療倫理、情報倫理、ロボット倫理、神経神話、脳文化人

（佐倉　統）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	○	→	・脳神経倫理をテーマとして博士後期課程を修了する学生が出始め、人材基盤、学術基盤の強化に向けて、これらの人材のキャリアパス形成が次の課題になっている。 ・JST 社会技術研究開発センター「科学技術と人間」の助成プロジェクトにより、脳神経科学を専門としない脳神経倫理研究者や学生のための「脳神経科学リテラシー」の教科書が刊行された [3)]。 ・研究現場で生じている実際的な倫理課題（臨床試験を進める際の倫理問題、脳情報データベースの個人情報保護指針、脳情報通信の安全性など）の検討や対応について、その成果を学術研究に還元する取り組みは進んでいない。
	政策対応	△	→	・日本神経科学学会「『ヒト脳機能の非侵襲的研究』の倫理問題等に関する指針」（2010 年 1 月改訂）が制定されているが、国レベルの指針整備には至っていない [4)]。 ・経済産業省と厚生労働省が次世代医療機器・審査 WG においては「ニューロモジュレーション分野」を合同設置、安全性評価の議論が行われ、2010 年に両省での評価基準の策定が公表されたが、周知と活用についてはなお課題 [5,6)]。 ・全般的に精神・神経疾患に関する死後脳バンク整備に遅れがあるが、日本生物学的精神医学会に精神疾患ブレインバンク設立委員会が設立され、バンク整備のあり方や倫理指針の検討が行われている [7)]。
	理解促進・社会との対話	△	↗	・脳神経科学者・研究者コミュニティから一般市民に向けた情報発信は増加。研究者による「脳ブーム」批判の一般書が刊行され、シンポジウムや科学カフェなども増加傾向にある。 ・政策決定や脳科学研究のあり方に対する市民参加の取り組みは進んでいない。
米国／カナダ	研究水準	◎	→	・研究のネットワーク化が進み、独自の学会（Neuroethics Society, Brain Matters）が複数活動するなど、学問的存在感を高めつつある。 ・脳深部刺激法（DBS）の精神疾患応用、認知エンハンスメント、fMRI 画像診断など、技術の実用化に伴う倫理、また法廷での脳画像使用についての関心が高い。 ・ペンシルバニア大学を中心に脳神経倫理に関する教育プログラムも発展。 ・カナダに関しては、カナダ衛生研究所（CIHR）が脳神経倫理研究を強力に推進 [8)]。2008 年からはフィンランド（国立機関フィンランドアカデミー：AKA）、ドイツ（ドイツ連邦教育研究省：BMBF）と提携し、脳神経倫理研究の国際化を図っている。
	政策対応	○	→	・NIH の中で脳神経系の研究助成に関わる研究所が、スタンフォード大学と連携して偶発所見に関する対応マニュアルを作成 [9)]。 ・米国のブレインバンクにおける死後脳収集は検死官と連携するシステムで、事故または急性病変が死因とする症例サンプルが多い。このため、死戦期の交絡因子の影響が少なく、条件を統一した健常対照脳組織の集積が可能になっている。 ・American Association of Tissue Banks が、企業が死後組織を商業利用することに関しては、明確な基準を設けておらず、Health and Human Services/Food and Drug Administration/Office of Inspector も死後脳組織の商業利用につい否定も肯定もしていないため、企業によっては死後脳組織由来の製品を市場化している例もある。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・脳神経倫理の普及啓発は脳神経科学の普及啓発と不可分であるとの意識が広く共有されている。 ・Society for Neuroscience（SfN） や Dana Alliance for Brain Initiatives（DABI）など専門家コミュニティが、脳神経科学に関する科学コミュニケーションや市民参加のためのプログラムを主導し、脳週間（Brain Awareness Week）、子ども向けプログラムなど多彩で大規模な事業を行っている [10)]。

欧州	研究水準	◎	↗	・全般的に関心は高く、各国において研究者コミュニティが形成されている。 ・欧州科学財団（European Science Foundation - ESF）の助成で運営されている欧州脳神経科学＆社会ネットワーク（European Neuroscience and Society Network）では学際的研究の推進、情報収集と提供、欧州地域の連携を推進。 ・英国オックスフォード大学（脳神経倫理研究教育センター）、スペインのバレンシア大学等に脳神経倫理の研究教育プログラムが設置されている。
	政策対応	○	→	・フランスでは生命倫理法改正にあたり脳神経倫理に関する議論があったものの、法案への反映が見送られた。 ・EU 地域の研究資金助成機関である NEURON（Network of European Funding for Neuroscience Research）では研究基盤の整備に倫理を取り込む動きがみられる[11]が、脳神経倫理の法規制への展開は、FP7 等の研究助成にとどまり、検討段階にとどまっている。 ・死後脳バンクに関しては、国により対応が異なっている。英国の British Association of Tissue Banking の他、ベルギー、スペインは死後組織の商業利用を一切禁止。EC、フランスは限られた条件のもと営利企業が死後組織を用いた技術開発を行うことを認めているが、営利企業が直接、死後脳の集積等を行うことはない[12]。
	理解促進・社会との対話	△	→	・市民参加や科学コミュニケーションの取り組みは非常に多く行われている。 ・ただし、脳神経科学の社会実装に関する市民会議 Meeting of Mind が 2005 年に開催された例[13]を除き、欧州全体として脳神経倫理に特化した取り組みは少ない。
中国	研究水準	×	→	・脳神経科学研究が近年推進されているが、倫理領域への反映は進んでいない[14,15]。
	政策対応	×	→	・脳神経科学への投資が進んでいるが、脳神経倫理学は含まれていない。 ・清華大・神経工学研究所では BCI（Brain Computer Interface）の応用可能性に軍事目的での利用をあげており、倫理的側面における今後の動向が注目される。
	理解促進・社会との対話	×	→	・特筆すべき動きはない。
韓国	研究水準	△	↗	・2007 年制定の「第 2 次脳研究促進基本計画」（2008 － 2017 年）に沿って、教育科学技術部、知識経済部、保健福祉部等を通して合計 1 兆 5 千億ウォンを政府が投資。 ・脳神経倫理に特化した研究プログラム Neuro-Humanities プロジェクトが、ソウル国立大学を中心に国際ネットワークを構築している。
	政策対応	△	→	・脳科学促進法第 16 条において、政府による実験指針の制定の必要性と、指針における生物学的危険性、人間に及ぼす悪影響および倫理的問題の発生を事前に防止するために必要な措置および安全基準の整備が明記されている[16]。 ・Neuro-Humanities プロジェクトでは、達成目標のひとつに脳神経科学研究の倫理指針案を作成することを掲げている。
	理解促進・社会との対話	×	→	・特筆すべき動きはない。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Neuroethics: Bioethics Resource on the Web
http://bioethics.od.nih.gov/neuroethics.html
2）Brain Waves Module 3: Neuroscience, conflict and security
http://royalsociety.org/uploadedFiles/Royal_Society_Content/policy/projects/brain-waves/2012-02-06-BW3.pdf
3）信原幸弘、原塑、山本愛実（編）「脳神経科学リテラシー」勁草書房、2010.
4）日本神経科学学会「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題等に関する指針（2010 年改訂）
http://www.jnss.org/japanese/info/secretariat/rinri/index.html
5）http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/download-files/201011-12.pdf
6）http://www.fujita-hu.ac.jp/~rehabmed/JSNRNR/neuromodulation_eval/H22_12_15notice_neuro.pdf
7）加藤忠史＆ブレインバンク委員会編『脳バンク　精神疾患の謎を解くために』光文社新書 , 2011.
8）Canadian Institutes of Health Research. Neuroethics Initiative（Funding Decisions Notifications, 2008）　http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/36712.html
9）Illes J, et al. Neurology 70:384-390, 2008.
10　Illes J, et al. Nature Reviews Neuroscience 11:61-69, 2010.
11）European Neuroscience and Society Network　http://www.neurosocieties.eu/
12）Bauer K, et al. Theor Med Bioeth 25:113-142, 2004.
13）Meeting of Mind: European Citizens’ Deliberation on Brain Science
http://www.meetingmindseurope.org/europe_default_site.aspx?SGREF=14
14）中国科学院上海生命科学院神経科学研究所　http://www.ion.ac.cn/
15）清華大学神経工学研究所　http://neuro.med.tsinghua.edu.cn/
16）韓国脳科学促進法
http://www.law.go.kr/LSW/lsSc.do?menuId=0&p1=&subMenu=1&searchName=LicLs%2C0&query=%EB%87%8C%EC%97%B0%EA%B5%AC+&x=27&y=14#liBgcolor0

3. 3. 4　デュアルユース、バイオセキュリティ、生物化学兵器、バイオテロ対策、など

（1）研究開発領域名

デュアルユース、バイオセキュリティ、生物化学兵器、バイオテロ対策、など

（2）研究開発領域の簡潔な説明

ライフサイエンス・臨床医学分野における機微技術開発を包含する領域に関する安全性の確保、研究成果の悪用・誤用の防止に関する体制整備と説明責任、ならびにそれらの政策的対応や国際連携など

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

機微技術開発を包含するライフサイエンス領域としては、ウイルス研究、細菌研究、合成（構成）生物学、バイオインフォマティクス、神経工学、などが挙げられる。この中でも研究開発、生命倫理両面において進展が著しいのは合成（構成）生物学である。特徴としては、技術開発やイノベーションのみならず、知的財産の課題、安全性、セキュリティ等について、世界中の実験系研究者の多くが自主的に意見を表明し、社会科学者や行政、一般市民を交えた公開議論を行っていることが挙げられる。欧米における個別の研究プロジェクトの活動の他、国際リスクガバナンスカウンシル（IRGC）が合成生物学のリスクや社会的影響についての報告書[1)]をまとめるなどの流れを背景に、日本や中国においても意識向上や安全管理体制の整備が進み始めている。

全般的な傾向を国別に見ていくと、日本においては、国内外の情報収集や関連有識者を交えた研究交流によって高水準な研究活動が展開されている。医学・公衆衛生学的なアプローチのみならず、「医学･人文社会学融合型」の研究展開と、包括的な準備体制（バイオ･プリペアドネス）を意識した動きもあり、確実に当該領域に係る研究・政策・理解増進のための取り組みが今後もさらに向上していくことが予想される。米国においては、デュアルユース性審査について、政策対応に踏み込んだ展開が見られた。欧州においては、医学、科学、軍事をも包含する実践的な教育構想が確立されつつあり、行動規範と自律的な管理メカニズムの発展、普及が予想される。中国においては国家当局から地域レベルに至るまで多様な研究や政策的取組みが開始されているが、問題状況や議論の俎上の異なる研究機関、大学、企業、工場、病院システムの対策に同様の効果が十分に見込まれるかについて、なお検討されるべき余地があるものと思われる。一方、台湾の学術動向にも留意していく必要があろう。韓国においては、近年、各国国内法制の強化や病原体の安全管理、締約国間の相互支援、国際機関との連携等について議論が進んでおり、デュアルユース問題についての取組みも一部で高まりつつある。今後、こうした安全保障上の機微な問題を孕む外交状況が、各国のデュアルユース問題に関する政策にいかなる影響を及ぼしていくか、引き続き注視していくことも重要である[2)]。特に、強毒性鳥インフルエンザ研究論文掲載に関する動向については、米国 NSABB を中心とした動向、EU 各国の輸出制限に係る法的対応（特にオランダ国内の動向）、さらに WHO の専門家会合による諸議論との間にいかなる整合性を担保していけるか、グローバルな研究展開の枠組みを念頭において検討していくことが一層必要となろう。

（4）科学技術的・政策的課題

- 各国の個別の取り組みだけでなく、生物兵器及び毒素兵器条約（BWC）に求められている禁止及び予防を確実なものにするための有効な立法手段、輸出コントロール、安全保障と病原体の管理監督、及び、伝染病予防・対応能力の増強についての協議は、国際社会が迅速かつ協調的に進めることが重要であるが、同時に、国際的な地域差、特に文化・イデオロギーなどの差異の問題にも考慮した継続的な検討が必要。
- 合成生物学分野においては、米国マサチューセッツ工科大学（MIT）にて毎年開催されている The International Genetically Engineered Machine Competition（iGEM）で見受けられるような、若年層科学者による研究・開発大会の急速な規模の拡大と国際化や、また、研究機関等に属さない市民レベルでの研究・開発の国際的ネットワーク（DIY-Bio）の成長を背景に、より包括的なリスクガバナンス及び研究倫理の構築が喫緊の国際的課題となっている。
- 生命科学者のデュアルユース問題に関する認識が世界的に低い中で、学術・産業分野における意識啓発の推進、教育プログラムの開発、並びに成功事例の国際的な共有が特に重要である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 生命倫理問題研究に関する大統領諮問委員会は 2010 年に合成生物学についてリスクは限定的であり、研究推進を許可すべきだと勧告。
- 2011 年 11 月、化学兵器禁止機関（OPCW）は、ライフサイエンスやバイオテクノロジー関連企業の専門家らを含む、化学と生物学の収斂（convergence）に関する暫定的作業部会を設立 [3)]。
- H5N1 鳥インフルエンザウイルスの毒性操作に関する研究の論文掲載問題を契機に、研究開発のデュアルユース性評価と研究の管理体制の在り方への内外の関心が高まっている。2012 年 2 月に WHO 専門家会合は H5N1 ウィルス研究論文掲載問題について、論文掲載誌の出版元に対して全文掲載を求めた。2012 年 3 月には、NIH から「米国政府: デュアルユースが懸念されるライフサイエンス研究のオーバーサイトのためのポリシー（United States Government Policy for Oversight of Life Sciences Dual Use Research of Concern）」が発表された。
- NSABB は、H5N1 鳥インフルエンザウィルスに関する論文掲載問題について、2012 年 3 月、改訂版原稿全文の公表を推奨する声明を発表。同声明では、1. 公衆衛生もしくは国家安全保障を脅かすような研究の misuse をただちに可能にするようなデータは見当たらないこと、2. 新しいエビデンスは、特定変異の理解によって、国際的サーベイランスや公衆衛生及び安全を改善しうるという事実を明らかにしていること、また、パンデミックインフルエンザのプリペアドネスにとって決定的に重要な国際協調は、情報の自由な共有に基づくものであるという点が指摘された。ここでは、デュアルユースが懸念される研究について、責任のあるコミュニケーション（Responsible Communication）のプロセスをさらに発展させることの喫緊の必要性が強調された [4)]。
- 日本学術会議が「科学・技術のデュアルユース問題に関する検討委員会」を設置（2011 年 11 月から 2012 年 9 月の予定であったが、2012 年 12 月まで延長）。委員会には①行動規範の策定にむけた取り組み、②普及啓発に向けた取り組み、③ BWC に関する情報

収集等がマンデートとして課せられた。

（6）キーワード

機微技術開発、デュアルユース性審査、行動規範、説明責任、国際連携、科学者教育

（河原直人、吉澤　剛、峯畑昌道）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	○	↗	・医学・公衆衛生領域におけるリスク管理型のアプローチが主流であったが、当該領域に係る問題意識を陶冶するための土壌が育まれている[5,6] ・防衛医大など一部の医学系大学・研究機関には、防衛医学、災害医学、医学と安全保障、緊急医療体制のシステム構築に関する研究教育カリキュラムがある。
	政策対応	○	→	・当該領域の研究開発が影響を受ける法的な枠組みとして、外国為替および外国貿易法、家畜伝染病予防法、植物防疫法、感染性の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律、航空法、船舶安全法、郵便法、労働安全衛生法、動物の愛護および管理に関する法律、遺伝子組換え生物等規制法、細菌兵器（生物兵器）及び毒素兵器の開発等の禁止等の実施に関する法律がある。 ・指針としては、経済産業省・環境省「微生物によるバイオレメディエーション利用指針」[7]、文部科学省「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」[8]、厚生労働省「日本薬局方」参考情報の各種要件[9]等が挙げられる。 ・近年発展が見られ推進の機運がある合成（構成）生物学に特化した法規制についてはまだ整備の動きがみられていない。
	理解促進・社会との対話	○	→	・国立感染症研究所、慈恵医科大学、長崎大学、（財）バイオインダストリー協会などによって、BWC、デュアルユース問題、バイオテロ防止、バイオセキュリティなどに関する教育や啓発の取組みが行われてきた[10,11,12]。 ・防衛医大では英ブラッドフォード大学との共同研究による教材開発など、具体的な取り組みが進みつつある[13,14]。 ・実験系研究者主導の取り組みとしては「細胞を創る」研究会などが中心になってサイエンスコミュニケーションやサイエンスアートに関するイベントを実施[15]。
米国	研究水準	◎	↗	・米国戦略国際問題研究所（CSIS）、J・クレイグ・ベンター研究所、ウッドロー・ウィルソン・センター、ヘイスティングス・センターなどによって調査研究や政策提言がなされている。
	政策対応	◎	↗	・「BIOTECHNOLOGY RESEARCH IN AN AGE OF TERRORISM（通称 Fink Report）」をはじめ、連邦政府が現状調査を進め、政策対応に繋げる傾向が続いている[16]。 ・Fink Report の勧告を受けて設立された National Science Advisory Board for Biosecurity（NSABB）は研究成果の公表に関して、掲載予定雑誌等からの依頼を受け、デュアルユースの危険性を審査、公表の可否を勧告する役割を担っている。 ・連邦政府によって資金提供もしくは行われるライフサイエンス研究を対象として 2012 年 3 月、連邦政府は United States Government Policy for Oversight of Life Sciences Dual Use Research of Concern を発表[17]。
	理解促進・社会との対話	○	→	・米国実験生物学会連盟（FASEB）は 2009 年 3 月、デュアルユース技術とバイオセキュリティ教育に関する声明の中で「生命科学に携わる科学者は研究に内在するデュアルユース性を考慮する義務がある」「意識向上が悪用を完全に防ぐものではないが、教育がリスクを減少させるのに役立つという考えを支持する」ことを表明[18]。 ・2010 年の世論調査では、ナノテクノロジー（34%）よりも合成生物学（26%）に対する認知度が低いものの、過去 3 年で急速に高まっていることが明らかになった[19]。

欧州	研究水準	◎	↗	・BWC 強化を中心に、英国が主導的な立場。王立工学アカデミーでは合成生物学に関する社会的影響や政策対応、将来予測を含めた包括的な報告書を 2010 年に出版した他[20]、ブラッドフォード大学を中心に研究が盛ん。 ・オランダは、合成（構成）生物学についてのテクノロジーアセスメントを実施するなど先駆的な取り組みが目立つ。 ・欧州全体では、FP7 において合成生物学の安全や倫理面の研究をする TARPOL プロジェクトが助成を受けている。
	政策対応	◎	↗	・オランダが 2007 年に「バイオセキュリティ行動規範」を作成しているが、欧州全体としての統一的な政策対応は特に行なわれていない。 ・なお、H5N1 ウィルス研究論文掲載問題に関して、2012 年 2 月、WHO 専門家会合は全文掲載を求めた[21]。 ・EU による「デュアルユースに係る物品等の輸出、移動、周旋、及び、輸送コントロールに関する規則」（第 428 号：2009 年 5 月）[22]、及び、同規則に対応するオランダの法律に基づき、当該行為についても許可手続きを必要とする見解を表明。同規則は、特に実用的な目的に直接向かうものでない限りは、基礎的な科学研究を例外と定めているが、議論は収まらず、結局、同規則にしたがって申請されることになった[23]。 ・英国では合成（構成）生物学研究の大半は現在の遺伝子組み換え生物規制でカバーされており、特に新しい規制の必要はないという公式見解であったが、今後の動きには要注意。
	理解促進・社会との対話	◎	↗	・英国ブラッドフォード大学が主導する医学、科学、軍事を包含する、当該分野の教材作成や情報管理プログラムを通した実践教育手法と生命科学者を交えた啓発セミナーの国際展開が代表例。 ・英国やドイツを中心にして合成生物学についての報道回数が毎年増加傾向にあり、欧州全体では米国より報道が盛ん[24]。
中国	研究水準	△	→	・SARS 発生や SARS 標本からの実験室内感染[25,26] 事件を契機に、バイオセキュリティの必要性が認識され、EU 等と協働したリスクアセスメントの規制的側面の研究が進展。 ・台湾では、2011 年 1 月から 12 月にかけて、行政院衛生署疾病管制局の科学技術研究発展計画に沿い、関連法人によって実験室「バイオセーフティ」のマネジメントシステムに関する研究が行われ、詳細な報告書がまとめられた[27]。
	政策対応	○	↗	・近年、中央政府によるバイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する規制の徹底的な見直しが行われたほか、CAS が科学者の倫理綱領制定に関する取組みを継続。 ・近年、中央政府によるバイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する規制の徹底的な見直しが行われたほか、CAS が科学者の倫理綱領制定に関する取り組みを継続。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・CAS が IAP（Inter Academy Panel on International Issues）と OECD の支援によってワークショップを実施し、デュアルユースの諸問題について協議を行ったほか、研究の透明性、自律性、説明責任を促進するための特別委員会を設置[28]。
韓国	研究水準	△	→	・合成（構成）生物学に関する実験系研究者の関心は高いものの、倫理、ガバナンスに関する独自の研究はまだ途上にあると推察される。
	政策対応	○	→	・産業資源部が主導し、BWC の最近の議論の動向やバイオセキュリティのための行動規範に留意しつつ、生物製剤・毒素等の管理制度を制定。 ・生物兵器禁止法の規制対象である生物製剤や毒素に関する申告義務があり、関連機関に対する検査制度も整備、届出、検査等の不履行に対する罰則も設定。
	理解促進・社会との対話	○	→	・政府、産業界、学界が生物兵器禁止法の規制対象である生物製剤や毒素の報告制度や関連機関に対する検査制度に関する情報とともに、バイオセキュリティに関する啓発情報を一般市民へも提供。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）International Risk Governance Council. Risk Governance of Synthetic Biology, 2009.
http://www.irgc.org/IMG/pdf/IRGC_Concept_Note_Synthetic_Biology_191009_FINAL.pdf
2）OPCW. Opening Statement by the Director-General to the Conference of the States Parties at its Sixteenth Session（28 November, 2011）
http://www.opcw.org/index.php?eID=dam_frontend_push&docID=15203
3）OPCW. Hosts Series of Science and Technology Meetings（OPCW News 49/2011）http://www.opcw.org/news/article/opcw-hosts-series-of-science-and-technology-meetings/
4）NSABB, “STATEMENT OF THE NSABB - March 29 - 30, 2012 Meeting of the National ScienceAdvisory Board for Biosecurity to Review Revised Manuscripts on Transmissibility of A/H5N1 Influenza Virus”, 2012
http://oba.od.nih.gov/oba/biosecurity/PDF/NSABB_Statement_March_2012_Meeting.pdf
5）NPO 法人バイオメディカル研究会
http://www.npo-bmsa.org/
6）日本バイオセーフティ学会
http://www.nih.go.jp/niid/meetings/jbsa/gakkaiannai03.html
7）経済産業省・環境省告示第四号「微生物によるバイオレメディエーション用指針」（平成 17 年 3 月 30 日）
http://www.env.go.jp/air/tech/bio/an050330.pdf
8）文部科学省告示第七十一号「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日）
http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/06060904.htm
9）日本薬局方（第十六改正）参考情報「日局生物薬品のウィルス安全性確保の基本要件」、「日本薬局方の通則等に規定する動物由来医薬品起源としての動物に求められる要件」 http://jpdb.nihs.go.jp/jp16/
10）国立感染症研究所
http://www.nih.go.jp/niid/index.html
11）慈恵医科大学臨床研究開発室
http://docrd.jp/
12）（財）バイオインダストリー協会政策情報セミナー「生物兵器禁止条約をめぐる最近の状況と産業界との関わり」開催報告
http://www.jba.or.jp/report/industry/document/01.html#2302
13）長崎大学国際連携研究戦略本部 安全・安心科学技術プロジェクト
http://www.cicorn.nagasaki-u.ac.jp/anzen/anzen_index.html
14）Dual-Use Bioethics at University of Bradford
http://www.brad.ac.uk/bioethics/
15）「細胞を創る」研究会 http://www.jscsr.org/
16）Committee on Research Standards and Practices to Prevent the Destructive Application of Biotechnology,National Research Council. Biotechnology Research in an Age of Terrorism,

2004.
http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=10827&page=R1
17) NIH Office of Biotechnology Activities, “United States Government Policy for Oversight of Life Sciences Dual Use Research of Concern”, 2012.
http://oba.od.nih.gov/oba/biosecurity/pdf/united_states_government_policy_for_oversight_of_durc_final_version_032812.pdf
18) Federation of American Societies for Experimental Biology.
http://opa.faseb.org/pdf/2009/Dual.use.3.5.09.pdf
http://opa.faseb.org/pdf/2009/FASEB_Statement_on_Dual_Use_Education.pdf
19) Hart Research Associates. Awareness & Impressions of Synthetic Biology: A Report of Findings 9, 2010.
http://www.synbioproject.org/process/assets/files/6451/_draft/hart_revised_.pdf
20) Royal Academy of Engineering. Synthetic Biology: Scope. Applications and Implications, 2009.
http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf
21) Jon Cohen,WHO Group: H5N1 Papers Should Be Published in Full
http://www.sciencemag.org/content/335/6071/899.full
Science 335(6071):899-900, 2012.
22) European Commission, ” Export Controls on Dual Use Goods”.
http://ec.europa.eu/trade/creating-opportunities/trade-topics/dual-use/
23) Martin Enserink, “Fight Over Dutch H5N1 Paper Enters Endgame”. Science Insider, 24 Arr., 2012
http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2012/04/fight-over-dutch-h5n1-paper-enters.html
24) Woodrow Wilson International Center for Scholars. Trends in American & European Press Coverage of Synthetic Biology, 2008.
http://www.synbioproject.org/process/assets/files/5999/synbio1final.pdf
25) Qian W. Efforts to Strengthen Biosafety and Biosecurity in China. in Smithson AE Ed, “BEIJING ON BIOHAZARDS: Chinese Experts on Bioweapons Nonproliferation Issues” pp.71-90, 2007.
http://kms1.isn.ethz.ch/serviceengine/Files/ISN/116358/ipublicationdocument_singledocument/cb558c55-8efe-4989-b691-a0427309d6f5/en/2007-08-beijing_on_biohazards.pdf
26) Fischer JE. Observations on China’s New Biosafety and Biosecurity Framework. in Smithson AE Ed. “BEIJING ON BIOHAZARDS: Chinese Experts on Bioweapons Nonproliferation Issues” pp.131-136, 2007.
27) 台湾行政院衛生署疾病管制局、『我國生物安全第二等級以上實驗室認可制度可行性之探討 研究報告』（中文、英文を含む）, 2012.
http://www.cdc.gov.tw/uploads/files/426da5db-1a22-499f-b169-b6a25dae4430.pdf
28) Barr M, Zhang JY. Bioethics and Biosecurity Education in China: Rise of a Scientific Superpower, pp.115-130.

3. 3. 5　被験者保護

（1）研究開発領域名

被験者保護

（2）研究開発領域の簡潔な説明

ヒトを対象とする研究における被験者保護の問題を学際的に研究する領域。以下では主に医薬品・医療機器を用いた臨床試験の倫理と規制の問題を中心に、倫理審査委員会等の被験者保護に関する社会制度全般を扱う。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

学問としての（臨床）研究倫理は生命倫理学の一分野として、主に 1970 年代以降の米国で発展し、その後は倫理審査委員会制度の普及とともに世界各国に拡大していった。1990 年代以降、米国 NIH の生命倫理部門が中心となって学問的な体系化を図り、2003 年には代表的な論文を集めたリーディングスが、2008 年にはこれまでの研究蓄積を体系的に整理した浩瀚なテキストブックが公刊されている [1,2]。主要な研究テーマとしては、インフォームド・コンセント、研究デザインの倫理的問題、リスク・ベネフィット評価、社会的弱者の研究参加、倫理審査のあり方、国際共同研究の倫理、不正行為（利益相反や出版倫理）などがあり、歴史研究や概念研究から実証研究まで幅広い研究手法による研究が行われている。なかでも、1990 年代以降の臨床研究倫理の議論を牽引してきたのは国際共同研究の倫理的問題であり、ここ 20 年間は先進国がスポンサーとなって途上国で行う臨床試験の問題が集中的に議論されてきた。その結果、現在では研究対象者との事前の共同関係の構築（commnity engagement）や事後的な利益供与（post-trial benefit）や利益共有（benefit sharing）の重要性が研究者にも認識されるようになっている。これにより、研究計画の倫理審査や同意取得の場面を主に念頭においていた研究倫理の議論は、研究計画立案「前」や研究終了「後」の倫理的問題を包含するようになってきた。なお国内においては、研究倫理に特化した研究拠点はこれまで存在していなかったが、2010 年に国立循環器病研究センターに研究倫理研究室が設置され、今後研究拠点としての発展が期待される。

研究倫理に関する国際的なガイドラインとしては、世界医師会のヘルシンキ宣言や CIOMS（Council for International Organization of Medical Sciences）のガイドライン等が良く知られているが、政策・実務面は、各国の医療制度や薬事制度に応じて、多様な展開がみられる [3,4]。米国における法的拘束力を持った研究規制は、公的資金援助を受けた研究に限られる点が特徴的であるが、日本においてはそもそも法的拘束力を持った規範が一部の臨床試験（医薬品や医療機器の承認・申請のために実施されるいわゆる「治験」）にしか適用されず、多種多様な行政指針がその代替物となっている [5]。これに対し、欧州では、2001 年以降被験者保護のみならず、データの質保証を求める規制（GCP）が非営利目的の臨床試験にも適用されるようになったが、コスト・労力の増大や臨床試験の停滞が生じ、現在改正作業が進められている。

また、倫理審査委員会のあり方も、施設に倫理審査委員会が付属する米国や日本に対して、地域倫理審査委員会を基本とする欧州では大きな違いがある。なお、日本の倫理審査委員会のあり方については、文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化 5 か年計

画 2012」において、倫理審査委員会の登録・認証制度の導入をはじめとする倫理審査の質の向上に関する新たな施策が提示されており、今後の進展が注目される[6)]。

（4）科学技術的・政策的課題

- リスク・ベネフィット評価の方法論や倫理審査委員会や被験者保護体制の質を評価する基準についてのコンセンサスが得られていないことは世界的な課題。
- 政策面では、米国および欧州では、近年では過剰規制が問題になり、研究リスクに応じて規制に強弱をつける方向性が模索されている。
- 日本においては、臨床研究に関わる行政指針が多数乱立し、規制が複雑化する一方で、近年主要な研究大学での臨床研究スキャンダルが相次ぎ、指針の実効性を疑問視する声もある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 2000 年代後半から、米国を中心に研究倫理コンサルテーション活動への着目が始まり、2012 年にはケースブックが公刊された[7)]。
- 日本国内でも、ほぼ同じ時期に、一部の大学や研究機関において、研究倫理支援室等の名称で、研究倫理支援を担う部署が新設され、専任教員の雇用が進んでいる[8)]。
- 2012 年 6 月に日本臨床薬理学会の学術委員会に研究倫理小委員会が設置され、臨床試験の専門家集団として研究倫理に関する政策提言を行う活動を開始。

（6）キーワード

（臨床）研究倫理、被験者保護、倫理審査委員会、研究倫理コンサルテーション

（田代志門）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	△	↗	・倫理審査委員会の実態調査等の蓄積は一定数あるものの、研究倫理の分野での本格的な学術研究は進まず、研究拠点は存在していない。 ・2010 年に国立循環器病研究センターに「研究倫理研究室」が設置され、拠点化へ期待。
	政策対応	△	↗	・2000 年代後半から、主要な行政指針の間での調整が進み、来年度の「臨床研究に関する倫理指針」では、「疫学研究に関する倫理指針」との一体化も含めた検討が行われる予定。 ・文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」において、倫理審査の質の向上に関する具体的な施策が提案されており、今後に期待[9]。
	理解促進・社会との対話	△	↗	・臨床研究全体ではなく、あくまでも治験を中心としてこれまでは普及啓発活動が展開しているため、臨床研究については今後の課題。 ・国内の臨床研究登録サイトが患者にとっては不便との声があがり、文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」においては、より患者にとって見やすいサイトの構築が具体的な目標になった[9]。
米国	研究水準	◎	→	・NIH 生命倫理部門を中心に、当該分野での学術的な研究成果が蓄積され、リーディングスやテキストブックが公刊されている[10]。 ・生命倫理に関する大統領委員会が開催される毎に被験者保護についてもインテンシブな議論が行われ、浩瀚な報告書が蓄積されている。また、医学研究所（IOM）からも影響力のある報告書が多数公刊されている。 ・倫理審査委員会については、被験者保護局（OHRP）への登録および民間団体（AAHARPP）による質保証の取り組みが存在。
	政策対応	○	↗	・2011 年 7 月に被験者保護に関する行政規則「コモン・ルール」改訂に向けた事前通知（ANPRM）が連邦政府官報に公布され、規則の大幅な改訂を提言[11]。 ・2011 年 12 月に大統領委員会が被験者保護に関する報告書『モラル・サイエンス』を公表し、ANPRM の支持を表明[12]。
	理解促進・社会との対話	◎	→	・臨床試験については clinical.gov が一般市民向けにも情報提供を行っており、いつどこでどのような試験が行われているかが確認できるようになっている。
欧州	研究水準	○	→	・研究倫理に特化した拠点は存在しないが、生命倫理学の各拠点において、それぞれ研究倫理の研究成果が蓄積。 ・イギリスの The Nuffield Council on Bioethics 等の民間団体により、質の高い研究報告書を多数公刊。
	政策対応	○	↗	・2001 年の臨床試験指令以降、非営利目的の臨床試験についても GCP の適用となるが、コスト・労力の増加や臨床試験活動の低迷等を受け、改正作業が進行中[13]。 ・倫理審査委員会については、各国の規制は様々であるが、概ね地域倫理審査委員会の形態をとることが多い。
	理解促進・社会との対話	△	→	・具体的な事例を見聞きしない。

中国	研究水準	△	→	・ 具体的な事例を見聞きしない。
	政策対応	△	→	・2007 年に「ヒトを対象とする生物医学研究審査法」を公布・施行し、中央の倫理審査委員会が各省の衛生部と共同で施設の倫理審査委員会の指導と監視を行う旨を明記[14]。 ・GCP の及ぶ範囲については不明。
	理解促進・社会との対話	×	→	・具体的な事例を見聞きしない。
韓国	研究水準	△	↗	・国家生命倫理政策研究院を中心に、生命倫理法改正に伴い、細則作成のための研究が遂行されている。
	政策対応	○	↗	・生命倫理法は、2012 年に全部改正（2013 年 2 月 2 日施行）され、被験者保護に重点が置かれた。改正に伴い機関生命倫理委員会の設置対象が、ヒトおよびヒト由来試料を対象とする研究者が所属する教育・研究機関または病院等に拡大[15]。 ・2012 年 4 月から保健福祉部モデル事業として、国家生命倫理政策研究院が、共用機関生命倫理委員会や、共同機関生命倫理委員会を立ち上げ試験的に運用。 ・細則については、保健福祉部が規定する予定（2012 年 12 月末）だが、医薬品、医療機器に関する研究、介入研究の場合は、臨床試験の実施機関に属する機関生命倫理委員会で審査する[16]。 ・主要な病院・研究機関においては、米国 AAHARPP や FERCAP による施設ないしは倫理審査委員会の認証を得ることにより、被験者保護の水準を高める努力がなされている。
	理解促進・社会との対話	△	↗	・生命倫理法の全部改正に伴い、研究者および機関生命倫理委員会の実務者を中心に研修を全国的に実施している。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Emanuel E et al. eds. Ethical and Regulatory Aspects of Clinical Research. Johns Hopkins University Press, 2003.
2）Emanuel E et al. eds. Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Oxford University Press, 2008.
3）http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html
（日本語訳については http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf　参照）
4）CIOMS（Council for International Organization of Medical Sciences）
http://www.cioms.ch/
（日本語訳については　http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/pdf/cioms.pdf を参照）
5）Tashiro S. Unintended Consequences of 'Soft' Regulations: The Social Control of Human Biomedical Research in Japan. International Journal of Japanese Sociology 19:4-17, 2010.

6）文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf
7）Danis M et al. eds. Research Ethics Consultation: A Casebook。Oxford University Press, 2012
8）神里彩子・武藤香織「『研究倫理コンサルテーション』の現状と今後の課題」『生命倫理』20: 183-193, 2010.
9）文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」2012.
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf
10）Department of Bioethics National Institutes of Health
http://www.bioethics.nih.gov/home/index.shtml
11）Human Subjects Research Protections: Enhancing Protections for Research Subjects and Reducing Burden, Delay and Ambiguity for Investigators
http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-07-26/pdf/2011-18792.pdf
12）Moral Science: Protecting Participants in Human Subjects Research
http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/Moral%20Science%20-%20Final.pdf
13）Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on prudential requirements on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC
http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf
14）本島英・市川家國「韓国・中国における臨床研究の法規制とその運用の実態」『臨床評価』39: 395-406, 2011.
15）韓国保健福祉部『改正「生命倫理および安全に関する法律」説明会および下位法令公聴会』国家生命倫理政策院 2012.
http://nibp.kr/

3. 3. 6　研究不正

（1）研究開発領域名

研究不正

（2）研究開発領域の簡潔な説明

科学研究を健全に遂行できる環境を整備するため、不正行為発生の現状を調査･分析し、発生要因を解明し、不正行為を予防する手段を研究・開発する。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

研究に関する研究者自身による不正行為には、論文に掲載する研究データの捏造、改竄、剽窃などのほか、オーサーシップに関しての問題（ギフトオーサー、ゴーストオーサー）、さらには研究費不正使用、研究室におけるハラスメントなどが挙げられる。欧米では、1980 年代頃から、科学研究者による論文捏造やデータ改竄などの不正行為が頻発していることが注目されはじめ [1)]、研究者教育の推進や監督機関の設立など積極的な対策が取られてきた [2)]。一方、我が国では、研究者の不正行為の問題は最近まで放置され、今でも特別の対策はほとんどなされていない [3)]。これは、そのような問題が日本において稀であるからでは決してなく、単に日本の科学研究環境が未成熟であることの反映に過ぎない。

事実、我が国では、基礎研究・臨床研究を問わず、様々なタイプの不正行為の発覚が、年を追うごとに増加している（例として､2012 年に報道された東京大学での論文捏造事件、京都大学における研究費不正使用、東邦大学の論文捏造事件、iPS 細胞の臨床研究誤報事件など [4,5,6,7)]）。しかも、当該研究領域に広く影響が及ぶほど、著しく規模の大きいケースが発覚することも少なくない。研究費の不正使用も最近目立っている。さらには、研究室におけるハラスメントも頻発している。このまま放置していては、我が国の科学研究の質を著しく損ない、研究コミュニティが信用を失うことになりかねない。また、さらに大きな問題は、若い世代から科学研究への興味を奪いかねないことである。

このように危機的な現状にもかかわらず、研究者倫理に関する研究は日本では非常に乏しい。研究者倫理を専門とする研究者は極めて少なく、次世代を担う若い人材もほとんど育っていない。その結果、次世代の科学研究者を育成することを最大の目的とするべき大学院であっても、研究倫理教育はほとんどなされていないのが現状である。しばしば忘れられているきらいがあるが､大学院教育の主目的は次世代の研究者を育成することである。にもかかわらず、ある程度系統的に研究倫理教育を行っている大学院は非常に少ない。しかしながら、大阪大学や九州大学など、いくつかの大学で試みが始まっている。先行する大学における教育効果の分析を行い、大学院教育のモデルカリキュラムに研究倫理教育を加えることを検討することが望ましい。

不正行為を生む要因として、研究者個人の資質以外に、過剰な競争、論文数・インパクトファクターの過剰な重視、過剰な業績評価、プロジェクト型研究の増加、研究費の一点集中など、今日の研究者が置かれている研究環境の問題も大きいと思われる [7)]。研究者の意識改革と同時に、これらの要因を低減する努力も払われなければならないだろう。まずは、不正行為の現状を正確に調査し、その要因を詳しく分析することから始め、この現状分析に基づき、規制のあり方、監視のあり方、教育のあり方、人材育成の方法などを研究し、予防手段を開発するべきである。

（4）科学技術的・政策的課題

- 研究不正を予防するため、何らかの公的規制が必要かどうか、世界の現状を調査しながら、我が国のあり方を求めていく必要がある。拘束力のある規制が必要かどうかは検討結果によるが、研究者が遵守すべきガイドラインなどを作成する必要があるのではなかろうか。
- 多くの不正行為は論文掲載誌への指摘で発覚しているが、研究者の不正行為に初めて気づくのは同僚であることが多い。しかし、内部告発を受け入れる窓口がきちんと準備されている研究機関・教育機関は少ない。もとより国にはそのような窓口はない。各研究機関が自主的に設けるべきか、国が一括して窓口を準備するか、検討が必要である。
- 確実性はないが、不正防止に最も有効な手段は、やはり教育だと思われる。最近の「有力」な研究室には、論文作成工場のような様相を呈しているところも多く、本来は、純粋な興味が動機であるはずの科学研究が、単なる社会的成功の方便になってしまっている場合もある。研究成果をあげることはもちろん重要だが、それと同時に、科学の面白さを若い世代に伝え、研究者の誇りや責任感を育てることも、教育機関や研究機関では極めて重要である。研究倫理教育の現状を国際的に調査し、我が国の教育のあり方を求めていく必要がある。
- 研究倫理や研究者倫理を専門とする研究者が我が国には極めて少ないため、人材育成はまさに急務といえる。このような領域の重要性を伝え、研究倫理を科学的に研究する手法を学ぶ専門教育課程の新設を検討するべきである。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 発表倫理に関係した基準としては、医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors : ICMJE）の統一投稿規定（Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals : URM）がよく知られている[9]。少なくとも論文発表上のバイアスや不正については、上記のような発表倫理を発展させ、遵守させることが有効な手段ではないかと思われるが、これを採用している日本の科学誌は少ない。また、このURMは医学論文（特に臨床医学論文）を対象としているので、その他の分野にはそのまま適用できないという限界もある。
- 米国Office of Research Integrity（ORI）は連邦政府が主導して研究不正に対する監督・査察等を行い、研究者、研究機関に対する啓発・教育のツールも提供している。このような機関を我が国に設けることも是非検討されるべきである[10]。
- Inter Academy Council（IAC）は2012年10月に研究活動の公正に関する報告書を公表。科学研究のグローバル化、学際化、政策的議論における役割や顕著な不正行為の頻発への対応検討の取りまとめのほか、資金配分機関、学術雑誌、そして各国のアカデミー（日本では学術会議が受け皿）が果たすべき役割にも言及している[11]。

（6）キーワード

研究倫理、研究者倫理、ギフトオーサー、ゴーストオーサー、研究費不正使用、研究室ハラスメント

（笹栗俊之）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	△	→	・専門の研究者が極めて少なく、今後の育成が望まれる。
	政策対応	△	→	・研究費の不正使用については対応が取られているが、論文の不正については基本的に教育機関や研究機関の自主管理に任されている。
	理解促進・社会との対話	△	→	・研究費不正使用以外は、基本的に教育機関や研究機関の自主性に任されている。 ・不正が発覚した場合のメディア報道により、社会の中でこの問題は幅広く認識されている。 ・欧米の啓発書の和訳刊行[1,2,3,8]のほか、科学ジャーナリズム的観点からの研究不正に関する書籍などの刊行も行われている。
米国	研究水準	○	→	・研究マネジメントや科学史、説明責任等に関する学術ジャーナルが刊行されているが、学術研究としての成熟度は不明である。 ・大学、研究機関ごとに研究不正・研究費不正等に対応する部署が設置されている。
	政策対応	◎	→	・保健福祉省の下に Office of Research Integrity という専門の監督機関が設置されており、連邦政府の助成する研究に対する研究公正・研究費不正等を管理するシステムが構築されている[10]。
	理解促進・社会との対話	○	→	・Office of Research Integrity による手引書が発行されており、研究者向けの教育が政府レベルで進んでいるほか、各大学、研究機関でも研究不正や研究者の社会的責任等に関する研修を行っている。 ・研究者向けの啓発は一般書籍でも行われているが、一般市民に向けた理解促進・社会との対話がどれだけ進んでいるかは不明である[12]。
欧州	研究水準	○	→	・学術研究としての実施状態、成熟度は不明である。
	政策対応	○	→	・欧州科学財団（European Science Foundation）と欧州科学アカデミー共同体（All European Academies）が研究不正に対する規範 The EuropeanCode of Conduct for Research Integrity を 2010 年に発表しており、加盟する 22 の国と 31 の資金配分団体が上記規範を踏襲した研究不正対応を行っている[13]。
	理解促進・社会との対話	○	→	・欧州科学財団（European Science Foundation）が研究不正に関するワークショップ等を通して研究者への啓発を行っているほか、メディアを通した啓発や書籍の出版も盛んである[14]。
中国	研究水準	×	→	・具体的な事例を見聞きしない。
	政策対応	×	→	・具体的な事例を見聞きしない。
	理解促進・社会との対話	×	→	・具体的な事例を見聞きしない。

