

2.2 基礎基盤科学技術—組織（生理・恒常性）

2.2.1 免疫科学

（1）研究開発領域の定義

免疫は「ヒトが疫病（感染症）から免れる仕組み」としての理解に端を発し、長年に亘ってその詳細なメカニズムの研究、および医療応用が進められてきた領域である。現在では感染症や自己免疫疾患に加え、がん、神経疾患、代謝性疾患など、多様な疾患群の根底に免疫が深く関わっていることが見いだされており、生体の恒常性維持に不可欠の基盤的な生命システムであると言える。それら疾病のメカニズムの理解にとどまらず、免疫機構に着目した医療技術として、抗体医薬、人工免疫細胞医薬（CAR-T、TCR-T ほか）など、産業インパクトの大きなものが次々と登場している。

（2）キーワード

ヒト免疫学、慢性炎症、マクロファージ、抗腫瘍免疫、免疫チェックポイント、免疫ゲノム、神経免疫、免疫代謝、常在細菌、抗体医薬

（3）研究開発領域の概要

〔本領域の意義〕

感染症を免れるため病原微生物を非自己として認識し排除する免疫システムは、がん細胞や移植片も非自己として認識するため、感染症のみならず、がん免疫、移植免疫の観点でも免疫系を理解することが必要である。さらには、免疫システムの制御の破綻により、自己免疫疾患、自己炎症疾患、アレルギー性疾患など多くの人々の QOL 低下と関係する様々な疾患が発症する。免疫系の理解と応用展開は、抗体医薬、人工免疫細胞医薬（CAR-T、TCR-T ほか）など、巨大な市場を形成、あるいは形成しつつあるイノベーティブな医療技術として結実している。本領域は、生命の理解の深化、および健康・医療技術の創出、の両面において極めて意義深いものであると言える。

〔研究開発の動向〕

免疫疾患および感染症、がん、移植などにおける免疫システムの理解が飛躍的に進んだことも相俟って、特に 21 世紀以降、がんおよび炎症性疾患を中心に目覚ましい治療効果を発揮する抗体医薬が開発され、昨今の医薬品市場を席卷し続けている（詳細は別項「抗体医薬」参照）。これは、長年に亘って取り組まれてきた免疫科学の基礎研究の成果の賜である。それら抗体医薬については、更なる高性能化、および低コスト化の両方向に向けた開発が今後加速するものと考えられる。また、腸内細菌や食物と様々な免疫系との関係も注目を集めており、常在菌と免疫系、あるいは常在菌と疾患群の関係が次々と解き明かされているところであり、細菌叢の制御により疾患を治療しようとする挑戦的な研究も進められている。（詳細は別項「マイクロバイオーム」参照）。

基礎研究段階ではあるが、多発性硬化症のような自己免疫疾患のみならず、アルツハイマー病、脳梗塞、自閉症などの精神・神経疾患と免疫系との関係が明らかにされつつある¹⁾。また心筋梗塞や動脈硬化、肥満や糖尿病などの心血管系疾患、代謝性疾患においても免疫系の関与

が指摘されている。このような慢性炎症においては、マクロファージのサブセットやサイトカインを産生する自然リンパ球の関与にも関心が集まっている。

わが国で発見された制御性 T 細胞の研究は今も活発であり、その発生と安定化に重要なエピジェネティクス研究は特に盛んである²⁾。自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療に制御性 T 細胞が根本的な解決法をもたらすと期待されている³⁾。体外で増幅した制御性 T 細胞を活用し臓器移植の拒絶反応の抑制を目指す臨床研究も行なわれている。抗腫瘍免疫を増強するために、制御性 T 細胞を消失、或いは性質を変える技術開発も進められている。

医療応用の観点から最も注目を集めているのが腫瘍免疫である。長年に亘って進められてきた、腫瘍細胞が抗原性を獲得するメカニズムの研究に加え、免疫チェックポイント阻害の研究から大きな成果が得られている。その結果として免疫チェックポイント阻害に作用する抗体が臨床現場で大きな注目を集めているが、それ以外にも、様々な抗腫瘍免疫賦活化薬の開発が進められている。一方、免疫チェックポイント阻害薬の効果が見られない患者群の存在も明らかになり、免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性のメカニズムの解明、効果事前判定・予想のバイオマーカー探索および新たな免疫チェックポイント分子の研究も進められている。また CAR-T など人工的に免疫細胞を改変して治療に応用する試みも実用化に向けて進んでいる（詳細は別項「遺伝子治療・細胞医薬」参照）。わが国において腫瘍免疫研究は活性化しているが、世界的なレベルからはやや遠く、医療応用でもオプジーボ（抗 PD-1 抗体）およびモガムリズマブ（抗 CCR4 抗体）以外の開発は極めて遅れている。

またこのような免疫応答の基盤としてのゲノムの解析も急速に進展しつつある。次世代シーケンズの進歩により、遺伝子多型、トランスクリプトームさらにはリンパ球サブセットの関連が網羅的に明らかとなりつつある⁴⁾。また遺伝子多型情報とエピゲノム情報を統合して、免疫疾患の遺伝的リスクがどの免疫担当細胞サブセットに濃縮されているか評価するアプローチにより、ヒト免疫疾患の病態の理解が深まりつつある⁵⁾。

以上、世界的にも免疫研究は益々活性化しているが、医療技術創出の観点の強まりも相俟って、旧来よりマウス免疫学において蓄積されてきた知見を一気に止揚させ、いよいよ本格的にマウス免疫学にとどまらずヒト免疫学を推進しようとする潮流が年々強まっている。

（4）注目動向

【新展開・技術トピックス】（抗体医薬、遺伝子治療・細胞医薬、マイクロバイオームに関する動向は別項参照）

①腫瘍免疫分野において、T 細胞による免疫応答を負に制御する CTLA-4 や PD-1 の作用を抑制することで免疫応答のブレーキを解除するという概念（免疫チェックポイント阻害）により、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体が臨床試験で著効を示している。現在では抗 CTLA4 抗体と抗 PD-1 抗体との併用療法や制御性 T 細胞の除去抗体、抗 CCR4 抗体との併用をはじめとした様々な抗体との併用あるいは他の抗がん薬との併用療法の効果が検討されている。「免疫応答の負の制御を解除」という観点では、制御性 T 細胞の除去も有効である事が動物実験で示され、種々の腫瘍への応用開発が進められている⁶⁾。また様々な抗がん薬や生理活性物質への干渉（例えば COX 阻害薬）との組み合わせが調べられている⁷⁾。一方でチェックポイント阻害に抵抗性の腫瘍や抵抗性を示す患者群の存在も明らかになり、抵抗性の分子機構の解明と解除

方法の研究が盛んに進められている。さらに、免疫チェックポイント抗体を使用の際、致死的な副作用が発生するケースがあることが重大な問題となっており、その機序の解析に基づく阻害・防止方法の開発は喫緊の課題である。しかしマウスモデルでは限界があり、免疫ヒト化マウスなどを活用したヒト腫瘍とヒト免疫系を効率よく研究する手法の開発が求められている。さらにフォスファターゼや SOCS などの細胞内シグナル伝達阻害分子や制御性 T 細胞のマスター遺伝子である Foxp3 など広義でのチェックポイント分子といえる。今後は細胞表面分子に加え、細胞内分子や転写因子もチェックポイント阻害の対象として研究が拡大すると思われる。

②肥満、糖尿病、癌、アルツハイマー病など、多様な疾患に「慢性炎症」が関与することが明らかにされてきている。しかし慢性炎症を実験的に研究するシステムが不足しており、この分野は必ずしも必要とされている程に進んでいない。マクロファージに様々なサブセットが存在することや新しいサイトカイン産生性自然リンパ球 (innate-lymphoid cell; ILC) の発見は、線維化や組織修復に関する理解に新たな方向性を与えており、今後の展開に期待がもたれる研究が進みつつある⁸⁾。

③神経系と免疫系の密接な相互関係の解明が進展している。多発性硬化症のような自己免疫疾患はもとより、ミクログリアを介した様々な自然免疫反応が疼痛、神経伝達やアルツハイマー病と関連することが報告されている。例えばアルツハイマー病のモデルマウスでは IL-23 を欠損させると β アミロイドの沈着が減少することが報告されている⁹⁾。また、脳内のインターフェロンの社会行動を促進させることや、インフラマゾームの活性化が加齢による学習能力の低下と関連することなども報告されている¹⁰⁾。これらの詳細なメカニズムの解明はこれからであるが、免疫系と神経系の相互作用に関する研究はますます発展すると考えられる。

④制御性 T 細胞 (Treg) の分化や維持にエピジェネティクス制御が関係することが明らかにされた。Treg を自己免疫疾患や臓器移植の拒絶反応の緩和に応用しようという試みも盛んになされている。また逆に Treg が抗腫瘍免疫を弱めていることも明らかにされており Treg の除去を介したがん治療の可能性に注目が集まっている¹¹⁾。

⑤これまで行われてきた GWAS は多くの疾患と関連する遺伝子多型を同定し、さらに疾患関連遺伝子の同定も進んでいる¹²⁾。すでに多くの国際的な共同研究の成果が発表されており、疾患関連多型はほぼ同定され尽くしてきたと思われる。その中で、統計学的有意差を有する疾患関連多型のみでは多因子疾患の遺伝率のごく一部しか説明し得ないという結果が報告され¹³⁾、いわゆる missing heritability を説明する概念として、有意水準を満たさない無数の多型の集合が遺伝率を制御するという polygenic model¹⁴⁾ や、大きな effect size を有するレアバリエントが遺伝率に関与するというモデル¹⁵⁾ が提唱されている。さらに多因子疾患の予後予測についても、一定以上の頻度でみられる common SNP 情報のみでは、困難であることが認識されつつある¹⁶⁾。このような背景から、現在では全ゲノム解析や希少な変異や多型の解析に向かっている。世界的には、希少な変異を手掛かりにした創薬は多くの実績があり、日本では AMED の未診断疾患イニシアチブ (IRUD) が進行しているが、この領域はさらに充実させていく必要がある。このようなゲノム解析と並行して、ヒト自己免疫疾患などで患者由来の末梢血などからリンパ球や骨髄系細胞のサブセットを分画して RNA-seq を行なうことで細胞種ごとの遺伝子発現パターンを研究する方法、全ゲノムレベルでの ChIP シークエンスによって細胞ごとのエピジェネティクスを比較する方法、あるいは 1 細胞などに分画して発現解析を行な

う手法も確立されつつある。また T 細胞・B 細胞レパトアは、MHC 領域の関与と多彩な自己抗体の出現を特徴とする自己免疫疾患において以前から重要視され解析がなされて来たが、レパトアの多様性から全体像を把握する事が困難であった。近年 RNA-seq を用いた網羅的解析によりその解像度は飛躍的に改善し、既に癌領域では抗原特異的なレパトアの同定が報告されており¹⁷⁾、免疫領域においても理解の進展が期待出来る。これらの大規模データを処理して有意義な情報を引き出すためのバイオインフォマテックスの手法が次々に開発されている。しかし一方で、特にわが国では独自の大規模データセットやバイオインフォマテックスの専門家の不足が問題となっている。また免疫系は様々な分子や細胞サブセットのネットワークにより構築されており、個別の研究者による全体像の理解は困難であるが、人工知能 (AI) による解析には適したデータ構造であることから AI の応用も推進することが望ましい。

⑥感染症や悪性腫瘍に対する免疫応答の理解を一層深化させ、その知見を抗体医薬品や細胞医薬品のシーズとして着実に育成し、臨床開発へのパイプラインを形成していくため、体内において、直接ウイルスやがん細胞を認識する抗原特異的レセプターの構造や動態を詳細に解析する新たなテクノロジーの開発が求められている。その観点から、現在、国際的に急速な展開を見せている次世代シーケンサーを用いた免疫グロブリン/B 細胞レセプター (Ig/BCR) および T 細胞レセプター (TCR) のハイスループット解析法 (免疫レパトア解析/免疫シーケンシング) は、今後のわが国における免疫細胞医薬創薬の根幹を形成する技術としてその発展と普及が強く期待されている。また、これらの技術は、がん免疫療法後の B 細胞・T 細胞クローンの追跡や、リンパ系造血器腫瘍の微小残存病変の追跡にも極めて有用であることが報告されており、特に定量性・再現性に優れたレパトア解析技術が社会実装されれば、異なった側面から “precision cancer medicine” の実現へのブレイクスルーをもたらすことが予測される。しかし、国内におけるこの領域の研究資源は人的にも物的にも十分とは言えず、海外と比較して大きく遅れをとっている現状がある。特にヒト検体を用いた Ig/BCR や TCR のクロノタイプ of 1 細胞解析技術は、免疫創薬に直結するため国産技術の開発を強力に推進していくことが必要と考えられる。海外技術に依存しない国内での研究成果はまだ希少であるが、先見性を持ったいくつかのグループによりマウスのレパトア解析によるシステム免疫学や、ウイルス抗原に対する TCR の機能的階層性などの研究が開始されている^{18) 19) 20) 21)}。これら以外にも、免疫レパトア解析技術の応用範囲は広く、その発展により、自己免疫/炎症疾患・免疫不全症・移植/再生医療などきわめて広範囲の医学領域に多くの新知見をもたらすことが期待される。

⑦マクロファージは 1 世紀以上も前に発見された細胞であるが、免疫系の細胞の中では死細胞等のごみの食の役割程度しかしていないと考えられており、他の免疫細胞とは異なり殆ど注目されてこなかった。しかし最近の研究から、これまでのマクロファージは 1 種類しかないという概念が覆され、複数のサブタイプが存在していることが徐々に明らかとなり、現在では多くの研究者がマクロファージ研究を行っている。特に日本のマクロファージ研究のレベルは世界でもトップクラスと考えられ、今後更に注力すべき分野の 1 つである。また、この研究分野は産業界からも注目されている。それぞれのサブタイプが疾患ごとに存在しており、病態に特異的に関わる事が示唆されてきていることから、国内だけでなく海外のメガファーマまでがマクロファージサブタイプ自身を標的とした創薬化、またその分化・活性化に関わる druggable な分子の阻害剤の取得を開始しており、各マクロファージの疾患への特異性の高さから、著しく副作用の少ない薬の開発へと繋がると考えられる。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

欧米では、マウス免疫学およびヒト免疫学がバランス良く推進され、多様な病態の共通基盤原理としての免疫系の理解と制御、そして医療技術開発が比較的スムーズに展開している。一方で、わが国ではマウス免疫学の基礎研究を中心とした研究開発投資がなされてきた。例えば文科省の拠点整備事業の一環で2007年に設立された免疫研究拠点 IFReC が挙げられる（現在は、中外製薬の巨額の資金拠出の元で運営（2017～2027年、総額100億円））。それらかつての基礎研究投資が花開き、様々な生命現象や疾患のカギを握る分子・細胞などが次々と明らかになったことから、AMEDの9本の研究開発の柱のうち、「がん」「感染症」「難病」「脳」および「医薬品」など、複数の柱において免疫研究の関連するプログラムが数多く推進されており、ヒト免疫学も着実に拡大傾向にある。ただし、応用研究への注目が集まりすぎていることもあってか、基礎研究への投資が薄まっている現状があることは懸念すべきである。現在進行中の科研費の大型基礎免疫領域としては新学術領域「ネオ・セルフの生成・機能・構造」（2016～2020）が挙げられるのみである。

(5) 科学技術的課題

基礎研究面での課題としては、免疫記憶の解明、老化と免疫、炎症の収束と修復（再生）、全身の様々な臓器に於けるローカルな免疫機構（臓器との相互作用）、などの今後重要性が高まるであろう免疫機構を明らかにする研究手法の開発が挙げられる。またそのような免疫機構の基盤である、染色体制御を含めた細胞のバイオロジーの研究手法も重要である。多くの重要な細胞の機能にはスーパーエンハンサーが関与しており、スーパーエンハンサーの構造の理解が免疫機構の理解につながる。スーパーエンハンサーの構築には相分離（Phase separation）が重要であるが²²⁾、細胞機能の理解に重要な相分離の研究は日本では進んでおらず、これらの免疫周辺領域の研究との連携も必須である。

応用開発面の課題としては、自己免疫の抑制による抗腫瘍効果の引き出し方法、抗原性の低いがんへの対処方法、免疫チェックポイント阻害薬の低分子化、細胞内チェックポイント分子に対する阻害薬の開発、抗がん薬との組み合わせ、iPS技術の応用やステムセルメモリーT細胞（Tscm）の利用、CAR-Tとの組み合わせ、ゲノム・トランスクリプトーム情報からの診療と治療へのフィードバックなどが挙げられる。

マウス免疫学にとどまらずヒト免疫学の推進がわが国に於ける喫緊の課題であり、そのための方策の1つとして、ヒト免疫系を高精度に再現したモデル動物系が挙げられる。例えば、免疫関連遺伝子をヒト型に置換した免疫ヒト化マウスの作製および、その利用を多くの研究者へと解放する基盤整備が必要である。

(6) その他の課題

免疫を含む広範囲の分野で基礎研究を志向する若者が著しく減っている。特に、多くの医学系大学で基礎系の分野が壊滅的な状況である。免疫学は臨床にも近い重要な基礎研究領域であるにもかかわらず、基礎免疫学を志向する医学部出身者は著減している。MD-PhDコースなどの充実とともに、免疫に特化した対策なども必要である。

ヒト免疫学を推進するためには、基礎研究者と臨床医学者との連携が必須であるが、その

ためのプラットフォームの整備が大幅に遅れている。ヒト免疫学の推進のため、例えば健康人の白血球を献血検体からルーチンで確保するシステムの構築や患者由来の様々なサンプルを全国から集め保存し、研究者が利用できるリソースセンターの整備も重要と思われる。また動物モデルを中心とする免疫学者とヒト臨床研究を行なう研究者を束ねる組織や枠組み（研究班など）の構築が必要である。また公的研究費のみでは予算規模が限られるため、産学連携を促進する枠組みも重要である。米国では2014年からNIHと12の製薬企業、13のNPOが共同でAccelerating Medicines Partnership (AMP)を立ち上げ、免疫領域では約40億円の予算で治療標的の解明による創薬を目指している。

またヒト免疫学を推進する中で、個人情報に該当する遺伝情報を扱うことが増えている。2013年に米国臨床遺伝・ゲノム学会が、遺伝子解析の被験者に開示すべき59遺伝子のリストを示した。日本のヒト研究現場では遺伝情報の扱いにコンセンサスが構築されておらず、この面の整備は急務と考えられる。

(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	○	↘	- 基礎免疫学をめざす若手（特にMD）が著しく減少している。 - 免疫の生化学的・分子生物学的メカニズム研究は強いが、免疫インフォマティクス（レパトア等）、免疫工学（CAR-T、TCR-Tほか）といった次世代の免疫基礎研究は遅れを取っている。萌芽的ではあるが国内でそれら研究分野が徐々に活性化しつつある。 2016年のトムソンロイターの調査²³⁾では免疫学は論文引用率で世界5位であり、これは日本の全生命科学領域で最も高く、材料科学や化学と同率である。免疫学の日本の科学における貢献度は依然として高いが、若者の免疫離れや研究資金の不足を考えるとトレンドとしては低下傾向にある。
	応用研究・開発	○	→	- 生物製剤市場の拡大により、炎症分野の創薬に新たな製薬企業が取り組みを開始したが、独自のシーズを有する企業は少なく、例えばRORγt阻害薬など世界的に激しい競争では大半が撤退している。 - アクテムラ、ニボルマブに続く日本のシーズ由来の生物製剤がない。 - CAR-T、TCR-Tといった新たなタイプの治療技術、現時点で国内オリジナルのシーズは極めて限定的であり、海外の技術が、徐々に日本でも導入され臨床試験が開始されている状況である。この状況を打破するためには、国内に於ける基礎研究の活性化が喫緊の課題である。
米国	基礎研究	◎	↗	- 長年にわたって世界の基礎免疫学研究をリードしており、ヒト免疫学の研究の重要性をいち早く提唱し研究を進めている。 - また、免疫インフォマティクス（レパトア等）、免疫工学（CAR-T、TCR-Tほか）といった次世代の免疫研究を次々と切り拓いており、今後も免疫分野において大きな存在感を発揮し続けるものと考えられる。 - 基礎～応用までシームレスで研究開発が可能な環境がある。
	応用研究・開発	◎	↗	- アプタマー製剤などベンチャー企業による新規創薬が活発である。 - 世界的に強い影響力をもつ大企業が、生物製剤の開発を積極的に進めており、例えばイピリムマブ、アバタセプト、ニボルマブ（日本以外）など主要な生物製剤の世界的な販売権を掌握している。 - 最先端の医療技術シーズの臨床開発・実装において中国に先を越される事例が徐々に始めているが、それでも積極的な姿勢（および資金、開発環境など）は昔も今も変わらず、例えば免疫治療の最先端の現場ではCAR-Tの臨床試験が複数進められ、製品化も進んでいる。 - ゲノム研究と免疫応用研究の融合が加速している。

欧州	基礎研究	◎	→	・伝統ある免疫学の基礎研究を着実に展開しており、研究成果の独創性、インパクトは高い。 ・次世代シーケンサーを用いた免疫ゲノム解析技術においても世界を先導しており、免疫インフォマティクスの領域においても米国と比肩し得る基礎技術が開発されている。 ・トレンドを追わずトレンドを創り出そうとする姿勢が顕著。
	応用研究 ・開発	◎	↗	・疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。 ・世界的に強い影響力をもつ大企業が、新規生物製剤の開発を積極的に進めている。 ・臨床応用研究に必須のヒト検体を用いた免疫レパトア解析は独国を中心に展開されており、日本にも技術輸出を行っている。
中国	基礎研究	◎	↗	・米国から著名な中国出身免疫学者を好待遇（研究費、給与、ポスト）で呼び戻している。 ・研究者人口が多く、論文の量も多いのみならず、従来問題であった論文の質も急速に向上している。 ・ヒトのサンプルを用いた研究が多い点は注目に値する。 ・優れたヒト化動物モデルの開発など、応用研究への橋渡しとなる領域も急速に活性化している。レパトア解析などの免疫インフォマティクスの領域においても、まだ独創技術は現れていないものの、新興企業や国内最大手のゲノム解析企業が米国で開発された既存技術を吸収し、国内研究者への提供を開始している。
	応用研究 ・開発	○	↗	・近年、最先端のチャレンジング（ある意味リスクの大きい）な医療技術の開発、導入を次々と進めている。従来、そのような医療技術は米国が先導し続けてきていたが、米国を上回るスピードでの開発事例もいくつか登場しており、今後の新規医療技術開発の世界地図の大きな変動を予感させる。
韓国	基礎研究	○	↗	・Nature index 2016 年「Rising Star」の機関別ランキング²⁴⁾で11位の Institute for Basic Science (IBS) の免疫学部門では、米国から半独立の若手研究者を多数招聘している。 ・従来、臨床研究が中心で基礎研究者層は日欧米に比べると薄いですが、近年論文の質が飛躍的に上昇している。
	応用研究 ・開発	△	→	・欧米と比べると現時点の応用研究は弱いですが、主要大学に大型予算が投じられ、世界的に著名な研究者が招聘し研究力を強化しており、今後加速するものと考えられる。 ・大学内にベンチャー企業の研究室を設置する大学があるなど、応用展開に向けた活動が積極的になされている。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

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

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

(註3) トrend

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Filiano AJ, et al., "Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour." Nature. 535, 7612, 425-9 (2016)
- 2) Morikawa H, Sakaguchi S. "Genetic and epigenetic basis of Treg cell development and function: from a FoxP3-centered view to an epigenome-defined view of natural Treg cells." Immunol Rev. 259, 1, 192-205 (2014)
- 3) Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. "TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases." Nat Rev

- Rheumatol. 10, 9, 543-51 (2014)
- 4) Roederer M, et al., "The genetic architecture of the human immune system: a bioresource for autoimmunity and disease pathogenesis." *Cell*, 161, 387-403 (2015)
 - 5) Finucane HK, et al., "Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types." *Nat Genet*, 50, 621-629 (2018)
 - 6) Yoshie O, Matsushima K. "CCR4 and its ligands: from bench to bedside." *Int Immunol*, 27, 1, 11-20 (2015)
 - 7) Zelenay S, et al., "Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity." *Cell*, 162, 6, 1257-70 (2015)
 - 8) Ginhoux F, Williams M., "Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis." *Immunity*. 44, 3, 439-49 (2016)
 - 9) Vom Berg J., "Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline." *Nat Med*. 18, 12, 1812-9 (2012)
 - 10) Singhal G et al., "Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review." *Front Neurosci*. 8, 315 (2014)
 - 11) Saito T, et al., "Two FOXP3 (+) CD4 (+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers." *Nat Med*. 22, 6, 679-84 (2016)
 - 12) Okada Y, et al., "Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery." *Nature*. 506, 7488, 376-81 (2014)
 - 13) Teri A. Manolio, et al., "Finding the missing heritability of complex diseases" *Nature*, 461, 747 (2009)
 - 14) Yang J, et al., "Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height." *Nat Genet*, 42, 565 (2010)
 - 15) David Holmes, "Unlocking the secrets of adult human height" *Nature*, 542, 186 (2017)
 - 16) Solveig K. Sieberts, et al., "Crowdsourced assessment of common genetic contribution to predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis" *Nat Commun*, 7, 12460 (2016)
 - 17) Pradyot Dash, et al., "Quantifiable predictive features define epitope-specific T cell receptor repertoires" *Nature*, 547, 89 (2017)
 - 18) Ichinohe T, et al., "Next-generation immune repertoire sequencing as a clue to elucidate the landscape of immune modulation by host-gut microbiome interactions." *Front Immunol*. 9, 668 (2018)
 - 19) Nitta T, et al., "Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection." *Sci Immunol*. 2, ean5165 (2017)
 - 20) Hosoi A, et al., "Increased diversity with reduced "diversity evenness" of tumor infiltrating T cells for successful cancer immunotherapy." *Sci Rep*. 8, 1, 1058 (2018)
 - 21) Miyama T, et al., "Highly functional T-cell receptor repertoires are abundant in stem memory T cells and highly shared among individuals." *Sci Rep*. 7, 1, 3663 (2017)
 - 22) B. R. Sabari, et al., "Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control." *Science* 10, 1126 (2018)
 - 23) Clarivate Analytics プレリリース, 「インパクトの高い論文数分析による日本の研究機関ランキングを発表」 <http://ip-science.thomsonreuters.jp/press/release/2016/esi2016/> (2018年11月アクセス)
 - 24) Nature INDEX, Nature Index 2016 Rising Stars tables "Top 100 institutions"

2.2.2 時間科学 (体内時計)

(1) 研究開発領域の定義

生体のほとんどの生理現象は、24 時間周期で変動している。2017 年のノーベル医学・生理学賞は、時計遺伝子の発見者に贈られた¹⁾。近年、時計遺伝子の作る古典的な転写クロックに加え、新たにメタボリッククロック (酸化還元、メチル化、cAMP、Ca²⁺ などのリズム) の存在が明らかとなり、転写・翻訳後制御・タンパク質修飾のレベルで基本代謝を動的に管理し、生命の根幹にある時間秩序を構築する多重的な制御機構が明らかになりつつある。現在、時計と、睡眠、生活習慣病、栄養、老化、ストレスなどとの、分子レベルでの解明が急速に始まりつつある。

(2) キーワード

生体リズム、時計遺伝子、睡眠科学、時間栄養学、時間薬理学、生活習慣病、行動リズム、ソーシャル・ジェットラグ

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

時計遺伝子は、細胞内で転写・翻訳のフィードバックループを形成し、細胞代謝に基本的な時間秩序を与えている。ところが、この時計遺伝子の自律的な発振機構だけでは、生理的に有効なリズムは形成されず、細胞外からのシグナルもリズム形成・維持に必須である²⁾。トランスクリプトーム解析の結果、転写レベルでのリズム制御は全遺伝子の 1～2%³⁾、RNA レベルで 5～10%、メタボライトで約 40%であることが判明した⁴⁾。転写によるリズム制御はほんの一部に過ぎず、大部分が非転写レベルでの制御であると言える。これにより、生体リズムは、細胞の活動、細胞間のシグナル伝達、さらに脳のリズム活動を介した行動科学にまで達する広い現象を、物質レベルで支える時間機構である事が明らかとなってきた。すなわち、生体リズムは生命の理解の本質に迫り、また睡眠覚醒、栄養、老化、薬剤応答、疾患、ストレスなどの生命現象を解き明かす上でカギとなる基盤的な研究領域として、重要性は大きく高まっていると言える。

[研究開発の動向]

本項では時間科学研究について、その共通基盤的な分子メカニズム研究の動向、疾患や健康状態の理解の進展状況、QOL 向上に直結しうる創薬・時間薬理・時間栄養研究の動向について述べたい。

生体リズムは地球に生息する生物のほぼすべてに存在する普遍的な現象である。その意味では、最も原始的な生物であるシアノバクテリアの時計機構が注目され、2005 年に転写クロックが無くとも 3 種類の時計タンパク “Kai” と ATP の混合だけで、試験管内で生物時計が再構成できることが明らかとなった⁵⁾。このメカニズムとして、KaiC の ATPase 活性が緩徐に進む様子が原子レベルで提示された⁶⁾。

哺乳類でも、転写以外の発振機構が注目され解明が進行し、特に RNA レベルの解明が急速に進行している。とりわけアデニンの N 部位にメチル化が付加される m6A メチル化によるリズム周期の変動現象は、従来 DNA の遺伝情報の運び屋に過ぎないと考えられてきた mRNA

が、化学的修飾により生物学的に役割を担うことを示す初の事例となった⁷⁾。最近、RNA メチル化が、時計タンパク質 PER2 をリン酸化するキナーゼであるカゼインキナーゼ 1D の **alternative splicing** を制御し、拮抗的に作用する 2 種のキナーゼを生み出し、生体リズムの周期を調整するメカニズムが分子レベルで明らかとなった⁸⁾。この発見は、家族性睡眠相前進症候群 (FASPS) の病態を初めて解明したもので、睡眠リズムの研究に突破口を開いたものと期待される。その他にも、RNA 編集酵素 ADR2 が時計の制御を受け、多くの遺伝子発現を制御することが明らかとなった⁹⁾。

環境シグナルの乱れによって、リズム破綻により疾患へとつながる機構も分子レベルで次々と明らかにされている。生体リズムにより生み出される時間は、明暗、温度、食餌等の環境シグナルの周期的変動にも同調する¹⁰⁾。転写クロックとメタボリッククロックによって生み出される時間は、糖／脂質／核酸などの基本代謝を動的に管理し^{11) 12)}、時間とともに動く動的細胞内ネットワークを形成し、細胞の増殖、分化、老化、ストレス応答などの基本的な生体機構に時間秩序を与えている。例えば、細胞は侵襲を受けたとき解糖系を主体とする代謝に切り替わるが、メタボリッククロックは同時に脂質やタンパク質の代謝も調節し、細胞の肥大や形質変化への切り替えを担う。また、ステロイド代謝の障害は食塩感受性高血圧の原因ともなる¹³⁾。さらに、細胞の時計は、肝細胞では MAP キナーゼを介して、細胞質分裂を制御し、時計異常にて多倍体細胞化が増加することも解明された¹⁴⁾。

