CRDS-FY2015-FR-03

研究開発の俯瞰報告書

ライフサイエンス・臨床医学分野（2015年）

Panoramic View of the Life Science and Clinical Research Field (2015)

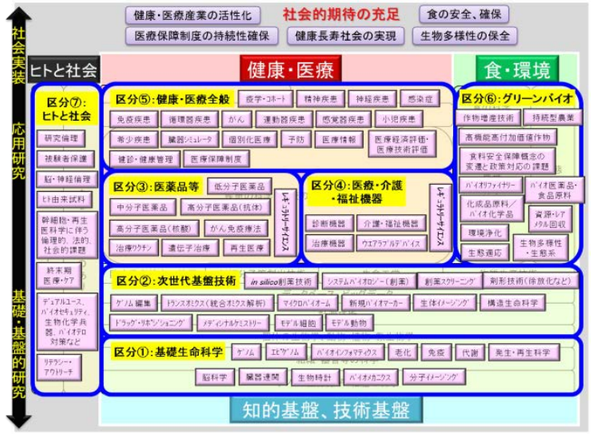
国立研究開発法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

研究開発の俯瞰報告書（２０１５）　ライフサイエンス・臨床医学分野の概要

JST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

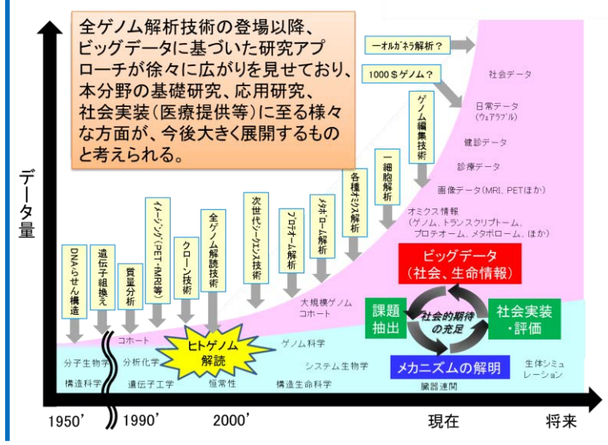
ライフサイエンス・臨床医学分野の範囲と変遷

＜調査範囲＞
本報告書における「ライフサイエンス・臨床医学」分野の定義を次の通り設定し、俯瞰調査を実施
－生物圏におけるヒトを含む生物の生命現象の解明と、この知見をヒトおよび地球（環境）の「健康」につなげる科学技術（ジオヘルスイノベーション）



図．調査範囲（計7区分、77領域）

＜本分野の変遷＞
全ゲノム解析技術の登場以降、ビッグデータに基くアプローチによって、基礎生命科学／健康／医療／食／環境研究などが新展開を迎えた

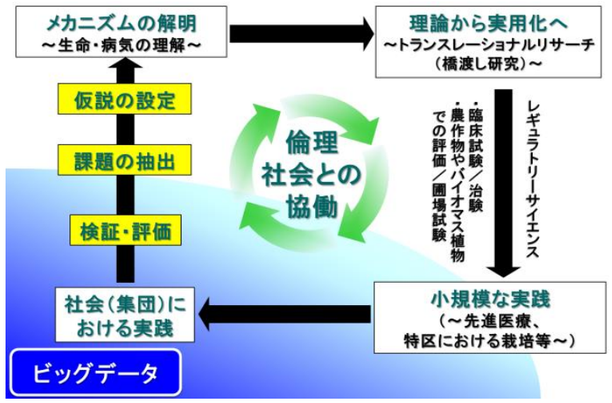


図．分野の変遷

国際比較、主な動向（概要）

日本	・基礎研究の水準は2位グループ ・研究インフラには一定の競争力（SACLA、スパコンなど） ・応用研究、成果の産業化が弱い ・健康・医療関連のファンディングを担うAMED：日本医療研究開発機構が発足（2015年4月）	中国	・若手人材の戦略的な留学、海外で成果をあげた中国人研究者の呼び戻し政策などにより、研究開発の量（質）は上昇傾向 ・ライフサイエンス分野に対する活発な取り組み（BGIなど） ・諸外国の企業や研究機関が、中国を研究拠点として活用
米国	・ほぼ全ての研究開発領域において基礎・応用・産業化が世界一 ・豊富な資金力と研究人材 ・ライフサイエンス研究の潮流の多くが米国発 ・ベンチャー基盤が充実、産学官の活発な連携（AMPほか）、NIHによる橋渡し加速（NCATS設立、2011年） ・Precision medicineの推進（大統領一般教書演説、2015年）	韓国	・日米欧に比して、基礎研究、応用研究とも競争力は劣る ・臨床研究を実施する環境は充実、大手製薬企業が臨床研究を推進 ・国内種子企業の事業加速のため、ゴールデンシードプロジェクトが開始
欧州	・欧州全体で研究開発戦略を策定し推進（Horizon2020（2014～） ・英独仏を中心に基礎研究が強い ・基礎研究の産業化は米国と同等か若干劣る程度だが、近年産学官連携が盛ん（IMIほか） ・臨床試験は国境を越えて実施 ・オランダのフードバレーは、産学官連携の研究開発を顧客志向で行い、農産物輸出超過の原動力に		

本分野のあるべき方向性



図．現実の社会（集団）で得られるビッグデータ解析を起点とした、これからのライフサイエンス・臨床医学研究開発のあるべき方向性

わが国におけるこれからの重要項目

＜本分野全体の共通事項＞
①ゲノム解析拠点の整備、活用
　rare variantの解析と意義の解明、ゲノム解析拠点の形成（国内受注）、インフォマティシャンの育成とポジション確保など
②大規模生命・臨床情報（ビッグデータ）の活用
　ヒトのphenotypeとgenotypeの統合に向けたICT基盤整備など
③オープンイノベーションの加速　～知の集約～
　大学、大学病院、ナショナルセンター、附置研、大学附属農場におけるオープンイノベーションにおけるオープンイノベーション
④研究不正への対応　～科学技術に対する国民の信頼回復～
　研究者ノート管理体制の整備、研究者教育など

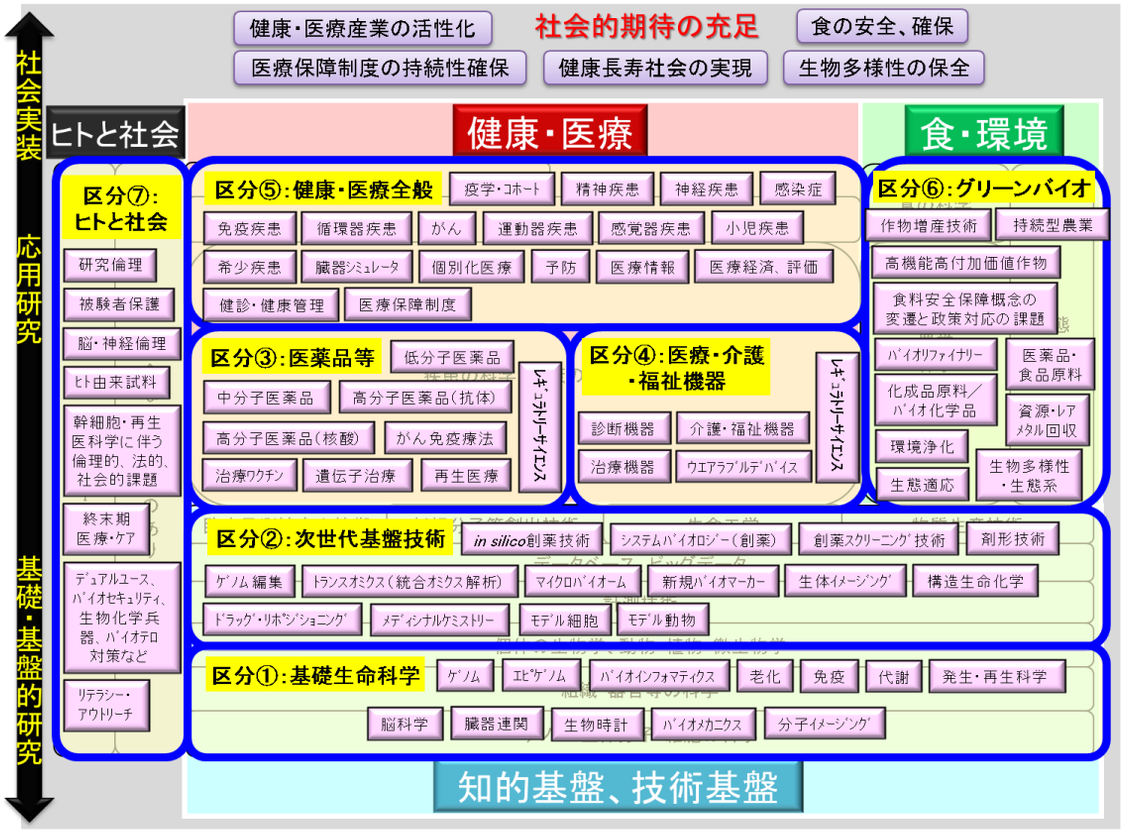
＜個別重要項目＞
①ゲノム編集技術、②生体上皮環境（常在菌叢など）
③バイオメカニクス、④多階層情報の統合解析（トランスオミクス）
⑤恒常性の理解の深化、⑥生体リズム、⑦構造生命科学
⑧数理科学的アプローチによる創薬
⑨予防／治療ワクチン、アジュバント研究
⑩生体計測、イメージング技術、⑪作物増産技術
⑫高機能高付加価値作物、⑬化成品原料／バイオ化学品
⑭生物多様性／生態系、⑮個別改良の更なる加速
⑯レギュラトリーサイエンスの推進
⑰ビッグデータ時代のヘルスケア／医療／介護の提供体制
⑱持続型／高効率型農業のあり方

エグゼクティブサマリー

ライフサイエンス・臨床医学分野は、健康・医療をはじめ、食料、環境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。当該分野の戦略的な推進はわが国の健康・医療政策や農林水産政策などの国家戦略などにも影響を及ぼすため、国内外の研究開発動向のみならず政策動向までを含めたライフサイエンス・臨床医学分野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て、諸外国の研究動向も併せたライフサイエンス・臨床医学分野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 はライフサイエンス・臨床医学分野を「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。基礎研究から応用研究、そして社会との関係性も含めた一貫性、網羅性の高い俯瞰を行なうことは、俯瞰からわが国のこれからの研究開発戦略を抽出し検討する上でも有効と考えられたため、本分野の研究開発の要素として、「知的基盤・技術基盤」、「健康・医療」、「食・環境」、「ヒトと社会」の４つを設定し、それらの具体的な調査の切り口として７区分、77 領域を設定した（“基礎生命科学”区分：12 領域、“次世代基盤技術”区分：14 領域、“医薬品など”区分：９領域、“医療・介護・福祉機器”区分：５領域、“健康・医療全般”区分：18 領域、“グリーンバイオ”区分：11 領域、“ヒトと社会”区分：８領域）。

これら俯瞰領域の全体像を図 A に示す。



図Ａ：平成 26 年度　ライフサイエンス・臨床医学分野　俯瞰対象区分、領域一覧
（図の詳細については、第 2 章 2.1 を参照）

20 世紀中頃の分子生物学の勃興により生命科学は飛躍的な進化を遂げた。しかし、従来の主な方法論である要素還元的な研究（個々の遺伝子や分子等に着目した研究）では、生命のもつ複雑性を解き明かすには至っておらず、また社会の抱える様々な問題を十分に解決してきたとは言い難い。一方、近年は次世代シークエンサーをはじめとした計測･解析技術の急速な進展によって､膨大な生命情報が次々と生み出され続けている。また、保健医療行政で収集されているデータ（電子カルテほか）や、農林水産関連の生産活動を通じて得られるデータなど、現実社会における様々なビッグデータを活用する機運が大きく高まっている。

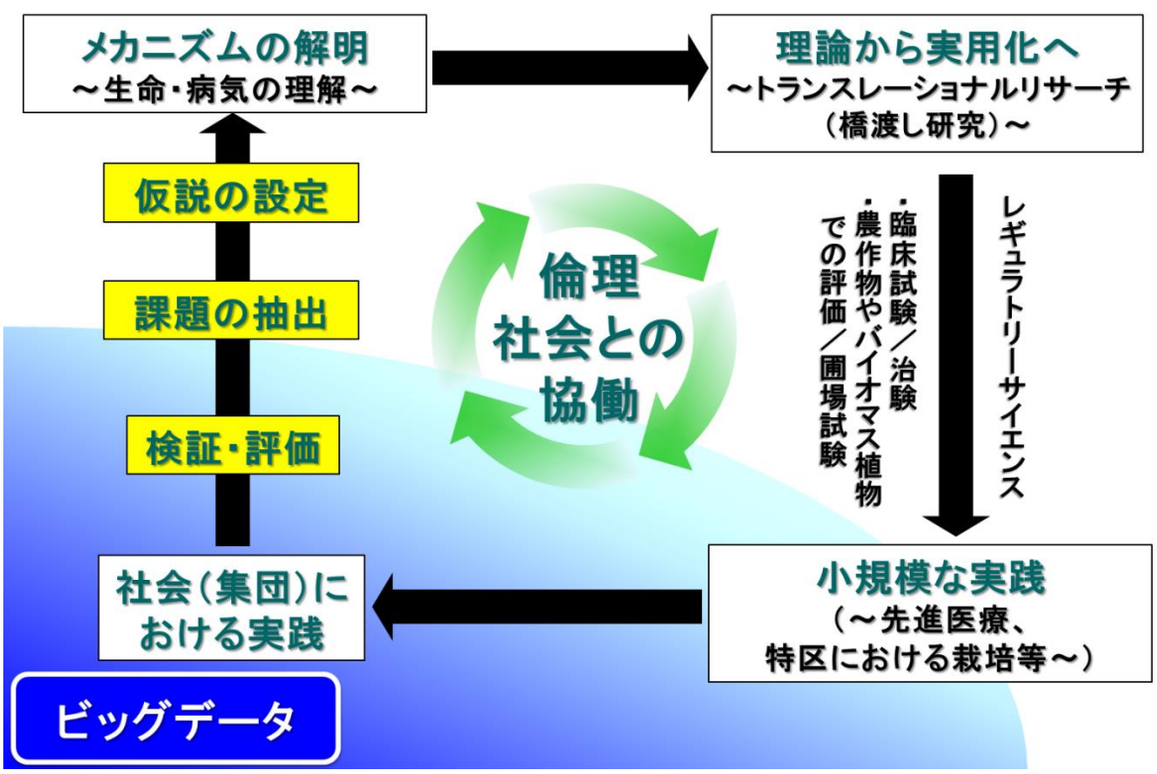
以上を踏まえ、これからのライフサイエンス・臨床医学分野の推進方策について、あるべき方向性は次の通りである。

＜これからのライフサイエンス・臨床医学の方向性（図Ｂ）＞

現実の社会（集団）において得られるビッグデータの解析を通じ、取組むべき課題（テーマ）が抽出され、新たな仮説が設定される。それら課題群に対応する生命科学研究を推進し、生命（ヒト、動物、植物、微生物ほか）や病気のメカニズムの解明が行なわれる。そこで得られたシーズを、レギュラトリーサイエンスを十分に考慮した上で、トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）によって実用可能な技術としていく。例えば、

健康・医療技術であれば臨床試験／治験を推進し、食料・グリーンバイオ関連技術であれば、農作物やバイオマス植物での評価および圃場試験等を推進する。それらを通じて創出された技術は、例えば先進医療や特区における栽培などの形で小規模な集団において実践される。実践を通じて得られる様々なデータに基づいて技術やシステムはさらに洗練され、より大きな社会（集団）へ提供される。社会（集団）における実践によって生み出される多種多様なビッグデータを解析し、検証・評価を重ねることで、次の新たな課題（テーマ）が抽出される。倫理面や社会における合意形成なども常に意識しながら、これら一連のサイクルを循環し続けることで、健康、医療、食、環境など様々な分野におけるイノベーション創出が加速、最適化され、社会に与えるインパクトが最大化するものと考えられる。

図Aに示した各個別領域が、図Bと上記で述べたコンセプトに基づいて統合的に推進されることで、当該研究開発領域が継続的に発展・振興し、また得られた成果の社会への還元が最大のインパクトをもってもたらされるものと考えられる。



図B：ライフサイエンス・臨床医学分野の研究の方向性

次に、当該分野の俯瞰調査を通じて見出された日本、米国、欧州、中国、韓国の主な特徴について記す。（詳細は第2章 2.2（4）などを参照）

＜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。例えば発生・再生科学領域では 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・医学賞の受賞や、幹細胞からの卵子の作製が米 Science 誌の Break through of the year 2012 の１つに選出されるなど、わが国の基礎研究力の高さが伺える。しかし、基礎研究の成果の実用化が弱く、諸外国の後塵を拝している。大学／大学病院／企業の関係、社会における医療の位置付けなどは国によって異なっているため、国内外のそれらの状況を十分に認識した上で、わが国における適切な橋渡し研究、健康・医療産業の活性化に向けた取り組みが求められる。従来、関連府省がそれぞれ健康・医療に関する研究開発プロジェクトを推進してきたが、今後は 2015 年４月に設立された日本医療研究開発機構（AMED: Japan Agency for Medical Research and Development）がそれらの効果的、効率的な推進にあたって大きな役割を担っていくものと考えられる。

＜米国＞

ほぼすべ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しており、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。圧倒的な資金力と豊富な人材によって最先端の研究が行われており、特に近年はビッグデータに基づく研究アプローチが大きく注目される。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の多くを製品化したのは米国企業であり、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もつ。国立衛生研究所（NIH）において、橋渡しを目的に近年組織改革が実施されている（NCATS 設立）。また、遺伝情報、生活環境、ライフスタイルに関する情報を基に、より正確な医療を進める Precision medicine initiative（個別化医療、精密医療）が 2015 年大統領一般教書演説にて発表され、今後注目すべき方向性の１つになると考えられる。

グリーンバイオ分野、バイオリファイナリー関連では、DOE 主導により、2014 年セルロース系バイオエタノール製造プラントの生産が開始された。これは二酸化炭素排出量年間約 21 万トンの削減につながる。また、DARPA 主導により、1000 分子プロジェクトが開始された。基幹となる化合物 1,000 種類をバイオテクノロジー技術により作製するプロジェクトである。

＜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。疫学研究も活発であり、特に北欧はゲノムを含むコホートの実施体制の整備が進んでいる。産業化に関しても、米国と同等か若干劣る程度の、高い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。

グリーンバイオ分野については､オランダのフードバレーの成功例が特に注目される。フードバレー財団によるコーディネートにより産学官による研究開発が推進された世界規模の食品研究開発拠点で、顧客志向の研究開発により商品やサービスを創出し、狭く肥沃ともいえない国土にも関わらず、加工貿易の振興で食料の輸出超過をもたらしている。Horizon2020 における７つのプライオリティの中に”Food security, sustainable agriculture, marine and maritime research & the Bioeconomy”が取り上げられ、食料

安全保障への意識が高い。また、バイオリファイナリー関連では、非可食バイオマス由来の商業化デモプラントが建設中である。特に、非可食バイオマス由来のエタノール生産技術を既に世界展開しているイタリア企業の例もある。

＜中国＞

欧米、日本と比して、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、Beijing Genomics Institute（BGI）は世界一の設置数を誇る。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整備も進んでいる。

＜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殆どない。しかし、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。再生医療製品の承認数が多いのも特徴の１つである。

グリーンバイオ分野として注目すべきは、近年、国家プロジェクト（ゴールデンシードプロジェクト）が開始され、国内種苗企業の底上げを目指す試みがなされている。

＜その他＞

地球環境研究の国際プログラムの再編が進み、国際科学会議（International Council for Science: ICSU）関連プログラムを統合した、Future Earth とよばれる巨大な枠組みが 2013 年に作られた。このプログラムでは、地球規模での喫緊の課題として、省エネルギーと再生可能エネルギー源の開発による化石燃料消費抑制を挙げている。自然科学、社会科学、工学、人文学などの学術分野の垣根を越える「学際性」および、学術と社会の垣根を越える「超学際性」（すなわち社会の様々なステークホルダーの参加）が重要視されている。この Future Earth プログラムは、主要先進国の研究助成財団の連合体であるベルモントフォーラムも連動している。

なお、本書はライフサイエンス・臨床医学分野全体の動向（第２章）、および個別俯瞰領域の動向（第３章）が主要コンテンツであるが、別途、複数回の俯瞰ワークショップ（のべ 133 人の有識者が参加）を実施しており、本書の俯瞰的知見に基づいた重要戦略の抽出も試みている。俯瞰ワークショップの概要は別途報告書としてとりまとめ、CRDS ホームページにて公開済みである（以下参考）。

・俯瞰ワークショップ報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野
（http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2014/WR/CRDS-FY2014-WR-16.pdf）
・俯瞰ワークショップ報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野 ～主にグリーンバイオ分野を中心に～
（http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2014/WR/CRDS-FY2014-WR-16.pdf）

Executive Summary

Life science and clinical medicine are fields of research and development that can benefit the establishment of a wide range of social foundations, including medicine, food, and environment. Strategic promotion of these fields has influences over national health/medical policies and strategies such as in agriculture, forestry, and fisheries. Thus, identifying the overall picture of scientific as well as policy trends in life science and clinical medicine 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 and clinical medicine" 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)." and set out the main focus areas of research and development based on the definition. Recognizing that to conduct comprehensive and consistent panoramic study, covering basic research, applied research and their relationship with the society, is a valid approach with a view to identifying and developing national strategies for research and development, we set the following four core fields of research and development for this study:<Intellectual and Technology Bases>, <Health and Medicine>, <Food and Environment>, and <Social Aspects and Ethics>. More specifically, these core fields are further divided into 7 sub-segments, consisting of 77 specific disciplines (12 disciplines in Basic Life Science; 14 disciplines in Next Generation Enabling Technologies; 9 disciplines in Drugs; 5 disciplines in Medical and Welfare Device; 18 disciplines in Health and Medicine; 11 disciplines in Green Biotechnologies; and 8 disciplines in Social Aspects and Ethics).

Whole image of the panoramic study is shown in Figure A.

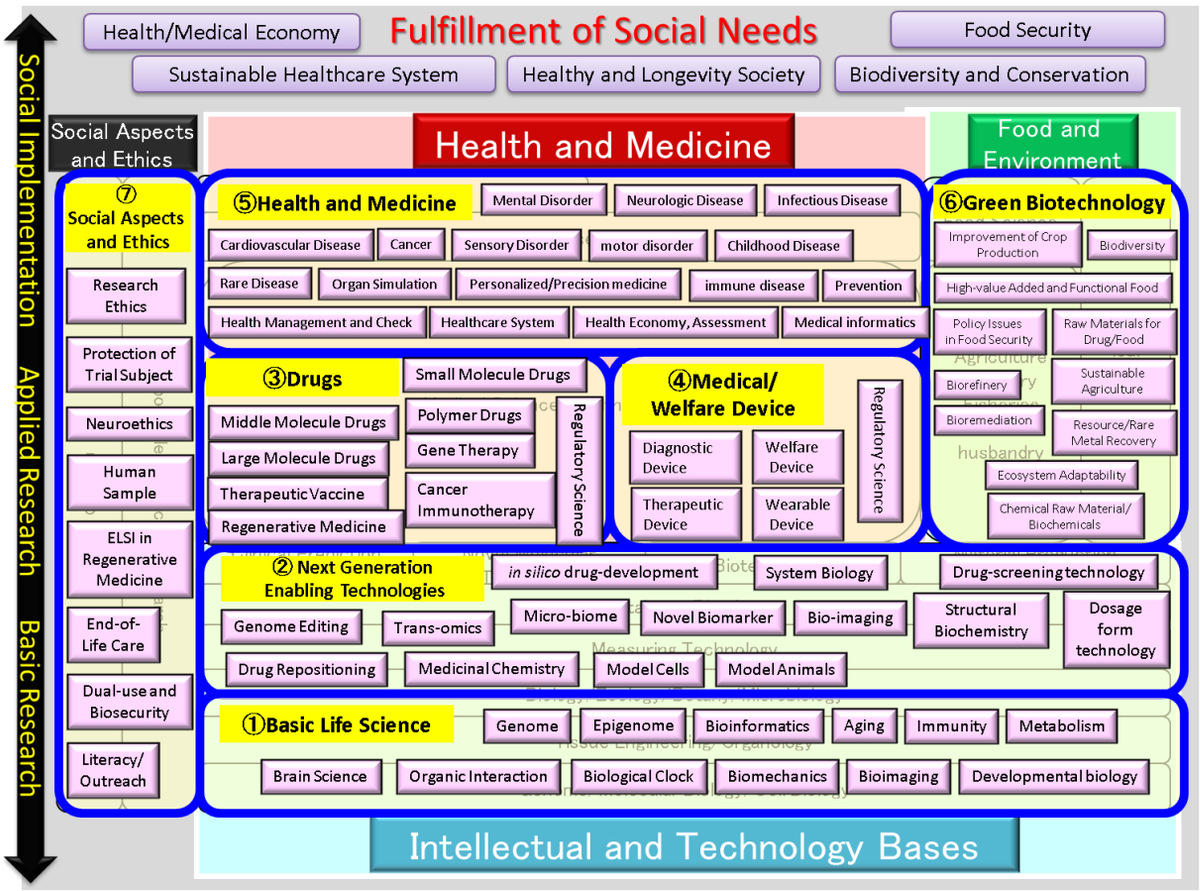


Figure. A　FY2014 Overview of Life Science and Clinical Medicine: Focused Fields, Segments and Disciplines (for more information, see Chapter 2, Section 2.1)

Life science has evolved rapidly and made great achievements by the emergence of the molecular biology since the middle of the 20th century. The main methodology and paradigm in the past life science researches are elementalism and reductionism, focusing individual genes and molecules. With all this achievement, however, this field of study could not solve the complexity of the life, entirely or fully. Moreover, various social problems have been still unsolved and remained in spite of the progress. Meanwhile, by the recent significant and enormous advances in the analytical or measuring technology, including next-generation sequencer, huge amounts of data sets are brought continuously and increasingly. Additionally, various big data from real society are available now, for example, electronic medical chart from medical administration or big data from the production activity (agriculture, forestry, and fishery). The movement of the utilization of those big data has come.

Based on the above mentioned background, a desirable direction and strategies for the promotion of the life science and clinical medicine research fields in our country, are as follows.

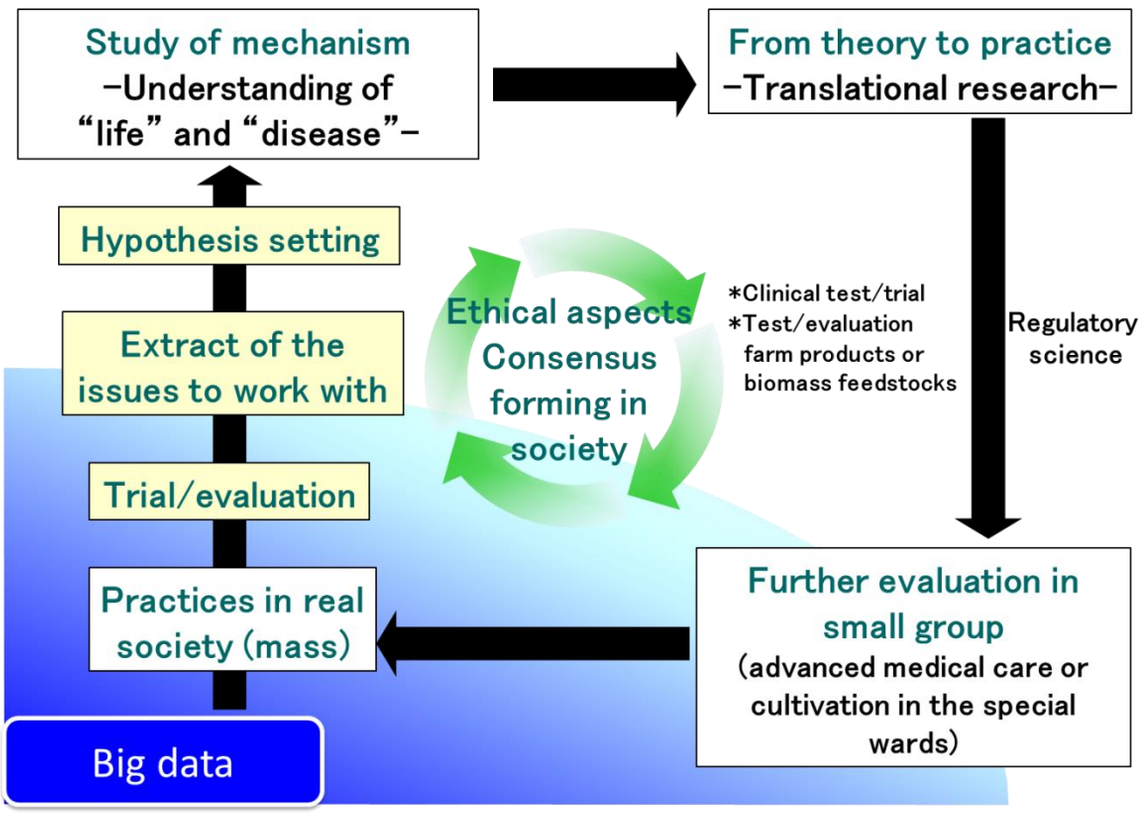


Figure. B The proposed direction and strategy of the life science and clinical medicine research in Japan.

Through the analysis of the big data obtained from real society (mass), the issues to work on (themes) should be extracted. Life science researches corresponding those issues should be encouraged, thus, structures and function of life itself (human, animal, plant, microorganism, etc.) or mechanism of human disease should be investigated. Then, obtained seeds from those researches should be transformed into the practical technologies by the “translational researches”, with fully considered regulatory science. For example, technologies for the health and medical purpose, clinical tests/trial should be carried out, technologies for food- or green biotechnology- related matters, tests/evaluations in non-model organisms including farm products or biomass feedstocks, and farm trials should be propelled. Next, those technologies produced by the above mentioned scenario should be further evaluated in the small groups, such as advanced medical care or cultivation in the special wards. Based on those various data from many practices, related technologies and systems should be polished, and then provided into bigger society (mass). Then, wide variety of big data will be provided from those trials again. By the analysis of those big data from repeated evaluations and trials in real society (mass), next issues to work on (themes) should be extracted again. Moral and ethical aspects and consensus forming should be always considered. Circulating above mentioned se-

rial cycles continuously, innovations in various fields, including health, medical, food, and environment etc., will be accelerated and optimized, then impacts toward the society will be maximized.

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 as follows (see Chapter 2, Section2.2(4) for details).

<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 developmental 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 developmental 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. Research and development in health and medicine have been traditionally promoted by respective ministries, but from now on Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), which will be established in April 2015, will play a major role.

<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. Most of the next-generation sequencers to be sold in the market have been manufactured by companies in the United States, 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. In recent years, there have been major organizational reforms to promote translational research at the National Institutes of Health (NIH). Moreover, the

President launched Precision Medicine Initiative in the 2015 State of the Union Address to promote more precise medicine by taking into account "individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person" (http://www.nih.gov/precisionmedicine/)

In green biotechnology field, commercial-scale cellulosic ethanol biorefinery started the production in 2014, with the support from DOE. Approximately 210,000 tons of CO_2 emissions will be avoided annually through the cellulosic ethanol production by this plant. 1000 Molecules program was also started by DAPRA to seek how to design or find the pathway to make basic 1000 kinds of molecules using biotechnology.

<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.

In green biotechnology field, the success of the Food Valley in Netherland is notable. The Food Vally is a world scale industry/academia/government cooperation through the coordination and promotion by Food Valley Foundation, boosting innovation performance in agricultural research and development. Many kinds of products and services are created through the The Food Vally's research and development, which is designed along with the intention of customers. This system enables Neitherland to get an excess of exports over imports in the agricultural products by the successful processing trade, in spite of limited territory and not very productive soil in Netherland. Seven priorities in Horizon2020 were proposed, including "Food security, sustainable agriculture, marine and maritime research & bioeconomy". In biorefinery, commercial-scale demo plants using inedible (including cellulosic) biomass are now under construction. Especially, an Italian company invented the industrial technologies about bio ethanol production from inedible biomass, and has already developed globally.

<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 pub-

lished 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 Beijing Genomics Institute (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 or 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.

In green biotechnology field, the Golden Seed Project, which is a strategic national research and development project for mainly seeds or other agricultural products, has started 2013, to develop seeds and increase export capacities through the leading role of private camanies.

<Others>

Future Earth has started in 2013 as a big global platform for international scientific collaboration on global environmental change, bringing together in partnership with existing programmes sponsored by several organization, including International Council for Science (ICSU), etc. This programme regards that most urgent task toward the global environmental change is to reduce the consumption of fossil fuel through the energy saving and/or renewable energy development. This programme emphasizes the collaboration across disciplinary in background, not only within academic disciplines (including natural scinces, social science, engineering science, and cultural science; "interdisciplinary"), but also beyond academic discipline (including many stakeholders, such as research community, business, science founders, policy community, and wider society; "transdisciplinary"). This interdisciplinary initiative is jointly established and scientifically sponsored by an alliance that includes ICSU and the Belmont Forum, and so on.

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. 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.

This report mainly illustrates an outlook of research and development in life science and clinical medicine (Chapter 2) and trends in specific research disciplines (Chapter 3). In parallel to this report, several workshops (attended by 133 experts in total) were organized to identify potential seeds for future strategies out of the report. The summary-report of the workshops will be available in the end of March 2015 through the JST-CRDS website (http://www.jst.go.jp/crds/report/index.html).

目　　次

エグゼクティブサマリー

１．目的と構成 ····· 1
1.1　「研究開発の俯瞰報告書」作成の目的 ····· 1
1.2　俯瞰対象分野設定 ····· 1
1.3　構成 ····· 1
1.4　2013 年版（第二版）からの変更点 ····· 2

２．俯瞰対象分野の全体像 ····· 3
2.1　分野の範囲と構造 ····· 3
2.2　分野の歴史、現状、及び今後の方向性 ····· 11

３．研究開発領域 ····· 41
3.1　基礎生命科学 ····· 41
3.1.1　ゲノム ····· 42
3.1.2　バイオインフォマティクス ····· 49
3.1.3　エピゲノム ····· 59
3.1.4　老化 ····· 66
3.1.5　免疫 ····· 76
3.1.6　代謝 ····· 82
3.1.7　発生・再生科学 ····· 89
3.1.8　脳科学 ····· 94
3.1.9　臓器連関 ····· 100
3.1.10　生物時計 ····· 106
3.1.11　バイオメカニクス ····· 112
3.1.12　分子イメージング ····· 118
3.2　次世代基盤技術 ····· 124
3.2.1　*in silico* 創薬技術 ····· 125
3.2.2　構造生命科学 ····· 132
3.2.3　システムズバイオロジー（創薬） ····· 145
3.2.4　トランスオミクス（統合オミクス解析） ····· 150
3.2.5　新規バイオマーカー ····· 155
3.2.6　マイクロバイオーム ····· 163
3.2.7　創薬スクリーニング技術 ····· 174
3.2.8　メディシナルケミストリー ····· 178
3.2.9　ドラッグ・リポジショニング ····· 184

3.2.10　剤型技術（徐放化など）…… 192
3.2.11　ゲノム編集…… 199
3.2.12　モデル細胞…… 207
3.2.13　モデル動物…… 215
3.2.14　生体イメージング…… 221
3.3　医薬品など …… 227
3.3.1　低分子医薬品…… 228
3.3.2　中分子医薬品…… 235
3.3.3　高分子医薬品（抗体医薬）…… 240
3.3.4　高分子医薬品（核酸医薬）…… 248
3.3.5　がん免疫治療…… 257
3.3.6　治療ワクチン…… 266
3.3.7　遺伝子治療…… 271
3.3.8　再生医療…… 280
3.3.9　レギュラトリーサイエンス（医薬品）…… 287
3.4　医療・介護・福祉機器…… 298
3.4.1　診断機器…… 299
3.4.2　治療機器…… 305
3.4.3　介護・福祉機器…… 312
3.4.4　ウエアラブルデバイス…… 319
3.4.5　レギュラトリーサイエンス（医療機器）…… 332
3.5　健康医療全般 …… 339
3.5.1　疫学・コホート…… 340
3.5.2　循環器疾患…… 355
3.5.3　がん …… 372
3.5.4　免疫疾患…… 386
3.5.5　感染症 …… 396
3.5.6　精神疾患…… 405
3.5.7　神経疾患…… 417
3.5.8　感覚器疾患…… 423
3.5.9　運動器疾患…… 429
3.5.10　小児疾患…… 436
3.5.11　希少疾患…… 454
3.5.12　医療情報…… 459
3.5.13　臓器シミュレーター…… 468
3.5.14　個別化医療…… 472
3.5.15　予防 …… 479
3.5.16　医療経済評価、医療技術評価…… 487
3.5.17　健診・健康管理…… 496
3.5.18　医療保障制度…… 502

3.6　グリーンバイオ ····· 507
3.6.1　作物増産技術 ····· 508
3.6.2　持続型農業 ····· 518
3.6.3　高機能高付加価値作物 ····· 524
3.6.4　食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題 ····· 534
3.6.5　バイオリファイナリー ····· 539
3.6.6　化成品原料／バイオ化学品（再生可能化学品ならびにバイオプロセス製造品） 545
3.6.7　バイオ医薬品・食品原料 ····· 554
3.6.8　資源・レアメタル回収 ····· 561
3.6.9　生物多様性・生態系 ····· 569
3.6.10　生態適応 ····· 576
3.6.11　環境浄化 ····· 586
3.7　ヒトと社会 ····· 597
3.7.1　ヒト由来試料 ····· 598
3.7.2　幹細胞・再生医科学に伴う倫理的、法的、社会的課題 ····· 604
3.7.3　脳・神経倫理 ····· 610
3.7.4　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 615
3.7.5　研究倫理 ····· 624
3.7.6　リテラシー・アウトリーチ ····· 629
3.7.7　被験者保護 ····· 638
3.7.8　終末期医療・ケア ····· 643

（付録１）執筆協力者一覧 ····· 649
（付録２）専門用語解説 ····· 653
（付録３）索引 ····· 662
（付録４）研究開発の俯瞰報告書（2015 年）全分野で対象としている研究開発領域一覧 · 672

謝辞 ····· 686

1．目的と構成

1.1 「研究開発の俯瞰報告書」作成の目的

JST 研究開発戦略センター（CRDS）は、社会ニーズを充足し社会ビジョンを実現させる科学技術の有効な発展に貢献することを目指し、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している。「研究開発の俯瞰報告書」（以降、俯瞰報告書）は、CRDS が政策立案コミュニティおよ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当該分野の研究開発状況に関して、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。

CRDS は 2003 年の設立以来、科学技術分野を広く俯瞰し、重要な研究開発戦略を立案する能力を高めるべく、その土台となる分野俯瞰の活動に取り組んできた。この背景には、科学の細分化により全体像が見えにくくなっていることがある。社会的な期待と科学との関係を検討し、科学的価値を社会的価値へつなげるための施策を設計する政策立案コミュニティにあっても、科学の全体像を捉えることが困難になってきている。このような現状をふまえると、研究開発コミュニティを含めた社会のさまざまなステークホルダーと対話し分野を広く俯瞰することは、研究開発の戦略を立てるうえでは必須の取り組みである。

俯瞰報告書は、科学技術に関わるステークホルダーと情報を広く共有することを意図して作られた知的資産である。すでに多くの機関から公表されているデータも収録しているが、単なるデータレポートではなく、当該分野における研究開発状況の潮流を把握するために役立つものとして作成している。政策立案コミュニティでの活用だけでなく、研究者が自分の研究の位置を知ることや、他領域・他分野の研究者が専門外の科学技術の状況を理解し連携の可能性を探ることにも活用されることを期待する。また、当該分野の動向を深く知りたいと考える政治家、行政官、企業人、教職員、学生などにも大いに活用していただきたい。

1.2 俯瞰対象分野設定

CRDS では、研究開発が行われているコミュニティ全体を 5 つの分野（環境・エネルギー分野、ライフサイエンス・臨床医学分野、ナノテクノロジー・材料分野、情報科学技術分野、システム科学技術分野）に分け、その分野ごとに俯瞰報告書を作成した。俯瞰報告書は、２年ごとを目途に改訂している。

1.3 構成

第 2 章「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す。CRDS 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する。この章は、その後の章のコンテンツすべての総括としての位置づけをもつ。

第 3 章「研究開発領域」では、俯瞰対象分野に存在する主要な研究開発領域の現状を概説する。専門家との意見交換やワークショップを通じて、研究開発現場で認識されている情報をできるだけ具体的に記載する。領域ごとに国際比較も行う。

研究開発戦略を立案する際の現状認識に最低限必要なデータおよび主要国の研究開発戦略については、「主要国の研究開発戦略」として別冊で作成した。

「主要国の研究開発戦略」では、主要国の政府機関が公表する文書等の中から、日本の研究開発戦略を作る上で最低限知っておくべき重要な文書等を抽出し概説する。

1.4 2013 年版（第二版）からの変更点

2013 年版（第二版）と比較して、2015 年版では主に以下の点を改定した。

1. 分野全体の網羅性を確保しつつ、健康・医療関連領域を追加することにより、全領域数が 36 領域（2013）から 77 領域（2015）に増加した（図 1-1）。
2. 基礎生命科学に関する領域を 5 領域追加した。
3. 疾患研究、医療技術開発（2013）を医薬品など、医療・介護・福祉機器、健康・医療全般、並びに次世代基盤技術（2015）に拡張し、領域数を追加した。
4. 食料・バイオマス、物質・エネルギー、環境保全（2013）は、グリーン・バイオと次世代基盤技術に再編（2015）し、領域数は増加した。
5. ヒトと社会区分は、１領域追加した。

それぞれの調査区分の設定に関する詳細は、本報告書第 3 章を参照。

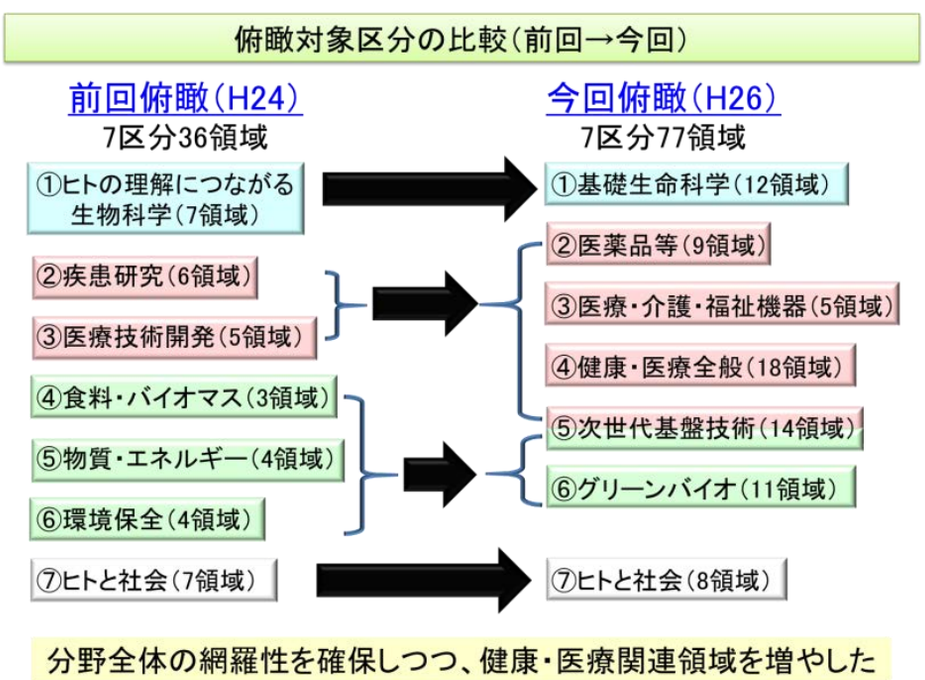


図 1-1 俯瞰対象区分の比較

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・臨床医学分野は、自然科学のみならず人文社会系科学の諸領域を包含し、健康・医療、食料、環境、倫理的課題など、広範な社会基盤の形成に深く関係している。本分野の戦略的な推進はわが国の健康・医療政策や農林水産政策などの国家戦略などにも影響を及ぼすため、国内外の研究開発動向のみならず政策動向までを含めた全体像を俯瞰的に把握することは、当該分野の研究開発戦略の立案において肝要である。

まず、ライフサイエンス・臨床医学分野を「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俯瞰調査の対象とした。基礎研究から応用研究、そして社会との関係性も含めた一貫性、網羅性の高い俯瞰を行なうことは、俯瞰からわが国のこれからの研究開発戦略を抽出し検討する上で有効と考えられたため、ライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発の要素として、次の４つを設定した（図2.1）。

- 「知的基盤・技術基盤」・・・生物の生命現象の解明に関する基礎研究
- 「健康・医療」・・・ヒトの健康持続を目的とした応用研究
- 「食・環境」・・・環境低負荷型の食料・エネルギー生産に関する応用研究
- 「ヒトと社会」・・・研究倫理や社会と研究の関係性に関する取り組み

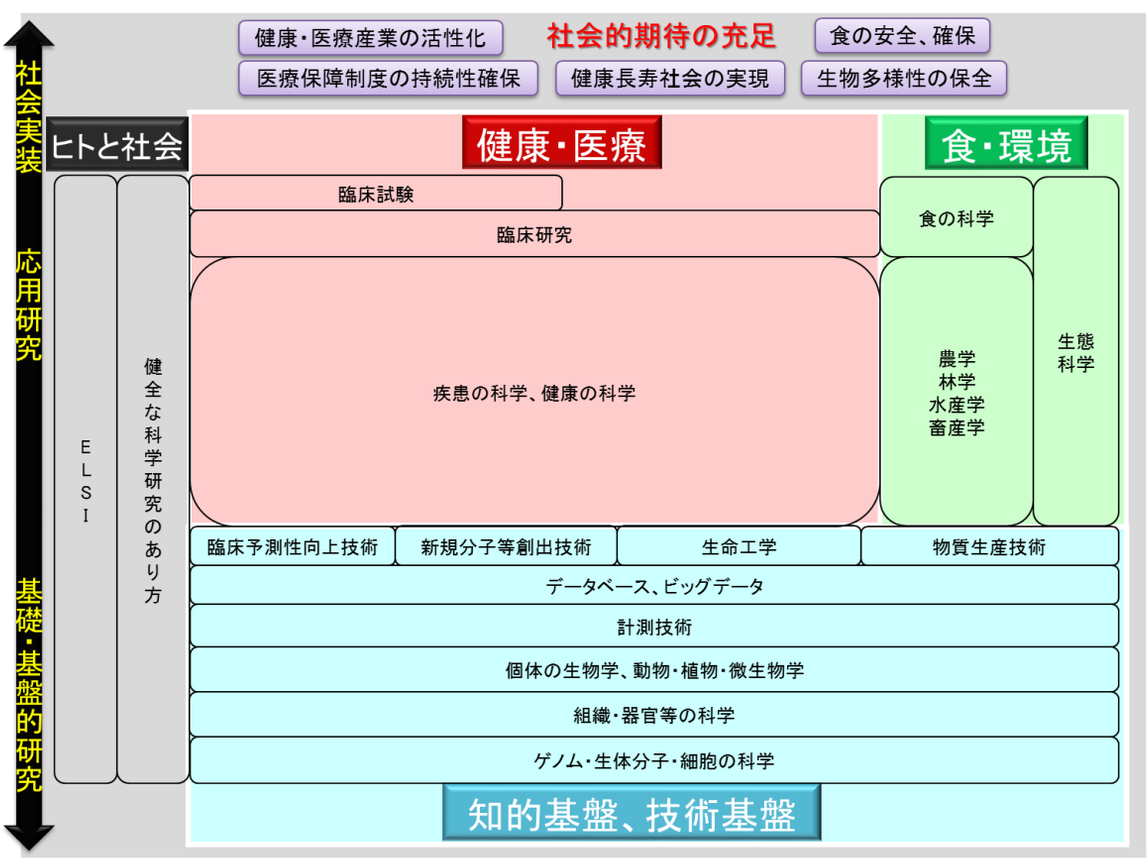


図2.1　ライフサイエンス・臨床医学分野に含まれる研究開発の主な要素

2.1.1　俯瞰調査実施区分、及び具体的な俯瞰対象領域

＜俯瞰調査実施区分＞

先述の４つの研究開発要素について、より網羅性の高い俯瞰を実施するため、より詳細な枠組み（区分）の設定を試みた（図2.2）。まず、「知的基盤・技術基盤」では、生命現象の理解に主眼をおいた研究として「基礎生命科学」区分、そして基礎研究及び応用研究を大きく加速し変革をもたらしうるテクノロジーとして「次世代基盤技術」区分の２つを設定した。次に「健康・医療」では、医療技術のタイプとして「医薬品など」区分および「医療・介護・福祉機器」区分、そして主に各種疾患や医療提供、医療ICT などに着目した「健康医療全般」区分の３つを設定した。「食・環境」では、主に食料生産関連技術や生物多様性などに着目した「グリーンバイオ」区分を設定した。「ヒトと社会」では、研究倫理やELSI などに着目した「ヒトと社会」区分を設定した。

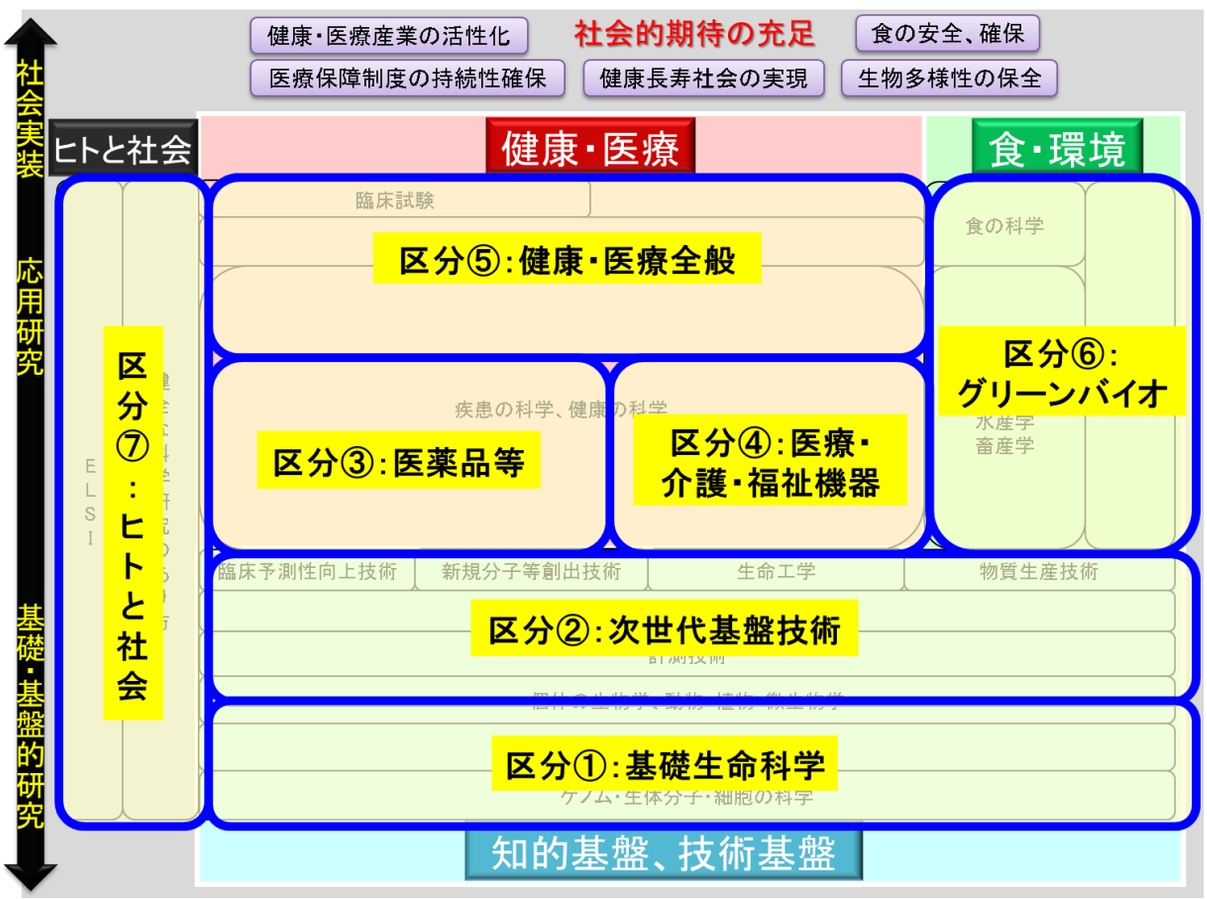


図2.2　俯瞰調査　実施対象区分

続いて、７つの俯瞰調査実施対象区分において、具体的な俯瞰対象領域の選定を行なうため、以下の観点から各区分の俯瞰を実施した（図2.3）。

“区分①：基礎生命科学”では、医薬品開発や医療へ貢献し得るための基礎・基盤となる研究分野の中からゲノム科学や発生・再生科学、代謝、免疫、脳科学など基礎的な生命現象を取り扱う領域、社会問題となっている少子高齢化に関連した老化や生物時計などの領域、近

年の急速な学術的な研究の進展に伴い成果をあげつつある領域を包含し俯瞰図を作成した。

“区分②：次世代基盤技術”では、主に創薬、臨床研究を目的とした科学基盤技術全般を対象とする。本区分においては、研究タイプ（基礎～実用化）、構造軸（*in silico*、分子、細胞、器官、固体）の切り口から検討し、俯瞰図を作成した。これら俯瞰図について、生命科学研究、健康・医療技術開発研究、創薬研究を見据え俯瞰図を作成した。

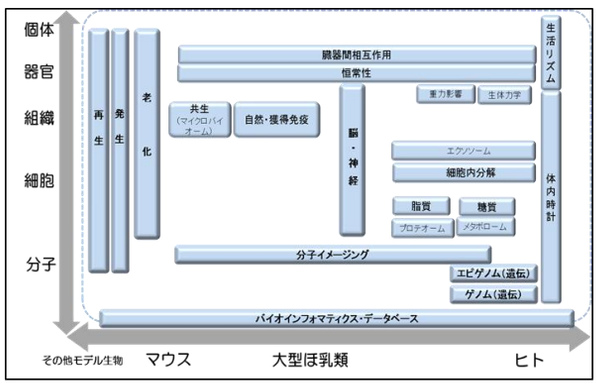
“区分③：医薬品など”では、疾患の治療を目的とした「医薬品」、および「治療技術」で構成する。また、これらの実用化と普及のために必要となる、有効性・安全性などを評価する科学的手法である「レギュラトリーサイエンス」も含まれる。本区分においては、介入レベル（遺伝子、mRNA、タンパク、代謝、臨床像）、特異性の切り口から検討し、俯瞰図を作成した。

“区分④：医療・介護・福祉機器は主に、疾患の診断・治療を目的とした機器である「医療機器」、および、要介護者・心身障害者などの日常生活上の便宜を図る機器である「介護・福祉機器」で構成する。俯瞰対象領域は、疾病の早期発見・診断や治療、生涯を通じた生活の質（QOL）の維持、わが国の健康医療産業の発展の観点から俯瞰図を作成した。

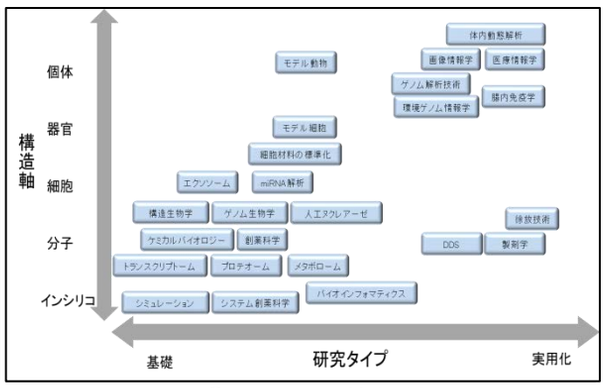
“区分⑤:健康・医療全般” は、人々の健康や医療に関する出口側の視点から見た科学技術、社会実装に係る事項全般を対象とするため、学術的な領域のみならず、政策的な領域も多く含まれる。その全体像を単一の軸で示すことは困難であると考えられたため、本区分においては「疾患」、「医療コンセプト、医療制度・インフラ」の２つの切り口から検討し、俯瞰図を作成した。前者については、医療費および患者数の観点から疾患を整理した。後者については、医療コンセプト、制度・インフラごとに、発症予防（先制医療）、重症化予防、再発予防の観点から関連する事項を整理した。

“区分⑥：グリーンバイオ”では、植物や微生物の機能の活用およびその制度的な領域も含む「食料生産及び安全保障」、生物多様性や生態系サービスに基づく「環境リノベーション」、バイオマスの利活用に関する「物質生産・バイオリファイナリー」として、３つのサブ区分を設定し、俯瞰図を作成した。

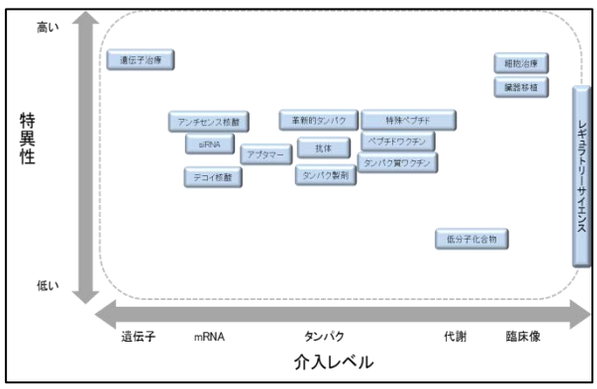
“区分⑦：ヒトと社会”では、ライフサイエンス・臨床医学分野全体に関係する法的・社会的・倫理的課題の検討を目的とする。当該区分では、一方において、ヒトによる科学的営みが生み出す社会的課題の検討と、他方で、既存の法的・社会的・倫理的問題に対する科学的・制度的な解決策の検討というように、科学を介したヒトと社会の包括的な検討を試みている。当該区分の研究課題の抽出においては、行為主体自然から国家のレベルで広く設定（自然・個人・社会・国家といった社会階層）すると同時に、社会・法的・倫理的課題を、行為主体による恣意性のレベル（自然を除く）で分類し、俯瞰図を作成した。



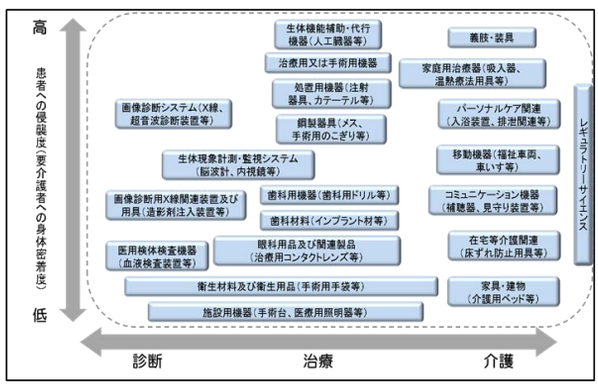
区分①：基礎生命科学



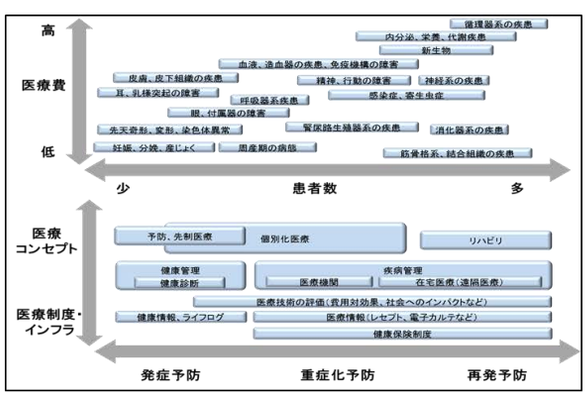
区分②：次世代基盤技術



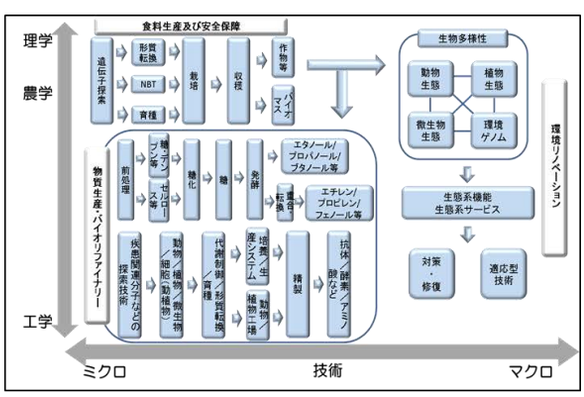
区分③：医薬品など



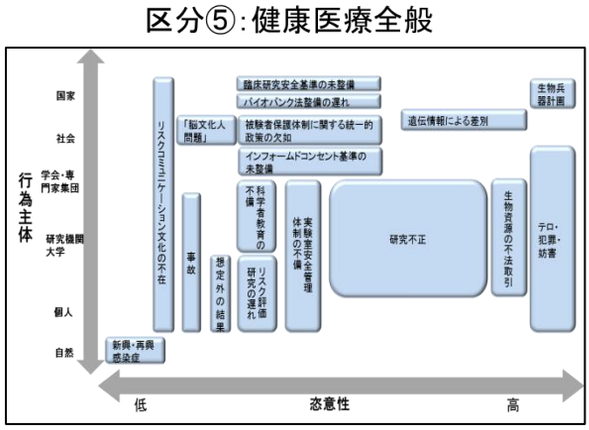
区分④：医療・介護・福祉機器



区分⑤：健康医療全般



区分⑥：グリーン



区分⑦：ヒトと社会

図2.3　区分毎の俯瞰図

＜俯瞰対象の対象とする具体的な研究開発領域＞

各区分において、俯瞰調査のターゲットとする領域を見出すため、近年の主な研究開発動向や論文動向などに基づいて当ユニット内で議論を重ねた結果、全77 領域が選定された（図2.4）。なお、複数の区分にまたがって類似の領域が一部存在しているが、それぞれ注目する切り口が異なっている。例えば、区分③：医薬品などの「高分子医薬（抗体）」と区分⑤：健康医療全般の「がん」領域では、前者は高分子医薬（抗体）の観点からあらゆる疾患を見ており、後者はがんの観点から様々な医療技術を見ている。このように、双方の視点で取り上げることで、情報の網羅性が高まるものと考えられる。

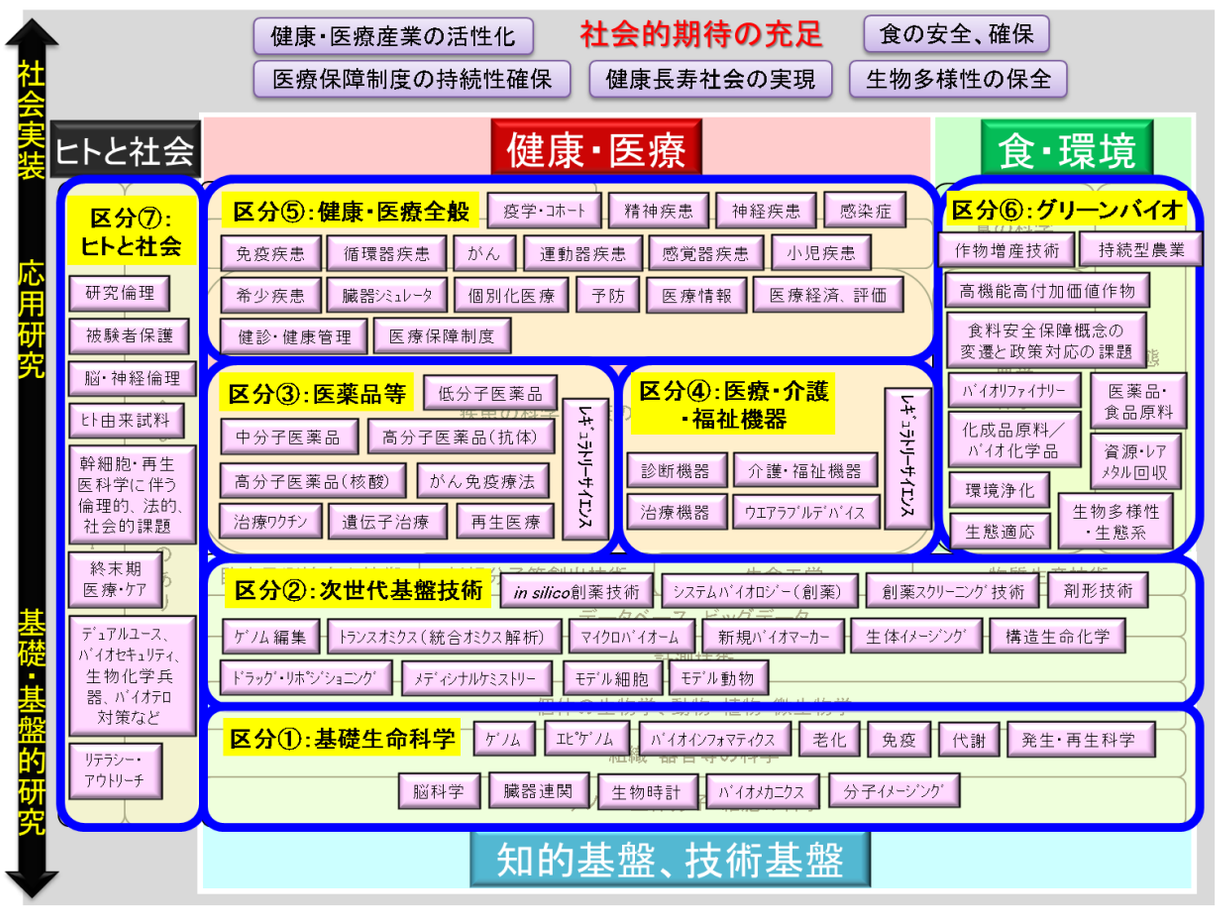


図 2.4　平成 26 年度　ライフサイエンス・臨床医学分野　俯瞰対象区分、領域一覧（再掲）

次に、図2.4に示した各区分における俯瞰領域について、概説する（図2.5参照）。

区分①：生命科学では、「ゲノム」、「エピゲノム」、「発生・再生科学」、「代謝」、「免疫」、「脳科学」、「バイオインフォマティクス」、「分子イメージング」、「臓器連関」、「老化」、「バイオメカニクス」、「生物時計」を選定した。選定にあたっては、進展が著しく、近年医療技術、食料生産など社会問題の解決にあたり貢献が見られる領域、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。

区分②：次世代基盤技術では、俯瞰図で示した研究領域から、生命科学研究、健康・医療

技術開発研究、創薬研究を見据え検討を実施した。対象領域としては、「*in silico* 創薬技術」、「システムズバイオロジー（創薬）」、「トランスオミクス（統合オミクス解析）」、「メディシナルケミストリー」、「ドラッグ・リポジショニング」、「創薬スクリーニング技術」、剤形技術（徐放化など）」、「構造生命科学」、「新規バイオマーカー」、「ゲノム編集」、「モデル動物」、「モデル細胞」、「マイクロバイオーム解析」、「生体イメージング」を選定した。

区分③：医薬品などとしては、俯瞰図で示した特異性・介入レベルのみならず、アンメット・メディカルニーズや市場規模を踏まえて検討を実施した。製造や流通のコストも低く、使用上の利便性の高い「低分子医薬品」、医療ニーズがアンメット・メディカルニーズの高い領域に拡大するに伴い、従来の低分子医薬品では治療できなかった疾患に対する創薬対象として、「高分子医薬品（抗体医薬）」、「高分子医薬品（核酸医薬）」、「中分子医薬品」、「治療ワクチン」、「遺伝子治療」、「再生医療」、「がん免疫療法」を取り上げた。また、医薬品の有効性と安全性の評価を行なう為に必須である「レギュラトリーサイエンス（医薬品）」を取り上げた。

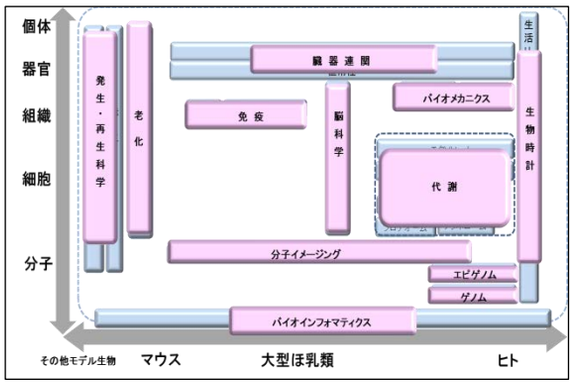
区分④：医療・介護・福祉機器では、まず個々の製品群を公的な統計資料に沿って分類した。具体的には、医療機器については厚生労働省の薬事工業生産動態統計調査、介護・福祉機器については経済産業省で実施していた福祉用具産業の市場規模調査（現在は日本福祉用具・生活支援用具協会がその手法を踏襲して調査を継続）に基づいている。これらの製品群を、目的（診断、治療、介護）、使用した際の身体にとっての負担（侵襲度）などで配置して俯瞰図を作成した。調査対象領域は国民の生命、超高齢社会での 生活の質（QOL） に影響が大きい「診断機器」、「治療機器」、「介護・福祉機器」のほか、健康医療産業発展の観点から、最近特に製品開発が活発な「ウエアラブルデバイス」、これら多様な機器の実用化と普及のために必要な科学的手法である「レギュラトリーサイエンス（医療機器）」も含んでいる。なお、ウエアラブルデバイスは健康医療分野以外の用途もある幅広い技術であるが、ここでは健康医療分野の用途を中心に調査し、俯瞰図では便宜上、関連が深い「診断機器」に近い位置に配置している。また、レギュラトリーサイエンスは医療機器に限らず、医薬品や再生医療関連製品などの医療技術の実用化と普及、さらには広く科学技術全般の成果を人と社会に役立てることを目的とする科学であるが、本区分では主に医療機器のレギュラトリーサイエンスに着目した。

区分⑤：健康・医療全般では、俯瞰図で示した患者数・医療費のみならず、アンメット・メディカルニーズや市場規模、将来予測など様々なファクターを踏まえて検討を実施した。患者数や死亡数の観点から重要な「がん」、「循環器疾患」（及び「臓器シミュレーター」）、高齢化が進み介護需要が大きく伸びる中でますます社会ニーズが高まると考えられる「神経疾患」、「感覚器疾患」、「運動器疾患」、診断・治療法が大きく遅れており将来の社会負担の観点から世界的にも喫緊の課題となっている「精神疾患」、少子化が進む中で少しでも多くの子供が健やかに成長することが重要であるが、これまで科学研究が十分に行なわれてこなかった「小児疾患」、世界中で発生している新興・再興感染症への対策などの観点から重要な「感染症」、自己免疫疾患のみならず様々な疾患の基盤にあるとも考えられる「免疫疾患」、対策の重要性のみならずアカデミア創薬への期待も大きい「希少疾患」を調査対象領域とした。また、これら疾患すべてに共通する重要な研究基盤として「疫学・コホート」

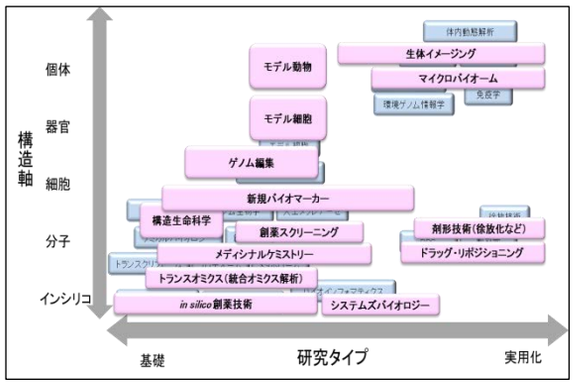
を取り上げた。医療コンセプトとしては、わが国のみならず世界的にも大きな近年がんを初めとした様々な疾患領域で広がりつつある「個別化医療」、発症後の根治の難しさ及び医療費などの観点から大きく注目されている「予防」を取り上げた。また、医療制度・インフラ的な観点について、特に研究開発戦略を考える上で前提として認識すべき領域として、医療提供にとどまらず研究開発の重要インフラともなりうる「医療情報」、これからの予防の要になると考えられる「健診・健康管理」、わが国が世界に誇る「医療保障制度」、そしてエビデンスに基づく医療政策に必須な「医療経済評価、医療技術評価」を調査対象領域とした。

区分⑥：グリーンバイオでは、対象範囲が広いため、３つのサブ区分に基づいて領域を設定した。“食料生産及び安全保障”サブ区分として、食料生産に関する観点から「作物増産技術」、「持続型農業」、実際の作物としての機能性や付加価値を議論する「高機能高付加価値作物」、また食料問題を考える上で欠かせない制度的な背景や政策面での対応を検討するための「食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題」の４つを取り上げた。“環境リノベーション”サブ区分として、愛知目標を含めた生物多様性保全の損失に対する危機といった社会的観点に対応する領域として、「生物多様性・生態系」、「生態適応」を、資源不足や環境汚染への対応として「環境浄化」、「資源・レアメタル回収」の４つの調査対象領域とした。選定にあたっては、食料自給率の問題や愛知目標を含めた多様性保全の損失に対する危機といった社会的な観点に対応する科学技術として選定した。また、もう１つの“物質生産・バイオリファイナリー”サブ区分として、「バイオリファイナリー」、「化成品原料／バイオ化学品」、「バイオ医薬品・食品原料」の３つを調査対象領域とした。生物機能の活用が期待され、市場へのインパクトの大きさなどを根拠とした。

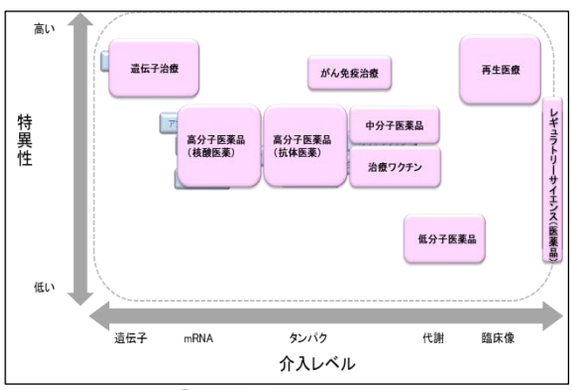
区分⑦：ヒトと社会では、調査領域の選定にあたって、特に近年進展が著しく、問題が顕在化している生命倫理分野から５つの領域を設定し、また、成果の社会実装上の重要課題として、研究の健全性、研究応用、成果展開のそれぞれ観点から３つの領域を選定した。まず、生命倫理分野において、「ヒト由来試料」との関係では、急速な遺伝子解析技術の進歩に従い、出生前診断を含むゲノム情報を用いた基礎研究のみならず、臨床現場での「被験者保護」の検討が不可欠となる。このような、出生前・出生時における科学的介入の問題に加えて、わが国が直面している急速な高齢化に伴い、今後益々議論が進むであろう看取りの問題を、「終末期医療・ケア」という観点から本年度の新たな調査領域として追加した。「幹細胞・再生医科学に伴う倫理的、法的、社会的課題」領域においては、平成 26 年 11 月 25 日に再生医療等の安全性の確保に関する法律が施行され、更なる研究の推進より、新たな社会的な議論が予想される。また、「脳・神経倫理」に関しては、米国・欧州においても近年大規模な国家研究プロジェクトが進められており、国際的な議論を考慮しながら、法的・社会的・倫理的な検討を深める必要がある。次に科学研究の社会実装上の課題として、「研究倫理」に関しては、近年論文の捏造が世界的な問題となっているが、不正を生み出す温床として、過剰な競争、業績評価における論文数・インパクトファクターの偏重、短期成果主義、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検討も極めて重要となる。また、「リテラシー・アウトリーチ」という観点から、科学技術の社会的役割また科学技術の利用に伴うリスクに関する社会的な対話のありかたについても調査の対象とした。「デュアルユース・バイオセキュリティ」に関しては、生命科学を用いた生物テロ・犯罪など、科学の悪用の予防にあたり、わが国としても対応策の検討は重要である。



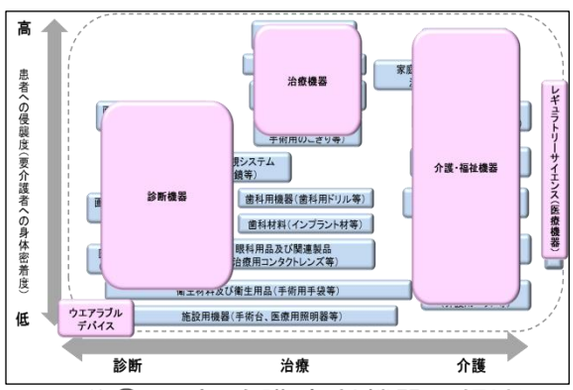
区分①：基礎生命科学（12領域）



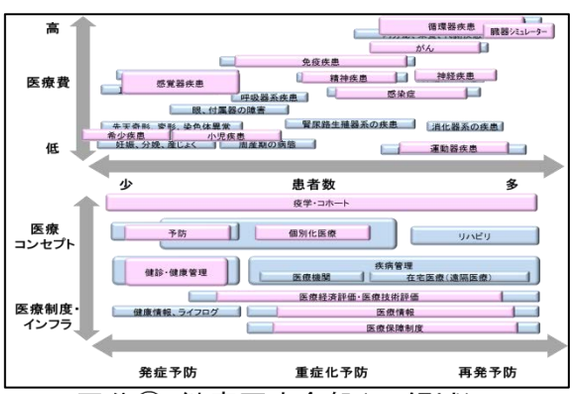
区分②：次世代基盤技術（14領域）



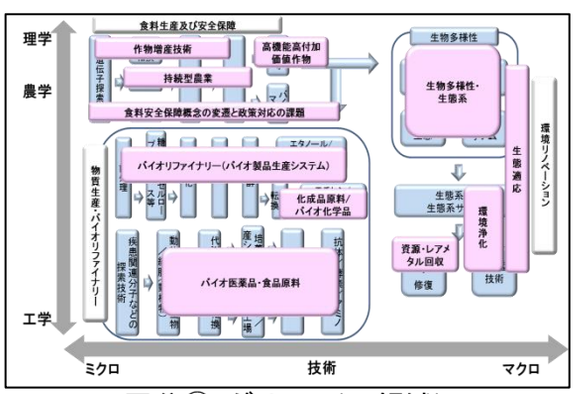
区分③：医薬品など（9領域）



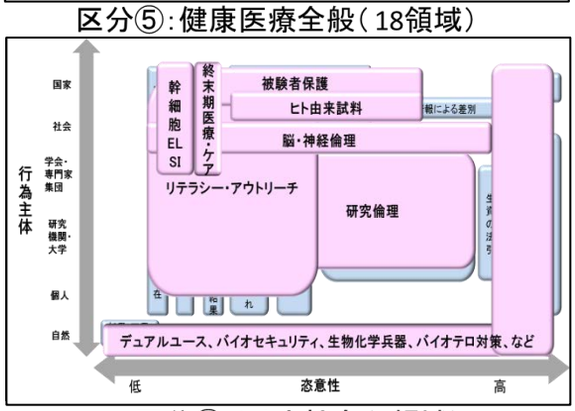
区分④：医療・介護・福祉機器（5領域）



区分⑤：健康医療全般（18領域）



区分⑥：グリーン（11領域）



区分⑦：ヒトと社会（8領域）

図 2.5　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

（1）俯瞰対象区分（全 7 区分）ごとの概観

【区分①：基礎生命科学】

近代生物学は、観察型研究による生物の系統分類、あるいは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。さらに 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、光学顕微鏡の技術的深化などにより、生命現象を可視化し、計測・解析技術の進展が進み、生命への理解が飛躍的に深まった。加えて 21 世紀に入っても、2003 年にヒトゲノム解読の終了が宣言された他、現在では次世代シークエンサーにより、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。また、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、計測・分析技術によって得られたデータ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。特に計算機処理の高速化・高性能化に伴い、ゲノム科学に限らず、生命科学のどの分野においても短時間で大量のデータ処理が可能となっていることから、いわゆる「ビッグデータ」を扱うことが可能となっている。このため生命科学研究はより一層の競争激化が見られるとともに、生命科学を理解しつつ、データを精度高く解析し、現場の研究者に対してデータを提示できる情報技術者（インフォマティシャン）の役割は以前にも増して重要となっている。以上のような流れを踏まえつつ、取り上げた領域の特徴と主な研究開発動向を記す。

ゲノムおよびエピゲノム領域においては、疾患に関わるゲノム、エピゲノムの同定が進められている。これに伴いゲノムにより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、代謝領域は、ヒトにおける代謝が主に代謝性疾患の観点から医学研究で進められている他、より基礎的な観点から、細胞におけるエネルギー代謝、恒常性の維持などの研究が進められるとともに、代謝産物を解析する装置開発において海外とも高い競争力を有している。免疫領域は、難治性疾患の原因解明に向けた基礎医学的な観点からの研究が進められている他、例えば腸内細菌など、ヒトの臓器内部で共生する微生物との関連（マイクロバイオーム研究）が注目されている。発生・再生科学領域では、ヒト iPS 細胞の樹立以来、疾患の治療に向けた研究、細胞作製・培養技術の深化、これに伴う様々な技術開発が進行している他、基礎的な分野においては、主としてゲノム科学的な観点から発生・再生の仕組みそのものに対する理解を深める研究も進められている。脳科学領域では、脳神経疾患であるアルツハイマー病やパーキンソン病の原因解明に向け、脳神経回路のネットワークを解明するための研究が日本、米国、欧州の３つの拠点を中心として大型の国家プロジェクトとして推進されている。老化領域では、老年性疾患（例えばアルツハイマー病など）において積極的に研究が推進されている反面、老化に伴う酸化ストレス、慢性炎症、細胞そのものの老化との関連に関する基礎研究は特筆すべき成果は出ているものの、やや欧米に劣る傾向が見られる。バイオメカニクス領域では、運動器を対象とした研究、循環器を対象とした研究、細胞を対象とした研究が平行して推進されている。特に「ロコモティブシンドローム」に関連して、ヒトの歩行メカニズムを力学的な観点から解

析する研究に加え、細胞の分化に対する力学的な影響を考慮して、分化制御を行う試み、手術などに用いる血管形成に対して血管の「骨組み」を作る研究などが注目を集めつつある。生物時計領域は、主にヒトの生活リズムの乱れに起因する様々な体調悪化の面から、医学的な側面での研究に注目が集まっている他、近年では、代謝、栄養学との関連、薬理学的な観点など、様々な方面へ波及することが報告されており、注目を集めている。分子イメージングにおいては、研究及び医療機器で国内メーカーが全般的に海外メーカーに市場を押さえられている中で、光学イメージングにおいては、世界で競争力の高い技術開発が推進され、海外との競争力が高い製品を輩出している。臓器連関は、主にヒトという生物を個別の臓器・組織の機能面からではなく、大きなシステムと捉える研究分野として勃興してきた分野であり、現在は単一臓器レベルのシミュレーター開発の段階だが、生命を理解する上での新たな取り組みとして注目される。

【区分②：次世代基盤技術】

近年、ライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発のうち、主に創薬、臨床研究を目的とした科学基盤技術全般を対象とした次世代基盤技術の進展は目覚しい。本区分では特に注目すべき次世代基盤技術について取り上げた。これら次世代基盤技術は、現在、様々な取組みのなかで研究が進められている。

まず、これからの生命科学研究、そして健康・医療技術開発研究に大きな革新をもたらすと考えられる次世代基盤技術として、ゲノム編集が挙げられる。その背景には、ゲノム編集技術の近年の急速な進展（ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9）があるが、わが国の取り組みは大きく遅れている。そこで、新規国産ゲノム編集ツールの開発（新規の技術開発、既存技術の改良）、応用化に向けた周辺技術の開発、そして知財戦略、安全性評価を含めた研究開発の全体戦略の立案と実行可能な組織作りが喫緊の課題であると言える。

次に、疾患のトランスオミクス研究が挙げられる。これまでのゲノム科学研究を通じて、ゲノムだけで疾患の全貌を解明することは困難であることが明らかになっており、その他のオミクス情報（エピゲノム、プロテオーム、メタボロームほか）との統合解析によって突破口を開いていくことが期待される。本手法の実現により、多くの疾患の早期診断・病因の解明・リスクファクター検索による予防法の確立・創薬における臨床治験の効率化などが実現し、医療費の大幅な削減に寄与することが期待される。効率的・効果的にトランスオミクス研究を推進するためには、解析拠点を集約化し、国家レベルの研究の枠組みを整備すべきであると考えられる。

創薬をターゲットとした、構造生命科学の推進も重要なテーマである。現状、分子動態研究の成果が創薬を大きく加速させるレベルには至っていないが、今後の創薬において重要な方法論であることは疑う余地がない。近年稼動開始した SACLA などの世界に冠たる研究基盤がわが国には存在することから、それらを活用した創薬ターゲットの迅速な構造解析研究をさらに加速させ、固体 NMR を用いた天然状態での創薬ターゲット膜タンパク質の構造解析や、電子線単粒子解析で結晶なしで生体分子を構造解析する研究などの推進も期待される。また、構造解析の専門家と機能解明の専門家、化学研究者と生物研究者など、異なる専門分野間の連携を促進し、異分野融合を達成するための施策が必要である。

in silico DR（ドラッグ・リポジショニング）スクリーニングは、早く、安く、安全な医薬

品開発を可能とする方法論であり、社会的・経済的課題を根本的に解決するポテンシャルをもっている。現状、既承認薬の適応拡大は、臨床現場で偶然見つかったケースが多いが、例えば既承認薬データベースと疾患データベースを融合し、*in silico* で特定の疾患に有効な既承認薬を予測する *in silico* DR スクリーニングシステムの構築することで、より効率的に適応拡大が期待されるシーズ探索が実施可能と考えられる。

腸内フローラの状態と疾患発症との関係を示す科学的エビデンスが近年急送に蓄積されつつある。一方、欧米はすでに本分野の研究を加速しつつあることから、わが国の強みを生かした独自の戦略を検討する必要がある。主要なテーマとしては、腸内フローラ構成菌の中から、『鍵』となる有効な生理活性をもつ細菌種の同定、菌種の機能解明、宿主生理機能との関連付けなどが重要であると考えられ、微生物学、免疫学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、メタボロミクス、臨床医学の研究者が一体となった研究が必要であろう。

これからの診断の方向性として、光を活用することも重要になると考えられる。現在、臨床診断に使われる放射線・核磁気共鳴・超音波診断は高コストであると同時に、患者への身体的負担（被爆）、経済的負担も大きい。可視化手法を用いることでこれら問題は解決すると考えられ、形態のみならず細胞機能そのものを可視化できれば、将来の疾患発症リスクを光で前もって評価し、予防、治療方針の決定にも活用可能である。そのためにクリアすべき科学的課題は多いが、例えば動的生体反応可視化デバイスによる心血管・代謝疾患早期診断と光先制医療（末梢血管機能の光診断による心血管リスク判定と予防医学への応用）、光化学反応による癌特異的診断・治療（癌標識抗体、ケージド小分子化合物、受容体・リン酸化阻害薬のハイブリッド型治療薬の開発と癌治療への応用）などのテーマを推進し、徐々に光を活用した健康・医療技術基盤を構築していくことが重要と考えられる。

最後に、研究開発や臨床を通じて得られた多種多様かつ膨大な情報群を、効率的・効果的な活用を前提としたデータベース化の推進が、国家レベルの基盤整備として重要である。例えば、先述のゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどのオミクスデータ、あるいは電子カルテのデータ（臨床表現型情報の抽出データも含む）などは、すべての健康・医療技術開発において重要であり、これからの基礎生命科学研究を推進する上でも不可欠な基盤情報である。

【区分③：医薬品など】

医薬品産業は医療と密接に関わっており、世界的な高齢化と人口増加により医薬品の需要が高まっている。世界の医薬品市場規模は約 98 兆円（2013 年）といわれており、そのうち日本の医薬品市場規模は 10 兆円（2013 年）となっている。この区分においては、疾患の治療を目的とした今後注目すべき医薬品および治療技術、そしてこれらの実用化と普及のために必要となる、有効性・安全性などを評価する科学的手法である「レギュラトリーサイエンス」を取り上げた。

まず、数理科学的手法に基づく革新的バイオ医薬創出研究が重要と考えられる。数理科学的アプローチによって創薬が劇的に加速したとはまだ言えない状況ではあるが、将来的な同アプローチの重要性は間違いないと考えられる。やはり、革新的創薬には物性と機能のクロストークが必要であり、それら専門家間の連携がカギである。具体的に推進すべきテーマとしては、生体分子間相互作用のプロセスシミュレーション研究、細胞内/組織移行性予測研究、

in silico 安全性評価/予測研究、システム生物学と物質科学研究の融合が挙げられる。

次に、医薬品などの安全性・有効性・経済性に資する基盤技術群の開発（アジュバント、DDS（ドラッグデリバリーシステム）ほか）が挙げられる。安全性、有効性の確保は、国民の健康長寿の実現のために必要不可欠なテーマであるが、一方でわが国は医療費の高騰が大きな問題となっており、その主因である、医療技術の高コスト化に対応する技術開発は極めて重要である。具体的に推進すべきテーマとしては、医薬品などの効果を増強させるアジュバントの基礎研究、医薬品などを適切に患部へ到達させる次世代 DDS 基礎研究、製剤化技術、医薬品など製造技術、レギュラトリーサイエンス、安全性評価技術などが挙げられる。

腸内細菌に着目した研究も重要である。腸内細菌とヒトの健康、疾患との関係がエビデンスとして徐々に蓄積しており、新規の健康・医療技術コンセプトとしての期待が高い。腸内細菌そのものの解析のみならず、栄養科学の観点からのアプローチ、そして腸内細菌の活動が宿主へとどのように反映されていくのか、といったアプローチなど、様々なアプローチが考えられる。具体的なテーマとしては、血中などの栄養プロファイル計測・解析、メタゲノム研究（腸、皮膚、口腔、生殖器など）、栄養・生体内外の刺激・細胞外微粒子に応じた免疫応答の解析、コホート（和食、各種疾患、など）の活用・構築、食事改善／医薬品などによる効果予測研究などが挙げられる。

新たな生物学的知見に基づく、問題解決型の中核技術の開発を推進するための体制作りも重要である。製薬企業の国際競争が激化しており、また全体として研究開発費の高騰、臨床開発の成功率の低迷など、厳しい環境に置かれている。したがって、新しいコンセプトに基づいた創薬の重要性がこれからますます高まってくると考えられるが、それらはアカデミアに対する期待が大きい領域でもある。アカデミアで見出された有望な要素技術を集約させ、創薬を劇的に加速させる中核技術として育成するための研究プラットフォームの形成が求められる。

創薬においては、やはり医療情報は欠かせない基盤である。産学ともにアクセスしやすく、質の高いデータベースの構築が期待される。また、医工連携のような横展開と、基礎から応用に至る縦の展開、そしてそれら全体をマネジメントし、つなげていく人材がわが国では大きく枯渇しており、その確保と育成は喫緊の課題であると言える。

【区分④：医療・介護・福祉機器】

医療・介護・福祉機器は主に、疾患の診断・治療を目的とした機器である「医療機器」、および、要介護者・心身障害者などの日常生活上の便宜を図る機器である「介護・福祉機器」で構成する。その歴史は古く、例えば医療用X線装置は 19 世紀終わり頃にはすでに存在し、20 世紀初頭には国産機も登場しており、その後も内視鏡、MRI など、新たな技術が生まれる度に数多くの医療機器が開発されてきている。近年では ICTなどのキーテクノロジーの急速な発展による遠隔医療機器やウエアラブル機器、手術支援ロボットなど、高度な技術を組み合わせた機器も増えており、産業としても市場規模は国内で２兆円以上、世界ではその約 10 倍以上（約 3,000 億ドル以上）あり、今後もアジアを中心に拡大が予想されている。介護・福祉機器については詳細な統計資料が医療機器に比べて整備されていないが、国内の市場規模は約１兆円以上あると見られており、また特に介護ロボットについては、現在の市場規模はまだ小さいが、2020 年には 300億円以上、あるいは 500 億円以上になるとの予測も

出ている。

このように世界的には大きな市場をもつ医療機器産業だが、わが国は多額の輸入超過（年により変動はあるが年間で約 6,000 億円）という状況が続いている。診断機器については従来からわが国は比較的強く、輸出額が輸入額を上回っている。取り扱う情報は形態学的情報・生理学的情報・生化学的情報など様々であり、これらの多くの情報を統合して診断や治療方針の判断を行うためのマルチモダリティに対応した機器が重要となってきている。一方、治療機器は圧倒的に輸入超過の状況となっている。輸入治療機器であっても日本製の部品が数多く使われているなど、要素技術、ものづくりの技術では強みを持ちながら、製品としては輸入額が輸出額の４倍以上あり、その金額は増加傾向にある。医療機器は認可までにかかる期間や開発費用が大きく企業にとって負担が大きいことなど要因はいくつか考えられており、国としても「健康・医療戦略」において、その産業競争力の向上を目指すと定め、日本医療研究開発機構の設立、薬事法改正（医薬品医療機器等法）など、様々な関連施策も実施している。

介護・福祉機器では現在、国がロボット介護機器の重点分野を設定して開発促進の施策を進めており、これには要介護者の支援だけでなく介助者の負担を軽減する機器も含まれている。また認知機能障害の支援機器が新たな分野として広がりを見せてきている。介護・福祉機器は臨床評価の方法論がまだ確立されていないが、センサー技術や ICT 活用による臨床評価への応用も始まっている。

今後もわが国は高齢者の割合の増加が続く超高齢社会であり、在宅での健康管理、身体的負担（侵襲度）の少ない治療、高齢者の自立生活支援、介助者の負担軽減など様々なニーズに応える機器の開発が進められていくと考えられる。またそのために、レギュラトリーサイエンスの普及、医療や介護の現場を知りニーズに合った機器開発につなげられる人材の育成も一層求められる。

【区分⑤：健康医療全般】

近年のライフサイエンス・臨床医学分野の急速な進展に伴って、本区分で取り上げた疾患群についても多くの知見が得られている。これら知見を医療技術として実用可能なものとし、効率的・効果的に必要とする人々へ提供することが求められており、様々な取り組みが進められている。

疾患によって、医療技術開発の進捗は大きく異なっている。例えば、悪性新生物は世界中のアカデミアおよび企業で極めて活発に研究が行なわれており、近年では診断・治療の早期化、個別化が大きく進展している。循環器疾患は、心不全を例に取ると、長期におよぶ適切な疾病管理（重篤な発作、合併症の抑制）が求められている。神経疾患では、認知症を例に取ると発症後の治療が極めて困難であることから、治療のタイミングを大きく遡り、発症前の段階で適切なバイオマーカーに基づく診断と治療の実施（先制医療）の実現が期待されている。精神疾患については、各国で研究が進められているものの、未だに客観的な診断法、治療法とも確立しておらず、現状のブレークスルーとなりうる科学的知見の創出が強く期待されている。その他疾患についても求められる科学技術はそれぞれ異なっており、それらを踏まえた研究開発戦略の立案と実行が求められる。

また、すべての疾患に共通する課題として、橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）

が挙げられる。従来、モデル動物やヒト培養細胞を用いた研究が多く進められてきたが、得られた知見を必ずしも実際のヒトに適用できないことも明らかになっている。そこで、コホート研究に医療技術シーズの源泉を見出そうとする動きがますます強まっており、大規模コホートの発足や、既存のコホートの統合化に向けた検討、などが行なわれている。

ICT 分野の急激な発展は、あらゆる分野へ大きな影響をもたらしており、健康・医療も例外ではない。電子カルテ、レセプトなどはすでにある程度医療現場への導入が進んでおり、近年はそれらデータ群の解析を通じた医療提供、健康管理が大きく注目されている。

【区分⑥：グリーンバイオ】

次世代シークエンサーによる全ゲノム解析、質量分析装置の高性能化によるメタボロミクス解析の発展が当該区分の研究開発の推進に重要な役割を果たしている。また、データベースの充実により、大量の生命情報をもとにした数理モデル、シミュレーションによる予測する科学へと移行しつつある。「食料生産及び安全保障」サブ区分では、次世代シークエンサーによる作物の全ゲノム解析によるマーカー開発やゲノムワイド予測技術、ゲノミックセレクションによる最適な遺伝子型のモデル化、フェノーム解析による表現型の定量解析といった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展開されている。また、応用的な側面として、遺伝子変異を積極的に選抜できる TILLING 法が一般化し品種開発へとつながっている。新しい植物育種技術（NBT）が開発され、この中でもターゲット遺伝子を特異的に改変するゲノム編集技術の急速な発展により、作物の品種改良も世界的に行われている。この技術を用いると外来遺伝子が残存しないことから、新作物をどのように扱うか、戻し交配などで得られた分離個体で外来遺伝子を保持しないもの（null segregant）をどのような基準で保証するかといった議論が各国で始まっている。本サブ区分ではまた、情報科学、工学と融合した形で、ICT を活用したスマート農業、ヘリコプターや衛星を利用した圃場管理、植物工場の展開がみられる。「物質生産・バイオリファイナリー」サブ区分では、メタボロミクスやデータベースの充実から代謝経路予測及び人工酵素の創出といった合成生物工学的手法が取り入れられ、微生物機能の向上に用いられている。また、これまでは微生物を単培養して単体の機能を高めることがメインであったが、複合的に取り扱うことで難培養菌群の可培養化や効率化を目指す取り組みが行われている。医薬品、食品原料のバイオ技術を用いた様々な生産系が研究されており、後発類似品、発酵生産市場へのインパクトは大きい。「環境リノベーション」サブ区分では、未知生物由来のメタゲノム情報取得が可能となり DNA バーコーディングに基づく同定システムが構築されつつある。また、バイオ技術を用いたレアアースなどの資源回収技術、環境浄化法の改良が行われている。

【区分⑦：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。また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。

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、バイオバンクやインフォマティクス技術の進展により、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。

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（研究成果の悪用（バイオテロ、犯罪への成果転用））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。

前述のような専門領域内の倫理の枠を超えた、社会におけるライフサイエンス・臨床医学研究遂行上の課題としては、まず、誠実な科学（Research Integrity）実践のルール・方法論を確立してこれを遂行できる者を高め、遂行できない者に対処する対応法を確立することが挙げられ、また次に、研究成果が悪意に基づいて利用（バイオテロ、犯罪への成果転用）されないような規制の確立が挙げられる。前者は、「健全な科学である」ことの定義の再確立と認識が必要であり、科学者集団としての自律性の発揮が望まれる。後者は、科学者集団の自助努力だけではとどまらない、より組織的な対応や対策が求められる問題である。

（２）産業ニーズ、社会ニーズの現状と将来展望

本項では、産業ニーズ、社会ニーズと特に関係の深い、（A）健康・医療、（B）食・環境の２つの観点から現状と将来展望を述べることとする。

（A）健康・医療

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ったニーズに対する貢献は大きい。

世界的に見ると、Non Communicable Diseases（NCDs）（がん、糖尿病、循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患（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ていることから、それら疾患に関する研究は世界の多くの人々の高いニーズがあると言える。また、従来は希少疾患について必ずしも十分な取り組みが行なわれてこなかったが、近年海外の大手製薬企業などをはじめ取り組みを強める動きが見られる。QOL 向上はいうまでも無く、産業活性化の観点からもニーズの高い領域であると言える。高齢化は、わが国のみならず各国で問題となりつつあり、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。医療・介護・福祉機器は、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、医療・介護の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。例えば、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への期待が大きい。また、ICT の発展により、ライフサイエンス・臨床医学分野のあらゆる研究成果や健康・医療情報などのビッグデータの蓄積、管理が技術的には可能となりつつある現在、これらデータベースの整備、医療福祉の改善や医療技術開発の迅速化への活用に向けたルール作り、インフォマティクスをはじめとした研究開発の推進など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。

（B）食・環境

社会ニーズとしては、食料自給率の上昇による食料安全保障、バイオテクノロジーの応用による産業振興、低炭素、生物多様性、資源循環や森林 ICT 管理による水質・環境保全といった環境的価値の創出などが挙げられる。産業ニーズ、社会ニーズをサブ区分ごとに分けてその期待を詳述する。

食料生産及び安全保障の観点からは、温暖化による食料生産減少の懸念が指摘されている。特に東南アジアにおける水稲への影響として、10～50%の減少が予測されている。こうした温暖化への対策としては耐暑性、耐乾燥性、耐塩性、耐病性品種開発をにらんだ研究開発が必要となる。わが国の食料自給率はカロリーベースで 39%（農林水産省資料による）であるが、日本国土だけで自給率 100%を達成するのは難しい状況である。足りない部分は海外から輸入せざるを得ない。わが国において技術開発を行い、その技術をパッケージ化して輸出することで、国際貢献に役立つ。また、技術移転先から食料を輸入するという方策が、わが国の食料安全保障を考える上でも重要である。技術面からは ICT 技術の発達により、無人飛行機や監視モニターによるモニタリングによる省力化が進んできている。農業人口の減少及び資源の枯渇の問題を加味すると、生産性向上に向けた ICT との融合した研究開発が今後重要になる。「和食」がユネスコ無形文化遺産に登録されたことから、高機能性食品への関心が高まっている。機能性成分の特定による高機能化や高品質化を行うことで輸出産業化の道が開ける。また、「和食」をブランド化するための疫学的研究も重要な課題である。

物質生産・バイオリファイナリーの観点からは、バイオ燃料といった再生可能エネルギーの開発や、その原料であるバイオマス増産技術開発が産業ニーズである。しかし、その生産コストが割高となるため、技術革新による生産コスト減が望まれている。また燃料としてではなく、プラスチックなどの工業原料の生産を目指したバイオリファイナリーが注目を集めている。合成生物学的手法を用いた人工酵素の開発により、目的代謝産物を効率的に作出する技術開発が進められており、人工代謝経路設計プログラムによる予測も可能となりつつある。また、微生物を単培養から複合微生物系として取り扱う技術開発が進んでおり、ものづくりへの応用のほか、植物根圏環境の改善、腸内細菌叢の調節による健康・医療への寄与が挙げられる。一方、医薬品原料や化成品原料などの付加価値の高い物質生産では、新たな化合物探索や上述のように人工酵素導入による化合物生成、化合物の修飾技術のニーズがある。特に、バイオ医薬品の１つ、初発抗体医薬に関しては特許権切れによる後発類似品（バイオシミラー）開発競争が激化している。CHO 細胞や微生物のみに依存する現状から、用途や目的タンパク質によっては、食べるワクチンなどの植物を用いた研究開発にも注目する必要がある。

環境リノベーションの観点からは、生物多様性保全、生態系評価が重要な課題となっている。COP10 における愛知目標では生物多様性の持続可能な利用促進および生態系サービスから得られる恩恵の強化が求められている。生態系サービスとは食料や水の供給、気象災害の防御のほかにもリクリエーション、教育、共同体などの文化的価値も含まれる。この愛知目標達成のためには、生物多様性情報・生態系情報の整備が必要であるが、日本では研究データのオープン化や持続可能なデータリポジトリの確立が遅れている。また、環境破壊による持続的な生態系サービスの利用の問題が指摘されており、地球環境問題の解決に向けた世界的な取り組みとしてFuture Earth構想が提案されている。このような世界レベルでの問題解決に向け、制度的な取り組みとともに、科学技術側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ングと主な成果、今後の進化

近年のライフサイエンス・臨床医学研究に関する施策は２つの大きな要因で変化を迎えようとしている。１つは、平成 21 年度に実施された「事業仕分け」により、研究開発に関する施策も効率化が求められ基礎基盤的な分野については予算の削減や期間の短縮などが進められてきた。そして「成果を早期に出す研究開発施策」が近年増加する傾向にある。この中で、ライフサイエンス研究の予算は着実に確保されてきたが、新たに創設される研究プロジェクトは、国民の関心が特に高い医療面に偏りが見られる。主として健康・医療を出口として意識した研究開発各省の研究開発プロジェクトの例を表2.1に示す。もう１つは「日本医療研究開発機構」の設立である。この新たな法人は、国が新たに定めた「健康・医療戦略」の推進を担う中核的機関として位置づけられ、文部科学省、経済産業省、厚生労働省の３つの省庁の既存の研究プロジェクトを大別して９つに分類して再統合する形で研究開発を推進する予定となっている（表2.2）。これら９つのプロジェクトはいずれも医療を出口として意識しているが、個別の研究開発課題を見ると、開始時点では基礎研究レベルのものも含まれており、今後、新たな法人においてどのような戦略をもって健康・医療戦略の実現を目指した研究開発施策が推進するかが注目されるところである。

表 2.1　健康・医療を出口とした主な研究開発施策

区　分	プロジェクト名称（実施期間）	所管省庁
ゲノム科学を中心とした基盤的研究	統合データベースプロジェクト（H18～H21）	文部科学省
	JST バイオサイエンスデータベースセンター（H21～）	
	ゲノム機能解析（H16～H20）	
ヒトへの適用を目指した基礎研究	細胞・生体機能シミュレーション（～H19）	
	ターゲットタンパク研究プログラム（H19～H23）	
	革新的細胞解析研究（H21～H25）	
疾患の治療他を目指した基礎研究	脳科学研究戦略推進プログラム（H21～）	
	理研：脳科学総合研究事業（H16～）	
	理研：ライフサイエンス技術基盤研究（H20～）	
	分子イメージング研究戦略推進プログラム（H17～H25）	
	理研：発生・再生総合研究事業（H16～）	
	理研：免疫・アレルギー科学総合研究事業（H16～）	
	オーダーメイド医療の実現プログラム	
	再生医療の実現化プロジェクト（文科省→JST）	
臨床への橋渡し	放医研：重粒子線がん治療研究	
	粒子線がん治療人材育成（H19～H22）	
	革新的がん治療研究推進（H16～H20）	
	次世代がん研究戦略推進（H22～）	
	感染症国際研究ネットワーク推進プログラム（H17～）	
	橋渡し研究支援推進プログラム（H19～）	
国際共同基礎研究	ヒューマン・サイエンス・フロンティアプログラム	文部科学省 経済産業省　他
ゲノム・バイオインフォマティクス	ゲノム情報統合（H17～H18）	経済産業省
	ライフサイエンス統合データベース（H20～H25）	
再生医療・個別化医療のための基盤技術開発	NEDO：細胞内ダイナミズム解析（H16～H19）	
	NEDO：個別化医療実現バイオ診断（H19～H23）	
	NEDO：再生医療評価研究開発（H19～H21）	
	NEDO：次世代機能代替技術（H21～）	
	NEDO：幹細胞産業応用促進（H19～H21）	
	NEDO：幹細胞評価基盤技術開発（H21～H25）	
	NEDO：幹細胞産業化促進（H25～）	

区　分	プロジェクト名称（実施期間）	所管省庁
創薬のための基盤技術開発	NEDO：ゲノム創薬加速化支援基盤技術開発（H19～H25）	経済産業省
	NEDO：個別化医療創薬（H25～）	
	NEDO：糖鎖機能活用技術開発（H18～H22）	
	NEDO：機能性 RNA（H17～H21）	
	NEDO：後天的ゲノム修飾創薬（H22～H24）	
	NEDO：新機能抗体創薬（H19～H23）	
	NEDO：深部治療対応 DDS（H19～H21）	
医療機器・福祉機器	NEDO：分子イメージング機器（H17～H21）	
	NEDO：インテリジェント手術機器（H19～H23）	
	医療機器開発ガイドライン（H18～）	
	NEDO：次世代 DDS 型がん治療（H17～H19）	
	NEDO：がん超早期診断・治療機器（H22～H25）	
	NEDO：福祉用具実用化開発推進（H6～）	
	NEDO：生活支援ロボット実用化（H21～）	
医工連携・臨床への橋渡し	医療機器開発　病院・企業連携支援（H22～H25）	
	医工連携事業化推進（H25～）	
	NEDO：橋渡し促進技術開発（H19～H24）	
医療・保健衛生のための政策研究	行政政策研究分野	厚生労働省（厚生労働科研費）
	地球規模保健課題解決推進研究（H22～）	
	労働安全衛生研究	
	食の安心・安全研究（H17～）	
医療・創薬のための基礎・基盤研究	疾患関連タンパク質研究（H16～H19）	
	トキシコゲノミクス（H18～H19）	
	創薬基盤推進研究（H19～）	
	ナノテク医療機器（H20～H24）	
	医工連携（H21～H23）	
	医療機器開発推進研究（H19～）	
	ヒトゲノム・再生医療研究（～H19）	
	医療技術実用化研究	
	臨床疫学研究（H20～H23）	
	（復興特会）医療機器・医薬品（H24～H25）	
	再生医療実用化研究（H19～）	

区　分	プロジェクト名称（実施期間）	所管省庁
疾患の治療を目指した研究	感覚器障害研究（～H21）	厚生労働省（厚生労働科研費）
	成育疾患克服	
	肝炎	
	がん研究	
	糖尿病（H18～H21）	
	循環器疾患・生活習慣病	
	難治性疾患	
	障害者対策総合研究開発（H22～）	
	慢性の痛み対策（H23～）	
	新興・再興感染症（インフルエンザ他）	
	エイズ対策	
	認知症（H21～）	
	長寿科学総合研究	
医薬品などに関する法規制	レギュラトリーサイエンス（H16～）	
	医薬品等規制調和・評価研究事業	

表 2.2　日本医療研究開発機構（平成 27 年 4 月発足）における主な施策

プロジェクト名	H27 要求額（H26 予算額）
オールジャパンでの医薬品創出	298 億円（198 億円）
オールジャパンでの医療機器開発	180 億円（112 億円）
革新的医療技術創出拠点プロジェクト	133 億円（121 億円）
再生医療の実現化ハイウェイ構想	148 億円（151 億円）
疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト	73 億円（55 億円）
ジャパン・キャンサー・リサーチプロジェクト	193 億円（172 億円）
脳とこころの健康大国実現プロジェクト	74 億円（71 億円）
新興・再興感染症制御プロジェクト	46 億円（36 億円）
難病克服プロジェクト	97 億円（93 億円）

（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、肥大化したNIH組織の効率的管理、研究者によるグラント採択率低下（特に若手研究者の採択率の低下）、臨床研究費の増加、そして最先端のライフサイエンス・臨床医学分野における分野横断型研究の必要性、といった諸課題への対応を目的に、2006年NIH 改革法により、所長室（OD）の権限を強化し、科学的管理評価委員会（SMRB）の設立を通じて組織改革を検討し、分野横断型の研究グラントである共通基金（CF）をOD直轄の戦略室に設置し、ハイリスク研究を主導している。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。また分野横断研究と橋渡し研究を実現する際に欠かすことのできない、臨床試験の現場として、2013年より、臨床センターの所外研究者への研究利用を開始している。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6つが挙げられる。

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（2015年、大統領一般教書演説にて本テーマの推進について発表（後述））

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

⑤「新薬の発見、開発、評価におけるイノベーションの推進」（2012 年、PCAST）：今後10年～15年間において、橋渡し研究の加速と、治験にかかるコストの削減を目的に産・学・官の協力を提言

⑥「薬剤耐性菌対策」（2014 年、PCAST）：薬剤耐性菌に対するサーベイランスの強化、

整新型抗生物質の開発のための基礎研究・治験制度の整備を提言

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、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。また、遺伝情報、生活環境、ライフスタイルに関する情報を基に、より正確な医療を進めるPrecision medicine（個別化医療、精密医療） initiativeを2015 年大統領が一般教書演説にて発表された。

最後に、NIHの主な研究所の戦略計画、プログラムについてまた、医学研究に関しては、表2.3に示すようにNIH傘下の研究所による戦略目標が示されている。

表 2.3　NIH の主な研究所の戦略計画・プログラム（ライフ・臨床医学分野）

NIH 研究所	戦略計画・プログラム
国立がん研究所（NCI）	『がんによる苦痛と死の廃絶に向けた NCI 戦略計画』(2006) 『国立がん計画：国家の研究ポートフォリオ管理』(2013)
国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）	『NIAID：21 世紀への計画（更新版)』(2008) 『発見の最前線：NIAID ポートレイト』(2009)
国立心肺血液研究所（NHLBI）	『未来研究の計画：NHLBI 戦略計画』(2007)
国立総合医科学研究所（NIGMS）	『発見への投資：NIGMS 戦略計画 2008-2012』(2008)
国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所（NIDDK）	『糖尿病研究の進展と機会：戦略報告書』(2011)
国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）	『戦略的プライオリティと原則』(2010)
国立精神衛生研究所（NIMH）	『NIMH 戦略計画』(2008)
国立老化研究所（NIA）	『21 世紀における長寿と健康：老化研究戦略目標』(2007)
国立環境衛生科学研究所（NIEMS）	『2012-2017 戦略計画：科学の進歩と医療の改善：環境衛生科学研究戦略計画』(2012)
国立ヒトゲノム研究所（NHGRI）	『基礎から臨床へ:ゲノム医療の進路変更』:Nature 誌、Vol.470 (2011)
国立画像生物医学・生物工学研究所（NIBIB）	『戦略計画：現在のビジョン、明日のヘルスケア』(2012)
国立関節炎・骨格・皮膚疾患研究所（NIAMS）	『NIAMS 長期計画 2010-2014：科学を通じた医療の改善』(2010)
国立先進トランスレーショナル科学研究所(NCATS)	『NIH における CTSA プログラム：臨床及び橋渡し研究推進の機会』(2013) 『発見の加速:研究室から臨床へ進捗報告書 2009-2011』(2011)
臨床センター(CC)	『臨床センター戦略年次運用計画』(2013) 『NIH 臨床センター：所長年次報告書』(2013)
国立医学図書館（NLM）	『NLM 長期計画 2006-2016』(2006)
所長室（OD）	『共通基金戦略計画報告書 2013』(2013)

グリーン分野においても、米国は近年積極的な研究開発を進めている。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。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、米国地球変動研究プログラムに26億ドルを計上している。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。

表2.4が示すように米国政府におけるグリーン分野の戦略目標を示した提言書には、エネルギー省（DOE）、農務省（USDA）、海洋大気庁（NOAA）、環境保護庁（EPA）、地質調査所（USGS）、並びに、ファンディング部門では、全米科学財団（NSF）による戦略も示されている。

表 2.4　米国の主な連邦機関の戦略計画・プログラム（ライフ基礎・グリーン分野）

連邦機関	戦略計画・プログラム
全米科学財団（NSF）	『発見とイノベーションを通じた国家の強化：NSF 戦略計画 2011-2016 』（2011）
エネルギー省（DOE）	『ゲノム科学のための DOE 統合ゲノム戦略計画 』（2012） 『気候・環境科学局戦略計画』（2012）
農務省（USDA）	『戦略計画 2010 - 2015』（2009）
海洋大気庁（NOAA）	『NOAA 次世代戦略計画』（2010）
環境保護庁（EPA）	『戦略的持続可能性実施計画 2010-2020』（2012）
地質調査所（USGS）	『明日の課題への挑戦：2007-2017USGS の十年』（2007）

注：NSF はライフ・グリーン両分野の基礎研究を実施している。

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。創薬分野では、2010年以降、多くの既存医薬品の特許切れが想定されている。特に、ターゲットバリデーション（創薬標的としての妥当性の検証）のステージ）は、多くの治療薬開発の共通の隘路であり、その対応策への企業ニーズも見せる中で、欧州諸国はターゲットバリデーション研究への支援を打ち出している（表2.5参照）。

表 2.5　欧州における主な創薬橋渡しプロジェクト

国	機関名	プロジェクト名		予算	特徴
独	ドイツ技術者協会（VDI/VDE-IT）	BioPharma		€100 M（約 140 億円）/5 年	・製薬企業とは異なる新規な創薬研究 ・政府-企業のマッチングファンド
独	KKS・Charite	組織予算		€1,160 M（約 1,628 億円）（2012）	・国内最大の連合大学病院。フェーズ II、III を中心に約 250 件の臨床研究を実施
英	Wellcome 財団	Technology Transfer		£92.4 M（約 160 億円）（2012）	・6 つのファンディングプログラムを実施 ・Seeding Drug Development（SDD）といった化合物スクリーニングプログラムを含む
英	国立衛生研究所（NIHR）	ファンディング総予算		£208.9 M（約 365 億円）（2012）	・橋渡し研究に関する 11 のファンディング・プログラムを実施中
英	NIHR	2012 年度橋渡しインフラ整備		£618 M（約 1,080 億円）（2012）	・大学病院を中心に整備されている所内研究所への研究基盤・ネットワーク整備が中心
英	バイオテクノロジー・生物科学研究会議 BBSRC	Bioprocessing Research Industry Club（BRIC）		£23.4 M（約 40 億円）（2006-2015）	・バイオ医薬品の生産に必要なバイオ処理技術分野の産学連携プログラム ・産学連携における博士課程教育も実施
英	医学研究会議（MRC）	Biomedical Catalyst（BMC）	Confidence in Concept	£180 M（約 314 億円）（2011-2014）	・橋渡し産学連携プログラム ・初期の実行可能性プログラム（Confidence in Concept）から、フェーズ２臨床試験までの経路が対象 ・DPFS は医薬品・診断技術分野、RMRC は再生医療分野を支援
			Developmental Pathway Funding Scheme（DPFS）		
			Regenerative Medicine Research Committee(RMRC)		
英	MRC	Stratified Medicine		£60 M（約 104 億円）（2010-2014）	・個別化医療分野の橋渡しプログラム ・関節炎・Ｃ型肝炎・統合失調症などが対象
英	MRC	MRC/ Astra Zeneca Initiative		£10 M（約 17 億円）（2011-2014）	・ゼネカ社が所有する化合物（既存薬）の re-purposing「再利用・再目的化」に関する研究 ・発生する知的財産（IP）は、自動的にアカデミア側に帰属

国	機関名	プロジェクト名	予算	特徴
英	MRC	UK Regenerative Medicine Platform (UKRMP)	£25 M（約 43 億円）(2012-2016)	・再生医療分野において、特に学際的な研究分野に対して BBSRC/EPSRC と共同で助成 ・細胞治療、合成生物学分野が中心
仏	フランス国立研究機構（ANR）	Carnot Institutes	€9.6 M（約 13 億円）(2012)	・1 プロジェクト 5 年の期間で、すでに企業と研究契約を有するアカデミアを支援する ・フランスにおけるすべての地域・州において全 34 プロジェクトを実施、予算の 16%が医学分野（9.6M）
仏	ANR	Biomedical innovation in public-private research partnership	€14 M（約 19 億円）(2012)	・橋渡し研究に関する産学連携プログラム ・医薬品・ワクチン・診断機器などに注力
仏	国立保健医学研究所（INSERM）	―	€954 M（約 1,339 億円）注：組織予算	・全国の病院や研究所内に INSERM ユニットを形成し、医療研究を推進 ・現在世界に約 300 の INSERM ユニットが存在
仏	INSERM Transfert	Proof of Concept Grant	€1.9 M（約 2.6 億円）(2012)	・アカデミアから提案された研究シーズの橋渡しに必要な法律・経済分野の専門家を提供 ・投資家の紹介も実施
瑞	技術革新委員会（CTI）	Med Tech・Bio Tech	CHF27.7 （約 31 億円）/年 (2013)	・医療とバイオ技術の 2 つの分野を設定 ・SNSF からのトランジェットプログラムが存在 ・起業家人材などの育成プログラムが充実

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。FP7の後続プログラムであるホライゾン2020（2014～2020）では、６つの研究開発分野に、317億ユーロ（約4.17兆円）の利用を計画している（予算額はFP7より若干減少）。ライフサイエンス・臨床医学分野としては、医療、人口変化、福祉、及び食料安全保障、持続可能な農業、海洋研究、生物ベース経済がある。

また、エネルギー・環境関連政策では、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、FP7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年間で５億4000万ポンドの配分が決定している。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。食糧生産について、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、19.3億ユーロが配分されている。その他、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。

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。2011年、ビジネス・イノベーション・技能省（BIS）により公表された国家戦略「Strategy for UK Life Sciences」によると、英国が国際的な競争力を維持するために、個別化医療に対応した研究開発モデルへのシフトを重要視し、基礎科学（MRC）、臨床研究（NIHR）、国立保健サービス（NHS）、そしてメガファーマを含む製薬産業による取り組みを有機的に連携させる「ライフサイエンス・エコシステム」の創出が急務であると提言し、国際競争を強く意識している。MRCの４年間の予算（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。その他、規模の大きなファンディング機関としては、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）が挙げられる。

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ィクス研究所（EBI）が挙げられる。EBIはバイオインフォマティ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3,000億塩基のシークエンス能力、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）、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。

グリーン分野では、英国は世界初の「グリーン投資銀行（GIB）」を2011年に設立した。

英国における環境ターゲットの達成には、2020年までにグリーン経済における投資規模を£330 billion（約60兆円）に成長させる必要があり、GIBはグリーン分野の研究開発における民間投資を呼び込む中核的な役割を担う。設立予算は£3.8 billion（約7,000億円）であり、エネルギーの効率、廃棄物、バイオエネルギー、沖合の風力エネルギーなど、英国が取り組む主なグリーン分野へのインフラ整備に関する投資を行う。一方、大学などでの基礎研究に関しては、グリーン分野のライフサイエンス研究を主に支援するバイオテクノロジー・生物化学研究評議会（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、合成生物学などの分野に投資している。

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、2011～2014年の５年間に、Health Research Framework Programme of the Federal Governmentのもと、55億ユーロ（約7,700億円）を投じる計画である。この中では、６つの行動分野のうちの１つとしてHealth care industryが挙げられ、橋渡しにおける研究とサービス提供の連携、効率的ネットワーキング、研究開発初期からの目標共有などに改善の余地があると述べられている。加えて、連邦教育研究省（BMBF）、連邦保健省（BMG）、連邦経済技術省（BMWi）が中心となり、全政府一体的取り組みとして2012年にStrategy Process in Medical Technologyが策定され、競争力強化、ヘルスケアシステムの効率化、イノベーション強化に向けた方針が示されている。また、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の推進のため、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図っている。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が挙げられる。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の研究所をもつ。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なっ

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1兆5,089億円）と同程度の規模であり、米国、スイス、フランス、英国に本社をもつメガファーマから見ると規模は小さい。

ドイツ連邦環境・自然保護・原子力安全省によると、グリーン分野に関しては、ドイツのグリーンテクノロジー産業は2007年～2010年にかけて年平均12%の成長を遂げ、2011年には環境テクノロジー及び資源効率の世界市場において、ドイツ製品が占める割合は300billionユーロ（約43兆円）に達した。また、同分野のドイツ市場は2025年に674billionユーロ（約97兆円）に到達すると予測されている。研究開発支援においては、DFGにより、農業・林業・園芸・獣医学分野において2013年度に支援された研究プロジェクト総額は、41.4millionユーロ（約 63億円）であり、医学（ヒト）分野以外の基礎生物学における同年のプロジェクト総額は251.5millionユーロ（約360億円）であった。

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 はフランス厚生省の傘下にあり、約8,500人の職員が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。また、INSERMには、技術移転を担当する民間企業、INSERM Transfert（IT）が存在する。2000年に設立され、2013年職員数80名、2012年度ライセンス・研究開発契約収入は約49億円である。国立保健医学研究所（INSERM）から、ITが民間企業として設立された理由は、技術移転に必要な多様な人材とライセンスによる利益の確保である。

CNRSは、傘下に10の研究所と３万人を超える職員を擁するフランス最大の国立研究機関であり、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ほか、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5,000万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。

フランス政府は、2006年に『持続可能な発展の国家戦略』を公表して以来、同戦略を更新しているが、2010年に公表された『持続可能な発展の国家戦略2012-2013』においては、持続可能な、農林水産業のありかたをはじめ、９つの課題群に対する検討がなされている。研究開発に関しては、産学連携の重要性が指摘されている。研究開発支援においては、フランス国立研究機構（ANR）による2013年度の環境・バイオリソースの支援総額は36.6million ユーロ（約53億円）であった。

4-6)　スイス

スイスの連邦政府の科学技術振興は、経済省と内務省の２省が主務省となり主要な政策を担ってきた。しかし、2013年１月に、経済教育研究省（EAER: Department of Economic Affairs, Education and Research）が設置され、ここに経済省と内務省の関連部署は統合されている。国内の関連機能の統合、一元化による効率的なイノベーションの創出がその狙いと言える。EAERの下には、教育研究イノベーション庁長官（State Secretariat for Education, Research and Innovation）が置かれ、ここには、科学技術イノベーション政策の企画立案機能が付与されている（CRDS報告書「競争力のある小国の科学技術動向 2013 年度版」）。ライフサイエンス分野では、スイス科学財団（SNF）の下、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。

グリーンテクノロジーに関して、スイスにおいては、組み換え作物の商業化は行われておらず、2010年までは政府による組み換え作物及び動物の生産に関するモラトリアムが施行された。その後政府はリスク・ベネフィット評価プログラムの実施にあたり、本モラトリアムを 2013年まで延長することを検討していた。一方で研究に関しては、野外実験が 2008年から行われていたが、2013年、政府は遺伝子組み換え作物に関する研究を推進する目的で、組み換え作物の実験を行うことに限定した圃場の確保を決定した。2014年から2017年までの間、レッケンホルツに３ヘクタールの規模で圃場を確保し、年間€0.6million（約8,700万円）の支援を実施する。ただ、スイスにおける組み換え実験に関する抗議運動も激しく、研究者は圃場を保護するため監視カメラ、防護フェンス、モーションセンサー並びに警備員の雇用などを余儀なくされ、中には研究費の約８割を研究ではなく圃場の警備に充当することを余儀なくされた事例が*ScienceInsider*（AAAS）報告されている。このような抗議による被害はスイスに留まらず、遺伝子組み換え作物研究者・施設の保護に関しては、2008年英国研究者が欧州連合に対して、研究者の保護を要求した書簡が雑誌*Nature*より公表されている。

4-7） 韓国

韓国は、「生命工学育成法（1995年）」に基づき、「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）」が推進されており、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。

2012年度の韓国産業通商資源部データによると、韓国におけるバイオ産業の生産高は、医薬品部門が最大の39.3%、そして食品部門が38.5%とグリーン分野のバイオ産業も重要な規模を有する。グリーン分野の研究開発に関しては、生命科学に特化した唯一の政府研究機関である韓国生命工学研究院（KRIBB）が年間予算約160億円を用いて農業・食糧分野を含む研究開発を進めている。また、国産メーカー種子事業の向上を目指す国家プロジェクト（ゴールデンシードプロジェクト）が開始された。

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となった。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、2006～2010年の５年間で約15億シンガポールドルである。その内訳は、国家研究基金（5.5億）、保健省（3.5億）、A*STAR（5.4億）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。また、「科学技術事業計画（STEP2015）」においては、バイオメディカル・サイエンス分野における第三フェーズ（2011～2015 年）の戦略目標が立てられ、医学研究による経済的、及び患者の健康に対するインパクトを重視し、EDBと国立医学研究会議（NMRC）との共同でシンガポール医科学産業パートナーシップオフィス（BMS/IPO）を設立し、企業がA*STAR研究所・病院・大学病院などと協力する際の産学連携を一括して補佐する。

4-9） 中国

JST中国総合研究交流センター調査『平成26年度版中国の科学技術の現状と動向』によると、「中国政府は、科学技術政策の根幹となる「国家中長期科学技術発展規画綱要（2006～2020年）」（「国家中長期科学和技術発展規劃綱要（2006～2020年）」）の中で、2020年までに実現すべきライフサイエンス分野における科学技術上の重要な発展目標として、「農業分野での科学技術の総合力が世界のトップレベル入りを果たし、農業生産力の向上を促進して効果的に国の食糧安全を保障する」、「重大な疾病の予防と治療レベルを飛躍的に向上させる。エイズ、肝炎などの重大な疾病が抑制され、新薬の開発と重要な医療器械の開発に関して飛躍的な進歩を達成し、産業として発展するよう技術力を備える」の２点を挙げている。また中国では、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）が挙げられている。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Beijing Genome Institute（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。

4-10） その他の国・地域における動向

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25%をバイオエタノールに置き換える構想を発表している。また、オランダ、デンマークなどでもフードバレーの整備が進められ積極的な産学連携プロジェクトが推進されている。

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。

地球環境研究の国際プログラムの再編が進み、国際科学会議（International Council for Science: ICSU）関連プログラムを統合した、Future Earth とよばれる巨大な枠組みが 2013年に作られた。このプログラムでは、地球規模での喫緊の課題として、省エネルギーと再生可能エネルギー源の開発による化石燃料消費抑制を挙げている。自然科学、社会科学、工学、人文学などの学術分野の垣根を越える「学際性」および、学術と社会の垣根を越える「超学際性」（すなわち社会の様々なステークホルダーの参加）が重要視されている。この Future Earth プログラムは、主要先進国の研究助成財団の連合体であるベルモントフォーラムも連動している。

（５）研究開発をとりまく状況

本項では、（A）健康・医療、（B）食・環境の２つの観点より、基礎研究から応用研究に至る研究開発の周辺状況を述べる。

（A）健康・医療

ライフサイエンスに関する基礎研究の成果は、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率を上げるため、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、ヒトを対象とするすべ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。

（B）食・環境

食料･環境･経済はともに密接に関連しあい、これまで以上に複雑な問題へ発展している。例えば経済成長を優先させている中国では PM2.5 の問題が顕在化しているが、これは1960 年代の高度経済成長期の日本でも同じ状況であった。経済成長を続けながら環境への配慮がなされてきたが、これには工学的な技術も含め科学技術の寄与が大きい。このようにバランスを考えた適切な解に対する科学技術の貢献が期待されている。

IT 産業の急速な成長も注目すべき点である。スマート農業や人工酵素予測など IT を利用した技術革新により、これまでよりも技術の高度化が進んでいる。また植物工場などのように、断熱剤の利用や生産管理システムの導入など、農学と工学の融合が大きな技術進歩を生み出している。研究においてもオミクス技術の発達も含め、バイオインフォマティクスの重要性が唱えられている。このようにグリーンバイオ技術と医工との連携はますます強くなると考えられる。そのような中、NBT や合成生物学的手法に代表されるような新しい技術をどのように社会へ還元するかといった課題への対応が必要となり、また環境問題など複雑な問題への対応が望まれていることからも、人文社会科学との連携がますます重要になってくると考えられる。

こうした現状のなか、食料自給率の立て直しを真摯に検討すべきかと考えられる。日本と同様低い食料自給率である韓国（50%）では、ゴールデンシードプロジェクトを開始し、外資ばかりが占めていた韓国内種苗状況から、国内種苗会社の底上げを図っている。また、シードポートの設立により、輸入超過の種子市場を輸出化へと転換する試みがなされている。現状ではまだ大規模な輸出には至っていないが、国内種苗会社の底上げを図りつつある。こうした農業強化を考えた場合、わが国においてどのような研究体制がよいのかは、これから

深く議論する必要がある。ただ、グリーンバイオ俯瞰ワークショップ報告書（http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2014/WR/CRDS-FY2014-WR-17.pdf）に取りまとめた通り、アメリカ、カナダといった大陸型農業ではなく、ヨーロッパ型農業を参考にすべきである。政府の「攻めの農業」における参考例として挙げられているオランダは一つの注目すべき例である。また、農耕地が非常に少なく（国土の60%以上が砂漠）、降雨量も非常に少ない中95%の自給率を達成しているイスラエルでは農業技術革新に目が向けられた研究開発が行われている。ただ、オランダなどの研究体制をそのままわが国に適用するのではなく、日本に合った形に体制を整備する必要がある。その場合でも、農・食研究に特化したリサーチパーク構想といった、産官学連携、プレコンペティティブな連携、異分野融合を促進するような取り組みが必要である。

（６）今後の方向性

20 世紀中頃の分子生物学の勃興により生命科学は飛躍的な進化を遂げた。しかし、従来の主な方法論である要素還元的な研究（個々の遺伝子や分子等に着目した研究）では、生命のもつ複雑性を解き明かすには至っておらず、また社会の抱える様々な問題を十分に解決してきたとは言い難い。一方、近年は次世代シークエンサーをはじめとした計測・解析技術の急速な進展によって、膨大な生命情報が次々と生み出され続けている。また、保健医療行政で収集されているデータ（電子カルテほか）や、農林水産関連の生産活動を通じて得られるデータなど、現実社会における様々なビッグデータを活用する機運が大きく高まっている。

以上を踏まえ、これからのライフサイエンス・臨床医学分野の推進方策について、あるべき方向性は次の通りである。

＜これからのライフサイエンス・臨床医学の方向性（図 2.6）＞

現実の社会（集団）において得られるビッグデータの解析を通じ、取組むべき課題（テーマ）が抽出される。それら課題群に対応する生命科学研究を推進し、生命（ヒト、動物、植物、微生物ほか）や病気のメカニズムの解明が行なわれる。そこで得られたシーズを、レギュラトリーサイエンスを十分に考慮した上で、トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）によって実用可能な技術としていく。例えば、健康・医療技術であれば臨床試験／治験を推進し、食料・グリーンバイオ関連技術であれば、農作物やバイオマス植物での評価および圃場試験などを推進する。それらを通じて創出された技術は、例えば先進医療や特区における栽培などの形で小規模な集団において実践される。実践を通じて得られる様々なデータに基づいて技術やシステムはさらに洗練され、より大きな社会（集団）へ提供される。社会（集団）における実践によって生み出される多種多様なビッグデータを解析し、検証・評価を重ねることで、次の新たな課題（テーマ）が抽出される。倫理面や社会における合意形成なども常に意識しながら、これら一連のサイクルを循環し続けることで、健康、医療、食、環境などの様々な分野におけるイノベーション創出が加速、最適化され、社会に与えるインパクトが最大化するものと考えられる。

図 2.4 に示した各個別領域が、図 2.6 と上記で述べたコンセプトに基づいて統合的に推進されることで、当該研究開発領域が継続的に発展・振興し、また得られた成果の社会への還元が最大のインパクトをもってもたらされるものと考えられる。

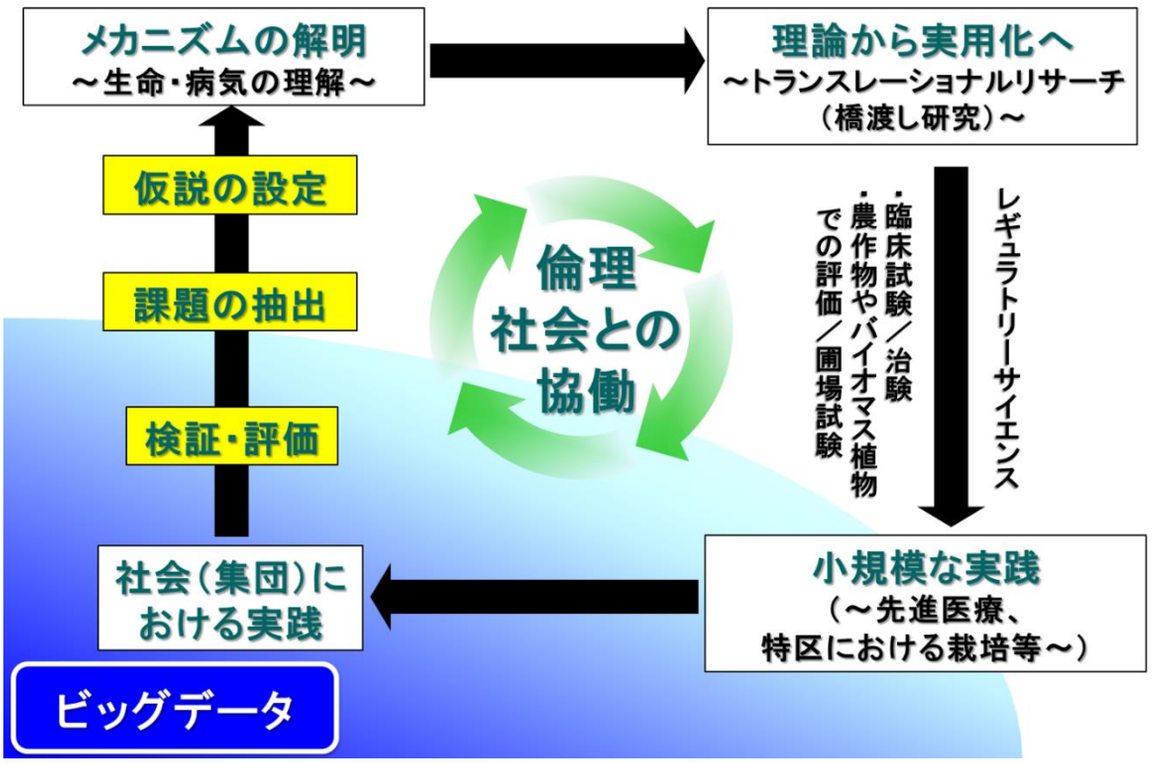


図 2.6：ライフサイエンス・臨床医学分野の研究の方向性

CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、本章で述べた俯瞰調査に加え、重要領域群の抽出に向けたワークショップも 12 回開催し、述べ 300 名の有識者の協力を得ている。それら一連の調査・検討を踏まえ、本項ではライフサイエンス・臨床医学分野におけるこれからの課題とあるべき方向性について列挙したい。

＜これからの課題＞

ライフサイエンス・臨床医学分野全体にまたがる、共通課題として次の通り考えられた。

①ゲノム解析拠点の整備、活用

ゲノム研究の推進（rare variant の解析と意義の解明）、ゲノム解析拠点の形成（中国への発注から国内での受注へ）、インフォマティシャンの育成とポジション確保など、様々な重要課題が存在。

②大規模生命・臨床情報（ビッグデータ）の活用

ヒトの phenotype と genotype の統合に向けた ICT 基盤の整備が急務、活用の方向性は幅広い（生命現象の統合理解（トランスオミクス）、健康・医療技術（ウェアラブル、モニタリング機器、医療機器）の創出、データに基づく医療提供や農林水産業の最適化等）。

③オープンイノベーションの加速　～知の集約～

大学、大学病院、ナショナルセンター、附置研、大学附属農場などにおけるオープンイノベーション（大学病院、附置研、大学附属農場のあり方の検討など）、グリーンバイオクラスターの形成

④研究不正への対応　～科学技術に対する国民の信頼回復～

研究者教育の徹底と、研究者ノートの管理体制の整備が急務。

また、個々の重要研究テーマとしては、次の通り考えられた。

①ゲノム編集技術

基礎生命科学／創薬／治療技術／育種・物質生産などあらゆる分野の大変革をもたらしうる技術であり、国産ゲノム編集ツール開発（新規開発、改良）と知財戦略の重要性と緊急性は極めて高く、同時に適切なルール作りと社会実装も重要。

②生体上皮環境（常在菌叢など）

生体上皮環境中の常在菌（例えば腸や皮膚、口鼻腔、生殖器などの菌叢）と健康・疾患との関係等に着目した研究を通じて、新しいバイオロジー／基盤技術の確立、革新的治療・予防技術や食品技術の創出など、様々な方向性に大きなインパクトが予想され、最適な研究開発戦略の立案が急務。

③バイオメカニクス

“力”がヒトの生理的な機能に与える影響を理解し、これに基づく研究の推進により、例えば宇宙医学からリハビリテーション、老齢疾患への対処法など、多階層で多様な健康・医療技術への応用が期待され、最適な研究開発戦略の立案が急務。

④恒常性の理解の深化

例えば臓器間ネットワークなど、恒常性システムの理解を深めることによって、生命に関する知的基盤の構築と健康・医療技術創出の加速が期待される（既存の要素研究の統合化が必要（例：細胞・分子の品質管理、ncRNA、代謝、老化ほか））。

⑤生体リズム

時（空）間の概念が、分子・細胞～個体レベルのそれぞれの理解において重要であり、それらを通じて構築された知的基盤が、健康・医療技術開発、食料生産技術など、多くの分野と強く関係することが予想される。

⑥多階層情報の統合解析（トランスオミクス）

オミクス情報（ゲノム、エピゲノム、プロテオーム、メタボローム等）の統合解析を通じ、生命の理解が深化し、また健康・医療研究や食料生産研究などの大きな加速が期待される重要な方法論。

⑦構造生命科学

わが国の競争力のあるインフラ（SACLA など）の活用によって、立体構造に基づく創薬シーズ創出や新規バイオテクノロジー創出（ゲノム編集技術等）が期待。

⑧数理科学的アプローチによる創薬

スパコン（「京」等）を用いた分子動態シミュレーションの加速によって、将来的な創薬の加速が期待。

⑨創薬関連技術

例えば DDS や剤形技術など、新規医療技術シーズや既存技術へ新たに価値を付加するという視点が重要であり、また医薬品等製造技術の革新も大きく期待。

⑩予防／治療ワクチン、アジュバント研究

作用機序等のメカニズムの理解が重要であり、経験ではなくデータベースに基づいたシーズ創出、安全性評価のためのデータベースの構築・活用、そして感染症のみならずがんや生活習慣病などの治療・予防技術として大きく期待。

⑪生体計測・イメージング技術

ヒトや動植物などを「生きたまま」「体の内部を」「実時間で」観測し、分析する技術への期待は高く、光学顕微鏡技術等わが国が有する世界をリードし得る先端計測技術を結集した、工学／生物学／医学、大学と企業等、研究開発コミュニティの連携に基づく研究開発が不可欠。

⑫作物増産技術

ゲノミックセレクション解析によるかけあわせ最適化とフェノーム解析の高度化、ゲノム編集技術による品種開発。

⑬高機能高付加価値作物

ビタミン、カロテノイド、ポリフェノールなど機能性成分を強化した品種の開発、健康機能性表示制度の開始、「和食」の無形文化遺産への登録などの動き、メタボローム解析による新品種の機能性・安全性の迅速評価。

⑭化成品原料／バイオ化学品

微生物や酵素などを活用した低環境負荷プロセスによる化学品生産の社会実装、化石資源由来の化学品を代替する新規化合物生産経路の構築。

⑮生物多様性・生態系

バイオ技術を用いた貴金属・レアメタル等の無機物回収、DNA バーコーディングによる生物資源の探索、リスト化、生物模倣学への応用、メタゲノム解析による環境微生物叢の網羅的把握と複合微生物系の制御。

最後に、研究の社会実装の方向性として次の通り考えられた。

①個別化医療の更なる加速（予防、治療）

個人差に関する多岐にわたる情報の統合化（診療情報、健診情報、生活情報、ゲノム、各種のオミクス、生体画像、常在菌叢、その他バイオマーカーなど）を通じた対象の個別化・層別化の精度向上を高め、各対象ごとの予防法（重症化予防、先制医療、リハビリなど）および治療法の開発。

②レギュラトリーサイエンスの推進

最先端の健康・医療技術に対する、科学的エビデンスに基づいた QOL 向上と費用対効果などの客観的評価、および技術の適切な社会実装を進めることの重要性（例えば再生医療などの適切な評価・検証）。

③ビッグデータ時代のヘルスケア・医療・介護の提供体制のあり方

ビッグデータの活用により、ヘルスケア、医療、介護は大きな転換を迎えると考えられる。そのために整備・検討すべき事項として、臨床ビッグデータの整備（電子カルテの標準化、介護情報のデータベース化など）、適切な個人情報保護体制および暗号化技術の実装、チーム医療のあり方（医師とコメディカルの協同）、医療資源配分の最適化（人、物、資金）、遠隔医療、在宅医療関連研究の加速と、提供体制の構築など。

④持続型・高効率型農業のあり方

ビッグデータの活用は、農林水産業にも大きな変革をもたらすと考えられる。例えば農業においては要素技術を結集した肥料・農薬低減、ストレス耐性賦与作物の確立、ヘリコプター（ドローン）、フィールドサーバーなどを用いた圃場観測システムなど、ICT を活用した農業の最適化。

3．研究開発領域

3.1　基礎生命科学

「基礎生命科学」区分の俯瞰全体像

近代の生命科学は、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。特に2000年にヒトの全ゲノムが解読されてから、ゲノム科学を基盤として研究が進められている。迅速かつ低コストでゲノムを解析する「次世代シークエンサー」の登場により、「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、いわゆるビッグ“データ”サイエンスが進み始めている。

このように、生命科学研究において、大量のデータが生じ、これを統計的に処理することが必要不可欠になる一方で、新たな切り口から生命現象をとらえる試みも進められている。特に本邦において、人類がこれまで経験していない「超高齢化社会」に突入するに当たり、特に人々の生活に身近な諸問題に対する対策を研究の成果として求められる生命科学研究においては、データ駆動型のいわば「ドライ」な研究と、実験室において様々な生命現象と向き合う「ウェット」な研究の両輪によりさらなる研究開発の進展が期待されている。

俯瞰報告書では、以上のようなサイエンスの一般的な流れを踏まえつつ、主として医薬品開発や医療へ貢献し得るための基礎・基盤となる研究分野の中からゲノム科学や発生・再生科学、代謝、免疫、脳科学など基礎的な生命現象を取り扱う領域、社会問題となっている高齢化に直結した老化や生物時計などの領域、近年の急速な学術的な研究の進展に伴い成果をあげつつある領域を包含して俯瞰調査を実施した。

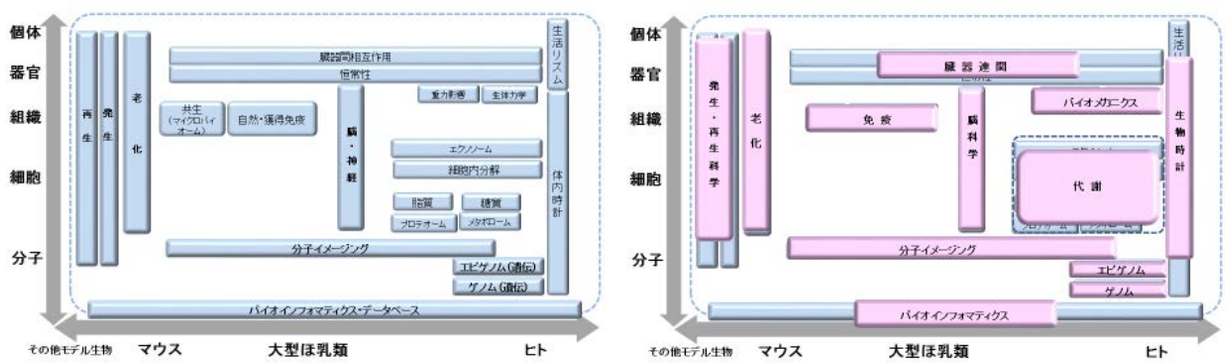


図3-1　俯瞰図（左図）と、調査対象領域（右図）の位置付け

3.1.1　ゲノム

（１）研究開発領域名

ゲノム

（２）研究開発領域の簡潔な説明

次世代シークエンサーに代表される生体分子の網羅的解析法を開発し、それを応用した網羅的なゲノム情報・遺伝子発現情報・エピゲノム情報などの取得を行い、多種類の医学・生物学現象の遺伝子的あるいはゲノム的基盤を明らかにすると同時に、それに基づく疾患や生命現象のシステム的理解を進める領域。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

本領域は、これまで医学・生物学の特定の分野を指すものであったが、近年における次世代シークエンサーをはじめとする技術の急速な進歩により、医学・生物学の１分野というより、方法論を中心とした、医学・生物学全体の基盤となる領域に変貌している。

現在のゲノム領域は医学を最先端分野としながら、３つの方向の研究開発が同時に進められている。すなわち、①次世代シークエンサー・情報解析を中心とした技術開発、②それを応用した疾患の広義のゲノム解析③その結果得られた知識の臨床応用、である。

特に医学分野においては、ゲノム領域の基盤化が進んでいる。次世代シークエンサーの発展に伴い、微量の臨床サンプルの DNA や RNA を取得し解析する技術が進み（①)、多数の臨床サンプルを解析することで、遺伝病の原因遺伝子の発見 [1]やがんのもつ体細胞変異のカタログ [2]が作成され（②)、それらを応用して、遺伝病の出生時遺伝子診断 [3]やがんの分子標的医薬の適用例の選別 [4]などが試みられている（③)。今後は、遺伝病やがんだけでなく、ほとんどすべての疾患について、臨床サンプルを使った広義のゲノム解析が医学分野の研究の主要な手段になるものと考えられる。

医学以外の分野においても、これまでゲノム配列情報のなかった多くの生物のゲノム配列が決定されつつあり、農学、水産学、環境学、生物工学・生命工学などの応用分野に多大な影響を与えるものと考えられる。特に、生体や環境中の微生物を、DNA を用いて網羅的に解析するメタゲノム解析は、これまでにない生物学の分野を切り開くものと考えられる。

現在、技術の進歩を受けゲノム領域の医学・生物学における基盤化が全世界的に進行している。その中にあって、我が国は残念ながら、諸外国に一歩遅れを取る状況となっている。上記の３つの方向の研究開発のうち①の技術開発はそれなりに行われているものの、規模の必要な②の研究が進んでいないことが問題である。特に、医学系の大規模プロジェクトでは後れを取っており、そのために得られる知識が少ないという以外にも、③の応用研究のためのインフラ整備や人材養成が十分なされてこなかったことが、大きな問題となっている。特に、ICT と医学・生物学両者がわかるバイオインフォマティシャンの不足は深刻である。上記の研究開発の①～③すべてにわたって、様々なレベルのバイオインフォマティシャンが必要であり、その養成は喫緊の課題となっている。

ゲノム領域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。①の技術開発については、現行の次世代シーケ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技術が実用化されている。ナノポア技術 [5]を採用したシークエンサーは新たな技術として注目されている。プロトタイプの技術開発力では英国・米国が強く、実用化する段階では米国のベンチャー企業が強い。なお、我が国でもナノポア技術がシークエンサー開発のために研究され注目されている[6]。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。流血中の腫瘍細胞の解析 [7]、組織中の１細胞の遺伝子発現解析などを目指しさらなる感度及び精度の改良が各国で行われている。

②にあたるゲノム情報にもとづく疾患解明を目指す研究は、米国では 1000 人ゲノム、がんゲノムアトラス、ヒトメタゲノムプロジェクトをはじめ、多くのものが実施され、急速に進んだ。このため、米国では情報解析のインフラや次世代シークエンサーの整備が進んでいる。一方、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いが、米国の５大センターや 100 台以上の次世代機を導入し注目された中国の Beijing Genome Institute (BGI)と連携したプロジェクト推進を行っている。BGI は世界最大級のセンターとして中国のみならず、世界各国と共同研究を展開している。一方、韓国では多数の次世代シークエンサーを抱え受託解析を行うベンチャー企業 [8]が存在し、すでに 50 万円を切る価格でヒト全ゲノム解析サービスを世界に提供している。

日本では、医学分野での次世代シークエンサーを用いたゲノム解析プロジェクトは大規模のものが少なく、その結果、数十台のシークエンサーを擁するような研究拠点は設置されていない。ゲノム医学研究拠点の整備は医療応用からも喫緊の課題である。拠点では、シーケンシンサーのみならず、サンプルのバンキングや情報解析を含めた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。

ゲノムコホートとして英国では UK Biobank[9]が 50 万人の検体収集を進めている。米国は既存のコホート研究をゲノムコホートに再編する方向である。我が国のバイオバンク・ジャパン事業については、次世代シークエンサーにあった臨床サンプルと臨床情報の収集が求められる。新たに開始された東北メディカルメガバンク事業 [10]は、わが国初のゲノムコホートだが規模は小さい。

③の臨床応用については、米国では NIH 傘下の研究所を再編し、National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）[11]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。特に、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、ヒト試料のゲノム解析情報がますます求められている。米国ゲノム研究所（NHGRI）[12]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ナルリサーチに重点を移すような組織改変が検討されている。シンガポールなどでも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、実用化研究へとシフトしつつある。

このような動きに合わせ、がん分野における分子標的医薬の使用にゲノム情報を活用する動き、出生以前診断や新生児の出生後の遺伝病のスクリーニングなどに次世代シークエンサーを応用しようという動きが始まっている。特に、米国でその動きは急速に進んでいるが、NIH が臨床研究費 [13]を出すだけでなく、地方自治体、民間の寄付や財団などからの出資も多く、病院（群）と連携した中小規模のゲノム解析拠点の設立が相次いでいる。また、様々な

批判はあるものの、ネット企業などの Direct to consumer（DTC）遺伝子解析事業も参入が相次いでおり、これまでにない状況となっている。ネット DTC 企業の最大手である 23andMe が米国 NIH より科学的根拠の薄い遺伝子検査サービスの差し止め[14]られたのは記憶に新しい。これを受けて、23andMe とファイザー社が潰瘍性大腸炎のゲノム研究を進めることが発表された。このように、企業が比較的基礎的な医学研究に乗り出してくるのが一般化すると、知財などの点で新しい問題が生じるかもしれない。

（４）科学技術的・政策的課題

海外動向を踏まえた我が国の課題

- 疾患を中心とした大規模ゲノム解析プロジェクトの不十分さ：通常の疾患を対象としたゲノム解析プロジェクト、コホートを対象としたゲノムコホート研究ともに欧米に後れを取り、成果の知財化、拠点の規模・内容、大量情報処理に関わる人材養成などに影響が表れつつある。
- 拠点の不十分さ：東北メディカルメガバンク[10]、理化学研究所のバイオバンク・ライフサイエンス技術基盤研究センター[15][16]・東京大学ゲノム医学研究機構、国立遺伝学研究所など中規模の拠点の形成は一応行われている。しかし、今後見込まれるシークエンス量に対応できる規模はない。また、技術革新は早く、情報インフラなどは規模的にも不足することが予想され、その整備拡充は今後の課題である。
- サンプル収集体制の構築：次世代シークエンサーの特徴を生かすためには、詳細な医療情報の伴った、家系を重視した疾患サンプル収集が必要であり、これまで以上に ALL-JAPAN の体制が疾患ごとに必要である。
- 拠点と個別研究をセットにした柔軟なプロジェクト構築：拠点で集中的に行った方が効率のよい部分と、個々の疾患に基づいて丁寧な解析が必要な部分が存在する。日本医療研究開発機構などを中心に戦略的なプロジェクト構築が必要である。
- 情報の共有：得られる医療情報とゲノム情報は当初の目的のみならず、他の目的にも使用可能であり、多くの研究者間で研究に使用できることが望ましい。個人情報の保護に留意しつつ共有化の仕組みを作る必要がある。DDBJ（DNA Data Bank of Japan）および統合データベースの活用も必要であろう。
- 実際の診療へのゲノム解析技術の応用：がんの分子標的医薬の拡大的適用、染色体異常・遺伝病の出生前診断・新生児診断などの試みが米国を中心に広がっている。日本では、個々に小規模の対応はあるが、応用を見据えた戦略的対応はこれからである。

（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）

- 新しいナノポア・シークエンサーが出てきているが、ここ 3-5 年は既存の技術による次世代シークエンサーが大規模解析の主力機器であろう。
- 微量化技術の開発が進んでいる。このおかげで、今まで解析できなかったサンプルが解析可能になり、新たな発見につながるものと考えられる。
- 数理学的な面が重要になりつつある、医学や生物学の教育内容の検討も必要である
- 広義のゲノム解析：ゲノムだけでなくエピゲノム・トランスクリプトームなどを同時に解析して統合する解析、メタゲノムのように多種類のゲノムを同時に解析する技術が主力と

なりつつある。
・インターネットプロバイダーなどによる直接消費者向け（DTC）遺伝子検査ビジネスがわが国でも注目され出している（欧米に比べ 2 年程度の遅れ）[17]。ゲノム解析が医療を超えて社会に受け入れられる可能性がある。一方、米国ではその内容についての基準を明確化しようとする動きがある。

（６）キーワード

次世代シークエンサー、家系サンプル、ビッグデータ、数理学的医学生物学、治療ターゲット、新生児診断、DTC 遺伝子検査

（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）、国の大型疾患解析プロジェクトが十分に立ち上がっていない（組織バンク[3]）ことによる、次世代シークエンサーを利用した研究体制整備の遅れ。 ・東北メディカルメガバンクやバイオバンク事業などが始まったが、欧米中と比べ中規模である。 ・次世代シークエンサーを用いた微量化など技術開発には優位性をもつものも多い。 ・医学・生物学研究が大量の生命情報取得からルールを発見・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。
	応用研究・開発	△	→	・個別の臨床応用の試みはあるものの、国産の大型疾患解析プロジェクトが十分に立ち上がっていない現状では、諸外国の大型プロジェクト発の最新データに基づく応用がポイントになっている。 ・臨床応用のための技術開発の進展も早く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。 ・臨床応用に当たって、ゲノム解析、特に情報分野の人材不足が深刻である。 ・要素的な、検出感度の向上、組織からの効率よいサンプルの抽出法の開発などの技術開発分野は世界的に競争力がある。
	産業化	△	→	・計測技術や機械工学に医学・生物学を組み合わせて、独自にシステムを開発する能力に欠けている。 ・公的ベンチャー支援はあるが、医療分野の応用開発に使いにくく、別途、橋渡し研究と組み合わせた、臨床応用のための支援枠組みが必要である。 ・ネット経由の DTC 遺伝子検査が始まっているが、その基準はなく野放し状態であり、その質とアフターケアにばらつきが大きい。

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 台程度も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。 ・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。組織バンクが 167 ある。 ・疫学コホートは、ゲノムコホートに速やかに移行し、ゲノム解析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活躍している。 ・メタゲノム分野においても、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）[18] にて、豊富な予算で層の厚い人材養成を行い、大きな成果を生み出している。 ・医学以外でも、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、すべ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 ドルゲノムはほぼ目標を達成したが、引き続き技術開発に研究費を投入している [19]。 ・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。 ・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。 ・臨床応用の試みも、NIH 予算、民間予算などで多数進んでいる。
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。 ・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（組織バンクが 80 ある）。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、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。
	応用研究・開発	○	↗	・イルミナの前身である Solexa は英国の Cambridge、次次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。 ・公的医療システムにゲノム解析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（UKBiobank などもその 1 つ）。 ・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、イギリスの EMBL－EBI[20] 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。 ・DTC 遺伝子検査については規制がある。

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。 ・ 本センターを軸に、中国のゲノム研究のレベルがあがりつつある。 ・ 30-50 万人規模のゲノムコホートが 3 つ走っている [21]。バイオバンクはこれから（組織バンク [3]）。 ・ 医療以外にも、農業、特にゲノム育種に関心が高い。しかしながら、学術的視点に立てば、新規の発見をもたらすような研究の方向性は見出せず、研究水準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。 ・ BGI 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 [22]、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。
	産業化	△	↗	・ BGI がシーケ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 台を超えるような公的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（組織バンク [2]）。 ・ 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、治験のシステムは整っており、診断分野で他国と組んで応用開発を行う可能性は高い。
	産業化	△	↗	・ Macrogen 社が大規模シークエンスセンターを作り、全世界に解析サービスを提供している。国内に依存しない産業化戦略。

（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）引用文献

1) http://www.omim.org/（公的）、http://www.hgmd.org/（商用）
2) https://dcc.icgc.org/（データアクセス・ポータル）
3) 例えば：
http://www.cincinnatichildrens.org/service/d/diagnostic-labs/molecular-genetics/whole-exome-sequencing/default/
4) 例えば：http://pathology.columbia.edu/news_genomeweb.html
5) 例えば：https://www.nanoporetech.com/
6) Hiro T, Matsubara K, Tsutsui M, Furuhashi M, Taniguchi M, Kawai T.
Single-molecule electrical random resequencing of DNA and RNA. Sci Rep. 2012;2:501. doi: srep00501.
なお、シークエンサーは現在、クオンタムバイオシステムズ社で開発中。
http://www.quantumbiosystems.com/
7) Lohr JG, et al., Whole-exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into

metastatic prostate cancer. Nat Biotechnol. 2014 May;32(5):479-84. doi: 10.1038/nbt.2892.

8) http://www.macrogen.com/eng/business/ngs_overview.html
9) http://www.ukbiobank.ac.uk/
10) http://www.megabank.tohoku.ac.jp/
11) http://www.ncats.nih.gov/
12) http://www.genome.gov/
13) http://www.nih.gov/news/health/sep2013/nhgri-04.htm
14) http://www.bloomberg.com/news/2013-11-25/fda-tells-google-backed-23andme-to-halt-dna-test-service.html
15) http://www.src.riken.jp/outline/index.html
16) http://www.riken.jp/research/labs/clst/genom_tech/
17) https://mycode.jp/
18) Li J, et al, An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol. 2014 Aug;32(8):834-41. doi: 10.1038/nbt.2942.
19) http://www.genome.gov/27558516
20) http://www.ebi.ac.uk/
21) 例えば：http://www.ckbiobank.org/site/
または、Au Yeung SL, et al., Aldehyde dehydrogenase 2-a potential genetic risk factor for lung function among southern Chinese: evidence from the Guangzhou Biobank Cohort Study. Ann Epidemiol. 2014 Aug;24(8):606-11. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.05.015.
22) http://english.big.cas.cn/ic/in/

3.1.2 バイオインフォマティクス

（１）研究開発領域名

バイオインフォマティクス（特にゲノムインフォマティクス）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

DNA 配列を解読し、DNA 上にコードされた遺伝子領域を同定し、遺伝子発現を制御する機構を解明することを目標にした研究開発。DNA 解読および異なる種間の DNA 比較は技術確立の意味合いが強い。一方、遺伝子が発現する制御機構の解明は生命科学の根幹となる。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1 ゲノムアセンブリ

ゲノムを構築するゲノムアセンブリ技術はゲノム科学の根幹をなすコンピュータサイエンス技術である。この技術は、未曾有のヒトゲノムの解読とともに大きく進展した分野である。国際チームは、BAC クローニングによりゲノムを階層的に 20 万塩基程度の長さにまで細かく分割して問題を易しくしてから解く方式を採用した [1]。しかしコストが高くつくために、その後採用されることはほとんどなくなった。代わって主流となったのは Eugene Myers（USA） らが提唱した Whole Genome Shotgun Assembly[2]である。ゲノム全体をより細かく断片化し、その全情報からゲノムを再構築する。Myers らが 2001 年に発表した Celera アセンブラは、風雪を耐え現在でも最も使われるアセンブラとなっている。この方式を使って 2000 年からの 10 年近くで脊椎動物において進化上および経済上の主だった生物のゲノムの概要配列が解読されている。ただし完成度が高いのはヒトゲノムだけである（それでも 10%程度の繰り返し配列は未解読）。その他の生物のゲノム概要配列は未完成品であり、解読できていないギャップがいたるところに存在する。

3-2 第二世代（次世代）シークエンサーの登場

これらの解読には長さ 500 塩基程度の DNA 断片を解読するサンガー法が主流となり利用されてきた。その後 2007 年ごろから第二世代（もしくは次世代）シークエンサー Solexa（後に Illumina が買収）、454（Roche が買収）が登場するものの、解読できる DNA 断片長が当初は 25～100 塩基と非常に短かったために、完成度の高いゲノムを作成することは困難であった。短い DNA 断片からゲノムをアセンブリするソフトウエア Velvet（UK）[3]、SOAP de novo（China）[4]が開発されたものの、作成されたゲノム概要配列には多数のギャップが含まれ、ヒトゲノムの高品質さに比べると著しく低い。したがって、ゲノムアセンブリによる概要配列の解読で最も効果的な方法は、最近に至るまで、サンガー法（もしくは 454） による DNA 断片の解読と Celera アセンブラの組み合わせであり、10 年近く大きな進展がない状況が続いた。

3-3 第三世代シークエンサーによるゲノムアセンブリの進展

Pacific Biosciences 社（USA）が研究開発し 2011 年に市場化した 第三世代シークエンサー PacBio RS II の性能が著しく高く、状況は大きく変化した [5]。2014 年夏現在、1 日の実験で 30-50 億塩基、平均長 8000-9000 塩基の DNA 断片配列を収集することが可能になった。塩基読み取り精度が 80-85% と低いため敬遠する動きも当初はあったが、 2013 年 1 月に同社が微生物のゲノム配列をギャップなく配列決定し、99.999% の塩基精度を出すソフト

ウエア[6]を発表したのちは、同社の技術は微生物ゲノムを中心に広く普及した。2014 年夏現在、出芽酵母、ショウジョウバエ、線虫、脊椎動物へと利用が拡大している。たとえば 2 倍体のヒトゲノムの場合、Illumina シークエンサーのデータと比較しながら、ソフトウエアによるデータ処理により精度を 99.9%（残り 0.1% は多型変異）にまで上げることができる。2–3 年後には、ヒトゲノム以外の未完成品のゲノム概要配列の完成度は向上するであろう。この未曾有のデータを処理するためには、ソフトウエアを高速化し高精度化することも必要であり、ゲノムインフォマテイクスは大きく発展するであろう。

3-4 第二世代シークエンサーとパーソナルゲノム解析

このようにゲノム概要配列の完成度は低いままであり、第二世代（次世代）シークエンサーが解読できる長さは 100 塩基を超えるようになったが依然として短い。しかしコストは 10 年前に比べて数万分の 1 にまで減少した。そこで短い配列を使って分析可能な情報は何か、ゲノム全体からどのように情報収集すべきか、という視点からの研究が意味をもつ。特にパーソナルゲノム解析は注目度が高く、標準ゲノム（2009 年に公開された hg19 が現在は最も利用されている）と個人ゲノム間の 1 塩基変異および短い挿入削除配列を検出して、疾患関連変異を同定する研究が盛んである。この検出にはゲノムを 30 倍程度に被覆するリード（約 1000 億塩基）を収集し情報処理する必要があり、この問題を解くためにゲノムインフォマテイクスは大きく進展した。2014 年現在、欧米および中国では数万人の個人ゲノムを解読するプロジェクトが進行している。我国でも数千人規模のプロジェクトが複数進行している。

欧米中が進めた 1000 人ゲノムプロジェクト（2010 年に成果を公表[7,8]）において、短い DNA 断片配列をヒトゲノム上にアラインメントする高速なソフトウエアが研究開発された。塩基変異率が 1%以下と仮定できるので、主記憶をあまり消費しない技法（suffix array や Burrows-Wheeler 変換の組合せ）を使いながら長大なゲノム全域を扱えるソフトウエア BWA（UK)[9]が普及した。またアラインメントした配列から塩基変異やその接合状態（ホモ、ヘテロ）を判定するソフトウエア GATK（USA)[10]も広く使われるようになった。また、構造多型の中では削除、逆位は検出しやすいため、この目的用のソフトウエアも幾つか提案されている。ただし限界もある。標準ゲノムに存在しない長い挿入配列（たとえば Alu、LINE、LTR、short tandem repeat、セントロメアの α サテライト配列などの繰り返し配列）、ゲノム重複、Copy Number Variations は、短い配列だけからは検出が困難である。

3-5 第二世代シークエンサーと遺伝子発現量解析

第二世代（次世代）シークエンサーの他の応用例として普及したのは遺伝子発現量解析とエピゲノム情報解析である。遺伝子発現量の定量化手法として 2008 年に提案された RNA-seq 技術[11]は、mRNA を cDNA 化し、cDNA を断片化した配列を解読し、これらのリードを DNA 上にアラインメントする。実験によって収集されるリード数は異なり、さらに遺伝子の長さも異なる。この２つの違いを補正して、各遺伝子の発現量を、異なる実験、異なる長さの遺伝子で比較できるように正規化した単位 RPKM（reads per kilobase of exon per million mapped reads）が使われる。リードの総数が 100 万本と仮定したとき、ある遺伝子のエキソン上の長さ 1000 塩基の領域にマップされるリード数の平均値という概念である。2009 年には cDNA 化せず直接 RNA を 1 分子で解読する技術を Helicos 社（USA）が提案している[12]。RNA-seq 技術の定量性は高く、発現量が最も多い遺伝子に比べ 3 桁ほど発現量が低い遺伝子に対しても再現性の高い定量化ができる。高いダイナミックレンジ、さ

らに新しい転写開始点およびスプライス部位の検出にも役立つことから、マイクロアレイを凌いで普及している。第二世代シークエンサーが出力する短い配列では、選択的スプライシングのパターンを正確に描出することはできないという問題が残っていたが、第三世代シークエンサー PacBio RS II (USA) の長いリード (2014 年夏で平均長 8000 塩基) により、全長 cDNA （平均長 2500 塩基）はほとんど解読できるようになった[13]。以上の技術も、解読した DNA もしくは RNA 断片をゲノム上に高速にアラインメントする方法を利用している。

3-6 第二世代シークエンサーとエピゲノム解析

一方、エピゲノム情報の収集は多様である。まず DNA メチル化は微生物と脊椎動物では様式が大きく異なるが、ここでは脊椎動物に普遍的な CpG のシトシンメチル化の検出について述べる。ゲノム中の CpG サイトは非常に多く、ヒトゲノムの場合、全ゲノム配列の 1%程度を占める (約 3000 万箇所)。そこで従来は、一部の重要な CpG サイトである CpG アイランドだけに限って集中的に検査するマイクロアレイ（beadchip)、制限酵素法、DNA 免疫沈降法 MeDIP などが使われてきた。しかし第二世代シークエンサーの低コスト化により、すべての CpG サイトのシトシンメチル化状態を検出するバイサルファイト法（非メチル化シトシンをウラシルに変換することでメチル化シトシンとの違いを明確化する方法）を低コストで実施することが可能になった。この結果例えば、世代ごとに CpG サイトのシトシンメチル化が変化する率は、塩基が変異する率よりも 3 桁近くも高く、生物が環境に適応する能力を高めていること[14]

、重要な発生関連遺伝子をコードするゲノム領域の多くは、低メチル化かつヒストン H3 の 27 番目のリジンがメチル化されることで初期胚における発現が抑えられており、細胞運命決定が進む過程で高メチル化へと変化し発生関連遺伝子が転写されるようになるという現象が発見されている[15,16]。これらの分析においてもゲノムの整備と情報分析の高速化は大きな課題であった。バイサルファイト処理を使う場合、シトシンメチル化判定にはパーソナルゲノム解読と同じぐらいのリード量（ゲノムを 30 倍程度被覆）が必要になり、バイサルファイト処理した DNA 断片を解読したリードはゲノム上に高速にアラインメントする必要があるからである。

次に DNA のどの位置がヒストン８量体に巻き付いているかについて、全体像（ヌクレオソーム）の情報を収集することは非常に難しいと以前は考えられていた。なぜなら、１つのヒストン８量体に DNA は 147 塩基対巻き付いており（ヌクレオソームコアと呼ぶ)、隣接するヌクレオソームコア間には 10-50 塩基対程度の DNA 配列（リンカーと呼ぶ）が存在し、したがってヒトゲノムの場合はヌクレオソームコアが 1500 万個程度存在するからである。ヌクレオソームコアの位置を求めるための代表的な方法として Micrococcal Nuclease を使ってリンカー部分を消化し､残ったヌクレオソームコアに巻き付く DNA 147 塩基を解読し、ゲノム配列へとアラインメントして、コアの位置を確定する方法がある。第二世代シークエンサーの低コスト化により、2006～2009 年にかけて、出芽酵母[17]、線虫[18]、ショウジョウバエ、メダカ[19]、ヒトなどのヌクレオソームの全貌が明らかになった。その結果、例えば、転写開始点下流ではヌクレオソームコアが周期的に整然と並ぶのに対して上流では整然としていない様子[17,18]、転写開始点下流に並ぶヌクレオソームコア位置では塩基置換率が上昇する一方でリンカーでは挿入削除率が上昇する傾向[19]、転写開始点下流ではヒストン修飾に依存してリンカーの長さが有意に変化する性質などが明らかになった。

ヒストン修飾は多様であり、特にヒストン８量体の外側に伸びる H3 の残基がメチル化、アセチル化などの修飾を受けると電荷が変化し、DNA との結合度が変わり、遺伝子の転写を制御する。H3 の残基の中でも遺伝子発現機能との関係がよく理解されている代表例は H3K4me2/3（転写活性）, H3K9me2/3（転写抑制）, H3K27me3（転写抑制）である。どのヒストンがどのような修飾状態にあるかをゲノム全域に渡って調査するために、修飾状態別にヒストンに巻き付く DNA をクロマチン免疫沈降させ、DNA 断片を解読しゲノムへとアラインメントする ChIP-seq 技術が普及している。ここでもゲノムの整備と情報分析が分析の鍵となる。ゲノム全域に渡る調査を実施したのは ENCODE 計画であり、2010 年にショウジョウバエ [20]、線虫 [21]、2012 年にヒト [22]のデータを公開している。多様な修飾状態のどのような組合せが、プロモータ、エンハンサー、エキソン、イントロンのどの部位で顕著に出現するかが詳しく分析された。隠れマルコフモデルや機械学習の手法が活用されている。さらに、H3K4me2/3（転写活性）、H3K9me2/3（転写抑制）、H3K27me3（転写抑制）は、各々、核において核スペックル、ポリコム複合体、核ラミナと接触することで修飾を受けると考えられているが、その検証も進んでいる。その際、DNA の３次元の折り畳み構造を全域的に観測する Hi-C 法 [23]（空間的に近接する DNA をホルマリン固定し、沈降させた後に解読しアラインメントする）も試され、核内における DNA の空間的な配置とタンパク複合体との接触状態も分析されている。ENCODE 計画は新しいタイプのデータを大量に創出することで、ゲノムインフォマテイクス研究者を刺激し育てた。

（４）科学技術的・政策的課題

新しいタイプのデータを大量に収集することが、インフォマティクスを発展させる大きな刺激となることは間違いない。米英ではゲノム解読装置とゲノムインフォマティクスの研究開発をほぼ同時に進めることで、研究分野間の刺激を効果的に生み出している。たとえば第二世代シークエンサーで最も普及した Illumina（Solexa）は 2006 年から米英では利用されており、2007 年 5 月の Cold Spring Harbor Laboratory での Biology of Genomes の国際会議では約 40 報の関連論文が発表され、BWA などの基本ソフトが普及している。中国 BGI でも 2006 年から Illumina（Solexa）の開発状況を知って購入を進め、現在は約 150 台を保有し世界最大のゲノムシーケンシングセンターとなった。黎明期からデータを収集し、ゲノムインフォマテイクスのソフトウエアの研究開発で出遅れることがなかった。

一方、我国では Illumina の１号機が 2007 年に東大に導入され、ゲノムインフォマテイクスのソフトウエアも作成されたが、その頃には米英で研究開発された完成度の高いソフトウエアが輸入され使われるようになる。現在我国で使われている第二世代シークエンサー用のゲノムインフォマテイクスソフトウエアはほとんどが外国製であり、それらを組合せたセット（パイプラインと呼ばれる）が利用されている。実はゲノムインフォマテイクスソフトウエアを作成するためのアルゴリズムは難解ではあるものの、理解し難いほどでもない。たとえば東京大学理学部における教育では、丁寧に準備して教育すれば、自分で作れるようになる学生を毎年数人は育てることはできるという。我が国の問題は、新しくチャレンジングなデータの産出が遅れていたことにあると考える。なぜなら、どのような問題を解くべきかを目の前の問題から自分たちで考える前に、米英から完成度の高いソフトウエアが輸入され広がってしまったからである。

我が国のゲノム研究は、米国から１億円近い価格のシークエンサーを購入し、１台につき年間 3000～5000 万円の消耗品を購入し、海外の完成度の高いソフトウエアを輸入して解析を進めざるを得ない状況になってしまっている。国費の流失を考えると辛く、状況を改善したい。そのためには、我が国独自に先進的なゲノム解読技術や周辺の観測技術(RNA-seq, ChIP-seq に代わる何か) を研究開発し、チャレンジングなデータをゲノムインフォマテイクスの研究者に渡して刺激し育ててゆくことが大事であろう。ただし、これには時間がかる可能性がある。たとえば第三世代シークエンサーの PacBio RS は 2011 年に市場に出回るようになるが、その基本技術が特許出願されたのは 1999 年 5 月である（US 09/572,530 をはじめ多数出願されている)。中国 BGI も同じように独自のゲノム解読装置をもつことの重要性を認識している。研究開発にかかる膨大な時間を鑑み、第二世代シークエンサーを研究開発し商品化した Complete Genomics 社（USA）を買収し、独自のゲノム解読装置を中国国内で開発中とのことである。中国 BGI を指揮している Jun Wang 博士と 2014 年 3 月に話をした時は、年間百万人規模のゲノム解読を行う装置を狙っているようであるが（現在の装置では１万人程度)、市場化の時期を明確にはしなかった。一方、我国における独自のシーケンシング技術としては、大阪大学の川合知二教授らが長年取り組んできたトンネル電流を使った観測技術がある。

我が国独自の技術が製品レベルに熟するまでは、しばらく待たねばならないであろう。米国の最新鋭のシークエンサーを遅れることなく利用してゆく必要がある。もう一歩踏み込んで、開発している米国の会社や大学と共同研究を進めることが大事である。強調するまでもないことかもしれないが、出版された論文に書かれているのは 1-2 年前の古い情報である。共同研究先の海外の研究者との会話の中にこそ、新鮮な情報が得られる。

（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）

Illumina を始めとする第二世代シークエンサーが出力する短い DNA 断片配列を使って解ける問題を探る研究活動は、2006 年から始まり 8 年近く経過した。研究としては成熟し、むしろ安定して枯れつつありサービスとして企業が提供できるレベルにまで成熟している。たとえば１塩基多型の検出であれば、１個人あたり $1000 を切る時代が来て、医療の現場における利用が拡大することは間違いない。ではゲノム先進国の米国は今後どのようなビジョンを描いているだろうか。

米国でゲノム研究に研究資金を投じている National Human Genome Research Insti-tute は 2014 年 7 月 28-29 日に Future Opportunities for Genome Sequencing and Beyond: A Planning Workshop for the National Human Genome Research Institute というワークショップを開催し、今後の計画を練っている。これまでゲノム研究をリードしてきた研究者たち、たとえば Eric Lander, Ewan Birney, Mark Snyder, Joseph Ecker 博士らが講演し議論する様子が YouTube [24]で公開されている (”Future Opportunities for Genome Sequencing and Beyond”)。税金を投じる研究は、計画の段階からそのプロセスを公開する米国らしさが感じられる試みである。パーソナルゲノム解読と医療応用、ENCODE 計画の更なる深化など、これまでの研究路線を踏襲する提案が多く、膨大な研究資金を背景にスケールメリットを活かして米英が強い分野をさらに拡大するアプローチが模索されている。米国に比べて研究資金が少ない我国が、同じアプローチを取って追随することは辛い。しかし

一方で、この知識形成のプロセスに入れず、置いていかれるのも良くない。共同研究プロジェクトに参画して情報を共有してもらうことも大事であろう。特に臨床応用での活用が期待できる個人ゲノムの１塩基多型情報と疾患の関連をデータベース化した情報を共有することは重要である。

これらの講演の中で印象深いのは Evan Eichler 博士による講演である。彼はゲノム科学が抱える根本的な問題点を指摘し、これらが近い将来解決される可能性について語っている。現在のゲノム科学は、脆弱なゲノム概要配列の上になんとか立脚している。個人間のゲノムの差異、 RNA-seq 技術を遺伝子発現量の定量化、エピゲノムデータの収集は、どれもゲノム配列に DNA 断片をアラインメントすることで成り立っている。しかし最も完成度の高いヒトゲノム配列でさえ解読されているのは 90%程度である。欠けている情報としては、Alu, LINE, LTR などの繰り返し配列の分布、セントロメア、長いゲノム重複領域などある。理由は、繰り返し配列が存在するゲノム上の位置を、従来の短いシーケンシング技術では確定しにくいためである。ヒト以外生物種のゲノム概要配列では、状況はより深刻である。先にも述べたが、安価に解読できる Whole Genome Shotgun Assembly により作成されたためであり、解読できなかったギャップがいたるところに存在する。

これらのギャップを埋めるアプローチとして成果を収めつつあるのが第三世代シークエンサーの PacBio RS II である。先に述べたことと重複するが、2013 年 1 月に同社が微生物のゲノム配列をギャップなく配列決定し、99.999% の塩基精度を出すソフトウエアを発表したのちは、同社の技術は微生物ゲノムを中心に広く普及する。2014 年夏現在、出芽酵母、ショウジョウバエ、線虫、脊椎動物へと利用が拡大している。ここ数年以内には、4 万塩基以下の繰り返し配列が問題となって解読できなかったギャップは、ほとんど埋められることが期待できる。4 万塩基の心は、2014 年夏現在 PacBio RS II が解読できる最長の長さが 4 万塩基だからである。むろん今後も伸びる可能性はある。このようにモデル生物の概要配列の質は著しく改善していくであろう。ギャップを埋めるためのソフトウエアであるが、当初はこの目的にだけ特化したソフトウエアが作成されたが、ギャップ周辺には誤りが多いため、埋めることは容易ではない。そこでゲノム全体を最初からアセンブリするアプローチの方が好まれつつある。ただし限界もある。ヒトゲノムには 10 万塩基を超えるような繰り返し配列領域が存在し、解明は当面困難であろう。典型的な例はセントロメアであり、2000～5000 塩基を単位とした配列が数千個繰り返していると考えられ、全長は数百万塩基に達する。他にも脳疾患関連の遺伝子をコードした数百万塩基の長さの領域がコピーされている場所も知られている。

Evan Eichler 博士が指摘しているもう一つの問題は、パーソナルゲノム間の違いの分析である。先に述べたように、第二世代シークエンサーの普及は、１塩基変異が個人ゲノムなかでどの程度存在するかという情報を数万人規模で収集することを可能にした。しかし第二世代シークエンサーでは、標準ゲノムに存在しない長い挿入配列（たとえば Alu、LINE、LTR、short tandem repeat、セントロメアのαサテライト配列などの繰り返し配列）、ゲノム重複、Copy Number Variations などの構造多型を検出することが困難である[25]。したがって、個人のゲノムがこれらの構造多型をもつかどうかというデータはほとんど溜まっていない。Eichler 博士らが 2008 年から fosmid-clone を解読することで 17 名のゲノムにおける長さ 1 万塩基以上の長い構造多型の調査を行っているが、1 人あたり約 60 個程度しか見つかってい

ない[26),27)]。構造多型は 1 塩基変化と比べると表現型に与える影響は大きいと Eichler 博士らは考えているが、観測上の限界もあったためデータが少ない。特に長さが 1,000～10,000 塩基の情報を得ることが非常に困難であった。幸い第三世代シークエンサーの PacBio RS II が平均 8000 塩基の DNA 断片を解読できるようになり、この問題の理解が進展しつつある。筆者らの調査では長さが 1,000～10,000 塩基の構造多型は、1 人あたり 1000 個程度は存在し、特にイントロン内の繰り返し配列の伸長がしばしば観測された。このような構造変化は、これまでも脳疾患関連の遺伝子内に報告されており、疾患との関連性は深いと考えられる。

（6）キーワード

ゲノムアセンブリ、アラインメント、ゲノムインフォマテイクス、比較ゲノム、次世代シークエンサー、第二世代シークエンサー、第三世代シークエンサー、1 分子リアルタイムシークエンサー、RNA-seq、ChIP-seq、DNA メチル化、ヒストン修飾、パーソナルゲノム、1 塩基多型、構造多型

（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	◎	→	・癌ゲノム、メタゲノム研究では世界をリードする研究成果を挙げている。 ・ゲノムインフォマテイクス分野、データマイニング分野、アルゴリズム分野では世界をリードする研究成果を挙げている研究者は多いが、応用研究、産業化まで結びつくケースが少ない。
	応用研究・開発	○	↗	・遺伝情報のデータベースの集積化でも遅れを取っているが、NBDC（バイオサイエンスデータベースセンター） が組織され、今後が期待される。 ・第二世代・第三世代シークエンサーが多数購入され、米国からのソフトウエアも輸入され、解析できる体制が整いつつあり、今後の応用研究に期待が持てる。若手のゲノムインフォマテイクスも育ちつつある。 ・我国独自のシークエンサーが開発され、チャレンジングなデータを出せるようになると、独創性の高いゲノムインフォマテイクスソフトウエアが研究開発される可能性がある。 ・パーソナルゲノム解読では残念ながら米欧中に比べて遅れをとっている。
	産業化	△	↗	・第二世代・第三世代シークエンサーを販売する米国企業の代理店が成長。 ・第二世代・第三世代シークエンサーが出力するデータを解析するサービス会社は増えている。 ・独自のゲノム解読装置を製品化している会社が現在は無いが、目指しているベンチャー企業もあり、将来を期待したい。
米国	基礎研究	◎	→	・ゲノム解読装置およびゲノム解析ソフトウエア研究で世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	→	・パーソナルゲノムの解読、およびデータベース化で世界をリードしている。 ・ゲノムブラウザーでは UCSC が広く使われている。 ・NIH の情報解析サービス（Pubmed など）は最も広く利用されている。
	産業化	◎	→	・ゲノム解読装置およびゲノム解析ソフトウエアを製品化している企業として、Illumina、Roche、Life Technologies、Pacific Biosciences などの企業がある。
欧州	基礎研究	◎	→	・サンガーセンター、EBI （European Bioinformatics Institute） で研究開発されたゲノム解析ソフトウエアは世界をリードしている。 ・Illumina 社の第二世代シークエンサーは、英国のベンチャー企業 Solexa 社(後に Illumina 社に買収される) の研究開発した技術に基づいている。
	応用研究・開発	◎	→	・1000 人ゲノム計画など米国と共同でプロジェクトを推進してきている。 ・今後も、米国 National Human Genome Research Institute と共同でゲノム研究分野をリードすると考えられる。
	産業化	△	→	・産業化の観点からの取り組みは今後の課題である。
中国	基礎研究	○	↗	・中国 BGI を中心にゲノム解析ソフトウエアの研究開発が盛んである。 ・1 分子ゲノム解読技術など、新しい研究分野を切り開いている。
	応用研究・開発	◎	↗	・中国 BGI のゲノム解読装置の保有台数は世界一であり、企業として様々な解析サービスを提供している。 ・米英と共同で多様な生物のゲノム概要配列を公表している。 ・パーソナルゲノム解読の医療応用でも世界をリードしている。
	産業化	○	↗	・米国 Complete Genomics 社の買収により、将来独自のゲノム解読装置を研究開発し製品化する可能性がある。

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、特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などはなく、したがって、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 0f 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) Lander, Eric S., et al. "Initial sequencing and analysis of the human genome." Nature 409. 6822 (2001): 860-921.
2) Venter, J. Craig, et al. "The sequence of the human genome." Science 291.5507 (2001): 1304-1351.
3) Zerbino, Daniel R., and Ewan Birney. "Velvet: algorithms for de novo short read assembly using de Bruijn graphs." Genome research 18.5 (2008): 821-829.
4) Li, Ruiqiang, et al. "De novo assembly of human genomes with massively parallel short read sequencing." Genome research 20.2 (2010): 265-272.
5) Eid, John, et al. "Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules." Science 323.5910 (2009): 133-138.
6) Chin, Chen-Shan, et al. "Nonhybrid, finished microbial genome assemblies from long-read SMRT sequencing data." Nature methods 10.6 (2013): 563-569.
7) 1000 Genomes Project Consortium. "A map of human genome variation from population-scale sequencing." Nature 467.7319 (2010): 1061-1073.
8) 1000 Genomes Project Consortium. "An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes." Nature 491.7422 (2012): 56-65.
9) Li, Heng, and Richard Durbin. "Fast and accurate short read alignment with Burrows–

Wheeler transform." Bioinformatics 25.14 (2009): 1754-1760.

10) McKenna, Aaron, et al. "The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data." Genome research 20.9 (2010): 1297-1303.
11) Mortazavi, Ali, et al. "Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq." Nature methods 5.7 (2008): 621-628.
12) Ozsolak, Fatih, et al. "Direct RNA sequencing." Nature 461.7265 (2009): 814-818.
13) Sharon, Donald, et al. "A single-molecule long-read survey of the human transcriptome." Nature biotechnology 31.11 (2013): 1009-1014.
14) Schmitz, Robert J., et al. "Transgenerational epigenetic instability is a source of novel methylation variants." Science 334.6054 (2011): 369-373.
15) Xie, Wei, et al. "Epigenomic analysis of multilineage differentiation of human embryonic stem cells." Cell 153.5 (2013): 1134-1148.
16) Jeong, Mira, et al. "Large conserved domains of low DNA methylation maintained by Dnmt3a." Nature genetics (2013).
17) Whitehouse, Iestyn, et al. "Chromatin remodelling at promoters suppresses antisense transcription." Nature 450.7172 (2007): 1031-1035.
18) Johnson, Steven M., et al. "Flexibility and constraint in the nucleosome core landscape of Caenorhabditis elegans chromatin." Genome research 16.12 (2006): 1505-1516.
19) Sasaki, Shin, et al. "Chromatin-associated periodicity in genetic variation downstream of transcriptional start sites." Science 323.5912 (2009): 401-404.
20) Roy, Sushmita, et al. "Identification of functional elements and regulatory circuits by Drosophila modENCODE." Science 330.6012 (2010): 1787-1797.
21) Gerstein, Mark B., et al. "Integrative analysis of the Caenorhabditis elegans genome by the modENCODE project." Science 330.6012 (2010): 1775-1787.
22) Ecker, Joseph R., et al. "Genomics: ENCODE explained." Nature 489.7414 (2012): 52-55.
23) Lieberman-Aiden, Erez, et al. "Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome." Science 326.5950 (2009): 289-293.
24) Youtube ”Future Opportunities for Genome Sequencing and Beyond” https://www.youtube.com/watch?v=qrDG4TRkh-k
25) Alkan, Can, Bradley P. Coe, and Evan E. Eichler. "Genome structural variation discovery and genotyping." Nature Reviews Genetics 12.5 (2011): 363-376.
26) Kidd, Jeffrey M., et al. "Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes." Nature 453.7191 (2008): 56-64.
27) Kidd, Jeffrey M., et al. "A human genome structural variation sequencing resource reveals insights into mutational mechanisms." Cell 143.5 (2010): 837-847.

