

# 新たなライフサイエンス研究の構築と展開

—第4期科学技術基本計画におけるライフサイエンス研究の基本的方向—

(中間とりまとめ)

平成21年12月7日

ライフサイエンス委員会

# 目 次

はじめに	・・・	2
I. 現状認識	・・・	3
1 我が国のライフサイエンス研究の動向		
2 グローバルなライフサイエンス研究の進捗		
II. 新たなライフサイエンス研究の構築と展開	・・・	7
1 今後のライフサイエンス研究の基本的方向		
2 研究基盤		
2-1 バイオリソース		
2-2 ライフサイエンス統合データベース		
2-3 最先端計測・分析設備基盤		
2-4 創薬・医療技術支援基盤		
3 研究環境・体制		
4 ライフサイエンス研究の展開		
4-1 新たなライフサイエンス研究の潮流と重要研究課題		
4-2 適切な予算措置		
ライフサイエンス委員会の構成員及び審議の経過	・・・	23
参考資料	・・・	26

## はじめに

今、ライフサイエンス研究の新たな展開を切り開く時期に来ている。

21世紀は「生命の世紀」と言われ、第2期科学技術基本計画（平成13年3月閣議決定）以降、ライフサイエンス研究には多額の重点投資が行われてきた。第4期科学技術基本計画の検討は、政府全体の科学技術投資戦略の新たな方向性を定め、今後のライフサイエンス研究の行方を左右する重要な方針決定となる。また、本年9月に新政権が発足し、同月に開かれた「国連気候変動サミット」の鳩山総理演説で「全ての主要国による意欲的な削減目標の合意を前提として、温室効果ガスを2020年までに1990年比で25%削減する」という目標を掲げた。これにより、低炭素社会の実現に向けた革新的な環境・エネルギー技術開発の重要性が飛躍的に高まっている。このような状況のなか、ライフサイエンス研究のどのような研究領域に今後重点をおくのか、今それが問われている。

本委員会では、上述の問題意識のもと、第4期科学技術基本計画におけるライフサイエンス研究の基本的方向について審議検討を重ね、ここに「中間とりまとめ」を行うに至った。すなわち、ライフサイエンス研究は、国民の健康長寿や低炭素社会の実現、新興・再興感染症への対応、食の安全の確保等の国民の安全確保に資するとともに、食料自給率向上や医薬品・医療機器等の産業競争力強化、新産業創出を図る上で重要な科学技術であること。これは新政権の基本方針（平成21年9月16日）にて示された「人の命を大切にす社会の実現」、「医療・介護・環境など新たな分野における産業と雇用の創出による内需主導型の経済成長の実現」に合致するものである。このため、現在のライフサイエンス研究の進捗と課題を明確にした上で、グローバルな視点でライフサイエンス研究の新たな展開を切り開くべく重点的な投資を行っていくことが必要との結論を得た。

今後は、この「中間とりまとめ」を総合科学技術会議などの関係機関における検討に適切に反映されるよう提言していくとともに、今後の重要研究課題の更なる検討など「中間とりまとめ」で検討課題とされた事項の審議検討を進めていく。そして、何よりも、国、大学等（大学及び大学共同利用機関をいう。）、研究機関、産業界等のライフサイエンス関係者は、我が国のライフサイエンス研究が現在大きな分岐点に差し掛かっていることを認識の上、今一度、ライフサイエンス研究の今後の方向について議論を惹起して頂きたい。

## I. 現状認識

### 1 我が国のライフサイエンス研究の動向

#### (社会・国民のニーズや期待)

現在、地球規模の気候変動に伴う自然災害の多発、食料・水利用の不安定化など地球温暖化による様々な環境影響、新型インフルエンザなど新興・再興感染症の蔓延が指摘され、こうした問題の解決に向けて国際的な関心が高まっている。このため、植物研究をはじめとする食料問題、水資源問題の解決に資する研究や免疫システムを基盤とした感染症対策に資する研究が重要となっている。

また、世界規模での資源・エネルギーの需要増加に伴い、世界的な資源獲得競争が激化しており、地球生態系の保全と低炭素社会の実現を目指した、ライフサイエンス研究の重要性が一層高まっている。

我が国では、世界に類を見ない速さで少子高齢化が進みつつあると同時に、社会の多様化・複雑化が進んでおり、国民の生活の質（QOL）向上や医療・福祉等の問題への適切な対応が求められている。健康長寿社会の実現に向けて、心に問題を抱える人の著しい増加<sup>1</sup>に対応する精神医学の研究、加齢に伴って生命維持機構に異常をきたす免疫疾患や代謝疾患、がんの克服のための研究、事故等で失われた生体機能の修復等を目指した再生医学研究、神経疾患<sup>1</sup>の病態解明に向けた脳科学研究、「個人差」に着目した医療の実現に向けた研究などがその重要性を増している。また、再生医学研究のみならず、人から提供された臓器の安全性確保や安定な受容に向けた臓器移植医療の研究は健康長寿社会の実現に重要である。

このように、ライフサイエンス研究は、国民の健康長寿や低炭素社会の実現、新興・再興感染症への対応、食の安全の確保等の国民の安全確保に資するとともに、また、食料自給率向上や医薬品・医療機器等の産業競争力強化、新産業創出を図る上で重要な科学技術として、そのニーズや期待は高まっている。

#### (我が国のライフサイエンス研究の動向)

21世紀は「生命の世紀」と言われている。上述のニーズや期待を背景として、我が国では、第2期科学技術基本計画に続く第3期科学技術基本計画（平成18年3月閣議決定）において、「ライフサイエンス」を重点推進4分野の1つとして位置付け、これまで重点的な財政措置が行われてきている<sup>2</sup>。この間、分野別推進戦略（平成18年3月総合科学技術会議）に沿ってライフサイエンス研究が着実に進められ、世界をリードする多くの研究成果を挙げてきている。

例えば、京都大学山中伸弥教授らの研究グループが発表したマウスiPS細胞（人工多能性幹細胞）の樹立（平成18年8月）及びヒトiPS細胞の樹立（平成19年11月）は、学術的にも新たな領域を切り開いただけでなく、再生医療や創薬開発、疾患研究

<sup>1</sup> 我が国において、認知症とされる人は約170万人、うつ病等を含む気分障害は約90万人、パーキンソン病は約15万人、自殺者の数は毎年3万人以上とされ、大きな社会問題となっている。

<sup>2</sup> 政府全体のライフサイエンス予算：平成18年度当初予算3,154億円（17.8%）→平成21年度当初予算3,461億円（20.4%）。（ ）内は、分野別予算総額に占めるライフサイエンス予算の割合。

文部科学省のライフサイエンス予算：平成18年度当初予算684億円→平成21年度当初予算711億円

への応用も期待される我が国発の画期的な研究成果であった。全米科学協会（A A A S<sup>3</sup>）刊行の科学誌「Science」は、毎年末に公表する世界の画期的な科学研究成果のトップ10（Science Breakthrough of the Year）のなかで、我が国の研究グループが重要な貢献をした研究成果を上位に取り上げている（「ヒトの遺伝的多様性の解明の進展（平成19年1位）」、「iPS細胞の樹立（平成19年2位）」及び「細胞の初期化（平成20年1位）」など）。この他にも、ヒトの遺伝的多様性の解明によるゲノムワイド関連解析の発展や、ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）技術に代表されるライフサイエンスと機械工学等との融合による進展、霊長類の遺伝子改変モデル動物の作出など多くの研究進展が見られている。また、近年の計測・分析技術の目覚ましい進歩により、ライフサイエンスは数学や情報科学などの数理計算科学との連携の重要性が増し、システムバイオロジーなどといった新たな研究領域の創出、研究の新しいパラダイムが起こりつつある。

その一方で、健康長寿社会の実現のための介護（支援）機器や医療機器の開発に向けた医工連携の更なる推進、食料問題の解決を目指したGMO<sup>4</sup>の研究や新興・再興感染症の研究を進めていくための国民理解の促進などの課題が一層顕在化してきている。

#### （医薬品・医療機器等の実用化に向けた動向）

これまでに我が国のライフサイエンス研究には多額の重点投資が行われ、これにより多彩な基礎研究シーズが生まれている。また、医薬品・医療機器産業に関しては、医療費の拡大とその抑制が課題となっているなかにあっても、高齢化などに伴い、今後、世界的な市場規模は拡大していくことが予想されている。その一方で、世界の医薬品市場に占める我が国のシェアは、国別では米国に次いで第2位であるが減少傾向にある。加えて、製薬業界では医薬品売上げ上位の品目の特許期限切れが迫っており（いわゆる「2010年問題」）、今後有望な医薬品開発の強化が求められている。現在の医薬品開発は、これまでの低分子医薬品の開発に加えて、バイオ医薬品の開発重要性が増しており、開発過程で時間・コスト・戦略性・アライアンスが大きく必要とされるこの分野において、我が国の開発は伸び悩んでいる。また、医療機器開発においても貿易収支は悪化傾向にあり、特に治療用の医療機器の国際競争力が弱い。

このため、現在の世界的な同時不況のなかで、医薬品・医療機器産業のような新たな市場・産業の創出・拡大が見込まれる分野への重点的な取組が求められている。府省の縦割りを打破し一体的かつ横断的に、革新的な研究シーズの実用化に向け集中的・集約的に投資し、質の高い医療・福祉サービスの提供、新たな産業の創出などの形で社会・経済に早急に還元していくことが急務であると言える。

#### （低炭素社会の実現、食料問題の解決等に向けた動向）

本年9月の「国連気候変動サミット」の鳩山総理演説で、我が国は「全ての主要国による意欲的な削減目標の合意を前提として、温室効果ガスを2020年までに1990年

<sup>3</sup> The American Association for the Advancement of Science

<sup>4</sup> Genetically Modified Organism：遺伝子組換え生物

比で25%削減する」という目標を掲げた。低炭素社会の実現に向けたライフサイエンス研究としては、現在バイオエタノールなどの研究が進められているが、これに留まることなく、自然界における炭素循環システムの理解と活用の研究（光合成生物を対象とした研究、有用物質を生産する植物研究など）や、エネルギー変換効率の高い微生物等を用いた環境浄化システムの開発や生産システムに関する研究などを進めていく必要がある。

また、地球規模の気候変動がもたらす環境影響などによる世界的な食料事情の深刻化は、多くを輸入に頼っている我が国<sup>5</sup>では国の安全保障にも影響を与える問題である。諸外国では、この問題の解決策としてGMOの実用化が既に始まっているが、我が国においては、国民目線による受益者側の議論が不十分でGMOに対する社会的受容が十分には進んでいないため、屋外での栽培実験を行う環境が整っていない。また、我が国では、イネの遺伝子解析技術や網羅的な植物代謝物の解析技術など優れた基盤を有しており、実際にDNAマーカーを用いて短期間にイネの新品種が開発されるなどゲノム解析の成果が実用レベルに達しているものの、基礎研究の成果が実用技術に活用されるのは、現時点ではごく一部の植物種に限られている。

## 2 グローバルなライフサイエンス研究の進捗

### （諸外国のライフサイエンス政策）

経済社会のグローバル化の進行、国際的な科学技術協力の進展に鑑みれば、今後のライフサイエンス政策は、国民・社会のニーズ・期待等を踏まえつつ、グローバルな視点で企画・立案する必要がある。

近年、諸外国（米国、欧州、中国など）では、新たな産業の創出が見込まれるライフサイエンス研究に重点投資を行っている。競争力強化に資する基礎研究や革新的な技術に対する支援（ハイリスク研究への支援）などに焦点を当てており、特に、米国オバマ政権では、幹細胞研究に対する連邦政府予算投資の再開やがん研究への重点支援、ゲノム研究の医療への応用をはじめとして、これまで以上に諸外国を圧倒する巨額の予算が投入されている。英国では、平成18年より、「個人」の医療実現を目指した50万人規模のゲノムコホートの構築を進めている。また、科学技術新興国の代表格である中国は、ライフサイエンス研究の重要発展目標として、農業技術の向上や感染症を含む重大な疾病の予防治療技術を取り上げており、毎年ライフサイエンス研究への投資の大幅な拡大を図り、研究の猛烈な追い上げを見せている。シンガポール、韓国、インドなど他のアジア地域の科学技術新興国においても、長期的戦略に基づいた研究拠点施設の整備や国際的な企業・研究機関の誘致、世界トップレベル研究者の招聘、自国出身研究者の呼び戻し政策等を通して、創薬開発やバイオインフォマティクス分野等での発展を遂げている。

---

<sup>5</sup> 我が国の食料自給率は40%。主な先進国と比べると、アメリカ128%、フランス122%、ドイツ84%、英国70%となっており、我が国は主要な先進国の中で最低の水準。

### **（世界的なライフサイエンス研究動向）**

ライフサイエンス研究の世界的な潮流としては、特に、生命現象の理解から制御・合成を目指した分野横断型研究（例えば、エピジェネティクス、代謝、炎症など）の開始や革新的な研究シーズを医療・福祉・産業などに早急に還元していくための研究（目的達成型の橋渡し研究）の強化、「個人」の医療実現を目指した大規模コホートの構築、ライフサイエンス研究の進展に即した生命倫理研究とルール化の適切な検討の実施が挙げられる。

### **（成長戦略と国際競争力強化の必要性）**

このような国際的な政策・研究動向は、健康や医療等の分野へ戦略的な重点投資を行い、この分野での新規市場を獲得することが、今後の「国際競争を制する」と各国とも考えていることに他ならない。諸外国の戦略と比し、これまで以上に我が国の特色や優位性を活かしたライフサイエンス研究推進による成長戦略を具体化し、この分野における国際競争力を強化していくことが求められている。また、アジア諸国で共通した課題や特徴（例えば、人種的な類似性を踏まえた「個人」の医療実現など）等を踏まえて、これらの国との連携強化を図りつつ、我が国が先導した研究を行っていくことも重要である。

## II. 新たなライフサイエンス研究の構築と展開

### 1 今後のライフサイエンス研究の基本的方向

○ライフサイエンス研究の目標は、

- ①生命現象の包括的・統合的理解〔学術的な意義〕
- ②健康長寿社会の実現に資する医学・医療・福祉の発展〔社会への貢献〕
- ③地球規模課題（地球温暖化・気候変動問題、資源・エネルギー問題など）の解決を先導する科学（環境、農業、生物多様性など）の発展〔社会への貢献〕の3本柱と総括できる。

○ライフサイエンス研究の中長期的な学術的展望としては、「遺伝子（ゲノムDNA）→RNA、タンパク質等→細胞→個体→生命」の理解といった個体としての生命現象の解明を目指した研究から、「精神（こころ）」や「地球生態系」の理解などを目指した、より高次かつ統合的な研究へと進んでいくものと考えられる。このような研究の方向等を踏まえて、ライフサイエンス研究は、人文・社会科学の分野も含めた学際的・統合的な生命科学（「総合生命科学」）として研究を構築・発展させていくことが求められる。

○ライフサイエンス研究を国として推進するにあたっては、「重厚な人材育成」、「世界最高水準のライフサイエンス基盤の整備・活用」、「国際的な連携体制の構築」、「科学の成果の社会還元への取組」の4点をその基本的方針とすべきである。

（ライフサイエンス研究の目標）

ライフサイエンス研究の目標は、概して、①生命現象の包括的・統合的理解〔学術的な意義〕、②健康長寿社会の実現に資する医学・医療・福祉の発展〔社会への貢献〕、③地球規模課題（地球温暖化・気候変動問題、資源・エネルギー問題など）の解決を先導する科学（環境、農業、生物多様性など）の発展〔社会への貢献〕の3本柱と総括できる。

（今後のライフサイエンス研究の方向）

世界的な研究動向としては、1990年代に世界の自然科学の主軸が生命科学・基礎医学へと重点化していき、ヒトゲノムのドラフト配列解読完了と時を同じくして「生命の世紀」と呼ばれる21世紀の幕が開けた。今後のライフサイエンス研究の中長期的な学術的展望としては、「遺伝子（ゲノムDNA）→RNA、タンパク質等→細胞→個体→生命」の理解といった個体としての生命現象の解明を目指した研究から、「精神（こころ）」や「地球生態系」の理解などを目指した、より高次かつ統合的な研究へと進んでいくものと考えられる。

また、例えば、健康・医療に関しては、今後、SNP等遺伝情報などの様々なバイオマーカーを活用したオーダーメイド医療や予防医学などの「個人」に着目した医療が実現・本格化していくと考えられ（「21世紀型の個人医療の実現」）、ゲノム研究や疫学研究等、最新の生命科学に関する研究成果をベースとして、医療・健康など出口に活かしていく研究へと一層進んでいくと考えられる。このような研究の進展とともに、倫理的・社会的な課題が重みを増してくる。具体的には、遺伝子操作治療、全ゲ



ノム解読などは、受益者の倫理的・社会的な受容がないと実用化まで進まず、適切な基準（ルール）を設定していくことが極めて重要になってくる。さらに、脳科学の分野では、脳の構造と機能についての知見を学問として究めるとともに、従来の専門分化型の枠組みに縛られることなく、人文・社会科学までも含めた異分野や関連諸領域との連携・融合を積極的に進めながら、人間の総合的理解を目指す「総合的人間科学」の構築を目指すことが期待されている<sup>6</sup>。このような研究の方向等を踏まえて、今後、ライフサイエンス研究は、人文・社会科学の分野も含めた学際的・統合的な生命科学（「総合生命科学」）として研究を構築・発展させていくことが求められる。

研究開発システムについては、研究成果の出口（医療・福祉・環境・農業・産業・生物多様性など）と実施内容の整合性がとれた研究推進の実施システムと俯瞰的なファンディングシステムを構築していくことが重要である。研究初期からの知的財産戦略の重要性、イノベーション（革新）が起こる環境基盤の醸成も重要である。

### （ライフサイエンス研究施策の基本的方針）

ライフサイエンス研究を国として推進するにあたっては、「重厚な人材育成」、「世界最高水準のライフサイエンス基盤の整備・活用」、「国際的な連携体制の構築」、「科学の成果の社会還元への取組」の4点をその基本的方針とすべきである。

「重厚な人材育成」：研究者は無論のこと、研究プロジェクトを技術面で担う技術者や、研究プロジェクトの運営支援を担う科学的知識とマネジメント能力を併せ持つ人材（プログラム・オフィサー等）、研究者と社会との間のコミュニケーションを促進するサイエンスコミュニケーターなど、ライフサイエンス研究に関係する人材全体の重層化を図っていくことが重要である。その際、基本的に研究論文を書いて評価される研究者のみならず、管理・運営、実験技術等のスペシャリストである技術者や、サイエンスコミュニケーターなどが適正に評価されるよう、それぞれの職種に合った評価軸を用意すべきである。大学教員をはじめとする研究者の評価は、研究論文のみならず、教育（若手研究者の育成や活躍できる場（環境）の提供等）、社会への貢献（研究成果の実用化への橋渡し、地域での取組、公共政策の企画・立案（審議会等）への貢献等）をその指標に組み入れていくことが重要である。

