3.2 創薬基盤技術、医薬品

<区分の俯瞰全体像>

「創薬基盤技術、医薬品」区分は、創薬シーズの基盤となる疾患・生命の理解を進めるにあたって必要な技術群と、医薬品そのものの開発動向およびそこから見えてきた科学技術上の課題を主に扱う区分である。本区分で見られる大きな方向性としては、生体をより精緻に観察し操作する技術、モデル動物にとどまらず様々な生物種を研究対象として取扱可能とする技術、生命や疾患の複雑系を紐解く技術、などが挙げられる。特に目覚ましい事例としては、ゲノムを自在に操作する「ゲノム編集」技術および、タンパクなどを結晶化していない状態で観察可能とする「クライオ電子顕微鏡」技術の2点である。

本区分において重点的に取りまとめる領域の設定にあたっては、“製薬企業など、出口産業からのニーズが高い技術”であることを前提条件として、“近年、特に新しい技術的展開が見られる領域”、“我が国において推進することに大きな意義”のいずれか或いは両方を満たすことを強く意識した。その結果、今回の俯瞰においては次の13領域を設定した。

表. 「創薬基盤技術、医薬品」区分領域一覧

領域名	領域設定の観点
ゲノム解析・オミクス解析	ゲノム解析、オミクス解析、統合オミクス解析
生体再現技術Ⅰ（臓器チップ）	単一臓器／複数臓器の臓器チップ作成技術
生体再現技術Ⅱ（オルガノイド）	各臓器・組織のオルガノイド構築技術
モデル動物	モデル動物全般（げっ歯類、霊長類など）
ゲノム編集	ゲノム編集技術（CRISPR など）
構造解析技術Ⅰ（Wet）	立体構造解析の実験技術（クライオ電顕、NMR、X線解析など）
構造解析技術Ⅱ（Dry）	立体構造解析の数理アプローチ（MDシミュレーションなど）
創薬・育薬技術	バイオマーカー、ドラッグリポジショニングなど
バイオ医薬（抗体医薬等）	抗体医薬を中心に、バイオ医薬全般
核酸医薬	核酸医薬の基礎～応用研究
中分子医薬	中分子医薬（ペプチド、天然物化合物）の基礎～応用研究
細胞治療	再生医療の基礎～応用研究
遺伝子治療	遺伝子治療の基礎～応用研究

本区分で取り上げた全13領域は、“創薬を加速させる基盤技術領域”、“現在の主要な医薬品などの領域”の2つに大別される。それぞれの概要は次の通りである。

（1）創薬を加速させる基盤技術領域

創薬をはじめとした生命・健康・疾患科学の全ての根幹を担う重要基盤技術として「ゲノム解析・オミクス解析」を設定した。ゲノムのみならず、トランスクリプトーム、メタボローム、プロテオームが大きく進展している。それらを統合したオミクス解析への期待もますます高まっている。

創薬研究や疾患研究におけるヒトと動物の種差を埋める技術への期待が大きい。In vitro でヒトを再現しうる技術として、臓器の細胞群を培養し in vitro 実験系とする「臓器チップ」（製薬企業の関心が国内外で高く、アッセイ系としての信頼性向上が課題）、小さな臓器を培養環境で構築する「オルガノイド」（個々の細胞培養よりも生体を再現しているものと期待され、創薬および生命現象の理解の両方への活用が期待）の2つを設定した。in vivo 実験系としては、現在も様々な生命現象、疾患を対象に開発が進められている「モデル動物」を設定し、またモデル動物作出におけるブレイクスルー技術となった「ゲノム編集」も設定した。ゲノム編集については、モデル動物作出のみならず、幅広い生体分子操作ツール、そして遺伝子治療などへの活用が期待される。

生体分子の立体構造の解明は、生命現象や疾患の理解、そして医薬品シーズの探索・改良を大きく加速させることから「構造解析技術（Wet）／（Dry）」を設定した。Wet 技術としては、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析技術の劇的な進展が、国内外で大きな注目を集めており、各国で同電頭の基盤整備が急ピッチで進められている。当該技術をはじめとした Wet 技術と、スパコンなどを活用した Dry のシミュレーション技術を融合させることで、生体分子の動的構造解析の進展が期待される。

創薬に直結する技術として、既存の医薬品や開発中止となった医薬品候補などに、新たな医薬品としての可能性を見出す「ドラッグリポジショニング」（分子プロファイリング技術の基盤構築も進んでおり注目すべき）、創薬の一連のプロセスの最適化に求められる「バイオメーカー」の2つを設定した。

（2）現在の主要な医薬品などの領域

現在の医薬品市場で最も大きな存在感を示している「バイオ医薬（抗体医薬等）」、これからの成長が期待されるものとして「核酸医薬」「細胞治療」「遺伝子治療」のあわせて4つを設定した。

「バイオ医薬（抗体医薬等）」では、大型バイオ医薬品の特許切れを受け、バイオシミラーおよびバイオベター（親和性・安定性の向上、低分子化など改良した医薬品）、次世代バイオ医薬品の開発が急務である。現状、わが国は後塵を拝しているが、要素技術では優れたものを有しており、次世代バイオ医薬において先行するための戦略的取り組みが期待される。「核酸医薬」では、抗体医薬では困難な治療ターゲットを対象とすることが期待されているが、DDS や安全性などの問題が存在し、さらなる研究開発が期待されている。「中分子医薬」では、新たな「創薬標的」として、タンパク質間相互作用（PPI）が注目され、細胞内 PPI を標的とした中分子化合物による創薬が期待されている。またかつて創薬の中心的位置付けであった天然物化合物による創薬も見直す動きが始まっている。

「細胞治療」では、審査・承認に係る規制の見直しがこの2015年に行なわれた結果、承認取得の加速が予想され、同年に国内初の他家由来細胞の再生医療等製品が承認された。また、「遺伝子治療」の臨床的成功例が欧米で相次いで報告され、実用化の段階となっている。新規治療技術の開発（例：CAR-T など）が進んでいる。ただし、細胞治療、遺伝子治療とも、高額な医療技術であることから、安全性・有効性の向上に加えて低コスト化に向けた技術開発などが極めて重要である。

3.2.1 ゲノム解析・オミクス解析

（1）研究開発領域の簡潔な説明

21世紀以降、次世代シーケンサーをはじめとする計測技術が急速に高度化し、DNA/RNA、タンパク質、代謝物などの網羅的なデータが大量に生み出されており、それらデータを解析し意味付けする技術も大きく進展している。本項では、オミクス研究において最も先行しており、今も生命・疾患の理解および医療応用において次々と重要な成果が得られている「ゲノム解析」と、今後のオミクス解析の方向性として重要と考えられるゲノム/トランスクリプトーム/プロテオーム/メタボロームなどを統合的に解析する「統合オミクス解析」の2つに着目し、俯瞰を行なう。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

（A）ゲノム

ヒトゲノム配列の個人差（遺伝子多型）とヒト形質（疾患・臨床検査値・ファーマコゲノミクス）との関わりについて、世界中の研究者が注目し、国内外で活発な研究が進められている。その背景には、次世代シーケンサー解析や SNP マイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析（GWAS）など、ゲノム配列解読技術の急激な進展と商用化によって大規模疾患ゲノム解析の実施が可能となったことが挙げられる。そして、多数の疾患感受性遺伝子の同定へとつながっている。

2000年代前半に、国際 HapMap 計画によりヒトゲノム遺伝多型のカatalogが作られた¹⁾。ゲノム領域全体における遺伝子多型と形質との因果関係を網羅的に評価する遺伝統計解析手法である GWAS は、わが国の理化学研究所において世界で初めて報告された²⁾。その後、数十万 SNP を搭載した SNP マイクロアレイが商用化され、世界中のゲノム研究施設で精力的に GWAS が実施された結果、数百を超えるヒト形質に対する疾患感受性遺伝子が多数同定されている³⁾。近年では、次世代シーケンサーで得られた参照ハプロタイプデータを用いて、観測されていない SNP ジェノタイプデータをコンピューター上で推定する手法である「genotype imputation」を用いることにより、数十万 SNP のジェノタイプデータから約一千万 SNP のデータを得ることが可能となっている⁴⁾。異なるコホートや SNP マイクロアレイで取得された GWAS を genotype imputation により統合する GWAS メタアナリシスが可能となり、複数人類集団を対象に十万人～百万人規模での大規模解析が実施されるようになってきている。

一方で、GWAS で同定された疾患感受性 SNP を組み合わせても、疾患発症における遺伝的リスクの一部分しか説明できない事実も判明し、「missing heritability」として知られてきた。Missing heritability の成因として、集団中の存在頻度が低く GWAS の解析対象になりにくい遺伝子変異が原因である、というレアバリエーション仮説が提唱されていた。しかし、次世代シーケンサー解析による実際のレアバリエーション解析の結果、ありふれた疾患においてレアバリエーションが有する疾患リスクは想定より小さく、missing heritability を説明できないことが判明しつつある⁵⁾。替わりに、全ゲノム領域に分布する多数のコモンバリエーションが小さいリスクを有する、というポリジェニック（polygenic）仮説や、リスク遺伝子変異の非

相加的や遺伝子間相互作用が **missing heritability** を説明する、という仮説が提唱されている⁶⁾。Missing heritability を説明するためにはより多くのサンプルを用いた大規模 GWAS を、次世代シーケンサーによるレアバリエーション解析と効率的に組み合わせる必要がある、というコンセンサスが得られつつあり、疾患ゲノム解析のより一層の大規模化、多国籍化、集約化が加速している。

大規模 GWAS で得られた疾患感受性遺伝子の情報を、遺伝統計解析やバイオインフォマティクス解析により詳細に解釈し、疾患病態の解明やゲノム創薬につなげる研究分野も拡大を見せている。疾患感受性遺伝子の情報を、遺伝統計解析を通じて多彩な生物学・医学データベースと分野横断的に統合することにより、新たな疾患病態や組織特異性の解明、疾患バイオマーカーの同定、疾患疫学上の謎の解明、などに貢献できることが明らかとなりつつある。その方向性を示す、近年の成果事例は次の通りである。

- ・大規模疾患ゲノム解析により得られた疾患感受性遺伝子変異と、組織特異的なエピジェネティクス情報を統合した結果、肥満の病態への中樞神経系の関与⁷⁾や、関節リウマチの病態における制御性 T 細胞の関与⁸⁾が明らかとなった。
- ・大規模疾患ゲノム解析結果と microRNA-標的遺伝子ネットワークの統合により、多彩な疾患の遺伝的背景における microRNA の寄与と、バイオマーカー候補 microRNA の同定がなされた⁹⁾。
- ・疫学調査により指摘されていた、統合失調症と関節リウマチの低合併率の一部が、遺伝的背景により説明されることが明らかとなった¹⁰⁾。

さらに、疾患感受性遺伝子と疾患治療薬の標的遺伝子が有意なネットワークを介してつながっていることが判明し、疾患感受性遺伝子情報がゲノム創薬のリソースとして有用であることが報告されている⁸⁾。疾患感受性遺伝子に基づく新規疾患標的遺伝子の探索だけでなく、疾患感受性遺伝子と標的遺伝子が構成するネットワークを逆に解析することにより、効率的なドラッグ・リポジショニング（既存の治療薬の適用対象疾患の拡大）への注目が高まっている。関節リウマチに対する CDK4/6 阻害剤、2型糖尿病における GSK3B 阻害剤、パーキンソン病における実践例（薬剤名非公表）が報告されている^{8, 11, 12)}。これらの取り組みは、これまでメンデル遺伝型の希少疾患の原因遺伝子に対して実施されていたゲノム創薬の枠組み（例：家族性高 LDL 血症原因遺伝子 PCSK9 の阻害剤を高脂血症へ適用、キサンチン尿症原因遺伝子 XOR の阻害剤を痛風へ適用、家族性腎性糖尿原因遺伝子 SGLT2 の阻害剤を 2 型糖尿病へ適用）を、ありふれた疾患の大規模ゲノム解析の結果に対して適用拡大したもの、として解釈される。

(B) 統合オミクス解析

生命は、DNA、RNA、タンパク質、代謝物などの要素から形成される多階層にわたる大規模な生体ネットワークから成り立っている。それら全ての要素のオミクス情報を高精度かつ網羅的に取得することが可能となった現在、それら大規模データ群を階層横断的に解析する統合オミクス解析が進みつつある¹³⁾。全ての生命現象や疾患はそれら全ての要素からなる生体ネットワークが根本にあり、本解析法は全ての生命・疾患科学において究極の解析方法となるポテンシャルがある。また、統合オミクス解析を実施することで、ゲノム上の多様性や変異を起点とする、様々な分子の個体差や変化、生体ネットワークへの影響、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。

より精確な統合オミクス解析を行なうためには、同一条件、同一サンプルにより得られたオミクスデータ群を用いた統合オミクスネットワーク分析をすることが特に重要である。統合オミクス解析では複数の異なるオミクスデータ計測とデータ解析を密接に行う必要があるため、単独のラボで実施可能なレベルを越えており、複数の研究室レベルの共同研究、あるいは国を挙げてデータ計測・解析のインフラ整備を行なうなど、戦略的な取り組みが必要である。また、それらインフラ整備によって、結果的に質の高い各種オミクス情報が集積され、将来の生命科学・医科学における重要な研究基盤になるものと考えられる。

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、現在では全ゲノム解析が個別研究プロジェクトで広く実施されるまでに至っている。個々のオミクス研究の昨今の動向を鑑みると、近未来的にゲノムプロジェクトに相当する統合オミクスネットワークプロジェクトが、国際的に立ち上がる可能性がある。統合オミクスの重要性は徐々に多くの研究者に認識されているものと考えられるが、国際的にまだ先鞭がつけられていない領域であるため、わが国が戦略的な取り組みを実施することで、リーダーシップを確保するチャンスが十分にあり得る。

近年、「ヒト全身統合オミクス」および「Trans-OWAS（トランスオームワイド関連解析）」の2つの概念が提唱されている^{14,15)}。ヒト全身統合オミクスとは、同一個体の各臓器・組織よりオミクスデータを取得し、それぞれについて多階層生化学ネットワークを再構築する解析である。一方、Trans-OWASとは、ヒト全身統合オミクスに基づき、多因子疾患の背後にある、ゲノム、エピゲノム、メタボローム、プロテオーム、トランスクリプトーム、フェノームにまたがるグローバルな分子メカニズムを明らかにする試みである。

従来の統合オミクス解析では、培養細胞や特定の臓器・組織における多階層生化学ネットワークを示すにとどまっており、複数の臓器・組織にまたがって個体の恒常性を保つ生化学ネットワークを解明するには至っていない。ヒト全身統合オミクスとは、従来の統合オミクスの方法論を拡張し、ヒトのさまざまな臓器や組織について統合オミクス解析を行い、個別臓器・組織の多階層生化学ネットワークをつなぐ個体レベルのネットワーク再構築を目指す研究課題である。また、Trans-OWASは、ヒト全身統合オミクスの方法論により個体レベルの多臓器・多階層生化学ネットワークと多因子疾患をつなぎ、疾患メカニズムを遺伝因子と環境因子の両方を包含したネットワークとして明らかにすることをを目指す研究課題である。

Trans-OWASでは、遺伝因子および環境因子と表現型との間の分子メカニズムが包括的に明らかとなるため、分子メカニズムに依拠した Precision Medicine の指針となる情報の提供が期待される。近年ではマウスやヒトの同一個体からマルチオミクスデータを取得した研究が現れるなど、ヒト全身統合オミクスや Trans-OWAS の萌芽的試みが少数ながらも現れつつある¹⁶⁻¹⁹⁾。これらの例は、ヒト全身統合オミクスや Trans-OWAS を実現するための要素技術が急速に整いつつあることを示している。

（3）注目動向

- ・ 海外の製薬企業や遺伝子診断企業を中心に、ゲノム創薬を目指した疾患ゲノム研究分野への参入が始まっている²⁰⁻²²⁾。臨床試験や遺伝子診断の際に収集するゲノム情報を他の

研究目的にも活用できる枠組みを構築し、アカデミアのゲノム研究への逆参入も行っている²²⁾。

- ・ 2014年初頭に、米国 Illumina 社が最新の大型 NGS 機器である HiSeq X Ten シリーズを発表し、同機器により「1,000 ドルゲノム」(=個人のヒトゲノム全配列の解読コストを 1,000 ドルにする試み)を達成したと報告された。長らく未解決の課題であった 1,000 ドルゲノムだが、研究者コミュニティが想定した以上に早く達成されることとなった。このことは、疾患ゲノム研究が更なる加速期に入ったことを示唆している。
- ・ NGS 解析のハイスループット化や低コスト化を受け、複数の人類集団もしくは特定の人類集団に限定された、数千人規模での全ゲノムシーケンス解析が実施されている(例:1,000 ゲノムプロジェクト²³⁾、東北メディカル・メガバンク機構²⁴⁾、英国の UK10K プロジェクト²⁵⁾)。得られた集団特異的な全ゲノム配列情報は、NGS 解析全般における参照データや、genotype imputation 実施時の参照配列データとして活用されている。
- ・ Genotype imputation の適用範囲が、SNP などの一般的な遺伝子多型に加えて、ゲノム配列構造が複雑で従来は適用範囲外だった遺伝子多型に対しても広がっている。ファーマコゲノミクスや免疫疾患の個別化医療に重要な HLA 遺伝子についても HLA imputation 法として実装され、多数のバイオマーカーHLA 遺伝子型が報告されている²⁶⁾。
- ・ 転写解析については、次世代シーケンサー技術の導入により次々と新たな技術が開発され導入されている。従来の RNA-seq、miRNA-seq、smallRNA-seq、に加え、翻訳中の RNA を測定する Ribo-seq、キャップ構造を持つ RNA のみを測定する TSS-seq、いま、まさに転写されている RNA を測定する NET-seq などがある。つまり、転写のみならず、スプライシング、翻訳までを含めたより定量的な RNA の測定技術が次々と報告されてきており、新たな生命科学分野の開拓に大きく寄与している。一方で、これらの技術導入、開発は日本で殆どなされていないのが現状であり、技術開発と提供を同時に行っていく研究所あるいはセンターの設置が急務である。
- ・ 近年、統合オミクス解析によるヒトの理解を目指した「ヒト全身統合オミクス」や、ゲノムとフェノタイプをつなぐ GWAS (Genome-Wide Associate Study) に代わる、オミクスデータを階層縦断的にフェノタイプとつなぐ「Trans-OWAS (Trans-ome-wide Association Study)」が今後新たに挑戦すべき課題として提唱されている^{14, 15)}。
- ・ 米国で萌芽的なプロジェクトとして、Stanford 大学の Michael Snyder らを中心にヒト個体の多階層オミクス計測を主眼に置いた iPOP や iHMP Research Network Consortium などの構想が始動している^{16, 19)}。
- ・ 欧米を中心としてゲノムとゲノムの入れ物である核との相互作用、さらにはゲノム 3次元構造の時空間的変遷の全体像を解明しようという 4D ヌクレオーム研究 (4D nucleome) が進行中である。NIH では 1 億 2 千万ドルの予算が付き研究が破竹の勢いで展開している。すでにエピゲノム構造の解析により、ヒトゲノムの非コード領域が個人の多様性を決定する上で極めて重要であることを明らかにしてきた (SNPs の大部分は非コード領域に存在する)。このように、非コード領域の役割を理解するためには重要な解析であり、ヒトの疾患、老化の本質的な理解とともに、治療戦略、創薬の上でも鍵となると認識されている。
- ・ オーフアンプロテオームによるゲノム創薬が注目されている。ヒトゲノム解読により明

らかにされた、7,000種類もの機能未知のオーファンタンパク質は、薬剤ターゲットの *unexpected seeds* として期待されている。例えば生体リズムの分野では、新たなオーファン GPCR が同定され、新たなタイプの睡眠薬の作成への手がかりと考えられている。オーファンプロテオームは、機能アノテーションのついた遺伝子を基とした創薬研究がほぼ限界点に達する現況において、需要が大きいアンメット・メディカル・ニーズ (*unmet medical needs* : 治療法が見つからない疾患に対する医療ニーズ) に答えられていない現状を打破するものと期待される^{27, 28)}。

(4) 科学技術的課題

- ・ NGS によるヒトゲノム配列の解読については、NGS 機器によるハード面、NGS 出力リード情報へのバイオインフォマティクス解析の両面において、プロトコルの標準化が進んでいる。
- ・ NGS によるエピゲノム情報の取得（例：RNA-seq による遺伝子発現量の定量化、ChIP-seq によるクロマチン構造の定量化）においては、プロトコルの標準化は途上にある。
- ・ 一次的に得られた大規模ゲノムデータを、臨床情報や多彩な生物学・創薬データベースと分野横断的に統合するデータ解析手法については、まだ整備が進んでいない。
- ・ ゲノムデータ情報の収集に比較して、診療記録や服薬歴などの臨床情報を、多施設から共通のフォーマットで収集する手段については、まだ整備が進んでいない。
- ・ 1細胞トランスクリプトームは個々の細胞の細胞周期によって大きく変化しており、場合によっては検出すべき細胞サブグループ間の差よりも細胞周期による同一細胞種間の変動の方が大きくなってしまいうことも報告されている。実際の細胞群の細胞種サブグループによく合致したデータパターンを導出できる標準的解析手法の確立が求められている。
- ・ 統合オミクス解析において、人手や事前知識に頼らず、分子依存性の少ない、データ主導で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が課題となっている。特に、階層内の組合せおよび階層間の組合せをいかに解析するかは極めてチャレンジングな課題である。
- ・ 昨今の大型プロジェクトによる大規模高速シーケンシングによって、大量の遺伝子情報が得られ、目覚ましい進歩が得られているが、現状ではそれらの遺伝子機能の解明が追いついていない。
- ・ オーファン GPCR については、わが国がトップレベルにあり、世界に先んじて多くの成果を創出可能である。遅れていた GPCR も近年急速に結晶構造情報が得られつつある。オーファン GPCR の 3D 構造が解明され、*in silico* でリガンドを特定することができれば創薬研究は新たなステージに突入することになる。

(5) 政策的課題

- ・ オミクス解析に用いる大型研究機器（次世代シーケンサー、質量分析器など）は世代

交代が早く、高価であり上に、メンテナンスや運用、データ解析において高度な専門知識を要する。これらは単独のラボで対応可能なレベルを大きく越えており、機器およびデータ解析環境の双方における大規模集約化が必要となり、国策としての拠点集約化が重要である。我が国においても、バイオバンクジャパンプロジェクト（理化学研究所統合生命医科学研究センター）や東北メディカル・メガバンク機構など、集約が進められている。

- ・得られた大規模ゲノムデータを効果的に活用するためには、多くのゲノム研究者、特に遺伝統計学やバイオインフォマクス分野の研究者が、これらのデータにアクセスできる環境の確保が重要である。ゲノムデータの効率的なシェア・再分配システムの構築が必要だが、我が国においては、今後の課題と考えられる。
- ・得られた疾患ゲノムデータを、産学連携も含めて適切な形で社会還元し、実際のゲノム創薬や個別化医療の実現へとつなげる枠組み作りが必要と考えられる。我が国においては、今後の課題と考えられる。
- ・コンシューマー型（direct to consumer; DTC）のゲノム情報診断サービスが商用化されている。米国の 23andMe 社が、すでに 100 万人以上のゲノム情報収集を達成したことを考慮しても、自身のゲノム情報へのアクセスに帯する社会的な需要は高いと想定される。我が国においては、エビデンスレベルの低いゲノム情報診断を提供している企業も見受けられるため、社会的差別や不必要な経済的損失を防ぐためにも、一定の規制を含んだ枠組み作りが必要と考えられる。
- ・個人のゲノム情報を巡る倫理的な枠組みの整備が必要である。我が国においては、個人情報保護法の改正に伴うゲノム情報の位置づけが、ゲノム研究に影響を与える可能性が指摘されている（平成 28 年 7 月現在）。
- ・個別オミクス解析では国内外で整備が整いつつある。国内においては、例えばメタボロームについて、JST 戦略目標「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」などにおいて研究開発が進められている。また、米国における iHMP Research Network Consortium（特定疾病リスク保持者のゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、マイクロバイオームを網羅的に測定するコホート研究プロジェクト）は近年特に注目すべき動向であり、他にも米国ではメタボロミクス拠点の整備（NIH 指定の全米 6 大拠点）²⁹⁾、NIH の 1 細胞解析プログラム³⁰⁾などが進められている。
- ・統合オミクスについては、ファンディング、研究体制ともに国内外いずれも未整備である。本分野のさらなる展開のためには、国内においてデータの計測、解析を支援する体制を整備した上で、ヒト全身統合オミクスや Trans-OWAS を、個別研究ではなく国際連携を含めた国家プロジェクトとして取り組むことが重要である。統合オミクスは大規模データの解析に立脚しており、分野の進展には情報科学の研究者と技術者が必須である。情報科学の研究者と医学・生命科学の実験系の研究者が研究デザインの段階から協力してプロジェクトを立案できる体制を整える必要がある。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。
- ・統合オミクスの推進にあたっては、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「統合オミクス計測技術開発」と、多階層オミクスデータを情報科学的手法により解析し統合オミクスネットワークを同定する「統合オミクスデータ解析の技術開発」、それら技術を用いて統合オミクスデータから生命システムや疾患の理解を進める研究の3つが必要と考えられる。

- ・現状では、ゲノム解析などの基礎になる遺伝子への機能アノテーションは、既知の遺伝子配列に対する類似度を元に行われており、これでは、本来生体が持つ酵素機能の三分の一以上を取り逃がしていることとなる。一方で、このような時代だからこそ、1つでも新たな蛋白質機能に対する遺伝子配列情報を見つければ、その費用対効果比は絶大である。それによってこれまで機能の存在すらわからなかったシグナル伝達機構や酵素反応機構を、大規模な配列類似性検索で予測することが可能になり、データ解析の時代において、大きな前進につながる。したがって、オーファンプロテオームへの支援がビッグデータへの支援とともに政策として大変重要であろう。

（6）キーワード

ヒトゲノム、遺伝子多型、SNP、次世代シーケンサー、全ゲノムシーケンス、全エクソンシーケンス、ゲノムワイド関連解析、genotype imputation、HLA imputation 法、missing heritability、遺伝統計学、バイオインフォマティクス、1,000 ドルゲノム、個別化医療、ゲノム創薬、ドラッグ・リポジショニング、統合オミクス、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、個人情報保護法、オーファンプロテオーム

（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"> ・疾患ゲノム研究分野においては、ありふれた疾患に対する GWAS（例：バイオバンクジャパンプロジェクト）、希少疾患に対する次世代シーケンサー解析共に、成果が認められる。 ・全ゲノムシーケンセス、全エピゲノムシーケンセスによる、ありふれた疾患に対する次世代シーケンサー解析についても研究投資がなされており、数年以内の成果が期待される。 ・疾患ゲノム解析の成果を解釈する遺伝統計解析・バイオインフォマティクス解析はアジア諸国と比較しても人材・予算規模は大きくない。 ・各種オミクス計測技術は世界トップレベルである。先導的な統合オミクス研究の事例も見られる。 ・国内の統合オミクス関連イベントに多くの参加を得るなど、統合オミクスの重要性はより広く認識されているが、国を挙げた研究開発投資は見られない。 ・オーファン GPCR 研究は世界のトップレベル。オレキシンはその代表例である。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ゲノム配列解読技術に関する基幹技術の開発は、米国の後塵を拝している。 ・第3世代シーケンセス技術の開発が期待されるが（例：クオンタムバイオシステムズ社）、国際的な競合の激しさを考慮すると、戦略的な支援が必要である。 ・ゲノム配列解読に特化した産業としては、周辺のアジア諸国からも国内市場の一部に進出されている状況にある（例：中国の BGI 社、韓国の Macrogen 社）。 ・各種オミクス計測技術のレベルは高いが、計測機器の性能は海外メーカーの方が高く、シェアの多くを占めている。 ・統合オミクス解析については日米欧ともに進展は限定的であり、戦略的な推進によって日本が国際的に高いプレゼンスを示す可能性はある。 ・4D Nucleome 解析によりゲノム非コード領域の機能と疾患の関連を理解する研究が米国を中心に飛躍的に進められている（NIH では 1.2 億ドル予算）。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・豊富な研究資金を背景に、疾患ゲノム研究分野をリードする成果が次々と報告されている。 ・各種オミクスの計測拠点が形成されつつあり、各種オミクス計測技術において世界をリードしているだけでなく、多階層オミクス計測の大規模コホート研究プロジェクト iHMP がスタートした。今後、統合オミクス計測や解析技術についても世界をリードする可能性がある。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ゲノム配列解読技術（NGS、SNP マイクロアレイ）については、同国の Illumina 社が圧倒的な世界的シェアを誇っている。 ・第3世代シーケンセス技術について、同国の Pacific Biosciences 社が発売を開始するなど、先駆的な成功例が認められる。 ・ゲノム情報診断ビジネスについては、同国の 23andMe 社による SNP データからの疾患予測や、IBM 社によるがんゲノムの人工知能への応用（IBM Watson）など、先駆的な成功例が認められる。 ・国策として Precision Medicine Initiative を打ち出すなど、国家規模のゲノム医療に向けた取り組みが認められる。 ・今後、統合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力なベンチャー企業が次々に生まれる土壌が存在する。

俯瞰区分と研究開発領域
創薬基盤技術
医薬品

欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・オランダにおける一般人集団の全ゲノムシーケンス解析など、研究成果が認められるが、近接する英国の研究成果・研究資源に依存している面がある。 ・エストニアやアイスランドなど一部の国家では、全国規模で収集された個人情報・臨床情報とゲノム情報を統合するデータ解析が行われている。 ・伝統的にメタボローム、フラクソームなど代謝系を中心としたオミクス解析が強く、世界をリードするレベルにある^{17, 18, 31)}。スイス連邦工科大(ETH)などの拠点が創設され、統合オミクスの解析が本格的に始まりつつある³²⁻³⁵⁾。このような拠点から成果も出始めており、今後大きく進展する可能性がある。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・微生物による有用物質生産など代謝工学が強く、それら分野を中心に統合オミクス解析が展開されるものと予想される。
英国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・サンガー研究所を中心に国策として実施されている UK10K プロジェクトが、顕著な研究成果をあげている²⁵⁾。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・製薬大手のグラクソスミスクライン社、アストラゼネカ社において、ゲノム創薬研究への積極的投資が行われている。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・10,000 Genomes Project においてアジア圏内で最大の貢献を果たし、国際的なプレゼンスが上昇している。 ・疾患ゲノム解析については、ゲノムデータの質や解析手法への疑念が存在していたが、豊富な研究資金を背景にサンプル数を増やした解析が実施されるようになり、疑念が払拭されつつある。 ・これまで日本が果たしていた「アジア人集団におけるヒトゲノム解析」という役割に、部分的に取って代わりつつある。欧米諸国で実施されているヒトゲノム解析においても、現地在住の中国系移民集団が一定数含まれていることが多い。 ・次世代シーケンサーを用いた解析では国際的競争力は高いが、それ以外のオミクス解析では現時点で競争力はない。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。 ・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。 ・コホートなどを含むヒト研究については、極めて強力なポテンシャルを有している。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・BGI 社による NGS ゲノム配列解読サービスが、ヒト以外の種も対象としたゲノム分野における高い認知度を得ている。 ・日米欧の技術を導入する段階に留まっている。
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・特記すべき研究成果は認められない。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・Macrogen 社が Illumina HiSeq-X Ten シリーズを導入し、安価な全ゲノムシーケンス解析サービスを日本国内においても展開している。

(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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) International HapMap Consortium. "The International HapMap Project." *Nature* 426, 789-96 (2003)
- 2) Ozaki K, et al., "Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction." *Nat Genet.* 32, 4, 650-4 (2002)
- 3) Hindorff LA, et al., "Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106, 23, 9362-7 (2009)
- 4) Li Y, et al., "Genotype imputation." *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 10, 387-406 (2009)
- 5) Hunt KA, et al., "Negligible impact of rare autoimmune-locus coding-region variants on missing heritability." *Nature* 498, 7453, 232-5 (2013)
- 6) Stahl EA, et al. , "Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis." *Nat Genet* 44, 5, 483-9 (2012)
- 7) Locke AE, et al., "Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology." *Nature* 518, 7538, 197-206 (2015)
- 8) Okada Y, et al., "Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery." *Nature* 506, 7488, 376-81 (2014)
- 9) Okada Y, et al., "Significant impact of miRNA-target gene networks on genetics of human complex traits." *Sci Rep.* (2016)
- 10) Lee SH, et al., "New data and an old puzzle: the negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis." *Int J Epidemiol.* 44, 55, 1706-21 (2015)
- 11) Imamura M, et al. , "Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes." *Nat Commun.* 7, 10531 (2016)
- 12) Satake W, et al., "Genomic study and subsequent in silico drug discovery for Parkinson's disease" *Movement Disorders.* 31, Supplement 1, S95-S96 (2016)
- 13) Yugi K et al., "Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data." *Cell Rep.* 8, 4, 1171- 83 (2014)
- 14) Yugi K. et al., "Trans-omics: How to reconstruct biochemical networks across multiple 'omic' layers." *Trends Biotechnol.* 34, 4, 276-90 (2016)
- 15) 柚木克之 他, 「トランスオミクス研究の新展開」『記憶—その瞬間に脳で何が起きているのか?』
実験医学, 34, 11, 1787-93 (東京: 羊土社 2016)
- 16) Chen R. et al., "Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes." *Cell* 148, 6, 1293-307 (2012)
- 17) Williams EG. et al., "Systems proteomics of liver mitochondria function." *Science.* 352, 6291, 2016.
- 18) Wu Y. et al., "Multilayered genetic and omics dissection of mitochondrial activity in a mouse reference population." *Cell.* 158, 6, 1415-30 (2014)
- 19) Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. "The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease." *Cell Host Microbe.* 16, 3, 276-89 (2014)
- 20) Cook D, et al., "Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a

- five-dimensional framework.” *Nat Rev Drug Discov.* 13, 6, 419-31 (2014)
- 21) Nelson MR, et al., “The support of human genetic evidence for approved drug indications.” *Nat Genet.* 47, 8, 856-60 (2015)
 - 22) Do CB, et al., “Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease.” *PLoS Genet.* 7, 6, e100214 (2011)
 - 23) 1000 Genomes Project Consortium., “An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes.” *Nature.* 491, 7422, 56-65 (2016)
 - 24) Nagasaki M, et al., “Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals.” *Nat Commun.* 6, 8018
 - 25) UK10K Consortium., “The UK10K project identifies rare variants in health and disease.” *Nature* 526, 7571, 82-90 (2015)
 - 26) Okada Y, et al., “Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese.” *Nat Genet.* 47, 798-802 (2015)
 - 27) DPCPSI, “Illuminating the Druggable Genome – Overview”
<https://commonfund.nih.gov/idg/overview> (2017年2月アクセス)
 - 28) NIH, “Illuminating the Druggable Genome (IDG)” <https://ncats.nih.gov/idg> (2017年2月アクセス)
 - 29) UCSD Metabolomics Workbench HP, <http://www.metabolomicsworkbench.org/> (2017年2月アクセス)
 - 30) DPCPSI, “Single Cell Analysis” <http://commonfund.nih.gov/Singlecell/index> (2017年2月アクセス)
 - 31) Buescher JM. et al., “Global network reorganization during dynamic adaptations of *Bacillus subtilis* metabolism.” *Science.* 335, 6072, 1099-103 (2012)
 - 32) ETH Zurich Department of Biosystems Science and Engineering HP,
<https://www.bsse.ethz.ch/> (2017年2月アクセス)
 - 33) Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) HP,
<http://www.bbsrc.ac.uk/> (2017年2月アクセス)
 - 34) Manchester Centre for Integrative Systems Biology (mcIsb) HP, <http://www.mcisb.org/>
(2017年2月アクセス)
 - 35) European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) HP、<http://www.ebi.ac.uk> (2017年2月アクセス)

3.2.2 生体再現技術 I（臓器チップ）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

三次元組織構築技術やマイクロ流体デバイス技術の進歩に基づき、高い生理学性を持つ新たな培養系である臓器チップ（Organ-on-a-chip）や、それらを生理学的な順序で連結灌流する人体チップ（Body/Organs-on-a-chip）の開発が進んでいる。最近では、その学術・産業上の意義を明確に示すために、Micro-Physiological System（MPS、微小な生理学的細胞培養システム）と呼ばれることが多い。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

近年、医薬品開発コストの指数関数的増大¹⁾と臨床試験の成功率の低下²⁾が顕著である。その一つの原因として、動物実験結果の低いヒト外挿性が挙げられ、ヒト個体での毒性発現機序を部分的にでも再現可能なヒト培養細胞試験の重要性が以前にも増して強くなっている。また、化粧品や産業用化学物質の開発では、欧州を中心に実験動物の使用が困難となりつつある³⁾。一方、近年では、幹細胞の分化誘導技術の発達を背景に、ヒトの正常性の高い様々な臓器細胞だけでなく、さらには疾患細胞をも用いることが可能となりつつある。

このような背景から、単層培養を基本とする従来の細胞培養法ではなく、三次元培養や共培養・液流れや力学的刺激を実現する高い生理学性を持った培養系（細胞アッセイ系）の開発と利用が急速に進められている。これを可能としたのは、様々な三次元培養技術やマイクロ流体デバイス技術である^{4,5)}。特に、マイクロ流体デバイス技術を利用して、生理学的な三次元環境を再現した新たな微小細胞培養系＝臓器チップ（Organ-on-a-chip）という概念がここ数年の間に急速に浸透し、特に創薬目的の研究が世界的に広く展開されつつある^{6,7)}。また、複数の異なる臓器チップを、血液循環を模したマイクロ流路などで生理学的順序にて接続・灌流する人体チップ（Body/Organs-on-a-chip）という概念が提唱され、大きな注目を集めている^{8,9)}。これは、*in vitro*系でありながらも*in vivo*と同等のシステム階層を有することから、ヒト個体での薬物動態と応答の再現を可能とする全く新たな概念である。創薬目的のみならず、多臓器連関を基礎とする人体のシステム応答の理解のための、全く新たな実験系としての利用も高く期待される。

以上のような背景と展望に立つと、培養系については、（2-1）生理学的三次元組織構築技術の開発、（2-2）チップ化・デバイス化による臓器機能発現、（2-3）多臓器連結システムによる個体機能発現、の3つが今後の重要課題と考えられ、それぞれヒト正常臓器細胞誘導技術との融合が望まれる。

