

戦略プロポーザル

細胞制御技術

—細胞の潜在力を引き出す
分子モダリティのシーズ創出—

STRATEGIC PROPOSAL

Basic technologies for the regulation of cell functions

—Discovering seeds of new chemical modality
towards drawing out the cell's potentials—

エグゼクティブサマリー

本戦略プロポーザルは、生命の基本単位である細胞が様々な個性を発揮するメカニズムの理解を一層深めることによって、そのメカニズムに介入して細胞が持つ潜在力を活用可能にする分子モダリティや細胞利用技術シーズの創出を目指すものである。細胞の潜在力とは、細胞が遺伝情報の発現パターンを変化させることで様々な機能を示したり、外部からの摂動に対して応答することによって恒常性を維持したりする能力を指す。そのために、独創的な基礎・応用研究の推進による確固とした新たな土台を構築すべく、生命科学者、医学者、化学者、工学研究者らが一体となった分野融合型研究開発の推進を提案するものである。

日本は、世界でも数少ない新薬を創出できる国のひとつであるが、最近ではその創薬力の低下が指摘されている。例えば、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにおいて、日本発の新しいワクチン、新しい治療薬の開発は世界に後れを取った。

近年、従来の創薬技術では太刀打ちできない治療標的分子を制御するため、医薬品のモダリティが多様化している。今後は、モダリティの棲み分けや選択が進むと考えられる。日本が世界有数の創薬国としてのプレゼンスを維持・向上させるためには、新たな創薬モダリティを創出する創薬基盤技術の拡充が重要である。そのためには、生命科学の基礎・応用研究を推進させながら、日本が強みを有する分子技術を更に発展させ、アカデミアと産業界が広く深く連携して様々な分子モダリティ（バイオ医薬品を除く低・中分子医薬品など）のアイデア、デザインを広く検討し、創薬基盤技術につながる可能性のすそ野を拡大することが必須である。

ヒトは数十兆個の細胞から成り立っているが、これらは500種類以上の分化した細胞に分類できると理解されている。すなわち、これらの細胞は遺伝情報の発現パターンを変化させることによって、異なる機能、性質を示す細胞に変化したり、その恒常性を維持したりすることができる潜在力を有している。しかし、これらの細胞の分化・維持の制御機構についての理解はまだ十分ではない。細胞はそもそもどのように個性を発揮し、どのように多様性を生み出しているのか、という問いに対して、近年、1細胞レベルの解析と制御可能な対象分子の範囲を拡大しつつある分子モダリティを駆使し、理解することが可能になりつつある。日本はエピジェネティクス研究、iPS、ES細胞技術、イメージング技術やオミクス技術など、細胞の制御、理解の研究に実績がある。これらの強みと様々な標的分子を制御可能な分子モダリティの創製、利用を統合することによって、より深く細胞がもつ潜在力を理解し、特異点、標的分子を明らかにして、様々な疾患への介入、予防、治療における細胞の制御、利用技術につなげることが可能になると考えられる。これによって新たな創薬や細胞状態の制御につながるシーズを創出し、日本の製薬産業を含むライフサイエンス関連産業の競争力の強化や、バイオエコノミー社会の実現に貢献することを期待する。

以上の実現に向けて、生命科学者、化学者、工学研究者が、異分野間で相互の知識、技術を統合し、推進すべき研究開発テーマは次のとおりである。

1. 細胞がもつ潜在力の解明・理解
 - ・ケミカル・バイオロジーのアプローチ推進
 - ・分子モダリティによるダイレクト・リプログラミング
 - ・細胞の不均一性・可塑性、“ゆらぎ”のメカニズム解明
 - ・胞集団レベルの品質管理機構の解明
2. 細胞がもつ潜在力、その活用を評価可能にする解析技術
 - ・オミクス計測技術の開発

- ・イメージング技術の開発
- ・オミクスとイメージングの統合

3. 新たな分子モダリティの創製

- ・エピジェネティクス制御の研究
- ・キメラ化合物による標的分子制御の研究
- ・精緻な細胞運命・機能制御の研究

Executive Summary

This strategic proposal aims to deepen our understanding of the underlying mechanism by which cells, the core unit of life, exert their versatile capabilities upon changing cell types and cell states. In this approach, the seeds for novel molecular modalities and technologies to manipulate the potential of cells (e.g., artificial manipulation of gene expression patterns so as to modify a cell's phenotype) will be created. To build a solid new foundation for promoting original basic and applied research, we propose to organize multidisciplinary research and development founded on the cooperation of life scientists, medical scientists, chemists, engineering scientists, and etc...

Japan is one of the few countries that have discovered and developed new drugs; however, the country's drug discovery capabilities have been in decline. For example, during the COVID-19 pandemic, the development of new vaccines and new therapeutics in Japan lagged behind other nations. While the problem is multifaceted, the weakening of basic research has been identified as a major problem.

In recent years, drug modalities have diversified in response to the identification of novel targets that cannot be easily targeted by conventional drug discovery technologies. In the future, it is thought that the segregation and selection of therapeutics among different modalities will be advanced. In order for Japan to maintain and improve its presence as the world's leading centers of drug discovery, it is critical to improve drug discovery technologies and platforms to create new drug modalities. Thus, in order to accomplish the goal of promoting basic and applied life sciences it becomes essential to integrate heretofore distinct research fields to increase the possibility of establishing drug discovery platform technologies.

The human body consists of tens of billions of cells which can be divided into ca. 500 differentiated cell types. In view of the discovery that differentiated cells can be reprogrammed to become pluripotent, these differentiated cells would also have the potential to be transformed in vitro or in vivo into cells displaying function and properties different from their original cells through manipulation of their gene expression profiles. However, our current understanding is insufficient for fine tuning the regulatory mechanisms of cell differentiation and homeostatic maintenance. In recent years, application of various single-cell analyses and molecular modalities has enabled elucidation for how cells exhibit their unique characteristics and diversity, resulting in the expansion in the scope of target molecules. Japan has particular expertise in the fields needed to manipulate cellular function, such as epigenetic research, iPS, ES cell technology, imaging technology, and omics technologies. By integrating these strengths and through the creation and use of molecular modalities capable of controlling various target molecules, it is possible to further advance our understanding of cellular differentiation, such as elucidation of its specificity points and target molecules for a given cell type, with which to connect to technologies for controlling and using cells in intervention, prevention, and treatment of various diseases. It is expected that this will lead to the creation of new drug discovery platform technologies.

As the following issues are mainly led by life scientists, medical scientists, chemists, and engineering scientists, we propose to promote R&D as an initiative that integrates mutual knowledge and technologies among different fields.

1. Elucidation and understanding of the potential of cells

- Chemical biology approach
- Direct reprogramming with molecular modalities
- Elucidation of the mechanism of heterogeneity, plasticity and fluctuation of cells
- Elucidation of quality control mechanism of cells in cellular populations

2. Analytical technologies that enable the evaluation of cells' potential

- Development of omics measurement technology
- Development of imaging technology
- Integration of omics and imaging technologies

3. Creation of new molecular modalities

- Epigenetic regulation
- Targeted molecular regulation by chimeric compounds
- Fine regulation of cell fate and function

目次

1	研究開発の内容	1
2	研究開発を実施する意義	4
	2.1 現状認識及び問題点.....	4
	2.1.1 創薬、細胞利用に資するモダリティの多様化と分子モダリティの再興.....	4
	2.1.2 細胞の潜在力理解の急速な進展.....	6
	2.1.3 日本の強み.....	8
	2.2 社会・経済的効果.....	8
	2.3 科学技術上の効果.....	9
3	具体的な研究開発課題	11
	3.1 細胞がもつ潜在力の解明・理解.....	11
	3.2 細胞がもつ潜在力、潜在力を活用した細胞利用を評価可能にする解析技術.....	13
	3.3 創薬、細胞利用技術のシーズとなり得る分子モダリティの創製.....	15
4	研究開発の推進方法および時間軸	17
	4.1 異分野間の意識共有を図る場の設定.....	17
	4.2 技術プラットフォーム化を意図したバーチャル・ネットワーク型研究拠点と長期的な研究開発支援、産学官連携.....	18
	4.3 イノベーション・エコシステム構築に向けた取り組み.....	20
	参考文献	22
	付録 1 検討の経緯	25
	付録 2 国内外の状況	27
	付録 3 専門用語説明	30

1 | 研究開発の内容

本戦略プロポーザルは、生命の基本単位である細胞が変化し、それぞれが個性を発揮するメカニズムの理解を深め、そのメカニズムに介入して細胞の潜在力（定義①）を活用可能にする分子モダリティ（定義②）の創製、細胞利用技術シーズの開発を目指した研究開発を行うことを提案する。

この提案は、細胞が持つ潜在力に対する理解を深める生命科学・医学、潜在力を活用可能にするモダリティを創製する化学、両者を支える解析技術の研究開発を統合的に推進することによって、創薬・ライフサイエンス産業の競争力強化に資する裾野の拡大、社会・経済的、科学的インパクトを目指すものである。

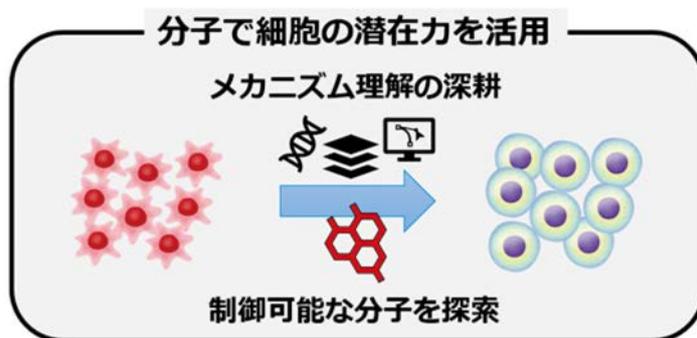


図1-1 提案のコンセプト

表1-1 本戦略プロポーザルにおける用語の定義

【定義①】 細胞の潜在力	細胞が遺伝情報の発現パターンを変化させることによって、異なる機能、性質を示す細胞に変化したり、恒常性を維持したりすることができる能力を意味する。既に、体細胞からiPS細胞へのリプログラミング技術などの例もある ¹⁾ 。
【定義②】 モダリティ	分野・業界によって使われ方が異なるが、医薬品については創薬基盤技術に基づいた分類を表現する用語。低分子医薬品、中分子医薬品、ペプチド医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品、細胞医薬品などがモダリティの例であり、部分的に重複したりさらに細分化したりする場合も多い。

日本は、世界でも数少ない新薬を創出できる国のひとつであるが、その創薬力が低下していることから、新たな戦略の策定が急務と考えられる。政府の「経済財政運営と改革の基本方針2022」（2022年6月7日閣議決定）においても、「経済安全保障や医薬品産業ビジョン2021等の観点も踏まえ、医薬品の品質・安定供給の確保とともに創薬力を強化し、様々な手段を講じて科学技術力の向上とイノベーションを実現する。」とされている²⁾。しかし、現実には2020年からの新型コロナウイルス感染症のパンデミックにおいても、新しいワクチンや治療薬の開発で日本は世界に後れを取った。その要因の一つとして、当該分野の基礎・応用研究の遅れ・低下が挙げられている³⁾。

近年、医薬品のモダリティは多様化している。今後、有効性、安全性、経済性、開発スピードなどの観点からモダリティの棲み分けや選択が進むと考えられる。これからも日本が世界有数の新薬創出国としてのプレゼンスを維持・向上させるためには、新たな創薬モダリティを創出する創薬基盤技術の拡充が求められている。

日本は有機合成化学をベースとした分子技術に強みを有し、画期的な低分子医薬品を創出してきた。従って、その強みを活かしながら、アカデミアが、学横断的で独創的な基礎・応用研究を推進し、様々な分子モダリティ（バイオ医薬品を除く低・中分子医薬品など）のアイデア出し、分子デザインなどの創薬基盤技術につながる可能性と、研究者層の裾野を更に拡大していくことが重要である。

細胞は遺伝情報の発現パターンを変化させることで、異なる機能、性質を示す細胞に変化したり、恒常性を維持したりする潜在力を有している。しかし、その根底にある細胞の制御メカニズムの理解は依然として不十分である。創薬モダリティは細胞の潜在力に基づく可塑性に働きかけ、その状態を制御するひとつのツールとして捉えることができる。様々な1細胞レベルの精緻な計測・解析と制御可能な対象が大きく拡大しつつある分子モダリティを活用することによって、そもそも、細胞はどのようにして個性を発揮し、どのように多様性を生み出しているのか、という細胞状態およびその多様性に対するより深い理解が可能になりつつある。