また、ライフサイエンス分野は他の分野と比べてポストドクターを多く雇用しているが、その一方で、我が国の産業界等での受け皿は少なく流動性にも乏しい。ライフサイエンス分野の研究者の今後のキャリアパスを構築するためにも、関係府省及び産業界等は、企業と大学等との間の人材交流促進やライフサイエンス分野の新たな市場創出に向けた具体的施策を講じていくことが必要である。

「世界最高水準のライフサイエンス基盤の整備・活用」：世界最高水準のライフサイエンスの情報基盤（データベース）やバイオリソース（生物遺伝資源等の研究用材料）基盤等を有することは、最先端のライフサイエンス研究を実施し、研究ポテンシャルの高さを維持する上で欠かせない。また同時に、どのようなライフサイエンス基盤を有し、国際的な供用や提供体制を構築するかは、ライフサイエンス研究に関する国家

<sup>6</sup> 長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について～総合的人間科学の構築と社会への貢献を目指して～（第1次答申）（平成21年6月23日科学技術・学術審議会）

戦略でもある。

「国際的な連携体制の構築」：近年、国家戦略としての科学技術の重要性が増している。国、研究者コミュニティがこれを認識しつつ、協同して、戦略的に国際的な連携体制を構築していく必要がある。特に、標準化など国際的な規格策定の検討への国の関与が重要である。本委員会や日本学術会議、学協会など適切な場を通して、研究者コミュニティと国や社会との連携体制を確立し、グローバルな対応を戦略的に進めることが重要である。これに関する科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）の支援を期待したい。

「科学の成果の社会還元への取組」：我が国のライフサイエンス研究は基礎研究としてのレベルは米国、欧州等の諸外国と伍しているものの、その成果を社会に還元していく取組に関しては未だ十分とは言えない。GMOや個別化医療に共通した「遺伝子」、「遺伝情報」の利用に対する社会的受容や生命倫理の問題、産学連携の在り方やベンチャー企業が活躍できる環境整備の問題など、科学の成果を社会に還元するための課題を明確にしつつ、国全体としてその克服に向けた取組を進めていく必要がある。関係府省では、これまで「健康研究推進会議」、「革新的創薬等のための官民対話」などの枠組みのもとで、社会への早期還元を目指した取組等を進めてきたところであるが、今後は、新政権のもとでの府省連携の新たな枠組みの設定や、大学等や産業界などの現場やコミュニティレベルでの政策対話や連携促進を具体的に進めていく必要がある。

## 2 研究基盤

○今後のライフサイエンス研究の重要な知的基盤として、

- ①バイオリソース（生物遺伝資源等の研究用材料）
- ②ライフサイエンス統合データベース
- ③最先端計測・分析設備基盤
- ④創薬・医療技術支援基盤

の整備が重要である。

○第4期科学技術基本計画においては、これまで整備してきた知的基盤の一層の質的充実とともに、国内のみならず国際的に貢献できる提供・活用体制を整備していくべきである。このため、ライフサイエンス研究の立場からは「2020年までに世界に貢献するライフサイエンス基盤の質的充実及び提供・活用体制の整備」といった目標を掲げ、国際的な優位性、標準化等に関する戦略性を十分考慮した計画を新たに策定し、同計画のもとで知的基盤の更なる充実を図る必要がある。

（重要な知的基盤）

第3期科学技術基本計画では、知的基盤（生物遺伝資源等の研究用材料、データベース等）の整備について、「2010年に世界最高水準を目指して重点整備を進める」とこととされ、分野別推進戦略及び知的基盤整備計画について（平成19年9月科学技術・学術審議会技術・研究基盤部会）に基づき、計画的な整備を行ってきた。今後のライフサイエンス研究の重要な知的基盤としては、以下のものが挙げられる。

- ①バイオリソース（生物遺伝資源等の研究用材料）
- ②ライフサイエンス統合データベース
- ③最先端計測・分析設備基盤
- ④創薬・医療技術支援基盤

第4期科学技術基本計画においては、これまで整備してきた知的基盤の一層の質的充実とともに、国内のみならず国際的に貢献できる提供・活用体制を整備していくべきである。このため、ライフサイエンス研究の立場からは「2020年までに世界に貢献するライフサイエンス基盤の質的充実及び提供・活用体制の整備」といった目標を掲げ、国際的な優位性、標準化等に関する戦略性を十分考慮した計画を新たに策定し、同計画のもとで知的基盤の更なる充実を図る必要がある。

## 2-1 バイオリソース（生物遺伝資源等の研究用材料）

バイオリソースは、「リサーチリソースなくしてリサーチなし」と言われるように、ライフサイエンス研究の礎となるものである。国としてライフサイエンス研究を進めていく上で必要不可欠な基盤であり、生物多様性の確保を考慮しつつ、継続的かつ戦略的な整備を進めていくことが重要である。個々の研究者や研究室任せではなく、国の施策として、リソースの開発及び一元的な管理を行い、科学材料としての妥当性を検証し、厳格な品質管理を行っていくことが肝要である<sup>7</sup>。これにより、汚染リソースの流通や研究成果の海外散逸などを防止し、我が国のライフサイエンス研究の効率的・効果的な推進を図ることが可能となっている。バイオリソースの特徴は、一度途絶えたら復元することが困難であることにある。このため、国の研究資金等の成果により作出した貴重なバイオリソースの散逸を防止するため、競争的資金等により実施する研究プロジェクトとバイオリソースの中核的機関との早期からの連携を進める。

今後は、米国、欧州、アジア諸国のバイオリソース提供機関との連携も視野に入れて、国内外に広く提供していくための体制整備を強化していく必要がある。その際、MTAの簡素化やワンストップサービスの実現など、リソース使用側に立った取組が重要である。

また、基礎研究領域と実用化に近い領域で取り扱うバイオリソースの連携を深め、相互に「戦略的な整備促進」を図っていくべきである。今後、ヒト細胞の収集・保存・提供の体制強化が一層重要となるが、その際、大学病院等における臨床研究と基礎研究との連携強化も必要となろう。さらに、標準化したバイオリソースの取扱技術の普及を図るため、国は、リソース提供機関が大学等と連携して、バイオリソース取扱技術の教育・研修事業を新たに実施していく施策を検討すべきである。

## 2-2 ライフサイエンス統合データベース

ライフサイエンスデータベースの整備・活用については、統合データベースタスクフォース報告書（平成21年4月総合科学技術会議）にて、世界的にも評価されるデータベースの構築等が進められている一方で、その規模や継続的な利用を視野に入れた

<sup>7</sup> 寄託リソースのうち、細胞の約10%は取り違え、約30%は細菌等による汚染、マウスの約20%は病原微生物の汚染が認められている（理化学研究所バイオリソースセンター調べ）。

体制、活用状況等について更なる取組の必要性が指摘されている。

また、オミックス<sup>8</sup>技術等の急速な進展により、近年、ライフサイエンス研究から膨大な試料付随情報が得られるようになってきている。これら膨大な生命情報をどのように処理し、読み解くか、といったバイオインフォマティクス（生命情報科学）及びこれを扱う人材の重要性が指摘され続けている。

公的な研究資金で得られたデータの共有化、データベースの統合化とその積極的な利活用（データ駆動型の研究）は、今後のライフサイエンス研究全体が発展していく上で必要不可欠なものである。平成 23 年度から J S T にて、「統合データベースセンター（仮称）」を設置することになっており、現在、J S T においてその具体化の検討が行われている。データベース基盤の構築・統合・活用にあたっては、産業界を含めたデータベース利用者の視点に立った取組と遺伝情報を取り扱う際の適切な管理の在り方についての検討が重要である。そのためには国のライフサイエンス研究資金等で新たに構築されるデータベースと「統合データベースセンター（仮称）」との早期からの連携等を進め、データ生産者が利用者の視点も踏まえた取組を円滑に進められるようにしていく必要がある。さらに、国際的な貢献を視野に入れた戦略的な整備とグローバルな連携体制の構築を進める必要がある。

また、バイオインフォマティクスの分野は、データ処理・解析等の情報科学研究とシーケンシング等の実験・計測による生命科学研究が一体的・融合的に行われることが重要で、このため、ドライ（情報科学研究）とウェット（実験・計測による生命科学研究）の双方を扱える人材の育成が急務である。このようなファンディング機能の充実を図るとともに、大学等又は研究機関において、これらが一体となって人材育成を行える場を提供することが必要であろう。大学等には、バイオインフォマティクスを教授する専攻等の設置検討を期待したい。

### 2-3 最先端計測・分析設備基盤

近年、先端光科学やナノ科学等の遺伝子、タンパク質、細胞、器官レベルでの応用により、生体関連の計測・分析技術の進展が目覚ましい。NMR<sup>9</sup>装置、放射光施設（SPring-8 など）、X線自由電子レーザー（XFEL）、MRI<sup>10</sup>施設、スーパーコンピュータなどに加え、次世代シーケンサーや最先端的なイメージング機器を含めた生命動態の定量化に関する最先端計測・分析設備等を国としていち早く整備することは、今後のライフサイエンス研究を国際的に先導できるか否かを定める前提条件になっている。このため、国として、これら計測・分析設備等を備える中核的機関をライフサイエンス研究の異分野横断的研究拠点として整備し、新たな次世代技術の創生とともに、先端基盤を我が国全体で最大限有効に利活用できる体制構築を進めていくことが重要である。その際、中核的な拠点と大学等や産業界などとの連携により技術開発等を行う、我が国全体としての体制づくりが必要である。現在の米国、欧州等の状況を踏まえて、今後、どのような最先端計測・分析設備を重点的に整備・開発すべきか、

<sup>8</sup> 遺伝子の発現からタンパク質生成、細胞内の代謝、表現形等、生物の体の中にある分子全体や機能・表現を網羅的に調べる研究。

<sup>9</sup> Nuclear Magnetic Resonance：核磁気共鳴

<sup>10</sup> Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴画像

これらの計測設備等を効果的に活用する技術基盤や共用体制をどのように発展・維持・継承していくべきか検討を深める必要がある。さらに、最先端計測・分析設備の開発にあたっては、国内研究の需要に留まることなく諸外国への波及効果など戦略的な展開を同時に検討すべきである。

#### 2-4 創薬・医療技術支援基盤

上述の最先端計測・分析設備の整備に加えて、近年、国の研究資金により化合物ライブラリーの整備、イメージング技術・アッセイ技術の開発など、創薬プロセスや医療の現場で活用可能な技術基盤が整備されつつある。創薬・医療技術シーズを着実に迅速に医薬品等に結び付けられるよう、大学等や産業界などの意見を踏まえながら、このようなポテンシャルを有効に活用して、我が国全体としての創薬・医療技術支援体制を構築し、外部供用していく基盤を整備していくべきである。

### 3 研究環境・体制

○世界のライフサイエンス研究が熾烈な競争を繰り広げている現在、我が国は、自らの優位性、国内の競争と協調を重視しながら、グローバルな視点で国際競争力のある研究推進体制を構築しなければならない。このため、大学、大学共同利用機関及び理化学研究所等との間で、様々なレベルでの有機的な研究連携を構築していかなければならない。また、理化学研究所の研究基盤等と大学や大学共同利用機関の教育研究ポテンシャルを一体的に活用した人材育成の場の設置も検討していくべきである。

○橋渡し研究・臨床研究の推進については、これに従事する人材の確保を進め、また臨床現場における医薬品等の開発に対するインセンティブ向上を図るとともに、開発早期からの開発戦略策定や実用化に向けた産学連携等を強力に進めていくことが重要である。

新規性の高い革新的医薬品・医療機器の開発段階における規制側の課題については、研究機関の有する安全性・有効性に関する科学的データを、開発と並行して、規制当局に提供していくことにより、規制側の安全性・有効性評価に関する科学的実証データを充実させ、審査システムへ貢献していくことが必要である。

ベンチャー企業に関しては、今後、民間資金がハイリスク研究へ供給されるような投資環境の改善や、ベンチャー企業の積極的参加による産学間の技術移転を進める中期的視野を持った支援施策の充実など関係府省等は具体的施策を講じていくことが必要である。

○地球生態系の保全、低炭素社会の実現に向けたグリーンテクノロジーなどを推進する研究環境や体制を強化していく必要がある。例えば、GMOの研究やゲノム育種など遺伝子操作等の技術に対する国民理解の増進が重要となっている。また、研究面の体制に関しては、関係府省の連携を図り、基礎研究から実用化を目指した研究への橋渡しを強化していくことが重要である。

○上述のほか、研究開発早期からの国際的な知的財産戦略の構築と広くイノベーションが創出される環境の醸成、ライフサイエンス研究の進捗に応じた倫理基準の整備、多様な資金源によるライフサイエンス研究の振興、科学技術ステークホルダーの一層の成熟化と機能分化等が重要である。

#### (我が国全体での研究推進体制の構築)

世界のライフサイエンス研究が熾烈な競争を繰り広げている現在、我が国は、先に述べた「ライフサイエンス研究施策の基本的方針」を踏まえて、自らの優位性、国内の競争と協調を重視しながら、グローバルな視点で国際競争力のある研究推進体制を構築しなければならない。このため、大学、大学共同利用機関及び理化学研究所等との間で、様々なレベル（研究者間・組織間、ネットワーク型、拠点型など研究領域の特性に応じたレベル）での有機的な研究連携を構築していかなければならない。また、理化学研究所の研究基盤等と大学や大学共同利用機関の教育研究ポテンシャルを一体的に活用した人材育成の場の設置も検討していくべきである。

なお、本検討に際しては、「学術分科会研究環境基盤部会学術研究の大型プロジェクトに関する作業部会」における審議状況等も踏まえ、学術研究に関する研究者コミュニティにおける検討とも十分整合あるものとしていくことが重要である。

#### (医薬品・医療機器等の実用化に向けた研究環境・体制の整備)

橋渡し研究・臨床研究の推進については、健康研究推進戦略（平成21年7月健康研究推進会議）が策定されるなど府省の枠を超えた一元的な取組が進みつつある。大学等における革新的な基礎研究の成果を途切れることなく医療として速やかに国民に還元できるよう、まず、橋渡し研究・臨床研究に従事する人材の確保を進める必要がある。また臨床現場における医薬品等の開発に対するインセンティブ向上を図るとともに、開発早期からの開発戦略策定や実用化に向けた産学連携等を強力に進めていくことが重要である。実用化に向けた研究を進めるにあたっては、研究全体を統括するプログラム・オフィサーの役割が重要である。優れた研究者とプログラム・オフィサーが「車の両輪」となって実用化までの道筋を示していくことが有効であり、このような優れた取組事例の共有化と支援を進めていくべきである。

加えて、新規性の高い革新的医薬品・医療機器の開発段階における規制側の課題として、その安全性・有効性を評価する技術が開発・標準化されていないことが挙げられる。このため、研究機関の有する安全性・有効性に関する科学的データを、開発と並行して規制当局に提供していくことにより、規制側の安全性・有効性評価に関する科学的実証データを充実させ、審査システムへ貢献していくことが必要である。

医薬品・医療機器の開発が高度化・複雑化する中で、開発のミドル・ステージにおいて、大学発ベンチャーを含めたバイオベンチャーが果たす役割が大きくなっている。諸外国に目を向けると、近年、米国、欧州で承認されたバイオ医薬品の多くは、ベンチャー企業が開発の先導的役割を果たしている。その一方で、我が国ではハイリスク・ハイリターンな医薬品・医療機器の開発を進めるベンチャー企業等へリスクマネーを供給する環境（ベンチャーキャピタルによる投資環境など）が未だ十分機能していない、主要な製薬企業等との連携も十分に進んでいない、といった課題がある。

今後、民間資金がハイリスク研究へ供給されるような投資環境の改善や、ベンチャー企業の積極的参加により産学間の技術移転を進める中期的視野を持った支援施策の充実など関係府省等は具体的施策を講じていくことが必要である。

また、新型インフルエンザの発生など世界は新興・再興感染症の蔓延の脅威にさらされている。我が国として、感染症の予防や治療、迅速な検査手法の研究開発を進め、このような脅威を克服していくため、感染症研究を進めるための研究環境・体制の整備・促進等（高度の安全性を有する研究施設や国民理解の促進等）を国全体として進めていく必要がある。

#### **（低炭素社会の実現、食料問題の解決等に向けた研究環境・体制の整備）**

地球生態系の保全、低炭素社会の実現に向けたグリーンテクノロジーなどを推進する研究環境や体制を強化していく必要がある。例えば、GMOの研究やゲノム育種など遺伝子操作等の技術に対する国民理解の増進が重要となっている。これに関しては、総合科学技術会議のリーダーシップのもと関係府省、学協会、産業界等がそれぞれの立場から、「食」の安全や環境影響評価、生物多様性の確保に資する科学的取組のほか、新しい技術に対する正確な情報・知識の普及やリスクコミュニケーションの推進など、実用化に向けた取組の社会受容の促進と研究・産業へのフィードバックを進める必要がある。また、研究面の体制に関しては、ゲノム情報を最大限活用して、生産性向上につながる実用形質を効率的に組み合わせる育種技術や、種の壁を越えたDNA導入による有用GMO作物の作出技術の開発が進展していることを踏まえ、関係府省の連携を図り、基礎研究から実用化を目指した研究への橋渡しを強化していくことが重要である。

#### **（知的財産戦略と支援）**

研究開発早期からの国際的な知的財産戦略が重要となっている。研究機関及び研究者は、国際的な知財戦略を意識し国際出願するものを早期に選別できるよう研究開発早期から知財人材と密接に連携してライフサイエンス研究を進めていくことや、知的財産を利用する企業等との協力体制を構築していくことが重要である。国は、研究機関の知財支援体制（コンサルティング、大学等へのライフサイエンス知財人材の配置、国内外の特許出願費用措置等）の構築支援を行っていくことが重要である。

また、研究機関及び研究者は、我が国において広くイノベーションが創出される環境を醸成するため、新しい技術や知見を囲い込むのではなく、研究機関・研究者同士のリサーチツール特許の活用促進（パテントプール、パテントコモنزの形成促進）を進めていくべきである。