（2-1）生理学的三次元組織構築技術

しばしば肝の微細構造を例にして説明されるように、生体内で臓器細胞（実質細胞）は他種の臓器構成細胞（非実質細胞）とマイクロスケールで規則正しい三次元構造を形成し、細胞間接触・細胞外マトリックス・局所的な液性因子のやり取りといった相互作用を通して、臓器特異的機能を発現・維持している。従って、従来の二次元平面上での単層培養での生理学性が著しく劣ることは自明である。

この課題を解決するために、三次元細胞凝集塊（スフェロイド）の研究がここ 20 年ほど行われてきており、徐々に応用面での理解も得られつつある。これに加えて近年、3D プリンティングや細胞積層法といった新たな三次元化の技術が開発されている¹⁰⁾。また、再生医療目的ではあるが、非実質細胞を含めた三次元化の有効性も示されており¹¹⁾、自己組織化能の利用ばかりでなく、疾患の再現によっても有用である。これらの三次元化技術の一部は、細胞アッセイの標準フォーマットであるマイクロプレートで用いることができ、比較的多数の被検物質を対象とした早期のアッセイには有効である。

（2-2）チップ化による臓器機能発現

一定程度以上の細胞の三次元化を行うと、拡散による物質供給・除去では不十分であり、血管様の構造を介した流れの導入が必要となる。また、より詳細な微細構造の付与や流れ・物理的刺激的の付加が重要となる。これらの課題解決のために、マイクロ流体デバイス技術を用いた臓器チップ（Organ-on-a-chip）化技術が重要な開発項目となり、特に創薬での利用が期待されている^{6,7)}。

例えば、米国ハーバード大学 Wyss Institute の Ingber 氏らがシリコン樹脂の薄膜の両面にそれぞれ肺胞上皮細胞と血管内皮細胞を培養した肺モデルを構築し、シリコン樹脂の柔らかさを利用して呼吸時の肺胞の伸縮を模倣することで、肺への細菌感染と生体の免疫応答を精度良く観測できることを示している¹²⁾。また、同様のチップで腸の組織を作製し、蠕動運動を模倣により、モデル腸管細胞の柔突起様の三次元構造の自発的な形成が見られることを報告している¹³⁾。マイクロ流体デバイスを用いて血液の流れからかかる生理学的な剪断応力を負荷することで、血液能関門のバリア能向上¹⁴⁾、腎尿細管のグルコースの再吸収機能の発現¹⁵⁾ や胎盤の微絨毛形成促進¹⁶⁾なども報告されている。

（2-3）多臓器連結システムによる個体機能発現

複数の臓器を連結・灌流する Body/Organs-on-a-chip は、マイクロ流体デバイス技術をフルに活用するもので、近年急速に注目を集めている。Body-on-a-chip の創始者ともいえる米国コーネル大学の Shuler 氏らは、肝臓・癌・間質細胞より構成される 3 種類の臓器モデルを配管接続してペリスタポンプで培養液を循環することで、肝臓によって代謝されて抗癌効果を示すプロドラッグの *in vitro* 評価系を構築している¹⁷⁾。ドイツのベルリン工科大学の Marx 氏らのグループはオンチップペリスタポンプ機構を備えたマイクロ流体デバイスにより、複数の臓器を連結して培養できるシステムを開発しており、最近の論文報告では皮膚・腸・肝臓・腎臓の 4 臓器を搭載したシステムを報告している。そして、TissUse 社というベンチャー企業を立ち上げ、EU プロジェクトにより大規模に Body-on-a-chip 研究を展開している¹⁸⁾。前述の Wyss Institute の Ingber 氏らもプレスリリースのみの段階だが、複数の Organ-on-a-chip を連結して Body-on-a-chip として使用できる機器を開発しており、Emulate 社というベンチャー企業による実用化を進めている¹⁹⁾。MIT の Linda Griffith 氏と CNBio 社が連携した PhysioMimetics プロジェクトでは、組織工学、チップ・デバイス加工とシステムファーマコロジーを組み合わせ、前臨床試験として医薬品候補化合物の薬効・毒性・薬物動態を予測するプラットフォームを提唱している²⁰⁾。

（3）注目動向

- ・ 米国、NIH/DARPA/FDA Project（総額 US\$140M/5fys; 2012-2017）²¹⁾にて、ペンタゴン（国防総省）の研究機関である DARPA が出資。薬剤の安全性予測、創薬開発、新規感染症対策のみならず、アメリカ人に対する化学・バイオ・放射線・核兵器対策として本技術開発を推進。
- ・ 米国、FDA は前臨床試験としての医薬品の安全性試験に臓器チップがどのように役立つか調査している。これは、この革新的な技術が上市した際の規制の枠組みを確保するのが目的とされている²²⁾。
- ・ 欧州（欧州委員会）が主導する研究プログラム、ホライズン 2020（Horizon 2020）でも研究開発が進行中である。その代表として InSphero 社が挙げられ、プログラム開始（2012年6月1日）からの3年間で € 1.4 M の助成を受けた実績がある^{23, 24)}。

（4）科学技術的課題

- ・ 近年の幹細胞技術に基づくヒト臓器細胞の誘導が可能となってきたが、十分な成熟臓器機能が達成されることは稀である。これは、本領域の直接的な課題ではないが、Micro-Physiological System の生理学的妥当性を支配する最重要の因子のひとつである。
- ・ 上述の点の解決に加え、正常成熟機能の発現や疾患憎悪化プロセスの再現のためには、本領域のような生理学的微小環境のより高度な再構成技術との融合が必要条件である。
- ・ Micro-Physiological System ができたとしても、人体の完全な縮小版とはならない。人体応答の再現のためには、何らかの補完もしくは補正・外挿（QIVIVE）が必須であり、各階層を対象としたオミックス計測・数理モデル（システム生物学から薬物動態学）との融合が必須である²⁰⁾。現状では、オミックス研究者・システム生物学研究者は解析が可能な対象に限って研究しており、薬物動態学者は *in vitro* 系の外挿性を信頼していない。生理学的性の高い Micro-Physiological System は、この壁を打破する科学的根拠となると期待できる。
- ・ iPS 細胞技術でわが国は幹細胞研究をリードし、再生医療においても高い地位を占めているものの、本領域では欧米に後れを取っている。しかし、世界的に見ても、臓器チップ（Organ-on-a-chip）の研究は急速に進んでいるが、複数臓器を培養する Body/Organs-on-a-chip では細胞アッセイに適用できる簡便性と信頼性やある程度の並列化などを備えたシステムは極めて限定されている。

（5）政策的課題

- ・ 当該領域について諸外国では大きなファンディングがあるが、日本では遅れている。今後、中長期的な視点に立ち、実用的なシステム開発とその応用の推進と、それを支える学術（人体システム理解や制御への利用）のバランスよい推進が妥当であろう。
- ・ 臓器チップの利用を促進するためには、高い *in vitro-in vivo*（IVIV）相関が有ることを多数のモデル化合物を用いて証明する必要がある。しかし、そのためには動物実験や臨床試験との比較が必須となり、多額の経費がかかる。また、多施設における再現性などを確

認するために、複数の企業がオープンな形で参画し、情報を共有しつつ実証していく体制が必要である。

- ・培養工学・基礎生物医学やオミックス・システム生物学から薬物動態学まで、学術的にも専門性の異なる研究者の連携が必要な領域である。また、簡便性・信頼性の高いシステムの設計製作に関わる産業群についても、チップ製造、製薬、化成品企業といった異なる業態の企業の連携が必要である。アカデミアが主導しつつ、異なる業態の企業が連携可能な事業推進体制の構築が必要である。
- ・本領域の推進のためには、チップ設計や加工に関する工学の知識と培養工学・細胞生物学・医学薬学の知識を兼ね備えた人材の育成が必要である。

（6）キーワード

細胞アッセイ、生理学的細胞培養、*in vitro*、*in vivo*、三次元培養、共培養、灌流培養、マイクロ流体デバイス、Micro-physiological system (MPS、微小な生理学的細胞培養システム)、臓器チップ(Organ-on-a-chip)、人体チップ(Body/Organs-on-a-chip)、定量的 *in vitro-in vivo* 外挿 (Quantitative *in vitro in vivo* extrapolation, QIVIVE)

（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"> ・臓器チップに搭載する細胞ソースとなる、幹細胞および分化誘導細胞について世界的に優位な技術水準を有する。 ・当該領域における、超一流誌および一流誌での論文発表がみられる^{16, 25, 26)}。 ・複数の学会で当該領域に関連したシンポジウムや特集号の企画が急増しており²⁷⁻²⁹⁾、顕著な上昇傾向が見られる。異分野の研究者の共同研究による論文が増えており、研究者層の厚みが増している。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・展示会などで当該領域に関連した展示が増加傾向にある。 ・伝統的な物作り技術力が活かせる分野であり、アカデミアとの連携による新規事業開拓を通して、世界をリードする実力がある。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・Organ/ Body-on-a-chip の概念の提唱から、基盤技術の開発において世界をリードしている。 ・大型プロジェクトが推進されており^{20, 21)}、物量作戦による継続的な発展が見込まれる。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・主に創薬を意識したベンチャー企業の活動が多数見られる^{19, 30)}。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ドイツを中心とした物作りの技術力を背景に、一部の研究グループによる精力的な研究活動が行われている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・EUにおける化粧品開発の動物実験禁止を受け、化成品の安全性試験を意識した企業の活動が見られる³¹⁾。
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の研究者による継続的な研究活動が行われており、当該領域での関連論文数が増加している。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・産業化を目指した開発は顕在化していないが、国家的な戦略プロジェクトによる応用研究の推進が予想される。

韓国	基礎研究	○	↑	・米国の超一流ラボでポストドクを経験した研究者が帰国してテニュアトラックポジションを得る例が増えており、確実に基礎研究能力が向上しており、精力的に研究開発が行われている。
	応用研究・開発	○	↑	・米国から帰国した研究者によるベンチャー企業が設立しており、米国やアジア諸国と連携した国際的な産業化の取り組みが行われている。
シンガポール	基礎研究	○	→	・米国の超一流ラボから研究者を招聘し、精力的に研究開発が行われている。米国の大学と連携した活動も行われている。
	応用研究・開発	△	→	・政府の戦略的な支援のもと、米国やアジア諸国の研究者と連携した国際的な産業化の取り組みが行われている。

(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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Scannell J. W, et al., “Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency.” *Nat Rev Drug Discov.* 11, 3, 191-200 (2012)
- 2) Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M, “The productivity crisis in pharmaceutical R&D.” *Nat Rev Drug Discov* 10, 6, 428-438 (2011)
- 3) European Commission, “Ban on Animal Testing”、
<http://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/animal-testing/> (2017年2月アクセス)
- 4) van Midwoud P. M, Verpoorte E, Groothuis GM, “Microfluidic devices for in vitro studies on liver drug metabolism and toxicity.” *Integr Biol (Camb)* 3, 5, 509-21 (2012)
- 5) Ghaemmaghami A. M, et al., “Biomimetic tissues on a chip for drug discovery.” *Drug Discov Today* 17, 3-4, 173-181 (2012)
- 6) Bhatia S. N, Ingber DE, “Microfluidic organs-on-chips.” *Nat Biotechnol.*, 32, 8, 760-772 (2014)
- 7) Baker M, “Tissue models: a living system on a chip.” *Nature* 471, 7340, 661-5 (2011)
- 8) Esch M. B, King T. L, Shuler M. L, “The role of body-on-a-chip devices in drug and toxicity studies.” *Annu Rev Biomed Eng.* 13, 55-72 (2011)
- 9) Sung J. H, et al., “Microfabricated mammalian organ systems and their integration into models of whole animals and humans.” *Lab Chip.* 13, 7, 1201-12 (2013)
- 10) Matsusaki M, Case C. P, Akashi M, “Three-dimensional cell culture technique and pathophysiology.” *Adv Drug Deliv Rev.* 74, 95-103 (2014)
- 11) Takebe T, et al., “Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant.” *Nature* 499, 7459, 481-4 (2013)
- 12) Huh D, et al., “Reconstituting organ-level lung functions on a chip.” *Science.* 328, 5986, 1662-8 (2010)

- 13) Kim H. J, et al., “Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow.” *Lab Chip*. 12, 12, 2165-74 (2012)
- 14) Booth R, Kim H, “Characterization of a microfluidic in vitro model of the blood-brain barrier (μ BBB).” *Lab Chip*. 12, 10, 1784-92 (2012)
- 15) Jang K. J, et al., “Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment.” *Integr Biol (Camb)* 5, 9, 1119-29 (2013)
- 16) Miura S, et al., “Fluid shear triggers microvilli formation via mechanosensitive activation of TRPV6.” *Nat Commun*. 6, 8871 (2015)
- 17) Sung J. H, Shuler M. L, “A micro cell culture analog (microCCA) with 3-D hydrogel culture of multiple cell lines to assess metabolism-dependent cytotoxicity of anti-cancer drugs.” *Lab Chip* 9, 10, 1385-94 (2009)
- 18) Maschmeyer I, et al., “A four-organ-chip for interconnected long-term co-culture of human intestine, liver, skin and kidney equivalents.” *Lab Chip*. 15, 12, 2688-99 (2015)
- 19) Emulate, Inc. HP, <http://www.emulatebio.com/> (2017年2月アクセス)
- 20) Linda G. Griffith, “PhysioMimetics”, <http://physiomimetics.mit.edu/> (2017年2月アクセス)
- 21) National Center for Advancing Translational Sciences “New Tissue Chip Initiatives and Projects”、<http://www.ncats.nih.gov/tissuechip> (2017年2月アクセス)
- 22) National Center for Advancing Translational Sciences “How the Tissue Chip Program Works”、<http://www.ncats.nih.gov/tissuechip/about/operations> (2017年2月アクセス)
- 23) InSphero 社 HP “Microphysiological Systems Body-on-a-Chip Project”、<http://www.insphero.com/company/eu-project-the-body-on-a-chip> (2017年2月アクセス)
- 24) European Commission “The Body-on-a-Chip (BoC)”、http://cordis.europa.eu/project/rcn/104027_en.html (2017年2月アクセス)
- 25) Xiao W, et al., “New physiologically-relevant liver tissue model based on hierarchically cocultured primary rat hepatocytes with liver endothelial cells.” *Integr Biol (Camb)* 7, 11, 1412-22 (2015)
- 26) Satoh T, et al., “A pneumatic pressure-driven multi-throughput microfluidic circulation culture system.” *Lab Chip* 16, 12, 2339-48 (2016)
- 27) 日本化学会 第96春季年会 (2016年開催) “Organs on a chip の最新動向と生体分子科学との接点を求めて”、https://www.csj.jp/nenkai/96haru/5-1.html#thema_sympto5 (2017年2月アクセス)
- 28) 生物工学会誌 92巻4号、https://www.sbj.or.jp/sbj/sbj_vol92_no04.html (2017年2月アクセス)
- 29) 細胞アッセイ研究会主催シンポジウム要項 “細胞アッセイ技術の現状と将来” (2015年開催)、http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/kitamori/CHEMINAS/pdf/cell_assay_symposium.pdf (2017年2月アクセス)
- 30) Hesperos, Inc HP, <http://www.hesperosinc.com/> (2017年2月アクセス)
- 31) TissUse 社 HP, <http://www.tissuse.com/> (2017年2月アクセス)

3.2.3 生体再現技術Ⅱ（オルガノイド）

（１）研究開発領域の簡潔な説明

生体組織を擬似したオルガノイドオルガノイド技術の開発、および同技術を利用した、発生・再生、がん化、感染症、免疫などの生体機能および疾患の解明研究、および創薬加速。

（２）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

臨床疾患の大部分は分子遺伝学的な因子に規定される遺伝子機能の変化と組織環境因子との短期的または長期的な相互作用による表現系の異常と概言することができる。近年の次世代シーケンサーの進歩により、個体の遺伝学的な変化を精確に記載することが可能になった一方で、分子遺伝学的変化と表現系（形態変化、発生物学的変化、生体機能異常など）の相関関係、つまり Genotype-Phenotype 連関の全容の解明が課題となっている。単一遺伝子疾患に対しては、遺伝子改変動物の利用により、多くの遺伝性疾患における Genotype-Phenotype 連関が明らかにされてきた。一方で、臨床疾患の大部分は複雑な遺伝子機能変化の総和により規定されることが多く、その分子遺伝学的な再構築は困難である。また、複雑かつ多様な環境因子や個体内の臓器間および神経・内分泌・免疫系との相互作用による修飾が疾患理解を困難にしている。

このような中、発生・再生あるいは疾患理解を目的とし、iPS 細胞や成体臓器上皮などのヒト組織を利用した機能解析系が開発が期待されている。従来技術では、異種移植系や細胞株を用いた研究が中心となっていたが、臨床疾患の再現性、樹立効率、スループットなどの観点から制約が大きかった。生体組織を擬似したオルガノイド培養系が開発により、疾患組織を *in vitro* で効率的に再構築することが可能となった。オルガノイド培養の概念は 1980 年代より確立されたが、2009 年のマウス小腸組織幹細胞培養¹⁾や 2011 年のマウス ES 細胞由来の眼杯誘導²⁾の成功を基に、後述のように様々な組織と疾患への応用研究が展開されつつある。

- （２－１） オルガノイドの発生・再生医学への展開
- （２－２） オルガノイドのがん研究への応用
- （２－３） オルガノイドの感染症研究への応用
- （２－４） その他

（２－１） オルガノイドの発生・再生医学への展開

この数年、腸管、胃、内耳、脳、腎臓など、マウス ES およびヒト iPS 細胞由来のオルガノイド作製の報告が相次いでいる³⁻⁸⁾。ニューロンの活動電位や上皮の再吸収能などの機能や、疾患由来 iPS 細胞による病態の一部再現も報告されている。外来因子が染色体に残らない iPS 細胞樹立法の主流化により発がんリスクが低下した上、iPS 細胞はその多能性のため、理論上あらゆる組織の再構築が可能である。入手が困難なヒト胎児組織を試験管内で作製できることは、ヒト発生学の発展に大きく寄与すると期待される。しかしその多くは胎生初—中期程度の成熟度であることが多く、どの程度生体胎児に類似するかも判定が難しい。また疾患再現の対象としても、胎児期に発症するものに限られることになる。この克服のためには positive control としてヒト胎児臓器の遺伝子発現プロファイルが必要である。

一方、成体組織由来のオルガノイドは採取組織そのものを利用するため、採取可能な組織および分化できる細胞種の制約があるものの、成体組織由来であるためにその成熟度の高さが利点となる。また、成体組織由来のオルガノイド培養技術は細胞リプログラミングを経ないため、発がんのリスクが少なく、培養期間における変異獲得リスクの低さが報告されている⁹⁾。

ヒト iPS 細胞由来の腎臓オルガノイド作製は、熊本大学とオーストラリアのチームが独立に成功しているが^{7,8)}、臨床応用にはまだ時間を要する。成体組織由来のオルガノイド研究としては、東京医科歯科大学・慶應義塾大学のチームが腸管上皮オルガノイドを用いた応用研究を、また海外においては、オランダの研究チームが肝臓オルガノイドの応用研究している。

（2-2）オルガノイドのがん研究への応用

次世代シーケンスの進歩により、がんの複雑なゲノム異常の全貌が明らかになりつつある。一方で、多くの遺伝子機能変化は、その腫瘍化やがん悪性化への寄与は不明である。ゲノム編集技術の応用により、様々ながん遺伝子のヒト正常細胞への変異導入が可能になった。こうした研究により、ヒト細胞を用いたがんの遺伝学的再構築による疾患理解が進んできた。また、患者由来がん組織のオルガノイド樹立技術が進歩し、大腸がん¹⁰⁾、胃がん¹¹⁾、膵がん¹²⁾、前立腺がん¹³⁾などの固形腫瘍からのがんオルガノイドのバイオバンクの開発が進んでいる。このようなバイオバンクを用いた薬剤スクリーニング系も開発され¹⁴⁾、創薬や新規開発治療薬の効果検証など、製薬業界での利用が期待されている。

シーケンス技術を用いた遺伝学的変化を基にした治療薬選択や予後の予測などの個別化医療がアメリカを中心に臨床応用されつつある。分子標的治療薬などのゲノム異常に基づいた治療薬を除き、大部分の化学療法治療薬の効果の予測は確立されていない。このような中、オルガノイドを用いた生体機能に基づいた、個別化医療応用方法が欧米や本邦において検証が進んでいる。アメリカ政府は個別化医療推進に 250 億円を投資している。また、全米がん学会を中心とした Stand Up Cancer Project ではオルガノイドを用いた個別化医療推進に 8 億円の投資が行われている。

（2-3）オルガノイドの感染症研究への応用

感染症の原因となる多くの病原性細菌は抗生剤開発により制御可能となってきた。一方で、腸内細菌叢は培養が困難であり、近年のシーケンス技術の進歩によって始めてその包括的な理解が進んだ。また、培養が困難な新興ウイルス感染症も存在し、その治療法・予防法の開発の足枷となっている。細菌・ウイルスの培養技術の進歩と並行し、宿主細胞の培養系の確立が病原体の体外培養成功につながる報告が相次いでいる。腸管上皮オルガノイド培養を利用した宿主細胞の培養技術により、これまで培養が困難であった病原体である、ノロウイルスやロタウイルスの体外増殖に成功しており¹⁵⁾、他の感染症病原体への応用が期待されている。ヒト iPS 細胞由来の脳オルガノイドや胃オルガノイドに、ジカウイルスやピロリ菌が感染できることも確認されている^{4,16)}。がん研究と同様に、シーケンス技術が先行している細菌研究は培養系の確立によりさらに進展することが期待でき、オルガノイドの感染症研究応用は国内外で重点課題として行われることが予測される。

（2-4） その他

欧州では嚢胞性線維症の診断・治療薬に腸管上皮オルガノイドを用いる研究が行われている。嚢胞性線維症患者由来のオルガノイドはフォルスコリン添加により特徴的な嚢胞形成を示すため¹⁷⁾、簡便に診断することができる。さらに、嚢胞性線維症に対する治療薬の選択にオルガノイドを用いた個別化治療が応用され、*in vitro*における薬剤効果から治療での効果を予測可能であることが示された¹⁸⁾。

（3） 注目動向

- ・オルガノイド技術が腸管以外の組織にも応用され、様々な組織幹細胞培養のプラットフォームとして確立されつつある。
- ・ヒト iPS 細胞や組織細胞、疾患細胞を用いたオルガノイド培養の確立により、疾患組織の機能的解析が可能になった。
- ・ノロウイルス、ジカウイルスなどの新興感染症ウイルスの培養がオルガノイド培養によって可能になった^{15, 16)}。
- ・腸管上皮由来オルガノイドを用いた薬剤スクリーニング技術が開発され、欧米での研究開発が推進されている^{17, 18)}。
- ・NCI（米国）、Cancer Research UK（英国）、Wellcome Trust Sanger Institute（英国）、Hubrecht Institute（オランダ）により Human Cancer Models Initiative (HCMI)が組織され、3年間で1,000例のがんオルガノイドモデルを作成することが発表された。
- ・米国は iPS 細胞からの腎臓組織誘導に関して日本と豪州に遅れをとったが、NIH は腎臓再生を前倒しするために、米国の腎臓研究者を集めたコンソーシアム“Building the kidney”を設立して、予算を投下しつつ、未発表の研究成果を共有している。

（4） 科学技術的課題

- ・組織幹細胞由来オルガノイドは上皮細胞を中心に開発されてきた。今後、非上皮細胞由来のオルガノイドや上皮オルガノイドと非上皮細胞との共培養系などの開発が課題である。
- ・ヒト iPS 細胞由来オルガノイドの誘導の目標値として、ヒト胎児の様々なステージにおける個々の細胞系譜の遺伝子発現プロファイルの同定が必須であり、海外の一部機関では研究が始まっている。
- ・iPS 細胞由来のオルガノイドおよび腸管上皮以外の成体組織由来オルガノイドの再生医学応用には、更なる成熟化に関する技術的革新が必要である。
- ・オルガノイドによる疾患組織機能解析は生体内の機能の擬似が期待できる。マウスのみならず、ヒトにおいてどの程度の擬似化が可能かさらなる研究開発が必要である。また、そのような観点から、より擬似化能の高い培養技術の開発が望まれる。
- ・従来の創薬スクリーニングは生体内の擬似性の低さから、ヒット化合物の多くが臨床開発フェーズに至らない。ヒト疾患組織オルガノイドを用いた創薬スクリーニング系の開発と応用研究は、今後の産業化基盤技術として推進されることを期待する。
- ・生体内擬似化と並行し、3次元ならびに動的な形態形成機構、数理モデルなどとの融合が期

待される。そのためには、精緻なイメージング技術によるデータ取得基盤が必要である。

（5）政策的課題

- ・ 組織幹細胞由来・iPS 細胞由来のオルガノイド研究は国際的にもわが国はリードしている分野である。2016年にEMBOで開催されたオルガノイド・ミーティングにおいても招待演者の1/3程度が日本人研究者である。このようなレベルの高い人材を活用し、適切なファンディング制度や若手育成を通して、本邦の独自性の強化が望まれる。
- ・ 欧米では疾患組織オルガノイドのバンキングが推進されており、シーケンス解析と薬剤感受性などの包括的な解析が遂行されている。しかしながら、培養技術を含めた包括的な解析はコストがかかるため、今後の研究支援体制が政策的課題となる。特に、ゲノム解析プロジェクトと試料を共有することにより、コストの削減と情報量の深化が期待できる。また、バンキングシステムの確立は製薬企業にとっても有用性が高く、産官学連携した取り組みが見込まれる。
- ・ オルガノイド技術はヒト疾患組織の機能解析ができるため、基礎医学・臨床医学双方での研究基盤となりうるが、そのためのプラットフォームが整備されていない。

（6）キーワード

iPS 細胞、3次元培養、腫瘍学、創薬スクリーニング、ウイルス学、発生・再生医学

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・国内の研究者は比較的早期からオルガノイド培養技術を取り入れ、一流誌への成果が発表されている。ES細胞・iPS細胞由来のオルガノイド誘導法開発にも多くの日本人研究者が関与している（眼、腎臓、胃など）。 ・オルガノイド培養の技術開発において先導的な役割を果たしており、潜在性の高さを示す。 ・欧米に比して、研究規模が小さく、オルガノイドに特化したファンディングがない。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・AMEDの再生医療ネットワーク事業による再生医学応用研究が推進されており、オルガノイドの再生医療応用が期待される。 ・がんオルガノイドの創薬スクリーニング技術が確立されているが、産学連携した研究基盤整備が課題である。 ・横浜市立大学はiPS細胞由来の肝臓細胞と血管細胞、間質細胞を混合してオルガノイドを作成し、ミニ肝臓として臨床応用を目指している。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・NIHからの大型予算により腸管上皮幹細胞研究コンソーシアムであるISCCが組織され、培養研究が支援されてきた。オルガノイド技術を精力的に研究し、米国内の共同プロジェクトの推進などを行っている。 ・腸管上皮幹細胞分野ではマウスを中心とする基礎研究が中心に行われている。 ・ペイラー大学がノロウイルス感染モデルを確立し、感染症研究応用に成功している。 ・ヒト疾患組織研究として、Sloan KetteringがんセンターやCold Spring Harbor研究所で前立腺がん・膵がんオルガノイド研究が精力的に進められており、他のがん種への応用も進められている。 ・Human Cancer Models Initiative (HCMI)に参画し、3年間で1,000例のがんオルガノイドモデルを作成することが発表された。参画組織として、NCI(米国)、Cancer Research UK(英国)、Wellcome Trust Sanger Institute(英国)、Hubrecht Institute(オランダ)がある。 ・ES細胞・iPS細胞から腸管、胃、内耳などのオルガノイド誘導が報告されている。 ・米国はiPS細胞からの腎臓組織誘導に関して日本と豪州に遅れをとったが、NIHは腎臓再生を前倒しするために、米国の腎臓研究者を集めたコンソーシアム“Building the kidney”を設立して、未発表の研究成果を共有している。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・オルガノイドを用いた再生医学研究・がん研究の成果が出ており、今後応用研究開発につながると考えられる。 ・オルガノイドバンクの確立が進められており、産学連携した利用が展開される。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・オランダを中心に、イギリス・ドイツ・スペインなど欧州各国で精力的にオルガノイド研究が行われ、一流誌への成果が発表されている。 ・がん・感染症・再生医学・免疫学など様々な分野における基礎研究にオルガノイドが用いられている。 ・iPS細胞由来のミニ脳組織が作成され、小脳症のモデリングやジカウイルス感染実験などが報告されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・嚢胞性線維症に対して、オルガノイドを用いた創薬・個別化医療に関する応用研究が進められている。 ・オランダにてオルガノイドを用いたバイオバンクが確立され、製薬企業との提携がなされている。 ・サンガー研究所において、がんオルガノイドを用いた包括的な薬剤感受性試験プラットフォームが確立されている。 ・(再掲) Human Cancer Models Initiative (HCMI)に参画、3年間で1,000例のがんオルガノイドモデルを作成することが発表された。参画組織として、NCI(米国)、Cancer Research UK(英国)、Wellcome Trust Sanger Institute(英国)、Hubrecht Institute(オランダ)がある。

俯瞰区分と研究開発領域
創薬基盤技術
医薬品

中国	基礎研究	○	→	・一部の研究グループでオルガノイドを用いた研究が精力的に行われているが、日欧米と比べると国内研究基盤は整備されていない。
	応用研究・開発	×	→	・オルガノイドの基礎研究技術が成熟しておらず、応用研究開発に至っていない。
韓国	基礎研究	△	→	・国内でオルガノイド技術は普及しており、今後の研究成果が期待され、注意が必要である。 ・現時点では日欧米に比して、研究基盤整備が遅れている。
	応用研究・開発	×	→	・オルガノイドの基礎研究技術が成熟しておらず、応用研究開発に至っていない。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Sato T., et al., “Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche.” *Nature* 459, 262-265 (2009).
- 2) Eiraku M., et al., “Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture.” *Nature* 472, 51-56 (2011).
- 3) Spence J. R., et al., “Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissues in vitro.” *Nature* 470, 105-109 (2010).
- 4) McCracken K. W., et al., “Modeling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids.” *Nature* 516, 400-404 (2014).
- 5) Koehler K. R., et al., “Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture.” *Nature* 500: 217-221 (2013).
- 6) Lancaster M. A., et al., “Cerebral organoids model human development and microcephaly.” *Nature* 19, 373-379 (2013).
- 7) Taguchi A., et al., “Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells.” *Cell Stem Cell* 14, 53-67 (2014).
- 8) Takasato M., et al., “Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis.” *Nature* 526, 564-568 (2015).
- 9) Huch M., et al., “Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver.” *Cell* 160, 299-312 (2015).
- 10) Sato T., et al., “Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium.” *Gastroenterology* 141, 1762-1772 (2011).
- 11) Bartfeld S., et al., “In Vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection.” *Gastroenterology* 148, 126-136.e6 (2015).
- 12) Boj S. F., et al., “Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer.” *Cell* 160,

- 324-338 (2015).
- 13) Karthaus W. R., et al., “Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures.” *Cell* 159, 163-175 (2014).
 - 14) van de Wetering M., et al., “Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients.” *Cell* 161, 933-945 (2015).
 - 15) Ettayebi K., et al., “Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids.” *Science* (2016).
 - 16) Garcez P.P., et al. “Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids.” *Science* 352, 816-818 (2016).
 - 17) Dekkers, J.F., et al., “A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids.” *Nat Med* 19, 939-945 (2013).
 - 18) Dekkers, J.F., et al., “Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis.” *Sci Transl Med* 8, 344ra384 (2016).

3.2.4 モデル動物

（1）研究開発領域の簡潔な説明

モデル動物は、生物の生命現象や疾病機序の解明研究、医薬品の薬効や安全性の確認試験、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。モデル動物には、ショウジョウバエ、線虫、ゼブラフィッシュなどが含まれるが、多くはヒト疾患モデルとして、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、サルなどの実験動物が利用される。近年、細胞や遺伝子をヒト型に置き換えた‘ヒト化動物’に注目が集まっている。動物愛護、遺伝子組換えに関する規制、生命倫理の観点からの議論も重要である。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

モデル動物は、生物の生命現象や疾病の機序を解明する目的で利用される。ヒト疾患における基礎研究、医薬品の薬効や安全性の確認、医療機器の開発・改良、再生医療などにおいても、モデル動物は必要不可欠である。ヒトは遺伝的に多様で、育った環境も異なるが、モデル動物、特に実験動物は、遺伝的な背景、周りの温度や食べ物などの環境を均一にコントロールすることができるため、適切な動物と実験方法を選べば、より正確で、より再現性のある実験結果を得ることができる。モデル動物には、ショウジョウバエ、線虫、ゼブラフィッシュなども含まれるが、多くはマウス、ラット、ウサギ、ブタ、サルなどの哺乳動物が利用される。なぜなら、哺乳類は、ヒトと遺伝子の数がおよそ 2～3 万で共通しており、解剖学的な体の構造や組織、臓器の果たす役割、発現する遺伝子やタンパク質など、全般的によく似ているためである。

実験動物が生物学分野に利用されはじめた歴史は古い。記録上、最古のモデル動物の解剖として、1621年にローマで雌雄同体のラットが描かれている（実際には妊娠状態の雌ラット）¹⁾。19世紀後半はマウス・ラットの実験動物化が進み、栄養、行動、解剖、繁殖などの科学研究に利用された。20世紀初頭、遺伝学の進歩に伴い、遺伝的に均一な近交系マウス、ラットが確立され、多種多様な近交系マウスが樹立されるようになった。20世紀後半は微生物的に統御された SPF (specific-pathogen free) 動物の確立、空調や飼料、飼育ケージなどの飼育環境の整備が進み、遺伝と環境が均一に制御された質の高いモデル動物の使用が可能となった。

モデル動物は、実験的に処置を加えることで病気を発症した‘実験的発症モデル’、遺伝子の突然変異で自然に病気を発症する‘自然発症モデル’、放射線や化学変異物質などを与えることで人為的に突然変異（ミュータジェネシス）を与えた‘人為的変異誘発モデル’、ES細胞やゲノム編集によって遺伝子を改変した‘遺伝子改変モデル’などが存在する。特に、1980年代後半に Martin Evans、Oliver Smithies、Mario Capecchi らにより確立された ES細胞による遺伝子改変マウスの作製技術によって²⁾、遺伝子を破壊したノックアウトマウス、遺伝子を挿入あるいは置換したノックインマウス、組織あるいは時期特異的に遺伝子発現を制御したコンディショナルマウスなどが開発され、世界中で利用されている。21世紀に入りヒトやマウスの全ゲノム配列が解読されると、全遺伝子ノックアウトマウスプロジェクト、および網羅的表現型解析マウスプロジェクトが日米欧を中心に進められている^{3,4)}。

現在、日本で使用されている実験動物を俯瞰すると、小型齧歯類マウス、ラットで全体の9割を越える⁵⁾。ラットは、マウスの10倍程度の体の大きさで、血液や細胞などのサンプルが多く採れ、実験処置や外科的な処置がしやすい。ウサギは、脂質異常症や動脈硬化モデルとして利用される（マウスやラットはヒト脂質代謝と異なる）。ブタは、臓器の大きさがヒトと近いことから、臓器移植のモデルとして用いられている。ヒト大脳皮質の構造、記憶や感情などの脳機能研究には、サルを用いた研究が行なわれる。マウス以外のモデル動物は、トランスジェニックは可能だが、ES細胞のような遺伝子をノックアウトする技術がなかった。近年、ZFN、TALEN、CRISPRなどの‘ゲノム編集’が登場し、マウスを含む様々なモデル動物での遺伝子改変が可能になった⁶⁻⁸⁾。さらに、AAVベクターやレンチウイルスベクターを利用した体細胞での*in vivo*ゲノム編集も可能になっている⁹⁾。さらに、ヒト疾患の遺伝子変異のノックイン研究や、ヒト遺伝子そのものを動物遺伝子と置換した‘遺伝子のヒト化動物’研究が、世界中で進められている¹⁰⁾。

モデル動物においては、ヒトと動物の生理的特性や薬物代謝の違い、いわゆる‘種差’が問題になる。免疫不全動物にヒト肝臓細胞や血液細胞などを移植したキメラ動物、いわゆる‘細胞のヒト化動物’は、モデル動物個体の中でヒト細胞の機能や代謝を研究することができる優れたモデル動物である¹¹⁾。ヒト化キメラ動物を利用することで、患者代替動物を開発し、個別化医療のツールとすることにより、テーラーメイド医療に貢献することが期待される。ヒト化動物は、iPS細胞をはじめとした各種ヒト幹細胞を利用した再生医療や、画像解析など新たな医療技術の開発に重要な役割を果たすと考えられている。

【国内の動向】

＜実験動物関連法規＞

実験動物を扱う点では、動物愛護、倫理（3R:Replacement、Reduction、Refinement）への取り組みが求められる。わが国では、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法令に則った自主管理体制が行われている。社会法人日本実験動物協会は、実験動物生産施設などの福祉調査・評価・認証を、国立大学法人動物実験施設協議会¹²⁾が大学などの研究機関の動物実験施設の認証を行っている（今後、日本実験動物協会に移行予定）。日本実験動物協会による調査では、平成25年度の動物使用数は平成13年度から3割以上減少している。これは、モデル動物の有用性が減ったというより、各機関の厳正なる審査により、使用動物数の軽減や効果的な動物実験が実施されているからである。実際、遺伝子改変動物の使用数は、増加し続けている。

＜バイオリソースセンター＞

我が国が優先して行なっている事業の一つとして、ライフサイエンス研究に利用されるバイオリソースを収集、保存、提供する‘ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRC）¹³⁾’が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）により推進されている。マウス、ラット、ショウジョウバエ、ニホンザル、メダカなどの動物、ナズナやイネなどの植物、さらに細胞やDNA、微生物などのリソース整備が行われており、国内外の利用者が幅広いモデル動物を低コストで利用できるメリットがある。筑波にある理研バイオリソースセンター（BRC）は、世界に伍してマウスリソースの整備を行っており、継続的な支援が望まれる。

＜モデル動物の開発＞

近年、ゲノム編集の登場により、様々な動物種における遺伝子改変が可能となった。これまで遺伝子改変が可能であったマウスにおいても、より効率的に短期間で実施できるため、多くの研究者が ES 細胞からゲノム編集に移行している。わが国においても、先進的にゲノム編集を取り入れ、様々なモデル動物での遺伝子改変が行われている。東京医科歯科大学の相田准教授はマウスで¹⁴⁾、大阪大学の真下准教授はラットで新規ノックイン技術の開発を行い¹⁵⁾、実験動物中央研究所の佐々木センター長はマーマセットで免疫不全モデルを始め、新規モデル動物の開発を進めている¹⁶⁾。