日本は歴史的に発生・再生科学の分野で世界をリードする成果をあげ続けてきた。従って、エピジェネティクス研究やES細胞研究、iPS細胞研究、細胞リプログラミングなどの研究、技術分野に強みを有する。また、1細胞レベルの計測・解析技術においても、独創性の高いイメージング技術やオミクス技術も複数存在する。これらの強みと、様々な生体分子を制御可能な分子モダリティを統合的に活用して、細胞がもつ潜在力のメカニズムをより深く理解し、標的分子（群）を明らかにすることで、革新的な細胞制御技術、更にはそれに基づいた創薬シーズの創出が期待される。

具体的な研究開発は次の3つの研究開発アプローチを連携・協働し推進する。

1. 細胞がもつ潜在力の解明・理解

従来の要素還元的アプローチに加え、分子モダリティをきっかけとしたケミカル・バイオロジーのアプローチで、細胞に不均一性、可塑性をもたらすメカニズムの理解を目指した研究を推進する。また、細胞集団における1つ1つの細胞の潜在力の解明は世界的に見てもまだあまり取り組まれておらず、わが国が先んじて取り組むことでインパクトの大きい成果を生むことが期待される。従来型の細胞生物学的研究に加え、マクロな細胞集団の観点からの1細胞研究開発にも取り組む。

2. 細胞がもつ潜在力を活用した細胞利用を評価可能にする解析技術

細胞の潜在力を制御するメカニズムを解明し、分子モダリティによる介入の効果を評価するためには、多様性に富む細胞の個性や状態変化を精緻に観察、評価可能な分析技術の研究開発の推進が欠かせない。近年、関連技術の開発競争が激化している1細胞レベルの各種オミクス技術の高度化、さらには上記1.で述べたマクロ細胞集団における1細胞の潜在力評価を実現しうる新規空間オミクス技術の研究開発に取り組む。

3. 創薬、細胞利用技術のシーズとなり得る分子モダリティの創製

上記1.および2.の研究開発で得られた知見を基に、細胞の潜在力に作用して細胞状態を制御し、創薬や細胞利用技術のシーズとなり得る新規分子モダリティの創製に向けた研究開発を推進する。創薬などの出口のみを目指すだけでなく、広く分子モダリティの基盤技術、或いはこれからの分子生物学研究を革新しうる実験ツール（例：2010年前後に登場したゲノム編集技術やiPS技術）の探索も意識した研究開発を推進する。

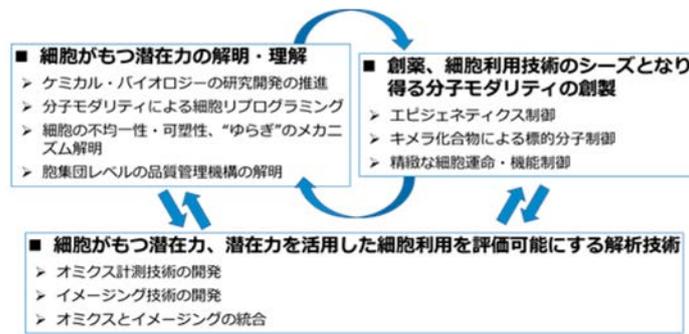


図 1-2 連携・協働して推進する3つの研究開発アプローチ

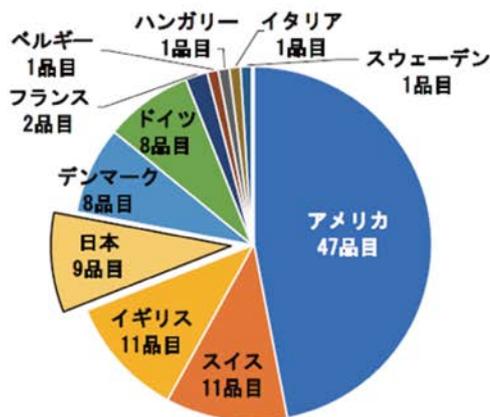
2 | 研究開発を実施する意義

2.1 現状認識及び問題点

2.1.1 創薬、細胞利用に資するモダリティの多様化と分子モダリティの再興

新型コロナウイルス感染症のパンデミックは、疾患のメカニズムを迅速に解明し、その成果を治療薬やワクチンなどの形で速やかに開発し社会実装をする重要性を改めて認識させた。日本は、世界でも数少ない新薬を創出できる国のひとつであり、2021年の医薬品世界売上上位100品目には日本が創出した9品目が含まれている。この数は、米国、スイス、イギリスに次ぐ世界第4位である¹⁾。2013年以降、2020年まで維持した3位以内から順位を落としたが、上位に着けている。一方、2000年代以降に売り上げを伸ばしている抗体医薬品などバイオ医薬品の研究開発では、日本は欧米の後塵を拝している。2021年売上上位100品目のうち47品目をバイオ医薬品が占めるが、日本創製品はわずか2品目に過ぎない¹⁾。従来型の低分子医薬品に強みを有していた国内製薬企業の多くは、1990年代にトレンドとなった生活習慣病などマーケットサイズの大きな医薬品開発に注力した一方で、バイオ医薬品へのシフトに乗り遅れた²⁾。

2 研究開発を実施する意義



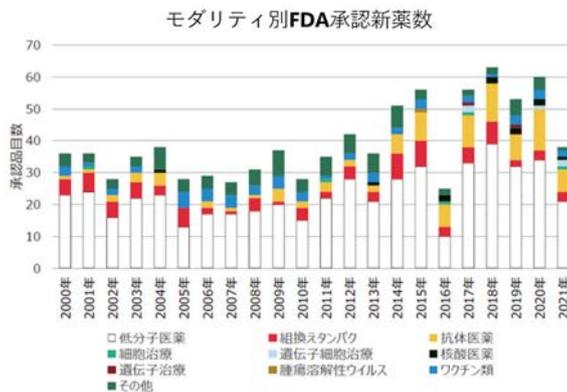
出所: Copyright©2023 IQVIA. IQVIA World Review Analyst, Data Period 2021, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, EvaluatePharma, Clarivate Cortellis Competitive Intelligence をもとに医薬産業政策研究所にて作成(無断転載禁止)
 出典: 医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.67 (2022年11月)

図2-1 2021年世界医薬品売上トップ100品目の起源地

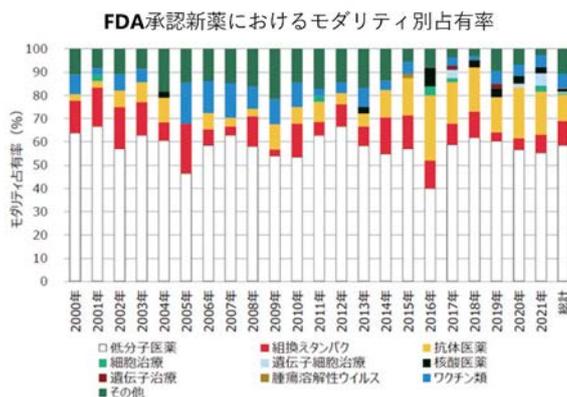
しかし、医薬品モダリティは低分子医薬品からバイオ医薬品、さらに遺伝子治療や再生・細胞医療へと一方向性に変遷している訳ではない。現状では、モダリティの多様化が進んでいる。ここでモダリティとは、様式、様相などを意味し、分野・業界によって使われ方が異なるが、医薬品については創薬基盤技術に基づいた分類を表現している。低分子医薬品、中分子医薬品、ペプチド医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品、細胞医薬品などがモダリティの例であり、部分的に重複したりさらに細分化したりする場合も多い。新型コロナウイルスのワクチンでは、新たなモダリティとしてmRNAワクチンがいち早く上市された。それに続いてウイルスベクターワクチン、組換えタンパク質ワクチンも既に各国で承認、実用化されている。さらに、DNAワクチンや不活化ワクチンなど、多くのモダリティの研究開発が並行して一斉に行われている³⁾。また新型コロナウ

ウイルス感染症の治療薬をみても、低分子医薬品および抗体医薬品がそれぞれ複数上市されている⁴⁾。感染症領域以外でも、多様なモダリティの研究開発が並行し、治療の選択肢が拡大するトレンドにある。例えば、がんに対する治療薬では、低分子医薬品、抗体医薬品に加え、低分子と抗体医薬を組み合わせた抗体-薬物複合体、遺伝子治療、遺伝子編集を施した細胞医薬品などが開発され、実際に画期的な治療法として製品化している事例も次々と登場している。

モダリティの多様化が加速しているが、今も、そしてこれからも分子モダリティ（バイオ医薬品を含まない低中分子医薬品など）は重要な位置づけを担い続けるであろう。低分子医薬は終焉を迎えつつあると言われることもあるが、バイオ医薬品の台頭が顕著になった2000年以降に米国で承認された医薬品モダリティの中でも、一貫して最大の割合を占めているモダリティは低分子医薬品である（図2-2）。有機合成化学を基盤とした創薬化学技術の進歩により、従来の低分子医薬品の範疇を超えた分子量の医薬品も製造できるようになり、新たな作用機序により標的分子の制御を目指す分子モダリティが改めて注目されている⁵⁾。バイオ医薬品から低分子医薬品に回帰する動向も見られる。例えば、有効な治療薬が存在しなかった脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する治療薬として、2016年に核酸医薬品、2019年には遺伝子治療が上市された後、2020年に経口投与可能な低分子医薬品が承認されている⁶⁾。



出所：EvaluatePharma（2021年8月時点）



出所：EvaluatePharma（2021年8月時点）

出典：医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.64 2021年11月発行

図2-2 2000年以降のFDA承認薬のモダリティ別内訳

分子モダリティ（とくに低分子医薬品）は「治療標的が枯渇しつつある」と言われていたが、アカデミアの基礎・応用研究、技術開発を源泉に見い出される新たな治療標的、あるいは従来技術では制御が困難と考えられていた標的分子に対して、有機合成化学をベースとした新たな創薬基盤技術でその存在感を高めている。

これらは従来の分子モダリティの範疇における更なるモダリティの多様化である。

「健康・医療戦略」(第2期)(2020年3月27日閣議決定)⁷⁾では、医療現場のニーズに応える医薬品の実用化を推進するため、創薬標的の探索から臨床研究に至るまで、モダリティの特徴や性質を考慮した研究開発が必要であるとされ、新たなモダリティの創出から各モダリティのデザイン、最適化、活性評価、有効性・安全性評価手法、製造技術などの研究開発まで、モダリティに関する基盤的な研究開発を行うとされている。「ワクチン開発・生産体制強化戦略」(2021年6月1日閣議決定)⁸⁾では、我が国の新たなモダリティを含めた最先端研究への取り組み不足が指摘されており、ワクチンや医薬品の多様なモダリティを育成、保持する体制を構築することが重要であるとされている。厚生省が策定した「医薬品産業ビジョン2021」(2021年9月13日発出)⁹⁾においても、モダリティの多様化・複雑化に対応した研究開発の必要性に言及されている。日本医療研究開発機構(AMED)は、医薬品研究開発プロセスの最適化に資する創薬基盤技術開発の研究の中で、新規モダリティ医薬品について、臨床外挿性の高い医薬品の開発候補やそのプロトタイプを加速的に創製するための基盤技術の創出、さらには、先例のない医薬品形態を発案および創製するための基盤技術の創出を目指す新規モダリティ創出に資する先進的創薬デザイン技術開発の研究を支援している¹⁰⁾。

製薬企業が自ら単独で全く新しい創薬モダリティの基礎研究から臨床開発まで全てに取り組むことは、高騰する医薬品開発コストと創薬の成功確率の低さが相俟って、難しくなっている。新たな創薬モダリティの創出には、様々なアイデア、デザインの試行が必要であるが、国内のアカデミアが積極的に参入し、取り組んでいる状況にはない。特に日本が強みをもつ分子技術の活用が可能で、今後も薬物治療の根幹をなすと考えられる分子モダリティについて、基礎検討の裾野の広がり不十分であることは問題である。

表2-1 分子モダリティの例

大分類	中分類
低・中分子	標的タンパク質・核酸分解/安定化誘導剤 コバレントドラッグ アロステリックドラッグ 融合ペプチド
ペプチド	人工構造ペプチド siRNA アプタマー miRNA
核酸	mRNA 人工構造RNA ペプチド-低分子コンジュゲート ペプチド-低分子ハイブリッドマクロサイクル
糖類	核酸-低分子コンジュゲート 糖-核酸コンジュゲート ...