#### **（生命倫理）**

ライフサイエンス研究や先進医療の進捗に応じた倫理基準の整備等が今後益々重要となる。例えば、バイオバンクの整備やゲノム情報の解読技術の進展への対応とともに再生医療やBMIが実現する時代の到来を見据え、先んじて課題の抽出を行い、倫理基準の考え方等を整理しておくことが必要である。また、研究実施にあたっては、

問題の性質に応じた対策が適時的確に講じられることが重要であり、研究内容の多様化に伴って、倫理的・法的・社会的観点からの検討が必要なケースが増えてきている。研究者コミュニティにおいては、国との適切な連携のもとで、社会に対し正確で分かり易い情報発信に努めるとともに、国際的な動向も踏まえつつ、学協会などの場を活用して検討のリーダーシップを期待したい。

#### (多様な資金源によるライフサイエンス研究の振興)

多様な資金源によるライフサイエンス研究の振興を図っていくべきである。産業界や慈善団体、個人などから研究機関等への寄付拡大に繋がる施策（寄付税制の拡充など）の検討を進める必要がある。

#### (科学技術ステークホルダー<sup>11</sup>への期待)

日本学術会議、学協会、政策分析・立案機関（JSTCRDSなど）など様々なライフサイエンスに関する科学技術ステークホルダーが存在するが、一層の成熟化と機能強化を期待したい。それぞれの社会的・歴史的背景などをもとに、各ステークホルダーの実績を積んでいくことを通して、適切な機能分化を遂げていくことが望ましい。

学協会等に関しては、学術、研究者コミュニティとしての情報発信を積極的に行うことを期待したい。例えば、中長期的なライフサイエンス研究の振興を図る観点から、研究の状況や課題、今後の展開など国のライフサイエンス政策に対して提言する機能が挙げられる。時には、国の政策に対して批判的な目で学術界の意見を表明していくことや、国の政策や規制を十分に把握した上で学術界から新たな施策を企画・立案し提言していくことは、ライフサイエンス研究の健全な発展を遂げる上で重要である。また、ライフサイエンス研究に関して、国民と国や研究者との間の「情報の非対称性」を埋める役割を期待したい（科学技術コミュニケーション）。JSTCRDSには、洞察力を効かせた調査研究機能の強化を期待したい。行政と密接に連携した体制のもと、調査研究を遂行していく必要がある。

## 4 ライフサイエンス研究の展開

○今後の重要研究課題については、社会・国民のニーズや期待をもとに、ライフサイエンス研究の目標を踏まえて、重要な政策課題とこれに対応するライフサイエンス研究の例を、別添のとおりとりまとめた。また、別添に掲げた研究のなかでも、今後のライフサイエンス研究の方向や新たな潮流等に鑑みて、国を挙げて新たに取り組むべき戦略研究プロジェクトを以下のとおり具体化した。

(1) 生命の統合的理解：「生命動態システム科学研究（仮称）」の推進

(2) 健康長寿社会の実現：「個人」に着目した医療の実現に向けた研究強化

—大規模疫学研究体制の構築—

<sup>11</sup> 科学技術ステークホルダー (Scientific and Technological Stakeholder)：科学技術に関して政策提言を行う機能を持つシンクタンク、日本学術会議、学協会などの科学技術関係の組織であり、国の政策決定に実質的かつ相関的な影響を与えているもの。



### (3) 地球規模課題の解決：低炭素社会の実現に資する生物利用研究の推進

○今後の重要研究課題に対応して、国として重層な科学技術基盤を有しつつ、ライフサイエンス研究を進めていくため、研究領域や特性に応じて、研究や基盤整備の予算を相補的かつ並行的に措置していくことが重要である。大学等や研究開発法人の基盤的な経費（運営費交付金等）の確実な措置は、教育・研究の基礎体力を確保する上で何よりも重要である。

#### 4-1 新たなライフサイエンス研究の潮流と重要研究課題

##### (新たなライフサイエンス研究の潮流)

ライフサイエンス研究は、生命の複雑さが故に、その理解を目指して細分化と専門化が益々進行する一方で、近年、計測・分析技術の飛躍的な進展と相俟って、これまでのゲノムやタンパク質、小分子、細胞などに関する膨大なオミックスデータの解析とともに、その時空間的な動態（ダイナミクス）を、モデルによる数理解析やシミュレーションを通じて理解する新たな研究領域の創出に向かいつつある。

これまでのライフサイエンス研究では、遺伝子や細胞など個々の要素現象を実験により理解することに主眼が置かれていた。最近では、遺伝子発現制御機構からゲノム産物（RNAなど）を包括的に計測し、データを系統的に解析する手法が進展し、実験結果から普遍的な原理を導き出し、生命現象を演繹することが現実的になってきた。さらに、実時間イメージングや先端光学計測技術の目覚ましい進展により、細胞や組織を生きたまま経時的に詳細な解析を行うことが可能となり、生命らしさを有する複雑な現象の制御過程に関する時系列データや高分解能の空間的データを定量的に得ることが可能となりつつある。例えば、免疫担当細胞のように生体内を移動・循環する細胞の動態を実時間で捉えることが可能となってきた。これにより、従来の分子生物学研究のみでは困難であった「刻々と変化する生命現象の動態」の解明に迫るシステム科学研究の展開が期待されている。このように先端的な分子生物学研究をベースに、進展の著しい計測・分析科学や数学、物理学、情報・計算科学との融合が生み出す新しい研究潮流である「生命を動的システムとして理解し、操作するライフサイエンス」が始まろうとしている。

##### (今後の重要研究課題)

今後の重要研究課題については、社会・国民のニーズや期待をもとに、ライフサイエンス研究の目標（①生命現象の包括的・統合的理解、②健康長寿社会の実現に資する医学・医療・福祉の発展、③地球規模課題の解決を先導する科学の発展）を踏まえて、重要な政策課題とこれに対応するライフサイエンス研究の例を、別添のとおりとりまとめた。また、別添に掲げた研究のなかでも、今後のライフサイエンス研究の方向や新たな潮流等に鑑みて、国を挙げて新たに取り組むべき戦略研究プロジェクトを以下のとおり具体化した。今後グローバルな視点で我が国の研究の優位性や発展性、実用化を目指した研究であれば経済性などを考慮して更に検討を深めていく必要がある。

## (1) 生命の統合的理解：「生命動態システム科学研究（仮称）」の推進

我が国の数学、物理学、情報・計算科学に関するレベルは高く、これまでの優れた知見の集積は、幅広いライフサイエンス研究への相乗効果が期待できる。現に、ライフサイエンスと情報科学の融合は、疾患の原因遺伝子の同定など社会的意義も高い貢献をしている。今後「生命を動的システムとして理解し、操作するライフサイエンス」を推進することで、例えば、最も複雑な動的システムである脳の作動原理の解明という根本的問題に迫る一方、新しい治療法の有効性・安全性の予測や創薬、人工臓器の設計、炎症制御、再生医療の開発などの画期的な発展にも応用が期待できる。このため、日本学術会議では「このような生命科学の新たな潮流は 21 世紀の科学全体に大きな影響を与えるものと推定され、わが国においても生命科学と数理計算科学の融合による新たな生命科学領域の創出に早急に取り組む必要がある」<sup>12</sup>としている。

新たなライフサイエンス研究の潮流を研究領域として育てていくためには、第一に、研究者コミュニティによる、研究内容の多様性に十分留意した検討、具体化が欠かせない。それを踏まえて、国は、我が国の優位性を活かした国全体での研究推進体制を構築・支援していく必要がある。具体的には生命動態システム科学研究(仮称)への研究投資に加え、これらの研究の基盤となる計測・分析技術を集中的に開発・提供する拠点の整備が挙げられる。また、当該研究を推進していくためには、新しい研究領域を担う若手人材の育成が必要であり、例えば、課程の人材養成目的に沿って拠点と一体的に連携した大学院博士課程の設置検討を期待したい。

## (2) 健康長寿社会の実現：「個人」に着目した医療の実現に向けた研究強化

### 一大規模疫学研究体制の構築一

今後、オーダーメイド医療や予防医学などの「個人」に着目した医療の実現を進めていくためには、国民の健康状態を長期に追跡調査し、生活習慣、生活環境等の影響、個人の遺伝的素因等の総合的な疫学調査の実施が必要不可欠である。これらの疫学情報にゲノム、バイオマーカー等の生体情報を加えた前向きコホート研究<sup>13</sup>を行うことで、生命現象と疾患のメカニズム解明だけでなく、疾患の罹患や医薬品の副作用に対するリスク、あるいは食品の健康に対する影響の評価・予測が可能となる。このような疫学研究は、疫学や統計学の専門的知識に基づいて大規模かつ長期の調査としてデータを蓄積していく必要があり、総合科学技術会議のリーダーシップのもとで関係府省が連携し、実効的かつ安定的な体制を構築していくことが必要である。その際、これまで各研究機関等で実施された貴重な疫学研究のデータや試料の散逸を防ぐとともに、これを有効に活用できるよう留意すべきである。

また、創薬研究についても、新たな技術により大きく変革することが期待される。例えば、遺伝子解析による創薬ターゲットの探索と iPS 細胞を活用した薬効スクリーニング、PET等の分子イメージング手法などを組み合わせて用いることにより、探索から安全性の評価までヒトの系を用いて検証ができる可能性がある。このような創

<sup>12</sup> 今後のライフサイエンス・ヘルスサイエンスのグランドデザイン（平成 20 年 8 月日本学術会議）2 頁より抜粋

<sup>13</sup> 多数の健康な人を対象に食生活や生活習慣など疾病の原因となる可能性のある要因を調査した上で、その集団を追跡調査して病気になった人を確認し、先に調べた要因と発病との因果関係を分析する研究。

薬研究全体への中長期的な波及効果も十分に考慮していく必要がある。

### (3) 地球規模課題の解決：低炭素社会の実現に資する生物利用研究の推進

現在、低炭素社会の実現に向けた革新的な環境・エネルギー技術開発の重要性が飛躍的に高まっており、これに向けたライフサイエンス研究からの貢献を強化していくことが求められている。具体的には、環境保全と修復に資する生態系の理解、高い光合成能や生産効率を上げるための悪環境抵抗性をもつ植物の作出研究、食料資源との競合を避けるバイオマスの利活用を促進する技術開発などを、現状の課題や我が国の優位性・発展性等を整理した上で、総合的かつ戦略的に取り組んでいくことが重要である。

## 4-2 適切な予算措置

今後の重要研究課題に対応して、国として重層な科学技術基盤を有しつつ、ライフサイエンス研究を進めていくため、研究領域や特性に応じて、研究や基盤整備の予算を相補的かつ並行的に措置していくことが重要である。また、大学等や研究開発法人の基盤的な経費（運営費交付金等）の確実な措置は、教育・研究の基礎体力を確保する上で何よりも重要である。運営費交付金等の一律的な削減は、人的・物的な研究基盤の散逸を招き、中長期的な国際競争力の致命的な低下を誘起しかねない。

基礎研究領域については、研究者の発想を基本にした、奨励的研究や挑戦的研究、学際・融合的研究などに焦点を当て、研究人材の重層化を図っていくことが重要である。特に、学際・融合的研究は、若手研究者が幅広い視野を持った研究者としての研鑽を積む効果が高く、ライフサイエンス分野では、人文・社会科学との学際的研究や、臨床医学と生命科学研究、物理学・工学・情報科学と生命科学研究との融合研究などが重要となる。

基盤整備領域については、国が戦略的に整備すべき研究基盤（バイオリソース、ライフサイエンス統合データベース、最先端計測・分析設備基盤、創薬・医療技術支援基盤）の充実を図るために、適切に評価を行いながら継続的に予算措置を行うことが重要である。その際、研究基盤の外部開放等にあたっての外部資金の導入について、役割分担や考え方を明確にしていくことが必要である。

戦略的重点化領域については、特定の重要政策課題への対応や府省の枠を超えた研究、研究に必要な基盤技術開発等に焦点を当てて、機動的に予算措置を行うことが重要である。

特に、「戦略的重点化領域」については、関係府省等の一体的連携のもとで、革新的な基礎研究シーズを一気通貫で実用化まで、知財戦略や研究支援人材なども含め、総合的かつ柔軟に支援する統合支援研究施策を新たに創設することを検討すべきである。その際、「基金」制度の活用も考慮すべきであろう。

また、戦略的重点化領域の研究プロジェクトをはじめとして、国の研究費の時限については、現在、5年間を設定しているものが多いが、当該研究プロジェクトの特性や研究支援人材のキャリアパス構築などを勘案して、より柔軟な設定に改めていくべきである（例えば、時限は最長のみ設定し、研究チームがその範囲内で決定するなど）。

# 今後の重要政策課題とこれに対応するライフサイエンス研究

別添

## 【ライフサイエンス研究の目標】

## 【重要政策課題】

## 【対応するライフサイエンス研究の例】

生命現象の  
包括的・統合的理解  
[学術的な意義]

### <生命の統合的理解>

生命プログラムの解明と再構築（生命動態システム科学（仮称））  
人間の心理・行動の理解（脳科学等）  
生体の統合的な制御機能の解明（免疫研究等）  
生命の起源と多様化原理の解明  
新興学問領域の創設

・ 大規模生物データの集積と数理科学の応用による生命活動の再構成と動作機構の解明研究  
・ 合成生物学研究等を用いた生命の起源と多様化原理、適応制御の解明研究  
・ 人間の多様性に基づく生命プログラムの普遍性・特殊性に関する研究  
・ 人間の心理・行動の計測、モデル化、予測を可能にする研究  
・ 音声・言語によるコミュニケーションと脳機能の相互作用研究  
・ 自然科学と人文・社会科学の連携による「脳とこころ」の融合研究  
・ 器官形成プログラム等の解明

健康長寿社会の実現  
に資する医学・医療・福祉  
の発展  
[社会への貢献]

### <健康長寿社会の実現 (医療・福祉等への対応)>

がん対策研究  
難病対策研究  
慢性疾患の克服（炎症・代謝研究等）  
再生医療の実用化研究（機能回復支援）  
こころの健康の向上（精神・神経疾患研究等）  
食料対策研究

・ 身体機能の移植・補綴・再生に資する医科学研究  
・ がん及び循環器疾患の発症機構解明と治療・診断、予防技術の開発研究  
・ 長期発症コホート研究（疫学研究）と個人医療実現に資するゲノム科学研究  
・ 生体の恒常性維持と破綻に関する研究（加齢の観点からなど）  
・ 幹細胞研究（標準化・作製効率向上、分化制御等）  
・ 自殺対策、発達・学習障害の克服に資するこころの健康の診断・予防研究  
・ 構神神経疾患の発症・病態解明研究  
・ 多様な生物医学情報（医療・健康・福祉と循環させるトランスレシヨナル・インフォマティクス研究（医学の知見に基づく生体・人間を含む社会などの制御・予測研究）  
・ 環境変動対応、持続可能、高生産性、高機能性等を有する食料・食品生産技術に資する生物学研究  
・ 新型ワクチン開発等を可能にする感染症研究や免疫の記憶機構の解明研究

地球規模課題の解決  
を先導する科学の発展  
[社会への貢献]

### <地球温暖化・気候変動対策>

環境影響の評価研究  
食料・水資源対策研究（植物科学・バイオマス研究等）

### <資源・エネルギーの需要増加への対応>

エネルギー源対策研究  
省エネルギー対策研究  
再生可能エネルギー開発研究  
物質生産効率の向上

### <新興・再興感染症対策>

病原体対策研究  
パンデミック対策研究

・ 微生物や植物を活用した環境の保全と修復に資するエコシステム・生物利用研究  
・ 水資源の浄化、再利用を可能にする生物利用研究  
・ CO2固定と資源への利用に資するバイオマス利用研究  
・ 多様な生物資源（非食用植物や微生物等）の活用による持続的かつ低環境負荷型の物質生産システム研究  
・ 脱石油社会実現に向けたグリーンケミカルの発展に資するバイオマス研究  
・ エネルギー生産・増産のための改変光合成植物、微生物開発を可能にするシステム生物学研究  
・ 重大感染症を含む各種感染症の予防（ウイルス媒介（拡散）制御等）、治療、検査手法開発に資する医学研究

「分野別推進戦略」中間フォローアップについて（平成21年5月27日総合科学技術会議基本政策推進専門調査会）より抜粋

（4）今後の取組について

①「重要な研究開発課題」及び「戦略重点科学技術」について

平成18年度からの第3期科学技術基本計画の策定以降の特筆すべき研究成果であるiPS細胞研究の今後の取組方策については、再生医療への応用研究を推進するほか、より実用化に近い創薬標的の探索や毒性評価への応用を早急に進めることが重要である。

「臨床研究・臨床への橋渡し研究」については、健康研究推進会議が平成21年5月に策定予定の長期戦略に基づいて着実に事業を実施すること、スーパー特区などを通じて臨床研究・橋渡し研究を推進すること、大学での臨床研究に向けたインセンティブを高めること、大学での臨床研究教育を推進すること、税制改革などを通じて、臨床研究を実用化するベンチャーキャピタルを強化することが必要である。

「標的治療等の革新的がん医療技術」については、個人の特性に応じた治療や創薬に資するよう、がん関連遺伝子の同定を行うとともに、予防・診断・治療につなげるための手法を開発すること、また、治療効果が高く、低侵襲でQOLの維持が可能な研究を引き続き実施していくことが必要である。

「新興・再興感染症科学技術」については、新型インフルエンザの流行やバイオテロなどに対応するため、迅速診断法やワクチン開発などの研究を更に推進すること、新興・再興感染症の発生国、あるいは発生が予想される国の機関との共同研究や、高度の安全性を有する研究施設の整備、人材の育成等を推進することが求められる。

「国際競争力を向上させる安全な食料の生産・供給科学技術」については、GMOの実用化研究ができる実験施設の整備を行うとともに、屋外栽培試験を行うための承認申請などの手続きを支援するための体制を整備すること、また、国民が、遺伝子操作技術などのバイオ技術を、科学的に理解し判断できるよう、普及・啓発活動を促進すること、水産資源についてもDNAマーカーの標準化やデータベース化を行うなど、研究を進めること、遺伝子特許などの世界規模での知財戦略を進めることが必要である。

「生物機能活用による物質生産・環境改善科学技術」については、今後5年程度を視野に我が国のバイオテクノロジーを推進していく戦略として平成20年12月にBT戦略推進官民会議において策定された「ドリームBTジャパン」に掲げられた方策に沿って、引き続き微生物や植物等を活用した環境修復技術や物質生産についての研究開発を進めていくことが求められる。

