

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「次世代シーケンサー」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。

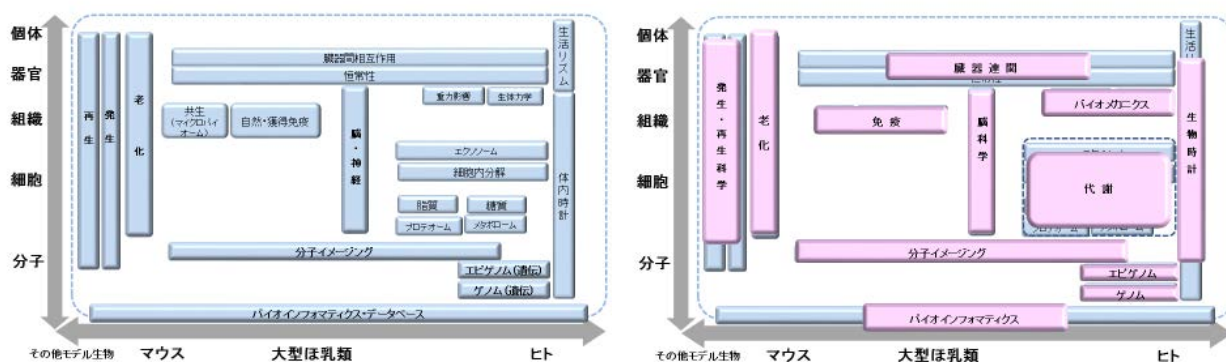


図 3 - 1 俯瞰図（左図）と、調査対象領域（右図）の位置付け

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

次世代シーケ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の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の理解を進める領域。

（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ケ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次世代シーケンサー・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。次世代シーケ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。その中であって、我が国は残念ながら、諸外国に一步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クス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クスが必要であり、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⁾を採用したシーケ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ケ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ケ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ケ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ケ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、数十台のシーケ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 Biobank⁹⁾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、次世代シーケ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ケ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ケ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：次世代シーケ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・シーケ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ケ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

次世代シーケンサー、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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、次世代シーケ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。 ・ 次世代シーケ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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 計測技術や機械工学に医学・生物学を組み合わせ、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。

研究開発領域
基礎生命科学

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンサーを 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンサーの次のシーケ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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンサーを 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ケンス、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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> イルミナの前身である Solexa は英国の Cambridge、次世代のシーケ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（UK Biobank などその 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-EBI²⁰⁾ 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンサーを 180 台以上もつ世界最大のシーケ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	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 独自にシーケ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ている。
	産業化	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンサーが 50 台を超えるような公的大規模シーケ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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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に、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	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> Macrogen 社が大規模シーケ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、シーケンサーは現在、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 Assembly²⁾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）シーケンサーの登場

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）シーケンサー 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ェア 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 第三世代シーケ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 第三世代シーケンサー 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

ウェア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、ソフトウェ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、ソフトウェ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ィクスは大きく発展するであろう。

3-4 第二世代シーケ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）シーケ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ィ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ェ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ェア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ェア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ェ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 第二世代シーケンサーと遺伝子発現量解析

第二世代（次世代）シーケ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。第二世代シーケ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、第三世代シーケンサー 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 第二世代シーケ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ケ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に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。第二世代シーケ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ck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ィ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ケ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ィクスのソフトウェ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ィクスのソフトウェアも作成されたが、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ェ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ケンサー用のゲノムインフォマティクスソフトウェ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ィクスソフトウェ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ェ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ケンサーを購入し、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ェ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ィ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、これには時間がかかる可能性がある。たとえば第三世代シーケンサーの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、第二世代シーケ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ケンサーを遅れることなく利用してゆく必要がある。もう一步踏み込んで、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ケ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 Institute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YouTube²⁴⁾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を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加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ケンサーの 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ェアを発表したのは、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。むしろ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ェアであるが、当初はこの目的にだけ特化したソフトウェアが作成されたが、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、第二世代シーケンサーの普及は、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ケンサーでは、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。幸い第三世代シーケンサーの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ィクス、比較ゲノム、次世代シーケンサー、第二世代シーケンサー、第三世代シーケンサー、1分子リアルタイムシーケンサー、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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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ィクス分野、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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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・第三世代シーケンサーが多数購入され、米国からのソフトウェアも輸入され、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ィクスも育ちつつある。 ・ 我国独自のシーケンサーが開発され、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ィクスソフトウェ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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第二世代・第三世代シーケンサーを販売する米国企業の代理店が成長。 ・ 第二世代・第三世代シーケ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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ ゲノム解読装置およびゲノム解析ソフトウェア研究で世界をリードしている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ ゲノム解読装置およびゲノム解析ソフトウェ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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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ェアは世界をリードしている。 ・ Illumina 社の第二世代シーケンサーは、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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中国 BGI を中心にゲノム解析ソフトウェ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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 韓国はアメリカに大きな韓国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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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 Of 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、世界を席卷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の意味している。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かかっている。この調節因子は、遺伝子が転写され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 Science²⁾による近年の発表論文における国別の動向を見ると、米国がおおよそ47%、日本が約6%、中国がおおよそ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⁹⁾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-CREST¹⁴⁾、JST さきがけ¹⁵⁾、NEDO¹⁶⁾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るが、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、次世代シーケンサーにおいては米国製の機器が席卷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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> BluePrint 計画など、米国について力を入れている他、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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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。 次世代シーケンサー技術は 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 次世代シーケンサーについては、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	△	-	<ul style="list-style-type: none"> シーケンサーを除き、創薬などの成果はまだ現れていない。

韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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_Englis_h.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=HOMME004-MNU0710-MNU1028-MNU1029](http://www.nih.go.kr/NIH/eng/contents/NihEngContentView.jsp?cid=19822&menuIds=HOMME004-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-ihc.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://ihc-epigenomes.net/>
- 9) 渡邊 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至っている。

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に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、ヒトの寿命との関連も指摘され、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) 老化制御の中核、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、その統合的な制御を担う機構の解明が次の課題であったが 2013 年に Dongsheng Cai⁵⁾、Shin-ichiro Imai⁶⁾ 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、SASP⁷⁾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要がある。

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 SASP⁷⁾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體（ラパログ）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場所である。

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) 研究施設の設定

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要がある。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、設立した研究拠点到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NIA²⁾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) ゲノムシーケンシング技術、(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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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が課題¹³⁾。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 Foundation¹⁸⁾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 Laboratories¹⁹⁾を設置し集中的な支援を行っている。

	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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性化させている。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 Calico⁹⁾、Craig Venter らによって設立された HLI¹⁰⁾ 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と思われる。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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べき。

研究開発領域
基礎生命科学

中国	産業化	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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た。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返されている。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への理解

（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が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きている。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 Immunometabolism」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ケ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、次世代シーケ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フォ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⁾になっている。
- ・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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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きている。 ・ 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、世界的に著名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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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ジン酸) 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 STAT3⁶⁾、ヒストン H3⁷⁾や紡錘体チェックポイントタンパク質 Bub3⁸⁾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 あるのではなく、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 (JMJD) 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 JMJD 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 adnosyltransferase : 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付」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 (metabolomics) 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、“metabolome”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、“metabolomics”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・Agiost²⁰⁾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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 年に発表された「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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 大手企業（例えばサムスンなど）がバイオ・医薬・医療産業にも事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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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-ihc.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な細胞種とそれらが作り出す組織・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出す組織・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っている。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きている。

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れており、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イ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、シーケンス能力、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フォームが必要。
- ・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フォームが必要。
- ・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っ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ケ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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 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。 シーケンスパワーの不足、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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 次世代、次次世代シーケ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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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。 Beijing Genome Institute (BGI) のパワーは発生生物学の分野にも及び、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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> Beijing 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	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	↓	<ul style="list-style-type: none"> 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 曾我部正博監修「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・インターフェー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・インターフェースの開発」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ふ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十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規模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ルニア州が年に 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マイ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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・認知症の画像マーカー（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ー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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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当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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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ーの開発により低コストの創薬研究が加速する。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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.sci.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・枚举】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【枚举】するための、後半部分には至っていない — まして、そこに至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料する；

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・枚举】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」とことと「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。このような、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・医学の専門家の中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度化・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⁾、Lindsay 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始まっている。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始まっている。

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、我が国にあつては、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。
- ・大規模シーケ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な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 <i>in silico</i> 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 <i>in silico</i> 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十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じて活発である。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) Lindsay 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 ρ 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。

哺乳類の中核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、中核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、中核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な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核時計を介さず、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步先んじている。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和生活習慣病やうつ病、がん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、日本で追いつけていたが、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、適切とはいえな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

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生まれ、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た。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た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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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 Phonic Bioimaging (2011, 2012, 札幌), Sapporo Symposium on Biological Rhythm³⁾ (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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 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ingham）、ブランドイース大学（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。
	応用研究 ・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 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（ハーワードヒューズ[®]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）

研究開発領域
基礎生命科学

	産業化	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・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（チャールスリパーなど）
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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 Project¹¹
	応用研究 ・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・治療用光照射装置（各社）
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・応用研究はまだ萌芽的段階である。
	産業化	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・産業化の動きはない。

韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 見るべき応用研究は少ない。
	産業化	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 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/clo4g>
- 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-shibatatas/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 Drillis²⁾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）をもっているのか、その機構はどのような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起こす）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、創傷治療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⁾が生まれ、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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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 Bose²⁰⁾ や Testresources²¹⁾ が生体組織の力学特性計測装置を、Polhemus²²⁾ が生体運動解析装置を、Computer Sports Medicine²³⁾ 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

研究開発領域
基礎生命科学

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ Kistler²⁴⁾ が生体計測装置、ScancoMedical²⁵⁾ 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	×	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自国開発の例はほとんどみられない
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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. Entwicklungsmechanik 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 (Gijzen 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⁴⁾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（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フォームも存在せず、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フォ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「マイクロ」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「ライフィ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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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变化を齎しつつある。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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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ため、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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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フォ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	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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フォームを立ち上げている。¹⁸F-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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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フォ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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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>