2.1.2 細胞の潜在力理解の急速な進展

生体を構成する細胞は、受精卵からの変遷を経て分化することで様々な個性(形状、性質、機能など)を示す。この過程は、山頂にあるボールが傾斜、分岐した谷間を転がり落ちて最終到達点に至るワディントンのエピソード・ランドスケープとして表現される¹¹⁾。ボールが転がり落ちる筋道は遺伝的因子と環境因子の相互作用によって決定され、その過程は不可逆的であると考えられていた。

しかし、様々な実験を通じ、細胞の運命は可塑的で柔軟であることが見出されてきた¹²⁾。山中伸弥は、胚

性幹細胞（ES細胞）に多く発現する転写因子を拠り所に、体細胞で4つの転写因子を人為的に発現させることで多分化能を有する人工多能性幹細胞（iPS細胞）にリプログラミングできることを示した¹³⁾。昨今では、分化した細胞で異所性（本来あるべき場所ではない部位）に組織特異的転写因子を発現させることなどにより、他の系統の細胞に変化させるダイレクト・リプログラミングの研究開発も盛んである¹⁴⁾。ダイレクト・リプログラミングやiPS細胞あるいはES細胞などからの分化誘導で目的的な細胞を調製し、疾患の病態解析や医薬品候補化合物の薬効・毒性スクリーニング、あるいは細胞治療に活用する検討も進んでいる¹⁵⁾。つまり、細胞は遺伝情報の発現パターンを変化させることによって、異なる機能、性質を示す細胞に変化したり、その恒常性を維持したりする潜在力を有しているということができる。19世紀にルドルフ・ウィルヒョウが提唱した、疾病は細胞の栄養的、機能的、形態的变化によるものであるという概念は現在にも通じるものであり、疾病は細胞が潜在力を発揮して病的細胞に変化したことに起因するものとして理解しやすい。細胞の潜在力に基づく細胞の可塑性に介入して細胞を病的な状態から正常な状態に変化させることは、分子モダリティによる治療の目指す方向性の1つである。

人体を構成する細胞は200種類程度とされてきたが、全細胞のカatalog化を目指す国際共同プロジェクトである Human Cell Atlas の取組みにより、既に500種類以上に分類され、さらに増えると考えられている¹⁶⁾。同じ細胞型の中にも、活性化、老化などの状態によって多様性があることも判明している¹⁷⁾。また、細胞の個性は個々の細胞が独立して発揮されているものではなく、組織などにおいて周囲に存在する多数の細胞で構成される細胞ネットワークの中で時空間的な制御がなされていることも明らかにされつつある¹⁸⁾。従来は多数の細胞を試料として解析することで平均値として細胞集団の個性を理解することしかできなかったが、解析技術の精緻化、先鋭化、解析対象の多様化、複雑化が進み、1細胞レベルでのイメージングやオミクス解析の進歩によって、細胞の個性を高い解像度で理解することに近づいている状況にある。しかし、我々は細胞の潜在力が制御されるメカニズムをまだ十分に理解するに至っていない。人体を構成する様々な細胞のうち、iPS細胞からの分化誘導に成功しているのは僅かである。

制御可能な分子の対象を拡大する新たな分子モダリティによって細胞の潜在力の根底にあるメカニズムに介入できれば、そのメカニズムのさらなる理解、そして創薬や細胞制御ツール技術のシーズ創出が期待される。しかし、日本では専門分化が進み、生命科学、医学と化学など個々の研究や要素技術の融合に乏しいため、細胞の潜在力の理解や創薬、新規技術開発への展開に向かっているという問題がある。

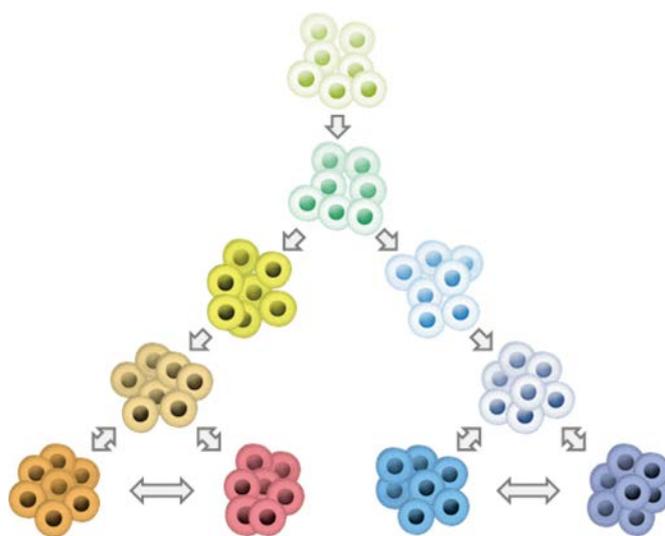


図 2-3 細胞種、細胞状態の多様性のイメージ

2.1.3 日本の強み

現状の認識として、ここまでで述べた問題点の克服に不可欠となる、日本の強みである要素技術や研究などは以下の通りである。

イメージング技術やオミクス技術については、様々な研究開発支援が実施されており¹⁹⁾、1細胞トランスクリプトーム、1細胞エピゲノム、空間トランスクリプトーム技術など、独創的で世界的に見ても優れたスペックの技術が複数存在する。

さらに、日本には発生・再生科学分野で世界的な実績を上げてきたエピジェネティクス研究、およびES細胞研究、iPS細胞研究、細胞リプログラミング技術、細胞培養維持技術など、細胞の潜在力の解明に必須となる優れた要素研究が複数存在し、また担い手となるアカデミア研究者層も厚い。

低分子ベースの創薬は、日本が革新的な医薬品を次々と開発してきた領域であり、アカデミアのみならず産業界においても人材・ノウハウが豊富である。日本が強みを有する分子技術をさらに発展させることで分子モダリティのさらなる進化、洗練化が可能であり、日本がリーダーシップを発揮すべき領域である。

2.2 社会・経済的効果

本戦略プロポーザルを実現することにより、創薬や細胞状態の制御に繋がるシーズが創出される。日本の「バイオ戦略2019」(2019年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定)²⁰⁾では、全体目標として「2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現」が掲げられており、この実現に向けた貢献を果たすことが期待される。

合目的な細胞を安価、大量、安定、再現性良く調達することに対するニーズは、ライフサイエンスに関わる研究開発ツール、有用物質生産ソースなどとして多岐にわたる。例えば、合成生物学と細胞の潜在力の利用を巧みに融合することでバイオものづくりの進化をもたらし、バイオエコノミー社会の実現に資すると考えられる。バイオものづくりだけに依拠したものではないが、バイオエコノミーの市場規模は、2030年に約1.6兆ドル(2009年、OECD)とされている²¹⁾。日本の「バイオ戦略2020」では、2030年時点で市場規模92兆円の目標が掲げられている。また2022年9月に発表された米国のNational Biotechnology and Biomanufacturing Initiativeでは、バイオものづくりが今後10年以内に製造業の世界生産の3分の1を置き換え、約30兆ドルの市場規模に達するとの分析が示された²²⁾。

日本から新たな創薬モダリティのシーズを創出する基盤が強化され、世界有数の創薬先進国としてのプレゼンスを高めることに繋がる。革新的な創薬によって、日本のみならず世界のアンメット・メディカル・ニーズの充足、健康寿命の延伸、QOLの向上に貢献する。特に日本発の革新的創薬を実現することは、我が国の医薬安全保障を確保する上でも重要である。

医薬品産業は、2020年の世界市場規模が1.3兆ドルを超える大きな産業である。市場規模としては、自動車、素材に次ぐ大きさである。先進国での高齢化の進展、新興国の経済発展や人口増加、医療の高度化などにより、世界の医薬品市場は2022年から2026年まで3~6%の年平均成長率で拡大すると見込まれている²³⁾。日本の製薬企業が占めるシェアはその約10%であり、革新的新薬の創出による拡大の余地は大きい。日本市場は、社会保障費の増大を抑制するための手段として薬価を引き下げることが常態化しており、市場の成長率は2022~2026年に-2~1%と低い水準で推移する見通しではあるが、約10兆円規模の市場を形成している。イノベーションを適正に評価する薬価制度を含めた産業構造の在り方の議論が活発化しており²⁴⁾、創薬力を強化するとする政府方針も追い風となって画期的新薬の市場は拡大に向かう期待もある。

近年、これまで原因不明とされてきた様々な疾患とエピゲノム制御異常の関連が注目されており²⁵⁾、本戦略

プロポーザルの成果として期待される分子モダリティは、既にエピジェネティクス創薬で上市品のあるがんや、神経変性疾患、糖尿病などの医薬品市場で一定の存在感を占めるに至ることが期待される。医薬品市場における分子モダリティの位置づけは2.1.1に記載の通りであり、2027年においてもグローバルな市場の48%を占める見通しである。2030年の医薬品市場の50%が新薬市場であり、その約50%を中分子医薬品が占めることで5,000億ドルの市場規模となる見込みもある²⁶⁾。本戦略プロポーザルの推進によって、分子モダリティ市場の更なる拡大も期待される。必ずしも市場規模は大きくないが、疾患原因遺伝子のエピゲノム異常による希少疾患の治療薬創出も期待されるところである。

表2-2 医薬品市場規模および成長率の予測

国	2021年 (十億ドル)	2026年予測 (十億ドル)	年平均成長率 22~26年予測
全世界	1,423.5	1,750~1,780	3~6%
米国	580.4	685~715	2.5~5.5%
独仏英伊西	209.7	245~275	3~6%
中国	169.4	190~220	2.5~5.5%
日本	85.4	73~93	▲2~1%

<https://answers.ten-navi.com/pharmanews/22317/>

細胞の潜在力制御機構の理解は、創薬のみならず様々な生理状態、疾患のバイオマーカーを同定することにもつながる。また、細胞の個性を高感度、高精度に評価する解析技術で世界をリードすることにより、ライフサイエンス、ヘルスケア、診断領域の産業競争力が強化される。また、医学研究、ライフサイエンス関連産業の競争力の強化は、経済安全保障的観点からも重要である。

様々な新規創薬モダリティとなり得る分子、技術シーズの社会実装を実現する上で、橋渡し研究開発を担うスタートアップ企業の重要性が認識されている。起業、スタートアップ企業を支援する資金供給を含めた様々な環境整備も進んでおり、アカデミアの多様なシーズからスタートアップ企業がアセットを創出、初期開発、スケールアップを行い、製薬企業やその他のライフサイエンス関連企業がグローバルにビジネス化する、日本ではほとんど構築されていないイノベーション・エコシステムの実現にも資すると考えられる。

2.3 科学技術上の効果

本戦略プロポーザルの実現においては、細胞、生体側の理解を深める生命学者、医学者、分子モダリティの創製を担う化学者、作用を計測、観察する系を構築する工学研究者など、異分野の研究者がそれぞれ最先端の技術のマッチング、融合を図ることが必須である。相互のフィードバックを通じて分子技術、発生再生、細胞分化、疾患メカニズムの理解といった要素技術、個別分野の進化が加速することが期待される。

新規モダリティの創製では、細胞内の標的分子に対してこれまでより高い選択性を示す分子や、多機能を融合したハイブリッド分子などの創製が期待される。それらはライフサイエンス領域以外に電子、環境・エネルギー関連材料などへの展開も考えられる。

我が国の強みとされる化学合成技術をもった研究者は天然物合成や触媒化学の分野に多く、その領域の強みを高めている一方、バイオ分野など他の領域に参入することが少ないとの指摘がある。分子モダリティを起

点としたケミカル・バイオロジー研究の推進、強化を進めることで、分野横断型の研究開発体制の整備や人材育成の機会とすることができる。国内には個々に強い要素技術が点在しているが、それらを統合して創薬やビジネスへ展開する機動力、スピードに欠ける。本戦略プロポーザルのように積極的な生命学者、医学者と化学者、工学研究者など異分野間の戦略的連携を意図的に展開することで、異分野融合による新たな学術研究領域の創出や、イノベーションの実現が期待される。