「生命プログラム再現科学技術」については、新型シーケンサーの性能を最大限に活用するために、サンプル処理等のシーケンサー利用技術の開発を進めること、新型シーケンサーを活用し、生命現象の解明等を目指した個別研究を進めること、病因の解明や予防・治療法の開発に結びつく疫学等と融合した研究も推進すること、長期戦略の下に、常に最先端の設備が使用可能な拠点をオールジャパンの体制で整備するとともに、網羅的解析で得られる大量のデータを処理するためのバイオインフォマティクスを進めること、バイオインフォマティクスの人材育成を進めることが求められる。

「世界最高水準のライフサイエンス基盤」については、有期である統合データベースプロジェクトの成果や資産を継承し、継続的に進める必要があることから、ライフサイエンスPT統合DBタスクフォース会合における検討結果を踏まえ、統合データベースを恒久的かつ一元的に管理、運用するための具体的

仕組みと、その整備に向けたロードマップをまとめることが必要である。

「バイオリソースの整備」については、生き物を維持することが重要な活動であり、今後も継続的に事業を実施していくこと、量的、質的両方の観点から世界最高水準のバイオリソースを整備すること、世界の科学に対する我が国の貢献のため、国際的な連携を進めている遺伝子改変マウスなどのバイオリソースと、iPS細胞、メダカ、カイコなど我が国が強みを持つバイオリソースの整備について、国際戦略に基づいて推進することが求められる。

## ②推進方策について

環境整備面の「推進方策」の今後の取組について、まず、「生命プログラム再現への取組」については、超高速でDNA塩基配列を解析する新型DNAシーケンサー（第2世代）が開発されたが、我が国の保有台数は少なく、得られた大量のデータを処理するバイオインフォマティクスの研究者も少ない現状にあることから、今後のライフサイエンス研究の国際競争を戦って行くためには、新型シーケンサーを配備した開かれた拠点の整備と、人材育成を含めたバイオインフォマティクスの研究環境の整備に努めていくことが不可欠である。

「臨床研究推進のための体制整備」については、世界同時不況の中、我が国経済の活性化のためにも医療産業の発展が期待されている。しかし、バイオ医薬品の開発は伸び悩んでおり、臨床研究の基盤も弱く、バイオベンチャーの活力も低いなど、我が国として一元的な橋渡し研究・臨床研究の充実・強化が引き続き求められる状況にあることから、前述の健康研究推進会議が策定する予定の長期戦略の着実な実施や、スーパー特区を推進していくことが必要である。その中で、引き続き、橋渡し研究・臨床研究の拠点の整備、臨床研究に従事する人材の育成、バイオベンチャーの支援に強力に取り組んで行くことが必要である。

また、「臨床研究のための体制整備」以外の項目として、「推進方策」に掲げられている「医療におけるITの活用」、「バイオ産業等における標準化の推進」、「バイオベンチャーの育成・支援」、「知的財産権の戦略的確保と活用」については、健康研究の推進に向けた取り組みの中で、一体的に推進して行くことが求められる。

「安全の確保のためのライフサイエンスの推進」については、東南アジアにおいて、引き続き鳥インフルエンザウイルスが人に感染し、死亡する例も報告されていること、新型インフルエンザの感染が広がっていること、ラッサ熱、エボラ出血熱等が現在も発生し、先進国においても輸入例が発生していること、地球温暖化によるマラリアの流行地域の拡大が懸念されていることから、国民の安全の確保のために、新型インフルエンザの迅速診断法やワクチン開発などの新興・再興感染症研究を更に推進するとともに、海外の研究機関等とも連携を深めていくことが必要である。

「成果に関する国民理解の促進」については、世界的には、既にGMOの実用化が始まっており、栽培面積も大幅に伸びていること、GMO開発やゲノム育種のための遺伝子特許について、海外との競争が激しくなっている状況にあることから、我が国においても、このような革新的技術の研究開発を国民の理解を深めながら進めて行くことが必要である。そのためには、「BT戦略推進官民会議」の「国民理解推進作業部会」の活動を充実し、官民が一体となって取組んでいくことが求められる。また、「生物多様性の保全確保」についても、GMOに関する国民理解の促進と表裏一体の関係にあることから、「BT戦略推進官民会議」の取組の中でも推進して行くことが求められる。

「医理工連携等の促進」については、我が国は、少子高齢化が進み、要介護高齢者・有病者・障害者

が地域や社会で安心して暮らせるための介護機器の開発や、国民が期待する低侵襲でQOLの維持が可能な手術を実現する医療機器の開発、特に国際競争力の低い我が国の医療機器開発力を強化することが求められており、そのためには更なる医理工連携の促進が不可欠である。その具体的な推進方策としては、前述のスーパー特区において採択された24課題のうち、8課題が医療機器分野であり、それぞれの研究について医工連携、産学連携を考慮した体制となっているほか、社会還元加速プロジェクト「高齢者・有病者・障害者への先進的な在宅医療・介護の実現」の中でも医工連携によって研究開発が進められており、こうしたプロジェクトを着実に推進していくことが挙げられる。

以上、第3期科学技術基本計画が実施された平成18年度以降の状況等を踏まえ、

- 我が国発の画期的研究成果であるiPS細胞研究について、再生医療の実現化や、創薬への活用に向けた研究、
- 我が国の優れたライフサイエンスの成果を医薬品等として社会に還元していく健康研究（橋渡し研究・臨床研究）について関係大臣と有識者からなる健康研究推進会議のもと、府省一体となった取組の実現、
- 引き続き人類の脅威となっている新興・再興感染症に対する研究開発の推進、
- 新型DNAシーケンサーを活用した研究の推進や、その基盤となるバイオインフォマティクスの充実・強化
- 健康長寿社会の実現のための介護（支援）機器や医療機器の研究開発に向けて、特に我が国で弱い医工連携の推進、
- 遺伝子組換え作物（GMO）などの先進的な研究開発を円滑に進めていくための国民理解の推進、等に関するライフサイエンス分野の戦略を一層推進していくこととする。

（了）

## ライフサイエンス委員会の構成員及び審議の経過

### 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会 委員名簿

	飯島 貞代	株式会社三菱ケミカルホールディングスヘルスケア戦略室部長
	磯貝 彰	奈良先端科学技術大学院大学学長
	小川 智也	独立行政法人理化学研究所横浜研究所長
	甲斐 知恵子	東京大学医科学研究所教授
	門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科教授
	鎌谷 直之	株式会社スタージェン情報解析研究所長
○	小原 雄治	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所長
	笹井 芳樹	独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターグループディレクター
	坂口 志文	京都大学再生医科学研究所長
	定藤 規弘	自然科学研究機構生理学研究所教授
	新宅 祐太郎	テルモ株式会社取締役
	末松 誠	慶應義塾大学医学部長
	田中 紘一	財団法人先端医療振興財団先端医療センター長
◎	中西 重忠	財団法人大阪バイオサイエンス研究所長
	長洲 毅志	エーザイ株式会社 CEO オフィス理事・研究開発担当付担当部長
	中村 祐輔	東京大学医科学研究所教授
	垣生 園子	順天堂大学医学部客員教授
	廣橋 説雄	国立がんセンター総長
	南 砂	読売新聞東京本社編集委員
	若槻 壮市	高エネルギー加速器研究機構教授

◎：主査、○：主査代理



## ライフサイエンス委員会における審議の経過

### 第48回ライフサイエンス委員会

日時：平成21年6月22日（月） 13:00-15:30

議題：

- (1) 主査代理の指名について
- (2) ライフサイエンス委員会の活動状況等について
- (3) 文部科学省におけるライフサイエンス研究の現状について
- (4) 作業部会の設置について
- (5) ライフサイエンス委員会における評価の進め方について
- (6) 第4期科学技術基本計画について
  - ・現状認識（第4期基本計画の検討を巡る動向、第3期基本計画のフォローアップ）
- (7) その他

### 第49回ライフサイエンス委員会

日時：平成21年7月22日（水） 15:00-17:30

議題：

- (1) 平成20年度・21年度終了事業の事後評価について
- (2) 平成22年度新規・拡充課題の事前評価について
- (3) 平成19年度開始事業の中間評価について
- (4) 作業部会の設置について
- (5) 第4期科学技術基本計画について
  - ・現状認識（諸外国のライフサイエンス政策、研究進捗状況）
- (6) その他

### 第50回ライフサイエンス委員会

日時：平成21年8月19日（水） 15:00-17:30

議題：

- (1) 平成20年度終了事業の事後評価について
- (2) 平成22年度新規・拡充課題の事前評価について
- (3) 平成19年度開始事業の中間評価について
- (4) 第4期科学技術基本計画について
  - ・研究開発の方向性、主な重点課題など
- (5) その他

### 第51回ライフサイエンス委員会

日時：平成21年9月14日（月） 15:00-17:30

議題：第4期科学技術基本計画について

- ・研究基盤について

- ・ライフサイエンス分野の主要論点

#### **第52回ライフサイエンス委員会**

日時：平成21年10月15日（木） 13:00-15:30

議題：第4期科学技術基本計画について

- ・主な重要課題（各委員からの意見）

#### **第53回ライフサイエンス委員会**

日時：平成21年11月9日（月） 15:00-17:00

議題：第4期科学技術基本計画について

- ・中間とりまとめ（骨子案）

#### **第54回ライフサイエンス委員会**

日時：平成21年12月7日（月） 15:00-17:00

議題：第4期科学技術基本計画について

- ・「中間とりまとめ」報告書案

## 参考資料 目次

### 1. 現状認識

・ ライフサイエンス10年	・・・	1
・ ライフサイエンス予算の推移	・・・	2
・ 第3期科学技術基本計画の分野別推進戦略（ライフサイエンス分野）	・・・	3
・ 我が国の主要なライフサイエンス研究（現在の主要研究予算等を俯瞰したもの）	・・・	4
・ 医薬品・医療機器の開発動向①～⑨	・・・	5
・ 遺伝子組換え作物・バイオマス燃料の世界的動向	・・・	14
・ 諸外国のライフサイエンス研究（政策・研究動向）①～④	・・・	15
・ 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ①～⑦	・・・	19

### 2 研究基盤

・ ライフサイエンス人材①～③	・・・	26
・ 世界最高水準のバイオリソースの整備①、②	・・・	29
・ ライフサイエンスデータベース（DB）の整備について	・・・	31
・ 最先端計測・分析設備基盤の整備・開発	・・・	32
・ 創薬・医療技術支援基盤の整備①、②	・・・	33

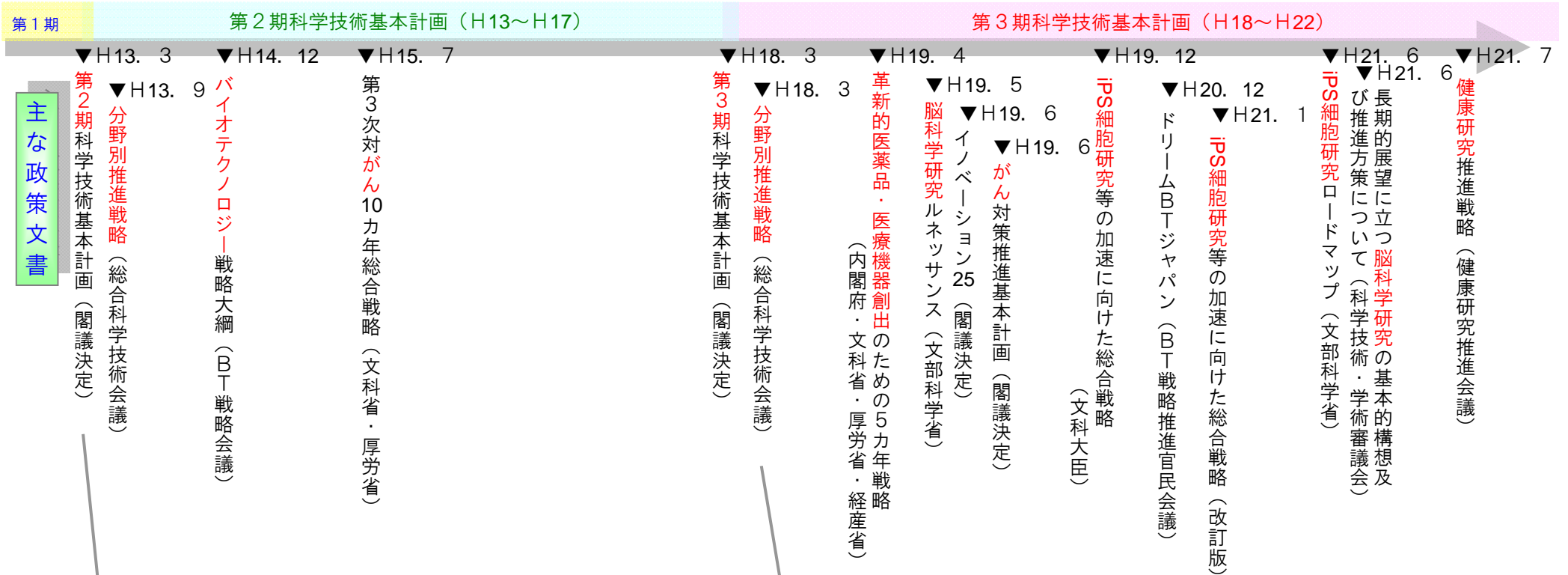
### 3 研究環境・体制

・ 大学、大学共同利用機関、理化学研究所における連携体制	・・・	35
・ ベンチャーキャピタルの投資比較	・・・	36
・ 知財・産学官連携に関する大学等への支援（体制・環境整備）	・・・	37
・ パテントプール・パテントコモンズ	・・・	38
・ 寄付金収入について	・・・	39

# ライフサイエンス10年

## 概要

・ライフサイエンス分野の研究は、当時の研究の進展状況や課題を踏まえて策定される「科学技術基本計画」（5年毎に策定）や同計画に基づく「分野別推進戦略」などにに基づき、研究をこれまで実施。



主な政策文書

分野の状況及び重点研究領域

第2期基本計画にて、ライフサイエンスを重点4分野のひとつとして位置付け。

### ●分野の状況

- ・ヒトゲノム配列の概要公表に代表されるように、21世紀は「生命の世紀」。
- ・ライフサイエンス分野の研究開発水準は、我が国は、一般的に欧米に比して後れを取っている。ヒトゲノム解読をもとに今後、広範な研究が発展するものと期待され、我が国の国情を踏まえ、重点的・戦略的に取り組む。

### ●重点領域・項目

- ・タンパク質の立体構造や疾患・薬物反応性遺伝子の解明などのゲノム科学
- ・移植・再生医療の高度化のための細胞生物学
- ・脳機能の解明、脳の発達障害や老化の制御などの脳科学

第3期基本計画にても、ライフサイエンスを重点推進4分野のひとつとして位置付け。

### ●時代認識

- ・ヒトゲノム解読等が終了し、各種遺伝子の機能解析、タンパク質解析等のポストゲノム研究が進展。
- ・創薬、医療技術等の実現に向け、研究成果を実用化し、国民に成果還元する取組を強化することが必要。
- ・また、国民の安全を確保する観点等から、新興・再興感染症の脅威への対処強化が必要。

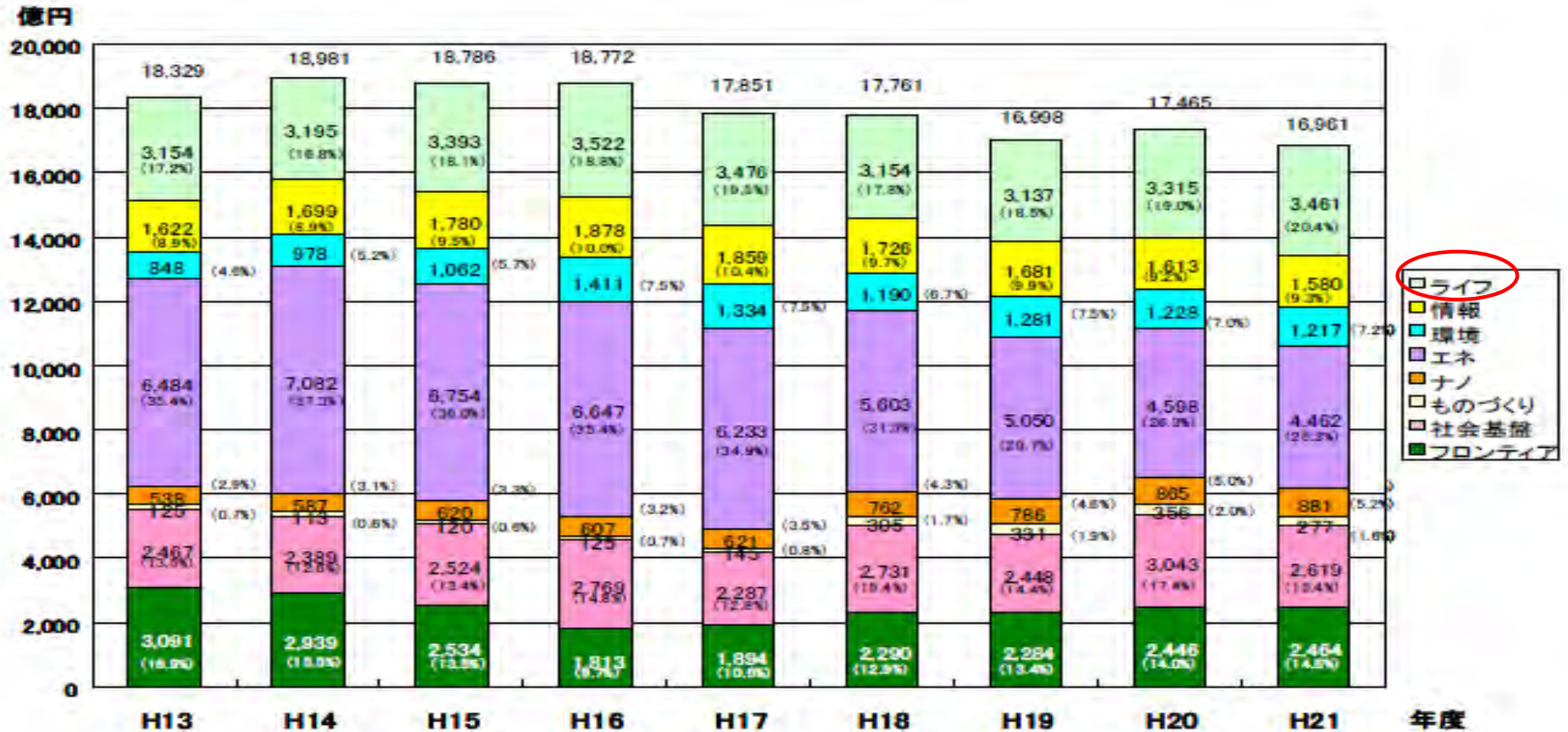
### ●選択と集中の戦略理念

- 「生命のプログラムの再現」、「研究成果を創薬や新規医療技術などに実用化するための橋渡し」などに重点投資

# ライフサイエンス予算の推移

○政府のライフサイエンス予算は、第3期科学技術基本計画の期間（平成18～22年度）中に、307億円増加。  
 （3,461億円（平成21年度）←3,154億円（平成18年度））