3.1.3　エピゲノム

（１）研究開発領域名

エピゲノム

（２）研究開発領域の簡潔な説明

DNA の塩基配列の変化を伴わずに、細胞世代を超えて安定的に表現形質を継承させるシステム[1)]。ゲノム上の遺伝子を選択的に活性化あるいは不活性化する仕組みとして、DNA メチル化・ヒストン修飾・これらに関する因子群の研究であり、発生から老化・各種疾患にいたるまでの生命活動全般に幅広く関係する研究領域である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ひとつの個体は、多様な種類・分化段階の体細胞と生殖細胞により構成されている。ヒトの場合はおよそ 200 種類、60 兆個の細胞が存在していると言われる。これらの細胞はすべて同じゲノムをもつ細胞に由来しているにも関わらず、多様な形・機能をもつ細胞に分化していることになり、言い換えれば、受精卵が増殖・分化して細胞、組織、器官、個体を形成する過程において、遺伝子発現パターンが異なるようになり、それが安定的に継承されるということを意味している。加えて、がんなどの疾患に関与する細胞も同じゲノムをもつ細胞に由来しており、遺伝子発現パターンの変化・固定化が重要と考えられる。

遺伝子が発現する場合、DNA をひな形として RNA に遺伝情報が転写され、RNA に転写された情報をもとに翻訳されて特定のタンパク質が生成される。したがって、タンパク質が発現するかどうかは、遺伝子に施された調節因子にしたがっている。この調節因子は、遺伝子が転写されうるかどうかの遺伝子の状態、実際に転写するかどうかを決定する転写因子、さらには転写産物を制御する非翻訳 RNA などにより決定されている。中でも遺伝子が転写されうるかどうかの遺伝子の状態は細胞世代を超えて継承することが可能で、エピゲノムの主体となる。具体的には、DNA は細胞の核の中でヒストン（タンパク質の一種）に巻き付いて折りたたまれており、そのヒストンと巻き付いている DNA そのものが酵素などによって化学修飾を受けた状態がエピゲノムとなる。ヒストンの修飾として、アセチル化による転写の活性化・メチル化による転写の活性化と抑制があり、DNA 自体の修飾として、メチル化による転写の抑制がある。

発生・分化の過程でヒストン修飾・DNA メチル化のパターン（すなわちエピゲノム）が確立、安定して継承されることで、タンパク質の発現パターンが固定化し、様々な細胞への分化が生じる。また、エピゲノムの状態を初期化することで、細胞がリプログラミングされる。さらに、慢性炎症などによりエピゲノムの変化が誘発され、疾患の原因ともなりうる。がんの原因となることは確立しており、すでに治療・診断に応用されている。がん以外でも、神経・代謝・免疫疾患など、非可逆的な遺伝子発現変化が関連する疾患にも関与する可能性が示されている。これらのことから、エピゲノムに関する研究は、細胞の分化・リプログラミングの研究、疾患の原因究明と創薬の他、植物の形質の研究など、幅広い分野で進められている。

本分野の研究論文の発表動向を見ると、1990 年代後半から急激にその数が増加している。これは 1980 年代にがんにおけるメチル化異常の報告がなされ、1990 年代前半にがんの抑制

遺伝子のメチル化異常による不活化が発見されたことを契機としてがん分野でのエピゲノム研究が大きく進展したためと考えられる。2000 年代に入りヒストンコードの提唱に伴い、論文が大きく増加した。2000 年代後半から、世界各国において研究が積極的に推進され、様々なデータが蓄積される中で今日に至るまで、論文数は急増を続けている。Web of Science[2]による近年の発表論文における国別の動向を見ると、米国がおよそ 47%、日本が約 6%、中国がおよそ 7%、その他が EU 加盟各国で、このうち英国が 10%、ドイツが 9%となっている。この動向から米国が研究全体をリードし、欧州、日本、中国が続いている状況となっていることがわかる。

世界各国でエピゲノムに関する国家（間）プロジェクトが開始されており、米国（NIH によるロードマップ計画）、EU（BLUEPRINT3））の他、イタリア [4]で 2011 年から、ドイツ[5]では 2012 年から 2017 年の研究計画（DEEP）が公表されている。また、韓国 [6]においては KNIH による計画が 2012 年から開始されている。これら各国のプロジェクトを結ぶものとして、2010 年に 1,000 の標準エピゲノムの決定を目標とした国際ヒトゲノムコンソーシアム（International Human Epigenome Consortium (IHEC)）[7,8]が発足し、測定プロトコルの標準化、データベース構築とデータ公開が図られている。日本も 2011 年から当該コンソーシアムに参加 [8]し、データ提供などを実施している。本コンソーシアムには日本の他、米国、EU、韓国、ドイツ、カナダ、イタリアが参加している。エピゲノム解析研究の他、エピゲノムに着目した創薬開発も進められており、骨髄異形成症候群の治療薬 [9]が米国で 2004 年に上市された（azacytidine、DNA メチル化阻害薬：米国 Celgene 社が開発；日本では日本新薬 [10]がライセンス生産し、2011 年に日本でも承認）。他にも皮膚 T 細胞リンパ腫の治療薬 [9]（vorinostat、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬：米国 Merck 社が開発し 2006 年に FDA 承認；日本では大鵬薬品 [11]が 2011 年 7 月に承認を取得）が上市されている。

日本においては、JST　CREST の研究課題から IHEC に参加している他、エピゲノムの制御基板の解明、疾患の本体解明と治療開発に向けた研究など幅広い分野での取り組みが見られる。疾患の治療については、がんの治療 [12]が中心となっているが、他にも生活習慣病、精神疾患との関連研究 [13]などが注目を集めている。疾患の治療法開発には、上述の JST－CREST[14]、JST さきがけ [15]、NEDO[16]がファンディングを行っている他、厚生労働科学研究費でトランスレーショナルな研究も行われている。さらに、細胞分化に関する細胞生物学分野の研究 [13]、植物の育種技術 [17]の開発なども行われている。これらエピゲノムに関連する研究交流を促進するため、2006 年 12 月に日本エピジェネティクス研究会 [18]が設立されている。

米国では、NIH 傘下の複数の疾患研究所での共通した取り組みとして 2007 年からエピゲノム研究（ロードマップ計画）を開始し、IHEC の一環としての標準エピゲノムの決定に加え、技術開発、様々な疾患の本態解明と治療開発の研究 [19]が行われており、エピゲノム分野でも世界をリードする状況にある。

英国では、米国に次いで本分野の研究 [20]が多く、公的助成機関［Medical Research Council (MRC)、Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)など）に加えて、Cancer Research UK、Wellcome TRUST など民間からの助成も英国のエピゲノム研究のおよそ 10%を占めるなど積極的に支援が行われている。

EU による IHEC プロジェクトには、オランダ、ドイツ、イギリス、フランス、スペイン

などの研究者が参画し、活発な研究が行われている。さらに、EU 加盟国の独自のプロジェクトとしてドイツ [4]、イタリア [3]が国内研究機関を中心にエピゲノム研究を推進している。何れの研究プロジェクトも、IHEC の目指す標準エピゲノムの決定と、生命基盤の解明、疾患の本態解明と治療開発が組み合わされて展開されている。

アジアで日本以外から参加している韓国 [6]では、KNIH において、主に免疫・アレルギー・腎臓疾患に注力して研究が進められている。

中国は IHEC に正式参加しておらず、大型のエピゲノム関連の国家プロジェクトは見受けられないが、各国と同様、生命基盤の解明と疾患の本体解明とその応用に向けた研究が行われている。これら以外にも、作物の成育時期の調節 [21]、コメのエピゲノムマップ解析 [22]など食料分野への応用も関心が高い点は他国と異なる特徴と言える。

（４）科学技術的・政策的課題

エピゲノム解析では、1 種類の細胞から DNA メチル化、複数のヒストン修飾などゲノムの数倍のデータが得られる。また、1 個体でも組織・細胞種類毎にエピゲノムが異なる。さらに、環境要因の影響を受けてエピゲノムは変化する。したがって、得られたデータの解析、蓄積、データベース化が必須となる。こうした研究成果の中から、生命現象や疾患の本体解明さらに創薬などの医療産業に結びつけていくには、高度のデータ解析能力が必要となる。そのためには、データを解析する人材である「インフォマティシャン」が重要となる。インフォマティシャンの需要は多いが、特に我が国では、ニーズに応え得る能力をもつ人材は少なく、要望に応え得る企業の数も多くないのが問題である。人材を確保していくためには、大学の講座の改変による育成強化、生命・疾患研究者との交流強化、インフォマティシャンの待遇向上などが必要である。例えば、a)大型プロジェクトの期間内だけ雇用するのではなく、より長期間、できれば永続的な職位を設定する、b)研究プロジェクトに伴う予算の中に、必ずインフォマティシャンの人件費を一定の割合で設定するなど、生命科学研究コミュニティ全体として対策を講じる必要がある。

また、エピゲノムの解析においては、ゲノム解析と異なり、DNA メチル化情報（ゲノム全体を解析するためメチローム解析とも言われる）やヒストン修飾の情報を得るための方法として、Bisulfite シークエンシング、免疫沈降法といった手法を用いる [1]必要があるが、これらの手法は標準的な手法や試薬の確立まで至っていない。また、解析するサンプルとしての細胞も大量に純化したものが必要となるなど、迅速かつ大量に解析を行うためには解析技術の面でもさらなる改良が必要である。特に、少数細胞での解析、また、エピジェネティック修飾の可視化などの技術は国際的に競争の余地が高く、有望なシーズがあれば育成する必要がある。

疾患の本体解明と治療開発を強化するには、エピゲノム解析に十分な品質をもち、良質の臨床情報が付随した組織・細胞検体の収集が欠かせない。一方、高品質の検体の集積には臨床医の協力と倫理的側面の対応とが必要である。技術面の開発と併せて、検体の集積が重要である。

ゲノムと同様、エピゲノムにおいても研究を推進していくに当たっては、DNA の配列解析を行う必要があり、そのためには、DNA シークエンサーが必須のツールとなる。現在、DNA シークエンサーは、次世代、さらにはその次の世代まで、米国のベンチャー企業を中心とし

て開発が進められ、次世代シークエンサーにおいては米国製の機器が席巻している状況にある。エピゲノム分野における我が国の研究開発を積極的に進めていくには、こうした優れた機器の安価な導入と利用が求められる。

（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）

・国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC）

主にヒトエピゲノムを対象として 1000 種類の標準エピゲノムを決定しようとする国際的な取り組み。具体的には、DNA メチル化、複数のヒストン修飾の高解像度マップ、ヒトの疾患に関連したモデル生物のエピゲノムマップ比較分析などを行う。2010 年に正式発足し、米国、カナダ、EU、イギリス、ドイツ、日本、韓国、イタリアが参加し、シンガポール、フランス、オーストラリアも参加を検討している。得られたデータは、データベース化・アーカイブされ、公開される。世界の研究者は、公開された標準エピゲノムデータを生命科学・疾患研究に用いることができる。

・米国 NIH ロードマップ計画

2007 年 5 月に早急に取り組むべきテーマとしてエピゲノムが取り上げられ、NIH 傘下の複数の疾患研究所が共通して支援することになった。2008 年から 2013 年までに 1 億 9 千万ドルの投資を行った。このプロジェクトでは、正常状態と疾患の状態のエピゲノムを比較検証してマップ化し、生命現象や疾患本態の解明に活用することを目的とした。マップ作成にあたり、米国内にデータセンターを設立し、データを蓄積、利用しやすい形に加工し、迅速に公開した。加えて、エピゲノム研究における解析方法（プロトコル）、解析方法、試薬、ツールの開発を実施した。

・EU　BLUEPRINT 計画

EU の研究により支援され IHEC に参加する研究チーム。NIH ロードマップと同様にヒトの疾患に関連したエピゲノムを扱うが、血液が関与する疾患（白血病や免疫応答など）を中心に血液細胞のエピゲノムマップ作成、この結果を応用してこれらの疾患に関連するバイオマーカーの特定・開発を目的としている。EU 域内の 41 研究機関が参加するとともに企業も協力している。2011 年に開始され、2016 年 4 月までの計画。予算は約 4 千万ユーロ（うち EU 負担分は 3 千万ユーロ）。

（６）キーワード

エピゲノム（エピジェネティクス）、DNA メチル化、ヒストン修飾、遺伝子発現、がんゲノム、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC）、EU　BLUEPRINT 計画、NIH ロードマップ

（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	◎	↗	・ヒトエピゲノム計画への参画など、国際プロジェクトへの貢献も見られる。 ・がんの診断・治療に向け、基礎研究が推進されている。 ・iPS などリプログラミングもエピゲノムの視点を取り入れている。 ・植物などの研究でも国際競争力をもつ。
	応用研究・開発	◎	↗	・がん診断・治療薬の開発が進められるなど、応用展開も進められている。特に、診断薬は他の方法ではできないことがエピゲノムの活用で実現されている。 ・がん以外の疾患研究も CREST などにより支援されている。 ・エピジェネティック薬の作用機序の解明が十分ではなく、今後の研究の進展が期待される。
	産業化	○	↗	・創薬については米国で認可されたものをライセンス生産し日本でも承認されているのみである。 ・しかし、国内の製薬企業が開発した薬を米国企業が導入するなど、開発が加速している。 ・診断薬に関しては国内企業による実用化が見られるようになった(SRL)。 ・植物育種については、遺伝子改変と同様の扱いとみられ、今後の動向が注目される
米国	基礎研究	◎	↗	・NIH でロードマップ計画を策定・実行し、2 億ドル以上の研究費を投入するなど、世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	↗	・創薬、疾患の治療について世界をリードする研究が進められている。 ・単にデータの集積から創薬、治療法開発につなげるだけでなく、解析プロトコルの標準化やツール開発など、次代のイニシアティブを狙った動きが見られる。
	産業化	◎	↗	・いくつかの薬を上市し、すでに治療に利用している。臨床試験中のエピゲノム薬もある。
欧州	基礎研究	◎	↗	・BluePrint 計画など、米国についで力を入れている他、加盟国のドイツ、イタリアが個別に国家プロジェクトを進めるなど基礎研究に力を入れている。また、ドイツ-フランスなど国家間共同研究も充実している。
	応用研究・開発	◎	↗	・創薬研究は欧州企業も米国同様、力を入れており、Roche 社（診断薬）、Merck 社（製薬）が開発に力を入れている。Dannon 社は食品への応用に力を入れる。
	産業化	○	↗	・すでに実用化したがん治療薬は米国企業が主導権をもつが、新規薬剤の開発も行っている。
中国	基礎研究	○	↗	・生命科学の他分野同様、米国などから一流の中国人研究者を呼び戻し、ポストと研究室を与えて研究を進めるなど、基礎研究に力を入れ、日米欧を猛追してきた。 ・次世代シークエンサー技術は BGI 社が力を入れており、ゲノム分野と同様、今後、エピゲノム分野でも力を発揮するものと推測される。
	応用研究・開発	△	→	・次世代シークエンサーについては、BGI 社が同分野でも一定の力をもつものと推測する。 ・創薬などの産業応用については、基礎研究の成果が今後発揮されるものと期待される。
	産業化	△	－	・シークエンサーを除き、創薬などの成果はまだ現れていない。

韓国	基礎研究	○	→	・ KNIH において国家プロジェクトを推進するなど、積極的な姿勢が見られる。ただし、KNIH のプロジェクトはゲノムおよびエピゲノムとなっており、エピゲノム単独のプロジェクトを推進する他国とは異なっている。 ・ ただし、論文数などから見て、やや日米欧には遅れをとっている。
	応用研究・開発	△	→	・ ゲノム分野では韓国企業がビジネスを開始しているが、エピゲノムにおいてはその段階まで進んでいない。
	産業化	△	→	・ 基礎研究の深化によっては、ゲノム分野同様、民間でのビジネス化の可能性はあると思われるが現時点では産業化まで到達していない。

（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) 仲野 徹 「エピジェネティクス －新しい生命像をえがく」，岩波新書（2014 年）
2) Web of Science （トムソン・ロイター社のデータベース）
http://ip-science.thomsonreuters.jp/products/wos/
3) EU BLUEPRINT
http://www.blueprint-epigenome.eu/UserFiles/file/publications/Factsheets_Blueprint_English.pdf
4) EPIGEN プロジェクト（イタリアにおけるエピゲノム研究の国家プロジェクト）
http://www.epigen.it/node/1
5) DEEP プロジェクト（ドイツにおけるエピゲノム研究の国家プロジェクト）
http://www.deutsches-epigenom-programm.de/
6) 韓国 KNIH (Korean National Institute of Health) Center for Genome Science
このうち、Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES)がエピゲノム研究に該当
khttp://www.nih.go.kr/NIH/eng/contents/NihEngContentView.jsp?cid=19822&menuIds=HOME004-MNU0710-MNU1028-MNU1029
7) 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（日本チーム）ホームページ
http://crest-ihec.jp/index.html
8) 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC）ホームページ
http://ihec-epigenomes.net/
9) 渡邉 愛、新たな創薬アプローチとして期待される「エピゲノム創薬」（大和総研レポート）
http://www.dir.co.jp/consulting/insight/management/101013.html
10) 日本新薬ホームページ 2011 年 1 月 21 日付けニュースリリース
http://www.nippon-shinyaku.co.jp/topics/ns2011/2332
11) 大鵬薬品ホームページ 2011 年 9 月 12 日付けニュースリリース
http://www.taiho.co.jp/corporation/news/2011/20110912_3.html

12) たとえば、中尾光善、塩田邦郎、牛島俊和、佐々木裕之　編著「ゲノムワイドに展開するエピジェネティクス医科学」，羊土社（2006 年）
13) 後述の JST、NEDO プロジェクトの成果発表　エピゲノム／エピジェネティクス　JST・NEDO 公開シンポジウム　http://www.nedo.go.jp/content/100525229.pdf
14) JST CREST ホームページ
「エピゲノム研究に基づく診断・治療に向けた新技術の創出」
http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah23-4.html
15) JST さきがけ ホームページ「エピジェネティクスの制御と生命機能」
http://www.epigenetics.jst.go.jp/index.html
16) NEDO　「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」
http://www.nedo.go.jp/activities/EK_00149.html
17) 農業・食品産業技術総合研究機構ホームページ　など
http://www.naro.affrc.go.jp/brain/inv_up/theme/2012/043042.html
18) 日本エピジェネティクス研究会ホームページ　http://bsw3.naist.jp/JSE/
19) NIH　Epigenomics Program　http://commonfund.nih.gov/epigenomics/overview
20) ESRC／BBSRC のジョイント・リサーチとして実施されている。
http://www.esrc.ac.uk/_images/epigenetics-specification_tcm8-32163.pdf
21) Pires JC, Zhao JW, Schranz ME, Leon EJ, Quijada PA, Osborn TC, Biological Journal of the Linnean Society,82,675-688(2004)
22) He Guangming, Zhu Xiaopeng, Elling AA, Chen LB, Wang Xiangfeng, Liang Manzhong, He Hang, Zhang Huiyong, Chen Fangfang, Qi Yijun, Chen Runsheng, Deng Xing-Wang, PLANT CELL,22,17-33(2010)

3.1.4　老化

（１）研究開発領域名

老化

（２）研究開発領域の簡潔な説明

老化・寿命制御の基本メカニズムの解明を目指した研究、加齢に伴う生理機能の減退、老化関連疾患の発症機構の解明を目指した研究の推進によって老化に伴う機能障害、並びに加齢疾患の発症を予防、あるいは遅延すること、すなわち、健康長寿の実現を目指す研究領域である。我が国は世界に冠たる長寿国を達成したが、健康長寿の達成には至っていない。その背景として我が国では、これまで臨床応用を指向した老化疾患研究は行われてきたが、基礎老化研究の振興とその成果に根ざした応用研究を総合的に支援するプロジェクトが行われて来なかったことが挙げられる。結果として、我が国の老化・寿命制御研究は大きく立ち後れ、科学的な応用開発も滞り、さらに老化研究者を育成する機会も得られなかった。よって、我が国の老化研究を発展させるには、本領域を牽引する研究者を育成しつつ、老化・寿命制御の基本メカニズムの解明を目指した基礎老化研究を推進することが肝要である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

老化は高齢者の機能障害や疾病発症の最大のリスクファクターである。老化の進行には遺伝的背景と共に生活習慣や環境因子が大きく関わる。言葉を変えれば、老化や疾患の制御が可能であることを示している。少子高齢化は先進国のみならず、途上国においても急速に進むと推定されている。加齢関連疾患の治療、高齢者の介護支援は国家にとって大きな経済的負担を招く。よって、老化を遅延し、健康寿命の延伸を目指す研究は２１世紀の最重要課題である。最近の進展、世界の動向を記載する。

3.1 老化、寿命制御の基本メカニズムの研究

１）カロリー制限による寿命制御研究

1930 年代から、摂取カロリーの制限（カロリー制限）がほ乳類の加齢に伴う疾患発症頻度を低下させ、寿命を延伸する方法として知られていた。その後、米国を中心としてげっ歯類を用いた研究が続けられていたが、1980 年代後半からアカゲザルを用いた長期研究が開始され、カロリー制限は、サルにおいても、マウスと同じような生理学的変化を引き起すと報告された。次いで、2009 年、2012 年の中間報告において、Wisconsin 大学国立霊長類研究所[1]は、カロリー制限はサルの寿命を延伸し、脳の萎縮や糖尿病などを軽減すると報告し、一方、と米国国立老化研究所（NIA）[2]は、カロリー制限によって癌や糖尿病の発症を遅延できるが寿命は延伸しないと報告した（研究条件の相違が指摘されている）[3]。重要な点は、両者共、カロリー制限が加齢に伴う老化を基盤とした疾患を抑制できることを示唆したことである。

２）進化的に保存された長寿遺伝子の研究

1980 年代末から、老化、寿命の分子遺伝学的研究が始まり、酵母や線虫、ショウジョウバエのみならず、マウスやラットにおいても単一遺伝子の変異による寿命の延伸が報告された（長寿命遺伝子）。この発見を契機として米英を中心に、その分子メカニズムが解明され、インスリン／インスリン様成長因子シグナル伝達系、mTOR シグナル伝達系、そしてサーチュインの３つが、進化的に保存された重要な老化・寿命制御系として確立されるに到っている。

なお、最近の線虫における研究から、老化・寿命の制御におけるオートファジーの重要性に関心が集まりつつある。また、全体として下等動物から哺乳類へとシフトしており、老化・寿命制御の基本メカニズムの解明を目指した研究が非常な勢いで進展している。

３）老化・長寿遺伝子とカロリー制限に共通するシグナル

実験モデル動物を用いて、カロリー制限効果の分子メカニズムの解明が進められ、インスリンやインスリン様成長因子シグナル、その下流に位置するフォークヘッド型転写因子やストレス応答に関連する転写因子が浮かび上がり、さらに SIRT1 による FOXO1 の脱アセチル化を介した活性化、AMP キナーゼによる mTOR の抑制なども見いだされ、カロリー制限シグナルと長寿命遺伝子シグナルの重複が明らかにされた。また、これらの分子は、ヒトの寿命との相関も指摘され、現在では、酵母や線虫からヒトまで、進化的に保存された老化・寿命制御機構が存在すると考えられている。この可能性を確認するために、NIA は米国内の３施設で、非肥満者に対して 25%カロリー制限を行なう phase II 試験を開始している [4]。

４）老化制御の中枢、統合的な老化を担う機構

老化は個体の統合的な現象であり、その統合的制御を担う機構の解明が次の課題であったが 2013 年に Dongsheng Cai[5]、Shin-ichiro Imai[6]のグループが、哺乳類における老化・寿命の制御中枢が、脳、さらに言うならば視床下部に存在すると報告し、老化・寿命制御研究に新たな突破口を開いた。老化・寿命の制御に関わる神経ネットワーク、ホルモンや分泌性因子を巡ってしのぎを削ることになるであろう。

3.2 老化に伴う変化、加齢疾患の要因

我が国における老化研究の大部分は、老化現象、老化疾患に関する研究である。なお、最近では、老化そのものを老化関連疾患の基盤として捉え、新たな突破口を見いだそうとする動きがある。

１）酸化ストレスと老化、老化疾患

国内外の長年にわたる研究によって酸素による細胞、分子レベルにおける傷害が老化や疾患の発症の重要な要因であることが示されてきた（特に米国では、1980 年代から酸化ストレス防御に対する多額の研究費が投入された）。下等動物では、活性酸素による障害の増強は寿命を短縮し、抗酸化能力を上げれば寿命が延長する。一方、高等動物では、酸化ストレス障害を増強しても典型的な老化疾患様症状を示さない。また、抗酸化能力を増強しても（健康）寿命を延伸できない。つまり、抗酸化ストレスによって高等動物の老化遅延や健康寿命の延伸をもたらす戦略は再考の必用がある。とはいえ、酸化ストレスが各種臓器の慢性炎症をもたらし、様々な加齢疾患の基盤となっていることを示す多くの事実がある。活性酸素の発生にともなう防御機構の増強（ホルミシス効果）、活性酸素種のシグナル伝達物質としての重要性、慢性炎症、SASP[7]との関連など新たな視点から酸化ストレスの意義を捉え直す必用がある。

２）細胞老化、老化細胞研究の新展開

細胞は一定の分裂増殖後、不可逆的に分裂を停止する。この分裂寿命を規定している因子の解明は細胞老化研究の中心課題であったが、テロメア長の短縮が分裂停止の要因であることが明らかにされた。老化細胞の蓄積が個体老化の要因と考える細胞老化仮説については、テロメア長を維持する酵素のノックアウトマウスの解析結果など紆余曲折があったが、テロメアによる細胞老化シグナルを担う p53 の持続的活性化マウスが早老症を示すことや、テロ

メア長、p53 の機能とヒト加齢関連疾患の発症との相関解析から、個体老化における細胞老化の寄与が見直されている。

一方、老化細胞を巡って大きな進展があった。細胞に過度な DNA 損傷が起こり、修復不可能な状態が生じるとアポトーシス、あるいは細胞老化をおこす。最近、老化細胞は生体内で長期間存在し続け、加齢と共に体内に蓄積すること、老化細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などを分泌していることが明らかになった（この現象を SASP[7]とよぶ）。加齢に伴い蓄積する老化細胞は SASP 因子を介して周囲の細胞の傷害、発ガンなど多様な加齢性変化をもたらす可能性が考えられている。

３）慢性炎症と老化、老化疾患

酸化ストレス、DNA 損傷、炎症性サイトカインなどをはじめとする様々なストレスの蓄積によって細胞老化が誘導され、生じた軽微な炎症が組織の維持に悪影響を及ぼし、さらに老化を促進し、炎症が遷延、慢性炎症が生じ、さらに老化を促進させるという悪循環がおこり、老化、加齢変化が進行する。この炎症と老化の関係から Inflammaging の概念が生まれた。炎症は、本来、外的、内的ストレスに対する基本的な防御機構であるが、老化に伴って持続遷延する Inflammaging の分子機構の解明は今後の課題である。

3.3 老化を遅らせ、寿命をのばす創薬研究

１）カロリー制限模倣物、長寿遺伝子活性化物質

米国を中心にカロリー制限の効果を模倣する物質の探索、老化や寿命制御の鍵となる分子を活性化し、ヒトの健康寿命を延伸する化合物の探索が進められている。既存の薬剤を含む化合物、植物などからの抽出物、新規化合物を対象に、NIA が研究者から提案された化合物についてマウスの寿命を延伸するかどうかを試験している [8]。Rapamycin（免疫抑制剤）、Acarbose（糖尿病治療薬）などがマウスの寿命を有意に延長するが（Phase II 試験実施中）、注目の Resveratorol は延長効果がなかった。

２）抗老化創薬ベンチャーの活発な動き

米国では抗老化創薬を目指したベンチャー企業が相次いで設立されている。中でも、Google の出資によって設立された California Life Company (Calico)[9]、Craig Venter らによって設立された Human Longevity Inc. (HLI)[10]が注目される。まだ設立されて間もなく、今の方向性は明らかでない。

一方、従来からの応用・創薬ベンチャーの活動も精力的に継続されている。例えば、サーチュイン、特に SIRT1 の small chemical activator の開発、また哺乳類において寿命延長効果を示すラパマイシンの誘導体（ラパローグ）の開発、さらにはミトコンドリア由来、あるいは特定の組織由来の新規ペプチド性分泌因子を抗老化創薬のターゲットとするベンチャー企業、また老化過程で減退する NAD 合成を補正しうる NAD 合成中間体を用いた抗老化創薬を目指すベンチャーなどが注目されるところである。

日本では、個人、少人数による研究開発は行なわれているものの、NIA のような国家的ファンディングによる大規模な取り組みはない。すなわち、健康寿命の延伸を掲げているにも拘らず、それに向けた研究開発の努力は非常に乏しく、応用・創薬研究においても、日本は最先端から大きく水をあけられている。

（４）科学技術的・政策的課題

１） 基礎老化研究の重点化

我が国においては、従来、酵母、線虫、ショウジョウバエなどの下等モデル生物を用いた老化研究は人間の老化を反映するものではないとして軽視されてきた。しかし、米国における老化研究の成功はこれらのモデル生物を用いた研究に端を発しており、その成果に立って、現在、マウス、サル、ヒトなどを用いた老化研究にシフトしている。よって、我が国においては、これらの研究を総合的に進め、早急に研究基盤を確立し、世界の老化・寿命研究に太刀打ちできる体制を確立すべきである。日本は世界に冠たる長寿大国であるにも拘らず、老化・寿命の基本メカニズムの解明にほとんど貢献していない。我が国が迎える超高齢化・少子化社会の問題を考えれば、老化・寿命研究を推進し、健康長寿社会を世界に先駆けて実現することは焦眉の急であり、最先端の老化・寿命研究に立脚した安価な抗老化方法論を開発しなければならない。また、高齢者を対象とする精神科学的・社会科学的アプローチも欠かせない。よって、特に(a) 老化・寿命の基礎的研究の推進、(b) 加齢疾患の発症を抑え、あるいは遅延する先制医療研究、(c)基礎研究の成果を新しい治療法開発に結び付ける橋渡し研究、併せて(d)老化生命科学研究と連携した高齢者の行動・社会心理科学的研究の推進を重点課題として設定すべきである。

２） 次世代の老化・寿命研究者、リーダーの育成を目指す革新的プログラムの推進

我が国においては、老化・寿命研究の最先端において世界的なリーダーシップを取れる次世代研究者の育成が、何をおいても重要であり、直ちに取りかからねばならない。現在の日本では、「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに一般の人々を惑わす言質あるいは出版が横行している。こうした状況を改善するには、世界的なリーダーシップを発揮できる老化・寿命の研究者が、緻密な科学研究に基づいた正しい情報を社会に発信していくことが重要である。世界的なリーダーシップをもつた一流の、かつ科学者としての正しい倫理観をもった研究者を、例えば大型のプロジェクト研究を通じ、早急に育成し、対処しなければならない。

３）研究施設の設立

世界は競って老化研究所を設立、重点化を加速している（国際比較参照)。上記１)、２）の目的を達成するには、内外の有為の人材を集めて一流の基礎老化・寿命研究を行うための研究拠点(研究所)を設ける必要がある(理研脳科学センター規模の研究拠点が必用)。なお、これまでの我が国の研究施策の影響により、本領域のリーダーシップをとれる人材は限られている。よって、思い切った関連分野の研究者の登用と海外で活躍しているリーダー研究者の招聘によって、研究推進と若手研究者の育成を推進しなければならない。また、世界の老化・寿命研究拠点との密接な提携、人材交流を活発化し、最先端の情報を常に共有する体制を築く必用がある。さらに、設立した研究拠点を中心に国際学会などを定期的に開催し、学生、大学院生、若手研究者が、世界最先端の老化・寿命研究にふれる機会を増やす必要がある。一方、超高齢化社会を目前にした我が国にとっては、設立した研究拠点に産官学の共同研究を推進する部門を設けて、科学的基盤に立脚した抗老化研究・開発を推進することも重要である。

４）研究予算の飛躍的拡大、老化研究の特徴を考慮した研究支援体制の確立

a) 老化・寿命研究予算の飛躍的拡大

当該領域の研究費については米国が突出している。2013 年、NIH はその総研究費、約 2 兆円）の４％にあたる約 870 million ドル（約 880 億円）を NIA[2] を介して老化・寿命研究を対象に支援し、採択された総研究プロジェクトは 1785 件にのぼった。一方、我が国には老化・寿命研究に特化した予算はないに等しい。早急に老化・寿命の基礎的研究の推進、次世代研究者育成の為の予算措置を行うべきである。

b) 老化研究の特徴を考慮したファンディングシステム、多施設共同研究体制の確立

老化・寿命研究、老化疾患の研究は長期的解析、個体レベルの解析を必用としており、また、施設毎の実験環境の影響を受け易い。よって、これらを考慮した研究支援体制、すなわち、線虫、ショウジョウバエなどの短寿命モデルを用いた研究からマウス、サル、ヒトによる研究までを一貫して長期的、統合的に支援・推進する体制を確立しなければならない。なぜなら、

(i)サル、ヒトなどの老化研究には国家戦略による長期的、継続的サポートは不可欠

(ii)NIA のサル、ヒトのカロリー制限研究のように複数の機関による同時解析が必須

(iii)抗老化創薬には、シード開発を推進する多様な老化研究プロジェクトの推進が不可欠であり、マウスなどの個体老化／加齢関連症状の長期的解析を可能とする研究支援が不可欠だからである。

（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）

１）注目すべき科学的動向

- 酵母や線虫からヒトまで、進化学的に保存された老化や寿命制御機構の存在が示唆された。この可能性をヒトで確認するために、米国３施設で、25%カロリー制限を行なう phase II 試験を開始した[4]。
- 哺乳類における老化・寿命の制御中枢が脳、視床下部に存在するとの２つの独立した報告があった。
- ミトコンドリアの呼吸機能制御遺伝子の適度の機能・発現制御が長寿命化をもたらすことが報告された。つまり、ミトコンドリアに特異的に作用し、呼吸鎖を制御する分子は、抗老化物質として期待できる。
- 老化細胞から分泌される SASP 因子によるガン化、加齢関連疾患の発症が示唆された。
- 軽微慢性炎症と老化、加齢関連疾患の関連を示す Inflammaging の概念が提案された。
- 老化・寿命研究に特化した技術ではないが、最近、開発、発達した技術、(1) コンピュータ技術、(2) ゲノムシークエンス技術、(3) 質量分析技術、(4) 分子の超微構造解析技術、(5) 個体イメージング技術、(6) 組織・臓器の超微３次元構造解析技術、(7) iPS 技術、(8) オルガノイド形成技術の開発、(9)　遺伝子改変マウス作成の簡易技術、(10) 人工ウイルス、(11) 人工細菌作成技術、(12) 宇宙開発に　よる無重力環境下での実験技術の開発などの進歩が老化研究全体を加速するものと期待される。

２）学会、コンファレンスの開催など

- 2013 年に韓国で国際老年学会が開催され 4,000 名が参加。開会式に副大統領。国を挙げて推進。
- 2012 年に東京で初めて老化・寿命研究に特化した Keystone Symposium を開催。２回目を企画中。

・2015 年には、サーチュインの生物学をトピックとした Keystone Symposium、老化・寿命研究に焦点をあてた Gordon Conference を開催予定。
・日本抗加齢医学会は 2013 年時点で 7,810 人まで急増、アンチエイジングが喧伝されている [11-13]。
・日本の基礎系、臨床系の学会を通して、老化・寿命研究に対する興味は近年非常に高まっている。
・老化・寿命のサイエンスにフォーカスした総説集 [14]、基礎老化研究の成果がまとめられた [14-2]。

３）研究所の設立
・米国で Google の出資によって Calico が設立され、Craig Venter らにより HLI が設立された [9,10]。
・韓国でサムスンが昨年、大規模な老化研究所を設立 [15]。国立老化研究所の設立を予定している。
・蘇州に Cold Spring Harbor Conference of Asia が設立され、基礎研究のシンポジウム「Molecular Basis of Aging & Disease」が 2013 年 9 月に開催され、基礎老化シンポジウムが隔年開催の予定である [16]。
・2007 年、マックスプランク老化研究所が設立され、高名な３名のディレクターが基礎研究を推進 [17]。

（６）キーワード

カロリー制限、寿命遺伝子、インスリン様成長因子、サーチュイン、視床下部、酸化ストレス、SASP Inflammaging、アンチエイジング、抗加齢医学、カロリー制限模倣剤、健康寿命、加齢関連疾患

（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	○	↗	・老化研究を標榜する機関としては国立長寿医療研究センター、東京都健康長寿医療センター研究所、東北大学加齢医学研究所がある。疾患研究が中心であり、規模は十分ではない。新規老化研究拠点の設立、既存の研究機関の抜本的な改革が不可欠。 ・＊老化の基礎研究を支える財政サポートが極端に乏しい現状（文科、厚労科研費ともに「老化の基礎研究」が柱として存在しない）では研究レベルの維持も困難な状況にある。 ・1981 年に発足した日本基礎老化学会の規模は小さい [11]。一方、1997 年以来、日本分子生物学会、生化学会などにおいて、個体老化、細胞老化に関連するシンポジウムなど [2]が毎年開催され、多数の聴衆を集めている [12]。さらに 2012 年に東京で初めて老化・寿命研究に特化した Keystone Symposium が開催され、大成功を収め、２回目が企画されている。また、昨年、日本で初めて老化・寿命のサイエンスにフォーカスした総説集 3)が発行され、非常に高い売れ行きを示した。これらは研究者の潜在的興味の高さを示している。
	応用研究・開発	○	↗	・認知症関連の研究開発は高い社会ニーズ、政策対応の必要性から、複数の企業が国研、大学などと連携して研究を進めているが、その研究支援の不確実性を含め、米国、欧州と比較して十分な研究体制とは言えない。 ・日本抗加齢医学会は急速に拡大しているが、実験研究者とは言えない業界関係者が多く含まれており、科学的事実に基づく抗老化研究の担い手となりうるかかが課題 [13]。
	産業化	○	↗	・認知症などの創薬研究については上記。一方、「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに、一個人の体験を敷衍しただけのような、科学的基盤に全く立脚していない方法論など、一般の人々を惑わす言質、出版が横行している。
米国	基礎研究	○	↗	・1974 年に設立された NIA、大学（フロリダ、ルイジアナ、シアトル）の老化研究センターが老化研究を展開。40 年前に組織された南カリフォルニア大学老化研究教育センターが米国で最初に「老年学」の学位を出し、「老年学」が独立分野として認識された。我が国では病院に「老年科」は存在するが、基礎系では「老化学」が独立して定着していない。 ・NIA によって研究所内プログラム、所外プログラムに分けて研究費を配分するファンディング制度が確立している。NIA の年間予算は、約１千億円でこの数年間は推移している。研究予算は 900 億円程度。人件費も含まれており、単純比較はできないが、日本や欧州各国に比較して格段に大きい。基礎研究の重視、黎明期の研究を支える体制は素晴らしく、出口主義を基礎研究にも課している我が国とは明らかに異なる。 ・Ellison Medical Foundation[18] は多年にわたり、米国の主だった老化・寿命研究者を援助してきた。Paul Glenn Foundation は老化・寿命研究へ資金援助、代表的な大学・研究機関に Paul Glenn Laboratories[19] を設置し集中的な支援を行っている。

	応用研究・開発	◎	↗	・ NIA が 2004 年より研究者から提案された各種薬剤、化合物のマウスの寿命の延伸効果を解析する Interventions Testing Program を主導している[8]。 ・ サル、ヒトにおけるカロリー制限研究が長期にわたり行なわれている[3]。 ・ 基礎研究から臨床応用研究への橋渡し研究が政策的に支援されている。 ・ 関連する法律や規制の対応も、社会の理解、周知レベルの迅速化をもたらし、アルツハイマー関連、寿命分野で着実な成果を上げている。
	産業化	○	↗	・ 生活習慣病予防の延長線上で健康寿命の延伸を見据えた栄養食品開発を活発化させている。社会への普及に伴い、開発の賛否両論が顕在化している。 ・ 抗老化創薬を目指したベンチャー企業の相次ぐ設立。中でも Google が設立した Calico[9]、Craig Venter らによって設立された HLI[10] は注目すべきであるが、設立されて間がなく、研究・開発の方向性は明らかでない。しかし、Calico は老化・寿命のサイエンスにおける”Bell Laboratories”を実現することを目指しているとのことであり、今後注目度の高い会社になると思われる。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ 英仏独には先進的な老化研究者が多い。ロンドン大学 Health Aging 研究所は David Gems を筆頭に極めて高水準の老化・寿命研究を続けている。オランダのライデン大学の老化研究組織が高齢者の脳イメージングなど、多角的に老化脳研究を牽引。アムステルダムの自由大学では１万人を超す長期縦断研究を展開。＊イタリアのボローニャ大学の Prof. Antonello Lorenzini はサマースクール形式で欧州各国からの若手研究者への系統的な老化研究指導を始めている。＊有力専門誌；Aging Cell は英国解剖学会誌。古典的、伝統的な学会が老化研究を推進している。 ・ Max Planck Institute for Biology of Ageing が 2007 年設立され、国際的に評価が高い３名の研究者＊がディレクターとして就任し、基礎研究を牽引している[17]。 ・ 英国、ドイツ、イタリアにおけるミトコンドリア（エネルギー代謝）、認知症や免疫老化、細胞老化と癌抑制分野の研究は他の欧米諸国に比べても顕著であり、成果も高い。とりわけ基礎老化研究の根幹を支える細胞から個体レベルの研究水準が極めて高い。
	応用研究・開発	○	→	・ 製薬企業、栄養関係の臨床応用開発は上昇傾向にある。 ・ ネスレ食品、アボット関連の開発研究は規模も研究支援も我が国より遥かに大きい。 ・ 腸管免疫系（感染予防）、創傷治癒、サルコペニア予防などに対する栄養介入研究に特に秀でた活動があり、成果につながると期待される。
	産業化	○	→	・ 国研、大学において基礎老化研究を中心に成果をあげた研究者の企業側の受け入れ態勢が充実している。
中国	基礎研究	○	↗	・ 全体レベルは低いが、Zhongjun Zhou の早老症研究[20]、Jing-Dong Jackie Han のシステムバイオロジー[21]などのレベルは高い ・ 蘇州に建設された Cold Spring Harbor Conference of Asia では、基礎研究のシンポジウム「Molecular Basis of Aging & Disease」が 2013 年 9 月に開催され、隔年開催の予定[15]。 ・ 国を挙げて、欧米の優れた研究者を主要大学の「教授」として招聘し、インパクトを上げる戦略を進めており、アジアにおける基礎研究のイニシアチブを得ようとする意気込みはここ数年目立つ。基礎老化研究においても日本、韓国、さらには台湾も含めたコンソーシアムの中で自国の研究水準を高めようとしている。東京都健康長寿医療センターや長崎大学を中心に積極的な交流を図っている。
	応用研究・開発	△	↗	・ 成果面から判断するのは困難。しかし、大学、研究所関連での積極的な海外人材登用の積極性からも上昇傾向であると考えるべき。

中国	産業化	△	↗	・ 中国企業から日本の研究者に対して、漢方薬成分の分析と臨床応用などの提案（研究費）があるが、実体が不明である。 ・ 産業化に向けた企業の動きは、外資系企業の積極的誘致を含めた計画が進み始めたが、まだ成果に結びついていない。
韓国	基礎研究	○	↗	・ 1990 年代に老化学会が組織され、酸化ストレス、細胞老化などの研究が行なわれてきた。研究水準は活動・成果とも顕著とは言えない。しかし、学部や大学院を米国で過ごす若手が多く、成功した研究者が帰国し、独立しており、全体の底上げ感が強い [13)] ・ 国立老化研究所を設立する計画が進んでおり、老化の基礎研究が進むと予測される。 ・ 老年学会では社会科学系、基礎生物学系を組織し、国家重点研究領域に設定。 ・ 2013 年、国際老年学会が開催され 4,000 名の参加者があった。開会式の来賓には副大統領が参列、サムスンが大きな支援をし、国を挙げて老化研究を推進している [22)] ・ 日韓の基礎老化学会が毎年、相互の年会に交互参加して情報交換をしている。
	応用研究・開発	○	↗	・ 研究開発面では美容面（皮膚、酸化ストレスなど）に偏った傾向がみられる。 ・ 認知症を含め神経変性疾患についての研究も国際学会などで散見されるが、臨床応用への道は現在のところ、活発な活動としては見えてこない。
	産業化	○	↗	・ サムスン老化研究所は IT-aging を掲げており、生物学的な老化研究に留まらず､サムスンの本業である IT 関連技術の活用を目指している [16)]。 ・ 老化の基礎研究をシーズとした産業が国家レベルで進んでいる印象は乏しい。

（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）引用資料

1) Wisconsin National Primate Research Center, (WNPRC)
2) 米国国立老化研究所ホームページ National Institute on Aging http://www.nia.nih.gov/
3) http://www.nia.nih.gov/search/site/Monkey%20Calorie%20restriction
4) CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Restricting Intake of Energy) (http://calerie.dcri.duke.edu/)（Contemp Clin Trials. 2013 Jan;34(1):10-20. Stewart TM et al）
5) Albert Einstein College of Medicine Dongsheng Cai
6) Washington University School of Medicine Shin-ichiro Imai
7) Senescence-Associated Secretory Phenotype
8) Interventions Testing Program
http://www.nia.nih.gov/research/dab/interventions-testing-program-itp/compounds-testing
9) ”Google to form health company led by Genentech chairman”
http://www.reuters.com/article/2013/09/18/us-google-calico-idUSBRE98H0R720130918

Calico 社ホームページ　http://www.calicolabs.com/
10）Human Longevity Inc（Craig Venter）http://www.humanlongevity.com/
11）日本基礎老化学会ホームページ　http://www.jsbmg.jp/index.html
12）日本分子生物学会ホームページ　http://www.mbsj.jp/
13）日本抗加齢医学会ホームページ　http://www.anti-aging.gr.jp/about/enkaku.phtml
14）老化と寿命のサイエンス　今井真一郎、吉野編集　実験医学、2013)、
14-2)「老化の生物学：その分子メカニズムから寿命延長まで」石井直明編集（化学同人、2014）
15）Cold Spring Harbor Asia ホームページ　https://www.csh-asia.org/pastmeeting.html
16）Sang Chul Park、Well Aging Research Center Samsung Advanced Institute of Technology
17）Max Planck Institute for Biology of Ageing ホームページ
http://www.age.mpg.de/home/
Max Planck Institute for Biology of Ageing のディレクター[Linda Partridge, Adam Antebi、Nils-Göran Larsson、[Linda Partridge, Adam Antebi (Baylor College of Medicine, Houston, TX) ,Nils-Göran Larsson (Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm,)]
18）Ellison Medical Foundation　http://www.ellisonfoundation.org/
19）http://glennfoundation.org/（Harvard Medical School、MIT、Salk Institute、Stanford University、Mayo Clinic、Princeton University）
20）http://www.biochem.hku.hk/research/zzhou/
21）http://sourcedb.cas.cn/sourcedb_sibs_cas/yw/rck/201105/t20110509_3129696.html
22）2013 年、国際老年学会、韓国、ソウル　http://www.iagg2013.org/
23）俯瞰調査協力者；石井直明（東海大)、石川冬木（京大)、今井真一郎（ワシントン大学セントルイス)、下川功（長崎大)、須田年夫（慶応大)、高井義美（神戸大)、森　望（長崎大)、柳沢勝彦（国立長寿医療研究センター）

3.1.5　免疫

（１）研究開発領域名

免疫

（２）研究開発領域の簡潔な説明

免疫疾患および感染症、がん、移植などの免疫の関わる疾患の克服に向けて、免疫システムを統合的に理解する。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

感染症を免れるため病原微生物を非自己として認識し排除する免疫システムは、がん細胞や移植片も非自己として認識するため、感染症のみならず、がん免疫、移植免疫の観点でも免疫系を理解することが必要である。さらには、免疫システムの暴走により、自己免疫疾患、自己炎症疾患、アレルギー疾患など様々な疾患が発症することからも、免疫系を理解することが、社会的にも大きな課題であるといえる。

これまで、免疫システムは、遺伝子クローニング法、ノックアウトマウステクノロジーなどの技術を駆使して、免疫系を担う分子の機能を明らかにし、免疫システムを分子レベルで理解することが可能となってきている。しかしながら、実際の免疫応答は、非自己（病原微生物、がん細胞、移植片、自己抗原など）に対して、一つの細胞、一つの分子で誘導されているものではなく、個体の中で様々な分子、細胞さらには組織間の連携により、高次的な免疫応答が繰り広げられている。また、免疫系の関与する疾患も、単独の遺伝子（分子）の異常により発症するものよりも、複数（多数）の分子、細胞さらには組織の異常が相まって恒常性の破綻から発症する疾患が多く存在し、難治性疾患としてその病態解明が待たれている。また、アレルギー疾患に代表されるように、その発症に宿主の遺伝的素因だけでなく、環境因子の異常も相まって発症する疾患が多く存在している。

このような中、分子レベルでの機能を明らかにしてきた免疫学は、個体レベルでの免疫システムの統合的理解を目指して、

（3－1）ライブイメージングによる免疫応答のダイナミックな動態の理解

（3－2）多臓器との連関による免疫応答ダイナミクスの理解

（3－3）環境因子による免疫応答の制御

を解析することが重要になってきている。このような研究の潮流の中、免疫システムを統合的に理解し、感染防御の観点で免疫学に残された大きな課題の一つである「免疫記憶」のメカニズム解明に向けた研究が推進されている[1)]。

さらに、主にマウスを用いて明らかにしてきた免疫システムの理解を実際に疾患の病態理解、治療・診断技術の開発につなげるためには、

（3－4）ヒトの免疫システムの統合的な理解

が必須であり、ヒト免疫学の取り組みが開始されている。そして、免疫系の関与する疾患の克服が精力的に行われるとともに、感染症克服に向けた画期的なワクチンの開発に向けた研究が進められている[2)]。

（3－1）ライブイメージングによる免疫応答のダイナミックな動態の理解

多光子顕微鏡を駆使した技術により、様々な免疫器官や骨、肺などの非免疫系器官内での免疫細胞の動態を可視化することが可能になり、これまで組織から取り出した細胞を用いた解析や組織学的解析などの「静」の免疫システムの理解から、「動」の実際の免疫応答を理解できるようになり、これまで理解できなかった個体内の実際の免疫応答ダイナミクスの理解が進んできている[3,4]。これは、感染免疫応答、免疫系の関与する疾患の病態理解に向けたブレークスルーとなっている。

（3－2）多臓器との連関による免疫応答ダイナミクスの理解

免疫システムの分子レベルの理解から、個体レベルの免疫機能の解析に移行する中で、免疫系が様々な非免疫組織や臓器の機能と深く関わっていることが明らかにされてきている。近年、炎症を誘導する免疫系の反応が神経回路により調節されていることが示され[5,6]、「神経免疫学 Neuroimmunology」の概念のもと、神経系と免疫系の連関が解明されてきている。これにより、多発性硬化症などの神経疾患のみならず、様々な炎症性疾患への治療の標的として、神経伝達因子が注目されるようになっている。マクロファージとの類縁細胞である破骨細胞の分化・機能が免疫系のサイトカイン RANKL によって制御されていることが解明されたことに伴い、骨代謝機能と免疫系の連関が明らかにされ「骨免疫学 Osteoimmunology」が創成され、骨髄における造血機能の解析や関節リウマチなどの骨免疫疾患の理解が一層進んできている[7,8]。また、免疫系が肥満や糖尿病などの代謝疾患の病態にも深く関わっていることも明らかにされてきて「免疫代謝 Immunometabolisim」という概念が提唱され、代謝疾患の病態解析が進んできている[9]。このように、免疫系は多臓器と連関し、様々な生命機能に深く関わっていることが明らかにされている。また、上述の疾患の多くは、急性炎症とは異なる、収束することなく続く「慢性炎症」がその病態を演出しており、この慢性炎症に様々な免疫細胞が関与することが明らかにされてきている[10]。

（3－3）環境因子による免疫応答の制御

共生細菌が多く住みつく腸管では、従来ユニークな免疫システムが構築されていることが知られていたが、その分子機構が次世代シークエンサーを用いた共生細菌の実態解明に伴い、近年急速に明らかになってきている。B 細胞、T 細胞のみならず近年同定された自然リンパ球の発達に腸内細菌が関与していることが明らかになるとともに、共生細菌叢の変化が様々な疾患の発症と関与していることも明らかになってきている。これらの疾患の中には、炎症性腸疾患のみならず、多発性硬化症や関節リウマチなど腸管以外の臓器の疾患も含まれており、共生細菌の解析の重要性がクローズアップされてきている。さらに、腸管には、我々が日常摂取する食事成分が存在するが、この食事成分やその代謝産物が、免疫系の発達を制御することも明らかになってきており、共生細菌、食事成分などの腸内環境因子による免疫制御機構に注目が集まっている。共生細菌は、腸管に比べると数は少ないものの、皮膚や気道などの粘膜組織にも存在しており、これら組織における環境因子と免疫系の関連性についても解析が進んでいる。

（3－4）ヒトの免疫システムの統合的な理解

これまで、マウスを中心に明らかにされてきた免疫システムを、ヒトの疾患の治療法・診断法の開発に応用するためには、ヒト免疫システムの理解が必要である。そのため、ヒト免疫システムを解析する研究が特に欧米を中心に積極的に推進されている。しかしながら、個

体レベルでの免疫系の機能をヒトで解析することは不可能でまだその壁は大きい。これを克服すべく、マウスでヒト免疫システムを再現する免疫系ヒト化マウスの作製技術の開発が進んでいる。すでにわが国でも、血液細胞のヒト化マウスの作製は行われ、ヒト血液腫瘍のマウス個体レベルでの解析が進んでいる[11]。

（４）科学技術的・政策的課題

＜科学技術的課題＞

・免疫システムの個体レベルでの動態を可視化できる施設が限られている。共同利用できる拠点の整備が必要。
・ヒト化マウスの作製技術を向上させ、共同利用を可能にする拠点の整備が必要。
・共生細菌の重要性がクローズアップされているが、次世代シークエンサーを用いた共生細菌叢の網羅的解析は欧米に比べて我が国は大幅に立ち遅れている。食の欧米化に伴う炎症性腸疾患や多発性硬化症の患者数の激増のメカニズムを明らかにする上でも、ヒトの腸内共生細菌叢の網羅的解析を大規模に行うことのできる拠点の整備が必要。
・共生細菌のみならず､様々な環境因子が免疫系を制御していることが明らかになっている。環境因子を網羅的に解析することのできるメタボロミクス解析を大規模に行う拠点の整備が必要。

＜政策的課題＞

・他の研究分野と異なり、免疫学は、分子に注目した研究から、組織、個体を標的とした高次複雑系を対象とした基礎研究にいち早く移行してきている。しかし、このような研究を支援する制度の整備が遅れている。
・ヒト免疫学を推進するためには、基礎研究者と臨床医学者との連携が必須であるが、そのためのプラットホームの整備が大幅に遅れている。基礎研究者と臨床医学者の連携を推進する制度の確立が待たれる。
・ヒト免疫学の推進のため、ヒトの様々なサンプルを全国から集め保存し、研究者が利用できるリソースセンターの整備が待たれる。
・免疫学は､「神経免疫学」､「骨免疫学」､「免疫代謝学」など、様々な研究分野との融合をいち早く実現させている。しかし、現在このような融合研究分野を発展させるためのファンディング制度の整備が遅れている。

（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）

・免疫応答を司る新規免疫細胞サブセットとして自然リンパ球が同定され、この細胞サブセットが感染症や様々な疾患の病態に深く関与していることが明らかに[12]なっている。
・炎症を誘導するものと考えられていたマクロファージに、炎症を抑制するサブセット（M2マクロファージや腫瘍関連マクロファージなど）が存在していて、代謝疾患など様々な疾患の病態に関与していることが明らかになっている。
・腸内に共生する特定の細菌や食事の代謝産物がＢ細胞やＴ細胞の分化を誘導することが明らかになり、共生細菌が免疫系の発達に関与することが証明された[13]。
・腸内に共生する細菌が、炎症性腸疾患のみならず、消化管以外の免疫疾患、さらには代謝疾患の発症と深く関わっていることが明らかになっている[14]。

・腫瘍免疫分野において、免疫応答を負に制御する PD-1 の作用を抑制し、免疫応答のブレーキを解除するという概念により、抗 PD-1 抗体が臨床試験で著効[15]を示している。
・腫瘍免疫分野において、抗 CCR4 抗体が成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対して臨床応用されようとしているが、CCR4 が制御性 T 細胞にも高発現することから、上述のように「免疫応答の負の制御を解除」という観点で、制御性 T 細胞の除去による抗 CCR4 抗体の種々の腫瘍への応用開発が進められている。

（6）キーワード

神経免疫学、骨免疫学、免疫代謝、ヒト免疫学、共生細菌、ライブイメージング、ヒト化マウス、慢性炎症

（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	◎	→	・サイトカイン、自然免疫、制御性 T 細胞などの基礎研究では世界の最先端を走ってきた。 ・骨免疫学、新たな免疫細胞サブセットの同定・機能解析の基礎研究分野でも世界をリードしている。 ・腸内細菌による免疫制御機構の解析では、世界をリードする成果をあげている。
	応用研究・開発	○	→	・抗体医薬などの開発では、大きな成果をあげている。 ・その他の分野では、世界の最先端を走ってきている基礎研究の成果の応用開発においてやや立ち遅れている。
	産業化	○	→	・基礎研究の成果を社会応用するための方策が乏しい。
米国	基礎研究	◎	→	・従前のように、世界の基礎免疫学研究をリードしている。 ・新たな免疫細胞サブセットの同定・機能解析、腸内細菌による免疫制御機構などの基礎研究分野でも世界をリードしている。 ・ヒト免疫学の研究の重要性についても、いち早く提唱し研究を進めている。
	応用研究・開発	◎	↗	・まだ、応用研究は欧米に比べると進んでいないものの、国家的戦略により、応用研究に対しても大型支援が行われており、今後応用研究が進んでいくものと予想される。
	産業化	◎	→	・世界的に強い影響力をもつ大企業が、製剤の開発を積極的に進めている。
欧州	基礎研究	○	→	・伝統ある免疫学の基礎研究を、着実に展開しており、独創性のあるレベルの高い成果をあげている。
	応用研究・開発	◎	↗	・疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。
	産業化	◎	→	・世界的に強い影響力をもつ大企業が、新規製剤の開発を積極的に進めている。
中国	基礎研究	○	↗	・主要大学内に National Key Laboratory を設置するなど、国家的規模で積極的に基礎研究への投資が行われるとともに、中国免疫学会の強力なリーダーシップのもと、基礎研究の充実が進められている。 ・世界の最先端をいく研究成果が、中国内の研究室から発表されるようになっている。 ・欧米で研鑽を積んだ優秀な研究者を、国家的な強力なサポートのもと中国内に招へいし、彼らが帰国して、精力的に基礎研究が行われている。
	応用研究・開発	△	↗	・まだ、応用研究は欧米に比べると進んでいないものの、国家的戦略により、応用研究に対しても大型支援が行われており、今後応用研究が進んでいくものと予想される。
	産業化	△	↗	・まだ独自の技術による産業化までにはいたっていないが、今後国家的戦略により産業化も進んでいくものと予想される。
韓国	基礎研究	○	↗	・臨床研究に主眼が置かれていたためか、基礎研究者の層はまだ日欧米に比べると薄いものの、一流の研究成果を発表する研究者も存在する。
	応用研究・開発	△	↗	・応用研究は欧米に比べると進んでいないものの、主要大学に大型予算が投じられ、世界的に著明な研究者が招へいされ、研究を展開するようになっており、今後応用研究が進んでいくものと予想される。
	産業化	○	↗	・大学内にベンチャー企業の研究室を設置する大学があることなど、産業化に向けた取り組みが積極的に行われている。今後独自の技術を用いた産業化が加速するものと予想される。

（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) Nakayama T and Yamashita M. Semin Immunol. 21:78-83, 2009.
2) Mestecky J, et al. Curr Opin Gastroenterol. 24:713-719, 2008.
3) Germain RN, et al. Science. 336:1676-1681, 2012.
4) Ishii M, et al. Nature. 458:524-528, 2009.
5) Andersson U, and Tracey KJ. Annu Rev Immunol. 30:313-235, 2012
6) Arima Y et al. Cell 148:447-457, 2012.
7) Takayangi H. Nat Rev Rheumatol. 8:684-689, 2012.
8) Omatsu Y, S et al. Nature 508:536-540, 2014.
9) Nikolajczyk BS, et al. Immunol Rev. 249:253-275, 2012.
10) 谷口克（監修） 標準免疫学（第 3 版）342-344
11) 石川文彦、生化学 84:216-221, 2012.
12) Spitz H. et al. Nat Rev Immunol 13:145-149, 2013
13) Honda K and Littman DR. Annu Rev Immunol. 30:759-795, 2012
14) Chow J et al. Curr Opin Immunol. 23:473-480, 2011.
15) Okazaki T. et al. Nat Immunol. 14:1212-1218, 2013.

3.1.6 代謝

（１）研究開発領域名

代謝

（２）研究開発領域の簡潔な説明

細胞や生体で産生される代謝分子の化学的動態と生命機能に関する研究領域

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

代謝とは、解糖系、TCA サイクルやペントースリン酸回路などの中心的な反応経路を指している。糖を分解し、細胞や生体に不可欠なエネルギー物質である ATP（adenosine triphosphate）や、脂肪酸やステロイドの合成に重要な NADPH（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）や核酸合成に必要なリボース 5-リン酸を産生する重要な回路である。教科書的にも良く知られており、医学・薬・看護などの医療系の学部をはじめ、理学、農学や工学系でも履修される基礎的科目である。特に、代謝中間体である低分子の化学構造や、それらを合成・分解する酵素などがすでに解明されており、学問的には数十年前に成熟期を迎えた分野のように考えられてきた。

しかしここ数年、エネルギー代謝は細胞の増殖状態や分化段階によってダイナミックに変化することで恒常性を維持したり、新しい定常状態への移行を実行したりするのに必須であると考えられるようになった。例えば、がん細胞における代謝リプログラミング [1]や、生活習慣病における栄養センサー機構 [2]の研究が活発化している。すなわち、代謝中間産物やそれらの反応を触媒する代謝酵素の発現や活性の変化が、発生や恒常性維持に必要であることが解明されつつある。

解糖系については、特に PKM2 の細胞機能に注目が集まっている。PK（ピルビン酸キナーゼ）は、ホスホエノールピルビン酸（PEP）と ADP からピルビン酸と ATP を産生する酵素である。筋肉型（PKM）と肝臓型（L、A および S）などのアイソザイムが存在するが、PKM には成人型 PKM1 と胚型 PKM2 に分類される。がん細胞には増殖のためのエネルギー獲得において解糖系を利用（Warburg 効果）する特徴があるが、このがん特性についての詳細が世界中で勢力的に研究されている。まず、PKM2 はがん細胞で高発現し、PKM1 から PKM2 へのスプライシングアイソフォームのスイッチングが細胞増殖に重要であることが明らかにされた [3]。さらに、PKM2 がリン酸化チロシンを認識するアダプタータンパク質であること [4]、PKM2 が核内に移行して転写因子 HIF-1 行と直接結合する転写活性化コファクターであること [5]、（ATP ではなく）PEP をリン酸基供与体として転写因子 STAT3[6]、ヒストン H3[7]や紡錘体チェックポイントタンパク質 Bub3[8]をリン酸化するタンパク質リン酸化酵素であることが見出されている。以上の研究から、解糖系構成因子が転写や染色体機能にリンクすることを直接証明するものとして興味深い。

TCA サイクルでは、がん特性と関連して一番の注目株は IDH（イソクエン酸脱水素酵素）である。IDH は、イソクエン酸から α、ケトグルタル酸（KG）を合成する反応を触媒するが、サブタイプとして 3 種類（IDH1、IDH2、IDH3）存在し、IDH1 は細胞質に、IDH2 と IDH3 はミトコンドリアに局在する。神経膠腫（グリーマ）や急性骨髄性白血病などでは、IDH1 と IDH2 の遺伝子が高頻度に変異しており、これらの変異は IDH1 の 132 番目のアル

ギニン残基がヒスチジン残基（IDH1 R132H）、IDH2 の 140 番目のアルギニン残基がグルタミン残基（IDH2 R140Q）、172 番目のアルギニン残基がトリプトファン残基（IDH2 R172W）であることが知られている。変異は酵素活性に影響を及ぼし、イソクエン酸から産生される代謝産物は α あるこではなく、がん細胞特有の代謝産物として 2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）を生合成することになる。α を生合は DNA のメチル化を酸化的に制御する酵素（TET：Ten-eleven translocation）やヒストン脱メチル化酵素（JMJDM）などに補酵素として機能するため、IDH 遺伝子の変異に伴って産生される 2-HG は TET や JMJDM に対して阻害的に働くことで細胞増殖促進に作用すると考えられる。したがって、2-HG のような物質をオンコメタボライト（oncometabolite）とよぶ場合もある。

ペントースリン酸経路は、冒頭に述べたように NADPH の生成とリボース 5-リン酸を産生するが、代謝の物質合成に重要であるために増殖な活発ながん細胞には欠くことができない反応系である。以前から、p53 やその制御タンパク質がペントースリン酸経路の活性調節に関わることが示されていたが、未解明な点が多く残されている。最近になって、がん細胞の薬剤耐性や放射線耐性に深く関与する転写因子 Nrf2 が、ペントースリン酸経路の合成酵素であるトランスアルドラーゼ 1（TALDO1）、ホスホリボシルピロリン酸アミドトランスフェラーゼ（PPAT）やメチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ 2（MTHFD2）などの遺伝子を活性化することが明らかにされた [9]。一つの転写因子が多様な代謝酵素遺伝子を標的として、細胞増殖の制御に関わることが解明されつつある。

上記の 3 つの代謝経路と異なり、メチオニン回路は必須アミノ酸の一つであるメチオニンと ATP を基質にして、MAT（methionine adnosyltranferase：哺乳類）や SAMS（S-adenosyl-L-methionine [SAM] synthetase：線虫）によって SAM を合成する反応系である。生体内のメチル化反応はメチル化酵素によって触媒されるが、SAM はメチル基を供与する重要な生命低分子である。マウスの ES 細胞や iPS 細胞では、必須アミノ酸であるスレオニン代謝が活発なため、スレオニン除去環境では十分に生育できないことが解っていた。ごく最近、ヒトの ES 細胞や iPS 細胞ではメチオニン代謝が亢進しており、メチオニン除去条件では SAM 合成が著しく低下することが判明した [10]。ヒトの ES 細胞や iPS 細胞を規定する要素としてメチオニン回路が重要であることが証明されたことは、幹細胞の分化能の理解が大きく進むことが期待される。

（4）科学技術的・政策的課題

本邦において、プロジェクトタイトルに“代謝”がキーワードとなっているものとして、科学技術振興機構の CREST/さきがけ研究では 2005 年から「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」のプロジェクトが展開され、国際的にも大きな成果が生み出され、高く評価されている [11]。さらに、2013 年からは「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の送出」が開始され、世界の代謝研究を先導する形で研究が進行している [12]。また、文部科学省・新学術領域研究 [13]において、研究領域提案型では「生命素子と転写環境によるエネルギー代謝のクロストーク制御」である。

本邦は、慶応義塾大学・先端生命科学研究所や島津製作所をはじめ、代謝中間体の測定技術力や開発力は世界のトップランナーである。もともと本邦は、代謝生疾患などの医学・医療系におよぶ臨床応用への展開は世界的にも評価が高く、今後も大きく発展していくことが

期待される。しかし、代謝と医学・生物学を関連させた学術的な基礎研究は、国際的にも展開は始まったばかりであるので、さらに強化していくことが必要である。将来、学術研究から創薬シーズに進展できるかはハードルか高いかも知れないが、国立がん研究センターでは、先述の IDH を標的とした創薬開発に着手しており[14]その成果が注目される。

代謝研究の基礎的側面をさらに強化するには、代謝中間体の測定技術の普及と、共同研究体制の確立は欠かせない。また、代謝産物の化学的動態変化がどのような生物学的意義をもつかを判断するにも、フラックス解析とともに、メタボローム技術のさらに充実させることが国際競争力を付けるポイントである。

メタボローム（metabolome）やメタボロミクス（metobolomics）の分野を論文発表の角度から世界的に考えてみると、意外な形で展開していることが PubMed 検索から垣間見られることは興味深い。例えば、”metobolome”を Japan、China、Korea および USA で比較（平成 26 年 8 月 31 日現在）してみると、ヒット数はそれぞれ、335、416、90 および 858 であり、”metobolomics”で比較してみると、それぞれ 410、951、194 および 262 である。中国が強力にこの分野を推進していることが解り、今後も益々発展していくことが予想される。

代謝は、エピゲノムの制御と密接に関連しているため、転写因子との関わりだけでなく、DNA やヒストンの修飾制御についても研究の展開が期待される。上述のように、α-KG は DNA のメチル化制御と関わる TET 反応だけでなく、ヒストンの脱メチル化酵素にも補酵素として作用する。また、FAD^+（フラビンアデニンジヌクレオチド）や NAD^+（ニコチンアデニンジヌクレオチド）も補酵素として、ヒストンの脱メチル化酵素や脱アセチル化酵素に作用する。このようなエピゲノム修飾酵素を標的とした創薬は副作用が危惧されるが、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（抗うつ剤）であるトラニルシプロミンは FAD^+を補酵素とする LSD1（リジン特異的脱メチル化酵素：KDM1A）を阻害し、マウスモデルを用いた研究では急性骨髄白血病[15]や肥満[16]の治療に効果があることが報告された。これらの新事実から、今後のエピゲノム創薬に期待が広がるが、LSD1 以外の修飾酵素にも展開していくか注視していく必要がある。

（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）

代謝とエピゲノムの関連については、CREST/さきがけ研究において 2011 年から開始された「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」のプロジェクト[17]が、カナダ、EU、イタリア、ドイツ、韓国やアメリカがメンバーとなっている国際エピゲノムコンソーシアム（IHEC）[18]とも連携して推進されている。ヒト組織を用いて、臨床応用に直結するエピゲノム研究を展開しており、今後 10 年間に疾患に関わる 1,000 個の標準エピゲノムを解読することや、各国が相互にデータを活用できるような仕組み作りに注力している。また、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）においても「後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発」[19]が推進されており、その成果が期待されている。

代謝を中心とした新規創薬は、米国のベンチャー創薬企業・Agios[20]が強力に推進している。特に、上述したがん細胞に特異的に変異した IDH 遺伝子産物に特異的に作用する阻害剤の開発を行なっている。2013 年、彼らは変異 IDH1 と変異 IDH2 に対する特異的な阻害剤を開発し、前者（AGI-5198）はグリオーマ細胞の増殖を抑制して分化を促進[21]し、後者（AGI-6780）

は白血病細胞の分化を誘導[22]する効果をもつことが明らかにされた。このような代謝酵素阻害剤の開発や、臨床応用への展開が注目されている。

創薬研究が進展する一方で、その効果を計るためにもバイオマーカーの開発が欠かせない。ここでいうバイオマーカーとは、病態と連関する生体内の低分子化合物のことを指すのではなく、投薬後の血中における薬剤効果を客観的に評価する系[23]である。例えば、抗がん剤とそれを評価するバイオマーカー系の開発は平行して進めることが望ましいが、同時に研究を展開できるファンディングは極めて少なく、今後の重要な課題である。

（6）キーワード

代謝産物、代謝変化、栄養環境、代謝関連疾患、代謝特性

（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	○	↗	・ CREST/さきがけ研究など、代謝をキーワードにしたプロジェクトが推進され、研究レベルは高く、成果も多い。 ・ がん細胞などの代謝だけでなく、幹細胞やエピゲノムと関連した研究も著名な雑誌に発表されており、国際競争力を有している。 ・ 個別研究が多く、統合的な研究プロジェクトを組んでいるケースが少ない。
	応用研究・開発	○	→	・ 糖尿病、動脈硬化や高血圧など、企業の創薬レベルは世界のトップレベルであるが、代謝に焦点を絞った研究開発は乏しい。
	産業化	△	→	・ 代謝構成因子を標的とした独自の創薬は乏しいが、代謝産物の測定技術力や開発力は世界のトップレベルである。しかし、高価な機器が中心であるため、今後の開発努力によって、研究室で利用できる手頃な機器開発が期待される。
米国	基礎研究	◎	↗	・ がん細胞や幹細胞の研究に関して、著名な雑誌への掲載は世界のトップレベルである。NIH で「Cell Biology and Metabolism Program」（NICHD）などのプロジェクトも開始され、タンパク質輸送、細胞内小器官の動態、細胞周期や鉄イオン代謝など、代謝とリンクさせた多彩なプログラムが展開されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ メタボロン社が中心でメタボローム研究が推進されていたが、現在では Agios 社のような新しいベンチャー企業が代謝構成因子にターゲットを絞り抗がん剤を中心に研究開発が進展している。
	産業化	◎	↗	・ 実際にがん細胞で変異した代謝構成因子に特異的に作用する薬剤開発が進展しており、研究レベルも高く、さらに強化されていくことが予想される。
欧州	基礎研究	○	→	・ ドイツ、フランス、英国など、エピゲノムを中心とした研究が展開されており、レベルも高い。がん研究が多く、次いで代謝性疾患の代表格である糖尿病の知見が蓄積している。
	応用研究・開発	○	→	・ 2030 年には欧州で 4,300 万人が糖尿病に罹患すると予想されているため、心血管系との合併症のリスクも勘案した研究が推進されている。 ・ 糖尿病治療において、疾患の多様性を評価するマーカーが欠如している。
	産業化	○	→	・ 糖尿病治療薬の開発に、IMI（Innovative Medicines Initiative、革新的医薬品イニシアティブ）が 1 億 1,700 万ユーロを投資しているが、産業化への道筋は不明である。
中国	基礎研究	○	↗	・ 2009 年に、メタボロームとプロテオーム解析を連結させて、肥満などの代謝疾患の特徴的な代謝物とタンパク質の発現パターンとの相関性を見出す「代謝性疾患のメタボローム解析データベースの構築」が開始した。 ・ 2011 年に発布された「国家第 12 次五か年科学技術発展計画」による重点生物研究領域の〝タンパク質研究領域〟と〝生殖と発生研究領域〟において、肝臓の代謝ネットワークの構築やシステムバイオロジーを用いて遺伝子発現と代謝の関係を解明する研究や、豚や猿などのメタボロームデータベースの構築を行なっている。
	応用研究・開発	○	↗	・ 2013 年に、国家代謝疾患臨床医学研究センターを設立した。中国で爆発的に増加している糖尿病や生活習慣病について、米国のバージニア大学と協力して、本格的な取り組みを開始した。
	産業化	○	↗	・ 代謝研究において、メタボローム解析が産業界しており、特にゲノム、トランスクリプトームやプロテオームと組み合わせた総合的なサービスを提供している民間企業（Chemmind Technologies Co., Ltd など）が多い。

韓国	基礎研究	△	→	・韓国の代謝関連研究は、2000 年からヒトの疾患を対象とする代謝体の分析や機能研究を行っているが、他の国と比べて患者群の規模が小さく、特定少数の疾患に限られているのが現状である。 ・韓国内の専門研究者が少なく、先端分析機器の普及率やデータベースのプロファイリングに関する技術力の発展は、今後の課題として残されている。
	応用研究・開発	○	→	・大手企業（例えばサムスンなど）がバイオ・医薬・医療産業にも仕業分野を広げながら、基礎研究に対する人材育成や研究施設にも投資している。したがって、長期的には、海外人材や技術の導入と合わせて、独自の技術開発や技術革新を起こす可能性は十分ある。
	産業化	△	↗	・まだ革新的な産業品はないが、大学発のベンチャー規模では中国や東南アジア、途上国にシーズや開発技術を提供している。

（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

（８）引用資料

1）細胞工学「がんにおける代謝リプログラミング」（秀潤社）
2）細胞工学「栄養シグナルの感じ方・伝え方 細胞生存、糖尿病、肥満、癌との関わり」（秀潤社）
3）Christofk HR, et al. Nature 452:230-233, 2008.
4）Christofk HR, et al. Nature 452:181-186, 2008.
5）Luo W, et al. Cell 145:732-744, 2011.
6）Gao X, et al. Mol. Cell 45:598-609, 2012.
7）Yang W, et al. Cell 150:685-696, 2012.
8）Yang W, et al. Mol. Cell 53:75-87, 2014.
9）Mitsuishi Y, et al. Cancer Cell 22: 66-79, 2012.
10）Shiraki N, et al. Cell Metab. 19: 780-794, 2014.
11）CREST「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」研究領域事後評価報告書
http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/kisoken/h24/201307/hyouka08.html
12）http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah25-4.html
13）http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/hojyo/1218181.htm
14）http://www.ncc.go.jp/jp/information/nccdayori/pdf/nccdayori_05_01.pdf
15）Shenk et al. Nature Med. 18:605-611, 2012.
16）Hino et al. Nature Commun. 3:758, 2012
17）http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah23-4.html
18）http://crest-ihec.jp/about/index.html
19）http://www.nedo.go.jp/activities/EK_00149.html
20）Agios Pharmaceuticals Co. Ltd, http://www.agios.com
21）Rohle D, et al. Science 340:626-630, 2013.

22) Wang F, et al. Science 340:622-626, 2013.
23) http://ja.wikipedia.org/wiki/バイオマーカー_(薬学)

3.1.7　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

発生生物学は一つの受精卵からさまざま細胞種とそれらが作りだす組織・器官の形成過程を研究対象とし、幹細胞の動態、単離・増殖とそれを用いた組織・器官再生の基盤技術を生み出す。また、発生・成長過程や親の遺伝子発現変化が epigenetics 修飾を通して、長期間に渡って維持されて、さらに次世代へ伝わる現象が知られており、そのメカニズムの研究は環境適応、進化の基本原理の解明につながる可能性が高い。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

現代発生生物学は、遺伝学、分子生物学、細胞生物学、ゲノム科学の知見と技術を取り込み、発展を遂げている複合的学問である。一つの受精卵からさまざまな細胞種とそれらが作りだす組織・器官の形成過程のメカニズムがいろいろなレベルで解明され、知見が幹細胞の単離、制御や幹細胞を用いた組織・器官の再構築の基盤技術が生み出される。本稿では、再生科学との接点のある、組織・器官形成についての最近の動向に焦点を絞る。

シグナル分子とモルフォゲン：細胞間のシグナル分子は発生においてきわめて重要な役割をもつている。初期胚における体軸誘導は、BMP シグナル、Wnt シグナルが、器官の極性は Shh（ソニックヘッジホッグ）シグナル、Notch シグナルが主に担っていることがこれまでの研究で明らかになっている。これらは幹細胞を *in vitro* で分化させる際に頻繁に用いられている。Notch シグナルを除く、これらのシグナルは細胞外に分泌されたリガンドが濃度勾配を形成し、濃度依存的に細胞の発生運命を決める、いわゆるモルフォゲンである。しかし、細胞外で濃度勾配を形成するという作用様式を覆す報告が最近なされている。例えば、組織の中で細胞は細く長い突起（cytoneme とも言う）を出して周囲の細胞に接触している場合があり、Wnt や Shh はそれらを介して標的細胞に達するのである[1), 2)]。シグナル伝達の様式は考えられた以上に多様であり、作用機序のパラダイムが変わる可能性がでている。

一方、すでに取り尽くされた感のある発生に重要なシグナル因子であるが、発現プロファイリングと生物情報的アプローチにより、初期胚での細胞移動に必須な新規の因子が最近単離された[3)]。新規の重要因子単離ははまだこれからも続くと思われる。

力と形態形成・細胞分化：細胞集団が作るマクロな構造（形態）の形成には、実験による検証可能な数理モデルと細胞の物理的特性などの新しいパラメータの導入が不可欠となっている。特に物理的特性は細胞の運動・形態に影響を与え、最終的に組織・器官の機能と形態を制御する重要なパラメータであるにもかかわらず、生物学の分野でうまく取り入れられてこなかった。しかし、幹細胞の運命が接着する気質の硬さ（Stiffness）に影響されること[4), 5)]、力を測定する蛍光プローブの開発[6)]などで、いわゆるメカノバイオロジーは器官形成や細胞分化の研究の重要な分野となっている[7)]。心臓、血管系の形成には収縮と shear stress が必須である。シンガポール大学では Mechanobiology Institute が 2009 年に創設されて注目を集めいている。

組織幹細胞：発生を終えた個体の中の組織・器官にはさまざまな幹細胞（組織幹細胞）が存在する。造血幹細胞に加えて、骨髄間質から得られる間葉系幹細胞はさまざまな誘導シグナルに反応して、骨細胞、心筋細胞、軟骨細胞だけでなく、グリア細胞（外胚葉系）、肝臓（内胚葉系）など、中胚葉性でない組織にまで分化できる。上皮組織が絶えず更新される、皮膚、消化管などの幹細胞、毛包バルジに存在する毛包幹細胞、骨格筋の筋繊維表面に存在する筋サテライト細胞、などの単離、解析が進んでいる。特に Hans Clevers グループ（Hubrecht Institute）の活躍は目覚しく、消化管上皮の幹細胞とそれを取り囲む Niche 細胞の培養に成功し、試験管内で消化管上皮を再構築することが可能となっている [8]。これらの組織幹細胞は将来の再生医療に有望であると思われるが、幹細胞の生存と活性化を制御する Niche である微小環境（支持細胞、シグナル因子、細胞外気質など）の理解が重要で研究者がしのぎを削っている分野である。さらに発生過程でこれらの幹細胞がどのように生まれ、Niche 内に収まるかなど、発生学的にもまだ不明な点が多く、解析が急がれている。

これまでの発生生物学は胚発生期の体軸形成、器官形成を中心に展開してきたが、フロンティアはむしろ、後期の発生や成長中の個体内での器官の形、サイズの調節や機能の維持そして組織幹細胞の発生、維持（動態）にあるといえる。組織幹細胞は正常発生によって生まれるものであり、試験管内での 3 次元組織構築はライブイメージングや遺伝子発現操作により解析に適している。ただし欧米に比べて、この分野での国内の研究者人口は少ない。

エピジェネティクス：エピジェネティック情報は DNA 及び DNA 結合タンパク質に対する化学修飾であり、近傍の遺伝子がいつ・どこで発現するかを規定している。これらの修飾の組み合わせは epigenetic code とよばれ、母細胞から娘細胞へと継承され、配偶子形成過程や初期胚においては一旦初期化されると考えられている。epigenetic code は多能性の維持、細胞系譜特異的な細胞分化、ガンや神経性疾患などに伴う病理学的変化などの様々な生命現象において重要な役割を果たすことが示唆されている。例えば、細胞はあるシグナル分子に対して環境に応じた異なる反応を示すが、それらの細胞の DNA 配列情報は同一である。また、細胞はそれぞれの状態（細胞系譜や分化状態）を記憶しており、その情報は世代を越えて継承される。これらの現象は発生生物学やガン研究の分野において長い間大きな謎とされていたが、epigenetic code の解明によりそのメカニズムに迫ることができると考えらており、エピジェネティクスは組織幹細胞と並んで現在最もホットな領域である。さまざまな技術革新を経て、epigenetic code はゲノムワイドで収集できるようになってきており、幹細胞、さまざまな分化段階の細胞、病変細胞などで研究が進んでいる。

一方、エピジェネティックスで最近特に注目されているのが発生・成長期のストレスや外的刺激で誘導された遺伝子発現がエピジェネティック修飾としてゲノムに記憶され、長期間の遺伝子発現の変化を引き起こし、それが時として次世代へ伝わる現象である。例えば、雄マウス親の匂いによる条件付け行動学習が次世代のマウスに影響を及ぼすなどが報告されている [9]。このようなエピジェネティック修飾は、生物の本質である個体の環境適応を容易にし、しいては進化過程にも関与すると思われる現象であり、そのメカニズムの解明が急がれている [10]。

現在必要とされるブレークスルーは少数細胞での解析である。発生段階にある特定の細胞系譜や組織幹細胞の epigenetic code を明らかにすることは最重要と思われるが、高解像度の解析には 100 万個程度の細胞が必要であることが native な細胞を研究対象とした場合は大

きな傷害となっている。

本分野では、シークエンス能力、大量情報処理の技術者の質・量で勝る欧米、中国がリードしている。実際、米国のヒト ENCODE（Encyclopedia of DNA Elements ; epigenetic code を含むゲノムの機能ドメインを同定する）プロジェクトの成果が 2012 年に発表されたが、日本人研究者の貢献は限定的であった。現在、欧米主導の「国際エピゲノムコンソーシアム」には参加しているが、日本におけるこの分野の抜本的強化が望まれる。

（４）科学技術的・政策的課題

・発生生物学者と生物情報研究者が共同で研究する場が限られている。単なる研究室間の共同研究ではなく、長い時間かけた相互作用を実現するプラットホームが必要。
・イメージング技術は発生生物学にかなり浸透してきた。技術を開発、実用化する段階からの共同研究は理想である。光学系工学者、プローブ開発の化学者などとの連携を強化するプラットホームが必要。
・日本の発生生物学は歴史が長く、研究レベルも高い。日本は、ヨーロッパ、アメリカとともに世界の 3 大拠点を形成している。これまで培った豊富な知見と技術を有する優れた発生生物学者を組織幹細胞の研究（その発生やニッチ研究）へ積極的に誘引するプログラムがあってもよい。
・エピジェネティック修飾は、多岐にわたる生命現象に重要な役割をもつていることがわかってきた。DNA の塩基配列に次ぐ第二の遺伝情報である。しかし、メカニズムの解明はまだ始まったばかりである。技術革新、大規模データ処理の研究者、生物学者が一体となるチームとそれを支えるシークエンスパワーの充実が今後さらに必要となる。

（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）

・2009 年、シンガポールでメカノバオロジー研究の拠点、Mechanobiology Institute（http://mbi.nus.edu.sg/）が設立された。日本のメカノバイオロジー研究者とも定期的な meeting（http://www.nibb.ac.jp/conf62/）が開かれている。
・オランダ、Hans Clevers のグループは、消化管上皮の幹細胞を単離培養し、幹細胞から試験管内で消化管の 3 次元再構築に成功した（2013）。ダメージを受けた消化管を回復する再生医療への応用が強く期待されている（Sato T, Clevers H. 2013.）。
（http://www.hubrecht.eu/research/clevers/）
・2012 年 9 月 6 日、ヒト ENCODE プロジェクトの成果が特集号として Nature 誌に発表された。培養細胞を用いたエピジェネティック修飾を含むヒトゲノムの機能エレメントの解析が主である。発生過程の細胞系譜、組織幹細胞の解析はこれからである。
・2014 年 1 月に Nature Neuroscience 誌にマウスで親の学習経験が次世代へ伝わる現象が報告された（Dias BG & Ressler KJ. 2014）。エピジェネティック修飾を通して伝わった可能性が高い。

（６）キーワード

シグナル分子、メカノバイオロジー、組織幹細胞、エピジェネティクス、器官形成

（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	○	→	・ 大学、理研 CDB などの、シグナル因子、形態形成の個別研究は依然として高い水準にある。 ・ メカノバイオロジーの分野の研究も育っている。 ・ 組織幹細胞の個別研究は高い水準である。 ・ 生殖細胞の研究では日本は世界のトップを走っている。 ・ シークエンスパワーの不足、情報技術者の不足などが原因で、エピゲノム分野で完全に欧米、中国に水をあけられている。 ・ 科研費は基礎研究を下支えしているが、運営費削減で大学の研究室の疲弊が著しい。 ・ 研究の後継者となる博士課程の学生の減少が著しく、世界からの人材流入も限定的であり、将来的には危うい。
	応用研究・開発	○	→	・ 組織幹細胞の研究はまだ基礎研究の段階が多い。 ・ シグナル因子のオリジナルな発見は少ない。
	産業化	△	→	・ シグナル因子のオリジナルな発見は少なく産業化に至っていない。
米国	基礎研究	◎	→	・ 基礎研究の公的研究費は非常に競争が激しくなっているが、器官形成や幹細胞の研究で主要な研究室へは支援が届いている。 ・ 基礎研究は厳しい環境であるが、絶えず優秀な人材が世界から流入している。 ・ 基礎研究が translational 嗜好が強くなっており、将来的には不安材料。発生学研究もヒトの疾患を意識するものが多くなっている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 基礎研究の translational 嗜好が強く、ベンチャーが参入しやすい傾向が強い。 ・ 基礎研究の研究者も容易に応用研究や産業界に流れ、発生学研究者も製薬系の企業へ流れている。 ・ 大学、ベンチャー企業などで、iPS、組織幹細胞を使った分厚い応用研究がある。
	産業化	◎	↗	・ 次世代、次次世代シークエンス技術は米国の独占 ・ ヘッジホッグなどのシグナル因子の制御因子が癌の分野で製品化されている
欧州	基礎研究	◎	↗	・ 域内の優秀な人材が EMBO や MPI へ入っている。 ・ 米国ほど額が多くないが主要な研究に適切に支援が届いている。 ・ 一部の研究室では組織幹細胞を用いた再生医療の基礎的研究で世界のトップを走っている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ MPI などが基礎から translational への研究を牽引している。 ・ 組織幹細胞を使った応用研究が進んでいる。
	産業化	◎	↗	・ Leica などは産学共同でイメージングの最先端研究とその製品化が進んでいる。
中国	基礎研究	○	↗	・ 発生生物学（とくにゼブラフィッシュやマウス）の研究者も米国より帰国して研究を進めている。 ・ 予算が潤沢で、多くの学生が基礎研究に従事している。基礎から応用まで広い分野で人的資源は豊富である。 ・ Bejing Genome Institute (BGI)のパワーは発生生物の分野にも及び、エピジェネティクスの基礎研究も始まっている。
	応用研究・開発	○	↗	・ Bejing Genome Institute (BGI)の産生するデータは質・量とも他者を圧倒しており、医薬品の開発や幹細胞研究の応用研究に使われている。 ・ iPS の応用研究は発表論文を見る限り進んでいる。
	産業化	△	↗	・ 欧米に追いつく状況であり、産業化はこれから。
韓国	基礎研究	△	↘	・ 発生生物学への支援は少なく、低迷している。 ・ iPS 細胞などを用いた幹細胞研究は行われている。

	応用研究・開発	○	→	・ iPS の応用研究は発表論文を見る限り進んでいる。
	産業化	○	→	・ DNA 編集技術などのビジネス化はなされている。 ・ 動物（ペット、家畜）のクローンはビジネス化されている。

（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) Bischoff M, et al. Nat Cell Biol. 15(11): 1269-81, 2013.
2) Alexandre C, et al. Nature 505: 180-5, 2014
3) Pauli A, et al.Science 343: 1248636, 2014.
4) Dupont S, et al. Nature 474: 179-83, 2011.
5) Chen G, et al., Curr Stem Cell Res Ther. 8(4):313-23, 2013.
6) Grashoff C, et al. Nature 466: 263-9, 2010.
7) 細胞工学 Vol.31 No.9 2012 年 9 月号 曽我部正博監修「細胞力覚-発生・再生と疾患を制御する 力学的コミュニケーション」
8) Sato T, Clevers H. Science 340:1190-4, 2013.
9) Dias BG & Ressler KJ. Nat Neurosci. 17(1):89-96, 2014
10) Feil R & Fraga MF. Nat Rev Genet. 13(2):97-109, 2012.

3.1.8　脳科学

（１）研究開発領域名

脳科学

（２）研究開発領域の簡潔な説明

ヒトの脳には約一千億の神経細胞（ニューロン）が存在し、接点であるシナプスを介して相互に連結し複雑な神経回路網を構成している。この回路網からどのようにして認知、行動、記憶、情動、思考などの脳機能、さらにはいわゆる「こころ」が生じるのかは、今世紀の科学に課せられた最大の謎の一つである。脳科学は生物学的方法のみならず、情報科学や心理学などを含めて総合的にこの謎を解明することを目指している。また、神経回路の異常は認知症、統合失調症、うつ病など種々の精神神経疾患を引き起こすと想定されているので、精神神経疾患の病因解明、早期診断マーカーや治療法につながる知識の創出も目指している。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

脳は細胞構成分子、神経伝達物質、受容体、イオンチャネル、シナプス、神経細胞、グリア細胞、それらが作る神経回路などが積みあがって階層的に形成されている。その機能解明研究においては、1960 年代より微小電極法が動物脳に使用され、イオンチャネルやシナプス機能の理解が進んだ。1980 年代からは分子生物学的方法が適用されシナプス受容体やイオンチャネルの分子構造が明らかとなった。1990 年代からはヒトにおいて脳血流変化を検出し活動部位を画像化する Functional Magnetic Resonance Imaging (FMRI) の応用が進み器楽演奏家の脳活動の特徴など、学習や行動時の脳活動など新しい知見が集積してきた。

一方、神経回路機能の研究は物質レベルの脳研究やヒト脳の画像研究に比して遅れていたが、1990 年代後半になり、神経活動によって蛍光強度を変える蛍光タンパク質を特定の細胞に発現させ、その活動を可視化する神経細胞活動イメージング技術が実用化され神経回路研究が新展開を見せ始めた。さらに 2000 年代に入り、光によって開閉するイオンチャネルを細胞膜に発現させ目標の神経細胞を賦活あるいは不活性化する方法が開発された。この方法は特定の神経細胞の活動と動物の行動との相関関係を解析するという従来の研究方法の問題点を克服して、神経回路を操作することによって神経細胞活動と行動との因果関係を明らかにしようとするものであり、脳研究における画期的な方法として多くの研究が始まっている。

また、脳の深部に位置する標的神経回路を操作するために、脳深部に光が到達できるような脳の透明化技術も研究が開始されている。さらに、ヒトにおいても外部からの磁気刺激や特定の波長の光照射によって脳内神経回路を刺激しその機能を促進する、あるいは機能過剰が疑われる疾患の場合は機能を抑制するといった革新的な治療法の開発が研究の視野に入ろうとしている。このような動向の中で、今まで困難と思われてきた複雑な脳内神経回路の全容を解明しようとする神経回路マッピングプロジェクト構想が浮上し、全世界的にその具体化が始まっている。この点は（５）及び（７）で後述する。

一方、精神神経疾患の病因解明、早期診断マーカーや治療法の開発につながる臨床的研究領域では、当俯瞰報告の「精神・神経疾患」にも記載されているように、一部の神経変性疾患や認知症などでは、その発症機序や病態の解明に対する生物学的なアプローチが可能になりつつある。例えば、遺伝子解析、疾患モデル幹細胞培養や分子イメージングなどの分子生

物学的手法の導入が疾患研究を進展させつつある。また、アルツハイマー病では、アミロイドタンパク質の蓄積は始まっているが未だ無症候の時期を対象として、発症前あるいは発症超早期の治療に向けた研究開発が重要であることが明らかとなった。このような超早期治療、いわゆる先制医療、に向けた研究開発の重要性は他の神経変性疾患においても指摘され、最近はそのような認識の元に研究が進められている。さらに、早期診断のための画像・バイオマーカーの開発もかなりの進展がみられる。 例えば、最近、我が国において、アルツハイマー病脳に蓄積するタウタンパク質を非侵襲的方法により画像化することに成功している。また、統合失調症や自閉症を対象とした研究においては、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多くなり、さらに、精神疾患の遺伝子解析やモデル動物研究にも進展がみられる。 また、治療技術としてブレイン・マシン・インターフェイスの開発とリハビリテーション分野との融合的研究の発展がみられる。

このような脳研究の展開をささえた我が国の科学技術政策を俯瞰すると、1990 年に米国で「Decade of Brain」 キャンペーンが開始されたことを契機に 1996 年 7 月に科学技術庁（当時）の脳科学の推進に関する研究会でまとめられた「脳科学の時代」[1] にもとづいて、我が国における脳研究を「脳を知る」、「脳を守る」、「脳を創る」（その後「脳を育む」を追加）に分けて推進するという戦略目標案が策定された。この案はその後、科学技術振興調整費や科学技術振興機構の CREST 事業などに展開し、さらに 1997 年に理化学研究所に脳科学の諸分野を融合的に推進するという脳科学総合研究センターが設立された。この脳研究推進の動きは、その後、2001 年に始まった第 2 期科学技術基本計画においてポストゲノム計画の推進が打ち出されたこともあり、低迷することとなり、それまでに得られた脳科学の成果を社会に還元する取組が十分になされなかった。そのような状況の反省に基づいて、第 3 期科学技術基本計画の下に 2006 年に総合科学技術会議が取りまとめた「分野別推進戦略」において脳に関する課題がいくつか取り上げられた。このような動向を背景にして 2006 年 12 月に文部科学省研究振興局長の下に「脳科学研究の推進にかんする懇談会」が設置され、2007 年 5 月に「脳科学研究ルネッサンス ―新たな発展に向けた推進戦略の提言― 」[2] がまとめられた。この提言を受けて文部科学省では「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して「脳科学研究推進戦略プログラム」が 2008 年度から開始された [3]。このプログラムは「ブレイン・マシン・インターフェイスの開発」など出口を見据えた 5 年プロジェクトを毎年 2 課題ほど順次開始していくもので現在も 5 課題が推進されている。さらに 2007 年 10 月に出された文部科学大臣の諮問を受けて 2009 年 1 月に文部科学省科学技術・学術審議会脳科学委員会から「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について～総合的人間科学の構築と社会への貢献を目指して～」[4] が出されその後の我が国における脳研究推進の方向性を示した。一方、前述したように、2013 年ごろより脳内神経回路の構造と機能の全容解明を目指した大型脳研究構想が世界的にほぼ同時に打ち上げられ、我が国でもこれに対応したプロジェクトが構想されたが、この点は後述する。

（4）科学技術的・政策的課題

・脳科学は生物学、心理学、認知科学、情報科学など種々の領域の科学を含めた総合的な科学である。したがって、個々の領域における自由発想型研究による新知識の創出や革新的

技術の開発は脳科学発展の基盤になるものとして重要であり、それを支援するボトムアップ的支援は欠かせない。ただ、脳科学の場合は、そのような各領域における研究開発に加えて個々の領域の総合、あるいは統合を目指す研究が必須である。このような総合化あるいは統合化には個々の研究者を集めチーム化する科学技術政策が必要と思われる。

・現在脳科学には方法論的に種々の限界が存在する。例えば、ヒトの脳科学研究においては、現在の FMRI などのイメージング技術では細胞レベルの分解能の画像が得られず動物実験の結果と対応が困難であるが、この限界を突破するには単に生物学者のみならず物理、化学あるいは工学の研究者を集めた異分野連携による分野横断的研究チームの編成を促進するシステムが必要と思われる。

・脳科学研究では、上記のような革新的技術開発研究や精神神経疾患に関する研究には成果が出るまで長期間を要するので、日本で従来多く設定されてきた５年プロジェクトでは十分な成果を期待できない。最低でも 10 年プロジェクトとすべきと思われる。もちろん５年目など途中で評価を行って十分な成果が得られないと判断されれば中止もあり得るという制度設計のもとでの 10 年プロジェクトが望まれる。

・前述したように精神神経疾患は現代社会にとって極めて大きな財政的負担になっているので、その予防や治療法の開発を目指した政策的なトップダウンのプロジェクトが必要とされている。ただ、トップダウンの政策的プロジェクトの策定に当たっては研究者の意見を充分に反映する仕組みが重要と思われる。

・前述した革新的ヒト脳イメージング機器の開発には、例えば、文部科学省と経済産業省などの府省連携が重要である。また、精神神経疾患関連の研究の場合は、研究費補助金が文部科学省と厚生労働省に分かれていることなどの問題があり、両省の密な連携が特に重要である。

（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）

・日本脳科学関連学会連合において脳研究の多くの領域を含むオールジャパンの大型研究計画についての検討が行われ、2013 年 3 月に「こころの健康社会を創る多次元ブレインプロジェクト」としてとりまとめられたが、この構想は日本学術会議の第 22 期学術の大型研究計画に関するマスタープランの一つに採択された[5]。この計画では、先進的脳科学研究の推進と臨床応用、さらに他分野との広範な連携の実現によるオールジャパンの脳研究支援体制の構築が目的とされている。具体的には、時間軸研究としての「縦断的臨床観察データ・バイオサンプル取得」、階層軸研究としての「シームレス解析技術開発」、系統軸研究としての「トランスレータブルバイオマーカー開発」の三つの柱を立て、これらを機能画像に基づき脳の機能的結合を網羅的に同定する技術（機能コネクトーム）により有機的に結び付けようとする研究計画である。このような機能コネクトームは基礎・臨床研究の双方向性の橋渡し研究を飛躍的に推進すると思われる。さらに神経回路の機能の解明と精神神経疾患における障害の同定を通じて、多数の新規バイオマーカーが利用可能となり、精神神経疾患の早期診断と予防、および革新的な治療法の開発に結び付くことが期待される。

・2013 年ごろより神経回路の構造と機能の大規模解析を中心とする脳の大型研究構想が世界的にほぼ同時に打ち上げられた。例えば欧州では、2013 年１月に重点科学プロジェクトと

して Human Brain Project が採択され、10 年間で 12 億ユーロ（約 1500 億円）がつく予定となっている[6)]。また米国でも 2013 年 2 月にオバマ大統領が議会演説で、脳科学を「次世代の宇宙開発に匹敵する研究」と表現し、米国の科学技術分野での優位性を保つために優先的に投資すべきだと宣言している[7)]。その演説を受けて米国では Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) イニシアティブ と呼ばれる研究構想が具体化されつつあり、National Institute of Health (NIH), National Science Foundation (NSF), Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) などの連邦政府機関と民間機関が投資し、年間 1 億ドル（約 100 億円）以上の予算を投入する予定となっている。また、州政府レベルでもカリフォニア州が年に 2 百万ドル（約 2 億円）の予算を追加拠出することを発表している[8)]。

・このような国際的動向を踏まえ、日本においても脳科学研究を戦略的に推進するため、我が国の強みを生かした大型脳研究についての議論が 2013 年 4 月に文部科学省科学技術・学術審議会脳科学委員会において開始された。具体的検討は、この委員会の作業部会においてなされ、「革新的な技術の開発」、「マーモセットなどの霊長類脳の回路データの蓄積」、「得られたデータの臨床脳科学研究への活用」といった観点を踏まえた計画の立案を進めていく、という中間報告が 2013 年 7 月に出された[9)]。この報告を元に、我が国における研究構想は「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（略称、革新脳）」として具体化され平成 26 年度予算として 30 億円(補正予算として 31 億円が追加)が計上された。このプロジェクトではマーモセットの脳のマクロ構造の上に、構造 MRI、拡散強調画像や蛍光トレーサーなどで得られる神経回路のデータ、及び FMRI やカルシウムイメージングによって得られる機能的な神経結合のデータ、さらに遺伝子発現マップや電子顕微鏡によるミクロコネクトームのデータなど、多階層のデータを統合した網羅的神経回路マッピングの作成を目指している。さらに、このような霊長類の回路データを基盤として、精神・神経疾患において障害を受ける脳部位や神経回路のデータを臨床研究によって取得し、ヒトとモデル動物で共通に利用できる脳機能およびその異常の生物学的指標（バイオマーカー）を確立することも視野に入れている。さらに現在の技術レベルを超えるような新しい脳のイメージング、機能測定技術、機能操作技術、さらにモデル化・データ解析技術を個別課題として取り入れることで、現在の技術を越えた技術でもって革新的な脳研究の展開をめざす計画となっている。

（6）キーワード

脳、神経回路、神経細胞イメージング、神経回路マッピング、コネクトーム、光遺伝学、神経回路操作、遺伝子改変動物、機能的核磁気共鳴画像、非侵襲的ヒト脳機能可視化法、精神神経疾患

（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	◎	↗	・神経細胞活動の指標となる蛍光タンパク質の開発は一部先行している。 ・固定脳における透明化標本の作製技術はかなり先行している。 ・統合失調症などの精神疾患の画像研究では世界トップレベルの成果を上げている部分がある。
	応用研究・開発	◎	↗	・認知症の画像マーカ（特にタウタンパク質の画像化）研究では世界をリードしているが、その他多くの神経変性疾患のバイオマーカの開発などは若干欧米より遅れているところもある。 ・Brain Machine Interface 研究の成果を神経疾患患者のリハビリテーションに応用する研究では世界トップレベルをいっている。 ・近赤外線による非侵襲的脳機能画像法の実用化では世界をリードしている。
	産業化	△	→	・近赤外線による非侵襲的脳機能画像装置や Brain Machine Interface によるリハビリテーション装置の産業化など一部には産業化に成功している部分もあるが、全体としては未だ低調。
米国	基礎研究	◎	↗	・米国では従来の多岐にわたる自由発想型の研究提案に対する NIH などからのサポートの他に、上述したように 2014 財政年度から BRAIN イニシアティブプロジェクトが開始された。このプロジェクトでは大規模脳活動計測による脳活動マップの作成や神経回路の活動操作による行動制御技術の開発に焦点があてられ基礎研究の飛躍的進展が予想される。
	応用研究・開発	◎	↗	・ブレイン・コンピュータ・インターフェースの統合による生体脳の操作技術開発、心的外傷後ストレス障害(PTSD)の治療などに資する記憶制御技術の開発、精神神経疾患治療を目指した深部脳刺激装置の開発などの進展が予想される。 ・精神神経疾患のバイオマーカの開発により低コストの創薬研究が加速する。
	産業化	◎	↗	・ブレイン・コンピュータ・インターフェースによる生活補助装置の産業化が進む
欧州	基礎研究	◎	↗	・Human Brain Project 研究によってニューロインフォマティクスや脳のシミュレーションを用いた実験データの収集や統合、さらに多様な知識のギャップを埋める研究の進展が予想される。
	応用研究・開発	◎	↗	・脳疾患の生物学的指標を決定するために医療インフォマティクスを活用し、疾患が不可逆的な障害となる前の早期診断や、個人のニーズに応じた個別治療法の開発が期待されている。 ・脳のシミュレーションによるインタラクティブ・コンピューテーションを実現し、幅広い産業の情報処理システムに影響を与えることが期待されている。
	産業化	○	→	・脳をモデルとしたエネルギー効率や信頼性の高い情報デバイスやシステムの産業化が加速する。
中国	基礎研究	○	↗	・1999 年に上海に Institute of Neuroscience Chinese Academy of Sciences が設立されたことに代表されるように前世紀末頃より基礎的脳研究が本格的に開始され、優れた成果をあげつつある。昨年より、米国の BRAIN イニシアティブに匹敵する大型脳研究を計画中で基礎研究の大幅な進展が予想される。
	応用研究・開発	○	↗	・マウスやラットなどの齧歯類のみならず赤毛サルなどの霊長類においても遺伝子改変技術を進めており、精神神経疾患研究への応用研究への展開が予想される。
	産業化	○	↗	・精神神経疾患特にアルツハイマー病に対する治療薬の開発などを視野に入れて大手製薬企業が研究所を中国に移転する動きがみられる。

韓国	基礎研究	△	→	・ 1990 年代後半より日米の動向を契機に脳研究推進の動きが出てきて Korean Advanced Institute of Science & Technology (KAIST)に脳科学研究センターが開設されたが、比較的小規模なものであった。2011 年 12 月には日本の理研脳科学総合研究センターに匹敵する Korea Brain Science Institute(KBSI)が Daegu に設立された。ただし、基礎研究よりも臨床的研究、応用研究に重点が置かれているので基礎研究が進展するかは未知数。
	応用研究・開発	○	↗	・ 上記のように新設の KBSI では臨床的、応用的研究に重点が置かれているので今後の進展が予想される。具体的には、精神神経疾患の多面的診断・治療法の開発や神経変性疾患や老化脳に対する anti-aging 法の開発などの応用研究を進めようとしている。また、幹細胞を使った治療法の開発も試みられている。
	産業化	△	→	・ 情報機器への応用、産業化が企画されているが、実現性は明確でない。精神神経疾患に対する治療薬の開発など、産業化の試みがなされている。

（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) 「脳科学の時代」（平成 8 年 7 月科学技術庁脳科学に関する研究会）
2) 脳科学ルネッサンス（平成 19 年 5 月文部科学省研究振興局脳科学の推進に関する懇談会）
3) http://brainprogram.mext.go.jp
4) 長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について～総合的人間科学の構築と社会への貢献を目指して～ （第一次答申案（中間取りまとめ)) 平成 21 年 1 月 23 日文部科学省科学技術・学術審議会
5) http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t188-1.pdf
6) https://www.humanbrainproject.eu/
7) http://www.whitehouse.gov/share/brain-initiative
8) http://www.nature.com/news/brain-wave-hits-california- 1.15454
9) http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1332_07.pdf

3.1.9 臓器連関

（1）研究開発領域名

臓器連関

（2）研究開発領域の簡潔な説明

人体を多臓器の相互作用からなる総合的システムと捉え直し、生命を従来の要素別・臓器別の局所現象の還元論的解析を乗り越え、総和を超えたダイナミックに変容発展する複雑系創発過程として理解する。これに基づき、その時間発展的バリエーションとしての新規の病態概念を確立して、予防・先制的な早期積極介入療法を開拓する。同時に、この複雑な系を研究者・医師が運用することを、判り易く効果的に支援する予測的統合人体シミュレーション技術を開発する。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

① **現状**：従来の境界条件を設定した要素還元的手法においては、生命現象を分子同士の物理化学的反応に分離してそれぞれを明確に説明することによって、普遍的かつ再現性の高い物理化学的な諸原理が抽出されると理解され、進められてきた。そして、それらの客観的なデータベースを構築することによって、これらの成果が誰にでも利用できるようになり、生命科学研究や医療応用へ展開されてきた。これは近代生命科学の輝かしい成果であった。しかし、いまこの従来の手法が完熟してきたがゆえに、それが便宜的に捨象してきた下記に記載する生命現象の根本的問題が、人類社会がその生命と健康を担保するための、いま直ちに解決すべき喫緊のテーマとして立ち現れてきたといえる。

② **課題**：従来の要素還元論的な成果は、【明証・分析・総合・枚挙】からなる、いわゆる自然科学的方法の前半部分を達成したにすぎず、その完成型に向けて還元的に得られた要素原理を【総合】して、例えば人体を多臓器からなるシステムとしてその全貌を再構成し、そこに生じうる各種病態を含む生起可能な現象を【枚挙】するための、後半部分には至っていない ― まして、そこに来るべき結果を予測制御する効果的な介入治療法は、未だに限定的な段階に留まっている。これは、下記に示す現代生命科学に内在する２つの本質的・根源的な理由によるものと思量する；

i）生物の多様性と相互性： 生命現象には、有限個の境界条件に帰結できない極端な多様性があり、【明証・分析】による要素還元的手法によって明らかにできる範囲には本質的な限界がある。さらに、人体のような多臓器からなる上に、細菌叢との相互作用をそのシステムに組み入れている複雑な生命システムでは、それらの要素が相互作用を繰り返して短時間のうちにダイナミックに時間発展する特徴があり、【総合・枚挙】のためには、要素的な因果関係の線形和に留まらない非線形性の理解、あるいは複雑系特有の創発的統合原理の理解が不可欠である。加えて、眼前の患者の生命と健康を守るべき臨床医療の現場では、既知の境界条件の範囲外の現象を経由する、未知の因果の連鎖の関与をも考慮しなければならない。

ii）人間の認知特性の限界： 人間が現象を「わかる」ためには、単なる対応関係を超えてそれが生起する原因と結果の関係を理解することを希求するという認知特性が備わっている。これは、境界条件を便宜的に設定して、その範囲内で有限個の明証的な因果関係の線形和として仮説検証的に論理構築するという、従来の科学的方法とは相性が良かった。しかし、複

雑で多様な並列相互作用をもつ本来の生命現象の総合・枚挙するためには、この様な人間の因果的推論にもとづいた認知能力の限界をはるかに超える問題を解決しなければならない。またこれは、現代人の自然言語に依存した思考原理の限界でもある。本来の生命現象の総合・枚挙のために、これからの生命科学は、現在までの成功をもたらした思考原理をも見直し、あるいはそれを補完する術を見出さなければならない。

すなわち生命現象とは、原理的に、「人間に判り易い」ことと「科学的真実」とが必ずしも一致しないものであることを、まず理解しなければならない。つまり、これまでの要素還元・仮説検証型の研究開発が、多様複雑システムとしての人間理解のごく一部に限定的であったことを真摯に認め、その成功体験に埋没することなく、この本質的限界を克服して生命現象の本質の解明と理解を目指すべきである。そしてさらに、生命科学の成果を医学・医療に応用するためには、これらの理解の上にたった決定論的予測に基づく介入操作を、人間認知特性の限界を超えて補完する知的補助手段を開発することによって可能にしなければならない。

③ 克服：臨床の世界には、いわゆる『名医』が存在する。彼らは、「目の前の患者の命を救う」ために、往々にして予測困難で複雑多様な生命システムを、未知の因果関係を織り込みつつ「手なずける」術を経験的に体得している。こような、現に生命科学・医療応用における根源的問題を一部克服している暗黙知を、科学的な明証性をもって客観的に記述して、それを汎用的に利用するために、世界各国では下記（④ 動向）に具体例を示すような試みが始まっている。それらは、上記の問題点に関して、原理的には以下の様な解決策を提案するものである ― 何れも、従来の要素還元論的手法の延長発展ではなく、【総合・枚挙】に向けて、科学的手法の根本的な変革を模索する試みである。

i）生物の多様性と相互性の克服： 多くの生命科学・医学の専門家の間で暗黙裏に蓄積されている膨大な経験知を体系的に集積し、その様な断片的な大規模データ（Big Data）の集合体によって複雑多様な生命現象を網羅することによって、未知の因果関係の明示を留保先送りしつつ、種々の生命現象の時間発展パターンの相関関係を枚挙することができる。これは、 Big Data の中から Data Mining 法によって意味のある前後関係を発見し未来予測に資することを目指す、「仮説検証型」から「データ主導型」への研究手法の転換により、従来の境界条件設定の限界を克服しようとするものである。その部分的な記述的論理基盤としては、経済学におけるグランジャー因果性（2003 年ノーベル経済学賞）理論などがあげられるが、生物学における相互依存的多変量遷移現象の説明概念への適用は未だに限定的であり、大規模記述の蓄積の範囲に留まっている。

ii）人間の認知特性の限界の克服：上記の大規模データに依拠しつつ、既知の生物医科学的メカニズムを組み込みながら、現象の定量的な未来予測を目指すコンピュータシミュレーション技術の開発が進んでいる。これは、近年の計算機の高速化・大容量化の急速な進展によるところが大きい。これらは、要素的な因果の線形和による生命・医学現象の定量的未来予測を、人間の認知容量の限界を克服しつつ支援する計算論的技術として、*in silico* の人体モデルを構築しようとするものであり、薬効や治療法の評価などに一定の成果をあげつつある。しかし、複雑系システムに関して未知のメカニズムを探索的に追究して組み込みつつ、人間の認知能力の原理的な限界克服を支援する概念的ブレークスルーは未だ達成されていない。

④ 動向：生命科学・医学的現象のダイナミクスに関する網羅的データベースを集積し、そ

のコンピュータシミュレーションによる *in silico* 生物／人体モデルを構築しようとする試みは、様々な生命システムにおいて、いま世界各国で同時多発的に始まっている。

例えば、人体を多臓器からなる総合システムと見なして、その各種生体反応のダイナミクスをシミュレーションしようとするものとしては、Physiome Project (国際生理学会連合) [1]、Lindasy Virtual Human (University of Calgary, Canada)[2]、Virtual Human Project (Oak Ridge National Laboratory, USA) [3]などが、臓器別の細菌叢に関しては MeTaHIT（Metagenomics of Human Intestinal Tract, 欧州）、HMP (Human Microbiome Project、米国）など、国際機関から私企業にわたる様々なレベルですでに進行している。また、Human Brain Project（欧州）、BRAIN initiative（米国）、Brain/MINDS（日本）は、ヒト・霊長類・各種モデル動物の脳神経回路の構造と機能の網羅的記述をもとに、人間の心理機能とその異常の生物学的基盤を明らかにして、次世代の精神機能疾患に対する革新的医療技術を創出しようとする、国家プロジェクトである。

また、これらのシミュレーションを臨床現場における治療指針策定や加療判断に応用しようとする試みも複数はじまっている。例えば、Virtual Physiological Human initiative（Catholic University of Leuven, Belgium）[4]、IT Future of Medicine （欧州横断的研究機関）[5]、Entelos （Enetlos Ltd, USA）[6] などである。また、生命科学／医学の教育研究に資することを目的としたものとして、HumMod （University of Mississippi Medical Center、USA）[7]、The BioDigital Human （BioDigital, Inc., USA）[8]、Anatronica 3D Interactive Anatomy（Goodwill Enterprise Development, LTD）[9]、The Visible Human Project（NIH National Library of Medicine, USA）[10]、Digitized Virtual Chinese （Chinese Academy of Sciences, China） などが世界各地ではじまっている。

⑤ 展望：上記のように、人体を多臓器と細菌叢から構成される複雑系システムとしてとらえ、その機能ダイナミクスを大規模データとして網羅的に集積し、これまでに蓄積された要素還元論的メカニズムによってシミュレーションする技術開発が世界各国で進んでいる。しかし、いずれの試みも、生物多様複雑性とその相互作用、さらには未知の因果関係をも織り込んで、人間認知能力の限界を超えるその本質的動作メカニズムを明証する基本原理の解明と実装には至っていない。とはいうものの、その問題意識は徐々に認識されつつあり、将来それが解明されれば独占的優位に立てる巨大な空白ニッチへの先陣争いが世界レベルで始まっており、その飛躍の基盤は整いつつある。

（４）科学技術的・政策的課題

・これらの動きは世界各地ですでに精力的に始まっているが、最大の課題は、i）生物の多様性と相互性の克服 を可能にする科学原理のブレークスルーと、これにもとづいて ii）人間の認知特性の限界の克服を可能にする技術的イノベーションの開発である。これらの本質的解決はまだ既存の何れの試みにおいても達成されておらず、現在のところ複雑な相関関係の記述の蓄積に留まって、因果的メカニズムにまで踏み込んだ解決には至っていない。

・現状では、上記の状況ゆえの下記の解決すべき諸問題に直面している。例えば、１）要素還元論的な過去の成功体験に埋没した制度的な思考拘束状況、２）複雑系が本質的にもつ曖昧性/冗長性に由来する萌芽的活動に対する涵養制度や確実な評価システム構築の困難さ、３）多分野に亘る越境研究を円滑化するための用語、作法、人材交流のしくみの未整

備、４）このような新規研究分野におけるキャリアパス未整備ゆえの特に有望な若手人材の大きな参入障壁、など[11]である。

・また、我が国にあっては、下記「（５）注目動向」に示す、東西の科学／医学の融合の場として、世界的に絶好の位置にあると注目されているにも拘わらず、従来の要素還元論的な科学原理主義とそれの成功体験の埋没により、世界的にも出遅れた状況[12]にある。

（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）

これまで論じた動向に関連しつつ、それらとは異なる下記のような動きも活発化している。

・ 近代生命科学・医学とは全く独立に、伝統的に経験知の大規模データ蓄積にもとづいた医学大系である東洋医学（漢方）と、西洋医学との融合を独立の研究機関を設けて明示的に目指す動きが世界各地で広がりはじめている。

・ 生体内で生理反応を引き起こす各種低分子と同等の効力をもつ、主に植物由来の自然高分子が、副作用の少ない医学応用（Phytotherapy/medicine、Herbal medicine）として盛んに探索され始めている。これは、上記の東洋医学の体系の中で蓄積された経験知に基づく知見が多く活かされ、起源植物ごと特許化する動きが世界各地で加速されてきている。

・ 大規模シークエンス技術の進展に伴い、細菌叢をシステムとして捉えることが可能になり、細菌叢と多臓器の連環[13]を理解することで疾患の理解と治療に結びつけようという動きも加速しており、細菌叢を特許化する動きも散見される。

（６）キーワード

ビッグデータ、人体シミュレータ、複雑相互作用創発系、決定論的予測、予防先制的介入医療、救急医療、自然高分子創薬、漢方医学・西洋医学、細菌叢、メタゲノム

（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	○	↗	・下記の戦略目標の下に、CREST やさきがけが立ち上がるとともに、理化学研究所に「統合生命医科学研究センター」が設置されて本格的研究が始まっている。
	応用研究・開発	○	→	・『生体恒常性（略称)』の名称下に平成２５年の戦略目標に選定され、この分野の研究の振興に着手している。現在は、本研究領域の基盤整備を進めている段階である。
	産業化	△	→	・学術会議シンポジウム・報告や、臓器円環と題する書籍出版などを通して重要性をアピールしている。また、この動きは新聞記事としても紹介されている。
米国	基礎研究	◎	↗	・数多くの *in silico* 研究の試みが、国家、アカデミア、企業などの様々なレベルで多くの資金が投入されて、精力的に始まっている（引用資料)。多くの人材も流入している。
	応用研究・開発	◎	↗	・NIH などの公的研究助成機関や各種財団などを中心に、本分野をターゲットとした研究資金枠が確保されて、公私に亘る各種研究機関・組織が参画する体制を整えている。
	産業化	○	↗	・Big Data/Data Fusion による探索的研究体制は、すでに社会的理解を確立して盛んに活動が行われているが、大規模相関を超えた新規概念の開拓には至っていないようである。
欧州	基礎研究	◎	↗	・数多くの *in silico* 研究の試みが、国家、アカデミア、企業などの様々なレベルで多くの資金が投入されて、精力的に始まっている（引用資料)。多くの人材も流入している。
	応用研究・開発	◎	↗	・この分野に対する問題意識は高いものの、それを支援するための膨大な資金的根拠の目処は必ずしも充分に確保されるとは言えない状況にあり様々な困難もあるようである。
	産業化	○	→	・様々な活動を通して、分野の重要性が浸透していると同時に本質的なブレークスルーへの困難さも理解されており、伝統的な科学コミュニティからの反動もある様である。
中国インドシンガポール	基礎研究	◎	↗	・インド・中国において、典籍を参照した Phytotherapy/medicine 探索の試みが極めて活発化しており、成功率は低いものの国際特許などの争奪戦が進んでいる。
	応用研究・開発	◎	↗	・中国・星港（シンガポール）において、西洋科学／医学と伝統的東洋医学との融合化の試みが組織的に行われているが、様々な制度的障害を克服しきれていない現状がある。
	産業化	◎	→	・汎アジア的に、IT 技術関連の優秀で豊富な人材に下支えされて、この分野の活動が官民通して活発である。また、医療情報提供の基盤となる症例も豊富に確保され易い。

（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
この分野では政策に対応した研究開発を主に対象とする
産業化フェーズ ：量産技術・製品展開力のレベル。この分野ではどの国でもそのフェーズに達していないため、同分野に対する専門家などの理解の進み具合につき記載している。

（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）Physiome Project　http://physiomeproject.org/
2）Lindasy Virtual Human　http://lindsayvirtualhuman.org/
3）Virtual Human Project　http://web.ornl.gov/sci/virtualhuman/
4）Virtual Physiological Human initiative　http://www.vph-institute.org/
5）IT Future of Medicine　http://www.itfom.eu/
6）Entelos　http://www.entelos.com/
7）HumMod　http://hummod.org/
8）The BioDigital Human　https://www.biodigitalhuman.com/
9）Anatronica 3D Interactive Anatomy　http://www.anatronica.com/
10）The Visible Human Project　http://www.nlm.nih.gov/research/visible/
11）日本学術会議 基礎医学委員会 機能医科学分科会 報告 （2014 年 6 月 23 日）『生体機能システムの理解と予測・制御技術開発：計算生命科学の導入による医療・創薬の推進』
12）『臓器円環による生体恒常性のダイナミクス』　実験医学増刊　vol.31, No.5, 2013 年 3 月
13）日本経済新聞（2012 年 8 月 5 日）『内臓同士が情報交換？　～体の恒常性維持に一役～』

3.1.10 生物時計

（１）研究開発領域名

生物時計

（２）研究開発領域の簡潔な説明

ヒトを含め地上のあらゆる生物には約 24 時間周期のリズムが認められ、生物時計と呼ばれる体内機構によって制御されている。それは、生物が昼夜変化や季節変動などの周期的環境に適応する過程で進化した機構であり、環境周期への同調を介して、生体機能の時間的最適化や統合を達成している。現在、生物時計の研究課題は大きく３つに分けることができる。時計機構、特に哺乳類における階層的多振動体機構の分子細胞レベルでの解明、光および非光周期因子への同調を介した生体機能の時間的統合の分子細胞レベルでの解明、生物時計の障害に起因する疾患の病態生理の解明と対策法の開発である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

１．哺乳類における階層的多振動体機構の分子細胞レベルでの解明

生物時計の中心機能である概日リズムの発振は細胞内現象であり、複数の時計遺伝子 [1)]が関与している。哺乳類では、４種の時計遺伝子による転写・翻訳のオートフィードバックループによるリズム発振仮説が有力である。しかし、赤血球など無核細胞でも概日リズムは認められ、また、時計遺伝子欠損動物でも概日リズムが出現することから、転写・翻訳ループのみで振動のすべてを説明できない。哺乳類における概日リズム発振の分子機構を解明する必要がある。

哺乳類の中枢時計である視交叉上核には１側約１万個の神経細胞が存在し、その多くが振動している。また、視交叉上核には多数の振動細胞からなる複数の領域振動体が存在し、昼夜や季節で変わる環境光条件に対応して時計機能を変化させている。したがって、中枢時計の機能を理解するには、振動細胞の階層的なネットワークがシステムとして概日リズムを発振する機構とその動態を理解しなければならない。また、中枢時計から総ての末梢組織に存在する概日振動体へのリズム情報伝達は内分泌系や自律神経系を介して行われるが、各末梢組織で異なる生体機能の時間的最適時化がいかに為されているかはいまだ謎である。多振動体からなる生物時計の理解には、細胞内のリズム発振機構への入出力系（分子）と作用機序、振動細胞間のネットワーク、振動組織の階層構造の解明が必須である。

この分野の研究は我が国で進んでおり、哺乳類の時計遺伝子の同定、解析に本邦の研究者が多数かかわった。また、視交叉上核振動機構の解析においては、欧米と肩を並べるか、むしろ先行している分野もある。さらに、光イメージング技術を用いた解析では世界をリードしている。

２．光及び非光周期因子への同調を介した生体機能の時間的統合の分子細胞レベルでの解明

多くの動物種の生物時計は主として環境光によって調節され、季節によって変化する光条件に対応して機能を変化させる。しかし、実験室の動物と自然界の動物では、たとえば行動などに発現する概日リズムは必ずしも一致しておらず、生物時計は光同調を基本としながらも、一方では、餌の獲得可能時刻や捕食者の活動時刻、ヒトでは勤務時間など非光因子の影響も受ける。非光因子は必ずしも中枢時計を介さず、直接末梢時計に作用することが知られ

ている。したがって、生物時計の環境周期への同調を統合的に理解するに、網膜を介する中枢時計の光同調機構と食事や身体運動などの非光因子への同調機構を解明する必要がある。特に、光同調因子と非光同調因子の位相がかい離する場合の多振動体システムの動態は、３で述べる疾患との関係で重要である。またこの分野は、動物実験の結果を健常人を対象とした時間隔離実験で追証可能であり、ヒトの生物時計とのかけ橋となっている。

この分野の研究は、生物時計の昼夜変化への光同調から季節変化への同調や生殖行動の発現機序などにシフトしてきている [2)]。より自然に近い条件での動物実験が重要との考え方が背後にある。また、生物時計の研究は、行動科学のみならず体温調節や神経内分泌、自律神経、免疫科学など他の研究領域へ波及し、総合科学としての様相を呈してきている。この分野の研究は欧米が先行していたが、ここ 10 年で本邦が追いつき肩を並べている。非光同調モデルとしては、周期的制限給餌や身体運動（輪回し運動）が確立されており、分子レベルの研究も進んでいる。この分野の研究は、本邦と欧米で競っていたが、ここ 10 年ほどは本邦の研究が一歩先んじている。自然界における生物時計の解析は欧米で進んでおり、本邦では研究者は少ない。一方、ヒト生物時計の研究には時間隔離実験室が必要であるが、ヒト生物時計の高照度光同調や光位相依存性など、ヒト生物時計の光同調が他の哺乳類と本質的に同一であることは、本邦で初めて明らかにされた。また、ヒト生物時計の非光同調研究は本邦が進んでいる。

３．生物時計の障害に起因する疾患の病態生理の解明と対策法の開発

生物時計の出力の１つである睡眠と覚醒は、ヒトの生活に大きな影響を与える。生物時計の同調不全による睡眠覚醒リズム障害は近年増加傾向にあり、本邦では 20 万～100 万人が罹患しているといわれる。その多くは不適切な光環境が原因であるが、治療は容易ではない。また、時差飛行や交替勤務などの際には、生物時計と睡眠覚醒リズムの位相が乖離し、時差症候群が発生する。睡眠覚醒リズム障害や時差症候群の背後には、睡眠覚醒リズムと他の生体リズムとのかい離（内的脱同調）がある。内的脱同調は睡眠覚醒障害や摂食障害の原因となり、この状態が長期間つづくと生活習慣病やうつ病、がんに罹患する可能性が高くなる。内的脱同調が発生する機構、それが疾患につながる病態生理の解明は、社会の 24 時間化が急速に進行し、環境の同調力が低下している先進国では愁眉の問題であり、対策や予防法の開発に必須である。

この分野の研究は、ヒト睡眠覚醒リズムの適切な動物モデルがないこともあり、健常人を対象としたフィールド実験や臨床報告が主体であった。しかし、覚醒物質を慢性投与した動物がヒトの睡眠覚醒リズムに極めて類似した現象を示すことから、動物実験が可能となった。この動物は本邦で開発され、米国でも使用されている。また、時間隔離実験室を用いたヒト生物時計の内的脱同調の解析はドイツで先行し、米国、日本で追い上げていたが、ここ 10 年間は米国と日本の２研究施設でしか行われていない。ヒト生物時計の非光同調を解明するには、時間隔離実験が重要である。一方、ヒト生物時計の精神疾患との関係については、現在英国でプロジェクト研究が進行しており、日本でも脳科学研究戦略推進プログラムの１つに取り上げられている。生物時計に作用する薬品開発も米国を中心に進められている。しかし、基礎となるヒト生物時計に関するデータが乏しく、適切とは言い難い動物モデルで検証をせざるを得ないのが現状である。様々な年齢層、光環境、地域、就業形態におけるヒト概日リズムに関するデータが圧倒的に不足しており、個人ベースで有効な対策が出されていな

い状況にある。自然条件にあるヒト生物時計の定量的計測と様々な条件との関連性はこれまで一度も調べられたことがなく、生物時計に関する大規模データの集積と系統的な解析が必要である。

（４）科学技術的・政策的課題

・現在、本邦における生物時計研究に多くは動植物を対象に行われているが、研究の社会還元には、ヒトを対象とした基礎的研究、疫学的研究、臨床医学的研究が欠かせない。しかし、本邦ではヒト生物時計の研究者は極めて少なく、また臨床医学を専門にしている研究者は生物時計の知識が十分とは言い難い。
・ヒト生物時計の基礎研究には時間隔離実験室など、大掛かりな装置が必要である。現在、時間隔離実験室を用いた研究は、米国や日本などわずか数か所で行われているのみである。その理由は、施設の問題の他に、ヒトの生物時計に熟知した研究者が少ない現状がある。欧米諸国ででは、生物時計の研究対象を動植物からヒトにシフトさせているが、フィールド研究が主体である。
・本邦では、生物時計に関する教育が遅れており、高校の生物教科書でも生物時計の記載はほとんどない。また、大学では生物時計の研究者がいるところでは講義などで教育がなされているが、それ以外の大学では系統的な教育はない。
・生物時計の研究を分子細胞レベルからヒトに至るまで総合的に研究するプロジェクト、施設あるいは研究センターがない。現在は、各地に散在している研究者の共同研究で対応しているが、大型研究とはなりにくい。米国には NSF による大型で長期間（10 年間）のプロジェクト研究が組まれ、欧州では各国の研究者を結ぶ「クロノユーロ」が存在する。

（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）

・光イメージングの技術を用いた分子細胞レベルの研究が生物時計の分野で成功を収めており、この技術分野は世界的にもリードしている。感度のよい発光や蛍光プローベが本邦研究者によって次々と開発されている。一方、大量のデータを時系列に解析するコンピュータプログラムの開発も進んでいるが、まだ十分ではない。
・脳組織培養技術の進歩により、数週間にわたる振動細胞の解析が可能となってきている。さらに、多電極ディッシュや多色蛍光レポーター、発光レポーターを組み合わせる研究手法が開発され、同時に複数の遺伝子、分子の動態を長期間観察することが可能となってきた。
・無麻酔無拘束下で動物の生物時計（時計遺伝子の概日リズム）などを長期間計測する技術が開発されつつあり、生物時計研究のブレークスルーになる可能性がある。
・携帯型行動測定装置を用いたヒト行動リズムの 24 時間計測が臨床医学研究にも取り入れられつつあるが、装置の標準化、解析技法の統一などの大規模データの処理に関する課題がある。

（６）キーワード

概日リズム、時計遺伝子、視交叉上核、末梢時計、睡眠覚醒リズム障害、生活習慣病、がん、うつ病、脱同調症候群、光環境、24 時間社会、交代勤務、時差飛行

（７）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・過去15年間の当該学問の動向：2000 年から５年ごとに、発表された論文数の変遷は、1077、1059、1113（2014 年は推定）と緩やかに増加している。 ・過去5年間の一流学術雑誌（Science, Cell, Natureなどのインパクトファクターの高い学術雑誌）への掲載数：上位 10 名の研究者で 34 篇を数える。 ・過去５年間、日本で行われた生物時計に関する国際学会、および国際シンポジウム：International Symposium on Phtonic Bioimaging (2011, 2012, 札幌), Sapporo Symposium on Biological Rhythm[3] (2012, 2014, 札幌), JSC International Symposium (2014,福岡)など。 ・生物時計に関する学会員の数：日本時間生物学会（約 600 名） ・生物時計を主たる研究テーマとする研究室（拠点）の数: 北海道大学[4]（札幌）、東京大学[5]（東京）、早稲田大学[6]（東京）、名古屋大学[7]（名古屋）、名古屋市立大学（名古屋）、大阪大学（大阪）、近畿大学（大阪）、京都大学（京都）、京都府立大学（京都）、山口大学[8]（山口）、九州大学（福岡）など約 20 教室。内閣府　最先端次世代研究開発支援プログラム[9]以後では、生物時計に関する大型プロジェクトはない。
	応用研究・開発	◎	↗	・無麻酔無拘束動物の視交叉上核時計遺伝子リズムの長期計測（北大） ・ピクセルレベル（2～3 ナノ平方メートル）でのリズム解析ソフトの開発（北大） ・脳組織の可視化技術の開発（東大） ・ES細胞、iPS 細胞のリズム計測技術の開発（京都府立医大） ・広角視野光計測装置の開発（京都府立医大） ・ラン藻類時計タンパク（KiC）の三次構造解析（名古屋大）
	産業化	○	↗	・広角視野光計測装置は生産ライン（（株）アトー）に乗っている
米国	基礎研究	◎	→	・過去15年間の当該学問の動向：2000 年から５年ごとに、発表された論文数の変遷は、2871、3391、3180（2014 年は推定）とここ５年間はやや減少している。 ・過去5年間の一流学術雑誌（Science, Cell, Natureなどのインパクトファクターの高い学術雑誌）への掲載数：上位10名の研究者で 97 篇を数える。 ・過去5年間、米国で行われた生物時計に関する国際学会、シンポジウム：SRBR Annual Meeting (2010, 2012, 2014), Gordon Research Conference (2011)など。 ・生物時計に関する学会員の数：SRBR（約 700 名） ・生物時計を主たる研究テーマとする研究室（拠点）の数：ハーバード大学(ボストン)、テキサス大学（ダラス）、ノースウエスト大学（シカゴ）、カルフォルニア大学（イルバイン、サンジェゴ）、ペンシルバニア大学（ペンシルバニア）、バンダービルト大学（ナッシュビル）、ヒューストン大学（ヒューストン）、アラバマ大学（ビジンガム）、ブランダイス大学（ワルサム）など約 40 教室。1990 年代にNSFによる大型研究プロジェクト「Biologica Timing」が10年継続され、日本の研究者も多数参加した。
米国	応用研究・開発	◎	→	・創薬に向けて、生物時計に作用する化学物質の網羅的検索（ハワードヒューズ医学研究所） ・リズム障害のある遺伝性疾患の遺伝子解析とモデル動物の作成（バンダービルト大学） ・生活習慣病、うつ病、リズム障害と遺伝子多形との疫学調査（テキサス大学）

	産業化	○	→	・メラトニン受容体刺激剤の開発（タケダ） ・携帯型行動測定装置（各社） ・時計遺伝子改変動物の販売（チャールスリバーなど）
欧州	基礎研究	◎	↗	・過去15年間の当該学問の動向：2000 年から５年ごとに、発表された論文数の変遷は、2351、2677、3101（2014 年は推定）とここ５年間大きく増加している。（統計は、英、独、仏、蘭、イタリア、スイスの６か国の総計）。 ・過去５年間の一流学術雑誌（Science, Cell, Natureなどのインパクトファクターの高い学術雑誌）への掲載論文数：上位 10 名の研究者で45編を数える。 ・過去5年間、欧州でおこなわれた生物時計に関する国際学会、シンポジウム：EBRS (2010、2013), Gordon Research Conference (2011),等 ・生物時計に関する学会員の数：SRBR(約 300 名） ・生物時計を主たる研究テーマとする研究室（拠点）の数：ミュンヘン大学[10]（ドイツ)、フリブール大学（スイス）、ジュネーブ大学（スイス）、ライデン大学（オランダ）、グローニンゲン大学（オランダ）、オックスフォード大学（英国）、ケンブリッジ大学（英国）、マンチェスター大学（英国）など、約 30 教室。EUとして、研究組織の構築に積極的である。例 Human Sleep Project[11]
	応用研究・開発	○	→	・精神疾患と生物時計の関係追及、治療法の開発（オックスフォード大） ・生活習慣病と生物時計の関係追及、治療法の開発（マンチェスター大） ・夜型昼型の大規模データによる社会行動学的研究（ミュンヘン大）
	産業化	○	→	・治療用光照射装置（各社）
中国	基礎研究	○	↗	・過去15年間の当該学問の動向：2000 年から５年ごとに、発表された論文数の変遷は、120、243、597（2014 年は推定）と、絶対数は少ないがここ5年間で急速に増加している。 ・過去5年間の一流学術雑誌（Science, Cell, Natureなどのインパクトファクターの高い学術雑誌）に掲載された論文数：全体で 10 編。総論文数で標準化しても、少ない。 ・過去５年間、中国でおこなわれた生物時計に関する国際学会、シンポジウム：　情報がない。 ・生物時計に関する学会員の数：学会の有無不明 ・生物時計の基礎研究を主たる研究テーマとする研究室（拠点）の数：蘇州大学（蘇州）、北京大学（北京）、上海大学（上海）など、約 25 教室。しかし、最近蘇州大学に生物リズム研究のセンターが設置され、４つの教室が配置された。国家レベルでこの分野に力を入れている。
	応用研究・開発	○	→	・応用研究はまだ萌芽的段階である。
	産業化	×	→	・産業化の動きはない。

韓国	基礎研究	○	↗	・過去15 年間の当該学問の動向：2000 年から５年ごとに、発表された論文数の変遷は、45、99、197（2014 年は推定）と、絶対数は少ないがここ５年間で急速に増加。 ・過去５年間、一流学術雑誌（Science, Cell, Natureなどのインパクトファクターの高い学術雑誌）に掲載された論文数：全体で 14 編。総論文数で標準化すると、日本、欧米と肩を並べる。ただし、拠点となる教室からまとめて発表されるというより、散発的である。 ・過去５年間、韓国で行われた生物時計に関する国際学会、シンポジウム：　情報がない。 ・生物時計に関する学会員の数：学会の有無不明 ・生物時計の基礎研究を主たる研究テーマとする研究室（拠点）の数：拠点少ない。
	応用研究・開発	△	→	・見るべき応用研究は少ない。
	産業化	×	→	・産業化の動きはない。

（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
この分野では政策に対応した研究開発を主に対象とする
産業化フェーズ　：量産技術・製品展開力のレベル。この分野ではどの国でもそのフェーズに達していないため、同分野に対する専門家などの理解の進み具合につき記載している。

（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）日本では産業技術総合研究所　生物機構工学部門　生物時計研究グループ　花井修次研究員のサイトに一覧として掲載されている
https://staff.aist.go.jp/s-hanai/clock_gene.html
2）PubMed で検索した論文の解析結果による。
3）2014 年のシンポジウムプログラムなど（(一財）アショフ・ホンマ記念財団の HP）
http://aschoff-honma.wix.com/ahmf#!about1/c1o4g
4）北海道大学大学院医学研究科　時間医学講座　http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~a10071/
5）たとえば　http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/section/section_5　など
6）早稲田大学　先進理工学研究科　電気・情報生命専攻　柴田研究室
http://www.waseda.jp/sem-shibatas/research.html
7）名古屋大学理学研究科　生命理学専攻　計時機構グループ（近藤研究室）
http://clock.bio.nagoya-u.ac.jp/
8）山口大学時間学研究所。下記の時間生物学など複数の研究グループがある。
http://www.akashi.rits.yamaguchi-u.ac.jp/index.html
9）課題名：現代時間環境の検証基盤となる概日時計機構解析と時間医学技術開発
http://www.rits.yamaguchi-u.ac.jp/?page_id=38
10）ドイツ・ミュンヘン大学医学部　http://www.imp.med.uni-muenchen.de/index.html
11）Til Roenneberg, Nature 498, 427-428(2013)

3.1.11 バイオメカニクス

（１）研究開発領域名

バイオメカニクス

（２）研究開発領域の簡潔な説明

力学を用いて、生体の構造と機能を理解し、医学・生物学や理工学に応用する研究領域

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

我々ヒトや動物を想定すると、重力や運動時に絶えず生体に種々の力が作用していることがわかる。このような力が生体を構成する分子、細胞、組織、器官あるいはからだ全体に及ぼす働きを解明し、得られた知見を生物学の生理や機能解明あるいは医学の診断、治療、予防などに生かすとともに理工学領域の問題解明に適用する研究領域がバイオメカニクスである。我々が想像する以上に長い歴史をもった研究領域であり、バイオメカニクスという用語も古くは 1887 年にドイツで使用された記録が残っている [1)]。また、1926 年には論文のタイトルとして「General Biomechanics」が使用されていることが報告されている [2)]。現在のバイオメカニクス研究の動向は大きく２つに分かれる。すなわち、米国型と欧州型である。米国型は、その代表者がバイオメカニクスの父とも称される Fung, Y.C.教授（カリフォルニア大学サンディエゴ校）が牽引してきた領域である。彼は「Biomechanics is mechanics applied to biology」と定義しており [3)]、主として生体を構成する要素の力学特性から生体の構造や機能を理解しようとしている。これに対して、欧州型は古くから動物やヒトの動きの機構の解明に強い関心を持ち、Contini と Drillis[2)]が定義したように「Biomechanics is the science which investigates the effect of internal and external forces on human and animal bodies in movement and rest」といった理解の下に研究を行っている例が多い。

国内におけるバイオメカニクス研究については、研究の内容から主として工学領域の機械系研究者を中心に活動がみられる。全体の様子は毎年１月に開催される日本機械学会バイオエンジニアリング部門 [4)]の講演会の研究発表内容によって窺い知ることができる。応用研究としては、医学臨床における整形外科領域が密接に関係しており、学会としても日本臨床バイオメカニクス学会がある。近年の特徴は、細胞レベルの研究（下記のメカノバイオロジーと称される領域に対応）が増えていることであるが、従来からの筋骨格系や血液循環系の研究も多い。今回の調査対象としていないが、スポーツ領域がこの研究分野と直接関係しており、日本バイオメカニクス学会がその中心となっている。

国外におけるバイオメカニクス関係の大きな流れとしては、米国の NIH の中の研究所の１つとして National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering が 2000 年に設立されたことである [5)]。この中でバイオメカニクス、組織工学（Tissue Engineering）、メカノバイオロジーなどの研究が行われている。バイオメカニクスの中でも最近特に注目を集めているのが、メカノバイオロジーと呼ばれている領域である。上述のように生体には絶えず力が作用しているが、この力を生体が細胞あるいは分子レベルで感知し、その機能発現に深く関与していることが明らかになってきている。細胞がどのような力のセンサー（メカノセンサー）をもつているのか、その機構はどのようになっているのかといった視点で多くの研究が行われている。メカノバイオロジーは狭義の意味で、このような領域の研究をさす。平

成 26 年 7 月 6 日～11 日に米国ボストンにおいて第 7 回世界バイオメカニクス会議（WCB2014）[6]が開催された。この大会は４年に一度開催されているもので、今回は参加者数 4000 人超、研究発表数約 4300 であった。中でもメカノバイオロジー関係は近年研究が盛んになっている領域である。今回の国際会議ではメカノバイオロジーをカバーする研究として cell, protein, tissue engineering, mechanobiology などのキーワードを含むセッションが全体の約 1/4（口頭発表のみでは約 1/3）であった。中でも話題として最近注目を集めているのが、細胞の接着と基質の硬さの関係であり、幹細胞の分化やガン細胞の転移、創傷治癒などと結びついている内容である。４年前のシンガポールでの会議 [7]では１件しかなかったガンのバイオメカニクスに関するセッションが７件に増えていたほか、発生のバイオメカニクスは０件から６件、生殖医療に関するバイオメカニクスは０件から 11 件に増えていた。中でもガンと発生に関連するバイオメカニクスは、米国のバイオメカニクス関係学会の連合体である United States National Committee on Biomechanics (UNSCB) [8]が世界バイオメカニクス会議で企画した２つのセッションのそれぞれのテーマとなっており、米国がこの分野にこれから力を入れていくものと予想される。この他、これはバイオメカニクスに限った話ではないが、最近の動向として、各種疾患を炎症の立場から読み解くことが盛んに行われるようになってきており、今回の会議においても、「これからのグラントのキーワードは炎症(inflammation)だ」という声を複数聞いた。

バイオメカニクスにおいては、従来より重要な領域として運動器系や循環器系を対象とした研究が行われており、現状を含めて以下に概説する。運動器系における最大の関心事は、高齢化による運動器疾患の増大である。特に我が国では、高齢化率や平均寿命も世界トップクラスにある。運動器の三大疾患とは、骨粗鬆症、変形性関節症、腰椎症である。そのうち少なくとも一つの疾患がある人は 4,700 万人との推計値もある。健康な状態は歩行の運動機能に深く関わるとして日本整形外科学会がロコモティブシンドロームを提唱している。高齢化は先進各国共通の国家的課題となっているが、脳血管疾患や悪性腫瘍と同様な国民病としてロコモティブシンドロームを取り上げているのは他国ではまだ見られない。

運動機能に対するバイオメカニクス研究はますます重要性を増し、各国で実施されている。組織別で見ると、骨、軟骨、脊椎、靭帯・腱、筋の研究がある。構造で見ると、脊柱、頭部、関節がある。いずれの研究もアメリカ、ヨーロッパ諸国（イギリス、ドイツ、フランス、ベルギー、オランダ、イタリアなど）、アジアでは日本、シンガポール、台湾などが中心である。歩行状態を知る重要性から運動解析の実験研究、計算機研究が行われている。高度な画像解析手法により特殊なマーカーや光源が不要な動作解析システムも開発されている。イタリア、オランダ、日本などが盛んである。またヒトの全身運動をコンピュータシミュレーションで関節や筋力が計算可能なシミュレーションシステムの開発も盛んである。Open Sim はアメリカスタンフォード大学で開発され、今や世界の標準化になりつつある。AnyBody がデンマークで開発され、世界中に膨大なユーザがいる。このような全身モデルのソフト開発に我が国のものは見当たらない。

循環器系のバイオメカニクスに関しては、心臓や血管など組織・器官の力学的振る舞いを解析する分野と内部を流れる血流の振る舞いの解明に重点を置いた分野がある。組織・器官に重点を置いた分野では、古くから高血圧による心室・血管壁に対する負荷の増大が組織にどのような影響を及ぼすのかと言った研究が米国や日本を中心として活発に行われてきたが、

最近はこれに加え、医用画像の解像度の向上や計算機の能力の上昇に伴って、実際の医用画像を基にこれに計算機シミュレーションを組み合わせることで、動脈瘤の破裂予測や動脈硬化病変部の破壊（これが脳梗塞や心筋梗塞など重篤な疾患を引きおこす）予測を行う研究も盛んになってきている。このような分野は米国ならびに欧州が中心となって進められている。一方、内部の血流に重点を置いた分野では、動脈硬化の発生と進展の力学的機序の解明に関する研究が中心であり、血管や心臓内部の流れを、計算機シミュレーションを用いて精密に調べる研究が米国や欧州、日本を中心として行われており、また、動脈硬化と密接な関連のある血管内皮細胞の流れに対する応答は、細胞生物学に近い分野として、世界各国で盛んに研究されている。

（４）科学技術的・政策的課題

・系統だった教育システムの欠如
・国立研究機関の必要性
・簡便で高精度な高齢者用歩行計測診断手法
・骨粗鬆症の診断、予防と治療に関わるバイオメカニクス研究
・変形膝関節症に起因する軟骨劣化、加齢化、機序解明および防止法
・腰痛の発生機序のバイオメカニクスと治療法
・運動器疾患の治療法・薬療法開発のためのバイオメカニクス評価技術
・医用画像の解像度不足
・力を可視化する技術の不足

（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）

・メカノバイオロジー研究に関する世界の話題の１つが、シンガポール国立大学に 2009 年に設立された Mechanobiology Institute であろう[9]。10 年間で約 120 億円（１億 5000 万シンガポールドル）の予算が投入され、米国コロンビア大学 M. Sheetz 教授を所長とし迎え、世界各国から研究者を公募して研究を推進している。
・細胞の焦点接着斑内の分子間に作用する力を計測するための分子が設計され、FRET の技術を使って生きた細胞内の力の変化を可視化できる技術が開発された[10]。
・基質の硬さに依存して幹細胞の分化することが報告された[11]。その機構をめぐっては、細胞が力を感知するセンサーの存在が示唆されているが詳細が不明のままである。しかしながら、幹細胞の分化、がんの転移、創傷治癒における細胞の移動などと関係があることが明らかになってきており、最近関連する研究が増える傾向にある。
・VPH Institute : Virtual Physiological Human Institute（2007）[12]、フィジオームの概念[13]に基づき、ゲノム、細胞レベルから組織、器官に至るまで全身をコンピュータモデルによりをシミュレーションしようとするもの。骨格系や循環器系などの広範なテーマで活動中。
・欧州を中心に MySpine プロジェクト[14]が進行中で、脊椎バイオメカニクス関連の８つの組織がコンソーシアムを組んで活動中。
・動脈硬化病変（プラーク）の破壊予測に関する研究が盛んとなっており、バイオメカニクス領域の中心的な雑誌 Journal of Biomechanics の最近の号で特集[15]が組まれ、また、

WCB2014 の後でワークショップが開催された [16]。

（６）キーワード

メカノバイオロジー、メカノセンサー、細胞分化制御、発生・形態形成、骨粗鬆症、ロコモティブシンドローム、変形性関節症、腰椎症、高齢・加齢化、組織再生・治癒、歩行解析、ガン、動脈硬化、生殖医療、炎症

（７）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠など（WCB2014[6] 他資料を総合して）
日本	基礎研究	△	→	・医学と連携したバイオメカニクス研究の重要性が認識されているものの、具体的基礎研究に結び付いた事例が少ない ・新分野（発生、がん、生殖、眼科）における研究はまだ少ない ・WCB2014では循環器系分野の研究発表の10%程度を占めていた。特に細胞レベルの流れの解析の分野で研究発表が盛んであった ・依然として従来の分野に拘った研究が多く、学問横断的な視点が弱い
	応用研究・開発	○	↗	・日本整形外科学会で高齢者の健康医療問題としてロコモティブシンドロームを提唱 ・WCB2014では循環器系分野の研究発表の10%程度を占めていた。特に大動脈瘤、脳動脈瘤の破裂メカニズムの解明に関連する分野の研究が盛んであった ・岡山大・成瀬教授らが受精卵に力学刺激を加えることで、良質受精卵を効率よく培養することに成功している[17]
	産業化	△	→	・応用研究が産業化に結び付いていない例が多い。構造的問題か？ ・ストレックス（株）[18] が細胞に種々の力学刺激を加える装置を開発し、順調に発展している ・（株）ユネクス[19] が血管の力学応答を利用した血管機能検査装置を開発・販売し、順調に販売を伸ばしている
米国	基礎研究	◎	↗	・多くの大学に医工学関係の学部、大学院が設置され、この領域への進学者が多い ・臨床研究を基礎研究に掘り下げる土壌がある。医学系大学医局に多くの工学系研究者在籍 ・新分野（発生、がん、生殖、眼科）における研究、中でも、発生やがんのバイオメカニクスに関する研究では他国を圧倒している（WCB2014の発表の65%超） ・循環器系分野でも安定して強みを発揮している。なお、WCB2014では循環器系分野の研究発表の50%を占めていたが、これは米国で開催され、米国の国内会議と共催であったことも大きいと思われる
	応用研究・開発	◎	↗	・産業化を狙った研究開発が活発、企業との共同開発が多い ・タンパク質に作用する張力を計測するタンパク質センサーの開発が進んでいる ・循環器系分野でも安定して強みを発揮している。なおWCB2014では基礎研究同様、応用研究開発でも研究発表の半数を占めていた
	産業化	◎	↗	・大学発技術がそのまま世の中に出る ・医工学関係のベンチャー企業が多い ・Bose[20] やTestresources[21] が生体組織の力学特性計測装置を、Polhemus[22] が生体運動解析装置を、Computer Sports Medicine[23]が生体運動計測機器を開発・販売するなどバイオメカニクス関連の実験装置のメーカーが充実しており、Computer Sports Medicineのように学生のベンチャー企業として始まったものもある ・GEなどの医療機器関連の大企業が広い分野で活動している

欧州	基礎研究	○	→	・医学系と工学系の連携は見られるが、両者が融合する組織は少ない ・WCB2014では循環器系分野の研究発表の30%程度を占めていた。主な国はイギリス、フランス、オランダ、イタリア、ドイツ、スウェーデンなどで，特にイギリスが欧州全体の1/3を占めていた.
	応用研究・開発	◎	↗	・患者サイドの研究開発が見られる ・WCB2014では循環器系分野の研究発表の40%程度を占めていた ・動脈硬化病変の破裂診断支援技術の開発研究では米国を圧倒している。特にオランダのグループが活発に研究を進めている
	産業化	◎	→	・産業化を狙った研究開発のため産学連携が実施されている ・Kistler[24] が生体計測装置、ScancoMedical [25] がマイクロCTを開発・販売するなど、バイオメカニクス関連の実験装置のメーカーが充実している ・フィリップス、シーメンスなどの医療機器関係の大企業が乗り出している
中国	基礎研究	×	↗	・自国での基礎研究は多くはない ・細胞系、材料系のテーマに関してはかなり活発に研究されているものの、循環器系ならびに新分野（発生、がん、生殖、眼科）に関しては研究が少ない ・近年、特に米国からの帰国研究者が増えてきており、今後の国としての展開が注目される
	応用研究・開発	△	→	・全般的に応用研究の例はほとんど見られない ・動脈硬化病変の破裂診断に関する研究が少し行われているが、大部分は米国の大学との共同研究であり、中国独自のものはまだ見られない
	産業化	×	→	・自国開発の例はほとんどみられない
韓国	基礎研究	×	→	・細胞系、整形外科系のテーマに関してはある程度活発に研究されているものの、循環器系ならびに新分野（発生、がん、生殖、眼科）に関してはほとんど研究がなされていない（WCB2014ではこの分野の発表は０件であった） ・以前、筋骨格系の研究者はいたようであるが、その後ほとんど活動は見られていない
	応用研究・開発	×	→	・循環器系ならびに新分野に関してはほとんど研究がなされていない（WCB2014ではこの分野の発表は１件のみ） ・その他の領域でも活動はあまり見られない。参考までに、企業（サムソン）との連携による、MEMS関係の医療機器では研究が実施されている
	産業化	×	→	・特筆すべき成果や活動は見られない

（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
この分野では政策に対応した研究開発を主に対象とする
産業化フェーズ ：量産技術・製品展開力のレベル。この分野ではどの国でもそのフェーズに達していないため、同分野に対する専門家などの理解の進み具合につき記載している。

（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) Benedikt M. Biomechanische Grundfragen. Arch. Entwicklungmechanik 41:164-177, 1911.
2) Contini R. and Drillis R. Biomechanics. Appl. Mech. Rev. 7:49-52, 1954.
3) Fung, Y.C. Biomechanics – Its scope, history, and some problems of continuum mechanics in

physiology. Appl. Mech. Rev. 21:1-20, 1968.
4) http://www.jsme.or.jp/bio/
5) http://www.nibib.nih.gov/
6) http://wcb2014.com/
7) 6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010), 1 - 6 August 2010, Singapore, IFMBE Proceedings Vol. 31, Goh and Lim (Eds), Springer, 2010
8) A Brief History of USNCB: Motivation and Formation J Biomech Eng 136(6), 060301 (May 02, 2014) (1 page) doi:10.1115/1.4027332
9) http://mbi.nus.edu.sg/
10) Grashoff C. et al. Measuring mechanical tension across vinculin reveals regulation of focal adhesion dynamics. Nature 466:263-267, 2010.
11) Engler, A.J. et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell, 126:677-689, 2006.
12) http://www.vph-institute.org/
13) http://physiomeproject.org/
14) http://www.myspineproject.eu/
15) Journal of Biomechanics 47-4, 763-922 with subject index Plaque Mechanics (Gijsen FJH and Migliavacca F, eds.) 2014.
16) Post-WCB Workshop: July 12-13, 2014, Vulnerable Plaques: Data, Modeling, Predictions and Translation to Clinical Applications.
17) http://iryo.sanyo.oni.co.jp/hosp/h/055/c2010082211203255
18) http://strex.co.jp/
19) http://unex.co.jp/
20) http://worldwide.bose.com/electroforce/en_us/
21) http://www.testresources.com/
22) http://www.polhemus.com/
23) http://www.csmisolutions.com/
24) www.kistler.com
25) www.scanco.ch

3.1.12 分子イメージング

（１）研究開発領域名

分子イメージング

（２）研究開発領域の簡潔な説明

最新の医工学際的融合研究により、生体を「生きたまま」で観察し、その分子・細胞の動態をリアルタイムで可視化（イメージング）する技術開発と、この方法論を利用した種々のライフサイエンス領域における新知見の創出・新規の疾患診断・治療法の開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

「見えないものを見えるようにしたい」というのは、古来より人類の最も根源的な探究心の１つである。近年では、科学研究のみならず、企業経営やマネジメントについても「見える化」の重要性について多く指摘されるようになってきた。国内外の様々な研究分野の研究者の絶え間ない努力によって、いまイメージング技術は目覚ましい長足の進歩を遂げている。ところで、「分子イメージング」という用語は、狭義では PET（ポジトロン断層撮影）などの放射性核種（RI）を用いたイメージングを指すが、広義では MRI（核磁気共鳴画像法）や光イメージングを含めた種々のバイオイメージング技術全般を表す。本稿では RI イメージングのみならず、近年の基礎的研究の進展が著しい、光イメージングについても、その最近の研究開発動向について俯瞰する。MRI（MR スペクトロスコピーを含む）や、光イメージングの中でも Raman 分光や光音響イメージングなどの基礎・応用研究について近年注目されているが、いずれも開発は初期段階であり、本稿では詳しく扱わない。

狭義の分子イメージングを示す RI イメージングであるが、最初の PET カメラ開発から 40 年が経過し、その臨床的な有用性については十分に実証されてきた。^{18}F-FDG（フルオロデオキシグルコース）による腫瘍診断を始めとして、本邦では年間約 60 万件の PET 撮影が臨床診断や健診（がんの早期診断）のために行われており、その医用診断機器としての実用性が確立している。本領域の現在の基礎研究の方向性としては、^{18}F-FDG 以外の様々な新規の分子プローブを開発することで、従来から RI イメージングが活用されている脳機能解析やがん診断に留まらず、免疫・炎症や再生医療の評価系としての活用範囲を拡大を目指している。分子プローブとしても、小分子のみならず、抗体医薬や核酸医薬などを標識することでそのレパートリーが広がりつつある [1)、2)]。

また、近年 RI イメージングは創薬研究の必須ツールとして注目されている。生きた個体内で薬物動態を解析することで Drug Delivery System（DDS）の効果的な構築や、定量性の高い薬効評価、標的外臓器への集積を評価することで副作用予測が可能になるなど、その活用範囲は広い。実際には、薬効量の 1/100 以下の RI 標識薬剤を投与するため（マイクロドージング）、安全性上も問題はない [3)]。

一方で、光イメージングの最近の技術革新も目を見張るものがある。特殊な近赤外線レーザーを励起光源に用いた多光子励起顕微鏡の登場により、個体や組織を生かしたままの状態で、その内部の生きた細胞・分子の動態をリアルタイムで解析することが可能となってきた [4)]。蛍光イメージングの強みである高い時空間分解能や多色性を活かすことで、細胞の動態と機能、細胞間相互作用などに関して、精度の高い情報を取得することができる。これらによ

り現在、神経科学[5]や免疫学[6,7]、腫瘍生物学[8,9]などの様々なライフサイエンス研究分野において革新的な基礎的研究成果が次々ともたらされてきている。

多くの発展可能性を秘めた光イメージングの分野であるが、中でも光イメージングの医用診断機器としての応用は今後の展開が特に注目されている。細胞レベルでの生命現象を生きたまま可視化する蛍光イメージングを用いることで、従来の病理組織解析では得られなかった時系列の病態変化を捉えることができれば、臨床診断学が大きく変化するであろう。蛍光イメージングではないが、やはり光を用いて組織構造を非侵襲で可視化できる光断層トモグラフィー（OCT）などは、特に眼科領域ですでに応用されており[10]、臨床の現場を変革しつつある。蛍光生体イメージングの医療応用についても世界的に大きな関心を集めているが、各国とも未だ開発の初期段階に留まっている。

（４）科学技術的・政策的課題

・本邦においては、PET の臨床的有用性（がん早期診断）が急速に認識された結果、300 を超える臨床 PET 施設のほとんどが臨床検査（がん診断・健診）に使用され、新規 RI プローブ開発などの基礎的研究が圧迫されている現状も指摘されている[3]。実際に RI イメージングについては、新規分子プローブを開発する基礎研究よりも、臨床応用のフェーズとなるものが多い。今後、臨床応用と基礎研究を分けて行うことのできるインフラを整備する必要がある。

・一方で、PET 検出器の技術開発による解像度の向上については限界にきており、注目する部位でのより詳細な解析のためには、PET/CT や PET/MRI のように複数のモダリティを融合させた機器開発が必須である（マルチモーダルイメージング）[11]。中でも、精度の高い時空間情報が得られる蛍光イメージングとのマルチモダル化が望まれているが、RI と蛍光の両方に精通した研究者が少ないため、現状ではあまり進んでいない。

・「分子イメージング研究プログラム（平成 17～21 年度）」や「分子イメージング研究戦略推進プログラム（平成 22～26 年度）」などの枠組みで国家プロジェクトとして推進されてきた RI イメージングとは異なり、蛍光生体イメージングについてはそういったプラットホームも存在せず、基盤となる学会も存在しない。しかしながら、蛍光イメージングは、医学・生物学分野のみならず光学・工学・化学・情報科学などの諸分野が関わる学際領域であり、効率的に推進するプラットホームの確立が急務である。

・蛍光生体イメージングを医用機器として応用するためには、光学・レーザー技術の開発により励起光の到達深度を上げる他、内視鏡技術との組み合わせも重要な方向性である。また、これらの機器や蛍光分子プローブの臨床応用のためには、GMP グレードでの製造体制の構築や薬事法に準拠した手続きを進める必要がある。

・医療機器は国際的にも大きな市場があり（総額約 2,800 億米ドル）、中でも CT や MRI、PET などは、約 800 億ドルとなっている[12]。しかしながら、内視鏡などを除いてはその多くは海外製が優勢となっており、本邦では医療機器は輸入超過となっている。ただ、世界４大顕微鏡メーカーのうち２社を有する本邦は、光イメージングについて国際的に優位性を備えており、今後開発が期待される蛍光イメージングを利用した次世代の医療機器は、この現状を挽回することが期待される。

・非侵襲・低侵襲の医療技術開発は時代の趨勢であり、種々のモダリティによる分子イメー

ジングの重要性は増す一方である。

・一方で、単に見るだけではなく、見ることによって何が明らかになるのか、そのアウトプットをもっと意識するべきとの意見も多い。技術開発においても、ひたすら進めてニッチな領域に陥るのではなく、常に全体を俯瞰し出口を意識して効率のよい技術開発を行うべきであると。

（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）

・現在、がんや免疫疾患（関節リウマチ）の治療では、数多くの分子標的薬剤（生物学的製剤）が臨床応用されているが、その使い分け方については必ずしも明確でない。最近、製剤を RI 標識した分子プローブのイメージングを行うことで、治療前に薬効を予測することで、より効率のよい薬剤選択を目指す研究が国内外で始まっている[13)、14)]。

・国内外の大手の製薬企業の中で、創薬研究ツールとして独自にイメージング技術を立ち上げようとする試みがなされている。

・がん特異的な蛍光プローブを開発され、がんの早期診断や術中における切除域の同定を行う近年の試みは、従来は「経験則」で支えられていた臨床診断・治療を変革させる、特筆すべき動向[15)]である。

・最近、再生医療分野でも、イメージング技術が注目されている。移植した細胞の生着・機能、移植免疫、組織再生の場を可視化することで、より正確な効果判定が可能となると期待されている（これまでは、個体レベルでの機能回復などの最終的なアウトプットの評価しかできなかった）。

・World Molecular Imaging Conference での演題数をみると、日米では RI イメージングが 2/3 を占め、ヨーロッパでは光イメージングの割合が多い。また全体的な推移として、世界的にも光イメージングの発表が増加している。一方で、マルチモダル化などの融合研究は少なく、それぞれが二極化する傾向にある。光イメージングの中でも、個体・組織を扱う「マクロ」な *in vivo* イメージングと、より超解像度を目指す「ミクロ」なイメージングが二分されつつある[16)]。

・本邦では、第４期科学技術基本計画（平成 23～27 年度）の「ライフイノベーションの推進」の項目においても、i）革新的な予防法の開発　や、ii）新しい早期診断法の開発　が重点課題として挙げられており、RI・蛍光を活用した分子イメージング技術の開発は今後さらに推進されることが期待される。

（６）キーワード

分子イメージング、生体イメージング、分子プローブ、RI、蛍光、多光子励起顕微鏡、超解像顕微鏡、マイクロドージング、マルチモーダルイメージング

（７）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・新規の分子プローブの開発は積極的に行われており、がん・神経系の評価以外にも、免疫・炎症や再生医療などの種々のライフサイエンス分野へと適応が広がっている。 ・多光子励起顕微鏡を始めとする蛍光生体イメージング技術の発展により、免疫・神経科学・がんなどの様々な研究分野で革新的な研究成果が次々と明らかになってきており、ライフサイエンス領域に革命的変化を齎しつつある。またこれらの基礎的研究成果を元にした新たな創薬研究が始まっている。 ・まだ十分とは言えないが、RIと光など異なるイメージングモダリティの融合を目指す基礎研究も進みつつある。
	応用研究開発	◎	↗	・新規の分子プローブを活用して、がんの部位・種別診断や脳高次機能評価へ応用する研究開発が盛んに行われている。J-ADNIなどの認知症（アルツハイマー病）研究では、PET（RIイメージング）は必須の評価系となっている。 ・薬剤の分子プローブを用いた薬物動態評価（マイクロドージング試験）が着実に進行している。 ・生物学的製剤を標識した分子プローブを活用することにより、各種薬剤の適正な選択を目指す重要な臨床応用研究が進行している。生物学的製剤はコストが高いので、これは医療経済的にも重要な研究指向である。 ・がん特異的な蛍光プローブが開発され、これが早期がん診断や手術中の外科切除の支援へと活用する応用研究が活発に行われている。
	産業化	○	↗	・分子イメージングは次世代の創薬研究ツールと目されており、製薬企業も積極的に導入を図っており、産業化に向けて大きく進んでいる。 ・蛍光イメージングを活用した新規の医療機器開発は極めて重要な方向性であると認識されているが、光イメージングに関する研究推進スキームがない現状では推進力にやや乏しい。本邦は国際的に見ても高い顕微鏡（光学）技術を有しており、潜在的な優位性を備えている。産学官の連携による適切なプラットホームを形成し開発を推進することで、医療機器分野における日本の存在感を高めることが今後強く期待される。
米国	基礎研究	◎	↗	・分子イメージングの基礎研究は極めて盛んである。伝統的にはPETなどのRIイメージングの研究者が多く、層が厚い。NIH（国立衛生学研究所）が中心となって国家プロジェクトとして大型の研究プラットホームを立ち上げている。^{18}F-FDGに代わる新規分子プローブの開発、がん・神経系、炎症・再生医療への適応拡大にも積極的に取り組んでいる。などの種々のライフサイエンス分野へと適応が広がっている。 ・蛍光生体イメージングに関しても非常に活発な基礎研究がなされている。種々の研究機関・研究分野を束ねて学際研究を推進する大きな仕組みもあり、今後多くの基礎研究成果がもたらされると期待される。 ・また、本邦とは異なり、得られた膨大なイメージングデータを効率的にかつ論理的に解析するための数理生物学やソフトウェア開発など、周辺技術の研究開発も積極的に進められている。

米国	応用研究開発	◎	→	・次々と開発される新規分子プローブは、がんの早期診断や認知症を含む精神・神経疾患などへ積極的な応用研究がなされている。米国では、FDAが中心となって早くから分子プローブのfirst-in humanを行う体制づくりができており（exploratory IND）、分子イメージングの応用研究が推進されている。 ・がん細胞に特異的に発現する酵素や酸性状態を可視化する蛍光プローブを医療へ応用しようとする応用研究も活発になされている。しかしながら、現状では個人研究が中心であり、PET分子イメージングのような強力な推進体制の確立には至っていない。 ・また、米国では、RIイメージングと光イメージングの二極化が顕著であり、研究者が分かれているという。マルチモダル化による新しい医療応用を目指す研究は進んでいない。
	産業化	○	→	・多くのPETイメージング用分子プローブがFDAによって医薬品として認可されてきており、産業化が進んでいる。 ・蛍光イメージングに関しては、米国国内に有力な顕微鏡メーカーが存在しないため、産業化はやや遅れている。ドイツ・日本の顕微鏡メーカーと連携して、新規のイメージング装置の開発は積極的に行われている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・欧州においても分子イメージングの基礎研究は盛んである。特に、伝統的に放射線科学に強みのあるフランスが中心になって推進されており、マルセイユ大学やCNRSが中心となって、European Center for Research on Medical Imaging (CERIMED)と呼ばれる欧州全体で分子イメージングを推進するプラットホームが構築されている。 ・蛍光イメージングに関しては、世界最高レベルの顕微鏡技術を有するドイツで活発に行われている。超解像顕微鏡などの新たなコンセプトの顕微鏡や光学機器装置の開発などが、緊密な産学連携体制により積極的に推進されている。特に最近では、医学・生物学研究者をアドバイザーとして招聘し、今後のイメージング技術開発に活かそうとする動きが活発である。
	応用研究開発	◎	↗	・基礎研究の成果として得られた新規分子プローブを活用した臨床応用研究は欧米でも活発に行われており、今後はCERIMEDなどが中心となってさらに強力に推進されることが期待される。 ・蛍光イメージングに関しては、ドイツでは、伝統ある企業の高い顕微鏡技術と大学発の要素技術を融合させて、新しいイメージング機器を開発する応用研究が常に活発に行われている。ただ、医療機器としての応用研究に関してはそれほど積極的に行われている訳ではない。
	産業化	○	↗	・欧州でも多くのPET診断用の新規分子プローブが医薬品として認可されてきており、産業化が進んでいる。また創薬ツールとしてのイメージング技術が注目されており、製薬企業での導入が進んでいる。 ・ドイツのバイオベンチャー企業が最新の光学イメージング装置を用いた診断機器を開発し、臨床現場への導出を図っているが、現状では性能や操作性に問題があり、普及には至っていない。
中国	基礎研究	△	↗	・中国においても欧米から帰国した研究者を中心に、RIおよび光イメージングの基礎研究が盛んに行われているが、現状ではそれほど高いレベルではない。ただ、精華大学などの国内の主要研究機関や、その他のNational Key Laboratories（本邦の理研のような組織）を中心に、各種イメージングモダリティの積極的な設備投資が行われており、近い将来、大きな成果をもたらす可能性がある。
	応用研究開発	×	→	・RIおよび光イメージングとも現状では基礎研究推進の段階であり、応用研究は進んでいない。
	産業化	×	→	・中国では分子イメージングの産業化は進んでいない。

韓国	基礎研究	○	↗	・韓国ではソウル大学や全南大学などの有力な研究機関において、RI分子イメージング研究が盛んである。またアメリカの中核研究施設との共同研究も積極的に行われており、優れた技術開発が行われている。 ・蛍光イメージングに関しても、KAISTやPostechなど、最近新設された欧米をモデルとした研究機関では蛍光生体イメージングを駆使した研究が積極的に行われている。
	応用研究開発	△	→	・韓国でもRI分子イメージングを用いた応用研究は積極的に行われている。光イメージングの応用研究は進んでいない。
	産業化	△	→	・PET診断用の分子プローブ医薬品に関しては韓国でも一定の産業化が進んでいるが、諸外国と比較して特に活発であるという状況にはない。

（８）引用資料

1) 中本裕士，腫瘍 PET/CT 検査の将来展望，断層映像研究会雑誌 第 39 巻・第 3 号，13-21，2013
2) 小林久隆，石井　優，瀬藤光利，分子イメージング医学応用の近未来，最新医学，第 66 巻・第 10 号，7-22，2011
3) 渡辺恭良，分子イメージングを活用する早期・探索的臨床研究，薬学雑誌，第 133 巻・第 2 号，187-195，2013
4) 石井　優，生体４Ｄイメージングの最前線：見えないものを見て、新しい概念を切り拓く研究者の飽くなき挑戦，実験医学，第 29 巻・第 16 号，2582-2589，2011
5) 加藤　剛　ら，中枢神経系の多光子励起 *in vivo* イメージング，実験医学，第 29 巻・第 16 号，2595-2601，2011
6) 菊田順一　ら，免疫・血液系の 2 光子励起イメージング，実験医学，第 29 巻・第 16 号，2602-2606，2011
7) Germain RN, Robey EA, Cahalan MD, A decade of imaging cellular motility and interaction dynamics in the immune system. Science. 336(6089):1676-81, 2012.
8) 今村健志　ら，癌細胞の発光・蛍光イメージング，実験医学，第 29 巻・第 16 号，2590-2594，2011
9) Pittet MJ, Weissleder R, Intravital imaging. Cell. 147(5):983-91, 2011.
10) 春名正光，光コヒーレンストモグラフィ（OCT），映像情報メディア学会誌，第 65 巻・第 1 号，67-71，2011
11) マルチモーダルイメージングの可能性，（NIRS, M-207）（分子イメージング研究センターシンポジウム，第 2 回），放射線医学総合研究所, 2008
12) 市場の拡大が見込まれる医療機器業界，産業トピックス，三菱東京 UFJ 銀行企画調査部，2013
13) Ishii M. How do contemporary imaging techniques contribute to basic and clinical rheumatology? Ann. Rheum. Dis., 71: i67-9, 2012.
14) 米国臨床研究データベース（ClinicalTrials.gov）より https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01093612?term=Cu-64+HER&rank=2
15) Urano Y, et al., Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. Nat Med. 15(1):104-9, 2009.
16) 2013 World Molecular Imaging Conference (Georgia, USA), Abstract archives http://www.wmis.org/abstracts/2013/data/index.htm

3.2　次世代基盤技術

「次世代基盤技術」区分の俯瞰全体像

本区分は、主に創薬、臨床研究を目的とした科学基盤技術全般を対象とする。本区分においては、研究タイプ（基礎～実用化）、構造軸（*in silico*、分子、細胞、器官、固体）の切り口から検討し、俯瞰図を作成した。これら俯瞰図について、生命科学研究、健康・医療技術開発研究、創薬研究を見据え俯瞰対象領域を整理した。

次世代基盤技術としては、図 3-2（下図）で示した研究領域から、生命科学研究、健康・医療技術開発研究、創薬研究を見据え検討を実施した。対象領域としては、“*in silico* 創薬技術”、“構造生命科学”、“システムズバイオロジー”、“トランスオミクス”、“新規バイオマーカー”、“マイクロバイオーム解析”、“創薬スクリーニング技術”、“メディシナルケミストリー”、“ドラッグリポジショニング”、“剤形技術”、“ゲノム編集”、“モデル動物”、“モデル細胞”、“生体分子イメージング技術”を選定した。

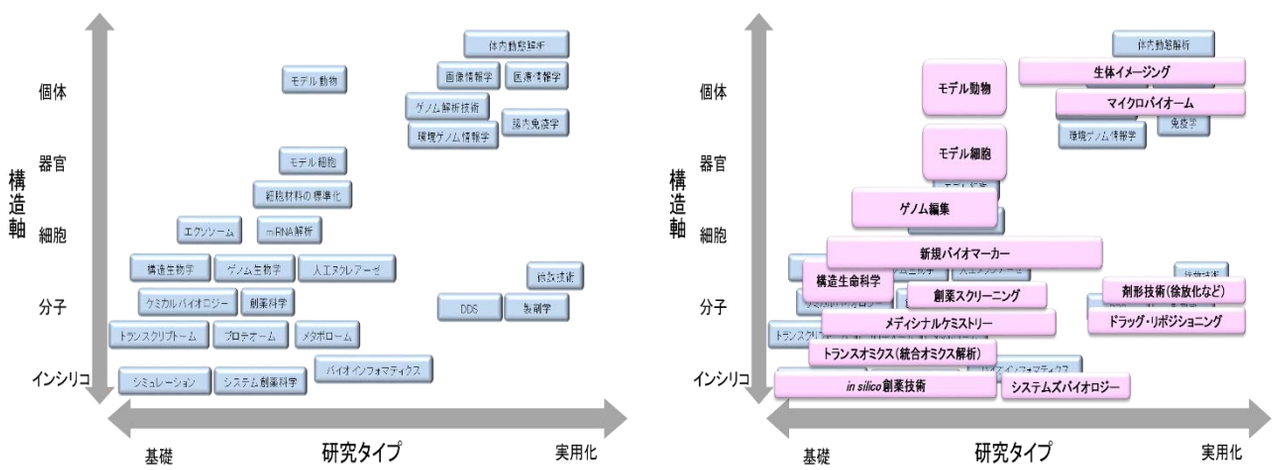


図 3 - 2　俯瞰図（左）と、調査対象領域の位置付け（右）

3.2.1 *in silico* 創薬技術

（1）研究開発領域名

in silico 創薬技術

（2）研究開発領域の簡潔な説明

コンピュータを用いて医薬品の分子設計を行うなど医薬品開発を支援する計算科学技術

（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】

医薬品の開発工程は、薬剤の標的タンパク質の探索からリード化合物の探索を経て、臨床段階へと至る多岐に渡る専門領域が連結した工程であり、創薬現場では、この工程に沿って試行錯誤やフィードバックを繰り返しながら医薬品開発がなされている。*in silico* 創薬研究では、これらの医薬品開発工程を支援する様々な計算技術が開発されてきた。

製薬業界では、医薬品開発のコスト高騰と上市新薬数の低迷が重要課題の一つとなっており、*in silico* 創薬という新しいアプローチを導入することで、実験を代替する予測、膨大な実験結果の解析や新規知見の発見などによる新薬創出と開発コスト削減が期待されている。

【研究開発領域の詳細な説明】

現在、*in silico* 創薬研究で開発されている計算技術は以下の 4 つが主なものである。

1）医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術
2）薬理活性化合物を探索する計算技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）
3）活性化合物を最適化する計算技術（リード最適化技術）
4）吸収、分布、代謝、排泄、毒性（ADMET）や薬物動態を予測する計算技術

ここで、1）をカバーする学術分野はバイオインフォマティクスとシステムズバイオロジーであり、2）と 3）に対応する学術領域はケモインフォマティクスと計算化学、4）ではケモインフォマティクスとシミュレーション科学となる。バイオインフォマティクスの主要目的はゲノムなどの膨大な生命情報を解析し生命現象を解明することであり、計算化学の主目的が分子の電子状態の推定やタンパク質の構造推定などの分子の物理化学現象を解明することであることからわかるように、これらの分野は創薬応用を主目的として研究開発されてきたわけではなく、各分野で研究開発される計算技術の応用例として創薬に適用されることがほとんどである。このことから、*in silico* 創薬という分野は、学問領域として体系化されているとは今のところ言い難い。

上記 4 つの計算技術に分けて詳細を説明する。

1）医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術

当該技術は、バイオインフォマティクスとシステムズバイオロジーの研究開発において開発されてきた要素技術が創薬・医療応用されているケースがほとんどであり、具体的には、疾患サンプルと正常サンプルの分子レベルの違いを計算によって解析し、疾患発症・進行の分子メカニズムの解明と原因分子を同定することを目的とするものである。これまで実施されてきた研究は、疾患の分子メカニズムの解明などの医学研究に付随する形で創薬ターゲット分子の探索研究が含まれることが多く、創薬応用や計算技術開発に主眼をお

いた政策は国内外において実施されていない。

２）薬理活性化合物を探索する計算技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）

当該技術は、数百～数万からなる化合物ライブラリからアッセイ実験を通して候補化合物を探索する代わりに、計算機上で数千～数百万の化合物ライブラリから活性化合物を選出する技術であり、計算機の進歩に伴って 2000 年頃より創薬現場でも実用されるようになった。現在、ヴァーチャルスクリーニングのソフトウェアは、有償、無償のものを含め非常に多くのものが存在し、創薬現場でも特別な技術ではなくなってきている。

ヴァーチャルスクリーニングは技術的な観点から、ケモインフォマティクス（情報化学）に基づく方法と計算化学に基づく方法の 2 系統に大きく分類される。2 つの方法の特徴（相違点）としては、既知の活性化合物の情報を有する場合はケモインフォマティクス（情報化学）に基づく方法が適用可能であり、標的タンパク質の立体構造情報を有する場合は計算化学に基づく方法が適用できる点にある。

ケモインフォマティクス（情報化学）に基づく方法は、1990 年代から欧米の大学研究機関において化合物の記述方法や類似化合物の探索方法の開発が行われ、それらを実装した様々なソフトウェア（有償、無償ともにあり）が創薬現場に提供されている。日本では、京都大学・奥野らが開発した方法が民間会社より現場提供されている。これらの大学におけるソフト開発は、国内外いずれにおいても政策レベルの大型プロジェクトの対象となっていない。

一方、計算化学に基づく方法は、いわゆるドッキング計算ソフトと呼ばれるものであり、欧米の大学研究機関の成果物をベースに民間会社がグラフィックユーザーインターフェース（GUI）を統合したパッケージを開発し、製薬会社に有償で広く提供されている。これら欧米の大学研究機関における研究開発も政策レベルの大型プロジェクトで開発されていない。これに対して、日本では NEDO プロジェクト「医用化合物スクリーニング支援システム」（2000 年～2004 年）において、医薬分子設計研究所・板井らにより国産ソフトの開発が試みられた。その後、NEDO プロジェクト「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発プロジェクト」（2008 年～2012 年）において、大阪大学・中村と産総研・福西らによって、新たな国産のヴァーチャルスクリーニングソフト（myPresto）が開発された。myPresto 開発は、2013 年からは経産省管轄プロジェクトの「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発」に受け継がれ、現在も拡張開発を行っている。myPresto は無償で提供されており、機能面においても海外有償ソフトと遜色ない機能を有しているが、GUI を提供していないことや競合市販ソフトが低価格になったことから、製薬会社でのユーザー数は伸び悩んでいる。

３）活性化合物を最適化する計算技術（リード最適化技術）

当該技術は、上記２）のスクリーニングでヒットした化合物の化学構造を合成展開し、標的タンパク質にのみ強く結合するリード化合物を合理的にデザインすることを目的として、タンパク質と化合物との結合親和性を推定する技術が開発されている。結合親和性を推定する技術も、上記２）と同様、ケモインフォマティクス（情報化学）に基づく方法と計算化学に基づく方法の２系統に大きく分類され、さまざまな計算法が考案されている。

ケモインフォマティクスに基づく結合親和性予測法としては、定量的構造活性相関法（QSAR）をベースとする様々な方法が国内外で開発されており、主に欧米で開発された

ソフトウェア（有償・無償）が創薬現場で用いられている。

一方、計算化学に基づく結合親和性予測法は、量子化学的手法と分子動力学計算的手法の２つのアプローチで開発されている。量子化学的手法では、米国カープラスら（当時ハーバード大学）が開発した QM/MM 法（2013 年のノーベル化学賞の受賞対象）やわが国の北浦ら（現・神戸大学）が開発した FMO 法などがあり、分子動力学計算的手法では、藤谷ら（現・東京大学）が考案した MP-CAFEE 法や米国コールマンら（当時カリフォルニア大学）が開発した MM-PBSA 法などがある。これらの計算法は、民間会社や大学研究機関などによってソフトウェア化（有償、無償ともにあり）されている。海外において、これらの計算法開発は創薬応用目的で政策レベルの大型プロジェクトになった例はない。わが国では、MP-CAFEE 法がスーパーコンピュータ「京」における戦略ソフトとして開発された経緯がある。

４）ADMET や薬物動態を予測する計算技術

当該技術は、薬物の体内における吸収・分布・代謝・排泄（ADMET）の効果や血中濃度などの体内動態を予測する計算技術であり、前臨床や臨床フェーズでの薬物の有効性・副作用予測や薬物投与量の推定に重要な技術である。ここで、ADMET 予測は創薬の開発過程で候補化合物のデザインに用いられている技術であるが、薬物動態の予測（シミュレーション）は前臨床・臨床段階における薬物投与計画に用いられることがほとんどで薬物のドラッグデザインに直接フィードバックできる計算技術に至っていない。いずれの方法も国内外の大学研究機関で予測モデルの開発がなされ、無償での公開や民間会社から製品サービスが行われている。また、国内外いずれにおいても、政策レベルの大型プロジェクトは施行されていない。

（４）科学技術的・政策的課題

１）医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術

・患者検体などの疾患サンプルとそれらを測定したオミクスデータが必要であり、それらの実験データの収集体制を前提とした上で、バイオインフォマティクス、システムズバイオロジーの技術開発を立案しなければならない。
・ゲノム、トランスクリプトームレベルでの疾患研究は多く存在するが、プロテオームレベルの疾患研究は立ち遅れている。創薬応用まで目指す場合は薬物の直接ターゲットとなるプロテオームレベルの情報収集が必須となる。
・オミクス研究はデータ測定におけるコストが高くなるため、計算技術の開発の予算配分はカットされる傾向にあり、既存計算技術の適用にとどまっている。
・バイオインフォマティクスやシステムズバイオロジー研究の一部として創薬応用研究がなされているため、計算手法として十分な研究開発がなされているとは言えない。製薬業界のニーズの高さを考えても、当該領域の研究プロジェクトを遂行することは非常に重要である。

２）薬理活性化合物を探索する計算技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）

・現状の計算技術の予測精度は平均で 5%～10%程度であり、予測精度向上のための方法論の更なる改良が必要である。
・ケモインフォマティクスに基づく方法では、病態情報、標的タンパク質情報、薬理活性情

報、副作用情報などを総合的に考慮する技術開発の可能性がある。特に、ビッグデータ解析技術の応用が期待できる。

3）活性化合物を最適化する計算技術（リード最適化技術）

・化合物とタンパク質との結合親和性予測において、さまざまな標的分子（タンパク質以外も含む）に対して、高精度で予測する性能を担保するために、方法論の更なる改良が必要である。特に、現在の計算法では計算時間がかかり過ぎるため、計算機コストなどの面においても創薬現場で容易に利用できる技術ではない。
・標的タンパク質の情報から計算機上で活性候補化合物を自動でデザインする計算技術で実用化された技術はほとんどない。

4）ADMET や薬物動態を予測する計算技術

・現状の ADMET 予測技術は、予測精度も低く、信頼性が低い。また、新規化合物への適用性において疑問がある。
・副作用の予測では、臨床現場での副作用情報を加味した予測技術は皆無である。
・薬物動態の予測（シミュレーション）は前臨床・臨床段階における薬物投与計画に用いられることがほとんどであり、分子デザイン段階での応用研究は皆無である。

5）その他

・抗体医薬など、高分子医薬の分子デザインの計算技術は、方法論としてまだまだ未熟である。
・タンパク質－タンパク質相互作用を標的とする阻害剤の分子デザインなど、多量体の分子シミュレーション技術やその制御化合物設計などの計算技術の方法論も未成熟である。
・日本が保有するマシンでは、マイクロ秒レベルの生体高分子の分子シミュレーションが限界であり、薬物反応の精密なシミュレーションはハード面で不可能である。
・分子レベルより上位階層のシステムレベル（分子ネットワークレベル、細胞レベル、個体レベル）の薬物作用メカニズムに関する統合的な研究は実験レベルでも不十分であり、計算科学的研究は皆無である。
・臨床情報やマルチオミクス情報を加味した総合的な創薬研究は実験・計算レベル両方において未成熟である。
・医薬品開発では、基礎研究から前臨床フェーズ（動物レベル）までの研究知見から、臨床フェーズ（ヒト）での薬物挙動を予測することが、最重要課題となっているが、オミクス解析と *in silico* 創薬でのアプローチが有力な方法となる可能性がある。
・*in silico* 創薬研究は、医学薬学の高度な知識と計算科学の専門性が要求されるため、専門人材が産業界で枯渇している。また、学際領域の教育システムが定着しにくいわが国においては、総合的な *in silico* 創薬の教育体制を整備している大学は皆無にひとしく、人材輩出体制は危機的状況であると言わざるを得ない。

（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）

・米国では、実業家 D. E. Shaw が自己資金で分子動力学計算専用のスーパーコンピューター開発を行い、これに Microsoft 社ビル・ゲイツやメガファーマの支援も受けて、2008 年にスパコン ANTON を発表した。ANTON は、スパコン「京」より約 100 倍速い計算速度を有していると言われ、ミリ秒スケールの生体高分子の分子動力学計算を実現している。

（スパコン「京」ではマイクロ秒スケールの計算しかできない。）

・日本では、スーパーコンピュータ「京」（2007 年～）、ポスト「京」（2014 年～）を用いた戦略分野の一つに創薬応用を掲げている。

・2013 年ノーベル化学賞（米国ハーバード大学・カープラスら）は、インシリコ創薬における分子デザインの基盤計算技術である QM/MM 法、CHRAMM（MD 法、MM 法）の開発業績が受賞に至っている。

・米国では科学技術政策局（OSTP）が 2012 年に、ビッグデータ研究・開発イニシアティブ（Big Data Research and Development Initiative）を発表して、２億ドル以上の研究開発投資のもと、国家を挙げたプロジェクトを開始した。このうち、NIH はヒトゲノムにおけるビッグデータ研究を行っている。

・日本では、2013 年より JST-CREST（科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化）での一課題として、ビッグデータの創薬応用研究が開始された。

・米国 NIH は、製薬会社 10 社、学会など８団体との共同で AMP（The accelerating medicines partnership）プロジェクトを開始し、徹底的なオミクス研究、バイオインフォマティクス研究を通じた医薬品開発を目指している。

（６）キーワード

ヴァーチャルスクリーニング、リード最適化、ADMET、薬物動態、バイオインフォマティクス、システムズバイオロジー、ケモインフォマティクス、計算化学、シミュレーション科学、量子化学計算（QM）、分子動力学計算（MD）、スーパーコンピュータ

（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	×	→	・当該領域を専門とする研究教育機関が大学には整備されておらず、計算化学やバイオインフォマティクスを専門とする研究室が一つの応用事例として創薬計算を行っているに過ぎない。
	応用研究・開発	○	↗	・スーパーコンピュータ「京」を用いた創薬計算プロジェクトが開始され、米国につぐ競争力を示している。
	産業化	○	↗	・製薬会社二十数社が、スーパーコンピュータ「京」を用いた創薬計算プロジェクトに関与するなど、当該領域に関する機運は高まっている。
米国	基礎研究	◎	↗	・計算化学研究の伝統があり、2013 年のノーベル化学賞にカープラス教授（元ハーバード大学）らが受賞した。
	応用研究・開発	○	→	・大学で研究開発される関連技術の民間企業への技術移転体制が完全に確立されており、商品化されたソフトウェアの改良が継続的に行われている。
	産業化	◎	↗	・　D. E. Shawにより分子動力学計算専用のスーパーコンピュータ「ANTON」の開発に成功し、他が追随できない分子シミュレーションを行っている。当該プロジェクトには、米国のメガファーマが出資し、独占的な利用体制を形成している。 ・　米国NIHは、製薬会社10社、学会など8団体との共同で創薬プロジェクト「AMP（The accelerating medicines partnership）」を開始した。
欧州	基礎研究	○	→	・ケモインフォマティクス研究の伝統があり、大学研究機関での研究教育の土壌が確立されている。
	応用研究・開発	○	→	・製薬会社や産学連携研究での論文報告数も非常に多く、継続的に高いレベルでの技術開発を行っている。
	産業化	○	→	・伝統的に製薬会社内での創薬計算の技術力、マンパワーが高く、創薬の必須技術として取り入れられている。
中国	基礎研究	×	→	・既存ソフトウェアを導入し応用する研究がほとんどで、基礎研究に重きをおいていない。
	応用研究・開発	○	↗	・独創性はないが、海外ソフトウェアを勢力的に取り入れ、応用研究が行われている。論文報告数の増加が著しい。
	産業化	×	→	・国内製薬会社による顕著な動きは見い出せない。
韓国	基礎研究	×	→	・当該領域の論文報告が極めて少ない。
	応用研究・開発	×	→	・当該領域の論文報告が極めて少ない。
	産業化	×	→	・製薬産業のロードマップに当該領域の記載もなく、国家戦略の重要技術と認識されていない。

（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) 米国スパコン ANTON を開発する D. E. Shaw 研究所
http://www.deshawresearch.com/
2) 米国 NIH の創薬プロジェクト「AMP」 http://www.nih.gov/science/amp/index.htm
3) 2013 年ノーベル化学賞 http://cen.acs.org/articles/91/i41/2013-Nobel-Prize-Chemistry.html
4) 米国 Big Data Research and Development Initiative
http://www.whitehouse.gov/blog/2012/03/29/big-data-big-deal
5) スーパーコンピュータ「京」での創薬プロジェクト
http://www.aics.riken.jp/jp/science/research-highlights/ddesign.html
6) Mingyue Zheng et.al. jp/jp/science/research-highlights/ddesiand discovery: focus on China" Trends in Pharmacological Sciences, 34(10), 549-559, 2013

3.2.2　構造生命科学

（１）研究開発領域名

構造生命科学

（２）研究開発領域の簡潔な説明

構造生命科学は、複雑な生命の仕組みを、遺伝子（分子生物学）やタンパク質（生化学）のレベルの解析にとどまらず、生体分子の立体構造を X 線結晶構造解析や電子顕微鏡解析、NMR 分光法などによって決定し、原子分解能のレベルで解明する事で、その分子メカニズムを根本的に理解する研究である。本研究領域は、知的財産を創出する純粋な基礎研究でありながら、生体分子が機能を発現するメカニズムを原子のレベルで完全に理解する事により、低分子やペプチド、抗体を用いてその機能を制御する事が可能になるため、その知的財産を創薬など応用的な産業分野に還元する事が可能になる

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

数ある学術領域の中でも、生命科学領域は基礎科学と応用科学の両面で国民の関心と社会からの期待を最も集める宿命を負っている。それは「いのちの不思議さ」に関わる学問であり、そしてまた「健康・医療」という人間の根源的関心事に直接的に影響を与える学問であるからである。また昨今の社会情勢の激変により、生命科学研究の成果を国民の心身の健康の向上、安全安心な生活、持続的な環境維持などに資する社会技術に実装することが、科学技術政策の面からもよりいっそう求められている。政府は、新成長戦略～「元気な日本」復活へのシナリオ～（平成 22 年６月 18 日閣議決定）における戦略分野の一つとして「ライフ・イノベーション」を掲げ、第４期科学技術基本計画（平成 22 年８月 11 日可決）においては、ライフ・イノベーションの具体的な推進課題として、「１．革新的な予防法の開発」、「２．新しい早期診断法の開発」、「３．安全で有効性の高い治療の実現」、「４．高齢者、障がい者、患者の生活の質（QOL）の向上」を掲げている。

生命科学研究は極めて幅広いスペクトラムを有する学術領域であり、ヒトを含む生き物や、その構成要素である細胞を対象にした研究（医学・医療に関する研究を含む）がその主流を形成し、その成果は一般国民にとっても比較的理解しやすい。同時に、生命現象は究極的には化学物質による反応で記述されるものであり、その仕組みを明らかにするには物理と化学の視点で生命反応を捉える必要が有る。分子生物学は遺伝子（タンパク質）を記号化して生命システムの中での働きを理解することに威力を発揮したが、現実に生命を制御している精緻なしくみを探るには、生命反応を実行している主体であるタンパク質などの機能性生体分子の形（構造）を明らかにする必要が有る。そのような学術分野が構造生物学であり、そして明らかになった個々の生命反応の姿をより複雑な細胞や個体の中に投射することによって、初めて本質的な病気のメカニズム解明やそれに基づく全く新しい治療法や薬の開発につなげることができる。

そもそも、近年、生命科学は分子から細胞、細胞から個体へとより高次の生命現象を、遺伝子およびタンパク質ネットワークを基礎とした生命システム全体の働きとしてとらえる方向、言い換えれば「試験管から細胞、組織へ」に流れてきている。もともと個々の要素が全体として織りなす生命システムを統合的に理解しようという流れにはシステム生物学が

あった。これまでのところ遺伝子情報が中心で必ずしもその実体であるタンパク質を扱ってはいないが、最近タンパク質分子構造レベルにまで掘り下げた研究と組み合わせることの必要性が認識され始めている。一方、構造生物学の分野でも従来の枠を超えて生命システム全体を視野に入れたような研究が求められている。生命を森に例えれば、システム生物学はいわば森を外から情報のフローとして眺めるものである。一方、構造生物学は森の中から木を伐ってきて作業場に持ち込んで調べるものである。これからの生命科学、とりわけタンパク質科学は、森の中にあるままの木を周りの木々、環境との関連で細部に至るまで調べることにより、タンパク質ネットワークを物理および化学の原理の上に明らかにする研究に力を入れるべきである。

標準的な細菌細胞は総計 25 万のタンパク質分子を含んでおり（数千の異なる遺伝子産物の各々が様々な量で存在している）、個々のタンパク質は、その平均相互作用距離が水分子数個分と推定されるような、非常に狭い空間に封じ込められている。少なくとも真核細胞では密に充填されていると考えられる。このような細胞の中でタンパク質どうしの局在、移動、相互作用、機能調節は時間的空間的に厳密にコントロールされ、緊密なネットワークを作り、機能の統合、生命機能の実現がなされている。したがって、生命の本質を完全に理解するためには、個々の生命機能ごとに役者であるタンパク質の時空間ネットワークを分子構造のレベルで解明する必要がある。このようなネットワークでもハブとなるタンパク質の構造と機能の解明は生命の統合的理解への重要なポイントである。さらに、このような研究を細胞内や生体内で行うか、*in vivo* 状態と直接結びつけていく必要がある。

このような研究はまだ萌芽期にあるが、細胞の中のタンパク質の構造と機能を調べる *in-cell* NMR や、細胞や組織をそのままで分子分解能のイメージングを行うクライオ電子線トモグラフィーなど、すでに国内でも世界の最先端に位置する研究が始まっている。「森の中」そのものではなくとも、森の中に近い環境で木を見ることにもすでに注目が集まっている。すなわち膜タンパク質を膜に埋まった状態で解析する電子顕微鏡、固体 NMR 法や、X 線結晶構造解析法、生体内で相互作用する分子群を複合体のままで解析する超分子解析法、天然状態ではきちんと折れたたまった構造をとらなかったり、弱い相互作用しか見せないタンパク質の動的構造を捉える試み、などである。ここでは計算機科学を駆使したタンパク質ネットワークの構造ダイナミクスの研究も重要な役割を果たす。

これらはすべて、タンパク質をその働いている姿のまま（Proteins in Action）で捉えようという欲求から生まれたものである。「試験管から細胞、組織へ」という研究の流れはこれまでもタンパク質科学者の多くが望むことであったが、これまでは技術的なハードルが高すぎて挑戦できなかった。しかし、最近の努力により可能性が開けつつある。ゲノムワイド連鎖解析（GWAS）によって明らかになりつつある膨大な数の疾患関連 SNP が、タンパク質の構造と機能にどのような影響を与えているのかを解明し、予測する技術などはその好例である。また、進歩した現在の構造解析技術をもつてしても依然として容易にはその形（構造）を露わにしない創薬ターゲットは多く、その解析も急務である。さらには、そのような創薬ターゲットの構造解析にしても、これまでのように代表的な例を解明するだけに終わらず、関連する受容体や変異体、あるいは多数のリード化合物との複合体の解析まで一網打尽に行うことが期待されている。そのためには現状の解析スピードを桁違いに加速する技術を導入することが求められる。その一方で、細胞機能の統合的理解を目指す生物学者の側から

は、より生体内に近い状態での解析に関する期待がますます高まっており、その意味で *in situ* 構造解析の技術開発は喫緊の課題である。また、生命科学領域で求められるのは生物学・医学において即役に立つ情報の取得だけではない。すべての生命反応は、結局は、分子間の特異的な相互作用の集積で成り立っているため、物理や化学の言葉で分子間相互作用の原理を詳細に理解することもまた強く求められている。特に、古典的な「鍵と鍵穴」のような相互作用の様式が必ずしも多くの生命現象を説明できないことが明らかになりつつあり、あいまいで、弱い、短い寿命の相互作用に関する原理を解明し、それを予測につなげる研究も、構造生命科学で解決が期待されている分野である。

【国内の動向】

文部科学省大規模研究開発事業「タンパク3000プログラム」（平成 13 年～ 17 年）および「ターゲットタンパク研究プログラム」（平成 19 年～ 23 年）などの戦略的な研究推進により、我が国の構造生物学研究環境は、SPring-8 や KEK の放射光施設の高度化および構造解析用 NMR 装置の導入など大きな進展をみせ、同時にプロジェクト型研究の重要なアセットである若手研究者の育成に成功した。その果実ともいうべき医学生物学上の重要な成果が、数年のタイムラグののち、ここ数年の間に飛躍的なペースで発表されている。その中には、近い将来重要な疾患に対する治療薬の開発につながることが期待されるものも多数含まれている。解析手法の高度化は世界中でしのぎを削るレースが展開されており「これで十分」というゴールはない。その中で放射光施設では世界最高の高輝度ビームラインや、次世代の夢の技術であるX線自由電子レーザーSACLA の完成を成し遂げ、NMR においても高感度固体 NMR 装置や SAIL 法の開発によってそれまでの解析限界を何度も覆してきた。さらに「あるがままの姿で」解析する*in-cell* NMR 法やクライオ電子顕微鏡イメージングなどで「世界初」と名の付く成果を繰り出している。一方、ケミカルバイオロジーや質量分析法など化学領域の研究は伝統的に日本の研究開発力が非常に高く、構造生物学との有機的融合によって次世代の構造生命科学研究の基盤形成を担いつつある。最後に、「京」コンピュータをはじめとする計算機科学・データベース分野の発展も、予測やシミュレーション、大容量情報処理に重きを置くこれからの構造生命科学研究体制を構築する上で、絶好の機会を与えている。平成 24 年から始まった創薬プラットフォーム事業は、解析、生産、制御の３拠点に分かれ、上述の研究分野を広く網羅しているものの、参画している研究者の数に限りがあり、国家的体制は十分ではない。

【海外の動向】

米国では、構造ゲノムプロジェクトPSI-II が 2011 年６月で終了し、構造ゲノム研究は新しい段階を迎えようとしている。このプロジェクトを主導する NIH は昨年生物学者の参加を求めるプロジェクトを提案し、今年の７月から、構造生物学者と生物学者の共同による生物学的に意味のあるタンパク質の構造解析および、膜タンパク質に重点を置いた構造解析プロジェクトが始まる。具体的には、NIH Roadmap structural biologyイニシアチブのもとで、膜タンパク質の構造機能研究に５年間で 45 億円の資金がその第二フェーズに投入されている。また、2010 年に NIH Health、膜タンパク質の構造機能研究に５年間で 45 億イニシアチブのもとで膜タンパク質構造解析を行う研究センターが９カ所も設立された。ヨーロッパにおいても、同種の構造ゲノムプロジェクト、SPINE プロジェクトが終了し、新しい方向を模索している。平行して膜タンパク質、ウイルスタンパク質など、困難な対象に特

化した構造プロテオミクスプロジェクトはすでに数年前に複数スタートしている。特に膜タンパク質に関しては、EU の FP7 において、30 の研究者からなる、EDICT（European Drug Initiative on Channels and Transporters）が形成され、15 M ユーロ（24 億５千万円）が拠出された（2008-2011）。このプロジェクトにより、創薬標的のトランスポーターや膜チャネルの構造機能解析が大幅に進んだ。これらの支援を受け、海外の膜タンパク質の構造研究が急加速で進展している。アジアでは中国、韓国、シンガポールなどで急速な追い上げを目指した取り組みが進んでいる。

（４）科学技術的・政策的課題

前項で述べた研究はライフサイエンス研究の新しいフロンティアを切り開きうるものであり、医療・環境に大きな貢献が期待できるが、わが国の総力を結集した集中的な取り組みなしには成功しない。わが国にはこれらの研究を担う最新技術の開発に取り組んできた世界最先端の研究者がそれぞれの分野にいる。欧米も同じような方向への国家的研究投資を強めている中でわが国が競争に打ち勝っていくためには、今までの成果を基礎に、国家的な支援の下にこれらの研究者を効果的に組織してブレークスルーを作り出していく必要がある。

研究プロジェクトの具体的な方向性の例としては、細胞機能を１つ選んで、それに関わる因子群を系統的に取り上げ、系としての構造と働きを理解することなどが考えられる。例えば、(1)「神経細胞の信号受け渡し」として前シナプス、後シナプス膜を構成するタンパク質群、(2)「細胞分化における核構造変化」として、核マトリックスと染色体ポジショニングに関わる因子群、(3)「細胞の大きさ・形・動きの決定機構」として、細胞骨格とその制御因子群を *in situ* や *in vitro* でシミュレーションも駆使して網羅的に解析し、システムとしての記述を目指す、(4)「細胞の恒常性を維持する分子機構」として、膜タンパク質と細胞外マトリックスタンパク質あるいは細胞内タンパク質の機能性複合体の作用機序を解明すること、などをあげることができる。単純で分かりやすく、しかも生物学的・医学的に重要な機能をテーマとして、それを担う複雑系を、大きなチームで集中的に取り組むことにより新しい研究領域が開かれ、タンパク質研究コミュニティ全体に波及効果がある。このような縦割りの研究とともに、個々の生命機能プロジェクトに共通したキーワードとして、タンパク質相互作用のハブとして機能する天然変性タンパク質の役割、超分子タンパク質複合体、細胞内タンパク質動態解析、タンパク質と協同してネットワークを形成する RNA、タンパク質複合体のダイナミクスなどの中から、重要で、プロジェクトを大きく推進する可能性のあるものを組み込むことも考えられる。このような研究を進めるためには生物学・医学研究者の積極的なプロジェクトへの参加と、X 線、NMR、電子顕微鏡、中性子、１分子解析、計算科学、物理計測、ケミカルバイオロジーなどの研究者との密接な共同研究が必要である。また、プロジェクトの効率的推進と研究成果を国内外に広く発信するためにはライフサイエンスにおける統合データベースを利活用するとともに、さまざまな分野に成果を発信する取り組みが重要である。

このようなプロジェクトを推進する鍵が開発途上の最先端技術にあることを考えれば、技術開発は「世界をリードするプロジェクト」成功の鍵となる。さらに、これらの技術の確立には大型投資を必要とする場合が多いので、先端技術開発はわが国の研究者全体、さらにわが国の科学技術全体にとってのインパクトも大きい。平成 23 年に終了したターゲットタン

パクプロジェクトでも先端的技術の推進を担うセクションが存在したが、必ずしも個々のプロジェクトとの連携が十分でなかったため、今後は、X 線、NMR などの物理・化学的手法で必要なものに関して技術プラットフォームを形成して、技術開発と個々のプロジェクトへの応用を推進すべきであろう。たとえば、X 線の分野では SPring-8 で行われている XFEL 技術へのてこ入れと活用などが考えられる。また、次世代スパコンなどを用いたハイエンドなシミュレーション技術や統合データベースなどに基づくバイオインフォマティクスなどの計算科学との連携も期待される。これら先端技術は、将来的には広く利用される基盤的技術として成熟させていく必要が有ることは言うまでもない。そのような試みの一部は、現今の創薬プラットフォーム事業に継承されているが、まだまだ規模は小さい。

最後に、上記のような最先端技術を発展させていくためには、生化学、分光学、タンパク質工学、物理・化学などの分野を支えてリードしていく若手研究者の育成が必須である。これが担保されないと一部の研究者だけの特殊なサイエンスになり普遍性を獲得できない。

これらの研究は長期的展望と重層的組織、およびそれを支える財政的支援によって推進されなければならず、国家プロジェクトとしての位置づけが必須である。このような研究はわが国の生命科学・タンパク質科学の発展、ひいては国民の健康と生活の向上に役立つ重要な科学上の発見へとつながっていくであろう。

世界的にタンパク質研究が国家的な施策として重視されているのは国民の健康、地球環境対策、経済活動に与える影響が計り知れないからである。ゲノム科学で最先端を走った米国はバイオ医薬分野で優位に立ち、最先端医療に大きな影響力を行使している。その技術を使うために多額の特許料を支払わざるを得ないこともある。現在、国民の三大疾患と言われるがん、心疾患、脳血管疾患、さらに脳神経疾患に直接関わっているのはいずれもそれらの機能を担っているタンパク質群である。これらの疾患を克服するためにはそのメカニズムの解明を欠かすことができない。そこでのタンパク質ネットワークの構造と機能の解明はこれらの疾患克服の道を示すことになる。このような基礎研究と医学的あるいは薬学的応用的研究が協調的に進められることにより、画期的創薬や新しい治療法の開発へとつながる可能性がある。国はこの基礎研究を強力にバックアップしつつ、公的研究機関の基礎研究と企業の応用研究とが協力可能な環境作りに積極的な役割を果たすべきでる。わが国はタンパク質研究では世界をリードしてきた。この流れを源泉として革新的なフロンティアを積極的に開拓することにより、国民の健康と安全、ひいては人類全体規模の課題解決に生かしていくことが国民の税金を有効に使う道であると考える。

したがって、我が国の生命科学研究の推進のための方法として、次の点が重要であると考える。

- 大規模プロジェクト研究推進政策と学術的必然性のフェーズの一致によって幸運にもわが国の構造生物学分野が手にした現在のリソースとインフラ、人材を、継承・発展させていくこと。
- 構造研究者と機能研究者、化学研究者と生物研究者、など、大きく異なる専門分野の連携を促進し、異分野融合を達成するための施策を考案すること
- 上記のような異分野連携でネックとなる障壁を取り除く努力、特に医学生物学研究者の物理化学的研究手法や特殊装置、“非生物学”的ノウハウへのアクセスを容易するための「研究支援体制」および「目利き研究者の配置」などの後方支援的施策を行うこと

- 最初からゴールの見通せない新規開拓分野に対する柔軟なファンディング体制を確保すること
- 創薬など、研究成果の果実を着実に、そして無用な障壁およびタイムラグ無しに国民に還元できるような、フットワークの軽いオールジャパン体制を、産学官をあげて構築すること
- 世界の動向に常に注視し、必要があれば諸外国と連携しつつ、かつ我が国の最も得意とする分野にリソースを集中し、日本の構造生命科学を自他ともに認める世界の最先端の領域として確立すること

（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）

＜膜タンパク質＞

構造解析の対象となる分子は、これまでの中心であったバクテリア由来の膜タンパク質から、ヒトを含む真核生物由来の膜タンパク質へとシフトしてきている。これらの膜タンパク質の発現には昆虫細胞だけでなく、HEK、CHO などの哺乳類細胞を用いたものが多い。FSEC（Fluorescence Size Exclusion Chromatography）法による膜タンパク質の安定性評価法が広く使われるようになったこと、バクテリアの膜タンパク質における膜タンパク精製の技術や経験の蓄積、新たな界面活性剤の開発などに加えて、後に述べるような結晶化法、シンクロトロンの開発により、難しいターゲットの結晶構造解析が実現可能になってきている。今後は、より難易度が高く、創薬的な重要性の高い膜タンパク質の構造解析が求められると予想される。特に注目される最近の研究成果として、脳神経での神経伝達で働く、NMDA 受容体[1)]と GABA 受容体[2)]の構造決定があげられる。

結晶化法の進展により膜タンパク質の高分解能構造解析は飛躍的に伸びている。GPCR で多くの成功例が報告されてきた Lipidic Cubic Phase（LCP）法は、GPCR 以外の分子量が比較的小さい膜タンパク質においても適用が可能であることが示されてきた。この方法では膜タンパク質を脂質に再構成した状態で結晶化を行うため、比較的安定性の低い膜タンパク質においても高分解能の結晶構造解析を実現できることが多い。国内でも光駆動型カチオンチャネルであるチャネルロドプシン[3)]、細胞の密着結合の主要構成因子であるクローディン[4)]など、真核生物由来のものを含む多くの膜タンパク質における構造解析が報告されている。

シンクロトロン放射光の高輝度化も膜タンパク質の高分解能構造解析に大きく貢献している[5)]。LCP 法の結晶は微結晶であることが多く、X 線を集光したマイクロフォーカスビームラインによる測定が一般的である。国内における代表的なビームラインとして SPring-8 の BL32XU が利用されているが、X 線の強度、質ともにどの海外ビームラインより優れているという評価を受けており、LCP 法による微結晶からの位相決定の成功例は、他のビームラインの追随を許していない。また、今年度からは SPring-8 の BL41XU においても集光を実現しており、より多くのユーザーが高品質のビームラインを使用できるようになることで、今後の構造解析の成功の増加が期待されている。

X線自由電子レーザー（FEL）では、フェムト秒パルスの高強度コヒーレント X 線を照射することで、シンクロトロンで通常用いられるより小さな結晶からでも回折データを測定可能となっている。また、フェムト秒のパルス光を用いて測定を行うため、タンパク質結晶が X 線による損傷を受けていない状態の構造を明らかにすることができる。したがって光合成

系など X 線損傷に敏感な膜タンパク質であってもその影響を受けていない状態の立体構造を明らかにできる。非凍結の結晶を用いるため、時間分解能をもった膜タンパク質の構造解析の可能性も開けてきている[6),7)]。国内では SACLA による測定が可能であるが、ユーザーは一部に限られており、世界的に見ても現在進行形で技術開発を行っている段階である。今後の開発の進展により、これらの技術の確立と、門戸の開放が望まれる。

電子顕微鏡による単粒子解析による高分解能の構造解析は、これまでリボソームのような巨大分子、あるいはウイルスのような対称性の高い分子においてしかなされていなかった。しかし、近年電子を直接検出する新型検出器の登場により、状況は一変した。熱感受性カチオンチャネルである TRPV1 の 3.5Å 分解能の構造が報告されたことは、これまで低分解能でしか報告されていなかった単粒子構造解析の常識を覆すものであった[8)]。その後、中国のグループからも、MRC との共同研究によって gamma secretase の高分解能構造が報告された[9)]。膜タンパク質においても 200kDa 程度より大きいものであれば、結晶化を行うことなく、単粒子解析によりアミノ酸側鎖も見えるような高分解能で立体構造情報を得られるようになったことは、衝撃をもって受け止められ、Science 誌では resolution revolution と銘打った記事も載るように、大きな注目を集めている[10)]。現在のところ、アメリカの Yifan Cheng のグループ、および MRC における複数のグループによる報告しかなされていないが、今後は他のグループからの報告も期待される。一方、国内では単粒子解析の人口が少ないことなどが原因となり、世界的な大きな流れに少し遅れている状況である。海外グループなどとの協調により、これらの技術を国内でも通常に用いられるようにすることが求められている。

＜可溶性タンパク質＞

最近の最も大きなトピックスは、新世代のゲノム編集ツールとして脚光を浴びている CRISPR/Cas9 の結晶構造である[11),12)]。原核生物のもつ獲得免疫機構 CRISPR/Cas9 系にかかわる RNA 依存性 DNA ヌクレアーゼ Cas9 は、ガイド鎖 RNA と協同し標的となる 2 本鎖 DNA を切断する。Cas9 を応用したゲノム編集技術が急速な進展をみせる一方で、Cas9 の構造情報は不明だった。2014 年、Cas9 単体[12)]、および Cas9-ガイド鎖 RNA-標的 DNA 三者複合体[11)]の結晶構造が決定され、Cas9 による RNA 依存性の DNA 切断機構が解明された。構造情報から新たなゲノム編集ツールの合理的な設計の基盤ともなることも期待され、今後遺伝子治療や食品改良分野に大きく貢献する事が期待される。

また RNA サイレンシング分野においても、大きな進展があった。Argonaute はガイド鎖 RNA と RISC とよばれる RNA-タンパク質複合体を形成し、ガイド鎖に相補的な標的 mRNA を認識し切断することで遺伝子発現を制御する（RNAi 機構）。これまで原核生物に由来する Argonaute の結晶構造が明らかになっていたが、真核生物に由来する Argonaute の全長の立体構造は長い間不明であった。2012 年、出芽酵母 Argonaute とガイド鎖 RNA との複合体[13)]、ヒト Ago1 とガイド鎖 RNA との複合体[14),15)]、ヒト Ago2 とガイド鎖 RNA との複合体[16),17)]が相次いで報告され、真核生物における RNAi 機構の構造基盤が解明されつつある。今後は標的 RNA を含む三者複合体の解明が期待される。

電子顕微鏡単粒子解析の技術革新は可溶性タンパク質分野にも大きな影響を与えた。RNA ポリメラーゼ II、基本転写因子、プロモーター領域の DNA から再構成された転写開始複合体のクライオ電子顕微鏡による構造解析により、転写開始の構造基盤の一端が解明された[18)]。また、リボソームは核酸分子を多く含むため、電子密度が高く、電子顕微鏡単粒子解析によ

り高分解能での構造解析が相次いで報告されている。ミトコンドリア由来リボソーム大サブユニットの電子顕微鏡構造は 3.2Å 分解能で [19]、新生タンパク質が膜透過を行っている最中の ribosome-Sec61 複合体の電子顕微鏡構造は 3.4Å 分解能で [20),21]、human と drosophila 由来の 80S リボソームの電子顕微鏡構造も原子分解能での構造が報告された [22]。

また、NMR 分光法においても大きな技術革新があった。最近、メチル基選択的安定同位体標識法やメチル TROSY 法などを駆使した最新の NMR 法により分子量の制約を乗り越え、変性状態の基質タンパク質と結合したトリガー因子の立体構造が決定された [23]。その結果、トリガー因子は 4 箇所の基質結合部位により基質タンパク質の疎水性の領域と結合し、基質タンパク質を変性状態に保ち凝集を抑制していることが明らかになった。今後、最先端の NMR 法により、これまで解析が困難だった、過渡的な相互作用を介したタンパク質複合体の解析が進展することが期待される。

さらに医学分野においては、自然炎症（免疫）の分野で、インパクトの高い構造が次々と発表された。ウイルス由来 1 本鎖 RNA を認識し，自然免疫反応を引き起こす Toll 様受容体 TLR8[24]、パーキンソン病の原因遺伝子あり、E3 ligase である Parkin[25]、細胞内でウイルス由来 RNA を認識し、I 型インターフェロン産生の誘導を引き起こす RIG-I と RNA 複合体 [26]などである。また、本分野でも最先端の電子顕微鏡単粒子解析が革命的な成果をもたらした。AIM2 や NLRP3 などのセンサー分子と caspase-1 の両者をつなぐアダプター分子 ASC からなる巨大な超分子複合体で、炎症性サイトカインの産生などに関与している Inflammasome である [27]。

（6）キーワード

X 線結晶構造解析、電子顕微鏡、NMR、XFEL、計算機シミュレーション

（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	◎	↗	・文部科学省大規模研究開発事業「タンパク3000プログラム」（平成 13 年～ 17 年)および「ターゲットタンパク研究プログラム」(平成 19 年～ 23 年）などの戦略的な研究推進により、我が国の構造生物学の研究環境は、世界最高の高輝度ビームラインを実現した SPring-8 や KEKなど放射光施設の高度化および構造解析用大型 NMR 装置の導入など大きな進展をみせ、同時にプロジェクト型研究の重要なアセットである若手研究者の育成に成功した。インフラ、人材育成のみならず、ケミカルバイオロジーや質量分析法など化学領域の研究は伝統的に日本の研究開発力が非常に高く、構造生物学との有機的融合によって次世代の構造生命科学研究の基盤形成を担いつつある。また、「京」コンピュータをはじめとする計算機科学・データベース分野も発展し、これからの構造生命科学研究体制を構築する上で、強力な協力体制を整えつつある。以上の体制整備により、日本の構造生物学の研究水準は高く、著名な海外誌にも多くの論文が掲載され、さらに成長傾向が認められ、国際的にもきわめて高い評価を受けている。
	応用研究・開発	○	→	・上記の基礎研究の発展の結果、医学生物学上の重要な成果が、数年のタイムラグののち、ここ数年の間に飛躍的なペースで発表されている。その中には、近い将来重要な疾患に対する治療薬の開発につながることが期待されるものも多数含まれている。しかしながら、大学、研究機関から企業への技術移転がスムーズでない。アカデミア側は応用開発に積極的であるのに対し、企業側が消極的であると考えられる。アカデミアと企業を結びつける目的もあり、創薬プラットフォーム事業が 2012 年に発足したが、企業側の無関心により、製品化には結びついていない。
	産業化	×	↘	・特に創薬の分野であるが、製薬企業が研究開発を放棄し、商社化する傾向が目立っている。武田製薬株式会社などでは、欧米のベンチャー企業に多額の研究資金を支払い、成果を買い取っている。しかしながら、日本のアカデミアとのつながりは極めて弱い。欧米では、アカデミア発のベンチャー企業がアカデミアと企業の間の橋渡しをして、成果の産業化に大きく貢献しているが、日本では成功したベンチャー企業がわずかしかない。そのわずかも、アカデミアがビジネスを発展させる事には限界があり、ビジネスに偏る事で、基礎研究の基盤が弱くなっている。国をあげた企業の活性化、ベンチャー企業の創成が重要であると考えられる。
米国	基礎研究	◎	↗	・2000 年から Structural genomics として Protein Structure Initiative (PSI) が $70 million / yearで５年更新のプロジェクトとして行われている (PSI-1, PSI-2, PSI:Biology) 。Phase 3 である PSI:Biology は 2015 年まで続くが、その後の Phase 4 のプロジェクトは行われず、PSI project は終了することが決定している。NIH の予算が減っており、研究費の Success rate が 10%を切る状態なので, 大型プロジェクトの予算は軒並みカットされている。ノーベル賞受賞者さえ研究費が取れない状況である。その一方で、NIH Roadmap structural biology イニシアチブのもと、膜タンパク質の構造機能研究に5年間で45億円の資金がその第二フェーズに投入されている。また、2010年に NIH Health's Protein Structure イニシアチブのもとで膜タンパク質構造解析を行う研究センターが９カ所も設立された。また、新規プロジェクトとして BRAIN project を立ち上げている。しかしながら、アカデミアの研究者の研究成果は今もトップを走っており、日本がどうにか追随している状況である。

	応用研究・開発	◎	↗	・ 大学と企業との連携は非常によい。企業側がアカデミアとの連携に意欲的であり、大学、研究機関に巨額の投資をし、その成果を製品化している。アカデミアもベンチャー企業の創設に意欲的であり、例えばGPCR の構造解析の分野では、Raymond Stevens が Receptos を、Brian Kobilka（2013 年ノーベル化学賞受賞）が ConfometRx を創設し、GPCR を標的とした医薬開発を行なっている。また、Genentech など企業そのものが、アカデミアと肩を並べるほど基礎研究を行っており、多数の著名な論文を発表しており、企業内で基礎から応用開発まで行なっているところも多い。
	産業化	◎	↗	・ 多くのベンチャー企業が活発に活動しており、アカデミアと企業の橋渡しに大きく貢献している。特許取得にも意欲的であり、例えばゲノム編集の分野では、ほとんどの特許がアメリカに握られており、日本企業は特許料の支払いに戦々恐々としている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ SPINE、SPINE2-COMPLEXES プロジェクトの終了後、2008 年からドイツ、フランス、イタリア、ポルトガル、イスラエル、オランダ、UK が組み Instruct というプロジェクトが始まった。特に膜タンパク質に関しては、EU の FP7 において、30 の研究者からなる、EDICT（European Drug Initiative on Channels and Transporters）が形成され、15 Mユーロ（24 億５千万円）が拠出された（2008-2011）。このプロジェクトにより、創薬標的のトランスポーターや膜チャネルの構造機能解析が大幅に進んでいる。
	応用研究・開発	◎	↗	・ Instruct プロジェクトでは、このプロジェクトがオーガナイズする Non-profit の会社を作ったり、企業と連携する事で、応用研究開発を進めている。これらの枠組みにより、アカデミアと企業の連携は非常に良くなっている。
	産業化	◎	↗	・ 多数のベンチャー企業が活発に活動している。例えば GPCR の標的医薬の開発では、英国の Heptares Therapeutics（MRC や Paul Schrerrer Institute などの研究者が参画）は、日本の製薬会社からも数百億円の出資を受け、GPCR の構造解析に関しては、アカデミア顔負けの成果を上げている。
中国	基礎研究	◎	↗	・ 97 年３月から開始されている中国の国家プロジェクト「973 計画」のいくつかの重点プロジェクトとして構造生物学が含まれている。大型施設整備に関しては、中国科学院のNational Center for Protein Science Shanghai が上海のシンクロトロン施設に隣接して、2010 年から整備が進められ、2013 年から本格的にオープンした。クライオ EM（Titan含む）、NMR、質量分析など最新のものが多数揃えられており、中国中の研究者が使用可能である。予算規模としては１億 2000 万ドル投資された。また、海外で活躍している中国人教授を非常に良い待遇（所長として多数の研究室を持たせ、破格の給料を支払うなど）で自国の教授として迎え入れる「研究者千人計画」が走り出した。新しいシンクロトロンである上海光源も軌道に乗り、中国発の著名な構造研究論文が多数発表されはじめている（Yigong Shi, Nieng Yanなど）。また、欧米の著名なノーベル賞受賞者を所長としてセカンドラボを中国に持たせることで、資金力にものを言わせ、世界中の著名な研究者を集めようとしている。もともと大学院生の質が高く数も多いため、質の高い基礎研究成果が生まれるようになってきている。
	応用研究・開発	△	→	・ 現在は基礎研究に重点を置いている段階であるが、いずれ応用開発研究にも、資金力を武器に乗り出してくる事が予想される。
	産業化	△	→	・ 国内の企業は弱体であっても、海外の有力企業を呼び込む事で、強力な体制を作っていくことが予測される。特に、ファイザー、ノバルティス、アムジェンなどが、シンクロトロンがある上海にそれぞれ構造解析のチームを抱えている。

韓国	基礎研究	○	↗	・基礎研究そのものがアメリカの模倣で成り立っており、今はまだ日本に追いつくレベルではない。
	応用研究・開発	×	→	・アメリカを模倣する事で、多くのベンチャー企業がアカデミアと企業の橋渡しに活躍しており、このままでは、日本は水をあけられないかと懸念される。
	産業化	×	→	・ベンチャー企業の拠点をアメリカにももつ事で、薬剤の治験を迅速に行なう動きがあり、数年後には日本も追いつけない状況になる事が懸念される。

（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) “Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel”
E. Karakas and H. Furukawa *Science*. 2014, 344, 992-997
2) “Crystal structure of a human GABAA receptor”
P. S. Miller and A. R. Aricescu *Nature*. 2014 *in press*
3) “Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel”
H. E. Kato, F. Zhang, O. Yizhar, C. Ramakrishnan, T. Nishizawa, K. Hirata, J. Ito, Y. Aita, T. Tsukazaki, S. Hayashi, P. Hegemann, A. D. Maturana, R. Ishitani, K. Deisseroth and O. Nureki *Nature*. 2012, 482, 369-374
4) “Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions” H. Suzuki, T. Nishizawa, K. Tani, Y. Yamazaki, A. Tamura, R. Ishitani, N. Dohmae, S. Tsukita, O. Nureki and Fujiyoshi Y *Science*. 2014, 344, 304-7
5) “The Race to X-ray Microbeam and Nanobeam Science”
G. E. Ice, J. D. and J. W. Pang *Science* 2011, 334, 1234-1239
6) “Time-resolved structural studies at synchrotrons and X-ray free electron lasers: opportunities and challenges”
R. Neutze and K. Moffat *Curr Opin Struct Biol*. 2012, 651-659
7) “Opportunities and challenges for time-resolved studies of protein structural dynamics at X-ray free-electron lasers”
R. Neutze *Philos Trans R Soc Lond B Biol* Sci. 2014, 369）
8) “Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy”
M. Liao, E. Cao, D. Julius and Y. Cheng *Nature*. 2013, 504, 107-112.
9) “Three-dimensional structure of human γ-secretase”
L. Peilong, B. Xiao-chen, M. Dan, X. Tian, Y. Chuangye, S. Linfeng, Y. Guanghui, Z. Yanyu, Z. Rui, H. W. S. Sjors and S. Yigong *Nature*, 2014, *in press*
10) “The Resolution Revolution” W. Kühlbrandt *Science*. 2014, 343, 1443-1444.

