

エグゼクティブサマリー

ライフサイエンス・臨床医学分野における研究対象はミクロなスケール（原子、生体分子）からマクロなスケール（集団、社会）まで多岐にわたり、医学、生物学、自然科学のみならず工学や人文社会系科学の諸領域をも包含する極めて広範な分野である。基礎研究の成果は健康・医療、食料、環境等の社会基盤の形成に広く役立てられる。従って、当該分野の研究開発は、本来、基礎研究から見出された知見や技術シーズが実用化と小規模な実践を経て社会へ実装されたのち、改めて社会の中でその意義や効果が評価・検証され、新たな課題の抽出、仮説の設定へとつながり、それらが再び基礎研究へと還元されるような循環構造を持っている（図1）。

ICT 技術の進展等によって、社会の中に存在する多種多様なデータの活用が現実的になりつつある昨今は、社会からのフィードバックを将来の研究のきっかけとして活用することが技術的にも可能となり、改めて研究開発の循環を回す重要性が認識されつつある。近年世界の大きな潮流となっている個別化医療やバイオエコノミーはその最たる例である。

このような時代には、科学技術それ自体を社会・国民の文化として涵養していくこと、すなわち、多様で独創的な最先端の「知」の資産を創出し続けるとともに、社会・国民との対話により相互にフィードバックしながら、社会として科学を発展させていく文化の形成が求められる。当然これは大学等だけで解決する問題ではなく、循環型のエコシステムを構築すべく政策立案者、産業界、科学界で連携・分担して当たらなければならない。

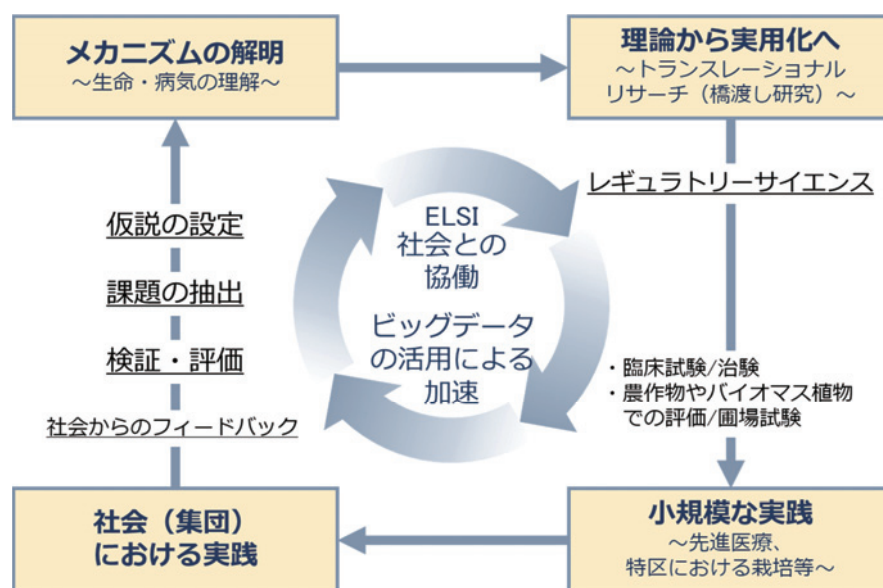


図1 俯瞰図(研究循環エコシステム)

計測技術やAI・機械学習等をはじめとしたICT技術の急速な進展は、分野の研究のあり方や手法のパラダイムを変えつつある。自動化、大規模化という流れは今後も続いていくと思われる。

前回2017版では、「仮説検証型」のアプローチに加え、大量の生命情報から法則を発見するという「データ駆動型」の新しいアプローチによる生命現象の理解が進展、これからは「精緻な理解」と「予測」が大きな方向性になる、とまとめた。

今回 2019 版では、その発展系として、研究者あるいは研究コミュニティが、研究対象として、研究開発の循環構造、生命の時空間階層を広く見ることができるようになった（見ていかなければならなかった）こと、および技術進展サイクルの短縮化の結果、研究単位当たりのハイスループット化、高コスト化、つまり「ビッグサイエンス化」が急速に進展していることを挙げたい。