2

研究開発を実施する 意義

3 | 具体的な研究開発課題

本戦略プロポーザルで述べる研究開発課題の整理を図3-1に示す。研究開発の俯瞰報告書¹⁾および2.1.3に記載した日本の強みから、日本に要素研究分野としての優位性があり、分野融合によって競合優位性を獲得できると期待される領域と研究開発課題である。

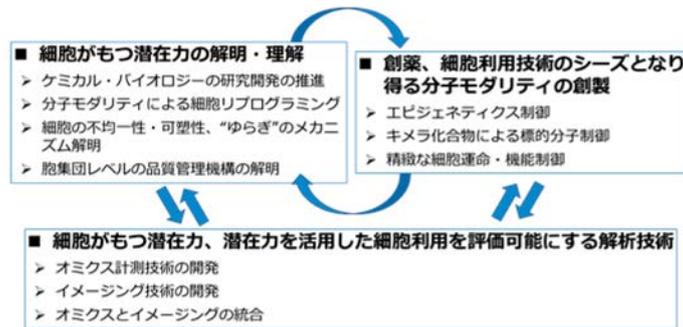


図3-1 研究開発課題の整理

図3-1で述べた各研究開発課題の概要は次の通りである。

3.1 細胞がもつ潜在力の解明・理解

細胞の潜在力を理解するためのアプローチとして、ケミカル・バイオロジーにより生命現象に迫るアプローチは有効である。

例えば、サリドマイドの事例が挙げられる²⁾。大規模な薬害を引き起こしたサリドマイドは、細胞内でセレブロンに結合することが判明し、サリドマイドと結合したセレブロンはその基質特異性が変化することで、通常は分解されないタンパク質が分解されることが明らかとなった。これが催奇形性の要因であった一方、新たに分解されるようになったタンパク質には、白血病細胞の増殖を促す機能があるものが含まれることが分かり、現在ではサリドマイドやその誘導体が血液がんに対する治療薬として認可されている。

一方、要素還元的なアプローチとしては、転写バーストなど細胞状態の多様性を生じるメカニズムやそのダイナミクスの解析、エピゲノムと細胞間相互作用の協調による細胞の潜在力の制御機構の理解などを深める必要がある。細胞状態制御技術の革新的なコンセプトを生み出すためには、細胞状態の制御に関係する様々な生命現象を深く理解することが“急がば廻れ”で重要である。さらに、細胞集団レベルで1つ1つの細胞の潜在力を理解しようとする試みは国際的にも先駆的な視点であり、難易度も高いが優先度が高い研究開発課題であると考えられる。

① ケミカル・バイオロジーの研究開発の推進

近年の医薬品は「分子標的薬」と言われるものが多く、疾患の原因となっているタンパク質など特定の分子標的に作用するように設計されている。しかし、多くの場合は多重薬理化合物であり、Off-target

(狙った標的とは異なる分子)にも作用している³⁾。Off-targetへの作用が医薬品の毒性のみならず、薬効にも大きく影響する場合があることも示唆されている。既存の医薬品や後述の3.3から生み出される分子モダリティはほぼ間違いなく多重薬理化合物となる。医薬品開発において安全性の問題などとして顕在化せず、詳細な解析が行われていないOff-targetを介した作用のメカニズムを理解することでドラッグ・リポジショニングのヒントはもちろんのこと、新たな作用機序、分子デザインの発想が得られることは少なくない。例えば、細胞内の相分離は、様々な生命現象に關与する可能性が示され注目が集まっているが、既存医薬品との相互作用などはほとんど知られていない。相互作用する分子を見出し、分子モダリティによる相分離操作が可能となれば、その生物学的意義の理解が深まることも期待される。細胞の潜在力の解明、理解に重要な作用点、標的分子を見つけてから、標的にフィットする分子モダリティを調製するという王道のアプローチだけではなく、サリドマイドの例のように分子モダリティを起点に新しい標的分子、作用機序を詳しく解明することによって新たな発見につながる。

- ・既存の低分子医薬や類縁化合物を使ったOff-target作用の解明（アンメット・メディカル・ニーズの大きい中枢神経系領域など）
- ・細胞内の相分離にOff-targetで作用する分子の同定、相分離操作技術への展開
- ・ドラッグ・リポジショニングの実現

② 分子モダリティによる細胞リプログラミング

iPS細胞は、体細胞に山中4因子と言われる転写因子群を過剰発現させることで初期化を誘導し、生体の発生過程を参考にした条件で様々な細胞への分化を達成している⁴⁾。一方、iPS細胞やES細胞などの多能性幹細胞を経ず、細胞分化系譜を超えて別系統の細胞へと細胞を転換させるダイレクト・リプログラミングという現象が知られている⁵⁾。多くの場合、目的とする細胞型で特徴的に発現している転写因子をウイルスベクターで導入して過剰発現させる手法が採られるが、近年、分子モダリティによるダイレクト・リプログラミングを目指した試行錯誤が進んでいる⁶⁾。ダイレクト・リプログラミングを可能とする分子モダリティ群が明らかにされつつあるが、経験的に探索されており、メカニズムの解明が必要である。ダイレクト・リプログラミングのみならず、初期化なども含めて合理的な細胞リプログラミング分子の創出が可能となれば、様々な合目的細胞のニーズに対するソリューションとしてそのインパクトは極めて大きい。応用に向けては、扱う細胞の由来（種差）あるいは細胞型や細胞状態の差異に基づくリプログラミングへの応答性、抵抗性の違いのメカニズム解明も求められる。さらに、多種多様な細胞から構成される組織・臓器、個体レベルでの細胞制御に向け、in vitroでの検討に加え、in vivoで検証することも必要である。

- ・分子モダリティによるダイレクト・リプログラミングのメカニズム解明
- ・リプログラミング分子、リプログラミング条件の最適化
- ・細胞の由来、細胞型、細胞状態の違いがリプログラミング操作に対する応答性の差異をもたらすメカニズムの理解
- ・In vivoリプログラミングによる個体レベルでの細胞潜在力分子基盤の理解

③ 細胞の不均一性・可塑性、“ゆらぎ”のメカニズム解明

1細胞解析技術の進展により、がん組織（がん細胞/がん微小環境）の不均一性が発見され、それががんの治療抵抗性の高さにつながっていると考えられた。近年、不均一性に加え、がん組織の細胞レベルの可塑性が指摘されており、がんの治療抵抗性の本質にある可能性がある⁷⁾。1細胞解析の進展から、細胞の分化状態は不可逆的・固定的ではなく、可逆的・流動的であることが明らかになった。これらはがんに限ったことではなく、恒常性維持において、全身の様々な臓器・組織、健康・疾患状態の中で繰り返されている細胞レベルの現象と考えられ、細胞が多様性を示す普遍的な背景としてそのメカニズムを理解することが重要である。細胞に可塑性をもたらす分子メカニズムとして転写バースト、細胞内シグナルカスケード

ド、細胞間相互作用、転写調節ネットワークなどが寄与していると考えられ、これらそれぞれの詳細な分子基盤、相関関係を理解することができれば、がんに対する画期的な制御アプローチとなるだけでなく、他の様々な臓器性疾患、さらには健康・生理的状態の理解を深め、革新的な細胞制御技術コンセプトにつながるかと期待される。また、分化細胞からiPS細胞へのリプログラミングは、人為的に均一性の高い初期化された遺伝子発現パターンに誘導するものであり、そのプロセスを理解することが求められる。

- ・細胞状態の多様性誘因メカニズムの解明
- ・iPS細胞へのリプログラミングプロセスの解明（どの細胞がリプログラミングされやすいのか、細胞由来/確率的/初期化因子発現量ほか）

④ 細胞集団レベルの品質管理機構の解明

近年、非免疫系の細胞が周辺の細胞を排除し、細胞集団の恒常性を維持しようとする細胞競合という生命現象が発見され、メカニズムの解明が進んでいる⁸⁾。従来、免疫細胞が細胞性免疫により異常細胞を排除する仕組みについては知られていたが、非免疫細胞による排除機構は新たな観点であり、そのメカニズムの理解が求められる。様々な細胞競合を誘発する因子が見出されつつあり、細胞間のコミュニケーションを担うと考えられる細胞接着分子、サイトカイン、細胞外小胞やそれらの変異などの機能、分子メカニズムを解明する。

標的細胞の細胞状態を制御し改善することで治療へ結びつけるアプローチだけでなく、異常をきたした細胞群を細胞競合現象で排除するように特定の細胞群の細胞状態を制御する、といったアプローチの研究も期待できる。

- ・細胞競合のメカニズム解明
- ・細胞競合を惹起、阻害する分子モダリティの探索

3.2 細胞がもつ潜在力、潜在力を活用した細胞利用を評価可能にする解析技術

細胞の潜在力を解明し、創薬モダリティによる介入の効果を評価するためには、多様性に富む細胞の個性やその変化を精緻に観察、評価可能な分析技術が求められる。近年、1細胞レベルの各種オミクス関連技術の開発競争が激化している¹⁾。特定の細胞内で生じている現象、変化に伴う生命現象を計測可能にすることで、新たな生命現象の発見、解明、制御のための介入点同定の駆動力となるため、技術の更なる高度化、新規開発が望まれる。また、細胞は生体において多細胞の細胞間相互作用を介した遺伝子発現ネットワークの中で、その潜在力を発揮している。個々の細胞の理解を周辺の細胞の配置、個性と合わせて捉えようとする試みが進んでいる⁹⁾。組織中の空間情報と紐づけながら個別の細胞のプロファイルを解析する技術の進化が求められる。

細胞の解析技術開発は、既存のライフサイエンス研究、健康医療関連研究において様々な取り組みがなされており、それらの成果も十分に活用しながら、さらなる発展を図ることが必要である。

① オミクス計測技術の開発

各種オミクス計測の高度化、技術開発を推進する。トランスクリプトーム、エピゲノムの解析に加え、核酸よりも細胞の機能に直接反映するタンパク質発現を計測するプロテオーム、細胞の生理状態あるいは病的な状態において細胞内で重要な役割を果たしていると考えられている代謝物を計測するメタボローム技術の高度化が求められる。あらかじめ定めた重要と考えられる特定の分子を精緻に計測するターゲット解析

に加えて、網羅的な検出、同定を行うノンターゲット解析の技術開発は課題である。タンパク質や代謝物は増幅して検出することができないため、検体が少量となる1細胞レベルのプロテオーム、メタボローム解析の実現に向け、分析システムの高度化、周辺技術の改良、発展が必要である。各種オミクスは同一細胞からマルチプルに情報を取得して相互の関連を確認する方向に向かっている。豊富な研究資金に支えられて海外が先行している状況にあるが、国内でも独自の工夫で技術開発が進んでいる。

また、細胞に摂動を与えた上でオミクス計測を実施し、得られた大量のデータ（とくにトランスクリプトーム）を解析することで、細胞状態の変化を調べることが可能となりつつあり、細胞状態制御化合物の探索における強力な研究アプローチとなりつつある。

前述の通り、細胞は生体において多細胞の細胞間相互作用を介した遺伝子発現ネットワークの中で、その潜在力を発揮しており、個々の細胞の理解を周辺の細胞の配置、個性と合わせて捉えようとする手法として、空間情報とオミクス情報と統合した空間オミクス技術の開発競争が激化している。組織レベルの解析における強力なアプローチであり、日本にも優れた技術が存在する¹⁰⁾。

- ・ 1細胞トランスクリプトーム、1細胞エピゲノムの高感度、高精度化
- ・ 1細胞プロテオーム、1細胞メタボロームの技術開発・マルチオミクス
- ・ 空間オミクス（計測可能なサイズの拡張、1細胞ごとの網羅性の高い情報取得、スループット向上による多細胞解析の実現など、さらなる技術開発が必要とされる）

② イメージング技術の開発

生細胞を対象とした観察によって生命現象を解明することに資するライブセルイメージング技術の高度化が求められる。オミクス解析や従来の組織切片を用いた観察、解析で細胞の種類や数、局在、形態、機能性分子の発現などがある程度観察、解析できるようになっているが、基本的に細胞からの抽出や細胞の固定が必要であり、細胞のスナップショットを捉えていることになる。細胞の多様性発現機能の解明など、細胞状態の変化や動きを解析するには、多数の分子種の動態を時空間的に観察、定量することが必要であり、特に高速多色イメージング技術の開発が期待される。複数の生体分子を標識した上で、細胞に摂動を与えて画像データを取得することで、個々の生体分子の細胞内外の局在と反応状況を見ることが可能となりつつあり、細胞状態制御化合物の探索における強力な研究アプローチとなりつつある。現在のところ、蛍光波長特性および短波長励起光の光毒性のため、蛍光タンパク質で3～4色を同時に利用可能であるが、この拡充を目指す。ピクセル毎に波長特性を測定し、蛍光スペクトルを分離するスペクトル分光法といったアプローチは、解析に時間を要し、z軸方向や時間軸に沿った多数の画像を扱うには不向きであるとの指摘もあり、更なる技術開発が必要である。