11) “Crystal structure of Cas9 in complex with guide RNA and target DNA”
H. Nishimasu, F. A. Ran, P. D. Hsu, S. Konermann, S. I. Shehata, N. Dohmae, R. Ishitani, F. Zhang and O. Nureki *Cell*, 156, 935-949 (2014)
12) “Structures of Cas9 endonucleases reveal RNA-mediated conformational activation”
M. Jinek, F. Jiang, D. W. Taylor *et al. Science* 343, 1247997 (2014)
13) “Structure of yeast Argonaute with guide RNA”
K. Nakanishi, D. E. Weinberg, D. P. Bartel, D. J. Patel *Nature* 486, 368-374 (2012)
14) “The making of a slicer: activation of human Argonaute-1”
C. R. Faehnle, E. Elkayam, A. D. Haase, G. J. Hannon, L. Joshua-Tor *Cell Rep.* 3, 1901-1901 (2013)
15) “Eukaryote-specific insertion elements control human ARGONAUTE slicer activity”
K. Nakanishi, M. Ascano, T. Gogakos, S. Ishibe-Murakami, A. A. Serganov, D. Briskin, P. Morozov, T. Tuschl and D. J. Patel *Cell Rep.* 3, 1893-1900 (2013)
16) “The crystal structure of human Argonaute2”
N. T. Schirle and I. J. MacRae *Science* 336, 1037-1040 (2012)
17) “The structure of human Argonaute-2 in complex with miR-20a”
E. Elkayam, C. D. Kuhn, A. Tocilj, *et al. Cell* 150, 100-110 (2012)
18) “Architecture of an RNA polymerase II transcription pre-initiation complex”
K. Murakami, H. Elmlund, N. Kalisman, D. A. Bushnell, C. M. Adams, M. Azubel, D. Elmlund, Y. Levi-Kalisman, X. Liu, B. J. Gibbons, M. Levitt, R. D. Kornberg *Science* 342, 1238724 (2013)
19) “Structure of the Yeast Mitochondrial Large Ribosomal Subunit”
A. Amunts, A. Brown, X.-C. Bai, J. L. Llácer, T. Hussain, P. Emsley, F. Long, G. Murshudov, S. H. W. Scheres and V. Ramakrishnan *Science* 343, 1485-1489 (2014)
20) “Structures of the Sec61 complex engaged in nascent peptide translocation or mem brane insertion”
M. Gogala, T. Becker, B. Beatrix, J. P. Armache, C. Barrio-Garcia, O. Berninghausen and R. Beckmann *Nature* 506, 107–110 (2014)
21) “Structure of the Mammalian Ribosome-Sec61 Complex to 3.4 Å Resolution”
R. M. Voorhees, I. S. Fernández, S. H. W. Scheres and R. S. Hegde *Cell* 157, 1632–1643 (2014)
22) “Structures of the human and *Drosophila* 80S ribosome”
A. M. Anger, J.-P. Armache, O. Berninghausen, M. Habeck, M. Subklewe, D. N. Wilson and R. Beckmann *Nature* 497, 80–85 (2013)
23) “Structural basis for protein antiaggregation activity of the trigger factor chaperone”
T. Saio, X. Guan, P. Rossi, A. Economou and C. G. Kalodimos *Science* 344, 1250494 (2014)
24) “Structural Reorganization of the Toll-Like Receptor 8 Dimer Induced by Agonistic Ligands”
H. Tanji, U. Ohto, T. Shibata, K. Miyake and T. Shimizu *Science*, 339, 1426-1429 (2013)

25) “Structure of parkin reveals mechanisms for ubiquitin ligase activation”
J. F. Trempe, V. Sauvé, K. Grenier, M. Seirafi, M. Y. Tang, M. Ménade, S. Al-Abdul-Wahid, J. Krett, K. Wong, G. Kozlov, B. Nagar, E. A. Fon and K. Gehring *Science*, 340, 1451-5
26) “Structural basis for ubiquitin-mediated antiviral signal activation by RIG-I”
A. Peisley, B. Wu, H. Xu, Z. J. Chen and S. Hur *Nature*, 509, 110-114 (2014)
27) “Unified Polymerization Mechanism for the Assembly of ASC-Dependent Inflam masomes”
A. Lu, V. G. Magupalli, J. Ruan, Q. Yin, M. K. Atianand, M. R. Vos, G. F. Schröder, K. A. Fitzgerald, H. Wu and E. H. Egelman *Cell*, 156, 1193-1206 (2014)

その他、参考 URL

アメリカ：

http://www.nigms.nih.gov/News/Results/Pages/20130924.aspx
http://www.nature.com/news/large-nih-projects-cut-1.14147
http://www.nature.com/nmeth/journal/v11/n6/full/nmeth.2995.html
http://blogs.nature.com/methagora/2014/05/sunset-on-the-psi.html

ヨーロッパ：

https://www.structuralbiology.eu/
http://ec.europa.eu/research/infrastructures/index_en.cfm?pg=success6

中国：

http://www.973.gov.cn/English/AreaExpt.aspx?itemid=1176
http://www.973.gov.cn/English/AreaExpt.aspx?itemid=773
http://www.973.gov.cn/English/AreaExpt.aspx?itemid=971
http://www.973.gov.cn/English/AreaExpt.aspx?itemid=775
http://www.973.gov.cn/English/AreaExpt.aspx?itemid=976
http://www.sibcb-ncpss.org/

3.2.3　システムズバイオロジー（創薬）

（１）研究開発領域名

システムズバイオロジー（創薬）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

分子メカニズムから生理学的現象まで、生命現象をシステムとして理解する、医療・創薬などに応用することを目的とする研究領域

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

米国の生理学者 Walter B. Cannon は、1932 年に「ホメオスタシス」という概念を定義し、生命システムの重要な性質を明確に捉えている。これは、生体の内部や外部の複数の因子の変化に対応して制御が行われ、生体の状態が一定に保たれるという性質だが、これがシステムズバイオロジーの学術的なルーツかもしれない。当時は、ゲノムもわかっておらず、生体内でどのような遺伝子が、そのシステムの構成要素として働いて、こうした性質を作り出しているかはもちろんわかっていなかった。また、制御工学などのシステム科学もまだ萌芽期の状態であり、コンピュータもなかった。生物学は一般に還元主義により記述的知識を積み上げることに主眼がおかれていたが、1980 年代になると、コンピュータの利用が広がり、遺伝子制御などの数理モデルによるシミュレーション研究が行なわれるようになった。その後、20 世紀の終わり頃から、分子生物学の研究パラダイムにそった研究だけでは、複雑な生命システムや病気の理解へ近づくことができると考えるには無理があるのではないかと次第に認識されるようになり、システムズバイオロジーという言葉が出てきた。

システムズバイオロジーは、生物学や医学の学問的方法論に加え、情報科学、数学、物理学、化学など、様々な方法論を学際的に共同させることで、生命や病気の複雑さをシステム全体として理解し制御する学問領域である。そのために、ゲノムから生理学的データまで時空間に広がったデータを対象とし、システムとして理解するための実験計測の方法と数理モデリングやデータ解析の手法が一体として設計され、実験と情報解析・シミュレーションが連動する研究が行われている。また、最近の動向では、既存生物を解析する生物学ではなく合成して解析し利用する生物学、すなわち合成バイオロジーへ発展しつつある。

わが国の本格的なシステムズバイオロジー研究として ERATO 北野共生システムプロジェクト（1998.10-2003.9）が実施された。また、第 1 回 International Conference on Systems Biology は 2000 年に東京で開催され、その後、世界各地で毎年開催されるイベントとなっている。その後、日本の多くの大学や研究機関にシステムズバイオロジーに関連した研究室・大学院が立ち上がっており、がんなどの疾患研究から微生物などのモデル生物の研究が盛んに行われている。理化学研究所には生命システム研究センターが 2011 年に設置され、計算科学との連携が強まった。また、CREST などの研究費によりシステムズバイオロジーに関連する研究がきちんと整備されている。今後の成果が期待される。合成バイオロジーへの関心も高くなっている。

米国では 2000 年に Leroy Hood、Alan Aderem、Ruedi Aebersold が Institute for Systems Biology[1)]を創立し、世界のリーダーシップをとりはじめた。その後、2001 年に、米国は米国 NIH National Institute for General Medical Sciences がプログラムを始め、2004 年からは

National Centers for Systems Biology[2]がはじまり、現時点で 13 のセンターが動いており、過去のものも含めると 20 のセンターが作られた。一方、がんのシステムズバイオロジーは NIH National Cancer Institute の Integrative Cancer Biology Program[3]のもとで現在 12 の Center for Cancer Systems Biology が活動している。NIH National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering[4] は Multiscale Modeling Consortium を進めている。また、米国コールドスプリングハーバー研究所は Simons Foundation から$50 M の寄付を受け、Quantitative Biology Center を拡張する。英国も早い段階からシステムズバイオロジーセンターの整備を行っており、Biotechnology and Biological Sciences Research Council（BBSRC）[5] は現在 6 つのシステムズバイオロジーのセンターを走らせている。ドイツでは肝臓細胞システムバイオロジープロジェクト HepatoSys[6]が有名である。その他、EU 各国には複数のシステムズバイオロジーセンターが整備されており、枚挙にいとまがないほどである。中国では、the Shanghai Centre for Systems Biomedicine[7] の Zu Chen[8]（陳竺元衛生部長）と Institute for Systems Biology の代表の Leroy Hood らは共同で Systems Medicine を提唱しており、Charles Auffray はその精神のもと European Institute for Systems Biology & Medicine[9]を設立し産業・医療への応用を推進している。この 3 者は強力な連携が見受けられる。[10),11)]

（4）科学技術的・政策的課題

・統計的モデリング、データ解析、シミュレーションのためのモデリングを行える人材が生命科学の領域に少ないこと。
・大規模なデータ解析を含む計算をライフサイエンスの研究者が容易に実施できるスーパーコンピュータなどのインフラが充分でない。

（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）

・システムズバイオロジーに限らないが、英国ロンドンに生物医学研究の新たな拠点が 2015 年に設立される。この研究所には物理学者や数学者が大勢雇用されると報じられており、これは、生物学に物理学の専門知識を積極的に活用することが重要という考えがベースにある。この The Francis Crick Institute[12]の新研究棟は、総資金約 1,000 億円である。支援機関は MRC、NCI、Wellcome Trust などで、研究者 1,200 名、年間 200 億円の運営になるとのことである。生命現象のマルチスケール理解のモデル化を推進すると見られる。
・英国は 2012 年に作成した合成バイオロジーロードマップに基づき、2014 年から 2015 年にかけて合成バイオロジーセンターを 6 箇所設置する。

（6）キーワード

システムズバイオロジー、システム生物学、数理モデリング、シミュレーション、合成バイオロジー

（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	◎	↗	・ Nature系ジャーナル、Cell系ジャーナル, Scienceなどインパクトファクターの高い基礎系ジャーナルにシステムズバイオロジーに関する数百の論文が日本の研究室から発表されており、基礎研究としては高いレベルにある。ただし必ずしも多くの人材がいるわけではない。大型研究費に誘導されたかたちで研究が展開されており、顕著な成果がでている。
	応用研究・開発	○	↗	・ バイオインフォマティクスやシステムズバイオロジー系のジャーナルには、システムズバイオロジーの方法論に基づいて遺伝子ネットワークを用いた創薬ターゲットの探索や抗がん剤の効果、疾患メカニズムの解明などの応用研究では成果がでており、京などのスーパーコンピュータの活用も行われている。また合成バイオロジーの応用の成果も出始めている。情報系の研究者が要であるが、限られた人材が研究開発を行っているのは、基礎を重視する生物系の風土が影響しているのかもしれない。
	産業化	△	→	・ 具体的にシステムズバイオロジーに基づいた事業を展開している企業は少ない。また、製薬・食品などのいくつかの企業においては、システムズバイオロジーの方法論を取り入れようと調査は行っており、準備もしている企業がある。しかし人材がおらず、今後の展開に期待する。
米国	基礎研究	◎	↗	・ 海外の動向のところで述べたように、米国は研究機関、人材、設備ともに世界に対して圧倒的優位性を示しており、NIHなどのファンディングにより人材の養成も着実におこなわれてきた。若手も含め多くのスター研究者が広い研究範囲に存在して活躍している。重要なシステムズバイオロジー関係の国際会議の主役的存在である。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 上述の研究機関では、疾患研究から微生物研究まで実に多様な応用研究が展開されており、とくにLeroy Hoodをはじめとして Systems Medicineの推進が顕著である。がん研究への応用論文も Nature Medicine, Nature Methods, Nature Biotechnologyなどに頻出している。
	産業化	◎	↗	・ 製薬会社などに限らず、システムズバイオロジーの応用を支援する企業が多数あり、常に新技術が実用化されている（シークエンス、プロテオミクス、メタボロームなど）。こうした企業内（たとえば、Merk、Pfizer、Eli Lillyなどほとんどすべて）にはシステムズバイオロジーの研究体制が整っており、研究開発の重要な位置を占めている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ 上述の欧州の研究機関からは、インパクトファクターの高い基礎系ジャーナルに米国に並ぶほど多くの論文が発表されており、極めて高いレベルにある。ICSB（International Conference on Systems Biology）[13-14] など主要な国際会議の半分は欧州である。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 基礎研究と並び、上述の欧州の研究機関からは合成バイオロジーも含め多くのシステムズバイオロジーの応用研究が発表されている（各研究機関のホームページに発表されている情報に基づく）。また、Charles AuffrayのEuropean Institute for Systems Biology & Medicineによるシステムズバイオロジーの産業・医療への応用の推進は印象的である。
	産業化	◎	↗	・ 論文という形での企業からの研究成果は見えにくいが、実態は、たとえば、デンマークにある創薬クラスターでは、企業にリクルートされた研究者から判断して、システムズバイオロジーの応用はいうまでもなく、合成バイオロジーの応用により創薬活動が行われている実態が推察される。

中国	基礎研究	○	↗	・陳竺元衛生部長（中国科学院副院長）の作ったShanghai Centre for Systems Biomedicine[10]などからはNatureなどレベルの高いジャーナルへの論文がいくつかみられる。スター的な人材をリクルートしている。今後全国的にひろがることが予想される。中国科学院の研究所の活躍が期待される。
	応用研究・開発	△	→	・陳竺元衛生部長の推進するSystems Medicineが展開をみるかもしれない。
	産業化	○	↗	・臨床応用特区を設け、様々な医療のシーズを特区で試用することが進行しており、システムズバイオロジーの研究についてもその例外ではない。申請ベースで行われている。
韓国	基礎研究	△	→	・ソウル大学などトップクラスの大学にはシステムズバイオロジーの研究者が育っている。韓国ではKorean Society for Bioinformaticsという学会を、Korean Society for Bioinformatics and Systems Biolotyと改定したが、システムズバイオロジーの基礎研究が広がっているようには感じられない。海外の研究機関に異動した研究者の活躍が目立つ。
	応用研究・開発	△	→	・がん研究などへの応用研究がソウル大学で行われている。2010年にはソウル大学がん研究所が“Linking Systems Biology to Cancer Research”という国際シンポジウムなどを開催し、方向を模索していることがあった。代謝工学的なシステムズバイオロジー研究ではKAISTの研究者らの優れた応用研究がある。
	産業化	△	→	・上述のKAISTの技術で立ち上がった企業などがある。

（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) Institute for Systems Biology https://www.systemsbiology.org/about-isb
2) NIH NIGMS National Centers for Systems Biology http://www.ihs.ac.cn/en/ePI.asp?id=97
3) NIH NCI Integrative Cancer Biology Program http://icbp.nci.nih.gov/about
4) NIH National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering http://www.nibib.nih.gov/
5) Biotechnology and Biological Sciences Research Council http://www.bbsrc.ac.uk/news/news-index.aspx
6) HepatoSys: http://www.hepatosys.de/
7) Shanghai Centre for Systems Biomedicine http://english.sibs.cas.cn/
8) Zu Chen: http://www.ihs.ac.cn/en/ePI.asp?id=97
9) European Institute for Systems Biology & Medicine http://www.eisbm.org/include/pdf/eisbm_corporatebrochure.pdf
10) Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. Auffray C, Chen Z, Hood L. Genome Med. 2009 Jan 20;1(1):2. doi: 10.1186/gm
11) Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. Bousquet J, …, Chen Z, Hood L, Auffray C. Genome Med. 2011 Jul 6;3(7):43. doi:

10.1186/gm25
12) The Francis Click Institute　http://www.crick.ac.uk/
13) ISCB 2014 プログラム
http://www.icsb14.com/files/pdf/icsb14_program-matrix_web_290814.pdf
14) ISCB 2013 プログラム
http://www.icsb2013.dk/images/Media/pdf/icsb2013_programme_overview.pdf

3.2.4　トランスオミクス（統合オミクス解析）

（１）研究開発領域名

「トランスオミクス解析（統合オミクス解析)」

（２）研究開発領域の簡潔な説明

細胞は、DNA、RNA、タンパク質、代謝物などの部品から形成される多階層にわたる大規模な分子グローバルネットワークから成り立っている。個別の部品の一覧はゲノムプロジェクトなどにより明らかになったが、それらの部品からなる分子グローバルネットワークの全貌は同定されていない。一方、近年急激に次世代シークエンサーや質量分析器などの技術の進展により、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームといった様々なレベルで、オミックス情報を高精度かつ網羅的体系的に取得することが現実的になってきた。これらのデータを階層縦断的なトランスオミクスデータから、情報科学的・統計数学的解析を行い多階層オミクスを統合してできるトランスオミクスネットワークが生命システムの全貌である。すべての生命現象や各種疾患も、ゲノムや遺伝子、タンパク質、代謝物など個別にとらえるのではなく、それらの相互作用を含んだトランスオミクスネットワークとして包括的にとらえるべきものである。したがってトランスオミクス解析は、すべての生命科学において普遍的な究極の解析方法となるポテンシャルがある。

（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】

トランスオミクスの領域は、１）ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームを含む「トランスオミクス計測技術開発」と、マルチオミクスデータを情報科学的手法を用いて統合してトランスオミクスネットワークを同定する「トランスオミクスデータ解析の技術開発」、３）上記の手法を用いてトランスオミクスデータからの生命システムや疾患の理解の先導的研究の３つからなる。

さまざまな疾患は、個々の分子や遺伝子に帰着するより、多階層にわたる分子ネットワークのシステムとしての破綻と捉えるほうがより本質的な理解や治療などの応用につながる。近年、単独階層のオミクスデータについては、次世代シークエンサーを用いたゲノミクスによるパーソナルゲノムや、メタボロミクスによる代謝プロファイルからの病態の発見・予測などに見られるように、医療への応用が急速に普及している。しかし、生命システムは多階層にまたがるシステムであるため、トランスオミクスによる分子グローバルネットワークの同定こそが、最終的な生命の理解や病態の理解・治療へつながる。もう一つ重要なのが、同一条件、同一サンプルからトランスオミクスネットワークを分析しなければ、本当の因果関係は明らかにできない点である。これらの条件が異なるオミクスを繋げても本当のトランスオミクスにはならない。同一条件、同一サンプルからトランスオミクスを行うことが理想である。このようにトランスオミクス解析では、データ計測とデータ解析を密接に行う必要があるため、従来の個別の研究室単位での共同研究などの枠組だけではなく、データ計測・解析の拠点整備など研究体制およびインフラを国家プロジェクトとして構築する必要がある。

成果として，一次的には将来の医学・生命科学に大きく役立つトランスオミクスのデータを集積することが期待される。そして二次的には，ゲノム上の多様性や変異にはじまる様々

な分子の個体差や変化による全分子ネットワークへの影響や、薬剤応答などを予測する信頼性の高い方法を確立することが期待される。

【研究開発領域の詳細な説明】

１）トランスオミクスデータ計測

ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの計測技術開発を含む国内の代表的な拠点を形成する。これらのオミクス計測は個別の研究室や研究機関ごとに対応していては国際的な競争力が得られず、国内に日本を代表する拠点をそれぞれの計測に２，３形成して、国内のオミクス計測を一手に拠点が引き受けるべきである。これは国家プロジェクトとして位置付けるべきものである。例えば米国においても、NIH はメタボロミクス計測拠点を６ヶ所に集約して集中投資している(www.metabolomicsworkbench.org)。世代交代が早く、高価かつ保守点検に専門知識を要する質量分析計の維持・運用・更新はそれに特化した拠点に任せ、一般の生命科学研究者は拠点に計測を依頼し、計測結果からの知識発見に集中できる、一種のクラウドソーシング拠点を実現しつつある。

２）トランスオミクスデータ解析

ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの階層間にわたる解析を、数学的／情報科学的な高度な手法をもって包括的に解析して、人手や事前知識に頼らず、分子依存性の少ない 、データ主導の、バイアスの少ない解析ができる方法論とアルゴリズム、ソフトウエアの開発を行う。特に、階層内の組合せおよび階層間の組合せをいかに扱うかが極めてチャレンジングな課題である。

３）トランスオミクスデータからの生命システムや疾患の理解の先導的研究

研究対象となる生命現象や疾患を複数選んで先導的研究として位置づけ、上記の１）、２）のトランスオミクス解析の一連の計測・解析手法を世界にさきがけいち早く開発する。規模的には従来の CREST に対応するレベルと言える。

【国内の動向】

社会ニーズ：従来の個別の原因遺伝子や分子に病態を帰着させるだけの理解はほぼ限界に達しており、多因子による疾患・治療の理解が望まれている。トランスオミクスによるグローバルネットワークの解明は、疾患をシステムの破綻と捉えなおす究極の方法論の一つとなりうる。

研究シーズ：各種オミクス技術、データ解析技術など個別の要素の成熟度が上がりつつあり、これらを統合する技術へ向け成熟度が上がりつつある。国際的にもまだ先鞭がついておらず、我が国がリーダーシップを確保するチャンスが十分にある。

【海外の動向】

10 年前、ゲノムプロジェクトは国家プロジェクトであったが、現在ではパーソナライズゲノムが個別研究で実施されるまでに至っている。生命システムは、ゲノムだけでなくトランスクリプトーム，プロテオーム，メタボロームからなるトランスオミクスネットワークからなる。このトランスオミクスこそが生命システムの究極の理解へつながる。今後 5 年程度でゲノムプロジェクトに相当するトランスオミクスネットワークプロジェクトが、米国を含め国際的に立ち上がると考えられる。その後、個別にパーソナライズされる時代がやってきて、各種疾患の診断、予後予測、治療法の選択へと応用されると考えられる。一番重要な点は、

トランスオミクスの重要性は認識されているものの、米国を含め国際的にも本格的なプロジェクトはまだ立ち上がっていないということである。日本としては、この機を逃さずトランスオミクスプロジェクトを国家プロジェクトとしてとらえ、いち早く国際的なリーダーシップを発揮する必要がある。

（４）科学技術的・政策的課題

【トランスオミクス計測拠点、データ解析拠点の確立】

・国家プロジェクトとして、計測、解析拠点の確立を確立する。日本を代表する拠点であり大規模なインフラ整備としてとらえることもできる。国内のオミクス計測、解析を一手に引き受けることを行うため、純粋な研究機関というより計測・解析のサービス色が強い拠点とすべきである。

・オミクス技術は、もはや個別の研究室で対応できる技術でなくなりつつあり、国内に拠点を設置して重点的に投資し、国内の研究者が利用できるようにすべきである。

・医学・生命科学の実験系の研究者と情報科学の研究者が実験デザインの段階から協力して立案できる体制を整える必要がある。

・トランスオミクスは大規模データの解析に立脚しており、情報生物学の研究者と技術者がいなければ、分野の進展を望むことは絶望的である。そのため、大学や研究機関での組織編成を抜本的に見直し､計測･解析は表裏一体となって組織運営を行うべきである。

【トランスオミクス解析の先導的研究】

・トランスオミクス手法を用いて個別研究であり、対象は生理現象から疾患に至るまで幅広いものが対象である。従来の、CREST、さきがけタイプの研究に相当する。

（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）

トランスオミクスの研究費などは国内外とも未整備であるが､個別オミクス解析では国際的、国内的に整備が整いつつある。

例：メタボローム

JST 戦略目標（CREST、さきがけ）

「疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出」

「生体制御の機能解明に資する統合１細胞解析基盤技術の創出」

米国のメタボロミクス拠点（NIH 指定の全米６大拠点）

http://www.metabolomicsworkbench.org/

NIH 1 細胞解析プログラム

http://commonfund.nih.gov/Singlecell/index

（６）キーワード

トランスオミクス、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、データベース、ビッグデータ、自動化、大規模ネットワーク

（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	○	↗	・各種オミクス計測技術は世界トップレベルと比較して遜色無い。トランスオミクスの解析は先導的な研究が行われつつあるが、まだ十分ではない。国際的にトランスオミクスの重要性は認識されているが、まとまった研究費などの支援はない。今後、国内のトップレベルの各種オミクス計測技術を結集すれば、国際的なリーダーシップを発揮できるチャンスがある。
	応用研究・開発	○	↗	・各種オミクス計測技術は世界をリードする。トランスオミクスデータの解析技術については今後発展の余地がある。
	産業化	△	→	・各種オミクス計測技術のレベルは高いが、計測機器自体は海外メーカーの方が性能が高く、多くのシェアを占めている。計測機器では米国や欧州に水をあけられている。
米国	基礎研究	○	↗	・各種オミクスの計測拠点が形成されつつある[1)]。トランスオミクスの拠点やファンディングはないが、各種オミクスの計測拠点が整備された後、トランスオミクスの拠点整備が進められるのは時間の問題である。
	応用研究・開発	○	↗	・各種オミクスの計測技術は世界をリードしており、今後トランスオミクス計測や解析技術についても世界をリードすると予想されるが、現時点では日本と大差はない。
	産業化	○	↗	・今後トランスオミクス計測や解析技術についても革新的アイディアを世に送り出す強いベンチャー企業が次々に生まれていると予想される。
欧州	基礎研究	○	↗	・伝統的に代謝系を中心としたオミクス解析が強い。メタボローム、フラクソームなど代謝系の大規模解析は世界をリードするレベルにある[2),3)]。スイス連邦工科大(ETH)などの拠点が創設され、トランスオミクスの解析が本格的に始まりつつある。このような拠点の存在と、そこからの成果も出始めている点で、日本を追い越しつつある。
	応用研究・開発	○	↗	・各種オミクスの計測技術は国際的競争力が高く、日本を大きくリードしている。しかし、トランスオミクス計測や解析技術については、まだ日本と大差はない。
	産業化	○	↗	・微生物による有用物質生産など、代謝工学に強い。この系を中心にトランスオミクスが展開されていくと予想される。
中国	基礎研究	△	↗	・次世代シークエンサーを用いた解析では国際的競争力は高いが、それ以外のオミクスについては競争力はない。しかし、国家プロジェクトとして掲げた場合は急速に進歩する可能性がある。
	応用研究・開発	×	→	・日米欧の技術を取り入れること、既存技術の性能競争に勝つことに主眼を置いており、イノベーションを継続的に生み出す基盤は醸成されていない。
	産業化	×	→	・日米欧の技術を導入する段階に留まる。
韓国	基礎研究	×	→	・各種オミクス計測、トランスオミクス解析について、目立った動きは見られない。
	応用研究・開発	×	→	・各種オミクス計測、トランスオミクス解析について、世界的に競争力はない。
	産業化	×	→	・各種オミクス計測、トランスオミクス解析について、自国産業の強化に結び付くまでの目立った動きは無い。

（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) 米国のメタボロミクス拠点（NIH 指定の全米 6 大拠点）
http://www.metabolomicsworkbench.org/
NIH 1 細胞解析プログラム
http://commonfund.nih.gov/Singlecell/index

2) 欧州、英国のシステム生物学拠点
ETH Zurich D-BSSE https://edit.ethz.ch/dbsse/
http://www.bbsrc.ac.uk/organisation/institutes/systems-biology-centres.aspx
http://www.mcisb.org/
European Bioinformatics Institute
http://www.ebi.ac.uk

3) Buescher et al. “Global network reorganization during dynamic adaptations of Bacillus subtilis metabolism.”, Science 335(6072):1099-103, 2012.
Yus et al. “Impact of genome reduction on bacterial metabolism and its regulation.”, Science 326(5957):1263-8, 2009.

3.2.5　新規バイオマーカー

（１）研究開発領域名

新規バイオマーカー

（２）研究開発領域の簡潔な説明

体液診断（liquid biopsy）の進展により、血液などの体液中のマイクロ RNA、DNA, エクソソームなどを用いた新規がんバイオマーカーの開発が期待されている。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

我が国の「がん」における死亡者数は全体の死亡原因の第１位を占めており、その数は年間 30 万人を超える。生涯を通じて２人に一人はがんと診断される時代が到来しようとしている。しかし昨今の診断と治療の進歩により、一部のがんでは早期発見、早期治療が可能となり、がん患者に多くの希望が与えられる様になった。がん検診はこうした医療技術の進歩に基づき、がん死亡率を減少させることができる確実な方策であると考えられている。昭和 58 年から老人保健法施行により対策型検診が全国で開始されたが、対策型検診が実施されているがんは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がんなどごく一部に限られているのが現状である。現在は、健康増進法によりがん検診が行われているが、肺がん検診が検診率 20%をわずかに超えている以外は、いずれのがん種における検診も受診率は非常に低い。がん検診による最大のメリットは、早期発見によりがん死亡率の減少が達成されることであり、その他の恩恵としては、対象となるがんの罹患率の減少、QOL の改善、相対的な医療費の抑制などが挙げられる。一方、がん検診にはこうした利益だけでなく、重大な不利益を被る事例も存在する。どのようながん検診にも共通した問題としてあげられるのは「偽陰性」と「偽陽性」、そして「過剰診断」である。こうした不利益は、検査用のマーカーの信頼度が十分でなく、がんをがん、正常を正常と判別する性能が低いことから生じており、精度の高いマーカーが求められている。さらに、がんと診断された場合でも、その実情が良性疾患であったり，あるいはがんとして成長する前に，自然消滅する場合などもあり、これらを「がん」として過剰診断してしまう危険性は常につきまとうことからも、やはり正確な診断バイオマーカーが必要である。また、集団検診などで一回の採血で複数のがんや疾患を検出できる簡便な検査法の開発は、がん検診の受診率の向上につながるものと期待される。

こうした現行の腫瘍マーカーの問題点を克服すべく，国内外で注目されているのが新しい体液診断（Liquid biopsy）である。そもそもがんなどの疾患の確定診断などのために施行される組織診断（針生検：solid biopsy）は、臨床上の様々な判断材料となる重要な情報を提供するが、問題点として、侵襲度が高く、時には危険であり、患者の負担も大きい事などが指摘されてきた。こうした観点からも、体液診断は侵襲度も低く、患者への負担が少なく、医療費も軽減できるなどの複数の利点が存在する。体液診断のツールとして有望なのは、１）CTC（circulating tumor cells:「血中循環腫瘍細胞」または「末梢血循環腫瘍細胞」）と命名された、原発腫瘍組織または転移腫瘍組織から遊離し、血中へ浸潤したがん細胞、２）Cell-free DNA（血液中に存在するがん細胞から遊離したと考えられる DNA 断片、特にがんを特徴づける遺伝子変異を有する断片が存在している、３）Cell-free microRNA、いわゆる分泌型 microRNA であり、がん細胞のみならず正常組織、細胞からも多くの種類の microRNA が分

泌され、血液などの体液を循環している、４）エクソソームに代表される細胞外分泌顆粒（extracellular vesicles）はがん細胞のみならず、すべての正常組織や細胞から分泌され、リンパ行性、血行性に全身の体液中に循環している、５）代謝産物、がん細胞は正常細胞とは異なる代謝経路を使用するため、患者の血液中にはがん特有の代謝産物が循環している、などが挙げられる。こうした血液中のがん特有の産物は体液診断の中心的な対象であり、以降、国内外の研究開発動向について概説する。

【国内の動向】

１）CTC

国内では転移性乳がんなどの進行がんに於いて、いくつかの他施設共同研究がある。対象となるがん種は、乳がんの他に、転移性胃がん、転移性肺がん、転移性大腸がんなどである。しかし、実際には，患者血液の 10^8～10^9 個の血球成分のうち 1 個程度しか存在しない大変希少な細胞であるため、その技術的な課題をクリアできずに、多くのがん医療機関で通常に行なわれるレベルには達していないのが実情である。国内では、CTC 検査を受託解析する会社も存在し、CTC 技術に関する詳細な情報提供を行なっている。また、CTC の細胞数のカウントに頼らず、その細胞の性状を解析する技術も盛んに開発され、表面分子種の解析に留まらず、一細胞解析技術の進展に伴って、がんの病態を判断可能な遺伝子発現解析やエピゲノム解析にも進展している。CTC による体液診断の可能性はまだまだこれから発展の余地がある。

２）Cell-free DNA

もともとこれは、胎児の 13 トリソミー、18 トリソミー、21 トリソミー（ダウン症候群）、RhD ミスマッチ、嚢胞性線維症などを診断するための無侵襲的出生前遺伝学的検査であり、現在、国内では臨床研究の段階である。Circulating cell-free fetal DNA（cffDNA,循環細胞フリー胎児 DNA）と呼ばれ、妊婦の血液中に循環している胎児由来の DNA 断片を分析する方法で、国立成育医療研究センター、昭和大学病院などが研究している。これに関連して、がん領域でも次世代シークエンサーの登場に端を発して、clinical sequence のシステムの一部として Circulating cell-free DNA（cfDNA, 循環細胞フリーDNA、または血中遊離 DNA）の研究が開始されており，実際の臨床応用も検討され始めている。対象となっているがんは、食道がん、胃がん、大腸がん、泌尿器系のがんなどであり、いずれも研究段階であるが、今後特定の遺伝子変異を有する cfDNA の検出が、患者の予後予測や治療方針の決定に役立つものと期待されている。また、血液 mRNA の存在も cfDNA と同様にバイオマーカーの有力候補である。 cfDNA に比べて検出の感度がよいこと、特定の DNA 変異だけに限られる cfDNA に比較して対象となる候補の範囲が広いことなどの利点が挙げられている。

３）Cell-free microRNA

microRNA は哺乳類では 2500 種類以上知られているが（2014 年）、これらは細胞内だけではなく，細胞の外にも分泌される。分泌された microRNA は、血液、尿、唾液、脳脊髄液などに分布する。血液中では，300 から 500 種類もの microRNA が検出できるが、そのおよそ 30%程度が extracellular vesicles（EVs,小胞顆粒）に内包されているため、体液中でも安定である。こうした体液中の microRNA ががんなどの疾患の診断に使える可能性が示されたのは 2008 年であり、それ以降、あらゆるがん種における診断マーカーとして、血液、唾液、尿、脳脊髄液中のがん診断用 microRNA 解析が報告されてきた。国内では、臨床応用に

至った例は未だ無い。

４）エクソソーム

2007 年に、microRNAs がエクソソームと呼ばれる EVs に内包されて細胞外に分泌され、血液を循環する事が報告されて以来、がん細胞をはじめとして, すべての細胞が分泌する 100 ナノメーターサイズの粒子に世界中が注目している。がんの場合、がん細胞は単独で存在するのではなく、周囲の様々な細胞やマトリックスと相互作用をしながら集団として成長する。こうした生体局所の微小環境にがん細胞が適応するため、直接的な細胞間相互作用やパラクライン的なタンパク質の放出のみならず、エクソソームに内包させた特定の機能を有する microRNA を、例えば、浸潤転移に必要な周囲の血管内皮やリンパ管細胞に付与する事で、がん細胞自身の立場を有利に導くようなシムテムが構築されている。実際に、血管新生を促進するような microRNA や抗腫瘍に働く免疫細胞を抑制する microRNA などがエクソソームに存在する事が証明されている。このように、がんの進展に重要な機能を果たすエクソソームは、体液中に漏れ出て一定期間そこを循環するため、がんの病態を理解する上で、このがん特異的エクソソームの存在を検出する事ができれば、新しい体液診断の開発につながる。国内では、東京大学や国立がん研究センターなどでがん特異的エクソソームの検出方法（エクソソームに搭載されたがん特異的分子を目印にした方法）が開発され、特許申請もなされているが、臨床応用には至っていない。

【国外の動向】

１）CTC

国外では米国 Veridex 社の開発した CellSearch®システムが現在、乳がん、前立腺がん、大腸がん領域で FDA の承認を受けた唯一の検出系である。7.5 mL の血液中に CTCs がそれぞれ 0～4 個、0～4 個、0～2 個以下の場合は経過観察のみを行い、それ以上の場合は転移などの進行がんである事を疑い精密検査や治療の必要性を告げる事となっている。米国では予後管理や化学療法の治療奏効を予測する臨床検査として承認されている。この会社は上皮細胞マーカーである EpCAM で CTC をトラップし、血液中の CTC を濃縮する技術も提唱している。シンガポールのアカデミア発ベンチャー企業も米国の機会に次ぐ性能をもつ測定装置を開発している。

２）Cell-free DNA

がん患者の血漿中で見られる cell free DNA をショットガン大規模並行シークエンシング（MPS）を用いて、癌ゲノム全般を非侵襲的に調べる研究報告は多数なされているが，実用化には至っておらず、研究レベルである。

３）Cell-free microRNA

米国では米国国立衛生研究所（NIH）の一部である国立癌研究所（NCI）の早期発見ネットワーク（EDRN）が、血液腫瘍マーカーの戦略的開発を手がけている。そのプログラムの中で、ヒューストンのテキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターによる血液中の miR-21、miR210、miR-155、miR-196a という 4 種の miRNAs 群が膵臓がんと関係している事を示し、特に miR-155 が早期膵臓癌のバイオマーカー候補として、また膵臓がんの増悪に伴って miR-196a の発現が増加することをしてしている。このような報告例はほとんどのがん種で存在するが、実用化に至った例は欧米でも無い。

４）エクソソーム

エクソソームの診断ベンチャーは、欧米では多く立ち上がっている。オランダ QIAGEN 社は 2014 年 1 月 13 日、米国の Exosome Diagnostics 社との戦略的パートナー契約を締結強化、血液中のエクソソーム診断による新しいバイオマーカー戦略を開始した。また同じく米国の CARIS ライフサイエンス社も前立腺がんなどで臨床応用の準備を進めている。

（４）科学技術的・政策的課題

【技術的課題】

１）CTC

CTC 検出の前処理として、血液中の CTC の濃縮工程を必要とする。CTC 濃縮法として広く使用されている方法は、EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule; 上皮細胞接着分子) のモノクローナル抗体を用いた免疫磁気的手法である。腫瘍細胞の表面に発現する EpCAM を磁気ビーズに固定化された抗体でトラップし、磁石で濃縮する方法により血液中から CTC を選択的に濃縮できる。しかし、腫瘍細胞集団は不均一であるために、EpCAM 発現量が必ずしも一定でないことも知られていおり、特に EMT (Epithelial Mesenchymal Transition; 上皮間葉転換)を起こした細胞では EpCAM が発現していないか著しく低下しているため、これらの従来法では検出することができない難点も有り、大きな技術的課題となっている。免疫磁気的手法以外には、細胞のサイズで選別をする手法が考案されている。腫瘍細胞は他の血球成分や正常細胞などに比べサイズが比較的大きいため、一定の口径を有する有孔メンブレンフィルターに血液を通すことで CTC を単離できる。この方法では CTC を固定化することなく生細胞のまま単離できる利点もあり、簡便なデバイスも開発されているが臨床の現場での実用化に至っていない。

２）Cell-free DNA

血液中の微量のコピー数の DNA 断片を感度良く検出するためには，前処理の過程に技術的課題がある。国内では名古屋大学の馬場嘉信教授らのグループが抽出、増幅、分離、検出などのゲノム解析に必要な基本プロセスの集積化を実現し、５μL の全血があれば、ゲノム DNA の抽出、PCR、DNA 解析を最短で 10 分以内に終了し、SNPs 解析やハプロタイピングを実現できるデバイスの開発に成功している。今後、多くの臨床検体での実証検討を経て、実用化が期待されている。

３）Cell-free microRNA

前述の名古屋大学のグループに加えて、東京大学工学部の一木隆範准教授のチームも、がんの血中マーカーの迅速・高感度計測デバイス技術の開発を手がけ、すでに採血された血液１滴からエクソソームを捕捉、分離し、その上で RNA を抽出、そして様々な高感度検出系と組み合わせる事で短時間で疾患関係の microRNA を同定可能なデバイスのプロトタイプを完成させている。今後実証検討を経て、早期の実用化が望まれている。

４）エクソソーム

エクソソームの診断技術は世界中が開発に取り組み、激しい競争になっている。国内では，国立がん研究センターの吉岡祐亮研究員らが、ビーズを用いた高感度検出系 ExoScreen 法を開発している。また東京大学の植田幸嗣博士は血中エクソソームの定量プロテオーム解析による新規腫瘍マーカーの開発を手がけている。世界的には、ELISA 法をベースにした手法が主流で，ExoTEST（HansaBioMed）は、イタリア人研究グループが開発したメラノーマ特

異的抗体による方法をベースにしており、一般的なエクソソームから，癌特異的エクソソームまで、商品キットには多くのラインナップが有るが，その評価は様々で一般化していない。現在は、各疾患ごとにプロテオーム解析を通して、疾患特異的なエクソソーム表面マーカーのハンティングに全世界が注力している段階だが、これらのマーカーと抱き合わせに新しいデバイスの開発が待たれる。これ以外には、従来のソーティング技術の原理を利用した方法だが、やはりこの場合も特異的抗体が必要である。国内では，塩野義製薬の診断部がエクソソーム特異的抗体の開発を手がけ、すでに商品化されている。また、NEDO によって超早期がん診断のプロジェクトが動いていおり、そのなかで国立がん研究センター、塩野義製薬、大学発ベンチャーiLAC が、質量分析装置を利用した高感度体液エクソソーム診断機器開発を進めている。今後、エクソソームにまつわる技術開発はよりいっそう激化する模様だが，体液エクソソームの革新的検出方法とその臨床応用が待たれる。

【政策的課題】

欧米では国の大型プロジェクトの位置づけで、数年前から体液診断の動きは活発化し、米国国立衛生研究所（NIH）の一部である国立癌研究所（NCI）の早期発見ネットワーク（EDRN）が総合的な戦略を動かしている事もすでに述べた通りである。我が国は 42 種以上の腫瘍マーカーの計測を臨床で実施している特殊な事情が有り、この点では検査費用の安価な大腸がんの潜血反応程度しか無い米国とは大きく事情は異なっている。しかし、米国も新たな信頼度の高い腫瘍マーカーを開発する姿勢を取っており、わが国もこれまでの擬陽性、擬陰性の率の高いマーカーのみではなく、本稿で紹介した CTC、cell-free DNA、microRNA、そしてエクソソームといった新規のバイオマーカー開発に力を入れるべき時が来ている。平成 26 年度から NEDO が「体液中マイクロ RNA 測定技術基盤開発」の大型プロジェクトを開始した事も有り、今後この分野への各省庁の動きは、来年度からの AMED も絡めて大きな課題となる。産官学といったアカデミアと企業が一帯となった開発が必要な点、そしてこれらを実証し早期に成果に結びつけるためには、現在整備中の各機関での疾患のバイオバンクの利用がポイントである。

（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）

体液診断についての注目動向として、NEDO 大型プロジェクトの始動が挙げられる。（http://www.nedo.go.jp/koubo/EK3_100023.html）。本プロジェクトでは、先制医療や個別化医療などの世界最先端の医療を実現するため、基盤となる疾患横断的マイクロ RNA（miRNA）発現データベースの構築と診断・創薬技術の革新のための技術開発を目的に、以下の４つの研究開発項目を実施する。1）患者体液中の miRNA の網羅的解析、2）疾患横断的に解析可能な miRNA 発現データベースの構築、3）miRNA 診断マーカーと miRNA 検査/診断技術の開発、4）臨床現場での使用に向けた検査システムの開発であり、５年間で 79 億円の規模である。ここでは、国立がん研究センターおよび国立長寿医療研究センターのバイオバンクをフル活用し、日本人の 13 種以上の主要ながんにおける血液マイクロ RNA の網羅的解析を、各がん種それぞれ 5,000 検体分を測定し、臨床情報と組み合わせてデータベースに格納する。この情報をもとに、各製薬企業などが診断薬の開発や創薬研究を実施する予定だ。さらに次世代シークエンスを用いた体液 DNA、mRNA の解析や、体液エクソソームの診断装置開発を手がけるベンチャーや企業も出始めており、今後、この分野はさらに発展

を遂げるものと予想されている。

（６）キーワード

体液診断、バイオマーカー、マイクロ RNA、エクソソーム、血液、バイオバンク、がん、早期発見

（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	◎	↗	・ miRNA、エクソソーム、Circulating DNA 研究のトレンドはいずれも上昇傾向であり、特に血中 miRNA の上昇傾向が強い。各省庁が基礎研究費を捻出しており、今後益々基礎研究の裾野は広がっていく。
	応用研究・開発	◎	↗	・ バイオマーカーの分野は、工学などの他分野との融合を比較的図りやすい事も相まって、医学生物学、工学、薬学、材料学などの異分野の共同研究が目立ってきている。特に，近年の大型プロジェクトにおいてはその傾向が顕著であり、医学、工学のチームが共同してバイオマーカーの探索と装置開発を手がけており、いくつか有望なデバイスも完成しつつある。
	産業化	○	↗	・ バイオマーカーの特許出願数は年々、増加傾向にある。欧米に比較してバイオベンチャーの育成が遅れている日本であるが、製薬と比較して、開発費用がかからない、薬事承認までに期間が短い、などの出口指向の要素がバイオマーカー開発には多い事から、比較的産業化の意識が強く、大手企業もバイオマーカーの検出装置の機器開発には意欲的であり、ベンチャー企業にもチャンスが有る。
米国	基礎研究	◎	↗	・ 米国では国の大型プロジェクトの位置づけで、数年前から体液診断の動きは活発化し、米国国立衛生研究所（NIH）の一部である国立癌研究所（NCI）の早期発見ネットワーク（EDRN）が総合的な戦略の中心となって、全米の研究者、企業が参画した一大事業となる可能性がある。これまであまりバイオマーカーには積極的でなかった米国だが、この動きは、やはりがんの早期発見、診断を強く意識しての動きと見ていいだろう。特に注目されるのは分泌型 miRNA(exRNA)であり、2013 年 8 月、米国立衛生研究所（NIH）は、24 件の研究プロジェクトに総額 1,700 万ドルの助成金を交付した。これらのプロジェクトは、exRNA と呼ばれる細胞外 RNA の作用による細胞間情報伝達の仕組みをさらに解明することを目的としており、この助成金交付で研究者は exRNA の基礎的な研究を行い、その成果を疾患の研究、診断、治療に応用する手段や技術を開発することができる。助成金を交付される研究プロジェクトは、この新しい科学分野の可能性を十分に開花させるため、exRNA が役立つ疾患の解明に取り組むことになっている。対象疾患として各種のがん、骨髄疾患、心臓疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症などが考えられる。
	応用研究・開発	◎	↗	・ もともとアカデミアと企業との連携はスムーズであり、miRNA、エクソソームにしても、すでに大手企業とベンチャーがアカデミアのシーズをもとに応用開発を展開している。今後、さらに大きなプロジェクトが推進される見込みである。

	産業化	◎	↗	・バイオマーカーの世界の特許権数のうち、70%以上を占めるのはやはり米国である。疾患の罹患の有無のに関する疾患マーカーが 50%以上を占めるが、次に治療薬の選択に関する診断マーカー、効果予測の診断に関連するバイオマーカー、再発・転移に関する予後マーカーが続く。最近の傾向は、予防や・リスク判断などの発病に関するバイオマーカーが増加しているのが特徴である。多くの製薬企業、ベンチャーがバイオマーカー市場を狙っている。2012 年には、バイオマーカーの市場は 5,000 億円規模になると予想されている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・欧州においては、2005 年以降、欧州委員会（EC）により、Innovative Medicine Initiative（IMI）[6)]が発表され、バイオマーカーへの取り組みを強化した経緯がある。IMI の戦略的研究計画（SRA: Strategic Research Agenda）が提示した創薬プロセスを加速させる 4 つの柱の中で第 1 の柱「安全性評価の予測」の提言にはバイオマーカーの開発を設定、第 2 の柱「有効性評価の予測」の提言には新たなバイオマーカーの検証・認定を行う疾患特異的な欧州センターの設立が含まれた。さらに EFPIA（欧州製薬団体連合会）は EC（欧州委員会）に対して、創薬のために有効性安全性試験のためのバイオマーカーの研究強化を進めてきた。これらの動きに，さたに体液診断の要素が加わり、欧州でも研究費の拠出は大きくなってきている。
	応用研究・開発	◎	↗	・米国ほどでないが、EC による技術開発への支援をもとに、体液バイオマーカーの応用研究は活発化している。欧州の IMI は有効かつ安全な医薬品の研究開発の効率化とプロセス改善を目指しており、欧州連合や参画する企業から得た大型のグラントで産官学の共同研究が支援されている。ここでもバイオマーカーの戦略は大きな柱となっている。
	産業化	◎	↗	・欧州委員会（EC）と欧州製薬団体連合会（EFPIA）が共同で推進している医薬品研究開発官民パートナーシップ（PPP）の「革新的医薬品イニシアチブ」（IMI）が「IMI2」として 2014 年に第 2 段階に入った。この関連で、バイオマーカーの産業化にもより拍車がかかる見込みだ。
中国	基礎研究	◎	↗	・その実態は明らかではないが、近年の世界のバイオマーカーの論文の 25%以上を占めている事からも、基礎研究では明らかに中国は力を入れている。
	応用研究・開発	−○	↗	・どのような分野が重点化されているかは不明だが，臨床検体を多く用いた研究論文の内容からすると、応用研究にも力を入れ始めている事は伺える。
	産業化	○	↗	・将来的にはバイオマーカーの世界市場の 25%を占めるのではないかとの予測も有るが，不透明である。2013 年にはドイツキアゲン（QIAGEN）社が中国の蘇州バイオナノパーク（Biobay）と協同で国内初のトランスレーショナル医療を中心とするビジネス運営機構――キアゲン（蘇州）トランスレーショナル医療センター（中国語名＝凱傑（蘇州）転化医学中心）を設立し、バイオマーカーを柱にする基礎から応用研究拠点を形成したとされる。
韓国	基礎研究	○	↗	・特に独創的な研究は見当たらないが、エクソソームに関しては POSTEC の研究者が大腸菌についての詳細な研究を展開しており、世界のエクソソーム研究のリーダーの一人として活躍している。
	応用研究・開発	△	→	・韓国国内で、2012 年頃からバイオマーカーの国際会議を開催する動きは出ている。学会での展示内容を見る限りでは応用研究は活発とは言えないが、miRNA、DNA などの体液診断に関する興味は高まってきている。
	産業化	△	→	・毎年開催されるバイオ KOREA では、多くのバイオマーカーの海外の企業の展示は多いが、韓国独自の産業かに関して目新しいものは無い。

（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）5th World Circulating Tumor Cell Summit Asia 2012
Utilizing CTCs for Drug Discovery, Diagnostics Development and Practical Applications in the Clinic, Singapore, August 29th-30th,
2）World CTC (13-14th November) in Boston, 2013
3）EDRN 主催 JST-NCI がんバイオマーカー分野ワークショップ（米国ワシントン）
（2 月 10 日-11 日, 2014）
4）科学技術動向　2011 年 7・8 月号「新たな核酸創薬への期待～マイクロ RNA 研究の最近の動向～」新飯田俊平

3.2.6　マイクロバイオーム

（１）研究開発領域名

マイクロバイオーム

（２）研究開発領域の簡潔な説明

常在細菌叢（フローラ）の組成とそれがもつ遺伝子を明らかにし、その破綻がいかなる疾患・健康被害をもたらすかを理解することで、健康維持や疾患治療に応用する研究領域。

（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】

ヒトゲノムプロジェクトが開始される前、ヒトは 10 万個以上の遺伝子をもつていると予想されていたが、実際にはショウジョウバエとほとんど変わらない 2 万個しか持たないことが明らになった。しかし、ヒトマイクロバイオームプロジェクトが進んだ現在、ヒトは実は 10 万個よりももっと多い遺伝子を体内にもつことが分かっている。すなわち、腸内細菌の遺伝子である。腸管には、地球上のあらゆる環境中でも抜きん出て高密度の微生物が定着している。細菌だけでも、その数はヒトの細胞数を超えており、それがもつ遺伝子数は 10 万個を上回る事が明らかになっている。常在するファージなどのウイルスも含めると、この数はさらに多いと予想される。腸内細菌は全体として、腸内細菌叢（マイクロバイオータ：gut microbiota）あるいは腸内フローラ（gut microflora）と呼ばれ、通常ヒトでは約 1000 種類の細菌種（species）が含まれている。マイクロバイオータやフローラが、菌叢に含まれる様々な「細菌種」を意識した言葉であるのに対し、マイクロバイオームは、菌叢が全体として保有する「遺伝子」あるいは「機能」を意識して用いられる。腸内フローラはビタミンや必須アミノ酸の生成、難分解性多糖の代謝、有害代謝産物の解毒、病原体に対する生物学的防御バリアー、腸管の分化誘導など、宿主の生理や健康維持に対して非常に大きな役割を果たしている。すなわち宿主は、腸内フローラの働きに大きく依存する形で進化してきたと考えられ、ノーベル賞受賞者である Joshua Lederberg は、宿主と腸内フローラは 1 つの超有機体（superorganism）であると提唱した（Science. 2000; 288: 287–293）。

この腸内フローラの理解のため、世界的な大規模プロジェクトが行われている。特に、2008 年から米国で開始されたヒトマイクロバイオームプロジェクト（Human Microbiome Project：HMP）と、欧州中心の MetaHIT プロジェクト（Metagenomics of the Human Intestinal Tract）は、特筆すべき成果をあげている。これらのプロジェクトでは、ヒト腸内フローラから DNA を抽出し、フローラに含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を、次世代シークエンサーを用いて直接解読してゆく、いわゆる「メタゲノム解析」が行われている。その結果、腸内フローラが保有する遺伝子数は、全体で数 10 万～100 万個とヒトの約 2 万個を遥かに凌駕することが明らかになり、以前の予想を大きく上回る多彩な機能をもつことが想定されるようになった。腸内フローラは一つの「臓器」として働いていると考えることができ、その不全は、様々な慢性疾患の原因・増悪因子となりうる。実際、メタゲノム解析から、腸内フローラの異常（菌の構成異常）が、慢性炎症性腸疾患（IBD）、慢性関節リウマチ、喘息、2 型糖尿病、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、移植片対宿主病、肝硬変、自閉症などさまざまな全身性疾患と相関があることが報告されている。また例えば、ワシントン大

学の Jeff Gordon らは、肥満のヒトの便を無菌マウスに投与し、肥満が腸内フローラによって伝搬することを報告しているなど（Science 2013; 341:1241214）、異常フローラが疾患と単に「相関」するだけではなく、「原因」となることも明らかにされつつある。こうした疾患に関連する異常フローラは「dysbiosis」とよばれ、菌種の減少と単純化がその特徴である。健常者の糞便投与（便移植）が、dysbiosis を起こしたフローラを改善し、難治性偽膜性腸炎が極めて効果的に改善・治癒したという無作為抽出試験が発表された（N Engl J Med 2013; 368: 407-415）。この便移植の有効性は、dysbiosis がある種の疾患の原因となることを示すと同時に、dysbiosis の改善が極めて強力な治療法となりうることをはっきりと示した proof of principle と言える。こうしたことからヒト腸内フローラに関する研究は、大きな注目を集める生物学的研究分野へと急成長している。

【研究開発領域の詳細な説明】

腸内フローラの研究は、1950 年代、嫌気培養法を用いた培養研究から本格的に始まった。腸内細菌の嫌気性培養技術の発展には、日本の細菌学者の大きな貢献があった。しかし腸内細菌の多くはゲノムサイズが小さく、増殖にあたって宿主に大きく依存しているため、*in vitro* での培養が非常に困難な「難培養菌」である。また菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類だけでは、腸内フローラ全体を俯瞰するには至らず、その解析には自ずと限界があった。これに対して 1980 年代に、PCR 法などの分子生物学的手法を用いた培養に依存しない研究手法が導入された。すべての細菌は 16S リボソーム RNA 遺伝子(16S rRNA 遺伝子)というタンパク質合成に関わる必須遺伝子をもつている。16S rRNA 遺伝子には、ほとんどの細菌がもつ共通配列領域が有り、この領域にプライマーを設定し、菌種によって多様な領域を挟む形で PCR 行い、増幅された PCR 産物をシーケンシングすることによって、サンプル内にいかなる菌種が存在していたのかがわかる。これを「16S 解析」と言い、今日最も良く用いられている細菌叢解析法である。さらに培養法・16S 解析に続く第 3 の方法として 1998 年頃から提唱されたのが、「メタゲノム解析」である（日経サイエンス・個人差を生むマイクロバイオーム　2012; November 02, 11:59、服部正平ら）。メタゲノムとはサンプル中の全細菌集団からその DNA プールを抽出・純化し、細菌叢に含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を直接読んでいくものである。すなわちこれは、細菌叢全体の「遺伝子情報」を収集する解析法である。このメタゲノム解析が、サルガッソー海における細菌群解析に有用である事が示され（Science 2004; 304, 66-74）、ヒトに常在する細菌叢の解析にも用いられはじめた。しかし当時のシークエンサーではあまりにも時間と費用を要し、例えば腸内フローラが実際いかなる細菌種から構成されるか、個人差はどうなのか、子供と大人ではどう違うのか、どれくらいの遺伝子をもちどのような機能を果たしているのか、という基本的な疑問に答えることも困難であった。その後、ロッシュ 454 GSFLX、イルミナ GA や HiSeq シリーズなどの次世代シークエンサーが相次いで開発され、シーケンシングコストが低下し、解析スピードが圧倒的に向上した。それにより、メタゲノム解析研究は急速な広がりをみせた。とはいえ、健常者あるいは疾患に関連する細菌叢をメタゲノム解析し比較するには、効率良く多数の被験者からサンプルを収集し、データ解析を行う必要がある。それには多施設共同の大規模共同研究が必要である。そこで、2004 年から世界の主要研究者らによる議論が開始され、その後度重なる議論を経て、米国においてヒトマイクロバイオームプロジェクト（HMP）が、そして欧州においては MetaHIT プロジェクトが、それぞれ開始された。

【国外の動向】

米国 HMP は、2007 年に米国 NIH（National Institute of Health）主導で総額約 2 億ドル、8 カ年計画として立ち上がったプログラムであり、2014 年現在でも継続している（http://commonfund.nih.gov/hmp/index）。HMP では、健常者成人の、気道、皮膚、口腔、消化器系および膣からサンプルを採取し、マイクロバイオームゲノムリファレンスデータセットを収集し、最大級の「健康な遺伝子カタログ」を作成することを目標として 16S 解析およびメタゲノム解析が進められた。これらの目標達成のために、HMP では単にシーケンス解析を行うだけではなく、パイプラインとよばれる計算機ツールの開発も進められた。そのため、データ解析・調整センター（Data Analysis and Coordination Center：DACC、http://www.hmpdacc.org）が設立され、解析ソフト・サンプリングプロトコル・リファレンスゲノムを HMP メンバーで共有し、配列解読・データ取り込み・統計解析を「中央化」する体制が整えられた。また DACC はマイクロバイオームのデータをグループ共通の情報源とするため、倫理的・法的関連事項を整備し、得られた統合データセットを、即座に公共のデータベースに公開する方針をとっている。これまでに、健常者成人 300 名の 15（男性）あるいは 18（女性）の部位から採取されたサンプルのマイクロバイオーム解析が行われ、非常に大きなゲノムリソースが構築され、約 500 万個の遺伝子が「カタログ化」された（Nature 2012; 486: 215-221）。この解析で明らかとなった 1 つの主要な結果は、構成細菌種は個人差が大きいものの、フローラが全体としてもつ遺伝子の潜在的な代謝能力に個人差はあまりないということである。さらに現在、クローン病、潰傷性大腸炎、小児炎症性腸症候群、新生児壊死性腸炎、食道腺がん、肥満、など特定の疾患に関連づけられたマイクロバイオームの特性を評価するため、フローラと宿主の両方に関する生理学的特徴の「統合的データセット」作製を目指して研究が進められている。

欧州で 2008 年から発足した MetaHIT プロジェクトは、約 2,200 万ユーロの予算で 4 年間の計画で進められた（http://www.metahit.eu）。このプロジェクトでは中国と欧州の協力体制のもと、8 カ国の 14 研究・産業機関からの 50 名以上の研究者からなるコンソーシアムが形成され、特に腸内フローラに関するマイクロバイオーム解析が推進された。124 名の欧州人からの糞便 DNA サンプルをシークエンスし、アセンブルし、330 万の遺伝子カタログを得ている（Nature 2010; 464: 59-65）。また MetaHIT プロジェクトは、定量的メタゲノム解析法を開発し、例えば、ヒト集団が腸内フローラ組成に基づいて 3 つのグループ（エンテロタイプと名付けた）に分類できることを報告している（Nature 2011; 473: 174-80）。エンテロタイプは、Baeteroides タイプ、Prevotella タイプ、Ruminococcus タイプに分けられ、この 3 タイプは地域に依存せず存在することが示されている。また MetaHIT プロジェクトでは、炎症性腸疾患、2 型糖尿病、肥満、肝硬変などの疾患患者の便サンプルをメタゲノム解析し、遺伝子カタログを作成している。いずれの疾患においても dysbiosis が観察され、全体として保有する遺伝子数が減少し、機能的に劣った菌の構成となっていることが示されている。疾患それぞれに dysbiosis の特徴が有り、関連する細菌種と遺伝子が存在することが明らかにされ、それら遺伝子は将来的にはバイオマーカーとして活用できる可能性があるため期待されている。MetaHIT プロジェクトは現在、フランスによってサポートされている MetaGenoPoliS プログラム引き継がれ、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム解析が継続して行われている（www.mgps.eu）。

この様な世界的な大規模プロジェクトの進展もあり、世界経済フォーラムが 2014 年の「新興技術トップ 10」の 1 つに、「ヒトマイクロバオーム治療薬」を挙げているように、（http://forumblog.org/2014/02/top-ten-emerging-technologies-2014/）、マイクロバイオーム研究は、健康・医療戦略の観点からも非常に注目されている。腸マイクロバイオーム改善の目的で、乳酸菌やビフィズス菌と言ったいわゆるプロバイオティックスが古くから用いられてきた。しかしプロバイオティクスとして用いられている細菌種は、そもそもヒト腸内フローラから単離されたわけではなかったり、腸管ではマイナーな存在であるものが多く、通過菌であるため一時的にしか定着しない。さらにその「単独」投与では dysbiosis の特徴である多様性の減少・単純化を補うには至らず、その臨床上有効性が確認されているものは少ない。こうした状況中で現在有望視されているのは、健康なヒトの便をそのまま投与する「便移植」である。難治性偽膜性腸炎のように、無作為抽出試験によって便移植の有効性が明らかになった疾患もあり（N Engl J Med 2013; 368: 407-415）、便移植関連の学術論文数および登録臨床試験数はここ最近、急増している。2012 年には、米国マサチューセッツ工科大学（MIT）の研究者らが非営利組織 OpenBiome を設立し（http://www.openbiome.org）、簡便に、安く、安全に、便移植を行えるよう糞便バンク構築を目指しており、現場での体制は整いつつある。dysbiosis の特徴が多様性の減少であるため、多様な菌が大量に含まれる便そのものを用いることは、ある意味理にかなっていると言える。しかし便移植は、長期的には別の疾患（特に感染症）の発症を高めるかもしれないというリスクがある。このため米国食品医薬局（Food and Drug Administration：FDA）は、「便」は「New drug」と捉えるべきであり、便移植の実施には、新薬治験許可申請（Investigational New Drug Application：IND）が必要であると勧告している。これが大きな障壁となって、臨床の現場での便移植の普及に歯止めがかかっている。一方で、インターネット上では自家製の便移植法が公開されており、これを独自に実施する患者が増加し、かえって感染症などのリスクが増加するのではないかという懸念も伝えられている。FDA も、便のなかで key として働いている有効な菌種・もしくはそれに由来する生理活性物質を同定し、便移植に代わるような治療法の開発を推奨している。

世界的な大規模研究が推進され、マイクロバイオームに関するデータが蓄積されてきているにもかかわらず、便移植以外にマイクロバイオームを標的とする新たな治療法が生み出されていないのは、細菌の単離・培養研究が進んでいないことに大きな要因があると考える。すなわち、メタゲノム解析によってマイクロバイオーム全体を俯瞰する大規模研究を、データ駆動型のトップダウン戦略とすれば、個々の細菌種を単離し、培養やマウスへの投与によってその実験データを一つ一つ獲得して行くボトムアップ戦略が不足していると考えられる。例えば感染症において病原体を特定する際、コッホの原則にある様に、当該微生物を分離し、分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気を起こせるかどうかを検討する必要がある。これに対して腸内フローラを構成する菌種の半数以上は、いまだに単離・培養ができておらず、それぞれの特徴付けが全くできていない状況にある。さらに、糞便中の菌群は容易に検体を採取できるため比較的解析が進んでいるが、小腸などの生体内部や粘膜表層のようにサンプル採取自体が難しい部位の菌叢はほとんど手付かずである。また、腸内フローラの生理機能はわずか 1 種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、複数の細菌種からなる「コミュニティとして発序」されることが多い。しかし、どの細菌種の組み合わせ

が機能的コミュニティとしての最小単位を構成しているのか、まだほとんどわかっていない。病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながるkeyとなる働きをする菌種を同定してゆき、機能的腸内細菌菌株コミュニティを理解して行けば、新たな疾病対策・治療開発に結びつく可能性が高いといえる。

【国内の動向】

潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、肥満、糖尿病、高脂血症、喘息、アトピー性皮膚炎、これらはすべて右肩上がりで患者数が増加している疾患である。特に、潰瘍性大腸炎・クローン病・多発性硬化症は、厚生労働省の難病指定となっており、医療費助成の対象となっているが、今後このまま患者数が増加すれば、助成基準の厳密化や難病指定からの除外を考慮せざるを得ない状況も考えられ、社会問題となっている。ここ数年来ゲノムワイド関連解析（Genome Wide Association Study: GWAS）が盛んに行われ、疾患に関連する多数の遺伝子SNPsが明らかになっている。しかしこのような罹患者数の漸増が、遺伝的要因が増加したためとは考えにくく、外的要因、とくに腸内フローラの変化の関与が強く疑われている。実際、海外の大規模メタゲノム解析によって、上記いずれの疾患にも、dysbiosisが見られることが報告されている。腸内フローラは、食生活によって容易に変化する。近年の生活習慣・食生活の変化によって日本人のフローラが大きく変化し、疾患感受性に影響を与えている可能性が示唆されている。

日本人の腸マイクロバイオームは、例えば乳酸菌やビフィズス菌が多く、また海藻の多糖類を分解する酵素を保有する細菌種が存在するなど、独特の特徴があることが知られている。その為、マイクロバイオームを医療や健康科学に応用する際、米国・欧州のデータをそのまま利用できない事が予想される。海外プロジェクトとは一線を画した、我が国独自のマイクロバイオーム研究が必要である。しかしマイクロバイオーム領域において、特にメタゲノム解析において、日本は米国・欧州に大きく遅れを取っている。実は、米国・欧州・中国における大型メタゲノムプロジェクトが開始されるよりも以前の2005年に、日本では東工大・黒川顕、東大・服部正平、宮崎大・林哲也らが中心となってHuman Metagenome Consortium Japan （HMGJ）が立ち上がり、日本人13人の腸マイクロバイオーム解析が行われ、その結果が2007年に報告されている（DNA Res., 2007; 14, 169–181）。すなわち、メタゲノム解析分野のしっかりとした素地が日本にはある。しかし残念ながらその後、おそらく研究費・ファンディングシステムなどの問題で、このコンソーシアムは十分に発展しなかった。現在は個々の研究者が個別にサンプル収集と解析を行っている状況にある。

一方現在でも、日本が世界的に定評があるのは「菌の単離培養技術」である。腸内フローラ研究が菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類が主体であった時代、光岡知足博士らによる先駆的培養法の確立などにより、本邦における腸内フローラ研究は世界をリードしてきたと言っても過言ではない。そうした培養技術は、大学・研究所あるいは企業において、分散した比較的小さな研究コミュニティではあるものの受け継がれており、全体として充実した単離菌株ストックライブラリが存在している。また、1968年に日本無菌生物ノートバイオロジー学会が発足しているように、日本には無菌マウス・ノトバイオートマウス作成維持における長年の技術蓄積がある。例えば理化学研究所・統合生命医化学研究センターには現在約50台の無菌アイソレーターが設置され、活発な研究が展開されている。海外でも大学や企業で無菌マウス飼育施設がセットアップされているが、しばしば微生物の混入事故が

見られ、無菌マウスの維持は容易ではない。一方国内では、そのような事故はほとんど経験していない。日本では、ノトバイオート技術を用いて、宿主に強く影響を与える腸内細菌種を絞り込むための独自の手順が確立しているため、こうした領域を戦略的にのばすべきであろう。

ノトバイオート技術と嫌気性菌培養技術を組み合わせた解析システムは、個々の菌種の機能解明やその鍵となる生理活性物質の同定に極めて有効である。例えば理研(当時)・本田は、インターロイキン-17 を高産生する Th17 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌をノトバイオート技術を用いてスクリーニングし、セグメント細菌を同定した（Cell 2009;139:485-98)。セグメント細菌は、世界でも日本のヤクルト中央研究所とフランスのパスツール研究所だけが単離していた菌であった。また、免疫系恒常性維持に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞（Treg 細胞）についても同じように、ノトバイオート技術を用いてスクリーニングし、クロストリジアに属するマウスおよびヒトの細菌種を同定することに成功した（Science 2011; 331: 337-41, Nature 2013;500:232-236)。理研・大野らは、同研究を発展させ、Treg 細胞を誘導するクロストリジアが定着したマウスの腸内容物をメタボローム解析し、酪酸が大腸 Treg 細胞の分化を誘導する分子であることを発見している(Nature 2013; 504: 446-450)。

この様に日本独自の腸内フローラ研究の特色を生かし、これまでの技術・知識・マテリアル基盤を新しい枠組みの中で活用することで、世界をリードするような腸マイクロバイオーム研究拠点を形成できる可能性が十分にある。

（４）科学技術的・政策的課題

前項でも述べた様に、世界的な大型メタゲノムプロジェクトにさきがけて、日本でも HMGJ が立ち上がり、日本人腸マイクロバイオーム解析結果を報告しているが、その後このコンソーシアムが十分に発展しなかった。そのため、メタゲノム解析分野において米国・欧州に大きく遅れをとる結果になっている。このことを良く検証すべきだ。マイクロバイオーム研究では、新型シークエンサーを用いた大量の配列データとそのバイオインフォマティクス解析、各種の無菌化・ノトバイオートマウスなど一般的には利用されていない特殊な実験動物の作成維持、質量分析器を用いたメタボローム解析などが必要であるが、そのような実験系や解析を「中央化」し、解析データ共有のための十分な支援とその枠組みが必要である。また解析データ共有のため、HMP DACC が行った様に、倫理的・法的関連事項も整備する必要がある。これらの為、マイクロバイオーム研究には、強力で長期的な視点に立った研究支援、ファンディングが必要だと考える。しかしながら現在でも、マイクロバイオーム研究に対して大型研究費は投入されておらず、いまだに個々の分野で個別のグループが小規模のマイクロバイオーム解析を行っているという状況である。

日本人独自のマイクロバイオーム解析の必要性を考えると、今後日本でも、微生物学、免疫学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、メタボロミクス、公衆衛生の研究者、並びに医師、法律家などが集結して、ピーク研究となる先導的なマイクロバイオーム研究組織を立ち上げることが必要である。同時に、食文化や生活科学的側面からの研究も含む多様な切り口からの、マイクロバイオーム解析に対する支援も行い、研究領域の裾野を広げることも必要である。

（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）

＜食とマイクロバイオーム＞

食事は腸マイクロバイオームに大きく影響を与えていることが明らかになっている。特に、高脂肪食や低繊維食や単一の食事は容易に腸マイクロバイオームを変化させ、多様性を減少させることが明らかになっている。例えばアフリカ原住民の子どもとヨーロッパの子どもとでは、食事の違い（繊維摂取量の違い）によって腸マイクロバイオームに大きな違いが見られ（Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 14691-6）、それによってアレルギーなどに対する感受性が異なることが示唆されている。一方、別の研究では、高齢者のマイクロバイオームが解析され、特に施設に入所している高齢者において dysbiosis が見られることが報告されている。これは、おそらく毎日似た食事の繰り返しによって、細菌叢の多様性が失われるためと考えられる。Dysbiosis はバリア機能を低下させ、施設入所高齢者では感染症リスクが高まっていると考えられる。また、バングラデッシュやアフリカに於ける飢餓・低栄養も、腸マイクロバイオームを大きく変化させ、この場合も腸バリア機能を低下させ、感染症リスクが非常に高くなることが報告されている（Nature 2014; 510, 417-421）。正しい食事・食糧支援が、単に栄養問題を解決するだけではなく、マイクロバイオーム正常化につながり、様々な意味で重要であるということが再認識されたこれらの結果は、社会的・公衆衛生的にも非常に重要である。今後、どのような食品・食生活がマイクロバイオームの機能を向上させ、健康・長寿・疾患治癒に役立つのか、詳細な検討がなされていくものと考えられる。

＜マイクロバイオームと多臓器連関（メタボローム解析の重要性）＞

腸マイクロバイオームは、腸管局所だけでなく、全身臓器に影響を与えている。例えば、腸マイクロバイオームは全身性免疫系に影響を与えており、遠隔臓器に於けるアレルギーや自己免疫疾患に対する感受性を変えることが知られている。実際、喘息・アトピー性皮膚炎・関節リウマチ・多発性硬化症・I 型糖尿病などにおいて、しばしば dysbiosis が見られることが報告されている（F1000Prime Rep 2014, 6:11 (doi: 10.12703/P6-11)）。また乳幼児期の抗生物質の使用や食事が、成人してからのマイクロバイオームにも影響することになり、免疫疾患に対する感受性を決定することが示唆されている（EMBO reports 2012; 13, 440-447）。免疫系以外にも、脂質代謝や耐糖能制御、精神・脳機能など、宿主の生理活動や健康維持において広く影響を与えていることが明らかになってきている。例えば自閉症と腸マイクロバイオーム異常との関係が明らかになっている（Cell 2013; 155, 1451–1463）。また、腸マイクロバイオームは、腸以外の発がんにも影響を与えることが知られている。例えば、がん研究所・原らは、高脂肪食とそれに伴う肥満が腸内フローラを変化させ、二次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸の産生能の高い細菌種の増殖を促し、産生されたデオキシコール酸が肝臓に於ける発がんを促進することを報告している（Nature. 2013; 499:97-101）。

このような腸内フローラの全身への影響には、多くの場合フローラが生み出す「代謝産物」が重要な働きをする。腸内フローラによって生み出される生理活性をもつ代謝産物を明らかにする目的で、次世代シークエンサーによるメタゲノム解析と、質量分析機による「メタボローム解析」を組み合わせた、いわゆる「オミックス解析」による代謝物の網羅的解析が用いられている。メタボロミックスは世界的にも黎明期にあるが、機器の高性能化と優れたパイプラインによって、フローラが生み出す「代謝産物カタログ」が増えつつある。

＜疾患と関連するマイクロバイオーム、疾患バイオマーカーの探索＞

疾患と関連するマイクロバイオーム研究は、当該コホートのサイズが大きいほど正確になるため、今後、ますます大規模化して行くと考えられる。これまでにも炎症性腸疾患、肥満、2 型糖尿病、肝硬変、あるいは高齢者などのマイクロバイオーム解析が行われ、それぞれに特徴ある dysbiosis が報告されている。例えば、炎症性腸疾患では、健常者と比べて著しく多様性が減少するのが特徴であり、単一菌が原因となるのではなく、全体の菌叢構造異常が関与すると考えられている（Nature 2010; 464: 59-65）。類似の現象は高齢者のマイクロバイオームでも見られ、特に施設に入所している高齢者において、おそらく単一の食事による dysbiosis がみられ、慢性的な炎症を起こしやすい状況にあることが示唆されている（Nature 2012; 488:178-184）。2 型糖尿病では、菌種の多様性の減少はそれほど顕著ではないが、菌叢全体の遺伝子を見ると、機能的な dysbiosis が起こっていることが知られている（Nature 2012; 490:55-60）。肝硬変では、通常口腔内に見られる細菌種の腸管での定着が観察されている（Nature. 2014 Jul 23. doi: 10.1038/nature13568.）。この様に、疾患と関連するマイクロバイオーム解析から、構成菌種の変化と同時に、特に相関して変動する菌種と遺伝子が明らかになっている。例えば炎症性腸疾患では、Faecalibacterium prausnitzii など炎症抑制に関わる菌種（Proc Natl Acad Sci USA 2008； 105: 16731-6）や Coprococcus comes など酪酸産生遺伝子をもつ菌種の減少が見られる。また肝硬変では、Streptococcus や Veillonella など通常口腔に定着する菌種が増加しており、膜輸送系の遺伝子やアンモニア産生に関わる遺伝子の増加が見られる（Nature 2014 Jul 23. doi: 10.1038/nature13568）。慢性関節リウマチでは、Prevotella copri の増加が観察される（eLife 2013;2:e01202）。この様に疾患と連動して増減する細菌種や遺伝子は「疾患バイオマーカー」となるため、その同定とその応用に関する研究が、アカデミアはもちろんのこと企業単位でも精力的に進められている。

＜機能細菌の同定とその疾患治療への応用＞

宿主に対して特定の機能を有するヒト常在菌種を探索する研究である。たとえばこれまでに、腸管 Treg 細胞の分化を誘導するクロストリジアに属する菌（Nature 2013; 500, 232-236）や、大腸菌 O157 に由来する志賀毒素の上皮障害作用を抑制するビフィズス菌（Nature 2011; 469, 543-547）など、宿主にとって有益と考えられる菌種が同定されている。一方で、大腸がん粘膜に特徴的に存在する Fusobacterium nucleatum（Cell Host & Microbe 2013; 14, 195–206）や Bacteroides fragilis（Nat Med. 2009; 15,1016-22.）など、悪影響を及ぼす細菌種が同定されている。

先の国内動向の項でも述べた様に、機能細菌の同定には、ノトバイオート技術と嫌気性菌培養技術を組み合わせた解析システムが極めて有効である。すなわち、メタゲノム解析などデータ駆動型のトップダウン的戦略に対して、個々の細菌種を単離培養し、マウスへの投与によってその実験データを一つ一つ獲得して行くボトムアップ型の研究である。同定された機能的細菌種、その遺伝子、代謝産物は、疾患と細菌叢の関係や発症メカニズムの解明、さらには疾患の予防や治療法の開発につながると期待される。

＜バイローム（Virome）＞

マイクロバイオームが細菌のゲノム解析を行うのに対して、Virome は常在ウイルスに関するメタゲノム解析を指す。常在する細菌には、とくにバクテリオファージが多数感染しており、それらが有する遺伝子は細菌の 10 倍とも言われている。ファージの存在は、細菌叢

の構造を変え、多様性を増加させると考えられる。米国ワシントン大学のグループが、双子の子どもとその母親の腸内細菌に寄生しているウイルスのメタゲノム解析を行い、Virome は遺伝的なつながりに関わらず一人ひとりでユニークなパターンをとっており、環境によってもほとんど変化せず安定である事を報告している（Nature 2010; 466, 334-338）。米サンディエゴ州立大学のグループは、12 人の被験者から提供された便サンプルに含まれる DNA を解析し、Bacteroides に寄生しているウイルスを発見し、「crAssphage（クラスファージ）」と名付けている（Nature Communications 5, Article number: 4498）。また宿主細胞に潜伏感染するノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスやヘルペスウイルスなどが宿主の常在菌に対する応答性を変化させることも報告されており、今後、常在ウイルスと宿主の生理機能や疾患との関連についてさらに研究が進むものと考えられる。

（６）キーワード

医療、微生物叢、常在菌、ゲノム、感染症、免疫、食事、肥満、代謝、飢餓、dysbiosis、マイクロバイオーム、フローラ、HMP、MetaHIT、 メタゲノム、16S、メタボローム

（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	○	↗	・マイクロバイオームと免疫系・発がんに関する研究においては、特筆すべき成果が出ている。 ・インターロイキン-17 を高産生する Th17 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌として、セグメント細菌が同定された。（理研・本田ら） ・免疫系恒常性維持に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞（Treg 細胞）を、大腸において誘導するクロストリジアに属する細菌が同定された。（理研・本田ら） ・Treg 細胞を誘導するクロストリジアが定着したマウス腸内容物をメタボローム解析し、大腸 Treg 細胞分化を誘導する分子として酪酸が同定された。（理研・大野ら） ・高脂肪食とそれに伴う肥満が腸内フローラを変化させ、二次胆汁酸のデオキシコール酸の産生能の高い細菌種の増殖が促され、産生されたデオキシコール酸が肝臓に於ける発がんを促進することが明らかにされている。（がん研究所・原ら）
	応用研究・開発	△	→	・便移植の治験が開始されたが、乳酸菌・ビフィズス菌などのプロバイオティックス研究から脱却できていない。
	産業化	△	→	・企業は乳酸菌・ビフィズス菌などのプロバイオティックスに依然として大きく依存している。
米国	基礎研究	◎	↗	・NIH Human Microbiome Project によるメタゲノム解析がすすみ、腸内フローラの全貌が明らかになってきている。国家戦略としてのマイクロバイオーム研究が発展しており、毎週の様に一流紙にその成果が発表されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がっている。例えば 2011 年設立の Seres Health 社は、マイクロバイオームのデータから独自アルゴリズムで重要な微生物群を選抜するプラットフォーム技術を持ち、難治性 Clostridium difficile 感染・代謝疾患・炎症性疾患に向けた研究開発を行っている。2010 年設立の Vedanta Biosciences 社は、Johnson & Johnson 社と連携し、例えば理研・本田らが同定した Treg 細胞を誘導するクロストリジウム属菌種のカクテルを、IBD などを対象に臨床応用することを目指している。2009 年設立の Second Genome 社は、Pfizer 社、Johnson & Johnson 社と提携し、腸内細菌叢と肥満や代謝疾患の関係についての研究開発を行っている。
	産業化	◎	↗	・Johnson & Johnson、Novartis、Pfizer など大手企業が、マイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。
欧州	基礎研究	◎	↗	・MetaHIT プロジェクトの成功のあと、その後継プロジェクトとして「MetaGenoPolis 計画」がフランス政府によってサポートされ、2012-2019 の予定で開始されている（www.mgps.eu）。MetaHIT でも中心研究者であった D. Ehrlich (INRA) を中心とする研究チームによるもので、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム遺伝子カタログ作製が行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	・Enterome（http://www.enterome.com）や Metabogen（http://www.metabogen.se）など、MetaHIT プロジェクトに貢献した研究者によって、機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がり、10 億ユーロ以上の資金が集まっている。
	産業化	○	→	・ヤンセンやダノンやなど、大企業がマイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。

中国	基礎研究	◎	↗	・ 中国 BGI（Beijing Genomics Institute）は、欧州 MetaHIT プロジェクトに参画し、124 名の炎症性腸疾患を含む欧州人（スペイン人＋デンマーク人）のマイクロバイオーム結果を報告している（Nature, 2010）。また、Zhejiang University のグループは、International Human Microbiome Consortium の主要メンバーとして活動していおり、最近では、Zhejiang University のチームが肝硬変に関するマイクロバイオーム研究を Nature に報告している（Nature, 2014）
	応用研究・開発	-	不明	
	産業化	-	不明	
韓国	基礎研究	○	↗	・ 韓国 National Research Foundation は、2010 年から、約 2 億円・5 年計画で GwangPyo Ko（Seoul National University）を中心として、韓国双子コホートを利用して、韓国人の上皮に存在する健康と疾患に関連するマイクロバイオーム解析が行われている
	応用研究・開発	-	不明	
	産業化	-	不明	

（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) マイクロバイオーム研究に関する大型プロジェクトのまとめ
The International Human Microbiome Consortium
http://www.human-microbiome.org/index.php?id=30
2) マイクロバイオームベンチャーに関して
http://www.nature.com/news/microbiome-therapy-gains-market-traction-1.15210
Nature biotechnology 2013; 309-315

3.2.7　創薬スクリーニング技術

（１）研究開発領域名

創薬スクリーニング技術

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医薬品候補化合物を探索、絞り込む為の手法・技術

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

医薬品の候補となる化合物を探索、絞り込む際の要素技術は、化合物の収集・管理、アッセイ系の構築・実施、評価データの利用である。

HTS（High Throughput Screening）用の膨大で質のよい化合物の収集には多額の費用がかかるため、企業間での化合物の交換、共同利用が行われるようになってきた。欧州ではAstraZeneca と Bayer 間の化合物交換[1)]、European Lead Factory での EFPIA 7 社拠出による Joint European Compound Library の相互利用[2)]が実施され、日本でも最近アステラス製薬-第一三共の 40 万化合物の交換が報じられた。また製薬協では市販化合物の共同購入・共同利用コンソーシアムが立ちあがろうとしている。

化合物活性のスクリーニング方法は特定の標的分子に対する target-based screening と細胞や組織、あるいは個体に化合物を投与してその変化を検出する phenotypic screening に大別される。疾患標的分子が余り明らかでなかった 1980 年代までは phenotypic screening が主流であったが、その後 1990 年代に入って標的分子の数が増えると、HTS に適合させやすい target-based screening にその座を譲った。しかしながら、First in class の薬剤開発の場合は phenotypic screening で見出された化合物の方が、臨床試験での成功確率が高いという、社内経験、報告[3)]が蓄積するにつれ、phenotypic screening が再び注目を集めるようになっている。これは単なる回帰でなく、細胞の示す反応をシステムとして解析可能になったことや、この方法で見出された化合物の標的分子を迅速に同定する技術の進歩[4)]などによるところが大きい。

評価データベースは化合物の SAR（構造活性相関）や選択性を知る上で、きわめて有用であるが、企業内で取得された評価データは原則非公開となっている。現在インターネットで公開され、誰でも利用可能なものには NIH が運営する PubChem[5)]と EMBL が運営する ChEMBL[6)]がある。なお欧州では EU-OPENSCREEN の下 European Chemical Biology Database（ECBD）[7)]が構築・公開されることになっている。

（４）科学技術的・政策的課題

【科学技術的課題】

HTS は大量の化合物を短期間に評価することを可能にしたが、効率化のために人工的な条件で見出して来た化合物が真にヒトでの有効性、安全性をどれだけ担保しているのか、という疑問が生じている。初代培養細胞や iPS 由来の分化細胞を使うなどして、より生理機能を模した、あるいは病態に近い状態での評価方法の開発が望まれる。これらの細胞の安定、大量供給は喫緊の課題である。

【政策的課題】

創薬スクリーニングの分野でもプレ・コンペティティブの考え方を取り入れることができる。1 つは化合物ライブラリやスクリーニング設備の共用である。これらはすでに一部実施に移されている。もう 1 つは安全性評価システムの確立とデータ取得・利用である。ヒト有害事象を検出できる *in vitro* の基準となる評価系を開発し、参加者が同一手法で多種の化合物データを取得、データベース化し相互利用できるようにする事が創薬の成功確率をあげる上で重要である。

（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）

5-1　化合物ライブラリ

従来化合物ライブラリは Lipinski の rule of five[8]、あるいは rule of three[9]を指標に構築されることが多かったが、創薬標的が多様化（例えばタンパク質-タンパク質相互作用阻害剤）するのに合わせて、（環状）ペプチド、マクロサイクルといった中分子もライブラリの 1 部に組み込む動きが見られる。また合成小分子については溶解性、選択性向上を目指して平面性の高い多芳香環式から sp3 炭素の割合が高い化合物 [10]の合成に注力するようになってきている。

5-2　アコースティック分注装置

化合物をアッセイする場合､通常化合物の DMSO 溶液をマイクロプレートに分注するが、この際チップの代わりに非接触のアコースティック方式で溶液を nL レベルで分注する装置（海外製）である。化合物の原液から希釈せず、アッセイ用のプレート（assay ready plate）を作成できるので、作業の効率化、データの精密化 [11]が期待でき企業を中心に導入が進んでいる。

5-3　ラベルフリー検出法

化合物のアッセイでは検出のため、目的タンパクや基質を蛍光、RI、あるいはタグ標識（ラベル）することが多いが、手間がかかるだけでなく、ラベル化により擬陽性・擬陰性が生じる可能性がある。そこで標識に頼らない検出方法が考案され、実用例も増えてきた。酵素反応なら、反応物を直接多連の LC-MS で高速に定量できる [12]。細胞の場合は受容体応答やシグナル伝達を細胞内の質量分布変化 [13]や電気抵抗変化 [14]として測定することにより解析することができる。

5-4　iPS 細胞の利用

創薬スクリーニングでの iPS 細胞の利用は安全性評価でまず実用化されている。ヒト正常 iPS 由来心筋細胞、神経細胞、肝細胞などは商業的に販売され [15]、毒性試験に用いられている。またヒト疾患特異的 iPS 細胞は創薬ターゲットの探索、検証だけでなく、化合物スクリーニングにも利用されつつある。いずれの利用でも機能を維持した純度の高い細胞を大量に供給することが課題になっている。

5-5　化合物プロファイリング

スクリーニングで hit した化合物、誘導展開した化合物の選択性、安全性を評価するためにパネルスクリーニング／プロファイリングが広く実施されるようになってきた。これらの業務を専門的に行う受託機関も多数存在する。Kinase なら 400 種以上 [16]、GPCR でも 200 種以上について容易にデータが取得できる。また既存薬を一連の薬理試験や ADME-Tox 試

験に供し、データベース化し、これを用いて評価対象の化合物の毒性、副作用を統計学的に推定[17]することも行われている。

（6）キーワード

phenotypic screening、化合物ライブラリ、アコースティック分注、ラベルフリー、iPS細胞、プロファイリング、安全性評価

（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	◎	↗	・各種疾患由来 iPS 細胞が樹立されつつある。 ・スクリーニングに利用される蛍光プローブの研究は世界最高水準にある。
	応用研究・開発	○	→	・GPCR 制御化合物を評価する汎用性のある安価な手法が開発された。 ・糖転移酵素やリン酸化酵素の活性を測定するキットが開発されつつある。 ・マイクロプレート上で心筋細胞の拍動をモニターするシステムが開発された。 ・文部科学省「創薬など支援技術基盤プラットフォーム事業」が 2012 年度から開始され、化合物ライブラリやスクリーニング施設をアカデミアのみならず製薬企業にも開放し、利用が進んでいる。
	産業化	○	↗	・ヒト iPS 由来の心筋細胞などがリプロセルより販売されている。 ・カルナバイオサイエンスは 300 種以上のキナーゼタンパクを販売、プロファイリングサービスも行っている。
米国	基礎研究	◎	↗	・血液中に極少数存在する癌細胞を、マイクロ流路系を用いて効率的に捉える事に成功した。 ・3D プリンターを使って血管を伴った組織の 3 次元培養を可能にした。
	応用研究・開発	◎	↗	・薬剤の毒性評価のために NIH の NCATS は FDA などと協力して各種臓器の tissue chip の開発を進めている。 ・NIH では 2004 年から 2013 年にかけて Molecular Libraries Program でアカデミアにおける化合物ライブラリ、スクリーニング施設の充実を実施した。またデータベース PubChem を整備した。
	産業化	◎	↗	・Labcyte 社の超微量分注装置 Echo は液体分注分野で標準機器になりつつある。 ・HighRes Biosolutions 社の(u)HTS 用のロボットシステムは企業を中心に導入が進んでいる。 ・IntelliCyt 社から HTS 用の Flow cytometer が商品化されている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・TR-FRET、FCS など蛍光検出法に強固な基盤をもつ。 ・キュピラリー電気泳動を用いて多検体の糖鎖産物を高速に解析する手法を開発した。
	応用研究・開発	◎	→	・Annexin A4 との融合タンパクを利用した細胞内タンパク-タンパク相互作用検出法を考案した。 ・細胞イメージング用のソフトウエアの開発を行っている。 ・ESFRI のロードマップしたがって 2010 年より EU-OpenScreen の整備が進んでいる。アカデミア、中小企業向けに化合物ライブラリ、スクリーニング技術を提供するものである。 ・2013 年から IMI のプロジェクトとして European Lead Factory が開始された。大手製薬 7 社を中心としたコンソーシアムで、企業化合物の共用の他、アカデミアに対してはターゲットを募集し、年間で 24 のスクリーニング系を実施している。

	産業化	◎	↗	・ ドイツを拠点とする Nanion 社は HTS 対応の patch clamp システムを製品化している。 ・ デンマークの Sophion Bioscience 社も全自動の patch clamp システムを商品化している。 ・ PerkinElmer のドイツ拠点では High Content Screening 用の機器の開発、生産を行っている。
中国	基礎研究	◎	↗	・ 特筆すべき成果見えず
	応用研究・開発	◎	↗	・ 上海のNational Center for Drug Screeningではスクリーニング技術提供やコンサルテーションの他、化合物スクリーニングのサービスを行っている。
	産業化	◎	↗	・ 特筆すべき成果見えず
韓国	基礎研究	×	→	・ 特筆すべき成果見えず
	応用研究・開発	×	→	・ 特筆すべき成果見えず
	産業化	○	↗	・ 2000 年より Korea Research Institute of Chemical Tecnology (KRIIST)内に Korea Chemical Bank が設立され、国内のアカデミア及び民間企業に化合物ライブラリを提供している。これを基に創薬プロジェクトも複数開始されている。

（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) Kogej T, et.al, Drug Discovery Today, 18, 1014-24, 2013
2) European Lead Factory http://www.europeanleadfactory.eu/
3) Swinney DC, Anthony J. Nat Rev Drug Discov. 24, 507-19, 2011
4) Schenone M, et.al, Nat Chem Biol. ,9, 232-40, 2013
5) PubChem http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
6) ChEMBL https://www.ebi.ac.uk/chembl/
7) ECBD http://www.eu-openscreen.eu/
8) Lipinski C, et.al, Adv. Drug.Deliv.Rev., 23, 3-25, 1997
9) Congreve M, et.al, Drug Discovery. Today 8, 876–7, 2003
10) Lovering F, J. Med. Chem., 2009, 52 , 6752–6756, 2009
11) Ekins S, et.al, PLoS One. 8, e62325, 2013
12) Holt TG, et.al, Assay Drug Dev Technol. 7, 495-506, 2009
13) Lee PH, et.al, Assay Drug Dev Technol. 6, 83-94, 2008
14) Peters MF, et.al, J Biomol Screen. 12, 312-9, 2007
15) リプロセル https://www.reprocell.com/
16) Davis MI, et.al, Nat Biotechnol. 29, 1046-51, 2011
17) Krejsa CM, et.al, Curr Opin Drug Discov Devel. 6, 470-80, 2003

3.2.8　メディシナルケミストリー

（１）研究開発領域名

メディシナルケミストリー

（２）研究開発領域の簡潔な説明

メディシナルケミストリーは有機合成化学を用いて低分子医薬品の開発候補化合物を見出す技術である。「医薬品化学」、「創薬化学」とも呼ばれ、わが国や欧米の大学薬学部における必修科目のひとつである。研究は主として製薬企業の研究所、公的研究機関や一部の薬学部大学院で行われている。

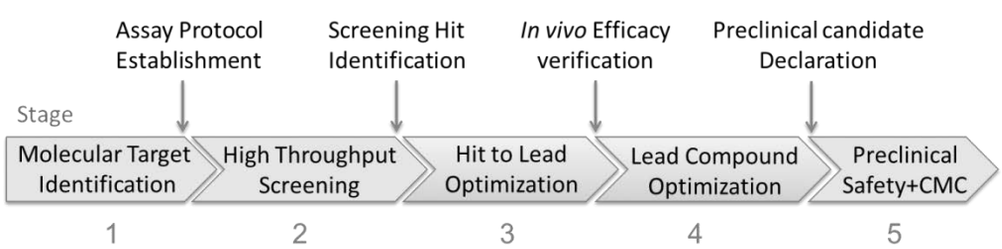
（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　医薬品開発に貢献するメディシナルケミストリー

19 世紀末にアスピリンがドイツのバイエル社で見出されて以来、梅毒治療薬のサルバルサンが化学合成によって発見されるなど、メディシナルケミストリーは医薬品開発の初期において中心的な役割を果たしていた[1)-2)]。その後、1930 年頃から 1980 年代頃までにはペニシリン、ストレプトマイシンなどの感染症治療薬が微生物の２次代謝産物として見出され[3)-4)]、創薬の主流の座を天然物化学に一時譲ったように見受けられたが、その後は合成抗菌剤や、血圧降下剤、高脂血症治療薬、糖尿病治療薬、喘息治療薬、HIV 治療薬、抗うつ薬など幅広い疾患領域で、化学合成によって次々と新薬が見出され今日に至るまで医薬品の開発に重要な役割を果たしている。メディシナルケミストリーによる化学合成医薬品の対局にあるものとして、ワクチン、血液製剤、タンパク製剤、ヒト抗体などの生物学的製剤がある。再生不良性貧血治療薬のタンパク製剤が約 20 年前に上市されて以来、アレルギー性疾患や一部の癌などの疾患領域で目覚ましい治癒効果をもたらす生物学的製剤が次々に見出されている[5)]。2013 年度の世界の医家向け医薬品の売上高の上位 10 品目は化学合成医薬品 5 品目と生物学的製剤 5 品目で占められている[6)]。

3-2　創薬におけるメディシナルケミストリーの役割

低分子創薬の一般的な流れを簡単に下記に示す。



1. 創薬の分子標的（受容体、酵素、転写因子、タンパク質など）の同定
2. 化合物ライブラリをスクリーニングして、狙った生物活性をもつ化合物（ヒット化合物）を見出す。
3. ヒット化合物の生物活性や体内動態をメディシナルケミストリーの手法を用いて向上させ、薬効が確認できる化合物（リード化合物）を同定する。

4. メディシナルケミストリーによってリード化合物の薬効や安全性が最適化された開発候補品を同定する。
5. 開発候補品の動物性安全性試験に向けての製法検討などを行う。

メディシナルケミストリーの最終的な目的は低分子医薬品の開発候補品を見出す事であり、上記の創薬の流れで主にステージ３と４の部分を担当する。具体的には有機合成化学の手法を用いて狙った化合物を合成するが、その際に化学構造をデザインする事によって目的する生物活性や、薬効、安全性の最適化を図る。それゆえメディシナルケミストリーは創薬の周辺の学術領域、すなわち分子生物学、生化学、薬品代謝化学、薬理学、構造生物学、計算科学などと密接に共同して作業を進めることが必須である。　例えば、「がん患者の幹細胞のmRNA 変異の分子生物学的解析から見つかった分子標的に対して、合成生物学者が調製した標的タンパクを用いて生化学者がアッセイ系を構築し、化学合成した化合物の活性を測定する。活性の最適化の為には標的タンパクと化合物の共結晶の X 線構造解析を用いて結合様式を見出し、計算科学によって更なる活性及び選択性の向上を図る」、と言った事が昨今の創薬においては行われている。さらには試験管内や培養細胞において生物活性や選択性がいかに優れていようとも、生体内での薬効や安全性が確認されなければ医薬品に不適であるので、薬物代謝の考察から生体内での安定性を最適化し、薬理学的に薬効を確認する必要がある。メディシナルケミストはそれらすべての最適化を化合物の構造変換を通してのみ行う。低分子医薬品の開発候補化合物の化学構造を最終的に決定するのはメディシナルケミストであり、一旦決定すると開発が終了するまで変更できないのでその責任は重い。

3-3　メディシナルケミストリーの方法論のパラダイムシフト

米国研究製薬工業協会（PhRMA）によると、ひとつの医薬品が市場に出るまでに5,000-10,000 の化合物の合成が必要と言われているが, その数をどの様にして減らして創薬の効率化を図るかが、過去数十年に渡ってメディシナルケミストリーに課された最も大きな課題であると言える [7]。そしてこれまでその課題に応えるために様々な手法が試みられてきた。例えば 1980 年代には定量的構造活性相関（QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship）という、化合物の物理化学的性状や結合エネルギーを基にして計算科学で化学構造と生物活性の関係を予測する手法が主としてアカデミアでもてはやされたが、製薬業界では定着しなかった [8]。また 1990 年代にはコンビナトリアルケミストリーという、固相法を用いて非常に多くの化合物を半ば無差別的に合成し、活性の高い化合物をその中から探しだすという手法が注目を浴びた。世界中の大手製薬会社がこぞってこの手法を取り入れ、また多くの製薬ベンチャー企業がコンビナトリアルケミストリーの技術を売り物にして設立された [9]。しかしながらこの手法も注目に値するような結果をもたらすことなく、2000 年代初頭までには製薬企業で創薬の為に使われることはなくなった。現在ではそれに代わるものとして FBDD (Fragment-based drug discovery)という、活性はそれ程高くない分子量200 程度の化合物を複数個つなぎ合わせる事によって活性の高い分子を作り上げるという手法が提唱されている。FBDD が実際にどれだけ創薬に役立つかは今後の展開を待ちたい [10]。

この様に長い間に渡ってメディシナルケミストリーの方法論のパラダイムシフトが何回もなされた原因のひとつには、化合物ライブラリの質と量に問題があると考えられる。例えていうならば、メディシナルケミストリーは、化合物ライブラリのスクリーニングによって見出された創薬の「種」を立派な植物に育て上げて医薬品という「果実」を作るような作業

であるので、「種が駄目だとよい果実ができない」というのである。欧米の大手製薬会社では大規模な化合物ライブラリを持ち自社の創薬の為に活用している。中小の製薬会社や大学、公的研究機関ではアクセスできる化合物ライブラリの規模と質が限られている事が創薬のひとつのボトルネックとなっている。最近では国内の大手製薬といえども他社の化合物ライブラリを共有して創薬の効率化を図る動きも見られている。

3-4　諸外国の政策および研究開発の動向

2013 年度の世界の医薬品市場の売上高の上位 50 品目の出身国別でみると、アメリカが 34 品目、ＥＵ諸国が 13 品目、日本は 3 品目であった。このデータが示すように新薬の大半はアメリカ、スイス、日本、イギリスで見出されている。[6]それらの経済的及び技術的先進国においては、政策で製薬産業を保護推進するというよりは、患者さんの安全確保を最優先しているように見受けられる。その一方で中国、韓国など製薬産業後発国では、上海でハイテク企業に税制優遇措置を導入するなどして政策によって製薬産業を誘致している。メディシナルケミストリーの研究開発の動向は、アメリカ、EC 諸国、日本でほぼ同じと言える。中国では世界中の外資系製薬会社が研究所を次々と建設し、欧米から多くの中国人を帰国させて欧米の製薬会社の基準で低分子創薬の研究開発を行っている。中国が日本を凌ぐ程の世界の創薬の拠点になる日はそう遠くはないかもしれない。その一方、韓国では製薬会社のほとんどがジェネリック医薬品を製造している内資系であり、研究開発については政府の委託をうけて少数のベンチャー製薬企業が細々と研究を行っている程度である。インドにおいては中国の場合と違って欧米の製薬企業が研究所を建設する事はなく、専らインドの委託業者を使ってメディシナルケミストリーの化学合成の作業を行っている。

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

現在使用されている化合物ライブラリの大多数は、ライブラリ業者から購入した化合物と製薬企業が自前の創薬プログラムのために合成した化合物から成り立っているが、　前者では創薬に向かない構造の化合物や構造や純度に問題のある化合物、後者では分子量が大き過ぎる化合物が少なくない。創薬の為の化合物ライブラリには、分子量が約 150 から 350 位までで、メディシナルケミストの目で見て「ヒット化合物」として適当な構造の化合物が多数必要である。その為、理想的にはメディシナルケミストが「創薬のためにデザインした化合物ライブラリ」を合成することが必要である。そして、この化合物ライブラリの作成を如何にして実現させるかが、メディシナルケミストリーが現在直面している最も大きな課題であると考えられる。過去にアメリカのメルク社、日本のファイザー社で同様な試みがなされたが、会社統合、研究所閉鎖の為に計画途上で中止されてしまった。またこの化合物ライブラリ作成には時間と費用が掛かり、しかも地道な作業なので長期的な視野を持ちかつ論文発表を期待されない組織によってなされる必要がある。その反面で一旦作成されれば、国内の大学、公的研究機関のみならず国内製薬会社での創薬研究の推進に大変役立つと考えられる。

4-2　政策的課題

我が国においては資金調達の難しさから実際にはほとんど活動していない創薬ベンチャーも少なくない。国内大手製薬企業は一般に保守的であるため、リスクが高いと思われる創薬ベンチャーに資金を提供して共同研究をすることに抵抗がある。アメリカでのようにベン

チャーキャピタルの役割を政策的に増強することはできないだろうか？ベンチャーキャピタルは単に資金を供給するだけでなく、経営コンサルタントとしての役割を果たす。現状で成功している創薬ベンチャーは非常に少ないが、幾つかの成功例を経れば、国内で眠っている投資資金を活用して創薬イノベーションを活性化できると思われる。

（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）

【アメリカ】

CMDL（Centers for chemical methodology and library development）は、創薬のための化合物ライブラリをデザインし化学合成によって創生する試みであり、約 10 年前からアメリカ公衆衛生研究所（NIH）の出資によって始められ現在 36 万以上の化合物を有している。拠点としては Broad Institute of MIT and Harvard を中心として、ボストン大学、カンサス大学、ピッツバーグ大学、シカゴ大学の５つの研究機関に設置されている[11)-12)]。化合物ライブラリ合成とスクリーニング（HTS: High through-put screening）はすべての拠点で行われているが、ブロードインスティテュートではゲノム生物学、アッセイ法の開発、細胞レベルでの薬効の確認なども行われ、ハーバード大学医学部や関連の研究施設、病院とも繋がりがあるので臨床にも近いと言える。大手製薬会社のアストラゼネカ（AstraZeneca）、 バイエル（Bayer）、 エーザイがすでに Broad Institute of MIT and Harvard の化合物ライブラリをスクリーニングする契約を結んでいる[13)-15)]。その他にも NIH が出資した化合物ライブラリが大学、公的研究機関に複数存在している。

【EU】

EU が資金を出し合って、IMI（Innovative Medicines Initiative）という組織が EU 諸国の中小規模の製薬会社やベンチャー製薬企業の創薬を助ける事を目的として 2008 年に設立された。メディシナルケミストリーの分野では、ELF（European Lead Factory）という約 50 万化合物からなる化合物ライブラリを共有してスクリーニングする事ができる[16)-17)]。協力メンバーには EU 諸国の一部の大手製薬企業をも含み、高品質で大規模な化合物ライブラリが如何に必要とされているかを示している。

【日本】

東京大学創薬オープンイノベーションセンター（Open innovation center for drug discovery）が 2006 年に設立され、現在では約 21 万化合物からなる化合物ライブラリを保有していて、大学、公的研究機関のみならず一般企業などでもスクリーニングをする事ができるようになっている[18)]。

（６）キーワード

メディシナルケミストリー、医薬品化学、創薬化学、低分子化合物、創薬、化合物ライブラリ、スクリーニング、最適化、開発候補品、創薬ベンチャー、パラダイムシフト、コンビナトリアルケミストリー、ヒット化合物、リード化合物、ジェネリック医薬品、ベンチャーキャピタル

（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	◎	→	・メディシナルケミストリーの方法論的パラダイムシフトの先頭を走っているアメリカに2～3年遅れで追従している。製薬企業では武田薬品工業が欧米の大手製薬会社と互角に研究競争を行っているだけでなく、アステラス製薬がX線結晶構造に基づく創薬に向けて多額の投資をおこなうなど新しい技術の習得に意欲的である。今後とも高い基礎研究のレベルを保つと思われる。
	応用研究・開発	◎	→	・一流誌 Journal of Medicinal Chemistry に発表されている論文や特許申請をみるかぎり、一部の大手製薬会社では高品質な低分子開発候補品が着々と見出されている。2013年度の研究開発費の世界の上位20社の中に武田薬品工業とアステラス製薬が入っている。[6] しかしながら一部の大手製薬会社では研究の中心が低分子創薬から生物学的製剤に移行しつつある。
	産業化	◎	↗	・武田薬品工業がアメリカの Millennium、欧州の Nycomed を，アステラス製薬がアメリカの OSI を、大塚製薬がアメリカの Astex Pharmaceutical を買収するなどして、低分子開発候補品を獲得し、新しい知見の習得と対象疾患領域の拡大に成功している。[19)-21)]
米国	基礎研究	◎	↗	・研究環境の良さや、待遇面、成功の可能性の高さなどを理由に世界中から優秀な研究者が集まって来る状況は依然として続いている。
	応用研究・開発	◎	↘	・これまで創薬の主流であったメディシナルケミストリーによる低分子創薬から生物学的製剤の開発に移行する流れがある。ほとんどの大手製薬会社でメディシナルケミストのレイオフが相次いでおり、メディシナルケミストリーにかける労力は下降気味である。
	産業化	◎	↗	・大手製薬会社の合併や再編が繰り返されたり、創薬ベンチャーの IPO が多数行なわれたりして活発なビジネス活動が展開されている。過去２年間の全米の売上高を見る限りではフラットであるが、パイプラインが充実しているので近い将来にビジネスが好転すると予想される。
欧州	基礎研究	○	→	・資金不足から新しいアイディアが実行されることなくアイディアのままに留まっている事が多い様に見受けられ、研究は実践されたものより理論上のものが多い。
	応用研究・開発	○	→	・低分子創薬研究はスイス、イギリスに集中していて優れた研究が行われている。学会誌よりはむしろ特許にその様子が明らかである。
	産業化	○	→	・アメリカと同様に統合や再編が盛んであるが研究所の閉鎖も少なくない。
中国	基礎研究	○	↗	・欧米の研究レベルに匹敵する論文が主として大学関係から多くみられるようになってきていてその数は年々増える一方である。
	応用研究・開発	△	↗	・製薬企業の研究所が設立されてからまだそれほど年月が経っていない事もあり、中国発の低分子医薬品の開発候補品の例は見えていないが今後の成長の可能性は十分にあると思われる。
	産業化	△	↗	・今後の成長の可能性は十分にあると思われる。
韓国	基礎研究	△	→	・一部の大学の研究室から少数の研究論文が発表されている。
	応用研究・開発	△	→	・低分子化合物の創薬では欧米と日本に先を越されているので、生物学的製剤の分野に注力する動きがある。サムソングループがアメリカのバイオジェン・アイデックと合弁会社を作って大規模な資本投下を行った。[22)]
	産業化	△	→	・これまで通りジェネリック医薬品の製造が中心となると思われる。

（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) http://www.wonderdrug.com/
2) http://en.wikipedia.org/wiki/Arsphenamine
3) http://en.wikipedia.org/wiki/Penicillin
4) http://en.wikipedia.org/wiki/Streptomycin
5) http://www.epogen.com/
6) EVALUATEPHARMA WORLD PREVIEW 2014, OUTLOOK TO 2020
http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-World-Preview-2014.aspx
7) http://www.innovation.org/index.cfm/insidedrugdiscovery
8) http://en.wikipedia.org/wiki/Quantitative_structure%E2%80%93activity_relationship
9) http://en.wikipedia.org/wiki/Combinatorial_chemistry
10) http://en.wikipedia.org/wiki/Fragment-based_lead_discovery
11) http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/csoft/chemical-biology/chemical-methodologies-and-library-deve
12) http://www.nigms.nih.gov/Research/SpecificAreas/CMLD/Pages/default.aspx
13) http://www.broadinstitute.org/news/4331
14) https://www.broadinstitute.org/news/5244
15) http://www.eisai.com/news/news201364.html
16) http://www.imi.europa.eu/content/mission
17) http://www.imi.europa.eu/content/european-lead-factory
18) www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/
19) http://www.millennium.com/
20) http://www.takeda.co.jp/news/2011/20110519_4789.html
21) http://astx.com/
22) http://www.biogenidec.com/press_release_details.aspx?ID=14712&Action=1&NewsId=2273&M=NewsV2&PID=61997

3.2.9　ドラッグ・リポジショニング

（１）研究開発領域名

ドラッグ・リポジショニング

（２）研究開発領域の簡潔な説明

最近発売される新薬の数が減少している。この主な原因は、予想外の副作用が発生したり充分な体内動態が得られなかったりして、臨床試験が失敗することである。そこで注目されているのが、ヒトでの安全性と体内動態が十分に確認されている既承認薬（すでに臨床で使われている薬）の新しい薬理効果を発見し、その既承認薬を別の疾患治療薬として開発する戦略、ドラッグ・リポジショニング（DR）である。DR の利点は、ヒトでの安全性や体内動態などがよく分かっており臨床試験が失敗するリスクが低いことや、すでにあるデータや技術を利用できるので、開発にかかる時間とコストを削減できることなどである。言い換えれば、早く安く確実に安全な医薬品を開発できるのが DR である。DR に関しては欧米が先行していたが、2012 年以降、我が国でも急速に DR が推進され、激化する国際競争に加わりつつある。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

＜新薬開発の停滞と薬剤費の高騰＞

近年、官民を挙げて膨大な資金が医薬品開発に投じられてきた。また大手製薬企業は、医薬品開発を効率化するために合併を繰り返してきた。さらに 1990 年代、ゲノム創薬、ハイスループットスクリーニング、コンビナトリアルケミストリーなどの効率的な創薬手法が開発され、数多くの新規化合物が医薬品の候補として発見されるようになり、21 世紀は新薬の開発ラッシュになると期待されていた。しかし現実には、発売される新薬の数は年々減少している。この主な原因は、臨床試験で予想外の副作用が発生すること、及びヒトで充分な体内動態（吸収性、血中安定性など）が得られないことである。また動物では有効性を示したのに、臨床試験において有効性を示せないケースも増えている。ヒトと動物の違いが原因であり、簡単には解決できない。したがって、新しい概念の創薬戦略（創薬戦略のパラダイムシフト）が求められている。

抗体医薬品の登場などで医薬品の価格は急騰しており、年間薬剤費が一千万円を超える医薬品も珍しくなくなった。これまでは、「高くても売れるのが医薬品」と考えられてきたが、最近ではコスト・ベネフィットの概念を医薬品にも導入すべきという考えが主流である。この理由は、日本を含む先進国ではこれまでのような経済成長が望めないこと、及び高齢化により医療費がかさむので薬剤費を抑えなくてはならないことである。一方、最近の新薬開発の停滞の一因は、医薬品の承認審査の厳格化、特に安全性に関する要求水準が格段に高くなっていることにある。そこで、安く安全な医薬品を確実に作ることが次世代の創薬戦略には求められている。

＜DR とは＞

そこで注目される創薬戦略が DR である。DR とは、ヒトでの安全性・体内動態が充分に証明されている既承認薬（すでに疾患治療薬として認可されている医薬品）の新しい薬理効果を発見し、その薬を別の疾患治療薬として開発（適応拡大）することである。既承認薬の

適応拡大はこれまでも行われていたが、それらは臨床の現場で偶然見つかった効果を基にした適応拡大であったり、製薬企業が自社医薬品の適応を類似疾患へ拡大したり（例えば胃潰瘍治療薬の胃炎への適応拡大など）するパターンであった。これに対し DR では、まず既承認薬の作用を DNA マイクロアレイ解析などの最新の研究手法を用いて分子レベルで網羅的に徹底的に調べ（これを“ドラッグリプロファイリング”と呼ぶ）これを基盤に適応拡大戦略を発見したり、既承認薬ライブラリ（わが国で承認された薬のみを集めた化合物ライブラリ）から目的の薬理効果をもつものをスクリーニングしたり、膨大な情報をもつ既承認薬の特性を活かし、インシリコで目的の作用をもつ既承認薬をスクリーニングしたりするのが特徴である。言い換えれば、偶発的・受動的・個別的な従来の適応拡大に対し、科学的・積極的・体系的・網羅的・論理的に適応拡大を行うのが DR である。

＜DR のメリット＞

DR の第一のメリットは、すでに臨床で使われている医薬品なので、ヒトでの安全性や体内動態などがよく分かっており、臨床試験で予想外の副作用や体内動態の問題が発見され開発がリスクが低い、すなわち医薬品開発の成功確率が高いことである。実際、DR による臨床試験が副作用を原因として失敗したことはほとんどない。

もう一つの利点は、すでにあるデータ（非臨床試験や第一相臨床試験など）や技術（GMP 製造技術など）を利用できるので、開発にかかる時間とコストを削減できることである。特に、アカデミア単独では動物試験による安全性確認や治験薬の GMP 製造は難しく、DR 推進によりアカデミア創薬を促進することができる。以上まとめると、安全で安い薬を早く確実に患者さんへ届けられるのが DR の利点である。

新薬開発停滞の原因の一つに、動物実験では有効性を示したのに臨床で効果が得られないことがある。動物モデルの限界であり、特に精神的な疾患（うつ病など）や感覚的な疾患（神経性疼痛など）は、動物モデルでの評価が難しい。このような疾患に関しては、候補医薬品をまず患者さんに投与し、効果が見られた場合のみ本格的な医薬品開発に入ることができれば、新薬開発の成功確率を格段に上げることができる。新しい化合物の場合このような戦略はとれないが、ヒトでの安全性が担保されている既承認薬の場合この戦略が可能であり、これも DR の利点の一つである。

また臨床試験前に臨床データに基づいたエビデンスが得られるのも DR のメリットである。新規化合物に比べ既承認薬には膨大な既存臨床情報があり、これを用いた *in silico* での解析により、臨床で有効性を示すのかを臨床試験を始める前にある程度予測することができる（*in silico* 臨床試験）。例えば、基礎研究から既承認薬 A が疾患 B に有効である可能性が示唆された場合、レセプト情報や病院薬物治療データベースなどを用いて、その既承認薬 A を投与された患者さんと投与されていない患者さんで疾患 B を発症する確率を比較したり、既承認薬 A の承認されている疾患と疾患 B が疾患マップ（発症分子機構に基づいて疾患をマッピングした図）上、近い関係にあるかを解析したりすることにより、臨床試験で既承認薬 A が疾患 B に有効性を示すかを予測することができる。このメリットも DR による臨床試験が高い確立で成功する理由である。

企業にとっては既承認薬だけでなく、過去に上市されていたが有効性が証明できずに市場から撤退した医薬品や、臨床試験で安全性は確認されたものの効果が不十分で開発を中止した薬（開発中止品、お蔵入りした医薬品）が DR の対象薬としてより重要である（ただし、

研究手法や必要な基盤技術･材料は既承認薬と同じ)。開発中止品に対する DR に成功すれば、莫大なコストをかけて開発してきた医薬品を復活させることができる。

＜DR の成功例とそのパターン＞

近年、DR の成功例が相次いでいる。バイアグラ（シルデナフィル、勃起障害治療薬）やリアップ（ミノキシジル、発毛剤）が、元々は循環器系の疾患治療薬であったが、臨床試験の中でこれらの薬理効果が発見され適応が変更・拡大されたことはよく知られた事実である。また最近、シルデナフィルのターゲット分子の PDE5 が肺高血圧症に関与していることが明らかになり、シルデナフィルは肺高血圧症治療薬としてさらに適応拡大された。

アステラス製薬が吐き気止めとして開発した薬（ナゼア）の副作用として便秘があった。そこで同社はその用量を下げ、下痢型過敏性腸症候群（緊張すると便意を催す疾患）治療薬としての適応拡大を試み、イリボーとしての開発に成功した。

米国ジェンザイム社のプレリキサフォルは、CXCR-4 というタンパク質が HIV 感染に必須であることに基づいて開発された HIV 治療薬（CXCR-4 阻害薬）である。その後、造血幹細胞を骨髄に定着させているという CXCR-4 の新たな機能が発見され、リンパ腫、及び多発性骨髄腫患者における造血幹細胞の末梢血への動員促進剤として適応拡大された。

塩野義製薬のゾニサミドは、T 型カルシウムチャネル阻害作用やナトリウムチャネル阻害作用により抗てんかん作用をもつ医薬品である。しかし臨床試験においてパーキンソン病治療効果が発見され、その作用機構（ターゲット分子）をさらに詳細に解析したところ、モノアミンオキシターゼ B を阻害する作用が発見され、これにより抗パーキンソン病作用を発揮していることが示された。その後ゾニサミドは、パーキンソン病治療薬（トレリーフ）として承認されている。

大塚製薬のレバミピドは胃粘液増加作用などをもつ胃薬である。そこで、目においても粘液を増やすことができれば、ドライアイ治療薬として有望であると考えられ、最近ドライアイ治療薬として承認された。物質特許が切れ胃薬としてのジェネリックが登場したのとほぼ同時期の適応拡大であり、ライフサイクルマネイジメントの成功例として注目されている。

このような成功例を見てくると DR をいくつかにパターン化できることが分かる。

①既知薬効に基づいた適応拡大（例：レバミピド）

②既知ターゲット分子の新しい機能発見や疾患の発症機構の解明に基づいた適応拡大（例：プレリキサフォル、シルデナフィルの肺高血圧症への適応拡大）

③臨床で偶然に発見された新しい臨床効果に基づいた適応拡大（例：シルデナフィル、ミノキシジル、ゾニサミド）

④副作用に基づいた適応拡大（例：イリボー）

⑤ドラッグリプロファイリングで発見された新しい薬効やターゲット分子に基づいた適応拡大

上記②～③は、アカデミアにおける基礎研究や臨床研究から産まれることが多い。また③では、適用外使用に関するデータベース、薬物治療に関するデータベース、疫学データベースなどの整備が重要である。そして⑤は、サイエンスによる DR である。これまでのセレンディピティ（偶然の発見）に基づく DR から、サイエンスに基づく DR へ発展させることがこれからの課題である。

＜欧米の動向＞

ゲノム創薬など新しい創薬戦略の導入において、欧米の製薬企業が先行するためにわが国の製薬企業が十分な果実を得られないケースが多かった。残念ながら DR に関しても現状では欧米に遅れを取っている。例えば米国では 2006 年から 4 年間 DR サミットという DR に関する学会が毎年開催され、欧米のバイオベンチャーやメガファーマが参加していた。しかしこの学会に日本から発表・参加していたのは水島研究室（現慶應大）だけであった。

欧米では、2007 年頃からメガファーマが急激に DR へ創薬戦略をシフトした。例えばファイザー社は日本を含む基礎研究所を閉鎖する中で、2007 年、DR を専門に行う 500 人の研究員からなる研究所（Pfizer Indications Discovery Unit）を新設した。その後二年以内にほぼすべての欧米メガファーマが DR を行う組織を立ち上げている。また 2010 年ファイザー社は、ワシントン大学に自社化合物（開発中止品を含む）と 20 億の研究費を出し、DR をアカデミアに委託した。さらに欧米では、すでに 30 社以上の DR を専門とするバイオベンチャーが設立され、メガファーマから委託を受け DR を行ったり、独自に DR を行いその成果を基にメガファーマに医薬品共同開発を提案したりしている。このように欧米で DR がいち早く盛んになったのは、ゲノム創薬などを最初に開始した欧米企業が、その限界にいち早く気づいたためである。実際欧米では DR による成果も産まれており、FDA が最近承認した新薬の約半分は広い意味での DR である。

＜国内の動向＞

一方、我が国では DR へのシフトが遅れていて、これまで国や製薬企業は余り DR に興味を示さなかった。しかし、2010 年 3 月に NHK で「新薬がでない」という特別番組が放送され、その中で水島研究室の DR が新薬開発推進の切り札として紹介されたこともあり、我が国でも DR が注目されるようになってきた。2012 年に入ってからはこの動きがさらに加速している。3 月に武田薬品工業（株）が DR を専門とする研究ユニットを発足させるという記者発表を行い、その後多くの大手製薬企業で同様の組織が発足している。また 5 月には医薬産業政策研究所から DR の重要性を指摘する論文が発表された。また厚生労働省は、2013 度より DR 支援のための研究事業を開始した（2013 年度は希少疾患、2014 年度は希少疾患とアルツハイマー病を対象）。このように、産官学で DR が急速に注目されるようになり、以下で述べる課題の解決が急務になっている。

（４）科学技術的・政策的課題

＜DR の推進に必要な制度改革＞

DR は物質特許が切れた既承認薬に対して行う場合も多く、その場合、用途特許を基に開発を行うことになる。しかし用途特許で保護される範囲が曖昧であることや、国によって用途特許に対する考え方が違うなどの問題がある。しかし、用途特許のみで 20 年以上用ジェネリックの参入を防いだ例もあり、また各国で用途特許の有効性を高め DR を推進していこうとする動きもあり、この問題は解決されつつある。

一方わが国において DR の妨げになっているのが、薬価制度である（欧米の場合、ある程度自由に薬価を決められるので、それほど問題にはならない）。現行の薬価制度では、既適応症における薬価に新適応症でのそれが影響されてしまう。特に古い薬は何度も薬価が下げられかなり安くなっているので、DR により適応拡大してもその薬価はかなり安くなってしま

う。そこで莫大な開発費をかけて適応拡大しても、開発コストを回収できないことが起こる。このことがこれまで我が国の製薬企業の足かせとなってきたが、最近では国も弾力的な薬価制度に移行しつつある。実際、DR により薬価が数倍から十数倍上昇した例もある。

また世界的に問題となっているのが、ジェネリック医薬品の適応外使用の問題である。例えばある会社が、物質特許が切れジェネリック医薬品も出ている既承認薬の新しい効果を発見し、新たな疾患治療薬として開発し高い薬価を獲得した場合を考える。当然、新しい適応に対して使用できるのは、その会社の薬のみである。しかし全く同じ成分をもつジェネリック医薬品が存在するので、医師は価格が安いジェネリック医薬品を処方（適応外使用）する可能性が高い。その場合、莫大な開発費をかけて適応拡大した会社はそのコストを回収できないので、DR それ自体を躊躇してしまう。このような状況を解決し DR を推進するのは国の重要な責務であるが、現段階ではどの国においても解決していない。そこで多くの企業が特許切れの医薬品ではなく物質特許がまだ残っている薬を対象に DR を行う、あるいは薬剤の剤型、投与法、用量を変えたりしている。しかし物質特許が残っている医薬品の DR は、その特許をもつている企業の許可なしにはできない。また投与法や用量を変更すると、場合によっては一部の安全性試験などをもう一度行わなければならないなどの問題がある。

一方、古くから使われている薬を DR する際に問題になるのが、承認基準が時代とともに変化していることである。すなわち、古い薬が開発された当時は、現在の医薬品に求められている安全性試験が要求されていなかったため、安全性のデータが不足していることが多い。このような場合に新たな安全性試験を課すと DR のメリットが消失してしまう。すなわち、すでにヒトで長年使用されてきているという実績をどこまで評価し安全性試験を省略できるかという問題である。

DR が患者、社会（国）、医療従事者、製薬企業、アカデミアのいずれにとっても有用な創薬戦略であることはすでに自明であるが、このように制度上の多くの問題のためにそれが妨げられているのが現状である。この問題の解決には、規制当局（国）、製薬企業、アカデミアの意見交換を基にした、制度改革が必要である。

＜DR の推進に必要な研究基盤技術・材料＞

DR に必要な基盤技術の確立や基盤材料の整備も解決すべき課題となっている。上述のようにドラッグリプロファイリングはこれからの DR に必要不可欠であり、その技術の確立は重要である。例えば、既承認薬と結合するタンパク質を質量分析で同定したり、既承認薬の作用パスウェイを DNA マイクロアレイ解析などを用いて同定したりするのがドラッグリプロファイリングである。このような技術は、個々の研究者や企業が行う DR の基盤になるので、国が先導して技術を確立すべきである。

また上述のように、既承認薬ライブラリは DR の推進に大変有用である。これまでそのようなライブラリがなく DR 推進の足かせになっていたが、最近 DR を専門とする日本のベンチャー企業がこのライブラリを整備しアカデミアや企業に無償で譲渡する事業を開始したので、このライブラリを使用する研究者も増えている。

一方、新規化合物に比べ、豊富な情報（作用機構、ターゲット分子、薬理効果、臨床効果、副作用、レセプト情報など）をもつことが既承認薬の特徴であり、この情報を活かして *in silico* で目的の薬理効果をもつ既承認薬を検索すること（*in silico* DR スクリーニング）が可能である。このためには、既承認薬や疾患に関する様々な情報を集めた、既承認薬データベ

ースや疾患データベースの構築が必要である。レセプト情報や投薬情報などを研究者が利用できるようにするためには、制度面の改革も必要になる。また、研究者が既承認薬に関する情報を効率的に得られるように、既承認薬ポータルサイトを立ち上げる必要もある。さらに、プロファイリングデータが類似している薬を近くに配置したマップ（既承認薬マップ）を作成したり、*in silico* DR スクリーニングを確立したりするには、ビックデータを数理解析する新しい数学が必要になる。

一方、既承認薬のもつ豊富な臨床情報を活かして、臨床試験前に臨床での有効性を示唆するエビデンスを得る（*in silico* 臨床試験）ためにも、疾患データベースの構築は重要である。すなわち、各種疾患 OMICS 情報、疾患パスウェイ情報、副作用情報、合併症情報、適応外使用情報、病因遺伝子や環境因子に関する情報などを網羅した疾患データベースを構築し、症状別や臓器別ではなく発症メカニズムや分子表現型を基にした疾患マップ（プロファイリングデータが類似している疾患を近くに配置したマップ）を作成することは重要である。

（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）

・米国の NIH で最も新しい研究センターである NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences)は中心課題として DR を推進している。例えば 2012 年 5 月には、Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules というプログラムを開始した これは、製薬企業が開発を中止した化合物（ヒトでの安全性は確認済み）を拠出し、その DR をアカデミアなどが考案・提案し、採択された課題に関して、国が研究費を提供するシステムである。

・2012 年 9 月に、JBA（日本バイオインダストリー協会）と水島（慶應）の呼びかけで、DR に興味をもつ企業とアカデミアの勉強会が発足し、これまでの特許庁や厚生労働省と DR を推進するために必要な社会制度について意見交換を行なっている。

・日本医療研究開発機構の基本方針においても、「既承認薬と難病・希少疾患を結びつける DR を支援する」と明文化されている。また 2014 年 6 月に厚生労働省により発表された「革新的医薬品等の実用化を促進するための先駆けパッケージ戦略」においても、iPS 技術と並んで、DR の促進が必要であるとされている。

・2013 年 4 月に、産業技術総合研究所に創薬分子プロファイリングセンターが新設された。この研究センターは、医薬品（既承認薬など）の作用分子機構を網羅的に解析し（プロファイリング）、創薬研究に活かすことを目的にしており、多くの企業やアカデミアと DR 共同研究を展開している。

（６）キーワード

ドラッグリポジショニング、ドラッグリプロファイリング、*in silico* DR スクリーニング、疾患データベース、既承認薬データベース、適応外使用

（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	○	↗	・産業技術総合研究所に設置された創薬分子プロファイリングセンターを初め、ドラッグリプロファイリングに関する技術は世界的に見ても高い。 ・DR に関する基礎研究者の関心は高くなってきており、既承認薬ライブラリを用いたスクリーニングの実施件数も増えてきている。 ・*in silico* DR スクリーニングや各種データベースの構築に関しては、欧米に遅れている。
	応用研究・開発	○	↗	・DRによる臨床研究に興味をもつ臨床医は多く、多くの優れた臨床研究（特定の既承認薬が特定の疾患に有効であることを示す研究）が実施されている。 ・これら臨床研究が実用化・事業化された例は少なく、その原因として、それをサポートする国のシステムと企業の不足が考えられる。
	産業化	△	↗	・大手製薬企業が DR に乗り出すのが欧米に比べ五年ほど遅れた。 ・DR を専門に行うベンチャー企業 は数社しかなく、欧米に比べ少ない。 ・製薬企業（特に中小企業）の中には、DR では事業化が難しいという先入観を持ち DR への参入を躊躇している企業もある。
米国	基礎研究	○	→	・ドラッグリプロファイリングに関する技術は世界で最も進んでいる。 ・DR という言葉を大学生でも知っている程に普及しているが、DR は企業主体で行われており、アカデミアの参入はそれほど盛んではない。 ・既承認薬依存に変化する遺伝子発現のプロファイリングデータ（Connectivity map）を整備、公開するなど各種データベースの構築に関しては先頭を走っている。
	応用研究・開発	◎	↗	・DR による臨床研究に興味をもつ臨床医は多く、多くの優れた臨床研究が実施されている。 ・国が製薬企業とアカデミアを結びつけ DR を推進するなど、応用研究開発を推進したい国の強い姿勢が窺われる。
	産業化	◎	↗	・大手製薬企業は2007年頃いち早くDRに参入したため、すでに医薬品承認という成果も上げている。 ・DRを専門に行うベンチャー企業も数十社あり、*in silico* DRスクリーニングの受託会社、動物での評価の受託会社、自らDRを展開し大手企業にライセンスする会社など幅広いベンチャー企業が育っている。
欧州	基礎研究	○	→	・ドラッグリプロファイリングに関する技術は米国に次ぎ、日本と肩を並べている。 ・DR に関する各種データベースの構築や公開は米国に比べ遅れている。
	応用研究・開発	△	→	・DRによる優れた臨床研究が実施されている。 ・国が主導してDRのみを推進する動きはないが、政府と製薬企業が出資するファンドで創薬研究を推進するシステムを持ち、この中でDRも推進されている。
	産業化	○	↗	・大手製薬企業に関しては、米国とほぼ同様の動きを見せている。 ・DRを専門に行うベンチャー企業は米国に比べると少なく、そのアクティビティも高くない。
中国	基礎研究	△	↗	・ドラッグリプロファイリング技術に関しては、国全体で見ると日米欧には遠く及ばないが、個々には優れた研究者（多くは米国からの帰国者）が先端的な研究を開始している。

	応用研究・開発	△	↗	・ 件数は多くないが、DRを用いた臨床研究も行われている。 ・ DR に関する興味は高まっており、日本からDR専門家を招いた講演会の開催、日本のDR専門家との共同研究、及びDR関連の国際学会の開催など活発な動きを見せている。
	産業化	○	↗	・ 大手製薬企業に関しては、まだDRに関する調査を開始しているレベルである。 ・ DRを専門に行うベンチャー企業も設立され、今後進展が予想される。 ・ 創薬後進国であることを認識している国は、DRならば世界に対抗できるのではという考えをもつている。
韓国	基礎研究	△	↗	・ ドラッグリプロファイリングに関する技術に関しては、国全体で見ると日米欧には遠く及ばないが、個々には優れた研究、特に*in silico* DR スクリーニングの研究では先端的な研究が行われている。
	応用研究・開発	△	↗	・ 件数は多くないが、DRを用いた臨床研究も行われている。また臨床医のDRに対する興味は高い。 ・ DRに特化した政府のグラントはない。
	産業化	△	↗	・ DRを専門に行うベンチャー企業はほとんどない。 ・ ジェネリックメーカーが、スーパージェネリック的な位置づけでDRに興味を持っているようである。

（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) Mizushima T. Drug discovery and development focusing on existing medicines: drug re-profiling strategy. *J. Biochem*. 2011; 149:499-505.
2) 沼田稔 DR 研究（既存薬再開発）への期待と課題 医薬ジャーナル 2010 年 5 月号 39-41
3) 辰巳邦彦「ドラッグ・リポジショニングと希少疾患イノベーション 政策研ニュース 2013 年 5 月号 1-9」
4) 水島徹「ドラッグリポジショニングが拓く 21 世紀型の創薬 PHARM TECH JAPAN 29, 35-39 (2013)」

3.2.10 剤型技術（徐放化など）

（１）研究開発領域名

剤型技術（徐放化など）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医療における疾病の予防、診断、治療とライフサイエンスに使用される医薬品の効果を高める材料技術の研究開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

医薬品とは、ある活性をもつ物質であると定義される。今後の俯瞰対象はライフサイエンス・臨床医学分野であるため、ここでは、治療薬のみではなく、他の活性をもつ物質も医薬品として含めて説明する。医薬品、特に治療薬の研究開発は、病気の細胞と医薬品とを同じ試験管内に入れ、常に両者が接触する環境で行われている。しかしながら、人体に用いる際には、医薬品が常に病気の部位あるいは細胞の近くに存在しているとは限らず、ほとんどの医薬品がそれらの部位以外にも接触、作用し、正常細胞に毒性を与え、副作用が生じる。この副作用を軽減するための技術、方法論がドラッグデリバリーシステム（DDS）である。医薬品と材料とを組み合わせ、あるいは医薬品の作用部位での活性を高める方法論を活用して、副作用を抑え、主作用を高める。この DDS 技術には、医薬品の徐放化（徐々に放出）、医薬品の体内安定化と水可溶化、医薬品の透過・吸収促進、および医薬品のターゲティングの４つがある。本稿では、この４つの目的を達成するための医薬品の剤形技術について記載する。DDS の目的は、医薬品の濃度、作用時間と作用部位を制御することである。現在、医療においては内視鏡技術が進歩し、体内のほとんどの部位への到達が可能となってきた。そのため、医薬品の濃度と作用時間の制御が DDS 開発では重要となっている。これらの理由から、現時点における DDS 剤型技術の中で、医薬品の徐放化が最も事業化の可能性が高く、ここではこの技術を中心に述べる。

これらの材料の研究開発は海外に比べて日本が優れている。医薬品の徐放化を達成するためには、医薬品を組み合わせるための材料と技術の研究開発が key であり、両者がうまく進歩しなければ、剤型技術の発展はないといっても過言ではない。

3-1　剤型技術における材料の重要性

医薬品の剤型を研究開発するためには、医薬品と組み合わせるための材料が重要となる。材料には、高分子、低分子、セラミックス、および金属、あるいはそれらの複合体が用いられる。材料は大きく分けて生体吸収性と生体非吸収性の 2 種類がある。高分子では、いずれの性質をもつ材料の調製も可能である。セラミックスと金属は一般に生体非吸収性である。体内で用いる場合には医薬品の徐放が終了した後に、材料は吸収消失されることが望ましいため、剤型用材料には生体吸収性の高分子がよく用いられている。医薬品の徐放が終了した後に、剤型を取り除くことが可能な場合には生体非吸収性高分子材料が用いられる。金属は徐放化目的にはほとんど利用されていない（医薬品放出高分子を表面にコーティングした医薬品溶出型金属ステントは商品化されている）。セラミックスでは、ハイドロキシアパタイトやベータートリカルシウムリン酸などが骨再生因子の徐放化材料として用いられ、骨再生治療への応用が期待されている。低分子には、糖あるいは脂質がある。糖は単糖、二糖およ

びシクロデキストリンなどが医薬品の安定化や水可溶化に利用されている。脂質はリポソーム材料として多くの医薬品の剤型に活用されている。

剤型使用の最終目的が体内使用であれば、厚生労働省の許認可がとれる体内安全性の保証された材料を用いることが必須である。いかに性質がよくても許認可がとれていない材料を利用するためには、材料の許認可を得るために大きな投資と長い時間が必要となる。この理由から、臨床応用のできる高分子としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、あるいはそれらの共重合体、アルブミン、コラーゲン、ゼラチンなどのタンパク質、デキストランなどの多糖のみである。体内で用いない医薬品の代表である化粧品、シャンプーリンス、芳香剤の剤型化には、厚生労働省の許認可は必要ではなく、いろいろな材料からその用途に用いられている。

3-2　剤型技術の現状と問題点

剤型技術はその分子サイズにより分類される。1つ目はナノオーダーサイズの剤型である。代表的な剤型はリポソームや高分子ミセルである。その他、水溶性高分子、例えばポリエチレングリコール（PEG）などが医薬品の体内安定化と水可溶化のために医薬品の修飾に用いられている。ポリ乳酸およびポリアミノ酸と PEG との共重合対が作製され、高分子ミセルとして利用されている。これらの剤型は数十～数百ナノメーターサイズであり、主に医薬品の体内安定性や水可溶化の目的で用いられている。もう少しサイズが大きな剤型は粒子である。そのサイズは一桁マイクロメーターから数百マイクロメーターである。材料としてはポリ乳酸、ポリグリコール酸あるいはそれらの共重合体、加えてゼラチン、コラーゲンなどから粒子状剤型が調製されている。第3番目はさらに大きなサイズであり、その形状には粒子、フィルム、ディスク、ロッド状など種々のものがある。用いられる材料としては粒子と同じである。剤型技術は、近年、余り大きな進歩はない。これまでの医薬品は低分子薬物が多く、その剤型化における薬物活性の低下は大きな問題ではなく、より長期間の医薬品の徐放化の実現に注力されてきた。しかしながら、近年、細胞増殖因子や抗体などのタンパク質あるいは核酸物質が医薬品として用いられるようになり、それらの生物活性を維持した状態での徐放化剤型の研究開発が急がれている。これらの高分子医薬品は剤型化にともなう生物活性の低下、変性が大きな問題となっている。それらの問題を解決する1つの方法論がハイドロゲルの利用である。疎水性材料に比べて、親水性材料からなるハイドロゲルでは、剤型化における高分子医薬品の失活の可能性はかなり低く、活性をもつ医薬品の徐放化が実現している。

3-3　国内外の動向

医薬品の徐放化、体内安定化、水可溶化などに比べて医薬品のターゲティングを目指した研究開発に力が入っている傾向が見られる。これに対して、企業での研究開発は、そのベクトルが大きく違っている。ターゲティングに比べて、医薬品の徐放化、体内安定化、水可溶化のための技術に重点がおかれている。医薬品の透過・吸収促進のための研究開発は、いずれの分野でも行われている。

医薬品の製剤化技術（錠剤、カプセル剤、注射剤など）は体内における薬物動態をを考慮すると次の3種に分類することができる。①投薬部位が薬物の作用部位である場合。②薬物の作用部位が循環血流中から比較的近い部位にある場合：例えば高圧薬や高脂血症薬など。③薬物の作用部位が抹消組織の中にあるために循環血流中から到達し難い場合：例えば固形癌の治療薬など。

これらの研究開発動向は日、米、欧、中、韓に共通している。対象となる医薬品については、日、中、韓では治療薬＞＞診断薬＞予防薬であり、それらの人体への応用が考えられている。これに対して、米、欧では、対象医薬品の順は同じであるが、治療、診断、予防の 3 つの間に余り大きな差があるようには見えない。加えて、その応用が人体のみでなく動物に対しても広がっている。さらに、化粧品も医薬品として、それに対する剤型技術の研究開発が進んでいる。

日本では、医薬品＝治療薬という感が強く、「ある活性をもつ物質が医薬品である」というとらえ方をしていない。この動向は中、韓でも同じである。これに比べて、米、欧では対象となる医薬品の範囲が広いように思われる。中、韓での剤型研究には、余りオリジナリティがなく、その技術は米、欧に大きく影響されている。中東、東南アジア、インドなどの剤型技術の研究開発は、高分子よりもセラミックスの利用が多いことが特徴であり、米、欧、中、韓に比べて遅れている。

最近の新しい動向としては、①医薬品として細胞自身あるいは細胞の増殖分化能力を促すタンパク質などに興味が集中している。それらの生物活性を高め、持続させるための剤型技術の研究開発が進められ、再生医療を指向した技術に注目が集まっている。②医薬品を組み合わせることで、積極的に治療を促進する性質をもつ医療機器（medical device）の研究開発が進んでいる。この組み合わせのための剤型技術、特に医薬品の徐放化技術が注目されている。③必要部位でのみ医薬品の生物作用を高めるための超音波や光などの物理刺激との組み合わせ技術の研究開発が進んでいる。④診断薬としてイメージング試薬に対する剤型研究も盛んになり、体内での癌、動脈硬化、細胞動態などの可視化と機能検出のための研究開発も行われている。

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

医薬品＝治療薬という従来の固定観念が根強く存在している。治療効果を高める剤型技術が重要であることはいうまでもないが、剤型技術は、広く「生物活性をもつ物質」に適用されるべきものであり、科学技術の守備範囲をもっと広げるべきである。これまでの剤型技術は、薬学領域の１分野であるというイメージがあり、このままでは新しい技術に対応できない。そこで材料化学や材料加工との積極的な協力体制が必要不可欠となる。もう 1 つの課題は、医薬品の作用部位が組織から細胞内へと変化してきていることである。医薬品をうまく細胞内に取り込ませ、さらに目標となる細胞内小器官（オルガネラ）に届けるための剤型技術が必要となる。この目的を達成するためには、細胞生物学や分子生物学との協力体制も重要となってくる。

4-2　政策的課題

政策的課題の中で共通している点は、医薬品の剤型技術の研究開発が、医歯薬工理などの分野横断型の融合境界領域であること、次に、その最終目的を達成するためには企業との協力体制の下、商品化が避けて通れないことである。以下、具体的に考慮すべき課題について記述する。

１）剤型技術の守備範囲について

医薬品とは生物活性をもつ物質であり、その応用例は治療のみではない。加えて、対象

となる医薬品によって剤型技術に用いるべき材料、方法論は変化させる必要がある。剤型技術の守備範囲を広げるべきである。

2）医薬品の作用メカニズムについて

治療薬や診断薬では、薬が直接にその作用部位に働き、治療、診断効果が見られる。しかしながら、免疫治療や再生治療では、医薬品の作用機作が違っている。医薬品が細胞に作用し、その増殖分化能力が高まり、その結果として病気の治療が実現される。免疫治療でも、医薬品は免疫担当細胞に働き、その結果として細胞を介した治療効果が得られる。このように、直接、医薬品が作用するのではなく、体内の細胞を介して治療効果が得られる。このような新しい治療概念に対応できる医薬品とその剤型技術の研究開発も考えるべきである。

3）細胞内作用をもつ医薬品について

近年の分子生物学の進歩によって siRNA、miRNA など細胞内の核酸に働く医薬品の研究　開発が進んでいる。細胞内に作用部位があるため、医薬品の細胞内への取り込み、細胞内動態を制御できる剤型技術が必要となる。これまで、遺伝子の細胞内導入試薬として位置付けられていた材料技術分野が重要となる。

4）医療機器との組み合わせ

これまでは、人工臓器や医療用材料などの医療機器と医薬品とは別々に研究開発されてきた。近年、医薬品の徐放化ステントに代表されるような医療機器と医薬品とを組み合わせた商品が現れている。例えば、再生医療の実現には、体内で細胞の増殖分化能力を高めることが大切となる。そこで、細胞の増殖分化を助ける 3 次元のスポンジ材料（足場と呼ばれる）と細胞の増殖分化を促す医薬品、例えば細胞増殖因子を組み合わせて利用する。これも医薬品組み合わせの一例である。これらの新しい治療技術のカテゴリーと許認可システムの構築も必要である。

5）再生医療について

再生医療は細胞能力を高める医療であり、能力の高い細胞移植が、その代表的な治療アプローチと考えられている。しかしながら、もともと体内に存在する細胞の動きと能力を医薬品で制御し、その結果として体内細胞の能力を促し治療を実現する再生医療の方法論もある。細胞を創ることができる企業は存在しない。しかしながら、細胞能力を制御できる医薬品の研究開発は可能である。剤型技術を活用して医薬品による細胞の活性化を実現するという再生医療をもっと促進すべきである。一方、試験管内で能力の高い細胞を、何の工夫もなく体内に移植するだけでは細胞は弱まりあるいは死滅してしまい、体内での移植細胞による再生治療効果は期待できない。この問題を解決できる実現性のきわめて高い技術、方法論は、細胞能力を高める医薬品を利用することである。医薬品の作用を高める剤型技術の研究開発により移植細胞の能力を高めるための研究を推進するべきである。

6）制度上の課題について

日本国内の医薬品市場においては、政府が薬価を決める仕組みになっている。この場合、参照価格制度が用いられるために、新剤形を開発しても高い薬価が得られない。一方、米国においては薬価は自由価格制度であるので、販売する製薬会社が望む価格を付けることができるので新剤形の開発意欲は旺盛である。また既承認薬の新剤形を開発する場合においても日本の行政当局は新規医薬品製剤の開発と同程度の規制をかけているために、フル

の臨床試験が必要となるので、製薬会社にとってはハードルが高い。

（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）

近年、国内外を通じて、現在、注目される動きは、医薬品を活用した再生医療である。再生医療とは、細胞の増殖分化能力を高め、体に本来備わっている自然治癒力を介した医療である。再生医療は、病気を治す再生治療と次世代の治療を科学的に支える再生研究（細胞研究と創薬研究（drug discovery））の 2 つからなる。再生治療の基本概念は細胞能力を介した治療であり、これを達成するためには 2 つのアプローチがある。それは、能力の高い細胞を直接、体内に投与する細胞移植と体内に存在している細胞を必要部位に集めたり、能力を高めるための医薬品を利用する組織工学（tissue engineering）である。能力の高い幹細胞や iPS 細胞の利用が現実的になり、再生治療への期待感がますます高まっている。現時点では、再生治療（再生医療）＝細胞移植というイメージが強く、医薬品を利用して体内細胞の能力を高め、再生治療を実現するというアプローチがよく認知されていない。

細胞の能力を高める細胞増殖因子あるいは低分子医薬品、体内での細胞動員を促す細胞動員因子（ケモカインなど）、あるいは低分子医薬品が研究されている。しかしながら、現在、これらは基礎生物学、医学領域の研究成果であり、その成果が治療に還元されているとは必ずしもいえない。この大きな理由は、これらの医薬品を細胞にうまく作用させるための剤型技術の研究開発が遅れているからである。この研究分野は日欧米で進められている。その中で、学術的にはわが国が leading position である。中韓も力を入れているが米欧技術の摸倣研究が多い。

新規経皮吸収製剤としてマイクロニードルが今後の期待を担っている。電気的に皮膚の角質層のバリヤー機能を破壊する方法に比べ安全性の面で優位性をもつているので、ワクチン以外の領域への応用が期待されている。

（６）キーワード

吸収促進、ターゲッティング、徐放化、滞留時間の長期化、再生医療（再生治療と再生研究）、組織工学の促進、医薬品の定義、剤型技術の守備範囲の拡大、医薬品の作用メカニズム、細胞内作用、医療機器との組み合わせ、物理刺激との組み合わせ、イメージング技術、医歯薬工理にわたる境界融合研究領域、産学官の協力体制

（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	◎	→	・グローバルにも引けをとらない研究レベルである。
	応用研究・開発	○	↘	・力を入れてはいるが、多額な研究費を要するため、推進している大学研究機関は少ない。基礎研究と産業化の橋渡しを行うベンチャーは少ない。
	産業化	○	↘	・企業の創型研究レベルは高い。しかし、企業で新しい創型技術の研究開発する余裕がなく、ベンチャー技術を探している。学術機関では企業の求める技術研究がない。
米国	基礎研究	◎	→	・世界でトップレベルである。学内ベンチャーが旺盛なので、各国から優秀な人材を集め、豊富な資金を使って研究を行っている。
	応用研究・開発	◎	→	・大学からベンチャー、企業、ベンチャーから企業への連携がよい。日本の創型技術にも目を向けている。ベンチャーへの投資が税制上優遇されているので、資産家は次々とベンチャーに投資している。
	産業化	◎	↗	・グローバル企業が多く、世界中の創型技術をうまく入手している。大手製薬会社は新創形技術を CRO やベンチャーからアライアンスを組んで貪欲に導入している。
欧州	基礎研究	◎	→	・研究レベルは高い。特徴的なことは EU 国間で研究チームを作り、精力的に EU 全体の学術レベル向上に努めている。
	応用研究・開発	◎	→	・日本と米との中間的な位置付けである。ベンチャーよりも古くからある製剤技術に特化した Gattefosse などの会社は着実に新製剤に関する研究開発を行っている。
	産業化	◎	↗	・米、日に比べて許認可が取得しやすい。各国が欧での企業化を推進している。 ・欧州に本拠を置くメガファーマは世界中にネットワークを張り巡らしており、新製剤、DDS に関する技術を貪欲に導入している。
中国	基礎研究	○	↗	・基礎研究、特に DDS と再生治療に力を入れてきている。 ・米国でトレーニングを受けた科学者を呼び戻して国内の技術力のアップを試みているが、現状では世界との隔たりは大きい。
	応用研究・開発	×	→	・大学から企業への process を精力的に整備中。 ・上海の中国工業技術員院と関連企業（現代製薬有限公司など）は２０年前から活発に欧米で販売されている製剤のコピーを製造販売（ただし中国国内限定）してきている。
	産業化	△	↗	・剤型技術の産業化に力を入れているが臨床試験のレベル（GMP などの規制の運用が不適切）が低いために、産業として育っていない。
韓国	基礎研究	○	↗	・レベルは高いが、その内容にオリジナリティが欠ける。米欧の摸倣研究が多い。 ・米と連携を取りレベルアップを目指している。Gachon BioNano Research Institute の Park 教授はジョージアテックと組んでポリマー製マイクロニードルの研究開発を行っている。
	応用研究・開発	◎	↗	・国が協力に back up している。韓国国内の医薬品市場は小さいので、ベンチャーは米国市場向け製品の開発を念頭において活動を行っている。
	産業化	◎	↗	・剤型技術の産業化は目覚ましい。そのシステムはすべて米のものであり、米の流れに追従している。 ・Samyang 社が武田薬品の保有する RNAi 薬の長期徐放性製剤との共同開発を 2011 年 4 月に発表した。ポリ乳酸を基剤に用いる長期徐放性システムである。 ・Hanmi Pharm 社はヒト体内にある内因性タンパクをバイオキャリアーにして EPO、G-CSF、インタフェロンなどのタンパク薬と結合させた複合体技術を用いて 1 回の注射投与で２～３週間の持続性を得ている。

（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) 田畑泰彦. ますます重要になる細胞周辺環境（細胞ニッチ）の最新科学技術.
遺伝子医学 MOOK 別冊 大阪，メディカル ドゥ 2009.
2) 田畑泰彦. 患者までとどいている再生誘導治療.
遺伝子医学 MOOK13 号 大阪，メディカル ドゥ 2009.
3) 田畑泰彦, ものづくり技術からみる再生医療－細胞研究・創薬・治療－
シーエムシー出版 2011
4) 田畑泰彦. ここまで広がる ドラッグ徐放技術の最前線 古くて新しいドラッグデリバリーシステム（DDS）大阪，メディカル ドゥ 2013.
5) 田畑泰彦. 細胞の 3 次元組織化に不可欠な最先端材料技術 －再生医療、その支援分野（細胞研究、創薬研究）への応用と発展のために－. メディカル ドゥ 2014.
6) 田畑泰彦. 自然治癒力を介して病気を治す。体にやさしい医療「再生医療」－細胞を元気づけて病気を治す－. 大阪，メディカル ドゥ 2014.

3.2.11 ゲノム編集

（１）研究開発領域名

ゲノム編集

（２）研究開発領域の簡潔な説明

近年、塩基配列を自由に選んで設計できる部位特異的ヌクレアーゼが開発され、これを利用して標的遺伝子に種々なタイプの改変(欠失や挿入、染色体レベルの欠失、SNP 改変、レポーター遺伝子の挿入など)を加えることが可能となってきた。この技術は“ゲノム編集(Genome Editing)”と呼ばれ、これまで目的の遺伝子の改変が困難だった培養細胞や生物に利用できることから、基礎から応用までの生命科学研究を大きく転換させる次世代のバイオテクノロジーとして注目されている。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の詳細な説明】

部位特異的ヌクレアーゼは、デザイン可能な DNA 結合ドメインに制限酵素 FokI の DNA 切断ドメインを連結させた人工ヌクレアーゼや RNA をガイドとする RNA 誘導型ヌクレアーゼであり、標的遺伝子を特異的に切断し、非相同末端連結修復（non-homologous end joining: NHEJ）過程での挿入・欠失変異の導入あるいは相同組換え修復（homology-directed repair: HDR）での外来遺伝子の挿入が可能である。人工ヌクレアーゼには、DNA 結合ドメインとして Zinc フィンガーをもつ zinc-finger nuclease（ZFN）と植物細菌キサントモナスの転写因子 TALE タンパク質由来の結合ドメインをもつ Transcription activator effector-like nuclease (TALEN)の 2 種類があり、細胞内に導入すると近接する標的配列に結合して二量体を形成し、2 本鎖 DNA を切断する。さらに、RNA 誘導型ヌクレアーゼは細菌や古細菌の獲得免疫システムをもとに開発されたシステムで、ガイドとなる短鎖 RNA と Cas ヌクレアーゼによって標的遺伝子へ DNA 切断を導入する。2013 年の始めに Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR)/Cas9 が複数のグループから報告され、そのシステムの簡便さ・効率の高さから多くの研究者を驚かせた。ゲノム編集技術は、原理的にすべての生物に利用可能であり、標的遺伝子への変異導入が困難であった様々な培養細胞や生物において遺伝子改変が可能であることが示されている。

基礎生命科学においては、変異体の効率的な作製にゲノム編集の利用が期待されている。これまで目的の遺伝子破壊が難しく、変異体作製が困難であった微生物（藻類、糸状菌など）から動物（ウニ、ホヤ、ゼブラフィッシュ、カエル、マウス、ラット、サル）や植物（コケ、タバコ、イネなど）においてすでに多くの成功例が報告されている。マウスでは ES 細胞を利用した遺伝子ターゲティングが可能であるが、ES 細胞を介した作製法に比べて短時間で複数遺伝子破壊が可能であることから、哺乳類研究者にもおいても注目されている。遺伝子の破壊に加えて、レポーター遺伝子を挿入することが可能なことから遺伝子発現のライブイメージングにも今後広く利用されると予想される。さらに、部位特異的ヌクレアーゼによって同時に 2 か所を切断することによって、染色体レベルでの欠失を導入することも可能である。

応用面においては、再生医療に用いる幹細胞の遺伝子改変にゲノム編集が利用されることは間違いない。すでに、iPS 細胞におけるゲノム編集を利用した疾患モデル細胞作製や疾患患者から樹立した iPS 細胞での遺伝子修復が多数報告されている。農水畜産分野においては、ゲノム編集を利用した有用品種の作出が可能である。病耐性を有する農作物の作出や生産性の高い農水畜産物の作出がすでに報告されている。加えて、バイオエネルギーの産生を目的とした藻類でのゲノム編集も進められている。

ゲノム編集技術は、Nature Methods 誌の 2010 年の Methods of the year に選定され、ゲノム編集ツールの TALEN と CRISPR は、2012 年と 2013 年の Science 誌の Breakthrough of the year の一つにそれぞれ選定されている。

【国内の動向】

国内でのゲノム編集研究は、第一世代の ZFN を用いたブタの細胞、ラット、ウニ、シロイヌナズナでの遺伝子破壊を示した 2010 年の 4 グループの研究がスタートとなる。その後、国内のゲノム編集研究は、ゲノム編集コンソーシアム [1)]（2012 年設立、代表：広島大学・山本）が中心となって展開し、ZFN や TALEN の研究会と作製講習会を開催することによって、国内の技術レベルの向上に成果が認められる。2013 年以後、TALEN を用いた様々な動物（無脊椎動物から哺乳動物）や iPS 細胞での遺伝子改変の成功例が報告されている。小型魚類や両生類の研究、さらに 2013 年以降、CRISPR/Cas9 を用いた培養細胞と哺乳類を用いたゲノム編集研究が国内の複数の研究グループから報告されている。大阪大学の伊川教授は CRISPR/Cas9 を用いたマウスでの効率的な遺伝子破壊法を確立し、京都大学の真下特命准教授はラットでのゲノム編集に実績を持ち、哺乳類でのゲノム編集研究を牽引している。CRISPR/Cas9 を活用した次世代の遺伝子改変動物により先進的な医学研究を推進するプロジェクト（fMENA）を提案しているが、具体的なプロジェクトの支援は得られていない。

国内の大学研究機関においても、ゲノム編集を支援する動きがみられる。広島大学では、2012 年から「人工ヌクレアーゼ研究拠点の形成」が文部科学省の特別経費として支援を受け、ゲノム編集の独自の開発（Platinum TALEN や CRISPR/Cas9 のマルチガイドシステム）を展開し、2014 年にゲノム編集研究拠点として認定された。また、2014 年、熊本大学では学内研究拠点として「ゲノム編集を用いたリソース研究拠点」（代表：中潟教授）が、鳥取大学においては染色体工学研究センター（センター長：押村教授）にゲノム編集技術開発部門が設置された。

国内のゲノム編集の原著論文は、2010 年の ZFN の論文を皮切りに 2014 年にかけて着実に増加している（合計 68 報、2010 年 4 報、2011 年 0 報、2012 年 5 報、2013 年 22 報、2014 年 37 報）。これまでに、培養細胞の改変に関わる論文が 14 報、動物の改変に関わる論文が 46 報報告されている（ブタなど家畜における遺伝子破壊についても複数のグループで成功している）。これに対して、植物のゲノム編集研究は、海外に比べ大きく遅れをとっており、国内の論文は 2 報発表されたのみである。特に CRISPR/Cas9 が開発された 2013 年以降は、海外の論文が増加（44 報の報告）しているのに対して、国内では CRISPR/Cas9 を用いたコケの改変の論文 1 報にとどまっている。

ゲノム編集技術の利用研究については、一定の研究レベルを保っているものの、ゲノム編集ツールや技術の開発については海外に大きく遅れをとっている。国内では、ゲノム編

集ツールの開発に関わる論文はこれまでに 9 報が報告されている。注目される成果としては、東京大学の濡木教授らのグループが CRISPR/Cas9 の立体構造を解析し(Nishimasu et al., 2014)、新規のツール開発につながる研究と期待される。また、九州大学の中村准教授らは PPR モチーフを利用した新規技術開発スタートさせている。しかしながら、国内研究グループが開発した独自のゲノム編集ツールの研究を国際誌に発表できる状況にはない。

【海外の動向】

ZFN から TALEN、CRISPR/Cas9 の技術開発は、米国を中心に進められてきた。第一世代のゲノム編集ツールである ZFN は、米国の Zinc finger Consortium（代表：Massachusetts General Hospital &Harvard Medical Schoo l の Joung 博士）が中心となってその技術が普及された。しかしながら、研究室での作製が煩雑であること、受託作製では高額な経費（～300 万円）を必要としたことから、ZFN の利用は限られた研究にとどまった。また、Sangamo Bioscience 社と Sigma Aldrich 社によって、基礎研究と応用研究において ZFN の利用が制限されたことも広がらなかった大きな原因の一つとなった。この影響もあって、2010 年にミネソタ大学の Voytas 博士らによって第二世代の TALEN が開発されて以降、ゲノム編集は ZFN から TALEN を利用する方向へ転換することとなった。TALEN については米国の複数の研究グループが、TALEN の作製に関わるプラスミドやキットを非営利機関 Addgene に積極的に寄託し、この供給によって 2011 年から 2013 年にかけて TALEN 技術が世界的に普及してきた。その結果、2011 年から 2013 年にかけて、TALEN を用いた微生物や様々な動植物での遺伝子破壊や遺伝子ノックインについての論文が米国、欧州、韓国から発表されてきた。TALEN の特許については、2013 年仏 Cellectis Bioresearch 社と米 Life Technologies 社の 2 社の基本特許が成立し、TALEN の産業利用についての道筋も見えつつある。

2013 年始めに、CRISPR/Cas9 を利用した第三世代のゲノム編集法が米国や韓国の複数の研究者から発表され、その後世界中でこのシステムを利用した遺伝子改変が爆発的に進んでいる。2014 年 5 月には、CRISPR/Cas9 を用いて ES 細胞や iPS 細胞、マウス個体で同時に複数遺伝子を破壊できることが証明され、世界中の哺乳類研究者を驚かせた。一方、中国は、CRISPR/Cas9 を植物のゲノム編集にいち早く取り入れ、様々な穀物やオレンジでのゲノム改変に成功している。また、中国は神経疾患モデル作製を目指した霊長類（カニクイザル）でのゲノム編集にも成功している。CRISPR/Cas9 に関連する特許としては、Broad Institute of MIT and Harvard の Zhang 博士らの基本特許が 2014 年に成立した。さらに、心配されていた類似配列への変異導入（off-target 効果）は iPS 細胞では低いことが複数の研究グループの次世代シーケンスの解析から明らかにされ、再生医療でのこの技術の利用が爆発的に広がっていくことが予想される。

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

【新規ゲノム編集ツールの開発】

ゲノム編集技術の基盤となる部位特異的ヌクレアーゼの開発は、米国を中心に進められてきた。現在中心的に使われている TALEN と CRISPR/Cas9 を使うことによって、様々な生物での遺伝子改変が可能であるが、産業利用においては国内産のゲノム編集ツールの開発が

必要不可欠である。国内では九州大学の中村准教授が、植物のオルガネラ由来 PPR タンパク質を利用した部位特異的ヌクレアーゼの開発を進めているが、遺伝子改変に使えるレベルの開発には現段階では至っていない。PPR に加えて、ゲノム編集ツールに利用可能な DNA 配列特異的に結合するタンパク質の解析（立体構造解析や結合コード解析）に早急に着手すべきである。

【様々な生物でのプラットフォーム開発】

2013 年以降、国内のゲノム編集研究の論文発表は着実に増加している。これは、国内のゲノム編集コンソーシアムを中心とした情報収集と積極的な技術提供が大きな要因と考えられ、海外に遅れることなく様々な生物での目的遺伝子の改変に成功している。ゲノム編集での遺伝子破壊や遺伝子挿入の効率は生物種によって異なるため、さらに多くの生物に対して最適なプラットフォームを確立し、研究者へ提供する体制を維持することが、国内のゲノム編集研究の底上げにつながると考えられる。

【安全性評価の問題】

ゲノム編集技術では、標的配列(on-target 配列)以外の類似配列（off-target 配列）に予期せぬ変異を導入する可能性が指摘されており、この技術を利用するためには安全性評価が必須と考えられている。特に、遺伝子治療や再生医療での利用のための安全性基準を定める必要があるが、基準となる安全性評価法の確立は遅れている。ゲノム編集の効率が生物種によって異なるなるために、生物種ごとの目的に応じた評価法の確立も必要とされる。次世代シーケンスによる安全性評価法の確立やゲノム編集生物の環境に与える影響などを評価するシステムの確立が急務である。

【派生技術の開発】

ゲノム編集に利用する部位特異的ヌクレアーゼは DNA 切断酵素であるが、DNA 切断ドメインの代わりに別の酵素の機能ドメインを連結させた人工の転写活性化因子やクロマチン修飾因子を作製することが可能である。これらの融合タンパク質を用いることによって、DNA に改変を加えることなく、目的の遺伝子を活性化する技術やエピジェネティックな修飾レベルを改変する技術へ発展させることが可能である。

4-2 政策的課題

【ゲノム編集生物の規制】

現在、ゲノム編集によって様々なタイプの遺伝子改変（遺伝子ノックインや遺伝子ノックアウト）が可能となってきた。ターゲティングベクターを利用した個体レベルでのゲノム編集は、外来遺伝子の挿入を伴うためカルタヘナ法に基づく遺伝子組換え生物としての規制が必要となる。一方、部位特異的ヌクレアーゼのみを動物個体に導入した場合、化学変異原での突然変異や自然突然変異と同程度の欠失変異や置換変異を部位特異的に導入することが可能である。安全性の評価法の確立と安全性基準を整備し、ゲノム編集技術を産業において積極的に利用する体制を整えることが課題である。

【再生医療への利用】

ゲノム編集技術は、iPS 細胞のゲノム配列を迅速かつ正確に改変できる現状唯一の技術であり、基礎から応用までの医学系研究者がこの技術の利用を強く希望している。特に、疾患モデル細胞の作製法や疾患患者から作製した iPS 細胞での遺伝子修復方法については、iPS 細胞を用いた再生医療を国策として進めるためにも、ゲノム編集を含めたプロジェクトとし

て進めることが急務である。これまで再生医療実現化ネットワークプロジェクトなどにおいて、国内研究者の多くがゲノム編集を含めた課題を申請しているが、採択に至っていないのが現状である。

【農水畜産物の有用品種開発】

ゲノム編集を用いた有用品種の作出は、標的遺伝子改変方法が確立していない農水畜産物に有効である。ゲノム編集によって作出された作物が海外から入ってくることも危惧され、ゲノム編集を有効に使った国内産品種の作出と安全性のエビデンスを蓄積することが重要である。ゲノム編集生物と既存の品種改良法（化学変異原や放射線、重イオンビームを用いた改良）と遺伝子組換えとの違いなどを科学的に検証することが求められる。

【ゲノム編集ツールの開発基盤整備】

前述のようにゲノム編集ツールや技術の開発については海外に大きく遅れをとっており、国内産の基盤技術開発が急務であることは言うまでもない。利用のための周辺技術開発とその特許取得と並行に、国内産業に使いやすい純国産のゲノム編集ツールの開発（新規の DNA 結合モジュールの探索と最適化）をまず推し進める必要がある。ツール開発には、データベースを利用したコード解析や変異体の網羅的解析や立体構造解析など多大な時間と労力を必要とし、産業に直結する技術を開発するためには、国の大型プロジェクトとして組織的な研究を進めるべきである。

（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）

・CRISPR/Cas システムを用いて ES 細胞、iPS 細胞、マウス個体において同時複数遺伝子破壊が成功。これまで ES 細胞での改変に頼っていたマウスの遺伝子改変は、受精卵を用いたゲノム編集が主流になることを直感させた研究（Wang et al., 2013）。

・CRISPR/Cas システムを用いたゲノムワイドの遺伝子機能解析法の確立。誘導型 CRISPR/Cas9 を用いたノックアウト細胞の網羅的作製により、遺伝学的スクリーニングを効率化（Sanjana et al., 2014）。

・Zinc finger とクロマチン調節因子と融合タンパク質による網羅的解析（Keung et al., 2014）。この成果は、細胞内でのクロマチンレベルの制御を可能にする技術開発につながり非常に重要。

・TALEN および CRISPR/Cas システムの iPS 細胞での安全性確認（Smith et al., 2014）。クローン化した iPS 細胞で off-target 変異導入率は非常に低いことが示され、iPS 細胞での遺伝子改変は今後ゲノム編集が中心となることを実感させた研究。

・Broad Institute of MIT and Harvard の Zhang 博士の CRISPR/Cas9 の特許が登録・公開。Zhang 博士や Harvard Medical School の Church 博士らの立ち上げた Editas medicine 社がライバルの CRISPR Therapeutics を出し抜く(Sheridan, 2014)。

・国内では、平成 26 年から開始される戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）の「次世代農水産創造技術」としてゲノム編集を利用した研究開発が募集される。海外に遅れをとっている農水畜産物での品種改良を目指す重要なプロジェクトになる。

（６）キーワード

ZFN、TAELN、CRISPR/Cas9、off-target 効果、遺伝子破壊、遺伝子ノックイン、再生

医療、品種改良

（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	○	→	・ CRISPR/Cas システムの Cas9 タンパク質の結晶構造解析など新たなゲノム編集ツール開発につながる高い水準の研究が認められる。ゲノム編集ツールの高活性化や様々な動物の標的遺伝子のゲノム編集の成功例が報告されており、一定の研究レベルを保っている。また、1 塩基レベルでのゲノム編集によって疾患モデル細胞を作製した研究も報告されている。しかし、ゲノム編集の基盤技術開発ついては、米国や韓国に大きく遅れをとっている。
	応用研究・開発	△	→	・ 新しいゲノム編集ツール開発のために PPR タンパク質のコードが解読され、九州大学と広島大学から共同特許が出願された（平成 25 年）。ゲノム編集を利用した農水畜産物の品種改良を、平成 26 年度から開始する戦略的イノベーション創造プログラムにおいて実施予定であるが、成果は未知数である。また、再生医療分野や農作物でのゲノム編集研究は、海外に大きく遅れをとっている。
	産業化	×	↘	・ ゲノム編集ツールや技術の基本特許を欧米企業が取得しており、国内企業が独自技術で産業化する方向性は見られない。ゲノム編集ツールを産業利用したいと多くの企業が考えているが、ゲノム編集と遺伝子組換えとの違いが不明確で導入を躊躇している。
米国	基礎研究	◎	↗	・ ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9 のすべてのゲノム編集ツールの開発を世界的にリードする。Harvard Medical School の Joung 博士、MIT の Zhang 博士を中心として、ゲノム編集ツール開発が進み、微生物から動物･植物での利用も進んでいる。特に、ES 細胞や iPS 細胞など幹細胞での網羅的遺伝子破壊システムについての開発は目を見張るものがある。また、システムバイオロジーの分野でゲノム編集を利用する研究が、米国を中心に進行している。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 遺伝子治療における利用の推進、農作物分野での利用研究などすべての応用分野で米国は先端の研究開発を展開している。CRSIPR/Cas9 を利用した ES 細胞や iPS 細胞での網羅的な遺伝子機能解析システムが米国の複数の研究グループによって確立されている。マウス個体に直接ゲノム編集ツールを導入し、*in vivo* で遺伝子を改変する研究開発が米国を中心に進行し、すでに複数のグループから研究論文が発表されている。
	産業化	◎	↗	・ ZFN は Sigma Aldrich から、TALEN は Life Technologies から受託作製･販売されており、作製された培養細胞や動植物についても産業利用についての契約が必要となる。Sangamo Bioscience は、ZFN を HIV の治療薬として利用する臨床試験を進めており、薬としての利用の道筋も見えつつある。さらに、ボストンを拠点とする Editas Medicine が CRISPR/Cas 9 の特許を取得し、再生医療向けの利用ついて産業化を進めている。

欧州	基礎研究	◎	↗	・欧州のゲノム編集の基礎研究レベルは、米国と並んで非常に高い。ドイツの Cathomen 博士らは、第二世代の TALEN の特異性の向上やヒト細胞へのウイルスベクターを利用した効率的導入法の開発に実績をもつ。英 Wel l come Trsut Sanger Institute の Yusa 博士らは、iPS 細胞において一塩基レベルでのゲノム編集を成功させ、さらに CRISPR/Cas9 を用いた遺伝学的スクリーニング法の確立を成功させいる。その他、マウスやラットでのゲノム編集に実績をもつ研究者が複数活躍している。
	応用研究・開発	◎	→	・欧州では、遺伝子治療分野でのゲノム編集に高いレベルを誇っている。ヒト造血幹細胞でのゲノム編集に関する論文が Nature 誌および姉妹誌に数多く報告されている。関連する技術として、ドイツの Ivics 博士や Izsvak 博士は、トランスポゾンを用いた遺伝子治療やブタなどへの応用研究を行っている。
	産業化	○	→	・EU においては、ゲノム編集技術を農作物の品種改良などに積極的に活用する方向性がみられる。仏 Cellecits 社が、TALEN の基本特許を有し、TALEN の受託作製ラインをもつ。Cellectis 社は、新しいゲノム編集モジュールの開発や藻類での遺伝子改変を積極的に進めている。
中国	基礎研究	○	→	・TALEN の DNA 結合ドメインである TALE の立体構造や次世代のツールに利用可能な PPR の立体構造を解明し、Science 誌や Nature 誌で発表している。しかしながら、独自のゲノム編集ツール開発には至っていない。一方、南京医科大学のグループは、ヒト疾患モデルとしてカニクイザルのゲノム編集を世界に先駆けて成功させている。
	応用研究・開発	◎	↗	・Chinese Academy of Sciences を中心として農作物（イネ、トウモロコシ、小麦など）でのゲノム編集が積極的に進められている。CRISPR/Cas9 を用いたヒト B 型肝炎ウイルスの破壊などの研究への応用も進めている。
	産業化	○	→	・TALEN などのゲノム編集ツールを販売する企業が受託サービスを行っている。ゲノム編集技術によって作出した作物などの扱いが中国では議論されておらず、産業利用も未知数ではあるが、積極的に市場に流通させる可能性がある。
韓国	基礎研究	○	↗	・ソウル国際大学の Kim 博士を中心に高いレベルの研究が進められている。TALEN を用いた培養細胞やマウスでの効率的遺伝子破壊や破壊細胞の濃縮システムの確立を報告している。さらに、CRISPR/Cas9 を利用した培養細胞での遺伝子改変についても高いレベルの研究成果を発表している。
	応用研究・開発	◎	↗	・ソウル国際大学 Kim 博士は、ヒトのタンパク質コード遺伝子 18000 個の破壊用 TALEN ライブラリの構築やヒト microRNA 破壊用 TALEN ライブラリの構築に成功しており、研究リソースの整備を積極的に進めている。
	産業化	○	↗	・Toolgen 社は、ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9 の受託作製やこれらツールを用いた改変細胞や個体の作製サービスを行っている。Toolgen 社は、TALEN や CRISPR/Cas9 の基本特許を有していないが、サブライセンスを受けゲノム編集サービスを積極的に展開している。

（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

（８）引用資料

1) ゲノム編集コンソーシアム、
http://www.mls.sci.hiroshima-u.ac.jp/smg/genome_editing/index.html
2) 次世代の遺伝子改変動物により先進的な医学研究を推進するプロジェクト(fMENA)
http://fmena.biken.osaka-u.ac.jp/
3) 戦略的イノベーション創造プログラム、http://www.jst.go.jp/sip/
4) 山本 卓 (編): 今すぐ始めるゲノム編集 (実験医学別冊). 羊土社 (2014)
5) Yamamoto T & Nakamura H (eds.), Special Issue: Genome Editing. Dev. Growth Differ., 56, 1-129 (2014)
6) Wang H et al., One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas -mediated genome engineering. Cell, 153, 910-918 (2013)
7) Nishimasu H et al., Crystal structure of Cas9 in complex with guide RNA and target DNA. Cell, 156, 935-949 (2014)
8) Cong L et al., Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science, 339, 819-823 (2013)
9) Yin H et al., Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. Nat. Biotechnol., 32, 551-553 (2014)
10) Sanjana NE et al., Improved vectors and genome-wide libraries for CRISPR screening. Nat Methods, 11, 783-784 (2014)
11) Keung AJ wt al., Using targeted chromatin regulators to engineer combinatorial and spatial transcriptional regulation. Cell, 158,110-120 (2014)
12) Smith C et al., Whole-Genome Sequencing Analysis Reveals High Specificity of CRISPR/Cas9 and TALEN-Based Genome Editing in Human iPSCs. Cell Stem Cell, 15, 12-13 (2014)
13) Sheridan C, First CRISPR-Cas patent opens race to stake out intellectual property. Nat Biotechnol. 32, 599-601(2014)

3.2.12　モデル細胞

（１）研究開発領域名

モデル細胞

（２）研究開発領域の簡潔な説明

モデル細胞を活用した疾患研究及び創薬研究の促進

（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】

生命科学研究分野において、細胞を用いた研究は最も基本的であり、かつ、有用な研究である。その理由は、生物個体を使わないにも関わらず、細胞という生体（*in vivo*）を利用した研究であり、生体実験の入り口と言えるからである。そして、基礎生物学から医科学を含む応用生物学に至るまで、広範な生命科学研究分野において細胞材料は必須である。正常な生体細胞や疾患細胞をコンスタントに豊富に入手することは容易なことではなく、特に、ヒトの生体細胞や疾患細胞を入手することは倫理的な問題もあって、きわめて難しい。したがって、生理的な細胞であれ疾患細胞であれ、生理的な状態や病理的な状態を反映したモデル細胞となる培養細胞に対する需要はきわめて大きなものである。

【研究開発領域の詳細な説明】

（１）　細胞培養の歴史

論文などで記録が残っている範囲内では、カエルの神経細胞の培養に成功したのが 1907 年、ニワトリの細胞で継代培養に成功したのが 1912 年である。1940 年には、化学物質を用いて不死化したマウス細胞株 L cell が報告されている。そして、1952 年には、ヒト癌細胞を継代培養のみで不死化することに成功したことが報告された。子宮頸癌に由来する HeLa 細胞株の樹立である。不死化細胞は半永久的に増える細胞であり、すなわち、広く多くの研究者が利用することが可能な研究材料であり、細胞特性も比較的安定していることから、不死化細胞を用いた研究は爆発的に増加することになった。特に、HeLa 細胞の樹立後に続々と樹立された多種多様なヒト癌細胞株は、癌のモデル細胞として重要視され、さらには癌研究分野に留まることなく、20 世紀後半の広範な生命科学研究分野において多大な貢献をした。

（２）　胚性幹細胞（embryonic stem cell: ES cell）

細胞培養の歴史における次の金字塔は、1981 年に報告されたマウス ES 細胞株の樹立である。胚細胞を継代培養することのみで不死化した細胞株であり、全身のありとあらゆる細胞に分化する能力を有するという画期的な細胞株の樹立であった。また、癌細胞株のほとんどが異常な染色体を有しているのに対して、ES 細胞はかなりの長期間にわたって正常な染色体を保持しているということも大きな特徴である。

マウス ES 細胞株の歴史的な貢献と言えば、その後に開発された遺伝子相同組換え技術と相まって、特定の遺伝子欠損を有するマウス個体を作出することに成功したことであり、21 世紀終盤の遺伝子機能解析分野において果たした役割は計り知れない。しかしもう一方で、試験管の中において ES 細胞から多種多様な分化細胞、すなわち正常な分化細胞に該当するモデル細胞を入手することが可能になった点も忘れてはならない。

マウス ES 細胞株の樹立を受け、当然の流れとしてヒト ES 細胞株の樹立が目指された。しかし、ヒトの正常細胞は継代培養のみでは不死化しないことが知られていたため、マウス ES 細胞株を樹立したのと同様な継代培養のみではヒト ES 細胞株を樹立することは不可能かもしれない、という見解もあった。ところが、マウス ES 細胞株の樹立から 17 年のときを経て、1998 年にヒト ES 細胞株の樹立が報告された。それは、特別な遺伝子操作などなしで、継代培養のみで樹立できる方法であった。

ヒト ES 細胞株から分化誘導した様々な細胞を再生医療に応用しようとする研究が注目を浴びる事となったが、移植時の拒絶反応を回避する目的で、ある程度の組織適合性抗原をカバーする多数の細胞株を樹立しようと思えば、ある程度大量のヒト受精胚（生命の萌芽）が必要となることが課題として残った。

しかし、いずれにしても、マウスやヒトの ES 細胞から試験管の中で正常な分化細胞（機能細胞）のモデル細胞を取得することが可能になったわけであり、研究分野によっては、研究者は癌細胞株を使った研究から、こうした細胞を利用した研究にシフトするべきである、という論調もある [1)]。

（３） 人工多能性幹細胞（induced Pluripotent Stem Cell: iPS cell）

未受精卵への体細胞核移植技術によって、体細胞の核が初期化して ES 細胞と同様な細胞を作成できることが、1962 年にカエルにおいて（John Gurdon 博士：山中教授と一緒にノーベル賞を受賞）、そして 1997 年に哺乳類（羊）において示されていた。山中教授は、この現象（初期化）が核移植技術を用いることなく、体細胞にたった数種類（当初は 4 種類）の遺伝子を過剰発現させることのみで実現可能であることを発見した。この発見技術は、体細胞からいとも簡単に ES 細胞類似細胞（iPS 細胞）を樹立できるという画期的なものであり、この技術を応用すれば、移植を必要とする本人（患者）由来の iPS 細胞を樹立することも可能であるし、多種類の組織適合性抗原をカバーする iPS 細胞を樹立することも比較的容易に可能である。

薬剤の多くは肝臓で代謝を受けるため、多くの薬剤の副作用の標的は肝臓細胞である。したがって、製薬業界においては多種類の（なるべく多くの人間に由来する）肝臓細胞を用いて薬剤の安全性試験などを実施する必要がある。しかし、現状の日本においてはプライマリーのヒト肝臓細胞を入手する経路はほとんどないと言って過言でなく、製薬企業の多くは、米国から脳死者に由来する肝臓組織を購入して使用したりしている。iPS 細胞樹立技術はこうした分野にも大きく期待されている。なぜならば、iPS 細胞から肝臓細胞を大量に分化誘導して入手することができれば、多数の人間に由来する iPS 細胞を樹立することで、多数の人間に由来する肝臓細胞を大量に入手することが可能となるからである（正常肝細胞のモデル細胞）。すなわち、iPS 細胞技術は、iPS 細胞から肝臓細胞を生産して、これを創薬研究に利用するという分野においても大きな期待を集めている。また、肝臓細胞のみでなく、薬剤の副作用が多い心筋細胞の分野でも同様である（正常心臓細胞のモデル細胞）。

（４） 疾患特異的 iPS 細胞（disease-specific iPS cell）

iPS 細胞樹立技術は、再生医療分野においてのみでなく、疾患研究分野においても大きく注目されることとなった。例えば、脳疾患の患者から脳細胞を採取して研究に利用することは、手術が必要になるような疾患でなければ一般的には不可能である。また、心臓、肝臓、腎臓などの組織の一部を採取する検査（バイオプシー）が行われているが、非常に大きな危

険を伴う検査であり、これに代わる方法があれば、回避した方がよい検査である。iPS 細胞樹立技術は、疾患研究分野に画期的な方法論を提供してくれた。すなわち、例えば、脳の変性疾患の患者がいた場合、患者の皮膚細胞や血液細胞から iPS 細胞を樹立し、その iPS 細胞から脳神経細胞を分化誘導すれば、疾患モデル細胞として研究に利用できるという道を開いたのである。

iPS 細胞をプラットフォームとする研究が、ありとあらゆる疾患に関して有用であるということはもちろんないが、上述のように、採取が不能または極めてリスクが高い疾患であり、発症原因として後天的な要素があまり関与していない疾患に関しては、かなりのケースで、患者 iPS 細胞から分化誘導した細胞が疾患モデル細胞として活用できることが期待できる。どのような疾患が、iPS 細胞をプラットフォームとする研究が有効なのかも含めて、当該研究分野はその緒についたばかりであると言える。しかし、iPS 細胞をプラットフォームとする研究が有効な疾患分野が多数あることは確実であり、世界中で盛んな研究が始まっている。

【国内の動向】

疾患特異的 iPS 細胞の樹立は、文科省「再生医療の実現化プロジェクト」（平成 15-24 年度）において、その樹立及び公的細胞バンクへの寄託（移管）を推奨されたが、結果として期待されたほどの多種類の疾患特異的 iPS 細胞は公的細胞バンクに寄託されなかった。これは、研究者の多くが、自分で疾患特異的 iPS 細胞を樹立した後に、それを用いた研究成果を論文発表できるまでにはかなりの時間を要するためであり、論文発表まで公的細胞バンクに寄託されない、または寄託しても論文発表までは公開されない細胞株が多かった。

上記の反省を踏まえて、平成 24 年度後半に発足したプロジェクトである「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」（文科省と厚労省が協同で推進する事業）においては、「共同研究拠点」以外に「樹立拠点」を設置し、「樹立拠点」において樹立された疾患特異的 iPS 細胞は可及的速やかに公的細胞バンク（理研細胞バンク）に寄託し、広く一般研究者に公開し、利用の促進を図ろうとして開始された[2)]。平成 25 年度から理研細胞バンクへの寄託が開始されているが、その数はまだ少ない。

上記の「共同研究拠点」においては、各種難治性疾患の研究班（厚労省支援）と文科省が支援する疾患特異的 iPS 細胞の樹立と目的細胞への分化誘導を担当する 4 拠点とが連携協力をして、難治性疾患の研究を促進することが目的とされているが、現実的には、各種難治性疾患の研究班に対して疾患特異的 iPS 細胞を活用した研究を実施するためのサポート（資金提供）が十分に行われておらず、効率良く運用されているとは言い難い状況にある。国家財政が危機的状況にあることは理解しているが、疾患特異的 iPS 細胞を樹立することのみに資金が提供され、これを利用して研究する分野へのサポートがなければ、樹立した貴重な疾患特異的 iPS 細胞が dead stock となりかねない。したがって、樹立された疾患特異的 iPS 細胞の品質管理や利用の促進に向けた国家的取り組みが喫緊の課題と言える。

【海外の動向】

イギリスでは、Human Induced Pluripotent Stem Cell Initiative (HIPSCI)というプロジェクトの開始を、2012 年 11 月 6 日 に発表。プロジェクト計画内容は、健常者 500 人以上、疾患者 500 人以上から iPS 細胞を樹立し、表現型、遺伝型などの解析を行うこと。プロジェクト期間は、2013 年～2016 年。資金規模は、1275 万英ポンド（約 22 億円）。資金提供者は、Wellcome Trust、Medical Research Council （MRC)。実施機関は、King's College

London （KCL）、Wellecome Trust Sanger Institute、その他に University of Cambridge、University of Dundee、European Bioinformatics Institute、University College London（UCL）なども協力。現在の進捗状況としては、繊毛関連疾患（cilliopathies）に最初に取り組み、表現型・遺伝型の解析がほぼ完了しようとしている模様[3]。

米国では、Harvard 大学の George Daley 教授が iPS 細胞の基礎から応用にいたるまで幅広く先導的な役割を果たしているが、疾患特異的 iPS 細胞に関してもかなり早い段階から取り組み始めている[4]。上記のイギリスのような大型プロジェクトが始まっているという情報はなく、個別研究レベルが中心と思われる。しかし、いかなる生命科学研究分野もそうであるように、米国の研究者層は厚く、全体として見渡した際には、米国における疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究は世界のトップレベルにあることは間違いない。特に、米国では、各種疾患に関して、患者団体の活動がきわめて盛んであり、患者団体の支援（資金援助）に基づいて疾患研究が促進されている面も大きい。脊髄損傷で亡くなったクリトファー・リーブ（スーパーマン役を演じた俳優）も、落馬事故で脊髄損傷を発症した後に、長年にわたって脊髄損傷の治療開発のための資金提供を行っていたことは有名な一例である。

（４）科学技術的・政策的課題

【細胞の標準化】

培養細胞を用いた研究の総論としての標準化を図ろうとした場合には、細胞そのものの標準化と培養技術の標準化との双方が必要である。

まず、細胞そのものの標準化には、個々の細胞の標準化と細胞集団の標準化とがある。個々の細胞の標準化とは、例えば山中教授が世界で最初に樹立したヒト iPS 細胞（201B7）に関して言えば、染色体が正常に維持されていること、未分化マーカー（Oct3/4, Nanog, SSEA-4, Tra-1-60, Tra-1-81 など）が安定して発現していること、免疫不全マウスに移植してテラトーマ形成（三胚葉系すべての細胞種への分化誘導）が確認できる事、などなどを確認した細胞を標準細胞株として使用することが重要である。また、細胞集団の標準化とは、例えば iPS 細胞に関して言えば、上記のような標準細胞株に求められる細胞特性を満たしている細胞とすることは可能であるが、これを膨大な数のすべての iPS 細胞を対象として実施することには大きなコストが必要となる。したがって、例えば iPS 細胞という細胞集団の標準化に関しては、より簡便な標準化の方法を見出さないと現実的な標準化には到達しえない。様々な OMICS 解析（遺伝子発現解析など）を駆使する事が細胞集団の標準化を図る上で有用である。実際、山中教授も遺伝子発現解析などによって「よい iPS 細胞」と「悪い iPS 細胞」とを識別する方法などを発表し始めているが。世界的なコンセンサスを得たと言える状態にはまだ達していない。

臨床グレードのヒト ES 細胞の標準化に関しては、イギリスの幹細胞バンクが中心になって、世界中の関係機関とコンソーシアムを構築し（International Stem Cell Bank Initiative; ISCBI）、標準化に必要となる解析方法などを公表している[5]。公開された解析方法などは臨床グレードのヒト iPS 細胞の標準化に関しても有用なものである。

次に、培養技術の標準化であるが、細胞バンクがいかに厳密に標準化した細胞材料を提供したところで、これを取り扱うユーザーの培養技術が未熟であれば、細胞はいとも簡単に「非標準化細胞」に変貌してしまう。日本の研究社会においては、この点への理解がかなり欠如

していたように思われる。最近ようやく、その認識が高まり、日本組織培養学会、日本再生医療学会などが実施している細胞培養講習会への関心（受講者数）が高まっている。さらに注意すべきは、培養技術の標準化には、維持培養技術の標準化と次に記載する分化誘導技術の標準化とが存在することである。すなわち、維持培養技術の標準化のみでは、培養細胞を用いた研究の全体としての標準化には到達できない。

【分化誘導法の標準化】

例えば、10 種類（10 人由来）の iPS 細胞を対象として、肝臓細胞への分化能を評価しようとした場合には、当然のことながら、同じ分化誘導方法を用いて解析することが必須である。しかしながら現状では、肝臓細胞への分化誘導方法は多種多様に報告されており、こうした評価の際に用いる分化誘導方法に関する世界的なコンセンサスが得られていない。すなわち、標準化が図られていない。これに関しても、イギリスの幹細胞関連機関が中心になって、世界中の関係機関とコンソーシアムを構築し（International Stem Cell Initiative; ISCI、上述の ISCBI とは異なる組織）、各種細胞への分化誘導方法の標準化を図ろうという努力をしている。

【分化誘導を確認できていない細胞】

既述のとおり、平成 24 年度に発足した「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」においては、「樹立拠点」が設置され、「樹立拠点」において樹立された疾患特異的 iPS 細胞は可及的速やかに公的細胞バンク（理研細胞バンク）に寄託され、即座に広く一般研究者に公開し、利用の促進を図ろうとしている。しかしながら、ここで大問題なのは、細胞の特性解析が不十分な状態で疾患特異的 iPS 細胞が蓄積されていくことである。従来のスキームでは、基本的には論文発表された細胞が細胞バンク機関に寄託されており、すなわち、発表論文内に必要最低限の細胞特性が記載されている細胞が寄託されていた。ところが、上記プロジェクトではそのような細胞特性解析がないままに細胞バンクへの寄託が進められている。特に問題なのは、分化能すら解析してない細胞が蓄積されていくことである。樹立機関なり、細胞バンク機関に予算的な手当てをして、分化能解析を実施することが必要と思われる。分化能が不明な細胞を、すなわち、「研究の役に立たない可能性がある」という細胞を、そのリスクを承知した上で利用したいと思う研究者はかなり少ないと思われる。

（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）

【ゲノム編集技術：CRISPR/Cas9】

ゲノム上の特定部位を標的としてゲノム構造を編集する技術としては、ES 細胞において遺伝子相同組換え技術を利用することが主流であった。しかし、その後、ZFN や TALEN を利用したゲノム編集技術が開発され、さらにはもっと最近に開発された CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集技術は、生命科学研究の相当に広範な分野において、その応用が爆発的な勢いで広まっている。CRISPR/Cas9 技術が、モデル細胞の構築にもきめて有効な手段であることは言うまでもない。

【ゲノム編集技術を用いた遺伝子欠損ヒト iPS 細胞の網羅的樹立】

CRISPR/Cas9 技術によって特定の遺伝子を欠損した細胞を作成することは飛躍的に容易なこととなった。遺伝子の機能解析はマウスを材料として実施されることが多かったが、遺伝子欠損ヒト iPS 細胞を樹立することが容易になった訳であり、遺伝子欠損ヒト iPS 細胞か

ら分化誘導した遺伝子欠損モデル細胞における遺伝子機能解析が急速に進展することが確実である。わが国においては、日本人の遺伝的バックグラウンドを有する遺伝子欠損ヒト iPS 細胞の網羅的樹立を検討する必要がある。

【ゲノム編集技術を用いた疾患特異的 iPS 細胞の樹立】

原因遺伝子が特定されている疾患に関しては、正常な iPS 細胞において原因遺伝子を欠損させたり、置換したりすることが可能である。すなわち、正常な iPS 細胞と CRISPR/Cas9 技術との組み合わせによって、疾患特異的 iPS 細胞を人工的に作成することが可能である。原因遺伝子が複数であっても問題はない。なぜならば、同時にまたは時系列的にタンデムに、複数のゲノムを編集することも可能（容易）だからである。

特に、稀少疾患に関しては、患者の発症を待つことなく、人工的に疾患特異的 iPS 細胞を樹立することが可能である。かつ、多数の正常 iPS 細胞を用いて樹立することによって、遺伝的バックグラウンドの異なる疾患特異的 iPS 細胞（同じ日本人の間でも異なる遺伝的バックグラウンドのこと）を多数樹立することが可能であり、稀少疾患の研究が急速に進展することが期待できる。

【ゲノム編集技術を用いたマーカー分子ノックイン細胞による分化能確認】

既述のとおり、分化能が不明な疾患特異的 iPS 細胞が急増している。こうした事態を打開する方策として、分化能を比較的容易に解析できる方法論の確立が求められている。分化能の解析の方法として以前から汎用されている方法の一つに、組織特異的 and/or 分化段階特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域を利用し、その下流にマーカー分子（GFP など）をつなぎ、マーカーの発現によって分化能を確認するという方法がある。一番多い方法は、遺伝子の転写開始点から上流約 10kb 程度のプロモーター領域を有するコンストラクトを細胞に導入してマーカー分子を発現させる方法であるが、発現の特異性をより高めるという観点からは、該当遺伝子領域へのノックインによるマーカー分子の挿入の方が優れている。しかし、ノックインには ES/iPS 細胞と遺伝子相同組換え技術とを必要とすることから、あまり汎用はされてこなかった。しかし、CRISPR/Cas9 技術によってノックインを行う技術も開発されており、その目覚ましい技術進展状況からして、比較的早期にその技術も確立されると予想される。したがって、樹立された疾患特異的 iPS 細胞において、CRISPR/Cas9 技術によってマーカー分子を特定遺伝子領域にノックインした細胞を整備することが有効である。例えば、肝臓細胞への分化の指標となるアルブミン遺伝子領域に GFP 遺伝子をノックインした細胞の整備がそれに該当する。

（6）キーワード

細胞、モデル細胞、胚性幹細胞、ES 細胞、人工多能性幹細胞、iPS 細胞、疾患特異的 iPS 細胞、標準化、分化誘導、ゲノム編集、CRISPR/Cas9

（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	◎	↗	・ iPS 細胞樹立技術が日本（京大・山中研）で開発されたことを受け、iPS 細胞関連の国家プロジェクトが推進され、大きな予算が付与されている。
	応用研究・開発	○	↗	・ 文科省が疾患特異的 iPS 細胞の樹立に力を入れる一方で、厚労省の取り組みは必ずしも十分とはいえない。例えば、難病研究班の医師たちの研究意欲を活用する方策が必要である。
	産業化	△	→	・ 国内の企業が疾患特異的 iPS 細胞を応用した研究に積極的に参画しているとは言い難い状況にある。 ・ 難治性疾患は患者数が少なく、新規薬剤を開発しても市場が大きくないため、そのような実感は国家予算で研究を推進する必要性が高い。
米国	基礎研究	◎	↗	・ 共和党ブッシュ政権下では、宗教的な理由からヒト ES 細胞研究に国家予算を使用することが禁止されていたが、民主党オバマ政権に移行して僅か数週間でヒト ES 細胞研究に国家予算を使用することが可能になった。ES 細胞研究と iPS 細胞研究とは車の両輪であるという認識に基づき、バランスの良い研究を推進している。 ・ 疾患モデル細胞のみでなく、その比較対象（コントロール）となる正常細胞も重要であり、その意味で ES 細胞の重要性を十分に認識した基礎研究を進めている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 患者団体の活動が活発であり、様々な疾患に関して疾患特異的 iPS 細胞を活用した研究を含む、疾患研究への助成が行なわれている。
	産業化	◎	↗	・ モデル細胞を利用した分野での具体的な産業化について情報を把握していないが、水面下では始まっている可能性が高いと思われる。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ イギリスやフランスはかなり早期からヒト ES 細胞研究が積極的に実施されている。 ・ イギリスでは、イギリス幹細胞バンク等が中心となって International Stem Cell Initiative (ISCI)及び International Stem Cell Bank Initiative (ISCBI)を発足し、世界中の主要関係機関を取り込んで、ヒト ES 細胞の臨床応用を目指した標準化の Initiative を握っている。iPS 細胞を取り扱える研究者の裾野も広まっており、モデル細胞に関する基礎研究も世界のトップレベルにある。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 2012 年 11 月 6 日、イギリスは Human Induced Pluripotent Stem Cell Initiative (HIPSCI)の開始を発表した。内容は健常者 500 人以上、疾患者 500 人以上から iPS 細胞を樹立し、表現型、遺伝型等の解析を行うことである。疾患特異的 iPS 細胞から誘導した分化細胞を疾患モデル細胞として応用する際には、豊富な比較対象細胞（年齢層と性別とを考慮した対象細胞）も必須であることも認識し、健常者由来の iPS 細胞も 500 人以上から樹立するという計画が優れている。当該分野において、世界のトップにあると言える。
	産業化	◎	↗	・ 上記の応用研究分野の発展および牽引を受けて、米国と同様に、早期に産業化に結びつけていく可能性がきわめて大きい。
中国	基礎研究	○	→	・ ヒト ES 細胞の臨床応用を目指した研究に多くの研究者が取り組んでいる。世界のどこよりも早期に、中国内の複数の機関において 100 種類以上のヒト ES 細胞株を樹立し、バンク化を実現している。その背景には、他国よりも ES 細胞研究を実施し易い環境が挙げられる。 ・ 疾患特異的 iPS 細胞に関しては、個別研究者による論文発表は出ている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ ヒト ES 細胞に由来する正常モデル細胞（例えば肝臓細胞）を創薬研究分野等にいち早く応用できる環境は整っている。
	産業化	△	→	・ モデル細胞の産業化という観点からは、少なくとも表立った大型プロジェクトの情報は無い。

韓国	基礎研究	○	→	・幹細胞研究が世界中で脚光を浴び始めたかなり早期から、幹細胞研究分野に大きな国家予算を投じている。ファン・ウソク教授のヒト核移植 ES 細胞樹立の捏造事件もそのような中で発生した。しかし、その後も幹細胞研究分野への投資は減ることなく継続している。 ・中国と同様に、疾患特異的 iPS 細胞に関しては、個別研究者による論文発表は出ているが、表立った大型プロジェクトの情報は無い。
	応用研究・開発	○	→	・上記の応用研究分野の発展及び牽引を受けて、米国と同様に、早期に産業化に結びつけていく可能性がきわめて大きい。
	産業化	△	→	・ヒト ES 細胞の臨床応用を目指した研究にはかなり多くの研究者が取り組んでいる。世界のどこよりも早期に、中国内の複数の機関において、かなり多数の（100 種類以上）のヒト ES 細胞株を樹立し、バンク化を実現している。その背景には、他の国よりも、生命の萌芽であるヒト胚を ES 細胞研究に使用し易い環境にあることもある（その倫理的な是非は別として）。

（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) Hyman, A.H. and Simons, K. Beyond HeLa cells. Nature 480: 34 (2011)
2) http://www.jst.go.jp/saisei-nw/en/research/diseases/index.html
3) http://www.hipsci.org/
4) http://hsci.harvard.edu/using-ips-cells-create-disease-models
5) Andrews, P.W., et al. (International Stem Cell Banking Initiative) Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. Stem Cell Rev. 5: 301–314 (2009)

3.2.13　モデル動物

（１）研究開発領域名

モデル動物

（２）研究開発領域の簡潔な説明

疾病の機序解明と医薬品開発のための動物モデルの開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の詳細な説明】

実験動物は、生物生命現象や疾病の機序解明などの基礎研究、医薬品の薬効や安全性の確認、医療機器の開発・改良、再生医療など新たな医療技術の確立などに、極めて重要な役割を果たしている。ヒト化マウスを利用した患者代替マウスを開発し、個別化医療のツールとすることにより、直接患者に貢献することが期待されている。また、従来の齧歯類では困難であった、高次機能を有する脳神経系の疾患を正確に評価する動物モデルが望まれている。

実験動物が生物学分野に利用されはじめた歴史は古いが、近代の実験動物として確立されたのは、20 世紀初頭で、その後、近交系マウス・ラットの樹立、微生物統御された SPF（Pathogen free）動物の確立、それら動物の全ゲノムの解明とマウス、ラットを中心とした遺伝子改変技術の進歩による遺伝子改変動物（遺伝子導入や破壊）の作製と進歩を続け、今や生物学、医薬創薬領域の研究に不可欠な重要なツールとなっている。

特に医薬品の開発に求められる新規動物モデルの開発は産業（医薬品）の創成につながる大きな要点として考えられる。現在までに使用されている実験動物を俯瞰すると、ほとんどが小型齧歯類であるマウス、ラットで占められている。（社）日本実験動物協会の調査では、平成 23 年度ではこの両種で全体の 93.6%が占められている。しかし、従来のマウス、ラットのみを動物モデルとすることによる限界もある。そのため、種々の動物種を使ったモデルの開発が行われてきている。例えば、動脈硬化（高脂血症）モデルとしてはウサギをモデルとしたものが有効である。

現在の日本が直面する高齢化社会ではアルツハイマー病などの老人性認知症やパーキンソン病などの脳神経機能疾患は大きな課題となってきている。そのための動物モデルとして霊長類は極めて有効である。

また、現在の抗がん剤などの医薬品の開発動向は分子標的薬、高分子バイオ医薬、核酸医薬などの開発にある。これらの開発のモデルとしてヒト機能をもつ動物モデルが必要となる。最近、重度免疫不全マウスの開発が行われ、このマウスの中にヒト細胞、組織などを生着させたヒト化マウスは極めて有効なモデルと考えられる。

さらに iPS 細胞をはじめとした各種細胞を利用した再生医療技術や、今後需要が大きく増える画像解析技術などの新たな医療技術の開発に今後重要な役割を果たすと考えられる。

【国内の動向】

＜実験動物全般＞

実験動物を扱う点では、国際的にも動物愛護、倫理（3R: Replacement、Reduction、Refinement）への取り組みが求められる。平成 25 年に動物愛護管理法が改正され、実験動物及び動物実験に関するこれらの法令などに則った実験動物の自主管理体制の普及推進が行

われている。実験動物生産施設などの福祉調査・評価・認証を行う米 NPO 団体である AAALAC インターナショナル(国際実験動物管理公認協会)があるが、わが国においても、昨年度から(社)日本実験動物協会がこの認証制度を開始し、動物愛護への更なる充実が図られている。実験動物の使用数に関しては、(社)日本実験動物協会の調査では、平成 22 年度使用数は平成 13 年度に比べ、71%程度に減少している。これは実験動物が研究に対して無効になったというよりは、むしろ、大学、研究所での実験動物委員会での厳正なる審査により、使用動物数の軽減や合理的な動物実験実施が行われてきているためと思われる。ここ 10 年間の傾向では、実験動物としては従来の近交系マウスやラットから多様な遺伝子組換え動物が使われるようになってきている。理研、筑波研究所のバイオリソースセンター（BRC）によってこれら組換え動物の保管や供給が行われている。

＜動物モデル＞

最近の動向としては､免疫不全マウスの開発によるヒト化動物モデルが脚光を浴びている。このモデルでは、ヒトの血液細胞を保有することから、種々の免疫疾患への応用が図られている。特に、肝臓を保有するヒト化肝臓マウスでは、従来難しかったヒト薬剤の代謝や肝毒性を検討することが可能になってきている。また、免疫不全マウスへの iPS 細胞由来治療用細胞を移植することで、造腫瘍性などの安全性を確認できる。その例として、現在臨床に最も近い加齢性色素変性症治療のための網膜細胞の安全性試験への適用がある。

2009 年に世界に先駆けて､小型霊長類モデルであるコモンマーモセットで遺伝子改変動物が作出された。この技術を用いることで、脳神経機能疾患などに有効な新しいモデルの作出が期待できる。

【海外の動向】

＜実験動物全般＞

実験動物の取扱いに関しては、欧米で法体系も整備され、動物愛護に関しては実験動物施設の届け出制で日本より規制が厳しい。また、AAALAC インターナショナル(国際実験動物管理公認協会)による施設認証が行われている。しかし、他の国に関しては法整備も十分に整えられているとは言い難い。実験動物というより遺伝資源保全という観点から、NIH、Jackson 研究所を中心として情報を公開している。Jackson 研究所も日本の BRC と同様に遺伝子組換え動物の保管と供給を行っている。

＜動物モデル＞

薬剤の造腫瘍性のための安全性試験に関しては、FDA/ILSI が中心となって、従来のマウス、ラットの 2 年間試験を、rasH2 Tg や P53 KO マウスを用いた 6 ヶ月試験で完全に置き換える方向がある。ヒト化マウスについては、HIV-1 研究を中心に用いられているが、がんも含め多様な研究、医薬品の薬効評価に用いられつつある。ただし、動物モデル開発に関しては、エール大学、Jackson 研究所やパスツール研究所で行われているが、現在は日本よりも後発である。霊長類の研究に関しては、欧米は動物愛護の観点からの強い規制があり、使用し難い状況にある。ただし、米国やドイツなどではコモンマーモセットへの関心が高くなっている。これは、コモンマーモセットで遺伝子改変ができるという利点に注目していると思われる。最近、CRISPR システムで、カニクイザルの受精卵における複数の遺伝子改変が中国にて実施された（Niu, Y. et al., 2014, Cell, 156:836-843）。この新しいゲノム編集技術は、遺伝子改変霊長類の作製ばかりでなく、様々な動物種への適用が想定される。

（４）科学技術的・政策的課題

【科学技術的課題】

実験動物および動物モデルに関しての先進国は欧米や日本で、これらの国では実験動物の飼育管理技術は高く、実験動物の品質は極めて高い。一方で、中興国や新興国では動物愛護の観点から実験動物の飼育環境とそれに対する考え方も極めて貧弱で、したがって実験動物の品質も十分ではない。これらのことから、欧米、日本で開発される新しい動物モデルが世界で使用されることになる。しかし、欧米では意外と安全性試験に用いられている世界標準となる動物実験系が作出されていない。これは実験動物分野で日本がより均質で高品質な動物を作り出す力が最も高い国であることを示している。

しかしながら、今後さらに技術的進展が必要な課題もある。一つには、医薬品の創成につながる新しい動物モデル開発および開発法の確立、また実験動物を処分することなく、経時的に種々の反応を測定できる *in vivo* imaging 法の開発と確立である。

＜精神神経疾患モデル＞

従来、精神神経モデルとして、マウス、特に種々の遺伝子組換えマウスが使われてきた。しかし、脳構造、機能的に下等であること、代謝がヒトと異なるため、より高度機能を有する霊長類でのモデルが期待されている。しかし、現在までに精神神経モデルー特に病態モデルは少ない。最近になって、ゲノム編集技術を使った革新的な遺伝子操作法が開発された。この技術を精神神経機能がヒトと類似する霊長類へ応用することで病態モデルの作製に大きな進展がみられることを期待する。

＜ヒト化モデルの作出＞

ヒト疾患の解明と医薬品の開発には、その種特異性の面から従来の動物種では不十分である。そのため、ヒト細胞や組織を生着させたヒト化マウスが大きな貢献をすると考えられる。現在まで、ヒト血液細胞や肝臓を保有するヒト化マウスで大きな進展がみられている。今後は他の臓器、例えば、すい臓や腎臓などを保有するヒト化マウスが作製できれば，医薬品の開発に極めて有効と思われる。

＜*in vivo* imaging 法の開発＞

実験動物分野では、動物数の削減が動物愛護の観点から大きな目標である。また、クローン動物に類似する近交系動物といえども個体差は存在する。これは、飼育する環境に影響されることが一因であろう。このため、動物を処分することなく、同一の動物を生きたままで経時的に検査できる実験系が望まれる。最近の MRI 装置自体の改良や撮像解析技術の向上、二光子顕微鏡を用いて単一神経細胞の動態を追うことができるインジケーターの開発などで、この分野が大きく進展している。さらにこの技術への援助が望まれる。

【政策的課題】

＜自主規制による動物愛護管理法の堅持＞

生物現象の解明、医薬品の開発には *in silico* や *in vitro* のような１部分を抽出する実験方法は不十分で、最終的に *in vivo* の生体そのものを使う必要があることは、衆知のことである。しかしその一方で、生体そのものを使うことから、動物愛護団体からの標的になる。欧米では動物愛護団体からの強い圧力により、動物生産、実験施設の登録制が導入されている。これにより、実験動物を飼育生産する場所が限定され、常に強い監視下での動物実験が行な

うことを余儀なくされる。このため、欧米では実験動物を使い難く、特に霊長類での実験の利用は極めて限定される。幸い、日本では実験動物関連団体の強い自制や医学会からの強い要望により、自主規制による動物愛護管理法（動愛法）で運用されている。この動愛法下での動物安全委員会の厳正なる審査により、日本では動物実験が規律正しくかつ活発に行うことができる。この動愛法は 5 年に一度改正される。この自主規制が登録制になることによって、動物実験への過剰な抑制が懸念される。

＜実験動物の生産、維持管理法の維持＞

日本の実験動物の生産、維持方法は 20 年ほど前に確立し、以後、ハード、ソフトともに世界でも高い水準を維持し、生物学研究や医薬品開発を支えてきた。これには、良く訓練された実験動物および動物実験技術者がいたためである。最近の製薬会社の動物実験のアウトソーシングの流れ、若者の汚い仕事につきたくないという最近の傾向から、今後の日本の実験動物関連技術者の減衰が考えられる。このため、これら技術者を育成する国家的な支援が必要と思われる。

＜世界的な動物試験法の開発への国家的支援＞

FDA で新薬の発がん実験に推奨されている日本発の世界標準である TgrasH2 マウスを用いた短期発がん性試験は、その開発から評価を含めると約 20 年の期間を要している。また、WHO のポリオ撲滅プログラムに採用され、生ワクチンの神経毒力試験に用いられている PVR21 マウスもほぼ同等の期間を要している。このように、世界的な動物試験系の作出には長期間を有し、中小企業や財団が投資し、実施するのは困難である。このような試験のための公的な支援が必要ではないかと思われる。

＜規制の緩和＞

ヒト ES 細胞をはじめとした種々の細胞や人体材料の使用、遺伝子組換え動物の他機関、国外への移動など、モデル動物への規制は多い。国際戦略特区、国家戦略特区内での上記規制を緩和し、モデル動物の開発への支援を期待したい。

（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）

2010 年より、新たな技術として、CRISPRE/CAS9、TALEN や ZFN というゲノム編集技術が脚光を浴びている。この技術は従来マウスの ES 細胞を用いてしかできなかった遺伝子破壊（ノックアウト）や遺伝子置換（ノックイン）を種々の動物で可能にする。霊長類を含む多様な動物種での適用が期待できる。

遺伝子改変マーモセットの頒布の拡充に向けて、文部科学省は脳科学研究戦略推進プログラムを立ち上げ、実験動物の研究に留まらず、それらをツールとして脳科学をはじめとした最先端研究が可能となるよう支援を開始し、日本のライフイノベーション研究の発展の基盤整備を行っている。

（６）キーワード

疾患モデル、薬効試験、安全性試験、マーモセット　ヒト化動物

（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	◎	↗	・基礎研究では日本で大変多くの成果が出ており、米国と肩を並べ、一部では世界最先端を走っている。実験動物の質の高さと均一性から世界中から評価されている。国からの研究補助も多く出ており、国を挙げての支援体制が確立できている。
	応用研究・開発	◎	→	・応用研究でも、大学、研究機関や製薬企業において、多くの研究者が動物を使用した研究開発を行っており、産業化に向けても世界レベルの展開を図っている。
	産業化	◎	→	・一方で最先端のヒト化動物作成や細胞を使った応用研究活動においては、規制に加え日本人の倫理観などにより、できない研究が数多くある。また、研究まではできても産業化することができないケースもあり、せっかくの最先端研究が最後に海外に流出することもある。
米国	基礎研究	◎	↗	・実験動物（齧歯類のみ）の世界で最大且つもっとも有名なJackson研究所があり、また多くの大学でも基礎研究を実施しており、新規の実験動物の開発も世界最大。
	応用研究・開発	◎	↗	・成果も論文化され、応用研究開発も大変盛んに行われている。日本では行えないような研究でさえ、人類の健康に貢献できることを論理的に説明できる場合、条件は付くものの実行され、大きな成果を挙げている。
	産業化	◎	↗	・産業化にあたっても、実験動物を事業化し販売する企業も多く存在し、基礎から産業まで、さらにはそれらを使った研究まで大変大きな市場となっている。世界中の製薬企業が新薬開発時にFDA承認をまず目指すことから、日本、欧州を含め多くの製薬企業が米国で実験動物を使用することが多く、市場規模も日、欧の3－10倍の規模になっている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・著名大学、研究機関での基礎研究は世界最高峰であるが、自らの医学研究用として利用されることが多い。
	応用研究・開発	○	→	・産業化に向けた応用研究開発については日米に比べ勢いが乏しい。
	産業化	△	→	・過激な動物愛護運動の影響か表立った動物に特化した研究機関や企業が見当たらないが、ユーザーとしては有力な世界的研究機関、製薬企業など非常に多く存在する。ただし欧州は国ごとに濃淡がかなりあり、特にフランス、オランダが最も盛んで、特化した仕事ではイギリス、ドイツ、スイスも重要な拠点が存在する。
中国	基礎研究	△	↗	・遺伝子改変マウスに関しては、現在は世界で開発されたものを模倣した動物が市場に出されている程度であるが、霊長類モデルなどは独自のものが見られる。
	応用研究・開発	△	↗	・欧米の一流大学への留学経験者が多く中国に戻ってきており、優秀な人材も多いことから今後は基礎研究、応用研究開発、産業化とも伸びが期待される。
	産業化	△	↗	・一方で、動物飼育などの基本技術面の重要さが軽視されており、基盤技術の習得と正確且つ正しい実行がなされることが必要。
韓国	基礎研究	×	→	・実験動物を基礎から研究している研究者はほとんどいない。
	応用研究・開発	△	→	・動物そのものの応用研究や実用化を考えている大学、研究所、企業もほとんどない。

	産業化	×	→	・海外から輸入した動物を医薬品開発などに利用しているに留まっている。

（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) 六匹のマウスから　野村達次、飯沼和正著、講談社、東京、287 頁、1991
2) 公益社団法人日本実験動物協会ホームページ　http://www.nichidokyo.or.jp/index.html
3) 公益財団法人実験動物中央研究所ホームページ　http://www.ciea.or.jp
4) 環境省ホームページ　動物愛護管理法
http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/1_law/index.html
5) 理化学研究所バイオリソースセンターホームページ　http://ja.brc.riken.jp
6) Jackson 研究所ホームページ　http://www.jax.org
7) Humanized mice, Curr Top Microbiol Immunol. 324 Springer (2008)
8) 文部科学省　ライフサイエンスの広場　生命倫理・安全に対する取組
http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/hito_es.html
9) The mouse genome, Nature (2002)
10) Niu, Y. et al. Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos. Cell 156, 836-843 (2014).
11) Sasaki, E. et al. Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. Nature 459, 523-527 (2009).
12) Dragunsky, E. et al. Transgenic mice as an alternative to monkeys for neurovirulence testing of live oral poliovirus vaccine: validation by a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 81, 251-260 (2003).
13) Geurts, A. M. et al. Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases. Science 325, 433 (2009).
14) Cong, L. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science 339, 819-823 (2013).
15) Bogdanove, A. J. & Voytas, D. F. TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. Science 333, 1843-1846 (2011).