実験動物中央研究所の伊藤部長および末水部長は、重度免疫不全 NOG マウスの開発およびヒト肝細胞や血液細胞を移植したヒト化動物モデルの作製を行っている¹⁷⁾。ヒト血液細胞を保有するヒト化モデルにおいて、種々の免疫疾患への応用が期待される。ヒト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である。広島（株）フェニックスバイオは、このヒト肝細胞キメラマウスや、マウス由来ヒト肝細胞を販売している。東京大学の中内教授は、ブタ胚細胞とヒト細胞を混ぜた胚盤胞補完技術により、ヒト膵臓や肝臓をブタ体内で作製させるキメラ動物の開発に取り組んでいる¹⁸⁾。

【海外の動向】

＜実験動物関連法規＞

欧米においては、実験動物の取扱いに関する法体系が整備され、多くの国で実験動物施設の届け出制を採用し、動物愛護の観点からも日本より規制が厳しいと言える。AAALAC インターナショナル(国際実験動物管理公認協会)による施設認証も行われており、製薬企業や大学機関などにおいても登録が進められている。イギリスやドイツにおいては、動物愛護団体における動物実験反対活動も活発に行われ、特に霊長類を用いた研究に関しては妨害も含めた動きが起こっている。一方、欧米以外の国に関しては、法整備も十分に整えられているとは言い難い。

＜リソースセンター＞

米国 Jackson 研究所は、マウス系統の収集、保存、提供の基盤整備、および研究開発やリソース情報の整備、公開を行っている。この世界最大かつ最先端のマウスリソースセンターは、公的支援と寄付支援金、およびマウス販売収益からバランスよく運営されている。欧州ではこのような中心的なリソースセンターはないが、英国 Sanger 研究所の動物ゲノム解析や EUCOMM による全遺伝子改変マウス作製が積極的に推進されている。アジアでは、韓国 KNRRC と中国 IMCAS、日本の理研 BRC は 3 機関の国際協力および ANRRC ネットワークの運営を行なっている。

＜モデル動物の開発＞

モデル動物の開発についても、ES 細胞やゲノム編集技術の開発の中心となっている米国が先導していると言える。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により同定されたさまざまなヒト疾病における遺伝子変異や SNP 多型をモデル動物にノックインすることで、ヒト疾患モデル動物の開発が進められている。さらに大きなゲノムサイズの遺伝子をノックインした例としては、ヒト免疫グロブリン遺伝子を導入したマウスなどが開発されており、モデル動物

によりヒト抗体を作製させることができる¹⁹⁾。また、肝臓の薬物代謝に重要なシトクロム P450(CYP)をヒト化したマウスなども作製されている。

中国では、マカクザルを用いた遺伝子改変モデル作製を精力的にすすめており、神経疾患モデルを作製し、このモデルを用いた中国版脳マッピングプロジェクトを開始すると言われている²⁰⁾。一方、米国では、複数の研究機関で遺伝子改変マーマセット作製を開始しており、これをモデルとした脳科学研究が行なわれている。欧州では、ドイツが既に遺伝子改変マーマセット作製の技術移転を終了している。一方、中国、韓国、シンガポール、オーストラリアなども各国における遺伝子改変マーマセットの作製技術の確立を目指しており、遺伝子改変霊長類モデルは、今後、世界的にも研究で使用するモデルの選択肢の一つになると考えられる。

（3）注目動向

- ・ 2014年5月、ゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 を用いてマウス個体で複数の遺伝子の同時破壊ノックアウト⁷⁾、Tag や GFP などのレポーター遺伝子、loxP アレルのノックインマウスが作製され、世界中の哺乳類研究者を驚かせた。
- ・ 2015年4月、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを人や動物の体の細胞に感染させて、黄色ブドウ球菌由来 Cas9 を gRNA と一緒に発現させることで、*in vivo genome editing* (体細胞ゲノム編集) に成功した⁹⁾。
- ・ 中国南京大学の Xingxu Huang 博士らによって、CRISPR/Cas9 技術を利用して初めて霊長類カニクイザルでのゲノム編集に成功した⁸⁾。中国ではゲノム編集ブタをペットとして販売するビジネスモデルも動き出している。そして、2015年4月には、ヒト受精卵でのゲノム編集が中国から発表され、その是非について世界中の研究者を巻き込んだ議論となっている。
- ・ ウイルスベクターなどを使って脳神経細胞に光応答性タンパク（チャンネルロドプシン）を発現させ、マウスの頭蓋に LED 光源を埋め込んで光で脳機能活動を操作することができるオプトジェネティクス技術が注目されている。
- ・ 公益財団法人実験動物中央研究所らのグループが ZFN、Platinum TALEN を用いて免疫不全マーマセットの作製に成功した¹⁹⁾。標的遺伝子ノックアウトにより目的の表現型を呈した霊長類の作出は世界初である。

（4）科学技術的課題

＜ゲノム編集技術＞

ゲノム編集技術が登場したことにより、世界中でマウスを含む様々な動物種における遺伝子改変が行われている。ZFN、TALEN、CRISPR などのゲノム編集ツールの基本特許は、主に米国が抑えていることから、これに代わる純国内産のゲノム編集ツールの開発が必要である。また、動物種によってゲノム編集の利用方法や遺伝子改変効率が大きく異なることから、さまざまなモデル動物へのゲノム編集の応用、さらには、作製されたモデル動物の保存技術の確立や向上も重要な課題である。加えて、ゲノム編集により産まれてきた動物個体 (F0

世代)における100%ゲノム編集の達成、非標的配列への off-target 効果の削減、GFP レポーター遺伝子など大きな DNA サイズのノックイン、モデル動物における *in vivo* ゲノム編集やゲノム編集療法の開発なども、早期に達成すべき課題である。多くの生物に対して、これら最適なゲノム編集プラットフォームを確立することは、国内のモデル動物研究を推進するために最重要課題であると言える。特に次世代を得るまでに3年~5年かかる霊長類では、F0 世代における100%ゲノム編集の達成と目的の表現型の発現は重要な課題である。また霊長類は、特に動物生命倫理に配慮する必要がある、マウスのように目的の遺伝子改変ができなかった個体を犠牲(殺処分)にする事は困難であるため、高効率のモデル動物作製技術が必要とする。現在のゲノム編集による標的遺伝子ノックイン効率では、霊長類でモデルとして有用なノックイン個体を得るには現実性が低い。そのため、今後のゲノム編集による標的遺伝子ノックイン技術の効率の更なる向上が重要な課題である。

<ヒト化モデル>

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‘ヒト化動物’は、今後、重要なモデル動物になると思われる。現在、日米欧でヒト血液細胞や肝臓を保有するヒト化マウスの開発研究が進められている。さらに他の臓器、例えば、ヒトの膵臓や腎臓、心臓、神経、皮膚、軟骨細胞などを保有するヒト化動物が作製できれば、医薬品の開発に極めて有効になると思われる。また、マウスよりもサイズの大きなラット、ウサギ、ブタ、マーモセットなどでのヒト化動物が開発できれば、移植モデルやトランスレーショナルリサーチ、再生医療研究にとって、より有用性の高いモデルになり得る。

<バイオリソース>

日米欧での実験動物およびモデル動物の飼育繁殖技術は高く、遺伝学および環境学的に品質が高いレベルでの飼育管理がなされていると言える。米国 Jackson 研究所や理研 BRC ではこれら高品質で最先端の遺伝子改変マウスが凍結精子あるいは受精卵として保存されており、精子や生体でのリソース譲渡を容易に行える環境になっている。また、マウス MGI、ラット RGD、ゼブラフィッシュ ZFIN などのリソースデータベースも米国が主導的な役割を担っている。今後はゲノム編集により、遺伝子改変マウスの激増、マウス以外の遺伝子改変動物の開発、およびリソースデータ量の増加が予測されることから、我が国独自のデータベースの開発やリソースセンターの構築も必要である。霊長類の実験動物の研究試料の輸出入はワシントン条約により制限されており、国際共同研究を行なう場合、個体のみならず、ゲノム、ES 細胞、iPS 細胞、培養体細胞といった試料を含め全ての試料の授受に膨大な事務手続きが必要となる。今後も日本の研究プレゼンスを示し続けるためには、更なる国際共同研究の推進が重要である。そのため、国内に霊長類の研究試料を管理するバイオリソースセンターを設立し、霊長類動物の試料を輸出入する際の事務手続き支援も含めたサポートシステムの構築が必要である。

<*in vivo* モデル動物>

ヒト疾患の病態進行状況や創薬による治癒状態、あるいは細胞移植治療などの生体内プロセスをモデル動物でモニタリングするためには、非侵襲性の *in vivo* イメージングが必須である。近年、CT や MRI の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、この分野は大きく進展している。また、ゲ

ノム編集技術による GFP やルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子のノックイン動物の開発も加速度的に進められている。さらに、遺伝子工学と光学を組み合わせる神経細胞の集まりを観察、制御するオプトジェネティクス分野も急速に進んでいる。遺伝子デリバリーシステムやウイルスベクターの新規開発研究についても、産官学を巻き込んで世界中で開発競争が進められている。我が国においても、これら分野におけるモデル動物の開発競争に遅れることなく、積極的な研究開発が重要である。特に、オプトジェネティクスは、マーモセットなどの霊長類モデルを用いた研究に期待が寄せられるが、細胞種特異的遺伝子制御を実現するためには、非ヒト霊長類胚を用いた標的遺伝子ノックイン技術の確立が重要なポイントとなる。また、霊長類では、マウスのように多種多彩な遺伝子改変モデルを作製することは困難なので、一つの遺伝子改変モデルが多く研究者に有用となるようなモデルの作製が望まれる。

（5）政策的課題

＜モデル動物に関する法規制＞

欧米の多くの国では、動物生産、実験施設の登録制が導入されている。特に、英国やドイツにおいては動物愛護団体の活発な活動のため、時として動物実験が困難になる場合もある。これらの国においては、霊長類での実験が極めて限定されていると考えられているが、実際には EU 諸国には、9つの霊長類センターがあり、霊長類の実験動物を用いたライフサイエンス研究は行なわれている。また米国は、霊長類の実験動物の使用頭数は世界一（2015年の報告では、使用頭数 43,634 頭）であることから、実は欧米でも霊長類のモデル動物を用いた研究は活発に行なわれていると言える。特に、マーモセットを使用する研究者が、米国では増加しており、韓国、中国、シンガポールなどの国では新規にマーモセットの輸入を計画している。一方、マーモセットの需要は世界的に増えているにもかかわらず、販売業者の数が少ないこと、ほぼ全ての航空会社（一部例外あり）が霊長類の実験動物の生体輸送を行わないこと、輸出入がワシントン条約により制限されているため煩雑な事務手続きが必要などの理由から、輸出入が困難で個体の供給が不十分であるという問題がある。中国は、10万頭を超すマカクザルの実験動物を保有しており、欧米の一流研究所との共同研究所を設立し、ゲノム編集を含めた遺伝子改変サルを提供する取組を開始したことから、今後、多くの欧米の研究者が、中国に渡って遺伝子改変サルを用いた研究を行なって、研究成果を発表する枠組みが出来上がると考えられる。実際中国は、それに向けた霊長類の実験動物使用に関する法規制について世界的イニシアチブを取ることに意欲を見せている。

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、動物愛護管理法（動愛法）のもと自主規制により動物実験が実施されている。全ての動物実験計画は、各機関の動物安全委員会による厳正なる審査のもと、規律正しく行われている。この動愛法は5年に一度改正され、今回は平成 30 年度に予定されている。現状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ないようにすべきである。

モデル動物は、遺伝子組換え生物などの使用などの規制により利用される。ゲノム編集により作製されたモデル動物は、遺伝子組換えの痕跡が残らないノックアウトと、遺伝子を導入したノックイン動物に分けられる。これらゲノム編集動物を組換え動物として取り扱うか

どうかの議論が続けられている、我が国では多くの機関の自主規制により、組み換え動物に準じて取り扱っている。世界的基準に合わせた統一的な見解が求められる。その他、モデル動物に関連する法規としては、動物の輸入届出制度について、外来生物法、感染動物実験における安全対策などがある。

<モデル動物における産官学連携>

日本のモデル動物の維持管理方法は、20年ほど前に確立し、以後、生物学研究や医薬品開発を支えてきた。近年、モデル動物の飼育管理がアウトソーシングになり、モデル動物の維持管理を支えてきた優れた実験動物技術者が、減少する傾向にある。これら技術者を育成する国家的な支援が必要である。一方で、ゲノム編集によるモデル動物の多様化、モデルリソースの増加に備えるためにも、実験動物飼育施設への設備投資や、動物施設管理者への教育も求められる。また、大学や国立研究機関だけでなく、ブリーダー企業や製薬企業、モデル動物関連企業との連携を強固にするとともに、ベンチャー企業の発足支援などの積極的な推進も求められる。

<モデル動物の新規開発>

今後もマウスを含めた様々な動物種でのゲノム編集が進められる。我が国では、科学研究費助成事業「新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』」として、国内研究者に対してモデル動物の作製支援事業が始まっている。また、作製されたモデル動物はNBRPが収集、保存、提供を行っており、研究者が新規に開発されたモデル動物をすぐに利用できる環境整備がなされている。これら事業への継続的な支援とともに、当該リソース以外のモデル動物、例えばウサギやブタ、マーモセット、カニクイザルなどについても積極的なリソース開発技術への支援も必要になる。

(6) キーワード

ヒト疾患モデル、遺伝子改変、ゲノム編集、リソースセンター、ヒト化動物、マウス、ラット、マーモセット

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	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。モデル動物の質の高さと均一性、およびそれらを分配するリソース事業は、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されている。
	応用研究・開発	○	→	・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用いた研究開発を行っており、産業化に向けても世界レベルでの展開を図っている。 ・ヒト化動物作成や細胞を使ったキメラ動物作成では、規制と日本人の倫理観などにより、検証困難な研究がある。研究室レベルでは検証可能だが、作成したモデル動物の産業化ができない場合もある。最先端の研究成果が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）の世界で最大かつ最も有名な 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	◎	↑	・多数の優れた研究成果が報告され、応用研究開発も大変盛んに行われている。 ・日本では行えない研究でも、人類の健康に貢献できることを論理的に説明可能な場合、条件付の上で実行され、大きな成果を挙げている。 ・実験動物を事業化し販売する企業が多く存在し、産業的にも大きな市場となっている。 ・製薬企業が新薬開発時に FDA 承認をまずは目指すため、世界中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 倍の規模である。
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、欧州の国々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。 ・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 ・近年、ゲノム編集による霊長類モデルの開発が積極的に行われている。
	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。 ・動物飼育などの基本技術面では日米欧から遅れており、基盤技術の習得と正確かつ正しい実行が必要。
韓国	基礎研究	△	→	・実験動物を基礎から研究している研究者が少ない。 ・ゲノム編集ツールの新規開発や特許獲得に力を入れており、モデル動物の開発にも波及している。
	応用研究・開発	×	↓	・モデル動物の応用研究や実用化を考えている大学、研究所、企業は少なかったが、最近ベンチャー企業などが立ち上がってきている。

（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

（註2）現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Abbott A, “Laboratory animals: the Renaissance rat.” *Nature*. 428, 6982, 464-6 (2004)
- 2) Mansour SL, Thomas KR, Capecchi MR, “Disruption of the proto-oncogene int-2 in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes.” *Nature*. 336, 6197, 348-52 (1988)
- 3) Friedman LM, Dror AA, Avraham KB, “Mouse models to study inner ear development and hereditary hearing loss.” *Int J Dev Biol*. 51, 6-7, 609-31 (2007)
- 4) Hrabe de Angelis M, et al., “Analysis of mammalian gene function through broad-based phenotypic screens across a consortium of mouse clinics.” *Nat Genet*. 47, 9, 969-78 (2015)
- 5) 日本実験動物協会“実験動物の年間(平成 25 年度)総販売数調査”、<http://www.nichidokyo.or.jp> (2017年2月アクセス)
- 6) Geurts AM, et al., “Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases.” *Science*. 325, 5939, 433 (2009)
- 7) Wang H, et al., “One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering.” *Cell*. 153, 4, 910-8 (2013)
- 8) Niu Y, et al., “Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos.” *Cell*. 156, 4, 836-43 (2014)
- 9) Ran FA, et al., “In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9.” *Nature*. 520, 7546, 186-91 (2015)
- 10) Sander JD, Joung JK, “CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes.” *Nat Biotechnol*. 32, 4, 347-55 (2014)
- 11) Shultz LD, Ishikawa F, Greiner DL, “Humanized mice in translational biomedical research.” *Nat Rev Immunol*. 7, 2, 118-30 (2007)
- 12) 国立大学法人動物実験施設協議会、<http://www.kokudoukyou.org> (2017年2月アクセス)
- 13) ナショナルバイオリソースプロジェクト、<http://www.nbrp.jp> (2017年2月アクセス)
- 14) Aida T, et al., “Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knock-in in mice.” *Genome Biol*. 16, 87 (2015)
- 15) Yoshimi K, et al., “ssODN-mediated knock-in with CRISPR-Cas for large genomic regions in zygotes.” *Nat Commun*. 7, 10431, (2016)
- 16) Sato K, et al., “Generation of a Nonhuman Primate Model of Severe Combined Immunodeficiency Using Highly Efficient Genome Editing.” *Cell Stem Cell*. 19, 1, 127-38 (2016)
- 17) Ito R, et al., “Current advances in humanized mouse models.” *Cell Mol Immunol*. 9, 3, 208-14 (2012)
- 18) Matsunari H, et al., “Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs.” *Proc Natl Acad Sci USA*. 110, 12, 4557-62 (2015)
- 19) Lee EC, et al., “Complete humanization of the mouse immunoglobulin loci enables efficient therapeutic antibody discovery.” *Nat Biotechnol*. 32, 4, 356-63 (2014)
- 20) David C, “What China’s latest five-year plan means for science” *Nature*. 531. 7595. 424-25 (2016)

3.2.5 ゲノム編集

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

ゲノム編集 (Genome Editing) により、*in vitro* や培養細胞、微生物から植物、動物において、DNA 配列を効率的に改変することが可能になった。ZFN、TALEN、CRISPR などに代表される部位特異的ヌクレアーゼは、標的とする二本鎖 DNA を切断して、種々なタイプの変異 (欠失や挿入、染色体転座、SNP 改変、遺伝子挿入など) を加えることができる。これまで遺伝子改変が困難であった生物にも利用でき、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。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

【研究開発領域の詳細な説明】

ゲノム編集に利用される部位特異的ヌクレアーゼは、zinc-finger nuclease (ZFN)、Transcription activator effector-like nuclease (TALEN)、Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR) /CRISPR-associated protein 9 (Cas9) が存在する¹⁻³⁾。ZFN、TALEN 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である。一方、CRISPR /Cas9 は、RNA をガイドとする RNA 誘導型ヌクレアーゼである。これら部位特異的ヌクレアーゼは、正確な‘はさみ’として標的遺伝子を特異的に切断し、非相同末端連結修復 (non-homologous end joining: NHEJ) 過程で挿入・欠失変異を導入する‘ノックアウト’、あるいは相同組換え修復 (homology-directed repair: HDR) により外来遺伝子などを挿入する‘ノックイン’が可能である。遺伝子改変技術はこれまでも存在したが、その効率があまり高くないため、薬剤耐性などの選択マーカーにより、遺伝子が改変された細胞だけを選別していた。ゲノム編集技術によって、細胞や受精卵の中での遺伝子改変効率を劇的に上昇させることで、選択マーカーを使用しなくても遺伝子改変体を取得可能になった。

ゲノム編集が初めて報告されたのは、1996 年の ZFN にまで遡る。*in vitro* や培養細胞、微生物、植物、動物において、次々と ZFN によるゲノム編集が報告され、2009 年に哺乳動物として初めてラットでのノックアウトが報告された⁴⁾。2009 年に TALEN、2012 年に CRISPR/Cas9 が登場し、より簡単に、より低コストでゲノム編集できることから、瞬く間にこれら技術が広がった。特に CRISPR は、そのシステムの簡便さ、効率の高さから、現在、多くの研究者に利用されている。さらに、Cas9 に代わる部位特異的ヌクレアーゼ Cpf1 によるゲノム編集も報告された⁵⁾。Cas9 はゲノム上の GG 配列を認識するのに対し、Cpf1 は AA 配列を認識する。

基礎生命科学においては、細胞や動植物の変異体の作製にゲノム編集技術が利用されている。これまで目的の遺伝子破壊が困難であった微生物 (藻類、糸状菌など)、動物 (ウニ、ホヤ、コオロギ、ゼブラフィッシュ、カエル、ラット、ブタ、サル)、植物 (コケ、タバコ、イネなど) において、多くの成功例が報告されている。ES 細胞による遺伝子改変が可能であったマウスにおいても、より短時間、低コスト、複数遺伝子破壊などが可能なため、多くの研究者がゲノム編集に移行している。ゲノム編集技術は、標的遺伝子のノックアウト、ノッ

クイン以外にも、標的遺伝子の発現制御、標的遺伝子のエピゲノム修飾、GFPなどの蛍光レポーターによる標的遺伝子の可視化、などに利用されている^{6,7)}。

応用面においては、医療分野、農業水産分野、さらにはエネルギーや産業分野にまで広がっている。例えば、再生医療分野では、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、疾患患者から樹立したiPS細胞での遺伝子修復などによる治療研究が多数報告されている。創薬分野では、全遺伝子標的gRNAライブラリを用いて、がん細胞や多能性幹細胞における網羅的スクリーニングを行うことで、新薬候補遺伝子の同定が報告されている。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行われ、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なども進められている。

ゲノム編集技術は、Nature Methods誌の2011年のMethods of the yearに選定され、TALENとCRISPRは、2012年と2013年のScience誌のBreakthrough of the yearの一つに、さらにCRISPRは2015年のScience誌のBreakthrough of the yearに単独で選出されている⁸⁾。

【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になる。2012年以降はTALENが、2013年以降はCRISPR/Cas9を用いた培養細胞と哺乳類などを用いたゲノム編集研究が、国内の多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、大阪大学の真下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。平成28年から科学研究費助成事業「新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』」として、国内研究者に対してモデル動物の作製支援事業が行われている⁹⁾。

国内のゲノム編集研究は、2012年に設立されたゲノム編集コンソーシアム（代表：広島大学・山本教授）が中心となって展開し、2016年に一般社団法人日本ゲノム編集学会に移行された¹⁰⁾。ゲノム編集の原著論文は、2010年のZFNの論文を皮切りに2016年にかけて着実に増加している。これまでに、ZFNに関する論文は50報以上、TALENの論文は100報以上、CRISPRは200報以上が国内から報告されている。マウス、ラットだけでなく、ウサギ、ブタ、マーモセットなどの中大動物でのゲノム編集も報告されている。植物ではシロイヌナズナ、イネ、トマト、コケなどで報告されている。平成26年から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進められている¹¹⁾。

このようにゲノム編集技術を様々な生物に利用した研究については、国内で一定の研究レベルを保っているものの、ゲノム編集ツールそのものの開発については、海外に後れをとっている。そのような中で、わが国における注目される動きとして、東京大学の濡木教授らがCas9やCpf1の立体構造を解析し¹²⁻¹⁵⁾、より効率的なゲノム編集ツールの開発を行っている¹⁵⁾。また、九州大学の中村准教授はPPRモチーフを利用した新規技術開発をスタートさせている。

【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。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、Sigma Aldrich 社の保有する特許によって、基礎研究と応用研究において ZFN の利用が制限された。2010 年にミネソタ大学の Voytas 博士らによって TALEN が開発され、さらに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 に積極的に寄託した。TALEN の特許については、米 Life Technologies 社が基本特許を保有し、仏 Collectis Bioresearch 社が臨床応用の特許を維持している。CRISPR/Cas9 については、Broad Institute of MIT and Harvard の Zhang 博士、University of California Berkeley の Doudna 博士、さらに複数のグループを加え、基本特許についての審査が継続されている¹⁶⁾。

2013 年初めに、米国や韓国など 7 つのグループから、*in vitro*、ヒト細胞や線虫などでの CRISPR/Cas9 によるゲノム編集が発表され、世界中にこのシステムを利用した遺伝子改変が広がった^{17,18)}。2014 年 5 月には、CRISPR/Cas9 を用いたマウス個体でノックアウト、ノックインが証明され、世界中の哺乳類研究者を驚かせた¹⁹⁾。一方、中国では、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。さらに、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）でのゲノム編集や、ゲノム編集ブタをペットとして販売するビジネスモデルが動き出している。そして、2015 年 4 月にヒト受精卵でのゲノム編集が中国から発表され、その是非について世界中の研究者を巻き込んだ議論となった。国際的な議論の末、英国や日本において、ヒトの受精卵のゲノム編集を基礎研究に限って認めるとする方向性が示された²⁰⁾。

(3) 注目動向

- ・ ヒト受精卵におけるゲノム編集が、2015 年 4 月に世界で初めて、2016 年 4 月に HIV に感染しにくい受精卵としての 2 例目が、中国から報告された²¹⁾。
- ・ ゲノム編集を使った‘遺伝子ドライブ’と呼ばれる方法により、マラリアを媒介する蚊を撲滅する研究が報告された²²⁾。生命進化の研究や、生物の生態系を変えることができる技術として注目されている。
- ・ Cas9 と同様にゲノム編集に利用することができる Cpf1 タンパク質が、Zhang 博士らグループから報告された⁵⁾。すぐに、Cpf1 によるヒト細胞やマウス受精卵でのゲノム編集が Church 博士らやソウル国際大学の Kim 博士らから報告された。Cas9 がグアニンに富んだ PAM 配列を認識するのに対し、Cpf1 はチミンに富んだ PAM 配列を認識する。また Cas9 が平滑末端で DNA を切断するのに対し、Cpf1 は突出末端で切断するため、相同組み換えに有利であると考えられている。
- ・ さらに、Zhang 博士らグループは、細菌から C2c2 タンパク質を単離して、gRNA と C2c2 により RNA 編集が可能であることを報告した²³⁾。
- ・ 中国のグループから高度好塩菌から単離されたアルゴノートタンパク質が、ガイド DNA と一緒にゲノム編集を行うことが *in vitro* およびヒト細胞で報告された²⁴⁾。CRISPR/Cas9 と違い、PAM 配列が不要で、GC リッチ配列に対しても効率的なゲノム編集ができるなど

のメリットがあるが、今のところ実験の再現性がとれていない。

- ・ アデノ随伴ウイルスベクターを人や動物の体の細胞に感染させて、黄色ブドウ球菌由来 Cas9 を gRNA と一緒に発現させることで、*in vivo* genome editing（体細胞ゲノム編集）に成功した²⁵⁾。
- ・ 米 Sangamo Biosciences 社は、ZFN によりエイズ患者から取り出した造血幹細胞の CCR5 遺伝子を破壊することで、*ex vivo* のゲノム編集療法をスタートさせた。また、CRISPR を用いた臨床試験も中国で開始されており、米国でも実施が予定されている。
- ・ CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノムワイドの遺伝子機能解析法として、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した²⁶⁾。
- ・ 立体構造に基づいて Cas9 に改変を加えることで、DNA の配列特異性を向上させる eCas9（エンハンスト Cas9）も開発されており、off-target 効果の軽減が実証されている²⁷⁾。

（４）科学技術的課題

【新規ゲノム編集ツール】

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。近年では特に Cas9 が注目されている。

Cas9 は細菌における獲得免疫に働くタンパク質であり、自己と非自己を見分けるため、ゲノム中の PAM（Protospacer adjacent motif）配列（3～7塩基）を認識する機能を有するが、これはゲノム編集の適用制限の原因となっている。また、Cas9 タンパク質は分子量が大きいいため、ウイルスベクターに組み込んで動物細胞に遺伝子導入する効率が低くなっている。さらに、類似配列を切断する off-target、遺伝子のノックアウトは容易だが相同組み換え効率が低いためにノックインが困難、など問題は山積している。これら問題点の克服に向け、他の細菌や古細菌から Cas9 に代わるタンパク質の探索が進められ、米国で Cpf1 や C2c2 が単離されている。また、東京大学の濡木教授らのグループは3生物種由来の CRISPR/Cas9 の立体構造を決定し¹³⁻¹⁵⁾、そのうち1種では、PAM 配列の単純化に成功¹⁵⁾、国内単独の特許を出願している。今後は、さらなるヌクレアーゼタンパク質の単離、あるいは結晶構造解析やミュータジェネシス法による高効率型ヌクレアーゼの開発が期待される。既存のゲノム編集技術の特許は主に米国が大きく確保していることから、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である。国内では九州大学の中村准教授が、ベンチャー企業「エディットフォース」を設立して、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。

【様々な生物でのプラットフォーム】

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、海外に後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。また東京医科歯科大学の相田准教授らは Cas9 タンパク質を利用したノックイン法、大阪大学の真下准教授らはサイズの大きな DNA のノックイン法、広島大学の山本教授らは MMEJ を利用したノックイン法を開発し、特許を獲得している。ゲノム編集については主に米国が基本特許を抑えて

いることから、このような国内の応用特許と戦略的にクロスライセンスを進めることも重要な課題である。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。

【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。

【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。例えば、Zhang 博士と濡木教授らは、gRNA にファージの MS2 コートタンパク質のアプタマー配列を挿入し、MS2 に様々な転写活性化因子を融合することで、特定の遺伝子の転写活性を 1,000 倍近く向上させることに成功し、これをゲノムワイドスクリーニングに応用している²⁸⁾。

（5）政策的課題

【遺伝子組み換え作物・動物】

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。

【医療応用・生命倫理】

中国でヒト受精卵におけるゲノム編集がこれまでに 2 例実施された。世界中で議論が巻き起こったが、多くの国では基礎研究に限って容認されている。ゲノム編集技術は、ゲノム配列を迅速かつ正確に改変できる最も効率的なツールであり、世界中の研究者がヒト体細胞や幹細胞、iPS 細胞などにおける遺伝子修復への利用を強く希望している。さらには、AAV ウイルスやレンチウイルスベクターを利用した遺伝子治療など、ゲノム編集医療が世界中で進められている。特に日本においては、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国家プロジェクトとして進める必要がある。

【安全性評価】

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である。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後れている。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必要である。

【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後れをとっており、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、変異体の網羅的解析と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。

（6）キーワード

ZFN、TALEN、CRISPR/Cas9、off-target、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"> ゲノム編集の基盤技術開発は、米国や中国、韓国に後れをとっているが、優れた要素研究は多く見られる。 新しいタイプの技術開発の観点から、CRISPR/Cas9 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ある。また、新しいゲノム編集ツールとして PPR タンパク質のコードが解読され、特許が出願されている。 既存技術の改良の観点から、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、高効率な新規ノックイン法などが報告されている。
	応用研究・開発	△	↘	<ul style="list-style-type: none"> ゲノム編集を利用した農水畜産物の品種改良は、戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）において推進され、モデル動物の作成支援は、科研費新学術領域の先端モデル動物支援で実施されるが、成果は未知数である。再生医療や農作物でのゲノム編集研究は、海外に大きく後れをとっている。 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弱い。
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。 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最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、複数のグループから研究論文が発表されている。 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"> 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る。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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が、CRISPR/Cas9 については、米国や中国と比較するとその開発の動きは鈍い。

俯瞰区分と研究開発領域
創薬基盤技術
医薬品

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。 • CRISPR/Cas9 を積極的に利用して基礎研究を推進している。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。最近、アルゴノート NgAgo による新規ゲノム編集ツールの開発が報告されたが、今のところ実験の再現性がとれていない。
	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と応用も進めている。 • TALEN、CRISPR 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、ゲノム編集ブタに代表されるように、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、CRISPR 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。 • CRISPR/Cas9 や Cpf1 を利用した培養細胞やマウスでの遺伝子改変について、高いレベルの研究結果を発表している。
	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 18,000 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。 • 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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 真下 知士, 城石 俊彦 編『進化するゲノム編集技術』(東京: エヌ・ティー・エス, 2015)
- 2) 山本 卓 編『今すぐ始めるゲノム編集: TALEN&CRISPR/Cas9 の必須知識と実験プロトコール』(東京: 実験医学別冊, 羊土社, 2014)
- 3) Yamamoto T and Nakamura H, ed., *Dev. Growth Differ: Special Issue: Genome Editing* (Nagoya: JSDB, 56, 1-129, 2014).
- 4) Geurts AM, et al., "Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleas- es." *Science* 325, 5939, 433 (2009)
- 5) Zetsche B, et al., "Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system." *Cell*. 163, 3, 759-71 (2015)
- 6) Hsu PD, Lander ES, Zhang F, "Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome

- engineering.” *Cell*. 157, 6, 1262-78 (2014)
- 7) Sander JD, Joung JK, “CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes.” *Nat Biotechnol.* 32, 4, 347-55 (2014)
 - 8) Travis J, “Making the cut.” *Science*. 350, 6267, 1456-7 (2015)
 - 9) 一般社団法人 日本ゲノム編集学会、<http://jsgedit.jp/> (2017年2月アクセス)
 - 10) 文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム、<http://model.umin.jp/index.html> (2017年2月アクセス)
 - 11) 戦略的イノベーション創造プログラム (SIP)、<http://www.jst.go.jp/sip/> (2017年2月アクセス)
 - 12) Yamano T, et al., “Crystal Structure of Cpf1 in Complex with Guide RNA and Target DNA.” *Cell*. 165, 4, 949-62 (2016)
 - 13) Nishimasu H et al., “Crystal structure of Cas9 in complex with guide RNA and target DNA.” *Cell*. 156, 5, 935-49 (2014).
 - 14) Nishimasu H et al., “Crystal Structure of Staphylococcus aureus Cas9” *Cell* 162, 5, 1113-26 (2015)
 - 15) Hirano H et al., “Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9” *Cell* 164, 5, 950-61 (2016)
 - 16) Ledford H, “Bitter fight over CRISPR patent heats up.” *Nature*. 529, 7586, 265 (2016)
 - 17) Cong L, et al., “Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems.” *Science*. 339, 6121, 819-23 (2013)
 - 18) Mali P, et al., “RNA-guided human genome engineering via Cas9.” *Science*. 339, 6121, 823-6 (2013)
 - 19) Wang H, et al., “One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering.” *Cell*. 153, 4, 910-8 (2013)
 - 20) 内閣府 生命倫理専門調査会 「ヒト受精卵へのゲノム編集技術を用いる研究について (中間まとめ)」(平成28年4月22日), <http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/chukanmatome.pdf> (2017年2月アクセス)
 - 21) Cyranoski D, “Chinese scientists to pioneer first human CRISPR trial.” *Nature*. 535, 7613, 476-7 (2016)
 - 22) Oye KA, et al., “Biotechnology. Regulating gene drives.” *Science*. 345, 6197, 626-8 (2014)
 - 23) Abudayyeh OO, et al., “C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector.” *Science*. 353, 6299, aaf5573 (2016)
 - 24) Gao F, et al., “DNA-guided genome editing using the Natronobacterium gregoryi Argonaute.” *Nat Biotechnol.* 34, 7, 768-73 (2016)
 - 25) Ran FA, et al., “In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9.” *Nature*. 520, 7546, 186-91 (2015)
 - 26) Shalem O, et al., “Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells.” *Science*. 343, 6166, 84-7 (2014)
 - 27) I. M. Slaymaker et al., “Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity” *Science*. 351, 6268, 84-88 (2016).
 - 28) S. Konermann et al., “Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex” *Nature* 517, 7536, 583-8 (2015)

3.2.6 構造解析技術 I（WET）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

タンパク質を始めとする生体分子の原子分解能レベルでの立体構造情報は、基礎研究・応用研究に極めて有用となる基盤情報である。構造解析技術の開発は継続的に進められており、その目標は、精度の高い立体構造決定を目指す核となる技術の開発に加え、多数の対象を効率良く決定するためのプロジェクト推進的な技術や、試料調整や必要とされる試料量を減少させるなどの周辺技術など内容は多岐にわたる。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

生体を構成する高分子にはタンパク質、核酸、糖鎖、生体膜（脂質の集合体）などがある。これらの生体高分子の生物機能や分子機能を理解するには、その立体構造（構成原子の位置情報とその誤差）を知ることが重要である。例えば、遺伝病などの疾患の理解にはアミノ酸配列の変化がタンパク質の立体構造に与える影響を解析することが役に立つ。また、有用なタンパク質の安定性や機能の向上などを合理的に行うためにも立体構造情報は活用できる。創薬研究のためにも、ターゲットとなるタンパク質と低分子量有機化合物の複合体の立体構造情報は欠かせない。決定された立体構造情報は Protein Data Bank（PDB, <http://www.pdb.org/>）に登録され、誰もが自由に使える人類共有の財産となっている。

原子分解能の立体構造を決定できる手法には、①X線結晶解析法・中性子線結晶解析法、②溶液核磁気共鳴法（Solution NMR）および固体核磁気共鳴法（Solid NMR）、③クライオ電子顕微鏡法がある。

通常のX線結晶回折測定はシンクロトロン放射光施設（国内では播磨 SPring-8 とつくば Photon Factory）を使って行われる。測定の効率化のためにロボットを使った自動測定が標準になりつつある。また、解析毎に放射光施設へ赴くことは非効率的であるため、結晶を施設に送付し、代理で測定を行うリモート測定“メールインサービス”¹⁾の利用が今後は増加すると予想される。タンパク質結晶の回折測定が可能な小型放射光施設としては、九州シンクロトロン光研究センター（SAGA-LS）とあいちシンクロトロン光センター（AichiSR）があり、一般供用されている。東北地方にも次世代型高輝度放射光施設（SLiT-J）の建設を進める取り組みはある^{2, 3)}が、具体的な設置予定時期などは未定である。X線は電子によって散乱が起こるが中性子線では原子核によって散乱が起こり、中性子線結晶解析には同位体原子の区別や水素原子が可視化できるなどの利点がある。J-PARC（茨城県東海村）は大強度陽子加速器施設であり強力な中性子源として使用可能である。中性子線回折実験の欠点は大型のタンパク質結晶を必要とすることであり、一般に使用されるまでには至っていない。次世代のX線光源としてはX線自由電子レーザー（XFEL）施設がある。日本ではSACLA（SPring-8 Angstrom Compact free-electron LAsEr、播磨）が建設され、試験運用を経て、現在は一般に供用されている。その特徴はXFELのX線が従来の10億倍も強いことにある。これを利用して、放射光損傷が無視できる構造決定、凍結による構造の偏りを排除した室温における構造決定、フェムト～ピコ秒の時間分解能での時分割測定、非常に小さな結晶の構造決定などが可能となる⁴⁾。脂質キュービックフェーズ法（LCP法、Lipidic Cubic Phase）ができる

結晶化セットアップ装置の普及により、膜タンパク質の結晶化に LCP 法が広く使われるようになった。特に膜タンパク質の中でも可溶性部分が少なく膜貫通部位が多いもの（トランスポーターやチャンネル）に適している。

