

3.2 次世代基盤技術

「次世代基盤技術」区分の俯瞰全体像

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

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

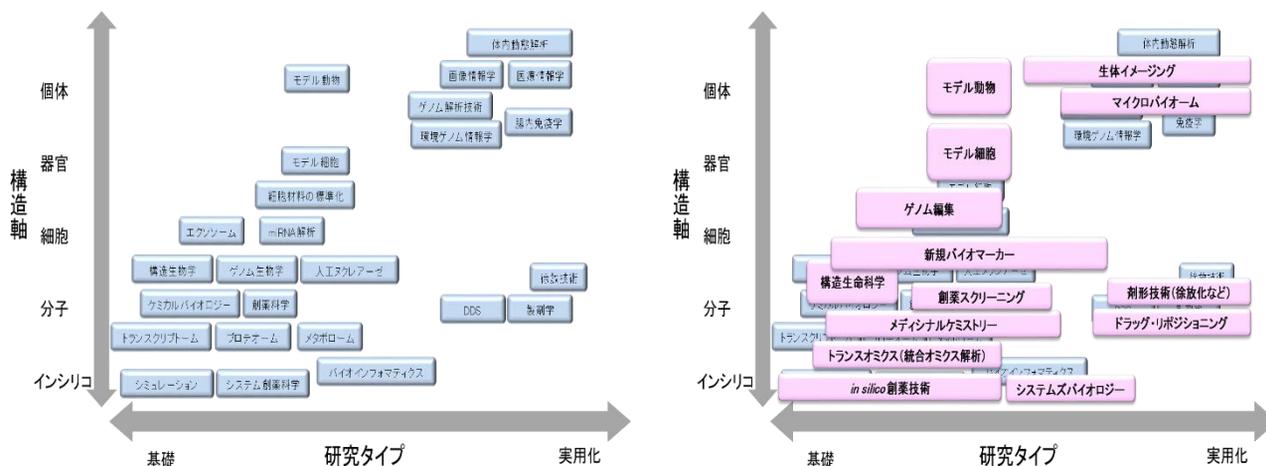


図 3 - 2 俯瞰図（左）と、調査対象領域の位置付け（右）

3.2.1 *in silico* 創薬技術

(1) 研究開発領域名

in silico 創薬技術

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

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

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の概要】

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

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

【研究開発領域の詳細な説明】

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

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

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

上記4つの計算技術に分けて詳細を説明する。

1) 医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術

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

いた政策は国内外において実施されていない。

2) 薬理活性化合物を探索する計算技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）

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

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

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

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

3) 活性化合物を最適化する計算技術（リード最適化技術）

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

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

ソフトウェア（有償・無償）が創薬現場で用いられている。

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

4) ADMET や薬物動態を予測する計算技術

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

（4）科学技術的・政策的課題

1) 医薬品の標的となる疾患原因分子（主にタンパク質）の探索技術

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

2) 薬理活性化化合物を探索する計算技術（ヴァーチャルスクリーニング技術）

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

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

3) 活性化化合物を最適化する計算技術 (リード最適化技術)

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

4) ADMET や薬物動態を予測する計算技術

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

5) その他

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

(5) 注目動向 (新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など)

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

（スパコン「京」ではマイクロ秒スケールの計算しかできない。）

- ・日本では、スーパーコンピュータ「京」（2007年～）、ポスト「京」（2014年～）を用いた戦略分野の一つに創薬応用を掲げている。
- ・2013年ノーベル化学賞（米国ハーバード大学・カープラスら）は、インシリコ創薬における分子デザインの基盤計算技術である QM/MM 法、CHRAMM（MD 法、MM 法）の開発業績が受賞に至っている。
- ・米国では科学技術政策局（OSTP）が 2012 年に、ビッグデータ研究・開発イニシアティブ（Big Data Research and Development Initiative）を発表して、2 億ドル以上の研究開発投資のもと、国家を挙げたプロジェクトを開始した。このうち、NIH はヒトゲノムにおけるビッグデータ研究を行っている。
- ・日本では、2013 年より JST-CREST（科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化）での一課題として、ビッグデータの創薬応用研究が開始された。
- ・米国 NIH は、製薬会社 10 社、学会など 8 団体との共同で AMP（The accelerating medicines partnership）プロジェクトを開始し、徹底的なオミクス研究、バイオインフォマティクス研究を通じた医薬品開発を目指している。

（6）キーワード

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

（7）国際比較

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

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

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

3.2.2 構造生命科学

（1）研究開発領域名

構造生命科学

（2）研究開発領域の簡潔な説明

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

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

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

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

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

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

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

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

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

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

【国内の動向】

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

【海外の動向】

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

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

（４）科学技術的・政策的課題

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

＜膜タンパク質＞

構造解析の対象となる分子は、これまでの中心であったバクテリア由来の膜タンパク質から、ヒトを含む真核生物由来の膜タンパク質へとシフトしてきている。これらの膜タンパク質の発現には昆虫細胞だけでなく、HEK、CHOなどの哺乳類細胞を用いたものが多い。

FSEC（Fluorescence Size Exclusion Chromatography）法による膜タンパク質の安定性評価法が広く使われるようになったこと、バクテリアの膜タンパク質における膜タンパク精製の技術や経験の蓄積、新たな界面活性剤の開発などに加えて、後に述べるような結晶化法、シンクロトロンの開発により、難しいターゲットの結晶構造解析が実現可能になってきている。今後は、より難易度が高く、創薬的な重要性の高い膜タンパク質の構造解析が求められると予想される。特に注目される最近の研究成果として、脳神経での神経伝達で働く、NMDA受容体¹⁾とGABA受容体²⁾の構造決定があげられる。

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

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

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

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

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

<可溶性タンパク質>

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

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

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

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

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

さらに医学分野においては、自然炎症（免疫）の分野で、インパクトの高い構造が次々と発表された。ウイルス由来 1 本鎖 RNA を認識し、自然免疫反応を引き起こす Toll 様受容体 TLR8²⁴⁾、パーキンソン病の原因遺伝子あり、E3 ligase である Parkin²⁵⁾、細胞内でウイルス由来 RNA を認識し、I 型インターフェロン産生の誘導を引き起こす RIG-I と RNA 複合体²⁶⁾などである。また、本分野でも最先端の電子顕微鏡単粒子解析が革命的な成果をもたらした。AIM2 や NLRP3 などのセンサー分子と caspase-1 の両者をつなぐアダプター分子 ASC からなる巨大な超分子複合体で、炎症性サイトカインの産生などに関与している Inflammasome である²⁷⁾。

（6）キーワード

X 線結晶構造解析、電子顕微鏡、NMR、XFEL、計算機シミュレーション

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 文部科学省大規模研究開発事業「タンパク3000プログラム」（平成 13 年～ 17 年）および「ターゲットタンパク研究プログラム」（平成 19 年～ 23 年）などの戦略的な研究推進により、我が国の構造生物学の研究環境は、世界最高の高輝度ビームラインを実現した SPring-8 や KEK など放射光施設の高度化および構造解析用大型 NMR 装置の導入など大きな進展をみせ、同時にプロジェクト型研究の重要なアセットである若手研究者の育成に成功した。インフラ、人材育成のみならず、ケミカルバイオロジーや質量分析法など化学領域の研究は伝統的に日本の研究開発力が非常に高く、構造生物学との有機的融合によって次世代の構造生命科学研究の基盤形成を担いつつある。また、「京」コンピュータをはじめとする計算機科学・データベース分野も発展し、これからの構造生命科学研究体制を構築する上で、強力な協力体制を整えつつある。以上の体制整備により、日本の構造生物学の研究水準は高く、著名な海外誌にも多くの論文が掲載され、さらに成長傾向が認められ、国際的にもきわめて高い評価を受けている。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 上記の基礎研究の発展の結果、医学生物学上の重要な成果が、数年のタイムラグののち、ここ数年の間に飛躍的なペースで発表されている。その中には、近い将来重要な疾患に対する治療薬の開発につながるものが期待されるものも多数含まれている。しかしながら、大学、研究機関から企業への技術移転がスムーズでない。アカデミア側は応用開発に積極的であるのに対し、企業側が消極的であると考えられる。アカデミアと企業を結びつける目的もあり、創薬プラットフォーム事業が 2012 年に発足したが、企業側の無関心により、製品化には結びついていない。
	産業化	×	↘	<ul style="list-style-type: none"> 特に創薬の分野であるが、製薬企業が研究開発を放棄し、商社化する傾向が目立っている。武田製薬株式会社などでは、欧米のベンチャー企業に多額の研究資金を支払い、成果を買い取っている。しかしながら、日本のアカデミアとのつながりは極めて弱い。欧米では、アカデミア発のベンチャー企業がアカデミアと企業間の橋渡しをして、成果の産業化に大きく貢献しているが、日本では成功したベンチャー企業がわずかしかない。そのわずかも、アカデミアがビジネスを進展させる事には限界があり、ビジネスに偏る事で、基礎研究の基盤が弱くなっている。国をあげた企業の活性化、ベンチャー企業の創成が重要であると考えられる。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 2000 年から Structural genomics として Protein Structure Initiative (PSI) が \$70 million / year で 5 年更新のプロジェクトとして行われている (PSI-1, PSI-2, PSI:Biological)。Phase 3 である PSI:Biological は 2015 年まで続くが、その後の Phase 4 のプロジェクトは行われず、PSI project は終了することが決定している。NIH の予算が減っており、研究費の Success rate が 10% を切る状態なので、大型プロジェクトの予算は軒並みカットされている。ノーベル賞受賞者さえ研究費が取れない状況である。その一方で、NIH Roadmap structural biology イニシアチブのもと、膜タンパク質の構造機能研究に 5 年間で 45 億円の資金がその第二フェーズに投入されている。また、2010 年に NIH Health's Protein Structure イニシアチブのもとで膜タンパク質構造解析を行う研究センターが 9 カ所も設立された。また、新規プロジェクトとして BRAIN project を立ち上げている。しかしながら、アカデミアの研究者の研究成果は今もトップを走っており、日本がどうか追いついている状況である。

	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 大学と企業との連携は非常によい。企業側がアカデミアとの連携に意欲的であり、大学、研究機関に巨額の投資をし、その成果を製品化している。アカデミアもベンチャー企業の創設に意欲的であり、例えばGPCRの構造解析の分野では、Raymond StevensがReceptosを、Brian Kobilka（2013年ノーベル化学賞受賞）がConfometRxを創設し、GPCRを標的とした医薬開発を行なっている。また、Genentechなど企業そのものが、アカデミアと肩を並べるほど基礎研究を行っており、多数の著名な論文を発表しており、企業内で基礎から応用開発まで行なっているところも多い。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多くのベンチャー企業が活発に活動しており、アカデミアと企業の橋渡しに大きく貢献している。特許取得にも意欲的であり、例えばゲノム編集の分野では、ほとんどの特許がアメリカに握られており、日本企業は特許料の支払いに戦々恐々としている。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> SPINE、SPINE2-COMPLEXESプロジェクトの終了後、2008年からドイツ、フランス、イタリア、ポルトガル、イスラエル、オランダ、UKが組みInstructというプロジェクトが始まった。特に膜タンパク質に関しては、EUのFP7において、30の研究者からなる、EDICT（European Drug Initiative on Channels and Transporters）が形成され、15Mユーロ（24億5千万円）が拠出された（2008-2011）。このプロジェクトにより、創薬標的のトランスポーターや膜チャネルの構造機能解析が大幅に進んでいる。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> Instructプロジェクトでは、このプロジェクトがオーガナイズするNon-profitの会社を作ったり、企業と連携する事で、応用研究開発を進めている。これらの枠組みにより、アカデミアと企業の連携は非常に良くなっている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多数のベンチャー企業が活発に活動している。例えばGPCRの標的医薬の開発では、英国のHeptares Therapeutics（MRCやPaul Scherrer Instituteなどの研究者が参画）は、日本の製薬会社からも数百億円の出資を受け、GPCRの構造解析に関しては、アカデミア顔負けの成果を上げている。
中国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 97年3月から開始されている中国の国家プロジェクト「973計画」のいくつかの重点プロジェクトとして構造生物学が含まれている。大型施設整備に関しては、中国科学院のNational Center for Protein Science Shanghaiが上海のシンクロトロン施設に隣接して、2010年から整備が進められ、2013年から本格的にオープンした。クライオEM（Titan含む）、NMR、質量分析など最新のものが多数揃えられており、中国中の研究者が使用可能である。予算規模としては1億2000万ドル投資された。また、海外で活躍している中国人教授を非常に良い待遇（所長として多数の研究室を持たせ、破格の給料を支払うなど）で自国の教授として迎え入れる「研究者千人計画」が走り出した。新しいシンクロトロンである上海光源も軌道に乗り、中国発の著名な構造研究論文が多数発表されはじめている（Yigong Shi, Nieng Yanなど）。また、欧米の著名なノーベル賞受賞者を所長としてセカンドラボを中国に持たせることで、資金力にものを言わせ、世界中の著名な研究者を集めようとしている。もともと大学院生の質が高く数も多いため、質の高い基礎研究成果が生まれるようになってきている。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 現在は基礎研究に重点を置いている段階であるが、いずれ応用開発研究にも、資金力を武器に乗り出してくる事が予想される。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 国内の企業は弱体であっても、海外の有力企業を呼び込む事で、強力な体制を作っていくことが予測される。特に、ファイザー、ノバルティス、アムジェンなどが、シンクロトロンがある上海にそれぞれ構造解析のチームを抱えている。

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

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

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

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

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

その他、参考 URL

アメリカ :