3.2.14　生体イメージング

（１）研究開発領域名

生体イメージング

（２）研究開発領域の簡潔な説明

生体イメージング（核医学）は、原子核のもつエネルギーを医療に応用する分野である。1940 年代、放射性ヨウ素 I-131 が甲状腺に選択的に集積することを利用し、I-131 から放出される β 線と高エネルギーγ 線による細胞殺傷効果によって甲状腺癌、バセドウ病の治療が開始された。これらは現在でも広く臨床で行われている（放射性同位元素内用療法）。1960 年代には、放射性同位元素を用いて、血液中のホルモン、ウイルス抗原・抗体、腫瘍マーカー、薬物などの微量生体分子を定量的に測定する臨床検査（ラジオイムノアッセイ）が普及し、診療に貢献した。1970 年代には、腫瘍や脳・心臓・肺・肝・腎・骨などに特異的に集積する放射性医薬品と、これらから放出される γ 線を体外から計測するカメラが開発され、以降、臓器の血流や機能を観察できる画像診断法として一般診療に広く普及した（年間約 120 万件）。2000 年代以降は、陽電子断層撮影法（Psotron Emission Tomography：PET）が普及し、悪性腫瘍診断に用いられている（年間 60 万件）。

核医学領域の研究開発は、医療の目的に合ったエネルギーを放出する放射性核種の製造（関連領域は原子核物理、加速器科学）、疾患特異的な放射性医薬品の開発（核化学、薬学）、高感度・高分解能カメラの開発（工学）、画像解析技術の開発（医用工学、情報科学）である。同時に、放射性同位元素を体内に投与した場合の影響（放射線生物学）、内部被曝線量の評価、安全性、放射性廃棄物の処理、被験者・医療従事者・一般公衆の被曝防護（保険物理）なども、研究開発領域に含まれる。基礎研究で得られた知識・技術を安全に「医療」に提供する技術・システムの確立、悪性腫瘍の放射性同位元素内用療法の開発・普及、疾患・病態の解明と早期画像診断技術の確立、新たな領域への応用（創薬支援）が中心である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

＜放射性同位元素内用療法＞

甲状腺疾患の内用療法には β 線と高エネルギーγ 線を放出する I-131 が用いられてきた。カプセルで経口投与された I-131 は甲状腺に特異的に集積し、細胞を殺傷する。患者は周囲の被曝を避けるため、医療法施行規則に基づいて放射線治療病室に入院する。治療病室は排水、排気、壁厚などについて法的に規制されている。治療病室は全国で 500 床程度であり、治療病室の維持管理が困難なため、年々減少傾向にある。I-131 はカナダから輸入されている。

従来は、I-131 による甲状腺疾患に対する内用療法のみであったが、腫瘍選択性の高い化合物を放射性核種で標識する技術が進歩したため、甲状腺以外の悪性腫瘍の治療が可能になった。また、飛程の短い β 線のみを放出する放射性核種（Yo-90、Sr-89、Ra-223 など）が開発され、外来治療が可能になった。I-131 のように治療後の被験者の隔離を必要としないため、被験者、医療機関の負担が軽減され、対象疾患が拡大しつつある。非ホジキンリンパ腫（Y-90 標識抗 CD20 モノクローナル抗体）、悪性腫瘍の骨転移疼痛緩和（Sr-89）は保険

診療が行われている。また、より細胞殺傷効果が大きいα線放出核種 Ra-223 による前立腺がんの骨転移の疼痛緩和、腫瘍縮小効果を検証するための治験が行われている。

国外では、I-131 で標識した腫瘍集積性の高い化合物（I-131 MIBG）を利用した副腎腫瘍の内用療法、神経内分泌腫瘍の内用療法、抗がん剤を放射性核種で標識し抗がん剤の生物学的細胞殺傷効果と放射線による細胞殺傷効果を利用した新たなタイプの治療法（Radionuclide-chemotherapy）が研究されている。

I-131 標識化合物による放射性同位元素内用療法には、周囲の被曝を避けるために被験者を数日間治療病室に隔離する必要があった。ヨーロッパを中心に純β線放出放射性同位元素（Lu-177, Re-188, Sm-153 など）を利用する臨床研究が盛んに行われている。

＜核医学画像診断＞

核医学画像診断は、γ 線放出核種または陽電子放出核種で標識した放射性医薬品を用いる検査に大別される。2002 年、陽電子放出核種 F-18 で標識されたブドウ糖疑似化合物 FDG（F-18 fluoro-deoxy-glucose）による悪性腫瘍診断が保険適応となって以来、FDG-PET は核医学画像診断の主要な位置を占めるようになっており、全核医学画像診断件数 180 万件（年間）のうち約 60 万件が該当する。全身撮像が可能な高性能の PET カメラが導入され、PET-CT 一体型装置が普及し、すべての悪性腫瘍（早期胃癌をのぞく）が保険診療の検査対象となり、癌病巣の検出のみならず治療効果の判定にも利用されている。X 線 CT の普及が脳卒中診療を大きく改善したように、FDG PET 診断は悪性腫瘍の治療方針の決定に大きな役割を果たしている。現在、約 400 医療機関に設置されている。

γ 線放出核種による画像診断は、γ カメラを用いて行われる。設置医療機関は約 1200 である。脳神経、呼吸器、心臓、肝臓、腎・泌尿器、内分泌、消化器など主要臓器の機能診断、悪性腫瘍の検出に用いられている（年間 120 万件）。総検査件数は、悪性腫瘍診断が FDG-PET に移行しつつあるため、漸減している。高齢化社会の到来とともに、認知症、パーキンソン病の早期診断法が確立され、その分野の検査件数が急増している。アルツハイマー病では、CT や MRI などの形態画像で変化が現れる前に特徴的な脳血流分布を示すことが明らかとなり、補助診断としての役割が増している。パーキンソン病の原因であるドパミン神経伝達系の画像診断が本年度保険適応になり、検査件数が急増している。

＜新たな応用領域＞

創薬の早期段階に、治療薬としての適性（標的臓器への集積性、滞留時間、排泄経路など）を知る手法があれば、多くの候補化合物の中から治療薬として最適な化合物を迅速に選択することが可能になる。PET を用いれば、ごく微量（100μg 以下）の化合物を C-11 で標識し、これを全身体外計測できる。PET マイクロドーズ試験として知られており、創薬を促進する技術として利用されている。米国 FDA、欧州 EMEA、日本の厚生労働省から、実施のためのガイドラインが発表された。これを行うためには、GMP（Good Manufacturing Practice）に準拠した標識合成施設の設置・運用が必要であり、国内医療機関ではまだ数施設が行っているにすぎない。

（４）科学技術的・政策的課題

＜放射性核種の製造＞

核医学診療に用いる放射性同位元素の内、I-131、Mo-99、In-111、Xe-133 は国外（カナダ、オランダ、ベルギー、フランス、南アメリカなど）の原子炉で製造したものを輸入して利用している。Mo-99 の娘核種 Tc-99m は、γ 線放出核種による核医学画像診断の 90%以上に用いられるが、全量輸入に依存している。製造元の原子炉の老朽化、定期保守点検に伴う停止、航空機輸送に伴うトラブルなどにより、供給が途絶える事態が発生しており、日常の核医学診療に支障をきたしてしまう。国内には、日本原子力研究開発機構、放射線医学総合研究所、大阪大学を中心に、加速器による放射性核種の製造が試みられている。医療に用いる場合、大量かつ安定的に供給する体制が必須であるが、Mo-99 を国内で自給できる体制にはない。今後、供給不足、輸入価格の高騰が予想されている。世界の核医学診療の適正化を目指す組織（Nuclear Medicine Global Initiative）は、M0-99 Tc-99m 供給不足を最重要課題として各国が協調して対応するためのワーキンググループを立ち上げた。日本では、日本核医学会とアイソトープ協会が中心的にこの問題に取り組んでいる。本分野の研究開発の中心的課題は、医療に最適化された中性子発生源としての粒子加速器の開発である。高濃縮核燃料の利用が核不拡散条約によって制限されている現在、これまでのように高濃縮核燃料と原子炉を用いた製造には限界がある。また、中性子を固体ターゲット（Mo-100）に照射した際、製造された Mo-99 を精製し高収率で抽出する技術が必須となる。遠心分離技術は核不拡散条約の制限を受け利用できない。化学的精製抽出法が必要である。大阪大学　高橋成人らはすでにこの手法を開発し特許申請している。

＜標識化合物の合成技術＞

文部科学省が主導した 10 年間にわたる分子イメージング研究の基盤整備（放射線医学総合研究所拠点、理化学研究所拠点）により、この分野の施設整備、人材育成は格段に充実した。多様な化合物（核酸、ペプチド、医薬品など）への放射性核種の標識が可能になり、画像診断、内用療法の可能性が大きく広がった。一方、これらの拠点には first-in-human の治験を行うための医療機関が附置されていない。これらの知財を社会に還元するためには、大学病院、国立医療機関への技術移転が必要である。厚生労働省早期探索拠点形成事業（東京大学、慶応義塾大学、大阪大学、国立がん研究センター、国立循環器病センター）の支援により、核医学研究診療施設の整備が行われている。アルツハイマー病早期診断に寄与するタウイメージング製剤の開発（放射線医学総合研究所、東北大学）は世界に先駆けて行われている。また、医薬品開発の初期段階に、毒性がないほど微量の候補化合物に標識し薬物動態を観察する PET マイクロドーズ試験が可能になり、国内医薬品企業が創薬に応用し始めている（塩野義製薬、大阪大学)。

＜放射性医薬品の薬事承認＞

陽電子放出核種標識放射性医薬品の臨床試験・治験は、粒子加速器、標識合成装置をもつ医療機関で、院内製剤として対象患者に投与される。この際、複数の医療機関で行うと被験者数が多く、効率的に短時間で完了することができる。一方、薬事法では院内製剤を他の医療機関で使用することを許容していないため、このような臨床試験体制を構築することはできない。このことが放射性医薬品の開発から臨床へのトランスレーションの 1 つの障壁となっている。事実、世界に誇りうるタウイメージング製剤の臨床研究は国外で行われている。

＜撮像装置（カメラ）の開発＞

画像診断機器には、高分解能（小さな構造を観察する能力）と高感度（少ない変化を検出する能力）が要求される。そのためにはシンチレータ（放射線検出器）素材、半導体、電子回路の開発能力が必要とされる。国内研究機関では、半導体 PET（北海道大学)、PET-MRI 一体型装置（大阪大学）が開発された。また、日立ケミカル、浜松フォトニクス、東芝などの企業、放射線医学総合研究所は、カメラの基盤技術、素材の分野では世界の最先端にある。島津製作所、東芝、日立メディカルなどの医療機器メーカーが国内の医療機関に世界最高性能の装置を供給しているが、国際的な展開はない。医療機器には、納入後の保守、故障時の迅速な対応などが求められる。これらの日本企業は、全世界的な保守体制を構築できない状態が続いている。全身撮像が短時間に可能な装置の開発から個別臓器（脳、心臓、乳房など）（京都大学）の開発が行われている。PET や γ カメラと CT や MR を組み合わせた複合画像診断機器が主流となりつつある。

（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）

＜核医学内用療法＞

腫瘍細胞膜上に発現する癌特異タンパク質を抗原とするモノクローナル抗体を作成し、これを β 線放出核種（Yo-90, Lu-177、Re-188、Sm-153）で標識して投与する新規内用療法がヨーロッパ、アメリカ、中国を中心に行われている。また、より腫瘍細胞殺傷効果の高い α 線放出核種（Bi-213,At-211）を用いることにより、さらに高い治療効果が期待できるとされており、欧米を中心に計画されている。これらの核種の製造は原子炉での中性子による核反応で製造されている。日本国内では原子炉の医学利用は困難で、粒子加速器と固体ターゲットによる瀬像が試みられており、微量の製造技術は確立されている。放射性核種製造用に特化した仕様（高電流・中程度加速電圧 30～100MeV）の粒子加速器の設置が必要である。固体ターゲットからの目的放射性核種の生成技術が中核必須技術となる。固体ターゲット溶解液の遠心分離で得ることができるが、遠心分離技術はプルトニウムの高濃縮化技術と同一であり、この手法を用いることは許容されない。臨床利用には、物理実験とは桁違いの大量の放射性核種の安定的な製造・供給が必要であり、化学反応による精製技術の開発が必要であり、各国がしのぎを削っている。国内では、この分野の研究者はきわめて少数である。

＜PET-MRI 一体型カメラの開発＞

代謝・機能を画像化する PET と詳細な形態を画像化することが可能な MR を一体化した PET-MR 装置の普及が焦点となっている。国内では、すでに保険適応となっており普及が望まれるが、国内には 2 施設のみで普及していない。

（６）キーワード

PET, SPECT, 内用療法、画像診断、粒子加速器、FDG、アミロイドイメージング、悪性腫瘍、認知症、創薬、マイクロドーズ試験

（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	◎	→	・内部被曝の評価、被曝防護に関する研究が進んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	・両国際学会で、認知症のタウイメージング研究は最優秀賞を受賞。
	産業化	△	↗	・国際学会における企業展示の規模、内容。東芝のPET-CTが今年上市された。病院用粒子加速器は住友重機製がアジア市場、特に中国でシェアが大きい。
米国	基礎研究	◎	→	・Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, European Association of Nuclear MedicineWorld Congress of Nuclear Medicine and Biologyの年次学術総会での発表演題数、内容、受賞など
	応用研究・開発	◎	→	・同上
	産業化	◎	→	・Critical Trial Networkという産官学連携組織を中心に、新規放射性薬剤、医療機器の市場へのプロモーションを行っている。国際的多施設共同研究を推進しており、枠組みを作り戦略的に機器開発、市場への導入を行っている。
欧州	基礎研究	◎	→	・IAEA国際原子力機構と密に協働し、放射性同位元素内用療法分野の基礎研究を推進している。
	応用研究・開発	◎	→	・放射性同位元素内用療法の臨床試験を推進しており、安全性を含めた応用研究が進んでいる。EUとしての統合的な治験、教育、研究費の配分が行われるようになった。IAEAはアフリカ、中東、東南アジア、南アメリカでの放射性同位元素の医学利用を推進しており、その活動は、実際には欧州の研究機関、医療機関が担っている。
	産業化	◎	↗	・産学官連携組織EARL（EANM Research Ltd.）やEORCT（European Organization for Research and Treatment of Cancer）と協働し、学術の成果を速やかに患者さんに還元するための活動が行われている。
中国	基礎研究	○	↗	・潤沢な研究費のもとに実験設備が充実している。基礎研究の仲で、核物理、材料科学、コンピュータ科学は特に発展している。
	応用研究・開発	○	↗	・放射性同位元素による画像診断だけではなく、光、音波、熱などを利用した治療法の開発など、新規性の高い研究が行われている。医療への展開では、安全性に関する研究は少ないように思われる。（2014年中国核医学会総会）
	産業化	◎	↗	・非常に高いレベルの画像診断機器を開発・販売する企業が2社あり、国内市場、次いで国際市場への進出を目指している。一方、PET-CTのCTは日本製品（日立メディコ社製）を輸入している。今後の急速な発展が予想される。
韓国	基礎研究	△	↗	・基盤技術ではオリジナリティの高い研究は少ない。国際学会の招致・開催が盛ん。
	応用研究・開発	○	↗	・新規画像診断装置の輸入、それを用いた臨床研究を中心に行っており、オリジナリティの高い研究は少ない。欧米の研究の追従。（2013年　日中韓核医学学術大会）
	産業化	△	↗	・放射性同位元素の取り扱いに関する取り組みが遅れており、核医学の安全性確保に関する研究が少ない。

（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）米国スパコン ANTON を開発する D. E. Shaw 研究所 http://www.deshawresearch.com/

3.3　医薬品など

「医薬品など」区分の俯瞰全体像

本区分は、疾患の治療を目的とした「医薬品」、および「治療技術」で構成する。また、これらの実用化と普及のために必要となる、有効性・安全性などを評価する科学的手法である「レギュラトリーサイエンス」も含まれる。本区分においては、介入レベル（遺伝子、mRNA、タンパク質、代謝、臨床像）、特異性の切り口から検討し、俯瞰図を作成した。

医薬品、治療技術といった医薬品などとしては、特異性・介入レベルのみならず、アンメット・メディカルニーズや市場規模を踏まえて検討を実施した。製造や流通のコストも低く、使用上の利便性の高い“低分子医薬品”、医療ニーズがアンメット・メディカルニーズの高い領域に拡大するに伴い、従来の低分子医薬品では治療できなかった疾患に対する創薬対象として、“抗体医薬品”、“核酸医薬品”、“中分子医薬品”、“ワクチン”、“遺伝子治療”、“再生医療”を取り上げた。また、医薬品の有効性と安全性の評価を行なう為に必須である“レギュラトリーサイエンス”を取り上げた。

現在、製薬企業の国際競争が激化しており、また全体として研究開発費の高騰、臨床開発の成功率の低迷など、厳しい環境に置かれている。したがって、新しいコンセプトに基づいた創薬の重要性がこれからますます高まってくると考えられるが、それらはアカデミアに対する期待が大きい領域でもある。アカデミアで見出された有望な要素技術を集約させ、創薬を劇的に加速させる中核技術として育成するための研究プラットフォームの形成が求められる。創薬においては、やはり医療情報は欠かせない基盤である。産学ともにアクセスしやすく、質の高いデータベースの構築が期待される。また、医工連携のような横展開と、基礎から応用に至る縦の展開、そしてそれら全体をマネジメントし、つなげていく人材がわが国では大きく枯渇しており、その確保と育成は喫緊の課題であると言える。

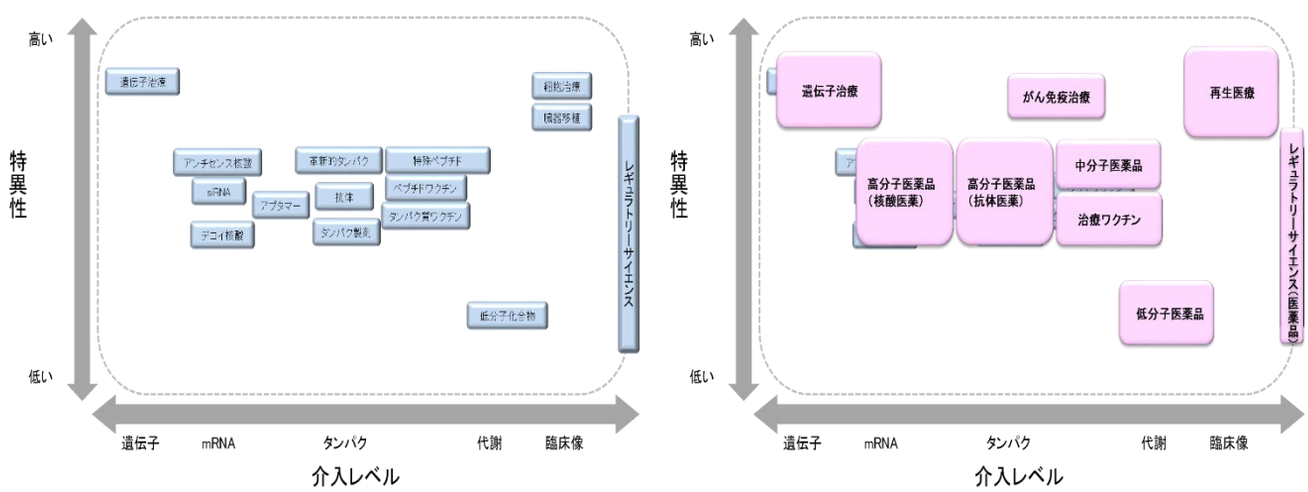


図３-３　俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

3.3.1 低分子医薬品

（１）研究開発領域名

低分子医薬品

（２）研究開発領域の簡潔な説明

主に有機化学合成により新たに創出された化合物および天然化合物の医薬品

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

近年、バイオ医薬品の研究開発が世界的に振興しているが、抗体医薬については、ターゲットとなる抗原の発見が限界に達しているともいわれ、低分子医薬品の研究開発も相変わらず広く展開されている。バイオ医薬品より製造や流通のコストも低く、また、使用上の利便性などを考えると、医療現場において使用される機会も多い事などから、疾患領域（慢性疾患など）や治療目的（症状緩和など）によっては、今後も相当程度、低分子医薬品が果たす役割があると考えられている。

従来から低分子医薬品の探索研究に利用されているハイスループット・スクリーニング（HTS：High Throughput Screening）については、コストやデータベースの構築など、多くの問題点が挙げられているが、これらの問題の解決は医薬品の研究開発全体の成功確率の向上とコスト低減に直結する。アッセイ系構築については、SPA（Scintillation Proximity Assay）、RGA（Reporter Gene Assay）、FP（Fluorescence Polarization）、FRET（Fluorescence Resonance Energy Transfer）などに続く、単一分子、パスウェイあるいは細胞を対象にした先進計測技術の改良・開拓を目指した研究開発が今後も発展を続けてゆくものと思われる。また、活性化合物捕捉における成功確率の向上には、ケミカルスペースの多様化と標的機能分子の特性に応じたライブラリデザインが重要となる。なかでも、タンパク質－タンパク質相互作用 や核酸など、これまで低分子創薬が困難とされてきた標的にもヒットを発見でき、phenotype assay や Fragment Based Drug Design（FBDD）にも対応できる規模と質（有用性）を兼ね備えたケミカルライブラリを構築するための取り組みが必要である。例えば、アルファヘリックスミメティック（alpha-helix mimetics）構造体や mRNA の特異的配列を標的とした化合物に関する研究が注目される。

一方、ペプトイド、カーボハイドレート、ロックド・ペプタイド、ペプチド核酸などが新しい低分子および中分子医薬品のモダリティー候補として注目される。生物の多様性に基づく天然物も引き続き魅力的なライブラリを提供している。一時期下火となっていた天然物化学分野は再興が必要な研究領域であろう。

ライブラリデザインに関わる課題は、個別の製薬企業や研究機関の対応では解決困難である。リード化合物獲得の効率化を実現しうるライブラリの構築には、EU・IMI（Innovative Medicines Initiative）による企業間連携をベースとした官民協力の例がある。我が国では、漸く大手製薬企業間でのライブラリ交換が一部で始まったものの、本格的な官民協力によるライブラリ構築はまだ緒に就いたばかりである。

初期スクリーニングで見出される活性化合物は、標的に対する親和性がそれほど高くなく、本格的な開発研究に繋げてゆくためには親和性を高めるための構造最適化プロセスが必要となるケースがほとんどである。過去 10 年間で計算科学を応用した構造デザインも普及して

いるが、「有機合成化学者の経験による構造デザイン」と「生物活性評価実験による検証」の繰り返しによる試行錯誤的な最適化がこれまでの主流である。今後は、インフォマティクスの発展が加速化し、これまで 30 年以上にわたって世界中の製薬企業で実施されてきた探索研究によって得られた大量の構造活性相関に係る「創薬知」の統合が著しい進展を遂げるものと予測される。加えて、タンパク質の動的立体構造やタンパク質間相互作用に係る構造データベースの発展も期待されている。このようなインフォマティクス強化とスパコンに代表される計算リソース拡大に支えられたシミュレーション科学の急速な発展により、様々な毒性や代謝・薬物動態などに係る構造活性相関も含めた、同時多元的なシミュレーションによる構造デザイン手法の開発が急速に進むものと予測される。

（４）科学技術的・政策的課題

医薬品の研究開発は低分子医薬品からバイオ医薬品へとシフトが図られ、最近では核酸医薬、再生医療も加え、投資対象分野が多様化している。製薬企業は低分子化合物をこれまで通り重要なモダリティーとして位置付けているが、限られたリソースの中でバイオ、核酸などへの展開も図るなか、より一層の生産性の向上を模索している。欧米では、国の強力なリーダーシップのもと複数企業が連携し、リード化合物創出までを非競争的（共同研究的）研究領域として位置付け、早期創薬ステージを官民連携して推進するなど、低分子医薬品領域の生産性向上にむけた新たな取り組みを進めている [1)]。化合物ライブラリの構築から HTS やリード創出までの初期構造展開などは、単独の企業が個別独自で取り組むと研究投資に対する費用対効果が悪くなる。医薬品の研究開発が熾烈な国家間競争となっている現状では、医薬品の研究開発を製薬企業だけに任せるのではなく、政府主導で、創薬推進の新機軸となる共同研究的領域を作り出すことが必要である。特に、死の谷とも呼ばれる応用研究の技術的隘路を埋め、国際競争に勝てる真の実用化を指向したオールジャパンの創薬支援体制の構築が急務である。

Phase 2 attrition への取り組み：創薬プロセスの中で、最も失敗率（attrition rate）が高いステージは Phase 2 である。生命科学の著しい進歩にも関わらず、Phase 2 attrition は年々悪化し、最近では 8 割を超すと報告されており、世界中の製薬産業が直面する最も深刻なグローバル・イッシューとなっている [2,3)]。原因は様々であるが、誤ったターゲット選択により有効性を示しえなかったケースが半数以上を占め、最も頻度が高い。創薬研究の成功率を向上させるためには、ヒト試料の効果的な活用や臨床予測性の高い疾患モデルによるターゲットバリデーション（妥当性検証）を図るとともに、疾患モデルとヒト病態を繋ぐトランスレーショナル・バイオマーカーを開発するなど、臨床予測性の高い有効性評価試験の体系を構築する必要がある。このような“Translational Medicine（TM）”[4)]と呼ばれる Phase 2 attrition 改善を目的とした研究領域では、日本は米国に遅れをとっているのが現状であり、産官学の総力を挙げて取り組むべき最優先課題である。

創薬プロセスイノベーション：スクリーニングから構造最適化、非臨床安全性試験に至る、基礎研究成果の実用化に必要な応用研究のプロセスにおいても、過去 20 年の間に大きなイノベーションはなく、生産性の向上が見られていない [5)]。国のリーダーシップのもと、増加する Phase 2 開発中止化合物のリポジショニングによる活用も含め、研究開発生産性の向上を目指して、産官学で創薬プロセスの再構築に取り組む必要がある。

創薬支援：基礎研究の成果を医薬品としての実用化に繋げるためには、創薬支援システムのより一層の強化が必要である。我が国初の創薬支援の取組である創薬支援ネットワークを強化し、大学などで産み出された新規ターゲットからリード化合物創出への移行確率を高めるとともに、創薬の生産性向上に資する新たな創薬研究の方法論に関する研究などを支援する体制を確立し、創薬研究の国際競争力強化を図る必要がある。特に、認知症や希少病疾患の治療薬など、創薬の難易度が高く、製薬企業がリスクを取り難い領域の創薬支援は極めて重要である。

協力的研究スペースの構築：ライブラリ構築や TM、創薬プロセス再構築は、世界共通の課題である。このような戦略課題の解決にあたっては、単独の製薬企業の取り組みだけでは解決が不可能であることから、欧米では国のリーダーシップのもとで、製薬企業、アカデミア、ベンチャー企業、患者団体などが利害関係を超えて連携協力する協力的研究スペース（pre-competitive collaboration）の構築が進んでいる。 EU では Innovative Medicines Initiative（IMI）[6]への取り組みが本格化し、また、米国では、National Center for Advancing Translational Sciences（NCATS）のように、基礎および臨床を含め広範な視野で創薬プロセス再構築に向けた産学官連携のハブ機能も NIH の中に整備され、活発な活動を展開している [7]。

橋渡し人材の育成：アカデミアと産業界の間に存在するシーズの質や知財に関わる認識の乖離は、いまでも大きな問題として残されている。アカデミアと産業界の両方で研究開発経験を積み、其々がもつ強みを活かした産学連携をコーディネートする能力をもつ高度専門人材の育成は、これからの我が国の橋渡し研究の振興に欠かすことができない重要な政策的課題である。

（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）

欧州の取組：欧州委員会と欧州製薬団体協議会との共同で運営する官民連携（public-private partnership）コンソーシアムである IMI を強化し、医薬品の研究開発プロセスの効率化に取り組んでいる。その取り組みの一つである European Lead Factory（ELP）[8]は、スクリーニングからリード創出までを協力的研究スペースとして位置付け、ライブラリおよび HTS センターの共同整備・運営により低分子医薬品の探索研究の効率化を図るものである。

アメリカの取り組み：Food and Drug Administration (FDA)は Critical Path Initiative ）（CPI）[9]により、産業界、アカデミア、患者団体、医療提供者との連携協力によって、医薬品などの開発、評価、製造、使用にかかわる科学技術および研究開発プロセスのイノベーション推進に取り組む。CPI に基づいて、革新的な新製品や新技術の安全性・有効性を保証するための 76 項目のボトルネックが特定されている。NIH では、NCATS が創薬プロセス再構築に向けた産学官連携のハブ機能として 2011 年に設立された。National Institute of Neurological Diseases and Stroke は、大学などでアルツハイマー病などの難治性疾患治療薬の研究開発に取り組む基礎研究者に、技術コンサルテーションと CRO 経費を提供するユニークな創薬支援制度“Blueprint”[10]を開始した。2013 年現在、8 テーマが進行中である。また、2014 年 2 月には、製薬企業 10 社および複数の NPO が協力して、特定疾患領域における革新的医薬品あるいは診断薬の開発を行うための取組“Accelerating Medicines Partner-

ship”[11]を開始した。アルツハイマー病、2 型糖尿病、リュウマチ性関節炎や全身性エリテマドーシスが対象疾患として選定されている。

日本の取り組み：2013 年 5 月、創薬支援ネットワークの本部機能を担う創薬支援戦略室が（独）医薬基盤研究所に設置された[12]。知財および創薬のための研究戦略策定・助言、医薬基盤研究所、理化学研究所および産業技術総合研究所による技術支援、CRO 経費負担など、オールジャパンで創薬支援体制を構築し、優れた研究成果を医薬品としての実用化に繋げる我が国初の取り組みが開始された。

アジア・太平洋諸国：中国は第 12 次 5 か年計画で“医薬強国”を掲げ、大学、公的機関における創薬・治験環境整備に注力している。オーストラリアでは、Translational Research Institute（Brisbane）が 2012 年に設立されるなど、橋渡し研究振興への意欲が極めて高い。そのほか、韓国では Pharma Korea 2020 ロードマップ、シンガポール（Biopolis）、台湾（Development Center for Biotechnology）および タイ（Center of Excellence for Life Sciences）も創薬支援体制の強化に取り組んでいる。

（6）キーワード

Screening、Structure-based Drug Design、インフォマティクス、pre-competitive collaboration、Translational Medicine、NIH、FDA、IMI

（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	◎	→	・生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008 年～2011 年）では米国、ドイツ、イギリスに次いで世界第 4 位であり、高い水準を維持。 ・新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動は旺盛。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009 年）では、日本は米国、ドイツに次いで世界第 3 位。 ・iPS および再生医療への応用にかかわる基礎研究で強みを発揮。
	応用研究・開発	○	→	・臨床医学領域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）に掲載された研究論文数（2008~2011 年）では、日本は 18 位。 ・日本で産み出された優れた研究成果が海外で実用化されるケースが増加傾向にある（自治医大・間野教授 EML4-ALK の研究成果から Pfizer クリゾチニブ、京都府立医大・酒井教授 BRAFV600 遺伝子変異の研究成果から GSK トラメチニブなど）。 ・創薬初期における共同研究領域が確立されておらず、新たな官民連携の仕組みや複数企業が参加するコンソーシアムなどがほとんどみられない。 ・医療領域の応用研究を推進する目的で、新たな独立行政法人 日本医療研究開発機構（AMED）の設立が決定。2015 年 4 月より運営開始。
	産業化	○	→	・1998 年から 2007 年迄に FDA で承認された日本製新薬は 23 個であり、日本の製薬企業の研究開発力の高さを示している。しかし、そのうち大学とベンチャー企業に由来するものは 4 個（約 17%）にとどまり、改良型新薬の占める割合が非常に高い。 ・2000 年から 2005 年に FDA が承認した 165 個の新薬のうち、日本企業により創出されたもの 4 個が売上高トップ 100 にランクイン。アメリカに次ぐ新薬開発力が維持されているが、いずれも既知作用機序に対する改良型新薬。 ・基礎研究と製薬企業による本格的な開発研究の間を繋ぐベンチャー産業が不在であることが、アカデミアで産み出された基礎研究成果が革新的新薬としての実用化に繋がらない最大の理由である。 ・再生医療では、網膜再生医療研究開発プロジェクト（理研 CDB）など、世界をリードする研究が行われている。 ・抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいモダリティーの研究開発では、欧米に大幅に遅れをとっている。
米国	基礎研究	◎	→	・生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008~2011 年）では世界第 1 位。過去 20 年にわたって首位の座を明け渡さず、極めて高い水準を維持。 ・新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動は旺盛。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009 年）では、世界第 1 位。特許出願数でも首位。
	応用研究・開発	◎	→	・臨床医学領域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）に掲載された研究論文数（2008~2011 年）では、世界第 1 位。過去 20 年にわたって首位の座を明け渡さず、極めて高い水準を維持。 ・NIH を中核として産学官連携による探索研究から臨床治験に至るまで幅広く創薬研究の振興に巨額の投資を行っている。特に、NCATS による創薬プロセス再構築の取り組みは注目すべきである。 ・FDA が医薬品などの研究開発振興を目的とした産官民連携体制の構築にも着手。

	産業化	◎	→	・ 1998 年～2007 年までに FDA で承認された米国製医薬品は 117 個であり、他国を圧倒する。そのうち 72 個（約 62%）が大学・ベンチャーに由来するもので、優先審査の対象となった革新的新薬の数が、製薬会社由来の改良型新薬の数を上回る。 ・ 低分子医薬品にとどまらず、抗体、核酸、ワクチン、再生医療など、すべての領域で基盤技術プラットフォームを提供し、アカデミアによる基礎研究と製薬企業による本格的な開発研究の間を繋ぐベンチャー産業が良く発展している。このことが、研究成果の実用化でも各国を大きく引き離している最大の要因である。 ・ ガン治療ワクチンおよび細胞治療製品の上市。
欧州	基礎研究	◎	→	・ 生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008~2011 年）では、主要 7 カ国合計で世界第 2 位。過去 20 年にわたって第 2 位であり、極めて高い水準を維持。 ・ 新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動は旺盛。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009 年）では、ドイツは米国に次ぐ世界第 2 位。主要 7 カ国の合計論文数は、全体の 14%を占める。
	応用研究・開発	◎	→	・ 臨床医学領域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）に掲載された研究論文数（2008~2011 年）では、主要 7 カ国合計で世界第 2 位。1997 年から 2 位を堅持。 ・ IMI に代表される、創薬初期に複数の製薬企業が連携し、官民協力による共同研究領域が良く確立されている。
	産業化	◎	→	・ GSK、Roche、Novartis、Bayer など、大規模な FIP（Fully Integrated Pharmaceutical Company）が欧州各国に存在し、多数の革新的新薬を創出している。 ・ 医薬品の創出におけるベンチャー企業の成果はまだ限定的であるが、核酸医薬や次世代抗体などの新モダリティーの開発において存在感を示す企業がある。
アジア	基礎研究	○	↗	・ 生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い 3 誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008~2011 年）では、中国 11 位、韓国 20 位。中国の順位上昇が顕著である。 ・ 新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動も活発化。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009 年）では、中国は日本に次いで 4 位。韓国は 5 位。
	応用研究・開発	△	↗	・ 臨床医学領域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）に掲載された研究論文数（2008~2011 年）では、中国 16 位で日本を抜き、順位上昇が顕著である。韓国は 25 位以内に入っていない。 ・ 中国では、CRO を含め、臨床試験実施のインフラが良く整備されており、臨床試験数では米国、欧州に次いで世界第 3 位である。韓国も、臨床試験数では日本を大きく上回る。 ・ オーストラリアでは、Translational Research Institute (Brisbane)が 2012 年に設立されるなど、橋渡し研究振興への意欲が極めて高い。シンガポール（Biopolis）、台湾（Development Center for Biotechnology）および タイ（Center of Excellence for Life Sciences）も橋渡し研究体制の強化に取り組んでいる。
	産業化	×	→	・ 米国で後期臨床試験を展開する中国企業が現れているが、グローバル市場に新薬を上市した実績のある製薬企業はまだない。 ・ 韓国のバイオテック企業が再生医療分野で国内承認を取得しているが、低分子医薬品および核酸医薬品領域で革新的新薬の創出技術をもつベンチャー企業はまだない。

（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) 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（日本製薬工業会）
2) Haberman AB Overcoming Phase 2 attrition Genetic Engineering & Biotechnology News, page 1, August 2009
3) Haberman AB Approaches to Reducing Phase II Attrition, Insight pharma Report 2009
4) Littman, BH Assessing investment risk: Peeling the drug candidate onion Translational Medicine Associates, LLC http://transmedassociates.com
5) Collins FC Reenngineering translational science: The time is right Science Translational Medicine 3(90):1-6,2011
6) Innovative Medicines Initiative. Home Page http://www.imi.europa.eu/
7) National Center for Advancing Translational Sciences. Home Page http://www.ncats.nih.gov/
8) European Lead Factory Home Page https://www.europeanleadfactory.eu/
9) FDA Critical Path Initiative Home Page http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/default.htm
10) The Blueprint Neurotherapeutics Network Home Page http://neuroscienceblueprint.nih.gov/bpdrugs/
11) Accelerating Medicines Partnership Home Page http://www.nih.gov/science/amp/index.htm
12) 創薬支援戦略室ホームページ http://www.nibio.go.jp/iD3/
13) 辰巳邦彦「主要基礎・医学論文体裁数の国際比較」 政策研ニュース 35：48-49, 2012 (医薬産業政策研究所)
14) 辰巳邦彦「エピジェネティッ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)
15) R. Kneller The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs Nature Reviews Drug Discovery 9, 867-882 (2010)

3.3.2　中分子医薬品

（１）研究開発領域名

中分子創薬の未来展望

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医薬品開発の歴史は、1928 年フレミングによって、微生物から産生される二次代謝物のペニシリンに抗菌作用を発見されたことから始まる。この二次代謝物は一般的には「天然物」と呼ばれ、その後多くの天然物化学者による天然物スクリーニングにより、天然物には本来産生菌がもつべくして産生している防御作用としての抗菌作用だけでなく、がん細胞に薬効を示す細胞毒性分子、さらには高等生物の免疫抑制や高脂血症抑制などの全くの偶然ともいえる薬理作用をもつ物質まで、様々な効用を示す物質として認知された。事実、現在医療に使われる低分子（small molecules）には、この天然物由来の物質が多くある。しかし、望みの生理活性を有する新規天然物を偶然発見するには幸運が必要となり、さらには天然物を医療品として開発するには多くの時間を要するため、近年は国内外の製薬企業においてはそのシーズを合成物質ライブラリからスクリーニングし、ヒット化合物を研究展開することで開発することが主流になってきた。しかし、３次元構造をもつ天然物と比較すると合成物質ライブラリに含まれる化合物の多くは芳香環・ヘテロ環を中心にした平面状の化合物が多く、標的以外のタンパク質にも非特異的に相互作用することに由来した重篤な副作用がしばしば問題となる。また、近年新しい薬剤標的として注目されるタンパク質・タンパク質相互作用（PPI）も、低分子をシーズとた開発は困難を極める。

一方、近年になって欧米バイオベンチャー・製薬企業を中心に開発されてきた抗体医薬品が上市されると、その高い活性と低い副作用の期待から、低分子とは一線を画す医薬品として医療現場で使われるようになり、特に腫瘍医療やリウマチなどの自己免疫疾患医療に力を発揮してきている。現在では、ほぼすべての大手製薬企業で抗体医薬品が開発戦略の中に組み込まれ、その開発競争が最も激化している研究開発領域である。しかし、その問題点も多数指摘されている。まず、抗体の標的は、分泌あるいは細胞膜タンパク質に限定されるため、今後開発できる抗体の標的対象の枯渇が危惧されている。また、副作用は必ずしも皆無ではなく、免疫反応が患者で起きると抗体の体内保持時間の高さがむしろ逆効果になり、重篤な副作用につながることもある。さらに、生産コストの高さも患者あるいは国の医療財政に大きな負担となる。

しかし、たとえ今後も抗体医薬品の開発が進むとしても、医薬品としての低分子の必要性は衰えない。抗体と比較して、低分子は生産コストが低く医療費の負担が軽いことに加え、経口剤として開発できるため、投薬における患者への負担も軽い。しかし、低分子が前述の限界に直面する中、低分子と抗体の長所を兼ね備えた分子の開発が切望されてきた。そこで近年注目を集めているのが、分子量にして 500～3,000 Da 程度の「中分子化合物」である。この分子量範囲をもつ化合物は、天然物として発見された化合物にしばしばみられるものであるが、今後の期待としては、天然物と一線を画す構造多様性に富んだ新たな中分子化合物シーズであり、且つ新規な構造物質が必要となっている。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

「中分子医薬品」開発に特化した国内あるいは国外の政策、コンソーション的な予算の配分がなされている現状は把握していない。しかし、広い意味での「バイオ医薬品」としては、欧米諸国はバイオベンチャーを中心に研究開発が進められている。日本では、ようやく本年度から「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」が開始され、次世代バイオ医薬品として核酸・抗体・ペプチドなどの新技術の促進にむけた施策がなされた。これは「中分子医薬品」開発も含むものの、それに特化した基盤技術創出向けの施策ではない。

中分子医薬品開発の１つの流れは、ペプチド分子を見直し、医薬品へと導こうとする流れである。近年において、最もインパクトの高い成功例は、糖尿病の特効薬として期待されるGLP1 ペプチドホルモンの修飾改変版である。本薬品開発にいち早く着手したデンマークに研究開発本拠地をもつ Novo Nordisk 社は、天然の GLIP1 に改良を加えることで血中安定性を高め、それまで不安定で効用の低かったペプチドの薬剤動態を飛躍的に向上させた Liraglutide を開発、上市に成功した。米国では Aileron Therapeutics や Ensemble Therapeutics などのバイオベンチャーが、ヨーロッパでは Bicycle Therapeutics や Polyphor などのバイオベンチャーが、ペプチド分子を主体とした独自の創薬プラットフォーム技術で中分子医薬品の開発を進めている。国内では、ペプチドリーム社が「特殊ペプチド」を基軸として中分子医薬品の開発を手がけている。

上記のペプチドをプラットフォームにした中分子医薬品開発の流れに加え、２次代謝物である天然物の生合成系に人工改変を施し、新たな創薬シーズを提供する動きもある。過去に類似技術をプラットフォームに起業されたバイオベンチャーの失敗もあり、近年ではアカデミア研究が中心であるものの、近年のゲノム解析の高速化から今後の加速的な進展もありうる。

一方、大手製薬企業においては、欧米企業を中心に中分子医薬品に着手する強い動きが増えている。例えば、米国大手製薬企業のひとつである Bristol-Myers Squibb 社は、次世代医薬品開発の柱として中分子（Millamolecules）を掲げ、研究開発を強力に促進している。その他のグローバル製薬企業も中分子医薬品開発に着手している。それに反し、国内製薬企業では中分子医薬品に着手する動きは極めて少ない。

（４）科学技術的・政策的課題

国内製薬企業が、次世代医薬品としての中分子医薬品の重要性を認知しながら、開発研究に消極的な最大の理由として、中分子医薬品開発を可能にするプラットフォーム基盤技術の不足が挙げられる。これまで 100 万種類におよぶ低分子化合物ライブラリを財産としてもつ各製薬企業は、それを最大活用して低分子医薬品の開発に取り組んできたが、オフターゲットへの低非特異的結合能をもつ化合物や PPI 阻害剤の開発に苦戦を強いられている。そういった中で、抗体医薬品開発が細胞外標的に限定されながらもこれだけ台頭したのは、その特異性の高さと PPI 阻害剤の開発ができる利点だけでなく、活性種の探索がプラットフォーム基盤であり、且つ生産を含めた開発ラインが確立されていることにある（ただし、抗体医薬品に関しては、上記の探索プラットフォーム技術および開発ラインが確立している国内製薬企業は数社しかないことに留意すべき）。したがって、革新的な中分子医薬品の開発、上市のためには下記の技術的な課題、およびそれに必要な施策が極めて重要である。

・世界をリードできる中分子医薬品開発のための革新的なプラットフォーム技術基盤の確立
・発見された中分子医薬品候補化合物の前臨床試験予算の確保
・前臨床試験を通過した中分子医薬品の GMP 生産技術および施設（生産ライン）の確保
・国内製薬企業ならびにベンチャー企業との連携強化

（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）

・Novo Nordisk 社による GLIP1 アナログ Liraglutide の上市
・Aileron Therapeutics 社の Stapled Peptides による long-acting growth-hormone -releasing hormone（GHRH）アゴニストおよび MDM2/MDMX 阻害剤の臨床開発開始（Roche 社との提携）
・ペプチドリーム社による特殊ペプチド創薬イノベーションに向けた国内外製薬企業９社の提携（ただし、国内は小規模契約の２社のみ）
・平成 26 年度「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」の開始（ただし、中分子医薬品に特化した事業ではない）

（６）キーワード

中分子医薬品（Mid-sized drugs、Millamolecules）、特殊ペプチド（constrained peptides）、大環状物質（macrocycles）、擬天然物（pseudo-natural products）、天然物合成系（PKS, NRPS）

（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	△	↗	・中分子医薬品開発に向けた基盤技術確立のための基礎研究は、現状では不十分。なお、中分子医薬品開発に特化した施策ではないものの、「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」が平成26年度に開始された。 ・「特殊ペプチド創薬技術基盤」（東大・菅）は、世界最先端を走っている。 ・天然物生合成系の改変においては、高い技術力をもつ国内研究者もいるが、世界的なレベルでは必ずしも競争力があるとは言えない。
	応用研究・開発	△	→	・中分子医薬品開発研究は、基礎研究の全般的な遅れから、遅れ気味。 ・特殊ペプチドに関しては応用面も強い。 ・天然物生合成系の応用においては完全に欧米に遅れをとっている。
	産業化	△	→	・中分子医薬品開発に向けた産業化は、特殊ペプチドを基軸として創薬ビジネスを展開するペプチドリーム社以外は遅れている。 ・天然物生合成系の産業化は完全に欧米に遅れをとっている。 ・日本の製薬企業は、発展途上である中分子医薬品開発に非常に消極的で、リスクを取らない傾向にあるため、実質的に注力している会社はない。
米国	基礎研究	◎	→	・ハーバード大学には、David Liu（DNA templated synthesis）と Greg Verdine（Staple peptides）の2人が独自の技術を開発。 ・天然物生合成系の改変においては、ハーバード大学 Chris Walsh 研究室を出た研究者、スタンフォード大 Chitan Kohsla 研究室を出た研究者などがフロンティアで活躍。 ・翻訳後修飾による天然物生合成系の基礎研究も盛んである。
	応用研究・開発	○	→	・中分子医薬品開発に向けた応用研究は、上記の研究室を中心に基礎研究から直結する形で盛んである。
	産業化	◎	↗	・中分子医薬品開発に特化したバイオベンチャーが数社ある。 ・大手製薬企業も中分子医薬品開発に積極的で、バイオベンチャーとのアライアンスを中心に新しい技術の導入にも力を入れている。 ・天然物生合成系については、バイオベンチャーの過去の失敗があり、現状では産業化は停止している。
欧州	基礎研究	○	→	・英国ケンブリッジ大 Peter Leadlay、ドイツ Leibniz Institute for Natural Product Research の Christian Hertweck などが、天然物生合成系の改変研究において、フロンティアとして活躍。 ・スイス・バーゼル大、ETH Zurich の研究者による小型タンパク質 DARPin の開発。 ・英国ケンブリッジ大、スイス EPFL の研究者による 2 環ペプチド（bicycles）の開発。
	応用研究・開発	○	→	・上記の研究室を中心に基礎研究から直結する形で盛んである。
	産業化	◎	→	・中分子医薬品開発に特化したバイオベンチャーが数社ある。 ・大手製薬企業も中分子医薬品開発に積極的で、バイオベンチャーとのアライアンスを中心に新しい技術の導入にも力を入れている。 ・天然物生合成系についても、基礎研究から応用、産業化の強い流れが活性化されているものの、まだ成功事例はない。
中国	基礎研究	×	→	・明確な動きは皆無
	応用研究・開発	×	→	・明確な動きは皆無
	産業化	×	→	・明確な動きは皆無
韓国	基礎研究	×	→	・明確な動きは皆無
	応用研究・開発	×	→	・明確な動きは皆無

	産業化	×	→	・ 明確な動きは皆無

（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) Liraglutide, http://www.novonordisk.com/science/pipeline/liraglutide.asp
2) Aileron Therapeutics, http://www.aileronrx.com/programs.php
3) Ensemble Therapeutics, http://www.ensemblediscovery.com/pipeline/
4) Bicycle Therapeutics, http://bicycletherapeutics.com
5) Polyphor, http://www.polyphor.com/technology/
6) Bristol-Myers Squibb, http://www.bms.com/pages/default.aspx, Millamolecules, http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCkQFjAB&url=http%3A%2F%2Fphx.corporate-ir.net%2FExternal.File%3Ft%3D1%26item%3DVHlwZT0yfFBhcmVudElEPTUxMDY5NzF8Q2hpbGRJRD01MzUzNTM%3D&ei=s94kVPDQOcqjigKpo4D4Bw&usg=AFQjCNF0CXG56_sQ9p8QYzNENz7p0QR7Lg&sig2=pbeMpjWg5cpkL3A4l-kUuA
7) PeptiDream, http://www.peptidream.com/en/
8) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業 http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/1351384.htm
9) David Liu, http://evolve.harvard.edu
10) Greg Verdine, WarpDrive Bio, http://www.warpdrivebio.com/about-management.php
11) Chris Walsh, http://www.walshlab.org
12) Chitan Kohsla, http://web.stanford.edu/group/khosla/Home.html
13) Peter Leadlay, http://www.bioc.cam.ac.uk/leadlay
14) Christian Hertweck, http://www.leibniz-hki.de/en/
15) DARPin, Molecular Partners, http://www.molecularpartners.com/public/index.php?id=20&lang=en

3.3.3 高分子医薬品（抗体医薬）

（１）研究開発領域名

高分子医薬品（抗体医薬）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

バイオ医薬品とは、遺伝子組換え技術などバイオテクノロジーを利用して製造される医薬品全般を指す。その有効成分としては、抗体、ホルモン、酵素、ワクチンのようなタンパク質のみならず、培養皮膚などの細胞，遺伝子治療に用いる遺伝子組換えウイルスなどの遺伝子、あるいは RNA や DNA の断片そのものを用いたアンチセンスやアプタマーなどの低分子核酸が挙げられる。最近では、進展著しい分子技術を用いた Antibody-Drug Conjugate（ADC）、人工核酸、人工ペプチド、ドラッグデリバリーシステム（DDS）、分子改良や改変なども、革新的あるいは第三世代バイオ医薬品として当該研究開発領域に含めるようになってきている。特に生産、品質管理において低分子医薬と異なった、高分子・中分子医薬に特徴的な技術力が要請される。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

バイオ医薬品はもともと生体内に微量しか存在しないサイトカイン，ホルモン，酵素などタンパク質性分子を、遺伝子組換え技術により微生物や動物細胞で大量に生産・調製し、医薬品として開発されたものである。第一世代バイオ医薬品と呼ばれることもある。わが国では、インシュリンなどのホルモンに加え、エリスロポエチン製剤、G-CSF 製剤、血液凝固因子製剤が上市されることにより、およそ 3,000 億円程度の市場規模となった。その後 10 年程度は新しい展開について表面上は乏しかった。そのような中、1998 年に二つの抗体医薬品が米国バイオベンチャーから上市された。抗体の医薬品応用は、モノクローナル抗体作製技術の完成から、いわゆるミサイル療法への展開が 80 年代以降には大きく期待された。しかしながら、マウス抗体であることから HAMA（anti-Human-Antibody Mouse Antibody）反応が起きるため、マウスーヒトキメラ抗体の構築、あるいはマウス抗体のヒト型化技術が必要であった。これらも 90 年代初頭にはコンセプトが提案されていたものの、実際に医薬品として上市されるには 1998 年まで 10 年程度の時間が必要とされたことになる。現在では、抗体医薬品を中心とした第二世代バイオ医薬品がおよそ 4,000 億円程度の規模となり、バイオ医薬品全体では, 2012 年にはわが国でほぼ 1 兆円､全世界で 10 兆円の市場となっている。2016 年には、15 兆円市場、うち第一世代が 8 兆円、第二世代が 7 兆円以上、という予測もある（Lonza 社）。

これらの背景には､がん､関節リウマチなど既存の治療や薬剤で満たされない医療ニーズ、いわゆるアンメットメディカルニーズが高い疾患領域での創薬に高い有効性を発揮したのが抗体医薬品であったことを指摘しておくべきである。ヒトゲノム解読をきっかけとした生命科学領域の著しい発展も大きく貢献している。さらに、米国が国家戦略として、当該領域を重点的位置付けにしてきたこと、バイオテクノロジー関連ベンチャーの地道な努力から第二世代バイオ医薬品が創出されたことも大きな要因である。

欧州、中国、韓国では、第二世代バイオ医薬品開発時においては遅れをとったものの、バイオ後続品、いわゆるバイオシミラー開発について、精力的な展開を図っている。従来のジ

ェネリック低分子医薬品と異なり、製品が先発品と品質上きわめて類似していることを前提に、非臨床、臨床試験において同等な薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性、安全性などを示す必要があり、バイオシミラー開発承認についてのガイドラインの整備が要請される。欧州では、2005～2006 年にバイオシミラー開発ガイドラインが整備され、これまでに 3 製品に対する 7 つのバイオシミラー製品が承認されている。また、抗体医薬品に関しても 2012 年に発効され、2013 年にレミケードのバイオシミラーが承認されている。一方、韓国では 2010 年に策定した「バイオシミラーグローバル輸出産業化戦略」において、2020 年にバイオシミラー分野でのトップシェアを目指し、研究開発、人材育成、公的な生産設備の整備、政府振興策に基づく企業の積極的な投資と周辺産業の活性化という好循環が生まれつつある。わが国では 2009 年にガイドラインが出され、バイオシミラーの 3 製品が承認されている。普及にあたってのボトルネックは供給体制、すなわち医療現場での普及が難しい点にあることから、医療経済のひっ迫に鑑み、政府主導の普及が欧州、日本で期待されている。

第二世代バイオ医薬品とその周辺に関する特許の有効期限切れを受けて、上記のバイオシミラーだけでなく、親和性や安定性の向上、低分子化など改良・改変を施した医薬品であるバイオベター、あるいは核酸医薬品開発や DDS 技術開発と密接に連携した革新的次世代バイオ医薬品（いわゆる第三世代バイオ医薬品）開発が急務である。そのためには、以下のような技術開発の重要性が指摘されている。①組織、細胞内、核内送達技術：各臓器、細胞内、核内での動態を制御可能な技術。投与量を減らす為の技術。②分子複合体：抗体-核酸ハイブリッド、抗体-ドラッグ複合体ハイブリッド（ADC）などの構築。③ターゲティング：従来の概念を超える新しい標的（核内、複数分子にまたがる標的など）。④生産・製造技術：核酸医薬、革新的タンパク医薬における生産製造技術。POC（Proof-of-Concept）検証の加速化並びに、臨床試験に向けた製剤化、大量合成、安定供給、装置開発を行うための製造拠点。⑤安全性・技術評価：オープンイノベーション、拠点における共通の安全性、技術評価方法の作成。臨床予測性向上技術の開発。

（４）科学技術的・政策的課題

１　科学技術的課題

バイオ医薬品開発における課題、技術的なボトルネックとして、(1)ターゲティング、(2)特許、(3)活性、(4)安全性、(5)コスト、(6)高機能化，多機能化が挙げられる。ここでは、次世代医薬品という観点から、核酸医薬、ペプチド医薬も含めて述べる。

(1)ターゲティング：抗体医薬においては、その成功と市場拡大を受け、有望な標的抗原に対し開発が集中している。ただし、調整が難しい標的抗原が存在することや抗体自体を細胞内へ送達させる方法も現状の大きな課題として挙げられる。核酸医薬においては、細胞内へ到達させるためのキャリアが必要であり、現在のところ、局所もしくは肝臓以外への臓器へのターゲティングが難しい。

(2)特許：抗体医薬において、抗体作成から生産に至るまで多くの類似特許が関与しており、特許ライセンスに対する対価の課題が挙げられる。核酸医薬では siRNA やアンチセンス核酸の特許はほとんど海外が保有（Alnylam 社、isis 社）しており、DDS 技術も海外企業が先行（Tekmira 社、Samyang 社）している。

(3)活性：抗体医薬において、安定性・親和性の向上が必要となる場合が多く、物性を最大限

に考慮した開発が必須である。核酸医薬において、現在 siRNA やアンチセンス核酸を用いた治療は大量の核酸が必要となる場合があるほか、物性と活性の関連も重要である。

(4)安全性：抗体医薬において、生体における免疫原性の評価、予測を正確に行う技術・手法は十分でない。また、併用、連続投与の安全性を十分に考慮しなくてはいけない。核酸医薬では、高容量投与による核酸毒性や、副作用（オフターゲット）が懸念される。

(5)コスト：抗体の製造コストは、CHO 細胞の改善が成されているものの、宿主に依存している。このため、抜本的な宿主の改良が望まれる。現状、核酸医薬は１回あたりの投与単価が抗体に比べ高く、製造プロセスの改善が大きな課題となっている。

(6)高機能化・多機能化：投与量を減らし、活性を高めるための戦略構築が急務の課題である。また、Antibody Drug Conjugation（ADC）においては、要素技術、特に部位特異的結合や薬剤結合数（いわゆる DAR）における高度な技術が必要であるほか、これらの技術を反映させた物性の精査、品質管理が大きな課題である。

２　政策的課題

わが国がバイオ医薬品領域において劣勢である要因は次の通りと考えられる。まず、基礎研究のポテンシャルを活用するための国家レベルの戦略が十分でなかったことが挙げられる。例えば英国は、MRC における抗体研究のポテンシャルを最大限活用し、Celltech、Cambridge Antibody Technology、Domantis といった１兆円規模の売り上げをもつ企業を MRC からスピンアウトさせるなど、特筆すべき成果を挙げている。わが国においては、世界レベルにあるアカデミアと競争力を有する製薬企業との間の本質的な協同体制が有効に組まれてこなかった点も大きな課題である。次に、新技術に対する承認ルールの未整備が挙げられる。米国における、FDA 主導のレギュラトリーサイエンスの取り組みを参考にすべきである。産業構造の視点からは、ベンチャー企業という文化が未成熟であり、バイオ CMO など周辺産業も未成熟であることが挙げられる。そして、わが国の製薬企業にも課題があり、例えばバイオ医薬品がもつポテンシャルにチャレンジする姿勢が欧米に比して十分ではなかったこと、慢性疾患領域から関節リウマチやがんなどのアンメットメディカルニーズの高い領域への移行が遅れた点が挙げられる。

以上を踏まえ、わが国では近年基礎研究に対する国家戦略の形成、官民の一体化、ベンチャー企業や周辺企業の成熟化を国主導で取り組むことが強く期待されており、2014 年 7 月に『健康・医療戦略』が閣議決定されたところである。

（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 25 年 6 月 26 日に厚生労働省から発表された『医薬品産業ビジョン 2013』において、わが国のバイオ医薬品での基盤整備の遅れが指摘された。特に、抗体医薬については、ターゲットとなる抗原の発見が限界に近い可能性が高いため、開発余地が大きい他の技術分野を重点的に支援するなど、バイオ医薬品の創出に向けた基盤・環境設備について早急に巻き返しを図ることの重要性が述べられている。

平成 26 年 7 月 22 日に閣議決定された『健康・医療戦略』においては、世界最先端の医療実現に向けた取り組みとして、革新的医薬品や DDS など将来の医薬品の実現に向けた画期的シーズの育成はもとより、将来の市場規模の拡大が期待されるものとしてバイオ医薬品を位置づけ、強化を図るとされている。そして、早期実現に向けた、官民一体の取り組み、臨

床試験へのスムーズな展開、ならびに国際協調の重要性が指摘されている。

革新的バイオ医薬品と位置付けられる人工核酸、人工ペプチド、ADC など、わが国が技術面の優位性を保っているものも一定程度存在する。それら技術をさらに伸ばしつつ、例えば抗体においては細胞構築～製造～精製～製剤～品質評価、核酸においても製造～品質評価に至るまでのまでの一連の生産技術の革新も強く要請される。また、国際的なプレゼンスを発揮するためには、研究開発のみならず、知財戦略等も含めた多面的な方策が必要である。これらを実現するための国家プロジェクトとして、2013 年度からスタートした経済産業省「バイオ医薬品の次世代製造技術基盤事業」ならびに 2014 年度からスタートした文部科学省「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」は、わが国のバイオ医薬品開発研究における巻き返しを可能にする、きわめて有効な戦略および方向性を含んでいる。現時点では、バイオ医薬品関連において先行する諸外国にあらゆる面で大きな差をつけられていることは否めない。しかしながら、今後注視される問題は医療経済に鑑みた費用対効果であり、経済産業省のプロジェクトはバイオシミラーの国内生産、CMC 産業の基盤充実を加速させ、低価格化への貢献が期待される。また、文部科学省のプロジェクトは個別化医療での新薬開発を官民一体となって取り組むことへの期待が大きい中、少量多品種化への流れで主導権を果たすものと期待される。特に、CMC 産業振興の基盤構築はもとより、スーパーコンピューターなどの処理能力を高めた計算科学的アプローチによるバイオベターへの戦略的取組や、DDS、次世代核酸とのシナジーを可能にする低分子化抗体の開発など、技術的な面でもわが国の優位性が網羅できるレベルへ高めていくこともやはり強く期待される。ただし、現状の予算規模は欧米、中国、韓国に比して必ずしも十分とは言えない。

わが国がもつ要素技術を武器に、当該分野でのプレゼンスをより一層高めるためには、技術を活用した市場の創出、技術を活かしたビジネスモデルの確立が不可欠といえる。そのためには、シーズから臨床までの一気通貫のサポートが求められ、そのサポートの過程で培われるノウハウ、特許、知財が、結果として当該領域の産業振興に大きく貢献するものと思われる。以上については、官が先導すべき方向性を多く含み、その戦略構築が急務であるといえる。

以上をまとめると、まず、バイオシミラーを初めとした生産拠点として、国内に CMO 産業とその周辺産業を育成、充実させることが必須である。一方、少量多品種型に移行するであろう革新的次世代バイオ医薬品においてプレゼンスを高めるためには、創薬シーズの研究開発に加え、製造技術や安全性評価技術についても研究を推進し、新規医療技術の上市を強力に指向した取り組みが重要である。

今後必要と考えられる研究開発課題は、(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS 化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域が挙げられ、それら各要素技術の高度化に加え、それらすべてをパッケージ化し次世代バイオ医薬品開発の総合力を大きく高めていくことが必要であろう。

以下、本分野に期待される技術開発項目の一例を示す。

(1) 新規標的探索領域：創薬標的の解明と拡大、疾患に特異的な治療モダリティの選択

・疾患特異的遺伝子の同定技術、エピトープ解析技術

・適切な動物モデルの開発技術

(2) 分子設計・解析領域」新規標的をターゲットとした創薬の開発
＜革新的タンパク医薬、ペプチド医薬＞
・分子動力学を駆使した分子設計
・特異性・親和性解析（物理化学）
・抗体設計技術（ファージディスプレイ、低分子化）
・ペプチド設計（環状、非天然アミノ酸）
＜核酸医薬＞
・核酸分子設計（主に主鎖、人工塩基対、ヘテロ核酸）
(3) 高機能化領域：高機能化、高活性化創薬の開発
＜革新的タンパク医薬、ペプチド医薬＞
・抗体改変技術（改変、改良、多重特異性）
・糖鎖制御技術（*in vivo* と *in vitro*）
・化学修飾法（toxin-conjugation、部位特異的技術など）
＜核酸医薬＞
・核酸修飾技術（塩基部、糖部、リン部）
(4) DDS 化領域：組織、細胞内、核内送達技術の開発
・細胞内・部位特異的送達技術（ペプチド付与、高分子ミセル、生体分子付与）
(5) 生産・製造領域：低コスト生産系の開発
＜革新的タンパク医薬、ペプチド医薬＞
・抗体製造技術（生産技術、巻き戻し、製剤、精製リガンドの開発とプロセス設計など）
＜核酸医薬＞
・核酸製造技術（低コストプロセス開発）
(6) 機能
・安全性評価領域：新規機能評価・安全性評価技術の開発
・先端技術安全性評価技術（会合凝集体、免疫原性予測など）

（6）キーワード

バイオ医薬品、次世代バイオ医薬品、革新的バイオ医薬品、バイオシミラー、ADC（Antibody-Drug Conjugation）、抗体医薬品、CMO、ドラッグデリバリーシステム（DDS）、ペプチド医薬品

（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	○	↗	第 2,3 期科学技術基本計画において「ライフサイエンス」分野を重点推進 4 分野の一つとして設定。第 4 期科学技術基本計画では、ライフイノベーションの推進が掲げられている。これらの重点的な研究推進，科学技術研究開発への積極的な投資から、バイオ医薬品に関連する領域として、化学、生命科学研究はもとより、ペプチド・タンパク質科学、核酸科学などにおいて国際的レベルに到達しつつある。
	応用研究・開発	○	↗	医療イノベーションについては、内閣官房長官を議長とする「医療イノベーション会議」が設置され（2010 年）、これを推進するための国の司令塔として内閣官房医療イノベーション推進室を設置（2011 年）。2013 年に内閣官房健康・医療戦略室を発展。2015 年に日本医療研究開発機構（AMED）を発足。COI（centre of innovation）や ImPACT、橋渡し研究など、基礎研究を発展させ技術移転、産業展開を政府主導で推進している。
	産業化	○	↗	欧米や韓国の後塵を拝してきたバイオ医薬品製造で日本企業の競争力が急速に高まりつつある。「抗体医薬」の開発活発化を受け、商業展開をにらむ国内製薬各社が生産投資を加速しつつあるほか、製薬会社による外注増加を見越した製造受託会社も投資意欲を強めている。
米国	基礎研究	◎	→	すべての研究分野で世界のトップレベルを維持している。NIH への研究開発予算として、2013 年度予算案で 300 億ドル投じられているだけでなく、民間企業からの資金も潤沢に研究機関に流れている。
	応用研究・開発	◎	→	基礎研究から医薬品開発への橋渡し研究を推進する国立先進トランスレーショナル科学センター（NCATS）が稼働を開始した。基礎研究を製品に持ち込むまで、迅速な治験も含め、精力的な展開が図られている。
	産業化	◎	→	長期にわたる国家戦略に基づいた成果から、世界のバイオ医薬品産業を引き続きリードしている。多数のバイオテクベンチャーが精力的に活動を展開している。バイオシミラー戦略には消極的であり、バイオベター戦略を採る場合がほとんどである。2013 年に ADC の 1 つである Herceptin-DM1（Roche－Genentech）が承認されるなど、第 3 世代バイオ医薬品開発研究についても積極的であり、例えば ADC については 30 程度が治験中である。
欧州	基礎研究	○	→	欧州：「ライフサイエンス&バイオテクノロジーの欧州戦略 2010」（2002 年）、「健康への新しい戦略的アプローチ」（2007 年）、「欧州市民とバイオテクノロジー2010」（2010 年）などがある。FP7 の一部である Cooperation プログラムにおいて「健康」への研究に 61 億ユーロが配分されている。同様に「食料・農業・バイオテクノロジー」に 19.3 億ユーロが配分されている。
	応用研究・開発	○	→	英国：英国が強みをもつライフサイエンスのより一層の強化のため、2009 年にライフサイエンス局（Officefor Life Science）を設立，研究会議横断型研究プログラム 6 分野の一つ「高齢化：生涯の健康と幸福」に対して 2011～2014 年の 4 年間で 1 億 9,600 万ポンドを配分。また、同じく「世界の食料安全保障」に対して同 4 年間で 4 億 4,000 万ポンドを配分（科学・研究資金配分計画）。
	産業化	○	→	ドイツ：BMBF は「国家研究戦略バイオエコノミー2030」（2010 年）、「健康研究基本計画」（2010 年）などを制定。医薬品開発計画「ファーマ・イニシアティブ」 を 2008 年 10 月にスタートさせ、その中核となる「バイオ製薬コンテスト」に 3 つの研究コンソーシアムを選定し、5 年間に総額 1 億ユーロを投入している。

中国	基礎研究	△	→	QS 大学世界ランキング（医療系）で北京大学が 24 位，清華大学が 49 位になるなど，確実にその位置を高めている。バイオ医薬関連においても成果を挙げつつある。第 12 次五カ年計画に「戦略的振興産業」として、バイオ薬品、バイオ医学工学の研究開発と産業拠点の整備、バイオ製造プラットフォームの建設をあげる。中長期計画として、「タンパク質研究」、重大特定プロジェクトとして「新薬開発」、2011 年に生物産業発展第 12 次五カ年計画を掲げる。
	応用研究・開発	△	→	海外の模倣あるいは類似研究が多いが、国策を背景に、蘇州、上海中心に数千ある大小の企業が製品開発あるいはその周辺産業の発展に精力的に取り組んでいる。
	産業化	○	↗	昨年の中国のバイオ医薬製造業の生産額は 2 兆 1000 億元（約 34 兆 7000 億円）、医療機器が 1900 億元（約 3 兆 1400 億円）にのぼり、いずれも前年比で約 18%増加した。治療ワクチンや抗体などの新薬、遺伝子組み換え植物の新品種、バイオベースマテリアルといった新製品の研究開発が進んでおり、今後 3 年の中国のバイオ産業は年平均 20%を超えるペースで成長するとの予想もある。
韓国	基礎研究	△	→	ソウル大学、韓国科学技術院を初めとする有力大学で、バイオ医薬品開発に関連した研究が確実に進められ、国際的雑誌への掲載も見られる。「生命工学育成法（1995 年に遺伝工学育成法（1984 年施行）を改正）」に基づき「第 2 次バイオテクノロジー育成基本計画（Bio-Vision 2016）397」（科学技術部（現・教育科学技術部））が 2007 年より実施されている。ここでは、2016 年までに世界 7 位のバイオ大国（2006 年時点で 13-14 位）となることが目標に掲げられ、当該分野における投資強化などが掲げられている。
	応用研究・開発	△	→	科学技術基本計画においては 7 つの重点分野のうち新産業創出（新薬・保険医療など）、懸案関連特定分野（Risk Science、狂牛病、鳥インフルエンザなど）が、新成長動力ビジョンにおいては 3 大課題のうち先端融合産業と高付加価値サービス産業の一部（先端融合産業のバイオ製薬資源・医療機器、高付加価値食品産業および高付加価値サービス産業のグローバルヘルスケアが該当）が当該分野に大いに関連する。
	産業化	○	↗	バイオ医薬品のグローバルリーダーを目指す韓国政府のバイオシミラー産業育成政策に基づき、中堅製薬会社及びバイオベンチャーの研究開発が集中的に行われている。セルトリオン、LG 生命科学、ハンファケミカル、サムスンバイオロジックスなど主要企業、バイオシミラー及びバイオベターのグローバル事業化を活発に行っている。

（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) 健康・医療戦略　平成 26 年 7 月 22 日閣議決定
2) Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30 Nature Reviews Drug Discovery 12 329 (2013)
3) 次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略　第 1 編バイオ医薬品開発の現状と展望　第 1 章タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから　シーエムシー出版　(2011)
4) JST-CRDS　調査検討報告書　革新的バイオ医薬品（2014）

5) JST-CRDS 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）第 2 版　3.2.②医療技術
6) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書　主要国の研究開発戦略（2013 年）
7) 日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題　医薬産業政策研究所リサーチペーパーシリーズ５８（２０１３．４）
8) Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. Nature Reviews Drug Discovery 13 655 (2014)
9) バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く環境～医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること～　Mizuho Industry Focus 156 (2014.7)
10) バイオ医薬品産業の現状と課題　生物工学　91　495（2013）
11) 医薬品産業ビジョン 2013　厚生労働省　平成 25 年 6 月 26 日
12) 韓国バイオ産業及びバイオクラスターの現状　ジェトロ ソウル・センター　2010．3
13) 中国華東地域のバイオ医薬産業　財団法人日中経済協会　上海松川投資諮詢有限公司　2008.3
14) HS レポート No.82　平成 25 年度規制動向調査報告書　核酸医薬品の開発と規制の動向　ヒューマンサイエンス振興財団，平成 26 年 3 月

3.3.4 高分子医薬品（核酸医薬）

（1）研究開発領域名

高分子医薬品（核酸医薬品）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

比較的分子量の大きな核酸及びその化学修飾体を用いた医薬品（核酸医薬品）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

核酸医薬品には、mRNA や miRNA に対して配列特異的に作用し薬効を示すもの（アンチセンス、siRNA、miRNA、anti-miR など）のほか、抗体様の機能性を示すもの（核酸アプタマー）などが含まれる。いずれの場合においても、生体内での安定性を高め、標的分子との結合親和性を向上させるために、様々な化学修飾が施されることが多い。最も古くから研究が行なわれているものとしてアンチセンスがあげられる。これは、13～25 残基程度のオリゴヌクレオチドを投与し、細胞内で標的 mRNA と二重鎖を形成させ、翻訳過程を阻害することでタンパクの発現を抑制するものである。2013 年 1 月には、全身投与型として世界初となるアンチセンス Kynamro が米国 FDA により承認された [1]。また、pre-mRNA のスプライシングを制御し、任意のエキソンを欠失した mRNA を誘導するエキソンスキッピング法も盛んに研究が進められている。一方、siRNA は 19～21 塩基長の二本鎖 RNA により、細胞質で mRNA の分解を誘導する。細胞レベルでの有効性は極めて高いものの、医薬品としての利用にはデリバリー技術の発展が必要不可欠である。siRNA は人工的に調製した二本鎖 RNA を用いて遺伝子発現制御を行なうが、元来生体に備わっている同様の機構として miRNA が知られている。これまでに数多くの miRNA が探索され、疾患との関連が明らかになってきた。こうした状況下、miRNA そのもの、あるいは miRNA に相補的なオリゴヌクレオチド（anti-miR）を用いた創薬研究が活発に行なわれている。また核酸アプタマーについても、2004 年 12 月に FDA により承認された Macugen 以降 [2]、医薬品としての開発研究が国内外で進められている。

いずれのタイプの核酸医薬品開発においても、優れた機能性を有する人工核酸の創製、核酸医薬品のデリバリー技術の発展、核酸医薬品の安全性担保が研究開発上の大きなポイントとなる。核酸医薬品開発の基礎となる核酸化学やデリバリー技術開発については、日米欧の三極を中心とした熾烈な研究開発競争が繰り広げられている。我が国における核酸化学研究の歴史は古く、最近では架橋型人工核酸の開発などにみられるように [3,4]、これまで一貫して世界を牽引し続けている。また、デリバリー技術についても、わが国からの優れた研究が数多く報告されている [5]。しかしながら、実用化（医薬品開発）においては、欧米の先行を許しているという状況が顕在化している。

＜アンチセンス＞

海外を中心に活発な研究開発が展開されており、比較的多くの臨床試験が進められている [6-8]。上述の通り、ISIS 社（米国）及び Sanofi 社（フランス）は、家族性高コレステロール血症（ホモ接合型）に対する治療薬として開発を進めてきた Kynamro が、2013 年 1 月に FDA より製造・販売の承認を得られた [1]。Kynamro に搭載されている人工核酸は MOE と

呼ばれるもので、リン酸ジエステル結合のホスホロチオアート化とともに用いられている。この他にも ISIS 社は、潰瘍性大腸炎の治療薬として Alicaforsen、トランスサイレチンアミロイドーシスの治療薬として ISIS-TTRRx（いずれも第三相臨床試験）の他、数多くの臨床試験を実施している[9]。ISIS 社以外の海外勢としては、ISARNA 社（ドイツ）が Trabedersen（第三相臨床試験）をはじめとして各種のがんを対象としたアンチセンス開発に取り組んでいる[10]。Trabedersen は、18 塩基長からなるホスホロチオアート化オリゴデオキシヌクレオチド構造を有する。また、エキソンスキッピング法によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬として、Prosensa 社（オランダ）は GlaxoSmithKline 社（英国）とともに Drisapersen の開発を進めてきたが、第三相臨床試験において十分な有効性が認められなかったことが 2013 年 9 月に報じられた[11]。この Drisapersen には 2'-OMe と呼ばれる人工核酸がホスホロチオアート修飾とともに用いられている。エキソンスキッピング法によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬としては、これ以外にも Sarepta 社がモルフォリノ構造を有する人工核酸を利用した Eteplirsen の開発を進めており[12]、今後の動向に注目が集まっている。

我が国においては、国立精神・神経医療研究センターと日本新薬のグループが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の医師主導型早期探索的臨床試験を 2013 年 6 月より開始した[13]。この臨床試験には、モルフォリノ型核酸が用いられているが、一方で、第一三共は産業革新機構の出資により新会社を設立し、独自の架橋型人工核酸である ENA を利用したデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の開発を進めている[14]。

以上、海外において臨床試験が実施されているアンチセンスを中心に記したが、その多くが比較的古いタイプの人工核酸を搭載している。また特段のデリバリー技術も利用されていない。現在、我が国においても、より有効性に優れた人工核酸や[15]、効果的なデリバリー技術の開発が進められており[5]、これらの技術が臨床に投入されることで、アンチセンスの開発はさらなる飛躍につながるものと期待できる。

＜siRNA 及び miRNA＞

アンチセンスに比べて siRNA は、適切なデリバリー法と併用されることが多い。これは、siRNA が二本鎖状態で機能を発現すること、化学修飾により活性低下を招きやすく、生体内での安定化が十分行えないことなどが原因とされている。事実、現在臨床試験が進められている siRNA の多くは何らかのデリバリー法を利用している。例えば、Alnylam 社（米国）では、トランスサイレチンアミロイドーシスの治療薬として Patisiran の開発を進めているが（第三相臨床試験）[16]、これは Tekmira 社（カナダ）が開発したリピッドナノパーティクル（LNP）[17]をキャリアーとして利用した siRNA 薬である。また Alnylam 社では LNP のようなキャリアーを利用しない戦略として、siRNA へ直接リガンド分子を結合させる、いわゆるコンジュゲート体についても検討を重ねている。ALN-TTRsc は siRNA に GalNAc と呼ばれる糖リガンドを結合させることで標的臓器である肝臓への効率的なデリバリーを達成しており、現在第二相臨床試験が実施されている。これら以外にも複数の siRNA について臨床試験が進められている[7,8]。

一方、miRNA の生物学的意義が明らかになるにつれ、創薬ターゲットとしての miRNA に注目が集まっている。miRNA を創薬につなげる戦略としては、疾病に伴い発現が低下している miRNA を補充する方法と、逆に疾病において発現が上昇している miRNA をオリゴ

ヌクレオチドにより阻害する方法の２つが提案されている。前者については、Mirna 社（米国）が MRX34 と呼ばれるリポソーム包埋型 miRNA を抗がん剤として開発しているほか(第一相臨床試験中）[18]、miRagen 社(米国)が前臨床試験段階ではあるものの複数のパイプラインを走らせている[19]。我が国においては、化学修飾により安定化させた miRNA の開発が岐阜大学のグループにより進められている[20]。一方、後者については、Santaris 社(デンマーク)が、架橋型人工核酸 LNA を搭載した HCV 治療薬 Miravirsen の開発を実施している（第二相臨床試験）[21]。

＜核酸アプタマー＞

2004 年 12 月に、Pfizer 社（米国）が加齢黄斑変性症治療薬として Macugen を上市したが、その後も海外にて各種の核酸アプタマーの開発が進められ、すでにいくつかの臨床試験が実施されている。Antisoma 社（英国）では、ヌクレオリンを標的としたアプタマーAS1411 を急性骨髄性白血病治療薬として開発している（第二相臨床試験終了）[22]。また、ARCA 社（米国）においては、トロンビンを標的としたアプタマーNU172 にて抗血液凝固剤開発を進めている（第二相臨床試験）[23]。その他にも複数の核酸アプタマーが臨床試験に進んでいる。

核酸アプタマーはランダムなライブラリから選別・増幅・精製を繰り返す試験管内選択法（SELEX 法）[24]によって取得することができる。通常、核酸アプタマーの取得には 8～12 サイクル必要であるが、選別手法の改良により 4～6 サイクルと非常に短時間での取得が可能となっている[25,26]。

他の核酸医薬品候補と同様に核酸アプタマーにおいても、生体内での安定性向上は重要なポイントとなる。上述の Macugen を例に見てみると、①部分的に修飾を導入した人工核酸ライブラリを用いて選別、②活性の低下しない天然型部位に修飾基を導入、③5’末端に分岐型ポリエチレングリコール鎖を、3’末端に 3’-チミジル酸をそれぞれ化学修飾、という手順で創製されている。Post-SELEX 化学修飾法と呼ばれる上記②及び③は、核酸アプタマーの高次構造を崩さないような最適化が必要になるため非常に難しい。一方で、上記①のようにライブラリの段階で人工核酸を導入する方法は、SELEX 法が酵素による増幅を必須とするため、効率的に人工核酸を取込むことのできる酵素の開発が必須となる。現状では、塩基部位の修飾は比較的酵素によって認識されやすいことがわかっている。対して、糖部位の修飾は生体内での安定性を飛躍的に向上させることができるが、酵素による取り込み効率を著しく低下させる[27,28]。近年、我が国をはじめ、いくつかのグループで既存の酵素を改変することにより、人工核酸、特に糖部位修飾の取込み効率を上昇させ、種々の人工核酸を搭載した核酸アプタマーを創出することに成功している[29,30]。

（４）科学技術的・政策的課題

＜科学技術的課題＞

・核酸医薬品の開発において、優れた機能性を有する人工核酸の創製は極めて重要となる。我が国をはじめとした各国において、数多くの人工核酸が生み出されてきたが、今後もその重要性は変わりがない。
・人工核酸の創製と並び重要な要素として、デリバリー技術があげられる。これまでにも実

用化につながる一定の成果は得られているが、なお一層の研究開発が求められる。標的臓器への効率的なデリバリーに加え、細胞内デリバリー（細胞内動態制御）についても更なる検討が必要であろう。
・核酸医薬品の研究開発が前臨床から臨床段階へと入った現在、新たな課題としてあげられるのが、安全性の担保である。毒性発現の機構解明やその回避策について基礎研究の果たす役割は大きいと言える。

＜政策的課題＞
・欧米では、アカデミアによる基礎研究の成果を医薬品開発に橋渡しする機能をベンチャー企業が中心となって担っているが、わが国ではその体制が不十分であり、アカデミアの成果が十分に活かしきれていない。基礎から出口までをパッケージとして支援する政策が必要であろう。
・核酸医薬品は基本的に低分子医薬品と同様、化学合成によって製造される。しかし、核酸化学には独自のノウハウが必要であるために、現状では国内外ともに限られた企業でしか対応できない。国内での核酸医薬品製造拠点の整備が強く望まれる。
・国際的な課題として、核酸医薬品の開発や承認に係るガイダンス、ガイドラインなどの整備がまだ十分ではない。上市されている核酸医薬品の品目数が世界的にもまだ少ないことや、核酸医薬品には様々なタイプがあり画一的な議論が難しい点がその原因としてあげられる。

（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）
・ISIS 社は化学修飾した一本鎖 RNA を用いることで、二本鎖 RNA と同様に RNA 干渉を引き起こせることを発見した[31]。二本鎖を一本鎖化することで薬理作用などを単純化することができるため、今後の RNA 干渉創薬の加速が期待される。
・Santaris 社と Pfizer 社はアンチセンスオリゴヌクレオチドの配列と肝毒性発現との関連性を網羅的に解析した[32]。その結果、TCC や TGC などの特定配列の存在が肝毒性発現と相関があることがわかった。この発見により、核酸医薬の配列設計の重要性が明らかとなった。
・人工核酸を搭載したアプタマー開発に向けて、英国 MRC 研究所の Holliger らは進化分子工学の手法により、様々な人工核酸を複製可能な改変ポリメラーゼの開発を行い、化学構造の異なる 5 種類の人工核酸の複製に成功した[29]。今後、人工核酸アプタマーの創出が期待される。
・理研の平尾らは、独自に開発した非天然塩基対を応用した人工核酸アプタマーの開発法を提案した[33]。この手法で得られた人工核酸アプタマーは従来の天然型アプタマーと比較して標的結合親和性が 100 倍以上に向上しており、核酸創薬・医療技術の拡張が期待される。
・Santaris 社は、わずか 8 残基の LNA（Tiny LNA）を細胞内に導入することで miRNA の機能を制御できることを発見した[34]。疾病に関連する miRNA の発見は増加の一途をたどっており、新たな核酸創薬の手法として注目される。
・平成 25 年度に創薬支援スクリーニングセンターが独立行政法人医薬基盤研究所に設立された。同センターに発足した人工核酸スクリーニングプロジェクトではアカデミアが有す

る有望な創薬ターゲットに対して、人工核酸の合成、配列スクリーニング、核酸ライブラリ構築、薬効評価などを実施しており、我が国の核酸創薬の発展に寄与することが期待される。

・同じく平成 25 年度には NEDO の「イノベーション実用化ベンチャー支援事業」に複数の核酸医薬開発ベンチャーの研究提案が採択され、産業面への支援が加速されようとしている。

（6）キーワード

人工核酸、アンチセンス、アプタマー、miRNA、siRNA、ドラッグデリバリー、SELEX 法

（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	◎	→	・古くから核酸化学に関する研究では世界を牽引しており、現在も活発に研究が行われている。 ・近年、核酸医薬の素材として有望視されているものは日本および欧州発のものが多い（架橋型人工核酸など）。 ・国際核酸化学シンポジウムやアンチセンスシンポジウムなどの関連学会を毎年開催し、基礎研究者間の情報交換も活発に行われている。
	応用研究・開発	○	↗	・大学医学部や国研などを中心に核酸医薬の開発研究が活発化している。 ・日本核酸医薬学会など、基礎から応用までを網羅した学会の設立が予定されており、核酸医薬品開発がますます加速化するものと考えられる。 ・大学、研究機関から企業への技術移転は未だ弱く、産官学の連携による応用研究が必要である。医薬基盤研究所に発足した人工核酸スクリーニングプロジェクトの果たす役割は大きくなるものと予想される。
	産業化	△	↗	・現在までに日本発の核酸医薬品は上市されていない。 ・GMP レベルの核酸医薬品を大量に供給できる拠点が国内に存在しないため、その整備が急がれる。 ・これに関連して、日東電工が世界的なオリゴヌクレオチド製造企業である Avecia 社（米国）と Girindus America 社（米国）を相次いで買収した。 ・2013 年には住友化学がボナック社と連携し、大阪市に核酸医薬原薬の製造設備を新設した。2014 年度第 3 四半期から受託製造を開始する予定である。 ・2012 年からは、厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の一環として核酸医薬のガイドライン作成に向けた基盤整備が進められており、国家としての核酸医薬品への取り組みにも力が入ってきている [35]。
米国	基礎研究	○	→	・基礎研究に対する予算が削減されていることもあり、大学や研究所での基礎研究は停滞気味である ・特に基礎的な核酸化学研究は大学や国の研究所ではほとんど行われておらず、ISIS 社などの企業が引き継いで行っているのが現状である。
	応用研究・開発	◎	↗	・大学、企業ともに高いレベルで応用研究が行われている ・特に企業では一本鎖 RNA 干渉（ISIS 社）など、今後の核酸創薬の流れを変え得る発見が相次いで行われている ・世界的な核酸医薬の学会である Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS) の本部がサンディエゴに置かれている [36]。

	産業化	◎	↗	・ ベンチャー企業が中心となり活発に核酸医薬開発が行われている。 ・ ISIS 社が開発した Kynamro は、世界で初めての全身投与型核酸医薬として 2013 年に FDA から承認を受けた。現在も多品目に対して臨床試験が行われており、今後も多くの核酸医薬品が上市されていくものと考えられる。 ・ Alnylam 社は TTR アミロイドーシスに対する siRNA の第三相臨床試験を進めている。 ・ Agilent 社や Avecia 社、Girindus America 社など核酸受託製造企業も層が厚く、特に Avecia 社[37]は臨床試験の製造経験を有しており、FDA への対応ノウハウをもっている（Avecia 社と Girindus America 社は現在日東電工の子会社）。
欧州	基礎研究	◎	↘	・ 日本とともに古くから核酸化学の基礎研究をリードしており、核酸医薬品の候補となる優れた素材を多数産み出している。 ・ しかし、近年は徐々に基礎研究者数が減少している。
	応用研究・開発	○	→	・ 2010 年にデンマークに NanoCAN（Nanomedicine Research Center for Cancer Stem Cell-Targeting Therapeutics）が設立され、核酸医薬の素材やデリバリー技術、スクリーニング技術の開発が行われている[38]。 ・ ライフサイエンスからナノテクノロジーを指向した研究への転換も見られる。
	産業化	○	↗	・ Santaris 社（デンマーク）が架橋型人工核酸を搭載したアンチセンス医薬の開発を精力的に進めている。複数の候補品に対して第二相臨床試験が行われており、実用化が期待される。 ・ ISARNA 社（ドイツ）もアンチセンス医薬の臨床試験を行っている。 ・ 原料生産に関しては、BioSpring 社（ドイツ）が欧州で唯一 GMP レベルの核酸合成技術をもっている[39]。
中国	基礎研究	×	→	・ 基礎研究は弱く、新しい素材の開発はほとんど見られない。他国で開発された素材や基礎技術を利用した研究が主である。
	応用研究・開発	△	↗	・ 主に RNA 干渉に関する応用研究が行われている。 ・ Suzhou Ribo Life Science 社は、Life Technologies 社（米国）と提携して RNA 干渉の応用研究を進めている[40]。 ・ また RNA 干渉に特化した学会（RNAi China）があり、毎年ミーティングも行われているが、未だ国内学会レベルにとどまっている[41]。
	産業化	△	↗	・ 原料生産に企業が力を入れ始めている。 ・ Hongene Biotechnology 社はアミダイト体の生産、販売を行っており、近年規模を拡大している。日本支社も設立されている[42]。 ・ Ribobio 社はオリゴヌクレオチドの大量生産に着手した模様[43]。 ・ 核酸医薬開発では Sirnanomics 社が皮膚創傷治癒を標的とした siRNA を開発しており、臨床試験段階（中国国内）にある[44]。また、Biomics Biotechnologies 社も RNA 干渉を基にした核酸医薬開発を行っている[45]。
韓国	基礎研究	△	→	・ 基礎研究にはあまり力を入れておらず、他国で開発された素材や基礎技術を利用した研究が主である。
	応用研究・開発	○	↗	・ RNAi に関する研究が盛んに行われている。Bioneer 社では、PEG と脂質と siRNA を組み合わせた自己会合型ナノ粒子（SAMiRNA）を用いて固形がんや COPD に対する創薬を行っている[46]。
	産業化	△	→	・ ST-Pharm 社ではオリゴ薬物 CMO として 2003 年より GMP レベルのオリゴ合成施設を設立。アミダイト体の大規模生産を行っている[47]。また、SELEX 法の基本特許が切れたことから、アプタマーのスクリーニングを行う会社が増えてきている。Aptamer Sciences 社では SomaLogic 社（米国）からライセンスを受けてウリジン誘導体を含むアプタマーを提供している[48]。

（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) Kynamro の FDA 承認
http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm337195.htm
2) Macugen の FDA 承認
http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2004/ucm108385.htm
3) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, K. Morio, Y. In, T. Ishida, T. Imanishi, Synthesis of 2'-O,4'-C-Methyleneuridine and -cytidine. Novel Bicyclic Nucleosides Having a Fixed C3'-endo Sugar Puckering, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 8735-8738.
4) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, J. Andoh, K. Morio, T. Doi, T. Imanishi, Stability and Structural Features of the Duplexes Containing Nucleoside Analogues with a Fixed N-type Conformation, 2'-O,4'-C-Methyleneribonucleosides, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5401-5404.
5) Y. Bae, S. Fukushima, A. Harada, K. Kataoka, Design of Environment-Sensitive Supramolecular Assemblies for Intracellular Drug Delivary, Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 4640-4643.
6) T. Yamamoto, K. Narukawa, M. Nakatani, S. Obika, Antisense Drug Discovery and Development, Future Medicinal Chemistry, 2011, 3, 339-365.
7) 2012 年版世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望, シード・プランニング
8) 平成 25 年度規制動向調査報告書　核酸医薬品の開発と規制の動向, 公益財団法人ヒューマンサイエンス財団　http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no82.pdf
9) ISIS Pharmaceuticals 社 HP　http://www.isispharm.com
10) ISARNA Therapeutics 社 HP　http://www.isarna-therapeutics.com
11) GlaxoSmithKline 社プレスリリース 2013
http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2013_07/P1000809.html
12) Serepta Therapeutics 社 HP　http://www.sarepta.com
13) 国立神経・精神医療研究センタープレスリリース
http://www.ncnp.go.jp/tmc/pressrelease_02.html
14) 第一三共社プレスリリース　http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/005165.html
15) A. Yahara, A. R. Shrestha, T. Yamamoto, Y. Hari, T. Osawa, M. Yamaguchi, M. Nishida, T. Kodama, S. Obika, Amido-Bridged Nucleic Acids (AmNAs): Synthesis, Duplex Stability, Nuclease Resistance, and in Vitro Antisense Potency, ChemBioChem, 2012, 13, 2513-2516.
16) Alnylam Pharmaceuticlas 社 HP　http://www.alnylam.com
17) Tekmira 社 HP　http://www.tekmira.com
18) Mirna Therapeutics 社 HP　http://www.mirnatherapeutics.com

19) miRagen 社 HP　http://miragentherapeutics.com
20) S. Noguchi, J. Iwasaki, M. Kumazaki, T. Mori, K. Maruo, H. Sakai, N. Yamada, K. Shimada, T. Naoe, Y. Kitade, Y. Akao, Chemically Modified Synthetic microRNA-205 Inhibits the Growth of Melanoma Cells *In Vitro* and *In Vivo*, Mol. Ther., 2013, 21, 1204-1211.
21) Santaris Pharma 社 HP　http://www.santaris.com
22) Antisoma 社 HP　http://www.antisoma.com
23) ARCA biopharma 社 HP　http://www.arcabiopharma.com
24) A. D. Ellington, J. W. Szostak, *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands, Nature, 1990, 346, 818-822.25)　Y. Kasahara, Y. Irisawa, H. Fujita, A. Yahara, H. Ozaki, S. Obika, M. Kuwahara, Capillary electrophoresis-systematic evolution of ligands by exponential enrichment selection of base- and sugar-modified DNA aptamers: target binding dominated by 2'-O,4'-C-methylene-bridged/ locked nucleic acid primer, Analytical Chemistry, 2013, 85, 4961-4967.
26) J. Wang, Q. Gong, N. Maheshwari, M. Eisenstein, M. L. Arcila, K. S. Kosik, H. T. Soh, Particle Display: A Quantitative Screening Method for Generating High-Affinity Aptamers, Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53, 4796-4801.
27) S. Obika, S.M.A. Rahman, A. Fujisaka, Y. Kawada, T. Baba, T. Imanishi, Bridged Nucleic Acids: Development, Synthesis and Properties, Heterocycles, 2010, 81, 1347-1392.
28) M. Kuwahara, Y. Takano, Y. Kasahara, H. Nara, H. Ozaki, H. Sawai, A. Sugiyama, S. Obika, Study on suitability of KOD DNA polymerase for enzymatic production of artificial nucleic acids using base/sugar modified nucleoside triphosphates, Molecules, 2010, 15, 8229−8240.
29) V. B. Pinheiro, A. I. Taylor, C. Cozens, M. Abramov, M. Renders, S. Zhang, J.C. Chaput, J. Wengel, S. Y. Peak-Chew, S. H. McLaughlin, P. Herdewijn, P. Holliger, Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution, Science, 2012, 336, 341-344.30)　Y. Kasahara, Y. Irisawa, H. Ozaki, S. Obika, M. Kuwahara, 2',4'-BNA/LNA aptamers: CE-SELEX using a DNA-based library of full-length 2'-O,4'-C-methylene-bridged/linked bicyclic ribonucleotides, Bioorg. Med. Chem. Let., 2013, 23, 1288−1292.
31) W. F. Lima, T. P. Prakash, H. M. Murray, G. A. Kinberger, W. Li, A. E. Chappell, C. S. Li, S. F. Murray, H. Gaus, P. P. Seth, E. E. Swayze, A. T. Crooke, Single-Stranded siRNAs Activate RNAi in Animals, Cell, 2012, 150, 883-894.
32) A. D. Burdick, S. Sciabola, S. R. Mantena, B. D. Hollingshead, R. Stanton, J. A. Warneke, M. Zeng, E. Martsen, A. Medvedev, S. S. Makarov, L. A. Reed, J. W. Davis II, L. O. Whiteley, Sequence Motifs Associated with Hepatotoxicity of Locked Nucleic Acid-Modified Antisense Oligonucleotides, Nucleic Acids Res., 2014, 42, 4882-4891.
33) M. Kimoto, R. Yamashige, K. Matsunaga, S. Yokoyama, I. Hirao, Generation of High-Affinity DNA Aptamers Using an Expanded Genetic Alphabet, Nat. Biotrchnol., 2013, 31, 453-457.
34) S. Obad, C. O. dos Santos, A. Petri, M. Heidenblad, O Broom, C. Ruse, C. Fu, M. Lindow, J. Stenvang, E. M. Straarup, H. F. Hansen, T. Koch, D. Pappin, G. J. Hannon, S. Kauppinen, Silencing of microRNA Families by Seed-Targetting Tiny LNAs, Nat. Genet., 2011, 43, 371-U160.

35）革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業一覧
http://www.pmda.go.jp/regulatory/promotion_business.html
36）Oliginucleotide Therapeutics Society HP http://www.oligotherapeutics.org
37）Avecia 社 HP http://www.avecia.com/Avecia/index.htm
38）NanoCAN HP http://www.nanocan.org
39）BioSpring 社 HP http://www.biospring.de/html/eng/index.html
40）Suzhou Ribo Life Science 社 HP
http://www.ribolia.com/en/default/index.aspx?HeadID=1
41）RNAi China 2013 HP http://www.rnaichina.com/2013/
42）Hongene Biotechnology 社 HP
http://www.hongene.com/default.aspx?xmls=en/index.html
43）Ribobio 社 HP http://www.ribobio.com
44）Sirnanomics 社 HP http://www.sirnaomics.com
45）Biomics Biotechnologies 社 HP http://www.biomics.cn/en/index.html
46）Bioneer 社 HP http://www.bioneer.com
47）ST-Pharm 社 HP http://www.stpharm.co.kr
48）Aptamer Sciences 社 http://www.aptsci.com

3.3.5　がん免疫治療

（１）研究開発領域名

がん免疫治療

（２）研究開発領域の簡潔な説明

ヒトがん免疫病態の理解とそれに基づいた効果的ながん免疫療法の開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

日本では、がんは第 1 死因で、高齢化社会とともに 2 人に 1 人ががんになり、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。このような背景で、3 大標準治療とは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てがんを治療するがん免疫療法の開発が期待されてきた。近年では、ヒト腫瘍免疫学と免疫制御技術の進歩により、科学的な免疫療法の開発が可能になり、複数の免疫療法の第 3 相臨床試験で有意差が得られ、第 1-2 相臨床試験でも有望な新規免疫療法が見つかっている。2010-11 年には自己樹状細胞療法と抗 CTLA-4 抗体治療が米国 FDA に承認され、2014 年には日本で抗 PD-1 抗体治療が承認された。現在、世界中の多数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、この数年、免疫療法が主要トピックスとなっている。Science 誌は 2013 年に多くの革新的科学的知見の中から、免疫を標的とした制御によるがん治療におけるパラダイムシフトとして、がん免疫療法を Breakthrough of the year に選出した。その原動力として、進行がんに対しても腫瘍退縮と持続する効果が得られた免疫チェックポイント阻害療法（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1/PD-L1 抗体）と培養 T 細胞を用いた養子免疫療法（腫瘍浸潤 T 細胞や腫瘍抗原認識受容体遺伝子導入 T 細胞）がある。同じ全身性がん治療である化学療法や分子標的治療が、薬剤耐性のために必ずしも長期延命につながっていないのに対して、免疫療法が効いた症例では持続的な効果が得られており、今まで免疫療法が効きやすいと言われていた悪性黒色腫や腎癌だけでなく、肺癌、膀胱癌、卵巣癌、肉腫、悪性リンパ腫、急性白血病などにも治療効果が得られていることで高く評価されている。

免疫療法は、治療対象により、①がんウイルスや細菌の感染抑制によるがん予防（肝癌 HBV、子宮頚癌 HPV、胃癌ピロリ菌など）、②標準治療後の再発・延命を目指すアジュバントワクチン、③標準治療抵抗性進行がんの縮小を目指す強力な免疫療法、の３つに分けられる。また、使用方法として大別すると、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）（抗腫瘍リンパ球の投与は養子免疫療法と呼ばれる）の２つに分けられる。能動免疫法には、非特異的免疫賦活剤（細菌など成分や合成化合物）、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種類がある。また、がんによる免疫抑制状態の解除により体内で抗腫瘍免疫応答を増強する方法（免疫チェックポイント阻害療法、免疫抑制分子や細胞の阻害除去など）も広くは能動免疫法の一部とも言える。特殊な方法として、移植下という特殊な条件下での同種抗原特異的な免疫によるがん細胞の排除法として、同種造血幹細胞移

植やドナー白血球輸注がある。このカテゴリーの中で新規免疫療法の開発が進められている。

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。抗体療法では、抗体作製技術（網羅的抗原探索、膜抗原作製法の改良、免疫寛容解除マウス利用などの抗原免疫法の改良、抗体作製新技術など）、機能改良技術（小分子化、修飾、抗腫瘍活性増強など）、産生技術（高効率精製法）などが進められている。また、最初はがん細胞に対する抗体が用いられたが、近年、がんの進展に関与するVEGFに対する抗体や抗腫瘍リンパ球の活性化につながるT細胞上のCTLA-4やPD-1に対する抗体も開発され、治療効果が認められている。一方、細胞性免疫応答の増強を目指す方法では、以下のような抗腫瘍免疫ネットワークを制御する要素技術の開発改良が進められており、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開発が期待されている。

・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（SOX2、WT-1などのがん抗原、長鎖ペプチド抗原など）
・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（immunogenic cancer cell deathの誘導）（Anthracycline、Oxaliplatinなどの特定の化学療法剤や分子標的治療薬、放射線照射・凍結融解・ラジオ波・光線力学療法などの物理的方法、抗腫瘍抗体やがん融解性ウイルスなど）
・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（生体内でのがん抗原の樹状細胞への標的化、抗原処理提示能やT細胞活性化能の増強のためのCpG/PolyICなど各種TLR刺激化合物、抗CD40抗体などの副刺激分子刺激抗体、gp96などの熱ショックタンパク質、CHPなどのナノ粒子など）
・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（IL15, IL21などのサイトカインや4-1BB、OX40、GITRなどの副刺激分子刺激抗体、がん抗原認識T細胞受容体（T細胞受容体(TCR)、キメラ抗原受容体(CAR)）遺伝子導入培養T細胞など）
・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（抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CCR4抗体、IDO阻害剤などの免疫抑制分子・細胞阻害抗体や阻害剤、Gemcitabine、Sunitinib、Dasatinib、STAT3阻害剤、変異BRAF選択的阻害剤などのがん細胞に対する化学療法剤や分子標的薬など）

国内外の動向として、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たことから、アカデミア・企業ともに、今までになく精力的な開発が進められており、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盛んに開発を進めており、日本の製薬企業も同様である。しかしながら、各国の開発には特色および傾向が見られ、開発の進展にも差が見られる。以下に国別の動向を述べる。

米国は、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などの共同開発と臨床試験実施が開始されている。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。米国では、多様な視点でがん免疫治療の開発が進めら

れているが、最近は、がんワクチン研究は減少しており、高い治療効果の認められた免疫チェックポイント阻害療法を中心としたがん免疫抑制解除法の開発とそれを基軸とした複合免疫療法の開発、がん抗原認識受容体遺伝子導入 T 細胞療法の開発が特に盛んである。また免疫療法の効果を予測できるバイオマーカーの探索が精力的に進められている。

欧州は、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。ドイツの Association for Cancer Immunotherapy（CIMT）は、欧州全体でがん免疫療法の種類ごとにコンソーシアムを形成して共同開発も推進しており、フランスの European Academy of Tumor Immunology（EATI）は、より基礎的がん免疫病態の解明を重視したがん免疫研究を進めている。これら欧州の学会は米国主導の産官学活動にも積極的に参画しており、国際的ながん免疫療法の開発体制が構築されつつある。一方で、免疫チェックポイント阻害療法の導入が遅れていることから、T 細胞療法やがんワクチンの研究が盛んである。

中国は、免疫研究者の中にがん免疫に関与する者も多く、免疫学の発展とともにがん免疫療法の実施も進んでいる。

韓国は、がん免疫療法の開発は遅れている。

日本は、企業によるがん免疫療法剤の開発が活性化されているが、日本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）、その臨床検体を用いた基礎研究が欧米の研究者により行われ、臨床試験解析から得られる研究成果や新規シーズが欧米へ流出する問題が起こっており、今後、この問題を解決することは必須である。このような中、抗 CCR4 抗体の臨床試験は日本で実施され、研究も日本で進められている。アカデミアでは、日本がん免疫学会（JACI）を中心に、がん免疫国際連携活動に参加しているが、日本がん免疫学会は欧州のがん免疫学会よりも歴史があるにも関わらず、最近の活動では遅れをとっている。日本のアカデミアは、ペプチドワクチン臨床試験へ偏りすぎる傾向があったが、最近、欧米のように培養 T 細胞治療など総合的かつ新規性のあるがん免疫療法の研究開発も進められている。

（４）科学技術的・政策的課題

- がん免疫応答の制御では、がん免疫ネットワークを総合的に制御することが必要であるが、個々の制御ポイントの技術がまだ十分に開発されておらず、さらなる研究開発が必要である。例えば、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選定、免疫抑制状態の改善法など、多くの課題が存在する。制御技術開発のためには、がん患者における免疫病態、特にがん組織・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、また、SNP 解析も含めた免疫体質の解明、免疫に影響を与える環境因子（腸内細菌、喫煙、食事など）、さらに免疫系とがん細胞との相互作用の解明など、ヒト腫瘍免疫学のさらなる発展が必要である。
- 免疫療法開発では、適切な症例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さらなる研究が求められる。得られたバイオマーカーを用いて効果が期待できる症例を適切に選択し、長期延命や治癒効果を達成することに加え、一方で、効果が期待できない症例を対象としたさらなる研究開発を進め、効果が得られるように改善する方法を開発することも重要である。そして、将来的には個々のがん患者の免疫病態評価

に基づいた適切な免疫療法（個別化・複合免疫療法）の実施が期待される。また、免疫病態は免疫療法に限らず、広くがん治療の反応性に関与することが示唆されており、今後、免疫評価ががん治療一般に重要となる可能性もある。

・がん免疫療法は、化学療法とは評価基準が異なるため（delayed clinical effect など)、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。将来的に複合免疫療法の構築が必要なので、異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験を実施可能な体制作りが必要である。最近では、企業での理解が進み、企業間連携での複合免疫療法の開発が可能になりつつある。また免疫学的 Proof of Concept を確認するために、臨床試験において、研究能力の高い学術機関の参画が重要である。免疫療法の特殊性を克服し、効果的ながん免疫療法を開発するためには、産官学連携体制の構築が重要であるり、米国同様、わが国においても強力な産官学連携の推進が求められる。

・わが国の問題として、従来はペプチドワクチンに偏った臨床開発があったが、最近では、欧米のように多角的な免疫療法の研究開発が進められつつある。T 細胞養子免疫療法などの細胞療法は企業が取り組みにくいために、米国のように国による研究支援が必要であるが、すでに Novartis 社やタカラバイオ社などの企業は細胞治療開発に取り組んでおり、さらに多くの企業の参画が進められている。一方で、日本では、基礎研究室が臨床試験実施に関わる場合が多く、そのために本来の基礎研究や新規シーズ開発が遅れる傾向にある。このため、今後の適切な臨床開発体制の構築が急務である。また、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しまうという、将来の日本の基礎研究や新規シーズ開発の課題がある。日本ではヒト臨床検体利用のための体制整備が不十分なために、ヒト検体を用いた研究も遅れている。

（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）

・米国がん免疫療法学会（SITC）や米国 Cancer Research Institute を中心とした、産官学連携活動（大手製薬企業とベンチャー企業、米国 NCI や FDA）や国際連携活動（欧州のがん免疫療法学会や日本がん免疫学会(JACI)）が進められている。毎年開催される Cancer Immunotherapy Consortium や SITC workshop などの産官学連携活動、2011 年 2 月には世界の 10 以上のがん免疫療法の学会が国際連携体制の確立のために World Immunotherapy Council（WIC）として開催された。これをきっかけに世界約 20 機関が参画する国際共同研究で大腸癌の T 細胞浸潤と術後予後を多数症例で検証するプロジェクトも開始されている。がん免疫療法では、将来、免疫制御技術を併用する複合免疫療法が期待されているが、産学連携体制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。また、免疫療法に特有な効果判定法（Immune-Related Response Criteria）や免疫療法開発ガイドライン（FDA- Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline）の作成など、免疫療法の実用化・産業化に向けた制度基盤も整えられつつある。欧州では、ドイツの CIMT が免疫療法毎にコンソーシウムを形成し、欧州全体での共同開発を進めている。

・米国では、NCI、NIH の研究費支援により Cancer Immunotherapy Trials Network（CITN）($ 14 million / 5 年)による、各機関が得意な分野を担当するという全米体制で、

免疫療法の開発に必要な試薬など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などを臨床試験へ利用可能となっている。臨床用 IL15 の開発などが一つの例である。

- 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 1 つは、複数の固形がんで報告されている CD8+T 細胞などの腫瘍内浸潤（Immunoscore）と手術後の良好な予後、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。現在、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）が進行中である。将来、個々の患者の免疫状態に対応した個別化免疫療法の実施が可能になる。
- 複数のがん免疫療法における第 3 相臨床試験で有意差が得られ、大手製薬企業によるがん免疫療法の開発が盛んに行われている。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 抗体の臨床試験では非常によい結果が得られている（進行した悪性黒色腫、腎癌、膀胱癌、肺癌、卵巣癌などでの持続的な治療効果）。その他の免疫チェックポイント分子に対する抗体、副刺激因子アゴニスト抗体、IDO/TDO 阻害剤、新規 TLR（toll like receptor）刺激剤などの各種免疫制御法の開発も進んでいる。企業では臨床開発がシンプルである免疫調節剤や抗体の開発が多いが、最近、遺伝子導入 T 細胞療法の開発も開始されている。日本でも、抗 PD-1 抗体に加えて、制御性 T 細胞などの除去を目的とした抗 CCR4 抗体や遺伝子導入 T 細胞を用いた養子免疫療法の開発が進められている。
- 将来的には複合免疫療法が期待されているが、併用する方法の一つとして化学療法剤や分子標的薬も期待されている。抗腫瘍免疫応答が起こりやすいように腫瘍を破壊する化学療法の特定とその分子機構の解明が進んでいる。またシグナル阻害剤などの分子標的薬による免疫抑制状態改善や抗腫瘍免疫応答増強作用の研究が進んでいる。例えば、BRAF 阻害剤や EGFR 阻害剤と抗 PD-1 抗体併用の臨床試験がすでに開始されている。
- がんワクチン分野では、MAGE-A3 タンパク質と新規アジュバントを用いたアジュバントワクチンの肺癌と悪性黒色腫における術後再発予防の第 3 相臨床試験の中間報告が発表された。悪性黒色腫では、すべての症例で有意差が認められなかったが、腫瘍遺伝子解析に基づいた層別化により効果が期待できる症例で継続することになり、肺癌では中止が決定した。がんワクチンの効果の課題が改めてクローズアップされた。
- 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もあり、より強力なアジュバントが必要であることが指摘され、前者では初期の HPV 関連腫瘍で効果があることが報告された。
- 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、腫瘍抗原認識 T 細胞受容体（TCR）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ている。すでに、T 細胞療法では、悪性

黒色腫、肉腫、子宮頸癌、悪性リンパ腫、急性白血病などで強力な抗腫瘍効果が報告され、Novartis 社は B 細胞リンパ腫や白血病に対する CAR-T 細胞の国際臨床治験を開始している。

・効果がある免疫療法が明らかになるとともに、効果が期待できる患者を予測する免疫バイオマーカー（血液・腫瘍）の探索が進められている。将来的には、治療前の免疫病態の評価により個別化した、適切な複合免疫療法を実施することが期待されている。

（6）キーワード

免疫療法、抗体療法、がんワクチン、養子免疫療法、免疫細胞療法、腫瘍抗原、T 細胞、樹状細胞、抗体、がん微小環境、免疫調節剤、免疫バイオマーカー、複合免疫療法、個別化免疫療法、免疫評価法

（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	○	↗	・制御性T細胞やTLRなどの基礎免疫研究では先端成果を上げており、がん免疫分野でも消化器癌抗原、ヘルパーT細胞、NKT細胞、免疫抑制機構解明などで成果をあげている。 ・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。 ・研究費が不十分なために安価なペプチドワクチンなどへの偏りがみられたが、T細胞療法や免疫抑制解除法など多角的な免疫制御法の研究も開始されている。 ・がん微小環境などのがん免疫病態の解析でも一部成果があがっている。 ・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、大学など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問題がある。 ・ヒト免疫研究の重要性に対する意識が科学界で不十分であり、研究環境の整備不備のために、ヒト検体を用いた基礎研究が十分に推進できていない。
	応用研究・開発	○	↗	・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バイオマーカーなどの臨床研究が進められている。 ・腫瘍抗原受容体遺伝子導入リンパ球を用いる免疫療法の研究が開始されているが、遺伝子治療審査体制のさらなる改善が望まれる。 ・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。 ・日本企業のシーズが海外で臨床試験実施されるために、その臨床検体を用いた基礎研究の場が日本にはなくなるという基礎研究推進の問題がある。今後、企業と学術機関の横断的な連携を通じて、がん免疫療法を発展させることが必要である。 ・欧米のような最先端研究を担うベンチャー企業はない。
	産業化	○	↗	・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医師主導臨床治験が進行中である。 ・複数企業でのがん免疫調節薬の開発が活性化されている。 ・臨床試験は海外で実施される場合が強く、国内での臨床試験を介した産業化は強くない。今後、臨床試験実施体制を整備できれば、日本の産業技術力はさらに高まる。

米国	基礎研究	◎	↗	・免疫編集などのがん発生過程での免疫研究、がん微小環境における免疫細胞によるがん進展促進や免疫抑制の機構、免疫によるがん排除機構まで、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基礎研究が非常に進んでいる。 ・臨床試験を介した患者検体を用いたヒト免疫研究が重視され、ヒト免疫の研究が盛んに行われている。 ・培養抗腫瘍T細胞を用いた研究は、学術機関主体でないと推進しにくいが、十分なNIH研究費により、最先端研究成果があがっている。
	応用研究・開発	◎	↗	・多数のがん免疫療法臨床試験が実施され、奏効率や生存率の評価だけでなく、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）が強力に進められている。 ・NIH-NCI支援でCancer Immunotherapy Trials Networkが開始され、全米体制で、アカデミアで効率良くがん免疫療法を戦略的に開発する体制が構築されている。 ・産官学体制でCancer Immunotherapy Consortiumなどが形成され、がん免疫療法の臨床開発の問題点を明確にることで解決が図られている。
	産業化	◎	↗	・抗体療法では、世界的に下火になった時期でも、ベンチャー企業を中心に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。 ・樹状細胞療法と抗CTLA-4抗体治療がFDAに承認され、現在、抗PD-1/PD-L1抗体などの臨床試験でもよい結果が得られ、FDAのbreak through therapy designationも設定され、多くの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、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	◎	↗	・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などの重要な基礎研究成果がでている。
	応用研究・開発	◎	↗	・企業の抗体療法の技術開発レベルは高い。エクソンシークエンスデータに基づいたがんワクチンなど、学術機関と関連ベンチャー企業との連携で推進されており、がん免疫領域での大企業・ベンチャー企業の開発技術レベルは高い。 ・ドイツCIMTでは欧州各国連携・産学連携によるがんワクチンやT細胞療法の連携開発が推進されている。
	産業化	◎	↗	・2004年 EU臨床試験指令、2006年 抗CD28抗体臨床試験での副作用問題を受けて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た臨床研究が順調に進められている。 ・MAGE-A3がんワクチンや新規アジュバントの研究は成果があがっていないが、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	○	↗	・National Key laboratoryなど、国家的戦略による大型研究支援もあり、がん免疫研究者も比較的多く、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。 ・米国で活躍する中国研究者は多く、欧米で訓練を受けた研究者が帰国し、国内での研究成果も出始めている。海外共同研究や留学などによる国際連携も積極的に進められており、今後、研究水準は上がると思われる。

中国	応用研究・開発	△	↗	・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、外資系企業研究所の開設にともない、企業における開発水準は向上している。
	産業化	△	↗	・バイオ産業化の国家戦略により、バイオテク企業も増加し、p53アデノウイルスを商品化したように、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。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	×	→	・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	×	→	・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	×	→	・基礎・臨床ともに、まだあまり見るべき成果はないが、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おり、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) Cancer Immunotherapy Coming of Ages
http://www.isbtc.org/UserFiles/file/ASCO-2010-Immunotherapies-PressRelease-for-web.pdf
2) Cancer vaccine approval could open floodgates, Nature Med 16:615, 2010
3) Cancer Immunotherapy Comes of Age. Nature 480: 480-489, 2011
4) T-cell therapy at the threshold, Nature Biotechnology, 30:611-614, 2012
5) iSBT-FDA-NCI Workshop http://www.isbtc.org/meetings/am09/workshop09/
6) Immune therapy steps up the attack, Science 330:440, 2010
7) NCI Cancer Immunotherapy Trials Network （CITN）
http://www.fhcrc.org/science/vidd/programs/citn/
8) Cancer Research Institute Cancer Immunotherapy Consortium
http://www.cancerresearch.org/programs/research/Cancer-Immunotherapy-Consortium/
9) Recommendations from the iSBTc-SITC/FDA/NCI Workshop on Immunotherapy Biomarkers. Clinical Cancer Res, 17:3064, 2011
10) Defining the Critical Hurdles in Cancer Immunotherapy, J Translational Medicine, 9:214, 2011
11) FDA- Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline (Draft)
http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM182826.pdf
12) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res 15: 7412-7420, 2009.

13) Couzin-Frankel J Breakthrough of the year, Cancer Immunotherapy, 342:1432-1433, Science 2013
14) 河上裕編集　腫瘍免疫学とがん免疫療法　羊土社　2013
15) Galon J, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. 2:199-209, J Pathol, 2014

3.3.6　治療ワクチン

（１）研究開発領域名

治療ワクチン

（２）研究開発領域の簡潔な説明

さまざまな疾患治療を目的としたワクチンの研究開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

癌の標準的治療法は「手術を行う外科治療」、「抗癌剤や分子標的薬」、「放射線療法」の大きく 3 つである。しかし、これら 3 つの治療法を組み合わせてもなお治癒できない癌症例が多数存在する。そこで新たな治療コンセプトとして自己の免疫を癌治療に用いるという癌免疫療法が台頭してきた。

癌免疫療法は 1980 年台に LAK 細胞療法や NK 細胞療法などの非特異的免疫細胞を用いた治療として始まった。1990 年台に次々と癌特異的抗原が発見されたことを契機に、その後は癌特異的 T 細胞免疫を誘導する治療へとシフトしており、癌ワクチン療法はその代表的手法の 1 つである。2010 年に前立腺癌に対する癌ワクチン provenge（dendreon 社）が米国 FDA に承認されたことをきっかけに、近年では欧米・日本を中心に創薬化に向けた大手製薬企業が積極的な製薬開発・治験を実施している。わが国では 2009 年の注目される癌抗原のランキングにおいて 1 位となった WT1 タンパク質（大阪大学）をはじめ、テーラーメイドワクチン（久留米大学)、サバイビン 2B（札幌大学）などの独自の癌抗原に対しての基礎研究および医師主導臨床試験が行われており、研究が活発な分野である。また、サイエンスを医薬品に結び付けるには政府による研究支援の下、アカデミアによる基礎研究から、バイオベンチャーなどの実用化研究、製薬企業への医薬品開発へとシームレスに流れる創薬システムが必要であるが、日本において比較的有効に稼働している領域であり、日本の創薬競争力強化の面でも期待されている分野といえる。企業治験としては、大日本住友製薬や大塚製薬は WT1 ペプチドワクチンの治験を、イミュノフロンティア社は CHP-NY-ESO-1 や CHP-MAGE-A4 の治験を、富士フィルム社はテーラーメイド型ペプチドワクチン ITK-1 の治験などがあげられる。

様々な癌ワクチン療法における Phase 1/2 試験において、副作用がなく、癌抗原特異的な T 細胞が誘導されることが確認されてきたが、無病生存率・全生存率をエンドポイントとした Phase 3 試験は順調とは言えない報告が続いている。2013 年 12 月にオンコセラピー・サイエンス社は、中間解析で主要評価項目である全生存期間を有意に延長できる可能性が低いため、切除不能膵癌に対する Phase 3 臨床試験（COMPETE-PC study）を中止すると発表した。同社は今後、塩野義製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社へライセンスアウトしている個々のワクチン療法に力を入れる方針である。また、2014 年にはメルクセローノ社が肺非小細胞肺癌を対象とした MUC1 抗原に対する癌ワクチン（START 試験）が全生存期間の延長を示さず、グラクソスミスクライン社が肺非小細胞癌を対象とした MEGE-A3 抗原に対する癌ワクチン（MAGRIT 試験）も無病生存期間の延長を示さなかったことを発表した。両癌ワクチンともに、効果があると思われたサブグループの解析を行うとしている。

このような背景を元に、癌ワクチン療法の分野では、①癌免疫療法の効果のある患者の予測、②より高い特異性や免疫応答を起こすシステムの開発、③より効果的な癌抗原の探索、④化学療法や放射線治療などの従来治療との併用、⑤免疫賦活薬や免疫チェックポイント薬などとの併用、などの様々な方向性が研究者・製薬企業双方で模索されている。最近ではテラ社が独自の樹状細胞拡大培養法の樹立に成功し、このシステムを「Vaccell（バクセル）」と名付け様々な癌抗原と組み合わせていくことを公表した。

癌ワクチン療法で確立された「自己抗原に対するワクチン治療」というコンセプトは、近年アルツハイマー病や結核、高血圧など様々な疾患に対してアプローチされつつある。2001年にアルツハイマー病に対して開発された Aβ に対する第一世代ワクチン（AN1792）の Phase ２臨床試験では、アミロイド沈着は著名に減少したものの、6%の患者において無菌性髄膜炎を引き起こしたため中断となった。現在、第二世代ワクチンが開発中であり、大塚製薬とルンドベック社が 2013 年末に次世代ワクチン「Lu AE58054」を共同開発し Phase ３臨床試験を開始する旨を発表した。また、アンジェス MS 株式会社と大阪大学グループの共同開発している世界初の高血圧 DNA ワクチンについて第 36 回日本高血圧学会（平成 25 年 10 月）のパネルディスカッションにおいてアンジオテンシンⅡを標的とした DNA ワクチンが持続性の降圧効果を示したことを発表した。

（４）科学技術的・政策的課題

免疫療法はすべての患者に有効なわけではなく、明らかな効果がみられる患者もいれば、ほとんど効果がみられない患者もいる。そのため全集団では全生存期間で有意差が出ないこともあり、今後はどのような患者に効果があるのかを明らかにしていく必要がある。そのためには臨床試験を行う臨床グループと患者検体を用いた様々な測定を行う研究グループが密に連携できる体制つくりが必要となる。また、癌免疫療法は様々な施設で個々に違う抗原、違う手法で行われてきたが、今後は情報を共有して、複合的に組み合わせて治療することが望まれる。このために、研究室間、あるいは研究室と製薬企業を結ぶ政策的なサポートが望まれる。

（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）

厚生労働省が、製薬企業が早急には治験を行なえないが、臨床現場で必要性の高い医薬品に対し“医師主導治験”という制度を発足させ、癌ワクチン領域でも多くの医師主導治験が開始された。

（６）キーワード

ペプチドワクチン、癌ワクチン療法、癌免疫

（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	◎	→	・多くの施設で独自の癌抗原に対するワクチン開発が行われており、論文発表も多い。
	応用研究・開発	◎	→	・多くの施設で独自の癌抗原に対するワクチン療法を自主臨床試験などの形式で実施されており、論文発表も多い。
	産業化	◎	↗	・CHP-NY-ESO-1 ペプチドワクチンにおいては、株式会社イミュノフロンティア社が 2010 年より固形癌に対する第 I 相の治験を米国 FDA 承認のもと実施し、抗体価の十分な上昇が確認された。 ・テーラーメイド型ペプチドワクチン「IKT-1」においては、富士フィルム社が 2013 年より治験を行っている。 ・厚生労働省がすすめる医師主導治験に癌ワクチン療法が多く実施されている。 ・オンコセラピー・サイエンス社が塩野義製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社へライセンスアウトし、食道癌（S-488410）、膀胱癌（S-288310）、肺癌（S-488410、医師主導治験）、胆道癌（OTS102）、膵臓癌（OCV-101）、肝細胞癌（ONO-7268MX1,2）、大腸癌（OCV-103/104）、小児癌（NCV01、医師主導治験）の臨床試験が実施されている。 ・WT1 ペプチドワクチンにおいては、大日本住友製薬は WT4869、WT2725 の 2 つの治験を、大塚製薬は OCV-501 の治験を行っている。 ・国別癌ワクチン開発リストでは 101 件と米国についで日本は単一国では 2 番目に多い。
米国	基礎研究	◎	→	・腫瘍免疫分野での基礎研究は盛んであり、培養抗腫瘍 T 細胞をはじめとした様々な免疫療法が実施されている。癌ワクチン分野でも多くの論文発表がみられる。
	応用研究・開発	◎	↗	・ASCO2013 annual meeting の speaking において 28 演題の癌ワクチン関係が発表されるなど（マウス実験 1 例、臨床試験 27 例、うち米国施設 21 例）癌ワクチン療法の研究は盛んである。 ・米国 National Cancer Institute が紹介している現在 ongoing な癌治療ワクチンの臨床試験数は、膀胱癌 5 件、脳腫瘍 31 件、乳癌 32 件、頚部腫瘍 6 件、ホジキン病 5 件、腎癌 11 件、白血病 18 件、肺癌 37 件、メラノーマ 49 件、骨髄腫 13 件、非ホジキンリンパ腫 13 件、膵癌 14 件、前立腺癌 33 件と多岐にわたる。 ・国別癌ワクチン開発リストでは米国が 588 件と最も多い。
	産業化	◎	→	・米国で開発中の抗癌剤のうち 10 製品中 1 製品は癌ワクチンである。 ・PD1 抗体、CTLA4 抗体などの免疫チェックポイントをターゲットとした治療開発にシフトしている
欧州	基礎研究	◎	→	・欧州は、フランス、イタリア、ベルギー、オランダなどを中心に癌免疫療法の基礎研究のレベルは非常に高い。
	応用研究・開発	◎	→	・SMi グループにより「annual cancer vaccines」という癌治療ワクチンに焦点を絞った学会も定期的に開催され、2014 年 9 月に第 3 回目開催を迎える。 ・EU 圏における ongoing な臨床試験のデータベース EudraCT では現在、乳癌 4 件、前立腺癌 16 件、大腸癌 8 件、肺癌 8 件、卵巣癌 5 件、皮膚悪性腫瘍 7 件、脳腫瘍 5 件、その他疾患 8 件と多数の癌種に対し治療ワクチンの臨床試験が実施されている。 ・国別癌ワクチン開発リストでは、ヨーロッパ全土で 46 件のほか、英国 68 件、ドイツ 71 件、フランス 31 件など各国独自でも開発が行われている。
	産業化	◎	→	・企業主導の臨床試験も多く行われている。特に Cancer Vaccine Institute （UK）は新規癌ワクチン療法薬の開発を目的に 1994 年に創業され、EU での多数の癌種に対する癌ワクチン臨床試験を実施している。

中国	基礎研究	×	→	・癌免疫分野では注目すべき研究はほとんど存在しない。
	応用研究・開発	○	→	・癌ワクチン療法はあまり実施されていないが、国家政策として B 型肝炎の克服を課題としており、予防ワクチンだけでなく治療ワクチンの開発を行っている。(Chongqing Brewery 社、Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Holdings 社、Deluxe Family 社の 3 社がそれぞれ独自に開発している。) ・国別治療用癌ワクチン開発リストでは中国は 40 件ほどあるが、探索的研究～Phase 1 試験がほとんどであり、Phase 2 以降の臨床試験は極めて少ない。
	産業化	△	→	・国家政策として B 型肝炎や子宮頸癌などに対する治療ワクチンの開発がサポートされている。
韓国	基礎研究	×	→	・癌免疫分野では基礎研究も臨床研究もほとんど発表がみられない。
	応用研究・開発	○	→	・国別治療用癌ワクチン開発リストでは韓国は 40 件程度と少ない。
	産業化	△	→	・癌免疫分野では基礎研究も臨床研究もほとんど発表がみられない。

（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) 中村祐輔「がんペプチドワクチン療法」（中山書店）
2) 日経バイオテク 2014 年 1－20
3) The Prioritization of Cancer Antigens (Clin Cancer Res 2009;15(17) September 1,2009, p5323-5337)
4) 政策研ニュース「日本のがん治療ワクチン研究開発の現状と動向」（No.33 2011 年 7 月）
5) 株式会社イミュノフロンティア社
http://www.immunofrontier.com/
6) 富士フィルム ニュースリリース テーラーメイド型がんペプチドワクチン「ITK-1」の前立腺がん患者を対象とする国内第Ⅱ相臨床試験開始について
http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr_0785.html
5) Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemotherapy for stage Ⅲ non-small-cell lung cancer (START): a randomized, double-blind, phase 3 trial (Lancet oncology 2014; 15: 59-68)
6) グラクソスミスクライン プレスリリース 2014-03-27
http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2014_01/P1000834.html
7) テラ株式会社 ニュースリリース「樹状細胞ワクチン「バクセル R」の臨床成績、「Journal of Ovarian Reserch」にて発表」http://www.tella.jp/company/release/2014/05/574/
8) オンコセラピー・サイエンス IR 情報「今後の開発方針についてのお知らせ」
http://www.oncotherapy.co.jp/news/20131225_01.pdf
9) 大塚製薬 ニュースリリース「アルツハイマー病の克服に向けた包括的なアプローチに更なる一

手」http://www.otsuka.co.jp/company/release/2013/1211_01.html
10) Vaccination against Alzheimer disease（Human Vaccines & immunotherapeutics 10:4, 847-851; Aprir 2014）
11) Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials（Nature Reviews Clinical Oncology 2014）
12) Inefficacy of Therapeutic Cancer Vaccines and Proposed Improvements. Casus of Prostate Cancer (Anticancer Research 2014;34:2689-2700)
13) Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges (Journal of Hepatology 2011;54:1286-1296)
14) Therapeutic vaccines for tuberculosis – A systematic review (Vaccine 2014;32:3162-3168)
15) Vaccination against Alzheimer disease (Human vaccines & immunotherapeutics 2014;April:10:4:847-851)
16) National Cancer Institute “Cancer Vaccines” http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines
17) Cancer vaccine institute HP の research 紹介（EudraCT 登録一覧） http://www.cancervaccine.org.uk/clinicaltrials.html
18) Tomson Reuters・Cortellis

3.3.7　遺伝子治療

（１）研究開発領域名

遺伝子治療

（２）研究開発領域の簡潔な説明

遺伝子または遺伝子を導入した細胞を投与する治療法。疾患の原因遺伝子の働きを直接補完、修復することや、病変に対する生体反応の増強、調整により疾患を克服することを目指す。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【遺伝子治療の開発】

遺伝子の組み換え改変技術などを基礎として、現在までに宿主に目的遺伝子を直接投与する（*in vivo* 遺伝子治療）、または遺伝子を体外で細胞などに導入し投与する（*ex vivo* 遺伝子治療）方法が広くとられている。改変された遺伝子はウイルス性または非ウイルス性の様々なベクターに組み込まれて投与される。遺伝子治療の開発は、生命の本質に関わる遺伝子改変技術のヒトへの適用であり、大きな未知性を背景として慎重な議論の中で進められてきた。とりわけ、1980 年に未承認での人への遺伝子導入が米国で行われたこと（Cline 事件）や 1999 年には米国で不適切な管理状況での遺伝子治療による死亡事故（Gelsinger 事件）が発生したことも相まって、倫理的に他の領域に増して厳しい監視の中で進められている。そして、強い倫理規制が必要とされている所以である。1982 年には生殖細胞遺伝的改変の禁止と体細胞遺伝子治療の容認が議論され、1986 年には米国 NIH で遺伝子治療のガイドラインが作られた。当初は、遺伝子治療の対象として、代替治療法が存在していない致死的な疾患に限定され、難治性遺伝性疾患、がん、エイズが主たる対象として取り組まれた。1990 年に先天性免疫不全症（ADA 欠損症）患者に ADA を補充する目的とした世界初の遺伝子治療が米国で実施され、また、翌年にがんの遺伝子治療が実施された。

【世界の状況】

1999 年に先天性免疫不全症（X-SCID）の遺伝子治療の有効性が報告されて以来、2010 年前後よりいくつかの遺伝性疾患（遺伝性神経変性疾患、ADA 欠損症、X 連鎖免疫不全症、副腎白質ジストロフィー、レーバー先天性黒内障、血友病 B、β サラセミアなど）やパーキンソン病の遺伝子治療の有効性が報告されている。一方、癌については、抗原受容体を癌特異的に改変した TCR（T cell receptor）改変 T 細胞や CAR（Chimeric Antigen Receptor）改変 T 細胞による養子免疫遺伝子治療が、悪性黒色腫や滑膜肉腫、と B 細胞性腫瘍で顕著な有効性を示したことが、この数年間立て続けに報告されている。特記すべきは、2012 年に脂質代謝異常症に対する AAV ウイルスベクターからなる Glybera が、欧州で最初の遺伝子治療薬として承認されたことである。2010 年に、米国遺伝子治療学会（ASGCT）は数年以内に実用可能な遺伝子治療対象疾患「Target 10」（①レーバー黒内障、②ADA 欠損症、③血友病、④X 連鎖免疫不全症、⑤パーキンソン病、⑥加齢黄斑変性症、⑦副腎白質ジストロフィー、⑧サラセミア貧血、⑨EBV リンパ腫、⑩悪性黒色腫）を NIH に提案した。特に注目すべきことは、欧米では大手製薬企業自身が遺伝子治療への本格参入を始めていることである。

2010 年には GSK は希少性の遺伝性疾患（ADA 欠損症、Wiscott Aldrich 症候群、慢性肉芽腫症、異染性白質ジストロフィーなど）を対象に開発を始め、2012 年にはバクスターが血友病の、また、同年ノバルティスは CAR　T 細胞療法の開発にペンシルバニア大学のチームと取り組み始めた。2014 年には、ファイザーがやはり CAR T 細胞療法への参入を表明した。

【日本の状況】

1995 年、ADA 欠損の免疫不全症に対して、我が国初めての ADA 遺伝子導入細胞による遺伝子治療が実施された。以来、我が国のオリジナリティーの高い基礎研究成果をもとに、悪性腫瘍、遺伝性疾患などに対する「臨床研究」が実施され、また、閉塞性動脈硬化症やパーキンソン病などの末梢血管疾患、神経疾患でも臨床研究が実施されている。しかし全体としては、実施されている臨床試験のプロトコール数は欧米に比して極端に少なく、世界の約 1%強である。いまひとつ特徴的なことは、ほとんどの臨床試験がアカデミアの施設における「臨床研究」として実施され、実用化を目指し、薬事法下で行われる「治験」とは異なっている。多くの臨床研究は人での最初の投与（First in Human）による、第 1 相臨床試験に相当するが、試験終了後に段階的、発展的に次相に進むことは稀であり、実用化への確実なステップとはなっていない。実用化を具体的に目指す「治験」として実施されるプロトコールが極めて限られている理由として、規制上の必要条件を満たすことの困難さ、治験開始までに必要な多額の経費調達の困難さ、準備にかける時間の長さ、遺伝子治療を開発する企業が圧倒的に少ないこと、遺伝子治療の実用化に詳しい人材が不在であることなどが挙げられる。しかしながら近年、医師主導治験による遺伝子治療の臨床試験は少しずつ増加している。

１）日本における遺伝子治療の規制

我が国では 1994 年に遺伝子治療臨床研究に関する指針が作られた。文部省および厚生省で各々承認を得る「二重手間」となるシステムであり、また、個々の大学などにおける遺伝子治療の審査委員会での承認を得たのちに、各々の所轄大臣への申請を得るものであった。そのため、臨床試験の開始までに年単位の長期の時間が必要であり、臨床研究の遅れを生じる要因の一つとなっていた。2002 年および 2004 年に指針改正が行われ、厚生労働省での委員会審議に一本化され、審査手続きの簡便化が図られ、今日に至っている。しかしながら、今日的な遺伝子治療開発の流れとこれまでの経験の蓄積などにより 2010 年には指針見直しのための調査研究（研究代表者　島田隆）が報告された。並行して 1995 年に遺伝子治療用薬品の品質および安全性の確保に関する指針が出され、その後一部の改正を経てその中の確認申請制度が 2013 年に廃止された。指針内容の中心部分は、20 年近く見直しが行われていないため、改正案が現在検討されている。2012 年より遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の安全性、有効性評価法の確立・ガイドライン作成が検討されている（国立成育医療研究センター他）。一方、再生医療などの安全性の確保等に関する法律が、薬事法等の一部を改正する法律と共に制定された（2013 年 11 月 27 日公布）。これにより遺伝子導入細胞を用いた再生医療などの環境も変わりつつある。

２）日本の遺伝子治療開発の課題

日本の遺伝子治療の開発研究が欧米に比して大きく遅れを取っている理由は多岐にわたり、複合的である。以下それらを、1. 基礎研究段階、2. 橋渡し研究段階、3. 実用化段階でまとめる。

1. 基礎研究段階

約 20 年前の遺伝子治療に対する大きな期待は暫時しぼんでいき、現在、遺伝子治療開発の基礎研究に携わる研究者人口は限られており、最近の欧米でのいくつかの遺伝子治療の有効性の報告にも関わらず日本での回復傾向は少ない。大きな理由として、遺伝子治療研究が臨床試験を経て実用化されるという道のりの長さ、困難さ、そして最も大きな理由として実用化への見通しの不透明さが挙げられよう。遺伝子治療が再生医療、免疫療法、その他の領域の治療法開発での技術的一環として用いられることも相まって、幅広い生命科学研究での遺伝子治療の位置付けが希薄化し、遺伝子治療そのものへの研究者の集約性が弱くなっていることにもよる。遺伝子治療を中心とした課題での研究資金獲得の困難さも重要な要因である。いくつかの不利な条件が重なる中でも、日本の遺伝子治療の基礎研究は、オリジナリティーの高い発想で、遺伝子操作技術、新しいコンストラクトやベクター作製など高い技術的・科学的研究成果を上げている。一方、前述の様に、臨床試験への移行、発展がスムーズでないこともあり、技術の開発自体が目的となり、実用化への意識が希薄化する傾向も続いてきた。基礎的な科学研究と技術開発の段階で、新しい治療法の開発という出口の明確な位置付けが重要と思われ、基礎的な研究者が特定分野に閉じこもるという従来の研究姿勢を打破し、各種疾患分野でのニーズを熟知している基礎／臨床の医学研究者などとの幅広い交流を通じて、遺伝子治療実用化の意識を醸成することも重要である。

2. 橋渡し研究段階

我が国では、基礎的シーズに始まり、前臨床から FIH （First in Human）の臨床試験を開始するまでのハードルが高い。臨床試験に用いるための cGMP 準拠薬剤（ベクター、細胞など）の作製は最も大きな課題であり、とりわけ遺伝子治療用ベクターの作製は、我が国ではアカデミアで１ヶ所（東大医科研）に、企業としては 2 社（タカラバイオ、ディナベック）に限られ、供給の多くは多額の費用を要しても海外に頼らざるを得ない。さらに、臨床試験と承認申請に必要な非臨床試験の具体的方針の解りづらさや、臨床試験の実施体制を築くまでの課題の多さに研究者が苦しんできた。最近、日本における橋渡し研究は文科省および厚労省の臨床試験の拠点形成化で大きく進展しているが、遺伝子治療に関してはその拠点での経験の少なさも相まって、支援の効果はまだ限られている。また、多くの第 1 相臨床試験は次のフェーズに速やかに発展するわけではないが、それでも、日本における遺伝子治療の臨床試験に実用化の為の戦略的要素が希薄なことは重ねて指摘されるべきである。日本の遺伝子治療の臨床試験は、これまでほとんどがいわゆる「臨床研究」が主体となっており、「治験」として実施されるのは稀であり、欧米における臨床試験の多くが真に実用化を目指して実施されている状況と大きく異なっている。

3. 実用化の段階

現在、日本では遺伝子治療の実用化を目指すベンチャーや製薬企業の参入は極めて限られている。とりわけ、製薬企業の本分野への参入は皆無に近く、この 2、3 年間にいわゆるメガファーマが立て続けに遺伝子治療開発に参入し始めた欧米の事情と大きく異なっている。この国内企業の遺伝子治療への関心の薄さが、遺伝子治療開発に関わる研究者の意欲、ひいては研究活性を妨げ、本分野への企業などからの研究リソース投下も無いという悪循環を作り続けている。我が国の研究者における特許取得の努力の希薄さ、長い開発期間により特許の価値が損なわれる点も企業の参加を阻んできた。

（４）科学技術的・政策的課題

１）遺伝子治療開発における国の戦略性とリーダーシップの重要性

分野を問わず、新しい医薬品や医療技術の開発は、基本的には様々な分野の医師や医療従事者、研究者の発想および着眼を出発点とし、その持続的な努力によるところが多い。同時に、早期からの実用化への戦略と企業の参画が重要である。遺伝子治療においても、その原則は大きくは違わない。遺伝子治療が細胞療法と並んで 21 世紀における新たな医療技術展開の核になるという大方の認識は存在するとしても、不確定要素が多いために、研究者や企業の参入に大きな躊躇が存在している。再生医療については、山中教授を中心とした iPS 細胞という輝かしい業績に則り、国を挙げて iPS 細胞応用治療法開発の促進と国際的な優位性の確立を目指した取り組みが、力強く進行している。iPS 細胞や ES 細胞のもつ極めて大きな可能性を中心として、細胞医療全般に対する国家的取り組みが開発研究活性の基盤となっている。それに比して、もうひとつの重要な未来型医療の中心になると期待される遺伝子治療については、類似の取り組みは存在せず、研究者の自発的な取り組みに委ねられている。先にも述べた如く、医療技術としての期待は大きい一方で未知性が高く、遺伝子治療分野開拓のための国の強いリーダーシップと戦略が不可欠である。6,000 とも言われる治療困難な遺伝性希少疾患に対する治療法開発を、他の医薬品、医療技術開発同様に、企業の自発的努力だけに委ねることはすべての国民の生命と人権を守るという観点からも適切ではなく、国の主体的責任で推し進めることが重要である。

２）遺伝子治療の開発研究の多様性に対応し得る包括的な分野設定に基づく研究支援

遺伝子治療の開発研究は、遺伝子の構造と機能に関する幅広い研究をベースとし、概念的な生命論をも包括した学術研究から出発し、遺伝子解析や遺伝子改変修飾技術の工夫、それら技術の細胞機能改変修飾への適用、疾患治療法への応用の検証へと発展する。そのため、極めて基礎的な生命科学研究から先端的な手法の開発、実験系での応用性の検証、疾患モデルを用いての遺伝子改変治療法の妥当性の検証、さらに、橋渡し研究としての FIH 臨床試験までの多段階で多様な研究成果の積み重ねが必要とされる。こうした開発研究の多様なステージに対応した研究費の獲得では、現在の研究費配分の分野設定に即することが困難なことも多く、遺伝子治療の開発研究を行っている研究者達の研究資金獲得は非常に難しい。各開発段階に対応する形で、シームレスな遺伝子治療開発・実用化の視点を明確にしたファンディングが喫緊の課題である。

３）遺伝子治療の橋渡し研究加速化のための GMP ベクター産生供給体制の強化

臨床試験に向けての最も深刻な課題として、臨床試験に用いる GMP 準拠でのベクター作製施設が非常に少ない点が挙げられる。アカデミアにおいては東京大学医科学研究所、民間企業においては僅かにタカラバイオ株式会社およびディナベック株式会社の 2 社に留まる。幅広い種類のベクター製造を希望するクライアント（研究者を中心とした）の要求に応えるにはあまりにも限られており、結果的に海外への発注を余儀なくされている。海外での委託製造では、研究者サイドの希望するベクターへの柔軟な対応が難しく、また必要な経費を賄うための研究費が増大するなど、いくつかの大きな問題を投げかけている。国は幅広い遺伝子治療の開発研究に対応し得るアカデミアレベルおよび企業レベルでのベクターなど、製造施設の整備と支援を速やかに計画的に進める必要がある。

４）遺伝子治療開発推進のためのネットワーク形成と支援

アカデミア、企業、あるいはその両者を含む研究開発ネットワークは、自由な研究活動や企業の開発事業が進む過程で必然的・自主的に形成し発展していくと期待される。そのような例は様々な分野での活動に多く認められる。遺伝子治療開発においては、アカデミアと企業いずれにおいても、基礎研究～前臨床～橋渡し研究へと移行する過程や、GMP 準拠ベクター開発、探索的臨床試験の実施といった各段階で生じる課題に適切に対応できる経験者は国内には乏しい。FIH として実施する文科省／厚労省を中心とした探索的臨床試験および医師主導治験などの中核拠点の環境においても、遺伝子治療の臨床試験の経験はいまだ極めて限られており、シーズの開発研究を臨床試験にまで推し進める研究者の負担度を大きくしている。これらの背景の中で、表記の如く、遺伝子治療の開発研究／事業に焦点を当て、情報と人材の有効活用を可能とするネットワーク形成を国が意図的に支援することが重要と考えられる。

５）遺伝子治療の審査体制の整備と最新の科学水準に則った速やかな審査体制の確立

遺伝子治療の開発研究は国内外を問わず厳しい規制環境で進められつつある。それは前述した如く、遺伝子操作による介入療法が有する未知の危険性や、その開発の歴史の中で学んできた様々な教訓によるところが大きい。我が国では、以前より遺伝子治療に関わる各種規制およびその審査体制などの位置付けが複雑で不明確である点が指摘されてきた。とりわけ、従来からアカデミア中心に広く行われている薬事法外の幅広い「臨床研究」への規制システムと、薬事法に基づく「治験」が両立しているという、世界的にも類のない状況が存在している。「臨床研究（薬事法外）」においては、遺伝子治療臨床研究に関する指針（2002 年および 2004 年文部科学省・厚生労働省）に基づき厚生労働省科学技術部会が担当しているが、その審査の基本になっている遺伝子治療指針についての改善が長らく問われてきた。その中で、厚生労働省（遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究；H22. 厚生労働科学研究費補助金）島田班においての指針の改定案がすでに提出されており、その速やかな実行が待たれる。一方、再生医療新法が平成 25 年 11 月 20 日に成立し、その中心項目である再生医療において、臨床試験に用いる細胞製剤の安全性の確保、および細胞調製を行う施設と企業などの位置付けを、薬事法の一部改正と共に行っている。現在、具体的な政令および省令が準備されつつある。遺伝子治療については、いわゆる *ex vivo* 遺伝子治療に必要な遺伝子改変細胞の調製については、この再生医療新法の下での審査を経ることになると考えられ、*in vivo* 遺伝子治療については、従来通り科学技術部会での審査に委ねられると考えられる。一方、薬事法下での確認申請制度が細胞および遺伝子のいずれにおいても不必要となり、PMDA での審査の仕組みが一定には改善された。国は今後、国の遺伝子治療指針、再生医療新法、薬事法などの規則と基準の明確な整合性と調和に大きく努力する必要がある。

６）遺伝子治療開発中に生じた（る）重要な課題に関しての高度な科学技術専門性と倫理・社会性観点での検討組織の設置

我が国独自のシーズを開発する過程で、前例のない（前例の限られた）重大な有害事象（SAE）を含む様々な課題が生じ得る。海外での最近の例をとれば、造血幹細胞へのレトロウイルスベクターによる遺伝子導入での白血病の発生、アデノウイルスベクターでの死亡事故などが挙げられる。最近、受容体改変 T 細胞を用いた遺伝子治療において、予想を超えた激しい生体反応による SAE や、T 細胞レセプターによる予想外の交差反応性による SAE も

報告されている。中には被験者が死亡するという深刻な事例も含まれる。こうした課題に米国では、臨床試験に携わるアカデミアの研究者／研究施設や、NIH の RAC（Recombinant DNA Advisory Committee）などがあたっている。事の重大性と、それらの問題が生じた科学上の困難な課題を正面から受け止め、1 つ 1 つ乗り越えて前進している。振り返って我が国においては、前述の如く臨床研究および治験における規制体制の整備が進むことが期待されるが、開発中に生じた深刻な課題を解決へ向けて検討するシステム（施設・組織・体制）は基本的に不在である。今後、我が国においても厚労省科学技術部会の遺伝子治療作業委員会に代表される様な専門家集団と倫理面・社会面の観点を注入した検討組織を速やかに作ることが重要である。その際の検討委員会は、①開発研究者などの自発的な問題提起を受けとめるものであり、進行中の多くの課題の自動的チェックシステムではない。（ちなみに上記 NIH の RAC も、今後は限られたハイリスクのプロトコールを検討することになってきた）②臨床試験を開始するにあたり、薬事法下、再生医療法下、または科学技術部会での検討および規制システムとは独立し、過剰な規制にならないものとする。③議論内容はすべて公開を原則とする。④慎重に検討された上、出された結論は十分に実行効力のあるものとする。⑤委員会の開催などは可及的速やかに行い、結論を出す。

（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）

近年の大きな技術開発として、ZFN、TALEN、CRISPR などのヌクレアーゼ技術の開発が挙げられる。これらの技術の応用により、特定の遺伝子の機能阻害や障害された遺伝子の修復が可能になりつつある。とりわけ、最近開発された CRISPR により、その技術的扱いやすさも相まって、今後ゲノムおよびエピゲノム編集と呼ばれる標的遺伝子に対する人為的操作の可能性が極めて身近になっている。これらの技術の導入により、これまで欠損遺伝子を補完する遺伝子治療が主たるものであったが、本来遺伝子治療として目指していた疾患遺伝子の修復が現実的に可能になることを予感させる。これらのヌクレアーゼ遺伝子を用いて細胞に遺伝子を導入して行う *ex vivo* 遺伝子治療と共に *in vivo* での遺伝子修復をも視野に入れた治療法の開発が極めて積極的に取り組まれている。

欧州における遺伝子治療の開発研究の大きな下支えの例として、フランスを中心とした NPO Genethon による活動が挙げられる。遺伝性疾患の会や学会を発端として極めて大きなドネーションのキャンペーンとしても発展している。48 時間にわたる連続 TV の放映による Telethon と呼ばれるキャンペーンで、研究資金の獲得、遺伝子治療の必要性の社会への訴え、また、遺伝子治療の開発研究者と患者団体との連携など極めて多角的に有効な成果を上げている。

（6）キーワード

遺伝子治療、遺伝性疾患の治療、遺伝子ベクター、ウイルスベクター、遺伝子デリバリー、腫瘍溶解性ウイルス、造血幹細胞移植、免疫細胞輸注、がん免疫療法、ゲノム編集、エピゲノム編集、橋渡し研究

（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	○	↗	ウイルス性ベクター、非ウイルス性ベクターなどでの独自のベクター開発が進められ、全体には高い技術的水準を維持している。その中には、国際的に見て極めてユニークで発展性が期待できるものも含まれている。
	応用研究・開発	△	→	*ex vivo*遺伝子治療および*in vivo*遺伝子治療においても、比較的多数の遺伝子治療の臨床試験が進行している。国外と比較して極めて顕著なことは、これらが薬事法外での非治験であることと、いくつかの臨床研究は終了後、発展的に次相に進むことなく終了または停止している。PMDAによる治験のハードルの高さなども一因となり、治験を避けた臨床試験として施行される傾向が強い。
	産業化	×	↘	全体には極めて低調であり、このままでの発展的見通しは厳しい。1つには上述の如く、臨床試験が非治験として実施され、産業化するために有用なデータが得られにくいこと、臨床試験そのものが戦略的発展性をもって計画されていないこと、そして、一部を除いて我が国で本格的に遺伝子治療に取り組む企業が少ないこと、国内製薬企業の関与はほとんど存在しないことなどが挙げられる。
米国	基礎研究	◎	↗	幅広い研究分野で国際的な指導的立場を維持し続けている。関与する研究者人口も豊富であり、また、公的および民間からの基礎研究に対する投資も我が国とは比較にならない。他の関連分野との連携も効率良く作られているケースが多く、イノベーティブな発想での研究推進が期待される。
	応用研究・開発	◎	↗	極めて多数の多岐にわたる*ex vivo*および*in vivo*遺伝子治療の臨床試験が登録され、進行中である。これは、広くて厚い基礎的研究者層により生み出されたシーズが臨床試験へと発展するシステムが多くの施設で整っていることによる。また、米国における多数のベンチャーおよび企業などとのアカデミアの連携により、比較的スムーズに事業化へと発展する機会も多い。
	産業化	○	↗	多くの遺伝子治療の開発がベンチャーなどによりアカデミアとの連携の下で進められている。米国ではすべての臨床試験がFDAによる審査を得て、その管理下で進められることも相まって、必要に応じて産業化のための治験資料として用いられる。さらに、近年ではがんに対する*ex vivo*遺伝子治療の臨床試験成果に支えられて大手製薬企業の大がかりな開発への関与も目立つ。
欧州	基礎研究	◎	↗	多くの国やヨーロッパ内の連合をベースとして、多岐にわたる幅広い基礎研究が進んでいる。ヨーロッパのコミュニティとして、また、各国の施策として遺伝子治療関連の研究推進が多く認められ、その成果も著しい。フランスにおけるGenethonのTV放映を通じてのドネーション推進の努力は目覚ましい成果を上げ、得られたドネーションによる研究の促進、遺伝子治療の社会へのアピール、また、遺伝性疾患の患者団体との連携など多面的に大きな成果を上げつつある。
	応用研究・開発	◎	↗	臨床試験への進行は欧州内では国の間の格差も大きい。1つには、規制上の取り扱い方が必ずしも一様ではないことによる。ヨーロッパ圏内としては、スムーズな分野発展のために、規制上の統一化とハーモナイゼーションが語られ、事実一部進行しているが、まだ全体にはまちまちな様子である。臨床試験のプロトコールは米国に比して少ない。一方では、希少性遺伝性疾患についてはいくつか目覚ましい成果が上げられている。
	産業化	○	↗	多数のベンチャーを中心に遺伝子治療の産業化が進められ、また、大手製薬会社の参入も起こっている。とりわけ、遺伝子治療の開発に必要な試薬、ベクター、GMP準拠の製品などを供給する多くのベンチャー企業などにより、遺伝子治療の開発環境が競争的に整いつつある。また、製薬企業参加も著しく、産業化への動きが強く認められつつある。

中国	基礎研究	△	→	比較的数多くの研究発表が認められる。現時点では、オリジナル性の強くない国外からの導入システムでの研究が目立つ。国の動きとしては、今後オリジナルな研究推進および研究開発を推進する動きが目立つ。
	応用研究・開発	△	→	国内で産生された製剤を用いての臨床試験は数多く進められている。これらのシーズのオリジナル性は必ずしも情報として明確ではない。これらの臨床試験は多くは施設または地域でのIRB承認によるものが多い。SFDAを中心とする規制体制は数年前からの流動性がいまだ強い傾向があり、審査に要する時間の長さなど、不透明な部分が多い。
	産業化	△	→	世界に先駆けてGendicine（がん抑制遺伝子p53を補充するアデノウイルスベクター）とOncorine（腫瘍溶解性アデノウイルス）2品目の導入遺伝子治療薬が承認されたが、その後それに引き続く目立った産業化の動きは少ない。
韓国	基礎研究	×	→	この数年間では、基礎研究に特に目立った動きは起こっていない。
	応用研究・開発	△	→	遺伝子治療に対する期待感も限られており、独自開発成果の応用研究への移行もほとんどない。
	産業化	△	→	限られたベンチャーが国外からのシーズの商業化に取り組む以外には目立った産業化の動きはない。

（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) Cavazzana-Calvo M, et al. Nature. 2010, 16;467(7313):318-322
2) Hacein-Bey-Abina S, et al. N Engl J Med. 2010, 22;363(4):355-364
3) Human Stem Cells Institute 社プレスリリース（2011 年 12 月 7 日）
4) Kaiser Jocelyn. Science. 2011, 334:29-30
5) Li H, et al. Nature. 2011, 475(7355):217-221
6) Morgan RA, et al. Science. 2006, 6;314(5796):126-129
7) Naldini L. Science. 2009, 6;326(5954):805-806
8) Nathwani AC, et al. N Engl J Med. 2011, 365: 2359-2365
9) Editorial. Gene therapy deserves a fresh chance. Nature. 2009, 29;461(7268):1173
10) Porter DL, et al. N Engl J Med. 2011, 25;365(8):725-733
11) Wiley 社ホームページ. http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/
12) Yusa K, et al. Nature. 2011, 478(7369):391-394
13) Cavazzana-Calvo M, et al. Science. 2000, 28;288(5466):669-72
14) Hacein-Bey-Abina S, et al. N Engl J Med. 2002, 18;346(16):1185-93.
15) Naldini L. Medicine. A comeback for gene therapy. 2009, 6;326(5954):805-6. doi: 10.1126/science.1181937.
16) Nathwani AC, et al. N Engl J Med. 2011, 22;365(25):2357-65. doi: 10.1056/NEJMoa1108046
17) Boch, Jens. Nature Biotechnology 29. 2011, (2): 135-6. Doi:10.1038/nbt.1767

18) Sorek R, et al. Nat Rev Microbiol 6. 2008, (3): 181-6.
19) 規制動向調査報告書「多能性幹細胞―再生医療ならびに医薬品創製への活用と規制の動向―」（HS レポート No.69;平成 22 年 3 月刊）
20) 規制動向調査報告書「遺伝子治療と細胞治療―医薬品開発ならびに臨床研究の現状と規制の動向―」（HS レポート No.76;平成 24 年 3 月刊）
21) 小澤敬也、AAV を利用した遺伝子治療、第 57 巻、第 1 号、47-56（2007）
22) 小野寺雅史 「慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療-CGD 遺伝子治療」医学のあゆみ 237:237-241（2011）.
23) 第 49 回厚生科学審議会技術部会 資料 3-5. www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/dl/s0415-13h.pdf
24) 遺伝子治療の現状と課題 島田 隆. http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/saibou/h250716gijishidai/file/shiryo2.pdf
25) GENETHON. http://www.genethon.fr/

3.3.8　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

再生医療は、一般には細胞を用いて、病気やけがで機能不全になった組織や臓器を再生あるいは補助する医療の総称である。既存の治療法では病気を完全に治すことができなかったり、病気の進行を抑えることが不可能なケースに対し、新たな治療法として再生医療に大きな期待が寄せられている。患部を切除する外科的治療や保存的療法である内科的治療、そして細胞治療を主とする再生医療が新たな治療法の選択肢となるが、さらに再生医療は既存の外科的治療あるいは内科的治療を補完する効果も考えられ、患者 QOL の向上と完治治療を実現するものとして期待される。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。

一方で、再生医療は有効な治療法がない難病に対する画期的な医療として注目を集めるだけではなく、その再生医療技術は創薬などへの応用も期待されている。

再生医療は現実の医療として発展するなか、産業化の段階へも入っており経済的価値も認識されてきた。折しもわが国ではヒト幹細胞を用いる再生医療の法令が整備され、世界から注目されている。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の詳細な説明】

まず、「再生医療」とは、組織や器官が失った機能を修復または置換補助する医療であり、生きた細胞や組織を用いることが大半であるが、そうでない場合（増殖因子で体内の幹細胞を活性化）も想定される。「細胞治療」は、体外で加工または改変された自己由来、同種（他人）由来または異種由来の細胞を投与する、病気やけがに対する治療法である。細胞加工には、分化誘導、細胞活性化や培養そのものも含む。細胞治療と再生医療が同義として使用されるケースが多いが、例えば細胞治療であり再生医療の範疇に入らないもの（組織や器官の再生を目的としない治療）では、自己由来の免疫細胞を加工し移植に用いる癌免疫細胞療法などが想定される。

再生医療では、移植に必要な細胞を自身の組織から採取（自家移植）するか、あるいは他人の組織由来の細胞を利用（他家移植、同種移植）するかで大きく分けられる。さらに移植細胞の種類でも組織細胞（体性幹細胞など）や胚性幹（ES）細胞・人工多能性幹（iPS）細胞と分けられる。いずれにせよ細胞を増やすための細胞培養技術は再生医療の重要な基盤技術の１つである。現在の再生医療につながる技術革新は、ハーバード大学教授のハワード・グリーン博士が 1975 年に世界で初めてヒト表皮角化細胞の大量培養に成功したことに始まる。1980 年にグリーン教授（当時、マサチューセッツ工科大学）らはこの技術をもとに自家培養表皮を用いた重度熱傷治療を行った。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、組織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 年代に台頭してきた。また、癌免疫療法もほぼ同時期から臨床応用が始まった。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、癌免疫療法もこれに含まれる。1998 年には、ヒト ES 細胞の樹立が報告され、ヒト多能性幹細胞による再生医療の実現への期待が大きくなってきた。さらに、2007 年には、京都大学の山中伸弥教授によるヒト iPS 細胞樹立が報告され、瞬く間にヒト iPS 細胞研究が世界中へ広がった。細胞の変化（可塑性）に関する現象とその応用に関する人々の関心は高く、2012 年には成熟細胞の初期化に関して山中伸弥教授らはノーベル生理学・医学賞を受賞した。世界的規模で幹細胞を中心にした細胞生物学研究は深く広がりをもって急速に進み、再生医療研究はさらに活性化している。特に近年、細胞分化領域では、機能をもつ立体的な多細胞構造体を作製する方法が開発されている。単一種類の分化細胞を獲得することと比較して、より機能的な組織構造体を作製することで次世代の再生医療や創薬開発への応用が期待されている。さらに、多能性幹細胞を作製して分化誘導するというこれまでのストラテジーをバイパスする方法として、目的の細胞に直接分化させる分化転換法（Direct lineage conversion）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 か年戦略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。平成 25 年 4 月 26 日に、「再生医療を国民が迅速かつ安全にうけられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（以降、再生医療推進法）が議員立法として成立し、同年 5 月 10 日に公布・施行された。国を挙げて再生医療の推進と周辺領域の産業化促進を図っている。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、再生医療実現拠点ネットワークプログラムや JST の ERATO、CREST、NEDO の再生医療の産業化に向けたプログラム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世界的にみると盛んであるとは言えない。しかし、再生医療推進法が公布され、国としての推進がなされたことで、産業界、アカデミアにおける再生医療研究の推進および再生医療製品開発の促進がなされた。

わが国では、これまで 3 つのアプローチ（薬事法下の臨床試験・治験、臨床研究と自由診療）で再生医療のヒト臨床応用が可能であったが、2014 年 11 月に再生医療の仕組みが大きく変わった。これまで医師法・医療法のもと、医師の裁量として行われてきた細胞治療が新たな法制度のもとで行われるようになった。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（再生医療等安全性確保法）は、平成 25 年 11 月 27 日に公布され、平成 26 年 11 月 25 日に施行された。本法は、これまでの加工を伴う細胞治療として行われてきた自由診療と臨床研究が対象となり、再生医療が医師法・医療法から独立する形となった。企業における製造委託

が可能となるとともに、再生医療の安全性を担保するための承認制度が新たに設けられた。

薬事法下では、再生医療の実用化に対応できるように、再生医療など製品の特性を踏まえた承認・許可制度が新設され、薬事法が一部改正となる。これまでの薬事法では、分類が医薬品と医療機器の分類で、細胞に由来する製品はどちらかに分けられ審査されていたが、再生医療製品として新たに分類されることになる。その対象となる法律が、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品・医療機器等法）で、再生医療等安全性確保法と同様に平成 25 年 11 月 27 日公布され、平成 26 年 11 月 25 日に施行となる。再生医療など製品が医薬品および医療機器とは異なるカテゴリーで薬事上の審査がされることになり、また、患者への再生医療製品のアクセスを迅速にするための条件付き承認制度が設けられ、再生医療など製品の早期承認制度が導入され、多くの再生医療などの製品をより早く市場へ出す仕組みができあがった。

平成 26 年 9 月には、患者自身の組織から作製した iPS 細胞を用いて加齢性黄斑変性症に対する臨床研究が行われた。自家 iPS 細胞による世界で初めての再生医療ということになり、再生医療に対する社会からの期待もますます高まってきた。

【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 9 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。欧州では再生医療製品が 20 品目上市され、韓国では 14 品目が上市されている。治験中の製品数では、米国（88 製品）、欧州（42 製品）、韓国（31 製品）の順であり、米国の製品数は欧州の 2 倍以上開発されている。他の報告も合せて米国は同種製品が多く、一方、欧州と韓国では自家移植製品が多い傾向にある。わが国では上市製品は 2 製品あり（重症熱傷に対する自家培養皮膚（ジェイス®）と膝関節外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）に対する自家培養軟骨（ジャック ®）（ともに（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング：J・TEC））、治験中のものは 4 製品となっている。再生医療製品開発の段階ですら、わが国は世界から大きく遅れている。

2010 年には ES 細胞から分化誘導した神経系の細胞であるオリゴデンドロサイト前駆細胞を亜急性期の胸部脊髄損傷患者に対して移植する臨床試験が米国のバイオベンチャー企業 Geron 社が主導し開始された。さらに、米国の Advanced Cell Technology （ACT）社は、ヒト ES 細胞由来網膜色素上皮細胞を若年性遺伝性黄斑ジストロフィー症（スタルガルト病：SMD）と萎縮型加齢黄斑変性症（DRY-AMD）の 2 疾患に対して 2011 年から臨床試験

を実施している（ClinicalTrials. Identifier: #NCT01344993, #NCT01345006）。ACT 社の臨床試験は諸外国でも行われ、英国（ClinicalTrials. Identifier: #NCT01469832）と韓国（ClinicalTrials. Identifier: #NCT01625559, #NCT01674829）で SMD と DRY-AMD に対して臨床試験が開始されている。最初の 2 症例（SMD と DRY-AMD1 症例づつ）の移植結果について、安全性とさらに若干の有効性も認められたとの報告が Lancet 誌に報告された。2011 年から現在までに、これら難治性網膜疾患に対しては 38 症例のヒト ES 細胞を用いた再生医療が行われ、これまでに有効な治療法がなかった疾患に対して、ヒト多能性幹細胞を用いた再生医療が治療法の選択肢になり得ることが明示されてきた。ACT 社は、新たに近視性黄斑変性症に対するヒト ES 細胞臨床試験も米国内で開始する予定である。

（４）科学技術的・政策的課題

【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ヒト 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。ヒト 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、ヒト ES 細胞研究を強力に推進している米国、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。ヒト ES 細胞を用いた臨床試験は欧米ですでに 3 疾患に対して約 40 症例の移植が行われている。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、安全性の検証法など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、数千万円)。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。一方で、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。しかしながら、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種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、知財の観点からも重要である。

【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。つまり今後、評価法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が非常に遅れており、今後さらなる研究が必要である。

【周辺技術の開発】

細胞・組織加工製品を移植する際には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も強く求められる。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。

分化誘導も含めた幹細胞制御の技術開発が大きな鍵を握ると思われるが、わが国はマイクロ流体デバイス開発やマイクロファブリケーション技術などの分野で世界の先端をいっている。しかし、生物と結びつける成果が十分なものとは言えない。医療研究機関とアカデミアのエンジニア機関が新たな視点で連携できる仕組みと空間を作り出すことも重要と考えられる。すでに CREST 研究で細胞と融合したマイクロ流体デバイス開発やマイクロファブリケーション技術開発が行われている。

（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）

再生医療技術を応用した再生医学研究や創薬開発研究の促進が期待される。ヒト ES 細胞や iPS 細胞では、細胞の拡大培養法や分化誘導法の開発が重要な開発領域であり、それは応用を見据えたものであるため、複雑な学術的基礎研究とは異なる。間葉系幹細胞の再生医療応用研究はベッドサイドに近い領域でより活発化し、臨床で使える製品・技術の需要が益々高まる。体性細胞に関する科学的エビデンスを認識した研究開発が可能なアカデミア・企業の適切な開発研究をよりサポートするべきである。

（６）キーワード

体性細胞、間葉系幹細胞、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞、再生医療推進法、再生医療等安全性確保法、医薬品・医療機器等法

（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	◎	↗	・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、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」に基づいたヒト体性幹細胞を用いた研究が、約90件進行中。 ・ヒトES細胞を用いた研究については、70機関で延べ104の計画が実施されている。臨床研究に資する研究実績が蓄積してきている。 ・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。 ・非臨床試験デザインから実施までのプラットフォームにおいて、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確立が課題。
	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。これまで、先端医療開発の産業化は先進国の中で最も遅れ、韓国にも負けている現状であったが、医薬品・医療機器等法の整備などによる加速化が期待される。
米国	基礎研究	◎	↗	・ヒトクローンES細胞の樹立に成功し、新たな研究分野の開拓がなされている。 ・幹細胞応用研究が発展し、海外からの優秀な人材を集めている。 ・すべ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。
	応用研究・開発	◎	↗	・大学と企業との連携がきわめてよい。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すべ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、ACT 社で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が進行中であるなど、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など、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いる。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。 ・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）が機能している。ヒトES細胞による臨床試験が開始された（英国）。
	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。

欧州	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すべての細胞・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。 ・FP6由来のプロジェクトEuroStemCell（European Consortium for Stem Cell Research）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。 ・スウェーデンなどは難病に対する再生医療が行われ、社会からの期待が大きい。
中国	基礎研究	○	↗	・幹細胞研究の論文発表数は、欧米に次ぎ、日本は抜かれているが、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。 ・日本では行えない、ヒト生殖細胞を用いた大規模遺伝子発現解析研究が行われ、Cell誌などの一流雑誌に成果が報告されている。
	応用研究・開発	△	↗	・国家的に幹細胞研究推進が始まっているが、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。
	産業化	△	－	・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。
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。 ・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が上市、臨床使用実績をのばしている。 ・ヒトES細胞の樹立研究も盛んで、ヒトES細胞製剤の日本への輸出に向けた準備が進められている。
	応用研究・開発	○	↗	・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、phase 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。 ・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。

（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

なし

3.3.9　レギュラトリーサイエンス（医薬品）

（１）研究開発領域名

レギュラトリーサイエンス（医薬品）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医薬品は健康の回復・維持・増進を図ることを目的として、服用する人の生命機能に直接影響を与える物質である。この特性ゆえに、医薬品の開発・製造・販売には、他の製品には見られない様々な規制がある。医薬品のレギュラトリーサイエンスは、医薬品に関するあらゆる科学的成果を評価して、規制が信頼性、公正性、透明性をもってなされるように支援し、科学的成果が国民の保健目的に適合するように調整する科学である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

科学は、基礎科学（知識のため、進歩のための科学）、応用科学（産業のため、発展のための科学）、及び、レギュラトリーサイエンス（RS、社会のための科学）の３つに大別できる[1,2]。基礎科学（個別科学）と応用科学は、領域固有の研究対象や研究手法を有するが、レギュラトリーサイエンスは研究対象や研究手法が独自であるというよりも、その目的が独自である。

＜レギュラトリーサイエンスの誕生と展開＞

レギュラトリーサイエンス（RS）は、1987 年当時、国立衛生試験所（現 国立医薬品食品衛生研究所）の副所長であった内山充によって、「我々の身の回りの物質や現象について、その成因や機構、量的と質的な実態、及び有効性や有害性の影響を、より的確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を用いてそれぞれを予測し、行政を通じて国民の健康に資する科学」として提唱された [3]。RS の起源と系譜に関しては、齊尾と栗原の論文[4]が詳しい。内山の 1995 年の総説 [5]は、RS の学問としての位置づけと研究対象を提言しており、さらに最近の総説 [6]では、RS は健康や環境に関する公共政策に科学的根拠を与える「規制科学」という理解しやすい面に加えて、新技術や生物学のもたらす効果と影響を正しく予測し、科学的のみならず社会的にも倫理的にも、あらゆる観点から評価して、人間と調和の上で最も望ましい姿に調整（レギュレート）する「評価科学」という側面をもつと述べている。

Web of Science で regulatory-science を検索すると、1982 年以降 344 報の論文などが出版されており、2006 年以降に報文数が急増している。すなわち、Regulatory Science という言葉が広く使われるようになったのはごく最近のことである。1995 年に内山が発表した論文 [5]が初めて医薬品を念頭に置いた RS に関するものであり、それ以前の論文は環境（environment）や労働衛生（occupational health）に関するものである。国別にみると、日本 46 報、米国 183 報、EU77 報、その他・不明が 23 報となっている。中国や韓国からは 0 報である。

医薬品は、目的とする効能を有すること（有効性、ベネフィット）と、望ましくない作用（リスク）が可能な限り少ないこと（安全性）という要件を満たしていなければならない。このリスクとベネフィットのバランスから医薬品の「有用性」が評価される。リスクとベネ

フィットを的確に予測することがRSの第一の使命である。

医薬品のRSにおける予測の重要性を強調しておきたい。医薬品の開発製造販売は前に述べたように、基礎研究、非臨床試験、臨床試験（第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ相試験）、および、製造販売後の調査・監視という段階を踏んで行われる。製薬企業及び規制当局は、ある段階で得られたデータを評価しそのデータに基づき次の段階の結果を予測して、次の段階に進むかどうかを決断しなければならない。通常の科学研究においても、それまでに得たデータから仮説を立てて、次の段階に進むというやり方は広く行われているが、この場合、次の段階で仮説と矛盾する結果が得られた場合､別の仮説を立てて再度試すということが繰り返される｡しかし、RSでは、次の段階で得られた結果のリスク・ベネフィット比（特にリスクの大きさ）が予測と大きく異なれば、そこで、その医薬品候補物質の開発は中止となる点が大きく異なる。特に、非臨床試験から臨床試験に進むステップ（動物のデータを外挿してヒトの結果を予測する）、および、臨床試験から製造販売に進むステップ（少数のサンプルから母集団を予測する）が重大である。

＜学界などの動向＞

- 日本薬学会、レギュラトリーサイエンス討論会発足（1992）
- 日本薬学会、レギュラトリーサイエンス部会設立（2003.3）
- 東京大学薬学部に医薬品評価科学講座設置（2004.4）
- 日本学術会議　日本の展望委員会「第４期科学技術基本計画への日本学術会議の提言」p.5 (2009.11.26)[7)]
- 「社会に広がっている科学技術に対する漠然とした不安の要因を学術的手法で突き止め、これを解消する方策を実施することも、真の豊かさを保つために重要である。こうした課題に対応するため、自然科学と人文・社会科学の連携による「安全の科学（レギュラトリーサイエンス)」を構築し、これを支援するとともに、この分野の専門家を養成することが必要である」と述べている。
- 東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院 共同先端生命医科学専攻（レギュラトリーサイエンス）設置(2010.4)
- 産業技術総合研究所に医療機器レギュラトリーサイエンス研究会設立（2010.4）
- 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会（英語名 Society for Regulatory Science of Medical Products）が発足(2010.8)[8)]
- 「医薬品・医療機器等のRSに関する学術の進歩と普及をはかるとともに、会員相互、関連学会及び国民との連携の場となる」ことを目的としている。
- 財団法人日本公定書協会（日本薬局方の編纂支援と普及を目的に1956年に設立）が、医薬品の品質のみならず、有効性・安全性をも含むレギュラトリーサイエンスに関する調査研究やレギュラトリーサイエンスの普及を目的として、「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団」と改称（2011年）
- 日本学術会議・薬学委員会提言「国民の健康増進を支える薬学研究－レギュラトリーサイエンスを基盤とした医薬品・医療機器の探索・開発・市販後研究の高度化を目指して－」（2011.8.19)[9)]

＜行政・政策の動向＞

- PMDA にレギュラトリーサイエンス推進部設置（2008.4）
- 1991(平成 3)年度版厚生白書[10]：行政・政策関係の文書で、最初にレギュラトリーサイエンスという言葉が使用された。
- 内閣府 健康研究推進会議「健康研究推進戦略」(2009.7.31)[11]：健康研究を支える領域の強化の項目で、RS の確立が謳われている。
- 文部科学省 第４期科学技術基本計画 (2011.8.19)[12]：RS を「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義し、ライフイノベーションの推進方策として RS の充実強化を謳っている。
- 閣議決定「日本再興戦略－JAPAN is BACK－」(2013.6.14)[13]：国民の健康寿命の延伸を目指す施策の中で RS の振興が謳われている。
- 健康・医療戦略推進法が成立（2014.5.23）：第 13 条第 2 項において、「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする。」と定めている。
- 薬事法の一部改正（2014.11.25 施行、2014.7.30 付官報による）：医薬品に関する規制の根拠はすべて薬事法に求めることができる。薬事法は 2013 年 11 月に改正されて、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律」という名称になった。この新名称が示す通り、医薬品には、品質、有効性及び安全性の確保が求められる。

＜海外の動向＞

- 米国薬学会（AAPS）に Regulatory Science Section 設置（1998）
- 米国及び EU では、2001 年にレギュラトリーサイエンス教育が開始されていた[14]。
- FDA の landmark paper 出版（2004.3）：米国食品医薬品局（FDA）が出版した「Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」と題する報告書[15]は世界に大きい影響を与えた。医薬品の開発が遅い原因として、「基礎科学の成果を新しい製品につなげるところがボトルネックになっている」と分析している。そして、「医薬品や医療機器の候補の有効性と安全性を調べる方法や、それらの製品を高い信頼性をもって大量に生産する方法は、数十年前のままで、試行錯誤による経験的試験による」と述べている。さらに、「新しい医薬品を患者に届けるためのクリティカル・パス」に関する科学研究には、政府、産業界、学界、そして患者側の努力を結集する必要があると訴えている。同様の主旨のレポートは、欧州（EU）[16]、及び我が国[17]でも続いて発表された。
- 中国　北京大学に RS のコースが設定された。(2009.1)[18]
- EMA が、リスク/ベネフィット評価（assessment）の方法論に関するプロジェクト（Benefit-risk methodology project）を立ち上げ、報告をシリーズで出版しつつある (2010.8.31～2014.2.6)[19-23]。このプロジェクトの目的は、規制当局内部において（また、社会に対して）、ベネフィット-リスクに関する意思決定プロセスの透明性を高め、各決定の合理性（rationale）に関するコミュニケーションを促進することである。プロジェ

クトは現在までのところ、5 つの連続したパッケージからなる。過去の文献を広範に収集・吟味して、ベネフィット-リスクバランスに関する意思決定を支援するツールの開発を目指している。

＜国際調和＞

- ICH[24]（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米 EU 医薬品規制調和国際会議）。
- 創薬産業を有する日本・米国・EU ３極それぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成。20 年の歴史がある。ICH では、各地域の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化する。この harmonisation により、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることが可能となる。ICH でガイドラインが作成され、合意に至ると、各国は法的な整備をして、ガイドラインを適用できるようにする。
- ICH 以外の国際調和のしくみもある。IPRF[25] (International Pharmaceutical Regulators Forum)、IGDRP[21] (International Generic Drug Regulators Pilot)、PIC/S[26] (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)、APEC LSIF[27] (APEC Life Science Innovation Forum)など。
- 最新のものが ICMRA[28] (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) である。これは、西アフリカのエボラ出血熱に対して、研究中の薬剤を速やかに適用可能とする目的でつくられた。
- RS に関する日本からの情報発信

  PMDA では、2008 年に RS 推進部を設置し、また、RS 研究に関する基本的考え方を公表している[29]。Tominaga らが発表した 2011 年の論文[30]“Regulatory Science as a Bridge between Science and Society”は、PMDA の（そして日本の）RS についてのコンセプトを世界に発信する役割を果たした（本論文は PMDA の landmark paper と言えよう）。日本では RS を内山の提唱した基本的コンセプトで理解しており、私見を混じえて述べれば、RS は次の 3 要素からなる。

  １）規制に有用なデータを生産する手段を提供する。
  ２）データの評価（予測を含む）の基礎を提供する。
  ３）意思決定の上で考慮すべき様々な、異種の要素を調整・止揚する。

  一方、FDA による RS の定義[15]は、the science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of FDA-regulated products というものであり、医薬品開発に重点を置いたものとなっている。また、EMA による定義[16]は、“the science of developing and validating new standards and tools to evaluate and assess the benefit/risk of medicinal products, facilitating sound and transparent regulatory decision making”というものである。

  すなわち、日本での RS は、FDA のそれを包含したより大きい意味が込められている。実際、PMDA の元審査センター長・豊島聡は、「米国（FDA）では、レギュラトリーサ

イエンスを有用な新薬をより迅速に医療現場へ提供するためのツールと考えているが、日本では（PMDA では）レギュラトリーサイエンスを「患者のために必要な医薬品を患者のために審査承認する」ためのよりどころ（基本的考え方）としたと述べている。[32)]

・ 今年度のレギュラトリーサイエンス学会学術大会（2014 年 9 月 5-6 日、大会長：近藤達也 PMDA 理事長）のテーマは「レギュラトリーサイエンスの世界展開」で、日本の RS の世界への発信と国際調和を多くの参加者が実感した。

（４）科学技術的・政策的課題

＜医薬品開発におけるイノベーションの課題＞

基礎ライフサイエンスの成果を医薬品・医療機器の開発につなげる上で、イノベーションが待望されている課題は、「バイオマーカーや新しいアッセイ法など、よりよい評価のためのツール開発」、「病態モデルの開発」、「臨床試験の改良」、「規格・基準・ガイドライン／国際調和」、「IT、Bioinformatics の活用による安全性の向上」、「倫理や法的側面からの検討」である。これらの課題の多くは、「創薬」の課題でもある。

＜ドラッグラグの解消＞

2004 年に PMDA が設置されてからこれまで、drug lag の解消が最大の目標であった。この間、PMDA 職員数は設立当初の 256 人から 751 人まで増員されて、（審査に起因する）ドラッグラグは解消された。政府方針では、第三期中期計画の 5 年間に、さらに職員数を 1065 人まで増員することになっている [33)]。

＜産官学の交流＞

レギュラトリーサイエンス学会は、年に一回の学術大会と数回のシンポジウム・セミナーを開催している。産官学のよい交流の場を提供している。RS 学会の会員（すべて個人会員）数は現在、約 900 名で、4 割が産業界、4 割が規制当局など官界、2 割がアカデミアの所属である。アカデミアの会員の増加が期待される。