ヒトの日常生活における時間の意義を解明しようとする研究も進展している。食事、睡眠などの日常行動は、健康な生活の基盤である。しかし、シフトワーク勤務の広がりや、スマートフォンの浸透によるソーシャル・ジェットラグ¹⁵⁾とも言われる生体リズムの破綻が起こりやすい状況となり、ヒトの生体リズムを根本的に調査する動きが見られる。ヒトの活動リズムには個人差があり、活動ピークが朝にある「朝型」と、夜にある「夜型」というクロノタイプに分かれる。ごく最近、クロノタイプに関する 10 万人規模の GWAS 研究が相次いで発表され^{16) 17)}、いずれも、G タンパク質制御物質として知られる RGS16 の遺伝子多型が朝型と非常に強い相関があると報告されている。RGS16 は、マウスの時計中枢である視床下部の視交叉上核 (SCN) における cAMP のリズムを司る主要制御物質として既に単離されている¹⁸⁾。このことから、cAMP というメタボリック制御機構が、ヒトでも時計発振機構を担っていることが明らかとなった。また、共通の分子が明らかになったことで、今後の、ヒト・マウスの双方向研究の加速が期待されている。

睡眠は、ストレスや加齢とともに変化し、精神・神経の状態を表す重要な指標である。時計遺伝子は、神経細胞や神経膠細胞に広く発現しているが、生体リズムの中枢である視交叉上核以外の脳部位での機能は長らく不明のままであった。最近、短期記憶の中枢である海馬での Per1 発現が、老化とともに減少し、これが海馬記憶の低下に結びつくことが明らかとなった¹⁹⁾。さらに、今までほとんど解明されていなかったニューロンを支える星状膠細胞 (アストログリア) にも独自の生物時計があって、脳機能に影響することが明らかとなった²⁰⁾。

これら時間科学研究の成果を人々の健康・疾患と結びつけようとする動きも始まっている。運動や睡眠などの行動パターンや、血圧や心拍数などの生理機能には概日リズムが存在し体内に内在する体内時計により調節されている。生理機能に概日リズムがあることに起因して、様々な疾患には好発時間帯があることが知られている。体内時計は本来環境により良く適応するために獲得されたものである。しかし、現代社会は概日リズムを攪乱する環境に満ちているため

に体内時計は乱れ、それに伴う睡眠障害が生活習慣病の発症、進展の要因となることが懸念されている。実際、疫学研究において、夜間シフトワーカーで虚血性心疾患や一部の癌のリスクが増加することが多数報告されている。また心不全や高血圧などの動物モデルで、24 時間周期の明暗の環境を攪乱すると疾患が増悪することも明らかにされている。さらに、時計遺伝子を変異させたマウスの解析により、時計遺伝子が糖代謝、脂質代謝、血圧や血管機能、腸管吸収、免疫機能など多彩な生体機能に関与していることが明らかになっている。このようにして生活習慣病の発症、進展における体内時計の意義が臨床面からも注目されている。例えば、副腎皮質ホルモンにより生じる ATP 放出の概日リズムと神経障害性疼痛の関係を明らかにした事例²¹⁾、ALDH 活性の概日リズムを指標とする難治性乳がんの新規治療法を示唆する事例²²⁾、CKD において腎・肝・腎臓と時計遺伝子に関与していることを明らかにした事例²³⁾ など、様々な萌芽的研究が進められている。

時間科学研究を通じて発見された分子を創薬へとつなげる開発も進められている。2015 年、覚醒物質として同定されたオレキシンに対する拮抗薬スボレキサントが、新規睡眠剤として上市された。さらに、新たなタイプの睡眠リズム調整薬として、時計の分子機構を元にした創薬も進展している。ヒト培養細胞が示す概日リズムを、ルシフェラーゼレポーターを用いてハイスループットで測定する系より、時計遺伝子であるカゼインキナーゼ I や CRY に結合する低分子化合物が同定された²⁴⁾。ただ、時計遺伝子は全身の細胞に存在するので、薬物として利用するには、その特異性が問題となる。この難点を解消する、生体リズムの中核である SCN での特異的神経伝達に着目した創薬が期待される²⁵⁾。従来、老齢マウスを慢性時差環境下で飼育すると高率で死亡することが知られていたが、最近、SCN へのバソプレッシン阻害薬で防止されることが報告され²⁶⁾、時差治療薬としてのバソプレッシン拮抗剤が注目される。今後、SCN に存在する未だリガンドの同定されていないオーファン受容体は²⁷⁾、睡眠リズムの重要な創薬ターゲットになると期待される。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

ヒトの健康改善および疾患予防などを、日常生活のリズムを最適化することで実現しようとする動きとして、大規模な時間データベースの構築が進んでいる。時計遺伝子の発見と時計の分子機構の解明により、生体の時間は客観的に把握可能になった。また、ウェアラブル生体センサーの開発が急速に進み、ヒトの日常生活における生体データの定量的な計測とデータベースへの自動収集が可能となった。また、収集したデータから新たな知を産み出すデータ処理・解析技術も急速に高度化している。このような時系列データの収集・解析は、睡眠・覚醒のような周期的な変動を繰り返す現象を解き明かすには極めて強力な方法論となる。例えば齧歯類と異なり、ヒトを含む霊長類がなぜ昼行性なのか、という基本的な疑問も未だ解決されていない。この命題に対しても、ヒトの生体データとフィールドの環境情報（位置・光・光波長・温度）の大規模な収集・解析が有効であろう。これらデータベース、およびそこからえられる新たな知見は、将来のヒトを対象とした環境・健康・医療技術の開発を大きく加速すると考えられる。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では、NIH の複数の大型研究グループなどで概日リズム研究が強力に推進され、基礎

研究から臨床応用に至るまで、幅広い研究が進められている。わが国では、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の採択拠点の1つとして、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（IIIS）が平成24年度より支援対象となり、睡眠に力点を置いた研究が強力に推進されている。

（5）科学技術的課題

体内時計の分子機構の発見により、生体の時間データを客観的に記載可能となった。これに、最先端の安価なウェアラブルセンサーをにより時間データを経時的に収集し、得られたビッグデータを解析することで多くの知見の創出が期待され、戦略的な推進が課題である。

（6）その他の課題

時間科学研究は、分子レベルの研究と、社会実装に直結する臓器・疾患研究、医薬・栄養研究とが近い関係にある。基礎～応用に至る一連の研究全体を包括的に推進する仕組みが特に重要な分野であると言える。また、ヒト社会行動の根源を表す霊長類研究を合わせて実施する環境整備も重要である。

（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	◎	↑	- 哺乳類のリズムセンサーである視交叉上核（SCN）の発見と分子機構、哺乳類時計遺伝子 <i>Per</i> の発見、時計タンパク質レベルでの24時間生成機構など、基礎研究では世界の最先端を走ってきた。RNA 自律的に24時間周期を形成する時計タンパク質の基礎研究分野でも世界をリードしている。 - 時計蛋白 <i>kai</i> のタンパク質レベルの発振機構で原子レベルでの周期性研究は世界のトップである。 - 睡眠研究において、睡眠・覚醒物質の探索・同定は世界トップレベルである。オレキシンの発見と神経機構の解明では、世界をリードする成果をあげている。 - 霊長類を用いた昼行性動物の概日リズム観察施設が整いつつあり、世界をリードする可能性がある。
	応用研究・開発	○	→	- 光制御機器（照明）、生体情報センシング技術（脳波、血流など）は世界トップレベルで先行している。 - 健康診断の仕組みが整備され、都道府県や企業の健康保険組合などは膨大なデータベースを有し、世界屈指である。さらに、ゲノムデータベースもすでに多く存在している。 - 睡眠の臨床研究の歴史は長く、国際的にもレベルは高い。 - 睡眠導入薬として脳内時計中枢に作用するメラトニン受容体作動薬が武田薬品により上市された。
米国	基礎研究	◎	↑	- 時計遺伝子の発見、哺乳類だけでなくショウジョウバエ、植物、の生体リズムの分子機構レベルでの解明で世界をリードしている。代謝リズムの研究で一歩リードする。 - 光だけでなく、温度による時計のリセット機構の解明が始まっている。睡眠に関しても、分子レベルでの解明が、世界を先導している。人材も豊富で有り、あらゆる領域で最先端を牽引する。
	応用研究・開発	◎	↑	- ヒトを対象にした、睡眠研究は、世界で並ぶものは無く、極めてアクティブである。 - 不眠症治療薬としてオレキシン受容体拮抗薬がメルク社により上市するなど、大手製薬企業が新規剤の開発を積極的に進めている。

欧州	基礎研究	◎	↑	・時計遺伝子の初期研究は米国・日本に遅れを取ったが、その展開において、独創的かつレベルの高い成果をあげている。伝統ある睡眠研究も強く、独創的な研究が行なわれている。 ・伝統あるメラトニン研究を元にしたリズム生理学を基盤として、EU のリズム研究を推進する組織が統合され、米国に次ぐ規模となり、世界のリズム研究を先導する一角となった。 ・昼行性の齧歯類に特化した動物繁殖施設がある点はユニークだが、遺伝子操作は困難である。 ・ヒトの行動リズムのフィールド研究の重要性についても、いち早く提唱し研究を進めている。
	応用研究 ・開発	○	↑	・疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な大手製薬企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。世界的に強い影響力をもつ大手製薬企業が、睡眠リズムの治療法開発を積極的に進めている。
中国	基礎研究	○	↑	・主要大学内に睡眠やリズムに関する Key Laboratory を設置し、国家的規模で積極的に基礎研究への投資が行われている。 ・睡眠やリズムに関する中国の研究を統合する学会が発足・展開されるようになっている。また、欧米で研鑽を積んだ優秀な研究者を、国家的な強力サポートのもと中国内に招へいし、彼らが帰国して、精力的に基礎研究が行われており、急速に研究レベルは上がっている。欧米の国際的組織のアジアのハブ組織を、国家戦略によって、積極的に獲得している。
	応用研究 ・開発	×	↑	・欧米と比して応用研究は進んでいないが、国家戦略で応用研究に対しても大型支援が行われており、今後加速していくものと考えられる。
韓国	基礎研究	△	→	・時間科学に関する基礎研究者の層はまだ日欧米に比べると薄いものの、欧米からの帰国研究者の中には、一流の研究成果を発表しているものもいる。
	応用研究 ・開発	△	↑	・欧米と比して応用研究は進んでいないが、主要大学に大型予算が投じられており、今後加速するものと考えられる。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

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

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

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 岡村均, “体内時計の分子メカニズム ～2017年ノーベル生理学・医学賞によせて”, 医学のあゆみ, 263, 968-971 (2017)
- 2) Yamaguchi S, et al., “Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus.” Science. 302, 5649, 1408-12 (2003)
- 3) Ikoike N, et al., “Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals.” Science. 338, 6105, 349-54 (2012)
- 4) Eckel-Mahan KL, et al. “Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock.” Proc Natl Acad Sci USA. 109,14, 5541-6 (2012)

- 5) Nakajima M, et al., "Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro." *Science*. 308, 414-415 (2005) .
- 6) Abe J, et al., "Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock" *Science*. 349, 312-316 (2015) .
- 7) Fustin JM, et al., "RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock." *Cell*. 155, 4, 793-806 (2013)
- 8) Fustin JM, et al., "Two Ck1 δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock." *Proc Natl Acad Sci USA*. 115, 5980-5985 (2018) .
- 9) Terajima H, et al. "ADARB1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm. " *Nat Gen*, 49, 146-151 (2017) .
- 10) Tataroglu O, et al., "Calcium and SOL Protease Mediate Temperature Resetting of Circadian Clocks." *Cell*. 163, 5, 1214-24 (2015)
- 11) Toledo M, et al. "Autophagy regulates the liver clock and glucose metabolism by degrading CRY1. " *Cell Metab*, 28, 268-281 (2018) .
- 12) Guan D, et al., "Diet-induced circadian enhancer remodeling synchronizes opposing hepatic lipid metabolic processes. " *Cell*, 174, 831-842 (2018) .
- 13) Doi M, et al. "Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6." *Nat Med*. 16, 1, 67-74 (2010)
- 14) Chao HM, et al., "Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour." *Nat Commun*. 8, 2238 (2017) .
- 15) Roenneberg T. "Chronobiology: the human sleep project." *Nature*. 498, 7455, 427-8 (2013)
- 16) Hu Y, et al. "GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person." *Nat Commun*. 7, 10448 (2016)
- 17) Lane JM, et al., "Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank." *Nat Commun*. 7, 10889 (2016)
- 18) Doi M, et al., "Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus." *Nat Commun*. 2, 327 (2011) .
- 19) Kwapis JL, et al., "Epigenetic regulation of the circadian gene *Per1* contributes to age-related changes in hippocampal memory." *Nat Com*, 9, 3323 (2018) .
- 20) Brancaccio M, et al., "Astrocytes control circadian timekeeping in the suprachiasmatic nucleus via glutamatergic signaling." *Neuron*. 93, 1420-1435 (2017) .
- 21) Koyanagi S, et al., "Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia." *Nature Commun*, 7, 13102 (2016)
- 22) Matsunaga N, et al., "Optimized dosing schedule based on circadian dynamics of mouse breast cancer stem cells improves the anti-tumor effects of aldehyde dehydrogenase." *Cancer Res* 78 (13) , 3698-3708 (2018)
- 23) Matsunaga N, et al., "Inhibition of G0/G1 switch 2 ameliorates renal inflammation in chronic kidney disease." *EBioMedicine*, 13, 262-273 (2016)
- 24) Hirota T, et al., "Identification of small molecule activators of cryptochrome." *Science*. 337, 6098, 1094-1097 (2012)
- 25) Yamaguchi Y, et al., "Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag." *Science*. 342, 6154, 85-90 (2013)

- 26) Yamaguchi Y and Okamura H. “Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway.” *iScience*, 5, 118–122 (2018) .
- 27) Doi M, et al., “Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour.” *Nat Commun.* 7, 10583 (2016)

2.2.3 老化科学

(1) 研究開発領域の定義

生物は成熟期以降、時間の経過とともに様々な生理機能が低下し、外界への適応力も低下していく。これらの細胞、臓器、個体レベルでの機能低下、およびその過程が「老化」である。厳密には、機能低下を伴わない経時変化は「加齢現象」として区別する場合もあるが、ここでは特に断らない限り、「老化」を包括的な用語として用いる。超高齢社会を迎えつつある現代社会において、高齢人口の増大に伴う医療費の急増、要介護に陥る原因となる老化関連疾患の増大は、社会に大きな経済的負担をもたらす原因となっており、老化・寿命のメカニズムの理解と制御は喫緊の課題である。本研究開発領域は老化・寿命の基本メカニズムおよび老化関連疾患の解明と制御を目指して、細胞レベルから個体レベルまでの研究開発を推進するものである。

(2) キーワード

老化、抗加齢医学、健康寿命、老化関連疾患、臓器連関、細胞老化、ミトコンドリア機能障害、NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)、senolytics

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

老化は高齢者の機能障害や疾病発症の最大のリスクファクターである。過去約 20 年にわたる老化・寿命研究の長足の進歩により、老化・寿命の制御に関わる重要なシグナル伝達系、制御因子が明らかにされ、これらのメカニズムが生活習慣（栄養等）や環境因子とどのように相互作用しているのかが理解されるようになった。こうした理解に基づいて、老化・寿命のプロセスを制御し、老化関連疾患を予防していこうという「抗加齢医学」が世界の主流となりつつある。少子高齢化はすでに、ヨーロッパの主要各国、日本・韓国・中国などのアジア圏各国において確実に進行している。また、平均寿命の延伸にとともに、健康寿命との差が拡大することが大きな問題となっている。そこで、最新の老化・寿命研究に基づく厳密な科学的基盤に立脚し、国民、とりわけ高齢者が精神的にも肉体的にも健康を保持し、積極的に社会に参加し、社会と関わりを持ち続けることを可能とする「Productive Aging」を実現していくことが、21 世紀における日本、また世界の喫緊の課題となってきた。

世界的には、モデル生物において老化・寿命制御に関わるシグナル伝達系、因子が次々に解明されており、抗老化方法論をヒトへ応用していく研究も精力的に進められている。日本に於いては、老化・寿命のメカニズムに関する基礎的研究が遅れ気味であったが、2017 年より AMED において「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」がスタートした。生命システムとしての老化を体系的に捉え、その予防・遅延・克服に資する、先端的・包括的な研究の進展が期待されている。

[研究開発の動向]

【老化、寿命制御の基本メカニズムの研究】

● 老化制御の中核、統合的な老化を担う機構の解析

老化は個体の統合的な現象であり、その統合的制御を担う機構の解明が世界的に重要な課題

となってきた。特に、各臓器・組織間のコミュニケーション、すなわち臓器連関による複雑なフィードバック制御系の解析が、老化・寿命制御の理解に欠かせないテーマとなりつつある。この点では、2013年に Dongsheng Cai、Shin-ichiro Imai のグループが、哺乳類における老化・寿命の制御中枢が、脳、さらに言うならば視床下部に存在すると報告し、老化・寿命制御研究に新たな突破口を開いた^{1,2)}。その後、Cai のグループは、視床下部に存在する神経幹細胞と、そこから分泌されるエクソソームに含まれるマイクロ RNA が、老化・寿命の制御に重要であるとする続報を報告している³⁾。一方、Imai のグループは、脂肪組織から分泌される extracellular NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase; eNAMPT) が、視床下部の NAD 合成および機能を支える上で重要な働きをしていることを明らかにし、視床下部と脂肪組織の新たな臓器連関を報告している⁴⁾。以上のように、老化・寿命の制御に関わる視床下部と末梢臓器（例えば脂肪組織）との間のフィードバック制御、あるいはホルモンや分泌性因子の機能解析などの研究が飛躍的に進展しており、それらを制御するための方法論も検討されつつある現状である。

● 老化の共通素因としてのミトコンドリア機能障害および全身性の NAD の減少

様々なモデル生物での研究から、ミトコンドリアの機能障害が老化全般の共通素因として浮かび上がってきており、細胞老化、慢性炎症、幹細胞活性の低下などとの関連がこれまでに報告されている。幹細胞においては、非対称分裂の際に若いミトコンドリアをより多く含んだ方の娘細胞が幹様になることで、幹細胞から老化ミトコンドリアを排除する、という独自の老化回避機構の存在が培養細胞の実験から示唆されている⁵⁾。また、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に必要なタンパク質群の間で、核内 DNA とミトコンドリア DNA がコードするタンパク質の間の量的なバランスが変化すると (mitonuclear protein imbalance と呼ばれる)、mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) と呼ばれる反応が惹起され、これが老化・寿命の制御に重要であることが、スイスの Johan Auwerx のグループから報告されている⁶⁾。一方、Imai のグループは、全身の様々な臓器・組織で NAD が減少することを見出していた⁷⁾が、近年、この NAD の減少が、慢性炎症によって生じると考えられる NAD 合成系の減退、およびゲノム障害による PARPs (poly-ADP-ribose polymerases) の活性化と CD38 の発現上昇による NAD 消費の増大の二つの要因によって起こり、老化に伴う様々な機能減退に寄与していることが明らかになってきた⁸⁻¹⁰⁾。少なくとも線虫においては、NAD を上昇させることで、mitonuclear protein imbalance が誘導され、mtUPR が活性化することにより、寿命の延長が起こることが示されている¹¹⁾。

● 老化関連病態における細胞老化の重要性

細胞は一定の分裂増殖後、不可逆的に分裂を停止し、非常に多彩な機能変化を示す。この現象は「細胞老化」と呼ばれ、1960年代から研究が続けられてきた。細胞老化の一つの原因としてテロメア長の短縮があることが明らかにされたものの、その後、細胞老化はテロメア長の短縮以外にも非常に多くの生理病理学的要因によって誘導されることが明らかにされ、発生過程での重要性も指摘されるとともに、老化細胞は老化の過程で様々な臓器で生じ体内に蓄積すること、さらに老化細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子などを積極的に分泌していることが明らかになった。この老化細胞の性質は Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれている。老化の過程で様々な臓器に発生する老化細胞は、SASP 因子を介して周囲の細胞を傷害し、いくつもの老化関連疾患の病理に重要な役割を果たしてい

ることが、数々の報告によって示されてきている^{12,13)}。また老化細胞の代謝的な特徴も明らかになってきており、上記の NAD 合成との関係も注目されている¹⁴⁾。さらに最近、老化細胞を体内から除去することによって、様々な老化関連疾患の病態を改善し、寿命を延長させることができることが数々報告されている^{15,16)}。

● Microbiome と老化の関係に関する新たな展開

最近、腸内細菌叢 (microbiome) が老化・寿命制御に与える重要な影響が着目されている。2017 年に Meng Wang のグループは、線虫において、腸内細菌が産生する polysaccharide の一種である colanic acid (CA) が、ホストである線虫の mtUPR (上記 2 を参照) を活性化することによって寿命を延長することを見出した¹⁷⁾。この CA の効果は、ショウジョウバエにおいても保存されていた。また、大谷直子、原英二のグループは、肥満が腸内細菌叢を変化させ、deoxycholic acid (DCA) の産生を上昇させることにより、肝臓の stellate cells (hepatic stellate cells; HSCs) の細胞老化を誘導し、肝癌の発生を上昇させることを示した¹⁸⁾。また、Dario Valenzano のグループは、新しい老化研究モデルである African Turquoise killifish を用いて、若年個体の腸内細菌叢が、生理学的機能を保ち、寿命を保つために重要であることを示した¹⁹⁾。腸内細菌叢の老化・寿命制御における重要性については、まだ不明な点も多いが、これから様々なモデル生物を駆使して研究が行われていくものと思われる。

【老化を遅らせ、寿命をのばす創薬研究】

● Senolytics の開発

上記の 3 に記載した最近の細胞老化研究の成果を受け、生体内から老化細胞を選択的に除去する薬剤 (senolytics と呼ばれる) の開発が行われるようになってきている。Jim Kirkland のグループが 2015 年に、Dasatinib と quercetin に老化細胞を選択的に細胞死へと誘導して除去する作用があることを報告し、これらの薬物を senolytics と名付けた²⁰⁾。その後も新たな senolytics が同定されるとともに、senolytics によって老化細胞を除去することにより老化に伴う骨の喪失を防いだり²¹⁾、老齢マウスの機能不全を改善し寿命を延ばすことができることが示されている²²⁾。

● NAD 合成中間体の研究と応用

前述したように、全身性に NAD の低下が起こってくることが、老化に伴う組織・臓器の機能低下をもたらすこと、また数多くの老化関連疾患の共通病態となっていることがコンセンサスとなり、全身性に NAD レベルをあげることによって、老化および老化関連疾患を予防・治療しようという方法論が着目されるようになった。NAD 合成を促進させる方法^{8,9)}と、異常な NAD 消費を抑制する方法が検討されているが、NAD 合成中間体を用いて NAD 合成を促進させる方法については、少なくとも齧歯類のモデルにおいて、顕著な抗老化作用、また多くの老化関連疾患の改善・治療作用が得られることが報告され注目されている¹⁰⁾。NAD 合成で着目されている中間体は、nicotinamide mononucleotide (NMN) と、nicotinamide riboside (NR) であり、NR に関しては、すでに数報の臨床研究結果が発表されており、ヒトにおける安全性が確認されている (有効性に関してはまだ結論がでない)。NMN に関しては、臨床研究が現在、少なくとも 3 ケ所で実施されている。我が国では、慶應義塾大学医学部、広島大学医学部 (すでに終了)、また海外では、ワシントン大学 (セントルイス) 医学部である。NR は米国の ChromaDex という会社が生産、販売しているが、NMN の生産は我が国がリードしており、オリエンタル酵母工業、新興和製薬の 2 社が生産している。

● Rapamycin、rapalog に関する研究

マウスなどの動物実験において様々な老化抑制作用を示し、寿命を延長させることが証明された rapamycin について、またその誘導体である rapalog について、開発・研究が促進されている。特に rapamycin については、シアトルのワシントン大学が主導する Dog Aging Project において、ペットとして飼われているイヌに rapamycin を長期投与し、老化と寿命への効果を検討するという大きなプロジェクトが進行中である。その結果の一部は既に発表されており、心機能の改善が認められている²³⁾。一方、rapalog の開発に関してはノバルティス社が先行しており、2014 年にはノバルティス社の Joan Mannick のグループが mTOR 阻害剤である RAD001 が免疫系の老化を改善することを示した²⁴⁾。2018 年には、BEZ235 と RAD001 の低用量の組み合わせが、選択的に mTOR complex 1 (mTORC1) を阻害し、老齢の被験者においてウィルス感染の罹患率を低減させることを報告した²⁵⁾。2018 年より、ノバルティス社の rapalog の開発は、スピンオフカンパニーである resTORbio にライセンスされ、開発が継続している。

【その他の概況】

2017 年版俯瞰報告書において記載した、進化的に保存されている老化・寿命制御に関わる重要なシグナル伝達系、制御因子の探索は、現在一段落した感がある。インスリン/インスリン様成長因子シグナル伝達系、mTOR シグナル伝達系、そして NAD 依存性脱アセチル化/アシル化酵素ファミリーであるサーチュインの重要性が確立され、現在はそれぞれのさらに詳細な研究が進んでいる。また食餌制限（カロリー制限）に関する研究も、依然として盛んに行われているものの、新しいパラダイムがそこから得られる兆候は今の所見受けられない。これらのシグナル伝達系、制御因子、食餌制限の効果に関係付ける形で、老化・寿命制御におけるオートファジーの重要性、さらにはタンパク質の安定性（proteostasis）に関わるシグナル伝達機構の研究は、盛んに行われている。こうした潮流の中で、epigenetics の制御と老化・寿命制御の結びつきが新たに着目されつつある。例えば、UCLA の Steve Horvath が示した DNA methylation clock は、現象論的には老化のバイオマーカーとして非常に有用であることが証明されてきており、それに基づいた“epigenetic clock theory of aging”が提唱されている²⁶⁾。また、iPS 細胞作製に使用された山中因子を生体内で発現させることにより、細胞の epigenetic remodeling によって老化形質の改善が認められたとする論文が 2016 年に発表され、大きな話題を呼んだ²⁷⁾。Methylation clock にしても、epigenetic reprogramming にしても、それが老化・寿命の制御ネットワークの中でどのような重要性を担っているのかを理解するには、さらなる研究が必要である。

我が国においては、2017 年より始まった AMED の「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の意義は大きい。我が国におけるこれまでの老化研究は、老化現象、老化疾患に関する研究であり、特に酸化ストレス学説に偏る傾向にあった。しかし、この新しい AMED のプロジェクトにより、世界の潮流に伍する形で研究が開始され、今後の発展が大きく期待される。一方で、世界の抗老化医学の興隆を見ると、日本の状況はまだまだ改善の余地があると考えられ、特に厳密な科学的基盤に立脚した抗老化方法論の早期の応用と社会実装が強く望まれる。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

ここ最近の動向として特筆すべきなのは、老化を創薬標的として捉え、抗老化医学の成果を創薬に結びつける動きが加速してきたことである。ほんの数年前までは、老化を創薬標的として捉えることは意味をなさないという風潮が支配的であったが、近年、老化を治療することで加齢に伴ういくつかの慢性病の大きな原因を絶つことができる可能性が注目されており²⁸⁾、風向きが急速に変わってきた。これまでのような老化“予防”ではなく、老化“治療”研究が各国で推進されている点は重要である。米国では健康寿命延伸を目指した臨床研究について、専門家会議での議論が始まり、FDAでも関連予算を増加させる方向で話が進んでいる²⁹⁾。また、NIHも老化介入プログラムにおいて様々な薬剤のマウス寿命への効果を系統的に調べ始め、すでに26種類の薬剤候補を挙げている³⁰⁾。実際に人間での投与が進んでいる薬剤としては、免疫機能を標的とするラパマイシン³¹⁾、糖代謝を標的とするアカルボース、メトフォルミン³²⁾などがあり、今後の動向が注目される。老化細胞除去を狙ったsenolytics分野では、非特異的キナーゼ阻害剤Dasanitibである程度の成果が出ており^{20,22)}、期待されている。Senolyticsの開発・応用を目的としたバイオテックベンチャーは既に数社設立されており、UNITY Biotechnology、Oisin Biotechnologies、Antoxerene、Cleara Biotechなどがそれにあたる。このような風潮を反映して、老化・寿命研究の国際シンポジウムなどにおいて、投資ファームの人々の参加が多数見受けられるようになった。この傾向は、特に欧米のシンポジウムで顕著である。バイオテクノロジーの領域に投資家が再び戻ってくる傾向が強まっているが、その際の重要な投資先として、老化・寿命研究の応用が見込まれている。先行的な動きとして、Google社は2013年に老化研究に特化したCalico社を設立し13億ドルもの資金を拠出している。またこうした世界的な動向とともに、個人の篤志家の中にも、老化・寿命研究を支援しようという動きが散見されるようになってきており、こうした支援の元に大規模な老化・寿命研究を行おうという試みも世界各地で始まりつつある。残念ながら、我が国ではこうした動きは未だ見られないが、おそらく今後同様の潮流が日本にも興隆してくることが予想される。

その他、近年以下のような動きがあった。

- ・ 2017年5月に横浜において、Keystone Symposium on Aging and Aging-Related Diseaseが、また7月にはスイスにおいてGordon Research Conference on Biology of Agingが開催された。
- ・ 2018年9月にスペインにおいて、Cell Symposia “Aging and Metabolism”が開催された。また10月には、Cold Spring Harbor Laboratoryにおいて、“Molecular Mechanisms of Aging”が開催された。これらの国際学会で、老化そのものを創薬のターゲットとして研究開発を行っていくことの重要性が強調された。これは以前には見られなかった特徴であった。
- ・ 我が国においても、老化・寿命研究関係のシンポジウムが多数開催されるようになった。例えば、2016年に理化学研究所が主催した「老化シンポジウム～健康長寿をめざした老化研究の最前線～」、2017年に長寿医療研究センターが主催した「老化研究の最前線～炎症、免疫そして認知機能の集積回路」、2018年に理化学研究所多細胞システム形成研究センター（旧称）において開催された国際シンポジウム“Dynamic Homeostasis: from Development to Aging”などは、それらのシンポジウムの一部である。また民間におい

ても、老化・寿命研究の最前線を紹介する講演会が開催されるなど、啓蒙活動がさかんになってきている（例：新興和製薬主催「健康を考える－老化・寿命研究の最前線からみた productive aging の実現－」、2018 年 12 月）。