韓国	研究水準	△	→	・海外の研究倫理の政策や専門の管理監督機関の事例集[15]、韓国内の実態調査を踏まえたガイドブック[16]、マニュアル[17,18,19]、告発者保護[20]などが中心となっており、学術的な研究はまだ少ない。
	政策対応	○	↗	・韓国政府は、内部告発によって明らかになった ES 細胞捏造事件を契機に研究の真実性を検証するためのシステム補完作業や新規教育システムの構築を行った[21]。 ・教育科学技術部は、2007 年に「研究倫理確保のための指針」、国家科学技術委員会は、2011 年に「研究（実験）ノート指針」を策定した。研究倫理に関する法的根拠として、新たに学術振興法（第 15 条第 1 項）、国家研究開発事業管理等に関する規定（第 30 条第 2 項）を生命倫理法（改正法）に加えた。 ・教育科学技術部指定の「研究倫理情報センター」は、WEB 上で情報発信や、有料 e- ラーニングなどを運営し、研究倫理教育の普及活動を実施している[22]。
	理解促進・社会との対話	△	↗	・学位論文の代筆ビジネスや、大学教員出身の政治家の研究不正が社会問題となり、社会全体に研究不正への意識は芽生えはじめたが、まだ課題は多い。 ・教育科学技術部が、大学の学部生・大学院生・大学教員の対象別に、研究倫理の出前研修を開始。 ・研究不正に関する実態調査と、関連プロジェクトの支援を通して、「良い研究」を根付かせることを目指している。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Broad W. Wade N. Betrayers of the Truth: Fraud and Deceit in the Halls of Science. Simon and Schuster New York, 1982.
ウィリアム・ブロード , ニコラス・ウェイド（著）牧野賢治（訳）. 背信の科学者たち - 論文捏造、データ改ざんはなぜ繰り返されるのか . 講談社 , 2006.
2）Steneck NH. ORI Introduction to the Responsible Conduct of Research. Government Printing Office, 2004.
ニコラス・H・ステネック（著）山崎茂明（訳）. ORI 研究倫理入門 - 責任ある研究者になるために . 丸善 , 2005.
3）山崎茂明 科学者の不正行為 - 捏造・偽造・盗用 丸善 , 2002.
4）Kitagawa H, et al. Cell 149:245, 2012.
5）2012 年 08 月 06 日『環境会議』『人間会議』編集部 掲載記事
http://www.advertimes.com/20120806/article79542/
6）http://www.anesth.or.jp/news2012/20120830.html
7）2012 年 10 月 26 日読売新聞掲載記事
http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20121025-00001548-yom-soci
8）山崎茂明 パブリッシュ・オア・ペリッシュ - 科学者の発表倫理 みすず書房 , 2007.
9）http://www.icmje.org/urm_main.html
10）http://ori.hhs.gov/

11）Inter Academy Council（IAC）. Responsible Conduct in the Global Research Enterprise. http://www.interacademycouncil.net/File.aspx?id=28253
12）http://ori.hhs.gov/ori-intro
13）http://www.esf.org/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/be_user/CEO_Unit/MO_FORA/MOFORUM_ResearchIntegrity/Code_Conduct_ResearchIntegrity.pdf&t=1351067035&hash=182834de13390d2ac57d2032a4eae8b0465be2c5
14）http://www.esf.org/activities/mo-fora/research-integrity/esf-mo-forum-on-research-integrity-media-coverage.html
15）韓国教育科学技術部・韓国学術振興財団『海外における研究倫理の確立活動の事例』, 2009.
16）韓国特許庁『知識財産権の手軽な利用』, 2011.
17）韓国特許庁、R&D 特許センター『必須・研究（実験）ノートハンドブック』, 2012.
18）韓国教育科学技術部・韓国学術振興財団『研究員と研究管理者のための研究倫理』, 2012.
19）韓国科学技術部『分かりやすい科学技術分野研究費管理マニュアル』2011
20）金ファンソク・金ミョンジン『生命倫理』韓国生命倫理学会誌 9(1):2-18, 2008 6
21）韓国科学技術部・科学技術革新本部『研究倫理確保のための指針解説書』, 2007.
22）韓国研究倫理情報センター　http://www.cre.or.kr/

3. 3. 7　リテラシー・アウトリーチ

（1）研究開発領域名

リテラシー・アウトリーチ

（2）研究開発領域の簡潔な説明

ヒト研究の理解とその社会選択にまつわる科学リテラシー、及び科学者のアウトリーチ活動に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

科学技術に関する理解を深めることにより、その社会受容と政策決定における民主的議論を均整の取れたものにしようと試みる研究開発領域は、ライフサイエンス・臨床医学に留まらず､広く科学技術の問題として研究が進められてきた｡ヒト研究をめぐるリテラシー／アウトリーチ活動及びその研究は、当該分野をリードするものであるが、以下はより巨視的な記述を採るものとする。この種の取り組みの運動方向性は、科学者共同体のみならず、政策を含めた国家・社会の単位では、大まかには次の様な段階を辿ることが経験的に言える。

①啓蒙期：科学技術知識の基礎的教育を行い、知識を普及させようとする時期。工業化の段階で顕著となる。

②理解増進期：ある程度の知識が獲得された社会集団において、断片的な知識のより統合的で文脈性を持った理解が強調される時期。安定した発展段階に入った先進工業国において観測されることが多い。

③参画期：科学技術の意思決定への市民参加が叫ばれ、そのための制度的試みが優勢となる時期。市民参画を可能とする社会的成熟及び高度情報化社会の達成と共に顕著となる。

④整理運用期：個々の科学技術の知の性質や社会問題との相関に基づき、より有効なコミュニケーションを成立させるために、上記各種の取り組みの方向性が社会制度の中で整理・運用される時期。

こうした段階の区別は便宜的なものであり、また必ずしも相互に排他的でもないため、同時期の単位空間内に異なる傾向が渾然一体となって存在することもある。ただし政策動向や、科学者共同体の総体的な傾向としては、こうした段階が観測されうる。これらの段階において、「リテラシー」、「アウトリーチ」という語は、その運動を推し進める中心的な概念として用いられるが、その概念の内実は上記の段階に応じて変遷していく。例えばリテラシーという語については、「市民は科学知識が不足しているから科学技術に反発するのだ」、あるいは「科学技術にまつわる問題の、市民の意思決定は『科学的』ではない」、というパターナリスティックな立場で啓蒙①を行い、またより進んだ理解増進②と普及③を目指すというリテラシー概念の段階がある。その後、問題の本質は知識の欠如では無いということが科学技術の専門家集団及び政府・行政関係者に理解されるとともに、科学技術の受容あるいは受忍および意思決定における市民参加を実現③するため、「断片的ではなく文脈的に社会で共有されるべき科学技術の知のあり方」としてのリテラシー概念の段階へと移行していく。また、アウトリーチという語も同様に、最初は啓蒙①や理解増進②

を前提とした、出前授業、市民向けシンポジウムの開催や政治的唱道（Advocacy）といった、一方的な「科学技術の専門家が科学コミュニティ外部に出かけての知識供与」、いわば「科学の宣伝（Publicity）」という行為から始まる。その後、アウトリーチはパブリック・アウトリーチ（Public Outreach）、すなわち「科学の広報・広聴（Public Relations）」活動として、専門家がコミュニティの枠を超えて社会リテラシーを高め、広く専門知を持つ市民として社会参画③することにより、「専門家／非専門家が相互にどのような意義を得るか」を目的とした概念へとシフトしていく。こうした概念変化のプロセスは、当然ながら様々なバックラッシュを伴う。また全ての知の社会的なあり方について、参画③が啓蒙①より常に勝るということも無い。そこで、民主的社会の実現上は市民参加を理想としつつも、現実にはそれぞれの知の状況を巡る、科学技術的な知の完成度、社会認知度、社会議題の喫緊さ、等の変数を考慮して、より適切な運動スタンスを選択しようと言う、問題と手法の整理・選択運用の時期④へと移行して行くことになる。

この区分で国内外の動向を眺めると、日英米を中心とした先進国社会は、長い啓蒙期を経た後、理解増進、そして参画への移行期を迎え、現在は整理運用の段階に入っている、北米の科学コミュニティは政治との距離が近く、ロビイングにも熱心であると同時に時の政権のスタンスを強く踏襲する。一方、欧州の研究と実践をリードしている英国においては、2000 年の上院報告「科学と社会」から強化された「公衆の科学参加（Public Engagement of Science）」の潮流が落ち着き、この間に行われた科学リテラシー教育やアウトリーチに対する取り組みの一連の流れが、特に教育とメディア対応に重点を置いたアウトリーチにおいて充分な成果をおさめたものとして、とりまとめの段階に入っている。こうした動きは科学権威としての王立協会（Royal Society）が主導しつつ現実の実践においてはウェルカム財団（Wellcome Trust）が極めて重要な役割を果たすなど、政治とは一線を画した構図をとっている。日本は欧米と同時期に普及啓発活動の強化を指向しながらも、その後の参画についてはゼロ年代の準備期を経て 、東日本大震災における科学の「信任の危機」の時代を迎え、やっと本格的な参画の検討とバックラッシュの時期に入ったと思われる [1)]。また、中国と韓国は、急速にこうしたプロセスを経由しつつある。中国は急速な工業的発展を背景に啓蒙の度合いを深めつつ、現在は理解増進の試みが始まろうとしている。韓国は、理解増進を活発に展開しながらも、参画的な科学のあり方についての試みが始まっている。

（4）科学技術的・政策的課題

- 啓蒙や理解増進だけではない、複雑なコミュニケーションの様式及び技術が求められており、コミュニケーションや意思決定にまつわる分野の研究開発は進んでいるが、研究成果として得られた様々な「社会技術」を、時宜及び科学技術のトピックのそれぞれに際して適切に運用する際に重要な役割を果たす科学技術の専門家、及び政府・行政関係者にそれら社会技術への理解が行き渡っていない。
- 日本においては科学技術のアウトリーチの重要な要素技術を支える「リスクコミュニケーション」分野の研究が不十分で、国内の研究者は少ない。また、日本におけるこの分野の解釈が「リスクの強制的受忍を目的とした啓蒙的教育」であり、世界的トレンドとしての「市民のリスク選択に資するための双方向的コミュニケーション」を前提としたものではない。誤った概念理解によって生じるコミュニケーション禍の回避のために

も既存知識の輸入とその普及を進めることが求められる。

- 日本では、リテラシー／アウトリーチといった実践活動そのものの媒介専門家であるコミュニケーターの介在が必要であるにもかかわらず、そのキャリアパスが確立していない。国内の科学コミュニケーター、広報担当は科学技術の専門家から、「コミュニケーションという技術の専門家」としては見なされず、単なる支援員として認識されてしまうことによって、持続可能な知のエコシステムを確立できていない。欧米の一部で確立されているように、こうした科学のリテラシー／アウトリーチ活動の専門家が科学を巡る知の生態系に定着することが期待される。
- 2012 年 10 月の山中伸弥京都大学教授のノーベル賞受賞の報道に便乗する形となって発覚した iPS 細胞の臨床応用に関する誤報の問題は、科学技術を社会に知らせるメディアのリテラシー、モラル、取材者個人のみならず組織としての情報の検証システムのあり方、またそれらと関わる研究者側のモラルなど、科学ジャーナリズム、科学コミュニケーション上の多くの問題を提起することとなった。研究成果の報道発表に関してメディア、研究者双方の対応改善が求められている。
- インターネットの普及により、科学技術情報の検索、収集が容易になったとともに、誤った情報、不確かな情報と、査読等の第三者のチェック、権威からの承認を経た「科学的に正しい」情報とを見分ける目を持たない人々によって、十分な科学的検証を経ない情報が急速に社会に広まる現象が顕在化している。科学リテラシーにおいて如何にただしく評価された情報を伝えていくか、情報の送り手（研究者）、受け手（社会など）、そして媒介者（メディア、ジャーナリストなど）それぞれの役割が問われている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 1990 年代後半～ 2000 年代を通じたインターネットの発達と普及は、コミュニケーションの様式そのものを変貌させた。このことは、リテラシー及びアウトリーチのあり方に、新たな潮流をもたらしている。日本においても東日本大震災以降におけるリテラシー及びアウトリーチは、旧来のトップダウン的な活動によってかえって増大した社会不安を、ソーシャルメディアを介した個々の研究者による事態の科学的解釈や説明、究明といったアウトリーチ活動が補完した。これらは注目すべき動向であると同時に、旧来のメディアを前提としたこれまでのシステムをメディア変化に適合させていく上で大きな課題も提示している。
- 2009 年に「国民皆ブロードバンド権」を打ち立て、インターネットを中心とした社会システムの再構築に取り組んでいるフィンランドでは、ユビキタス・コンピューティングを前提とした社会の再設計のため、インターネット空間を前提とした知の再編成に取り組んでいる [2)]。

（6）キーワード

科学コミュニケーション、リスクコミュニケーション、科学リテラシー、科学アドボカシー

（田中幹人）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	研究水準	○	→	・リテラシー／アウトリーチにまつわる研究とは、(1) 実践上の要素技術（＝社会技術）の研究開発と、(2) 現状の実態把握や検証のための学術的研究の２つの要素が含まれる。 ・社会技術については、過去 10 年ほどの蓄積により、欧米の事例を我が国に最適化しつつ導入することに成功している。 ・他方、論文生産を中心とした学術的な研究水準は、以前に比べれば改善しているものの、国際的な学術誌への投稿は微増に留まっている。
	政策対応	△	↗	・東日本大震災を奇貨として、第四期科学技術基本計画では、科学技術の研究のみならず、隣接研究分野を含めた、より有機的なアウトリーチ活動の方向性が提示された。今後の発展が期待される。 ・他方、震災後に行われている討論型世論調査やリテラシー調査からは、無理解や誤解から、これまでの研究蓄積が充分に生かされていない様子が散見され、今後の課題となっている。SPEEDI の成果の公表見合わせの問題など、前例についての議論の必要性も指摘されている。 ・専門家間での意見の対立から、政策的意思決定や社会の合意形成が困難になる例もあり、今後の改善が望まれる。
	理解促進・社会との対話	△	→	・広義の科学技術リテラシー啓蒙・普及活動には明治時代以降の長い伝統があり、他国と比較しても科学は文化の中に浸透している。 ・近年の科学コミュニケーション運動を背景として、媒介人材の養成や社会技術に関する知識の浸透が進んでいる。ただし、それらの持続可能性については先行きは不透明である。 ・他方、欧米がかつて直面した科学技術に対する「信任の危機」が本格化しつつあり、後回しになっていたリスクにまつわる社会的合意形成のシステム面では、まだ多くの課題が残る。
米国／カナダ	研究水準	◎	→	・もともとコミュニケーション技術が義務教育課程の中でも重視されていることもあり、実践技術については極めて高い水準にある。 ・科学者も「回転ドア」式の人材流動に沿って政府や NPO、NGO にも移行するため、民間資本を導入した取り組みも進んでいる。 ・学術的にも人文社会科学との連携は進んでおり、研究水準は世界をリードしている。
	政策対応	○	→	・オバマ政権下の情報オープン化の政治的イニシアチブのもと、全米科学振興財団（AAAS）[3]、米国立科学財団（NSF）[4]、米国科学アカデミー（NAS）[5] が主導し、特にヒト研究に関してはアメリカ国立衛生研究所（NIH）[6] が強い影響力を持って展開している。 ・政府主導の強力な取り組みの一方、それとは異なる地方政府や民間主導の多様な取り組みがなされている。 ・電子政府化を指向した科学技術のアウトリーチ活動も活発化。 ・カナダにおいては緊縮財政を背景に科学技術に対する政府統制が進んでおり、カナダ王立協会（RSC）やジャーナリストや科学者 から多くの強い批判を浴びるなど大きな議論となっている [7,8]。
	理解促進・社会との対話	○	→	・科学予算の緊縮傾向と相まって研究者の危機意識をもたらし、結果的にアウトリーチへの積極的展開を促してる。 ・科学技術コミュニティを中心とした理解促進は進んでいる一方で、宗教的背景に根ざした多様性を重んじる社会構造が、進化論の否定のような反科学主義をも醸成しているという複雑な構造を持つ。 ・民間資本及び寄付の導入が進み始めた。

欧州	研究水準	◎	→	・総じて学術的には非常に高い水準にある。北欧を中心に、理解促進から市民参画までを繋げる社会技術が発達している。 ・特に科学技術のリスク受容／受忍を巡る取り組みは、国境を跨ぐ問題への対処に迫われてきた経緯からも、高度な研究と蓄積がある。
	政策対応	◎	→	・一般にエリート主導の傾向は強いが、政府のみならず財団や企業などによる寄付文化に支えられ、多様な展開が行われている。 ・英国では ライフサイエンスに関する科学リテラシー教育やアウトリーチに対する一連の取り組みが成果をあげ、研究資金配分組織である BSRC も、市民参画を踏まえた政策提言の機能を強化している [9,10]。一方、技術リテラシー教育の遅れを認識し、その強化を進めつつある。
	理解促進・社会との対話	△	→	・各国の状況に鑑み、多様な取り組みが行われている。 ・英国においては、科学リテラシー教育は一定の成果を挙げたものとして、技術リテラシーの向上に一定の努力が割かれている。 ・北欧を中心に、理解促進から市民参画までを繋げる社会技術が発達している。
中国	研究水準	△	→	・基本的には古典的な科学啓蒙を前提としている。 ・国策としてリテラシー向上が叫ばれているものの、目立ったかたちでの研究報告は少ない。ただし、関連国際学会には多くの中国研究者・実務者が参加しており、今後の発展が予想される。
	政策対応	○	↗	・第十二次五カ年計画（2011-2015）では科学コミュニケーションが重要な要素として位置づけられ、経済発展と相まって推進されている。 ・科学リテラシーには日欧米と比較し「20 年遅れている」と位置づけ、政府主導で強力な展開が行われている。政府関係者にいわゆる理系出身者が多いことが、よりこの傾向を助けている [11,12,13]。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・2 年おきに行われている調査では、急速に理解促進が進んでいるものとされている。ただし、都市部と地方のリテラシー水準の乖離も指摘されている。 ・国民の興味は医学･健康、環境問題･汚染処理、コンピュータ･ネット、軍事･国防の順に高い。いずれも技術面の興味であることが、特色であると言える ・官主導であるゆえのコミュニケーションの一方向性及び非効率性や、メディアと科学技術専門家の没交渉が指摘され、そのシステム改善を課題とするなど、理解増進を前提としたアウトリーチ活動に向けた萌芽が見られる [14,15]。 ・科学館の増設などのインフラ整備も急速に進んでいる。
韓国	研究水準	○	↗	・当該分野の学術研究は急速に進捗している。政府系研究機関や大学を中心に研究者及び当該分野を先行する学生は著しい増大傾向にある。 ・同時にこれは、韓国における当該分野を科学史・科学哲学・科学社会学といった学術研究のスピンオフ実践として位置づけている。
	政策対応	○	↗	・2025 年までの長期計画で、国民の科学啓蒙・普及理解に取り組んでいる [16]。 ・国策として科学リテラシーを推進している他、民間資本も盛んに導入されている。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・政府主導で科学コミュニケーションを国策の一つとして掲げ、科学館の設置など、啓蒙的活動においては急速に普及が進んでいる。 ・KOFST[17] や KSCMA[18] はフォーマル・インフォーマル教育連携を推進。 ・科学館、博物館の整備も急ピッチで進んでいる。また民間資本も政府と連携しながら導入されている。 ・インターネットの利用の点でも、多くの施策が実施されている。

（註 1）フェーズ
研究対応フェーズ：研究のレベル
政策対応フェーズ：政策対応のレベル
理解促進・社会との対話：社会普及のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）渡辺政隆「科学技術理解増進運動からサイエンスコミュニケーションへの流れ」科学技術社会論研究 , 第 5 号 , 2008..
2）フィンランド・アカデミー MOTIVE プロジェクト
http://www.aka.fi/en-GB/A/Programmes-and-Cooperation/Research-programmes/Ongoing/MOTIVE/
3）AAAS: The American Association for the Advancement of Science
http://www.aaas.org
4）NSF: National Science Foundation http://www.aaas.org
5）NAS: National Academy of Science http://www.nasonline.org
6）NIH: National Institute of Health http://www.nih.gov
7）カナダ王立協会長・Yolande Grisé による、科学緊縮を含意する C-38 法案への反対声明（6.26.2012）
http://www.rsc-src.ca/sites/default/files/pdf/Intervention_BudgetCuts_LetterToPM_FINAL.pdf
8）Douglas Quan “Scientists and journalists call on Harper to end gag order” Canada.com（2.18.2012）（最終アクセス：2012 年 9 月 1 日）
http://www.canada.com/news/Scientists+journalists+call+Harper+order/6171447/story.html
9）BBSRC: Biotechnology & Biological Sciences Research Council
http://www.bbsrc.ac.uk/home/home.aspx
10）中国科学技術協会事業発展“十二五”計画 中国科学技術協会（最終アクセス:2012 年 9 月 22 日）（2011-2015）
http://www.cast.org.cn/n35081/n12288643/12955188.html
11）高宏斌『第八次中国公民科学素养调查结果发布』中国科普研究所 pp63-65, 2011.
12）2007 年公民科学素质调查结果 中国科学技術協会（最終訪問日：2012 年 9 月 22 日）
http://www.kxsz.org.cn/cms/contentmanager.do?method=view&pageid=view&id=cms0eeb985f48e29
13）魏娟『中国科技传播体系建设的现状与对策』pp19-39., 2012.
14）翟杰全「国内科技传播研究：三大方向与三大问题」、自然辨证法研究 , 23(8):68-71, 2007.
15）刘華杰、「中国科学传播的模型与立场」、杨舰、刘兵編『科学技术的社会运行』清华大学出版 , pp10-21, 2012.
16）韓国の長期科学政策「Vision 2025」については Ministry of Education, Science and Technology の次のサイトを参照
http://english.mest.go.kr/web/1702/site/contents/en/en_0214.jsp;jsessionid=JizECqLHvofD9O7B6CqJBVoUKb1wBbCapPPEEZ1cr1Gpgi9Cs2l9180jRhtkSR4f.homepageAP1_servlet_engine2
17）KOFST: Korean Federation of Science & Technology Societies http://www.kofst.or.kr
18）The Korea Science Center & Musium Association http://www.scicenter.or.kr/

3. 4　食料・バイオマス生産

3. 4. 1　作物増産技術

（1）研究開発領域名

作物増産技術

（2）研究開発領域の簡潔な説明

作物の生産性を向上させる技術に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

作物増産技術は、作物の生産性を作物自体の遺伝的な面から改良する品種改良技術と肥料、水、病害虫防除など作物を取り巻く栽培環境の面から改善する技術（3.4.2 持続的農業を参照）の２つに大別される。本章では、ゲノム情報の活用の観点から品種改良技術を対象とする。作物の品種改良には、交配育種技術もしくは変異体を利用した突然変異育種技術が主に使われ、世界的な作物増産を可能にし、近年の世界的な人口増加を支えてきた。

世界人口が 2050 年に 90 億を超えることが予想される中、作物の生産量のさらなる向上は必須である。このような状況下で、作物生産性の向上は人類にとっての最重要なミッションである。1996 年から始まった遺伝子組換え作物（GM 作物）の商業栽培は、栽培面積を急速に増加し続け、2011 年時点で世界の耕作地の 10%以上に達している [1)]。その対象とする形質も、初期の除草剤耐性や耐病虫害性だけでなく、例えば作物の品質を改変し高い栄養価や健康増進に役立てる改良（3.4.3 機能性作物を参照）や耐乾燥性や耐塩性などの環境問題に適応した GM 作物の作出と言った多岐に亘った形質を対象とした展開がなされている。

作物生産性向上に向けての、もう一つの技術的トレンドはゲノム情報を基にしたゲノム育種である。農業的重要形質のほとんどは複数遺伝子により調節される複雑形質であり、従来のメンデルの法則に則った単純遺伝学では解析できなかった。最近のゲノム情報はこの状況を打破し、QTL 解析を用いることにより原因となる遺伝子の個数や貢献度を予測できるようになった。さらに、染色体置換系統を利用することにより、原因遺伝子の単離・機能解析も可能となるばかりでなく、遺伝子を利用した分子育種の道を拓いた。最近は複数の QTL 遺伝子をエリート品種に集積する QTL ピラミディングも現実的となりつつある。このような最先端技術を含めて、現在育種の現場に急速に普及しつつある分子マーカーを用いたマーカー育種手法は、劣悪形質を排除し優良形質のみをエリート品種に導入する方法として確立しつつある。

技術的な観点では、次世代シークエンサーが特筆される。この技術の普及により多種・多様な作物のゲノム情報と発現遺伝子情報の解読が可能になっている。近年、これらの遺伝子情報と遺伝子機能解析の成果を利用した新しい高速変異体選抜技術、例えば TILLING（Targeting Induced Local Lesions In Genomes）プラットホームの開発により、突然変異育種の新たな展開が始まっている。従来の突然変異育種技術とそれら新技術の融合した次世代突然変異育種技術の開発により、イネ、ダイズ、オオムギ、コムギ、トマトなど重要作物の重要育種形質の効率的な改良が可能になりつつある [2-3)]。

また、近年になって、基礎研究の成果を活用し、様々なタイプの遺伝子改変技術が提案

され、新しい植物育種技術（New Plant Breeding Techniques：NBT）が開発されている。これらの技術に対する関心が世界的に高まっているとともに、実際にこの技術を利用した新作物の開発が始まっている。これらの技術のいくつかは、遺伝子改変の過程で GM 技術を使用するものの、最終的な作物では導入遺伝子が除かれてしまうのが大きな特徴である。現在、それらの NBT で作成した新作物を GM 作物として扱うべきかどうかの議論が各国で始まっている。特に、欧米を中心としたバイオテクノロジー企業や育種研究者は、その判断如何によって評価に関わるコストが大幅に異なり、大きな関心を寄せている。このような背景から EU 委員会（Joint Research Centre, Institute for Prospective Technological Studies）は、2007 年に NBT に関する調査を開始し、2011 年に報告書“New plant breeding techniques: State-of-the-art and prospects for commercial development”を公開した[4)]。NBT の開発は EU 諸国及び米国で先んじており、それらの国々では実用化を目指した作物も既に開発されている。一方、我が国でも NBT に対する産官学の関心が高まっている。

今後のトレンドは、GM 育種、マーカー（ゲノム）育種、次世代突然変異育種及び NBT 育種の４つを重要なツールとして、これらの手法をさらに効率化するとともにこれらを組み合わせることにより、さらなる作物生産性向上を目指すことになる。

（4）科学技術的・政策的課題

科学技術的課題としては、以下の４点が挙げられる。

- ゲノム育種技術の主要穀類・野菜・果樹への展開：イネをモデルとしてゲノム育種技術が実用レベルに達し、その有効性が実証されつつある。海外では、新しい DNA シークエンス技術の発展・普及に伴って、ゲノム育種技術の主要穀類・野菜・果樹への展開が急速に進んでいる。一方、我が国では、この技術の主要穀類や野菜・果樹への展開は遅れている。
- NBT の開発：欧米諸国に比べて、NBT の開発において我が国は大幅に遅れを取ってしまっている。NBT の更なる改良とそれによって作り出された改変植物の扱い（規制）にもよるが、今後、従来の GM 作物に比べて規制レベルが低いと判断された場合、NBT が食料作物改良やエネルギー植物の改良に急速に普及する可能性がある。NBT を利用したオールジャパンの植物改良技術の開発体制の整備と実施は、我が国の喫緊の科学技術的課題である。
- 主要作物における次世代突然変異育種技術プラットフォームの構築と利用体制の構築：モデル植物を使った研究から TILLING 技術などの次世代突然変異育種技術の可能性が示唆され、一部、主要作物でそれら次世代突然変異育種技術の有用性が証明されつつある。一方、これらの技術の有用性は認識されてはいるが、プラットフォーム構築には一時的に多くの労力とコストがかかり、主要作物ごとに個別研究レベルでこのプラットフォームを構築することは困難である。突然変異技術が従来育種技術として扱われていること、昨今の遺伝資源を巡る国際情勢を鑑みると、主要作物改良のための独自バイオリソースの構築は極めて重要である。そのため、国を挙げての次世代突然変異育種技術プラットフォームの構築と効果的な利用体制の構築が課題である。
- 基礎研究、応用研究、開発研究及び産業化研究の一層の融合と実質化：基礎研究で世界のトップレベルにある植物科学研究の成果を応用、開発、産業化研究に活用する取り組

みが始まっているが、未だにその取り組みは遅く、実質化されていない。今後、開発される技術の社会科学的意義も取り入れ、立案の段階から産官学が一体となって技術開発を行うシステムの構築とその実質化が科学技術的急務である。

政策的課題としては、以下の 2 点が挙げられる。

- NBT の取扱い：NBT を使って作物改良を行った場合、改良の過程では GM 技術を使用しても、最終段階の改良作物では GM 技術は取り除かれる。そのため、NBT によって作り出された作物を GM 作物として位置づけるか、非 GM 作物として位置づけるのかについて未だに定まっていない。EU 政府は 2007 年に科学的な検討委員会を立ち上げ、その結果を 2011 年に公表している [4)]。我が国においても、NBT に関する産官学の関心は高まっており、NBT で作られた新作物の扱いに関する迅速な議論と具体的な対応が必要である。
- 作物増産技術開発における食料安全保障という視点の導入：作物増産技術を単に人口問題や食料問題としてとらえるのではなく、我が国の食料安全保障（フードセキュリティ）という視点から研究開発する技術の意義位置づけを行い、食料政策に反映させる必要がある。現在、我が国は、食料自給率を 50％まで高める達成目標を掲げ、食料戦略と技術開発を実施している。一方で、残り 50％の食料を安定して確保するための食料戦略と技術開発という視点は不足している。双方を考慮して研究開発を行うオールジャパン体制を早急に作りあげることは喫緊の政策的課題である。さらに、このような食料安全保障に関する科学技術政策立案において、世界情勢や他産業の情勢など社会科学的視点を取り入れることが一層重要になる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- DNA マーカー技術・遺伝子解析技術が種苗開発に不可欠であるとの認識が育種企業に浸透。これらの技術を独自開発できるバイオメジャーが中堅規模の種苗メーカーを吸収し、野菜の種苗開発へ進出する動きが目立つ。我が国の種苗企業でもこれら技術に関心は高いが、独自開発できる体力がない。
- 次世代型シークエンサーの普及により、非モデル作物のゲノム解読が欧米および中国で急速に進む。DNA マーカー開発につながる系統間 DNA 多型情報をリシークエンシングによって大量取得できる基盤が多くの品目で構築されつつある。さらに、一定の資金力を持つセクターによる全ゲノム情報および網羅的 DNA 多型情報取得が可能となり、情報のプライベート化・囲い込みが一般化しつつある。
- 主要作物のモデル品種のゲノム解読が次々に完了している。これらのゲノム情報を作物改良に活用する動きが世界的に加速化している。同時にこれらゲノム情報を統合して、作物間で共通する重要形質の改良に役立てる試みが開始されている。
- ダイズ、トウモロコシ、ナタネ、ワタなどで GM 作物の利用が年々増加している一方で、他の種類の GM 作物の利用状況は国によって斑模様である。
- ゲノム解読情報と遺伝子の機能解析情報活用した次世代突然変異育種技術（TILLING 技術など）の有用性が主要作物（ダイズ、メロン、トマトなど）で実証され、関心が高まっている。
- 遺伝（子）資源の利用と利益配分（ABS）に関する議論が活発になっている。適切な

遺伝（子）資源の利用は、作物増産技術を開発するために基本であり、作物育種を活性化するような利用国側と提供国側の合意形成が重要になる。

・NBT について、ポスト GM 技術として関心が世界的に高まっている。NBT 技術開発は、EU 主要国及び米国が他の地域を大きく先行している。既に、一部の NBT 技術については実用化を見据えており、この技術の取扱いについて内外の関心が高い。

（6）キーワード

ゲノム育種、マーカー育種、GM 育種、次世代突然変異育種技術、NBT、食料安全保障

（江面　浩）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	穀物 ○ 野菜 ○	→ →	・イネではゲノム解読に引き続き、ゲノムリソース整備やそれらを利用した研究レベルは高い。 ・野菜類では、高密度 DNA マーカー連鎖地図開発など成果を上げている[1-11]。アブラナ科の自家不和合性研究では世界トップクラスの研究水準を維持している[9]。 ・数多くの遺伝資源を収集し、保存・評価を継続的に進めている[12]。トマトでは大規模突然変異系統群の開発とそれを活用した育種ツール開発も行っている[13]。 ・トマトゲノム解読では、主導権を確保[14]。次世代型シークエンサーを駆使した非モデル植物の最新研究トレンドに対する取り組みは大きく遅れている。
	応用研究・開発	穀物 △ 野菜 ○	→ →	・イネの品種開発、生産技術開発では世界をリード。イネ科作物への応用研究が開始されている。 ・民間企業における実用品種育成の水準は世界トップレベルであり、国内生産における国内育成品種のシェアは極めて高い。輸出産品として国外でも高い評価を受けている。 ・台木品種の育成で世界をリードしており、接ぎ木栽培の高い普及率を支えている。 ・自家不和合性研究の基礎知見を生かし、F1 採種システムを開発している[15]。 ・NBT 開発では欧米に大きく遅れをとっている。
	産業化	穀物 × 野菜 △	→ →	・イネ、ダイズ、コムギの育種については、独立行政法人や公立研究機関による品種開発が中心。 ・民間種苗会社の品種育成の技術水準は高い。野菜では中国、東南アジア等に種苗の販路を広げている[16]。中国での輸入種子シェアは我が国が 1 位となっている[17]。 ・企業規模は海外のバイオメジャーと比較して小さく、買収圧力への対抗措置として、ゲノム情報利用技術の開発力向上が喫緊の課題となっている。
米国	基礎研究	穀物 ◎ 野菜 ○	↗ →	・イネでは、多収性育種の研究レベルは低い。ダイズは、ゲノム研究に続き、病害抵抗性、ストレス耐性などの研究が中心。コムギは、ゲノム解読の国際コンソーシアムの重要なメンバー。 ・飼料作物およびバイオマス作物でもゲノム、形質転換、QTL、生理に関する基礎研究レベルは非常に高く、世界をリードしている[18]。 ・大学と USDA で共同研究体制をとり、遺伝資源の収集・保存・利用、高密度連鎖地図開発や QTL 解析、重要遺伝子の単離と機能解析など基礎研究とリソース開発で世界をリードする[19]。 ・トマトをモデルとした果実成熟機構の解明研究では世界をリードしている[20,21]。
	応用研究・開発	穀物 ◎ 野菜 ○	↗ →	・大学、公的機関、民間企業、農業経営者が一体となり、基礎研究の実用化、開発された生産技術の普及が行われている。大学では品種開発プログラムも推進されている[22,23]。 ・イネの開発は USDA を中心に高収量、高消化性、高糖性などバイオマスの質、ストレス耐性に関する実用化、技術開発に取り組んでいる。飼料作物の品種開発は、世界をリードしている。 ・バイオメジャーは、ゲノム情報を利用した品種開発に積極的に取り組んでいる。
	産業化	穀物 ◎ 野菜 ○	↗ →	・米国のバイオメジャー Monsanto は、Seminis、De Ruiter などを買収し、世界第 1 位の販売量（推定）をあげている。その総合的な産業技術力は極めて高い。

欧州	基礎研究	穀物 ○ 野菜 ◎	→ ↗	・大学、公立研究機関、民間企業における研究水準は高い。ゲノム情報を利用した基礎・応用両面から世界をリードする研究を展開。 ・オランダは大学・企業・公的研究機関が連携した分子育種および食品産業クラスターを拠点化[24]。スペインを中心にメロンのゲノム研究を推進。重要農業形質の遺伝子単離が進む。
	応用研究・開発	穀物 ○ 野菜 ◎	→ ↗	・EU グラントを核として、国立研究所、大学、企業が連携し基礎研究から製品開発までを連携して担うシステムが機能している。 ・バイオメジャーが中国（BGI）、オランダ（キージーン）などと共同でナタネの全ゲノム配列を解読[25]。 ・巨大企業が独自開発したゲノム情報を利用した品種開発・遺伝子特許開発を推進。中堅・中小企業は大学・公的研究機関と連携しクラスターを形成している[26,27,28]。 ・NBT 開発で世界を先導している。
	産業化	穀物 ○ 野菜 ◎	→ ↗	・オランダを中心に園芸分野で高い技術水準を維持。世界をリードする品種開発技術を誇る。 ・脂肪酸組成などの成分育種、異種間交雑による有用遺伝子の導入、栄養繁殖から種子繁殖への変換などの形質についても、DNA マーカー技術を用いて実用化し品種開発へつなげている[29]。
中国	基礎研究	穀物 ○ 野菜 ○	↗ ↗	・ハイブリッドの親品種の改良に、ゲノム育種が導入され、有用形質に関する遺伝解析が進展。 ・BGI であらゆる生物種のゲノム解読を次世代型シークエンサーで強力に推進[30]。 ・キュウリ、スイカのゲノム解読について国際コンソーシアムで中心的役割を果たす[31,32]。 ・国境を接する近隣アジア諸国からナス、トウガラシなどの大きな多様性を持つ遺伝資源を収集。 ・飼料作物におけるゲノム研究分野で連携研究を行っており、ある程度高い研究水準を有する。
	応用研究・開発	穀物 △ 野菜 △	↗ ↗	・自家食用では中国産品種が使われているが、都市周辺、海外向け産地などでは国外種苗メーカーの品種が多く利用され、外国企業の技術への依存度が高い。外資系種子の販売量が増加[33]。 ・遺伝子組換え野菜の開発・実用化を積極的に進めている[34]。
	産業化	穀物 △ 野菜 △	↗ ↗	・単位面積辺り高収量イネの開発という国家戦略の元に、ハイブリッド品種を中心に、技術力は極めて高い。ゲノム情報を活用することにより、さらなら品種改良とその普及が期待されている。 ・公的機関が品種開発の中心を担う。大学、民間の勢力は小さい。品種開発から普及まで産学官連携で推進している。育種の水準はそれほど高くないが、DNA マーカー育種も取り組み始めている。 ・ウイルス抵抗性の遺伝子組換えトマトおよびピーマンが商業栽培されている[35]。

韓国	基礎研究	穀物 ○ 野菜 ○	→ ↗	・・トウガラシのゲノムリソース開発では国際的に高く評価される研究展開を行っている[36,37]。 ・緑色技術研究開発政策により、バイオ燃料用のスイートソルガム、ミスカンザス等のエネルギー作物の開発に重点をおいている。
	応用研究・開発	穀物 △ 野菜 ○	→ →	・ダイコンの新たな CMS を見いだし権利化するなど一定水準の技術開発力はある[23]。 ・飼料作物の品種開発水準はあまり高くない。バイオ燃料用のエネルギー作物の開発を開始。
	産業化	穀物 × 野菜 △	→ →	・海外資本の民間企業においてハクサイやダイコンの F1 品種開発を進める。 ・種苗開発会社は自国用品種開発のほか、日本への種子輸出のための品種開発・採種技術に定評があったが、メジャー企業による買収が進み、日本向け品種の育成技術力は低下[39]。 ・飼料作物育種に関する技術力は低い。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）http://www.cbijapan.com/d_investigation/d_investigation_13.html
2）Okabe Y, et al. Plant and Cell Physiology 52(11):1994, 2005.
3）Okabe Y, et al. Breeding Science 62(2):202-208, 2012.
4）Maria Lusser, Claudia Parisi, Damien Plan, Emilio Rodríguez-Cerezo（2011）New plant breeding techniques. State-of-the-art and prospects for commercial development. ftp://ftp.jrc.es/pub/EURdoc/JRC63971.pdf）
5）Shirasawa K, et al. Theor Appl Genet 121:731-739, 2010.
6）Ohyama K, et al. Mol Breed 23:685-691, 2009.
7）Nunome T, et al. Theor Appl Genet 119:1143-1153, 2009
8）Fukuoka H, et al. Gene 450:76-84, 2010.
9）Suwabe K, et al. Genetics 173:309-319. 2010.
10）Tsukazaki H, et al. Theor Appl Genet 117:1213-1223, 2008.
11）Fukino N, et al. Theor Appl Genet 118:165–175, 2008.
12）NIAS Gene Bank WEB サイト
http://www.gene.affrc.go.jp/index_en.php
13）Saito N, et al. J Jpn Soc Hort Sci 78:6-13, 2009.
14）sol genomics network
http://solgenomics.net/genomes/Solanum_lycopersicum/index.pl
15）Suzuki G, et al. Plant Cell Physiol 50:1857-1864, 2009.
16）農研機構プレスリリース　http://vegetea.naro.affrc.go.jp/press/20081031/20081031.html
17）2008 年中国税関統計
18）USDA/ARS　http://www.ars-grin.gov/
19）GRIN　http://www.ars-grin.gov/
20）Sheehy RE, et al. Proc Natl Acad Sci USA 85:8805-8809, 1988.