PMDA は、アカデミアとの交流、あるいはアカデミアの成果を PMDA 業務に反映させるために、科学委員会を設置した（第一期、2012-2014）。具体的には、PMDA の審査担当者が科学委員会、特に専門部会やワーキンググループに参加することにより、交流の場となるとともに、科学委員会における「議論のまとめ」という提言を発信している。

＜薬事上の特別措置＞

希少疾患などを対象とする医薬品の開発に企業が開発意欲を失わないようにする特別措置の基本骨格はほぼ世界共通であるが [34)]、細かく見れば地域による差異がある。きめ細かい措置により、アンメットニーズに応える開発が進められるように期待する。

＜医薬品の貿易統計について＞

日本の医薬品の輸入超過問題がマスコミで大きく報道されている。医薬品の輸入超過をもって日本の国内製薬産業を赤字産業と断じ、その国際競争力の乏しさを指摘する論調が多いが、それは全くの誤りである。貿易収支の赤字は、日本の製薬企業の海外製造の拡大によっ

て引き起こされている。しかしながら、これを放置してよいわけではない。製薬産業における国内空洞化を防ぐための方策は重要である[35]。

＜RS 推進の研究費＞

現在は、厚生労働科学研究費　医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究費（2004 年度から設定されている事業課題）がある。近年の RS 推進研究費は 6 億 1437 万円（2009 年度）、6 億 8886 万円（2010 年度）、5 億 2043 万円（2011 年度）である。現状、文部科学省科学研究費補助金において RS という細目は無い。

（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）

＜医薬品有害反応の防止と IT の利用＞

入院患者を対象とした米国[36]、および最近の日本の研究[37]によれば、医療に起因する健康被害（死亡を含む）の発生率は驚くほど高く、そのうちの多くが薬によるものである。このような状況を改善し、薬物療法の安全性を高めるためには、副作用情報の収集とそのデータベース化が必須であり、医療 IT の進展はそれを可能にしつつある。米国 FDA では、電子的な医療データベースの整備とそれを活用した疫学的な医薬品評価を進めている[38]。

日本でも、医療情報データベース（MID-NET）基盤整備事業（厚労省、PMDA）が 2011 年より 5 か年計画で始まり、2015 年までに 10 の拠点病院の 1,000 万人の医療情報を統合し、副作用を分析・評価する予定であった。しかし、拠点内で解析した後に、要約統計量しか拠点外に出せないという現状である[39]。

＜副作用報告制度＞

欧米では、製薬企業、医療従事者に加えて、患者（医薬品の服用者）からも副作用報告ができるが、日本では患者からの報告制度はない。現在、研究段階である。しかし、副作用報告制度だけでは、その医薬品の利用者数（分母）が不明であるので、副作用の発生率を知ることができない。したがって、上述のデータベースの構築が必要となっている。

＜iPS 細胞を用いた臨床試験＞

患者由来の iPS 細胞（疾患特異的 iPS 細胞）から体外で病理組織を作成すれば、非臨床試験の結果（動物のデータ）から、ヒトに外挿することの不確かさを大きく減少させることができる。文部科学省と厚生労働省は、平成 25 年 2 月より、共同で「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」[40]を実施している。

＜臨床試験における倫理指針の見直し＞

「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）」と題する報告が、平成 25 年 10 月 8 日に、高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会（文科省・厚労省の合同による設置）より、発表された[41]。これを受ける形で、やはり、文科省と厚労省の合同による検討の結果、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（案）」が平成 26（2014）年 8 月 8 日に発表され、パブリックコメントが開始された[42]。これは、従来の「疫学研究における倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」を統合し、

見直しをしたものである。現行の指針との大きい差異は、研究進捗状況のモニタリングと研究結果の監査が新たに義務化された点である。

＜RS の教育＞

日本では、東京女子医科大学と早稲田大学の共同大学院で RS のコース（先端生命医科学専攻）が開設されている [43]。また、19 大学の医学・薬学系大学院が PMDA と連携した連携大学院を設置して、RS の教育を実施している。米国の大学で、RS の大学院教育を行っているところは約 15 大学ある [44]。ほとんどは修士課程（MS 課程）であるが、そのカリキュラムを見ると、FDA のスタッフや製薬企業の薬事担当者を養成することを目的とした professional school である。中国では、北京大学大学院に RS のコースが開設されている [18]。

（６）キーワード

Regulatory science、Evaluation Science、Administrative science、Prediction/extrapolation 、Benefit-risk assessment、Evidence-based decision-making、Transparency and accountability、Drug development、Modeling and simulation、Big data、Market authorization、Post-marketing surveillance/Pharmacovigilance、Physiologically-based pharmacokinetics、Unmet medical needs、True endpoints、Surrogate endpoints、Biomarkers、Globalization of clinical trials、Multi-regional trial、International harmonization、Standardization、Randomized controlled trial (RCT)、Pharmacogenomics

（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	◎	↗	・ ライフサイエンスの基礎研究が盛ん。 ・ レギュラトリーサイエンスに関する論文発表数が多い。 ・ レギュラトリーサイエンス学会があり、発表・交流が盛ん。 ・ 日本薬学会にレギュラトリーサイエンス部会がある。 ・ 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団の活動が活発。 ・ レギュラトリーサイエンスの講座を設ける大学院が増えている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ （独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）の業務が医薬品の承認審査、安全性対策に加えて、健康被害救済をも含んでいる点は、日本独特である。 ・ PMDAにレギュラトリーサイエンス推進部があり、レギュラトリーサイエンスを業務の基礎となる考え方と捉えている。 ・ PMDAの職員数が増大している ・ 国の政策がレギュラトリーサイエンスの推進を謳っている。法律も制定された。
	産業化	○	↗	・ 創薬産業がある。 ・ 企業の規模は欧米のメガファーマに比べれば小さく、寡占化も進んでいないが、むしろそれが利点であるとする考えもある。 ・ 企業のレギュラトリーサイエンスへの取り組みが盛ん。 ・ 社会の理解はあまり進んでいない。（医薬品副作用被害者救済制度を知っている国民はごくわずかであるという調査結果。また、患者による副作用報告制度がない）
米国	基礎研究	◎	↗	・ 基礎となるライフサイエンスの力が強い。 ・ レギュラトリーサイエンス関係の論文発表数が多い。 ・ レギュラトリーサイエンスのコースを設定している大学（主として大学院修士コース）が多い。
	応用研究・開発	◎	→	・ 規制当局である食品医薬品局（FDA）の体制が充実しており、大きい力（米国内の力、他国への影響力）を有している。 ・ FDA内にOffice of Regulatory Affairsがありレギュラトリーサイエンスを推進している。 ・ FDAはレギュラトリーサイエンスを医薬品開発促進のツールと捉えている。
	産業化	◎	→	・ 創薬産業の国際競争力が高い。 ・ 社会に対するFDAの情報発信力が、質と量ともに多くすぐれている。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ 基礎となるライフサイエンスの力が強い。 ・ レギュラトリーサイエンス関係の論文発表数が多い。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 創薬産業を有する国（英国、フランス、スイス、ドイツ、デンマーク）がある。 ・ 欧州医薬品庁（European Medicines Agency, EMA）のレギュラトリーサイエンスへの取り組みが強い。 ・ 承認審査における意思決定の具体的な方法論の研究に取り組んでいる。
	産業化	◎	↗	・ EMAの情報発信は質・量ともに優れている。
中国	基礎研究	△	→	・ レギュラトリーサイエンスの論文発表がない。 ・ 北京大学にレギュラトリーサイエンスの大学院があり、外国の支援を得て開講している。
	応用研究・開発	×	→	・ 国家食品監督管理総局（China Food and Drug Administration, CFDA）のホームページ（英語版）を見る限り、regulatory scienceという言葉は出現しない。
	産業化	×	→	・ レギュラトリーサイエンスという言葉に対する理解はない。

韓国	基礎研究	×	→	・ レギュラトリーサイエンスの論文発表がない。
	応用研究・開発	×	→	・ 食品医薬品安全省（Ministry of Food and Drug Safety）のホームページ（英語版）を見る限り、にregulatory scienceという言葉は見当たらない。
	産業化	×	→	・ レギュラトリーサイエンスという言葉に対する理解はない。

（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) 世界科学会議ブタペスト宣言“Declaration on science and the use of scientific knowledge”「科学と科学的知識の利用に関する世界宣言」(1999.7.1)
http://www.unesco.org/science/wcs/eng/declaration_e.htm#knowledge
2) 朝日新聞社説「『社会』が軽視されている」(2001.8.3)
3) 内山 充「Regulatory Science」衛試支部ニュース, No.272 (全厚生職員労働組合国立衛生試験所支部発行) (1987)
4) 齊尾武郎, 栗原千絵子「レギュラトリーサイエンス・ウォーズ－概念の混乱と科学論者 の迷走－」臨床評価, 38:177-188 (2010)
5) 内山 充「レギュラトリーサイエンス －その役割と目標－（Regulatory Science –Its Mission and Goal)」衛生化学（Jpn. J. Toxicol. Environ. Health), 41:250-255 (1995)
6) 内山 充「レギュラトリーサイエンス 科学のベースとフロンティアを考える」ファルマシア, 46: 731-734 (2010)
7) http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-t85-1.pdf
8) http://www.srsm.or.jp/
9) http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-t130-8.pdf
10) http://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/hakusho/kousei/1991/
11) http://www8.cao.go.jp/cstp/project/kenko/haihu6/kenko_senryaku_gaiyo.pdf
12) http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/kihon/main5_a4.htm
13) http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf
14) R.T. O’Neill 「FDA におけるレギュラトリーサイエンス教育と ECPM の進展」in「レギュラトリーサイエンスの発展－官・学・産のフォーラムを目指して－（内山 充 監修、津谷喜一郎 編)」エルゼビア・ジャパン (2004)
15) Food and Drug Administration (FDA), Challenges and Opportunities Report – March 2004 “Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products” (2004),
http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm

16) European Medicines Agency (EMA), Innovative Drug Development Approaches. Final Report from the EMEA/CHMP-Think-Tank Group on Innovative Drug Development, (2007.3.22) ,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004913.pdf
17) 厚生労働省「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会　報告書」(2007.7.27)
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-10a.pdf
18) http://pucri.bjmu.edu.cn/ccdrs/index.htm
19) Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralised procedure products in the EU regulatory network (2011.5.25, adopted in December 2009, revised for publication in March 2011)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109478.pdf
20) Work package 2 report: Applicability of current tools and processed¥s for regulatory benefit-risk assessment (2010.8.31)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097750.pdf
21) Work package 3 report: Field tests (2011.8.31)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112088.pdf
22) Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes (2012.5.9)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/03/WC500123819.pdf
23) Update on work package 5: Effects Table pilot (Phase I) (2014.2.6)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/02/WC500162036.pdf
24) http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
25) http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DI_28-1_Regulatory-Harmonization.pdf
26) http://www.picscheme.org/
27) http://www.apec.org/Groups/Committee-on-Trade-and-Investment/Life-Sciences-Innovation-Forum.aspx
28) http://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/ucm412785.htm
29) http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/research/basic_policy.pdf
30) Tominaga T, Asahina Y, KondoT. “Regulatory Science as a Bridge between Science and Society,” Clinical Pharmacology and Therapeutics, 90, 29-31(2011)
31) FDA, Advancing Regulatory Science at FDA (2011.8)
http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf
32) 豊島 聰「FDA の正体（上）：レギュラトリーサイエンスの政治学」フラン・ホーソン原著、栗原千恵子・斉尾武郎=共監訳、篠原出版新社、序文 (2011)
33) 源田浩一、小野俊介「新薬の臨床開発と審査期間　－2013 年実績－」政策研ニュース (医薬産業政策研究所), 42, 8-15 (2014)
34) 小林和道　＜解説＞米国、欧州、日本の薬事上の特別措置　政策研ニュース No.42, p.20-24 (2014)

35) 長澤　優「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」医薬産業政策研究所 リサーチペーパー No.58 (2013.4)
36) Starfield, B., “Is US health really the best in the world?” J. Am. Med. Assoc., 284: 483-485 (2000)
37) Morimoto et al, “Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study,” J. Gen. Intern. Med., 26, 148-153 (2010)
38) FDA, The Sentinel Initiative: National Strategy for Monitoring Medical Product Safety (2008.8)
http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf
39) 医療情報データベース整備基盤事業－現状の課題と利活用の方策
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000038207.pdf
40) http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002wbny.html
41) http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000041944.pdf
42) http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/08/1350816.htm
43) http://www.jointbiomed.sci.waseda.ac.jp/
44) http://www.regulatoryone.com/search/label/Regulatory%20Affairs%20Education%20and%20certifications

3.4　医療・介護・福祉機器

「医療・介護・福祉機器」区分の俯瞰全体像

医療・介護・福祉機器は主に、疾患の診断・治療を目的とした機器である「医療機器」、および、要介護者・心身障害者などの日常生活上の便宜を図る機器である「介護・福祉機器」で構成する。俯瞰図作成にあたっては、まず個々の製品群を公的な統計資料に沿って分類した。具体的には、医療機器については厚生労働省の「薬事工業生産動態統計調査」、介護・福祉機器については経済産業省で実施していた「福祉用具産業の市場規模調査」（現在は、日本福祉用具・生活支援用具協会（JASPA）がその手法を踏襲して調査を継続）に基づいている。これらの製品群を、目的（診断、治療、介護）、使用した際の身体にとっての負担（侵襲度）などで配置して俯瞰図を作成した。

具体的な調査対象領域としては、国民の生命や超高齢社会での QOL に影響が大きい“診断機器”、“治療機器”、“介護・福祉機器”のほか、健康医療産業発展の観点から、最近特に製品開発が活発な“ウエアラブルデバイス”、これら多様な機器の実用化と普及のために必要な科学的手法である“レギュラトリーサイエンス”も含んでいる。なお、“ウエアラブルデバイス”は健康医療分野以外の用途もある幅広い技術であるが、ここでは健康医療分野の用途を中心に調査し、俯瞰図では便宜上、関連が深い“診断機器”に近い位置に配置している。また、レギュラトリーサイエンスは医療機器に限らず、医薬品や再生医療関連製品などの医療技術の実用化と普及、さらには広く科学技術全般の成果を人と社会に役立てることを目的とする科学であるが、本区分では主に医療機器のレギュラトリーサイエンスに関して俯瞰を行なった。

医療機器の市場規模は国内で２兆円以上、世界ではその約 10 倍以上（約 3000 億ドル以上）あるが、わが国は多額の輸入超過状況が続いている。国としても「健康・医療戦略」において、その産業競争力の向上を目指すと定め、日本医療研究開発機構の設立、薬事法改正（医薬品医療機器等法）など、様々な関連施策も実施している。介護・福祉機器については国内の市場規模が約１兆円以上あると見られており、特に介護ロボットについては今後市場規模の大幅な伸びが予想され、我が国は現在、ロボット介護機器の重点分野を設定して開発促進の施策を進めている。

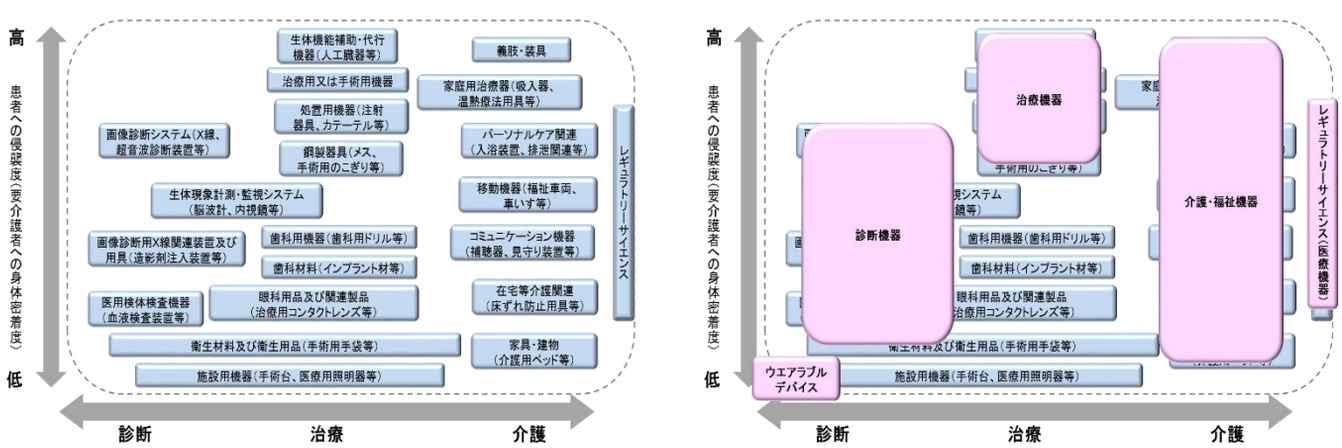


図３-４　俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

3.4.1　診断機器

（１）研究開発領域名

診断機器

（２）研究開発領域の簡潔な説明

疾病の早期発見と確定診断、治療方針の決定、治療効果の判定など、より安全かつ効果的・効率的な医療を提供するための「目」であり「判断の基準」となる生体情報を計測し提示するための、診断機器及びソリューションに関する研究開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

診断機器には、X 線 CT、X 線診断装置、MRI、超音波診断装置、核医学診断装置、内視鏡などの画像診断機器、心電計、脳波計、脈波計などの生体情報モニタリング機器、遺伝子検査、検体検査などの体外診断薬・機器などがある。これらの機器はそれぞれに特徴をもっており、生体内の形態学的な情報を得るものから、心電、脳波、筋電、呼吸機能から臓器の動きなどの生理学的な情報、組織や細胞の病理学的な情報、血液その他に含まれる様々な成分の分析による疾病に関わる生化学的な情報、さらに遺伝子や発現タンパク質などの分子生物学的な情報を得るものまで様々である。医療の分野では、これらの多くの情報を統合して様々な疾病の診断や治療方針の判断を行うため、マルチモダリティでの診断や画像・非画像を問わない診断情報の統合が重要となってきている。

画像診断技術の進歩は、空間分解能や時間分解能といった機器性能の向上に伴う形態画像の画質向上からさらに発展し、血流や臓器の動きを捉える機能画像や、糖などの代謝を捉える代謝画像、そして疾病に特異的な細胞・分子レベルの動態を画像化する分子イメージングへと機能を拡大すると共に、PET-CT や PET-MR といった異なるモダリティの複合化も進んできた。

一方で、分子生物学の世界ではフルゲノム解析の終了以降、遺伝子の発現と疾病やパスウェイとの関係が徐々に明らかになりつつあり、疾病の早期診断から予後のフォローアップまで、様々なステージでの状態を反映したバイオマーカーの研究が活発になってきている。特に米国 FDA が 2011 年 7 月に出したコンパニオン診断に関するドラフトガイダンス[1]により、治療薬の効果と副作用の予測やレスポンスモニタに基づく治療方針の変更のためのエビデンス提示、及び治療薬と診断薬の同時開発を求める勧告を出して以降、体外診断薬・機器メーカーと製薬企業との連携が加速している。この動きは、体外診断だけに止まらず、例えば ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)[2] では、アミロイド PET 画像によるアルツハイマー病の原因物質である β アミロイドプラークの脳内での蓄積や、MRI による認知障害の進展に伴う海馬萎縮の程度を認知症の進行状態のバイオマーカーとするなど、画像データから得られる Imaging Biomarker の研究開発も進んできている。

近年、この動きはさらに加速する様子を見せており、CT や MRI などの放射線画像上の特徴（image phenotype）と分子や遺伝子マーカーとの相関にフォーカスした"Radiogenomics"という言葉が RSNA（北米放射線学会）の機関誌である Radiology でも取り上げられた[3), 4), 5)]。放射線画像と病理画像や分子生物学的情報とを結びつける臨床研究の新たな動きであり、注目すべき分野である。

また、「（５）注目動向」に記載の通り、ポストゲノムのターゲットとして米国、欧州とも「脳（Brain)」を挙げており、米国のオバマ大統領はその議会演説の中で「最良の製品をつくるには最良のアイディアに投資する必要がある。ヒトゲノム解読への投資はその 140 倍になって返ってきた。今後、脳科学を推進し、新たな雇用を創出していく」と述べ、本分野への重点的な投資を宣言している。

（４）科学技術的・政策的課題

・前述の脳科学に関する欧米のトップダウンでの強い方向性提示に対して、国内でも「健康・医療戦略」の閣議決定[6]や「国立研究開発法人日本医療研究開発機構」（AMED）設立などの施策が出されてきているが、これらが諸外国の戦略の後追いで終わらないためにも今後の戦略策定･実行が重要となる（医療分野の研究開発の司令塔機能に関しては、検討当初は日本版 NIH とも呼ばれていたが現在はこの呼称は用いられず、ファンディングの実務を担う AMED の組織構成・予算規模も米国 NIH とは大きく異なる)。
・欧米大学では医学物理学者が医師らと一緒におり、臨床研究だけでなく、物理面からの研究の支援や技術的な裏付け､動物実験による評価を並行して推進できる体制が整っている。また、臨床エビデンスの蓄積や解析を円滑に実施するために重要となる統計専門家との連携についても、強力なサポートが得られる体制となっている。国内でも、近年、医工学の講座が増加してきており、徐々に医工連携が進んできてはいるが、システマティックに支援協力を得られる分担・体制とはなっていない。
・欧米では早くから医薬品と医療機器の性質の違いを踏まえた規制枠組みを導入しており、安全性や有効性の評価方法を医薬品とは区別することで、医療機器の改良改善を阻害しない規制方法が導入されている。国内でも平成 26 年 11 月 25 日より施行の改正薬事法（医薬品医療機器等法）で、ようやく医薬品と医療機器が明確に区別され、将来に向けた改善の素地ができたが､1990 年代以前より取り組んできた欧米の仕組みとはまだ隔たりがある。
・文部科学省では平成 25 年度より、科学技術イノベーションの推進に向けたシステム改革の一つとして、社会実装を目指した、世界と戦える大規模産学連携研究拠点の形成を推進する「革新的イノベーション創出プログラム（COI STREAM)」[7]を開始した。国立大学においてもその理念を理解し COI STREAM に取り組むことが求められており、欧米での大学からのスピンオフ・ベンチャー起業や大学技術の製品化に向けた仕組みなどを参考にすることが重要である。

（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）

・「健康・医療戦略」の閣議決定（2014 年 7 月 22 日）[6]

世界的な高齢化の進展に対して、世界に先駆けて超高齢社会を迎える日本が世界最先端の医療技術・サービスを実現し、健康寿命の延伸を目指すための戦略を定めた。この中で、医療分野の研究開発などに関しては、本戦略に即して「医療分野研究開発推進計画」を作成し、これに基づいて医療分野の研究開発を推進するとしている。また、2014 年 5 月 23 日に成立した「独立行政法人日本医療研究開発機構法」に従い、AMED と大学・研究機関などとの連携のもとで、基礎研究から実用化までの一貫した研究開発の推進を図る。

・BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) Initiative

(2013 年 4 月 2 日発表)[8)]

2003 年のヒトゲノム解読完了以降、分子生物学はすでに疾患遺伝子の特定と早期診断や治療への応用に向けた次の段階に進んでいる。米国ではさらに次のターゲットを脳に定め、米国のオバマ大統領が BRAIN Initiative を発表した。新規イメージング技術をはじめ、個々の脳細胞や複雑な神経回路の機能を理解するための新技術の開発と応用を進め、アルツハイマー病、てんかんなどの脳神経疾患の治療や予防法の発見を支える。NIH（米国立衛生研究所）が中心となって推進する[9)]。尚、アルツハイマー病については、すでに ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)の第 3 フェーズ(ADNI2)が開始されており、大学・病院、創薬メーカー、医療機器メーカーが連携して超早期診断・先制医療に向けた取り組みが進んでいる。

・Horizon 2020 (EC Framework programme 8) [10)]

EU/EC は欧州の研究開発・技術戦略を推進する Framework Programme というファンディングプログラムを立案しているが、2014 年～2020 年に推進する第 8 次のプログラムとして Horizon 2020 が始動した。総予算は 7 年間で約 800 億ユーロであり、医療・健康を含むすべての分野の研究開発・技術戦略推進をカバーする。その中に将来の技術への投資プログラムとして FET (Future and Emerging Technologies) Programme が設けられ、Human Brain Project[11)]もこの FET の Flagships Project として推進されることが計画されており、米国同様、脳科学研究を進める計画である。

・スマートデバイスとビッグデータ

国内外でスマートフォンやタブレットなどのスマートデバイスの医療への利用が進んだ点は近年の特筆すべき動向として挙げられる。また、PC の性能向上や記憶容量の増大、クラウド技術の進展に伴い、様々な医療情報・生体情報データバンクの構築とそのビッグデータとしての活用に注目が集まっている。米ジョンズ・ホプキンス大学でも NIH の支援を受けて子供の脳の MRI 画像データバンク構築のプロジェクトの推進を発表する[12)]など、医療の様々な分野での展開が期待される。

（6）キーワード

マルチモダリティ診断、バイオマーカー、コンパニオン診断、Radiogenomics、ビッグデータ、脳科学

（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	△	↘	・ CT や超音波、内視鏡などの既存モダリティの研究開発は応用研究が中心であり、センサなどの大学研究機関での基礎研究も散見されるが裾野はそれほど広くない。しかし、PET や光学系のセンサ、分光診断技術、標識薬剤などは放射線医学総合研究所や理化学研究所、企業では浜松ホトニクス社などで世界トップクラスの基礎研究が行われている。また、大学は化学合成やタンパク質分析などの研究には強みをもっている。 ・ 総じて、大学は医用工学の研究人材が不足しており、大学発のシーズは米国に比べて十分ではない。 ・ 企業の基礎研究に対する取り組みは弱い。画像診断機器・検査機器企業と製薬企業との基礎研究における連携の取り組みも、欧米企業に比べて大きく劣っている。
	応用研究・開発	○	→	・ 既存の装置・モダリティをベースにした改良研究や臨床応用研究、アプリケーションの開発は活発である。 ・ 一方で、大学発の新規技術シーズに基づくプロトタイピングを行い、臨床応用可能なレベルの「形にする能力」が欧米に大きく劣る。このため、よい技術シーズはあっても、結局海外ベンチャーに先を越されてしまうことが多い。そのためのグラントなどの支援が不十分であることも一因。 ・ 基礎研究を実用段階まで引き上げる仕組みが依然課題であるが、近年、COI STREAM などの拠点形成プログラムにより、産学連携でのトランスレーション（橋渡し）の加速を推進する取り組みが検討されている。
	産業化	○	→	・ CT、内視鏡や質量分析装置などは国内企業が強みをもつが、資本力に劣る国内メーカーは大きな開発投資を伴う新商品開発には慎重であり、事業機会を逸してしまう場合が多々ある。 ・ 異分野からの医療への進出が進んでいる。
米国	基礎研究	◎	→	・ BRAIN Initiative などのトップダウンでの方向性提示と、NIH 主導による戦略的・長期的かつ大規模な予算配分により、大学などでの研究開発を活性化すると共に、研究用市場を立ち上げつつ、基盤技術を創生し、将来市場を創造していく術に長けている。 ・ 大学を中心に医用工学の研究開発と医工連携が積極的に行われている。例えば Stanford 大の Bio-X など、異分野との連携を普段から行える環境づくりが非常に上手く、そのための研究設備予算を惜しまない。 ・ 医工学の教育システムが充実している。また、アジア（特に、中国、韓国など）、欧州から優秀な研究人材を採用し、研究開発に取り組んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	・ 大学で開発された成果・新技術をもとにベンチャーを創出し、それを支援・育成する仕組みが充実しており、また、基礎研究の成果を実用化に向けて形にする創造力に長けている。 ・ 分子イメージングに関しては、GE Healthcare 社は Amersham 社を買収して早期に機器（モダリティ）から機器と分子標識薬とのシナジーに投資を行ったが、分子標識薬の製品化・薬事承認には多くの時間がかかり、現状では思い描いていた姿を実現できていない状況である。しかし、2013 年 10 月にアミロイド PET 用 18F 製剤「Vizamyl™」が FDA 承認を受け [13]、高齢化の進展に向けたアルツハイマー病早期診断の拡大に対する大きな布石となっている。
	産業化	◎	→	・ 画像診断機器に関しては、GE Healthcare 社がグローバル No.1 のシェアを堅持しており、M&A 戦略により事業アイテムを拡張している。一方で、造影剤や PET 標識薬を含む Life Science 事業や Healthcare IT Solution 事業の強化に傾注している。

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。モダリティに対する開発意欲は高く、研究的な要素の強い超高磁場 MRI や PET-MR、光音響などで、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などとの連携が強固で、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。
	応用研究・開発	◎	↗	・国をまたがる産学連携による基盤技術開発や、多国間・多施設共同の臨床研究体制が充実し、また、EC の Framework Programme に加えて各国の独自のグラント支援が得られることもあり、応用研究を進めやすい環境が整っている。 ・CE Marking は米国 FDA や日本の厚生労働省での薬事審査に比べて、期間や費用などの面で比較的取得しやすい。このためか、新技術の実用化に積極的であり、超高磁場 MRI の早期臨床適用や、TOF-PET, PET-MR などの開発などは米国メーカーに先行している。
	産業化	○	→	・シーメンスは Tübingen 大（ドイツ）、フィリップスは Eindhoven High Tech Campus（オランダ）とそれぞれの国の研究機関や大学だけでなく、他の国の研究機関とも積極的に連携し、大学技術シーズの取り込みと産業化に向けた取り組みを推進している。 ・シーメンスが開発した PET-MR や、フィリップスが開発を進めていた近赤外光マンモグラフィーなど、新技術を製品として使える形にするのは早く、「臨床研究」の観点では有利ではあるが、産業化の観点で成功しているかの判断にはしばらく時間を要すると考えられる。
中国	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日本をすでに凌駕している。また、インパクトファクターの高い論文誌への掲載も日本を上回っており、基礎研究に関するアクティビティは非常に高くなってきている。 ・欧米留学で研究実績を蓄積しており、また、先進技術の導入、企業合併などを通じて、意欲的に先端技術の獲得を進めている。
	応用研究・開発	△	↗	・ローエンド医療機器を中心に中国企業が開発を推進。先進国の機器の模倣から入り、システムを形にする力を急速に身につけている。 ・新技術の開発力は依然不足しているものの、着実に実力をつけている。
	産業化	△	↗	・ハイエンド医療機器は輸入に依存しているが、国内向けのローエンドの X 線装置、超音波装置では中国企業が進出している。 ・中～高機能機種においても、今後国内市場向けに展開することが予想される。 ・海外メーカーの生産拠点となっているが、工場設置、合併などでノウハウを蓄積することで中国企業は開発力を強化しつつある。しかしながら、品質は二極化しており、部品レベルでは日本国内の製造業をも凌駕する品質を実現する現地メーカーもあれば、粗悪な品質の部品を提供するメーカーもあるのが現状。
韓国	基礎研究	○	↗	・中国以上に活発で、国策として、医療の産業化、ICT 化に向けて基礎研究も充実させている。
	応用研究・開発	△	↗	・サムスンは医療分野への進出を本格化しており、高磁場 MRI プロトタイプ機などを世界市場に向けて開発中との情報もある。 ・強みである IT 技術の医療への応用や、海外メーカーの技術、ノウハウの導入に積極的である。
	産業化	△	↗	・サムスンは 2020 年に向けて注力する分野の一つに医療・バイオ製薬を挙げており、医療機器の分野では 2010 年の Ray 社（韓国の歯科用 CT メーカー）、2011 年の Medison 社（韓国の超音波診断装置メーカー）、ITC 社（米国心臓検査装置メーカー）、2013 年には米国法人が NeuroLogica 社（米国 X 線 CT 装置メーカー）を買収。RSNA（北米放射線学会）2013 では超音波診断装置、Digital Radiography、CT の展示を行い、医療画像診断分野への本格参入をアピールした。

（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) In Vitro Companion Diagnostic Devices – Guidance for Industry and FDA Staff: http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf.
2) ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative): http://www.adni-info.org/
3) Kuo, et al.: Radiology 270(2): pp320-325, February 2014..
4) Gutman, et al.: Radiology 267(2): pp560-569, May 2013.
5) Karlo, et al.: Radiology 270(2): pp464-471, February 2014.
6) 健康・医療戦略: http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/ketteisiryou/dai2/siryou1.pdf.
7) 革新的イノベーション創出プログラム（COI STREAM）: http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/coi/.
8) BRAIN Initiative: http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2013/04/02/fact-sheet-brain-initiative
9) NIH BRAIN Initiative サイト: http://www.nih.gov/science/brain/
10) Horizon 2020 (EU Framework Programme 8): http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en
11) Human Brain Project: https://www.humanbrainproject.eu/
12) Pediatric Brain Imaging Database – Johns Hopkins University (2014/1/10): http://hub.jhu.edu/2014/01/10/pediatric-brain-imaging-database
13) GE Healthcare Announces FDA Approval of Vyzamyl™ for Detection of Beta Amyloid (2013/10/27): http://www.genewscenter.com/Press-Releases/GE-Healthcare-Announces-FDA-Approval-of-Vizamyl-Flutemetamol-F18-Injection-for-Detection-of-Beta-437e.aspx

3.4.2　治療機器

（１）研究開発領域名

治療機器

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医療における疾病の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

治療機器はその目的、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、形成外科系など）によって多種多様なものが存在する。本項では主に、手術機器・治療デバイス、人工臓器・生体機能代行装置に分類されているものについて述べる。

【手術機器・治療デバイス】本治療機器は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、超音波メスなどの手術器具、経血管治療に用いられる各種カテーテル、薬剤の自動注入ポンプなどの治療を支援する機器が挙げられる。放射線治療機器、集束超音波治療装置、体内結石破砕装置、ラジオ波焼灼デバイス、内視鏡手術支援ロボットなども含まれ、メスから手術支援ロボットまで幅広い技術領域のものが含まれる。

【人工臓器・生体機能代行装置】人工血管、人工関節、人工骨などの生体構造代行機器から、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、補助人工心臓、全置換型人工心臓、心臓ペースメーカーなど、生体機能を代行する機器などが挙げられる。

上記の治療機器は金額ベースでは医療機器市場 2.7 兆円（H25 年）のうち、治療機器が 53%を占める。依然、輸入超過が顕著と言われている [1), 2)]（最近の企業活動のグローバル化により、輸出入に関する日系企業の関与度合いは従来の単純な輸出入関係では測れないため、医療機器の輸入超過に関しては議論のあるところである）。国内における研究開発支援として以下の事項が検討されており、特に三大疾患へ対応するために、「がんの診断・治療システム」、「心機能代替のために埋込み型人工心臓システム」、「ロボティクス技術を応用した手術支援システム」などの先端治療機器の実現や、中小企業のものづくり力有効活用に注力されている。

- ○ 国際力強化のために革新的かつ優れているシーズを創出する研究開発の推進
- ○ 基礎研究から知的財産化、臨床研究、承認、製品化までの一貫したサポート体制・システム作り
- ○ 産官学・医工連携による技術研究開発
- ○ 医師主導治験および臨床研究の質の向上
- ○ 高度なものづくり技術を有する中小企業と医療機関、大学・研究機関との連携による医療機器の研究開発の促進
- ○ レギュラトリーサイエンスの普及や評価指標及び開発ガイドラインの策定による医療機器の開発・審査の円滑化

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題（研究開発体制、人材）

ここ 10 年に渡り、臨床応用への橋渡しの仕組みや医工連携の強化、デバイスラグ解消のための施策が経済産業省、厚生労働省、文部科学省などで実行され、それなりの成果が出ている。しかしながら政府が取り上げている一部の科学技術の支援も十分ではないのが現状で、治療機器分野全体の底上げができているとは言い難い。特に大学を中心とするアカデミアの研究開発支援は遅れている。医療機器製品化の観点から医学臨床と企業が医学サイド、工学サイドと対応しているが、医学、工学の基礎研究に関して支援が行き届いているとは言い難い。特に工学サイドの基礎研究を支える大学はイノベイティブな医療技術や医療機器創出人材のインキュベータであるが、国の施策全体が製品化を起点に考えられており、未来の技術、人材の育成に関しては手薄である感が否めない。米国 NIH などは人材育成を施策の大きな柱として考え、大学基礎研究費の補助からポスドクのキャリア形成まで支援を行っており、研究開発力の底上げに繋がっている。一方、我が国の高度な基礎研究は研究者個人のパフォーマンスに依っているところが大であり、真のイノベーションのためには基礎研究支援も重大な課題として認識されるべきである。また医療機器研究開発を担う人材育成の面では、医工学は学際領域であるが、確かな工学知識が必要条件である。そのため、工学修得者（工学士）が医工学を学べる大学院医工学専攻の各大学への設置を検討するべきである。

4-2　政策的課題（審査・承認、制度面）

PMDA（独立行政法人　医薬品医療機器総合機構）の審査員増強、医療機器開発ガイドラインの策定、2013 年の薬事法改正 [3),4)]による医療機器規制の構築、国の成長戦略に則った各省庁の施策が進んでおり、ここ 10 年で政策的課題に対する方策は充実してきた。今後、この施策が十分に機能するのか第三者による評価が必要と考えられる。我が国の医療機器施策は PDCA サイクルの D の第一歩というところであろう。一方、韓国では 2020 年に世界 7 大医療機器国になることを目指して、「2014～2018 医療機器産業中長期発展計画」を発表した [5)]。そのためには 6 年間で医療機器世界市場シェアを 1.2%（2013 年）から 3.8%へ３倍以上、医療機器輸出額を 2.5 兆ウォン（2013 年）から 13.5 兆ウォンへ５倍以上にしなければならず、実行性には疑問があるが、2030 年までに 5 兆円市場獲得を目指す我が国に比べスピード感が早いことは否めない。医療機器分野は今後の我が国のものづくり産業の根幹を成す分野であり、欧米が席巻している日本国内、アジア諸国での市場シェア、輸出拡大を目指して更なる施策の実行が望まれる [6),7)]。そのためには、現存技術の高度化と 10 年後・20 年後に必要となる技術の目利き、インキュベート、将来の医療機器研究開発人材の確保は必須である。特に医療機器の製品化までに 10 年単位の時間がかかるため、他技術の数倍レンジの未来予測が必要である。

（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）

【国内動向】

政府の成長戦略（日本再興戦略）（H25 年 6 月 14 日閣議決定）の４テーマの１つが「国民の『健康寿命』の延伸」で、以下の事項に重点が置かれている。

- 医療分野の研究開発の司令塔機能の創設 [8)]
- 先進医療の大幅拡大

○ 医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革
○ 革新的な研究開発の推進
○ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の強化
○ 難病患者等の全国規模のデータベースの構築
○ 医療の国際展開

特に治療機器に関しては、同日策定された健康・医療戦略の中で、以下の研究開発に焦点が当てられている。

a 医療現場や患者のニーズ及び社会インフラに対応し、日本が世界をリードする医工学・ロボット工学・運動工学、材料工学、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）を用いた技術などを活用し、がん、心疾患や脳疾患の早期高精度診断・低侵襲治療や患者の QOL（生活の質）向上に資する医療機器の研究開発を進める。
b 医薬品と医療機器が融合した新たなコンビネーションプロダクトや、在宅医療などに資する小型製品の研究開発を行う。
c 内視鏡やカテーテル技術、脳心血管・整形外科・歯科領域の埋め込み機器など、日本発の革新的医療機器の実用化を目指した GLP 準拠の非臨床試験や国際水準の臨床研究、医師主導治験を進める。
d 福島県などにおける BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）の研究開発を行う。
e 重粒子線がん治療装置について、小型化・高度化に関わる研究開発や海外展開を視野に入れた研究開発を行う。

経済産業省では、がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト、次世代機能代替技術研究開発事業、未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業、ものづくり中小企業の医療機器分野参入を促進する課題解決型医療機器等開発事業（H26 年からは医工連携事業化推進事業）を進行中である [2]。特に人工心臓に代表される機能代替機器は機器のみによる治療のみならず、機能再生に時間がかかる再生医療のサポート技術としても今後、必須となる治療機器であり、更なる研究開発が必要である。

厚生労働省は、医療機器産業がイノベーションを担う、国際競争力のある産業となることを目指し、中長期的な将来像を示す「医療機器産業ビジョン 2013」[1]を策定した。PMDA が低侵襲化治療技術・デバイスや国産人工弁、次世代型補助循環システムの実用化を促進するために革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を推進中である [9]。

さらに 2013 年 11 月 20 日に薬事法が改正され、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品医療機器等法）となった [3,4]。我が国で初めて医薬品から医療機器が分離したことになる。今後、治療機器の開発、認可スピードの向上が期待される。合わせて、PMDA では、審査員を 35 名から 100 名以上に増員し、審査基準の明確化、第三者認証制度への移行などを行い、デバイスラグ解消に向け審査期間の短縮を進めている。

【海外動向】

米国、欧州では「欧州で CE マークを取得し臨床試験を行い、その結果をフィードバックして米国の FDA 認証取得へ移行する」といった治療機器認可取得シーケンスが固定しつつある。さらに、中国を始めとするアジア諸国の市場への参入も企業、国が連携して行っている。研究開発の面でも「イノベイティブな技術をベンチャー企業が実用化し、大手企業に売

却、その資金を元手にベンチャー企業は新たな技術開発に進む。」、「医療機器開発専門の研究者、マーケティング担当者がプロジェクトごとにベンチャー企業を渡り歩く。」などのベンチャー企業による研究開発、人材の流動性が新技術開発の原動力の一つとなっている。米国NIHによるポスドクなどのキャリア構築支援も業界の研究開発力底上げに寄与している。

韓国においては医療機器産業育成政策として「2014～2018医療機器産業中長期発展計画」が2014年4月に開始された[5)]。この計画は、医療機器産業を韓国経済をリードする主力産業に育成し、2020年までに韓国が世界7大医療機器国になることを目標にしている。そのために中小企業のための規制緩和と輸出拡大をメインターゲットとしている。アイデア発掘から知的財産保護・臨床試験・認可・販売に至るまで医療機器メーカーを支援する「医療機器仲介・臨床試験支援システム」の構築、「海外医療機器総合支援センター」を通じた海外輸出のための海外認可支援、PR活動強化、医療機器メーカー、研究所、大学などが病院を中心に連携、共同研究できる「融合研究プラットフォーム」の構築を図るとしている。

（6）キーワード

治療機器、手術機器・治療デバイス、人工臓器・生体機能代行装置、低侵襲治療、QOL（生活の質）向上、がん超早期診断・治療機器、手術支援ロボット、人工心臓

（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	○	↗	・ 大学は医用工学の研究人材が不足しており、大学発のシーズは米国に比べて十分ではない。このため、多くは企業が開発の中心となり、大学と共同研究を実施している。 ・ 総じて、個々の研究開発の水準は高い。特に手術用ロボット、次世代型全置換型人工心臓の研究水準は高い。 ・ 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。国、地方自治体に医工連携関係の事業が興されると共に、工学研究者が中心となった「ものづくりコモンズ」や「NPO医工連携推進機構」が設立され医工連携の強化に努めている。 ・ 治療機器関係学協会の動きとしてはアジア、環太平洋の各国の基礎研究サポート、日本を中心としたアカデミアネットワークの構築のためにアジア太平洋人工臓器学会が設立され、中国、韓国、台湾、シンガポール、豪国、マレーシア、タイ、インドが参加している。
	応用研究・開発	○	→	・ 大学病院など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できていない。 ・ 政府の成長戦略や医療イノベーション戦略の策定などを背景に治療機器の開発の機運も高まりつつある。 ・ 国、地方自治体の施策による「ものづくり」中小企業の本分野参画も進みつつある。 ・ 重粒子線治療装置やホウ素中性子捕捉療法などのがん治療機器、日本のお家芸ともいえるロボット技術を活用した手術支援ロボット、基礎研究は進んでいるが産業化が遅れている人工心臓などの機能代替装置の更なる研究開発の加速が必要である。

	産業化	○	→	・ 依然として治療機器は輸入超過である。 ・ 薬事法等の一部改正により、法令的に遅れていた医療機器の特性を踏まえた「医療機器」規制の構築が行われつつある。 ・ 医療機器の開発や審査の円滑化に資する評価指標及び開発ガイドラインの策定が順調に進められているが、手術支援ロボットなどの先進的治療機器に関しては、治験によるガイドラインへのフィードバックが必要であるためその規制に関しては更なる検討が必要。 ・ 医療機器市場 2.7 兆円（H25）のうち、 53%を占める治療機器は依然輸入超過。約 1,600 億円の輸出額に対し、輸入額はその 4 倍超の約 7,600 億円である（H25）。また治療機器分野の市場規模は 5 年前に比較し約 20%増加。
米国	基礎研究	◎	↗	・ NIH 主導による戦略的な予算配分などで大学など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が積極的に行われている。分子イメージングなど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、ベンチャー企業など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。 ・ 医工学の教育システムが充実している。また、アジア（特に、中国、韓国など）、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、埋め込み型治療機器など新たな治療技術開発とその前臨床評価のための研究が活発に行われている。
	応用研究・開発	◎	→	・ グローバルに治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。大学で開発された成果、新技術をもとにベンチャーを創出し、それを支援、育成する仕組みが充実しており、基礎研究を応用に繋ぐためのインセンティブがある。特に、治療機器スペシャリストとしてベンチャー企業や大手メーカーを人材がプロジェクト毎に渡り歩く環境が整っており、産業界の活性、セーフティネットの構築の要因となっている。 ・ 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。
	産業化	◎	↗	・ 治療機器の製品化、産業をリードしている。新興国を含む外国での産業界、FDA の活動も活発。産業界と FDA などの規制当局が連携して国外への輸出も行っている。 ・ 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、その後米国での上市を行う事例が増えている。
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。 ・ グローバル企業と大学などとの連携が強固で、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。
	応用研究・開発	◎	↗	・ ドイツなどでは大学発治療機器ベンチャーも盛んで新しい治療機器の開発が進められている。ドイツ、イギリスでは補助人工心臓などの治療機器の開発が進められている。
	産業化	◎	↗	・ 大手電機メーカーを含めた多くの企業が治療機器の研究開発に取り組んでいる。 ・ 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。 ・ 第三者認証機関より CE マークを取得すれば欧州市場で自由に製品を流通させることが可能であり、規制も米国に比較して厳しくないため、国際的な製品流通が行いやすい。

中国	基礎研究	△	↗	・ 基礎研究、臨床研究分野の学会国別発表件数は日本を越しているものもある。また国際会議の開催も非常に多くなっている ・ 最近の経済発展に伴い、医療分野の研究開発、製品開発も盛んになってきている。北京首都医科大学や精華大学で埋め込み型補助人工心臓の研究が進められている。
	応用研究・開発	△	↗	・ ローエンド医療機器を中心に中国企業が開発を推進。 ・ 新技術の開発力は依然不足しているものの、着実に実力をつけている。
	産業化	△	↗	・ 海外企業と提携してペースメーカーなどの自国ブランド製品を製品化している。しかし、未だにハイエンド製品は外資系、ミドル・ローエンド製品が中国企業。医療機器メーカー約 17.8 万社のうち 90%が年収 2,000 万元以内の中小企業 [10),11)]。 ・ 中-高機能機種においても、国内の大市場向けに展開することが予想される。 ・ 海外メーカの生産拠点となっているが、工場設置、合併などでノウハウを蓄積することで中国企業は開発力を強化しつつある。2013 年の医療機器生産額は年間成長率 21%、4,000 億元超 [12)]。
韓国	基礎研究	○	↗	・ 中国以上に活発で、保健福祉家族部の「保健医療技術振興法」で国策として、オリジナル技術の開発と国民の健康の増進に向けて基礎研究も充実させている。国立大学への研究予算も潤沢である。 ・ 韓国初の韓国人工臓器学会の設立が計画されている。
	応用研究・開発	○	↗	・ 「広域圏産業クラスター構築策」などの医療産業クラスターを育成し、地域自らの力を育成するために、地域の産業クラスターを活性化させるための政策がとられており、大邱・慶尚北道、五松・忠清北道の二つの先端医療複合団地に製薬、医療機器の研究機関、企業を誘致している [13),14)]。 ・ 海外メーカの技術、ノウハウの導入に積極的である。
	産業化	△	↗	・ 研究開発から産業化までの制度整備が進んでおり、治療機器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。 ・ 医療機器産業育成政策として「2014～2018 医療機器産業中長期発展計画」が開始された [5)]。医療機器生産額は前年比 8.9%増の 4 兆 2242 億ウォン。中小企業のための規制緩和、輸出拡大のための支援策や医療機器仲介・臨床試験支援システムを構築して、アイデア発掘から医療機器販売に至るまで医療機器メーカーをコンサルティングする。

（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) 医療機器産業ビジョン 2013
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryou/shinkou/dl/vision_2013c.pdf

2) 経済産業省における医療機器産業政策について
http://www.jasis.jp/2013/pdf/result/130905_04_kakudo.pdf、
http://www.med-device.jp/pdf/development/event/20141113/1113_0_meti.pdf

3) 薬事法等の一部を改正する法律案の概要

http://www.pmda.go.jp/guide/hyougikai/25/h250617hyougikai/file/shiryo3-1.pdf
4) 医療機器産業をめぐる動向について
http://www.tokugikon.jp/gikonshi/271/271tokusyu1.pdf
5) 日経テクノロジー（韓国医療機器政策に関する記事）
http://techon.nikkeibp.co.jp/article/COLUMN/20140519/352501/?rt=nocnt
6) 平成 25 年度新興国マクロヘルスデータ、規制・制度に関する調査　-国別詳細版-
http://www.meti.go.jp.cache.yimg.jp/policy/mono_info_service/healthcare/kokusaika/downloadfiles/fy25macrohealthdate/macrohealthdate.pdf
7) 平成 24 年度医療機器・サービス国際化推進事業（日本の医療機器・サービスの海外展開に関する調査）報告書
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/kokusaika/downloadfiles/fy24outbound.pdf.
8) 医療分野の研究開発に関する総合戦略
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai6/siryou03.pdf
9) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業一覧
http://www.pmda.go.jp/regulatory/promotion_business.html
10) 新華ニュース（中国医療機器業界に関する記事）
http://www.xinhuaxia.jp/business/medical/9560
11) 中国の医療機器市場と規制
http://www.jetro.go.jp/jfile/report/07000869/cn_medi_equi_regulation.pdf
12) 新華ニュース（中国医療機器生産額に関する記事）
http://www.xinhuaxia.jp/social/policy/1768
13) 韓国バイオ産業及びバイオクラスターの現状
https://www.jetro.go.jp/jfile/report/07000295/korea_bio.pdf
14) 韓国のバイオ産業戦略
http://www.yafo.or.jp/letter/pdf_new/vol160_2.pdf

3.4.3　介護・福祉機器

（１）研究開発領域名

介護・福祉機器

（２）研究開発領域の簡潔な説明

障害者や高齢者の自立・自律生活、社会参加の促進、QOL の向上に役立つ機器の開発や評価に関する研究領域

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

介護福祉機器とは、ISO9999「福祉用具の分類と用語」[1]の定義を適用すると以下のようになる。

「障害者によって、もしくは障害者のために使用される用具、器具、機器、ソフトウエアであって、以下の要件のいずれかを満たし、特別に製造されたものであると、汎用製品であるとは問わない。

・参加に資するもの
・心身機能と構造および活動に対し、それを保護または支援、訓練、検査、代替するもの
・機能障害、活動制限、参加制約のいずれかを予防するもの」

したがって、狭義の福祉機器のみならず、ユニバーサルデザインを取り入れた一般製品まで広い範囲を包含する。また、技術開発だけでは解決できない問題が山積する領域であり、機器の評価や普及に関する研究課題も重要である。

ここでは、機器を開発する研究、評価もしくは標準化する研究、普及のための研究に分けて説明することとする。

【機器開発】

企業を中心とした機器開発では、ICT や IRT 技術を活用し、実用的な機能向上を実現する開発が着実に進められている。その背景には、厚生労働省や経済産業省の開発助成をあげることができる。従来の技術シーズ主導のテーマ設定から、利用者のニーズを想定した比較的詳細な応募課題に基づく開発が進められ、その効果が得られている。また、試作機の臨床評価が進んでいる点も、実用的な機器開発が進められる要因となっている。

基礎研究、応用研究では、計測技術や機械学習技術を活用し、利用者の特性に適応する機器の開発が進められており、個人差や心身機能の変化に適応する新たな介護支援機器への期待が高まっている。開発ターゲットとしては、認知機能障害の支援機器が新たな分野として広がりを見せており、今後も発展が期待される分野である。また、機器開発への利用者参加や、利用現場でのステークホルダーを巻き込んだ機器開発の手法が提案されてきており、それらを適用した効率的開発の促進も今後期待できる分野である。また、そのような場として海外では広まっているリビング・ラボの整備も急がれる。今後期待される技術としては、新たな素材の開発が挙げられ、これまであまり介護福祉機器で扱われてこなかった生理現象を支援する機器につながることが考えられる。

【評価・標準化に関する研究】

開発機器の臨床評価が進められている中、医療機器とは別の観点が必要となる当該機器の倫理審査に関する議論が進められている[2)]。同時に、RCT や盲検法が適用しにくい介護福祉機器では、臨床評価の方法論もまだ確立されていないため、それらに関する研究も進められている。センサー技術や情報技術を活用したライフログの技術は、生活場面での機器の利用状況を把握できる技術であり、介護福祉機器の臨床評価への応用も始まっている。これらの技術は、更なる展開が期待されるところである。

介護福祉機器の国際的な標準化は、ISO を中心として進められている。近年の動向では、アクセシブルデザイン（高齢者や障害者に配慮したデザイン）に関する標準化が日本主導で進められており、その効果の現れとして、ユニバーサルデザイン製品の市場が広がりつつある[3)]。この流れは、今後も発展することが期待される。

【普及に関する研究】

介護福祉機器は、公的給付の対象となっているものも多い。また、個人個人に適した機器を選定し、評価や訓練を行う専門職の存在も重要視される。さらには、普及に向けた社会基盤の構築も大きな要因となる。給付の状況については、大まかなデータが厚生労働省より提供されているものの、利用者の特性と機器の関係や機器の有効性など、詳細なデータの蓄積がなされていない現状がある。この点は、先進諸国と比較して、遅れの見られる項目である。現在、データベース構築に関する研究が進められているところであり、これらが進められることにより、エビデンスに基づく普及の実現が近くなると考えられる。また、このようなデータに最新の情報技術を活用することで、専門職の暗黙知の明確化やそれを基にした支援システムの構築が可能となる。サービス科学の知見なども活かしながら、普及の促進を図る技術開発にも期待が寄せられている。さらに、このようなプラットフォームの構築により、技術開発の進展にも寄与する事が期待できる。

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

・フィールド・ベースド・イノベーション： 機器の開発者が利用者やステークホルダー、利用環境、社会制度など複雑な状況を想定しきれないという課題を解決するために、開発する機器の利用が想定される現場（フィールド）で技術開発を行うことが重要となる。利用者の特性把握やニーズの発掘、機器の利用サービスや供給体制、地域での支援体制など、利用に資することを社会技術の手法を活用して、開発する前に十分考慮できる方法論の構築が必要である。

・新たなコア技術の開発： 介護福祉機器の領域では、技術的にはプラトーに達している状況が見られる。この状況を打破し、ブレークスルーを見いだす鍵の一つとして新規素材の開発が考えられる。その他の技術も含めて、先端コア技術の確立が重要な課題である。この領域で扱う技術は、利用者のニーズが著しく深刻である。その点を踏まえて、ニーズ側から先端コア技術の開発を促進する取り組みが必要である。また、それらの技術の基礎研究から本領域への応用研究、開発研究への流れが、迅速に進められるよう社会全体での取り組みも重要である。

・認知機能と機器とのマッチング：認知機能を支援する介護福祉機器へのニーズが高まる中認知機能の特徴とそれに適した機器の特徴とがまだ確立されていない。ヒトの認知機能に関するデータ収集とともに、それに応じた機器のユーザビリティーの評価およびデータベース化が重要な課題となる。
・超ユニバーサル化介護福祉機器：利用者の特徴は個人個人で異なっており、この領域では個別適合のためのカスタマイズが重要とされている。しかし、そこには手間やコスト、技が必要であり、しばしば大きな問題を引き起こす。さらには、増加する高齢者を対象とした機器の場合、利用者の心身機能の変化への適合も大きな課題となる。今後、癌患者のような疾患を抱えた高齢者で、心身機能の変化の著しい利用者でも、簡単に使用できる機器の開発が待たれるところである。その解決策として、ある程度自動的にカスタマイズを行うことが可能な機器の開発に期待がかかるところである。

4-2　政策的課題

・技術開発基盤の構築：機器開発から普及に至るプロセスが非常に複雑なのが、本領域の難しい点といえる。また、利用者数が他の工業製品に比べて少なく、カスタマイズも必要である。しかし、社会で支えるべき機器であることは明白であり、本領域の機器開発を効率よく進めて行くための全国規模での研究開発基盤が必要である。
・普及モデルの構築：新たな介護福祉機器が開発された際に、製品化や普及に至る期間が長くなる事が課題として指摘される。さらには給付対象となるかどうかも市場の形成に重要な要因となる。これらを効率よく、短期間で行うことができる政策的な検討が必要である。
・給付制度の整備：現在、ロボット介護機器のプログラムで介護保険との連携が検討されているが、その他の給付制度の整備も含め、新たな介護福祉機器を普及させるための制度の整備が課題である。
・標準化の推進：本領域では、心身機能の低下した利用者が想定されており、安全性の確保は重要であるにもかかわらず、規格などの整備がまだまだ十分とはいえない。

（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）

【国内動向】

・平成 25 年 6 月に閣議決定された日本再興戦略では、ロボット介護機器開発 5 ヵ年計画が掲げられており、現在、それに基づいたロボット介護機器の大規模プロジェクトが経済産業省と厚生労働省の協力により実施されている。ここでは、移乗介助（装着型、非装着型）、移動支援（歩行支援機器、屋内移動支援機器）、排泄支援、認知症の方の見守り（介護施設用、在宅介護用）、入浴支援を重点領域として設定し、機器開発、臨床評価、施設などでのモニター事業が展開されている。また、ロボット介護機器の安全試験および国際規格の策定も進められている。また、これに対応するように、介護保険の福祉用具貸与・購入事業において、ロボット介護機器の給付について議論がなされていることも、注目すべき点である。
・厚生労働省では、障害者自立支援機器等開発促進事業を実施しており、実用化に近い機器の開発に助成している。この中では、臨床評価を積極的に進め、現場での評価改良のサイクルを進めることにより、直近で役立つ機器の開発が行われている。
・科学技術振興機構では、戦略的イノベーション創出推進プログラムにおいて、「高齢社会を

豊かにする科学・技術・システムの創成」という領域が設置され、自動車の安全技術やクラウド技術、認知機能を支援するロボット技術、就労を支援するパワーアシスト技術の開発が行われている。このプログラムは、トータル 10 年で、技術開発から社会実験までを一つのパッケージとして実施されている。社会で必要とされる技術開発プロセスの一つのモデルとなることが期待されている。

・ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）は、文部科学省、経済産業省、厚生労働省などのファンドで積極的に進められており、今後実用性が高まるものと期待される。

・平成 25 年度に、障害者差別解消法が施行され、それに伴って国連障害者の権利条約に批准した。そして、合理的配慮に資する技術開発への期待が高まっている。

【海外動向】

・米国では、教育省の国立障害研究所（NIDRR）が中心となり、本領域のプロジェクトが推進されている。2013 年から 2017 年の長期計画では、リハビリテーション工学研究センター（RERC）において、機会の促進、リハビリテーションにおける課題の解決、環境バリアの解消に資する先端工学技術の研究を推進する事が謳われている。また、介護支援機器の研究、開発、普及、訓練に関する研究助成プログラムが設定され、開発から市場創出を目指すテーマを積極的に採択することも謳われている。さらに、フィールド発のプロジェクトの推進も挙げられている。

・欧州では、第８期の研究開発フレームワーク(FP8)として Horizon2020 が 2014 年から始まっている。この中では、ICT による高齢者の生活支援技術の項目が立てられており、サービスロボット、認知障害に対する自立生活支援 ICT、早期リスク発見と介入に関する研究プロジェクトが公募対象となっている。高齢者を対象とした技術開発に絞った点が注目される。

・WHO では、2014 年から 2021 年のアクションプランにおいて、福祉機器の活用と普及を重点項目の一つに掲げている。これに基づき、福祉機器に関する国際会議が 2014 年 7 月に開催され、今後の活動方針などについて、議論が行われた。

・ISO では、2014 年より、認知機能を支援する介護福祉機器の規格の検討が始められている。

（６）キーワード

福祉機器、ICT、IRT、アシストスーツ、義肢装具、車椅子、意思伝達装置、機械学習、データマイニング、ユニバーサルデザイン、オーファンテクノロジー、アクセシブルデザイン、デザインワークショップ、フィールド・ベースド・イノベーション、ユーザー・ドリブン・イノベーション、パーティシペートリー（参加型）・デザイン

（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	○	→	・ ICT, IRT については、当該領域の研究が盛んになされている。 ・ MEMS やナノテクノロジーなど、先端技術の開発では、技術主導ではあるが応用範囲として介護福祉機器領域が掲げられている。 ・ BMI に関する研究は各所で積極的に行われている。 ・ 高齢者の聴覚や視覚の特性データが公開され、開発に資する更なる基礎研究も進められている。
	応用研究・開発	◎	→	・ ロボット介護機器の大きなプロジェクトが進められており、これまでに無い規模で、開発が進められている。 ・ 厚生労働省障害者自立支援機器等開発促進事業やニーズ・シーズマッチング事業など実用的な機器開発が進んでいる。 ・ 国レベルのプロジェクトの影響も有り、地域での開発事業が展開されており、更なる広がりも期待できる。 ・ 2020 年の東京パラリンピックに向けて、技術開発や環境整備を促進する動きが見られている。
	産業化	○	↗	・ ユニバーサルデザイン製品は、規格や基礎データが整備され、市場も拡大している。 ・ ロボット介護機器や自立支援機器は、開発助成を受けたものが製品となり市場に出てきている。今後の定着についてその動向が注目される。 ・ ロボット介護機器については、給付対象としての検討がなされており、これが実現されれば、産業化の促進要因となる。
米国	基礎研究	○	→	・ 国立障害研究所(NIDRR)の長期計画には、基礎研究の促進が謳われており、研究助成に反映されるものと見られる。 ・ リハビリテーション工学研究センター(RERC)の研究についても、先端技術の応用が示されている。 ・ アメリカの当該領域の中心的な存在であるピッツバーグ大の HERL（Human Engineering Research Laboratories）では、ロボット技術を活用した QOL テクノロジーの研究が進められている。また、バーチャルリアリティーの環境における各種データ取得に関する研究も行われている。
	応用研究・開発	○	→	・ RERC を中心とした、安定した応用研究、開発研究が進められている。 ・ NIDRR の長期プランでは開発研究やユニバーサルデザインの促進も謳われており、当該領域の研究助成が進められる。 ・ HERL においては、車椅子などの実用化研究が積極的に行われている。
	産業化	○	→	・ 新規の介護福祉機器については、やや停滞が見られるが、既存の機器の改良については、積極的に進められている。
欧州	基礎研究	○	↗	・ Horizon2020 では、ICT に重点が置かれ、その中にロボット技術も位置付けられている。これらの技術に関して、当該領域での基礎研究が進展する可能性が大きい。 ・ イギリスのシェフィールド大では、認知機能を支援する福祉機器のセンターを開設し、この分野の研究に積極的に取り組んでいる。 ・ ロボット技術や BMI の技術については、各国の大学などで取り組まれており、今後の発展が予想される。
	応用研究・開発	◎	↗	・ Horizon2020 では、高齢者を支援する実用的な ICT 技術の開発が打ち出されており、今後の発展が期待できる。 ・ リビングラボネットワークを活用した、利用場面での技術開発が積極的に行われており、今後も応用研究や開発研究が促進することが予想される。 ・ デンマークでは、日本で開発されたロボット介護機器の臨床評価を積極的に進めており、ユーザー・ドリブン・イノベーションの手法に基づき、改良から事業化までを包括的に実施している。 ・ 北欧各国において、当該領域の中核的な国立研究所が再編され、規模が縮小されているものの、整備後の新たな展開に期待が持てる。

	産業化	○	→	・欧州の FP7 で開発された当該領域技術の産業化が待たれるところであるが、困難も多い。 ・既存の機器の改良は、積極的に行われている。 ・フランスで開発されたコミュニケーションロボット NAO は、自閉症者など現場での効果が示されており、今後の展開が期待できる。
中国	基礎研究	△	↗	・香港理工大学リハビリテーション工学コースでは、バイオエンジニアリングを基礎として、義肢装具の研究が行われてきたが、車椅子・シーティングに関する研究も始められ、更なる展開が予想される。
	応用研究・開発	△	↗	・中国リハビリテーション研究センターのリハビリテーション工学研究所では、義肢装具やリハビリテーション機器の開発を行っている。 ・中国障害者連合会を中心として、福祉サービスの急速な向上が進められている。介護福祉機器に関しても、福祉用具センターを各地に設置し、義肢装具が中心ではあるが、普及に向けた取り組みが行われている。また、北京市や重慶市など大きな都市では、独自の福祉用具施設を設置している。このような整備が、今後も進められるものと予想される。
	産業化	△	↗	・産業化については不明確なところが多いが、2006 年の中国第二次障害者人口抽出調査結果によると、障害者数は 8,296 万人とされ[4]、その対策が現在も進められているところである。また、日本の車椅子メーカーなどが中国工場を構える状況を考えると、技術の移転も進んでいる。今後の進展が予測される。
韓国	基礎研究	△	↗	・2006 年にリハビリテーション工学に関する学会が発足し、当該領域の研究が活発になっている。 ・韓国科学技術院(KAIST)では、ロボット技術やヒューマンインターフェース技術を応用したパワーアシストシステムや筋電義手などの研究が行われている。
	応用研究・開発	○	↗	・ソウル大学（リー・サンムク（Sang-Mook Lee）教授）を中心に QOL テクノロジープロジェクトが実施されており、障害者の教育現場で役立つ福祉機器開発が、企業と共同で実施されている。実用的な機器の出力が期待できるプロジェクトである。 ・国立リハビリテーションセンターの研究所では、ロボット技術や BMI を活用した福祉機器の開発が行われている。 ・貿易産業省は、家電製品アクセシビリティー向上に関する規格作りの推進を宣言し、それに基づく標準化が進められている。
	産業化	△	↗	・サムソンやヒュンダイなど世界的な企業が当該領域に関心をもつている。2012 年に韓国で開かれたリハビリテーション国際会議でも、これらの企業の貢献度は高かった。

（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）ISO9999:2011 Assistive products for persons with disability – Classification and terminology.

2）加藤誠志, 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業　支援機器の臨床評価の在り方に関する研究　総合研究報告書，2014.

3) 共用品市場規模に関する 2012 年度調査に関する報告，財団法人共用品推進機構，2013.
4) 呂暁彤，中国における障害児童のニーズ分析－中国障害者連合会調査結果を通して－，帝京科学大学紀要，Vol.8, 2012, pp.121-125.

3.4.4　ウエアラブルデバイス

（１）研究開発領域名

ウエアラブルデバイス（ウエアラブル機器）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

ウエアラブルデバイスは生体装着型の情報端末で、大手 IT 企業(Google, Apple など)を中心に世界的に急速に開発が進んでいる。その形態には「リストバンド型」や「眼鏡型」、「ジュエリー型」、「貼り付け型」などが開発されており、多様な用途の中でも「運動時の活動量」や「睡眠の度合い」を調べる、健康の維持と管理を目的とした機器がすでに開発され、市販化されている。今後、ウエアラブル機器で最大となる市場は「医療/福祉/健康の領域」と考えられており、健康管理・疾病予防のほか、疾病・予後モニタリング、生体情報のクラウド端末、介護・見守り、治療など、“日常生活で利用できる医療機器”として研究開発が進んでいる。超高齢社会を迎え、「生活習慣病の患者増加」と「医療費・介護費の上昇」が懸念される日本において、不可欠なパーソナル医療機器であると同時に、医療/福祉/健康ならびに情報通信における極めて重要な産業分野であり、世界を先導すべき領域である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1　ウエアラブル機器の現状と市場

ウエアラブル機器は、通信可能な携帯型情報端末（スマートフォン）の発達と共に近年急速に注目を集めており、その形態は「リストバンド型」や「眼鏡型」、「ジュエリー型（ネックレスやブローチ)」のほか、「シューズ」、「シャツ（ベスト)」、「ヘッドセット（ヘアーバンド)」、「指輪型」、「イヤホン型」、「タトゥ型」など様々で、医療・ヘルスケアを志向するデバイスの中には、「コンタクトレンズ型」や「絆創膏型（プラスター型)」、「マウスガード型」、「義歯型」なども研究開発されている。用途も、エンターテイメント、健康/福祉/医療、通信、教育（人材養成)、観光、警察・消防、作業・接客支援、生体認証、運転者モニタリング、家電操作など多岐に渡る[1)~3)]。

ウエアラブル機器の開発は Apple 社、Google 社、ソニー社、サムソン社、LG 社、エイサー社のような米国や韓国、日本、台湾の大手 IT 企業が先行しているが、その裾野は広く、欧州企業（Philips 社[4),5)]、Ericsson 社[6)]など）に加え、自動車、スポーツ用品、腕時計、繊維、眼鏡などのメーカーが進出しており、多様で、各国のベンチャー企業も少なくない。米国では中小企業監督庁と共に、中小企業技術革新研究プログラム Small Business Innovation Research (SBIR)と中小企業技術移転プログラム Small Business Technology Transfer (STTR)のファンディングで、ウエアラブル機器の研究助成を継続的に行っているほか、大手 IT 企業（intel）による次期型ウエアラブル機器のアイデアコンテストも実施されている。欧州では European commission（欧州委員会）の framework programme（FP,研究枠組み計画）により、欧州内の大学・研究所・企業が基礎研究から製品化を見据えた応用研究まで共同で行っている。また、ドイツの応用研究機関である Fraunhofer （フラウンホーファー）研究所や、ベルギーに本部をもつ国際研究機関である IMEC（Interuniversity Microelectronics Centre）が企業との共同研究でウエアラブル機器の開発を行っている[7)~9)]。すでに市販化されているウエアラブル機器としては、特に“スマートウォッチ”と呼ばれる「リ

ストバンド型デバイス」はスマートフォン(iPhone、Android)と連動する端末として、大手IT企業であるApple社、Google社、ソニー社、サムソン社、LG社などのほか、健康用途からナイキ社（フューエルバンド）[10]やアディダス社、Garmin社などのスポーツ企業が開発（一部商品化）を行っている。また「眼鏡型デバイス」として、Google（GoogleGlass）やLenovo、そしてマイクロソフト社（Xbox）のほか、日本でも画像素子技術を活かしてソニー（Smart Eye glass）やセイコーエプソン社（MOVERIO）、NTTドコモ社（インテリジェントグラス）、大日本印刷社などが開発を行っている。上記のようにウエアラブル機器の産業は過渡期にあり、その定義も明確ではないが、ウエアラブル機器の世界販売台数が2020年度には1億2000万台（2013年度の約22倍）に急増し、数年で大規模な市場へ成長すると推測されている。

3-2　医療・ヘルスケアを目的としたウエアラブル機器

ウエアラブル機器の市場が大きくなるなか近年、特に本命視されているのが「医療/福祉/健康の分野」での活用である。経済産業省の「2030年のくらしと医療機器」での報告において、超高齢社会に突入し、生活習慣病の増大と重症化を抑制したい日本では、日常生活で利用できる医療機器（特に検査、診断、センシング）が必要であることを示しており、その主役を担うパーソナルデバイスとしてウエアラブル機器が挙げられる。現在、ウエアラブル機器の医療用途としては、「健康管理・疾病予防」を中心に、「疾病・予後モニタリング」、「医療ヘルスケア情報のクラウド端末」、「介護・見守り」、「美容・美肌」、「手術支援」、「治療」、「子育て支援」などが挙げられ、増加する医療費/介護費を抑制する効果も期待されている。市販されている「リストバンド型デバイス」には、すでに日常生活やスポーツ時での利用を念頭においた「健康管理・疾病予防」への応用が始まっており、日常生活での活動量（バイタル）を評価するものでは、その測定項目としては心拍数、動作（歩数、活動量モニタ）、呼吸数、体温などが中心で、ECG、酸素飽和度、生体電位などの応用も始まっている。また就寝時の活動量を測定することで、「無呼吸症候群のスクリーニング」や「快眠度合いの評価」、「眠りの浅い時に快適な起床を促す機能」などの睡眠を対象とした製品も開発・販売されている。学術的にもWearable sensors, eHealth, Body area network, Telemedicine, Biomedical circuit and system, Energy harvestingなど医療やエレクトロニクス関連を中心に、多くの国際会議が開催され研究開発が活性化している。

3-3　今後の医療ヘルスケア用ウエアラブル機器の展開

ウエアラブル機器の医療応用は健康管理・疾病予防を中心とし、現在の活用はスポーツやリクリエーションなど健康維持管理が主で、活用方法や利用者は限定的であるが、大手IT企業は高齢者や生活習慣病の患者を対象とする疾病・予後モニタリングなど、日常での医療機器と位置づけている。ホルター型心電計は、僅かな不整脈や狭心症などが疑われる場合に１日の生活を通して心臓の動きを記録するもので、日本でも複数の医療機器メーカー（オムロン、フクダ電子、日本光電）が販売しているが、イスラエルのSHL Telemedicine社はスマートフォンを介して心電図測定データ（Smartheart）を送信できる「個人用ポータブル心電計」を開発し、欧州でのCEマークを取得、米国のFDAから承認を受けており、日本でも厚生労働省の医療機器承認に基づき、販売の許認可を得ている。また京都大学などのグループが、てんかん患者の心拍データを日常的に測定し、発作を事前に検知しスマートフォンにて通知する機器を開発し、臨床研究を始めた。このようにウエアラブル機器やスマートフ

ォンを利用した医療機器の開発が進行している。

Google 社は「眼鏡型デバイス」の延長として、コンタクトレンズ型デバイスである「スマートレンズ」を提案しているが、単純な画像表示デバイスではなく、バイオセンサ技術を用いて涙液による血糖濃度の評価を目指している。先進国に留まらず発展途上国においても糖尿病患者が急増しており、血糖値と相関する涙液糖を測定することで、非侵襲かつリアルタイムでの血糖値評価を行い、高血糖や低血糖時にコンタクトレンズ内の LED にて装着者に通知する。独 Fraunhofer Institute もオランダ Noviosense 社のセンサデバイスをもとに同様なセンサシステムの開発を進めている [7),11)]。日本でも東京医科歯科大学が涙液グルコースや、結膜での経皮酸素などの測定に成功している。「コンタクトレンズ型デバイス」として他に、スイスの Sensimed 社と伊・仏 STMicroelectronics 社は緑内障患者の眼圧変化を 24 時間監視するコンタクトレンズ型眼圧センサを開発している。その他、医療機関用のウエアラブルデバイスとしては、電子カルテ用機器はもとより、内視鏡手術向けに３Ｄヘッドマウント・ディスプレイ（ゴーグル形状）が開発され、医療情報、外科手術の模倣、患者生命兆候の随時表示が進められており、コンピュータ外科と共に発達する可能性がある。医療ウエアラブル機器として診断・情報表示だけでなく、治療を目的として、腹巻形状の腰痛用のウエアラブル治療機器や障害者支援ロボットのための装置などの開発も行われている。

疾病や代謝の予防・診断において化学成分計測が重要で、ウエアラブル機器に使われるフレキシブルセンサの 2024 年市場予測では約 80%はバイオセンサが占めると推定されている [12)]。すでに涙液や唾液、汗など体液成分（グルコース、乳酸、尿酸、アンモニアなど）を測定するウエアラブル型のバイオセンサ（コンタクトレンズ型、マウスピース型、皮膚貼り付け型）の研究が、米国（イリノイ大学、MIT、CALtech）や日本（東京医科歯科大学、岩手大学、豊橋技術科学大学、東京大学、東北大学）、欧州(Fraunhofer, Sensimed 社)で進められており、バイオセンサは将来の医療ウエアラブル機器の主要な測定素子となると予想される。さらに疾病・代謝に基づく生体情報を得るものとして、体内にインプラントデバイスを留置させ、その情報を体表面で測定する装置や、「癌患者の呼気を識別する犬」の登場で、欧州を中心に生体ガス中のバイオマーカーを非接触測定する研究開発が盛んで、将来の医療ウエアラブル機器のコンテンツになると推察される。

Google 社が「コンタクトレンズ型デバイス」の提案を行ったことで、社会におけるウエアラブル機器の医療応用への意識付けが急速に進んでいる。すでに Google 社は世界的な製薬企業ノバルティス(関連企業アルコン社)との連携を発表し、FDA も高い関心を示しており、持続血糖測定器（CGM）の最大手メーカーであるメドトロニクス社も Google 社を最大のライバルと認識している。世界が抱える課題である「高齢社会」、「生活習慣病の対策」、「医療費/介護費の削減・抑制」などの観点からも、医療ウエアラブル機器は大手 IT 企業を中心に、医療機器や製薬、電気産業、通信事業、自動車、高分子化学、アパレルなどの企業を巻き込みながら急速に拡大し、医療システムと産業構造を変える可能性がある [13)~15)]。

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　科学技術的課題

・医療関連も含めウエアラブル機器の開発はスマートフォンの OS を開発する Google 社と Apple 社の米国大手 IT 企業が先導しており、大学や研究機関に留まらず、医療企業や製

薬企業、自動車企業、ロボティクス企業を巻き込みながら急速な展開を見せており、追従するように欧州や日本、韓国、中国、台湾の企業もウエアラブル機器やソフト、コンテンツの開発を行っている。現状のスマートフォンを下支えした MEMS 技術や材料技術のように、医療ウエアラブル機器の開発には「フレキシブルエレクトロニクス」や「高分子材料（生体適合性）」、「医療・バイオ」、「通信」、「エネルギー」などの要素技術に関する研究開発が重要である。

・特に、日本の電気や自動車、通信などの産業界では、医療やバイオに関する技術開発が他国（欧米）に比して遅れており、「医療・バイオ技術」の積極的な導入を図る必要がある。
・医療ウエアラブル機器の開発には、エレクトロニクス、高分子、医療/健康/福祉、バイオテクノロジー、通信、ロボティクス、システム化などの複合的な要素技術が不可欠であり、すでに Google 社が大学研究者のみならず、製薬や医療企業との連携を進めており、国内企業や研究機関においてもグローバルかつ異業種との連携が急務である。
・ウエアラブル機器を含め、携帯端末では「バッテリー寿命」が大きな課題で、人命に関わる医療ヘルスケア用途においては極めて重要であり、高性能な二次電池の開発と同様に、エネルギーハーベスティング技術（環境エネルギー利用、生体エネルギー利用）の研究開発が急がれる [16]。
・ウエアラブル機器で不可欠なフレキシブルセンサの 2024 年市場予測にて、80%が「バイオセンサ関連」と予想されており、日常生活での利用が可能なバイオセンサに関する研究開発や、センサの性能を維持管理し、そして供給および廃棄するための社会システムが必要である。
・ウエアラブル機器において「通信技術」はキーテクノロジーであり、現状規格（BLE、NFC、RF、MI、WiFi、ZigBee、Sub-Milliwave など）に加え、医療ウエアラブル機器のための無線ボディエリアネットワーク(WBAN)技術仕様の国際標準化（IEEE802.15：無線パーソナルエリアネットワーク）での機器開発を行うと同時に、低消費電力の近距離通信技術や人体通信のような体内と体表面を対象とする通信技術の確立が求められる。
・ウエアラブル端末の認知度は、日本が 27.9%、米国が 83.4%と大きな差があり、また「メガネ端末を見せびらかしたい」「やや見せびらかしたい」が日本 13.5%、米国 40.2%、腕時計型については日本 17.8%、米国 42.0%とウエアラブル機器に対する意識が大きく異なることから、国民性に応じたデザインやシステムの設計が必要である。

4-2　政策的課題

・欧州では European commission（欧州委員会）の framework programme により、欧州内の大学・研究所・企業が基礎研究から製品化を見据えた応用研究まで共同で行うプロジェクトが多数ある。日本では超高齢社会がさらに進み（2025 年 60 歳以上の割合が約 30%と予測）、先進医療と同様に日常医療が重要であるにも関わらず、医療ウエアラブルなどの日常で利用可能な医療機器開発を展開する大規模なプロジェクトがない。
・日本の研究プログラム（ERATO、CREST など）に関連する小規模な研究プロジェクトはあるものの、医療を主体とするウエアラブルデバイスに関するプロジェクトがない。
・医師と理工系研究者・技術者が医療ウエアラブル機器を積極的に開発するための環境整備（ニーズと課題の抽出、共同研究、試作開発など）を実施する体制が必要である。また医学界と産業界（エレクトロニクス、通信事業、IT、自動車など）の連携するシステムが国

内には少なく、共同研究を展開する枠組みも十分でない。
・理工系医師（例：理工系学部卒業後に医学部へ編入（学士入学）した医師）を教員や研究者として積極的に迎える「医療機器開発のための研究機関」を設立し、医療産業に関心をもつ企業を参画（共同研究、研究員）させるなどを行い、日本での新規な医療機器開発を加速させる必要がある。
・医療ウエアラブル機器は医療システムや産業構造を変える可能性があるものの、内閣府、総務省、厚生労働省、文部科学省、経済産業省、国土交通省など省庁間の横断的な連携や機関設置、予算措置が十分でない。
・ウエアラブル機器に対して、利用者は情報漏えい・プライバシー侵害に対する不安を感じており（日本 81.2%、米国 69.0%）、医療に関する個人情報を保護する技術やプライバシーを守るための法的な制度が未整備である。
・日本の大学や研究機関の優れた医療機器に関する研究成果を製品化するための、長期のファンディング制度や、ベンチャー企業の育成が必要である。
・日本企業では医療・ヘルスケア領域は規制が重荷で、参入障壁が大きく、規制のクリア、販売、サポート、非テクノロジー的作業などが課題であり、デバイス技術だけでなく、医療や製薬などの企業との連携が必要である。
・健康維持や生活習慣病の重症化予防を目指す、ウエアラブル機器を対象とした医療補助などの政策が必要である。

4-3　学術領域および人材育成の課題

・医療ウエアラブル機器に関する国際的な学術会議（国際会議）が活発化しており、アジア圏でも韓国、台湾、中国、シンガポールなども活性化しているが、当該領域の国内学会の活動は十分でなく、活性化する必要がある。
・理工学出身の企業人材（研究者・技術者）の医療分野（知識・技術）の「再教育プログラム」が整備されていない。
・Google 社がロボット事業に参入するにあたり、東京大学発のベンチャーである SCHAFT（シャフト）社を買収したように[17]、日本企業の医療ウエアラブル機器の開発が停滞することで、海外企業による日本の「大学発ベンチャーの獲得」と大学研究者との共同研究が急速に増加しつつあり、基盤研究の技術と知識そして人材の流出が懸念される。

（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）

・米国 NIH は中小企業監督庁とともに、中小企業技術革新研究プログラム（Small Business Innovation Research ：SBIR)と中小企業技術移転プログラム（Small Business Technology Transfer : STTR)のファンディングで、ウエアラブル機器の研究助成を継続的に行っている。
・米国の国防高等研究計画局（DARPA）は、兵士用のウエアラブル機器開発のプロジェクト（スタンフォード大、ハーバード大、デラウエア大など）を進めており、兵士の生理状態モニタリングを行うシステムの開発が行われている。
・米国移動体通信技術および半導体設計開発であるクアルコム社は 2012 年に「カルコム・トリコンダーX 賞(The Qualcomm Tricorder X Prize)（賞金：US$1,000 万)」を主催し、映画スタートレックの測定器「Tricorder」のように生体情報を非接触に計測できる装置開

発を公募して、アイデアの掘起しを行った[18]。

・米国 intel はウエアラブルデバイスコンテスト「インテル MAKE IT WEARABLE チャレンジ」と題して、広く一般からウエアラブル端末のアイデアを募る世界規模のコンテスト（賞金：総額 130 万ドル）を実施している。

・欧州では European commission（欧州委員会）の framework programme により、欧州内の大学・研究所・企業が基礎研究から製品化を見据えた応用研究まで共同で行うプロジェクトが多数あるが[19)~22)]、日本では超高齢社会が進んでいるにも関わらず、生活習慣病などを対象とする日常で利用可能な医療機器開発プロジェクトがほとんどない。

・欧州プロジェクト WELCOME project (2013-2017)[23)]は EU 内 8 ヵ国（ギリシア、イギリス、スイス、ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル）から 12 機関（大学・企業）が共同研究として、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や、慢性心不全、糖尿病などの合併症に苦しむ患者を治療したり、患者が病状を自己管理することが可能な技術を開発中で、着心地に優れ、洗濯も可能で目立たなく、扱いが簡単なベスト型のウエアラブル機器を開発している。

・欧州 MyHeart project（2003-2009）[24)]は Philips 社（オランダ）を中心として、欧州 10 ヵ国（ドイツ、イギリス、オランダ、ベルギー、スペイン、フィンランド、イタリア、フランス、ポルトガル、スイス）とアメリカの機関が参画し、循環器疾患（cardiovascular disease, CVD）を予防するための技術開発として、バイタルサインを常時モニタリングできるウエア型のウエアラブル機器（intelligent biomedical clothe）を開発している。

・欧州 SEAT project（2006-2009）[25)]は欧州 6 ヵ国（スペイン、チェコ、イギリス、オランダ、フランス、アイルランド）から 10 の機関（大学・企業）が共同で、航空機内の環境（温度、気圧、気流、湿度など）に対する乗客の生理学的状態を常時モニタリングし、機内環境を調節する機能を備えた座席シート「smart seat」を研究開発した。

・ウエアラブル環境情報ネット推進機構[26)]に多くの日本企業（NTT グループ、セイコーエプソン、オムロン、デンソー、クラレ、旭化成、村田製作所など）が参画し、ウエアラブル機器関連として「バイタルケアネットプロジェクト」、「人体通信プロジェクト」などを展開している。

・文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム（けいはんな学研都市ヘルスケア開発地域)「無意識生体計測＆検査によるヘルスケアシステムの開発」プロジェクトにて、生体計測技術と機器開発が行われている。

・JST の ERATO では「染谷生体調和エレクトロニクスプロジェクト」[27)]にて、生体に適合した有機材料による特殊なインク（バイオインク）を開発し、柔軟かつ薄い生体プローブの作製を進め、ウエアラブル機器のみならず、インプランタブル（生体内への埋め込みが可能な）なバイオ有機デバイスの開発を行っている。

・JST の CREST「電気化学的な異種材料ナノ集積化技術の開拓とバイオデバイス応用（東北大学)」[28)]では、ブドウ糖溶液からの発電や、生体組織への貼り付け可能なゼリー電極など、ウエアラブル機器の基礎技術を開発している。

・韓国 KAIST（韓国科学技術院）を中心とする大学と産業界が一体となり基礎研究を行っている。中国以上に活発で、国策として、医療の産業化、ICT 化に向けて基礎研究も充実させている。

・米国 UCSD（Prof. Joseph Wang）は皮膚に貼り付け、発汗成分の乳酸を測定するタトゥ型のバイオセンサを開発した[29),30)]。
・米国 MIT や東京大学において、体内埋め込み型センサ（一酸化窒素、グルコースなど）の開発が進められており、体内留置素子で得られた生体情報をウエアラブル機器にて評価することが報告されている[31),32)]。
・NTT 研究所では、導電性高分子（PEDOT-PSS）を繊維にコーティングすることで、柔軟性・伸縮性・通気性・生体親和性に優れた電極を実現し，従来の医療用電極で必要とされた電解質ペーストを使うことなく安定な心電図計測が可能なウエアラブル電極インナーを開発し、医療分野やスポーツ・健康増進への応用を進めている[33),34)]。
・欧州 PLACE-it project[35)]に基づくウエアラブル治療器として、波長 453nm の青色 LED を使い、血管平滑筋の緊張をほぐし、腰痛を緩和する腰痛治療装置を開発した。
・Dublin City University と Australian Research Council Centre of Excellence for Electromaterials Science が共同で３Ｄプリンタを用いてウエアラブル医療機器の開発を進めており、他機関でも長期利用での装着性能向上のために、３Ｄプリンタを使うことで、生体形状に沿ったカスタマイズ化されたウエアラブル機器の製作が行われている[36),37)]。
・Dublin City University と Australian Research Council Centre of Excellence for Electromaterials Science が共同で３Ｄプリンタを用いてウエアラブル医療機器の開発を進めており、他機関でも長期利用での装着性能向上のために、３Ｄプリンタを使うことで、生体形状に沿ったカスタマイズ化されたウエアラブル機器の製作が行われている[36),37)]。
・Ericsson 社[6)]（スウェーデン）は個別医療を目指し、ECG、EMG、SpO2、呼吸、活動状況や体温を測定し、Body area newtwork（BAN）と携帯電話を介してデータを遠方にいる専門医に送信するシステムを構築している。
・米国 GPS 企業である Garmin 社[38)]は、1 年間、充電の必要なく連続使用が可能なリスト型ウエアラブル活量計（フィットネスバンド：vívofit®）を開発発売し、ドイツ・Max-Planck-Institute for Polymer Research は高密度、サイクル効率、充放電率を示す蓄電池を開発しており、日本でもバイオ燃料電池（ソニー、東北大）や血糖駆動型人工膵臓（医科歯科大）など、持続可能なエネルギーデバイスの開発が展開されている。
・自動車企業と大手 IT 企業との連携が進んでおり、カーナビシステムに留まらず、ドライバーの身体情報（画像、心拍数、発汗など）をカメラやハンドル、座席より測定することで、居眠り防止や安全で最適な運転のサポートが検討され、将来は高度道路交通システム(ITS:Intelligent Transport Systems)との連携を視野に入れている[39)]。
・大手 IT 企業や欧州研究機関では、疾病探知や代謝評価を目的とし、呼気や生体臭などの生体ガス（バイオマーカー）を非侵襲測定するスマートフォンや装置の開発が活発で、ウエアラブル機器への応用が検討されている。
・米国 Amazon.com 社は、ウエアラブル機器や関連製品を取り扱う「Wearable Technology Store」を、同社通販サイト内に開設し販売を促進すると共に、市場の拡大に対応している。

（６）キーワード

ウエアラブル、スマートフォン、通信、心電図、活動量計、血圧、心拍数、呼吸数、睡眠、血糖値、リストバンド、健康管理、クラウド、メガネ、フレキシブル、エネルギー、情報端

末、ヘルスケア、生体適合性、エレクトロニクス、高分子、MEMS、アクチュエータ、画像、バイオセンサ、医療情報、皮膚、布地、国民性、診断、生活習慣病、高齢社会、安全性、セキュリティ、IT、自動車、ロボティクス、疾病予防、疾病・予後モニタリング、介護、美容、手術支援、治療

（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	○	→	・ 大学を中心に、世界をリードする医療計測を目的としたデバイス技術が進んでいる ・ アパレル、眼鏡などの異業種や材料企業などウエアラブルデバイスに関する基礎研究を進めている ・ 医療ウエアラブル機器に関する国家的なプロジェクトがなく、また通信や総合的なシステム化について、世界を先導する基礎研究が十分ではない。
	応用研究・開発	◎	→	・ JST では ERATO にて、「前中センシング融合プロジェクト」や「染谷生体調和エレクトロニクスプロジェクト」[27]が、また CREST にて「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」[28]内でウエアラブル機器やその研究開発が行われている。 ・ ウエアラブル環境情報ネット推進機構[26]が日本企業（NTT グループ、セイコーエプソン、オムロン、デンソー、クラレ、旭化成、村田製作所など）と共に、ウエアラブル機器関連として「バイタルケアネットプロジェクト」、「人体通信プロジェクト」などを展開している。 ・ 文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム（けいはんな学研都市ヘルスケア開発地域）「無意識生体計測＆検査によるヘルスケアシステムの開発」プロジェクトにて、生体計測技術と機器開発が行われている。 ・ 総務省地域 ICT 利活用広域連携事業として「センサ活用の ICT 地域高齢者健康管理/遠隔医療支援事業」がウエアラブル環境情報ネット推進機構にて展開している。 ・ 市販用のメガネ型端末として、ソニーは「SmartEyeglass」を、NTT ドコモは「インテリジェントグラス」の開発を発表しており、医療ヘルスケア用への応用も可能である。 ・ 医療機器メーカーやベンチャー企業での研究開発が欧米に比して活発でない。
	産業化	○	→	・ 東芝では、心電位、脈波、体動、皮膚温を測定する皮膚貼付型センサ「Silmee^{TM} Bar type」を製品化し、大学・研究機関・企業向けに国内で販売を開始している。 ・ セイコーエプソンでは小型デバイス技術を利用し、ランニングに用いる腕時計型デバイスやゴルフクラブ型のトレーニングデバイスを開発販売している。 ・ ソニーはリストバンド型端末「SmartWatch」を販売しており、スマートフォン端末との連携により医療・ヘルスケア応用などの展開の可能性を有する。 ・ セイコーエプソンは眼鏡型のウエアラブル端末「モベリオ」の販売を開始し、ゲームのほかスポーツを含む幅広い利用法を提案し、ソニーでは医療機関用として、内視鏡手術向けに３Ｄヘッドマウント・ディスプレイ（ゴーグル形状）を開発している。 ・ 「派手さを好まない日本の国民性」があり、日本の消費者に合わせる製品化、そして世界市場を念頭においた事業が進んでおらず、固有技術はあるものの米国企業（Google, Apple など）に誘導されて、後追い的な商品開発が多い。

米国	基礎研究	◎	↗	・生体装着を目指した柔軟性を備えたデバイスについて、イリノイ大学、スタンフォード大学、プリンストン大学、MIT、ハーバード大学、NASA、UC バークレー校などの多数の大学機関で研究されている。 ・米国企業（intel 社、Qualcom 社など）がウエアラブル機器や非接触による生体情報計測技術のアイデアコンテストを実施し、新規アイデアの掘起しを行っている。 ・Google 社は血糖値評価を目的とするコンタクトレンズ型センサを提案し、ノバルティス社などと連携を発表し、FDA も糖尿病対策として関心を示している。
	応用研究・開発	◎	↗	・米国 NIH は中小企業監督庁と共に、中小企業技術革新研究や技術移転のファンディングプログラムを、また国防高等研究計画局では兵士用ウエアラブル機器開発のプロジェクトを進めている。 ・グーグルはヘッドマウントディスプレイ(HMD)方式の拡張現実ウェアラブルコンピュータを開発し、エンターテイメントや自動車と共に、医療への応用展開中である。 ・米国の複数の大学にて、皮膚貼付型のバイオセンサやフレキシブル回路の研究開発が盛んに実施されている。 ・米新興企業イノベガ社もコンタクトレンズ型端末を開発し、米国防総省も資金提供を開始した。
	産業化	◎	↗	・Apple 社や Google 社のスマートフォンにおいて、カメラや加速度センサ、ジャイロを利用した生体情報計測用アプリが多数開発されて、広く利用されている。 ・ナイキ社や Jawbone 社、fitbit 社などは活動量計や睡眠診断機能を有する「腕時計型デバイス」[10]を、また GPS 大手 Garmin 社は一年間充電不要な「腕時計型デバイス」を開発し販売している[38]。 ・Apple 社も多機能な「腕時計型デバイス」である”Apple Watch（iWatch）”を開発し、Google 社はウエアラブル製品向け OS「Android Wear」を開発している。 ・米 Amazon.com 社は、ウエアラブルデバイスや関連製品を取り扱う「Wearable Technology Store」を、同社通販サイト内に開設した。
欧州	基礎研究	◎	↗	・大学そして研究機関の研究レベルは非常に高い。ウエアラブルな医療機器に必要不可欠な、非常に薄くフレキシブルな新規の電極材料や、長期間使用できる非常に薄い新規のバッテリーの開発が盛んである。 ・ウエアラブル機器のための柔軟性を備えたデバイスについて、ケンブリッジ大学、プロバンス・マイクロ・エレクトロニクスセンター、欧州プロジェクト、IMEC、Philips 社、NOKIA 社が基礎研究を進めている。
	応用研究・開発	◎	↗	・European commission（欧州委員会）の framework programme（FP, 研究枠組み計画）により、欧州内の大学・研究所・企業が基礎研究から製品化を見据えた応用研究まで一気に共同で行うプロジェクトが多数ある。 ・Philips 社（オランダ）は FP 内のプロジェクトで積極的にイニシアティブをとり、ウエアラブル腰痛緩和装置のような機器をすでに製品化している。 ・独 Fraunhofer（フラウンホーファー）研究所や、ベルギーに本部をもつ国際研究機関である IMEC（Interuniversity Microelectronics Centre）は企業との共同研究が盛んで、実用化手前のウエアラブル装置を多く開発している。

欧州	産業化	○	↗	・ デンマークの Ohmatex 社やフィンランドの Mega Electronics 社など、ウエアラブル医療機器に注力する北欧企業が多数ある [40),41)]。 ・ イギリスの FitBug 社 [42)]やフランスの Withings 社 [43)]は歩数、移動距離、消費カロリー、睡眠の質（起床・レム・ノンレム）などを記録する腕時計型端末を市場に出している。 ・ Ericsson 社（スウェーデン）[6)]は、ウエアラブル機器により得られた生体情報をサーバーにワイヤレスに送信し、専門医が健康状態を観察し、適切なアドバイスを行う mHealth（mobile health）と呼ばれる医療用プラットフォームを構築している。 ・ 欧州自動車メーカー（Ferrari、Mercedes-Benz、BMW、PSA Peugeot Citroën など）もウエアラブル機器と連動してドライバ-の生体情報を測定し、安全な運転をアシストする技術開発を進めている [44),45)]。
中国	基礎研究	△	→	・ 各大学が材料・デバイス関連の基礎研究を多数報告している。 ・ 先進技術の導入、企業合併などを通じて、意欲的に先端技術の獲得を進めている。
	応用研究・開発	△	→	・ ローエンドのウエアラブル端末を中心に中国企業が開発を推進している。 ・ 新技術の開発力は依然不足しているものの、着実に実力をつけている。 ・ 他国と比較すると開発力はやや劣っているが、コスト面での強みはある。
	産業化	○	→	・ ファーウェイテクノロジーズ社(Huawei Tech)は、スマートフォンにおいて培った技術を活用し、ウエアラブル端末の実用化を進めている。すでに「TalkBand」を発表しており、フィットネス分野での商品化を行っている。 ・ スマートフォンの製造技術を活用し、ウエアラブル端末の商品化を進めている。部品メーカーがウエアラブル端末の開発・商品化に積極的に投資している。 ・ 中国国内の大市場向けに展開することが予想される。海外メーカーの生産拠点となっているが、工場設置、合併などでノウハウを蓄積することで中国企業は開発力を強化しつつある。他国と比較するとやや劣っているが、中国市場は非常に大きいため、今後産業化が活発になると考えられる。 ・ 中国の工業情報化部と中国の産業界が主催の展示会が開催されるなど、国を挙げてウエアラブル機器の産業化に注力している。
韓国	基礎研究	○	→	・ ウエアラブル端末用の材料研究が盛んであり、単結晶グラフェンの量産化が見込める研究が進められている。 ・ KAIST（韓国科学技術院）を中心とする大学と産業界が一体となり基礎研究を行っている。国策として、医療の産業化、ICT 化に向けて基礎研究も充実させている。 ・ 基礎研究、デバイス分野において学会、論文とも発表数は非常に多い。
	応用研究・開発	○	↗	・ ウエアラブル機器の医療応用を目指した研究に積極的に投資している。サムスン電子は 2020 年までに主力産業とするため、約 3300 億円を投資する計画である。 ・ iriver 社からイヤホン型のウエアラブル端末「iriverOn」が発表され、耳の血流量から心拍情報を取得し、GPS を利用し、フィットネスを融合した応用が進められている。中小の企業やベンチャーの参入も盛んとなっている。 ・ 展示会でも多数の企業の参加とコンセプトモデルが相次いで発表されている。

韓国	産業化	◎	↗	・ サムスン社、LG 社などの情報通信メーカーが中心となってリストバンド型、スマートウォッチ型のウエアラブル端末を多数発表している。特にサムスン社は、ウエアラブルデバイスとして「Galaxy Gear」シリーズに注力し、心拍や体温などの生体情報をモニタリング可能な健康管理用ウエアラブル端末「Simband」の開発を進めている。国内外の画像診断装置メーカーを多数買収し、得意とする半導体・ディスプレイ・IT 技術との融合を図り、医療機器の分野での競争力を高めている。 ・ LG 社、SK Telecom 社なども医療機器とモバイル技術を融合した新たな市場を目指し、ウエアラブル端末の商品化を進めている。 ・ 靴の中敷きに埋め込んだセンサによる運動データの評価装置を実用化した 3L Labs 社などの新興企業の参入も非常に盛んである。
台湾	基礎研究	○	→	・ 基礎研究、デバイス分野において学会、論文とも発表数は非常に多い。 ・ 台湾経済部が直轄の工業技術研究院(ITRI)ではスマートグラスを発表しており、産業化に向けた研究開発を国策として積極的に取り組んでいる。 ・ 先進技術の開発などを通じて、意欲的に先端技術の獲得を進めている。
	応用研究・開発	○	↗	・ ウエアラブル端末のハードウェアとしての技術は非常に高いが、データ分析などのソフトウェアの面でやや劣る。Acer 社、ホンハイ社(Honghai)などの主要な情報通信事業者はソフトウェアの開発に注力し、日本とのソフトウェアの共同開発も進めている。ウエアラブル端末のトータルソルーションを提供するため、国内外の事業者と連携し、事業拡大を図っている。 ・ 展示会でも多数の企業の参加とコンセプトモデルが相次いで発表されている。
	産業化	◎	↗	・ 健康管理を目的としたリストバンド型、スマートウォッチ型のウエアラブル端末が市場に出てきている。台湾の電子産業界の大手の ASUS 社、Acer 社、HTC 社、フォーカルテック社など（数十社）はスマートフォンで培った技術を活用して投資を活発化させている。医療機関との連携を促進し、生体情報を測定・管理できる端末の販売を目指している。事業拡大としてスポーツ、健康、医療に注力している。 ・ MiTAC 社よりリストバンド型の心電計と心拍変動解析が可能な「MiWell」を発表し、ヘルスケア分野でのウエアラブル市場にターゲットを絞り、製品を開発している。

（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

（８）引用資料

1) http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h26/html/nc141330.html
2) http://techon.nikkeibp.co.jp/wearable/?rt=nocnt
3) https://www.wearabletechjapan.com/ja/
4) http://www.healthcare.philips.com/main/about/future-of-healthcare/
5) http://www.healthcare.philips.com/main/products/patient_monitoring/products/intellivue_mx40/#&&/wEXAQUOY3VycmVudFRhYlBhdGgFEERldGFpbHM6T3ZlcnZpZXdwGB6s7Z5i1iyK2qCyu+ZlAjHM5w
6) http://www.ericsson.com/hr/ict_solutions/e-health/emh/

7) http://www.fraunhofer.de/en/press/research-news/2012/september/measuring-glucose-without-needle-pricks.html
8) http://www2.imec.be/be_en/press/imec-news/ecgpatch.html
9) http://annualreport.imec.be/Domains/Body-area-networks/page.aspx/1203#prettyPhoto
10) http://trendy.nikkeibp.co.jp/article/pickup/20140414/1056642/
11) http://noviosense.com/
12) http://www.idtechex.com/research/reports/printed-and-flexible-sensors-2014-2024-technologies-players-forecasts-000367.asp
13) http://www.slideshare.net/PSFK/psfk-future-of-wearable-technology-report
14) http://www.statista.com/statistics/259372/wearable-device-market-value/
15) http://www.nikkei.com/article/DGXNASFK0400U_U4A200C1000000/
16) http://www.keieiken.co.jp/ehc/
17) http://www.robonable.jp/news/2013/12/google-1206.html
18) http://www.qualcommtricorderxprize.org/
19) http://www.nephronplus.eu/en
20) http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/news/mobility-renal-patients-wearable-artificial-kidney
21) http://www.swan-icare.eu/
22) http://www.place-it-project.eu/Home/tabid/66/Default.aspx
23) http://www.welcome-project.eu/about-the-project.aspx
24) http://www.hitech-projects.com/euprojects/myheart/
25) http://ec.europa.eu/research/transport/projects/items/seat_en.htm
26) http://www.npowin.org/j/win/about.html
27) http://www.jst.go.jp/erato/someya/project/index.html
28) http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2010/09/press20100909-02.html
29) http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac401573r
30) http://www.rdmag.com/news/2013/07/new-biosensor-warns-when-athletes-are-about-%E2%80%9Chit-wall%E2%80%9D
31) http://www.jsao.org/image/custom/pdf/42_1PDF/42_75.pdf
32) http://sustainablejapan.net/?p=4628
33) http://www.ntt.co.jp/journal/1402/files/jn201402015.pdf
34) http://www.nature.com/ncomms/journal/v4/n3/full/ncomms2573.html#affil-auth
35) http://www.place-it-project.eu/Portals/0/Downloads/PLACE-it_Newsletter_III_Original_EMail.pdf
36) http://www.dcu.ie/news/2014/may/s0514g.shtml
37) http://i-maker.jp/onephones-4094.html
38) http://www.garmin.co.jp/products/intosports/vivofit/
39) http://tackinterest.blogspot.jp/2013/09/nissan-nismo-smartwatch-engadget.html
40) http://www.ohmatex.dk/
41) http://www.edema.dk/

42) http://www.livescience.com/41946-fitbug-orb-review.html
43) http://www.withings.com/eu/withings-pulse.html
44) http://www.daimler.com/dccom/0-5-1210218-1-1210332-1-0-0-1210228-0-0-135-0-0-0-0-0-0-0-0.html
45) http://www.ridelust.com/ferrari-working-on-driver-monitoring-technology/

3.4.5　レギュラトリーサイエンス（医療機器）

（１）研究開発領域名

レギュラトリーサイエンス（医療機器）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

レギュラトリーサイエンスには、新しいアイデアや技術を製品化し、実用化するうえで不可欠な「リスク」と「ベネフィット」の評価を合理的かつ適切に実行するための考え方や手法を提示することが期待されている（注１）。健康や医療に関係する技術や製品、システムは、一定の公的な規制や制度のもとでそれらの開発や市場導入が進められることが多い。リスクやベネフィットの評価の考え方や手法についての科学的な研究や議論を普及させることで、様々な革新的な技術や製品についての規制や制度のあり方や運用について、より速やかにコンセンサスを作り、イノベーションを実現し得る。ここでは、健康や医療の分野での新しい技術、製品、システムなどについて、リスクやベネフィットの評価、とりわけ性能や安全性、有用性などについての評価方法、そして、それらに基づく規制とその運用方法に着目して最近の動向を俯瞰する。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

医療分野では、多様な製品や技術が導入されてきている。リスクやベネフィットの評価に際しては、製品や技術の特性に適った多様な手法やアプローチが必要との認識が広がっている。従来とは異なる臨床試験や治験の考え方や、市場への導入後の評価を重視する考え方も取られている。また、近い将来に実用化が見込まれる技術や製品について、市場に導入されるに当たり、どのような課題を克服すべきかをあらかじめ明確化しようとする「将来を見越した備え」としての検討も進みつつある。

3-1　医療機器の発展を契機とする多様な技術や製品での評価手法の確立

技術革新の進展により、医療機器をはじめとする多様な技術、製品、システムが、医療の分野に導入されてきている。これらの中には、必ずしも医薬品の評価手法が当てはまらないものも多く、多様な評価手法の検討が進められている。

- **医薬品のような化学物質を主体とするものではなく、医療機器のように多くの部品や材料で構成されているものの扱い**

医薬品は、それを構成している有効成分を含む主たる分子化合物についての安全性や有用性の評価を行うことが、評価の中心になる。化合物の特性、安全性、有効性を非臨床試験、臨床試験を通じて評価することが目標であるといえよう。臨床試験を実施するためのルール（GCP）やバリデーションに代表される製品の品質管理手法（GMP）が重要な役割を果たす。しかし、医療機器の場合には、一般に数多くの部品によって構成されており、また、開発の段階では、製品の安全性の確保や性能実現のために、設計や試験が繰り返され、修正を繰り返しながら部品や材料のスペックが決められている。しかも、これらの部材には外部から調達されるものも含まれる。こうした事例では、製品の設計における安全確保の考え方やリスク回避の方法がまず評価の視点として重要となる。そのうえで、開発段階での試験データ、さらには、加工組み立てのプロセスや品質確保の手法などが評価に際して重要な役割を果たす。部品や材料が外部から供給される場合には、購買プロセスや検品プロセスが仕様や

試験データと同様に評価の対象となる。こうしたプロセス管理を中心に据えたリスク管理や評価の考え方は、1990 年代以降本格化した Global Harmonization Task Force(GHTF)（注２）に代表される国際的な医療機器規制についての議論などを踏まえ、2003 年にはプロセス管理を通じた医療機器の品質保証のための国際標準規格として、ISO13485[1]が発行された。医療機器に関しては、日米欧では規制や評価の体系にこの標準規格が取り入れられている。

- **植え込み型の機器や再生医療関連製品のように倫理的に厳格な臨床試験を行うことが難しいもの**

一般に、臨床試験においては、観察者のバイアスやプラセボ効果を防ぐうえで二重盲検法や単盲検法が有用である。しかし、患者に対してプラセボに相当する「機能しない医療機器」などを埋め込む手術などは、倫理上の観点から実施すべきではなく、植え込み型の機器や再生医療関連の製品における臨床試験で採用することは難しい。非臨床の試験により一定のリスクの評価と性能や効果の見通しが立てば、患者の同意を得て臨床試験を実施し、評価を行うことになる。また、動作のメカニズムや機序がすでに実用化されている機器と同等である場合などには、評価に際して必ずしも臨床試験データを使用しないこともある。審査当局による評価を進めるに当たり、どのような場合に臨床試験が必要かについては、90 年代から日米欧の規制当局や産業界が共同で検討を進めてきており、GHTF での検討 [2]などを踏まえ、製品や技術について個別に判断している。

- **医薬品と医療機器の組み合わせなどのコンビネーション型製品、生物由来の材料や細胞由来の材料を用いた製品の取り扱い**

2000 年代初頭に開発された「薬剤溶出型ステント」のような、医薬品と医療機器の両方の性質をもつ機器の場合には、安全性や有効性をどのように評価するかについて、各国で対応が検討されてきている。最近では、医療機器と医薬品に加えて、バイオロジック製品を組み合わせたものも開発されつつある。米、欧、日のいずれでも、医薬品と医療機器、バイオロジック製品の規制は分けて取り扱われているため、これらにまたがる製品や技術の評価には工夫を凝らしている。米国では、規制を担当する FDA に、コンビネーションデバイスを担当する部局 [3]を設置している。欧州では、医療機器の場合は EC 指令に基づく規制 [4]が実施されているほか、医薬品については EMA(European Medicines Agency）が域内を管轄する当局として機能している。医薬品と医療機器のコンビネーションの場合には、薬剤をコントロールする機器については、機器の規制が当てはまり、薬剤については薬剤の規制に従うこととされている。既存のカテゴリーに当てはまりにくい細胞由来の製品や再生医療に関わる製品などについては Advanced Therapeutic Products として EMA が担当している。ただし、域内の各国の当局では製品の安全対策、臨床現場での使用についての規制を担当し、運用している。

日本では、2013 年 11 月に成立した薬事法の改正（新しい名称は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（略称：医薬品医療機器等法））により、医療機器における医薬品部分、医薬品における医療機器部分に関して、品質管理や不具合もしくは副作用の報告についての取り扱いなどを明確にしていくこととなっている [5]。また、再生医療関連の製品についても同じく 2013 年 11 月に成立した法律（「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」）により、規制体系が整備されることとなっている [6]。

- **ネットワークを通じて他の機器と連結されている機器、ソフトウエア、モバイルアプリ**

など

体に装着したり、携行したりして使用する「ウエアラブル機器」や体内に植え込んで使用する「植え込み型の機器」には、体の状況についてのデータ、または、機器そのものの状態を示すデータを収集し、ネットワークを通じてサーバーなどに送信する機能を有しているものもある。これらの機器については、機器が設計通りに機能や性能を発揮するかどうかに着目して評価が行われてきている。

しかし、ソフトウエアによって機能や性能が制御されていて、それらのソフトウエアがアップデートされることも行われるようになってきており、ソフトウエア自体についても、管理や評価の在り方についての検討が進んでいる。米国では、一部のソフトウエアがクラス１の医療機器として規制される旨のドラフトガイダンスが公表されたのち、アップデートされており [7]、欧州でもいわゆる医療機器として規制されうるスタンドアローン・ソフトウェアについてガイダンスがすでに公表されている [8]。日本では、2013 年 11 月 27 日に公布された「医薬品医療機器等法」において、「診断などに用いる単体プログラムを医療機器の範囲に加え、製造販売などの対象とする」ことが定められ、その詳細は現在検討中である。また、法規制の対象外の部分についても、業界の自主基準が公表される見込みとなっている [9]。

さらには、スマートフォンやタブレットなどの汎用の機器にインストールすることで、医療機器と同様の機能や性能を発揮させることができるアプリケーションソフトが流通し始めている。これらについて、どのような場合に規制が必要なのか、さらにどのような規制の体系が適当なのか、議論が進んでいる。米国では昨年９月にガイダンスが公表され [10]、欧州では 2014 年 2 月にグリーンペーパーが公表された [11]。我が国では 2014 年 8 月に「ヘルスソフトウェア推進協議会」が発足し、業界自主基準を含む規制の検討が進むものと期待されている。

- **ネットワークを介してのコミュニケーションを含めたシステム全体を医療機器として機能させるケース**

米国では、インターネット上の Web サイトからの受付に基づいて、検査キットを申込者に送り、返送された検体にもとづいて遺伝子検査を行うサービスが行われてきている（米国 23 アンドミー社ほか）。消費者に対して直接検査サービスを提供する（DTC：direct-to-consumer）形態で、遺伝子の検査結果を本人に提供する画期的なサービスとして注目されているが、FDA は、検査の内容や本人に返される情報の内容によっては、こうしたサービスのシステム全体が医療機器規制の枠組みに当てはまるという見解を示している [12]。

3-2　技術革新を見越した備えへの取り組み

米国では、FDA が近い将来登場する製品や技術に対して、開発者に対して安全評価や有用性評価の視点からの開発課題を提示することを進めている。規制当局側があらかじめ解決すべき課題を示すことにより、開発者やメーカーの研究や開発資源を有効に活用できるよう誘導しようとする政策がとられている [13]。さらに今後登場すると見込まれる製品や技術についての規制の考え方を、ガイダンスドキュメントとしてドラフト段階から一般に公表し、議論を深める手法も取られている。先に示した、モバイルデバイスについてのガイドラインも同様の趣旨で提供されている。

日本では、2005 年度から厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が設置され、新規技術を活用した次世代の医

療機器について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資する評価指標などについて、それぞれの検討会や委員会が連携して検討を進め、2014 年 4 月までに 22 件の開発ガイドライン、審査ガイドラインを検討し、公表している [14]。開発や研究が進みつつある製品や技術について、あらかじめ課題を整理することで製品化に向けたや評価の工程が見通しやすくなるという効果を上げてきている。

（４）科学技術的・政策的課題

4-1　システムや組織全体への評価手法の適用拡大

リスクとベネフィットの評価は、必ずしも特定の製品や技術に限定されるものではない。システムや組織を超えて、治療や診断の効果や安全性を評価する手法についての検討なども進んでいる。このような取り組みにより、医療を含む社会システムのパフォーマンス評価にもつながることが期待されている。

- **米国 ACO（Accountable Care Organization）の例** [15]

医療の質を向上させる試みとして、複数の医療機関や施設にまたがる治療方法や疾病の管理方法の手法を協働して適用し、その効果を評価することが行われている。臨床試験の手法（本人同意、倫理委員会の運営、データの質や一体性、一貫性の管理、標本数やアウトカム相当の指標を選び出すための試験のデザイン、アドバースイベントの管理、施設や試験のプラクティスの評価）などの手法を、より大きな規模のシステムに応用していると考えられる [16]。

- **英国の NICE（National Institute for Health and Care excellence）の例** [17]

新しい治療法や医療技術が複数の医療機関や施設で使われた時の影響を評価し、そのさらなる普及について推奨するのかどうかというのが NICE の大きな役割の１つであり [18]、複数の医療機関や施設にまたがる治療方法や疾病の管理方法の手法を総合的に評価する試みの１つとして考えられる。

4-2　評価のタイミング（時期や頻度）、評価に関わるリソースや負荷についての課題

多様な技術についての評価方法が検討されているが、評価に要する時間によって、技術の導入や普及に遅れが生じることも指摘されている。また、評価を実施するためのデータ取得やデータ評価の負荷についても課題が指摘されている。下記のようなテーマが課題となっている。

- 評価のタイミング、評価に要する期間やリソースのマネジメント：市販前の評価と市販後の評価（市販後のデータ収集など）のバランス
- 海外の評価機関の評価結果の活用、民間の評価機関の活用や評価対象となる技術や製品の分類などによる、評価の負荷や負担の軽減
- 臨床データの取得に要する負担や負荷を軽減するため、試験のデザインについての検討や、既存のデータの有効活用の検討

4-3　ビッグデータの活用と ELSI に関する課題

医療や健康に関する情報やデータは、日々医療機関などで蓄えられていくほか、コホート研究やバイオバンクなどのプロジェクトが進んでいる。これらの情報は、今後いわゆる「ビッグデータ」として様々な活用が期待されている。

一方で、情報やデータの収集の際の本人との同意、研究の途上で見いだされる偶発所見

（Incidental Findings）の取り扱い、本人へのフィードバックに際してのケアの方法、さらにはデータや情報の二次活用、三次活用の際の本人同意の取り扱い方針など、いわゆる ELSI (Ethical Legal Social Issues) についてのコンセンサスつくりが課題となっている。

4-4　市場のグローバル化への対応（多国間連携、地域連携）の課題：　多様な技術、製品分野での「性能」「安全性」「有用性」の評価ニーズの高まりと制度的な取扱いの再検討

健康、医療の分野において、医薬品に関しては、その安全性や有効性について ICH（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議））に代表される一定の評価方法のもとで、試験が実施され、データを収集し、評価が行われてきた。また、そうした評価方法を各国の医薬品規制や制度の中に組み込みながら運営されてきている。医薬品と、性質が大きく異なる医療機器についても、それらの分類や評価の方法論については、GHTF などで枠組みが議論されてきた。

しかしながら、ICT の発展やバイオ製品技術、遺伝子分析技術などの技術革新の進展により、今後は、既存の評価方法をこれらの新しい技術や製品、システムに適用することの合理性についても検討が進められるだろう。

（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）

（３）および（４）参照

（６）キーワード

試験デザイン、プロトコール、安全性評価、有用性評価、性能評価、データの信頼性評価、治療や処方についてのコンプライアンス、本人同意、倫理委員会、ELSI、遺伝子解析、ACO

（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	制度検討など	○	↗	・2014年5月に成立した健康・医療戦略推進法において、国が積極的にレギュラトリーサイエンスを推進することを規定（脚注1参照） ・2013年11月には薬事法の改正が成立し、医療機器や再生医療については、技術の特性を踏まえた規制を構築することを規定。
	研究の推進など	○	↗	・2013年6月、内閣により日本再興戦略の中で、健康・医療に関しての戦略を策定 ・2011年8月からの第4次科学技術総合基本計画（2011年から5か年）において「ライフイノベーション」を推進する方策としてレギュラトリーサイエンスの充実・強化を記載。
	産業動向	△	→	・医療機器の承認や審査については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が、人員の増強や相談制度の拡充などに努めてきている（2008年から推進されてきた「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」など）。 ・審査期間の短縮には成果を上げてきているが、改良機器や後発機器の審査、申請の数の増加などにはさらなる改善が期待される[19]。
米国	制度検討など	◎	↗	・FDAクリティカルパスイニシアティブ ・FDAコンビネーションテクノロジーオフィスの設置 ・FDAモバイルガイドライン ・保健福祉省のCMS（Centers for Medicare & Medicaid Services）によるACO
	研究の推進・産業動向など	◎	↗	・大統領府による政策 ・ベンチャー企業、大企業の動向 ・遺伝子検査ビジネス ・ウエアラブルデバイスとモバイルアプリ ・IBMワトソンのようなAIの医療への応用など
欧州	制度検討など	○	↗	・CEマーク制度についての検討 ・データセキュリティ、プライバシーについての検討 ・ホスピタルエグゼンプションなどの各国制度
	研究の推進・産業動向など	○	↗	・プレコンペティションプログラムの実施 ・欧州委員会レベル、各国政府レベルでの研究開発政策、産業誘致施策やプログラムの推進
アジア	制度検討など	○	↗	・ASEAN各国での医療機器規制のハーモナイゼーション（2015年）へ向けた活動 ・中国での医療機器審査に関する制度見直し（中国内での臨床試験データ、型式検査用の機器の提供についての要件、など）
	研究の推進・産業動向など	○	↗	・韓国、シンガポールなどでの研究振興施策の推進 ・生産施設、研究所の立地の動向など

（註1）フェーズ
他領域では基礎研究フェーズ、応用研究・開発フェーズ、産業化フェーズの３つに分けて記載しているが、本領域ではレギュラトリーサイエンスという領域の性格から、制度検討、研究の推進、産業動向という観点で記載している。
（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.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=36786
2) http://www.imdrf.org/documents/doc-ghtf-sg5.asp など
3) http://www.fda.gov/CombinationProducts/
4) 欧州医療機器指令（MDD）
http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/harmonised-standards/medical-devices/index_en.htm
5) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ugr0-att/2r9852000001ugx8.pdf ほか
6) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf ほか
7) http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm401785.htm
8) http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_6_ol_en.pdf
9) http://www.jeita.or.jp/cgi-bin/topics/detail.cgi?n=2672
10) http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM263366.pdf
11) http://ec.europa.eu/information_society/newsroom/cf/dae/document.cfm?doc_id=5147
12) See, e.g., George J. Annas and Sherman Elias, 23andMe and the FDA, N. Engl. J. Med. 2014; 370:985-988.
13) http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm076689.htm
14) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000040588.html
http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2011/index.html
http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/ など
15) http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/ACO/index.html?redirect=/ACO など
16) Peter Groves, Basel Kayyali, David Knott, and Steve Van Kuiken, The 'big data' revolution in healthcare,Center for US Health System Reform. Business Technology Office at the McKinsey & Company, January 2013.
17) https://www.nice.org.uk/
18) http://www.nice.org.uk/about/what-we-do
19) PMDA「平成 24 年度 10 月末までの事業実績と今後の取り組みについて」、総務省「平成 25 年 3 月　医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視　結果報告書」など

3.5　健康医療全般

「健康医療全般」区分の俯瞰全体像

近年のライフサイエンス・臨床医学分野の急速な進展に伴って、健康・医療に関する多くの知見が得られている。これら知見を健康・医療技術として実用可能なものとし、効率的・効果的に必要とする人々へ提供することが求められており、様々な取り組みが進められている。

本区分の俯瞰領域の設定にあたっては、患者数・医療費のみならず、アンメット・メディカルニーズや市場規模、将来予測など様々なファクターを踏まえて検討を実施した。患者数や死亡数の観点から重要な“悪性新生物”“循環器疾患”（及び“臓器シミュレーション”）、高齢化が進み、介護需要が大きく伸びる中でますます社会ニーズが高まると考えられる“神経疾患”“感覚器疾患”“運動器疾患”、診断・治療法が大きく遅れており将来の社会負担の観点から世界的にも喫緊の課題となっている“精神疾患”、少子化が進む中で少しでも多くの子供が健やかに成長することが重要であるが、これまで科学研究が十分に行なわれてこなかった“小児疾患”、世界中で発生している新興・再興感染症への対策などの観点から重要な“感染症”、自己免疫疾患のみならず様々な疾患の基盤にあるとも考えられる“免疫疾患”、対策の重要性のみならずアカデミア創薬への期待も大きい“希少疾患”を調査対象領域とした。また、これら疾患すべてに共通する重要な研究基盤として“疫学・コホート”を取り上げた。医療コンセプトとしては、わが国のみならず世界的に、がんを初めとした様々な疾患領域で近年注目されている“個別化医療”、発症後の根治の難しさ及び医療費などへの対応策として有効となる “予防”を取り上げた。また、医療制度・インフラ的な観点について、特に研究開発戦略を考える上で前提として認識すべき領域として、医療提供にとどまらず研究開発の重要インフラともなりうる“医療情報”、これからの予防の要になると考えられる“健診・健康管理”、わが国が世界に誇る“医療保障制度”、そしてエビデンスに基づく医療政策に必須な“医療経済評価、医療技術評価”を調査対象領域とした。

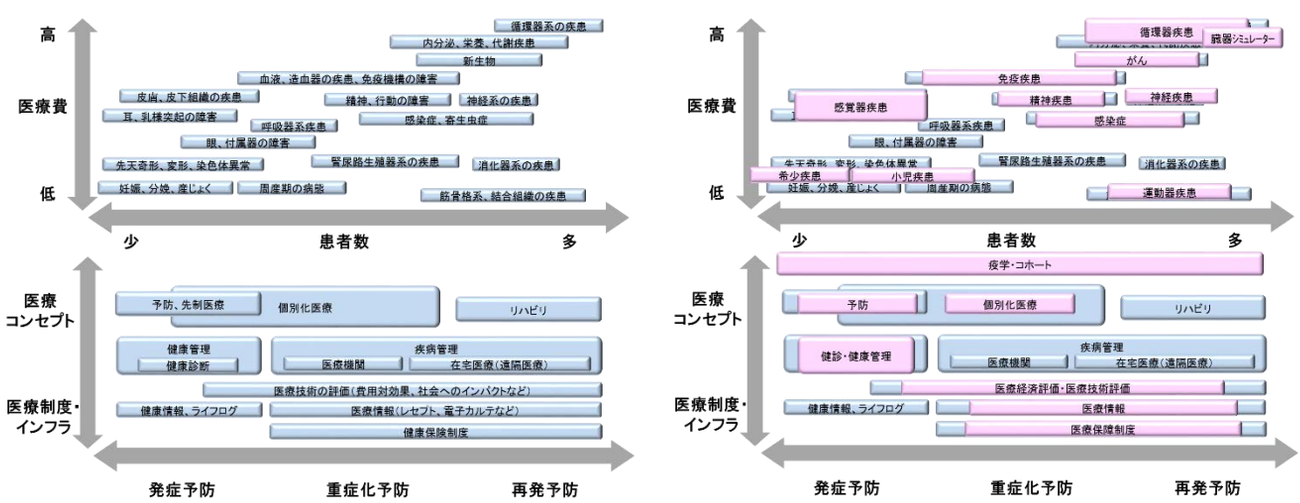


図 3 - 5　俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

3.5.1　疫学・コホート

（１）研究開発領域名

疫学・コホート

（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（本報告書では主な疾患としてがん、循環器疾患、コホートの種類として出生コホートを取り上げる）

（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]。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などについて、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、その結果、予防・治療の進歩、医薬品・医療機器産業の育成にも支障をきた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。

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、循環器疾患の疫学・コホート、および今後先制医療（予防）の研究開発において重要な役割が期待される出生コホート研究について、国内外の動向を記載する。

＜がん＞

現在、わが国において、男性の 3 人に 1 人、女性では 4 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ほか [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でのエビデンス不足を今後補完することが期待される。2014 年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が策定され、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拓かれ、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に国民番号を収集している。日本でもがん登録推進法が 2013 年に国会で成立し、2016 年より医療機関にがん患者の情報提供が義務付けられ、がんに関する全国規模のデータベース（生命予後も含む）の整備が始まり、氏名、性別、生年月日及び住所などの識別子となる情報が収集される予定である。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。これについても、「行政手続における特定の個人を識別するための番号の利用などに関する法律」により、いわゆるマイナンバーが 2018 年以降使用されることが決定し、これに伴って交付される「個人番号カード」について、2020 年をめどに健康保険証などと一元化することを盛り込んだ新たな IT 戦略が閣議決定された。今後、保健医療情報を疫学研究に利用できるような仕組みづくりが課題となる。国際的には、保健医療情報の収集または処理を行うには明示的な同意取得が原則あるいは必須となるが、学術研究や調査目的についてはさまざまな条件の下で適用除外となっている。最近の注目すべき動きとして、EU データ保護規則提改正案において、この研究目的での適用除外の条件が厳格化されているため、疫学研究での利用が厳しく制限されることが危惧されている[5]。

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[6]と HapMap 計画[7]以来、遺伝的差異によるグループ分け（SNPs）に基づいたオーダーメイドがん予防の手法構築が模索されている。日本で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上げており、また、遺伝ー環境相互作用や、正確なリスク効果推定を行うことを目的として、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も始まっている。例えば、日本多施設共同コーホート研究（J-MICC 研究）、次世代多目的コホート研究（JPHC-Next）、東北メディカル・メガバンク事業（ToMMo）などがあり、これらのコホート研究データを統合させる構想も検討されている。米国 National Cancer Institute（NCI）主導の Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium（BPC3）[8]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なわれ、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 China Kadoorie Biobank、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。遺伝情報取得用に収集するサンプルについては、同意を得る段階では明らかにな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、包括同意に関する倫理的な議論が行なわれ、欧州ではほぼ容認、米国でも容認の方向で調整が続いている。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[9]。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も、いまだに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（2012 年に

Amgen が買収）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。また、全国民の全ゲノム解析を実施し、家族性疾患を国として管理するプロジェクト（The FarGen）が人口約 5 万人のフェロー諸島でも開始されている。

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に関する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、今では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）。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。しかしながら、日本で最も欠けている領域であり[10]、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とする大規模かつ長期的な介入研究を実施可能な予算を有する体制が整っていない。現状は、中間マーカーなどを用いた、患者や受診者らに限定した介入研究が一部で行われている程度である。唯一、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。

＜循環器疾患＞

心疾患・脳血管疾患は、平成 24 年度におけるわが国の死亡原因の 27.9%を占めている。また、平成 23 年度における循環器疾患の医療費は 5.8 兆円と国民医療費全体の 20.8%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 つのレベルに分けられる。１次予防では、⑴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、⑵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なわれている。

- 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。

- 新しい危険因子の探索

  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(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）の探索研究が現在も続いている [11]。分子疫学研究では、大規模な集団の血液検体（ゲノム含）を採取し、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 万人規模と世界的に最大である。これに対し、わが国では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、英国に比肩するデータバンクになると期待される。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、予後追跡を行うコホート研究への展開が現在進められている。さらに、ナショナルセンターとの共同により、患者バイオバンクを創設する構想も始まっている。
- 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、その組合せすべてを RCT で検証することは不可能である。そこで、欧米では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。先に述べたように、がん患者については「がん登録推進法」により、2016 年 1 月以降に診断されたすべてのがん患者の生命予後が把握される（一定の手続きにより研究活用も可能となる）ことを考えると、がんと循環器との間で疫学（臨床疫学を含む）研究レベルに今後乖離が生じることが懸念される。

＜出生コホート＞

欧米では、出生コホート研究が盛んで、古くから大小様々な出生コホート研究が行われてきた。例えば､欧州の出生コホート研究のネットワーク Birthcohorts.net には欧州を中心に、比較的最近開始された約 70 の出生コホート研究が登録されている。これらは、登録開始年月日、登録終了年月日、参加人数のみならず、質問紙調査票及び登録データ、生体試料の種類と採取時期、さらには曝露要因、アウトカムを一覧表にまとめ、全体像の把握を容易にすることで、共同研究を行いやすい環境を整えている [12]。また、欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、長期間の追跡調査を継続することも比較的容易であった。例えば、1946 年に開始された英国の出生コホート研究（1946

National Birth Cohort）は、65 年間もの間、追跡調査を継続してきたことで、生涯（Lifetime）研究として注目された [13]。このような研究は、Developmental Origins of Health and Disease（DOHaD）を検証することのできるライフコースの視点に立った疫学と言える。一方、わが国では成人を対象とするコホート研究は比較的多いが、出生コホート研究はあまり行われておらず、3 年前に環境省主導で開始された 10 万人規模の「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）[14]以前には、数える程であった。また、日本の地域保健制度を利用したものや、化学物質の曝露影響に焦点を絞った特色のある出生コホート研究は存在したが [15)-19)]、互いに連携するには至らなかった。最近のゲノムやエピゲノムの解析技術の飛躍的な進歩と、それらによって得られる莫大な情報量から、精度の高い疾患リスクを予測することが可能になったが、そのためには大規模な集団が必要である。最近、東北メディカル・メガバンクで 3 世代コホート調査 [20)]も開始されたが、エコチル調査と 3 世代コホートだけでは十分とは言えない。成人コホートとは異なり、妊娠・出産を経て得られる出生コホートでは、一度に大規模コホートを設定するのは困難である。しかしながら、出生コホートからは、エイジングや疾患の影響を受けないライフステージの初期の生体試料が得られ、日本における先制医療および生涯にわたるヘルスケアシステムの構築のためには、重要な資源として活用できる。

欧米諸国では、出生コホート研究は連携してネットワークを構築し、専門領域毎にワーキンググループやコンソーシアムを立ち上げ、データ統合、メタアナリシスなどの統合評価が盛んに行われている。CHICOS（Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe）は、既存のコホート研究、登録制度及び関連する欧州のデータベースからのデータを統合評価し、今後 15 年間にわたって利活用できる健康データバンクを構築することを目指している [21)]。CLOSER（Cohort and LOngitudinal Studies Enhancement Resources）は、1930 年代から現在までの英国の代表的な 9 つの出生コホート研究を統合評価し、健康に及ぼす社会経済要因、生物学的要因を明らかにし、施策に活かすことを目的としたコンソーシアムである [22)]。Intergrowth-21th （International Fetal and Newborn Growth Consortium）は、英国、米国、中国など世界 8 ヵ国の国際共同研究で、同一の方法、装備、参加基準を設定し、胎児期～幼小児期の発育を評価するコンソーシアムであり、参加する母親の健康、栄養に配慮され、適切な出生前ケアが行われている [23)]。EGG（Early Growth Genetics）及び EAGLE（EArly Genetics and Lifecourse Epidemiology）は、ゲノムワイド関連研究（GWAS）に特化したコンソーシアムで、ライフコース疫学の視点に立ち、様々なアウトカムのリスク評価が行われている [24)-25)]。ここでは、成人のコホート研究ですでに構築されていたコンソーシアムと共同で統合評価を行うことで、幼小児期のアウトカムと成人期の慢性疾患や形質と関連があることが明らかになった。Early Nutrition（Long－term effects of early nutrition on later health）は、発育期の栄養介入が成人期の慢性疾患リスクを軽減するという観点から、最適な介入時期と方法を明らかにするため、妊婦と子どもを対象としたランダム化比較試験を行うとともに、そのための教育トレーニングも行っている [26)]。Southampton Women's Survey（SWS）は、妊娠前の女性を対象とした前向きコホート研究で、女性の教育レベルと貧困度が児の予後と関連していたことから、行政とともに Southampton Initiative for Health というプロジェクトを立ち上げ、この層の女性の啓発と行動変容プログラムを開始し、スタッフの教育トレーニングも行っている [27)]。さらに、DOHaD の観点から、エピジェ

ネティクスの技術やツールを妊婦や子どもへの早期介入に役立てようという国際コンソーシアム EpiGen research consortium は、英国、シンガポール、ニュージーランドが参加し、SWS のデータを基盤としている。

わが国でも同様の観点から出生コホート研究に取り組む必要性は高い。例えば、わが国の出生児に占める低出生体重児の割合が、最近 20 年以上に亘って先進諸国の中でも突出して高い状態が続いており、その原因の一つとして、わが国の若い女性のやせ願望が背景にあると考えられている。「すこやか親子 21」の第 3 回中間評価でも、わが国の女子中学生、高校生の不健康なやせの割合は、策定時から十数年の間に増え続け、いずれも 2 割程度にも達していることが報告された。このような若い日本人女性の低栄養状態が続けば、日本の将来に甚大な悪影響がもたらされることが懸念される。現状、DOHaD は欧州の疫学研究のデータなどが主となっているが､わが国においてもしっかりとしたエビデンスの構築は重要である。ライフコースの視点に立った疫学研究や若年層への介入試験は、欧米諸国に比べ立ち遅れており、重要施策として集中的に取り組むことが急務と考えられる。

（４）科学技術的・政策的課題

・すべての罹患症例を把握するためのインフラ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である。
・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るが、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。
・医療情報を総合的に把握するために、電子カルテシステムの標準化が求められる。また、国民の保健・健康情報のマイナンバーによる一元化と、公衆衛生に資する疫学研究へのデータ活用のためには、制度の整備も必要である。
・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、健康保険の利用を含む予防医学のあり方の検討、公的研究からの知財の取扱いに関するガイドラインなどの整備が必要。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。科学的妥当性を保持するには同意率を向上させる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的同意の扱いについても、保健医療に関するデータの収集と処理も含め、指針で明確にしておく必要がある。
・介入試験の実施には、健常者ボランティアの 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などの開発を目的とする臨床試験とは違い、利害の衝突により生じる圧力や、それに伴う研究結果の歪んだ解釈を避けるため、質の高い研究支援を公費でまかなわなくてはならない[28]。
・特に副作用のように途中経過を慎重に監視する必要性を考慮すると、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、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などを行い、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。

・日本では、疾患罹患の登録制度が未発達のため、疾患の罹患を把握することが難しい。また、個人情報保護に過度に敏感なため、本当に必要な情報を得ることが困難なことが多い。利点が不利益よりも大幅に上回る場合には、比較的簡単な手続きで、入手できるように法整備することも必要と考えられる。特に、国民総背番号（マイナンバー）制度は、ばらばらに行われている健診などのデータを連結するうえでは有力な手段であり、諸外国では健康情報管理の基本となっていることが多い。

・医療情報の総合的な把握を行うために、電子母子健康手帳や電子カルテシステムの標準化が求められる。

・国が施策として行ってきた調査（21 世紀新生児縦断調査、国民健康栄養調査、人口動態調査など）は、必ずしも十分に活用されているとは言えない。2 次利用の手続きを簡素化し、積極的に利活用できる制度を整えることが望ましい。

（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）

・米国 NCI の Epidemiology and Genomics Research Program（ECRP）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、8 テーマについて大規模なワークショップが開催された。1）介入研究などによる疫学研究の TR への進展、2）既存コホートやコンソーシアムのデータ統合や統合のための研究による疫学研究の展開、3）コホートの対象疾患や年齢層の拡大と中間マーカーの活用、4）曝露の定量やアウトカムの正確な把握による疾患の複合的要因を探るための新たな技術の評価と導入、5）ビッグデータの疫学研究への統合、6）メタ解析やモデル開発などによる知識の拡張による研究、政策、実践への駆動、7）21 世紀の疫学者養成のための改革、8）資源の効率的活用のそれぞれについて、推奨と提言が示された [29]。

・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から、最適治療の解明、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行われている。日本においても、産官学連携コーディネートの必要性が認識されている。革新的イノベーション創出プログラム（COI STREAM）においては、（株）東芝のビックデータ解析技術を活用し、東北メディカル・メガバンク事業が参画するプロジェクトでアレイチップを開発する計画などが始まっている。

・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。

・欧米諸国では、出生コホート研究は連携してコンソーシアムを立ち上げ、データ統合評価と得られたエビデンスに基づく早期介入への応用が盛んに行われている。データ統合評価

の CLOSER、Intergrowth-21th、CHICOS、GWAS に特化した EGG、EAGLE、妊婦と子どもへの早期介入の Early Nutrition、SWS 及びエピジェネティクスの疫学応用の EpiGen などが代表的なコンソーシアムである。

・これまで 40 歳以上を対象とした生活習慣病の一次予防が行われてきたが、介入時期が遅すぎたことで効果は限定的であった。このため、早期のライフコースに介入する先制医療が注目されている。先制医療では遺伝素因と環境要因に基づいてある程度ハイリスク群を選別することができ、さらに網羅的なオミックス解析による疾患の早期バイオマーカー開発にも期待が持てる。

・ハイリスク群を選別することにより、適切な時期に効果的な介入が可能となる。このため、欧米諸国では最も効果的な介入プログラム、教育トレーニング方法の開発などが行政とともにプロジェクトとして実施されている。

・これまでに開発された電子母子健康手帳に関しては、各々独自のシステムを有し、互換性がない。また、いずれも個人を対象としているため、健診データの統合や解析を直接行うのは難しい。このような問題点を解決するために、日本産婦人科医会が電子母子健康手帳の標準化を目指して、「電子母子健康手帳標準化委員会」を設立した。本委員会は、電子母子健康手帳の全国への普及と海外支援を図るため、企業・団体と連携して活動を行うことを目指している [30]。

・最近開始された柏の葉スマートシティ／スマートヘルスプロジェクトのような先進の ICT 技術を駆使したプロジェクトにおける電子母子健康手帳サービスでは、スマートフォンやタブレット端末の専用アプリを用いることで、官民相互のデータ活用や保健師・栄養士とのコミュニケーションによるきめ細やかな保健指導が実現できる。さらに、ICT を活用した母子健康サービスでは、常に身に着けられる髪留め型やリストバンド型の活動量計などのライフレコーダーを利用し、ライフログ（生活行動記録）を収集、スマートフォンの専用アプリで日々のライフログや健康状態・体調変化の状況を簡単に把握できるようになっている [31]。

（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、先制医療、個別化予防、個別化医療、ゲノムワイド関連研究（GWAS）、オミックス解析、エピジェネティクス、バイオマーカー、早期介入

（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たが、がん登録推進法が 2013 年に国会で成立し、2016 年より医療機関にがん患者の情報提供が義務付けられ、がんに関する全国規模のデータベース（生命予後も含む）が整備されることとなったので、今後の発展が期待される。 ・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が、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。 ・ゲノム情報をもつ住民ベースの大規模コホート研究として J-MICC や JPHC-NEXT、東北メディカル・メガバンクが開始されている。 ・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。 ・環境省のエコチル調査では、10 万人以上の参加者を確保し、東北メディカル・メガバンクでは 3 世代コホートを開始した。 ・エコチル調査と東北メディカル・メガバンクが既存の成人のコホートとゲノム解析に関し、協議を開始した。 ・エコチル調査では、I4C（International Childhood Cancer Cohort Consortium）に参加したり、米独などの５ヵ国と情報共有、測定法標準化などの国際連携、WHO との連携を行っている。
	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、7.6万人のリクルートに成功した。研究計画通り、2回の検診が終了し、マンモグラフィ＋超音波（介入群）とマンモグラフィのみ（対照群）のそれぞれで、検診の感度・特異度に関する結果が近々に公表される予定である。 ・有効性のエビデンスがほとん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。 ・複数の疫学研究のデータ統合（大規模分子疫学コホートコンソーシアム研究）が必要である。さらにこれを発展させ、ビッグデータやマイナンバーを利用した外部データや既存試料との統合のための研究（公衆衛生研究のプラットフォームとしてのコンソーシアム）が求められる。 ・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。 ・Developmental Origins of Health and Disease（DOHaD）に特化したNational Centerが日本になく、国内のコホート研究の連携、統合評価を組織的に行うことがほとんど行われていない。 ・妊娠糖尿病の管理に関する全国多施設共同研究が行われ、介入の有効性のエビデンスが得られつつある。 ・日本産婦人科医会が電子母子健康手帳の標準化を目指して、電子母子健康手帳標準化委員会を設立した。

日本	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。 ・先制医療を実現するために、産学連携のコンソーシアムの立ち上げやバイオマーカーの網羅的探索はほとんど行われていない。 ・常に身に着けられる髪留め型やリストバンド型の活動量計などのライフレコーダーを利用し、ライフログ（生活行動記録）を簡単に収集ができるようになった。
米国	基礎研究	◎（出生コホートは○）	↗	・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、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。 ・電子カルテ、一般薬、救急車搬送などの情報を用いて全米各地で実用化をすすめている。 ・全米10万人規模のNational Children's Study（NCS）は、すでに10億ドルの研究資金が投入され、参加者5,000人以上のパイロットスタディが実施されたが、様々な問題点が見出され、本格的な開始は遅れる見込みである[32),33)]。 ・Intergrowth-21thに参加し、同一の方法、装備、参加基準を設定し、胎児期～幼小児期の発育を評価する国際共同研究を行っている[23)] ・Early Childhood Longitudinal Program（ECLS）は2001年に生まれた全米の14,000人を対象に開始され、質問紙調査主体ではあるが、子どもの発達、就学準備に関して社会経済因子を中心に詳細な調査を行っている[34)]。
	応用研究・開発	◎（出生コホートは○）	↗	・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。 ・ECLSは、各省庁と連携を取り、得られたデータを利活用するための様々なシステムを構築している。例えば、国立教育統計センター（NCES）は、遠隔学習によるデータセットトレーニングプログラムを開発した。

	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 Panel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。 ・ゲノム、エピゲノムの網羅的解析のための機器、試薬などが開発され、疫学研究に幅広く利用できるようになった。
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などで進めている。 ・出生コホート研究が盛んで、古くから大小様々な出生コホート研究が行われてきた。発育期の環境要因、遺伝要因とNCDとの関連を直接検討できる出生コホートも存在する。 ・GWASに特化したEGG及びEAGLEコンソーシアムは、成人のコホート研究ですでに構築されていたコンソーシアムと共同で統合評価を行うことで、幼小児期のアウトカムと成人期の慢性疾患や形質と関連があることが明らかになった。 ・出生コホート研究は連携してコンソーシアムを立ち上げ、データ統合評価が盛んに行われている。例えば、CLOSER、Intergrowth-21th、CHICOSなど。
	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。 ・得られたエビデンスに基づく早期介入への応用が盛んに行われている。例えば、Early Nutrition、SWSなど。 ・Generation Rでは、NMRなどの画像データを保存し、早期のバイオマーカーとして検討している。 ・DOHaDの観点から、エピジェネティクスの技術やツールを妊婦や子どもへの早期介入に役立てようという国際コンソーシアムEpiGen Global research consortiumが立ち上げられた。
	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。 ・疫学研究から得られた生体試料を用いて、産学連携で研究開発が行われている。

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。 ・ 文化大革命の大躍進政策の失敗による大飢饉（1959-1961）時に生まれた世代のコホート研究により、高血圧、糖尿病とともに統合失調症のリスクが高いことが示された[35)]。 ・ Intergrowth-21th に参加し、同一の方法、装備、参加基準を設定し、胎児期～幼小児期の発育を評価する国際共同研究を行っている[23)]。
	応用研究・開発	－	－	
	産業化	○	↗	・ がん疫学研究の産業化についてのデータはないが、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、研究は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化を推し進めており、成長が著しい。人材育成にも力を注いでいる。 ・ 1,500人規模であるが、本格的な出生ゲノムコホート研究である Mothers and Children's Environmental Health（MOCEH） が2006年から開始された[36)]。 ・ I4Cに参加し、米独などの５ヵ国と情報共有を行っている。
	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）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) Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer. Cancer Causes Control 7 (1 Suppl): S3-S59, 1996.
3) Willett WC. Future directions in the development of food-frequency questionnaires. Am J Clin Nutr. 59(1 Suppl): 171S-174S, 1994.
4) Jung KW et al., Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. Cancer Res Treat. 44:11-24, 2012.
5) Nyren O et al., The European Parliament proposal for the new EU General Data Protection Regulation may severely restrict European epidemiological research. Eur J Epidemiol 29:227-30, 2014.
6) Stein LD., Human genome: end of the beginning., Nature. 431:915-6, 2004.
7) 国際 HapMap 計画　http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja
8) Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)
http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/
9) 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
10) 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
11) Kathiresan S et al., Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. N Engl J Med 3581240-9, 2008.
12) BirthCohorts.net　http://www.birthcohorts.net/
13) Pearson H. Epidemiology: Study of a lifetime. Nature 2011;471(7336):20-24.
14) 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）
http://www.env.go.jp/chemi/ceh/
15) 甲州市役所健康増進課、山梨大学医学部社会医学講座：甲州市母子保健縦断調査 20 年のあゆみ. 2008.
16) 富山スタディ　http://www.epi-c.jp/e005_1_0001.html
17) 岸　玲子，佐々木成子．出生コーホート研究の現状と今後の課題-日本で前向き研究を実施してきた経験から-．保健医療科学 2010;59(4):366-371.
18) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, et al. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. Int J Epidemiol 2011;40(3):611-618.
19) 仲井邦彦，佐藤　洋．わが国における研究事例：東北スタディ．
医学のあゆみ 2010;235(11);1123-1126.
20) 東北メディカル・メガバンク事業―三世代コホート調査
http://www.megabank.tohoku.ac.jp/3gen/
21) CHICOS　http://www.chicosproject.eu/
22) CLOSER　http://www.closer.ac.uk/
23) Intergrowth-21th　http://www.intergrowth21.org.uk/
24) EGG consortium　http://egg-consortium.org/
25) EAGLE consortium　http://research.lunenfeld.ca/eagle/
26) Early Nutrition　http://www.project-earlynutrition.eu/index.html
27) Southampton Women's Survey　http://www.mrc.soton.ac.jp/sws/

28) 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
29) Khoury MJ et al., Transforming Epidemiology for 21st Centry Medicine and Public Health. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014 in press doi:10.1158/1055-9965 .
30) 電子母子健康手帳標準化委員会　http://www.jaog.or.jp/
31) 柏の葉スマートシティ/スマートヘルスプロジェクト
http://www.mitsuifudosan.co.jp/corporate/news/2014/0206/
32) National Children's Study
https://www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx
33) Ledford H. US child study hits buffers. Nature. 2014 Jun 19;510(7505):323.
34) Early Childhood Longitudinal Program (ECLS)　http://nces.ed.gov/ecls/
35) St Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. JAMA 2005;294(5):557-662.
36) Kim BM, Ha M, Park HS, et al. The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. Eur J Epidemiol 2009;24(9):573-883.

（参考情報）注目すべき介入研究

- 米国 NCI がん予防部門 (http://prevention.cancer.gov/)におけるがん予防試験
  http://www.cancer.gov/clinicaltrials/noteworthy-trials/
  - Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) Trial, Prostate Cancer Prevention Trial, Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)など、薬剤や栄養素を用いたがん予防試験
- 米国 NIH による Women's Health Initiative (WHI)　http://www.nhlbi.nih.gov/whi/
  - 閉経後女性を対象に、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
- 米国 ハーバード大学による VITamin D and OmegA-3 TriaL(VITAL)
  http://www.vitalstudy.org/
  - ビタミン D と n-3 脂肪酸を用いたがん・循環器疾患予防試験
- 米国 ハーバード大学による Women's Health Study(WHS)
  http://whs.bwh.harvard.edu/
  - 低用量アスピリンとビタミン E を用いた循環器・がん予防試験
- 英国 バーツ＆ロンドン NHS 基金による IBIS-II
  http://www.ibis-trials.org/about/prevention1.php
  - 薬剤を用いた乳がん予防試験
- フランスの財団による Primary Prevention Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX Study)
  http://www.pileje-micronutrition.com/The-SU-VI-MAX-study
  - 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
- 注目すべき遺伝情報をもつ大規模前向きコホート研究や統合プロジェクト
  - 米国 BPC3　http://epi.grants.cancer.gov/BPC3/

- 米国 Pooling Project　http://www.hsph.harvard.edu/poolingproject/
  - ✧　微小栄養素や稀少がんに関するプール解析
- アジア The Asia Cohort Consortium
  http://www.asiacohort.org/Pages/Default.aspx
  - ✧　アジアの既存コホートのデータ統合を進めるとともに、新しいコホート研究での統合も目指している。
- 日本 JCOSMOS
  http://www.ncc.go.jp/jp/kenshin/divisions/03prev/03prev06.html
- 韓国 KoGES　http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101484/
- 中国 China Kadoorie Biobank　http://www.ckbiobank.org/
- 英国 UK Biobank　http://www.ukbiobank.ac.uk/
- 日本 東北メディカル・メガバンク機構

3.5.2　循環器疾患

（１）研究開発領域名

循環器疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医学における科学性を念頭に置いた循環器疾患発症の分子・生理メカニズムの解明及びその臨床応用・個別医療への還元―新しい診断・治療技術の開発のための他分野との連携の重要性

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ライフスタイルの欧米化や高齢化に伴って、生活習慣病が急速に増加している。WHO によると、世界の疾病割合の 43%は、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%を占めるようになるため、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、細胞内の各レベルにおいて相互関連しながら機能障害が進行し、最終的に心不全などの臓器機能不全をもたらすと考えられる。この生活習慣病・高齢化のターゲットとなる循環器疾患は以下の通りであり、循環器病領域における研究開発の重要な分野と考えられている。

①心不全
②虚血性心疾患
③不整脈（特に心房細動）
④末梢血管疾患
⑤難治性疾患
⑥糖尿病、高血圧、慢性腎臓病などの心臓周辺疾患

<u>①心不全</u>

心不全は、循環器疾患の共通かつ最終像であることから、その病態解明・予防及び治療法確立は特に重要である[1),2)]。日本国内での死因はガンが一位で、脳および心血管疾患が二位と三位であるが、世界全体でみると心血管死が一番多いことが知られている。厚生労働省の統計によると、日本国内には、少なめに見積もって 30 万人、多くて 100 万人くらいの心不全患者が存在すると言われているが、米国では、心不全症例は現在 500 万人とも 800 万人とも推計されているため、今後わが国でも心不全の症例の増加が見込まれる。最近わが国においては、急性心筋梗塞で致死的になることが珍しくなったが、心筋には再生能力がないため、陳旧性心筋梗塞から心不全になる可能性が高くなっている。さらに、心不全の予後は良くないのが現状である。一般的に心不全の 5 年生存率は 50%と言われており、心臓移植適応症例の 3 年生存率は約 30%である。その悪性度は悪性腫瘍と同等であり、しかも心不全の診断・治療方法は、進歩は遂げているものの完備していないのが現状である。そのような中で、現在、特に注目されている研究内容を以下にあげる。

一つ目は、循環器領域で問題となっている、心収縮性の保たれた心不全（HFpEF：heart failure with preserved ejection fraction）、つまり心臓拡張機能が障害された心不全である

[3]。国内外の疫学研究において、心血管疾患を患っていない住民のほぼ半数に心拡張機能障害があることが明らかになっている。これを日本人全体に演繹できるとすれば，健康な国民の約半分は心不全予備群と言えるわけである。興味深いのは、拡張機能障害をつくる要因として「年齢」「閉経期を過ぎた女性」「高齢者」「高血圧」「糖尿病」「肥満」が挙げられる。このことから、HFpEF は通常の弁膜症や心筋梗塞による心不全とかなり異なっている。また、その予後はかなり悪く入退院を繰り返すこと、その分子メカニズムが不明で創薬が難しいことなどから、大きな臨床上の課題および基礎研究のターゲットとなっている。

二つ目は、生活習慣病がベースにある、HFpEF とは対極の心臓移植医療である [4]。わが国において、心臓移植待機患者が増えており大きな問題となっている。心臓移植待機患者の大半は拡張型心筋症であるが、その病態は未だに不明である。さらに、二次性心筋症であるサルコイドーシスや ARVD（Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia）などもその病態は不明で、診断・治療方法には決め手が無いため、この分野での研究も必要である。

三つ目は、心不全への新規診断・治療法の開発である。心不全の診断については、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）、心臓カテーテルなどの観血的検査、血液検査（バイオマーカー）などが挙げられる。これらの手法は、現在の心不全の状態を生理学的に記述することを可能にしているが、分子生物学的診断アプローチはほとんど進展していない。一部、核医学的分子イメージングも論文レベルで報告されているが、実用化に至っていない。また、心筋生検により採取した心筋組織を用い、分子生物学的検査を施行することは可能であるが、高度な特殊検査であるために一般的でない。以上より、これらに代わる新しい分子生物学的診断検査の出現が待たれる。他にも、心臓 MRI では心臓の繊維化を描出するよりも高い診断能が示されているが、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挙げられる。手軽な血液検査は BNP しかなく、その臨床的有用性は限定されている。

一方、有効性が期待されている心不全治療として、心臓弁膜症に対する経皮的治療が注目されている。大動脈弁は、血管の動脈硬化と同じように加齢に伴い進行性に硬化して、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。しかしながら、患者の多くは高齢者で心機能低下や合併症のため、侵襲度の高い外科的大動脈弁置換術が施行できない場合が多い。そういった状況下で、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り [5]、その後このデバイスおよび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 SAPIENTM と Medtronic 社の CoreValve が流通している。欧州において、その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。現在は僧帽弁逆流の修復も海外では経皮的治療で行われており、日本でも導入されようとしている [6]。日本に導入されれば、心不全で生じる機能性僧帽弁逆流に対して、手術より大幅に低い侵襲度で対応が可能となるため、早期導入への期待は大きく、現在治験相談がなされている。この先進的治療法の提案・開発は諸外国からであったが、わが国でもこのような新規治療法が次々と開発できる状況を築くべきである。最後になるが、わが国における心不全の症例数、年間心不全死の

数など、心不全の実態は未だ明らかでない。死亡診断書からは、正確な心不全死の実態を掴むのが困難である。正確な心不全症例数とその予後については、各学会、厚生労働省などが協力してその実態を正確に把握できるシステムを構築したい。

②虚血性心疾患

全体の傾向として、狭心症や心筋梗塞症は、PCI（percutaneous coronary intervention）や CABG（coronary artery bypass graft）が一般的治療法となり、さらに PCI に伴う再狭窄に対して drug eluting stent（DES）が登場した。これらの治療法の発達と、脂質異常症や糖尿病に対する介入が徹底してきたため、狭心症・急性心筋梗塞（AMI）の発症数は減少傾向にあり、この分野の研究成果が著明に出てきている。つまり、虚血性心疾患の分野は、着実に基礎・臨床研究の成果が出ていると考えられる。この分野における現在の大きな問題は、心筋梗塞後の心筋リモデリングである。心筋梗塞を発症して適切に治療しても、死んだ心筋は再生しない。このため、陳旧性心筋梗塞はそれ自体が心不全への大きなリスクになる。こちらは、heart failure with reduced ejection fraction（HFrEF）と呼ばれており、その診断法と治療法に分けて俯瞰してみたい。

まず、診断法であるが、この分野の発達は目覚しいものがある。ただ、それらの多くが海外からの概念導入であり、日本初のものが少ない点が問題である。電気生理学的検査としては、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。心臓核医学検査とは、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。超音波検査は、超音波を用いた検査法であり、その代表的なものとして心エコー図法がある。安静時心エコー図法は、非侵襲であり、簡便かつ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。冠動脈狭窄およびその重症度の評価に用いられ、虚血診断の感度は 80%、特異度は 90%である。X 線 CT は検出器の多列化が進んでいる。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。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。また、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などの被曝の問題があることなどがあげられる。鑑別診断のためとはいえ、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）や冠血管内視鏡という検査法があるが、一般臨床仕様ではなく臨床研究用として考えられている。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用いられつつある。虚血性心疾患の血液検査（バイオマーカー）としては、急性心筋梗塞に用いられる心筋特異的な CK-MB やトロポニンが用いられるが、狭心症のバイオマーカーがなくこの開発が待たれるところである。

治療法の観点からも、この分野は制圧されつつある。わが国における狭心症治療は内科的カテーテル治療（PCI）と外科的バイパス手術（CABG）が主体であるが、前者と後者の施行比率が 7：1 といわれ、諸外国の 1：1 と大きくかけ離れている。臨床研究の結果からは、その適応が決められつつあるので、臨床家がそれを遵守して行く必要がある。循環器内科医が安易に PCI の適応を広げることは戒めなければいけない。また、cost-benefit という観点から PCI と CABG の適応を俯瞰することの重要性も指摘されよう。もう一つは、心筋梗塞縮小薬剤の開発である。hANP が心筋梗塞を縮小することを基礎研究・臨床研究で報告されているが [7]、このような基礎研究をベースとした研究が輩出することを期待する。虚血・再灌流障害により心筋は死に至るが、その細胞死のプロセスは可変であることが基礎研究で報告されているにもかかわらず、この分野の基礎研究の臨床への貢献が少ないのも問題である。この分野で製薬メーカーが創薬に躊躇しているのは、治験が難しいわりに benefit が少ないことが大きな理由であることから、国として、薬剤費の決定プロセスや医師主導型治験なども考えるべきである。

③不整脈

心臓内刺激伝導系の障害であり、その診断は電気生理学的検査による。通常の心電図に加えて、ホルター心電図・発作時心電図検査は日常生活中の不整脈の診断に利用されている。ホルター心電図は通常 24 時間の心電図記録であるが、国内メーカーが 72 時間連続して心電図を記録できる装置を開発中である。また、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。さらに、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。治療法としては、心室性期外収縮などの薬物療法が確立されつつあるが、心房細動に対する根本的治療はなされていない。心房細動に対する抗血栓・凝固治療は新規薬剤が多く出てきたため、かなり充実してきたが、薬剤間の優劣・特徴を明らかにするための臨床研究が今後必要になろう。心室細動に対しては、体内埋め込み型除細動装置（Implantable Cardioverter Defibrillator、ICD）が一般的になり、また、最近は着用型自動除細動器（wearable cardioverter defibrillator）が開発されて、より侵襲性の少ないものになりつつある。突然死を防ぐために自動体外式除細動器（Automated External Defibrillator, AED）が街中に整備されつつある [8]。

不整脈に対する今後必要な研究については大きく 2 つある。1 つは心房細動である。これも高血圧、加齢がリスクとなるため、わが国で確実に増加している。心房細動は心不全の原

因となるため重要視されており、また心原性脳梗塞も引き起こすため、その基礎的研究、抜本的治療法の開発が待たれる。もう 1 つは、突然死である。自動車産業は、ハンドルを握るだけで生体パラメータを観測して、重篤な突然死につながるような不整脈発症を予知して、運転中に適切な処置が取れるようなシステムを開発している。しかしながら、医学の分野で何が突然死をおこすのか、その予兆は何なのかは解明できていない。これは、医学が社会的ニーズに対応できておらず、他の産業・学問に対等ではないことを意味している。突然死は AED で防げるが、さらに上流での研究、つまり遺伝子・予知などの研究が求められる。

④血管障害

その主体は大動脈・末梢動脈閉塞症である。糖尿病や CKD・人工透析の増加とともに血管障害による疾病数は増加している。血管障害は大動脈解離で急死したり、下肢切断となるためにその対策は急務である。これまで、先進的な遺伝子治療、増殖因子治療などがなされてきたが、どれもその道は険しい。一方で、大動脈・末梢動脈閉塞症の診断は進歩しているので、やはり決め手となる治療の開発が待たれる。

現在用いられている治療法には次の 2 つが特筆すべきものとして上がってくる。

1 つ目は、頸動脈狭窄に対するカテーテル治療・脳血管血栓・塞栓に対する治療である。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 [9]。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もっている。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。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。

2 つ目は、大動脈瘤に対するステントグラフト治療である。大動脈瘤は、破裂すれば急死する可能性も高い。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る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いずれも米国製である。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。この分野においても、米国企業が先行している。

⑤難治性心疾患

一例として、心臓移植の原因となる心筋症が挙げられる。難治性心疾患の抜本的研究が十分に行われていないことが大きな問題であり、ゲノム研究の推進が期待される。DNA アレイ､エクソンアレイなどの心筋メッセージ解析､遺伝子自体の異常を見出すエクソーム解析、全ゲノム解析、さらにエピジェネティック解析など方法論が多くあるため、この分野はかなり進展しつつある。まだ、具体的な成果は出てきていないが、漸く緒についた研究分野であろう。

治療法としては、各種薬物治療の発達に加えて、心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy, CRT）が良く用いられるようになってきた[10]。さらに、最近の成果は左室補助人工心臓である[11]。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、1963 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、日本人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、小児や小柄な人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。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。今後の心不全患者数は増加すると予想されるため、補助人工心臓のニーズはさらに大きくなる。このため、補助人工心臓の開発競争において、わが国の 2 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再開発された。

また、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。

⑥糖尿病、高血圧、慢性腎臓病（CKD, chronic kidney disease）の心臓周辺疾患

特に大きく問題となるのは、現在も有効な治療法が無い CKD である。なぜ CKD が心疾患とリンクするのか、そのメカニズムは不明である。糖尿病については多くの薬剤が出てきており、高血圧と同様に抑制方向に進むのではないかと考える。しかしながら、その動向を

俯瞰できる指標が必要である。そのためには、後ほど述べる循環器疾患の臨床データベースが参考となる。

以上、循環器疾患の現状という観点から俯瞰したが、循環器疾患には未だ多くの問題点が存在すると言える。次に、循環器領域における（a）基礎研究、(b）臨床研究、(c）疫学研究の観点から俯瞰を行なう。

（a）循環器疾患の基礎研究

近年､特に心臓の臓器としての特異性に注目した研究が相次いでいる｡心臓の特異性とは、がんが存在しない、増殖しない、老化しにくい、異化反応が活発である（もっとも大量のエネルギーを合成、消費する）という特徴であり、特に癌化・非増殖性に関しての研究成果が近年相次いで発表されている[12),13)]。これは、神経や免疫などに比べて研究対象として困難であった心臓が、分子生物学の進歩によって研究対象とすることが可能となり、がん・老化研究者が心臓に注目しはじめたためで、わが国でもこのような共同研究の枠組みを積極的に進めるべきである。

心筋においては、収縮弛緩を繰り返す動的臓器であるため、エネルギー代謝の研究が重要となる。実際、心臓はどの臓器よりもミトコンドリアが大量に含まれ、ミトコンドリアを中心とするエネルギー代謝の研究にはもっとも適した臓器である。わが国は、生物発光系を利用した蛍光顕微鏡技術が高く、早い動きをもつ心臓のイメージングも開発されており、大部分のエネルギー産生を行うミトコンドリア酸化的リン酸化の生化学的解析（月原・吉田）や、ミトコンドリア由来のアポトーシスやオートファジー（辻本・大隅ら）など、世界最先端の研究者が多く存在し研究環境は整っている。心臓研究を推進してきた研究者が、特にミトコンドリア機能に注目してこれらの研究者と連携して研究を実施することで、心臓の臓器特異性を利用した基礎研究と、心疾患のみでなく代謝疾患、癌、虚血性疾患、神経変性症など多方面の疾患を対象とする重要で新しい知見が得られ、創薬標的の同定につながることが期待される[14)]。

基礎研究のもう一つの流れは、新しい生理学の方向性である。心血管系の研究は、臨床応用されなければ意味をなさないし、臨床への提案には、生理学的研究が必須となる。分子生物学から得られた知見を統合して、心臓の動きをシミュレーションするような生理学研究や[15)]、分子生物学から生み出された低分子化合物などの心筋・血管への効果の検討にも大動物生理学研究は必須となる。生理学的現象を記述する生理学研究はすでに充実しているため、今後は、基礎研究が一気通貫に臨床の俎上に載るためへの新しい生理学的研究がさらに必要となろう。

（b）循環器疾患の臨床研究

臨床研究も大きな進展を遂げている。大規模介入試験に加えて、観察研究レベルが高まってきている。しかしながら臨床にサイエンスを訴求するためには、大規模薬剤・医療機器介入試験は必須である。循環器領域において医師主導型治験・臨床研究はさらに広げていかなくてはいけない課題である。この方向性に大きく陰をもたらしたのは、最近の臨床研究におけるミスコンダクトである[16)]。これに対する防止策として、現在いろいろな試みがなされつ

つある[17]。

- 学生教育の重要性：大学において、学生の間に臨床研究・基礎研究倫理を開始しつつあり、その風潮を卒後教育として広げていく必要がある。
- 卒後教育の実施：基礎研究者、臨床研究者に対する研修は、各施設で行われているところであるが、その中にかならず倫理教育を入れるように指導するべきだと考える。
- 不正ができない臨床研究体制の強化：臨床研究においては、生データの保存の義務化が進み、大規模臨床研究においては、データセンターの外部設置の義務化、IDMC の設置の義務化などが進みつつある。
- 臨床研究の標準工程表の開示：臨床研究における標準手順が、治験促進センターなどから提唱させており、これが広がっていくものと思われる。
- 臨床研究の法制化：医学研究、特に臨床医学研究に対する法制化が考慮されつつある。これについては今後の議論が必要であると考えられている。

臨床研究のあるべき姿はチーム臨床研究であり、クリニカルクエスチョンをもった医師がそれを解決するために、患者さんとともに、CRC（clinical research coordinator）などと連動し、外部の CRO（clinical research organization）、SMO（site management organization）と協力して、全国の医師とのコンソーシアムを作成して臨床研究を行う図式が浸透しつつある。臨床研究で不正が起こらない枠組みを作りつつあり、特に独立データモニタリング委員会の機能を十分に運用する方向に進みつつある。循環器領域でも、医師主導型治験が開始され、きちんとした臨床研究が始まろうとしている。

（c）循環器疾患の疫学研究

疫学研究は、疾病疫学と一般住民疫学に大きく分別できる。疾病疫学についての、心不全については北海道大学、東北大学、日本医大、国立循環器病研究センターが、虚血性心疾患については、自治医大、東京大学、京都大学が独自のコホートを形成してその実態を調査しており、一定の成果を上げている。今後は、調査項目の一定化、悉皆性の担保などが課題となる。国内での統一したデータベースの策定が強く望まれるところである。

わが国における一般住民を対象とした循環器病領域の疫学研究は、久山町研究が代表的なものであり、50 年の歴史を有している。その成果は着々と上がっており、多くの論文が開示されている。それ以外にも岩手県北地域コホート研究、JMS コホート研究、吹田研究、高畠研究、亘理町研究、有田町研究などがある。これらをとりまとめるような形で JALS（Japan Atherosclerosis Longitudinal Study）研究が 2001 年から立ち上がっているが、これまでの日本における疾病構造を反映して、脳血管障害を観察している疫学研究が主体であるため、心血管疾患の疫学研究が今後は強く求められるようになるだろう。

心血管疾患のなかで動脈硬化に起因する虚血性心疾患に対しては、その予防法・治療法は確立しつつあり、必要なのは国民に対する予防法の徹底と医療関係者に対する治療法の啓発であると考えられる。しかしながら、心筋自体の疾病である心不全は、その治療法も予防法も十分でない。前述したように、心不全は、近年、「収縮障害を主体とした心不全」（HFrEF）と「拡張障害を主体とした心不全」（HFpEF）に分別されている。HFrEF の治療方法はかなり開発されてきたが未だ十分とは言えず、HFpEF に至っては、その治療法・予防法は全く明らかになっていない。近年、先制医療という概念が導出された。これは、従来の疾病発

症後に病院にて治療を受けるものではなく、その前の段階で先制的に介入し重篤な疾病発症を未然に防ぐものである。その実現のためには、病院コホートだけではなく、疾病が生じていない一般住民コホートを構築する必要がある。この一般住民を対象とした疫学コホートの中から、拡張障害を主体とした心不全をはじめとして、心血管疾患の先制医療を創生していくことが重要であると考えるが､そのような取り組みは現時点では十分であるとはいえない。

疫学研究は地道な研究であるが、特に一般住民コホート研究は先制医療の為には欠かせないものであり、その推進が強く求められるべきである。

（４）科学技術的・政策的課題

＜科学技術的課題＞

- 【基礎医学と臨床医学の往還の認識とその実践】：循環器病学のみならず、すべての医学は基礎医学と臨床医学に大別される。これまでの臨床医学への貢献は、基礎医学から臨床医学への一方的な流れであったが、その方法論による臨床医学への貢献は難しい。今後は、臨床医学でヒントを得て、そこから基礎医学でその事象の確かさを証明し、その成果を臨床の場で展開する事が必要となる。例えば、実臨床で生じている循環器病の病態を構成する心血管系臓器のゲノム情報を網羅的に解析し、得られたデータを基礎医学の知見によって解釈することで、その情報を医療に還元するというスタイルである。臨床においても、医療情報を収集し、決定木法などのデータマイニング法を用いた解析を行うことで、各病態を特徴付ける重要因子を選別することができ、基礎研究での有用効果の検証、さらには臨床現場における薬剤介入試験での有効性の証明が可能である[18]。実際に、循環器領域ではそのような試みが現在進められている。
- 【次世代シークエンサーの活用】：次世代シークエンサーと質量分析装置の飛躍的な進歩により疾患メカニズムの解明はここ数年で新たな局面を迎えている。技術的な側面のみからすれば両技術とも臨床応用研究に十分なレベルまで達したと考えられる。シークエンサーに関しては illumina 社が開発したシークエンサーがほぼ世界標準となり､数年はコストダウン以外の急速な技術進歩は望めない。将来的には、現在研究中とされている世界最先端の一分子シークエンス技術の開発が進めば、新たなアプリケーションが広がると期待される。しかしながら､現状では患者資料の収集や､サンプル前処理の技術開発が必要である。中国の BGI 社や欧州のサンガー施設をはじめとする大規模シークエンサー施設の台頭にわが国も慌てた感があったが、わが国はある程度十分なシークエンサーをすでに有しているとも考えられる。つまり、闇雲にゲノム情報、とくに全ゲノム情報を読むことは、莫大なコストと解析時間だけがかかり、遺伝子構造の解読を必要とするがんゲノム領域の他では、市場価値を見出せるような学術的成果を得がたいことが明らかとなってきた。これに対し、現在急を要するのはエクソーム解析であり、致死性遺伝性疾患や新規発症変異疾患などの原因遺伝子が次々と明らかになっている。諸外国の遺伝子解析拠点も、現時点ではエクソーム解析に特化している施設が多い。同様に、わが国でも、安価かつ統一されたフォーマットでエクソーム解析可能な施設を全国で数件に絞り込み、国内エクソームデータを集約させることは喫緊の課題である。さらに、独自の倫理的な基準による法整備も含めてデータ共有システムの確立を行うことも急務である。上記に加え、臨床現場の医療関係者に対して、循環器病における遺伝性疾患と思われる症例の絞込みやエクソーム解析によ

る病因遺伝子の同定が飛躍的に簡素化していることを周知することも重要である。恐らく今後 3～5 年の間に、ほとんどの重要な疾患関連遺伝子が他国で同定され、特許化することが危惧される。

・【質量分析における発展】：質量分析計に関しては、すでに第 3 世代の質量分析器の時代に入り、ほぼ Thermo 社の技術的独占状態となった。Thermo 社の開発した Orbitrap システムは、感度、システム維持の簡素化などから他に並ぶものがなく、感度も生物学にほぼ十分なレベルに達しており、学会レベルでも技術的に大きな進歩の見られる質量分析計は発表されず、飽和している。つまり、現状のわが国の企業の質量分析計では、新規の発想に立たなければ優位には立てず、普及もしないと考えられる。同様に、質量顕微鏡も成果は少なく、原理的にも循環器基礎研究での普及は難しいと考えられる。技術的な進展としては、質量分析にいたる前処理に関して、米国 Beckman 社からキャピラリー電気泳動とイオン化装置でナノ LC に応用できるものが開発されるなどの新しい発想が見られる。この現状で必要とされるのは臨床情報とあわせた臨床サンプルの収得とその処理である。たとえば細胞膜タンパク質だけを抽出する技術、クロスリンク法などを組み合わせたわが国が得意とする化学合成技術を導入したタンパク質解析は有用かつ必須となる。従来の単なるマーカー解析や HUPO のタンパク質データベースの構築は必要ではあるが、近いうちに十分なデータベース整備がなされると予見されるため、どれだけ独自の前処理技術を開発できるかが、創薬標的の同定などで優位性をもつ鍵としてわが国には重要だと考えられる。さらに、サンプルのショットガン質量分析によるマーカー探索などは、がん領域ではまだ実施すべき余地があるかもしれないが、質量分析技術が飽和した現時点では循環器領域で推進する意味は少ない。それよりも、化学系の技術者と連携して独自の個別のタンパク質解析を行い、その最終産物の解析に質量分析を使うことが重要である。標的タンパク質の生体内人工アミノ酸合成技術などはわが国が世界最先端の技術を有しており、積極的な応用推進による優位性が大いに期待できる。

・【循環器研究シーズとしての医療・医学のデータベース化】：医療においてデータベースを作成することは必須であり、循環器領域においても例外ではない。このようなデータベースは、データマイニングによる基礎研究へ重要なシーズとなる可能性がある。わが国においては、このようなビッグデータを大学・学閥の垣根を越えたオールジャパンの成果として生み出す必要がある[19]。医療におけるビッグデータは、経済で言われているビッグデータとは異なり、研究のためには正確なコンパクトデータが必要である。なぜなら、何千万件もの患者データを集めることは不可能であり、実際は正確な数千症例の情報で十分である。これはゲノム医学においても同様である。SNP 研究は、循環医学に福音をもたらさなかったが、心筋・血管などのサンプルの RNA・タンパク解析の結果は、多くの基礎研究の基盤となっている。実際には、国内から正確に診断された循環器疾病（心筋症、サルコイドーシスなど）の心筋サンプルから、DNA アレイデータベースを構築して、そのデータを公開する。さらには、マウス、ラット、イヌなどの心不全モデル動物の心筋サンプルからも DNA アレイデータベースを構築し、公開する。これにより、基礎研究の活性化を促進可能と考えられ、わが国で推進すべき研究の方向性であろうと考えられる。

・【臨床医学の科学化 [20)-22)]】：自然科学者は、その基盤となる数学・数理科学を用いた研究で成果を上げてきた。それは、科学における各々の分野が数学的かつ普遍的な構造で成り立

っていることにほかならず、このことが各々の研究対象における再現性を担保することになっているからである。さらに、数学的構造は、その空間において時間軸の予測を与えることも可能となる。しかし、生物学・基礎医学の応用学である臨床医学において、その構造自体が数理的であるか否かは明らかでない。なぜなら、臨床医学は、数学的構造を有する生理学・生化学などの基礎的学問に立脚しながらも、患者の生活・経済・家庭環境や医師の力量、医師と患者の性格的な相性などの数理的であるか否かが不明瞭な要因から成り立っているからである。しかし、医師の経験則や生理学・生化学から見出された血圧・心拍数などの臨床パラメータは、臨床における患者の状態を上手く記述するものとして洗練され、その臨床的・実利的意義は深く、その臨床パラメータで記述される臨床医学は数理的構造を有している可能性も推定される。臨床医学を数学的に扱った大規模臨床研究でさえ数学的構造は、十分に担保されない。臨床医学から出てきた成果は統計学にもとづいた平均の医療の提案であり、個別化医療（テーラーメイド医療）を保証しない。実際、平均の医学を満足させても、個別の医療にはほとんど貢献しない。一言でいえば、臨床医学は、その内容が数式化できていない。しかしながら数式化できない学問は科学でなく、科学でなければ、再現性・定量性が担保できず、臨床に資することができないからである。循環器領域は、他領域に比して生理学が分子生物学と比較的良く結びついており、臨床医学が数式化・科学化しやすい領域であるため、この領域における数式化を推進する研究は必須であると考える。

＜政策的課題＞

- 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挙げられる。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、臨床研究者や企業などの連携にも強く配慮することが望まれる。
- 欧米では、循環器医師が基礎研究を行わない傾向にあり、医学部出身者以外の研究者が循環器領域の研究を行いつつある。このため、臨床上のニーズから距離のある研究がなされている。この傾向はわが国においても顕著に認められる。医師が集まる臨床系学会は、その演題の多くが臨床研究である。大学を卒業した若い医師が目指すのは、臨床のスペシャリストであり、臨床の基礎研究者ではなくなってきている。このため、基礎研究・臨床研究での夢を語れる研究者の出現が強く期待されるとともに、本分野におけるキャリアパスを考える必要がある。
- さらに、近年の循環器領域における臨床業務の増大、若手医師の臨床指向、研究費の枯渇などにより、基礎研究推進力が大きく低下しており、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。そのために、医学部出身者以外の研究者が大学医学部で実臨床を学ぶ場を作るべきであるとも考える。
- 循環器領域に限らず、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。米国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[23)]。

- 「死の谷」を越えても次にそれを実用化する上での「ダーウィンの海」がまっており、実用化は難しいため、実用化へ向けての工程表が必要であるように思われる。
- 臨床的な評価のためには、臨床的指標が必要となるが、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る。そのための組織構築も大きな課題である[24)]。
- 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が困難である。国家政策として、医工連携、産学連携を進め、財政的な支援も実施する必要がある。

（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）

- 大規模薬剤・医療機器介入試験が一段落し、大規模観察研究が増えている。前者が科学的手法であるのに対し、後者は交絡を含めながらも臨床の現状を伝える研究であるため、後者に注目が集まっている。しかしながら、この両者は性質が異なるため、排他的では無く協調的に進む必要がある。最近の前者の臨床研究の諸問題から、後者がクローズアップされつつあるが、科学的には前者もわが国としては確実に行う必要がある。
- 医師主導型臨床研究を推進する努力が必要で有り、そのための整備が必要となる。そのためには、循環器領域で、GCP 準拠の質の高い医師主導型治験を循環器領域で成し遂げる努力が必要であり、その経験の中で質の高い医師主導型臨床研究を学習させることが必要となる[24)]。
- 循環器病領域において、プラットフォームを均一化した臨床データを集積することが必要となる。データベースは質の高い臨床研究とともに基礎研究へのシーズの元になる。
- ゲノムデータベース、臨床データベースを用いた研究の台頭はあるが、実はそれをヒントにしてそこから基礎研究を始める方法論が増加している。たとえば、マウス心不全心筋の網羅的遺伝子解析から、重要なものをコンピュータでサーベイしてその遺伝子に関する研究をさりげなく始める方法論である。これにより研究の方向性を間違わない基礎研究が増えており、わが国でもこれを積極的に採用するべきであると考える。
- 超音波画像診断の分野において、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。
- 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）は時間分解能を向上させた 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。
- 最近、医療機器で大動脈弁や僧帽弁を修復する structure heart という分野が台頭しつつある。特に手術できない高齢者、心不全重症者に対しての弁膜症手術は危険を伴うため、カテーテルで手技をおこなう。このようなアイデアや医療機器はすべて海外発信によるものであり、わが国でこのような開発に対しても注力する必要があろう。

- 糖尿病や高血圧から生じる心拡張不全による心不全（HFpEF）が問題となっている。その予後は、この数十年間の単位で見るとむしろ悪化しているため、その病態の解明、治療法の開発が必要である。海外ではこの病態に注目した創薬・臨床研究が盛んに実施されているが、現状のデータは芳しくなく、十分に追いつける分野である。
- 糖尿病は、循環器領域では、避けて通れない大きな役割をはたす疾病である。糖尿病に対して循環器病領域の観点から、基礎・臨床研究を成し遂げていく必要がある。
- 再生医療は、循環器領域においてはかなり懐疑的にとらえられている。とくに、国内外での再生医療の論文不正が見つかってから、心筋の再生は無理なのではないかと考えられている。再生医療は、iPS 細胞に代表されるようにわが国の医療・医学の基幹をなすが、循環器領域では慎重な見極めが必要である。実際、心臓組織を作成して、痛んだ心筋と置き換えることは魅力的であるが、消極的な意見が多い。これは悪性腫瘍の問題のクリアが困難であるからである。心臓を構成する 10～100 億個といった細胞の中に 1 個のがん細胞が生まれてしまうと、心臓自体ががん細胞で置き換わる事態になることも予想されるので、この問題をいかにクリアするかが大きな課題である。
- 遺伝子関連研究が増加している。ゲノム創薬にも結び付くため、海外では盛んであり、わが国でもゲノム医学は推進する必要があろう。
- アジアでの研究レベルのアップが顕著である。特に、中国、韓国、台湾の基礎研究のレベルは確実にアップしており、基礎研究レベルではわが国に追いつこうとしている。
- 基礎研究は、工業における原油のようなもので、欠くべからざるものであり、その底上げは必要である。その大きな問題点は、医師の臨床への回帰、基礎研究へ従事する者の待遇などがあげられる。ここにおける基礎研究というのは、大学で基礎医学を行っているものではなく、臨床医学に従事している医師が行う基礎研究を指す。そのための戦略としては、大学基礎医学講座の教授に MD を増やすのもいい方法である。
- わが国の循環器臨床は世界でも 1、2 位にランキングされるほどそのレベルは高いものの、循環器臨床研究・基礎研究は世界一に至らず、どちらかというと後退傾向にある。その打開策を我々は真摯かつ強かに考えていく必要がある。

（6）キーワード

心不全、加齢、エピジェネティクス、大規模臨床研究、循環器医学の科学化、網羅的遺伝子解析、糖尿病

（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	○	↘	・生活習慣病の循環器疾患に与える障害の分子生物学的意義、循環器疾患の大きな要因となるインスリン抵抗性や循環器疾患の共通終末像である心不全の分子機序について散発的な研究はみられるものの、必ずしも大きな流れにはなっていない。 ・血管生物学自体は発展しているものの、研究者の質的・量的低下のため、十分ではないと思わる。 ・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。 ・循環器領域で基礎研究をする人材が減少している。
	応用研究・開発	○	→	・循環器疾患の新規バイオマーカーの開発、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。 ・新たな診断技術を臨床応用するための臨床研究拠点が整備されつつあり、この点は評価できる。循環器領域での連携は十分ではない。 ・新規医療機器・新規薬剤をアカデミアで出そうという動きは高まっているものの、いまだ十分に出口が見えない状況である。
	産業化	△	↗	・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効率的に進める方向性が出てきている。 ・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。
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循環器領域の研究が伸びている。 ・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が、欧州の台頭が強くアメリカの力は低下傾向である。
	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。 ・産学連携が効率よく進められている。 ・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。その成果を大企業が買い取る図式がうまくできつつある。 ・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。心不全の分野でも2～3の候補分子が出てきており、学会レベルでは多く報告されている。 ・多くの物質、薬品の知的財産を保有している。
	産業化	○	↗	・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、循環器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もっており、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。 ・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。 ・臨床研究が多く行われており、その実施率においては、世界最大と考えられている。 ・医療用繊維の研究が行なわれている。
	産業化	◎	↗	・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。日本の企業で治験をまず欧州で行うことを視野にいれている企業もある。
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。 ・高レベルな研究論文が多く投稿されており、後追いではなくオリジナリティを有した仕事へと変遷しつつある。
	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	○	→	・循環器疾患の領域において研究レベルは上昇しているが、現時点では一定レベルに達しているものと思われる。
	応用研究・開発	△	→	・世界的な臨床研究には参画しているが、自国でイニシアチブをもって応用研究開発が実施されているとは言い難い。
	産業化	△	↘	・産業化に自国で持っていくところまでは至っていない。

（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) Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. H Tsutsui, M Tsuchihashi-Makaya, S Kinugawa, D Goto, A Takeshita; JCARE-CARD Investigators. Circ J. 2006 Dec;70(12):1617-23.

2) Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. N Shiba, K Nochioka, M Miura, H Kohno, H Shimokawa; CHART-2 Investigators. Circ J. 2011;75(4):823-33.

3) HFpEF: Cardiovascular abnormalities Not Just Comorbidities. WC Little, MR Zile. Circulation: Heart Failure. 2012; 5: 669-671

4) http://www.jsht.jp/registry/japan/

5) Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. A Cribier, H Eltchaninoff, A Bash, N Borenstein, Ch Tron, F Bauer, G Derumeaux, F Anselme, FLaborde, MB. Leon. Circulation. 2002; 106: 3006-3008
6) Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. T Feldman, E Foster, DD Glower, S Kar, MJ Rinaldi, PS Fail, RW Smalling, R Siegel, G A Rose, E Engeron, C Loghin, A Trento, ER Skipper, T Fudge, GV Letsou, JM Massaro, L Mauri for the EVEREST II Investigators. N Engl J Med 2011; 364:1395-1406
7) Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. Mi Kitakaze, MAsakura, J Kim, YShintani, H Asanuma, T Hamasaki, O Seguchi, M Myoishi, T Minamino, T Ohara, Y Nagai, S Nanto, K Watanabe, S Fukuzawa, A Hirayama, N Nakamura, K Kimura, K Fujii, M Ishihara, Y Saito, H Tomoike, S Kitamura and J-WIND investigators. Lancet 370:1483-1493, 2007
8) 不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011 年改訂版）
http://web.pref.hyogo.jp/hw19/documents/guideline.pdf
9) Strategies for reducing microemboli during carotid artery stenting. S Macdonald. J Cardiovasc Surg (Torino). 2012 53(1 Suppl 1):23-26.
10) Biventricular pacing (cardiac resynchronization therapy): an evidence-based analysis.Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser. 2005;5(13):1-60.
11) 補助人工心臓 VAS http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/treatment/vas.html
12) Population genomics reveal recent speciation and rapid evolutionary adaptation in polar bears. S Liu, ED Lorenzen, M Fumagalli, B Li, Harris, K Xiong Z, L Zhou, TS Korneliussen, M Somel, C Babbitt, G Wray, J Li, W He, Z Wang, W Fu, X Xiang, Morgan, Doherty 10, MJ O'Connell, JO McInerney, EW Born, L Dalén, R Dietz, L Orlando, C Sonne, G Zhang, R Nielsen, E Willerslev, J Wang. Cell. 157(4):785-794, 2014.
13) The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. BN Puente, W Kimura, SA Muralidhar, J Moon, JF Amatruda, KL Phelps, D Grinsfelder, BA Rothermel, R Chen, JA Garcia, CX Santos, S Thet, E Mori, MT Kinter, PM Rindler, S Zacchigna, S Mukherjee, DJ Chen, AI Mahmoud, M Giacca, PS Rabinovitch, A Aroumougame, AM Shah, LI Szweda, HA Sadek. Cell. 157(3):565-579, 2014.
14) Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. H Kioka, H Kato, M Fujikawa, O Tsukamoto, T Suzuki, H Imamura, A Nakano, S Higo, S Yamazaki, T Matsuzaki, K Takafuji, H Asanuma, M Asakura, T Minamino, Y Shintani, M Yoshida, H Noji, M Kitakaze, I Komuro, Y Asano, S Takashima. Proc Natl Acad Sci U S A. 111(1):273-278, 2014
15) A three-dimensional simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism. A Hatano, J Okada, T Washio, T Hisada, S Sugiura. Biophys J. 101(11):2601-2010、2011
16) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討会「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ案）」

http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000024587.pdf
（2014 年 1 月 30 日現在）

17) 医師主導型臨床試験　山本晴子　医学のあゆみ 249(5), 497, 2014

18) A novel approach, data mining method, for the identification of the effective drugs or combination of drugs to targeted endpoints. Application for chronic heart failure and proposal of new evidence-based medicine. J Kim, T Washio, M Yamagishi, Y Yasumura　S Nakatani, K Hashimura, A Hanatani, K Komamura, K Miyatake, S Kitamura, H Tomoike, M Kitakaze. Cardiovasc. Drugs Ther.18(6):483-489, 2004

19) JROAD 循環器疾患診療実態調査　http://jroadinfo.ncvc.go.jp/

20) Derivation of a mathematical expression for predicting the time to cardiac events in patients with heart failure: a retrospective clinical study. A.Yoshida, M Asakura, H Asanuma, A Ishii, T Hasegawa, T Minamino, S Takashima, H Kanzaki, T Washio, M Kitakaze. Hypertens Res. 2013　36(5):450-456.

21) An efficient method of exploring simulation models by assimilating literature and biological observational data. T Hasegawa, M Nagasaki, R Yamaguchi, S Imoto, S Miyano. Biosystems. 2014 121C:54-66

22) http://www.siam.org/meetings/sdm13/sun.pdf#search='big+data+analytics+for+health+care%2C+Sun%2C+Reddy'

23) トランスレーショナル研究開発に向けた文部科学省の取り組み　彦惣俊吾　医学のあゆみ 244(13), 1121-1125, 2013

24) わが国における循環器領域の医薬品開発の現状と今後の展望：審査の立場から 品川香　医学のあゆみ 244(13), 1103-1108, 2013

3.5.3 がん

（１）研究開発領域名

がん

（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

＜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、すべ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も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、単一の治療ではすべ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。わが国でも、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で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り、これらの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。わが国では発生学・再生医学の分野で、エピジェネティクス及びタンパク質をコードしない 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。また、次世代シークエンサーを用いたゲノム解析の結果、腫瘍を発生・維持させるドライバー遺伝子（つまり、その遺伝子産物を標的とした治療を行うことで、劇的な効果を得ることができる遺伝子）を見出すことのできる腫瘍は想像以上に少なく、どの遺伝子が変異していることによって腫瘍が増殖と生存を維持しているのかが明確でないがんが大多数であるという結果が得られてきている。つまり、ゲノムの変化とエピゲノムの変化が絡み合うことでがんが維持されている可能性があり、ゲノム解析だけでは治療の方向性を決めることは難しい。今後はゲノムとエピゲノムの変化を同じ腫瘍で同時に解析していく手法が重要である。

さらに、また上記のような分野ががん研究において中心的な役割を果たすようになると、多くのデータを統合的に解析するバイオインフォマティクスの技術と知識、そしてそれを使いこなすことができる人材の養成が重要となる。

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)]。ここ数年、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、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、わ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、近年では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)-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すで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実施されている。わが国には、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。

＜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、わ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。そのため、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。

1 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、わ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 1 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。

＜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すべ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。

＜免疫チェックポイント阻害剤＞

最近、体内のがん細胞などの異常細胞を監視し殺すキラーT 細胞は、過剰に活性化しすぎないように自身の細胞表面に細胞傷害活性を抑制するいくつかの分子を発現していることが明らかになった。この機構を免疫チェックポイントいう。キラーT 細胞が樹状細胞と接触して、抗原の情報を受け取るときに、T 細胞側が過剰に活性化しないように T 細胞表面に CTLA-4 という分子が存在する。また、キラーT 細胞が標的となるがん細胞と接触したとき、T 細胞側が過剰に活性化しないようにブレーキをかける PD-1 と呼ばれる分子が T 細胞表面に発現している。T 細胞側の PD-1 に結合する相手分子は PD-L1 と呼ばれ、こちらはがん細胞側に発現していることが多く、PD-1 と PD-L1 の結合によって、T 細胞のがん細胞に対する攻撃力が低下する。最近、これらの分子に対する抗体が、がん治療薬として普及し始め、

臨床応用において有効性が示されている。免疫チェックポイントの分野は国際的にも競争が激しいが、PD-1 はもともとわが国で見出された分子であり、免疫の基礎研究が強いわが国では、この分野の進展が望まれる。

＜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、核医学画像（PET を含む）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など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、特定タンパク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 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もつことが知られているが、わ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イ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、最適な方法は未だ確立していない。
・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。
・わが国は、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、すべ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の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、撮像条件の最適化など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の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、臨床試験の実施機関である 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わ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。
・わ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すでに大規模な応用研究が始まっている[10]。

・免疫チェックポイント阻害剤が普及し、その有効性が臨床で試されている。今後、同様の免疫を抑制する機構を解除する手法ががんの免疫治療で大きな潮流となる。

・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、学会など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た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（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。本手法は特定タンパク質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。また特定タンパク質の計測や 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、わが国でも 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

（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わ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。 ・メタボローム解析ではわが国の質量分析技術が生かされ、多くの成果が期待できる。 ・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、高いレベルにあるが、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など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、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は欠けている。

米国	基礎研究	◎	↗	・サイトカインとがんの悪性化と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しており、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。 ・5,000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って医用画像システムに対する教育研究環境が充実し、大学などでの研究が非常に盛んであり、中国など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など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・開発は米国に次いで盛んである。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ですで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などを続々と開発、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比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、一つの産業を形成しつつある。ただし、特許の問題などのため、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はあるが、政情不安がネックとなり、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。 ・癌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、微小環境領域においては欧米やわが国のレベルまでには達していない。 ・血管新生の領域においては、KAISTの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。

韓国	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おり、日本にとって驚異である。 ・ 新薬開発の中心はすでに販売されている医薬品の改良が中心であり、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の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ス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) 実験医学 増刊 29ー20—ステムネス,ニッチ,標的治療への理解 がん幹細胞 須田年生 監修
2) 細胞工学 2012 年 1 月号 30－1 特集：癌幹細胞の治療抵抗性とその打破 赤司浩一 監修
3) 細胞工学 2011 年 1 月号 30－1 特集：癌の代謝 末松誠 監修
4) Naka K et al. TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. Nature 463(7281):676-680, 2010
5) Kikushige Y et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. Cell Stem Cell 7(6):708-717, 2010
6) Ishimoto T et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. Cancer Cell 19:387-400, 2011.
7) Navin N. et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. 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) http://www.ajinomoto.co.jp/press/2012_04_16.html
10) Methods Mol Biol. 2010;596:141-81. Targeted chemotherapy in drug-resistant tumors, non-invasive imaging of P-glycoprotein-mediated functional transport in cancer, and emerging role of Pgp in neurodegenerative diseases
11) 科学技術振興機構（JST）プレスリリース
http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120213/index.html
12) 実験医学 増刊 Vol.30 No.7。疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー。がん医療や創薬に貢献する *in vivo* イメージングと生体機能解析・制御の最前線 浦野泰照 監修
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/japan/jobs/tokushu/detail.php?id=478

14) Pannuti A et al., Targeting Notch to Target Cancer Stem Cells. Clin Cancer Res 16(12):3141-3152, 2010
15) Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog--a cancer stem cell pathway. Clin Cancer Res 16(12):3130-3140, 2010
16) Schilling D et al., Isolated, disseminated and circulating tumour cells in prostate cancer. Nat Rev Urol Jul 10. doi: 10.1038/nrurol.2012.136. [Epub ahead of print] 2012

3.5.4　免疫疾患

（１）研究開発領域名

免疫制御（免疫疾患、移植免疫、腫瘍免疫）

（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、さらに動脈硬化などの生活病を含めた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。

＜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によって疾患の活動性が全くない状態（寛解）、かつ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つながる。以前から、アレルギー疾患の増加に関しては、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)]。つまり、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、わが国の調査では、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、ゲノム解析が長足の進歩を見せている。従来、ゲノム解析は遺伝性疾患の解析で威力を発揮したが、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をベースとしたゲノムワイド関連解析（genome wide association study: GWAS）などを用いることで、今や多くの疾患で各々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、マウスの洗練された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、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の大筋は同じであるが、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。

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、わが国を代表する研究領域と言ってよい。しかし、ヒトの免疫学に関しては、研究者数を含め、欧州、米国、さらに中国などに遅れをとっている。特にわが国では、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があると想定される。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実施せ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、免疫学だけでなくゲノム科学、再生科学、疫学などの多くの分野を融合することで、わが国の大学と産業界の相互連携をより強化し、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。

＜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)-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。

＜腫瘍免疫＞

わが国では、がんは死因の第1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。2010～2011 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)-15)]。さらに、CTLA-4 と同様の免疫系を抑制する PD-1 に対する抗体の効果も加わり、抑制状態の T 細胞を活性化させる癌の免疫療法は 2013 年の最も重大な科学的ブレイクスルーとして、サイエンス誌に採り上げられた[16)]。

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（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（細菌など成分や合成化合物）、サイトカイン、免疫調節剤、がん抗原（ペプチド、タンパク質、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などの共同開発と臨床試験実施が開始されている[17)]。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、制度改革も含めた進展が見られている[18)-20)]。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、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なども進んでいる。韓国では本分野は遅れている。

わが国では、企業がもつがん免疫療法薬が海外で臨床試験を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）が生じている。また、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、厚労省の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、欧米のような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・政策的課題

・わが国では、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遅れており、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。
・生物学的製剤などの新規治療法とその反応性解析法の研究推進が重要であり、これが可能となる社会的なシステム構築が必要である。
・研究者への継続的な試料バンクの提供が重要であり、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),19)]。
・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),19),21),22)。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。

・わが国では、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、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 23)-25)。
・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、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持つ CTL バンク樹立を目指した開発研究がすで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）（1400 万ドル/5 年）により、免疫療法の開発に必要な試薬などのプライオリティ決定、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など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 17)。
・ 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 26)。
・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よ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。わが国では、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]。このような、癌患者で抑制状態にある T 細胞を活性化させる癌の免疫療法は 2013 年の最も重大な科学的ブレイクスルーとして、サイエンス誌に採り上げられた [16]。

・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 2,000 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もあり）、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、腫瘍抗原、能動免疫（療）法、抗体療法、免疫誘導、免疫寛容、Ｔ細胞、樹上細胞

（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、大学など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など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、わ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などが形成され、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抗体など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、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など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ワクチンなどの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など、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。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., Hay fever, hygiene, and household size., BMJ. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.
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) T Kamradt, R Göggel, KJ Erb:Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection, Trends in immunology, 26 : 260-267, 2005
4) Wood JK, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. Nature Reviews Immunology 12, 417-430, 2012
5) Sacks, HS and Zhou W. The role of complement in the early immune response to transplantation. Nature Reviews Immunology 12, 431-442, 2012
6) Li, HW and Sykes, M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. Nature Reviews Immunology 12, 403-416, 2012
7) Blazar, RB, Murphy,JW and Abedi, M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. Nature Reviews Immunology 12, 443-458, 2012
8) GR. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. Biol Blood Marrow Transplant 18(Suppl. 1): S56-61, 2012
9) Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L, Hancock WW. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses. Blood 119: 2443-51. 2012
10) Dahlberg A, Delaney C, Bernstein ID. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem and progenitor cells. 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) Cancer Immunotherapy Comes of Age.　Nature 480: 480-489, 2011
13) Cancer vaccine approval could open floodgates, Nature Med 16:615, 2010
14) T-cell therapy at the threshold, Nature Biotechnology, 30:611-614, 2012
15) Immune therapy steps up the attack, Science 330:440, 2010
16) Couzin-Frankel J. Cancer Immunotherapy Science 342:1432-1433, 2013
17) NCI Cancer Immunotherapy Trials Network　(CITN)
http://www.fhcrc.org/science/vidd/programs/citn/
18) iSBT-FDA-NCI Workshop　http://www.isbtc.org/meetings/am09/workshop09/
19) Defining the Critical Hurdles in Cancer Immunotherapy, J Translational Medicine, 9:214, 2011
20) Cancer Research Institute Cancer Immunotherapy Consortium
http://www.cancerresearch.org/programs/research/Cancer-Immunotherapy-Consortium/
21) FDA- Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline (Draft)
http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM182826.pdf
22) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res 15: 7412-7420, 2009.
23) NIH: Center for Human Immunology, Autoimmunity and Inflammation
http://www.nhlbi.nih.gov/resources/chi/
24) Stanford University: Human Immune Monitoring Center
http://iti.stanford.edu/research/human_immune_monitoring.html
25) Rochester Human Immunology Center　http://www.urmc.rochester.edu/rhic/
26) Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. J Transl Med. 10:205, 2012

3.5.5 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）の病態メカニズムの更なる理解に寄与する基礎研究の推進と、その知見を応用した新規薬剤や次世代ワクチン創成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

＜感染症に対する薬剤開発＞

1970 年代初頭には、ワクチンや抗菌剤の開発によって感染症はもはや脅威とはならないとさえ思われた一時期があった。しかしながら現実には、その後多くの新興感染症が出現するにとどまらず、先進諸国ではすでに過去の感染症として忘れられかけたものが再興感染症として新たな脅威となってきた。加えて、古くから環境や生体内に存在しながら、宿主生体防御機構が正常に働く限り重篤な感染は起こさない弱毒菌や平素無害菌とよばれる病原体が、医療の進歩に伴う生体防御能の低下した易感染性宿主(コンプロマイズドホスト)の増加や、高齢化に伴うハイリスク者の増加、介護施設への集中化によって、いわゆる日和見感染や院内感染を引き起こしている。有効な治療薬剤さえ存在すれば何れのタイプの感染症も治療は可能であり、それによって伝染拡大を防ぐことは可能である。しかし、1950 年から 1980 年にかけて多種多様な抗菌剤が世に送り出され、やや過剰に使用されたこともあって、本来は有効なはずの抗菌剤で治療できない薬剤耐性菌が急速に増加してきた。過去には、薬剤耐性を克服する新たな作用を示す新規抗生物質や合成抗菌剤が次々と開発され、耐性菌感染を凌ぐことが可能であったが、微生物側の変異能や遺伝子獲得能の高さによって、対応困難な新規耐性菌や多剤耐性菌の増加に歯止めがかからない状況に至っている。このような現状で、新たな治療薬剤の開発は急務であり、それなしには感染症の脅威を抑制することはできないと危惧される。

戦後急速に新規登録が減少し、抑圧に成功したかに見えた結核でも、世界的に多剤耐性結核（MDR-TB）が増加し、さらに MDR-TB のうち実に 30%が超多剤耐性結核（XDR-TB）となっている [1)]。わが国では実に 1963 年以来、新規の抗結核薬が全く開発されないまま半世紀が過ぎたことは再認識すべき事実である。

このような現状を認識した上で、今後も続くであろう世界的な人口の急激な増加、都市化の進行、人々の移動の激化、医療の高度化に伴う易感染性宿主の増加は、各種感染症の増加に拍車をかける可能性が大きい。新興感染症の中でも最も重大視された HIV 感染／AIDS は、長らく致命的感染症であったが、HAART 療法の開発によりコントロール可能な疾患へと変貌してきた。その背景には、膨大な研究費と研究者が投入され、レトロウイルスの感染機構や病態の詳細が明らかにされたことが大きい。すなわち、十分な基礎研究の蓄積が新たな治療薬や治療法の開発には不可欠であり、それを基盤としての薬剤開発の連携連動がなされることが肝要である。ウイルス性肝炎は恒常的に存在する重大なウイルス疾患である。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ものの、発展途上国における C 型肝炎ウイルス感染の拡大に対して、同様の高額なインターフェロン療法

が徹底されるとは期待できず、新たな薬剤開発の必要性は継続している。一方、慢性化すると薬剤での治療が困難なB型肝炎ウイルスに関しては、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[2),3)]。ウイルスは種類によってゲノム構造、複製の機構も多様であり、スペクトルの広い抗菌薬開発に比べると、抗ウイルス薬の開発は容易ではない。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開発は、これら主要ウイルスの十分な基礎研究成果を基に一定の成果を収め、他のウイルス性疾患に対する薬剤開発の機運も高まっていると判断される。 西アフリカでの異常なエボラ熱のアウトブレイクでは、ヒト型モノクローナル抗体薬（ZMapp）が急遽使用され、一定の効果をあげた可能性が示唆されている[4)]。さらにわが国でインフルエンザ薬として開発されたAviganがエボラ熱の治療に奏功する可能性がでてきた[5)]。このほか、わが国でも抗エイズウイルス薬、抗インフルエンザ薬、抗結核菌薬などの開発が進んでいる[6)-10)]。したがって、新薬開発の潜在力は存在しており、臨床応用を促進させられるシステムと迅速な審査体制の確立が重要となる。同時に、アカデミア主体の基礎研究成果から生まれるシーズや、ベンチャーでの小規模開発をバックアップしていくこともますます必要となると考えられる。

＜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、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[11)]。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からも伺えるように、過去十数年の間にワクチン、アジュバントの分子レベルの作用機序解明が急速に進展してきた。抗原探索技術も進み、近年、高速シークエンサーによる未知のウイルスの同定が可能になり、構造生物学のアプローチを用いた多くの病原体株に中和活性をもつ抗体エピトープの解析技術、そして遺伝子組み換え技術を用いたDNAやRNA、ウイルスを用いた次世代ワクチン、またそれらの迅速な作成技術、ウイルスやタンパク質などの大量生産技術など革新が続いている。すなわち、新規ワクチン開発を可能とする技術的基盤は大きく進展した状況にあると言える。

わが国の予防接種政策と海外との格差は「ワクチンギャップ」と呼ばれ議論の対象となっていたが、2012年の経口ポリオワクチン（OPV）から不活化ポリオワクチン（IPVおよび

DPT-IPV）への切り替え、2013 年からインフルエンザ菌 b 型（Hib）、肺炎球菌（PCV7、現在は PCV13）、ヒトパピローマウイルス（HPV）に対するワクチンが定期接種化され、さらに水痘ワクチンも 2014 年 10 月に定期接種化される予定となっており、接種可能なワクチンの種類および費用面でのワクチンギャップはほぼ解消に向かっている。また、比較的近年になって開発された H1N1 新型インフルエンザワクチン（日本は特例承認）や HPV ワクチンには免疫効果を高める為に AS04、MF59、AS03 といった新しいアジュバントが使用されている特徴がある。

国外では十数年前より、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。逆にわが国では、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。これに対して、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家予算が費やされた。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[12)]。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するリスクをも負っている。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。特に最近導入された HPV ワクチン接種後に見られる長期体調不良例の報告や、主に北欧諸国で報告が相次いだ AS03 が添加された H1N1 新型インフルエンザワクチン（日本は特例承認）接種後の明らかなナルコレプシー発症の増加など、新しいアジュバントの使用に対して冷静にかつ科学的に検討すべき課題も指摘されている。一方で、日本を除くほとんどの諸外国で、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いることから、がん予防に資するワクチン研究も推進されており、日本のワクチン行政の今後の動きが注目される。

（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専門グループの連携を図る仕組みの構築、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。
・感染により惹起するがん（ピロリ菌胃がん、ウイルス性肝がん、パピローマウイルス性子宮頚がん、HTLV による成人 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、ほぼ完全に防止できる点を再認識した上で、感染予防ワクチンの開発を重視する施策が求められる。
・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となる。
・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）確立も課題である。
・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である。
・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）が必要である。
・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。
・ワクチン接種によって起こる副作用、とくにまれに起こるものに関する対策は喫緊の課題である。ヒトのサンプルを用いた臨床研究によるバイオマーカー探索、たとえば血清のプロテオーム、メタボローム、マイクロ RNA の解析が有効と期待される。

（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）

・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 [13]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された [14]。
・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 [15]。
・インド、パキスタンにおいて広域βー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[16]。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もあり、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）[17]、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[18]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が責任分子である証明と詳細な分子機構の解明が進んでいる[19]。感染と発がんの間にある大きなギャップ（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[20]。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[21),22]。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[23]。

・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[12),24]。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[25]。

（6）キーワード

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

（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。特にウイルスなど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、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、2014年４月には欧州で、さらに7月にはわが国で承認され、日本初のMDR-TB治療薬として期待される（商品名：デルティバ）。 ・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、治験体制の整備が立ち遅れている。
	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感染症など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する上で、審査行政、ワクチン行政がボトルネックとなっている嫌いが否めない。
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。 ・微生物の病原性発現機構や感染の免疫応答に関して、息の長い純粋基礎研究が高いレベルで継続されており、その成果は結果的に応用へも確実に反映されている。
	応用研究・開発	◎	→	・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、リトナビルなど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	○	→	・ EUでは特にドイツ、フランスを中心として、米国に匹敵するレベルの研究が行われているが、感染を対象とする基礎研究が拡大しているとは言い難い。
	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3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。新規結核ワクチンの開発トライアルはオランダなどで積極的に実施されている。
中国	基礎研究	△	↗	・ Recruitment Program of Global Experts（1000 Talent Plan）をスタートさせた科学者のリクルートを行っているが、さらに“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[26]。 ・ ウイルス学分野、特にインフルエンザの基礎研究には優れたものがみられる。海外で育った優れた中国人研究者の任用と予算の集中化により、過去数年で学術論文は著増し、内容も世界的レベルに到達しつつある。
	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[27]。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、逆に安全性、信頼度に大きな懸念が持たれる。
	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ことは日本と対照的である。 ・ 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。 しかし、過去数年の間に韓国から公表される微生物学関連論文の質は、格段に上昇してきている。 ・ 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研究は注目すべきレベルを示している。
	応用研究・開発	△	↗	・ 韓国生命工学研究院を設立し、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。

韓国	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) 露口一成ほか ：日本における多剤耐性結核 Kekkaku 85(2):125-137, 2010.
2) Matsuura K, et al. J Clin Microbiol 47(5):1476-83, 2009
3) 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）
4) Olinger JJ, et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 109: 18030-18035, 2012.
5) Fujifilm says test results on Avigan as Ebola drug by end-2014.
http://www.reuters.com/article/2014/11/11/us-fujifilm-ebola-idUSKCN0IV0EJ20141111
6) Marchand C. Expert Opin Investig Drugs 21(7):901-4, 2012.
7) Katlama C, Murphy R. Expert Opin Investig Drugs 21（4）:523-30, 2012.
8) 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
9) 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
10) 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
11) Rappuoli R, et al. Nat Rev Immunol 11: 865-872, 2011.
12) 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
13) Cohen MS et al., P. N Engl J Med 365(6):493-505, 2011.
14) Alberts B. Science. 334(6063): 1604, 2011.
15) AVAC, Global Advocacy for HIV Prevention
http://www.avac.org/ht/d/sp/i/178/pid/178/cat_id/458/cids/452,458
16) Nordmann P, et al. Trends Microbiol 19(12):588-95, 2011.