- ・ 2015 年より Nature Springer と、日本抗加齢医学会の協力により、Nature Partner Journal シリーズの新しいジャーナルとして、Nature Partner Journal Aging and Mechanisms of Disease (npjAMD) が創刊された、現在成長を遂げつつある。
- ・ 韓国でサムスンが大規模な老化研究所を設立。国立老化研究所の設立を予定している。
- ・ 蘇州に Cold Spring Harbor Conference Asia が設立され、基礎研究のシンポジウム「Molecular Basis of Aging and Disease」が 2013 年 9 月に開催された。基礎老化シンポジウムが隔年開催の予定である。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- ・ 2017 年より AMED の「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」が開始された。
- ・ 帝人株式会社を代表機関とする、AMED の CiCLE プロジェクト「フレイルの予防薬・治療薬の研究開発」の採択が決定し（2018 年 10 月）、2019 年よりプロジェクトが開始される。老化の重要な形質の一つであるフレイルを対象とした、大型の産官学共同研究プロジェクトである。
- ・ 米国において、Targeting Aging with Metformin (TAME) trial と呼ばれる臨床研究が行われている³²⁾。これは、糖尿病治療薬として 60 年以上使われてきているメトフォルミンを用いて、がん、心血管疾患、ならびにアルツハイマー病のような神経変性疾患などの老化関連疾患の発症を遅らせることができるかどうか、また、健康寿命を延伸させることができるかどうか、を調べるための研究である。この研究は、米国 FDA に「老化制御」を新薬承認の指標のひとつとして考慮することを促し、老化を標的とした創薬研究を拡大する狙いもある。社会的にも大きな期待を集めている。
- ・ 日本老年医学会が学会内にワーキンググループを結成し、2018 年から「老年医学推進 5 カ年計画」を始動した。
 1. 老年医学・高齢者医療の普及・啓発
 2. フレイル予防・対策による健康長寿の達成
 3. 認知症への効果的な早期介入と社会的施策の推進
 4. 高齢者の定義に関する研究の推進と国民的議論の喚起
 5. 基礎老化研究の育成・支援。

の 5 つのテーマからなる計画で、老年医学センターの設置や、学部横断的な老年学研究所の設置を目指す。また、フレイル・サルコペニアの大規模コホートとレジストリの構築を計画している。

(5) 科学技術的課題

● 基礎老化研究の重点化

我が国においては、従来、酵母、線虫、ショウジョウバエなどの下等モデル生物を用いた老化研究は人間の老化を反映するものではないとして軽視されてきた。しかし、米国における老化研究の成功はこれらのモデル生物を用いた研究に端を発しており、その成果に立って、現在、

マウス、サル、ヒトなどを用いた研究に重点がシフトしつつある。我が国においては、これらの研究を総合的に進め、早急に研究基盤を確立し、世界の老化・寿命研究に太刀打ちできる体制を確立すべきである。日本は世界に冠たる長寿大国であるにもかかわらず、老化・寿命の基本メカニズムの解明にほとんど貢献していない。我が国が迎える超高齢化・少子化社会の問題を考えれば、老化・寿命研究を推進し、健康長寿社会を世界に先駆けて実現することは喫緊の課題であり、最先端の老化・寿命研究に立脚した抗老化方法論を開発しなければならない。また、高齢者を対象とする精神科学的・社会科学的アプローチも欠かせない。よって、特に、(a) 老化・寿命の基礎的研究の推進、(b) 加齢疾患の発症を抑え、あるいは遅延する先制医療研究、(c) 基礎研究の成果を新しい治療法開発に結び付ける橋渡し研究、併せて (d) 老化生命科学研究所と連携した高齢者の行動・社会心理科学的研究の推進を重点課題として設定すべきである。

● 抗加齢医学の成果を社会実装する臨床研究の加速

我が国はイタリアとともに、社会の超高齢化が最も深刻な国である。また同時に少子化も進んでいることから、社会の健全な構造を保つための労働力が不足する事態に直面しつつある。老人医療費の高騰も財政を逼迫させる要因となりつつある今、抗加齢医学の成果を一刻も早く社会実装し、“productive aging”を実現していく努力が、我が国においては焦眉の急となってきた。しかしながら、その一方で、特定臨床研究法の施行にも現れているように、基礎研究の成果をヒトにおいて検証していく手続きは、より厳格化・煩雑化する傾向にある。抗加齢医学の成果を早急に社会実装していくための臨床研究環境の整備、法の整備が強く望まれる。

(6) その他の課題

● 次世代の老化・寿命研究者、リーダーの育成

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

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

世界は競って老化研究所を設立、重点化を加速している（下記、国際比較参照）。老化・寿命研究、老化疾患の研究は長期的解析、個体レベルの解析を必要とする。また、施設毎の実験環境の影響を受け易い。よって、これらを考慮した研究支援体制、すなわち、線虫、ショウジョウバエなどの短寿命モデルを用いた研究からマウス、サル、ヒトによる研究までを一貫して長期的、統合的に支援・推進する体制を確立しなければならない。その理由は次の通りである。

- (i) サル、ヒトなどの老化研究には国家戦略による長期的、継続的サポートは不可欠
- (ii) NIA のサル、ヒトのカロリー制限研究のように複数の機関による同時解析が必須
- (iii) 抗老化創薬には、シーズ開発を推進する多様な老化研究プロジェクトが必要であり、マウスなどの個体老化／加齢関連症状の長期的解析を可能とする研究支援が不可欠

上記 1)、2) の目的を達成するには、内外の有為の人材を集めて一流の基礎老化・寿命研究を行うための研究拠点（研究所）を設けることが有効である。思い切った関連分野の研究者の登用と海外で活躍しているリーダー研究者の招聘によって、研究と若手研究者の育成を推

進することが重要であろう。また、世界の老化・寿命研究拠点との密接な提携、人材交流を活性化し、最先端の情報を常に共有する体制を築く必要がある。さらに、設立した研究拠点を中心に国際学会などを定期的に開催し、学生、大学院生、若手研究者が、世界最先端の老化・寿命研究にふれる機会を増やすことも必要がある。一方、超高齢化社会を目前にした我が国にとっては、設立した研究拠点到産官学の共同研究を推進する部門を設けて、科学的基盤に立脚した抗老化研究・開発を推進することも重要である。上記のAMEDの老化研究プロジェクトとCiCLEプロジェクトは、以上のような問題点にある程度の解決策を与えるものとして計画、実施されているが、今後そうした試みをどのようにして継続していくのか、ということが大きな課題となると考えられる。わが国が、真の「長寿大国」として、世界の老化問題に解決策を提示できるモデル国家としての地位を築くことができるよう、老化・寿命研究の総合的な努力を継続していく計画を策定することが何よりも重要と考えられる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・ 老化研究を標榜する機関としては国立長寿医療研究センター、東京都健康長寿医療センター研究所、東北大学加齢医学研究所がある。疾患研究が中心であり、規模は十分でない。 ・ 2017年よりAMEDの「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」が開始され、今後の成果が期待される。 ・ 老化の基礎研究において世界的成果を上げている研究者がいる一方で、次世代のリーダーとなるべき人材の育成が求められている。 ・ 2012年に東京で初めて老化・寿命研究に特化したKeystone Symposiumが開催され、2017年に2回目が横浜で開催された。 ・ 2018年に日本老年医学会が「老年医学推進5カ年計画」を発表、始動した。
	応用研究・開発	○	→	・ 認知症関連の研究開発は高い社会ニーズ、政策対応の必要性から、複数の企業が国研、大学などと連携して研究を進めているが、その研究支援の不確実性を含め、米国、欧州と比較して十分な研究体制とは言えない。 ・ 日本老年医学会は2014年に要介護となる原因の1位である虚弱状態をフレイルと表しその重要性の認知を進めているが、原因解明やその治療法開発研究は、途についたばかりで米国、欧州と比較して十分な研究体制にあるとは言い難い。 ・ 「アンチエイジング」というキャッチフレーズのもとに、一個人の体験を敷衍しただけのような、科学的基盤に全く立脚していない方法論など、一般の人々を惑わす言質、出版が横行している。 ・ 抗加齢医療に対する企業の動きは欧米と比較して圧倒的に少ない。

米国	基礎研究	◎	↑	• NIA によって研究所内プログラム、所外プログラムに分けて研究費を配分するファンディング制度が確立している。研究予算は900億円程度。人件費も含まれており、単純比較はできないが、日本や欧州各国に比較して格段に大きい。基礎研究の重視、黎明期の研究を支える体制は注目に値する。 • Ellison Medical Foundation は多年にわたり、米国の主だった老化・寿命研究者を援助してきた。Glenn Foundation For Medical Research は老化・寿命研究へ資金援助、代表的な大学・研究機関に Paul F. Glenn Laboratories を設置し集中的な支援を行っている。
	応用研究・開発	◎	↑	• NIA が 2004 年より研究者から提案された各種薬剤、化合物のマウスの寿命の延伸効果を解析する Interventions Testing Program を主導している。 • サル、ヒトにおけるカロリー制限研究が長期にわたり行なわれている。 • 基礎研究から臨床応用研究への橋渡し研究が政策的に支援されている。関連する法律や規制の対応も、社会の理解、周知レベルの迅速化をもたらし、着実な成果を上げている。国として老化を医療の対象として捉え、そのための研究開発を FDA や NIH をはじめとする各方面から支援している。企業からの投資も増加している。 • 抗老化創薬を目指したベンチャー企業が相次いで設立している。中でも Google が設立した Calico、Craig Venter らによって設立された HLI は注目すべきである。設立されて間がなく、研究・開発の方向性は明らかでない。しかし、Calico は老化・寿命のサイエンスにおける "Bell Laboratories" を実現することを目指しているとのことであり、今後注目度の高い会社になると思われる。
欧州	基礎研究	◎	→	• 英仏独には先進的な老化研究者が多い。ロンドン大学 Health Aging 研究所は David Gems を筆頭に極めて高水準の老化寿命研究を続けている。オランダのライデン大学の老化研究組織が高齢者の脳イメージングなど、多角的に老化脳研究を牽引。アムステルダム自由大学では1万人を超す長期縦断研究を展開。イタリアのボローニャ大学の Prof. Antonello Lorenzini はサマースクール形式で欧州各国からの若手研究者への系統的な老化研究指導を始めている。 • 有力専門誌 ; Aging Cell は英国解剖学会誌。古典的、伝統的な学会が老化研究を推進している。 • Max Planck Institute for Biology of Ageing が 2007 年設立され、国際的に評価が高い3名の研究者がディレクターとして就任し、基礎研究を牽引している。 • 英国、ドイツ、イタリアにおけるミトコンドリア（エネルギー代謝）、認知症や免疫老化、細胞老化とがん抑制分野の研究は他の欧米諸国に比べても顕著であり、成果も高い。とりわけ基礎老化研究の根幹を支える細胞から個体レベルの研究水準が極めて高い。
	応用研究・開発	◎	→	• 製薬企業、栄養関係の臨床応用開発は上昇傾向にある。ネスレ食品、アボット関連の開発研究は規模も研究支援も巨大である。 • 腸管免疫系（感染予防）、創傷治癒、サルコペニア予防などに対する栄養介入研究に特に秀でた活動があり、成果につながると期待される。 • 国研、大学において基礎老化研究を中心に成果をあげた研究者の企業側の受け入れ態勢が充実している。

中国	基礎研究	△	↗	・全体のレベルは高くないが、Zhongjun Zhou の早老症研究、Jing-Dong Jackie Han のシステムバイオロジーなどの高いレベルの研究者がいる。 ・蘇州に建設された Cold Spring Harbor Conference of Asia では、基礎研究のシンポジウム「Molecular Basis of Aging and Disease」が2013年9月に開催され、隔年開催の予定となっている。 ・国を挙げて、欧米の優れた研究者を主要大学の「教授」として招聘し、インパクトを上げる戦略を進めており、アジアにおける基礎研究のイニシアチブを得ようとする意気込みはここ数年目立つ。基礎老化研究においても日本、韓国、さらには台湾も含めたコンソーシアムの中で自国の研究水準を高めようとしている。東京都健康長寿医療センターや長崎大学を中心に積極的な交流を図っている。
	応用研究 ・開発	△	↗	・成果面から判断するのは困難。しかし、大学、研究所関連での積極的な海外人材登用の積極性からも上昇傾向であると考えられるべき。 ・中国企業から日本の研究者に対して、漢方薬成分の分析と臨床応用などの提案（研究費）があるが、実体が不明である。 ・産業化に向けた企業の動きは、外資系企業の積極的誘致を含めた計画が進み始めたが、まだ成果に結びついていない。
韓国	基礎研究	△	↗	・1990年代に老化学会が組織され、酸化ストレス、細胞老化などの研究が行われてきた。研究水準は活動・成果とも顕著とは言えない。しかし、学部や大学院を米国で過ごす若手が多く、成功した研究者が帰国し、独立しており、全体の底上げ感が強い。 ・国立老化研究所を設立する計画が進んでおり、老化の基礎研究が進むと予測される。 ・老年学会では社会科学系、基礎生物学系を組織し、国家重点研究領域に設定。 ・2013年、国際老年学会が開催され4,000名の参加者があった。開会式の来賓には大統領が参列、サムスン社が大きな支援をし、国を挙げて老化研究を推進している。
	応用研究 ・開発	△	→	・研究開発面では美容面（皮膚、酸化ストレスなど）に偏った傾向がみられる。 ・認知症を含め神経変性疾患についての研究も国際学会などで散見されるが、臨床応用への道は現在のところ、活発な活動としては見えてこない。 ・サムスン老化研究所は IT-aging を掲げており、生物学的な老化研究に留まらず、サムスンの本業である IT 関連技術の活用を目指している。 ・老化の基礎研究をシーズとした産業が国家レベルで進んでいる印象は乏しい。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

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

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

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考・引用文献

- 1) Zhang G., et al., "Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH". Nature. 497: 211-216. (2013)
- 2) Satoh A., et al., "Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH". Cell Metab. 18: 416-30 (2013)
- 3) Zhang Y., et al., "Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs". Nature. 548: 52-57 (2017) .

- 4) Yoon M. J., et al., "SIRT1-Mediated eNAMPT Secretion from Adipose Tissue Regulates Hypothalamic NAD⁺ and Function in Mice". *Cell Metab.* 21: 706-717 (2015) .
- 5) Katajisto P, et al., "Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness" *Science*, 348: 340-343 (2015)
- 6) Houtkooper R. G., et al., "Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism". *Nature*. 497: 451-457 (2013) .
- 7) Yoshino J., et al., "Nicotinamide mononucleotide, a key NAD (+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice". *Cell Metab.* 14:528-536 (2011) .
- 8) Verdin E., "NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration". *Science*. 350: 1208-1213 (2015) .
- 9) Rajman L., Chwalek K., Sinclair D. A., "Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence". *Cell Metab.* 27: 529-547 (2018) .
- 10) Yoshino J., Baur J. A., Imai S., "NAD⁺ Intermediates: The Biology and Therapeutic Potential of NMN and NR". *Cell Metab.* 27: 513-528 (2018) .
- 11) Mouchiroud L., et al., "The NAD (+) /Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling". *Cell*. 154: 430-441 (2013) .
- 12) Campisi J. and Robert L., "Cell senescence: role in aging and age-related diseases". *Interdiscip. Top. Gerontol.* 39: 45-61 (2014) .
- 13) He S., and Sharpless N. E., "Senescence in Health and Disease". *Cell*. 169: 1000-1011 (2017) ..
- 14) Wiley C. D. and Campisi J., "From Ancient Pathways to Aging Cells-Connecting Metabolism and Cellular Senescence". *Cell Metab.* 32: 1013-1021 (2016) .
- 15) Childs B. G., et al., "Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy". *Nat. Med.* 21: 1424-1435 (2015) .
- 16) Kirkland J. L. and Tchkonja T., "Kirkland and Tchkonja, *EBioMedicine* 21: 21-28, 2017". *EBioMedicine*. 21: 21-28 (2017) .
- 17) Han B., et al., "Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity". *Cell*. 169: 1249-1262 (2017) .
- 18) Yoshimoto S., et al., "Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome". *Nature*. 499: 97-101 (2013) .
- 19) Smith P., et al., "Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish". *Elife* 6. pii: e27014 (2017) .
- 20) Zhu Y., et al., "The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs". *Aging Cell*. 14: 644-658 (2015) .
- 21) Farr J. N., et al., "Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice". *Nat. Med.* 23: 1072-1079 (2017) .
- 22) Xu M., et al., "Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age". *Nat. Med.* 24: 1246-1256 (2018) .
- 23) Urfer S. R., et al., "A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs". *GeroScience*. 39: 117-127 (2017) .
- 24) Mannick J. B., et al., "mTOR inhibition improves immune function in the elderly". *Sci. Transl. Med.* 6: 268ra179 (2014) .
- 25) Mannick J. B., et al., "TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly". *Sci. Transl. Med.* 10: pii:eaag1564 (2018) .
- 26) Horvath S. and Raj K., "DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of

- ageing". *Nat. Rev. Genet.* 19: 371-384 (2018) .
- 27) Ocampo A., et al., "In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming". *Cell*. 167: 1719-1733 (2016) .
- 28) Tchkonian T, and Kirkland JL. "Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease : Emerging Therapeutic Strategies." *JAMA* 320 (13) : 1319-1320 (2018) .
- 29) Olshansky SJ. " From Lifespan to Healthspan." *JAMA*. 320 (13) :1323-1324. (2018)
- 30) Barzilai N, Cuervo AM, and Austad S. "Aging as a Biological Target for Prevention and Therapy." *JAMA* 320 (13) : 1321-1322 (2018) .
- 31) Lamming DW, Ye L, Sabatini DM, and Baur JA. " Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics." *J. Clin. Invest.* 123:980-989 (2013)
- 32) Barzilai N, et al., "Metformin as a Tool to Target Aging." *Cell Metab.* 23, 6, 1060-5 (2016) .

2.2.4 微生物叢（マイクロバイオータム）

（1）研究開発領域の定義

常在細菌を中心に各組織に常在する微生物叢（マイクロバイオータ）とそれが持つ遺伝子を解析し、そのバランスの破綻がいかなる疾患・健康被害をもたらすかを理解することで、健康維持や疾患治療に応用する研究領域。常在微生物叢に含まれる有用微生物の可能性を探索するとともに、従来のプロバイオティクスや機能性食品の利用可能性の拡大も目指す。常在微生物叢の差異に着目することで、より精緻な疾患のサブグループ化、さらには医薬品や食品の有効性を見極める個別化医療・個別化栄養の実現も期待できる。

常在微生物叢は全身の体表面に存在するが、特に研究が進んでいるのが腸内の細菌叢である。これら腸内細菌叢は腸内フローラとも呼ばれ、通常ヒトでは約 1,000 種類の細菌種が含まれる。用語の定義として、マイクロバイオータや腸内フローラが、微生物の種類・名称を意識した言葉であるのに対し、マイクロバイオータ（microbiome）は、菌叢が全体として保有する「遺伝子」あるいは「機能」を意識して用いられる用語である。

（2）キーワード

マイクロバイオータム、微生物叢、常在菌、腸内フローラ、感染症、免疫、食事、肥満、プロバイオティクス、メタゲノム、メタボローム、個別化医療、個別化栄養

（3）研究開発領域の概要

[本領域の意義]

腸内フローラはビタミンや必須アミノ酸の生成、難分解性多糖を始めとする食餌成分の代謝を介した有用代謝物質の産生、有害代謝物質の解毒、病原体に対する生物学的防御バリア、腸管の分化誘導など、宿主の生理や健康維持に対して非常に大きな役割を果たしていることが次々と明らかになっている。宿主は、腸内フローラの働きに大きく依存する形で進化してきたと考えられ、ノーベル賞受賞者である Joshua Lederberg は、宿主と腸内フローラは 1 つの超有機体（superorganism）であると提唱している¹⁾。これらの研究を加速させる事で、生命の理解を大きく深化し、同時に健康状態の維持（栄養を通じた腸内フローラ改善や腸内フローラに応じた適切な栄養供給など）、革新的な医療技術の創出（有用菌群或いは抽出分子の製剤化、腸内フローラ機能に対応した薬物代謝・動態制御）など、社会にもたらすインパクトも極めて大きい研究領域であると言える。

また、わが国の社会動向の観点からも研究の重要性は高い。潰瘍性大腸炎や・クローン病などの炎症性腸疾患、多発性硬化症、肥満、糖尿病、高脂血症、喘息、アトピー性皮膚炎、はすべて右肩上がり患者数が増加している疾患である。特に、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症は、厚生労働省の難病指定となっており、医療費助成の対象となっているが、今後このまま患者数が増加すれば、助成基準の厳密化や難病指定からの除外を考慮せざるを得ない状況も考えられ、社会問題となっている。これまでにこれら疾患の原因解明のために宿主のゲノムワイド関連解析（Genome Wide Association Study ; GWAS）が盛んに行われ、疾患に関連する多数の SNPs が明らかになっている。しかしこのような罹患者数の漸増が、遺伝的要因が増加したためとは考えにくく、外的要因、とくに腸内フローラの変化の関与が強く疑われ

ている。実際、海外の大規模メタゲノム解析によって、上記のいずれの疾患にも、構成菌種の「多様性の減少・単純化」「特定の細菌の定着・増加」「菌叢構成の不安定」などを特徴とする *dysbiosis* が見られることが報告されている。腸内フローラは、食生活の影響を大きく受けることが知られていることから、近年の生活習慣・食生活の変化によって日本人の腸内フローラが大きく変化し、疾患感受性に影響を与えている可能性が示唆されている。すなわち、わが国の疾患動態の変遷のカギを握るのが腸内フローラであるとも言え、その解析と解決策の提示は高い社会ニーズを有すると言える。

〔研究開発の動向〕

腸内フローラの研究は、1950年代、培養法を基盤とした研究から本格的に始まった。腸内細菌の培養、特に嫌気性培養技術の発展には、わが国の細菌学者の大きな貢献があった。しかし、腸内細菌の多くは培養が困難な「難培養性菌」である。また、菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類だけでは、腸内フローラ全体を俯瞰するには至らず、その解析には限界があった。これに対して1980年代に、PCR法などの分子生物学的手法を用いた、培養に依存しない研究手法が導入された。すべての細菌は16SリボソームRNA遺伝子(16S rRNA 遺伝子)というタンパク質合成に関わる必須遺伝子を持つ。16S rRNA 遺伝子には、ほとんどの細菌がもつ共通配列領域があり、この領域にプライマーを設計し、菌種によって多様な領域を挟む形でPCRを行い、増幅されたPCR産物を大腸菌にクローニングし、1つ1つのPCR産物の遺伝子配列をシーケンスすることで、どのような細菌がその環境に存在していたかがわかる。これをクローンライブラリー法と呼ぶ。第3の方法として1998年頃から提唱されたのが、「メタゲノム解析」である。メタゲノムとはサンプル中の全細菌集団からそのDNAプールを抽出・純化し、細菌叢に含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を直接読むものである。特に、上述した16S rRNA 遺伝子のPCR増幅産物を網羅的に解析する手法を「16S rRNA 遺伝子解析(16S解析)」と言い、今日最もよく用いられている細菌叢解析法である。しかし、当時のシーケンサーではあまりにも時間と費用を要したため、腸内フローラの細菌種の構成、個人差、年齢差、具体的な遺伝子数とその機能、などの基本的な疑問に答えることも困難であった。その後、次世代シーケンサーが相次いで開発され、シーケンシングコストの低下、long read 解析が可能、解析スピードの圧倒的な向上などにより、メタゲノム解析研究は急速な広がりを見せた。

腸内フローラの構成や機能理解のため、2008年から米国で開始されたヒトマイクロバイオーームプロジェクト(HMP)と、欧州中心のMetaHITプロジェクトは、特筆すべき成果をあげた。これらのプロジェクトでは、ヒト腸内フローラから細菌DNAを抽出し、腸内フローラに含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を次世代シーケンサーで直接解読する、いわゆる「ショットガンメタゲノム解析」が行われた。その結果、腸内フローラが保有する遺伝子数は、全体で数十万～数百万個とヒトの約2万個を遥かに超えることが明らかとなり、予想を大きく上回る多彩な機能をもつと想定された。

腸内フローラは一つの「臓器」として働いており、その不全は、様々な慢性疾患の原因・増悪因子となりうるようになってきた。実際、メタゲノム解析から、腸内フローラの異常(菌の構成異常)が、慢性炎症性腸疾患(IBD)、慢性関節リウマチ、喘息、2型糖尿病、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、移植片対宿主病、肝硬変、自閉症など様々な全身性疾患において観察されている。また、ワシントン大学のJeffrey Gordonらが、肥満のヒトの便

を無菌マウスに投与し、肥満が腸内フローラによって伝搬することを報告している²⁾など、*dysbiosis* と呼ばれる腸内フローラの異常が疾患と単に相関するだけではなく、原因となることも明らかにされてきた。それに対し、健常者の糞便投与（便移植）が、*dysbiosis* を起こしたフローラを改善し、難治性偽膜性腸炎が極めて効果的に改善・治癒したという無作為抽出試験が発表された³⁾。この便移植の有効性は、「*dysbiosis* がある種の疾患の原因となる」ことを示すと同時に、「腸内フローラは操作可能である」と明確に示した **proof of principle** と言える。こうした事例から、ヒト腸内フローラに関する研究は大きな注目を集める生物学的研究分野へと急成長している。

食事は腸内フローラに大きく影響を与えていることが明らかになっている。例えば、高脂肪食や低繊維食、単一の食事は容易に腸内フローラを変化させ、多様性を減少させることが明らかになっている。また、アフリカ原住民とヨーロッパの子どもでは、食事の違い（繊維摂取量の違い）によって腸内フローラに大きな違いが見られ⁴⁾、それによってアレルギーなどに対する感受性が異なることが示唆されている。別の研究では、高齢者のマイクロバイオーームが解析され、特に施設に入所している高齢者において *dysbiosis* が見られることが報告されている。*dysbiosis* は腸管バリア機能を低下させ、施設入所高齢者では感染症リスクが高まっていると考えられる。また、バングラデッシュやアフリカにおける飢餓・低栄養も、腸内フローラを大きく変化させ、この場合も腸管バリア機能を低下させ、感染症リスクが非常に高くなることが報告されている⁵⁾。正しい食事・食糧支援が、単に栄養問題を解決するだけではなく、腸内フローラの正常化に繋がり、様々な意味で良い影響を与えることが再認識され、社会的・公衆衛生的にも非常に重要である。今後、どのような食品・食生活が腸内フローラの機能を向上させ、健康・長寿・疾患治癒に役立つのか、詳細な検討がなされていくものと考えられる。

現在の最も一般的なプロバイオティクスの定義は、「適正な量を摂取することにより宿主に有用な作用を発揮する生きた微生物」である^{6) 7)}。「有用な作用」として、整腸作用（便秘や下痢の軽減など）、感染症、アレルギー、自己免疫疾患、あるいは様々な生活習慣病の予防や症状の軽減が期待されている。プロバイオティクスは主にこれを含む食品やサプリメントとして広く世界の一般生活者に普及してきた。近年では腸内フローラと健康に関する世界的な関心の急激な高まりの中で、プロバイオティクス市場はさらに拡大を続けている⁸⁾。多岐にわたるプロバイオティクスの作用やその作用メカニズムの多くは製品に用いられる菌株特異的に示されており、科学的証拠のレベルも異なる⁹⁾。それゆえに、プロバイオティクスの有用性に関する統一的な見解を得ることを困難にしている。将来的に同様の作用メカニズムを有する複数のプロバイオティクス菌株のカテゴリー化も予想されるが、これを達成するための課題は多い¹⁰⁾。

腸内フローラは、腸管局所だけでなく、全身臓器に影響を与えている。例えば、遠隔臓器におけるアレルギーや自己免疫疾患に対する感受性を変えることが知られている。喘息、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、2型糖尿病などにおける *dysbiosis* も報告されている¹¹⁾。また乳幼児期の抗生物質の使用や食事が、成人してからの腸内フローラにも影響することで、免疫疾患に対する感受性を決定することが示唆されている¹²⁾。免疫系以外にも、脂質代謝や耐糖能制御、精神・脳機能など、宿主の生理活動や健康維持において広く影響を与えていることが明らかになってきている。例えば自閉症と腸内フローラのバランス異常との関係が報告されている¹³⁾。

このような腸内フローラの全身への影響は、多くの場合腸内フローラが生み出す代謝物質が重要な働きをする。腸内フローラによって生み出される生理活性を持つ代謝物質を明らかにする目的で、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析と、質量分析によるメタボローム解析を組み合わせた、いわゆる統合オミクスアプローチによる腸内フローラ由来代謝物質の網羅的解析が用いられている。例えば、腸内フローラ *dysbiosis* は、腸以外の発がんにも影響を与えることが知られているが、原英二（大阪大学）は、高脂肪食とそれに伴う肥満が腸内フローラを変化させ、二次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸の産生能の高い細菌種の増殖を促し、産生されたデオキシコール酸が肝臓における発がんを促進することを報告している¹⁴⁾。また小川順（京大）や木村郁夫（東京農工大）は食用油に含まれるリノール酸の代謝物である 13-hydroxy-9 (Z), 15 (Z) -octadecadienoic acid が腸内細菌依存的に産生され、上皮細胞に発現する GPR40 を介して腸管バリアを増強し、炎症性腸疾患を改善することを示している。重要な点として、基質となるリノール酸は必須脂肪酸であることからその量は食事に依存しており、いくら代謝活性を持つ腸内細菌が存在しても本代謝物質の生産量は食事の内容により異なることになる。逆にいくらリノール酸を摂取しても代謝できる腸内細菌が存在しないとこの代謝物質は産生されない。現在、メタボローム解析に用いる分析機器の高性能化と優れたパイプラインによって、腸内フローラから産生される代謝物質カタログが増えつつあるが、今後はここに腸内フローラ由来の情報だけではなく、代謝物質の基質となる食品の情報や酵素活性の情報も付与することで、「食品－腸内フローラ間代謝による代謝物質の産生」を連動させた情報を収集していくことが重要になると思われる。

