

2.3 基礎基盤科学技術 組織 (生理・恒常性)

2.3.1 免疫

(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、アレルギー性疾患に加え、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。

なお、「2.1.6細胞治療（CAR-T等）、遺伝子治療」の項において、改変免疫細胞を用いた新規がん治療法であるCAR-T等の動向について述べた。

(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、改変免疫細胞医薬（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、の両面において大きな存在感を示している。

[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な進展も相俟って、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。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。

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加え、制御性T細胞などの獲得免疫系の役割について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・分化、安定性と可塑性、多彩な機能を制御する分子メカニズムの研究、そして組織修復・組織幹細胞維持・代謝恒常性維持などの“非免疫学的”機能（生体恒常性維持機能）に関する研究は特に盛んである^{2), 3)}。自己免疫疾患や炎症性腸疾患、アレルギー疾患といった病的な免疫応答に起因する様々な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。例えば、体外で増幅した制御性T細胞を養子移入することで、自己免疫疾患、移植片対宿主病、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^{4), 5)}。一方、抗腫瘍免疫を増強するために、制御性T細胞を除去し免疫抑制機能を抑える技術開発も進められている⁶⁾。

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、臨床予測性の高いバイオマーカー探索、新たな免疫チェックポイント分子の研究などが進められている。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。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。

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⁷⁾。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⁸⁾。特に関節リウマチの関節滑膜、全身性エリテマトーデスの腎臓、炎症性腸疾患の腸管粘膜など、ヒト免疫疾患の局所のマスマイトメトリーやシングルセルRNAシーケンズ解析は、炎症局所の免疫担当細胞の構成と、治療抵抗性と関連する特定の免疫担当細胞を明らかにしつつある⁹⁻¹¹⁾。このような炎症局所の知見は、創薬標的の同定や疾患の層別化に大きく寄与することが期待される。日本における同様のデータの集積は必要だが、先行する海外データも活用することで必要サンプル数は抑制できる可能性があり、日本人の知見を得るためのバランスの良い戦略が求められる。

世界的にも免疫研究は大きく活性化しているが、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]

- ・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。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¹²⁾。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の使用の際、致命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なども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。

- ・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¹³⁾。
- ・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Aβの沈着が減少することが報告されている¹⁴⁾。また、脳内のインターフェロンγが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¹⁵⁾。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。
- ・制御性T細胞 (Treg) の発生・分化と機能のメカニズムについての基礎研究が進展するとともに、Tregを“living drug”として用い、自己免疫疾患、移植片対宿主病 (GvHD)、臓器移植の拒絶反応の緩和に応用しようという試みも活発である⁵⁾。Tregが抗腫瘍免疫を弱めていることも明らかになり、Tregの除去や機能抑制を介したがん治療の可能性に注目が集まっている⁶⁾。Tregの発生・分化に関しては、マスター転写因子Foxp3の発現を制御する様々な細胞外からのシグナルと遺伝子発現制御機構が同定されるとともに、Tregの発生・分化と維持におけるFoxp3による制御とエピジェネティクス制御の重要性が示された²⁾。Foxp3発現やエピジェネティクスを制御することで、様々な疾患の治療に用いることのできる機能的に安定なTregを誘導する試みが始まっている¹⁶⁾。Tregと腸内細菌との関係性についての研究も大きく進んでいる。多くのTregは胸腺内において自己抗原を強く認識することで分化する一方、Tregは末梢組織、特に腸管粘膜などのバリア組織において腸内細菌抗原や食物などの無害な外来性抗原により効率的に誘導され、腸管のみならず全身の免疫系の恒常性維持に重要であることが明らかにされた。そして、腸管においてTregを選択的に誘導する腸内細菌種とその代謝産物が同定され始めている¹⁷⁾。アレルギー疾患や炎症性腸疾患、自己免疫疾患など様々な免疫疾患の環境要因として腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) が注目されているが、腸内細菌によるTreg誘導は、腸内細菌と様々な疾患を結びつける一つのメカニズムとしても脚光を集めている。Tregの機能とその制御メカニズムについても、ここ数年で新しい知見が得られている。Tregは不均一な細胞集団であり、リンパ組織のみならず、様々な非リンパ

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎盤科学技術組織
(生理・恒常性)

組織にも局在し、組織環境、炎症環境からの様々なシグナルに応じて遺伝子発現を多様に変化させ、異なるサブセットに機能分化することが明らかにされた。そして、これら組織に局在するTreg（組織Treg）は、組織局所において免疫抑制機能と抗炎症性機能を示すのみならず、組織や全身の恒常性の維持に重要な役割を担うことが明らかにされてきている^{3), 18)}。例えば、内臓脂肪組織に集積するTregは、代謝性炎症を抑制することで全身の代謝恒常性に影響を及ぼす。加えて、Tregは組織を構成する非免疫細胞とも相互作用し、傷害された組織の修復を促進し、組織幹細胞の自己複製・分化を制御することが報告されている。また、神経変性疾患や代謝性疾患など、慢性炎症が関わる様々な病態の制御への関与も示唆されている。従って、これらの組織Tregの機能や恒常性を操作することで、単に病的な免疫応答を抑制するのみならず、これらの病的な免疫応答や慢性炎症、様々な病原体により傷害された組織を修復し、正常な組織の構造と機能を再生することができるものと期待できる。そして、様々な組織においてTregの機能と集積を制御する分子機構、特に組織特異的なシグナルと遺伝子発現制御機構について研究が進んでいる^{3), 17), 19)}。Tregを用いた細胞療法については臨床研究が世界的に進行している⁵⁾。Treg全体を抗原非特異的にポリクローナルに増殖させて疾患治療に用いることに加え、CAR（chimeric antigen receptor）や改変TCRを発現させることでTregに抗原特異性を賦与する試みや、CRISPR/Cas9などのゲノム編集法によりTregの機能を強化するなど、「次世代型Treg細胞療法」の開発研究がすすめられている⁵⁾。

- ・これまでのGWAS研究で、多くの疾患と関連する遺伝子多型の同定、さらに疾患関連遺伝子の同定が進んでいる²⁰⁾。既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²¹⁾、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 model²²⁾や、大きなエフェクトサイズ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²³⁾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、一定以上の頻度で見られるcommon SNP情報だけでは困難であると認識されつつある²⁴⁾。2018年には、全ゲノムの600万SNPの情報を用いてエフェクトサイズの小さな多型も考慮するpolygenic risk score（PRS）により、冠動脈疾患のリスクが数倍高い集団を同定できることが報告された²⁵⁾。免疫疾患でもPRSを用いたリスク評価が報告されてきており、いよいよゲノムからの疾患リスク予測が現実のものとなってきた。PRSからのリスク経路同定も進むと予想される。その一方で、PRSは人種特異性が高いため、日本人ゲノムデータの蓄積が急務となっている。また全ゲノム解析や希少な変異や多型の解析も重要な方向性である。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シーケ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。遺伝子多型と遺伝子発現の関連を解析するexpression quantitative trait locus（eQTL）解析も、PRSなどの臨床につながるゲノム情報に新たなレイヤーを加える解析として期待される²⁶⁾。
- ・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されてきたが、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、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析によりその解像度が飛躍的に改善し、網羅的なレパト

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎盤科学技術組織

アの取得が可能になった。さらに、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ィクスの手法が次々に開発されている。既に大規模データセットを取得した米中の企業から感染症や自己免疫疾患特異的レパトア同定の報告がある。米国ではリンパ系造血器腫瘍の微小残存病変の追跡においてレパトアを用いた診断法がFDAから認可を受けており、今後、がん・自己免疫疾患・神経疾患・感染症など幅広い疾患領域においても進展が期待できる。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ィ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いるが、レパトアも抗原特異性や細胞表現系といった様々な階層が複雑に関係しており、その複雑性・多様性のため未だ理解は十分ではない。レパトアをシーズとした創薬としてがん領域や感染症領域における抗体医薬品や細胞医薬品が期待されるが、さらにワクチンを含む新しい免疫制御法に基づく医薬品やバイオマーカーの開発のため、大規模なデータセット取得と並行し、より高次の情報を組み合わせた免疫プロファイリング技術を用いた解析が今後の鍵になると期待される。1細胞解析技術による表現型や抗原特異性とレパトア情報の同時取得や質量分析を用いた抗体レパトア解析技術など、リッチな情報を取得できる様々なレパトア解析技術が開発されており、我が国からの新規技術開発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^{27), 28), 29), 30)}。わが国ではマウスを中心とする免疫学の蓄積が豊富であり、さらに臨床研究者と質量分析や1細胞解析技術などバイオテクノロジーとバイオインフォマティクスの専門家が連携することで、ユニークなデータセットを構築し極めて広範囲の医学研究において多くの知見が創出されることが期待される。

- 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などの生体内のゴミを貪食する役割程度しか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。特に日本からは線維化や骨破壊に関連する新たなマクロファージサブセットが複数報告されており^{31), 32)}、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ことを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））。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

(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³³⁾、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開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。

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、例えば健常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。

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二次所見の返却などの遺伝情報の扱いにコンセンサスが構築されておらず、この面の遅れはゲノムデータ収集の支障となりうることから、整備は急務である。

(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	○	↘	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 生物製剤市場の拡大により、炎症分野の創業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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> アプタマー製剤などベンチャー企業による新規創業が活発である。 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、アパタセプト、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まっているが、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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 伝統ある免疫学の基礎研究を着実に展開しており、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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 疾患への応用研究に対し、欧州各国のみならず様々な企業が研究費をサポートし、開発研究が進められている。 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ドイツ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。

2.3
俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

中国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、論文の量だけでなく、質について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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 従来、臨床研究が中心であり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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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を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：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) Filiano AJ, et al., “Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour.” *Nature* 535, no. 7612 (2016) : 425-9. DOI : 10.1038/nature18626
- 2) Hori S. “Lineage stability and phenotypic plasticity of Foxp3+ regulatory T cells.” *Immunol. Rev.* 259, no. 1 (2014) : 1592-72. DOI : 10.1111/imr.12175
- 3) Panduro M, Benoist C, and Mathis D. “Tissue Tregs.” *Annu Rev Immunol.* 34 (2016) : 609-633. DOI : 10.1146/annurev-immunol-032712-095948
- 4) Raffin C, Vo LT, and Bluestone JA. “Treg cell-based therapies : challenges and perspectives.” *Nat Rev Immunol.* 20, no. 3 (2019) : 158-72. DOI : 10.1038/s41577-019-0232-6
- 5) Bluestone JA and Tang Q. “Treg cells – the next frontier of cell therapy.” *Science* 362, no. 6411 (2018) : 154-155. DOI : 10.1126/science.aau2688
- 6) Togashi Y, Shitara K, and Nishikawa H. “Regulatory T cells in cancer immunosuppression – implications for anticancer therapy.” *Nat Rev Clin Oncol*, 16, no.6 (2019) : 356-371. DOI :

- 10.1038/s41571-019-0175-7
- 7) Roederer M, et al., “The genetic architecture of the human immune system : a bioresource for autoimmunity and disease pathogenesis.” *Cell* 161, no. 2 (2015) , 387-403. DOI : 10.1016/j.cell.2015.02.046
 - 8) Finucane HK, et al., “Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease- relevant tissues and cell types.” *Nat Genet* 50, no. 4 (2018) : 621-629. DOI : 10.1038/s41588-018-0081-4
 - 9) Zhang F, et al., “Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry.” *Nat Immunol.* 20, no. 7 (2019) : 928-42. DOI : 10.1038/s41590-019-0378-1
 - 10) Arazi A, et al., “The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis.” *Nat Immunol* 20, no. 7 (2019) : 902-914. DOI : 10.1038/s41590-019-0398-x
 - 11) Martic C, et al., “Single-cell analysis of Crohn’s disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy.” *Cell* 178, no. 6 (2019) : 1493-1508. DOI : 10.1016/j.cell.2019.08.008
 - 12) Zelenay S, et al., “Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity.” *Cell*, 162, no. 6 (2015) : 1257-70. DOI : 10.1016/j.cell.2015.08.015
 - 13) Ginhoux F, and Guilliams M., “Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis.” *Immunity.* 44, no. 3 (2016) : 439-49. DOI : 10.1016/j.immuni.2016.02.024
 - 14) Vom Berg J., “Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer’s disease-like pathology and cognitive decline.” *Nat Med.* 18, no. 12 (2012) : 1812-9. DOI : 10.1038/nm.2965
 - 15) Singhal G et al., “Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function : a focused review.” *Front Neurosci.* 8, no. 315 (2014) : 1-13. DOI : 10.3389/fnins.2014.00315
 - 16) Akamatsu et al. “Conversion of antigen-specific effector/memory T cells into Foxp3-expressing Treg cells by inhibition of CDK8/19.” *Sci Immunol.* 4, no. 40 (2019) : eaaw 2707. DOI : 10.1126/sciimmunol.aaw2707
 - 17) Tanoue T, Atarashi K, Honra K. “Development and maintenance of intestinal regulatory T cells.” *Nat Rev Immunol.* 16, no.5 (2016) : 295-309. DOI : 10.1038/nri.2016.36
 - 18) Ito M, et al. “Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery.” *Nature* 565 (2019) : 246-250.
 - 19) Hayatsu, et al. “Analyses of a mutant Foxp3 allele reveal BATF as a critical transcription factor in the differentiation and accumulation of tissue regulatory T cells.” *Immunity.* 47, no.2 (2017) : 268-283.e9. DOI : 10.1016/j.immuni.2017.07.008
 - 20) Okada Y, et al., “Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.” *Nature* 506 (2014) , no. 7488 : 376-81. DOI : 10.1038/nature12873
 - 21) Teri A. Manolio, et al., “Finding the missing heritability of complex diseases” *Nature* 461, (2009) : 747–753.
 - 22) Yang J, et al., “Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height.” *Nat Genet.* 42, no. 7 (2010) : 565-569. DOI : 10.1038/ng.608

- 23) David Holmes, “Unlocking the secrets of adult human height” *Nature* 542 (2017) : 186-190.
- 24) Solveig K. Sieberts, et al., “Crowdsourced assessment of common genetic contribution to predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis” *Nat Commun.* 7, no. 12460 (2016) .
- 25) Khera AV, et al., “Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations.” *Nat Genet.* 50, no. 9 (2018) : 1219-1224. DOI : 10.1038/s41588-018-0183-z
- 26) Ishigaki K, et al., “Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis.” *Nat Genet.* 49, no.7 (2017) : 1120-1125. DOI : 10.1038/ng.3885
- 27) 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 (2018) : 668. DOI : 10.3389/fimmu.2018.00668
- 28) Nitta T, et al., “Human thymoproteasome variations influence CD8 T cell selection.” *Sci Immunol.* 2, no. 12 (2017) : ean5165. DOI : 10.1126/sciimmunol.aan5165
- 29) Hosoi A, et al., “Increased diversity with reduced “diversity evenness” of tumor infiltrating T cells for successful cancer immunotherapy.” *Sci Rep.* 8, no. 1058 (2018) . DOI : 10.1038/s41598-018-19548-y
- 30) 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, no. 1 (2017) : 3663. DOI : 10.1038/s41598-017-03855-x
- 31) Satoh T, et al., “Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis.” *Nature* 541, no. 7635 (2017) : 96-101. DOI : 10.1038/nature20611
- 32) Hirao A, et al., “Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1.” *Nat Immunol.* 20, no. 12 (2019) : 1631-1643. DOI : 10.1038/s41590-019-0526-7
- 33) B. R. Sabari, et al., “Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control.” *Science* 361, no. 6400 (2018) : eaar3958. DOI : 10.1126/science.aar3958

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 (生理・恒常性)
 基礎・盤科学技術組織

2.3.2 生体時計・睡眠

(1) 研究開発領域の定義

生体のほとんどの生理現象において、24時間周期で変動する概日リズムが見られる。2017年のノーベル医学・生理学賞は、概日リズムを制御する体内時計（概日時計）の基盤である時計遺伝子の発振機構の発見に対して贈られた^{1), 2)}。時間は目に見えず実態がない（=物質ではない）にも関わらず、生物はそれを定量的な情報としてあらゆる生命活動に利用している。地球の自転周期への適応を起源とする体内時計の役割は、単に昼夜の区別をするにとどまらない広がりを持つことがわかってきた。その分子メカニズムとして、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、体内時計と、睡眠、生活習慣病、栄養、老化、ストレス、免疫などとの、分子レベルでの解明が急速に始まりつつあり、また健康・医療への応用も始まりつつある。本研究開発領域は、「時間情報」を巡る精巧かつ柔軟な体内時計の秩序だった動作原理から健康・疾患への展開までを包含するものである。

(2) キーワード

生体リズム、時計遺伝子、時間の情報化、睡眠科学、時間栄養学、時間薬理学、時間免疫学、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]

地球の自転周期への適応を起源とする体内時計は、生物の普遍的原理として、幅広い生物学において大きなインパクトを与え続けてきた。1971年にBenzerが概日リズムに着目し行動遺伝学の確立に成功したことを皮切りに、1983年に川村らが視交叉上核組織移植による行動リズム回復という現在の細胞移植による脳機能回復に繋がる成果をあげ、1994年にTakahashiらがマウス行動遺伝学の成功と哺乳類時計遺伝子の発見、2005年に近藤孝男らがシアノバクテリアにおけるKaiタンパク質とATPのみで構成される24時間周期の創出、など生物の理解を大きく進展させ、ノーベル賞級と評価される貢献を積み重ねてきた分野である。

現代社会の現実を目を向けると、わが国の夜勤を含むシフトワークに従事する労働者は、2012年の統計で全労働者のうち21.8%、約1,200万人に達し、近年の都市機能の24時間化に伴い、その数はさらに増え続けている³⁾。交替制勤務は様々な疾患リスクの上昇と相関することが疫学研究から明らかになっているが、有効な対策の実現には至っていない。さらに、急速に進む24時間社会やIT化社会は、その多大な恩恵の陰で、子どもや妊婦も含む様々な世代における概日リズム障害の影響が懸念されている。21世紀の医療は個別予防が中心になると考えられるなか、概日リズム・体内時計の不全による健康問題は喫緊の社会的課題である。

体内時計は、時計遺伝子が構成する転写・翻訳のフィードバックループを基本骨格とし、細胞の生理機能に基本的な時間秩序を与える。体内時計は全身の細胞に備わる普遍的な細胞機能であるが⁴⁻⁶⁾、受精卵や初期胚には時計遺伝子のリズムは見られず、発生初期には体内時計は未形成である^{7), 8)}。時計遺伝子を基盤とした概日リズム制御系は、発生発達の過程を通し細胞・組織・個体レベルと階層を超えて自律的に成立していく^{7), 8)}。地球の自転周期に伴う環境変化への適応機構として進化してきた体内時計は、外部環境とのイン

ターフェースとして生体恒常性維持を担うが、胎児期を含め体内時計への外部環境の影響の解明は重要な課題である。

時計遺伝子の転写・翻訳フィードバックループを指す転写クロックは、実体のない時間情報を生物が利用可能な物質情報に変換する極めて巧妙なメカニズムであるが、転写クロックだけでは生理的に有効なリズム発現には不十分で、細胞内外からの様々なシグナルもリズム形成・維持に必須である⁹⁾。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%¹⁰⁾、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¹¹⁾。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本質、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、つまり日常生活の中での生体恒常性維持機構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]

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。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24時間周期のリズム現象が再構成できることが明らかとなった¹²⁾。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¹³⁾。

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部位にメチル基が付加される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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。この発見は、家族性睡眠相前症候群(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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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^{18), 19)}、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²⁰⁾。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²¹⁾。

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²²⁾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^{23), 24)}、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²⁵⁾。このことから、cAMPという代謝制御機構が、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。

ノーベル委員会の委員であるホッグは、2017年のノーベル賞発表と同時に社会的課題の解決に至っていない現状について、ロイター通信記者に「継続的に体内時計に従わない生活を続ければ一体何が起こるだろうか?医学研究はいまもその答えを探し続けている。」と述べている。さらに、2017年のNature誌に掲載されたコラムにも、「30年間にわたる体内時計の分子メカニズム研究に進展にもかかわらず、我々は未だに人々の健康のためにどのようにすれば良いかを知らない²⁶⁾」と、これまでの分子メカニズム研究が社会的課題の解決につながっていないことが指摘されている。これは、時計遺伝子を中心とする分子機構の研究と、社会的課題となっている「概日リズム障害」の病態理解の研究が、必ずしも一貫性を持ったゴールを共有できていなかったことを示唆している。この両者をつなぐことは簡単ではないが、近年、この概日リズム障害の病態成立につながる恒常性破綻機序解明に向けた挑戦が始まっている。例えば、「マウスコホート研究」と名付けられた、交替制勤務者のように慢性的に体内時計が乱れる状況を再現した動物モデル実験系を用い、約20ヶ月に亘って体内時計の適応限界を超えた明暗シフト条件下でマウスを飼育した場合、寿命が有意に短縮することが示された²⁷⁾。その背景に免疫老化の亢進や慢性炎症といった免疫恒常性の破綻が存在することが明らかになった²⁷⁾。この研究は、体内時計の乱れが少ない「適応可能なシフト条件」ではマウスの寿命の短縮が見られなかったことも同時に報告している²⁷⁾。社会実装可能なソリューションを考える上では、このような科学的エビデンスは重要である。他にも、約2年間の適応不能な明暗シフト環境で飼育されたマウスにおいて、肝細胞がんの発生が有意に増加することが報告されている²⁸⁾。長期にわたる体内時計の不全状態が様々な生命機能の恒常性破綻につながる仕組みを具体的に検討する挑戦が始まっている。

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、長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²⁹⁾。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³⁰⁾。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。このような明暗が攪乱された環境では、8-12ヶ月齢のマウスにおいて性周期が乱れ不妊になることも示されている。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³¹⁾。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³²⁾、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³³⁾、CKDにおいて腎-肝-腎連関と時計遺伝子が関与していることを明らかにした事例³⁴⁾など、様々な萌芽的研究が進められている。時計遺伝子の多型と疾患との関連では、GWAS解析で*Cry2*のSNPが空腹時高血糖と2型糖尿病と関連する遺伝子の1つとして抽出された³⁵⁾。また別のGWAS解析では、メラトニンの受容体2をコードするMTNR1B遺伝子のSNPがインスリン分泌不全、妊娠糖尿病、2型糖尿病と関連していた³⁶⁾。

最も強い体内時計の同調刺激は光であるが、食事のタイミングも体内時計の同調にとって重要である。最近、食事の量だけでなくタイミングが重要であるとする時間栄養学が発展している。動物実験では、摂食する時間を活動期のみ制限すると1日を通じて摂食できる場合と比較し、代謝性疾患のリスクが下がり、このことに体内時計の発現パターンが関与していることが示されている³⁷⁻³⁹⁾。筋肉量が低下するサルコペニアは高齢者のフレイルの原因として重要である。絶食は筋萎縮を誘発するが、マウスの実験において活動期の絶食は休息期の絶食に比較して、IGF-1濃度の低下がより著明であり筋萎縮を誘発した⁴⁰⁾。さらにヒトの疫学研究でも、朝食を摂らないことと、夜遅く食事をする摂食パターンが心血管イベントの発症に関連することが示されている⁴¹⁾。疫学研究の結果のみでなく、健康な人で前向きに摂食時間のパターンを変化させた研究でも、数日間ほど摂食リズムが乱れるだけで心血管系のリスクが上昇することが示されている⁴²⁾。さらにスマートフォンを用いて被験者の摂食時間をモニターした研究では、50%以上の被験者において1日の中で摂食している時間が15時間以上にわたっていた。そして摂食の時間を1日の中で活動期の11時間以内に制限したところ、カロリー摂取は同じでも体重が減少し睡眠も改善した⁴³⁾。また、冬眠に近い日内休眠という状態が知られており、視床下部の人為的な神経回路操作によってマウスを冬眠様状態に誘導できることが示された⁴⁴⁾。

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研究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により、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⁴⁵⁾。また、既存の承認薬を用いたドラッグ・リポジショニングによる新たな概日リズム調整薬としての作用が期待される化合物も同定されている⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾、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⁴⁹⁾、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。体内時計の観点から疾患をとらえて治療に生かすことは時間治療と呼ばれる。薬物の吸収や代謝に日内変動があることや、疾患の発症に好発時刻があることを考慮して投薬時刻を工夫することは既に広く行われている。さらにはがん細胞の増殖と、抗がん剤の代謝に概日リズムが認められることを利用して、最大限の効果と最小限の副作用をめざした時間治療も行われている。最近、大動脈弁置換術を午前中に施行した群は、午後施行した群より予後が悪いということが示された⁵⁰⁾。この事実自体はまだ一施設での報告なのでさらなる検証が必要であるが、その機序として手術時の心臓の虚血再灌流への感受性の日内変動が、時計遺伝子によって調節されている転写因子Rev-Erb α によって制御されているためであることが示された。さらにRev-Erb α を修飾する薬剤で手術時間による差が認められなくなることが動物実験で示され、体

体内時計を修飾する薬剤の治療への応用の今後の方向性を示している。その他 DBP/E4BP4 は体内時計の標的遺伝子群の発現を調節する転写因子であるが、DBP/E4BP4 の活性を修飾する化合物が体内時計を修飾することにより、代謝に対して影響することも示されている⁵¹⁾。