核磁気共鳴法の構造解析技術開発については、過去数年間での本質的な技術開発は見られない。しかし、超伝導磁石の高磁場化は引き続き進められている。国内では、Bruker 社の 950 MHz 磁石が大阪大学と横浜市立大学に設置されている。また、物質・材料研究機構、理化学研究所、神戸製鋼所および JEOL RESONANCE 社からなる研究チームが高温超伝導体を使って 1.02 GHz 磁石の開発に成功している。世界では、Bruker 社が 1 GHz 磁石を市販しており、フランスやスイスに設置されている。その他の技術開発としては、分光計のデジタル化の徹底による高性能化や、non uniform sampling による高次元 NMR スペクトルの測定時間の短縮などが挙げられる。

クライオ電子顕微鏡法については、国内では豊島、藤吉、難波らによる先駆的な研究により、二次元結晶、らせん対称性の構造体の原子分解能での構造決定が他国を先行してなされてきた。しかしながら、2011 年頃より実用化され始めた電子直接検出器 (DED) による画像取得がブレークスルーとなり、結晶や対称性を必要としない、単粒子解析と呼ばれる方法が確立された。これにより、(近) 原子分解能構造決定の成功例が爆発的に増え続けている。生物試料用の「通常の」クライオ電子顕微鏡は、数千万円以上の高額機器ではあるが、国内の主要な大学、研究機関には設置されており、必ずしも放射光施設や高磁場 NMR の様な拠点を必要としない。それらの機関には、国内メーカーの日本電子、日立製作所の製品が多く導入されており、その他に FEI (現サーモフィッシャー) 社製品もある。しかしながら、前述の DED は現状では Gatan 社製 K2 summit および FEI 社製 Falcon シリーズのみであり、搭載した生物用クライオ電子顕微鏡は国内でも理化学研究所を含めまだ 7 台ほどしか導入されていない。このため、日本は近年の原子分解能構造決定の潮流に大きく乗り遅れている。さらに、原子構造決定には高画質データが大量に必要なため、その取得を可能にする自動撮影装置を備えた FEI 社の 300 kV クライオ電子顕微鏡 Titan KRIOS が事実上世界のスタンダードとなっている。しかし、国内で同機を生物試料用に導入した機関は大阪大学 (3 台) と沖縄科学技術大学院大学 (1 台) のみである (その全機が DED を装備)。世界では、同機がすでに 80 台以上導入されている現状を考えると、わが国の状況と遅れは深刻である。クライオ電子顕微鏡による原子分解能構造決定に寄与しているもう一つのファクターは、画像解析プログラム RELION である。英国 MRC の Sjors Scheres によって開発され、フリーのパブリックソフトとして広く公開されており、これによって膨大な数の電子顕微鏡画像データからの三次元構造解析が飛躍的に加速した。

生体高分子の構造決定として、21 世紀初頭から 10 年間に構造ゲノミクス (Structural Genomics) が日本、米国、欧州で進められた。構造ゲノミクスとは網羅的な立体構造決定を目指す国レベルの大型プロジェクトである。しかし、タンパク質には個性があり、ゲノム DNA 配列のように一律に扱うことができないことがネックであった。そこで、現在はポスト構造ゲノミクスとして、生物・医学的に重要なターゲットや高難度のターゲットに的を絞った構造ゲノミクス研究が進められている。これまでに PDB に 500 個以上の構造を登録したプロジェクトを下に記載する⁵⁾。

- ✓ RIKEN Structural Genomics/Proteomics Initiative (日本, 2743 個)

- ✓ Midwest Center for Structural Genomics (米国, 1886 個)
- ✓ Joint Center for Structural Genomics (米国, 1602 個)
- ✓ Structural Genomics Consortium (国際, 1448 個)
- ✓ Northeast Structural Genomics Consortium (米国, 1215 個)
- ✓ New York SGX Research Center for Structural Genomics (米国, 1041 個)
- ✓ Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease (米国, 866 個)
- ✓ Center for Structural Genomics of Infectious Diseases (米国, 865 個)

登録数で見ると、単独の機関としては日本の理化学研究所が一番多いが、総数では米国が抜きん出ている。

ポスト構造ゲノミクス研究プログラムとしては、文部科学省によるターゲットタンパク研究プログラム (平成 19 年～23 年)⁶⁾および創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 (平成 24 年～28 年、ただし平成 27 年からは日本医療研究開発機構に移管)⁷⁾があり、後者においては放射光施設 (SPring-8 および Photon Factory)、NMR (横浜市大、名古屋大、阪大蛋白研)、クライオ電顕 (阪大蛋白研) などの拠点を整備し、創薬研究を始め生物学、医学分野の国内研究者の構造解析研究を支援している。

(3) 注目動向

- 一定の立体構造を持たないタンパク質 (天然変性タンパク質) に対して有効な立体解析法の開発が急務となっている。しかし、決定的な方法論は存在せず、現状では複数の方法論を組み合わせるの必要があり、溶液 NMR、X線溶液小角散乱、分子動力学計算などが主な手法である。
- X線結晶解析において回折データの最高分解能を合理的に決定することは重要である。従来は R_{merge} や $I/\sigma(I)$ という統計値が使われてきた。最近では $CC_{1/2}$ や CC^* と呼ばれる統計値を使って判断すると、従来より高い分解能の構造を取得可能であることが提唱され⁸⁾使用が広まっている。
- X線溶液小角散乱 (SAXS, Small Angle X-ray Scattering) は原子分解能までには至らないが、溶液中のタンパク質の立体構造を捉える方法として近年利用が増加している。Ab initio モデリング法の普及の効果が大きく⁹⁾タンパク質の形を小さな球の集合体で表現し、X線小角散乱曲線に合うように少しずつ変形させる過程を繰り返すことで溶液中の立体構造を推定する方法である。本来、溶液散乱曲線は1次元の情報であるが、3次元情報である立体構造を良く再現することが確かめられている。放射光施設における SAXS 専用ビームラインにおいて、ゲルろ過クロマトグラフィー装置に SAXS 装置を直結し、オンラインで分析できるようにするなどの利便性が増している。
- in-cell NMR 法は細胞内のタンパク質の挙動を観測する NMR 手法である。NMR 法の感度が低いことが理由で応用範囲が限定されるのが弱点であるが、適切な課題を設定すれば有効な手法である。細胞内への安定同位体標識タンパク質の効率的な導入法の開発 (例えば、セミインタクト細胞リシール技術の応用¹⁰⁾) や、細胞の生存時間を延ばすバイオリアクター装置の開発¹¹⁾など周辺技術が大事である。
- ODMR (Optically Detected Magnetic Resonance) は蛍光検出と電子スピン磁気共鳴技

術を組み合わせた測定技術である。励起光および高周波磁場を同時に照射して蛍光発光量の変化を検知する。ダイヤモンドナノ粒子中に存在する窒素原子と空孔からなる複合欠陥を利用することで一分子観測を行える感度があり、細胞内におけるタンパク質・細胞骨格・細胞小器官の動態計測に応用できる可能性がある。

- ・原子間力顕微鏡（AFM, Atomic Force Microscopy）はタンパク質分子の外形を見る程度の分解能しかないが、溶液中で測定できるという大きなメリットがある。金沢大学 安藤敏夫教授は徹底的な AFM 測定の高速化を進め、従来 1 枚あたり 30 秒かかっていた画像取得をビデオレート（1 枚あたり 30 ミリ秒）まで速め、2008 年頃に高速 AFM として実用化した¹²⁾。さらに、名古屋大学 白倉治郎教授らは、大面積高速撮影可能な AFM を開発し、細胞内分子のイメージングに成功している。既存の測定法ではカバーされてこなかった全く新しい生物学的知見が得られるため、高速 AFM の使用が日本および世界で広まっている。
- ・クライオ電子顕微鏡単粒子解析による構造決定は、2013 年に初めて原子分解能（3.3 Å）に到達して以降、すでに 1,155 個以上の構造が報告されている。2016 年には 1.8 Å という最高分解能が報告された¹³⁾。一般に電子顕微鏡による構造解析は巨大なタンパク質ほど有利で、分子量 10 万のタンパク質が最小限界と推測されていた。これについても記録を破る例が出つつある。今後さらに低分子量ターゲットの構造解析を推進するために注目される技術がボルタ位相板である。これまでもゼルニケ位相板（国内の永山らにより開発）を用いた位相差観察で小さな分子を観察するための技術開発は行われていたが、永山研出身の R. Danev により開発されたボルタ位相差コントラスト（VPC）法により、分子量 5 万程度のタンパク質の原子構造決定が一般化すると期待される。
- ・クライオ電子顕微鏡法におけるもう一つの注目技術はクライオ電子線トモグラフィー（クライオ ET）法である。クライオ ET は極薄の氷包埋試料を傾斜させて複数の画像を撮影し、分子一つ一つの三次元構造を決定する技術である。撮影の度に試料損傷があるためにこれまでは 20 Å 程度の低分解能しか得られない手法であったが、DED や解析ソフトの登場により原子分解能に迫る結果が出つつある。この技術は究極的には細胞や組織の中に存在する分子のその場（*in situ*）での構造解析を可能にするものとして期待されている。

（4）科学技術的課題

- ・XFEL を用いると、原理的にはタンパク質の結晶を使わずにタンパク質の立体構造を決定できる。しかし、現在のところ用途はたっていない。
- ・XFEL のマシンタイムは非常に少なく、一般的なユーザーが広く使用できるまでに至っていない。これは海外でも似た状況にある。
- ・XFEL 以外の放射光施設のマシンタイムは構造生物学研究に関してはそれなりのレベルで満たされている。電力の供給の観点から夏と冬は放射光施設を長期間使用することはできないが、現時点ではやむをえない。
- ・液体ヘリウムの安定供給の問題を考慮すると、液体窒素温度での超伝導磁石の開発が望まれる。高温超伝導体の使用が鍵となる。蒸発した液体ヘリウムをその場で回収し、電気を使って液化する装置が開発されているが、コストの面で不利である。

- ・将来的には計算機の高速化により、タンパク質の立体構造をホモロジーモデリングなどで作った近似構造から出発して、純粹に計算だけで精密に決定できるようになると予想する。ディープラーニングなどの手法と計算機のさらなる高速化の組み合わせにより、計算のみによる構造決定が実験の精度を超えることが10年以内に起こる可能性もある。ただし、まったく新しい立体構造の可能性が常に残るので、実験的な構造決定手法自体の意義が減ずるにしてもなくなることはない。
誤解がないように付記すると、過去にPDBに蓄積されてきた立体構造情報を参照することなしに、アミノ酸配列だけから立体構造を計算で決定することは計算量の観点で実現することは困難である。
さらに、タンパク質の変性状態からのフォールディングの過程を計算で再現することはさらに困難な課題である。フォールディング過程は初期構造に依存しているため、多数の初期構造からの計算を繰り返し行って統計を取る必要があることによる。同様な意味で、天然変性タンパク質の状態を計算で正しく再現することも同じく困難である。これらの課題に対しては、今のところ、近似計算（たとえばアミノ酸1残基を1つの球で表す）で対処する必要がある。
- ・現在はまだ一部のエキスパートしか行えないクライオ電子顕微鏡による単粒子解析が一般化するためには、サンプル調製法、特に均一な厚さの氷包埋試料を簡便に作製する技術や、より多くの画像を自動撮影できるようにするサンプルグリッドの開発などが必要である。また、DEDによるクライオ電子顕微鏡撮影画像は1視野の画像データが11ギガバイトにも達し、1セットの解析用データが50テラバイトを超えるため、そのような大量のデジタルデータを転送、処理、保存する技術開発がハード、ソフトともに必要である。さらに、クライオ電子顕微鏡により決定された立体構造をバリデートする手法もまだ確立されておらず、幾何級数的に増加する膨大なオリジナル画像データの経済的なアーカイブ法の構築¹⁴⁾とともに、計算機科学者の果たすべき役割は大きい。なお、X線結晶化解析の分野でもオリジナル回折画像データのアーカイブの必要性が議論されている段階にある。
- ・上述したクライオET法による*in situ*構造解析が達成できれば、生物学・医学上のインパクトは計り知れないが、現時点ではまだ実現可能性の不明な「夢の技術」であり、この実現に向けた様々なレベルでの研究開発を続けることが重要である。

（5）政策的課題

- ・放射光施設の使用は、一般課題として直接申し込む方法と創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業を通す方法の2ルート化している。それぞれの目的が異なるとは言え、ユーザー側からすると制度的に複雑である。
- ・NMR装置・超伝導磁石の維持費問題は深刻である。使用者は電気代以外に液体ヘリウムや液体窒素の充填にかかる費用など恒常的な経費を負担している。これに対し、X線結晶解析では放射光施設の維持費を使用者が負担する必要はないので、分野により状況が異なる。
- ・超伝導磁石用の液体ヘリウムの安定供給に問題がある。数年前に液体ヘリウムの供給が滞り、現在でも液体ヘリウムの価格は高値どまりになっている。原因の1つはヘリウムガス

の産出を米国の一国に頼っているためである。ロシアやカタールでの生産が始まっているが、今後も生産システムのメンテナンスや事故により供給が不安定になることがありえる。液体ヘリウムは備蓄ができないことを考慮すると、液体ヘリウムの安定供給は重要課題である。

- ・ NMR 装置のメーカーは JEOL RESONANCE 社、Bruker 社、アジレント社（旧バリアン社から 2010 年に移行）の 3 社体制が長く続いてきたが、2014 年にアジレント社が不採算を理由に撤退した。技術開発の観点からすると寡占体制になるのは避けるべきと考える。ただし、政策として JEOL RESONANCE 社を直接補助するのではなく、日本電子製の NMR 装置を使用するトップレベルのユーザーを育てるような施策をとったほうがよいと考えられる。
- ・ Protein Data Bank (PDB) は構造情報のデータベースとして重要である。世界の PDB は、日本 (PDBj)、米国 (RCSB PDB)、欧州 (PDBe) の 3 極体制である。最近では中国 (PDBc) とインド (PDBi) を立ち上げ、補助的な役割を果たすことが議論されている。この状況の中で、アジアにおける日本のプレゼンスを維持するために、PDBj の長期的かつ安定的な運営は必須である。
- ・ クライオ電子顕微鏡法は結晶を必要とせず、また試料の必要量も結晶構造解析と比べて遙かに少ない。このため、原理的にはこれまで以上に構造解析手法としてポピュラーになっていく可能性が高い。そのためには、前記の DED 搭載装置の国内導入台数が圧倒的に不足している。また、現在の原子構造解析用のクライオ電子顕微鏡製品は海外メーカー (FEI (現サーモフィッシャー) 社) の独占状態であるため、技術開発の自由度だけでなくサービス体制、メンテナンスコストの面でも極めて問題である。かつては日本のお国芸であった生物用電子顕微鏡解析分野であるが、材料分野などと比べて圧倒的に採算性が悪いため、日立製作所は事実上撤退した。大阪大学 難波啓一グループが唯一日本電子と協力して自動撮影装置付きクライオ電子顕微鏡の開発をおこなっているものの、同社も FEI 社に追いつく体制を構築できないでいる。よって、短期的には世界の潮流に遅れないように FEI 社の最新鋭機の導入を加速するとともに、より長期的には国産の生物用クライオ電子顕微鏡装置やその周辺技術の開発に投資することが望まれる。また、言うまでも無いことに、ハードウェアの導入よりも遙かに重要なのが人材の育成である。そのためにも、クライオ電子顕微鏡の共同利用拠点の整備などを通して技術者と研究者の安定的な雇用を確保し、大学院教育などとも連動して持続的な生物用電子顕微鏡技術の継承と発展を図ることが強く望まれる。

(6) キーワード

放射光施設、X線自由電子レーザー、超伝導磁石、高温超伝導、X線溶液小角散乱、in-cell NMR、ODMR、高速 AFM、液体ヘリウム供給、Protein Data Bank (PDB)、構造ゲノミクス、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業、天然変性タンパク質、クライオ電子顕微鏡、クライオ電子線トモグラフィ、電子直接検出器、単粒子解析、高速画像解析技術

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↘	<ul style="list-style-type: none"> ・ SAXS のビームライン整備は世界レベルに追いつきつつある。 ・ 核磁気共鳴法では安定同位体の利用において日本独自の手法（立体整列同位体標識法, SAIL 法, Stereo-Array Isotope Labeling Method）が存在するが、汎用されるに至っていない。NMR 法の基礎技術分野において、ランタノイドイオンを利用した方法などが開発されている。 ・ アジレント社の撤退に伴い、JEOL RESONANCE 社は NMR 装置メーカーとして米国市場などで実績を伸ばしているが、先端的な技術に限ると Bruker 社とまだ差がある。 ・ 重要なターゲットの構造決定などを行い、有名雑誌に論文発表することは世界レベルにある。ただし、減少傾向にある。 ・ 日立、日本電子など国内のメーカーの協力のもとに生物用クライオ電子顕微鏡分野は隆盛を極めたが、近年の原子分解能構造解析ブームには乗り遅れ、装置開発、基礎研究の両面で世界に水をあけられている。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 阪大 難波啓一グループが日本電子と共同で新型クライオ電子顕微鏡を開発中。ただし総合的に製品シェアを回復できる見込みはまだ立っていない。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 核磁気共鳴法における基礎的な技術開発も継続的に進んでいるが、米国では若手の研究者の参入が少ないようである。 ・ NMR メーカーのアジレント社の撤退の影響は大きいと想像される。 ・ 重要なターゲットの構造決定などを行い、有名雑誌に論文発表することは継続的に質と量を維持している。 ・ PDB の年当たりの構造の登録数は米国が一番多いが、ここ数年は減少傾向にある¹⁵⁾。 ・ クライオ電子顕微鏡による高分解能構造解析では、NIH および UCSF グループが世界最先端の成果を発表し続けている。一方で、他大学や研究施設においても急速に設備の導入、グループの設立が広まっている。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 電子顕微鏡に関しては、DED の使用方法の開発、最適化において UCSF の David Egard, Yifan Cheng のクライオ電顕のグループ、およびブランダイス大の Nikolaus Grigorieff 氏が先導的役割を果たしている。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ X線結晶解析のための計算プログラムの開発が継続的に進められていることは評価に値する（イギリスなど）。新しいタイプの画期的な X線光子計数型 2次元検出器（PILATUS）は Swiss Light Source で開発された。 ・ 核磁気共鳴法における基礎的な技術開発も継続的に進んでいる（イギリス、ドイツなど）。 ・ 重要なターゲットの構造決定などを行い、有名雑誌に論文発表することは継続的に質と量を維持している。 ・ PDB への年当たりの構造登録数は毎年順調に増加している¹²⁾。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ クライオ電子顕微鏡では FEI（現サーモフィッシャー）社を中心に、オランダ、ドイツ、イギリスの研究者が装置開発だけでなく周辺技術の開発で世界をリードしている。解析ソフトでもイギリス MRC グループが最大の寄与をしている。
中国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 技術開発についてはまだ発展途上である。 ・ 超高磁場の NMR 装置の導入数はかなり多いが、実際には有効に利用されていないものも多い。 ・ ODMR 測定の分野で注目すべき成果が出ている¹⁶⁾。 ・ 重要なターゲットの構造決定などを行い、有名雑誌に論文発表することは、現状でこそ数は少ないが、着実に伸びている。 ・ クライオ電子顕微鏡による原子構造解析では、一部の有力研究者が成果を上げつつある。ただし、急速で大規模な設備導入と投資の割には、現時点での成果はさほど大きくは無い。

中国	応用研究・開発	—	—	不明
アジア	基礎研究	○	↗	・PDBの年当たりの構造の登録数はアジア全体で見ると毎年順調に増加している ¹⁵⁾ 。オセアニア地区も同様である。
	応用研究・開発	—	—	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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) SPring-8/SACLA 利用者情報、“SPring-8 での測定代行の現状 タンパク質結晶測定代行について”Volume 15, No.3, P.166-168 (2010)、<https://user.spring8.or.jp/sp8info/?p=3208> (2017年2月アクセス)
- 2) 濱広幸、東北7国立大学東北放射光施設推進会議“東北放射光施設構想の概要と計画推進について”、宮城県公式Web、<http://www.pref.miyagi.jp/uploaded/attachment/273458.pdf> (2017年2月アクセス)
- 3) 東北放射光施設計画 (SLiT-j)、<http://www.slitj.tagen.tohoku.ac.jp/> (2017年2月アクセス)
- 4) 溝端栄一 他、「X線自由電子レーザーを用いたタンパク質の構造解析」『日本結晶学会誌』56, 241-246 (2014)
- 5) RCSB PDB HP, “Structural Genomics Centers Histogram” PDB statistics.
(http://www.rcsb.org/pdb/static.do?p=general_information/pdb_statistics/index.html)
Content Distribution → By Structural Genomics Centers をクリック (2017年2月アクセス)
- 6) ターゲットタンパク研究プログラム HP、<http://www.tanpaku.org/> (2017年2月アクセス)
- 7) 創薬等支援技術基盤プラットフォーム HP、<http://pford.jp/> (2017年2月アクセス)
- 8) Karplus PA, Diederichs K, “Linking crystallographic model and data quality.” *Science*. 336, 6084, 1030-3 (2012)
- 9) EMBL Biological Small Angle Scattering HP“Data analysis software ATSAS 2.8.0.”、<https://www.embl-hamburg.de/biosaxs/software.html>
- 10) 東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系 村田研究室 HP、<http://muratalab.c.u-tokyo.ac.jp/research/> (2017年2月アクセス)
- 11) Kubo S, et al., “A gel-encapsulated bioreactor system for NMR studies of protein-protein interactions in living mammalian cells.” *Angew Chem Int Ed Engl*. 52, 4, 1208-11 (2013)
- 12) 金沢大学理工研究域バイオ AFM 先端研究センター HP、http://www.se.kanazawa-u.ac.jp/bioafm_center/j/HS-AFM%20Div.htm (2017年2月アクセス)
- 13) Merk A, et al., “Breaking Cryo-EM Resolution Barriers to Facilitate Drug Discovery.” *Cell* 165, 7, 1698-1707 (2016)
- 14) EMBL-EBI HP, “Electron Microscopy Pilot Image Archive (EMPIAR)”、<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/emdb/empiar/> (2017年2月アクセス)
- 15) wwPDB HP “Deposition Statistics : PDB Depositions By Depositor Location.”、<http://www.wwpdb.org/stats/deposition> (2017年2月アクセス)
- 16) Shi F, et al., “Protein imaging. Single-protein spin resonance spectroscopy under ambient conditions.” *Science*. 347, 6226, 1135-8 (2015)

3.2.7 構造解析技術Ⅱ（Dry）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

近年、タンパク質など生体高分子の立体構造だけでなく、その構造ダイナミクスやタンパク質・タンパク質間相互作用、タンパク質・核酸相互作用は、分子機能解明や創薬応用には必須な情報となりつつある。これらを統合的に解析し、より精緻な情報を得るために、*in silico* シミュレーションの高度化と Wet 実験による検証という一連のサイクルを進めることが重要である。本項では、*in silico* シミュレーションのうち、特に分子動力学（Molecular Dynamics, 以下 MD）シミュレーションについて、ソフトウェア、ハードウェアの両方の視点から述べたい。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

1977年に Harvard 大学で M.Karplus らによって、BPTI という小さなタンパク質の MD シミュレーションが行われてから、多くの研究者によって革新的な技術開発がなされてきた。MD シミュレーションとは、X 線結晶構造解析や核磁気共鳴（NMR）によって解いたタンパク質の立体構造を基に、実験では知り得ないようなタンパク質の動的な性質、自発的ゆらぎや基質結合などによる構造変化を明らかにし、構造と機能の関係を調べるための最も有力な手法である¹⁾。近年では、タンパク質と薬剤候補化合物の結合自由エネルギーを、MD シミュレーションを用いて予測できる可能性が高まっており、アカデミアのみならず製薬企業を中心とした産業界でも広く利用されるようになってきた。

これまでに、特にアメリカとヨーロッパを中心にエネルギー関数（分子力場）と MD ソフトウェアが開発され、それらを統合したパッケージが利用可能になっている。代表的なソフトウェアとしては CHARMM²⁾、AMBER³⁾、NAMD⁴⁾、GROMOS、GROMACS⁵⁾、DESMOND などが挙げられる。GROMOS と GROMACS は欧州で開発されているがそれ以外は全て米国の大学や研究機関で開発されている。国内でも「京」の利用に向けて様々なソフトウェア（GENESIS⁶⁾、Modylas など）が開発され、利用が始まっている。これまでに開発された重要な計算手法・モデルは次の通りである。

- ・初期の真空中のタンパク質シミュレーションから、水溶液をあらわにモデル化する溶液中のタンパク質シミュレーション（1990年代前半）、生体膜をあらわにモデル化する膜タンパク質のシミュレーション（2000年代）という様に、シミュレーション技術は大きく進展している⁷⁾。
- ・アンブレラサンプリングに代表される反応座標を用いた自由エネルギー計算の手法によって、統計的な信頼性が向上し、タンパク質の折れ畳みや構造変化などについて、実験と定性的な比較が可能になった。さらに、2000年代以降には、拡張アンサンブル法（レプリカ交換分子動力学法）に代表される、反応座標に依存しすぎない自由エネルギー計算法が開発された⁸⁾。
- ・タンパク質内での化学反応（酵素反応）を予測するための量子力学／分子力学（QM/MM）混合モデルが開発された。2013年のノーベル化学賞はこの開発の功績を称え、M.Karplus, M.Levitt, A.Warshel に与えられた。

- ・タンパク質、生体膜、DNAなどに含まれる原子を1つ1つあらわに扱うのではなく、数個の原子群を1つの粒子で近似する粗視化分子モデルに基づくシミュレーションが開発された。タンパク質の粗視化モデルの代表例である Go model の基礎となる理論は日本(郷信広:京都大学)で開発された。また、QM/MM 混合計算、全原子分子モデル、粗視化モデルなどを組み合わせたマルチスケール・マルチレゾリューション計算も行われている⁹⁻¹¹⁾。
- ・大量の短い MD シミュレーションを実行し、代表的な構造間の遷移確率を計算することにより、速度論的解釈を可能とするマルコフ状態モデルに基づくシミュレーションが分散型計算機やスーパーコンピュータなどを用いて発展してきた¹²⁾。

これらの開発によって、現在では細胞内の環境を模した条件下での信頼性の高い MD シミュレーションを実行することが可能になった¹³⁾。ただし、単一の MD 計算で実現できるダイナミクスはマイクロ秒程度であり、ミリ秒に到達するためには計算機システム全体を MD シミュレーションに向けて最適化する必要がある。スーパーコンピュータと呼ばれる通常の高性能計算機(以下、汎用計算機)に比べて MD 専用計算機の技術的な優位点は次の通りである。

- ・汎用プロセッサやネットワークを含めた高度な専用化による限界性能の向上
- ・“力の計算”を行う専用回路による高い演算効率の実現
- ・専用化による高い電力効率(同世代の GPU に比べ約 10 倍)

次に、MD 専用計算機の変遷および最新動向について整理する。MD 専用計算機の開発は 1960 年代に遡るが、現在に至る潮流は 1980 年代末に東京大学で開発が始まった GRAPE シリーズが原型である¹⁴⁾。その中で MDGRAPE は、LSI 化された MD 専用計算機として最初のものであり、ここで開発された区分多項式による“力の計算”方式などは、その後の MD-GRAPE シリーズや Anton の開発で原型となった¹⁵⁾。MD 計算全体のうち“力の計算”が約 9 割を占めるため、この部分の加速が性能向上で最も有効である。また“力の計算”は並列化が比較的容易であるため、これを専用回路で並列に実行することにより、汎用計算機に比べ 10~100 倍の性能向上を得ることができる。GRAPE/MDGRAPE シリーズの MD 専用計算機では、“力の計算”を行う専用の回路を通常汎用計算機に接続することでシステムを構成していた。この方式によりハードウェア/ソフトウェア開発は容易になり、2006 年に開発された MDGRAPE-3 は、世界で最初に名目ピーク性能 1 ペタフロップス(1 秒あたり 1,000 兆計算)を超える計算機となった^{16, 17)}。

一方で、こうした MD 専用計算機の急速な性能向上はシステム上の問題を引き起こした。2000 年代以降高性能計算機の性能向上は並列化で支えられている。並列計算では、並列化された計算要素の間で通信・同期が必要になる。専用回路により“力の計算”が高速化されると、次は通信・同期や汎用計算機での計算部分がボトルネックになる。このため、汎用計算機を並べた場合に比べ、MD 専用計算機ではコストは安くできるが、専用回路を接続した汎用計算機部分にあるボトルネックは同じであるため、システムを大きくしていったときに得られる最大の速度=「限界速度」は大差なくなってしまう。タンパク質 MD シミュレーションの特徴は、解析対象の規模が数万~数十万原子程度と小さく、そのかわりにマイクロ秒~ミリ秒にわたる長いシミュレーションが必要になることである。解析対象規模が小さいため、

汎用計算機でもすぐにこの限界速度に到達してしまい、汎用計算機でも MD 専用計算機でもシミュレーション可能な時間はあまり変わらなくなる。現在では、GPU (Graphics Processing Unit) を付加した汎用並列計算機上での限界速度は1ステップあたり実時間で数ミリ秒となっている。仮に1ステップを実時間1ミリ秒で実行し、1ステップの時間幅を2フェムト秒 (1000兆分の2秒) とすると、1日に170ナノ秒計算できることになり、6日で1マイクロ秒のシミュレーションができるが、1ミリ秒計算しようとするとも16年かかることになる。

この問題を打破したのが、2009年に米国 D.E.Shaw research¹⁸⁾で開発された MD 専用計算機 Anton である¹⁹⁾。Anton は“力の計算”の加速回路として、汎用プロセッサコア・ネットワークと統合したシステムオンチップ (SoC) を開発し、これらの要素間の遅延を最小化することで、1ステップを約20マイクロ秒と、当時の汎用計算機と比べて1,000倍以上の限界速度を達成した。さらに Anton-2 では10倍の加速を実現している²⁰⁾。一方の汎用計算機では、2007年に Nvidia 社が CUDA の提供を開始すると、高並列の加速装置として GPU の利用が一般的になった。これにより、演算性能あたりの単価では GPU は MD 専用加速装置と同じかそれ以下になっており、同じ限界性能であれば電力性能を除けば GPU のほうが有利となっている。このことから、MD 専用計算機開発の中心的な意義は、かつてのピーク性能向上から、現在では汎用計算機では達成できないような限界性能の向上に変化した。日本においても、限界性能の向上を目指してネットワーク・汎用プロセッサを統合した SoC を用いた専用計算機 MDGRAPE-4 の開発が進められている²¹⁾。

最後に、構造解析分野で必要になる MD 以外の手法へのハードウェア加速の適用可能性について述べる。量子化学分野以外では、MD クラスの計算能力を必要とするものは見当たらず、また多くの場合はアルゴリズムの可変性も必要であるので、GPU や汎用クラスタの利用が中心となるであろう。量子化学計算については潜在的な可能性はあるが、MD と異なり計算精度への要求が高いこと、また加速すべき要素が多いことから、ハードウェア化の利点が小さい。しかしこれらの領域についても、予備的な研究を進めることは将来に向けて重要である。

(3) 注目動向

- ・米国の D.E.Shaw research¹⁸⁾では、Anton-3 の開発が進められている。Anton については、徐々に学会などでの情報は少なくなっており、技術の囲い込みがなされている。
- ・日本の理化学研究所では、MDGRAPE-4 の開発が進められており、次世代機も構想中である。
- ・大規模な汎用スーパーコンピュータの開発は、エクサフロップス (100京計算/秒) 級の性能を目指して日本・米国・中国で精力的に進められている。2020年頃には、汎用スーパーコンピュータ向けプロセッサのアーキテクチャはほぼ収束すると考えられる (高性能コア+GPU 的な大量の軽量コアまたは SIMD 型演算機構)。
- ・高性能計算機分野では、ポストムーア時代、つまりムーアの法則が終焉する 2020年代以降の計算機性能向上についての議論が始まっており、量子コンピュータ・脳型コンピュータと並んで専用計算機は有力な方向性と考えられている。

- ・ FPGA (Field Programmable Gate Array、書き換え可能ゲートアレイ) の利用も徐々に進んでおり、インテルが FPGA と Xeon プロセッサを統合した製品の出荷を 2016-17 年に計画している。FPGA を利用するためのソフトウェアも OpenCL などの標準的な環境が提供されるなど、特定用途向けハードウェアのプロトタイプ開発が容易になりつつある。
- ・ 計算機を活用した新しい技術として、次の 3 点が挙げられる。
 - ＞より細胞内の環境に近い状態での MD シミュレーション
具体的には、細胞質の分子混雑環境を多くのタンパク質・RNA・代謝物などを用いてモデル化したシミュレーション、生体膜に含まれる様々な種類の脂質分子・コレステロール・膜タンパク質などを含むシミュレーションなどが挙げられる。また、ウイルスなども MD シミュレーションの計算対象になりつつある。これらは、今後様々な細胞計測技術と密接に関係して高度化すると考えられ、将来的には細胞まるごとシミュレーションへと発展しうるものと期待される。
 - ＞核酸複合体の MD シミュレーション (リボソームや RNA ポリメラーゼ、ヌクレオソーム・クロマチンなど)
実験科学においてもエピジェネティクスやゲノム構造情報 (Hi-C 実験など) に関する新しい情報が次々に得られており、これらを解釈するために分子構造動態の理解は欠かせない。Hi-C 実験から染色体全体の構造を得るためには粗視化分子動力学を行うことが有効である。リボソームなど生体超分子複合体の機能解明には、クライオ電子顕微鏡とシミュレーションを組み合わせたアプローチがなされている²²⁾。
 - ＞シミュレーションと一分子測定を組み合わせたデータ同化計算
ベイズ統計などビッグデータ解析の手法を取り入れることによって、シミュレーションで避けることのできないモデル依存性を減らした動的構造解析を行う可能性が見えてきた¹²⁾。

(4) 科学技術的課題

- ・ 米国では、ANTON がピッツバーグ計算機センターで利用できるため、多くの研究者がマイクロ秒以上の分子構造ダイナミクスをシミュレーション解析できる環境にある。また、一部の研究者は Blue Water や TITAN などのスーパーコンピュータを大量に利用している。一方、国内では京を利用することができるものの、与えられた計算資源は十分ではなく、また多くの待ち時間が発生するために真に挑戦的なシミュレーションを実行することが困難であり、この分野の計算に適した計算機センターや拠点の整備が必要である。
- ・ 専用計算機の開発および活用による成果創出を最大化させるためには、アプリケーションの知識から計算機のハードウェア・ソフトウェアを含むシステム全体にわたる知識の統合が必要である。このため、研究開発に当たっては異分野の科学者・エンジニアを統括するマネジメント体制が必須になる。
- ・ ムーアの法則に基づく半導体技術が終焉すると、その後の計算速度の進歩は鈍化する。それ以降は、専用計算機の開発が性能向上のためにより重要になると考えられる。

（5）政策的課題

- ・本分野で開発されたソフトウェアは、普及させることで更なる高度化へつながるため、積極的な公開が期待される。また、数十年にわたって継続的に開発・発展させなければ計算機の進歩についていくことすらできない。しかし、いずれの国においてもファンディング制度の問題で、既存のソフトウェアの継続開発への予算がつきにくいという問題がある。
- ・Dry-Wet の融合研究を推進しようとする場合、Wet に重点が置かれることが多く、計算科学で得られた予測を Wet で検証する仕組みが作りにくい。今後の計算科学の発展、各分野の研究加速化のために、シミュレーション駆動型の新しい研究スタイルの普及および一般化が必要である
- ・タンパク質のダイナミクスや折れたたみなどの基礎的な問題解決がなされない状況で創薬応用のシミュレーションなどが行われても、計算精度の向上は期待できない。米国では、NIH や NSF からこのような基礎的な問題解決に対して予算化がなされており、D.E.Shaw Research¹⁸⁾や IBM などの研究所でも盛んに研究されている^{23, 24, 25)}。
- ・専用 LSI を用いたシステムの開発では、LSI 開発のコスト上昇やシステムの複雑化のため、投資規模が十億円単位と大きくなっている。一方で、公的研究費による高性能計算機開発は、現状では各国共に汎用スーパーコンピュータに集中しており、公的研究費での専用システム開発へのファンディングが難しくなっている。専用機に対するアカデミア或いは企業の研究開発側のニーズを踏まえた計算機開発が必要である。
- ・公的機関での研究がプロジェクト化した現在では、上述の金額の増大も関連して、研究開発におけるリスクへの対処（開発の繰り返しサイクルの回数増減への対処）が困難になっている。このような計算機については開発サイクルが長く（～5年）、中～短期的な期間でのリスク管理が難しい。
- ・米国においては、私立の研究機関が基礎的な研究まで含めて研究開発を実施しており、計算機開発を切り札として大規模かつフレキシブルな研究体制が実現している。
- ・国内のアカデミアは、ハードウェアシステムの開発が弱い。企業には人材がいるが、アカデミアでのキャリアパスが存在しない現状を考えると、公的研究機関でのエンジニア確保が難しい。これらのことから、わが国ではベンチャーを含めた企業に人材を集積し、開発を進めることが体制的には望ましい。一方で、短期的な収益化は困難であり、当面のユーザーは公的機関が多いと考えられることから、汎用スパコンで行なっているような公的資金での開発費支援体制は必要である。

（6）キーワード

分子動力学（MD）シミュレーション、分子力場エネルギー関数、自由エネルギー計算、アンブレラサンプリング、拡張アンサンブル法、レプリカ交換分子動力学法、メタダイナミクス、マルコフ状態モデル、粗視化分子モデル、QM/MM 混合モデル、マルチスケール・マルチレゾリューションモデル、専用計算機、高性能計算、システムオンチップ、スーパーコンピュータ、ポストムーア、FPGA