疾患と関連する腸内フローラ研究から、構成菌種の変化と同時に、特に相関して変動する菌種と遺伝子が明らかになっている。炎症性腸疾患では、健常者と比べて著しく多様性が減少する特徴があり、*Faecalibacterium prausnitzii* など炎症抑制に関わる菌種¹⁵⁾や *Coprococcus comes* など酪酸産生遺伝子を持つ菌種の減少が見られる。つまり、単一菌が原因となるのではなく、全体の菌叢構造異常が関与すると考えられている¹⁶⁾。2型糖尿病では、菌種の多様性の減少はそれほど顕著ではないが、菌叢全体の遺伝子において機能的な *dysbiosis* が起きることが知られている¹⁷⁾。肝硬変では、*Streptococcus* や *Veillonella* など通常口腔に定着する細菌種が腸管内で増加しており、膜輸送系の遺伝子やアンモニア産生に関わる遺伝子の増加が見られる¹⁸⁾。慢性関節リウマチでは、*Prevotella copri* の増加が観察される¹⁹⁾。この様に疾患と連動して増減する細菌種や遺伝子は疾患バイオマーカーとなるため、その同定とその応用に関する研究が、アカデミアはもちろんのこと企業単位でも精力的に進められている。また、疾患と関連する腸内フローラ研究は、当該コホートのサイズが大きいほど正確になるため、今後、ますます大規模化していくものと考えられる。

宿主に対して特定の機能を有するヒト常在菌種を探索し、疾患治療へと結びつけようとする研究も見られる。たとえばこれまでに、腸管粘膜に局在する制御性 T 細胞の分化誘導を促進するクロストリジウム目菌群²⁰⁾や、腸管出血性大腸菌 O157 に由来する志賀毒素の上皮障害作用を抑制するビフィズス菌²¹⁾など、宿主にとって有益と考えられる菌種が同定されている。一方で、大腸がん粘膜に特徴的に存在する *Fusobacterium nucleatum*²²⁾や *Bacteroides fragilis*²³⁾など、悪影響を及ぼす細菌種も同定されている。先の国内動向の項でも述べた様に、機能細菌の同定には、ノトバイオーム技術と嫌気性菌培養技術を組み合わせた解析システムが極めて有効である。すなわち、メタゲノム解析などデータ駆動型のトップダウン的戦略に対して、個々の細菌

種を単離培養し、マウスへの投与によってその実験データを1つ1つ獲得するボトムアップ型の研究である。同定された機能的細菌種・その遺伝子・代謝物質は、疾患と細菌叢との関係や発症メカニズムの解明、さらには疾患の予防や治療法の開発につながると期待される。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

また最近の研究から、薬の効果も腸内フローラの影響を受けることが判明してきた。例えば、免疫チェックポイント阻害薬は新たな抗がん療法の1つとして期待されているが、薬価の高さに加え、有効性が個人により異なることが課題となっている。それに關し、最近の報告によると腸内フローラの構成によりその薬効が異なることが報告されている。また古くから漢方薬は腸内フローラによる代謝を受けることが薬効を示すことが知られているが、腸内フローラの違いにより薬効が異なることが予想される。また腸内フローラや発酵食品に使用されている微生物の一部は代表的な薬の代謝酵素であるシトクローム P450 を持つことが知られている。シトクローム P450 は多くのサブタイプと遺伝子多型が存在し、その違いにより薬効が異なることが知られているが、微生物もこれら酵素を有することを考えると各種薬品の示す薬効に腸内細菌が関与することは十分にあり得ると考えられる。また近年の研究から、これら腸内フローラや食品に含まれる微生物は、食品の代謝にも関わることを示されており、その実効代謝物質も同定されている。これらを勘案すると、摂取した食品がどのように代謝され、どのような効果を発揮するのかも、腸内フローラの影響を受けると考えられる。このような腸内フローラを介した薬効、食事の効果の個体差を考慮することは、個別化医療や個別化栄養の観点からも重要であると言える。

マイクロバイオームが主に細菌のゲノム解析を指すのに対して、バイローム (virome) は常在ウイルスに関するメタゲノム解析を指す。常在する細菌には、とくにバクテリオファージが多数感染しており、それらが有する遺伝子は細菌の10倍とも言われている。ファージの存在は、細菌叢の構造を変え、多様性を増加させると考えられる。米国ワシントン大学のグループが、双子の子どもとその母親の腸内細菌に寄生しているウイルスのメタゲノム解析を行い、バイロームは遺伝的なつながりに関わらず一人ひとりでユニークなパターンをとっており、環境によってもほとんど変化せず安定である事を報告している²⁴⁾。米サンディエゴ州立大学のグループは、12人の被験者から提供された便サンプルに含まれるDNAを解析し、*Bacteroides* 属菌に寄生しているウイルスを発見し、「crAssphage (クラスファージ)」と名付けている²⁵⁾。また宿主細胞に潜伏感染するノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスやヘルペスウイルスなどが宿主の常在菌に対する応答性を変化させることも報告されており、今後、常在ウイルスと宿主の生理機能や疾患との関連についてさらに研究が進むものと考えられる。

“Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)” (胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼすという概念)が提唱されている²⁶⁾。この「環境因子」としての腸内フローラの重要性が増している。例えば、胎盤や羊水における細菌叢の存在が報告されている²⁷⁾。また、腸内常在性のビフィズス菌が母子間で垂直伝播することも報告されている²⁸⁾。乳児における腸内フローラの形成は生後直後から始まり、いわゆる成人型に安定する3歳ころまで、急激な変化を遂げる²⁹⁾ ³⁰⁾。生後直後の腸内フローラをよりよく制御することが、児のその後の健康な成長に重要であるこ

とは想像に難くない。特に、乳児期間の主たる栄養である母乳に含有される母乳オリゴ糖の種類の利用能によって腸内に生着するビフィズス菌の種類が遷移することもわかってきた³¹⁾。プロバイオティクスの介入研究として、2001年に Kalliomäki らが、アトピー性皮膚炎の家族歴を有する妊婦による周産期のプロバイオティクスの摂取により児のアトピーの発症率が有意に減じた、と報告³²⁾して以来、同様の多くの臨床研究が実施されている³³⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

①海外

健常者あるいは疾患に関連する細菌叢をメタゲノム解析し比較するには、効率良く多数の被験者からサンプルを収集し、データ解析を行う必要がある。それには多施設共同の大規模共同研究が必要である。そこで、2004年頃から世界で議論が開始され、米国においてヒトマイクロバイオームプロジェクト (HMP) が、そして欧州においては MetaHIT が、2008年にそれぞれ開始された。

米国 HMP は、米国 NIH (National Institute of Health) 主導で総額約 2 億ドル、8 カ年計画として 2008 年に立ち上がった。第一期 HMP (2008 年～2012 年) では、健常者成人の、気道、皮膚、口腔、消化器系および膣からサンプルを採取し、マイクロバイオームのゲノムリファレンスデータセットを収集し、最大級の「健康な遺伝子カタログ」作成を目標とした 16S 解析およびメタゲノム解析が進められた。HMP では単にシーケンス解析を行うだけでなく、パイプラインとよばれる計算機ツールの開発も進められた。このために、データ解析・調整センター (Data Analysis and Coordination Center : DACC) が設立され、解析ソフト/サンプリングプロトコル/リファレンスゲノムを HMP メンバーで共有し、配列解読/データ取り込み/統計解析を中央拠点化する体制が整えられた。また DACC はマイクロバイオームのデータをグループ共通の情報源とするため、倫理的・法的関連事項を整備し、得られた統合データセットを、即座に公共のデータベースに公開する方針をとっている。これまでに、健常者成人 300 名の 15 (男性) あるいは 18 (女性) の部位から採取されたサンプルのマイクロバイオーム解析が行われ、非常に大きなゲノムリソースが構築され、約 500 万個の遺伝子が「カタログ化」された³⁴⁾。この解析で明らかとなった 1 つの主要な結果は、構成細菌種は個人差が大きい、フローラ全体としてもつ遺伝子の潜在的な代謝能力に個人差はあまりないということである。さらに第二期 HMP (2013 年～2016 年) では、クローン病、潰瘍性大腸炎、小児炎症性腸症候群、新生児壊死性腸炎、食道腺がん、肥満、などの各疾患に関連づけられたマイクロバイオームの特性を評価するため、フローラと宿主の両方に関する生理学的特徴の「統合的データセット」作製を目指した研究が進められた。HMP の最終年度である 2016 年、米国ホワイトハウスは、National Microbiome Initiative (NMI)³⁵⁾ と題して、約 120 億円を 2016 年と 2017 年の国費から支出し、さらに大学・企業に対して合計約 400 億円をマイクロバイオームに関する研究に支出するよう要請した。すなわち合計 500 億円以上がマイクロバイオーム研究に投入されることになり、まさに国家を挙げての体制がとられている。

欧州では MetaHIT (Metagenomics of Human Intestinal Tract) が 2008 年に発足し、4 年半で公的資金 (European Commission) 1,140 万ユーロを含む計 2,120 万ユーロ (28 億円) を投資し、比較的小規模な研究体制でありながら、多くの成果をあげている。このプロジェクトでは中国と欧州の協力体制のもと、8 カ国の 14 研究・産業機関からの 50 名以上の研

究者からなるコンソーシアムが形成され、特に腸内フローラに関するマイクロバイオーーム解析が推進された。この結果、124名の欧州人からの糞便DNAサンプルをシーケンシングし、アセンブルし、330万の遺伝子カタログを得ている³⁶⁾。また、定量的メタゲノム解析法を開発し、例えば、ヒト集団が腸内フローラ組成に基づいて3つのグループ（エンテロタイプと名付けた）に分類できることを報告している³⁷⁾。エンテロタイプは、*Bacteroides* タイプ、*Prevotella* タイプ、*Ruminococcus* タイプに分けられ、この3タイプは地域に依存せず存在することが示されている。またMetaHITでは、炎症性腸疾患、2型糖尿病、肥満、肝硬変などの疾患患者の便サンプルをメタゲノム解析し、遺伝子カタログを作成している。いずれの疾患においてもdysbiosisが観察され、全体として保有する遺伝子数が減少し、機能的に劣った菌の構成となっていることが示された。疾患それぞれにdysbiosisの特徴が有り、関連する細菌種と遺伝子が存在することが明らかとなり、それら遺伝子の将来的なバイオマーカーとしての活用が期待されている。現在、MetaHITはフランス政府によってサポートされるMetaGenoPoliSプログラムへ引き継がれ、健康と疾患に関連するマイクロバイオーーム解析が継続して行われている。

国際協力の取り組みとしては、2008年にThe International Human Microbiome Consortium (IHMC) が設立された。これは、腸内細菌研究を各国で散発的に行うのではなく、一定の基準、条件の下でデータ取得を行い、共通データベースを構築することで、国際協力による研究の効率化を高めることを目的としている。わが国からは、服部正平（早大）が中心となって設立したHuman MetaGenome Consortium Japan (HMGJ)³⁸⁾が参加しており、さらに、服部、大野博司（理研）、Todd Taylor（理研）がIHMCのsteering committee memberとなっている。

これら世界的な大型プロジェクトの成果もあり、世界経済フォーラムが2014年の「新興技術トップ10」の1つに、「ヒトマイクロバイオーーム治療薬」を挙げている³⁹⁾。マイクロバイオーーム研究は、健康・医療戦略の観点からも非常に注目されていると言える。腸内フローラ改善としては、乳酸菌やビフィズス菌と言ったいわゆるプロバイオティクスが古くから用いられてきた。しかしプロバイオティクスとして用いられている細菌種は、「単独」投与ではdysbiosisの特徴である多様性の減少・単純化を補うには至らず、臨床上的有効性が十分に確認されたものは少ない。こうした状況下で有望視されたのは、健康なヒトの便をそのまま投与する「便移植」である。難治性偽膜性腸炎のように、無作為抽出試験によって便移植の有効性が明らかになった疾患もあり⁴⁰⁾、便移植関連の学術論文数および登録臨床試験数はここ最近、急増している。2012年には、米国マサチューセッツ工科大学（MIT）の研究者らが非営利組織OpenBiomeを設立し、簡便に、安く、安全に、便移植を行えるよう糞便バンク構築を目指しており、現場での体制は整いつつある。dysbiosisの特徴が多様性の減少であるため、多様な菌が大量に含まれる便そのものを用いることは、ある意味理にかなっていると言える。しかし便移植は、病原体が含まれる危険性も有り、長期的には別の疾患（特に感染症）の発症を高めるかもしれないというリスクがある。このため米国食品医薬局（Food and Drug Administration: FDA）は、「便」は「New drug」と捉えるべきであり、便移植の実施には、新薬治験許可申請（Investigational New Drug Application: IND）が必要であると勧告している。FDAは、より好ましい方法として、便の中で中心的な役割を担っている有効な菌種、もしくはそれに由来する生理活性物質を同定し、便移植に代わるような治療法の開発を推奨している。

こうした状況を受けて、米国Seres社は、健康人糞便をエタノール処理したSER-109を開

発した。SER-109 は、第一相臨床試験において、*Clostridium difficile* 菌感染による腸炎に対して極めて高い治療効果を示し、FDA の「Break through therapy」として期待された。しかし SER-109 は、第二相試験において効果が見られず、その開発は現在中断されている。その原因は、SER-109 が結局は便移植と大きく変わらず、その中身を十分コントロール出来ない（ドナーとなる便の状況に大きく依存しており、それを確実にコントロールする方法がない）ことによると考えられる。

米国 Synlogic 社は、独自の技術を用いて、細菌が周囲のアンモニアやフェニルアラニン濃度を検出して遺伝子の発現が誘導される様に仕掛けをした細菌の作製に成功している。それらを高アンモニア血症や高フェニルアラニン血症治療に、臨床応用しようとしているが、それらはやはり遺伝子組換え細菌ということから、ヒトへの応用にはハードルが高いと考えられる。

②国内

日本人の腸内フローラは、例えばビフィズス菌を多く保有する人の割合が多い、また海藻の多糖類を分解する酵素を保有する細菌種が存在するなど、独特の特徴があることが知られている。その為、マイクロバイオーーム研究を医療や健康科学に応用する際、欧米のデータをそのまま利用できない事が予想され、海外プロジェクトとは一線を画した、わが国独自のマイクロバイオーーム研究が必要である。しかしマイクロバイオーーム領域において、特にメタゲノム解析において、わが国は欧米に大きく遅れを取っている。わが国でも 2005 年当時、黒川顕（東工大、現遺伝研）、服部、林哲也（宮崎大、現九大）らが中心となって Human Metagenome Consortium Japan (HMGJ) が立ち上がり、日本人 13 人の腸内マイクロバイオーーム解析が行われ、その結果が 2007 年に報告されている⁴¹⁾。その後、個々の研究者が個別にサンプル収集と解析を行っている状況が続いた。そのような中、2016 年 3 月に JST-CRDS から戦略プロポーザル「微生物叢（マイクロバイオーーム）研究の統合的推進～生命、健康・医療の新展開」⁴²⁾ が刊行され、わが国がトップダウンで推進すべき、マイクロバイオーーム分野の研究開発戦略のあるべき姿が提言された。その後、2016 年 4 月に AMED の新規 CREST / PRIME / LEAP 領域「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」（平成 28～34 年）が開始され、他にも大型のファンディングが官民ではじまっている。さらに、このような動きと協調する形で、2017 年 4 月に製薬企業を中心とした企業コンソーシアムが一般社団法人日本マイクロバイオーームコンソーシアムとして設立され、解析の標準化および成果の応用展開における役割が期待されている。

わが国の「菌の単離培養技術」は世界的な定評がある。腸内フローラ研究の主体が「菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類」であった時代より、光岡知足博士らによる先駆的培養法の確立など、わが国における腸内フローラ研究は世界をリードしていた。それら培養技術は、大学・研究所あるいは企業において、分散した比較的小さな研究コミュニティとして受け継がれており、世界的にみると充実した単離菌株ストックライブラリが存在しているが、それでもまだ腸内フローラ全体のカバー率から考えると低い。また、1968 年に日本無菌生物ノトバイオロジー学会が発足しているように、わが国には無菌マウス、ノトバイオートマウス作成維持における長年の技術蓄積がある。理化学研究所・統合生命医科学研究センターには現在約 50 台のビニルアイソレーターが設置され、無菌マウスを用いた活発な研究が展開されている。海外でも大学や企業で無菌マウス飼育施設が配備されているが、微生物の混入事故がしば

しば起こるなど、無菌マウスの維持が容易でない。これに対し、わが国の施設では、そのような事故はほとんど見受けられず、高い技術水準にある。

微生物叢と宿主（ヒト）との「相関関係」解析からさらに踏み込んで、詳細な「因果関係」の理解を進め、微生物叢の制御・治療技術を開発する取り組みがみられる。これまでの研究から、微生物叢は多種多様であるが、例えば宿主（ヒト）相互作用において鍵となる微生物や生理活性物質はある程度絞られることがわかっている。このことから、ある表現型を指標として、関連性が強く示唆される微生物集団をノトバイオート技術によって絞り込み、その菌の培養へ挑戦する、というアプローチが非常に有効である。そして、わが国はこのアプローチにおいて、独自の手順を確立した世界トップレベルの技術を有するといえる。例えば、本田賢也（慶大）は、ノトバイオート技術を用いたスクリーニングにより、インターロイキン-17を高産生する Th17 細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌としてセグメント細菌を同定した⁴³⁾。セグメント細菌は、世界でもわが国のヤクルト中央研究所とフランスのパスツール研究所だけが単離していた菌であった。また、同様の技術を用い、免疫系恒常性維持に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞（Treg 細胞）を特異的に誘導する、クロストリジア属細菌種をマウスおよびヒトで同定することに成功している^{44) 45)}。この Treg 細胞誘導性ヒト便由来クロストリジア属 17 菌株カクテル（VE202）に関する特許は、2015 年に Vedanta Bioscience 社を介して Janssen Biotech, Inc. へ総額 2 億 4100 万ドルで導出された。2018 年 11 月 27 日、Janssen Biotech によって、潰瘍性大腸炎に対して VE202 のフェーズ 1 試験の開始が発表された。当該臨床試験が成功した場合、特定の生理機能を指標として単離した菌株による初めての臨床応用例となり、上述の SER-109 よりも優れた Transformative medicine として世界的にも注目されている。一方、福田真嗣（慶大）や大野博司（理研）らは、同研究を発展させ、Treg 細胞誘導性クロストリジアが定着したマウスの腸内容物をメタボローム解析し、酪酸が大腸 Treg 細胞の分化を誘導する分子であることを報告している⁴⁶⁾。また福田は、山田拓司（東工大）や石川大（順大）らと共に、2015 年に国内初のマイクロバイオーーム創薬を目指したバイオベンチャーとして（株）メタジェンを設立した。2016 年に発足した AMED - CREST / PRIME / LEAP「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」領域では、このようなわが国独自のマイクロバイオーーム研究が多く推進され、世界をリードする研究成果の創出が強く期待される。

（5）科学技術的課題

個別の疾患研究（特定の疾患と常在菌の関係の解析）の際、健常人のデータベースとの比較参照が必須となることから、日本人の正常状態の常在微生物叢データが必要である。現在、日本人の正常状態の常在微生物叢の組成・機能情報を集積した標準データベースの作成が進められているが、各疾患の発症年齢の違いおよび菌叢が年齢に沿って変化するという常在菌叢の性質から乳幼児から超高齢者にいたる各年代別の、一定数の健常人試料を収集し、解析する必要がある。特に各地域で食生活や生活習慣が異なることから、日本人独自のマイクロバイオーーム解析においても、特定の地域に限定せず、地域特性を加味したレファレンスデータベースの構築が必要である。その際の試料収集では施設ごとの差異を最小とし、高品質のデータベースを健康診断情報や食事などの生活習慣情報と共に蓄積することが重要である。

また、微生物の個別のレファレンスゲノムデータも重要となり、難培養性微生物の培養法の

確立、微生物バンクの整備も並行して行う必要がある。日本人由来の個別細菌株のゲノム情報はレファレンスゲノムデータ以外に、外国人由来の同一菌種との比較から水平伝播による日本人に特徴的な機能遺伝子を見つける上にも有効である。例えば、海苔やワカメの多糖類分解酵素の遺伝子は欧米人よりも日本人に多く保有されており、食文化が腸内細菌叢の機能獲得と維持に大きく関係することが示唆されている。この際、メタゲノム解析のみならず、一細胞リアルタイムシーケンサーを用いた長鎖 DNA 解析法の開発とそれによる個別の高精度・高品質の微生物ゲノム解析や細菌叢のメチローム解析、およびそれらのデータベース化も重要である。このような大規模な試料収集と解析、データベース化を個別研究において行うことは非現実的であり、拠点を整備して行うことが適当と考えられる。

常在の腸内フローラ構成菌群の主体は偏性嫌気性菌であり、従来の培養方法でこのすべてを単離培養することは困難である⁴⁷⁾。培養に当たっては腸内における多様な菌群の相互依存性(共生関係)などの要素も考慮しなければならない。現在、環境微生物学領域などでは、土壌や海洋などに生息する微生物群のシングルセルゲノム解析のための微生物単離法(マイクロマニピュレーション、マイクロ流路、セルソーターなどを使用)が開発されている⁴⁸⁾。腸内微生物においてすでに確立されている嫌気培養法にこのようなアイデアを融合させることで、難培養微生物の単離培養の実現が加速する。

世界的な大規模マイクロバイオーム研究が進められているにも関わらず、病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながる **causative** な菌種を同定できた例は殆どなく、菌株として治療へ応用出来ている例は見当たらない。それは、細菌の単離・培養研究が進んでいないことに大きな要因があると考えられる。すなわち、メタゲノム解析によってマイクロバイオーム全体を俯瞰する大規模研究を、データ駆動型のトップダウン戦略とすれば、個々の細菌種を単離し、培養やマウスへの投与によってその実験データを一つ一つ獲得して行くボトムアップ戦略が不足していると考えられる。例えば、感染症で原因微生物を特定する際には、病巣から微生物を分離し、分離した微生物を動物に感染させて同じ病気を起こせるかどうかを検討するのが定石である。

腸内細菌叢研究は、メタゲノムなどのデータ収集が先行し、構成する菌種の多くは未分離未培養のまま取り残されており、それぞれの特徴付けがなされておらず、「Cause and Effect 関係」が明確ではない状況にある。しかも、わずか1種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、腸内細菌叢の生理機能は複数の細菌種からなるコミュニティとして発症されることが多い。それにも関わらず、どの細菌種の組み合わせが機能的コミュニティとしての最小単位を構成しているのかは、いまだほとんどわかっていない。さらに、糞便中の菌群は容易に検体を採取できるため比較的解析が進んでいるが、小腸などの生体内部や粘膜表層のようにサンプル採取自体が難しい部位の菌叢はほとんど手付かずである。病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながる鍵となる働きをする菌種を同定し、機能的腸内細菌菌株コミュニティを理解して行けば、新たな疾病対策・治療開発に結びつく可能性が高いといえる。

内在性微生物の宿主に対する有効性を評価可能なバイオマーカー(宿主因子および微生物因子)の確立が重要である。例えば、既に盛んに取り組まれている腸内環境の改善、腸管運動の亢進、腸管バリアの維持、腸管免疫の調整、などに加え新規な有効性訴求ポイントが期待される。微生物因子においては、菌体の代謝のみならず、菌体構造や成分、さらにはこれに関連する遺伝的な要素の詳細な解析も必要となる(ゲノムとメタボロームの統合解析はこの意味で極

めて有望な研究領域である)。加えて、高分子化学の技術を用いた有効な菌体構造の再構築や成分合成なども発展性が高い。宿主因子として、特に発展の目覚ましい免疫学的な因子（例えば自然免疫：自然免疫リンパ球系（ILC1～3）も注目される）の特定が肝心である。腸管神経系に及ぼす作用の的確なマーカー（例えば、有機酸レセプターなど^{49) 50)}）も重要である。

臨床領域でのホットトピックである糞便微生物移植（FMT）の今後の方向性も重要である。最初に、*C. difficile* を病原とする反復性下痢症（CDAD）に対する顕著な有効性が報告⁵¹⁾されて以来、FMTは極めて短期間に世界中に広まった。CDADにとどまらず、現在では腸内フローラの *dysbiosis* が関与すると考えられている様々な慢性疾患に対する FMT の有効性が検証されている。現状は症例ごとにドナーが異なるのが通例であるが、将来的には、個別の便（正しくは、便懸濁液上清）⇒共通便⇒共通する有効な菌群を含む精製画分⇒単離された多種の有効微生物のカクテル、といった方向で移植法が進化すると考えられる。最終段階で単離された有効微生物の安全性が確立されれば、新規なプロバイオティクスとして受け入れられる可能性がある。もっと先には、健常な状態でさまざまな疾病予防のための予防的な腸内フローラ制御法（腸内フローラワクチン）まで進めることが可能かもしれない。

（6）その他の課題

マイクロバイオーム研究では、新型シーケンサーを用いた大量のメタゲノムデータとそのバイオインフォマティクス解析、各種の無菌化・ノトバイオート動物など、ライフサイエンス研究では一般的と言いきれない特殊な技術、実験動物が不可欠である。また、メタボローム解析などの大型機器を必要とする実験も多い。解析データを共有し、着実に知見を積み重ねていくために、サンプル採取、その後のシーケンス解析やサンプル保存法などのプロトコルの統一、標準化が特に重要なテーマとなる。HMPのDACCと同様に、倫理的・法的関連事項も整備する必要もある。

これらをわが国で効果的・効率的に推進するためには、一連の技術・解析法やプロトコル等を全国バラバラに独自に取り組むのではなく、拠点化し長期的な視点に立った支援・ファンディングを実施することが重要である。そして、微生物学、免疫学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、メタボロミクス、公衆衛生の研究者、ならびに医師、法律家などが集結し、先導的なマイクロバイオーム研究組織を立ち上げることが必要である。一方で、当領域研究に必要な設備を拠点化・整備することで、個別研究が飛躍的に加速され、様々な疾患に対する微生物叢に着目した新機軸の診断・予防・治療法の開発の加速につながると期待される。また本領域の注目度が高まるにつれ、すでに各機関で個別に取得しているデータが存在する。これらのデータを活用するためには標準化した手法で再度データの取得を取り直すことだけでなく、異なるプロトコルで取得した複数のデータの互換性をもたせるいわゆるブリッジング手法の開発も必要急務である。

さらに、このような拠点の整備と新規解析法の開発は、疾患研究の加速に留まらない。家畜微生物叢の解析は畜産領域、魚類や海水の微生物叢の解析は水産や環境領域、土壌や植物の微生物叢の解析は農業領域へとつながり、大きな波及効果が見込まれる。また、海洋環境、極限環境（海底の熱水、極地など）などの解析は貴重な知財を生み出す蓋然性も高い。このような理由から、微生物ゲノムの包括的・網羅的解析拠点ならびにデータベース拠点の整備事業はライフサイエンスの基盤となる事業であり、わが国が主導して進めるべき施策である。

レギュラトリーサイエンスの観点から、わが国では、保健機能食品（特定保健用食品、栄養

機能食品（ビタミン、ミネラル）、機能性表示食品（平成 27 年 4 月より施行）といった枠組みにおいて、食品の保健機能を個々の製品について謳うことが可能である。プロバイオティクスについても同様であり、さまざまなプロバイオティクス菌株を用いた食品やサプリメントが上市されている。一方、諸外国における食品の健康機能表示に関する行政の規制は異なる。EU では、食品の健康機能を謳うことは許可制とされており、欧州食品安全機関（EFSA）により個別の許可申請が審査される。プロバイオティクスについてもすでに多くの申請がなされているが、これまでに EFSA の審査をクリアしたものは 1 件もない⁵²⁾。EFSA の審査ガイドラインにおいて強調されている主な点は、適切に実施された複数のヒト臨床研究の証拠が明確に示されること、および臨床的な効果を説明する作用メカニズム（cause-effect-relationship）が明解に示されること、である⁵³⁾。より最近の改訂版では、いわゆる”disease risk factor reduction”の考え方が取り入れられている。例えば、疾患と因果関係の明確な risk factor（例えば、抗生物質誘導下痢症と *C. difficile*、細菌性膣症と病原菌 *Gardnerella* など）については、これが低減されることのみ（すなわち臨床症状の改善を必ずしも示さなくとも良い）での証拠の提示が受け入れられる、と記述されている⁵⁴⁾。また、米国では、食品の構造・機能に関する作用を標榜するためのヒト臨床試験実施の際にも、IND の申請が必要となっている（FDA のガイダンス：2013 年 9 月）⁵⁵⁾。このため、本来食品やサプリメントを意図して開発されるプロバイオティクスにおける臨床研究の実施を極めて困難にしている。これについても、最近の public opinion の調査を受けた改訂版では、一部食品についての IND 申請の必要性に関する記述が“STAY”（凍結）とされたが、プロバイオティクスがこの範囲に含まれるか明確に記載されていないところである⁵⁶⁾。

このように、国際的な法規制の状況はさまざまであるが、プロバイオティクスの食品としての有効性およびその作用メカニズムを適切に訴求するためのさらなる科学的証拠の蓄積は世界的に共通する今後の重要な課題である。プラセボ対照の二重盲検試験のような医療技術レベルの高度なエビデンス構築、多数の臨床研究結果のシステマティックレビューやメタアナリシスによる有効性の検証を進め、evidence-based medicine ならぬ evidence-based application of probiotics の実現が期待される。また医薬品開発と同様、製品の均一性や安全性などの規格についても従来の化学物質を対象としたものとは異なるガイドラインがあることが望ましい。現在、プロバイオティクスに関する多くの学術機関が設立されており⁵⁷⁾、これらの科学団体がより緊密な連携の下にグローバルな影響力を発揮することも重要である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	・マイクロバイオームと免疫系や発がんに関する研究において、特筆すべき成果が出ている。
	応用研究 ・開発	△	→	・便移植の治験が開始されたが、乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクス研究から脱却できていない。 ・企業は乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスに依然として大きく依存している。

米国	基礎研究	◎	↑	・便移植の治験が開始され潰瘍性大腸炎に対する一定の効果は得られているものの、全体としては乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクス研究から脱却できていない。 ・企業は乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスに依然として大きく依存している。 ・腸内フローラの機能理解に向けたベンチャー企業がいくつか設立されているものの、創薬に向けた動きは少ない。
	応用研究・開発	◎	↑	・機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がっている。Seres Health 社（2011 年設立）は重要な微生物群を選抜する独自アルゴリズム、難治性 C . difficile 感染・代謝疾患・炎症性疾患に向けた研究開発。Vedanta Biosciences 社（2010 年設立）は Johnson & Johnson 社と連携、本田らが同定した微生物カクテルの開発。Second Genome 社（2009 年設立）は、Pfizer 社や Johnson & Johnson 社と提携し、腸内細菌叢と肥満や代謝疾患の関係を検討^{58) 59)}。
欧州	基礎研究	◎	↑	・MetaHIT プロジェクトの成功のあと、その後継プロジェクトとして MetaGenoPolis 計画がフランス政府によって支援されている（2012-2019）。MetaHIT の中心研究者 D. Ehrlich (INRA) による研究チームが、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム遺伝子カタログ作製を進めている。
	応用研究・開発	◎	↑	・Enterome や Metabogen など、MetaHIT プロジェクトに貢献した研究者によって、機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がり、10 億ユーロ以上の資金が集まっている。 ・Janssen 社や DANONE 社など、大企業がマイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。
中国	基礎研究	◎	↑	・中国 BGI (Beijing Genomics Institute) は、欧州 MetaHIT プロジェクトに参画し、124 名の炎症性腸疾患を含む欧州人のマイクロバイオーム結果を報告している⁶⁰⁾。また、Zhejiang University のグループは、IHMC の主要メンバーとして活動しており、最近、肝硬変に関するマイクロバイオーム研究を Nature に報告している⁶¹⁾。
	応用研究・開発	-	-	・特記事項なし
韓国	基礎研究	○	↑	・National Research Foundation による支援（2010～2015、約 2 億円）のもと、Gwang Pyo Ko (Seoul National University) を中心に、韓国双子コホートを利用した、韓国人の上皮に存在する健康と疾患に関連するマイクロバイオーム解析が行われている。
	応用研究・開発	-	-	・特記事項なし