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

ヨーロッパ :

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

中国 :

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

3.2.3 システムズバイオロジー（創薬）

（1）研究開発領域名

システムズバイオロジー（創薬）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

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

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

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

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

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

米国では 2000 年に Leroy Hood、Alan Aderem、Ruedi Aebersold が Institute for Systems Biology¹⁾を創立し、世界のリーダーシップをとりはじめた。その後、2001 年に、米国は米国 NIH National Institute for General Medical Sciences がプログラムを始め、2004 年からは

National Centers for Systems Biology²⁾がはじまり、現時点で13のセンターが動いており、過去のものも含めると20のセンターが作られた。一方、がんのシステムズバイオロジーはNIH National Cancer InstituteのIntegrative Cancer Biology Program³⁾のもとで現在12のCenter for Cancer Systems Biologyが活動している。NIH National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering⁴⁾はMultiscale Modeling Consortiumを進めている。また、米国コールドスプリングハーバー研究所はSimons Foundationから\$50 Mの寄付を受け、Quantitative Biology Centerを拡張する。英国も早い段階からシステムズバイオロジーセンターの整備を行っており、Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)⁵⁾は現在6つのシステムズバイオロジーのセンターを走らせている。ドイツでは肝臓細胞システムバイオロジープロジェクト HepatoSys⁶⁾が有名である。その他、EU各国には複数のシステムズバイオロジーセンターが整備されており、枚挙にいとまがないほどである。中国では、the Shanghai Centre for Systems Biomedicine⁷⁾のZu Chen⁸⁾（陳竺元衛生部長）とInstitute for Systems Biologyの代表のLeroy Hoodらは共同でSystems Medicineを提唱しており、Charles Auffrayはその精神のもとEuropean Institute for Systems Biology & Medicine⁹⁾を設立し産業・医療への応用を推進している。この3者は強力な連携が見受けられる。^{10),11)}

（４）科学技術的・政策的課題

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

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・システムズバイオロジーに限らないが、英国ロンドンに生物医学研究の新たな拠点が2015年に設立される。この研究所には物理学者や数学者が大勢雇用されると報じられており、これは、生物学に物理学の専門知識を積極的に活用することが重要という考えがベースにある。このThe Francis Crick Institute¹²⁾の新研究棟は、総資金約1,000億円である。支援機関はMRC、NCI、Wellcome Trustなどで、研究者1,200名、年間200億円の運営になるとのことである。生命現象のマルチスケール理解のモデル化を推進すると見られる。
- ・英国は2012年に作成した合成バイオロジーロードマップに基づき、2014年から2015年にかけて合成バイオロジーセンターを6箇所設置する。

（６）キーワード

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

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Nature系ジャーナル、Cell系ジャーナル、Scienceなどインパクトファクターの高い基礎系ジャーナルにシステムズバイオロジーに関する数百の論文が日本の研究室から発表されており、基礎研究としては高いレベルにある。ただし必ずしも多くの人材がいるわけではない。大型研究費に誘導されたかたちで研究が展開されており、顕著な成果がでていいる。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> • バイオインフォマティクスやシステムズバイオロジー系のジャーナルには、システムズバイオロジーの方法論に基づいて遺伝子ネットワークを用いた創薬ターゲットの探索や抗がん剤の効果、疾患メカニズムの解明などの応用研究では成果がでており、京などのスーパーコンピュータの活用も行われている。また合成バイオロジーの応用の成果も出始めている。情報系の研究者が要であるが、限られた人材が研究開発を行っているのは、基礎を重視する生物系の風土が影響しているのかもしれない。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> • 具体的にシステムズバイオロジーに基づいた事業を展開している企業は少ない。また、製薬・食品などのいくつかの企業においては、システムズバイオロジーの方法論を取り入れようと調査は行っており、準備もしている企業がある。しかし人材がおらず、今後の展開に期待する。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 海外の動向のところでも述べたように、米国は研究機関、人材、設備ともに世界に対して圧倒的優位性を示しており、NIHなどのファンディングにより人材の養成も着実にこなわれてきた。若手も含め多くのスター研究者が広い研究範囲に存在して活躍している。重要なシステムズバイオロジー関係の国際会議の主役的存在である。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 上述の研究機関では、疾患研究から微生物研究まで実に多様な応用研究が展開されており、とくにLeroy HoodをはじめとしてSystems Medicineの推進が顕著である。がん研究への応用論文もNature Medicine, Nature Methods, Nature Biotechnologyなどに頻出している。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 製薬会社などに限らず、システムズバイオロジーの応用を支援する企業が多数あり、常に新技術が実用化されている（シーケンシング、プロテオミクス、メタボロームなど）。こうした企業内（たとえば、Merk、Pfizer、Eli Lillyなどほとんどすべて）にはシステムズバイオロジーの研究体制が整っており、研究開発の重要な位置を占めている。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 上述の欧州の研究機関からは、インパクトファクターの高い基礎系ジャーナルに米国に並ぶほど多くの論文が発表されており、極めて高いレベルにある。ICSB (International Conference on Systems Biology)¹³⁻¹⁴⁾ など主要な国際会議の半分は欧州である。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 基礎研究と並び、上述の欧州の研究機関からは合成バイオロジーも含め多くのシステムズバイオロジーの応用研究が発表されている（各研究機関のホームページに発表されている情報に基づく）。また、Charles AuffrayのEuropean Institute for Systems Biology & Medicineによるシステムズバイオロジーの産業・医療への応用の推進は印象的である。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> • 論文という形での企業からの研究成果は見えにくいだが、実態は、たとえば、デンマークにある創薬クラスターでは、企業にリクルートされた研究者から判断して、システムズバイオロジーの応用はいうまでもなく、合成バイオロジーの応用により創薬活動が行われている実態が推察される。

研究開発領域
次世代基盤技術

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

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

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

10.1186/gm25

12) The Francis Crick Institute <http://www.crick.ac.uk/>

13) ISCB 2014 プログラム

http://www.icsb14.com/files/pdf/icsb14_program_matrix_web_290814.pdf

14) ISCB 2013 プログラム

http://www.icsb2013.dk/images/Media/pdf/icsb2013_programme_overview.pdf

3.2.4 トランスオミクス（統合オミクス解析）

（1）研究開発領域名

「トランスオミクス解析（統合オミクス解析）」

（2）研究開発領域の簡潔な説明

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

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の概要】

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

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

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

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

【研究開発領域の詳細な説明】

1) トランスオミクスデータ計測

ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの計測技術開発を含む国内の代表的な拠点を形成する。これらのオミクス計測は個別の研究室や研究機関ごとに対応しては国際的な競争力が得られず、国内に日本を代表する拠点をそれぞれの計測に2, 3形成して、国内のオミクス計測を一手に拠点が引き受けるべきである。これは国家プロジェクトとして位置付けるべきものである。例えば米国においても、NIHはメタボロミクス計測拠点を6ヶ所に集約して集中投資している

(www.metabolomicsworkbench.org)。世代交代が早く、高価かつ保守点検に専門知識を要する質量分析計の維持・運用・更新はそれに特化した拠点到任せ、一般の生命科学研究者は拠点到計測を依頼し、計測結果からの知識発見に集中できる、一種のクラウドソーシング拠点到を実現しつつある。

2) トランスオミクスデータ解析

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

3) トランスオミクスデータからの生命システムや疾患の理解の先導的研究

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

【国内の動向】

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

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

【海外の動向】

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

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

（４）科学技術的・政策的課題

【トランスオミクス計測拠点、データ解析拠点の確立】

- ・国家プロジェクトとして、計測、解析拠点の確立を確立する。日本を代表する拠点であり大規模なインフラ整備としてとらえることもできる。国内のオミクス計測、解析を一手に引き受けることを行うため、純粋な研究機関というより計測・解析のサービス色が強い拠点とすべきである。
- ・オミクス技術は、もはや個別の研究室で対応できる技術でなくなりつつあり、国内に拠点を設置して重点的に投資し、国内の研究者が利用できるようにすべきである。
- ・医学・生命科学の実験系の研究者と情報科学の研究者が実験デザインの段階から協力して立案できる体制を整える必要がある。
- ・トランスオミクスは大規模データの解析に立脚しており、情報生物学の研究者と技術者がいなければ、分野の進展を望むことは絶望的である。そのため、大学や研究機関での組織編成を抜本的に見直し、計測・解析は表裏一体となって組織運営を行うべきである。

【トランスオミクス解析の先導的研究】

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

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

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

例：メタボローム

JST 戦略目標（CREST、さきがけ）

「疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出」

「生体制御の機能解明に資する統合 1 細胞解析基盤技術の創出」

米国のメタボロミクス拠点（NIH 指定の全米 6 大拠点）

<http://www.metabolomicsworkbench.org/>

NIH 1 細胞解析プログラム

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

（６）キーワード

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

（7）国際比較

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

研究開発領域
次世代基盤技術

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

1) 米国のメタボロミクス拠点（NIH 指定の全米6大拠点）

<http://www.metabolomicsworkbench.org/>

NIH 1 細胞解析プログラム

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

2) 欧州、英国のシステム生物学拠点

ETH Zurich D-BSSE <https://edit.ethz.ch/dbsse/>

<http://www.bbsrc.ac.uk/organisation/institutes/systems-biology-centres.aspx>

<http://www.mcisb.org/>

European Bioinformatics Institute

<http://www.ebi.ac.uk>

3) Buescher et al. “Global network reorganization during dynamic adaptations of *Bacillus subtilis* metabolism.”, *Science* 335(6072):1099-103, 2012.

Yus et al. “Impact of genome reduction on bacterial metabolism and its regulation.”, *Science* 326(5957):1263-8, 2009.

3.2.5 新規バイオマーカー

（1）研究開発領域名

新規バイオマーカー

（2）研究開発領域の簡潔な説明

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

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

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

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

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

【国内の動向】

1) CTC

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

2) Cell-free DNA

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

3) Cell-free microRNA

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

至った例は未だ無い。

4) エクソソーム

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

【国外の動向】

1) CTC

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

2) Cell-free DNA

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

3) Cell-free microRNA

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

4) エクソソーム

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

（４）科学技術的・政策的課題

【技術的課題】

1) CTC

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

2) Cell-free DNA

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

3) Cell-free microRNA

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

4) エクソソーム

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

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

【政策的課題】

欧米では国の大型プロジェクトの位置づけで、数年前から体液診断の動きは活発化し、米国立衛生研究所(NIH)の一部である国立癌研究所(NCI)の早期発見ネットワーク(EDRN)が総合的な戦略を動かしている事もすでに述べた通りである。我が国は42種以上の腫瘍マーカーの計測を臨床で実施している特殊な事情が有り、この点では検査費用の安価な大腸がんの潜血反応程度しか無い米国とは大きく事情は異なっている。しかし、米国も新たな信頼度の高い腫瘍マーカーを開発する姿勢を取っており、わが国もこれまでの擬陽性、擬陰性の率の高いマーカーのみではなく、本稿で紹介したCTC、cell-free DNA、microRNA、そしてエクソソームといった新規のバイオマーカー開発に力を入れるべき時が来ている。平成26年度からNEDOが「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」の大型プロジェクトを開始した事も有り、今後この分野への各省庁の動きは、来年度からのAMEDも絡めて大きな課題となる。産官学といったアカデミアと企業が一体となった開発が必要な点、そしてこれらを実証し早期に成果に結びつけるためには、現在整備中の各機関での疾患のバイオバンクの利用がポイントである。

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

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

を遂げるものと予想されている。

（6）キーワード

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

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> miRNA、エクソソーム、Circulating DNA 研究のトレンドはいずれも上昇傾向であり、特に血中 miRNA の上昇傾向が強い。各省庁が基礎研究費を捻出しており、今後益々基礎研究の裾野は広がっていく。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーの分野は、工学などの他分野との融合を比較的図りやすい事も相まって、医学生物学、工学、薬学、材料学などの異分野の共同研究が目立ってきている。特に、近年の大型プロジェクトにおいてはその傾向が顕著であり、医学、工学のチームが共同してバイオマーカーの探索と装置開発を手がけており、いくつか有望なデバイスも完成しつつある。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーの特許出願数は年々、増加傾向にある。欧米に比較してバイオベンチャーの育成が遅れている日本であるが、製薬と比較して、開発費用がかからない、薬事承認までに期間が短い、などの出口指向の要素がバイオマーカー開発には多い事から、比較的産業化の意識が強く、大手企業もバイオマーカーの検出装置の機器開発には意欲的であり、ベンチャー企業にもチャンスが有る。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 米国では国の大型プロジェクトの位置づけで、数年前から体液診断の動きは活発化し、米国国立衛生研究所（NIH）の一部である国立癌研究所（NCI）の早期発見ネットワーク（EDRN）が総合的な戦略の中心となって、全米の研究者、企業が参画した一大事業となる可能性がある。これまであまりバイオマーカーには積極的でなかった米国だが、この動きは、やはりがんの早期発見、診断を強く意識しての動きと見ていいだろう。特に注目されるのは分泌型 miRNA(exRNA)であり、2013年8月、米国国立衛生研究所（NIH）は、24件の研究プロジェクトに総額 1,700 万ドルの助成金を交付した。これらのプロジェクトは、exRNA と呼ばれる細胞外 RNA の作用による細胞間情報伝達の仕組みをさらに解明することを目的としており、この助成金交付で研究者は exRNA の基礎的な研究を行い、その成果を疾患の研究、診断、治療に応用する手段や技術を開発することができる。助成金を交付される研究プロジェクトは、この新しい科学分野の可能性を十分に開花させるため、exRNA が役立つ疾患の解明に取り組むことになっている。対象疾患として各種のがん、骨髄疾患、心臓疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症などが考えられる。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> もともとアカデミアと企業との連携はスムーズであり、miRNA、エクソソームにしても、すでに大手企業とベンチャーがアカデミアのシーズをもとに応用開発を展開している。今後、さらに大きなプロジェクトが推進される見込みである。