17) Yu XJ, et al. N Engl J Med 364(16):1523-32, 2011.
18) 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
19) Hatakeyama M. Oncogene 24;27(55):7047-54, 2008.
20) Feschotte C, Gilbert C. Nat Rev Genet 13:283-296, 2012.
21) Conference Reports for NATAP
http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_45.htm
22) 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
23) Leopold Kong, et al. PNAS 109: 9499-9504, 2012.
24) 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.
25) 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.
26) Center for Infection and Immunity
http://english.ibp.cas.cn/rh/rd/200903/t20090330_791.html
27) Zhu FC et al. Lancet 376(9744):895-902, 2010.

3.5.6　精神疾患

（１）研究開発領域名

精神疾患

（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

精神疾患の生物医学研究は、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、神経疾患のそれと大きく異なっている。ただし精神疾患の研究においても、マクロレベル、ミクロレベルでの脳科学研究、情報工学（システム神経科学）が、相乗的に成果を相互にもたらしており、さらには臨床研究の成果ともフィードバックし合いながら、精神疾患の多階層における病態の解明に向けて、確かな歩みを見せている。たとえば、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、その所見の神経基盤として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。特筆すべきことは、米国の BRAIN（2013）あるいは EU の HUMAN BRAIN PROJECT（2013）に遅れることなく、わが国でも 2014 年に革新脳（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）が立ち上がり、げっ歯類とヒトとを結ぶ霊長類マーモセットの回路研究を進めることとなった。このプロジェクトは、専攻する脳プロ課題 F（発達障害、うつ病、認知症）とともに、病態研究を推し進め、例えばトランスレータブルな画像マーカーあるいは物質マーカーの同定へとわが国の研究を加速することが期待される。

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。たとえば、すでに米国 NIMH では、RDoC（Research Domain Criteria）を導入し[1]、精神と行動の構成成分（ドメイン）を遺伝子、分子、細胞、回路、症状（群）にわたって明らかにしつつ、モデル動物からヒトの精神・行動の理解へと、研究情報を蓄積することを決定しており、恣意的に決められている精神疾患カテゴリーにいたずらに縛られない研究を促進する計画を打ち立てている。

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国際的な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）精神疾患の病態解明および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り、わが国でも次のようなプロジェクトが立ち上がっている。

＜全ゲノム関連解析＞

全ゲノム関連解析（Genome-wide Association Study: GWAS）が主要な方法論となってきている。しかし、個々の研究室単位でのサンプル数（数千の症例対照など）では、個々のリスク遺伝子多型の effect size（効果量）に対し、検出力不足となり、ゲノムワイドの有意水準（$P<5x10^{-8}$）を超えるリスク同定は困難であった。この状況を打開するべく、精神科領域では Psychiatric Genomics Consortium（PGC）という国際共同コンソーシアムが 2007 年に創設され [2]、各研究者から GWAS データを収集し、メタ解析を行っている（http://www.med.unc.edu/pgc：ADHD、自閉スペクトラム症、双極性障害、大うつ病性障害、統合失調症の 5 疾患を対象)。特に統合失調症の成果が目立ち、最新の発表では、本邦の岩田仲生（藤田保健衛生大）らも著者となり、108 個の独立した領域が統合失調症のリスクとなることを報告している [3]。本コンソーシアムは、目に見える成果として現れていることもあり、今後も参画者の増加が予想されている。統合失調症以外の疾患でも確定的リスク同定、あるいは精神疾患の包括的な遺伝要因解明が期待されており、他の疾患の同様のコンソーシアムと比較しても、同等以上の成果が得られている。その他、複数の精神神経疾患を対象としたゲノム解析コンソーシアムは次の通りである。

・Psychiatric Genomics Consortium（PGC）（https://pgc.unc.edu/index.php）
精神疾患の全ゲノム解析の結果を Meta-analyses するため結成 [4]。
・PGC: Psychiatric Genomics Consortium（http://www.med.unc.edu/pgc）
・Wellcome Trust Case Control Consortium（WTCCC）
（https://www.wtccc.org.uk/index.html）
英国で 2005 年に全ゲノム解析を実施するため結成 [3),5)-8)]。

＜わが国の認知ゲノム共同研究＞

わが国で立ち上がった認知ゲノム共同研究機構 (Cognitive Genetics Collaborative Research Organization：通称 COCORO、橋本亮太、阪大らが中心)は、脳の幅広い表現型である中間表現型を用いて、精神疾患の遺伝的関連を多施設大規模サンプルで明確にして、精神疾患の成因・病態生理などにおける遺伝要因の解明、および新たな診断と治療法の開発を目指すだけでなく、脳機能の分子メカニズムを明らかにすることを目的とするものである。

COCORO ではヒト脳表現型コンソーシアムが発展し、28 の主な大学と研究機関が All Japan の体制にて、共同研究を行っている。欧米では、PGC、ENIGMA や COGENT があるが、それぞれ精神疾患の診断というフェノタイプのみのゲノム研究や、脳神経画像のみ、認知機能のみに特化しており、脳表現型の幅広いフェノタイプに対応した多施設共同研究プロジェクトは見られない。また、遺伝的に均一な日本人で研究を行うことは、遺伝的関与の強い精神疾患研究においては、大きなアドバンテージとなる。

具体的には、統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、DEGS2 という脂質代謝遺伝子を同定した。これは、COCORO の 3 施設による共同研究であったが、さらに発展させて、臨床応用可能な簡易認知機能障害検査バッテリーの作成を 10 施設において行っている。脳神経画像解析においては、自己認識や感情に関与する上前頭回皮質の GWAS を行い、転写因子である EIF4G3 遺伝子を同定した後、COCORO のサンプルを用いたメタアナリシスを実施することで関連性が確認された。これは 8 施設による共同研究であ

ったが、さらに発展して統合失調症の大脳皮質下体積のメタアナリシスにおいては、13 施設が参加している。このように、COCORO は具体的プロジェクトを通じて発展していくシステムである。海外の多施設共同研究プロジェクトではすでにサンプル・データをもつ機関がそのデータを持ち寄ってメタアナリシスなどを行うが、COCORO ではそれだけではなく、これから研究を開始する機関も含んでおり、共同研究を通じて参加できる施設を増やし、段階的に日本の研究レベルを高めていくシステムを構築しているところが特徴である。今、日本では臨床研究の弱体化が問題視されているが、このような持続的に発展するシステムが構築できれば、世界を超える精神医学の臨床研究の成果が得られることが期待される。

最後に、このような臨床研究で見出した知見を基礎研究に結びつけるトランスレーショナルな枠組みも COCORO には存在することも付け加えておきたい。現時点では個々の基礎研究者との共同研究にとどまるが、今後、基礎・臨床双方向性に研究を進める枠組みへと発展する予定である。海外には、このような枠組みは未だ存在しない。

なお、縦断研究を行っているグループは、国内外にいくつかある。これらは、脳表現型データが中心のものもあれば、そうではないものもある。非常に大きな国家予算が投入されており、COCORO のように研究費が無い状態から研究者の自主性によってスタートしたものとは、性質が大きく異なる。

- ENIGMA: Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis[9),10)]
  （http://enigma.ini.usc.edu/）
- COGENT: The Cognitive Genomics Consortium（http://www.cogentstudy.com/）
- IMAGEN study（欧州）（http://www.imagen-europe.com/en/imagen-europe.php）
- Clinical Research Group 241（ドイツ）（http://www.kfo241.de/index_en.php）
- 東北メディカル・メガバンク機構（http://www.megabank.tohoku.ac.jp/）
- The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) [11)]
  （http://www.conligen.org/index.html）
  双極性障害の Li 反応性に関するゲノム解析を実施するため結成。わが国からは理研 BSI の加藤忠史を代表として理研、阪大、北大、獨協医科大、名大が参加。
  （http://www.conligen.org/mem-jp.html）
- Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS)
  （http://www.schizophreniaresearch.net/Overview.asp）
  統合失調症の Endophotype に関するゲノム解析を実施するために結成 [9)]。
- International Schizophrenia Consortium[12)]
- Autism Sequencing Consortium[13)]
- Autism Genome Project (AGP)
  （http://www.autismspeaks.org/science/initiatives/autism-genome-project）
- Stanley Neuropathology Consortium（http://sncid.stanleyresearch.org/）
  The Neuropathology Consortium is a collection of 60 brains, consisting of 15 each diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or major depression, and unaffected controls.

＜わが国の 22q11.2 欠失バイオリソース＞

尾崎紀夫（名大）は 22q11.2 欠失バイオリソースを立ち上げている。たとえば、染色体異常の一つである 22q11.2 欠失は、精神疾患、先天性心疾患、免疫不全などの多様な臨床症状を呈する 22q11.2 欠失症候群を引き起こすが、精神疾患の中でも統合失調症の最も強いリスク遺伝子変異であり、その浸透率は 30～50%と報告されている。しかし、本欠失のサイズは 1.5～3Mb と大きく、最大約 60 遺伝子が影響を受けるが、統合失調症に関与する遺伝子並びにその分子病態は解明されていない。

本プロジェクトでは、日本人統合失調症の全ゲノムのコピー数変異（Copy Number Variation:CNV）解析を実施し、統合失調症の発症に影響を及ぼす複数の領域を見いだす中で、この 22q11.2 領域に存在する CNV を 15 名の患者(統合失調症中の約 1%)で同定し、以下の検討を実施中である。

①脳画像を含む臨床表現型を確認し精査。②末梢リンパ球の不死化とリンパ芽球様細胞の樹立によって、遺伝子及びタンパク発現を網羅的に解析。③収拾済み日本人統合失調症死後脳からゲノム解析により、本欠失を有する患者死後脳を同定する、神経病理学的検討（電顕による検討を含む)。④本欠失を有する統合失調症患者から人工多能性幹細胞（iPS）を樹立し、神経細胞・グリア細胞に分化させ、多方面から対照細胞と比較。⑤22q11.2 欠失症様モデルマウスを作製し、行動薬理学などの解析を加える。

研究の独創性という観点からは、統合失調症の中で単一の病因を有する 22q11.2 欠失を有する患者から、多種のバイオリソースをすでに構築しており、iPS 細胞を中心として脳画像、死後脳、げっ歯類モデル動物、といったリソースに基づいて、多様な解析法を有機的に組み合わせられる点が、本研究の際立った独創性であり、海外でもこの様な検討はみられない。

＜自閉症の研究＞

自閉症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 Brain Machine Interface（BMI）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。

＜わが国の認知症の疫学研究＞

わが国では超高齢社会を迎え、急増する認知症高齢者が大きな医療・社会問題となっている。福岡県久山町では、1985 年、1992 年、1998 年、2005 年、2012 年の計 5 回、65 歳以上の全高齢住民を対象とした認知症の有病率調査が実施された[14)-18)]。この時代の異なる 5 つの有病率調査の成績を比較して、地域高齢住民における認知症有病率の時代的変化を明らかにしている。また、1961 年から継続中の生活習慣病の疫学調査の成績を用いて認知症が急増する要因を検討し、耐糖能異常や低頻度の運動習慣などが、将来のアルツハイマー病のリスク因子であることを同定した。今後さらに、ドコサヘキサエン酸（DHA）やエイコサペンタエン酸（EPA）など海洋性 ω3 脂肪酸や、アラキドン酸（AA）など ω6 脂肪酸と認知症発症の関係も明らかにしつつあり、予防や先制医療への道が開かれつつある。

うつ病と認知症との関係も世界的に注目されている課題である。すでに久山町研究では、メタボリック症候群の男性では、うつ病の有病率が高いことをあきらかにしている。今後、うつ病の認知症発症リスクが精査される予定である。

＜Brain-Machine Interface（BMI）の精神疾患研究への応用＞

BMI 技術の主三要素は、脳情報の解読、解読情報のフィードバック、脳の可塑的変化である。これらの技術を組み合わせることによってデコーディッドニューロフィードバック（DecNef）法が可能となる。DecNef は、fMRI 信号の先端的解読技術と、実時間 fMRI ニューロフィードバック、そして強化学習を組み合わせて、脳の特定の領域あるいは領域間に、目的とする情報や標的疾患治療に対応させた一定の時空間活動パターンを誘起できる。

この DecNef 技術開発にもとづいて、異常な領域間結合をニューロフィードバックなどの BMI 技術を利用して直接健常化する試みが可能となる。これまでにも、特定の脳部位の活動性（ボクセル信号）を用いた real time(rt)− fMRI によるニューロフィードバック研究は海外でも散見されるが、解読情報を用いたフィードバックは世界的にも発表されていない（水面下では研究に着手されているらしい）。

日本の現状は、すでにデコーディング技術を用いて発達障害のバイオマーカーを作成（八幡、橋本、森本、川人ら）し、それに基づいて、発達障害の DecNef 法を行い、安全性を確認し、予備的だが有効性も見いだした（橋本、加藤ら）。うつ病をメインテーマとして、脳プロ課題 F の銅谷、山脇が共同でうつ病のバイオマーカー開発条件を決める検討（岡本、八幡）を行っている。来年度以降は、多施設において、統合失調症や強迫性障害を含めた多疾患の、また多種薬物を投薬中患者の大規模データ（数百～千）を取得し、多疾患を統一的に説明するバイオマーカーを開発し、ディメンジョンに基づいて薬物が大域機能結合ネットワークに与える影響を定量化する。

＜モデル動物の開発動向＞

A）ヒト 15q11-13 重複モデルの自閉症モデルマウス [19]

（モデル製作者：内匠透（理化学研究所脳科学総合研究センター））

自閉症の主要なゲノム要因である 15 番染色体の重複をモデルとしたマウス。自閉症の三主徴をすべて行動試験で確認できた初めての自閉症モデルマウスとなった。

現在、行動変化のメカニズムについて分子・細胞レベルでの研究が多くの共同研究を通して進められている。初めて確立した自閉症モデル動物として高く評価されている。その後、他の CNV についてもモデルが作成されているが、この動物モデルが最初に作られたモデルとして、スタンダードになると思われる。

B）CAMKIIα ヘテロノックアウトマウス [20]

（モデル製作者：宮川剛（藤田保健衛生大学）・利根川進（MIT））

行動解析バッテリーより、作業記憶の障害などの統合失調症類似の行動変化が見られた。また、集団で飼育すると、兄弟を殺してしまうという行動異常も見られる。海馬歯状回が未成熟であることを示す遺伝子発現変化が見られ、この所見は統合失調症患者と類似していた。また、その活動量には顕著な周期的変化が見られた。これらのことから、海馬歯状回の未成熟が精神疾患の中間表現系ではないかと推測された。行動をスタート

とするモデルであるため、構成的妥当性の点では難があるものの、今後、この遺伝子の変異が精神疾患で見いだされれば、モデルとして注目される可能性がある。

C）変異 Polg トランスジェニックマウス [21)]

（モデル製作者：加藤忠史・笠原和起（理化学研究所脳科学総合研究センター））

うつ病・双極性障害を伴う場合のある遺伝性疾患、慢性進行性外眼筋麻痺の原因遺伝子変異を脳特異的に発現させたマウス。周期的に行動量が変化し、リチウムでこれが改善した。三環系抗うつ薬により、躁転様の行動変化を示した。朝方の行動量が多い日内リズムの異常は、電気けいれん療法で改善した。薬物標的分子を探るため、双極性障害患者死後脳とマウスの前頭葉で共通に変化している物質を探索し、シクロフィリン D を見いだし、その阻害薬が日内リズム異常を改善することを示した。このマウスの原因脳部位が同定されつつあり、人の脳における相同の部位が気分障害の原因部位として注目される。これまでのうつ病モデルはほとんどがストレスによる行動変化のモデルであり、自発的に行動量が反復性に変化する遺伝学的モデルは他にほとんど見られないことから、新しい性質のモデル動物として期待される。未だ評価は定着していないが、今後、新規気分安定薬候補物質の前臨床評価に用いることができると期待される。

D）新生仔期 EGF 投与動物マウス [22)]

（モデル製作者：那波宏之（新潟大学））

新生仔の EGF 投与がプレパルス抑制など、さまざまな行動異常を示す。カニクイザルにおける EGF 投与は、幻覚を思わせる行動異常を示した。メカニズムとして、ドーパミン神経の過剰発達などが見いだされている。周産期障害のモデルとしてより広く用いられ、日本でも広く用いられているのは、胎生期の合成二本鎖 RNA（Poly:IC）投与であり、本モデルの評価は定着しているとは言えない。

E）精神疾患モデルマーモセット

（モデル製作者：佐々木えりか（実験動物中央研究所）・岡野栄之（慶應義塾大学））

トランスジェニックマーモセットの作成に世界で初めて成功 [23)]。現在、種々の神経疾患モデル遺伝子改変マーモセットを解析中。今後、精神疾患モデルへと研究が展開されていく見込みであるが、今のところ、精神疾患モデルが作られたという公知情報は存在しない。技術面で世界に先んじることができる。霊長類の研究に対する社会の受け入れという点でも、英米よりは日本のほうが研究しやすい面はある。

（４）科学技術的・政策的課題

すでに周知のことではあるが、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 8,000 億ユーロと試算。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 6,040 億ドルにのぼるとされ、世界の患者数は現在の 3,600 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。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。

以上の要請を受けて、脳とこころの健康大国実現プロジェクトが立ち上がり、日本発の認知症、うつ病などの精神疾患の早期診断、バイオマーカー、根本治療薬の開発を目指すことになった。

＜今後の課題＞

- 標準的診断法の確立と診断の客観性を保つためのバイオマーカー研究の継続的な研究体制の構築と維持
- 遺伝子研究のデータベース構築と恒久的な管理
- ゲノム情報を含んだ久山町研究 [14]クラスあるいはダニーディン研究 [24]クラスの、精神疾患を対象としたコホートの実施
- 日本における精神・神経疾患ブレインバンクの整備

国内研究は国際的に重要な成果も生んでいるが、欧米と比較して質・量ともに不十分である。背景には、当該分野の研究基盤が脆弱で、研究者数が絶対的に少ないことが指摘される。前述のような、ゲノム・死後脳などの患者由来試料、臨床情報・中間表現型のデータを組織的に収集､解析する体制が十分には整っておらず､そのために解析サンプル数が小規模にとどまり、十分な検出力を持てない。

ゲノム研究ではサンプル数が研究の価値を決める重要なファクターであるが、日本のサンプル数は欧米の 10 分の 1 程度であり、インパクトの強い研究が少ない要因となっている。ゲノム研究の頑強な知見を分子病態の解明に繋げるためには、バイオインフォマティクス分野の研究者の育成、臨床と基礎の連携を強化する体制づくりが必須である。

さらに、長期にわたる遺伝と環境の相互作用が重要となるため、先制医療や早期介入を確立するためのコホート研究の重要性は大きいが、コホートの構築とその長期維持を可能にする基盤を整備する必要がある。

精神疾患・発達障害の分子病態の解明には患者脳組織を用いた神経病理学的検討が不可欠である。しかしながら、わが国には、統合失調症患者を中心として集積を進めている福島精神疾患ブレインバンクやバンク化していない少数の施設があるものの、対照サンプルは乏しい。欧米のような研究者が幅広く利用できるブレインバンク体制が未整備なため、多くの日本人研究者は欧米のブレインバンクに依拠して研究をせざるを得ない状況である。

（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）

・統合失調症に関しては、国内単独で行った全ゲノム関連解析（GWAS）ではサンプルサイズが小さく、検出力が低かったことから、国際コンソーシアムに参加することで多くの発症脆弱性遺伝子の同定に繋がった。双極性障害でも同様の事情がある。一方で、日本人患者の研究により、頻度は低いが、効果の大きな遺伝子変異の重要性も明らかになった。統合失調症では、日本人患者でカルボニルストレスに関わる遺伝子の変異が同定された。また､病態への関与が説明された [25]複数のまれなゲノムコピー数変異（CNV）も同定された。
・例えば、日本が誇る久山町では、世界的に希有な精度で認知症のコホート研究が進められている。その知的財産は、精神疾患を対象として、広く展開される可能性がある。うつ病

は、中高年に好発期を向かえ、統合失調症の多くは思春期までに発病することから、中高年、できれば思春期までを対象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。

・Brain Machine Interface（BMI）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。

・動物モデル研究では、ゲノム解析の知見をふまえたモデルマウスなどが国内で多数作製され、それぞれ統合失調症、自閉症スペクトラム障害研究に世界各国で利用されている。さらに、脳にミトコンドリア機能障害を誘発するマウスもわが国において作製され、双極性障害の発症メカニズムに基づいた世界初のモデル動物として新薬の開発が続けられている。近年、ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作製が容易になり、ヒトゲノム解析で同定された変異を再現するモデルマウスの作製およびその網羅的な解析が始まっている。同時に、わが国では霊長類マーモセットの遺伝子改変技術が世界に先駆けて開発され、構成的妥当性が高い疾患モデル動物の作出に注目されているところである。

（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

（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は、アミロイド、タウタンパク質研究に伝統がある。 ・ 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。iPS細胞由来ドーパミン神経細胞を用いたパーキンソン病の治療研究も進められている。 ・ 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。また、工学系研究者との連携による新規治療法につながる研究が進んでいる。 ・ 遺伝学を基盤とした自閉症、アルツハイマー病などの動物モデルが世界的に用いられている他、世界発の遺伝子改変マーモセットによる精神疾患動物モデルの試み[26]やオプトジェネティクスなどの基礎神経科学技術を応用したモデル動物も盛んである。 ・ 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。 ・ ゲノム研究では全体的に大きな遅れを取ってきたが、自閉症、双極性障害などでは国のプロジェクトによるサンプル収集と解析が進み、欧米に追いつこうとの機運の高まりが見られる（脳プロ課題F）。
	応用研究・開発	◎	→	・ 神経変性疾患の画像・バイオマーカーなどの新規技術開発（タウイメージング）、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。 ・ 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	◎	↘	・ 日本発の抗精神病薬が米国で売り上げ一位を記録するなど、創薬においてプレゼンスを発揮している（アリピプラゾール）[27]。こうした場合、臨床試験が海外で行われることが多かったが、日本でも国際共同試験が多く行われるようになり、状況は改善に向かっている。しかし、創薬から新薬承認には、いまだ諸外国よりも時間がかかっている。 ・ 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 ・ 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、圧倒的な質的・量的な強さ。民間助成団体を軸とした希少疾患研究助成の機会も多い。 ・ 特に次世代シークエンサ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。これらの多くは民間の資金（サイモンズ財団[28]、スタンレー財団[29]など）により支援されている。 ・ 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。死後脳の集積を行うブレインバンク活動も盛ん。 ・ 全般的な基礎・臨床研究者を含めたコンソーシアムの形成、多施設共同による資源の相互利用、情報交換を積極的に推進する戦略、自閉症の診断基準（ADIRとADOS）に代表されるような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がみられる。
	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。 ・ 自閉症関連遺伝子の検査や応用行動分析を使った治療など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。
欧州	基礎研究	◎	→	・ 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もつ。
	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、フランスが優位。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。
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が予想される。 ・ 海外留学者の呼び戻しにより、精神疾患の研究体制が急速に整いつつある。また、中国国内で独自に行われた研究も目立つようになっている。
	応用研究・開発	-△	→	・ 中国オリジナルの製薬、診断機器、企業での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、今後の動向には注意が必要。国内の製薬企業が、中国を含めて国際共同治験を行うようになってきている。

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。 ・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	△	→	
	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) 米国 NIMH Research Domain Criteria (RDoC)
http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml
2) Psychiatric Genomics Consortium（PGC）http://www.med.unc.edu/pgc
3) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci.. Nature. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595. Epub 2014 Jul 22.
4) Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group.Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. Nat Genet 43 (10):977-83, 2011
5) Wellcome Trust Case Control ConsortiumGenome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447 (7145):661-78, 2007
6) Wellcome Trust Case Control ConsortiumGenome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. Nature 464 (7289):713-20, 2010
7) O'Donovan MC et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nat Genet 40 (9):1053-5, 2008
8) Ikeda M et al, Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. Biol Psychiatry 69 (5):472-8, 2011
9) Stein JL et al., Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. Nat Genet 44 (5):552-61, 2012
10) Bis JC et al., Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. Nat Genet 44 (5):545-51, 2012
11) Consortium on Lithium Genetics, Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder.
N Engl J Med 370(19): 1857-9. doi: 10.1056/NEJMc1401817#SA4

12) Lee SH et al., Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. Nat Genet　44 (3):247-50, 2012
13) The Autism Sequencing Consortium: Large-Scale, High-Throughput Sequencing in Autism Spectrum Disorders. Neuron　76 (6):1052-1056, 2012
14) 久山町研究 http://jals.gr.jp/cohort/c024.html
15) Sekita A et al., Elevated depressive symptoms in metabolic syndrome in a general population of Japanese men: a cross-sectional study.BMC Public Health. 2013 Sep 18;13:862.
16) Matsuzaki T　et al., Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama Study. Neurology. 2011 Sep 13;77(11):1068-75.
17) Matsuzaki T　et al., Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. Neurology. 2010 Aug 31;75(9):764-70.
18) Ohara T et al., Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. Neurology. 2011 Sep 20;77(12):1126-34.
19) Nakatani J, et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism.Cell. 26;137(7):1235-46, 2009.
20) Yamasaki N, et al. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. Mol Brain. 10;1:6, 2008
21) Kasahara T, et al.Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. Mol Psychiatry. 11(6):577-93, 2006.
22) Futamura T, et al.Neonatal perturbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social interaction in adults: implication for epidermal growth factor in cognitive development. Mol Psychiatry. 8(1):19-29, 2003.
23) Sasaki E et al., Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. Nature 459(7246):523-7, 2009.
24) ダニーディン研究 Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit (DMHDRU) http://dunedinstudy.otago.ac.nz/
25) Arai M et al., Carbonyl stress and schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Jul 3. doi: 10.1111/pcn.12216. [Epub ahead of print]
26) http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1038_01.pdf
27) http://www.drugs.com/stats/top100/sales
28) http://sfari.org/
29) http://www.stanleyresearch.org/dnn/

3.5.7　神経疾患

（１）研究開発領域名

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、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などにおいては、その病態理解と発症機序解明に関してすで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]など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。

アルツハイマー病では、抗体療法などの治療法開発が予想通りの成果を得られなかったことなどから、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）を対象とした研究が進められている。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、超早期治療に向けた研究開発が重要になってきている。具体的には、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Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（ADNI）研究が開始され、現在ではさらに早期の段階を対象としたADNI2が進められ、画像のみならず全ゲノム情報解析も行われている。同様に、パーキンソン病でもParkinson's Progression Markers Initiative（PPMI）研究が国際共同研究として開始され、それらの指標を元に、パーキンソン病のiPS細胞移植では患者選定の検討段階に入り、遺伝子治療の商品化が海外では行われ、抗体医療や核酸療法も治験が開始されている。ま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CRISPR/Cas9などの新規ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作製や行動解析の手法が普及し、より詳細な病態解明と治療技術の開発が進められている。神経免疫疾患については、多発性硬化症の再発予防や進行抑制効果のある治療薬（Disease Modifying Therapy）の開発が進んでいるほか、神経変性疾患の新規治療技術として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。

また、先天代謝異常症に対する酵素補充療法の成功に刺激され、希少疾患、いわゆる難病についての研究開発の動きが、これまで積極的な取り組みの少なかった国内外の製薬企業も含め、近年目覚ましい。ゲノム解析技術の進歩などから、希少疾患の原因遺伝子の同定がなされ、これによって病態機序解明が急速に進展したことから、治療薬開発につながるシーズが次々と生まれている。とくに、核酸医薬、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療、幹細胞治療などが、臨床応用可能となりつつある。たとえば、デュシェヌ型筋ジストロフィー症に対するエクソンスキッピングがすでに臨床治験段階に至っている。また、既存薬のドラッグ

リポジショニングを目指した、化合物ライブラリのハイスループットスクリーニングも積極的に行われ、そのための疾患特異的 iPS 細胞の樹立・解析も進みつつある。なお、希少疾患の臨床研究上の大きな問題点が、希少性ゆえの症例集積の困難さ、自然歴をはじめとする臨床データの少なさである。この問題を克服するため、各国で患者団体・研究者・医療機関など、運営主体は異なるものの患者登録を開始しており、EU からはじまった Treat-NMD global alliance に代表されるように国際患者登録、生体試料バンクなどのネットワーク構築が進んでおり、治験・トランスレーショナル研究にとって不可欠なものになっている。

神経疾患全体を通して、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 Brain Machine Interface（BMI）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ほか、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

・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 6,040 億ドルにのぼるとされ、世界の患者数は現在の 3,600 万人から各国で高齢化の進む 2050 年に 6 億 8,200 万人にまで増加するという予測も報告されている [6)]。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。

・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 [7)]。

・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クラスあるいはダニーディン研究クラスの出生コホートの実施などが挙げられる [8),9)]。

・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。

・わが国でも筋ジストロフィーを対象とした Remudy など疾患レジストリが運用を開始し、希少疾患の治療開発研究に成果を上げている。平成 26 年度からの難病対策の見直しにあわせ、難治性疾患の疾患レジストリを整備する開発研究に活用できる体制の構築が求められている。

・ベンチャー育成風土があるアメリカに比べ、わが国ではアカデミアやバイオベンチャーのシーズに由来する革新的医薬品を臨床応用化するための、組織・資金面の問題が大きい。ようやくわが国でも臨床研究拠点化や産官学連携などの取り組みが進められつつある。

・神経疾患の研究開発には、医師や研究者のみならず、リハビリテーション医学・心理学・

工学などの関連多職種の協力が不可欠である。リサーチマインドを有する理学療法士・作業療法士、言語聴覚士、臨床心理士、臨床工学士などの育成と、キャリアパスの創出が必要である。

・スポーツ医学に関しては、神経・精神系の関与が重要視されているにも関わらず、基礎研究・臨床研究が進んでいない。東京オリンピックを控え、推進する必要が期待される分野である。

（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）

・先制医療の観点から、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 プロジェクトやパーキンソン病を対象とした Progression Markers Initiative（PPMI）研究が米国で開始されている。わが国でも近く開始される予定である。

・疾患特異的 iPS 細胞の作製技術が神経疾患の研究現場にも普及し、病態解明・治療薬スクリーニングに利用されつつある。

・BMI 技術を用いた次世代臨床ツールとして、非侵襲的生体信号をデコードした意思伝達装置、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。

・新規疾患モデル動物の確立は、病態解明、新規治療開発には欠かせないツールである。その中で遺伝子改変マーモセットモデルは疾患類似モデルとして有用であり、わが国としてのオリジナリティも高く、超高磁場 MRI などのモデル解析技術などの開発も同時に進んでいる。

（６）キーワード

神経学、難病、次世代シークエンサー、疾患モデル動物、疾患モデルマーモセット、疾患モデル幹細胞、ゲノム編集技術、バイオマーカー、機能的脳画像、コホート、疾患レジストリ、Brain Machine Interface（BMI）、遺伝子改変マーモセット、iPS 細胞、iPS 創薬、遺伝子治療薬、核酸医薬、ドラッグリポジショニング

（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などの取り組みが見られる。 ・ 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[10),11)]、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[12)]。 ・ 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。
	応用研究・開発	◎	→	・ 神経変性疾患の画像・バイオマーカーなどの新規技術開発は全体としては欧米に一歩先んじられているが、タウの分子イメージング、パーキンソン病の脳脊髄液マーカーでは優れた成果を挙げている。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。 ・ 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	◎	↘	・ 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・量的に圧倒的な強みを有する。民間助成団体を軸とした希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。 ・ 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、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、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。 ・ Office of Rare Diseases ResearchがNIH内に設置され、希少疾患に特化した研究の推進支援が行われている。
	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。 ・ 希少疾患臨床研究ネットワーク（Rare Diseases Clinical Research Network: RDCRN）がNIHのORDR主導のもとに構築されており，治療を目的とした臨床研究が推進されている。 ・ 全国規模の難病患者連合組織NORD（National Organization for Rare Diseases）をはじめ、Muscular Dystrophy Association、Alzheimer's Associationなど資金力・影響力をもった患者団体が存在し、政策提言、開発研究助成などを行っている[13)]。 ・ BMI開発、なかでも侵襲型についてヒトへの応用研究が諸外国に比して一歩先んじている。

	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。 ・23&Me、Navigenics、deCODEなど、民間企業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[14]。
欧州	基礎研究	◎	→	・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[15)-17)]。 ・希少疾患研究の臨床・基礎研究には伝統があり、1999 年以降、EC Expert Group on Rare Diseasesなどによる、EU加盟国各国政府共同の希少疾患対策、研究・医療の拠点化が進んでおり、Treat-NMD global allianceなどのように一部は世界規模へと発展している。Orphanetを中心とした疾患・研究情報の一元化を推進している。
	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[18)]。 ・ベルギーはゼブラフィッシュを用いたALSモデル動物を作成し[19)]、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	◎	↗	・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など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タンパクに対するモノクローナル抗体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、神経疾患においても、今後強力な研究勢力となることが予想される。 ・世界有数の次世代シークエンサーを保有するBGIをはじめ、国家戦略として多額の投資を行っている。 ・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すべ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。 ・従来から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[20)]やALSにおいて著しく研究が進歩[21)]。 ・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、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) World Alzheimer Report 2012.
7) Partridge EE, et al. Circulation 123:3012-3014. 2011.
8) 久山町研究（http://jals.gr.jp/cohort/c024.html）
9) ダニーディン研究 Dunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit (DMHDRU)（http://dunedinstudy.otago.ac.nz/）
10) Mitsui J, et al. Arch Neurol 66: 571-576, 2009.
11) Maruyama H, et al. Nature 465:223-226, 2010.
12) Katsuno M, et al. Lancet Neurol 9:875-878, 2010.
13) 児玉知子, 冨田奈穂子保健医療科学 2011 Vol.60 No.2 p.105－111
14) Collins F. The Language of life; DNA and the revolution in personalized medicine. Harper Collins publisher, New York 2010.
15) van Es MA, et al. Nat Genet 41:1083-1087, 2009
16) van Es MA, et al. Nat Genet 40:29-31, 2008.
17) Xu YF, et al. J Neurosci 30:10851-10859, 2010.
18) Lo Bianco C, et al. J Clin Invest 118:3087-3097, 2008.
19) Simpson CL, Hum Mol Genet 18:472-481, 2009.
20) Hwang DH, et al. Gene Ther 16:1234-1244, 2009.
21) Lee SJ. J Mol Neurosci 34:17-22, 2008

3.5.8　感覚器疾患

（１）研究開発領域名

感覚器疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

感覚器とは、動物の体を構成する器官のうち、何らかの物理的または化学的刺激を受け取る受容器として働く器官である。感覚器には光に対する視覚器、音に対する聴覚器、化学物質に対する嗅覚器・味覚器、温度や機械刺激に対する触覚器などが挙げられ、代表的な感覚器として、目、耳、鼻、舌、皮膚などが挙げられる。これらの器官に対する健康・医療先般の研究開発が該当領域となる。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

ヒトが外部から受ける情報の 90%は、視聴覚を中心とする感覚器を介するものであるといわれている。そのため、感覚器の障害が患者にもたらす負担は正常人の想像を超えるものであろう。高齢社会の進展に伴い、個人の生活の質を高める上で、感覚器は益々重要性を増してくる。感覚器障害の予防、早期発見、早期治療はいうまでもなく、医学的治療の及ばない障害に対するリハビリテーションなども大きな課題である。

このような感覚器障害に対する医療は、現在に至るまで質的にも量的にも安定した発展を遂げてきた。現在の日本の感覚器医療水準は米国や欧州のそれに比較して決して劣るものではなく、むしろ最新医療に関しては先行する領域も多く有している。また、本邦では、保険医療が早くから広く普及してきており、感覚器医療の質もおおむね平均化している。

高齢社会を迎え、全身的に健康を保っている高齢者は増加傾向にあるが、感覚器障害により、社会的な活動度が低下している高齢者の数は増加している。感覚器疾患に対する再生医療などの先進医療の導入、根拠に基づいた治療法の確立、感覚器障害者に対する補助機器の開発、感覚器障害者へ情報を提供する社会的ネットワークの確立、などが必要である。このためには、感覚器疾患の機能面および分子レベルの基礎研究、理・工学などの他領域との連携、トランスレーショナルリサーチ、社会医学的観点からの制度の確立、などがこれまで以上に必要となる。

100 歳以上の高齢者が 2 万人以上を越える高齢社会が到来する。加齢による難聴のための補聴器装用者は 75 歳以上の高齢後期の老人の約 30%を越え、90 歳以上ではほぼ全員が補聴器を必要とする聴力障害を合併するようになる。一方、先天性の難聴は 1,000 人の出生に対し 1 人の割合で生まれてくる。その予防方法は、風疹難聴を予防するワクチンしかない。感覚器医学における聴覚・平衡障害の研究も非常に重要であり、保存的治療、再生医療、人工感覚器の開発などが主要なものとなってくるであろう。主だった研究領域を列挙すると以下のようになる。

視覚領域としては、角膜移植、角膜および網膜の再生医療、感染症に対する網羅的な診断チップ、DDS による迅速治療法、遺伝子療法、ドライアイに対する評価法・治療法の開発、白内障の低侵襲手術、単焦点眼内レンズに対する調節力の付与、多焦点眼内レンズ、角膜形状矯正法の展開、緑内障の手術法開発、網膜色素変性症に対する遺伝学的介入と治療法開発、加齢黄斑変性に対する治療法の確立、などが挙げられる。聴覚領域においては、埋め込み型

骨導補聴器の開発、人工中耳の開発、内耳に対する再生医療的介入、人工前庭器の開発、などが挙げられる。

（４）科学技術的・政策的課題

・人工感覚器の国際競争力を強化するため、「医療機器開発ガイドライン」（2005 年　厚生労働省、経済産業省）が策定された。経済産業省が取りまとめた「新産業創造戦略」のなかでは、医療機器を将来の 7 つのリーディング産業のひとつとして位置づけ、人工器官（人工感覚器）もその中の重要な部分として位置づけられている。
・米国では、医療機器に関しては NIH が一元的に研究開発の助成を統括し、成果についても厳密に評価チェックしている。中小企業、ベンチャーへの振興についても、技術移転が可能な仕組みができている。そのため、中小企業の競争力が高められ、実用化においても、ベンチャーキャピタルの投資、大企業への技術移転などが行われている。
・欧州においては、各国の独自の規格、基準を統一し、EU 内で自由な流通ができるよう、欧州指令を統一する制度が確立されている。研究開発の助成を連邦政府がコントロールしている。
・再生医療に関しては、2013 年に再生医療推進法、改定薬事法、再生医療安全性確保法といった新しい法律が制定され、再生医療導入に向けた制度作りが着々と進んでいる。

（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）

・光学的研究と、視細胞および網膜の情報伝達系の機能的評価、さらに視神経以降の情報伝達系の研究を総合的に行って、はじめて良好な質の視覚に関する理解が得られる。最近、眼の高次収差が波面センサーで測定可能になったが、高次収差の一部は、中枢神経系で適応可能であることも分かってきた。高次収差は単に減らせばよいのではなく、中枢神経系の適応も含めて検討する必要がある。網膜は中枢神経系に属しており、生理的研究は進んでいるが、網膜色素変性などの病的な眼の視覚再生を目指すためには、ネットワークが病的に再構築された網膜の機構解明が必要である。さらに、人工網膜で電気刺激を与えた場合、光刺激に対する知覚とは異なっており、人工視覚の生理学をあらたに構築する必要がある。
・中耳の障害は 40～60dB の難聴を呈する。これは、鼓膜や中耳の感染性の疾患や奇形によるもので、聴力改善手術か補聴器の対象となる。手術で改善が不十分であれば気導補聴器あるいは骨導補聴器で補う。失聴に対する人工内耳埋込術は画期的な成果をあげている。しかし、先天聾の人工内耳手術での長期フォローアップでは、聴覚と発声・発語は良好であるが、構文力のような言語力の成長が遅れがちであることが報告された。聴力に対しては聴覚脳幹インプラントが実用化されている。ただし、それによって保たれる聴覚はシングルチャンネル人工内耳程度である。平衡障害についてはこれを補う方法はまだ開発されていない。
・近年の分子生物学的研究の発展を踏まえて、眼疾患の分子レベルの理解を深め、根拠に基づいた視覚障害医療を行うための基礎的研究をさらに進める必要がある。網膜血管新生の機構解明、網膜神経細胞保護の基礎的研究、近視化の分子機構の解明などは高齢社会を迎

えてますます増加すると思われる加齢黄斑変性、正常眼圧緑内障、高度近視による網脈絡膜萎縮などの予防法、治療法を確立する上で必須である。
・近年の分子遺伝学的研究で次々と難聴の原因遺伝子が発見されている。コルチ器の構造の細部障害別の難聴の原因遺伝子が見出されるにつれ、これらの障害の原因が複雑であることが明らかになってきている。
・再生医療は角膜、色素上皮といった組織において着実に臨床導入が進みつつある。昨今、開発されたiPS細胞は、量的な問題あるいは倫理的な課題を克服する切り札として、再生医療の適応範囲を飛躍的に拡大できる要素を含んでおり、今後の発展が期待される。

（6）キーワード

目、耳、鼻、舌、皮膚、再生医療、iPS細胞、人工内耳、生体材料、高齢社会、生活の質、神経、角膜移植

（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	◎	↗	・補償光学適用眼底走査型レーザー検眼鏡（AO-SLO）により、個々の視細胞・網膜神経線維束・血球動態が観察可能となった。既存の機器では検出不可能であった細胞レベルの異常所見が種々の眼疾患で発見された。 ・音を聞き取るのに重要な役割を果たす内耳の「有毛細胞」を再生させることに、マウスの実験で成功した。マウスの有毛細胞を人工的に壊し、蝸牛に穴をあけて神経のもとになる神経幹細胞に発光物質を組み込んで注入、再生するか観察した。その結果、有毛細胞が存在する溝に、光る細胞が１％未満だが入り込み、有毛細胞の形になった。 ・iPS細胞の外胚葉系細胞としての角膜上皮細胞、そして、神経堤由来細胞である実質細胞と角膜内皮細胞などへの分化誘導研究が進んでいる。 ・内耳組織や細胞の培養は、内耳再生研究を行う上で必須の技術である。未分化な内耳細胞から有毛細胞を分化させたり、有毛細胞と神経細胞を共培養してそのシナプスを再形成させることなどに成功した。現在、有毛細胞を効率的に培養・増殖させる試みなども行なわれている。
	応用研究・開発	◎	→	・ヒトiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞を用い、眼科疾患の一つである加齢黄斑変性（滲出型）の治療法の開発を目指している。患者自身の皮膚細胞を採取して培養し、多分化能（様々な細胞に分化できる能力）をもったiPS細胞を作製する。そのiPS細胞から網膜色素上皮細胞を誘導して純化し、さらに移植に適したシート状の組織に成長させる。作製した網膜色素上皮シートの品質・安全性確認を行った上で、新生血管を取り除いた患者の網膜下に移植する。その後、短期的には1年間、長期的には3年間、さらに患者の任意でより長期に渡って、安全性の確認や視機能に対する有効性などの検証を行う。 ・角膜再生は、角膜上皮幹細胞疲弊症など様々な角膜上皮疾患を治療するための再生医療である。患者から採取した口腔粘膜上皮細胞などを原料として温度応答性細胞培養器材にて作製した細胞シートを患者の患部に移植して治療することが行なわれた。
	産業化	◎	↗	・創傷被覆剤（人工真皮）として、ネオベールが販売され、実績を上げている。ネオベールは、ポリグリコール酸を材料とした吸収性縫合補強材で、特殊加工により伸縮性を付与したソフトな不織布である。約15週間後にはほとんど吸収されるため、長期間の補強を必要としない部位への適用に適しており、再手術が不要である。 ・培養表皮が上市され、重症熱傷に適応されている。皮膚が広範囲にわたって失われた場合、移植するために十分な面積の正常皮膚が得られないことがある。そこで、正常な皮膚から増殖能力が優れた表皮細胞を取り出して人工的に培養し、皮膚のようにシート状にしたものを受傷部位に移植する培養表皮移植の技術が開発された。培養表皮を受傷部位に移植することによって、水分の保持や感染防御といったバリアとして機能する表皮を再生することができる。 ・人工内耳が販売されている。さらなる小型化により、従来品より厚さが25%減少、重さは7.6gとなっている。手術時の侵襲性をできる限り抑えたデザインで、子供にも適したインプラントとなっている。多様な蝸牛に合わせた種類豊富な電極アレイを有しており、波型ワイヤーデザインにより、柔らかく、しなやかで蝸牛への低侵襲な挿入が可能となっている。不関電極と本体が一体化したデザインで、高性能電子回路を搭載、最大50,704回/秒の高頻度刺激を行えるようになっている。

米国	基礎研究	◎	→	・有毛細胞に特異的な細胞死を誘導するトランスジェニックマウスを用いて、*in vivo*での内耳再生誘導に関する研究が行われている。再生医学が進んだ場合、人工内耳よりも幹細胞移植が行われるようになり得るかどうか、今後の成果が待たれる。
	応用研究・開発	◎	→	・早期加齢性黄斑編成症（AMD）は65歳以上の米国人の失明の主原因であり、米国では推定で1,100万人が罹患している。加齢のほか遺伝的リスクや喫煙などのリスク要因が指摘されており、高血圧とAMDの関係を示唆する研究もあるが、その結果に一貫性はなかった。AMD発症と血管拡張薬を含む高血圧治療薬との関係を明らかにするために、コホート研究を実施し、血管拡張薬を服用していない者が早期AMDを発症した割合が8.2%であったのに対し、血管拡張薬を服用した者の早期AMD発症率は19.1%であり、年齢や性別などの因子を調整すると、血管拡張薬の服用により早期AMDの発症リスクが72%高まることが分かった。 ・加齢性眼疾患研究１（AREDS1）は、ビタミンC, ビタミンE、ベータカロテンおよび亜鉛を併用する治療によって、進行リスクが約25パーセント低減することを示した。AREDS2は、成人の加齢黄斑変性に対するルテインとゼアキサンチンの有効性を評価した。これによると、10mgのFloraGLOルテインと2mgのOPTISHARPゼアキサンチンの摂取について、ベータカロテンを含まないAREDS1サプリメントを併用摂取した群は、ベータカロテンを含むAREDS1サプリメントを併用摂取した群に比べて、重度の加齢黄斑変性への進行が18パーセント低減された。
	産業化	◎	→	・すでに自家培養皮膚、同種培養皮膚、同種凍結培養皮膚、同種複合型培養皮膚、代替皮膚、などが産業化されている。
欧州	基礎研究	◎	→	・イギリスなどの共同研究により、触覚や知覚の機能を与える神経は、別に特殊な感覚器があることが明らかにされた。この感覚的なネットワークは血管および汗腺などによって営まれていると考えられた。
	応用研究・開発	◎	↗	・ドイツでは、人工網膜の開発が行なわれている。多極電極を網膜下に埋植し網膜を刺激する方法で、これは眼球運動に応じた画像を得ることが可能である。現在、臨床試験が実施されている。 ・オーストリアにおいては神経性難聴の治療として、脳幹インプラントがすでに治療として実施された。
	産業化	◎	→	・ドイツでは自家培養表皮細胞、慢性外傷治療などがすでに産業化に至っている、また、イタリアにおいても自家培養表皮が上市されている。
中国	基礎研究	○	↗	・神経科学の研究にきわめて熱心であり、特にbrain machine interfaceの分野では評価が高まりつつある。この研究を展開する形での感覚器研究の発展が期待される。 ・中国の研究グループが米国との共同研究で、角膜輪部の幹細胞の分化を調節するキーファクターであるWNT7A、PAX6が特定方向への分化において重要な働きをすることを証明した。これを用い、皮膚幹細胞を角膜輪部の幹細胞に分化させ、角膜機能を修復する角膜治療の新たな方法を提案した。
	応用研究・開発	○	→	・装着可能で柔軟性のある人工電子皮膚の開発に成功したとの報道があった。人体の生理的信号をリアルタイムで計測できることを報告している。
	産業化	△	→	・産業化に関する情報は十分には集まっていない。
韓国	基礎研究	○	→	・皮膚に付着できる電子システムで、ナノ物質を使用し、パーキンソン病や手顫症のような運動障害疾患を診断できる電子皮膚の研究を行っている。

	応用研究・開発	○	→	・ 3Dプリンタを使った人工鼻、人工気管を作製し、患者への治療に使用したという報道がなされた。
	産業化	◎	↗	・ 自家培養表皮、培養同種ケラチノサイト、スプレー式細胞治癒製品、自家培養皮膚などがすでに産業化されている。

（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

- 感覚器医学研究連絡委員会報告　感覚器医学ロードマップ　感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間
- 神田　寛行　ほか　人工臓器 41（3）、2012
- 平成 17 年度特許出願技術動向調査報告書　人工器官　特許庁

3.5.9　運動器疾患

（１）研究開発領域名

運動器疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

運動器の病態に対して、その発症機序を解明し、それにもとづく予防・診断・治療技術を開発する研究

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

運動器とは身体活動を担う筋・骨格・神経系の機能的連合である。人は運動器を介する動作や行動によって、自分の活力・能力や尊厳を保持する。つまり自己の「自立と尊厳を支えている」のが運動器であり、その障害は QOL を著しく低下させる。加齢に伴って運動器の機能が病的なレベルまで低下した状態をロコモティブシンドロームと称し [1]、高齢化社会における重要な疾病であり、日本学術会議からも、健康寿命の延伸に向けた運動器の健康の重要性が提言されている [2]。

運動器疾患に対する研究は、運動器を構成する個々の要素に関する研究と、統合的な機能の改善を目的とした研究の二種類に分類される。

＜個々の構成要素に関する研究＞

骨は骨格を構成する主成分であり、したがってその変性や機能異常は、運動器の機能を著しく障害する。代表的な病態が骨粗鬆症であり、有病者数は 1,300 万人と推定されており、骨量および骨質の低下により、寝たきりの原因となる骨折（脊椎椎体骨折あるいは大腿骨頸部骨折など）を引き起こす。近年、骨粗鬆症の社会的認知度が向上し、それに伴い治療薬の開発が進められ、従来の活性型ビタミン D、ビタミン K、カルシウム製剤及びビスフォスフォネート系薬剤に加えて、SERM やエストロゲン、さらには抗 RANKL 抗体や骨量を増加させる初めての薬剤である PTH(1-34)など、様々な治療薬が開発されている。このような状況から、それぞれの薬剤の使用に関するガイドラインの策定が必須であり、国内外に様々なガイドラインが設定されている [3]。

これまでの研究は骨組織自体の解析が主体であったが、近年、他の生体のホメオスターシス維持機構との相互作用の研究が展開されている。その一つが免疫システムとの相互関係であり、関節リウマチという自己免疫疾患の骨破壊機序の解析から、両者がサイトカインなど多くの制御因子を共有していることが明らかになり、骨免疫学という新規の学術領域が形成されている [4]。自己免疫炎症において重要なヘルパーT 細胞のサブセットである Th17 細胞が、関節リウマチにおいては骨破壊を誘導する破骨細胞誘導性 T 細胞として機能すること、さらに骨髄間質細胞が造血幹細胞のニッチェを提供するなど、両者の間には密接な関係がある。また神経系や神経ペプチドの遺伝子改変マウスにおける骨代謝の解析を通じて，神経系との相互作用も重要な因子であることが明らかにされつつある [5]。様々な骨代謝異常における神経系の担う病態生理的な意義も明らかとなりつつあり、骨折の治癒においても、感覚神経を中心とする神経系が骨折部位へ浸潤することが正常な治癒には必須である。この神経系との相互作用は、次項に記載する運動療法とも関連している。このような臓器間でのクロス

トークの研究が今後は重要となってくると考えられ、新しい学術領域として研究支援体制の確立が望まれる。

骨が骨格の維持を司るのに対して、軟骨には成長軟骨として関節の長管骨の長軸方向の伸長を司る機能と、関節軟骨として関節の可動性に寄与する機能の二つをもつ。成長軟骨は通常 10 代後半まで存在している成長板に局在しており、外傷による損傷や先天性要因による機能障害は、それぞれ関節の変形や小人症の原因となる。関節軟骨の障害の代表的なものが関節痛から機能障害に至る変形性関節症であり、膝関節で 800 万人、股関節で 480 万人の有病者がいると推定されている。

成長軟骨に関しては、主として遺伝子改変マウスなどを用いた研究により、複雑な増殖分化機構が解明されつつある。最近その病態の一つである軟骨無形成症に対して、本邦における疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究から候補治療薬が発見された [6]。小人症の原因として最も頻度の高い疾患であり、この成果は科学的意義に加えて社会的にも大きなインパクトを与えるものであり、今後重点的に支援すべき研究である。

関節軟骨に関する研究は、関節軟骨細胞の増殖能力が著しく低いこともあり、未だ不明な点が残されており、変形性関節症の予防薬あるいは病態の進行を阻害するような薬剤の開発には至っていない。これがグルコサミン精製物に代表される科学的根拠の乏しいサプリメントの氾濫を招く原因となっている。社会的要求度が高い領域であり、重点的に研究を展開していくべきである。一方、関節病変は現在わが国で最も盛んに細胞治療が進められている病態でもある。海外ではすでに他家の軟骨細胞あるいは破砕した軟骨組織の移植が治療として行われているが、わが国では 2013 年に自家培養軟骨組織が医薬品として保険収載された [7]。現在は、体性幹細胞あるいは iPS 細胞から誘導された軟骨細胞を用いた細胞治療の開発が、再生医療実現化ネットワークプロジェクトとして進展されており、その成果が期待される。

骨格筋は日常の行動、動作に必須の組織であり、骨、軟骨と同様に運動器の重要な構成要素である。同時に骨格筋はわれわれの体の中で、糖エネルギー代謝を行う主たる組織であり、糖尿病やメタボリックシンドロームにも深く関係している。加齢に伴い発症するサルコペニアは筋肉量の低下と筋力あるいは身体能力の低下を併せもつ病態と定義されており、その定義上ロコモティブシンドロームと密接な関係を有する [8]。加齢によって、骨格筋重量はピーク時と比べて 3～4 割減少すると言われており、超高齢化社会の到来を前にして、いかに骨格筋の量および質を維持して活動可能な体を維持するかは重要な課題である。一方で骨格筋は我々の体の中で最も優れた再生能力をもつ組織の一つでも有り、その再生能力は筋衛星細胞が主体となるとされている。したがって筋衛星細胞の維持、自己複製及び分化機構を解析することは、サルコペニアの予防、そしてロコモティブシンドロームからの回復につながる重要な課題である。

以上の個々の構成要素に関する研究に共通した開発事項としては、正しく疾患の発症・進行をモニタリングできるバイオマーカーを同定し、それを用いた超早期診断法の開発から、予防医療、さらには先制医療の開発を目指した創薬研究がある。一つのアプローチとして、ゲノム解析からの疾患危険因子の同定が進められており、いくつかの疾患においては日本人集団における危険因子が同定されつつある [9]。また運動器病変に焦点を合わせたユニークなコホート研究である Research on Osteoarthritis Against Disability（ROAD）研究は高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究であり、将来極めて価

値のある情報が得られると期待される[10]。

＜統合的機能の改善を目的とする研究＞

「運動器不安定症」とは、「歩行時にふらついて転倒しやすい、関節に痛みがあって思わずよろける、骨に脆弱性があって軽微な外傷で骨折してしまう」などの病態を疾患としてとらえるために命名され、『統合的機能の改善を目的とする研究』が対象とする病態である[11]。このような病態に対する主たる治療は、変形性膝関節症に対する筋力強化や有酸素運動、骨密度低下に対する運動療法などの理学療法が主体となる。そのためには領域に特化した医師、看護師、理学療法士、健康運動療法士、健康運動実践指導者が必須となる。

ロコモティブシンドロームは、糖尿病やメタボリックシンドロームなど内分泌代謝学領域、脳血管障害などの循環器・老年学領域の病態と相互に密接な関係を持つため、これらの領域研究との交流が必要である。さらに Brain Machine Interface（BMI）開発などの電子工学やロボット工学など大領域の区分を超えた交流も必要である。

機能回復をめざす最終的な治療法である外科的治療の開発は、医療機器の開発と密接に関連していることから、「医療機器開発」の項を参照されたい。

（４）科学技術的・政策的課題

・2000 年に「BONE AND JOINT DECADE 2000-2010」として、種々の原因による運動機能障害から開放され、終生すこやかに身体を動かすことができる社会の実現を目指す活動が WHO より提言された[12]。それに呼応して、運動器疾患の主たる治療科である日本整形外科学会から 2007 年にロコモティブシンドロームという概念が提唱された。ロコモティブシンドロームとは、運動器の障害により要介護となるリスクが高まった状態をさし、さらにその中で転倒リスクが高まった状態が運動器不安定性症候群である。これらの疾病の概念は「健康日本 21（第 2 次）」の中でも取り上げられ、普及が進められているが[13]、まだその認知率は低く、さらなる周知活動が必要である。

・要介護認定が必要となる原因は、1 位が脳血管障害（脳卒中）、2 位が高齢による老衰、3 位が骨折や転倒、4 位が認知症、5 位が関節疾患（リウマチなど）であり、運動器の障害（3 位と 5 位）が深く関与している。更なる超高齢社会を迎えるにあたって、要介護人口を軽減することは医療経済にも大きな影響を与えるものであり、運動器疾患の罹患率、重症度を改善する前向きな政策の重要性が増している。同時に「寝たきり」状態となる危険性を強調するあまり、科学的根拠のない医療類似行為あるいはサプリメントの氾濫を招いていることも認識しなければならない。

・長浜コホート研究[14]に代表される現行の大規模コホート解析と次世代シークエンサーなどのゲノム解析技術を統合することで、有用な情報が得られることが期待される。しかしながら、多くの疾患は加齢に伴う退行性病変であり、コホート内の「健常者」がリスクフリーな個体であることは保証されず、発症の有無を確認するためには 10 年以上の追跡調査が必要であるなど、実質上の問題点がある。また複数のコホート研究のデータの相互利用を可能とするための、国家レベルでの運動器疾患の遺伝子研究に関するデータベースの構築が必要である。

・統合的機能の回復のためには運動療法が必須であるが、不適切な指導は効果が無いばかり

か、運動器障害を惹起あるいは悪化させる可能性があり、運動器に関する医学的知識をもつ医師、看護師、理学療法士、保健師、養護教員、健康運動指導士、健康運動実践指導者の養成教育が行政上の重要な課題である。

（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）

・再生医療実現化ネットワークプロジェクトとして、iPS 細胞を用いた再生医療の開発が進められており、運動器に関連した標的疾患として、脊髄損傷と関節軟骨障害が採択され、細胞治療に向けて研究が進行している。両者とも数年以内に臨床試験を開始する予定である[15]。
・iPS 細胞以外の細胞を用いた再生医療も多数進行中であり、本邦における二つ目の細胞製剤として、再生軟骨が保険収載され、医療としての普及が開始されている。
・骨代謝に関しては PTH(1-34)が、初の骨量を増加させる薬剤として使用開始されている。軟骨下骨の硬化により軟骨変性を助長するという報告もあり、慎重に長期経過をみる必要がある。また新たな標的因子としてセマフォリンが本邦において同定され、創薬へのプロジェクトが開始されている[16]。
・筋骨格系の難治性疾患に対して、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明、創薬事業が進められており、軟骨無形成症（FGFR3 病）において、候補治療薬が同定されるなど、大きな成果が出ている。
・骨格筋中に存在する新しい幹細胞として、脂肪組織と筋組織の分化決定に関与している細胞が発見された[17]。
・大規模コホート研究の一つである長浜コホート研究において、関節症の発生に関するモニタリングが開始されている。

（６）キーワード

整形外科学、骨代謝、コホート、人工材料、再生医療

（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	◎	↗	・骨代謝領域においては、骨免疫学や骨神経学など新しい学術領域の形成に結びつく成果が本邦から発信されている。極めて国際競争の激しい領域であり、現在は限定された研究者の成果であるが、今後本邦での当該分野の研究者層の拡大が期待される。 ・骨軟骨疾患に関するGWASは、遺伝学的に比較的統一されているという本邦の利点を生かして、世界に発する研究が報告されている。今後は、下記のコホート研究とのタイアップを積極的に進める必要がある。 ・骨格筋の研究に関しては、筋ジストロフィーを初めとする先天性の疾患に関して、国立精神・神経医療研究センターにおいて、世界に比類のない細胞バンクが形成されており、極めて貴重なリソースとなっており、疾患特異的iPS細胞研究に利用されている。 ・骨格筋内の新規の幹細胞の同定は、再生医療にも結びつく成果である。 ・コホート研究としてのResearch on Osteoarthritis Against Disability（ROAD）研究は膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究であり、運動器に特化したコホート研究として極めてユニークなものである。 ・同様に「長浜コホート研究」、「村上コホート研究」及び「鶴岡みらい健康調査」においても運動器に関連した情報が集積されている。
	応用研究・開発	○	↗	・骨代謝領域における創薬研究として本邦から発信されたものはないが、最近注目されているセマフォリンに関連した創薬が期待される。 ・再生医療実現化ネットワーク事業において、運動器に関連した課題として、脊髄損傷に対する応用研究が進められている。 ・同様にネットワーク事業の中で、軟骨再生に関して、体性幹細胞を用いるものから、iPS細胞を用いるものまで、複数が進められている。 ・骨格筋疾患の治療開発研究としては、筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ療法の開発が進められている。 ・疾患特異的iPS細胞を用いた研究により、軟骨無形成症に対する治療薬の候補が同定されたことは、難治希少疾患に対する応用の成果として特筆に値する。 ・骨組織の再生医療に関しては間葉系幹細胞などを用いた種々の応用研究が進められ、一部は先進医療へと進んでいる。
	産業化	△	↗	・運動器疾患に対する再生医療の産業化は、他国に比べると遅れていたが、2013年にJTEC社より、保険収載された治療薬として軟骨損傷病変に対する培養自家軟骨細胞組織（JAC）の販売が開始された。 ・軟骨病変に対するヒアルロン酸製剤は本法で開発されたものであり、本邦では広く使用されているが、国際的な評価は低く、エビデンスレベルを高める努力が必要である。
米国	基礎研究	◎	→	・骨および軟骨に関して、発生生物学的研究から、遺伝子改変動物を用いた研究まで、常に世界をリードする成果を報告してきている。米国骨代謝学会議（ASBMR）は、単に米国の学会ではなく、最先端の研究の発表の場として、高く評価されている。特にNature Medicineなどのインパクトファクターの高い研究雑誌に掲載される成果のほとんどが米国からのものである。その理由としては、研究者層が広いこと、そしてそれを支える豊富な研究資金であるが、近年、基礎研究領域への研究資金が減少しているらしい。

	応用研究・開発	◎	→	・ Bone and Joint Decadeの一環として、整形外科学会のみならず小児科学会、リハビリテーション学会及び骨代謝学会などによるUnited States Bone and Joint Initiative（USBJI）が構成され、学際的な研究が進められている。 ・ ES細胞を用いた脊髄損傷の治療研究のPhase IIが終了したが、有効性は実証されなかった。ただし、安全に遂行できたためDose-esclation1 studyに進むとのことである。
	産業化	◎	→	・ 一流研究者によるベンチャー企業の立ち上げ、そしてメガファーマへの売却による資金調達というサイクルが確立しており、応用研究からの産業化が促進されている。 ・ Osiris社は間葉系幹細胞に関する特許を米国において100種類以上成立させている。ただしこれらの基本的特許は欧州および日本では拒絶判定を受けていたり、すでに特許期間が終了している。
欧州	基礎研究	◎	→	・ 骨軟骨に関する基礎研究のレベルは米国と同等に高いレベルにある。 ・ 骨格筋に関する研究の歴史は古く、米国と肩を並べる成果を上げており、サルコペニアの研究のためにEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People（EWGSOP）を立ち上げている。
	応用研究・開発	◎	→	・ 再生医療に関しては、世界で初めて体外培養を経た細胞の移植による治療が1991年にスウェーデンから発表され、その後の細胞治療の嚆矢となった。その後も骨および軟骨組織に対する再生医療が応用研究から産業へと進んでいる。 ・ 特に北欧において優れた国家レベルの患者登録システムが整備されており、治療成績の把握などに極めて有用である。
	産業化	◎	→	・ 再生医療に関して、多数の企業ベースの治験が進行しており、特に多国間で治験が遂行できることが特徴である。再生医療製品としてChondroCelectが製品化されている。
中国	基礎研究	△	→	・ 運動器構成要素に関する基礎的研究のレベルは現時点では高くないが、他の領域と同様に、米国や欧州から帰国した研究者による進展が想定される。 ・ 一方で13億人の人口を背景としたコホート研究が進んでおり、次世代シークエンサーなどの解析機器も整備されており、今後他国ではできないような大規模研究の成果が発表されることが想定される。
	応用研究・開発	△	→	・ 運動器疾患の主たる診療科である整形外科医の数はChinese Orthopaedic Association登録会員として13万人に達している。特に特定の施設に集中した治療が行われており、その背景のもとに、倫理的検討が不足していると思われるものも含めて様々な臨床研究が行われている。
	産業化	△	→	・ 運動器疾患に対する創薬に関する情報は無い。 ・ 軟骨再生など再生医療の領域では産業化が進んでいると想定されるが、詳細な情報はない。
韓国	基礎研究	○	→	・ 運動器に関する基礎的研究のレベルは、特に高いものとはいえないが、論文発表数は多い。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 韓国整形外科学会の会員数は2,300人と少ないが、症例が集中しており、各施設での応用研究が遂行しやすい特徴がある。 ・ 再生医療に関する応用研究は日本より進んでおり、研究者によるベンチャー企業の立ち上げも盛んに行われている。
	産業化	◎	↗	・ 再生医療領域では、すでに多くの細胞・組織加工製品を医薬品として販売している。

（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

（８）引用資料

1）http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/index.html
2）http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t195-5.pdf
3）http://www.josteo.com/ja/guideline/index.html
4）Takayanagi H. Nat Rev Rheumatol 8:684-9, 2012
5）Sato S, et al. Nat Med 13:1234-40, 2007.
6）Yamashita A, et al. Nature, in press
7）http://www.jpte.co.jp/business/regenerative/cultured_cartilage.html
8）http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/sarcopenia_EWGSOP_jpn-j-geriat2012.pdf
9）Nakajima M, et al. Nat Genet 46:1012-6, 2014
10）http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/kansetu.html
11）http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/mads.html
12）http://bjdonline.org
13）http://www.kenkounippon21.gr.jp/kenkounippon21/about/
14）http://www.city.nagahama.shiga.jp/index.cfm/11,3709,96,558,html
15）http://www.jst.go.jp/saisei-nw/
16）Fukuda T, Nature 497:490-3, 2013.
17）Uezumi A, Nat Cell Biol 12:143-52, 2010

3.5.10 小児疾患

（１）研究開発領域名

小児疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

①新生児医療

a. 幹細胞移植による脳障害や肺損傷に対する新規治療技術の確立：分娩の際に臍帯血液および臍帯自体の間葉系細胞を採取し、その中に含まれる幹細胞を用いた移植を行う。新生児重度仮死による低酸素性虚血性脳症に対する血液幹細胞移植および間葉系幹細胞、慢性肺疾患に対する間葉系幹細胞を用いて研究が行われており、治療技術の確立を目的としている。

b. 早産児におけるゲノム・エピゲノム解析による病態の解析：SNP およびエピゲノム調節の早産児疾患への影響の解析で、早産児の病態に関する知識創出を目的とする。

c. 早産児疾患におけるバイオマーカーの探索：主に早産児疾患に関連するバイオマーカーの探索を行い、その病態への影響を研究し、病態に関する知識創出および治療技術の確立の両方を目的とする。

d. DOHaD：Developmental Origins of Health and Disease（DOHaD）は有名な Barker 仮説による、「胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼすという概念」で、早産児の長期予後という意味で極めて重要な研究領域となっている。知識の創出および治療技術への応用の両方が目的として研究が行われている。

②小児がん領域

a. ゲノム解析研究：次世代シークエンサーなど革新的なゲノム解析技術を用いた小児がんの新規標的遺伝子の探索、治療効果の判定、治療の層別化の研究が、小児がんの研究開発の主軸をなしている。本研究は、知識創出と技術開発の両面をもつ。

b. 免疫抗体療法：研究開発が臨床応用の段階に達している。本研究は、知識創出と技術開発の両面をもつ。

③小児腎疾患

a. ネフローゼ症候群における新規治療薬の開発：小児の難治性ネフローゼ症候群に対する副作用の少ない治療法の開発が求められており、新規薬剤の有効性が近年報告されている。今後、治療技術の確立に向けたさらなる研究が求められている。

b. 網羅的解析による小児腎疾患の病態解明：小児腎疾患における遺伝性背景について網羅的遺伝子解析、プロテオミクス技術を用いた病理標本の解析など、病態に関する知識の創出を行う。

④小児神経領域・発達障害

a. 自閉症の薬物治療開発：自閉症スペクトラム障害（以下、自閉症）は、対人相互交流の障害、こだわり・独特な行動や興味などを示す発達障害で有病率は人口の約１％と高く、社会機能に障害をきたすことから、知的レベルが高い患者においても疾病負担が大きい。同じく発達障害である注意欠如・多動性障害（ADHD）や他の精神疾患とは決定的に異なり、自閉症の本質的な症状を改善する薬物治療はいまだ確立されておらず、その開発

は世界規模の急務である。病態解明に向けた知識の創出に加えて、治療技術の開発を行う。

⑤小児アレルギー領域

a. 小児食物アレルギーにおける免疫療法およびコンポーネント検査の開発：近年、小児食物アレルギーにおいて経口減感作療法や舌下免疫療法などの免疫療法の確立やコンポーネントに基づいた検査の確立が試みられている。

経口減感作療法は、一定の範囲でその有用性が認められている。しかし、従来の経口減感作療法では、摂取中のアナフィラキシー症状が高頻度に発生することや治療後の寛解の維持が困難なことなどさまざまな問題点も生じているため、これらの問題点を改善することが試みられている。また、花粉症に対する治療として舌下免疫療法が行われるようになり、今後食物アレルギーに対する治療法としても注目されている。

コンポーネントとは、食品内に存在するアレルゲン性のタンパク質をさす。最近では、粗抗原に対する IgE 検査よりも、コンポーネントを用いた IgE 検査の方がより精度の高い診断ができることがわかり、様々な食品に対するコンポーネントの同定が試みられている。

⑥小児循環器領域

a. 小児の心疾患における人工臓器や臓器移植は、機能不全に対する究極的な機能回復の方法として近年発展したが、著明な臓器不足などの限界が明らかになりつつある。そこで、長期間使用でき、かつ安全性が高く、さまざまな体格の患児にも適応可能な、生体吸収性素材を用いた組織再生という方法が有望な方向性と考えられ、その臨床応用に向けた技術の確立が必要である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

①新生児医療

a. 幹細胞移植による脳障害や肺損傷に対する新規治療技術の確立：再生医療として臍帯のもつ可能性が注目をされており、臍帯の血液に含まれる血液幹細胞および臍帯組織の中の間葉系細胞を用いた研究が国際的に進められている。

新生児が重度仮死などにて出生した際に生じる低酸素性虚血性脳症は、その後遺症として脳性麻痺や重症心身障害児となり、生涯に渡り重篤な後遺症を残す大きな問題である。脳障害に対する根本的な治療は低体温療法の部分的な有効性が示され、現在広く行われる様になっている。その他にも薬物療法として、現在わが国ではメラトニンおよびエリスロポエチンによる治療が研究されている。

再生医療の試みとして、米国を中心に臍帯血液の中に含まれる血液幹細胞を用いた治療が研究されており、わが国でも動物モデルの研究および人での安全性試験が始められている。特に、最近結果が発表された米国での単群臨床試験では安全性と有効性が示唆されており、今後、わが国でもその有効性の検討が臨床試験として本格的に行われる予定である [1)]。臍帯血液の中に含まれる血液幹細胞を、急性期の低酸素性虚血性脳障害の児に投与するもので、児自身の臍帯血を用いることから、再生医療としても安全性が高く、現在標準的な治療となっている低体温療法と組み合わせて実施することが可能である。また、コスト面でも廉価であり、臨床応用が期待されている。また韓国からは、新

生児ではなく脳性麻痺の児に対する臍帯血幹細胞移植の臨床研究を行い、有効性があったとの報告も行われている。同様の臨床研究は米国でも進行中で、その結果の公開が待たれている状況である。

間葉系幹細胞については、韓国を中心に新生児の低酸素性虚血性脳障害や慢性肺疾患に対しての研究が行われている。特に早産児では、人工呼吸による肺損傷から慢性肺疾患の状態となり、生命予後や長期的な呼吸機能低下などをきたす大きな課題となっている。慢性肺疾患の児に対して臍帯間葉系細胞を気管内に投与する第 I 相試験が韓国で行われ、安全性と有効性が認められたとの報告が昨年度されている [2]。

b. 早産児におけるゲノム・エピゲノム解析による病態の解析：様々な疾患についての遺伝性の素因との関連は、遺伝子多型（SNP）の解析や遺伝子の修飾を調べるエピゲノム解析にて研究が進められている。特に次世代シークエンサーを用いて全ゲノム解析（GWAS）を行う網羅的手法での研究方法への期待が高まっている。これまで SNP の早産児における疾患への影響は、小規模の限られた SNP 解析に関連した検討が報告されるにとどまっていたが、その意義と実用性については十分ではなく、網羅的解析の必要性が指摘されてきた。その中で、最近、米国の GWAS 研究で早産児の慢性肺疾患に影響する SNP が同定され、結論としては大きな影響のあるものは少ないという結果が報告されている [3]。現在、海外での GWAS を用いた研究は進行中と見られ、結果の報告が待たれる。一方で、日本からの報告はなく、わが国の課題となっている。また、同じ遺伝子でもメチル化やヒストン修飾などの活性の調節因子が大きく疾患に影響を与えることが知られてきており、早産児疾患とエピゲノムの関連についても注目されている。エピゲノム解析の、特に網羅的解析については、現状では世界的に報告はまだなされておらず、今後注目される領域となっており、わが国でもそうした研究の推進が期待される。

c. 早産児疾患におけるバイオマーカーの探索：新生児、特に早産児では、炎症反応を含む生体反応系は成人とは大きく異なっていることが想定されており、例えばサイトカインについては多数の研究結果が報告されている。日本でもそうした早産児での血液中サイトカインなどの世界レベルの研究が行われており、サイトカインプロファイルの研究では世界的にも一歩進んでいると思われる [4]。今後はさらにサイトカイン以外についても網羅的に研究が進められ、病態の解明につながることが期待されている。

d. DOHaD：Developmental Origins of Health and Disease（DOHaD）は、成人期などの後の健康課題の原因が、周産期胎児期にあるという「胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が､成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼす」という考え方で、その元となった英国での Barker などの疫学研究結果では、胎児期の母胎内の低栄養状態が成人期の心血管障害の発症率に関連を認めたと報告されている。一方、現在わが国では新生児の平均出生体重が減少傾向にあり、低出生体重児の増加が認められていることから、胎児は以前に比較して低栄養状態に置かれている。この傾向が、今後わが国での糖尿病や心血管疾患などの生活習慣病の増加につながる可能性があり、重大な懸念がされている。国際的にも動物実験などによる病態の解明と、疫学的な研究が数多く実施されており、わが国でも研究会が発足し、研究が進められている。

②小児がん領域

小児がんは成人がんと比べると稀であるものの、わが国における小児死亡原因の主要因であることから、予後の改善は、少子高齢化が進行するわが国において急務と考えられる。成長、発達の過程にある小児期という特殊性を鑑みると、小児がんの治療は、できる限り副作用を軽減し、かつ十分な抗腫瘍効果を担保したものでなければならない。そのためには分子病態に立脚した新規治療法、診断技術を開発する必要があるものの、その希少性から、小児がんにおける研究開発は、国内外の動向をみても成人がんと比べると著しく立ち遅れているのが現状である。

a. ゲノム解析研究：次世代シークエンサーを用いた大規模ゲノム解析の研究は、小児白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍などで行われているものの、成果の多くが米国、欧州から発信されたものである。

b. 免疫抗体療法 [5),6)]：がんの免疫療法に関しては、神経芽腫に対する抗 GD2 抗体の臨床応用は欧米ではすでに行われているものの、わが国では未承認薬であることから、ようやくパイロットスタディが開始された状況である。成人領域では、白血病に対する抗キメラ抗原受容体（CAR）療法、固形腫瘍に対する PDL1 抗体療法の成果が報告され、国内外で第 1/2 相臨床試験が開始されたが、小児領域ではまだ基礎研究の段階である。

③小児腎疾患

a. ネフローゼ症候群における新規治療薬の開発：ネフローゼ症候群の根本原因は未だに不明だが、小児では多くの場合にステロイドが効果的である。しかし成長期の子どもに対するステロイドの長期の使用による副作用が問題となるため、より副作用の少ない治療法の開発が求められている。わが国では免疫抑制薬のシクロスポリンなどが使用されるが、副作用がより少ないとされるタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬の使用報告が海外で相次いでいるものの、現在国内でネフローゼ症候群に対しては未承認である。またリツキシマブについては、諸外国に先んじて Iijima K などがわが国の臨床研究によりその難治性ネフローゼ症候群に対する有効性を示した [7)]。

b. 網羅的解析による小児腎疾患の病態解明：小児腎疾患においては遺伝的背景が濃厚な疾患が多く存在する（ネフロン癆、難治性ネフローゼ症候群、C3 腎症、非典型溶血性尿毒症症候群など)。これらの疾患に対する網羅的遺伝子解析は海外において盛んに行われているものの、わが国では各研究施設で個別の検討を行うのみであり、非常に遅れている。またプロテオミクス技術を用いた病理標本の解析についても国際的にはその使用範囲が広がっているが、国内における技術開発はこれまで進んでいない。海外では症例のレジストリ登録が進んでおり、それに伴うサンプルの集約化が効率的に行われているが、わが国ではそのように希少な疾患の多数サンプルをまとめて網羅的に解析可能な研究環境が実現していない。

④小児神経領域・発達障害

a. 自閉症の薬物治療開発：自閉症は対人相互交流の障害、こだわり・独特な行動や興味などを示す発達障害で、早ければ幼児期にも診断可能である。近年は自閉症に対する理解が進み、学業や就労の問題を契機に自閉症と気づかれることも多い。同じく発達障害である ADHD では中核症状を改善する治療薬が確立しており、現在も療育とともに治療の中心となっている。対照的に自閉症では、中核症状とくに社会性の障害に対する治療薬はいまだ確立しておらず、療育に頼るしかないのが現状である [8)]。

しかしながら近年、自閉症に関する研究には目覚ましい進歩がみられ、根本的治療薬の開発が現実的に期待される段階まできていると考えられる。例えば、自閉症の原因遺伝子が明らかになり、病態解明が進みつつある[9)-11)]。自閉症を特に合併しやすい稀少疾患をモデルとして、分子レベルの病態にもとづく治療薬の効果が動物レベルで示されている。難治性疾患のひとつである結節性硬化症はその代表例であり[12),13)]、臨床における有効性を示唆する研究成果も得られつつある[14)]。以前から研究が行われているオキシトシン、バソプレッシンに関しては、臨床でも治療薬の開発が取り組まれている[15)-19)]。

⑤小児アレルギー領域

a. 小児食物アレルギーにおける免疫療法およびコンポーネント検査の開発：

免疫療法：わが国では、抗ヒスタミン薬と経口減感作療法を組み合わせた治療、低アレルゲン化食による経口減感作療法や経皮免疫療法などが試みられている。諸外国では、加熱処理による低アレルゲン化食の経口減感作治療以外に、抗 IgE 抗体（オマリツマブ）と経口減感作を組み合わせた治療法や漢方薬を用いた免疫療法などが取り組まれており、一定の成果を挙げている[20)]。また、わが国では花粉症に対して舌下免疫療法が適用されるようになったが、諸外国では、ピーナッツアレルギーの治療としての舌下免疫療法が開発されている[21)]。

コンポーネント：わが国では、大豆の 2S アルブミンに属するタンパクが大豆アレルギーの新たな原因コンポーネントになることが示され[22)]、今後も新規のコンポーネントが発見される可能性が考えられる。諸外国では、α-Gal（carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose）とよばれる糖鎖に特異的な IgE が獣肉に対する遅発性アレルギーの原因であることが発見され[23)]、今後タンパク質以外の食品が抗原として発見される可能性が考えられる。

⑥小児循環器領域

小児先天性心疾患は、出生する小児の約１％に合併する先天的異常であり、その他の臓器と比較しても、もっとも発生頻度の高い疾患群である。これらの様々な先天性心疾患に対しては、様々な外科的手術が工夫され、周術期管理技術の向上とともに、治療成績が飛躍的に改善し、患者の予後は著明に改善した。しかし、その一方で、慢性的な心不全状態に置かれる小児患者数も増大しており、これらの患者の QOL を改善し、成人に達した時に充実した社会生活を送れるようにすることがこれからの重要な課題である。

これらの慢性小児心疾患患者の中には、心不全が回復不能となる患者も多い。それらの患者を救うには、現状では心臓移植しか究極的な改善策はない。一方で同種臓器移植では、術後拒絶反応に対する管理のため、生涯にわたる管理を必要とする。そして、それに伴う費用の問題や、またとくに日本において、著明な臓器不足といった現実と限界も明らかになりつつある。また小児心臓血管手術時にはその欠損部を補填・形成するため、さまざまな人工医用材料が使用されているが、術後血栓形成や感染、石灰化、成長性がないなどの欠点を有しているため、患児はイベントが起こった場合や、成長に伴うサイズのミスマッチが疑われる場合は再手術を余儀なくされている。

このような状況のなか、1980 年代後半に生きた自己細胞を使って本来の機能をできるだけ保持した組織・臓器を人工的に作製する組織工学（tissue engineering；TE）という概念が提唱され始め、Massachusetts Institute of Technology の Langer や Harvard 大学医

学部の Vacanti らが生体吸収性ポリマーを細胞の足場（scaffold）として利用し、その可能性について最初に報告した[24)、25)]。生体内に移植された scaffold に周囲組織から細胞が浸潤し、組織が形成され、一方でポリマーは生体内で分解・吸収され、最終的に再生組織は生きた自己細胞からなる組織で構成される。そのため、現在人工血管置換術などで用いられるダクロンやポリテトラフルオロエチレン（expanded polytetrafluoroethylene；ePTFE）といった人工血管と比較すると、①血管としての生理学的特性に優れる、②小児ではとくに重要な生物学的成長が期待できる、③傷害時の自己修復機転が期待できる、④移植後の感染に強い、などの点で優れた機能を発揮する可能性を秘めている。

（４）科学技術的・政策的課題

①新生児医療

- 新生児は身体が小さく、また特に早産児では未熟であるため、臨床検体の採取が困難であり、極微量の検体での研究が必要とされる。このため、以前は検体を集めること自体が非常に困難で、蓄積された知識は非常に乏しかった。近年の技術の進歩で、微量検体での解析がかなり対応可能となってきており、最近は新生児や早産児でもかなりのデータ集積がなされてきている。

②小児がん領域

- 小児がんの希少性（検体収集の困難さ）
- 小児がんの基礎研究を支持する大規模財源の欠如（わが国で、小児がんに特化した大規模研究費は少ない）
- 米国では、「Target project」など、小児がんを含むがんの大規模シークエンスプロジェクトが国家的プロジェクトとして行われているが、わが国における大規模シークエンスプロジェクトはない
- 未承認薬をわが国において小児科領域で承認を得ようとする際の制度の見直し

③小児腎疾患

- 症例登録制度の欠如：米国および欧米では腎疾患の総合レジストリ制度が進んでいる。特に臨床データとあわせて血液や尿、さらには網羅的遺伝子解析結果も含めたレジストリが構築されており、研究者はそのレジストリ登録患者からデータの抽出が可能になっている。この制度により臨床研究が極めて効率的に行われている。

④小児神経領域・発達障害

- 自閉症一般では原因が多岐にわたるため、薬物治療の有効性を予測できるバイオマーカーがない現状での単純な臨床試験では、治療薬開発は困難を極めると予想されている。
- 自閉症の診断評価において標準的とされる評価尺度（ADI-R、ADOS など）が、英語による資格認定（患者と英語で面接訓練しなければならない）にしか対応していない。日本を含め非英語圏では有資格者が非常に少なく、国際的に通用する自閉症関連の研究を非英語圏で行うことが非常に困難となっている。対応言語の拡大、国際的に通用する代替尺度の開発など、対応が必須である。

⑤小児アレルギー領域

- 基礎研究と臨床研究を結びつける産官学連携が乏しいため、基礎をベースにした臨床研究が個々の臨床家と研究者との個人的な連携で成り立っており、制度的に基礎研究に基

づいた臨床研究を行う基盤が乏しい[26]。
- 臨床家が基礎研究を学ぶ制度が不十分である[26]。

⑥小児循環器領域

現在の小児心疾患領域では、心房中隔欠損症（ASD）に対するカテーテル的（非手術）閉鎖デバイスや、低侵襲手術デバイスなど様々な素材やデバイスが開発されているが、その多くが非吸収性素材からできており、それゆえにこれら素材やデバイスには下にあげるような欠点が存在する。

- デバイスサイズの問題；生産効率のため規格サイズが定められており、必ずしも患者が必要とするサイズのデバイスを供給できていない。
- 術後の問題；手術時の低侵襲化に主眼が置かれ、術後異物留置による変化や、将来的な手術に与える影響などは考えていない。
- 費用の問題；デバイスのほとんどが海外製のため、その費用は莫大であり、皆保険制度である日本の医療費増加に歯止めがかからない状況になりつつある。

このようなデバイスを第一世代とするならば、これら欠点を解決すべく、現在のデバイスのよい点をより発展させ、国内でも研究が進められているような体内で分解・吸収される素材を用い、患者の必要とするサイズのデバイスを供給することは、iPS 細胞による臓器復元と並び将来的な究極の目標となっていくと考えられる。このような「オーダーメイド医療」を行うには、精密かつ安価で多種多様なサイズに素材を加工する 3D プリンタなどの技術と組み合わせることが重要であると考えられる。しかしながら、3D プリンタは多くがアメリカやドイツからの輸入で高価であり、その上、造形に使う素材も限られ、生体分解性ポリマーからの造形及び安全性の検討はなされないままに、一部研究機関で既存の 3D プリンタを改良し研究を進められているのが現状である。

（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）

①小児がん領域

- 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「統合的ゲノムスキャニングによる難治性小児固形腫瘍の新規標的分子の探索」
- 次世代がん研究戦略推進プロジェクト「希少がん・小児がん」
- 医師主導治験「抗 GD2 抗体療法」
- 医師主導治験「卵巣がんに対する抗 PD-1 抗体を用いた新規分子標的療法」

②小児腎疾患

- ネフローゼ症候群における新規治療薬の開発（リツキシマブ、アバタセプトなど）
- 疾患別レジストリ（ネットワークシステム）による網羅的解析の進歩（以下に例示）
  - ネフローゼ症候群ネットワーク（NEPTUNE）
    （https://www.rarediseasesnetwork.org/NEPTUNE/）
    ネフローゼ症候群のレジストリによる原因解析結果なども報告されている[27]。
  - 小児慢性腎疾患コホート研究（CKiD）
    (https://clinicaltrials.gov/show/NCT00327860)
    小児慢性腎疾患レジストリによる臨床研究も行われている[28]。
  - NEPHCURE 財団（腎臓研究を支援する組織）（http://nephcure.org/）

➢ 腎組織プロテオーム解析

腎組織標本から微量のタンパク質を解析して病理診断につなげる新たな試みが行われており、新たな知見が報告されている[29)-32)]。

➢ 網羅的遺伝子解析

希少な腎疾患の遺伝子を国際的に集積し、解析することによって新たな原因遺伝子の同定に成功する例が相次いでいる[33),34)]。

③小児神経領域・発達障害

- 自閉症の治療薬開発につながる研究成果は、国内からも近年発表されている。オキシトシンに関する研究は最も歴史が長く、基礎、臨床ともに研究成果の報告が最も多い。近年では、オキシトシンが自閉症患者の社会認知を改善することが、わが国より発表されている[15),16)]。
- 自閉症を合併しやすい難治性疾患の結節性硬化症のモデルマウスで、病態に作用する薬剤ラパマイシンが自閉症症状を治すことを示した[12)]。同様の研究成果は、同時期に海外からも報告され[13),14)]、新たな創薬ターゲットとして世界的にも注目されている。
- 海外ではバソプレッシン受容体阻害剤による臨床試験も進められている[17),18)]。

④小児アレルギー領域

- 免疫療法：諸外国では、低アレルゲン化したリコンビナントタンパク質を用いた経口減感作療法の開発や、ペプチド（ペプチド結合で結合したアミノ酸）やナノ粒子を用いた経口減感作療法をめざす基礎研究が行われている[20)]。また、リポソーム（リン脂質の重合構造をもつ、0.1～0.2μm のマイクロカプセル）に抗原やインターロイキン-12 を取り込ませて投与することにより、抗原特異的に免疫寛容を誘導する免疫療法も開発されている[20)]。
- コンポーネント検査：α-Gal 以外にも、マウスの研究でピーナッツ摂取時に中鎖脂肪酸トリグリセリドを併用するとアナフィラキシーが誘発されやすいことがわかり、従来のタンパク質以外の物質が原因抗原あるいは、アナフィラキシーの発症に関わる可能性があると考えられる[35)]。

⑤小児循環器領域

- 米国 Yale 大学とオハイオ州立大学（Nationwide Children's hospital）においては、すでに FDA 承認下の先天性心疾患に対し外科治療（Fontan 手術）時の TCPC グラフトとして、生体分解性ポリマーで作製した人工血管（TEVG）に骨髄単核球細胞を播種して手術に使用する臨床試験を実施されており、実用化に向けて動き出している[36)-40)]。
- 米国・独国を中心に生体内分解性金属（マグネシウム合金）を用いた冠動脈ステントが開発され、施設倫理委員会承認下でヒト臨床治験が施行され、発表されてきている。
- 中国・韓国では生体分解性金属（マグネシウム合金）を用いた整形外科領域のデバイス開発が行われてきており、ヒトへの応用が図られている[41)]。

（6）キーワード

①新生児医療：幹細胞移植、臍帯血移植、全ゲノム解析、エピゲノム、DOHaD、バイオマーカー

②小児がん領域：次世代シークエンサー、エクソーム解析、全ゲノム解析、トランスクリプ

トーム解析、神経芽腫、横紋筋肉腫、骨軟部腫瘍、白血病、標的分子、微小残存病変、バイオマーカー、治療の層別化、免疫抗体療法

③小児腎疾患：ネフローゼ症候群、プロテオミクス、次世代シークエンサー

④小児神経疾患・発達障害：自閉症スペクトラム障害、mTOR、ラパマイシン、オキシトシン、バソプレッシン

⑤小児アレルギー領域：経口減感作療法（Oral Immunotherapy; OIT）、舌下免疫療法、コンポーネント、IgE、Component Resolved Diagnostics、抗 IgE 抗体、オマリツマブ

⑥小児循環器領域：生体吸収性素材、組織工学（Tissue Engineering：TE）、人工血管、ASD デバイス、3D プリンタ

（７）国際比較

①小児がん領域

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	△	↗	・研究水準：国際的に引け劣らない[42)-46)]。 ・政策対応：小児がんの政策に重点をおいている。 ・理解促進・社会との対話：小児がん拠点病院などインフラの整備が進んでいる。
	応用研究・開発	△	↗	・研究水準：国際的に引け劣らない[47)]。 ・政策対応：小児がんの政策に重点をおいている。 ・理解促進・社会との対話：医師主導型治験は、依然として少ない。
	産業化	×	→	・研究水準：国内の企業との連携は少ない。 ・政策対応：インフラの整備の遅れ。 ・理解促進・社会との対話：社会への普及は少ない。
米国	基礎研究	◎	↗	・研究水準：世界をリードしている[48)-50)]。 ・政策対応：小児がんの研究に大型予算が多数ついている。 ・理解促進・社会との対話：検体提供への理解が進んでいる。
	応用研究・開発	○	↗	・研究水準：世界をリードしている[49)]。 ・政策対応：インフラが整備されている。 ・理解促進・社会との対話 理解は深い。
	産業化	○	↗	・研究水準：国際的に引け劣らない[42)-45)]。 ・政策対応：小児がんの政策に重点をおいている。 ・理解促進・社会との対話：企業との連携が充実している。
欧州	基礎研究	○	↗	・研究水準：世界をリードしている。 ・政策対応：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 ・理解促進・社会との対話：検体提供への理解が進んでいる。
	応用研究・開発	○	↗	・研究水準：世界をリードしている。 ・政策対応：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 ・理解促進・社会との対話：企業との連携が充実している。
	産業化	○	↗	・研究水準：国際的に引け劣らない。 ・政策対応：迅速かつ柔軟な対応がなされている。 ・理解促進・社会との対話：迅速かつ柔軟な対応がなされている。
中国	基礎研究	△	↗	・研究水準：主だった成果なし。 ・政策対応：特化した政策に乏しい。 ・理解促進・社会との対話：立ち遅れている。
	応用研究・開発	△	↗	・研究水準：主だった成果なし。 ・政策対応：特化した政策に乏しい。 ・理解促進・社会との対話：立ち遅れている。
	産業化	×	→	・研究水準：立ち遅れている。 ・政策対応：立ち遅れている。 ・理解促進・社会との対話：立ち遅れている。
韓国	基礎研究	△	↗	・研究水準：主だった成果なし。 ・政策対応：立ち遅れている。 ・理解促進・社会との対話：立ち遅れている。
	応用研究・開発	△	↗	・研究水準：主だった成果なし。 ・政策対応：立ち遅れている。 ・理解促進・社会との対話：立ち遅れている。
	産業化	×	→	・研究水準：立ち遅れている。 ・政策対応：立ち遅れている。 ・理解促進・社会との対話：立ち遅れている。

②小児腎疾患

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	△	→	・研究水準において大きなブレイクスルーはない。
	応用研究・開発	○	↗	・多施設共同臨床研究が進んでいる。
	産業化	△	→	・アカデミアの枠を越えて一般社会への啓発蒙活動などの動きは依然活発ではない。
米国	基礎研究	◎	→	・大規模なサンプルの集積からの網羅的解析を行うシステムが構築されている。
	応用研究・開発	○	→	・疾患別レジストリ（ネットワークシステム）を用いた解析や網羅的解析が進行している。
	産業化	◎	→	・private foundationによる寄附制度やそれを通した情報公開が広く行われている。
欧州	基礎研究	○	→	・大規模なサンプルの集積からの網羅的解析を行うシステムが構築されている。
	応用研究・開発	○	→	・疾患別レジストリ（ネットワークシステム）を用いた解析や網羅的解析が進行している。
	産業化	○	→	・private foundationによる寄附制度やそれを通した情報公開が広く行われている。
中国	基礎研究	○	↗	・文献や学会などへの発表は際立って増えている。
	応用研究・開発	△	↗	・High impact Journalに載るレベルではないが、多くの症例を集めた解析などが報告され始めている。
	産業化	×	→	
韓国	基礎研究	△	→	・数年の発表件数や質に変化はない。
	応用研究・開発	×	→	・High impact Journalに載る臨床研究の報告はない。
	産業化	×	→	

③小児神経・発達障害

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	◎	↗	・この数年で、自閉症の基礎研究に関する複数の論文が発表されている。内容もオキシトシン関連[51]、mTOR関連[12]に限らず多岐にわたっており[52]、多様な自閉症の原因を広くカバーしている。
	応用研究・開発	○	↗	・オキシトシンについては、ヒトを対象としたオリジナルの研究成果がすでに得られている[15,16]。また、mTOR関連の動物研究の成果は、難治性疾患である結節性硬化症を対象とする臨床研究への橋渡しが比較的容易と考えられる[12]。
	産業化	×	→	・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。
米国	基礎研究	◎	↗	・以前より、自閉症の病態解明に関する質の高い基礎研究の成果が多数報告されている。対象とする病態もオキシトシン関連[53,54]、mTOR関連[13]など多岐にわたり、地域別の論文数では群を抜いている。
	応用研究・開発	◎	↗	・基礎研究の成果に基づいた、創薬につながりうる応用研究もすでに報告が多数ある。動物モデルに対する治療実験や、すでに臨床使用可能な薬剤において治療効果を示唆するデータが得られている[14]。
	産業化	△	↗	・市販品として入手できる状況にあるオキシトシンのほか、新規治療薬としてバソプレッシン受容体阻害剤を開発しており、治験が進行中である[17,18]。
欧州	基礎研究	◎	↗	・米国に次いで、多領域において質の高い成果が得られている[55,56]。
	応用研究・開発	○	↗	・オキシトシンにおける臨床研究はある程度行われていると、論文発表からは推測される[57]
	産業化	×	→	・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。
中国	基礎研究	△	→	・インパクトの高い基礎研究の成果は、近年報告が乏しい。
	応用研究・開発	△	→	・ヒトを対象とした研究の報告は散見されるが[58]、治療研究の報告は明らかでない。
	産業化	×	→	・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。
韓国	基礎研究	×	→	・近年、インパクトの高い基礎研究の成果は明らかでない。
	応用研究・開発	×	→	・近年、インパクトの高い応用研究の成果は明らかでない。
	産業化	×	→	・現在のところ、新規化合物の開発、既存薬物の適応拡大を目指す具体的な取り組みは明らかになっていない。

④小児アレルギー領域

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	△	→	・研究水準については、大豆、ゴマの2Sアルブミンが新たなコンポーネントとして同定された。また、2つの異なるコンポーネントのエピトープを融合したリコンビナントタンパク質に基づいたIgE測定を行うことにより、アレルギーの検査精度をあげる工夫がされている。しかし、食物アレルギーや、減感作療法に対する原因解明に関わる積極的な研究成果が出ていない。
	応用研究・開発	○	↗	・研究水準では、低アレルゲン食による改良型経口減感作が試みられていることや、新生児に、早期保湿剤の塗布を行うことにより、食物アレルギーの発症リスクが低下することが示され[59]、ある程度の活動・成果が認められている。 ・「政策対応」「社会への対話」としては、学校および保育所におけるアレルギー児に対する取り組み（ガイドラインの制定、各種会議や通知、研修による関係者の理解への周知徹底）や学校・教育委員会における実際の対応を把握するための全国的調査の実施が行われている。
	産業化	△	→	・小児喘息患者に対して抗IgE抗体薬（オマリツマブ）が、また、スギの花粉症に対してスギ舌下免疫療法薬の使用が認可されているが、いずれの治療法も食物アレルギーに対して適用・応用されていない。
米国	基礎研究	○	→	・マウスモデルを用いて、食物アレルギーとマイクロバイオームとの関係や、脂質が食物アレルギーの発症にどのような効果を与えるか[35]について示しており、一定の成果が得られている。
	応用研究・開発	○	↗	・ピーナッツアレルギーに対する舌下免疫療法（A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial）[21]や、漢方薬を用いた免疫療法[20]で一定の成果を挙げている。 ・経口減感作療法の長期的予後についてのデータが集積してきている[60]。 ・政策面では、NIHによるExpert Panel on Food Allergy Researchレポートに基づき、Food Allergy Initiative（FAI）を立ち上げ、研究面、資金面、教育面で、食物アレルギーに関わる研究者や臨床家を増員するよう働きかけている。
	産業化	○	→	・経口減感作療法に抗IgE抗体（オマリツマブ）を併用した治療では、単独の経口減感作療法に比較して副作用の減少と高率の脱感作が誘導できている[20]。 ・また、Ara h 2-Fcγ融合タンパク質を用いた新規免疫療法の開発[61]で一定の成果をあげている。
欧州	基礎研究	○	→	・マウスモデルを用いて改変ワクシニアアンカラウイルスベースのオボアルブミンワクチンによる食物アレルギーへの治療の試み[62]や、食物アレルギーに対するCpGモチーフを用いた免疫療法が試みられている[63]。
	応用研究・開発	◎	↗	・ピーナッツアレルギーに対して、低エピトープ化したリコンビナントタンパクを経肛門的に用いた免疫療法[64]や高免疫化した抗原・アジュバンドを用いた皮下免疫療法[65]などが試みられており、一定の成果を挙げている。 ・欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）では、「食物アレルギー・アナフィラキシーガイドライン」において、1)ガイドライン、2)システマティックーレビュー、3)プロトコールの3章に分けて、よりエビデンスに基づいた標準化したガイドラインを作成することにより社会への理解を促進している[66]。
	産業化	◎	→	・ファディア社によるimmunoCAP® ISACにより、ごく少量の血清で多種のコンポーネントを同時測定可能となり、多抗原アレルギーに対するコンポーネント診断が飛躍的に容易となった。現在も新たなコンポーネント診断が開発されている[67]。

中国	基礎研究	×		
	応用研究・開発	×		
	産業化	×		
韓国	基礎研究	×		
	応用研究・開発	×		
	産業化	×		

⑤小児循環器領域

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	◎	↗	・産総研（茨城県）を中心に生体分解性金属（マグネシウム合金）の素材研究が活発に行われている[68)-74)]。
	応用研究・開発	△	→	・2000年代に東京女子医大を中心とした、生体分解性ポリマーによる人工血管移植の動物実験・治験がなされ、良好な成績が報告されている[75)]。 ・新規素材を用いたデバイス開発に関しては諸外国に比してかなり出遅れている。
	産業化	△	→	・一部民間企業で、生体分解性素材を用いた医療用デバイスが製造・販売されている[76)]。 ・新規素材を用いたデバイス開発・市販化に関しては諸外国に比してかなり出遅れている。
米国	基礎研究	○	↗	・Yale大学、Nationwide Children's Hospital、Pittsburgh大学などで、生体分解性ポリマーを用いた血管用グラフとの研究が積極的に行われており、一部、臨床治験が行われている[75),77)-79)]。
	応用研究・開発	◎	↗	・Nationwide Children's Hospital、Pittsburgh大学などで、生体分解性ポリマーを用いた血管用グラフトを用いて、FDA承認下の臨床治験が行われている[75),77),78)]。
	産業化	○	↗	・エチコンやコヴェディエン社が生体分解性素材を用いた吸収糸やデバイス開発を行っており、すでに市販化されている[80),81)]
欧州	基礎研究	△	→	・素材研究に関しては詳細な報告は活発でない。
	応用研究・開発	○	↗	・EU-FP7 ProjectやBIOSOLVE Projectなど官民一体となった生体分解性素材を用いた治験が行われている。
	産業化	○	↗	・Biotronikなどの企業が、冠動脈ステントなどにおいて商品化を目指している。 ・SYNTELLIX社はすでに、生体分解性金属の整形外科用デバイスを実用化している。
中国	基礎研究	△	→	・素材研究に関しては詳細な報告は活発でない。
	応用研究・開発	○	↗	・大連大学付属病院などが大腿骨頸部骨折治療用スクリュー臨床治験など施工しており、近年、積極的な開発を行っている。
	産業化	△	→	・まだ実用化までは至っていない。
韓国	基礎研究	△	→	・素材研究に関しては詳細な報告は活発でない。
	応用研究・開発	△	↗	・手骨折治療スクリュー臨床試験"MHV project"などが報告されており、近年活発化している。
	産業化	△	→	・まだ市販化レベルまでは至っていない。

（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) Cotten CM, et al.. J Pediatr. 2014;164(5):973-979.
2) Chang YS, et al. J Pediatr. 2014;164(5):966-972.
3) Wang H, et al. Pediatrics. 2013;132:290-7.
4) Takahashi N, et al. Cytokine. 2010;49:331-7.
5) Navid F, et al., J Clin Oncol. 2014;32:1445-1452.
6) Denkert C, et al., J Clin Oncol. 2014 Dec 22. pii: JCO.2014.58.1967.
7) Iijima K, et al. Lancet. 2014;384(9950):1273-81.
8) Farmer C, et al. Drugs. 2013;73::303-314.
9) 池田和隆ほか.自閉症の遺伝子解析. In: メンタル医療－原因解明と診断, 治療の最前線－(糸川昌成監修), 東京: 株式会社シーエムシー出版 pp68-76,2013
10) Modi ME, et al.. Horm Behav. 2012;61:340-350.
11) Ehninger et al. Trends Mol Med. 2011;17:78-87.
12) Sato A, et al. Nat Commun 2012;3:1292, 2012.
13) Tsai PT, et al. Nature 2012;488:647-651.
14) Krueger DA, et al. Ann Neurol. 2013; 74:679-687.
15) Aoki Y, et al. Mol Psychiatry 2014. Doi: 10.1038/mp.2014.74. (epub ahead of print)
16) Lin IF, et al.. Mol Autism. 2014;5:20.
17) Grundschober C, et al. 53rd annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology, Arizona, USA, 2014
18) Hollander E, et al. 53rd annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology, Arizona, USA, 2014/12/7-11.（V1a ヒト米）
19) Domes G, et al.. Biol Psychiatry. 2013;74:164-171.
20) Sampson, et.al. J Allergy Clin Immunol　2014;133:291-307.
21) Fleischer DM, et al.　J Allergy Clin Immunol　2013;131:119-27.
22) Ebisawa et al, J Allergy Clin Immunol 2013;132, 976–978.
23) Commins, et.al. J Allergy Clin Immunol 2009;123, 426–433.
24) Cima LG et al., J Biomech Eng. 1991; 113: 143-51.
25) Langer R et al., Science. 1993; 260: 920-6.
26) 伊藤裕子：公的研究機関と病院との連携－ライフイノベーションを円滑に進めるための日本型NIH 構想－GRIPS Discussion Paper 10-36
27) Kidney Int 2013 83: 749-756
28) Kidney Int 2010 78: 1154-1163
29) Sethi S et al. Clin J Am Soc Nephrol　2013;8:915-921.
30) Satoskar AA, et al. Modern Pathology 2012;25:709-721.
31) Sethi S, et al. Kidney Int　2012;82:465-473.
32) Sethi S, et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013;22:273-280.
33) Hildebradt F. Lancet. 2010;375(9722):1287-95.
34) Devuyst O et al. Lancet. 2014;383(9931):1844-59.
35) Li, et.al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:442-50.

36) J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 431-6, 436 e1-2
37) Lancet. 2013 Mar 9;381:836-44
38) Nat Med. 2011; 17: 1032-5
39) Circ Cardiovasc Interv. 2013 Dec;6(6):644-53.
40) Science. 2011; 333: 1088-9
41) BioMedical Engineering OnLine 2013, 12:62
42) Seki et al., Cancer Res. 2014;74:2742-2729.
43) Yoshida K et al., Nature Genet. 2013;45:1293-1299.
44) Sakaguchi H et al., Nature Genet. 2013;45:942-946.
45) Takita J et al., Leukemia 2012;26:1879-1881
46) Takita J (co-1st) et al., Nature 2008;455:971-974.
47) Koh K et al., Leukemia 2014 Jun 3. doi: 10.1038/leu.2014.172
48) Pugh TJ　et al., Nature Genet. 2013;45:279-284.
49) Roberts KG et al., N Engl J Med. 2014;371:1005-1015.
50) Ntziachristos P et al., Nature. 2014;514:513-517.
51) Jin D, et al. Nature. 2007;446:41-45.
52) Nakatani J, et al. Cell. 2009;137:1235-1246.
53) Teng BL, et al. Neuropharmacology. 201372:187-96.
54) Murakami G, et al. Eur J Neurosci. , 2011; 34:469-77.
55) Ehninger D, et al. Mol Psychiatry. 2012;17:62-70.
56) Tobin VA, et al. Nature. 2010;464:413-7.
57) Huang H, et al. Neuropsychopharmacology. , 2014;39:1102-1114.
58) Xu XJ, et al. PLoS One. 2013; 8:e74849.
59) Ohya, et.al. J Allergy Clin Immunol 2014;134: 824–830.
60) Keet CA, et.al J Allergy Clin Immunol　2013;132:737-9.
61) Liu Y, et al. J Allergy Clin Immunol 2013;131:213-21.
62) Wangorsch A,et al. Allergy 2013;68:1021–1028.
63) Klimek L, Expert Rev Clin Immunol　2014;10:1059–1067.
64) Wood RA, et al. Allergy 2013:68;803–808.
65) Pfaar O,et al. Allergy 2012; 67:630–637.
66) EAACI http://www.eaaci.org/
67) Phadia
http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-ISAC
68) European Cells and Materials・2014・Vol. 28,S. 3, pp. 15
69) European Cells and Materials・2014・Vol. 28, S. 3, pp. 33
70) Materials Science and Engineering C・2013・Vol. 33, Issue 8, pp. 4746–4750
71) European Cells and Materials・2013・Vol. 26, S. 5, pp. 12
72) European Cells and Materials・2013・Vol. 26, S. 5, pp. 34
73) 素形材・2013・Vol. 54, No. 3, pp. 27–32
74) 塑性と加工・2012・Vol. 53, No. 621, pp. 896–899

75) J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 431-6, 436 e1-2.
76) http://www.gunze.co.jp/medical/products/index.html
77) Nat Med. 2011; 17: 1032-5
78) Science. 2011; 333: 1088-9.
79) Nat Med. Jul 2012; 18(7): 1148–1153.
80) https://www.ethicon.jp/products/sutures/index.html
81) http://www.covidien.co.jp/medical/products-category/cate1-5

3.5.11 希少疾患

（１）研究開発領域名

希少疾患

（２）研究開発領域の簡潔な説明

約 7,500 種類の遺伝性疾患のうち未だ原因遺伝子の同定されていない約 3,500 種類の遺伝性疾患の病因遺伝子を同定し、遺伝子およびその機能に関連する関連特許などの主な知的財産権を獲得する。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

メンデル遺伝形式をとる遺伝性疾患は約 7,500 種類が知られており、そのほぼすべてが希少疾患である。これまでに、種々の遺伝子解析手法を駆使してその約半数の疾患の原因遺伝子が解明されたが、残る約 3,500 種類の疾患で未だ病因遺伝子が同定されていない。希少遺伝性疾患で同定される病因遺伝子の多くは、ヒトの発生・成長、生体機能の維持などにとって重要な役割を担っており、しばしばその遺伝子多型は生活習慣病を含む種々の疾患発症にも関与している。このような健康維持に対する影響がきわめて大きい遺伝子の同定とその機能解明は、医学研究において重要である。

近年開発された次世代シークエンサーの活用によって、これら希少遺伝性疾患における病因遺伝子の解析研究が飛躍的に進展し、世界的にも数多くの新規病因遺伝子が続々と報告されるようになってきた。

従来、希少遺伝性疾患の病態解明はなかなか治療には結びつかず、ときには「趣味的研究」と揶揄されることもあった。しかしながら、最近では種々のオーファンドラッグの開発が進展するとともにその高収益性が注目され、メガファーマの多くがオーファンドラッグ創薬に積極的に取り組むようになってきた。例えば、サノフィ社が販売する希少疾患治療薬（ゴーシェ病に対する酵素補充療法薬など）の年間売上高は 2,750 億円に達している。残念ながら、わが国の製薬企業はこの流れから完全に取り残されている。

さらに、希少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明とその病態把握が、common disease の創薬に結び付く事例が相次いでいる。例えば、遺伝性腎性糖尿病における病因遺伝子の同定とその病態把握は、糖尿病の新薬開発（SGLT2 阻害薬）に結び付いた。また、希少なコレステロール代謝異常家系における病因遺伝子（PCSK9）の同定がきっかけとなり、世界中のメガファーマが高コレステロール血症の新薬を開発中（現在、第 3 相試験）で、スタチンに代わるブロックバスター候補として期待されている。

近年、common disease における遺伝的素因を探索するため、わが国を含め世界各国で巨額の研究費を投じてゲノムワイド関連解析研究（GWAS）が行われた（common disease-common variant 仮説に基づく）。その結果、数多くの医学研究論文が生まれたものの、疾患発症に大きな影響を及ぼす遺伝子の同定や創薬に結び付いたものは少なく、失望感が広がっている。そのような中で、新たに希少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明に国際的に大きな関心が寄せられている（common disease-multiple rare variant 仮説）。

次世代シークエンサーを用いた希少遺伝性疾患の病因遺伝子の同定は、世界的に怒涛の勢いで進行しており、おそらく向こう 5～10 年の間にほぼすべての病因遺伝子が解明されると

思われる。そして、それぞれの遺伝子およびその遺伝子が生成するタンパク質などの機能に関連する特許などの主な知的財産権は、この期間に取得されてしまうものと想定される。

希少遺伝性疾患における病因遺伝子の同定で最も重要な要素は、希少遺伝性疾患患者および家系の同定とその詳細な臨床所見・検査所見の把握である。次に、同定された症例を速やかに次世代シークエンサーで解析できるパイプラインの構築と、そこから得られた遺伝子情報をもとにその他の種々の遺伝子解析手法を駆使して疾患遺伝子を絞り込む研究者の参加が求められる。そのためには、これらの研究分野を有機的に連携させるオールジャパンのコンソーシアム構築が提案される。

（４）科学技術的・政策的課題

・希少遺伝性疾患の原因となる病因遺伝子の多くは、健康を維持するために必須の数々のタンパク質をコードしている。したがって、その同定と機能の解明は医学研究のうえでもきわめて重要である。
・わが国における希少遺伝性疾患に対する研究は、これまでおもに厚生労働省の疾病対策課や母子保健課などが配分する研究費でまかなわれ、社会福祉あるいは慈善事業的な色彩が強かった。したがって、次世代の医療におけるグローバルマーケットの掌握は全く想定されていない。
・ゲノム研究に対して巨額の研究費が投入されてきたものの、common disease が中心で希少遺伝性疾患研究は対象外とされてきた。昨今の国際的な情勢に鑑み、早急に希少遺伝性疾患研究を国家プロジェクトとして位置づけ、オールジャパンで研究体制を構築するとともにこの分野に集中的に研究費を投入することが必要である。
・わが国の研究者は遺伝性疾患の病因遺伝子をこれまで多数解明してきたが、遺伝子関連の数多くの知的財産権の取得に失敗し、産業への応用ができなかった。希少遺伝性疾患の原因遺伝子の解明が世界的に怒涛の勢いで進行し、次々と知的財産が取得されている現在、わが国はこの研究分野において二度と同じ過ちを繰り返してはならない。
・希少遺伝性疾患の診療をおこなっている臨床家、希少遺伝性疾患の遺伝子解析についてのノウハウを有し実績を有する研究者、そして次世代シークエンサーを中心とする遺伝子解析拠点の専門家が、オールジャパンでコンソーシアムを形成することが重要である。とくに、これまで希少遺伝性疾患の診療や解析を行ってきた研究者は十分な研究費を取得する事ができなかった。これまでゲノム研究に投じられた潤沢な研究費の一部をこの分野に配分することによって、わが国における希少遺伝性疾患症例・家系の発掘を促進することが求められる。
・国際的な競争が激化するなか、最も重要なことは仕事のスピードである。今後の５年間に世界に先駆けていくつの希少遺伝性疾患の病因遺伝子をわが国の研究者が同定できるか否かが、将来に大きく影響する勝負の分かれ目である。
・次世代シークエンサーによる遺伝子解析では、予期せぬ重大な遺伝子変異の同定（incidental findings）が倫理的に問題となる。この問題についてはあらかじめ研究開始段階での対応策を立て、遺伝カウンセリングを提供するなどの方策を準備しておくことで解決することが可能である。

（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）

・希少遺伝性疾患研究では、希少な症例や患者家系の情報収集が最も重要な点であり、そのためにはできるだけ数多くの医療施設・研究機関の有機的連携が求められる。諸外国では次世代の医療創造に向けた国家的プロジェクトと位置付けて、コンソーシアム構築と巨額の研究費投与が行われている。一方、この分野においてわが国では具体的な方策は実施されていない。

・国際的な連携としては、欧米を中心に International Rare Diseases Research Consortium（IRDiRC）が構築されている。メンバー資格は、5 年間で 10 億円以上を希少疾患研究費に充てている funding organization と患者支援団体に限定されており、残念ながら日本は参加資格があるにもかかわらず参加できていない。現在のメンバー施設の所属国は、Australia、Canada、China、Finland、France、Germany、Georgia、Ireland、Italy、Korea、Netherland、Spain、UK、USA である。

・欧州内では、EU が、希少疾患の治療および中央研究組織設立のために約 50 億円の拠出を決定し、ゲノム研究のために 70 研究機関のデータ共有を計画している。

・米国では従来から NIH の中に Office of Rare Diseases Research が存在し、総合的な研究を実施している。希少疾患研究に対する NIH の研究予算は、毎年 3,500 億円(2011～2015 年)にのぼっている。カナダ国内でも、国をあげての研究連携体制が整備されている。

（６）キーワード

common disease-common variant 仮説、common disease-multiple rare variant 仮説、メンデル遺伝、遺伝性疾患、病因遺伝子、タンパク質の機能、関連特許、知的財産権

（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	◎	→	・遺伝性疾患の病因遺伝子をこれまで多数解明したが、世界の動きに乗り遅れている。
	応用研究・開発	△	→	・日本は、International Rare Diseases Research Consortium（IRDiRC）に加盟していない。
	産業化	△	→	・遺伝子関連の知的財産権を所有していないことがあり、産業化が遅れている。
米国	基礎研究	◎	↗	・NIHの中にOffice of Rare Diseases Researchが存在し、総合的な研究を実施している。稀少疾患研究に対するNIH の研究予算は、毎年3,500億円（2011～2015年）にのぼっている。
	応用研究・開発	◎	↗	・同上。欧米を中心にInternational Rare Diseases Research Consortium（IRDiRC）が構築されている。
	産業化	◎	↗	・多数の企業が参画し、産業化が進んでいる。
欧州	基礎研究	◎	↗	・欧州内では、EUが、希少疾患の治療および中央研究組織設立のために約50億円の拠出を決定し、ゲノム研究のために70研究機関のデータ共有を計画している。
	応用研究・開発	◎	↗	・同上。欧米を中心にInternational Rare Diseases Research Consortium（IRDiRC）が構築されている。
	産業化	◎	↗	・多数の企業が参画し、産業化が進んでいる。
中国	基礎研究	◎	↗	・これまでは遅れていたが、多額の予算を投入し積極的に研究活動が行われている。
	応用研究・開発	○	↗	・中国は、International Rare Diseases Research Consortium（IRDiRC）に加盟している。
	産業化	△	↗	・欧米に比べると産業化は遅れているが、最近になって活発に産業化が図られている。
韓国	基礎研究	○	↗	・これまでは遅れていたが、予算をソウル大学などに積極的に注入し、研究活動を奨励している。
	応用研究・開発	○	↗	・韓国は、International Rare Diseases Research Consortium（IRDiRC）に加盟している。
	産業化	△	→	・わが国と同様に産業化が遅れている。

（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) Hall SS: Genetics: A gene of rare effect. Nature 496; 152-155, 2013.
2) International Rare Diseases Research Consortium http://www.irdirc.org/
3) International Rare Diseases Research Consortium: Fighting rare diseases. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/media_releases/rare_diseases_press_release_130124.pdf

4) Research Portfolio Online Reporting Tools: Estimates of funding for various research, condition, and disease categories
http://report.nih.gov/categorical_spending.aspx
5) Canadian Pediatric Genetic Disorders Sequencing Consortium
http://www.cpgdsconsortium.com/

3.5.12　医療情報

（１）研究開発領域名

医療情報

（２）研究開発領域の簡潔な説明

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、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、さらには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。また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

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）医療機関ごとに蓄積された診療データを、同一患者ごとの一つながりの情報として、複数の医療機関にまたがって診療に役立てることを目指す診療情報連携システムの研究開発、（iv）蓄積された診療データを、患者の直接の診療目的にではなく、異なる患者をまたいだ、また複数の医療機関にまたがった医療データベースとして、新たな医学的知見の探索、医療の実態把握、臨床疫学研究、新しい医療技術開発、疾患モデル研究、ゲノム情報と臨床情報の統合解析などに利用する、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）では、従来は紙に記載してきた診療録（カルテ）の情報を電子化するとともに、処方や検査結果をデジタルデータとして管理し、診療時に参照できる電子カルテシステムと、年々データ量が増大する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る。これらはさまざまな医療機関規模に対応して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すでに 10 年近くに達する診療情報が同システムで管理されるようになってきたことと、医師、看護師だけでない多くの医療専門職種が使用するようになってきたため、長期にわたる診療経過中の経時的情報の可視化手法や、医療専門職ごとにより操作性の良好なマンマシンインターフェイスの研究開発が重要になりつつある。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 40%～50%と 60%程度、わが国ではそれぞれ 15%前後と 20～25%程度である。わが国では 2002 年以降、政府の IT 戦略にもとづいて推進されてきた。

（ⅱ）では、前記の診療情報システムの普及の流れを受けて、医師の診療上の意思決定、具体的には診断時や治療計画への助言、標準的医療を記述した診療ガイドラインに沿った診療を提示や誘導、リスクのある処方や検査指示への注意喚起や警告、医師の疑問に効率よく回答する、などを電子カルテシステム上に実現しようとする基礎的研究開発が進められている。この領域は、診断や助言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として記述されることが必要であるとともに、それを電子カルテのもつ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が必要であるため、実用にはまだ相当な時間がかかる。しかし極めて挑戦的であるとともに、医療情報のニーズが高い研究開発領域である。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は、わが国では、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一部研究者により個人研究として実施されているものの、非組織的で散発的である。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)]。また特筆すべきは、米国 IBM によるワトソンプロジェクトの医療応用研究 [7)-10)]であり、これにより膨大な医療知識を統合的に処理し、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がある。

（ⅲ）では、異なる医療機関での診療を継続的に可能とするように、電子カルテシステムの情報を医療機関をまたがって連携利用できるようにする技術の研究開発で、セキュリティ面での課題、情報量の多い医療画像データを含めた連携すべき診療データの長期管理を担う組織と設備の在り方、医療機関をまたがる共通個人 ID の運用管理方法、異なる医療機関で異なる手法で管理されていた診療情報を標準化して流通させる標準化の策定とそれに併せた技術開発、など多くの研究対象があるものの、主として技術面での研究開発よりは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テーマである。わが国では、国の健康医療戦略の一環として、次世代医療 ICT タスクフォース [11)]などで検討されている。欧米においても、それぞれ電子カルテシステムの導入とセットで国家戦略として進められており、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少しずつ異なるが、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。

（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 [13)]のデータベースをそれぞれ統合および匿名化して、臨床疫学的研究や医療政策立案のためにデータ解析する手法が成果を出しつつある。わが国では保健医療政策目的で分析するため、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として構築し、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（NDB）として研究者に利用可能とする政策（第三者提供）が 2011 年度から試行が開始され、2013 年度から通常運用が開始している。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作成の手間のために時間がかかりすぎること、などにより第三者提供件数は 2013 年度末で 23 件とまだ多くなく [13)]、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。

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[14]、多くの社会医学的、臨床疫学的研究成果が出ている。

わが国では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、医療情報データベース基盤整備事業による標準化データベース構築が始まっている[15]。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[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]。また、ゲノム情報とその表現型である臨床情報との統合解析のためには、まず電子カルテデータベースから特定の表現型（検査所見や病態、診断など）を有する患者集団を効率的に抽出する手法の確立が必要となる。これは Phenotyping algorithm と呼ばれており、その開発が全米の 9 つの医療研究機関が参画する eMERGE ネットワークプロジェクトで集中的に行われている。

（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､わが国が最も長年成果を上げてきた領域で、現在では企業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に大学の研究者との共同研究が多い。特筆すべき動向のひとつとして画像認識技術を類似症例検索に利用した医用画像情報システム（PACS）上で動作する類似症例検索システムがある[18]。こうした領域の研究開発は今後飛躍的に発展すると思われる。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 つ、現在では 7 つ設置されており、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た一般の生活の中での日常的な健康関連情報（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始めている[19)-21)]。

（４）科学技術的・政策的課題

・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 技術研究が必要。
・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、医療の中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必要。
・医療専門家のも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。
・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。
・国の多くの医療 IT 事業が、開発研究プロジェクトとして進められておらず、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ている。そのため、事業で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。
・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、医療の他領域に比べ、研究結果を直接的に研究者が論文業績として出しにくい。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。
・医療 IT の国際標準化を進める ISO/TC215[22)]において、EU と米国主導の標準化が進められているが、わが国の医療制度に関わる特有の事項と整合性をもった国際標準化を推進するための国の資源投入がない。

（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）

・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。
・臨床データベースとゲノムデータベースを統合解析するための IT 基盤の研究開発が主として米国で精力的に行われ、特に全米で 9 つの医療研究機関が参画する eMERGE ネットワークプロジェクトの動向は注視に値する [22]。
・健康管理や予防医療の観点から、ウエアラブルモニタリングシステムを健康情報モニタリングシステムとして利用し、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。わが国でも遠隔モニタリングとして、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での利用、などに活用し、センターにデータを集積して解析するクラウドシステムでの研究例も出ている。また心電図データを遠隔でモニタリングして救急医療を迅速化する開発研究なども進められている。
・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）を構築し研究者に提供する。NIH Roadmap Initiative RFA にもとづき 2005 年から NIH のファンドにより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）のひとつ i2b2 センターで、ハーバード大学を軸として実施されている。
・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。当初の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・コア数は 2,880 個で構成されており、インターネットには接続されていない完全に自己完結したシステムである。日本の医療研究領域ではほとんど知られていないが、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。実際、直後から全米の複数の大学病院や医療情報研究部門との連携による、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いるが、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る。2013 年 11 月からは IBM Watson Developers Cloud として全世界のアプリケーション研究開発者を選定して研究開発させるオープン化がスタートしている。またゲノムビッグデータ解析によるゲノム医療への挑戦が始まっている [23]。
・医療 IT 領域は、診療現場での情報の電子化と蓄積が出発点であり、その普及が必須であり、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。一方で医療 IT の研究領域は、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、それを可能とするだけの基盤であるオントロジーの構築と活用はもっともホットで重要なトピックス

である。わ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実施さ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、前記 i2b2 プロジェクトで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。また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。

以上のように、医療 IT 領域は、わが国では診療への 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

（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	△	→	・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。わが国では組織的、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。
	応用研究・開発	○	↗	・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。
	産業化	○	↗	・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。
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進めている。 ・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すすめており、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な規格である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。
	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、国際化が強力に進められている。
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、臨床疫学研究が幅広く進められている。
	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の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。
中国	基礎研究	×		
	応用研究・開発	×		
	産業化	×		
韓国	基礎研究	△	↗	
	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。

（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, Croll P, Li B, Wong CP, Gogia S, Faud A, Kwak Y-S, Chu S, Marcelo A, Chow Y-H, Paoin W, Li Y-C (J). Survey on Medical Records and EHR in Asia-Pacific Region – Languages, Purposes, IDs and Regulations. Methods Inf Med 2011; 50 (4):386 –391.
2) Yasunaga H, Imamura T, Yamaki S, Endo H.,Computerizing medical records in Japan.Int J Med Inform. 2008 Oct;77(10):708-13.
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. 病名用語の標準化と臨床医学オントロジーの開発. 情報管理(0021-7298) 2010 Mar;52(12):701-709.
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) 次世代医療ＩＣＴタスクフォース中間とりまとめ（案）
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/jisedai/dai3/siryou.pdf
12) レセプト情報・特定健診など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) レセプト情報・特定健診など情報データの利活用の促進に係る中間とりまとめについて
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000042585.pdf
14) 橋本英樹,社会共通資本としての医療情報システム, J. Natl. Inst. Public Health, 59(1): 2010.
http://www.niph.go.jp/journal/data/59-1/201059010003.pdf
15) http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/db_kiban.html
16) http://www.fda.gov/safety/FDAsSentinelInitiative/ucm2007250.htm
17) http://www.alert-project.org/
18) http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr_0626.html
19) http://wirelesswire.jp/Watching_World/201208101922.html
20) http://www.lhei.k.u-tokyo.ac.jp/research_resp.html
21) http://www.rempark.eu/
22) http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=54960
23) http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/43444.wss

3.5.13 臓器シミュレーター

（１）研究開発領域名

臓器シミュレーター

（２）研究開発領域の簡潔な説明

分子レベルから臓器レベルまでの最新の研究知見をコンピュータの中に統合した本物と同様に機能する臓器モデルの開発、患者個別臓器モデル作成技術の確立とそれを用いた予測医療の臨床試験での実証、医療機器開発および創薬のためのバーチャル臨床試験環境の整備

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

分子レベルから臓器レベルまでの最新の研究知見をコンピュータの中に統合した本物と同様に機能する臓器モデルの開発：同モデルは実際と同様に診断することができ、また投薬、手術などの治療に反応することから臨床医学から創薬機器開発まで応用が可能となる。さらに様々な臓器モデルを循環系、神経系で結合することによって多臓器連関の研究に応用されるとともに、完全なデジタルペイシャントの開発へとつなげる。デジタルペイシャントとは患者情報をすべて取り込んだダイナミックなデータベースであり、現在の電子カルテの発展形であるばかりか、予測にも使用できるものである。

患者個別臓器モデル作成技術の確立とそれを用いた予測医療の臨床試験での実証：上記の技術を活用することに加え、医用画像から迅速に 3 次元の臓器形状を抽出する技術の開発が必要である。また臨床での検証を推進するためのセンターとなる医療施設の整備を要する。

医療機器開発および創薬のためのバーチャル臨床試験環境の整備：上記の技術を基にロボット手術などを含む様々な開発現場に応用し、有用性を実証する。様々な疾患のモデルの集積、シミュレーションを容易に行えるようなインターフェイスの整備と使いこなせる人材の育成を行う。

なお、欧州では、virtual physiological human project として EU 全体で推進されている。特に心臓領域では創薬、医療機器への応用を目指し、製薬会社、機器メーカーの強力な支援がある。また米国では、NIH 内に設置された医療用工学研究所のプロジェクトの柱として推進されており、研究開発には国防省からの予算も支出されている。

（４）科学技術的・政策的課題

これまで日本においては、欧米と異なり、医療機器に組み込まれていない単独で機能するソフトウエアは規制の対象ではなかったが、2013 年の薬事法改正（2014 年 11 月施行予定）によってソフトウエア単体でも単独の医療機器として規制対象となった。ただし、経済産業省の研究会によって示されたディシジョンツリー（案）においても規制に該当するかは個別判断とされる場合が多く、実際の運用にあたってどのような判断がなされるか未だ不確定である。また、個人情報の取り扱いについても、ネットワークを通じて患者情報をやり取りする上での新しい基準策定、さらに研究用に匿名化された画像情報を利用する要件の緩和などが望まれる。

従来の生体シミュレーションモデルは比較的単純であったため、数値計算の観点からは簡便な市販のソフトウエアなどを利用して実施することが可能であった。しかし、今後望まれ

るシミュレーションはマルチスケールかつマルチフィジックスな問題を取り扱う極めて高度なものとなっていくと思われる。したがって、そこに携わる人材は数値計算について高度な能力を要求され、現在行なわれているような医学と工学を幅広く学ぶといった、いわゆる医工連携における人材養成では間に合わなくなると考えられる。少なくともこの分野においては、学際を目指すのではなく、基礎的な学問を究める方向の人材養成が望まれる。

一方で、医学・生物学の側でも現在の要素還元型の研究から個体・臓器の中での要素の機能を考えるといった、統合を目指した研究への転換が望まれる。メタボロームなどの研究はそうした統合への動きであるが、未だミクロのレベルに留まっている。臓器シミュレーションはまさにミクロからマクロまでを統合し、医学・生物学研究に break through をもたらすものである。このような論点は日本学術会議基礎医学委員会機能医科分科会報告「生体機能システムの理解と予測・制御技術開発：計算生命科学の導入による医療・創薬の推進」にも述べられている [1]。

また、本分野の研究推進にあたっては、大型コンピュータを必要とするため、全国に共用施設を建設し、使用しやすい環境の整備が必要である。

（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）

・次世代スーパーコンピュータ（エクサスケール・スーパーコンピュータ）開発プロジェクトの開始
・心臓シミュレーションについてはフランス第二のソフトウエアメーカーである Dassault systems が Living Heart Project として個別医療を目指したシミュレーションプロジェクトの企業化に本格的に乗り出した。
・スーパーコンピュータによるマルチスケール臓器シミュレーションの実現

（６）キーワード

マルチスケールシミュレーション、マルチフィジックスシミュレーション、スーパーコンピュータ、有限要素法、並列コンピュータ

（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	◎	↗	・スーパーコンピュータ「京」の開発。 ・スーパーコンピュータを活用したマルチスケール心臓シミュレーション技術の開発。
	応用研究・開発	○	↗	・呼吸（肺）、筋骨格系のシミュレーションが進められている。
	産業化	△	→	・産業として成立した事例はほとんどない。
米国	基礎研究	○	↗	・コンピュータのハードウエア開発、および汎用ソフトの開発においては圧倒的な力をもっている。バイオインフォマティクスに関する解析法でも多くの人材を擁して開発を進めているが、臓器シミュレーションに適用できる計算手法については目新しいものはない。研究者の数は多く、人材育成にも多くのサポートがある。
	応用研究・開発	○	↗	・NIH内に設置されたNational Institute of Biomedical Imaging and Bioengineeringにおいて、Mathematical Modeling, Simulation and Analysisは主要な研究分野となっており、国防総省からの研究費も提供されている[2)]。サポートを受けた各大学の医用工学科を中心に幅広い分野で応用研究が進められており、心臓領域ではUCSD（Andrew McCulloch教授）、Johns Hopkins University（Natalia Trayanova教授）らが中心となっているが、大規模な臨床試験を行うには至っていない。
	産業化	◎	↗	・産業化への動きは極めて活発であり、HeartFlow社では冠動脈CTデータに基づくシミュレーションから冠動脈疾患の評価を行うビジネスを開始し、1億ドル以上の出資を集めている。この他に心室性不整脈の治療用シミュレーションを提供するCardioSolv社や心臓シミュレーションを機器開発などに提供するInSilicoMED社などが活動している。さらに、新薬の開発過程において重要な催不整脈性副作用（心毒性）のスクリーニングに関するガイドラインの次期改訂に際してFood Drug Administration（FDA）がシミュレーションの採用方針を打ち出していることが注目される[3)]。
欧州	基礎研究	○	→	・オランダは医用工学研究が古くから盛んであり、広い範囲において活発な研究が行われている。イギリスは生理学の伝統があり、心臓電気生理を中心にした研究が盛んである。フランスではフランス国立情報学自動制御研究所（INRIA）における研究が注目される。
	応用研究・開発	○	↗	・The Virtual Physiological Human Institute for Integrative Biomedical Research（VPH Institute）と呼ばれる非営利団体が中心となって研究が進められている[4)]。 ・欧州委員会（European Commission）の全面的な支援を受けており個別医療用のDigital Patientの開発[5)]や医療機器開発、創薬への応用を目指して筋骨格系、消化器系、心臓血管系など広範な分野で研究が進められている。 ・臓器シミュレーションに関係すると考えられるプロジェクトに限っても1億2千万ユーロ（うちEUからの予算9千万ユーロ）が2006-2014年の間に投じられている[6)]。 ・こうした活動は医療制度の維持にinformation and communication technologyを積極的に活用していこうというe-healthの考え方に沿ったものであり、社会全体でも認知されていると思われる[7)]。
	産業化	◎	↗	・EU-Heart project、preDICT projectに見られるように欧州の巨大な医療機器産業、製薬企業が支援している[8)]。近年、フランス第二のソフトウエアメーカーであるDassault systemsがLiving Heart Projectとして個別医療を目指したシミュレーションプロジェクトに本格的に乗り出したことが注目される[9)]。

中国	基礎研究	○	↗	・ CPUは米国製であるがスーパーコンピュータのランキングでは首位を続けている。また生命科学系の論文数も増加している。ただし、臓器シミュレーションに限れば特記すべき事項はない。
	応用研究・開発	△	→	・ 特に注目される研究はないが、大学での研究に加え、GEの研究拠点からも論文が発表されている[10)]。
	産業化	△	→	
韓国	基礎研究	×	→	・ 欧米の大学に留学した研究者を中心に欧米との共同で研究が行われている。
	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) http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-h140623.pdf
2) http://www.nibib.nih.gov/research/scientific-program-areas/mathematical-modeling-simulation-and-analysis
3) Chi KR. Revolution dawning in cardiotoxicity testing. Nature Rev Drug Discov. 2013;12:565-
4) http://www.vph-institute.org/what-is-vph-institute.html
5) http://www.digital-patient.net/index.html
6) http://vph-portal.eu/vph-projects
7) Bull World Health Organ 2012;90:328–329 | doi:10.2471/BLT.12.030512
8) http://www.euheart.eu/
9) http://www.3ds.com/products-services/simulia/solutions/life-sciences/the-living-heart-project/
10) Xuea J, Chenb Y, Hanb X, Gaob W, Electrocardiographic morphology changes with different type of repolarization dispersions J Electrocardiology 43:553-559 (2010)

3.5.14　個別化医療

（１）研究開発領域名

個別化医療

（２）研究開発領域の簡潔な説明

個人の遺伝的多様性や環境要因の個人差を考慮し、個人の特性に合った予防・診断・治療を行うための研究開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

本来、医療は患者の病歴、身体所見、検査所見などを基に診断し、最適と思われる治療法を選択するものであり、「個別」という概念を本質的に内包している。ただし、これまでは診断に用いられる所見に高い精密性が求められず、同じ診断名であれば同じような治療法が選択されていたため、患者の治療反応性に予測できない多様性が認められてきた。このバリエーションの振れ幅をできる限り小さくして、治療の有効性や患者の満足度をできる限り高めること、それと同時に医療費を削減し、社会福祉面で貢献すること、これらの点が近年の「個別化医療」の目標となっている。先制医療は健康寿命の延伸を目的としており、疾病に罹患する前の予防に主眼を置くが、これも個別化医療と位置づけることができる。本稿に記載しないが、再生医療も自らの細胞を用いる点において広義の個別化医療である。

治療反応性のバリエーションの幅を小さくするためには、診断情報の精密化、すなわち疾患概念の細分化あるいは再編成、そのための新たな診断ツールの開発が必要となる。さらに、治療の有効性を高めるためには、従来の診断法によって選択されていた治療法に替わる、新たな治療法の開発も場合によっては考慮すべきである。先制医療においては、時間軸も考慮にいれた診断ツール、すなわち、未病状態での発症予測ツールの開発が必須である。

新たな診断ツールとして考えられるもののひとつが、ゲノム情報に基づくバイオマーカーである。疾患罹患性や治療への反応性などは遺伝要因と環境要因とが程度の違いはあれ、複雑に絡まり合って生じてくるものであり、生活習慣病を含むさまざまな病態において遺伝要因を無視できない。ゲノム情報は、一部の遺伝性希少疾患を除き、これまでは診療情報としてほとんど捉えられていなかった。しかし、近年の急速な技術進歩によってゲノム情報取得が容易となり、研究成果が公表されるにつれ、ゲノム情報を診断に用いる動きが加速している。

以下、「個別化医療」が実践されている癌領域と薬理遺伝学領域について主に記述する。

＜癌領域における個別化医療＞

抗癌剤は数ある薬剤の中で有効性が最も低いもののひとつであると言われてきたが、分子標的治療薬の登場が近年の奏効率の向上に大きく貢献している。最も古い分子標的治療薬は慢性骨髄性白血病を対象としたものである。フィラデルフィア染色体の相互転座によっておこる本疾患は BCR 遺伝子と ABL 遺伝子が融合した、正常では存在しないキメラ遺伝子のコードする融合タンパク質が発癌の原因である。2001 年に上市された、融合タンパク BCR-ABL を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブは、慢性骨髄性白血病に対して 90%を超える奏効率を示す。本剤の添付文書には「消化管間質腫瘍については、免疫

組織学的検査により KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する」、「急性リンパ性白血病については、染色体検査または遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する」と記載があり、「KIT（CD117）」あるいは「フィラデルフィア染色体」の有無をみる「コンパニオン診断薬」により、同一診断名であっても薬剤を使い分け、有効性を向上させることにつながっている[1)]。

その後、エルロチニブ、トラスツズマブなど、癌に対する分子標的治療薬が数々開発されているが、中でも 2011 年に承認された ALK 陽性非小細胞肺癌を対象とした治療薬であるクリゾチニブは創薬の新たなモデルとなると考えられる。クリゾチニブは、EML4-ALK キメラ遺伝子により出現する融合タンパクを標的とする治療薬であるが、対象となる患者は非小細胞癌患者全体の 5%のみにしか認められない。そのことにより、「肺癌」あるいは「非小細胞肺癌」を対象とする薬剤ではなく、希少疾患用医薬品(オーファンドラッグ)に指定され[2)]、薬事審査などで支援・優遇措置を受けることができた点がまず挙げられる。また、肺癌以外の ALK キメラ遺伝子が認められる疾患（ALKoma と呼ばれる）にも同様の効果が期待できるため、癌の種類に依存しない、遺伝子変異に基づいた診断・治療に道を開いたと言える[3)]。

＜薬理遺伝学領域＞

薬剤の有効性は種類によって異なり、消化性潰瘍など治療の満足度が 100%に近い疾患から、癌、認知症、神経系疾患のように、非常に低いものまでさまざまである[4)]。一方、メタ解析の結果、入院中に起きた薬剤副作用により、患者一人あたり約 2400 ドルの追加費用と入院期間の約 8%の延長を認めたとの報告がある[5)]。これは医療費全体の約 20%増加に相当すると推定されている。有効性と安全性の両面における問題を解決するために、ゲノム情報を活用した薬理遺伝学が注目されている。

薬理遺伝学（Pharmacogenomics, PGx）は、薬理学（Pharmacology）とゲノム学（Genomics）の造語であり、平成 17 年厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知[6)]によれば「医薬品の作用に関連するゲノム検査を利用して被験者を層別するなどの手段を用い、被験薬の有効性、安全性などを探索的、検証的に解析・評価すること」である。薬剤関連ゲノム情報を薬剤投与前に把握することにより、主に以下の３つの効果が考えられる。

（a）有効であると予測される患者にのみ薬剤を投与する
（b）副作用の出現が予測される患者への投与を回避する
（c）個々人に適切な投与量を予測する

以上により、薬剤の有効性を高めて副作用の出現を抑え、患者の物理的・精神的・金銭的負担の軽減、ひいては医療費の削減につなげる。上述した癌領域における診断薬は効果（a）に相当する。

わが国で販売されている薬剤の添付文書に副作用に関連したゲノム情報の記載があるのは、カルバマゼピン（その他の注意）、イリノテカン（臨床成績）、アロプリノール（その他の注意）、アバカビル（その他の注意）、アトモキセチン（用法・用量に関連する使用上の注意）の 5 種類にとどまっているが[7)-11)]、今後増加していくものと予想される。

＜その他＞

バイオバンク事業、国際多施設共同研究などの成果により、糖尿病、心疾患などの生活習

慣病の発症に関連する遺伝子群は近年多数報告されているが、現時点では知見を医療の場で用いる動きは限定的である。東京大学発のベンチャーGeneQuest[12]や東京大学医科学研究所と DeNA との協働による MyCode[13]など、一般人向けの DTC（Direct to Consumers）サービスが日本でも開始されており、一般社会での認知度が先に高まる可能性がある。

母体血を試料とし、並列型高速シークエンサーを用いて取得したゲノム情報から胎児の染色体異常を検査する新しい出生前遺伝学的検査（Non-invasive prenatal testing, NIPT） が日本でも 2013 年に始まった [14]。現時点では「臨床研究」との位置づけで、症例データを蓄積している段階である。

当初は医療とは異なる領域において開発された最新技術を用いた個別化医療もみられる。例えば、CT、MRI などの 2 次元画像データを用いて臓器の 3 次元的な再現ができる。それを 3D プリンタにより「印刷」して患者の臓器の立体構造を手術前に予め把握しておくことにより、不測の事態が生じる可能性を低め、手術をより高度にコントロールできる [15]。

（４）科学技術的・政策的課題

＜研究用試料へのアクセス（同一人由来の多種類の試料、臨床情報）＞

近年の研究により、単純な疾患罹患性に関連するゲノム情報はかなり報告されている。今後は発現情報解析、メタボローム解析などの多階層に亘る複合的解析による、より精度の高いバイオマーカー群の同定から予測アルゴリズムの開発へとフェーズが移行すると考えられる。それには同一人から多階層データを取得する必要があるが、現在進行中の大規模バイオバンクプロジェクトでは、例えばゲノム DNA、血清、病理試料の 3 種類を同一患者から取得する動きは大きくないようである。また、すでに普及している電子カルテシステムとの連動で精密な臨床情報を電子的に転送するシステムが構築できれば、高精度の解析が可能になる。

＜薬害情報とゲノム DNA 収集＞

薬剤副作用の発生頻度は多くなく、ゲノム解析研究において、サンプル収集の困難さが大きな障壁となっている。「医薬品による副作用」について報告する制度により、医薬品医療機器総合機構にて副作用情報が集積されているが [16]、ゲノム DNA を収集する体制になっていない。研究成果がほぼダイレクトに副作用の減少につながることを考えると、研究者のみでの限りある努力だけではなく、行政による体系的なゲノム情報収集制度の整備が望ましい。

＜倫理審査委員会＞

多施設共同研究を行う際は、すべての機関においてそれぞれの機関内倫理審査委員会での研究計画の承認が必要であるが、同一の研究計画を提出しても機関毎に判断が異なる場合が見受けられる。それぞれの委員会における役割分担を明確にし、研究の大枠に関しては主たる研究者の所属する機関での判断を尊重する制度が効率的である。また、倫理審査委員会は倫理指針に基づいて設置されているものであるから、委員は倫理指針についての知識を十分もっている必要があり、レクチャーなどで委員の理解を深めるなど、委員会における審査の質を担保するための方策をとる必要がある。

＜人材の確保および養成＞

これまでの研究と比して、オミックス関連研究では扱うデータサイズが格段に大きい。wet の実験を行う研究者・実験補助者のみならず、情報解析に携わる研究者あるいはテクニカルスタッフの充実が今後の研究進行の鍵を握っている。残念ながら、わが国の生物系研究においては、情報解析関連の研究者・研究補助者の参入が盛んではない。キャリアパスが不明瞭である点、民間企業との給与格差などが原因として考えられる。新たな発想を常に必要とする「研究者」としてのパスしかない現状を改め、稀有の技術をもった「技師」や「技能者」、あるいは経験を活かして人材育成に関わる「教育者」としてのキャリアパスの制度設計が必要である。

＜法整備＞

米国では 2009 年に遺伝情報差別禁止法（The Genetic Information Nondiscrimination Act）が施行され、健康保険および雇用に際して、保険者や雇用者の遺伝情報に基づく差別的取扱いなどを禁止している [17]。また、臨床検査の質を保証する制度（臨床検査改善修正法 Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA）も 1988 年より存在し [18]、遺伝情報を一般社会で受け入れる体制が整備されている。わが国ではこれらがまだなされていない状況である。

（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）

・IBM は、Watson と呼ばれる、コンピュータ言語ではなく自然言語を用い、膨大なデータを分析して回答を作成する、自動学習機能も備えた新しいタイプの人工知能を開発し、医療への応用も進めている [19]。すなわち、医学系文献を精査してデータベースとして蓄積し、患者のゲノム情報や医療データを基に、コンピュータが診断や治療法選択の支援を行うものである。Memorial Sloan Kettering Cancer Center や New York Genome Center において、それぞれ、がん治療、膠芽腫治療の支援を行うためのツールを開発中である [20),21]。

・ゲノムプロジェクトのリーダーであったクレイグ・ベンター氏が Human Longevity 社を創設した [22]。老化と加齢に由来する疾患（癌、肥満、心疾患、肝疾患、痴呆症）をターゲットとして、並列型高速シークエンサーを大規模に導入し、ヒトの遺伝情報と臨床情報を網羅的に蓄積するデータベースを構築し、診療に貢献することが目的である。1 年間で 4 万人分の全ゲノム情報取得を可能とするシステムを構築中であり、7,000 万ドルの初期投資を得たとしている。

・母親の乳がんを契機に自身のゲノム情報を調べて予防的な乳腺摘出術を受けた、米国の女優アンジェリーナ・ジョリー[23]を始めとして、ゲノム情報を自ら進んで取得し、治療（あるいは生き方）の選択肢として用いることが一般社会ですでにみられている。

（６）キーワード

ゲノム、オミックス、多階層性解析、並列型高速シークエンサー、バイオバンク、分子標的治療、副作用、有効性、薬理遺伝学、遺伝統計学、先制医療、コンパニオン診断薬、DTC 検査、NIPT

（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	◎	↗	・疾患オミックス研究の基盤となるナショナルバイオバンクプロジェクト（バイオバンクジャパン、東北メディカル・メガバンク、6つのナショナルセンターによるバイオバンク）が進行中である[24)-26)]。大学においても臨床研究推進のため、独自のバイオバンク事業を立ち上げる動きがある。
	応用研究・開発	○	→	・バイオバンクジャパンにて収集した臨床情報およびゲノム情報を活用して、創薬ターゲットを探索する共同研究を武田薬品が開始した[27)]。 ・ゲノム創薬を目指した研究センターやアライアンスが活動中である。
	産業化	○	↗	・GeneQuest、MycodeなどのDTC（direct to consumers）ゲノム検査サービス事業が展開中である。
米国	基礎研究	◎	↗	・Vanderbilt大学のBioVU[28)]、Mayo ClinicのCenter for Individualized Medicine[29)]、Regeneron Genetics Center[30)]、Amgen[31)]など、バイオバンク事業あるいは疾患ゲノムプロジェクトを行っている大学や企業は多い。現在では、SNP解析から全ゲノム配列解析へとフェーズが転換している。 ・NIH、UCSF、Kaiser Permanente（NPO法人、健康保険組合）が連携し、78,000人分の遺伝情報と医療情報が全世界の研究者に公開された[32)]。
	応用研究・開発	◎	↗	・Chicago大学ではCenter for Personalized Therapeuticsを設立し、2011年に開始した「1200 Patients Project」により、実際に患者のゲノム情報を基にした薬剤選択を臨床で進めている[33)]。
	産業化	◎	↗	・IBMではWatson事業を個別化医療においても展開する試みを行っている。 ・23andMeはDTCゲノム検査事業を世界で初めて開始した[34)]。
欧州	基礎研究	◎	→	・UK BioBankはすでに50万人の医療情報、ゲノムDNAを収集し、2014年末までに15万人分のゲノムデータを公開する予定である[35)]。 ・アイスランド国民全員約 32 万人のゲノム情報を取得、解析し、医療につなげるdeCode社の取組は米国企業アムジェンに買収されてからも続いている[36)]。
	応用研究・開発	○	↗	・ECは、個別化医療の実現を将来のhealth researchにおいて最も革新的な領域の1つと位置づけ、FP7 programmeの1つとして2013年に“Personalized Medicine 2020 and beyond”を立ち上げた[37)]。 ・FranceのInstitut National du Cancerでは、The Cancer Planの主軸の1つとして癌領域のより個別的な医療の開発を目標としている[38)]。
	産業化	○	↗	・Institut Merieux がフランス政府と共同でADNA project（advanced diagnostics for new therapeutic approaches）を開始、総額５億ユーロの予算規模で感染症、癌、希少疾患に焦点を絞った個別化医療実現を目指している[39)]。 ・イギリス政府は3億ポンドを投じて、総計10万人におよぶがん患者あるいは希少疾患の患者の全ゲノム配列情報を2017年までに取得し、国民保健サービス（National Health Service）において将来的にゲノム情報を使用する旨、発表した[40)]。また、この事業は一般人の教育の材料としても用いられる[41)]。
中国	基礎研究	◎	→	・法律でゲノム試料の国外持ち出しを禁止し、疾患ゲノム解析研究を進めている。国立のバイオバンクは北京と上海の大学病院を中心に30程度存在する[42)-45)]。
	応用研究・開発	○	→	・上海のThe National Center for Drug Screening[46)]とPerkin-Elmerが共同で、個別化医療を目的とした薬剤スクリーニングに用いるゲノムマーカーの単離のために全ゲノム情報を取得すると発表するなど、活動が散見される。

中国	産業化	○	→	・ BGI（Beijing Genome Institute）に代表される、研究支援のためのシークエンスサービスなどはすでに事業を開始しており、中国の安価な労働力、すなわち価格競争力を背景に全世界から受注を受けている[47),48)]。
韓国	基礎研究	◎	↗	・ バイオバンクプロジェクトを全国的に展開しており、National Biobank of Koreaと17の地域型バイオバンクが存在する。現時点で合計約60万人分の試料を収集している[49)]。 ・ KNIH（Korea National Institute of Health）にCenter for Genome Scienceを設立し、ゲノム医療に対する支援体制を構築している[50)]。
	応用研究・開発	○	↗	・ 2014 年から開始された8年間にわたる省庁横断的なGenome Technology to Business Translation Programの一分野として、個別化医療のための診断法、治療法の開発が挙げられている（2014年予算は1,000万ドル）[49)]。
	産業化	○	→	・ DTCゲノム診断事業を開始している企業、研究支援のゲノム情報取得サービスを行っている企業が散見される。

（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) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/300242_4291011F1028_1_17.pdf
2) http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/kisyoiyaku-hyo1.html
3) Mano H. ALKoma: a cancer subtype with a shared target. Cancer Discov. 2012 2(6):495-502.
4) Spear BB, Heath-Chiozzi M, and Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol. Med. 2001, 7(5):201-204.
5) Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2013 69(12):1985-1996.
6) http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000004461
7) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/300242_1139002C1082_2_12.pdf
8) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_08.pdf
9) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_3943001F1314_W_09.pdf
10) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/166272_6250014F1036_2_03.pdf
11) http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/530471_1179050M1023_1_13.pdf
12) https://genequest.jp/
13) https://mycode.jp/
14) http://www.nipt.jp/
15) http://www.asahi.com/articles/ASG366S07G36OIPE02K.html
16) http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html
17) http://www.genome.gov/24519851

18) http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/ivdregulatoryassistance/ucm124105.htm
19) http://www-06.ibm.com/software/jp/info/ibmsoftware/bao/interview.html
20) http://www.mskcc.org/blog/msk-trains-ibm-watson-help-doctors-make-better-treatment-choices
21) http://www.nygenome.org/news/new-york-genome-center-ibm-watson-group-announce-collaboration-advance-genomic-medicine/
22) http://www.humanlongevity.com/
23) http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=1&
24) http://biobankjp.org/
25) http://www.megabank.tohoku.ac.jp/
26) http://www.ncbiobank.org/
27) http://www.riken.jp/pr/topics/2012/20120522/
28) https://victr.vanderbilt.edu/pub/biovu/
29) http://mayoresearch.mayo.edu/center-for-individualized-medicine/
30) https://www.regeneron.com/Regeneron-Genetics-Center
31) http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2014&releaseID=1891013
32) http://www.ucsf.edu/news/2014/02/112161/kaiser-permanente-and-ucsf-add-substantial-genetic-health-information-nih-online
33) https://cpt.uchicago.edu/page/1200-patients-project
34) http://blog.23andme.com/news/a-note-to-our-customers-regarding-the-fda/
35) http://www.ukbiobank.ac.uk/
36) http://www.decode.com/
37) http://www.permed2020.eu/
38) http://www.e-cancer.fr/en/le-plan-cancer
39) http://www.institut-merieux.com/uk/projetssante_adna.php
40) http://www.england.nhs.uk/2014/08/01/nhs-world-leader/
41) http://www.geneticseducation.nhs.uk/
42) http://www.outdobiotech.com/en/ourmission.html
43) http://www.ckbiobank.org/site/
44) http://www.pumch.cn/Item/6175.aspx
45) http://www.scrcnet.org/Biobank_en.asp
46) http://en.screen.org.cn/index.shtml
47) http://www.bgitechsolutions.cn/
48) http://www.bgisequence.com/jp/
49) https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/GM6/13_Bok-Ghee-Han_Korea.pdf
50) http://www.nih.go.kr/NIH/eng/contents/NihEngContentView.jsp?cid=17879&menuIds=HOME004-MNU0710-MNU0711

3.5.15　予防

（１）研究開発領域名

予防

（２）研究開発領域の簡潔な説明

出生から成人初期における生活習慣病の発症要因の形成・維持過程の解明と、IT の活用、環境整備に基づく早期予防戦略の開発とその評価

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

世界的な健康問題である生活習慣病を予防することは､現在医学の主要課題の一つである。世界人口の 15%を占める最貧国を除き、世界的な社会経済・科学技術の発達や普及が、肉やファーストフードなどの過剰流通によるエネルギーの摂取過剰、自動車の普及や道路交通網の発達による身体活動量の低下を招き、肥満、糖尿病、動脈硬化性疾患の増加につながっている。また、タバコ、過剰飲酒、睡眠障害、食塩過剰摂取は、生活習慣病のリスクを明らかに増加させる因子である。WHO は 2025 年までに世界の 30～70 歳の生活習慣病死亡率を 25%減少させる目標を打ち立てた [1)]。

日本は世界的に最も肥満者の割合が少ない国の一つであるが、近年男性の肥満度の増加、男女の糖尿病有病率の増加がみられ、都市部の壮年・中年男性を中心として、虚血性心疾患の増加が認められている。一方で、食塩摂取過剰などによる高血圧やたばこによる健康影響はいまだに大きい [2)]。

生活習慣病には、循環器疾患、がん、糖尿病、認知症、骨関節疾患などの疾患が含まれ、それらの疾患の発症要因に関して、壮年・中年期の長期コホート研究、生活習慣改善による介入研究、薬物治療による介入研究が欧米やわが国を中心として行われてきた。そして、蓄積されたエビデンスに基づいて、法律や制度の整備、予防対策が進められてきた。しかしながら、これらの研究・予防活動の多くは、生活習慣病が顕在化する 30 歳あるいは 40 歳以降の壮年・中年期以降に焦点を当てており [3)]、出生から壮年期初期における生活習慣の形成から定着に至る時期での研究や予防活動は限られている。

世界的に少子高齢化が進む中、健康寿命をさらに延伸するためには、壮年・中年期からの介入のみならず、より早期の介入（０次予防：望ましい生活習慣の形成と定着）が必要である。近年の IT の急速な発達に伴い、特に若い世代でのアクセスや利用度が極めて高く、健康への悪影響が懸念されているが、一方で出生（母親）から成人初期（20 歳代）における生活習慣病の研究や予防対策を効率的・効果的に行いうるツールとしての可能性も同時に増している [4)]。ライフコースアプローチの観点からより早期からの予防を進めることで、長期的には壮年・中年期のみならず、高齢期の健康増進につなげることが可能であろう。

より効果的な予防対策を行うには、介入内容のシーズの探索、介入の長期的効果の推定が重要であり、そのための追跡調査研究が必須である。妊娠からの追跡研究である出生コホート研究に関しては、英国、北欧諸国、米国、アジアにおいて実施されており [5)-18)]、以前の研究ではアンケート調査が主体であったが [8),10)]、最近になり、ゲノム、生体指標、環境暴露因子の測定調査を収集する研究が多くなってきた。しかしながら、その規模や生体試料採取の時期・回数は限られた研究が多い [9),12),13),16)]。一方、わが国においては、質・量ともに世界ト

ップレベルの研究（13 歳までの追跡予定）が 2011 年より開始されている[5]。しかし、それ以降の青年期、成人初期（10 歳代後半～20 歳代）にかけての質の高いコホート研究は米国の一部の研究[19),20)]を除いて見あたらない。生活習慣が形成・定着する人生の重要な時期における疫学研究とエビデンスに基づく予防対策の構築が世界的にも重要な課題と言える。

IT 活用による健康教育に関しては、世界的に 1980 年代からのコンピュータの教育ソフト、教育用ゲームの開発から始まり、2000 年以降のブロードバンドインターネット接続サービスの普及を契機に、多人数参加のインターアクティブなゲームソフトの開発に進み、最近では、歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウエアラブルセンサ、スマートフォンなどを使用したソフトが開発され、米国や欧州を中心にライセンス化されている。今後、先進諸国（中国、韓国も含めて）の IT 戦略の一環として、健康に関するソフトや IT システムの開発は加速化されるものと予想される。

わが国はアニメ、ゲーム、ファッション、音楽、ロボットなど、若者に訴えるツールの開発力には卓越したものがあり、これらを望ましい生活習慣の形成・定着において支援的に活用できる。また、家電、住宅・ビルディング環境の IT 化、健康に関する道路・公共施設などのアクセス情報の強化などにより、生活習慣病予防のための先進的な環境整備を進めるための研究開発をリードできる国でもあり、世界トップレベルの長寿を達成した国であることから、生活習慣病予防ツールの開発、普及を世界的に展開する使命を負っていると言えよう。

（４）科学技術的・政策的課題

＜出生から成人初期における生活習慣病の発症要因の形成・維持過程の解明＞

- 米国、次いで欧州、最近では日本を含めたアジアで出生コホート研究が行われているが、中国、韓国の研究の規模は 1,500～8,000 人と小さい[16)-18)]。
- 出生から成人初期における生活習慣病の疫学研究は従来実施が困難とされてきたが、エコチル調査の国家プロジェクト（エコチル調査）の開始は、そのライフステージ前半をカバーする研究であり、13 歳～29 歳までの研究が実施されると、それ以降のライフステージについてはすでに多くの疫学研究が実施されていることから、ライフコースすべての過程を網羅することとなる。
- これらのコホート研究においては、生活習慣病に関する因子に加えて、精神神経発達やその障害、自殺などに関する因子の研究も併せて調査することが可能であり（実際、エコチル調査では実施している）、多角的な健康に関する因子を検討できる。
- 13 歳～18 歳までの中高校生を対象とした疫学研究は、越境入学、受験などで追跡研究は困難であると予想されるため、実効性の観点から本研究課題の対象から除外している。しかしながら、この時期には多くの学生が思春期を迎え、精神身体的にも大きく変化することから、極めて重要なライフステージである。将来的にはエコチル調査の追跡の延長（13 歳以降）も視野に入れる必要があろう。一方で、小中一貫、中高一貫の学校が増加しつつあることから、この期間での学校を単位とした追跡調査研究（数千～1 万人規模）の実施も現実的と言える。
- 18 歳～29 歳の大学生、成人初期を対象とした疫学研究に関しては、地域在住の青年・成人あるいは大学生(18～22 歳)を対象としたコホート集団（数千～1 万人規模）を構築するのが現実的である。

・暴露因子として生活習慣（栄養、運動、喫煙、飲酒、睡眠、精神ストレス、IT の利用など）、環境要因（居住・職場などの環境）、社会経済要因（GIS 情報も含む）などについて質問調査（Web 調査の活用）を行う。暴露要因は、入学時、卒業時、その後数年に一度調査を繰り返す。アウトカムとしては、肥満、やせ、血圧値、血糖値（HbA1c）、血清脂質値、精神心理状態、疾病発症・死亡とする。暴露因子、アウトカムの因子には、学校保健、企業健診による健診データ（国で進めているデータヘルス計画との連携）も活用する。
・現在行われている国民生活基礎調査、国民健康栄養調査などの行政調査を拡大して、13 歳～20 歳代のコホート研究として再構築することも、より効率的な研究の推進に役立つと考えられる。
・学校保健安全法に基づく幼稚園児～大学生の健康診断のデータを活用し、コホート研究として構築することも検討する価値がある。

＜IT を活用した介入方法の開発とその短期的効果の検証＞

・生活習慣（栄養、運動、喫煙、飲酒、睡眠、精神ストレス）、環境要因（居住・職場・生活圏の環境）のそれぞれのコンポーネントに対して、妊婦、乳児、児童、青年、成人初期での介入ツールを開発し、小～中規模（数十～数百人）のボランティアを対象として、無作為化比較試験（数か月～１年程度）の手法により効果を検証する必要がある。IT 活用には、生活習慣（日常行動）や環境（大気・湿度・気温など）のモニタリング、行動変容や維持に関するコミュニケーション支援を、ウエアラブルセンサ、携帯型 IT 機器、パソコン、家電、ロボット、野外施設などと組みわせたシステムを構築することが考えられる。
・介入は、いわゆる知識や技術の伝達のような思考判断に関する脳の高次機能領域に訴える教材の効果は一般的に限定的であるため、感性や長期記憶をつかさどる大脳辺縁系領域に訴える教材・システムの開発が今後の課題である [21]。
・一方で、環境要因の改善による生活習慣病の危険因子の改善への影響を検証し、わが国に合ったポピュレーションアプローチの方法論を確立することが重要である。環境要因の改善には、国、都道府県、自治体、企業などの協働による、①食品素材や調理食品の改良による減塩 [22]、減糖 [23]、栄養バランスの改善、②生活導線の改良、歩道・自転車道、公園、運動施設の整備、地域のネットワーク・ボランテイア組織の強化などによる身体活動度の増加、③タバコ対策の更なる強化による喫煙防止・禁煙・受動喫煙防止の促進 [24],[25]、④寝具、睡眠環境（温度・湿度）の改善による睡眠衛生の向上などが考えられる。また、上述の IT を活用したシステムにより、個人が①～④に関する最新情報を容易に入手し、自然と多角的に活用できる仕組み（ポイント制度などの経済的インセンティブの導入も含む）を構築する。その際、両親兄弟祖父母との IT の共同利用（家族ぐるみの健康つくり）も有用と考えられる。
・IT 活用による介入、従来の古典的であるが有用な介入と IT 活用による介入の組み合わせの効果を検証する必要がある。

＜地域ベースの介入研究による中・長期的な介入効果の検証＞

・上述のボランティアを対象として開発・評価された IT 活用ツールと効果の確認されたポピュレーションアプローチを組み合わせて、多角的、包括的な介入プログラムを構築する。

そのプログラムが現実社会において中・長期的な効果を生み出すかを検証するため、クラスターランダム化の手法により介入地域と対照地域をランダム化した介入研究を計画、実行する。

（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）

・上述のように、歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウエアラブルセンサ、スマートフォンなどを使用したソフト（いわゆるモバイル・ヘルス）が開発され、米国や欧州を中心にライセンス化されている。
・最近、米国で開発されたグラス型端末がさらなるモバイル化を促進する可能性が大きい。将来的には、タバコ、アルコール飲料、清涼飲料水、食事（料理、食品）の摂取を画像解析し、フィードバックするシステムが可能と考える。
・TV、照明、エアコン、床暖房、給湯、風呂などの家電、住宅の自己発電、節電などの IT 化の技術とその応用が急速に進みつつある。これらは、日本、中国、韓国などを中心として競争が激化しつつある。
・対話型のロボットの開発、普及が急速に進めつつある。この分野は日本がリードしているが、世界的な競争に晒されている。
・米国や韓国で開発された SNS の急速な普及により、予防に関する情報の交換・共有がより容易になる環境が整っている。
・米国の世界的検索エンジンの開発・運用会社は、多くの関連企業を買収し、多国籍企業としての運用を実施しており、最近は抗加齢・ヘルスケアに関する会社を設立している。国と IT 企業を中心として国際的なファンディングが設置される可能性がある。

（６）キーワード

疫学、医学、看護学・保健学、栄養学、生涯運動学、社会心理学、教育学、行動科学、認知機能学、情報工学（IT)、機械工学（ロボット)、システム工学、デザイン、アニメーション、食品開発、睡眠衛生

（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	○	↗	・世界最大規模の長期出生コホート研究（エコチル調査）が2011年より開始され、10万人以上の子どもと母親（父親は約1/3）が登録された[5]。 ・北海道スタディは約2万人を対象とした出生コホート研究で、5～6歳までの先天異常モニタリングを行っている[6]。 ・富山スタディは約1万人の3歳児を対象として中学1年生までの追跡が終了している[7]。 ・茨城小児コホート研究（IBACHIL研究）では約4,500人の3歳児を対象として、22歳まで追跡している[8]。 ・10歳代後半から20歳代にかけての生活習慣病の関するコホート研究は見あたらない。
	応用研究・開発	△	→	・小児、児童などを対象とした健康教育に関する書籍・ビデオ教育教材は数多く作成されているが、ITを活用した介入方法の開発とその評価はほとんど行われていない。
	産業化	○	↗	・ゲームソフトウエアの開発、製品化は活発で、ソニー、任天堂、コナミなどは世界的なヒット作品を創出し、成人の健康分野に関するソフトも提供している。しかし、子どもの健康に関するITシステムの開発は遅れている。
米国	基礎研究	◎	↗	・National Children's Studyは10万人を対象とした出生コホート研究で、2009年より開始されている。生体試料の収集は一部検討されているが計画的には行われてはいない[9]。 ・Bogalusa Heart研究（ベースライン調査：5歳～14歳を対象）[19]、CARDIA研究（ベースライン調査：18歳～30歳を対象）[20]は、精度の高い長期コホート研究として定評があり、米国人における生活習慣の形成・維持の要因に関するエビデンスを提供している。
	応用研究・開発	○	↗	・IT活用したゲーム・教材（ソフト開発は日本が多い）の効果（身体活動度の増加、減量、栄養の知識）をRCYにより検証する研究を積極的に進めている[26]。
	産業化	◎	↗	・歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウエアラブルセンサ、スマートフォンなどを使用したソフト（いわゆるモバイル・ヘルス）が開発され、製品化されており、児童にも適用可能な製品でもある（マイクロソフト社など）。 ・グラス型端末の開発、製品化では世界をリードしている（Googles社）。 ・ITの利用基盤となる検索システム(Google、Yahooなど)、SNSシステム（Facebook, Twitterなど）の開発、運用に関して世界をリードしている。

欧州	基礎研究	◎	→	・【英国】British Cohort Studyとして、1946年のNational Survey of Health and Development（約5,400人）、1958年の National Children Development Study（約17,000人）、1970年のBritish Cohort Study（約17,000人）、2000～2001年のMillennium Cohort Study（約19,000人）の出生コホートが実施、継続されており、保健医療制度の改革・改編に役立てている[10]。これらの研究はアンケート調査が主体で、生体試料の収集は行われていない。2014～2018年で８～９万人を対象とする出生コホート研究Life Studyが開始され、生体試料の採取が計画されている[11]。 ・【フランス】Elfe Studyは、約18,000人を対象とした出生コホート研究で2011年から開始され、3～4年おき20年間の追跡が計画されている。生体試料の採取が計画されている[12]。 ・【フィンランド】Northern Finland Birth Cohort として、1966年開始（約12,000人）、1986年開始（約9,400人）出生コホート研究が継続中である。出生後は、1歳、7歳、14-16歳の調査、1966年開始のコホートでは31歳、46歳の調査が行われた。5～7割の対象者で生体試料の採取を行っている[13]。 ・【オランダ】Danish National Birth cohortは10万人を対象とする出生コホート研究で1997～2002年から開始され、2005～2010年に7歳、2010～2014年に11歳の調査が行われている。生体試料の採取を行っている[14]。 ・【ノルウェー】Norwegian Mother and Child Cohort Study（MoBa）の出生コホート研究が1999年から開始され、2008年で10万人以上が登録され、追跡中である。子どもの生体試料採取は予定されていない[15]。 ・10歳代後半～20歳代にかけての生活習慣病に関するコホート研究は見あたらない。
	応用研究・開発	○	↗	・ITを活用したゲーム・教材の効果（身体活動度の増加、喫煙・飲酒の予防）をRCTにより検証する研究を積極的に進めている[26)-28)]。
	産業化	○	→	・歩数・体動・心拍数・血圧・心電図による自立神経活動などをモニタリングとフィードバックが可能なウエアラブルセンサを開発、販売している（オランダのランタスティック社）。
中国	基礎研究	△	↗	・Hong Kong Chinese birth cohort 'Children of 1997'として、約8,000人を対象とした出生コホート研究が1997年に開始された。生体試料の採取は13～14歳を予定している[16]。 ・Shanghai Birth Cohort として、2013年からパイロット調査（3,000人）を行っている。生体試料の採取も計画中である[17]。 ・10歳代後半～20歳代にかけての生活習慣病に関するコホート研究は見あたらない。
	応用研究・開発	△	→	・子どもから成人初期の健康に関するIT教材・システムの研究開発と評価はほとんど行われていない。
	産業化	△	→	・子どもから成人初期の健康に関するIT教材・システムの開発はほとんど行われていない。
韓国	基礎研究	△	↗	・MOCHE Studyとして、出生コホート研究が2006年より実施され、1,500人の妊婦が登録、5歳まで調査が行われている[18]。生体試料については採取されていない。 ・10歳代後半～20歳代にかけての生活習慣病に関するコホート研究は見あたらない。
	応用研究・開発	△	→	・国家戦略として保健医療情報のIT化を進めているが、健康分野においては、本・ビデオ教材などにとどまり、子どもの健康に関するIT教材・システムの研究開発と評価はほとんど行われていない。
	産業化	○	↗	・ITの利用基盤となるSNSシステムの開発（例：LINE）、運用を積極的に進めている。 ・子どもから成人初期の健康に関するIT教材・システムの開発はほとんど行われていない。

（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) Beaglehole R, et al. Lancet 2014;384:105-7.
2) Iso H. Circulation 2008;118:2725-9.
3) Iso H. Stroke 1998;29:1510-8.
4) Dorman SM.J Sch Health 67:133-138, 1997.
5) Kawamoto T, et al.. BMC Public Health 2014; 10: 14-25.
6) 北海道スタディ：khttp://www.cehs.hokudai.ac.jp/project/pro04/
7) 富山スタディ
http://www.med.u-toyama.ac.jp/healpro/toyamast/toyamastindex.html
8) IBACHI 研究：小児期からの生活習慣病予防に関する研究報告書-第 4 回調査-
http://www.hsc-i.jp/05_chousa/doc/shouni_seikatuyobou/shouni_seikatuyobou.pdf
9) Kirkendall NJ, et al. National Academies Press (US); 2014.、The National Children's Study
https://www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx
10) British Cohort Study http://www.cls.ioe.ac.uk/Default.aspx
11) Life Study http://www.lifestudy.ac.uk/homepage
12) Elfe Study http://www.elfe-france.fr/index.php/en/2
13) Northern Finland Birth Cohort
http://www.nationalbiobanks.fi/index.php/studies2/11-nfbc
14) Danish National Birth cohort
http://www.ssi.dk/English/RandD/Research%20areas/Epidemiology/DNBC.aspx
15) Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=240&trg=Main_6664&Main_6664=6894:0:25,7372:1:0:0:::0:0
16) Schooling CM, et al Int J Epidemiol 2012:611-20.
17) Shanghai Birth Cohort http://ehp.niehs.nih.gov/ehbasel13/s-1-32-05/
18) MOCHE Study http://www.rfcom.ca/young/moche.shtml
19) Bogalusa Heart study http://tulane.edu/som/cardiohealth/index.cfm
20) CARDIA study http://www.cardia.dopm.uab.edu/
21) Briggs ADM, et al. BMJ 347:1-17, 2013.
22) Millett C, el al. PLoS One 2012;7:e29836(1-7).
23) Wyness LA, et al. Public Health Nutr 2012;15:254-61.
24) Katanoda K, el al. 2 0 14 Tob Control 23:359-68.
25) Tan CE, et al. Circulation 2012 ; 126:2177-83.

26）Shirong A, et al. Games Health J 2013;2:131-41.
27）Glynn LG, et al. Trials 2013;14:157-63.
28）Bannink R, et al. BMC　Public Health 2012;12:1083-90.

3.5.16　医療経済評価、医療技術評価

（１）研究開発領域名

医療経済評価、医療技術評価

（２）研究開発領域の簡潔な説明

公的な医療保障制度の財源が限られる中､医療サービスの効率的な運用が求められている。本分野は、医療サービス市場の現状分析と政策効果の評価（医療経済評価）と、医療技術の評価の二つに大きく分けられる。

第一の医療経済評価は、医療需要の分析（例：自己負担と医療需要の関係)、医療供給の分析（例：病院のサービス生産の効率性）などのテーマについて、理論経済学や計量経済学の方法を用いた分析が行われている。データ面（医療データ)、人材面（医療に精通した経済学研究者）などの制約から、わが国での分析は遅れている。

第二の医療技術評価については、諸外国においてその政策応用が進んでいる。日本でも、2012 年度から中央社会保険医療協議会（中医協）において、医療技術の費用対効果の応用に関する議論が進められている。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と国内外の動向

＜医療経済評価＞

医療経済学は、ノーベル経済学賞を受賞した Arrow の先駆的な論文（1963）によって、経済学の一分野として確立した。この論文では、疾患に罹患することや治療結果に関する不確実性や、医師と患者間の情報の非対称性といった競争市場がうまく機能しない事例が医療の世界には多いため、医療に特化した経済分析の重要性が指摘された。

世界の医療経済研究の文献的なサーベイを行った Wagstaff and Culyer（2012）によると、医療経済学の初期の研究（1970 年代）は、不確実性に対処するための保険に関する研究や、非営利組織としての病院の効率性に関する研究が中心であったが、徐々にテーマが拡がってきている。引用回数という点でインパクトのある研究としては、たばこなどのアディクション財に関する消費モデルの研究や健康と富（wealth）に関する研究が挙げられる。

アディクションについては、満足度（経済学では効用）を最大化するはずの消費者が、なぜたばこのような健康に悪いモノを消費してしまうのかというミクロ経済学上の問題への考察を広げた。健康と富に関する研究は、健康であることにより就労可能になり、また生産性の高い仕事ができるといった因果を検証する労働経済学のテーマから派生した研究がある。一方、これとは逆の因果、つまり金持ちになったからこそ健康を保持するための医療サービスに対する需要が増えているのではないかという、医療費の増加要因を説明する研究の 2 つのアプローチがある。前者は経済成長の要因としての健康を重視したマクロ経済学の視点、後者は財政の持続可能性を重視した財政学の視点に立脚している。当然のことながら、この両者の因果関係の双方が重要である。

一方、一つの要因の影響を分析するための実験的な介入研究は、所得と消費といった生活全体を分析対象とする場合ほぼ不可能である。したがって、経済学の実証研究の中心は観察

研究であり、観察研究から因果を明らかにするための様々な計量経済学的な方法が発展しており、医療は重要な応用分野となっている。

以上のように、ミクロ経済学、マクロ経済学、財政学、労働経済学、計量経済学といった、伝統的な経済学の分野から研究者が参入した医療を題材とした大きなテーマの研究が盛んに行われている。

世界的に見ると、経済学研究全体の中心であるアメリカが医療経済研究においても中心的な位置を占めている。論文引用から見たトップ 50 機関のうち、38 機関がアメリカにあり、ハーバード、MIT、UC バークレー、シカゴなど、経済学のトップスクールが上位を占めている。これらの機関では、医療経済評価は研究分野全体の一部であるが、2 位の世界銀行、7 位のヨーク大学（英）はより医療経済学に特化している。特に世界銀行は、開発経済学の観点から途上国の健康政策の立案を通じ、人的資本の蓄積や経済成長を促すためのエビデンス作りの中心となっている。なお、残念ながらアジアの大学でトップ 100 に入っている国はないが、国立台湾大学、香港中文大学、台湾中央研究院、などが研究拠点となっている。

ヨーク大学以外でもイギリスはアバディーン大学、LSHTM（London School of Hygiene and Tropical Medicine）、オックスフォード大学、LSE（London School of Economics and Political Science）、ブリストル大学、サザンプトン大学の 7 大学がトップ 50 機関に入っている。オックスフォード大学と LSE を除くと、特に医療経済学に特化した経済学研究を目指した大学である。

アメリカとそれ以外の国の医療経済研究の違いは、後述の医療技術評価の位置づけである。アメリカで出版された医療経済学の教科書には医療技術評価の章があっても 1～2 章ということが多いが、イギリスの教科書の約半分は医療技術評価に割かれている。このように、国によって「医療経済学」の示すものが大きく異なる。アメリカでは、医療経済学は経済学の応用分野の一つという側面が強く、イギリスなどでは、経済学の応用に加えて政策科学としての側面が強いといえる。イギリスのように医療技術評価が政策決定に積極的に使用されている国においては、医療経済学の研究者の需要が大きい。上に挙げたイギリスの大学には、数十人の医療経済学の研究スタッフが集まった医療経済学研究センターが設置されている。

各国の医療費の分析により、医療技術の進歩が高齢化以上に医療費の増加に重要な影響を及ぼすことが以前から知られていた。社会保険料や税といった公共の資金が医療費の大部分を占める国では、公共の資金を使うかどうかの意思決定の際に費用効果を考慮する方向で医療技術評価研究が進んでいる。一方、アメリカでは民間の保険者の効率性向上のために医療技術評価が用いられている。しかしながら、OECD の発表する総保健医療支出（THE: Total Health Expenditure）を見ると、アメリカも Medicare、Medicaid などの公共の資金が医療費全体の約 5 割を占めている。医療財政の問題からアメリカでも今後は医療技術評価の役割が大きくなることが予想される。

＜医療技術評価＞

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 Clinical Excellence、現在の名称は National Institute for Health and Care Excellence）という国立の組織が設立された。NICE は、基本的に税金を財源として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、効果をすべ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る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。HRQOL 値の測定ツールとしては EQ-5D が代表的であるが、従来の 3 段階で回答する 3 段階版（EQ-5D-3L）に加えて、回答を 5 段階にした 5 段階版（EQ-5D-5L）の日本語版も整備され、国内での調査研究も徐々に進みつつある。

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よいかもしれない。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（NDB）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、国民健康保険といった保険の種類がいくつか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。NDB を用いた研究も進みつつあるが、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。

医療技術の経済評価研究は、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

＜医療経済評価＞

- 現在でも、医療・介護に関する重要な施策決定を行う審議会委員などに医療経済学研究者が就任している場合が少なくない（社会保障審議会、財政制度審議会など）。しかし、一つ一つの施策を分析・評価する実証分析に関しては、利用可能なデータ、分析可能な人材が非常に少ない。
- 経済学研究のためには、レセプトなど診療情報だけではなく、所得・教育水準といった社会的な変数も必要となる。医療サービス需要と付随して社会科学的な変数がそろった個票データが徐々に整備されているものの、諸外国に比べると研究者が使用可能なデータは貧弱である。
- 医学部に設置されている社会医学系の大学院には医療経済学の専門講座が設置されている

ことが多く、教員スタッフも複数名である。一方、経済学部所属の医療経済学研究者は各大学に１名であることが多い。また、経済学系の大学院進学者は医学系に比べると少なく、私立大学では博士課程を持たないあるいは進学者がほぼゼロの場合も多い。医学系に比べて経済学系では現状での研究体制、今後の研究者育成体制両者について脆弱である。

・医療・介護・予防を統合したヘルスケアシステムを地域毎に構築する「地域包括ケアシステム」の実現が急務となっている。それぞれのサービスにどのように費用・人材を配分していくかについては、経済学的な視点も不可欠である。地域の特性に応じたシステムの構築については、全都道府県にある医学部に少なくとも医療経済学の専門家が必要であろう。

＜医療技術評価＞

・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、同じ方法で分析を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データが望まれる。また、健康関連 QOL 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を検討する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しく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）

＜医療経済評価＞

・学際的な分野である医療経済学は、医学と経済学の両分野の研究者の協働が不可欠である。研究面では、すでに述べた通り、イギリスの各大学で医療経済学研究センターの設置が進められている。教育面での医学と経済学の協働も盛んである。例えばロンドン大学の一部である LSE と LSHTM では、共同で大学院プログラムを作成し、医学と経済学をバランスよく学ぶことができるコースを多数提供している。
・わが国では、医学と経済学双方の研究者の学術交流の場である学会として、平成 18 年に医療経済学会が設立された。アジアでの医療経済研究の先進国とも言える台湾と韓国とは、共同シンポジウムなど医療経済学会としての交流が盛んに行われている。
・韓国と台湾では、国民皆保険制度下の診療データベースが研究者に供用されている。特に台湾ではデータベースを活用した医療経済研究が盛んに行われている。
・医療経済学の知見を医療政策に反映していく仕組み作りはヨーロッパが先進的である。ヨーロッパ各国の医療制度や医療政策の評価研究を推進する団体として European Observatory on Health Systems and Policies が設立されている。オーストリア、ベルギー、フィンランド、アイルランド、ノルウェー、スロベニア、スウェーデン、イギリスの各政府と WHO ヨーロッパ、世界銀行といった国際機関が加盟し、LSE と LSHTM が学術面の

中心となっている。

＜医療技術評価＞

・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、フランスのように最近取り組みを始めた国もあり、これらの国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。
・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もつ。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、わが国にとって参考になる。
・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た。現在、2016 年度の診療報酬改定時の試行的導入を目処に議論が進められており、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

医療費、社会保障、医療経済学、経済成長、労働経済学、開発経済学、計量経済学、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

（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	△	→	・ レセプトデータ、健康関連QOL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	○	→	・ 医薬品の中心に経済評価研究は徐々に行われるようになっている。 ・ ISPOR（International Society for Pharmacoeconomics 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。 ・ 医療経済学会が設立され、アジアでの医療経済研究の先進国とも言える台湾と韓国とは、共同シンポジウムなど医療経済学会としての交流が盛んに行われている。
	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。2016年度には試行的導入が目指されている。
米国	基礎研究	◎	→	・ 経済学研究そのものが世界トップであるため、理論経済学から計量経済学まであらゆる経済学分野での研究者層が厚い。 ・ 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	○	→	・ 経済学の応用分野として医療経済学研究が盛んに行われている。 ・ 全米経済研究所（NBER）は、経済学研究に特化した組織であるが、医療経済学の研究も多数行われている。 ・ 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	△	→	・ FDAのトップに医療経済学者が就任することもあり（Mark McClellan）、医療経済学の知見が政策に活かされる素地はある。 ・ 経済評価が用いられているのは主として民間の保険者においてであり、政府の医療保障プログラムとしては、VA（Veterans Affairs）において利用されている。
欧州	基礎研究	○	↗	・ 英国は米国に次ぐ医療経済学の研究拠点であり、特に政策分析のための医療経済学研究が盛んである。 ・ 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。 ・ フランスでは2013年から新規医薬品の一部について経済評価研究に基づく価格設定の取り組みが始まっている。
	応用研究・開発	○	↗	・ ヨーロッパ各国の医療制度や医療政策の評価研究を推進する団体としてEuropean Observatory on Health Systems and Policiesが設立されている ・ 英国では、1999年にNICEが設立され、経済評価の応用が取り組まれている。 ・ 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提案されているが、政策応用には至っていない。 ・ フランスでは、HASが経済評価を応用しており、経済評価のガイドラインも示されている。 ・ 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・医療制度、政策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、ロンドン大学、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。 ・ヨーロッパ全体の医療政策の評価を目的として作られたEuropean Observatory on Health Systems and Policiesはロンドン大学の一部であるLSEとLSHTMが学術的な中心となっている。
	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、関連企業もNHSでの給付を意識した評価や価格設定などを行なっている。
中国	基礎研究	○	↗	・医療経済、医療技術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	△	→	・香港中文大学、北京大学では、医療経済研究のアジアでの中心の一つであり、アジア初の世界医療経済学会は北京で2009年に行われた。 ・最近の医療保険制度変更の評価研究の蓄積が徐々に進んでいる。 ・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、医療技術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）引用資料

- 橋本英樹, 泉田信行（編）. 医療経済学講義: 東京大学出版会; 2011.
- 依田高典, 後藤励, 西村周三. 行動健康経済学: 日本評論社; 2009.
- Arrow KJ. Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care. The American Economic Review. 1963;53(5):941-73.
- Wagstaff A, Culyer AJ. Four decades of health economics through a bibliometric lens. Journal of Health Economics. 2012;31(2):406-39.
- 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, 白岩健, 五十嵐中, 小林慎, 池田俊也, 能登真一, 下妻晃二郎, 坂巻弘之. 世界で医療経済評価はどのように用いられているか？ -7カ国の比較調査結果と日本での応用可能性についての検討-. 医療経済研究 2012; 23(2): 147-164.
- 福田敬. 医薬経済評価の政策利用に関する国際的動向と日本での今後の期待. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2011; 42(7): 567-572.
- 白岩健, 五十嵐中, 池田俊也, 福田敬. 医療経済評価の国際動向 -医療経済評価にまつわる5つの論点-. 社会保険旬報 2012; 2509: 10-14.
- 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）総合研究報告書「医療経済評価を応用した医療給付制度のあり方に関する研究」2013.