（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レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註 2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

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

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

（註 3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）参考文献

- 1) Lederberg J., "Infectious history." Science. 288. 5464. 287-93 (2000)
- 2) Ridaura VK, et al., "Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice." Science. 341, 6150, 1241214 (2013)
- 3) van Nood E, et al., "Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile." N Engl J

- Med. 368, 5, 407-41 (2013)
- 4) De Filippo C, et al., "Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa." *Proc Natl Acad Sci USA*. 107, 33, 14691-6 (2010)
 - 5) Subramanian S, et al., "Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children." *Nature*. 510, 7505, 417-21 (2014)
 - 6) Reid G, et al., "New scientific paradigms for probiotics and prebiotics." *J Clin Gastroenterol* 37, 2, 105-118 (2003)
 - 7) Hill C, et al., "Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11, 8, 506-514 (2014)
 - 8) 市場調査レポート, The Probiotics Market: Ingredients, Supplements, Foods (Wellesley, MA: BCC Research, 2016)
 - 9) Dragana Skokovic-Sunjic, "Clinical Guide to Probiotic Supplements" Alliance for Education on Probiotics, <http://www.probioticchart.ca/> (2018年11月アクセス)
 - 10) Hill C, et al., "Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11, 8, 506-514 (2014)
 - 11) Pfefferle PI, Renz H., "The mucosal microbiome in shaping health and disease." *F1000Prime Rep*. 6, 11 (2014)
 - 12) Russell SL, et al., "Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma." *EMBO Rep*. 13, 5, 440-7 (2012)
 - 13) Hsiao EY, et al., "Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders." *Cell*. 155, 7, 1451-63 (2013)
 - 14) Yoshimoto S, et al., "Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome." *Nature*. 499, 7456, 97-101 (2013)
 - 15) Sokol H, et al., "Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients." *Proc Natl Acad Sci USA*. 105, 43, 16731-6 (2008)
 - 16) Qin J, et al., "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing." *Nature* 464, 7285, 59-65 (2010)
 - 17) Qin J, et al., "A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes." *Nature*. 490, 7418, 55-60 (2012)
 - 18) Qin N, et al., "Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis." *Nature*. 513, 7516, 59-64 (2014)
 - 19) Scher JU, et al., "Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis." *Elife* 2, e01202 (2013)
 - 20) Atarashi K, et al., "Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota." *Nature* 500, 7461, 232-6 (2013)
 - 21) Fukuda S, et al., "Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate." *Nature*. 469, 7331, 543-7 (2011)
 - 22) Rubinstein MR, et al., "Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin." *Cell Host Microbe*. 14, 2, 195-206 (2013)

- 23) Wu S, et al., “A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses.” *Nat Med.* 15, 9, 1016-22 (2009)
- 24) Reyes A, et al., “Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers.” *Nature.* 466, 7304, 334-8 (2010)
- 25) Dutilh BE, et al., “A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes.” *Nat Commun.* 5, 4498 (2014)
- 26) Hanson M, Gluckman P, “Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications.” *Am J Clin Nutr.* 94, 6 Suppl, 1754S-1758S (2011)
- 27) Collado MC, et al., “Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid.” *Sci Rep.* 6, 23129 (2016)
- 28) Makino H, et al., “Transmission of Intestinal Bifidobacterium longum subsp. longum Strains from Mother to Infant, Determined by Multilocus Sequencing Typing and Amplified Fragment Length Polymorphism.” *Appl Environ Microbiol.* 77, 19, 6788–6793 (2011)
- 29) 野本康二, 辻浩和, 松田一乗「腸内フローラ解析システム YIF-SCAN®」『腸内細菌学雑誌』29, 9-18 (2015)
- 30) Yatsunenko T, et al., “Human gut microbiome viewed across age and geography.” *Nature.* 486, 7402, 222-7 (2012)
- 31) Matsuki, T. et al., “A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development.” *Nature Commun.* 7, 11939 (2016)
- 32) Kalliomäki M, et al., “Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial.” *Lancet* 357, 9262, 1076–1079 (2001)
- 33) Zhang GQ. et al., “Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Medicine (Baltimore)* . 95, 8, e2562 (2016)
- 34) The Human Microbiome Project Consortium, “A framework for human microbiome research” *Nature.* 486, 7402, 215-221 (2012)
- 35) Briefing Room “FACT SHEET: Announcing the National Microbiome Initiative” The White House, (May 13, 2016) <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/05/12/fact-sheet-announcing-national-microbiome-initiative> (2018年11月アクセス)
- 36) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature.* 464, 7285, 59-65 (2010)
- 37) Arumugam M, et al., “Enterotypes of the human gut microbiome.” *Nature* 473, 7346, 174-80 (2011)
- 38) Nelson KE ed. *Encyclopedia of Metagenomics*, pp.221-224 (Berlin: Springer 2015)
- 39) Noubar Afeyan, “Top 10 emerging technologies for 2014” World Economic Forum, <https://www.weforum.org/agenda/2014/09/top-ten-emerging-technologies-2014/> (2018年11月アクセス)
- 40) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *N Engl J Med.* 368, 5, 407-15 (2013)
- 41) Kurokawa K, et al., “Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes.” *DNA Res.* 14, 4, 169–181 (2007)
- 42) JST-CRDS 戦略プロポーザル『微生物叢（マイクロバイオーーム）研究の統合的推進 ～生命・健康・医療の新展開～』CRDS-FY2015-SP-05 (2016年3月) <https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2015-SP-05.html> (2017年2月アクセス)
- 43) Ivanov II, et al., “Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria.” *Cell.* 139, 3,

- 485-98 (2009)
- 44) Atarashi K, et al., “Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species.” *Science*. 331, 6015, 337-41 (2011)
 - 45) Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota” *Nature*, 500, 7461, 232-236 (2013)
 - 46) Furusawa Y, et al., “Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells.” *Nature*, 504, 7480, 446-50 (2013)
 - 47) Browne HP, et al., “Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation.” *Nature*, 533, 7604, 543-6 (2016)
 - 48) 雪昌広、大熊盛也「シングルゲノム解析技術の現状と展望」『難培養微生物研究の最新技術Ⅲ－微生物の生き様に迫り課題解決へ』大熊盛也、野田悟子監修, pp30-40 (東京：シーエムシー出版 2015)
 - 49) Kimura I, et al., “Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108, 19, 8030-5 (2011)
 - 50) Kimura I, et al., “The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43” *Nat Commun*. 4, 1829 (2013)
 - 51) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *N Engl J Med*. 368, 5, 407-15 (2013)
 - 52) Claudiode Simone, “The Unregulated Probiotic Market” , *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Available online 14 March 2018
 - 53) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies “Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function” *EFSA Journal* 2011;9 (4) :1984 [12 pp.], <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1984> (2018 年 11 月アクセス)
 - 54) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) “Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms.” *EFSA Journal* 14, 1 2016 http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4369.pdf (2018 年 11 月アクセス)
 - 55) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration “Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Investigational New Drug Applications (INDs) – Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND.” (2013) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM229175.pdf> (2018 年 11 月アクセス)
 - 56) Food and Drug Administration “Investigational New Drug Applications-Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an Investigational New Drug Application: Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and Institutional Review Boards: Partial Stay and Republication of Guidance” 80 Fed. Reg. 66907 (Oct. 30, 2015)
 - 57) International Scientific Association for Probiotics (ISAPP) HP, <http://isappscience.org/> (2018 年 11 月アクセス)
 - 58) Reardon S. “Microbiome therapy gains market traction” *Nature*. 509, 7500, 269-70 (2014)
 - 59) Olle B. “Medicines from microbiota.” *Nature biotechnol*, 31, 4, 309-15 (2013)
 - 60) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature*. 464, 7285, 59-65 (2010)
 - 61) Qin N, et al., “Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis.” *Nature*. 513, 7516, 59-64 (2014)

2.2.5 感覚器科学

(1) 研究開発領域の定義

感覚器は、ヒトなどの個体が、外界と相互作用して各種の生理機能を生じさせるインターフェースとなる器官である。生物にとって感覚機能は、環境の情報を知り、必要に応じて生存のための適切な対応をとるために必須の機能である。本領域においては、いわゆる五感（視覚・聴覚・嗅覚・触覚・味覚）ならびに痛覚や痒覚など特異的感覚の生理的および病理的基礎研究を行う。さらに、感覚器障害による生活の質（QOL：Quality of Life）の低下を克服する研究や感覚の異常と様々な疾患との関連機構、そして、その原理の理解に基づく人工的感覚空間設計やそれを用いた医療デバイス開発の研究なども該当する。

(2) キーワード

感覚神経、感覚受容体、順応、感覚障害、化学感覚統合、神経変性疾患、生活習慣病
光干渉断層計（OCT）、埋め込み感覚デバイス、オルガノイド、1細胞解析、

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生物にとって感覚機能は、環境の情報を知り、必要に応じて生存のための適切な対応をとるために必須の機能である。外界の状況や、自分の身体の内部の状態を感覚器によって感知し、それに対して適切な行動を取らなければ、個体としても種としても生存していくことはできない。また、同種の個体間のコミュニケーションのために、鳴き声や発光などによる感覚情報伝達を発達させてきた。したがって、生物はより強くより効率的に生きていくために、複数の優れた感覚器を進化させてきた。

外界の様々な刺激は、感覚器を通じて受容され、感覚器によって電気信号に変換されて、脳や全身に情報が伝えられる。感覚の情報によって、「睡眠」、「代謝」、「循環」、「ホルモンレベル」など様々な生理機能の制御が影響を受ける。また感覚なしには、人の「知覚」「認知」「感情」「学習」を含む様々な高次精神神経機能も成立しないと考えられる。したがって、感覚は生物個体の生存にも、種としての集団行動にも、高次生理機能にも必須の機能である。感覚は、刺激が感覚器に受容され、その情報が脳の特定の領域に伝えられて生じるが、どの感覚が生じるかは感覚器の種類によって決定される。言い換えれば、感覚器が感覚の種類や強さを決定するのである。感覚器を研究することによって、感覚の成り立ちの分子機構を知ることができるだけでなく、感覚による入力が脳機能や全身生理機能に与える影響とそのメカニズムを理解することができ、それによって、感覚を用いて感情や知覚をはじめとする脳機能および全身生理機能の制御を行うことができる。さらに、感覚器の疾患による障害や疾病の克服を実現するとともに、感覚器以外の様々な臓器や組織の疾患に対しても、感覚器を通じた診断や治療を行う技術の開発が期待される。また、今後の日本における高齢化社会の加速により、加齢に伴う感覚機能の低下が全身機能に与える影響とその介入的改善の研究がより重要になる。したがって、感覚器研究は、「QOLの向上」のみならず、「医」による「健康寿命の延伸」にも大きく貢献すると期待される。

近年、人工知能（AI）、仮想現実（VR）、拡張現実（AR）など人の脳および感覚機能を拡大・

高度化する次世代テクノロジーが登場してきており、社会に大きなインパクトを与えている。人々がこれらの新世代技術を利用してより幸福な生活を送るためにも、感覚器研究の重要性がいつそう増していくと考えられる。

〔研究開発の動向〕

視覚、聴覚、嗅覚、触覚、味覚、ならびに痛覚のそれぞれの研究開発の動向について述べる。
＜視覚＞

外界の光情報を眼の後部で検知する網膜は、後に間脳になる脳領域が胎生期に膨出して形成される中枢神経系の組織であり、視覚の入り口となる組織である。網膜は、大きく5種類のニューロン（視細胞、双極細胞、神経節細胞、水平細胞、アマクリン細胞）と1種類のグリア細胞から成る。網膜は、双極細胞や水平細胞の働きによって明暗コントラストの検出を行い、アマクリン細胞では物体の運動方向を検出するなど、「明暗コントラスト」「動き」「色識別」といった重要な視覚情報の抽出と処理を行う。脳に比べて網膜は構造が比較的単純であり、光からの情報の流れが一方向で、生体レベルでの実験や観察が容易であることなどから、網膜は中枢神経系研究の良いモデルとして知られてきた。

網膜において機能的に正常な神経回路が形成され、視覚情報が適切に処理されるには、各細胞種が一定のバランスを保ち正確な回路を構成することが重要であると考えられている。実際に、一部の網膜神経細胞が欠失すると視覚機能が障害を受けることが知られている¹。網膜の5種類のニューロンには神経化学的性質や形態学的特徴などの違いからサブタイプが存在することが知られている。マウス網膜には計80種類以上もの細胞サブタイプが存在する。80種類すべてのサブタイプは共通の網膜前駆細胞から適切に分化し、各細胞は網膜内の一定の位置に移動してシナプスを形成し網膜組織を構築する。これら多数のサブタイプを含む網膜細胞が正確に発生していく機構と、発生した細胞が回路を形成する分子機構について盛んに研究が行われてきた。これらの基礎研究の知見に基づいて、緑内障、網膜変性症、加齢黄斑変性など様々な網膜疾患の治療を目指した創薬研究が行われるとともに、iPS細胞やヒトES細胞を用いた再生医療や細胞移植治療などの臨床応用研究が行われている。

光情報の感受と電気信号への変換は網膜最外層に存在する視細胞が行う。特徴抽出は双極細胞以降の下流ニューロンの網膜内神経回路で行われる。視細胞には、明暗を感知する杆体視細胞と色覚を感知する錐体視細胞が存在する。2次ニューロンである双極細胞には、明るくなるとより活動するON型双極細胞と暗くなるとより活動するOFF型双極細胞が存在し、3次ニューロンである神経節細胞もON型とOFF型に分かれる。視覚においてはON・OFF経路による並列情報処理がショウジョウバエからヒトに至るまで行われることが特徴である。しかしながら、視細胞が受けた「明暗コントラスト」「輪郭」「動き」「色」といった情報が、どのようにON経路とOFF経路に振り分けられ、情報処理されるかはほとんど不明である。こういった視覚情報処理についての神経生理学的な基礎研究が欧米を中心に行われてきた。近年、その知見を活かして、視覚障害者の視力回復のための人工網膜開発やオプトジェネティクス技術を用いた視覚再建術などの医工融合的な臨床開発研究が盛んに行われている。

＜聴覚＞

聴覚を担う末梢器官である内耳蝸牛は（以下、内耳と記載）、音の機械的な刺激を神経や脳

が認識可能な電気信号に変換する臓器である。その特殊な働きや、難治性難聴の主たる障害部位であることから、従来から内耳が聴覚器研究の中心となってきた。内耳では、①音入力により、有毛細胞や支持細胞から成る「感覚上皮」がナノスケールで振動する、②「有毛細胞」に細胞外から陽イオンが流入する、③結果として電気興奮した「有毛細胞」が、神経伝達物質の放出を介して神経線維を刺激する、という3つのプロセスが連なって働く。この中では、感覚上皮、とりわけ有毛細胞に研究が注力されてきた。現在でもその傾向は強い。

我が国の聴覚障害者は約10%と試算されており、これは糖尿病患者数に匹敵する。70歳を超えると半数以上が難聴となり、その割合は加齢と共に上昇する。そして、難聴は認知症を悪化させる²。以上より、この疾患は喫緊に対応すべきであることは明らかである。聴覚器は外耳・中耳・内耳から成る。その中で、内耳障害性疾患は患者数も多いが、有効な治療法は少なく難治である。内耳を軸として聴覚の病態生理のみならず正常の仕組みや働き、そして脳や全身との関連を、これまでにない正確なレベルで解明し、創薬や人工デバイス開発につなげていくことが、高齢者のQOLの改善のためにも、今まさに求められている。

<嗅覚>

嗅覚は化学感覚の一つである。外界に存在する多様な分子は鼻腔上部の嗅粘膜の嗅神経細胞に発現する嗅覚受容体によって受容されるが、個々の嗅神経細胞はヒトで約400、マウスで1000強ある嗅覚受容体の中のただ1種類のみを発現している(1細胞-1受容体ルール)。嗅神経細胞は一次中継核である嗅球において僧房細胞や房飾細胞とシナプス接続を行い、糸球体という構造を形成するが、同じ種類の嗅覚受容体を発現している嗅神経細胞の軸索は特定の糸球体に収束する(1受容体-1糸球体ルール)。これらの非常に特徴ある嗅覚情報の受容・情報処理メカニズムの解明³は2004年にノーベル医学生理学賞を受賞し、以降本研究分野が急速に発展した。

嗅覚は野生動物においては餌の探索、敵の察知、生殖行動など生存に直結する感覚である。一方ヒトにおいて嗅覚は視覚、聴覚と比較すると社会生活におけるハンディキャップは小さいと考えられ一般に軽視されているが、嗅覚障害の患者には香りの賞味が出来ない、異臭や腐敗物の検知が出来ないなど健康で文化的な生活を送る上での問題が生じ、また調理師など嗅覚が重要な職業においては嗅覚障害により職が継続できないという重大な問題がおこる。さらに嗅覚は視覚や聴覚と違って扁桃体や海馬など記憶・情動の座にダイレクトに情報入力があることから、嗅覚障害は意欲の低下やうつ状態を引き起こすことが多い。嗅覚障害は加齢に伴って頻度が増加し⁴、とくに60歳以降で急速に増加する問題であることから、日本社会の急速な高齢化に伴って今後嗅覚障害が急増することが予想される。

近年国内外で嗅覚受容の分子機構、嗅球における情報処理、高次中枢による嗅覚情報の認知などの基礎的研究分野は大きな発展を見せているが、一方ヒトにおける嗅覚機能の検査法や嗅覚障害の病態生理の解明、嗅覚障害の治療に関する臨床的な分野は研究が遅れており、患者の増加と相まって研究の強力な推進が求められている。また近年嗅覚障害はアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の初期に出現することが明らかとなり⁵、早期診断のためのバイオマーカーとしての役割が期待されている。

嗅覚は生命科学、工学、農学、食品科学および産業に幅広いすそ野をもつ学際分野である。嗅覚の基礎的な受容機構の解明は大きな産業的価値も有しており、また食のおいしさやアロマ

テラピーなど生活を豊かにするための手段も提供する。

嗅覚受容・認知は他の感覚系と同様に階層構造に分かれる。すなわち末梢の受容体によるにおい分子の受容、嗅球におけるにおい情報の処理、そして嗅皮質における認知、他の感覚や記憶・情動との統合、そして嗅覚依存的行動のアウトプットである。これらのカテゴリーに沿って、基礎科学的には嗅神経細胞における 1 細胞－1 受容体ルール of the 制御機構、におい受容体による嗅素の受容機構、嗅神経細胞内情報伝達、嗅球における匂い情報の処理機構（1 嗅覚受容体－1 糸球体ルール）、高次中枢による嗅覚認知機構、嗅粘膜及び嗅球における神経の新生と神経回路の再形成機構、さらに嗅覚情報が情動や行動の変化など最終的なアウトプットを誘導する機構の研究など幅広い研究テーマが展開されている。また臨床医学分野では嗅覚障害の疫学調査と病態生理の解析、加齢性嗅覚障害の予防に関する研究、治療手法の開発などの研究が行われ、産業との関連ではおいしい食品の開発のためのフレーバー開発、匂いの質を定量するセンサーの開発、不快なにおいを低減する研究、嗅覚を使った害虫の駆除法の開発研究もおこなわれている。

<味覚>

味覚受容の謎は、1999 年に苦味受容体 T2R (Taste receptor type 2) が発見されてから、急速に解き明かされている。これまでに、甘味受容体 (T1R2+T1R3)、うま味受容体 (T1R1+T1R3)、苦味受容体 (T2R ファミリー: ヒト 26 種類)、塩味受容体 (ENaC、嗜好性) が同定された⁶。しかし未だ、酸味受容体や塩味受容体 (忌避性) については、候補分子としてそれぞれ Otopetrin1 (Otop1)⁷ や TRPV1t などの報告はあるが統一した見解は得られていない。また、味細胞内の情報伝達系に関しては、G [α] -gustducin、Plc [β] 2、TRPM5 など味覚特異的なタンパク質を介して神経伝達物質 ATP が放出されること⁸、またその放出に CALHM1/CALHM3 が関与することが明らかとなった⁹。近年では、この末梢機構から中枢への情報伝達経路、その情報処理機構から行動表出までの解析が始まっている。具体的には、味覚の一次中枢である大脳皮質味覚野では、5 基本味に応答する領域 (Hot Spot) が味質毎に分かれていることが報告され¹⁰、さらに、Hot Spot に入力された“甘い”または“苦い”情報は、それぞれ扁桃体の異なる領域に投射され、“好き”または“嫌い”を表す飲水行動を引き起こすことがマウスを用いて明らかにされた¹¹。これらのことから、感覚入力から情報処理そして行動表出までが味質特異的な神経経路 (ラベルドライン) で制御されていることが明らかになってきた。

また、味覚は、「医食同源」の思想と関連する感覚であるが、近年実際に、味覚受容体が口腔以外の様々な臓器で異なる機能を発揮し、生活習慣病、炎症性疾患や癌発症とも関連していることが明らかになってきた。したがって、味覚の機能の維持・向上に関する研究は、医学的にも、健康寿命の延伸に重要である。

<触覚・痛覚>

触覚や痛覚を起こす外界からの刺激は、皮膚に存在するメカノセンサー細胞や一次求心性感覚神経の終末 (末梢側) のセンサー分子で検知され、そのシグナルは介して脊髄後角神経へ入力し、さらに脳まで伝達されて初めてそれぞれの感覚として認識される。

触覚は生命活動を維持するために必要である。しかし、その障害により日常生活動作が困難

になり、また慢性疼痛では触刺激が耐え難い痛みとなる異痛症（アロディニア）などの治療困難な病態へ発展する。触覚メカニズムの解明は、病態生理の理解だけでなく、手術支援や優れた義手など生体工学の先端技術開発においても重要である。

痛みは傷や障害の有無を生体に認識させる重要な警告的感覚であるが、それが長期化した場合、QOL (Quality Of Life) と ADL (Activities of Daily Living) は著しく低下する。我が国での慢性疼痛の有病率は約 2 割と推定され、国民の多くが慢性的な痛みを抱えて生活し、仕事や学業などに大きな支障が出ている。社会・経済的損失も極めて大きい。しかし、既存薬では十分な治療が難しいのが現状である。慢性疼痛は、平均・健康寿命ギャップの大きな要因である。痛覚研究の国家レベルの推進は、超高齢化社会を向かえる我が国においては待ったなしの重要課題といえる。

一次求心性感覚神経による外的刺激の感知システムの分子レベルの理解は、温度センサーとなる TRP チャンネルの発見¹²により急速に進展し、さらに皮膚のメルケル細胞や一次求心性神経終末における触覚センサー分子は長らく未知であったが、近年、それが Piezo2 であることが特定された^{13,14}。また、一次求心性神経終末から放出される神経ペプチドが皮膚の免疫細胞応答に必須であることが報告され、生体防御における同神経の新しい役割が示された¹⁵。さらに、1 細胞遺伝子解析等による一次求心性神経の分子的細分化が提唱されはじめている¹⁶。

脊髄後角においても数多く存在する介在神経のサブセットの分類とそれらの機能制御技術の開発が欧米を中心に進んでおり、感覚情報処理機構の仕組みが徐々に明らかにされている^{16,17}。また、脊髄や脳のグリア細胞が慢性疼痛に重要な役割を担うことが明らかになり、ミクログリアを標的とした創薬も進行中である（日本が主導）¹⁸。近年、痒みに選択的な神経回路が発見され、その仕組みが少しずつ明らかになっている¹⁹。しかし、介在神経細胞が成す回路、感覚情報の処理機構、病態時の変化とその役割については未だ不明な点が多い。

(4) 注目動向

どの感覚器分野においても、感覚器疾患の治療に向けて、iPS 細胞 /ES 細胞を用いた再生医療、遺伝子治療、オルガノイド、幹細胞技術開発などが盛んに研究されている。それとともに、人工感覚器や新たなセンサーの開発などを含め、光工学や電子情報工学との融合研究開発も注目されている。その中で登場した光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) は感覚器の生体における観察・診断を可能にした先端技術であり、OCT を用いて様々な新しい学術的知見が得られつつあるだけでなく、近年登場した OCT アンギオグラフィによる眼底血管の観察から循環や代謝といった全身状態の把握を可能にするという画期的な進歩をもたらした。しかし同時に、ヒトの特徴である高次の感覚機能を治療・再建・制御するためには、その基礎となる学術的な知見の蓄積が極めて重要である。欧米では、感覚の基礎研究による学術的基盤整備の重要性が認識され、近年新たな感覚器研究センターが設立されるとともに、感覚器の構築と機能の全体像の解明を目指して、感覚器の細胞種ごとの一細胞トランスクリプトーム解析や組織内のすべての神経回路配線を解明するコネクトーム解析のようなビッグプロジェクトが感覚器を対象に行われている。

近年の神経生理学ならびにヒト脳機能画像化研究の進展によって、感覚系は、単純に、感覚器からの情報を受け取って、それを処理する「カメラとモニター」のような機構からなっているのではない事実が明らかにされた。最先端の感覚研究は、①感覚情報が、どのように、脳内

に分散したモジュールごとに処理されるのか、②それは、記憶や経験などの情報とどのように比較・照合されて生体にとって意味のある情報を生み出すのか、また、それをどのようにダイナミックに変化させるのか、③この意味のある情報が、どのように最適の行動を決定するのか、そのための基盤となる価値形成・情動形成・行動プログラムの書換えと実行はどのように行われるのか、そして、④このように形成された感覚依存的情動や価値判断は、翻って、どのように感覚情報受容プロセスを制御・変容させるのか、などの、感覚情報の生物学的意義とその最適化脳機構の理解を集中的に進めている。非臨床においては、米国などを中心に展開されている臨床応用を目指した光遺伝学や化学遺伝学などの脳活動へのダイナミックな介入法の開発研究、臨床においては、急性的な感覚刺激や慢性痛患者を用いた超高磁場機能的 MRI 研究（フランス・ニューロスピンなど）、感覚中枢刺激埋込デバイスに関する応用研究などが国際的に進められている。

〔新展開・技術トピックス〕

<視覚>

- ・再生医療の分野では、iPS 細胞から *in vitro* で誘導した組織を患者網膜に移植し治療を目指す移植技術の確立が進んでいる。理化学研究所のグループは他人の iPS ストックから誘導した網膜色素上皮細胞を加齢黄斑変性患者に移植する手術を 2017 年に実行している。今後は高効率な細胞の誘導方法を含めた治療効果の高い手法の開発などが必要と考えられる。また、加齢黄斑変性以外の網膜疾患への適用も期待される。
- ・グリア細胞の幹細胞化技術が注目されている。最近、網膜のグリア細胞に薬剤処理と遺伝子導入を併用することで、長年不可能とされてきた網膜神経細胞の再生が誘導されることが発見された²⁰。マウス網膜に転写因子 *Ascl1* をアデノ随伴ウイルスによって遺伝子導入し同時にエピジェネティック制御を行うヒストンジアセチル化阻害剤を投与することで網膜障害をきたしたマウスにおいてミューラーグリア細胞からの神経細胞新生を実現している。この手法をヒト網膜変性疾患に応用することができれば、これまでに治療法の全くなかった網膜色素変性症などの失明を伴う難治性疾患の治療法確立に道が開けると期待される。
- ・マウス網膜に二光子カルシウムイメージングを適用し、光刺激への応答を 11,000 個を超える膨大な数の細胞において観察したのち教師なしクラスタリングを行い、網膜の出力細胞である神経節細胞の生理学的な種類分けが行われた²¹。一方、網膜神経回路情報処理において双極細胞は神経節細胞の前段階に位置している。光刺激による軸索末端からのグルタミン酸放出を Intensity-based glutamate-sensing fluorescent reporter と呼ばれる方法を用いて 13,000 個以上の双極細胞から観察し、双極細胞の多様性の分子基盤の一端が明らかにされた²²。

<聴覚>

- ・米国のグループは、マウスの ES 細胞や iPS 細胞を三次元培養して分化させることで、機能的な有毛細胞を含む内耳オルガノイドを作製した。この有毛細胞は、同じく幹細胞から分化した感覚神経細胞とシナプスを形成した²³。徐々に実際の内耳の環境に近づいている。さらに近年では、ヒト iPS 細胞を用いた内耳オルガノイドも創出している²⁴。
- ・我が国では、iPS 技術を用いてヒトで難聴を示す Pendred 症候群（陰イオン輸送体

SLC26A4 遺伝子の変異) の疾患モデル細胞が作製された。そして、この細胞は脆弱性が強いこと、それを防ぐために既存薬であるシロリムスの少量投与が有効であることが見出された²⁵。現在、AMED の支援の元、この薬物を対象に医師主導治験が進行中である。これらの技術は、有毛細胞の分化・発達メカニズムの解明や、難聴に対する薬剤スクリーニング・細胞移植などの治療法開発に有用なツールとなることが期待される。

- ・遺伝性難聴マウスを対象に、アデノ随伴ウイルスや Cas9-RNA リボヌクレオペプチド複合体を活用した遺伝子治療が進められており、一定の難聴改善効果が得られている^{26,27}。

<嗅覚>

- ・嗅覚基礎研究においては遺伝子導入による嗅覚伝導路の構成細胞の選択的可視化、及び生体機能イメージング技術を用いて嗅球及び高次嗅覚中枢における情報処理機構が明らかとなりつつある。またこれまで研究が困難であった嗅覚情報と記憶や情動の連関も遺伝子改変動物を用いて特定の嗅覚領域をノックアウトする技術により解析が進み、情動の少なくとも一部は遺伝的にプログラムされている現象であることが示唆された²⁸。
- ・ヒトの嗅覚認知においても MEG や fMRI、PET、NIRS など脳機能イメージングの手法が導入され、嗅覚刺激の認知機構や記憶・情動との関連に新しい知見をもたらしている。またタリウムを用いた嗅神経のイメージング技術が金沢医科大学のグループによって開発され²⁹、我が国が発信した技術として臨床研究が進んでいる。生体イメージングによる病変の可視化は癌の分野で研究が数多く行われているが、嗅粘膜は体表に露出している感覚器であり、技術的に親和性が高い。近未来の新しい臨床検査法として期待される。
- ・2015 年に米国科学財団は脳に関する全般的理解を深める嗅覚の学際的プロジェクト 3 件に総額 1500 万ドル(約 16.6 億円)超を助成することを決定した。プロジェクトの 1 つにはデューク大学の松波宏明博士が名を連ねている。