	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> バイオマーカーの世界の特許権数のうち、70%以上を占めるのはやはり米国である。疾患の罹患の有無に関する疾患マーカーが50%以上を占めるが、次に治療薬の選択に関する診断マーカー、効果予測の診断に関連するバイオマーカー、再発・転移に関する予後マーカーが続く。最近の傾向は、予防や・リスク判断などの発病に関するバイオマーカーが増加しているのが特徴である。多くの製薬企業、ベンチャーがバイオマーカー市場を狙っている。2012年には、バイオマーカーの市場は5,000億円規模になると予想されている。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 欧州においては、2005年以降、欧州委員会（EC）により、Innovative Medicine Initiative（IMI）⁶⁾が発表され、バイオマーカーへの取り組みを強化した経緯がある。IMIの戦略的研究計画（SRA: Strategic Research Agenda）が提示した創薬プロセスを加速させる4つの柱の中で第1の柱「安全性評価の予測」の提言にはバイオマーカーの開発を設定、第2の柱「有効性評価の予測」の提言には新たなバイオマーカーの検証・認定を行う疾患特異的な欧州センターの設立が含まれた。さらにEFPIA（欧州製薬団体連合会）はEC（欧州委員会）に対して、創薬のために有効性安全性試験のためのバイオマーカーの研究強化を進めてきた。これらの動きに、さらに体液診断の要素が加わり、欧州でも研究費の拠出は大きくなってきている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 米国ほどでないが、ECによる技術開発への支援をもとに、体液バイオマーカーの応用研究は活発化している。欧州のIMIは有効かつ安全な医薬品の研究開発の効率化とプロセス改善を目指しており、欧州連合や参画する企業から得た大型のグラントで産官学の共同研究が支援されている。ここでもバイオマーカーの戦略は大きな柱となっている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 欧州委員会（EC）と欧州製薬団体連合会（EFPIA）が共同で推進している医薬品研究開発官民パートナーシップ（PPP）の「革新的医薬品イニシアチブ」（IMI）が「IMI2」として2014年に第2段階に入った。この関連で、バイオマーカーの産業化にもより拍車がかかる見込みだ。
中国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> その実態は明らかではないが、近年の世界のバイオマーカーの論文の25%以上を占めている事からも、基礎研究では明らかに中国は力を入れている。
	応用研究・開発	-○	↑	<ul style="list-style-type: none"> どのような分野が重点化されているかは不明だが、臨床検体を多く用いた研究論文の内容からすると、応用研究にも力を入れ始めている事は伺える。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 将来的にはバイオマーカーの世界市場の25%を占めるのではないかとの予測も有るが、不透明である。2013年にはドイツキアゲン（QIAGEN）社が中国の蘇州バイオナノパーク（Biobay）と協同で国内初のトランスレーショナル医療を中心とするビジネス運営機構——キアゲン（蘇州）トランスレーショナル医療センター（中国語名＝凱傑（蘇州）転化医学中心）を設立し、バイオマーカーを柱にする基礎から応用研究拠点を形成したとされる。
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 特に独創的な研究は見当たらないが、エクソソームに関してはPOSTECの研究者が大腸菌についての詳細な研究を展開しており、世界のエクソソーム研究のリーダーの一人として活躍している。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 韓国国内で、2012年頃からバイオマーカーの国際会議を開催する動きは出ている。学会での展示内容を見る限りでは応用研究は活発とは言えないが、miRNA、DNAなどの体液診断に関する興味は高まってきている。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 毎年開催されるバイオ KOREA では、多くのバイオマーカーの海外の企業の展示は多いが、韓国独自の産業かに関して目新しいものは無い。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、
△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

- 1) 5th World Circulating Tumor Cell Summit Asia 2012
Utilizing CTCs for Drug Discovery, Diagnostics Development and Practical Applications in the Clinic, Singapore, August 29th-30th,
- 2) World CTC (13-14th November) in Boston, 2013
- 3) EDRN 主催 JST-NCI がんバイオマーカー分野ワークショップ（米国ワシントン）
（2月10日-11日, 2014）
- 4) 科学技術動向 2011年7・8月号「新たな核酸創薬への期待～マイクロRNA研究の最近の動向～」新飯田俊平

3.2.6 マイクロバイオーーム

(1) 研究開発領域名

マイクロバイオーーム

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

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

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の概要】

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

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

学の Jeff Gordon らは、肥満のヒトの便を無菌マウスに投与し、肥満が腸内フローラによって伝搬することを報告しているなど (Science 2013; 341:1241-1244)、異常フローラが疾患と単に「相関」するだけでなく、「原因」となることも明らかにされつつある。こうした疾患に関連する異常フローラは「dysbiosis」とよばれ、菌種の減少と単純化がその特徴である。健常者の糞便投与 (便移植) が、dysbiosis を起こしたフローラを改善し、難治性偽膜性腸炎が極めて効果的に改善・治癒したという無作為抽出試験が発表された (N Engl J Med 2013; 368: 407-415)。この便移植の有効性は、dysbiosis がある種の疾患の原因となることを示すと同時に、dysbiosis の改善が極めて強力な治療法となりうることをはっきりと示した **proof of principle** と言える。こうしたことからヒト腸内フローラに関する研究は、大きな注目を集める生物学的研究分野へと急成長している。

【研究開発領域の詳細な説明】

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

【国外の動向】

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

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

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

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

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

【国内の動向】

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

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

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

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

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

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

(4) 科学技術的・政策的課題

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

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

(5) 注目動向 (新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など)

<食とマイクロバイオーーム>

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

<マイクロバイオーームと多臓器連関 (メタボローム解析の重要性)>

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

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

<疾患と関連するマイクロバイオーーム、疾患バイオマーカーの探索>

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

<機能細菌の同定とその疾患治療への応用>

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

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

<バイローム (Virome) >

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

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

（6）キーワード

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

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ マイクロバイオームと免疫系・発がんに関する研究においては、特筆すべき成果が出ている。 ・ インターロイキン・17を高産生する Th17 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌として、セグメント細菌が同定された。（理研・本田ら） ・ 免疫系恒常性維持に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞（Treg 細胞）を、大腸において誘導するクロストリジアに属する細菌が同定された。（理研・本田ら） ・ Treg 細胞を誘導するクロストリジアが定着したマウス腸内容物をメタボローム解析し、大腸 Treg 細胞分化を誘導する分子として酪酸が同定された。（理研・大野ら） ・ 高脂肪食とそれに伴う肥満が腸内フローラを変化させ、二次胆汁酸のデオキシコール酸の産生能の高い細菌種の増殖が促され、産生されたデオキシコール酸が肝臓に於ける発がんを促進することが明らかにされている。（がん研究所・原ら）
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 便移植の治験が開始されたが、乳酸菌・ビフィズス菌などのプロバイオティクス研究から脱却できていない。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 企業は乳酸菌・ビフィズス菌などのプロバイオティクスに依然として大きく依存している。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ NIH Human Microbiome Project によるメタゲノム解析がすすみ、腸内フローラの全貌が明らかになってきている。国家戦略としてのマイクロバイオーム研究が発展しており、毎週のように一流紙にその成果が発表されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がっている。例えば 2011 年設立の Seres Health 社は、マイクロバイオームのデータから独自アルゴリズムで重要な微生物群を選抜するプラットフォーム技術を持ち、難治性 Clostridium difficile 感染・代謝疾患・炎症性疾患に向けた研究開発を行っている。2010 年設立の Vedanta Biosciences 社は、Johnson & Johnson 社と連携し、例えば理研・本田らが同定した Treg 細胞を誘導するクロストリジウム属菌種のカクテルを、IBD などを対象に臨床応用することを目指している。2009 年設立の Second Genome 社は、Pfizer 社、Johnson & Johnson 社と提携し、腸内細菌叢と肥満や代謝疾患の関係についての研究開発を行っている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ Johnson & Johnson、Novartis、Pfizer など大手企業が、マイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetaHIT プロジェクトの成功のあと、その後継プロジェクトとして「MetaGenoPolis 計画」がフランス政府によってサポートされ、2012-2019 の予定で開始されている（www.mgps.eu）。MetaHIT でも中心研究者であった D. Ehrlich (INRA) を中心とする研究チームによるもので、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム遺伝子カタログ作製が行われている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ Enterome (http://www.enterome.com) や Metabogen (http://www.metabogen.se) など、MetaHIT プロジェクトに貢献した研究者によって、機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がり、10 億ユーロ以上の資金が集まっている。
	産業化	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヤンセンやダノンやなど、大企業がマイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。

中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 中国 BGI (Beijing Genomics Institute) は、欧州 MetaHIT プロジェクトに参画し、124名の炎症性腸疾患を含む欧州人（スペイン人+デンマーク人）のマイクロバイオーーム結果を報告している (Nature, 2010)。また、Zhejiang University のグループは、International Human Microbiome Consortium の主要メンバーとして活動しており、最近では、Zhejiang University のチームが肝硬変に関するマイクロバイオーーム研究を Nature に報告している (Nature, 2014)
	応用研究・開発	-	不明	
	産業化	-	不明	
韓国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 韓国 National Research Foundation は、2010年から、約2億円・5年計画で GwangPyo Ko (Seoul National University) を中心として、韓国双子コホートを利用して、韓国人の上皮に存在する健康と疾患に関連するマイクロバイオーーム解析が行われている
	応用研究・開発	-	不明	
	産業化	-	不明	

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) マイクロバイオーーム研究に関する大型プロジェクトのまとめ

The International Human Microbiome Consortium

<http://www.human-microbiome.org/index.php?id=30>

- 2) マイクロバイオーームベンチャーに関して

<http://www.nature.com/news/microbiome-therapy-gains-market-traction-1.15210>

Nature biotechnology 2013; 309-315

3.2.7 創薬スクリーニング技術

（１）研究開発領域名

創薬スクリーニング技術

（２）研究開発領域の簡潔な説明

医薬品候補化合物を探索、絞り込む為の手法・技術

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

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

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

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

評価データベースは化合物の SAR (構造活性相関) や選択性を知る上で、きわめて有用であるが、企業内で取得された評価データは原則非公開となっている。現在インターネットで公開され、誰でも利用可能なものには NIH が運営する PubChem⁵⁾と EMBL が運営する ChEMBL⁶⁾がある。なお欧州では EU-OPENSREEN の下 European Chemical Biology Database (ECBD)⁷⁾が構築・公開されることになっている。

（４）科学技術的・政策的課題

【科学技術的課題】

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

【政策的課題】

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

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）**5-1 化合物ライブラリ**

従来化合物ライブラリは Lipinski の rule of five⁸⁾、あるいは rule of three⁹⁾を指標に構築されることが多かったが、創薬標的が多様化（例えばタンパク質-タンパク質相互作用阻害剤）するのに合わせて、（環状）ペプチド、マクロサイクルといった中分子もライブラリの1部に組み込む動きが見られる。また合成小分子については溶解性、選択性向上を目指して平面性の高い多芳香環式から sp³ 炭素の割合が高い化合物¹⁰⁾の合成に注力するようになってきている。

5-2 アコースティック分注装置

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

5-3 ラベルフリー検出法

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

5-4 iPS 細胞の利用

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

5-5 化合物プロファイリング

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

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

（6）キーワード

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

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 各種疾患由来 iPS 細胞が樹立されつつある。 スクリーニングに利用される蛍光プローブの研究は世界最高水準にある。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> GPCR 制御化合物を評価する汎用性のある安価な手法が開発された。 糖転移酵素やリン酸化酵素の活性を測定するキットが開発されつつある。 マイクロプレート上で心筋細胞の拍動をモニターするシステムが開発された。 文部科学省「創薬など支援技術基盤プラットフォーム事業」が2012年度から開始され、化合物ライブラリやスクリーニング施設をアカデミアのみならず製薬企業にも開放し、利用が進んでいる。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ヒト iPS 由来の心筋細胞などがリプロセルより販売されている。 カルナバイオサイエンスは 300 種以上のキナーゼタンパクを販売、プロファイリングサービスも行っている。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 血液中に極少数存在する癌細胞を、マイクロ流路系を用いて効率的に捉える事に成功した。 3D プリンターを使って血管を伴った組織の 3 次元培養を可能にした。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤の毒性評価のために NIH の NCATS は FDA などと協力して各種臓器の tissue chip の開発を進めている。 NIH では 2004 年から 2013 年にかけて Molecular Libraries Program でアカデミアにおける化合物ライブラリ、スクリーニング施設の充実を実施した。またデータベース PubChem を整備した。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> Labcyte 社の超微量分注装置 Echo は液体分注分野で標準機器になりつつある。 HighRes Biosolutions 社の(u)HTS 用のロボットシステムは企業を中心に導入が進んでいる。 IntelliCyt 社から HTS 用の Flow cytometer が商品化されている。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> TR-FRET、FCS など蛍光検出法に強固な基盤をもつ。 キュービラリー電気泳動を用いて多検体の糖鎖産物を高速に解析する手法を開発した。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> Annexin A4 との融合タンパクを利用した細胞内タンパク-タンパク相互作用検出法を考案した。 細胞イメージング用のソフトウェアの開発を行っている。 ESFRI のロードマップしたがって 2010 年より EU-OpenScreen の整備が進んでいる。アカデミア、中小企業向けに化合物ライブラリ、スクリーニング技術を提供するものである。 2013 年から IMI のプロジェクトとして European Lead Factory が開始された。大手製薬 7 社を中心としたコンソーシアムで、企業化合物の共用の他、アカデミアに対してはターゲットを募集し、年間で 24 のスクリーニング系を実施している。