体内時計を修飾する既存薬のスクリーニングも行われている。その結果、1,000 個の既存薬のうち 46 個が体内時計の周期を長くし、13 個が周期を短くし、約 5% が体内時計に影響することが明らかになった。その中で dihydroepiandrosterone は周期を短くし、マウスの実験では 6 時間前倒しされた時差を早く戻すことができた⁵²⁾。この結果は、現在使用されている薬でも体内時計に及ぼしている影響を考慮する必要性を示すのみでなく、今後これらの既存薬の中から副作用が少なく、体内時計の修飾ができる薬が発見されることにも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]

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、およびそこから得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。

さらに、ヒトの生体情報を、疾患発症リスク評価および行動変容につなげ、個人レベルの健康管理に活用するため、パーソナル・ヘルスデータの重要性が高まっている。近年、様々なウェアラブル端末によって取得された個人の生理機能データが自分のスマホに蓄積され、そのデータをもとに健康管理を行うという「セルフマネジメント」という考え方が急速に広がっている。しかし、現在のところ、これらのパーソナル・ヘルスデータを正しく有効に解釈する「基準」や「予後予測」が未確立である。人工知能などの解析ツールを駆使した時系列ビッグデータ解析技術と社会実装に向けたアプリケーションの開発が急務であり、日本でも具体的な取り組みが始まっているところである。

[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 2012 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。また、戦略的創造研究推進事業 ERATO 「上田生体時間プロジェクト」が 2020 年より開始され、時間科学研究に対するファンディングが着実に拡大傾向にある。

(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、その戦略的な推進が課題となっている。特に、非侵襲生理機能測定データのようなマクロな指標と、体内時計を中心とする生体内・細胞内の分子ネットワークによる恒常性維持機構を紐付けた、科学的エビデンスに基づくバイオマーカーの同定が、疾患発症リスクの評価と予防的介入を進める上で鍵となる。

時間科学のテーマとしては、24時間の体内時計のみならず、異なる周期の生物時計に目を向ける必要がある。季節性変動を制御する概年リズムは、概日リズムとの関連も深く、ヒトにおける季節性気分障害などの疾患や代謝の変化、様々な動物に見られる冬眠や季節性繁殖、多くの植物に見られる花芽の形成制御など、波及効果も大きい分野である⁵³⁾。さらに、脊椎動物の発生制御に必須の生物時計である分節時計（体節時計）は、2時間周期（マウス）～4時間周期（ヒト）のウルトラディアン・リズムを生み出す。分節時計を制御するHes7遺伝子などがフィードバックループを形成し、それぞれの種に特有の周期でリズムを刻んでいる⁵⁴⁾。現在のところ、分節時計と24時間周期の体内時計との関連については全く分かっていないが、発生制御との関連も含め「生物の時間情報活用原理」を統合的に理解することは生物の根源的な成り立ちの理解につながる大きな意味がある。

(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健康維持が近い関係にあり、また創薬研究とも関係が深まりつつある。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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 哺乳類のリズムセンタ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Per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kai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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 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DBを有し、世界屈指である。さらに、ゲノムDBも既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。

2.3 俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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步リードする。 光だけで無く、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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ヒトを対象にした、睡眠研究は、世界で並ぶものはなく、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薬剤の開発を積極的に進めている。
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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をいち早く提唱し研究を進めている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 主要大学内に睡眠やリズムに関するKey Laboratoryを設置し、国家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きている。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	×	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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研究者も見られる。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

参考・引用文献

- 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巻11号(2017):968-971.
- 2) N. Pollard and B. Hirschler, "How we tick : U.S. 'body clock' scientists win Nobel medicine prize." *REUTERS science news*, October 2, 2017. <https://www.reuters.com/article/us-nobel-prize-medicine-idUSKCN1C70Y7> (2020年12月23日アクセス)
- 3) 久保達彦. 「わが国の深夜交代制勤務労働者の推計」『J. UOEH』36巻4号(2014):273-276. doi : 10.7888/juoeh.36.273
- 4) A. Balsalobre, F. Damiola and U. Schibler, "A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells". *Cell* 93, no. 6 (1998) : 929-937. doi : 10.1016/S0092-8674 (00) 81199-X
- 5) S. Yamazaki et al., "Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats", *Science* 288, no. 5466 (2000) : 682-685. doi : 10.1126/science.288.5466.682
- 6) K. Yagita et al., "Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts", *Science* 292, no. 5515 (2001) : 278-281. doi : 10.1126/science.1059542
- 7) K. Yagita et al., "Development of the circadian oscillator during differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, no. 8 (2010) : 3846-3851. doi : 10.1073/pnas.0913256107
- 8) Y. Umemura et al., "Involvement of post-transcriptional regulation of Clock in the emergence of circadian clock oscillation during mouse development", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, no. 36 (2017) : E7479-E7488. doi : 10.1073/pnas.1703170114
- 9) S. Yamaguchi et al., "Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus", *Science* 302, no. 5649 (2003) : 1408-1412. doi : 10.1126/science.1089287
- 10) N. Koike et al., "Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals", *Science* 338, no. 6105 (2012) : 349-354. doi : 10.1126/science.1226339
- 11) K. L. Eckel-Mahan et al., "Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, no. 14 (2012) : 5541-5546. doi : 10.1073/pnas.1118726109
- 12) M. Nakajima et al., "Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation in vitro", *Science* 308, no. 5720 (2005) : 414-415. doi : 10.1126/science.1108451
- 13) J. Abe et al., "Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock", *Science* 349, no. 6245 (2015) : 312-316. doi : 10.1126/science.1261040
- 14) J. M. Fustin et al., "RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock", *Cell* 155, no. 4 (2013) : 793-806. doi : 10.1016/j.cell.2013.10.026
- 15) J. M. Fustin 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, no. 23 (2018) : 5980-5985. doi : 10.1073/pnas.1721371115
- 16) H. Terajima et al., "ADARB1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm",

- Nat. Gen.* 49, no. 1 (2017) : 146-151. doi : 10.1038/ng.3731
- 17) O. Tataroglu et al., “Calcium and SOL Protease Mediate Temperature Resetting of Circadian Clocks”, *Cell* 163, no. 5 (2015) : 1214–1224. doi : 10.1016/j.cell.2015.10.031
- 18) M. Toledo et al., “Autophagy regulates the liver clock and glucose metabolism by degrading CRY1”, *Cell Metab.* 28, no. 2 (2018) : 268-281. doi : 10.1016/j.cmet.2018.05.023
- 19) D. Guan et al., “Diet-induced circadian enhancer remodeling synchronizes opposing hepatic lipid metabolic processes”, *Cell* 174, no. 4 (2018) : 831-842. doi : 10.1016/j.cell.2018.06.031
- 20) M. Doi et al., “Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6”, *Nat. Med.* 16, no. 1 (2010) : 67-74. doi : 10.1038/nm.2061
- 21) M. Doi et al., “Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour”, *Nat. Commun.* 7 (2017) : 10583. doi : 10.1038/ncomms10583
- 22) T. Roenneberg, “Chronobiology : the human sleep project”, *Nature* 498, no. 7455 (2013) : 427-428. doi : 10.1038/498427a
- 23) Y. Hu et al., “GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 10448. doi : 10.1038/ncomms10448
- 24) J. M. Lane et al., “Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 10889. doi : 10.1038/ncomms10889
- 25) M. Doi et al., “Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus”, *Nat. Commun.* 2 (2011) : 327. doi : 10.1038/ncomms1316
- 26) C. Adams, E. Blacker and W. Burke, “Night Shifts : Circadian biology for public health”, *Nature* 551, no. 7678 (2017) : 33. doi : 10.1038/551033b
- 27) H. Inokawa et al., “Chronic circadian misalignment accelerates immune senescence and abbreviates lifespan in mice”, *Sci. Rep.* 10, no. 1 (2020) : 2569. doi : 10.1038/s41598-020-59541-y
- 28) N. M. Kettner et al., “Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis”, *Cancer Cell* 30, no. 6 (2016) : 909-924. doi : 10.1016/j.ccell.2016.10.007
- 29) J. L. Kwapis et al., “Epigenetic regulation of the circadian gene *Per1* contributes to age-related changes in hippocampal memory”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 3323. doi : 10.1038/s41467-018-05868-0
- 30) M. Brancaccio et al., “Astrocytes control circadian timekeeping in the suprachiasmatic nucleus via glutamatergic signaling”, *Neuron* 93, no. 6 (2017) : 1420-1435. doi : 10.1016/j.neuron.2017.02.030
- 31) N. N. Takasu et al., “Recovery from Age-Related Infertility under Environmental Light-Dark Cycles Adjusted to the Intrinsic Circadian Period”, *Cell Rep.* 12, no. 9 (2015) : 1407-1413. doi : 10.1016/j.celrep.2015.07.049

- 32) S. Koyanagi et al., “Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia”, *Nature Commun*, 7 (2016) : 13102. doi : 10.1038/ncomms13102
- 33) N. Matsunaga 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, no. 13 (2018) : 3698- 3708. doi : 10.1158/0008-5472
- 34) N. Matsunaga et al., “Inhibition of G0/G1 switch 2 ameliorates renal inflammation in chronic kidney disease”, *EBioMedicine* 13 (2016) : 262-273. doi : 10.1016/j.ebiom.2016.10.008
- 35) J. Dupuis et al., “New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk”, *Nat. Genet.* 42, no. 2 (2012) : 105-116. doi : 10.1038/ng.520
- 36) N. Bouatia-Naji et al., “A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk”, *Nat. Genet.* 41, no. 1 (2009) : 89-94. doi : 10.1038/ng.277
- 37) G. C. Melkani et al., “Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders”, *J. Physiol.* 595, no. 12 (2017) : 3691-3700. doi : 10.1113/JP273094
- 38) S. Gill et al., “Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in *Drosophila*”, *Science* 347, no. 6227 (2015) : 1265-1269. doi : 10.1126/science.1256682
- 39) M. Hatori et al., “Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet”, *Cell Metab.* 15, no. 6 (2012) : 848-860. doi : 10.1016/j.cmet.2012.04.019
- 40) L. E. Cahill et al., “Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals”, *Circulation* 128, no. 4 (2013) : 337-343. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474
- 41) T. Abe et al., “Food deprivation during active phase induces skeletal muscle atrophy via IGF-1 reduction in mice”, *Arch. Biochem. Biophys.* 677 (2019) : 108160. doi : 10.1016/j.abb.2019.108160
- 42) C. J. Morris et al., “Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, no. 10 (2016) : E1402-E1411. doi : 10.1073/pnas.1516953113
- 43) S. Gill and S. Panda, “A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits”, *Cell Metab.* 22, no. 5 (2015) : 789-798. doi : 10.1016/j.cmet.2015.09.005
- 44) T. M. Takahashi et al., “A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents”, *Nature* 583, no. 7814 (2020) : 109–114. doi : 10.1038/s41586-020-2163-6
- 45) T. Hirota et al., “Identification of small molecule activators of cryptochrome”, *Science* 337, no. 6098 (2012) : 1094-1097. doi : 10.1126/science.1223710
- 46) T. K. Tamai et al., “Identification of circadian clock modulators from existing drugs”, *EMBO Mol. Med.* 10, no. 5 (2018) : e8724. doi : 10.15252/emmm.201708724

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 (生理・恒常性)
 基礎盤科学技術組織

- 47) Y. Yamaguchi et al., “Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag”, *Science* 342, no. 6154 (2013) : 85-90. doi : 10.1126/science.1238599
- 48) H. W. Chao et al., “Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1- Erk1/2 signaling pathway”, *Nat. Commun.* 8, no 1 (2017) : 2238. doi : 10.1038/s41467-017-02207-7
- 49) M. Doi et al., “Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour”, *Nat. Commun.* 7 (2016) : 10583. doi : 10.1038/ncomms10583
- 50) D. Mouton et al., “Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erbalpha antagonism : a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study”, *Lancet* 391, no. 10115 (2018) : 59-69. doi : 10.1016/S0140-6736 (17) 32132-3
- 51) B. He et al., “The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome”, *Cell Metab.* 23, no. 4 (2016) : 610-621. doi : 10.1016/j.cmet.2016.03.007
- 52) T. K. Tamai et al., “Identification of circadian clock modulators from existing drugs”, *EMBO Mol. Med.* 10, no. 5 (2018) : e8724. doi : 10.15252/emmm.201708724
- 53) Nakao et al., “Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response”, *Nature* 452 (2008) : 317-322. doi : 10.1038/nature06738
- 54) K. Yoshioka-Kobayashi et al., “Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock”, *Nature* 580, no. 7801 (2020) : 119-123. doi : 10.1038/s41586-019-1882-z

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 (生理・恒常性)
 基礎・基盤科学技術組織

2.3.3 老化

(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。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、機能低下、細胞老化、ミトコンドリア機能障害、オートファジー、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・シンガポール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もない、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ている。

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。まさに超高齢社会に突入してい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罹患率の上昇と個体の機能不全の増大は、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。

[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ている。2013年にCai、Imaiのグループが、哺乳類における老化・寿命の制御中核が、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が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を使い、全身の老化形態を制御すること³⁾、一方、Imaiのグループは、脂肪組織から分泌されるeNAMPT

(extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase) が、視床下部の NAD 合成および機能を支え、その結果、健康寿命を延伸することを報告している⁴⁾。現在もなお、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っている。加えて、視床下部自体の老化・寿命制御における機能解析として、一細胞レベルで遺伝子発現の網羅的解析などが報告されている。一方、遺伝子レベルの解析のみではさらなる大きな発見には繋がらず、現在では、睡眠などの視床下部の生理学的機能調節に着目した新たなアプローチから、中枢性の老化・寿命制御機構が明らかにされようとしている。

・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⁵⁾ などとの関連がこれまでに報告されている。ミトコンドリアにおける酸化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る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、寿命の延伸が起こることが示されている¹¹⁾。最近、神経特異的な histone 3 lysine 9 methyltransferase を介した生物間に共通したエピジェネティックなミトコンドリア活性の制御機構も明らかになってきており¹²⁾、脳内の mitonuclear protein imbalance の制御への関与も注目される。

・老化関連病態における細胞老化の重要性

細胞は一定の回数細胞分裂を繰り返して増殖した後、不可逆的に増殖を停止し、非常に多彩な機能変化を示す。この現象は今日「細胞老化 (cellular senescence)」と呼ばれ、1950 年代から研究が続けられ、現在も最も重要な研究課題の一つである。ヒトの細胞老化の原因としては、テロメア長の短縮や、がん遺伝子の活性化、酸化ストレスなど非常に多くの生理的・病理的要因によって誘導されることが明らかにされ、個体老化の過程で老化細胞は様々な臓器で生じ体内に蓄積することが明らかにされてきた。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おり、この性質は 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 因子を介して周囲に炎症反応を惹起することで、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いる^{13), 14)}。近年、細胞老化に伴うエピゲノム変化や老化細胞で細胞質に蓄積する核外 DNA によって細胞質核酸センサー (cGAS/STING) が活性化され、SASP の増悪化が引き起こされることが報告されている^{15), 16)}。加えて、老化細胞の代謝的な特徴も明らかになってきており¹⁷⁾、老化細胞を体内から除去することで様々な老化関連疾患の病態を改善し、寿命を延伸させることができることが数々報告されている^{18), 19)}。一方で、血管内皮細胞の場合には、細胞老化の特徴を示す細胞が、老化の過程で肝臓や血管周囲組織の機能を保つ上で重要な役割を果たしていることも報告されてお

り²⁰⁾、老化細胞の除去に関しては今後のさらなる注意深い研究が必要であると考えられる。

・体循環因子と老化関連疾患の関り

若齢と高齢マウスのヘテロ接合により体循環を共有することで、高齢マウスの臓器が若齢マウスのように変化すること、また高齢マウスの血液によって老化の表現型を誘導することから、体循環システムに含まれる因子によって老化の表現型が制御されている可能性が示されている^{21), 22)}。また最近、加齢と共に体内に蓄積した老化細胞ではエクソソームなどの細胞外小胞の分泌が亢進することや²³⁾、細胞外小胞に含まれるタンパク質・脂質・核酸などが老化の表現型を制御する可能性が新たに見出され²⁴⁾、体循環因子が臓器連関に関わることが注目を集めている。

・Microbiome と老化の関係に関する新たな展開

近年、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Wangのグループは、線虫において、腸内細菌が産生する多糖類の一種である colanic acid が、ホストである線虫・ショウジョウバエの mtUPR を活性化することによって寿命を延伸することを見出した²⁵⁾。また、大谷、原のグループは、肥満が腸内細菌叢を変化させ、deoxycholic acid の産生を上昇させることにより、肝臓の stellate cells 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²⁶⁾。また、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²⁷⁾。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、最近、早老症マウスに生じる腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) を改善させると、寿命が有意に延伸することが報告された²⁸⁾。また、腸内細菌叢が神経変性疾患の発症・進展へも影響しうる知見も報告され^{29), 30)}、脳-腸内細菌叢連関の老化制御への関与は、今後さらに研究が行われていくものと思われる。

・オートファジー活性経路の老化制御への役割

オートファジー活性は、マウスの様々な臓器・組織において加齢に伴い低下する。Levinのグループは、Bcl2との結合が阻害されることでオートファジーが活性化された Beclin1 変異マウス³¹⁾、吉森のグループは、Beclin1 と結合するオートファジー活性抑制因子 Rubicon 活性が抑制されたマウス³²⁾ ではオートファジーが活性化され寿命が有意に延伸することを報告した。これらの報告から、オートファジーの活性化機序を直接調節することで寿命延伸に繋がることが証明された。また、オートファジー活性化が寿命を延伸することは、線虫やショウジョウバエにおいても報告されている³²⁾。一方、オートファジー活性の作用には性差や臓器特異的な作用がある可能性があることも示唆されており、今後、臓器・組織特異的な作用検討が進むことが予想される。

【老化を遅らせ、寿命をのばす創薬研究】

・Senolytics と senostatics の開発

上述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) の開発が進行している。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³³⁾。その後も老化細胞のアポトーシス抵抗性に着目し BCL-2 ファミリー、PI3K/AKT、p53/FOXO2、

HSP90、HIF1aなどを標的とした新たな senolytics が同定されるとともに³⁴⁾、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ぐことや³⁵⁾、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³⁶⁾。また、CAR-T細胞を利用して老化細胞を除去する試みや³⁷⁾、老化細胞が加齢性疾患の発症に関与する原因の一つであるSASPを標的としたsenostaticsの開発も進められている。日本においてはオートファジーを標的とすることで老化細胞を除去する薬剤³⁸⁾ や老化細胞を除去するワクチンの開発³⁹⁾ が進められている。

・ 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のが、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) である。NRについては、すでに10報近い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ものの、現時点までにNR単体でのヒトにおける有効性は確認されていない。NMNに関しては、慶應義塾大学において単回投与の安全性が検証され⁴⁰⁾、ワシントン大学 (ミズーリ州セントルイス) で行われた臨床試験が終了した段階である。NRは米国 ChromaDex社が生産、販売しているが、NMNの開発、製品化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社が世界に先駆けてそれを実現した。

・ 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、寿命を延伸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⁴¹⁾。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 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⁴²⁾。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 を阻害し、老齢の被験者においてウイルス感染の罹患率を低減させることを報告した⁴³⁾。2018年より、ノバルティス社の rapalog の開発は、スピントフカンパニーである resTORbio にライセンスされ、開発が続行している。

【生理学的老化のバイオマーカーおよび biometric の開発】

ヒトの健康寿命を延伸するためには、第一に、生理学的年齢を的確に把握することが重要であり、そのための指標となる biometric やバイオマーカーを確立することも老化研究分野における大きな課題の一つである。これまでに、握力、歩容、免疫能、テロメア長、終末糖化産物、細胞老化、DNAメチル化⁴⁴⁾ などがヒトの生理学的年齢の計測方法として提案されている。この中でも、DNAメチル化が最も有望な生理学的年齢のバイオマーカーとして挙げられている。しかしながら、DNAメチル化測定には血液もしくは組織検体の採取が

必須であり、加えて、費用が高く、計測時間が長いことが難点である。最近、米国のElysium社によって唾液をサンプルとしたDNAメチル化測定による老化度評価の方法が開発された。また最近では、非侵襲的な生理学的年齢の計測方法の開発研究も進んでおり、将来的な応用に期待が寄せられる。例えば、Jing-Dong Jackie Hanのグループは、ヒトの顔の3D画像を定量化し得られた顔の特徴から生理学的年齢が認証しうる可能性を報告した⁴⁵⁾。また、近年、高齢者の脆弱性あり(フレイル)の指標となるFrailty Index (FI)が、臨床において簡便で非侵襲的な生理学的年齢の計測で、且つ、死亡予測としてはDNAメチル化よりも精度が高く⁴⁶⁾、注目されている。最近、大規模な長期マウス実験でも、マウス版FIが健康寿命と個体寿命を有意に反映していることが報告されている⁴⁷⁾。

【その他の概況】

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、制御因子として、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。カロリー制限に関する研究は古く、現在も盛んに行われている。最近の知見では、米国NIHのde Caboのグループが、摂餌量やカロリーは制限せずに摂餌時間のみ活動期に限定する一食給餌も、健康寿命および個体寿命を有意に延伸することを報告した⁴⁸⁾。また、TCA回路の代謝産物である α ケトグルタル酸カルシウム塩を含む食餌を中年齢マウスに与えると、FIから算出される生物学的年齢が低く、SASPが抑制され、健康寿命が有意に延伸し⁴⁹⁾、ヒトにおいても、隔日絶食が安全性の高い老化への介入となりうる知見が報告され^{50), 51)}。臨床応用が大いに期待されるが、未だ根本的なメカニズム解明が課題である。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⁵²⁾、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”ばかりでなく、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⁵³⁾。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⁵⁴⁾。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⁵⁵⁾、糖代謝を標的とするアカルボース、メトフォルミン⁵⁶⁾などがあり、今後の動向が注目される³⁶⁾。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^{33), 35)}、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、個人の投資家の中にも、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。

- ・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、米国Cold Spring Harbor Laboratoryにおいて、“Molecular Mechanisms of Aging”が開催された。また、2019年7月に米国において、Gordon Research Conference “Biology of Aging ”が開催された。さらに2020年9月には、Cold Spring Harbor Laboratoryにおいて、“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。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”は、その一例である。また、2019年3月にAMED老化メカニズムの解明・制御プロジェクトにおいて、シンポジウム“生物は加齢とともにどのように変化するのか：最先端研究から見てきたもの”、2020年11月には、AMED老化メカニズムの解明・制御プロジェクトと一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン(LINK-J)共催により、“老化研究の最前線（1）：老化研究産学連携シンポジウム”が開かれた。加えて、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、ヒューマンサイエンス振興財団主催「老化のメカニズムを知り、加齢性疾患の新たな創薬の可能性を探る!」、2019年1月）。
- ・2019年3月に、老化・寿命研究の第一線の研究者が中心となり、一般社団法人「プロダクティブ・エイジング研究機構」(Institute for Research on Productive Aging : IRPA) が設立され、活動を開始した。世界最先端の老化・寿命研究を推進し、その成果を世界に先駆けて社会実装することによって、『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、個人生活でも社会に対する貢献でも生産的に活動する』健康長寿社会の実現を目指している。2020年11月には、その設立を記念して、第1回老化研究国際シンポジウム (The Inaugural International Symposium on Aging Research : ISAR)、および市民公開講座が開催された。
- ・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、現在、飛躍的に成長している。
- ・2021年1月にNature Publishing Groupが新たにNature Agingを創刊することを発表した。今後ますます老化研究への注目度が高まることが予測される。
- ・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。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 基礎盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

- ・蘇州に Cold Spring Harbor Conference Asia が設立された。基礎老化シンポジウムが隔年開催され、2019年には、“Stem cell, Aging and Rejuvenation” が開催された。
- ・2021年に第6回 International Cell Senescence Association (ICSA) Conference が大阪で開催予定である。 <https://www.cellsenescence.info/>

[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た。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の準備が進んでいる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り、社会的に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

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。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医学的・社会科学的アプローチも欠かせない。よって、特に、(a) 老化・寿命の基礎的研究の推進、(b) 加齢疾患の発症を抑え、あるいは遅延する先制医療研究、(c) 基礎研究の成果を新しい治療法開発に結び付ける橋渡し研究、併せて(d) 老化生命科学研究と連携した高齢者の行動・社会心理科学的研究の推進を重点課題として設定すべきである。

・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・シンガポールとともに、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