<味覚>

- ・舌にある味蕾(数十個の味細胞が玉葱様に集まった味器官)を形成する「味覚の幹細胞」が同定され、さらに試験管内で立体的な「人工味蕾を再生するオルガノイド培養法」が確立された³⁰。成体マウスの味蕾上皮から単離した Lgr5(leucine-rich repeat-containing GPCR 5)陽性の細胞を試験管内で細胞外マトリックス・マトリジェルの中で種々の栄養因子とともに培養することで、生体様の分化した味細胞を含む味蕾の形成が可能となった。この培養法を応用することにより、味蕾形成の分子機構だけでなく、加齢や全身疾患に伴う機能変化(味覚障害や栄養吸収障害)等がより迅速かつ詳細に解明され、将来的には、疾病に対する創薬や味蕾移植などの再生医療への応用展開も期待される。
- ・味覚の大きな新展開としては、世界で初めて、味覚受容体(メダカ)の細胞外のセンサー領域が味物質と結合している状態のタンパク質の立体構造が原子レベルで解明された³¹。この構造生物学的知見から同様の受容体を持つヒトにおける味覚の理解が進み、新規の味物質の開発等への応用が期待される。
- ・次世代シーケンサを利用したトランスクリプトーム解析技術開発が進み、5 基本味それぞれの受容を担う味細胞および味神経における細胞特異的分子シグナリングの網羅的解析により次々と新たな味覚分子マーカーが発見されている^{7,32}。

< 触覚・痛覚 >

- ・一次求心性感覚神経のシングルセルトランスクリプトーム解析等によって同神経の分子的細分化とその役割の研究が欧米や中国で進んでいる¹⁶。また、細菌感染による免疫・骨細胞応答に神経ペプチドを含む一次求心性感覚神経が必須であるという、同神経の新しい役割が明らかにされている^{15,33}。さらに、皮膚のメルケル細胞や一次求心性神経終末における触覚センサー分子が Piezo2 であることが特定され、触覚感知システムの分子メカニズムの解明が大きく進展しつつある^{13,14}。また、利用者に力、振動、動きなどを与えることで皮膚感覚フィードバックを得るハプティクス技術も注目されている。
- ・脊髄後角介在神経サブセットの分類とそれらの機能制御技術の開発によって、脊髄後角での感覚情報処理機構の仕組みが徐々に明らかにされている^{16,17}。また、脊髄や脳のグリア細胞が慢性疼痛に重要な役割を担うことが明らかになり¹⁸、慢性疼痛患者からのミクログリア様細胞を用いた解析³⁴やミクログリアを標的とした創薬も進行中である(いずれも日本が主導)¹⁸。また、痒みに選択的な神経回路が発見され、その仕組みが少しずつ明らかになっている¹⁹。最近では老人性掻痒のメカニズムも報告された³⁵。
- ・痛みや痒み、しびれなど患者や健常人の QOL に大きな影響を及ぼす「原始的感覚」の脳内処理機構、それらに伴う情動とそれに連関した記憶を形成する機構が、行動科学や光遺伝学、脳機能画像解析などの組み合わせによって徐々に解明されている^{36,37}。さらに、長期的経過を辿る慢性痛患者の脳内で活性化している部位、脳部位間の結合の変化、そして、脳の構造的変化などに関する研究が世界的に進められ、脳機能画像に基づく「痛みのバイオマーカー」が明らかにされつつある³⁸⁻⁴¹。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

< 視覚 >

- ・近年発達した電子顕微鏡技術と IT 技術の進展により、電子顕微鏡イメージから 3 次元空間での再構成を行い、神経細胞の配線を網羅的に解析する「コネクトーム」技術が注目されている。最近、ドイツのマックスプランク研究所と米国衛生研究所 (NIH) の共同プロジェクトによりその成果がウサギ網膜において報告された⁴²。同様の研究がヒトやサルにおいて進むことで、網膜神経回路の全体像が明らかとなり、網膜変性疾患の発症機構解明や再生医療による治療法の確立や検証に役立つと期待される。
- ・視覚系において網膜からのすべての出力は神経節細胞によって担われており、各神経節細胞のタイプがそれぞれ固有の視覚情報を並列に脳へと伝達することが知られている。しかしながら、神経節細胞の生理学的機能に基づく分類はほとんど明らかになっていなかった。最近、ドイツのグループによる生理学的手法とバイオインフォマティクスの手法を組み合わせた大規模な解析により、神経節細胞はこれまで考えられてきたよりも多い 30 種類以上に分けられることが明らかになった²¹。
- ・フランスでは欧州の視覚研究の拠点となるパリ視覚研究所 Institut de la Vision in Paris が 2008 年に設立され、発生生物学、遺伝学、視覚情報、治療、光情報の研究セクションを含めた基礎、臨床研究に力を入れている。また、米国国立衛生研究所 (NIH) には国立眼研究所 NEI が設置され 23 の研究主催者が所属しており国内の視覚科学研究を牽引している。

- ・網膜にはサブタイプも含めると数十種類の細胞が存在するがその全体像は未解明であった。近年発達したシングルセル遺伝子発現解析技術により、細胞1個の遺伝子発現を網羅的に解析することが可能である。この技術を網膜に適用し、網膜の全細胞種を遺伝子発現パターンからマッピングしようという試みである「網膜シングルセル・プロファイリング・プロジェクト」が米国ハーバード大学やコネチカット医科大学を中心としたグループにより進展している。これらの解析により、双極細胞や神経節細胞に新たな細胞サブタイプが複数発見された^{43,44}。これらの情報をもとに網膜の神経回路の全体像解明に向けて情報が蓄積しつつある。

<聴覚>

- ・上述した米国のグループによる遺伝子治療の成果は、モデル動物を使った基礎研究段階ではあるが、技術革新としてトップジャーナルに掲載された^{26,27}。さらに、アメリカでは、有毛細胞や感覚上皮の微小動作を解析するため先端光学手法が活用されており、それに基づき新たな生物物理学的知見がいくつか同定されている^{45,46}。このような技術開発を伴った内耳研究は、創薬や医療機器の創出にも極めて重要であるが、我が国では支援体制も含めて遅れている。
- ・ヨーロッパでも聴覚研究は着々と育まれている。上述の EuroHear プロジェクトの第二期が予定され、フランスでは、Institut Pasteur が、様々な基礎研究部門を集めた聴覚専門の附属施設を2018年4月より開始した（Institut de l'Audition）。今後、The Université Pierre et Marie Curie や病院とも連携し、最新の難聴治療の提供が予定されている。
- ・広く普及してきた人工内耳であるが、雑音が苦手、音楽が楽しめないなどの問題点がある。これに対し、MEMS 圧電膜を駆使して感覚上皮そのものを模した人工デバイスが着目されている⁴⁷。これは、外界からの音をスピーチプロセッサとインプラントを介して電位信号に変換して直接神経を刺激する従来の方法とは全く異なる。MEMS 人工感覚上皮は、機械工学研究者が、臨床の耳鼻咽喉科医や内耳の基礎医学研究者と AMED からの財政支援を介して共同研究を推進しており、企業も参入して改良と最適化が進められており、注目すべき動向である。

<嗅覚>

- ・国内における研究プロジェクトとしては東京大学の東原らを中心に ERATO の研究プロジェクトが2012年から6年間行われ、嗅覚の受容機構や嗅覚受容体の進化⁴⁸、ヒトにおけるにおい受容の官能評価など今後の基礎研究、産業創出につながる多彩な知見が報告されている。
- ・臨床嗅覚医学では嗅覚障害患者に対する嗅覚刺激法（Olfactory training）の研究がトレンドである。欧州ではドイツを核に国際共同で強力に研究が推進されており⁴⁹、ここ数年で多数の学術論文が発表されている。日本では今のところ欧州の方法を踏襲しているが、匂いの文化的差異を考えると我が国独自の方法を早急に確立する必要があり、金沢医科大学の三輪教授を中心に日本方式の嗅覚刺激法の確立のためのワーキンググループが嗅素の検討を行っている。
- ・アルツハイマー病などの認知症の増加は高齢化先進国に共通の問題であり、米国では2012年に「国家アルツハイマープロジェクト法」が策定され NIH 経由で巨額の研究費が投入され研究が行われているが、そのなかで嗅覚障害がアルツハイマー病の早期診断のバイオマーカーとなりうるという研究結果が相次いでいる。本研究は多数の被験者の数年にわたる長期

的な追跡が必要であり、国策として取り組むべき課題である。

<味覚>

・味覚に関して、近年、味覚受容体が口腔のみならず、全身の様々な臓器で異なる機能を発揮していることが明らかになってきた。例えば、甘味受容体は、視床下部、消化管内分泌細胞、膵臓β細胞、胃および骨などに発現し、それぞれグルコース感知、糖吸収、インスリン分泌、グレリン分泌および骨吸収等に関与することが報告された⁵⁰。また、苦味受容体は、鼻腔、気管や消化管上皮にも発現し、病原性微生物から放出される化学物質の検知、気管支拡張や免疫機能の増強等に関わっていることが明らかにされた^{51,52}。これらのことから、味覚の異常は、口腔のみならず全身の臓器でも生じており、肥満や生活習慣病（高血圧・糖尿病・高脂血症）、さらに慢性炎症やそれに連関するガン等の発症原因となる可能性が示唆され始めている。以上のことから今後、味覚研究が他の様々な医学領域へと間口を広げながら展開し、新たな研究医療プロジェクト“超高齢化を支える味覚分子を応用した予防診断・治療戦略”が創成されていくことが期待される。

<触覚・痛覚>

・米国では、2018年8月、NIH HEAL (Helping to End Addiction Long-term) Initiative プロジェクトが公示された (<https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/heal-initiative>)。これは、麻薬性鎮痛薬の乱用による死亡例が急増しているいわゆる「オピオイド・クライシス」に対する緊急対応として迅速に開始されたプロジェクトであり、①オピオイドの乱用と依存に対処するための研究、と、②よりよい慢性の痛みのコントロール法の開発研究を柱としている。8億ドル（約888億円）が研究費に充てられており、特に、②の柱では非臨床基礎研究からヒト慢性痛バイオマーカー探索研究までの広範な痛み研究の課題が公募されている。

・我が国では、2014年度からAMEDにおいて「慢性の痛み解明研究事業」が推進されてきた。現在までに約15の課題が採択され研究が進められている（ただ、それぞれの研究費は数百万円程度）。しかし、対象分野が限られており、我が国の総力を集結したプロジェクトには至っていない。

(5) 科学技術的課題

進化の過程で高度化した感覚器の形成、情報処理、維持（生存）の分子機構や動作原理を、最近の新しいイメージング技術や1細胞技術などを用いて詳細に解明していくことが可能になってきつつある。また、神経変性疾患や加齢による神経脱落の治療につながると期待される成体グリア細胞の幹細胞化技術の開発が注目されている。さらに感覚器の重要な特徴である環境への「順応」のメカニズムの解明、そして感覚と脳機能および全身生理機能との関連の解明とそれに基づいた脳・全身機能の感覚による制御技術の開発は、今そこにある危機と言える日本社会の超高齢化の克服に向けた緊喫の課題である。

<視覚>

網膜の神経細胞は数十種類の神経細胞がそれぞれ特異的な配線によりネットワークをつくり

精密な神経回路網を構成することで作り上げられている。網膜視細胞が光情報を電気信号に変換し、変換された視覚情報は2次神経細胞の双極細胞では大きくONとOFFの2経路に分けられ、情報処理されたものが、3次神経細胞である神経節細胞では少なくとも30種類以上の経路に分けられて、脳へと伝えられる。視覚のメカニズムを解明し理解するためには、網膜細胞の形成と維持（生存）機構の解明（再生医療や神経保護への応用に重要）および網膜—脳視覚野の神経回路の形成と情報処理の解明（人工網膜や視覚再建に重要）が1細胞レベルの精密さで求められている。

再生医療の分野では、これまでのように単に多能性幹細胞から目的の細胞を誘導するだけでなく、より生体に生着しやすく高度な機能を発揮できる技術の確立が求められている。このためには、基礎的な細胞外マトリクス材料の探索や網膜構造自体の研究も重要である。ヒトの視覚において、中心窩は高精度な視力に主要な役割を果たしているにもかかわらず、その形成メカニズムの理解は非常に遅れている。その大きな要因として、これまで歴史的に多くの研究者は遺伝学的な操作が比較的容易なモデル動物であるマウスやゼブラフィッシュを用いてきたが、これらの動物では中心窩が形成されず、解析が困難なことが挙げられる。次世代シーケンス技術やバイオインフォマティクス的手法によるゲノム情報解読やゲノム編集技術を用いた遺伝子改変動物作成により、中心窩が形成される動物を新たに研究対象とすることも可能になってきている。またヒトの網膜オルガノイドを用いた研究も徐々に盛んになっており、新たな展開が予想される。中心窩形成メカニズム解明は基礎科学的な興味に対する理解にとどまらず、加齢黄斑変性の予防法や治療法の開発へと発展することが期待される。

<聴覚>

再生医療や遺伝子治療は、今後とも注力していくべき分野である。内耳は管腔臓器であり、その働きに特殊な細胞の空間的配置が必須なため、再生医療はむしろ創薬に有用かもしれない。一方、成人の内耳性難聴では、遺伝性は少なく、圧倒的多数は後天性の原因不明の事象である。障害される周波数や症状の時間経過は多彩であり、聴力が変動するもの、急速に高度難聴になるものもある。内耳機能を司る主要素を振り返ってみると、有毛細胞を含む感覚上皮に加えて、体液を産生する上皮、神経系、そして血管系がある。それぞれの難聴（またはその初期）では、いずれかの要素が障害されていることが多いはずだが、その部位を特定する臨床検査法は確立していない。これには、患者から生検できないことも大きく関係している。しかし、十分な使用法の区別なく薬物が投与されている状態が続いている。創薬を効率化するのみならず、既存薬を十分に活かすためにも、難聴の分類はこれから重要であろう。ここでは、新たな検査機器の開発に加え、最新の知見に基づく既存の検査法の再解釈も必要である。そのためには正常および病態の基礎研究は重要であり、(1) *in vivo* の計測をより精密化し、(2) *in vitro* の実験結果と合わせて、(3) 感覚上皮、体液産生上皮、神経系、血管系を包括的に捉える必要がある。感覚上皮以外は、これまで比較的盲点であった。また、(1) *in vivo* の実験には、骨に囲まれ小さく信号が微小な内耳に特化した計測機器の開発と最適化が必要である。医工連携に加え、計算・情報科学的アプローチを合わせた融合研究、そして基礎的な成果を逸早く製品化へと還元していく方向性と仕組みが求められる。そして、このような理論的な病因の同定に基づき、創薬を進めるとともに、個々の患者に対して適切な薬物を選択する医療が理想である。

<嗅覚>

基礎研究分野は末梢から高次中枢まで各カテゴリーの研究成果が順調に生み出されていると考えるが、さらに産業面との関連ではヒトの個々の嗅覚受容体の特性およびその嗅素の受容に関するデータの蓄積が必要である。またヒトのにおい受容の多様性について、嗅覚受容体遺伝子の配列には多くの一塩基多型 (SNP) が存在し、すでににおい受容の個人差に関わっていることが分かってきているが、こちらも多数例の登録によるビッグデータの解析が必須である。

一方臨床嗅覚医学分野は基礎研究の発展にも関わらず大きく立ち遅れている。まず第一に疾患分類が未成熟である。嗅覚障害は大きく気流の物理的遮断による気導性嗅覚障害と、感覚神経系の障害に起因する神経性嗅覚障害に大別されるが、後者は多くの異なる病態を含むと想像されるものの、今のところ明確なサブタイプには分類されていない。また神経性嗅覚障害に対して有効性が科学的に証明された薬物療法が存在しない。欧州でいくつかの薬物が2重盲検ランダム化比較試験で試されたが、いずれも有効性が実証されなかった。

これらの立ち遅れの大きな要因として、ヒトにおける嗅覚障害の病態生理の理解が十分でないことが挙げられる。疾患モデル動物による研究はもちろん重要であるが、やはり最終的にヒトの臨床検体を用いて研究を行う事が必要不可欠である。また他の医学領域では網羅的なゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析によって多くの治験が得られ、疾患の病態生理の解明に貢献しているが、嗅覚障害においてはまだそのような体制は整っていない。

さらに、臨床面においては他覚的な嗅覚検査法や蛍光分子プローブを用いたヒトの嗅粘膜生体イメージング技術などが求められており、これらの開発によって嗅覚障害をより詳細に分類し、対応する個別化医療が可能となる。

<味覚>

味覚に関する今後の課題としては、従来のマウス等を用いた解析に加えて、さらにヒトにおける機能解析がより重要になると思われる。具体的なテーマとしては、(1) 未だ不明の味覚関連分子の同定と全身における機能の解明 (特に味覚受容体)、(2) 味覚感受性の変化と全身疾病 (生活習慣病、免疫疾患) との関連解明 [味覚分子の遺伝要因 (一塩基多型性 SNP : Single Nucleotide Polymorphisms) や環境要因 (エピジェネティック変異) との関連]、(3) 味覚受容体のタンパク質立体構造の解明 (創薬や食品開発の分子基盤の構築)、(4) 中枢における味覚情報処理機構の解明 (認知、記憶、学習、忌避行動発現、情動発現、摂食調節、唾液分泌、消化管機能調節および咀嚼運動調節)、(5) 他の感覚との連合機構の解明 (嗅覚、視覚、聴覚、体性感覚)、(6) 味覚感受性低下と中枢性疾患との関連解明 (QOL、認知症および精神疾患への影響)、そして、(7) 味覚の再現 (iPS 細胞由来人工味蕾移植法やウイルス遺伝子治療法の開発、工学的味覚 VR の社会実装) 等が挙げられる。

<触覚・痛覚>

1 細胞解析技術の発展に伴い一次求心性神経の細分化研究が進んでいるが、まだ途上であり、特に痛みと痒みを感じて伝達する神経の分類等は未解決である。また、触覚刺激感知に関わるセンサー分子は Piezo のみしか明らかになっておらず、異なる触覚刺激を感じ取るメカノセンサー分子の特定やその活性制御機構 (脊髄や脳も含めて) の同定が必要である。それにより

従来とは全く異なるアプローチで触覚性障害に対する治療薬や触覚情報を得られる手術支援や介護ロボットの設計あるいは高精度化への応用につながる。

脊髄後角介在神経サブセットの分類がなされる一方で、それらが成す神経回路、感覚情報（痛みや痒み、触覚など）の処理機構、病態時の変化とその役割については未だ不明な点が多い。そのため、新しい介在神経サブセットの特定、サブセット毎のトランスクリプトーム解析と機能制御技術開発が必要となる。さらに近年、グリア細胞にもセブセットの存在を示唆する報告例が出てきているため、感覚シグナルに大きな影響力を有するグリア細胞サブセットの特定とその役割の解明によって、感覚情報処理機構と慢性疼痛の仕組みの理解が格段に進むことが期待できる。

痛み脳科学研究における今後の課題は、（１）国際疾患分類の第 11 版（2018 年に 30 年ぶりに改訂）で新たに採り上げられた「一次性慢性痛」（器質的な異常が全くないにもかかわらず脳の活動によって生じる）の脳内機構を解明すること、（２）脳機能画像解析を用いた主観的な経験である痛みの客観的バイオマーカーの探索、ならびに、それを用いた痛みの類別化解析と個別化治療法の確立、（３）慢性痛の形成と固定に関与する脳内の新規生理活性物質と新規メカニズムの同定の 3 点である。

（6）その他の課題

＜視覚＞

日本の視覚研究は、基礎研究者の層が比較的薄いこともあり、産学連携は主に医学部の眼科学教室で行われており、研究が病気の診断や治療に直結するような iPS 細胞を用いた再生医療など比較的短い期間に応用展開できる可能性の高い研究が中心である。日本の基礎研究で得られた新たな学術的基盤を長期的に活かす体制が整っておらず、日本オリジナルの基礎研究成果を活かすことができるような体制の構築が急務である。それに関連して、視覚の基礎研究の若手研究者を育成し、若手研究者が安心して研究に打ち込んで世界に冠たる成果をあげるために、米国 NEI（国立眼研究所）のように長期的な視野に基づいて視覚研究分野に継続的に研究をサポートするグラント、施設、体制の構築が必須である。NEI の予算は、2017 年で 7.3 億ドル（約 812 億円 / 年）、2018 年で前年比 5 % 増の 7.7 億ドル（約 855 億円 / 年）にものぼり、アメリカ政府は継続的に視覚研究をサポートしてきている。

また、視覚の入力装置である網膜と出力装置である脳の高次視覚の研究は、現状では連携が薄く、総合的な連携によって視覚研究を進めて行くことも今後の重要な課題である。

＜聴覚＞

研究体制に関して、内耳と聴覚中枢の研究が乖離しているのは大きな課題である。聴覚と脳・全身機能との関連の理解は、今後の超高齢化社会で必至となる。我が国には、大脳聴覚野や脳幹が仲介する音源定位についての優れた研究者が少なくない。内耳や他の感覚の基礎研究者、臨床医と綿密に連携するプラットフォームを構築することで、我が国が世界でイニシアチブをとることのできる新規学術分野が創成される。

＜嗅覚＞

嗅覚は産業面での応用範囲が広いことから、産学連携は以前より推進されているが、研究

開発を促進する上ではより一層緊密な産学連携の組織構築が必要と考えられる。大学における研究を活性化するためには知的財産の保護・活用も重要な課題であり、特許化等のサポートはかなり整備されたと感じるが、大学における知的財産を企業に活用してもらうためのプラットフォームは不十分である。

ヒトの嗅粘膜組織は生検等によって得ることが困難な組織であるので、研究の推進においては剖検例などで得られる組織のバイオバンク化を推進し、国内の研究者が研究を推進できるための土台作りが必要と考えられる。さらに嗅覚の臨床研究は日本ではほとんどが医師、特に耳鼻咽喉科医の手によって行われており、研究者が非常に少ないことと時間的な制約もあり臨床検体を用いた詳細な解析は困難である。基礎研究者と臨床研究者を連携するプラットフォームの構築が急務である。さらに、現在のトピックスの一つである神経変性疾患の早期診断のためのバイオマーカーとしての嗅覚障害の研究は、上記の組織バンクの確立とともに多施設共同の全国調査が必須である。

<味覚>

国の施策である「健康日本 21（第二次、平成 25-34）」における基本方針として、①健康寿命の延伸、②生活習慣病の発症予防、③社会生活を営むための必要な機能維持、④健康を支える環境整備、⑤栄養・食生活、運動、休養、飲酒、歯・口腔の健康に関する生活習慣の改善の 5 つが示されている。「味覚機能の維持」は、これら 5 つの方針全てに多大に貢献できる可能性があるが、その重要性についての理解が不十分であるため活用が遅れている。また臨床的な観点では、超高齢化とともに急増している「味覚障害」（2003 年時点で 24 万人）は QOL を著しく低下させるが、その発症の分子機構が不明なため、診断・治療法が確立しておらず、服用薬剤の変更や亜鉛投与などの“対処療法”が主となっている。さらに、日本人の死亡原因第 3 位は肺炎であるが、その主な原因は咽頭部の感覚（含味覚）機能低下による誤嚥であることや、認知症の初期に嗅覚・味覚障害が見られることも報告されている。これらのことから、味覚機能（分子機構の解明）の理解に基づく新たな味覚検査・診断・治療法の開発は急務であり、味覚外来などの診療・報酬体系の整備や、味覚専門医の人材育成も政策として推進していく必要があると考えられる。

<触覚・痛覚>

痛覚・触覚を含む感覚研究を飛躍し世界で先行するためには、基礎研究での結果を先端技術開発へ容易にフィードバックできる分野間でのスムーズな連携体制を構築することが課題になる。触覚や痛覚が他の感覚と関連して生体応答に貢献していることは明白であり、感覚の科学として統合して研究することは重要と考える。

また、健康寿命の延伸を妨げている大きな要因は感覚系の異常であり、超高齢化社会を向かえる我が国だからこそ、世界をリードする最先端感覚研究とそれを基盤とした技術開発を国家レベルで推進すべき研究領域であると考ええる。

（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	○	→	（視覚）網膜の光受容の生理学と生化学研究に強みがあった。近年では、再生研究の基礎となる発生の研究も盛んになってきた。しかし、研究者の層は欧米に比べてかなり薄い。 （聴覚）内耳の基礎研究がAMEDのグラントから支援を受けるなど、その重要性の認知度は徐々に高まっている。 遺伝性難聴iPS細胞を用いた病態生理研究と薬物探索など、再生医療を活用した研究は着目されている²⁵。 （嗅覚）嗅覚受容体による嗅素の受容機構や高次の嗅覚情報処理機構など、基礎研究における日本の貢献は大きく、米国、欧州と並ぶ一極を形成している。また学会の枠組みを通じて産学共同研究が円滑に進行している。ヒトの臨床検体を用いた基礎研究は米国に比べ立ち遅れが目立つ。 （味覚）味覚に関しては、論文数では米国に及ばないが、日本発祥のうま味研究（英語でもUMAMIと表記）や、<i>C.elegans</i>における味覚研究、遺伝子改変マウスと超微細技術を駆使した末梢の味覚解析、味覚受容体の結晶構造解析において世界をリードしている。 （触覚・痛覚）痛みに関わるセンサー分子の解析が進んでいる⁵⁴。脊髄グリア細胞の慢性疼痛における研究では顕著な業績が多数出ているものの¹⁸、その世界的な基礎研究を支える財政サポートが非常に乏しく、この上り調子の研究レベルの維持が困難な状況にある。
	応用研究・開発	○	↗	（視覚）iPS細胞を用いた網膜や角膜の再生研究や臨床応用は世界的に注目されている。人工網膜などの開発も進んでいる。 （聴覚）新たな人工聴覚デバイスなど、一部は企業とアカデミアが協働する動きは見られるが、全般的に産学連携は低調である。 難聴治療薬候補などの産学共同研究・委託研究は一定の数があるが、投資金額は他の分野に比べて極端に少ない。 （嗅覚）臨床医学分野では国際的にも珍しく耳鼻咽喉科の医師が主体的に研究活動に取り組んでいる。国内の嗅覚研究医師の情報交換も定期的なミーティングの実施、メーリングリスト等で活発に行われている。嗅神経イメージングなど本邦発信の技術開発もなされている。 今後の疾患研究においてはヒトの嗅覚に関連する遺伝子のデータベース化、嗅覚組織の組織バンク化の推進が必要であるが、これに関する取り組みは不十分である。 （味覚）味覚に関しては、日本味と匂学会を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。うま味物質（グルタミン酸ナトリウム）を含むアミノ酸の受容分子基盤は、KOKUMI物質の開発をはじめ様々な企業による健康食品や医薬品開発へと広く応用展開されている。 （触覚・痛覚）JST（日本科学技術振興機構）のACCELのプロジェクト「触原色に立脚した身体性メディア技術の基盤構築と応用展開」によって触覚情報の伝送手法を開発し社会的・経済的インパクトを与えるイノベーションの実現を目指している。P2X4受容体など複数の新たな鎮痛薬開発が進行中であるが¹⁸、センサー分子を標的とした薬剤開発は遅れている。

	基礎研究	◎	↑	(視覚) NEI を中心として、解剖、発生、生理、再生など広い分野にわたる研究者層を擁しており、多施設間の共同研究による大規模解析プロジェクトなども盛んに行われている。NEI は政府から毎年予算が増額されており、2018 年で 7.7 億ドル (約 855 億円)。 (聴覚) 業績面、資金面、施設面、いずれも他国を圧倒している。 (嗅覚) 嗅覚研究によるノーベル医学生理学賞の輩出をはじめとして、依然として嗅覚研究の最先端を進んでいる。モネル化学感覚研究所をはじめとして化学感覚研究の拠点となる研究施設が存在し、異なる専門分野の研究者の共同研究により優れた成果が生み出されている。研究者がベンチャーを立ち上げることで基礎研究から臨床・産業化への橋渡しが効率的に行われている。 (味覚) 味覚受容体の発見から味細胞内伝達や中枢情報処理機構の解明に至るほぼ全ての領域で、論文数と質の高い研究数において世界をリードし続けている。また、モネル化学感覚センター、コロラド大学ロッキーマウンテン味覚嗅覚センターなど様々な領域を体系的に結びつける研究拠点が形成されており、昆虫・マウス・ヒトを跨ぐような種横断的な基礎研究から、臨床への橋渡しの研究までが多次元的に展開されている。 (触覚・痛覚) 痛みに関わるセンサー分子の解析、一次求心性神経の細分化研究が進んでいる。脳と比べて難易度が高い一次求心性神経や脊髄後角の生体イメージング技術の開発に成功している。 痒みの神経回路を世界で初めて発見し、その後も痒みの神経伝達機構に関する研究では世界をリードしている。オピオイド危機に対応し、単にオピオイド乱用・依存の解決を探るだけではなく、慢性痛そのものの機構解明と治療法の開発が必須であるとの認識のもと、迅速な研究費配分を進めている。
米国	応用研究・開発	◎	↑	(視覚) ヒト ES 細胞を用いた再生医療や AAV (あでの随伴ウイルス) を用いた遺伝子治療などの臨床治験が行われている。基礎研究の知見を基にした神経変性疾患に対する神経保護を目指した創薬も盛んであり、基礎研究から臨床応用シームレスに展開されている。 (聴覚) 再生医療に関しても、世界に先駆けオルガノイドを作成するなどして、領域をリードしている。 有力な研究施設は、大手製薬メーカーとの連携体制が組まれる傾向にあり、基礎研究の成果が難聴に対する創薬へと迅速に還元できるようになりつつある。 (嗅覚) 嗅覚医学研究には医師の関与は少なく、主として PhD による研究が行われている。ヒト嗅覚に関するデータベース、ヒト組織バンク化の取り組みは我が国より進んでおり、ヒトの臨床検体を用いた研究成果は我が国を凌駕している。 (味覚) The Association for Chemoreception Sciences (AChemS) を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。味覚受容体とヒト疾病 (肥満、ガン発症リスク、副鼻腔炎等) との連関が明らかにされ、味覚・嗅覚障害の治療法の開発に焦点を当てた新たな学術組織も立ち上がった (2018 年設立)。また、味覚受容体の分子基盤を応用した新規の味覚抑制物質・促進物質が発見されており、子供向けの苦味を抑えた薬の開発などが進んでいる。技術的には、味蕾の幹細胞の同定および人工味蕾オルガノイドが作成されたことにより、応用研究開発が加速的に進むことが予想される。 (触覚・痛覚) ベンチャー企業とのタイアップによるセンサー分子を標的とした薬剤開発が進んでいる。DARPA、「手の固有受容感覚とタッチインターフェイス (HAPTIX)」といった大きな研究支援が行われている。また、ヒト脳における慢性痛画像化研究と、動物モデル間でのトランスレーショナル研究が広く進められている。メガファーマを中心に鎮痛薬開発も盛んである。