- ・ 高速多色イメージング技術（誘導ラマン散乱と蛍光の統合イメージングによる高速な超多重イメージングで7～8多重イメージを取得した事例¹¹⁾が国内を中心としたグループから報告されるなど、優れた技術を生み出せる研究者層が国内に存在する）
- ・ 高速多色イメージングに資する蛍光タンパク質・蛍光物質の開発：スペクトル幅の小さい蛍光タンパク質、蛍光物質。蛍光寿命の異なる蛍光タンパク質、蛍光物質
- ・ 新規の遺伝子コード型蛍光マーカーの開発

③ オミクスとイメージングの統合

上述の①オミクス計測技術と②イメージング技術を組み合わせ、多数分子の発現量や局在を長期間観察する技術の開発が求められる。介入に対する多種の細胞のレスポンスを多次元、リアルタイムに計測することで、作用の理解、検証が支えられることになる。

- ・ 時空間オミクス技術の開発（核酸標識法やLive Cell RNA-seqなど各種方法、および多次元データをシミュレーション可能な解析法など）

3.3 創薬、細胞利用技術のシーズとなり得る分子モダリティの創製

前述の3.1および3.2の研究・技術開発で得られた知見を元に、細胞の潜在力に作用して状態の制御を実現し、創薬、細胞利用技術のシーズとなり得る新規分子モダリティを創製する。直接的に創薬などの出口にこだわることなく、広く分子モダリティの基盤技術となり得る可能性を探索することが必要である。

① エピジェネティクス制御

エピジェネティック操作を実現する分子モダリティの創製はひとつの課題である。エピジェネティック領域はRNAの修飾なども含めて今後も新しい展開が期待され、腫瘍免疫とエピジェネティクスの関係にも大きな注目が集まっている¹²⁾。DNAのメチル化やヒストンのアセチル化など化学修飾のみならず、細胞核内でのゲノム高次構造などを含めて細胞核を包括的かつ時空間的に理解する（ヌクレオーム研究）ことにより、遺伝子発現制御を統合的に捉えることで新規の標的分子が同定されることも予想されている。エピジェネティック操作に向けた分子モダリティ研究は、いま始めなければ世界の潮流から取り残され、後から追いつくのは難しい。現在までにエピジェネティック創薬はいくつかの成功例もあるが、その広がりには限定的である¹³⁾。特に、エピジェネティック分子は全ての細胞、遺伝子に広く作用するため、操作の特異性（細胞特異性、標的遺伝子、分子の特異性）を担保することが求められる。

- ・ 標的としての核内の4次元立体構造の解明（米国National Institutes of Health (NIH) の4Dnucleomeプロジェクト¹⁴⁾でも強力に推進されているテーマであり、エピジェネティクスはDNAのメチル化やヒストンのアセチル化だけでなく4次元立体構造の理解と制御が重要である)
- ・ ゲノムの局所立体構造（転写複合体、エピジェネティクス複合体など）の解明（核酸と多数のタンパク質群の超分子複合体である核内構造体について、従来型のwet研究に加え、AlphaFold2など構造予測AIも活用)
- ・ エピジェネティック構造の理解に立脚した分子モダリティのシーズ創出
- ・ 標的的特異的エピゲノム編集分子の創製（核酸標的分子やタンパク質リガンドのミミックなどを利用することで細胞内における標的的特異性を付与した、エピゲノム編集が可能な触媒機能分子など)
- ・ 得られたシーズのin vitro、in vivoでの検証

② キメラ化合物による標的分子制御

Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) や Ribonuclease-targeting chimera (RIBOTAC) などユビキチンリガーゼ (E3リガーゼ) による標的タンパク質のユビキチン化を経るユビキチン-プロテアソーム系、オートファジー、リボヌクレアーゼの活性化など細胞内のタンパク質、RNAの分解系を利用して特定のタンパク質やRNAの分解を誘導する化合物や、逆に細胞内で標的分子を安定化させる Deubiquitinase-targeting chimera (DUBTAC) など、キメラ分子やそのコンセプトの発展が期待される¹⁵⁾。機能制御に関わる明確な基質結合部位を持たないタンパク質は従来の創薬技術では標的としてアプローチすることが難しく、結果として創薬標的となり得るタンパク質は全体の20～25%程度と考えられてきた¹⁶⁾。しかし、これらの分子によって残り75～80%の標的にチャレンジすることが開始されている。PROTACの場合では、分解の標的となるタンパク質、E3リガーゼがキメラ分子を介して安定な三者複合体を形成する必要があり、合理的な分子設計が望まれる。また、エピジェネティクス複合体や細胞内で相分離構造を形成する会合体など、巨大分子やオルガネラの特異的制御が可能なモダリティが創出できれば、創薬モダリティとしても細胞の潜在力の理解を深めるツールとしても有効なシーズを与えることになると考えられる。

- ・ 標的タンパク質分解誘導に適したユビキチンリガーゼの同定、リガンド開発（細胞内に600種類以上のE3ユビキチンリガーゼが存在し、PROTACなどによる分解誘導に利用可能であると考えられるが、まだ

10種類程度しか利用できていない¹⁷⁾。特異性、組織分布、安全性、耐性発現などの観点から、リガンド探索と合わせて拡張が望まれる)

- ・ Autophagy-targeting chimera (AUTAC) のオートファジー誘導メカニズムの理解および制御技術開発
- ・ タンパク質、タンパク質凝集体、オルガネラなど標的タンパク質とプロテアソーム、オートファジー、リソソームなど分解系の適用可能性の理解、メカニズム解明
- ・ 合理的標的分子制御キメラ化合物の調製 (PROTACが標的タンパク質およびE3ユビキチンリカーゼと形成する三者複合体の安定性を高い精度で予測できる技術が必要である。また、フック効果の回避も課題である)

③ 精緻な細胞運命・機能制御

細胞に作用するシグナル因子は、限定された受容体を介して極めて多面的な機能を選択的に発現している¹⁸⁾。細胞の状態や機能は、静的なシグナル因子などリガンドと受容体の相互作用で制御されるものではなく、動的な制御を受けている。例えば、リガンドによって形成される受容体二量体の二量化時間の違いで異なる細胞のレスポンス (増殖と分化など) が発現する¹⁹⁾。同じ細胞の同一受容体を介して所望の機能だけを人為的に引き出そうとする、バイアスド・アゴニストと呼ばれる人工的なサイトカインやミミック調製の試みが盛んになっている²⁰⁾。さらに、生体分子の機能制御、活性化をAll or Nonではなく、微調整可能な分子モダリティといった、機能をデザインする取組が求められる。

また、細胞型や細胞状態に特有のmiRNAを検知して細胞特異的に遺伝子発現を制御するRNA分子をデザインすることによって、細胞の純化やリプログラミングが試みられている²¹⁾。従来法より高いスループットで、所望の細胞を高い精度で選択、維持、改変可能であることが示されれば有効な細胞制御ツールとなり得る。

- ・ バイアスド・アゴニスト、バイアスド・リガンドの創製による細胞機能の制御技術
- ・ 人工RNAの分子デザイン (RNAスイッチや人工遺伝子回路) による細胞機能の制御技術
- ・ 分子モダリティとタンパク質や核酸との組み合わせも含めた人工オルガネラ、人工細胞のデザインと構築

4 | 研究開発の推進方法及び時間軸

本戦略プロポーザルの推進にあたって、細胞や生体側の理解を深める生命学者、医学者、分子モダリティの創製を担う化学者、計測や観察を担う工学研究者など、異分野の研究者がそれぞれ最先端の技術のマッチング、融合を図ることが必須である。それぞれがリクエストに応じてツールや技術を提供する受け身のスタンスではなく、相互に能動的な取り組みとフィードバックループの形成が望ましい。異分野融合の重要性はかねてより唱えられているが、日本では生命学者、医学者と化学者など異分野の戦略的な連携が不足している。日本が創薬戦略としての概念¹⁾、優れた分子型といったシーズ²⁾を発掘しながら、海外ベンチャー企業が新しい標的に展開して臨床開発を先行する状況を許している標的タンパク質分解誘導剤といった事例もある。そのような状況を打破するため、トップダウン型のプロジェクトを通じた仕掛けが有効である。

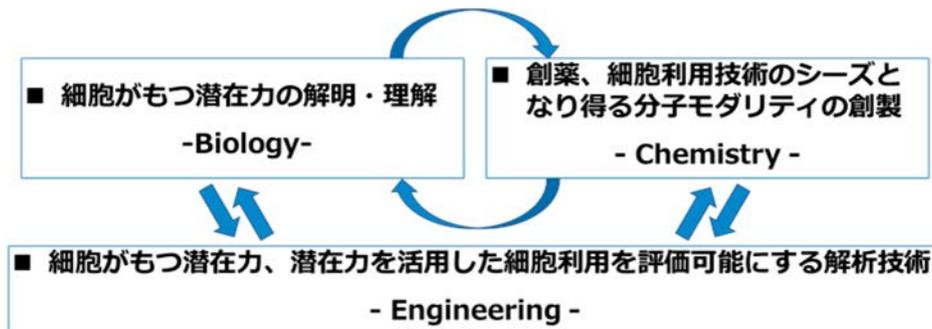


図4-1 連携・協働して推進する3つの研究開発アプローチ

4.1 異分野間の意識共有を図る場の設定

本戦略プロポーザルの実現には、生命学者、医学者、化学者、工学研究者らが有機的な連携を深め、win-winな関係の構築が必須である。異分野融合を進めるためには、共通の研究の興味、目標をもった異分野の研究者がお互いの研究を理解することが必要であり、そのための場の設定が効果的である。アドホックな企画ではなく、異分野の気鋭の研究者を集めた会合を定期的で開催し、それぞれの分野で一番の課題と挑戦になっていることを共通の理解とすることが重要である。「細胞の潜在力の理解、利用」を共通項に幅広い意見交換、議論を行うシンポジウムやワークショップをシリーズ形式で開催することが有効であると考えられる。アカデミアの研究者に限定せず、製薬、診断薬企業や観察、計測機器メーカーなども参画し、多角的に議論することが望ましい。また、若手研究者の参加を積極的に促し、異分野融合研究の魅力や有効性を理解してもらう人材育成の機会とするべきである。

例を挙げれば、生命学者、医学者と化学者が分野融合研究に取り組むにあたって、最初はお互いの言語が全く分からない状況であるが、2～3年会話を続けるとお互いに理解できるようになってきて、共同研究という話が出て来るという時間軸であるとされている。そのため、生命学者、医学者と化学者がある程度長期間、少なくとも2年、3年程度は会話ができるような場として、継続的なワークショップや研究会を実施することが重要であるとする。その際には、融合を目的とするのではなく、共通の目標に向かって生命学者、

医学者と化学者が併走して研究を行う、そういう環境をつくるのが重要であり、インセンティブとしてファンディングプログラムは有効であると考え。様々な研究分野に対する深い見識とリーダーシップを有するシニア研究者が、異分野間の幅広い世代の研究者の融合を促す仕組みも有効である。

日本ではサイエンスが大事、オリジナリティが大事という考えが根強くあるが、最先端のテクノロジードリブンで研究が加速する潮流も近年強く見られる。つまり、サイエンスとテクノロジーの関係は、サイエンスの進展が新たなテクノロジーを生み出し、そのテクノロジーがサイエンスに新たな変革を促す、というサイクルが廻ることによって、新たな医薬品などの社会還元がもたらされる、というものである。プロジェクトのあり方について、この認識を基本とすることが重要である。