## <分野別予算の推移(当初予算)>



○H17年度の予算については、H18年度以降の集計方法を用いて推定。  
 ○個々の事業の分野への帰属・分類は、各年度における基準に基づくため、年度により異なるものも含まれる。

出典：総合科学技術会議基本政策推進専門調査会資料（平成21年5月）

# 第3期科学技術基本計画の分野推進戦略（ライフサイエンス分野）

出典：総合科学技術会議ライフサイエンスPT資料（平成18年12月）

## 重点戦略と推進方策

### 時代認識

- **ポストゲノム研究を取り巻く状況**
  - ヒトゲノム解読等が終了し、各種遺伝子の機能解析、タンパク質解析等のポストゲノム研究が進展。
- **国民への成果還元の課題**
  - 我が国の創薬、医療技術等の実現に向けた基礎研究の水準は欧米に伍しているため、研究成果を実用化し、国民に成果還元する取組を強化することが必要。
  - また、国民の安全を確保する観点等から、新興・再興感染症の脅威への対処の強化が必要。
- **食料・生物生産技術の実現**
  - 我が国の食料自給率は年々低下し、食料安全保障上の課題。これを受け、平成17年3月に、食料自給率を平成15年度の40%から平成27年度には45%に向上させることを閣議決定。
  - 有用物質生産について、我が国は微生物を利用した生産技術について伝統的強みを有する。欧米諸国も近年、本分野の研究に力点。
- **ライフサイエンス研究の基盤**
  - 生物遺伝資源やデータベースといった基盤整備については、欧米の取組が我が国に比べて先行。また、融合領域研究については、米国において集中投資。

### 選択と集中の戦略理念

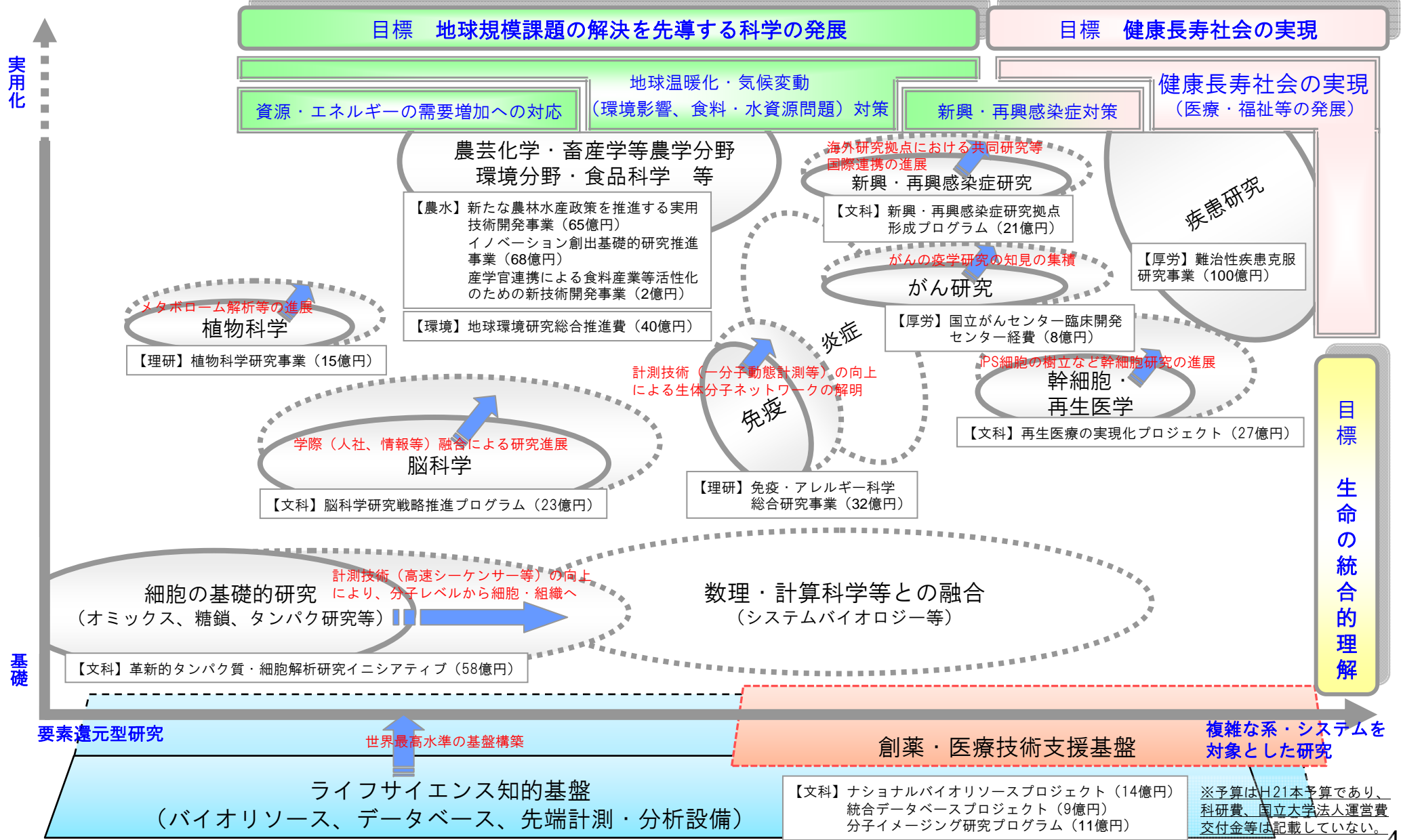
- 1. 生命のプログラムの再現（統合的全体像の理解で生命の神秘に迫る）**
  - 第2期計画期間中に様々な生物種のゲノム解読等が終了した結果、生物の成り立ち、機能の複雑さが明らかになっており、第3期計画の下では、個々の機能分子や機能集合体の物質的理解に留まらず、生命の統合的全体像の理解を深める研究を強化。
  - この際、イノベーションの源泉となり、高い波及効果や我が国のライフサイエンス研究の国際的優位性の確保が期待できる技術の研究を推進。
- 2. 研究成果を創薬や新規医療技術などに実用化するための橋渡し**
  - 第2期計画下における、疾患研究などのライフサイエンス研究の財産を活かしつつ、成果の実用化の橋渡し研究を強化し、創薬、新規医療技術などの成果を国民に還元。
  - 予算の選択と集中とともに、研究体制、制度面の環境の整備を充実。
  - 本領域の強化は、産業競争力強化や感染症対策のような人類共通の課題にも貢献。
- 3. 革新的な食料・生物の生産技術の実現**
  - 安全な食料を低コスト・安定的に生産・供給する研究、生物機能を活用した有用物質生産・環境対応技術を強化。
  - 本領域の強化は、国民の生活の質を確保し、競争力につながるとともに地球環境問題にも貢献。
- 4. 世界最高水準の基盤の整備**
  - 国際的な優位性の確保が確実な生命情報の統合化データベースや生物遺伝資源等の整備、融合研究を強化。

### 推進方策のポイント

- 1. 生命プログラム再現への取組**
  - 2. 臨床研究推進のための体制整備**
  - 3. 安全の確保のためのライフサイエンスの推進**
  - 4. 成果に関する国民理解の促進**
  - 5. 医療におけるITの活用**
  - 6. 医理工連携等の推進**
  - 7. 生物多様性の保全・確保**
  - 8. バイオ産業等における標準化の推進**
  - 9. バイオベンチャーの育成・支援**
  - 10. 知的財産権の戦略的確保**
- 生命の統合的全体像の理解のための関連科学技術の連携、統合的学問領域の創成等。  
支援体制等の整備・増強、臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、研究推進や承認審査のための環境整備、国民の参画促進等。  
安全・安心を脅かす社会的課題への対応のための高度安全実験施設等の活用や人材育成等。  
研究成果の実用化に際しての国民理解の促進、学校教育や生涯教育の場を含めた情報発信、生命倫理に関する検討等。  
疾患解析、疫学研究、予防医療への応用等のための医療情報システムの整備・強化等。  
応用科学と純粋科学の連携、生命科学と他分野の融合した新領域の創成等。  
遺伝子組換え生物の利用における生物多様性の保全・確保等。  
計測技術等の信頼性、同等性等の確保、バイオ産業の国際競争力強化等のための国際標準化の取組の推進等。  
バイオベンチャーの支援の充実、産学官等のネットワーク活用等。  
産業競争力の源泉となる知的財産権の戦略的確保と活用、人材育成等。

# 我が国の主要なライフサイエンス研究（現在の主要研究予算等を俯瞰したもの）

概要：・ライフサイエンスは、国民の健康長寿や安全確保を実現するとともに、食料自給率向上や産業競争力強化、新産業創出に繋がる科学技術。  
 ・これまでの重点投資により、多彩な基礎研究シーズが生まれ研究が進展。今後は、生命現象の統合的理解、社会への還元を目指した研究を強力に推進すべき。



## 医薬品・医療機器の開発動向①（国民医療費の増加）

○我が国の国民医療費は、33.1兆円、対国民所得比は8.9%（平成18年度）となっており、その10年前の医療費 28.5兆円、対国民所得比 8.0%（平成8年度）に比べ大きく増加。

### ＜国民医療費と対国民所得比の推移＞



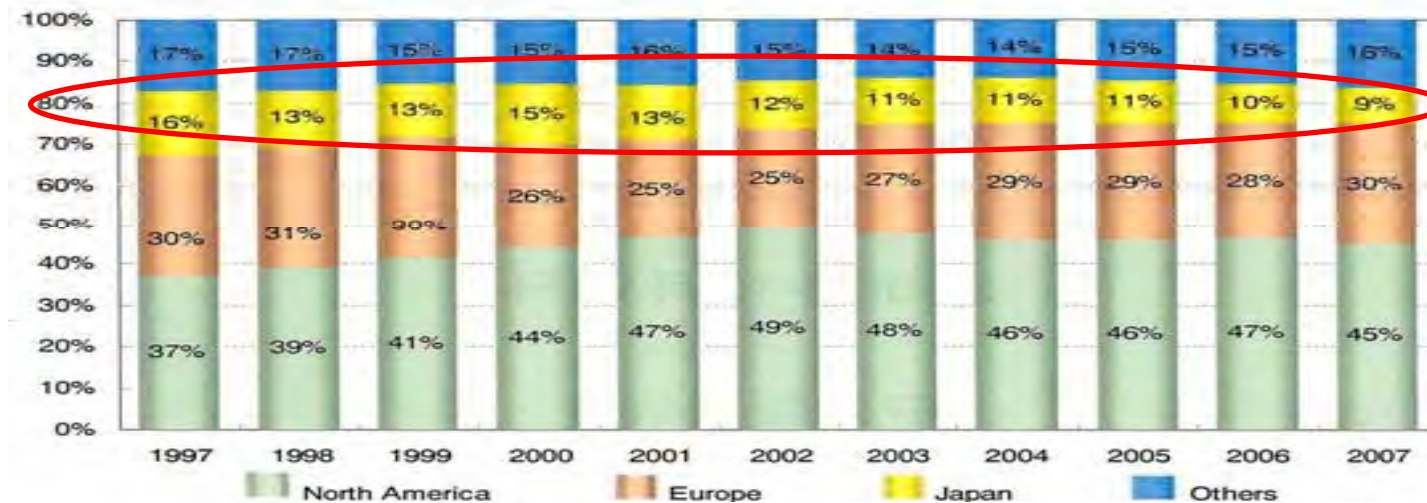
出典：健康研究推進戦略（健康研究推進会議, 2009年7月），  
社団法人日本医師会 定例記者会見（2008年9月），  
厚生労働省「平成18年度国民医療費の概況」（2008年8月）



## 医薬品・医療機器の開発動向②（医薬品市場のシェア）

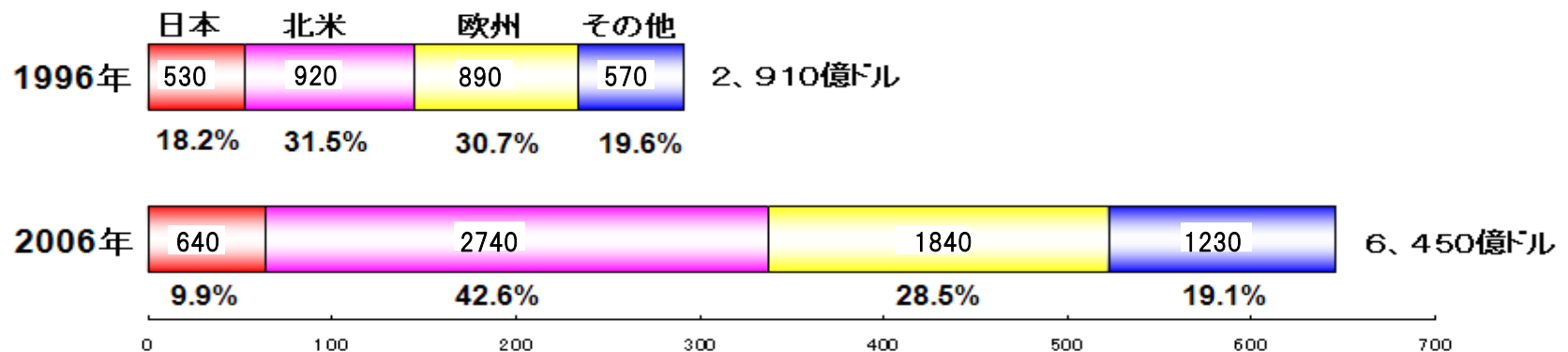
- 我が国の医薬品市場は世界の約10%を占めているが、シェアは減少傾向。
- 世界の医薬品市場の規模は、96年から06年の10年間で2倍以上に拡大。

### ＜世界の医薬品市場の地域別シェア＞



出典：健康研究推進戦略（健康研究推進会議, 2009年7月）  
Annual Report of GSK

### ＜世界の医薬品市場規模の推移＞

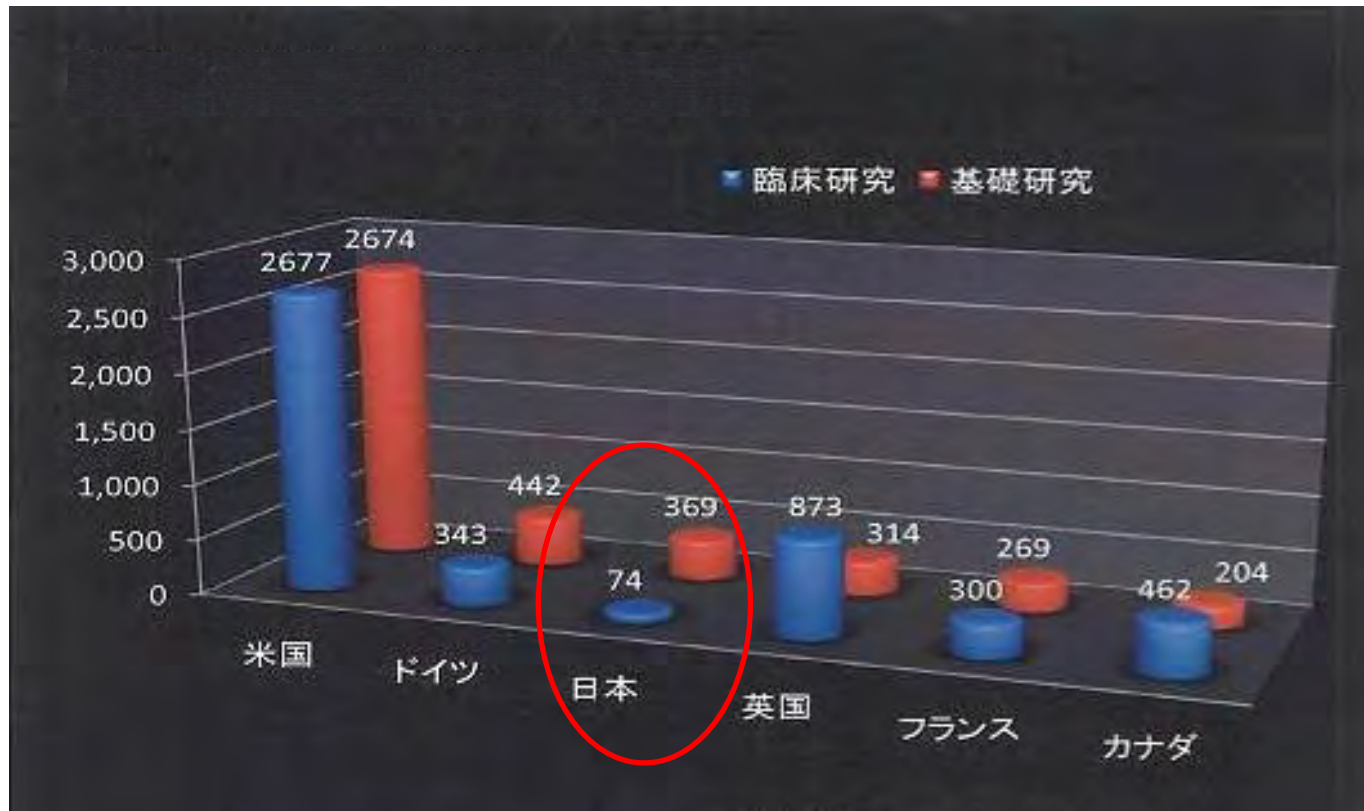


出典：革新的創薬等のための官民対話第3回資料  
（日本製薬工業協会・米国研究製薬工業協会・欧州製薬団体連合会, 2009年2月）

## 医薬品・医療機器の開発動向③（橋渡し・臨床研究）

○主要雑誌に掲載された論文数について我が国は、基礎研究に関しては欧州諸国とほぼ同等であるが、臨床研究分野の論文数が少なく、橋渡し・臨床研究の強化が必要な状況。

### <主要雑誌に掲載された論文数(平成14年～19年)>



出典：健康研究推進戦略（健康研究推進会議, 2009年7月）,  
政策研ニュース（医薬産業政策研究所, 2008年）

# 医薬品・医療機器の開発動向④（主要医薬品の特許期限）

- 我が国の製薬会社の主要製品について、特許期限切れが迫っている。
- 同時に、諸外国の製薬企業においても、特許期限切れにより収益の14%から41%を失うものと予測されている。