欧州	基礎研究	◎	↑	（視覚）伝統的にこの分野における解剖学に強いドイツ、生理学に強いスイス、幹細胞学に強いイギリスが分野を牽引している。 （聴覚）EUが出資するEuroHearに準ずるファンディングが設立されるとの情報もあり、聴覚・難聴の基礎研究を積極的に推進している。フランスを代表する研究施設であるInstitut Pasteurは、聴覚専門の附属研究施設を2018年4月より開始した。 （嗅覚）主としてドイツ、フランスを中心に研究が行われている。米国や日本と比較して一部の研究機関に集中的に研究費・人的資源が投資されているため拠点の数は少ないが、米国に匹敵するレベルの研究が効率的に生み出されている。特に嗅覚に関しては国際的な香料企業がフランスにあることもあり、レベルの高い研究が生み出されている。 （味覚）論文数はほぼ日本と同数である。食文化と関わりが深い味覚の基礎研究は盛んであり、特に苦味受容体の機能解析では世界をリードしている。また、ドイツ人類栄養学研究所やフランス国立科学研究センターなど各国に味覚と栄養・健康を統括的に研究する拠点があり、特にヒト肥満との関連解析が進んでいる。 （触覚・痛覚）痛みの研究は盛んであり、ストラスブール大学に設けられた欧州痛み専門家養成大学院など、痛みを新規研究領域と位置付けて人材育成をする積極的な取り組みがなされている。
	応用研究 ・開発	◎	↑	（視覚）イギリスでは網膜の再生医学研究が盛んで、ロンドン大学やオックスフォード大学などが細胞移植研究において世界をリードしている。 （聴覚）オーストリアのメドエルは、残存聴力活用型人工内耳や人工中耳などの埋込型デバイスを相次いで発売しており、成功を収めている。 （嗅覚）ドイツを核として、欧州の嗅覚医学の研究医師がネットワークを組み国際研究が盛んに行われている。臨床研究の推進は迅速であるが、その裏付けとなる疾患病態の解析の研究は乏しい。 （味覚）The European Chemoreception Research Organization (ECRO)を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。苦味の受容体の構造活性相関から中枢への神経投射さらに他臓器における機能解析まで多角的な展開が見られる。また、ヒト肥満との関連解析においては、特に子供の遺伝学的背景と食嗜好性や脂肪沈着との関連研究が多数見られることから、幼児期からの肥満対策や食育応用などへの注力傾向が認められる。 （触覚・痛覚）フランスのNeuroSpinのように、脳機能画像解析のための国家的大型プロジェクトが推進されており、そこでは、痛みのような脳全体が関与する現象の解析が全ヨーロッパ的に展開されている。

中国	基礎研究	○	↑	(視覚) 目立った成果は見えていないが、当該分野の論文数は着実に増加してきている。 (聴覚) 加齢性難聴におけるマイクロ RNA の関与など、興味深い基礎研究が進められている⁵⁵。薬剤性難聴の患者数も多く、今後、研究気運が高まる可能性が高い。 (嗅覚) 嗅覚分野についてはまだそれほどの存在感はない。しかし医学研究の質・量の急速な高まりから考えて、今後は国際的なプレゼンスが高まるものと思われる。 (味覚) 味覚に関しては、論文数は近年急増しており、2018 年現在、日本とほぼ同数である。また、質の高い研究の数が増加しており、味覚を含む化学感覚関連の代表的な雑誌 <i>Chemical Senses</i> 誌の 2016 年の投稿数では、米国＞ドイツ＞中国＞日本であることが報告された。 (触覚・痛覚) センサー分子の解析は遅れているが、構造解析研究の最近の進展は著しい。欧米で著明な成果を上げた中国人若手研究者が次々と帰国し、PI となり自身のラボを立ち上げ、国際的な共同研究を展開している。さまざまな痛みの脳内機構に関する非臨床研究の層が厚く、研究者人口が増加している。
	応用研究・開発	△	↑	(視覚) 現在まで顕著な成果は出ていないが、再生医学にも力を入れており、今後は中国発の成果の増加が予想される。 (嗅覚) 今のところ臨床嗅覚医学に関する取り組みは少ない、しかし拠点機関への患者の集中が我が国比で進んでいるので、多数の臨床検体を収集する力は我が国と比べて格段に高く、臨床研究の推進は迅速である。有力な研究者に国家戦略として集中的に予算が投入され、近い将来に国際的な研究拠点になることが予想される。 (味覚) 今後、豊富な資金が投入されると、基礎研究だけでなく、特にヒトにおける臨床研究（特に治療の臨床研究）が驚異的なスピードで進んでいくことが予想される。 (触覚・痛覚) まだ顕著な成果は出ていないが、大学やベンチャー企業を巻き込んだ応用研究の進展は著しい
韓国	基礎研究	○	→	(視覚) 研究者数は多くないが、一部の研究者によって国際レベルの研究成果の報告がある。 (聴覚) 新たな聴覚デバイスである人工感覚上皮の基礎研究では、日本を猛追している^{56,57} (嗅覚) 研究者の層が薄く嗅覚研究の総量としてはまだ日本に比べて小さいが、一部の拠点機関からは国際レベルの研究成果の報告がある。 (味覚) 論文数では米日欧中に及ばないが増加傾向である。特に、ショウジョウバエの味覚研究において数名の研究者が質の高い研究成果を精力的に発表している。 (触覚・痛覚) センサー分子研究はそれほど進んでいない
	応用研究・開発	△	→	(視覚) 国際レベルの貢献として目立ったものはほとんどない。 (聴覚) 目立った成果は出ていない。 (嗅覚) アレルギー、副鼻腔炎など他の鼻科疾患と比べて嗅覚医学は重点が置かれていない。臨床研究はいくつかの拠点施設を中心に行われており、個々の施設の規模が大きいため臨床検体を用いた取り組みは日本より迅速に進んでいる。 (味覚) 近年、Korean Society for Chemical Senses and Ingestive Behavior が設立され、日本味と匂学会との協働も始まっており、味覚研究が韓国からも東アジアに広く展開していくことが予想される。 (触覚・痛覚) 創薬や臨床開発において目立った成果は出ていない。

(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レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

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

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

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

1. Ferda Percin, E. et al. Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10. *Nat Genet* 25, 397-401, doi:10.1038/78071 (2000) .
2. Livingston, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 390, 2673-2734, doi:10.1016/S0140-6736 (17) 31363-6 (2017) .
3. Buck, L. & Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65, 175-187 (1991) .
4. Gambrell, R. D., Jr. Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South Med J* 77, 1509-1515 (1984) .
5. Devanand, D. P. et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 157, 1399-1405, doi:10.1176/appi.ajp.157.9.1399 (2000) .
6. Yarmolinsky, D. A., Zuker, C. S. & Ryba, N. J. Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell* 139, 234-244, doi:10.1016/j.cell.2009.10.001 (2009) .
7. Tu, Y. H. et al. An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels. *Science* 359, 1047-1050, doi:10.1126/science.aao3264 (2018) .
8. Shigemura, N. & Ninomiya, Y. Recent Advances in Molecular Mechanisms of Taste Signaling and Modifying. *Int Rev Cell Mol Biol* 323, 71-106, doi:10.1016/bs.ircmb.2015.12.004 (2016) .
9. Ma, Z. et al. CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron* 98, 547-561 e510, doi:10.1016/j.neuron.2018.03.043 (2018) .
10. Chen, X., Gabitto, M., Peng, Y., Ryba, N. J. & Zuker, C. S. A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. *Science* 333, 1262-1266, doi:10.1126/science.1204076 (2011) .
11. Wang, L. et al. The coding of valence and identity in the mammalian taste system. *Nature* 558, 127-131, doi:10.1038/s41586-018-0165-4 (2018) .
12. Caterina, M. J., Rosen, T. A., Tominaga, M., Brake, A. J. & Julius, D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398, 436-441, doi:10.1038/18906 (1999) .
13. Ikeda, R. et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive Abeta-afferent impulses. *Cell* 157, 664-675, doi:10.1016/j.cell.2014.02.026 (2014) .
14. Ranade, S. S. et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 516, 121-125, doi:10.1038/nature13980 (2014) .
15. Baral, P., Mills, K., Pinho-Ribeiro, F. A. & Chiu, I. M. Pain and Itch: Beneficial or Harmful to Antimicrobial Defense? *Cell Host Microbe* 19, 755-759, doi:10.1016/j.chom.2016.05.010 (2016) .
16. Peirs, C. & Seal, R. P. Neural circuits for pain: Recent advances and current views. *Science* 354, 578-584, doi:10.1126/science.aaf8933 (2016) .
17. Haring, M. et al. Neuronal atlas of the dorsal horn defines its architecture and links sensory input to transcriptional cell types. *Nat Neurosci* 21, 869-880, doi:10.1038/s41593-018-0141-1 (2018) .
18. Inoue, K. & Tsuda, M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Neurosci* 19, 138-152, doi:10.1038/nrn.2018.2 (2018) .
19. Dong, X. & Dong, X. Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron* 98, 482-494, doi:10.1016/j.neuron.2018.03.023 (2018) .
20. Jorstad, N. L. et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Muller glia in adult mice. *Nature* 548, 103-107, doi:10.1038/nature23283 (2017) .
21. Baden, T. et al. The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 529, 345-350,

- doi:10.1038/nature16468 (2016) .
22. Franke, K. *et al.* Inhibition decorrelates visual feature representations in the inner retina. *Nature* 542, 439-444, doi:10.1038/nature21394 (2017) .
 23. Koehler, K. R., Mikosz, A. M., Molosh, A. I., Patel, D. & Hashino, E. Generation of inner ear sensory epithelia from pluripotent stem cells in 3D culture. *Nature* 500, 217-221, doi:10.1038/nature12298 (2013) .
 24. Koehler, K. R. *et al.* Generation of inner ear organoids containing functional hair cells from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 35, 583-589, doi:10.1038/nbt.3840 (2017) .
 25. Hosoya, M. *et al.* Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss. *Cell Rep* 18, 68-81, doi:10.1016/j.celrep.2016.12.020 (2017) .
 26. Pan, B. *et al.* Gene therapy restores auditory and vestibular function in a mouse model of Usher syndrome type 1c. *Nat Biotechnol* 35, 264-272, doi:10.1038/nbt.3801 (2017) .
 27. Gao, X. *et al.* Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents. *Nature* 553, 217-221, doi:10.1038/nature25164 (2018) .
 28. Kobayakawa, K. *et al.* Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* 450, 503-508, doi:10.1038/nature06281 (2007) .
 29. Shiga, H. *et al.* Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. *PLoS One* 8, e57671, doi:10.1371/journal.pone.0057671 (2013) .
 30. Ren, W. *et al.* Single Lgr5⁺ or Lgr6-expressing taste stem/progenitor cells generate taste bud cells ex vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 16401-16406, doi:10.1073/pnas.1409064111 (2014) .
 31. Nuemket, N. *et al.* Structural basis for perception of diverse chemical substances by T1r taste receptors. *Nat Commun* 8, 15530, doi:10.1038/ncomms15530 (2017) .
 32. Dvoryanchikov, G. *et al.* Transcriptomes and neurotransmitter profiles of classes of gustatory and somatosensory neurons in the geniculate ganglion. *Nat Commun* 8, 760, doi:10.1038/s41467-017-01095-1 (2017) .
 33. Maruyama, K. *et al.* Nociceptors Boost the Resolution of Fungal Osteoinflammation via the TRP Channel-CGRP-Jdp2 Axis. *Cell Rep* 19, 2730-2742, doi:10.1016/j.celrep.2017.06.002 (2017) .
 34. Ohgidani, M. *et al.* Fibromyalgia and microglial TNF- α : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Sci Rep* 7, 11882, doi:10.1038/s41598-017-11506-4 (2017) .
 35. Feng, J. *et al.* Piezo2 channel-Merkel cell signaling modulates the conversion of touch to itch. *Science* 360, 530-533, doi:10.1126/science.aar5703 (2018) .
 36. Palmiter, R. D. The Parabrachial Nucleus: CGRP Neurons Function as a General Alarm. *Trends Neurosci* 41, 280-293, doi:10.1016/j.tins.2018.03.007 (2018) .
 37. Watabe, A. M. *et al.* Synaptic potentiation in the nociceptive amygdala following fear learning in mice. *Mol Brain* 6, 11, doi:10.1186/1756-6606-6-11 (2013) .
 38. Price, T. J. *et al.* Transition to chronic pain: opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Neurosci*, doi:10.1038/s41583-018-0012-5 (2018) .
 39. Denk, F., McMahon, S. B. & Tracey, I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 17, 192-200, doi:10.1038/nn.3628 (2014) .
 40. Bushnell, M. C., Ceko, M. & Low, L. A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in

- chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 14, 502-511, doi:10.1038/nrn3516 (2013) .
41. Vachon-Preseu, E. *et al.* The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. *J Dent Res* 95, 605-612, doi:10.1177/0022034516638027 (2016) .
 42. Ding, H., Smith, R. G., Poleg-Polsky, A., Diamond, J. S. & Briggman, K. L. Species-specific wiring for direction selectivity in the mammalian retina. *Nature* 535, 105-110, doi:10.1038/nature18609 (2016) .
 43. Rheaume, B. A. *et al.* Author Correction: Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes. *Nat Commun* 9, 3203, doi:10.1038/s41467-018-05792-3 (2018) .
 44. Shekhar, K. *et al.* Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell Transcriptomics. *Cell* 166, 1308-1323 e1330, doi:10.1016/j.cell.2016.07.054 (2016) .
 45. Azimzadeh, J. B., Fabella, B. A., Kastan, N. R. & Hudspeth, A. J. Thermal Excitation of the Mechanotransduction Apparatus of Hair Cells. *Neuron* 97, 586-595 e584, doi:10.1016/j.neuron.2018.01.013 (2018) .
 46. Cooper, N. P., Vavakou, A. & van der Heijden, M. Vibration hotspots reveal longitudinal funneling of sound-evoked motion in the mammalian cochlea. *Nat Commun* 9, 3054, doi:10.1038/s41467-018-05483-z (2018) .
 47. Inaoka, T. *et al.* Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 18390-18395, doi:10.1073/pnas.1110036108 (2011) .
 48. Niimura, Y., Matsui, A. & Touhara, K. Extreme expansion of the olfactory receptor gene repertoire in African elephants and evolutionary dynamics of orthologous gene groups in 13 placental mammals. *Genome Res* 24, 1485-1496, doi:10.1101/gr.169532.113 (2014) .
 49. Damm, M. *et al.* Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 124, 826-831, doi:10.1002/lary.24340 (2014) .
 50. Rother, K. I., Conway, E. M. & Sylvestsky, A. C. How Non-nutritive Sweeteners Influence Hormones and Health. *Trends Endocrinol Metab* 29, 455-467, doi:10.1016/j.tem.2018.04.010 (2018) .
 51. Shaik, F. A. *et al.* Bitter taste receptors: Extraoral roles in pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 77, 197-204, doi:10.1016/j.biocel.2016.03.011 (2016) .
 52. Howitt, M. R. *et al.* Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science* 351, 1329-1333, doi:10.1126/science.aaf1648 (2016) .
 53. Yao, K. *et al.* Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas. *Nature* 560, 484-488, doi:10.1038/s41586-018-0425-3 (2018) .
 54. Takayama, Y., Uta, D., Furue, H. & Tominaga, M. Pain-enhancing mechanism through interaction between TRPV1 and anoctamin 1 in sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 5213-5218, doi:10.1073/pnas.1421507112 (2015) .
 55. Xiong, H. *et al.* Activation of miR-34a/SIRT1/p53 signaling contributes to cochlear hair cell apoptosis: implications for age-related hearing loss. *Neurobiol Aging* 36, 1692-1701, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.034 (2015) .
 56. Jang, J. *et al.* A microelectromechanical system artificial basilar membrane based on a piezoelectric cantilever array and its characterization using an animal model. *Sci Rep* 5, 12447, doi:10.1038/srep12447 (2015) .
 57. Kwak, J.-H., Jung, Y., Song, K. & Hur, S. Fabrication of Si3N4-Based Artificial Basilar Membrane with ZnO Nanopillar Using MEMS Process. *Journal of Sensors* 2017, 1308217, doi:10.1155/2017/1308217 (2017) .

2.2.6 脳・神経科学

（1）研究開発領域の定義

脳科学は基礎生命科学の一分野であるとともに、精神・神経疾患を対象とする医学、さらに心理学・教育学・経済学・倫理学等の人文社会科学、そして人工知能を扱う数理科学等、多彩な学問をカバーする巨大な学際領域である。研究対象のスケールも分子レベルから個体や社会レベルに至る多階層性をもつ。このために、個々の分野での技術革新とともに、学際性・多階層性に対応した研究システムの整備が必須である。

（2）キーワード

チャンネル、受容体、シナプス、神経回路、認知機能、行動実験、光遺伝学、膜電位プローブ、カルシウムプローブ、ウイルスベクター、可塑性、記憶、学習、意思決定

（3）研究開発領域の概要

〔本領域の意義〕

脳の働きを解明することは、ヒトがヒトたる所以に挑むという意味において、人類にとって最も根源的な生命科学の一分野である。ヒトの脳の基盤は 1000 億個に及ぶ神経細胞が 1000 兆個に達するシナプスによって相互に接続することにより形成される神経回路網にある。機能素子としての神経細胞の基盤は、電気信号を作り出すためのさまざまなイオンチャンネルとその活性調節機構である。一方、神経回路の基盤となるのはシナプスによる神経細胞間の正確な配線とともに、学習や環境によってシナプス接続強度を変化させる機構にある。最終的な個体レベルとしての脳機能は、神経回路ユニットがさまざまな脳領域において情報を処理することによって発揮されると考えられる。このように観測する構造や現象のレンジがイオンチャンネル分子レベル（ 10^{-10}m ）から個体レベル（m）まで多階層にわたることが脳科学の最大の特徴の一つである。このために、それぞれのレベルでの研究を進展させるのみではなく、階層を越えるための技術革新が必要である。例えば神経回路レベルでは 100 個前後の個々の神経細胞の活動を計測することが可能であるが、個体レベルでは脳波（10 万個）や機能的核磁気共鳴画像法（fMRI; 8 万個）の神経活動の平均値しか記録できず大きなギャップが未だに存在する。また脳機能をさまざまなヒトの行動レベルの研究と結び付け、心理学・教育学・経済学・倫理学等の人文社会科学との学際領域を発展させていくためには、階層を越えるための新しい技術開発や研究体制が必要となっている。現代社会の喫緊の課題である高齢社会での認知症、社会的ストレスとうつ、ギャンブルやネット依存症の増加など、脳科学を基盤とした精神神経疾患の克服に向けて脳科学の成果を活用するためにも、学際性・多階層性に対応した技術開発と研究システムが必要となっている。

〔研究開発の動向〕

以下では、まず（3－1）分子細胞神経科学、（3－2）神経回路研究、（3－3）システム神経科学（モデル動物）、（3－4）回路モデル・理論神経科学という四つの階層に分けて現在の研究状況を記載する。（3－5）に、近年の光遺伝学や回路解析技術の技術革新を踏まえて、後者 3 つの階層を統合するために日本、米国、EU において 2013 ～ 2014 年に開始された大

規模プロジェクトについて記述する。トランスレーショナルリサーチについては「2.3.5 精神神経疾患」の項に記載する。

(3-1) 分子細胞神経科学

全遺伝子配列が決定され、機能素子としての中枢神経細胞を構成する主要なイオンチャネルをコードする遺伝子もほぼ判明した。末梢神経における主要な感覚受容性イオンチャネルの実体も味覚（酸味）やコルチ器の機械受容器などを除けばほぼ同定された。しかし、味覚・嗅覚系受容体では G タンパク質共役型受容体（GPCR）が多く使われているが、ヒトでは未だに 100 個ほどの GPCR は内因性リガンドが不明な孤児受容体である。例えば痛覚神経突起に発現する GPCR は、脊髄の後索でグリア細胞が放出する脂質 LysoPtdGlc を認識することにより正しい位置に投射できることが近年報告された¹⁾。現在使用されている薬剤の約 40% が GPCR を標的としていることから、未知の機能を有する受容体の同定はまだ残された重要な分野である。

一方、機能素子としての神経細胞の研究の舞台は原子レベルでの構造解析に大きくシフトしつつある。この背景には、結晶化しないまま分子の構造解析を可能とするクライオ電顕（2017 年ノーベル化学賞）の技術革新がある。イオンチャネル構造の解明は、イオンチャネルの遺伝子変異によって引き起こされる自閉スペクトラム症やてんかんなどのチャネルopathy の病態解明に貢献している。中枢神経系において興奮性・抑制性伝達を担う主要な受容体であるグルタミン酸受容体^{2,3)}や GABA 受容体^{4,5)}の構造や作動機序の解析も進み、構造に基づいた薬剤開発への道が開けつつある。しかし、これらの受容体は脳部位や神経回路に応じて異なったサブユニット構成と機能をもつことから、まだその構造と機能の全貌解明には至っていない。またアルツハイマー病で蓄積するタウタンパク質の構造⁶⁾など、神経変性疾患における蓄積タンパク質の構造解析も進み、新しい診断・治療法開発に繋がることが期待されている。後述するシナプス形成分子についての構造解析も活発に研究が進展している⁷⁾。

神経細胞の発生・分化過程についても解明が進んだ。この分野はトランスレーショナルリサーチとして、iPS 細胞から各種神経細胞に分化させたり、オルガノイドを作る技術開発と連動して更に研究が進むことが期待される⁸⁾。発生・分化過程におけるエピジェネティクス制御についても、さまざまなエピゲノム解析技術の進歩とともに解明が進んでいる。一方、神経細胞の老化機構については今後の重要な課題として残されている。また、記憶成熟後に海馬で維持される成体神経幹細胞の存在とその意義についてはまだ議論が続いている⁹⁾。近年、単一細胞における RNA 解析技術 (scRNA-seq) の進展によって、神経細胞のさらなる多様性が明らかとなった。例えば従来は形態や一部のマーカータンパク質によって数種類に分類されていた抑制性神経細胞は、海馬だけでも 47 種類以上のサブタイプに分類されることがわかってきた¹⁰⁾。脳の各部位に存在する神経細胞のサブタイプとその機能や分化機構の解析も残された重要な課題である。

神経細胞が神経回路を正しく形成するためには、まず特定の神経細胞の軸索を特定の脳領域に投射させることが必須である。限られた数の遺伝子（ヒトは 2×10^4 個強）によって 10^{15} に達する神経細胞間の配線を成し遂げる軸索ガイダンス機構については、線虫、ショウジョウバエ、小型魚類などのモデル動物を用いた研究によって基本的な概念の解明が進んだ。ただし、種によって特異的な軸索ガイダンス機構が存在することから哺乳類モデルでの解明は必須であ

る。特に軸索の伸展を阻害する機構の解明は、脊髄損傷後の治療法に繋がるトランスレーショナルリサーチの観点からも注目されている。

神経回路形成の最重要なステップは、軸索投射先において正しい神経細胞間にシナプスを形成する過程である。シナプス形成・維持・除去を制御する分子群はシナプスオーガナイザーと呼ばれ、細胞接着分子・分泌分子・細胞外足場分子に大別される^{11,12)}。シナプスは遺伝子コードによって形成されるのみではなく、神経活動に応じて動的にリモデリングされることが、二光子顕微鏡による生きた動物個体内での観察によって明らかとなってきた。多くの精神・神経疾患や発達障害患者では、脳領域間の接続状態に異常があることが近年の脳画像研究により分かっている。実際に、これらの疾患においてシナプスオーガナイザー遺伝子変異も多く報告されている。シナプスオーガナイザーについてもモデル動物を用いた研究によって基本的な概念の解明が進んだ。しかし、哺乳類にしか発現しないシナプスオーガナイザーも多く¹²⁾、シナプス数の飛躍的な増大と、神経活動による制御機構に対応したシナプスオーガナイザー機能解析については哺乳類モデルにおいてとりわけ進展させる必要がある。近年、光学的な空間分解能を越えた STED、PALM/STORM、SIM などの超解像度顕微鏡技術が開発され (2014 年ノーベル化学賞)、シナプス構成分子が神経活動に応じてシナプス内で一定サイズの塊 (ナノカラム) 単位で増減することが判明し、神経活動に応じたシナプス増大機構の一端が明らかとなってきた¹³⁾。しかし、個々のシナプスを構成するタンパク質を解析する技術¹⁴⁾や、シナプス分子の局在解析のためのラベリング技術¹⁵⁾が限られていることが律速段階となっており、哺乳類でのシナプスオーガナイザーの機能解析は今後の喫緊の課題である。

軸索維持¹⁶⁾やシナプスリモデリング¹⁷⁾において、グリア細胞が大きな役割を果たすことが明らかとなった。グリア細胞の機能障害はアルツハイマー病¹⁸⁾やうつ病¹⁹⁾などの精神・神経疾患の病態においても重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。

神経系・免疫系・代謝系を連動させるシグナリング機構も大きく注目を集めている分野である。腸内細菌による血液脳関門や脳機能の制御²⁰⁾は精神神経疾患や発達障害との関連が指摘されている。脂肪細胞が分泌するアディポカインは脳において摂食のみでなく認知機能にも影響する²¹⁾。自律神経系は免疫細胞に存在する神経伝達物質受容体を介して免疫系の機能を制御する²²⁾。

(3-2) 神経回路研究

マウス、ラット、マーモセットなどの小動物への遺伝子導入技術と脳活動計測技術を組み合わせた神経回路研究が急速に発展している。特に、脳機能 (感覚、運動、記憶学習、意思決定など) に関与する大域的な情報伝達を解明する研究手法の重要性は高まっている。

まず遺伝子導入に関連しては、逆行性ウイルス・トレーサーを利用した特定の投射経路やプレシナプス細胞への遺伝子導入技術が、日欧米の研究室で開発が進み普及しつつある²³⁾。更に、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集でのモデル動物の作製が普及し、個体の遺伝子改変技術は安価かつ短期間で済むものとなった。

次にイメージング関連技術として、まず脳の透明化技術では日本が健闘している²⁴⁾。一方で、電子顕微鏡の自動撮像技術は、米国では ATUMtome と Multi SEM によるコネクトーム研究が進み²⁵⁾、ドイツでは SBEM と Multi SEM によるマウス全脳の再構築が試みられている²⁶⁾。これらの装置は日本にも導入されており (東京大学、慶応大学、生理学研究所、OIST)、今後

の活用推進が必要である。

個体レベルでの顕微鏡イメージングでは、米国やスイスで数～10ミリ四方の広範囲や離れた2視野を同時に観察できる二光子レーザー顕微鏡が開発され²⁷⁾、日本でも同様の試みがなされている。ハンガリーや米国では音響光学素子を使った3次元二光子レーザー顕微鏡などの技術開発が続けられている²⁸⁾。米国のInscopix社からは、自由行動下の小動物の脳深部からのイメージングが可能な超小型の内視鏡システムが販売されている²⁹⁾。Ca²⁺感受性タンパクは日本でも改良が進んでいるが、米国のGENIE計画(Janelia研究キャンパス)は組織的開発として注目に値する³⁰⁾。また、膜電位感受性タンパク質は時間分解能が活動電位を捉えられる速さに達し、*in vivo*実験が開始されつつある³¹⁾。

光を用いた神経活動の操作を可能とする光遺伝学技術については、米国(スタンフォード大学など)を中心として、さまざまな波長、興奮抑制、機序、応答性を示す分子が次々に開発されている³²⁾。光遺伝学的なGタンパク共役型分子(ドイツ)やCa²⁺チャンネル(日本、韓国)も報告されている。霊長類では化学遺伝学的なDREADD法が選択されることが多い。このような回路遺伝学ツールでは神経活動の興奮性を主にターゲットとする。しかし神経活動に応じた神経細胞間のシナプス伝達強度の可塑的調節機構こそが長期抑圧(LTD)や長期増強(LTP)として記憶・学習を担うとされている。このような観点から光照射によってLTPやLTD³³⁾そのものを制御する技術の開発が必要である。

多点電極による多細胞記録、ホールセル記録、傍細胞記録などの電気生理学的技術は、スパイクを検出する時間分解能では断然優位であるものの、技術革新が滞っていることは否めない。ただ、米国Intan社の安価で良質な多チャンネル増幅チップが出現し³⁴⁾、スパイクデータの解析リソースも規格統一され³⁵⁾、多細胞記録が普及しやすい環境が整ってきた。

光と電極以外の脳機能読み出し技術としては、MRI・PETの高度化が求められる。小動物のMRIに関しては、米国では15～21テスラの超高磁場MRIを利用した多核種(¹³C, ¹⁷O, ²³Na, ³¹P)の脳代謝イメージング³⁶⁾、ドーパミンなどの神経伝達物質イメージング³⁷⁾、超時空間分解能(50 ms, 50 μm)の脳機能イメージング³⁸⁾、神経トレーシング³⁹⁾など、高精度に脳活動や神経結合を可視化する新技術が出現している。欧州も超高磁場MRIを有し、フランスでは神経活動の直接的な計測法⁴⁰⁾、ドイツでは毛細血管レベルでの脳機能イメージングの開発を進めている⁴¹⁾。日本でも小動物用に沖縄科学技術大学院大学(OIST)の11テスラ装置、霊長類用に理研BSIの9.4テスラ装置などが導入され、高精度脳機能イメージングが開始されつつある⁴²⁾。中国では超高磁場装置の研究例は少ないが、香港大学では7テスラ装置を使った研究が活発である⁴³⁾。韓国では最先端の超高磁場装置を有する研究所が設立された⁴⁴⁾。

一方、小動物のPETについては、米国では空間分解能の理論的限界(0.6 mm)に近づき⁴⁵⁾、アルツハイマー病や脱髄疾患などの診断を目指したプローブの開発が進んでいる⁴⁶⁾。ドイツではMRIとPETの同時計測装置が開発されている⁴⁷⁾。日本でも理化学研究所など複数の研究機関で、マウス・ラットやマーモセットを使用し、精神神経疾患の診断に向けた分子プローブを開発するPET研究が進んでいる⁴⁸⁾。中国では高エネルギー物理研究所がPET装置を開発し、中国の10以上の大学に設置されている⁴⁹⁾。韓国もMRIとPETの融合装置の開発を進めている⁵⁰⁾。