上述したその他の課題2点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、人材交流を活発化し、最先端の情報を常に共有する体制を築く必要がある。さらに、設立した研究拠点を中心に国際学会などを定期的に開催し、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である。一方、超高齢化社会を目前にした我が国にとっては、設立した研究拠点に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。また民間の力を活用した「プロダクティブ・エイジング研究機構」のような組織が日本にも誕生したということは、産官学の多面的な協力体制を構築していく上でも、非常に重要な試みであると考えられる。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	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 老化研究を標榜する機関としては国立長寿医療研究センター、東京都健康長寿医療センター研究所、東北大学加齢医学研究所がある。疾患研究が中心であり、規模は十分でない。 ・ 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。 ・ 2020年11月に一般社団法人プロダクティブ・エイジング研究機構(IRPA)設立記念として第1回老化研究国際シンポジウムおよび公開市民講座がWEB開催された。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 認知症関連の研究開発は高い社会ニーズ、政策対応の必要性から、複数の企業が国研、大学などと連携して研究を進めているが、その研究支援の不確実性を含め、米国、欧州と比較して十分な研究体制とは言えない。 ・ 日本老年医学会は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いえない。 ・ 「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	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、日本や欧州各国と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。 ・ 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。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 基礎基盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ NIAが2004年より研究者から提案された各種薬剤、化合物のマウスの寿命の延伸効果を解析する Interventions Testing Programを主導している。 ・ 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・寿命分野における”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。 ・ 2019年 Libella Gene Therapeutics社はpay-to-play方式を採用し、参加に同意した被検者がコロンビアの病院へ移ってテロメアを伸長させる遺伝子治療を受ける臨床試験を開始した。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 英仏独には先進的な老化研究者が多い。ロンドン大学 Health Aging研究所はDavid Gemsを筆頭に極めて高水準の老化寿命研究を続けている。オランダのライデン大学の老化研究組織が高齢者の脳イメージングなど、多角的に老化脳研究を牽引。アムステルダム自由大学では1万人を超す長期縦断研究を展開。イタリアのボローニャ大学のProf. AntonelloLorenzini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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製薬企業、栄養関係の臨床応用開発は上昇傾向にある。ネスレ社、アボット社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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全体のレベルは高くないが、Zhouの早老症研究、Hanのシステムバリ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、国立長寿医療研究センター、長崎大学を中心に積極的な交流を図っている。

2.3
俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 成果面から判断するのは困難。しかし、大学、研究所関連での積極的な海外人材登用の積極性からも上昇傾向であると考えべき。 ・ 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。 ・ 2020年中国企業のリージェントパシフィック社はAIを活用して長寿研究を行う「Deep Longevity」を買収し、今後深層学習を用いて老化研究を推進することを発表した。
韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1990年代に老化学会が組織され、酸化ストレス、細胞老化などの研究が行われてきた。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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究開発面では美容面（皮膚、酸化ストレスなど）に偏った傾向がみられる。 ・ 認知症を含め神経変性疾患についての研究も国際学会などで散見されるが、臨床応用への道は現在のところ、活発な活動としては見えてこない。 ・ 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。
シンガポール	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ National University SingaporeはKey AreaとしてAgeing研究を掲げ研究所・研究センターを統合し老化研究に力を入れている。 ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）とシンガポール科学技術研究庁（A*STAR）は合同で、「医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業として実施する戦略的国際共同研究プログラム（SICORP）」において、“Biological and Molecular Determinants of Human Ageing”（ヒト老化の生物学的・分子決定因子）に関する研究課題の公募を実施し、シンガポール側との合同評価を行い、2017年に採択課題を3件決定した。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2018年世界最長寿命国となりながら出生率は世界最低レベルのシンガポールでは2050年には65歳以上の高齢者の人口に占める割合が50%以上と試算され、高齢化が深刻な社会問題となっていることから、老化研究への関心は高い。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

参考・引用文献

- 1) G. Zhang et al., “Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH”, *Nature* 497, no. 7448 (2013) : 211-216. doi : 10.1038/nature12143
- 2) A. Satoh 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, no. 3 (2013) : 416-430. doi : 10.1016/j.cmet.2013.07.013
- 3) Y. Zhang et al., “Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs”, *Nature* 548, no. 7665 (2017) : 52-57. doi : 10.1038/nature23282
- 4) M. Yoshida et al., “Extracellular Vesicle-Contained eNAMPT Delays Aging and Extends Lifespan in Mice”, *Cell Metab.* 30, no. 2 (2019) : 329-342. doi : 10.1016/j.cmet.2019.05.015
- 5) P. Katajisto et al., “Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness”, *Science* 348, no. 6232 (2015) : 340-343. doi : 10.1126/science.1260384
- 6) R. H. Houtkooper et al., “Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism”, *Nature* 497, no. 7450 (2013) : 451-457. doi : 10.1038/nature12188
- 7) J. Yoshino et al., “Nicotinamide mononucleotide, a key NAD (+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice”, *Cell Metab.* 14, no. 4 (2011) : 528-536. doi : 10.1016/j.cmet.2011.08.014
- 8) E. Verdin, “NAD + in aging, metabolism, and neurodegeneration”, *Science* 350, no. 6265 (2015) : 1208-1213. doi : 10.1126/science.aac4854
- 9) L. Rajman, K. Chwalek and D. A. Sinclair, “Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules : The In Vivo Evidence”, *Cell Metab.* 27, no. 3 (2018) : 529-547. doi : 10.1016/j.cmet.2018.02.011
- 10) J. Yoshino et al., “NAD⁺ Intermediates : The Biology and Therapeutic Potential of NMN and NR”, *Cell Metab.* 27, no. 3 (2018) : 513-528. doi : 10.1016/j.cmet.2017.11.002
- 11) L. Mouchiroud et al., “The NAD⁺/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling”, *Cell* 154, no. 2 (2013) : 430-441. doi : 10.1016/j.cell.2013.06.016
- 12) J. Yuan et al., “Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing”, *Nature* 579, no. 7797 (2020) : 118-122 . doi : 10.1038/s41586-020-2037
- 13) S. He and N. E. Sharpless, “Senescence in Health and Disease”, *Cell* 169, no. 6 (2017) : 1000-1011. doi : 10.1016/j.cell.2017.05.015
- 14) V. Gorgoulis et al., “Cellular Senescence : Defining a Path Forward”, *Cell* 179, no. 4 (2019) : 813-827. doi : 10.1016/j.cell.2019.10.005
- 15) Z. Dou et al., “Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer”, *Nature* 550, no. 7676 (2017) : 402-406. doi : 10.1038/nature24050
- 16) M. De Cecco et al., “L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation”, *Nature* 566, no. 7742 (2019) : 73-78. doi : 10.1038/s41586-018-0784-9
- 17) C. D. Wiley and J. Campisi, “From Ancient Pathways to Aging Cells-Connecting Metabolism

- and Cellular Senescence”, *Cell Metab.* 23, no. 6 (2016) : 1013-1021. doi : 10.1016/j.cmet.2016.05.010
- 18) B. G. Childs et al., “Cellular senescence in aging and age-related disease : from mechanisms to therapy”, *Nat. Med.* 21, no. 12 (2015) : 1424-1435. doi : 10.1038/nm.4000
- 19) J. L. Kirkland and T. Tchkonja, “Cellular Senescence : A Translational Perspective”, *EBioMedicine* 21 (2017) : 21-28. doi : 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
- 20) L. Grosse et al., “Defined p16^{High} Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan”, *Cell Metab.* 32, no. 1 (2020) : 87-99. doi : 10.1016/j.cmet.2020.05.002
- 21) J. M. Castellano et al., “Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice”, *Nature* 544 (2017) : 488-492. doi : 10.1038/nature22067
- 22) H. Yousef et al., “Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1”, *Nat. Med.* 25, no. 1 (2019) : 988-1000. doi : 10.1038/s41591-019-0440-4
- 23) A. Takahashi et al., “Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells”, *Nat. Commun.* 8 (2017) : 15287. doi : 10.1038/ncomms15287
- 24) J. A. Fafián-Labora, J. A. Rodríguez-Navarro and A. O’Loghlen, “Small Extracellular Vesicles Have GST Activity and Ameliorate Senescence-Related Tissue Damage”, *Cell Metab.* 32, no. 1 (2020) : 71-86. doi : 10.1016/j.cmet.2020.06.004
- 25) B. Han et al., “Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity”, *Cell* 169, no. 7 (2017) : 1249-1262. doi : 10.1016/j.cell.2017.05.036
- 26) S. Yoshimoto et al., “Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome”, *Nature* 499, no. 7456 (2013) : 97-101. doi : 10.1038/nature12347
- 27) P. Smith et al., “Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish”, *eLife* 6 (2017) : e27014. doi : 10.7554/eLife.27014
- 28) C. Bárcena et al., “Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice”, *Nat. Med.* 25, no. 8 (2019) : 1234-1242. doi : 10.1038/s41591-019-0504-5
- 29) E. Blacher et al., “Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice”, *Nature* 572, no. 7770 (2019) : 474-480. doi : 10.1038/s41586-019-1443-5
- 30) A. Burberry et al., “C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria”, *Nature* 582, no. 7810 (2020) : 89-94. doi : 10.1038/s41586-020-2288-7
- 31) A. F. Fernández et al., “Disruption of the beclin 1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice”, *Nature* 558, no. 7708 (2018) : 136-140. doi : 10.1038/s41586-018-0162-7
- 32) S. Nakamura et al., “Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging”, *Nat. Commun.* 10, no. 1 (2019) : 847. doi : 10.1038/s41467-019-08729-6
- 33) Y. Zhu et al., “The Achilles’ heel of senescent cells : from transcriptome to senolytic drugs” *Aging Cell* 14, no. 4 (2015) : 644-658. doi : 10.1111/accel.12344

- 34) J. N. Farr et al., “Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice”, *Nat. Med.* 23, no. 9 (2017) : 1072-1079. doi : 10.1038/nm.4385
- 35) M. Borghesan et al., “A senescence-centric view of aging : implications for longevity and disease”, *Trends Cell Biol.* 30, no. 10 (2020) : 777-791. doi : 10.1016/j.tcb.2020.07.002
- 36) M. Xu et al., “Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age”, *Nat. Med.* 24, no. 8 (2018) : 1246-1256. doi : 10.1038/s41591-018-0092-9
- 37) C. Amor et al., “Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies”, *Nature* 583, no. 7814 (2020) : 127-132. doi : 10.1038/s41586-020-2403-9
- 38) M. Wakita et al., “A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 1935. doi : 10.1038/s41467-020-15719-6
- 39) J. Irie et al., “Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men”, *Endocr J.* 67, no. 2 (2020) : 153-160. doi : 10.1507/endocrj.EJ19-0313
- 40) S. Yoshida et al., “The CD153 vaccine is a senotherapeutic option for preventing the accumulation of senescent T cells in mice”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 2482. doi : 10.1038/s41467-020-16347-w
- 41) S. R. Urfer et al., “A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs”, *GeroScience* 39, no. 2 (2017) : 117-127. doi : 10.1007/s11357-017-9972-z
- 42) J. B. Mannick et al., “mTOR inhibition improves immune function in the elderly”, *Sci. Transl. Med.* 6, no. 268 (2014) : 268ra179. doi : 10.1126/scitranslmed.3009892
- 43) J. B. Mannick et al., “TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly”, *Sci. Transl. Med.* 10, no. 449 (2018) : eaaq1564. doi : 10.1126/scitranslmed.aaq1564
- 44) S. Horvath and K. Raj, “DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing”, *Nat. Rev. Genet.* 19, no. 6 (2018) : 371-384. doi : 10.1038/s41576-018-0004-3
- 45) W. Chen et al., “Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers”, *Cell Res.* 25 (2015) : 574-587. doi : 10.1038/cr.2015.36
- 46) S. Kim et al., “The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age”, *GeroScience* 39, no. 1 (2017) : 83-92. doi : 10.1007/s11357-017-9960-3
- 47) M. Scjultz et al., “Age and life expectancy clocks based on machine learning analysis of mouse frailty”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 4618. doi : 10.1038/s41467-020-18446-0
- 48) S. J. Mitchell et al., “Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories”, *Cell Metab.* 29, no. 1 (2019) : 221-228. doi : 10.1016/j.cmet.2018.08.011
- 49) S. A. Asadi et al., “Alpha-Ketoglutarate, an Endogenous Metabolite, Extends Lifespan and Compresses Morbidity in Aging Mice”, *Cell Metab.* 32, no. 3 (2020) : 447-456. doi : 10.1016/

j.cmet.2020.08.004

- 50) S. Stekovic et al., “Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans”, *Cell Metab.* 30, no. 3 (2019) : 462-476. doi : 10.1016/j.cmet.2019.07.016
- 51) R. de Cabo and M. P. Mattson, “Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease”, *N. Engl. J. Med.* 381 (2019) : 2541-2551. doi : 10.1056/NEJMra1905136
- 52) T. Tchkonina and J. L. Kirkland, “Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease : Emerging Therapeutic Strategies”, *JAMA* 320, no. 13 (2018) : 1319-1320. doi : 10.1001/jama.2018.12440
- 53) S. J. Olshansky, “From Lifespan to Healthspan”, *JAMA* 320, no. 13 (2018) : 1323-1324. doi : 10.1001/jama.2018.12621
- 54) N. Barzilai et al., “Aging as a Biological Target for Prevention and Therapy”, *JAMA* 320 (2018) : 1321-1322. doi : 10.1001/jama.2018.12621
- 55) D. W. Lamming et al., “Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics”, *J. Clin. Invest.* 123, no. 3 (2013) : 980-989. doi : 10.1172/jci64099
- 56) N. Barzilai et al., “Metformin as a Tool to Target Aging”, *Cell Metab.* 23, no. 6 (2016) : 1060-1065. doi : 10.1016/j.cmet.2016.05.011

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 (生理・恒常性)
 基礎基盤科学技術組織

2.3.4 マイクロバイオーム

(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、マイクロバイオーム（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、ワクチン、ファージ

(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 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、同時に健常状態の維持（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。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解析技術の向上、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・増悪因子となることがわかってきた。実際、メタゲノム解析から、腸内フローラの異常（腸内細菌の構成異常）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。さらに最近では疾患だけでなく、様々な身体機能に

も影響を与えることが判明している。例えば、マラソン選手を対象にした研究から、マラソン後で増加する菌として *Veillonella* 属が同定され、さらに動物モデルを用いた検証から、運動中に筋肉から産生された乳酸の一部が腸管内に流れ込み、*Veillonella* 属菌が乳酸からプロピオン酸を産生し、その後、門脈から再吸収されたプロピオン酸が運動パフォーマンスの向上につながることを示唆された⁴⁾。動物モデルを併用することで、各身体機能における腸内細菌の役割とメカニズムが徐々に解明されてきている。

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、アフリカ原住民と欧州の子どもでは、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⁵⁾、それによってアレルギーなどに対する感受性の違いが示唆されている。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るため、施設入所高齢者は感染症リスクが高い傾向にあると考えられる。バングラデ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⁶⁾。正しい食事・食料支援が、単に栄養問題を解決するだけでなく、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。また、Irish Travellers と呼ばれる一般社会から離れてキャンプ生活を送るアイルランドの人々を対象とした研究からも、生活様式の変化が腸内フローラに影響を与えることが示されている⁷⁾。日本国内においても、古来からの生活様式が変化中、日本の地域特性を踏まえた統合的な研究が進むことで、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・疾患治療に役立つのか、徐々に解き明か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^{8),9)}。「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有する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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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、腸内フローラの *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（大阪大）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¹⁶⁾。また小川(京大)や木村(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」を連動させた情報収集がこれからの大きなテーマになっていくものと考えられる。

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¹⁷⁾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¹⁸⁾。そのため今後は「菌-菌」間の相互作用といった解析も重要である。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¹⁹⁾。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²⁰⁾。慢性関節リウマチでは、*Prevotella copri*の増加が観察される²¹⁾。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²²⁾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²³⁾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*²⁴⁾や*Bacteroides fragilis*²⁵⁾など、悪影響を及ぼす細菌種も同定されている。さらにこれらの菌を制御することで疾患の予防や改善につなげようとする試みも開始されている。例えば、ワクチンの概念を用い、肥満や糖尿病との関連が報告されている腸内常在細菌(*Clostridium ramosum*)に対する免疫応答をワクチン接種により誘導したところ、ヒト肥満者の糞便を定着させたノトバイオートマウスに高脂肪食を与えることで誘導される肥満や糖尿病症状が改善していた²⁶⁾。このように抗生物質に変わる特異性の高い腸内細菌制御の可能性が見えてきている。機能細菌の同定には、ノトバイオート技術と嫌気性菌培養技術を組み合わせた解析システムが極めて有効である。すなわち、メタゲノム解析などデータ駆動型のトップダウン戦略に対して、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。そのためには日本が得意とする培養技術の高度化も重要な課題である。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。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎盤科学技術組織
(生理・恒常性)

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

腸管粘膜に局在する制御性T細胞の分化誘導機構では、まず *Clostridia* 目菌群が食事成分から代謝産する短鎖脂肪酸、なかでも酪酸が重要な役割を果たすことが示された。さらに、腸内細菌により修飾され産生される二次胆汁酸が制御性T細胞の分化に関わることが示された^{27), 28), 29)}。また、金井（慶応大）らは、腸管粘膜に局在する制御性T細胞の分化が迷走神経の肝臓枝からの刺激により制御を受けており、腸-脳-肝の連関が関わることを示した³⁰⁾。このように、腸内細菌による制御性T細胞の腸管粘膜での分化は、複雑な制御を受けていることが明らかになっている。

腸内細菌が作り出す代謝物質では、酢酸などの短鎖脂肪酸が腸管上皮細胞に作用することが示されていたが、さらにコハク酸が腸のユニークな上皮細胞であるタフト細胞に作用し、2型免疫応答を惹起することが示された³¹⁾。また、乳酸が、腸内細菌依存的に腸管腔内で代謝産され、腸管上皮や腸管粘膜のミエロイド細胞に作用することが示された³²⁾。このように、腸内細菌の作り出す代謝物質の生理作用が次々と明らかになっている。このような中、腸内細菌の作り出す代謝物質の疾患との関わりも示唆されている。コリンの腸内細菌依存的代謝物質のトリメチルアミンが肝臓で代謝されて産生されるトリメチルアミン-N-オキドが動脈硬化の誘導に関わることが以前に示されていたが、近年、筋萎縮性側索硬化症でdysbiosisが認められ、その結果、血中のニコチンアミド濃度が低下することがその病態に深く関わることも示されている³³⁾。

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。それに関し、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で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。シトクロームP450ではないが、薬物代謝に関連し、パーキンソン病治療薬であり脳内でドーパミンに変換されるプロドラッグとして経口投与されるL-dopaにおいて、観察される効果や副作用の個人差を説明する一因として、腸内細菌叢の関与が示されている³⁴⁾。この研究では、腸内細菌の一種である *Enterococcus faecalis* が腸内でL-dopaをドーパミンに変換すること、さらに *E. lenta* がドーパミンをtyramineにまで変換すること、さらには腸内細菌によるL-dopaからドーパミンへの変換を選択的に抑制可能な創薬の可能性が示されている。これらの知見から、腸内細菌叢の測定により薬剤の投与必要量を推定する臨床検査法や腸内細菌による薬物代謝活性制御を標的にした薬剤開発が期待される。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1人1人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³⁵⁾。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³⁶⁾。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。ファージにより腸内細菌叢をコントロールする戦略の可能性も提唱されている。例えば、アルコール性肝炎の患者で増加している*Enterococcus faecalis*に特異的なファージを投与することで、アルコール摂取により腸内で増加した*E. faecalis*の比率が低下すると共に、肝炎症状が改善することが示されている³⁷⁾。“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³⁸⁾。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³⁹⁾。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⁴⁰⁾。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^{41)、42)}。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⁴³⁾。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⁴⁴⁾して以来、同様の多くの臨床研究が実施されている⁴⁵⁾。木村(東京農工大)、長谷(慶応大)らは、様々な生理活性を有している腸内細菌の代謝物質である短鎖脂肪酸が、妊娠時に母体から胎児の血流に入り、GPR41, GPR43を介し、胎児の代謝、内分泌系の発達を促し、成長時のエネルギー代謝を調節することを明らかにした⁴⁶⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

【海外】

健康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主導で総額約2億ドル、8カ年計画であり、第一期HMP(FY2008~FY2012)では、健康者成人の、気道、皮膚、口腔、消化器系および腔からサンプルを採取し、マイクロバイオーム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、健康者成人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⁴⁷⁾。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が、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 (FY2013～FY2016) 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)⁴⁸⁾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要請し、合計500億円以上がマイクロバイオーム研究に投入された。

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⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。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の特徴があり、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ム解析が継続して行われた。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 (早大) が中心となって設立したHuman MetaGenome Consortium Japan (HMGJ) が参加しており、さらに、服部、大野 (理研)、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、「ヒトマイクロバオーム治療薬」を挙げている⁵¹⁾。マイクロバイオーム研究は、健康・医療戦略の観点からも非常に注目されていると言える。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⁵²⁾、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

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

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、健常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、現在は第三相試験が進められている。

米国 Synlogic 社は、独自の技術を用いて、細菌が周囲のアミノ酸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ように改変した細菌の作製に成功している。それらを高アミノ酸血症や高フェニルアラニン血症治療に、臨床応用する取り組みも進められている。

【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ム研究が必要である。しかしマイクロバイオーム領域において、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（東工大、現遺伝研）、服部、林（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ム解析が行われ、その結果が 2007 年に報告されている⁵³⁾。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（マイクロバイオーム）研究の統合的推進～生命、健康・医療の新展開」⁵⁴⁾ 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 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」（2016～2022 年）が開始され、他にも大型のファンディングが官民で始まっている。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。また上記の AMED-CREST 事業において解析拠点の 1 つにもなっている医薬基盤・健康・栄養研究所においては、独自に立ち上げた複数のコホートを対象にした研究から、3,000 名以上の健常人を対象に腸内細菌叢の 16S rRNA 解析とショットガンシーケンスを終えており、現在、健康診断データや疾患歴、食事や身体活動などの生活習慣、メタボローム、サイトカインなどのメタデータと付随したデータベースの構築が進められている。

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台のビニリ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)との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(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⁵⁵⁾。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^{56), 57)}。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2億4,100万ドルで導出された。現在、Janssen Biotechによって、潰瘍性大腸炎に対するVE202のフェーズ1試験が開始されている。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)や大野らは、同研究を進展させ、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⁵⁸⁾。マイクロバイオームに着目した創薬に関する国内のベンチャー動向としては、2015年に福田・山田(東工大)・石川(順大)らによる(株)メタジェンの設立、などが見られる。

(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、健康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、一定数の健康人試料を収集し、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一細胞メタボローム解析、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。特に一細胞解析は、今後有用菌を株レベルで選定する際に必要となる重要な情報を提供し、例えば、製品化過程における有効物質の産生経路の欠失の有無を確認できるなど、品質保証の観点からも重要となる。さらには単一菌のみならず、「菌-菌」の相互作用による共生関係構築とそのメカニズム解明も重要な課題である。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⁵⁹⁾。培養の際は、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⁶⁰⁾。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現されることが多い。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。

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^{61), 62)}）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⁶³⁾ 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、健康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・ノトバイオ動物など、ライフサイエンス研究では一般的と言いつても難しい特殊な技術、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・ファンディングの実施が効果的と考えられる。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。既に各機関で個別に取得しているデータが存在する。標準化したプロトコルでゼロからデータを取得するだけでなく、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 (2015 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⁶⁴⁾。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⁶⁵⁾。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⁶⁶⁾。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)⁶⁷⁾。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⁶⁸⁾。

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⁶⁹⁾、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 <i>C. difficile</i> 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 ^{70), 71)} 。

2.3 俯瞰区分と研究開発領域 (生理・恒常性) 基礎基盤科学技術組織

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た (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、機能的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	◎	↗	・ 欧州 MetaHIT プロジェクトに BGI が参画し、124 名の炎症性腸疾患を含む欧州人のマイクロバイオーーム結果を報告した ⁷²⁾ 。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、肝硬変に関するマイクロバイオーーム研究を Nature に報告した ⁷³⁾ 。
	応用研究・開発	-	-	特記事項無し
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ーム解析が行われた。
	応用研究・開発	-	-	特記事項無し

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1~2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) Lederberg J., "Infectious history," *Science*. 288, no. 5464 (2000) : 287-93. DOI : 10.1126/science.288.5464.287
- 2) Ridaura VK, et al., "Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice.," *Science*. 341, no. 6150 (2013) : 1241214. DOI : 10.1126/science.1241214
- 3) van Nood E, et al., "Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.", *NEJM*. 368, no. 5 (2013) : 407-41. DOI : 10.1056/NEJMoa1205037
- 4) Jonathan Scheiman E, et al., "Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism.," *Nat Med*, 25, no. 7 (2019) : 1104-1109.
- 5) 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, no. 33 (2010) : 14691-6. DOI/10.1073/pnas.1005963107

- 6) Subramanian S, et al., "Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children.", *Nature*. 510, no. 7505 (2014) : 417-21. DOI : 10.1038/nature13421
- 7) David M Keohane, et al., "Microbiome and health implications for ethnic minorities after enforced lifestyle changes.", *Nat Med*, 26, no. 7 (2020) : 1089-1095. DOI : 10.1038/s41591-020-0963-8
- 8) Reid G, et al., "New scientific paradigms for probiotics and prebiotics.", *J Clin Gastroenterol* 37, no. 2 (2003) : 105-118. DOI : 10.1097/00004836-200308000-00004
- 9) 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, no. 8 (2014) : 506-514.
- 10) 市場調査レポート, *The Probiotics Market: Ingredients, Supplements, Foods* (Wellesley, MA : BCC Research, 2016) . <https://www.bccresearch.com/market-research/food-and-beverage/probiotics-market-fod035d.html> (2021年1月4日アクセス)
- 11) "Clinical Guide to Probiotic Products Available in Canada" (<http://www.probioticchart.ca>, 2020年12月アクセス)
- 12) 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, no. 8 (2014) : 506-514. DOI : 10.1038/nrgastro.2014.66
- 13) Pfefferle PI, Renz H., "The mucosal microbiome in shaping health and disease.", *F1000Prime Rep*. 6, no. 11 (2014) : 6-11. DOI : 10.12703
- 14) Russell SL, et al., "Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma." *EMBO Rep*. 13, no.5 (2012) : 440-7. DOI : 10.1038/embor.2012.32
- 15) Hsiao EY, et al., "Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders." *Cell*. 155, no. 7 (2013) : 1451-63. DOI : 10.1016/j.cell.2013.11.024
- 16) Yoshimoto S, et al., "Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome." *Nature* 499, no. 7456 (2013) : 97-101.
- 17) 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, no. 43 (2008) : 16731-6. DOI : 10.1073/pnas.0804812105
- 18) Qin J, et al., "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing." *Nature* 464, no. 7285 (2010) : 59-65.
- 19) Qin J, et al., "A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes." *Nature* 490, no. 7418 (2012) : 55-60.
- 20) Qin N, et al., "Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis." *Nature* 513, no. 7516 (2014) : 59-64. DOI : 10.1038/nature13568
- 21) Scher JU, et al., "Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis." *elife* 2 : e01202 (2013) .