21）Oeller PW, et al. Science 254:437-439, 1991.
22）Univ. Florida/IFAS（Tomato Breeding Program　http://tombreeding.ifas.ufl.edu/
23）New Mexico State Univ. Onion Breeding Program　http://onion.nmsu.edu/
24）Food Valley　http://www.foodvalley.nl/English
25）BRAD　http://brassicadb.org:8081/brad/index.php
26）Syngenta Participations AG（2004）WO2004013334
27）KeyGene N.V.（2007）WO2007100243
28）Bayer Crop Science　http://www.bayercropscience.com/bcsweb/cropprotection.nsf/id/SF_Laga
29）SeedQuest　http://www.seedquest.com/News/releases/2006/june/16043.htm
30）BGI　http://ldl.genomics.org.cn/page/index.jsp
31）Huang S, et al. Nature Genet 41:1275–1283, 2009.
32）Ren Y, et al. PLoS ONE 4(6):e5795, 2009.
33）法制日報（2010.3.16）国家知識権保護局・副局長談話
34）Chen ZL, et al. Toxicology 188:297-307, 2003.
35）ISAAA（2009）　http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/41/pptslides/default.asp
36）Kim HJ, et al. BMC Plant Biol 8:101, 2008.
37）Lee S, et al. Plant Biotechnology 24:11–16, 2007.
38）Nahm　SH et al, Theor Appl Genet 111:1191-1200, 2005.
39）深町（2004）野菜情報・調査報告（海外）、農畜産業振興機構
http://vegetable.alic.go.jp/yasaijoho/kaigai/0409/0409kaigai1.html

3. 4. 2　持続農業

（1）研究開発領域名

持続農業

（2）研究開発領域の簡潔な説明

農業の資源依存度を下げ、安定、持続的に食糧生産を長い将来にわたり維持向上させるための研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　農業の持続性の現状について

①世界人口と食糧生産の現状

世界の人口は 2011 年 10 月 31 日に 70 億人に達したと国連が発表した。この 40 年程度でほぼ倍増し、現在も増え続け得ている。人口増加速度はこの先鈍るとの予測もあるが、20－30 年程度で、90 億人を越えると予測されている[1)]。人口増加に伴った食糧増産は不可欠であり、食糧不足は単に栄養や飢餓という問題を引き起すだけでなく政治的、経済的問題を生み出し紛争の原因となる。2008 年にはマネー市場の加熱により穀類相場が上昇し発展途上国の一部で経済的に恵まれない人たちが十分な食糧を購入できなくなる事態が発生し、一部では暴動が発生したことは記憶に新しい。2012 年は米国が深刻な干ばつに見舞われており、FAO は 8 月 9 日に世界の食糧需給が逼迫する可能性を指摘する文書を発表した[2)]。

この 40 年間に起こった人口の倍増は、食糧生産の増加によって支えられてきた。この 40 年程度で世界の食糧生産は 2.5 倍程度増加した。また、経済発展に伴って肉や乳製品をより多く摂取する国も増加した。肉や乳製品の生産には多くの穀類が消費されるため一人当たりの穀物消費量が増加する。今後もこの傾向は続くと見られ、世界の経済が発展し食が豊かになるに伴って、穀物必要量は人口増のペースよりも速く進んで行くと見込まれる。

②どのように食糧増産は達成されてきたのか

では、この 40 年間の食糧増産はどのように成し遂げられたのであろうか？この間、世界の農地面積はほとんど増加しておらず。食糧増産は単位面積あたりの収量を増加させることで実現されてきた。単位面積あたりの収量の増加が実現してきた要因としては、経済発展に伴う肥料の安価な生産と供給、多くの肥料を与えることによって収穫量が増える品種の開発（いわゆる「緑の革命」）、農薬の開発による病虫害の抑制、機械化による農作業の効率化が主なものとして挙げられる。この中でも特に、それまでの品種に比べて背丈が短く、肥料を与えても背が高くなりすぎない品種が、イネ、コムギなどで開発されたことが大きな要因であったが、これらの品種での高収量の実現には十分な施肥が不可欠であった。この 40 年間の世界の窒素肥料の消費量はほぼ 4 倍弱増加し、現在では世界で使用される窒素肥料の総量は一億トンを越えている。すなわち、単純計算すれば、この 40 年ほどで同じ農地面積に 4 倍の窒素肥料が投入されるようになったのである。リン酸肥料についても、世界の使用量はこの 40 年間でほぼ倍増している。

③肥料の施用の現状と問題点

肥料の施用には、「収量漸減の法則」が知られている。農地に肥料を施す際に、単位量の肥料を施すことに伴う増収効果は肥料の施用量が少ない時に比べて、肥料の施用量が多い時の方が効果が低いのである。つまり、やせた土地に与える肥料は増収効果が大きいが、肥えた土地に肥料をさらに与えてもあまり増収効果は期待できないのである。この４０年間の世界の穀物生産と窒素肥料消費は「収量漸減の法則」のまさに実例であると言える。与えた肥料成分のうち植物に吸収される割合は、肥料成分や条件によって大きく変化するが、10 ～ 50%程度であり、施された肥料のかなりの部分は作物に吸収されることなく、土壌に保持されたり環境に流出していく。中国はこの 40 年間で単位面積あたりの窒素肥料の使用量が 5 倍以上増えたが、それに伴って、河川や湖水が富栄養化し、李白の七言絶句「遊洞庭湖」で詠われた洞庭湖も富栄養化により藻類が異常発生する事態になっている。豊かな農地に施された肥料は生産の増加をもたらすと共に、環境に対して大きな負荷をかけている。

また、これだけの肥料を施すには肥料の増産が必要である。窒素肥料は主に空気中の窒素を化学的に固定して合成されている。現在、自然に土壌細菌などが自然に空気中の窒素を固定する量にほぼ匹敵する窒素が化学的に（工業的に）固定され、農業に使われており、私たちの体にある窒素のおよそ半分は化学的に（工業的に）固定された窒素である計算になる。この窒素肥料の生産に世界の原油消費量の 3%程度が使われており、さらに肥料の輸送や施用にも多大なエネルギーが使われている。化石資源の利用は大気中二酸化炭素濃度の上昇につながる。また、窒素肥料を施用すると、農地から亜酸化窒素（N_2O）ガスが発生する様になる。亜酸化窒素ガスは温室効果ガスとしては、二酸化炭素の 300 倍の温室効果を持つ。このことも窒素肥料の重要な環境負荷要因である。

④世界の農地の将来

この 40 年間で農地の質も劣化している。経済発展と人口増加に伴って、都市は拡大し、それに伴って優良農地が道路や住宅や工場などに利用され減少する。例えば横浜市では昭和 35 年から平成 21 年までの 50 年間に農地面積が 41% から 12% に減少した [3)]。同様の変化は新興国を中心に世界各地で起こっている。これにも関わらず世界全体の耕地面積が維持されたのは、新たに農地が開発されたためであるが、農地開発は森林の開墾や条件の比較的悪い場所の開発に依存しており、森林破壊の主因となるとともに、条件の悪い農地は生産性が劣ることになってしまう。将来的にはさらに進行すると見込まれる温暖化によって、より激しい気候の変化や灌漑に頼った農業による地下水位の低下、塩類蓄積の問題などがさらに顕在化していくと想像される。持続性の高い農業の実現には、作物の生育に適さない何らかの条件のある優良でない農地での収穫を高める技術開発が今後ますます必要になって行くと予想される。

⑤地球環境との関わり

農業は生物環境・生態系へも少なからぬ影響を及ぼす。元々の植生をはぎ取り広い面積に単一の植物種を栽培する農業は生態系を撹乱する。生態系の撹乱は規模が小さい場合には人類に対する影響も少ないが、人口増加に伴って大規模に生態系が乱されることによる影響は地球規模で現れている。世界の森林面積は 40 億 ha 程度であるが、毎年、1,500 万

ha 程度減少しており、特に熱帯雨林の破壊が顕著である[4)]。熱帯雨林の破壊は結果的に大気中二酸化炭素濃度の増加をもたらす。

また、多種多様な生物から成る生態系を破壊して少数の植物種を大量に栽培することは、病害虫の大発生の危険を高めてしまう。FAO は、病害虫によって世界の穀物収穫の 20% 以上が失われていると想定している[5)]。この対策としては農薬などによる病虫害防除が行われている。現状では、世界全体の年間の農薬の売上高は 4 兆円程度とされており、農業経営に一定の負担を強いている。農薬はその安全性が次第に高められて来ているものの、農薬の使用は生態系をさらに撹乱することにもつながる。害虫の天敵が農薬によって駆逐されてしまって害虫が発生しやすい状況が生まれてしまい、さらに大きな被害につながってしまう。

3-2　国内外の動向

①低肥料耐性作物の実用化の現状：極めて限定的

農業は長く食糧増産を目的として発展して来た。「緑の革命」によって増産が達成されるようになると、新しい農業に伴う問題が指摘される様になって来た。農薬の使用による生態系への影響がレイチェル・カーソンの「沈黙の春」によって 1962 年に指摘され、また化学肥料の利用による土壌劣化や環境の富栄養化が指摘されるようになってきた。これに伴い、肥料施用量や時期の適正化、農薬の害虫に対する特異性を高め環境への影響を少なくする努力、病害虫に対する耐性を持つ品種の育成、生態学的な視点を取り入れた栽培体系の確立などによって、これらの問題に一定の対処がなされてきた。その一方で、肥料低減を目的とした作物の育種はこれまで実現していない。これは低肥料でも生育できる作物のニーズがそれほど高くなかったこと、選抜が困難であったことが理由として挙げられる。

日本の米作においては、戦前から戦後にかけての食糧難の時代を経験し、増産への強い努力がなされ肥料についての研究も推進された。その成果もあり、日本のコメ生産は増加し、昭和 40 年代に入るとコメの余剰が問題になるようになった。政府はこれに対して減反政策を取る様になり、農家の増産を政策的に押さえる方針を取ったため、増産を目的とした研究への公的な支援が限定される状況が長く続いて来た。その後平成 7 年には食糧管理法が廃止されさらに平成 16 年の食糧法の改正に伴って、コメを農家が自由に売ることが次第にできる様になる一方で、日本のコメの全体としての消費量は低下し、日本の農家のコメ作りに対する要望は収量を上げることよりも品質を上げることに重点が置かれて来た。このような状況の中で、低肥料に耐えて生育を維持する品種の育成例は現在のところ無い。イネ以外の作物においても同様である。海外でも状況は類似しており、これまでに低肥料耐性を売り物にした品種が実際に使われる様になった例は知る限りではなく、これまでの肥料の低減は生育のモニタリングと施肥の自動化と最適化等の工学的改善に頼ってきている。

②低肥料耐性作物の研究の状況

肥料の有効成分は植物の必須元素であり、低肥料耐性作物の実現には植物の必須元素の吸収や利用についての知見が極めて重要である。吸収や利用のしくみが明らかになれば、吸収効率や利用効率を高めることができるようになり、低肥料耐性植物の作出につながる

可能性がある。研究レベルではこのような成功例は既に複数報告されている。ホウ素、鉄、モリブデンについては、日本の研究グループが世界に先駆けて吸収のしくみを明らかにし、吸収に関与する遺伝子の発現を、形質転換植物を用いて強化することで、これらの必須元素濃度の低い土壌でもよく生育する植物が開発されている。これらの元素の中ではホウ素は肥料として重要であり、当該遺伝子の発現を指標にした低肥料耐性作物の開発が可能になっている。また、鉄はアルカリ性土壌で不溶化し植物が鉄を吸収しにくくなることが知られており、鉄の吸収効率向上はアルカリ土壌での植物生産に資する可能性がある。世界的にも微量必須元素の研究は精力的に進められているが、概して日本の研究レベルは高く、低肥料耐性植物の開発においても諸外国をリードしている状況にある。

窒素、リン酸、カリウムなどの多量要素についても精力的に研究が進められて来ている。日本国内の研究としてはイネの窒素代謝に重要なグルタミン合成酵素などの遺伝子の機能や発現、その代謝における役割についての基礎研究では世界をリードしている。また、植物ホルモン、特にサイトカイニンと窒素栄養の関係の解明や、硝酸トランスポーターの植物の窒素吸収や窒素栄養に対する応答における役割に関する研究が精力的に進められている。しかしながらこれらの研究は機構解明に留まっており、植物の低窒素栄養耐性の実現には更なる研究が必要である。遺伝学的なアプローチも進められている。滋賀県では琵琶湖の富栄養化防止のために琵琶湖周辺の水田での低肥料化を推進しており、平成 16 年から平成 20 年にかけてイネを変異原処理して無窒素肥料栽培でも生育が改善する系統を作出している。独立行政法人国際農林水産業研究センターでは低窒素条件での根の伸長が良いイネ変異株を同定し、その原因遺伝子を発見するとともに、根の伸長改善を通じて低窒素条件での生育が良い系統を作出しているが、現時点ではその効果は限定的である。また、野生イネなど遺伝的に多様な集団から低肥料耐性を付与する遺伝子の検索が進められている。

世界的には窒素、リン、カリウムの輸送や窒素栄養条件の受容や応答に必須な遺伝子が欧米や台湾のグループによって明らかにされ、中国ではイネを材料とした低肥料耐性に関与する分子遺伝学的な研究が進められるとともに、硝酸のトランスポーターの発現を調節した形質転換イネにおいて、実験室レベルでは、生育が 30%程度改善することが示され、現在さらにこの形質転換イネの圃場試験が進められている。

③土壌微生物の利用や病虫害耐性

低肥料化のもう一つの有効な手段と考えられるのが土壌微生物の利用である。マメ科植物は根に根粒という空気中の窒素ガスをアンモニアに変換する能力のある組織を作るため、窒素肥料が少なくても良好に生育する。この能力を他の作物に付与する試みが長く続けられている。その基礎となる根粒形成機構については、日本の研究は世界をリードしており、大学やかずさ DNA 研究所の努力によってミヤコグサと呼ばれる日本独自の実験材料を開発し、根粒形成や制御に重要な遺伝子を発見してきている。これらの知見を基に根粒をより幅広い植物種に着生させるようにする研究が進められている。

また、土壌には菌根菌と呼ばれる、植物と共生して植物のリンや窒素の吸収を高める微生物の存在が知られており、この菌根菌についての研究でも、日本の豊かなイネの研究基盤を用いて菌根菌の着生に重要な遺伝子が見いだされている。さらに、植物の根にはエンドファイトと呼ばれる、弱い共生関係にある細菌存在しており、植物への窒素の供給を行っ

ていると考えられている。これらの土壌微生物を資材として用いて低窒素や低肥料農業を実現しようとする研究も行われている。これらの研究においては、欧米でも研究が進められており、日本の研究は一定レベルにあるもののより強化することが重要である。

病虫害研究については、日本の基礎研究は一定のレベルにあり、特にイネのいもち病に対する耐性については世界をリードする成果を挙げるとともに、得られた遺伝子座を用いていもち病耐性の品種が育成されており、農薬使用の低減に結びつくと期待されている。また、イネの害虫ウンカに対する耐性についての研究も進められている。これら優れた成果の一方で、病害虫は作物側の耐性を、自分自身が変化することによって、打破することが頻繁に起こるので、今後も新しい耐性遺伝子を発見し、導入して行く努力が必要である。近年の地球温暖化によるウンカ等害虫の分布変化も注目する必要がある。

（4）科学技術的・政策的課題

低肥料耐性において重要度が高いのは窒素、リン酸、カリウムである。これらは多量に使われ、窒素は合成に化石燃料が使われる。リン酸やカリウムは輸入に頼っている上に、資源の枯渇が近づいており、資源を持つ国々には既に輸出を禁止している国もある。このため、肥料の原料価格は上昇傾向にある。安定した農業経営は持続的農業に不可欠であり、低肥料耐性作物の開発などによって、日本の農業の肥料依存度を下げることが、環境への肥料成分流出の低減にもつながり、輸入依存度を少しでも下げることができると期待される。

しかしながら、窒素、リン酸、カリウムはその役割が多岐にわたると共に植物はこれらの重要な元素について、巧みに恒常性を維持しており、それが作物の生育を支えている。従って、これらの元素の効率化、すなわち低肥料耐性作物の開発は、このような恒常性に大きな影響を与えずに進める必要がある。現時点ではこのような開発は不可能と言っても良い。それは、これまでの研究は実際に関わる多くの遺伝子のごく一部を扱っていたに過ぎないためである。今後、科学技術的な観点からこの問題を成功に導くには、有用な遺伝子や遺伝子座を効率よく検索、同定することと共に、同定された遺伝子などのネットワーク、さらにはシステムとしての理解が必要になるであろう。これまでの育種研究、分子生物学研究、生理生化学研究をさらに強化すると共に、情報科学や工学的な観点を取り入れた研究を推進して行く必要がある。これによって、異なる施肥条件に対応できる植物をテーラーメードすることが現実味を帯びてくるであろう。

政策面では、どのようなテーラーメード作物を必要とするのか、農業（市場）調査とともに、品種の育成態勢や普及への施策が将来必要になってくるであろう。

病虫害耐性についても、さらに幅広く遺伝子を検索し、近いうちに発生する耐性遺伝子に影響を受けない病害虫に備えるための研究と対応政策が必要になると思われる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

次世代 DNA 配列解読装置（シークエンサー）の急速な発展にともなって、これまでは、圃場のばらつき等によって、解析が難しかった表現型が解析できるようになりつつある。耐低肥料という表現型は、判別が難しく遺伝解析には向かない表現型であるが、次世代シークエンサーを用いることによって、変異系統のもとの品種（系統）との交配によって得られた後代を遺伝解析できる様になり、解析が急速に進められつつある。特に、肥料の過剰

施用の問題が特に深刻な中国では、国家プロジェクトとしてイネをはじめとする作物の研究を進めている。イネについては数百程度の品種のゲノム遺伝子配列を次世代シークエンサーで解読し、それぞれの品種の特性を、低肥料耐性も含めて調査し、遺伝学的アソシエーション解析によって、低肥料耐性に関与する遺伝子を推定し、手持ちの品種の中でもっとも与えられた条件での栽培に適した品種を選び出したり、重要な遺伝子を見いだす努力が進められている。

ヨーロッパではモデル植物シロイヌナズナの研究基盤を利用して低肥料耐性を付与する可能性のある重要な遺伝子が複数のグループによって報告されている。また、土壌微生物との共生についての研究も盛んに行われてきており、EU のグラントによって援助を受けているフランスを中心とした研究グループが精力的に研究を進めている。

米国では、輸入石油依存からの脱却を目指して、バイオエタノール生産が国家レベルで進められて来ているが、バイオマス生産には肥料が必要で、バイオエタノール生産の副産物を肥料利用したりすることの重要性が認識され実行されつつある。また、低肥料耐性には、植物の持つ栄養の感知システムを理解することが極めて重要であるが、アメリカと台湾とフランスがこの分野で先駆的な発見をしている。

（6）キーワード

低肥料、低インプット、低エネルギー、病虫害耐性、システム理解、土壌微生物、エンドファイト、根粒、菌根菌

（藤原　徹）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・窒素の吸収や代謝については日本の研究は世界のトップレベルにある。また、微量要素の吸収や応答機構の分野では、日本の研究が世界をリードしていると思われる。その一方では、従事する研究者が少ないことが問題である。
	応用研究・開発	○	↗	・基礎研究の知見に基づき応用開発も進められている。必須元素の吸収や利用効率を高めた形質転換植物の作出にも成功しており、この分野でも日本は世界のリーダーの一つである。その一方で、これだけの成果があるものの、未だに実際に農家が圃場で栽培できる品種の作出には至っていない。
	産業化	×	→	・資源が枯渇するリンについては、下水から微生物を用いて収集し、得られたリンを含む微生物塊を肥料化するプラントが製作され、実用性も検討される段階に至っているが産業化には至っていない。
米国	基礎研究	○	↗	・植物の栄養についての基礎研究は USDA Plant Nutrition Lab や各大学で進められているものの、研究者全体に占める当該分野の研究者は比較的少数で、日本や欧州に比べて特に優れているとは言えない。しかし、栄養素を含めた代謝物のセンサーの開発では世界をリードする研究グループがスタンフォード大学にあり、これまでに無いレベルでの代謝物の濃度測定を可能にしている。
	応用研究・開発	○	→	・米国での応用研究は種子会社や肥料・農薬会社によって進められている部分が大きく、内情はわかりづらい。現状では地球温暖化や環境への影響についての社会的なコンセンサスが日本や欧州ほど強くないもこともあり、応用開発研究は一定レベルに留まっていると考えている。
	産業化	△	→	・現時点では産業化にまでは至っていない。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ヨーロッパは植物栄養研究が始まった場所であり、ドイツ、フランス、イギリスは特に基礎研究を強く押し進めている。最近では、窒素やリンに応答して根の形態や伸長を変化させる遺伝子が同定されたり、モデル植物での生育改善試験が行われたりしている。
	応用研究・開発	○	→	・コムギを使った系統の自動測定装置を用いた選抜などが進められており、良い系統が見つかればそのまま利用できる状況での低肥料耐性系統の選抜が進められている。
	産業化	△	↘	・現時点では産業化には至っていない。
中国	基礎研究	○	↗	・肥料や栄養の研究は現場を踏まえて様々な作物、様々な元素について、国家重点研究室を多く設置するなどして精力的に基礎研究を推進しており、これから日本や欧米に負けない研究成果が出て来ると思われる。
	応用研究・開発	○	↗	・イネを中心に多くの品種のゲノム解読と表現型調査を進めており、持続農業に適した品種の開発が進められている。また、病害を低減するための inter-cropping の研究も優れた成果を挙げており、政府の強い援助によって研究開発が進められている。
	産業化	△	↗	・中国では形質転換植物も含めて、育成系統を圃場で大規模に試験を進めている。
韓国	基礎研究	△	↘	・この分野の研究は韓国ではあまり進められておらず、一部の大学に散見される程度である。
	応用研究・開発	△	↘	・特に特筆すべき活動や成果は得られていないと思うが、重金属を土壌から取り除くための形質転換樹木を作出したことが報告されている。
	産業化	△	↘	・現時点では産業化には至っていない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）総務省統計局　http://www.stat.go.jp/data/sekai/02.htm
2）FAO　http://www.fao.or.jp/detail/article/910.html
3）横浜市　http://www.city.yokohama.lg.jp/kenchiku/housing/seisaku/jijou/1-3/
4）農業環境技術研究所　http://www.nies.go.jp/nieskids/main2/nettai.html
5）世界食糧機構　http://www.fao.or.jp/detail/article/807.html

3. 4. 3　機能性作物

（1）研究開発領域名

機能性作物

（2）研究開発領域の簡潔な説明

遺伝子組換え操作により健康機能性成分の強化を図り、生活習慣病・がん・アレルギーなどを予防する作物（食品）の創製に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　第一世代の遺伝子組換え作物の拡大

1996 年に米国で始まった遺伝子組換え作物の商業栽培からまだ 20 年にもならないが、2011 年には 29 ヵ国に拡大し、その総作付面積は 1 億 6000 万ヘクタールと 94 倍（1996 年: 170 万ヘクタール）に達した。これは我が国の国土面積の実に 4.2 倍に相当する [1)]。遺伝子組換え作物の多くはダイズ、トウモロコシ、ワタ、ナタネなどに除草剤や病害虫に対する抵抗性遺伝子を導入したもので、第一世代の遺伝子組換え作物と呼ばれている。急速にその作付面積が拡大した理由として、生産コストの削減や収量の増加に伴う収益の向上にとどまらず、農薬使用の低下による生産従事者の健康面に寄与した点も挙げられる。最近は、掛け合わせ（スタッキング）により、除草剤抵抗性と病害虫抵抗性の両方の性質を持つ新しい品種も作出されている。遺伝子組換え作物の商業栽培に関しては我が国を含めて、韓国、英国やオーストリアなどは導入に依然として慎重な姿勢が見られるものの、現在商業栽培が拡大している国々では生産者にその利点が広く認知されており、今後も作付面積は着実に拡大すると予想する。これに加えて、深刻さを増す地球温暖化による耕作可能地の減少と人口増加による食糧不足が懸念される中、高温、乾燥、塩害など悪条件下でも生育できる作物の開発が今後急速に進むものと考えられる [2)]。

3-2　第二世代の遺伝子組換え作物（機能性作物）の研究開発

我が国を含めた先進国では食生活の急激な変化（カロリーの過剰摂取）、運動不足、喫煙などが相まって高血圧、肥満、糖尿病と言った生活習慣病は年々増加している。WHO（世界保健機関）の統計でも高血圧は、2025 年には成人の 30%にも達すると警告している [3)]。国内では健康ブームを背景に、日々の食生活の中で不足しがちなビタミン、ミネラル、アミノ酸などをサプリメントして補うことは広く浸透している。これらサプリメントや特定保健用食品（トクホ）など機能性食品の市場は 2 兆円近くにまで膨らんでいる [4)]。一方、欧米では日本のトクホに相当するものはニュートラシューティカル（nutraceuticals、：栄養補助食品）と呼ばれ、機能性食品の国際市場は 10 兆円にも達すると見積もられている。

医食同源の考え方は洋の東西を問わず共通する。すなわち、毎日食する食品に健康機能性成分を強化することができれば、食を通じて健康の維持と病気の予防が期待できる。現在、ダイズ、コメ、トウモロコシ、ナタネ、ジャガイモ、レタスなどの作物にビタミン（A、C、E、葉酸）、リジンなどの必須アミノ酸、ミネラル（鉄分、亜鉛）を強化したものが多数開発されている（表 1 を参照）。これらは消費者に、食べることでメリットをもたらすことから、第二世代の遺伝子組換え作物と呼ばれている。この中で、健康油（オレイン酸、DHA や EPA などのオメガ 3 脂肪酸の割合を高めた油）を含有する作物の開発は健康維

持意識の高まりから世界各国で精力的に進められており、高オレイン酸ダイズはすでに米国企業により商品化されている。ビタミンＡの前駆体であるβ-カロテンを強化したコメはゴールデンライスと呼ばれ、2013 年にフィリピンで商業栽培が予定されている。この他に、医薬品の成分を可食部に作らせ特定の疾病・症状に有効な作物も日本を中心に開発が進められている（表 2 を参照）。

表1 健康機能性成分を強化した主な作物

強化した成分	作物[a]	機能性	開発国
β-カロテン	イネ、ナタネ、トマト，ポテト	失明予防・免疫力の向上	スイス・独、米国、英国、韓国
葉酸	イネ、トマト	胎児の正常な発育・妊婦の健康	ベルギー、米国
ビタミンA、ビタミンCと葉酸	トウモロコシ	健康増進	スペイン・独
ビタミンC	レタス、イチゴ、ポテト、トウモロコシ、トマト	抗酸化作用	米国、スペイン、ニュージーランド
ビタミンE	ダイズ、トウモロコシ、ナタネ、レタス	抗ガン作用・糖尿病	米国、韓国
オレイン酸	ダイズ、ナタネ、ワタ	心血管系疾患の	米国・豪ほか
DHA、EPA、ステアリドン酸、アラキドン酸	ダイズ、ナタネ	リスク軽減	米国、カナダ
フラクタン（難消化性多糖類）	ポテト	肥満予防	米国・独ほか
フラボノール、イソフラボン	トマト、ポテト、ダイズ、トウモロコシ	骨粗しょう症・抗炎症	米国、英国、蘭、ポーランド
リシン、メチオニン、トリプトファン、スレオニン	トウモロコシ、小麦、トマト、イネ、ダイズ、ナタネ	栄養強化	日本、米国、ベルギーほか
ギャバ	イネ	高血圧予防・認知症予防	日本
鉄分、亜鉛	イネ、レタス、ダイズ、トウモロコシ	貧血予防、免疫強化	日本、米国、スイスほか

表2　医薬品的な成分を強化した作物[a]

強化した成分	作物	機能性	開発国
ラクトフェリン、リゾチーム	イネ、ポテト、タバコ	感染症予防	米国、仏ほか
イネ花粉のアレルゲン	イネ	花粉症緩和	日本
コレラ毒素の抗原タンパク質	イネ	コレラ予防	日本
コエンザイムQ_{10}	イネ	アンチエイジング	日本
ラクトスタチン	イネ	コレステロール低減	日本
ダイズβ-コングリシニン	イネ	中性脂肪の低減	日本
ノボキニン	イネ、ダイズ	高血圧予防	日本
GLP-1（グルカゴン様ペプチド）	イネ	糖尿病予防	日本

[a]代表的な作物を表示

3-3　機能性作物の開発を巡る国際比較

米国は植物生理学、植物分子生物学など植物分野の基礎研究で質量共に世界をリードしている。また、モンサント社を始めとした巨大アグリ企業による機能性作物の開発が商業栽培に向けて多数進行している。植物科学の水準が米国同様にトップクラスの欧州は遺伝子組換え作物（食品）への根強い抵抗はあるが、研究開発は各国共に盛んであり、圃場レベルでの試験は数多くなされている。オーストラリアではナタネなど第一世代の遺伝子組換え作物の栽培は拡大しており、今後健康油など機能性作物の開発に重点的に投資する見込みである。中国も遺伝子組換えワタなど第一世代の作物の作付けが増えている。今後、機能性作物の開発を含めたバイオテクノロジー分野に巨大投資を行うことがすでに決まっている[5)]。日本は植物科学の研究水準は米国・欧州と並んで極めて高い。国主導のプロジェクトにより、イネを中心として第二世代の遺伝子組換え作物の研究開発は盛んである（表 2 参照）。生活習慣病の各種症状（高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症）を予防・緩和する作物やワクチン成分（スギ花粉症、ダニアレルギー、コレラ毒素など）を含む作物の開発が主にイネで進められており、‘たべるワクチン’と呼ばれている。花粉症を緩和する米

のように実用化に向けて治験が進んでいる例もあるが、多くは実験室レベルで留まっており実用化への道のりは険しい[6)]。

（4）科学技術的・政策的課題

・社会的受容（PA）の問題：各種アンケート調査から遺伝子組換え作物（食品）に対する抵抗感は徐々に低下はしてはいるが、依然として忌避感はある。国民の間で社会的な受容（PA）を如何に高めていくかが今後の大きな課題である。このためにも遺伝子組換え作物（GMO）に対する地道な教育・啓蒙活動を継続していくことが重要である[7)]。

・実験圃場の問題：国内では試験栽培を行う上でカルタヘナ法に準拠した厳しい規制がしかれており、研究開発のための圃場試験を行うことが極めて困難な状況にあり、また利用できる隔離圃場が国内では限られていることもそれに拍車を掛けている。実用化を考えた場合、農林水産省の隔離圃場認可が必要となるが、農林水産省の隔離圃場試験の認可はイベントベースであり、コンストラクトベースではないためほ場で優良イベントの選抜を行えない問題がある。商業栽培を行うまでのハードルが高いのはある程度仕方ないとしても、研究開発を行うための事務的な手続きを簡素化すると同時に、各地域に基盤となる隔離圃場をしっかりと整備し、実用化を見据えた研究開発を加速させる必要がある。現行の制度を嫌い、海外で圃場試験を行うケースは最近頻繁に見られる。こうしたことは日本の研究開発力の低下を招く恐れがあり、研究開発を促進するために早急に現行制度の見直しが必要である。

・省庁間の縦割り慣習の弊害：遺伝子組換え植物（又は、作物、食品）は研究目的により対応する機関が区分されている。すなわち、基礎研究ならば文部科学省、作物（食品）開発ならば農林水産省、医薬品としての開発ならば厚生労働省が窓口になる。しかし、機能性成分を強化した作物の開発では、食品と医薬品の間の線引きは極めて微妙である。開発された作物ごとに省庁の権益に沿って判断するのではなく、安全性をまず担保した上で、どのような形で国民に提供することが最も妥当であり、国民の利益になるのか、既存の制度を改変するのではなく、むしろ新しい審査機関を設けて対応する必要がある。

・機能性作物の位置づけを巡る問題：日本は世界最大の遺伝子組換え作物輸入消費国である。しかし、依然として国の施策として遺伝子組換え作物の位置づけが曖昧なままである。平成 21 年度の国民医療費の総額は 36 兆円で、国民所得に対する比率は 10%を突破した[8)]。日本社会は超高齢化が進み、増え続ける医療費を予防医学的な観点から抑える上で、機能性作物をどのように役立てればよいのか、国民的な議論が今後必要になると思われる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

・新しい植物育種技術（New Plant Breeding Techniques：NBT）：従来の遺伝子組換え技術とは異なり、植物 DNA のごくわずかな塩基配列のみが人為的に改変される技術が確立されつつある。その代表例が Transcription Activator Like Effector Nuclease

（TALEN）を用いる手法である。TALEN は標的とする遺伝子の塩基配列を切断するように設計することができ、切断された DNA はごくわずかな変異を導入した塩基配列と高頻度で相同組換えを起こすために任意の変異のみをゲノムに導入するができる。このようにして作出した植物を、従来の遺伝子組換え体として規制の対象とすべきか否かが欧州・米国で議論が現在なされている [9)]。

・遺伝子組換えパパイヤ（米国ハワイ産）の上陸：ウイルス抵抗性の遺伝子組換えパパイヤは日本国内での食品安全委員会が実施したリスク評価により、アレルギーの心配や健康に影響がないと判断された（2009 年 7 月）。これにより、消費者庁は 2011 年 12 月からの輸入を認めた。生のままで食べられる初めての遺伝子組換え作物が国内で流通する [10)]。

・遺伝子組換え作物に関する重要な国際会議 COP10（2010 年 10 月）と CODEX 委員会（2011 年 5 月）：2010 年に生物多様性会議（COP10）が名古屋で開催され、遺伝子組換え作物が生態系に悪影響を及ぼした場合、関係する企業などに原状回復の義務と損害補償を求める議定書が採択された。今後、遺伝子組換え作物のリスク管理が今まで以上に厳しく求められるものと予想される。

・国内における植物工場と連携した植物由来のワクチンの生産：付加価値の高い機能性作物の栽培が植物工場で実証試験が進む。コレラ毒素に対するコメ型ワクチンをコメに蓄積した「ムコライス」の植物工場での栽培（東京大学医科学研究所）。イヌの歯周病治療薬インターフェロンを生産する遺伝子組換えイチゴの植物工場での栽培（産総研北海道センターと北海三共）。家禽用経口投与型インフルエンザワクチンの遺伝子組換えジャガイモによる開発（産総研北海道センターと北里研究所生物際剤研究所）など [11)]。

（6）キーワード

第二世代の遺伝子組換え作物、生活習慣病、健康機能性成分、たべるワクチン、社会的受容（PA）

（赤間一仁）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・植物（特にシロイヌナズナとイネを用いた）の機能性成分の蓄積に関する代謝生理学（二次代謝産物）および代謝産物のメタボローム解析、及び重要形質遺伝子の機能解析のレベルは高く研究成果も多い。 ・アミノ酸や二次代謝産物の生合成、貯蔵タンパク質の細胞内輸送やシンク組織での蓄積機構に関する分野は優れている。後者の成果は研究開発に活かされている [12)]。 ・弘前大学では組換えの台木に接ぎ木することで、遺伝子組換え技術を用いないで品種改良を行う新たな基盤技術を開発した。[13)]
	応用研究・開発	△	→	・イネゲノムの成果を活用した分子育種学的な研究が優れている。 ・JT（日本タバコ）によりイネを始めとした単子葉植物の効率の良い形質転換系が独自に開発され、世界的に広く用いられている [14)]。 ・クミアイ化学により遺伝子組換え作物の社会的受容に重要な植物由来の選抜マーカーが開発されている。
	産業化	×	→	・純粋にアグリバイテク企業で参入しているものはない。催涙成分量を低減させたタマネギの開発にニュージーランドの研究機関とハウス食品が成功しており今後の商品化が期待される。 ・スギ花粉症治療米の医薬品としての治験に向けた実用化研究が国主導で開始されており、平成 32 年度までに実用化を目指す [15)]。 ・社会的受容が遅れており、産業化の目処は立っていない。
米国	基礎研究	◎	↗	・大学や公的な研究機関での基礎研究のレベルは非常に高い。機能性作物の研究開発の基盤となるほぼすべての分野においてリードしていると言って過言ではない。 ・最も注目されている NBT（New Plant Breeding Techniques）の一つである、Transcription Activator- Effector Nucleases（TALEN）技術をミネソタ大学は確立しており、Cellecits 社（仏）とライセンス契約を結んだ。研究開発での TALEN の利用が加速するものと予想。[16)]。
	応用研究・開発	◎	↗	・現在研究開発を進めている機能性作物の種類、付加した形質の種類、研究開発の特許数、圃場栽培の実施件数など他国を大きく引き離している [17)]。
	産業化	◎	↗	・モンサント社を筆頭に多くのアグリ企業やバイオベンチャー企業が誕生し世界展開している。第一世代の遺伝子組換え作物の開発・商業化では圧倒的な強さを誇っている。第二世代の作物の研究開発（高オレイン酸低リノレン酸ダイズ、オメガ 3 脂肪酸ダイズ、高リジントウモロコシ等）でも幾つかは商業栽培に進み、USDA の承認を受けて商業栽培に向けて進んでいる作物も多い [18)]。
欧州	基礎研究	◎	→	・米国同様に、欧州諸国（英国、ドイツ、フランス、スイス、スペイン、オランダ、ベルギーなど）は大学、試験研究機関ともに植物分野の基礎研究のレベルは高い。特に、遺伝子組換え作物の作出に必須なアグロバクテリウムを基盤とした植物形質転換の分子機構の多くが欧州で解明された。 ・遺伝子組換え作物の社会的な受容が進んでいないこともあり、NBT（New PlantBreeding Techniques）に関する関心は高く、この研究分野全体の科学論文の 43%が EU 加盟国によるものである。[19)]
	応用研究・開発	◎	→	・基礎研究の成果を活用し、世界に先駆けて遺伝子組換え植物の作出に成功するなど（ベルギー、1980 年）、高い技術開発力を持つ。除草剤耐性作物の開発など第一世代の遺伝子組換え作物の研究開発の多くが欧州で行われた。しかし、1998 年に始まる GM 作物のモラトリアム（流通の停止）によって研究開発が一時的に停滞した。6 年後の 2004 年にモラトリアムが解除されてからは再び研究開発は活発化しているものの、EU 加盟国の間で GM 作物に関する政策や商業栽培の実施で足並みが揃わず、EU 圏内で研究開発を進める上での障害になっている。

	産業化	×	→	・BASF プラント・サイエンス（独）、バイエル・クロップ・サイエンス（独）、シンジェンタ（スイス）など世界展開するアグリバイテク企業が多数ある。米国同様に高い技術力を有する。EU 諸国は未だに日本同様に遺伝子組換え作物の認可、流通面で規制が厳しいため、欧州の主要なバイテク企業はバイテクの研究開発拠点を欧州から米国に移している。 ・スペインは EU 諸国の中では遺伝子組換えトウモロコシの商業栽培が拡大しており、2011 年には約 10 万ヘクタールの作付けで、トウモロコシ全体に占める割合は 26.5% であった [5)]。しかし、社会的受容が遅れており、トウモロコシ以外産業化の目処は立っていない。
中国	基礎研究	○	↗	・植物生理学、植物分子生物学、植物細胞学分野において、年々主要な国際誌への発表件数が増えている。海外で活躍していた研究者の帰国組が牽引役となっていると思われる。 ・北京ゲノム研究所（BGI）はイネの栽培品種と野生種合わせて 50 のゲノム塩基配列を詳細に調べ、650 万の SNP（一塩基多型）を検出した。イネゲノム育種への貢献が期待される [20)]。
	応用研究・開発	○	↗	・ワタ、トマト、ピーマン、ペチュニア、パパイヤの商業栽培とイネを始めとして多数の作物の試験栽培が進行中である。イネの研究開発への重点的な投資が目立つ。 ・政府により GM イネと GM トウモロコシの品種登録が認可され、トウモロコシは数年以内に商業栽培が開始される見通しだが、GM イネに対する世論の反対は根強く、イネの商業栽培は遅れると予想されている [5)]。 ・西北農林科技大学よる、心臓疾患の予防効果があるレスベラトロールを通常の 6 倍含有するブドウの開発に見られるように [21)]、特色ある研究開発も出てきている。
	産業化	○	↗	・オリジン・アグリテック社のように急成長するバイテク企業も出現しており、国内で商業栽培を拡大している。海外のバイテク企業との連携により今後大きく発展する可能性がある。 ・シンジェンタは北京に世界的規模のバイオテクノロジー研究所を 2008 年度開設し、アジアを拠点とした研究開発を加速している。
韓国	基礎研究	○	↗	・主要な国際誌への発表件数は確実に増えている。基礎研究のレベルは年々向上していると言って良い。
	応用研究・開発	△	↗	・トウガラシの遺伝子を用いたゴールデンライス（ビタミン A を強化したコメ）[22)] やビタミン E を強化したレタスなど、政府機関主導で研究開発が進む。機能性作物の開発を含めたバイオ産業分野への投資額が一層拡大することが予想されるために、研究開発の水準も更に上向くと予想される。
	産業化	×	→	・機能性作物の研究開発、及び商業栽培を進めているアグリ企業はない。国の研究機関が広大な隔離圃場を有しており、圃場栽培の規制の緩和は日本よりも進んでいる。このため、形質の評価に圃場栽培を容易に利用できる。韓国での圃場栽培を日本の研究機関が利用する例も見られる。 ・社会的受容が遅れており、産業化の目処は立っていない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）世界の遺伝子組換え作物の商業栽培に関する状況：2011 年
http://www.hobia.jp/isaaa/japanese/_2012_2_28.html
2）鎌田博「世界における遺伝子組換え作物の現状と社会受容に向けた取り組み」
http://www.scj.go.jp/ja/event/pdf/kamata.pdf
3）P.M. Kearney et al.. Lancet 365:217-223, 2005.
4）2010 年版　特定保健用食品　栄養機能性食品　サプリメント市場総合分析調査
http://www.seedplanning.co.jp/press/2010/2010080501.html
5）日経バイオ年鑑 2012「遺伝子組換え作物を巡る世界各地の動き」日経 BP 社 pp. 831-843, 2011.
6）日経バイオ年鑑 2012「遺伝子組換え作物・食品を巡る国内の動き」日経 BP 社 pp. 844-849, 2011.
7）平成 20 年度・21 年度科学技術振興調整費「遺伝子組換え技術の国民理解に関する調査研究」
http://www.life-bio.or.jp/jst/report2009.pdf
8）平成 21 年度国民医療費概況
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/09/kekka1.html
9）刑部敬史 , et al. 化学と生物 592-594, 2011.
10）食品安全委員会 WEB サイト　http://www.fsc.go.jp/sonota/kikansi/21gou/21gou_2.pdf
11）日経バイオ年鑑 2012「農畜産物を使ったたんぱく質生産」日経 BP 社 pp. 708-713 , 2011.
12）高岩文雄：医薬品としてのイネの育成、農林水産技術研究ジャーナル、31:28-32（2008）
13）特許出願　台木と穂木の接ぎ木を介して行う植物の形質転換方法 国際出願　第 PCT/JP2011/078150 号
14）Hiei Y, et al.Plant J 6:271-282, 1994.
15）アグリ・ヘルス実用化研究促進プロジェクト
http://www.maff.go.jp/j/aid/hozyo/2012/gijutsu/pdf/12.pdf
16）日経バイオ年鑑 2012「遺伝子組換え作物・食品を巡る国内の動き」日経 BP 社 pp. 844-849, 2011
17）Graff GD, et al. Nature Biotech 27:702, 2009.
18）Waltz E. Nature Biotech 28:769-770, 2010.
19）Lusser M et al. Nature Biotech 30: 231-239 , 2012.
20）Xu X, et al. Nature Biotech 30:105-111, 2012.
21）遺伝子組換えブドウの開発
http://www.newscientist.com/article/mg19726370.800-superwine-might-boost-lifespan.html
22）唐辛子の遺伝子を用いて開発したゴールデンライス
http://www.intlcss.org/files/congress-proceedings/2008-papers/cs4-s2/cs4-s2-o5-sun-hwa-ha.pdf

3. 5　物質・エネルギー生産

3. 5. 1　バイオ燃料

（1）研究開発領域名

バイオ燃料

（2）研究開発領域の簡潔な説明

バイオエタノールに代表される生物資源（バイオマス）を原料とした固体、液体（エタノール、ブタノール、BDF、油脂燃料、炭化水素（軽油代替品）等）および気体（メタン・水素等）の生産技術に関する研究開発（下水汚泥その他のバイオスラッジ等の炭化処理による燃料化も含む）

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　バイオエタノール

砂糖・でん粉等の糖質からのエタノール生産（第一世代バイオエタノール）に関しては、既に研究開発の段階を終え本格生産が開始されている。現在では、アメリカにおけるコーンスターチからの生産量（2009 年、約 4,100 万 k*l*）がブラジルのさとうきび搾汁やモラセス（廃糖蜜）からの生産量（同、約 2,600 万 k*l*）を越えているが、原料の供給量等から考えて、いずれブラジルがトップの座を取り返すと考えられる。この他、ヨーロッパ（スエーデン・小麦、フランス・甜菜等）や東南アジア（タイ・キャッサバ・モラセス等）でも商業生産されている。中国（コーン・キャッサバ等）においても 30 ～ 40 万 k*l*/ 年という大規模施設において生産されているが、原料供給に問題があり、食糧自給との問題から既に 2008 年から新たな生産施設の建設はストップしている。そのため第一世代バイオエタノールの年間生産量は 170 万 k*l* 程度、全体でも 210 万 k*l* 程度であるが、それでも世界第 3 位の生産国となっている。わが国においては、北海道の十勝および苫小牧の 2 箇所（米・甜菜糖・麦等）を中心に年間約 3 万数千 k*l* 生産されている。沖縄ではさとうきびからの生産も行なわれているが、国内生産はいずれも小規模な実証段階以下の施設で行なわれている。

バイオエタノールの研究開発の中心は、食糧との競合回避の観点から、既に 5 年以上前から植物の非可食部（セルロース・ヘミセルロース）からの生産（第二世代バイオエタノール）に移っている。しかしここ数年の研究開発の進展は思わしくない。最大の問題は、セルロースを分解してアルコール発酵可能なブドウ糖を造る糖化過程において用いられる酵素セルラーゼ（複数の酵素の混合物）のコストが下がらないことである。現在、この第二世代エタノールが本格商業生産に入れることができるかどうかの最大のポイントは、1 *l* のエタノールを生産するための糖化酵素のコストがどこまで下がるかにかかっている。そのため、オンサイト生産を含むより安価な酵素製造法の開発・改良、含有する各酵素の比率の改良、製剤工程の省略等による努力がなされているが、結果は予断を許さないようである。

3-2　ブタノール

ブタノールはエタノールよりも燃焼熱が高く、輸送に便利なだけでなく航空燃料として

も利用可能であるという利点を持つ。日本でもクロストリディウム菌を用いてのアセトン・ブタノール・エタノール発酵（ABE 発酵）が戦前より研究されていたが、現在では下火となっている。いくつかの理由が考えられるが、最大の理由はこの菌がいわゆる遺伝子操作による菌株改良が極めて困難な菌であることである。現在では、これに替わって、ブリティッシュ・ペトロリアム社とデュポン社が合同で設立した BUTAMAX 社と日本の RITE 中心の研究チームがそれぞれ酵母およびコリネ菌の遺伝子操作技術を駆使して、覇を競っている。生産物はどちらも物性等の理由から n- ブタノールではなく、iso- ブタノールである。現時点ではエタノールと同様に現在は第一期の糖質からの生産技術であるが、これが完成すれば、直ちに第２期、セルロース資源からのブタノール生産に向かうことは明白と考えられる。

3-3　BDF

植物油脂をメチル化して脂肪酸メチルエステルにしてディーゼル油の替わりまたは混ぜて使用するものである。原料としては廃油からの生産と植物性油脂からの 2 種類に大別される。廃油からの生産は主に環境維持の面から重視されているが、日本における全廃油量約 45 万ｋｌから考えても、量的に多くを望めるものではない。技術的にも既に京都方式の開発等によりほぼ確立されていると考えられる。植物油脂からの生産では、マレーシアではパームオイル（ヤシ油）から、ヨーロッパ・ブラジルでは大豆等から商業生産されている。いずれも食用油との競合が懸念され、例えばマレーシアではパームオイルの国際価格が 1 トン 8 万円程度を超えると、ほぼ BDF 生産には使われなくなるとされている。日本でも、遊休地での菜の花からの BDF 生産（菜の花プロジェクト）が話題となったが、生産量・コストの問題で、市民運動の域を超えるのは困難である。

BDF 生産技術で現在問題となっているのは、副生するグリセリンの利用法である。グリセリンの有効利用は完成されたシステムにおいては必須要素であるが、副生グリセリンは塩分が多いこと、有機性の狭雑物も多く極めて汚いものであることから、低コスト・省エネルギー的な方法による発酵原料としての利用や有用物質への変換法が強く望まれている。

またヤトロファと呼ばれる樹木の実の部分からの油脂の利用も一時話題となった。この実には毒があることから食糧と競合しないということになっているが、土地利用や持続性の問題があると考えられる。

3-4　メタン（バイオガス）

水に溶けた、または水分の多い有機性廃棄物から発酵法によってガス状メタンを生成・回収し、自動車やガスタービンの燃料または燃焼させて熱源として利用する方法である。有機性廃棄物の種類によって、農林畜産廃棄物を原料とする地域型と汚泥や家庭ごみを原料とする都市型に分類することが可能である。地域型のメタン発酵は廃棄物処理の色彩が強く、小型で自家消費用であることが多い。中国農村部ではモデル農村として一家に一基のメタン発酵槽を配置、生成するメタンを調理や暖房に用いる試みが為された。一部自家発電も試みられたようである。しかし複製する硫化水素ガスによる配管の腐食事故が問題となり、現在は一基当たりの規模を拡大して、生成したガスを自動車用等に用いる方向であるとされる。

都市の廃棄物、特に家庭ごみからのメタン発酵は生成ガス量も多く、ゴミ収集システムとの連携によって大規模に行なえることから、現在、ドイツや北欧で急速に注目を集めている。精製したガスは寒冷地の都市配熱システムや自動車燃料として有効に利用される。ドイツでは発酵・コンポスト化ができる家庭廃棄物が分別して回収され、メタン発酵に廻されている都市も多くあり、またスウェーデンでも家庭ごみをメタン発酵して生成メタンを利用している都市が多い。

し尿や家庭ごみのメタン発酵で問題となるのは、アンモニアによる発酵阻害である。もともとこれらの廃棄物は窒素含量が多く、嫌気発酵中にそれらがアンモニアに変化、発酵阻害を起こすことが知られている。現在、アンモニアを別途回収するシステムやアンモニア耐性を持つメタン発酵微生物叢の開発などが日本や北欧で行われている。

メタン発酵の普及に関する現在の最大の課題は、その発酵廃液の処理・再利用である。メタン発酵後の処理水はまだ多くの有機物を含み、これを河川等に放流するためにはさらに活性汚泥法により処理を進める必要がある。しかしそれでは通気ポンプの運転等に多大のエネルギーを必要とし、とてもエネルギー回収法として成立しない。そこで現在、世界各国でメタン発酵廃液をそのまま液体肥料（液肥）として利用する動きが活発である。メタン発酵廃液はリンや窒素を多く含むことから有効な肥料と考えられるが、一方で液体窒素肥料の大量散布は温室効果ガスである一酸化窒素や亜酸化窒素の発生の原因になりやすく、また硝酸・亜硝酸による水質汚染の原因となる。さらに廃液に混入した重金属による土壌汚染の可能性を秘めているので、施肥方法の検討や農民・住民の理解が重要となる。