サイエンスの流れとしても、これまで生体の多くの個別の遺伝子やタンパク質が同定されてきたが、その生体内での相互作用や時空間的挙動（ダイナミクス）はほとんど記述できていない。今後、特定因子の発見よりも相関、ダイナミクス、予測に研究が進むのは自然の流れである。もう一つは、ゲノム医療に代表されるように、従来の物理化学的な計測に加え、社会の様々な状況や変動を大量のデータから観察・解析する「社会計測」という概念も必要になっている。

世界の先端の研究所を見ると、ある意味二極化している。米国ブロード研究所、や英国サンガー研、欧州分子生物学研究所バイオインフォマティクス研究所（EMBL—EBI）のように研究者の半数以上がインフォマティシャンというビッグサイエンスのプレーヤーと、英国 MRC 分子生物学研究所、EMBL やそれらをモデルとして設立された米国ジェネリア研究所、BIOHUB、英国フランシス・クリック研究所等のようにアンダーワンルーフ型の拠点に多くのコンパクトなラボで研究を進めるスタイルである。また、米国ブロード研究所、英国フランシス・クリック研究所、ドイツがん研究センター（DKFZ）のように大規模な「オープンサイエンス、コラボレーション（生物学・医学＋工学＋情報学、生命科学＋医科学＋病院、産＋学、国際）」体制によって基礎からトランスレーションまでワンストップで研究を進めて行く方向もトレンドである。

いずれにも共通して言えることは、欧米では、先端的な新興融合研究、オープンサイエンス、コラボレーション型の研究を進める土壌として、コアファシリティとファシリティスタッフ（テクニシャン）が技術プラットフォームとして、まさに研究所の核となっているということである。例えば欧州では、研究所レベル、国レベル、欧州レベルにわたって、大規模のみならず中小規模機器までを対象にした多階層のインフラ・プラットフォーム戦略が構築されている。そのため研究環境に研究支援体制（アドミニストレーション、橋渡し、機器管理・開発等の人材）文化が根付いている。

日本のアカデミアは分散化・たこつば化が進み、研究開発の循環構造を回す、生命の時空間階層をつないでいく、といった研究が進めにくい環境・構造になっている。また誰が深い基礎研究を担い、誰が大規模な基礎から応用までの研究を担うのか、エコシステムがうまく構築できていない。次世代シーケンサーやクライオ電子顕微鏡の導入が世界から遅れを取っていることもシステムの不備である。

ライフサイエンス・臨床医学分野の論文動向を見ると、生命科学や臨床医学においても日本はこの 10 年で他の国に比べ増加率が低く、ドイツ、英国に抜かれる等相対的に順位を下げている。特に、新興融合分野であるオミクス分野・インフォマティクス分野の論文を見ると世界についていけないことが明確となっている。

日本でもデータ・情報統合的な研究の推進が可能な研究体制の拠点化とそのネットワーク化による研究エコシステム・プラットフォームの構築が必要であり、政策立案者や研究コミュニティは以下を意識したプログラム・プロジェクトの立案を検討すべきである。

- ・ 研究者が研究に専念できる環境構築
- ・ 機器共用による全体コスト効率化
- ・ 若手研究人材のスタートアップ環境整備
- ・ 異分野融合による新しいサイエンスの創出
- ・ Wet/Dry 統合と人材育成
- ・ データマネジメントと計測技術等の標準化
- ・ マウスからヒトへ、ラボからフィールドへ（人材育成と研究）
- ・ 異分野（生命科学・工学・情報学・医学）の統合や産学連携による基礎研究からイノベーションまでのコスト・時間短縮

以下、世界と日本の動向（現状と課題）を踏まえ、日本が取り組むべき研究の方向性について検討したい。まず、世界の動向について、ここ 5 年における各国の政策の大きな潮流を以下のとおり整理した。

<健康・医療分野>

- ・ ゲノム医療、個別化・層別化医療（がんを中心に）
 - － ヘルス・メディカルインフォマティクス、AI 医療、AI 創薬
- ・ 創薬：がん免疫、中枢神経系、感染症
 - － 大規模官民パートナーシップによる産学協働型研究（特に感染症や精神神経疾患等）
- ・ 細胞治療・遺伝子治療
- ・ 脳神経研究（長期的研究）