- 22) Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota.” *Nature* 500, no. 7461 (2013) : 232-6. Doi : 10.1038/nature12331
- 23) Fukuda S, et al., “Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate.” *Nature* 469, no. 7331 (2011) : 543-7. DOI : 10.1038/nature09646
- 24) Rubinstein MR, et al., “Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin.” *Cell Host Microbe*. 14, no. 2 (2013) : 195–206. DOI : 10.1016/j.chom.2013.07.012.
- 25) Wu S, et al., “A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses.” *Nat Med*. 15, no. 9 (2009) : 1016-22. DOI : 10.1038/nm.2015
- 26) Kosuke Fujimoto, et al., “Antigen-Specific Mucosal Immunity Regulates Development of Intestinal Bacteria-Mediated Diseases.”, *Gastroenterology* 157, no. 6 (2019) : 1530-1543.e4. DOI : 10.1053/j.gastro.2019.08.021
- 27) Saiyu Hang, et al., “Bile acid metabolites control T H 17 and T reg cell differentiation.”, *Nature* 576, no. 7785 (2019) : 143-148. DOI : 10.1038/s41586-019-1785-z
- 28) Clarissa Campbell, et al., “Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells.”, *Nature* 581, no. 7809 (2020) : 475-479. DOI : 10.1038/s41586-020-2193-0
- 29) Xinyang Song, et al., “Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ + regulatory T cell homeostasis.”, *Nature* 577, no. 7790 (2020) : 410-415. DOI : 10.1038/s41586-019-1865-0
- 30) Toshiaki Teratani, et al., “The liver-brain-gut neural arc maintains the T reg cell niche in the gut.”, *Nature* 585, no. 7826 (2020) : 591-596. DOI : 10.1038/s41586-020-2425-3
- 31) Marija S Nadjombati, et al., “Detection of Succinate by Intestinal Tuft Cells Triggers a Type 2 Innate Immune Circuit.”, *Immunity* 49, no. 1 (2018) : 33-41.e7. DOI : 10.1016/j.immuni.2018.06.016
- 32) Yong-Soo Lee, et al., “Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development.”, *Cell Host Microbe* 24, no. 6 (2018) : 833-846.e6. DOI : 10.1016/j.chom.2018.11.002
- 33) Eran Blacher, et al., “Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice.”, *Nature* 572, no. 7770 (2019) : 474-480. DOI : 10.1038/s41586-019-1443-5
- 34) Vayu Maini Rekdal, et al., “Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism.”, *Science* 364, no. 6445 (2019) : eaau6323. DOI : 10.1126/science.aau6323
- 35) Reyes A, et al., “Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers.”, *Nature* 466, no. 7304 (2010) : 334-8. DOI : 10.1038/nature09199
- 36) Dutilh BE, et al., “A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes.” *Nat Commun*. 5, no. 4498 (2014) : 1-11.
- 37) Yi Duan, et al., “Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver

- disease.”, *Nature* 575, no.7783 (2019) : 505-511. DOI : 10.1038/s41586-019-1742-x
- 38) Hanson M, Gluckman P, “Developmental origins of noncommunicable disease : population and public health implications.”, *Am J Clin Nutr.* 94, 6 Suppl (2011) : 1754S-1758S. DOI : 10.3945/ajcn.110.001206
- 39) 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, no. 23129 (2016) : 1-13. DOI : 10.1038/srep23129
- 40) 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, no. 19 (2011) : 6788–6793. DOI : 10.1128/AEM.05346-11
- 41) 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巻1号 (2015) : 9-18. DOI : 10.11209/jim.29.9 (2021年1月3日アクセス)
- 42) Yatsunencko T, et al., “Human gut microbiome viewed across age and geography.” *Nature* 486, no. 7402 (2012) : 222-7. <https://www.nature.com/articles/nature11053> (2021年1月3日アクセス)
- 43) Matsuki, T. et al., “A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development.”, *Nature Commun.* 7, no. 11939 (2016) : 1-12. DOI : 10.1038/ncomms11939
- 44) Kalliomäki M, et al., “Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomised placebo- controlled trial.”, *Lancet* 357, no.9262 (2001) : 1076–1079. DOI : 10.1016/S0140-6736 (00) 04259-8
- 45) 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, no.8 (2016) : e2562. DOI : 10.1097/MD.0000000000002562
- 46) Ikuo Kimura. et al., “Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice.”, *Science* 367, no. 6481 (2020) : eaaw8429. DOI : 10.1126/science.aaw8429
- 47) The Human Microbiome Project Consortium, “A framework for human microbiome research”, *Nature*. 486, no. 7402 (2012) : 215-221.
- 48) 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> (2020年12月アクセス)
- 49) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.”, *Nature* 464, no.7285 (2010) : 59-65.
- 50) Arumugam M, et al., “Enterotypes of the human gut microbiome.” *Nature* 473, no. 7346 : 174-80 (2011)
- 51) Noubar Afeyan, “Top 10 emerging technologies for 2014” World Economic Forum, <https://www.weforum.org/agenda/2014/09/top-ten-emerging-technologies-2014/> (2020年12月ア

クセス)

- 52) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *NEJM*. 368, no. 5 (2013) : 407-15. DOI : 10.1056/NEJMoa1205037
- 53) Kurokawa K, et al., “Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes.” *DNA Res.* 14, no. 4 (2007) : 169–181. doi : 10.1093/dnares/dsm018
- 54) JST-CRDS 戦略プロポーザル『微生物叢（マイクロバイーム）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>（2020年12月アクセス）
- 55) Ivanov II, et al., “Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria.” *Cell*. 139, no. 3 (2009) : 485-98. DOI : 10.1016/j.cell.2009.09.033
- 56) Atarashi K, et al., “Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species.” *Science*. 331, no. 6015 (2011) : 337-41 (2011) . DOI : 10.1126/science.1198469
- 57) Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota” *Nature* 500, no.7461 (2013) : 232-236.
- 58) Furusawa Y, et al., “Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells.” *Nature* 504, no. 7480 (2013) : 446-50.
- 59) Browne HP, et al., “Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation.” *Nature* 533, no. 7604 (2016) : 543–6.
- 60) 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（東京：シーエムシー出版 2015）：30-40
- 61) Kimura I, et al., “Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)” *Proc Natl Acd Sci USA*. 108, no. 19(2011) : 8030–5.
- 62) Kimura I, et al., “The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short- chain fatty acid receptor GPR43” *Nat Commun.* 4, no. 1829 (2013)
- 63) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *NEJM*. 368, no. 5 (2013) : 407-15.
- 64) Claudiode Simone, “The Unregulated Probiotic Market”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17 (2019) : 809–817.
- 65) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies “Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function”, *EFSA Journal* 9, no. 4 (2011) : 1984-1995. doi : 10.2903/j.efsa.2011.1984
- 66) 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, no. 1 (2016) : 469-491. DOI : 10.2903/j.efsa.2016.4369
- 67) 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> (2020年12月アクセス)
- 68) U.S. Department of Health and Human Services et al., “Investigational New Drug Applications (INDs) - Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND”. <https://www.fda.gov/media/79386/download> (2021年1月4日アクセス)
- 69) International Scientific Association for Probiotics (ISAPP) HP, <http://isappscience.org/> (2020年12月アクセス)
- 70) Reardon S. “Microbiome therapy gains market traction” *Nature* 509, no. 7500 (2014) : 269-70. DOI : 10.1038/509269a
- 71) Olle B. “Medicines from microbiota.” *Nature biotechnol* 31, no. 4 (2013) : 309-15. DOI : 10.1038/nbt.2548
- 72) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 464, no. 7285 (2010) : 59-65.
- 73) Qin N, et al., “Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis.” *Nature* 513, no. 7516 (2014) : 59-64. DOI : 10.1038/nature13568

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

2.3.5 感覚器

(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。本領域には、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚（いわゆる五感）およ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、感覚器障害による生活の質（QOL）の低下を克服する研究や感覚の異常と様々な疾患、生理機能、脳との関連機構、さらにその原理の理解に基づく医療デバイス開発の研究などが該当する。

(2) キーワード

五感、一細胞解析、オルガノイド、感覚神経、感覚受容体、生活の質（QOL）、感覚器疾患、脳機能、全身機能、生活習慣病、神経変性疾患、脳腸関連、免疫、COVID-19

(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。外界や身体内部の環境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。故に、生物はより強くより効率的な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。

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、それを処理する単純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。近年の感覚研究は、感覚情報検出の細胞・分子メカニズムや感覚そのものの仕組みの解明にとどまらず、これまで未解明であった脳・全身機能の新たなメカニズムの発見とそれらのメカニズムに基づく脳・全身機能への新しい介入法の確立を目指し、末梢側の感覚器と中枢側の脳神経の双方で進展している。脳神経科学側からは、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が集中的に進められている。

今後日本においては、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（Quality of Life）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。また、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の発展のためにも、人々がこれらの次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]

以下に、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、触覚・痛覚、それぞれの研究開発の動向について述べるが、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。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り、欧米では、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も見られる。

【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、欧米で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きた。最近では、ヒトiPS細胞から誘導した網膜色素上皮細胞や角膜細胞の移植治療の臨床試験が行われている。

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。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、どのような経路で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は欧米を中心に行われてきたが、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】

聴覚器は外耳・中耳・内耳から成る。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。この臓器は、特殊な細胞の機能に立脚していること、さらには難治性難聴の主たる障害部位であることから、従来から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、感覚細胞である“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し、神経線維が刺激される、

という3つのプロセスが連なって働く。有毛細胞には、上記③を担う‘内有毛細胞’と、電気興奮に呼応して細胞体を伸縮させ、聴覚の感度を上げる‘外有毛細胞’の2種類があり、研究対象として着目されている。

再生医療に貢献しうる基礎研究として、内・外有毛細胞への分化を決定する新規因子の同定が挙げられる。元々はリンパ球の発達に関与する転写因子 Helios が外有毛細胞の成熟に重要であること、またこの因子を未熟な内有毛細胞に強制発現させると、この細胞は成熟した外有毛細胞の機能を獲得することが判明した¹⁾。一方、別の転写因子 INSM1 を欠損させると未熟外有毛細胞が内有毛細胞化することから、この因子は分化の道筋を制御していることが明らかとなった²⁾。数年前より、マウスやヒトのES細胞・iPS細胞から内耳のオルガノイドを作成する試みが始まっているが³⁾、近年は、遺伝性難聴のメカニズム解明⁴⁾ や有毛細胞への分化に関わる分子機序の理解のツール⁵⁾ として活用されるようになってきている。

人工内耳は、世界で50万人以上が装着しており、今や標準的な難聴治療の1つとも言える。このデバイスは、外界からの音を周波数別に分離した上で、それを20個前後の電極を通じた電気信号に変換し、神経節細胞を刺激する。ここでは、周波数弁別の分解能に改善の余地がある。その課題に向けて、神経節細胞を対象にしたオプトジェネティクスによる局所刺激が動物モデルで検討され、良好な成績を収めている⁶⁾。

脳聴覚野においては、聴覚中枢の神経活動が本当に音の知覚や認知を生んでいるかを明示した研究は少なかった。光遺伝学により、マウスの一次聴覚野の高周波と低周波の領域を分離して刺激すると、実際に音の高低の知覚が生じることが判明した⁷⁾。高次聴覚野についても、未だ研究は十分ではない現状ではあるが、母マウスが子の鳴き声を検知するためには、一次聴覚野でなく側頭連合野付近の領域に可塑的变化が起こることが鍵となることが判明している⁸⁾。

【嗅覚】

外界に存在する多様なにおい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1,000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⁹⁾ 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。嗅覚受容・認知は、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の階層構造に分かれる。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受容体ルールの制御機構、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、高次中枢による嗅覚認知機構、嗅覚と味覚の化学感覚統合、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。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、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、などの研究が進行中である。

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非常に遅れている。近年、嗅覚障害は今後数年間の死亡リスクを高める独立した因子であると報告され¹⁰⁾、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¹¹⁾、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。

【味覚】

1999年に味覚受容体T1R (Taste receptor type 1) が発見されてから、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)¹²⁾、2018年に酸味受容体Otopetarin1 (Otop1)^{13), 14)}が同定された。塩味受容体 (忌避性) については未だ不明である。味細胞内の情報伝達系に関しては、Gα-gustducin、Plcβ2、Trpm5、CALHM1/CALHM3^{15), 16)}など味覚特異的なタンパク質を介して神経伝達物質ATP¹⁷⁾が放出されることが明らかとなっている。また、腸のグルコース輸送体 (SGLT1) を介した糖に対する嗜好性形成神経機構 (Gut-Brain axis) が明らかにされ、肥満や糖尿病発症の原因となり得る“糖分を取りすぎてしまう謎”が解明された¹⁸⁾。

「医食同源」の思想と味覚は深く関与することが示唆されるが、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。

【触覚・痛覚】

感覚信号を脊髄や脳へ伝達する一次求心性感覚神経は、皮膚や末梢臓器側の神経終末に非常に多くのセンサータンパク質を配置させ、体内外からの様々な刺激を感知している。その分子レベルでの理解は、温度センサーであるTRPチャンネルの発見¹⁹⁾以降急速に進展してきた。それに比して、触覚の基礎となるメカノセンシングの分子的理解は非常に遅れていたが、近年皮膚メルケル細胞や一次求心性神経のPIEZO2が触覚センサーとして特定されたのを契機に²⁰⁻²²⁾、メカノセンシング研究が飛躍的に進んでいる²³⁾。また、生物由来毒素など外来性有害物質の検知機構もセンサータンパク質の立体構造解析を含めて世界的に加速している^{24), 25)}。さらに最近では、痛覚神経が皮膚や臓器の免疫細胞やがん細胞と密接に相互作用し、全身機能にも大きく関与していることが世界的に注目され²⁶⁻²⁸⁾、感覚研究によるがんや免疫系の新しい動作原理の発見や治療戦略の創出が期待されている。また最近、精神疾患の原因遺伝子を感覚神経のみで操作したマウスで精神異常行動が発症することが発見され^{29), 30)}、脳機能における感覚神経の新しい役割も注目されている。

脊髄や脳のグリア細胞も感覚伝達に重要な役割を担っていることは我が国が先導して明らかにしており、ミクログリアを標的とした創薬も進行中である³¹⁾。グリア細胞もまた、一細胞遺伝子解析により細分化が進んでおり³²⁻³³⁾、上記の神経とグリア細胞のサブセット毎の相互作用と特異的な役割の解明はこれからの重要な課題となっている。

国際社会における痛みをめぐる動向の変化として、国際疼痛学会が痛みの定義を改訂したことや、「慢性の痛みのメカニズム」の記述子として、従来も存在した「侵害受容性」および「神経障害性」のメカニズムに加え「侵害可塑性」(nociplastic) という第3のメカニズムが追加したことが挙げられる。「侵害可塑性」の追加は、痛みが情報処理機構の可塑性な変化によって生じることを明確にしたものであり、今後の慢性痛の成立メカニズムの探求に大きな影響を及ぼすものと想定される。また、WHOの国際疾病分類が約30年ぶりに改訂され (第11版: ICD-11)³⁴⁾、新たに、慢性痛という疾患項目が立てられた。慢性痛が項目として取り上げられたことにより、線維筋痛症など器質的な原因を同定できない痛みを訴える患者の病態を的確に分類できるようになった。今後、患者の正確な統計評価が行われるとともに、これらの慢性痛のメカニズム解明とその治療法開発に大きく影響するものと期待される。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

【視覚】

マウス、サル、ヒト網膜の1細胞 RNA-seq 解析により、網膜の発生過程が1細胞の解像度で明らかになりつつある³⁵⁻⁴⁰⁾。また、1細胞解析技術によって、病態モデルにおける遺伝子発現比較が細胞種別で可能となったことで、今後のヒトの病態解明と治療法開発への応用も期待される。失明につながる視覚変性疾患の細胞移植による再生医療の分野も進展が見られた。具体的には、グリア細胞から網膜神経細胞への分化誘導による視細胞・神経節細胞の作製および、それらを用いた変性モデルマウスの治療が報告されている⁴¹⁻⁴³⁾。さらに、線維芽細胞から複数の化合物を用いて視細胞への直接分化を誘導し、分化誘導した視細胞の網膜変性疾患モデルマウスへの移植による視覚機能回復も報告された⁴⁴⁾。

遺伝子治療については、主にアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いた網膜変性疾患の技術が盛んに研究されており、マウス、サル、ヒトの各網膜細胞に AAV で遺伝子を発現させるためのプロモーターの開発など、より臨床応用に適したウイルスベクターの開発が進みつつある⁴⁵⁾。また、視覚工学の分野では、微小光素子を半球状にならべた人工網膜を含む人工眼の開発も報告され、従来からの人工網膜とともに新たなテクノロジーとして注目されている⁴⁶⁾。

また、AAV と光受容ナノ粒子を組み合わせることによって、本来ヒトでは感知することのできない近赤外線の光を感受できる技術がモデル動物を使って開発された⁴⁷⁾。今後このような生物学的方法や工学的方法による視覚機能拡張技術やその技術を用いた視覚障害の治療技術の開発が期待される。

近年発達した電子顕微鏡技術と IT 技術により、電子顕微鏡イメージから3次元仮想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が、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。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、霊長類や鳥類などにおける高解像度の視覚の機能メカニズムや、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も役立つと期待される。

【聴覚】

有毛細胞の感覚毛に発現し、音の機械的刺激を電気信号に変換するイオンチャンネルの有力な候補として、TMC1 と TMC2 が挙げられていた。しかし、実際にイオンを透過するか、機械的刺激に直接的に反応するかは不明であった。最近、再構成実験系によりそれらが確認された^{48), 49)}。

遺伝子治療に関して、近年、*in silico* で理想的なウイルス形状をデザインした synthetic AAV が開発され、有毛細胞への導入効率を大幅に上げている^{50), 51)}。また、長い cDNA を分割して導入できる Dual AAV を用いた研究では、遺伝性難聴マウスを対象に著明な聴力の回復を確認している⁵²⁾。Cas9 とガイド RNA の複合体であるリボヌクレオタンパク質を活用した遺伝子治療も動物実験で試行されている⁵³⁾。

聴覚刺激による脳神経疾患の症状改善の可能性が示唆されている。高次機能と相関する脳波成分の γ 振動と同じ周波数の 40 Hz の聴覚刺激により、アルツハイマー病モデルマウスの記憶力が向上し、さらに視覚刺激と合わせることで、効果の増強を認めたとの報告がされている⁵⁴⁾。また、ヒトてんかん患者に対してモーツァルトの音楽を聴かせると発作が抑制されることが報告されている。この研究では、位相成分のみを変えた音を与える群を対照とすることで、科学的な根拠を示す内容となっている⁵⁵⁾。これらは、侵襲性の低い治療として、今後の研究開発が期待される。

内耳性難聴の治療薬の開発については、有毛細胞再生を機序とするものが、ここ数年数多く欧米を中心としたベンチャーの起業に見られる。また、最近ではメガファーマも積極的に創薬プロジェクトを進めるようになっている。例えば米国 Frequency Therapeutics 社は、GSK-3 阻害薬・バルプロ酸・アスコルビン酸からなる治療薬^{56), 57)} に関して Phase IIa 試験を終了し、アステラス製薬に米国以外の全世界のプログラムの権利を売却している。

【嗅覚】

パンデミックを引き起こしている新型コロナウイルス COVID-19 感染の初期症状として嗅覚（味覚）障害が発症する可能性が高いことが報告された^{58), 59)}。これまでに COVID-19 の細胞感染経路であると考えられている Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) と Type II transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) が、鼻粘膜上皮細胞、味蕾細胞およびその周囲の舌上皮細胞に発現していることが明らかにされた^{60), 61)}。

【味覚】

長年謎であった酸味受容体が Otopopetorin1 (Otop1) であることが報告された^{13, 14)}。さらにその酸味の情報伝達系は、酸味受容細胞とシナプスを形成する Proenkephalin (Penk) 発現神経細胞を介した延髄孤束核の Prodynorphin (Pdyn) 発現神経細胞であることが明らかにされた¹⁴⁾。一細胞 RNA-seq 解析により、5 基本味それぞれの受容と情報伝達を担う味細胞、味神経細胞（膝神経節など）、様々な栄養素の吸収を担う腸管細胞、迷走神経細胞における新たな分子マーカーが次々に報告された。例えば、苦味細胞と苦味神経のそれぞれの分子マーカー（シナプス誘導分子）は Semaphorin (Sema) 3A と Cadherin (Cdh) 13 であり、甘味は Sema7a と Spondin-1 である可能性が示唆された^{14), 62)}。また、小腸を支配する Oxytocin receptor (Oxtr) 発現神経が摂食を抑制する可能性等が示唆されている^{63), 64)}。

【触覚・痛覚】

新しい触覚センシングメカニズムとしてマイスナー小体と触覚神経サブセットの機能的結合が特定され⁶⁵⁾、また痛覚性メカノセンサー分子として TACAN が新たに発見されるなど⁶⁶⁾、メカノセンシングに関する基礎研究が飛躍的に進展している。侵害受容性シュワン細胞 (nociceptive Schwann cells) と呼ばれる特殊なシュワン細胞が表皮に投射する痛覚神経終末と直接コンタクトし、メカノセンサーとして機能することが発見されたが⁶⁷⁾、これは、痛覚を含む感覚刺激は神経終末で受容されるという従来の基本概念を変える可能性がある。

生体防御における痛覚神経の新しい役割が現在盛んに研究されている⁶⁸⁾。生物由来毒素など外来性有害物質を検知する分子機構として、細菌由来成分センサー (TLR、FPR1、AT2R など) が痛覚神経終末に発現し⁶⁹⁾、それらの因子を検知して痛覚を発生させると共に、軸索反射により感覚神経終末から CGRP 等が放出され、皮膚や臓器の免疫系細胞に作用することが複数報告された⁷⁰⁾。また、がん細胞由来の神経栄養因子で腫瘍組織内へ誘引された痛覚神経が、がん細胞の成長や微小環境の形成に関与することが示された。本来、痛覚神経はがん細胞などの有害な細胞の発生も痛覚として生体に警告するはずだが、がん細胞は T 細胞免疫応答の回避システムである PD-L1 を介して痛覚神経 (PD-1 を発現) を抑制することが明らかになり⁷¹⁾、がん細胞があたかも自身の存在を隠すかのような利己的システムを有することも示された。

脊髄や脳のグリア細胞が慢性疼痛や慢性掻痒に重要な役割を担うことが明らかになり、慢性疼痛患者からのミクログリア様細胞を用いた解析や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⁷²⁾）。グ

リア細胞に多くのサブセットが存在することが明らかになった^{73), 74)}。

脳機能との関連においては、自閉症スペクトラム障害 (ASD) の原因遺伝子 (Mecp2やShank3) を一次求心性感覚神経 (触覚) 選択的に欠損したマウスで触覚過敏とASD様行動が出現することが示され^{75), 76)}、感覚神経と脳機能との関連を示唆するエビデンスとして注目されている。また、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」について、光遺伝学・化学遺伝学的手法を用いることによって、脳 (痛み情動などに関連する領域) から脊髄・三叉神経系などに、その感度を制御するコマンドが出力され、その人工的興奮や抑制によって、末梢の障害・炎症などの不在下に疼痛行動や搔痒行動を誘発できる事実が多くの研究グループから報告されている⁷⁷⁾。脳が痛みや痒みを生み出しているエビデンスとして注目されている。

軟体動物、無脊椎動物などにおける痛み関連行動の評価法が発展し、進化的に古い動物にも侵害受容応答のみならず慢性的な痛覚過敏が生じるエビデンスが示され、痛みの進化的な意義が明らかになってきた⁷⁸⁾。また、AIに基づいた画像分析により、マウスの痛みの「表情」を高い正確度で判定できるとする報告があり、痛みの表出がヒトに固有のものではない可能性がさらに支持された⁷⁹⁾。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

【視覚】

- ・米国「網膜シングルセル・プロファイリング・プロジェクト」

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、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。これまでに、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が⁸⁰⁻⁸²⁾、さらに最近では、霊長類における高解像度視力に重要な網膜黄斑部の神経細胞の一細胞遺伝子発現プロファイルが明らかになるなど、網膜細胞の1細胞レベルでの大規模解析による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】

- ・Horizon2020「Regain」(<https://www.regainyourhearing.eu>)