	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ドイツを拠点とする Nanion 社は HTS 対応の patch clamp システムを製品化している。 デンマークの Sophion Bioscience 社も全自動の patch clamp システムを商品化している。 PerkinElmer のドイツ拠点では High Content Screening 用の機器の開発、生産を行っている。
中国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 特筆すべき成果見えず
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 上海の National Center for Drug Screening ではスクリーニング技術提供やコンサルテーションの他、化合物スクリーニングのサービスを行っている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 特筆すべき成果見えず
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 特筆すべき成果見えず
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 特筆すべき成果見えず
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 2000 年より Korea Research Institute of Chemical Tecnology (KRIIST) 内に Korea Chemical Bank が設立され、国内のアカデミア及び民間企業に化合物ライブラリを提供している。これを基に創薬プロジェクトも複数開始されている。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 引用資料

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

3.2.8 メディシナルケミストリー

(1) 研究開発領域名

メディシナルケミストリー

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

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

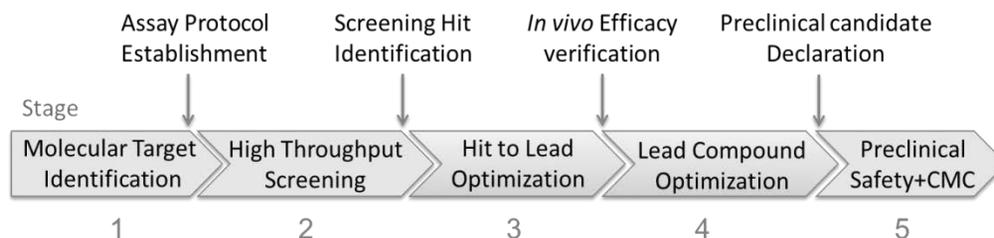
(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

3-1 医薬品開発に貢献するメディシナルケミストリー

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

3-2 創薬におけるメディシナルケミストリーの役割

低分子創薬の一般的な流れを簡単に下記に示す。



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

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

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

3-3 メディシナルケミストリーの方法論のパラダイムシフト

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

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

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

3-4 諸外国の政策および研究開発の動向

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

（4）科学技術的・政策的課題

4-1 科学技術的課題

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

4-2 政策的課題

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

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

(5) 注目動向 (新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など)

【アメリカ】

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

【EU】

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

【日本】

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

(6) キーワード

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

（7）国際比較

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

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

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

3.2.9 ドラッグ・リポジショニング

（1）研究開発領域名

ドラッグ・リポジショニング

（2）研究開発領域の簡潔な説明

最近発売される新薬の数が減少している。この主な原因は、予想外の副作用が発生したり十分な体内動態が得られなかったりして、臨床試験が失敗することである。そこで注目されているのが、ヒトでの安全性と体内動態が十分に確認されている既承認薬（すでに臨床で使われている薬）の新しい薬理効果を発見し、その既承認薬を別の疾患治療薬として開発する戦略、ドラッグ・リポジショニング（DR）である。DRの利点は、ヒトでの安全性や体内動態などがよく分かっており臨床試験が失敗するリスクが低いことや、すでにあるデータや技術を利用できるので、開発にかかる時間とコストを削減できることなどである。言い換えれば、早く安く確実に安全な医薬品を開発できるのがDRである。DRに関しては欧米が先行していたが、2012年以降、我が国でも急速にDRが推進され、激化する国際競争に加わりつつある。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

<新薬開発の停滞と薬剤費の高騰>

近年、官民を挙げて膨大な資金が医薬品開発に投じられてきた。また大手製薬企業は、医薬品開発を効率化するために合併を繰り返してきた。さらに1990年代、ゲノム創薬、ハイスループットスクリーニング、コンビナトリアルケミストリーなどの効率的な創薬手法が開発され、数多くの新規化合物が医薬品の候補として発見されるようになり、21世紀は新薬の開発ラッシュになると期待されていた。しかし現実には、発売される新薬の数は年々減少している。この主な原因は、臨床試験で予想外の副作用が発生すること、及びヒトで十分な体内動態（吸収性、血中安定性など）が得られないことである。また動物では有効性を示したのに、臨床試験において有効性を示せないケースも増えている。ヒトと動物の違いが原因であり、簡単には解決できない。したがって、新しい概念の創薬戦略（創薬戦略のパラダイムシフト）が求められている。

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

<DRとは>

ここで注目される創薬戦略がDRである。DRとは、ヒトでの安全性・体内動態が十分に証明されている既承認薬（すでに疾患治療薬として認可されている医薬品）の新しい薬理効果を発見し、その薬を別の疾患治療薬として開発（適応拡大）することである。既承認薬の

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

<DR のメリット>

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

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

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

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

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

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

<DR の成功例とそのパターン>

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

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

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

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

大塚製薬のレバミピドは胃粘液増加作用などをもつ胃薬である。そこで、目においても粘液を増やすことができれば、ドライアイ治療薬として有望であると考えられ、最近ドライアイ治療薬として承認された。物質特許が切れ胃薬としてのジェネリックが登場したのとはほぼ同時期の適応拡大であり、ライフサイクルマネージメントの成功例として注目されている。このような成功例を見てくると DR をいくつかのパターン化できることが分かる。

- ①既知薬効に基づいた適応拡大（例：レバミピド）
- ②既知ターゲット分子の新しい機能発見や疾患の発症機構の解明に基づいた適応拡大（例：プレリキサフォル、シルденаフィルの肺高血圧症への適応拡大）
- ③臨床で偶然に発見された新しい臨床効果に基づいた適応拡大（例：シルденаフィル、ミノキシジル、ゾニサミド）
- ④副作用に基づいた適応拡大（例：イリボー）
- ⑤ドラッグリプロファイリングで発見された新しい薬効やターゲット分子に基づいた適応拡大

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

<欧米の動向>

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

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

<国内の動向>

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

（４）科学技術的・政策的課題

<DR の推進に必要な制度改革>

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

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

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

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

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

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

<DRの推進に必要な研究基盤技術・材料>

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

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

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

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

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

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・米国の NIH で最も新しい研究センターである NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences) は中心課題として DR を推進している。例えば 2012 年 5 月には、Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules というプログラムを開始したこれは、製薬企業が開発を中止した化合物（ヒトでの安全性は確認済み）を抛出し、その DR をアカデミアなどが考案・提案し、採択された課題に関して、国が研究費を提供するシステムである。
- ・2012 年 9 月に、JBA（日本バイオインダストリー協会）と水島（慶應）の呼びかけで、DR に興味をもつ企業とアカデミアの勉強会が発足し、これまでの特許庁や厚生労働省と DR を推進するために必要な社会制度について意見交換を行なっている。
- ・日本医療研究開発機構の基本方針においても、「既承認薬と難病・希少疾患を結びつける DR を支援する」と明文化されている。また 2014 年 6 月に厚生労働省により発表された「革新的医薬品等の実用化を促進するための先駆けパッケージ戦略」においても、iPS 技術と並んで、DR の促進が必要であるとされている。
- ・2013 年 4 月に、産業技術総合研究所に創薬分子プロファイリングセンターが新設された。この研究センターは、医薬品（既承認薬など）の作用分子機構を網羅的に解析し（プロファイリング）、創薬研究に活かすことを目的にしており、多くの企業やアカデミアと DR 共同研究を展開している。

(6) キーワード

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

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 産業技術総合研究所に設置された創薬分子プロファイリングセンターを初め、ドラッグリプロファイリングに関する技術は世界的に見ても高い。 DRに関する基礎研究者の関心は高くなってきており、既承認薬ライブラリを用いたスクリーニングの実施件数も増えてきている。 <i>in silico</i> DR スクリーニングや各種データベースの構築に関しては、欧米に遅れている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> DRによる臨床研究に興味をもつ臨床医は多く、多くの優れた臨床研究（特定の既承認薬が特定の疾患に有効であることを示す研究）が実施されている。 これら臨床研究が実用化・事業化された例は少なく、その原因として、それをサポートする国のシステムと企業の不足が考えられる。
	産業化	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> 大手製薬企業がDRに乗り出すのが欧米に比べ五年ほど遅れた。 DRを専門に行うベンチャー企業は数社しかなく、欧米に比べ少ない。 製薬企業（特に中小企業）の中には、DRでは事業化が難しいという先入観を持ちDRへの参入を躊躇している企業もある。
米国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ドラッグリプロファイリングに関する技術は世界で最も進んでいる。 DRという言葉が大学生でも知っている程に普及しているが、DRは企業主体で行われており、アカデミアの参入はそれほど盛んではない。 既承認薬依存に変化する遺伝子発現のプロファイリングデータ（Connectivity map）を整備、公開するなど各種データベースの構築に関しては先頭を走っている。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> DRによる臨床研究に興味をもつ臨床医は多く、多くの優れた臨床研究が実施されている。 国が製薬企業とアカデミアを結びつけDRを推進するなど、応用研究開発を推進したい国の強い姿勢が窺われる。
	産業化	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 大手製薬企業は2007年頃いち早くDRに参入したため、すでに医薬品承認という成果も上げている。 DRを専門に行うベンチャー企業も数十社あり、<i>in silico</i> DRスクリーニングの受託会社、動物での評価の受託会社、自らDRを展開し大手企業にライセンスする会社など幅広いベンチャー企業が育っている。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ドラッグリプロファイリングに関する技術は米国に次ぎ、日本と肩を並べている。 DRに関する各種データベースの構築や公開は米国に比べ遅れている。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> DRによる優れた臨床研究が実施されている。 国が主導してDRのみを推進する動きはないが、政府と製薬企業が出資するファンドで創薬研究を推進するシステムを持ち、この中でDRも推進されている。
	産業化	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 大手製薬企業に関しては、米国とほぼ同様の動きを見せている。 DRを専門に行うベンチャー企業は米国に比べると少なく、そのアクティビティも高くない。
中国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ドラッグリプロファイリング技術に関しては、国全体で見ると日米欧には遠く及ばないが、個々には優れた研究者（多くは米国からの帰国者）が先端的な研究を開始している。

	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・件数は多くないが、DRを用いた臨床研究も行われている。 ・DRに関する興味は高まっており、日本からDR専門家を招いた講演会の開催、日本のDR専門家との共同研究、及びDR関連の国際学会の開催など活発な動きを見せている。
	産業化	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・大手製薬企業に関しては、まだDRに関する調査を開始しているレベルである。 ・DRを専門に行うベンチャー企業も設立され、今後進展が予想される。 ・創薬後進国であることを認識している国は、DRならば世界に対抗できるのではという考えをもっている。
韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ドラッグリプロファイリングに関する技術に関しては、国全体で見ると日米欧には遠く及ばないが、個々には優れた研究、特に<i>in silico</i> DRスクリーニングの研究では先端的な研究が行われている。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・件数は多くないが、DRを用いた臨床研究も行われている。また臨床医のDRに対する興味は高い。 ・DRに特化した政府のグラントはない。
	産業化	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・DRを専門に行うベンチャー企業はほとんどない。 ・ジェネリックメーカーが、スーパージェネリック的な位置づけでDRに興味を持っているようである。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

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

3.2.10 剤型技術（徐放化など）

（1）研究開発領域名

剤型技術（徐放化など）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

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

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

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

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

3-1 剤型技術における材料の重要性

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

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

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

3-2 剤型技術の現状と問題点

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

3-3 国内外の動向

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

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

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

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

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

（４）科学技術的・政策的課題

4-1 科学技術的課題

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

4-2 政策的課題

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

1) 剤型技術の守備範囲について

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

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

2) 医薬品の作用メカニズムについて

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

3) 細胞内作用をもつ医薬品について

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

4) 医療機器との組み合わせ

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

5) 再生医療について

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

6) 制度上の課題について

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

の臨床試験が必要となるので、製薬会社にとってはハードルが高い。

（５）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

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

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

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

（６）キーワード

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

（7）国際比較

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

研究開発領域
次世代基盤技術

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）引用資料

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

3.2.11 ゲノム編集

(1) 研究開発領域名

ゲノム編集

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

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

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の詳細な説明】

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

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

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

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

【国内の動向】

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

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

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

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

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

【海外の動向】

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

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

（４）科学技術的・政策的課題

4-1 科学技術的課題

【新規ゲノム編集ツールの開発】

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

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

【様々な生物でのプラットフォーム開発】

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

【安全性評価の問題】

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

【派生技術の開発】

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

4-2 政策的課題

【ゲノム編集生物の規制】

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

【再生医療への利用】

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

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

【農水畜産物の有用品種開発】

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

【ゲノム編集ツールの開発基盤整備】

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

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ CRISPR/Cas システムを用いて ES 細胞、iPS 細胞、マウス個体において同時複数遺伝子破壊が成功。これまで ES 細胞での改変に頼っていたマウスの遺伝子改変は、受精卵を用いたゲノム編集が主流になることを直感させた研究 (Wang et al., 2013)。
- ・ CRISPR/Cas システムを用いたゲノムワイドの遺伝子機能解析法の確立。誘導型 CRISPR/Cas9 を用いたノックアウト細胞の網羅的作製により、遺伝学的スクリーニングを効率化 (Sanjana et al., 2014)。
- ・ Zinc finger とクロマチン調節因子と融合タンパク質による網羅的解析 (Keung et al., 2014)。この成果は、細胞内でのクロマチンレベルの制御を可能にする技術開発につながり非常に重要。
- ・ TALEN および CRISPR/Cas システムの iPS 細胞での安全性確認 (Smith et al., 2014)。クローン化した iPS 細胞で off-target 変異導入率は非常に低いことが示され、iPS 細胞での遺伝子改変は今後ゲノム編集が中心となることを実感させた研究。
- ・ Broad Institute of MIT and Harvard の Zhang 博士の CRISPR/Cas9 の特許が登録・公開。Zhang 博士や Harvard Medical School の Church 博士らの立ち上げた Editas medicine 社がライバルの CRISPR Therapeutics を出し抜く (Sheridan, 2014)。
- ・ 国内では、平成 26 年から開始される戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) の「次世代農水産創造技術」としてゲノム編集を利用した研究開発が募集される。海外に遅れをとっている農水畜産物での品種改良を目指す重要なプロジェクトになる。