3-5　水素（バイオ水素）

水素は燃焼させても水しか出さない究極のクリーンエネルギーとして注目されているが、現状では化石燃料から生産されており、低炭素でもクリーンでもない。この水素を微生物作用で造ろうというのがバイオ水素の生産である。バイオ水素はその製法によって、光エネルギーを利用した方法と有機物から発酵法で造る方法に大別される。光エネルギー利用法は、光合成細菌利用（有機物が原料）と藻類利用（水が原料）に二分される。前者は一時排水処理との組み合わせで注目され、後者は最もクリーンなクリーンエネルギーの生産法として注目され、一時米国やわが国で盛んに研究された。しかし生産効率の面での改善が見られず、現在は下火となっている。有機物からの水素発酵は、有機性廃水処理の第一段階として、その効率性から注目される。しかし、水素発酵だけでは多くの有機物が廃水に残ることから、現在ではメタン発酵の前段階で水素を回収する方法として考えられている。すなわち処理槽内の滞留時間が 24 時間以内とメタン発酵と比べて 30 ～ 60 分の 1 と極めて短いことから、後に続くメタン発酵槽の 30 ～ 60 分の 1 の大きさの発酵槽で効率的に水素が回収できるということが利点となる。

3-6　藻類油脂

藻類、特に微細藻類を培養、生産される油脂または炭化水素を回収、必要に応じて改質して、輸送燃料特に航空燃料として利用するものである。日本でもボトリオコッカス菌による油脂生産は以前から注目されていたが、最近になって米国 DOE が力を入れだしたこと、新たな可能性を秘めた新規の微細藻類が発見されたこと、困難であった微細藻類の遺

伝子操作が可能になり始めたこと、等から日本やアジア諸国でも研究が盛んになり始めた。微細藻類によるバイオ燃料生産の最大の利点はその太陽エネルギー変換効率の高さにあるといわれている。一説によれば、単位面積あたりの油脂生産効率は大豆の数百倍にあたるとされる。しかし、屋外の一定以上の面積で長期にわたる培養実験による信頼できるデータが殆ど見当たらず、今後この技術の評価のためには日本国内において信頼できるデータを取得することが絶対に必要である。

技術開発としては、使用する菌株の選択・改良のほか、安価で効率的な培養方法、油脂分の回収法、廃棄物・廃水の処理・リサイクル法、などの確立および効率化が必須である。また、受光量、土地利用などの観点から、砂漠において海洋性微細藻類を海水によって培養する方法が考えられている。

（4）科学技術的・政策的課題

まず何といっても最大の課題は、セルロース資源の効率的糖化法の確立である。この技術は単に第二世代のバイオエタノール生産技術に留まらず、発酵生産の原料革命に当たるものであるから、直近ではブタノール燃料生産、さらには発酵化学品（バイオマス・バイオリファイナリー）・アミノ酸・有機酸・生理活性物質等の比較的安価な発酵製品の製造全般に繋がる技術革新である。古くからこの分野はわが国の得意分野であり、決して諸外国に遅れを取ってはならない技術である。しかし、この分野の研究開発は米国 DOE が巨額の資金を投入し、また北欧の酵素会社も社運をかけて研究開発している。いかに優秀なわが国のバイオ会社でも、とても単独で太刀打ちできるものではなく、国家が主体となって産官学オール日本で推進する必要がある。その際できれば、公募型で広く周知を集めるのではなく、全権・全情報をヘッドクオーターに集中、中央集権型の体制が望ましい。

さらに政策的には、できた製品の出口の確保が重要である。すなわちバイオエタノール・BDF・バイオガスなどが、例えば輸送燃料として利用されるような仕組みである。最も簡単なのは、ブラジルが行なっているようなガソリンや軽油へのバイオ燃料の強制混入である。サンパウロ州の場合、ガソリンには 20 ～ 25%のエタノールを、軽油には 2%の BDF を混入することが強制されていた（2 年前）。日本ではバイオ燃料の生産量が追いつかないかも知れないが、例えば北海道を特区にして様々な規制と規制緩和、優遇措置を取ることなどが考えられる。具体的には、前述の強制混入、品質や取り扱い法などの規制緩和、税率等の優遇、原料及び製品の高値買取等が考えられるが、地域によって原料から利用法まで異なった情況にあると考えられ、各地域の特徴に合わせた製造システムや社会システムを構築する必要があろう。

また世界的に見ても、バイオマス利用・バイオ燃料と地域・農村振興には密接な関係にあり、さらに食糧安全保障さらには国家安全保障に繋がるものでもある。特に少子化・人口減少時代を迎えたわが国では、地方の振興は最大課題のひとつであり、そのような観点からの政策的誘導も必要と考えられる。

一方で、廃油の回収、家庭ごみの分別収集、液肥の利用といったように、国民・住民レベルでの社会的運動をおこすことが必要な場面もある。特にバイオマス利用に関しては地方自治体さらには自治体連合の役割が大きいと考えられる。

また、最近始まった電力固定価格買取制度（FIT）については、この制度ではバイオマス・バイオガスから製造した電力は、40 円 /KWH 程度とかなりの高額での買取が 3 年間にわ

たり保証されている。この制度が今後どこまでバイオマス・バイオガス発電量を延ばすことになるか予想できないが、少なくともさらなる技術開発を怠ることや、悪貨が良貨を凌駕すること、特に必要以上にバイオマスが発電に向かう事の無いように慎重に見守っていく必要があると考える。

さらに、昨年 3 月の震災以来、我々のエネルギーに対する考えも大きな変換期を迎え、中央集中型と並んで、地域分散型のエネルギーシステムも必要であるとの認識が広がりつつある。バイオ燃料は、一方で国のエネルギーのどれだけを賄えるかという問題もあるが、もう一方で地域のエネルギー、特に災害時や緊急時の備蓄エネルギーとして使えるという分散型という側面も備えている。集中型と分散型エネルギーの使い分けといった問題も、今後議論を深めていく必要がある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

5-1　エタノール

ブラジルでは、農業振興、雇用の創生等の観点から、サトウキビからのエタノール生産を倍増、190 万人の新たな雇用を生み出そうとする国家プロジェクトが、開始以来既に 10 年を超え、そろそろ具体的な成果が出てくる時期に達している。ブラジルからの多量の安価なエタノールが世界市場に出回り始めた時に、世界各国が国策として生産しているエタノールとどのような競合・共存関係となるかその動向に注意が必要である。また、ブラジル以外の南米諸国、特にアルゼンチンのサトウキビ・エタノール生産の潜在能力は高いと考えられ、今後の世界の石油価格やバイオ燃料需給の変動によっては、その動向に注意を要する。

アメリカの第一世代エタノールは、将来バイオエタノールの基準となると考えられる「炭酸ガス排出削減率がガソリンと比べて 50%以下」という数字を達成できる可能性に乏しく、従って現在、米国 DOE は第二世代エタノール生産のためにセルロース糖化にかかるコストを下げることに必死になっており、次から次に多大な投資をしている。北欧の酵素会社も必死にコスト削減に努めているが、どちらも期待通りの成果は上がっていないように思われる。そのよう状況からか、2012 年度アメリカにおけるセルロース系からのエタノールの予想生産量は、約 4 万 k*l* という低い数字に留まっている。今後は、より効率的な前処理法と酵素処理法の組み合わせなどの検討も重要となろう。

一方、また酵素コストの低下が進まないようであると、以前は盛んに検討されていたにもかかわらず、その後廃棄物処理の問題から見捨てられつつあった酸・アルカリ法、熱化学法など非酵素的糖化法が、今後再び注目される可能性もある。中国の「龍力」という会社は、中国南西部でとうもろこしの芯を原料に硫酸法で糖化、年間最大２０万トンのエタノールを生産できる工場を完成、本格操業に移るということである。硫酸法の最大の問題は生成する硫酸廃棄物または硫酸ピッチをどのように処理するかだが、それをどう解決するのかは不明である。またブラジル DEDINI 社は硫酸で糖化したバガス（さとうきび搾りかす）由来の糖を発酵槽に添加するシステムを開発中であり、現在パイロットプラントが動いていても良いはずだが、実際どのように進展しているかについては情報がない。

5-2　ブタノール

前述 BUTAMAX 社がブラジルで、古いアルコール工場を改造してブタノール工場を建

設すると発表しており、既に完成していて良いはずなのだが、未だそのニュースが届いていない。一説によると、ブラジルの工場建設はやめてアメリカに建設することにした、その理由はブラジル政府との問題である、とのことである。

5-3　BDF

ブリティッシュ・ペトロリアム社がアフリカでヤトロファをプランテーション栽培して航空燃料として利用しようとする動きが大々的に報じられている。これにはアフリカの土地利用の問題と農業の持続性の問題が絡んでおり、今後の展開には注意を要する。すなわち、ヤトロファのようにそれ自体は食べられなくても、栽培に食糧を生産できる土地を使えば、当然食糧問題が生じる。またヤトロファの実の大量生産には多大な肥料を必要とし、地力が収奪されやすいことが懸念事項として挙げられる。かつてのアフリカのコーヒー農園の崩壊の二の舞を演じてはならない、と考える。

5-4　メタン（バイオガス）

ドイツ、北欧、中国、韓国、タイなど世界の多くの国で家庭廃棄物からのメタン発酵が注目されている。家庭ごみからのメタン生産はメタン生成量が多いことがその特長のひとつである。ストックホルム、ソウル、釜山では、都市の中心部に大きなメタン発酵装置を導入して、このエネルギーを都市の熱及び電気の供給に使うというシステムを大々的に市民に示すことにより、市民の意識向上に努めている。また、北欧では公共バスの燃料がメタンであることが多く（バイオガス・バス）、アイスランドでは全ての公共バスがバイオガスで動いているとされる。

5-5　バイオ水素

数年前、中国・ハルピン工科大学で、7 トンの水素発酵槽が運転された。筆者が昨年秋、訪問した時には動いていなかった。これが世界で唯一大規模で水素醗酵を起こさせエネルギー利用した例とされる。ただし、水素醗酵のあとに何らかの排水・廃棄物処理が必要なはずであるが、それについてはどうしたのか判らない。

5-6　藻類油脂

技術的にはまだ基盤技術開発、基礎データ取得の段階にあると考えられるが、欧州において航空機からの CO_2 排出規制の動きがあり、日本の航空会社もその影響を受ける。バイオ燃料でこの問題に対応できるのは、現在ほぼ藻類からの油脂・炭化水素に限られるので、もしそのような規制が実際に開始されれば、藻類油脂の生産・利用は早まるかも知れない。

最近、オーランチオキトリウムという微細藻類のバイオ燃料生産性が話題になっているが、この微生物は光エネルギーを利用できない従属栄養生物である。得られたデータもほぼ糖質を用いたデータであって、問題はどこから多量の有機原料を用意するかである。かつて日本で行われた光合成微生物の利用から考えると、オーランチオキトリウムも一部食品工場の排水処理への利用くらいで、現時点ではあまり広い適用範囲は期待できない。

（6）キーワード

第一世代バイオエタノール、第二世代バイオエタノール、セルロース、セルラーゼ、オンサイト生産、ＢＵＴＡＭＡＸ社、イソブタノール、ＢＤＦ、パームオイル、ヤトロファ、バイオガス、液肥、水素醗酵

（五十嵐健夫）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・バイオ全般で基礎研究は相変わらず世界最高水準にある。 ・問題があるとすれば、培養工学・生物化学工学的な基礎研究が、最近やや停滞気味である。また、アメリカ、中国と比べてゲノム解析装置の充実がやや遅れ気味で、新規有用微生物のゲノム解析が自由にできる状況にはなっていない。 ・国家の資金導入が厚くなって、微細藻類の分離・生理・遺伝子操作技術などの基礎研究が確実に進展している。
	応用研究・開発	○	↗	・課題であった新規セルロース糖化酵素の国産化にめどがたった（アクレモニウム酵素）ことが最近の最大の収穫。これでオンサイト酵素生産の道が開かれた。 ・高温耐性のアルコール酵母の発見（山口大）も大きな収穫。 ・メタン発酵の効率化、アンモニア阻害、微生物制御に関して、わが国独自の技術が開発されつつある。 ・藻類油脂生産については、規模を拡大しての信頼できる基礎データの取得が重要である。
	産業化	△	→	・日本企業が自力で産業化しようとする意欲に欠けているのが最大の課題。国家プロジェクト推進者を選択する場合、民間企業の意思決定者の産業化への意欲を確認する必要がある。 ・産業化にあたっては、国内なのか国外なのかを明確にする必要がある。
米国	基礎研究	○	↘	・DOE の多額の資金導入により、多くの研究者がこの分野に参入、研究者層は厚くなっている。ただし、この分野にバイオの一線の研究者がどこまで参入しているか、大きな科学的ブレイクスルーがどこまで期待できるかはやや疑問。
	応用研究・開発	○	→	・酵素法によるセルロース糖化コストの低減は明らかに壁にぶつかっている。新しい発想による何らかのブレイクスルーが求められている。
	産業化	◎	→	・産業界の積極参入により、事業化・産業化へのマインドは強い。 ・第 2 世代のエタノール生産は、上記糖化コストの問題の解決が見通せないため、明らかに計画の遅れが見られる。 ・産業化への意欲が勝ちすぎていて、実際にバイオマス植物の栽培、藻類の培養等に関して、国内の高水準の基礎研究者との連携が弱いのではないか。
欧州	基礎研究	◎	→	・バイオ燃料を環境問題・農業問題から捕らえているのが、欧州の共通した特徴であり、環境問題に関する部分は自然科学的に社会科学的にも、世界最高レベルである。 ・光合成などの生物代謝生理、遺伝学等の基礎研究については、英・独・仏などの欧州諸国が伝統的に強い。
	応用研究・開発	○	→	・酵素生産については北欧諸国が強さを維持している。 ・農林業生産いついては、英・仏・北欧に伝統的強さがある。
	産業化	○	↗	・環境問題（主として廃棄物処理）、農業問題（国内農業の保護）を目指して、産業化への意欲が高い。 ・人口密度の低い北欧では、森林資源のエネルギー化が重視されている。 ・ドイツ・北欧では廃棄物からのメタン発酵の産業化が盛ん。

中国	基礎研究	△	→	・米国からの帰国者を中心に、一般に有力大学の基礎研究力は急速に充実しつつある。 ・ゲノム解析、特に農業分野では既に世界最高水準にある。
	応用研究・開発	○	↗	・産業界の研究能力はまだ後れており、開発段階も大学・国家の研究所主体となっている。 ・近年、全国の重点大学にバイオマス・廃棄物処理関係で多額の資金が導入されており、急速に進歩しつつある。
	産業化	○	↗	・新幹線・水素発酵の例でわかるように、基盤・応用研究の充実・完成を待たず、実用化・産業化に向かう傾向が強い。 ・農村のメタン発酵では既に充分な実用化の実績を持つ。 ・固体エタノール発酵、水素発酵、第２世代エタノール発酵では、既にかなりの規模で実施しており、経験とデータをつみつつある。これは事業化への足の遅い日本にとって、今後脅威となる。
韓国	基礎研究	○	→	・一般に米国留学経験者を中心に、レベルを維持している個別分野はあるが、国全体としての独創的研究はまだ少ない。
	応用研究・開発	△	→	・日本よりさらにバイオマス資源に恵まれないため、バイオマスからの燃料生産研究開発は低調。 ・米国留学経験者を中心に、ここ数年藻類油脂の研究が進められているが、まだ小規模段階。
	産業化	△	→	・固体メタン発酵による都市ごみのエネルギー化と利用が、ソウルやプサンで開始されたが、主要技術は外国産。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）欧州のエネルギーシフト、脇坂紀行、岩波新書 2012.
2）Abstract of Workshop for the Brazil-Japan Collaboration on Biomass and Biotechnology, March 15-17, 2010, Rio de Janeiro, Brazil.
3）国際比較に行いてはその多くを、バイオエタノール通信 No.1-No.7、「バイオ燃料をめぐる世界の動向」によった。

3. 5. 2　化成品原料

（1）研究開発領域名

化成品原料

（2）研究開発領域の簡潔な説明

バイオマスを原料とした化成品、ならびに、主に微生物機能を利用したプロセスにより供給される化成品の製造技術に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

バイオ化成品は、①バイオマスを原料とした化成品、ならびに、②主に微生物機能を利用したプロセスにより供給される化成品の総称である。①は再生可能資源への移行に、②はエネルギー使用効率の改善に貢献する技術と言える。

前者①には主に、二酸化炭素を固定した植物バイオマスを出発原料として発酵や簡単な化学的工程により生産される化学製品群があり、ポリマー原料を中心として汎用性に富むバルク化成品原料が含まれる。主なものとして、DOE が戦略的開発対象と掲げる 12 の化成品（コハク酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、イタコン酸、グルカル酸、レブリン酸、2,5- フランジカルボン酸、3- ヒドロキシプロピオン酸、3- ヒドロキシブチロラクトン、グリセロール、ソルビトール、キシリトール）がある。同じ植物バイオマスを出発原料として生産されるバイオ燃料（エタノール、ブタノールなど）と比較すると、使用時の燃焼により直接二酸化炭素を排出することになるバイオ燃料とは異なり、バイオ化成品は二酸化炭素の固定期間を長くできるという側面がある。さらに、化成品生産におけるバイオマスへの原料転換は、化石資源への原料偏重を低減することにつながり、この観点からも二酸化炭素排出削減への貢献が期待される。したがって、二酸化炭素等の温室効果ガス削減（低炭素化）を目指す世界的動向から考えると、バイオマス資源からのバイオ化成品の生産技術開発や事業化への展開がますます加速されていくものと予想される。我が国や欧米諸国においても、政策的には 2050 年頃を目途にある程度（化石資源の 35 ～ 75%を再生可能資源へ転換）のバイオマスへの原料転換による低炭素化の実現を掲げているが、今後数年～ 10 数年間は化石資源由来の化成品市場と比較してバイオ化成品の市場はそのごく一部を担うにとどまるとの予想もあり、その上方修正には、バイオ化成品生産の技術革新（次項にて議論する）や社会の受け入れ体制の整備が必要であろう。

上記の状況を、ポリマー原料を例に解説する。ポリマー原料としてのバイオ化成品開発研究は、生分解性ポリマーの研究開発に端を発している。その流れを受けて、乳酸発酵により得られる乳酸の化学的ポリマー化によるポリ乳酸の生産研究が進められてきた。近年、ポリ乳酸の商用生産が開始され、徐々に市場を拡大しつつある。また、生分解性ポリマーとして開発が進められてきたバイオマス由来のポリヒドロキシアルカン酸類の生産に関しても、一部で実用生産が始まるに至っている。ポリ乳酸等、これらのバイオ化成品の商用生産は進められているが、化石資源から得られすでに市場に浸透しているポリマー類（ポリエチレン等）と比較すると、柔軟性等の物性が大きく異なっており、そのまま置き換えられることは困難であり、使用用途も自ずと限られているのが現状である。これらのバイオマス由来ポリマー類は、本来微生物が生産可能な化合物をモノマーとしてポリエステル化した物質であり、各モノマー原料の生産性をいかに上昇させるかが研究開発課題の中心

となってきた。一方、システム生物学、合成生物学、代謝工学、大規模遺伝子組換え技術、バイオインフォマティクスといった研究領域が近年になって進展してきたこととも関連して、自然界に存在している微生物には本来生合成できない化合物を作る能力を付与する技術が確立されつつあり、既存化成品、特に既存ポリマー類をバイオマス資源から生産する技術開発にシフトしつつある。この分野の対象となる化成品としては、エチレン、プロピレン、ジオール類等が挙げられるが、日本では産学官のそれぞれの研究機関でほぼ独立的に研究が進められており、米国では大手化学メーカーをはじめとしてベンチャー企業も研究に力を入れている。さらに、これまでバイオ技術での生産研究の対象となってきた化成品は、バイオマス糖類を出発原料とする脂肪族化合物が中心であった。しかし、汎用化成品の中には芳香環（ベンゼン骨格）を含むものも多く含まれており、リグノセルロース由来のリグニンを出発原料とする芳香族化合物のバイオ生産についても研究開発が盛んになっていくことが予想される。

後者②に関しては、微生物機能を活用したバイオコンバージョンによる化成品生産が挙げられる。この分野は、かつて日本において優れた技術が開発された経緯があり、例えばアクリロニトリルからのアクリルアミド生産に関しては、1985 年の実用生産以降 20 年余りにわたって生産量も増加し、現在も稼働し続けている。原料となるアクリロニトリルは化石資源から得られる物質であるが、これをアクリルアミドへと変換するプロセスを従来の金属触媒から酵素触媒に置き換えたことで、二酸化炭素排出量を大幅に削減できる省エネ型プロセスに転換することに成功している。また、その後も医薬品やビタミン類の合成中間原料等を中心として、微生物酵素を用いる効率的な生産技術も数多く開発され実用化されている。これは、日本が得意としてきた微生物酵素の探索や改変技術が活かされた結果であり、目的化成品への変換プロセスのみを化学プロセスからバイオプロセスへと転換することでも環境問題等に貢献できることが示されており、研究開発を行うことに一定の意義があることは間違いない。実際、欧州ではこの分野をバイオ化成品研究の重要分野ととらえており、主に、酵素触媒の高機能化を中心とした取り組みが盛んになってきている。これらの酵素変換技術開発は、現在の世界的な動向であるバイオマス資源からの化成品生産研究にうまく融合させることにより、資源問題や環境問題の解決に貢献しうる。したがって、日本が得意とするバイオコンバージョン技術を前者①のバルク原料バイオ化成品群を起点とした多様な化成品への変換技術として活用し、①と②を連結した一気通貫型のバイオ化成品生産技術の開発が期待される。このためには、これまで主流であった加水分解酵素や水和酵素のような、反応系に存在する大過剰の水のエネルギーに依存したプロセスのみならず、反応に必要なエネルギーや還元力を水以外のものから効率よく獲得するシステムの構築が必要である。これに必要な要素技術の開発は、これまでの我が国の優位性が活かせる技術分野であろう。その際の技術課題については、次項にて述べる。

（4）科学技術的・政策的課題

これからの国家的課題である低炭素社会の実現と経済的優位性の確保に関しての政策が不明確であるが故に、バイオ化成品研究も骨太なものとは成り得ていない。低炭素化に向けては、化石資源からバイオマスへの原料転換が必須であるが、我が国が自国で充分なバイオマス量を確保することは難しい。バイオマス原料を輸入に頼らざるを得ないのであれば、経済的優位性の確保には製造プロセスの徹底的な効率化と製品の高付加価値化を図る

他ない。これらの我が国特有の課題の解決に、バイオ化成品製造技術をいかに活用するかを政策的に明確化する必要がある。

バイオ化成品製造技術は、①原料となるバイオマスの効率的な取得、②バイオマスからの発酵原料糖類への変換、③糖類を出発原料とする汎用化成品原料の発酵生産、④汎用化成品原料の高付加価値製品への変換、の各ステージから成る。①に関しては自国でのバイオマス生産は困難ではあるものの、植物の生育促進技術の開発や新資源としての独立栄養微生物（二酸化炭素固定微生物や藻類など）の開発などがこれからの技術課題としてあげられ、開発技術は海外移転され活用されるであろう。②に関しては、糖化酵素などの酵素の高機能化、酵素の経済的効率生産研究が、③に関しては発酵生産菌株の代謝工学･育種、発酵プロセスの開発などが技術開発課題となり、これらの分野の進展は目覚ましく、次項にあげるような新技術が開発されつつある。特に海外において合成生物学的取り組みを主とした人工代謝系の構築やネット・ワークコントロールによる環境耐性の付与などの研究開発が急激に進展しているため、我が国としても、潜在力ある独自の宿主微生物細胞を保有する利点をうまく活用することを基盤に、この分野へのさらなる注力が求められる。

一方、④においてはこれまで石油化学原料から有機合成された合成中間体を高付加価値製品へと誘導する酵素変換・微生物変換技術が我が国を筆頭に開発されてきたが、この既存の優位技術とバイオ化成品開発を連結する技術として、バイオマス由来の汎用化成品原料を石油化学原料から誘導される合成中間体と同等のものへと変換する技術が欠落している現状がある。この溝（バイオマス由来の酸化度の高い化合物群と化石資源由来の還元度の高い化合物群との溝）こそが、これまでの石油化学工業とバイオ化学工業の決定的違いであり、これを克服するのか、あるいは、克服することなく異なる化学物質体系を利用する生活への移行を受け入れるのかで、技術開発の方向性が異なってくるであろう。技術的には、この溝を化学合成的手法とのハイブリット化により克服する、あるいは、全く新たな生物反応・酵素反応の開発・導入により克服することが、重要な課題となろう。後者の生物的取り組みにおいては、バイオマス由来の糖類・有機酸などの酸化度の高い化合物群を､化石資源由来の還元度の高い化合物群へ変換するために必要な新規酵素反応の多様化、生物的エネルギー産生系とのカップリング、還元度が比較的高いバイオマスである油脂を起点とする物質生産系の構築、などが具体的技術課題としてあげられよう。また、上記③と④の技術を一つの微生物細胞中で代謝的に連結させた細胞工場、あるいは、複数の微生物細胞を活用する細胞コミュニティー工場の構築が、重要な技術課題となってくるであろう。この際、何を作るかも重要であり、これまで多くの取り組みが見られた医薬品合成中間体のみならず、太陽電池材料や有機 EL 材料なども含めた新規材料、タンパク質、核酸系の高分子材料などへの新たな展開を期待したい。

また、バイオ化成品生産においてトータルプロセスとしての経済的優位性を確保するためには、バイオ燃料と同様に原料となるバイオマスの調達や実際の生産プラントの立地等を総合的に設計していく必要がある。日本の個々の技術開発力は高いが、全体設計を見据えて進めることが肝要であろう。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

・アクリル酸は、ポリマー等の原料として重要な化成品である。バイオマスからの 3- ヒドロキシプロピオン酸の製造技術を持つカーギル社は、酵素的脱水反応を利用したアク

リル酸への変換技術の開発をノボザイムズ社と共同で進めている。これは、バイオ化成品（3- ヒドロキシプロピオン酸）を原料としてさらに付加価値の高い化成品（アクリル酸）に変換する技術開発の好例と言える。

- コハク酸は、バイオポリマー類の原料としてバイオマスからの生産が国内外（三菱化学、DSM 社等）で事業化されている。コハク酸と 1,4- ブタンジオール（コハク酸から化学変換で生成）の共重合によるバイオポリマーの生産が進められているが、三菱化学は 1,4- ブタンジオールの生産プロセスに米国ベンチャー Genomatica 社が開発したバイオマスからの直接発酵生産技術を取り入れると発表している。
- ナイロン（ポリアミド類）は化石資源由来の代表的ポリマーのひとつであるが、味の素と東レは発酵生産したリジンを変換して得られるペンタン -1,5- ジアミンを用いて、バイオベースナイロンの生産プロセス開発を共同で進めている。
- オランダのアバンティウム社は、バイオマスからの 2,5- フランジカルボン酸生産技術を開発し、これを原料に PET 樹脂の代替となるポリエチレンフランカルボン酸（PEF）樹脂の生産を可能にしており、大手飲料メーカー等も PET ボトルに代わる素材として注目している。
- ブリヂストンは、味の素の発酵技術で製造したイソプレンを原料として、ブリヂストンの重合触媒技術を用いて合成ゴムの重合に成功している。また、同社は 2050 年までにタイヤ原料をすべて再生可能資源にすると発表している。
- 米国では DOE を中心に、バイオ燃料生産を中心に研究費投資が行われているが、その中で、藻類を用いるプロセスは、目標製品を石油代替の高付加価値製品（バイオ化成品）などにも広げて経済性の改善を図ろうとしている。生産量の拡大を図るために、培養槽のスケールアップ技術の確立や広大な用地の確保などの難しい課題を解決しなければいけない状況にある。
- 欧米・日本において、酵素触媒を用い医薬品合成中間体などの精密化成品を生産するバイオ化成品生産プロセスの開発が化学企業を中心に行われており、技術的には、タンパク質工学、進化工学的手法を用いる酵素の高機能化技術が進展著しい。このあたりは、文献 6 の Nature 誌の総説にまとめられているが、代表的な例として、高脂血症薬 Lipitor 合成中間体の生産（カネカ／日本、Codexis ／米国）、経口血糖降下薬 Sitagliptin 合成中間体の生産（Codexis ／米国、Merck ／米国）などがある。
- バイオ化成品生産研究は、主に欧米・日本の企業を中心に行われている。開発が行われているとされる代表的なバイオ化成品ならびに研究開発企業等を下記に例示する。
  - » プロピレングリコール（ADM ／米国、三井化学／日本、など）
  - » アクリル酸（Dow ／米国、Novozymes ／デンマーク、日本触媒、など）
  - » ブタジエン（Genomatica ／米国、など）
  - » 無水マレイン酸（Metabolix ／米国、など）
  - » フマル酸（Myriant ／米国、など）
  - » アジピン酸（Verdezyme ／米国、Rennovia ／米国、Celexion ／米国、Draths/ Amyris ／米国、Myriant ／米国、Rivertop ／米国）
  - » ヘキサメチレンジアミン（Draths/ Amyris ／米国、Genomatica ／米国、など）
  - » カプロラクタム（Draths/ Amyris ／米国、Genomatica ／米国、など）
  - » テレフタル酸（Draths/ Amyris ／米国、Genomatica ／米国、Gevo ／米国、など）

（6）キーワード

バイオポリマー、バイオプラ、微生物生産、発酵生産、代謝工学、システム生物学、合成生物学、微生物変換

（小川　順、片岡道彦）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・微生物の機能改変、特に発酵微生物の育種改良技術については、物質生産に資する応用研究につながる代謝工学に関する分野での世界への貢献は大きい。オミクス技術や代謝フラックス解析等を統合したシステム生物学による微生物改変が注目される。 ・これまでに培われてきた微生物の有用性が評価され、バイオマス変換特性の高い機能改変微生物に関するインパクトの高い論文が多く輩出されており、世界から注目されている。 ・発酵分野の企業においても、これまでの研究を活かしたバイオ化成品生産の技術開発に関する基礎研究にも力を入れ始めている。潜在力ある独自の宿主微生物細胞を保有する利点をうまく活用することが技術の優位性を高めている。 ・タンパク質結晶構造解析などに基づく酵素触媒の高機能化研究も積極的に行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	・微生物育種や発酵・醸造は我が国が得意としてきた分野であり、伝統的に強みを持つ発酵技術を背景に培養のスケールアップや発酵生産システムの開発に強みを持つ。 ・バイオエタノールを中心に進められている実証プラントの経験から、プロセス開発（システムエンジニアリング）分野にも強みがある。 ・開発された高機能化酵素を物質生産触媒として用いる酵素合成プロセス開発のみならず、代謝工学のツールとして活用する研究開発も行われている。
	産業化	○	↗	・様々な企業が産業化を目指し検討を進めているが、発酵分野に強い企業や化学変換を得意とする企業等がお互いの強みを活かし合って共同で事業化を進めている。これは国内だけに限らず、国外の企業・ベンチャー等との国際的な共同開発や提携が進められている。 ・国土の狭さや安価なバイオマス資源の不足等から、実際の実用化展開は海外に軸足が置かれている。
米国	基礎研究	◎	↗	・米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、ほとんどの分野において世界をリードしている。DOE 等からの巨額の予算投資も行われている。 ・ゲノム情報、情報処理技術を駆使した代謝工学とそれの発展形とも言える合成生物学に、研究の力点が置かれている。 ・酵素触媒開発において、タンパク質工学を駆使した高機能化、さらには、人工的なタンパク質設計による酵素開発などが新しい基礎技術分野として発展しつつある。
	応用研究・開発	◎	↗	・大手化学メーカーやベンチャー企業が新しい技術開発を進めている。特に、バイオリファイナリの技術開発に関しては他国をリードしている。 ・バイオマスから糖を生産するための酵素の高機能化、経済的高効率生産技術の開発に力を入れている。 ・様々なフィードストックを有している点で強みがある。
	産業化	◎	↗	・デュポン、カーギル等の大手化学企業が、国内のバイオマス資源の豊富さを基に、技術開発から産業化までを進めている。バイオ燃料開発が政府資金主体であることとは、少し異なる状況にある。 ・ベンチャー企業を中心に開発されたバルク化成品原料のバイオ化が、大手化学企業に技術移転（買収）されてきており、実用化に向けた評価がなされはじめている。

欧州	基礎研究	◎	↗	・メタボローム・フラックス解析や合成生物学的な手法を用いた微生物のデザイン技術で多くの先導的な成果を生み出している。 ・大学等の研究機関だけでなく、大手化学企業も積極的な基礎研究を進めており、学会等においても中心的な役割を果たしている。
	応用研究・開発	◎	↗	・上記の米国における応用研究・開発に似た状況にある。 ・酵素触媒開発において、タンパク質工学を駆使した高機能化研究が、米国を先行する形で進められている。
	産業化	◎	↗	・BASF や DSM 等の化学系有力企業も積極的に取り組んでおり、コハク酸やアジピン酸といったいくつかのバイオ化成品生産プラントが進行しつつある。 ・高機能化酵素のライブラリーを提供するベンチャー企業が、大手化学企業に酵素触媒を提供している。
中国	基礎研究	○	↗	・論文の質には大きなばらつきがあるが、著名な国際誌にも中国発の研究が紹介されるようになってきたが、まだ他国の後追い的な内容が目に付く。 ・中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国し、世代交代が図られている。また、著名な外国人研究者の研究機関への招へいも行い、研究レベルの底上げを図っている。このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。
	応用研究・開発	△	↗	・バイオエタノール生産に関する研究開発が多く進められており、バイオマスの糖化やアルコール発酵プロセスに関する研究開発は精力的に進められているが、化成品生産の研究開発はこれからと思われる。
	産業化	△	↗	・バイオエタノール生産に関する研究開発が進められており、バイオマスの糖化やアルコール発酵プロセスに関する研究開発は進められているが、化成品生産の研究はこれからと思われる。 ・国内企業のみでの実用化も行われているが、外国企業と中国官民の合弁によるバイオエタノール生産も進められており、基礎研究は不十分でもバイオ化成品分野への進出も加速される可能性がある。
韓国	基礎研究	○	↗	・基礎研究レベルにおいて質の高い研究が見られ、微生物育種分野でのシステム生物学の観点を取り入れた研究が世界の注目を集めている。
	応用研究・開発	○	↗	・バイオマスからのバルク化成品原料の生産研究を、米国追随型ではあるが、強化しようとしている。
	産業化	○	↗	・技術開発力の強さやバイオマス資源の少なさは、日本とほぼ同じような状況にある。そのため、国内プラントの規模はそれほど大きくなり得ず、バイオ化成品生産でも高い技術力を持って今後海外に展開していくと予想される。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Country Reports IEA Bioenergy Task 42 Final 2009
http://www.iea-bioenergy.task42-biorefineries.com/publications/reports/
2）Bio-based Chemicals - Value Added Products from Biorefineries

http://www.iea-bioenergy.task42-biorefineries.com/publications/reports/
3）特集バイオリファイナリー最前線 , BIO INDUSTRY No.5, 2012.
4）Clark JH, et al. Annu Rev Chem Biomol Eng 3:183-207, 2012.
5）JPEC リポート・米国 DOE のバイオリファイナリー・プロジェクトの最新状況（1）～（4）
www.pecj.or.jp/japanese/minireport/pdf/H21_2011/2011-034.pdf
www.pecj.or.jp/japanese/minireport/pdf/H21_2011/2011-036.pdf
www.pecj.or.jp/japanese/minireport/pdf/H24_2012/2012-006.pdf
www.pecj.or.jp/japanese/minireport/pdf/H24_2012/2012-011.pdf
6）Bornscheuer UT et al. Nature 485:185-194, 2012.
7）Abstract of 12th Japan-China-Korea Joint Symposium on Enzyme Engineering, 2012.
http://www.pu-toyama.ac.jp/BR/asano/12thJSEE/

3. 5. 3　医薬品・食品原料

（1）研究開発領域名

医薬品・食品原料

（2）研究開発領域の簡潔な説明

生物機能を活用した抗体・酵素・ワクチンなどのバイオ医薬品、アミノ酸・ペプチド等の食品および食品原料の生産および品質評価に係る研究開発。ただし、タンパク質の構造解析、機能解明のための基礎的な分子生物学、古典的天然物有機化学等に関わる領域は含まない。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　抗体・酵素・ワクチンなどのバイオ医薬品生産

1980 年代以降、遺伝子組換え技術、細胞培養技術等を駆使し、従来法では生産困難であったヒト型成長ホルモンや各種医療用酵素、サイトカイン、成長因子、ワクチン、モノクローナル抗体等のタンパク質を生産する技術が医薬品応用を目的として研究されてきた. 現在、一般に医薬品としての抗体、酵素等は多くの場合、遺伝子組換え技術と細胞培養技術の両方を利用している。1990 年代後半からゲノム科学が爆発的に進展し、生命現象や疾病の機構解明が飛躍的に進捗した結果、治療標的になりうるタンパク質や、医薬品候補と考えられるタンパク質に係わる膨大な量の情報が得られるようになってきた。また、タンパク質工学、具体的にはタンパク質の構造解析技術や、改変技術、修飾技術等が発展を遂げ、天然に存在する酵素・抗体を元にして副作用低減、安定性向上等を目的とした新規医薬品用タンパク質の設計が行えるようになってきた。今後実用が進むと期待できる。抗体医薬は多くの場合、拮抗薬として実用されるが、拮抗薬は作動薬（作用薬）に比して一般的に大量の投与を必要とする。低分子合成医薬品に比べて組換え DNA 技術を用いて大腸菌、酵母、動物細胞にて生産されるタンパク質バイオ医薬品の生産コストは顕著に高くなる。実用化のためにはタンパク質自身効能もさることながら、医療費抑制、患者負担軽減のためのコストダウンさらに、安全性も重要な問題点となる。生産性は製品算出量（タンパク質生産量）を投入で除した値で表現できる。投入コストは、原料費、用役費、労務費、設備減価償却費等で構成されるが、どの要因に注目してプロセスを改良するのかはケースバイケースといえる。一般的に培養装置内の生産物濃度を高めることがもっとも重要と考えられているが、実際のコスト算出にあたっては、培養コスト、分離精製コスト、製剤化コストさらには品質管理コストについても注目する必要がある。例えば、実験室スケールでは高収率であってもタンパク質のフォールディングプロセスが大規模実施には適さなかったり、除去困難な不純物が含まれる場合は、工場スケールでの実施では意外に高コストになる場合もあるので、生産プロセスの最適化には、全プロセスを見据えた十分な検討が必要である。すなわち、動物培養細胞による生産と微生物による生産では、微生物による生産の方がコストが低いと思われがちだが、一概にそうとは言えない。動物培養細胞を用いた場合、大部分のタンパク質は正常に翻訳後修飾（配糖体化、フォールディング等を含む）を受けて培地中に分泌されるが、微生物（特にバクテリア）を用いる場合、翻訳後修飾が十分には行われず、ミスフォールディングの結果、インクルージョンボディを形成する割合が多い、また、除去困難な不純物を取り除く精製に手間がかかる場合が多く、先入観ほ

ど微生物が有利では無い。近年、ピヒア属酵母を用いた生産系や、昆虫培養細胞や、植物葉肉細胞を生産系とする方法論も開発されているが、実際の上市にはほとんど至っていない。以上のように、用途に応じた最適な方法論を取ることが大切であり、今後の技術蓄積が期待される。

3-2　アミノ酸・ペプチド

古くはアミノ酸は小麦や大豆等に由来する植物性蛋白質の酸加水分解によって生産されていたが、必ずしも生産性の高い方法論とはいえなかった。1950 年代に入り、微生物発酵によるアミノ酸生産が工業化された。日本国内においてコリネバクテリウム属細菌による L- グルタミン酸発酵法の開発成功に端を発し、発酵生産企業の研究部門と大学・公的研究期間との連携により大きく発展し、現在においても世界のアミノ酸発酵技術のトップクラスを維持している。現在では各種アミノ酸発酵技術が開発され、グローバルに展開している。L- グルタミン酸は現在では 200 万トン超の市場を形成している。飼料用のアミノ酸としての L- リジン市場は、100 万トン超と言われている。アミノ酸発酵産業は、その他の発酵産業と同様に、主として農産物由来の発酵原料を用いるため、資源が循環するサステイナブルな工業技術と考えられている。環境付加の低減のためのゼロ・エミッション化研究も進んでいる。発酵後廃液や発酵残渣に含まれる窒素、リン、無機元素等はできるうる限り肥料等の形で有効利用し、資源循環に資するシステム構築が進んでいる。原料からのアミノ酸生産効率向上に対する研究開発戦術として、生産菌株の育種研究の他に、従来の代謝フラックス解析に加えて、非定常状態における代謝動態解析や、代謝バランス解析、代謝制御解析等の新規な工学的手法の適応が試みられている。L- アミノ酸の実際の製造拠点は主として消費地あるいは原料供給地に近い海外にシフトしている。近年、タンパク質構成成分ではない D- アミノ酸の生理的機能の研究がさかんに行われるようになってきた。これまでも、特殊な二次代謝物質（抗生物質等）の重要構成要素としては注目されてきたが、最近、一般の食品中にも D- アミノ酸が含まれ、第二次機能（味覚）に影響を及ぼすことが示唆されるにいたっている。L- アミノ酸はほとんどが発酵生産されており、食品添加物として使用可能である。一方、D- アミノ酸は我が国においては、D- アラニン、D- スレオニン、D- メチオニン、D- トリプトファンのみが食品添加物として認められているに過ぎない。今後、他の D- アミノ酸の食品原料としての解明がなされれば、新たに発酵産業としての重要性が生まれると考えられる。その他、タンパク質構成成分ではない分岐アミノ酸の発酵生産も研究が行われており、今後の研究展開が期待される。

ペプチドは、アスパルテームに代表されるように種々の味覚性能（甘味、渋味、塩味、旨味、その他）や生理活性を有することが期待される。ヨーグルト、チーズ等の乳製品や伝統的な発酵食品である納豆や味噌、醤油などに呈味ペプチドが含まれることは知られていたが、アミノ酸と比して含有量が少ないため、系統だった機能研究がこれまで進んで来なかった。1990 年代後半にオーム科学の一連としてペプチドを網羅的に探索するペプチドーム解析という概念が生まれるにいたり、ペプチドの機能に注目があつまるようになった。しかしながら、いまだに発酵食品中のペプチドの機能等はほとんどわかっていない。一方、大量にペプチドを生産する方法としては、タンパク質の加水分解物（酵素加水分解や酸加水分解）から精製するという試みは古くから行われており、大豆タンパク質や、かつお節の加水分解物から様々な機能性ペプチドが発見されている。一部は機能性食品として実用化さ

れているが、まだまだ、希少であり今後の展開が期待される。

3-3　食品 / 生薬の機能解析

食品の機能は、第一次機能（栄養機能）、第二次機能（嗜好、食感機能）、第三次機能（健康性機能・生体調節機能）に大別され、すべての食品が上記を有している。一方、生薬は我が国の法律では、日本薬局方収載されている列記とした医薬品であり、一線が画されている。しかしながら、全容未解明の多成分から構成される多機能コモディティーである生薬は含有成分と薬効の相関関係解析が極めて困難であり、低分子純品から構成される通常の医薬品の薬効解析戦術は全く通用しない。現時点において、生薬の機能解析は、食品の第三次機能解析戦術を踏襲する以外の良策は無い。中国･日本では、古くから「医食同源」という言葉が伝承されてきたが、これは、生薬機能と食品の第三次機能を区別していないことを表現している。上記の状況を鑑みて、本項では生薬を敢えて食品機能解析研究の対象として取り上げる。食品の機能解析研究のこれまでの経緯を振り返ると、戦後の食糧難の時代には、国民のカロリー不足による健康障害が深刻であり、食品の第一次機能増強が国是として研究開発の主対象となった時期があった。その時期には、おいしさ（第二次機能）は、後回しにされ、第三次機能は考慮されてこなかった。その後、高度成長期を経て飽食の時代を迎え、国民の食の健康問題はカロリー不足からカロリー過剰に移行するとともに、より美味しいもの、より健康に良いものを求めて第二次機能、第三次機能の増強が研究課題として浮上してきた。第一次機能研究が食品中の主成分である蛋白質、脂質、糖質等の質と量の向上が主題であり、研究戦略率立案は比較的容易であった。対して、食品の第二次機能、第三次機能は食品中に含まれる複数の微量成分主成分が相乗的に作用することで形成されることが多く、性能評価も困難だった。そのような理由から、長い間、進捗が遅かった。

近年、技術の進展に伴い、主として食品の第三次機能研究は進展を遂げている。食品の第三次機能研究はいわゆる「健康食品ブーム」からさかんになり､特定保健食品（とくほ）の認証を受けることが市場価値を担保することに繋がるという雰囲気の形成と呼応し、大手食品企業研究所を中心としてさかんに研究された。その中で、効能を担う成分がある程度特定され、容量依存性が確認された一部の食品については第三次機能研究は一定の成果を挙げている。しかしながら、研究の多くが培養細胞や実験動物を用いたシステムにおける要素還元型研究であり、ヒトが経口摂取した場合における機能発現との相関関係は担保されていない。生薬の機能研究も実は類似の状況にある。

食品の第二次機能（おいしさ）は、嗜好・官能に係わる性能であり、コモディティーとしての商品価値に直結する重要な性能であるが、その定量的比較が極めて難しい性能といえる。これまでは、食品製造会社が独自の尺度で二次機能を規定し、熟練者による官能試験によって性能評価を行なってきた。　各社の技術は公表されること無くノウハウとして秘匿され、技術の一般性、拡張性を検証されること無く現在にいたっている。微妙な二次機能の差異を定量的に官能するためには、熟練が必要であるが、各社とも、熟練官能試験者は高齢化が進んでおり、技術の伝承に不安を抱えている。最近、熟練官能試験者からの技術移転を念頭にいれて、定量的分析型官能試験（QDA 試験）等による食品官能性能の客観的定量的記述をする試みが各社において徐々に行われるようになってきた。さらに、メタボロミクス（網羅的代謝物解析）の技術を食品解析に応用することにより、食品の二