内耳領域のトランスレーショナルリサーチを推進する産学連携コンソーシアムが設立されており、難聴治療薬候補の γ -secretase阻害薬の治験が進んでいる。

- ・AMED-CREST「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」

新潟大学と大阪大学のグループが、感覚上皮のナノ振動の制御機構を解析している (2016-2020年度)。この課題では、大阪大学・京都大学が以前にMEMS圧電膜を駆使して世界に先駆け作成した感覚上皮模倣型の人工デバイス⁸³⁾の試作品の改良も行われており、日本発の人工内耳の創製が期待されている^{84), 85)}。

【嗅覚】

- ・JST未来社会創造事業本格研究「香りの機能拡張によるヒューメインな社会の実現」

東京大学の東原を中心に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⁸⁶⁾、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。その後、2019年度から同じく東原を代表者とする本研究が開始され、嗅覚研究からの新規産業創出に向けた産学共同のプロジェクトが進行している。

【味覚】

・ The Global Consortium for Chemosensory Research (GCCR)

COVID-19に関し、世界的コンソーシアムが立ち上がり、50か国にまたがる約600名の研究者による味覚・嗅覚障害データの収集・分析が進んでいる²⁰⁾。

【触覚・痛覚】

・ 米国 NIH HEAL (Helping to End Addiction Long-term) Initiative

2018年、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。

(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一細胞解析技術などを用いて詳細に解明していくことが可能になりつつある。また、遺伝子およびその改変マウスの解析技術(細胞・神経特異的な光や薬剤による活動調節や狂犬病ウイルスをもちいた神経回路トレース)が進歩し、末梢から中枢への伝達経路、特に中枢内における情報統合機構の解明が急速に進んでいる。これらの知見を着実に蓄積し、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、さらに感覚と脳機能および全身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へと繋げていくことが、緊喫の共通課題である。

【視覚】

網膜神経回路の光受容については、視細胞を中心に研究が進み、大まかなメカニズムや様々な疾患で視細胞が障害されることが明らかになってきている。しかしながら、双極細胞、神経節細胞を含む網膜内の光の伝達の仕組みについては、未だ十分に明らかになっていない。一細胞解析技術等の進展により、双極細胞、神経節細胞には多様な種類があること、視覚情報が網膜内の局所で要素(線、明暗、色、エッジ等)ごとに行われていることは明らかになってきたが、その詳細なメカニズムはわかっていない。視覚障害をはじめとする疾患には、神経節細胞の障害が疑われるものや原因となっているものがあり、これらのメカニズムの詳細な解明が病態の解明や治療へと繋がることが期待される。

【聴覚】

多彩な周波数や位相からなる音を、内耳がどのように処理・信号化して中枢へ伝えているかは、未だ内耳の基礎研究の大きな課題の一つである。異なった周波数の音が合わさるとうねりを生ずるが、その形状を感覚上皮が認識している可能性が光干渉断層計(OCT)の計測結果より示唆されている⁸⁷⁾。今後、イメージング技術が発展することにより、さらなる研究の展開が期待される。また、中枢から外有毛細胞へと連絡している遠心系神経の働きも注視されるべきである。抑制系であるこの経路をマウスの遺伝子操作により増強すると、加齢性難聴が軽減することが報告されたが⁸⁸⁾、生理的な役割については理解が不十分である。

臨床聴覚医学分野の課題としては、内耳性難聴の障害部位の精密な診断法の開発とそれに基づく疾患の分

類の詳細化が挙げられる。成人の内耳性難聴では、後天性の原因不明の事象が多い。障害される周波数や症状の時間経過は多彩である。内耳には、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。いずれかの要素が障害されて難聴が発症す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。内耳疾患については、患者から生検できないこともあり、十分な使用法の区別なく薬物が投与されている面がある。創薬を効率化するのみならず、既存薬を一層活かすためにも、障害の場所を同定する検査法と難聴の詳細な分類はこれから重要となる。

脳聴覚野の研究では、知覚に相関した神経活動（前述）のさらなる可視化に加え、情動や他の感覚との関係を含めた聴覚野の働きが着目されている⁸⁹⁻⁹²⁾。今後、発展が期待される領域である。

【嗅覚】

産業面との関連において、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（Single Nucleotide Polymorphisms : SNP）が存在し、すで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。

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。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知見が得られ、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。先述した新型コロナウイルス感染に伴う嗅覚障害の研究では、欧米、中国では臨床検体を採取して神経病理学研究、分子生物学研究が急速に進行している。国内では、同様の研究はスタートしておらず研究の遅れが懸念される。

【味覚】

従来のマウス等を用いた解析に加えて、“医療への橋渡しとなるヒトにおける機能解析”が重要になると思われる。具体的には、(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（特に忌避性の塩味受容体）、(2) 味覚感受性の変化と全身疾病（生活習慣病、免疫疾患、認知症、精神疾患）との関連解明 [環境要因（エピジェネティック変異）との関連や味覚分子の遺伝要因（一塩基多型性 SNP）]、(3) 味覚受容体のタンパク質立体構造解析およびリガンドとの分子動力的シミュレーション（食品開発や創薬の分子基盤）、(4) 中枢における味覚情報処理機構の解明（認知、記憶、学習、情動・行動発現、摂食・唾液分泌・消化管機能調節）、(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）、そして、(7) 上記データを含むコホート健康ビッグデータの取得解析とAI技術導入による新たな予防医学の創発、等が課題と考えられる。

【触覚・痛覚】

一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、特に痛覚と痒覚を感知し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PIEZO2のみしか明らかになっておらず、異なる触覚刺激を感知す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、グリア細胞にもサ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、サブセット毎の神経-グリア相互作用の形態および機能的解明は今後の重要な課題であり、それらによって、感覚情報処理機構と慢性疼痛および掻痒の仕組みの理解が格段に進む。

痛み脳科学研究における今後の課題は、(1)「一次性慢性痛」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、および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、である。

(6) その他の課題

【視覚】

日本の視覚研究において、産学連携は主に医学部の眼科学教室で行われており、研究成果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必要である。

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機能の研究は、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。再生医療のような生物・医学的アプローチにおいても、人工網膜やBMI技術のような工学的アプローチにおいても、視覚障害の患者が望む十分な解像度を持った視覚の実現までには、光受容側の網膜の基礎研究から見出した原理やメカニズムに基づいたアプローチが重要になってくると考えられる。

【聴覚】

内耳は、骨に囲まれたとりわけ小さな臓器であり、その生体信号は微小である。従って、内耳に特化した計測機器の開発と最適化が必要である。また、内耳機能については、一般的なシグナル伝達系に加え、生物物理的現象が重要な役割を果たしているという特徴もある。以上を踏まえると、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を効果的に進める枠組みが必要と言える。また、内耳と聴覚中枢、そしてそれらをつなぐ神経系の研究が乖離していることも課題として挙げられる。

【嗅覚】

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り、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す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、臨床検体を用いた詳細な解析を行うためには、基礎研究者と臨床研究者を連携させるプラットフォームの構築が急務である。また、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には、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、2013-2022年）」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。これまでほとんど行われていない味覚検査を含むコホート健康ビッグデータの取得解析が鍵になると考えられる。臨床的な観点では、「味覚障害」（2003年時点で24万人⁹³⁾）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】

生理学的メカノセンシング機構から開発した人工皮膚の研究⁹⁴⁾や、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が、痛覚・触覚を含む感覚研究を飛躍させ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。

また、痛みの増悪や遷延化には、社会的および心理的要因も深く関与する。慢性疼痛の理解には、生物医学的研究に加え、心理学や社会学など幅広い分野の研究者の垣根を超えた連携が、そしてその治療においても工学や情報学なども含めた多面的・集学的アプローチが必要である。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎盤科学技術組織

(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	○	→	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最近は応用研究に傾きつつある。 ・ 視覚の基礎研究者の数は欧米に比べて少ない。 <p>【聴覚】</p> <p>組織透明化技術、オートファジーなどに係るユニークな研究成果が発表されている。</p> <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、米国、欧州と並ぶ一極を形成している。 ・ 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。 <p>【味覚】</p> <p>遺伝子改変マウスと超微細技術を駆使した末梢経路解析（塩味の細胞内情報伝達）、中枢の味覚-摂食回路解析、C.elegansをもちいた味覚解析において世界をリードしている。論文数は近年やや減少傾向である。</p> <p>【触覚・痛覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 触覚・痛覚に関わるセンサー分子の解析が進んでいる。 ・ 基礎研究を支える財政サポートは乏しいが、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。
	応用研究・開発	○	→	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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おり、臨床試験が開始されている。 ・ 人工網膜などの工学的な研究開発も進んでいる。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全般的に産学連携は十分とは言えないが、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。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ JST ACCELでは触覚情報の伝送手法の開発を目指している。 ・ 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、センサー分子を標的とした薬剤開発は遅れている。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎盤科学技術組織
(生理・恒常性)

<p>米国</p>	<p>基礎研究</p>	<p>◎</p>	<p>↑</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The National Eye Institute (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 は政府からの予算が毎年増額されており、2019年で7.9億ドル (約845億円) にのぼる。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 業績面、資金面、施設面、いずれも他国を圧倒しており、有毛細胞の生物物理基礎研究者2名の2018年カブリ賞受賞により、さらに重要視されている。 ・ 英国などの研究者も含めた内耳研究の国際コンソーシアムHearing Health Foundaiton が運営されており、オミックスデータがシェアできるようになっている他、民間からの寄附を研究支援に充てる体制が整備されている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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など化学感覚研究の拠点となる研究施設が存在し、異分野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果的に行われている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コロンビア大学Zukerらを筆頭に、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、フロリダ大学味覚嗅覚センターなど多くの研究拠点が形成されており、味覚受容体から味細胞内伝達、中枢情報処理機構の解明に至るほぼ全ての領域で、昆虫・マウス・ヒトを跨ぐ種横断的な基礎研究、臨床への橋渡しの研究までが多次的に展開されている。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 触覚・痛覚に関わるセンサー分子の機能および構造解析、一次求心性神経の細分化研究、脊髄後角の神経サブセット研究、脳神経研究で世界をリードしている。 ・ 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の中心となっている。 ・ 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、μオピオイド受容体に代わる新たな治療標的分子の同定に力が注がれている。
-----------	-------------	----------	----------	--

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎盤科学技術組織

	<p>応用研究・開発</p>	<p>◎</p>	<p>↗</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒトES細胞を用いた再生医療やAAV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、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までシームレスに展開されている。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AAVの使用をはじめとした遺伝子治療法開発、世界に先駆けたオルガノイド作成など、領域をリードしている。 ・ 遺伝子治療や再生医療に係るベンチャー企業が数多く設立されている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 新型コロナウイルスに伴う嗅覚・味覚障害の研究では疫学研究、ヒトの検体を用いた病理学的・分子生物学的研究が急ピッチで進行し、世界をリードしている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 肥満や糖尿病対策のために腸-脳連関による摂食調節機構の解明が進んでいる。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。
<p>欧州</p>	<p>基礎研究</p>	<p>◎</p>	<p>↗</p>	<p>【視覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、幹細胞学に強い英国が分野を牽引している。 <p>【聴覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ フランス パスツール研究所が、聴覚専門の附属研究施設を2018年4月より開始し、基礎・橋渡し研究を順調に進めている他、英国 ロンドン大学にも聴覚に特化した研究所があり、積極的な活動が行われている。 <p>【嗅覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主としてドイツ、フランスを中心に研究が行われており、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。特にフランスでは、国際的な香料企業があることもあり、レベルの高い研究が生み出されている。 <p>【味覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。論文数は現状維持である。 <p>【触覚】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。遺伝子解析によるPiezo変異関連先天性疾患の解明、脊髄後角内の介在ニューロンの研究が盛んである。 ・ 遺伝子改変マウスなどの開発も充実している。 ・ フランス 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。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 基礎基盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

	<p>応用研究・開発</p>	<p>◎</p>	<p>↑</p>	<p>【視覚】 ・英国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。 ・遺伝子治療研究も盛んである。</p> <p>【聴覚】 ・Horizon2020のサポートを受けイギリス・ドイツ・ギリシャ・オランダ・デンマークの産学が加入するコンソーシアム Regainが運営されており、新規難聴治療薬の治験などが積極的に進められている。</p> <p>【聴覚】 ・スイスStrekin社が世界初となる突発性難聴治療薬を開発し、臨床治験 Phase III を完了した。この薬物は酸化ストレスを抑制する効果がある。</p> <p>【聴覚】 ・英国 Innovate UKによるカタパルトプログラムでは難聴治療薬の開発がサポートされている。</p> <p>【嗅覚】 ・ドイツ、スイス、ベルギーを核として、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</p> <p>【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。 ・ヒトの味覚や食嗜好性と音や歯触りなど他の感覚との相互作用の解析が進んでいる</p> <p>【触覚】 ・薬剤開発に向けた製薬会社との共同研究が進んでいる。 ・フランス NeuroSpin など、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、その中で脳全体が関与する痛み現象の解析が全ヨーロッパ的に展開されている。</p>
<p>中国</p>	<p>基礎研究</p>	<p>△</p>	<p>↑</p>	<p>【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。</p> <p>【聴覚】 欧米で経験を積んだ研究者が帰国し、成果を上げ始めている。</p> <p>【嗅覚】 嗅覚分野についてはまだそれほどの存在感はない。</p> <p>【味覚】 論文数は近年急増しており、2018年以降は日本を上回り、米国に迫る勢いである。質の高い研究の数が増加しており、解析対象もマウス以外にヒト、ハエ、カイコ、in silico など幅も広がってきている。</p> <p>【触覚】 ・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若手研究者が次々と帰国し、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。</p>

2.3
 俯瞰区分と研究開発領域
 (生理・恒常性)
 基礎盤科学技術組織

	応用研究・開発	△	→	<p>【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いる。</p> <p>【聴覚】 目立った成果は出ていない。</p> <p>【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。 ・多数の臨床検体を収集する力があり、臨床研究の推進は迅速である。特にCOVID-19の研究においてはすでに多くの成果が報告され、嗅覚医学も米国に匹敵する研究活動が行われている。</p> <p>【味覚】 ・豊富な資金が投入されており、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る。例えば、COVID-19関連論文は23報と米国33報に続いている。</p> <p>【触覚】 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。</p>
韓国	基礎研究	○	→	<p>【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。</p> <p>【聴覚】 難聴遺伝子の検索や治療薬の開発などの研究が徐々に進んでいるが、強いインパクトを与えるほどの成果は出ていない</p> <p>【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。</p> <p>【味覚】 ・ショウジョウバエの味覚研究において質の高い研究成果が多く見られ、ヒトを対象とした研究も増加している。</p> <p>【触覚】 センサー分子研究はそれほど進んでいない</p>
	応用研究・開発	△	→	<p>【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。</p> <p>【聴覚】 ・感覚上皮を模した人工内耳に関して、2つのグループが開発研究を盛んに行っており、性能の向上が報告されている。</p> <p>【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。</p> <p>【味覚】 Korean Society for Chemical Senses and Ingestive Behavior（韓国化学感覚摂食行動研究会）が設立され、日本味と匂学会との協働が始まっている。</p> <p>【触覚】 創薬や臨床開発において目立った成果は出ていない。</p>

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

参考・引用文献

- 1) L. Chessum et al., “Helios is a key transcriptional regulator of outer hair cell maturation”, *Nature* 563 (2018) : 696-700. doi : 10.1038/s41586-018-0728-4
- 2) T. Wiwatpanit et al., “Trans-differentiation of outer hair cells into inner hair cells in the absence of INSM1”, *Nature* 563 (2018) : 691-695. doi : 10.1038/s41586-018-0570-8
- 3) K. R. Koehler et al., “Generation of inner ear organoids containing functional hair cells from human pluripotent stem cells”, *Nat. Biotechnol.* 35 (2017) : 583-589. doi : 10.1038/nbt.3840
- 4) P. C. Tang et al., “Defective Tmprss3-Associated Hair Cell Degeneration in Inner Ear Organoids”, *Stem Cell Reports* 13, no. 1 (2019) : 147-162. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.05.014
- 5) M. Roccio et al., “Molecular characterization and prospective isolation of human fetal cochlear hair cell progenitors”, *Nat. Commun.* 9 (2018) : 4027. doi : 10.1038/s41467-018-06334-7
- 6) A. Dieter et al., “Near physiological spectral selectivity of cochlear optogenetics”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 1962. doi : 10.1038/s41467-019-09980-7
- 7) S. Ceballo et al., “Targeted Cortical Manipulation of Auditory Perception”, *Neuron* 104, no. 6 (2019) : 1168-1179. doi : 10.1016/j.neuron.2019.09.043
- 8) G. I. Tasaka et al., “The Temporal Association Cortex Plays a Key Role in Auditory-Driven Maternal Plasticity”, *Neuron* 107, no. 3 (2020) : 566-579. doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.004
- 9) L. Buck and R. Axel, “A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition”, *Cell* 65, no. 1 (1991) : 175-187. doi : 10.1016/0092-8674 (91) 90418-x
- 10) J. M. Pinto et al., “Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults”, *PLoS One* 9 (2014) : e107541. doi : 10.1371/journal.pone.0107541
- 11) D. P. Devanand et al., “Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer’s disease at follow-up”, *Am. J. Psychiatry* 157 (2000) : 1399-1405. doi : 10.1176/appi.ajp.157.9.1399
- 12) D. A. Yarmolinsky et al., “Common sense about taste : from mammals to insects”, *Cell* 139, no. 2 (2009) : 234-244. doi : 10.1016/j.cell.2009.10.001
- 13) Y. -H. Tu et al., “An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels”, *Science* 359, no. 6379 (2018) : 1047-1050. doi : 10.1126/science.aao3264
- 14) J. Zhang et al., “Sour Sensing from the Tongue to the Brain”, *Cell* 179, no. 2 (2019) : 392-402. doi : 10.1016/j.cell.2019.08.031
- 15) Z. Ma et al., “CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes”, *Neuron* 98, no. 3 (2018) : 547-561.e10. doi : 10.1016/j.neuron.2018.03.043
- 16) K. Nomura et al., “All-Electrical Ca²⁺-Independent Signal Transduction Mediates Attractive Sodium Taste in Taste Buds”, *Neuron* 106, no. 5 (2020) : 816-829. doi : 10.1016/j.neuron.2020.03.006

- 17) N. Shigemura and Y. Ninomiya, “Recent Advances in Molecular Mechanisms of Taste Signaling and Modifying”, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 323 (2016) : 71-106. doi : 10.1016/bs.ircmb.2015.12.004
- 18) H. -E. Tan et al., “The gut-brain axis mediates sugar preference”, *Nature* 580, no. 7804 (2020) : 511-516. doi : 10.1038/s41586-020-2199-7
- 19) J. C. Michel et al., “A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat”, *Nature* 398 (1999) : 436-441. doi : 10.1038/18906
- 20) S. Maksimovic et al., “Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors”, *Nature* 509 (2014) : 617-621. doi : 10.1038/nature13250
- 21) S. -H. Woo et al., “Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction”, *Nature* 509 (2014) : 622-626. doi : 10.1038/nature13251
- 22) R. Ikeda et al., “Merkel Cells Transduce and Encode Tactile Stimuli to Drive A β -Afferent Impulses”, *Cell* 157, no. 3 (2014) : 664-675. doi : 10.1016/j.cell.2014.02.026
- 23) F. Moehring et al., “Uncovering the Cells and Circuits of Touch in Normal and Pathological Settings”, *Neuron* 100, no. 2 (2018) : 349-360. doi : 10.1016/j.neuron.2018.10.019
- 24) J. Zhao et al., “Irritant-evoked activation and calcium modulation of the TRPA1 receptor”, *Nature* 585 (2020) : 141-145. doi : 10.1038/s41586-020-2480-9
- 25) J. V. L. King et al., “A Cell-Penetrating Scorpion Toxin Enables Mode-Specific Modulation of TRPA1 Pain”, *Cell* 178, no. 6 (2019) : 1362-1374. doi : 10.1016/j.cell.2019.07.014
- 26) P. Baral, S Udit and I. M. Chiu, “Pain and immunity : implications for host defence”, *Nat. Rev. Immunology* 19 (2019) : 433-447. doi : 10.1038/s41577-019-0147-2
- 27) D. Selvaraj et al., “A Functional Role for VEGFR1 Expressed in Peripheral Sensory Neurons in Cancer Pain”, *Cancer Cell* 27, no. 6 (2015) : 780-796. doi : 10.1016/j.ccell.2015.04.017
- 28) G. Chen et al., “PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1”, *Nat Neurosci.* 20 (2017) : 917-926. doi : 10.1038/nn.4571
- 29) L. L. Orefice et al., “Peripheral Mechanosensory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse models of ASDs”, *Cell* 166, no. 2 (2016) : 299-313. doi : 10.1016/j.cell.2016.05.033
- 30) L. L. Orefice et al., “Targeting Peripheral Somatosensory Neurons to Improve Tactile-Related Phenotypes in ASD Models”, *Cell* 178, no. 4 (2019) : 867-886. doi : 10.1016/j.cell.2019.07.024
- 31) K. Inoue and M. Tsuda, “Microglia in neuropathic pain : cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential”, *Nat Rev. Neurosci.* 19 (2018) : 138-152. doi : 10.1038/nrn.2018.2
- 32) T. Masuda et al., “Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution”, *Nature* 566 (2019) : 388-392. doi : 10.1038/s41586-019-0924-x
- 33) O. A. Bayraktar et al., “Astrocyte layers in the mammalian cerebral cortex revealed by a single-cell in situ transcriptomic map”, *Nat Neurosci.* 23 (2020) : 500-509. doi : 10.1038/s41593-020-0602-1
- 34) 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000211217.html> (2021年2月1日アクセス)

- 35) E. Ferda Percin et al., “Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10”, *Nat. Genet.* 25, no. 4 (2000) : 397-401. doi : 10.1038/78071
- 36) M. Joesch et al., “ON and OFF pathways in Drosophila motion vision”, *Nature* 468 (2010) : 300-304. doi : 10.1038/nature09545
- 37) Y. -R. Peng et al., “Molecular Classification and Comparative Taxonomics of Foveal and Peripheral Cells in Primate Retina”, *Cell* 176, no. 5 (2019) : 1222-1237. doi : 10.1016/j.cell.2019.01.004
- 38) B. S. Clark et al., “Single-Cell RNA-Seq Analysis of Retinal Development Identifies NFI Factors as Regulating Mitotic Exit and Late-Born Cell Specification”, *Neuron* 102, no. 6 (2019) : 1111-1126. doi : 10.1016/j.neuron.2019.04.010
- 39) N. M. Tran et al., “Single-Cell Profiles of Retinal Ganglion Cells Differing in Resilience to Injury Reveal Neuroprotective Genes”, *Neuron* 104, no. 6 (2019) : 1039-1055. doi : 10.1016/j.neuron.2019.11.006
- 40) Y. Lu et al., “Single-Cell Analysis of Human Retina Identifies Evolutionarily Conserved and Species-Specific Mechanisms Controlling Development”, *Dev. Cell* 53, no. 4 (2020) : 473-491. doi : 10.1016/j.devcel.2020.04.009
- 41) N. L. Jorstad et al., “Stimulation of functional neuronal regeneration from Muller glia in adult mice”, *Nature* 548, no. 7665 (2017) : 103-107. doi : 10.1038/nature23283
- 42) K. Yao et al., “Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas”, *Nature* 560, no. 7719 (2018) : 484-488. doi : 10.1038/s41586-018-0425-3
- 43) H. Zhou et al., “Glia-to-Neuron Conversion by CRISPR-CasRx Alleviates Symptoms of Neurological Disease in Mice”, *Cell* 181, no. 3 (2020) : 590-603. doi : 10.1016/j.cell.2020.03.024
- 44) B. Mahato et al., “Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision”, *Nature* 581, no. 7806 (2020) : 83-88. doi : 10.1038/s41586-020-2201-4
- 45) J. Juttner et al., “Targeting neuronal and glial cell types with synthetic promoter AAVs in mice, non-human primates and humans”, *Nat. Neurosci.* 22, no. 8 (2019) : 1345-1356. doi : 10.1038/s41593-019-0431-2
- 46) L. Gu et al., “A biomimetic eye with a hemispherical perovskite nanowire array retina”, *Nature* 581, no. 7808 (2020) : 278-282. doi : 10.1038/s41586-020-2285-x
- 47) D. Nelidova et al., “Restoring light sensitivity using tunable near-infrared sensors”, *Science* 368, no. 6495 (2020) : 1108-1113. doi : 10.1126/science.aaz5887
- 48) B. Pan et al., “TMC1 Forms the Pore of Mechanosensory Transduction Channels in Vertebrate Inner Ear Hair Cells”, *Neuron* 99, no. 4 (2018) : 736-753. doi : 10.1016/j.neuron.2018.07.033
- 49) Y. Jia et al., “TMC1 and TMC2 Proteins Are Pore-Forming Subunits of Mechanosensitive Ion Channels”, *Neuron* 105, no. 2 (2020) : 310-321. doi : 10.1016/j.neuron.2019.10.017
- 50) K. Isgrig et al., “AAV2.7m8 is a powerful viral vector for inner ear gene therapy”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 427. doi : 10.1038/s41467-018-08243-1