<食料・農業、生物生産分野>

- ・ 国際的課題：気候変動やバイオエコノミー
- ・ 技術的の進展：ゲノム編集と AI・機械学習
- ・ 食料・農業分野：持続可能、気候変動、循環型、スマート等をキーワードとする研究
- ・ 生物生産分野：合成生物学（米英中を中心に推進）

主な研究投資対象となっている研究テーマは世界的に共通するところが多い。個別化医療やバイオエコノミーに代表されるように社会・国民を巻き込んだ研究開発が大きな潮流となってきている。

さらに、この 2~3 年の大きな技術・研究の変化や進展について、2 章に掲載した 35 の研究開発領域の動向全体から、以下のとおり分析した。

- ・ 一細胞オミクス技術の隆盛と細胞社会・不均一性の理解や疾患の理解
- ・ クライオ電顕、超解像顕微鏡・光シート顕微鏡等イメージング技術の発展による各生体スケールの解像度の向上
- ・ ゲノム編集技術の精度の向上による医療、食料応用への展開
- ・ AI・機械学習の生命科学、臨床への着実な浸透
- ・ 新しい創薬等アプローチの出現
- ・ 個別化・層別化医療、精密医療、ゲノム医療・創薬およびバイオエコノミー等、社会・国民の理解が必要な研究開発の大きな潮流の継続

次に、日本の動向について、同じく 2 章の国際ベンチマークから分析した。日本は基礎研究において「構造解析」、「細胞外微粒子」、「免疫科学」、「時間科学」、「脳神経科学」、「光学イメー

ジング」、「核磁気イメージング」、「植物科学」、「畜産科学」、「高分子医薬」、「幹細胞・再生医療」、「オルガノイド」、「生活習慣病」、「精神・神経疾患」等に強みを有する。また、応用においては「細胞外微粒子」、「水産・機能性食品」、「高分子医薬」、「幹細胞・再生医療」、「精神神経疾患」等に強みを有する。一方で、世界の大きな潮流となっている「遺伝子・細胞治療」や「がんゲノム医療」等の領域では後塵を拝する。

以上の通り、世界の研究開発の動向、世界の政策、日本のこれまでの政策、日本の強み・弱みを俯瞰した上で、今後国として手を打つべきテーマについて、図2のとおり9つを抽出した。

社会課題解決型、産業競争力強化型

健康医療分野

世界の展望：個別化・層別化医療

- 【Integration of Bio-Medical Things】“ヒト研究”および“データ研究”の戦略的な加速
 - ✓ 健康・医療データ収集・構造化・利活用基盤の整備
 - ✓ non-MD研究者における“ヒト研究”推進支援（学部・大学院時代からの医学教育の実施など）
- 治療用デザイナー細胞（微生物）創出に向けた基盤技術開発と医療応用

食料・農業、物質生産分野

世界の展望：バイオエコノミー

- 圃場の微生物・作物・環境をつなぐ物質循環の解明 ～真に地球環境にやさしい農業～
- 高品質水畜産物の高速・持続可能な生産に向けた品種改良、飼育養殖手法開発
- 機能性農産物の創出と植物による高付加価値物質生産
- 医薬・化成品など有用物質の持続可能な生産に向けた生体分子、生命システム設計ルール解明 ～核酸、タンパク質、細胞を結ぶ、多階層横断的サイエンス推進～

サイエンスフロンティア型

世界の展望：多次元生命システムにおける時空間階層のブリッジング

- アトミックセルダイナミクス ～構造・機能予測のための細胞知の統合～
- ライブセルアトラス ～多様・複雑な細胞社会の動的ネットワーク構造を多次元解析により理解～
- 理論的・実験的（生物学的）アプローチの融合による脳の動作原理の理解
 - ✓ 階層性（脳全体・個別領域・カラム・細胞・シナプス・分子）と時空間的な同期性のスケール