世界的に新製品の開発・投入が急務な状況となっている。

## <医薬品世界売上ランキング(2007年)と米国における特許期限切れの時期>

ランク	製品名	薬効	企業名	世界売上高 (百万ドル)	特許満了年 (米国)
1	Lipitor	高脂血症治療剤	Pfizer	12,675	2010年
2	Plavix/Iscover	抗血小板剤	sanofi A	7,707	2011年
3	Seretide/Advair	抗喘息薬	GSK	7,005	2008年
4	Enbrel	関節炎治療薬	Amgen	5,275	2012年
5	Nexium	抗潰瘍剤	AstraZeneca	5,216	2012年
6	Diovan	高血圧症治療剤	Novartis	5,012	2017年
7	Remicade	関節炎治療薬	J&J	4,975	2019年
8	Risperdal	統合失調症治療剤	J&J	4,967	2008年
9	Zyprexa	統合失調症治療剤	Eli Lilly	4,761	2011年
10	Mabthera/Rituxan	抗がん剤	Roche	4,600	2012年
18	Actos	糖尿病治療薬	武田薬品	3,370	2011年
22	Takepron/Prevacid	抗潰瘍剤	武田薬品	3,190	2009年
27	Crestor	高脂血症治療剤	塩野義	2,796	2016年
32	Aricept	アルツハイマー症治療薬	エーザイ	2,459	2010年
38	Cravit/Lovaquin	抗菌剤	第一三共	2,398	2010年
41	Abilify	統合失調症治療剤	大塚	2,160	2015年
44	Hamal/Flomax	排尿障害治療剤	アステラス	1,939	2009年
46	Blopress/Atacand	高血圧症治療剤	武田薬品	1,896	2011年
50	NeoRecormon/Epogin	貧血治療剤	ロシュ/中外	1,796	—
55	Prograf	免疫抑制剤	アステラス	1,700	2008年
58	Olmecartan	高血圧症治療剤	第一三共	1,593	2016年
60	Luprin/Lupron	抗がん剤	武田薬品	1,588	2011年頃
63	Aciphex/Pariet	抗潰瘍剤	エーザイ	1,558	2013年
90	Pravacol/Mevalotin	高脂血症治療剤	第一三共	1,113	2006年

## <諸外国の製薬企業が特許期限切れにより失われる収益>

会社名	2010年		2011年		2012年		収益に占める割合
アストラゼネカ	Arimidex	22億ドル	Seroquel	47億ドル	Symbicort	37億ドル	38%
BMS			US Plavix Avapro	48億ドル 13億ドル	Abilify	21億ドル	30%
GSK	Advair	38億ドル			Avandia	25億ドル	23%
イーライリリー			Zyprexa	48億ドル			22%
メルク	Cozaar/ Hyzaar	32億ドル			Singulair	45億ドル	22%
バルティス	Femara	11億ドル			Diovan	60億ドル	14%
ファイザー	Aricept	8億ドル	Lipitor Xalatan	121億ドル 16億ドル	Viagra Detrol Geodon	17億ドル 8.6億ドル 11億ドル	41%
サノフィベンティス	Taxotere	20億ドル	US Plavix Avapro	38億ドル 21億ドル	Lovenox	31億ドル	34%

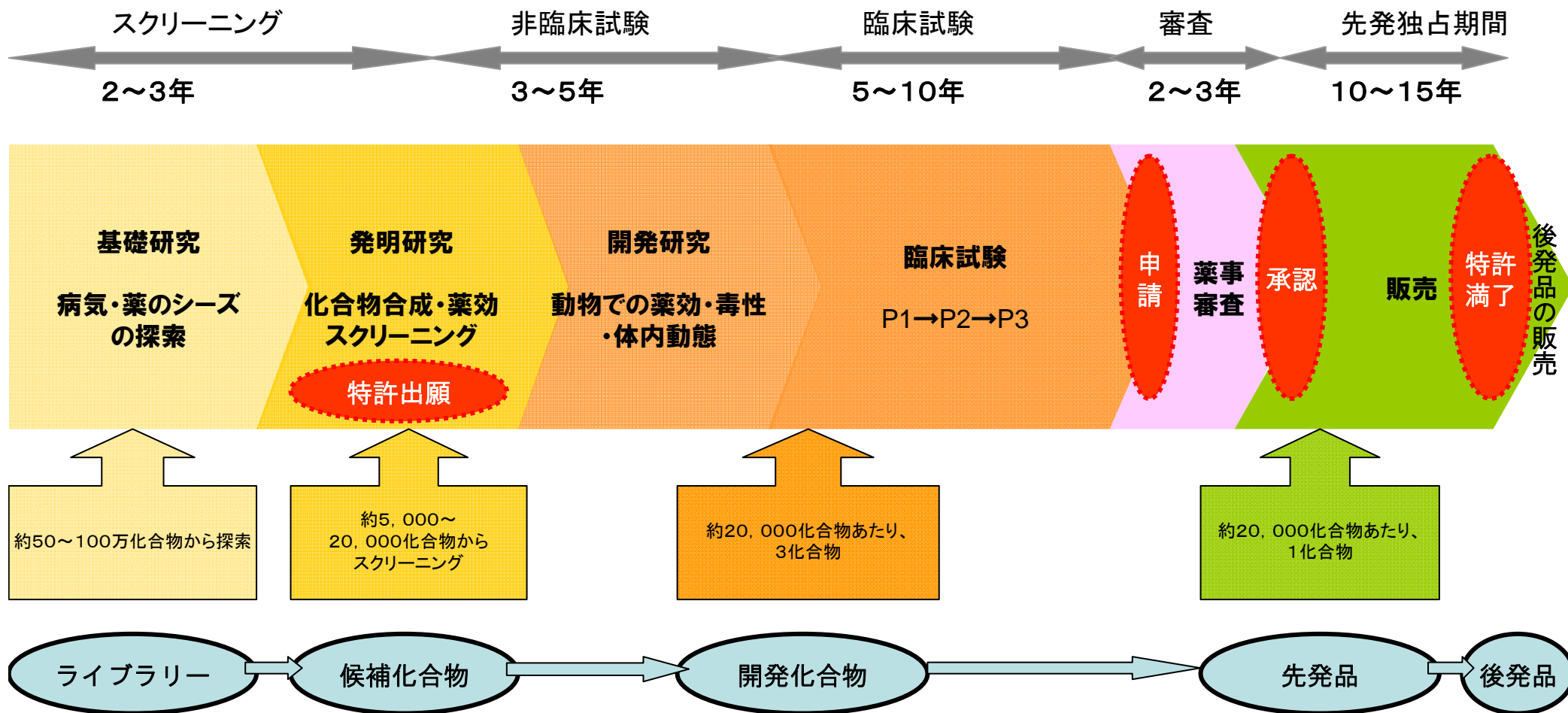
出典:健康研究推進戦略(健康研究推進会議, 2009年7月)



我が国発の医薬品について、世界売上ランキング100位以内に14品目入っているが、米国において、このうち9品目が2011年までに特許期限切れとなる。

# 医薬品・医療機器の開発動向⑤（医薬品開発までの流れ）

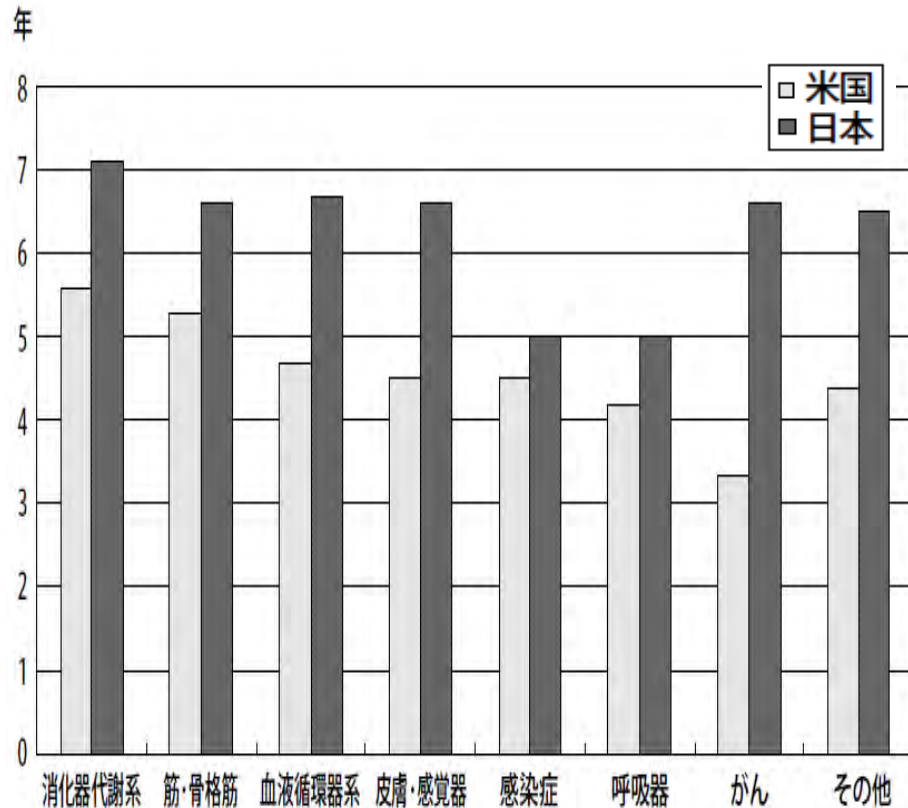
○医薬品開発については、基礎研究から審査・承認までの期間が長く、成功確率も低い。製品化までに長期間及び多大の投資が必要。



# 医薬品・医療機器の開発動向⑥（治験年数の各国差）

- 治験に要する平均期間について、日本は欧米に比べ、これに要する期間が長い。
- 薬事法に基づく承認審査期間を欧米と比較すると、我が国の承認審査期間は米国の約2倍、欧州の約1.5倍長い。

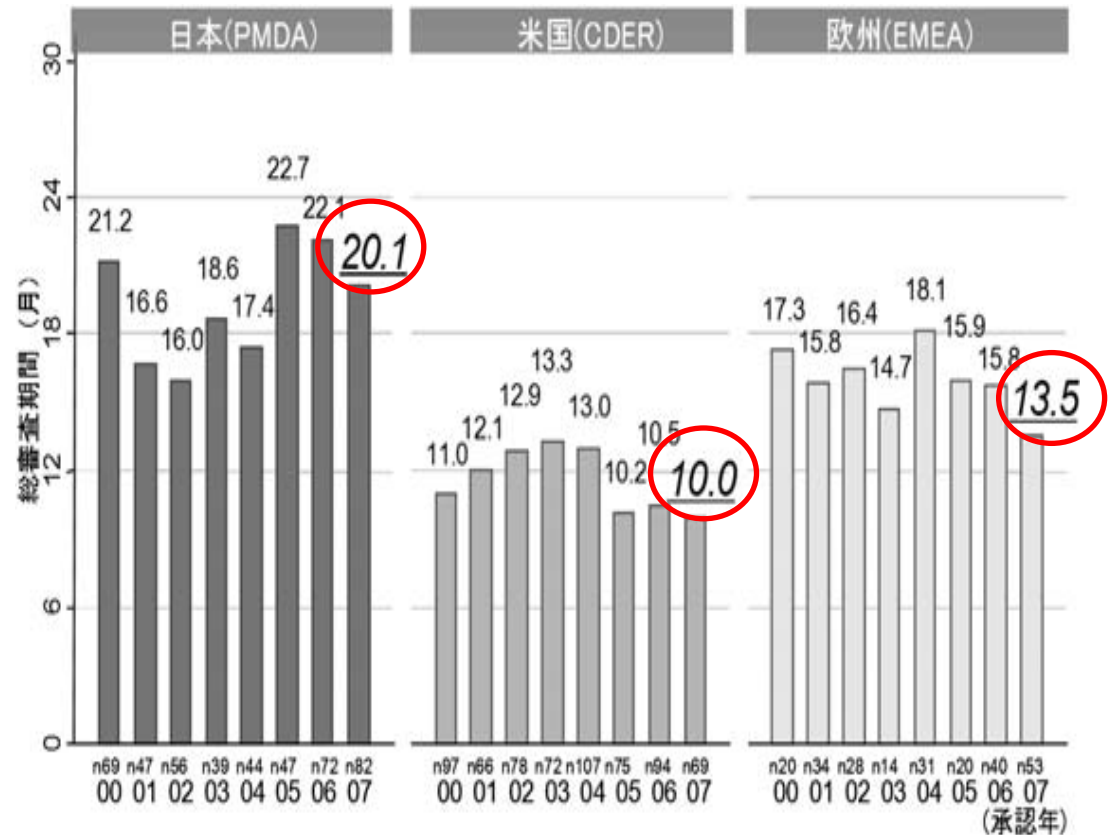
＜治験期間の日米比較（1993－2001年）＞



出典：政策研ニュース No.10（日本製薬工業協会医薬産業政策研究所，2003年3月）

注）1993年から2001年までに上市された新有効成分のうち、治験期間を把握できた、米国で治験が実施された105品目、日本で治験が実施された53品目を分析の対象とした。新有効成分全数の分析ではないことに注意。

＜日本・米国・欧州の承認審査期間（承認申請日～承認日）＞



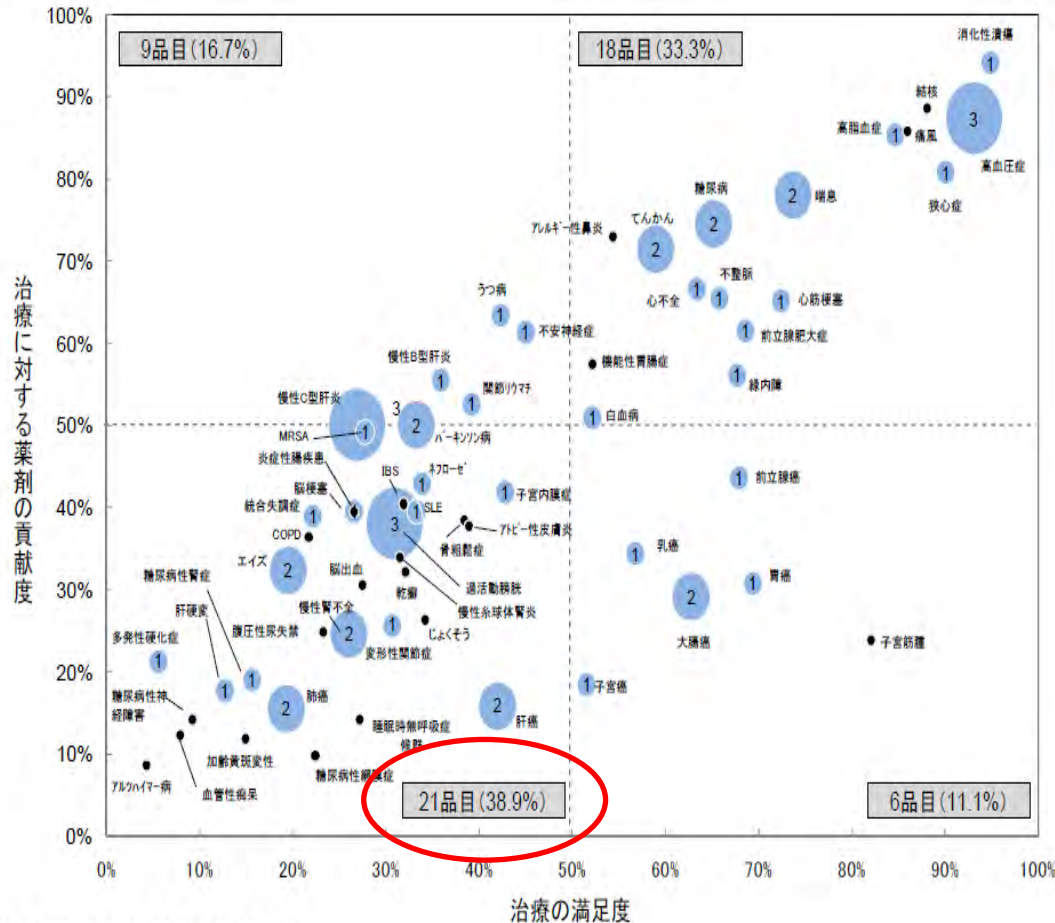
出典：政策研ニュース No.25（日本製薬工業協会医薬産業政策研究所，2008年7月）

注）日本：部会審議及び報告品目、米国：CDER 承認品目、欧州：EU 販売許可可能品目

# 医薬品・医療機器の開発動向⑦（アンメット・メディカル・ニーズ）

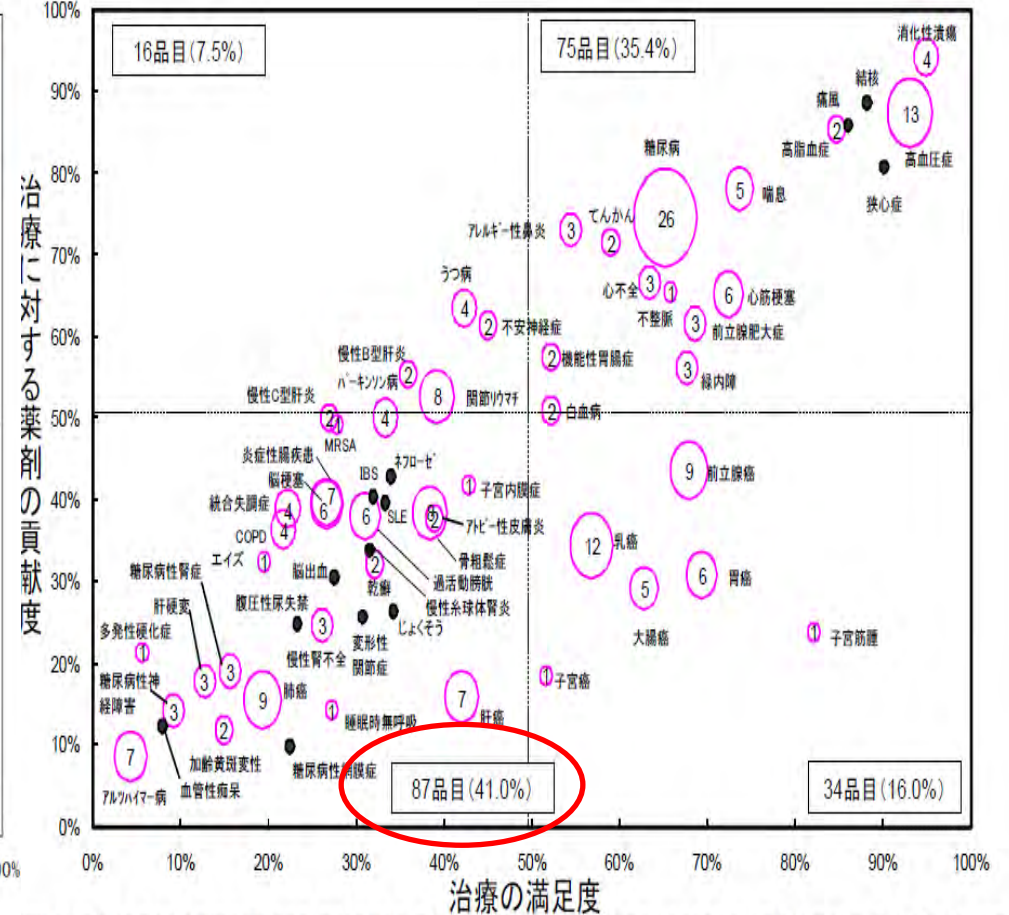
- 近年、未だ満たされない医療ニーズ（アンメット・メディカル・ニーズ／Unmet Medical Needs）の高い疾患に対応する新薬が数多く承認されてきている。
- 製薬企業はアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患に対応する新薬の開発に傾注。