3.5.17 健診・健康管理

（１）研究開発領域名

健診・健康管理

（２）研究開発領域の簡潔な説明

わが国は、世界の中でも地域、職域ともに健診を受診する機会が最も国民に均等に付与されている。地域における健診は老人保健法（現・高齢者の医療の確保に関する法律）、職域の健診は労働安全衛生法を根拠として提供されてきた。超少子高齢化に伴う循環器疾患の罹患率や医療費を抑える手段として、その重要性は高まると考えられる。

病気の発見および治療につなげる目的で実施するがん検診などの“検診”とは異なり、“健診”ではリスク者のスクリーニング（事前の予見）に基づき行動変容を促し、病気の罹患防止につなげることを目指している。わが国では、60 年代より疾病リスクの評価に関する研究が開始され、久山町研究に代表されるように、心血管疾患などの発症率の変移やその背景の探求が進められてきた [1)]。近年では、健診データなどから病気の発症率を予測するモデルが構築されるなど [2)]、効果的なハイリスク・アプローチに資する研究が行われている。

本領域では、国民の健康維持および疾病予防を達成するための技術開発を目指す。また、本技術による効果を高めるためには、国民に広く普及することが不可欠であることから、社会適用策についても同時に検証していく。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

わが国では、超少子高齢化や定年延長など社会環境の変化に伴い、地域・職域ともに罹患率が上昇する構造的な問題を内在している。たとえば、平均年齢が 40 代前半から 40 代後半にあがると、集団として心疾患の罹患率は 1.7 倍上昇する [3)]。実際、国民医療費は年々１兆円規模で増加を続けている状況にある。このような背景から、未病者を含めた国民全体への働きかけが不可欠となっている。

政府は 2013 年より、金融政策、財政政策に続く“第３の矢”として、「新たな成長戦略（日本再興戦略）」[4)]の展開を図る中で、「国民の健康寿命の延伸」を実現するために、「予防・健康管理の推進に関する新たな仕組みづくり」を掲げた。この仕組みづくりには、病気の予防に活用できるソリューション開発とデータに基づく効果検証が求められることから、医療保険制度下で予防医学研究を適用する幅が大きく広がる潮目になり得る。

国民の予防に資するソリューション開発として、次の２つの潮流がうかがえる。

ひとつは、未病者の意識・行動変容を促す目的での、健康リスクの可視化モデルの構築研究である。これは、病気の発症予測を、従来の「高リスク者への診療」に活用するモデルから、「未病者の意識・行動変容」に適用する動きである。未病段階では病識を有さず、リスク者向けの介入型モデルの適用が難しいことから、自己の選択をベースとする。自らが選択する生活習慣、食事、運動、働き方によって健康保険料が変動するアルゴリズムの開発などは当該趣旨を満たす予防プログラム設計の一案である。そのためには、ライフスタイルと病気の発症、医療費の発生を関連づける必要がある。また、自己の選択を促すステップでは、本人の健診データなどを用いて、将来の健康リスクと人体の生理的諸現象（例、動脈硬化）を結びつけた可視化モデルが考えられる。意識・行動変容効果を最大限にするために、インタ

ラクティブかつ立体的（３D）な機能を採り入れることも有効かもしれない。自己の選択を支援するソリューションとしては、可視化された個々の健康リスク結果に基づいた健康コンテンツを提示する。その際、同類型に属する人が、どのような行動を選択すれば発症を抑えられたのか、自分が選択しない場合には今後どのような健康・疾病史を辿るのか、健康遷移モデルを構築し、シミュレーションが可能となることが望ましい。

未病の段階で、このような適時、適当な予防介入を実現するソリューションとしては、対象者の状況を継時的に把握することが必要となるが、最新の IT 機器による生活行動の観測技術やビックデータの解析技術はこれを可能としつつある。一方、2008 年度の特定健診制度の導入などにより、健診・レセプトデータの電子的標準化が達成され、2015 年度よりスタートする「データヘルス計画」のもと、研究素材（データ）と実証を行うフィールドを大規模で得ることができる。

国民の予防に資するソリューション開発におけるもうひとつの重要な取り組みとして、行動変容の効果検証が挙げられる。研究を進めるにあたっては、行動変容に関する本人の意思決定を検証できるインフラの設計および構築が不可欠となるが、このインフラを用いることで、前述の健康リスクの可視化モデルを適用しながら、同時に本人の行動ログをとり、最適な情報提供（自己選択の促進および支援）が何であるか、その具体像を定量的に検証することで、モデルに搭載するアルゴリズム開発にフィードバックすることが可能となる。未病者への予防介入とそれに伴う行動変容に関する効果検証は新たな挑戦であるが、効果的なソリューション開発には欠かせない研究ステップとなる。

高齢化の進展や医療技術の高度化、高額化といった背景のもと、諸外国でも国民の予防に資するソリューション開発には注目が集まっている。ただ、未病者のデータを継時的に収集し、蓄積および検証する仕組みを有している国は少ない。また、診療を要する段階での介入研究は諸外国において普及しているものの、未病段階での介入研究は多くない。そのような状況下で、健診制度を有し、新たな成長戦略下のもと、「予防・健康管理の推進に関する新たな仕組みづくり」を進める日本は、今後、大規模な効果検証を実施し得る環境を有する。

（４）科学技術的・政策的課題

超少子高齢化の進展のもと、病気の発症リスクを抑えるためのソリューション開発が重要となっているが、未病段階の国民へ働きかける動線の構築や、予防介入データの収集および効果検証を行うための研究スキームの確立は課題である。

第２期医療費適正化計画 [5]では、高齢者の医療費の伸び率を中長期にわたって徐々に下げるとし、メタボリックシンドロームの該当者および予備群の減少率を 2017 年で 25%（対 2008 年比）と定め、特定健診・特定保健指導に取り組んでいる。ところが、メタボリックシンドロームの該当者および予備群の改善は進む一方で、非該当者（健康者および低リスク者）の悪化率は下がっていない地域、職域が多い。これは、特定健診制度下での健診受診者への働きかけは 3%に満たない（平成 23 年度）という構造を反映しており、未病者全体への予防サービスの網掛けの徹底が大きな課題となっている。

新たな成長戦略の一環でスタートする「データヘルス計画」を活用する視点で捉えると、研究の枠組みとして、研究開発の素材、検証フィールドおよび未病者への動線を継続して提供できる医療保険者を本領域のプラットフォームとして位置付けることが重要である。それ

に加えて、一部必要となる診療データなどは健診・医療機関が提供し、研究開発および検証は大学および予防事業の実施機関（企業）が実行することが想定できる。ファンディングは、国からの研究開発費、事業化のための補助金、企業からの投資（研究開発費）を見込む。

研究開発を進める上で必要となる各種データの取得にあたっては、個人情報の取り扱いや研究に関する各種法律・指針などを順守することが求められる。また、介入研究に関しては、倫理的な観点から Randomized Controlled Trial（RCT）は難しいことから、効果検証にあたって配慮が必要となる。

精度が高く、社会への適用性が高いソリューションを構築するには、多くのサンプルを円滑に集め、実証することが重要であることから、研究成果が参加者およびステークホルダにもたらす具体像などを予め周知し、賛同を得ることも大切となる。

（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）

本領域における最近の研究では、病気にかかる、あるいは病気が重症化する構造や遷移の明確化や行動変容の意思決定の検証が始まっている。将来の健康リスクと人体の生理的諸現象とが結びつき、ユーザーの行動変容を促すソリューションの開発まで到達することが期待される。これらの研究成果は、未病段階からの効果的な予防介入策の検討につながり、医療資源の配分をダイナミックに変革し、医療費の一定割合をコストから投資の位置づけに変えることが可能である。

（４）で述べたように、実証を進める上で、病識を有さない層への動線を構築することは不可欠、かつ最大の課題となるが、新たな成長戦略のもと、医療保険制度下で構築される新しい仕組みを最大限活用することで、日本が先んじて当領域の研究開発を進めることが可能となる。わが国最大の医療保険者である全国健康保険協会（加入者数 3,500 万人）の大分支部に、2013 年度より未病者向けの健康リスク提示プログラムが導入されており [6]、2014 年度以降全国への適用が進むことが期待される。

また、日本のアドバンテージが生かせる本領域の研究成果は、海外にも適用可能である。米国の糖尿病および予備群に対しても、2013 年度から日本のソリューションが導入されたところで [7]、今後の進捗を注目したい。OECD 諸国では近年、肥満対策としてのソリューション開発を希求しており、最近では「日本再興戦略（改訂 2014）」で掲げられた「健康経営に取り組む企業を社会的に評価する枠組み」に注目している。健診結果に基づき集団および個人を評価し、その結果に基づく金利優遇 [8]や保険料などでインセンティブを付与し、集団の健康経営、個人の健康行動を促す日本との共同研究を模索している。

（６）キーワード

健診、保健指導、健康管理、健康経営、生活習慣病、発症率、重症化、行動変容、成長戦略（日本再興戦略）、医療保険者

（７）国際比較

諸外国の多くでは、健康な一般人に対して定期的な血液検査などを実施する「健診」様の制度がない。そのため、Personal Health Record（PHR）の一環として、血液検査の結果や歩数などの健康行動記録を蓄積し、経時的推移などをそのまま各種グラフで提示するといっ

た可視化にとどまっている。また、本来であれば、その結果を用いて体内の動脈硬化の程度を推定し、3D モデルで血管の状態をみせるといった、数値と生理的諸現象を結びつけた可視化をすることで「動機づけ」を行わなければ、病識を有しない一般人が行動変容を起こすには至らない。さらに、可視化の結果として、どのような意識・行動変容が起きたか、効果的な可視化にはどのような要素を含むのかという効果検証も、あくまで治療目的が明確な診療現場での活用にとどまり、健康な一般人への適用は進んでいない。

以上より、約 4,000 万件の特定健診データが電子的に、かつ一定のフォーマットで入手できる日本は、諸外国に比べてデータの蓄積およびその活用シーンにおいてアドバンテージがある。ただし、その活用についてはまだ始まったばかりであることから、今後、健康リスクの可視化モデルの構築や行動変容の効果検証に関しての研究開発を加速すべきと考える。

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	○	→	・ 60年代より疾病リスクの評価に関する研究が開始され、心血管疾患などの発症率の変移やその背景の探求が行われている[1)]。
	応用研究・開発	○	↗	・ 08年の特定健診制度の導入以降、健診データなどから病気の発症率を予測するモデルが構築されるなど[2)]、効果的なハイリスク・アプローチに資する研究が進んでいる。新たな成長戦略下[9)]で、疾病予防に関する研究およびソリューション開発が一層求められる。
	産業化	○	↗	・ 従来の健診・ドック機関による健診（検査）という断面での介入から、医療保険者を通じた継続的な被保険者（国民）へのソリューション提供[6)]が一部スタートしている。
米国	基礎研究	△	→	・ 健診制度を有さないため、患者の診療データに基づくリスク評価研究が主となっている。
	応用研究・開発	○	↗	・ 専門的・中立的機関USPSTF（U.S. Preventive Services Task Force）がプライマリケアやスクリーニングなどに関して体系的なレビューを実施し、勧告を行っている[10)]。また、the Affordable Care Act[11)]により予防接種、糖尿病、がんのスクリーニングなどが開始され、健康管理プログラムの検証が始まっている[12)]。
	産業化	△	↗	・ 検査値や歩数を本人が入力し、推移などをグラフ化するといった可視化にとどまっており、継続的な健康管理を実現するソリューションの開発には至っていない。動脈硬化のリスクスコアを算出するのもその一例である[6)]。最近では日本のソリューションの適用がみられる[7)]。
欧州	基礎研究	△	→	・ 国により保健・医療システムが異なるが、患者の診療データに基づくリスク評価研究が主となっている。
	応用研究・開発	△	→	・ 日本と同様、社会保険方式を採用するドイツ、フランス、オランダ、オーストリアでは、糖尿病など生活習慣病の疾病管理プログラムを00年代から導入したが、未だ未病者は主な研究対象となっていない。英国では2013年よりNHS Health Check（5年に一度の健診）が導入され、健診・健康管理の検証がスタートした。
	産業化	△	↗	・ NHS Health Checkでは、自身の健診結果などを入力することで、病気のリスクを判定し、情報を入手できるプログラムの提供をしており[13)]、健診と健康管理を一体的に提供するソリューション開発に取り組んでいる。最近では日本のソリューションの適用がみられる[14)]。
中国	基礎研究	△	↗	・ 健診制度や本領域での研究スキームの全国的な構築は未実施であるが、近年、生活習慣病の罹患状況などに関する調査研究が進んでいる[15)]。
	応用研究・開発	△	↗	・ 第12次五か年計画（2011～2015年）に生活習慣病の予防を掲げており[16)]、国の制度普及に応じた研究開発の進展が予想される。
	産業化	△	↗	・ 台湾や日本の健診・ドック機関が上海、北京など都市部に展開し、健診・健康管理事業を実施している。

韓国	基礎研究	△	↗	・効果的な予防施策の検討を目的として、疾病管理センターが00年代から20万人超のコホート研究（KoGES）を進めているが[17]、介入効果に関する研究は日米欧に比較して進んでいない。
	応用研究・開発	△	↗	・健診制度を有しており、日本の特定健診やがん検診の制度検証も徹底している。がん検診の受診率は50%超と日本を上回り、今後の制度普及に応じた研究開発の進展が予想される。
	産業化	○	↗	・健診・ドック機関が提供する健診・健康管理事業が全国的に普及しつつある。

（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) Hata J, et al. Secular Trends in Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Japanese: Half Century Data from the Hisayama Study (1961-2009). Circulation. 2013; 128: 1198-205.
2) Arima H, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. Hypertens Res. 2009; 32: 1119-22.
3) 厚生労働省「人口動態統計」
http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html
4)「日本再興戦略」改訂 2014
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/honbun2JP.pdf
5) 厚生労働省「医療費適正化に関する施策についての基本的な方針」
http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosho/iryouseido01/pdf/h241025_1.pdf
6) WEB プログラム
http://www.kyoukaikenpo.or.jp/shibu/oita/cat070/itisyaitikenkousengen/25081401
7) US・WEB プログラム
http://qupio-us.com/
8) DBJ 健康経営（ヘルスマネジメント）格付
http://www.dbj.jp/service/finance/health/
9) 日本再興戦略 2014 改訂
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/honbun2JP.pdf
10) U.S. Preventive Services Task Force
http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/
11) The Affordable Care Act
http://www.hhs.gov/healthcare/rights/index.html
12) Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis
http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62061-9/abstract
13) NHS health check

http://www.nhs.uk/Planners/NHSHealthCheck/Pages/Diabetes.aspx
14) 日本のソリューションを活用した NHS ヘルスケアサービス
http://www.hitachi.com/New/cnews/130918.html
15) Wenying Y, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China: The New England Journal of Medicine 2010; 362: 1090-1101
16) 中国国家第 12 次五か年計画
http://www.gov.cn/2011lh/content_1825838.htm
17) 韓国コホート研究
http://english.mw.go.kr/front_eng/al/sal0101vw.jsp?PAR_MENU_ID=1002&MENU_ID=100201&page=1&CONT_SEQ=299865

3.5.18　医療保障制度

（１）研究開発領域名

医療保障制度

（２）研究開発領域の簡潔な説明

高齢化の進展と医療技術の進歩により高騰する医療費をいかにコントロールするかは先進諸国共通の課題である。社会保険料と税という財源の違いはあるにせよ低経済成長下における失業率の増大は、いずれの国においても公的医療保障制度の財源面での制約要因となっている。支出と収入、両面での問題から制度の持続可能性に対する危機感が高まっており、欧米諸国では 1970 年代以降多くの制度研究が行われ、その成果に基づいて改革が試みられている。この研究領域は近年 Health Service Research（HSR）と総称され、専門の学術雑誌も創刊されている。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

わが国と同様の全国民を対象とした公的社会保障制度を整備している欧州諸国の制度改革の動向を経時的に見ると、1970 年代の経済危機下に医療費増を制限するために、まず、1970 年代後半から 1980 年代にかけて医療計画の制定や総額予算制といったマクロ的な抑制策が取られている。次いで 1980 年代後半から、医療における消費者主権的な考え方の台頭によりミクロレベルでの対策が取られるようになった。具体的にはガイドラインの策定や診断群分類（DRG）を用いた支払い、そして市場原理の導入による競争の導入などが試みられた。しかしながら、市場主義的改革は期待されたような医療サービスの効率化をもたらさず、1990 年代後半以降はその見直しが行われることになった。そして、医療提供体制の合理化と優先度設定が政策目標となり、具体的にはマネージドケアの導入やプライマリケアの重視、一般医によるゲートキーピングの導入などが行われるようになった。2000 年代になると各国とも厳しい経済状況の中で雇用問題が移民問題との関連で顕在化し、社会の連帯のあり方が議論の対象となる。加えて、高齢化の進展は医療と介護とを一体的に提供する体制の構築を要求するようになる。このような状況の中で医療における各関係者（国民・患者も含む）の責任の再確認作業が行われ、連携やコミュニティケアの推進及び医療・介護政策と雇用政策の連動が意識されるようになっている。また、近年の情報技術の発展により、医療の情報化とその活用が大幅に進んでいる。

欧米では以上のような改革を行うための行政機関・研究機関が整備されており、そのような機関が制度改革の基礎資料の作成を行っている。医療保障制度の研究は、学際的な政策研究であるという特徴がある。これはその研究基盤となる情報の利用体制の整備と学際的研究を推進していくための組織を必要とする。例えばフランスの場合、国立公衆衛生高など学院（École des Hautes Études en Santé Publique: EHESP）があり、公衆衛生領域の政策研究と高等教育を担っている。EHESP の研究者は、医学、政治学、社会学、経済学、人類生態学など広い分野から構成されており、また ENA（国立行政学院）などの高等学院やパリ大学などの研究者を兼務している者が多い。そして、このネットワークを活用して、多施設が関係する学際的研究を行っている。国や疾病金庫も研究のためのデータを提供している。国内外の研究成果は公衆衛生高など機関（Haute Agence de Santé; HAS;診療ガイドラインの

作成、医療技術評価や機能評価の実施を担当）や保健担当省の調査・研究・評価・統計局（Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; Drees）でまとめられ、報告書や定期刊行物として一般に公開されている。こうした体制が欧州の医療保障領域における研究の特徴であり、欧州全体としては London School of Economics, Health の European Observatory が WHO ヨーロッパ事務局と共同で政策研究の取りまとめを行っている（雑誌 EuroHealth を公刊）。

欧州における医療保障制度領域での政策研究の特徴の一つとして、社会実験の活用がある。診断群分類の導入や地域共通電子カルテの導入、さらには市場主義的手法を活用した医療制度の導入（例えば、Pay for performance や免責制度）に際しては、上記のような研究機関が中心となって特定の地域においてプロジェクト型の社会実験が行われ、その批判的検討の後に制度化されるという体系になっている（もちろん廃案になる場合も少なくない）。わが国の厚生労働科学研究の場合、研究者の関心に基づくプロポーザル型のものが多く、政策研究という視点から見た場合、その一般化の可能性、実現性の点で問題がある場合が少なくない。結果として、国際的に他国の政策担当者の関心を集めるような研究が行えていない実態がある。世界に先駆けて高度高齢社会になる日本がどのような医療制度を構築しようとしているかは、国際的にも高い関心を集めており、したがって、わが国の政策研究にはより高い戦略性が求められている。

ところで、こうした欧州における近年の医療政策、特に市場主義的手法の導入はアメリカでの研究成果を参考としている場合が多い。アメリカでは公的保健（Medicare、Medicaid）に加え民間医療保険のデータなどが研究者に広く提供されており、こうした環境下で多くの研究が行われている。その成果は Medical care、JAMA、Lancet といった著名な雑誌や政府のレポートとして公刊され、政策立案に活用されている。

アジアでは韓国、台湾が同様に研究者向けのデータセットを準備しており、それが政策研究に利用されている。

（４）科学技術的・政策的課題

政策研究の基盤となる情報については National database（NDB）や DPC データが整備され、徐々にではあるがその政策研究への活用が行われるようになった。データの分析手法についても、DPC や NDB を用いた過去の研究において蓄積が進んでいる。しかしながら、諸外国に比較するとその活用を促進するシステム整備が大きく遅れている。また、研究手法としては疫学的なものが多く、政策科学的手法を用いた学際的研究はまだ少ない。国が検討すべき政策課題を示したうえで、学際的な視点からデータ分析を行うプロジェクト型の研究の推進が必要である。また、医療介護などを総合的に分析するためには、生涯を通じて個人を追跡できるマイナンバーのような社会保障番号の導入が不可欠である。

医療保障関連のデータは個人情報保護の点から留意すべき点も多く、したがってその取扱いには細心の注意が必要である。アメリカではデータの粒度に応じて分析環境の要求水準が異なる仕様となっており、個人レベルの詳細データはデータセンターでのオンサイト利用のみ可能となっている（ResDAC）。わが国においても同様の仕組みが必要であろう。

ところで、わが国でも医療政策の研究を進める基盤組織として複数の大学に公衆衛生大学院が創設されているが、学際的な組織になっている例は少なく、政策研究のための人材育成

に関してはまだ十分な成果が出ていない。超高齢社会におけるこの分野の政策研究の重要性を考えたとき、今後の公衆衛生大学院の機能強化が不可欠である。

（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）

フランスは保険料にかわる一般福祉税（CSG）やかかりつけ医制度そして保健ネットワークの導入に代表されるようにイギリスの NHS を意識した方向に動いている。他方、オランダは市場原理主義的改革を追い続けているという意味においてアメリカの民間保険的要素を最大限取り込もうとしている。ただし、それはアメリカのモザイク的な仕組みを目指すのではなく、国民皆保険を堅持した上での市場原理主義的な効率化（管理競争）であり、興味深い社会実験である。また、イギリスも NHS の枠組みを維持しながら、市場原理主義的な手法を漸次取り入れて、システムの効率性・生産性を向上させようと努力している。

外来医療についてはプライマリケアの重視、ゲートキーピングによる受診の適正化、統合医療の推進が図られている。プライマリケアの重視についてはいずれの国も一般医（家庭医）の役割を重視しており、一般医が多職種とチームで働くような仕組みが構築されている（例：イギリスの Clinical Commissioning Group: CCG）。より多くの若手医師、特に女性医師が家庭医として働くことを促進するためには、ワークライフバランスへの配慮が重要であるという認識から、いずれの国もグループ診療を推進していることも特徴である。

慢性疾患をもった高齢者の増加は、病院と診療所、専門医と一般医、医師と他の医療職や福祉職との連携を必要とするため、そのような統合的な医療を提供するための枠組み作りも進んでいる（イギリスの CCG、ドイツの統合医療に対する選択タリフなど）。

入院医療については医療資源投入の適正化のためにいずれの国も医療の情報化を進め、診断群分類に基づく支払いを導入している。また、診断群分類に基づく包括支払い方式は過少診療をもたらしかねないという問題意識もあり、質の評価プログラムも進んでいる。この点では特に NHS の試み（Care Quality Commission:CQC）が先駆的である。各国とも病院医療に関してはそのマネジメント能力を高めることが重要であるという認識から経営形態の多様化も行われている。例えば、いずれの国でも株式会社による病院経営が認められている。これに関しては営利に走りすぎる病院の問題も出ており、保険者や自治体が出資者として参加する仕組みもある。現在、わが国では新たなホールディング制度の議論が行われているが、フランスでは病院共同体の創設など異なる組織が合同でマネジメントを行う仕組みが導入され、高額医療機器や人材の共有などが進められている。

医薬品については価格の適正化が重要な政策課題となっている。いずれの国も代替処方や参照価格制の導入などによるジェネリック使用の推進を行っているが、その効果が高額医薬品の使用量増加によってなくなってしまうという事態が生じている。そこでいずれの国においても高額医薬品については、医療技術評価（MTA）の手法を用いてその有用性評価を行い、その結果に基づいて適正価格を設定するということを行っている。ジェネリック使用に関して興味深いのはフランス版疾病管理プログラムである。この制度では参加している医師にジェネリック使用の目標量が設定されている。

医療と社会保障費用との関係では、医療をたんにコストとみなすのではなく、継続して働くことを可能にする、あるいは労働生産性を向上させる健康投資としての役割に着目し、その効果を分析する研究も英国を中心にヨーロッパで広がりつつある（Fit for Work）。高齢社

会に突入するわが国はAgeless社会を実現するためにもこのような視点からの研究を推進する必要がある。

（6）キーワード

医療保障、ビッグデータ、疾病管理、レセプト、診断群分類

（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	○	↗	・DPCやNDB、患者調査の個票、保険者レベルで集められているレセプトを解析する基本的技術の開発が進んでいる
	応用研究・開発	△	↗	・近年、DPCやNDB、患者調査個票などのデータを医療計画や地域医療ビジョン策定に応用する研究、さらにはそのようなデータを用いた新しい診療報酬設定の効果分析などが徐々にではあるが行われるようになっている。しかしながら、学際的研究はまだ少ない。
	産業化	△	↗	・アメリカの疾病管理プログラムなどが日本にも導入されている。しかし、上記のデータ解析とは独立にエビデンスレベルの低い状況で導入されているため、実用化は進んでいない。 ・DPCデータなどを用いたベンチマークビジネスは定着しつつある。
米国	基礎研究	◎	↗	・Medicare、Medicaidや民間保険データの活用による医療提供モデルの理論研究と実証研究
	応用研究・開発	◎	↗	・上記研究を踏まえた政府レベルでの社会実験（例：オバマケアやPay for Performance）とその結果を踏まえた政策立案。
	産業化	◎	↗	・DRG（診断群分類）システムの他国への輸出（ライセンス契約・コンサルティング） ・疾病管理プログラムやその基礎となる医療支出予測モデルの他国への輸出（ライセンス契約・コンサルティング） ・民間保険における商品開発への応用
欧州	基礎研究	◎	↗	・各国の公衆衛生大学院やWHOヨーロッパ事務局、EUレベルでの各委員会など、種々の組織で医療制度の理論研究と実証研究が行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	・上記研究を踏まえた政府レベル・欧州レベルでの社会実験（例：免責制やゲートキーピング、代替政策、民営化、Pay for performanceの影響分析）とその結果を踏まえた政策立案
	産業化	△	→	・疾病管理プログラムの保険者への提供 ・公的保険を補完する民間保険の開発 ・データベース（医薬品や医療材料）の医療関係企業への有償提供
中国	基礎研究	○	↗	・大学や政府の医療政策研究者の協力による理論研究が進められている。この分野における米中の研究者の交流も進んでいる。
	応用研究・開発	△	→	・上記理論を実証するための小規模な応用研究がフィールドで行われているが、基礎となる制度が未完成であるため、その一般化は難しい状況にある。
	産業化	△	↗	・漢方を中心に据えた統合医療システムの国際的な展開（中医のライセンス） ・医療介護の複合施設（富裕層対象） ・民間保険の商品開発
韓国	基礎研究	○	↗	・大学や政府の医療政策研究者の協力による理論研究が進められている。この分野における米韓の研究者の交流も進んでいる。

	応用研究・開発	○	↗	・ HIRA（Health Insurance Review and Assessment Services）や公衆衛生大学院の研究者が、HIRAの提供するデータなどをもとに実際の政策を意識した研究が行われている（例：診断群分類DRGの一般化）。国レベルでのデータ整備はわが国より進んでいる。
	産業化	○	↗	・ 携帯端末を活用した健康管理などが進められている。

（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

- Palier B: La Réforme des systèmes de Santé, Paris: PUF, 2005.
- Majnoni d'Intignano B: Santé et économie en Europe, Paris: PUF, 2010.
- ドイツ医療保障制度に関する研究会編： ドイツ医療保障制度に関する調査研究報告書【2010年度版】、東京：医療経済研究機構、2011..
- Bonnici B: La politique de santé en France, Paris: PUF, 2011.
- Boyle S: United Kingdom (England) Health System Review, Health Systems in Transition, Vol.13(1), 2011.
- フランス医療保障制度に関する研究会編： フランス医療保障制度に関する調査研究報告書【2011 年度版】、東京：医療経済研究機構、2012.
- オランダ医療保障制度に関する研究会編： オランダ医療保障制度に関する調査研究報告書【2011 年度版】、東京：医療経済研究機構、2012.
- イギリス医療保障制度に関する研究会編： イギリス医療保障制度に関する調査研究報告書【2013 年度版】、東京：医療経済研究機構、2014
- アメリカ医療保障制度に関する研究会編： アメリカ医療保障制度に関する調査研究報告書【2013 年度版】、東京：医療経済研究機構、2014
- 松田晋哉：医療の何が問題なのか 超高齢社会日本の医療モデル、東京：勁草書房、2013.
- 富岡慎一、松田晋哉、オバマケア法の成立とその影響、社会保険旬報、No.2576: 14-20, 2014.
- 松田晋哉：ヨーロッパの医療制度改革から何を学ぶのか（上）、社会保険旬報、No.2577: 2-10, 2014.
- 松田晋哉：ヨーロッパの医療制度改革から何を学ぶのか（下）、社会保険旬報、No.2578: 2-9, 2014.
- EuroHealth: http://www.lse.ac.uk/lsehealthandsocialcare/publications/eurohealth/eurohealth.aspx

3.6　グリーンバイオ

「グリーンバイオ」区分の俯瞰全体像

グリーンバイオ区分では、ライフサイエンス分野において、作物増産や持続性農業を目的とした「食料生産及び安全保障」、生態系や多様性の保全を目的とした「環境リノベーション」、及びバイオテクノロジー技術を用いて燃料や物質の生産を目的とした「物質生産・バイオリファイナリー」の 3 つのサブ区分で構成する。俯瞰図作成にあたって、ミクロな視点からマクロな要素までを含む大きな領域であることも含め、この区分の発展のためには、理学、農学、工学の連携、および産官学の連携によるシームレスな取り組みが必要である。

具体的な調査対象領域としては、「食料生産及び安全保障」サブ区分として“作物増産技術”、“持続型農業”、“高機能高付加価値作物”、“食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題”、「物質生産・バイオリファイナリー」サブ区分として“バイオリファイナリー”、“化成品原料／バイオ化学品”、“バイオ医薬品・食品原料”、「環境リノベーション」サブ区分として“資源・レアメタル回収”、“生物多様性・生態系”、“生体適応”、“環境浄化”を含む構成となっている。

農林水産省の発表する食料自給率は減少の一途をたどる状況あるが、政府による「攻めの農業」として現在の 4500 億円の輸出額を 2020 年までに 1 兆円に拡大することを目標としている。日本と同様に自給率の低下が懸念されている韓国では「ゴールデンシード」プロジェクトによる種苗業界の立て直しが行われている。フェノーム解析や各種オミクス解析が充実してきており、またゲノム編集を含めた新しい育種技術(NBT)の開発により、食料生産技術は新たな展開を迎えつつある。こうした流れは、物質生産領域にもみられ、オミクス情報をもとに人工酵素を開発することで代謝経路を改変したり、複合的な微生物集団による食料増産や健康医療への貢献が行われつつある。近年、急速に発展した次世代シークエンサーは生物多様性、生態系分野でも革新的な技術として用いられ、新たな種同定や環境状態の把握に非常に大きな貢献をしている。こうした現状を踏まえ、上述の３サブ区分、１１領域を俯瞰対象領域として調査を行った。

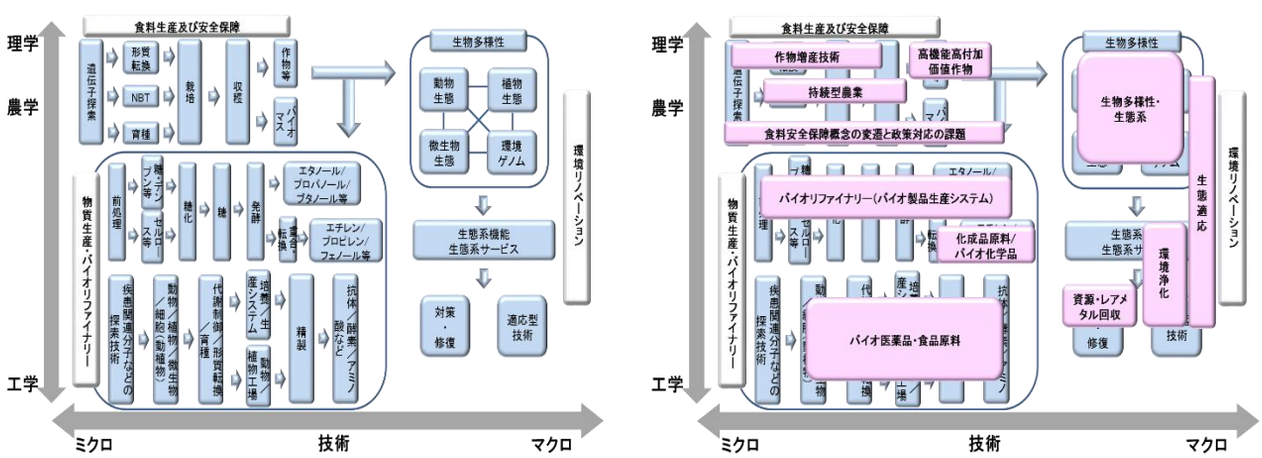


図 3-6　俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

3.6.1　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その遺伝的能力を最大限に発揮させる栽培技術からなる。本章では、品種改良技術に注目し、主要作物として、イネ、ダイズ、コムギと野菜および果樹を対象として、生産性を向上させる技術に関する研究開発の現状と今後の動向をまとめる。

イネ：食料自給率向上と食用米の生産過剰基調解消のため、平成 10 年以降、ホールクロップサイレージ用、飼料米用品種育成を目標に、収量性の育種的向上に取り組み、全国での栽培をカバーする飼料用品種が育成・普及されている。また、米粉など加工用向けの多収品種も育成されている。飼料用や加工用品種の品質は食用に適さないものだが、食用の業務用多収品種（食味や外観品質などが一定の水準にある）の育成も行われている。最近では、農業経営者減少と大規模経営化が進行しており、競争力を意識した低コスト生産可能な多収品種の育成が進められている。耐病虫性についても、安定多収生産・農薬削減によるコスト削減と高付加価値の観点から精力的に育種に取組み、いもち病、縞葉枯病、トビイロウンカ抵抗性を単独あるいは集積した品種が多数育成された。これらの育種には、DNA マーカー選抜が活用される場面が多く、育種の効率化と不良形質との連鎖解消に大きな力を発揮した [1)]。

コムギ：食感、製粉性、小麦粉色などの品質が輸入銘柄より劣っていたため、収量性より品質に品種改良の重点は置かれた。北海道の秋播向けに 2007 年に育成された日本めん用小麦品種「きたほなみ」は、品質が外国銘柄と同等であり、収量性も従来品種「ホクシン」より 10%以上高い [2)]。しかし、品質に比べると収量性に関する生理学的な基盤研究や品種改良は十分ではない。国産コムギでは、赤かび病、穂発芽、コムギ縞萎縮病が収量の限定要因として重要視されている。穂発芽については、2011 年に最も効果の大きい 3A 染色体に座乗した QTL の原因遺伝子が *MFT*（*Mother of FT and TFL1*）であることが明らかとなり、穂発芽抵抗性が強いゼンコウジコムギ型と弱い Chinese Spring 型を識別できる CAPS マーカーが開発され、品種改良で利用できるようになった [3)]。また、コムギ縞萎縮病については、2010 年に 2D 染色体に座乗した抵抗性遺伝子（YmIb）と近傍マーカーが報告され、戻し交配による品種改良が行われている [4)]。

ダイズ：低収要因としては、台風・冷夏などの気象条件、pH・窒素肥沃土などの土壌条件、干湿害、黒根腐病などの病虫害、雑草害、作期競合による播種・収穫遅れなどが考えられており [5)]、低収要因の回避・克服のために、栽培技術の改良とともに病虫害抵抗性、難裂莢性などを備えた品種の開発が急務である。高精度のマーカーが多数開発されて、様々な特性を付与することが容易になっているが、多数検体を扱うための選抜技術が未開発のため、通常の交配育種に全面的に適用するのは困難な状況である。このため、戻し交雑とマーカー選抜を組み合わせたピンポイント改良品種の開発が積極的に進められている。特に収量性に大き

く影響するダイズシストセンチュウ高度抵抗性や難裂莢性の導入は多くの品種で行われている。一方国内品種は野生種や海外品種に比べて遺伝的変異に乏しいことから[6]、長期的視点から遺伝的背景を拡大して実単収を向上するために、海外品種を積極的に交配母本に活用した品種改良の取り組みが始まっている。

野菜：従来から耐病虫性は最も重要な育種目標である。病害抵抗性の中間母本が公的機関によって数多く育成され、実用品種の開発に利用されている[7]。近年ではDNAマーカー選抜が可能となった病虫害抵抗性も多い。トマトではモザイク病、葉かび病、萎凋病など10を超える抵抗性の遺伝機構が明らかとなっており、DNAマーカーによる選抜育種が進められている[8]。アブラナ科根こぶ病抵抗性はハクサイから抵抗性遺伝子が単離され、マーカー選抜育種に利用されている[9]。その他、キュウリZYMV抵抗性[10]、イチゴ炭疽病抵抗性[11]、ナス半枯病抵抗性[12]、メロンワタアブラムシ抵抗性[13]、ネギハモグリバエ抵抗性[14]などのDNAマーカー選抜技術が開発されつつあり、DNAマーカーの育種現場への普及が進みつつある。一方で、育種素材となる遺伝資源の不足などにより対策が進まない病虫害も数多く存在し、継続的かつ規模を拡大した研究開発が強く望まれている。収量性育種に関する基礎研究は耐病虫性に比べて遅れており、その遺伝性や栽培生理学的な知見も限られている。高度に環境制御した植物工場型の施設が全国的に増大傾向にあることから、トマト、ナスなどのナス科果菜類では養液栽培向け多収品種の重要性が認識されつつあり、品質と収量性を両立した品種開発事例も報告されてきている[15,16]。また、着果安定性を大きく向上させる単為結果性が注目されており、新品種開発[17]や原因遺伝子の単離とマーカー育種技術開発[18,19]が活発に進められている。アブラナ科およびネギ類を中心とした露地野菜では、普及F1品種の収量性は着実に向上しているが、加工業務用の占有率上昇を受け周年供給の安定が求められている。

果樹類：開花や結実の調節や収量を安定させるために、整枝・剪定などの栽培技術が、多くの樹種・品種で確立している。病虫害抵抗性品種の利用により果実や樹体への病害感染を少なくし、商品価値のない果実のロスを少なくすることが、品種改良の重要な目標である。平成24年5月25日に、農林水産技術会議で決定された「作物育種研究の今後の進め方について」[20]では、リンゴの斑点落葉病と黒星病に対する複合抵抗性、ブドウの黒とう病抵抗性、ナシの黒斑病および黒星病複合抵抗性、カンキツ類のかいよう病抵抗性、モモのせん孔細菌病抵抗性などが重要な改良ターゲットになっている。最新のゲノム解析技術を利用して、リンゴの斑点落葉病、ナシの黒斑病および黒星病の抵抗性遺伝子の染色体上の位置を決定して選抜マーカーを開発するとともに、原因遺伝子の同定が進められている。その他、多くの病虫害抵抗性について、選抜マーカーが開発されている。またニホンナシでは、黒星病抵抗性、黒斑病抵抗性などに関連するDNAマーカーを活用し、従来育種と比較して約4倍程度の規模拡大を実現している。リンゴ、カンキツ、ブドウなどの主要果樹類における病害抵抗性などに関連するDNAマーカーが、農研機構果樹研究所や公設研究機関で実用的に利用されている[21]。

作物全般：作物全般を通じた技術開発の観点では、次世代シークエンサーによるゲノム解析が先行していたイネ、ダイズばかりでなく、コムギや野菜、果樹においても、多数の品種のゲノム解読が進み、遺伝子機能の解析や育種選抜に利用できるマーカー情報が充実してきている。これにより、単一遺伝子によって決定される病虫害抵抗性などについては、マーカー

選抜育種が急速に浸透している。その一方で、収量や品質、ストレス耐性などの形質では、関与する遺伝子が多く、それらの発現が環境に大きく左右されることから、単純なマーカー選抜育種法は適用できないケースが顕在化している。この問題を解決するために、特定の遺伝子に注目するのではなく、ゲノム全体を考慮して最適な遺伝子型をモデル化し、望ましい個体選抜を行うゲノミックセレクションが注目されている[22,23]。このゲノミックセレクションを実施可能にするゲノムワイドな一塩基多型マーカーの整備が多くの作物で進んでおり、ゲノミックセレクションを検証し、次世代の育種技術として確立させることが、重要かつタイムリーな課題となっている。果樹では、複雑形質について、染色体全域を網羅する極めて多数の DNA マーカー情報をもとに、高品質・良食味果実を生み出す交配組合せを予測する『ゲノムワイド予測』技術について、その有効性が検証されている[24]。

突然変異による有用遺伝子の作出が改めて注目されつつある。ゲノム解読と重要な遺伝子の同定によって、より利用価値が高い遺伝子変異を積極的に選抜できる TILLING 法などの手法が一般化し、イネやダイズでは、遺伝子機能解析に利用されている。果樹、野菜についてもそのプラットフォーム構築が進んでいる。また、新しい植物育種技術（New Plant Breeding Techniques：NBT）の中でも、ターゲット遺伝子を特異的に改変するゲノム編集技術は、ターゲット遺伝子の切断のための新たな手法である CRISPR/Cas9 システムが開発され、ベクターデザインも容易になって、急速に植物にも浸透しつつある[25]。今後、遺伝子機能の解析はもとより、これらの技術を駆使した品種改良も進むと予想される。海外では、すでに標的変異技術により、白葉枯病耐性イネ[26]、オレイン酸高含量ダイズ[27]、雄性不稔トウモロコシ[28]、うどん粉病耐性コムギ[29]などの開発が進んでいる。また国内では、標的組換え技術により点変異の導入を行い、除草剤耐性のイネやトリプトファンを高蓄積するイネが育成されている[30]。尚、標的組換えによる必要な変異のみの普遍的な導入は、イネで日本の研究チームのみが成功しており[31]、今後この技術のイネ以外の植物への適用が待ち望まれる。またゲノム編集技術と共に、早期開花遺伝子を利用したカンキツ類の世代促進[32]、ウイルスベクターと早期開花遺伝子を利用したリンゴの世代短縮技術の開発も新たな取り組みとして注目されている[33]。

ゲノム編集技術や早期開花技術などの NBT は、その過程で遺伝子組み換え（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けること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欧州共同センター（Joint Research Centre, Institute for Prospective Technological Studies）は、2007 年に NBT に関する調査を開始し、2011 年に報告書を公開した（State-of-the-art and prospects for commercial development）。また、2012 年初めには、欧州委員会の新技術検討委員会(NTWG)がレポートをとりまとめたが、これらは現状報告であり、欧州としての具体的なスタンスが公表されるのは 2014 年秋以降になると思われる。一方米国では USDA が、NBT を用いた作物の一部については、ケースバイケースの判断ではあるが、「規制対象外」としている[34]。国内でも、遺伝子組換え技術を使って作った雄性不稔トウモロコシの後代で導入遺伝子を持たないものは、農林水産省と厚生労働省が非 GM 作物とする判断を 2013 年に行っている[35]。今後 NBT の画期的な品種開発への応用を進め

ると共に、NBT 技術の社会実装を目指すことが必要であろう。

（４）科学技術的・政策的課題

科学技術的課題

- 政府の推進する攻めの農林水産業に対応するため、イネでは、需給にミスマッチのある業務用米や食料自給率向上に向けた飼料用米などの新規需要米・加工用米などの生産が推進されており、10 年間で新規需要米・加工米の生産を 150 万トンにするのが目標。また担い手の減少に伴う大規模化、低コスト化に対応した品種・栽培技術が求められており、10 年間で担い手の米生産コストを現状全国平均比 4 割減が目標 [36]。
- 野菜の品種育成は、中小規模の民間企業が担っており、DNA マーカー選抜技術の低コスト化、簡便化もしくは外部分業化が必要。野菜の品種開発で特徴的な F1 化の普及に伴い、多くの品目において急速に品種系統群における遺伝的多様性が狭小化していることは重要な課題。遺伝資源、誘発突然変異集団の形質評価と有用育種素材の探索研究の有用性の再評価と体系的・戦略的な推進が必要。採種形質(自家不和合性、細胞質雄性不稔性制御機構、種子収量性、花成・生育相転換機構)の基礎研究の推進が必要。

政策的課題

- 種苗会社、独法研究機関、地方自治体、大学などの個別セクタが戦略的に連携して急速に蓄積する膨大なゲノム情報を活用した研究開発を推進することのできる体制構築ならびにこれを誘導する研究推進施策の策定が不可欠。
- 加工業務用需要が野菜の全需要の 6 割を占め、安価な外国産品の輸入が増加。用途に適合した品種、加工業務用に求められる低コスト、周年安定生産に対応する品種の育成のための研究開発を推進する必要性。
- ゲノム編集など NBT について、野菜育種の分野では民間種苗メーカーの関心が極めて高い。技術開発研究を強力に推進する施策を講じると同時に、従来型の遺伝子組換え生物との違いを踏まえた、NBT の取り扱いについての議論と制度設計が急務。
- 公的機関による育成が中心であるイチゴは地方自治体として独自品種開発を望むために研究勢力が分散。国内での競争によって優れた品種が育成されてきたが、輸出産品としての重要性を鑑み、オールジャパンとしての育種体制を検討する必要がある。
- 果樹では、高品質に加え、高付加価値や多様なニーズに対応する新品種の育成が求められている。たとえば、渋皮がむきやすく食べやすいクリ、βクリプトキサンチンなどの機能性成分の多いカンキツ、すり下ろしても褐変しないリンゴや果肉の赤いリンゴ、赤い梅酒・梅ジュース用のウメなどの品種育成を加速する必要がある。

（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）

・戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）[37]: 総合科学技術会議が自らの司令塔機能を発揮して、府省の枠や旧来の分野の枠を超えたマネジメントに主導的な役割を果たすことを通じて、科学技術イノベーションを実現するために新たに創設するプログラム。農業分野では、府省連携により、従来技術では成し得なかった、①農業のスマート化、②画期的

な商品の提供、③新たな機能・価値の創造の 3 つの技術革新を実現させる。この中で NBT 技術開発を実施する予定。

・農林水産省の委託プロジェクト「次世代ゲノム基盤プロジェクト」(平成 25 年度～29 年度):イネでは、公設試のゲノム育種研究を推進するため、マーカー解析の支援体制を強化した委託プロジェクトも開始。園芸作物においては、国内生産量が多くゲノム解析が進展している作目を対象にして、生産安定性の確保、省力低コスト化、良品質や良食味性、加工適性、機能性成分、重要病害に対する抵抗性などに関わる有用遺伝子の同定、DNA マーカーの開発が行われている。野菜では、きゅうりの黄化えそ病抵抗性、はくさいの根こぶ病抵抗性、トマト及びナスの単為結果性、だいこんの辛み成分特性など、果樹では、りんごの斑点落葉病抵抗性、カラムナー性、かんきつのβ－クリプトキサンチン高含有化、くりの易渋皮剥皮性などに関わる DNA マーカー開発。

・イネ、ダイズ、コムギについては、ゲノム育種を活用した温暖化適応品種の開発、多収性をターゲット形質とする業務用・加工用品種、飼料稲品種の開発。

・2005 年に結成された国際コムギゲノム解読コンソーシアム（IWGSC）[38]（フランス、オーストラリア、アメリカ、イギリス、日本など 57 ヶ国参加。日本は 6B 染色体の塩基配列の解読を担当している）によって、2014 年に IWGSC は、コムギ品種「チャイニーズ スプリング」を用いて、ゲノム配列の概要解読に成功し、コムギがもつと想定されている遺伝子数にほぼ対応する約 12 万個の遺伝子と、これらの座乗染色体を明らかにした[39]。詳細解析は 2016 年までに完成させる予定であるが、概要配列のレベルでも、遺伝子機能解析やマーカー解析の効率化に大きく貢献できると思われる。

・2011 年 6 月に開催された G20 農相会合の合意に基づき小麦イニシアチブ（Wheat Initiative）が 2011 年 9 月に正式に設立された。WI はコーディネーションプラットフォームとして、既存あるいは今後の研究プログラムのシナジー効果をサポートすることが目的である[40]。メンバーは 15 ヶ国（アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ドイツ、インド、アイルランド、イタリア、日本、スペイン、トルコ、英国、アメリカ）、２つの国際研究機関（CIMMYT、ICARDA）、10 の民間会社が参画している（2014 年 8 月現在）。

・「食料及び農業のための植物遺伝資源に関する国際条約（ITPGR）」へのわが国の加入を受け、種々の野菜において遺伝資源への関心が再び高まっている。また、ITPGR 枠組み以外で二国間の交流を活発にする取り組み（PGRAsia）も開始された。

・欧米の種苗メジャーによる技術独占への対抗を目的として、国内種苗会社と海外の分子育種技術をもつベンチャーとの提携が進んでいる。

（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

（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 ○ 果樹 △	→ → →	・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。 ・ダイズでは、エンレイの全ゲノム解読を終了するとともに、サポニンなどの成分改良、TILLING 法などの育種素材開発でも世界水準の研究を行っている。 ・コムギのゲノム解読国際コンソーシアムのメンバーとして共同解読を実施中。 ・トマト[41]、イチゴ[42]、ダイコン[43]のゲノム解読に貢献。 ・自家不和合性研究では世界トップクラスの研究水準[44]。 ・ナス科単為結果性[18,19]、ネギ類の品質機能性関連形質の遺伝解析[45]などでも世界初の成果を上げている。 ・遺伝資源の保存/評価を継続的に推進。トマトでは大規模な変異系統群の開発と育種ツール開発を推進[46]。 ・果樹類では、ニホンナシなど一部の樹種で高密度 DNA マーカーの開発や連鎖地図開発などで成果を上げているが、ゲノム解読への貢献はほとんどない。
	応用研究・開発	穀物 △ 野菜 ○ 果樹 ○	→ → →	・イネでは、主要な形質について DNA マーカーの開発および育種への導入が進行中。生産性の高い品種の開発は高いレベルにある。機能性に優れる GM 品種について隔離圃場レベルでの試験が実施されている。 ・ダイズでは、マーカーを利用した品種開発も行われている。また成分改良品種など新規用途品種の育成なども進んでいる。一方、多収性育種、成分改良品種の用途開発、生育期除草剤などの薬剤開発ではやや遅れている。 ・民間企業における実用品種開発の水準は世界トップレベル。自家不和合性の基礎知見を生かした F1 採種システムを開発している[47,48]。 ・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[49]。 ・果樹類では、多くの優れた品種を育成し、世界で最も食味・外観の優れる果実を生産してきた。
	産業化	穀物 × 野菜 ○ 果樹 ×	→ → →	・イネ、ダイズ、コムギの育種については、品種開発は公的機関が中心。飼料用や米粉用の多収品種の生産に政府の補助があり、生産現場・実需で活用が増加中。 ・新規形質品種などは品種化・系統化されたものが少なくないが、実際の産業として実用化されたものは少ない。 ・民間種苗会社の野菜品種育成の水準は極めて高く、世界トップレベル。国産のシェアのみならず、世界でも高いシェアを誇る[50,51]。 ・国内の大手種苗会社が海外の研究会社との分子育種技術の提携を進める[52,53]。国内研究機関の技術開発力向上と産業化研究の充実も求められる。 ・果樹類の育種については、独立行政法人や公立研究機関による品種開発が中心。
米国	基礎研究	穀物 ◎ 野菜 ○ 果樹 ◎	↗ → →	・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。 ・ダイズでは、モンサントなどの基礎研究については不明だが、州立大学を中心として、ゲノム情報を活用した遺伝子研究、窒素代謝や微量要素研究などの生理学的研究など全般的に大豆研究をリードしている。 ・トマトゲノム解読に伴うインフォマティクス情報の解析と公開では主導的に活動[54]、トマト遺伝資源の収集/利用/保存[55]、トマトをモデルとした果実成熟機構の解明研究[56,57]では世界をリードしている。 ・果樹類では、大学と USDA で共同研究体制をとり、主要果樹でのゲノム解読、高精度 DNA マーカー開発、遺伝資源の収集・保存・利用で、世界をリードする。RosBREED(http://www.rosbreed.org/)プロジェクトで、リンゴ、モモ、サクランボのゲノム研究を推進。
	応用研究・開発	穀物 ◎ 野菜 ○ 果樹 △	↗ → →	・Monsanto をはじめとする巨大企業において研究開発が進められている[51]。 ・公立研究機関、大学、民間企業がゲノム研究情報を用いた育種について連携し、情報交換や教育を推進している[58]。

	産業化	穀物 ○ 野菜 ◎ 果樹 ◎	→ ↗ →	・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。 ・ダイズでは、民間育種企業が開発した品種はすぐに普及に移され、産業化されている。基礎研究で得られた情報はいち早く産業化する体制を有している。 ・果樹類では、GM パパイヤ、リンゴを開発。
欧州	基礎研究	穀物 ○ 野菜 ◎ 果樹 ◎	→ ↗ →	・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。 ・Wheat Initiative にフランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、スペイン、英国が参画している。 ・現在のイギリスでの小麦収量 8.4t/ha を 20 年で 20t/ha が可能となるような品種、栽培技術を開発する国家プロジェクト（20:20 Wheat）が Rothamsted Research を中心に 2012 年から開始されている [59]。 ・オランダ、フランス、イタリアを中心に、ナス科の育種/ゲノム研究を主導 [60-63] 。 ・スペインは、ウリ科主要野菜のゲノム解読で先行し、ウリ科の遺伝解析用ツールを独自に揃えつつある [64,65] 。 ・イチゴは他のバラ科果樹とともに Fruitbreedomics プロジェクトを推進 [66]。 ・アブラナ科ゲノムについて、イギリスを中心として国際プロジェクトを推進 [67] 。 ・果樹類では、EU 内の大学・公的研究機関で共同研究体制をとり、主要果樹でのゲノム解読、高精度 DNA マーカー開発、遺伝資源の収集・保存・利用で、世界をリードする。FruitBreedomics (www.fruitbreedomics.com/)プロジェクトで、リンゴ、モモなどのゲノム研究を推進。
	応用研究・開発	穀物 ○ 野菜 ◎ 果樹 ○	→ → →	・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。 ・NBT 開発で世界を先導している。 ・トマトの施設栽培技術について、基礎的な栽培生理学的知見を元に現場レベルでの実証を経たかなりの蓄積をもつ。その知見を基礎として、産官学連携によるゲノム情報を利用した有用形質の解析による戦略的な品種開発を推進。
	産業化	穀物 ○ 野菜 ◎ 果樹 ○	→ → →	・オランダは産官学ネットワークを介した需要の拾い上げと課題推進力に優れる [68]。トマト生産では産官学共同で開発された生産システム（高度環境制御温室を用いた栽培技術）とネットワークにより、単位面積当たりで世界トップの生産レベルを誇る。 ・イチゴでは苗供給から栽培、輸出など EU 内で体制が整っている。
中国	基礎研究	穀物 ○ 野菜 ◎ 果樹 ○	↗ ↗ ↗	・イネでは、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。重要形質の遺伝子単離や DNA マーカー開発が進展しており、レベルが高い [69]。 ・ダイズでは、中国科学技術院を中心とした研究グループ、省の研究所などが活発な活動を行っているが、連携は十分とれていない。大豆の原産国であることから、遺伝資源が豊富で遺伝資源の解析は進んでいる。 ・Wheat Initiative に参画している。 ・BGI を中心とするゲノム解読インフラの整備 [70]により、野菜の各品目の参照ゲノム配列解読および品種系統間多型情報の開発を積極的に推進。キュウリ、ハクサイ、スイカ、キャベツのゲノム解読では中心的役割を果たす。 ・BGI で、ナシ、ウメなど多くの果樹類のゲノム解読を推進。
	応用研究・開発	穀物 △ 野菜 △ 果樹 △	↗ ↗ →	・優良品種の系譜解析から優良な遺伝子領域の推定、ジャスモン酸合成酵素(GmAOS1)の組み換えによるハスモンヨトウ抵抗性発現など様々な応用研究が進められている。 ・ネギ、タマネギ、イチゴなどでは自国の品種開発への意欲は大きく、一部の大学や研究機関でタマネギの大規模な育種研究を行っている。遺伝資源も豊富に保有しているとみられる。

中国	産業化	穀物 △ 野菜 △ 果樹 △	↗ ↗ ↗	・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。イネについては、昨年の応用研究の記載がここに該当。ハイブリッドライスの作付比率は 70%近くまで上昇。 ・トマトなどをはじめとして、海外種苗会社の現地法人もしくは海外種苗会社が出資した現地種苗会社が中心となり、中国に適した品種開発を行っている模様である[71]。 ・種苗会社がほとんどない東南アジア地域に種子を輸出している。 ・タマネギ、ネギ、ニンニクの生産量は世界一であり、日本への輸出量も多いことから、高品質化のための栽培技術レベルは急速に向上している[72]。また業務用野菜の加工技術も近代化しているとみられる。 ・日本の種苗メーカーの採種地としても重要[73]。 ・イチゴでは国内需要も増加しており、応用研究の進展とともに産業化は上昇傾向と思われる。
韓国	基礎研究	穀物 △ 野菜 ○ 果樹 △	→ → →	・イネでは、国際ゲノム解読プログラムに参画。その後、耐病虫性や食味、耐冷性などで遺伝解析研究を実施[74]。基礎研究ノレベルはそれほど高くない。 ・ダイズでは、大豆研究については継続的な資金提供が少ないようで、後追い研究も多い。 ・トウガラシの遺伝・ゲノム解析について顕著な成果を誇る[75]。 ・ハクサイの重要形質の遺伝解析も重点的に推進している[76]。ダイコンのゲノム解読も独自に進めている。
	応用研究・開発	穀物 △ 野菜 ○ 果樹 △	→ ↗ →	・イネでは、公的研究機関で主に食用のジャポニカ多収品種の育成を実施。飼料用多収品種の開発も行われている。 ・国産メーカー種子事業の向上を目指す国家プロジェクト（Golden Seed Project）が開始[77]。野菜ではトウガラシ、ピーマン、ハクサイ、ダイコン、スイカ、キャベツ、トマト、タマネギが重点品目。農村振興庁の研究機関や大学を中心に育種研究を重点化。 ・イチゴでは品種開発、施設園芸技術など積極的に行っており、一部は日本を凌いでいる。政府の重点輸出品目に指定されており、大学、国研においてイチゴ栽培技術及び育種研究を積極的に行っている[78]。
	産業化	穀物 × 野菜 ○ 果樹 △	→ ↗ →	・イネでは、多収の食用品種が普及している。 ・施設園芸に対する補助（初期投資、電気代など）が大きいため、その発展は目覚ましいものがある。 ・イチゴの輸出に力を入れ、輸出用品種を選定し､韓国イチゴのブランド化を推進。2009 年には 2.4 千 t（日本は 0.09 千 t）。 ・日本をはじめとする外国メーカーの品種が高いシェアを占めていることが問題として認識[79]。これを解決するため、国産メーカー種子事業の向上を目指す国家プロジェクト(Golden Seed Project)が 2013 より始動。種苗産業の海外資本化により一時的に野菜の品種開発は停滞していたが、近年、産学連携が盛んになっている。 ・パプリカは、国内消費が少なかったにもかかわらず、大量の果実が輸出を目的として生産され、現在では、重要な輸出農作物になっている[80]。

（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）安東 JATAFF Journal 2: 印刷中, 2014
2）柳沢郎ら 北海道立農試集報 91:1-13, 2007
3）Nakamura et al. Plant Cell 23:3215-3229, 2011
4）Nishio T, et al. Euphytica 176:223-229, 2010
5）梅本・島田(編集)、総合農業研究叢書第 68 号「大豆生産振興の課題と方向」、2013

6) Kaga A, et al. Breed. Sci. 61: 566-592, 2012,
7) 農研機構育成野菜品種一覧, http://www.naro.affrc.go.jp/patent/breed/0300/index.html
8) 畠中 タキイ最前線, 2010 年冬春号
9) 松元ら 農林水産研究ジャーナル 35(5)
10) Amano M, et al. Theor Appl Genet 104:586–591, 2013
11) イチゴ属植物の炭疽病抵抗性関連マーカーとその利用　特願 2013-186688, 2013.
12) 宮武ら 育種学研究 12（別１）:91, 2010.
13) Fukino N, et al. Theor Appl Genet 118:165–175, 2008.
14) 山下ら、園学研 13（別１）:135, 2014.
15) 平成 25 年度高度環境制御施設普及・拡大全国推進事業のうち次世代型通年安定供給モデル構築支援・環境整備事業報告書, 一般社団法人日本施設園芸協会, 2014.
16) 松永ら 園学研 12（別 2）:134, 2013.
17) Saito T, et al. JARQ. 43 (2): 123–127, 2009.
18) 単為結果制御遺伝子およびその利用　PCT/JP2013/070801, 2013.
19) Miyatake K, et al. Theor Appl Genet 124:1403–1413, 2012.
20) http://www.s.affrc.go.jp/docs/press/pdf/12052501.pdf
21) 山本　JATAFF Journal 2: 印刷中, 2014
22) 岩田　作物研究　57：77－82, 2012
23) https://hpci.cbrc.jp/modules/seminar/pdf/hpci2012-iwata.pdf
24) Iwata H. et al. BMC Genetics 14:81, 2013.
25) 遠藤・土岐　遺伝　68: 135-139, 2014
26) Li, T. et al. Nature Biotechnol. 30: 390-392, 2012
27) Haun, W. et al. Plant Biotecnol. J. in press
28) Djukanovic, V. et al. Plant J. 76：888-899, 2013
29) Wang, Y. et al. Nature Biotechnol. in press
30) Saika et al. Plant Physiol. 156; 1269-1277, 2011
31) 横井ら　日本植物生理学会年会要旨集　2014 年　138
32) Endo T. et al. J Japan Soc Hort Sci 78: 74-83, 2009.
33) Yamagishi N. et al. Plant Molecular Biology 75:193–204, 2011
34) http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/reg_loi.shtml
35) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002tccm-att/2r9852000002tck7.pdf
36) 農林水産省　新品種・新技術の開発・保護・普及の方針　2013
37) http://www8.cao.go.jp/cstp/gaiyo/sip/
38) http://www.wheatgenome.org/
39) The International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC) Science 345:, 2014
40) http://www.wheatinitiative.org/
41) The Tomato Genome Consortium Nature 485:635–641, 2012.
42) Hirakawa H, et al. DNA Res 21: 169–181, 2014.
43) Kitashiba H, et al. DNA Res doi: 10.1093/dnares/dsu014, 2014.
44) Tarutani et al., Nature, 466, 983–986, 2010.

45) Ueda H, et al. Biosci Biotech Biochem 77:1809-1813, 2013.
46) ナショナルバイオリソースプロジェクト －トマト－ http://tomato.nbrp.jp
47) Kitashiba H, et al. PNAS 108, 18173-18178, 2011.
48) 酒井 育種学研究 7:38-39, 2005.
49) Matsunaga H, et al., 15th EUCARPIA meeting on genetics and breeding of Capsicum and eggplant, 401-404, 2013.
50) ブロッコリー物語 http://globe.asahi.com/feature/081103/side/04.html
51) 種子産業 –担い手の変化と市場の拡大– 三井戦略研レポート, 2012.
52) http://www.takii.co.jp/info/news_baioseed.html
53) http://www.sakataseed.co.jp/corporate/news/20131127.html
54) Solanum Genome Network, http://solgenomics.net
55) Tomato Genetics Cooperative, http://tgc.ifas.ufl.edu
56) Nguyen CV, et al. Plant Cell 26(2):585-601, 2014.
57) Klee HJ, Giovannoni, JJ, Annu Rev Genet 45: 41-59, 2011.
58) The Solanaceae Coordinated Agricultural Project (SolCAP), http://solcap.msu.edu
59) http://www.rothamsted.ac.uk/our-science/2020-wheat
60) 150 Tomato Genome ReSequencing project, http://www.tomatogenome.net
61) Pascual L, et al. J.Exp.Bot. 64:5737-52, 2013.
62) Portis, E. et al. PLoS ONE 9: e89499. 2014
63) Verlaan MG, et al. PLOS Genetics, 9, e1003399, 2013.
64) Esteas C, et al. Theor Appl Genet 126:1285-1303, 2013.
65) Garcia-Mas J, et al. PNAS 109:11872-11877, 2012
66) http://www.fruitbreedomics.com
67) http://www.brassica.info
68) http://www.foodvalley.nl/English/default.aspx
69) Yuchun Rao et al. Plant Cell Rep 33:551–564, 2014
70) http://bgitechsolutions.com/applications/animal-plant/
71) Wang Y, et al., BMC genomics 2013 14:836
72) 中国における野菜種子生産の概況（野菜情報 2012 年 11 月号）
73) 中国における野菜生産・輸出の動向（野菜情報 2012 年 12 月号）
74) RDA Impact of global warming and countermeasures for the stable rice production:pp103
75) Kim S, et al. Nat Genet 46(3): 270-278, 2014.
76) Li X. et al. DNA Res 20, 1-16, 2013
77) https://www.gsp.re.kr/eng_index.jsp
78) Korean Strawberry Fact Book 2012 (Research Center of Fruit Vegetables for Export, The University of Seoul, ISBN 978-89-87750-71-2)
79) 東亜日報 http://japanese.donga.com/srv/service.php3?biid=2011101704138
80) 柳ら 韓国の農業・貿易戦略, 農林水産政策研究所, 交渉戦略プロジェクト研究資料 第 4 号 http://www.maff.go.jp/primaff/koho/seika/project/pdf/kousyo4-7.pdf

3.6.2　持続型農業

（１）研究開発領域名

持続型農業

（２）研究開発領域の簡潔な説明

農業の化石資源依存度を低下させ､長い将来にわたり安定かつ持続的に食糧生産を維持し、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．食糧生産の動向と多資源投入型農業

人類は農業生産を高めることで人口を増加させてきた。この40年間で世界の人口は倍増し、それに伴って世界の穀物生産高を2.5倍程度増加させてきている。しかし特定の年や地域では食糧不足や供給不足が問題となり、世界の安定的な発展には食糧生産能力を高めることが不可欠である（食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題参照）。

穀物生産高を高める方法は二つあり、一つは耕作面積を広げること、もう一つは単位面積当たりの収量を高めることである。この40年間、世界の耕地面積は増えておらず、単位面積あたりの肥料（消費量、窒素肥料約4倍、リン酸肥料約2倍）、農薬、化石燃料などの資源の投入量を高めることで食糧増産が実現されてきた。イネ、コムギなどで開発された矮性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。ただ、増産目的で多量に投入された窒素肥料の2/3以上は作物に吸収されることなく環境に放出され、河川や湖沼、海域の富栄養化をもたらし、生態系破壊、漁業への打撃を与えている。地下水資源に頼る灌漑農業は地下水位の低下をもたらしている。現在の多資源投入型農業は、限られた資源を多量に利用し、環境に悪影響をもたらすという二つの面で持続性に問題がある。

３－２．持続型農業へ向けての課題

持続可能な農業に改変して行く必要性は認識されているが残された課題は多い。食糧生産を増加させ、環境への影響少なくするためには、収量を維持しつつ農業を持続型にして行くことが求められている。その実現ための課題としては、収量を維持（増加）させつつ、農作業回数を減らすこと、合成や輸送に資源を費やす肥料や農薬の使用量や使用回数を減らすこと、水を効率的に利用することなどが挙げられる。また、これまで農業の難しかった環境でも一定の農業を可能にする技術開発も広い意味での持続性農業に貢献する。さらに重要な点としては、このような変更が農業者、消費者に経済的なメリットを与えるような方式で進められて行く必要がある。

３－３．国内外の動向

①肥料低減

肥料の利用量を減らすには三つの方向性が考えられる。肥料の施用方法を含めた質の改善、作物の改良を通じた肥料低減、環境微生物を用いた作物への栄養供給強化である。

肥料の改善に関して、耕地に施された肥料のうち作物に吸収される割合は、窒素やカリウムで3割程度、リン酸で1割程度である。一般には安価な化学肥料は即効性があるが、短時間のうちに効果が無くなる傾向がある。肥料効果の持続性を高めるために緩効性肥料が開発され、肥料の施用量と施用回数を減らすことにつながっているが、緩効性肥料は高価であり農

業者のコスト高を招く。また、圃場に肥料を均一に散布することは難しく、圃場内の作物の生育は一様でないことが多い。この改善のために、作物の生育状況を空中からの撮影などで把握し、生育状況に応じた施肥を行うことで、圃場内での生育を均一化する農業（precision farmingと呼ばれる）が一部の先進国で行われており、肥料の施用量の低減につながっているが、多額の投資とインフラが必要となる。肥料の施用量を適正化するには圃場の土壌の栄養状態を分析しそれに対応した施肥を行うことがわが国を含めた先進国では広く行われてきており、一定の効果を挙げている。しかし、このような技術は一定の施肥低減は可能であるものの、それ以上の低減をすることは難しく、施した肥料の利用効率を高める効果は少ないので、環境への負荷低減も一定の効果以上は望めない。

より高い効果を出すためには、作物の改良を通じた肥料低減が重要である。低肥料耐性作物を開発できれば、肥料の使用量を低減することができる。ただし、低肥料を目的とした作物の育種は限定的な例でしか実現していない。この分野では基礎的な研究成果が多く、土壌から吸収される14種類の無機栄養素の吸収を担う輸送体はすでに報告されている。さらには、遺伝子組換えを用いて低肥料耐性作物の作出も報告されてきている。世界的にも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、窒素、リン酸、カリウムなどの多量要素についての基礎的な知見を集積しており、特に微量必須元素については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。

低肥料化のもう一つの有効な手段が土壌微生物などの環境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おり、最近ではBill & Melinda Gates Foundationがこの分野の国際プロジェクトに資金援助をしている。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きている。また、土壌に存在する菌根菌やエンドファイトと呼ばれる微生物はリンや窒素を植物に供給していることが知られているが、当該分野において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、土壌微生物の資材としての開発が進められている。

②農薬低減

農薬低減には、農薬の必要度が低い作物を開発することが重要であり、作物の病虫害抵抗性の研究がなされている。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あげるとともに、遺伝子座を用いたいもち病耐性の品種が育成され、農業利用が始まっている。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、病害虫は自分自身が変化することによって、作物側の耐性を打破すること知られており、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。また、害虫の予測を行ったり、異なる病虫害抵抗性をもつ複数の作物をどのように栽培すると病害虫被害を低減できるかについての数理的な解析に基づいた作付けなども行われている。農薬の改善も進められており、新しい作物を開発することによる低減化とすでに開発された農薬や耐性品種をより効率的に利用して低減化する努力の双方が進められている。

③ストレス耐性付与

より広い意味での持続的農業の実現には、作物に様々な環境ストレス耐性を付与することが重要である。将来の農業は気候変動の影響を受け、現在の気象とは異なる条件でも農業を

持続することを考えると、すでに述べた低肥料耐性や病害虫耐性に加えて、高温や低温耐性、干ばつに対する耐性を強化することが重要である。我が国の研究はこの分野でも優れた成果を挙げてきている。アルカリ土壌に対する耐性を付与する遺伝子、乾燥に対する耐性を付与する遺伝子などが同定され、育種的な利用を目指した研究が進められている。

（４）科学技術的・政策的課題

科学技術的課題

- 低肥料耐性育種の推進：DNA 配列の決定法やゲノミックセレクションなどを含むゲノム育種技術の急速な進展を利用した低肥料耐性育種が中国や欧米で進められている。わが国では基礎的な研究は高いレベルにあるものの、その育種への展開は必ずしも十分でない。基礎的な研究から応用への展開には、国内外の圃場での栽培試験データの取得、ゲノム育種技術との連携、数理的な統合理解などを進めて行く必要がある。
- 作物生育の簡易測定技術の開発：肥料低減の実現には多数の作物の生育状況や土壌の状況把握が重要である。このために圃場での作物個体の生育を簡便に測定する技術の開発が重要である。小型無人ヘリコプターを利用した航空写真の利用が有効であると考えられるが、解析技術開発とその育種や施肥への応用はこれからの課題である。
- 環境微生物を用いた低肥料栽培技術の開発：土壌中の微生物を利用して窒素やリン酸などの栄養を作物に供給することができれば、施肥を低減することができ、施肥が十分に行えない地域での作物生産を高めることにつながる。植物と環境微生物の相互作用研究、有用な土壌微生物の共生を利用する技術開発が重要である。
- 耐病虫害、耐環境ストレス耐性育種の推進：世界のトップレベルにある当該分野の基礎研究の成果を育種に効率的に結びつけて行くことが求められている。

政策的課題

- 世界へ貢献する技術としての持続的農業開発の位置づけ：持続的農業の開発はわが国の農業への貢献も大きいが、より世界の農業への貢献を重視すべきであり、国際貢献としての技術開発をすることが重要である。こうした技術開発により、世界の持続的農業に貢献し、特に比較的経済的に恵まれない国々に大きな貢献をする。持続的農業開発を国際貢献と位置づけることで、開発の方向性や応用範囲を明確にすることができ、応用技術の開発に結びつく。
- 新しい開発技術の法的位置づけの確立：持続的農業開発は新しく開発された育種技術を利用するとともに、無人ヘリによる空中撮影などの新しい技術開発を生み出すものと考えられ、新しい技術についての法的な位置づけ（規制や安全管理など）を確立する必要がある。
- 持続的農業によって生産された農産物のプレミアム化：持続的農業を開発し広めることは将来の人類の繁栄に極めて重要であるが、持続的農業によって生産された生産物が特に優れた品質をもつ訳では必ずしも無い。その中で持続的農業を普及させる政策が必要であると考える。一つの方策としては、「持続的農業」を「有機農業」の様な位置づけで定義し、その定義によって、消費者がプレミアムを感じることができるような制度を作ることが重要であると考える。

（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）

・低肥料特に低窒素耐性育種の必要性は世界的に共有されており、各国独自のプロジェクトに加えて、Bill & Melinda Gates Foundation もプロジェクトに援助を進めている。わが国でも農林水産省のプロジェクトとして、低肥料耐性の開発や土壌微生物の利用が進められており、一定の成果を挙げつつあるが、わが国の種苗企業などにはこれらの知見を基にした育種を行う体力は一部のベンチャー企業を除いて無く、公的機関が育種を進めている現状である。

・窒素、リン酸、カリの低減に資する遺伝子の同定や低肥料耐性機構の解明は精力的に進められており、わが国の研究者も重要な貢献をしている。

・イネの低窒素耐性の研究は中国で特に精力的に進められており、遺伝子組み換え（GM）により低窒素耐性を付与できる遺伝子や、低窒素耐性に関与する遺伝子が報告されてきている。中国は自国での食糧確保のために食糧増産を進めてきたが，肥料の施用量が大幅に増加し環境汚染を引き起こしている。この問題を解決するために、積極的な研究投資を進めている。

・土壌微生物と植物の相互作用研究は、欧米で重要視されプロジェクト研究が進んでいる。アメリカとドイツの研究グループが実験室レベルでの網羅解析を進めている。わが国では土壌微生物の研究実績は高いレベルにあり、植物研究との連携が進められている。

・マメ科植物の窒素固定研究はわが国の研究レベルは極めて高く、低肥料への応用に重要な窒素固定活性を制御する遺伝子やホルモンの同定が世界に先駆けて行われてきた。その一方で、このような成果を応用する努力は不足している。

・ヘリコプターを用いた圃場観測システムは先進国では開発されつつある。画像撮影技術や画像解析技術はわが国のレベルは極めて高い。ヘリコプターの自動操縦装置の開発や作業ロボットの開発については先進国各国が開発競争を繰り広げている。

・有機農法や自然農法が一部の国の一部の人々の間でもてはやされているが、これらの農法のグローバルな意味合いや農業の発展の歴史におけるこれらの農法の位置づけは一般の市民には理解されていない。それにもかかわらず、一部の市民はこれらの農法で収穫された農産物にプレミアムな価値を見いだし、高い値段でも購入する。持続型農業についても一般市民がプレミアムな価値を見いだす政策誘導が必要であるが、このような政策誘導はわが国ではなされていないし、国際的にも例は知られていない。

（６）キーワード

低肥料、低農薬、低インプット、低エネルギー、低肥料耐性、病虫害耐性、システム理解、育種技術、無人ヘリコプター、画像解析システム、農作業の効率化、土壌微生物、エンドファイト、根粒、菌根菌

（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	◎	→	・複数の必須元素について我が国の研究者が世界に先駆けてトランスポーターを見いだしたり、その発現制御機構を見いだしており、研究レベルは高い[1-4]。 ・土壌微生物と植物の相互作用についての研究も数多く、マメ科植物との共生に必須な遺伝子やその制御に重要な遺伝子を複数同定している。 ・土壌微生物のメタゲノム解析についても多くの実績がある。 ・育種要素技術がイネを中心に開発されてきている。
	応用研究・開発	○	→	・トランスポーターを用いた遺伝子導入技術を用いた低肥料耐性植物の作出について、世界で初めての報告をしている[5,6]。 ・イネを用いた低肥料耐性を付与するマーカー開発が農林水産省のプロジェクトとして進められてきており、窒素の吸収を促進する遺伝子が見いだされている。 ・土壌微生物の培養物を含む農業資材が開発され、圃場での有効性が確かめられた例が報告されている[7]。
	産業化	△	→	・低肥料耐性育種については、独立行政法人や公立研究機関によって開発が進められており、民間種苗会社の関与は少ない。 ・微生物資材が植物の生育促進効果をうたって企業から発売されている[8]。 ・無人ヘリコプターの産業技術応用は盛んに進められている[9]。
米国	基礎研究	○	→	・植物の栄養生理の分子機構の解明はあまり積極的に取り組まれていない。むしろ企業が基礎研究まで取り組んでいる傾向がある。 ・土壌微生物と植物の相互作用については、University of North Carolina のグループなどが世界をリードする成果を挙げている[10]。
	応用研究・開発	○	→	・企業による応用･開発研究はモンサントやシンジェンタなどで進められている。 ・USDAはストレス耐性に関する技術開発に取り組んでいる。
	産業化	○	→	・モンサントやシンジェンタなどが精力的に産業化に取り組んでおり、同じ施肥で収量が高い品種を開発している。
欧州	基礎研究	◎	↗	・ドイツ、フランス、イギリス、スペインを中心に肥料成分の吸収利用について、多くの基礎研究が進められており、EU がプロジェクトとして支援することを通じて、共同研究体制が構築されている。 ・根粒菌とマメ科植物の相互作用では世界をリードする研究室がデンマークにある[11]。 ・土壌微生物と植物の相互作用研究についてもドイツのマックスプランク研究所をはじめ複数の研究所が精力的に取り組み成果を挙げている[12]。 ・作物の生育診断技術の開発もドイツが積極的に取り組んでいる。
	応用研究・開発	◎	↗	・基礎研究の成果を応用研究や開発に結びつける体制が比較的良く整備されている。 ・環境問題への市民の関心が高く、precision farming system を開発するなど、環境への配慮がなされた開発が行われている。 ・土壌微生物を利用した窒素供給によってアフリカの農業を救うプロジェクトをイギリスのグループが Bill & Melinda Gates Foundation の支援を受けて進めている[13]。
	産業化	△	→	・低肥料耐性育種の産業化の例は知られていない。 ・農業資材開発は進められてきており、天敵による害虫駆除システムの産業化などの例がある。

中国	基礎研究	○	↗	・イネを対象にした中国農業大学、南京農業大学、華中農業大学、中国科学院を中心に作物の低肥料耐性に関与する研究が進められている。 ・窒素に対する応答機構や輸送についての研究も中国農業大学を中心に進められている。
	応用研究・開発	○	↗	・トウモロコシの施肥体系の改善による低肥料栽培の実現についての報告が中国農業大学からなされている[14]。 ・当該分野の応用研究開発に対して中国政府は積極的な支援を進めている。
	産業化	○	↗	・本分野について産業として取り組んでいるとは思われないが、政府は、高い単位面積当たりの収量を目指す農業の弊害として肥料の過剰施用が問題であると認識しており、中国政府は農家に肥料使用の低減を推奨している。 ・組換えイネについての圃場試験は行われており、低肥料での収量が高まったとの報告はなされているが、実際の農業に利用されているとの報告は現時点ではなされていない。
韓国	基礎研究	×	→	・韓国では肥料についての研究はあまり進められていない。
	応用研究・開発	×	→	・本分野に関しては応用研究・開発もあまり進められていない。
	産業化	×	→	・本分野に関しては産業化もあまり進められていない。

（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）Takano et al. Nature 420, 2002, 337
2）Tomatsu et al. PNAS 104, 2007, 18807
3）Takano et al. PNAS 17, 2010, 5220
4）Hirai et al., PNAS 101, 2004, 10205
5）Miwa et al. Plant J 46, 2006, 1084
6）Miwa et al. Science 318, 2007, 1417
7）http://www.riken.jp/kankyohokokusho/2012/sp/highlight/study2.html
8）http://www.mayekawa.co.jp/ja/lp/Endophyte/
9）http://www.nikkei.com/article/DGXNASFK1400S_U4A410C1000000/
10）Lundberg et al. Nature 488, 2012, 86
11）http://pure.au.dk/portal/en/persons/id(f18b1608-17eb-4ff2-92d9-251f14f48a28).html
12）Carvalhais et al. Front Plant Sci. 4, 2013, 235
13）http://www.gatesfoundation.org
14）Chen et al. PNAS 108, 2010, 6399

３.６.３　高機能高付加価値作物

（１）研究開発領域名

高機能高付加価値作物

（２）研究開発領域の簡潔な説明

植物バイオテクノロジーを基盤に、生活習慣病・ガン・アレルギーなどを予防・改善する作物（食品）を研究開発、および栄養・健康機能性を有する農林水産物やその機能性に関する研究開発。

（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

高機能高付加価値作物とは、作物の可食部に機能性成分を強化し、健康増進や病気の予防などに資する作物である。1996 年に米国で始まった遺伝子組換え（GM）作物の商業栽培は当初 170 万ヘクタールであったが、2013 年には 27 ヵ国、その総栽培面積は 1 億 7,500 万ヘクタールと、17 年間で 100 倍以上に達した[1)]。GM 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 GM 作物と呼ばれている。また、掛け合わせ（ピラミディング）により、除草剤抵抗性と病害虫抵抗性の両方の性質をもつ新しい品種も作出され、ここ数年シェアを伸ばしている。GM 作物の作付面積が急速に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。実際に、農業生産額は 980 億米ドルを超え、使用される農薬は 4 億 7,000 万 kg も少なくなったと推定されている[2)]。GM 作物の商業栽培に関しては我が国や EU 諸国の多くは依然として導入に慎重な姿勢が見られるものの、米国を筆頭に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いる。これに加えて、深刻さが増す地球温暖化に伴う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、米国のみならず、食糧事情がひっ迫している中国やインド、アフリカ諸国などの発展途上国でも、高温、干ばつ、塩害など悪条件でも生育できる作物の開発が今後急速に進む。

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

世界的に見て、食生活の急激な変化、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。世界保健機関（WHO）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。

2013 年 6 月の閣議決定により、トクホや栄養機能食品以外でも科学的な根拠を示すことで、サプリメントや健康食品に健康機能性を表示できることが認められた。また、同年 10 月には日本人の長寿を支える「和食」がユネスコ無形文化遺産へ登録されることが決まった[5)]。機能性成分を含む食材を通して、健康を維持し病気を予防することの有効性が広く認知

されたと言える。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）、リシ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、よりメリットをもたらすことから、第二世代の GM 作物と呼ばれている。この中で、健康油（オレイン酸やDHA、EPA、ステアリドン酸などのオメガ 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、乳幼児の失明予防を目的にスイス・ドイツで開発された。数年以内にはフィリピンで商業栽培される見込みである[6]。この他に、医薬品的な成分を可食部に蓄積させ、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
リコピン	パイナップル	抗酸化作用	米国
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	心血管系疾患のリスク軽減	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、ベニバナ		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

３－３．高機能高付加価値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様々な用途の作物の開発と商業栽培が数多く進行している。植物科学の水準が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、健康油など機能性作物の開発にも重点的に投資する見込みである。中国やインドも遺伝子組換えトウモロコシやワタなど第一世代の GM 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。日本は植物科学の研究水準そのものは極めて高い。広義の機能性作物で商業栽培が成功している例として、サントリーが開発した青いカーネーション、青いバラが挙げられる。最近では青いユリの開発も始まっている[7]。

国内では国主導の GM プロジェクトにより、イネを中心として第二世代の GM イネの研究開発が 2012 年まで進められてきた（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）

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
イヌインターフェロン α	イチゴ	犬歯周病の治療	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
インフルエンザワクチン	タバコ、ジャガイモ	インフルエンザ予防	カナダ、日本
狂犬病ウィルスの免疫抗体	タバコ	狂犬病の予防	英国
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

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、コレラなど）を含む作物の開発が主にイネで進められ、‘たべるワクチン’と呼ばれている[8]。花粉症を治療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、政策的な問題や研究シーズの受け皿がないために、ほとんどが開発段階で留まっており実用化への道筋は混沌としている。

表3「機能性弁当」素材
高アミロース米
アミロペクチンロングチェーン米
高β-グルカン大麦
高ルチンダッタンそば
高β-コングリシニン大豆
高ケルセチンタマネギ
高β-クリプトキサンチン柑橘
高メチル化カテキン緑茶
高リコピン人参
高ルテインケール
高トリテルペンゴーヤ

一方で、従来の育種技術で開発された高ファイトケミカル果菜類が市場に出回っている。また、農研機構により、米、大麦、大豆、ジャガイモ、サツマイモ、タマネギ、ゴマ、ダッタンそば、茶、柑橘、イチゴ、ヤーコンなどで、食物繊維、ポリフェノール、カロテノイド、リグナン、ビタミンなどの含有量を従来の品種より高めた品種育成を行い[9]、これらを活用した製品開発もいくつか行われてきた。さらに、産官学連携による生活習慣病予防効果が期待される農作物、加工品の開発及びそれらの生産・流通技術の確立、医療機関との連携により疫病リスク低減への影響をヒトにおいて評価することで、栄養・機能性、安全性、特性情報など、農林水産物データベースの構築を目指している。また、個人の健康状態に応じたテーラーメイドな栄養指導システムの開発や健康維持・増進に寄与する「機能性弁当」（表３）の流通を目指した農研機構のプロジェクトが推進されている[10]。

日本やEUだけでなく、多くの国でアンチGM運動が政策決定に大きな影響を与えており、新規の遺伝子組換え作物の栽培承認が何らかの形で制約を受けている。このような背景のもとで、閉鎖系での作物の栽培（植物工場）や植物培養細胞のタンク増殖により、医薬品などの付加価値の高い機能性物質を生産する動きが世界的に盛んになりつつある。国内では産官学の連携で植物工場と連携して医薬品を製造する事業が複数進んでおり、2013 年 10 月には遺伝子組換えイチゴを用いた世界初の動物医薬品が認可された[11]。

（４）科学技術的・政策的課題

科学技術的課題

- 実験圃場の問題：国内では GM 作物の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、研究開発のため実際に圃場試験を行うことが極めて困難な状況にある。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。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、仲介業者を介して高額な委託料を支払い、海外で圃場試験を行うケースが最近頻繁に見られる。
- 新しい植物育種技術 (New Plant Breeding Techniques, NBT)への期待と課題：従来の遺伝子組換え作物の開発に閉塞感が漂う中、NBT への期待が一段と高まっている。NBT により作製された新しい付加価値の高い作物では従来の遺伝子組換え技術と異なり、導入された遺伝子が最終的にゲノムに残らないのが大きな特徴である。よって、カルタヘナ法に準じた規制を受けないことが予想され、新品種開発の時間と予算、及び商業栽培のコストが大幅に軽減されることが期待される。米国では NBT により開発されたトウ

モロコシがすでに商業栽培されている。農林水産省は 2014 年度の概算要求で NBT 推進に関する新規予算を盛り込み、NBT を新品種開発の起爆剤にしたいようだ。しかしながら、NBT で作出した最終的な作物（プロダクト）から判断して規制を掛けないのか、作出途中では遺伝子組換え技術を使っているために、そのプロセスを基準にして規制を掛けるのか、未だに議論が続いており、米国を除いて各国の法律や規制の問題ともからみ統一的な見解を出すことは極めて難しいと思われる [12]。なお、注目すべきこととして、米国・デュポン社が自社開発した NBT の一種である種子生産技術(SPT)によって作出された新品種の F_1 ハイブリッド種子の商業栽培が 2013 年に始まったが、厚生労働省はこれに対して GM 食品には当たらないと判断した。これは米国以外では初めてのケースである [13]。更なる問題点としては、NBT の基本技術の多くは海外で開発されたため、今後の実用化を考えた場合、特許の許諾やそれに伴う費用も今後の大きな課題になる可能性がある。

- ライフステージ別健康維持・増進のための高機能作物の活用法の開発：健康で活力ある超高齢社会に向けた健康長寿延伸のためには、各年代層での各生活習慣病予防効果や、脳機能・運動機能・免疫機能・腸管機能の維持・増進効果のある高機能作物の活用が重要となる。そのためには、高機能作物に最適な栄養・健康機能性評価手法の開発やヒト介入試験による高機能作物（丸ごと食品）やその作物を用いた食事メニュー（複合食品、調理食品）の栄養・健康機能性の実証が必要である。
- 高機能高付加価値作物のデータベースの構築：高機能高付加価値作物の有効な利用のためには、品目、品種、産地、栽培条件、収穫時期、加工・調理条件、保存条件、栄養成分含有量、機能性成分含有量、エビデンス、安全性などのデータを集約して、データベースとして整備し、広く公開する必要がある。

政策的課題

- 社会的受容（PA）の問題：2013 年下半期から遺伝子組換えパパイヤ（レインボー）が業務用向けに輸入が始まり、安全性だけでなく美味しさや調理のしやすさから好評であるという [14]。各種アンケート調査から GM 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 [15]。今 TPP（環太平洋戦略的経済連携協定）への参加の是非をめぐって、GM 食品に関する関心が一段と高まっている。TPP 加入によりアメリカから GM 食品が大量に流入し、日本の食の安全が脅かされるという偏った報道も見られる。GM 作物に対する地道な教育・啓蒙活動がより重要になっていると言える。また、GM 作物・食品に対する抵抗があまり無い人がいても、それを購入することは現状では非常に難しい。もっと GM 作物・食品に気楽にふれられ、購入できるような市場環境を作り出す必要がある。
- 省庁間の縦割り慣習の弊害：GM 植物（または、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、植物の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、医薬品の原料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、付加価値を高めた作物の開発では、食品と医薬品の間にはグレーゾーンがあり、線引きは難しい。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。

- 高機能高付加価値作物の位置づけをめぐる問題：平成 23 年度の国民医療費の総額は前年度比 1 兆 6 千億円増の 38 兆 6 千億円で、人口一人当たりで 30 万円を超え、GDP に占める比率も 8%を超えた [16]。日本社会は超高齢化が進み、増え続ける医療費を抑えるには「食」を基盤にした予防医学的な施策が最も有効であることは言うまでもない。今後どのような高機能高付加価値作物を開発し、どのように利用していけばよいのか、国民的な議論を喚起し、打開策を探らねばならない喫緊の時期に来ている。
- 高機能作物の機能性表示における指針・マニュアル作成：高機能作物をより高付加価値化し市場へ積極的に導入するためには、機能性表示が重要となってくる。特定保健用食品の申請は多大な費用と大規模な研究開発が必要であったが、新たな機能性表示制度においては、農林水産物の自主的な表示も認めており、農業生産者による機能性表示も可能となる。しかし、農林水産物に関しては、他の食品とは異なり認証・支援機関などもなく、今までのエビデンスの蓄積も少ないため、行政による表示制度活用のための指針・マニュアルの作成、丁寧な指導や高機能作物のエビデンス蓄積が不可欠である。
- 高機能高付加価値作物の長期コホート研究による健康維持・増進効果の実証：和食がユネスコ無形文化遺産に登録されて、日本の伝統的農産物や地域農産物などに注目が集まるようになってきた。しかし、地中海食の栄養疫学研究成果（論文数）は 2042 報、日本食の研究成果は 130 報 [17]であり、日本の農産物や日本食の長期コホート研究（栄養疫学研究）を政策的に推進しなければ、世界的に高機能高付加価値作物としては認められず、海外輸出の急増には寄与できない。
- 政府を挙げての健常人のライフステージ別健康維持増進のための「健康寿命延伸プログラム」の開発：健康で活力ある超高齢社会に向けた健康長寿延伸のための健常人の健康維持・増進のために、エビデンスが実証された高機能高付加価値化作物やそれを利用したレシピを活用した包括的なプログラムを強力に策定・推進する必要がある。

（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）

・新しいゲノム編集技術 CRISPR/Cas9：ゲノム編集技術とは配列特異的な人工ヌクレアーゼで任意のゲノム配列を切断して、欠失変異を導入するものである。カルタヘナ法の規制を受けない可能性があり、最も期待されている NPBT の一つである。つい最近開発された CRISPR/Cas9 は従来のゲノム編集技術（ZFN や TALEN）とは異なり多くの利点が指摘されている。ゲノム上の標的となる配列に合わせて個別に人工ヌクレアーゼを設計する必要がなく、標的配列に結合する特異的なガイド RNA だけを設計するだけですむ [18]。最初の論文が発表されてから半年も経たずに、シロイヌナズナとタバコで成功例が発表された [19]。また、農業生物資源研究所(つくば)はイネでの成功例を報告している [20]。CRISPR/Cas9 の唯一の欠点である off-target 効果（非特異的な配列も切断）を解消するために、改良型 Cas9 が開発された。この結果、野生型 Cas9 を用いた場合に比べて、140 倍以上もヒト細胞で切断特異性が高まることが判明した [21]。植物のゲノム編集にも適用できるものと期待される。

・理化学研究所環境資源科学研究センターの新設：2000 年にミレニアムプロジェクトの一環

として創設された「理研・植物科学研究センター」に代わり、「理研・環境資源科学研究センター」が 2013 年に新設された。官学の研究機関と連携したオールジャパンの研究体制で、基礎植物科学の研究成果を地球温暖化への対応、高収量・低肥料栽培の実現、健康増進に資する高機能高付加価値作物の開発などの橋渡し研究へ展開するためのプラットフォームを目指す[22]。

・官民を上げての植物工場の設立とこれに連携した高機能付加価値作物の栽培：2009 年に経済産業省は 9 つの研究機関を選び、植物工場を整備した。様々な異業種の民間企業もまた植物工場の建設、栽培、販売事業にこぞって乗り出している。2011 年からは東日本大震災からの復興の切り札として被災 3 県の各地で植物工場の計画や稼働が進んでいる。しかし、現段階では作物の種類が限られていることやコスト高から大きな市場を形成するまでには至っていない。一方、次世代型の植物工場と植物遺伝子工学を融合し、付加価値の高い機能性作物の栽培が注目を集めている。官民一体となったプロジェクトで開発された遺伝子組換えイチゴはイヌの歯周病治療薬インターフェロンを生産するもので、動物用医薬品として世界で初めて認可された。この他、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」が東大医科学研究所により、家禽用経口投与型インフルエンザワクチンを蓄積した遺伝子組換えジャガイモが産総研北海道センターと北里研究所生物際剤研究所により開発されている[23]。先行する海外では、カナダ Medicago 社はタバコ葉を用いてインフルエンザワクチンを生産している。イスラエルの Protalix Biotherapeutics 社はニンジンやタバコ由来の培養細胞を用いて遺伝疾患の一種であるゴーシェ病の治療薬を生産している[24]。2012 年には米国での販売承認を得ており、すでに販売がなされている。

・規制改革実施計画（2013 年 6 月 14 日閣議決定）で、「食の有する健康増進機能の活用」として、企業の責任で行う新たな機能性表示の検討を行うことが決定された。それを受けて、「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会」が消費者庁に設置されて 8 回にわたって審議され[25]、農林水産物を含む食品での自主的な新たな機能性表示制度が 2015 年 4 月からスタートすることとなった。

・「和食：日本人の伝統的な食文化」が 2013 年 12 月にユネスコ無形文化遺産に登録され[26]、和食を構成する伝統的農作物も注目されている。このことは、伝統的農作物や地域農作物が、今後、世界的な新高付加価値作物として取り扱われる可能性を示唆するものである。

（6）キーワード

高機能性作物、高付加価値作物、生活習慣病、健康機能性成分、植物工場、社会的受容（PA）、NBT、ゲノム編集、ワクチン、医薬品、栄養・健康機能性、高機能高付加価値作物データベース、健康寿命延伸プログラム、新しい機能性表示制度

（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	◎	→	・植物生理学や植物細胞分子生物学の研究レベルは高く、前者の学会誌のインパクトファクターは植物分野でベスト 10 以内に位置し、後者は日本の GM 作物情報発信の拠点になりつつある [27]。 ・イネリソースは DNA マーカー、ゲノム情報、cDNA や変異株を含めた遺伝資源、網羅的な遺伝子発現プロファイルまで世界で最も整備されている。 ・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（光合成能、開花時期、環境ストレス耐性など）の機能解析のレベルは高く研究成果も多い。
	応用研究・開発	○	→	・農水省の GM 作物プロジェクトで、イネゲノムリソースを活用した分子育種学研究が推進され、様々な高機能高付加価値イネが開発されている。 ・クミアイ化学により GM 作物の社会的受容（PA）に重要な植物由来の選抜マーカーが開発されている。 ・大学・独法研究機関と民間企業が連携した「花き CRES-T プロジェクト」は植物バイオ事業の商業化を目指したモデルケースとして期待されている。 ・ゲノム編集コンソーシアムが広島大学をプラットフォームとして設立され、国内で研究環境が整備されつつある。
	産業化	○	→	・青いバラとカーネーションの開発に成功したサントリーは販売エリアを全国にまで拡大し、海外販売も開始している [7]。 ・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 [28]。 ・物工場内で栽培された遺伝子組換えイチゴを原料に製造した動物用医薬品「インターフェロン α」の販売が 2014 年 3 月に始まった [29]。
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く、アメリカ植物科学の学会誌、The Plant Cell と Plant Physiology は植物科学分野でトップ 2 を維持している [27]。 ・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世界をリードしていると言って過言ではない。
	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 [30]。 ・NBT に関する特許は官民合わせて世界全体の 2/3 を占める [31]。
	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GM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GM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、高リシントウモロコシなど）でもいく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[32]。 ・バイオ企業はベニバナ、ジャガイモ、パイナップルといった非穀物でも機能性を富化した作物の開発に着手し始めている。 ・モンサント社は2014年4月に干ばつに強いトウモロコシ（枯草菌のコールドショックタンパク質を組み込んだ）の世界初となる商業栽培を始めた[33]。
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。植物科学の雑誌 The Plant Journal はアメリカの 2 雑誌に続いてランクされている [22]。

欧州	応用研究・開発	◎	→	・ 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。植物科学の雑誌 The Plant Journal はアメリカの 2 雑誌に続いてランクされている [27]。 ・ GM 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。 ・ 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）、高い技術開発力をもつ。 ・ オランダでは官民上げて NBT を推進しており、米国以外で最も特許件数が多い [31]。 ・ 植物基礎研究と圃場を用いての応用研究が一体となった VIB（Department of Plant Systems Biology、ベルギー）のように、研究と市場のギャップを橋渡しすることを実現する研究施設が充実している。 ・ 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。これに加えて、GM 作物の栽培承認作業は大きく停滞しており、穀物メジャーの中には EU での新規申請を断念するケースもでている [6]。 ・ EU では例外的に GM 作物の商業化に積極的な英国で、GM コムギの試験栽培が進んでいる [6]。
	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 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の多くは南米諸国、インド、中国などに進出して合弁事業を展開する事例が増えている。 ・ スペインは EU 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、2013 年には約 14 万ヘクタールに増加し、前年比で 19%の増加した [6]。
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。 ・ 2008 年に創刊された Molecular Plant はわずか 5 年でインパクトファクターが植物科学でベスト 4 に位置づけられた [27]。 ・ 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できる [34]。
	応用研究・開発	○	↗	・ 海外のバイオ企業と連携してイネ新品種（乾燥耐性、高収量など）の開発に取り組み、野外試験を進めている。 ・ ゲノム編集技術を用いてイネゲノムを改変した成果を 2013 年に相次いで発表した。
	産業化	○	↗	・ 2013 年に国内栽培が認められているのはワタ、イネ、トウモロコシとパパイヤで、実際の商業栽培はワタとパパイヤのみである。 ・ 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。
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よい。 ・ 日本や中国のように、国際的に高評価される植物科学の雑誌はまだでていない。
	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）[35]や心臓疾患の予防に効果のあるレスベラトロールを強化したコメ、ビタミンEを強化したダイズなど[36]、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、研究開発の水準もさらに上向くと予想される。
	産業化	△	→	・ 多くの機能性作物の開発が実験室レベルにとどまり、一般圃場での GM 作物栽培が禁止されていることもあり、商業栽培は行われはいない。 ・ 国の研究機関が広大な隔離圃場を有しており、試験圃場での栽培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。

（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：2013 年
http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/46/topfacts/default.asp
2) Gilbert N, A hard look at GM crops. Nature, 497:24-26, 2013.
3) Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet., 365:217-223, 2005.
4) 2014 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/2014/2014060501.html
5) 日経バイオ年鑑 2014「食品概論」日経 BP 社, 日経バイオテク ONLINE
6) 日経バイオ年鑑 2014「遺伝子組換え作物・食品を巡る世界各地の動き」日経 BP 社, 日経バイオテク ONLINE
7) 日経バイオ年鑑 2014「樹木/芝/花」日経 BP 社, 日経バイオテク ONLINE
8) 新農業展開ゲノムプロジェクト：物質生産・機能性作物の開発 2008-2012.
http://cropgenome.project.affrc.go.jp/kenkyu/koubo/gmc.html
9) 農研機構 HP、農研機構「品種 2014」
http://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/publication/pamphlet/kind-pamph/025205.html
http://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/publication/files/hinshu2014.pdf
10) 機能性をもつ農林水産物・食品開発プロジェクト
http://www.naro.affrc.go.jp/project/f_foodpro/index.html
11) 日経バイオ年鑑 2014「農畜産物を使ったタンパク質生産」日経 BP 社, 日経バイオテク ONLINE
12) 鎌田博：新しい育種技術「NBT」. 生物の科学 遺伝 NTS 社 pp. 107-111, 2014.
13) http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002tccm-att/2r9852000002tck7.pdf
14) 日経バイオ年鑑 2014「伝子組換え作物・食品を巡る国内の最近の動き」日経 BP 社, 日経バイオテク ONLINE
15) 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
16) 平成 23 年度国民医療費の状況
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/11/dl/kekka.pdf
17) http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=145680&name=2r985200000353cp_1.pdf
18) 佐久間哲史 : RNA 誘導型ヌクレアーゼ : CRISPR/Cas システムによるゲノム編集. 細胞工学 秀潤社 pp. 515-517, 2013.

19) Li J-F Li, et al. Multiplex and homologous recombination-mediated genome editing in *Arabidopsis* and *Nicotiana benthamiana* using guide RNA and Cas9, Nature Biotech., 31:688-691, 2013.
20) 三上雅史他 : イネに適した CRISPR/Cas コンストラクトの選定. 第 32 回日本植物細胞分子生物学会（盛岡）大会・シンポジウム講演要旨集，p. 84, 2014.
21) Guilinger JP et al. Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification. Nature Biotech., 32:577-582, 2014.
22) 独立行政法人理化学研究所環境資源科学研究センター, http://www.s.affrc.go.jp/docs/ibunya/pdf/2-3-3.pdf
23) 日経バイオ年鑑 2014「植物工場」日経 BP 社，日経バイオテク ONLINE
24) Kaiser J, Is the drought over for pharming? Science, 320:473-475, 2008.
25) http://www.caa.go.jp/foods/pdf/140730_2.pdf
26) http://www.maff.go.jp/j/press/kanbo/kihyo02/131205.html
27) JCR-Impact-Factors-List-2013, http://www.drmehrdad.com/PDF-files/27.pdf
28) 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
29) DS ファーマアミナルヘルス，http://animal.ds-pharma.co.jp/pdf/20140324_i_007.pdf
30) Graff, DG et al. The contraction of agbiotech product quality innovation. Nature Biotech., 27:702-704, 2009.
31) Lusser, M et al. Deployment of new biotechnologies in plant breeding. Nature 30:231-239, 2012.
32) Waltz, E, Food firms test fry Pioneer's trans fat-free soybean oil. Nature Biotech., 28:769- 770, 2010.
33) Marshall, A, Drought-tolerant varieties begin global march. Nature biotech., 32:308, 2014.
34) Xu, X et al. Resequencing 50 accessions of cultivated and wild rice yields markers for identifying agronomically important genes. Nature Biotech., 30:105-111, 2012.
35) 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
36) USDA-FAS GRAI レポート-韓国 http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Agricultural%20Biotechnology%20Annual_Seoul_Korea%20-%20Republic%20of_7-17-2013.pdf

３.６.４　食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題

（１）研究開発領域名

食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題

（２）研究開発領域の簡潔な説明

国内外における食料危機の発生が、どのように食料安全保障概念の変遷をもたらし、現実の政策対応にいかなる影響を与えてきたのか、理論的・実証的検証によって明らかにしながら、食料安全保障をめぐる議論に貢献するとともに、適切な食料安全保障政策の企画立案に資することを目的とする。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

「食料安全保障」は、研究開発領域の対象というよりも、食料需給変動や食料アクセス問題に対処するための現実的な政策対応の在り様に関するものである。そのような前提の下、まず国際的な（国外の）議論の変遷について俯瞰する。

食料の安定確保は、人間にとって生命維持の根源に関わる基礎的重要事項であり、各国における社会安定の基盤を成す要因として欠くことができない。近年でも、2008 年の国際穀物相場の急騰と食料を求める民衆暴動、2011 年の東日本大震災後の食料・飲料供給ルートの寸断、環太平洋パートナーシップ（TPP）協定参加による食料農業への悪影響の懸念など、食料安定確保が人々の生活に深く関わっていることの証左である。食料の確保を取り巻く諸リスクに対処する政策理念として用いられるのが、食料安全保障であり、Food Security の日本語訳として理解されている。Food Security が、明確な定義を伴う公的用語として国際的に登場したのは、わずか 40 年ほど前で、1970 年代前半に発生した世界食料危機への対応を協議した 1973 年の FAO（国連食糧農業機関）総会において、事務局長提案により採択されたものである。その後、量的側面に加えて、需要側の購買力などアクセスを含めた定義づけの議論が行われ、1996 年、世界食料サミットにて、「ローマ宣言」及び具体的な方策を示す「行動計画」が採択された。現在、国際的に Food Security の定義として広く参照されているのは、行動計画の冒頭に掲げられた次の一文である。

Food security exists when all people, at all times, have physical and economic access to sufficient, safe and nutritious food to meet their dietary needs and food preferences for an active and healthy life.

この定義については、Food Security に必要な要素として、量的充足(availability)、物理的･経済的入手可能性(access)、適切な利用(utilization)、安定性(stability)が考慮されている。この定義の特徴は、先進国・途上国、輸入国・輸出国、慢性的危機・一時的危機などの別を問わず、様々な事態に対応する普遍性の高いものとされている。

以上の国際的な食料安全保障を巡る動きの中、日本はやや特異なプロセスを経ている。日本で初めて食料安全保障が統一的に用いられるようになったのは、1980 年の農政審議会答申「80 年代農政の基本方向」であり、第 2 章「食料の安全保障－平素からの備え－」において、食料供給の安定のためには、国内生産の確保を図る一方、輸入に依存せざるを得ないものについては安定輸入の確保を図ることが重要であり、また不測の事態への備えとして、備蓄に加え、「平素からの農業生産の担い手の育成を中心として、優良農地、水資源の確保、農業技

術の向上を含め総合的な食料自給力の維持強化」を図ることの必要性が述べられている。現行の食料・農業・農村基本法（平成 11 年法律第 106 号）における食料政策の基本的考え方が、この時期におおむね形成された。さらに現在に至るまで、日本の食料安全保障を巡っては、農業・農政改革とも絡んで熱い政策議論が続いている。先進諸国の中にあって、格段に低い食料自給率水準（カロリーベースで平成 24 年度は 39%）を問題視する多くの論者がいる一方で、低いとはいえ、この食料自給率は自由主義国家の下で国民が選択した自然な帰結であり、万一に備えた潜在的な自給力が維持されていれば、それほど問題にする必要はない、むしろ農外からの参入者を増やすことなどにより競争力・自給力の向上を図る方が適切だとする論者もいる。高水準の農業保護を維持し、国民経済的・政治的コストを負担してもそれに見合う便益が確保できるかどうか、社会経済学的研究領域における冷静な検証が望まれる。

（４）科学技術的・政策的課題

・食料安全保障関連研究は、政治学、国際関係論、経済学など多様な学問研究領域が関わる。また、国際食料需給の中長期予測モデルの開発、農業の多面的機能（外部経済性）の理論的検討、世界貿易機関（WTO）などの国際貿易規律における輸出国・輸入国関連義務規定のあり方などの研究成果も重要である。反面、研究領域としての広域化・複雑化は避けられず、全体像を適切に整理把握しながら包括的・総合的アプローチをとることが重要である。
・今後の日本の TPP や WTO を巡る交渉プロセスにおいて、食料安全保障に対する配慮をいかに交渉結果に取り込むことができるかは極めて重要である。食料安全保障は、理念的に日本の交渉姿勢に標榜されてはいるものの、現実には、国内生産者保護への露骨な政治的配慮が色濃く、冷静な食料安全保障論が空論化してしまう恐れがある。
・国際交渉に加え、日本国内において農業分野の規制制度改革の議論が活発になる中、食料安全保障を巡る議論は、様々な立場の政治家、農業関係者、研究者を巻き込んだ、政治的・思想的な議論に陥りやすい傾向があることから、冷静な科学的議論を進めるうえで、当該研究開発領域の役割は極めて重要である。
・日本の農産物の輸出産業化する動きがある中で、global GAP (Good Agricultural Practices) 認証取得による、農産物生産の安全管理が重要である。

（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）

・1996 年世界食料サミットは、その「ローマ宣言」で 2015 年までの飢餓人口の半減を表明し、2000 年の国連総会は、「国連ミレニアム宣言」を採択して、2015 年までの飢餓・貧困人口の半減をミレニアム開発目標に盛り込んだ。その後 2002 年、2009 年にも食料サミットが開催され、同目標の達成について確認した。
・2013 年 10 月、FAO が国際農業開発基金（IFAD）と国連世界食糧計画（国連 WFP）と共同で毎年発表している「世界の食料不安の現状（SOFI）」報告書によると、2011～13 年の間、世界で約 8 億 4200 万人、およそ 8 人に 1 人が、健康で活発な生活を送るために十分な食料が得られず慢性的な飢餓に苦しんでいた。その大半は開発途上国に住んでいる一方、先進国でも 1,570 万人が栄養不足である。世界食料サミットで確立された目標を達成するには、2015 年までに開発途上国の飢餓人口数を 4.98 億人削減する必要があるが、現

在の削減率から見ると手の届く範囲にはない。

・日本では、農林水産大臣の諮問機関である食料・農業・ 農村政策審議会において、政府が中長期的に取り組むべき方針を定めた「食料・農業・農村基本計画」の変更に関連し、食料自給率などの目標設定の考え方を含めた検討が進められている。

・日本農業経済学会では、2012 年度大会において、「我が国が直面する食料のリスクと日本農業の課題」と題してシンポジウムを開催した。『農業経済研究』（84(2)80~94）は、このシンポジウムの特集号として刊行され、現時点で最もわかりやすいかたちで、国内外の食料安全保障論についての動向を整理したものとして評価できる。

（６）キーワード

食料安全保障、食料自給率、食料自給力、食料需給予測、食料備蓄、国連ミレニアム宣言、栄養不足人口、世界食料サミット

（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	○	→	・ 1990 年代には、ガット UR（ウルグアイ・ラウンド）交渉の妥結、食料の安定供給を明文化した新しい基本法制定などがあって、食料安全保障に関する数多くの論文や著作が発表されたが、2000 年代以降、農政改革や FTA（自由貿易協定）交渉関連の議論の中で頻繁に言及されることはあっても、学術研究テーマとしての発表数は減少してきた。
	政策対応	◎	→	・ 新基本法の制定以降、農林水産省に食料安全保障課が設置され、食料安全保障問題に省をあげて対応する体制が整備されるとともに、毎年度、海外食料需給レポートが公表されるなど活発な動きがみられるようになった。 ・ （輸入国の立場からみた）世界食料需給の中長期見通しに関する研究が、農林水産省農林水産政策研究所を中心に進められ、2009 年以降、毎年結果が公表されている。
	理解促進・社会との対話	◎	→	・ 内閣府が、数年毎に食料供給に関する国民の意識調査を実施し、国民の多く（7~8 割）が、食料自給率の低さに不安をもつていることが明らかになっている。
米国	研究水準	△	→	・ 農産物の大輸出国であることから、食料安全保障そのものに関する研究成果はそれほど多くない。ただし、世界食料需給予測については、各機関が活発に取り組んでおり、農務省（USDA）、あるいはミズーリ大学などを中心とした食料農業政策研究所（FAPRI）がそれぞれの結果を定期的に公表している他、世界銀行及び国際食料政策研究所（いずれもワシントン D.C.所在）も不定期に結果を公表している。
	政策対応	△	→	・ 米国における食料安全保障は、軍事も含めた総合的な安全保障論の一部を構成し、特定国を対象にした「農産物輸出禁止措置」にみられるように、戦略物資としての食料が度々利用されることが特徴である。 ・ 一方、農務省予算の 7~8 割は、貧困者層へのフードスタンプ（食料引換券）プログラムが占めるといわれており、米国の食料安全保障は、こうした国内貧困者層の生活保護的側面から理解されているともいえる。
	理解促進・社会との対話	△	→	・ 現在、上記政策対応による食料の現物支給対象人口は、全人口の 15%を超えるともいわれており、この制度が伝統的な生活保護政策として米国社会に根付いていることを示している。
英国	研究水準	◎	↗	・ 内閣府が中心となって食料安全保障関連の政策研究に取り組み、「食料の重要性：21 世紀の戦略に向けて」（UK Cabinet Office 2008）及び英国の新たな国家食料戦略である「Food 2030」(UK HM Government 2010)が発表された。 ・ 並行して環境・食料・農村省（DEFRA）でも多様な指標による食料安全保障の定量分析・評価を行い、2009 年に公表した。
	政策対応	○	→	・ EUの集団的な食料安全保障体制（共通農業政策（CAP））に組み込まれることを選択する一方で、二度の大戦や世界食料価格高騰の経験などから、食料自給志向的な政策と自由主義的な政策との間で揺れ動いてきた。
	理解促進・社会との対話	△	→	・ 日本に比べれば穀物自給率が比較的高いことや EU の集団的な食料安全保障体制下にあることもあって、食料安全保障に関する国民理解が、それほど進んでいるとは考えられない。
FAO	研究水準	◎	↗	・ これまで、食料安全保障問題に関する研究成果を多数刊行してきており、その質・量は、他機関の追随を許さないが、途上国に偏重し過ぎているのではないか、との批判が先進国を中心に高まっている。
	政策対応	○	→	・ 2008 年の国際穀物相場高騰、近年のバイオ燃料への穀物利用増加による価格上昇、国連ミレニアム目標の達成困難な情勢、サブサハラ諸国を中心とした途上国の貧困など、依然として直面する課題が多い。 ・ OECD と共同で、世界の中期的な食料需給予測のためのモデルを開発し、2005 年以降その結果を毎年公表している。また 2030 年及び 2050 年の長期見通しについて、FAO 独自に結果を得て公表した。
	理解促進・社会との対話	◎	→	・ 食料サミットについては、1996 年の第 1 回会合以来、2002 年、2009 年に開催し、1974 年設立の世界食料安全保障委員会（CFS）の活動も継続中である。上述のように、途上国（特にアフリカ諸国）に偏重し過ぎた活動が先進国から批判される傾向がある。

OECD	研究水準	◎	→	・食料農業問題に関しては、先進諸国の農政改革に関する研究成果を数多く公表してきたが、近年、食料安全保障に関する研究にも取り組んでいる。2013 年に“Global Food - Security *Challenges for the Food and Agricultural System*“ を刊行した。
	政策対応	△	↘	・食料安全保障を含む食料農業問題の議論を行い、必要に応じてその成果を刊行することによって、各国の政策決定者に影響を与える。 ・世界食料需給に関し、2005 年以前は、その独自開発モデル AGLINK による中期予測の結果を公表していたが、上述したように、現在 FAO との共同作業に発展している。
	理解促進・社会との対話	△	→	・加盟国が欧米先進国（農産物輸出国）主体のため、FAO のような途上国、あるいは日本のような農産物の純輸入国に対する理解は、全体として低い。不必要な政府介入を否定し、貿易自由化の促進が、世界の食料安全保障に好影響を与えるとの自由主義的立場を尊重する姿勢。

（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（全体参考資料）

- 株田文博（2012）「食料の量的リスクと課題」『農業経済研究』84(2)80-94
- 坪田邦夫（2007）「フードセキュリティとは－国際的潮流」『農業と経済』（昭和堂）73(8)36-54
- 是永東彦他（2001）『国際食料需給と食料安全保障』（農林統計協会）（個別参考資料）
- FAO (2006) Food Security: Policy Brief, Issue 2.
- Sen. A. (1983) *Poverty and Famines: An Essay on Entitlement and Deprivation.* Oxford University Press
- World Bank (1986) Poverty and Hunger: Issues and Options for Food Security in Developing Countries.
- World Food Summit (1996) World Food Summit Plan of Acton.
- 速水祐次郎・神門義久(2002)『農業経済論新版』（岩波書店）
- 田代洋一（2012）『農業・食料問題入門』（大月書店）
- 荘開津典生・生源寺眞一(1995)『こころ豊かなれ日本農業新論』（家の光協会）
- 農林水産省(2011)『不足時の食料安全保障マニュアル』
- 農林水産省『食料需給レポート』(2007～)
- 農林水産省『食料・農業・農村の動向』（毎年度）
- 農林水産省農林水産政策研究所『世界の食料需給の中長期的な見通しに関する研究報告書』（平成 20 年度～毎年度）
- 農林水産省 GLOBAL G.A.P.の概要
（http://www.maff.go.jp/j/seisan/gizyutu/gap/global_gap.html）
- GLOBAL G.A.P.協議会（http://www.japan-globalgap.com/）

3.6.5　バイオリファイナリー

（１）研究開発領域名

バイオリファイナリー（バイオ製品生産システム）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

バイオマスの分解によって得られた糖を微生物などがもつ発酵技術を用いて物質変換を行い、化学品、バイオエタノールやバイオディーゼルを体系的に生産するシステム。オイルリファイナリー(石油系製品生産システム)に代わる次世代の化学産業として注目されている。特にバイオエタノール、バイオディーゼルなど燃料となる化学製品に関してはバイオ燃料とよばれる。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

現在までの経済発展、技術社会の確立は化石燃料の利用に依存し続けている。この非再生エネルギーの枯渇が最大の懸念となっているにも関わらず、未だに世界エネルギー需要は急速に増加し続けている。また人口増加を支えてきた食料生産増加も、肥料生産のようにエネルギー依存状態である。こうした化石燃料の燃焼により温室効果ガスの排出が行われ、気候変動・地球温暖化の深刻なリスクに直面している。こうした地球規模の問題に対して 2012 年に国際科学会議を中心として”Future Earth”構想が提案され、この中にはエネルギー問題にもふれられている。省エネルギーと再生可能エネルギー源の開発による化石燃料消費抑制は地球規模での喫緊の課題である [1]。こうした中、米国ではバイオリファイナリーを一大国家戦略として位置づけており、世界的にも 2030 年にはその市場規模が 30 兆円と予測されている [2]。これまではトウモロコシやサトウキビからえられる砂糖やデンプンを原料としてバイオエタノールが生産されている。特にブラジルではフレックス燃料車の普及、25%以上のバイオエタノール混合(E25)が義務付けられていることから、サトウキビからのエタノール生産が国家プロジェクトとして振興されている。

ただ、こうした食料をもとにしたバイオエタノール生産により穀物の価格高騰が引き起こされた。そこで近年では、食料生産との競合を避けるため、木材や草本などの非可食セルロースを原料とした生産技術開発が行われている。第二世代バイオ燃料とよばれるセルロース系バイオ燃料はコーンエタノールよりも温室効果ガス削減効果(ガソリン比で最大 86%削減)が大きい。セルロース系バイオエタノール生産では細胞壁の強固な構造を弱めるための前処理、また糖化工程における糖化酵素の必要量とコスト高がボトルネックとなり経済性が低い状況となっている。また発酵過程においても通常酵母に代わり *Zymomonas mobilis* をデュポンでは用いている [3]。

エタノール続くバイオ燃料として注目されているのがブタノールである。ブタノールはエネルギー密度が高く、既存設備が使用可能である。またイソブタノールの方が *n*-ブタノールよりもオクタン価が高いため、優れたバイオ燃料となる可能性がある。また、ブタノールはオリゴマー化や水素化により容易にジェット燃料へ転換可能であることも注目される要因である。ブリティッシュ・ペトロリアム（BP）社とデュポン社が合同設立した Butamax 社はエタノールからイソブタノールを生産しているが [4]、バイオマス原料から直接バイオブタノールを発酵する方法として、ブタノール・アセトン(ABE)生産菌による ABE 発酵法の改

良などが研究されている[5]。地球環境産業技術研究機構（RITE）ではブタノール生合成系遺伝子を導入したコリネ型細菌を用いた方法により、非可食バイオマス由来の混合糖（C5+C6糖類）を原料とした高効率バイオブタノール生産技術開発を行っている[6]。

また食料生産と競合しないという点で、藻類を用いたバイオ燃料生産が注目されている。藻類の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[7]。米国では DOE 主導のもと国家藻類バイオ燃料ロードマップを発行[8]、また世界各国も藻類研究開発を積極的に進めており、第三世代のバイオ燃料とよばれている。国内においても戦略特区として耕作放棄地を用いて屋外での大量培養実験を行う藻類バイオマスエネルギー実用化プロジェクトや東北復興次世代エネルギー研究開発プロジェクトが進行している。この中では独立栄養性 *Botryococcus braunii* 及び増殖速度が速い従属栄養性 *Aurantiochytrium* が主に用いられている。オイル産出藻類の多くがトリアシルグリセロールを蓄積するが、上記２種はボトリオコッセン及びスクアレン（互いに異性体）というトリテルペノイド炭化水素を多く含む。これらは高いエネルギー密度をもち、石油の主成分で、従来のクラッキング法で軽油、ジェット燃料へ 60-70%の効率で変換可能、化成品原料としても利用可能である[9]。

また汚泥や食品廃棄物を原料としてメタン菌によりメタンを発酵させるバイオガスの利用があげられる。また発酵廃液には有機物や窒素、リンを含むので液体肥料としての利用が始まっている。

（４）科学技術的・政策的課題

・近年、石油価格が高騰したとはいえ、バイオ燃料のコスト高は問題となっており、米国では補助金によるバイオエタノール生産が行われている。また、セルロース資源の革新的な糖化方法がないことも最大のネックとなっている。セルロースからのエタノール、ブタノール生産が実用化レベルまで達することができれば、発酵原料として供給量が飛躍的に上昇する。古くからわが国における発酵技術水準は高いが、米国、ブラジルなどのように国家プロジェクトとして産官学連携で、トップダウン型推進体制を構築する必要がある。

・制度的な問題なとしてガソリンへの混入割合を国家主導で決定することが重要である。米国では各州政府がバイオエタノール最低使用基準を設定している。こうした取り決めはバイオエタノール需給に大きな影響を与えている。米国におけるバイオエタノールの需要量が年率 5%増加することが予測されている。ただし、バイオ燃料か食糧生産かの議論があることから、非可食部からのバイオエタノール生産が重要課題とされている。

・世界最大のバイオエタノール生産量を誇る米国ではブレンドウォールとよばれる E10 の壁に直面している。これはガソリンへのバイオエタノールのブレンド比率を 10%(E10)として対応してきたが、バイオエタノール生産の急成長から、再生可能燃料の義務的利用目標(RFS)を上回る生産量に達している。その後も生産量は伸びているがブレンド比率を上げない限り、米国内での消費ができない状況になっている。E15 の導入も検討されており、2007 年以降の車と軽トラックに限定して使用されるが、安全面の懸念から E10 以上の混合燃料を給油する設備の普及がとどまっている。フレックス車の普及も限定的であり、現状、欧州、ブラジルへの輸出により消費していることからも、バイオ燃料生産に関する研究開発が後退するとの懸念もある。

・2012 年からわが国でも導入された電力固定価格買取制度（FIT）は、再生可能エネルギー

の普及拡大の目的で、世界各国でも再生可能エネルギーの助成政策として用いられている。わが国でもこの流れを受け、木質チップや畜産糞尿や汚泥からのバイオマス発電事業が開始されている[10]。ただ、電力会社5社が2014年10月時点で再生可能エネルギーの新規契約を中断したことから、太陽光発電も含め再生可能エネルギー普及の後退が危ぶまれている。欧州のように再生可能エネルギー優先して、火力、原子力発電を抑制するといった推進姿勢を明確に示す必要がある。

（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）

・2014年9月、アイオワ州にあるPOET-DSM Advanced Biofuels, LLC (Project LIBERTY)所有の工場において、セルロース系バイオエタノール生産プラントで商業生産を開始した[11]。これには米国エネルギー省が1億ドルのプラント建設費用、農務省による農業廃棄物の配送支援、アイオワ州政府とロジステックによる2千万ドルが補助金として支援された。最大生産量は9.5万kL/年で、原料は農業廃棄物であり、米国環境保護庁が推進している再生可能燃料基準に現実感を与えている。こうした流れを受け、デュポンなどもセルロース系バイオエタノール生産の開始が予定されている。

・RITE発のベンチャー企業Green Earth Instituteではかずさに Green Earth研究所を設立し、RITE バイオプロセス法（コリネ型細菌を用いた増殖非依存型発酵技術）による化学品生産の実証実験を行っている[12]。

・バイオ燃料のみならず、バイオ化学品生産のため人工代謝経路設計プログラム(M-path)が開発されている[13]。ここでは天然由来の酵素での代謝経路構築のみならず、人工酵素による新たな経路の提示も行われる。こうしたプログラムおよび人工酵素を創出することにより、高効率なバイオ化学品の生産体系を構築しつつある。人工酵素創出など、合成生物学的手法を用いた物質生産は今後重要となると考えられる。米国Genomatica社では1,4-ブタンジオールの生産にあたり、最終段階に必要な酵素を大腸菌に導入することで、その生産に成功している[14]。また、米国DARPAが1.1億ドルを投資して、合成生物学的アプローチなどを用いて1000の新規な有用化合物をつくる計画（1000分子プロジェクト）を発表している[15]。これには既知分子の高効率作製、石油由来の方法では作製できない化合物作製、新規分子開発が含まれ、化学合成原料として利用可能な化合物を合成しようとしている。

（６）キーワード

バイオ燃料、バイオエタノール、イソブタノール、セルロース、バイオガス、ボトリオコッセン、スクアレン、人工酵素、人工代謝経路

（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	○	↗	・ NC-CARP や CREST などの国家の資金導入が厚くなり、有用微細藻類の発見、ソルガムの品種改良など、基礎研究は確実に進展している。特に、スーパーソルガムは年間 29.8 トン/ha の全糖収量が記録され、エタノール収量(年間 17.7kL/ha、サトウキビの約 2 倍の能力)[16]への貢献のみならず、製糖業界への貢献も考えられる。。
	応用研究・開発	○	↗	・ RITE 及び Green Earth Institute によるバイオブタノール、化学品生産の開発が進められている[6]。 ・ 藻類バイオ燃料の実証化に向け、野外開放系を用いた検証が始まっている[9]。デンソーにより軽油産生藻類 *Pseudochoricystis* の野外実験が行われている[17]。
	産業化	△	→	・ 農水省は、2007 年から北海道で二か所（原料過剰てん菜及びコメ）、新潟で一か所（原料コメ）で行われていた国産バイオエタノール製造・販売事業を 2014 年度で支援の打ち切りを発表した[18]。 ・ 農業残渣、家畜糞尿、食品廃棄物、汚泥などが利用可能なバイオガス発電事業が地域エネルギー事業として展開されつつある。ただし、電力の接続制限がされている状態では事業継続が難しくなり、バイオマス事業が後退する可能性もある。
米国	基礎研究	◎	↗	・ 米国では DOE や USDA の強力な支援にもとづく複数のプログラム、および BP 社が出資する EBI などに、多くの研究者が参入し、研究層は厚く、基礎研究レベルは非常に高い。特にセルロース系エタノールや藻類バイオ燃料など第二、第三世代バイオ燃料の研究が行われている。 ・ 国防省 DARPA により、1000 分子プロジェクトが遂行されており、人工酵素創出なども含め、研究開発が進んでいる。
	応用研究・開発	◎	↗	・ ベンチャー企業などを中心に実用化への技術開発が進められている。 ・ セルロース系エタノールの応用研究プロジェクトが進められているが、技術面・財政面の課題から計画の遅延が見受けられる。セルロース糖化コストの低減技術が開発されれば実用化へと加速すると考えられる。
	産業化	◎	↗	・ バイオエタノール生産量は世界 1 位で産業界の積極参入が行われている。 ・ Project LIBERTY においてセルロース系バイオエタノール生産の商業化が始まり、第二世代エタノール生産事業が緩やかではあるが進行している。 ・ Abengoa Bioenergy がカンザス州において世界最大級のセルロース系バイオエタノール生産設備がオープン。年間 1 億 L の生産を目指す。
欧州	基礎研究	◎	→	・ バイオ燃料などエネルギー問題を環境問題や農業問題からとらえており、環境への影響が大きい第一世代バイオ燃料を制限し、第二世代バイオ燃料にシフトしている。 ・ 光合成研究など、植物生理学や遺伝学の基礎研究について欧州諸国で先導している。
	応用研究・開発	◎	↗	・ ディーゼル車が普及している EU ではバイオディーゼル燃料の開発が進んでいる。 ・ 新世代バイオ燃料の開発にインセンティブが与えられて、開発が盛んになっている。
	産業化	◎	↗	・ 欧州においても第二世代バイオリファイナリーの商業化デモプラントの建設が推進されている。 ・ イタリアの Beta Renewables 社が開発した PROESA プロセスとよばれる非可食バイオマスの糖化、エタノール生産技術の世界展開を行っている。すでに米国、中国、ブラジルへの展開が行われている。

中国	基礎研究	○	↗	・ グリーンバイオ全体に対して論文数が急激に増加している。 ・ 界第三位のバイオエタノール生産量を誇ることから、バイオ燃料の生産に関する研究が急速な勢いで進んでいる。 ・ トウモロコシ、小麦からの第一世代バイオエタノールの生産は食品安全保障のため制限されたことにともない、キャッサバ、サツマイモ、スイートソルガム、セルロース系原料などに重点をおいた研究が進められている。
	応用研究・開発	○	↗	・ セルロース系バイオエタノール生産に関しては技術的な問題に直面しており、商品化には至っていない。 ・ ウキクサを用いたバイオ燃料製造の可能性が示唆されている。食肉製造の際に豚などからでた油など食用油の原料にできない油を用いてボーイングと中国企業がジェット燃料の開発を行っている。このように食料と競合しない原料からのバイオ燃料の生産システム開発も進んでいる。
	産業化	○	↗	・ 外国企業と中国官民の合弁が進んでおり、バイオエタノール生産に拍車をかけている。上述の PROESA プロセスを用いて Project Fuyang として安徽省にバイオリファイナリーの建設が進んでいる。 ・ バイオディーゼルの原料として廃油を使用しているが、木材油としてヤトロファなどの大規模栽培が可能となっている。
韓国	基礎研究	○	↗	・ 先進的バイオマス研究開発基盤の形成を目指した施策がはじまり、バイオ燃料や素材転換に関する特許数が近年大幅に増大している。
	応用研究・開発	△	↗	・ 政府主導でのバイオ燃料、バイオ素材関連に力を入れている。サムスン、LGなど大手メーカーによる研究開発が進んでいる。また、海藻類バイオマスを利用したバイオ燃料開発も進められている。。
	産業化	△	→	・ バイオ燃料としてバイオディーゼルが使用されているが、バイオマス資源に恵まれないため、原料はダイズ、廃油、輸入パーム油がメインである。混合比率の上昇に伴い、バイオディーゼルの消費量が増加傾向にあることから、産業の発展が望まれている。

（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) http://www.cger.nies.go.jp/cgernews/201310/275002.html
2) http://www.datamonitor.com/
3) Winters, P. (2011) Current Status of Cellulosic Biofuel Commercialization
4) http://www.butamax.com/
5) 小林元太 (2011)「古くて新しいアセトン・ブタノール発酵」生物工学、89 巻、319-322
6) 「研究活動概説･バイオ研究グループ･バイオリファイナリーの世界動向と実用化への取り組み」RITE Today 2014
7) Chisti (2007) Biodiesel from microalgae. Biotechnol. Adv. 25, 294-306.
8) http://www1.eere.energy.gov/bioenergy/pdfs/algal_biofuels_roadmap.pdf
9) http://www.tsukuba-sogotokku.jp/project/project3_measure/
10) http://www.enecho.meti.go.jp/category/saving_and_new/saiene/renewable/biomass/index.html
11) http://poet-dsm.com/liberty

12) http://www.gei.co.jp/
13) Araki et al. (2014) M-path: A compass for navigating potential metabolic pathways. Bioinfomatics, doi: 10.1093/bioinformatics/btu750
14) Yim et al. (2011) Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol. Nat. Chem. 7, 445-452.
15) http://www.darpa.mil/Our_Work/BTO/Programs/Living_Foundries.aspx
16) http://sol-hd.jp/
17) https://www.denso.co.jp/ja/news/event/tokyomotorshow/2011/booth/pdf/biofuel.pdf
18) バイオ燃料生産拠点確立事業検証委員会報告（平成 26 年 5 月 9 日）

3.6.6　化成品原料／バイオ化学品（再生可能化学品ならびにバイオプロセス製造品）

（１）研究開発領域名

化成品原料／バイオ化学品（再生可能化学品ならびにバイオプロセス製造品）

（２）研究開発領域の簡潔な説明

化学的あるいは生物学的手法によりバイオマス原料から製造される化学品。ならびに、微生物や酵素などの生体触媒を活用した低環境負荷プロセスにより製造される化学品。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

バイオ化学品は、①化学的あるいは生物学的手法によりバイオマス原料から製造される化学品（再生可能化学品）、ならびに、②微生物や酵素などの生体触媒を活用した低環境負荷プロセスにより製造される化学品（バイオプロセス製造品）、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。

バイオ化学品は、化石資源への原料偏重・エネルギー依存を低減することで二酸化炭素排出削減への貢献が期待される。また、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、二酸化炭素の固定期間を長くできるメリットがある。したがって、二酸化炭素など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、バイオ化学品の開発や事業化への取り組みは、持続可能な循環型社会の構築に重要となる。

再生可能化学品に関しては、2012年頃までは、発酵生産可能なエタノール, プロパノール, ブタノールから石油リファイナリーの基幹物質であるエチレン、プロピレン、ブチレンを作り，既存石油化学プロセスのモノマー原料として利用する取り組みが活発であった。また、これらのアルコール類に加え、米国エネルギー省（DOE）が戦略的基幹化学品とした炭素数3から6の様々な化学品に誘導可能な12化合物（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）を対象とした研究開発もさかんに行われてきた。すでに発酵生産技術があったグルタミン酸、アスパラギン酸、コハク酸、イタコン酸に加え、アクリル酸原料となる3-ヒドロキシプロピオン酸、ならびに、キシリトールの発酵生産法が新たに開発されている。これらのバイオ化学品については、本来微生物が生産可能な化合物に関して、その生産性をいかに向上させるかが研究開発課題の中心となっていた。一方、2,5-フランジカルボン酸、レブリン酸、ソルビトールについてはグルコースからの化学的誘導法が検討されてきた。このように、政策的にも企業戦略的にも積極的な取り組みが行われているものの、実際に商品化・販売に至っている再生可能化学品の例は、デュポン社が発酵生産する1,3-プロパンジオールなど、ごく一部にとどまっている。

2012年以降は、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、システム生物学、合成生物学の進展にともない、自然界に存在している微生物には本来生合成できない、あるいは、合成が困難な化合物の生産に研究が移行してきている。この際ターゲットとなっている化合物は、化石資源由来のポリマーを代替しうるモノマー原料が主となっている。具体的には、1,4-ブタンジオールなどのジオール類、ペンタン-1,5-ジアミンなどのジアミン類、イソブテン、ファルネセンなどが挙げられる。これらについては、海外のベンチャ

一企業を中心に開発が行われ、我が国の化学企業が合成原料として生産物を導入する構図となってきている。

今後の展開においては、化石資源由来ポリマーを代替するモノマー原料などを中心に、人工的な生合成経路の導入など合成生物学的手法による育種開発が活発化すると想定されている。あわせて、これらのバイオ化学品が、還元度の高い化合物であることから、酸化度の高い糖質などからの発酵生産時に必要となる還元力、エネルギーをいかに効率よく発酵原料から獲得し、結果として、原料に対する発酵収率を向上できるかどうかが課題とされている。具体的には、メタボローム解析と代謝工学を駆使した発酵微生物細胞内での酸化還元バランス、エネルギーバランスの制御技術、さらには、光合成による還元力・エネルギー供給や電気培養による還元力バランス制御など物理エネルギー変換系・制御系の導入も模索されている。また、発酵原料糖類から直接的に還元度の高い化合物を誘導する観点、ならびに、これまで生産が困難であった炭素数6以上の化合物の生産に対応する観点から、油脂の発酵生産技術にも注目が集まっており、藻類や油糧微生物（カビ・酵母など）を対象とした研究開発が活発化している。また、ポリマーを直接発酵生産するポリヒドロキシアルカン酸類の生産に関しても、長きにわたる生産プロセスの効率化を経て、実用化を目指した用途開発の段階へと移行してきている。一方、芳香族系のバイオ化学品開発に関しては、芳香族アミノ酸生合成経路の改変により得られる一部の化合物に研究対象がとどまっていたが、リグノセルロース由来のリグニンを出発原料とする取り組みも行われてきている。化学的手法や微生物を用いるリグニン変換反応の開発により、多様な分子構造を有するリグニンから特定の構造の芳香族会合物を選択的に誘導する技術の開発が盛んになっていくことが予想される。

目的化学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（微生物変換・酵素変換プロセス）へと転換することにより製造されるバイオプロセス製造品においても、環境問題などに多大な貢献を成しうることが示されており、研究開発を行うことに重要な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学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である。研究のトレンドとしては、含窒素化合物の立体選択的合成に有効な酵素群（トランスアミナーゼ、アミンオキシダーゼ）、不活性な炭素原子に直接酸素を導入しうる酸化酵素群（P450 モノオキシゲナーゼ）に関する研究が挙げられる。含窒素化合物誘導酵素に関する最近の取り組みとしては、アミノ酸類からシアンを用いずにニトリル類を誘導しうる酵素群（ニトリル、アルドキシム代謝系酵素群）の開発も挙げられる。また、酸化酵素群に関しては、P450 モノオキシゲナーゼより安定であることが想定されるジオキシゲナーゼ群に関する研究が活発化してきている。酵素の起源も微生物のみならず、植物･動物（昆虫）などへと多様化しており、また、結晶構造解析技術、進化工学の進展にともない人工的に機能改変した酵素の開発も活発化している。これまでにない基質特異性を示す酵素の開発は、バイオプロセスに活用される酵素触媒としての利用のみならず、人工代謝経路の構築にも有効であり、合成生物学的手法による発酵生産株の育種開発にも貢献している。さらには、微生物変換・酵素変換プロセスを発酵生産可能なバイオ化学品の変換技術としてとられ、バイオマス原料からの一気通貫型の化学品生産技術を開発する取り組みも見られる。これに関しては、油脂変換酵素の開発が活発化してきている。

（４）科学技術的・政策的課題

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学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、バイオ化学品生産の技術革新による低コスト化もさることながら、政策的バックアップや社会におけるバイオ化学品の受け入れ体制の整備が重要である。

科学技術的課題として以下の項目が挙げられる。

- バイオ化学品を多様化するための代謝経路ならびに高機能酵素の設計・構築技術の開発
- 還元力・エネルギーバランスの制御技術の開発
- 安定的・持続的生産を可能とする生産株への頑強性（ロバストネス）の付与
- 油脂などの還元度の高い化合物群の発酵生産技術の開発
- 高分子ポリマーの直接発酵生産技術の開発
- 再生可能化学品の原料となる発酵原料糖供給の低コスト化
- リグニンの高度利用技術の開発

以下に主な項目を解説する。

1）バイオ化学品を多様化するための代謝経路ならびに高機能酵素の設計・構築技術：代謝経路を多様化するための情報資源として、二次代謝を中心とした代謝系遺伝子の予測・解析技術の開発が必要となる。また、代謝経路を構成する様々な機能遺伝子を集積し効率的に生産するための大規模遺伝子改変技術の構築も必要となろう。さらに、人工的に設計した代謝経路に導入される新規な機能を有する酵素の創生・設計技術の開発が求められる。また、化学合成的手法とのハイブリット化技術も生産物の多様化には必要となろう。

2）還元力・エネルギーバランスの制御技術：生産プロセスの効率化や還元度の高い化合物の生産に必要な NAD(P)H などの還元力ならびに ATP などの生物エネルギーを効率的に供給する代謝経路、酵素の設計と構築。これらの代謝経路、酵素をバイオ化学品生産に直接的に機能する代謝経路と協調させて発現制御するための、多数の遺伝子を精密かつ柔軟に制御する技術の開発。

3）安定的・持続的生産を可能とする生産株への頑強性（ロバストネス）の付与：生産物に対する耐性を付与することにより、高濃度の生産物を蓄積させうる技術の開発。温度、pH などの環境に対する耐性を付与する技術の開発。

4）再生可能化学品の原料となる発酵原料糖供給の低コスト化：バイオマス原料からの発酵原料糖生産におけるコストの大部分は糖化酵素のコストにある。酵素力価の向上による使用酵素良の削減、ならびに、酵素生産の効率化によるコスト削減が求められる。

これらの課題に加えて、バイオマス原料の安定確保と低コスト化に向けた取り組みも必要であろう。自国でのバイオマスの大量確保は困難ではあるものの、植物の生育促進技術（光合成機能の強化､根圏微生物機能の解析と利用)の開発や新資源としての独立栄養微生物(CO$_2$固定微生物、微細藻類、海洋性大型藻類など）の開発・利用などがこれからの技術課題としてあげられる。実際の生産場所は、国内に限られるわけではなく、開発技術は海外移転され活用されうる。

政策的課題としては、海外のバイオエタノール導入に見られるような行政の経済的サポー

トや、バイオ化学品導入を促進するための制度改革が重要である。新しいバイオ化学品も一旦社会に受諾され生産量が増大してくると、スケールメリットに起因してある程度の生産コストの低下が期待できよう。また、バイオ化学品に由来する新たな素材の性状･性能評価にかかる経済的負担の低減、認証手続きに柔軟性を持たせることなどにより、早期な社会実装をサポートすることも重要である。さらには、石油化学工業が提供してきた化合物群とは性状･性能が異なるバイオ化学品の化合物体系を、積極的に受諾すべく社会意識の改革を促すことも必要であり、教育面を中心に行政のイニシアティブが求められる。

（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）

大型プロジェクトの動向に関して、海外では積極的な展開が見られる一方で、我が国の取り組みは極めて限定されたものにとどまっており、対外的な競争力強化が充分であるとは言いがたい。バイオ系産業への研究開発助成は、主にバイオエタノールなどのバイオエネルギー生産や藻類研究に偏重しており、バイオ化学品生産に関するものは、経済産業省が取り組んでいる「革新的バイオマテリアル実現のための高機能化ゲノムデザイン技術開発」があるが、充分な支援が成されているとは言えない。他省庁も含め、より積極的な取り組みを期待したい。

米国の主なプロジェクト動向

1）米国DARPA（国防総省の国防高等研究計画局）の研究支援 : 2011年から、Advanced Tools and Capabilities for Generalizable Platforms (ATCG)として、バイオ化学品･燃料の生産株の育種開発研究の支援を開始し、2013年からは、これを相補するプログラムとして1000 Molecules Programを開始。生物学的手法を用いて1000種の化合物を生産することを目標に、バイオ化学品生産研究を支援。2014年8月にBiological Robustness in Complex Settings (BRICS) Programの概要を発表。バイオ化学品･燃料生産菌株の頑強性（ロバストネス）を高める育種研究を推進するなど、着実な進展を見せている。

2）米国ARPA-E（エネルギー高等研究計画局）の研究支援： ARPA-E（Advanced Research Projects Agency-Energy） は、エネルギー省がプログラム部局の新規部門として立ち上げたもので、国防総省の国防高等研究計画局（DARPA）をモデルに、エネルギー分野でのハイリスク・ハイペイオフ型のファンディングを行っている。バイオ燃料に対する支援が主であるが、それと関連して、「効率的なCO_2固定を可能とする低コストバイオ触媒の開発」、「太陽エネルギー利用の高効率バイオ燃料製造を実現するシアノバクテリアの設計･開発」、さらには、未来資源として位置づけているメタンなどのC1化合物を原料とするバイオ化学品生産など、次世代のバイオ化学品生産技術の開発に関連する課題も支援されている。

欧州の酵素研究動向

バイオプロセスに活用する酵素研究が活発な欧州では、含窒素化合物の立体選択的合成に有効な酵素群（トランスアミナーゼ、アミンオキシダーゼ）に注目が集まっており、2013年に、スウェーデン・ストックホルムにて、1st International Symposium on Transaminase Biocatalysisが開催され、関連研究者の情報交換が図られている。2015年には、第2回目の会議がドイツ・グライフスバルトにて開催予定である。また、不活性な炭素原子に直接酸素を

導入しうる酸化酵素群への関心も高く、2008年から2013年の間、European Union's 7th Framework Programmeの一環として（OXYGEEN)プロジェクトが行われ、P450モノオキシゲナーゼ、α-ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ、Baeyer-Villigeモノオキシゲナーゼなどを対象とした研究が行われた。その中から、P450モノオキシゲナーゼ研究がより集中される形で、P4FIFTYと称される研究プロジェクトとして2012年から４年間の予定で推進されている。

バイオ化学品における開発動向例

1) コハク酸：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社など）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。また、BioAmber社はオンタリオに年産30000トン規模のコハク酸プラントを建設し、2015年に稼働させると発表している。
2) ファルネセン・スクワレン：米国の再生可能化学品開発企業Amyris社が、サトウキビを圧搾して得られる糖液を醗酵しファルネセンを効率的に発酵生産する技術を開発。ブラジルメーカの醗酵槽を使ってスクワランの前駆体としてのファルネセンの製造を始める。ファルネセンを二量化してスクワレンに誘導し、水素添加（硬化）でスクワランにするという製造工程になる。クラレ、高砂香料、日光ケミカルなどがポリマー原料、化粧品原料、香料素材として活用している。
3) イソブテン：フランスGlobal Bioenergies社が、グルコースをブタジエンへ直接変換するために必要なすべての酵素を同定。mevalonate diphosphate decarboxylase、oleate hydrataseの改変酵素が、3-hydroxyisovalerateあるいはisobutanolからのイソブテンの生成工程にそれぞれ活用されている。イソブテンを再生可能原料から直接生産する代謝経路を、LanzaTech社の一酸化炭素を資化する微生物に導入することを検討。
4) バイオポリエステル：カネカでは、植物油脂を発酵原料にPHBH（3-ヒドロキシ酪酸と3-ヒドロキシヘキサン酸の共重合ポリエステル）の発酵生産技術を開発。「カネカバイオポリマー アオニレックス」の名称で用途開発を展開中。
5) バイオポリエチレンテレフタレート：米国Gevo社は、発酵生産したイソブタノールからバイオマス原料由来のパラキシレンの量産に成功、東レがこれをテレフタル酸へと誘導し、このテレフタル酸を利用した完全バイオマス原料由来ポリエチレンテレフタレート（バイオPET）の重合、繊維化、フィルム化に成功。
6) グリーンベンゼン：Anellotech社が、proprietary zeolite-based catalystによる木質リグニンの化学分解により様々な芳香族化合物の生産を検討。
7) 油脂発酵：米国DuPont社が油糧酵母を、我が国では、京都大学を中心に油糧糸状菌を用いる効率的な油脂発酵プロセスの開発が行われている。また、旭硝子・産総研の共同研究により、バイオポリエステルに活用されるジカルボン酸・セバシン酸に誘導可能なリシノール酸の分裂酵母での分泌生産の基盤技術が確立されている。いずれのプロセスもさらなる生産性の向上が求められている。
8) その他、開発が行われている代表的なバイオ化学品・研究開発企業などを下記に例示する。

・プロピレングリコール（ADM／米国、三井化学、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）
・ペンタン-1,5-ジアミン（東レ・味の素、など）
・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）
・レブリン酸（Segetis／米国）
・1，3-プロパンジオール（Metabolic Explorer／フランス、SK／韓国、など）

（６）キーワード

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、酵素工学、バイオ化成品、バイオ化学品、バイオプロセス、バイオポリマー、バイオプラスチック

（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などを統合したシステム生物学・合成生物学による微生物改変にむけ、バイオインフォマティクスと協調した人工代謝経路の設計など新たな展開が注目される。また、生産株に耐熱性や生産物耐性などの頑強性を付与する耐性工学とも呼ばれる研究領域も進展を見せている。 ・これまでに培われてきた微生物の有用性が評価され、バイオマス変換特性の高い機能改変微生物に関するインパクトの高い論文が多く輩出されており、世界から注目されている。 ・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、伝統的に強みをも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もつ。 ・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など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・ベンチャーなど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などから、実際の実用化展開は海外に軸足が置かれている。 ・海外のベンチャー企業を中心にモノマー原料などの生産技術開発が行われ、我が国の化学企業が合成原料として生産物を導入しポリマーなどの最終製品へと加工する構図となってきている。
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。国防省、エネルギー省などからの巨額の予算投資も行われている。バイオ化学品の目先の用途のこだわらず、とにかくバイオマス原料から生物的手法によって生産しうる可能性を探る基盤研究が展開されており、ライセンスの確保の観点からしても非常に強力であると言える。 ・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、進化工学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ー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、カーギルなどの大手化学企業が、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。 ・生産物の利用における政府の支援体制（税制優遇など）も確立しており、社会実装が比較的容易となっている。
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。 ・大学などの研究機関だけでなく、BASF／ドイツ、DSM／オランダなどの大手化学企業も積極的な基礎研究を進めており、学会など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、米国と肩を並べる形で進められている。
	産業化	◎	↗	・ BASF や DSM など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を提供するベンチャー企業が大学からのスピンオフとして数多く設立され、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。論文数は非常に多くなってきており、ここ数年の質の向上には目を見張るものがある。一方、オリジナリティーはまだ低く、他国の後追い的な内容が目に付く。しかし、キャッチアップのスピードは速い。 ・ 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、国や各省が積極的な集中投資を行い、国際共同研究を進め研究水準が急速に上昇させようとしている。
	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。その技術が、化成品生産の研究開発に応用されてきている。
	産業化	○	↗	・ アミノ酸や抗生物質などの大型発酵設備を有する国内企業が多数存在しており、他の化成品への展開を精力的に模索中である。 ・ バイオエタノール生産に関する研究開発経験を活かし、化成品生産の研究開発が積極的に行われ着実な進展が見られているが、ダウンストリーム技術に難があり、生成物の質の保証が課題となっている。 ・ 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もつ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）参考資料

1）革新的バイオマテリアル実現のための高機能化ゲノムデザイン技術開発:
http://www.meti.go.jp/policy/tech_promotion/kenkyuu/saishin/44.pdf

2）Advanced Tools and Capabilities for Generalizable Platforms (ATCG)：
https://www.fbo.gov/index?s=opportunity&mode=form&id=d70f94af2f98e65620d1f089f35f375b&tab=core&_cview=1

3）1000 Molecules Program:
http://www.darpa.mil/Our_Work/BTO/Programs/Living_Foundries.aspx

4) Biological Robustness in Complex Settings (BRICS) Program: http://globalbiodefense.com/2014/08/13/darpa-synthetic-biology-baa-released/#sthash.RAKxpivr.dpuf
5) ARPA-E（Advanced Research Projects Agency-Energy）のプロジェクト：
ARPA-E: http://en.wikipedia.org/wiki/ARPA-E
ELECTROFUEl: http://arpa-e.energy.gov/?q=arpa-e-programs/electrofuels
PETRO: http://arpa-e.energy.gov/?q=arpa-e-programs/petro
REMOTE: http://www.materials360online.com/newsDetails/39761;jsessionid=6E6F95082C10E29FD245C32CCFAFB102
IMPACCT: http://arpa-e.energy.gov/?q=arpa-e-programs/impacct
6) メタンの利用：http://cen.acs.org/articles/92/i25/Business-Roundup.html
7) 1st International Symposium on Transaminase Biocatalysis: http://www.biotech.kth.se/biochem/transam/
8) P4FIFTY：http://www.p4fifty.eu/
9) OXYGREEN: http://cordis.europa.eu/project/rcn/88265_en.html
10) コハク酸生産：http://cen.acs.org/articles/92/i26/Business-Roundup.html
11) レブリン酸生産：http://www.segetis.com/
12) 1,3-プロパンジオール生産：http://cen.acs.org/articles/92/i27/Business-Roundup.html
13) Mickel L. A .Jansen, Walter M. van Gulik. Towards large scale fermentative production of succinic acid. Current Opinion in Biotechnology 2014, 30:190–197.
14) Bianca N. M. van Leeuwen, et al. Fermentative production of isobutene. Appl Microbiol Biotechnol (2012) 93:1377–1387.
15) Roger A. Sheldon. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art. Green Chem., 2014, 16, 950–963.
16) Harry Yim, et al. Metabolic engineering of Escherichia coli for direct production of 1,4-butanediol. Nature Chemical Biology. 2011, 7, 445-452.
17) R. Kajaste. Chemicals from biomass - managing greenhouse gas emissions inbiorefinery production chains - a review. Journal of Cleaner Production, 2014, 1-10.
18) Volker F Wendisch. Microbial production of amino acids and derived chemicals: Synthetic biology approaches to strain development. Current Opinion in Biotechnology 2014, 30:51–58.
19) Irina Borodina, Jens Nielsen. Advances in metabolic engineering of yeast *Saccharomyces cerevisiae* for production of chemicals. Biotechnol. J. 2014, 9, 609–620.

3.6.7　バイオ医薬品・食品原料

（１）研究開発領域名

バイオ医薬品・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・酵素などの医薬品、アミノ酸・ペプチドなど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など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

抗体・酵素などの医薬品生産

1980 年代以降、遺伝子組み換え技術、細胞培養技術などを駆使し、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など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[1)]。現在、一般に医薬品としての抗体、酵素などは多くの場合、遺伝子組み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、修飾技術などが発展を遂げ、天然に存在する酵素・抗体を元にして副作用低減、安定性向上など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。今後実用化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てきたが、近年、作動薬（作用薬）として機能する抗体が実用化段階に多く入りつつある[2)]。低分子合成医薬品に比べて組み換え DNA 技術と細胞培養技術に基づく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が必須となる。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、設備減価償却費などで構成されるが、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るが、血清などの高額培地成分を使用する場合は、原料費あたりの生産量も注目する必要がある。また、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、工場スケールで実施では以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十分な検討が必要である。例えば、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、フォールディングなどを含む）を受けて培地中に分泌されるのだが、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テ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。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。近年、初発抗体医薬の特許権切れによる後発類似品（バイオシミラー）開発競争が激化しているが、当該分野で我が国が優位性を保てる担保は無い[3]。集中的な研究投資が必要である。

アミノ酸・ペプチド

古くから、アミノ酸は小麦や大豆などに由来する植物性タンパク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[4]、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[5]。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、無機元素などはできるうる限り肥料などの形で有効利用し、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、代謝制御解析などの新規な工学的手法の適応が試みられている[6,7]。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（抗生物質など）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、チーズなど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。近年、旨味の強さに影響を与えるジペプチドの報告がなされた[8]ことを契機として、種々の味覚を強めたり弱めたり、あるいは方向性を変えたりする機能を有するペプチドの存在が示唆され、研究されていると思われるが、まだ、水面下である。また、前述の D-アミノ酸に記載したが、生理活性ペプチドの構成アミノ酸に含まれる D 型アミノ酸の関与についても全く知見が無

い。本領域は日本が強みを発揮できる領域であり、集中的な研究が期待される。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[9]。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。

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歴とした医薬品であり、一線を画すものである[10]。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の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、より健康によ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タンパク質、脂質、糖質など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（トクホ）の認証を受けることが市場価値を担保することにつな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[11]。

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）など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などへの応用に対し、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

抗体・酵素などの医薬品生産

バクテリア、酵母、動物培養細胞、植物、動物組織など、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。コストを決定する重要要因に着目的して工学的見地から各生産方法の定量的性能比較をできるだけ早期に国策研究として実施すべきである。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、大学研究室での実施は困難である。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、学術論文を成果として求めることは慎むべきである。

今後、続々と拮抗薬あるいは作動薬としての抗体医薬品が続々と市場に登場することが見込まれるが、組み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をさらに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。さらに、抗体医薬の後発類似品（バイオシミラー）の国内外市場は莫大であり、当該市場を占有するための生物工学的研究に対する支援も加速すべきと考えられる。

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、最新のゲノム科学など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。近年、D 型アミノ酸の種々の生理活性が謳われ、研究競争が激化していくと考えられる。当該研究を成功に導く鍵の一つが迅速かつ正確な D 型アミノ酸分析技術の開発ならびに、実用化である。本分野は日本は世界でもトップレベルであるが、油断するとあっという間に優位性は消失する。優位性を安定拡大させるための研究戦略が必要である。

既存の製品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。さらに、種々の生理活性を有するペプチドの効果的同定技術の開発が期待される。

食品/生薬の機能解析

日本食は、世界に誇れる食文化であり、欧米、中国など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。

ペプチドなどの呈味性能、生理活性など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など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）

抗体・酵素などの医薬品生産

無血清培地を用いた動物培養細胞によるタンパク質生産も実例が数多く報告されはじめており、動物細胞生産系のさらなるコストダウンが期待できる。現状では CHO 細胞のみが突出して使用される培養細胞株となっている。これは、米国 FDA が正式に承認しているのが CHO 細胞のみであるという社会背景に依存する。製薬企業は CHO 細胞以外一方の商業製造は念頭に置かない。国策研究として CHO をしのぐ培養株の開発の是非を徹底的に検証すべきである。(結果として CHO 細胞に特化するという結論でも構わない)、植物果実など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など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。ただ、安全性の面での担保は得られていないようである。

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、臨床診断など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。実用化の鍵は分析方法の高度化、低コスト化と思われる。

食品/生薬の機能解析

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。食品機能の定量解析技術を用いて収穫後処理、保管、流通条件の最適化により競争力のある輸出コモディティーとしての食品という分野を創出することが国策として求められる。

（６）キーワード

アミノ酸、ペプチド、抗体、食品、生薬、二次機能、三次機能、メタボロミクス、プロファイリング

（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さかんに行われている。 ・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、企業で行なわれている。 ・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。
	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。
	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。 ・ナノフーズ技術などの応用は企業で研究進捗。
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。 ・ナノフーズ技術などについては不明。
	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。
	産業化	○	→	・第二次機能が重要な食品について、自動車同様大量一括生産方式の傾向。
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（乳酸菌など）では世界をリード。食品の第三次研究についても技術蓄積あり。
	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ーなどは、世界的研究拠点。近年、デンマークが一代拠点を確立して攻勢模様。 ・ペプチド研究も活発に実施。
	産業化	◎	→	・食品の第二次機能については、手づくり的に丁寧に産業化する傾向。 ・ナノフーズ技術などの新鋭技術は、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。
中国	基礎研究	△	↗	・生薬の新処方に関する研究はさかん。臨床検討が容易。 ・ナノフーズ技術などについては不明。 ・食品の第二次機能解析については、近年研究者増加。
	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。
	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不明。
韓国	基礎研究	○	→	・生薬の成分研究などは大学など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。
	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など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。
	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。

（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) 日経バイオ年鑑 2014
2) 金子佳寛 (2013)「抗体医薬品生産培養技術の課題と展開」生物工学会誌、91 巻、512-513
3) 日本製薬工業協会 「バイオシミラー：科学的および規制上の考察」 http://www.jpma.or.jp/medicine/bio/pdf/bio_02.pdf
4) http://www.kyowahakko-bio.co.jp/company/recruit/overview/history/episode_01/
5) 児島宏之 (2006)「アミノ酸製造」Microbiol. Cult. Coll. 22, 45-48
6) 清水和幸 (2012)「システム生物工学および細胞の統合的代謝制御に関する研究」 生物工学会誌、90 巻、2-19
7) 清水浩ら (2012)「代謝工学の創成と発展－代謝解析とオミクス研究との融合」生物工学会誌、90 巻、619-620
8) Kaneko et al. (2011) Biosci. Biotechnol. Biochem. 75, 1275-1282
9) 食品機能性の科学、2008
10) http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/yakkyoku/
11) 津川裕司ら (2011)「メタボリックプロファイリングによる食品/生薬の品質評価」化学と生物、49、 683-688

3.6.8　資源・レアメタル回収

（１）研究開発領域名

資源・レアメタル回収

（２）研究開発領域の簡潔な説明

レアアース、白金族金属などレアメタルの確保戦略として、国内の都市鉱山（使用済み製品、歯科用貴金属、工程内スクラップ、工業廃液・排水）を対象に、レアメタルなど有用金属リサイクル率を大幅に引き上げられる地域完結型バイオ技術を研究開発し、レアメタル好循環が実現できる持続可能サプライチェーン構築に貢献する。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

３－１　都市鉱山からのレアメタル回収におけるバイオ技術の必要性

我が国モノづくり産業（製品の市場規模、年間150兆円）にとって、産業のビタミンと呼ばれるレアメタル（地金の市場規模、年間 3兆円）は、各種製品（自動車、家電、IT機器など）の生産に必要不可欠な金属（元素）である。例えば、ハイブリッド自動車のモーターや風力発電機用の高性能磁石、最先端の情報端末などに使用されている希少金属である。ところが、レアメタル消費大国であるわが国には、その天然資源（鉱石）を国内に保有しないことから、レアメタルの需要逼迫や価格高騰などで海外からの調達が困難な状況に陥る資源クライシスに対する不安がつきまとう。現に、2010年9月には「尖閣諸島沖での中国漁船衝突問題」が起こり、中国が対日レアアース輸出を禁止したことからレアアース価格が高騰したことは記憶に新しい。このときの中国の輸出規制が2014年には世界貿易機構（WTO）により協定違反と認定され、磁石製造に使用するレアアース量を削減する研究開発が進められたことから、2014年時点では供給リスクは低減されつつある。一方、中国政府が打ち出したレアアース政策（輸出関税の設定・引き上げ、輸出量を元素ごとに制限するなどの保護政策）の影響を受けて、中長期的にはレアアース価格が高騰する可能性が高く、価格リスクに対する対策を講じることが急務の課題である。今後、天然資源保有国による資源ナショナリズムの進展が大いに予想され、レアアースや白金族金属（PGM）などレアメタルの適正価格における安定供給の確保が重要課題となっている。また長期的な視点に立てば天然資源の枯渇が大いに憂慮される。このような社会状況のなか、レアメタルの国内自給率を向上させる対策を講じることは焦眉の課題である。幸いにも国内には、全世界における各種金属埋蔵量の10%にも相当するレアメタルなど有用金属が、都市鉱山（使用済み製品、歯科用貴金属、工程内スクラップ、工業廃液・排水）に存在すると試算[1)]されている。資源リスクの高いレアメタルなど有用金属は自国で調達することが最善であり、国内の都市鉱山を開拓し、使用済み製品からレアメタルなど有用金属を回収・循環利用できるリサイクル技術を新たに確立することの重要性は日増しに高まっている。

ところが、世界有数の都市鉱山に埋蔵されるレアメタルなどの回収は、遅々として進んでいない。例えば、PGMは、エネルギー・環境分野で重要な触媒用途（燃料電池、自動車）での使用量が全体の約50%を占めており、材料、医療、電子など幅広い分野でも需要が高まっている。国内には年間輸入量の何倍ものレアメタルが都市鉱山に存在はするが、我が国のPGMリサイクル率（リサイクル量/年間需要量）[2)]は白金が21～33%, パラジウムが22～39%,

ロジウムが7～11% と「もったいない」状況が続いている（2007～2011年度）。地金価格が高く収益性の高いPGMでさえも、国内リサイクル率が低レベルであることは、都市鉱山の開発に対しては現行リサイクル技術だけでは不十分であることを端的に物語っている。

従来技術のボトルネックを端的に言えば、「都市鉱山に希薄な濃度レベルで存在するレアメタル・貴金属を、効率よく、経済的に回収できる実用化リサイクル技術」の欠如である。この技術的課題を乗り越えるための「切り札」として期待できるものが、従来の化学的、物理的回収技術に比べて、低コスト・低エネルギーで高効率なレアメタル回収が達成できるバイオ利用回収技術である。常温・常圧下での微生物反応を利用するレアメタル・貴金属回収バイオプロセスについて、これまでに要素技術から実用化事例まで、国内研究者によって最新の研究成果[3)]が報告されつつある。これらの中には、PGM・金を選択的に、効率よく分離・回収できるうえに、これらレアメタル・貴金属の回収速度が大きく、小型バイオ反応装置を用いても迅速に回収操作が完了するバイオ回収技術[4)]が研究開発されている。この新規バイオ利用リサイクルは、従来リサイクルと比べて、設備費や運転費を大幅に削減できる。その上、回収ターゲットの金属は、地金価格が高く収益性が高いPGM・金であることから、採算性の点からもリサイクル事業化に結びつき易い。このような特長を備えた新規バイオ技術は、使用済み製品が集積する地域においてレアメタル・貴金属リサイクル事業を起こす新たなビジネスチャンスを創出する。まさに、「有用金属の地消地産」を実現する地域完結型バイオ環境技術を研究開発し、レアメタル好循環が実現できる持続可能なサプライチェーン構築に貢献することが、本研究開発領域のミッションである。

３－２　レアメタルなどリサイクルに係る国内外の動向

我が国では 2009 年 7 月に経済産業省が「レアメタル確保戦略 [6)]」を取りまとめたが、その翌年には「尖閣諸島沖での中国漁船衝突事件」をめぐって緊張関係が生じ、中国は対日レアアース輸出禁止措置をとった。これを契機に、レアアースなどのレアメタルの重要性や、その供給を過度に特定国に依存することの問題点が浮き彫りになった。このレアアースに係る中国問題が契機となって、欧米においても「クリティカルマテリアル（Critical materials）」という表現でレアメタル確保に関する関心が高まり始めた。金属資源問題に対する日米欧共通の問題意識の高まりを受けて、国際的な取り組みとして、レアアース安定供給確保のための日米欧三極ワークショップ [7)]が、2011 年 10 月にワシントン DC、2012 年 3 月に東京、2013 年 5 月にブリュッセルにおいて開催された。世界のレアアース市場で大きな需要を有する日米欧の政策当局者（経済産業省・NEDO、米国エネルギー省、欧州委員会）およびレアアース研究開発分野の専門家などが一堂に会して、レアアース代替技術やリサイクル技術などの有効利用を目指した取り組みや、協力体制の構築について議論が行われた。

（４）科学技術的・政策的課題

・シーアイランド・サミット（2004 年 6 月）において、発展途上国、先進国を問わず、経済発展、経済開発をする場合には環境保護を重視しなくてはならないという観点から、我が国は『廃棄物「３つのＲ」コンセプト』の重要性を訴え、G8 の合意を得た。しかし、各種使用済み製品などからのレアメタル回収（都市鉱山の開拓）に至っては、その提唱国である我が国でさえも「３つのＲ」への取り組みが、科学技術ならびに政策の両面におい

て十分ではない。

・現行の有用金属（貴金属、銅）リサイクルでは、重厚長大な銅製錬所（国内に 10 か所程度）における高エネルギー型熔解技術（1000 ℃ 付近）が主流となっており、地域で収集された金属スクラップは遠距離の銅製錬所に輸送され、製錬所でスクラップから有価金属が回収されている。これでは、折角の努力（使用済み製品の大量収集、金属スクラップの選別）が地域では報われない。成長戦略の一つとして、地域で集めた金属スクラップは地域でリサイクル事業化して収益をあげる「有用金属の地消地産」を実践し、地域の収益力の強化と雇用・人材問題への対応を図るためには、地域完結型リサイクル技術の研究開発が必要である。

・都市鉱山の開発における技術的ボトルネックを端的に言えば、「都市鉱山に希薄な濃度レベルで存在するレアメタル・貴金属を、効率よく、経済的に回収できる実用化リサイクル技術」の欠如である。この解決策の一つとしては、大学などの研究機関におけるレアメタル回収に係るバイオ技術シーズが現存することから、これらシーズを商業化技術にまでに成長させるために、大学・企業との産学連携で、大量処理・生産を前提とした微生物の探索、コストや操作性などの最適化検討などの実用化課題の解決を支援するファンディング制度が求められる。さらに、日本発のレアメタル回収技術を世界各地で展開する前に、基本特許に加えて周辺特許、PCT 国際特許を含めた特許網を構築する知財戦略を実践することも重要であり、知財プロパーの確保と財政支援が必要である。

・さらに、新たなバイオ技術シーズを創出するためには、ライフサイエンス分野の研究者の参画が不可欠であるが、彼らの大多数はレアメタルなど有用金属（無機物）を対象にした研究に対して全く関心を示すことがなかった。昨今のレアメタルを取り巻く社会情勢を踏まえ、レアメタル回収に係る基礎研究とその産業応用に向けて、ライフサイエンス研究者が化学や物理の各学術基盤をもつ研究者・技術者と異分野融合する仕掛けをつくり、新たな複合領域「都市鉱山のバイオベース開発（仮称）」を提案・開拓する必要がある。このためには、関連省庁（経産省・環境省・農水省・文科省）の横断的連携によって、基礎研究を担う大学研究者を支援するファンディング制度の充実が肝要である。

・持続可能な社会の構築に向けて種々の取り組みがなされている状況のなか、微生物機能を活用するレアメタルなどリサイクル技術の創出は、「自然に学ぶ持続可能なモノづくり」として非常に興味深く、技術革新に結びつくテーマであり、学術的な観点からも意義深い。ただし、バイオ技術だけがオールマイティーであると過信は禁物である。他の実用化技術と同様に、リサイクル技術にも生物、化学、物理の基盤が不可欠であるとの認識から、異分野が融合した新しい研究分野の構築が求められる。新しい実用化技術は物理・化学・生物の基盤の三位一体によって生まれると柔軟に考え、眠れる都市鉱山を国内金属資源に変えることができる真の技術の研究開発が俟たれる。

・レアメタルに係る政策の面では、レアメタルを長期的かつ安定的に確保する仕組み作りとして、学際・総合的視野から、都市鉱山からレアメタルの好循環が実現する「持続可能なレアメタル資源管理」を実現するための戦略を考究・討議して政策提言を行うための戦略会議を設立すべきである。戦略会議のメンバーとして、バイオ分野、資源・素材分野、環

境分野、プロセス工学分野の工学者とともに、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の参加が不可欠である。

・国際的な取り組みとして、過去に 3 回開催された「レアアースに関する日米欧三極ワークショップ[7]」をベースに、参加国を G7 各国、資源大国オーストラリア、南アフリカなどにまで拡張するとともに、レアアースという一種類から最重要 10 種程度にまで対象レアメタルの幅を広げ、天然資源を持たないがゆえに資源ナショナリズムとは無関係の我が国がリーダーシップを発揮して、レアメタル資源に係る機関との国際連携を構築・強化を図ることが肝要である。政策当局者およびリサイクル技術などの専門家がレアメタル確保戦略について意見交換し、グローバルな観点から考究・討議して政策提言を行う政策立案会議の設立が求められる。

（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）

・自然界に存在する金属イオン還元細菌（*Shewanella* 属細菌）が PGM イオン（白金、ロジウム、パラジウム）や金イオンを細胞表面にナノ粒子として還元・濃縮する現象（バイオミネラリゼーション）[8]が発見された。この新しい現象を基に研究を展開すると、常温・常圧、60 分程度の短時間、かつ高収率で、希薄溶液中の PGM イオンなどを還元して金属ナノ粒子を細菌細胞表面に回収できることが判明したことから[8]、低エネルギー・環境調和型リサイクル技術を世界に先駆けて創出できる。また、別の切り口で捉えると、微生物の細胞表面に産出されるナノ粒子は、粒子径分布が狭く、ダントツの触媒活性を発揮することが見い出された[9, 10]。したがって、バイオミネラリゼーションをベースに、PGM ナノ粒子触媒の斬新なバイオ調製技術を創出することもできる。

・これまで食品・医薬分野で商品化されたシームレスカプセル化技術[11]が上記の新技術シーズ（バイオミネラリゼーション）と組み合わせられ、リサイクル現場における微生物ハンドリングを簡便にする実用化技術として、貴金属・レアメタル回収用の「還元細菌を内包したカプセル」が世界に先駆けて創製された。この微生物カプセルは、従来技術の課題（希薄な状態で存在する貴金属・レアメタルに対して、高効率・低コスト回収が不可能）を解決するためのアイテムであり、廃棄物（使用済み製品、廃液）を新たな金属資源（都市鉱山）に変えるリサイクル事業を起こすビジネスチャンスを拓くと期待できる。

・経済産業省は、中国によるレアアース問題を契機に、2010 年 10 月に「レアアース総合対策」を策定し、平成 22 年度（2010 年度）補正予算では、レアアース確保対策として代替材料・技術開発のために 100 億円程度のプロジェクトが実施された。直近のプロジェクト「平成 23 年度希少金属使用量削減･代替技術開発設備整備費等補助金（レアアース･レアメタル使用量削減･利用部品代替支援事業)」では、総投資額は約 86 億円規模であり、二次公募では 30 件、補助金総額約 30 億円が採択[12]された。このうちでバイオ利用リサイクル技術に係るテーマが 1 件ながら採択されており、金属リサイクル分野へのバイオ技術の導入が認知され始めたと考えられる。

・米国エネルギー省は、自国のエネルギー安全保障上で必要とされるレアアースなどクリティカルメタル（我が国ではレアメタルと表現）の国内供給不足を解決する技術開発機関と

して CMI（Critical Materials Institute）[13]を設立した。その研究拠点となる国立エイムズ研究所を中核として、国立研究所や大学、民間企業が参画し、5 年間で約 120 億円の予算規模で、レアアースなどの採掘・製造・代替・有効利用・リサイクルに関する革新的な技術開発が行われている。

・欧州では、英国政府がレアメタル安定供給の政策を強化するために ORM（Office of Resource Management)を設立し、備蓄、リサイクルなどを促進すると 2014 年 7 月にプレス発表[14]した（予算規模については不明)。また、世界最大のリサイクラーと称されるユミコア社（本社ベルギー、世界各国に関連会社)、また世界大手の白金族金属の生産業者であるジョンソン・マッセイ社、ヘレウス社、BASF 社などにおける貴金属リサイクルの市場規模は、我が国をはるかに凌駕していると推測できる。日本発信の新規バイオ利用リサイクル技術の特許ライセンスを販売する相手先として、動向を注視する必要がある。

（６）キーワード

資源ナショナリズム、レアメタル、レアアース、都市鉱山、リサイクル、バイオミネラリゼーション（溶液中の有価物の固体粒子化)、バイオソープション（溶液中の有価物の吸着)、バイオリーチング（固体からの有価物の抽出）

（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	◎	↗	・微生物を利用するレアメタル回収に関する基礎的研究のレベルは高い。溶液中の白金族金属、金、セレンを還元・回収（バイオミネラリゼーション）できる微生物（金属イオン還元細菌）、また溶液中のレアアース、インジウム、コバルトなどを吸着分離（バイオソープション）できる各種微生物（細菌、アーミング酵母など）について研究が行われている[3,4]。さらに、リチウムイオン電池の正極活物質からのレアメタルの抽出（バイオリーチング）に有効な微生物についても研究されている[4]。
	応用研究・開発	◎	↗	・微生物を使って自動車用触媒から白金族金属を回収する方法、また微生物を使ってリチウムイオン電池からレアメタル（リチウム、マンガン）を回収する方法が産学連携で研究開発されている[15]。 ・都市鉱山からの効率的レアメタル回収の実現に向けて、独自のバイオカプセル技術を用いてレアメタル回収モジュールが試作された[16]。 ・NEDO（(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構）は 2013 年 9 月に米国エイムズ研究所とレアアースの有効利用、リスク低減に関する活動を推進するため、協力協定を締結した[17]。これを受けて「第 1 回日米希少金属ミーティング」を開催し、レアメタルのサプライチェーン、リサイクル技術、及び磁性材料の理論研究について日本の研究者らと情報交換が行われた[17]。
	産業化	◎	↗	・レアメタル回収用の微生物カプセルを大量生産（年間30~40トン）できる製造設備が、森下仁丹(株)）長浜工場に完成した。 ・森下仁丹(株)とオリックス環境(株)が、電子基板などの廃棄物からバイオカプセルを活用したレアメタル・貴金属回収の事業化検証を開始した[18]。 ・従来の乾式製錬所を中心に据えた金属リサイクルから脱却し、使用済み製品の集積地域において有用金属リサイクルが実施できる地域完結型技術を研究開発・事業化するために、政策も含めて新たなアプローチが必要である。
米国	基礎研究	◎	↗	・レアメタル、ベースメタルの回収に関する大学・国立機関における基礎研究レベルは高く、研究成果も多い。
	応用研究・開発	◎	↗	・米国エネルギー省は、自国のエネルギー安全保障上で必要とされるレアアース資源の国内供給不足を解決する技術開発機関としてCMI（Critical Materials Institute）[7]を設立した。 ・CMI における研究拠点であるエイムズ研究所を中核として、国立研究所や大学、民間企業が参画し、レアアースなどの採掘・製造・代替・有効利用・リサイクルに関する革新的な技術開発が行われている[7]。現時点では、バイオ利用リサイクル技術を開発したという情報はない。
	産業化	△	↗	・現時点ではレアアース・レアメタルのリサイクルに関して見るべき産業化事例はないが、CMI の設立[7]を契機に、米国でのレアアース回収などに関する基礎研究、応用研究・開発、産業化が急速に進展することが予想される。
欧州	基礎研究	◎	↗	・過去（2003-2006年）にバイオマイニング（天然鉱石からのベースメタルのバイオ抽出技術開発）に関する大規模国際プロジェクトが実施された研究土壌があり、有用金属のバイオ利用回収に関する基礎研究を推進する基盤はでき上がっている。 ・都市鉱山からのレアメタル回収の基礎研究は活発に行われている。 ・英国ラフバラー大学には、サステイナブル研究センター（The Centre for Sustainable Manufacturing and Reuse/Recycling Technologies）が設置されており、金属リサイクルに関するライフサイクルアセスメントなど社会科学的研究が行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	・英国バーミンガム大学L.E. Macaski教授の研究グループでは、バイオソープションやバイオミネラリゼーションを利用するレアメタル（特に白金族金属）回収について応用研究が進められている。 ・英国政府がクリティカルメタルの安定供給のために政策強化、ORM（Office of Resource Management)を設立し、備蓄、リサイクルなどを促進する[14]。この ORM の設立を契機に、英国でのレアアース回収に関する応用研究・開発が積極的に行われることが予想される。

欧州	産業化	○	↗	・ 世界最大のリサイクラーと称されるユミコア社（本社ベルギー、世界各国に関連会社）では、レアメタル（白金族金属）を中心としたリサイクルが実施されている[19]。日本発信の新規バイオ利用リサイクル技術の特許ライセンスを販売する相手先として、動向を注視する必要がある。 ・ 世界大手の白金族金属の生産業者であるジョンソン・マッセイ社（英国）、ヘレウス社（本社：ドイツ）、BASF 社（本社：ドイツ）などにおける白金族金属リサイクルの市場規模は、我が国をはるかに凌駕していると推測できる。なお、2013 年 6 月にはジョンソン・マッセイ社（東京）、2013 年 9 月には BASF 社（スイス、東京）、2014 年 5 月にはヘレウス社（東京）が、バイオミネラリゼーションを利用するレアメタル回収技術について情報収集のために日本人研究者と面談している。
中国	基礎研究	○	↗	・ 2011年に「International Biohydrometallurgy Symposium」が中国で開催されて以降、論文のレベルは別として、鉱石（天然資源）のバイオリーチングに関する論文の発表件数が急増している。 ・ 都市鉱山を対象にしたバイオリーチングやバイオソープションに関する論文は増加傾向にあるが、バイオミネラリゼーションに関する論文は見当たらない。
	応用研究・開発	△	→	・ 海外の廃棄家電品などを輸入して貴金属などのリサイクル事業は現に行われているが [20]、古典的な方法によってリサイクルが実施されており、環境に対して多大な負荷を与えていると推測される。基礎研究から地道に知見を積み上げてリサイクル技術を作り上げる応用研究・開発については、情報が入手できなかった。
	産業化	○	↗	・ 金(ゴールド)の鉱石を処理対象に、海外技術（BHPビリトン社、英国の鉱山系企業であり、南アフリカで大規模操業）を導入して、バイオリーチング商業化プラントが2001年から稼働している。 ・ 世界中から廃棄家電品などを買い集めて、自国内（台州市など）での貴金属リサイクルを強力に推進しているようである[20]。ただし、技術レベルは非常に低く、環境負荷が大きい方法でのリサイクルと推測される。 ・ 前首相（胡錦濤）の時代から、豊富なレアメタル資源を自国に持ちながら、アフリカを始め世界各国に対して資源外交を積極的に展開中であり、その動向を注視する必要あり。
韓国	基礎研究	△	→	・ 日本や中国に比べると、レアメタル回収に関する研究報告は少ない。 ・ レアメタル資源確保に向けて、韓国地質資源研究院などが国内資源の探査を行っている [21]。
	応用研究・開発	△	→	・ レアメタル回収について、応用研究はそれほど行われていない。 ・ G20 首脳会議など多国間の外交チャンネルを使って、レアメタル分野の国際協力を進めている。例えば、ボリビアとはリチウム抽出の技術協力を、カザフスタンなど中央アジアとはレアアース資源の共同探査、アフリカでもレアメタル共同探査を進めている [21, 22]。
	産業化	△	→	・ 都市鉱山からのレアメタル回収について、産業化まではまだ至っていないと考えられる。 ・ 中央アジアに対して韓国政府がレアメタル、レアアースの獲得を目的とした資源外交を積極的に推進しており、韓国の経営者が中央アジアを有望な市場の 1 つと見ている [23]。

（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) 原田幸明, 醍醐市朗, よくわかる「都市鉱山」開発、日刊工業新聞社 (2011)
2) 鉱物資源マテリアルフロー（(独)石油天然ガス・金属鉱物資源機構）
http://mric.jogmec.go.jp/public/report/2012-12/2012120116_PGMs.pdf
3) 小西康裕（監修）, “特集：レアメタル・貴金属回収バイオプロセスの最前線”, バイオインダストリー（シーエムシー出版), Vol. 31, No. 2 , pp.3-61 (2014)
4) 小西康裕, レアメタル・貴金属回収に有用な微生物とその機能, バイオインダストリー, 31 (2) , pp.4-12 (2014)
5) 小西康裕, 田川大輔, 微生物カプセルによるレアメタル･貴金属の環境調和型回収, 自動車技術, 67(11), 95-100 (2013)
6) 経済産業省 WEB サイト http://www.meti.go.jp/committee/summary/0002319/g90728e01j.pdf
7) （独）新エネルギー・産業技術総合開発機構 WEB サイト
http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100210.html
http://www.nedo.go.jp/content/100531109.pdf
8) 小西康裕, 金属イオン還元細菌による貴金属・レアメタルの分離と回収, 環境資源工学, 60, 90-95 (2013)
9) 小西康裕, 金属イオン還元細菌を用いるバイオミネラリゼーションによる貴金属ナノ粒子触媒の創製, 触媒, 55, 232-238 (2013)
10) JST, A-STEP【FS ステージ】探索タイプ事後評価一覧（平成 24 年度下期終了課題）分野ナノテクノロジー・材料 http://www.jst.go.jp/a-step/hyoka/tansaku_h2607/tansaku_c.html
11) 田川大輔, バイオカプセルによる工業廃水・電子基板などからのレアメタル・貴金属回収, バイオインダストリー, 31 (2) , pp.56-61 (2014)
12) 経済産業省 WEB サイト
http://www.meti.go.jp/information/downloadfiles/c120810a01j.pdf
13) （独）新エネルギー・産業技術総合開発機構 WEB サイト
http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100224.html
14) Metal Bulletin（日刊）, 7 頁, 2014 年 7 月 11 日
15) 日本経済新聞, 2013 年 4 月 30 日 朝刊
16) 森下仁丹(株)プレス発表（2013 年 5 月）, http://www.jintan.co.jp/pdf/_file_4.pdf
17) （独）新エネルギー・産業技術総合開発機構 WEB サイト
http://www.nedo.go.jp/ugoki/ZZ_100243.html
http://www.nedo.go.jp/ugoki/ZZ_100302.html）
18) 森下仁丹(株)プレス発表（2014 年 2 月）,
http://www.jintan.co.jp/pdf/140226_jintan01a_file.pdf
19) ユミコア社 WEB, http://www.umicore.jp/ja/
20) NHK クローズアップ現代 (2011 年 1 月 18 日放送「『都市鉱山』を狙え～レアメタル争奪最前線」), http://www.j-cast.com/tv/2011/01/19085946.html
21) 東洋経済新報, http://www.toyo-keizai.co.jp/news/topics/2010/post_4165.php
22) 首相官邸 WEB, http://www.kantei.go.jp/jp/singi/package/dai9/siryou1.pdf
23) 船井総合研究所の運営サイト「経営企画室.com」http://www.keieikikaku-shitsu.com/report/3

3.6.9　生物多様性・生態系

（１）研究開発領域名

生物多様性・生態系

（２）研究開発領域の簡潔な説明

生物多様性の構造・機能および環境との相互作用と応答の解明、生物多様性機能と生態系サービス評価法の研究開発、および生物多様性情報に基づいた生物資源の持続的活用と生物規範技術に関する知識の創出。

（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・機能および環境との相互作用と応答の解明

生物多様性は、遺伝子多様性、種多様性、生態系多様性という、複数のレイヤーで構成されている。そのうち種多様性とは、ある場所に存在する種の多様性であり、生物多様性を解明する上で最も基盤的な情報である。現在、地球上には約 180 万種の生物が認識されているが、これは地球上の総生物種の一部でしかなく、1000 万～1 億種の存在が推定されている。特に、土壌や水中に生育する微生物については解明が遅れている。微生物相の解明は、この数年で普及してきた次世代シークエンサーの登場で新たな進展が期待されている。しかし、未知生物由来のメタゲノム情報は国際的に大量に得られるようになったが、生物の同定方法や遺伝子機能解析技術に関する基礎情報が不足している。生物分布情報に関しては、国際機関である GBIF[1)]（Global Biodiversity Information Facility）により、4 億件を越える情報がインターネット上で公開されているが、対象分類群や地域に偏りがある（特にアジア地域が不足）。生物分布情報収集の国際的トレンドとしては、デジカメやスマートフォンを使用した、市民参加型の調査が普及しつつある。

種レベルの多様性に比べ、遺伝子レベル、生態系レベルでは解明度が低いが、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ができてきた。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[2)]、サンゴの全ゲノム解読[3)]などの遺伝子・ゲノム分野の研究成果があり、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で、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。これらの知見は、保全や利用への基盤となり、生物資源の活用、産業化につながるが、そのデータベース化や統合化は国内ではそれほど進んでいない。一方で、EU の pro-iBiosphere プロジェクト[4)]による生物多様性に関する知見管理システム構築や米国主導の EOL[5)]（Encyclopedia of Life）への、生物機能情報や形態画像情報の付加など、国際的には生物多様性情報の利用に向けた統合化が始まっている。

３－２．生物多様性機能と生態系サービス評価法の研究開発

生物多様性条約第 10 回締約国会議（COP10）において制定された愛知目標（ポスト 2010 年目標（2011-2020））の目標達成に向けた生物多様性評価が必要とされている[6)]。GEO-BON では現在、生物多様性評価のための指標（indicator）を策定する作業が行われているが、ま

だ十分な指標策定までには至っていない。その背後には、利用できる生物多様性情報がまだ十分ではないことがある。生態系サービス評価の基盤としての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、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の研究やや海洋酸性化の影響に関する研究が推進されている[7]。新たな気候モデルを用いたサンゴ分布など生態系変化に関わる将来予測が行われている[8]。これらは複数の要因が複合的に作用していると考えられるが、生態系機能の解明や環境との相互作用などの情報が十分でない。

生態系サービス評価に関しては、国際科学パネルである IPBES[9]（Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services）が 2012 年に設立され、第一次評価書の策定作業中である。生態系サービス推定のための包括的なソフトウェアの開発として Natural Capital Project により総合パッケージ InVest[10]（http://www.naturalcapitalproject.org/）の開発が行われている。ただし、現時点での生態系サービスの推定アルゴリズムは単純なものであり、解析地域に合わせたパラメータ最適化が必要とされる。

３－３．生物多様性情報に基づいた生物資源の持続的活用と生物模倣技術に関する知識の創出

生物多様性に関する知識に基づいた応用研究や産業化は今後大きなイノベーションを生み、多大な経済効果が期待される分野である。例えば、地球の気候変動の進行に対して、生物資源の持続的利用には、生物や生態系の特性に知識に基づく適応的管理が不可欠である。国際的には生物模倣技術は新たなフェーズに入ろうとしている。これまでの素材や生物機能の模倣に加え、生物の行動や生態系、進化の模倣を取り入れた研究開発や応用が模索されている。EU では、ドイツを中心に大規模な生物規範技術開発プロジェクトが始まり、国際的には生物模倣技術の規格化が進められている[11]。2010 年の米国・ファイナンシャルタイムのレポートでは、生物規範技術は 2025 年に年間 3000 億ドルの経済効果が予測されている。生物模倣技術を利用した実際の研究開発は、工学分野を中心に行われているが、そのシーズとなる発想は生物多様性分野からの情報提供が重要となる。国内では、科学研究費の新学術領域にて「生物多様性を規範とする革新的材料技術」が採択され、生物の微細構造の画像データベースの作成と、新たな検索方法が提案されている[12]。愛知目標に関して、企業は生物多様性に大きな影響を与えているため、その保全と持続可能な利用に向けた取り組みが強く要請されている。山林事業を展開する企業（住友林業など）では、独自に「生物多様性宣言」や行動指針、長期目標を制定している[13]。この中では生物多様性再生・維持・拡大の目標設定として、「国内社有林に於けるモニタリング調査」、「海外植林事業に於ける、HCVF（保護価値の高い森林）の調査」、「社有林内に生息する可能性がある絶滅が危惧される動植物のリスト（レッドデータブック）の作成と社員・請負業者への配布」、「国内外山林事業に於ける森林認証制度の認定取得」などが含まれる。

（４）科学技術的・政策的課題

４－１．生物多様性の構造・機能および環境との相互作用と応答の解明

・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分子生物学的手法を取り入れた、新しい作業フローの作成、および論文出版と同時に関連データベースへ情報が入るような情報技術を取り入れた電子出版の政策的サポート、補助金を使用した研究のデータのアーカイブ登録の義務化などのオープン・サイエンス政策の促進を行う必要がある。

・次世代 DNA シークエンサーの登場により、野生生物種の全ゲノム配列決定も可能になり、多様性生物学分野でも利用されてきている。特にこれまで効率のよ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、土壌中では、どのような生物種が、どれくらい存在し、どのような生態的機能を担っているかはこれまで情報を得るのが困難であった。新しい技術を利用することで、メタゲノムや発現遺伝子の解析が可能となってきている。生態系機能と結びつけての大型研究プロジェクトが、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、特に情報解析手法の新たな開発を含め積極的に進める必要がある。このような研究は、生態系機能の応用研究や、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を持てる。

・生物多様性条約において、名古屋議定書[14]が発効となり、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が予想される。この事態に対応し、米国やアジアでは中国・韓国が国家戦略として熱帯地域の開発途上国への研究投資を始めている。日本は 1960 年代より、東南アジアの開発途上国を中心に生物多様性に関する共同の基礎研究を行ってきたが、生物多様性の応用研究や産業化を見据えたより密接な研究協力体制を構築していくのが急務である。

・日本人の、日本国内や東アジア・東南アジアでの生物多様性研究は、国際的に見て高い水準にある。しかし、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ので、対策が必要である。

４－２．生物多様性機能と生態系サービス評価法の研究開発

・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 4.4 億件であるが、その中で日本の生物の情報は 330 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なことである。日本での多様性分野研究の発展のためには、オープン・サイエンスのポリシーに

基づき、現状の改善を図る必要がある。幸い、GBIF の国内ノード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 [15]）で情報加工および発信の体制はできているので、各省庁や独立行政法人などの情報所有者に働きかけ、生物多様性情報の公開を進める必要がある。

・生態系サービスの推定に関しては、上記のような生物多様性情報基盤の充実とともに、推定方法の研究開発が必要である。生態系機能の推定までは、基盤情報を充実することにより実現が可能であるが、生態系機能から人間社会にとっての恩恵である生態系サービスの推定を行うためには、その一部に価値判断を入れる必要があるため、新たな枠組みが必要となる。その１つは地域社会の政策決定者や住民などの関係者（ステークホルダー）との対話によるフィードバックであり、さらにそのための情報視覚化のためのツール開発などが必要となる。また、各地域で生物多様性情報から生態系サービスの推定を容易に行えるようにするための、アプリケーション開発およびそのためのアルゴリズム研究が必要とされる。

４－３．生物多様性情報に基づいた生物資源の持続的活用と生物模倣技術に関する知識の創出

・生物多様性に関する知識に基づいた応用研究や産業化は今後大きなイノベーションを生み、多大な経済効果が期待される分野である。例えば、地球の気候変動の進行に対して、生物資源の持続的利用には、生物や生態系の特性に知識に基づく適応的管理が不可欠である。社会実装の必要性。単に科学的研究のみでなく、実際の利用には社会学者と協力して、ステークホルダーとの対話により、現実的な案として社会実装をしていく必要がある。

・生物模範技術の分野は単に材料技術分野だけではなく、今後の方向性として生態系や進化を規範とするパラダイムシフトによる技術革新が予測される。しかし、生物多様性分野と工学分野とのコミュニケーション基盤は十分ではない。この分野の発展を促すためには生態系の機能や生物間相互作用、進化様式などの新しいタイプの生物多様性情報を集積・統合して、幅広いユーザーが利用可能な基盤を作る必要がある。

（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）

・国際な生物多様性情報基盤の構築は、ここ数年でかなり進み、種名データベースの COL[16](Catalogue of Life)は既知種 180 万種中の 150 万種が採録され 生物分布情報では GBIF が提供する情報は 4 億 4 千万件を超えた。また、種同定のための DNA バーコードライブラリを構築する iBOL[17](International Barcode of Life)では登録種数が 20 万種を越え、登録配列数は 300 万件を越えた。これらの情報に基づき、マッシュアップ手法で種の百科事典構築を目指す EOL は、種特性情報や形態画像情報、生物間相互作用情報が扱えるようになった。このように国際的な生物多様性情報基盤は、質・量ともに着実に充実してきている。その一方で、集積分類群や地域の偏りが見られ、分類群では昆虫以外の無脊椎動物が、地域ではアジアとアフリカ地域の情報が少なく、これらの充実に力を入れなければならない。また、これらの情報を以下に効率よく検索し、利用できるようにするか

という点と、応用アプリケーション・ソフトウェアの開発を進めることも必要である。そのような目的で、EU では pro-iBiosphere を立ち上げている。

・地球環境研究の国際プログラムの再編が進み、国際科学会議（International Council for Science: ICSU）参加のプログラムおよびその関連プロジェクトの統合された Future Earth[18]とよばれる巨大な枠組みが 2013 年に作られた。Inter-disciplinarity（自然科学、社会科学、工学、人文学などの学術分野の垣根をこえた「学際性」）と Trans-disciplinarity（学術と社会の間の垣根をこえる「超学際性」、社会のさまざまなステークホルダーの参加）が重要視されている。この Future Earth 計画は、主要先進国の研究助成機関の連合体であるベルモントフォーラムも連動している。生物多様性分野でも、生物多様性影響評価や生態系サービス予測の結果を社会に反映させていくためにも Inter-disciplinarity と Trans-disciplinarity を意識した研究開発に取り組む必要がある。

・生物模倣技術は、生物の形態や機能を規範とすることにより、これまで新素材や機能性の開発に数々のイノベーションを作り出してきた。そして最近では、生態系や進化を規範とすることにより、低エネルギー作動、少廃棄物社会、適応的順応策など、地球環境に対して低負荷な技術を作り出すといった研究へと広がりを見せている。また、生物模倣技術の定義や内容などの ISO による国際標準化がドイツ主導で始まっていて、国際的な関心が高まっている。このような生物模倣技術を進めるにあっては、規範となる生物に関する情報、特に生物多様性情報の基盤整備を行うことが不可欠である。

（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、生態系サービス、生物模倣技術

（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。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。 ・地球環境観測（GEOSS）の観点から、生物多様性観測の重要性が認識されている。環境研究総合推進費戦略的研究開発領域 S-9 など、大規模プロジェクトにより、観測の組織化が行われアジア地域での研究は進んでいる。 ・ゲノム解読などの分野の研究は特筆すべき進展があるので、生物多様性研究への展開が期待される。
	応用研究・開発	○	↗	・生物多様性保全や自然再生事業など、生物多様性情報を利用した取り組みに向けての研究開発が進みつつある。 ・生物多様性を応用研究につなげる方向性として生物模倣技術に関してのプロジェクトが行われている。
	産業化	△	→	・生物多様性研究そのものは、応用研究や産業化の基礎研究であり基盤であるため、現時点では産業化までは至っていない。しかし、今後、生態系サービスや生物多様性の持続的利用、遺伝資源など経済活動に密接に関わることが期待される。
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。 ・NSF の生物多様性関連大型プロジェクトが行われている。 ・民間の資金を活用した活動、特に市民活動と連携した生物多様性プロジェクトが盛んである。
	応用研究・開発	◎	↗	・基礎研究の成果を、生物多様性の持続的利用に向けた環境科学へ発展させている。 ・生物多様性評価や生態系サービス推定のアプリケーション・プログラムが作られ、高い市場シェアを有する。 ・オープンサイエンスポリシーを推し進め、NOAA や NASA の衛星観測データなど、数多くの環境関連データセットを整備している。
	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が、まだ十分な成果は上がっていない。
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。 ・EU 主導の生物多様性関連の新プロジェクトが複数進行中。
	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基盤構築は発展している。
	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。 ・EU として、生物模倣技術への支援が開始され、生物多様性情報の整備は進みつつある。
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、積極的な研究への資金導入と研究者育成が行われ、基礎研究においても研究水準が急速にあがり、論文数では日本を上回っている。
	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て、生物多様性情報の整備も進んでいる。 ・BGI を中心にゲノム情報の集積が進んでおり、それらの情報の応用が期待される。
	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が、まだ産業化には十分に結びついていない。
韓国	基礎研究	○	↗	・生物多様性分野に携わる研究者数が増えており、基礎研究の研究水準が急速にあがっている。 ・新たに複数の国立自然史系博物館が建設され、生物多様性研究活動を開始している。。
	応用研究・開発	○	↗	・国内機関の生物多様性データを統合し、データベース化し、研究者コミュニティや一般社会に情報を提供している。 ・民間企業も加わって、環境修復技術の研究や応用・実践も行われる。
	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が、まだ産業化には十分に結びついていない。

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。 ・ サンゴ礁研究では世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	→	・ Atlas of Living Australia Project[19]により、多様な生物多様性情報の収集および電子化が進んで情報基盤が整備されたとともに、開発されたソフトウェア・ツール群が国際的に利用され始めている。 ・ 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。
	産業化	△	→	・ まだ十分な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) Global Biodiversity Information Facility (GBIF), http://www.gbif.org
2) Hakoyama, T. et al. 2009. Nature 462, 514-7.
3) Shinzato, C. et al., 2011. Nature, 476, 320–323.
4) pro-iBiosphere, http://www.pro-ibiosphere.eu/
5) Encyclopedia of Life (EOL), http://www.eol.org
6) Convention on Biodiversity: Aichi Biodiversity Targets, http://www.cbd.int/sp/targets/
7) Brownman, H.I., 2008. Marine Ecology Progress Series, 373, 199-309.
8) Yara, Y. et al., 2012. Biogeosciences Discussions, 9, 7165–7196.
9) Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES), http://www.ipbes.net/
10) InVest（http://www.naturalcapitalproject.org/）
11) ISO/TC 266 Biomimetics, http://www.iso.org/iso/standards_development/technical_committees/other_bodies/iso_technical_committee.htm?commid=652577
12) 生物多様性を規範とする革新的材料技術 http://biomimetics.es.hokudai.ac.jp/
13) http://sfc.jp/information/news/2012/2012-03-15.html
14) Convention on Biodiversity: The Nagoya Protocol on Access and Benefit-sharing, http://www.cbd.int/abs/
15) Green Network of Excellence 環境情報分野 http://grene.jp/
16) Catalogue of Life, http://www.catalogueoflife.org/
17) iBOL (International Barcode of Life), http://ibol.org/
18) Future Earth, http://www.icsu.org/future-earth
19) Atlas of Living Australia Project (ALA), http://www.ala.org.au/

3.6.10 生態適応

（１）研究開発領域名

生態適応

（２）研究開発領域の簡潔な説明

生態系の構造と機能、ならびに生物間相互作用の研究基盤を発展させることで、生態系が本来有する環境変化への適応力（レジリエンス）のメカニズムを解明し、そうした生態系の性質を、生物多様性や生態系サービスの保全、気候変動や災害の緩和などに活用することで持続可能な社会の実現に寄与する研究開発領域。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

３－１．生態系が有する環境変化への適応力（レジリエンス）のメカニズム解明

生態系の重要な構成要素である生物多様性そのものの解明が 1992 年のリオ・地球サミット以降、生物多様性条約をはじめとする国際的な取り組みとして進められるようになった。これらは、国際組織（GBIF :Global Biodiversity Information Facility)[1)]、政府レベル、そして市民レベルといった多様な主体による生物多様性モニタリング事業、生物相のインベントリ調査、そして種の同定や調査手法についてのキャパシティービルディングなどがある。同時に、生物多様性の過去から現在にわたる博物館標本や文献の情報収集と整備も進められている。こうした情報ならびに解析パッケージの提供を受け、生物種の絶滅リスク評価や優先的保護区の選定が可能となり政策に活用できるようになってきた。生物の分布情報と気温や標高などの環境要因の双方から行う対象生物種の分布予測や保全優先地域などは地図上に面的に示すことが可能であるため、生物多様性と政策の親和性を高める効果を生み出している。さらに、リモートセンシングを活用した生態系評価についての研究開発も活発になり、森林などの一部の生態系については、広域で、生物多様性と種々の生態系機能（生産や分解能力など）の地図化が可能になってきた。また、最近の遺伝子・ゲノム解析技術の発達を受け、種の DNA バーコーディングが進められている。こうした遺伝子技術や情報は、今後、形質が不明瞭な種の判別、新しい生物多様性モニタリング手法の開発、野生生物の保全などに幅広く活用されることが期待される。特に、絶滅危惧野生生物種については全ゲノム解読や全個体ジェノタイピングが研究レベルで実施されるようになっており、将来的に向け絶滅危惧種の積極的な保全活動への活用が期待される。

生物多様性条約制定以降、生物多様性の価値づけに係る研究の流れとしては、生物多様性が生態系に果たす役割を明確に評価するために、生物多様性と生態系機能(BEF: biodiversity and ecosystem function)の関係に関する研究が展開された。少し遅れて、生態系が人類社会に提供するサービスを評価する研究、生物多様性と生態系サービス(BES: biodiversity and ecosystem service)についての研究が展開している。

BEF は実験と検証という手法で、この 20 年の間に陸域、海洋、淡水域の 500 以上のタイプの生物について 600 以上の実験研究が実施され[2)]、１）生物多様性の損失は、生態系の生産、分解、栄養塩循環などの生態系機能の効率を下げる。２）多様な生物群集ほど生産性が上がるという結果は、多様性が高いと生産性に大きく寄与する重要種が含まれる確率が高くなるからであり、生物種の機能形質に着目することで、生態系機能の予測が高まる。３）生

物多様性は生態系機能の安定性を増加させる。４）生物多様性の損失と生態系機能の損失の関係は非線形であり、生物多様性の損失が増えるに従い機能の損失変化は加速する。５）生態系には種の多様性損失より機能形質の多様性の損失のインパクトが大きく現れる。６）食物連鎖の栄養段階をまたがる多様性の損失は、一つの栄養レベル内の多様性の損失より、より強く生態系機能に影響する、といったことが明らかにされた。しかし、これらは時空間スケールとも小規模で単一の「生態系」（例えば、草地の植物群集のみを対象）で得られた結果であるため影響の出方が過小に評価されていると考えられている。そのため、現実の生態系に近い時空間スケールでの関係性の解明ならびに影響評価と予測の確実性を高めるため、より長い時間スケールで、多数の生態系プロセスを包む生態系を対象とした研究開発が強く求められている[3]。特に、気候変動などの環境変化が各生態系の生態系機能に与える影響評価・予測は、大スケールのデータに基づいた解明が求められている。現在、様々な外的圧力に対応する形で消失リスクの高い機能形質を明らかにする研究、食物連鎖などをはじめとする様々な生物間相互作用を考慮した上で生物多様性損失が生態系機能に及ぼす影響を解明する研究、生物多様性の損失のインパクトを、気候変動、オゾン層の破壊、汚染など他の環境変動の大きさと比較し生態系機能の劣化の程度を評価する研究[4]などが展開している。中でも、炭素循環に係るフラックスは気候とのフィードバックがあるため知見が集積されてきている。

一方、BES は生物多様性の主流化がなかなか進まなかったのとは対照的に、2005 年 MA(Millennium Ecosystem Assessment)[5]の公表を契機に国際社会に急速に浸透した。BEF を生態系の基盤サービスと位置づけ、それを土台に、我々人間社会が生態系から得ている様々な恩恵を、供給、調整、文化サービスに分類整理することで、生態系ごとに、個別のサービスを認識させるとともにサービスごとの価値づけを実施し、土地利用（ランドスケープ）の改変や変化が各サービスに及ぼす影響評価についての手法開発や評価が展開中である。現段階では、生物多様性と生態系サービス（供給と調整）との関係については強い連関があることは示されているものの、その出方に一定の方向性はなく結論を得るには研究の蓄積が必要である。本研究は、生物学・生態学に留まらず、社会経済や文化を取り入れた分野横断研究として展開しているのが大きな特徴である。国際的には MA の流れを引き継ぐ形で 2012 年 IPBES (Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services)[6]が設立され、科学的評価、能力開発、知識の創出、政策立案支援を 4 つの柱として、2014 年から 2018 年までの 5 年間に実施する 18 の作業計画が決定されスタートした。日本からも 2014 年 7 月現在で 19 名の専門家が選出されている。IPBES では「生物多様性」、「生態系サービス」ならびに「人間社会の福利」の MA での関係フレームが拡張され、「社会関係資本」や「制度・統治」なども組み込まれた。成果は 2020 年目標（愛知目標）以降の生物多様性条約の評価や目標に活用されることが期待できる。

生態系はある程度の攪乱や環境変動に対し、その機能を失わずに維持できる「レジリエンス」を備えている。これは生態系の適応力とも言うことができる。系の安定性や攪乱に対する系の応答については、従来からの理論的研究に加え、1990 年代後半には外的攪乱に対する生態系のレジームシフトについての野外観察の事例が複数の生態系で報告されるようになり、外的攪乱のタイプや大きさ、それを受ける生態系の特徴の双方から生態系の非線形の応答パターンやその要因についての解明が展開された。2010 年に発表された GBO3(Global Bio-

diversity Outlook3)[7]の結語でも、生物多様性と生態系の状態の突然の変化が度々起こるが、変化の転換点（tipping points）へ導く閾値は広範囲で、フィードバックの増幅、タイムラグの効果のため、変化の予測と制御は困難で、一旦起きると回復が困難（不可逆的）であることが言及された。ここ 2-3 年、変化予測のためのティッピングポイントの検出技術の開発などが、LTER（long-term Ecological Research　本報告文(5)注目動向「米国の動向」に後述）など具体的な長期の生態系モニタリングデータを活用する形で活発に進んでいる[8-11]。また、地球規模や地質時代といった時空間スケールでの研究も展開している[12,13]。

３－２．生態系の適応力（レジリエンス）を活用した研究技術開発

生態系への配慮を欠く土木工事などが河川や港湾などで多くなされ、生物多様性と生態系機能が大きく損なわれたことへの反省や、日本では河川法など幾つかの法律の枠組みに環境が入った 1990 年代後半から、生態系管理や自然再生（Ecosystem-based management や Ecosystem-based adaptation and mitigation）が生態学の知識に基づいて順応的に実施する技術開発や成功事例が集積しつつある[14]。さらに、生物多様性と生態系についての知識が増えるに従い、持続可能な社会の実現のために、生態系や生態系の仕組みをより活用していこうと、現在、様々な生態系適応技術の開発が行われている[15]。

農業技術では、化学肥料と農薬に強く依存した単一栽培型農業の脆弱性を克服する持続可能な適応型技術として、作物品種を混作することによる病害の抑制[16]、天敵による害虫被害の軽減や花粉媒介昆虫の活動性を高めるための周辺景観の管理[17]、気候変動などの環境ストレスに対応する品種を育成するための作物の遺伝的多様性の収集・保存[18]などの開発が行われている。

森林資源管理技術では、木材供給だけでなく森林の多面的機能を活用する適応型技術として、病害虫による被害、森林火災、台風などの自然災害による被害を緩和する樹木の多様性と空間構造を活かした混交林による森林資源管理技術[19]、シカやサルなど増大する野生動物の被害を緩和する林地や農地などの景観配置の管理[20]、津波・高波被害の緩和のための海岸林管理[21]などの研究技術の開発がある。

特に熱帯林については、21 世紀に入っても南・東南アジア、南米、アフリカでの消失に歯止めがかからない状況があり、その保護・保全は、気候変動の緩和と生物多様性保全の双方の点から国際的に優先度の高い課題である。保護区は設定されてはいるものの、保護区周辺の森林の消失が著しい。しかし、その存在は保護区の生態系機能を高めることがしられるため、商業的な生産を目的とする土地利用であっても多面的機能を備えた森林生態系が適切な管理により維持されていることが必要であり、熱帯林の持続的利用を目指す技術として、低インパクト伐採やアグロフォレストリーなどが実施されている。低インパクト伐採[22]は、利便性や商業的価値の高い樹木を優先的に伐採する択伐ではなく、林内破壊や生物多様性の減少を最小限にする管理手法の開発、アグロフォレストリー[23]は、熱帯林を切り払いプランテーションが拡大する中、地域住民の慣習として古くからおこなわれてきた、多様な樹木、様々な作物の栽培や畜産を行う複合的な管理で、土壌の肥沃化や土壌流出防止、病害虫の制御、生物多様性の保全、高い炭素固定能など多面的な機能を有する。また、炭素固定の点からも優れている。REDD（UNFCCC 2007）や REDD-plus（UNFCCC 2009）などの国際的枠組みもでき社会経済的な検討が進められている。

また、気候変動に対応するための品種改良[24]や樹種の積極的移植[25]などについての検討も、そうした「人為的な」管理技術が引き起こすと考えられる別の側面での生物多様性や生態系影響への検討も含めて行われている。

海洋資源の保全と利用に関する適応技術では、乱獲により枯渇が進む漁業資源の持続的管理技術[26]、劣化の進む沿岸域（藻場や干潟）の再生[27]、海洋保護区（MPA:Marine Protection Area）の設定[28]、環境負荷低減型の養殖生産技術[29]などについての技術開発が進展している。

都市における適応型技術では、将来的に人口が集中する都市の景観計画に生態系機能を取り入れる技術の開発が実施されている。例えば、ヒートアイランド現象の緩和のための都市林の設計[30]、都市の洪水制御機能として集中豪雨の流量増大インパクトを緩和して雨水を循環させ都市域に滞留させる手法[31]などが検討されている。都市から排出される道路流出水などの汚染水を直接公共用水域に流出させないための人口湿地の造成[15]や都市緑地の景観配置を工夫して生物多様性の維持効果を高める生態系ネットワーク[32]の造成なども検討されている。

さらに、新興感染症の発生や拡大の予防・緩和に、生物多様性や景観の異質性などが役立つことなどがわかってきており[16]、防疫技術の活用なども考えられている。

湿地、森林、沿岸システムなど健全な生態系は、人間社会がハザードに晒されることを緩和し人間の暮らしを支える、すなわち人間社会の社会・経済的なレジリエンスを高める役割がある自然のインフラストラクチャーであるとの認識が広がっている。人工のインフラストラクチャー（グレイインフラ）に比べ、低コストのグリーンインフラストラクチャーとして、気候変動や災害のリスク緩和に積極的に活用すべきだとするEco-DRR（Ecosystem-based disaster risk reduction）が2013年にUNEP[33]やIUCN[34]から提案されている[21]。

生物多様性と生態系サービスを活用して人々が気候変動に適応できるように助ける戦略（EbA：Ecosystem-based approaches for adaptation）は、CBD(2009)サブスタやUNFCCC(2011,2013)でも取り上げられている。ただ、まだ体系だった研究がなく成功事例やケーススタディーの記述に留まっている[35]。ここ、数年でこうした研究は大きく進展するのではないかと考えられる。

（４）科学技術的・政策的課題

４－１．生態系が有する環境変化への適応力（レジリエンス）のメカニズム解明

・生態系が有する環境変化への適応力（レジリエンス）のメカニズム解明は、時間・空間の両方からより大きなスケールでの研究が必要である。少なくとも10年以上に渡る長期のモニタリングや広域をカバーする観測を保証するファンディング制度が必要である。また、長期にわたり実証的な研究ができるフィールドサイトは、森林、草地、沿岸域、湖沼、河川、湿地などの生態系ごとに大学の附属施設などを有効に活用できるようにインフラを整備すべきである。開発独法の研究機関においても生態系のフィールド観測サイトや設備の拡充などが求められる。米国ではすでに1990年代半ばよりNSFの資金サポートでLTER（long-term Ecological Research）の複数のサイトが戦略的に運営されており、長期にわたるモニタリングや検証実験などが活発に行われてきた。米国ではNSFの資金サポートでLTERを受けた研究は３年後にはデータの公表が義務付けられているため研究者側も努力で応えている。さらに、米国では生態系のティッピングポイントの検出などに関する研

究も、蓄積された長期モニタリングデータを活用して先んじて実施され成果を出している。我が国でも JaLTER（日本における長期生態系モニタリングサイト）が大学や開発独法の研究機関の研究者主導で組織運営されているが、ファンディングは個人研究者の科研費などに頼っている現状である。生物多様性や生態系は、地域ごとに生物構成種も異なるなど地域特異性があるため、日本のみならずアジア地域の生物多様性・生態系観測拠点のインフラとファンディングの充実が望まれる。