図2 今後の研究の展望・方向性（日本）

これらに共通して、データ・情報統合型の研究が必要になってきているということがいえる。そのためには、プラットフォームを作り、数理・情報の研究者が先導して、各研究者からのデータ・情報を集約・統合する体制を構築していくことが必要となる。

また、ELSI（Ethical, Legal and Social Issues）がイノベーションの Co-driver という認識の下、社会・国民とのコミュニケーションが求められるプログラム・プロジェクトには、社会科学者や法学者等の参画を必須とし、科学を国の文化として根付かせることが求められる。

Executive Summary

Here we provide Panoramic View Report 2019, for life science and clinical research field. This report guides you to show the latest development of science and technology related to biological and medical science, ranging from basic to applied. The report mainly covers the recent topics in Japan, with comprehensive comparison to worldwide trends.

The topics and research area argued in this report are carefully chosen following our criteria: i) basic research topics which could contribute for applied biological/medical research in the future.

ii) transformative technological developments that are effective in wide range of science. Over all, research topics which could be applied by any means in the society are listed as much as possible.

As we identified that development in science/technology and the society activity are mutually influencing each other, we have provided the analysis on the influence from the society to scientific development in chapter one. This includes the overview of the research strategies and the dramatic changes in research system/facility observed in developed countries, mainly in the US and in Europe.

The detailed descriptions of recent development in science/technology in each topic are illustrated in chapter two; in total 35 topics are categorised into 5 sections, reflecting the direction of their application.

As argued in chapter one, findings of basic research contribute for the development and improvement of social foundations, such as health care, food security, and environmental issues. Outcomes of basic research provide precursors of new technologies, and such crude new technologies are applied in a small scale as test cases followed by bigger social implementation. The consequences and effectiveness are examined in the society and such assessment facilitates to identify the problems to be solved and to set new hypothesis to be examined in future basic research activities. Such iterative structure can be observed in the process of the application of the outcomes of basic research activities (Fig. 1).

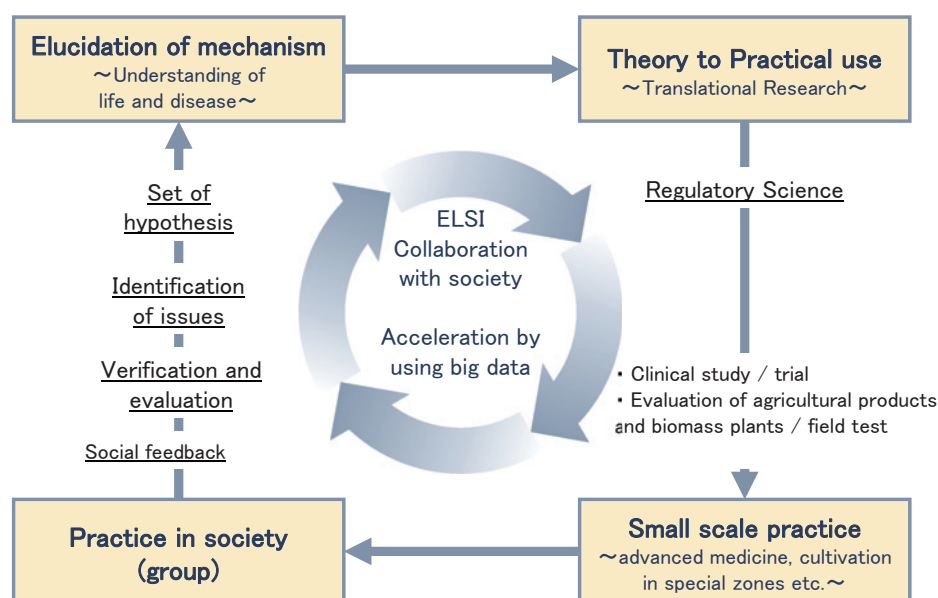


Figure 1. Iterative research ecosystem

The worldwide trends of rise in precision medicine and bio-economy are the good examples of the research fields which have such iterative structure. Recent quick development of ICT related technologies has enabled to collect various types of big data from society, which in turn could provide clues of further research targets: the iterative nature of the relationship between basic research, applied science, and the implementation in society has to be recognised with further importance.