## <治療満足度(2005年)別にみた新薬の承認状況(2006~2007年)>



上記対象疾患に該当しない新薬は含まれていない。

## <治療満足度(2005年)別にみた新薬の開発状況(2008年9月時点)>



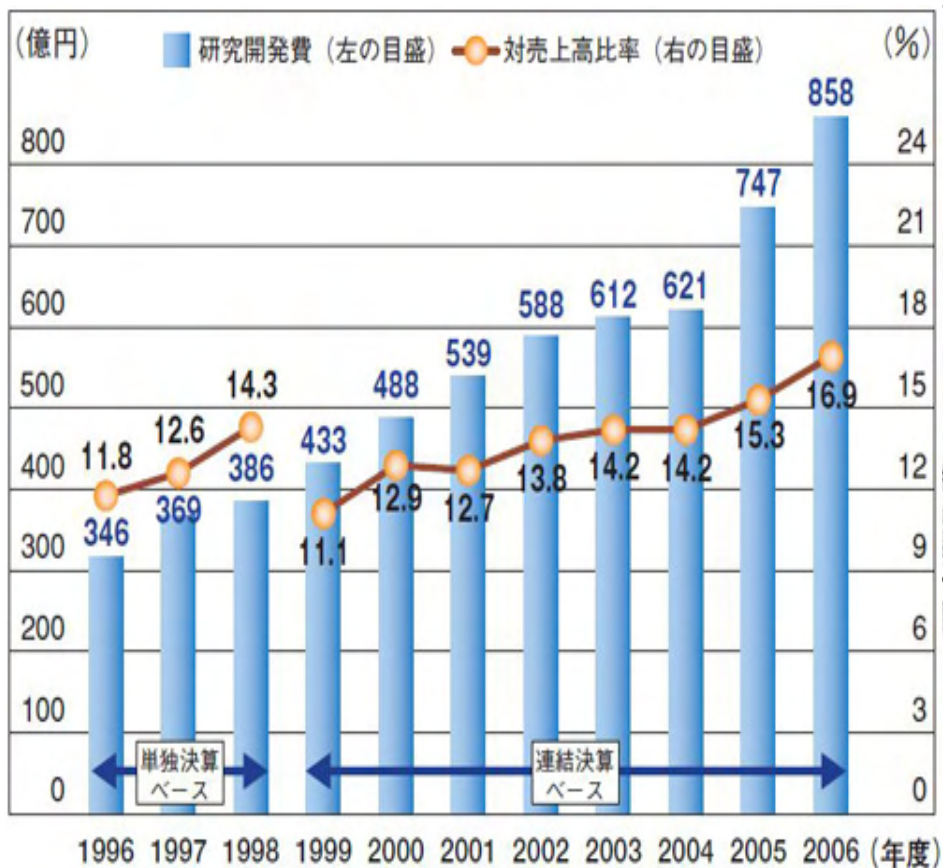
2007年国内医薬品売上高上位20社(アステラス、アストラゼネカ、アボット、エーザイ、大塚、小野、グラクソ・スミスクライン、サノフィ・アベンティス、塩野義、第一三共、大日本住友、大鵬、武田、田辺三菱、中外、日本ベーリンガー、ノバルティス、バイエル、万有、ファイザー)の開発品をピックアップした。開発品の情報は、2008年9月時点で、各社がホームページで公表している情報、または、製薬協ホームページ「開発中の新薬」に各社が登録している情報に基づき、第1相~申請中の新有効成分含有医薬品、あるいは、新効能医薬品とした。開発品は258品目あり、このうち、175品目(のべ212品目)が2005年度の治療満足度調査の対象となった60疾患に関連するものであった。

## 医薬品・医療機器の開発動向⑧（製薬企業の研究開発費と売上高）

○医薬品産業の研究開発には、より多額の開発費が必要とされてきている。

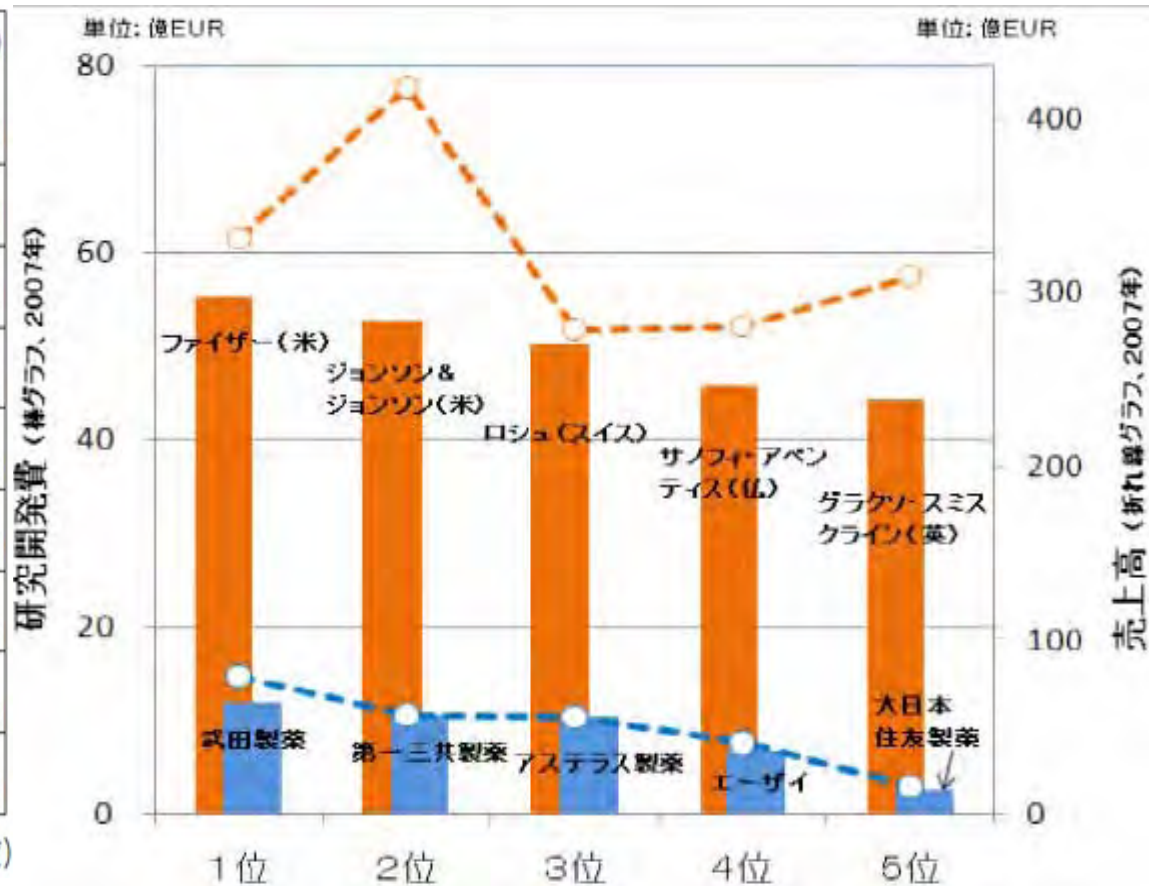
○我が国は、欧米に比べ研究開発投資の規模が小さく、研究開発投資の効率性をさらに向上させていくことが重要。

### ＜製薬企業の研究開発費・対売上高比率の増大＞



出典：製薬協DATA BOOK 2008

### ＜製薬企業の研究開発費と売上高＞

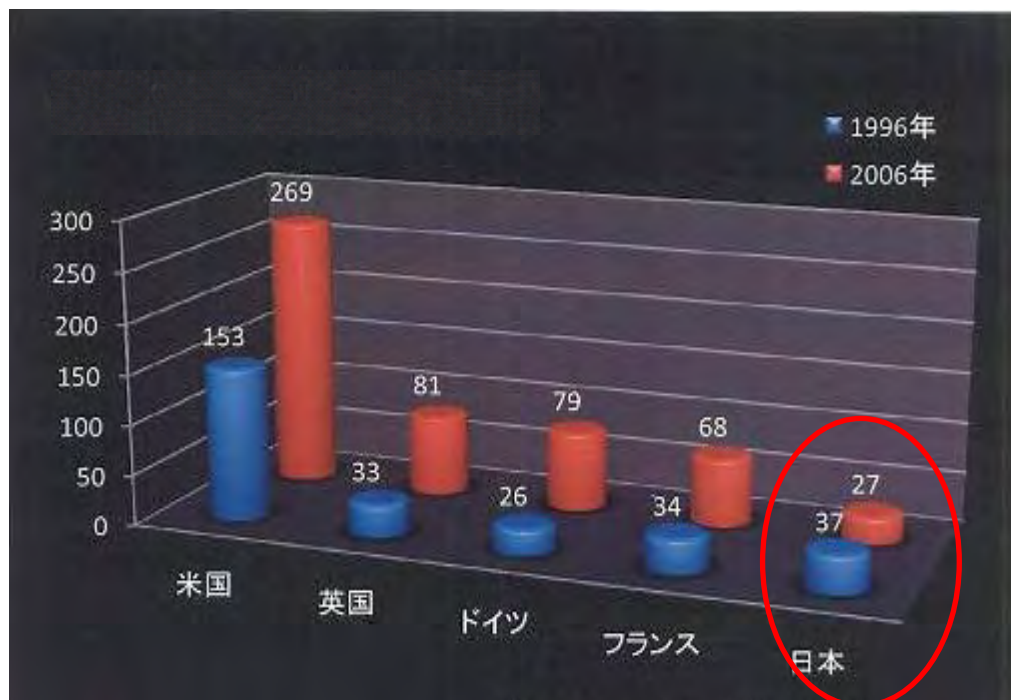


出典：健康研究推進戦略（健康研究推進会議, 2009年7月）

## 医薬品・医療機器の開発動向⑨（バイオ医薬品開発）

- 現在の医薬品開発は、従来の低分子医薬品からバイオ医薬品（遺伝子組み換えやクローニングなどのバイオテクノロジーを活用してつくられた医薬品）の研究開発に中心を移してきている。
- 我が国におけるバイオ医薬品開発品目数は、96年から06年にかけて減少しており、欧米諸国に比べ伸び悩んでいる状況。バイオ医薬品の開発企業は米国のバイオベンチャーが圧倒的に多いが、我が国においてはベンチャーにおける開発数が少ない。

### <各国のバイオ医薬品の開発品目数>



出典：健康研究推進戦略（健康研究推進会議，2009年7月），Pharmaprojects（PJB，2007年）

### <世界医薬品売上ランキング15位以内のバイオ医薬品> 百万ドル

順位	製品名	一般名	薬効等	開発企業	06年売上
4	エポジェン/ プロクリット/ /エスポー	エポエチン $\alpha$	腎性貧血	米国アムジェン社	6,027
7	リツキサン/ マブセラ	リツキシマブ	非ホジキン リンパ腫	米国バイオジェン・ アイデック社	4,781
8	エンブレル	エタネルセプト	関節リウマ チ等	米国アムジェン社	4,475
9	レミケード	インフリキシマブ	関節リウマ チ等	米国セントコア社	4,425
14	アラネスブ	ダルベポエチン $\alpha$	腎性貧血	米国アムジェン社	4,121

出典：政策研ニュースNo.23（日本製薬工業協会医薬政策研究所，2007年）

### <各国のバイオ医薬品開発品目数（開発企業の国籍別）>

企業国籍	バイオベンチャーにおける 開発品目数(06年)	製薬企業における開発 品目数(06年)
米国	222	12
イギリス	36	5
ドイツ	17	7
日本	5	9
フランス	8	4
カナダ	8	0
デンマーク	6	1
その他の国	20	8

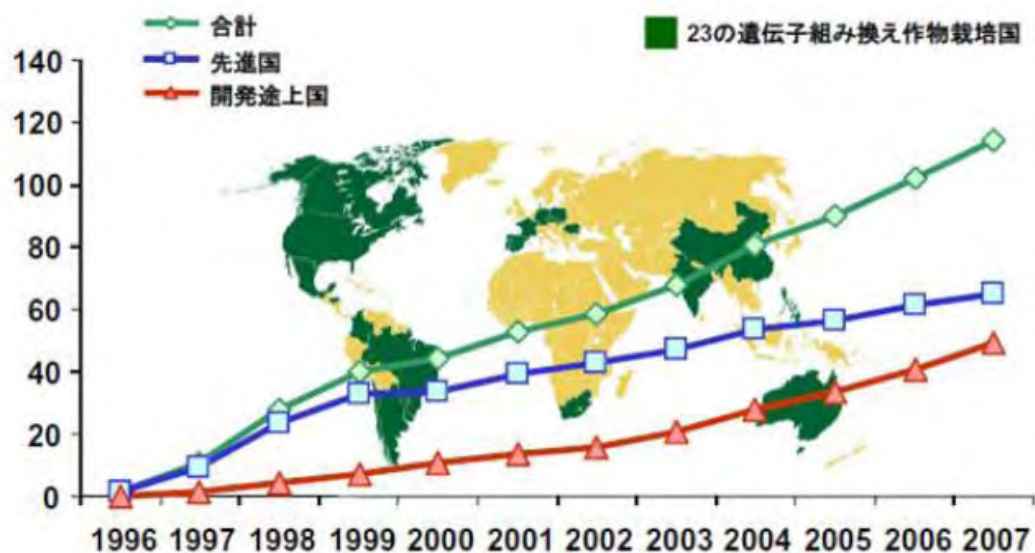
出典：Pharmaprojects（PJB，2007年）



# 遺伝子組換え作物・バイオマス燃料の世界的動向

- 諸外国では、食料問題の解決策として、遺伝子組換え作物（GMO）の実用化が既に始まっている。
- 地球温暖化防止の観点、原油価格の高騰を背景に、世界的に農産物等を原料としたバイオマス燃料の需要が高まっている。

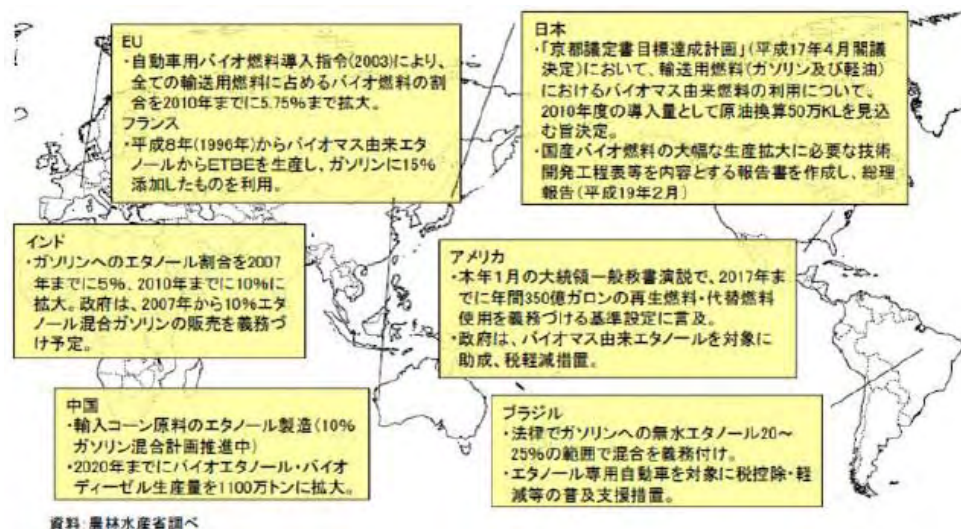
## ＜世界の遺伝子組換え作物栽培面積の推移＞ (単位：百万ha)



2007年の遺伝子組換え栽培面積は、前年比12%増、1,230万ha (3,000万エーカー)増加

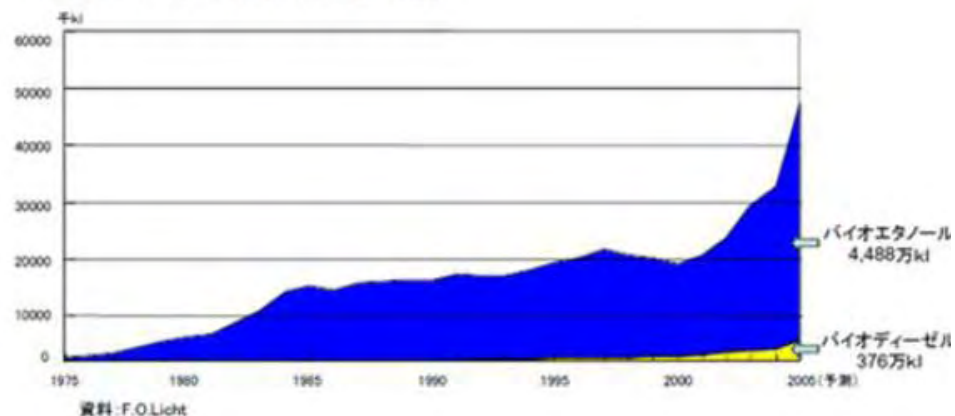
Source: Clive James, 2007.