(6) キーワード

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

医療、品種改良

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> CRISPR/Cas システムの Cas9 タンパク質の結晶構造解析など新たなゲノム編集ツール開発につながる高い水準の研究が認められる。ゲノム編集ツールの高活性化や様々な動物の標的遺伝子のゲノム編集の成功例が報告されており、一定の研究レベルを保っている。また、1塩基レベルでのゲノム編集によって疾患モデル細胞を作製した研究も報告されている。しかし、ゲノム編集の基盤技術開発については、米国や韓国に大きく遅れをとっている。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 新しいゲノム編集ツール開発のために PPR タンパク質のコードが解読され、九州大学と広島大学から共同特許が出願された（平成 25 年）。ゲノム編集を利用した農水畜産物の品種改良を、平成 26 年度から開始する戦略的イノベーション創造プログラムにおいて実施予定であるが、成果は未知数である。また、再生医療分野や農作物でのゲノム編集研究は、海外に大きく遅れをとっている。
	産業化	×	↘	<ul style="list-style-type: none"> ゲノム編集ツールや技術の基本特許を欧米企業が取得しており、国内企業が独自技術で産業化する方向性は見られない。ゲノム編集ツールを産業利用したいと多くの企業が考えているが、ゲノム編集と遺伝子組換えとの違いが不明確で導入を躊躇している。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9 のすべてのゲノム編集ツールの開発を世界的にリードする。Harvard Medical School の Joung 博士、MIT の Zhang 博士を中心として、ゲノム編集ツール開発が進み、微生物から動物・植物での利用も進んでいる。特に、ES 細胞や iPS 細胞など幹細胞での網羅的遺伝子破壊システムについての開発は目を見張るものがある。また、システムバイオロジーの分野でゲノム編集を利用する研究が、米国を中心に進行している。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療における利用の推進、農作物分野での利用研究などすべての応用分野で米国は先端の研究開発を展開している。CRISPR/Cas9 を利用した ES 細胞や iPS 細胞での網羅的な遺伝子機能解析システムが米国の複数の研究グループによって確立されている。マウス個体に直接ゲノム編集ツールを導入し、<i>in vivo</i> で遺伝子を改変する研究開発が米国を中心に進行し、すでに複数のグループから研究論文が発表されている。
	産業化	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ZFN は Sigma Aldrich から、TALEN は Life Technologies から受託作製・販売されており、作製された培養細胞や動植物についても産業利用についての契約が必要となる。Sangamo Bioscience は、ZFN を HIV の治療薬として利用する臨床試験を進めており、薬としての利用の道筋も見えつつある。さらに、ボストンを拠点とする Editas Medicine が CRISPR/Cas9 の特許を取得し、再生医療向けの利用について産業化を進めている。

欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 欧州のゲノム編集の基礎研究レベルは、米国と並んで非常に高い。ドイツの Cathomen 博士らは、第二世代の TALEN の特異性の向上やヒト細胞へのウイルスベクターを利用した効率的導入法の開発に実績をもつ。英 Wellcome Trust Sanger Institute の Yusa 博士らは、iPS 細胞において一塩基レベルでのゲノム編集を成功させ、さらに CRISPR/Cas9 を用いた遺伝学的スクリーニング法の確立を成功させている。その他、マウスやラットでのゲノム編集に実績をもつ研究者が複数活躍している。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 欧州では、遺伝子治療分野でのゲノム編集に高いレベルを誇っている。ヒト造血幹細胞でのゲノム編集に関する論文が Nature 誌および姉妹誌に数多く報告されている。関連する技術として、ドイツの Ivics 博士や Izsvak 博士は、トランスポゾンを用いた遺伝子治療やブタなどへの応用研究を行っている。
	産業化	○	→	<ul style="list-style-type: none"> EU においては、ゲノム編集技術を農作物の品種改良などに積極的に活用する方向性がみられる。仏 Cellectis 社が、TALEN の基本特許を有し、TALEN の受託作製ラインをもつ。Cellectis 社は、新しいゲノム編集モジュールの開発や藻類での遺伝子改変を積極的に進めている。
中国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> TALEN の DNA 結合ドメインである TALE の立体構造や次世代のツールに利用可能な PPR の立体構造を解明し、Science 誌や Nature 誌で発表している。しかしながら、独自のゲノム編集ツール開発には至っていない。一方、南京医科大学のグループは、ヒト疾患モデルとしてカニクイザルのゲノム編集を世界に先駆けて成功させている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> Chinese Academy of Sciences を中心として農作物（イネ、トウモロコシ、小麦など）でのゲノム編集が積極的に進められている。CRISPR/Cas9 を用いたヒト B 型肝炎ウイルスの破壊などの研究への応用も進めている。
	産業化	○	→	<ul style="list-style-type: none"> TALEN などのゲノム編集ツールを販売する企業が受託サービスを行っている。ゲノム編集技術によって作出した作物などの扱いが中国では議論されておらず、産業利用も未知数ではあるが、積極的に市場に流通させる可能性がある。
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ソウル国際大学の Kim 博士を中心に高いレベルの研究が進められている。TALEN を用いた培養細胞やマウスでの効率的遺伝子破壊や破壊細胞の濃縮システムの確立を報告している。さらに、CRISPR/Cas9 を利用した培養細胞での遺伝子改変についても高いレベルの研究成果を発表している。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ソウル国際大学 Kim 博士は、ヒトのタンパク質コード遺伝子 18000 個の破壊用 TALEN ライブラリの構築やヒト microRNA 破壊用 TALEN ライブラリの構築に成功しており、研究リソースの整備を積極的に進めている。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> Toolgen 社は、ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9 の受託作製やこれらツールを用いた改変細胞や個体の作製サービスを行っている。Toolgen 社は、TALEN や CRISPR/Cas9 の基本特許を有していないが、サブライセンスを受けゲノム編集サービスを積極的に展開している。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑: 上昇傾向、 →: 現状維持、 ↓: 下降傾向

(8) 引用資料

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

3.2.12 モデル細胞

（1）研究開発領域名

モデル細胞

（2）研究開発領域の簡潔な説明

モデル細胞を活用した疾患研究及び創薬研究の促進

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の概要】

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

【研究開発領域の詳細な説明】

（1）細胞培養の歴史

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【国内の動向】

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

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

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

【海外の動向】

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

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

米国では、Harvard 大学の George Daley 教授が iPS 細胞の基礎から応用にいたるまで幅広く先導的な役割を果たしているが、疾患特異的 iPS 細胞に関してもかなり早い段階から取り組み始めている⁴⁾。上記のイギリスのような大型プロジェクトが始まっているという情報はなく、個別研究レベルが中心と思われる。しかし、いかなる生命科学分野もそうであるように、米国の研究者層は厚く、全体として見渡した際には、米国における疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究は世界のトップレベルにあることは間違いない。特に、米国では、各種疾患に関して、患者団体の活動がきわめて盛んであり、患者団体の支援（資金援助）に基づいて疾患研究が促進されている面も大きい。脊髄損傷で亡くなったクリトファー・リーブ（スーパーマン役を演じた俳優）も、落馬事故で脊髄損傷を発症した後に、長年にわたって脊髄損傷の治療開発のための資金提供を行っていたことは有名な一例である。

（４）科学技術的・政策的課題

【細胞の標準化】

培養細胞を用いた研究の総論としての標準化を図ろうとした場合には、細胞そのものの標準化と培養技術の標準化との双方が必要である。

まず、細胞そのものの標準化には、個々の細胞の標準化と細胞集団の標準化とがある。個々の細胞の標準化とは、例えば山中教授が世界で最初に樹立したヒト iPS 細胞 (201B7) に関して言えば、染色体が正常に維持されていること、未分化マーカー (Oct3/4, Nanog, SSEA-4, Tra-1-60, Tra-1-81 など) が安定して発現していること、免疫不全マウスに移植してテラトーマ形成（三胚葉系すべての細胞種への分化誘導）が確認できる事、などなどを確認した細胞を標準細胞株として使用することが重要である。また、細胞集団の標準化とは、例えば iPS 細胞に関して言えば、上記のような標準細胞株に求められる細胞特性を満たしている細胞とすることは可能であるが、これを膨大な数のすべての iPS 細胞を対象として実施することには大きなコストが必要となる。したがって、例えば iPS 細胞という細胞集団の標準化に関しては、より簡便な標準化の方法を見出さないと現実的な標準化には到達しえない。様々な OMICS 解析（遺伝子発現解析など）を駆使する事が細胞集団の標準化を図る上で有用である。実際、山中教授も遺伝子発現解析などによって「よい iPS 細胞」と「悪い iPS 細胞」とを識別する方法などを発表し始めているが、世界的なコンセンサスを得たと言える状態にはまだ達していない。

臨床グレードのヒト ES 細胞の標準化に関しては、イギリスの幹細胞バンクが中心になって、世界中の関係機関とコンソーシアムを構築し (International Stem Cell Bank Initiative; ISCBI)、標準化に必要な解析方法などを公表している⁵⁾。公開された解析方法などは臨床グレードのヒト iPS 細胞の標準化に関するものでも有用なものである。

次に、培養技術の標準化であるが、細胞バンクがいかに厳密に標準化した細胞材料を提供したところで、これを取り扱うユーザーの培養技術が未熟であれば、細胞はいとも簡単に「非標準化細胞」に変貌してしまう。日本の研究社会においては、この点への理解がかなり欠如

していたように思われる。最近ようやく、その認識が高まり、日本組織培養学会、日本再生医療学会などが実施している細胞培養講習会への関心（受講者数）が高まっている。さらに注意すべきは、培養技術の標準化には、維持培養技術の標準化と次に記載する分化誘導技術の標準化とが存在することである。すなわち、維持培養技術の標準化のみでは、培養細胞を用いた研究の全体としての標準化には到達できない。

【分化誘導法の標準化】

例えば、10種類（10人由来）のiPS細胞を対象として、肝臓細胞への分化能を評価しようとした場合には、当然のことながら、同じ分化誘導方法を用いて解析することが必須である。しかしながら現状では、肝臓細胞への分化誘導方法は多種多様に報告されており、こうした評価の際に用いる分化誘導方法に関する世界的なコンセンサスが得られていない。すなわち、標準化が図られていない。これに関しても、イギリスの幹細胞関連機関が中心になって、世界中の関係機関とコンソーシアムを構築し（International Stem Cell Initiative; ISCI、上述のISCBIとは異なる組織）、各種細胞への分化誘導方法の標準化を図ろうという努力をしている。

【分化誘導を確認できていない細胞】

既述のとおり、平成24年度に発足した「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」においては、「樹立拠点」が設置され、「樹立拠点」において樹立された疾患特異的iPS細胞は可及的速やかに公的細胞バンク（理研細胞バンク）に寄託され、即座に広く一般研究者に公開し、利用の促進を図ろうとしている。しかしながら、ここで大問題なのは、細胞の特性解析が不十分な状態で疾患特異的iPS細胞が蓄積されていくことである。従来スキームでは、基本的には論文発表された細胞が細胞バンク機関に寄託されており、すなわち、発表論文内に必要最低限の細胞特性が記載されている細胞が寄託されていた。ところが、上記プロジェクトではそのような細胞特性解析がないままに細胞バンクへの寄託が進められている。特に問題なのは、分化能すら解析していない細胞が蓄積されていくことである。樹立機関なり、細胞バンク機関に予算的な手当てをして、分化能解析を実施することが必要と思われる。分化能が不明な細胞を、すなわち、「研究の役に立たない可能性がある」という細胞を、そのリスクを承知した上で利用したいと思う研究者はかなり少ないと思われる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

【ゲノム編集技術：CRISPR/Cas9】

ゲノム上の特定部位を標的としてゲノム構造を編集する技術としては、ES細胞において遺伝子相同組換え技術を利用することが主流であった。しかし、その後、ZFNやTALENを利用したゲノム編集技術が開発され、さらにはもっと最近に開発されたCRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術は、生命科学研究の相当に広範な分野において、その応用が爆発的な勢いで広まっている。CRISPR/Cas9技術が、モデル細胞の構築にもきめて有効な手段であることは言うまでもない。

【ゲノム編集技術を用いた遺伝子欠損ヒトiPS細胞の網羅的樹立】

CRISPR/Cas9技術によって特定の遺伝子を欠損した細胞を作成することは飛躍的に容易なこととなった。遺伝子の機能解析はマウスを材料として実施されることが多かったが、遺伝子欠損ヒトiPS細胞を樹立することが容易になった訳であり、遺伝子欠損ヒトiPS細胞が