次機能と食品含有多成分間の網羅的相関解析の可能性が示された。食品企業を中心にして、食品製造原料入荷分析、食品製造工程管理、製品の嗜好性能鑑定、保管流通工程の最適化等への応用が各社がノウハウとして秘密裏に研究着手している状況にある。日本薬局方に収載される生薬の市場における品質評価は流通業者の官能試験に依存していると述べたが、当該官能試験者も熟練者の高齢化に伴う技術移転問題が表面化している。

（4）科学技術的・政策的課題

4-1　抗体・酵素・ワクチンなどのバイオ医薬品生産

バクテリア、酵母、動物培養細胞、植物、動物組織等、様々な生産系が研究されており、それぞれのシステムが長短所を有しており、現状ではどれが最適解かの判断は困難を極める。さらに、レギュレーションの観点からは、既に認可が下りており、日米欧の３極で実際に上市されているバイオ医薬品に用いられている生産系に比較して、これまで上市されていない生産系では、品質、安全性確保の面からより一層慎重な扱いが必要とされている。さらに、今後の展開を考えると高分子タンパク質の糖鎖構造制御や、酵素・化学合成との組み合わせについて早急に検討しておく必要がある。

さらに重要な点は、コストを決定する重要要因に着目して工学的見地から各生産方法の定量的性能比較を出来るだけ早期に国策研究として実施すべきである。また、レギュレーションの観点から、実際に出口を見据えた各製薬企業、規制当局との生産系に関する評価についても同時に実施する必要がある。当該研究は、ある程度のスケールのパイロットプラントを用いた実験となるため、大学研究室単独での実施は困難である。また、ワクチン生産においては特別な施設も必要とされるため、拠点形成を実施し、産学連携研究として実施するのが望ましい。当該研究を適切に推進するためには、特許や学術論文のみを成果として求めることは慎むべきである。

今後、続々と拮抗薬としての抗体医薬品が市場に登場することが見込まれるが、組換え医薬品および細胞培養医薬品の品質・安全性確保にかかわるガイドライン整備、特にQuality by Design 関連事項についてさらに検討・推進するような行政が必要とおもわれる。その際、安全性を担保することだけを考えて不必要なスペックの規制を設定することなく、必要最小限の、しかしながら十分安全が確保できるラインを科学的に決定することが肝要である。

4-2　アミノ酸、ペプチド

L 型アミノ酸の発酵生産について日本は世界でもっとも進んだ国であり、主として数社の発酵生産企業で研究開発が推進されている。今後も当該傾向は継続すると思われる。さらなる生産技術向上のためには、合成生物学や、最新のゲノム科学等が必要とおもわれる。新鋭技術を有する大学研究者と出口を有する企業との産学連携研究を支援するシステムが必要と思われる。

ペプチド生産については、タンパク質原料の加水分解による製造が大半であり、今後の発酵生産技術の進展を推進するような基盤技術の開発が望まれる。発酵生産についても生産性向上のためには、既存戦略を超えた斬新な考え方が必要と思われる。

4-3　食品 / 生薬機能研究

日本食は、世界に誇れる食文化であり、欧米、中国等の大消費地を有する輸出産業に発展する可能性を有する。そのためには、最高の日本食の定量的表現方法の開発は急務である。研究推進のためには、食品のプロファイリング基盤技術を開発している大学研究者と出口の食品製造を手がける企業との共同研究が望ましい。また、複数の食品のアソートメント（例えば、日本酒、醤油、味噌、発酵食品、その他）を念頭に入れた複数企業の共同研究体制も模索することは極めて重要である。

ペプチド等の呈味性能、生理活性等を定量的に表現するためには、新たな高解像度第二次機能解析方法ならびに、第三次機能の定量的評価技術の開発が必須である。フィールド評価のための大規模ヒト介入試験の支援等も念頭にいれなくてはならない。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

5-1　抗体・酵素・ワクチンなどのバイオ医薬品

無血清培地を用いた動物培養細胞は、蛋白質濃度としては 10g/L 以上の抗体濃度生産が可能になっており、現在の主流は既知成分からなる Chemical Defined Medium の開発に移っている。2012 年においては世界における医薬品の 1 位と 2 位が CHO により生産された抗体医薬が占めると予想されており､既に一般化していると言える。現在の課題は、生産時の濃度だけでなく品質制御と細胞株の安定性、さらには高濃度に対応したダウンストリームの開発であり、ICH Q11 のガイドラインに示されているようなプラットフォーム製造の考え方が提案されている。さらに細胞培養ワクチンの生産においては、世界的なパンデミックへの対応により、製造設備は飛躍的に増加している。一方、植物果実等へワクチンタンパク質を発現させ、果実を直接食することで免疫しようとするいわゆる食べるワクチン等の開発も進んでいる模様である。微生物一辺倒だった物質生産の世界で、常識を換える状況が近未来に現実になると思われる。

5-2　アミノ酸・ペプチド

臨床検体（主として血液）中に含まれるアミノ酸の正確な定量データ（アミノインデックス）と種々の疾病との相関関係が明らかになってきた。今後、臨床診断等への応用が期待される。D- アミノ酸の呈味への貢献が続々と報告されてきており、基盤研究が進捗すれば、近未来には、実用化が期待できる。

5-3　食品 / 生薬

近年、食においしさを追求する傾向が高まってきた。また、食品の安心、安全が最重要課題となりつつある。食品に含有する種々の代謝物の定量的網羅分析結果と観測対象の定量的性能の相関解析の研究も近年増加傾向である。

（6）キーワード

遺伝子探索、組換え技術、培養システム、、精製技術、代謝制御、代謝物プロファイリング、フラックス解析

（福崎英一郎、大政健史）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・アミノ酸発酵技術は世界トップレベル。 ・食品の第三次機能研究は多くの大学で盛んに行われている。 ・食品成分と第二次機能の相関解析の研究はごく一部の大学、企業にとどまる。 ・残留農薬分析や重金属分析関連の研究は高いレベルにある。 ・動物細胞による物質生産においては、米国、欧州と並んだレベルにあるが、研究者の数は増加していない。
	応用研究・開発	○	→	・食品の第二次機能に係わる本格的な開発研究は企業の一部で実施されていると思われるが、顕在化していない。 ・バイオ医薬品においては、日本の 2 社（中外、協和キリン）が存在感を示しており、応用研究は進んでいる。一方、遅ればせながら、製薬大手もこぞって CHO 細胞プロセスの検討を開始した。
	産業化	◎	→	・アミノ酸発酵産業の実用化技術開発は日本が世界一。 ・食品の第二次機能の担保は、熟練官能者の技能に依存。 ・ナノフーズ技術等の応用は企業で研究進捗。 ・我が国発の抗体医薬が本年に 2 つ上市された。
米国	基礎研究	◎	→	・合成生物学という新しい概念で微生物発酵の根本を変える可能性。 ・食品の第三次機能研究については、欧州に遅れをとっている模様。 ・米国化学工学会傘下において Closed な CHO コンソーシアムが形成され、産学の連携の下、基盤を形成しつつある。また、CHO ゲノムコンソーシアムもオープンイノベーションを目指して構築され、BGI と共同で CHO のゲノム配列解析も行なわれ、合成生物学を用いたゲノムスケールリモデリングも計画されている。
	応用研究・開発	○	→	・食品工学を研究しているアカデミアは日本よりも多い。 ・バイオ医薬品においては、米国 Genentech を始めとする企業において応用開発が進んでいる。
	産業化	○	→	・第二次機能が重要な食品についても自動車同様に大量一括生産方式の傾向。 ・バイオ医薬品の産業化は米国が最もリードしている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ナノフーズ技術研究では、世界をリードしている。 ・プロバイオティクス研究（乳酸菌等）でも世界をリードし。食品の第三次研究についても技術の蓄積がある。 ・バイオ医薬品においては米国よりも伝統があり、産学連携で基礎解析に取り組んでいる。またワクチンについては非常に盛んである。さらに CHO のゲノム解析においては、ドイツ・オーストリア連合によって活発に解析されている。
	応用研究・開発	○	→	・EU も食品機能研究に積極的に支援する姿勢。 ・国境を超えたアカデミアの連携もある。オランドのワーゲニンゲンのフードバレイ等は、世界的研究拠点。 ・ペプチド研究も活発に実施。 ・バイオ医薬品については応用開発研究は米国がリードしている。
	産業化	◎	→	・食品の第二次機能については、手工業的に丁寧に産業化する傾向。 ・ナノフーズ技術等の新鋭技術は、大手の食品メーカー、乳業メーカーが中心となって推進している模様。 ・バイオ医薬品についてはスイスロシュ社に代表されるように、活発に行われている。またサンド社のようにバイオシミラーについても先人をきってに開発されており、規制当局も推進している。

中国	基礎研究	△	↗	・生薬の新処方に関する研究は盛ん。臨床検討が容易。 ・食品の第二次機能解析については、近年研究者が増加している。 ・バイオ医薬品においては、アカデミアの研究者の数は少ないままである。
	応用研究・開発	○	→	・生薬研究を中心に、基礎から応用までシームレスに進捗。 ・二次機能研究についても同様である。 ・米国から企業研究者が戻り、研究を開始している段階にある。
	産業化	△	→	・経済発展に伴い、食の安心・安全についても関心が高まってきたが、システムとして安全の担保は技術的に達成できていない状況。近未来には解決できるのかは不明。 ・バイオ医薬品については日米欧と比較しても品質が悪く、現在のところ国内だけの流通にとどまっている。
韓国	基礎研究	○	→	・生薬の成分研究等は大学等でさかんに行われている。 ・新鋭技術については、それほど活発とは思われない。 ・バイオ医薬品に関する研究者の数はほとんど増えていない。
	応用研究・開発	○	→	・食品の第三次機能開発や、生薬の組織培養による大量生産等の研究が行われている。 ・培養細胞による生産研究も行われている。 ・バイオ医薬品に関する企業での研究は近年盛んになってきている。
	産業化	△	→	・大手の食品企業によって新鋭技術の応用展開が行わていると推定される。 ・バイオ医薬品については国策にて大規模な補助がなされ、韓国サムソンの参入や、受託会社の設立、製造設備の構築など、大きな動きがみられている。一方、これを支える研究やオペレーターは不十分な状態である。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

3. 5. 4　資源回収・リサイクル

（1）研究開発領域名

資源回収・リサイクル

（2）研究開発領域の簡潔な説明

リン資源など有限かつ代替不可能な資源の持続的利用を可能とするためのクローズドループリサイクルを実現するバイオテクノロジー研究

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

生物を利用して回収できる有機資源に関しては、研究開発領域「バイオ燃料」の節で述べられているので、ここでは対象を無機物に絞る。無機物のうち、リン資源に関しては、長期的に考えれば人類の存続に関わるので、非常に大きな問題である。また一方でベースメタル・レアメタルに関しては、政治情勢なども関連して社会的に関心の高い課題となっている。従って、ここではリン資源リサイクルとベースメタル・レアメタル回収についての説明と国内外の動向について述べる。

3-1　リン資源リサイクル

「緑の革命」によって、世界人口は約 42 億人に増加したが、リン肥料がなければ決して実現し得なかったと言われている [1)]。逆に言えば、現在進行しつつあるリン資源の枯渇は、地球全体の食料安全保障にとって深刻な脅威となる。気候変動は我々の生活に様々な影響を与えるが、食料問題からするとリン資源の問題は気候変動よりもはるかに深刻であるとされる [1)]。世界のリン鉱石埋蔵量の 80%は、モロッコ、中国、米国および南アフリカの 4 ヶ国に集中しており、さらに将来的にはモロッコ一国に依存すると言われている [2)]。もし米国に続いて他の産出国もリン資源の囲い込みに動けば、世界のリン需給はたちまち逼迫する。2008 年、リン鉱石の価格が一時的に 8 倍以上に高騰し、国際的な混乱を招いたことは記憶に新しい。地球全体の食料安全保障にとって、エネルギー、水、リンが重要な課題であるにも関わらず、多くのグローバルな政策議論からリン資源問題がなぜか抜け落ちている。その原因の一つは、水やオイルは普段目にする機会が多いが、リンは食料や我々の中に存在して見えないからだと指摘されている [3)]。2009 年、Cordell らは 2030 年前後がリン鉱石採掘のピーク（ピークリン）になると予測している [3)]。その後 IFDC（食料安全保障に関する国際的な団体）がピークリンに関してそれほど早く到来することはないが、リン資源のリサイクルと安価な未利用リン資源の活用が重要と発表した（2010 年）[4)]。雑誌 Nature においてもリン資源リサイクルの必要性が度々強調されている [5)]。

一方、リンは湖沼や内湾の富栄養化を引き起こし、赤潮やアオコなど水利用や栽培漁業等に甚大な被害を与える原因物質の一つでもある。欧州やわが国は、閉鎖性水域の富栄養化防止のために、厳しいリンの排水規制を課しており、工場・事業所等排水からの脱リン技術の開発が進んでいる。また、わが国はリン鉱石を産出せず、リンの全量を海外からの輸入に頼っていることもあり、リン回収・リサイクル技術の基礎研究が進んでいる。例えば、国土交通省が主に下水汚泥関係からのリン回収技術開発、農林水産省が食品廃棄物からのリン回収技術、NEDO が製鋼スラグなどの未利用リン資源を対象にリンをリン回収技術の開発に予算を投じる我が国が世界をリードしている [6)]。プロセスを最適化し、良質

で低価格のリサイクル品も作り出されているが、社会全体がリンのリサイクルの重要性を認識するに至っていないこともあり、従来のリン肥料の流通経路を劇的に変えるに至っていない。

国際的にも、リン資源の確保と管理は、持続可能な人類社会の実現に関わる大問題であり、すでに問題解決のための技術開発や取組みも始まっている。例えば、国際的な取り組みとして、国際リン資源管理研究プロジェクトGlobal TraPs国際会議などが始まっている[7)]。我が国も積極的にこういった国際的な取り組みを構築し、国レベルで関与すべきであるが、現在のところ十分に対応できていない。

リンは代替不可能で、新しく作り出すことが出来ない。しかし石油とは異なり、使った後でリンは回収できるので、リユースやリサイクルが可能である。リンの危機を回避して食料安全保障に貢献する唯一の方法は、３R（リデュース、リユーズ、リサイクル）に取り組んで、クローズドループリサイクル（完全リサイクル）を達成することであろう。リンの３Rの具体的な研究例としては、排水からの画期的なリンリサイクル技術はもちろんのこと、未利用リン資源の利用技術開発、リンの投入が少なくても機能する農業システムの開発や、リンを効率よく土壌から吸収できる品種の育成なども重要な課題であると考えられる。またリン資源の管理を実現する政策（例えば、法律によるリン資源リサイクルの義務化など）が今後必要となると考えられる。

3-2　金属・レアメタル回収

採掘コストに見合った高品位の黄銅鉱が2040年頃に枯渇すると言われており、ヨーロッパでは危機感が高まっている。そこで、バイオマイニング技術（単に微生物の作用で金属を溶かし出すだけでなく、水処理、精錬、環境修復まで含めたプロセス）を開発して、低品位の銅鉱物からの銅資源を取り出すプロジェクト（BioMinE）がヨーロッパの産官学連携によって立ち上げられている[8)]。もちろん、ヨーロッパでバイオマイニングを行うものでなく、南アメリアなどの生産国に技術導入して資源を囲い込むものである。低品位鉱山から金属精錬などで実用化されており、全世界の銅の約20%がこの方法により生産されている。鉄酸化細菌と硫黄酸化細菌が活動し始め黄鉄鉱に直接作用するようになり、硫酸鉄（Ⅱ）（$FeSO_4$）と硫酸（H_2SO_4）を生成する。この反応により生成した硫酸や鉄イオンによって、鉱物中に含まれる種々の金属類が溶出するという技術である。一方、わが国は、“高品位のものを買えばいい”という立場を続けており、このままでは資源争奪戦を勝ち抜けなくなる可能性が高い。我が国も、グローバルな視点に立った資源の確保に向けての技術開発、ならびにその技術をセットにした戦略的な交渉を積極的に行うべきである。

レアメタルは自動車、液晶テレビ、携帯電話など様々なハイテク製品に必要不可欠な材料であり、その安定供給がなされるかどうかはその産業に取って死活問題となりうる。レアメタルを廃棄された電化製品や排水中から効率よく、分離回収する技術は重要である。廃棄された電化製品の中に資源となるレアメタルが多く眠っており、その量は世界の現有埋蔵量の16%にも上る。廃棄された電化製品が“都市鉱山”とも呼ばれる所以である。生物は環境中の金属イオンを認識して情報伝達を行ったり、無毒な形で封じ込めたりするタンパク質を保有しており、このような能力を利用して、レアメタル金属をバイオ技術で回収しようとする試みがある[9)]。例えば、セレンは水中では酸化物イオンの形で存在する

が、ある種の微生物はこれを呼吸の電子受容体に用いることで、元素体のセレンまで還元し、分離することができる。シアン生成細菌を用いて、プリント基板から金を溶出させて回収する試みも行われている。*Shewanella* 属細菌を使ったバイオ還元によってレアメタルをナノ粒子として濃縮回収する基礎研究が行われているおり、今後もこういった研究を継続する必要がある[9)]。

（4）科学技術的・政策的課題

- リン資源に関しては、学際・総合的視野から、リン資源を長期的かつ安定的に確保し、循環再利用して持続可能な資源・環境管理を実現するための戦略を考究・討議して政策提言を行う戦略会議の設立が求められる。戦略会議のメンバーとして、バイオおよび材料分野の工学者と行政学、科学技術政策および経済学を専門とする社会科学者が必要である。国際的な取り組みとして、リン資源問題に関心をもつ中国、ベトナム、韓国、台湾、タイやインドなどの研究者と交流し、アジアにおけるリン資源管理の課題と問題解決の戦略について意見交換し、学際・総合的視野から考究・討議して政策提言を行う戦略会議および政策立案会議の設立が求められる。
- リンは産業上も重要であり、金属の表面処理、各種の触媒や化成品等の原料として大量にかつ幅広く利用されている。特に黄リンは高品質の工業用リン酸の原料として重要である。黄リンから製造される各種リン化合物は、自動車産業、電子部品産業や製薬・化学産業などにおいて、工業用原料として広く利用される。わが国には黄リン製造プラントが一つも存在せず、中国からの輸出の制限を受けると関連する産業に大きなダメージを被る。回収したリンを黄リン製造の原料として再利用するプラントが必要である。あるいは、電気炉によらない画期的な黄リン製造技術の開発が必要である。
- 既存のリン酸製造湿式プロセスは､低品位リン鉱石を原料とすることに適合しておらず、湿式法に代わる高品位リン酸製造技術の開発が必要である。
- リンがセメント原料に多く含まれると、セメントが固まりにくくなりコンクリート建造物の強度に問題が生じる。余剰汚泥やその焼却灰からリンが効率的に除去できれば、セメントの原料としてセメント工場へ送りリサイクルすることが可能となる。
- 製鉄所で副産物として生産される製鋼スラグには部分的にリンが濃縮されている。リンを多く含む部分とそうでない部分を分けることができれば、製鋼スラグの有効利用が期待できる。
- ドイツやスウェーデンの様に、排水からのリンの回収を国家の戦略目標にすることが求められる。
- 高品位の黄銅鉱が 2040 年頃に枯渇すると言われており、ヨーロッパではバイオマイニング技術を開発して、低品位の銅鉱物からの銅資源を取り出すプロジェクトが始まっている。
- わが国の農地には、不活性化されたリンが蓄積した土壌があり、これらのリンを農作物が利用できるようにする根圏微生物の活用技術の開発や、植物 - 微生物間の相互作用を活用した省リン肥料技術の開発も必要である。
- 植物工場も関心を集めているが、リンの有効利用が重要な開発課題になっている。
- 未利用の低品位リン鉱石についても、バイオリーチングが求められている。
- リンが枯渇すれば、温暖化ガス排出量削減への貢献が期待されるバイオ燃料も生産でき

ない。バイオ燃料生産におけるリン回収再利用技術の開発も重要な課題になっている。
・地球レベルの資源争奪戦に対応するために、我が国以外の現地で使える技術を開発して資源を確保するグローバルな戦略が必要である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

・EU でのリン資源回収・再利用の実現を目指す P-REX プロジェクトが 2012 年 9 月から実施されている。
・経産省、農林水産省、国土交通省、環境省等の支援による産官学連携組織リン資源リサイクル推進協議会が日本で設立され、海外から注目されている。
・国連により持続可能な農業栄養素管理が提唱されている。
・国際機関や主要各国でリンの保全・管理に向けた取り組みが行われている。
  » アリゾナ州立大学 Sustainable Phosphorus Initiative
  » シドニー工科大学を中心としたリン資源保全・管理に向けた分野融合型プロジェクト（Global Phosphorus Network）
  » バイオマイニング研究に関する大規模国際プロジェクト（BioMinE）
  » スイス連邦工科大学によるグローバルなリン資源保全・管理に向けた分野融合型プロジェクト Global TraPs）。

（6）キーワード

リン資源リサイクル、レアメタル、バイオリーチング、バイオミネラリゼーション、バイオボラタリゼーション、バイオソープション

（黒田章夫）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・排水からのリン回収に関する大学・公的機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。 ・酸、アルカリ、熱などによる余剰汚泥からリンを取り出し、回収する技術が開発されている。 ・微生物のリン蓄積に関する基礎的研究のレベルは高い。リン鉱石と同等レベルのリン含量を示す微生物が開発されている。 ・ハイドロタルサイトやジルコニウム担体など、効果的なリン吸着担体も開発されている。 ・低濃度のリンを濃縮する生物リアクターが開発されている。 ・鉄鋼スラグからの磁気分離法によるリン回収技術が開発されている。 ・微生物を使ったセレンの回収（バイオボラタリゼーションによる新しい方法）やレアメタル回収技術（*Shewanella* 属細菌を使って吸着還元させる方法）が研究されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・水処理、汚泥処理における様々なリン除去・回収・資源化技術がパイロットプラントレベルで開発されている。 ・MAP 法、HAP 法と呼ばれる排水からのリン回収技術がほぼ完成している。 ・水処理、汚泥処理によって回収したリンの植害試験や肥効試験が行われており、コスト評価も行われている。 ・汚泥焼却灰からのリン回収技術が開発されている。 ・世界最速のリン吸着担体が企業で開発されている。 ・微生物によるレアメタル回収のパイロットプラントが開発されている。 ・バイオリーチングを世界で展開する動きがない。
	産業化	○	↗	・一部の自治体では汚泥焼却灰からリンを回収し、販売を行っている。 ・鶏糞の焼却による発電とその灰（主にリン酸、カリウム、カルシウム）の販売により、リン資源のリサイクルに結びつけている。 ・全国規模でリン資源をリサイクルするには、政策も含めてさらなる工夫が必要である。
米国	基礎研究	△	↗	・EPA（US Environmental Protection Agency）の報告によると、リン資源のリサイクルの重要性を認めつつも、この分野での米国の研究の遅れを認めている[10)]。 ・2009 年、Scientific American 誌でリン資源の重要性が訴えられ[11)]、今後、米国でのこの分野の研究が積極的に行われることが予想される。 ・アリゾナ州立大学で”Sustainable P Initiative”が立ち上げられた。そこでも、米国は最大のリン消費国でありながら、リン資源問題を無視していると書かれている。 ・微生物によるウラニウムの還元によるウラン固定を利用し、主にバイオレメディエーションの意味合いで盛んに研究されている。
	応用研究・開発	△	→	・米国ではリンのリサイクルに関して見るべき事例がない。 ・排水からのリンの除去は環境汚染の観点から積極的に行われているが、リンリサイクルはコストの面から積極的には行われていない。 ・北米でもカナダでは、下水から回収したリンを Crystal Green という商標で販売している。
	産業化	△	→	・米国は自国のリン鉱石資源を持つにも関わらず、現状ではリン鉱石を輸入している。悪い言い方をすると、自国の資源は確保しつつ、世界のリン資源を使い果たした後に自国のリンを使おうとしているのかもしれない。 ・原段階では、ヨーロッパや日本の動向を見守っている様に感じられる。 ・バイオリーチングは米国本土でもいくつか例がある。

欧州	基礎研究	○	→	・リン回収の基礎研究は主にストラバイト（MAP 法）を中心に行われている[12]。 ・スイス連邦工科大学によるグローバルなリン資源保全・管理に向けた分野融合型プロジェクト（Global TraPs）が立ち上げられた。
	応用研究・開発	◎	↗	・様々な現場での MAP 法によるリン回収法が応用研究されている。 ・EU 7ヶ国により国際的 P-REX プロジェクトが実施されている。 ・CEEP（Centre Europeen d'Etudes des Polyphosphates、ヨーロッパにおけるリン酸産業協会）が活発に活動して、技術動向や様々な情報を流している。リン資源を持たない欧州は、リン資源における危機感を相当持っている[12]。 ・バイオマイニング研究に関する大規模国際プロジェクト（BioMinE, 2003-2006 年、€ 17.5 billion）が立ち上がっている[8]。
	産業化	◎	↗	・2003 年、ドイツにおいて、リン回収の国家戦略を設定した[12]。 ・スウェーデンでは 2015 年までに排水に含まれる 60%のリンを回収するとしている[12]。 ・ストラバイトの形態でのリン回収がフルスケールプラントで行われている（イギリス） ・Thermophos という会社が余剰汚泥からのリン回収と産業界への還元でビジネスを行っている（オランダ）。 ・EEA（ヨーロッパ環境局）では、リンを最も重要な資源と位置づけ（2010 年）、リン資源リサイクルの産業化を促進している。
中国	基礎研究	○	↗	・余剰汚泥から超音波を使ってリンを放出させる研究などがある。 ・ストラバイト中心のリン回収の報告がある。 ・2006 年以降急に基礎研究の報告が増えた。 ・中国でのバイオリーチングに関する論文が急増している。
	応用研究・開発	△	↗	・有機リン系の抗生剤の工場からのリン回収が報告されている。 ・バイオリーチングに優位性のあるヨーロッパの研究室への中国人留学生が増えている（私的な情報）。
	産業化	△	→	・産業化まではまだ至っていないと考えられる。
韓国	基礎研究	△	→	・日本や中国に比べると研究報告は 10 分の 1 程度と少ない。
	応用研究・開発	×	→	・応用研究はそれほど行われていない。
	産業化	×	→	・韓国は中国からリン鉱石を輸入し、アジア各国に肥料として輸出しているが、自国のリン回収に関しては見るべき事例がない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）James Elser and Stuart White Peak Phosphorus, 2010.
http://www.foreignpolicy.com/articles/2010/04/20/peak_phosphorus
2）大竹久夫／編著 リン資源枯渇危機とはなにか 大阪大学出版会 , 2011.
3）Cordell et al. Global Environmental Change 19:292-305, 2009.
4）Phosphorus & "peak phosphate"

http://www.fertilizer.org/ifa/HomePage/SUSTAINABILITY/Phosphorus-peak-phosphate
5）Elser J, Bennett E Nature 478:29-31, 2011.
6）大竹久夫／監修、リン資源の回収と有効利用、サイエンス&テクノロジー , 2009.
7）Global TraPs　http://www.uns.ethz.ch/gt/
8）BioMinE project　http://biomine.brgm.fr/index.asp
9）植田充美、池道彦、メタルバイオテクノロジーによる環境保全と資源回収 - 新元素戦略の新しいキーテクノロジー シーエムシー出 , 2009.
10）Oerther Daniel B. et al.、Final report: phosphorus recovery from sewage, 2005. http://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/7345/report/F
11）David A. Vaccari Scientific American 300:54-59, 2009.
12）CEEP　http://www.plancanada.com/More_ALR/phosphorus-recovery2007.pdf

3. 6　環境保全

3. 6. 1　微生物生態・環境ゲノミクス

（1）研究開発領域名

微生物生態・環境ゲノミクス

（2）研究開発領域の簡潔な説明

生態系の基盤を支配する環境微生物情報（環境メタゲノム）による生態系の理解、環境影響評価、環境変動・回復予測技術

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

生物多様性を守り遺伝子資源を持続的に利用するための国際的枠組みを決める生物多様性条約締結国際会議（COP10）が一昨年名古屋で開かれ、生物多様性の重要性が再確認されたが、その中には微生物という概念は殆ど含まれていなかった。これは、微生物が他の生物のように視覚的に認識できないこと、微生物の機能や環境・他の生物との関わりが分からないことに起因する。その一方で、微生物生態系の重要性が指摘されていることも事実である。例えば、地球温暖化の要因の一つである CO_2 の受け入れ先として海洋の役割が重要あることは自明の理であるが、CO_2 を固定する海洋の植物プランクトンやシアノバクテリアの光合成作用で作られた光合成産物は、海洋空間で動物プランクトンや微生物などによって改変、分解、再分配され、再び CO_2 に戻る。しかし、光合成産物の全てが微生物によって CO_2 にまで分解されるわけではなく、実際は、莫大な量の溶存態有機物が海洋中に蓄積されている。これは単に、海洋微生物が分解者としてだけでなく、難分解性物質への再生産者として働きうることを意味し、この分解と再生産のバランスにより CO_2 が固定されている。しかしながら、海洋微生物群のどのような代謝反応によって溶存態有機物の分解、再生産が行われているかについては全く不明で、海洋炭素循環のブラックスボックスとされてきた[1)]。

また、土壌微生物に関しても、土壌環境による差異や、植物と菌根菌の相互作用の研究は進展が見られないでいた。このように、様々な環境中の生態系には微生物が関与するブラックボックスが数多く存在し、このブラックボックスの全貌解明なくして真の生態系の理解にはつながらない。

様々な地球環境、動物（ヒトを含む）、植物を取り巻く微生物生態系の解明を可能にする最も有力な手段がメタゲノミクス（生物集団のままのゲノム解析）である。地球環境、動物（ヒトを含む）、植物を取り巻く微生物生態系を対象としたメタゲノミクスの重要性・有効性については「The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Microbial Planet」として 100 ページを越える俯瞰的な提言が 2007 年に米国国立アカデミーから公表されている[2)]。メタゲノムプロジェクトの現状（2012 年 8 月 13 日現在）は GOLD[3)]（Genomic Standards Consortium のデータベース）に 340 の研究プロジェクトが登録（論文化されたものも含まれる）されているが、その 58% が海洋や淡水等を中心とした自然環境、34% がヒトや節足動物、ほ乳類の腸内環境を中心とした宿主環境、残りの 9% が排水や固形物処理、微生物分解や微生物変換関連の人工的環境を対象としたものである。メタゲノムプロジェクトを推進する国別の割合は、米国が 76%と圧倒的に

多く、ヨーロッパ諸国は 13%、日本はわずか 2% にすぎない。メタゲノムプロジェクトの第一ステップは大規模、シークエンスによる微生物生態系がコードする遺伝子情報の網羅的取得とそのバイオインフォマティクスによる情報解析である。メタゲノムプロジェクトをサポートする、シークエンシングセンターは、その 64%が非営利・国立の研究所、30%が個別の大学や、大学共同運用機関、6% が委託業務を請け負う民間会社である。また、非営利・国立研究所の 67% が米国の DOE（米国エネルギー省）Joint Genome Institute（JGI）を含む数カ所のヒトゲノムセンター、10% が J. Craig Venter Institute（JCVI）、残りはドイツの Max Planck Institute、フランスの Genoscope など各国の研究所で、メタゲノム解析を推進するシークエンシングセンターの数も米国が他国を圧倒している。DOE-JGI 同様に、4000 人の研究者やテクニシャンを有する中国深圳の Beijing Genome Institute（BGI）、ならびに中国科学院では、メタゲノムプロジェクトの礎となる 1 万種に及ぶ個別微生物のゲノム解析計画を推進しつつあることから [4)]、メタゲノムプロジェクトの登録数もここ数年で大幅に増加する可能性が高い。国内のメタゲノムプロジェクトは、ヒト腸内細菌叢などの宿主環境、深海・海底下地殻内や熱水環境、実験室での集積培養菌などを対象として進められているが、事例はまだ少ない。一方、文科省 NBRP のサポートのもと、数百種のヒト常在菌及び種々の環境微生物、病原微生物株のゲノム配列解析が現在進んでいる。、シークエンシングセンターについては文科省の新学術領域「ゲノム支援」（2010-2014 年）のもと、国立遺伝学研究所や東京大学新領域（柏キャンパス）等、次世代シークエンサーを有する機関が担当しているが、2014 年度以降の体制は未定である。

（4）科学技術的・政策的課題

- 世界的には、16S rRNA 遺伝子に基づく微生物生態系の菌叢解析は広く進んでいるが、菌叢が持つ代謝、輸送、環境応答などに関する網羅的機能解析方法が確立していないため、対象とする環境における生物多様性の評価はできても機能的多様性の評価にはつながっていない。したがって、機能的多様性評価を可能とする方法論の開発が最も重要な課題の一つで、これなくして環境影響評価や環境–生態系の相互作用の理解はできない。
- DOE や BGI（深圳）などが環境メタゲノム解析の基盤となる個別環境微生物のゲノム解析を推進しているが、環境微生物は、難培養性で未培養のものがその多くを占めるので、微生物培養法の改良やひとつの微生物細胞からのゲノムシークエンス法（single cell sequencing）の確立も個別微生物のゲノム解析と並行して進める必要がある。
- 環境を理解するにあたっては、微生物生態系–植物生態系–動物（ヒトを含む）生態系全体を一つのシステムとして捉える俯瞰的、統合的考え方と新たなシステム生態学の創世に必要な方法論や技術開発が急務である。また、各生態系分野をつなぐ共通の研究課題の設定や各分野間をつなぐインターフェースとなる人材の育成や解析技術の開発が世界的に重要。特に我が国では、欧米に比べ立ち遅れているので、新たな学問領域を築き世界をリードしていくには最重要課題である。
- 我が国では、欧米に比べ生物情報を解析する研究者であるバイオインフォマティシャンが圧倒的に少ない。これは教育機関が少ない上に就職先がバイオインフォマティクス以外の分野に流れるため（専門分野の受け皿が希少）で、この分野の受け皿を増加し、環境生物学の分野にもバイオインフォマティシャンを定着させなければならない。このバイオインフォマティシャンの欧米との差は元々のデータ生産量の差が根幹にあると考え

られ、様々な環境をターゲットとした我が国固有のメタゲノムデータや、個別微生物のゲノムデータを増大させることが、我が国のバイオインフォマティクス分野の実質的な活性化と人材育成の実現へつながる第 1 歩と考えられる。

- 世界的な動きとして、ゲノム、メタゲノム、またそれに関連する環境情報を同一フォーマットで統一、標準化するための Genomic Standard Consortium が立ち上がっており[5)]、それに沿った学術雑誌として Standards in Genomic Sciences がオンラインジャーナルとして発行されている。しかし、このコンソーシアムに日本人研究者が殆ど含まれておらず、国際的な動きに乗り遅れている。国際標準化への日本人の関与、貢献が必須で、このコンソーシアムの定期的ミーティング等への積極的参加を通して、我が国の戦略的な取り組み方針の決定が急務となっている。
- 生態系における微生物群集やその多様性の研究でより重要になるのはサンプリング手法の確立である。例えば、土壌サンプルの数を増やせば増やすほど見つかる微生物は増えるのが一般的で、ある生態系の土壌を全てサンプリングすることは現実的に不可能である。よって、どのようなサンプリング手法が最適なのかを、研究目的ごとに確立していく必要がある。
- アジアは欧米に比べて多様な生態系を有しているにもかかわらず、土壌微生物の群集や多様性に関する研究は遅れている。菌根菌を含む真菌類では、地域ごとに固有種の割合が高く、アジア地域にも数多くの貴重な種が存在しているものと考えられる。日本は 2010 年の名古屋議定書で、生物多様性の保全に資するため、従来の対象とされていた植物や動物に加え、微生物を含めた議論に先導的役割を果たしたが、これを効果的に実施していくためにも、アジア諸国の環境微生物に関する基礎研究をリードしていく責務がある。
- 植物や動物の絶滅に関する議論は一般の関心も高く、保全や生態に関する大型プロジェクトも散見することができる。しかし、植物やヒト・動物に勝るとも劣らない重要な働きをしている微生物については、同様に絶滅の危機に瀕する種が多いのは間違いないが（特に真核多細胞生物である菌類）、必要なデータが得にくいため絶滅危惧種として扱われることはほとんどない。
- 土壌微生物の種レベルの多様性は徐々に解明されつつあるが、微生物による植物の成長促進作用などの機能面での多様性については包括的な知見が得られていない。農林業や生態系の再生・保全といった応用面では、こうした機能面での基礎研究の充実も望まれる。
- 土壌中に無数の菌糸を伸ばしている菌根菌は放射性物質を高濃度に集積することが知られている。福島原発の事故で飛散した放射性物質の菌根性キノコへの集積をモニターし、除染へ応用する展開の可能性もある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- 2010 年に「地球と人類の利益のためにをスローガンに、系統的な地球規模の微生物の分類学的、機能的多様性の解明を目指した Earth Microbiome Project（EMP）が米国を中心として走り出した[6)]。このプロジェクトは、それぞれの微生物叢におけるタンパク質空間、環境代謝モデル、およそ 50 万の再構築ゲノム、地球規模の代謝モデル、全ての情報解析への入り口が記載された地球規模の微生物遺伝子地図（アトラス）を作成

するために約 20 万のサンプルを解析することが最終目的である。これまでのところ、20 万サンプルのうち 5 万サンプルが確保され、プロジェクトを以下の 4 つに分け、それぞれにリーダーをおいて進められている。1. 遺伝子アトラス、2. 地球微生物叢のゲノム再構築、3. 地球微生物叢可視化ソフトの開発、4. 地球微生物叢の代謝再構築。このプロジェクトは、BOREAL Genomics、Luca technologies、Eppendorf、PACIFIC BIOSCIENCES、MO BIO、illumina の企業の協力のもとで行われている。しかし、EMP に対するファンディングは現在申請中であり、我が国の参画を考慮しつつ今後の動向を注視する必要がある。本年 8 月末に行われた国際微生物生態シンポジウム（ISME14）でも EMP に関するトピックが 3 件報告されている。

- 2010 年秋の COP10 で採択された名古屋議定書によって、途上国の微生物資源の保護と、先進国による同資源の利用にともなう利益の配分が明記されている。今後、同議定書を遵守していく上でも、環境中の微生物群集の基礎研究を進めていく必要がある。
- フランスの Tara 財団や agnés b 等の出資や一般からの寄付などによって、国連の環境プログラムとも連携する Tara Ocean 航海が 2010 年からヨーロッパ、アフリカ、南北アメリカ周辺海域と太平洋を調査地域として 3 年計画で始まった。科学者は、フランス中心とした 10 ヶ国のバイオインフォマティクス、海洋生物学、流動細胞分析、ゲノミクス、海洋学、イメージング、モデリング、珊瑚礁の専門家で構成されている [7)]。我が国の研究機関からの参加者はない。本航海は、全世界の海洋に浮遊する生物の生態系を明らかにし、浮遊生物間や環境との相互作用の理解を目的として行われており予算規模は不明。
- 2011 年から Lawrence Berkeley National Laboratory の Janet Jannson、Michigan 州立大学の Jim Tidge、JGI が中心となって土壌メタゲノムプロジェクトが始まっている [8)]。Janet Jannson は EMP のコアメンバーでもあるが、EMP プロジェクト同様 ISME14 で、今後 10 年の計画と展望などが話し合われた。
- EU が短期的に 17 万 4 千、15 年で 45 万の雇用創出と GDP における 800 億ユーロの経済成長を見込んで、およそ 10 億ユーロ出資された Seventh Framework Programme（FP7）の研究プロジェクトの一つとして今年 1 月に MicroB3（Microbial Biodiversity,Bioinformatics and Biotechnology）Project が始まった [9)]。研究対象は海洋で、機能する海洋微生物生態系における新たな知見とバイオテクノロジーへの潜在能力発掘をテーマに学際的、分野横断的研究を進めている。研究項目は 10 以上に渡り、革新的なバイオインフォマティクス的方法論の開発、高品質の塩基配列や環境データの産出、モデリング新たな酵素の機能の発見と商品化、海洋におけるサンプリングやサンプル、データの取り扱いの標準化等である
- 病原菌など医学分野での菌類のゲノム解読は多いが、環境分野での菌類のゲノム解読は極めて少ない。主にアメリカの大学や研究機関とフランスの INRA において数多くの系統的あるいは生態的に異なる菌類のゲノム解読が進行中である [10)]。こうしたゲノム情報が充実してくれば、環境中の菌類の未知遺伝子の機能やその進化・環境適応などを推測でき、植物根圏や土壌中の菌類のメタゲノム解析が可能になってくると思われる。
- 大規模解析を必要とする土壌微生物生態と植物との共生研究では、熱帯雨林の樹種多様性の維持や、農作物の連作障害に、土壌細菌の多様性の関わりが大きいことが示されている。その一方、植物に共生する土壌菌類（細菌は細胞核に膜のない原核生物であるが、

菌類は核膜のある真核生物）である菌根菌は多様であり（特に森林に見られる菌根菌）、菌根菌の種組成は植物種や土壌環境、地域などによって大きく異なること、植物の定着や生存が菌根菌によって決定されていることなど、重要な生態学的知見が得られている。それと併せて、植物と菌根菌の共生が成立する分子機構の解明や、同位体を用いた菌根共生系の養分の動態など、生理学的・分子生物学的な分野でも現在研究が大きく進展している。

- 菌類全体の系統分類を DNA 情報に基づいて再編しようとするアメリカの大型プロジェクト Assembling Fungal Tree of Life（AFTOL）の第 1 期（2002 ～ 2006）と第 2 期（2007 ～ 2011）によって、菌類全体の分類体系の見直しが行われている。草本植物に共生するアーバスキュラー菌根菌も、新設されたグロメロ菌門に再編されたほか、樹木に共生する外生菌根菌も多くの独立した菌群で独自に進化してきたことなどが明らかにされている。
- 環境中の細菌類を新種記載するためには、公的な菌株保存機関に菌株を登録する必要がある。日本や中国、韓国でも公的な菌株保存機関（日本の NBRC など）が整備されている。こうした東アジアは、欧米に比べて生物の多様な地域であることに加え、微生物分類の研究レベルが向上したこともあり、現在は新種発表が最も多い地域となっている。さらに、日本の NBRC などのイニシアチブにより、東南アジア諸国を含めた Asian Consortium for the conservation and sustainable use of microbiological resources（ACM）が立ち上げられ、発展途上国の菌株保存センターの充実や各国の微生物資源の保全と利用の枠組み構築が模索されている [11)]。

（6）キーワード

微生物生態、環境微生物、環境ゲノミクス、環境メタゲノム、環境影響評価、環境修復、菌根菌、分類同定、サンプリング

（服部正平、髙見英人、奈良一秀）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	→	・一般的な微生物分野の研究は、世界水準に達している。しかし、環境メタゲノミクスの分野では、ヒト腸内細菌に関するメタゲノムプロジェクトは早期に行ったが、我国固有の環境や我が国を取り巻く海洋環境の維持と活用などを前提とした系統的な微生物生態系の理解とそれに伴う環境メタゲノムプロジェクト等がほとんど計画されておらず、実施例も少ない。メタゲノムデータの DDBJ への登録件数は中国、韓国に大きく水をあけられている [12)]。 ・菌根共生や根粒共生の分子機構など、いわゆる室内研究では国際レベルの成果を挙げているものの、陸上生態系の微生物の多様性など、微生物生態に関する基礎研究分野では、大きなプロジェクトを実施している欧米に一歩遅れをとっている。
	応用研究・開発	○	→	・環境中からの有用遺伝子の探索とそれを用いた応用技術のレベルは世界水準にある。環境からのサンプリング技術や環境モニタリング技術などもまだ開発要素は残されているが、高い水準にあるといえる。ただ、バイオインフォマティクス関連の技術開発は立ち遅れている。 ・土壌微生物を用いた生態系の保全や再生技術については、小規模な研究プロジェクトは散見するものの、応用レベルに達するような成果はいまだ得られていない。 ・輪作で非菌根性作物（キャベツなど）の後に植えた作物の成長が悪くなるのは、菌根菌感染源の減少が要因であり、その具体的な対策を探るなどの応用研究が進んでいる。
	産業化	△	→	・腸内細菌などヒト常在菌の研究が進んでいるので、新たなプロバイオティクスや健康食品などの開発が期待されるが、まだ具体的に商品化した企業はない。環境メタゲノム研究をサポートできる技術力を持つ企業は殆どない。 ・一部企業が、アーバスキュラー菌根菌を利用した農業用の微生物資材を開発したものの、産業化に成功しているとは評価できない。 ・マツタケなどの外生菌根菌性のキノコの栽培についても、ホンシメジなどの一部で人工栽培が成功しているものの、産業として成り立ってはいない。
米国	基礎研究	◎	↗	・米国の大学・公的機関における基礎研究レベルは非常に高く、ほとんどの関連分野において世界をリードしている。特に過去のシーズプロジェクトと同様の考え方で、地球規模の網羅的環境サンプルの収集と解析を行うプロジェクトが複数立ち上がっている [6,8)]。大規模なファンディングはこれからであるが、大きなファンディングやスポンサーが付けばさらにこの勢いが加速することになる。 ・Assembling Fungal Tree of Life（AFTOL）[13)] の第 1 期（2002 ～ 2006）、第 2 期（2007 ～ 2011）などの大型研究プロジェクトにより、陸上生態系を代表する微生物である菌類の系統分類に関して画期的な成果を挙げている。 ・菌根菌の群集や多様性に関する研究に DNA 解析技術を初めて導入したこともあり [14)]、研究の蓄積が大きく、現在も同分野で世界をリードしている。プロジェクトを通した次世代研究者の育成にも力を入れており、自国の研究活力の維持だけでなく、欧州やオセアニアにも優秀な人材も輩出している。