In such an era, cultivating science and technology itself as a culture of society and people, that is, continue to create diverse and creative cutting edge "knowledge" assets, and with society and people It is necessary to form a culture that develops science as a society while mutually giving feedback through dialogue. Naturally, this is not a problem solved only by universities etc., but policy makers, industry and scientific circles must cooperate and share in order to build a recycling-type ecosystem.

Rapid advances in ICT technology, including measurement technology, AI and machine learning, are changing the paradigm of research in the field and methods. The trend of automation and scale-up is expected to continue.

In the previous 2017 edition, in addition to the "hypothesis verification type" approach, the understanding of life phenomena has progressed by a new "data-driven" approach that discovers a rule from a large amount of life information. It is summarised that "prediction" will be a big direction.

In this 2019 edition, as its development system, researchers or research communities can now widely view the circulation structure of research and development and the spatiotemporal hierarchy of life as a research object and as a result of shortening of the technological progress cycle, we would like to mention that high throughput and high cost per research unit, that is, "big science" is rapidly advancing.

As a stream of science, many genes and proteins of living organisms have been identified so far, but their interaction and spatiotemporal behaviour (dynamics) in living system can hardly be described. In the future, it is the natural flow that research is going on in correlation, dynamics, and prediction rather than the discovery of specific factors. The other is, as typified by gene therapy, in addition to conventional physicochemical measurements, the concept of “society measurement” to observe and analyse various situations and fluctuations of society from a large amount of data is also needed.

Looking at the world's leading research institutes, two major direction were observed. One is that direction to dig and deeper into basic science with rich public funding such as the US Janelia Research Campus, UK MRC's Molecular Biology Laboratory and Max Planck Institute in Germany. The other is that based on large-scale "Open Science, Collaboration (Biology + Medicine + Engineering + Informatics, Life Science + Medical Science + Hospital, Industry + Science, International)" system, with a direction to advance research in one stop from translation to translation, such as US Broad Institute, UK Francis Crick Institute, and the German Cancer Research Center (DKFZ).

Common to all cases is that, in Europe and the United States, core facilities and facility staff (technicians) are at the core as the research system for promoting cutting-edge emerging fusion research, open science, and collaborative research. For example, in Europe, multi-tiered infrastructure platform strategies are being developed for large-scale as well as small- and medium-sized devices, at research institute level, national level and European level. Therefore, the research support system (administration, bridging, human resources such as equipment management and development) culture has been nicely organised.

Academia in Japan is becoming decentralized and sectorized, and it has become an environment and structure where research such as linking the spatiotemporal hierarchy of life through the cyclical structure of such research and development is difficult. In addition, the ecosystem has not been successfully constructed as to who is in charge of deep basic research and who is in charge of large-scale basic to applied research. The introduction of next-generation sequencing and cryo-electron microscopy is lagging behind in the world.

Looking at trends in publication in the field of life/clinical science, Japan also has a relatively low growth rate compared to other countries in the past 10 years, becoming in behind of Germany and the UK. In particular, looking at publications in the field of omics and informatics, which are emerging inter-disciplinary fields, it is clear that we cannot keep up with the world.

It is necessary in Japan to establish a research platform that can promote research in integrated data and information and establish a research ecosystem platform by networking. Policy makers and research communities should plan research initiatives/projects with aware of the following points.

- Building research environment where researchers can concentrate on their research
- Overall cost efficiency by sharing equipment

- Start-up environment improvement for young researchers
- Creation of new science by fusion of different fields
- Wet / Dry Integration and Human Resource Development
- Standardization of data management and measurement technology
- From mouse to human, from lab to field (human resources development and research)
- Cost / time reduction from basic research to innovation by integration of different fields (life sciences / engineering / informatics / medicine) and university-industry collaboration.

In the following, based on the trends of the world and Japan (current situation and issues), we would like to examine the directionality of research that Japan should tackle. First, regarding trends in the world, the major trends of policy in each country in the past five years are organized as follows.