ら分化誘導した遺伝子欠損モデル細胞における遺伝子機能解析が急速に進展することが確実である。わが国においては、日本人の遺伝的バックグラウンドを有する遺伝子欠損ヒト iPS 細胞の網羅的樹立を検討する必要がある。

【ゲノム編集技術を用いた疾患特異的 iPS 細胞の樹立】

原因遺伝子が特定されている疾患に関しては、正常な iPS 細胞において原因遺伝子を欠損させたり、置換したりすることが可能である。すなわち、正常な iPS 細胞と CRISPR/Cas9 技術との組み合わせによって、疾患特異的 iPS 細胞を人工的に作成することが可能である。原因遺伝子が複数であっても問題はない。なぜならば、同時にまたは時系列的にタンデムに、複数のゲノムを編集することも可能（容易）だからである。

特に、稀少疾患に関しては、患者の発症を待つことなく、人工的に疾患特異的 iPS 細胞を樹立することが可能である。かつ、多数の正常 iPS 細胞を用いて樹立することによって、遺伝的バックグラウンドの異なる疾患特異的 iPS 細胞（同じ日本人の間でも異なる遺伝的バックグラウンドのこと）を多数樹立することが可能であり、稀少疾患の研究が急速に進展することが期待できる。

【ゲノム編集技術を用いたマーカー分子ノックイン細胞による分化能確認】

既述のとおり、分化能が不明な疾患特異的 iPS 細胞が急増している。こうした事態を打開する方策として、分化能を比較的容易に解析できる方法論の確立が求められている。分化能の解析の方法として以前から汎用されている方法の一つに、組織特異的 and/or 分化段階特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域を利用し、その下流にマーカー分子（GFP など）をつなぎ、マーカーの発現によって分化能を確認するという方法がある。一番多い方法は、遺伝子の転写開始点から上流約 10kb 程度のプロモーター領域を有するコンストラクトを細胞に導入してマーカー分子を発現させる方法であるが、発現の特異性をより高めるという観点からは、該当遺伝子領域へのノックインによるマーカー分子の挿入の方が優れている。しかし、ノックインには ES/iPS 細胞と遺伝子相同組換え技術とを必要とすることから、あまり汎用はされてこなかった。しかし、CRISPR/Cas9 技術によってノックインを行う技術も開発されており、その目覚ましい技術進展状況からして、比較的早期にその技術も確立されると予想される。したがって、樹立された疾患特異的 iPS 細胞において、CRISPR/Cas9 技術によってマーカー分子を特定遺伝子領域にノックインした細胞を整備することが有効である。例えば、肝臓細胞への分化の指標となるアルブミン遺伝子領域に GFP 遺伝子をノックインした細胞の整備がそれに該当する。

（6）キーワード

細胞、モデル細胞、胚性幹細胞、ES 細胞、人工多能性幹細胞、iPS 細胞、疾患特異的 iPS 細胞、標準化、分化誘導、ゲノム編集、CRISPR/Cas9

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	・ iPS 細胞樹立技術が日本（京大・山中研）で開発されたことを受け、iPS 細胞関連の国家プロジェクトが推進され、大きな予算が付与されている。
	応用研究・開発	○	↑	・ 文科省が疾患特異的 iPS 細胞の樹立に力を入れる一方で、厚労省の取り組みは必ずしも十分とはいえない。例えば、難病研究班の医師たちの研究意欲を活用する方策が必要である。
	産業化	△	→	・ 国内の企業が疾患特異的 iPS 細胞を応用した研究に積極的に参画しているとは言い難い状況にある。 ・ 難治性疾患は患者数が少なく、新規薬剤を開発しても市場が大きくないため、そのような実感は国家予算で研究を推進する必要性が高い。
米国	基礎研究	◎	↑	・ 共和党ブッシュ政権下では、宗教的な理由からヒト ES 細胞研究に国家予算を使用することが禁止されていたが、民主党オバマ政権に移行して僅か数週間でヒト ES 細胞研究に国家予算を使用することが可能になった。ES 細胞研究と iPS 細胞研究とは車の両輪であるという認識に基づき、バランスの良い研究を推進している。 ・ 疾患モデル細胞のみでなく、その比較対象（コントロール）となる正常細胞も重要であり、その意味で ES 細胞の重要性を十分に認識した基礎研究を進めている。
	応用研究・開発	◎	↑	・ 患者団体の活動が活発であり、様々な疾患に関して疾患特異的 iPS 細胞を活用した研究を含む、疾患研究への助成が行なわれている。
	産業化	◎	↑	・ モデル細胞を利用した分野での具体的な産業化について情報を把握していないが、水面下では始まっている可能性が高いと思われる。
欧州	基礎研究	◎	↑	・ イギリスやフランスはかなり早期からヒト ES 細胞研究が積極的に実施されている。 ・ イギリスでは、イギリス幹細胞バンク等が中心となって International Stem Cell Initiative (ISCI)及び International Stem Cell Bank Initiative (ISCBi)を発足し、世界中の主要関係機関を取り込んで、ヒト ES 細胞の臨床応用を目指した標準化の Initiative を握っている。iPS 細胞を取り扱える研究者の裾野も広まっており、モデル細胞に関する基礎研究も世界のトップレベルにある。
	応用研究・開発	◎	↑	・ 2012年11月6日、イギリスは Human Induced Pluripotent Stem Cell Initiative (HIPSCI)の開始を発表した。内容は健常者 500 人以上、疾患患者 500 人以上から iPS 細胞を樹立し、表現型、遺伝型等の解析を行うことである。疾患特異的 iPS 細胞から誘導した分化細胞を疾患モデル細胞として応用する際には、豊富な比較対象細胞（年齢層と性別とを考慮した対象細胞）も必須であることも認識し、健常者由来の iPS 細胞も 500 人以上から樹立するという計画が優れている。当該分野において、世界のトップにあると言える。
	産業化	◎	↑	・ 上記の応用研究分野の発展および牽引を受けて、米国と同様に、早期に産業化に結びつけていく可能性がきわめて大きい。
中国	基礎研究	○	→	・ ヒト ES 細胞の臨床応用を目指した研究に多くの研究者が取り組んでいる。世界のどこよりも早期に、中国内の複数の機関において 100 種類以上のヒト ES 細胞株を樹立し、バンク化を実現している。その背景には、他国よりも ES 細胞研究を実施し易い環境が挙げられる。 ・ 疾患特異的 iPS 細胞に関しては、個別研究者による論文発表は出ている。
	応用研究・開発	◎	↑	・ ヒト ES 細胞に由来する正常モデル細胞（例えば肝臓細胞）を創薬研究分野等にいち早く応用できる環境は整っている。
	産業化	△	→	・ モデル細胞の産業化という観点からは、少なくとも表立った大型プロジェクトの情報は無い。

韓国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 幹細胞研究が世界中で脚光を浴び始めたかなり早期から、幹細胞研究分野に大きな国家予算を投じている。ファン・ウソク教授のヒト核移植 ES 細胞樹立の捏造事件もそのような中で発生した。しかし、その後も幹細胞研究分野への投資は減ることなく継続している。 ・ 中国と同様に、疾患特異的 iPS 細胞に関しては、個別研究者による論文発表は出ているが、表立った大型プロジェクトの情報は無い。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 上記の応用研究分野の発展及び牽引を受けて、米国と同様に、早期に産業化に結びつけていく可能性がきわめて大きい。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト ES 細胞の臨床応用を目指した研究にはかなり多くの研究者が取り組んでいる。世界のどこよりも早期に、中国内の複数の機関において、かなり多数の（100 種類以上）のヒト ES 細胞株を樹立し、バンク化を実現している。その背景には、他の国よりも、生命の萌芽であるヒト胚を ES 細胞研究に使用し易い環境にあることもある（その倫理的な是非は別として）。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Hyman, A.H. and Simons, K. Beyond HeLa cells. Nature 480: 34 (2011)
- 2) <http://www.jst.go.jp/saisei-nw/en/research/diseases/index.html>
- 3) <http://www.hipsci.org/>
- 4) <http://hsci.harvard.edu/using-ips-cells-create-disease-models>
- 5) Andrews, P.W., et al. (International Stem Cell Banking Initiative) Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. Stem Cell Rev. 5: 301–314 (2009)

3.2.13 モデル動物

（1）研究開発領域名

モデル動物

（2）研究開発領域の簡潔な説明

疾病の機序解明と医薬品開発のための動物モデルの開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の詳細な説明】

実験動物は、生物生命現象や疾病の機序解明などの基礎研究、医薬品の薬効や安全性の確認、医療機器の開発・改良、再生医療など新たな医療技術の確立などに、極めて重要な役割を果たしている。ヒト化マウスを利用した患者代替マウスを開発し、個別化医療のツールとすることにより、直接患者に貢献することが期待されている。また、従来の齧歯類では困難であった、高次機能を有する脳神経系の疾患を正確に評価する動物モデルが望まれている。

実験動物が生物学分野に利用されはじめた歴史は古いが、近代の実験動物として確立されたのは、20世紀初頭で、その後、近交系マウス・ラットの樹立、微生物統御された SPF (Pathogen free) 動物の確立、それら動物の全ゲノムの解明とマウス、ラットを中心とした遺伝子改変技術の進歩による遺伝子改変動物（遺伝子導入や破壊）の作製と進歩を続け、今や生物学、医薬創薬領域の研究に不可欠な重要なツールとなっている。

特に医薬品の開発に求められる新規動物モデルの開発は産業（医薬品）の創成につながる大きな要点として考えられる。現在までに使用されている実験動物を俯瞰すると、ほとんどが小型齧歯類であるマウス、ラットで占められている。（社）日本実験動物協会の調査では、平成23年度ではこの両種で全体の93.6%が占められている。しかし、従来のマウス、ラットのみを動物モデルとすることによる限界もある。そのため、種々の動物種を使ったモデルの開発が行われてきている。例えば、動脈硬化（高脂血症）モデルとしてはウサギをモデルとしたものが有効である。

現在の日本が直面する高齢化社会ではアルツハイマー病などの老人性認知症やパーキンソン病などの脳神経機能疾患は大きな課題となってきている。そのための動物モデルとして霊長類は極めて有効である。

また、現在の抗がん剤などの医薬品の開発動向は分子標的薬、高分子バイオ医薬、核酸医薬などの開発にある。これらの開発のモデルとしてヒト機能をもつ動物モデルが必要となる。最近、重度免疫不全マウスの開発が行われ、このマウスの中にヒト細胞、組織などを生着させたヒト化マウスは極めて有効なモデルと考えられる。

さらに iPS 細胞をはじめとした各種細胞を利用した再生医療技術や、今後需要が大きく増える画像解析技術などの新たな医療技術の開発に今後重要な役割を果たすと考えられる。

【国内の動向】

＜実験動物全般＞

実験動物を扱う点では、国際的にも動物愛護、倫理（3R: Replacement、Reduction、Refinement）への取り組みが求められる。平成25年に動物愛護管理法が改正され、実験動物及び動物実験に関するこれらの法令などに則った実験動物の自主管理体制の普及推進が行

われている。実験動物生産施設などの福祉調査・評価・認証を行う米 NPO 団体である AAALAC インターナショナル(国際実験動物管理公認協会)があるが、わが国においても、昨年度から(社)日本実験動物協会がこの認証制度を開始し、動物愛護への更なる充実が図られている。実験動物の使用数に関しては、(社)日本実験動物協会の調査では、平成 22 年度使用数は平成 13 年度に比べ、71%程度に減少している。これは実験動物が研究に対して無効になったというよりは、むしろ、大学、研究所での実験動物委員会での厳正なる審査により、使用動物数の軽減や合理的な動物実験実施が行われてきているためと思われる。ここ 10 年間の傾向では、実験動物としては従来の近交系マウスやラットから多様な遺伝子組換え動物が使われるようになってきている。理研、筑波研究所のバイオリソースセンター（BRC）によってこれら組換え動物の保管や供給が行われている。

<動物モデル>

最近の動向としては、免疫不全マウスの開発によるヒト化動物モデルが脚光を浴びている。このモデルでは、ヒトの血液細胞を保有することから、種々の免疫疾患への応用が図られている。特に、肝臓を保有するヒト化肝臓マウスでは、従来難しかったヒト薬剤の代謝や肝毒性を検討することが可能になってきている。また、免疫不全マウスへの iPS 細胞由来治療用細胞を移植することで、造腫瘍性などの安全性を確認できる。その例として、現在臨床に最も近い加齢性色素変性症治療のための網膜細胞の安全性試験への適用がある。

2009 年に世界に先駆けて、小型霊長類モデルであるコモンマーモセットで遺伝子改変動物が作出された。この技術を用いることで、脳神経機能疾患などに有効な新しいモデルの作出が期待できる。

【海外の動向】

<実験動物全般>

実験動物の取扱いに関しては、欧米で法体系も整備され、動物愛護に関しては実験動物施設の届け出制で日本より規制が厳しい。また、AAALAC インターナショナル(国際実験動物管理公認協会)による施設認証が行われている。しかし、他の国に関しては法整備も十分に整えられているとは言い難い。実験動物というより遺伝資源保全という観点から、NIH、Jackson 研究所を中心として情報を公開している。Jackson 研究所も日本の BRC と同様に遺伝子組換え動物の保管と供給を行っている。