	応用研究・開発	○	↗	・シークエンシング技術やバイオインフォマティクスに関する技術開発は世界を圧倒的にリードしている。また、環境からのサンプリング技術や環境モニタリング技術なども高いレベルにある。 ・世界的な二酸化炭素濃度上昇の影響が懸念される中、陸上生態系への大規模 CO_2 添加（FACE; free air CO_2 enrichment）技術を世界で最初に開発し、土壌微生物群集への影響をモニタリングするなど、長期的展望にたった環境影響評価技術開発においては微生物分野でも世界を常にリードしている。また、森林火災や森林施業が土壌微生物に与える影響を評価し、実際の森林管理に反映させるなど、生態分野における微生物応用技術開発でも世界トップレベルにある。
	産業化	○	↗	環境ゲノムから新規な酵素の発見や新機能の開発などに関する技術はかなり蓄積されている。環境微生物を用いた環境浄化等に関する技術力も高い水準を維持しているが、今のところ目立った動きはないようである。 ・菌根菌の一種であるトリュフの栽培農園など、一部に産業化に成功した事例も見られる。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ドイツ、フランス、イギリスを中心に環境微生物、腸内細菌叢などのメタゲノム解析、それに関連する基礎研究が行われており、そのレベルは高く分野によっては世界をリードしている。EU としての研究プロジェクトも数多く立ち上がっており、そのレベルは世界水準にある [8]。 ・イギリスでは菌根菌の教科書である Mycorrhizal Symbiosis[15] の著者でもある同分野の権威がいることもあり、生態分野の研究も高いレベルにある。フランスでは、菌根菌として初めて全ゲノムが解読されたキツネタケ属の一種に加え [16]、クロトリュフの全ゲノムを解読するなど、ゲノム関連の研究分野ではリードしているほか、生態分野でも優れた成果を挙げている。 ・エストニアでは信頼できるアノテーション情報をもった菌根菌の塩基配列のみをデータベース化して公開しているほか [17]、世界各地で菌根菌の群集を調べるプロジェクトを実施しており、世界規模の菌根菌の多様性や生物地理に関する分野で先導的役割を果たしている。 ・スウェーデンやスイス、デンマークなどでも質の高い生態学的研究が行われている。
	応用研究・開発	○	↗	・環境分析、環境浄化等に関する技術レベルは、イギリス、ドイツを中心に高く、世界をリードしている。また、ゲノム解析技術も米国には劣るが、EU 全体として世界水準を維持している。 ・イギリスではアマチュアの協力などにより、詳細な菌類の分布情報が整備されており、地域の微生物保全に大きな役割を果たすと期待されている。 ・フランスでは菌根菌の機能的多様性をマイクロプレートで特徴づける手法の開発なども行われている。 ・スウェーデンでは、森林生態系の保全とベリー類の増産のため、アミノ酸の林地肥培などの応用研究が行われている。
	産業化	○	↗	これまで、産業応用を目的とした数多くの研究プロジェクトが EU などの出資により行われてきており、その技術レベルは高い。具体的な応用成果はこれからであるが、メタゲノム解析技術等も取り込んだ応用が現実化する可能性が高い。 ・フランスではクロトリュフの人工栽培や中国産の類似種との識別なども産業ベースで行われている。

中国	基礎研究	◎	↗	・中国では、科学技術人材の呼び戻し政策の継続的実施により、優秀な留学生が多数帰国しているが、このような人材を中心に、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇している。4000 人の研究、技術員を要する BGI（北京ゲノム研究所・深圳）の勢いは目覚ましく、中国科学院などと共同で幅広い研究を展開している [4]。メタゲノム配列の DDBJ への登録数はカナダと同程度 [12]。 ・菌根菌に関しては目立った成果は少なかったものの、多様な生態系を有する地域であり、固有植物の菌根菌に関する研究は世界的な菌根菌の進化や生物地理を理解する上で貴重な資料となっている。菌類の分類や記載といった点では、欧州で学んだ研究者が帰国して先導的立場にあることから、高いレベルにある。
	応用研究・開発	○	↗	・シークエンシング技術やゲノム解析技術は、米国並みのレベルを身につけつつある。微生物ゲノム解析、微生物学、環境微生物学等に関するここ 10 年の論文数が日本をやや上回るにまで伸びていることから、高い技術水準に達していると思われる。 ・広い国土には人間活動の影響で各地に荒廃地が広がっている。そうした地域の植生回復や森林再生が政府の主導で行われている。ここに微生物資源を利用使用とする研究が行われている。
	産業化	△	↗	・シークエンシングやゲノム解析一般に関するビジネスを世界的に展開しているが、環境微生物やそれに由来する酵素等を用いた物質生産、環境浄化などへの応用技術はまだ発展途上でこれからの課題。 ・漢方薬になる食用菌類の栽培は高いレベルにある。
韓国	基礎研究	○	↗	・韓国における微生物、微生物ゲノム関連の研究は、微生物・微生物ゲノム関連の論文数は日本の 1/4 程度であるが、被引用数は、それほど大きく変わらないことから、世界水準を保っている。逆に、日本では立ち遅れている自然環境のメタゲノム解析の DDBJ への登録数はアジアでは中国に次いで 2 番目で日本をリードしている [12]。 ・目立った研究成果は少なく、後追い的な研究が多い。
	応用研究・開発	○	→	・シークエンシングセンター等は中国のように大規模なものはないが、メタゲノム解析例も日本と比べると多く、ゲノム解析、環境微生物に関する技術レベルは日本と同程度。
	産業化	△	→	・韓国は延世大学などを中心に企業との結びつきが比較的強く、産学連携で技術開発を行っているため、企業化の可能性が高いものへ企業からの投資や優秀な学生のリクルート等が比較的やりやすい環境にあるようである。現在、環境微生物、環境メタゲノムをベースとした産業応用の目立った動きはない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Azam F, Malfatti F. Nat Rev Microbiol 5:782-791, 2007.
2）The National Academies USA:2007. The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Microbial Planet
http://www.nap.edu/catalog/11902.html

3）GOLD:Genomes OnLine Database
http://www.genomesonline.org/cgi-bin/GOLD/index.cgi
4）BGI Ten thousand microbial genome project
http://www.genomics.cn/en/navigation/show_ navigation?nid=4225
5）Field D. et al. PLoS Biol. 9（6）:e1001088, 2011.
6）Earth Microbiome Project
http://www.earthmicrobiome.org/
7）Tara Oceans Project
http://oceans.taraexpeditions.org/
8）Towards “Tera-Terra”：Terabase Sequencing of Terrestrial Metagenomes, ASM Microbe magazine 2011.
http://www.microbemagazine.org/index.php/07-2011-home/3553-towards-tera-terra-terabase-sequencing-of-terrestrial-metagenomes
9）The Micro B3 Project
http://www.microb3.eu/
10）http://genome.jgi.doe.gov/programs/fungi/index.jsf
11）http://www.wfcc.info/iccc12/presentations/ksuzuki.pdf
12）DDBJ DRA Search　http://trace.ddbj.nig.ac.jp/DRASearch/
13）Assembling Fungal Tree of Life　http://aftol.org/
14）Horton TR, Bruns TD. Molecular Ecol 10 (8):855-1871, 2010.
15）Smith SE, Read DJ. Mycorrhizal symbiosis 3rd edition Academic Press 800pp, 2008..
16）Martin F, et al. Nature 6;452 (7183):88-92, 2008.
17）UNITE: a molecular database for the identification of fungi.
http://unite.ut.ee/

3. 6. 2　動物生態

（1）研究開発領域名

動物生態

（2）研究開発領域の簡潔な説明

陸域・海洋の野生動物の保全と管理ならびに海洋生態系の再生、外来種管理に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

日本では 1999 年に鳥獣保護法が改正されて以来、都道府県が計画的・科学的な野生動物管理を開始したが、地方自治体が独自の研究機関を持って進めている事例は数例に限られ、モニタリングの多くは外注で実施されている。また、基礎研究の調査予算が乏しいことや研究体制が整備されていないため、小規模な研究にとどまっており、技術的革新が生まれにくい。その一方で、樋口広芳教授とアジアおよび米国の共同研究者は、人工衛星を利用して東アジアの 20 種以上の渡り鳥を追跡し、渡り経路や渡りの経時移動パターンの解明、各中継地の相対的重要性の評価、衛星画像や地理情報システムなどを利用した生息地の環境解析、繁殖地や中継地、渡り鳥の保全上の問題点の抽出などについて、国際的な研究ネットワークによって著しい成果を上げている。

それに対して、欧米では野生動物管理システムが制度的に整っており、産官学のバランスがよく、モニタリングや調査研究が効率よく進められている。たとえば同時期同地域に大量の GPS を装着して、移動パターン、生息地利用、個体間関係の調査が実施されている。野生復帰については、日本ではコウノトリ・トキに特化しており取組が遅れているのに対し、欧米それに近年では中国・韓国においても、国家プロジェクトとして大規模に実施されている。野生動物管理に関して、国際誌に投稿される論文は欧米が群を抜いている。日本では大学や公的機関の基礎研究レベルは向上したが、国際的な情報発信に乏しい。近年では中国からの国際誌への発表が著しく増加しているが、分野が限られている。韓国では当該分野の学協会がないため、情報発信が立ち遅れている。

野生動物が感受性を有し人や家畜に対するリスクを有する感染症研究について、一部の感染症を除き系統だった研究やサーベイランスの体制が整えられていない。OIE（国際獣疫事務局）は 2011 年より野生動物感染症の国際的なサーベイランス体制を構築中である。一方、日本の窓口（フォーカルポイント）の環境省では、国内で発生した野生動物感染症に関する情報の取り纏めを行うことになっているが、国内において具体的な情報収集体制は構築されておらず、OIE の新しい体制に対応できていない。口蹄疫については、2010 年の牛での発生を受け、野生動物対策も視野に入れた科学技術振興調整費によるプロジェクトが立ち上がり、野生動物関連の一応の方向性が示唆されたが、2011 年以降の研究補助は実質的に継続していない。欧米で先進的に取り組まれている不妊化ワクチンの研究について、わが国でも、シカ、アライグマ、マングースなどの野外個体群を対象に、経口投与で、かつ種特異的に不妊効果をもたらすワクチンの開発を目指した研究が開始された。

中国では、獣医系大学における研究分野において、家畜や野生動物間で広がる感染症に関心があるようだが、重点大学にとどまっており地方での研究活動は盛んではない。また、生態学的な視点でのアプローチが乏しい研究が多い。また、近年ではネズミ類による農業

被害への対策が、重要課題として国レベルで取り組まれている。

海洋管理・再生技術分野では、日本では、2011 年に生物多様性条約に基づいて海洋生物多様性保全戦略を策定した。また、海洋基本計画の見直しも進んでいる。排他的経済水域の設置が進められるとともに、沿岸環境の保全など海洋管理が大きな社会問題となりつつある。2007 年に海洋基本法が成立し、国家として海洋の統合的管理の必要性が認識されつつある。

海洋の生態系管理に関しては、近年、底生生物調査研究などの国際プロジェクトは世界を主導するなど大規模な国際調査研究の一翼を担いつつある。サンゴの再生技術研究は世界最先端をゆく。環境省が調査公開しているサンゴ礁･藻場･干潟の詳細な継続調査とデータベースは他国より詳細で緻密である。また、一次産業（漁業）回復のための保全、自然再生研究も進みつつあり、自然再生推進法を契機として行政、NPO、大学などの共同研究が進められ、生態学会などが積極的に政策提言を行い始めている。

種苗放流技術はなお最先端だが、天然魚に与える遺伝学的研究は米国に大きく遅れてようやく着手され始めた。技術開発ではなお一定の水準を維持しており、資源管理が盛んな沿岸漁業では、静岡のサクラエビ漁業、京都のズワイガニ漁業、愛知のイカナゴ漁業など、大学、独法や県研究機関と漁業者が協力して実用化された技術がある。民間では漁具メーカーの研究組織の解体やメーカー自体の倒産が相次ぎ、従来からの技術資産の継承が危うい状況にある。一部のメーカーで、研究の必要性を再認識する動きもあるが、漁業の低迷により新規の研究開発への投資がほとんどないために、技術力の低下が懸念される。ただし、エチゼンクラゲ対策のように活発な投資がなされる分野では、特異的に技術開発が行われている。

米国（カナダを含む）では、生態系管理については、国際機関を主導した調査研究が進められ、日本のマグロ漁船データを駆使して世界のマグロ資源が激減した過程を解明するなど海洋生態系の保全の必要性を示す研究が盛んである。サンゴ礁でも再生より保全技術研究で世界をリードしているが、サンゴ種苗を岩に移植するなど、従前より世界全体のサンゴ・藻場に適用可能な先端的研究も進められている。

水産資源管理に関しては、海洋生物や工学系の研究者が参画し、次々と取り上げられる環境問題、例えば混獲、海底生息場破壊などの問題に対して、迅速に対応する保全技術を開発する能力がある。太平洋サケの種苗放流が長年実施されており、種苗放流の保全遺伝研究では種の保存法（ESA：Endangered Species Act）の実施と相まって世界の先端を行く。近年、海面養殖と標識技術の進展を背景に海産魚の放流にも関心が高まっており、実用化には至らないが生態系への影響評価の研究が進められる。応用研究でも放流魚の繁殖成功度を交配実験で評価し、放流魚の親魚への繰り返し使用に警鐘を鳴らしている。今後は米国政府も養殖の振興を計画し、海面養殖が進展する可能性がある。しかし、環境団体が養殖や放流を批判しているため、技術革新の阻害要因となる恐れがある。

欧州では、水産資源管理に関しては、従来から充実した基礎研究が存在する中で、現在もノルウェーを中心に漁業が盛んな国々があり、研究の水準は高い。漁具漁法の研究からより環境保全型漁業の研究に力点が移りつつある。ノルウェーのタラの放流研究、デンマークのターボットの放流研究実績など世界最先端の実績がある。大西洋サケを中心とする養殖魚の生態系への逃避の遺伝的影響が研究されている。イギリスで種苗放流を資源の保全管理のためのツールとして前向きに考える動きが出ていることが注目される。ノルウェー

式グリッド分離網や角目網ウインドーなど混獲削減装置の開発を行ってくるなど、十分な産業技術力とそれを普及させる土壌があり、豊富な資源を利用して小型魚や希少種を守るための持続可能な漁業の技術革新が盛んに行われ、漁業自体の増産に成功している。放流個体の権益確保を保障する新しい法体系を整備したこともあり、ホタテガイ、ヨーロピアンロブスターの放流事業を推進している。

生態系管理に関しては、特に藻場に関して、従前より世界全体に適用可能な先端的研究が進められている。サンゴでは海中でワイヤーに電気を流してミネラル付着などの成長促進効果の研究を進めている。

中国では、生態系管理、沿岸環境管理については、ほとんど見るべき研究技術がない。水産資源管理に関しては、従来、漁具漁法の研究は盛んに行われたが、日本と同様に現在は大学でも研究者が急激に減少する傾向にあり、研究水準の維持は困難となる可能性がある。混獲防止や環境への影響緩和などよりも、企業漁業の拡大に応じて、欧米や日本の後追いによって、漁獲効率の良い漁具漁法の技術開発が重視されている。種苗放流研究事例はコウライエビに限られるが、今後、種苗放流を積極的に推進すると予測される。漁具資材メーカーのターゲットも、漁業から養殖業にシフトしつつあるために漁具漁法としての技術力は低下の懸念がある。種苗生産については、日本から技術指導が行われており、高い種苗生産技術力を有し、コウライエビ、ヒラメ、ガザミ、チュウゴクモクズガニなどを生産している。生産指向で、生態系への考慮は殆ど見られない。

韓国では、生態系管理に関しては、国際水準の研究技術開発は知られていない。水産資源管理に関しては、種苗放流研究事例は殆どないが、ヒラメ、クロソイなどの種苗生産技術を有している。今後も種苗放流を本格的に実施する予定はないと思われる。日本と同様に、漁具漁法の研究者による研究は盛んではあるが、英語論文による公表が少ない。民間技術では、漁具における生分解性素材の利用など日本よりも進んでいるものもある。

外来種管理に関する研究は、日本では、（目に見える）外来種の基礎的研究から応用に至るまで、世界的にもリードしている。2006 年に外来生物法が施行されて以来、規制対象種となる特定外来生物の指定に科学的根拠が必要とされることも駆動力となり、生態リスクデータの収集と整備が進められ、体系的なデータベースも整備されている。防除技術の開発も進んでおり、実践に結びついている。特に南西諸島のマングース防除事業については、個体群動態の把握と予測など生態学的情報を駆使して、確実に個体数を減らしており、現在低密度時における新規防除手法の開発も進められている（不妊ワクチンなど）。アルゼンチンアリの防除に使用されるベイト剤技術も世界で最も進歩している。ただし、外来種の生態影響や進化生態に関する論文は多数生産されるものの、防除技術に関する報告は国際的に認知されたものは極めて少ない。防除技術の情報共有を図るためにも、論文化は大きな課題となる。

米国・欧州では、外来種リスク評価は日本に先駆けて進められており、アメリカは全世界の外来種リスク関連論文半数以上を生産している。情報管理のデータベースも無数に存在するが、中心となるのは、ヨーロッパの DASIE システムである。防除技術開発は、日本同様に具体的な手法や効果がまとめられた論文が少なく、防除の成果も把握されている事例が少ない。

中国では、外来種の分布実態および生態影響に関する研究が強化され、論文数も急速に増えている。一方、防除技術に関する情報発信は乏しい。また広大な国土をもつが、生物

の国内移送に関する議論も進んではいない。

韓国では外来種の産業利用に関する研究開発が先行している。生態影響に関する論文は少ない。

（4）科学技術的・政策的課題

- 日本では野生動物調査技術開発については、環境省推進費や文部科学省の科学研究費で実施しているが、都道府県が役割を担っている野生動物管理領域では、モニタリングなどが単年度主義のため資料の蓄積がままならない。
- 狩猟者人口は激減しており、効率的な捕獲を実現するためには「プロフェッショナル（職能的・専門的捕獲技術者）」による「公益性のある捕獲事業」として展開する他はないが、現行の法体系は、趣味として従事する狩猟者のみが捕獲の担い手として想定されていることが課題となっている。
- 鳥獣害特別措置法の改正（平成 23 年）により、捕獲した野生動物の肉が「食品」として明記されたが、その衛生管理に関わる体制が整えられておらず消費者の安全が担保されていない。
- 野生動物管理（特にモニタリング）のためのツールとしての新機材の積極的な導入（e.g.、人工衛星や携帯電話インフラを利用した行動追跡機材、スパイカメラなど）の推進が必要である。しかし、すでに基礎技術は国内でも確保されているものの、国（日本）としての統合的な製品開発と運用に関する取り組みシステムがないために、ユーザーが安定して利用できるマスプロ製品が供給されていない。
- 三番瀬、諫早、藤前など沿岸域の保全・管理の取組みがあるが、大規模な海洋保護区などの実績が乏しい。
- 世界屈指の種苗生産技術は現在も最先端だが、その担い手だった（社）日本栽培漁業協会が独立法人への統合で弱体化しつつある。
- 水産資源管理に関しては、かつて遠洋漁業、増養殖業での増産重視の時代には、漁具漁法の開発と研究は世界の最先端であった。しかし、漁業の低迷と「環境に優しい漁業」の必要性が増すとともに、特に大規模企業漁業の衰退によって、大学において研究分野の必要性が疑問視されるようになり、改組などで急激に先細り、まぐろ延縄における混獲防止方法の開発では世界的な水準を保っているものの、海底生息場への影響緩和については、国連などで日本の漁業への批判に応えられる優しい漁業の技術革新ができていない。
- 不確実性も考慮した外来種管理の行動計画・戦略の立案と実践が求められる。島嶼域（小笠原、沖縄、奄美等）における外来種対策は大きく進歩しているが、本土における広域分布外来種の対策は遅れている。非意図的外来種の対策は大幅に遅れており、検疫手法に関する研究も急ぐ必要がある。外来種の総合的管理のためには、関連する行政機関・省庁の連携が不可欠である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

平成 22 年 10 月には、本領域の大きなマイルストーンである COP10 及びバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書第 5 回締約国会議（COP-MOP5）が名古屋市で開催され、「遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分に関する名古

屋議定書」、2010 年目標に代わる「戦略計画 2011-2020（愛知目標）」、「責任と救済に関する名古屋・クアラルンプール補足議定書」が採択された。

この他、COP10 に際して、SATOYAMA イニシアティブに則った取組を促進させるための国際的な土台（プラットフォーム）としてSATOYAMAイニシアティブ国際パートナーシップが発足した。また、生物多様性の経済的側面が注目されはじめ、生態系サービスのコスト評価等を含めて取りまとめられた「生態系と生物多様性に関する経済学（TEEB）」の最終報告書が平成 22 年 10 月に発行された。なお、気候変動対策と生態系保全のコベネフィットについても COP10 において議論されており、これを具体的に両立させる取組として REDD、REDD+ が進められている。

平成 22 年 12 月の国連総会では、生物多様性の損失に対する世界的な対応を今後促進するため、「生物多様性と生態系サービスに関する政府間プラットフォーム（IPBES）」の早期設立に向けた総会の開催が決議された。本プラットフォームは、世界の生物多様性と生態系サービスに関する科学的知見を政策や政治的行動につなげることを目的としており、気候変動における「気候変動に関する政府間パネル（IPCC）」と同様の機能を果たすものと期待される。

EU の第 7 次研究枠組み計画（FP7）の資金援助により、ヨーロッパとアフリカにおける広義の文脈における狩猟の社会的、文化的、経済的、生態学的な機能と影響の評価を目的と「持続性のための狩猟」プロジェクト、”Hunting for sustainability”が開始された。

（6）キーワード

野生動物管理、野生復帰、感染症、海洋管理、生態系管理、外来種対策

（梶　光一、松田裕之、五箇公一）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・野生動物管理では大学や公的機関の基礎研究レベルは向上したが、成果の公表が少ない。 ・人工衛星を利用した東アジアの渡り鳥の研究は国際的な共同研究のもとで、著しい成果をあげている。[1)] ・野生動物が感受性を有し人や家畜に対するリスクを有する感染症研究について、一部の感染症を除き系統だった研究やサーベイランスの体制が整えられておらず、国際的なサーベイランス体制[2,3)] に対応していない。 ・サンゴ再生（特に有性繁殖）、底層貧酸素化抑制などの環境修復技術研究は最高水準[4)]。 ・サンゴ礁・藻場・干潟の詳細な継続調査とデータベースは他国より詳細で緻密[5)] である。 ・知床世界遺産の海域管理は国際コモンズ学会から高く評価された。 ・外来種管理に関する研究は、世界的にもリードしている。2006 年に外来生物法が施行されて以来、生態リスクデータの収集と整備が進められている[6)]。
	応用研究・開発	○	→	・野生動物管理では産官学の連携が少ないためニーズが掘り起こされていないために、萌芽的な試みにとどまっており、欧米に比較して遅れている。 ・3.11 を受けて大きな需要が生じ、資金も投じられている。しかし、より戦略的な課題の絞り込みと成果の検証が必要。 ・外来種防除技術の開発が進んでおり、実践に結びついている。
	産業化	○	→	・衛星テレメトリー（GPS、Argoss）や地理情報システム（GIS）は海外技術に依存している。上述した理由によって、IT を利用した野生動物の管理は生産技術に結びついていない。 ・3.11 以後復興に向けた取り組みが盛ん。 ・外来昆虫などは一部企業が防除に取り組んでいる。その他は行政主体
米国	基礎研究	◎	↗	・野生動物管理では産官学のバランスがよく、基礎研究は最高水準にある。 ・野生動物の疾病に関連する研究は National Wildlife Health Center（国立野生生物衛生センター）が非感染性疾患（鉛中毒等）と感染性疾患（鳥インフルエンザ等）の両方で積極的なサーベイランスを続けて、新たな流行の発生の検知や流行予防に実施している[7)]。 ・藻場保全研究、サンゴの成長促進技術は世界最先端[8)]。 ・海洋生態では国際共同調査研究の主導権を取り、データベースを完備することで、世界中の知見を利用する体制を作りつつある。 ・太平洋サケの種苗放流の蓄積からサケ類の保全遺伝研究では世界の先端[9)]。 ・アメリカは全世界の外来種リスク関連論文半数以上を生産している。
	応用研究・開発	○	↗	・GIS、GPS の基礎技術開発については米国（とカナダ）の独断場である。Globalstar、Iridium など衛星を経由してのリアルタイムでのデータ取得が一般的になっている（ATS 社、Lotek 社、Telonicus 社）。 ・米国における野生復帰は、絶滅危惧種法（ESA：Endangered Species Act）における種の回復手法として位置づけられ、豊富な技術的な蓄積がある[10)]。 ・自然環境、生態系の保護ならびに環境評価に関わる研究水準は非常に高いが、工学的に環境を修復する研究についてはあまり行われていない。 ・次々と取り上げられる環境問題、例えば混獲、海底生息場破壊などの問題に対して、迅速に対応する技術開発する能力がある。 ・防除技術開発は、日本同様に具体的な手法や効果がまとめられた論文が少なく、防除の成果も把握されている事例が少ない。
	産業化	○	→	・GIS では ESRI 社、GPS と Agros では Telonics、ATS とカナダの Lotek が世界の市場に対し、大きなシェアを占めている。 ・米国の造船業等海洋産業は未発達だが、カナダは企業も育ち、小規模の波浪発電装置などの実用化が行われている。 ・大規模な湿地や運河の改修技術は非常に高いが、底層貧酸素化抑制技術などきめ細かな環境修復に関する技術力は劣る。 ・外来種防除には一部企業が参入。

欧州	基礎研究	◎	→	・スカンジナビアではヒグマに大量の GPS 首輪を装着し、地域個体群の全体像を把握するための質の高いデータを蓄積している。 ・英国では The Food and Environment Research Agency（英国食糧環境研究庁）で、家畜や人に対するリスクを有する野生動物の感染症（結核など）不妊化ワクチンやアニマルウエルフェアの研究が進められている[11]。 ・外来種データベース DASIE システムを保有[12]。
	応用研究・開発	○	→	・GPS、Argos などの衛星技術を利用して、Followit 社、Victoronic 社などが GPS 首輪などを開発し、世界をリードしている。 ・海洋管理では基礎研究から応用研究まで、従来からの技術の蓄積に加えて、新しい技術開発を行っている。 ・イギリスで種苗放流を資源の保全管理のためのツールとして前向きに考える動きが出ていることが注目される[13]。 ・防除技術開発は、日本同様に具体的な手法や効果がまとめられた論文が少なく、防除の成果も把握されている事例が少ない。
	産業化	◎	↗	・総合力では米国に劣るが、小型テレメトリーでは世界をリードしている。 ・野生動物の資源利用に関し EC（欧州委員会）は、安全な野生動物肉（game meat）の提供を目的とする規則を定めており、加工・生産の工程ではハサップ（HACCP）システムの導入が義務づけられている。また、捕獲や野外での処理段階での衛生管理を実質化するために、狩猟者や専門的捕獲技術者についても関連する資格制度を設けている[14]。 ・再生エネルギーについては、商業規模での生産が行われており、産業技術力も十分に有している。 ・農業用生物資材の生産・販売が盛ん。リスク評価もガイドラインが整備されている。
中国	基礎研究	△	↗	・野生復帰は国家事業として実施され、研究組織、人材、施設などが保障されている。 ・野生動物管理ではリモセン、GPS を用いた研究が増加しているが萌芽的な研究にとどまっている。 ・生態系管理、沿岸環境管理については、ほとんど見るべき研究技術がない。 ・海洋生態系モデルでは米国で学んだ人材が帰国して急速に発展。 ・外来種の分布実態および生態影響に関する研究が強化され、論文数も急速に増えている。
	応用研究・開発	△	→	・野生復帰の応用研究と技術開発が発展。 ・防除技術に関する情報発信は乏しい。また広大な国土をもつが、生物の国内移送に関する議論も進んではいない。
	産業化	△	→	・GP に相当する北斗衛星導航系統（BeiDou Navigation Satellite System）の衛星測位システム（GNSS）開発を開始した。
韓国	基礎研究	△	↗	・野生復帰事業を国策として進めているが、復帰や再導入に伴い発生する恐れのある遺伝的かく乱や感染症についての認識は必ずしも十分ではなく、日本と中国に大きく後れを取っている。 ・藻場を対象に、国際誌に掲載されるような研究が増加中である。 ・外来種生態影響に関する論文は少ない。
	応用研究・開発	△	↗	・環境修復技術研究は今後民間企業での研究も伸びつつある。 ・干潟の保全、再生に関する技術開発が進みつつある。 ・外来種の産業利用に関する研究開発が先行している。
	産業化	△	↗	・生態系保全などの技術的取り組みはみられない。 ・沿岸土木建築業は世界トップクラスであり、技術力も十分に高い水準で保有している。 ・外来種の農業用生物資材の活用が進んでいる。一方でリスク評価は進んでいない。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Hiroyoshi Higuchi.　J Ornithol 153（1）Suppl.:3-14, 2011.
2）OIE（国際獣疫事務局）のサーベイランス体制の構築の検討
OIE Global Conference on Wildlife Animal Health and Biodiversity 23-25 February 2011 Paris, France
3）OIE（国際獣疫事務局）のサーベイランス体制の構築
http://www.oie.int/eng/A_WILDCONF/WILDLIFE_ACTES_2011/Abstract.htm
4）Omori M Coral Reefs 24:563, 2006.
5）自然環境保全基礎調査　http://www.biodic.go.jp/kiso/34/34_higat.html
6）NIES 侵入生物データベース　http://www.nies.go.jp/biodiversity/invasive/
7）米国 National Wildlife Health Center による野生動物の疾病に関連する研究
http://www.nwhc.usgs.gov
8）http://www.reefball.org/
9）http://salmon.fra.affrc.go.jp/kankobutu/salmon/salmon12_p09-10.pdf
10）http://www.fws.gov/endangered/
11）http://www.fera.defra.gov.uk
12）ヨーロッパの外来種データベース DASIE　http://www.europe-aliens.org/default.do
13）http://tnfri.fra.affrc.go.jp/tnf/news24/uki.htm
14）特集：ニホンジカの食資源化における衛生の現状と将来展望 獣医畜産新報 65:447-495, 2012.

3. 6. 3　植物生理・生態

（1）研究開発領域名

植物生理・生態

（2）研究開発領域の簡潔な説明

植物生態学分野では、化石燃料消費や森林破壊による大気 CO_2 濃度の上昇とそれにともなう温暖化が、植物個体や生態系におよぼす影響の解析や、高温・高 CO_2 環境において良好に生育する、高温・高 CO_2 耐性植物あるいは好温・好 CO_2 植物創出のための研究がさかんに行われている。また、乾燥、重金属、過湿、オゾンなどのストレス耐性植物の創出にも力が注がれている。陸域生態系の保全、管理、持続的利用、再生などの基礎研究が進み、管理技術の開発が急がれている。。特に、温暖化に対する緩和・適応策は、社会的にも大きな注目を集めており、国連などの国際組織、各国政府、NGO、NPO なども大きく関わっている。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

1. 地球環境変化が植物や生態系に及ぼす影響、高温・高 CO_2 耐性植物、好高温・好 CO_2 植物の創出

大気 CO_2 濃度の上昇や温暖化が植物に及ぼす影響は、1980 年頃から盛んに研究されるようになった。当初は、ポット植えの植物を、高 CO_2 条件の恒温室内で育てる CO_2 倍加実験が行われたが、ポットが小さいと高 CO_2 による光合成や成長の促進効果が見られなくなることから、大型の OTC（open top chamber、屋根のない温室の中を高 CO_2 濃度条件にする。地植えの植物を用いることもできる。野外で植生内に OTC を作ることもある。）や、FACE（Free air CO_2 enrichment、野外で風向風速に応じて CO_2 をノズルから吹き出し、ある区域内の CO_2 濃度を一定に保つ施設）を用いることが主流になっている。これらの栽培実験データが 20 ~ 30 年分蓄積し、メタ解析がなされている [1)]。日本では、岩手県雫石から茨城県つくばみらい市に移設されたイネ FACE（農環研）と、北海道大学のジャングルジム型の落葉樹 FACE が稼働している。日本で開発された軽量 FACE は、草原や水田 FACE の世界標準となっている。野外栽培実験は、加温、オゾンガス同時暴露などの操作実験、多数品種の比較、Tilling 法などによる変異体の導入などにより、さまざまな展開を見せている [2)]。

現在までに、シロイヌナズナ、イネ、タルウマゴヤシ、ミヤコグサ、ブドウ、トマト、ポプラなどのゲノム解読が完了した。これらの情報にもとづいた変異体リソース [3)] や、オーミックス関係のプラットフォームが整備されつつある [4)]。二次元蛍光法やサーモメトリー法など、種々のスクリーニング法が開発され、高温・高 CO_2 耐性変異体や、好高温・好高 CO_2 変異体が多数得られ、当該遺伝子の機能が解析されている。Tilling 法により変異遺伝子が迅速に同定され [5)]、精緻な QTL 解析によって種々の有用遺伝子が同定されるようになった [6)]。このように、新品種の作成や、有用遺伝子による既存品種の増強に要する時間は著しく短縮された。これらの新品種や変異体は野外栽培実験に供する事が可能である。しかし、遺伝子改変植物の野外栽培実験は特に日本では難しく [7)]、研究推進上の大きなバリアとなっている。欧州やオーストラリアでは、シロイヌナズナのような小さな個体だけではなく、高さが 1 m を越えるようなポット植えの植物をベルトコンベアに載せて、

表現系レベルの総合的な診断やスクリーニングを自動的に行う施設が用いられている[8)]。

森林や草原などの、渦相関法による生態系レベルのガス交換（CO_2、H_2O）の測定が、フラックスタワーを用いて行われている[9)]。気象データとの精密な摺り合わせによって、生態系の生産力の環境依存性が次第に明らかになりつつある。これが、地球環境変化による生態系機能変化予測、生態系保全のための基礎データとなる。同位体比質量分析機に頼っていた安定同位体測定にも、TDLAS（Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy）などの分光器が用いられ始め、オンライン測定がさかんになっている[10)]。種々のリモートセンシングによる光学測定により、植物現存量、葉面積指数、栄養状態、光合成機能なども把握できるようになった[11)]。また、衛星による種々の測定技術の精度向上も著しい[12,13)]。森林の三次元像が正確に得られ、特定波長の反射率や吸収率の測定により葉面積、クロロフィル濃度、温室効果ガス濃度得られる。また、最近では光合成生産を反映するクロロフィル蛍光の測定が可能になってきた。

2. 陸域生態系の保全、管理、再生

世界全体で、生態系サービス保全の方向の研究が目立っている。特に顕著なのは、温暖化に対する緩和・適応策であり、IPCC-AR4（Intergovernmental Panel on Climate Change-Fourth Assessment Report）以来加速している。たとえば、森林に関しては、緩和策としての森林造成に加えて、途上国の森林を減少・劣化させないことによって CO_2 放出を削減するという REDD（Reduced Emissions from Deforestation and forest）が欧州を中心に進められている。欧州のいくつかの国がパイロット事業を始めており、日本でもその動きが大きくなってきた[14)]。

保全にあたっては、核心保護地域と周辺の緩衝地域であるコアとバッファー以外に、マトリックスのの重要性が認識され始めてきた。農業や林業など、人間の生産活動そのものにも生態系プロセスへの配慮が不可欠であるというものである[15)]。この要点は、①生産行為を撹乱として捉え、その頻度や規模を自然撹乱（たとえば山火事や風倒など）のそれに模倣するように実施する、②自然撹乱後に残される生物学的遺産（biological legacy）が次世代の生態系回復に重要であることから、生産行為を行う時も、すべてを収穫せずに、一部重要な生物学的遺産を残す、③陸域と水域のエコトーンである水辺域の保全を図る、等である[16)]。これらを実施するための技術が、米国やカナダ、EU 諸国を中心に、大規模フィールド実験を行いながら評価検証されつつある。

生態系サービスには、サービス間のトレードオフが存在する。多くの場合、供給サービスを強く期待するために、調節や基盤サービスに負の影響が及ぶ。世界では欧州を中心に TEEB（The Economics of Ecosystems and Biodiversity）報告書が作成され、対策を取らない場合の損失、評価手法の標準化などが検討されている。また、米国を中心に開発された生態系サービスの空間評価ツールである InVest（Integrated Valuation of Ecosystem Services & Tradeoffs）は、中国をはじめ様々な国において使用され、シナリオ設定とその評価が試行されている。一方、日本においては、これまで代替法による森林生態系のサービス評価（公益的機能評価）が実施されてきたが、その科学的根拠が浅く、支持を得られていない。国民的な支持を得て 30 を超える都道府県で導入されている水源環境税の効果についても、その評価手法は未確立である。

これらの前提としてモニタリング・報告・検証（MRV）の技術開発が期待されており、

UNFCCC（United Nations Framework Convention on Climate Change）の議論ともからんで、その手法の開発に欧州や日本が力を入れている。二酸化炭素吸収以外の他の生態系サービスもクレジットに組み込むことでさらにその効果は大きくなるという意図から、REDD Plus が提唱され、生物多様性保全との相乗効果も期待されている 。

リモートセンシングや GIS による空間情報の収集、解析に関する研究は、世界で進んでいる。また、生物種の生息ポテンシャル評価（たとえば MaxEnt, Maximum-Entropy approach）、空間明示型の多様性保全プログラム（たとえば Maxran や Zonation）などが WEB 上で公開され、妥当性が国際誌上も議論され、有効性の検討やプログラムの改良が進んでいる。さらに、水理・水文・生態などの複合現象を解析するために、異なった機能を持つ要素モデルを一体的に協調・稼働させるためのプラットフォーム CommonMP（Common Modeling Platform for water-material circulation analysis）が日本で開発され [17]、これらのソフトを使った研究成果が徐々に発表されている。

森林：持続可能な森林管理については、1992 年リオ会議における合意で、カナダ政府のイニシアティブのもと始まり、日本、韓国、中国、米国、アルゼンチン、オーストラリアなどが参画するモントリオールプロセス、ヨーロッパ諸国が参画するヘルシンキプロセスなどがある。気候変動が森林生態系に与える影響については､欧米を中心に進んでおり、米国では主要樹種の分布移動予測などが定量的に行われている。日本や中国でも、最近になって予測が行われるようになってきた。しかし、適応策の技術的進展は大きくない。

認証制度なども国際的に浸透しつつある。FSC（Forest Stewardship Council）、PEFC（Programme for the Endorsement of Forest Certification Schemes）などが欧米を中心に広がっており、流通においても影響力を持ち始めている。熱帯林の保全については、REDD Plus がよく知られており、途上国で実施された CO_2 削減のための森林保全活動に対して、先進国による経済的援助を行う国際的枠組みが作られている。2010 年には日本の REDD Plus に関する総合的な技術拠点「REDD 研究開発センター」が開設され、カンボジアとマレーシアを事業対象地域として設定し、必要な技術開発や制度設計などに関する検討を行っている。日本は、SGEC（Sustainable Green Ecosystem Council）という独自の認証制度を開発したが、その効果はまだ顕在化していない。最近、SGEC 認証と炭素クレジットを組み合わせた J-VER（Verified Emission Reduction）が動き始め、広がりを見せている [18]。

欧州を中心に TEEB による生態系サービスの経済評価が進んだが、調節サービスや文化サービスの中には、経済評価の手法開発の段階にとどまっているものがある [19]。その中で、米国では送粉サービスなどの定量化や経済評価に関する新たな手法開発が進んだ。また、世界銀行が生態系サービスを国民経済勘定に算入するパイロットプロジェクトを開始し、日本、中国、インド、ブラジルなどがこれに参加している。一方、米国スタンフォード大学などを中心に、複数の生態系サービスを地図化することで意思決定に活かすツール（InVEST）が開発され [20]、中国ではこの手法を全土で試行することを決定している。ただし、生物多様性やそれに関わる生態系サービスに関しては、まだ十分な実用性がない。国内では水源税や森林環境税などの生態系サービスに対する支払制度（PES、Payments for Environmental Services）が動き始めたことにより、その根拠となる、生物多様性の役割を含む科学的裏付けや、期待される生態系サービスの定量化、経済評価などが進んで

きた。2000 年に学術会議が行った森林の多面的機能（生態系サービス）の経済評価では、生物多様性に関わる評価がごく一部に限られていた。最近、環境省などのプロジェクトで、生物多様性に関係した生態系サービスの評価に係る研究が進められつつある。

生物多様性オフセットに関しては、試験的なものも含むと世界 50 か国で導入されており、米国ではミチゲーションバンキングも現実に行われている。2012 年にビジネスと生物多様性オフセットプログラム（BBOP, Business and Biodiversity Offsets Program）がガイドラインを公表したので、今後企業の中でも研究が進むものと思われるが、具体的手法となると各地で模索が続いている状況である [21)]。日本では、愛知県などが先進的な試みを打ち出しているが、導入に対するコンセンサスが弱いうえ、欧米では一般的な HEP（Habitat Evaluation Procedure）等を使った定量的な生息地評価の基礎となる知見が大幅に不足している。

気候変動や生物多様性の劣化が一定以上すすむと、これまでと異なるシステムに移行する転換点（Tipping point）が存在する危険性が示唆され、システムのレジリエンスに関する研究が進んでいるが、実例の発掘や個々の現象解明にとどまっており、応用の段階にはない [22)]。

都市、市街地：EU 諸国では、LIFE プログラム [23)]、Habitat Directive（Natura 2000）等を活用しながら [24)]、エコロジカルネットワーク整備や自然再生が着実に進められ、科学的に評価されている。また、欧米では都市生態系の評価研究がさかんに実施されるようになってきた [25)]。多くの人々が暮らす都市の生物多様性を保全することが、QOL や環境教育の観点からも重要であるとの認識から、国際的研究者ネットワーク URBIO（Urban Biodiversity & Design Implementing the Convention on Biological Diversity in Towns and Cities）も結成された。 第 2 回国際会議が 2010 年名古屋で開催され、日本でも研究が実施されつつある。再生技術のうち緑化については、市街地や公園・庭園、森林において日本には多くの実績があり、菌根菌を利用した緑化工法など、個別には優れた技術が発展している。しかし、生物多様性と生態系サービスを発揮するための包括的な景観レベルのデザイン論にはなっていない。

陸水域、河川、湿地：日本では過去に絶滅したコウノトリやトキを、地域の環境保全の象徴種として野生復帰させる試みが実施され、営巣や餌環境の解析が進み、環境保全型農業や河川改修事業が実現し、その効果が科学的に解析され論文として発表されている。さらに、自然再生地や世界自然遺産区域における管理の考え方として順応的管理の考え方が定着し、モニタリングデータの解析に基づいた施策・技術の改良、見直しが行われるようになっている。流域レベルの生態系管理・復元については、釧路湿原を含む釧路川流域、さらに米国フロリダ州、キシミー川流域で、森林から河川、農地、湿地生態系のつながりが議論され、物質の移動と生態系の変化、復元に関する多くの研究成果が発表されている。

（4）科学技術的・政策的課題

1. 地球環境変化が植物や生態系に及ぼす影響、高温・高 CO_2 耐性植物、好高温・好 CO_2 植物の創出

遺伝子組換え植物などの形質評価：他生物の遺伝子を導入した植物の取り扱いには法に

よる規制があるので、一般には、自然環境下での機能評価が難しい[7]。遺伝子導入植物が野生型よりも優れているという報告は多いが、他の研究者による再現性がない場合もあり、野外環境に近い環境の施設を利用した第三者による表現形評価が必要[8]。

2. 陸域生態系の保全、管理、再生

大規模スケールフィールド実験における連携：生態系管理の課題を科学的に解明するためには、大規模スケールのフィールド実験が必要である。こうしたフィールド実験を実施するためには、行政の協力が不可欠であるし、行政の施策を正しく評価するためにも、研究機関との協力が必要となる。米国やカナダでは、生物学的遺産の効果検証のために、国有林や州政府が協力し、森林収穫方法を実験的に変える試みがなされている。その成果は数多くの国際誌に掲載され、科学的検証を経た技術となって、世界に発信されている。日本では、自然再生事業の順応的管理の一環として、フィールド実験とモニタリング調査が行われるようになってきた段階であり、協働プログラムによる大規模なフィールド実験はほとんど行われない。

基礎的情報やモニタリング調査の不足：広域の生態系評価で必要となる基礎情報について、日本では地学・気象学的情報は整備されているものの、生物情報については極めて不十分である。たとえば環境省による自然環境保全基礎調査の植生調査 1/25000 は、国土の半分程度の段階で進展が止まっている。また、各省庁で実施されている情報が個別に管理されており、統合的に使用できる環境にはない。さらに、林野庁の森林調査簿データなど、公開されていないものも多い。都道府県レベルにおける基盤情報の整備状況は、都道府県によるばらつきが大きく、一般的にはデータベースとしては整備されていない。一方で、都道府県レベルで行われる事業に対して、多くの生物調査が実施されているのは事実であり、これらの眠った情報をどのように掘り起こすかが鍵となる。生態系管理や自然再生事業の評価、順応的管理を実施するためにも、事業に対するモニタリング調査は必須である。しかるに、多くの事業においてモニタリング経費が十分に確保されておらず、事業終了と同時に終了し、その後の評価がおこなわれていないケースも多い。今後、データベースやモニタリングを効率よく実施するためにも、短時間で効率的に広域情報を得るための新たなツールの開発（リモセン、DNA バーコーディング、環境 DNA など）が必要である。

REDD、REDD Plus: REDD に関係した MRV のうち、炭素ストックの推定に関しては、リモートセンシングと地上測定を組み合わせた手法が有力で、欧州や日本などで開発が進みつつある。ただし、熱帯湿地林や北方林では地下部の未分解炭素の扱いが問題となっており、その算入が国際的議論ともからみながら課題となっている。また、REDD Plus における他の生態系サービスや生物多様性の評価手法に関しては、国際的にも指標の方向性に関する議論にとどまっている。温暖化の影響に関しては、各国とも関心が強く、これまで米国、欧州を中心としてさまざまな実例報告や予測がなされている。しかし、その適応策となると、政策的必要性は大きいものの、具体的で現実的な研究や技術開発は難しく、リスクの推定や脆弱性の評価などにとどまっている。