（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"> ・拡張アンサンブル法の開発や粗視化分子モデル開発では世界の最先端を走ってきた。 ・京に向けた超並列分子動力学のソフトウェア開発がなされ、京の重点研究分野の1つとして、細胞環境を考慮したシミュレーションやヌクレオソーム・クロマチンの計算が推進され、優れた研究成果を挙げた¹³⁾。 ・汎用的なスーパーコンピュータのハードウェアをプロセッサから開発する能力があるのは日米中の三カ国のみ。しかし、わが国では半導体産業・計算機産業の衰退に伴い、技術者が減少傾向である。また、長期的な開発のバリエーションが米中に比べ少ない。（富士通・NEC） ・アカデミアにおけるハードウェア開発、特に実用的なプロセッサ開発の活動は無いに等しい。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・クライオ電子顕微鏡を用いた Wet 実験などとの連携が遅れている。 ・創薬応用に向けた MD シミュレーションは世界的なレベルから遅れていたが、京の利用などでようやく進んできた。 ・日本は、MD 専用計算機開発では元祖にあたる。現在は MDGRAPE-4 を開発中であるなど、継続的に世界トップレベルの開発が進められている。 ・米国 D.E.Shaw research に比べると、研究開発環境は弱い。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・研究開発の歴史は長く、様々な分子力場関数(AMBER、CHARMM、OPLS)が開発されているだけでなく、分子動力学パッケージ(AMBER、CHARMM、OPLS、NAMD、DESMOND)や計算手法も次々に開発されている。近年では GPU を用いた高速化に成功している。 ・Wet 実験と連携したプロジェクトや、数理・物理と連携したプロジェクトなどが推進されており、継続的な発展が見込まれる。 ・汎用的なスーパーコンピュータの開発において、ハードウェア、ソフトウェアの両方で圧倒的な蓄積がある。 ・高性能計算向け汎用プロセッサ開発が行える企業が Intel、Nvidia、IBM、AMD と揃っており、開発の方向性も Nvidia や IBM による GPU と汎用プロセッサの密結合、Intel による SIMD、メニーコアなど、バリエーションに富んでいる。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究で開発された計算手法やモデルが商用パッケージに導入されるなど、応用研究に向けた開発も行われている。 ・創薬応用に向けた研究も数多く行われている。 ・D.E.Shaw research における先進的な MD 専用計算機の開発 ・数十台の Anton、Anton-2 による創薬応用の推進など、充実した研究環境が整備されている
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・Intel computer は世界最高速である Gromacs を開発し、発展させてきた。Gromacs の開発に集中しており、その追加機能として粗視化分子モデル MARTINI や、Metadynamics を利用するためのモジュールとして Plumed などが開発されている。 ・クラスタ以外の汎用的なハードウェアの自主開発は、脳・神経分野での専用計算機開発以外は見られない。 ・英 ARM 社がプロセッサ開発を行っているが、高性能計算では弱い。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・シミュレーションだけでなく、タンパク質構造分類、構造比較に長い研究の歴史がある。その知見を活かした薬剤候補分子の結合予測など、バイオインフォマティクスを中心とした創薬応用開発が多く行われている。 ・現在、MD 専用計算機の開発は行なわれていない。

俯瞰区分と研究開発領域
創薬基盤技術
医薬品

中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・米国から複数の教授クラスの人材を帰国させ、この分野を発展させようとしているが、独自の分子動力学パッケージなどは存在しない。 ・世界最高速の汎用的なスーパーコンピュータを自主技術で開発するなど、急速に実績を上げている。 ・プロセッサについても自主開発を行っている。また、人工知能分野での専用プロセッサ開発の計画も見られる。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・創薬応用の Dry 計算・Wet 実験の連携が増えている。クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析が盛んだが、データ解析は、英国と共同で行っている場合が多い。 ・MD シミュレーションを用いる研究者の数は増えており、将来的には専用システムの開発も開始する可能性がありうる。
韓国	基礎研究	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・タンパク質構造予測において近年優れた成果をあげており、CASP という構造予測コンテストでは上位の成績を占めている。 ・Samsungなどでプロセッサ開発を行っているが、汎用的な高性能計算分野での開発実績はない。 ・人工知能分野での専用プロセッサ開発の実績がある。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・創薬応用も増えつつあるが、目に見える成果を上げるにはまだ時間がかかるものと思われる。 ・MD シミュレーションを用いる研究者の数は多くなく、ハードウェア開発を始める可能性は低い。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Karplus M, and McCammon JA, "Molecular dynamics simulations of biomolecules." Nat Struct Biol., 9, 646-52 (2002)
- 2) CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) HP、
<https://www.charmm.org/> (2017年2月アクセス)
- 3) Amber HP、<http://ambermd.org/> (2017年2月アクセス)
- 4) NAMD HP、<http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/> (2017年2月アクセス)
- 5) GROMACS HP、<http://www.gromacs.org/> (2017年2月アクセス)
- 6) GENESIS HP、<http://www.genesis-sim.org/> (2017年2月アクセス)
- 7) mpsdc (Membrane Protein Structural Dynamics Gateway)、<http://memprotein.org/projects>
- 8) PLUMED HP、<http://plumed.org/> (2017年2月アクセス)
- 9) Martini (粗視化分子モデル) HP、<http://md.chem.rug.nl/> (2017年2月アクセス)
- 10) CafeMol (粗視化分子モデル) HP、<http://www.cafemol.org/> (2017年2月アクセス)
- 11) SMOG (粗視化分子モデル) HP、<http://smog-server.org> (2017年2月アクセス)
- 12) MSMBuilder HP (マルコフ遷移モデルビルダー)、<http://msmbuilder.org/> (2017年2月アクセス)

- 13) Feig M., et al., “Complete atomistic model of a bacterial cytoplasm for integrating physics, biochemistry, and systems biology.” *J Mol Graph Model.* 58, 1-9 (2015)
- 14) Makino J, and Taiji M. *Scientific Simulations with Special-Purpose Computers : The Grape Systems.* (New Jersey : John Wiley & Sons, 1998)
- 15) Fukushige T, et al., “A Highly-Parallelized Special-Purpose Computer for Many-Body Simulations with an Arbitrary central Force:MD-GRAPe” *Astrophys J.* 468. 51-61 (1996)
- 16) Taiji, M., et al., “Protein explorer: a petaflops special-purpose computer system for molecular dynamics simulations.” *Proc. Supercomputing 2003.* (CD-ROM) (2003)
- 17) Narumi, T., et al., “A 185 Tflops simulation of amyloid-forming peptides from yeast prion Sup35 with the special-purpose computer system MD-GRAPe3.” *Proc. Supercomputing 2006.* (CD-ROM) (2006)
- 18) D.E.Shaw Research HP、<http://www.deshawresearch.com/> (2017年2月アクセス)
- 19) Shaw DE, *et al.*, “Anton, a special-purpose machine for molecular dynamics simulation. ” *Communications of the ACM*, 51, 91–97 (2008)
- 20) Shaw DE, *et al.*, *Proc. Supercomputing 2014*, in USB memory (2014)
- 21) Ohmura I., *et al.*, “MDGRAPe-4: a special-purpose computer system for molecular dynamics simulations.” *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 372, 2021 (2014)
- 22) Molecular Dynamics Flexible Fitting(in NAMD)、<http://www.ks.uiuc.edu/Research/mdff/> (2017年2月アクセス)
- 23) Moradi M, Enkavi G, Tajkhorshid E., “Atomic-level characterization of transport cycle thermodynamics in the glycerol-3-phosphate:phosphate antiporter.” *Nat Commun.* 6, 8393 (2015)
- 24) Shan Y., *et al.*, “How does a drug molecule find its target binding site?” *J Am Chem Soc.* 133, 24, 9181-3 (2011)
- 25) Shaw DE., *et al.*, “Atomic-level characterization of the structural dynamics of proteins.” *Science.* 330, 6002, 341-6 (2010)

3.2.8 創薬・育薬技術（バイオマーカー、ドラッグリポジショニング等）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

ライフサイエンス研究の急速な進展などに伴って、アンメットメディカルニーズへの対応は着実に進んでいる。一方、医薬品開発に係るコストが年々膨張し、その結果、高額な薬価として各国の医療財政に重くのしかかっていることから、より効率的な創薬の実現が強く求められている。関連する技術群は多岐にわたるが、本稿では「ドラッグリポジショニング」、 「バイオマーカー」の2つについて述べる。

ドラッグリポジショニング、ドラッグレスキューとは、上市薬あるいは開発中止薬の分子ターゲットを同定し、薬効・副作用メカニズムを詳細に解析することで、上市された理由あるいは開発中止となった要因を詳細に解析し理解する技術である。バイオマーカーは、医薬品の開発段階で生体への有効性や安全性を測る指標として主に活用されてきたが、今後は患者の病態や個人差を細分化する指標となり、各人の状態を考慮した最適な治療法を確立および提供するために大きな役割を担う技術である。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

（A）ドラッグリポジショニング、ドラッグレスキュー

現在、医師により処方されている既承認薬は 1,500～3,000 あるとも言われている。これらの薬は、厳しい前臨床・臨床研究をくぐり抜けて承認された、いわば化合物のスーパーエリート群と言える。しかし、これらの薬の7～8割ですら十分な分子プロファイリング（薬理薬効機序を理解するための化合物標的とその表現型パスウェイ情報）が得られていない。また、開発薬がドロップする理由の大半が、分子プロファイリングの欠如（不十分さ）による。従って、体系的な分子プロファイリング技術の基盤構築は、創薬全体の効率化を図る上での最重要なテーマである。近年のオミクス解析やIT技術の進歩は目を見張るものがあり、それらの技術を活用した分子プロファイリングが成果を上げ始めているが体系化への道りは遠い。そこで、すでに前臨床・臨床情報が付加している開発中止薬・上市薬を“リ”プロファイルすることにより、技術と知識体系を効率的に構築することが可能であると考えられる。もちろん、分子リプロファイリングの成功は、中止薬の再開発あるいは上市薬のリポジショニングにも直接的につながり、市場を急速に活性化することも期待される。すなわち、分子リプロファイリングとは、既に成功した上市薬からの成功要因を知識とし、開発中止薬の失敗要因から学び、新薬開発の新たなターニングポイントを生み出すことまでを見据えている。

（B）バイオマーカー

医薬品の研究開発は、概して成功確率が低い一方で長期間かつ多額の投資を必要とし、近年はその傾向がますます強まっている。増加の一途をたどる研究開発費の抑制のため、各製薬企業は成功確率の高い開発候補品の早期見極めや、得意とする疾患領域への集中などを図っているが、それでもカバーできないコストの増加分は製品価格に転嫁されざるを得ない。そのため、非常に高額な医薬品が登場し、患者負担の増加や医療財政の圧迫が各国で問題と

なっている。また、一般に医薬品の有効性と副作用には個人差があるため、医療費の抑制を図りたい規制当局や保険会社などからは、有効性が期待される患者のみを対象とした治療の実現が求められている。

そのような状況下において、米国のオバマ大統領は 2015 年の一般教書演説において“Precision Medicine Initiative”を提唱した。その骨子は、平均的な患者を対象とした従来型医療からの脱却であり、遺伝子、環境因子、ライフスタイルなどに起因する個人差を適切な治療法の選択に利用するだけでなく、予測や予防にも活用するというものである。その際に用いられる指標こそがバイオマーカーであり、Precision Medicine を実現するためには、病態の理解のための研究と同時進行で、有用性の高いバイオマーカーを発見し、活用するための研究が不可欠である。アメリカでは NIH が中心となり、政府機関、アカデミア、および複数の企業で構成されるコンソーシアムが形成され、バイオマーカーの基盤を整備するための pre-competitive な共同研究が実施されている。創薬分野においてわが国がイニシアチブをとり、日本発の医薬品を世界中の患者に安価で届けられるようにするためには、それを上回るような体制を整備することが喫緊の課題である。特に、物量作戦を得意とする欧米に対抗するためには、日本人特有の緻密さを生かすべきであり、創薬につなげるためのバイオマーカー研究を効率的に実施するためには、次の 4 点の取り組みを、国をあげて戦略的に推進する必要がある。

- (2-1) 疾患モデルと臨床で整合性があるバイオマーカーの探索
- (2-2) ヒト病態モデルを用いたバイオマーカーのバリデーション
- (2-3) 臨床情報だけでなく環境因子なども加味できる統合的データ解析システムの構築
- (2-4) 新たなサイエンスやテクノロジーの柔軟な導入

(2-1) 疾患モデルと臨床で整合性があるバイオマーカーの探索

モデル動物を用いた薬効薬理試験は臨床予測性が不十分であり、医薬品の研究開発の成功率が向上しない大きな原因の一つになっている¹⁾。また、臨床では測定できないバイオマーカー（例えば、脳内 mRNA 量の変動）でしか薬効が検出・評価できていない場合もある。そのような事態を回避するためには、あらかじめヒトの病態を様々な指標で解析し、疾患をパスウェイとして捉える試みが有効といえる。仮に疾患モデルと臨床で同一のバイオマーカーが測定できなくても、同じパスウェイに作用していることが保障されれば、いわゆる proof-of-mechanism の取得とみなすことができる。ヒトの疾患を十分に理解し、そのパスウェイを解明するためには、バイオバンクの利活用が重要である。国内ではいわゆる三大メガバンクを中心に、各所で貴重な生体試料と臨床情報が管理されているが、創薬への利活用は今後期待される。一方、以前に比べて各企業側のニーズは明確化してきているため、前向き臨床研究としてサンプルを分譲し、解析する動きも出てきている。AMED で実施されている産学官共同創薬研究（GAPFREE）などは、産学連携のコンソーシアム形式による新しい取り組みである。また、京都大学では同意取得、検体の品質管理から診療情報までを組み合わせた、一貫した研究体制の整備を推進しており、クリニカルバイオバンク研究会の参加大学（北大、千葉大、岡山大など）と共に産学連携の仕組み構築に積極的である。すでに癌ゲノム診断では基盤整備、およびその結果が報告されている^{2, 3)}。いずれにしても一企業のみ

で実施する時代は去り、今後はさらに産官学の連携体制の強化が進むものと期待される。

（2-2）ヒト病態モデルを用いたバイオマーカーのバリデーション

患者を反映する病態モデル細胞のトレンドは患者由来 iPS 細胞であり、個人の遺伝的背景を保持した細胞モデルを作製できる点と、入手が困難な細胞を作製できる点は画期的である。そのため、今後はバイオマーカーのバリデーションにおいて重要なツールとなることが期待される。欧米で整備が進んでいる iPS 細胞バンクの中には遺伝的多様性を備えた健常人 iPS 細胞パネルもあり、安全性評価への活用も考えられる^{4,5)}。一方、国内の iPS 細胞バンクは規模やアクセスの容易さの点で欧米に水をあけられているが、日本やアジアの遺伝的多様性を反映した iPS 細胞バンクの整備は、日本の創薬研究においては重要なリソースになるといえる。国レベルでのプロジェクト化による大規模なサンプル収集、iPS 細胞の樹立と品質管理が期待される。原因となる遺伝子変異が明らかとなっている疾患のモデル作製においては、ゲノム編集技術が強力なツールとなる⁶⁾。最近ではエピゲノム編集技術の報告もあり、その応用の幅は広がり続けている^{7,8)}。しかし、基本技術の知的財産は独占状態にあり、医薬品開発での利用コストが大きな問題であるが、解決策となりうる国内のゲノム編集研究は欧米の後塵を拝している感が否めない。さらに、病態モデル細胞の作製技術に加えて、生体環境への模倣性を高める工夫も重要である。Organ-on-a-chip、さらにはそれらを連結する Body-on-a-chip と呼ばれる技術が注目されており、米国では NIH、DARPA、FDA が巨額の資金を投じて研究を加速する動きがある⁹⁾。日本では流路デバイスのモノ作り技術に長けているものの、細胞培養や創薬への適用が不十分であり、今後は産官学が連携して研究を加速していくことが望まれる。

病態モデル動物に関しては、ヒトの疾患と類似の表現形を有するものが薬効評価に用いられてきたが、モデル動物では効くがヒトでは薬効を示さない場合も多く、モデルの妥当性は現時点でも創薬研究における大きな課題となっている。一方、ゲノム編集技術の進歩により遺伝子改変動物を比較的短期間に作製できるようになり、最近では個体レベルでも遺伝子型と表現形をセットで解析することが容易になった。先に述べたように、疾患をパスウェイとして捉え、ヒト試料の解析で得られた情報とモデル動物の表現形を詳細に比較することで、病態モデルとしての妥当性の検討や指標となるバイオマーカーのバリデーションが進むものと期待される。また、ゲノム情報の解析から見出された SNPs についても表現形との関連性が容易に検討できるようになり、診断や薬剤感受性（薬効・副作用）を予測できるバイオマーカーとしての利用が進めば、患者の病態や個人差を考慮した最適な治療法の確立が加速するものと思われる。

（2-3）臨床情報だけでなく環境因子なども加味できる統合的データ解析システムの構築

患者ヘルスレコードの電子化や、ゲノムをはじめとするオミクス情報の拡充などにより、医療ビッグデータは急速に拡大している。その結果、医薬品の研究開発は標的分子主導型からデータ主導型に大きく転換しつつある。さらに、先に述べた Precision Medicine への流れにより、予防や患者への適切な医療の提供が要求されており、バイオマーカーに関連した新たな市場性が生まれている。これに対し、Apple 社や Google 社などはウェアラブルデバイスを用いたヘルスデータの取得と解析に乗り出し、膨大なデータの蓄積を進めており、す

に大きく離されている。一方で、“ゲノム情報”は治療方針を決めるための情報として、現時点では先天性の遺伝性疾患や一部のがんのみで利用されている。しかし、いずれはゲノム情報をバイオマーカーとして活用すると考えられ、上記のように大きく離される危険性がある。これは製薬のみならずヘルスケア業界にとっては重大な脅威である¹⁰⁾。一方、精密さを追求する場合には、データの質を担保することが非常に重要である。健常人のベースラインデータや、生活習慣との関連付け、サンプル間を比較するための内部標準物質の設定や絶対定量系の確立など、超えなければならない壁は多い。海外の競合相手も同様の問題を抱えているため、産官学で連携した対策とそれに即した実行が必要である。

（3）注目動向

（A）ドラッグリポジショニング

・質量分析によるリガンドフィッシングの高度化

近年急速に進歩した質量分析技術により、化合物と生体内のタンパク質との相互作用解析（リガンド・フィッシング）が革新的に高度化した。従来、リガンドフィッシングは生物学的には意味のない非特異的な吸着に悩まされるとともに検出手法の感度と網羅性が低く化合物ターゲットの決定に成功する事例は稀であった。しかし、化合物プルダウンに用いるタグ・リンカーとビーズの改良により、非特異的な吸着の問題は軽減し、さらに再現的で高感度かつ網羅性の高い質量分析による相互作用タンパク質解析が可能となった。従って、陰性対照化合物との比較などからある程度の成功率が見込まれるようになってきた¹¹⁾。実際に、産総研創薬分子プロファイリング研究センターにおける企業開発中の医薬品候補リード化合物のターゲット決定の成功率は50%を越えつつある。

・オミクスデータからのターゲット・パスウェイの絞り込み

様々な理由から、質量分析によるリガンドフィッシングで直接的にターゲットが決定出来ない場合は、解析している薬物の処理前後のオミクスデータを活用し、パスウェイを推定・絞り込みが可能である。あるいは、前者のリガンドフィッシングと組み合わせることにより奏功するケースが多い。これまで最も利用されているオミクスデータは発現頻度解析（トランスクリプトーム）であるが、質量分析によるタンパク質発現量絶対定量解析、あるいはリン酸化定量解析などの翻訳後修飾の網羅的な解析から、低分子化合物の生物活性を説明するパスウェイを効率的かつ体系的に抽出可能となってきた。この背景には、質量分析や次世代シーケンサーといった検出技術の進歩だけではなく、膨大なオミクスデータから有効な分子刻印を抽出し、既存情報に照らし合わせる数理システム学の進歩が大きな役割を果たしている¹²⁾。

・ヒューマノイドロボットによるベンチワークの高度化/高再現性化

リガンドフィッシング、オミクス解析においても、解析のためのサンプル処理はこれまで、労働集約型の手作業で行われてきた。そのため、作業員によるデータのバラツキがつきまとい必ずしも創薬研究に活かすレベルのデータ精度が得られなかった。しかし、近年飛躍的に進歩したヒューマノイドロボットにより、長時間で難易度の高いベンチワークを再現的にロボット化することに成功している。既に、プロテオミクス全般の作業

や次世代シーケンサーのサンプル処理、細胞培養などの広範のベンチワークを、これまで人が操作してきた装置、器具（ピペッターやチューブ類）、ツールを使って作業可能であり、創薬の開発研究の様々なステップで活躍し始めた。ヒューマノイドによる高いデータ再現性と質量分析・次世代シーケンサーなどの解析機器およびIT技術が融合し、分子リプロファイリングの実効性は飛躍的に向上することが期待される。

- ・ 上市薬を中心に網羅的な発現頻度解析の実施（Connectivity Map）
ファイザー製薬が資金提供をし、米国 BROAD Institute が上市薬を中心とした 1,309 種類の低分子化合物に対する遺伝子群の発現パターン（signature）変動解析を実施し、遺伝子発現データベースおよび解析用ソフトウェア Connectivity Map（C-Map）¹³⁾として公開した。この結果は BROAD Institute の Web 上でフリーにアクセス可能である。用いた細胞種は限られているが、上市薬を統一的な方法で網羅的にリプロファイリングしたという意味では先駆的な研究である¹⁴⁾。自身の興味ある化合物の分子 signature を実験で取得し、C-Map 上のデータと比較することにより、類似した signature を有する上市薬を見つけることが可能である。その結果、その上市薬に付加している情報からリポジショニング、あるいは薬効パスウェイと副作用予測などの情報を得ることが出来る。実際に、我が国においても、C-Map を活用し治療抵抗性の前立腺ガンに有効な化合物を C-Map 上から見だし、医師主導型の臨床研究としてスタートしている¹⁵⁾。
- ・ メガファーマ主導による、アカデミア研究機関による開発中止薬のリプロファイリング
米国 NIH は、2014 年 2 月「医薬品開発加速パートナーシップ（AMP）」を発足させ、企業が有する開発中止薬をレスキュー可能なアカデミア研究機関を公募し製薬企業とのマッチングとファンディングを実施した¹⁶⁾。また、英国 MRC は産学協同支援事業の中で、アストラゼネカ社との協定（2013 年 12 月）に基づき、企業が保有する化合物の多面的利用を目的としたプロファイリングプロジェクトを発足させ、2014 年 7 月には MRC との協定は 7 社に拡大し、プロジェクトが継続している。また同時に、アストラゼネカ社は、独自に開発した開発中止薬（全て臨床第二相試験での中止）20～30 化合物に前臨床試験と臨床試験情報を付加し、特定契約の上で複数のアカデミア研究施設に「ケミカル・ツールボックス」として提供し、リプロファイリングを強化するプログラムを実施した。

(B) バイオマーカー

- ・ 健康人バイオマーカーのベースライン取得
アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社の三社は、健康成人におけるバイオマーカーの基礎データを網羅的に取得・解析する共同研究契約を締結した。ライデン大学 トーマス・ハンケマイヤー教授の指導の下、厳格にコントロールされた成人男性 10 名の血液、尿を採取し、それらの網羅的な解析からバイオマーカーのベースライン（基準値）を評価し、結果を公表する予定にしている¹⁷⁾。
- ・ 内因性代謝物のリアルタイムモニタリング
生きた実験動物の内因性代謝物を質量分析の技術でリアルタイムに測定可能な手法が報告された。この手法の改良が進めば、手術室や臨床試験の現場で患者さんの複数の内因性代謝物をリアルタイムにモニターできるようになる。また、この際用いられた MS

chart と統計的学習機械の組み合わせ解析により、データドリブンなバイオマーカー候補が挙げられる可能性がある¹⁸⁾。

・腸内細菌叢研究の戦略的な推進（標準化含む）

次世代シーケンサーの進歩により、これまでは多大な労力を要していた腸内細菌叢の解析が容易になった。その結果、疾患との関連性が次々と報告されるようになり、欧米では腸内細菌叢を対象にした病態理解や疾患マーカー候補の探索などの研究に多額な予算が計上されている。さらに、臨床研究によって糞便移植による腸内フローラの正常化が疾患治癒に繋がることが示され、研究がさらに加速している。例えば、クロストリディウム・ディフィシル感染症では90%以上の著効を示した¹⁹⁾。潰瘍性大腸炎などでは試験デザインや患者個々によって結果に違いがあるが²⁰⁾、そのことから腸内フローラ解析によるドナーとレシピエントの層別化の重要性が示唆されている。癌免疫療法²¹⁾やメトフォルミン²²⁾の有効性と腸内細菌叢の関連についても検討されており、様々な疾患における適正な患者の選択に腸内フローラの構成、ネットワーク、代謝物などの解析が重要な情報を与えるのではないかと期待されている。一方、腸内細菌が宿主の生理状態に及ぼす影響を分子レベルで理解し、創薬へ繋げるためには、菌由来の代謝物の解析が重要となる。腸内細菌叢は哺乳類が合成できない多くの代謝物を産生し、それらは腸管内のみならず、血流を介して様々な臓器の機能に影響を及ぼす事が示されている²³⁾。腸内細菌叢そのものの研究および代謝産物の解析は、精度の高い個別化医療のために重要となるであろう。最先端のオミクス技術を駆使した本研究分野は大変ホットな領域である一方で、糞便や腸管内容物解析のためのSOPの整備が遅れている。国際的な競争力を高めるためには、多施設が共同してより多くのサンプルを多面的に比較できるようにするための標準的なプロトコルを早急に確立することが望まれる。

（4）科学技術的課題

- ・近年では国内の製薬企業においても、開発中止薬のプロファイリングや、自身の上市薬をより深く理解し、適応拡大あるいは新規な後継品（サクセッサ）を合理的に設計しようという動きが活発化している。しかし、最も大きなボトルネックは開発パイプラインに付加している情報が関係者間で共有できていないことにある。開発が長期にわたる創薬では、企業内での情報管理が万全でないことから一部情報が欠落あるいは曖昧化している、あるいは企業文化から情報公開が進まない例も多い。特に、新たな技術基盤を産学連携で構築しようとしている、分子リプロファイリングにおいては厳密な秘密保持契約を結んだ上で、関係者全員が開発パイプラインに関する情報を共有することが重要である。また、pre-competitiveな基盤技術開発に関しては、製薬業界全体に資する情報は広く共有する意識と政策が必要である。
- ・網羅的な絶対定量解析の技術が必要である。質量分析機などの機器の高感度化により、バイオマーカー候補であるタンパク質や代謝物などを網羅的に解析する技術は向上した。しかし、現状では、各分子の相対的比較分析であり、絶対濃度を網羅的に測定するレベルまで到達していない。網羅的な絶対定量解析が可能になれば、例えば、国内外のバイオバンクのアノテーション情報として、遺伝子配列のみならず、生体内分子の情報

を提供する事が可能となり、予防や治療法を探索する貴重な情報となりえる、また、バイオバンクサンプルの付加価値の創出、および使用率の向上につながる。

- 臨床サンプルの管理。国民の健康医療の保持・増進を考えると、少なくとも国内に存在する主だったバイオバンクを集約すべきと考える。倫理面から個人情報とリンクしないような法律を含めた対策も必要であるが、疾患情報やサンプルに基づく遺伝子や他の解析情報も集中管理が望ましい。将来的には健康診断への導入や時系列の健康医療情報、ひいては EHR（Electronic Health Record）への統合が望まれる。これによって、予防医療や先制医療といった、今後期待される分野の発展につなげることが可能となる。

（5）政策的課題

- 現在、産学官の創薬プラットフォームが複数進行中であり、アカデミアの優れたシーズを企業と連携する体制は構築されつつある。しかし、このようなパイプラインの上流を頑健化する取り組みだけでは不十分である。分子リプロファイリングの基盤を構築する解析機器・計算機リソースなどは一企業が単独保有運営するには負担が大きく、pre-competitive に全製薬企業が利用可能な拠点を構築する政策が必要である。すなわち、製薬の下流の滞りを無くすことにより、初めて創薬研究開発の生産性が向上する。
- 創薬を国際競争力のある産業として育成するには、バイオマーカーやモデル細胞/動物の作製法、ゲノム編集の医療応用など、様々な要素技術とその産業応用技術の両面について、日本独自の技術を産学が密接に連携することで早急に構築し、国を挙げて知財確保に向け取り組む必要がある。

（6）キーワード

ドラッグリポジショニング、ドラッグレスキュー、オミクス、質量分析、数理システム解析、バイオマーカー、バイオバンク、マイクロバイオーム

（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"> NMR、質量分析、イメージング、IT 技術などの基盤技術は世界的に高水準である。また、リポミクスやグライコミクスといった解析技術も先端技術を有する。 ドラッグリポジショニングの観点からは、分子リプロファイリング、あるいはターゲット決定などの基盤技術を体系的に構築しようという戦略的な取り組みが欠如している。産総研にプロファイリングに特化した研究センターが設立された（2015年）²⁴⁾。 バイオマーカーの観点からは、多岐の目的に応じた質の高いバイオバンクが拡充している。国内 3 大メガバンク間の連携や、クリニカルバイオバンク研究会の設立など、オンデマンド型の医療・研究におけるユーザーニーズに向けて整備されつつある。一方、インフォームド・コンセント、共同研究費、目的に対応したサンプルの質など、クリアしなければならない課題も多い。解析面においては、各種オミクス解析結果を統合するレベルには到達しておらず、分子レベルでの病態の理解には至っていない。

	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ドラッグリポジショニングの観点からは、単発的個別的な取り組みのみで、情報共有も停滞し産学官連携も築きにくい状況である。 ・バイオマーカーの観点からは、iPS 細胞を用いた最先端医療、スーパーコンピューターを用いたビッグデータ解析に優位性がある。 ・分子レベルでの生命現象を解明するために、測定技術・機器の開発のみならず、ビッグデータを扱えるインフォマティシャンが求められる。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ドラッグリポジショニングの観点からは、分子プロファイリング、あるいはターゲット決定などの基盤技術の体系的構築への戦略的な取り組みは日本同様にない。 ・バイオマーカーの観点からは、米国は様々な資金源（政府、Third-party Coordinator）からの巨額の投資を元に強力に研究を進めている。また、産官学での pre-competitive な協同研究、コンソーシアムが数多く設立されており、高い基礎研究レベルを維持している。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ドラッグリポジショニングの観点からは、BROAD Institute などへ、メガファーマが積極的にシーズと資金を提供し、リプロファイリングに取り組むつつあるが明確な戦略は不明¹³⁾。 ・バイオマーカーの観点からは、Precision Medicine Initiative のように、政府主導で目的に応じた巨額の投資があり、世界をリード。産官学の連携体制が取られており、効率良くアウトプット産出するシステムが構築されている。
欧州	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ドラッグリポジショニングの観点からは、ケンブリッジ・バイオメディカルキャンパスを中心に、メガファーマの研究所をアカデミア内に招致し、企業の研究者が大学で教育を担当し、さらに、アカデミアの研究者を創薬開発に呼び込むなどの人材交流を活発に行っている²⁶⁾。 ・バイオマーカーの観点からは、EU 内の健康レベルを向上する目的で、バイオバンクの拡充が国策として継続的に進められている。特に英国、フィンランド、デンマークなどは巨大なバイオバンクを持ち、ゲノム解析データのみならず、他の網羅的解析も進めている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ドラッグリポジショニングの観点からは、企業内の開発中止薬の情報をある一定の契約の元に公開しシーズを提供するなど、産学連携による取り組みを積極的に展開している。 ・バイオマーカーの観点からは、産官学で連携した SPIDIA などを中心となり、エビデンスに基づいたバイオマーカーの標準化、最適化などガイドラインを策定。ISO/TC276 に提案され、議論が進んでいる。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・創薬研究の国際シンポジウム学会などを積極的に開催。
	応用研究・開発	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・情報が少なく不明
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・分子リプロファイリング、あるいはターゲット決定などの基盤技術を体系的に構築しようという取り組みはない。
	応用研究・開発	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ・不明、ただし国内に臨床研究を行う大手製薬企業はないため、応用研究が実質的に行えるのかは疑問。

(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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Arrowsmith J, Miller P, “Trial watch: phase II and phase III attrition rates 2011-2012.” *Nat Rev Drug Discov.* 12, 8, 569 (2013)
- 2) クリニカルバイオバンク研究会 HP、<http://www.clinicalbiobank.org/> (2017年2月アクセス)
- 3) 久保田文「京大病院金井氏、自由診療での網羅的癌遺伝子検査の実績報告：解析できた89%に対応可能性ある変異」日経バイオテク ONLINE (2016)
<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/16/03/25/00440/> (2017年2月アクセス)
- 4) Ruth McKernan, Fiona M., “What is the point of large-scale collections of human induced pluripotent stem cells?” *Nat Biotechnol.* 31, 10, 875-7 (2013)
- 5) Helena K, et al., “Common genetic variation drives molecular heterogeneity in human iPSCs” *bioRxiv* (2016) doi: <http://dx.doi.org/10.1101/055160> (2017年2月アクセス)
- 6) Soldner F, et al., “Generation of isogenic pluripotent stem cells differing exclusively at two early onset Parkinson point mutations.” *Cell.* 146, 2, 318-31 (2011)
- 7) Hilton IB, et al., “Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers.” *Nat Biotechnol.* 33, 5, 510-7 (2015)
- 8) Gilbert LA, et al., “Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation.” *Cell.* 159, 3, 647-61 (2014)
- 9) FAST Congress 2014 (<http://www.fastcongress.com/scn/14/>) (2017年2月アクセス)
- 10) 医療ビッグデータの活用並びにバイオマーカー実用化の最新動向 (2016)
- 11) Hayakawa N, et al., “Structure-activity relationship study, target identification, and pharmacological characterization of a small molecular IL-12/23 inhibitor, APY0201.” *Bioorg Med Chem.* 22, 11, 3021-9, (2014)
- 12) 堀本勝久, 福井一彦, 「オミックスデータのシステム数理情報解析」『オミックスで加速するがんバイオマーカー研究の最新動向』今井浩三 監修、遺伝子医学 MOOK 29号 P.105-11
- 13) Broad Institute “Connectivity Map”、<https://portals.broadinstitute.org/cmap/> (2017年2月アクセス)
- 14) Lamb J, et al., “The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease.” *Science.* 313, 5795, 1929-35 (2006)
- 15) 堀本勝久, 「システム薬理学-ビッグデータを利用した創薬」『生体バリアの破綻と疾患』実験医学, 33, 4, (2015)
- 16) National Institutes of Health “ACCELERATING MEDICINES PARTNERSHIP (AMP)”
<https://www.nih.gov/research-training/accelerating-medicines-partnership-amp> (2017年2月アクセス)
- 17) ニュースリリース「アステラス製薬、第一三共、武田薬品による健康成人を対象としたバイオマーカーのデータ基盤構築に関する共同研究契約締結について」(2016年)
Astellas Pharma Inc., <https://www.astellas.com/jp/corporate/news/detail/post-242.html>
第一三共株式会社, <http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/006449.html>
武田薬品工業株式会社, https://www.takeda.co.jp/news/2016/20160523_7414.html (2017年2月アクセス)

- 18) Zaitso K, et al., “Intact Endogenous Metabolite Analysis of Mice Liver by Probe Electrospray Ionization/Triple Quadrupole Tandem Mass Spectrometry and Its Preliminary Application to in Vivo Real-Time Analysis.” *Anal Chem.* 88, 7, 3556-61 (2016)
- 19) Van Schooneveld TC, Gross A, Kalil AC., “Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*” *N Engl J Med.* 368, 22, 2143-5 (2013)
- 20) Moayyedi P., “Fecal transplantation: any real hope for inflammatory bowel disease?, *Curr Opin Gastroenterol.*” *Curr Opin Gastroenterol.*32, 4, 282-6 (2016)
- 21) Sivan A, et al., “Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy” *Science* 350, 6264, 1084-9 (2015)
- 22) Forslund K, et al., “Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota.” *Nature* 528, 7581, 262-6 (2015)
- 23) Smirnov KS, et al., “Challenges of metabolomics in human gut microbiota research.” *Int J Med Microbiol.* 306, 5, 266-79 (2016)
- 24) 創薬分子プロファイリング研究センター HP、<http://www.molprof.jp> (2017年2月アクセス)
- 25) Cambridge Biomedical Campus HP、
<http://cambridge-biomedical.com/locate-your-business-here/> (2017年2月アクセス)

3.2.9 バイオ医薬（抗体医薬等）

（1）研究開発領域の簡潔な説明

バイオ医薬品とは、遺伝子組換え技術などバイオテクノロジーを利用して製造される医薬品全般を指す。その有効成分としては、抗体、ホルモン、酵素、ワクチンのようなタンパク質のみならず、培養皮膚などの細胞、遺伝子治療に用いる遺伝子組換えウイルス、あるいはRNAやDNAの断片そのものを用いたアンチセンスやアプタマーなどの低分子核酸が挙げられる¹⁾。最近では、進展著しい分子技術を用いた Antibody-Drug Conjugate (ADC)²⁾、人工核酸、人工ペプチド、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、分子改良や改変なども、革新的あるいは第三世代バイオ医薬品として当該研究開発領域に含めるようになってきている³⁾。特に生産、品質管理において低分子医薬と異なった、高分子・中分子医薬に特徴的な技術が要請される⁴⁾。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

バイオ医薬品はもともと生体内に微量しか存在しないサイトカイン、ホルモン、酵素などタンパク質関連分子を、遺伝子組換え技術により微生物や動物細胞で大量に生産・調製し、医薬品として開発されたものである。第一世代バイオ医薬品と呼ばれることもある。わが国では、インシュリンなどのホルモンに加え、エリスロポエチン製剤、G-CSF 製剤、血液凝固因子製剤が上市され、3,000 億円程度の市場規模となった。80 年代に大きな盛り上がりを見せた第一世代バイオ医薬品であったが、その後 10 年程度、表面上は新たな展開に乏しかった。そのような中、1998 年に二つの抗体医薬品が米国バイオベンチャーから上市された。抗体の医薬品応用は、モノクローナル抗体作製技術の完成から、いわゆるミサイル療法への展開が 80 年代以降には大きく期待されていた。しかしながら、マウス抗体であることから HAMA (anti-Human-Antibody Mouse Antibody) 反応が起きるため、マウス-ヒトキメラ抗体の構築、あるいはマウス抗体のヒト型化技術が必要であった。これらも 90 年代初頭にはコンセプトが提案されていたものの、実際に医薬品として上市されたのは上述の 1998 年と、様々な試行錯誤を要したことになる¹⁾。現在では、抗体医薬品を中心とした第二世代バイオ医薬品が 4,000 億円程度の規模となり、バイオ医薬品全体では、2013 年にわが国でほぼ 1 兆円、全世界で 13 兆円の市場となっている^{5,6)}。2020 年には、20 兆円市場という予測もある (EvaluatePharma 社)。

これらの背景には、がん、関節リウマチなど既存の治療法や薬剤で満たされない医療ニーズ、いわゆるアンメットメディカルニーズが高い疾患領域での創薬に高い有効性を発揮したのが抗体医薬品であったことを指摘しておくべきである⁷⁾。ヒトゲノム解読をきっかけとした生命科学領域の著しい発展も大きく貢献している。さらに、米国が国家戦略として、当該領域を重点化してきたこと、バイオテクノロジー関連ベンチャーの地道な努力から第二世代バイオ医薬品が創出されたことも大きな要因である^{1,6)}。