4.2 技術プラットフォーム化を意図したバーチャル・ネットワーク型研究拠点と長期的な研究開発支援、産学官連携

日本には、優れた個別要素研究が点在するものの、それらを共用してさらに発展、応用範囲を拡大することや、要素技術を統合して産業化に向かう動きが乏しい。前述4.1のような場を通じて異分野連携が必須となる研究課題を設定することを前提に、異分野融合チームを対象としたファンディングプログラムをインセンティブとして積極的な分野横断型の研究開発を促すことは、重要な打ち手になる。解析技術や分子技術は複数チーム間での共用、転用、あるいは新規採択を柔軟に行うことで、失敗を許容しながら新たなシーズの可能性を広く検討できるプログラムとするべきである。多機関が柔軟な連携の下に着実な成果を創出するためには、創薬、ヘルスケア産業にも通じ、ライフサイエンスの基礎・応用研究をバランスよく扱うことができる有識者をトップとした、バーチャル・ネットワーク型の研究拠点を構成して運用することが望ましい。技術開発のペースが加速している状況にあって、バーチャル・ネットワーク型研究拠点では、4.1に提案する異分野間で最新の知見を共有する場で知り得る新たに顕在化するニーズ、シーズを迅速に取り込み、新たなネットワークの構築、改組が可能であり、様々な背景を有する優秀な研究者の参画にも有効である。4.1に挙げた異分野の交流・融合を促す場は、新たな出会いの場としてリアルなコミュニケーションも採用して継続するべきである。

臨床医、生物医学および生命科学者とエンジニア、物理学者、計算科学者などがもつ知見の融合を促進し、異分野連携によって生物学的・医学的課題に取り組む先駆的な事例として、米スタンフォード大学のBio-Xプログラムがある。Bio-XプログラムではJames H. Clark Centerを中核拠点として、研究者が集い、様々なプログラムが推進されている。ハーバード大学とMITおよびブロード夫妻が共同出資して設立した米ブロード研究所も異分野連携を意図したアンダーワンルーフ型研究所として、生物学、化学、数学、計算、工学を医学、臨床研究と組み合わせた研究を推進している³⁾。日本でも、世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI) 拠点として、京都大学 物質-細胞統合システム拠点(iCeMS)、名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)、金沢大学ナノ生命科学研究所(NanoLSI)、京都大学ヒト生物学高等研究拠点(ASHBi)などが設立され、医学、生物学、化学、数理科学、人文学などの融合研究が行われている。しかし、予算規模が小さいことなどに起因し、米国の代表的異分野融合研究拠点が様々な専門領域から1,000人単位の研究者を集わせて運営されているのに対し、国内の拠点は小規模に留まる。専門分化が進んでいる日本では、ファンディングによるトップダウン型のプロジェクトを大学、国研、産業界など組織、地域、研究領域の枠を越えて参画、機動的な連携が可能なバーチャル・ネットワーク型の研究拠点の下で実施することが望ましい。これにより、コラボレーションの多様化を促進し、広く分野融合研究の機運を高めることが必要である。

創薬において分子モダリティが再興の兆しを見せている状況や、BioNTech社(2008年創立)、Moderna社(2010年設立)が起業前の基礎研究から新型コロナのワクチンとして初めてmRNAを実用化するまで20

年近くを要した事実は、独自性、優位性、応用性のある技術プラットフォームの構築には10年以上の期間が必要になる例が珍しくないことを示している⁴⁾。基礎・応用研究の裾野を広げるとともに、基金型の研究開発費の活用やJST、AMED、NEDOなどのプログラムを連携させることで、途切れることなく長期に安心して研究開発に取り組める環境が必要である。

また、応用、実用化に向けては産学官でコンソーシアムを構築し、非競争領域を設定して技術の高度化を図ることも有効な手段となり得る。ファンディングプログラムで支援した研究開発から成功事例を生み出すことが、分野融合研究の継続的、自立的発展に極めて重要である。そのためには、産業実装を担う企業の積極的な関与が欠かせない。前述の通り、高騰する医薬品開発コストと創薬の成功確率の低さが相俟って、製薬企業は自ら単独で全く新しいモダリティの基礎～臨床開発の全てに取り組むことが難しい。産業界も企業群としてアカデミアが見出す基礎、応用研究の成果を活用可能な技術に育てるための、資金的基盤も備えたスキームを構築することが望ましい。製薬は規制産業であり、アカデミアに乏しい製造や臨床開発、レギュラトリー対応などの機能に長けた産業界の視点は、成功事例を生むために非常に重要な要素となる。比較的規模が小さい研究開発型の製薬企業が多い日本では、非競争領域を設定した幅広い産学連携により技術プラットフォーム化を図ることが望ましい。全く新しい創薬分子モダリティについては、レギュラトリー・サイエンスの推進も必要となる場合があると考えられる。医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携も図ることで実用化に向けた取り組みは加速することが期待される。

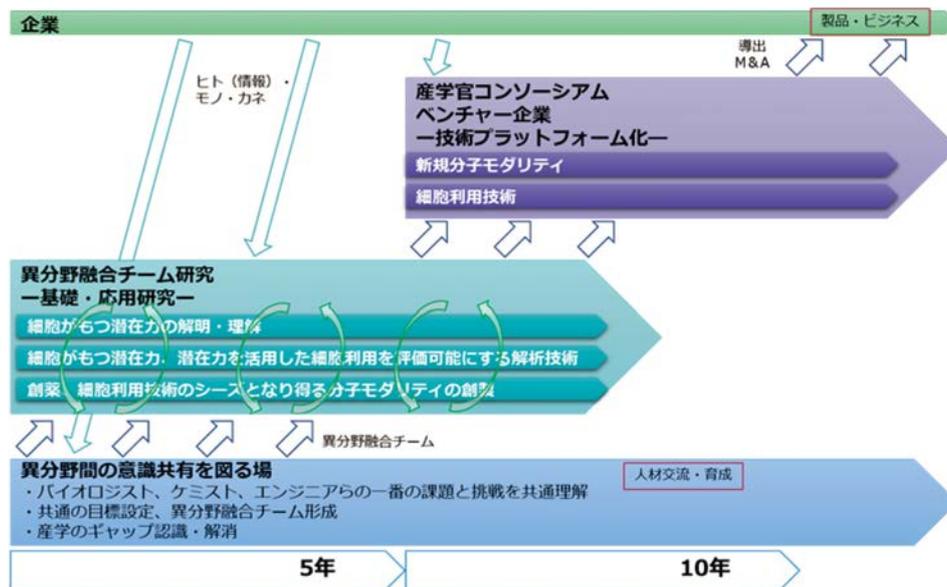


図4-2 本戦略プロポーザル推進体制、時間軸のイメージ

サイエンスベースでは、関連性の高い国外の研究機関や研究プロジェクトとの連携を積極的に推進するべきである。日本が参画している国際ヒトエピゲノムコンソーシアム⁵⁾ や前述の NIH 4D Nucleome Program⁶⁾、EUの LifeTime Initiative⁷⁾ など、様々な取り組みが進んでおり、共通する課題への取り組みや確立した日本発の技術の国際展開を進めることが望ましい。一方、日本の強みとして技術プラットフォーム化するためには、技術ベースの国際連携に注意が必要であると考えられる。知的財産の戦略が極めて重要となるが、アカデミアの研究において未だ知的財産の取り扱いが不十分であったり、研究者の認識が未熟な場合があったりする。安易な国際連携が海外への技術流出に繋がるリスクは低くない。ファンディングプログラムにおいては、研究総括あるいは知的財産戦略に長けたアドバイザーを採用するなどして、十分な配慮、戦略的権利化が必要で

ある。また細胞の分化・状態を制御する技術は、疾患細胞の正常化や老化制御、有用物質生産など様々な応用が期待され、米国、中国が大規模な予算を投入して技術の囲い込みを図ることも想定される。EUなど他の国との国際連携も積極的に推進すべきである。

国際的な流れに一喜一憂することなく、オリジナルな研究基盤、プラットフォーム技術の構築を長期的に進めることが重要であるとする。

4.3 イノベーション・エコシステム構築に向けた取り組み

アカデミア創薬が製薬企業に引き継がれて新薬創出に繋がっていない要因として、アカデミアと製薬産業界の間に存在するシーズの捉え方のギャップが指摘される⁸⁾。例えば、取得すべきデータやその解釈、4.2でも触れた知的財産の重要性の認識の差などである。ベンチャー企業文化が根付かず、特に産業界とアカデミアの間での人材流動性が低い日本では、アカデミアから製薬企業へ橋渡しは長く課題とされている。

このギャップを埋めるための取り組みのひとつとしてAMEDは2021年からアカデミア医薬品シーズ開発推進会議（AMED-FLuX）⁹⁾を発足させている。AMED-FLuXは、主にAMED医薬品プロジェクトに採択されている研究開発課題における創薬コンセプトやシーズ研究の状況・今後の計画などについて、アカデミア研究者が創薬企業有識者と自由に議論し、企業目線からのサジェスションが得られる場として好評である。特にアカデミアの若手研究者は産業界との接点を持つきっかけも乏しいと言われており、本戦略プロポーザルの推進上に限らず、このような取り組みを拡大することが望ましい。

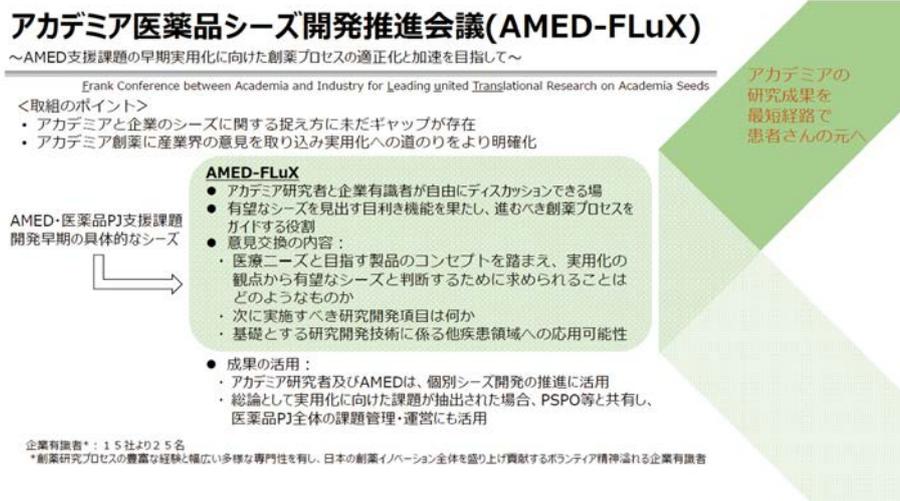


図4-3 医薬品シーズ開発を進めるアカデミアと医薬品実用化に携わる企業有識者による意見交換の場「アカデミア医薬品シーズ開発推進会議（AMED-FLuX）」

AMEDプレスリリースから引用 (https://www.amed.go.jp/news/release_20210409-03.html)

4.1に挙げた異分野間の意識共有を図る場をAMED-FLuXのようなアカデミア創薬と経験豊富な製薬産業とのナレッジの交流を更に深める機会として活用することで、その後のオープンイノベーション活動や人材交流の呼び水となることが期待される。両者のギャップが埋まってくれば、産業界はよりアーリーなステージへ投資することのハードルも下がると考えられる。

日本では欧米に比して創薬ベンチャーが必要な開発資金を円滑に確保しづらい現状を打開するため、「ワクチン開発・生産体制強化戦略」(2021年6月1日閣議決定)¹⁰⁾の下に経産省、AMEDが「創薬ベンチャーエコシステム強化事業」を開始している¹¹⁾。感染症対策に限定されていた支援対象は、創薬全般に拡大された¹²⁾。今後、創薬ベンチャーの起業、育成環境が改善し、その数も増えると期待される。アカデミアと産業界と同様に、ベンチャーと産業界の人材流動性も低いことから、4.2に提案した産学官コンソーシアムには、アカデミア発のベンチャー企業の参画も促し、ベンチャーキャピタルによるハンズオン支援に加え、製薬企業などとの情報の交流を進めることで、ベンチャーの育成も推進されると考えられる。また、こうした交流機会の増加が、ヒト・モノ・カネの循環を加速すると期待される。

最終的な製品化、ビジネスを担う製薬企業には、日本発のシーズをグローバルに展開する力が求められる。海外メガファーマに比して規模が小さく数が多い日本の製薬企業は、産学官連携の強化と合わせ、再編、規模の拡大といった戦略も選択肢のひとつになると思われる。

これらの取り組みは、日本のアカデミア、アカデミア発ベンチャーと製薬企業を中心としたイノベーション・エコシステムの構築に貢献すると期待される。

参考文献

1章

- 1) K. Takahashi, S. Yamanaka., Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-676., K. Takahashi, et al., Cell. 2007 Nov 30;131(5):861-872.
- 2) 内閣府、経済財政運営と改革の基本方針2022、
<https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2022/decision0607.html>
- 3) 永井良三、政府の新型コロナウイルスパンデミック対策に関する意見書、
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/7352>