生物多様性：CBD（Convention on Biological Diversity）が 2010 年の COP10 で採択

した愛知目標にそった保全手法が問題となるが[26]、その評価としての地球規模の生物多様性概況（GBO、Globgal Biodiversity Outlook）に対する情報提供が課題である。森林は陸域の生物多様性から見ても重要な生態系であると同時に、森林を含む景観構造などから生物多様性のホットスポット抽出やTipping point の予測が課題となっている。加えて、iPBES（Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services）が発足して、さまざまな空間スケールにおける生態系サービスの評価が課題となっている。また、新たな社会経済メカニズムとして提唱されている PES、認証制度、生物多様性オフセットなどに関する手法や基準の開発、またその前提となる生物多様性と生態系の経済評価が大きな課題である。

国内では、シカ、イノシシ、サルなどの野生生物の管理が大きな課題となっているほか、東日本大震災による森林の放射能汚染の影響とその除染についての課題が重要視されている。また、戦略アセスメントが導入されたものの、オフセットなどは見送られ、今後の検討事項となっている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

5-1　地球環境変化が植物や生態系に及ぼす影響、高温・高 CO_2 耐性植物、好高温・好 CO_2 植物の創出

日本の大型プロジェクト：文部科学省　「研究開発施設共用等促進費補助金（ナショナルバイオリソースプロジェクト）」。新学術領域研究「植物生態学・植物分子生理学コンソーシアムによる陸上植物の高 CO2 応答の包括的解明」。JST－ALCA 先端的低酸素化後術開発「バイオテクノロジー部門」、22 年度 23 年度に植物関係の課題が 6 題採択。また、JST－CREST でも「二酸化炭素資源化を目指した植物の物質生産力強化と生産物活用のための基盤技術の創出 」領域が 23 年度から公募を行い、23 年度に 4 課題が採択。日本学術振興会、最先端・次世代研究開発支援プログラム「野外温暖化実験と衛星－生理生態学統合研究による森林生態系機能の現状診断と変動予測」（岐阜大、平成 23 年 2 月～平成 26 年 3 月）などが現在行われている。温暖化以外についても、植物生理学関連のプロジェクト（たとえば新学術領域研究が 3 件）が行われている。大プロジェクト間の調整、協力、成果の共有が必要。

米国の動向：2007 年、British Petrol は、U.C.Berkeley と Illinois 大に Energy Bioscience Institute[27] を設立（50000 万米ドル /10 年）。2010 年、ビル＆メリンダ・ゲイツ財団が IRRI（国際イネ研究所）を支援し C4 イネ・プロジェクトを開始（1100 万米ドル）。

安定同位体分光学の発達とオンライン測定：安定同位体測定に、これまで主流だった同位体比質量分析器にかわって分光学的に安定同位体の濃度を測定する TDLA（Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy）[11] などの新技術が導入されオンライン測定が容易になった。Campbell、Picarro、Los Gatos（全て米国）が製作。

衛星：JAXA[12] の ALOS（だいち）/PALSAR による森林の三次元測定、バイオマス推定、平成 25 年打ち上げの GOSAT-2（いぶき）による温室効果ガスおよび葉のクロロフィ

ルの測定など、NASA[13] の衛星ライダーセンサー（DESDynl）が注目される。

5-2.　陸域生態系の保全、管理、再生

REDD および REDD Plus については、欧州、日本や ITTO（The International Tropical Timber Organization）、CIFOR（Center for International Forest Research）、国際 NGO などを中心にパイロット事業が世界各地で始まっており、そのなかでそれぞれ独自の MRV 手法を開発しつつある。気候変動の影響に関しては、IPCC のイニシアティブが大きく、2014 年の AR5 公表にむけてドラフティングが進んでいる[28]。この中でも、気候変動の影響や適応策が重視されている。

生物多様性および生態系サービスに関しては、iPBES が行う生態系サービス評価の方向性が固まりつつあるほか、2014 年の GBO4 に向けたとりくみ、世界銀行による生態系サービスの国民経済勘定への組み込みなどが動いている。InVEST の開発は、スタンフォード大を中心とした Natural Capital Project が行っており[20]、中国では、InVEST を用いた全土の生態系サービス評価プロジェクトが動き始めている。

日本の動向：気候変動の影響やリスクに関して、2012 年から文部科学省「気候変動リスク情報創生プログラム」として気候変動のリスク評価が動き始めている。生物多様性および、生態系サービスに関しては、環境省推進費、戦略研究開発領域として「アジア規模での生物多様性観測・予測・評価に関する総合的研究」が開始され、様々な陸域生態系の生物多様性ならび生態系サービス評価が実施され、成果が出つつある。ほかにも、生物多様性の地理情報化や生態系サービスの評価などに関する、プロジェクトが複数動いている。こうした成果は、日本の保護地区の拡大、保全政策、世界的な動きである iPBES 等に反映されると考えられる。

米国の動向：NEON（The National Ecological Observatory Network）が予算規模としても群を抜いている。アメリカ全土を 20 の地域に区分し、コア観測拠点を建設し、ヒトの活動が生態に及ぼす影響を 30 年間にわたって観測する全米生態観測ネットワークプロジェクトであり、昨年スタートした。予算規模も壮大で、2011 年度 1,250 万ドルを含む、総額 4 億 3、400 万ドルを交付することを発表した。

EU の動向：生態系管理の分野では、実践が重要であり、そうした成果を積み上げているのは EU であろう。Habitat Directive（Natura 2000）や LIFE プログラムの実施によって、保護区やそのネットワーク、自然再生事業が実施され、科学的に検証されている。都市生態系については、アリゾナ州フェニックス、メリーランド州ボルティモアが、全米 LTER（Long-term Ecological Research）の研究拠点に選出され、URBIO による国際的枠組みが出来上がるなど、活発な動きが見られる。

（6）キーワード

6-1　地球変化が植物や生態系に及ぼす影響、高温・高 CO_2 耐性植物、好高温・好 CO_2 植物の創出

FACE、OTC、Tilling 法、遺伝子組換え植物、衛星観測、オミックスプラットフォーム、表現型評価システム、変異体リソース、リモートセンシング

6-2　陸域生態系の保全、管理、再生

REDD、気候変動緩和策、気候変動適応策、自然再生、順応的管理、森林認証、生物多様性、生態系サービス、生物多様性オフセット、生態系管理、都市生態系

（寺島一郎、中村太士、中静透）

（7）国際比較

7-1　地球環境変化が植物や生態系に及ぼす影響、高温・高 CO_2 耐性植物、好高温・好 CO_2 植物の創出

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・ イネ FACE による研究、QTL による有用遺伝子の同定などは世界をリードしている。植物分子生理学と生態学・作物学・森林科学などの連携がとられ始めた。分子生理学の各種プラットフォームなどは一流。環境ストレス耐性機構の研究なども盛ん。
	応用研究・開発	○	→	・基礎的な研究成果が応用研究・開発に繋がりにくい。また、出口を目指した研究の成果を実際に試す事ができない。野外あるいは大型温室で長期間にわたる形質評価が必要。測定機器類の開発は限られている。
	産業化	○	→	・得られた高温・高 CO_2 耐性品種にテイラーメイドで有用遺伝子を積み込むことが可能になっているので、今後の産業化の見通しはある。遺伝子組換え植物の実用化の前途は多難。測定機器類では渦相関法に用いるガス分析器や風速計など、一部に国産の優秀な機器があるが、大部分を欧米からの輸入に頼っている。ハードに強い他分野（たとえば地球物理分野）との協力で、国産化の努力も必要。
米国	基礎研究	◎	→	・FACE 実験、Biofuel のための基礎研究、分子生理学的基礎研究、フラックス測定､モデル化なの分野で世界をリードしている。ABRC（Arabidopsis Biological Resource Center）を初めとする変異体リソースなどのサポート体制も充実している。
	応用研究・開発	◎	↗	・応用に向けた研究も盛んである。小さな会社がユーザーと共同でよい機器を開発している印象がある。TDLAS の開発などは独擅場。赤外線ガス分析器は Li-Cor 社のものが世界標準。
	産業化	◎	→	・農作物の商品化、測定機器の開発、製造、販売で世界をリードしている。
欧州	基礎研究	◎	→	・EU の科学大国は、農林業国でもあり、基礎研究は非常に充実している。持続可能な農業の基礎研究、環境耐性研究、林学の基礎研究などで世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	↗	・各国が特徴のある応用研究を行っている。持続可能な農業の応用研究も盛ん。窒素肥料を漸減しつつある。測定機器の開発も盛ん。集約的な農業に有効な Precision Agriculture のための光学機器や、光合成関連の測定機器の開発が盛ん。
	産業化	◎	→	・伝統的な農林業（たとえばワインのためのブドウ栽培）の近代・精密化のための光学機器類の開発、販売が行われている。同位体比質量分析器、光合成測定機器は優れている。
中国	基礎研究	○	↗	・欧米帰りの、あるいはアメリカと中国にポストをもつ若い研究者が、研究をリードしている。潤沢な予算が投入され、研究施設、設備なども全国的に充実している。
	応用研究・開発	○	↗	・イネに関する研究論文は基礎応用ともに量が多く、質も高まって来ている。沙漠化にともなう乾燥耐研究なども盛んである。機器の開発などは盛んではない。
	産業化	△	→	・遺伝子組換え植物のフィールド栽培などの規制がゆるやかであり、今後、作物などの商品化が進む可能性があるが、現段階は不明。

韓国	基礎研究	△	→	・Pohang（浦項）University of Science and Technology などで優れた研究が行われているが、全体的なレベルは高くない。トウガラシなどのゲノムプロジェクトが進められた。Flux 研究は盛んである。
	応用研究・開発	△	→	・トウガラシなどの特定の植物について応用研究が進んでいる。 ・Flux 研究も継続している。
	産業化	△	→	

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

7-2　陸域生態系の保全、管理、再生

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	・卓越した林業技術研究が生態系および生物多様性管理へ転用されてきた。リモートセンシングを用いた森林の分布や構造把握などに関する研究は進んでいる。また、森林管理と生物多様性の関係や生態系サービスの評価手法などで、欧米に迫りつつある。林分（スタンド）レベルにおける森林施業と生物多様性の関係については多くの研究がなされている。水文・物質循環モデルや温暖化予測のダウンスケーリングについては、非常に進んでいると考えられる。景観レベルでの物質移動と生息場環境、生物多様性の保全、生態系評価などは近年、多くの成果が発表されはじめた。生態系サービスについては、送粉の評価など、興味深い成果もみられる。一方、水源林の評価などは、手さぐり状態である。
	応用研究・開発	○	↗	・森林認証制度の基礎となる持続的森林管理の基準や指標づくりには、モントリオールプロセスや CIFOR などで国際的貢献もあった。リモートセンシングと現地調査による REDD　の MRV は、独自の研究が進んでいる。生物多様性および生態系サービスの経済評価なども進みつつある。緑化工、育林など、個別技術は伝統的にも高いものが認められるが、生物多様性に配慮した技術、景観レベルでのデザインとなると、未だ発展途上である。また、戦略的アセス、生物多様性オフセット、バンキングになると、研究開発は限定的である。再生手法の実績はあり、すぐれた方法も開発されているが、土木技術偏重の事例も見受けられる。
	産業化	○	↗	・独自の森林認証制度 SGEC を作り、さらにそれを炭素国内クレジットと結びつけた J-VER に発展させ、制度としの広がりをみせている。全国 30 県以上で水源税や森林環境税などの PES が広がっている。CSR（Corporate Social Responsibility= 企業の社会的責任）などで森林や生物多様性の保全に科学的知見が生かされつつある。造園や緑化分野の産業ニーズは大きく、菌根菌を利用した緑化技術など、新たな技術開発も行われている。一方で、景観デザインや自然再生技術に関する開発レベルはそれほど高くなく、生態系プロセスの模倣技術の開発などは行われていない。生息場環境の復元のためには、人工の規格品材料ではなく、自然素材を使った技術開発が必要である。
米国	基礎研究	◎	↗	・熱帯林の樹木動態や群集の成立に関する研究、生態系の機能と生物多様性に関する研究、生態系のレジリエンスに関する研究などで世界をリードしている。こうした研究をベースに森林生態系モデルやそれによる予測技術でも先端的研究を行っている。生物学的遺産や撹乱の頻度・強度を考慮した森林施業、水辺域の機能評価、広域な生物・環境データをもとにした生物多様性、生態系サービス評価など、大規模フィールド実験も実施しながら、多くの分野で先進的な成果を上げてきた。
	応用研究・開発	◎	↗	・Millenium Ecosystem Assessment で生態系サービスの評価を地球規模でおこない、森林管理と生物多様性の関係解析でも先端的な研究を展開している。その後生態系サービスの地理情報化による意思決定ツールを開発。iPBES の議論をリード。上記生態系管理の考え方を現地で実践し、モニタリングで検証し、課題がある場合は、管理方法を変更するなど、順応的管理の基礎を築いた。生物多様性オフセットやバンキングは実際に運用されている。リモセンや空間解析手法についても、目覚ましい発展を遂げている。
	産業化	○	→	・生物多様性オフセットを導入、ミチゲーションバンクも運用されている。New Forestry などの持続的森林管理も一段落ついた感じがある。REDD などにも消極的な感がある。コンサルタントの知識、技術力は高く、オフセットやバンキングについては、大きなビジネスとして発展している。一方で、多くの生態系管理技術は、大学や研究機関が行政もしくは NGO と協力しながら実施しているが、ビジネスとしての広がりは限定的であると思われる。

欧州	基礎研究	○	↗	・伝統的な森林管理技術は高く、最近小規模森林管理などのアイデアや持続性の高い森林管理のために伝統的知識の利用などを積極的に考えている。米国についで多くの先進的な研究が実施されている。生物学的遺産の評価や生物多様性に配慮した森林施業、ならびに湿地管理の考え方は進んでいる。特に、土地利用が進んだ地域での産業の粗放化効果、自然再生事業の効果評価では、高い業績をあげている。景観レベルでの研究も古くから実施されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・生態系サービスの経済評価や定量化などの研究をリードしているほか、森林認証制度も拡大しており、REDD の基準作りや MRV の技術開発にも積極的。生物多様性アセスメントなどで世界をリード。国土の広がりから、応用研究の内容は米国とは異なるが、EU による着実な自然再生事業、ネットワークの形成、森林管理や認証制度の導入、生物多様性オフセットやバンキングの運用などが行われている。また、近年、都市生態系の評価やデザインでも数多くの研究成果を出しており、伝統に裏付けされた重みを感じる。
	産業化	◎	↗	・REDD のパイロット事業に積極的。生物多様性の経済評価などをリードして、BBOP など企業として森林や生物多様性を利用するリスクとチャンスを企業活動に活かす仕組みをリード。地球温暖化に対する適応策の提言や CO_2 ガスの着実な低減など、産業を通じて具体化する力は世界で最も高いと思われる。自然再生事業の着実な実施は、森林、農地、河川、湿地など、あらゆる生態系に及んでおり、木質バイオマス研究でも世界をリードしていると思われる。
中国	基礎研究	○	↗	・植林の拡大は急速であるが、保全や管理に関する研究は少なかった。リモートセンシング技術や GIS を用いた研究が急速に発展し、広大な国土を背景に、生態系評価が実施され、全国規模での情報が充実してきた。LTER やそこでのメニュー研究など、トップダウン型の研究は強い。半乾燥地域での緑化木、肥料木等の基礎研究は歴史があり、かつては FAO の援助を受けながら発展した。
	応用研究・開発	△	↗	・常に米国の技術や研究を追いかけている感がある。生物多様性のインベントリーや InVEST を中国全土で展開するなど、トップダウンで、急速に米国の方法を取り入れている。森林保全や持続的森林管理などは、日本の協力で進めているケースもある。国の緑化政策により、広範囲で造林が進められている。また、急激な産業発展に伴う生態系サービスの劣化に対応するため、InVEST による評価や水資源開発と利用ならびに水質維持の研究が必要である。
	産業化	△	→	・木材の輸入が急速に増える一方、自国の森林を植林、保全する方向性が明確になってきた。FSC に加えて、中国政府が立ち上げた中国国家認証制度（CFCC: China’s national forest certification scheme）が PEFC に承認される見通しで、今後急速に進展する可能性がある。産業化は、水資源の枯渇など、危機的な生態系サービスの劣化に対するものに限られ、全体的には高くない。むしろ、資源の輸入国として、廃棄物処理等が課題になっている。

韓国	基礎研究	△	→	・近年、ロシアや東南アジアとの研究協力も始まり、今後国際的な研究展開が進む可能性がある。朝鮮戦争直後の禿山の緑化をすることが、国土保全上の至上命題であり、過去 40 年間、緑化事業の成功に全力を注いできた。山林火災とその後の植生回復の研究も盛ん。花崗岩におけるマツ類の造林については、基礎的な研究が進んでいる。現在成立している森林の多様性は低く、病虫害の研究は進んでいるが、多様性研究のレベルは低い。撹乱は負の効果という認識が強く、造園の風致に関連する研究が多い。
	応用研究・開発	△	↗	・iPBES の設立当初から韓国は事務局誘致に積極的に動いたが、実際の研究面で大きな進展はあまり見られない。持続的森林管理などについても情報がすくない。陸域の再生のなかでも、川や湿地の再生事業、ビオトープ造成などが数多く実施され、造園分野を中心に研究がさかんになっている。再生事業の科学的評価があまり行われておらず、現状の研究レベルも高くない。
	産業化	△	→	・これまで国内の緑化研究に力を注いできたが、今後については明確な方向性がみられない。森林については、ツーリズムを中心とした観光産業への寄与があると思われるが、総合力としては強くない。都市域では、ビオトープ造成で産業化が少し認められるが、限定的である。

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Leakey ADB, et al. J Experimental Botany 60 (10):2859-2876, 2009.
2）イネ FACE　http://www.niaes.affrc.go.jp/sinfo/result/result19/result19_22.html
植物高 CO2 応答ニュースレター　Vol. 4
http://plant.biology.kyushu-u.ac.jp/shinryoiki/newsletter.html
3）変異体リソース　理研 FOX ライン　http://www.brc.riken.jp/lab/epd/catalog/fox.shtml
4）植物科学最先端拠点ネットワーク　http://www.psr-net.riken.jp/enterprise/index.html
5）Colbert T et al. Plant Physiol 126 (2):480-4, 2001.
6）農業生物資源研究所　イネゲノム育種研究ユニット　http://www.nias.affrc.go.jp/qtl/
7）学術会議提言（2010 年 7 月）我が国における遺伝子組換え植物研究とその実用化に関する現状と問題点　www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-t99-2.pdf
8）植物形質評価施設（オーストラリア CSIRO）　http://www.plantphenomics.org/
9）AsiaFlux ネット　http://asiaflux.net/
10）村岡裕由　植物科学の最前線 3 2012.　http://bsjor.jp/frontier/BSJreview2012A5.pdf
11）TDLAS　http://en.wikipedia.org/wiki/Tunable_diode_laser_absorption_spectroscopy
12）宇宙航空研究開発機構（JAXA）　http://www.satnavi.jaxa.jp/index.html
13）NASA　http://desdyni.jpl.nasa.gov/
14）REDD　http://www.ffpri.affrc.go.jp/redd-rdc/ja/redd/trends.html
15）Franklin JF. Preserving Biodiversity: Species, Ecosystems, or Landscapes? Ecological Applications 3:202–205, 1993.
16）Kohm KA, Franklin JF 編 Creating a Forestry for the 21st Century: The Science of Ecosytem Management. Island Press. 1997.
17）CommonMP プロジェクト推進委員会監修／椎葉充晴・立川康人編 CommonMP 入門 ～ 水・物

質循環シミュレーションシステムの共通プラットフォーム ～ 技報堂出版 2011.
18）JVER　http://www.j-ver.go.jp/about_jver.html
19）TEEB　http://www.teebweb.org/
20）InVEST　http://www.naturalcapitalproject.org/InVEST.html
21）BBOP　http://bbop.forest-trends.org/pages/guidelines
22）CBD Technical Series No. 50. Biodiversity Scenarios and Tipping Points of Global Importance
http://www.cbd.int/doc/publications/cbd-ts-50-en.pdf
23）ヨーロッパ EU における LIFE プログラム　http://ec.europa.eu/environment/life/
24）EU Habitat Directive および Natura 2000　ネットワーク
http://ec.europa.eu/environment/nature/legislation/habitatsdirective/index_en.htm
25）Pickett STA, et al. BioScience 58:139-150, 2008.
26）CBD/GBO4　http://www.cbd.int/en/gbo4
27）Energy Bioscience Institute（British Petrol）
http://www.energybiosciencesinstitute.org/
28）IPCC　http://www.ipcc.ch/activities/activities.shtml

3. 6. 4　生物多様性

（1）研究開発領域名

生物多様性

（2）研究開発領域の簡潔な説明

地球上のさまざまな生態系の生物多様性について、その構造・機能の解明、および環境の相互作用とその応答に関する研究開発。さらに生物多様性評価に向けた基盤と評価法に関する研究開発これらに基づいた生物資源を持続的活用に関する研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　生物多様性の構造・機能の解明、および環境の相互作用とその応答に関する研究開発

現在、地球上には約 180 万種の生物が認識されている。しかしこれは地球上の総生物種の一部でしかなく、1000 万～ 1 億種ほどが存在していると推定されている。特に、土壌や水中に生育する微生物については、特に解明が遅れている。生物多様性は、ある地域に生育する種数が反映される種多様性のみでなく、それぞれの種内や種間の遺伝的変異からなる遺伝的多様性、各生物が他の生物および環境との相互作用の結果生じる生態的多様性などが含まれが、両者についての把握は種多様性よりもさらに解明が遅れている。

生物相の全容、すなわち種多様性の解明については、インベントリ調査が有効である。これは、ある場所を設定し、さまざまな生物群や分野の専門家の共同作業により徹底的にその場所の生物相調査をおこなうものである。陸域ではたとえば、米国のスミソニアン博物館では、熱帯地方を中心に世界中に 50 を超える大規模生態観測プロットを設定して生態調査をおこなっているが、このプロットを利用したインベントリ調査も並行して行われている [1)]。また、社会教育を兼ねた市民参加型調査として、国立公園や自然保護区において、生物相調査が定期的に行われ、分類学専門家と共同作業での地域生物相の解明が進んでいる。海洋では、大規模国際プロジェクトとして行われた Census of Marine Life（CoML）[2)] において海洋生物相の解明が行われ、多数の新種の発見とともに、全世界の海洋における種多様性の概略が明らかにされた。特にその中の NaGISA プロジェクト [3)] では、日本が中心となって沿岸域の海洋生物相の同一方法によるインベントリ調査が行われ、手法の有効性や対象地域の生物相解明など、一定の成果が上がっている。その一方で、対象分類群や地域の網羅性がまだ不足しているという指摘もある。サンゴ礁の生物の現状把握に関しては、標本情報に基づく種レベルの情報から衛星データに基づく景観レベル（サンゴ礁の分布等）、物理環境までさまざまな世界的なデータベースの構築が進んでいる [4)]。さらに、データベースに基づいて、生物分布を規定する要因 [5)]、生態系へのストレス状況 [6)]、生態系の劣化の現状 [7)] が明らかになり、新たなレッドリストの作成が行われている。

上記のような種レベルの多様性に比べ、遺伝子レベル、生態系レベルでの研究は解明度が低いが、最近の遺伝子・ゲノム解析技術の発達により、急速に発展する可能性を秘めている。特に生態系レベルの多様性で重要となる生物間相互作用は、相互作用の検出からその機能的関係まで踏み込んだ研究が始まりつつある。この分野の基盤とし利用可能な分子遺伝学的研究でのマメ科植物と根粒菌やアーバスキュラー菌との共生の解明 [8)] が進んでいて、日本は国際的に最先端の研究が行われている。また、日本人研究者の主導でサンゴ

の全ゲノム解読[9]されるなど、遺伝子技術に特筆すべきものがある。これらの研究成果を、遺伝的多様性および環境との相互作用に結びつけることにより、生物多様性の機能的側面の解明が急速に進むと思われる。その知見は、保全や利用への基盤となり、生物資源の活用、産業化につなげるキーとなるものである。

陸域

陸域の生物多様性は、水圏に比較してアクセスしやすい事から解明率は高いと判断される。しかし、肉眼で認識できる比較的大型の生物の解明率は高いものの、小型や微生物はまだ十分に解明が進んでいない。特に土壌や生物体内の微生物に関しては著しく解明が遅れている。しかし、最近の次世代シークエンサーを用いた解析法の開発により、どの程度の生物多様性が存在するかの推定が可能になってきている。

陸水、海洋

水圏の生物多様性解明は、陸域に比べ遅れている。特に水圏生態系で重要なプランクトンやベントスなどの微生物は、各生態系において重要なはたらきをしていると推定されているが、その機能はもちろん生物相についても未解明であり、早急の研究推進が必要である。海洋生物についてのメタゲノム的アプローチは陸域よりも進んでいるが、実際の生物種との対応などに課題を残している。

3-2　生物多様性評価に向けた基盤と評価法に関する研究開発これらに基づいた生物資源を持続的活用に関する研究開発

2010年に名古屋で開催された生物多様性条約第10回締約国会議（COP10）において、愛知ターゲット（ポスト2010年目標（2011-2020））が制定され、目標達成に向けた生物多様性評価が行わなければならない。生物多様性の評価を行うためには、上記のような生物多様性の情報集積を行った後、評価のための解析に利用可能にする必要がある。そのためには、生物多様性情報を標準化し、データベースとして整備しなければならない。現在では、データベース技術、情報の標準化、コンピュータキキャパシティなど情報インフラは十分に整いつつある。生物多様性情報にはさまざまなタイプがあるが、もっとも重要な生物分布情報は、国際組織であるGBIF（Global Biodiversity Information Facility）を中心に集積が進んでいる[10]。2012年8月現在、3.8億件を超える生物分布情報が利用可能であるが、実際の解析にはさらなる集積が必要である。

解析のための情報基盤作りは進んでいる一方、生物多様性の評価方法についてはまだ十分な指標作りが進んでいない。評価に用いる基礎情報が蓄積しつつあり、地球規模での生物多様性劣化が進んでいる現在、国際標準として採用される生物多様性評価基準の確立が望まれている。また、IPBES[11]による生態系サービス評価が始まり、生物多様性評価基準の重要性がさらに増してきている。

地球温暖化影響評価に関しては、陸上生態系に関しては、GBIFなどに蓄積されている生物分布情報に基づき、生態ニッチモデリングと多様な気候変動シナリオを用いた分布変化・絶滅予測がさまざまな生物群で行われている。海洋では水温上昇や濁度など個別の要因に関しては研究例が蓄積されてきており、また、新たな脅威である海洋酸性化に関しても暴露実験が盛んに行われ、海洋生物の成長の各段階での影響が明らかになりつつある

[12]。実際の影響は複数の要因が複合的に作用しているものと考えられるが、複合影響に関してはまだ研究例が少ない。また、IPCC 評価報告書で使われた気候モデル出力を用いて将来のサンゴ分布等生態系変化に関わる将来予測が行われている[13]。

陸域

陸域では、哺乳類、鳥類、爬虫類の生物多様性情報が比較的豊富なため、これらを指標とした生物多様性の評価法が多数、提案されており、COP10 で発表された GBO3（Global Biodiversity Outlook 3）[14] のレポートにも Living Planet Index を始めとしていくつかの指標が採用されている。しかし、これらの指標は国際的に見ると生物多様性情報としての地域的網羅性と情報の密度が十分でないとともに、対象とした生物群に大きな偏りがあるなど問題も指摘されている。また、現在、熱帯地域の森林減少が急速に進んでおり、この問題に対処するためにも、森林の生物多様性の構造と機能を明らかにし、その意義とその生態系サービスを評価することが急務である。

陸水

陸水生態系は、地球の表面積の 1%にも満たないが、地球上の生物種の 10%と、他の生態系と比べて多くの生物種が生息している。また、陸水生態系は様々な人間活動の影響を大きく受け、水資源開発や農地転用等で人為的に大きく改変されてきたて、陸水生態系における生物種数は海洋や陸上生態系のそれに比べると速い速度で減少している[14]。例えば、陸水域の野生の脊椎動物個体群は 1970 年から 2006 年の間にその 41%が失われた。また、IUCN[15] の評価では、両生類の 30%、陸水魚の 37%が絶滅危惧種と判定された。医薬品に用いられる熱帯アジアの陸水産カメ 90 種では、1996 年に 37 種であった絶滅危惧種が 2000 年に 66 種、2003 年に 73 種というように、極めて短期間に急速に増えている分類群も認められている。また、ウェットランドと呼ばれる陸水生態系は、現在、世界的に急速なスピードで減少し続けており[14]、歯止めのかからない生物多様性の損失や生態系機能の劣化によりウエットランドの有する生態系サービスの更なる低下が危惧されている。

海洋

海洋の生物多様性情報は、Census of Marine Life（CoML）プロジェクトにより大幅に増加し、OBIS（Ocean Biogeographic Information System）[16] がその情報の提供と解析ツールを提供している。しかし、CoML が終了したため、OBIS をどのように発展させていくかが課題となっている。サンゴ礁に関するデータベースは、上記 CoML プロジェクト、サンゴ礁に関する国際ネットワーク（ICRI）の Global Coral Reef Monitoring Network（GCRMN）フレームワーク、ボランティアダイバーによるモニタリング Reef Check 等によって国際的に広域のデータベースの整備が進んでいる。

（4）科学技術的・政策的課題

4-1　生物多様性の構造・機能の解明、および環境の相互作用とその応答に関する研究開発

生物多様性解明にむけての技術的課題は、それぞれの多様性レベルにおいて存在する。

種レベルの多様性解明は、すべての多様性研究の基盤であるため、全生物を網羅したインベントリ研究手法の確立と、種の同定と新種記載を迅速に進める作業フローの確立する必要がある。特に新種記載は、従来の手法では最も時間のかかる作業であるため、DNA バーコーディングなどの手法を取り入れた、新しい作業フローを作りながら実際に生物種の解明を行う必要がある。

次世代 DNA シークエンサーの登場により、一度に決定可能な塩基数が飛躍的に増加した。これにより、野生生物種の全ゲノム配列決定も可能になり、多様性生物学にも利用されて始めている。しかし、生物多様性分野では、全ゲノム配列決定よりも、これまで効率の良い解析方法が存在しなかった微生物の生物相やその機能解析に対して大きなインパクトを与えている。例えば、土壌中の微生物は、生態系で重要な機能を果たしていると推定されているが、実際、どのような生物種が、どれくらい存在し、どのような機能をはたしているかはブラックボックスとして扱われてきた。新しい技術を利用することで、現在、DNA レベルや mRNA として発現している遺伝子レベルでの解析が可能となってきている。このような研究は、米国や中国ですでに開始されている。日本でも大型プロジェクトとして環境 DNA 解析は行われているが、全体的には、検出された遺伝子と、実際の生物種や生態系の中での機能の関係などに踏み込んだ研究はまだ十分に進んでおらず、これからの発展が望まれるとともに、生態系機能の研究への応用や、新たな遺伝子資源の開発などにもつながるものとして大きな期待がある。

生物全体を見渡すと、系統的多様性や絶滅危惧種の研究にバイアスがあり、脊椎動物や植物以外では、未解明の部分が多い。種情報を軸とした生物多様性データベースのさらなる充実を行い、広域的な影響評価や保護区設定のための基礎データを蓄積する必要がある。また、形態的差異が少なく同定困難な生物種に関しては、遺伝情報を活用した分類体系の再構築を推進する必要がある。地域として特に問題となるのは生物の多様性が最も高い熱帯域における研究が遅れていることである。COP10 で明らかになったように、熱帯域にある発展途上国が遺伝資源という観点から生物の採集や利用について厳しい制限を加えるようになった。したがって、研究面・利用面において、日本や欧米は発展途上国と多様性研究をどのように位置づけ、協力体制をどのように構築するかを早急に検討する必要がある。

4-2　生物多様性評価に向けた基盤と評価法に関する研究開発これらに基づいた生物資源を持続的活用に関する研究開発

2010 年に名古屋で開催された生物多様性条約 COP10 では、生物多様性の損失を防ぐさまざまな行動計画が採択された。同条約の 2010 年目標の評価の際には、評価法が十分でなかったこともあり、これらを実行するためには適切な生物多様性評価法の確立が必要である。また、昨年度に国連主導で設立された IPBES（Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services）[9] では、地球規模の生態系サービスの評価を行なっているが、その基本情報としての生物多様性評価がさらに重要性が増してきている。このような評価に基づき、生物多様性の保全・持続的利用を政策として、効率よく効果的に実行するには、科学的知見に基づいた計画作成が求められている。

そのため、まず生物多様性の情報基盤のさらなる充実が求められる。現在、GBIF において利用可能な生物分布情報は 3.8 億件であるが、その中で日本の生物の情報は 250 万件

に過ぎない。一方で日本の所有する生物多様性情報は数億件と推定されている。このギャップの主要因はデータ所有者が公開に消極的であることであり、日本国内での研究発展には、その現状の改善を図る必要がある。幸い、GBIF の国内活動やその他のプロジェクト（たとえば文部科学省の GRENE 環境情報 [19]）で情報加工および発信の体制はできているので、データ所有者に働きかけ、生物多様性情報の公開を進める必要がある。

生物多様性評価法に関しては、まだ、国際的に見ても標準として合意できるような基準が確立されていない。その 1 つの要因は、評価に使用可能な情報が不十分であったことであるが、この状況は上記のように改善されつつある。しかし、これまでに提案されてきた評価基準のほとんどが、種多様性や脊椎動物や被子植物の絶滅危惧種の個体数を用いたものであるため、多様な生物群を総合した基準や、遺伝的多様性・生態的多様性を考慮した評価法の開発が望まれる。また、生命の歴史的価値を考慮した系統的多様性も重要な評価基準として考えられているため、さまざまな生物間の系統関係の解明も必要とされている。

気候変動や陸域負荷の影響に関して、単一要因だけでなく複数の要因の複合影響を考慮して応答実験を推進するとともに、過去の分布データの収集やモニタリングを行って変化を検出し、負荷の閾値を設定することが必要である。また、こうした過去から現在、将来にわたるデータは、再生対象地の選択や保護区設定の効果測定にも応用できる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

国際的動向

生物多様性解明に向けては、国際的な取り組みがなされ始めている。既存の生物多様性情報の集積と利用に向けては GBIF（Global Biodiversity Information Facility）などによる、情報の標準化とデータ提供が進んでいる。GBIF から提供される生物分布情報は 4 億件に近づいており、これらの情報を利用した分布推定や、生物多様性評価に関する論文も増えつつあり、データ量としてクリティカル・マスを突破したように思われる。情報のさらなる増加と、正確性の確保により、基礎研究や政策策定に利用されるようになるであろう。新たな、生物多様性情報の取得は、GEO 傘下の GEO-BON により加速される見込みである。GEO-BON では、種レベルの多様性観測だけでなく、生態系レベルや遺伝子レベルでの多様性も観測も企画されており、遺伝子・ゲノム情報と生物多様性情報の統合利用が進むものと思われる。また、従来、GBIF は種の分布や学名情報に重点を置いてデータベースを発展させてきたが、今後はゲノムや生態情報への展開を表明している。遺伝子解析技術が進み、全ゲノム解読や遺伝子情報による分類体系の再構築 [17]、集団遺伝構造の解析 [18] 等が行われている。次世代シークエンサーの活用によりこの分野は急速に進展するものと期待される。

生物多様性分野で注目されている活動の 1 つが iBOL（International Barcode of Life）[20] であろう。DNA バーコーディングは、分子情報を用いた生物の同定技術であり、標準化された DNA 領域（DNA バーコード）を用いて、未知の生物サンプルの同定を行うというものである。iBOL は、DNA バーコードの国際標準参照ライブラリを構築するために、国際共同プロジェクトとして 2010 年に設立された。多くの国がこのプロジェクトに加わり、アジアでは中国がアジア地域の統括ハブを目指して、国家としての大型プロジェクトを実行している。DNA バーコーディングは、資源管理、生物の輸出入管理（防疫や CITES、生物多様性条約の Access and Benefit Sharing）などの基盤技術として使用でき

るので、日本も国レベルで積極的に取り組む必要がある。

種情報のデータベースとしては、Encyclopedia of Life（EOL）[21] は米国やカナダ、中南米から活動を開始したが、中国（台湾を含む）などのアジアの国々との協力関係構築を進めている。

湿地生態系は世界的に減少しておりこれら生態系における生物多様性は危機に瀕している[22]。これらの危機に対応するための情報は、カバーする地理的領域が限られていること、水文情報が十分に収集されていないこと、生物多様性観測が十分に行われていないことが問題であるので、Ramsar Convention on Wetlands は世界の湿地とその生態系サービスの現状をレポートする State of the World’s Wetlands and their Ecosystem Services（SoWW）の作成に取り掛かり、Global Wetland Observing System（GWOS）[23] を設立した。

二酸化炭素排出の結果として、地球温暖化に加えて海洋酸性化の進行に対する認識が高まり、生物への影響評価研究が行われている。また、IPCC 第 5 次評価報告書においては、気候モデルによる予測に海洋の炭素循環が組み込まれる予定で、海洋酸性化の予測データセットが整備される[24]。

絶滅危惧種については、米国では絶滅危惧法が 1973 年に制定され、欧州では 1972 年に鳥類保護に関して Birds Directive、1992 年に保全特別地域に関して Habitats Directive が制定されるなど、先進的な取り組みがなされてきた。欧米では保全活動が政府にとどまらず、民間においても活発に行われている。日本では 1991 年に環境庁によってレッドデータブックが作成されたが、欧米と比べると動物を含む生物保全に関する活動は十分ではない。

日本の動向

2009 年に J-BON、AP-BON が設立され、さらに 2010 年の CBD-COP10 開催以降、生物多様性観測の重要性が認識されてきた。生物多様性に関しては、環境省推進費、戦略研究開発領域として「アジア規模での生物多様性観測・予測・評価に関する総合的研究」が平成 23 年度より開始された。

中国・台湾・韓国の動向

中国・台湾・韓国は、自国の生物多様性調査を、環境問題と共に生物資源の観点からもその解明と利用・管理に国として重点的に取り組んでいる。各国／地域ともに覚え書きを交わして iBOL に参加し、それぞれの国・地域内の DNA バーコードライブラリの構築およびその利用にかけてのプロジェクトが国主導で行われている（中国は年間予算 4 億円、韓国は 2 億円、台湾は不明、中国はその情報基盤としてさらに 2 億円を投じている）。さらに、中国は、iBOL のアジア地域のリージョナル・ノードとして立候補している。中国では、ゲノム解析を BGI を中心として進めているが、そのキャパシティを用いて、生物多様性分野へも進出していて、国内あるいは国外の中国人生物多様性研究者と共同研究を始めている。

韓国では、2008 年から主に河川環境の修復に関わる大型プロジェクトの Eco-STAR Project[25]（7 年間、Total Research Budget841 億円）が行われている。

米国の動向

最近では、生物多様性研究の大型プロジェクトが NSF などを中心に積極的に進められている（Advancing Digitization of Biological Collections）。全世界のオンライン生物辞書 Encyclopedia of Life（EOL）[21] は、米国のスミソニアン博物館を中心に編纂が行われている。

EU の動向

情報科学分野との協力が進んでおり、特に European Distributed Institute of Taxonomy（EDIT）サイバー・タクソノミー分野の技術開発が進んでいる [26]。また、いくつかの国は旧植民地国の生物多様性調査に力を入れている。

豪州の動向

国家プロジェクトとして Atlas of Living Australia（ALA）[27] が行われており、オーストラリア国内の生物相調査と、生物標本の電子化が進んでいる。また、これらの情報を使用するアプリケーション・プログラム開発も進んでいて、国際標準となっている解析ソフトも多い。

（6）キーワード

生物多様性、種多様性、遺伝的多様性、生態的多様性、生物間相互作用、DNA バーコーディング、生物多様性評価法、生態系サービス

（伊藤元己、松浦啓一、山野浩哉、中野伸一）

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	・各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・日本国内や東アジア・東南アジアでの生物多様性研究は、高いレベルにある。しかし、博物館の研究職ポストや、大学教員の定員削減、生物多様性分野への研究予算が欧米や中国・韓国と比べて十分でないなど問題がある。 ・生物相の解明などは。最近の長期間必要な基礎研究への予算削減と、分類学者の減少・高齢化などにより、生物多様性研究の潜在力に翳りが見られる。 ・多様性研究は横断的な性格を有するが、研究体制や予算配分において省庁の縦割りとなっていて、研究を効率的に発展させる点で問題がある。 ・2009 年の J-BON、AP-BON の設立、および 2010 年の CBD-COP10 開催以降、生物多様性観測の重要性が認識されてきた。また、環境研究総合推進費戦略的研究開発領域 S-9「アジア規模での生物多様性観測・評価・予測に関する総合的研究」により、その動きが具現化したが、GEO-BON における貢献はこれからである。 ・ミヤコグサやサンゴの全ゲノム解読等、遺伝子技術に特筆すべきものがある。
	応用研究・開発	○	→	・日本では、基礎研究成果を十分に応用研究につなげられていない。これは、分類学など基礎研究の研究者が、社会的ニーズを十分にとらえきれないのに加え、国としての戦略的研究プロジェクトを立ち上げられていないことによる。 ・動物の多様性情報をインターネット上に公開し、研究リソースを提供する点では欧米と比べると遅れているが、アジア地域で先導役となっている。 ・生物の系統保存を行い、研究資源として、また、育種資源として確立することに成功した例がある。これらのリソースはデータベース化されており、インターネット上に公開され研究者コミュニティーで活用されている。
	産業化	△	→	・生物多様性研究は、基礎研究でも基盤であるため、現時点では産業化までは至っていない。しかし、今後、自然再生や生物多様性の持続的利用、遺伝資源からの利益の公平な配分（ABS）など、経済活動に密接に関わることが期待される。このような予測から、米国や中国、韓国では国家戦略として生物多様性分野の研究活動への投資が行われているが、日本では個人の研究プロジェクトに留まっている。
米国	基礎研究	◎	↗	・基礎研究は高いレベルにあり、特に最先端の機器や情報科学を用いた生物多様性研究が発展している。 ・さらに最近は、NSF の大型プロジェクト（地球規模での種多様性の解明、米国内の生物多様性資料のデジタル化）が進められている。 ・NSF や民間財団が動物の系統や多様性研究に大きな予算を提供しており、今後も進展が期待できる。 ・GEO-BON WG4 では中心的な役割を果たしており、これを始めとする各種の活動により、活発な研究が展開されている。GWOS の立ち上げには注目しなければならない。しかし、研究費の獲得は十分ではない。
	応用研究・開発	◎	↗	・基礎研究の成果をもとにして、生物多様性の持続的利用に向けた環境科学が作られている。 ・生物多様性からの遺伝子資源開発が、発展途上国との協力により進められている。 ・Barcode of Life プロジェクトを推進し、多くの動物種で DNA 情報によって同定できる段階に至っている。 ・NOAA や NASA が衛星データに基づくデータセットを整備している。 ・GWOS の立ち上げに注目。GEO-BON の Implementation Plan には、多くの Deliverables として記載されているものの、予算措置はされておらず、これら Deliverables は実現されていない。

	産業化	○	↗	・将来の産業化へ向けて、国家戦略として生物多様性分野の研究活動への投資が行われている。（日本の項目を参照） ・GEO-BON の Implementation Plan には、多くの Deliverables として記載されているものの、予算措置はされておらず、これら Deliverables は実現されていない。
欧州	基礎研究	◎	↗	・博物学の時代からの伝統を引き継ぎ、基礎研究は高い水準にある。また、近年 EU として生物多様性研究に力を入れており、特に生物多様性情報学分野への研究投資が行われている。 ・イギリスやフランス、オランダなどを中心として、動物の系統や多様性研究にかなりの予算が充当されており、今後も研究が発展すると予測できる。 ・EU-BON や EU-BioFresh といったプロジェクトが進行中。GEO-BON にも多くの欧州人が参画しており、これを始めとする各種活動により、活発な研究が展開されている。GWOS の立ち上げには注目しなければならない。しかし、研究費の獲得は十分ではない。
	応用研究・開発	○	→	・応用研究に関しては、日本と似た状況であるが、生物多様性情報学の研究は発展している。 ・Lifewatch Project など動物種のデータベースを活用した分布予測や動態研究が進んでいる。 ・GEO-BON の Implementation Plan には多くの Deliverables として記載されているものの、予算措置はされておらず、これら Deliverables は実現されていない。このことは、EU-BON でも同様かと思われる。 ・海洋では本国での管理策とともに、大西洋、太平洋等での海外領・海外県での管理策が進みつつあり、今後の進展が期待される。
	産業化	△	→	・日本と同様、産業化へ向けての国家戦略として生物多様性分野の研究活動への投資は少ない。 ・GEO-BON の Implementation Plan には、多くの Deliverables として記載されているものの、予算措置はされておらず、これら Deliverables は実現されていない。このことは、EU-BON でも同様かと思われる。GWOS は、産業化に向かうようには思えない。
中国	基礎研究	△	↗	・生物多様性分野では、20 世紀後半は基礎研究を担う研究者が少なかったため、あまり高い水準の研究は行われてこなかった。しかし、現在は、欧米や日本などで学位を取得した世代が中心となって基礎研究においても研究水準が急速にあがっている。 ・2000 年代の初頭は、中国における環境問題の深刻さと生物多様性の危機が世界的注目を集め、主要な中国人研究者がこのことに関わる研究を活発に行った。しかし、近年は生物多様性のみの研究では研究費獲得が難しく、かつ中国は論文数や掲載雑誌のインパクトファクターをかなり重視することから、多くの研究者はこれらをより満足する研究内容にシフトしてきている。
	応用研究・開発	○	↗	・国家戦略として、遺伝資源の観点から生物多様性研究の大型プロジェクトが進んでいる。 ・陸水の生物多様性を直接用いた応用研究は、ほとんどなされていないように思う。が、特定生物を用いた環境浄化（例えば、特定水草種を用いた湖沼の富栄養化防止対策）の研究は活発である。 ・現在のところ、海洋保護区等管理策に関する研究例は少ないものの、管理策に関する施策は制定されており [22]、今後の進展が期待される。
	産業化	△	↗	・将来の産業化へ向けて、国家戦略として生物多様性分野の研究活動への投資が行われている。（日本の項目を参照） ・湖沼のアオコ対策に関わる研究は、大変多い。しかしその中で生物多様性に関わるものは、上記の特定水草種を用いた富栄養化防止くらいのものであろう。