<動物モデル>

薬剤の造腫瘍性のための安全性試験に関しては、FDA/ILSI が中心となって、従来のマウス、ラットの 2 年間試験を、rasH2 Tg や P53 KO マウスを用いた 6 ヶ月試験で完全に置き換える方向がある。ヒト化マウスについては、HIV-1 研究を中心に用いられているが、がんも含め多様な研究、医薬品の薬効評価に用いられつつある。ただし、動物モデル開発に関しては、エール大学、Jackson 研究所やパスツール研究所で行われているが、現在は日本よりも後発である。霊長類の研究に関しては、欧米は動物愛護の観点からの強い規制があり、使用し難い状況にある。ただし、米国やドイツなどではコモンマーモセットへの関心が高くなっている。これは、コモンマーモセットで遺伝子改変ができるという利点に注目していると思われる。最近、CRISPR システムで、カニクイザルの受精卵における複数の遺伝子改変が中国にて実施された (Niu, Y. et al., 2014, Cell, 156:836-843)。この新しいゲノム編集技術は、遺伝子改変霊長類の作製ばかりでなく、様々な動物種への適用が想定される。

（４）科学技術的・政策的課題

【科学技術的課題】

実験動物および動物モデルに関する先進国は欧米や日本で、これらの国では実験動物の飼育管理技術は高く、実験動物の品質は極めて高い。一方で、中興国や新興国では動物愛護の観点から実験動物の飼育環境とそれに対する考え方も極めて貧弱で、したがって実験動物の品質も十分ではない。これらのことから、欧米、日本で開発される新しい動物モデルが世界で使用されることになる。しかし、欧米では意外と安全性試験に用いられている世界標準となる動物実験系が作出されていない。これは実験動物分野で日本がより均質で高品質な動物を作り出す力が最も高い国であることを示している。

しかしながら、今後さらに技術的進展が必要な課題もある。一つには、医薬品の創成につながる新しい動物モデル開発および開発法の確立、また実験動物を処分することなく、経時的に種々の反応を測定できる *in vivo imaging* 法の開発と確立である。

＜精神神経疾患モデル＞

従来、精神神経モデルとして、マウス、特に種々の遺伝子組換えマウスが使われてきた。しかし、脳構造、機能的に下等であること、代謝がヒトと異なるため、より高度機能を有する霊長類でのモデルが期待されている。しかし、現在までに精神神経モデル—特に病態モデルは少ない。最近になって、ゲノム編集技術を使った革新的な遺伝子操作法が開発された。この技術を精神神経機能がヒトと類似する霊長類へ応用することで病態モデルの作製に大きな進展がみられることを期待する。

＜ヒト化モデルの作出＞

ヒト疾患の解明と医薬品の開発には、その種特異性の面から従来の動物種では不十分である。そのため、ヒト細胞や組織を生着させたヒト化マウスが大きな貢献をすると考えられる。現在まで、ヒト血液細胞や肝臓を保有するヒト化マウスで大きな進展がみられている。今後は他の臓器、例えば、すい臓や腎臓などを保有するヒト化マウスが作製できれば、医薬品の開発に極めて有効と思われる。

＜*in vivo imaging* 法の開発＞

実験動物分野では、動物数の削減が動物愛護の観点から大きな目標である。また、クローン動物に類似する近交系動物といえども個体差は存在する。これは、飼育する環境に影響されることが一因であろう。このため、動物を処分することなく、同一の動物を生きたままに経時的に検査できる実験系が望まれる。最近のMRI装置自体の改良や撮像解析技術の向上、二光子顕微鏡を用いて単一神経細胞の動態を追うことができるインジケータの開発などで、この分野が大きく進展している。さらにこの技術への援助が望まれる。

【政策的課題】

＜自主規制による動物愛護管理法の堅持＞

生物現象の解明、医薬品の開発には *in silico* や *in vitro* のような1部分を抽出する実験方法は不十分で、最終的に *in vivo* の生体そのものを使う必要があることは、衆知のことである。しかしその一方で、生体そのものを使うことから、動物愛護団体からの標的になる。欧米では動物愛護団体からの強い圧力により、動物生産、実験施設の登録制が導入されている。これにより、実験動物を飼育生産する場所が限定され、常に強い監視下での動物実験が行な

うことを余儀なくされる。このため、欧米では実験動物を使い難く、特に霊長類での実験の利用は極めて限定される。幸い、日本では実験動物関連団体の強い自制や医学会からの強い要望により、自主規制による動物愛護管理法（動愛法）で運用されている。この動愛法下での動物安全委員会の厳正なる審査により、日本では動物実験が規律正しくかつ活発に行うことができる。この動愛法は5年に一度改正される。この自主規制が登録制になることによって、動物実験への過剰な抑制が懸念される。

<実験動物の生産、維持管理法の維持>

日本の実験動物の生産、維持方法は20年ほど前に確立し、以後、ハード、ソフトともに世界でも高い水準を維持し、生物学研究や医薬品開発を支えてきた。これには、良く訓練された実験動物および動物実験技術者がいたためである。最近の製薬会社の動物実験のアウトソーシングの流れ、若者の汚い仕事につきたくないという最近の傾向から、今後の日本の実験動物関連技術者の減衰が考えられる。このため、これら技術者を育成する国家的な支援が必要と思われる。

<世界的な動物試験法の開発への国家的支援>

FDAで新薬の発がん実験に推奨されている日本発の世界標準であるTgrasH2マウスを用いた短期発がん性試験は、その開発から評価を含めると約20年の期間を要している。また、WHOのポリオ撲滅プログラムに採用され、生ワクチンの神経毒力試験に用いられているPVR21マウスもほぼ同等の期間を要している。このように、世界的な動物試験系の作出には長期間を有し、中小企業や財団が投資し、実施するのは困難である。このような試験のための公的な支援が必要ではないかと思われる。

<規制の緩和>

ヒトES細胞をはじめとした種々の細胞や人体材料の使用、遺伝子組換え動物の他機関、国外への移動など、モデル動物への規制は多い。国際戦略特区、国家戦略特区内での上記規制を緩和し、モデル動物の開発への支援を期待したい。

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

2010年より、新たな技術として、CRISPR/CAS9、TALENやZFNというゲノム編集技術が脚光を浴びている。この技術は従来マウスのES細胞を用いてしかできなかった遺伝子破壊（ノックアウト）や遺伝子置換（ノックイン）を種々の動物で可能にする。霊長類を含む多様な動物種での適用が期待できる。

遺伝子改変マーマセットの頒布の拡充に向けて、文部科学省は脳科学研究戦略推進プログラムを立ち上げ、実験動物の研究に留まらず、それらをツールとして脳科学をはじめとした最先端研究が可能となるよう支援を開始し、日本のライフイノベーション研究の発展の基盤整備を行っている。

(6) キーワード

疾患モデル、薬効試験、安全性試験、マーマセット ヒト化動物

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	・ 基礎研究では日本で大変多くの成果が出ており、米国と肩を並べ、一部では世界最先端を走っている。実験動物の質の高さと均一性から世界中から評価されている。国からの研究補助も多く出ており、国を挙げての支援体制が確立できている。
	応用研究・開発	◎	→	・ 応用研究でも、大学、研究機関や製薬企業において、多くの研究者が動物を使用した研究開発を行っており、産業化に向けても世界レベルの展開を図っている。
	産業化	◎	→	・ 一方で最先端のヒト化動物作成や細胞を使った応用研究活動においては、規制に加え日本人の倫理観などにより、できない研究が数多くある。また、研究まではできても産業化することができないケースもあり、せっかくの最先端研究が最後に海外に流出することもある。
米国	基礎研究	◎	↑	・ 実験動物（齧歯類のみ）の世界で最大且つもっとも有名な Jackson 研究所があり、また多くの大学でも基礎研究を実施しており、新規の実験動物の開発も世界最大。
	応用研究・開発	◎	↑	・ 成果も論文化され、応用研究開発も大変盛んに行われている。日本では行えないような研究でさえ、人類の健康に貢献できることを論理的に説明できる場合、条件は付くものの実行され、大きな成果を挙げている。
	産業化	◎	↑	・ 産業化にあたっては、実験動物を事業化し販売する企業も多く存在し、基礎から産業まで、さらにはそれらを使った研究まで大変大きな市場となっている。世界中の製薬企業が新薬開発時にFDA承認をまず目指すことから、日本、欧州を含め多くの製薬企業が米国で実験動物を使用することが多く、市場規模も日、欧の3-10倍の規模になっている。
欧州	基礎研究	◎	↑	・ 著名大学、研究機関での基礎研究は世界最高峰であるが、自らの医学研究用として利用されることが多い。
	応用研究・開発	○	→	・ 産業化に向けた応用研究開発については日米に比べ勢いが乏しい。
	産業化	△	→	・ 過激な動物愛護運動の影響か表立った動物に特化した研究機関や企業が見当たらないが、ユーザーとしては有力な世界的研究機関、製薬企業など非常に多く存在する。ただし欧州は国ごとに濃淡がかなりあり、特にフランス、オランダが最も盛んで、特化した仕事ではイギリス、ドイツ、スイスも重要な拠点が存在する。
中国	基礎研究	△	↑	・ 遺伝子改変マウスに関しては、現在は世界で開発されたものを模倣した動物が市場に出されている程度であるが、霊長類モデルなどは独自のものが見られる。
	応用研究・開発	△	↑	・ 欧米の一流大学への留学経験者が多く中国に戻ってきており、優秀な人材も多いことから今後は基礎研究、応用研究開発、産業化とも伸びが期待される。
	産業化	△	↑	・ 一方で、動物飼育などの基本技術面の重要さが軽視されており、基盤技術の習得と正確且つ正しい実行がなされることが必要。
韓国	基礎研究	×	→	・ 実験動物を基礎から研究している研究者はほとんどいない。
	応用研究・開発	△	→	・ 動物そのものの応用研究や実用化を考えている大学、研究所、企業もほとんどない。

研究開発領域
次世代基盤技術

	産業化	×	→	・ 海外から輸入した動物を医薬品開発などに利用しているに留まっている。
--	-----	---	---	-------------------------------------

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 六匹のマウスから 野村達次、飯沼和正著、講談社、東京、287 頁、1991
- 2) 公益社団法人日本実験動物協会ホームページ <http://www.nichidokyo.or.jp/index.html>
- 3) 公益財団法人実験動物中央研究所ホームページ <http://www.ciea.or.jp>
- 4) 環境省ホームページ 動物愛護管理法
http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/1_law/index.html
- 5) 理化学研究所バイオリソースセンターホームページ <http://ja.brc.riken.jp>
- 6) Jackson 研究所ホームページ <http://www.jax.org>
- 7) Humanized mice, Curr Top Microbiol Immunol. 324 Springer (2008)
- 8) 文部科学省 ライフサイエンスの広場 生命倫理・安全に対する取組
http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/hito_es.html
- 9) The mouse genome, Nature (2002)
- 10) Niu, Y. et al. Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos. Cell 156, 836-843 (2014).
- 11) Sasaki, E. et al. Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. Nature 459, 523-527 (2009).
- 12) Dragunsky, E. et al. Transgenic mice as an alternative to monkeys for neurovirulence testing of live oral poliovirus vaccine: validation by a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 81, 251-260 (2003).
- 13) Geurts, A. M. et al. Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases. Science 325, 433 (2009).
- 14) Cong, L. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science 339, 819-823 (2013).
- 15) Bogdanove, A. J. & Voytas, D. F. TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. Science 333, 1843-1846 (2011).

3.2.14 生体イメージング

（１）研究開発領域名

生体イメージング

（２）研究開発領域の簡潔な説明

生体イメージング（核医学）は、原子核のもつエネルギーを医療に応用する分野である。1940年代、放射性ヨウ素 I-131 が甲状腺に選択的に集積することを利用し、I-131 から放出されるβ線と高エネルギーγ線による細胞殺傷効果によって甲状腺癌、バセドウ病の治療が開始された。これらは現在でも広く臨床で行われている（放射性同位元素内用療法）。1960年代には、放射性同位元素を用いて、血液中のホルモン、ウイルス抗原・抗体、腫瘍マーカー、薬物などの微量生体分子を定量的に測定する臨床検査（ラジオイムノアッセイ）が普及し、診療に貢献した。1970年代には、腫瘍や脳・心臓・肺・肝・腎・骨などに特異的に集積する放射性医薬品と、これらから放出されるγ線を体外から計測するカメラが開発され、以降、臓器の血流や機能を観察できる画像診断法として一般診療に広く普及した（年間約120万件）。2000年代以降は、陽電子断層撮影法（Positron Emission Tomography：PET）が普及し、悪性腫瘍診断に用いられている（年間60万件）。

核医学領域の研究開発は、医療の目的に合ったエネルギーを放出する放射性核種の製造（関連領域は原子核物理、加速器科学）、疾患特異的な放射性医薬品の開発（核化学、薬学）、高感度・高分解能カメラの開発（工学）、画像解析技術の開発（医用工学、情報科学）である。同時に、放射性同位元素を体内に投与した場合の影響（放射線生物学）、内部被曝線量の評価、安全性、放射性廃棄物の処理、被験者・医療従事者・一般公衆の被曝防護（保険物理）なども、研究開発領域に含まれる。基礎研究で得られた知識・技術を安全に「医療」に提供する技術・システムの確立、悪性腫瘍の放射性同位元素内用療法の開発・普及、疾患・病態の解明と早期画像診断技術の確立、新たな領域への応用（創薬支援）が中心である。

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

<放射性同位元素内用療法>

甲状腺疾患の内用療法にはβ線と高エネルギーγ線を放出するI-131が用いられてきた。カプセルで経口投与されたI-131は甲状腺に特異的に集積し、細胞を殺傷する。患者は周囲の被曝を避けるため、医療法施行規則に基づいて放射線治療病室に入院する。治療病室は排水、排気、壁厚などについて法的に規制されている。治療病室は全国で500床程度であり、治療病室の維持管理が困難なため、年々減少傾向にある。I-131はカナダから輸入されている。