欧州、中国、韓国は、第二世代バイオ医薬品開発時においては遅れをとったものの、バイオ後続品、いわゆるバイオシミラー開発について、精力的な展開を図っている^{5,8,9)}。従来のジェネリック低分子医薬品と異なり、製品が先発品と品質上きわめて類似していることを前提に、非臨床、臨床試験において同等な薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、有効性、安全性な

どを示す必要があり、バイオシミラー開発承認についてのガイドラインの整備が要請される。欧州では、2005～2006年にバイオシミラー開発ガイドラインが整備され、これまでに7品目に対する22製品のバイオシミラー製品が承認されている。また、抗体医薬品に関しても2012年に発効され、2013年にレミケードのバイオシミラーが承認されている⁵⁾。一方、韓国では2010年に策定した「バイオシミラーグローバル輸出産業化戦略」において、2020年にバイオシミラー分野でのトップシェアを目指し、研究開発、人材育成、公的な生産設備の整備、政府振興策に基づく企業の積極的な投資と周辺産業の活性化という好循環が生まれつつある⁸⁾。わが国では2009年にガイドラインが出され、バイオシミラーの5品目、8製品が承認されている¹⁰⁾。

第二世代バイオ医薬品とその周辺に関する特許の有効期限切れを受けて、上記のバイオシミラーだけでなく、親和性や安定性の向上、低分子化など改良・改変を施したバイオベター、あるいは核酸医薬品開発やDDS技術開発と密接に連携した革新的次世代バイオ医薬品（いわゆる第三世代バイオ医薬品）開発が急務である^{11, 12, 13)}。そのためには、次の技術開発の重要性が挙げられる。

- ① 組織、細胞内、核内送達技術（DDS）：各臓器、細胞内、核内での動態を制御可能な技術。投与量を減少可能な技術。
- ② 分子複合体技術：抗体-核酸ハイブリッド、抗体-ドラッグハイブリッド（ADC）²⁾などの構築。
- ③ ターゲティング：従来の概念を超える新しい標的（核内、複数分子にまたがる標的など）。
- ④ 生産・製造技術：核酸医薬、革新的タンパク医薬における生産製造技術。POC（Proof-of-Concept）検証の加速化並びに、臨床試験に向けた製剤化、大量合成、安定供給、装置開発を行うための製造拠点、chimeric antigen receptor T-cell（CAR-T）やinduced pluripotent stem cells（iPS）細胞治療に向けた少量多品種培養技術。遺伝子治療用ウイルスベクター、抗癌治療ウイルス、CAR-T化ウイルスベクターの開発と製造技術。
- ⑤ 安全性・技術評価：オープンイノベーション、拠点における共通の安全性、技術評価方法の作製。臨床予測性向上技術の開発。Liquid biopsy などに対応した次世代companion diagnostics（CDx）技術の開発。

（3）注目動向

平成25年6月26日に厚生労働省から発表された『医薬品産業ビジョン2013』¹⁴⁾において、わが国のバイオ医薬品での基盤整備の遅れが指摘された。特に、抗体医薬については、ターゲットとなる抗原の発見が限界に近い可能性が高いため、開発余地が大きい他の技術分野を重点的に支援するなど、バイオ医薬品の創出に向けた基盤・環境設備について早急に巻き返しを図ることの重要性が述べられている。

平成26年7月22日に閣議決定された『健康・医療戦略』¹⁵⁾においては、世界最先端の医療実現に向けた取り組みとして、革新的医薬品やDDSなど将来の医薬品の実現に向けた画期的シーズの育成はもとより、将来の市場規模の拡大が期待されるものとしてバイオ医薬品を位置づけ、強化を図るとされている。そして、早期実現に向けた、官民一体の取り組み、

臨床試験へのスムーズな展開、ならびに国際協調の重要性が指摘されている。

革新的バイオ医薬品と位置付けられる人工核酸、人工ペプチド、ADC など、わが国が技術面の優位性を保っているものも一定程度存在する。それら技術をさらに伸ばしつつ、例えば抗体においては細胞構築～製造～精製～製剤～品質評価、核酸においても製造～品質評価に至るまでの一連の生産技術の革新も強く要請される。また、国際的なプレゼンスを発揮するためには、研究開発のみならず、知財戦略なども含めた多面的な方策が必要である。これらを実現するための国家プロジェクトとして、経済産業省「バイオ医薬品の次世代製造技術基盤事業」（2013～2018）ならびに文部科学省「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」（2014～2019）は、わが国のバイオ医薬品開発研究における巻き返しを可能にする、きわめて有効な戦略および方向性を含んでいる³⁾。医療経済に鑑みた費用対効果が注視される中、前者はバイオシミラーの国内生産、CMC 産業の基盤充実を加速させ、低価格化への貢献が期待できる。また、後者は個別化医療での新薬開発を官民一体となって取り組むことへの期待が大きい中、少量多品種化への流れで主導権を果たすものと期待される¹³⁾。特に、CMC 産業振興の基盤構築はもとより、スーパーコンピューターなどの処理能力を高めた計算科学的アプローチによるバイオベターへの戦略的取組や、DDS、次世代核酸とのシナジーを可能にする低分子化抗体の開発などを通じ、わが国の優位性を網羅的に高めていくことが強く期待される¹²⁾。ただし、現状の予算規模は欧米、中国、韓国に比して今なお十分とは言えない。

わが国がもつ要素技術を武器に、当該分野でのプレゼンスをより一層高めるためには、技術を活用した市場の創出、技術を活かしたビジネスモデルの確立が不可欠といえる。そのためには、シーズから臨床までの一貫通貫のサポートが求められ、そのサポートの過程で培われるノウハウ、特許、知財が、結果として当該領域の産業振興に大きく貢献するものと思われる¹²⁾。以上については、官が先導すべき方向性を多く含み、その戦略構築が急務であるといえる。

以上をまとめると、まず、バイオシミラーを初めとした生産拠点として、国内に医薬品製造受託機関（CMO）産業とその周辺産業をさらに充実させることが必須である。一方、これからの革新的次世代バイオ医薬品は少量多品種型に移行するものと考えられ、わが国のプレゼンスを高めるためには、創薬シーズの研究開発に加え、製造技術や安全性評価技術についても研究を推進し、新規医療技術の上市を強力に指向した取り組みが重要である¹⁰⁾。少量生産技術は、homogenic な CAR-T 療法や iPS、Mesenchymal stem cell (MSC) の細胞治療への応用が可能であり、将来の成長が見込まれる。免疫療法が大きな成果を収めつつある中、ゲノムワイドのビッグデータ活用への取り組みが、医療経済を鑑みても当該領域において重要な課題になる。

今後、わが国において推進すべきと考えられる具体的な研究開発課題は、(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS 化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域が挙げられ、それら各要素技術の高度化に加え、それらすべてをパッケージ化した次世代バイオ医薬品開発の総合力を大きく高めていくことが必要である³⁾。

<本分野に期待される技術開発項目の一例>

- (1) 新規標的探索領域：創薬標的の解明と拡大、疾患に特異的な治療モダリティの選択
・疾患特異的遺伝子の同定技術、エピトープ解析技術

- ・ AI と臨床ビッグデータを用いた新規パスウェー解析技術
- ・ 適切な動物モデルの開発技術
- (2) 分子設計・解析領域：新規標的をターゲットとした創薬の開発
 - 《革新的タンパク医薬、ペプチド医薬》
 - ・ 分子動力学を駆使した分子設計
 - ・ 特異性・親和性解析（物理化学）
 - ・ 抗体設計技術（ファージディスプレイ、低分子化）
 - ・ ペプチド設計（環状、非天然アミノ酸）
 - 《核酸医薬》
 - ・ 核酸分子設計（主に主鎖、人工塩基対、ヘテロ核酸）
- (3) 高機能化領域：高機能化、高活性化創薬の開発
 - 《革新的タンパク医薬、ペプチド医薬》
 - ・ 抗体改変技術（改変、改良、多重特異性）
 - ・ 糖鎖制御技術（*in vivo* と *in vitro*）
 - ・ 化学修飾法（toxin-conjugation、部位特異的技術など）
 - ・ ウイルスベクター技術（遺伝子治療、CAR-T、抗癌ウイルス）
 - 《核酸医薬》
 - ・ 核酸修飾技術（塩基部、糖部、リン部）
- (4) DDS 化領域：組織、細胞内、核内送達技術の開発
 - ・ 細胞内・部位特異的送達技術（ペプチド付与、高分子ミセル、生体分子付与）
- (5) 生産・製造領域：低コスト生産系の開発
 - 《革新的タンパク医薬、ペプチド医薬》
 - ・ 抗体製造技術（生産技術、巻き戻し、製剤、精製リガンドの開発とプロセス設計など）
 - ・ 少量多品種製造技術（single use device 型細胞培養パッケージ、品質管理技術）
 - 《核酸医薬》
 - ・ 核酸製造技術（短期間、低コストプロセス開発、品質管理技術）
- (6) 機能・安全性評価領域
 - ・ 安全性評価技術：安全性予測システム、新規機能評価・安全性評価技術の開発
 - ・ 先端技術安全性評価技術（会合凝集体、免疫原性予測など）

（４）科学技術的課題

バイオ医薬品開発における課題、技術的なボトルネックとして、(a)ターゲティング精緻化、(b)特許取得、(c)活性向上、(d)安全性向上、(e)コスト低減、(f)高機能化・多機能化が挙げられる。ここでは、次世代医薬品という観点から、核酸医薬、ペプチド医薬も含めて述べる。

(a) ターゲティング精緻化：抗体医薬においては、その成功と市場拡大を受け、有望な標的抗原に対し開発が集中している。ただし、調製が難しい標的抗原が存在することや、抗体自体を細胞内へ送達させる方法も現状の大きな課題として挙げられる。核酸医薬においては、細胞内へ到達させるためのキャリアが必要であり、現在のところ、局所もしくは肝臓以外への臓器へのターゲティングが難しい。

(b) 特許取得：抗体医薬において、抗体作製から生産に至るまで多くの類似特許が関与して

おり、特許ライセンスに対する対価の課題が挙げられる。核酸医薬では siRNA やアンチセンス核酸の特許は、ほとんど海外が保有（Alnylam 社、Ionis 社）しており、DDS 技術も海外企業が先行（Tekmira 社、Samyang 社）している。

- (c) 活性向上：抗体医薬において、安定性・親和性の向上が必要となる場合が多く、物性を最大限に考慮した開発が必須である。核酸医薬において、現在 siRNA やアンチセンス核酸を用いた治療は大量の核酸が必要となる場合があるほか、物性と活性の関連も重要である。
- (d) 安全性向上：抗体医薬において、生体における免疫原性の評価、予測を正確に行う技術・手法は十分でない。また、併用、連続投与の安全性を十分に考慮しなくてはならない。核酸医薬では、toll like receptor の活性化や、高容量投与による核酸毒性や、副作用（オフターゲット）が懸念される。ゲノムワイドのビッグデータの活用も重要な課題である。
- (e) コスト低減：抗体の製造コストは、CHO 細胞の改善が成されているものの、宿主に依存している。このため、抜本的な宿主の改良が望まれる。現状、核酸医薬は1回あたりの投与単価が抗体に比べ高く、製造プロセスの改善が大きな課題となっている。
- (f) 高機能化・多機能化：投与量を減らし、活性を高めるための戦略構築が急務の課題である。また、Antibody Drug Conjugation (ADC) においては、要素技術、特に部位特異的結合や薬剤結合数（いわゆる DAR）における高度な技術が必要であるほか、これらの技術を反映させた物性の精査、品質管理が大きな課題である。

（５）政策的課題

わが国がバイオ医薬品領域において劣勢である要因は次の通りと考えられる。まず、基礎研究のポテンシャルを活用するための国家レベルの戦略が十分でなかったことが挙げられる。例えば英国は、MRC における抗体研究のポテンシャルを最大限活用し、Celltech、Cambridge Antibody Technology、Domantis といった1兆円規模の売り上げをもつ企業を MRC からスピンアウトさせるなど、特筆すべき成果を挙げている。わが国においては、世界レベルにあるアカデミアと競争力を有する製薬企業との間の本質的な協体制が有効に組み立てられなかった点も大きな課題である。次に、新技術に対する承認ルールの未整備が挙げられる。米国における、FDA 主導のレギュラトリーサイエンスの取り組みを参考にすべきである。産業構造の視点からは、ベンチャー企業という文化が未成熟であり、バイオ CMO など周辺産業が成長途上であることが挙げられる。そして、わが国の製薬企業にも課題があり、例えばバイオ医薬品がもつポテンシャルにチャレンジする姿勢が欧米に比して十分ではなかったこと、慢性疾患領域から、関節リウマチやがん、希少疾患などのアンメットメディカルニーズの高い領域への移行が遅れた点が挙げられる。近年、先駆け審査指定制度が創設され改善されたとは言え、新規モダリティを用いた革新的医薬品開発のためには、原薬製造に対する製造設備や臨床試験に対する巨額投資を判断する必要がある、この点も国からのサポートが必要であったのではないかと考えられる。

以上を踏まえ、わが国では近年基礎研究に対する国家戦略の形成、官民の一体化、ベンチャー企業や周辺企業の成熟化を国主導で取り組むことが強く期待されており、2014年7月に『健康・医療戦略』¹⁵⁾が閣議決定された。

（6）キーワード

バイオ医薬品、次世代バイオ医薬品、革新的バイオ医薬品、バイオシミラー、ADC (Antibody-Drug Conjugation)、抗体医薬品、CMO、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、ペプチド医薬品、遺伝子治療、ウイルスベクター、細胞治療

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 第2期、第3期科学技術基本計画において「ライフサイエンス」分野を重点推進4分野の一つとして設定。第4期科学技術基本計画では、ライフイノベーションの推進が掲げられている。これらの重点的な研究推進、科学技術研究開発への積極的な投資から、バイオ医薬品に関連する領域として、化学、生命科学研究はもとより、ペプチド・タンパク質科学、核酸科学などにおいて国際的レベルに到達しつつある。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 医療イノベーションについては、内閣官房長官を議長とする「医療イノベーション会議」が設置され（2010年）、これを推進するための国の司令塔として内閣官房医療イノベーション推進室を設置（2011年）。2013年に内閣官房健康・医療戦略室を発展。2015年に日本医療研究開発機構（AMED）を発足。COI（centre of innovation）やImPACT、橋渡し研究など、基礎研究を発展させ技術移転、産業展開を政府主導で推進している。 欧米や韓国の後塵を拝してきたバイオ医薬品製造で日本企業の競争力が急速に高まりつつある。「抗体医薬」の開発活発化を受け、商業展開をにらむ国内製薬各社が生産投資を加速しつつあるほか、製薬会社による外注増加を見越した製造受託会社も投資意欲を強めている。 「世界に先駆けて、革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化する」ために『先駆け審査指定制度』を創設。重篤な疾患か、根治療法がなく症状が継続している疾患で、日本で最初に申請、または日本を含む世界同時申請が要件。効果を示す早期の臨床試験成績が望ましいが、非臨床データのみによる応募も可。優先審査を適用することにより、審査期間を6ヶ月まで短縮することを目指す。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> すべての研究分野で世界のトップレベルを維持している。NIHへの研究開発予算として、2013年度予算案で300億ドル投じられているだけでなく、民間企業からの資金も潤沢に研究機関に流れている。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究から医薬品開発への橋渡し研究を推進する国立先進トランスレーショナル科学センター（NCATS）が稼働を開始した。基礎研究を製品に持ち込むまで、迅速な治験も含め、精力的な展開が図られている。 長期にわたる国家戦略に基づいた成果から、世界のバイオ医薬品産業を引き続きリードしている。多数のバイオテックベンチャーが精力的に活動を展開している。バイオシミラー戦略には必ずしも積極的ではなく、バイオベター戦略を採る場合がほとんどである。2013年にADCの1つであるHerceptin-DM1（Roche-Genentech）が承認されるなど、第3世代バイオ医薬品開発研究についても積極的であり、例えばADCについては30件程度が治験中である。 「重篤或いは致死的な疾患や病状に対して、革新的な治療を提供」するため『ブレイクスルーセラピー制度』を創設。何らかの臨床試験でのエビデンスが必要。当局の集中的な助言、随時・段階的な申請資料が優先的に審査される。

俯瞰区分と研究開発領域
創薬基盤技術 医薬品

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・欧州：「ライフサイエンス&バイオテクノロジーの欧州戦略 2010」（2002年）、「健康への新しい戦略的アプローチ」（2007年）、「欧州市民とバイオテクノロジー2010」（2010年）などがある。FP7の一部であるCooperationプログラムにおいて「健康」への研究に61億ユーロが配分されている。同様に「食料・農業・バイオテクノロジー」に19.3億ユーロが配分されている。Horizon 2020において、バイオテクノロジーがキー技術の一つとされ、社会的課題への対応としてバイオ医薬品が挙げられている。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・英国：英国が強みをもつライフサイエンスのより一層の強化のため、2009年にライフサイエンス局（Office for Life Science）を設立、研究会議横断型研究プログラム6分野の一つ「高齢化：生涯の健康と幸福」に対して2011～2014年の4年間で1億9,600万ポンドを配分。また、同じく「世界の食料安全保障」に対して同4年間で4億4,000万ポンドを配分（科学・研究資金配分計画）。 ・ドイツ：BMBFは「国家研究戦略バイオエコノミー2030」（2010年）、「健康研究基本計画」（2010年）などを制定。医薬品開発計画「ファーマ・イニシアティブ」を2008年10月にスタートさせ、その中核となる「バイオ製薬コンテスト」に3つの研究コンソーシアムを選定し、5年間に総額1億ユーロを投入している。 ・「アンメットメディカルニーズに対して革新的な治療を提供」するために『プライオリティー・メディシンズ』制度を創設。臨床データを示すことが望ましいが、非臨床成績のみに基づく応募も可。アカデミアによる応募も可。各種助言、専門担当官の任命、相談窓口の設置などで優遇される。
中国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・QS大学世界ランキング（医療系）で清華大学が25位になるなど、確実にその位置を高めている。バイオ医薬関連においても成果を挙げつつある。第12次五カ年計画に「戦略的振興産業」として、バイオ薬品、バイオ医学工学の研究開発と産業拠点の整備、バイオ製造プラットフォームの建設をあげる。中長期計画として、「タンパク質研究」、重大特定プロジェクトとして「新薬開発」を掲げる。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・海外の模倣あるいは類似研究が多いが、国策を背景に、蘇州、上海中心に数千ある大小の企業が製品開発あるいはその周辺産業の発展に精力的に取り組んでいる。 ・2014年の中国のバイオ医薬製造業の生産額は2兆1000億元（約34兆7000億円）、医療機器が1900億元（約3兆1400億円）にのぼり、いずれも前年比で約18%増加した。治療ワクチンや抗体などの新薬、遺伝子組み換え植物の新品種、バイオベースマテリアルといった新製品の研究開発が進んでいる。「中国製造2025」における10課題の新製造産業振興策の一つとしてバイオ医薬をはじめとするバイオ医療を掲げる。
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ソウル大学、韓国科学技術院を初めとする有力大学で、バイオ医薬品開発に関連した研究が確実に進められ、国際的雑誌への掲載も見られる ・「生命工学育成法（1995年に遺伝工学育成法（1984年施行）を改正）」に基づき「第2次バイオテクノロジー育成基本計画（Bio-Vision 2016）397」（科学技術部（現・教育科学技術部））が2007年より実施されている。ここでは、2016年までに世界7位のバイオ大国（2006年時点で13-14位）となることが目標に掲げられ、当該分野における投資強化などが掲げられている。

韓国	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・科学技術基本計画においては7つの重点分野のうち新産業創出（新薬・保険医療など）、懸案関連特定分野（Risk Science、狂牛病、鳥インフルエンザなど）が、新成長動力ビジョンにおいては3大課題のうち先端融合産業と高付加価値サービス産業の一部（先端融合産業のバイオ製薬資源・医療機器、高付加価値食品産業および高付加価値サービス産業のグローバルヘルスケアが該当）が当該分野に大いに関連する。 ・バイオ医薬品のグローバルリーダーを目指す韓国政府のバイオシミラー産業育成政策に基づき、中堅製薬会社およびバイオベンチャーの研究開発が集中的に行われている。セルトリオン、LG生命科学、ハンファケミカル、サムスンバイオリジックスなど主要企業、バイオシミラーおよびバイオベターのグローバル事業化を活発に行っている。
----	---------	---	---	--

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

（註2）現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）引用資料

- 1) 「第1編バイオ医薬品開発の現状と展望、第1章タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから」『次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略』森下真莉子 監修，（東京：シーエムシー出版，2011）
- 2) Mullard A, “Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30” *Nat Rev Drug Discov.* 12, 5, 329-32 (2013)
- 3) JST-CRDS 調査検討報告書『革新的バイオ医薬品』CRDS-FY2013-RR-03（2014）を元に発足した事業である (<https://www.jst.go.jp/crds/pdf/2013/RR/CRDS-FY2013-RR-03.pdf>)（2017年2月アクセス）
- 4) Mitragotri S, Burke PA, Langer R., “Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies.” *Nat Rev Drug Discov.* 13, 9, 655-72 (2014)
- 5) 赤羽宏友「バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査：適用疾患と標的分子の広がり」『政策研ニュース』医薬産業政策研究所，No. 46, P.6-10（2015）
- 6) 松崎淳一「バイオ医薬品産業の現状と課題」『生物工学』91, 495-8（2013）
- 7) 青木謙治「バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く環境：医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること」『Mizuho Industry Focus』156（2014）
- 8) 日本貿易振興機構ソウル・センター「韓国バイオ産業及びバイオクラスターの現状」（2010）
https://www.jetro.go.jp/ext_images/jfile/report/07000295/korea_bio.pdf（2017年2月アクセス）
- 9) 酒向浩二「2025年の製造強国入りを目指す中国の新製造業振興策：2015年度中国商務部国際貿易経済合作研究院への委託調査」『みずほりポート』みずほ総合研究所（2016），
<http://www.mizuho-ri.co.jp/publication/research/pdf/report/report16-0627.pdf>（2017年2月アクセス）

- 10) 厚生労働省医政局経済課 委託事業 報告書「後発医薬品の産業振興及び安定供給確保対策事業」みずほ情報総研株式会社（2014年3月）、
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000096678.pdf>（2017年2月アクセス）
- 11) ヒューマンサイエンス振興財団「平成25年度規制動向調査報告書 核酸医薬品の開発と規制の動向」HSレポート No.82（2014）、http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no82.pdf（2017年2月アクセス）
- 12) 特許庁「平成26年度 特許出願技術動向調査報告書（概要）抗体医薬」（2015）、
https://www.jpo.go.jp/shiryuu/pdf/gidou-houkoku/26_11.pdf（2017年2月アクセス）
- 13) 赤羽宏友「バイオ医薬品（抗体医薬品）の研究開発動向調査：次世代型抗体への分子構造変化」『政策研ニュース』医薬産業政策研究所，No.47，P.6-11（2016）
- 14) 厚生労働省『医薬品産業ビジョン2013』（平成25年6月26日）、
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/vision_2013.html（2017年2月アクセス）
- 15) 健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定）、
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/suisin/ketteisiryou/dai2/siryuu1.pdf>（2017年2月アクセス）

3.2.10 核酸医薬

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

核酸医薬品とは、比較的分子量の大きな核酸 (DNA、RNA) およびその化学修飾体を用いた医薬品である。現状では、配列特異的に mRNA を抑制するもの (siRNA、アンチセンス核酸など)、抗体のように酵素、レセプター、サイトカインなどに結合し薬効を示すもの (核酸アプタマー)、免疫を賦活化するもの (アジュバント) などがある。さらに、今後の研究開発によっては、mRNA を導入し生体内でタンパク質を作らせるものや、CRISPR/Cas9 のようなゲノム編集に核酸を使用するものなど、様々な形態が含まれると考えられる。

核酸医薬品は、mRNA を配列特異的に標的とすることができる。このため、低分子医薬品、抗体医薬品では作用できなかった標的タンパク質も阻害することが可能であり、これまで治療が困難であった疾患に対しても医薬品の開発が期待できる。また、同じ DNA、RNA を原料とするため、毒性の問題も低分子化合物に比べてコントロールし易いという利点がある¹⁴⁾。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

核酸医薬品開発は、2001 年の siRNA (21 塩基の 2 本鎖 RNA) の発見により、一大開発ブームとなった。しかし、実際の生体内で効果を発揮するには、有効なデリバリー法が必要であるとわかり、2010 年代初めには複数の大手製薬会社が siRNA 医薬の開発から撤退するなど、氷河期を迎えた。その後、海外ベンチャーが主体となり、肝臓に対して有効なデリバリー法が複数開発され、ここ数年で大きく前進している。

<siRNA>

siRNA は 21 塩基の 2 本鎖 RNA であり、生体内で RISC (RNA-induced silencing complex) と呼ばれる RNA-タンパク質複合体を形成し、相補的な配列を持つ mRNA を切断することにより、タンパク質の発現を抑制する。基本特許を米国ベンチャー Alnylam 社が所有しており、当初は高額なライセンス料が話題となった。現在では、個別の医薬品に対応したリーズナブルなライセンス料となっている。また、国内外の複数のベンチャーは二本鎖中にミューテーションの挿入、siRNA の鎖長・構造の改変、化学修飾などで Alnylam 社所有の特許を回避し、研究開発を進めている。

siRNA は細胞レベルでは mRNA を効率的に阻害可能なため、臨床への応用が期待された。しかし、個体レベルで効果を発揮するためには有効なデリバリーシステムが必要であることがわかり、その開発に 10 年以上を要した。現時点では、脂質ナノパーティクル、リポソームを使ったデリバリー法や、GalNAc と呼ばれる糖リガンドを結合した修飾 siRNA により、肝臓への効率的なデリバリーを達成している。特に Alnylam 社の保有する GalNAc 結合型修飾 siRNA は、皮下投与が可能であり、血中に移行し肝臓へのデリバリーが高効率であることから、同社の多くのパイプラインで使用されている⁵⁾。このように、リガンドと siRNA を単純に結合することで効率的なデリバリーが可能なることから、現在では様々なリガンド、あるいは抗体を結合させるデリバリー法の開発が進められている。

siRNA を用いた核酸医薬品は、2016 年 7 月時点で第三相臨床試験に 5 品目が進んでお

り、これまでの良好な臨床試験結果から、数年以内いくつかは市場に出ることが期待される。

日本では、日東電工がデリバリー法として、ビタミンA誘導体を含有したリポソームを開発し、siRNAによる肝硬変、肝線維症に対する第一相臨床試験を進め、Bristol-Myers Squibb社とライセンス契約を締結（2016年11月）している。また、協和発酵キリンは癌に特化したsiRNAデリバリー技術の開発を進めている。中外製薬・ナノキャリア社（2015年3月）、東レ・ボナック社（2016年1月）のように大手企業とベンチャー企業の提携も盛んになっている⁶⁾。

＜アンチセンス核酸＞

アンチセンス核酸は、アンチセンス核酸の分子内のDNA部分と標的とする遺伝子のmRNAがDNA/RNA二本鎖を形成することで、RNA分解酵素（RNase H）による認識を促し、配列特異的にmRNAを切断することにより、タンパク質の発現を抑制する。また、pre-mRNAと二本鎖を形成しスプライシングを調節するものや、microRNAを阻害するような異なるメカニズムのアンチセンス核酸もある。

アンチセンス核酸は1990年以前から研究開発が進められている。siRNAの登場により、開発が下火になった時期もあったが、2'-OMe RNA, 2'-MOEのような2'-修飾核酸や国内で発明されたLNAなどの架橋型核酸の使用により、高機能化が実現され、近年、注目を集めている。特に、2'-修飾核酸や架橋型核酸を両末端に持つアンチセンス核酸はmRNA切断活性が高くgapmerと呼ばれている。これらのアンチセンス核酸はsiRNAとは異なり、デリバリー法がなくても個体レベルで効果を示すことが特徴の一つである。また、2013年に全身投与型のアンチセンス核酸（Mipomersen、家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）に対する薬剤）が上市したことも大きな牽引材料となっている。2016年には、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するExondys 51 (eteplirsen) と脊髄筋萎縮症に対するSpinraza (nusinersen) の2剤が、米国で承認されている（いずれもスプライシング制御型アンチセンス核酸）。リーディングカンパニーは、米国ベンチャーIonis社であり、複数のアンチセンス核酸を第三相臨床試験に進めている⁷⁾。日本では、日本新薬、第一共がスプライシング調節型のアンチセンス核酸の開発を進めており、どちらもデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して、臨床試験に入っている⁶⁾。

アンチセンス核酸の問題点は“安全性”である。臨床試験では、しばしば肝毒性が指摘されており、Ionis社のIONIS-TTR_{Rx}が第三相臨床試験で血小板減少の理由で臨床試験差し止めがあったことも記憶に新しい（2016年5月）。また、最近の毒性に関する研究では、gapmerタイプのアンチセンス核酸が核内でpre-mRNAをターゲットしていることが明らかになり、その毒性がgapmerのオフターゲット効果（標的遺伝子以外の類似した配列を有する遺伝子に対する効果）により、生じていることが指摘されている^{8, 9)}。pre-mRNAは、エキソン領域に比べて、平均約20倍長いイントロン領域を含んでいるので、単純計算するとエキソンのみのmRNAをターゲットとするsiRNAに比べて、約20倍の頻度でオフターゲットが生じることになる。また、gapmerの至適な長さは15塩基と比較的短く、認識配列長が19塩基のsiRNAに比べると、確率的にオフターゲットの出現頻度が高いと言える。ただし、培養細胞レベルでの実験では、経験的にgapmerの毒性が出ることはそれほど頻繁でないことが知られている。さらに、特異的配列を使用することによりオフタ

ターゲットの可能性は低減できるため、このレベルのオフターゲットは大きな問題とはならないのかもしれない。何れにせよ、特に pre-mRNA を標的とする gapmer などの核酸医薬品は、前臨床試験において、オフターゲット配列解析や毒性試験を慎重に進める必要が出てくると考えられる。一方、修飾核酸に由来する毒性に関しては、Ionis 社が LNA と比較して毒性の少ない架橋型核酸として cEt 核酸 (constrained ethyl nucleoside analogs) を独自に開発し⁷⁾、これを用いたアンチセンス核酸 (2.5 世代) の臨床試験を進めている。日本でも大阪大学が中心となり、安全性の高い架橋型核酸の開発を始めている¹⁰⁾。第一三共も ENA と呼ばれる架橋型核酸を開発し、これを用いたアンチセンス核酸の開発を行っている¹¹⁾。これらのように、安全性向上、特許回避を目的とした、LNA に続く新たな架橋型核酸の開発が進められている。LNA に関しては、欧州ベンチャー Santaris 社 (2014 年に Roche 社が買収) の所有する独占特許が 2017 年 3 月に切れることから、それに合わせて参入する製薬会社の有無についても注目が集まっている。ただし、架橋型核酸はモノマー合成に手間がかかり、価格が高価であることが、医薬品開発をする上で不利な点と言える。例えば、LNA モノマーは合成に十数ステップが必要であり、価格も RNA に比べて数倍である。架橋型核酸に限らず、医薬品として、新しい修飾核酸を開発する場合には、大量製造・コストを見据えたデザインを考える必要がある。

アンチセンス核酸のマウス静脈内投与後の動態をみると、肝臓、腎臓に集まることが知られている。疾患の適用範囲拡大や、投与量減少による安全性の向上には、siRNA と同様にデリバリー法の開発が重要となる。Ionis 社は、アンチセンス核酸に、siRNA のデリバリーでも使用されている GalNAc を結合することにより、肝臓で約 10 倍以上効果を上げることができることを発表している¹²⁾。特にアンチセンス核酸は、siRNA に比べて生体内安定性が高いので、このようなりガンドや抗体と核酸を直接結合するようなデリバリー法の開発が今後メインになると考えられる。また、一方で、アンチセンス核酸は脳関門を通過することはできないが、脳脊髄液への髄腔内投与により、脳実質全体に分布させることができることが知られており、様々な中枢神経疾患への適用が期待されている¹⁾。

gapmer は核内で作用し、pre-mRNA をターゲットとすることを述べたが、このことは核内の長鎖 ncRNA (lncRNA) もターゲットできることを意味している¹³⁾。lncRNA の転写やエピジェネティクスの調整や、疾患との関連性が報告されており、gapmer やアンチセンス核酸を用いた lncRNA をターゲットとした新しい創薬の可能性も期待される。

<microRNA>

microRNA は 21~25 塩基の一本鎖 RNA であり、発生・分化など様々な生命現象を制御している。数多くの疾患に関与することも明らかになっており、アンチセンス核酸による microRNA の阻害や、microRNA 自身を導入するといった microRNA 医薬品という新しい概念が提唱されている。近年、microRNA に関する学術レベルでの論文が多かったことから、がんを含む様々な疾患への適用の可能性が期待されている¹⁴⁾。microRNA に対するアンチセンスにおいても架橋型核酸の使用が高い効果を得るために必要であり、この分野の臨床試験は LNA の特許を保有している Santaris 社 (現 Roche 社) と、Regulus 社 (Anlylam 社と Ionis 社のジョイントベンチャー) が牽引している。Santaris 社の Miravirsen (HCV 治療薬) は microRNA-122 に対するアンチセンス核酸であり、第二相臨床試験に進んでいる。一方、Regulus 社も、GalNAc 結合型で架橋型核酸 cEt を用いた

アンチセンス核酸により、同じく **microRNA-122** をターゲットとした **HCV** 治療薬の臨床研究を進めている¹⁵⁾。**microRNA** 自身を導入する方法では、米国ベンチャーである **Mirna** 社、**miRagen** 社が臨床試験を行っている。また、国内では、岐阜大において独自の **microRNA** 安定化技術を開発し、動物のがんに対する臨床試験を行っている¹⁶⁾。

microRNA を狙った核酸医薬品のメリットは、一般的に一種類の **microRNA** が複数の遺伝子発現を調節していることから、一種類の **microRNA** をターゲットとして複数の作用点での効果を発揮できることである。一方で、学術レベルでの動物を用いた研究では、薬効が十分でないことが往々にしてあり、複数の **microRNA** を狙うことや、他の薬剤との併用が必要となる場合が多い。

以上のように、**microRNA** に関連する核酸医薬品は未知な部分が多いが、新しいタイプであり、今後の進展が期待されている。

<核酸アプタマー>

核酸アプタマーは、抗体のようにターゲット分子を認識する核酸であり、その標的となりうる分子は、タンパク質、脂質、糖、低分子化合物、金属イオンと多岐に渡る。**VEGF** に結合し阻害する核酸アプタマーである **Macugen**（ファイザー社）が、加齢性黄斑変性症治療薬として、2008年に国内で承認され上市されている¹⁷⁾。また、現在、6件の臨床試験が行われており、内2件が第三相臨床試験に入っている¹⁸⁾。ただし、日本では、国内ベンチャー リボミック社が日本の製薬企業複数社と提携し、臨床試験に向けた開発を進めている¹⁹⁾。

核酸アプタマーは作用様式が抗体と同じため、しばしば比較される。核酸アプタマーは修飾などによるチューニングが容易であり、ターゲット分子の適用範囲も広いという利点がある。しかし、血中滞留性、安定性、薬価では抗体に及ばず、また、効果および全身投与での安全性の担保が今後の課題となっている。例えば、核酸アプタマーの **Macugen** は同じ **VEGF** を標的とする抗体医薬品 **Lucentis** に効果の面で劣り、市場から撤退している。また、**Factor IXa** に対する全身投与型の核酸アプタマーはアナフィラキシー症状が現れたため、第三相臨床試験が中止となった（2015年）。

一方で、核酸アプタマーを低分子医薬品や **siRNA**/アンチセンス核酸のデリバリーに使った検討が基礎研究で盛んになっており、ドラッグデリバリーシステムとしての進展も期待される。核酸アプタマーはセレクトクス法と呼ばれるセクションと **PCR** 法を何度も繰り返す分子進化的手法によって取得される。これをさらに改良し、修飾核酸を用いて、より高機能で安定性、安全性に優れた、抗体医薬品に匹敵する核酸アプタマーをダイレクトに取得しようとする試みが国内外で盛んに行われている。核酸アプタマーの学術的研究は未成熟であり、他の核酸医薬品に比べて伸びしろが大きいとも言える。

<その他の核酸医薬品>

その他の核酸医薬品として、免疫を賦活化する核酸アジュバント、**mRNA** 自身の導入、核酸デコイ、核酸触媒（**DNAzyme**、**Ribozyme**）が注目されている。

核酸アジュバントは主に **TLR-9** のアゴニストである **CpG** 含有 **DNA** 核酸であり、**TLR** を介して、免疫細胞を賦活化する。すでに、がんを標的とした臨床試験に複数の医薬品が入っている³⁾。核酸医薬品と呼ぶべきかは議論があるかもしれないが、**mRNA** 自身を導入するタイプには、がんの **mRNA** を樹状細胞（**Dendritic Cell**）に導入して、患者に戻すと

いう手法の免疫療法が第三相臨床試験に進んでいる⁴⁾。これらの免疫を対象とした核酸医薬品は、ここ数年のがんに対する免疫療法の盛り上がりにより、特に注目を集めている。日本では医薬基盤・健康・栄養研究所で、CpG 核酸を用いたがん治療の研究が進められている¹⁹⁾。

核酸デコイは、日本のバイオベンチャー アンジェス MG 社が NF- κ B を阻害するデコイを開発している。アトピー性皮膚炎を対象とした第三相臨床試験に進んでいたが、有意差が見られず中止となった。現在は、キメラデコイと呼ばれる複数のターゲットを阻害する核酸デコイの開発を複数の疾患に対して行っている²⁰⁾。

核酸触媒 (DNAzyme、Ribozyme) は、核酸自体が mRNA を切断する活性を有し、ターゲット mRNA の発現を抑制する。最近報告された活性の高い DNAzyme を米国ベンチャーが中心になって臨床研究を行っている²¹⁾。

核酸医薬品の国内外での臨床試験状況は、2015 年 10 月末時点において、世界で 43 社、141 件が進められており、米国が企業数の約 6 割、臨床試験の約 7 割を占めている。欧州の企業は 8 社で 21 件、日本企業は 4 社で 7 件、中国および韓国企業は見いだせなかった。つまり、核酸医薬品の臨床での開発は米国籍のベンチャー企業が大きく先行し、それを欧州、日本が追っているという状況である。疾患別に見ると、初期はがんやウイルス疾患に集中していたが、近年では、がん、神経・筋疾患、内分泌・代謝系疾患、感染症および皮膚疾患と様々な疾患分野に拡大している⁶⁾。