- 51) C. A. Nist-Lund et al., “Improved TMC1 gene therapy restores hearing and balance in mice with genetic inner ear disorders”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 236. doi : 10.1038/s41467-018-08264-w
- 52) O. Akil et al., “Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, no. 10 (2019) : 4496-4501. doi : 10.1073/pnas.1817537116
- 53) X. Gao et al., “Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents”, *Nature* 553 (2018) : 217-221. doi : 10.1038/nature25164
- 54) A. Martorell et al., “Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer’s-Associated Pathology and Improves Cognition”, *Cell* 177, no. 2 (2019) : 256-271. doi : 10.1016/j.cell.2019.02.014
- 55) M. Rafiee et al., “Daily listening to Mozart reduces seizures in individuals with epilepsy : A randomized control study”, *Epilepsia Open* 5, no. 2 (2020) : 285-294. doi : 10.1002/epi4.12400
- 56) W. J. McLean et al., “Clonal Expansion of Lgr5-Positive Cells from Mammalian Cochlea and High-Purity Generation of Sensory Hair Cells”, *Cell Rep.* 18, no. 8 (2017) : 1917-1929. doi : 10.1016/j.celrep.2017.01.066
- 57) D. R. Lenz et al., “Applications of Lgr5-Positive Cochlear Progenitors (LCPs) to the Study of Hair Cell Differentiation”, *Front. Cell Dev. Biol.* 7 (2019) : 14. doi : 10.3389/fcell.2019.00014
- 58) R. C. Rabin, “Lost Sense of Smell May Be Peculiar Clue to Coronavirus Infection”, *New York Times*, Mar 23, 2020, Section A, Page 4 of the New York edition with the headline, <https://www.nytimes.com/2020/03/22/health/coronavirus-symptoms-smell-taste.html>.
- 59) J. Stone, “There’s An Unexpected Loss Of Smell And Taste In Coronavirus Patients”, *Forbes*, Mar 20, 2020, EDT, <https://www.forbes.com/sites/judystone/2020/03/20/theres-an-unexpected-loss-of-smell-and-taste-in-coronavirus-patients/>.
- 60) N. Shigemura et al., “Expression of Renin-Angiotensin System Components in the Taste Organ of Mice”, *Nutrients* 11, no. 9 (2019) : 2251. doi : 10.3390/nu11092251
- 61) Z. Wang et al., “SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium”, *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 3, no. 4 (2020) : 749-758. doi : 10.1021/acspsci.0c00062
- 62) H. Lee et al., “Rewiring the taste system”, *Nature* 548, no. 7667 (2017) : 330-333. doi : 10.1038/nature23299
- 63) L. Bai et al., “Genetic Identification of Vagal Sensory Neurons That Control Feeding”, *Cell* 179, no. 5 (2019) : 1129-1143.e23. doi : 10.1016/j.cell.2019.10.031
- 64) Y. Wang et al., “Single-cell transcriptome analysis reveals differential nutrient absorption functions in human intestine”, *J. Exp. Med.* 217, no. 2 (2020) : e20191130. doi : 10.1084/jem.20191130
- 65) N. L. Neubarth et al., “Meissner corpuscles and their spatially intermingled afferents underlie gentle touch perception”, *Science* 368, no. 6497 (2020) : eab2751. doi : 10.1126/

science.abb2751

- 66) L. Beaulieu-Laroche et al., “TACAN Is an Ion Channel Involved in Sensing Mechanical Pain”, *Cell* 180, no. 5 (2020) : 956-967.e17. doi : 10.1016/j.cell.2020.01.033
- 67) H. Abdo et al., “Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation”, *Science* 365, no. 6454 (2019) : 695-699. doi : 10.1126/science.aax6452
- 68) C. R. Ruhl et al., “Mycobacterium tuberculosis Sulfolipid-1 Activates Nociceptive Neurons and Induces Cough”, *Cell* 181, no. 2 (2020) : 203-305.e11. doi : 10.1016/j.cell.2020.02.026
- 69) P. Baral, S. Udit and I. M. Chiu, “Pain and immunity : implications for host defence”, *Nature Rev. Immunology* 19 (2019) : 433-447. doi : 10.1038/s41577-019-0147-2
- 70) J. A. Cohen et al., “Cutaneous TRPV1+ Neurons Trigger Protective Innate Type 17 Anticipatory Immunity”, *Cell* 178, no. 4 (2019) : 919-932.e14. doi : 10.1016/j.cell.2019.06.022
- 71) G. Chen et al., “PD-L1 inhibits acute and chronic pain by suppressing nociceptive neuron activity via PD-1”, *Nat Neurosci.* 20 (2017) : 917-926. doi : 10.1038/nn.4571
- 72) K. Inoue and M. Tsuda, “Microglia in neuropathic pain : cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential”, *Nat Rev. Neuros.* 19 (2018) : 138-152. doi : 10.1038/nrn.2018.2
- 73) T. Masuda et al., “Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution”, *Nature* 566 (2019) : 388-392. doi : 10.1038/s41586-019-0924-x
- 74) O. A. Bayraktar et al., “Astrocyte layers in the mammalian cerebral cortex revealed by a single-cell in situ transcriptomic map”, *Nat Neurosci.* 23 (2020) : 500-509. doi : 10.1038/s41593-020-0602-1
- 75) L. L. Orefice et al., “Peripheral Mecanosenory Neuron Dysfunction Underlies Tactile and Behavioral Deficits in Mouse Models of ASDs”, *Cell* 166, no. 2 (2016) : 299-313. doi : 10.1016/j.cell.2016.05.033
- 76) L. L. Orefice et al., “Targeting Peripheral Somatosensory Neurons to Improve Tactile-Related Phenotypes in ASD Models”, *Cell* 178, no. 4 (2019) : 867-886.e24. doi : 10.1016/j.cell.2019.07.024
- 77) T. D. Wilson et al., “Dual and Opposing Functions of the Central Amygdala in the Modulation of Pain”, *Cell Rep* 29, no. 2 (2019) : 332-346.e5. doi : 10.1016/j.celrep.2019.09.011
- 78) L. U. Sneddon et al., “Defining and assessing animal pain”, *Animal Behav* 97 (2014) : 213-220. doi : 10.1016/j.anbehav.2014.09.007
- 79) N. Doreisek et al., “Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice”, *Science* 368, no. 6486 (2020) : 89-94. doi : 10.1126/science.aaz9468
- 80) T. Baden et al., “The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse”, *Nature* 529, no. 7586 (2016) : 345-350. doi : 10.1038/nature16468
- 81) B. A. Rheaume et al., “Author Correction : Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 3203. doi : 10.1038/s41467-018-05792-3
- 82) K. Shekhar et al., “Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

- Transcriptomics”, *Cell* 166, no. 5 (2016) : 1308-1323. doi : 10.1016/j.cell.2016.07.054
- 83) T. Inaoka et al., “Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, no. 45 (2011) : 18390-18395. doi : 10.1073/pnas.1110036108
- 84) T. Tsuji et al., “Artificial Cochlear Sensory Epithelium with Functions of Outer Hair Cells Mimicked Using Feedback Electrical Stimuli”, *Micromachines* 9, no. 6 (2018) : 273. doi : 10.3390/mi9060273
- 85) H. Yamazaki, D. Yamanaka and S. Kawano, “A Preliminary Prototype High-Speed Feedback Control of an Artificial Cochlear Sensory Epithelium Mimicking Function of Outer Hair Cells”, *Micromachines* 11, no. 7 (2020) : 644. doi : 10.3390/mi11070644
- 86) Y. Niimura, A. Matsui and K. Touhara, “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 (2014) : 1485-1496. doi : 10.1101/gr.169532.113
- 87) A. L. Nuttall et al., “A mechano-electrical mechanism for detection of sound envelopes in the hearing organ”, *Nat. Commun.* 9 (2018) : 4175. doi : 10.1038/s41467-018-06725-w
- 88) L. E. Boero et al., “Preventing presbycusis in mice with enhanced medial olivocochlear feedback”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117, no. 21 (2020) : 11811-11819. doi : 10.1073/pnas.2000760117
- 89) Y. Yang et al., “Selective synaptic remodeling of amygdalocortical connections associated with fear memory”, *Nat. Neurosci.* 19 (2016) : 1348-1355. doi : 10.1038/nn.4370
- 90) H. Atilgan et al., “Integration of Visual Information in Auditory Cortex Promotes Auditory Scene Analysis through Multisensory Binding”, *Neuron* 97, no. 3 (2018) : 640-655. doi : 10.1016/j.neuron.2017.12.034
- 91) G. Zhou et al., “Human olfactory-auditory integration requires phase synchrony between sensory cortices”, *Nat. Commun.* 10 (2019) : 1168. doi : 10.1038/s41467-019-09091-3
- 92) H. Tsukano et al., “Reciprocal connectivity between secondary auditory cortical field and amygdala in mice”, *Sci. Rep.* 9 (2019) : 19610. doi : 10.1038/s41598-019-56092-9
- 93) 愛場庸雅『味覚障害の疫学・味覚障害診療の手引き』池田稔 編 (東京; 金原出版, 2006) : 11-12, <https://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307370820>.
- 94) J. S. Kim et al., “All-Printed Electronic Skin Based on Deformable and Ionic Mechanotransducer Array”, *Macromolecular Bioscience* 20, no. 11 (2020) : e2000147. doi : 10.1002/mabi.202000147

2.3.6 脳・神経

(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。

(2) キーワード

チャンネル、受容体、シナプス、光遺伝学（オプトジェネティクス）、記憶、学習、認知機能、意思決定、本能行動、睡眠、自律神経、膜電位プローブ、カルシウムプローブ、ウイルスベクター、人工知能、深層ニューラルネットワーク、ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）

(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1,000億個に及ぶ神経細胞が1,000兆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。

ヒトや非ヒト霊長類では、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ない。一方、神経回路レベルで記録できる個々の神経細胞の数はいまだに数100個前後までであり、大きなギャップが存在する。また1,000億個に及ぶ神経細胞間を適切に配置させ、特異的にシナプスを形成・維持させる分子群の知見も膨大となってきた。このため、個々の階層での研究の深化は重要である一方で、各階層で得られた技術革新や知見を、お互いに共有化して利用できるようなための施策が重要となっている。

一方、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るためには、心理学、教育学、経済学、倫理学等の人文社会科学との学際的な領域が重要である。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・多階層性を促進するための研究・教育システムがますます必要となっている。

[研究開発の動向]

以下では、分子細胞神経科学、神経回路研究、システム神経科学（モデル動物）、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。

【分子細胞神経科学】

i) シーケンシング技術と情報科学の融合

近年の重要な研究開発の土台の一つは遺伝子配列決定技術の進化である。次世代シーケンシングやロングリードシーケンス技術を用いてさまざまな大規模ゲノム研究が進展している。ここでは多数のサンプルを集積させてデータベースを構築し、疾患関連遺伝子と病態パスウェイを解析する情報科学技術との融合が必須となっている。また、病態関連遺伝子リストが増えていく一方において、その遺伝子産物が神経回路や個体行動レベルでどのように高次機能に影響を及ぼすのかを突き止めていくためのパイプラインを構築する必要がある。

シーケンス技術は、単一細胞におけるRNA解析技術 (scRNA-seq) やエピゲノム解析 (ヒストンの修飾・クロマチン構造・DNA修飾による遺伝子発現制御)、さらに長鎖ノンコーディングRNAによる遺伝子制御機構の解析の進展にも大きく寄与している。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、scRNA-seqによって海馬だけでも未知の細胞種を含む47種類以上のサブタイプに分類されることがわかった¹⁾。この技術をさらに応用し、細胞の位置関係を保ったままマイクロビーズにmRNAを捕捉してからscRNA-seqを行うSlide-seqも開発されており、大脳皮質・脊髄・網膜・手綱核など各部位に存在する神経細胞のサブタイプとその機能の解明に大きな武器となっている。これらの技術は、神経細胞の発生・分化時や、病態時における遺伝子発現の変化の解析にも欠かせない。

一方、ヒトの全遺伝子配列が決定されて久しいが、いまだに機能が不明な遺伝子群が残っている。例えば脳領域や末梢臓器では未だに100個ほどのGタンパク質共役型受容体 (GPCR) は内因性リガンドが不明な孤儿受容体として残っている。痛覚を伝える神経の軸索に発現するGPR55は、脊髄の後索で脂質LysoPtdGlcを認識することにより正しい位置に投射されること²⁾、GPR158はglypicanの受容体として海馬における苔状線維-CA3シナプス形成に関与する³⁾ ことが明らかとなった。また睡眠リズム障害を指標にしたスクリーニングによって、NaチャンネルNALCNやリン酸化酵素の機能がはじめて同定された⁴⁾。このように神経回路や行動レベルでの表現型から遺伝子産物の機能を明らかにする研究は依然として重要である。

ii) 構造生物学と情報科学の融合

神経細胞の機能素子の研究は原子レベルでの構造解析に移行した。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) の革命的進化があり、その解像度は原子レベル (1.2Å) に達している⁵⁾。クライオ電顕は我が国での開発が先行したが、イメージング素子や画像解析技術といった関連領域との融合に成功した英国分子生物学研究所 (MRC) が先導している。中枢神経系において興奮性・抑制性伝達はグルタミン酸受容体とGABA受容体によって担われており、興奮性・抑制性伝達のインバランスは自閉スペクトラム症や統合失調症などの発達障害や精神疾患の病態と考えられている。したがってグルタミン酸受容体^{6), 7), 8)} やGABA受容体^{9), 10), 11)} の構造の解明は構造に基づいた、新しい中枢神経系薬剤や麻酔剤の開発に繋がることが期待されている。イオンチャンネル構造の解明は、イオンチャンネルの遺伝子変異によって引き起こされるてんかんなどのチャネルパシーの病態解明にも貢献している。

iii) タンパク質の凝集と伝播機構

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭型認知症、脊髄小脳変性症など多くの神経変性疾患は、いずれもさまざまな異常タンパク質の凝集で起きる「タンパク質症 (proteinopathy)」であることが判明してきた。タンパク質症の典型例であるプリオン病では、異常タンパク質が種となって、正常

タンパク質の凝集を引き起こしつつ伝播する。同様に、アルツハイマー病やレビー小体型認知症においても特定のタンパク質が凝集し、神経細胞間を伝播する可能性が指摘されている。正常細胞内においてタンパク質は液-液相分離によって分散した液滴として存在しており、例えば核内での液滴のダイナミクスによって遺伝子発現が制御されることが近年分かってきた。筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーなどにおいて疾患横断的に見られるRNA結合タンパク質の異常凝集も核やRNA顆粒における液-液相分離の破綻から引き起こされると考えられており、物理化学現象としての細胞質や細胞内小器官における液-液相分離現象の解明が必要である。一方、構造生物学によって、アルツハイマー病や大脳皮質基底核変性症において蓄積するタウタンパク質の構造の違い^{12), 13)} やパーキンソン病と多系統萎縮症における α シヌクレインの構造の違い^{14), 15)} が明らかになった。今後も蓄積タンパク質の構造解析によって、病態の理解が進み新しい診断・治療法開発に繋がることが期待されている。

凝集タンパク質はエクソソームやリソソーム分泌、あるいは細胞間ナノチューブを介して伝播されることが示唆されているが詳細はよく分かっていない。近年、神経細胞から神経活動に応じてリソソーム分泌が起きることが報告された^{16), 17)} が、神経細胞における異常タンパク質の分解・分泌経路の細胞生物学的な解明が必須である。

iv) シナプス形成機構の解明

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。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。

神経回路形成の最も重要なステップは、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形成分子と総称され、細胞接着分子・分泌分子・細胞外足場分子に大別される^{18), 19)}。前述のように、自閉スペクトラム症・統合失調症・アルツハイマー病など、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。またこれらの疾患においてシナプス関連分子の遺伝子変異も多く報告されることから、これらの疾患は「シナプス病 (synaptopathy)」であると提唱されている。シナプス形成分子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。その一方で、哺乳類にしか発現しないシナプス形成分子も多く¹⁹⁾、未知の分子群が残されている可能性が高い。特に抑制性シナプスを構成するシナプス形成分子や、興奮性シナプス形成分子でも補体ファミリー分子 (C1q, Cbln1-4, C1ql1-4) や神経ペントラキシン (NP1, NP2, NPR) などの細胞外足場タンパク質は、シナプスタンパク質を可溶化後に単離する通常の技術では同定できないことが多い。近年、開発されたシナプス分子を特異的にビオチン化やリン酸化することによって検出するBioID法²⁰⁾ やAPEX法²¹⁾ の発展によって、新規シナプス形成分子が同定されることが期待される。同定されたシナプス形成分子の構造解析も進展し⁷⁾、構造に基づいて人工的なシナプスコネクターを開発することによって、シナプスそのものを標的にした新しいシナプス病への治療法の開発に繋がることが示された²²⁾。

シナプスの可視化では、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たこと (2014年ノーベル化学賞) が大きな技術革新であった。シナプス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²³⁾。一方、シナプス分子の局在解析のために使用できる抗体が限られていることが律速段階となっている。抗体に依存しないシナプス分子のラベリング法²⁴⁾ や、シングルドメイン抗体 (ナノボディ) 技術などの技術革新が今後の課題である。

v) グリア細胞・末梢組織との機能相関

軸索維持²⁵⁾ やシナプスリモデリング²⁶⁾ 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²⁷⁾ やうつ病²⁸⁾ 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。グリア細胞についても前述の scRNA-seq 解析において、多様性や病態との関連性が明らかになってきた。また神経細胞とグリア細胞間を繋ぐ接着分子についても前述の BioID 法の応用によって解明が進んでいる。

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²⁹⁾ 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³⁰⁾。扁桃核や室傍核の下流で交感神経系を介して脾臓での B 細胞分化と抗体産生を制御することもわかってきた³¹⁾。

vi) iPS 細胞から脳オルガノイドへ

病態関連遺伝子の機能を調べる方法として、iPS 細胞からオルガノイドを作る技術開発が進展し注目されている³²⁾。scRNA-seq 解析技術はオルガノイドにおける神経細胞種やその発生・分化段階を判定するためにも重要な武器となっている。神経細胞の老化機構の研究にも iPS 細胞の応用は期待される。

【神経回路研究】

前項に述べたように、大規模ゲノム研究の進展に伴い、疾患関連遺伝子と病態との関連性を解明するために、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の重要性がますます高まっている。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。

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普及しつつある³³⁾。更に、CRISPR-Cas9 やその改良法、さらに一塩基変異を導入する技術 (Base Editor や Prime Editor) への応用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。特に後者の技術は遺伝子治療への応用も期待されている³⁴⁾。

次にイメージング関連技術として、脳を透明化することによってより深部組織を可視化できる技術については日本発の技術を含む様々な方法が開発された³⁵⁾。一方、より広い領域における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³⁶⁾、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³⁷⁾。同様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、沖縄科学技術大学院大学 (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顕微鏡が開発され³⁸⁾、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 次元二光子顕微鏡などの技術開発が続けられている³⁹⁾。日本でも 3 次元ホログラフィック顕微鏡の開発は続いている。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既に販売されている⁴¹⁾。イメージングのためのCa²⁺感受性タンパク質は日本でも改良が進んでいるが、米国のGENIE計画(ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャンテリアファーム)は組織的開発として注目に値する⁴²⁾。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*実験に用いられている⁴³⁾。

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⁴⁴⁾。光で操作できるGタンパク共役型分子(ドイツ)やCa²⁺チャンネル(日本、韓国)も多く報告されている。一方、より広い領域やより長時間にわたって神経活動を操作するためには、薬剤による化学遺伝学的な制御法(DREADD法)が必要となる。clonazapine誘導体を用いる原法の問題点を解決するために、日本で新しいDREADD法が開発され、非ヒト霊長類など大型動物への適用が期待されている⁴⁵⁾。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LTDそのものを抑制する技術が日本で開発された⁴⁶⁾。同様の技術によってLTPやLTDを直接制御できる光遺伝学ツールの開発が待たれる。

超音波を用いた脳刺激法についても近年進展がある。空間的にフォーカスした低強度の超音波でメカニカルに膜を刺激する方法が開発され(focused ultrasound:FUS)、小型・大型動物を用いた安全性の検証や動作原理の解明のための研究が進められている⁴⁷⁾。経頭蓋脳磁気刺激(transcranial magnetic stimulation:TMS)や経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct-current stimulation:tDCS)に代わるヒトの非侵襲脳刺激法としてニューロモジュレーションによる神経精神疾患の治療や認知神経科学研究への応用が期待されている。

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が技術革新はやや滞っている。ただ、米国Intan社の安価で良質な多チャンネル信号増幅チップが出現し⁴⁸⁾、スパイクデータの解析リソースも規格統一され⁴⁹⁾、多細胞記録が普及しやすい環境が整ってきた。2017年には、ベルギーimec社が、米国ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャンテリアファーム、米国アレン脳科学研究所、および英国University College of London(UCL)と共同でCMOSプロセスをベースにした、1シャंकに960の記録チャンネルを備え脳の広範囲をカバーできる軽量・高密度の神経プローブ「Neuropixels」を発表した。自由行動中のげっ歯類の脳活動を広範囲から記録する方法として利用が進んでいる⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾、ドーパミンなどの神経伝達物質イメージング⁵²⁾、超時空間分解能(50ms,50μm)の脳機能イメージング⁵³⁾、神経トレーシング⁵⁴⁾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⁵⁵⁾、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⁵⁶⁾。日本でも小動物用に11テスラ装置(OIST)、霊長類用に9.4テスラ装置(理研CBS)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⁵⁷⁾。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⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾。

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(0.6mm)に近づき⁶⁰⁾、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⁶¹⁾。近年、AMPA受容体そのものを

可視化できるプローブが日本で開発された⁶²⁾。うつ病、統合失調症や自閉症などで特徴的なAMPA受容体の変化が見つかっており、今後も精神・神経疾患に使用できる新しいPETプローブの開発は必要である。ドイツではMRIとPETの同時計測装置が開発されている⁶³⁾。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⁶⁴⁾。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⁶⁵⁾。韓国もMRIとPETの融合装置の開発を進めている⁶⁶⁾。

【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。

i) 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二光子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、計算モデルを利用した内部状態の推定や、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とするとは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。

米国アレン脳科学研究所は、マウスを中心とするニューロンの形態、遺伝子発現、脳活動データを「チームサイエンス」により大規模に取得し、公開している (<https://portal.brain-map.org/>)。脳活動については、マウスの視覚野を中心に二光子顕微鏡やNeuropixelsプローブで計測したデータを視覚刺激とともに公開しているほか、ヒト脳外科患者の単一ニューロンデータの公開も進めている。実験神経科学者のチームが特定の仮説を持たずに大規模データを取得・公開し、利用者がそのデータを用いて仮説を検証したり、モデルングを行うという分業体制による研究スタイルが生まれつつある。また、英国と米国を中心とする研究者がInternational Brain Laboratory (IBL) を立ち上げ⁶⁷⁾、マウスの意思決定実験を標準化し、実験や解析を多施設で分担して行うプロジェクトを開始した。研究室ごとに行うこれまでのスタイルとは異なる研究法が模索されている。

ii) 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、精子を短期間で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。

上述の光遺伝学や化学遺伝学的手法を用いた研究のほとんどは、げっ歯類を対象にしていたが、近年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⁶⁸⁾・神経路特異的⁵²⁾な活動操作が可能になりつつある。現在、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^{69), 70), 71)}。

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して挙げられる。

以下、非ヒト科霊長類研究の各地域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研究室に侵入され、その映像をネットに公開されて、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。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

・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。特に以前から国も基幹的産業で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。

iii) 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⁷²⁾。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⁷³⁾。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）の研究が進んだが、統計的検出力や再現性の低さなど、これまでの脳イメージング研究の問題点も明らかになった。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、夢の内容の解読や深層ニューラルネットワークと組み合わせたリアルな視覚像の可視化も実現している^{74), 75)}。

埋込み型電極を利用したブレイン・マシン・インターフェース（BMI）のヒトへの応用は、2006年に米国ブラウン大学のグループにより実現した⁷⁶⁾。その後も、感覚信号のフィードバックや発声内容の再構成など進展はあったが、各国の公的ファンドによるサポートは十分ではなく、実用化に向けた開発が着実に進んでいるとは言い難い状態であった。ところが2019年、米国の起業家マスクが率いるベンチャー企業Neuralinkが、手術ロボットを用いて細い糸のような柔らかい電極を脳に埋め込み、外部のコンピュータとワイアレスに接続する統合BMIシステムを公表し注目を浴びた⁷⁷⁾。民間企業の参入により、BMI開発は新たなフェーズに入った（「Brain Machine Interface (BMI)」の項参照）。

【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して発展してきた。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、将来の感覚入力のより良い予測を実現させるように脳が構

2.3
俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎基盤科学技術組織

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⁷⁸⁾。

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⁷⁹⁾。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視覚野の情報表現と類似することや⁸⁰⁾、人工知能分野の分散強化学習と同様の情報表現がマウスの脳で確認されるなど⁸¹⁾、「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進展している。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。

(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（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、日本は今からでも戦略的に投資する必要性がある。
- ・ 神経細胞やグリア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。多くの領域で必須の技術であり、技術基盤の共有化の努力が必要である。
- ・ シナプスの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法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。主要な興奮性・抑制性受容体を可視化できるPETプローブの開発が進んでいる。
- ・ 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^{82), 83), 84), 85)}。
- ・ 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^{68), 86), 87)}、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^{88), 89), 90)}。
- ・ 高解像度fMRIによりヒトの大脳皮質を層別にイメージングする方法が改良され、ボトムアップとトップダウンの信号の流れを解析するアプローチが普及した。
- ・ 冬眠状態を生み出す視床下部の神経回路がマウスで解明され、ヒトの「人工冬眠」実現の可能性が拓かれた⁹¹⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