・生物間相互作用の研究展開については、各生態系や生物群集構成などにより異なるため、地域ごとに生物種や生態系をよく理解している研究専門家集団の知識に大きく依存する。そのため、研究専門家集団の育成と安定した職の提供が重要である。また、身近な自然の減少に伴い幼少のころから自然と生物に親しみ、生物についての知識を吸収する機会が減っていることとも関連し、生物多様性や生態系の重要性についての啓蒙・啓発活動を担う専門家の育成も大切になる。現在は、生態学の知識を学んだキャリアの職種が企業や行政職に用意されていないことが本分野の主流化を阻害するボトルネックとなっている。
・生物多様性や生態系サービスの研究は社会経済や文化を取り入れた分野横断研究として展開する国際的な潮流である。そのため、生態学の専門家自身が分野横断的な研究指向をもつ必要がある。また、急速に研究の国際化が進んでおり、分野横断や国際共同研究を支援するファンドや制度が必要である。特に、アジア地域の生物多様性や生態系についての現地調査などには、相手国との相互理解、情報の収集、相手国の研究者の育成、名古屋議定書の発効による知財など、研究マネージにも相当な時間をとられるため、研究ファシリテートする制度や人材が用意されることが有効である。
・生物多様性や生態系の基盤的な研究技術を適応技術として活用する場合にも、基盤的な知識をもつ研究者と技術的な応用分野の研究者との連携が必要である。同じプログラムやプロジェクトで協働できるような制度の拡充が必要である。また、産官学連携をより推進させることも有効である。

４－２．生態系の適応力（レジリエンス）を活用した研究技術開発

・生態系の適応技術の実装には、生態学と実学（工学・農林水産学・医学）のみならず、生態系の保全や活用について、社会・経済面でのインセンティブをどのように構築するかといった社会制度の研究とそれとの密な連携が不可欠となる。現代の社会経済システムでは、一部の供給サービスを除く生態系サービスが、タダ同然に扱われており、そのことが、これほど大きな生物多様性の損失と生態系の劣化を引き起こすに至った原因でもある。生態学と工学・農林水産学・医学といった実用的科学技術のみならず、社会学、社会心理学、経済学、法学などとの trans-disciplinary なフレームでの研究プログラムを組んで進めていく必要がある。そうした意味でも、研究者の側にたった研究プロジェクトのマネージやファシリテート機能が重要になる。近年、大型プロジェクトには、研究者ＯＢがプログラムマネージャーなどで就くが fund agency と研究者との事務連絡を実施しているに留まっている。また、第三者としての研究評価委員は、制度としては必要であるが、必ずしも、研究の進展や発展を支援するものではない。
・生物の分布は地史に基づいて決まっており、国や行政区とは無関係である。しかし、適応技術の施策の実施は、土地の行政区や所轄省庁ごとに行われることが多いため、例えば水

域生態系を扱う場合に重要となる流域単位での空間スケールや対象とする生物の移動分散や再生産の時間を考慮した時空間スケールでの施策などの実施が困難な状況がある。生物多様性や生態系の保全・活用が関わる施策については、効力のある府省連携を組む必要が求められる。

・生態系適応技術にも深く関係する生物多様性情報（データ）と知財の関係性の整理が必要である。文献から収集した過去の生物の分布情報データなどの「生物多様性分布情報データベース」は、今後、何らかの制度で copy-left になっていかないと社会還元が遅れると考えられる。例えば、希少種や絶滅危惧種の分布情報は、それらの種の生息地保護のために研究者にはオープンにされない場合があり、優先的保護区の設定など新規の知識・政策情報に活かされない場合が生じている。環境省などの公的資金で行われているモニタリングサイト 1000 事業などでは GBIF への登録が前提とされているものの、他府省のモニタリング事業などでは扱いが曖昧である。また、生物多様性・生態系についてのモニタリングや情報整備には、必ずしも公的資金が十分投入されておらず、研究者が主体となるレベルに留まっており、普及や活用のボトルネックになっている。
・国際的な課題として、気候変動枠組条約に生物多様性や生態系の研究者の参加が少ない。UNFCCC と CBD の連携や IPCC と IPBES の連携なども今後の課題である。
・新たな遺伝子組み換え作物の利用など、遺伝子技術の発達などに伴い生態系の人為的管理が進んでいくことが想定される。今後、倫理面からの検討や社会的合意形成を図る手法なども必要になってくると考えられる。科学技術の進歩により、めまぐるしく変化・「発展」している現代社会にあって、短期的利害にとらわれることなく長期的な見通しをもつて行動することが必要となっている。「ヒト」が進化的な発達において、物事の認知能力や危機管理、未来志向に、どういった特性を示すのかを歴史的文脈で理解し、そのような理解を適応技術に取り入れていくことも必要になる。

（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）

国際的動向

Future Earth にはベルモントフォーラム（funding agency）が用意され３か国以上の共同研究としての本分野の公募研究が始まっている。IPBES の最近の動向については３－１．で述べたとおり、2014 年から 2018 年までの 5 年間に実施する 18 の作業計画が決定されスタートし、おのおので専門家会合が開催された。今後 report の writer が 900 名世界中から公募される見通しである。本委員は地域性、マイノリティー、ジェンダーバランスにも配慮がある。日本では女性の研究者数が圧倒的に少なく、また、重要な地位に就いていない傾向が他国より明白に表れている。

生態系についての基礎研究では NSF の資金に基づき米国が圧倒的にリードしている。生物多様性や生態系の適応技術の実装については英が進んでいる。「生態系サービス」という考え方もヨーロッパ・キリスト教的な価値である。自然そのものを聖地とする、また、精霊が棲むとする、アジア社会やアジア諸国の歴史や地域性に適合した科学を構築するための人材、資金が必要である。

日本の動向

2008-2012 年の期間に東北大学のグローバル COE プログラム「環境激変への生態系適応に向けて教育研究」が実施された。2011 年の東日本大震災、IPCC 第 5 次評価報告書、将来の人口減少などを受け、学術会議環境学委員会環境政策・環境計画分科会（2014）[36]からは「いのちを育む安全な沿岸域の形成に向けた海岸林の再生に関する提言」、学術会議環境学委員会自然再生分科会（2014）からは「復興・国土強靭化における生態系インフラストラクチャー活用のすすめ」（予定）など、生態適応の活用を求める提言が公表された。現在、環境研究総合推進費では S14「気候変動の緩和策と適応策の統合的戦略研究」が準備されている。具体的な都市の持続性や気候変動に対する土地利用や生態系の最適利用戦略の研究には、まだ生態適応が取り入れられていない。

アメリカの動向

NSF などの資金をバックに 1990 年代から LTER（long-term Ecological Research）を主導的に、かつ戦略的*に実施してきた。世界中の各種生態系の長期モニタリングサイトの整備とデータの蓄積、データベース化の促進（研究者がデータを公表することを奨励するデータペーパー制度の創設）、LTER サイトでの実験などを活用し、生物多様性と生態系機能の関係に関する実験的研究、レジームシフトやティッピングポイントなどの検出に係るモデリングなどで研究を先導している。しかし、一方で、技術の適応については、ヨーロッパほど積極的ではない。例えば、GI については、EU や英国と異なり、GI の技術を経済的な利益につなげようとする意図での技術開発を進めている。主に都市の水循環の管理や気候変動の緩和に適用。雨水管理や洪水防止にグリーンインフラを適用することで、インフラ整備の費用対効果を高めるなど、経済的な利益を追求。都市緑化や都市における雨水対策が主である。(*発展途上国の生態系情報について、学生を米国で育成し、母国への帰国後 LTER のサイトを担当させるなど)

ヨーロッパの動向

生物多様性と生態系機能の関係に関する実験的研究、レジームシフトやティッピングポイントなどの検出に係るモデリングなどの研究は活発に実施され成果をあげている。生態適応という考え方に捉われることなく、生物多様性・自然再生に自然環境のネットワークを積極的に取り入れ、より豊かな生態系サービスを得ようとする政策が動いている。EU Green Infrastructure Strategy[31], Communication from the Commission 2013[37]や英国では Natural England's Green Infrastructure Guidance[38]など。

中国・韓国の動向

中国では汚染が深刻化しているため、生態系機能を活用した適応技術に巨額の研究費をつぎ込んでいる。博士号取得研究者の就職率は高い。また、海外で職を得ている中国人研究者を北京大学など中国国内の大学機関の客員教授として採用し、研究費をサポートする、また共同研究を推進するなどで論文を量産している。生物多様性については、場の保全には熱心でなく種の保存に研究費が回っている。

韓国は、2014 年 10 月平昌で COP12 が開催される予定であり、最近、韓国の環境研究所の

一部門であった生物多様性・生態系の研究部門は Institute of Ecology として独立させ国として力を入れている。

（6）キーワード

生態適応、生態系適応、生態系機能、レジリエンス、ティッピングポイント、ヒステリシス、レジームシフト、生物多様性、生物間相互作用、生態系サービス

（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	○	→	・ 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。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」（2011-2015）の生物多様性評価の研究などに多くの人材を投入し、東北大学の GCOE の終了以降、生態系機能や生態系適応への研究資金の投入が継続的になされていない。 ・ 一部の大学での研究に大きく依存している。大学付属研究機関の役割として、従来、農学・林学といった学問分野での利用に留まっており、生物多様性や生態系の研究への積極的活用が遅れている。 ・ 生物多様性・生態系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。 ・ 生物学のミクロ研究（分子生物学や生化学）とマクロ研究（生態学）の連携が希薄である。 ・ 生態系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。
	応用研究・開発	◎	→	・ 日本は、技術面が得意であるが、生態学者は往々にして技術に疎く、生態学の知識がない研究者が応用研究や開発に携わっており、生態学的に捉えて「生態適応」と言えないような技術も多々ある。分野を越えた研究プロジェクトに資金を投入することで、解決されていくと考えられる。
	産業化	△	→	・ 一部、都市の屋上の緑化、都市公園のデザインなど、従来の造園学が生物多様性などを取り入れた形で産業化されているといえるかもしれないが、本来、自然をそのまま活用することは大きな経済的利益を生み出さないし、速攻的な効果を期待する分野でなく産業化は進みにくい。ただ、日本の恵まれた自然環境を活用した良質のエコツーリズムなど、産業化できる材料はある。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。
米国	基礎研究	◎	↗	・ NSF の資金、LTER のインフラ、研究者層の厚さなどにより基礎研究は高いレベルにありインパクトの高い雑誌に多数の論文を発表している。 ・ NOAA や NASA が衛星データに基づくデータセットの整備、最先端の機器、情報整備なども抜きん出ている。 ・ 気候変動への適応や緩和などについての研究も抜きん出ている。 ・ 米国は広大な国立公園が国有地として整備されており、そこを拠点に生態系に関する様々なデータがとられ、研究に活用されている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ カリフォルニアなどは、すでに気候変動などの影響による乾燥化が著しく進んでいる。また、森林火災なども発生している。ハリケーンによる災害や海水面の上昇への対応、科学的データに基づいた漁業資源の保全など、基礎研究の成果をもとにした社会実装が進んでいる。
	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。 ・ グリーンインフラストラクチャーについては、ヨーロッパほどには関心は高くないようである。

欧州	基礎研究	◎	↗	・ 米国ほどの派手さはないが、研究水準は高く、多くの論文がインパクトの高い雑誌に公表されている。 ・ 博物学の時代からの伝統があり、EU として生物多様性・生態系研究に力を入れている。CBD, GBIF, IPBES, Future Earth など多くの国際的枠組みで各国をリードしている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ Ecosystem based approach については、実装への努力が多国間の協力としてなされてきている。特に、河川や流域管理については、一国では解決が困難であり、努力と克服の姿勢がある。環境の課題に敏感で熱心に取り組んできた背景や、トラスト運動や寄付などをする国民性、NGO 活動なども盛んであることが関係している。
	産業化	○	→	・ 技術開発は進められている。
中国	基礎研究	△	↗	・ 1990 年代後半ごろまで、生物多様性研究への関心は高かった。これは、伝統的に中国科学院が分類学研究に力を入れてきたことや、大型の機器などがなくともできる地道な研究により達成が可能であったこと、また、中国大陸が多くの気候帯を含む生物多様性の宝庫という面もあり、絶滅危惧種や希少種が多く存在しており欧米研究者の関心も高かった。しかし、経済発展路線の影響で、保全より保存研究にシフトした。また、他国で活躍する研究者層が厚い印象を受ける。 ・ 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。 ・ 生物多様性や生態系情報は、国家の厳しい管理下に置かれている。
	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。 ・ 自然環境の劣化により、自然再生などの研究に莫大な予算が計上されている。ほとんどが、基礎生態学の知識が乏しい研究者などにより実施されているケースも見受けられ、1990 年代の日本のように短期的な成果を追い求める環境工学的傾向の強い研究が多い。
	産業化	△	→	・ 将来の産業化へ向けて、国家の投資が行われている。
韓国	基礎研究	△	↗	・ 2014 年 COP12 の開催前に Institute of Ecology を設立、国として本分野の研究に力を入れている。まだ、目立つ論文の公表はない。
	応用研究・開発	○	↗	・ 民間企業も加わって、河川環境修復技術の研究や応用・実践も行われている。
	産業化	△	→	・ 進んでいるとはいいがたい。

（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) Global Biodiversity Information Facility (GBIF) http://www.gbif.org
2) Cardinale,BJ et al. (2012) Nature, 486, 59-67.
3) MacDougall et al. (2013) Nature, 494, 86-89.
4) Hooper et al. (2012) Nature, 486, 105-108.
5) the Millennium Ecosystem Assessment: http://www.maweb.org/en/index.aspx

6) Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES) http://www.ipbes.net/
7) GBO3（Global Biodiversity Outlook 3）http://www.cbd.int/gbo3/
8) Wang,R. et al. (2012) Nature, 492, 419-422.
9) Scheffer, M.et al. (2012) Science, 338, 344-348.
10) Carpenter,SR et al. (2011) Science, 332, 1079-1082.
11) Batt,RD et al, (2013) PNAS, 110, 17398-17403.
12) Higgins and Scheiter (2012) Nature, 488, 209+
13) Barnosky et al. (2012) Nature, 486, 52-58.
14) 日本生態学会(2010)：自然再生ハンドブック地人書簡
15) 東北大学生態適応グローバル COE 編(2013):生態適応科学 http://gema.biology.tohoku.ac.jp/textbook/TOHOKU_tanpage_sizeM.pdf
16) Keesing,F et al. (2010) Nature, 468, 647-652.
17) Takada,MB et al. (2012) Biological Control, 60, 169-174.
18) Feuillet,C et al. (2008) Trends in Genetics, 24, 24-32.
19) Boyd,IL et al. (2013) Science, 342, 823+.
20) Enari, H and Suzuki, T. (2010) Landscape and Urban Planning, 97, 83-91.
21) Temmerman, S. et al. (2013) Nature, 504, 79-83.
22) Boissiere, M. et al. (2013) Ecology and Society, 18, 4, UNSP 13.
23) Phalan,B et al. (2011) Science, 333, 1289-1291.
24) White, T et al. (2014) Forests, 45, 301-309.
25) Marris, E (2009) Nature, 459, 906-908.
26) Worm,B. et al. (2009) Science, 325, 578-585.
27) Weinstein MP et al. (2014) Ecological Engineering, 65, 71-87.
28) Edgar, GJ et al. (2014) Nature, 506, 216+.
29) Shi, HH et al. (2013) Aquaculture, 410, 172-178.
30) Stone, B et al. (2013) Environmental Science and Technilogy, 47, 7780-7786.
31) EPA(2014) EPA's Green Infrastructure Program, http://water.epa.gov/infrastructure/greeninfrastructure/gi_training.cfm
32) Levey DG (2005) Science, 309, 146-148.
33) UNEP "Disasters, Environment and Risk Reduction (Eco-DRR)" Master's Module, http://www.unep.org/disastersandconflicts/Introduction/DisasterRiskReduction/Eco-DRRMasterModule/tabid/106372/Default.aspx
34) IUCN (2013) 減災（災害リスク軽減）のための環境の手引きー人間の安全保障と気候変動適応のための健全な生態系。日本語版製作・発行　生物多様性 JAPAN
35) Doswald, N. et al. (2014) Climate and Development, 6:2, 185-201.
36) 日本学術会議 (2014)　http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t140423.pdf 「いのちを育む安全な沿岸域の形成に向けた海岸林の再生に関する提言」
37) Europe Comission 欧州委員会 (2013) EU Green Infrastructure Strategy, Communication from the Commission
38) Natural England (2011) Natural England's Green Infrastructure Guidance

3.6.11　環境浄化

（１）研究開発領域名

環境浄化

（２）研究開発領域の簡潔な説明

「環境浄化」には、物理的、化学的、生物的に環境汚染を浄化する方法があるが、ここでは生物的浄化をその領域として捉える。生物による環境浄化は、「バイオレメディエーション」と呼ばれ、微生物や植物の生物学的な働きを利用して、汚染された土壌、水、大気に含まれる汚染原因物質を無害な物質に分解し浄化する技術として取り上げる。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

３－１．バイオレメディエーション技術による浄化対象環境汚染物質

一般に、バイオレメディエーションは、汚染された土壌及び地下水の浄化法が主に取り上げられるが、国や地域によっては河川や海洋の汚染を生物的に浄化することも含まれる。近年、土壌汚染（地下水汚染を含む）が問題となる中、その浄化手段として研究開発・実用化が進み、生物による分解、濃縮除去技術の有効性も示されてきている。

対象となる主な環境汚染物質としては、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンなどの石油製品（BTEX)、鉛に代わるハイオクガソリン添加物のメチルターシャリーブチルエーテル、工業用ポリ塩化ビフェニール（PCB)、ドライクリーニングなどに使用されるトリクロロエチレンなどの塩素系溶媒、化学工業跡地に多い、フェノール、クレゾールなどのモノ芳香族炭化水素、ポリサイクリック芳香族炭化水素（PAHs)、ダイオキシンなどの有機塩素系難分解物質や汚染重油などの分解や水銀、カドミウム、鉛、ヒ素などの重金属に加えて、プルトニウム、ウラニウム、放射性セシウム、ストロンチウム、さらには殺虫剤や除草剤の残留農薬、過剰使用化学肥料からくる窒素、カリウム、リンなどの河川への汚染物質までその対象が広がっている。

３－２．バイオレメディエーションの工法

土壌地下水汚染対策としてのバイオレメディエーションは、「バイオスティミュレーション」および「バイオオーグメンテーション」に分けられ、「ファイトレメディエーション」および「遺伝子組換え技術」も別分類されることもある。

①バイオスティミュレーション工法：汚染土壌や河川・海洋などにすでに生息している微生物を増殖させるに必要な酸素や栄養物質を注入・添加して、それら微生物を活性化させ、汚染物質の分解などを促す方法。米国では、ガソリンスタンドや航空燃料の漏洩汚染の除去に、欧州では油汚染、農薬汚染、ガソリン汚染浄化に実施されている。EU ではスペイン、イタリアなど地中海の汚染地域で、微生物、海藻などによる浄化効果を広範囲に調査している。日本では、化学工場跡地の残留化学物質の除染に利用されている。

②バイオオーグメンテーション工法：対象とする汚染物質の分解活性や蓄積能をもつている微生物を培養して、汚染場所に添加（接種）する方法。地中・水中に分解菌がいなければスティミュレーション法よりも浄化効果が期待できる。米国、欧米、日本での実施例も多い。キノコ栽培による汚染物質の分解浄化も行われている。

③ファイトレメディエーション工法：植物による汚染物質の吸収除去法。特に、微生物や化学的に分解できないカドミウム、鉛、水銀などの重金属を植物により吸収濃縮させた後、焼却して灰にして保管する。米国やインド、ラテンアメリカなどで実施例がいくつかあるが、欧州や日本では研究開発段階がほとんどである。
④遺伝子組換え技術：上記２）および３）の微生物及び植物の遺伝子組換えにより、分解活性や重金属蓄積能を飛躍的にあげた研究開発例は多い。海洋での重油汚染の分解浄化に適した組換え細菌も開発されている。野外の汚染地域では、国の規制や環境団体の反対で実施例はほとんどない。

バイオレメディエーションの工法には、「施設型」と「現場型」があり、従来の多くは汚染土壌を掘削し、別の場所に運搬して処理する「ランドファーミング」と呼ばれる施設型が実施されている。最近では汚染された場所で浄化処理する「原位置浄化法」（英語で *in situ* remediation）の現場型が注目されている。

３－３．バイオレメディエーション工法の利点と問題点

生物の特性を利用したバイオレメディエーション工法は、低コストかつ環境負荷が低い技術として、今後の利用拡大が期待されている。従来から行われてきた浄化法は、汚染土壌などを掘削あるいは汚染水をポンプアップして処理場に運搬し、高温で化学物質などを分解、昇華させたり、オゾンなどの化学的酸化により無害化させたりする方法であった。従来法の方が、分解浄化効率は高く、短期間で浄化が確実であるが、掘削運搬と処理場が必要なことからコスト高となる。トリクロロエチレンなどの塩素化エチレンの浄化例によると、施設型のランドファーミング法は原位置浄化のバイオオーグメンテーション法に比較して、約 10 倍のコストがかかる。かつ臭気や煙など処理場近くの住民の承諾が得られにくい現状がある。

一方、バイオレメディエーション工法は浄化に期間がかかる、土壌の状態や地下水の流れにより効果が異なる、寒冷地には適さないなどの問題がある。しかし、汚染場所にアクセス不能な区域に採用でき、原位置浄化法はその効率上利点が多い。広範囲な汚染に対して有利である。稼働中の場所でも実施可能であり、修復後の環境負荷がなく、二酸化炭素の生成も少ない。

バイオスティミュレーション工法は、天然に生息する菌を利用するため環境調和型であり低コストである。住民の理解も得やすいが、浄化に時間がかかることが多い。一方、バイオオーグメンテーション工法は、スティミュレーション工法で浄化できない場合有効であり、浄化時間も短縮できる。PCB やダイオキシンなどの難分解化合物に有効である。実験室で効果があっても、実施場所で同じ効果が出るかどうか分からない。培養菌を加えるため行政や住民の理解を得るのに努力と時間がかかる。特に遺伝子組換え改良菌に対しては、安全であっても市民の抵抗が予測される為、企業は敬遠している。ファイトレメディエーション工法は、重金属など化学分解できない汚染物質の吸収除去に有効である。植物を植えるため二酸化炭素削減になり、汚染地帯の景観改善を図ることになり住民に歓迎されるが、根が吸収する範囲に限られ、浄化に時間がかかる。何もしないで汚染地のままほっておくよりも、まず適当な植物を栽培することが推奨される。

こうした技術的問題よりも、掘削、運搬、処理業社の既得権による抵抗が問題である。

３－４．国内の動向

主として土壌を浄化する手段に利用されるため、土地取引の経済状況に左右される。過去十年間、年々土壌浄化全体に対するこの技術の比率は上昇しているが、未だ 10%に満たない。しかし、平成 22 年に改正された土壌汚染対策法の施行により、掘削移動のランドファーミングよりも原位置浄化法が推奨され、今後の利用拡大が期待される。拡大理由として、技術的信頼性が徐々に確立してきた、コストが低下してきた、浄化期間の非性急性、汚染土壌運搬・処理地域住民の抵抗などから原位置浄化のニーズが高まっている。

国内の土壌汚染のブラウンフィールド（土壌汚染により利用価値が低下した土地）は、生活や健康への安全性に加えて、土地売却が困難となる経済的意味からもその対策が求められている。潜在的なブラウンフィールドは平成 19 年度において約 2.8 万 ha あり、その汚染浄化には 4.2 兆円必要とされている（社団法人土壌環境センター報告）。土壌汚染が存在する可能性ある土地は、27.2 万 ha におよぶと見積もられ、その対策費は数十兆円必要とされる。国内における土壌汚染調査および汚染浄化ビジネスの市場規模は、2008~2010 年度の社団法人土壌環境センターや矢野経済研究所の調査結果から推測して 2014 年度においても 2 千億円程度にとどまると思われる。このことは、先のブラウンフィールドにおいても、汚染土壌の浄化がほんの一部に留まっていることを示している。このことはまた、地下水や河川の汚染も広い範囲が残っていることをも示している。浄化処理前に、土壌、地下水、河川の汚染状況調査が必要となることから、浄化の施工方法、スケジュールの検討、サンプルの分析業務、測定機器の販売、修復事業および浄化過程及び浄化後のモニタリングと解析などのビジネスが展開される。現在環境浄化を実際に受注している国内企業は約 100 社であり、測定機器メーカーや分析・販売業者はそれを上回る数がある。しかし、大手ゼネコン 4 社で環境浄化事業の 50%のシェアを占めている。

基礎研究として、フェノール系化合物、ダイオキシンや PCBs などの難分解化合物の微生物分解と、その遺伝生化学、遺伝子組換え細菌の構築などは、文部科学省および経済産業省のプロジェクトもあって、一時期世界をリードしていたが現在は停滞気味である。

日本には、バイオレメディエーション専門学会はないが、環境関連学会、土壌生態系関連学会、農芸化学会、生物工学会などが、この分野を包括している。しかし、諸外国に比べ生物的環境浄化分野の研究者人口は少なく、上記基礎研究以外、実地応用研究はあまり活発とは思えない。

３－５．海外の動向

バイオレメディエーション技術による環境浄化は、米国において実施されて以降、各地の様々な土壌、地下水汚染の浄化に用いられてきた（U.S. Geological Survey, 以下 USGS)。発端は、1975 年にチャールストン郊外において軍のジェット燃料が 8 万ガロン漏出し、10 年後には住宅地まで汚染が広がったこと。1992 年に USGS の科学者たちにより、バイオスティミュレーション工法が提唱され、実施 1 年後に汚染の 75%が減少した。その後、多くの実施例が報告された。例えば、ミネソタ州の原油汚染浄化、マサチューセッツ州の汚泥流出浄化、ニュージャージ州の塩素系溶媒の浄化、サンフランシスコ湾の農薬の浄化、フロリダ州のクレオソートの浄化などが、2000 年までに実施された。この時点で約 6 億ドル要したとされる。米国環境保護局によると、土壌汚染対策に年間 60～80 億ドルが 30～35 年間必要と

され、２千億ドルの市場規模が見込まれ、浄化対象地域は約 30 万サイトと推定されている。こうした背景から、バイオレメディエーションに関するワークショップや国際会議も数多く開催されてきた。

一方、欧州においては、ヨーロッパバイオテクノロジー学会、環境微生物関連学会などがバイオレメディエーション分野を包括し、毎年多くのシンポジュウムや国際会議を開催している。石油関連汚染、農薬汚染や重金属汚染が主な対象で、バイオレメディエーションの研究と浄化試験は、オーストラリアや米国と同じような動向である。

アジアの環境汚染は経済発展に伴い、1960～1980 年代の日本と同じように、深刻である。中でも、中国では国土の約 16%、耕地の 19%が重金属や農薬などで汚染されていることが、中国環境保護部と国土資源部の全国土壌汚染状況調査の公表で明らかとなった。地下水、河川、湖水、大気の汚染状況は同じく深刻と思える。このことは、農産物や身体への影響が直接考えられることから、早急に対策をとることが求められている。

韓国においては 1990 年代以降、環境予防、汚染環境の浄化、再生利用技術と製品開発が盛んとなり、2009 の政府環境部のグリーン成長の国の目標が後押しして、世界の環境産業をリードする目標を立ててきた。

タイ、フイリッピン、インドネシア、マレーシアにおいてもバイオレメディエーション研究は、大学や国立研究所などで行われ、一部日本との研究協力協定も結ばれている。インドでは、特に植物を用いたファイトレメディエーション研究開発が盛んで、毎年この分野の国際学会も開催している。ラテンアメリカやエジプト、ナイジェリアなどのアフリカにおいても、それぞれの環境に適したバイオレメディエーション分野の研究や浄化実験の研究調査報告がなされている。

（４）科学技術的・政策的課題

・バイオレメディエーションによる環境浄化を古くから推奨してきている米国環境保護局（EPA）は、市民への説明を積極的におこなっている（A Citizen's Guide to Bioremediation）。日本の環境省もガイドラインをインターネットなどで提供しているが、一般市民には効果的に届いていない。バイオレメディエーションによる原位置浄化法が広く行き渡らないのは、技術面よりも従来から慣れ親しんできた地方公共団体が、利権がらみで従来法から脱却しないことが大きな要因と思われる。

・現在アジアでは、土壌汚染に関する法令が制定されているのは、日本、台湾、韓国で、中国、タイ、マレーシア、インドネシアでは条例などは有るが、早急な法令制定を急いでいる。これらの国では、米国型のリスク評価の仕組みの導入を予定しており、対象物質数も日本より多く、その分析は USEPA（全含有量）が基本となっている。そのため、日本の環境政策と違った対応を海外展開のためには求められる。

・韓国は、政府主導による環境政策により、内需拡大、雇用創出を目指した環境ビジネスが官民一体で動いている。現在の技術力は、欧米や日本とまだ差があるが、近いうちに環境ビジネスでは日本を追い越すことが予想される。

・バイオレメディエーション利用のポテンシャルは高いが、成果を得るのに長期間を要することから、大学の卒業論文や修士論文研究になりにくく、結果的に日本ではこの分野の学術研究が低調となっている。一方で、様々な汚染物質を浄化する微生物の探索と改良は、

日本の得意とするところであり、大学や公設機関への研究開発が国によって推奨されれば、環境微生物研究も推進され、海外展開するビジネスの拡大に貢献すると思われる。

（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）

５－１．国内の動向

土壌浄化全体に占めるバイオレメディエーション工法の比率は、10%以下であるが、年々その比率が伸びていることからも、今後原位置浄化法の増加とともに確実に伸びると予測できる。バイオレメディエーション工法が伸びる理由として、この技術の浄化効果が認識されてきたこと（実施成功例が増えている）、コストも低下してきていること（5 年前より約 30%コスト低下したという栗田工業報告がある）、土壌浄化の緊急性が低下していることおよび汚染土壌の処理場への運搬と処理場付近の住民の反対が強いことなどが考えられる。特に、汚染物質分解能にすぐれた微生物の開発によりバイオオーグメンテーション法が浸透していくと予想される。例えば、（株）大阪生物環境科学研究所では、オーダーメード微生物を活用した環境浄化事業を展開している。

一方で、重金属を結合する改良 MT タンパク質やファイトケラチンを根粒菌内で発現させマメ科植物との共生によるカドミウム汚染土壌の浄化研究や大気中の NOx や SOx 汚染物質を選択的に吸収するツタなどの植物の育種など独創的研究も、農林水産省の遺伝子組換え植物の開発プロジェクト下でなされた。また、最近福島の原発事故により汚染された土壌中の放射性セシウムの光合成細菌による吸着除去法も開発され、20 万ベクレル・kg 土壌の畑の浄化を実施して、放射線汚染規制値以下での野菜栽培も成功している。重金属などのレメディエーションは、レアメタル回収に利用できる。

５－２．国外の動向

米国において最近も多くの研究が行われている。例えば、コールタールに含まれるナフタレン分解細菌によるニューヨーク郊外の地下水汚染の浄化、トルエンやエチルベンゼンなどの炭化水素を分解する嫌気性菌の分離、製紙工場廃液から分離した特殊細菌によるテトラクロロフェノールのバイオミネラリゼーション、石油汚染土壌の酵母と細菌の共培養による浄化実験、核兵器開発で汚染された土壌のウランを浄化する特殊細菌による実験などの報告がある。また排水中の農薬や土壌のディーゼル油汚染をきのこ類で浄化するマイコレメディエーションや海藻による海洋の DDT の浄化、ボストン湾の PAHs やポリサイクリックアロマティック炭化水素の微生物浄化や重金属を吸収蓄積するシダ類の選択やその遺伝子解析などの注目される研究が相次いでいる。最近では人工細菌のデザイン化が進んでおり、近い将来環境浄化を目的にした微生物の合成が可能となるだろう。

欧州においては、最近の多くが原位置浄化工法であり、ある企業では、欧州 14 カ国で 500 以上のプロジェクトを請け負っている（Regenesis Ltd.）。ギリシャ、イタリア、ポルトガル、スペインでは EU の補助金のため土壌汚染より地中海の重油や環境汚染物質の生物的処理の研究調査が多い。欧州における環境浄化のうちバイオレメディエーションが占める割合は、約 17%である。オーストラリアでは、バイオレメディエーション技術を応用した侵食した石の遺跡の浄化の実験、またポーランドでも虫食いで傷んだ古文書の浄化の試験があり、応用範囲の拡大が見られる。

土壌、地下水、河川、大気汚染の深刻な中国において、最近の 5 ヵ年計画で土壌汚染の浄化に約 4900 億円の予算を充てたが、将来的に数十兆円以上必要となると推測される。そこで、欧米や日本のこの分野への技術協力が求められている。最近、日本の企業も原位置浄化法の技術や飲料水の浄化技術の技術移転も行っている。韓国においては、土壌・地下水汚染の浄化技術を 2017 年までに先進国並みとする目標を立てている。バイオレメディエーションに関して、特に優れた研究開発は行われていないが、原位置浄化法などすぐに日本の技術を取り入れ、中国やインド、東南アジア、アフリカ諸国にビジネス展開してくることが予想される。

最近は、日本や欧米各国において、環境汚染は収束に向かっているとの見方から、この分野の研究開発が低調となっている。しかし、急速に経済発展する中国をはじめとする BRICS 諸国や東南アジアは、環境汚染そのものが深刻化しているため、日本の技術進出が期待されている。しかしその技術もすぐに韓国や中国にフォローアップされ、ビジネスにおいて遅れをとることが懸念される。しかし日本は、伝統的に応用微生物学が優れているため、新しい実用的微生物を探索し、絶えず先端の技術開発を国のプロジェクトとして推進しなければならない。またタンカー事故による重油汚染や地震などによる広範囲の汚染に備えて環境省、経産省や企業も、日本の環境汚染地域においてバイオレメディエーション技術を積極的に利用して、実績を蓄積しておく必要がある。

（6）キーワード

バイオレメディエーション、原位置浄化法、バイオスティミュレーション、バイオオーグメンテーション、ファイトレメディエーション、ブラウンフィールド

（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	○	↘	・難分解性環境汚染物質の浄化微生物の探索、分解経路の遺伝生化学研究および組換え細菌の構築など、世界的のトップレベルにあった ・科研費などプロジェクトが終了したのち次第に研究が低調になってきた。 ・大学、公設機関のこの分野の研究者人口が減少傾向にある。日本の環境汚染が収束に向かっていることも関連している。 ・国内においてこの分野に特化した専門学会がなく、日本微生物生態学会、日本土壌微生物学会、環境バイオテクノロジー学会、日本菌学会、日本極限微生物学会、日本生物工学会、日本環境学会、日本農芸化学会などがこの分野を包括している。したがって、バイオレメディエーションの国際会議の開催もない。 ・前記５学会が合同で環境微生物学合同大会を開催するのは、よい傾向である（日本微生物生態学会 2014 年ホームページ参照）。 ・日本学術会議の微生物学研連は、上記学会の連携を行っているが、細菌学会など医学系に偏りやすい傾向がある。
	応用研究・開発	○	↘	・応用研究は、基礎研究に比べて低調である。 ・環境省推進プロジェクト：POPs 候補物質「難分解性 PPCPs」の環境特性と地球規模での汚染解析」 ・農林水産省推進プロジェクト：「遺伝子組換え技術を応用した次世代型植物の開発に関する研究」（平成 11 年～17 年）により、環境保全機能を付与した植物の新規開発がなされた。中でも、大気汚染物質の SOx、NOx などをビル壁面に這わせたツタで浄化する研究や金属結合タンパク質をレンゲソウで発現させて、Cd 汚染稲田の浄化研究は、独創的である。 ・光合成細菌を利用した、福島原発汚染土壌の浄化試験は成功例として特筆される
	産業化	○	→	・環境調査、環境浄化、環境設備など環境ビジネス企業は 100 社以上あるが、ゼネコン大手 4 社で 50%のシェアである。 ・市場は毎年数%伸びている。 ・汚染土壌の掘削・移動・施設内処理の「施設型」から汚染現場で浄化する「原位置浄化法」に向かっている。この技術をもつた企業はまだ少ない。 ・優れた微生物を分離・育種する技術開発は大学などとの共同研究が必要で、国の支援も必要である。 ・自治体の環境担当者の指導・育成が必要。自治体により許認可に差があるのを国が統一する必要がある。
米国	基礎研究	○	→	・環境汚染物質の微生物分解に関する、遺伝生化学的研究報告が数多くあるが、環境浄化に関しては日本とは逆に応用研究の方が盛んである。研究費獲得に対して、応用研究が獲得しやすく、実績成果が求められるためと思われる。 ・バイオレメディエーションに関する国際会議、シンポジュウム、ワークショップは、2000 年以前は多く開催されたが、最近は欧州での開催が多く、米国からの招待講演も多い。
	応用研究・開発	◎	→	・バイオスティミュレーション、バイオオーグメンテーション、遺伝子組換え技術はすべて米国で最初に開発された。 ・海洋の重油汚染浄化を目的にした遺伝子組換え細菌が最初に開発された。 ・ガソリン、ディーゼル油、MTBE、ジェット燃料、重油などの石油化合物、PCP、クレオソートなどの防腐剤、アセトン、トルエン、PCB などの有機溶媒、農薬・殺虫剤の分解、汚染土壌・地下水の浄化が主なターゲットとなっている。 ・スパーファンド修正法のもと、1976 年に資源保護回復法の制定、1986 年に地下貯蔵タンク漏出基金の制定がなされた。 ・国防省による米軍基地跡地の土壌汚染対策研究開発プログラム。 ・エネルギー省による重金属汚染土壌の浄化研究開発補助金。 ・農務省、NASA のバイオレメディエーション関連予算などがある。しかし、最近は助成金が低下傾向にある。

米国	産業化	◎	↘	・米国環境庁（EPA）が環境保全基準、ガイドライン、監視、指導、市民への広報を行っている。 ・スーパーファンドサイト、ブラウンフィールドサイトの浄化が州政府や企業によりなされている。 ・2002 年以降土壌ガス吸引法が減少し、バイオレメディエーションの比率が年々増加している。 ・インディアナ州でのトリクロロエタン汚染土壌のスティミュレーション法による浄化。 ・シリコンバレーでの塩素化合物や溶剤汚染土壌のオーグメンテーション法による浄化。 ・国防省管轄サイトでの地下水汚染のファイトレメディエーションによる浄化。 ・その他多くの汚染地における原位置浄化が企業により実施されている。
欧州	基礎研究	◎	→	・基礎研究は盛ん。 ・難分解環境汚染物質を分解する微生物の生化学や遺伝子解析が多くなされている。 ・PCB などの塩素系化合物の代謝生化学プロジェクト（マンチェスター大学他）。 ・環境調査のためのメタゲノムプロジェクト（フランス、ベルギー、オランダの大学共同研究）。 ・毎年数多くのこの分野の国際会議、シンポジウムが開催されて活発である。
	応用研究・開発	○	→	・地中海に面した国では、重油、難分解化学物質、農薬などの海水中の汚染調査が広範囲に行われている（EU 補助金）。 ・きのこによる環境浄化プロジェクト（英国、米国、ドイツ、スペイン、オランダの大学の共同研究）。 ・重金属汚染土壌浄化プロジェクト。
	産業化	○	→	・EU の環境保全基準を欧州バイオ産業協会 EuropaBio（グローバル企業 90 社、中小企業 1800 社が加盟）が制定。 ・重油、ガソリン、農薬汚染土壌の浄化が、原位置浄化法により実施されている。 ・揮発性有機化合物,ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンなどの石油系溶媒汚染土壌はスティミュレーション法で実施された（オランダ）。 ・炭化水素汚染土壌のオーギュメンテーション法およびファイトレメディエーション法により浄化（ドイツ、UNBRELLA コンソーシアム）。 ・規制に厳しいドイツ、英国、オランダなどよりその他の EU 諸国において汚染サイトが多いことから、その市場が見込まれる。
中国	基礎研究	×	↘	・ほとんど見るべきものがない。
	応用研究・開発	△	↗	・最近研究報告が増えている。
	産業化	△	↗	・土壌汚染、地下水汚染が深刻で、急速に浄化が始まっているが、バイオレメディエーションによる浄化実績は今のところほとんどない。 ・日本企業による、農村地帯などにおける分散型排水処理モデル事業の施設が設置され平成 21 年より共用開始（日本土壌法ネットワーク）。 ・日本や韓国企業による飲料水の浄化は、バイオ技術も取り入れてビジネスが過激化しつつある。しかしすぐに、中国独自でビジネスにすることが予測される。 ・近い将来アジア地域やアフリカにビジネスを展開するであろう。
韓国	基礎研究	×	↘	・日本や欧米の後追い研究報告が少しあるが、オリジナルな研究はほとんど見受けられない。
	応用研究・開発	○	→	・政府として力を入れている（政府環境部のグリーン成長戦略）。 ・下水・排水処理技術はほぼ日本並みとなった。 ・土壌・地下水の浄化技術を 2017 年までに欧米並みにする。

	産業化	◎	→	・ 2008 年の環境産業部門の売り上げは前年より約 20%の増加であった（韓国環境資源公社統計）。 ・ 政府手動による環境政策により、内需拡大、雇用創出を目指した環境ビジネスが官民一体となって動いている。 ・ 水ビジネスではすでにグローバルに展開しており、近い将来土壌の浄化分野においても日本を上回る企業の進出が予測される。
その他	基礎研究	○	→	・ オーストラリアのこの分野の基礎研究は、欧米、日本と同等である。
	応用研究・開発	○	↗	・ インドは、研究開発に積極的である。ルクノールでファイトレメディエーション国際会議を毎年開催している。 ・ インドネシアにおいて、化学工場廃棄物、農薬殺虫剤、重金属汚染の浄化プロジェクトを政府主導で実施している。 ・ 日―タイバイオレメディエーション共同研究（J-RAPID プログラム）。
	産業化	○	↗	・ 今後日本、欧米、韓国企業の環境ビジネス展開が進展すると予測される。

（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) 環境対応技術開発などバイオインダストリー安全対策調査､バイオレメディエーション事業実態調査報告書、（株）テクノリサーチ研究所、平成２２年
2) A citizen's guide to bioremediation, United States Environmental Protection Agency, www.wpa.gov/superfund/sites
3) U.S.EPA contaminated site cleanup information, http://clu-in.org/techfocus/default.focus/see/Bioremediation/cat/Overview/
4) Bioremediation: nature's way to a cleaner environment, U.S. Geological Survey, http://water.ysgs.gov/wid/html/bioremed.html
5) T.Y. Sylva and C. M. Kinoshita, Agriculture-based remediation program-Technology development and train in bioremediation, proceedings of the 2000 Conference on Hazardous Waste Research
6) Helder J. et al., Anaerobic bacteria metabolism of hydrocarbons, FEMS Microbiology Reviews, 22: 459-473 (1998)
7) I M.M. Gillespie and J.C. Phip, Bioremediation, an environmental remediation technology for the bioeconomy, Trends in Biotechnology, 31: 329-332 (2013).
8) C. Zhang et al., Synergistic effect of yeast-bacterial co-culture on bioremediation of oil-contaminated soi., Bioremediation J., 18: 136-146 (2014).
9) S.K. Karn etal., Bioremediation of 2,3,4,6-tetrachlorophenol by *Bcillus* sp. and *Staphylococcus* sp. isolated from secondary sludge of pulp and paper mill. Bioremediation J., 18: 93-99 (2014).
10) EcoWatch, Mushrooms used for bioremediation to clean pesticides from orgon waterways, http://ecowatch.com/2014/01/23/

11) Wikipedia, Mycoremediation, http://en.wikipedia.org/wiki/mycoremediation.
12) K. Ruder, Super microbe cleans up uranium, Genome News Network. http://www/genomenewsnetwork.org/articles/
13) K. Dalke, Metal-eating microbe *Geobacter metallireducens* swims, Genome News Network, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/
14) S.E. DeWeerdt, The world's toughest bacterium, Genome News network, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/.
15) J. I. Xiaoci et al., Assessing long term effects of bioremediation: soil bacterial communities 14 years after polycyclic aromatic hydrocarbon contamination and introduction of a genetically engineered microorganism. OMICS, 2155-6199 (2013).
16) The Economist, Bioremediation* bottom feeders, http://www.economist.com/node/18584104/
17) Earth Sciences: Uranium bioremediation under-mined, Nature Communications, Dec. 18 (2013)
18) N.K. Dhami etal., Application of calcifying bacteria for remediation of stones and cultural heritages, Frontiers in Microbiology, doi:10.3389/fmicb,26 June(2014).
19) B. Reinert, Seaweed cleans up, Genomes News Network, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/
20) A. Marcus, In Boston Harbor, microbes clean up, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/.
21) M. Sainger et al., Remediation of nickel-contaminated soilby *Brassica juncea* and effect of the metal on some metabolic aspects of the plant. Bioremediation J., 18, 100-110 (2014).
22) A. Marcus, Cleaning up arsenic, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/.
23) K. Ruder, Synthetic genome has potential value for energy and environment, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/.
24) K. Ruder, Ferns remove arsenic from soil and water, http://www.benomenewsnetwork.org/articles/.
25) A. G. Iyagba and U. S. Offor, Effect of crude oil and biostimulant on growth extract of maize and cowpea, Europian Scientific Institute, 10, No 6 (2014).
26) F. Fava et al., Minite of II esperts group meeting and of the general assembly of the section report, EMB2013, Bologna (2013).
27) Bioremediation used to alleviate surface water pollution, http://phys.org/news/2012-09-bioremediation-alleviate-surface-pollution.html
28) Proceedings of the Microbial Resource Management for Bioremediation of Polluted Marine Environments, Tunisia, Jan 16-18 (2014).
29) Advance technologies for contaminated site remediation, Regenesis, http://www.Regenesis.com/worldwide/
30) O. Uhlik, Bioremediation, http://cxiotul.cz/projekty-vav/seminare/bioremediation-TUL-7-5-uhik (2013).
31) 那須毅寛、日中土壌汚染対策政策セミナー、東京、JICA (2012).
32) 西山徹、中国における新たな土壌汚染基準、産業と環境　4 月号　(2008).

33) J. Chin and B. Spegele, 中国、農地の５分の１近くが汚染。The Wall Street Journal, April 16 (2014).
34) 末松顯成、韓国の環境産業について、JETRO ソウル事務所報告　（2010）.
35) 日本土壌浄化法ネットワーク、韓国・中国での設置事例、
http://www7b.biglobe.ne.jp/~npo-dojo/4%20page5/kaigai.html
36) ATM N, Amin, バングラデッシュの環境課題とその政策的対応、OECD 会報 64－1209。
37) S. Shrruthi et al., Bioremediation of rubber processing industry effluent by *Pseudomonas* sp., Inter. J. Res. Environ Sci. Technol., 2: 27-30 (2012).
38) Bioremediation in Manila, Philippines, Before It's News, Oc. 21 (2013).
39) Thailand, Japan collaborate on bioremediation, BioSpectru, Jan. 22 (2013).
40) Alvarez APM Alejandra (ed.), Bioremediation in Latin America, Springer (2014).
41) State-of-the-art report on bioremediation, its applications to contaminated sites in India, Ministry of Environment & Forest, 12/05 (2011).
42) R. K. Sinha et al, Bioremediation of Contaminated Sites: A Low-Cost Nature's Biotechnology for Environmental Clean up by Versatile Microbes, in Plant & Earthworms, Solid Waste Management and Environmental Remediation (T. Faerber and J. Herzog, eds.), Nova Science Publishers, Inc. (2009).
43) 村岡元司、土壌汚染関連ビジネスの最新動向と今後の可能性、産業と環境、9 月号、17-19 (2012).
44) R. Sriprang and Y. Murooka, Accumulation and detoxification of metals by plants and microbes, in Environmental Bioremediation Technologies (S.N. Singh & R. D. Tripathi eds.), Springer, 77-100 (2007).
45) Y. Murooka et. al., Bioremediation of hevy metals through symbiosis between leguminous plant and rhizobium with engineered metallothionein and phytochelatin synthase genes, in Microorganisms in Industry and Environment (A.Mendez-Vilas, ed.), World Scientific, 235-238 (2011).
46) 佐々木健、竹野健次、光合成細菌による放射能汚染土壌の実用的除染と農業への還元利用、生物工学、92: 281-283 (2014).
47) 室岡義勝、生物プロセスシステム工学による FUKUSHIMA の創成、生物工学、92:291-297 (2014).
48) 中田晴彦、POPs 候補物質「難分解性 PPCPs」の環境特性と地球規模での汚染解析、
http://www.env.go.jp/policy/kenkyu/special/houkoku/data/pdf/slide/RF-0904slide01.pdf

3.7　ヒトと社会

「ヒトと社会」区分の俯瞰全体像

本区分では、調査領域の選定にあたって、特に近年進展が著しく、問題が顕在化している生命倫理分野から5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の観点から３つの領域を選定した。まず、生命倫理分野において、“ヒト由来試料”との関係では、急速な遺伝子解析技術の進歩に従い、出生前診断を含むゲノム情報を用いた基礎研究のみならず、臨床現場での“被験者保護”の検討が不可欠となる。このような、出生前・出生時における科学的介入の問題に加えて、わが国が直面している急速な高齢化に伴い、今後益々議論が進むであろう看取りの問題を、“終末期医療・ケア”という観点から本年度の新たな調査領域として追加した。“再生医療”領域においては、平成26年11月25日に再生医療等の安全性の確保に関する法律が施行され、更なる研究の推進により、新たな社会的議論が予想される。また、“脳科学研究”に関しては、米国・欧州においても近年大規模な国家研究プロジェクトが進められており、国際的な議論を考慮しながら、法的・社会的・倫理的な検討を深める必要がある。

次に科学研究の社会実装上の課題として、“研究倫理”に関しては、近年論文の捏造が世界的な問題となっているが、不正を生み出す温床として、過剰な競争、業績評価における論文数・インパクトファクターの偏重、短期成果主義、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検討も極めて重要となる。また、“科学リテラシー・科学コミュニケーション”という観点から、科学技術の社会的役割また科学技術の利用に伴うリスクに関する社会的な対話のありかたについても調査の対象とした。“デュアルユース・バイオセキュリティ”に関しては、生命科学を用いた生物テロ・犯罪など、科学の悪用の予防にあたり、わが国としても対応策の検討は重要である。

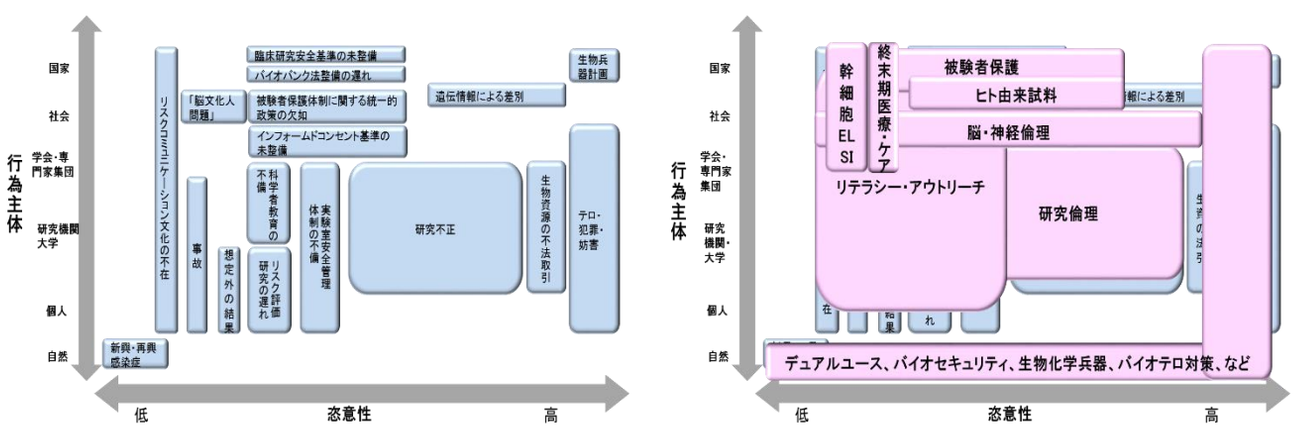


図 3-7　俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

３.７.１　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

近年ヒト由来試料の重要性が増しているのは遺伝子に関する情報が得られるからである。次世代、次々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など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。これらの両方に配慮し、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などの基盤整備をし、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。また、ヒト由来試料は、創薬・製薬や疾患の研究、さらには再生医療のソースとしての利用も期待されているが、その出口（iPS 細胞の作成など）についてはある程度の議論があるものの、細胞の採取という入口については議論が十分ではない。

（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り、遺伝情報にもとづく保険契約や就職、進学など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を目的とした、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 [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

（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、ヒト由来試料など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、データベースなど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り、このうち臨床研究と疫学研究の指針は統合されることになっているが、ゲノム疫学など、複数の領域にまたがる研究もあり、（指針の適合優先順位は指針で定められているものの）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が遅れている。 ・再生医療については安全性の確保等に関する法律が施行され、一応の規制枠組みがある。
	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 年現在において進められていた Common Rule 改正は、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）や情報保護などが予定されていたが、いまだ成立に至っていない。 ・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、遺伝子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の協力に関する価値観が異なることが考えられる。IC 取得が必要と考えられていなかった時代に採取された試料について、遺族と話し合った事例が広く報道された（He-La 細胞）[5]。
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 [6]。 ・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。

欧州	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 [7),8)]。 ・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 [9)]。 ・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 にあたる 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),10)]されている。
	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など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 [6)]。
	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 [11),12),13),14)]。 ・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となり、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 への懸念をもっていることが推察される [16)]。 ・研究者の倫理的関心はそれほど高くないと考えられる [17)]。
韓国	研究水準	△	↗	・「韓国人体資源バンク(National Biobank of Korea；NBK)」の整備。ヒト試料管理の標準化を図ることで研究を推進。現在、無料で実施していたヒト由来資料について各国の比較研究を踏まえて費用策定を検討中である。
	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 [18),19)]。 ・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 [20)]。 ・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 [21)]。 ・「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) ウェブサイト
http://newsplus.chosun.com/site/data/html_dir/2011/12/19/2011121901303.html
2) Human Genome: Genomes by the thousand. 2010.Nature 467:1026-1027.
3) DHHS. 2012. Part.1 Overview Information
http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HG-12-012.html
4) 佐藤雄一郎. 2011. 「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
5) Family Gets Role in Use of 'Immortal Life' Cells. New York Times. August 8, 2013: A1.
6) Moore V. 2008. 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
7) 加藤和人. 2011.「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.
8) BBMRI. ウェブサイト http://www.bbmri.eu/index.php/home
9) 服部有希. 2011. 「【フランス】 生命倫理関連法の制定」外国の立法: 249-1.
10) Beier K. 2011. Beyond the Dichotomy of Indivisualism and Solidarity: Participation in Biobank Research in Sweden and Norway in Christian Lenk et al eds Human Tissue Research.
11) Inidumed. ウェブサイト http://www.indivumed.com/
12) Matas D, Kilgour D. Revised Report into Allegations of Organ Harvesting of Falun Gong Practitioners in China. http://organharvestinvestigation.net
13) Matas, D., and Kilgour, D. 2009. Bloody Harvest: The Killing of Falun Gong for Their Organs. Seraphim Editions, Canada.
14) Huang, J. 2007. Ethical and legislative perspectives on liver transplantation in the People's Republic of China. Liver Transpl 13:193-196
15) Huang, J., et al. 2008. Lancet 372:1937-1938.
16) Biomedical Regulation and Human Genetic Databases in Mainland China: A National Survey among Scientists and Regulators on Consent Issues and Benefit-Sharing, in Human Genetic Biobanks in Asia, supra 3.
17) Sung WC. 2009. Within Borders: Risks and the Development of Biobanking in China. in Sleeboom-Faulkner M ed. Human Genetic Biobanks in Asia, Routledge, New York.
18) 「生命倫理および安全に関する法律」全部改正、2012.2.1.
19) 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.
20) 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.

21）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.

3.7.2　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などを用いて発生・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

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、ヒト受精胚を滅失また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 社が神経細胞など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。

わが国では、完全に異種由来成分を排除した条件（ゼノフリー）でヒト ES 細胞及びヒト iPS 細胞を樹立することに成功し、品質解析法を確立している（再生医療の実現化プロジェクト)｡拠点機関との共同研究の成果に鑑みても､わが国全体のヒト幹細胞の臨床応用に向けた萌芽的研究は一定の成果が出揃った段階にあり、国民や社会に技術還元を行うために早期実用化を図る時期に入った。これらの薬事法、医師法のそれぞれの法律のもとで運用されていた再生医療研究が、後述する再生医療新法 [1)]のもとで一本化された運用がなされていくことになる。わが国全体のヒト幹細胞の臨床応用に向けた萌芽的研究は一定の成果が出揃った段階となり、国民や社会に技術還元を行うために早期実用化を図る時期に入った。

ヒト iPS 細胞の樹立以降、再生医療への社会の期待が高まり、ヒト幹細胞に係る研究の成果については、速やかに社会へ還元することが求められている。その目的のために、細胞医療の安全性及び有効性に関するデータの蓄積と周辺基盤技術を構築することが急務であることは、疑う余地はない。薬事法、医師法のそれぞれの法律のもとで運用されていた再生医療

研究が、再生医療三法のもとで一本化され、運用されることになる。わが国全体のヒト幹細胞の臨床応用に向けた萌芽的研究は一定の成果が出揃っており、国民や社会に技術還元を行うために早期実用化を図る時期に入った。このような状況の中で、開発された技術の移転をスムーズに行うフレームワークを構築し、有用なヒト幹細胞を供給する体制を整えること、具体的かつ喫緊な課題としては、基礎研究から臨床研究への橋渡しをスムーズにする研究支援体制の確保とガイドラインの作成が求められる。

（４）科学技術的・政策的課題

・ヒト iPS 細胞の樹立以降、再生医療への社会の期待は高まり、ヒト幹細胞に係る研究の成果については、速やかに社会へ還元することが求められている。基礎研究から臨床研究への橋渡しをスムーズにする研究支援体制の確保と再生医療新法の運用を具体的に行っていくためのガイドラインの作成が求められる。
・研究シーズとしては、体性幹細胞、多能性幹細胞（iPS 細胞など）、胚性幹細胞が考えられる。わが国全体のヒト幹細胞の臨床応用に向けた萌芽的研究は一定の成果が出揃った段階にあり、国民や社会に技術還元を行うために早期実用化を図る時期に入ったといえる。
・関連したヒト幹細胞の研究を行う機関や研究者が、それぞれ独自の研究成果を共有して行う「プラットフォーム型」が想定される。推進期間としては、有効性の検証、安全性の検証、臨床プロトコールの安全性検証を行う必要があり、4 年程度を見込む必要がある。それぞれの研究者間における研究成果の共有がなされ、それぞれの成果に基づき、法律、規制、ガイドラインの弾力的、柔軟な運用がなされた場合は、研究が大幅に加速することが予想されるが、開発実績の蓄積がなされるまでは慎重に運用していくことが望ましい。
・「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」[2]が、ヒト ES 細胞及び iPS 細胞を用いた臨床研究を申請できるように改正されてからある程度のとき間が経過したが、ヒト ES 細胞研究に関しては、臨床研究に向けた準備が加速されている[3]。ヒト iPS 研究を世界に発信し、展開しているわが国において、ヒト iPS 細胞に加え、ヒト ES 細胞加工医薬品に係る使命は大きく、生命科学的な側面のみならず、政策・法・倫理に関する社会科学的な面においても、新しい考え方を思考し判断することが可能であると考えている。
・本研究開発領域には、再生医療の発展という実践的な出口目標が設定されている。この出口目標に到達するために、分子生物学、細胞生物学、分子遺伝学、薬学などの自然科学に対してのみならず、生命倫理学、社会倫理学などの社会科学に対する基盤的理解、発展が不可欠である。再生医療の推進は、科学的なエビデンスを基盤とした体制のなかで行われることが大前提であり、わが国におけるライフサイエンス全体の向上を抜きに語られるものではなく、成果を一つ一つ積み上げていくことが重要である。

（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）

・米国では 2013 年、NIH によりヒト幹細胞研究に、577.1 百万ドルが、ヒト以外の幹細胞研究には、766.5 百万ドルの研究費が助成された。
http://stemcells.nih.gov/research/funding/pages/Funding.aspx
・英国では、政府報告書「英国再生医療戦略」2012 年 3 月 28 日をうけ、バイオテクノロジー生物科学研究会議（BBSRC）、工学物理研究会議（EPSRC）並びに、医学研究会議（MRC）

が合同で、『UK 再生医療プラットフォーム (UKRMP)』を 2013 年に設立。分野横断的研究ハブの設立と、臨床、基礎分野の橋渡しを目的に、 約 450 万ポンドを研究ハブに、約 2000 万ポンドを研究施設・設備に利用 [4]。

・欧州では、2007 年から 2013 年までに、1.1 億ユーロを胚性幹細胞研究分野に助成、その FP7 の後継枠組み計画として、2014 年から 2020 年までに、Horizon2020 が実施される。・Horizon2020 においても、幹細胞研究は重点化される予定である [5]。

・独では、再生医療分野の橋渡し研究：2010 年開始の複数プロジェクトに合計約 3000 万ユーロ助成、多能性・万能性幹細胞研究：2013 年までに 51 のプロジェクトに対し 1500 万ユーロを助成、幹細胞利用した再生医療研究：2008 年から 2012 年までに 57 のプロジェクトに対し 1900 万ユーロを助成、ティシューエンジニアリング：2000 年から 2009 年までに 3600 万ユーロを助成 [6]。

（6）キーワード

ヒト幹細胞、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞、再生医療、ガイドライン、技術プラットフォーム、生命倫理、社会倫理

（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、70機関で延べ104の計画が実施されている。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」[2]に基づいたヒト体性幹細胞を用いた研究が約90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。 ・ 非臨床試験デザインから実施までのプラットフォームにおいて、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確立が課題。
	政策対応	◎	↗	・ 再生医療推進法（平成25年4月）が公布された[7]。国としての推進がなされ、産業界、アカデミアにおける再生医療研究の推進および再生医療製品開発の促進がなされた。 ・ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年11月）が公布され、再生医療が医師法・医療法から独立した。企業における製造委託が可能となった。また、再生医療の安全性を担保するための承認制度があらたに設けられた。 ・ 薬事法が改正され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（平成25年11月）が公布された。再生医療が新しく章立てされ、医薬品および医療機器とは異なるカテゴリーで薬事上の審査がされることになった。また、患者への再生医療製品のアクセスを迅速にするために、条件付き承認制度が設けられた[8]。 ・ 治験における品質・安全性については、平成24年9月7日に厚生労働省医薬食品局長より下記の５指針の通知がなされた。 ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の 確保に関する指針 ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 ヒト（自己）iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
	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、啓発活動が行われている。
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もつ研究者が幹細胞研究の倫理やポリシーを研究。 ・ ヒトクローンES細胞の樹立に成功し、新たな研究分野の開拓がなされている。 ・ 幹細胞応用研究が発展し、海外からの優秀な人材を集めている。
	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。 ・ 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。 ・ ニューヨーク州およびオレゴン州において、ヒトクローンES細胞の研究が承認され、研究実績を積み上げている。

	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）が機能している。ヒト ES 細胞による臨床試験が開始された（英国）。
	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）がある。 ・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。
	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）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。すでに 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。 ・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。 ・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。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・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は賛成が多かったが、ヒトクローン胚研究は反対が多かった。 ・一方、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。

（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) 再生医療安全性確保法（再生医療新法）平成 25 年 11 月
2) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
3) 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」
4) UK Regenerative Medicine Platform. ウェブサイト http://www.ukrmp.org.uk/
5) Gilbert, N. 2012. Stem Cell Research Supported in Horizon 2020. Nature. News Blog, 11 December. http://blogs.nature.com/news/2011/12/stem_cell_research_supported_i.html
6) BMBF. ウェブサイト Stem Cell Research for Alternative Treatment Options. http://www.bmbf.de/en/10781.php
7) 再生医療推進法　平成 25 年 4 月
8) 改正薬事法（医薬品医療機器法）平成 25 年 11 月

3.7.3　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（(1) 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、(2) 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り、2014 年度の動向は、世界的に見て、良く言えば安定、悪く言えば現状維持というところである。昨 2013 年度から見て、大きな変化はない。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、医療倫理学と脳神経倫理学の接近または融合、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、薬物使用による能力増強の是非、法廷での脳画像使用を始めとする法律学と脳神経科学の学際的分析など、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。

日本では、ロボティクスや情報工学系の研究が進んでいることから、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てきた。とくに総務省のネットワーク型 BMI のプロジェクトにおいては、従来の脳神経倫理がおもに生命倫理や医療倫理にもとづいていたのに対して、情報倫理や通信の問題への対処が余儀なくされ、新しい学際的検討が必要とされている [1]。

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日本が今後どのようにアジア圏の脳神経倫理をリードしていくべきか、その戦略が問われている。

（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（Brain-Machine Interface;BMI）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。

・脳神経科学領域への民間企業の参入が進んでいるが、私企業における倫理審査委員会の設置が進んでいないだけでなく、そのあり方そのものが未確定な点が多く、慎重かつ迅速な検討が必要である。
・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。

（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）

・アメリカでは 2013 年に起動した BRAIN Initiative にあわせて、脳神経科学の倫理的課題が注目されており、脳神経科学の研究者の教育課程に倫理的訓練をどう取り入れるかが検討されている[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

（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。 ・脳プロや RISTEX などにおける脳神経倫理の活動が一段落し、研究活動は低調になっている。 ・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』の倫理問題などに関する指針」（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[3]。 ・学術データベースを含め、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[4]。
	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。 ・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[5]。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[6] ・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。 ・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がある。
	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[7]。

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などに脳神経倫理の研究教育プログラムが設置されている。ドイツでも脳神経倫理と脳神経哲学のプロジェクトがマインツ大学を中心に活動していた。
	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 [8]が、脳神経倫理の法規制への展開は、FP7 など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、死後脳の集積などを行うことはない [9]。
	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 [10]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 [11),12)]。
	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、保健福祉部などを通して合計 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 [13)]。 ・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) 総務省. 2013. 情報通信白書 http://www.soumu.go.jp/main_content/000161790.pdf
2) NIH. 2014. Brain 2025: A Scientific Vision. 5 June. http://www.braininitiative.nih.gov/2025/BRAIN2025.pdf
3) 日本神経科学学会. 2010.「ヒト脳機能の非侵襲的研究」の倫理問題などに関する指針（2010 年改訂版） http://www.jnss.org/japanese/info/secretariat/rinri/index.html
4) 経済産業省. 2012. バイオニック医療機器分野神経刺激装置植込形神経刺激装置開発ガイドライン 2010. http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/downloadfiles/201011-12.pdf
5) Changing the Paradigm of Brain Health Research: Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction Strategic Priorities 2012–2017. Canadian Institute of Health Research ウェブサイト. http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/45334.html
6) Illes J, et al. 2008. Practical approaches to incidental findings in brain imaging research. Neurology 70:384-390.
7) Illes J, et al. 2010. Neurotalk: improving the communication of neuroscience research. Nature Reviews Neuroscience 11:61-69.
8) European Neuroscience and Society Network.ウェブサイト http://www.neurosocieties.eu/
9) Bauer K, et al. 2004. Ethical issues in tissue banking for research: a brief review of existing organizational policies. Theor Med Bioeth 25:113-142.
10) Meeting of Mind: European Citizens'Deliberation on Brain Science http://www.meetingmindseurope.org/europe_default_site.aspx?SGREF=14
11) 中国科学院上海生命科学院神経科学研究所. ウェブサイト http://www.ion.ac.cn/
12) 清華大学神経工学研究所. ウェブサイト http://neuro.med.tsinghua.edu.cn/
13) 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

3.7.4　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、細菌学やウイルス学などに代表される微生物学、合成（構成）生物学、バイオインフォマティクス、神経科学・脳科学、などが挙げられる。また、機微技術に関連するライフサイエンスの在り方を問うものとして、生命倫理学分野での研究倫理に関する議論や科学技術のイノベーションを技術評価（テクノロジーアセスメント：TA）や政策面から解析する動きもある。

この中で、近年特にライフサイエンスと機微技術との関連が重視されている分野の一つがGain of Function Research（GOF 研究または機能獲得研究）と呼ばれるもので、感染宿主、感染経路、病原性などを人為的に変えた新規インフルエンザウイルス作出研究が焦点となっている。H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの GOF 研究に関する会合が 2012 年にベセスダで行われ[1)]、その成果として 2013 年には Science 誌に研究資金拠出のための要件が示された[2)]。これにより、インフルエンザ GOF 研究についての一定の方向性が示され、新規ウイルス作出は H7N9 ウイルス[3)]や H7N1 ウイルス[4)]にも及んでいる。しかし、リスクーベネフィット解析は必ずしも十分ではなく、関係する専門家の中でも評価は一定していない。また、安全な代替の研究法を求める意見も出されている[5)]。このような中、2014 年 10 月になって The White House Office of Science and Technology Policy（米国政府科学技術政策局）は、ウイルスの病原性や伝播性を上げるような研究に対する資金供与を一時凍結することを決めた[6)]。そして、研究者に対し、リスクの再評価が終わるまでインフルエンザ、SARS、MERS を用いた GOF 研究を中止するよう要請した。National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB)並びに National Research Council (NRC)で GOF 研究に対する再評価の議論が行われることになっており、その結果を受けて米国政府は 2015 年に新たな施策基準を発表する見込みとなっている。合成生物学領域においては、先進技術の国際的な健康問題への応用並びにガバナンスの問題が討議されている[7)]。2013 年の Gordon Research Conference で取り上げられた合成生物学のセッション[8)]でも、本技術を使って何をしようとしているのかが議論の対象として取り上げられた。大学や企業を中心に研究する施設が増えてきているが[9),10)]、DIYbio（Do It Yourself Biology）[11)]のようにコミュニティベースでの広がりも見られつつあり、次世代を担う若者や研究者以外の関与者がどのような考えを持っているのかについても重要視されている。国内の合成生物学研究者の集まりである「細胞を創る」研究会では、2013 年に“細胞を創る研究会 6.0”を開催し、先進的な研究発表のみならず「細胞を創る試みの社会的位置付け」についても討論している。また、2014 年には「合成生物学と社会」と題した新学術合成生物学・WPI 地球生命研究所ワークショップが開かれ、合

成生物学を取り巻く環境、知財、セキュリティ、倫理について議論された。

神経科学・脳科学分野においては、脳の情報を取出しそれを機械的な動作に繋げるブレイン・マシン・インターフェース（BMI）の研究が活発化しており、米国ではマイクロチップにより引き出した脳情報をロボティクスと組み合わせての臨床応用化が進められている。また、deep brain stimulation (DBS)という手法によるパーキンソン病治療へのアプローチや人工内耳による聴力回復などが行われている。一方、日本では、平成 20 年度（2008 年）から文部科学省主導で「“社会に貢献する脳科学の実現”を目指して」を枕詞に脳科学研究戦略推進プログラム（略称「脳プロ」）[12]が進められ、fMRI（functional Magnetic Resonance Imaging）技術を応用したより非侵襲的な BMI の開発が行われてきたほか、その技術を疾患克服のために応用する試みが始まっている。このような研究は、デコーディングにより脳の思考や高次機能を解き明かすため、個人の脳情報を引き出したり脳機能を操作できる可能性もあり、デュアルユース性が指摘されている。したがって、ELSI（Ethical, Legal, and Social Issues）への対応が必要として、生命倫理的研究も同時並行で行われている。

日本に特有の問題点として急速に浮上してきているのがテロ対策についての技術的・政策的課題で、オリンピック・パラリンピック東京大会を 6 年後に控え、テロ対策に関する検討会議が活発となってきている[12]。

（4）科学技術的・政策的課題

・生物兵器禁止条約（BWC: Biological and Toxin Weapons Convention）の第 7 回運用検討会議（2011 年）において、次回の運用検討会議（2016 年）までの会期間活動[14]として、3 つの主要事項について毎年討議することを決定したが、科学技術進歩の評価はそのうちの 1 つである。2013 年にはウクライナ、マレーシアなどで地域ワークショップを開き、リスク評価、バイオセーフティ、バイオセキュリティの在り方などが討議された。問題となる機微技術の解析、公衆衛生の向上に資する科学技術、リスク管理の強化法、科学者や技術者の行動規範、教育・啓蒙、関係国際機関の活動などが特に注目すべき討議項目として挙げられている。2014 年夏の専門家会合では、条約強化のための施策についての議論が行われたほか、科学技術と BWC に関する事項として科学技術の進歩と病原体の病原性、微生物学領域の法医学的事項、合成生物学と病原性、バイオセキュリティ教育などのテーマが議論された。政策的にはロシアから BWC 議定書交渉再開の提案があったが、本案件の議論の行く先は不透明である。
・2012 年には WHO から「感染性物質の輸送規制に関するガイダンス　2013-2014 版」[15]が出版され、感染性物質の国際移送に関して、バイオリスク回避のために守るべきアウトラインが示された。また、新規にヒト感染死亡事例が報告された H7N9 インフルエンザウイルスの取り扱いについても実験室におけるリスク低減のための指針[16]が示された。このような新興感染症病原体、組換え病原体の取り扱いに関する技術的・政策的課題は今後益々重要性を増すものと考えられる。
・米国マサチューセッツ工科大学（MIT）で毎年開催されている The International Genetically Engineered Machine Competition (iGEM)は年々広がりを見せており、2013 年には 215 の大学生チームと 30 の高校生チームが参加した[17]。iGEM のホームページでは合成生物学とセキュリティに関しての情報提供もしており[18]、BWC ISU

（Implementation Support Unit）の活動、関連資料、研究に当たっての倫理規範紹介などを行っている。また、2014 年は開催 10 年目となる iGEM 記念の会合で、FBI がスポンサーとなっている“Safeguarding Science”のセッションでは全体会合が開かれた。

・Virtual Biosecurity Center[19]は、バイオセーフティ、バイオセキュリティ、BWC、テロ対策、公衆衛生対策、国際環境力、政策など多岐にわたる面で、生命科学者並びにその関係者に対する有益な情報提供源となっている。特に、Education Center[20]ではデュアルユース問題に対する種々の online プログラムとのリンクを形成しており、それらを自由に閲覧できる機会を提供しているとともに、種々の意見集約の場ともなっている。

・病原体管理で問題になっているのが、2014 年 6 月に CDC で発覚した H5N1 インフルエンザ及び炭疽菌への実験操作による曝露事故の報告である[21), 22)]。これは世界トップクラスの研究室でも感染事故が起こりうることを示しており、病原体に対するバイオセーフティ／バイオセキュリティ問題を再考させる出来事となった。また、同年 7 月には FDA（Food and Drug Administration）の研究室から痘瘡ウイルスのバイアルが見つかった問題[23)]では、特定病原体の管理において、他でも類似例がありうる懸念を示した。

（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）

・Association of American Universities (AAU)、Association of Public and Land-grant Universities (APLU)、American Association for the Advancement of Science (AAAS)、Federal Bureau of Investigation Weapons of Mass Destruction Directorate (FBI WMDD)が共同して「Bridging Science and Security for Biological Research: International Science and Security」と題する科学と安全保障の連携を目指す会合[24)]が行われ、科学者と事務官によるベストプラクティスや教訓の共有機会が持たれた。またそれ以外にもデュアルユース問題に関するレビュー、特定病原体や毒素に関する規制、人員に関するセキュテリティ問題などが議論され、その結果が AAAS のウェブ上[25)]に掲載されている。2014 年には、ビッグデータ、生命科学と安全保障の問題が討議された。

・米国 Center for a New American Security は“Aum Shinrikyo Insights Into How Terrorists Develop Biological and Chemical Weapons （2012）”[26)]の日本語版である「オウム真理教：洞察-テロリスト達はいかにして生物・化学兵器を開発したか（第 2 版）」を出版し、オウム真理教によるテロ問題の背景因子に深く切り込んでいる。

・2012 年 2 月には「Trends in Science and Technology Relevant to the Chemical Weapons Convention」と題した IUPAC 主催のワークショップが開かれ、CWC（Chemical Weapons Convention）の Third Review Conference（第 3 回運用検討会議）に向けて化学兵器開発に関係する近年の技術動向が議論された[27)]。2013 年 4 月に行われた第 3 回運用検討会議では、シリアにおける化学兵器使用の疑い、科学技術の進展などを踏まえ、条約の国内実施強化、検証制度の効果的な運用、国際協力と援助の重要性が議論された。

・H5N1 鳥インフルエンザウイルス研究に端を発した GOF 問題につき、欧州ウイルス学会から欧州委員会 Barroso 委員長宛てに書簡[28)]が提出され、研究の自由の確保や学術成果発表に関して輸出許可を必要とすることの制約撤廃についての考慮が訴えられた。一方、この書簡に対するワクチン研究財団並びに国際有識者の応答として、欧州ウイルス学会からの書簡には一部学術的な誤りがあることの指摘、そして科学研究についての要旨説明やリ

スクーベネフィット解析の必要性などの提案がなされた[29]。この流れは、リスク評価が不十分とする‘Cambridge Consensus’グループとして適正なリスク評価を求める声となっている一方、GOF 研究は安全に遂行できるとする‘Scientists for Science’と呼ばれるグループは中立的な評価を求めている。

・近年のデュアルユース問題顕在化に鑑み、日本学術会議は 2011 年～2012 年に「科学・技術のデュアルユース問題に関する検討委員会」を設置して検討し、その結果を 2013 年 1 月の「声明　科学者の行動規範　－改訂版－」[30]に反映させた。また、これを受けて「病原体研究に関するデュアルユース問題分科会」は病原体研究に特化した議論を行い、2014 年 1 月には学術団体としていかにデュアルユース問題に対処すべきか提言を行った[31]。

・デュアルユース問題と特定病原体／毒素に関する動きとして注目されたのが、Journal of Infectious Diseases に報告された新たなタイプ（H 型）のボツリヌス毒素同定についての論文[32), 33)]である。これらの論文では、現在 H 型ボツリヌス毒素に対する有効な抗血清が得られないとして、セキュリティの観点から遺伝子情報は伏せられた。このような措置はいくつかの潜在的不利益を含むものの、ボツリヌス毒素に関する研究という特別な事例ということで歓迎のコメント[34)]をもって受け止められた。

（6）キーワード

機微技術開発、技術評価、デュアルユース問題、GOF（Gain of Function）研究、リスクーベネフィット解析、ELSI（Ethical, Legal, and Social Issues）、バイオセキュリティ教育、行動規範、バイオリスク

（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	○	↗	・ デュアルユース問題への取組については、ここ数年で日本ウイルス学会、日本分子生物学会、日本生命倫理学会、「細胞を創る」研究会などにおいてフォーラムやシンポジウムなどの企画が組まれ、議論する素地が形成されつつある。 ・ 防衛医大など一部の医学系大学・研究機関で、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教育・研究カリキュラムが存在する。また、生命科学とバイオセキュリティについての体系的な学術書[35]も刊行された。 ・ セキュリティやバイオテロ対策に関する学術集会・研究会も多く開催されるようになったが、依然としてリスク管理型のアプローチが主流で、問題解決のための技術革新や教育プログラム進展のための研究は少ない。
	政策対応	○	→	・ 当該領域の研究開発に際して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、遺伝子組換え生物などの規制法、細菌兵器（生物兵器）及び毒素兵器の開発などの禁止など、実施に関する法律がある。 ・ 第 4 次科学技術基本計画（平成 23 年 8 月 19 日閣議決定）に則り、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、科学技術の進歩とヒト・社会との調和を目指したレギュラトリーサイエンスを促進している。 ・ JST-CRDS が 2012 年に「ライフサイエンス研究の将来性ある 発展のためのデュアルユース対策とそのガバナンス体制整備（CRDS-FY2012-SP-02）」を発表。また、科学技術未来戦略ワークショップ報告書「ライフサイエンス研究開発におけるバイオセキュリティの実装戦略（CRDS-FY2013-WR-02）」を出版。 ・ 日本学術会議が、科学者の行動規範（改訂版）[30]や病原体研究に関するデュアルユース問題への提言[31]を示し、科学者や技術者の関与、規範形成、教育システム構築の重要性を訴えているが、具体的な政策対応には至っていない。 ・ 合成生物学については政策的問題の整理がなされておらず、ガイドライン、倫理・行動指針、法規制などについての整備の動きはみられていない。
	理解促進・社会との対話	○	↗	・ 国立感染症研究所、慈恵医大、長崎大、慶応大、(一財)バイオインダストリー協会などが、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を継続している。また、バイオインダストリー協会は、DVD バイオセミナーシリーズの教育資料として「バイオセキュリティ教育」を作成して公開した[36]。 ・ 英国ブラッドフォード大学と防衛医大が共同開発した生命科学とデュアルユースに関する on line 教育教材[37]が、世界的に認知されつつある。
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	◎	↗	・ National Academy of Sciences (NAS)による報告が数多くなされており、それらが具体的な国際活動や政策対応などに反映されつつある。 ・ NIH の Office of Science Policy[38]ではバイオセキュリティ問題に関する教育や技術評価を行っており、H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス GOF 研究に関する研究資金拠出のための枠組み[2]決定に関しても主導的役割を果たした。 ・ 2004 年の Fink Report による勧告に基づき、種々の政策的対応が具現化されてきている。また、National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB)は他国にはないシステムとして、研究成果のデュアルユース性の審査、公表可否の勧告などを行っている。 ・ オバマ大統領により、機微技術に関係する合成生物学をエネルギー開発に生かすとの明確なバイオエコノミーブループリントが示される[39]など、規制面のみならず産業促進面でも積極的な姿勢が見られる。

	理解促進・社会との対話	○	↗	・ Virtual Biosecurity Center によるウェブ開設は、バイオセーフティ、バイオセキュリティなどの分野における情報提供に大きな役割を果たしている。 ・ iGEM において FBI がスポンサーとなっていることは、合成生物学領域に関わる若い研究者に社会との対話の重要性を示す力となっている。また、DIYbio についても FBI とのアウトリーチ会合などを行って情報の共有を図っている。 ・ 米国実験生物学会連盟（FASEB）は、H5N1 高病原性鳥インフルエンザ GOF 問題に端を発して米国政府が出した US Government (USG) Policy for Institutional Oversight of Life Science Dual Use Research of Concern (DURC)に対する支持を表明し、Office of Science & Technology Policy への書簡でケーススタディーのような教育教材開発の必要性を訴えた。 ・ 2013 年の世論調査では、良く聞くもしくはある程度聞いたことがある科学技術としてナノテクノロジー（31%）、合成生物学（23%）という結果であった [40]。これは前回（2010 年）の調査と比較してほぼ横這いの傾向で、一般社会の理解にやや停滞感が出てきたことを示す。DIYbio の動きについては、聞いたことがないといった人が 92%を占めた。
欧州	研究水準	◎	↗	・ BWC の強化については、英国が主導的な立場をとっており、ブラッドフォード大学を中心に研究が盛ん。また、デュアルユースに対する科学者教育のモジュール作成や指導者育成などでも主導的立場。 ・ Seventh Framework Programme (FP7) での 14 か国が参加した European Research Area Network in Synthetic Biology (ERASyn-Bio)によりヨーロッパの合成生物学研究の道筋が示されている [41]。 ・ 合成生物学の概念、価値、政策などについてヨーロッパの研究者間での活発な議論が見られる。
	政策対応	◎	→	・ オランダは、他に先駆けて2007年に「バイオセキュリティ行動規範」を作成したが、その実効性の担保や欧州全体としての統一的な政策対応についての進展はない。 ・ EUによる「デュアルユースに係る物品などの輸出、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）及び、同規則に対応するオランダの法律に基づき、H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス研究の成果が取り扱われたことは周知の事実である。 ・ このH5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス研究に端を発したGOF問題につき、欧州ウイルス学会から欧州委員会Barroso委員長宛てに書簡が出された。また、この書簡について、ワクチン研究財団並びに国際有識者からの書簡がBarroso委員長宛てに出された。このような動きはあるものの、議論の深化や実効性のある政策決定には結びついていない。 ・ 合成生物学研究に係る遺伝子操作の大半は、現在の組換え遺伝子規制でカバーされておりEU内の国毎に異なるが、新たな規制の動きはない。
	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。 ・ BMI などの脳科学について、公衆との対話などの努力も始まっている。 ・ 合成生物学についての会合は毎年増加傾向にあり、技術的な面のみならず、TA や倫理面での議論もなされている。合成生物学に関する報道も多い。
中国	研究水準	△	→	・ SARS 発生や SARS 標本からの実験室内感染事件を契機に、バイオセキュリティの必要性が認識され、EU など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。 ・ 中国におけるバイオセキュリティの概念は、依然として家畜や家禽への感染症蔓延の制御といった意味合いで用いられていることが多く、先進技術の誤用・悪用の防止といった側面からの研究アプローチは少ない。 ・ 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。

中国	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。
	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。
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・毒素などの管理制度を制定。 ・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、検査などの不履行に対する罰則も設定。 ・BWC 履行チームを通商産業資源部内に設置、また生物テロ発生時の即応チームを警察、消防、並びに保健福祉部が共同で管理。
	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) National Institutes of Health. 2012. Biosecurity Gain-of-Function Research on Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Viruses: An International Consultative Workshop.
2) Patterson, A.P., Tabak, L.A., Fauci, A.S., Collins, F.S. & Howard, S. 2013. Research funding. A framework for decisions about research with HPAI H5N1 viruses. Science 339, 1036-1037.
3) Richard, M., et al. 2013. Limited airborne transmission of H7N9 influenza A virus between ferrets. Nature 501, 560-563.
4) Sutton, T.C., et al. 2014. Airborne Transmission of Highly Pathogenic H7N1 Influenza Virus in Ferrets. J Virol 88, 6623-6635.
5) Lipsitch, M. & Galvani, A.P. 2014. Ethical alternatives to experiments with novel potential pandemic pathogens. PLoS Med 11, e1001646.
6) OSTP, 2014. Doing Diligence to Access the Risks and Benefits of Life Sciences Gain-of-Function Research, 17 October http://www.whitehouse.gov/blog/2014/10/17/doing-diligence-assess-risks-and-benefits-life-sciences-gain-function-research
7) Douglas, C.M. & Stemerding, D. 2013. Special issue editorial: synthetic biology, global health, and its global governance. Systems and synthetic biology. 7: 63-66.
8) Synthetic Biology. in Conference Program. Gordon Research Conferences. 2013.
9) Center, T.W. 2013. Tracking the Growth of Synthetic Biology: Finding for 2013.

10) Synthetic Biology Project. Synthetic Biology Map. http://www.synbioproject.org/sbmap/
11) Grushkin, D., Kuiken, T. & Millet, P. 2013. Seven Myths & Realities about Do-It-Yourself Biology. Woodrow Wilson International Center for Scholars.
12) 脳科学研究戦略推進プログラム. (文部科学省).
13) テロ対策特殊装備展'14.
14) The United Nations Office at Geneva. Intersessional Work. in Disarmament.
15) 世界保健機関. 2012. 感染性物質の輸送規則に関するガイダンス 2013-2014 版
16) WHO. 2013. Laboratory biorisk management for laboratories handling human specimens suspected or confirmed to contain avian influenza A(H7N9) virus causing human disease.
17) Biosafety in the balance. Nature 510, 443.2014.
18) iGEM Synthetic Biology based on standards parts, Key Biosecurity Resources. ウェブサイト http://igem.org/Security
19) Virtual Biosecurity Center. ウェブサイト http://www.virtualbiosecuritycenter.org/
20) Virtual Biosecurity Center, Education Center. ウェブサイト http://www.virtualbiosecuritycenter.org/education-center
21) Safety doesn't happen by accident. Nature 511, 507. 2014.
22) Berger, K.M., et al. 2013. Bridging Science and Security for Biological Research: International Science and Security: 1-32 . Washington, DC.
23) Reardon, S. 2014. NIH finds forgotten smallpox store. in Narture News .
24) Berger, K.M., et al. 2013. Bridging Science and Security for Biological Research: International Science and Security: 1-32. Washington, DC.
25) AAAS Center for Science, Technology, and Security Policy. ウェブサイト http://www.aaas.org/cstsp/programs/bridging-science
26) Danzig, R., et al. 2012. Aum Shinrikyo Insights Into How Terrorists Develop Biological and Chemical Weapons.
27) Smallwood, K., Trapp, R., Mathews, R., Schmidt, B. & Sydnes, L.K. 2013. Impact of scientific developments on the Chemical Weapons Convention (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem. 85: 851-881.
28) European Society for Virology. 2013. ESV Letter on Gain of Function Research in Virology, 16 October http://www.eusv.eu/pdf/ESV%20letter%20on%20Gain%20of%20function_GOF_research%20in%20Virology.pdf
29) The Foundation for Vaccine Research. 2013. Response to Letter by the European Society for Virology on “Gain of Function” Influenza Research and Proposal to Organize a Scientific Briefing for the European Commission & Conduct a Comprehensive Risk-Benefit Assessment, 18 December http://news.sciencemag.org/sites/default/files/media/Letter%20to%20Barroso_0.pdf
30) 日本学術会議. 2013 声明　科学者の行動規範　－改訂版－:1-13.

31) 日本学術会議・基礎医学委員会・病原体研究に関するデュアルユース問題分科会. 2013. 提言　病原体研究に関するデュアルユース問題:1-15.
32) Dover, N., Barash, J.R., Hill, K.K., Xie, G. & Arnon, S.S. 2014. Molecular characterization of a novel botulinum neurotoxin type H gene. The Journal of infectious diseases 209, 192-202.
33) Barash, J.R. & Arnon, S.S. 2013. A novel strain of Clostridium botulinum that produces type B and type H botulinum toxins. The Journal of infectious diseases. 209: 183-191.
34) Relman, D.A. 2014. Inconvenient truths" in the pursuit of scientific knowledge and public health. The Journal of infectious diseases 209. 170-172.
35) 四ノ宮成祥 & 河原直人偏. 2013. 生命科学とバイオセキュリティ　デュアルユース・ジレンマとその対応, 東信堂.
36) 一般財団法人バイオインダストリー協会. 2014. DVD バイオセミナーシリーズ 1「バイオセキュリティ教育」.
37) Educational Module Resources (EMR). (University of Bradford).
38) Biosecurity. (Office of Science Policy, National Institute of Health).
39) The White House. 2012. National Bioeconomy Blueprint: 1-48.
40) The Woodrow Wilson International Center For Scholars. 2013. Associates, H.R. Awareness & Impressions Of Synthetic Biology, A Report Of Findings Based On A National Survey Among Adults: 1-20.
41) ERASynBio. 2014. Next steps for European synthetic biology: a strategic vision from ERA-SynBio.

3.7.5　研究倫理

（１）研究開発領域名

研究倫理

（２）研究開発領域の簡潔な説明

日本から発信する科学研究発表の信頼性を保つシステムを開発すること。ここでいう科学研究には、基礎研究のみではなく、Good Clinical Practice (GCP)により規制がかけられている治験（製薬会社主導の臨床試験）と医師が倫理委員会の承認を受けて行う臨床試験などの臨床研究を含む。また、利益相反(COI)の開示も検討事項に入る。

（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]。

日本でも基礎研究・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おり（撤回論文の割合は世界をやや上回る程度）、研究倫理規程が各大学に制定されるようになった[3,4]。臨床研究においては、GCP により規制がかけられている治験（製薬会社主導の臨床試験）と医師が倫理委員会の承認を受けて行う臨床試験に分けられる。医師の自主研究においては、デイオパン（降圧剤）を用いた臨床試験の不正研究に端を発し[5]、COI を含め臨床研究の倫理規程をより厳格にすることで研究の信頼性を担保する動きがある。このように規制の強化は行われるが、COI を取り扱う人材、研究倫理規程の順守における人材などのキャリアパスも進んでいない。その他製薬会社がスポンサーになった臨床試験が有名誌に発表されるケースが増加しているが、それに大きな問題があると指摘する論文が発表されている（雑誌社の利益相反）[6,7]。

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[8]。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。

「次項（４）科学技術的・政策的課題」に述べる教育システムがなぜ必要かということを具体的な例を挙げてみると、研究不正は高など教育・研究機関に限られた現象ではない。小学生の夏休みの自由研究においては、市などでも優秀な研究を市民ホールなどで紹介している。時折、異なった小学校で同じタイトルの優秀な自由研究が発表されている。これはインターネットで親御さんが調べたりした結果生じたものであると言われている。また、明らかに小学生では無理と思われる発表もみかける。このように、初など教育における科学研究の発端において、すでに研究不正行為に近い出来事が発生している現状を考慮すると、このような環境で長く育った学生が、大学院に入って研究をすることになる場合、大学などなどの科学倫理教育のみで対応することは容易ではないと考えられる。初など教育レベルからの科学倫理の導入が望まれる。

（４）科学技術的・政策的課題

・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。

・日本のあるべき科学推進の姿が最初に議論されるべきである。科学とは一体いかなるものであるかを理解せず、研究倫理を有効に議論することは難しい。研究倫理に関しては、研究不正ではなく、Scientific misconduct（より広い定義）として再考する。

・小学生時代に開始される自由研究が、科学研究の原点になると思われるので、これに係る資料を収集し(現状把握)、小学生が適正な科学が学べる教育システムを作成すべきである。中学生・高校生くらいからは科学実験と科学概論をカップルさせた教育カリキュラムを作成する。

・研究倫理規程に書かれていないものに関しては、大学院教育に small group での事例検討会を組み入れる（事例集の作成が必要）ことで対応する。事例集の作成においては、各事例における調査委員長などを中心に研究不正に直接関係した人材が担当することが望ましい。

・COI や臨床研究倫理については人材育成のシステムが必要（COI は scientific misconduct の一部として取り扱われている)。

・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]。

・臨床研究に関しては、倫理規程の強化（治験並み）が行われつつある。しかしながら、市民病院クラスでの臨床試験においてはそれに従った研究の実施が困難であると考えられるため、この対処法も考える必要がある。

・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[10]。

（６）キーワード

研究倫理、研究不正、Scientific misconduct、利益相反、科学概論、科学研究、教育

（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。 ・日本学術会議が 2013 年 1 月「科学者の行動規範」を改定、それに基づいた倫理教育の実施を高など教育機関に要請。日本学術振興会は本行動規範に基づいた教材開発を実施中。科学技術振興機構といった配分機関としてファンディングの実施に際し、研究者に倫理教育の受講を義務化している。 ・文部科学省は、2015 年 4 月 1 日の適用を目指した、新たな「研究活動における不正行為への対応などに関するガイドライン」（案）のパブリックコメントを 2014 年 8 月 1 日まで受け付けた。 ・厚生労働省は、「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」において臨床研究における不正対応について検討中
	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のほか、科学ジャーナリズム的観点からの研究不正に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、説明責任など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・研究費不正など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・研究費不正などを管理するシステムが構築されている [11]。
	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など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など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	○	→	・科学技術部（MOST）に研究不正を担当する内部部局（Office of Research Integrity Construction）が整備され、告発された不正事案を調査し，制裁を課す中央科学倫理委員会の設置が行われている [15),16),17)]。
	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 [18)]、韓国内の実態調査を踏まえたガイドブック [18)]、マニュアル [19),20),21)]、告発者保護 [22)] などが中心となっており、学術的な研究はまだ少ない。

韓国	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[23]。 ・ 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などに関する規定（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[24]。
	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、「よい研究」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. 2004. ORI Introduction to the Responsible Conduct of Research. Government Printing Office. ニコラス・H・ステネック(著) 山崎茂明(訳). 2005. ORI 研究倫理入門 - 責任ある研究者になるために. 丸善.
3) 京都府立医科大学「Kyoto Heart Study」臨床研究の調査報告について.
ウェブサイト http://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2013/91.html
4) 東京慈恵会医科大学. 2013.「Jikei Heart Study」に関する調査について（第 2 報；中間報告）7 月 30 日.
5) ノバルテイスファーマ株式会社. 2013. バルサルタンの医師主導臨床研究に関して. 7 月 29 日.
ウェブサイト http://www.novartis.co.jp/valsartan/0729/index.html
6) Smith, R. 2005. Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. PLoS Med. May. 2(5): e138
7) High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study BMJ 2012;344:e4212
8) 2012 年 10 月 26 日読売新聞掲載記事.
ウェブサイト http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20121025-00001548-yom-soci
9) International Committee of Medical Journal Editors, http://www.icmje.org/urm_main.html

10) Inter Academy Council (IAC). Responsible Conduct in the Global Research Enterprise. ウェブサイト http://www.interacademycouncil.net/File.aspx?id=28253
11) The Office of Research Integrity. ウェブサイト http://ori.hhs.gov/
12) ORI Introduction to RCR. ウェブサイト http://ori.hhs.gov/ori-intro
13) European Science Foundation 2011. European Code of Conduct for Research Integrity, March 2011. 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) 山崎茂明. 2007. 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.
15) 松澤 孝明. 2014.「諸外国における国家研究公正システム（2）特徴的な国家研究公正システムモデルの比較分析」『情報管理』56(11): 766-781.
16) Resnik, D., and Zeng, W. 2010. Research integrity in China: Problems and prospects. Dev World Bioeth, 10: 164-171.
17) Hickling Arthurs Low Corporation (HAL). 2009-10. The State of Research Integrity and Misconduct Policies in Canada.
18) 韓国特許庁. 2011.『知識財産権の手軽な利用』
19) 韓国特許庁. 2012. R&D 特許センター『必須・研究（実験）ノートハンドブック』,
20) 韓国教育科学技術部・韓国学術振興財団. 2012.『研究員と研究管理者のための研究倫理』
21) 韓国科学技術部. 2011.『分かりやすい科学技術分野研究費管理マニュアル』
22) 金ファンソク・金ミョンジン. 2008.『生命倫理』韓国生命倫理学会誌 9（1）:2-18.
23) 韓国科学技術部・科学技術革新本部. 2007.『研究倫理確保のための指針解説書』
24) 韓国研究倫理情報センター. ウェブサイト http://www.cre.or.kr/

3.7.6　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と実践が進められてきた。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。この取り組みは、科学者共同体のみならず、国家・社会の単位では、大まかには歴史的・経験的に次の様な段階を辿ることが知られている：

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。社会の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もつ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：科学技術のもたらすリスクと社会との軋轢が顕著になり、科学技術にまつわる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、同時期の社会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、初期段階の「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を行うという用法から、またより進んだ理解増進②を目指すというリテラシー概念の中期段階がある。この理解増進段階を経るうちに、問題の本質は単なる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ようになる。またそれを踏まえて科学技術の受容・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対して行う知識供与」、いわば「科学の宣伝(Publicity)」行為のかたちから始まる。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、「専門性をもつ市民」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。この中では、科学コミュニティのみならず、社会のステークホルダーが参画した ELSI(Ethical, Legal and Social Issues; 倫理的・法的・社会的課題)の議論が必須となる。

こうした科学に対する社会的概念の変化プロセスは、当然ながら様々な科学共同体内部からの反発や政治的揺り戻しを伴う、遅々としたものとなる。またすべ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、などの変数を考慮して、より適切な運動スタンスを選択しようという、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、欧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)」に始まる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。こうした動きは科学側の権威として王立協会(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。英国以外の欧州においてもこの傾向は同様であるが、近年は北米よりもさらに市民参画(public engagement)の傾向を強めている [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と並行した理解増進の試みを行っている他、市民参画のシステムを導入しつつある。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を強力に推進している。韓国は英米と日本のこれまでの取り組みを踏まえつつ、民間資本の導入も進んでいる。

翻って、日本においては、欧米と同時期の 1980 年代に普及啓発活動の強化(①～②)を指向しながらも、その後の参画③への移行については大きく立ち後れた。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の時期に入ったと思われる [2)]。さらには、2014 年初頭より起こった「STAP 細胞」を巡る議論は、ヒト研究を含む科学コミュニティが社会との関係性の中で抱える現代的課題を、否応なしに衆目に晒す結果となった。約言するならば、日本はリテラシー・アウトリーチに関して欧米と比肩しうるレベルに到達するチャンスに何度も恵まれながらも、「専門知の分配と普及」こそがリテラシー・アウトリーチ活動だと思い込み続けた結果、その本質を掴み損ね、中国・韓国に追い抜かれつつある状況であると言える。このことは、今後のヒト研究分野に関しても重大な足かせとなることが予想される。東日本大震災後の科学と社会の間に横たわ

る倫理を含む諸問題や、STAP 細胞事例といった課題をあえて奇貨と見なし、「科学と社会の関係性を円滑にし、科学的発展と社会的選択のバランスを取るための一手法」としてのリテラシー・アウトリーチ段階へと脱皮することが望まれる。

（４）科学技術的・政策的課題

・4-1：「ガバナンス」と接続しうるアウトリーチ・リテラシー政策の欠如：科学技術の啓蒙や理解増進だけでは、仮にそれが上手く行ったとしても研究推進に対する「アクセル」しかもたらさない。これではすぐに大きな「事故」へと直面することになり、結果として研究をストップさせる。研究成果がもたらす社会的側面を見すえた倫理的・法的側面の検討や制度整備という「ブレーキ」、さらにはそれらを踏まえてどのような研究戦略を行うかという「ハンドル」にあたるガバナンスが揃って始めて、現代社会の科学技術研究という「クルマ」は、結果として「速く」進むことができる。こうした観点は欧米ではもはや常識であるが、我が国の科学者共同体およびその周辺ではまだまだ浸透していない。アウトリーチ・リテラシー施策の前提となるこの観点の、科学者共同体内部や政府・行政関係者への浸透が求められている。

・4-2：インターネットによる議論の複雑化： 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、査読などの第三者のチェック、権威からの承認を経た情報とを弁別することは難しくなっており、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も顕在化している。一方、STAP 細胞事例においては「PubPeer」のような匿名専門家たちによる「ソーシャル査読」と呼ばれる集合知機能が事態の解明に重要な役割を果たしたことも注目する必要がある。科学共同体において評価された情報を、その意見バランスと共に如何にして伝えていくかのみならず、複雑化するメディア環境の中で情報の送り手（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、広報など）それぞれの役割が問われている。

・4-3：科学を巡る議論の分断： 前項に関連して、本質的に不確定性をもつ科学技術の知を、科学者共同体が絶対的に扱ってしまうことによって、ソーシャルメディアなどにおける社会の議論に分断が生じる現象も顕在化している。アウトリーチによって社会に提供された科学知は、「何がどこまでわかっているのか」と同時に「何がわかっていないのか」という、社会の議論において活用可能な「のりしろ」を持っていなければならない。さもなくば、社会の議論は現在の科学的知識の到達点を巡る支持／不支持の問題に矮小化され、それぞれの支持者は自身と意見を一にする人々とソーシャルメディアで繋がり、態度を硬化させる。その結果、社会の議論は分断されてしまう。

・4-4：科学の不確実性の教育： 科学技術リテラシーの一方の要となるのは、情報の受け手としての市民の中に、教育を通じて涵養される科学観である。しかし、我が国の教育制度においては、長らく「科学とは論理的手続きにより一義的に解答が定まるもの」としての教育だけがなされてきた。科学という営みの本質的価値とは「科学の手続きには常に不確実性や曖昧性が伴い、理論や成果には修正の可能性が存在する。しかし、だからこそ科学が累積的な知の営みとして『面白く』、意義有る成果を社会にもたらしてきた」ことにある。ところがこうした本来の科学観は、「学習者に混乱をきたす」という理由で教科書からは排除されてきた。英国を始めとする欧州は、教育課程におけるリテラシー・アウトリーチの

下地作りとして、科学の不確実性を教え、将来の市民が科学に興味を持ち、その知識を自身の生活文脈に接続するための教育手法が発達している。単なる知識啓発に終わらない科学教育を展開することが、我が国においての喫緊の課題である。

・4-5：媒介職能の持続可能性問題：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職能をもつコミュニケータ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。国内では URA、科学コミュニケータ、広報担当の職能をもつ人材の教育が進んでいるにも関わらず、それら人材は科学技術の専門家から、別種の協働すべき「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が多い。これによって、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。

・4-6：パブリック・リレーションズ、リスクコミュニケーション観点の導入：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「パブリック・リレーションズ」「リスクコミュニケーション」分野の学術研究は不十分で、国内の研究者は少ない。また、日本における「パブリック・リレーションズ」は、本来の「広報・広聴を通じた社会的責任の実現」ではなく、単なる「広報＝宣伝行為」へと矮小化されている（次節も参照）。同様に、日本におけるリスクコミュニケーションという語は「リスクの受忍を目的とした啓蒙的教育」と誤用されており、本来の「リスクの社会的選択に向けたステークホルダーによる協働・共考」ではない。誤った概念理解によって生じているコミュニケーション禍の回避のためにも、既存知の正確な理解を踏まえた活動を進めることが求められる。

・4-7：アウトリーチ競争の弊害：アウトリーチということばは、科学者共同体においてもある程度の市民権を得た。しかし一方で、手段が目的化した結果、「アウトリーチ競争」となり、成果主義に陥っていることの弊害は日本のみならず各国で顕著となっている。例えばマスメディアへの露出を評価指標とすることによって、各研究所・大学の広報が「メディアに取り上げられる」ことを目的とした活動を行い、他者との差別化を図って研究成果を過大に宣伝したりするようになる。すでにこの傾向は国内外で顕著となっており、今一度アウトリーチの社会的意義を再考することが求められている。

・4-8：社会への説明責任：アウトリーチはなぜ必要なのか、という問いへの一般的な答えは、「説明責任」が存在するからというものである。しかし、この説明責任には Responsibility と Accountability の二種が存在する。日本語では訳し分けられることは稀であるが、あえて明確に区別するならば、前者は科学者共同体の存在を前提とする。すなわち、これはアウトリーチによって研究の社会的評価を獲得し、さらなる研究発展を目指すという科学者共同体の内部社会に向けた説明責任とも言える。しかし後者は公共＝社会の構成員としての科学者共同体に、その託されている役割と共に生じている、「専門知をもつ市民」としての外部に向けた説明責任である。この二つの説明責任が時に背反すること、そして究極的には公共的観点に根ざした後者こそが重要であることが意識されなければ、アウトリーチという活動の本質は見失われ続けるだろう。

（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）

・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は、旧来のトップダウン的なアウトリーチ活動だけではかえって増大してしまう社会不安を、ソーシャルメディアを介した個々の専門家による事態の科学的説明、究明といったアウトリーチ活動が補完した側面がある。一方で、同じく専門家がソーシャルメディアやマスメディアにおいて、科学的「説得」を不適切な方法や科学的見地のみに基づく一面的な論理で試みた結果、むしろ社会の議論を混乱させる事態も増えている。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リテラシー／アウトリーチを、新たなメディア環境に適合させる際の課題も提示している。

・ヒト研究に関連する分野では、こうしたリテラシー／アウトリーチ問題が引きも切らない。有り体に言えば、ヒト研究に関わる分野は、科学と社会の関係性における問題点が露呈する最前線となっている。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こそ慶事であったが、その直後に起こった iPS 細胞の臨床応用に関する誤報問題、2014 年初頭からのいわゆる「STAP 細胞問題」といった一連の事件は、科学技術と社会の関係性にまつわる諸問題を否応無く炙り出したと言える。研究者、広報担当者、メディア関係者、そして今や情報の「生産的消費者」である市民といった、各種のステークホルダーの規範的責任論、モラルが強く問われたと言える。2014 年 8 月に、事態は関係者の自死という最悪の展開を迎えてしまった。この事態は、メディア、あるいは研究組織といった特定のステークホルダーの責任を問うだけでは解消され得ない。科学リテラシーとは何か、アウトリーチとは何か、ということの本質的議論が問われている。例えば、STAP 細胞問題の端緒は、パブリック・リレーションズの問題(4-6)でもあった。割烹着、若手女性研究者などメディアにとって「使い勝手のよい(newsready)」素材を全面に打ち出して発表が行われたことは、アウトリーチ競争の弊害(4-7)であると捉えることもできる。ただし、STAP 細胞事件を通じて、ピア・レビューや科学の漸進性といった、科学コミュニティにとっての常識であるが社会一般には知られていなかった概念が、人々に広く知られるようになったことには、結果として広く市民に対して科学の不確実性(4-4)のインフォーマル教育が行われたと解釈することもできるだろう。

・2000 年代半ばに多くの資金投下が行われた結果、我が国における「科学コミュニケーション」の研究成果や人材が多く生み出されるようになっている。しかし、科学技術コミュニティはこれらの成果を生かし切れていない。例えば、JST 社会技術研究開発センターで支援されている研究群では、リテラシー／アウトリーチについて高度な研究成果に基づいた知見が蓄積されている。また、JST 科学コミュニケーションセンターでは、より実践的なリテラシー／アウトリーチ、知の統合実装に向けた活動が活発に行われている。これらの人的・知的資源を活用することは今後の課題であろう。

（6）キーワード

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

（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(R/A)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。いずれも我が国においては 2000 年代に行われた科学コミュニケーション振興策の結果として、当該分野の研究は増加している。 ・ 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。 ・ 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。国際的な学術誌への投稿も増加しつつある。
	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、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る。 ・ 本来解消できない「専門家間での意見の対立」を政策的意思決定や社会の合意形成システムにどのように組み込んでいくか、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の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 R/A をリスクのマネジメント、ガバナンス、社会的合意形成のシステムへとどう接続するかという点においては、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。 ・ また、R/A 教育を科学技術の研究者にも施すカリキュラムが発達している。
	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])が強い影響力をもって展開している。 ・ 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している。 ・ 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もつ。 ・ 民間資本及び寄付の導入も進んでいる。
欧州	研究水準	◎	→	・ 総じて学術的に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追われてきた経緯からも、高度な研究と蓄積がある。 ・ また、R/A 教育を科学技術の研究者にも施すカリキュラムが発達している。

欧州	政策対応	◎	→	・ 一部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。ことに 2008 年以降は”Vision of 2020”指針のもと、科学と社会の調和を目指し、政策対話を含めた多様な方策が進行中である [11)]。 ・ 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	○	↗	・ 長らく古典的な科学啓蒙を前提としてきたが、急速に R/A の調査研究も進展している。SNS 活用などの研究も進展している。 ・ 関連国際学会には多くの中国研究者・実務者・政策決定者が参加しており、今後の急速な発展が予想される。
	政策対応	○	↗	・ 1995 年に始まった「科教興国戦略（科学と教育による興国戦略）」、97 年の「973 計画」など、科学コミュニケーション・リテラシー政策を年々強化している。 ・ 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。 ・ 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	○	↗	・ 2014 年 5 月に最終公布された「科学技術基本法」のもと、強力に推進を行っている。2010 年には第一条の「目的」及び第二条「理念」が全文改訂され、「人間の尊厳をベースにした科学技術革新」などの文言を採用し、＜③参画期＞の開始を宣言していると言える。 ・ 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)]。 ・ 2013-17の「第五次国家情報化基本計画」に則り、科学研究の分野も公開ビッグデータとしてアクセスできるように対応を行っている。 ・ 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 Gris（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ヤd 结果发布』中国科普研究所 pp63-65, 2011.
12) 2007 年公民科学素质调ヤd 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/

3.7.7　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

人を対象とする研究における被験者の権利と福利の保護のあり方について学際的に研究する領域であり、「(臨床）研究倫理（(clinical) research ethics)」などの名称で呼ばれる。概念研究から歴史研究や規制・ガイドラインに関する研究、各種の実証的研究まで幅広い研究が行われている。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、倫理審査委員会など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（利益相反や発表倫理）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。本分野に関連する国内の研究拠点としては、国立循環器病研究センター医学研究倫理研究室、東京大学医科学研究所公共政策分野、同大学大学院医学系研究科医療倫理学分野、東京医科歯科大学生命倫理研究センター、大阪大学大学院医学系研究科医の倫理と公共政策学教室などが挙げられる。

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）のガイドラインなど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もった被験者保護に関する規制（いわゆる「コモン・ルール」）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も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、データの信頼性確保を求める規制（EU 臨床試験指令）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などの問題が生じ、2014 年 4 月には改正された（EU 臨床試験規則）[6)]。

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 [7)]。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 [8)]、現在認定制度の検討が進められている。なお、再生医

療分野に関しては、2014 年 11 月に施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下、欧州の地域倫理審査委員会と類似の仕組み（特定認定再生医療等委員会）が導入されており、今後の動向が注目される。

（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。
・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、リスクに基づい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があがっている。
・また国内では倫理審査委員会の運営が各研究機関に委ねられており、これまで十分な政策的対応が行われてこなかったため、倫理審査の質の向上と標準化が進んでいない。倫理審査委員会同士の横のつながりが存在せず（医学部のみの連絡会議は存在）、実務担当者の意見交換の場がないこと、人材育成が行われていないことは大きな課題である。

（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）

・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 [9]。
・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、研究倫理支援室など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 [10]。
・2012 年 12 月から検討が進められていた「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省）と「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）の同時改正が 2014 年 10 月の合同検討会で合意に達し、2015 年 4 月より両指針を一体化した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が施行される予定である [11]。
・2013 年 8 月から開始された厚生労働省「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」において、製薬企業による大学・病院の臨床試験への不適切な関与とともに、倫理審査委員会の機能不全が厳しく批判された [12]。また、本検討会の提言を受け、2014 年 4 月に設置された厚生労働省「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」は、11 月に一部の臨床研究に関する法制化が必要であるとの結論に到達している [13]。

（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

（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などの蓄積は一定数あるが、研究倫理の分野での本格的な学術研究の蓄積は十分ではない。関連する研究拠点からの発信が期待される。
	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、現在、「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」を一体化の作業が進んでいる（2014 年秋には決定する見込み）。 ・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[8]。 ・高血圧症治療薬の臨床研究事案を契機として、臨床研究全般の法制化が検討されており、今後の動向に注目
	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、より患者にとって利用しやすいサイトの構築が具体的な目標に[8]。
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。 ・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[14]。 ・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[15]。
	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 などの民間団体により、質の高い研究報告書を多数公刊。
	政策対応	◎	↗	・2001 年の EU 臨床試験指令以降、臨床試験全般を規制する法律が各国で策定されたものの、コスト・労力の増加や臨床試験活動の低迷などを受け、2014 年 4 月に改正。 ・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。 ・倫理審査委員会の質の向上と標準化に関する政策的対応としては、2000 年代以降のイギリスの取り組みが際立っており、研究倫理サービス（NRES）による活動が注目される[6),7)]。
	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 のおよ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などに拡大 [17]。 ・ 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、試験的運用を経て、2013 年から実施されている。 ・ 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 [17]。 ・ 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。保健福祉部が機関生命倫理委員会の情報ポータル [18]を立ち上げ、関係者のみならず一般市民にも情報を開始した。

（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) 世界医師会「ヘルシンキ宣言」 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
4) 国際医学団体協議会（CIOMS）「人を対象とする生物医学研究に関する国際的倫理指針」 http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm （日本語訳については http://homepage3.nifty.com/cont/34_1/p7-74.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) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）「臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究」（研究代表者：磯部哲）平成 25 年度総括研究報告

書
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000049232.pdf
7) 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）「臨床研究に関する国内の指針と諸外国の制度との比較」（研究代表者：藤原康弘）総合研究報告書
8) 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
9) Danis M et al. eds. Research Ethics Consultation: A Casebook. Oxford University Press, 2012
10) 神里彩子・武藤香織. 2010. 「『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.
11) 文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（案）（第 87 回厚生科学審議会科学技術部会 資料 2-1-2）
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000062795.pdf
12) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（報告書）」
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043426.pdf
13) 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会「臨床研究に係る制度の在り方に関する報告書（案）」（第 9 回臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会 資料 1）
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000066359.pdf
14) Human Subjects Research Protections. 2011. 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
15) Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. 2011. Moral Science: Protecting Participants in Human Subjects Research.
http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/Moral%20Science%20-%20Final.pdf
16) 本島英・市川家國. 2011. 「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.
17) 韓国保健福祉部. 2012. 『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　http://nibp.kr/
18) 保健福祉部指定機関生命倫理委員会情報ポータル. ウェブサイト　http://irb.or.kr/index.aspx

3.7.8　終末期医療・ケア

（１）研究開発領域名

終末期医療・ケア

（２）研究開発領域の簡潔な説明

終末期における医療・ケア政策の現状を調査・分析し、未曽有の超高齢社会を迎えるにあたり、社会として整えていくべき政策のあり方を研究・開発する。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

日本では 1970 年代に自宅死と医療機関での死の割合が逆転した。また、日本は諸外国に比べて死亡場所に関して医療機関が占める割合が高いとされており、割合としてはイギリスのイングランド・ウェールズでは 49.0%（2013 年）[1]、アメリカでは 43．0%（2007 年）[2]であるのに対し、日本では 77.8%（2013 年）[3]となっている。なお、終末期については、学会などごとに多様な定義が示されており、統一的な定義が定められている訳ではない。例えば日本老年医学会では、「病状が不可逆かつ進行性で、その時代に可能な最善の治療により病状の好転や進行の阻止が期待できなくなり、近い将来の死が不可避となった状態」と定義されている。

終末期医療・ケアにおいては、「本人の意思」の尊重を前提にした上で、それを“どのように”、“どこまで”保障するのかという点で各国の制度などに違いがみられる。これらに関連する制度としては、①本人の痛みや様々な苦痛などから「早く命を終わらせたい」という意思に対する、積極的安楽死、消極的安楽死、自殺ほう助に関する制度、②延命治療が無益と判断された場合に、延命治療を受けずに自然経過の死（緩和ケア）を迎えたいという意思の尊重に関する制度に整理することができる[4]。なお、WHO による定義によると緩和ケアは、「生命を脅かす疾患による問題に直面している患者や家族の、生活の質（QOL）を最大限にするアプローチ」である。

①に関連する制度については、オランダやベルギーなどで認められている。オランダでは、安楽死法（正式には「要請に基づいた生命終結と、自殺ほう助に関する審査法（2001 年）が施行されている。対象としているのは、患者の生命を終わらせる目的で医師が薬剤の投与を行うこと（安楽死）、または医師が処方して患者自身が用いること（自殺ほう助）である。2 条において安楽死に至るまでの厳格な要件が示されおり、16 歳以上の患者が意思を表現できない状態のとき、書面で意思表示を行っていた場合には要請に従うことができるとされている。なお、オーストラリア北準州においては、世界で初めての「終末期患者の権利法」（1995 年）において安楽死が認められたが、様々な議論のもと、1997 年に連邦政府が権利法を無効にする法律を定めたことで破棄された。

②に関連する制度については、イスラエルやフランスなどで制定されている。フランスでは、すべての国民が緩和ケアを受ける権利を認めた「緩和ケア権利法」（1999 年）、 医師と患者が対などな立場で治療方針などを話し合う中で患者の自己決定が尊重され、質の高い医療を受ける権利を定めた「患者の権利および医療システムの質に関する法」（2002 年）、患者の意思を尊重しつつ、医療チームが最後まで尊厳ある看取りを行うことを定めた「終末期患者の権利および生命の末期に関する法」（レオネッティ法, 2005） の 3 つの基本法が

制定され、枠組みが整備されてきている。レオネッティ法により、延命治療の差し控え・中止による医師への刑事訴追の心配がなくなったこと、医師が手順に沿って丁寧に説明するようになり、結果として医師と患者・家族のコミュニケーションが増えたという副産物が得られたことが指摘されている[5]。また、イギリスでは、終末期ケアを規定する法律ではないが、「意思決定能力法」（2005 年）が導入され、事前指示を制度的に担保する役割を果たしている。

日本においても終末期医療における法制化の動きもみられるが、それらの議論の焦点としては、「安楽死」の許容ではなく、終末期を迎える人々における「延命措置の差し控えと中止」についてである。超党派の国会議員連盟（尊厳死法制化を考える議員連盟）により、「終末期の医療における患者の意思の尊重に関する法律案（仮称）」が公表されており、2014 年 2 月時点では法案の国会提出への動きが見られていたが[6]、最終的に提出は見送られた。

終末期ケアや緩和ケアに関するガイドラインや指針については、多くの国で示されてきている。アメリカでは、The Hastings Center によって、「延命処置の終了及び死にゆく人のケアに関するガイドライン」（1987 年）、医療研究・品質調査機構全国ガイドライン情報センター（the Agency for Healthcare Research and Quality National Guideline Clearinghouse）では、終末期ケアに関する 900 以上の専門ガイドラインが閲覧可能である。

日本においては、川崎協同病院事件や射水市民病院事件以降、終末期の治療方針を決定する際の適正なプロセスを検討する動きが活発化し、厚生労働省「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」（2007 年）、日本救急医学会「救急医療における終末期医療に関する提言（ガイドライン）」（2007 年）、日本医師会「終末期医療に関するガイドライン」（2008 年）、日本老年医学会「高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン―人工的水分・栄養補給の導入を中心として」（2012 年）などが示されてきている[7]。また 2014 年 11 月には日本救急医学会、日本集中治療医学会、日本循環器学会による「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3 学会からの提言～」が公表された[8]。ただし、これらは延命措置の中止または不開始が許される条件を具体的に示したものではなく、現場での方針決定の原則と手続きが示されている。

（４）科学技術的・政策的課題

- 前述した日本における終末期医療における法制化に対しては、「生きる権利の侵害」となるのではないかなどの様々な懸念もあげられている[9]。また、必ずしも「国民的議論」が十分に尽くされているとは言えない状況であり、「法制化の前にリビング・ウィルなど患者の意思を尊重した終末期医療の体制整備と、厚労省や日本医師会などのガイドラインの実効的実施に向けて一層の努力を払うべきである」との指摘もされている[10]。
- 厚生労働省が 2013 年に実施した「人生の最終段階における医療に関する意識調査[11]」によると、厚生労働省策定のガイドラインを参考にしている医師の割合は約 2 割と低く、ガイドラインそのものを知らない医師も 33.8%に達している。また、学会などが作成しているガイドラインの普及・活用状況も、厚生労働省ガイドラインとほぼ同じ傾向であり、ガイドラインの普及や活用が不十分であることが明らかになっている。
- 緩和ケアは、多くの国々でがんの人々を対象としてきたため、認知症などの非がんの人々と対象とした取り組みは十分に整っていない。非がんの終末期は、慢性疾患の増悪や認知

症から要介護状態になり、その後死を迎えることが多い。余命予測や意思確認が難しく、長期の生活を支援する体制構築が必要になるなど、がんモデルをそのまま当てはめることは難しいことも指摘されている[5]。日本では、経鼻経管や胃ろうに代表される人工的水分・栄養補給法(artificial hydration and nutrition; AHN)は重度の認知症高齢者などにも使用されているが、AHN による生存期間の延長効果や QOL の改善効果が限定的であり、総合的にみて本人の不利益につながるとの指摘もある[12),13)]。

・日本においては、ガイドライン策定や在宅や施設における終末期医療・ケアへの報酬などの算定などを通して、終末期医療やケアに対する取組みが進められてきている。しかし、緩和ケアのあり方や認知症の人などに対する経管栄養 AHN への対応に関して、全体を俯瞰するような国家計画や国家戦略などの創造的な方針に関しては示されていない状況である。国民も巻き込んだ十分な議論を尽くした上での体系的な取り組みが求められている。

（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）

・終末期医療・ケアや緩和ケアの推進にむけ、いくつかの国では国家戦略などが策定・実施されている。イギリス保健省は 2008 年に「終末期ケア国家戦略」を発表し、2010 年には第 2 回目の年次報告書が発表され、ホスピスの環境の向上が進められたこと、医療関係者やソーシャル・ケア関係者のための E-ラーニングシステムがスタートしたこと、全国に戦略が浸透していることなどが成果として挙げられた。2013 年はターニングポイントの年として、これからの 5 年間にどのように緩和ケアを推進していくべきかについてのカンファレンスが開催され、今後さらに推奨事項について公表される予定である[14)]。また、フランスでは、2 億 3 千万ユーロの規模の全国計画として「緩和ケア推進プログラム 2008-2012」が行われてきた。

・認知症の人への緩和ケアの推進として、欧州緩和ケア学会が 2013 年に発表した「認知症高齢者への望ましい緩和ケアを定義する白書」には、11 領域にわたる 57 の奨励次項が示されており、政策や現場の専門職への推奨事項も含まれている[15)]。

（６）キーワード

終末期医療、終末期ケア、安楽死、尊厳死、緩和ケア、自己決定、認知症、人工的水分・栄養補給法、ガイドライン

（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	△	↗	・生命倫理の領域を中心に、尊厳死や認知症の人への延命治療の差し控え・中止に関しての議論が少しずつ深まってきていると考えられるが、十分とはいえない。がん領域では緩和ケアの研究発表が近年増加している[16]。
	政策対応	△	→	・厚生労働省による終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン(2007)や 2008 年 10 月から「終末期医療のあり方に関する懇談会」が計 6 回開催され、終末期医療の現状の問題点の抽出、終末期医療の考え方の整理及び望ましい終末期医療のあり方について検討が進められている。しかし、これらを踏まえた体系的な国家戦略や法制度の整備までには至っていない。
	理解促進・社会との対話	△	→	・新聞記事や雑誌などに終末期ケアの記事が継続的に掲載されるなど、一般市民への理解促進が少しずつ進められている。また、千葉県では 2013 年に終末期医療等の啓発プログラム開発の研究事業[17]が取り組まれており、今後本人・家族への終末期医療に関する啓発の取り組みが期待される。 ・専門職への終末期に関するガイドラインなどの周知は必ずしも十分なされているとは言えない。
米国	研究水準	△	→	・終末期ケアに関する学術論文の発行などが積極的に行われているが、成熟度は不明である。
	政策対応	△	→	・1982 年より高齢者のための公的医療保険であるメディケアからのホスピス給付が可能になり、地域のホスピスケアチームによる在宅での終末期ケアが推進され、実際に受給者数は増えているが、州ごとの地域格差が大きいことが指摘されている[18]。
	理解促進・社会との対話	△	→	・いくつかの団体を通して、終末期医療・ケアに対する普及・啓発が行われているが、体系的な取り組みはみられていない。
欧州	研究水準	○	→	・欧州緩和ケア学会の認知症の緩和ケアに関する白書の公表や終末期ケアに関する学術論文の発行などが積極的に行われている。
	政策対応	○	→	・イギリスやフランスなどでは、終末期ケアの基本法の制定、ガイドラインなどの整備、国家戦略などの作成が継続的に行われてきている。
	理解促進・社会との対話	△	→	・フランスの「緩和ケア推進プログラム」の柱の１つとして緩和ケア文化の普及が位置づけられるなど、理解の促進が行われている。
中国	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	×	→	・1986 年 6 月､陝西省漢中市で起きた中国初の安楽死事件以降､法学界､医学界、哲学界、および社会の各方面で安楽死に関する議論が活発となったとの指摘がある[19]が、国家としての具体的な政策対応は明らかではない。
	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	△	→	・学術研究としての実施状態、成熟度は不明である。緩和ケアの研究は末期がんを対象としたものが中心となっている[20]。
	政策対応	△	→	・2009 年に延命治療中止に関する指針制定特別委員会による、延命治療中断に関する指針の公開[21]、ホスピス緩和ケアの医療保険の試験的プロジェクトが開始などの取り組みが進められてきたが、国家としての基本法の制定などは行われていない。
	理解促進・社会との対話	△	→	・具体的な事例を見聞きしない。

（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) Office for National Statistics. 2013. Mortality statistics：Deaths registered in England and Wales (Series DR). Table 1-4 and Tables 6-14. http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/mortality-statistics--deaths-registered-in-england-and-wales--series-dr-/2013/dr-tables-2013.xls, 2014.11.19.
2) National Center for Health Statistics. 2014. Health,United States,2010 With Special Feature on Death and Dying. Available from http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus10.pdf, 2014.11.16.
3) 厚生労働省. 2013. 人口動態統計 http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_csvDownload_&fileId=000007182351&releaseCount=1, 2014.11.19.
4) 中島民恵子. 2012. 各国の終末期に関する制度と動向. 国際長寿センター『長寿社会グローバル・インフォメーションジャーナル.18：6-7.
5) 篠田道子. 2012. フランス終末期ケアの動向とわが国への示唆.日本福祉大学社会福祉論集. 127: 1-17.
6) 尊厳死法案　免責事項に「延命措置中止」盛る　自民ＰＴ（2014 年 5 月 18 日産経新聞掲載記事）
7) 厚生労働省医政局指導課. 2012. 資料 2 これまでの経緯と最近の動向（12 月 27 日）Available from http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002sarw-att/2r9852000002sawq.pdf.
8) 日本救急医学会, 日本集中治療医学会, 日本循環器学会: 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3 学会からの提言～. Available from http://www.jaam.jp/html/info/2014/pdf/info-20141104_02_01_02.pdf.
9) 尊厳死法制化 是か非か　法案提出　動き再び　生きる権利侵害　懸念も（2014 年 2 月 22 日中日新聞掲載記事）
10) 日本医師会. 2014. 第ＸⅢ次 生命倫理懇談会:平成 24・25 年度 生命倫理懇談会答申 今日の医療をめぐる生命倫理－特に終末期医療と遺伝子診断・治療について－（３月）
11) 終末期医療に関する意識調査など検討会:人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書.2014.
12) Finucane TE, Christmas C, Travis K. 1999. Tube feeding in patients with advanced dementia：A review of the evidence. JAMA , 282(14) ：1365-1370.
13) Gillick MR. 2000. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. N Engl J Med, 342（3）：206-210.
14) The National Council for Palliative Care：The end of life care strategy: New ambitions 2013. http://www.ncpc.org.uk/sites/default/files/End%20of%20Life%20Care%20Strategy%20New%

20Ambitions%20Report_WEB.pdf

15) van der Steen JT, Radbruch L, Hertogh CMPM, et al. 2014. White paper defining palliative care in older people with dementia: A Delphi study and recommendations from the European Association for Palliative Care. Palliat Med .28(3): 197-209.

16) Moor MA. 2014. Cancer control programs in East Asia: Evidence from the international literature. J Prev Med Public Health 47: 183-200.

17) 株式会社三菱総合研究所. 2013. 終末期医療等に関する高齢者向け啓発プログラムの開発実施事業平成 24 年度報告書.

18) マイケル・ガズマノ. 2012. アメリカの終末期ケア概要と政策課題. 国際長寿センター『長寿社会グローバル・インフォメーションジャーナル.17: 12-16.

19) 劉 建利. 2011. 終末期医療をめぐる比較法的考察 -日本と中国を中心に- 早稲田大学審査学位論文（博士）

20) Jo KH, Doorenbos AZ, Sung KW, Hong E, Rue T, Coenen A. 2011. Nursing interventions to promote signified dying in South Korea. Int J Palliat Nurs 17(8): 392-397.

21) 末期患者は同意の上で延命治療中止、医療界が指針（2009 年 10 月 13 日聯合ニュース）Available from http://japanese.yonhapnews.co.kr/society/2009/10/13/0800000000AJP20091013003200882.HTML

（付録１）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

■基礎生命科学

榊　　佳之	（前）豊橋技術科学大学　学長【総括責任者】
石井　　優	大阪大学大学院　医学系研究科　感染免疫医学講座　免疫細胞生物学教室　教授
入來　篤史	理化学研究所脳科学総合研究センター　シニアユニットリーダー
牛島　俊和	国立がん研究センター分子診断・個別医療開発グループ　エピゲノム解析分野　分野長
小安　重夫	理化学研究所統合生命医科学研究センター　センター長代理
佐藤　正明	東北大学　国際高等研究教育機構　学際科学フロンティア研究所　所長・教授
菅野　純夫	東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻ゲノム制御医科学分野　教授
竹田　　潔	大阪大学大学院医学系研究科　予防環境医学講座　免疫制御学研究室　教授
武田　洋幸	東京大学大学院理学系研究科　生物科学専攻　教授
但野　　茂	北海道大学大学院工学研究院　教授
津本　忠治	（独）理化学研究所脳科学総合研究センター　神経回路メカニズム研究グループ　ユニットリーダー
鍋島　陽一	（公財）先端医療振興財団先端医療センター　センター長
深水　昭吉	筑波大学大学院　生命環境科学研究科　教授
本間　研一	北海道大学大学院医学研究科　時間医学講座　客員教授
松本　健郎	名古屋工業大学　おもひ領域　教授
森下　真一	東京大学大学院新領域創成科学研究科　教授

■次世代基盤技術

坂田　恒昭	塩野義製薬㈱　大阪大学大学院基礎工学研究科　シニアフェロー・客員教授【総括責任者】
岡部　隆義	東京大学 創薬オープンイノベーションセンター　特任教授
奥野　恭史	京都大学大学院/(株)京都コンステラ・テクノロジーズ　教授/取締役
落谷　孝広	国立がん研究センター研究所　分野長
小山　裕雄	（独）理化学研究所　ライフサイエンス技術基盤研究センター創薬化学基盤ユニット　ユニットリーダー
黒田　真也	東京大学 大学院理学系研究科 生物化学専攻　教授
高田　寛治	京都薬科大学薬物動態学教室　教授
田畑　泰彦	京都大学再生医科学研究所　教授
中村　幸夫	理化学研究所バイオリソースセンター　室長
濡木　　理	東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻　教授
野村　龍太	公益財団法人実験動物中央研究所　理事長

畑澤　順　大阪大学大学院医学系研究科附属 PET 分子イメージングセンター　センター長
本田　賢也　理化学研究所統合生命医科学研究センター　チームリーダー
水島　徹　慶応大学薬学部　教授
宮野　悟　東京大学医科学研究所　教授
山本　卓　広島大学理学研究科 数理分子生命理学専攻 生命理学講座　教授

■医薬品など

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】
阿久津英憲　国立成育医療研究センター　室長
小比賀　聡　大阪大学大学院　薬学研究科　生物有機化学分野　教授
河上　裕　慶應義塾大学医学部　先端医科学研究所　教授
桐野　豊　徳島文理大学　学長
樽林　陽一　医薬基盤研究所　創薬支援戦略室　室長
珠玖　洋　三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座　教授
菅　裕明　東京大学大学院理学系研究科化学専攻生物有機化学研究室　教授
杉山　治夫　大阪大学医学系研究科 免疫造血制御学研究室　教授
津本　浩平　東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー　教授

■医療・介護・福祉機器

佐久間一郎　東京大学大学院工学系研究科医療福祉工学開発評価研究センター　センター長・教授【総括責任者】
井上　剛伸　国立障害者リハビリテーションセンター研究所 福祉機器開発部　部長
大西　昭郎　東京大学 公共政策大学院　特任教授
増澤　徹　茨城大学工学部　教授、副工学部長
三林　浩二　東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　副理事（企画・大学改革）生体材料工学研究所 教授（就職担当）大学院 医歯学総合研究科 教授兼担

■健康・医療全般

中尾　一和　京都大学大学院医科学研究科メディカルイノベーションセンター　特任教授【総括責任者】
五十嵐　隆　国立成育医療センター　総長
石井　健　医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクト　プロジェクトリーダー
磯　博康　大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座公衆衛生学　教授
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
岡　明　東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座　教授
神庭　重信　九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座　教授
北風　政史　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長
後藤　励　京都大学　白眉センター　准教授

佐田　文宏　　国立保健医療科学院　特任研究員
佐藤　敦志　　東京都立神経病院　医員
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研究部門　教授
杉浦　清了　　東京大学大学院新領域創成科学研究科　特任教授
高戸　　毅　　東京大学大学院医学系研究科外科学専攻　教授
高橋　尚人　　東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座　准教授
高橋　正紀　　大阪大学大学院医学系研究科神経内科学　講師
高橋　良輔　　京都大学大学院医学研究科臨床神経学　教授
滝田　順子　　東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座　准教授
田中　敏博　　東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科　教授
津金昌一郎　　国立がん研究センターがん予防・検診研究センター　センター長
辻　　一郎　　東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野　教授
戸口田淳也　　京都大学大学院再生医科学研究所組織再生応用分野　教授
張田　　豊　　東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座　講師
平田陽一郎　　東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座　助教
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
古井　祐司　　東京大学政策ビジョン研究センター健康経営研究ユニット　特任助教
松田　晋哉　　産業医科大学医学部・公衆衛生学教室　教授
松原　洋一　　国立成育医療研究センター　研究所長
光山　正雄　　京都大学大学院総合生存学館　総合生存学専攻　特定教授
望月　秀樹　　大阪大学大学院医学系研究科神経内科学　教授
安戸　裕貴　　東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座　助教
山本　一彦　　東京大学大学院医学系研究科生体防御腫瘍内科学講座アレルギー・リウマチ学教授

■グリーンバイオ

江面　　浩　　筑波大学生命環境系　生物圏資源科学専攻　教授/研究科長【総括責任者】
赤間　一仁　　島根大学生物資源科学研究科　教授
安東　郁男　　農業・食品産業技術総合研究機構　作物研究所　稲研究領域　領域長
伊藤　元己　　東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻　教授
今井　真介　　ハウス食品グループ本社株式会社　研究主幹
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
小田　俊介　　農業・食品産業技術総合研究機構　作物研究所　麦研究領域　領域長
川端　　潤　　三菱化学科学技術研究センター　バイオ技術研究所　グループリーダー
小西　康裕　　大阪府立大学 工学研究科 物質化学系専攻　教授
高村　典子　　国立環境研究所 生物・生態系環境研究センター　センター長
田川　大輔　　（株）森下仁丹　カプセル開発部　基礎開発グループ　グループリーダー
中井　　覚　　住友林業株式会社　環境経営推進室　チームマネージャー
羽鹿　牧太　　農業・食品産業技術総合研究機構　作物研究所　畑作物研究領域　領域長
福岡　浩之　　農業・食品産業技術総合研究機構　野菜茶業研究所　野菜育種・ゲノム研究領域

	領域長
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
藤原　　徹	東京大学　大学院農学生命科学研究科　応用生命科学専攻　教授
室岡　義勝	大阪大学　名誉教授
矢野　昌裕	農業・食品産業技術総合研究機構　作物研究所　所長
山本　俊哉	農業・食品産業技術総合研究機構　果樹研究所　果樹ゲノム研究領域　領域長
山本(前田)万里	食品総合研究所　食品機能研究領域　領域長
渡部　靖夫	法政大学 生命科学部　教授

■ヒトと社会

笹栗　俊之	九州大学大学院 医学研究院生体情報科学講座 臨床薬理学分野　教授【総括責任者】
五十嵐　隆	（独）国立成育医療研究センター　　総長
梅澤　明弘	（独）国立成育医療研究センター　再生医療センター　部長
洪　　賢秀	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策研究分野　特任助教（研究倫理支援室付）
佐倉　　統	東京大学大学院　情報学環　教授
佐古田三郎	国立病院機構刀根山病院　院長
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
四ノ宮成祥	防衛医科大学校　分子生体制御学講座　教授
田中　幹人	早稲田大学　政治経済学術院　准教授
田代　志門	昭和大学　研究推進室　講師
中島民恵子	ラトガーズ大学　非常勤講師
中西　三春	公益財団法人東京都医学総合研究所　主任研究員

（付録 2）専門用語解説

3.1　基礎生命科学

DTC 遺伝子検査

直接消費者向け（Direct to Consumer）に提供される遺伝子検査ビジネス。例えば血液サンプルから、バイオマーカーを検出し、将来がんにかかるリスクなどのレポートを提供する。自己制御的な健康維持の試みとしてとらえられる一方、検査の質、データの信頼性などに疑義が呈されることも多い。

IEHC（国際ヒトエピゲノムコンソーシアム）

International Human Epigenome Consortiam の略称。2010 年に発足。ヒトにおける 1,000 の標準エピゲノムの決定を目標とした国際プロジェクトで、現在、日本、米国、EU、韓国、ドイツ、カナダ、イタリアが参加している。

ホルミシス効果

活性酸素が発生したことにともなう防御機構の増強効果のこと。近年の老化研究において、酸化ストレスが老化の一因とみられ、防御機構、防御機構増強の研究が進められている。

オープンイノベーション

自社技術だけでなく他社がもつ技術やアイデアを組み合わせて、革新的な商品やビジネスモデルを生み出すこと。自社の研究開発力だけに頼るやり方と対比される。

共生細菌

ヒトの体内や表皮に共生している細菌。多くは腸管内に存在し、ヒトの免疫機構にも共生している細菌が関与していることが明らかになった。

metabolome（メタボローム）

代謝により得られた代謝産物の総体のこと。

体性幹細胞

生体中に存在する様々な幹細胞の総称。血液に分化する造血幹細胞、小腸や大腸に分化する腸管幹細胞、骨、心筋、軟骨などに分化する間葉系幹細胞などがある。

機能的核磁気共鳴(fMRI)

脳血管において血液中のヘモグロビンが酸素を放出する際、あるいは酸素を受け取った際に生じる磁場の変化を感知して画像化し、脳活動を観測することができる装置。

人体シミュレータ

ヒトを対象とする医学実験において、生体を模した人間型装置に臓器レベルのシミュレータを組み込み、手術の予行演習、薬効の確認などに使う試み。スーパーコンピュータの活用法の一つとして検討されつつある。

概日リズム

およそ 24 時間周期で変動する生理現象。ほぼすべての生物に存在している。光環境や温度変化、食事などの刺激で影響を受けると言われ、特に光刺激による生活リズムの修正などに注目が集まりつつある。

メカノバイオロジー

主に細胞や組織が、加えられた機械的刺激（力）によってどのように変化するかを研究する融合的な学術分野。細胞が力を感じる機構の解明から、医療技術や創薬につなげる研究が進みつつある。

マルチモーダルイメージング

生体のイメージングに際して、適した波長領域、浸透度などを複数組み合わせて観測・計測する技術。蛍光プローブ、造影剤などの開発、これらを用いる光学機器の開発が進められている。

3.2 次世代基盤技術

バイオインフォマティクス

遺伝子やタンパク質の構造といった生命がもつている「情報」と言えるものを分析することで生命について調べる、といった研究領域。

X 線結晶構造解析

散乱されたX線を観測することにより、物質の中の電子の分布を解析し、物質の３次元構造を知る手法。

システムズバイオロジー

分子メカニズムから生理学的現象まで、生命現象をシステムとして理解する、医療・創薬などに応用することを目的とする研究領域。

トランスオミクス

多階層オミクスデータを情報科学・統計数学的解析により階層縦断的に結合させて分子グローバルネットワークを同定して生体システムを解析する学問領域。

エクソソーム

エクソソームは、細胞から分泌された脂質二重膜で形成される直径 40nm～100nm 程度の小胞で生体では唾液、血液、尿、羊水、悪性腹水などの体液中で観察され、培養細胞からも分泌されている。

マイクロバイオーム

常在細菌叢（フローラ）の組成とそれがもつ遺伝子を明らかにし、その破綻がいかなる疾患・健康被害をもたらすかを理解することで、健康維持や疾患治療に応用する研究領域。

アコースティック分注装置

化合物をアッセイする場合、通常化合物の DMSO 溶液をマイクロプレートに分注するが、この際チップの代わりに非接触のアコースティック方式で溶液を nL レベルで分注する装置。

メディシナルケミストリー

有機合成化学を用いて低分子医薬品の開発候補化合物を見出す技術。

ドラッグリポジショニング

特定の疾患に有効な治療薬から、別の疾患に有効な新たな薬効をみつけだすこと。欧米では製薬会社や国が組織的に開発を進めている。

ドラッグデリバリーシステム

体内の薬物分布を量的・空間的・時間的に制御し、コントロールする薬物伝達システム。

off-target 効果

本来の標的（on-target）とは異なる別の分子（off-target）を阻害，あるいは活性化してしまう効果。

バイオプシー

病変部位の組織を採取し顕微鏡で病変部位を観察することによって、病気の診断または病変の拡大の程度を調べるために有用な臨床検査の一つ。

ヒト化動物

ヒト疾患の解明と医薬品開発のため、作製されたヒト細胞や組織を生着させたモデル動物。

アミロイドイメージング

アルツハイマー病の原因物質とされるアミロイドが、脳にたまっているかどうかをPET を利用して検査をする方法。

3.3 医薬品など

ハイスループット・スクリーニング

膨大な種類の化合物から構成される化合物ライブラリの中から、自動化されたロボットなどを用いて、創薬ターゲットに対して活性をもつ化合物を選別する技術。

中分子医薬品

天然物とは一線を画す構造多様性に富んだ分子量にして500～3,000 Da 程度の医薬品。

抗体薬物複合体（ADC：Antibody-Drug Conjugation）

抗体と低分子薬物をリンカーで結合した複合体であり、作用機序としては、標的細胞表面の標的分子に ADC の抗体部分が結合する ADC が細胞内に取り込まれ、細胞内でADC のリンカーが切断されることにより細胞内で低分子薬物の薬効が発揮される。

SELEX 法

SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) 法は色素，アミノ酸，タンパク質に結合する核酸リガンド（アプタマー）の実体を明らかにする方法。

免疫バイオマーカー

疾患の進行や治療に対する反応と相関性を有して増減する免疫関連の生体分子や生物活性のことであり，サイトカインや細胞膜分子，細胞増殖性や傷害活性などを含む。

遺伝子治療

遺伝子または遺伝子を導入した細胞を投与する治療法。疾患の原因遺伝子の働きを直接補完、修復することや、病変に対する生体反応の増強、調整により疾患を克服することを目指す治療。

再生医療等安全性確保法

平成 26 年 11 月 25 日に施行された「再生医療の安全性の確保等に関する法律」（平成25 年法律第 85 号）は、再生医療の安全性の確保などを図るため、再生医療の提供機関

及び細胞培養加工施設についての基準を定めた。他方、再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療製品の特性を踏まえた承認・許可制度については、「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号）により定められている。

レギュラトリーサイエンス

医薬品、食品、環境物質など、人体などに影響がある物質の適正かつ安全な使用のために、その基準値、安全性・有効性の評価、対応、さらに上位では行政施策やシステムのあり方について、実験室での研究や社会学的研究・疫学研究、臨床研究を通じて検討していく分野のこと。研究開発と並行して安全性の情報を取得し、またその科学的結果を行政・規制のガイドラインへも反映させることで、承認の迅速化に貢献する。

3.4 医療・介護・福祉機器

マルチモダリティ診断（multimodality diagnosis）

CT や MRI、超音波などの複数の方法で得られた医療画像データを組み合わせ、それぞれの特性を活かしてより精度の高い診断を可能とする技術。

デバイスラグ（device lag）

欧米で承認・販売された医療機器が、日本では未承認のため導入が遅れ使用できない状況を示し、「開発ラグ」と「審査ラグ」からなる。海外で使われる最先端の医療機器が国内では使えないという問題から、その解消に向けて PMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）では審査の迅速化の取り組みを行ない、審査ラグ（米国と日本の審査期間の差）については、解消に近い状態にまで短縮してきている。

オーファンテクノロジー（orphan technology）

福祉機器の分野では特定の障害者のみに対応した機器を示し、オーファンプロダクツ（orphan products）とも呼ばれる。一般に、多品種少量生産、市場規模が小さい、使用者に合わせ調整と適合が必要、という傾向をもつ。ユニバーサルデザインとは対極を表す。

人体通信（human body communication）

ケーブルを使わずに人体そのものを通信媒体として利用する通信で、電界方式、電流方式など、いくつかの方式がある。例えば電界方式の場合、体表面に沿った数センチの電界層に信号を与えるため非接触の通信が可能となる。ケーブルが不要になる、消費電力が少なくて済む、などの大きなメリットがあり、患者のバイタルサインを扱う医療現場でも応用展開が期待されている。

ACO（Accountable Care Organization）

厳密な定義は明確になっていないが、米国の医療制度においては 2012 年より導入している、複数の病院や医師などが形成する民間組織。互いに情報共有など協力しながら地域の患者集団に、質を維持しながら高効率の医療を提供することを目指す。ACO 認定を受けた組織は、医療費を節約できた場合に節約分の一部が ACO の収入となり、効率化のインセンティブとなっている。その概念は、ダートマス大学のエリオット・フィッシャー（Elliott Fisher）教授によって 2006 年に提唱された。

3.5 健康医療・全般

アジュバント（adjuvant）

免疫分野におけるアジュバントとは、抗原と混合して投与することでその抗原性を増強させる 物質（免疫増強剤）。ワクチンと一緒に投与することで、ワクチンの効果を高める。その作用機 序は未解明の部分が多い。なお、がん治療におけるアジュバントとは、一般に手術や放射線療法 を行った後に行われる化学療法を指す。

疫学（epidemiology）

個人ではなく特定の集団における健康に関連した状況あるいは事象の分布や決定要素を明らかにする学問。また、健康問題を制御するためにその学問を応用することも含まれる。疫学研究の手法には、サーベイランス（監視）や記述研究のような観察型のものと、特定の仮説を検証する分析型あるいは介入型のものがある。わが国では海軍で多発した脚気の原因が食事にあることをつきとめた、高木兼寛の事例が有名である。

コホート研究（cohort study）

特定の集団（コホート）を長期間にわたって観察し、その観察結果から疾病発生などの特定のイベントと様々な要因との関連性を統計学的な分析を通じて明らかにする研究。集団の健康状態の変化や疾病発生の有無などを将来にわたって追跡調査する研究を前向きコホート研究と呼び、曝露の明らかな集団の過去の記録から、健康状態の変化や疾病発生などを調査する研究を後向きコホート研究と呼ぶ。近年はゲノム情報も含めたコホート研究が重視されている。対象とする集団を出生時より観察するものを、出生コホート研究と呼ぶ（例：東北メディカル・メガバンク三世代コホートなど）。

先制医療（Preemptive medicine）

科学的根拠に基づく遺伝素因およびバイオマーカーを用いてハイリスク群を同定（層別化・個別化）し、疾患の発症を高い確率で予測する。そして、将来の疾患発症リスクに応じた適切な予防的介入（生活習慣の改善（食事、運動など）、医薬品ほか）を実施し、疾患あるいは重篤な合併症の発症を予防するか遅らせようとする、「個の医学」に根ざした新しい予防コンセプトである

バイオマーカー（biomarker）

血液などに含まれる様々な生体由来物質（RNA（microRNA ほか）、タンパク質、代謝産物など）、PET などの画像データ、心電図、骨密度、血圧、生活リズム（睡眠ほか）など、生体の状態を示す客観的な指標であり、疾患発症リスクの定量的評価において不可欠のものである。

レギュラトリーサイエンス（regulatory science）

医薬品、食品、環境物質など、人体などに影響がある物質の適正かつ安全な使用のために、その基準値、安全性・有効性の評価、対応、さらに上位では行政施策やシステムのあり方について、実験室での研究や社会学的研究・疫学研究、臨床研究を通じて検討していく分野のこと。研究開発と並行して安全性の情報を取得し、またその科学的結果を行政・規制のガイドラインへも反映させることで、承認の迅速化に貢献する。

DOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）

慢性疾患の発症素因の形成が、発達期（受精～乳幼児期）の環境と関係するとする仮説。欧州の疫学データなどに基づき、David Barker らによって提唱された概念である。近年では、欧州の出生コホート研究などを通じて、肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管

疾患など)、発達障害、精神疾患などとの関係を示唆する知見が蓄積している。

GWAS（Genome-Wide Association Study）

ゲノム全体をほぼカバーするような、50 万個以上の一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）の遺伝子型を決定し、主に SNP の組み合わせ頻度（対立遺伝子や遺伝子型）と、疾患や量的形質との関連を統計的に調べる方法。

3.6 グリーンバイオ

植物における新育種技術（NBT; new plant breeding techniques）

NBT とは遺伝子組換えに代わる技術として新しく開発された８つの技術を指す。オリゴヌクレオチド指定突然変異導入技術、ゲノム編集技術、シスジェネシス及びトランスジェネシス、RNA 依存性 DNA メチル化技術、接ぎ木による新しい組換え技術、逆育種、アグロインフィルとレーション、合成ゲノム技術。NBT のいくつかではゲノムにおける大規模な遺伝子改変を起こさないものもあり、遺伝子組換えとして扱うか否かの議論が世界中で行われている。

土壌微生物、根粒菌、菌根菌

土壌中に存在する微生物の総称で、特に植物の根周辺に存在する微生物群を根圏微生物叢とよぶ。メタゲノム解析技術の開発によって、微生物叢の網羅的解明が可能になってきた。ただし、これらの微生物の中で植物との相利共生が明らかにされているのは根粒菌と菌根菌のみである。根粒菌はマメ科植物との共生により窒素固定を行う細菌である。菌根菌とは陸上植物の約 80%と共生関係を築くことができるとされる共生菌で、宿主植物から炭素源を得る代わりに、リンなどの無機塩類を宿主植物へ供給する。

食品の新たな機能性表示制度

健康効果を表示できる制度として現行では「特定保険用食品（トクホ)」、「栄養機能食品」の２つであるが、2015 年 4 月から「食品の新たな機能性表示制度」がスタートする。「国民が自らの健康を守るための的確な情報提供と、農産物の海外展開を視野に入れ、諸外国よりもわかりやすい機能性表示を促す仕組みを作る」ことを目的に、政府による導入が決定された。現行の２つは許可制であるが、新しい表示制度では事業者の責任による届出制であり、表示の根拠となる研究データや科学的根拠を示す論文などを消費者庁に提出する必要がある。また、加工食品のみならず、生鮮食品など、農水産物も対象となる。

食料安全保障（Food Security）

世界的なフードセキュリティの定義としては、すべての人々が、あらゆるときに、活動的で健康な生活を送るのに必要な食事上の要件と食の嗜好を満たすのに十分な量の、安全かつ栄養的な食料を、物理的にも（社会）経済的にも手に入れることができるときに存在する。必要な要素として、量的充足、物理的・経済的入手可能性、適切な利用、安定性が考慮されている。わが国における食料安全保障としては以下の３点が強調されている：国内生産の確保、安定輸入の確保、不測事態に備える食料の備蓄・自給力の維持強化。

人工酵素

天然にある酵素や生体分子に人工的な改変を加えて、新たな性能（新たな反応性や基質特異性、触媒活性の上昇、人工膜中への導入）をもたせたもの。

合成生物学

DNA やタンパク質などの生体分子を新規に設計したり、新たな組合せを行うことで、「作ることで生命現象を理解しようとする研究」と「有用な生体システムの創出を目的とする研究」に大別される。前者としては RNA からなる人工ゲノムと数十種類のタンパク質を封入した人工細胞において、自らの遺伝情報を自己複製することに成功した例が、後者としては、抗マラリア薬の前駆体をヨモギや酵母の遺伝子数種類を導入した大腸菌を作出することで大量生産が可能になった例が挙げられる。

メタボロミクス

ある生物がもつすべての代謝産物を同定、定量し、生命現象を包括的に調べる解析手法。現段階では単一のすべての代謝物質を一斉に分析する手法がないため、いくつかの相補的手法を組み合わせることが要求される。また、未知代謝物の同定は容易ではなく、極めて多数の未知化合物が未同定である。疾患のバイオマーカーの探索や、機能性成分を多く含む農作物品種の選抜に利用されている。

バイオミネラリゼーション（溶液中の有価物の固体粒子化）

生物が自身の体の内外に鉱物（無機化合物）を作り出す生物鉱物形成作用のこと。ヒトの歯や骨、サンゴの骨格、真珠、貝殻もこの作用によってできたものの一つ。微生物（金属イオン還元細菌）を用いて、白金族金属や金を還元、濃縮、粒子化させることで、希薄な濃度からの金属の回収する方法が研究されている。

DNA バーコーディング

特定の遺伝子領域の短い塩基配列（DNA バーコード）を用いて生物種を同定する系統学的手法。バーコード領域として、動物：ミトコンドリア *COI* 領域、菌類：核 rDNA *ITS* 領域、植物：*rbcL* と *matK* の組合せが一般的に用いられている。

生態系サービス

生態系がもたらす公益的機能。人類の暮らしには食料や水の供給、気候の安定など、生物多様性を基盤とする生態系から得られる恩恵によって支えられているが、こうした恩恵のことを生態系サービスとよぶ。国連の研究調査「ビジネスのための生態系と生物多様性の経済学」によると、生物多様性損失による経済的影響は、年間 200～450 兆円におよぶと試算されている。

バイオレメディエーション

生物（微生物や植物など）の働きを利用して汚染物質を分解などすることで、土壌地下水などの環境汚染の浄化を図る技術のこと。多様な汚染物質への適用が可能で、投入エネルギーが理論的に少ないため、浄化費用が低く済むと考えられている。バイオレメディエーションとしては、外部で培養した微生物を導入することで浄化を行う「バイオオーグメンテーション」、栄養素や酸素を供給することで汚染地域の微生物を活性化することにより浄化を行う「バイオスティミュレーション」、植物を利用して土壌浄化を行う「ファイトレメディエーション」が含まれる。

3.7 ヒトと社会

Biopiracy（バイオパイラシー）

植物性物質や遺伝細胞情報といった自然由来の生物資源を、それらを保有する国や人々の合意なしに商業利用する行為。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律

平成 26 年 11 月 25 日に施行された「再生医療の安全性の確保等に関する法律」（平成 25 年法律第 85 号）は、再生医療の安全性の確保などを図るため、再生医療の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を定めた。他方、再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療製品の特性を踏まえた承認・許可制度については、「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号）により定められている。

認知エンハンスメント

脳科学の発展に伴い、脳に作用する薬物を服用、若しくはその他の介入方法を利用することで、治療を超えて、人間のもつ知的能力の増強（例、記憶力や集中力の向上）させる行為。

生物兵器禁止条約（Biological Weapons Convention：BWC）

正式名称「細菌兵器（生物兵器）及び毒素兵器の開発，生産及び貯蔵の禁止並びに廃棄に関する条約」は，生物・毒素兵器を包括的に禁止する唯一の多国間の法的枠組みである。化学兵器及び生物兵器の戦時における使用を禁止した 1925 年のジュネーブ議定書を受け，生物兵器の開発，生産，貯蔵などを禁止するとともに，すでに保有されている生物兵器を廃棄することを目的とする。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

人を対象とする医学系研究については、「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）により、その適正な実施が図られてきたが、近年の研究の多様化に伴い、両指針の適用関係が不明確になってきたことや、研究をめぐる不正事案が発生したことなどを踏まえて見直しの検討を行い、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号。）として両指針が統合された。

統一投稿規定（医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）による）

近年、多重出版、オーサーシップ、利害の衝突といった、論文発表をめぐる科学者の不正行為が大きな問題となったことから、1978 年に欧米の総合医学雑誌編集者がバンクーバーで会議を開き、翌年、統一的な投稿規定「生物医学雑誌に関する統一投稿規定」Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals（URM）を発表。

リスクコミュニケーション

リスクコミュニケーションとは、社会を取り巻くリスクに関する正確な情報を、行政、専門家、企業、市民などのステークホルダーである関係主体間で共有し、相互に意思疎通を図るための合意形成の方法。

人工的水分・栄養補給法　(artificial hydration and nutrition; AHN)

人工的水分・栄養補給法とは、経口による自然な摂取以外の仕方で水分・栄養を補給する方法の総称で、次のようなものがある：経腸栄養法（胃ろう栄養法、経鼻経管栄養

法、間欠的口腔食道経管栄養法)、非経腸栄養法（中心静脈栄養法、末梢静脈栄養法、持続皮下注射)。社団法人 日本老年医学会『高齢者の摂食嚥下障害に対する人工的な水分・栄養補給法の導入をめぐる意思決定プロセスの整備とガイドライン作成』平成 24 年 3 月より。

（付録３） 索引

1 塩基多型 53, 54, 55
23andMe 44, 476
Administrative science 293
Beijing Genome Institute 34, 43, 477
Benefit-risk assessment 293
BLUEPRINT 62
Brain Initiative 102, 301, 302, 611, 612
Brain Machine Interface (BMI) 408, 409, 412, 418, 419, 431
CMO (Contract Manufacturing Organization) 242, 243, 244
Common Variant 454, 456
CRISPR/Cas9 ..... 12, 138, 200, 201, 203, 204, 205, 206, 211, 212, 417, 510, 528
Developmental Origins of Health and Disease （DOHad） 344, 345, 348, 350, 436, 438, 443, 657
Direct to Consumer (DTC) 44, 45
DNA マーカー 508, 509, 512, 513, 514, 530
DNA メチル化 51, 55, 59, 61, 62
DNA ワクチン 267
ELSI（Ethical Legal Social Issues） 4, 335, 336, 601, 616, 618, 630
ES 細胞 83, 109, 199, 201, 203, 204, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 218, 274, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 377, 434, 604, 605, 606, 607, 608, 627
Evaluation Science 293
Evidence-based decision-making 293
FDG 118, 121, 222, 224, 379
Genome-Wide Association Study (GWAS) 417
GHTF（Global Harmonization Task Force） 333, 336
Information and Robot Technology (IRT) 312, 315, 316
FDG 118, 121, 222, 224, 379
iPS 細胞 ..... iii, 83, 92, 109, 175, 176, 196, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 274, 281, 282, 283, 284, 285, 292, 367, 377, 399, 408, 412, 413, 417, 418, 419, 425, 426, 430, 432,433, 442, 598, 604, 605, 607, 633
miRNA 157, 159, 160, 161, 195, 248, 249, 250, 251, 252
NICE（National Institute for Health and Care excellence） 335, 488, 489, 493, 494
Niche 90
NMR 12, 132, 133, 134, 135, 136, 139, 140, 141, 350
PacBio 49, 51, 53, 54, 55
PET 118, 119, 121, 122, 123, 221, 222, 223, 224, 225, 299, 302, 303, 357, 374, 375, 376, 378, 379, 381, 655, 657
Precision farming 519
Pre-competitive collaboration 230, 231
Prediction/extrapolation 293
Quality Adjusted-Life Year (QALY) 489
Quality of Life (QOL) 5, 8, 17, 40, 132, 155, 280, 298, 307, 308, 312, 316, 317, 429, 440, 489, 643, 645
Radiogenomics 299, 301
Screening 174, 228, 231, 476
siRNA 195, 241, 242, 248, 249, 252, 253
SPECT 224, 357, 376, 379
SPring-8 ..... 134, 136, 137, 140
Structure-based Drug Design 231
TALEN 12, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 211, 218, 276, 528
TCA サイクル 82
TILLING 法 16, 510, 513

Translational Medicine 229, 231
T 細胞免疫 266
XFEL..... 57, 136, 139
ZFN.....
12, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 211, 218, 276, 528
アウトリーチ ... 9, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635
悪性新生物.....15, 339
アクセシブルデザイン.....313, 315
アジュバント .....
14, 39, 257, 259, 261, 263, 388, 389, 391, 393, 397, 398, 399, 400, 657
アプタマー.....240, 248, 250, 251, 252, 253, 655
アルツハイマー .....
11, 73, 95, 98, 121, 160, 187, 215, 222, 223, 230, 231, 267, 299, 301, 302, 400, 408, 410, 411, 413, 414, 417, 418, 419, 420, 421, 655
アレルギー.....
61, 76, 169, 178, 386, 391, 437, 440, 441, 443, 444, 448, 524, 526
安全性試験.....
161, 179, 188, 208, 216, 217, 218, 229, 437
安全性評価. 12, 14, 39, 161, 175, 176, 202, 336, 343
アンチセンス .....
240, 241, 242, 248, 249, 252, 253
安楽死.....643, 644, 645, 646
遺伝子解析.....
9, 17, 44, 94, 95, 109, 261, 274, 336, 341, 363, 366, 367, 405, 417, 436, 439, 441, 443, 454, 455, 590, 593, 597, 598, 600, 601
遺伝子組換え技術（GM） .....
240, 510, 526, 527, 545, 586, 587, 592
遺伝子クローニング法..... 76
遺伝子研究.....
17, 411, 413, 415, 418, 431, 513, 598, 599
遺伝子診断.....42, 647
遺伝子治療.....
2, 8, 138, 202, 204, 205, 227, 240, 262, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 285, 359, 392, 417, 419, 421, 608, 655, 673
遺伝子デリバリー.....276
遺伝子発現.....
42, 43, 49, 50, 52, 54, 59, 62, 86, 89, 90, 97, 138, 156, 190, 199, 210, 248, 286, 382, 389, 390, 409, 530
遺伝子ベクター 276
遺伝性疾患.....
109, 271, 272, 276, 277, 363, 364, 386, 410, 413, 420, 454, 455, 456, 457
遺伝性疾患の治療.....276
医薬品医療機器等法 .....
15, 282, 284, 285, 298, 300, 307, 333, 334
医薬品化学.....178, 181
医療技術評価 .....
9, 339, 487, 488, 491, 492, 494, 503, 504
医療経済 .....
9, 241, 243, 339, 383, 431, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494
医療情報 .....
9, 14, 18, 23, 44, 227, 292, 301, 321, 326, 339, 345, 346, 363, 459, 460, 465, 476, 600
医療保障 .....
9, 339, 487, 488, 493, 502, 503, 505
医療倫理 16, 17, 610, 611, 638
インシリコ DR スクリーニング .....
13, 188, 189, 190, 191
インフォームド・コンセント.....
17, 598, 599, 601, 611, 638
インフォマティクス .....
11, 17, 18, 52, 229, 231, 513, 598
インプラントデバイス.....321
ヴァーチャルスクリーニング.....125, 126, 127, 129
栄養.....
12, 14, 29, 30, 73, 82, 85, 169, 281, 340, 344, 345, 346, 347, 349, 373, 438, 481, 482, 483, 518, 519, 520, 522, 524, 526, 527, 528, 529, 535, 536, 540, 547, 556, 577, 586, 644, 645,658, 659, 660
栄養環境 85

疫学 ..... iv, 8, 17, 18, 27, 31, 46, 108, 109, 186, 292, 339, 340, 341, 342, 343, 344,345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 356,361, 362, 363, 387, 398, 399, 400, 401, 402, 408, 414, 429, 438, 480, 482, 490,491, 493, 503, 598, 599, 600, 639, 640, 656, 657, 660
エクソーム解析 360, 363, 364, 443
エピゲノム 7, 11, 12, 13, 39, 42, 45, 50, 51, 54, 59, 60, 61,62, 63, 64, 84, 86, 92, 151, 152, 156, 276,344, 350, 372, 377, 436, 438, 443, 653
エピジェネティクス 62, 90, 91, 92, 232, 233, 344, 347,350, 367, 372, 377, 379, 381
エンドファイト 519, 521
オミクス 11, 12, 13, 36, 39, 40, 127, 128, 129, 150, 151, 152, 153, 507, 551, 654
オントロジー 460, 463, 464, 465
解糖系 82
概日リズム 106, 107, 108, 653
科学アドボカシー 633
科学コミュニケーション 597, 612, 613, 633, 634, 635
科学者教育 620
科学リテラシー 597, 629, 630, 633, 635
革新的バイオ医薬品 236, 237, 238, 243, 244
化合物ライブラリ 126, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 185, 229, 418, 655
画像解析システム 521
画像診断 221, 222, 223, 224, 225, 299, 357, 358, 366, 368, 374, 375, 376, 379, 381, 384, 461, 612
がん 7, 8, 9, 17, 27, 30, 31, 39, 42, 43, 44, 59, 60, 76, 82, 83, 84, 85, 107, 108, 114, 118, 119, 120, 121, 122, 136, 145, 146, 147, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 165, 169, 170, 172, 179, 215, 216, 218, 222, 235, 240, 242, 249, 250, 253, 257, 258, 259, 260, 261, 271, 276, 277, 278, 305, 307, 308, 339, 340, 341, 342, 343, 345, 361, 363, 364, 367, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 388, 389, 390, 391, 410, 418, 436, 438, 439, 441, 442, 443, 445, 475, 476, 479, 496, 499, 500, 644, 646, 653, 657
感覚器（目、耳、鼻、舌、皮膚） 8, 22, 339, 423, 424, 427
がん幹細胞 258, 373, 377, 379, 380, 381, 382, 383, 388
感染症 8, 30, 34, 39, 76, 78, 166, 169, 171, 178, 339, 387, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 423, 476, 619
がん超早期診断・治療機器 21, 307, 308
がん免疫 8, 76, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 276, 386, 388, 389, 390, 392, 393, 394
間葉系幹細胞 90, 284, 382, 387, 433, 434, 436, 438, 653
緩和ケア 643, 644, 645, 646
器官形成 89, 90, 91, 92
義肢装具 315, 317
希少疾患 8, 17, 187, 189, 274, 291, 339, 417, 418, 420, 421, 454, 456, 457, 472, 473, 476
既承認薬データベース 13, 188
擬天然物 237
機能的核磁気共鳴(fMRI) 653
機微技術開発 615, 618
ギフトオーサー 624
救急医療 103, 463, 644
吸収促進 192, 193, 196
教育 19, 31, 44, 52, 108, 128, 225, 289, 293, 317, 319, 344, 347, 362, 432, 475, 476, 480, 482, 483, 490, 491, 493, 513, 527, 548, 582, 616, 618, 619, 620, 624, 625, 626, 627, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 641, 649

クラウド端末 319, 320
計算機シミュレーション 114, 139
ゲノミックセレクション 16, 40, 510, 520
ゲノム.....
iv, v, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 16, 27, 28, 31, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 89, 90, 91, 114, 124, 125, 127, 133, 134, 136, 138, 141, 145, 150, 151, 152, 158, 171, 172, 181, 184, 187, 215, 236, 276, 342, 343, 344, 348, 349, 350, 360, 363, 364, 366, 367, 372, 377, 378, 379, 382, 383, 386, 387, 389, 397, 399, 400, 401, 405, 406, 408, 409, 411, 412, 417, 418, 419, 430, 431, 436, 438,439, 443, 455, 456, 457, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 479, 507, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 526, 528, 529, 554, 557, 569, 571, 576, 597, 657, 658, 659
ゲノム育種.....47, 512, 514, 520
ゲノムインフォマティクス 49, 52
ゲノムコホート 43, 44, 46, 47, 351
ゲノム編集.....
2, 8, 12, 16, 39, 40, 124, 138, 141, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 211, 212, 216, 217, 218, 276, 412, 417, 419, 507, 510, 511, 528, 529, 530, 531, 658
ケモインフォマティクス 125, 126, 127, 129, 130
原位置浄化法 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593
研究者倫理.....625
研究費不正使用 624, 626
研究倫理 .....
3, 4, 9, 597, 615, 624, 625, 626, 627, 638, 639, 640
研究倫理コンサルテーション..... 639, 640
健康管理 .....
9, 15, 16, 319, 320, 325, 326, 329, 339, 461, 463, 496, 497, 498, 499, 500, 506
健康機能性成分 529
抗加齢医学.....71, 72
合成バイオロジー..... 145, 146, 147
抗体医薬品.....
184, 227, 232, 235, 236, 240, 241, 244, 557
抗体療法 .....
257, 258, 262, 263, 388, 391, 392, 393, 417
行動科学 107, 482
行動規範 616, 618, 619, 620, 621, 626
光同調..... 106, 107
行動変容 342, 344, 481, 496, 497, 498, 499
ゴーストオーサー.....624
国連ミレニアム宣言 535, 536
骨代謝.....77, 429, 432, 433
コネクトーム 96, 97
個別化免疫療法 261, 262
コホート .....
iv, 8, 14, 16, 18, 44, 170, 335, 339, 340, 341, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 362, 363, 411, 412, 413, 414, 418, 419, 421, 427, 430, 431, 432, 433, 434, 479, 480, 481, 483, 484, 500, 528, 657
コンパニオン診断..... 299, 301, 380, 473, 475
コンビナトリアルケミストリー 179, 181, 184
コンビネーションデバイス 333
再生医療 .....
8, 9, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 40, 90, 91, 92, 118, 120, 121, 194, 195, 196, 200, 201, 202, 203, 208, 209, 215, 227, 229, 232, 233, 272, 273, 274, 275, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 307, 333, 337, 360, 367, 423, 424, 425, 426, 430, 432, 433, 434, 437, 472, 597, 598, 600, 604, 605, 606, 607, 608, 639, 655, 660
再生医療推進法.....281, 284, 424, 607
臍帯血..... 388, 390, 436, 437, 443
細胞分化制御 115
サルコペニア 73, 430, 434
酸化ストレス 11, 67, 68, 74, 653
シグナル分子 89, 90, 91
時計遺伝子.....106, 108, 109, 110
資源ナショナリズム 561, 564, 565
視交叉上核..... 106, 108, 109

システム生物学 14, 132, 133, 146, 545, 550, 551, 552
次世代シークエンサー ..... ii, iv, v, 11, 16, 17, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 55, 61, 63, 77, 78, 150, 153, 156, 163, 164, 169, 363, 369, 372, 377, 378, 412, 417, 419, 420, 421, 431, 434, 436, 438, 439, 443, 444, 454, 455, 507, 509, 569, 598, 600
次世代バイオ医薬品 236, 241, 243, 244
自然言語処理 459, 461, 463, 464, 465
疾患データベース 13, 189
疾患特異的 iPS 細胞 175, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 292, 412, 413, 418, 419, 420, 430, 432, 433
疾患モデル 94, 205, 218, 229, 274, 412, 417, 419, 459
疾患モデル細胞 200, 202, 204, 209, 213
疾患モデル動物 412, 419
疾病管理 15, 461, 463, 499, 500, 504, 505, 598
シミュレーション 16, 98, 102, 113, 114, 125, 127, 128, 129, 134, 135, 136, 145, 146, 229, 361, 468, 469, 470, 497
社会的受容（PA） 527, 529, 530
重症化 5, 40, 320, 323, 498
終末期医療 9, 597, 643, 644, 645, 646
終末期ケア 644, 645, 646
手術支援ロボット 14, 305, 308, 309
種多様性 569, 573
寿命遺伝子 66, 67, 71
循環器疾患 8, 15, 17, 22, 324, 339, 340, 342, 343, 349, 355, 361, 362, 368, 369, 410, 479, 496
小児 8, 165, 268, 339, 360, 400, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 450, 483
情報倫理 610, 611
生薬 556, 557, 558, 559
食品 9, 16, 18, 33, 36, 39, 63, 138, 147, 169, 342, 437, 440, 481, 482, 524, 525, 527, 528, 529, 540, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 564, 656, 657, 658
食品の第一次機能（栄養機能） 556
食品の第二次機能（嗜好、食感機能） 556, 559
食品の第三次機能（健康性機能・生態調節機能） 556, 559
食料自給率 9, 18, 36, 507, 508, 511, 535, 536, 537
食料需給予測 536, 537
食料備蓄 536
徐放化 8, 192, 193, 194, 195, 196
神経回路 77, 94, 96, 97, 98, 301
神経回路マッピング 94, 97
神経疾患 8, 11, 15, 30, 77, 94, 96, 97, 98, 99, 122, 136, 201, 217, 272, 301, 339, 405, 406, 408, 410, 411, 412, 415, 417, 418, 419, 421, 422, 444, 612,
人工核酸 240, 243, 248, 249, 250, 251, 252
人工血管 34, 305, 359, 441, 443, 444, 450
人工臓器 195, 305, 308, 437
人工多能性幹細胞 208, 212, 408
人工内耳 424, 425, 426, 427, 616
新生児 43, 44, 45, 436, 437, 438, 441, 443, 448
人体シミュレータ 103, 653
心電計 299, 320, 329, 358
心不全 15, 324, 343, 348, 355, 356, 357, 358, 360, 362, 364, 366, 367, 368, 440
睡眠覚醒リズム障害 107, 108
スーパーコンピュータ 127, 128, 129, 130, 146, 147, 243, 469, 470, 471, 653
数理モデリング 145, 146
筋ジストロフィ 249, 417, 418, 433
スマートウォッチ 319, 329

生活習慣病.....
22, 39, 60, 73, 82, 86, 107, 108, 109, 110, 319, 320, 321, 323, 324, 326, 347, 355, 356, 368, 389, 408, 438, 454, 461, 463, 472, 473, 479, 480, 481, 483, 484, 498, 499, 524, 525, 526, 527, 529
生活の質 5, 8, 132, 307, 308, 386, 423, 425, 643
精神疾患 .....
2, 8, 15, 27, 30, 31, 60, 95, 98, 107, 110, 339, 346, 405, 406, 408, 409, 410, 411, 413, 414, 436, 610, 611, 612, 658
精神神経疾患 94, 96, 97, 98, 217, 406
生体イメージング.....
8, 119, 120, 121, 123, 221, 380, 383, 398
生体機能代行装置..... 305, 308
生態系適応.....578, 581, 582, 583
生体材料 34, 425
生態的多様性 573
生物間相互作用 569, 572, 573, 576, 577, 580, 583
生物多様性.....
4, 5, 9, 18, 19, 40, 507, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 659
生物模倣技術 570, 572, 573, 574
世界食料サミット..... 534, 535, 536
セルロース系バイオエタノール .....
iv, 539, 541, 542, 543
全ゲノムシークエンス..... 17, 46, 380, 598, 599
先制医療 .....
5, 15, 40, 69, 95, 159, 301, 340, 344, 347, 349, 363, 408, 411, 417, 419, 430, 472, 475, 657
早期発見 .. 5, 155, 157, 159, 160, 299, 340, 342, 423
造血幹細胞移植 258, 276, 387, 388
層別化..... 40, 261, 374, 436, 444, 657
創薬 .....
5, 8, 12, 13, 14, 21, 26, 34, 39, 59, 60, 61,63, 68, 84, 85, 86, 98, 103, 109, 118, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127,128, 129, 130, 132, 133, 134, 135, 136, 137,140, 141, 145, 147, 152, 159, 161, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 196, 207, 208, 213, 221, 222, 223, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 240, 243, 244, 248, 249, 251, 252, 266, 280, 281, 284, 290, 291, 294, 339, 342, 356, 358, 361, 364, 367, 368, 374, 378, 380, 381, 382, 398, 401, 413, 430, 432, 433, 434, 443, 447, 454, 468, 469, 470, 473, 476, 598, 654, 655
尊厳死..... 644, 645, 646
ターゲッティング.....196
体液診断 155, 156, 157, 159, 160, 161
大環状物質.....237
大規模ネットワーク 152
第三世代シークエンサー 49, 51, 53, 54, 55, 56
代謝関連疾患 85
代謝工学 148, 153, 545, 546, 550, 551
代謝中間体..... 82, 83, 84
体性幹細胞.....280, 285, 430, 433, 605, 607, 653
体性細胞 284
滞留時間の長期化.....196
多階層.....39, 97, 150, 405, 474, 475, 654
多光子励起顕微鏡..... 118, 120, 121
多臓器連関..... 169, 468
知的財産 .....
26, 132, 305, 308, 368, 411, 418, 454, 455, 456, 457
低侵襲治療..... 307, 308
ティッピングポイント.....578, 579, 582, 583
低分子化合物 . 85, 181, 182, 229, 236, 361, 413, 420
データベース .....
13, 14, 16, 18, 36, 39, 40, 44, 54, 56, 60, 61, 62, 86, 87, 100, 101, 134, 135, 136, 140, 152, 159, 165, 174, 175, 176, 185, 186, 189, 190, 203, 227, 228, 229, 268, 286, 292, 307, 313, 314, 341, 343, 344, 346, 348, 361, 362, 364, 366, 381, 389, 405, 411, 413, 414, 418, 420, 431, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 468, 475, 490, 491, 505, 526, 527, 529, 569, 570, 571, 572, 574, 581, 582, 600, 608, 612
適応外使用..... 188, 189
デュアルユース .....
9, 17, 597, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621

電子カルテ.....
ii, 13, 16, 23, 33, 37, 40, 321, 345, 346, 349, 350, 351, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 468, 474, 503
電子顕微鏡.....97, 132, 133, 134, 135, 138, 139
天然物合成系 237
統計的モデリング.....146
糖尿病.....
17, 22, 27, 66, 68, 77, 86, 163, 165, 167, 169, 170, 178, 231, 236, 321, 324, 327, 348, 351, 355, 356, 357, 359, 360, 367, 410, 418, 430, 431, 438, 454, 473, 479, 498, 499, 524, 525, 657
特殊ペプチド 236, 237, 238
都市鉱山 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567
ドラッグリプロファイリング.....
185, 186, 188, 189, 190, 191
トランスクリプトーム.....
13, 43, 45, 86, 127, 150, 151, 152, 380, 417, 443
難治性疾患.....
11, 22, 76, 209, 213, 230, 355, 418, 432, 440, 443, 447
二次利用 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466
認知機能 .....
15, 312, 314, 315, 316, 406, 413, 414, 420, 482
認知症.....
15, 22, 72, 73, 74, 94, 98, 121, 122, 215, 222, 224, 225, 230, 299, 314, 405, 408, 409, 410, 411, 413, 417, 418, 420, 431, 473, 479, 644, 645, 646
脳科学.....
4, 7, 11, 20, 41, 94, 95, 96, 97, 107, 218, 300, 301, 346, 405, 597, 610, 612, 615, 616, 620, 660
脳画像...405, 408, 412, 413, 414, 419, 420, 610, 612
農作業の効率化.....521
農薬低減 40, 519
バイオインフォマティクス .....
7, 13, 20, 28, 30, 36, 46, 49, 125, 127, 129, 130, 136, 147, 168, 341, 347, 373, 398, 411, 470, 545, 551, 615, 654
バイオエタノール.....
34, 35, 539, 540, 541, 542, 543, 547, 548, 551, 552
バイオオーグメンテーション.....
586, 587, 590, 591, 592, 659
バイオ化学品 .....
9, 40, 507, 541, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551
バイオガス..... 540, 541, 542
バイオシミラー .....
v, 19, 240, 241, 243, 244, 245, 246, 383, 384, 394, 555, 557
バイオスティミュレーション.....
586, 587, 588, 591, 592, 659
バイオセキュリティ .....
9, 597, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621
バイオセンサ 321, 322, 325, 326, 327
バイオソープション 565, 566, 567
バイオディーゼル..... 539, 542, 543
バイオ燃料.....
19, 34, 35, 325, 537, 539, 540, 541, 542, 543, 545, 548, 551
バイオバンク .....
17, 28, 43, 44, 45, 47, 159, 160, 335, 341, 343, 345, 347, 350, 473, 474, 475, 476, 477, 598, 599, 600, 601
バイオマーカー.....
8, 15, 40, 43, 62, 85, 95, 96, 97, 98, 124, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 165, 170, 172, 259, 262, 291, 299, 301, 321, 325, 342, 347, 348, 349, 350, 356, 358, 366, 368, 374, 379, 380, 381, 383, 389, 399, 408, 409, 411, 412, 413, 414, 417, 418, 419, 420, 421, 430, 436, 438, 441, 443, 444, 472, 474, 653, 655, 657, 659
バイオリーチング（固体からの有価物の抽出） .....
565, 566, 567
胚性幹細胞.....207, 212, 601, 605, 606, 608
発酵生産 .16, 545, 546, 547, 549, 550, 551, 555, 557
発症率..... 427, 438, 496, 498, 499

発達障害 346, 405, 409, 411, 414, 436, 439, 441, 443, 444, 447, 658
パワーアシスト技術 315
被験者保護..... 9, 597, 638, 639, 640, 641
微小環境 90, 157, 259, 261, 262, 263, 373, 379, 383, 389, 390
ヒステリシス 583
ヒストン修飾 52, 55, 59, 61, 62, 438
微生物叢 40, 171, 658
微生物変換.....546, 550
ビッグデータ ..... ii, iv, 11, 18, 24, 37, 38, 40, 45, 103, 128, 129, 152, 301, 335, 346, 348, 364, 463, 505, 617, 635
ヒト化動物（マウス）.....216, 218, 219, 655
ヒトゲノム解読.....11, 240, 300, 301, 341
ヒト受精胚..... 208, 604, 608
ヒト免疫 76, 77, 78, 79, 80, 262, 263, 387, 389, 391, 392, 399
病原体（ウイルス、細菌、真菌、原虫）..... 163, 166, 387, 396, 397, 400, 401, 616, 617, 618, 619
費用対効果..... 40, 229, 243, 374, 398, 399, 487, 489, 492, 493, 582
肥料低減 518, 519, 520
品種改良 .16, 203, 204, 205, 508, 509, 510, 542, 579
ファイトレメディエーション..... 586, 587, 589, 591, 593, 594, 659
フィールド・ベースド・イノベーション.....313, 315
フィジオーム 114
複合免疫療法 258, 259, 260, 261, 262, 263, 388, 390, 393
副作用..... 84, 103, 118, 127, 128, 176, 184, 185, 186, 188, 189, 192, 208, 235, 242, 257, 263, 266, 292, 294, 299, 333, 345, 374, 386, 388, 399, 436, 439, 448, 461, 470, 473, 474, 475, 554
物理刺激 194, 196
ブラウンフィールド 588, 591, 593
フレキシブルセンサ 321, 322
プロファイリング..... 87, 89, 175, 176, 189, 190, 558
分化誘導 163, 208, 209, 210, 211, 212, 280, 281, 282, 284, 426
分子動力学計算（MD） 128, 129
分子標的薬..... 215, 258, 261, 266, 373, 374, 376, 378, 379, 383, 384
分子プローブ 118, 119, 120, 121, 122, 123
放射線治療..... 34, 221, 267, 305, 373, 374, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383
保健指導 347, 497, 498
保険者..... 460, 461, 475, 488, 493, 497, 498, 499, 504, 505
保障..... v, 3, 5, 9, 16, 18, 27, 28, 34, 245, 339, 487, 488, 490, 492, 502, 503, 504, 505, 507, 512, 518, 534, 535, 536, 537, 564, 617, 643, 658
マーモセット . 97, 216, 218, 405, 410, 412, 413, 419
マイクロ RNA 155, 159, 160, 399
マイクロドージング 118, 120, 121
マルチモーダルイメージング..... 119, 120, 654
メカノセンサー 112, 115
メカノバイオロジー 89, 91, 92, 112, 113, 114, 115, 653
メタゲノム..... 14, 16, 40, 42, 43, 45, 46, 103, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 522, 569, 571, 593
メタボローム 12, 13, 39, 40, 84, 86, 147, 150, 151, 152, 153, 168, 169, 171, 172, 373, 377, 379, 380, 399, 469, 474, 530, 546, 551, 653

免疫 .....
1, 4, 7, 8, 11, 13, 14, 20, 30, 31, 41, 51, 52, 59, 61, 62, 68, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 107, 118, 119, 120, 121, 123, 138, 139, 157, 158, 168, 169, 171, 172, 195, 199, 210, 215, 216, 235, 242, 244, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 276, 280, 283, 339, 361, 374, 378, 381, 382, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 397, 398, 399, 400, 401, 404, 408, 417, 429, 433, 436, 437, 439, 440, 443, 444, 448, 472, 527, 558, 653, 655, 657
免疫応答ダイナミクス 76, 77
免疫細胞療法 262, 280, 390, 393
免疫システム 76, 77, 78, 199, 386, 387, 390, 429
免疫疾患 .....
8, 59, 76, 77, 78, 120, 169, 216, 235, 339, 386, 398, 400, 417, 429
免疫賦活薬.....267
免疫療法 .....
257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 266, 267,268, 273, 281, 386, 387, 388, 389, 390, 391,392, 393, 437, 439, 440, 443, 444, 448
薬効試験 218
有限要素法.....469
ユーザー・ドリブン・イノベーション 315, 316
ユニバーサルデザイン.....312, 313, 315, 316, 656
予防先制的介入医療 103
ラベルフリー 175, 176
リード化合物 .....
125, 126, 133, 178, 179, 181, 228, 229, 230
リード最適化 125, 126, 128, 129
リスクコミュニケーション 632, 633, 660
粒子加速器..... 223, 224, 225
量子化学計算（QM） 129
臨床研究 .....
v, 5, 12, 23, 26, 28, 31, 43, 80, 96, 97, 115, 124, 156, 186, 190, 191, 222, 223, 225, 262, 263, 264, 269, 272, 273, 275, 276, 277, 280, 281, 282, 285, 292, 299, 300, 303, 305, 307, 308, 320, 351, 357, 358, 361, 362, 365, 366, 367, 368, 369, 373, 376, 378, 380, 383, 389, 392, 393, 399, 405, 407, 413, 414, 418, 419, 420, 434, 438, 439, 441, 442, 446, 447, 474, 476, 600, 604, 605, 607, 624, 625, 626, 638, 639, 640, 656, 657, 660
臨床試験 .....
iii, v, 23, 26, 32, 35, 37, 63, 79, 166, 174, 184, 185, 186, 189, 196, 197, 204, 223, 225, 233, 241, 242, 248, 249, 250, 253, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 281, 282, 283, 285, 286, 288, 290, 291, 292, 307, 308, 310, 332, 333, 335, 337, 342, 345, 346, 351, 368, 374, 377, 380, 381, 382, 384, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 398, 399, 401, 413, 414, 418, 420, 427, 432, 437, 441, 443, 450, 468, 470, 608, 612, 624, 625, 638, 639, 640, 641
倫理 .....
iii, 3, 4, 5, 9, 16, 17, 37, 46, 61, 69, 165, 168, 207, 215, 219, 271, 275, 276, 285, 286, 287, 291, 292, 313, 333, 335, 336, 341, 362, 363, 377, 402, 425, 434, 443, 455, 474, 498, 581, 597, 598, 599, 600, 601, 604, 605, 606, 607, 608, 610, 611, 612, 613, 615, 616, 617, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 630, 631, 638, 639, 640, 641, 646, 660
倫理審査委員会 .....
286, 474, 607, 610, 638, 639, 640, 641
レアメタル.....
9, 40, 507, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 590
レギュラトリーサイエンス .....
ii, 2, 5, 8, 13, 14, 15, 22, 37, 40, 227, 242, 285, 287, 288, 289, 291, 292, 294, 298, 305, 332, 337, 400, 401, 607, 619, 656, 657
レジームシフト 577, 582, 583
レジリエンス 576, 577, 578, 579, 580, 583
レセプト .....
16, 185, 188, 189, 460, 462, 490, 493, 497, 505
老化制御 67
ロコモティブシンドローム .....
11, 113, 115, 429, 430, 431
ロボット介護機器.....15, 298, 314, 316

ロボット倫理 610, 611
ワクチン .....
19, 23, 27, 31, 34, 39, 76, 178, 196, 218, 227, 233, 240, 246, 257, 259, 260, 261, 262, 263, 266, 267, 268, 342, 350, 351, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 423, 448, 526, 529, 554, 558, 657
和食：日本人の伝統的な食文化 529

（付録４）研究開発の俯瞰報告書（2015 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-FY2015-FR-02）

俯瞰区分	研究開発領域	
エネルギー供給	化石資源利用の高効率発電（省化石資源消費・高効率化）	高効率火力発電
		高効率固体酸化物形燃料電池
	化石資源利用における二酸化炭素排出削減（低炭素化・温暖化抑制）	二酸化炭素回収・貯留システム（CCS）
	再生可能エネルギー導入による低炭素化の推進（低炭素化･温暖化抑制）	太陽光
		風力
		バイオマス（固体燃料、液体・気体燃料、生物設計）
		地熱
		海洋エネルギー（波力、潮流、海流、海洋温度差）
	高品位エネルギーの安定供給（エクセルギー、セキュリティ､負荷平準化、環境負荷低減）	重質油の高度利用
		低品位石炭資源の革新的な改質・輸送・転換技術とエネルギー・製鉄分野への利用
		天然ガスの高度利用（超高効率発電・天然ガスからのコプロダクション（トリジェネレーション）・LNG 冷熱利用技術による高効率化）
		非在来型石油・天然ガス資源の採掘技術
		全負荷帯での超高効率発電による CO_2 排出量抑制
		中温作動の固体電解質による新規プロセス
		分散電源と再生可能エネルギーとの融合システム
		エネルギーネットワーク技術
	ものづくりの高効率化（製造業高効率化、低位熱高度利用）	排熱利用低温吸熱反応（吸熱反応による排熱回収のための低温作動型触媒、低温排熱の高質化技術－エクセルギー再生）
		産業分野における熱利用、未利用熱の効率的利用
		新規石油化学製品製造ルート
	輸送用燃料の低炭素化	バイオマス利活用とバイオ燃料製造技術

エネルギー利用	多様な社会的要請に応えるエネルギーサービス	安全安心を支えるエネルギー利用
		労働、雇用や生活スタイルとエネルギーサービス
		健康、医療、介護、高齢者支援におけるエネルギーサービス
		省エネ対策がもたらすコベネフィットの評価と見える化
	エネルギー効率の高いサービスの提供	エネルギー消費実態の把握
		ネットワークとビッグデータの活用
		需要側資源を活用したエネルギー需給マネジメントシステム
		消費者行動に着目したエネルギー利用の高効率化
		熱利用実態を踏まえた機器高効率化
		建物躯体と建築設備の統合的高効率化
		次世代交通・運輸システム
		新しいエネルギー利用を社会に定着させる技術
	低炭素化を実現するエネルギー利用	次世代自動車の利用拡大と高効率化
		未利用中低温排熱源の効率的活用
		建築物における太陽エネルギー活用
		水素エネルギーの利用浸透
原子力	原子力をより安全に維持・活用する場合に取り組むべき研究課題	リスク評価と管理の手法
		原子炉の設計・建設・維持
		原子炉の保全学
		原子力に関する防災
		過酷事故への対応
		原子力基盤技術の開発
		新型炉（核融合含む）の研究・開発
		核燃料サイクルの技術
	原子力の将来にかかわらず取り組むべき研究課題	高レベル放射性廃棄物の管理・処分
		低レベル放射性廃棄物の管理
		使用済み核燃料の管理
		プルトニウムの管理手法
		ウラン廃棄物の管理手法
		原子炉の廃止措置（デコミ）
		福島第一原子力発電所事故への対応

		環境修復の手法
		環境・人体への放射線影響（防護含む）
		原子力に関するリスクと人間・社会
		原子力に関する規制
		3S（原子力安全、核セキュリティ、保障措置）
		原子力に関する国際的視野
		原子力の政治経済学
	原子力に依存しない場合に取り組むべき研究課題	国際的視野、社会的視野を含んだ原子力に依存しないための戦略
環境	持続可能な人間居住	建築と住環境（室内環境、建物の環境性能、建物周辺の環境）
		都市・地域計画（コンパクトシティ、インフラ管理含む）
		モビリティとその管理
		安全な水の供給（水道と安全性確保）
		水環境管理（下水道、浄化槽、湖沼、水辺創造など）
		人間居住による環境負荷（GHG 排出、水、大気への排出、緑地の喪失）
		都市環境と健康影響（大気、化学物質、緑地、熱環境等）
		開発途上国の人間居住と適正技術
	生態系サービスの適正管理	生物多様性の保全と持続的利用
		陸域資源と生態系管理（含む陸水）
		沿岸域および海洋の資源と生態系管理
		流域レベルの生態系管理（森林から海まで）
		生物多様性及び生態系サービスの評価
		生態系サービスの管理システム・制度のための技術管理
	持続可能な生産と消費	製造業におけるグリーン技術（ゼロエミッション、環境配慮設計、クリーナープロダクション）
		サプライチェーンの環境マネジメント
		LCA に基づく生産と消費管理
		廃棄物の発生抑制
		リサイクル技術（都市鉱山含む）
		水の循環利用技術

		有害物質のマネジメント（PRTR、RoHS 含む）
		元素の循環と利用（リン・窒素）
		開発途上国による循環型技術（農村型小規模バイオガス化装置）
	災害による環境への影響低減と環境の再創造	自然災害（地震、津波、台風、干ばつ、豪雨、豪雪、火山等）が地域環境へ及ぼすリスク
		人為的災害（工場等での事故、危険物質運搬時の事故等）が環境へ及ぼすリスク
		災害のリスク（人間への被害、環境への被害）の予防対策
		災害発生直後の環境情報観測・把握手法とリスク軽減手法
		災害廃棄物処理と利活用
		自然環境の回復過程の促進
		社会環境の再創造手法
	観測・計測とその情報に基づく環境管理	地球規模の環境モニタリング（リモートセンシングと実測）
		地域の環境と人間活動の把握（地域の環境計測、人間活動とその影響の把握）
		環境情報基盤の整備と活用（ユビキタス情報、環境ビッグデータ、GIS）

2．ライフサイエンス・臨床医学分野（CRDS-FY2015-FR-03）

俯瞰区分	研究開発領域
基礎生命科学	ゲノム
	バイオインフォマティクス
	エピゲノム
	老化
	免疫
	代謝
	発生・再生科学
	脳科学
	臓器連関
	生物時計
	バイオメカニクス
	分子イメージング
次世代基盤技術	*in silico*創薬技術
	構造生命科学
	システムズバイオロジー（創薬）
	トランスオミクス（統合オミクス解析）
	新規バイオマーカー
	マイクロバイオーム
	創薬スクリーニング技術
	メディシナルケミストリー
	ドラッグ・リポジショニング
	剤型技術（徐放化など）
	ゲノム編集
	モデル細胞
	モデル動物
	生体イメージング
医薬品など	低分子医薬品
	中分子医薬品
	高分子医薬品（抗体医薬）
	高分子医薬品（核酸医薬）
	がん免疫治療
	治療ワクチン

	遺伝子治療
	再生医療
	レギュラトリーサイエンス（医薬品）
医療・介護・福祉機器	診断機器
	治療機器
	介護・福祉機器
	ウエアラブルデバイス
	レギュラトリーサイエンス（医療機器）
健康医療全般	疫学・コホート
	循環器疾患
	がん
	免疫疾患
	感染症
	精神疾患
	神経疾患
	感覚器疾患
	運動器疾患
	小児疾患
	希少疾患
	医療情報
	臓器シミュレーター
	個別化医療
	予防
	医療経済評価、医療技術評価
	健診・健康管理
	医療保障制度
グリーンバイオ	作物増産技術
	持続型農業
	高機能高付加価値作物
	食料安全保障概念の変遷と政策対応の課題
	バイオリファイナリー
	化成品原料／バイオ化学品（再生可能化学品ならびにバイオプロセス製造品）
	バイオ医薬品・食品原料

	資源・レアメタル回収
	生物多様性・生態系
	生態適応
	環境浄化
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
	研究倫理
	リテラシー・アウトリーチ
	被験者保護
	終末期医療・ケア

3．情報科学技術分野（CRDS-FY2015-FR-04）

レイヤー	俯瞰区分	研究開発領域
基盤	基礎理論	情報理論
		暗号理論
		離散構造と組合せ論
		計算複雑度理論
		アルゴリズム理論
		最適化理論
		プログラム基礎理論
		データアナリシス
	デバイス・ハードウエア	集積回路技術
		MEMS デバイス技術
		フォトニクス
		プリンテッドエレクトロニクス技術
		極低電力 IT 基盤技術
		量子コンピューティングデバイス
		メモリーとストレージ
		アクチュエーター
		センサー
		アナログ回路
		情報処理
		通信
		エネルギーハーベストデバイス
		電源
	通信とネットワーク	光通信技術
		無線通信技術
		ネットワーク・エネルギーマネジメント
		ネットワーク仮想化技術
		通信行動と QoE（Quality of Experience）
		情報ネットワーク科学
		新たな情報流通基盤
	ソフトウエア	ソフトウエア工学
		組込みシステム
		プログラミングモデルとランタイム
		システムソフトウエアとミドルウエア

	IT アーキテクチャー	エンタープライズ・アーキテクチャー
		ソフトウエア定義型アーキテクチャー
		クラウドコンピューティング
		モバイルコンピューティング
		ワークロード特化型アーキテクチャー
		ハイパフォーマンスコンピューティング（HPC）
	IT メディアとデータマネジメント	ビッグデータの統合・管理・分析技術
		ユーザー生成コンテンツとソーシャルメディア
		センサーデータ統合検索分析技術
		時空間データマイニング技術
		次世代情報検索・推薦技術
		個人ライフログデータの記録・利活用技術
	人工知能	探索とゲーム
		機械学習、深層学習
		オントロジーと LOD
		Web インテリジェンス
		知能ロボティクス
		統合的人工知能
		汎用人工知能
		認知科学
	ビジョン・言語処理	大規模言語処理に基づく情報分析
		言語情報処理応用（機械翻訳）
		言語情報処理応用（音声対話）
		画像・映像の意味理解
		言語と映像の統合理解
	インタラクション	BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）
		人間拡張工学
		ハプティクス（触覚）
		ウエアラブルコンピューティング
		HRI（ヒューマン･ロボット・インタラクション）
		グラフィックス・ファブリケーション

戦略	ビッグデータ	ビッグデータ基盤技術
		ビッグデータ解析技術
		クラウドソーシング
		プライバシー保持マイニング技術
		IT メディア分野におけるビッグデータ
		ライフサイエンス分野におけるビッグデータ
		教育とビッグデータ
		社会インフラとビッグデータ（交通、ヘルス、防災など）
		オープンデータ
		著作権とビッグデータ
		ビッグデータとプライバシー
	CPS/IoT	CPS/IoT アーキテクチャー
		M2M
		社会システムデザイン
		CPS/IoT セキュリティー
		応用と社会インパクト
		ものづくりと IoT
	知のコンピューティング	知のメディア
		知のプラットフォーム
		知のコミュニティー
	セキュリティー	次世代暗号技術
		IT システムのためのリスクマネジメント技術
		要素別セキュリティー技術
		認証・ID 連携技術
		サイバー攻撃の検知・防御次世代技術
		プライバシー情報の保護と利活用
		デジタル・フォレンジック技術

４．ナノテクノロジー・材料分野（CRDS-FY2015-FR-05）

俯瞰区分	研究開発領域
環境・エネルギー	太陽電池
	人工光合成
	燃料電池
	熱電変換
	蓄電デバイス
	パワー半導体
	グリーン触媒
健康・医療	生体材料（バイオマテリアル）
	再生医療用材料
	ナノ薬物送達システム（ナノ DDS）
	バイオ計測・診断デバイス
	イメージング
	バイオイメージング
	生体イメージング
社会インフラ	構造材料
	構造材料（金属系）
	構造材料（複合材料）
	水処理用分離膜
	高温超伝導送電
	センシングデバイス・システム
	放射性物質の除染・減容化など基盤的技術
情報通信・エレクトロニクス	超低消費電力ナノエレクトロニクス
	二次元機能性原子薄膜（グラフェンなど）
	スピントロニクス
	フォトニクス
	有機エレクトロニクス
	ＭＥＭＳ／ＮＥＭＳ
	異種機能三次元集積チップ

基盤科学技術	界面制御	
	空間・空隙構造制御	
	分子技術	
	バイオミメティクス	
	分子ロボティクス	
	元素戦略・希少元素代替技術	
	データ駆動型材料設計（マテリアルズ・インフォマティクス）	
	トップダウン型プロセス（半導体超微細加工）	
	ボトムアップ型プロセス	
	ナノ計測	
		走査型プローブ顕微鏡（SPM）
		電子顕微鏡
		放射光・X線・粒子線
		超高速時間分解分光
	物質・材料シミュレーション	
	ナノテクノロジーのリスク評価・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-FY2015-FR-06）

俯瞰区分	研究開発領域
モデリング	先端的数理モデリング
	先端的統計モデリング
	行動のモデリングとソフトコンピューティング
	エージェント・ベース・シミュレーション
	データ設計
	データ同化
	モデルの正則化・最適化
	機械学習・データマイニング
	モデル統合に基づくシステム設計とその評価
制御	学習制御／適応制御
	ロバスト制御
	最適制御／予測制御
	分散協調制御
	確率システム制御
	ハイブリッドシステム制御
	大規模ネットワーク制御
	異常検出
	環境エネルギーとシステム制御
	都市インフラとシステム制御
最適化	最適化コアモデルと関連諸技術
	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

複雑システム	複雑系生命科学
	複雑系脳・神経科学
	複雑系数学
	複雑系物理学
	複雑系数理モデル学
	複雑系社会学
	複雑系経済学
サービスシステム	サービス価値創造基盤システム
	サービスシステムモデル
	価値共創過程のモデリング
	サービスデザイン
	価値共創の測定・評価
	製品サービスシステム（Product-Service Systems）
	地域・コミュニティサービスシステム
	対人サービスシステム
	IT サービスシステム
システム構築方法論	合意形成
	問題構造化技法
	高信頼要求工学
	システムアシュアランス
	コンセプトエンジニアリング
	System of Systems（SoS）アーキテクチャ
	ライフサイクルマネジメント
	プロジェクトマネジメント
	品質マネジメント

謝　辞

本報告書の作成において、研究開発戦略センター（CRDS）内外の多くの方々の継続的なご協力を賜った。各俯瞰区分で特任フェローをお引き受けいただいた有識者の先生には広範な専門知識と深い洞察に富んだご指摘をいただいた。また、それぞれの俯瞰区分のもとにお集まりいただいた専門領域の俯瞰委員の先生方には、当該領域における研究開発領域の抽出、各領域の現状と課題、国際比較などに関する調査分析に基づいて第 3 章の執筆に多大なお力添えを賜った。

俯瞰活動に協力いただいた関係者各位から、俯瞰作業の各段階において常に適切なアドバイスをいただき、本報告書を上梓することができた。紙面の都合でこれらの方々すべてのお名前をあげることはできないが、ここに深く感謝の意を表すとともに厚く御礼を申し上げたい。

研究開発戦略センター
ライフサイエンス・臨床ユニット一同

■研究開発の俯瞰報告書作成メンバー(2015 年 3 月時点)■

浅島　誠	上席フェロー
永井　良三	上席フェロー
児山　圭	フェロー
辻　真博	フェロー
飛田　浩之	フェロー
三浦　謙治	フェロー
峯畑　昌道	フェロー
矢倉　信之	フェロー

※お問い合わせなどは下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2015-FR-03

研究開発の俯瞰報告書

ライフサイエンス・臨床医学分野(2015年)

Panoramic View of the Life Science and Clinical Research Field (2015)

平成 27 年 4 月　April 2015
ISBN 978-4-88890-452-0

国立研究開発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/Clibical 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番地
電　　話　03-5214-7481
ファックス　03-5214-7385
http://www.jst.go.jp/crds

©2015　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.

ISBN978-4-88890-452-0