今後、どのタイプの核酸医薬品が主流となり、市場を形成していくかについては、様々な要因 (知財、薬価、疾患の種類、安全性など) があり、現時点では明確ではない。ただ、今後、siRNA とアンチセンス核酸が複数市場に入ることで、核酸医薬品の効果と安全性に対する認識が深まりつつ、がんや感染症に対するブロックバスターが登場し、抗体医薬品の様に巨大な市場を形成する可能性があると考えられる。

(3) 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)

- ・ 2016 年 9 月、武田薬品は、CD71 に対する抗体の Fab ドメインと修飾核酸を含む siRNA を結合させ、マウスに投与することにより、心臓、および、骨格筋で高いノックダウン活性を実現できることを発表した²²⁾。静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与の何れにおいても 50%を超えるノックダウン効果を示しており、特に筋肉内への直接投与では約 80%の発現抑制を示した。さらに静注投与の実験では、肝臓、腎臓でのターゲット遺伝子の発現抑制はあまり見られず、ターゲットとする筋肉組織のみで高いノックダウンを示すという抗体による特定組織への有効なターゲティングが実現した結果であった。今後、このような抗体と核酸を結合させるタイプの核酸医薬の研究開発が加速するとともに、どのようなレセプターをターゲットすることがそれぞれの組織、および、癌などの疾患部位へのターゲティングに有効であるのかという探索研究も盛んになると考えられる。
- ・ 2016 年 10 月、Alnylam 社の家族性アミロイドーシスに対する siRNA 医薬品 revusiran (GalNAc 結合型) は第三相臨床試験でのプラセボとの間の死亡症例の不均衡がみられたため開発中止となった⁵⁾。同社は、脂質ナノパーティクルを用いた家族性アミロイドー

シスに対する siRNA 医薬品 Patisiran の第三相臨床試験、複数の GalNAc 結合型の siRNA 医薬品の第一相、第二相臨床試験を進めており、今後の臨床試験の推移が注目される。

- ・アンチセンス核酸と RNA の二本鎖の核酸（ヘテロ核酸）を用いることにより、生体で高い抑制効果を発揮できることを、東京医科歯科大学が報告した²³⁾。新しいタイプの核酸医薬品として期待されており、国内ベンチャー レナセラピューティクス社に技術移転し、医薬品開発を進めている。
- ・Ionis 社は 5'末端に特殊な修飾を加えることで、一本鎖 RNA でも二本鎖の siRNA と同様に RNA 干渉を引き起こすことを発表した²⁴⁾。その後、架橋型核酸（LNA）の高活性化²⁵⁾や、microRNA 医薬²⁶⁾にこの技術を利用するという報告がなされている。特に microRNA を細胞に補充する方法において、一本鎖 microRNA では低効率である問題を解決しうる技術になる可能性が期待されている。
- ・アンチセンス核酸の肝毒性のメカニズムについて、最近、複数の知見が報告されている。Ionis 社が *Nucleic Acids Research* 誌に⁸⁾、塩野義製薬が *Scientific Reports* 誌に発表した研究成果によると⁹⁾、gapmer の肝毒性は、RNase H1 による切断活性に依存的であり、転写プロファイルの検索の結果から、相同配列を有する長いイントロンを持つ複数の pre-mRNA をオフターゲット効果により抑制していることが判明した。すなわち、gapmer で生じる毒性は、ターゲット以外の意図しない pre-mRNA を切断することによって引き起こされていることが示唆され、アンチセンス核酸の配列の選択の重要性が指摘された。
- ・Ionis 社は mRNA の 5'非翻訳領域を狙ったアンチセンス核酸によって、翻訳レベルでタンパク質の増量が可能であることを報告した²⁷⁾。同様にターゲットタンパク質量を増やす現象は siRNA においても RNAa として知られており、新たな核酸医薬品の可能性を期待させる。
- ・協和発酵キリンが siRNA 活性を増強する化学修飾を見出し、第 1 回日本核酸医薬学会で発表した²⁸⁾。Ago2 との親和性に着目した構造生物学的解析によるものであり、日本発の技術として今後の発展が期待される。
- ・細胞小胞エクソソームを用いた、siRNA をデリバリーする技術が注目されている。最初の報告はマウス脳にデリバリーする内容であり²⁹⁾、その後、ハンチントン病に適用した動物実験など³⁰⁾、複数の研究成果が報告されている³¹⁾。より安全で、脳へのデリバリーも可能とする、核酸医薬品のデリバリー技術の一つとして期待されている。
- ・ハーバード大は、細胞内に導入された脂質製剤化 siRNA がエンドソームから放出される様子を報告した³²⁾。このような核酸の細胞内動態観察は siRNA やアンチセンス核酸のデリバリーシステムの研究開発に非常に役立つ技術である。
- ・電荷を調節した mRNA/脂質複合体を血中に投与することにより、樹状細胞に非常に効率よくデリバリーできることが報告された³³⁾。現在、黒色腫を対象とした第一相臨床試験が行われている。この手法は様々な癌抗原の発現に対しても応用可能であり、がん免疫療法やウイルスに対する RNA ワクチンとして期待される。
- ・ここ数年、市販の動物に対する siRNA および mRNA の脂質系 *in vivo* 導入試薬の性能がかなり向上している。特に ThermoFisher 社が販売する Invivofectamine®は siRNA

(1 mg/kg) の静注投与により、肝臓で約 85 % のノックダウン効率を達成しており、ED50 は 0.1 mg/kg である³⁴⁾。さらに、肝臓には蓄積せずに肺や脾臓にのみに導入する脂質系導入試薬を開発中とのことである。医薬品として、製薬会社への供給も視野に入れており、今後の動向を注視する必要がある。

- ・修飾核酸を用いたアプタマーの開発に向けて、英国 MRC 研究所の Holliger らが進化工学的手法により、5 種類の修飾核酸の使用を可能とするポリメラーゼを開発した³⁵⁾。また、同様の手法を用い、修飾核酸を用いた核酸触媒 (DNAzyme、Ribozyme) の開発にも成功している³⁶⁾。国内でも修飾核酸を用いた高機能アプタマーの開発を複数の機関で進めており^{37, 38)}、今後の研究の進展が期待される。
- ・核酸を大量に安価に合成する方法として、これまでの固相合成に代わり、液相合成の技術が開発され、国内の味の素³⁹⁾、四国核酸化学⁴⁰⁾が生産を始めている。四国核酸化学は JST が支援を行っていた液相核酸合成技術を用いて 2015 年に設立されたベンチャー企業である。
- ・核酸医薬品は、欧米ともに、既存の ICH ガイドラインに従って開発を行っているが、日本では、世界に先駆けて核酸医薬に特化したガイダンスの策定を目指す動きが始まっている。ガイドラインの整備により、開発の道筋が明確になれば、核酸医薬品の開発スピード、成功率が上がると共に、さらなる企業の参入を促す効果も期待される。日本が世界をリードし、日米欧の国際協調のもとで、日本だけが規制によって不利になることのないように、それぞれの核酸医薬品に応じた規制を策定することが重要である。

(4) 科学技術的課題

- ・最も重要な課題は、デリバリー技術の開発である。肝臓へのデリバリーでは、GalNAc などのリガンドや脂質ナノパーティクルを用いることにより、現実的な核酸医薬品の創出が可能になった。同様に他の組織へのデリバリーが可能となれば、核酸医薬品の適用範囲は大きく広がると考えられる。動物個体レベルでの研究には、動物実験施設、核酸医薬品の大量合成など、設備や多額の研究資金が必要となり、一般のアカデミアの研究者では難しい。アカデミアと企業の共同研究を促進する施策、あるいは、核酸の動物個体での効果、生体内動態の評価を手助けする支援策・研究機関の設置が望まれる。
- ・修飾核酸技術は、核酸医薬品の生体内安定性向上、高機能化、安全性の向上、デリバリー法の開発において、非常に重要な技術である。日本の核酸化学研究は長い歴史と高い国際的レベルにあり、LNA などの架橋型核酸および 2'-OMe RNA も日本発の技術である。今後の核酸創薬の基盤技術となる、創薬の視点からの新しい核酸化学技術の創製が期待される。
- ・核酸医薬品が安全性の問題で臨床試験をドロップアウトしていることから、安全性の担保が重要な課題となっている。特に個体レベルでの毒性発現のメカニズムの解明、その回避法に関する基礎研究の重要性が高まっている。
- ・核酸医薬品の製造は、海外メーカーへの受注が混み合い、納期に時間が掛かることが問題となっている。国内製薬会社の迅速な臨床開発を進めるためには、GMP 基準である核酸製造設備の整備の必要性がさらに高まると考えられる。

（5）政策的課題

- ・ 核酸医薬品はがんの治療薬としての期待が特に高いと考えられる。例えば、複数の siRNA によって複数のターゲットを同時に抑制可能であることが知られている。これは、薬剤耐性が問題となっているがん治療において有効な医薬品となり得る。しかしながら、腫瘍へ核酸医薬品をデリバリーすることが最大の問題である。がんの臨床分野、デリバリー分野などの研究者を含めた総合的なプロジェクトの施策が望まれる。
- ・ 遺伝子の変異を伴う単一遺伝子疾患の患者数は必ずしも多くはないが、これら疾患の多くは治療法がなく、患者・家族の QOL を考えると決して無視することができない。ドライバー変異で生じる小児がん、または、ある種の単一遺伝子疾患に対しては、遺伝子の変異を認識できる核酸医薬品でアプローチができると考えられる。例えば、米国で承認された核酸医薬品 3 剤（Mipomersen⁴¹⁾、Eteplirsen⁴²⁾、Nusinersen⁴³⁾）は、希少疾患に対する治療薬である。このように希少がんや希少疾患に対して、Deep シークエンスによる次世代シーケンサーを用いた原因遺伝子の解明やゲノム編集を使ったモデル動物作成などの基盤研究を推進すると共に、治療のための核酸医薬品をも開発する、基礎研究から実用化までを一気通貫した産官学連携プロジェクトを期待する。

（6）キーワード

siRNA、アンチセンス核酸、アプタマー、miRNA、修飾核酸、ドラッグデリバリー、SELEX 法

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 核酸科学の研究では古くから世界を牽引している。大学では基礎から開発を目指した研究への転換が見られる。 国際核酸化学シンポジウムなどの関連学会を毎年開催し、基礎研究者間の情報交換も活発に行われている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 大学医学部や国研などを中心に核酸医薬の開発研究が活発化。 日本核酸医薬学会がスタートした（2015年）。 大学、研究機関から企業への技術移転が弱い。 「革新的バイオ医薬品事業」（2014年～）において、核酸医薬品創出に関わる複数のプロジェクトの採択を行っている。 平成27年度「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」の一つのテーマとして、「核酸医薬のDDS技術開発」を策定している。 現在までに日本発の核酸医薬品は上市されていない。国内製薬企業の多くが核酸医薬研究に参入しており、国内4社で臨床試験を開始している。アンジェスMG社、リボミック社、ジーンケア社、ボナック社、アクアセラピューティクス社、レナセラピューティクス社など独自技術を利用した国内ベンチャーがある。 日東電工が世界的なオリゴヌクレオチド製造企業であるAvecia社（米国）とGirindus America社（米国）を相次いで買収した。 ジーンデザイン、住友化学、神戸天然化学などの国内企業が、臨床試験レベル（GMP基準）での核酸医薬品の受託合成を始めている。 核酸医薬品を大量に安価に合成する方法として、これまでの固相合成に代わる液相合成の技術が開発され、国内の味の素、四国核酸化学が生産を始めており、核酸医薬品製造において高いレベルにある。 平成25年度「イノベーション実用化ベンチャー支援事業」において、複数の核酸医薬創薬ベンチャーが採択されている。 レギュラトリーに関して世界に先駆けて核酸医薬に特化したガイダンスの策定を目指す動きが始まっている。
米国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> NIHなどの複数のグラントで、siRNA、アンチセンス核酸、microRNA、アプタマー、リボザイムの各分野プロジェクトに対して、助成を行っている。 特に基礎的な核酸化学研究は大学や国の研究所ではあまり行われておらず、Ionis社などの企業が先行しているのが現状である。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> Alnylam社、Ionis社がリーディングカンパニーとして応用研究、臨床研究を進めている。また、大学からの技術移転も活発に行われている。 世界的な核酸医薬の学会であるOligonucleotide Therapeutics Society (OTS)の本部がサンディエゴに置かれている⁴⁴⁾。 ベンチャー企業が中心となり活発に核酸医薬開発が行われている。 Ionis社、Alnylam社共に、複数の核酸医薬品に関して第三相臨床試験を進めており、数年後には上市すると考えられる。 Agilent社やAvecia社、Girindus America社など核酸受託製造企業も層が厚く、特にAvecia社は臨床試験の製造経験があり、FDAへの対応ノウハウを有する（Avecia社とGirindus America社は現在日東電工の子会社）⁴⁵⁾。
欧州	基礎研究	◎	↘	<ul style="list-style-type: none"> 日本とともに古くから核酸化学の基礎研究をリードしており、核酸医薬品の候補となる優れた素材を多数産み出している。 近年は徐々に基礎研究者数が減少している。

俯瞰区分と研究開発領域
創薬基盤技術
医薬品

欧州	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・2010年にデンマークに NanoCAN (Nanomedicine Research Center for Cancer Stem Cell-Targeting Therapeutics) が設立され、核酸医薬の素材やデリバリー技術、スクリーニング技術の開発が行われている⁴⁶⁾。 ・ライフサイエンスからナノテクノロジーを指向した研究への転換も見られる。 ・欧州連合 (EU) では、科学分野の研究開発の支援プログラムとして、Horizon2020 が進められており、siRNA、アンチセンス核酸、DDS の開発研究への助成がある。 ・Santaris 社 (デンマーク) が架橋型人工核酸を搭載したアンチセンス医薬の開発を精力的に進めている。複数の候補品に対して第二相臨床試験が行われており、実用化が期待される。 ・ISARNA 社 (ドイツ) もアンチセンス医薬の臨床試験を行っている。 ・原料生産に関しては、BioSpring 社 (ドイツ) が GMP レベルの核酸合成技術を有する⁴⁷⁾。
中国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・核酸化学に関する基礎研究は弱く、新しい素材の開発はほとんど見られない。 ・核酸アプタマー、microRNA に関する学術論文の発表が増えている。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・microRNA、RNAi に関する応用研究が行われている。 ・Suzhou Ribo Life Science 社は、Life Technologies 社 (米国) と提携して RNAi の応用研究を進めている⁴⁸⁾。 ・RNAi に特化した学会 (RNAi China) があるが、国内学会レベルにとどまる⁴⁹⁾。 ・原料生産に企業が力を入れ始めている。 ・Hongene Biotechnology 社はアミダイト体の生産、販売を行っており、規模を拡大している。日本支社も設立されている⁵⁰⁾。 ・Ribobio 社はオリゴヌクレオチドの大量生産に着手した模様⁵¹⁾。 ・核酸医薬開発では Sirnanomics 社が皮膚創傷治癒を標的とした siRNA を開発しており、臨床試験段階 (中国国内) にある⁵²⁾。また、Biomics Biotechnologies 社も RNAi を基にした核酸医薬開発を行っている⁵³⁾。
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究にはあまり力を入れておらず、他国で開発された素材や基礎技術を利用した研究が主である。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・RNAi に関する研究が盛んに行われている。Bioneer 社では、PEG と脂質と siRNA を組み合わせた自己会合型ナノ粒子 (SAMiRNA) を用いて固形がんや COPD に対する創薬を行っている⁵⁴⁾。 ・ST-Pharm 社ではオリゴ薬物 CMO として 2003 年より GMP レベルのオリゴ合成施設を設立。アミダイト体の大規模生産を行っている⁵⁵⁾。また、SELEX 法の基本特許が切れたことから、アプタマーのスクリーニングを行う会社が増えてきている。Aptamer Sciences 社では SomaLogic 社 (米国) からライセンスを受けてウリジン誘導体を含むアプタマーを提供している⁵⁶⁾。

(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

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↗ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↘ : 下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Springer Nature, WEB FOCUS, “RNA-based therapies”
<http://www.nature.com/focus/rna-based-therapies/index.html> (2017年2月アクセス)
- 2) Sridharan K, Gogtay NJ. “Therapeutic nucleic acids: current clinical status.” *Br J Clin Pharmacol.* 82, 3, 659-672 (2016)
- 3) Muralidhara BK, et al., “Critical considerations for developing nucleic acid macromolecule based drug products.” *Drug Discov Today.* 21, 3, 430-44 (2016)
- 4) Sullenger BA, Nair S. “From the RNA world to the clinic.” *Science.* 17, 352, 6292, 1417-1420 (2016)
- 5) Alnylam Pharmaceuticals, Inc. “RNAi Roundtable: Advances in Delivery of RNAi Therapeutics with Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-siRNA Conjugates”
<http://www.alnylam.com/capella/roundtables/esc-galnac-sirna-conjugates/> (2017年2月アクセス)
- 6) 特許庁特許庁総務部企画調査課 “平成27年度 特許出願技術動向調査報告書：核酸医薬” (平成28年3月) https://www.jpo.go.jp/shiryoku/pdf/gidou-houkoku/h27/27_11.pdf (2017年2月アクセス)
- 7) Ionis Pharmaceuticals HP, <http://www.ionispharma.com/> (2017年2月アクセス)
- 8) Burel SA, et al., “Hepatotoxicity of high affinity gapmer antisense oligonucleotides is mediated by RNase H1 dependent promiscuous reduction of very long pre-mRNA transcripts.” *Nucleic Acids Res.* 44, 5, 2093-2109 (2016)
- 9) Kasuya T, et al., “Ribonuclease H1-dependent hepatotoxicity caused by locked nucleic acid-modified gapmer antisense oligonucleotides.” *Sci Rep.* 6, 30377 (2016)
- 10) 小比賀聡, “毒性ゼロに向けた革新的核酸医薬プラットフォーム構築：デュアル修飾型人工核酸の創製・探索・評価” 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業,
<http://www.i-biomed.jp/subject/2014/04/> (2017年2月アクセス)
- 11) 第一三共株式会社 ニュースリリース, “デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤の国内臨床試験開始について” <http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/006411.html> (2017年2月アクセス)
- 12) Prakash TP, et al., “Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice.” *Nucleic Acids Res.* 42, 13, 8796-8807 (2014)
- 13) 産業技術総合研究所 研究成果記事 “細胞核内にある機能不明の RNA を個別に分解する方法を開発” (2009), http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2009/pr20090616/pr20090616.html (2017年2月アクセス)
- 14) van Rooij E, Kauppinen S. “Development of microRNA therapeutics is coming of age.” *EMBO Mol Med.* 6, 7, 851-864 (2014)
- 15) Regulus Therapeutics Inc. HP, <http://regulusrx.com/> (2017年2月アクセス)
- 16) プレリリース “岐阜大学、関東化学と核酸医療研究用試薬の製造販売契約締結” (2016年5月24日) 株式会社日本工業新聞社 (フジサンケイビジネスアイ),
<http://www.innovations-i.com/release/21699.html> (2017年2月アクセス)

- 17) U.S. Food and Drug Administration, “FDA Approves New Drug Treatment for Age-Related Macular Degeneration”
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2004/ucm108385.htm> (2017年2月アクセス)
- 18) 株式会社リボミック HP, <http://www.ribomic.com/index.html> (2017年2月アクセス)
- 19) 石井健研究室 “研究概要” 医薬基盤・健康・栄養研究所 アジュバント開発プロジェクト,
<http://www.nibiohn.go.jp/adjuvant/research.html> (2017年2月アクセス)
- 20) アンジェス MG 株式会社 HP, <http://www.anges-mg.com/> (2017年2月アクセス)
- 21) Zhijie Xu, Lifang Yang. “Small-molecule Nucleic-acid-based Gene-silencing Strategies.”
InTechOpen, IN TECH d.o.o,
<http://www.intechopen.com/books/nucleic-acids-from-basic-aspects-to-laboratory-tools/small-molmolec-nucleic-acid-based-gene-silencing-strategies> (2017年2月アクセス)
- 22) Sugo T, et al., “Development of antibody-siRNA conjugate targeted to cardiac and skeletal muscles.” *J Control Release*. 237, 1-13 (2016)
- 23) Nishina K, et al., “DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing.” *Nat Commun*. 6, 7969 (2015)
- 24) Murray SF, et al., “Single-stranded siRNAs activate RNAi in animals.” *Cell*. 150, 5, 883-894 (2012)
- 25) Chang W, et al., “Systematic Chemical Modifications of Single Stranded siRNAs Significantly Improved CTNNB1 mRNA Silencing.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 26, 18, 4513-4517 (2016)
- 26) Matsui M, Prakash TP, Corey DR. “Argonaute 2-dependent Regulation of Gene Expression by Single-stranded miRNA Mimics.” *Mol Ther*. 24, 5, 946-955 (2016)
- 27) Liang XH, et al., “Translation efficiency of mRNAs is increased by antisense oligonucleotides targeting upstream open reading frames.” *Nat Biotechnol*. 34, 8, 875-880 (2016)
- 28) 日本核酸医薬研究会プログラム第1回年会 (2015年) プログラム P.8,
<http://www.knt.co.jp/ec/2015/natsj1/pdf/program.pdf> (2017年2月アクセス)
- 29) Alvarez-Erviti L, et al., “Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes.” *Nat Biotechnol*. 29, 4, 341-345 (2011)
- 30) Didiot MC, et al., “Exosome-mediated delivery of hydrophobically modified siRNA for Huntingtin mRNA silencing.” *Mol Ther*. 10, 1836-1847 (2016)
- 31) Zhou Y, et al., “Exosome-mediated small RNA delivery for gene therapy.” *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 6, 758-771, (2016)
- 32) Wittrup A, et al., “Visualizing lipid-formulated siRNA release from endosomes and target gene knockdown.” *Nat Biotechnol*. 33, 8, 870-876 (2015)
- 33) Kranz LM, et al., “Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy.” *Nature*. 534, 7607, 396-401 (2016)
- 34) Thermo Fisher Scientific Inc. HP, “InvivoFectamine® 3.0 Reagent”
<https://www.thermofisher.com/jp/en/home/life-science/rnai/introduction-to-in-vivo-rnai/invivo-lect-reagent.html> (2017年2月アクセス)

- 35) Pinheiro VB, et al., “Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution.” *Science*. 336, 6079, 341-344 (2012)
- 36) Taylor AI, et al., “Catalysts from synthetic genetic polymers.” *Nature*. 518, 7539, 427-430 (2015)
- 37) 医薬基盤・健康・栄養研究所 HP “創薬デザイン研究センター
<http://www.nibiohn.go.jp/activities/drug-design-research.html> (2017年2月アクセス)
- 38) 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 分子複合医薬研究グループ HP,
<https://unit.aist.go.jp/bmd/gr/mcm-3/index.html> (2017年2月アクセス)
- 39) 味の素ヘルシーサプライ株式会社 “AJIPHASE®”
http://www.ahs.ajinomoto.com/products/bio/bio_4.html (2017年2月アクセス)
- 40) 株式会社 四国核酸科学 HP, <http://www.shikoku-nc.co.jp/> (2017年2月アクセス)
- 41) U.S. Food and Drug Administration, “FDA approves new orphan drug Kynamro to treat inherited cholesterol disorder”
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm337195.htm> (2017年2月アクセス)
- 42) U.S. Food and Drug Administration, “FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy”
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm521263.htm> (2017年2月アクセス)
- 43) U.S. Food and Drug Administration, “FDA approves first drug for spinal muscular atrophy”
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534611.htm> (2017年2月アクセス)
- 44) Oligonucleotide Therapeutics Society HP, <http://www.oligotherapeutics.org/> (2017年2月アクセス)
- 45) Nitto Denko Avecia Inc. HP, <http://www.avecia.com/Avecia/quality.htm> (2017年2月アクセス)
- 46) NanoCAN HP, <http://www.nanocan.org> (2017年2月アクセス)
- 47) BioSpring GmbH HP, <http://www.biospring.de/html/eng/index.html> (2017年2月アクセス)
- 48) Souzhou Ribo Life Science Co.,Ltd. HP,
<http://www.ribolia.com/en/default/index.aspx?HeadID=1> (2017年2月アクセス)
- 49) RNAi China 2015 HP, <http://www.rnaichina.com/2015/index-en.php> (2017年2月アクセス)
- 50) Hongene Biotechnology Ltd. HP, <http://www.hongene.com/default.aspx?xmls=en/index.html> (2017年2月アクセス)
- 51) Guangzhou RiboBio Co., Ltd. HP, <http://www.ribobio.com/siteen/index.html> (2017年2月アクセス)
- 52) Sirnaomics, Inc. HP, <http://www.sirnaomics.com> (2017年2月アクセス)
- 53) Biomics Biotechnologies Co., Ltd. HP <http://www.biomics.cn/en/index.html> (2017年2月アクセス)
- 54) Bioneer, Inc. HP, <http://eng.bioneer.com> (2017年2月アクセス)
- 55) ST Pharm. co.ltd., HP, <http://www.stpharm.co.kr> (2017年2月アクセス)

56) Aptamer Sciences, Inc. HP, <http://www.aptsci.com/mains.html> (2017年2月アクセス)

3.2.11 中分子医薬

(1) 研究開発領域の簡潔な説明

近代的な創薬として、天然物由来化合物を基にする化合物を利用した手法や生体物質の模倣から数多くの医薬品が開発されてきた。1990年代には、大手製薬企業を中心に、数百万もの低分子化合物を収集し、いわゆる化合物バンクを各製薬企業で構築した。これにロボットを用いた High-Throughput Screening 技術を駆使することで絨毯爆撃的な創薬探索が行われてきた。その結果、製薬企業はいくつもの有用な医薬品の開発に成功し、低分子が標的とし易い分子（酵素や G タンパク共役型受容体など）に対するヒット化合物の取得法は成熟化し、各社で実績を高めてきた。しかしながら、既知の有望な創薬標的分子の枯渇によって、スクリーニング化合物の数的優位性に頼った創薬探索は壁にぶつかっていると考えられる。残る標的としては、「難しい創薬標的」とされている細胞内外で情報伝達に関与する“タンパク質間相互作用”が第一に挙げられる。実際に、細胞外のタンパク質間相互作用に対して非常に強い阻害作用を示す抗体医薬（分子量数万程度）が、がんやリウマチを中心に次々と開発に成功しており、医薬品売上ベスト 10 の半分以上を占めるまでになっている。一方、細胞内に目を向けると、低分子化合物（分子量 500 以下）では、面積の大きなタンパク質間相互作用部位を阻害する有望な化合物の発見は難しいと言われており、また、抗体のような巨大分子は細胞膜を通過しないことから、細胞膜を透過する可能性のある中分子量（分子量 500～3,000）の化合物を駆使した創薬に注目が集まっている。

(2) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

(2-1) 中分子医薬品の定義

中分子医薬品には重要な定義として、Lipinski 氏が提案した Rule of 5 (Ro5) がある。この定義は、経口医薬品に適した低分子化合物の物理化学的性質の範囲を示したもので、医薬品候補に適した化合物の分子量は 500 以下であることが推奨されている。しかしながら、従来の医薬品の枠を越えた化合物でなければ、「難しい創薬標的」であるタンパク質間相互作用の阻害剤は見いだせないとの考えから、分子量 500 以上で最大でもタンパク質の領域には入らない分子量 3,000 以下に入る化合物を“中分子”と定義し、医薬品としての展開を検討する動きが広がってきている。ただし、この中分子医薬の考え方はわが国を中心に用いられている定義であり、米国や欧州では分子量が大きい化合物、Macrocycles（大環状化合物）や環状ペプチドなどを中分子医薬品として議論することが多い。以上の状況を踏まえ、本稿では、わが国において議論が進んでいる中分子化合物（分子量 500～3,000）による医薬品の研究開発動向に関してまとめる。

分子量 500～3,000 の化合物には多種多様なものが含まれることから、これらを一つの化合物群として議論するには無理があり、これまでの医薬品候補化合物などの解析情報から、Extended Rule of 5（分子量 500～700）と Beyond Rule of 5¹⁾（分子量 700～3,000）に分けて考えることが提唱されている。これは、Extended Rule of 5（分子量 500～700）に含まれるものは、従来の低分子化合物の延長上としての経口医薬品としての開発の可能性が高いと考えられるが、それを越えた場合、医薬品として実用化に至るには、ADME に関わる多く

の問題点を解決する必要があるとの解析結果が出ているためである²⁾。しかし、最近の成功例を見ると分子量 700~900 程度でも、低分子化合物と同様に経口投与で高い有効性を示す化合物が見い出されている。従って、本稿では **Extended Rule of 5** を拡大し、区切り良く分子量 1,000 を境に、中分子医薬を分子量 500~1,000 と 1,000~3,000 の 2 つに分けて取りまとめる。

(2-2) 中分子医薬品の開発例

化合物を分子量で分ける場合、議論のポイントは、化合物の細胞内への透過性と経口剤としての開発の可能性の 2 点を中心となる。この 2 点において **RO5** の例にあるように分子量 500 以下の化合物が圧倒的に有利である。しかしながら、古くはマクロライド系抗生物質、最近の成功例としては C 型肝炎ウイルス治療薬 (NS3/4A プロテアーゼ阻害剤³⁾、NS5A 阻害剤⁴⁾ など、分子量 700~900 でも優れた細胞膜の透過性を持ち、経口剤としての開発を実現したケースが報告されている。従って、分子量 500 を越えても 1,000 を越えなければ、化合物の立体的形状 (主に環状化合物) や物性をコントロールすることで、十分に細胞内の標的に対する経口剤として可能性があると示されている。一方、分子量 1,000 を超える化合物では、一般的に細胞膜透過性の改善と経口剤化が大きなハードルとなる例が多い。この分子量領域の化合物は環状構造により全体の形をコンパクトにまとめる例が多く、欧米では **Macrocycles** (大環状化合物) と呼ばれ研究が進んでいる^{5,6)}。大環状化合物もペプチド構造を持っているグループと非ペプチド構造のグループに分けることができる。大環状ペプチドで経口剤として開発されている例は、**Cyclosporin** とその誘導体 (分子量 1,200~1,300) にほぼ限られ、他の環状ペプチドでは、膜透過性を改善することや経口剤化は難しいのが通例である。非ペプチド性の環状化合物の場合は、ほぼ天然物 (例えば、**Thiostrepton** : 分子量 1,664) に限られ、しかも経口剤ではなく注射剤として開発されている例がほとんどである。この様に分子量 1,000 を越えると細胞内の創薬標的を経口剤として狙うことはかなり難しくなる。

(2-3) 最近の研究開発動向

以上のことから今後の中分子医薬品の開発方向も分子量で分けて考えるべきである。分子量 500~1,000 範囲の化合物は、細胞内の標的に対して経口剤としての開発を前提として挑戦することができ、むしろ標的に親和性の高い化合物をどの様にデザインして行くかがポイントとなる。このアプローチの最近の成功例としては、前述の C 型肝炎ウイルスの NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を挙げるができる。このケースは、阻害が難しい浅く広い標的タンパクのポケットに対して、精密に化合物をデザインすることで阻害活性を上げることに成功し、さらには代謝面の問題もクリアしたことで経口剤としての開発に成功している。これらの化合物群の分子量は 700~850 であり、従来では優れた経口剤の開発は難しいと言われていた分子量領域である。今後、このようなアプローチがタンパク質の立体構造解析技術の進歩とともに発展する可能性がある。分子量 1,000 を超える化合物の場合、タンパク質表面との相互作用が広範囲に亘るため、化合物設計の複雑さが増し、活性の高い化合物を得るためのハードルが上がる。また化合物のサイズが大きくなることにより、膜透過性の問題が起こり、経口剤開発の難度も上がる。その中で今後の方向性を示した成功例としては、PD-1 抗体の低分子化 (特殊環状ペプチド構造) を挙げるができる (**Peptidream** 社⁷⁾)。これは種々の特殊アミノ酸ユニットから作製された環状ペプチドライブラリーを用いてスクリーニ

ングを行うことで、ヒット化合物を得ることに成功している。他にも、環状の特殊ペプチド (Staple peptides) を駆使しているベンチャーとして米国の Aileron 社⁸⁾、英国の Bicycles Therapeutics 社⁹⁾を挙げることができる。また、Macrocycles を駆使したベンチャーとしては米国の Ensemble Therapeutics 社¹⁰⁾やスイスの Polyphor 社¹¹⁾などが挙げられる。これら全てが独自の化合物ライブラリーに対するランダムスクリーニングを中心に創薬研究を展開している。

天然物を創薬のソースとした天然物創薬に関しても、創薬技術の進歩とともに見直されつつある。フェノタイプ (表現型) スクリーニングとケミカルバイオロジー技術による標的の同定技術の進歩により、新たな標的に対する創薬が可能になり、新規メカニズムによる抗がん剤やアルツハイマー治療薬など神経系の細胞をターゲットにした創薬が加速しつつある。成功例としては、エーザイ株式会社によるハラヴェン創製が挙げられる。天然物化合物の収集およびライブラリー化は産学官連携したプロジェクトとして複数立ち上がりつつある。「次世代天然物組合」は参加企業が自社保有の天然物資源を供出して共同で活用するプロジェクトであり 2011 年から運用されている。植物資源に関しては医薬基盤・健康・栄養研究所が積極的に植物天然物化合物の創薬への活用検討を進めている。また国を越えた国際的な連携としてタイ王国を中心とした ASEAN 各国内での天然物資源の収集とそれを用いた日本での創薬を結びつける動きもある。課題となっていた天然物化合物の構造活性相関研究に関しては、生産菌の遺伝子改変技術や代謝酵素の活用による Late Stage Functionarization の技術も進歩し、数年以内では可能な技術になると考えられる。

(3) 注目動向

(3-1) 抗体医薬の低分子化

中分子医薬ではないが、今後の中分子医薬を考える上で、タンパク質の低分子化は重要といえる。最近の成功例としてはインドの Aurigene 社が挙げられる。彼らは、独自の視点から分岐した短いペプチド (29 アミノ酸) に PD-1 抗体と同じ活性を認め、このペプチドの一部構造を用いた 3 アミノ酸からなるペプチド様構造をモチーフにした高活性の低分子化合物を創製¹²⁾した。最近では、Curis 社と共同で臨床試験を開始している。しかもこの化合物は経口剤として開発されており、臨床試験での効果が注目されている。もし、臨床試験で効果が確認されれば、数万の分子量を持つ抗体の一部構造を精密に模倣することで低分子化 (推定分子量 300~500) が成功した稀な例となる。この開発が成功すれば、Aurigene 社の低分子化合物より分子量の大きい中分子領域の化合物を用いることで、抗体の低分子化においてより幅広い成功例が出てくる可能性が期待できる。

(3-2) ペプチド模倣技術

低~中分子領域でタンパク質間相互作用を阻害する化合物をデザインする手法として、タンパク質の構造の一部であるペプチド構造の模倣を挙げることができる。この手法を展開している企業の一つとして、PRISM 社¹³⁾の技術を例示する。同社が標的にしているタンパク質間相互作用は、Unstructured/Structured 相互作用と呼ばれるものである。これは、ペプチド様のフレキシブルなタンパク質の不定形部分構造 (Unstructured タンパク質) が、構造を持つタンパク質 (Structured タンパク質) のポケットに結合するものである。このため、

標的となる相互作用面が比較的小さく、また、その相互作用のエネルギー的性質から結合親和性が高くない。つまり、低～中分子量までの化合物で十分に阻害ができる可能性がある。実際に同社では、この相互作用部位を標的とした結合阻害化合物を複数取得し、そのうちの Wnt シグナル調節薬は臨床試験が進められている。

（3-3）遺伝子改変技術による天然物の構造変換技術

天然物生産菌の生合成遺伝子の一部を改変もしくは新たに導入して、生産される天然物の構造変換を行う技術が産業技術総合研究所の新家一男グループリーダーを中心に開発されている¹⁴⁾。これにより今まで困難であった天然物の構造変換や同系統の化合物構造のライブラリー化が可能になり、天然物創薬の可能性を広げる技術といえる。天然物の構造変換が容易になれば、生物活性の分離が可能になる可能性があり、副作用軽減効果なども期待できる。

（3-4）公的研究費による研究開発プロジェクト

わが国における中分子医薬品の開発を進める上で注目される政府主導のプロジェクトとして、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）の実施する創薬基盤推進研究事業「次世代創薬シーズライブラリー構築プロジェクト」¹⁵⁾（2015～2019 年度）が挙げられる。これは、タンパク質間相互作用を標的とした医薬品のシーズを見いだすために、多数の中分子化合物（分子量 500 以上という定義）を合成し、種々の生物活性評価系に供することのできる、わが国ではこれまでに無かったライブラリーの構築を目指している。他の注目すべきプロジェクトとしては、新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略」¹⁶⁾（2015～2019 年度）がある。中分子化合物に焦点を当て 3 つの班で研究が進められており、1 班では生物機能分子の創製、2 班は主に天然物の効率合成研究、3 班は効率合成のための反応開発やマイクロフロー合成法に関する研究、となっている。

天然化合物に関しては、一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）において、2013 年より「次世代型有用天然物の生産技術開発」事業が実施されている。また、次世代天然物化学技術組合は、企業保有の天然物資源の活用を目的に JBIC 内に設立され、主に天然物ライブラリーの活用と天然物シーズの大量生産に重点を置いたプロジェクトを実施している。

（3-5）PPI 創薬研究会の設立検討

中分子医薬品が主に標的としている、タンパク質間相互作用を標的にした医薬品開発の研究レベルを向上させる目的で、PPI 創薬研究会（PPI: Protein-Protein Interaction）の創設について産学の有志による検討が進んでいる。現在、世界的にも PPI 創薬に焦点を絞った学会は存在せず、本研究会の立ち上げによって日本が PPI 創薬におけるイニシアチブを取れる可能性がある。このため、産官学の力を結集して進める価値のある活動といえる。

（4）科学技術的課題

中分子創薬が主に標的とするタンパク質間相互作用における創薬のステップを以下に示す。これら全てのステップについて、高いレベルで実現する技術の確立が課題となっている。

- ① 標的となるタンパク質の発見：阻害する対象となるタンパク質とその相手のタンパク質の組み合わせを明らかにする。
- ② 化合物の活性評価系の構築：作用する化合物を見いだすためには、標的とするタンパク

質間相互作用の選択的な阻害を検出できる活性評価系のみならず、選択性を明らかにするための対照評価系、薬理作用を表現系とした評価系など複数が必要となる。さらに、多数の化合物を一度に評価できるシステムと体制があれば、飛躍的に創薬の可能性が上がる。