以下に、脳機能の全容解明を目指した各国の大規模プロジェクトを挙げる。

・ 米国 BRAIN Initiative

2013年4月に開始され、脳を理解するための革新的な技術開発とシナプスから全脳レベルに至るネットワークの包括的な解明を目的としている。プロジェクト運営のための政府側の資金提供はNational Institutes of Health (NIH)、National Science Foundation (NSF)、Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) 等により実施され、各機関が独自の目的を保持しつつ、全体目標にプログラムを集束させる体制である。政府予算規模は、初年度 (2014年度) は約1.1億ドルであったが、その後Department of Energy (DOE) やIntelligence Advanced Research Projects Activity (IARPA) からも予算的支援が開始された。2019年度にはNIH単独での予算額も約4.2億ドルとなり、脳科学研究に関する加速的な投資拡大がなされつつある。BRAIN Initiativeには米国内の民間の有力な研究機関 (アレン脳科学研究所、ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャネリアファーム、カブリ財団、ソーク研究所など) からの投資や研究支援があり、産官学の連携による運営が行われている。

・ 米国 Human Connectome Project (HCP)

2012年度よりヒトを対象として神経回路の結合 (マクロコネクトーム) を解明するための大規模研究としてHuman Connectome Project (HCP) が実施されている。MRIを含む先端的な脳計測機器開発や横断的コホート研究が実施されている。第1期 (2012~2015年) において標準化されたデータ収集を目的としたMRI撮像プロトコルの開発が実施され、第2期のHCPでは世代別のヒト脳画像研究や複数の脳疾患を対象とした研究が開始された。2016年にNature誌に発表された論文では一定条件の元に撮像された数百

人規模のヒト脳画像を用いて大脳皮質の領域を精密に定義することが可能であることが示され、当該分野に大きなインパクトを与えた。

・欧州連合 Human Brain Project (HBP)

2013年に、欧州連合もEU FET (Future and Emerging Technologies) フラッグシップ・プログラムとしてHuman Brain Project (HBP) を開始した。HBPでは10か年計画で10億ユーロが拠出され、24か国の112機関が参加した。HBPでは生物学的な研究と情報通信技術の融合を実現して、ヒトの脳の神経回路のシミュレーションを実現することを最終ゴールとして掲げている。HBPの設立当初はその前身がスーパーコンピュータによるげっ歯類大脳皮質の局所神経回路の動作をシミュレーションするBlue Brain Projectであったため、情報科学、計算機科学の比重を強めた研究計画となっていたが、その後大幅な研究プログラムの見直しを実施され、現在のHBPの研究プログラムはより神経科学的なアプローチを重視して、欧州連合の中の多様な脳科学リソースを活用してヒトの脳の理解を目指すという方向性になった。

・英国 脳研究プロジェクト

UKバイオバンクは2006年に開始されたイギリスにおいて実施中の長期大規模バイオバンク研究である。研究対象となる疾患は脳疾患に限定されず、がん、生活習慣病を含む多様な疾患に関するバイオリソースと縦断的なデータ収集を目的とした運用がなされている。40-69歳の50万人のボランティアが2006-2010年の間に登録され、その後追跡調査が実施されている。2015年にまず5,000人分の画像データが利用可能となり、その後定期的にデータが追加されている。また2019年には5万人分のexome sequenceのデータが利用可能となった。英国では認知症に関しては国家戦略の策定が早期から進み、戦略的な研究投資が継続的に行われている。UK biobankのリソースも英国における認知症研究の中に組み込まれており、50万人の登録者の中から60歳以上のグループ約20万人を抽出し、追跡調査中に認知症を発症したケースの同定、更に認知症発症に関するリスク要因の解析などが実施されている。また脳画像データの集積も進行しており、データベースを活用した認知症の脳画像バイオマーカーの探索も行われている。時間経過により認知症の発症者は増加する事から、本バイオバンクの価値は今後更に上昇すると予想される。

Dementias Platform US (DPUK) はMedical Research Council (MRC) による資金提供を受ける2015年に設立された組織であり、認知症研究の統合的な推進と産学連携を目指し、UK biobankとも連携している。DPUKでは国内の認知症関連脳画像の集積と共有画像データベースも開始しており、データの標準化を推進している。

UK Brain Banks NetworkはMRCにより運営される死後脳リソースのためのネットワークであり、10か所の死後脳バンクからなるネットワーク型の組織として運営されている。健常者を多く含む登録者制度を活用することで脳リソースの集積が効率良く実施されており、国外からの要望に対しても組織サンプルの提供を実施している。

2016年のG7伊勢志摩サミットを契機として、国際会合「Coordinating Global Brain Projects」がニューヨークにおいて開催され、データ・ツール・リソースの国際共用が議論された。2017年にAustralian Academy of Scienceが主催する国際会議において、日本 (Brain/MINDS)、韓国 (Korea Brain Initiative)、ヨーロッパ (Human Brain Project)、米国 (BRAIN Initiative (NIH, NSF))、オーストラリア (Brain Alliance) の代表者により「Declaration of Intent to Create an International Brain Initiative (IBI)」が起草された。その後、中国 (China Brain Project) とカナダ (CIHR, Canada) も

IBIの結成に賛同し国際連携の枠組みが形成されつつある。

また、米国アレン脳科学研究所によるデータベースの公開が進み、マウスやヒトの脳活動データ等の活用が進んだ。International Brain Laboratory (IBL)の立ち上がりにより、マウスの意思決定実験を標準化し、実験や解析を多施設で分担して行うプロジェクトが開始された。ここでは、研究室ごとに行うこれまでのスタイルとは異なる研究法が模索されている。

(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。超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。タスクフリーで、自然な環境で行う行動課題の開発が一つの方向性となっている。神経科学と動物心理学、さらに深層学習を用いた画像解析技術などの学際的協働が必要である。
- ・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)が組み合わさると、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行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研究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⁹²⁾。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大学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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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（アレン脳科学研究所など）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、1,000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	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

2.3
俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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運営されている。 ・ 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⁹³⁾。 ・ 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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎脳研究については大型の投資が行われ、北京・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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ 計算脳科学（システム・情報分野 2.1.7）

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎脳科学技術組織

参考・引用文献

- 1) A. Zeisel et al., “Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq”, *Science* 347, no. 6226 (2015) : 1138–1142. doi : 10.1126/science.aaa1934
- 2) A. T. Guy et al., “Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord”, *Science* 349, no. 6251 (2015) : 974–977. doi : 10.1126/science.aab3516
- 3) G. Condomitti et al., “An Input-Specific Orphan Receptor GPR158-HSPG Interaction Organizes Hippocampal Mossy Fiber-CA3 Synapses”, *Neuron* 100, no. 1 (2018) : 201-215. e9. doi : 10.1016/j.neuron.2018.08.038
- 4) H. Funato et al., “Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice”, *Nature* 539, no. 7629 (2016) : 378–383. doi : 10.1038/nature20142
- 5) E. Callaway, “It opens up a whole new universe” : Revolutionary microscopy technique sees individual atoms for first time”, *Nature* 582, no. 7811 (2020) : 156–157. doi : 10.1038/d41586-020-01658-1
- 6) X. Song et al., “Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine”, *Nature* 556, no. 7702 (2018) : 515–519. doi : 10.1038/s41586-018-0039-9
- 7) J. R. Meyerson et al., “Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization”, *Nature* 514, no. 7522 (2014) : 328–334. doi : 10.1038/nature13603
- 8) S. Chen S and E. Gouaux, “Structure and mechanism of AMPA receptor - auxiliary protein complexes”, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 54 (2019) : 104–111. doi : 10.1016/j.sbi.2019.01.011
- 9) P. S. Miller and A. R. Aricescu, “Crystal structure of a human GABAA receptor”, *Nature* 512 (2014) : 270–275. doi : 10.1038/nature13293
- 10) S. Zhu et al., “Structure of a human synaptic GABAA receptor”, *Nature* 559, no. 7712 (2018) : 67–72. doi : 10.1038/s41586-018-0255-3
- 11) S. Scott and A. R. Aricescu, “A structural perspective on GABAA receptor pharmacology”, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 54 : 189–197. doi : 10.1016/j.sbi.2019.03.023
- 12) A. W. P. Fitzpatrick et al., “Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer’s disease”, *Nature* 547, no. 7662 (2017) : 185–190. doi : 10.1038/nature23002
- 13) W. Zhang et al., “Novel tau filament fold in corticobasal degeneration”, *Nature* 580, no. 7802 (2020) : 283–287. doi : 10.1038/s41586-020-2043-0
- 14) M. Schweighauser et al., “Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy”, *Nature* 585, no. 7825 (2020) : 464–469. doi : 10.1038/s41586-020-2317-6
- 15) M. Shahnawaz et al., “Discriminating α -synuclein strains in Parkinson’s disease and multiple system atrophy”, *Nature* 578, no. 7794 (2020) : 273–277. doi : 10.1038/s41586-020-1984-7
- 16) Z. Padamsey et al., “Activity-Dependent Exocytosis of Lysosomes Regulates the Structural Plasticity of Dendritic Spines”, *Neuron* 93, no. 1 (2017) : 132–146. doi : 10.1016/j.neuron.2016.11.013
- 17) K. Ibata et al., “Activity-Dependent Secretion of Synaptic Organizer Cbln1 from Lysosomes in Granule Cell Axons”, *Neuron* 102, no. 6 (2019) : 1184-1198.e10. doi : 10.1016/j.neuron.2019.03.044
- 18) M. Yuzaki, “Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System”,

- Annu. Rev. Physiol.* 80 (2018) : 243–262. doi : 10.1146/annurev-physiol-021317-121322
- 19) T. C. Südhof, “Synaptic Neurexin Complexes : A Molecular Code for the Logic of Neural Circuits”, *Cell* 171, no. 4 (2017) : 745–769. doi : 10.1016/j.cell.2017.10.024
- 20) A. Uezu and S. Soderling, “Identifying Synaptic Proteins by In Vivo BioID from Mouse Brain. Methods”, *Mol. Biol.* 2008 (2019) : 107–119. doi : 10.1007/978-1-4939-9537-0_9
- 21) K. H. Loh et al., “Proteomic Analysis of Unbounded Cellular Compartments : Synaptic Clefts”, *Cell* 166, no. 5 (2016) : 1295–1307.e21. doi : 10.1016/j.cell.2016.07.041
- 22) K. Suzuki et al., “A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits”, *Science* 369, no. 6507 (2020) : eabb4853. doi : 10.1126/science.abb4853
- 23) A. -H. Tang et al., “A trans-synaptic nanocolumn aligns neurotransmitter release to receptors”, *Nature* 536, no. 7615 (2016) : 210–214. doi : 10.1038/nature19058
- 24) S. Wakayama et al., “Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons”, *Nat. Commun.* 8 (2017) : 14850. doi : 10.1038/ncomms14850
- 25) M. Ueno et al., “Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development”, *Nat. Neurosci.* 16, no. 5 (2013) : 543–551. doi : 10.1038/nn.3358
- 26) Y. Wu et al., “Microglia : Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity”, *Trends Immunol.* 36, no. 10 (2015) : 605–613. doi : 10.1016/j.it.2015.08.008
- 27) S. Hong et al., “Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models”, *Science* 352, no. 6286 (2016) : 712–716. doi : 10.1126/science.aad8373
- 28) Y. Cui et al., “Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression”, *Nature* 554, no. 7692 (2018) : 323–327. doi : 10.1038/nature25752
- 29) B. O. Schroeder and F. Bäckhed, “Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease”, *Nat. Med.* 22, no. 10 (2016) : 1079–1089. doi : 10.1038/nm.4185
- 30) I. A. C. Arnoldussen, A. J. Kiliaan and D. R. Gustafson, “Obesity and dementia : adipokines interact with the brain”, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, no. 12 (2014) : 1982–1999. doi : 10.1016/j.euroneuro.2014.03.002
- 31) X. Zhang et al., “Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation”, *Nature* 581, no. 7807 (2020) : 204–208. doi : 10.1038/s41586-020-2235-7
- 32) A. E. Mungenast, S. Siegert and L. -H. Tsai, “Modeling Alzheimer’s disease with human induced pluripotent stem (iPS) cells”, *Mol. Cell Neurosci.* 73 (2016) : 13–31. doi : 10.1016/j.mcn.2015.11.010
- 33) <https://www.salk.edu/scientist/edward-callaway/> (E. Callaway lab, Salk Institute) (2021年2月1日アクセス)
- 34) A. V. Anzalone, L. W. Koblan and D. R. Liu, “Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors”, *Nat. Biotechnol.* 38, no. 7 (2020) : 824–844. doi : 10.1038/s41587-020-0561-9
- 35) <http://cfd.s.brain.riken.jp/> (A. Miyawaki lab, RIKEN BSI) (2021年2月1日アクセス)
- 36) <http://lichtmanlab.fas.harvard.edu> (J. Lichtman lab, Harvard University) (2021年2月1日アクセス)

- 37) <http://www.neuro.mpg.de/denk> (W. Denk lab, Max Planck Institute) (2021年2月1日アクセス)
- 38) <http://physics.ucsd.edu/neurophysics/index.php> (D. Kleinfeld lab, UC San Diego) (2021年2月1日アクセス)
- 39) G. Katona et al., “Fast two-photon in vivo imaging with three-dimensional random-access scanning in large tissue volumes”, *Nat. Methods* 9 (2012) : 201–208. doi : 10.1038/nmeth.1851
- 40) X. Quan et al., “Three-dimensional stimulation and imaging-based functional optical microscopy of biological cells”, *Opt. Lett.* 43, no. 21 (2018) : 5447–5450. doi : 10.1364/OL.43.005447
- 41) <https://www.inscopix.com/> (Inscopix, Inc.)
- 42) Janelia Reserch Campus, “Small labs, big science.”, hhmi janelia, <https://www.janelia.org/> (2021年2月6日アクセス) .
- 43) A. S. Abdelfattah et al., “Bright and photostable chemigenetic indicators for extended in vivo voltage imaging”, *Science* 365, no. 6454 (2019) : 699–704. doi : 10.1126/science.aav6416
- 44) V. Emiliani et al., “All-Optical Interrogation of Neural Circuits”, *J. Neurosci.* 35, no. 41 (2015) : 13917–13926. doi : 10.1523/JNEUROSCI.2916-15.2015
- 45) Y. Nagai et al., “Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys”, *Nat. Neurosci.* 23, no. 9 (2020) : 1157–1167. doi : 10.1038/s41593-020-0661-3
- 46) W. Kakegawa et al., “Optogenetic Control of Synaptic AMPA Receptor Endocytosis Reveals Roles of LTD in Motor Learning”, *Neuron* 99, no. 5 (2018) : 985–998.e6. doi : 10.1016/j.neuron.2018.07.034
- 47) Y. Tufail et al., “Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits”, *Neuron* 66, no. 5 (2010) : 681–694. doi : 10.1016/j.neuron.2010.05.008
- 48) <http://intantech.com/> (Intan Technologies) (2021年2月1日アクセス)
- 49) <http://www.open-ephys.org/> (Open Ephys) (2021年2月1日アクセス)
- 50) J. J. Jun et al., “Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity”, *Nature* 551 (2017) : 232–236. doi : 10.1038/nature24636
- 51) <https://nationalmaglab.org/user-facilities/nmr-mri/nmr-instruments/> (900-mhz-ultra-wide-bore-magnet (National High Magnetic Field Laboratory; その他 University of Minnesota, Vanderbilt University)) (2021年2月1日アクセス)
- 52) <http://web.mit.edu/jasanofflab/> (A. Jasanoff lab, MIT; その他 University of Pennsylvania) (2021年2月1日アクセス)
- 53) <https://neuroscience.nih.gov/ninds/Faculty/Profile/alan-koretsky1.aspx> (A. Koretsky lab, NIH; その他 Duke University) (2021年2月1日アクセス)
- 54) <https://neuroscience.nih.gov/Faculty/Profile/leslie-ungerleider.aspx> (L. Ungerleider lab, NIH)
- 55) <http://i2bm.cea.fr/drf/i2bm/Pages/NeuroSpin.aspx> (NeuroSpin) (2021年2月1日アクセス)
- 56) <http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/research/dep/ks/brain-imaging-facilites.html> (Max

- Planck Institute) (2021年2月1日アクセス)
- 57) H. Okano, A. Miyawaki and K. Kasai, “Brain/MINDS : brain-mapping project in Japan”, *Philos. Trans. R. Soc. B, Biol. Sci.* 370 (2015) : 1668. doi : 10.1098/rstb.2014.0310
- 58) <http://www4.hku.hk/bisplab/> (University of Hong Kong) (2021年2月1日アクセス)
- 59) http://cnir.ibs.re.kr/html/cnir_en/ (IBS Center For Neuroscience Imaging Research) (2021年2月1日アクセス)
- 60) <http://bme.ucdavis.edu/cherrylab/> (S. Cherry lab, UC Davis) (2021年2月1日アクセス)
- 61) D. T. Chien et al., “Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T807”, *J. Alzheimers Dis.* 34, no. 2 (2013) : 457-468. doi : 10.3233/jad-122059
- 62) T. Miyazaki, W. Nakajima and M. Hatano, “Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography”, *Nat. Med.* 26 (2020) : 281–288. doi : 10.1038/s41591-019-0723-9
- 63) H. F. Wehrl et al., “Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales”, *Nat. Med.* 19, no. 9 (2013) : 1184–1189. doi : 10.1038/nm.3290
- 64) M. Maruyama et al., “Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls”, *Neuron* 79, no. 6 (2013) : 1094–1108. doi : 10.1016/j.neuron.2013.07.037
- 65) http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/1012fusion/r1012_shan.html (2021年2月1日アクセス)
- 66) http://nri.gachon.ac.kr/d_03_e.html (Gachon University) (2021年2月1日アクセス)
- 67) The International Brain Laboratory, “An International Laboratory for Systems and Computational Neuroscience”, *Neuron* 96, no. 6 (2017) : 1213–1218. doi : 10.1016/j.neuron.2017.12.013
- 68) C. Klein et al., “Cell-Targeted Optogenetics and Electrical Microstimulation Reveal the Primate Koniocellular Projection to Supra-granular Visual Cortex”, *Neuron* 90, no. 1 (2016) : 143–151. doi : 10.1016/j.neuron.2016.02.036
- 69) I. B. Zovkic et al., “Histone H2A.Z subunit exchange controls consolidation of recent and remote memory”, *Nature* 515, no. 7528 (2014) : 582–586. doi : 10.1038/nature13707
- 70) M. B. Ahrens and F. Engert, “Large-scale imaging in small brains”, *Curr. Opin. Neurobiol.* 32 (2015) : 78–86. doi : 10.1016/j.conb.2015.01.007
- 71) J. Elegheert et al., “Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes”, *Science* 353, no. 6296 (2016) : 295–299. doi : 10.1126/science.aae0104
- 72) E. A. Allen et al., “Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state”, *Cereb. Cortex* 24, no. 3 (2014) : 663–676. doi : 10.1093/cercor/bhs352
- 73) D. C. Van Essen et al., “The WU-Minn Human Connectome Project : an overview”, *Neuroimage* 80 (2013) : 62–79. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041
- 74) T. Horikawa et al., “Neural decoding of visual imagery during sleep”, *Science* 340, no. 6 (2013) : 639–642. doi : 10.1126/science.1234330
- 75) G. Shen et al., “Deep image reconstruction from human brain activity”, *PLoS Comput. Biol.*

- 15 (2019) : e1006633. doi : 10.1371/journal.pcbi.1006633
- 76) L. R. Hochberg et al., “Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia”, *Nature* 442 (2006) : 164–171. doi : 10.1038/nature04970
- 77) E. Musk Neuralink, “An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels”, *J. Internet Res.* 21, no. 10 (2019) : e16194. doi : 10.2196/16194
- 78) K. Friston, “The free-energy principle : a unified brain theory?”, *Nat. Rev. Neurosci.* 11, no. 2 (2010) : 127–138. doi : 10.1038/nm2787
- 79) D. Hassabis et al., “Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence”, *Neuron* 95, no. 2 (2017) : 245–258. doi : 10.1016/j.neuron.2017.06.011
- 80) D. L. K. Yamins and J. J. DiCarlo, “Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex”, *Nat. Neurosci.* 19, no. 3 (2016) : 356–365. doi : 10.1038/nn.4244
- 81) W. Dabney et al., “A distributional code for value in dopamine-based reinforcement learning”, *Nature* 577 (2020) : 671–675. doi : 10.1038/s41586-019-1924-6
- 82) T. J. Ryan et al., “Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia”, *Science* 348, no. 6238 (2015) : 1007–1013. doi : 10.1126/science.aaa5542
- 83) P. Rajasethupathy et al., “Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval”, *Nature* 526, no. 7575 (2015) : 653–659. doi : 10.1038/nature15389
- 84) S. Ramirez et al., “Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour”, *Nature* 522, no. 7556 (2015) : 335–339. doi : 10.1038/nature14514
- 85) D. S. Roy et al., “Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer’s disease”, *Nature* 531 (2016) : 508–512. doi : 10.1038/nature17172
- 86) K. Inoue, M. Takada and M. Matsumoto, “Neuronal and behavioural modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system”, *Nat. Commun.* 6 (2015) : 8378. doi : 10.1038/ncomms9378
- 87) M. A. Eldridge et al., “Chemogenetic disconnection of monkey orbitofrontal and rhinal cortex reversibly disrupts reward value”, *Nat. Neurosci.* 19, no. 1 (2016) : 37–39. doi : 10.1038/nn.4192
- 88) S. W. C. Chang et al., “Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, no. 52 (2015) : 16012–16017. doi : 10.1073/pnas.1514761112
- 89) R. Báez-Mendoza, C. R. van Coeverden and W. Schultz, “A neuronal reward inequity signal in primate striatum”, *J. Neurophysiol.* 115, no. 1 (2016) : 68–79. doi : 10.1152/jn.00321.2015
- 90) K. Yoshida et al., “Social error monitoring in macaque frontal cortex”, *Nat. Neurosci.* 15, no. 9 (2012) : 1307–1312. doi : 10.1038/nn.3180
- 91) T. M. Takahashi et al., “A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents”, *Nature* 583, no. 7814 (2020) : 109–114. doi : 10.1038/s41586-020-2163-6
- 92) 日本学術会議第二部生命科学における公的研究資金の在り方検討分科会「生命科学における研究資金のあり方」『学術の動向』23巻11号 (2018) : 11_87-11_88. doi : 10.5363/tits.23.11_87
- 93) <https://imagen-europe.com/> (2021年2月1日アクセス)

2.3.7 臓器連関

(1) 研究開発領域の定義

ヒトをはじめとする多臓器を有する生物では、各臓器が協調し機能することで、個体としての恒常性が維持される。各臓器間の協調においては、ホルモンなどの液性シグナル、および神経を介したシグナルが重要な役割を果たすことが明らかになってきているが、それらメカニズムの全貌解明には至っていない。協調メカニズムを解明することで、個体の恒常性維持機構という生物の根本原理に迫り、さらに、その破綻による疾患の病態を解明することで、疾患の予防・治療技術の開発を目指す研究開発領域である。

(2) キーワード

多臓器生物、個体恒常性、液性シグナル、細胞外小胞、栄養素、腸内細菌、神経シグナル、自律神経、求心性神経、免疫細胞、脳内経路

(3) 研究開発領域の概要

多臓器生物における個体の恒常性維持において、全身の臓器間において様々な情報がやり取りされ、協調し連携するシステム（以降、「臓器連関機構」）が存在する。そのメカニズムを解明することで、ヒトを含む多臓器を有する生物がどのように恒常性を維持しているのか、という生物学の根本原理の理解につながる。臓器連関機構が異常を来すことで、恒常性の破綻、ひいては、疾患の発症や加齢による機能低下などにつながることから、それらのメカニズムの理解は、様々な疾患の病態や、個体老化の機序解明に向けた知識基盤となる。国内外で患者数が急増している、糖尿病や肥満などの代謝疾患、心不全などの循環器疾患、慢性腎臓病、脂肪性肝疾患、アレルギー疾患などの克服が喫緊の課題となる中、多くの疾患の病態基盤に臓器連関機構の破綻が関与していることが明らかになりつつある。臓器間連関機構のメカニズムを明らかにすることで、疾患の予防、治療につながる医療技術開発につながる。特に、従来はあまり注目されてこなかった、臓器連関機構に直接介入するような、新たな治療概念の確立にもつながると考えられる。当該研究開発領域は、基礎生物学の観点から医療技術開発に至るまで、インパクトの大きな新発見とシーズ創出が期待できる。

[研究開発の動向]

臓器連関機構における情報のやり取りにおいて、ホルモンなどの液性シグナルネットワークと、各臓器に分布する自律神経と脳を介した神経シグナルネットワークが重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。さらに神経シグナルと液性シグナルの協調メカニズムに関する報告も見られる。臓器連関に関する論文報告は直近10年で大幅な増加傾向にあり、注目を集めている¹⁾。以下、液性シグナルおよび神経シグナルのそれぞれについて、研究開発動向をまとめる。