韓国	基礎研究	△	↗	・生物多様性分野では、中国と同様で 20 世紀後半は基礎研究を担う研究者が少なかったため、あまり高い水準の研究は行われてこなかった。しかし、現在は、欧米や日本などで学位を取得した世代が中心となって基礎研究においても研究水準が急速にあがっている。 ・陸域の動物については研究が行われているものの、海洋津物に関する研究が遅れている。ただし、新たに複数の国立自然史系博物館を建設する計画があり、今後の動きが注目される。 ・韓国では、元々自然湖沼が限られており、淡水源としてはダム貯水池に頼っていることから、アオコ等の富栄養化問題がかねてから深刻であり、ダム湖の環境に関わる国民的関心は高い。ダム湖は、河川をせき止めて造るため、河川環境についても国民的関心は高い。陸水生態系の環境問題や生物多様性について、研究者のみならず行政や一般市民も積極的に関わっていると思う。2007 年 12 月からは、主に河川環境の修復に関わる「Eco-STAR Project」と名付けられた大型プロジェクトが走っている。
	応用研究・開発	○	↗	・動物の多様性情報をインターネット上に公開し、研究リソースを提供する点では欧米や日本と比べると遅れているが、国内機関のデータを統合し、データベース化に成功し、研究者コミュニティーや一般社会に情報を提供している。 ・上記の Eco-STAR Project では、民間企業も加わって、河川環境修復技術の研究や応用・実践も行われる。基礎研究だけでは環境問題は解決されないので、応用・開発に大きな重点が置かれている。 ・現在のところ、海洋保護区等管理策に関する研究例は少ないものの、管理策に関する施策は制定されており [20]、今後の進展が期待される
	産業化	△	↗	・将来の産業化へ向けて、国家戦略として生物多様性分野の研究活動への投資が行われている。（日本の項目を参照）
豪州	基礎研究	◎	↗	・大学・公的機関における基礎研究水準は高い。 ・Australian Research Council がサンゴ礁研究を支援し、世界をリードしている。また、グレートバリアーリーフの長期モニタリングプロジェクトが Australian Insitute of Marine Science（AIMS）などにより進められている
	応用研究・開発	◎	→	・Atlas of Living Australia Project が行われ、多様な生物多様性情報の収集および電子化が進んでいる。 ・重要海域や保全優先区域選定のためのソフトウェア Marxan が開発され、世界中で活用されている ・グレートバリアーリーフのゾーニングプランが行われている
	産業化	−		

（註 1）フェーズ
基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル
応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル
産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル
（註 2）現状
※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、 ○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、 ×：特筆すべき活動・成果が見えていない
（註 3）トレンド
↗：上昇傾向、 →：現状維持、 ↘：下降傾向

（8）引用資料

1）Center for Tropical Forest Science, Smithonian Tropical Institute
http://www.ctfs.si.edu/
2）Census of Marine Life:
http://www.coml.org/（日本語サイト http://www.jamstec.go.jp/jcoml/ ）

3）NaGISA　http://www.coml.org/projects/natural-geography-shore-areas-nagisa
4）Millennium Coral Reef Mapping Project　http://imars.usf.edu/MC/index.html
5）Tittensor DP et al. Nature 466:1098-1101, 2010.
6）Burke R, et al. Reefs at Risk Revisited. World Resources Institute, Washington DC 2011.
7）Worm B, et al. Science 314:787-790, 2006..
8）Hakoyama T et al. Nature 462:514-517, 2009.
9）Shinzato C, et al. Nature 476:320–323, 2011.
10）Global Biodiversity Information Facility（GBIF）　http://www.gbif.org
11）Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services（IPBES）
http://www.ipbes.net/
12）Brownman HI. Marine Ecology Progress Series 373:199-309, 2008.
13）Yara Y et al. Biogeosciences Discussions 9:7165–7196, 2012.
14）GBO3（Global Biodiversity Outlook 3　http://www.cbd.int/gbo3/
15）IUCN (2009) The IUCN Red List of Threatened Species　http://www.iucnredlist.org/
16）Ocean Biogeographic Information System（OBIS）　http://www.iobis.org/ja
17）Fukami H et al. PLoS ONE 3:e3222, 2008.
18）Nakajima Y et al. PLoS ONE 5:e11149, 2010.
19）Green Network of Excellence 環境情報分野　http://grene.jp/
20）International Barcode of Life　http://www.ibol.org
21）Encyclopedia of Life（EOL）　http://www.eol.org
22）Global Wetland Observing System（GWOS）
http://www.worldwaterweek.org/documents/WWW_PDF/2011/Sunday/K16_17/Ramsar-at-40-A-Global-Framework-for-Water-and-Ecosystems/A-concept-for-a-global-wetland-observing-system.pdf
23）the Millennium Ecosystem Assessment　http://www.maweb.org/en/index.aspx
24）CMIP5 Coupled Model Intercomparison Project　http://cmip-pcmdi.llnl.gov/cmip5/
25）Eco-STAR Project　http://www.ecowater.re.kr/
26）European Distributed Institute of Taxonomy（EDIT）　http://www.e-taxonomy.eu/
27）Atlas of Living Australia Project（ALA）　http://www.ala.org.au/

（付録１）ヒト常在菌メタゲノム　ヒト微生物環境の研究・開発最前線

ライフサイエンスを俯瞰する中で、本書で大きく区分したライフサイエンステクノロジーとグリーンテクノロジーのちょうど重なり合う先端領域の研究開発動向を紹介いただいた。本文で扱う他の領域とは領域の設定が異なるため付録への収録とした。

１．ヒト常在勤メタゲノム研究開発の詳細と国内外の研究・開発動向

人体にはヒト細胞数の 10 倍におよぶ数百兆個の常在菌が生息すると言われている。常在菌の住処は口腔、鼻腔、胃、小腸･大腸、皮膚、膣など全身にいたる。その種類や菌数、組成比は生息する部位によって異なり、それぞれ固有の細菌集団（細菌叢）が形成されている。とくに、大腸にはもっとも多くの種類と数の細菌からなる腸内細菌叢が形成されている。我が国においても培養法による長い研究の歴史があるが、腸内細菌の多くが実験室で容易に培養できないことや数百種の異なった細菌種（その多くが未知菌種）で構成されているなど複雑すぎる生態系であること等の理由から、その菌種組成や遺伝子組成、宿主への生理機能のメカニズムの多くは不明のままである。しかし近年、培養法や 16S リボソーム RNA 遺伝子（16S）を用いた菌種解析に代わる第 3 の方法としてメタゲノム解析が 2004 年に開発された。メタゲノム解析を用いることにより、培養法や 16S 解析では困難であった細菌叢のゲノム・遺伝子情報を獲得できるようになった。さらに、2005 年頃から従来のシークエンサーの数万倍の解読スピードをもつ次世代シークエンサー（NGS; Next-Generation Sequencers）が実用化されるようになり、NGS とメタゲノムまたは 16S 解析をカップルさせた手法は菌種とゲノム・遺伝子情報を枚挙することを可能にし、今日もっとも効果的で精度の高い細菌叢解析法となっている。

このような技術の進歩を背景にして、2007 年にヒト常在菌メタゲノムを解明する国際コンソーシアム (IHMC: International Human Microbiome Consortium)[1] が日米欧中などからの研究者によって設立された。IHMC の主な目的は口腔、鼻腔、消化器系、泌尿生殖器系、皮膚の各常在菌のメタゲノムと 16S 遺伝子解析ならびにヒト由来常在菌株の個別ゲノム解析である。IHMC の設立とともに、2008 年から米国では Human Microbiome Project（$130M：104 億円）[2]、フランスが中心の EU ＋中国では腸内細菌叢を対象とした MetaHIT Project（€ 123M：124 億円）[3] の大型プロジェクト、カナダでは Canadian Microbiome Initiative（$10M：8 億円）が発足した。我が国ではいち早く 2005 年にヒトメタゲノムコンソーシアム（HMGJ: Human MetaGenome Consortium Japan）が細菌学、免疫学、ゲノム科学などの分野の研究者らによって設立された。これらの国際的プロジェクトの立ち上げ以降、ヒト常在菌叢の研究が急速に進むようになった。研究テーマは腸内、口腔、皮膚などの常在菌叢のメタゲノム解析によるゲノム･遺伝子解析、16S 解析による菌種解析、これらのデータを用いた健康と病態細菌叢の比較解析や経時変化の解析、データ解析のためのバイオインフォマティクス開発、細菌（叢）に対する宿主細胞の応答機構、（腸管内）代謝物解析、マウスなどのモデル動物を用いた食事や抗生物質投与の影響などを調べる解析、個々の細菌の機能解析など多岐にわたり、細菌学、免疫学、代謝学、情報学、ゲノム科学などからなる学際的な研究分野となっている。PubMed 検索（2006 年～ 2012 年 8 月）から、1,030 報の論文（レビュー：477, メタゲノム：43, 16S：215, 代謝物：32, バイオインフォマティクス：57, 宿主応答等：42, その他細菌機能

等：164）が報告されている。なお、メタゲノム解析にはウイルスゲノム（Virome）解析も含まれる。図 1 にレビューを除いた年ごとの原著論文数の推移を示す。図 2 には、その割合を示す。

レビューを除いた原著論文数で現状の把握を行い、図 1 からは本分野がきわめて新しい分野であることがわかる。2003 年にヒト腸内ウイルスの少数の遺伝子解析が報告されたが、2 人の米国人の腸内細菌叢のメタゲノム解析の 2006 年の論文を本格的な始まりとした。この論文では約 5 万の遺伝子とヒト宿主の代謝能を補填する腸内細菌遺伝子が同定された。2007 年には HMGJ が 13 名の日本人腸内細菌叢のメタゲノム解析から約 66 万の遺伝子の発見と食事成分が腸内細菌叢の機能に大きく影響する等を明らかにした。これは当時としては最大規模の解析であった。2007 年の欧米の HMP と MetaHIT の発足以降では、少しのタイムラグ後の 2009 年から論文数が著しく増加し（図 1）、2011 年には 243 報の原著論文が発表された。2012 年（両プロジェクトの最終年）には 2011 年と

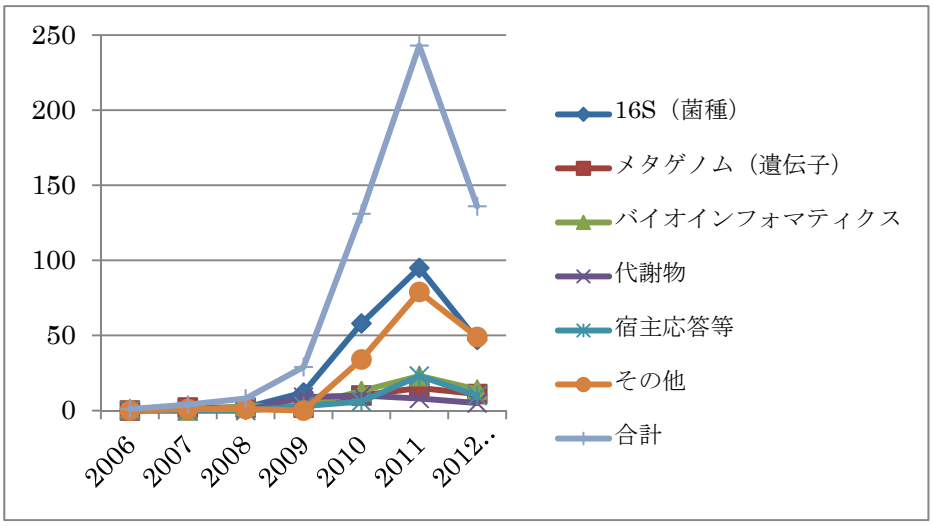


図 1.　年ごとの原著論分数の推移（合計 552 報）

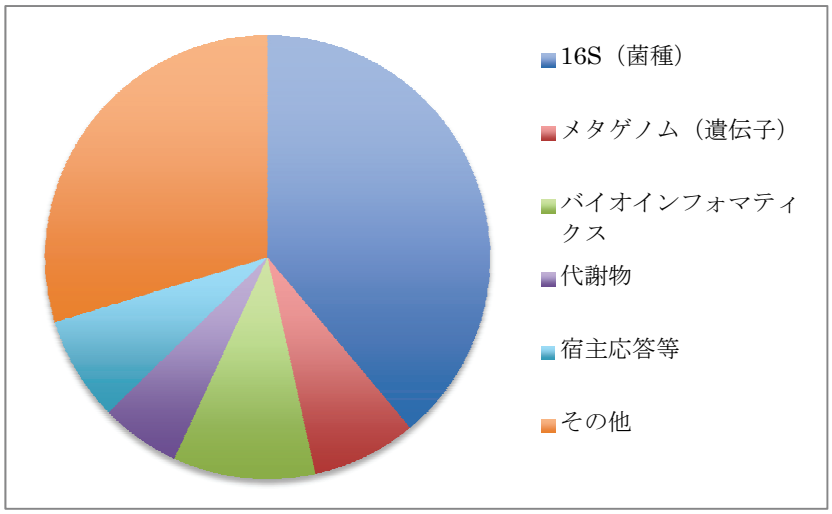


図 2.　原著論文のテーマによる分類

16S（215 報）、メタゲノム（42 報）、バイオインフォマティクス（57 報）、代謝物（32 報）、宿主応答等（42 報）、その他細菌機能等（164 報）

同様またはそれ以上の論文数（8 月現在では 136 報）になると推定される。研究テーマは 16S 解析（菌種解析）がもっとも多く、ついで様々な細菌種の機能解析（その他）、メタゲノム（遺伝子解析）、バイオインフォマティクス、代謝物、宿主応答となっている。菌種解析がもっとも多い理由は小規模でも実施可能でありコストも低いこと等である。一方、コストも高くデータ量も多いメタゲノム解析は多数のシークエンサーと大型コンピュータ設備を有する米国 Washington 大学・Baylor 医科大学や中国 BGI 等のヒトゲノムセンターが行っている。2010 年には 124 人の欧州人の腸内細菌叢を対象とした NGS を用いたこれまでの最大規模のメタゲノム解析が MetaHIT-BGI によって行われ、約 300 万の遺伝子がみつかった。この数はヒト遺伝子（～ 2.5 万）の 100 倍以上になる。より最近では、HMP によって約 500 名のアメリカ人、アフリカ／南米のベネズエラの原住民の腸内や皮膚、口腔等の常在菌叢が NGS で調べられ、（人種や食習慣が及ぼす菌叢の多様性としての遺伝子・細菌種の変動）約 500 万の遺伝子が同定された。我が国においては HMGJ による日本人腸内細菌叢のメタゲノム解析が世界を先行したが、2010 年以降まとまった予算が獲得できず、個別レベルの共同研究が進んでいる（本分野の論文数としては 13 報）。カナダは米国の HMP との共同も含めて IHMC 関係の論文が 7 報程度発表されている。韓国は 2011 年に IHMC に正式に参画し、これまでに韓国人腸内細菌叢の 16S 解析等を 2 報論文発表している。なお、EU のプロジェクトにはネスレやダノンなどの欧州を拠点とした大企業も参画しており、データ開示に少なからず制限がかかっている模様で米国のオープンサイエンスと対峙した関係にあると推察される。このほか、MetaHIT と HMGJ による腸内細菌叢のエンテロタイプ（血液型のように人種に関係なく腸内細菌叢は 3 つのタイプに分類できる）の発見、古来の食文化と細菌機能の関係を示唆する日本人の腸内細菌叢に特徴的な（ワカメ等の藻類多糖類の）分解酵素の発見、米国のグループによる個人差が大きい皮膚細菌叢の法医学における個人鑑定への利用などがある。病態に関しては、クローン病等の炎症性腸疾患、大腸がん、肥満、I 型糖尿病、アレルギー、多発性硬化症、動脈硬化症などの病態腸内細菌叢が健常者のそれと異なること等が報告されている。病態のみならず、行動（脳）との関連もマウスを使った実験で示唆されている。また、細菌叢間の違いを数値化する統計解析ツールや菌種の同定等のためのデータベース・インフォマティクス技術の開発も著しく進んでいる。このほか、培養が困難な細菌種の培養も進められ、IHMC グループから 700 株以上のヒト由来細菌種の個別ゲノム解析が行われ、公的データバンクにリリースされている。これらのゲノム情報はメタゲノムや 16S データに対するレファレンスゲノムとして利用されている。

常在菌叢の実像が明らかになるにつれて、その生理機能を調べる研究も盛んになってきている。以前から知られている炎症性腸疾患以外に、上記した消化管以外の様々な臓器／組織を冒す疾病の発症に関係していることが分かり。今日では腸内細菌異常が疾患発症の根幹に存在し、腸内細菌が全身的な疾患発症の根幹に存在するという考えが浸透して来ている。また、肥満やメタボリック症マウスの腸内細菌叢を移植した遺伝的に健全なマウスがそれぞれ肥満またはメタボリック症になる等、宿主の遺伝的背景に関係なく常在菌叢が病気発症の独立した因子である証拠も出て来ている。

さらに、特定の常在菌種の生理作用のメカニズムも明らかになりつつある。たとえば、2011 年にはある種のビフィズス菌株が大腸菌 O157~~の~~による感染死を防御する作用機構が HMGJ グループによって解明された。この研究では、ビフィズス菌のゲノムデータに

代謝物（メタボローム）や宿主細胞の遺伝子発現（トランスクリプトーム）データも加えたいわゆるオーミクスデータを用いた新しい手法が開発され、腸管内においてビフィズス菌が取り込む糖類（食事成分）の代謝産物である酢酸が宿主腸管上皮細胞のバリア機能を亢進するメカニズムが明らかになった。また、制御性 T 細胞（Treg）を誘導する常在菌（Bacteroides fragilis）の同定、HMGJ グループが関与した Th17 を誘導するセグメント細菌（SFB）と Treg を誘導するクロストリジウム属細菌など、宿主の免疫細胞を制御する常在菌が見つかっている。Th17 も Treg も自己免疫疾患との関係が注目されており、これらをターゲットとした新たな寛解や治療法の開発に繋がることが期待される。このほか、炎症性腸疾患に特徴的に減少する細菌種（Fecalibacterium 属）が同定され、この細菌が健常者においてメジャーな菌種であることから健康維持に関わる菌種としてその生理機能の解明が始まっている。以上のように、健康または病気に関与する菌種の特定とその機能に関する研究が始まっており、将来的にはこれらをターゲットとしたバイオマーカーやプロバイオティクスの開発、病気寛解と治療法の開発につながると期待されている。これらの一連の研究成果から、ノーベル賞学者である J. Lederberg が 2000 年に唱えた「ヒトはヒトゲノムとヒト常在菌叢ゲノムから成り立つ「超有機体」である」という概念は、ヒトの健康と病気を真に理解する上で今後大事になると考えられる。

産業化の面では腸内細菌叢に作用して宿主にさまざまなベネフィットをもたらすプロバイオティクス菌（その多くはビフィズス菌やラクトバチラス属）の開発がある。我が国のプロバイオティクス開発はその歴史から世界を十分にリードしている。国内では企業を中心とした日本乳酸菌学会、腸内細菌学会や日本プロバイオティクス研究会や国際的な枠組みとして International Probiotics Association などがある。プロバイオティクスの開発は長年、胃酸への抵抗性、動物への有効性と無害性、免疫賦活などを指標に行われきたが、近年では、プロバイオティクス菌及びその品質をゲノムレベルで調べるなど、評価及び開発手法に新しい技術が導入されつつある。現在プロバイオティクス菌はおもに食品添加物として使用されているが、消化器疾患の寛解や治療、感染症の予防などにもその用途開発が進められている。しかし、オランダのグループによって行われた急性膵炎の患者の急性感染症を防ぐ臨床試験では、in vitro とマウスを使った実験では使用したプロバイオティクス菌（6 株の混合物）が急性感染症を起こす病原菌の増殖を防ぐことを確認されていたにもかかわらず、プロバイオティクス投与グループの方がプラセボグループよりも高い死亡率を与える結果となった。すなわち、世界的にはプロバイオティクス開発は初期段階にあると言わざるを得ない。

２．注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

前述したように、Human Microbiome Project と MetaHIT Project がそれぞれ 5 年間（2008 ～ 2012）の大型プロジェクトとして立ち上がり、国際的には IHMC のもと世界の研究者がデータの共有と技術開発を進めている。今年（2012 年）は両プロジェクトの最終年度であり、その発展的プロジェクト（その主たる目的は多様性・進化、病態との関連と健康・医療への応用と推定される）があらためて模索されている。5 年間における欧米の大型プロジェクト＋ IHMC（日本を含む）の活動によって、これまで難攻不落であったヒト常在菌叢の具体像（遺伝子、菌種組成、形成機構、個人差、健康と病気の細菌叢の違いなど）を解明できることが実証された。また、そのボトルネックと懸念された細菌叢

からの大量データを特徴づける様々な統計及び情報学的手法の開発も著しく進んだ。たとえば、日本人研究者が開発した MetaGeneAnnotator は現在メタゲノムの遺伝子予測の国際的な標準ツールとなっている。米国グループが開発した UniFrac によって、様々な種類の常在菌叢の相違を具体的な数値（UniFrac 距離）として評価できるようになった。また、常在菌叢の形成原理の解明に関わる細菌間ネットワークやその数理モデルの構築などの新たな視点・技術も芽生えてきている。これらのシステムバイオロジー研究は、さらに膨大な地球規模での細菌研究（たとえば、EMP）の基盤技術へと今後発展するであろう。さらに、宿主–細菌間相互作用を解析する方法として細菌（ゲノム）、代謝物（メタボローム）、宿主遺伝子発現（トランスクリプトーム）などのオーミクスデータを統合した包括的アプローチが開発され、オーミクスは常在細菌の生理機能のメカニズム解明に今後おおきく貢献するであろう。

IHMC によって現在 700 株以上のヒト由来の常在菌株が個別にゲノム解析され、それぞれの全遺伝子や代謝能が明らかになった。さらに、このゲノム情報はレファレンスゲノムとして菌種帰属などのメタゲノムや 16S 解析の高度化に活用されている。20 株程度の常在菌ゲノム情報しかなかった IHMC 初期においては、メタゲノムデータの約 80% が由来菌種が未知であった。今日ではメタゲノムデータの約 70% に由来菌種を特定することができるようになり、きわめて重要な基盤リソースとなっている。なお、IHMC は 3,000 株を目標として、さらなる菌株の分離培養と NGS による解析が続いている。

３．国際比較

日本

基礎研究においては、2005 年にヒト常在菌叢研究のコンソーシアム HMGJ（Human MetaGenome Consortium Japan）が設立され、ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析とその技術開発が進められ、本分野の初期において世界をリードし、国際コンソーシアム IHMC（International Human Microbiome Consortium）の設立へと発展した。

HMGJ の成果として、2007 年当時最大規模のヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析並びに遺伝子予測プログラム MetaGeneAnnotator（MGA）の開発がある。MGA は現在では欧米もルーチンで使用するほどの国際標準ツールとなっている。しかし、2010 年以降目立った予算獲得がなく、ここ数年、欧米にくらべ解析量と論文数に大きな差が出て来ている。基盤技術の水準は決して劣っておらず、今後は大型予算の獲得の可能性も含めた研究体制の立て直しが急務である。

一方で、腸内細菌の進化・多様性の観点からの日本人特異的遺伝子・代謝能の探索、オーミクス手法の導入による分化 T 細胞を誘導する常在菌種の発見やビフィズス菌の有益効果のメカニズムの解明等、世界的にユニークで先駆的な成果があり、今後、さらなる進捗が期待されるが、基礎研究の裾野が欧米にくらべて小さい。

応用研究・開発では、我が国では常在菌やプロバイオティクス菌の応用研究・開発は企業独自または企業と大学・研究機関との共同研究がもともと盛んであり、今後の推進が期待される。常在菌叢の菌種組成や特定の菌種を指標にした健康状態を評価する研究も出始めている。しかし、研究開発のほとんどはその発想が従来の微生物学の域を出ず、メタゲノム等の最新技術・データも取り入れた応用研究の推進がのぞまれる。

環境研究所、経産省 NITE、理化学研究所バイオリソースセンター等に保存されている

様々な環境分離菌（10 万株以上）のうち、一部のヒト常在菌のゲノム解析が計画されており、その有効利用が今後期待される。

産業化においては、我が国は健康志向の高い国民性であり、歴史的にも健康に資するプロバイオティクス菌の開発と産業化の先進国であり、常在菌の諸機能を産業化に繋げる実績は世界最高水準である。一方で、上記の応用研究開発と同様に、テーマは微生物学中心であり、最新の基礎研究の成果等を取り入れた総合的な観点からの産業化を考えるべきである。新規参入する企業も多く、その中には独自の疫学データの収集や最新技術の導入等を率先して進める企業もあり、新たなニーズの開発が今後期待される。

米国

基礎研究では、NIH 主導の国家プロジェクトであるヒト常在菌叢メタゲノム計画（HMP）（予算総額：約 130M ドル）が 2008 ～ 2012 年に進められ、本分野の人材育成も含めて大学・公的機関における基礎研究レベルが飛躍的に高くなり、成果も格段に多い。とくに、細菌叢の特徴や相違を評価する統計学及び情報学の技術開発は HMP の中で著しく進み総じて世界をリードする。

また、数 100 名の常在菌叢サンプルを収集する体制を確立し、病態や様々な宿主の状態（年齢、食習慣、妊娠等）における細菌叢の実像（菌種･遺伝子組成）を明らかにした。ヒト由来常在菌株の分離とそれらの個別ゲノム解析の数も世界をリードしている。

応用研究・開発においては、現状において特筆すべき成果・報告は見当たらないが、今後は HMP の成果をもとに産業化や特許化が進むと予想される。とくに、基礎研究では食事の影響や病態細菌叢のテーマが進められ、食品や医療分野での展開が見込まれる。これは EU においても同様と考えられる。

一方で、生きた細菌を摂取することには抵抗感が大きく、プロバイオティクスよりも生菌を扱わないサプリメントや医療分野での特殊な使途をめざした応用研究が進展する可能性が高い。

産業化では、米国における食品・サプリメントや医療分野での産業化は主に中小・ベンチャー企業が興味を持っている模様である。総じて我が国よりも歴史的に新しい企業が多いと見られる。一方で、本分野の国際ミーティングへの積極的な参加や最新成果への対応等、情報収集は盛んである。総じて産業化シーズの探索が活発である。

欧州

基礎研究では、フランス INRA が中心となった EU 連合に中国 BGI が協力する体制で腸内細菌叢に特化した MetaHIT Project（€ 123M）が 2008 ～ 2012 年進められ、米国と同様に、本分野の人材育成も含めて大学・公的機関における基礎研究レベルが飛躍的に高くなった。テーマを腸内細菌叢に特化したこともあり、チーム全体の成果は米国よりも少ない。しかし、中国 BGI との連携による 300 万の遺伝子とドイツチーム主導による（日本人グループも参加した）エンテロタイプの発見は特筆される。エンテロタイプと病態の関係を解明する研究が MetaHIT の後半に開始され、とくに、腸内細菌が関与する炎症性腸疾患や I 型糖尿病の菌叢解析が進められている。

応用研究・開発においては、MetaHIT Project には多くの企業も投資・参加しており、今後は特許化をめざした応用研究や開発が多くなると見込まれる。MetHIT Project の中

で様々な個別研究が研究者ごとに進められている模様で、成果に関する具体的な情報はまだない。いずれにしても、食品と医療分野での応用研究が進められていると推定される。

産業化では、伝統的に発酵・食品産業が盛んであり、この分野での産業創出が予想される。米国でのベンチャー企業主導とは対照的に、欧州では欧州に拠点の大企業による MetaHIT の成果の産業化が模索されている可能性が高い。

一方で、MetHIT Project で病態細菌叢の研究も進められ、医療分野での産業化も見込まれるが、具体的な動きはまだ見えて来ない。2008 年の Science 誌に記載されたプロバイオティクス治療の失敗から、医療分野でのプロバイオティクス開発における評価法が見直されている模様である。

中国

基礎研究においては、中国 BGI（深圳）がその世界最大規模のゲノムシークエンス設備をもって欧州の MetaHIT Project におけるメタゲノム解析を担当した。ヒトの 1000 人ゲノム計画において独自開発したインフォマティクス技術をベースにメタゲノム解析のインフォマティクス技術を開発した。124 名の欧州人の腸内細菌叢をシークエンスし、2010 年に 300 万におよぶ腸内細菌遺伝子の発見を論文化した（現在は 800 万の遺伝子が発見されている）。この最大数の遺伝子カタログは今後の研究の重要なリソースとなる。

応用研究・開発では、中国には MetaHIT Project に参加した BGI（深圳）とは別に、中国独自の腸内細菌叢研究を進める上海のチームがいる。上海チームは漢方薬などの代謝に力を入れた基礎及び応用研究を進めており、常在菌の代謝調節等での成果が今後予想される。

産業化においては、プロバイオティクス開発等の企業はあるが、その詳細は不明であり、応用研究・産業化と基礎研究間に大きな差がある。

韓国

基礎研究では、ソウル大学グループが 2011 年に IHMC に参加し、大規模なヒト常在菌叢のメタゲノム解析が計画されており、一部の成果が論文発表されている。ゲノム解析やインフォマティクスの技術レベルは高い。

応用研究・開発では、プロバイオティクス菌株の評価に関する論文はあるが、常在菌の応用研究の具体的な成果はまだ少ない。常在菌と食品や漢方薬との関連を研究するグループは存在する。

産業化については、過去に発酵関連の微生物のゲノム解析が複数進行していたが、産業化に関する情報は不明である。

引用資料、参考文献

1） Mullard, A., Nature 453: 578-580, 2008.
2） 国際ヒト常在菌マイクロバイームコンソーシアム (IHMC) の website
http://www.human-microbiome.org/
3） 米国 HMP の website　https://commonfund.nih.gov/hmp/
3） 欧州 MetaHIT の website　http://www.metahit.eu/
4） Vogel, G., Science 319: 557, 2008.

（付録 2）執筆協力者一覧

※五十音順、敬称略、所属・役職は本報告書作成時点

■ヒトの理解につながる生物科学

西田　栄介　京都大学大学院 生命科学研究科多細胞体構築学教室　教授【総括責任者】
油谷　浩幸　東京大学　先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野　教授
萩原　正敏　京都大学　医学研究科形態形成機構学教室　教授
岩田　想　京都大学大学院医学研究科　分子細胞情報学教室　教授
影山龍一郎　京都大学　ウイルス研究所増殖制御学研究分野　教授
水島　昇　東京大学大学院　医学系研究科分子生物学分野　教授
上野　直人　(独)基礎生物学研究所　形態形成研究部門　教授
大和　雅之　東京女子医科大学　先端生命医科学研究所　教授
松田　秀雄　大阪大学大学院　情報科学研究科　バイオ情報工学専攻　教授
松田　道行　京都大学大学院　生命科学研究科生体制御学教室　教授

■医療・福祉（疾病）

永井　良三　自治医科大学　学長【総括責任者】
佐谷　秀行　慶應義塾大学医学部　先端医科学研究所遺伝子制御部門　教授
平岡　真寛　京都大学大学院　医学研究科　放射線腫瘍学画像応用治療学分野　教授
富樫かおり　京都大学大学院　医学研究科放射線医学講座　教授
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
小川　佳宏　東京医科歯科大学大学院　医歯学総合研究科　分子内分泌代謝学分野　教授
鈴木　亨　東京大学大学院　医学系研究科ユビキタス予防医学講座　特任准教授
佐田　政隆　徳島大学大学院　ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学　教授
津金昌一郎　(独) 国立がん研究センター　がん予防・検診研究センター　予防研究部　部長
辻　一郎　東北大学大学院　医学系研究科　社会医学講座公衆衛生学分野　教授
岡部　信彦　川崎市衛生研究所　所長
坂田　恒昭　塩野義製薬株式会社　Global Development Office　イノベーションデザイン　部門長
松岡　雅雄　京都大学　ウイルス研究所・所長　ウイルス制御研究領域　教授
石井　健　（独）医薬基盤研究所　アジュバント開発プロジェクト　リーダー
山本　一彦　東京大学大学院　医学系研究科内科学専攻　アレルギーリウマチ学　教授
高橋　聡　東京大学　医科学研究所附属病院　血液内科　准教授
河上　裕　慶應義塾大学大学院　医学研究科　先端医科学研究所　細胞情報研究部門　教授
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
祖父江　元　名古屋大学大学院　医学系研究科神経内科学　教授

樋口　輝彦　　（独）国立精神・神経医療研究センター　総長
日本製薬工業協会

■医療・福祉（医療技術）

木村　廣道　　東京大学大学院　薬学系研究科　ファーマコビジネス・イノベーション教室　特任教授【総括責任者】
加藤　益弘　　アストラゼネカ株式会社　代表取締役会長
春山　英幸　　第一三共ＲＤノバーレ株式会社　代表取締役社長
藤堂　具紀　　東京大学　医科学研究所先端医療研究センター先端がん治療分野　教授
大西　昭郎　　東京大学公共政策大学院　客員教授
佐久間一郎　　東京大学大学院　工学系研究科精密工学専攻／バイオエンジニアリング専攻　教授
清水　公治　　京都大学大学院　医学研究科　特任教授／京都大学　医学部附属病院先端医療機器開発・臨床研究センター医療機器開発支援室　室長
大和　雅之　　東京女子医科大学　先端生命医科学研究所　教授
宇治　則孝　　日本電信電話株式会社　代表取締役副社長
大江　和彦　　東京大学大学院　医学系研究科医療情報経済学分野　教授
福田　　敬　　国立保健医療科学院研究情報支援研究センター　上席主任研究官

■ヒトと社会

四ノ宮成祥　　防衛医科大学校　分子生体制御学講座　教授【総括責任者】
佐藤雄一郎　　東京学芸大学　人文社会科学系　法学・政治学分野　准教授
洪　　賢秀　　東京大学　医科学研究所　特任助教（研究倫理支援室付）
佐藤　恵子　　京都大学　エコチル　京都ユニットセンター　研究員
増井　　徹　　（独）医薬基盤研究所　難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室　部長
加藤　和人　　大阪大学大学院　医学系研究科　教授
隅蔵　康一　　科学技術政策研究所　第２研究グループ　総括主任研究官
梅澤　明弘　　（独）国立成育医療センター　生殖・細胞医療研究部　部長
松山　晃文　　先端医療センター　再生医療研究開発部門　グループリーダー
河原　直人　　東京女子医科大学　リサーチアドミニストレーター
吉澤　　剛　　大阪大学大学院　医学系研究科 准教授
峯畑　昌道　　ブラッドフォード大学　研究員
田代　志門　　昭和大学　研究推進室　講師
鈴木　美香　　（独）理化学研究所発生・再生科学総合研究センター　研究推進部
辰井　聡子　　明治学院大学　法学部　教授
稲葉　一人　　中京大学法科大学院　教授
笹栗　俊之　　九州大学　医学研究院　基礎医学部門　教授
札野　　順　　金沢工業大学　基礎教育部　修学基礎教育課程　教授
佐倉　　統　　東京大学大学院　情報学環　教授
田中　幹人　　早稲田大学　政治経済学術院　准教授

■食料・バイオマス生産

佐々木卓治　東京農業大学　総合研究所　教授【総括責任者】
江面　浩　筑波大学生命環境系　生物圏資源科学専攻　教授
藤原　徹　東京大学大学院　農学生命科学研究科　応用生命化学専攻　教授
赤間　仁　島根大学生物資源科学部　生物科学科　教授
山根精一郎　日本モンサント株式会社 代表取締役社長

■物質・エネルギー生産

大竹　久夫　大阪大学大学院　工学研究科生命先端工学専攻　教授【総括責任者】
五十嵐泰夫　東京大学　生物生産工学研究センター長　大学院農学生命科学研究科教授
大政　健史　徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部　教授
片岡　道彦　大阪府立大学大学院　生命環境科学研究科応用生命科学専攻　教授
小川　順　京都大学大学院　農学研究科応用生命科学専攻 教授
黒田　章夫　広島大学大学院　先端物質科学研究科 分子生命機能科学専攻　教授
福崎英一郎　大阪大学大学院　工学研究科生命先端工学専攻　教授

■環境保全

矢原　徹一　九州大学大学院　理学研究院生態科学研究室　教授【総括責任者】
服部　正平　東京大学大学院　新領域創成科学研究科自然環境学専攻　教授
髙見　英人　（独）海洋研究開発機構　海洋・極限環境生物圏領域　深海・地殻内生物圏研究プログラム　上席研究員
奈良　一秀　東京大学大学院　新領域創成科学研究科自然環境学専攻　准教授
梶　光一　東京農工大学大学院　農学研究院野生動物保護学研究室　教授
松田　裕之　横浜国立大学　環境情報研究院自然環境と情報部門環境情報学府　教授
五箇　公一　（独）国立環境研究所　生物・生態系環境研究センター　主席研究員
寺島　一郎　東京大学大学院　理学系研究科 生物科学専攻　教授
中村　太士　北海道大学大学院　農学研究院森林生態系管理学研究室　教授
中静　透　東北大学大学院　生命科学研究科　教授
伊藤　元己　東京大学大学院　総合文化研究科・教養学部　教授
松浦　啓一　（独）国立科学博物館　動物研究部長
山野　浩哉　（独）国立環境研究所　生物・生態系環境研究センター　主任研究員
中野　伸一　京都大学　生態学研究センター　主任研究員

（付録 3）研究開発の俯瞰報告書 （2013 年）全分野で対象としている研究開発領域一覧

1．環境・エネルギー分野（CRDS-FY2012-FR-03）

俯瞰区分	研究開発領域
化石資源エネルギー	低品位・未利用固体炭素資源の革新的な改質転換・輸送・利用技術（短期）
	メタンハイドレート利用技術（中長期）
	超高温材料と伝熱技術（中長期）
	革新的電気化学的反応器の基盤技術（中長期）
	超高効率固体酸化物形燃料電池（短期）
	負荷運用性に優れ CO_2 の大幅低減が可能な高効率石炭火力発電技術（短期）
	劣質・未利用固体炭素資源を使用した高度製銑技術（中長期）
	吸熱反応による排熱回収のための低温作動型触媒（中長期）
	石油化学品の革新的製造プロセス（中長期）
	次世代型バイオ燃料（中長期）
再生可能エネルギー	浮体式洋上風力発電システムの大規模普及に向けた革新的技術（短期）
	バイオマスエネルギー増産加速化のための生物機能解析基盤技術（中長期）
	地域環境適合型高性能太陽光発電システム技術（短期）
	超高効率太陽光発電の大規模広域普及に向けた基盤技術（中長期）
	未利用温泉エネルギーによるバイナリー発電システム（短期）
	高温地熱エネルギー革新的利用技術（中長期）
	太陽熱利用の革新的技術・システム（短期）
エネルギー利用技術・システム	低コスト・高効率燃料電池（短期）
	次世代二次電池（中長期）
	高効率ガソリンエンジン（短期）
	中低温熱利用基盤技術（短期）
	エネルギーキャリア基盤技術（短期および中長期）
	再生可能電力による化学品生産技術（中長期）
	次世代エネルギーネットワーク基盤技術（短期および中長期）
	電力国際ネットワーク基盤技術（中長期）

2．ライフサイエンス・臨床医学分野（CRDS-FY2012-FR-04）

俯瞰区分		研究開発領域
ヒトの理解につながる生物科学		ゲノム科学
		構造生物学
		分子・細胞生物学
		ケミカルバイオロジー
		発生・再生科学
		脳・神経科学
		数理情報生物学
		物理生物学（生物物理学）
医療・福祉	疾患	悪性新生物
		循環器・代謝疾患
		感染症
		免疫疾患
		精神・神経疾患
		疫学
	医療技術	医薬品創薬および医薬品開発
		医療機器開発
		再生医療
		医療 IT
		医療技術評価
ヒトと社会		ヒト由来試料
		幹細胞・再生医科学に伴う倫理的、法的、社会的課題
		脳・神経倫理
		デュアルユース、バイオセキュリティ、生物化学兵器、バイオテロ対策、など
		被験者保護
		研究不正
		リテラシー・アウトリーチ
食料・バイオマス生産		作物増産技術
		持続農業
		機能性作物
物質・エネルギー生産		バイオ燃料
		化成品原料
		医薬品・食品原料
		資源回収・リサイクル
環境保全		微生物生態・環境ゲノミクス
		動物生態
		植物生理・生態
		生物多様性

3．電子情報通信分野（CRDS-FY2012-FR-05）

俯瞰区分	研究開発領域
デバイス／ハードウェア	アンビエント・アジャイル・プラットフォーム
	極低電力 ICT 基盤技術
	ハイパフォーマンスコンピュータ基盤技術
ネットワーク	エラスティックネットワーク
	グリーンネットワーク
	フィールド指向ネットワーク
ソフトウェア	ソフトウェア工学
	プログラミングモデルとランタイム
ロボティクス	リアルワールドにおける機能提供技術
	QoL を向上させるためのロボット技術（あるいはサービスを実現するためのロボット技術）
	ロボット技術の社会的受容
知能 / インタラクション	ヒューマンインターフェイス・インタラクション
	データ認知科学またはソーシャル e サイエンス
	言語、メディア理解
	知能システムの基礎
データベース	モバイル・センサデータベース
	トレーサビリティ、データプロヴェナンス、不確実データのためのデータベース技術
	グラフ・ストリームマイニング
	データのセキュリティとプライバシー
	ソーシャル・クラウドソース
IT アーキテクチャ	社会システムアーキテクチャ
	柔軟なアーキテクチャ
	CPS アーキテクチャ
CPS（Cyber Physical Systems）	センシング
	アクチュエーション
	プロセッシング
CHS（Cyber-Human Systems）	人間・社会のモデリング
	ソーシャルコンピューティング
	ポリシー（プライバシー）
	ポリシー（著作権）
ビッグデータ	大量データ処理プラットフォーム技術
	データマイニングによるビッグデータ分析活用基盤技術
	ライフサイエンス分野におけるビッグデータ
	天文科学分野におけるビッグデータ
	IT メディア分野におけるビッグデータ
人工知能	統合的人工知能
	強い人工知能

レジリエント ICT	レジリエント・システムソフトウェア
	レジリエントネットワーク
	レジリエントデバイス
	レジリエント情報社会

4．ナノテクノロジー・材料分野（CRDS-FY2012-FR-06）

俯瞰区分		研究開発領域
グリーンナノテクノロジー	エネルギーを創る	太陽電池
		人工光合成
		燃料電池
		熱電変換
	エネルギーを運ぶ・貯める	蓄電デバイス
		パワー半導体デバイス
		高温超伝導送電
	エネルギーを節約する	グリーンプロセス触媒
		ナノ組織構造制御材料
	環境を守る	元素戦略・希少元素代替技術
		分離機能材料による水処理
		放射性物質除染、減容化
バイオナノテクノロジー		生体材料（バイオマテリアル）
		ナノ薬物送達システム（ナノ DDS）
		ナノ計測・診断デバイス
		バイオイメージング
ナノエレクトロニクス		超低消費電力ナノエレクトロニクスデバイス
		異種機能三次元集積チップ
		センシングデバイス・システム
ナノテクノロジー・材料科学技術基盤		超微細加工技術
		ＭＥＭＳ／ＮＥＭＳ
		ボトムアップ型プロセス（原子・分子制御、自己組織化）
		分子技術
		界面制御
		空間・空隙構造制御
		バイオミメティクス
		ナノ計測
		物質・材料シミュレーション
		リスク評価・リスク管理・リスクコミュニケーションと社会受容

5．システム科学技術分野（CRDS-FY2012-FR-07）

俯瞰区分	研究開発領域
意思決定とリスクマネジメント	意思決定
	リスク概念と尺度
	統合・複合リスク・その他リスク
	市場リスク
	信用リスク
	リスクマネジメントの数値計算
モデリング	先端的数理モデリング
	エージェント・ベース・モデルとミクロ・マクロ連携
	統計モデル
	動学的経済モデルと統計整備
	データ同化：新しい戦略分野の開拓
	データマイニング・機械学習
	モデル合成による社会課題解決の展望
	モデルの正則化・最適化
	モデル統合に基づくシステム設計とその評価
	モデルの評価技術
制御	学習制御／適応制御
	ロバスト制御
	最適制御／予見制御／予測制御
	分散制御／分布制御
	合意・同期・被覆制御
	大規模・ネットワーク制御
	確率システム制御
	故障検出／信頼性設計
	制御の基盤としてのシステム理論
最適化	基礎分野としての最適化
	連続的最適化
	離散的最適化
	最適化計算
	最適化モデリング
	最適化ソフトウェアと応用
ネットワーク論	複雑ネットワークおよび総論
	機械学習・データマイニング分野におけるネットワーク構造解析
	ネットワークに関する離散数学
	ネットワーク解析用ソフトウェア

■研究開発の俯瞰報告書作成メンバー■

浅島　　誠	上席フェロー	
及川　智博	フェロー	（2012年９月まで）
大嶽　浩司	フェロー	
川口　　哲	フェロー	
鈴木　響子	フェロー	
辻　　真博	フェロー	
西村　佑介	フェロー	
福士　珠美	フェロー	（2013年１月まで）
森　　英郎	フェロー	

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2012-FR-04

研究開発の俯瞰報告書

ライフサイエンス・臨床医学分野（2013年）

Panoramic View of the Life Science and Clinical Research Field (2013)

平成25年３月　March 2013

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

〒102-0076　東京都千代田区五番町７　K's五番町
電　　話　03-5214-7481
ファックス　03-5214-7385
U　R　L　http://crds.jst.go.jp/

© 2013　JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.