従来は、I-131による甲状腺疾患に対する内用療法のみであったが、腫瘍選択性の高い化合物を放射性核種で標識する技術が進歩したため、甲状腺以外の悪性腫瘍の治療が可能になった。また、飛程の短いβ線のみを放出する放射性核種（Yo-90、Sr-89、Ra-223など）が開発され、外来治療が可能になった。I-131のように治療後の被験者の隔離を必要としないため、被験者、医療機関の負担が軽減され、対象疾患が拡大しつつある。非ホジキンリンパ腫（Y-90標識抗CD20モノクローナル抗体）、悪性腫瘍の骨転移疼痛緩和（Sr-89）は保険

診療が行われている。また、より細胞殺傷効果が大きい α 線放出核種 Ra-223 による前立腺がんの骨転移の疼痛緩和、腫瘍縮小効果を検証するための治験が行われている。

国外では、I-131 で標識した腫瘍集積性の高い化合物 (I-131 MIBG) を利用した副腎腫瘍の内用療法、神経内分泌腫瘍の内用療法、抗がん剤を放射性核種で標識し抗がん剤の生物学的細胞殺傷効果と放射線による細胞殺傷効果を利用した新たなタイプの治療法 (Radionuclide-chemotherapy) が研究されている。

I-131 標識化合物による放射性同位元素内用療法には、周囲の被曝を避けるために被験者を数日間治療病室に隔離する必要がある。ヨーロッパを中心に純 β 線放出放射性同位元素 (Lu-177, Re-188, Sm-153 など) を利用する臨床研究が盛んに行われている。

<核医学画像診断>

核医学画像診断は、 γ 線放出核種または陽電子放出核種で標識した放射性医薬品を用いる検査に大別される。2002年、陽電子放出核種 F-18 で標識されたブドウ糖疑似化合物 FDG (F-18 fluoro-deoxy-glucose) による悪性腫瘍診断が保険適応となって以来、FDG-PET は核医学画像診断の主要な位置を占めるようになっており、全核医学画像診断件数 180 万件(年間)のうち約 60 万件が該当する。全身撮像が可能な高性能の PET カメラが導入され、PET-CT 一体型装置が普及し、すべての悪性腫瘍(早期胃癌をのぞく)が保険診療の検査対象となり、癌病巣の検出のみならず治療効果の判定にも利用されている。X線 CT の普及が脳卒中診療を大きく改善したように、FDG PET 診断は悪性腫瘍の治療方針の決定に大きな役割を果たしている。現在、約 400 医療機関に設置されている。

γ 線放出核種による画像診断は、 γ カメラを用いて行われる。設置医療機関は約 1200 である。脳神経、呼吸器、心臓、肝臓、腎・泌尿器、内分泌、消化器など主要臓器の機能診断、悪性腫瘍の検出に用いられている(年間 120 万件)。総検査件数は、悪性腫瘍診断が FDG-PET に移行しつつあるため、漸減している。高齢化社会の到来とともに、認知症、パーキンソン病の早期診断法が確立され、その分野の検査件数が急増している。アルツハイマー病では、CT や MRI などの形態画像で変化が現れる前に特徴的な脳血流分布を示すことが明らかとなり、補助診断としての役割が増している。パーキンソン病の原因であるドパミン神経伝達系の画像診断が本年度保険適応になり、検査件数が急増している。

<新たな応用領域>

創薬の早期段階に、治療薬としての適性(標的臓器への集積性、滞留時間、排泄経路など)を知る手法があれば、多くの候補化合物の中から治療薬として最適な化合物を迅速に選択することが可能になる。PET を用いれば、ごく微量(100 μ g 以下)の化合物を C-11 で標識し、これを全身体外計測できる。PET マイクロドーズ試験として知られており、創薬を促進する技術として利用されている。米国 FDA、欧州 EMEA、日本の厚生労働省から、実施のためのガイドラインが発表された。これを行うためには、GMP (Good Manufacturing Practice) に準拠した標識合成施設の設置・運用が必要であり、国内医療機関ではまだ数施設が行っているにすぎない。

（４）科学技術的・政策的課題

＜放射性核種の製造＞

核医学診療に用いる放射性同位元素の内、I-131、Mo-99、In-111、Xe-133 は国外（カナダ、オランダ、ベルギー、フランス、南アメリカなど）の原子炉で製造したものを輸入して利用している。Mo-99 の娘核種 Tc-99m は、 γ 線放出核種による核医学画像診断の 90% 以上に用いられるが、全量輸入に依存している。製造元の原子炉の老朽化、定期保守点検に伴う停止、航空機輸送に伴うトラブルなどにより、供給が途絶える事態が発生しており、日常の核医学診療に支障をきたしてしまう。国内には、日本原子力研究開発機構、放射線医学総合研究所、大阪大学を中心に、加速器による放射性核種の製造が試みられている。医療に用いる場合、大量かつ安定的に供給する体制が必須であるが、Mo-99 を国内で自給できる体制にはない。今後、供給不足、輸入価格の高騰が予想されている。世界の核医学診療の適正化を目指す組織（Nuclear Medicine Global Initiative）は、Mo-99 Tc-99m 供給不足を最重要課題として各国が協調して対応するためのワーキンググループを立ち上げた。日本では、日本核医学会とアイソトープ協会が中心的にこの問題に取り組んでいる。本分野の研究開発の中心的課題は、医療に最適化された中性子発生源としての粒子加速器の開発である。高濃縮核燃料の利用が核不拡散条約によって制限されている現在、これまでのように高濃縮核燃料と原子炉を用いた製造には限界がある。また、中性子を固体ターゲット（Mo-100）に照射した際、製造された Mo-99 を精製し高収率で抽出する技術が必須となる。遠心分離技術は核不拡散条約の制限を受け利用できない。化学的精製抽出法が必要である。大阪大学 高橋成人らはすでにこの手法を開発し特許申請している。

＜標識化合物の合成技術＞

文部科学省が主導した 10 年間にわたる分子イメージング研究の基盤整備（放射線医学総合研究所拠点、理化学研究所拠点）により、この分野の施設整備、人材育成は格段に充実した。多様な化合物（核酸、ペプチド、医薬品など）への放射性核種の標識が可能になり、画像診断、内用療法の可能性が大きく広がった。一方、これらの拠点には first-in-human の治験を行うための医療機関が附置されていない。これらの知財を社会に還元するためには、大学病院、国立医療機関への技術移転が必要である。厚生労働省早期探索拠点形成事業（東京大学、慶応義塾大学、大阪大学、国立がん研究センター、国立循環器病センター）の支援により、核医学研究診療施設の整備が行われている。アルツハイマー病早期診断に寄与するタウイメージング製剤の開発（放射線医学総合研究所、東北大学）は世界に先駆けて行われている。また、医薬品開発の初期段階に、毒性がないほど微量の候補化合物に標識し薬物動態を観察する PET マイクロドーズ試験が可能になり、国内医薬品企業が創薬に応用し始めている（塩野義製薬、大阪大学）。

＜放射性医薬品の薬事承認＞

陽電子放出核種標識放射性医薬品の臨床試験・治験は、粒子加速器、標識合成装置をもつ医療機関で、院内製剤として対象患者に投与される。この際、複数の医療機関で行うと被験者数が多く、効率的に短時間で完了することができる。一方、薬事法では院内製剤を他の医療機関で使用することを許容していないため、このような臨床試験体制を構築することはできない。このことが放射性医薬品の開発から臨床へのトランスレーションの 1 つの障壁となっている。事実、世界に誇りうるタウイメージング製剤の臨床研究は国外で行われている。

＜撮像装置（カメラ）の開発＞

画像診断機器には、高分解能（小さな構造を観察する能力）と高感度（少ない変化を検出する能力）が要求される。そのためにはシンチレータ（放射線検出器）素材、半導体、電子回路の開発能力が必要とされる。国内研究機関では、半導体 PET（北海道大学）、PET-MRI 一体型装置（大阪大学）が開発された。また、日立ケミカル、浜松フォトニクス、東芝などの企業、放射線医学総合研究所は、カメラの基盤技術、素材の分野では世界の最先端にある。島津製作所、東芝、日立メディカルなどの医療機器メーカーが国内の医療機関に世界最高性能の装置を供給しているが、国際的な展開はない。医療機器には、納入後の保守、故障時の迅速な対応などが求められる。これらの日本企業は、全世界的な保守体制を構築できない状態が続いている。全身撮像が短時間に可能な装置の開発から個別臓器（脳、心臓、乳房など）（京都大学）の開発が行われている。PET や γ カメラと CT や MR を組み合わせた複合画像診断機器が主流となりつつある。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

＜核医学内用療法＞

腫瘍細胞膜上に発現する癌特異タンパク質を抗原とするモノクローナル抗体を作成し、これを β 線放出核種（Yo-90, Lu-177, Re-188, Sm-153）で標識して投与する新規内用療法がヨーロッパ、アメリカ、中国を中心に行われている。また、より腫瘍細胞殺傷効果の高い α 線放出核種（Bi-213, At-211）を用いることにより、さらに高い治療効果が期待できるとされており、欧米を中心に計画されている。これらの核種の製造は原子炉での中性子による核反応で製造されている。日本国内では原子炉の医学利用は困難で、粒子加速器と固体ターゲットによる瀬像が試みられており、微量の製造技術は確立されている。放射性核種製造用に特化した仕様（高電流・中程度加速電圧 30～100MeV）の粒子加速器の設置が必要である。固体ターゲットからの目的放射性核種の生成技術が中核必須技術となる。固体ターゲット溶解液の遠心分離で得ることができるが、遠心分離技術はプルトニウムの高濃縮化技術と同一であり、この手法を用いることは許容されない。臨床利用には、物理実験とは桁違いの大量の放射性核種の安定的な製造・供給が必要であり、化学反応による精製技術の開発が必要であり、各国がしのぎを削っている。国内では、この分野の研究者はきわめて少数である。

＜PET-MRI 一体型カメラの開発＞

代謝・機能を画像化する PET と詳細な形態を画像化することが可能な MR を一体化した PET-MR 装置の普及が焦点となっている。国内では、すでに保険適応となっており普及が望まれるが、国内には 2 施設のみで普及していない。

（6）キーワード

PET, SPECT, 内用療法、画像診断、粒子加速器、FDG、アミロイドイメージング、悪性腫瘍、認知症、創薬、マイクロドーズ試験

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・ 内部被曝の評価、被曝防護に関する研究が進んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	・ 両国際学会で、認知症のタウイメージング研究は最優秀賞を受賞。
	産業化	△	↗	・ 国際学会における企業展示の規模、内容。東芝のPET-CTが今年上市された。病院用粒子加速器は住友重機製がアジア市場、特に中国でシェアが大きい。
米国	基礎研究	◎	→	・ Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, European Association of Nuclear Medicine World Congress of Nuclear Medicine and Biologyの年次学術総会での発表演題数、内容、受賞など
	応用研究・開発	◎	→	・ 同上
	産業化	◎	→	・ Critical Trial Networkという産官学連携組織を中心に、新規放射性薬剤、医療機器の市場へのプロモーションを行っている。国際的多施設共同研究を推進しており、枠組みを作り戦略的に機器開発、市場への導入を行っている。
欧州	基礎研究	◎	→	・ IAEA国際原子力機構と密に協働し、放射性同位元素内用療法分野の基礎研究を推進している。
	応用研究・開発	◎	→	・ 放射性同位元素内用療法の臨床試験を推進しており、安全性を含めた応用研究が進んでいる。EUとしての統合的な治験、教育、研究費の配分が行われるようになった。IAEAはアフリカ、中東、東南アジア、南アメリカでの放射性同位元素の医学利用を推進しており、その活動は、実際には欧州の研究機関、医療機関が担っている。
	産業化	◎	↗	・ 産学官連携組織EARL (EANM Research Ltd.) やEORCT (European Organization for Research and Treatment of Cancer) と協働し、学術の成果を速やかに患者さんに還元するための活動が行われている。
中国	基礎研究	○	↗	・ 潤沢な研究費のもとに実験設備が充実している。基礎研究の仲で、核物理、材料科学、コンピュータ科学は特に発展している。
	応用研究・開発	○	↗	・ 放射性同位元素による画像診断だけではなく、光、音波、熱などを利用した治療法の開発など、新規性の高い研究が行われている。医療への展開では、安全性に関する研究は少ないように思われる。（2014年中国核医学会総会）
	産業化	◎	↗	・ 非常に高いレベルの画像診断機器を開発・販売する企業が2社あり、国内市場、次いで国際市場への進出を目指している。一方、PET-CTのCTは日本製品（日立メディコ社製）を輸入している。今後の急速な発展が予想される。
韓国	基礎研究	△	↗	・ 基盤技術ではオリジナリティの高い研究は少ない。国際学会の招致・開催が盛ん。
	応用研究・開発	○	↗	・ 新規画像診断装置の輸入、それを用いた臨床研究を中心に行っており、オリジナリティの高い研究は少ない。欧米の研究の追従。（2013年日中韓核医学学術大会）
	産業化	△	↗	・ 放射性同位元素の取り扱いに関する取り組みが遅れており、核医学の安全性確保に関する研究が少ない。

研究開発領域
次世代基盤技術

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

- 1) 米国スパコン ANTON を開発する D. E. Shaw 研究所 <http://www.deshawresearch.com/>