・液性シグナル

下垂体、甲状腺、副腎などの古典的な内分泌臓器から分泌されるホルモンは、古くから知られている臓器連関を司る液性シグナルである。これらのホルモンに加え、以前は内分泌臓器と考えられていなかった脂肪組織、肝臓、筋肉、骨、腸管といった臓器からも、他臓器の機能を調節する液性シグナルが分泌されることが次々と明らかになった。例えば脂肪組織からはアディポカイン、肝臓からはヘパトカイン、筋肉からはミオカイン、骨からはオステオカイン、腸管からは消化管ホルモンが分泌され、それぞれ多くのタンパク質が同定されている。

脂肪組織からはタンパク質だけでなく、脂肪酸などの栄養素が分泌される。脂肪酸は、糖新生の基質として利用され、肝臓における糖新生を亢進することが知られているが、最近のメタボローム解析やリポドミクス解析の高度化により、より網羅的な分子の探索や詳細な分子機能解析が可能となり、筋肉におけるインスリン抵抗性への影響や、膵β細胞からのインスリン分泌の亢進などの多彩な生理作用を有することが明らかになってきた²⁾。さらに脂肪酸は肝臓に作用して脂肪性肝疾患やアルコール性肝炎などの病態進展にも関与する。アミノ酸なども加え、栄養素の臓器連関における機能解明がこれからの大きなテーマとなっている。

腸管では、以前より知られているグレリンやCCK、GLP1などの消化管ホルモンによる食欲や糖代謝などの調節機能に加え、腸内細菌を介した臓器連関が注目を集めている。腸管上皮の透過性亢進による、血中の腸内細菌由来の液性因子の増加、腸管粘膜での炎症の助長、あるいは腸内細菌の組成の変化そのものがCOPDなどの呼吸器疾患、気管支喘息などのアレルギー疾患、NAFLDなどの肝臓疾患、CKDやAKIなどの腎臓疾患、心不全など多岐にわたる疾患の発症に関与することが報告されている^{3),4)}。メタゲノム解析やマイクロバイオーム解析などを駆使し、臓器連関における腸内細菌の機能解明がこれからの大きなテーマとなっている。

臓器連関を担う液性因子としてこの数年で急激に報告が増加しているものとして、エクソソームなどの細胞外小胞が挙げられる。細胞外小胞はほとんど全ての細胞から分泌され、内部には酵素などのタンパク質に加え、脂質、炭水化物、マイクロRNAなどの核酸を含み、他臓器の細胞に取り込まれることで臓器連関作用を担う⁵⁾。現在、世界中で細胞外小胞による未知の臓器連関機構の探索競争が繰り広げられており、これからの大きなテーマとなっている。

・神経シグナル

近年、自律神経系による臓器連関が大きな注目を集めている。脳からは各臓器に自律神経が分布する。遠心性線維による各臓器の機能制御が生理学的に重要であることは、従来からよく知られた事実であり、これらの解明には日本人研究者の貢献が大きかった。一方、自律神経には、末梢臓器から脳に向かう求心性線維が多く含まれており、副交感神経では70～80%程度、交感神経では40～50%程度が求心性線維である。この求心性線維の機能については、長らく不明な点が多かったが、各臓器からの情報を脳に伝える役割をしていることが明らかになってきた。例えば、CCKやグレリン、GLP-1などの消化管ホルモンは直接的に血流を介して脳に作用する以外に、迷走神経求心路を介して脳にシグナルを伝達して食欲を制御する⁶⁾。消化管に分布する求心性迷走神経は、ホルモンのほか、消化管拡張などの機械的刺激や栄養素も認識する。消化管から求心性迷走神経細胞にシグナルが伝達されるメカニズムは不明であったが、最近腸管上皮細胞と求心性迷走神経がシナプス様の構築を形成して脳に情報を伝達していることが明らかになった⁷⁾。これにより、今後このシステムの機能制御に関する研究が進展する可能性がある。

さらに最近、末梢臓器からの情報を求心性自律神経が脳に送り、その情報を元に脳が自律神経遠心性線維を介して情報を送ることで末梢臓器の機能を制御する臓器連関機構が明らかになった。種々の臓器にまたがる求心性神経シグナル→中枢神経系→遠心性自律神経シグナルのメカニズムによってエネルギー代謝^{8),9)}・糖代謝¹⁰⁻¹³⁾、脂質代謝¹⁴⁾、心機能¹⁵⁾、急性炎症¹⁶⁾などの生理的応答が制御されていることが次々と解明されており、これらの臓器連関機構の破綻が肥満症、糖尿病、心不全、感染症などの発症につながると考えられる。また、膵β細胞の増殖をもたらすインスリン分泌を制御する神経シグナルによる臓器連関¹⁰⁾は、再生治療にもつながる技術の創出につながるものとして大きな注目を集めている。

さらに求心性神経は、薬物の薬理作用を担っていることも明らかになってきた。古くから世界で最も使用さ

れている2型糖尿病治療薬であるメトホルミンの作用メカニズムはいまだに不明な点が多いが、このメカニズムの1つとして、メトホルミンが十二指腸上皮細胞に作用することによって求心性迷走神経を活性化し、肝臓に分布する遠心性迷走神経を介して肝臓の糖新生を抑制することが最近明らかになった¹⁷⁾。また、強い抗酸化作用を有する薬剤であるレスベラトロールについても同様のメカニズムで全身のインスリン感受性を改善することが報告されている¹⁸⁾。

これらの研究成果を背景に求心性自律神経に対する関心が世界的にも高まっている。これまで求心性自律神経が、液性因子や機械的刺激の中から選択的なシグナルを認識して脳に伝達するメカニズムについてはまったく明らかになっていなかった。これに対してオプトジェネティクスや*in vivo* 神経イメージング、逆行性神経トレーシングの技術などを用いて、迷走線維の中にこれらを別々に認識する神経群が存在することが明らかになった¹⁹⁾。この結果をもとに求心性自律神経の機能制御の研究が加速することが予想される。

神経シグナルを介した臓器連関では、求心性神経のシグナルが脳においてどのように処理され、遠心性神経シグナルとして出力されるのかが未解明である。また、液性シグナルによる臓器連関についても、それぞれバラバラに分泌調節されているのは個体恒常性が維持されるはずはなく、全身を俯瞰してそれぞれを調節する管制システムが必要と考えられる。その意味において、脳がその役割を担っている可能性があり、これからの臓器連関研究においては、脳内経路や脳機能の解明に向けた研究も大きなテーマとなる。

自律神経を介した臓器連関や末梢臓器制御については、国内の研究者の貢献が大きく、わが国が世界をリードするものであるが、近年、特に欧米を中心に、広がりを持った研究分野として、大きく発展しつつある。一方、わが国には、これまでに蓄積された知見や実験技術のノウハウなどの強みが存在するため、戦略的に研究開発に取り組むことで、わが国が存在感を発揮し続けることが可能である。

・炎症反射・ゲートウェイ反射

神経シグナルによる免疫反応の抑制機構として、前述した迷走神経の遠心路を介する炎症反射がある¹⁶⁾。炎症反射は、米国のTraceyらによって発見、解析されてきたものであり、2018年には関節リウマチと炎症性腸疾患に対する迷走神経刺激装置がFDAに承認された。炎症反射の分子機構として、神経伝達物質が免疫細胞に直接作用するものが知られてきたが、2020年には我が国のグループが腸管での制御性T細胞の増加を介する機構を見出した²⁰⁾。今後、これら免疫反応を抑制する迷走神経の特異的なマーカーの同定と、選択的刺激法の開発が求められる。

環境刺激などを介する、特異的な神経シグナルによる特異的な部位の血管透過性を介する、自己反応性T細胞の侵入口(ゲートウェイ)の形成と炎症性疾患の誘導機構であるゲートウェイ反射が、我が国の研究者によって見出された。2012年に発見された重力ゲートウェイ反射は、重力を介するヒラメ筋刺激を起点とする感覚神経-交感神経のクロストークで、第5腰髄の特異的血管部においてノルアドレナリンの分泌を介してゲートウェイを形成、血中のミエリン特異的自己反応性T細胞が当該部位に侵入、炎症性病態を誘導する²¹⁾。その後、別の筋肉への微弱な電気刺激、さらに、痛み、ストレスでは別の中枢神経系組織の血管部位にゲートウェイが形成されることが報告された²²⁾。特に、ストレスゲートウェイ反射は、脳の2箇所の特定血管にゲートウェイを形成し、血中のミエリン特異的自己反応性T細胞が当該部位に侵入し、血管周囲に微小炎症を引き起こし、炎症性サイトカインの刺激で血管内皮細胞から産生されるATPが通常は活性化していない脳内の神経線維を活性化し、最終的に上部消化管に分布する迷走神経の遠心性の線維の過剰な活性化からアセチルコリン依存性の消化管炎症と心不全を誘導した²³⁾。この時、消化管炎症をプロトンポンプ阻害薬にて抑制すると心不全とならないことから、上部消化管の炎症から活性化される迷走神経の求心線維が心不全誘導に関

連する可能性がある。さらに、脳の微小炎症は認知症患者の海馬などにも認められ、神経線維の異常な活性化が生じていることが予想され、老化によって生じる臓器不全の誘因の可能性もある。2019年には、血管でのゲートウェイの閉じる機構が、光ゲートウェイ反射で報告された²⁴⁾。光受容体タンパク質を認識する自己反応性T細胞は、網膜血管から侵入してぶどう膜炎様の炎症性病態を誘導するが、この疾患モデルマウスを通常よりも明るい環境にて飼育すると網膜の神経細胞が過剰に活性化、過剰産生されるノルアドレナリンが、網膜血管内皮細胞にてその受容体の発現を減少させ、血中に当該組織抗原を認識する自己反応性T細胞が存在しても血管透過性の上昇が抑制されて局所炎症が生じないことがわかった。言い換えるとゲートウェイ反射から局所炎症が生じると血管内皮細胞のノルアドレナリン経路がネガティブフィードバックにて抑制され、炎症が消退する。今後、ゲートウェイを形成する血管部位に分布する神経線維の特異的なマーカーの同定と選択的刺激法の探索が進むことで、医療技術シーズの創出も期待される。進化的にも未感染な免疫系のために、生理的に自己反応性T細胞は加齢、感染、ストレスなどにて活性化することがわかっている。生体に存在する自己反応性T細胞の抗原特異性、活性化状態をモニターする方法とゲートウェイを制御する神経線維、血管部位を検出できる高感度イメージング法などの基盤技術開発もこれからの大きなテーマである。

(4) 注目動向

近年、1細胞レベルでのゲノムや遺伝子発現情報などの網羅的かつ正確な解析が実現し、大きな広がりを見せている。これにより、同一集団と考えられていた細胞群がさらに分類できることが多くの細胞種で明らかになっている。この技術を用いることで臓器連関に関与する液性因子を分泌する、臓器内の新たな細胞分画の同定や特異的なシグナルを伝達する神経細胞の同定につながるものが期待される。また、マクロファージなどの免疫細胞がその機能を仲介する臓器連関が、近年相次いで報告されている^{15), 25)}。免疫細胞は、1細胞解析によってこれまで知られていた以上に多くの種類に分類されることが次々と明らかになり、改めて注目を集めている²⁶⁾。1細胞解析技術を用いることで臓器連関のメカニズムの解明が進むと考えられる。

腸管に分布する求心性迷走神経に関して、腸管上皮細胞と神経末端が接続する解剖学的構造や、液性因子や機械的刺激などの選択的なシグナルを認識して脳に伝達するメカニズムが明らかになった^{7), 19)}。これらの知見をもとに、今後、求心性自律神経の機能制御の研究が加速すると考えられる。

神経走行のトレーシングにおいて、従来は蛍光色素などを付加した神経毒素や蛍光色素を発現するウィルスベクターなどが用いられてきた。近年、遺伝子改変ウィルスベクターなどの開発が飛躍的に進み、求心路、遠心路ともに、特異的な神経細胞を標的として複数のシナプスにまたがる神経回路を同定することが可能となってきた²⁷⁾。また近年、臓器透明化技術では、多くの臓器においてより高度の透明化が可能となり、さらに透明化臓器をそのまま抗体染色する技術なども開発されるなど²⁸⁾、進歩が著しい。臓器透明化と神経トレーシングを組み合わせることで、臓器連関に関わる末梢臓器と脳間の神経回路、脳内経路などの解明が進むことが予想される。

オプトジェネティクス技術を用いた神経機能解析研究が急速に進行している。これまでは光ファイバーの留置の容易さなどから、脳内における神経機能開発が主流であった。しかし最近、麻酔下の動物において末梢臓器に分布する神経をオプトジェネティクスによって制御し機能解析を行う研究が報告されている^{29), 30)}。この技術を活用すれば神経シグナルによる臓器連関における機能解析が大いに進展することが期待できる。このためには非麻酔下、自由行動下の動物において、求心性、遠心性自律神経を、臓器選択的に、かつ安定的、持続的に制御する技術などの開発が大きなテーマとなる。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

国内において、CREST「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」領域（2012～2019年度）[永井良三総括]において、臓器連関に着目した研究開発が重点的に推進されてきた。また、2020年度に公募・採択が行われる「ムーンショット型研究開発制度」の「分野2：超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」において、臓器連関研究の重要性が大きく掲げられ、研究開発が開始されたところである。

(5) 科学技術的課題

今後は、液性シグナル情報と神経シグナル情報の中枢神経内における統合部位や機序の解明、各種病態や老化における臓器連関の変調の解明、さらに疾患の発症機序や診断・治療へ向けた人為的な制御による応用研究などにおける展開が期待される。これらの研究を推進するに当たり、下記のような科学的課題が挙げられる。

- ・ 求心性神経に働きかけるシグナル物質の同定や神経活動性の測定系の開発

末梢神経研究は遠心路での解明が進んでいるが、求心性自律神経に関しては、未解明の点が多い。その理由として、求心性神経に働きかけるシグナル物質が十分に解明されていないこと、求心性神経の活動性の評価法が乏しくサロゲートマーカーも明らかでないこと、などが挙げられる。

- ・ 慢性刺激に対する神経系の応答やその制御を可能にする手法や測定系の開発

これまでの神経研究は、主に急性の刺激や反復刺激における神経反応の研究が中心であった。しかし、糖尿病や肥満・高血圧への関与を考慮すると、週あるいは年単位での慢性応答を考慮する必要があり、持続的、安定的に神経系を活性化あるいは抑制する手法に加え、その機序を解明する手法や測定系の開発が課題である。

- ・ ヒトでの経時的非侵襲的アプローチ、特に神経活動の体外からの計測法

自律神経系は、種によって多様であることが知られており、マウスなどの実験動物の結果が実際のヒトに外挿できるのか、治療などへの応用は可能なのか、などを検証する必要がある。例えば、よりヒトに近い霊長類などの大型動物を用いた実験系の確立、あるいはヒトにおいて非侵襲的に神経活動を経時的に測定する手法の開発などが課題である。

(6) その他の課題

脳における末梢臓器情報の受容機構や各種シグナルの統合機構、さらには、適切な指令を送り出すシステムの解明には、オプトジェネティクスなどの脳科学の手法の応用が欠かせない。それらを進める基盤として臓器透明化などから得られる解剖学的知見も大きな意味を持つ。臓器連関は2つの臓器間で起こるものだけではない。例えば、既に報告のある末梢臓器①→脳→末梢臓器②のような連関に加え、末梢臓器①→末梢臓器②→末梢臓器③などのように複数の臓器にわたる連関機構も数多く報告されている¹⁾。その組み合わせは多岐にわたると考えられ、これらを明らかにしていくためには、AIを用いた解析手法なども必要となる。臓器連関に関する科学的な重要課題を解明し新技术を創生するためには、脳神経学、解剖学、システム数学、薬学を含む多分野の領域の研究者の連携が課題である。

(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	◎	↗	・液性シグナル ³¹⁾ 、神経シグナル ^{11), 15), 32)} が関与する多くの臓器連関に関する成果が発表されている。今後も更なる発展が見込まれる。
	応用研究・開発	○	↗	・2020年度に公募・採択が行われた「ムーンショット型研究開発制度」の「分野2:超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」において、臓器連関研究の重要性が大きく掲げられており、今後様々な臓器連関機構を基盤としたヒトへの応用研究・技術開発が進むことが期待されている。
米国	基礎研究	◎	↗	・液性シグナル ^{33), 34)} 、神経シグナル ³⁵⁾ が関与する多くの臓器連関に関する成果が発表されている。今後も更なる発展が見込まれる。 ・神経シグナルを介した臓器連関による、メトホルミンやレスベラトロールの薬理作用の解明などが報告されている ^{17), 18)} 。 ・神経シグナルを介した臓器連関に関して腸管上皮細胞と神経末端が接続する解剖学的構造 ⁷⁾ や液性因子や機械的刺激などの選択的なシグナルを求心性神経が認識して脳に伝達するメカニズム ¹⁹⁾ など、今後の研究進展の基盤となる研究成果が発表されている。
	応用研究・開発	○	↗	・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。 ・現時点で明らかな動きは見えない。しかし豊富な研究資金を背景として、他領域の応用研究において、常に着実な成果を上げていることから、本領域についても発展が予想される。関連する法律や規制の対応が臨機応変であり、社会の理解、周知が迅速に進むことも研究進展を促進する要因であると考えられる。さらに多くの巨大製薬企業を抱えており、応用研究・開発が進展させやすい環境が整っている。
欧州	基礎研究	○	↗	・フランスから腸脳相関の研究成果が報告されている ³⁶⁾ 。 ・EUを中心に腸内細菌と疾患の関係についての研究が推進されMetaHITなどで5億ユーロ以上が投資され腸肝連関の成果などが報告されている ³⁷⁾ 。
	応用研究・開発	△	→	・多くの巨大製薬企業を抱えており、応用研究・開発が進展する素地は十分にあると考えられる。
中国	基礎研究	○	↗	・液性因子を介した筋-腎連関 ³⁸⁾ 、神経シグナルを介した腸-肝臓連関による代謝制御 ³⁹⁾ が報告されるなど最近論文が増加傾向にある。
	応用研究・開発	△	↗	・現時点で明らかな活動は見えない。しかし国家的プロジェクトによって生物学研究に巨額な研究費が投資されており、再生治療など他領域の応用研究で目覚ましい進展を遂げていることから、当領域についても上昇傾向と見るべきである。
韓国	基礎研究	△	↗	・液性因子を介した脂肪-肝連関が報告されている ⁴⁾ 。
	応用研究・開発	△	→	・現時点で目立った動きは見えない。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3)トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

2.3
俯瞰区分と研究開発領域
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織

参考・引用文献

- 1) F. Armutcu, “Organ crosstalk : the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions”, *Inflamm Res.* 68, no. 10 (2019) : 825-839. doi : 10.1007/s00011-019-01271-7
- 2) C. Priest and P. Tontonoz, “Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome”, *Nat. Metab.* 1, no. 12 (2019) : 1-12. doi : 10.1038/s42255-019-0145-5
- 3) R. Enaud et al., “The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases : A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks”, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10 (2020) : 9. doi : 10.3389/fcimb.2020.00009
- 4) Y. R. Shim and W. I. Jeong, “Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease”, *Exp. Mol. Med.* 52, no. 5 (2020) : 772-780. doi : 10.1038/s12276-020-0438-5
- 5) M. Nawaz et al., “Extracellular Vesicles and Matrix Remodeling Enzymes : The Emerging Roles in Extracellular Matrix Remodeling, Progression of Diseases and Tissue Repair”, *Cells* 7, no. 10 (2018) : 167. doi : 10.3390/cells7100167
- 6) T. M. Z. Waise, H. J. Dranse and T. K. T. Lam, “The metabolic role of vagal afferent innervation”, *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 15, no. 10 (2018) : 625-636. doi : 10.1038/s41575-018-0062-1
- 7) M. M. Kaelberer et al., “A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction”, *Science* 361, no. 6408 (2018) : eaat5236. doi : 10.1126/science.aat5236
- 8) T. Yamada et al., “Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms : neuronal involvement in food-intake regulation”, *Cell Metab.* 3, no. 3 (2006) : 223-229. doi : 10.1016/j.cmet.2006.02.001
- 9) K. Uno et al., “Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity”, *Science* 312, no. 5780 (2006) : 1656-1659. doi : 10.1126/science.1126010
- 10) J. Imai et al., “Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver”, *Science* 322, no. 5905 (2008) : 1250-1254. doi : 10.1126/science.1163971
- 11) J. Yamamoto et al., “Neuronal signals regulate obesity induced beta-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism”, *Nat. Commun.* 8, no. 1 (2017) : 1930. doi : 10.1038/s41467-017-01869-7
- 12) P. Y. Wang et al., “Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production”, *Nature* 452, no. 7190 (2008) : 1012-1016. doi : 10.1038/nature06852
- 13) G. W. Cheung et al., “Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network”, *Cell Metab.* 10, no. 2 (2009) : 99-109. doi : 10.1016/j.cmet.2009.07.005
- 14) K. Uno et al., “A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals”, *Nat. Commun.* 6 : 7940. doi : 10.1038/ncomms8940
- 15) K. Fujii et al., “A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through

- tissue macrophage activation”, *Nat. Med.* 23, no. 5 (2017) : 611-622. doi : 10.1038/nm.4326
- 16) S. S. Chavan and K. J. Tracey, “Essential Neuroscience in Immunology”, *J. Immunol.* 198, no. 9 (2017) : 3389-3397. doi : 10.4049/jimmunol.1601613
- 17) F. A. Duca et al., “Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats”, *Nat. Med.* 21, no. 5 (2015) : 506-511. doi : 10.1038/nm.3787
- 18) C. D. Cote et al., “Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network”, *Nat. Med.* 21, no. 5 (2015) : 498-505. doi : 10.1038/nm.3821
- 19) E. K. Williams et al., “Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System”, *Cell* 166, no. 1 (2016) : 209-221. doi : 10.1016/j.cell.2016.05.011
- 20) T. Teratani et al., “The liver-brain-gut neural arc maintains the T reg cell niche in the gut”, *Nature* 585, no. 7826 (2020) : 591-596. doi : 10.1038/s41586-020-2425-3
- 21) Y. Arima et al., “Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier”, *Cell* 148, no. 3 (2012) : 447-457. doi : 10.1016/j.cell.2012.01.022
- 22) A. Stofkova and M. Murakami, “Neural activity regulates autoimmune diseases through the gateway reflex”, *Bioelectron Med.* 20, no. 5 : 14. doi : 10.1186/s42234-019-0030-2
- 23) Y. Arima et al., “Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit”, *elife* 6 (2017) : e25517. doi : 10.7554/eLife.25517
- 24) A. Stofkova et al., “Photopic light-mediated down-regulation of local α 1A-adrenergic signaling protects blood-retina barrier in experimental autoimmune uveoretinitis”, *Sci. Rep.* 9 (2019) : 2353. doi : 10.1038/s41598-019-38895-y
- 25) T. Izumi et al., “Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 5300. doi : 10.1038/s41467-018-07747-0
- 26) T. Satoh et al., “Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis”, *Nature* 541, no. 7635 (2017) : 96-101. doi : 10.1038/nature20611
- 27) X. Xu et al., “Viral Vectors for Neural Circuit Mapping and Recent Advances in Trans-synaptic Anterograde Tracers”, *Neuron* 107, no. 6 (2020) : 1029-1047. doi : 10.1016/j.neuron.2020.07.010
- 28) E. A. Susaki et al., “Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 1982. doi : 10.1038/s41467-020-15906-5
- 29) W. Zeng et al., “Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis”, *Cell* 163, no. 1 (2015) : 84-94. doi : 10.1016/j.cell.2015.08.055
- 30) T. Bruegmann et al., “Optogenetic defibrillation terminates ventricular arrhythmia in mouse hearts and human simulations”, *J. Clin. Invest.* 126, no. 10 (2016) : 3894-3904. doi : 10.1172/JCI88950
- 31) H. Misu et al., “Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein

- kinase in muscle”, *Nat. Med.* 23, no. 4 (2017) : 508-516. doi : 10.1038/nm.4295
- 32) S. Tsukita et al., “Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals”, *Cell Metab.* 16, no. 6 (2012) : 825-832. doi : 10.1016/j.cmet.2012.11.006
- 33) A. L. Bookout et al., “FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system”, *Nat. Med.* 19, no. 9 (2013) : 1147-1152. doi : 10.1038/nm.3249
- 34) P. Bostrom et al., “A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis”, *Nature* 481, no. 7382 (2012) : 463-468. doi : 10.1038/nature10777
- 35) H. E. Tan et al., “The gut-brain axis mediates sugar preference”, *Nature* 580, no. 7804 (2020) : 1-6. doi : 10.1038/s41586-020-2199-7
- 36) F. De Vadder et al., “Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits”, *Cell* 156, no. 1-2 (2014) : 84-96. doi : 10.1016/j.cell.2013.12.016
- 37) D. Hadrich, “Microbiome Research Is Becoming the Key to Better Understanding Health and Nutrition”, *Front Genet.* 9 (2018) : 212. doi : 10.3389/fgene.2018.00212
- 38) H. Peng et al., “Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys”, *Nat. Commun.* 8, no. 1 (2017) : 1493. doi : 10.1038/s41467-017-01646-6
- 39) M. Yang et al., “Duodenal GLP-1 signaling regulates hepatic glucose production through a PKC-delta-dependent neurocircuitry”, *Cell Death Dis.* 8, no. 2 (2017) : e2609. doi : 10.1038/cddis.2017.28

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 (生理・恒常性)
 基礎・盤科学技術組織