2章

- 1) 中尾 朗、医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.67 p. 119-127(2022年11月) (Copyright©2023 IQVIA. IQVIA World Review Analyst, Data Period 2021, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, EvaluatePharma, Clarivate Cortellis Competitive Intelligence をもとに医薬産業政策研究所作成 (無断転載禁止))
- 2) 田中 裕、医療と社会 2014年24巻2号 p. 159-170
- 3) M. Li, et al, Signal Transduct Target Ther. 2022 May 3;7(1):146.
- 4) 厚生労働省、「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」、
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00111.html
- 5) S. Stegemann, et al., Drug Discov Today. 2022 Nov 25;103344.
- 6) 核酸医薬ヌシネルセンナトリウム、2016年(米)、2017年(日本)承認、髄腔内注射、遺伝子治療薬オナセムノゲン アベパルボベク、2019年(米)、2020年(日本)承認、点滴静注、低分子医薬品リスジプラム、2020年(米)、2021年(日本)承認、経口投与
- 7) 内閣官房、健康・医療戦略推進本部、
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousuisin/ketteisiryousu/kakugi/r020327senryaku.pdf>
- 8) 内閣官房、健康・医療戦略推進本部、
https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousenryaku/r030601vaccine_kaihatu.pdf、
濱田雅宏、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、2021年52巻8号 p. 631-633
- 9) 厚生労働省、https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20785.html
- 10) 日本医療研究開発機構、医薬品研究開発プロセスの最適化に資する創薬基盤技術開発の研究、
https://www.amed.go.jp/koubo/11/01/1101B_00038.html
- 11) C. H. Waddington, The Strategy of the Genes. A Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology, George Allen & Unwin, 1957
- 12) K. Takahashi, S. Yamanaka., Nat Rev Mol Cell Biol. 2016 Mar;17(3):183-193.
- 13) K. Takahashi, S. Yamanaka., Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-676.
- 14) H. Wang, et al., Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Jun;22(6):410-424., J. Guan, et al., Nature. 2022 May;605(7909):325-331.
- 15) S. Yamanaka, Cell Stem Cell. 2020 Oct 1;27(4):523-531., H. Tsujimoto, K. Osafune, FEBS J. 2022 Dec;289(23):7274-7291.
- 16) G Eraslan, et al., Science. 2022 May 13;376(6594):695-696.
- 17) C Trapnel , Genome Res. 2015 Oct;25(10):1491-1498.

- 18) A Kaneshige, et al., Cell Stem Cell. 2022 Feb 3;29(2):265-280.e6.
- 19) 例えば、JST CREST、[1細胞] 統合1細胞解析のための革新的技術基盤（2014～2021）、[多細胞] 多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出（2019～）、[細胞内ダイナミクス] 細胞内現象の時空間ダイナミクス（2020～）
- 20) 内閣府、バイオ戦略、<https://www8.cao.go.jp/cstp/bio/index.html>
- 21) OECD, The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda, 2009
- 22) The White House, Fact Sheet: President Biden to Launch a National Biotechnology and Biomanufacturing Initiative, <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2022/09/12/fact-sheet-president-biden-to-launch-a-national-biotechnology-and-biomanufacturing-initiative/>
- 23) IQVIA, The Global Use of Medicines 2022 Outlook to 2026, IQVIA, 2021
- 24) 厚生労働省、医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会、https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_ryutsu-yakka.html
- 25) 秦健一郎、日本血栓止血学会誌、2021年32巻5号 p. 619-624
- 26) 産業構造審議会産業技術環境分科会研究開発・イノベーション小委員会評価ワーキンググループ、次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（複数課題プログラム）中間評価技術評価報告書、https://www.meti.go.jp/policy/tech_evaluation/e00/03/r03/595.pdf

3章

- 1) 科学技術振興機構研究開発戦略センター、「研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野（2021）」、2021年3月、CRDS-FY2020-FR-04、
<https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2020-FR-04.html>
- 2) T. Ito, et al., Science. 2010 Mar 12;327(5971):1345-50., J. Yamamoto, et al., Chem Soc Rev. 2022 Aug 1;51(15):6234-6250.
- 3) A. Kabir, A. Muth, Pharmacol Res. 2022 Feb;176:106055
- 4) K. Takahashi, S. Yamanaka., Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-676., K. Takahashi, et al., Cell. 2007 Nov 30;131(5):861-872.
- 5) H. Wang, et al., Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Jun;22(6):410-424.
- 6) T. Luo, et al., Natl Sci Rev. 2022 Aug 27;9(11):nwac181., T. Nakamura, et al., Bioinformatics. 2022 Sep 16;38(Supplement_2):ii99-ii105
- 7) D. Hanahan, Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):31-46.
- 8) R. Nagata, T. Igaki, Dev Growth Differ. 2018 Dec;60(9):522-530.
- 9) 沖真弥、大川恭行企画、実験医学 2021年9月号 Vol.39 No.14
- 10) M. Honda, et al., Nat Commun. 2021 Jul 20;12(1):4416.
- 11) J. Shou, et al., iScience. 2021 Jul 9;24(8):102832.
- 12) E. Dai, et al., Mol Cancer. 2021 Dec 20;20(1):171.
- 13) K. Nepali, J. P. Liou, J Biomed Sci. 2021 Apr 12;28(1):27.
- 14) National Institutes of Health, <https://commonfund.nih.gov/4dnucleome>
- 15) L. Qin, et al., Front Chem. 2022 Aug 1;10:934337., Y. Fang, et al., J Med Chem. 2022 Sep 8;65(17):11454-11477.
- 16) X. Sun, et al., Signal Transduct Target Ther. 2019 Dec 24;4:64.
- 17) M. Schapira, et al., Nat Rev Drug Discov. 2019 Dec;18(12):949-963.

- 18) J. Sonoda, et al., Horm Mol Biol Clin Investig. 2017 May 19;30(2):/j/hmbci.2017.30.issue-2/hmbci-2017-0002/hmbci-2017-0002.xml, A. Mahipal, et al., Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Nov;155:103091.
- 19) D. M. Freed, et al., Cell. 2017 Oct 19;171(3):683-695.e18.
- 20) M. Akiyama, et al., Angew Chem Int Ed Engl. 2021 Oct 11;60(42):22745-22752.
- 21) Y. Fujita, et al., Sci Adv. 2022 Jan 7;8(1):eabj1793.

4章

- 1) T. Ito, et al., Science. 2010 Mar 12;327(5971):1345-1350.
- 2) Y. Ihoh, et al., J Am Chem Soc. 2010 Apr 28;132(16):5820-5826.
- 3) 科学技術振興機構研究開発戦略センター、「研究力強化のための大学・国研における研究システムの国際ベンチマーク」、2019年8月、CRDS-FY2019-RR-03、
<https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2019-RR-03.html>
- 4) 科学技術振興機構研究開発戦略センター、「近年のイノベーション事例から見るバイオベンチャーとイノベーションエコシステム」、2021年7月、CRDS-FY2021-RR-02、
<https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2021-RR-02.html>
- 5) 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム、<https://ihec-epigenomes.org/>, 国際ヒトエピゲノムコンソーシアム日本チーム、<http://crest-ihec.jp/index.html>
- 6) National Institutes of Health, <https://commonfund.nih.gov/4dnucleome>
- 7) LifeTime Initiative, <https://lifetime-initiative.eu/>
- 8) 飯田香緒里他、YAKUGAKU ZASSHI 141,877-886 (2021)、産学協働スクリーニングコンソーシアム、DISC会員企業がアカデミアに求めていること、<https://www.id3disc.jp/2022/02/220208.html>、日本医療研究開発機構、AMED Pickup (2022年1月号)、
<https://www.amed.go.jp/content/000092016.pdf>
- 9) 日本医療研究開発機構プレスリリース、医薬品シーズ開発を進めるアカデミアと医薬品実用化に携わる企業有識者による意見交換の場「アカデミア医薬品シーズ開発推進会議 (AMED-FLuX)」がスタートします—AMED支援課題の早期実用化に向けた創薬プロセスの適正化と加速を目指して—、
https://www.amed.go.jp/news/release_20210409-03.html
- 10) 内閣官房、健康・医療戦略推進本部、
https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousenryaku/r030601vaccine_kaihatu.pdf、濱田雅宏、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、2021年52巻8号 p. 631-633
- 11) 日本医療研究開発機構、創薬ベンチャーエコシステム強化事業、
<https://www.amed.go.jp/program/list/19/02/005.html>
- 12) 経済産業省、令和5年度経済産業省関連予算案等の概要、
https://www.meti.go.jp/main/yosan/yosan_fy2023/index.html

付録1 検討の経緯

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）では、2021年度の戦略スコープ検討委員会において、戦略プロポーザルを作成すべきテーマの候補として、本テーマを選定し、検討チームを発足させた。本検討チームは2021年6月から活動を開始し、有識者インタビューやワークショップを開催し、本テーマの研究開発状況の把握や研究課題・方向性の議論を深めてきた。CRDSでは以上の調査・分析の結果と、ワークショップにおける議論などを踏まえて、本戦略プロポーザルを発行するに至った。

以下に、有識者インタビューとワークショップの概要を記す。（所属、役職などは、インタビューまたはワークショップ開催時のもの）

付録1.1 有識者インタビュー

本戦略プロポーザルの作成にあたり、研究内容や推進体制、研究シーズなどについて意見を聴取するため、関連する研究領域に高い専門性を有する識者への個別インタビューを実施した。それを踏まえ、下記のワークショップを設計した。

（五十音順、敬称略、所属は実施時点）

岩間 厚志	（東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター）
牛島 俊和	（国立がんセンター研究所）
大川 恭行	（九州大学生体防御医学研究所トランスオミクス医学研究センター）
岡野 栄之	（慶應義塾大学医学部）
落合 博	（広島大学大学院統合生命科学研究科）
河野 智	（エーザイ株式会社 オンコロジービジネスグループ ディスカバリー筑波研究部）
小泉 智信	（アステラス製薬株式会社、東北大学）
齊藤 博英	（京都大学iPS細胞研究所）
佐々木 裕之	（九州大学生体防御医学研究所）
山東 信介	（東京大学大学院工学系研究科）
柴 祐司	（信州大学先鋭領域融合研究群）
杉山 弘	（京都大学大学院理学研究科）
関 雅史	（エーザイ株式会社 オンコロジービジネスグループ ディスカバリー筑波研究部）
鈴木 孝禎	（大阪大学産業科学研究所）
玉井 克人	（大阪大学大学院医学系研究科）
中川 俊人	（中外製薬株式会社研究本部）
中島 欽一	（九州大学大学院医学研究院）
中辻 憲夫	（一般財団法人中辻創智社、元京都大学）
深水 昭吉	（筑波大学生存ダイナミクス研究センター）
藤田 恭之	（京都大学大学院医学研究科）
三浦 正幸	（東京大学大学院薬学系研究科）
三成 寿作	（京都大学iPS細胞研究所）
八木田 和弘	（京都府立医科大学大学院医学研究科）

八代 嘉美 (神奈川県立保健福祉大学)
山田 泰広 (東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター)

付録1.2 JST CRDS 科学技術未来戦略ワークショップ

「個々の細胞がもつ潜在力の解明を通じた分子ベースの創薬、細胞利用技術シーズの創出」

【日時】2022年3月21日(月・祝) 10:00～15:00

【場所】オンラインZoom開催

【プログラム】

(敬称略、所属は実施時点)

■開会挨拶

谷口 維紹 (JST CRDS 上席フェロー、東京大学)

■趣旨説明、事務連絡

中村 輝郎 (JST CRDS)

■話題提供_1

落合 博 (広島大学大学院統合生命科学研究科)

大川 恭行 (九州大学生体防御医学研究所トランスオミクス医学研究センター)

山田 泰広 (東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター)

岩間 厚志 (東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター)

岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部)

齊藤 博英 (京都大学iPS細胞研究所)

鈴木 孝禎 (大阪大学産業科学研究所)

東 信介 (東京大学大学院工学系研究科)

■話題提供_2

小泉 智信 (アステラス製薬株式会社、東北大学)

三成 寿作 (京都大学iPS細胞研究所)