（3-3）システム神経科学（モデル動物）

システム神経科学研究は、各脳部位の情報表現様式を明らかにしようとする主にマカクザルを用いた電気生理学的研究と、その情報表現と動物の行動との因果関係を解明しようとする神経活動の介入・操作研究によって発展してきた。近年、この因果関係を調べるための光遺伝学や化学遺伝学の手法がげっ歯類を中心に開発されてきた。

【げっ歯類】

遺伝子改変技術を駆使して研究目的に合致したモデルマウスを作成して研究を行うことが世界標準になってきている。特に光遺伝学技術の開発によって特定の細胞腫、特定の回路・経路の機能をミリ秒オーダーで操作することが可能になり、これらの細胞・回路・経路の機能を因果論的に立証できることが研究パラダイムの飛躍的進展をもたらした。そこに疾患遺伝子をもつモデル動物の開発、さらにゲノム編集技術の開発が進展を後押しをしている。その中で従来はマウスでは調べられてこなかったような「脳機能」をマウスで調べようとする傾向が顕著にみられる。従来、マウスはその生態学的特徴から、空間記憶やヒゲの触覚やロコモーションなどの生得的な行動が主に研究されてきたが、最近は頭部固定下で従来サルを対象として用いられてきたような行動課題を訓練し、上肢の随意的運動、視覚認知、意思決定に関連する研究が、多チャンネル神経活動記録や2光子レーザー顕微鏡や光遺伝学的操作が組み合わせて行われるようになってきた。それによって、従来マウスでは困難であったような高次脳機能やその障害としての精神神経疾患研究が進展しつつある。一方で行き過ぎを懸念する声もある。基本的にマウスとヒトでは種々の機能のどこまでを大脳皮質に依存し、どこから皮質下構造が分担しているかが異なっているので、マウスだけで高次脳機能を理解しようすると結局ヒトに外挿する際に間違いを犯す可能性がある。その点で霊長類の研究とうまく組み合わせて進めることが重要である。

上述した光遺伝学・化学遺伝学的手法を用いた研究のほとんどは、げっ歯類を対象に行われてきた。近年は、ヒトと同じ霊長類であるマカクザルでもこれらの手法の開発が進んでおり、光遺伝学による細胞種特異的⁵¹⁾・神経路特異的⁵²⁾な活動操作が可能になりつつある。現在のところ、これらの手法の適用は眼球運動系や視覚系に限られているが、今後、霊長類で特に発達した前頭前野や大脳基底核が担う高次脳機能（意思決定や作業記憶など）をターゲットにした神経回路活動操作研究が進むものと推測される。

脳の情報表現を明らかにしようとする電気生理学的研究でも新しい展開が見られる。ここ数年来、報酬価値や意思決定に関わる脳内情報表現についての研究が多く行なわれているが、近年、霊長類が持つ“社会性”をターゲットにした研究が注目されている。これらの研究では、他個体と共に社会的行動を行なっているマカクザルの脳から神経活動を記録し、社会性に関わる脳内情報表現の理解が進みつつある^{7,53,54)}。

【霊長類】

ヒトに近い脳の構造と機能を有する非ヒト科霊長類は、高次脳機能を直接侵襲的手法を用いて分析的に研究することができる対象として長年用いられてきたが、ヒトに近い故の困難さもかかえてきた。今後の研究動向の鍵となるのが、遺伝子改変技術の応用による疾患などのモデル動物作製と光遺伝学をはじめとする回路操作技術の導入の成否であろう。現在、マウスを対

象として盛んに行われている研究パラダイムが必ずしもサルに用いることができていないのが問題である。前者については、時間がかかるも問題であるが、精子を早く成熟させる手法の確立が重要である。後者についてはウイルスベクターと光照射技術の改良が鍵である。

一方、先進諸国の Brain Project が開始され、それらの間の連携体制を構築する動きがある。その中で技術開発が共同で行われて加速することが望ましいが一方で、実験指針の共通化などが今後課題となってくる可能性がある。

以下、非ヒト科霊長類研究の各地域ごとの現況について概説する。

● 北米

非ヒト科霊長類を対象とする実験は長年動物実験に反対する団体のターゲットとされてきたが、基本的には多くの基幹的な大学や研究所において、各研究機関の規則に基づいて研究は着実に進められている。研究課題も高次認知機能から感覚運動機能、また疾患モデルや脳・脊髄損傷モデルまで多様である。手法も電気生理学から脳機能イメージング、光遺伝学、行動実験まで多岐にわたる。その中でブレイン・マシーン・インターフェースの開発にかかわる研究において複数の研究室が世界をリードしている。一方、コモンマーモセットを対象とする研究が遺伝子改変動物の作成も含めて増加してきている。

● 欧州

国ごとの違いが大きい全体として困難を伴っている。先進国の中でもスイスや北欧は一部の例外を除いて研究は行われていない。イタリアも近年困難に直面している。英国、ドイツ、フランス、オランダ、ベルギーなどでは、少数の基幹的研究機関において集中的に研究が行われている。それらの研究機関では、十分に広い飼育環境において多頭飼育を行うなどサルの福祉に高いレベルでの配慮が行われることを条件とするなど、環境は良いが種々の制約がある。近年独マックスプランク研究所の研究者が、動物実験反対団体により研究室に侵入し撮影されネットに公開されたビデオによって反対運動の直接の標的となり、霊長類研究を断念することになった事件が多く、研究者に衝撃を与えた。一方、コモンマーモセットを対象とする研究が増加しつつある。

● 日本

歴史的にも多くの大学や研究所などで主にニホンザルを対象とする脳機能研究が行われてきた。動物実験に反対する団体の直接的な活動があまり活発でないこと、またナショナルバイオリソースプロジェクトによってサルが比較的低価格で入手可能であることから、ウイルスベクターによる遺伝子導入法の開発や解剖学的な研究など、頭数を要する基盤的な研究も多く行われている。マーモセットの遺伝子改変動物の作製に成功し、「革新脳」プロジェクトが開始され、これまでげっ歯類を用いてきた研究者とマカクザルを用いてきた研究者の両方の層からマーモセット研究に参入してきている。

● 中国

欧米では困難だが重要な研究領域として、国策としてサルの研究を推進し始めている。欧米から多くの研究者がリクルートされており、急激に研究者層が厚みを増している。特に以前からあった研究用マカクザル輸出のための大規模飼育施設と繁殖体制を基盤として、遺伝子改変マカクザルの研究を展開し、この分野での国際的優位性を確立しつつある。

【ヒト】

ヒトを対象にしたイメージング研究では、従来から行なわれている脳機能局在や情報表現についての研究とは異なり、安静時脳活動計測やグレンジャー因果解析等を用いて、非侵襲的にヒトの神経回路機能を理解しようと試みられている⁵⁵⁾。米国の Human Connectome Project では、ヒトの構造 MRI、安静時・課題時 fMRI、および、拡散 MRI を 1000 人規模で取得し、データを公開している⁵⁶⁾。このデータを用いて、安静時脳活動結合パターンのバイオマーカーとしての活用や脳部位のパーセレーション（区域分け）の研究が進んだ。一方、脳イメージングの解析に、機械学習の手法が幅広く用いられるようになり、脳情報の読み出し（ブレイン・デコーディング）技術が飛躍的に進歩した。ブレイン・デコーディングは、日本が世界に先駆けて切り拓いた分野であり、夢の内容や想起内容の可視化も実現している⁵⁷⁾。

(3-4) 回路モデル、理論神経科学

脳科学は実験的研究と理論的研究の両者が車の両輪の様に発展してきた。Barlow は、感覚系の情報処理の目標を、外界からの入力冗長性を減らし独立な活動として表現することとみなし、「効率的符号化仮説」を提唱した。これを発展させたスパース符号化モデルにより、視覚一次野の受容野形状を計算機上で再現できることが明らかになった。一方、Helmholtz 以来、感覚系の重要な機能として、感覚入力から外界の状態を推論する仕組みが研究されてきた。近年、将来の感覚入力より良い予測を実現させるように脳が構造化されるとする「予測符号化」の枠組みに発展し、階層ベイズ推定と組み合わせたモデルが提唱されている。Friston は、感覚系の静的なモデルを拡張し、能動的なアクションにより予測誤差を減らす推論機構をもつモデルを提案した。また、これらの統合的な枠組みとして、自由エネルギー最小化を原理とする認識と学習の統一理論を提唱している⁵⁸⁾。

ニューラルネットワークモデルは、日本で甘利、福島らによって開始された学習理論が重要な基礎となっているが、近年、これを階層化した巨大なモデル（深層ニューラルネットワーク）をビッグデータで学習させるアプローチに発展した。現在、Google 等の巨大企業が猛烈なスピードで実用に結びつく研究開発を進めている。Google DeepMind の創始者であり、Alpha Go などの開発で知られる Hassabis は、神経科学のさまざまな知見や概念が、近年の人工知能の発展にインスピレーションを与えたこと、また、今後も神経科学とのコラボレーションが重要であることを指摘している⁵⁹⁾。また最近、大規模自然画像データで学習した深層ニューラルネットワークの情報表現がヒトやサル脳の情報表現と類似することが報告されており⁶⁰⁾、「インスピレーション」を超えた神経科学と人工知能の融合が期待される。一方、深層ニューラルネットワークの学習はブラックボックス化されており、学習がなぜうまくいくのかについての理論的説明はあまり進展していない。また、脳のように、わずかな経験からフレキシブルに学習する人工知能も実現していない。次代の人工知能の開発のためにも理論神経科学の成果は期待されている。

(3-5) 脳機能の全容解明を目指した大規模プロジェクト

2013-2014 年より、米国においては The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative⁶¹⁾、EU においては Human Brain Project (HBP)⁶²⁾、日本においては Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies

(Brain/MINDS)^{42,63)} と呼ばれる脳科学研究の大型プロジェクトが相次いで開始された。これらのプロジェクトの共通する特徴は、(i) 脳情報の読み出しや制御に関する革新的な技術の開発を目指すこと、(ii) 脳全体の構造や機能のマップを作成することで、全脳レベルでの脳機能の解明を目指すこと、(iii) 脳の理論や計算機科学を活用した融合型研究を目指すこと、(iv) 得られた脳に関するデータを公開し、精神・神経疾患の克服に活用すること、といった点にある。個々の研究者のボトムアップ的な努力のみでは脳という複雑な臓器全体の機能解明は難しく、ヒトゲノムプロジェクトの発想に近い、トップダウン型で国際連携にも重点を置いたプロジェクトを実施することが、脳の理解を飛躍的に進めるためには不可欠である、という共通の認識に基づいている。米国の BRAIN Initiative は技術開発、EU の HBP は計算論に基づいた脳のモデル化、日本の Brain /MINDS は霊長類モデルを活用したマップ作成^{64,65)}、というそれぞれの特色を生かしつつ、これらのプロジェクトが緊密な国際連携を行うことが、このような大型研究の成功には不可欠であり、現在そのような努力が行われている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

- ・ グリア細胞、血管、末梢神経系、脂肪細胞、腸内細菌などを含む生体環境という観点から捉えた神経系・免疫系・代謝系など多くの系を繋ぐ脳と他臓器の相互作用の研究は多くの研究者の注目を集め、新規の学際領域として発展しつつある。
- ・ クライオ電顕は日本において藤吉博士（名古屋大学）により開発が進められた技術である。当時はタンパク質の二次元結晶が必要であったが、その後カメラや計算アルゴリズムの飛躍的進歩によって結晶化が不要な単粒子解析法として革命的進化を遂げた。シナプス分子の構造機能連関解明のみでなく、神経変性疾患の蓄積タンパク質などにも応用できる画期的な技術であり、日本は激しい国際競争の中で戦略的に投資する必要性がある。
- ・ 神経細胞の多様性は単一細胞 RNA 配列読み出し (scRNAseq) 技術革新によって解明が進んだ。しかし比較的多い細胞数のものに限られており今後はより少ない細胞や、局所神経回路を構成する神経細胞の個性決定に応用されることが予想される。
- ・ シナプス個性を明らかにするために、シナプス単位でのタンパク質解析 (シナプトミクス) 技術が開発されつつある。また同定されたシナプス分子のシナプスレベルでの局在を解析するためのラベリング技術も開発されつつある。この分野での技術開発はまだまだ必要性が高く、今後戦略的に投資する必要がある。
- ・ 超解像度顕微鏡の開発は、個々のシナプスにおいて神経活動に応じたシナプス分子の変化を可視化することを可能とした。しかし超解像度顕微鏡 (数 10 ~ 100 nm) と電子顕微鏡 (サブ nm) との階層を繋ぐための相関顕微鏡の必要性が高まっている。国産光学顕微鏡や電子顕微鏡メーカーと戦略的にタイアップした学際的研究が必要である。
- ・ 個体深部イメージング、超解像顕微鏡技術の開発、更に計測範囲の広域化・多領域化、計測装置の小型化など、脳の構造と機能のイメージングに関連した技術開発が活発に行われ、注目を集めている。
- ・ Ca^{2+} ・膜電位プローブ、光遺伝学、ゲノム編集、ウイルスベクターなどの分子生物学的ツールの開発は、今後も急速に発展する見込みである。国際競争は極めて熾烈であり、裾野への普及も早い。

- ・ シナプス可塑性 (LTD) そのものを光制御できるツールが開発され、シナプス単位の可塑性と個体レベルでの記憶・学習との直接の因果関係が証明された。今後も LTP など他の可塑性を直接に制御可能な光遺伝学ツールの開発が必要である。
- ・ 小動物用の MRI や PET のイメージング技術は欧米アジアともに政策的な支援のもとで多様な新技術が開発されている。
- ・ 光遺伝学技術によるマウスの海馬や周辺領域の神経回路活動操作により、記憶の神経メカニズムについての理解が大きく進展し、記憶を担う神経細胞集団 (エンGRAM) の存在が示された^{66,67,68,69)}。
- ・ ヒトと同じ霊長類であるマカクザルを対象にした光遺伝学・化学遺伝学技術の開発が進展しつつあり^{51,52,70)}、霊長類が持つ高次脳機能の神経回路基盤についての理解が進むものと期待される。
- ・ 他個体と共に社会的行動を行なっているマカクザルから神経活動を記録し、霊長類が持つ社会性の神経基盤を明らかにしようとする試みが進んでいる^{71,72,73)}。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- ・ Human Connectome Project により、大規模ヒト脳イメージングデータのデータベース化・共有化が進んだ。
- ・ 深層ニューラルネットワークモデルにもとづく人工知能研究がブームとなり、Google などの巨大企業が人材を集め、実用を目指した開発競争が激しくなっている。一方で、深層ニューラルネットワークと脳の相同性が明らかになり、神経科学との融合研究が今後発展するものと期待される。
- ・ 主要先進国で脳機能の全容解明を目指した大型の脳研究プロジェクトが次々と立ち上がり、更にこのような国家プロジェクト間の連携を強化することも提唱されつつある。

(5) 科学技術的課題

- ・ 脳とそれを含む個体の内部環境の相互作用を解析する研究の重要性は認識されているが、このような研究を可能にする計測技術はまだ発展段階にある。光音響技術などの新しい計測モダリティが必要とされる。
- ・ 神経回路の構造と機能を調べる計測技術は日進月歩の進化を遂げているが、肝心の小動物の行動実験系の開発が世界的に遅れている状況である。小動物の行動課題は厳密性に欠ける例が少なくない。神経科学と動物心理学や動物行動学との学際的協働が必要であろう。
- ・ 日本が得意とし、神経科学の主流にあった電気生理学は停滞気味である。しかし潜在的な研究者数は保たれており、各機関に実験設備や環境が十分に整備されている。生理学のビッグデータ化と人工知能 (深層学習) が組み合わせると、脳情報の解読技術にブレイクスルーが生じる可能性がある。
- ・ マカクザルを含む霊長類動物モデルにおいても光遺伝学・化学遺伝学技術の開発が進展しつつある。しかし、げっ歯類に比べて利用可能なツールは極めて少なく、霊長類が持つ高次脳機能の神経回路基盤についての理解は遅れている。霊長類動物モデルにおける神経回路活動操作技術の早急な開発が望まれる。
- ・ うつや統合失調症などの精神疾患モデル動物がげっ歯類を中心に作成されているが、ヒト

に近縁な霊長類動物モデルの作成は大きく遅れている。精神疾患の霊長類動物モデルを作成し、基礎研究から臨床研究への橋渡しをおこなう拠点の整備が望まれる。

- ・ 脳機能の全容解明を実現するには大規模なデータを蓄積し、その効率的な利用を行うためのデータハンドリングの技術が必要とされるが、まだ要素技術の開発の段階にある。

（6）その他の課題

- ・ 神経科学は学際的研究の成否がカギとなるため、実験生物学者を中心として心理学者と理論系研究者が対等に参加する共同研究を実現することが望ましい。そのためには、同一研究機関や同一研究室に異分野の研究者が共存し、学際的な人材育成が可能な研究制度の整備が理想的である。
- ・ 実験機器の大型・高額化により個々の研究室が研究設備を整備する従来のスタイルは立ち行かなくなっている。大型機器や運用人材を整備したコアファシリティを施設内あるいは施設間で運営する方式に切り替えていく必要性が広く認識され、その実現のための予算配分方式の改革が必要と考えられている。
- ・ 近年、人工知能研究が急速に進展し、自動車の自動運転技術など、我々の生活を大きく変える新たな技術の開発が進んでいる。その中で、ヒトが持つ“知能”を生み出す脳を対象にした神経科学研究は、たとえば視覚皮質階層構造のディープラーニングへの応用など、人工知能研究に大きな刺激を与えてきた。人工知能研究と神経科学研究の融合を更に進め、大きなイノベーションを生み出すためにも、新たなファンディング制度や産官学連携の枠組みの確立が待たれる。
- ・ 情報系では、Googleなどの巨大企業やベンチャーが高待遇により人材を集めており、理論・計算神経科学のバックグラウンドをもつ研究者や脳に関心を持つ情報系学生の流出が進んでいる。
- ・ 脳機能の全容解明を実現するには大規模データの保管、処理、公開を行うためのインフラが必要とされる。我が国では多くの大規模プロジェクトが5年程度の時限付きのものであり、恒久的なデータの蓄積、処理、公開を行うための仕組みが存在しない点は大きな問題となっている⁷⁴⁾。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・ 大学と研究機関に人材と研究リソースがバランスよく配置され、他国では維持しにくい脳科学研究に必須の生理学的解析技術などが高い水準にある。これに比例して、脳機能生理学的研究は世界をリードしている。 ・ 融合的研究の展開に必要な研究グループの形成が日本独自の班研究制度（特定領域研究、新学術領域研究）によって培われてきた。 ・ 脳の重要な機能分子のノックアウト動物に関する多面的な解析によって、顕著な業績が多数出ている。 ・ 脳の全容解明プロジェクトが立ち上がり、霊長類の脳神経回路に重点を置いた研究プロジェクトとして国際的に認知されている。
	応用研究・開発	○	→	・ 脳の基礎研究を基にした精神・神経疾患の診断や治療の新規手法開発には、脳機能の理解がまだ不十分である。日本に限らず基礎と臨床の間の「死の谷」を埋めるための戦略が不十分である。 ・ 一方で国内の製薬企業は脳関連の創薬に対して欧米の企業よりも積極的であり、産官学の連携を強化することで今後の展開が期待できる。

米国	基礎研究	◎	→	- 分子細胞レベルからシステムレベルの研究まで層の厚い研究が実施されており、新技術の開発とそれを活用した研究の展開をきわめて効率よく実現する体制が整備されている。 - 米国防高等研究計画局による研究プログラム（SyNAPSE）ではニューロシナプティック半導体チップを組み合わせて 100 兆個のシナプスで接続された 100 億個の電子ニューロンを含むデジタル版の脳の作成を目指し、研究を推進。 - 動物用超高磁場 MRI 装置や、最新鋭の PET 装置などを用いて精力的な可視化研究を推進。 - BRAIN Initiative は、10 年間で 45 億ドルの予算で、脳のネットワークの全体像解明を目指す研究を進めている。 - 公的な研究資金に加えて、財団等からの多額の出資によって作られた脳研究に特化した研究所（Allen Institute, Janelia Farm など）が、技術開発やデータベース作成のハブ機関として機能している。 - ワシントン大学やミネソタ大学を中心とする Human Connectome Project で、1000 人超規模のヒト脳イメージングデータのデータベース化・共有化が進んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	- 製薬会社自体が持つ研究所が大規模かつ能力が高く、基礎研究からその応用までの過程が円滑に進むシステムが整備されている。 - 研究環境が整備されている一方で、脳関連の創薬は成功する確率が低く、中枢神経系の創薬を企業の研究開発の項目に入れることが企業の投資家からの評価を下げる傾向にある。このような市場からの圧力を受けやすい点は脳関連の創薬を推進する上で負の効果を与えている。
欧州	基礎研究	○	→	- 神経系の研究については伝統ある研究室が多く、高い研究レベルが維持されている。 - Human Brain Project は、スーパーコンピューター上に、ジュネーブ近郊にある欧州合同原子核研究機構と同程度の計算能力を有する完全なるヒトの脳モデル作成を目指しており、EU が 16 億ドルの予算で立ち上げた。 - IMAGEN プロジェクトは、欧州各国がコンソーシアム型の領域融合型で研究を推進し、脳の機能的ネットワーク上で発現する遺伝子の同定などに成功している⁷⁵⁾。 - ドイツでは研究の主力が大学から研究所に移ってしまっており、国際的な研究を行うことと若手を育成することの間に乖離が生じている。 - 社会的な要因から霊長類を用いた脳研究を行うことが困難になりつつある。
	応用研究・開発	○	→	世界的に大きな影響力を持つ製薬企業が存在し、脳関連の創薬についても実績を持つ。一方でアメリカと同様に脳関連の創薬については市場からのネガティブな評価が存在する。
中国	基礎研究	△	↑	- 基礎脳研究については大型の投資が行われ、上海などに脳研究のハブとなる研究所を設置、米国などから優れた研究者の引き入れを積極的に行っている。その結果、インパクトの大きな研究成果が発信される例が急増している。 - 霊長類の遺伝子組み換え技術を活用して、ヒトの精神・神経疾患のモデルを霊長類で作成する試みが積極的に行われており、成果も出つつある。
	応用研究・開発	△	↑	人口の多さを活用して、精神・神経疾患のゲノム研究においては圧倒的な強みを発揮している。臨床研究や治験においても同様に臨床データを効率良く短期間で集める試みが開始されており、今後の急速な発展が予想される。
韓国	基礎研究	△	↑	- 脳の基礎研究は特定の分野で世界的な成果を挙げているが限定的であり、研究者の層は比較的薄い。 - 大型の脳研究プロジェクト（総額約 340 億円）の立ち上げが 2016 年 5 月に発表された。
	応用研究・開発	△	↑	精神・神経疾患の診断治療法への展開を目指した研究開発は積極的に行われ、国からの支援も得られている。研究者の層が薄いために、全体としての生産性は高いとは言えない。

（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レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

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

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Guy AT, Nagatsuka Y, Ooashi N, et al. (2015) Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. *Science* 349:974–977
- 2) Song X, Jensen MØ, Jogini V, et al. (2018) Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine. *Nature* 556:515–519
- 3) Meyerson JR, Kumar J, Chittori S, et al. (2014) Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization. *Nature* 514:328–334
- 4) Miller PS, Aricescu AR (2014) Crystal structure of a human GABAA receptor. *Nature* 512:270–275
- 5) Zhu S, Noviello CM, Teng J, et al. (2018) Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature* 559:67–72
- 6) Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, et al. (2017) Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* 547:185–190
- 7) Elegheert J, Kakegawa W, Clay JE, et al. (2016) Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. *Science* 353:295–299
- 8) Mungenast AE, Siegert S, Tsai L-H (2016) Modeling Alzheimer's disease with human induced pluripotent stem (iPS) cells. *Mol Cell Neurosci* 73:13–31
- 9) Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. (2018) Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555:377–381
- 10) Zeisel A, Muñoz-Manchado AB, Codeluppi S, et al. (2015) Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science* 347:1138–1142
- 11) Yuzaki M (2018) Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol* 80:243–262
- 12) Südhof TC (2017) Synaptic Neurexin Complexes: A Molecular Code for the Logic of Neural Circuits. *Cell* 171:745–769
- 13) Tang A-H, Chen H, Li TP, et al. (2016) A trans-synaptic nanocolumn aligns neurotransmitter release to receptors. *Nature* 536:210–214
- 14) Uezu A, Kanak DJ, Bradshaw TWA, et al. (2016) Identification of an elaborate complex mediating postsynaptic inhibition. *Science* 353:1123–1129
- 15) Wakayama S, Kiyonaka S, Arai I, et al. (2017) Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons. *Nat Commun* 8:14850
- 16) Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. (2013) Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci* 16:543–551
- 17) Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, et al. (2015) Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. *Trends Immunol* 36:605–613
- 18) Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, et al. (2016) Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* 352:712–716

- 19) Cui Y, Yang Y, Ni Z, et al. (2018) Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature* 554:323–327
- 20) Schroeder BO, Bäckhed F (2016) Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 22:1079–1089
- 21) Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ, Gustafson DR (2014) Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 24:1982–1999
- 22) Kenney MJ, Ganta CK (2014) Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol* 4:1177–1200
- 23) <https://www.salk.edu/scientist/edward-callaway/> (E. Callaway lab, Salk Institute)
- 24) <http://cfds.brain.riken.jp/> (A. Miyawaki lab, RIKEN BSI)
- 25) <http://lichtmanlab.fas.harvard.edu> (J. Lichtman lab, Harvard University)
- 26) <http://www.neuro.mpg.de/denk> (W. Denk lab, Max Planck Institute)
- 27) <http://physics.ucsd.edu/neurophysics/index.php> (D. Kleinfeld lab, UC San Diego)
- 28) Katona G, Szalay G, Maák P, et al. (2012) Fast two-photon in vivo imaging with three-dimensional random-access scanning in large tissue volumes. *Nat Methods* 9:201–208
- 29) <https://www.inscopix.com/> (Inscopix, Inc.)
- 30) Janelia Reserch Campus (Janelia Reserch Campus)
- 31) Gong Y, Huang C, Li JZ, et al. (2015) High-speed recording of neural spikes in awake mice and flies with a fluorescent voltage sensor. *Science* 350:1361–1366
- 32) Emiliani V, Cohen AE, Deisseroth K, et al. (2015) All-Optical Interrogation of Neural Circuits. *J Neurosci* 35:13917–13926
- 33) Kakegawa W, Katoh A, Narumi S, et al. (2018) Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning. *Neuron* 99:985–998.
- 34) <http://intantech.com/> (Intan Technologies)
- 35) <http://www.open-ephys.org/> (Open Ephys)
- 36) <https://nationalmaglab.org/user-facilities/nmr-mri/nmr-instruments/>
- 37) <http://web.mit.edu/jasanofflab/> (A. Jasanoff lab, MIT)
- 38) <https://neuroscience.nih.gov/ninds/Faculty/Profile/alan-koretsky1.aspx> (A. Koretsky lab, NIH)
- 39) <https://neuroscience.nih.gov/Faculty/Profile/leslie-ungerleider.aspx> (L. Ungerleider lab, NIH)
- 40) <http://i2bm.cea.fr/drf/i2bm/Pages/NeuroSpin.aspx> (NeuroSpin)
- 41) <http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/research/dep/ks/brain-imaging-facilites.html> (Max Planck Institute)
- 42) Okano H, Miyawaki A, Kasai K (2015) Brain/MINDS: brain-mapping project in Japan. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 370
- 43) <http://www4.hku.hk/bisplab/> (University of Hong Kong)
- 44) http://cnir.ibs.re.kr/html/cnir_en/ (IBS Center For Neuroscience Imaging Research)
- 45) <http://bme.ucdavis.edu/cherrylab/> (S. Cherry lab, UC Davis)
- 46) Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, et al. (2014) Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis* 38:171–184
- 47) Wehrl HF, Hossain M, Lankes K, et al. (2013) Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales. *Nat Med* 19:1184–1189

- 48) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79:1094–1108
- 49) http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1012fusion/r1012_shan.html
- 50) http://nri.gachon.ac.kr/d_03_e.html (Gachon University)
- 51) Klein C, Evrard HC, Shapcott KA, et al. (2016) Cell-Targeted Optogenetics and Electrical Microstimulation Reveal the Primate Koniocellular Projection to Supra-granular Visual Cortex. *Neuron* 90:143–151
- 52) Inoue K, Takada M, Matsumoto M (2015) Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system. *Nat Commun* 6:8378
- 53) Zovkic IB, Paulukaitis BS, Day JJ, et al. (2014) Histone H2A.Z subunit exchange controls consolidation of recent and remote memory. *Nature* 515:582–586
- 54) Ahrens MB, Engert F (2015) Large-scale imaging in small brains. *Curr Opin Neurobiol* 32:78–86
- 55) Allen EA, Damaraju E, Plis SM, et al. (2014) Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex* 24:663–676
- 56) Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, et al. (2013) The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* 80:62–79
- 57) Horikawa T, Tamaki M, Miyawaki Y, et al. (2013) Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science* 340:639–642
- 58) Friston K (2010) The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci* 11:127–138
- 59) Hassabis D, Kumaran D, Summerfield C, et al. (2017) Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence. *Neuron* 95:245–258
- 60) Yamins DLK, DiCarlo JJ (2016) Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex. *Nat Neurosci* 19:356–365
- 61) <http://www.braininitiative.nih.gov/>
- 62) <https://www.humanbrainproject.eu/>
- 63) <http://brainminds.jp/>
- 64) Cyranoski D (2014) Marmosets are stars of Japan's ambitious brain project. *Nature* 514:151–152
- 65) Huang ZJ, Luo L (2015bm) It takes the world to understand the brain. *Science* 350:42–44
- 66) Ryan TJ, Roy DS, Pignatelli M, et al. (2015) Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science* 348:1007–1013
- 67) Rajasethupathy P, Sankaran S, Marshel JH, et al. (2015) Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval. *Nature* 526:653–659
- 68) Ramirez S, Liu X, MacDonald CJ, et al. (2015) Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour. *Nature* 522:335–339
- 69) Roy DS, Arons A, Mitchell TI, et al. (2016) Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature* 531:508–512
- 70) Eldridge MAG, Lerchner W, Saunders RC, et al. (2016) Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value. *Nat Neurosci* 19:37–39
- 71) Chang SWC, Fagan NA, Toda K, et al. (2015) Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:16012–16017
- 72) Báez-Mendoza R, van Coeverden CR, Schultz W (2016) A neuronal reward inequity signal in primate striatum. *J Neurophysiol* 115:68–79

- 73) Yoshida K, Saito N, Iriki A, et al. (2012) Social error monitoring in macaque frontal cortex. *Nat Neurosci* 15:1307–1312
- 74) 生命科学における研究資金のあり方 . 日本学術会議 .
- 75) <https://imagen-europe.com/>