<Health and medical fields>

- Genome based medical treatment and precision medicine (focusing on cancer)
-Health and medical informatics, AI medicine, AI drug discovery
- Drug discovery: immunotherapy for cancer treatment, central nervous system, infectious disease
- Industry-academia collaborative research by large-scale public-private partnerships (especially infectious diseases and neuropsychiatric disorders)
- Cell therapy, gene therapy
- Brain and neuro science (long-term research)

<Food and agriculture, Bio-based material production fields>

- International issues: climate change and bioeconomy
- Technological progress: genome editing and AI, machine learning
- Food and Agriculture field: Sustainability, climate change, recycling, smart agriculture
- Material production field: Synthetic biology (promoted mainly in US, UK, China)

There are many common research themes that are major investment targets worldwide. Research and development involving society and the public, as represented by individualization and stratification medicine and the bioeconomy, has become a major trend.

In addition, we have identified following six trends as the major trends in recent advancement in science and technology observed in Japan:

- Growth of single cell omics technology and understanding of cell society and heterogeneity and understanding of diseases
- Improvement of resolution of each living body scale by development of imaging technology such as cryo electron microscope, super resolution microscope, light sheet microscope
- Development of medical and food applications by improving the accuracy of genome

editing technology.

- Steady penetration of AI and machine learning in life sciences and clinics.
- Emergence of new drug discovery approaches.
- Continuation of major trends in research and development that require social and public understanding such as individualization and stratification medicine, precision medicine, genomic medicine and drug discovery, and bioeconomy.

Next, we have found out following Japan's strength comparing to worldwide research trends, based on the international benchmarks appeared in Chapter 2:

In basic research area, "structural analysis", "extracellular particles", "immune science", "science related to circadian rhythm", "brain neuroscience", "optical imaging", "nuclear magnetic imaging", "plant science", "livestock science", "Polymer drugs", "stem cells and regenerative medicine", "organoid", "lifestyle related diseases", and "mental and neurological diseases".

In applied science, "extracellular particles", "fisheries, functional foods", "polymer drugs", "stem cells and regenerative medicine", and "psychiatric disorders".

On the other hand, Japan is not in the front line in the areas of "gene therapy and cell therapy", and the area of "precision medicine for cancer treatment based on genomic information".

Based on the analysis on global R & D trends, global policies, Japan's past policies, Japan's strengths, and weaknesses, we would propose following nine themes which have to receive public investment.

<Health and medical fields>

Global outlook: Personalized medicine

- Integration of Bio-Medical Things -Strategic acceleration of "human research" and "data research"-
 - ✓ Development of health and medical data collection, structuring and utilization infrastructure
 - ✓ Support for promoting "human research" by non-MD researchers (including medical education in undergraduate and graduate school)
- Fundamental technology development for the creation of artificial cells and medical application

<Food and agriculture, Bio-based material production fields>

Global outlook: bioeconomy

- Elucidation of material circulation connecting microorganisms, crops and environment in the field -agriculture that is truly friendly to the global environment-
- Development of breeding and aquaculture technologies for high-speed, sustainable production of high quality marine and livestock products
- Creation of functional agricultural products and high value-added substance production

by plants

- Elucidation of design rules of biological system for sustainable production of useful substances such as pharmaceuticals and chemical products -science bridging nucleic acids, proteins and cells-

<Science frontier fields>

Global outlook: Bridging Spatio-temporal Hierarchy in Multidimensional Life Systems

- Atomic Cell Dynamics -Integration of cellular knowledge for structure-function correlation prediction-
- Live Cell Atlas -Understanding the dynamic network structure of diverse and complex cellular communities by multidimensional analysis-
- Understanding the guiding principles of the brain by fusion of theoretical and experimental approaches
 - ✓ Hierarchy (whole brain, individual area, column, cell, synapse, molecule) and scale of spatio-temporal synchrony

It can be said that in common with these, research on data and information integration is required. In order to do so, it is necessary for researchers of mathematics and information to lead and create a platform for aggregating and integrating data and information from each researcher and to build a system for modelling.

In addition, under the recognition that ELSI (Ethical, Legal and Social Issues) is a co-driver for innovation, it is essential for program projects that communication with society and the public is required to involve social scientists and legal scholars, etc. It is required that science be rooted in the culture of the country.