■総合討論

ファシリテーター 岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部)

■閉会挨拶

永井 良三 (JST CRDS 上席フェロー、自治医科大学)

付録2 国内外の状況

1) 海外の状況

海外で、細胞の潜在力の制御に重点を置いた大型プロジェクトや、政策的なイニシアティブは見受けられない。しかし、本戦略プロポーザルの基盤的な部分と関係する大型プロジェクトとして、Human Cell Atlasという国際的な研究ネットワークが存在する。

【Human Cell Atlas (HCA)、2016～】

ヒト (Human) を構成する全身の様々な細胞 (Cell) の包括的な参照マップ (Atlas) を作り、ヒトの生理的状態の理解および疾患の診断・モニタリング・治療の基盤とすることを旨とした、国際的な研究ネットワークである。2016年に米国の研究者を中心に提唱され、以降、ネットワークは拡大を続け、いまや世界83国 (日本も参画)、2,300人以上のメンバーで構成される巨大な研究コミュニティが形成されている。HCAの具体的な活動目標は次の通りである。

- ・すべての細胞タイプ (例えば、免疫細胞、神経細胞) やサブタイプのカタログを作る。
- ・各々の細胞タイプを組織内および体内の各々の位置にマッピングする。
- ・細胞の状態を区別する (例えば、病原体と遭遇していないナイーブ免疫細胞と細菌と遭遇して活性化された免疫細胞型との比較)。
- ・活性化や分化などの移行における細胞の重要な特徴の抽出。
- ・細胞系譜のトレース (例えば、骨髄中の幹細胞から機能的な赤血球までをトレースする)。

HCAは、参画メンバーがそれぞれ自国或いは所属する地域 (EU) から研究資金を獲得した上で参加メンバー間で役割分担をしつつ協調的に研究が推進される。主な資金提供組織は、米CHAN ZUCK-ERBERG Initiative (Ancestry Networks、Pediatric Networks、Seed Networksの3つのプロジェクト)、英Medical Research Council、英Wellcome財団、スウェーデンSciLifeLab、仏INSERMである。

HCAが始まってから約7年が経過し、例えば免疫細胞や神経細胞をはじめとして、様々な細胞タイプやサブタイプが存在することが次々と明らかになってきた。また、生体内で細胞の状態は一定ではなく、細胞の置かれた環境次第で細胞が異なるサブタイプへと変化することも見出され、ヒトの生理的状態の維持、疾患発症・重症化・再発などの背景には、それら細胞サブタイプの変化が関係している可能性が高い。細胞サブタイプを人為的に操作することによる疾患予防・治療、というコンセプトがこれから重要になるものと考えられ、本戦略プロポーザルで提言する、細胞の潜在力の制御に向けた研究開発戦略は、HCAで構築されつつある研究基盤を活用し、疾患予防・治療へと進めるものであると言える。

【The Human BioMolecular Atlas Program (HuBMAP)、2018～】

NIHのCommon Fundによる、ヒトの組織の機能的な地図化を目指した技術開発とデータベース構築、医学研究の推進を支援する研究プログラムである。具体的には、次の5つの柱で構成される。

- ・複数の種類の生体分子を定量化した、高分解能の空間組織地図を構築するための、次世代技術/ツール開発の加速
- ・バリデーションの取れたハイコンテンツ&ハイスループットなイメージング&オミクス技術を活用し、基礎的な3次元組織地図を構築
- ・イメージング&オミクスを統合化&可視化&モデル化し、多次元地図の構築を可能にする斬新なアプローチ開発を実現するための、国際的な研究者コミュニティがアクセスし使い易いオープンなデータプラットフォームを構築

- ・他の資金配分機関、研究事業、バイオメディカル研究者コミュニティとの協調と協力を進め、ヒトの身体を細胞解像度で地図化するアーキテクチャとツールを構築
- ・ライフコースや健康～疾患などにおける個体や生体組織の連続的な変化を明らかにするために、本プロジェクトで構築するリソースの価値を証明する研究プロジェクトの支援

【その他、本戦略プロポーザルと部分的に関係する海外の研究】

本戦略プロポーザルで掲げる「細胞制御」について、正面から掲げる大型プロジェクトは海外では見受けられない。むしろ、様々なライフサイエンス系の大型プロジェクトの、構成要素の1つとしてそれぞれ組み込まれる形で研究が進められている。例えば、米国・欧州各国とも、「脳」と「がん」についてはいずれの国々でも大型プロジェクトが進められている。例えば「脳」では、代表的なところではオプトジェネティクス技術の改良が今も続けられているが、同技術は本戦略プロポーザルとも関係する。「がん」では、世界中でがん細胞を標的とした創薬研究が進められており、その方向性の1つとして、がん細胞をどのように制御するか、が重要な課題として位置付けられている。

以上のような状況であるため、例えば疾患の種類にこだわらず、「細胞制御」に着目した研究を推進することで、特定の疾患の制御・創薬とは多少の距離感が出てしまうかもしれないが、逆に根本的に新たなコンセプトの「細胞制御」手法の創出が期待され、急がば回れで創薬においても大きなインパクトにつながると期待される。

2) 国内の状況

国内で、細胞の潜在力の制御に重点を置いた大型プロジェクトや、政策的なイニシアティブは見受けられない。しかし、研究開発の方向性が関係する大型プロジェクトが複数存在する。

JST-CREST「分子技術」では、創薬、ライフサイエンス領域に限定せず、様々分子の設計、合成で成果が得られ、創薬シーズや生体分子の特異的標識プローブなどが創製された。本戦略プロポーザルでは、それら知見を活かしながら、創薬、細胞制御技術のシーズ創製に資する分子モダリティのすそ野を更に拡充する取り組みを行う。

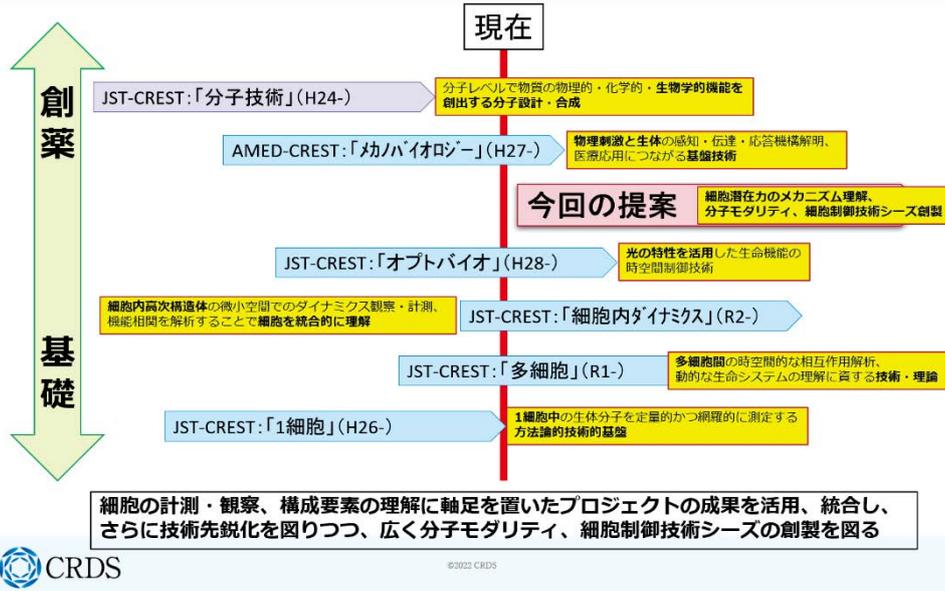
JST-CREST/さきがけ事業において、「一細胞」「多細胞」「細胞内ダイナミクス」と、主に計測・観察に軸足を置いたプロジェクトが進められてきた。それらプロジェクトからは、数多くの日本発の優れた計測技術が創出されており、本戦略プロポーザルで提案する研究開発戦略において、それらを最大限活用・統合を図りつつ、更なる技術先鋭化も実施する。

制御技術の観点からは、JST-CREST/さきがけ事業「オプトバイオロジー」領域が存在するが、こちらはオプトジェネティクスにほぼ限定した制御技術開発・活用に軸足を置いている。本戦略プロポーザルで提案する研究開発戦略では、オプトジェネティクスに限定することなく幅広い細胞制御技術を企図している。

細胞状態制御に関する生命科学的アプローチの観点からは、AMED-CREST「メカノバイオロジー」領域が存在するが、こちらは細胞に対する物理刺激に伴うバイオロジーの理解に特化した領域である。物理刺激は細胞状態を制御する上で関連するパラメーターの1つであるが、他にも様々な刺激が細胞状態制御に関係する。「メカノバイオロジー」領域で得られた成果を取り込んだ上で、本戦略プロポーザルで提案する研究開発戦略の推進が重要である。

本戦略プロポーザルと関係する既存の国家プロジェクトを付録図2-1に示す。

国内の関連プロジェクトとの関係



付録図 2-1 国内の関連プロジェクトとの関係

付録3 専門用語説明

エピジェネティクス

DNA塩基配列ではなく、DNA塩基配列などへの修飾による遺伝子発現や表現型を研究する分野。ゲノム上の遺伝子を選択的に活性化あるいは不活性化する仕組みとして、ヒストンの修飾ではアセチル化による転写の活性化、メチル化による転写の活性化と抑制があり、DNA自体の修飾ではメチル化による転写の抑制がある。これらは発生から老化・各種疾患にいたるまでの生命活動全般に幅広く関係する。

オミクス

生体中に存在する分子全体を網羅的に研究する分野。遺伝子を対象とするゲノミクス、転写物（mRNA）を対象とするトランスクリプトミクス、タンパク質を対象とするプロテオミクス、代謝物を対象とするメタボロミクスなどがある。近年、計測技術が急速に高度化し、各階層におけるオミクスデータが大量に得られつつある。

ケミカル・バイオロジー

化学的な手法を駆使して生命現象の解明を目指す分野。広義には有機化学を基礎とした生命科学研究であり、核酸やタンパク質などの生体高分子と特異的に作用する化合物を開発し、生体高分子やリガンドの機能解明や制御を目指す。蛍光プローブなどの研究ツール、医薬品、診断薬、センサー、農薬など有用な化合物の開発につながる。

細胞運命

細胞内外の様々な要因で決定づけられる細胞分化の方向性。細胞外からのシグナルや内的要因によって変動する遺伝子の発現パターンによって決定される。

ダイレクト・リプログラミング

iPSなどの多能性幹細胞を介さずに、体細胞を別の系統の体細胞へと分化誘導させること。例えば繊維芽細胞から神経細胞への分化誘導など。誘導したい細胞に特徴的な転写因子群を強制発現させることで可能としてきた。近年では、化合物を使ったケミカル・ダイレクト・リプログラミングや生体内でダイレクト・リプログラミングを可能にする技術の開発も行われている。

本戦略プロポーザルで頻用する重要用語「細胞の潜在力」「モダリティ」の定義について、再掲する。

付録表 1-1 本戦略プロポーザルにおける用語の定義（表 1-1 の再掲）

【定義①】 細胞の潜在力	細胞が遺伝情報の発現パターンを変化させることによって、異なる機能、性質を示す細胞に変化したり、恒常性を維持したりすることができる能力を意味する。既に、体細胞からiPS細胞へのリプログラミング技術などの例もある ¹⁾ 。
【定義②】 モダリティ	分野・業界によって使われ方が異なるが、医薬品については創薬基盤技術に基づいた分類を表現する用語。低分子医薬品、中分子医薬品、ペプチド医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品、細胞医薬品などがモダリティの例であり、部分的に重複したりさらに細分化したりする場合も多い。

作成メンバー

総括責任者	谷口 維紹	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
総括責任者	永井 良三	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
リーダー	中村 輝郎	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
メンバー	小泉 聡司	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	辻 真博	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	丹羽 一	主任専門員	(戦略研究推進部)

戦略プロポーザル

CRDS-FY2022-SP-05

細胞制御技術

—細胞の潜在力を引き出す分子モダリティのシーズ創出—

STRATEGIC PROPOSAL

Basic technologies for the regulation of cell functions

-Discovering seeds of new chemical modality towards drawing out the cell's potentials-

令和 5 年 3 月 March 2023

ISBN 978-4-88890-828-3

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。

著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

This publication is protected by copyright law and international treaties.

No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.

Any quotations must be appropriately acknowledged.

If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY



CRDS

<https://www.jst.go.jp/crds/>