- ③ タンパク質間相互作用の阻害を目指した化合物の合成：天然物を利用した化合物やペプチド模倣化合物など多様な化合物を揃え、ヒット化合物取得を目指す。
- ④ ヒット化合物と標的タンパク質の結合状態を解析：創薬条件に適するリード化合物をデザインするため、ヒット化合物やその周辺化合物と標的タンパク質の結合状態を明らかにする。3次元構造解析技術（X線構造解析、NMRなど）。
- ⑤ 代謝毒性などを考慮した化合物合成と評価：医薬品として適した形にデザインし、仕上げる。

（5）政策的課題

上記ステップでアカデミア創薬を実現するには、多彩な化合物を合成する化学分野チームと、疾患と関係のあるタンパク質間相互作用を研究している生物学分野チームの連携が必要だが、現状では検討すべき課題がある。生物学分野の研究者は、見いだした新規タンパク質の機能を制御できる化合物を常に求めているものの、容易には得ることができずにいる。一方で、アカデミアの合成研究者は、特定のタンパク質の構造に焦点を絞った化合物を研究する機会が非常に少ない。また、製薬企業では、両グループが企業の方針に則り、車の両輪として連携をしているが、創薬標的としては成功確率の高いタンパク質を中心に研究を進めている。つまり、現状ではアカデミアで発見されるユニークなタンパク質に対する医薬品の開発には手を出せない状況である。

この状況に対し、昨年度、AMEDが製薬企業から約20万化合物を集めた、創薬総合支援事業の産学協働スクリーニングコンソーシアム（DISC）が発足した。これにより、アカデミアの持つシーズ（標的タンパク）と製薬企業からの化合物を結びつける試みが既に始まっている。それに対し、アカデミアの合成分野の研究者は、前述の新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略」で世界トップレベルの天然化合物合成の技術を活かした、新たな局面の中分子化合物の合成を進めているが、生物学分野の研究者には届かない問題が現状でも続いている。二つの技術分野の連携がスムーズに進むことで、新たな生理活性物質の発見から医薬品への流れが加速し、日本発世界初の創薬がアカデミア中心に実現できることが期待される。

この連携が医薬品に結びつくためには、上記5つのステップを満たす体制が必要となるが、これらの実現に必要な情報やノウハウは製薬企業の内部に偏在しており、わが国のアカデミアの合成分野と生物分野の真の力を引き出すためには、製薬企業との交流が必要である。その様な取り組みの一つとして、PPI創薬研究会の中でアカデミアの有志と製薬企業の有志が半数ずつ参加して、“何ができるか”について、産と学の連携を模索している。この集まりには化学と生物分野の研究者だけでなく、世界トップレベルの構造生物学者も含まれており、具体的な創薬プロジェクトに結びつけようと検討が進んでいる。この挑戦が一つの例になり、わが国におけるPPI創薬が加速することが期待される。前述のようにPPI創薬は未開拓であ

り、わが国がイニシアチブをとることができる数少ない分野のため、今後産官学一体となった体制が実現することで大きな展開の可能性を秘めているといえる。

（6）キーワード

中分子化合物、Mid-sized molecule、Macrocycles、タンパク質間相互作用（PPI）、PPI創薬、天然物創薬、生合成遺伝子改変技術

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> AMED を中心に中分子医薬に焦点をあてたプロジェクトが進んでおり、今後の成果に期待。 アカデミアにおける化合物合成者と生理活性物質を必要としている生物学分野の研究者との連携がスムーズに進めば、日本のアカデミア発の創薬で世界をリードすることも可能である。 天然物化合物のリソースの蓄積は、日本が世界をリードできる状況にある。フェノタイプスクリーニングとターゲット同定技術に関するアカデミアの研究も進んでいる。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> Peptidream 社の PD-1 抗体の低分子化の成功（臨床試験の開始）は、世界的にトップレベルの成果と言える。 製薬企業の中分子化合物（天然物を含む）への展開は、欧米には遅れているものの、研究は開始されている。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> Macrocycles の基礎研究は大きく先行しており、バイオベンチャーも設立している。 環状ペプチドの研究では先端を走っており、Aileron 社 (Gregory Verdine 氏) などのベンチャーにつながる研究が進められている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 中分子領域において比較的小さい分子量 900 以下の化合物の開発において先端を走っている。 大手製薬企業も常に先端技術をフォローし、幅広い中分子化合物（環状ペプチド、Macrocycles など）を対象に研究を進めている。 世界をリードする成果をもとにした臨床試験は、まず米国で実施され世界で最初に医薬品となる。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> Macrocycles の研究では、多くのアプローチが発表されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 大手製薬企業を中心に、常に先端をフォローしており、特に分子量 1,000 以下の領域では成果を挙げている。 GLP-1（ペプチド：分子量 4,114）の開発では、製剤の技術を駆使して経口化に成功している。製剤技術は日本より数段進んでいる。 大手製薬企業による積極的な天然物、マクロライド化合物ライブラリーの収集の情報があり、天然物やマクロライドを基にした創薬に関しても積極的であると考えられる。
中国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きはない。
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きはない。

韓国	基礎研究	×	→	・明確な動きはない。
	応用研究・開発	×	→	・明確な動きはない。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献・情報

- 1) Doak BC, et al., “How Beyond Rule of 5 Drugs and Clinical Candidates Bind to Their Targets.” *J Med Chem.* 59, 6, 2312-27 (2016)
- 2) Doak BC, et al., “Oral druggable space beyond the rule of 5: insights from drugs and clinical candidates.” *Chem Biol.* 21, 9, 1115-42 (2014)
- 3) Rosenquist Å, et al., “Discovery and development of simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A protease inhibitor.” *J Med Chem.* 57, 5, 1673-1693 (2014)
- 4) Link JO, et al., “Discovery of ledipasvir (GS-5885): a potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection.” *J Med Chem.* 57, 5, 2033-46 (2104)
- 5) Giordanetto F, Kihlberg J, “Macrocyclic drugs and clinical candidates: what can medicinal chemists learn from their properties?” *J Med Chem.* 57, 2, 278-95 (2014)
- 6) Drug Discovery Chemistry, <http://www.drugdiscoverychemistry.com/>
- 7) PeptiDream Inc. HP, <http://www.peptidream.com/en/> (2017年2月アクセス)
- 8) Aileron Therapeutics, Inc. HP, “THERAPEUTIC PROGRAMS” <http://www.aileronrx.com/programs.php> (2017年2月アクセス)
- 9) Bicycle Therapeutics Ltd. HP, “BICYCLE THERAPEUTICS IS DEVELOPING A NEW CLASS OF MEDICINES TO TREAT CANCER & OTHER DEBILITATING DISEASES” <http://bicycletherapeutics.com> (2017年2月アクセス)
- 10) Ensemble Therapeutics, Corp. HP, “Pipeline”, <http://www.ensemlediscovery.com/pipeline/> (2017年2月アクセス)
- 11) Polyphor Ltd. HP, “Macrocycles, a promising alternative to small molecules and biopharmaceuticals” <http://www.polyphor.com/technology/> (2017年2月アクセス)
- 12) Edmond D, “AUNP-12 - A NOVEL PEPTIDE THERAPEUTIC TARGETING PD-1 IMMUNE CHECKPOINT PATHWAY FOR CANCER IMMUNOTHERAPY – STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS & PEPTIDE / PEPTIDOMIMETIC ANALOGS” Differding Consulting s.p.r.l., http://www.differding.com/data/AUNP_12_A_novel_peptide_therapeutic_targeting_PD_1_immune_checkpoint_pathway_for_cancer_immunotherapy.pdf (2017年2月アクセス)
- 13) 株式会社 PRISM Pharma HP, <http://www.prismbiolab.com/> (2017年2月アクセス)

- 14) 新家 一男, 池田 治生「異種発現による天然化合物創製」『化学と生物』Vol. 52, No. 9, 616-21 (2014)
- 15) 日本医療研究開発機構, “平成 27 年度「創薬基盤推進研究事業」に関わる採択課題の決定”
http://www.amed.go.jp/koubo/010120150708_kettei.html (2017年2月アクセス)
- 16) 新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略」<http://www.middle-molecule.jp/> (2017年2月アクセス)

3.2.12 細胞治療

（1）研究開発領域の簡潔な説明

再生医療とは、身体の構造・機能の修復や疾病の治療・予防を目的とした、主として細胞を用いる医療であるが、増殖因子・サイトカインによる治療、さらには遺伝子治療を含んだ概念とすることもある。用いる細胞は、治療対象組織に由来する体細胞だけでなく、幹細胞の利用も進んでいる。幹細胞には、胚性幹細胞（ES 細胞）、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）、体性幹細胞がある。幹細胞の臨床応用に関する研究は加速しており、Pubmed データベースで“stem cell”を検索した場合、Clinical Study に分類される論文は、昨年 1 年間で約 700 件であった。以前は皮膚や軟骨の再生に関する開発が中心であったが、近年では心疾患、中枢神経疾患、眼疾患など、様々な領域に対する再生医療開発が進んでいる。

（2）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

再生医療の臨床試験を最も多く実施しているのは米国であり、その次が中国である。欧州では、ドイツ、イタリア、スペイン、英国を中心に試験実施数が多い。アジアでは、試験数では中国に劣るものの、韓国、日本での研究開発が進んでいる。主に自己由来細胞を用いた開発であり、世界的には心疾患に対する治療応用の研究が最も多く行われているが、米国では脳梗塞、英国では多発性硬化症、中国では糖尿病、韓国ではアルツハイマー病に対する研究が比較的多く行われていることが特徴である。既に承認を取得している製品については、7 割近くが自己由来細胞を用いた製品であり、特に軟骨や皮膚の損傷治療を目的としたものが半数近くを占めている。

ES 細胞の臨床応用については、眼科領域を中心に開発が進められている。米国、英国、中国などで加齢黄斑変性やシュタルガルト病に対する臨床試験が行われており、これまでに安全性に関する問題は報告されていない。また、加齢黄斑変性に対する開発を行っていた Ocata Therapeutics 社は、2016 年にアステラス製薬に買収されている。このほか、米国では脊髄損傷に対する臨床試験が行われ、安全性・有効性を示すデータが公開されており、フランスでは心不全に対する試験が進められている。

iPS 細胞の臨床開発では、2014 年に理化学研究所の高橋政代プロジェクトリーダーらにより、滲出型加齢黄斑変性の患者に対して自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞シート移植が初めて行われ、移植後 1 年間で安全性に問題はなかったとの報告がなされた。その後、iPS 細胞の遺伝子変異により、第 2 例目の患者で移植が中止され、臨床試験も中断していたが、再生医療などの安全性確保法の下、再開に向けた準備が進められている¹⁾。

国内では、2015 年 6 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」が制定され、従来の医薬品・医療機器に加えて、再生医療等製品が新しい審査カテゴリーとして導入された。また、再生医療等製品（特に自家製品）の特性を考慮し、有効性が推定されかつ安全性が確保されれば、一定の条件はあるものの早期に薬事承認を与えるという審査制度が導入された。この新たな早期承認制度により、大阪大学で研究が進められてきたヒト自己骨格筋由来細胞シート（ハートシート®）が承認された。また、ヒト同種骨髄由来間葉系幹細胞（テムセル®HS 注）は、新しい制度の下で正式承認を受けた、

初めての他家由来の再生医療等製品となった。さらに、厚生労働省は「先駆け審査指定制度」をスタートさせ、画期的な新薬などの開発については早期から相談・審査を優先的に取扱う品目を指定し、審査期間の短縮も見込めるようになった。これは、最先端の医療技術を早期に提供することを目的としており、既に再生医療等製品においては、脊髄損傷に対するSTR01（自家骨髄間葉系幹細胞）、悪性脳腫に対する組み換えHSV（G47Δ）、心疾患に対する自家心臓内幹細胞の3品目が指定を受けており、全てアカデミア発の開発シーズである。日本における再生医療等製品の開発促進に向けた審査体制が確立したと言える。

（3）注目動向

・日本と米国における再生医療に対する国費投入の動向

再生医療に対する補助金の動向については、日本医療研究開発機構（AMED）の平成27年度の総予算額が1423億円、そのうち再生医療に関するものは159億円であり、全予算の約11%であった。NIH補助金の2014年、2015年、2016年における全予算は、それぞれ1427億ドル、1490億ドル、1558億ドルであった。そのうち、再生医療、幹細胞研究に対する各年の補助金は、それぞれ43億ドル、44億ドル、46億ドルであり、いずれも全予算の約3%であった。ちなみに、各年におけるiPS細胞研究に対する補助金額は、それぞれ8.3億ドル、8.3億ドル、8.6億ドルであり、ES細胞に対する補助金額は、それぞれ3.1億ドル、3.4億ドル、3.6億ドルであった²⁾。

・3Dプリンターと細胞を利用した組織再生・臓器再生の動向

3Dプリンターと細胞を利用した組織再生、臓器再生研究が進んでいる³⁾。例えば、佐賀大学の中山功一教授らは、細胞を数万個凝集させた細胞塊を多数培養し、3Dプリンターを用いてスフェロイドをブロックのように積み上げることによって、移植目的に適した三次元細胞構造体を作成する独自の方法を開発した。これまでに、線維芽細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、間葉系幹細胞、肝細胞など、様々な種類の細胞塊がバイオ3Dプリンター（レジェノバ®）で三次元積層できており、従来細胞だけでは困難とされた10mm超の大型化と外科移植可能な力学的強度の獲得が実現できると報告されている。

東京大学の高戸毅教授らは、3Dプリンターを利用し、移植用の皮膚、骨、関節などを量産する技術を富士フィルム社と共に開発している。コラーゲン、自家幹細胞、成長因子を材料として、3Dプリンターで移植用の皮膚、骨、関節などを作成することができる。

国立循環器病研究センター研究所の中山泰秀室長らは、組織や臓器を作るための型を3Dプリンターで作製し、それを体内に埋め込み、目的とする組織を作成する技術を開発している。生体は異物が体内に入るとコラーゲンで囲む「カプセル化」反応を示す。「カプセル化」反応を利用し、既に、バイオバルブ（心臓弁）やバイオチューブ（人工血管）、バイオステントなどを作成している⁴⁾。

・iPS細胞のより広い応用を目指しての取り組み

iPS細胞を他家移植に用いる際には拒絶反応が課題となる。これを低減する方法としてHLAホモドナーを用いたiPS細胞ストックプロジェクトが京都大学CiRAにて進められている。日本人は比較的にHLAの多様性が少ないと言われており、75数種のHLAホモドナー細胞株により80%の人口をカバーできるとされている。CiRAに倣った同様のプロ

ジェクトは海外でも進められており、例えば米国「iPS スーパードナー」がある。一方、一つの細胞株だけで全ての患者に対応可能とするため、HLA の未発現による拒絶反応の低減を試みる動きも見られる。代表的なものとしてユニバーサルセル社が Universal Donor Cell と呼んで開発を進めている。

一方、ヒトの iPS 細胞や ES 細胞はマウスなどのげっ歯類の ES 細胞と比べて少し分化が進んだプライム型と呼ばれる細胞であることが解っている。このため、目的細胞への分化能が株間で違うことや、未分化性の維持あるいはゲノム安定性といった点で課題があるとされている。これに対してマウスの ES 細胞に倣う未分化度の高い状態のナイーブ型細胞を作製する技術の開発が進んでおり、ミネルヴァ・バイオテクノロジー社などが独自技術を開発している。

以上のような試みはいずれも iPS 細胞の再生医療への応用の可能性を拓げるものであり、成功すれば iPS 細胞を用いた再生医療はより一般的な医療として普及する事に大いに貢献すると期待される。

（４）科学技術的課題

iPS 細胞を目や神経などの体細胞に分化させた後に移植する場合、遺伝子変異や未分化細胞の混入によるがん化のリスクが懸念されており、iPS 細胞治療の大きな技術的課題とされてきたが、この課題の克服が期待される新技術が開発されつつある。京都大学 iPS 細胞研究所の齊藤博英教授らは、RNA とタンパク質の相互作用を活用して、標的細胞内の特定遺伝子の翻訳を制御する RNA スイッチを構築し、細胞内環境に応じて標的細胞の運命を制御する技術を開発した。さらに、RNA とタンパク質の複合体である機能性ナノ構造体の構築に成功した。本技術は、iPS 細胞から標的細胞への分化過程の制御を可能にすることから、iPS 細胞の実用化に不可欠な技術になる可能性がある⁵⁾。実際、本技術を応用することで、95%以上の効率で心筋細胞を選別できると報告されている。

（５）政策的課題

上述したように、日本では薬機法により「再生医療等製品」という新しいカテゴリーが設立され、再生医療等製品の迅速な実用化のための「早期承認制度」が導入された。これにより、患者への再生医療等製品の早期提供が可能になることが期待されるが、有効性の検証されていない製品が市場に流通することにより、結果的に患者の利益に繋がらないリスクも否定できない。早期承認後に再生医療等製品の有効性をどのように検証するのかという課題も含め、今後の展開に注視する必要がある。

日本と欧米における薬事規制の違いから、海外企業が欧米よりも日本での開発を優先させる可能性があり、日本市場の活性化が期待できる。また、再生医療等製品のグローバル開発においては、欧米と日本で異なったデザインの臨床試験が実施されることも予想され、国際共同治験への日本の参加が少なくなる可能性もある。ただし、米国でも新薬への早期アクセスのための規制法案「21st Century Cures Act」が承認された（2015年7月）。これにより、"regenerative advanced therapy" として、Priority Review と Accelerated Approval を申請

することができることになる。今後の動向に注目が必要である。

また、再生医療等製品は、価格が高く設定されることが想定されることから、医療費が圧迫される可能性も否定できない。

（6）キーワード

再生医療、胚性幹細胞、体性幹細胞、人工多能性幹細胞、再生医療等製品、先駆け審査指定制度

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究はアジアでもトップクラスであり、応用研究に向けて今後も研究の加速が期待される。 体性幹細胞よりも iPS 細胞を用いる研究の方が多く研究費を獲得している傾向にある。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚、軟骨のほか、心筋細胞、骨髄由来細胞を用いた製品が承認を取得している。 自己由来細胞を用いた製品が大半である。 再生医療等製品の審査体制が整ったことにより、今後承認取得の加速が期待される。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 最も多くの基礎研究が行われており、iPS 細胞を中心とした創薬や再生医療の実用化に向けた研究にも取り組んでいる。 幅広い疾患に対して研究が進められている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 最も多くの製品で承認を取得しており、軟骨および皮膚由来細胞を用いた製品が中心であり、他家由来細胞を用いた製品も多い。 投入される開発研究費も多いため、今後も継続した発展が期待される。 新しい規制 21st Century Cures Act が 2015 年に可決し、今後の再生医療製品の承認取得が加速するといえる。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> フランス、ドイツ、英国を中心に研究が進められている。特に英国では再生医療研究の資金調達のための包括的なデータベースも確立しており、研究者の支援体制も整っている。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 継続的な資金投入により、持続的な成長が見込まれる。 主に皮膚由来、軟骨由来細胞、角膜上皮細胞を用いた製品が承認を受けており、多くは自己由来細胞を用いている。
中国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究数は顕著に増加しているため、継続的な資金投入により更なる発展が期待できる。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 応用研究の数は増加しているものの、承認取得件数の増加にはつながっていない。 幹細胞治療のためのガイドラインが導入されたことにより、今後研究の加速が期待される。
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究への多くの資金投入を進めており、研究の継続的な発展が期待される。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 多くの承認取得製品があり、自己の骨髄由来細胞、脂肪由来細胞、骨芽細胞を用いた製品の他、臍帯血由来細胞を用いたものが中心である。 継続的な発展が期待される。

- (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
- (註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。
◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている
△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない
- (註3) トレンド
↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）参考文献

- 1) 理化学研究所 HP “「滲出型加齢黄斑変性に対する iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞移植に関する臨床研究」の4機関による実施体制発足と協定書締結について。”
http://www.riken.jp/pr/topics/2016/20160606_1/（2017年2月アクセス）
- 2) NIH, RePORT, Funding “Estimates of Funding for Various Research, Condition, and Disease Categories (RCDC).” https://report.nih.gov/categorical_spending.aspx.（2017年2月アクセス）
- 3) 口石幸治「バイオ3Dプリンティング技術による再生医療：株式会社サイフューズ」『再生医療』13, No.2, 165 (2014)
- 4) 中山泰秀『三次元ティッシュエンジニアリング～細胞の培養・操作・組織化から品質管理、脱細胞化まで～』大政健史 監修, (東京: 株式会社エヌ・ティー・エス, 2015) 337-46.
- 5) Miki K, et al., “Efficient Detection and Purification of Cell Populations Using Synthetic MicroRNA Switches.” *Cell Stem Cell* 16, 6, 699–711 (2015)

3.2.13 遺伝子治療

（１）研究開発領域の簡潔な説明

遺伝子または遺伝子を導入した細胞を体内に投与することにより疾患を治療する方法。遺伝性疾患の場合、異常遺伝子自体を修復するのが理想的であるが、実際には、正常遺伝子を付加することにより治療するのが技術的に比較的容易であり、一般的に行われている方法となっている。すなわち、「遺伝子を治す」のではなく、「遺伝子で治す」という発想である。後者の方法では、遺伝子治療の対象に後天性疾患も含まれるようになり、臨床試験のプロトコールの過半数は「がん」に対するものである。ここ数年、遺伝子治療の臨床的成功例が欧米で相次いで報告されるようになり、いよいよ実用化の段階に入ってきた¹⁾。

（２）研究開発領域の詳細な説明と国内外の研究開発動向

遺伝子治療の本来の発想は、遺伝子工学の進歩を背景に、有効な治療法のない難治性遺伝性疾患に対する根本的治療法として生まれてきた。遺伝子治療の最初の成功例は、X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID: X-linked severe combined immunodeficiency）に対する造血幹細胞遺伝子治療で、2000年に報告され一躍脚光を浴びた。しかし、遺伝子治療を受けたX-SCID患児が2～3年経ってから急性Tリンパ球性白血病を次々と発症し、大問題となった（白血病発生5例中、死亡は1例）。いずれの場合も、レトロウイルスベクターのゲノムがLMO2（LIM domain only-2）遺伝子に組み込まれ（挿入変異）、この遺伝子を人為的に活性化したことが癌化の引き金になったと判明した。この深刻な副作用を契機に遺伝子治療臨床研究はしばらく停滞することとなった。その後、安全対策としてレトロウイルスベクターの改良が進み²⁾、さらに最近ではより安全なレンチウイルスベクターにシフトしつつあり、白血病の発生は見られなくなっている。対象疾患としては、X-SCID以外に、アデノシンデアミナーゼ（ADA: adenosine deaminase）欠損症³⁾、Wiscott-Aldrich症候群⁴⁾、β-サラセミアなどで治療効果が認められている。その他、X連鎖副腎白質ジストロフィー（ALD）⁵⁾や異染性白質ジストロフィー（MLD）⁶⁾といった中枢神経症状の出る疾患でも、造血幹細胞遺伝子治療によって症状の進行が抑えられることが報告されている。

さて、長い低迷状態を脱出して、ここ数年、遺伝子治療が復活してきているのは、造血幹細胞遺伝子治療以外に、アデノ随伴ウイルス（AAV: adeno-associated virus）ベクターを使った遺伝子治療の臨床試験で幾つかの成功例が出てきていることも大きな理由として挙げられる。AAVベクターは、神経細胞・肝細胞・筋肉細胞などの終末分化した非分裂細胞に適しており、それらの細胞では遺伝子発現が長期間（年の単位）持続する。非病原性ウイルスに由来するベクターであるため、安全性の点でも有利である。また、AAVベクターには様々な血清型があり、標的細胞の種類によって使い分けられる。臨床的効果が得られている対象疾患としては、レーバー先天性黒内障⁷⁾、コロイデレミア（網脈絡膜変性疾患）⁸⁾、パーキンソン病、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC: aromatic L-amino acid decarboxylase）欠損症⁹⁾、血友病B¹⁰⁾、リポ蛋白質リパーゼ（LPL: lipoprotein lipase）欠損症¹¹⁾などが挙げられる。

また、大きな期待が寄せられているがん遺伝子治療では、がん免疫遺伝子治療の発展が著しい。具体的には、がん細胞に対する細胞傷害性Tリンパ球の働きを増強することを狙った

アプローチが注目されている。すなわち、特定の細胞表面抗原 (CD19 抗原など) を認識するキメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen receptor) を T リンパ球に発現させ、腫瘍へのターゲティング効率を高める方法である。また、細胞内腫瘍抗原に対しては、MHC クラス I 分子により提示されるペプチドを認識する T 細胞受容体 (TCR: T cell receptor) をクローニングし、それを用いる TCR 遺伝子治療が検討されている。特に、CD19-CAR-T 遺伝子治療では、再発・難治性急性リンパ性白血病の 70~90% で完全寛解が得られるという驚異的な治療成績が報告されている^{12,13)}。再発・難治性の慢性リンパ性白血病や悪性リンパ腫でも同様の遺伝子治療が行われているが、治療成績はやや劣る¹⁴⁾。その他、腫瘍溶解性ウイルス療法の臨床開発も行われている。この場合は、がん細胞特異的に増殖し、正常細胞では増殖しない性質を持つ制限増殖型ウイルスを用いるというのが基本コンセプトであるが、それだけでは当該遺伝子改変ウイルスを注入した局所病変に効果が限定されてしまう。最近の考え方では、局所のがん病変を破壊することによってがんに対する全身性の免疫反応を誘導し、転移巣に対しても効果を発揮することが強調されている。

上述のように、様々な疾患で遺伝子治療の有効性が確認されるようになった結果、世界的には、しばらく遠ざかっていた企業が再び遺伝子治療に関心を持つようになり、ベンチャー企業の動きも活発になっている。造血幹細胞遺伝子治療についてはヨーロッパが中心となり、稀な疾患が対象となることから、コンソーシアムを立ち上げて連携して臨床開発に取り組んでいる。AAV ベクターを用いた遺伝子治療については、実用化が期待できることから、新しいベンチャー企業が次々と設立されている。また、がん遺伝子治療については、CD19-CAR-T 遺伝子治療が予想を超える治療効果を示したことから、多数の大企業やベンチャー企業が競って取り組むようになり、すでに実用化段階に突入している¹⁵⁾。このようなビジネスになりやすいがん遺伝子治療については、米国が中心となっている。

日本については、遺伝子治療の臨床開発が依然として遅れているが、2014年に薬事法が改正されて、再生医療など (細胞治療や遺伝子治療を含む) の承認 (条件付き) が得られやすくなったことから、外国の企業が日本で臨床開発を行うことに関心を持つようになってきている。

遺伝子治療の医薬品としての承認は、LPL 欠損症に対してグリベラ Glybera という AAV ベクター製剤 (筋肉注射) が欧米で最初の遺伝子治療製剤として 2012 年に承認された。一人の治療費が 1 億円を超えることから余り使われていないが、治験に参加した患者の長期成績で、重症膵炎の抑制が報告されている¹¹⁾。AAV ベクター製剤としては、次にレーバー先天性黒内障を対象としたものが承認されると予想されている。造血幹細胞遺伝子治療では、ADA 欠損症を対象として、正常 ADA 遺伝子を導入した自己 CD34 陽性細胞 (665,000 ドル) が Strimvelis という商品名で、欧州において 2016 年に承認された¹⁶⁾。がん遺伝子治療関係では、腫瘍溶解性ウイルス療法として、T-Vec¹⁷⁾ という遺伝子組換えヘルペスウイルス製剤 (約 65,000 ドル) がメラノーマを対象に 2015 年に欧米で承認された¹⁸⁾。2017 年には、CD19-CAR-T 遺伝子治療が米国において条件付きで承認されるものと予想される。

(3) 注目動向

- ・ CAR-T 遺伝子治療 : CD19-CAR-T 遺伝子治療の画期的な治療成績を背景に、B 細胞性

白血病・リンパ腫以外の造血器腫瘍や固形がんに対する新しい CAR-T 遺伝子治療の臨床開発の進展が期待される。ただし、治療にかかるコストは決して安価でないと予想され、コストの低減が重要な課題である。

- ゲノム編集技術を応用した遺伝子治療：欧米ではリンパ球を標的細胞として、すでに臨床試験の段階に入っている。一つは、HIV 感染症で、患者リンパ球を取り出して CCR5 (HIV の co-receptor) の遺伝子をゲノム編集により破壊し、また患者に戻すと、ウイルス量の減少とリンパ球の増加が認められたと報告されている¹⁹⁾ (CCR5 を欠損している人は、エイズウイルスに抵抗性であるという臨床的観察に基づいた治療法)。もう一つは、CD19-CAR-T 遺伝子治療への応用で、T リンパ球の TCR をゲノム編集により破壊して移植片宿主反応を防ぎ、同種 T リンパ球を用いることを可能にした方法 (ユニバーサル CAR-T 遺伝子治療と呼ばれる)²⁰⁾で、臨床試験が始まっている (拒絶されないように、CD52 の遺伝子も破壊し、アレムツズマブ投与で患者の免疫系を抑える工夫もしている)。さらには、CAR-T 遺伝子治療で、投与する CAR-T の PD-1 遺伝子をゲノム編集技術により破壊し、免疫チェックポイント阻害薬の場合に懸念される全身性の副作用を回避する工夫が考えられている。この方法は、米国および中国で臨床試験の準備が進められている。
- 臨床研究に至らずとも、ウイルスベクターなどを創薬研究のツールとして取り入れる動きが進んでいる。ウイルスベクターを用いることで非臨床段階での創薬標的の迅速な *in vivo* バリデーションが可能となる。現状は従来型の低分子医薬を想定した創薬標的の検証研究が主であるが、単純な標的候補は枯渇しつつある。今後は、次世代シーケンサーの普及とインフォマティクスの進歩により、徐々に蛋白質を標的とした従来型の医薬では制御できない標的候補 (non-coding RNA など塩基配列そのもの) に対する創薬研究が増加していくと考えられる。核酸医薬などがそのための創薬モダリティとして考えられるが、現状では DDS など種々の課題を抱えている。遺伝子治療をこのような新世代の創薬標的へのアプローチとして認識しておくことも重要である。

(4) 科学技術的課題

- 造血幹細胞遺伝子治療：造血幹細胞への遺伝子導入効率が十分でないため、遺伝子導入細胞の体内における増殖優位性や生存優位性が見られる疾患でないとは効果が出にくく、対象疾患はまだ限定されている。例えば、正常遺伝子を入れた造血幹細胞～好中球系細胞の優位性が認められない慢性肉芽腫症では、十分な治療効果が得られていない。非分裂細胞にも遺伝子導入可能なレンチウイルスベクターを用いることにより、静止期にある真の造血幹細胞への遺伝子導入効率を十分に高めることが可能かどうか、興味深い。また、遺伝子が入った造血幹細胞を体内で増幅させる技術の開発も期待される。
- AAV ベクターを用いた遺伝子治療：標的細胞に至適の血清型の AAV ベクターを用いることが望ましいが、至適血清型がマウスなどの実験動物とヒトで必ずしも一致しないことが問題となっている²¹⁾。血清型を人為的に改変する研究も行われている。また、AAV ベクターを血中に投与する場合は、中和抗体の存在が問題となるため、それを克服する方法の開発が必要である²²⁾。

- ・ 遺伝子改変 T 細胞療法（CAR-T、TCR-T、他）：標的となる抗原が正常組織に僅かに発現されていても、深刻な副作用を引き起こす原因となるため（on-target, off-tumor reaction）、それを防ぐ対策が必要である。また、固形がんなど、腫瘍が塊を形成している場合は、このような免疫遺伝子治療の効果が出にくいいため、プラスαの工夫が必要である。
- ・ ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療：同種 CAR-T 遺伝子治療を多数の患者に行うためには、T 細胞を効率良く増やす方法の開発が必要となる。また、遺伝性疾患を対象とした造血幹細胞のゲノム編集は、基礎研究が行われているが、臨床応用を行うには、ヒト造血幹細胞の体外培養法を確立する必要がある。

（5）政策的課題

国の研究費が iPS 細胞などを利用した再生医療に大きくシフトし、遺伝子治療領域の研究費が激減しているため、次世代の研究者が育っていないことが問題となっている。最近、漸く遺伝子治療関係の研究費が少し出始めたが、多くは実用化研究を推進するものであり、基盤研究が十分にカバーされていない。中ではゲノム編集に関する研究が取り上げられるようになったが、もっと幅広い技術開発の強化推進が必要である。

その他、遺伝子治療の開発に取り組む国内企業が諸外国に比べて少ないため、日本では臨床開発が難しい状況が続いている。企業の取り組みが進まない理由としては、一つには遺伝子治療に関するビジネスモデルが確立していないことが挙げられる。色々な取り組みが進むにつれ、遺伝子治療にかかるコストは劇的に下がっていくと期待されるが、今しばらくは企業にとって採算が取れない時期が続く。単一の製品ではなく、診断薬なども含めた複数の製品群としての採算を考えるような工夫が必要であるが、例えばフランスの GENETHON や、イタリアの TIGET などのように、慈善基金によるファンドで採算がとりづらい段階の遺伝子治療を積極的に加速していくような仕組みが日本においても役立つかもしれない。

（6）キーワード

遺伝子治療、遺伝子導入、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、AAV ベクター、非ウイルス性ベクター、腫瘍溶解性ウイルス療法、ゲノム編集、造血幹細胞遺伝子治療、がん遺伝子治療

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	→	・ 次世代の基礎研究者が育っていないため、欧米に比べて停滞感があるのは否めない。また、欧米で最近のトピックスになっているゲノム編集技術に取り組む研究者も少ない。
	応用研究・開発	△	→	・ 臨床研究が主体であり、治験は限られている。主にがんに対する遺伝子治療が実施されてきているが、世界的に実用化研究が活発になっている CAR-T 遺伝子治療については、大分遅れているのが実情である。 ・ 造血幹細胞遺伝子治療については、欧米のコンソーシアムに参加する方向で動いており、日本独自の開発研究が進んでいない。

米国	基礎研究	◎	↑	・最近の遺伝子治療の復活と共に、米国遺伝子細胞治療学会学術集会への参加者も再び増えてきており、基礎研究が活発化してきている。
	応用研究・開発	◎	↑	・遺伝子治療の臨床応用では、ビジネスになりやすいがん遺伝子治療が中心となっており、特に、CAR-T 遺伝子治療の臨床開発に取り組む企業が目立つ。 ・遺伝性疾患に対する遺伝子治療では、AAV ベクターを用いた遺伝子治療の実用化研究が進んでいる。
欧州	基礎研究	◎	↑	・イタリア・フランス・英国などを中心に、基礎研究が着実に進められてきている。 ・民間からのドネーションのシステムが機能している点も大きい。 ・対象疾患としては、遺伝性疾患が中心となっている。
	応用研究・開発	◎	↑	・特に、造血幹細胞遺伝子治療で大きな成果を上げてきている。稀な疾患が対象となるため、コンソーシアムを立ち上げて、連携して取り組む工夫をしている。
中国	基礎研究	○	↑	・研究が活発化してきているが、しっかりしたオリジナリティのある研究はまだ少ない。
	応用研究・開発	◎	↑	・実用化が期待される CAR-T 遺伝子治療について、ものすごい勢いで臨床試験が進められている。ハードルの高い固形がんに対する CAR-T 遺伝子治療についても、積極的に臨床開発を進めている。
韓国	基礎研究	×	→	・基礎研究は余り活発に行われていない。
	応用研究・開発	△	→	・五松（オソン）地域に、バイオ産業の拠点として先端医療複合団地を形成し、ここに韓国 FDA などの国の機関も集まり、遺伝子治療などの開発研究の中核となっている。今後の発展が期待できる態勢が整いつつある。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

(註2) 現状 ※わが国の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価である。

◎ 特に顕著な活動・成果が見えている、○ 顕著な活動・成果が見えている

△ 顕著な活動・成果が見えていない、× 活動・成果がほとんど見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Naldini L. “Gene therapy returns to centre stage.” *Nature* 526, 7573, 351-60 (2015)
- 2) Hacein-Bey-Abina S, et al., “A modified γ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency.” *N Engl J Med.* 371, 15, 1407-17 (2014)
- 3) Cicalese MP, et al., “Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency.” *Blood.* 128, 1, 45-54 (2016)
- 4) Aiuti A, et al., “Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome.” *Science.* 341, 6148, 1233151 (2013)
- 5) Cartier N, et al., “Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy.” *Science.* 326, 5954, 818-23 (2009)
- 6) Biffi A, et al., “Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy.” *Science.* 341, 6148, 1233158 (2013)
- 7) Bainbridge JWB, et al., “Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis.” *N Eng J Med.* 372, 20, 1887-97 (2015)

- 8) MacLaren RE, et al., “Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial.” *Lancet*. 383, 9923, 1129–37 (2014)
- 9) Hwu WL, et al., “Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency.” *Sci Transl Med*. 4, 134ra61 (2012)
- 10) Nathwani AC, et al., “Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B.” *N Engl J Med*. 371, 21, 1994-2004 (2014)
- 11) Gaudet D, et al., “Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis.” *Hum Gene Ther*. 27, 11, 916-25 (2016)
- 12) Davila ML, et al., “Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.” *Sci Transl Med*. 6, 224, 224ra25 (2014)
- 13) Maude SL, et al., “Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia.” *N Engl J Med*. 371, 1507-17 (2014)
- 14) Kochenderfer JN, et al., “Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor.” *J Clin Oncol*. 33, 6, 540-9 (2015)
- 15) Morrison C. “CAR-T field booms as next-generation platforms attract big players.” *Nat Biotech*. 33, 6, 571-2 (2015)
- 16) Press releases “Strimvelis™ receives European marketing authorisation to treat very rare disease, ADA-SCID” GSK group of companies (2016)
<http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2016/strimvelistm-receives-european-marketing-authorisation-to-treat-very-rare-disease-ada-scid/> (2017年2月アクセス)
- 17) Andtbacka RHI, et al., “Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma.” *J Clin Oncol*. 33, 25, 2780-8 (2015)
- 18) FDA News Release “FDA approves first-of-its-kind product for the treatment of melanoma” (2015) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469571.htm> (2017年2月アクセス)
- 19) Tebas P, et al., “Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV.” *N Engl J Med*. 370, 10, 901-10 (2014)
- 20) Couzin-Frankel J. “CANCER IMMUNOTHERAPY. Baby's leukemia recedes after novel cell therapy.” *Science* 350, 6262, 731 (2015)
- 21) Lisowski L, et al., “Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in a xenograft liver model.” *Nature*. 506, 7488, 382-6 (2014)
- 22) Mimuro J, et al., “Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors.” *Mol Ther*. 21, 2, 318-23 (2013)