## ＜世界のバイオマス燃料の導入に向けた動き＞



## ＜世界のバイオマス燃料の生産量の動向＞

□ 世界のバイオマス燃料の生産量の推移



# 諸外国のライフサイエンス研究（政策・研究動向）①【米国】

- 【特徴】 ・ 今後の経済成長の原動力となり、疾患治療の未来を切り開く生物医学研究（基礎研究、がん研究、幹細胞研究等）に重点投資。  
 ・ 基礎研究から医療などの産業応用への橋渡し研究を強力に推進。  
 ・ 目的指向型基礎研究（神経疾患をはじめとする難病研究等）の支援体制が充実。

（作成：JST CRDS）

## ＜ライフサイエンスに関する政策＞

- ・ 2009年8月5日発表の“A STRATEGY FOR AMERICAN INNOVATION”において  
Healthcare Technology（医療技術）を国家として取り組むべき優先課題のひとつとして明記
- ・ 「GDPに占める研究開発費の割合を3%以上」という目標を設定（現在2.66%）
- ・ 今後5年間にSTEM（Science 科学、Technology 技術、Engineering 工学、Mathematics 数学）教育へ15億ドル投資
- ・ 癌研究への投資額を8年間で倍増へ
- ・ 幹細胞研究への連邦政府予算投資の再開と新ガイドライン策定（2009年7月7日発表）
- ・ 科学への投資「Invest in the Sciences」
  - 基礎研究機関の予算を10年間で倍増
  - ハイリスク研究への投資拡大（全科学分野の革新、革新的新技術の創出）



Obama大統領

疾患治療の未来を切り開く最先端研究のために500億ドルの投資を行う。これは生物医学研究史上、最大規模の増額投資である。  
 （2009年9月30日国立衛生研究所での大統領演説より）

## ＜ライフサイエンス関係の予算・動向＞

主な連邦政府研究予算配分機関の研究予算額の推移 (単位: 百万ドル)	2008年度	2009年度	2009年度	2010年度	2009年度からの増減	
	配分	予測	景気回復法	予算	増減額	%
National Institutes of Health	28,547	<b>29,748</b>	<b>10,400</b>	<b>30,184</b>	436	<b>1.50%</b>
Department of Energy	9,807	10,621	2,446	<b>10,740</b>	119	<b>1.10%</b>
National Science Foundation	4,580	<b>4,857</b>	<b>2,900</b>	<b>5,312</b>	455	<b>9.40%</b>
Department of Agriculture	2,336	2,421	176	<b>2,272</b>	-149	<b>-6.20%</b>

### 全米科学財団(National Science Foundation, NSF)

- ・ 基礎研究からイノベーションへの橋渡し研究への積極投資
- ・ 次世代ナノ、バイオ、情報技術を創出する生物学研究の推進
- ・ 生物科学分野の研究資源と中核施設の確保（バイオリソースの蓄積とデジタル化、バイオインフォマティクスの拡充）
- ・ 民間財団やNIHなど他の資金配分機関との共同投資プログラムの設立、主導（植物科学→農業への橋渡し、脳科学研究等）

### 国立衛生研究所(National Institutes of Health, NIH)

- ・ 新規幹細胞研究計画に対する連邦政府予算投資の再開
- ・ 癌・自閉症・ナノテク・バイオディフェンス・AIDS研究への投資増
- ・ NIHの研究所横断型プロジェクト（NIH Common Fund）の拡充
- ・ ハイリスク研究への投資（“GO” grant）
- ・ 生命倫理研究への新規投資

# 諸外国のライフサイエンス研究（政策・研究動向）②【EU】

【特徴】 FP7 (Framework Program 7: 2007-2013年) において創薬・健康研究を重視した投資戦略を展開。

(作成: JST CRDS)

## <ライフサイエンスに関する政策>

### 欧州委員会のFP7におけるライフサイエンス研究に係る主な方針（2006年12月18日発表）

- ・ サスティナビリティ(持続可能性)を重視した研究推進策として、「EU経済復興計画(EU economic recovery plan)」の一環と位置づけ科学技術研究開発計画「Framework Program 7」(FP7)を実施中
- ・ FP7実施期間(2007-2013年)中に総額 505億ユーロを投資予定、2009年の総研究費は68億ユーロ
- ・ FP7においては、産学連携による橋渡し研究を促進するJoint Technology Initiative (JTI) 枠によって「水素・燃料電池、航空機・航空輸送、ナノエレクトロニクス、**革新的医薬**」等に投資
- ・ FP7の国際共同研究(Cooperation)枠における重点10分野に、情報・コミュニケーション技術、ナノサイエンス、運輸(航空含)、エネルギー、環境(含: 気候変動)などとともに、**健康、食料・農業・バイオテクノロジー**を設定

## <ライフサイエンス関係の予算・動向>

FP7においてはFP6に比べてライフサイエンス関連分野予算が3倍以上に増加

FP6における投資分野	
ライフサイエンス	2514
情報通信	3984
ナノテクノロジー	1429
宇宙開発	1182
食品安全	753
持続性社会	2329
市民ガバナンス	247

単位: 百万ユーロ

FP7(Cooperation)における投資分野	
健康	6100
食料・農業・バイオテクノロジー	1935
情報・コミュニケーション技術	9050
ナノサイエンス・ナノテクノロジー・材料・新製造技術	3475
エネルギー	2350
環境(気候変動含)	1890
運輸(航空含)	4160
社会・経済科学・人文科学	623
宇宙	1430
安全	1400

単位: 百万ユーロ

### FP7 Cooperation Health における重点開発項目

(人類の健康のための) バイオテクノロジー、ツール、医療技術

- ハイスループット研究
- 検知・診断・モニタリング技術
- 治療の適合性、安全、効果の予測
- 革新的治療手法と介入技術

(人類の健康のための) 橋渡し研究

- 生物学的データとプロセスの統合
- 脳関連疾患、ヒトの発達、老化の研究
- 感染症の橋渡し研究
- 重大疾患の橋渡し研究

EU市民への健康医療提供の最適化

- 臨床研究の成果から臨床における実践への橋渡し
- 橋渡し研究を含む保健医療システムの質、  
効率、連携の改善
- よりよい投薬による疾患予防の促進
- 新しい治療技術の適切な用法の開発

# 諸外国のライフサイエンス研究（政策・研究動向）③【英国】

- 【特徴】
- ・医療や保健と密接に連携したライフサイエンスの基礎から橋渡しへの重点投資。
  - ・臨機応変な行政組織の改編と新設による、迅速かつ戦略的な研究推進。
  - ・ライフサイエンス研究成果の将来的課題を見据えた科学行政、研究者、一般市民間の円滑なコミュニケーション体制の確保。

(作成:JST CRDS)

## <ライフサイエンスに関する政策>

- ・ 2009年6月にビジネス・企業・規制改革省(BERR)とイノベーション・大学・技能省(DIUS)の2省が統合され、新たにビジネス・イノベーション・技能省(BIS)が誕生
- ・ ビジネス・イノベーション・技能省(BIS)内に設置されたライフサイエンス庁(Office of Life Science(OLS):2009年1月27日設立)が、省庁間の垣根を越え、産業界、学术界、国民保健サービス(National Health Service, NHS)との協力による英国のライフサイエンス関連企業を取り巻く事業環境の変革を目指す。
- ・ 「Building Britain's Future (英国の未来構築)」計画の重要部分として、2009年7月14日にライフサイエンス庁が「the Life Sciences Blueprint」を発表。
  - －「イノベーション・パス(Innovation Pass)」(選択された画期的な新薬をNHSで利用できる3年間のイニシアティブ(2,500万ポンド))
  - －英国ライフサイエンス・スーパークラスター(UK Life Science Super Cluster)の形成支援
  - －技術戦略審議会(TSB)による商用化前提研究開発支援プログラム

健康医療分野で世界で通用する学術研究機関10カ所を設立する。また、心疾患研究施設を新たに立ち上げるために2.2百万ポンドの投資を行う。  
(2008年6月24日国民保健サービス60周年記念祝賀会発言より)



Brown首相

## <ライフサイエンス関係の予算・動向>

### 英国研究会議(Research Councils UK)の優先投資5分野(2009年5月18日発表)

財政見直しと効率化により1億600万ポンドを調達、高い経済効果の期待できる分野に2011年まで重点投資

- ・グリーン経済
- ・ライフサイエンス部門(健康と食品を含む)
- ・デジタル経済
- ・高付加価値製造システムとサービス
- ・文化的で創造性に富む産業

### 英国研究会議への予算投資への推移

E'000	CSRO7				CSRO7 Total	End CSRO7 Increase
	2007-08	2008-09	2009-10	2010-11		
<b>Research Councils</b>						
Arts & Humanities Research Council	96,792	103,492	104,397	108,827	316,716	12.4%
Biotechnology & Biosciences Research Council	386,854	427,000	452,563	471,057	1,350,620	21.8%
Economics & Social Research Council	149,881	164,924	170,614	177,574	513,112	18.5%
Engineering & Physical Sciences Research Council	711,112	795,057	814,528	843,465	2,453,050	18.6%
Medical Research Council	543,399	605,538	658,472	707,025	1,971,035	30.1%
Natural Environment Research Council	372,398	392,150	408,162	436,000	1,236,312	17.1%
Science & Technology Facilities Council	573,464	623,641	630,337	651,636	1,905,614	13.6%
<b>Sub Total Research Councils</b>	<b>2,833,900</b>	<b>3,111,802</b>	<b>3,239,073</b>	<b>3,395,584</b>	<b>9,746,459</b>	<b>19.8%</b>

# 諸外国のライフサイエンス研究（政策・研究動向）④【中国】

- 【特徴】・ 農業技術と疾患予防、治療技術開発研究を重視した投資戦略を展開。  
 ・ ライフサイエンス関連の機器・技術イノベーションを重視。

(作成: JST CRDS)

## <ライフサイエンスに関する政策>

- ・ 「国家中長期科学技術発展規画綱要(2006～2020年)(2006年1月発表)」において実現すべきライフサイエンス分野における発展目標
  - 農業分野での科学技術総合力の世界トップレベル入り(農業生産力の向上促進、効果的な国の食糧安全保障)
  - 重大な疾病の予防と治療レベルの飛躍的な向上(エイズ、肝炎等の重大な疾病の抑制、新薬の開発と重要な医療器械の開発に関する飛躍的な進歩と産業としての発展に資する技術力の整備)
- ・ 2009年9月10日に中国科学院北京生命科学研究院に「ライフサイエンス機器・技術イノベーションセンター」が設立  
 (北京生命科学研究院所管のもと、北京地区のライフサイエンス研究におけるニーズに対応した、「ライフサイエンス機器の独自開発」、「新たな研究手法の探索と実現」、「大型機器の潜在能力導出」、「革新的な機器の研究開発」、「既存技術強化による専門技術プラットフォーム」等に取り組む)
- ・ 2009年6月に国務院が発表した「生物産業の発展加速促進に関する政策」において生物産業は中国のハイテク分野における基幹産業及び国の戦略的振興産業として位置づけ
- ・ 2009年5月、重大科学技術特定プロジェクトの一つとして「重大新薬創製」プロジェクトを設立

## <ライフサイエンス関係の予算・動向>

高等教育機関のライフサイエンス分野での研究開発内部支出の推移 (万元)

		2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年
ライフサイエンス分野合計		98,457	154,854	204,463	233,177	302,803	376,280
ライフサイエンス分野が全体に占める割合(%)		13	16.2	16.2	15.8	15.7	13.1
内訳	生物学	21,807	39,896	60,664	59,425	75,153	85,623
	農学	25,955	33,328	40,670	47,598	54,086	76,787
	畜産・獣医科学	4,824	10,666	13,969	15,849	21,160	23,928
	基礎医学	13,699	24,372	24,150	27,736	32,476	34,310
	臨床医学	19,254	28,992	40,168	48,083	74,189	82,551
	予防医学と衛生学	3,033	2,273	3,919	5,663	7,077	11,416
	軍事医学と特殊医学	31	27	135	68	44	27
	薬学	5,496	8,199	11,569	16,273	21,772	25,198
漢方医学と漢方薬	4,358	7,101	9,219	12,482	16,846	36,440	

出典:「中国科技統計年鑑」(2002～2007各年版、国家統計局・科学技術部編、中国統計出版社)

# 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ①（ゲノム・機能分子）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	ゲノム疫学・疾患遺伝子探索研究が出遅れ、水準の低下が懸念される一方、メタボローム、リポドミクス、生命機能化合物分野では欧米に並ぶ水準。比較ゲノム・メタゲノムも水準向上。DNA塩基配列解析能力の低下が懸念される。
	技術開発水準	○	→	糖タンパク質解析が活発化。立体構造既知のタンパク質に対する化合物の最適化研究、抗体医薬開発、バイオマーカー探索などの水準向上はこれから。天然物生理活性化合物を中心とするライブラリーを活用したスクリーニングが行われている。DNAチップ研究所、東レ、島津・凸版印刷などで種々の遺伝子発現解析技術開発。
	産業技術力	△	→	わが国の大手製薬企業は世界的には中規模であるため限界はあるが、比較的効率よく産業技術力を高めている。しかし、ゲノム創薬は欧米に比べると大きな隔りがある。発酵産業ではメタボロームの成果が事業化に活かされる段階にきているが、食品産業でのメタゲノムの技術力向上はこれから。
米国	研究水準	◎	↑	全般的に高水準を維持。NIH(国立衛生研究所)では医学関連ゲノム解析にシフト。ヒト微生物叢の解析、エピジェネティクス、がんや血漿のプロテオミクス、糖タンパク質解析など新規分野への投資も活発。国際ノックアウトマウス、ヒト微生物叢、国際バイオバンクなど国際コンソーシアムの中核になっており、研究をリードしている。
	技術開発水準	◎	↑	10,000ドルゲノム、1,000ドルゲノムプロジェクトの実施やNIHの企業に委託した化合物ライブラリーの生産、管理など、公的支援が新規分野の企業の技術開発水準向上に寄与。プロテオミクス、メタボローム解析に用いられる質量分析器、バイオマーカー探索、抗体医薬開発などは世界のトップ。タンパク質構造解析からの薬剤設計は成功例が増えないため下火になっている。
	産業技術力	◎	↑	DNAチップ、ゲノム全域SNP解析プラットフォーム、454、Solexa、SOLiDなどの高速シーケンサーなどゲノム関連機器は米国の独断場。新薬開発における基礎的な探索研究はベンチャー、メガファーマは開発と分業が進んでいるが、両者を併せた産業技術力は高い。
欧州	研究水準	◎	→	米国に次ぐ水準。特にゲノム疫学・疾患遺伝子(英国、アイスランド)、プロテオーム解析(ドイツ、スイス、デンマーク)、生命機能化合物の水準が高い。欧州委員会が大規模ファンクショナルゲノミクスプロジェクトや米-EU国際コンソーシアムを推進して水準を維持。
	技術開発水準	○	↑	英国、スイス、ドイツではメガファーマの合併から多額の資金投入が可能になり生命機能化合物やバイオマーカー、糖タンパク質解析の水準が向上。海外特許の積極出願や研究拠点のアジア進出も増加。プロテオミクス、タンパク質構造解析からのドラッグデザイン、抗体医薬、メタボロームなどでベンチャー企業が世界をリードする。
	産業技術力	◎	↑	積極的な国際展開姿勢(欧州が実施する臨床治験90%は国際共同治験。スイスのLonza社やドイツのベーリンガー社が大規模な抗体医薬生産受託業務を展開。バイオマーカーやメタボロームなど新規な技術を臨床や発酵生産に取り込む活動も活発化している。
中国	研究水準	△	↑	ポストゲノミクスに比重。HapMap、1,000人ゲノムプロジェクト、中国人の完全遺伝子組織マップの推進により侮れない存在に。肝臓プロテオミクス、SARS、住血吸虫、中医証候など特徴を活かしたプロテオミクス研究の水準も向上。海外の優れた研究者を呼び戻す政策(海亀政策)により今後、急激に水準が向上する可能性がある。
	技術開発水準	△	↑	バイオマーカー、糖タンパク質解析ではTianjin Biochip Techなどのベンチャーが力をつけてきている。また、中国科学院傘下の研究機関や北京大学等で生薬や海洋天然物からの有用生理活性物質探索など生命機能化合物研究を活発化させており、その成果による産学研合作や抗弁企業が進展。
	産業技術力	×	↑	産業技術力はそれほど高くないが、上海国家生物製薬科技産業基地(メディカルパレー)に100以上の研究機関、R&Dセンター、多国籍企業、国内有力製薬企業、120以上のベンチャー企業が集積しており産業技術力向上の核になっている。

(註1) 現状 [◎:非常に進んでいる, ○:進んでいる, △:遅れている, ×:非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) トレンド [↑:上昇傾向, →:現状維持, ↓:下降傾向]

## 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ②（脳神経分野）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	質において欧米と比肩。特に水準の高い研究は、シナプス伝達と可塑性、軸索ガイダンスやシナプス形成に関わる分子、細胞骨格分子のダイナミクスや細胞内情報伝達機構、脳の活動依存的発達、サル脳高次機能、アルツハイマー関連分子の探索、など。神経系の疾患、社会性脳科学など新規分野での総合的な展開や臨床応用など社会貢献に発展させる力をつけるためのシステムづくりが必要。日本の特徴を生かした独自の研究戦略が望まれる。
	技術開発水準	○	→	分子生物学的手法を利用した神経回路研究など、独創的な技術開発。ロボットなど工業分野での研究開発は世界の群を抜いている。企業（日立、島津、日本電気、NTT など）による技術開発水準も高いものであるが、医療分野等へのヒトへの応用に関しては、日本固有の倫理観や制度上の制約から、欧米に遅れをとっている。
	産業技術力	○	→	全般的に技術的な基盤は有するが、産業技術として展開するための推進体制の整備に遅れが見られる。臨床研究の基盤整備の遅れや国際共同治験参加機会の不足、長い新薬承認審査期間のため、欧米と比較して新薬が上市される時期に遅れが生じている。
米国	研究水準	◎	↗	分厚い人材と研究支援体制に支えられ、質と量を併せた総合的な発信力を持つ。新規分野を開拓し、重要分野を引っ張る総合力もある。大規模シーケンシング施設の充実など、基盤的学問分野の維持・継承のためのプログラムのみならず臨床研究の体制（人員の育成・配備等）も整えられており、大規模のサンプル整備（神経画像データを具備したゲノム、ゲノムコーホート等）が進みつつある。
	技術開発水準	◎	↗	技術開発の目標が全く新しいコンセプトの実験・計測原理の発見そのものに投資が向けられている。ブレイン・マシン・インタフェースの基礎となる剣山型電極、多次元データの解析システムの技術開発や新薬の臨床開発において世界の最先端にある。エンターテインメント分野での市場も大きく、先進的技術開発を競っている。
	産業技術力	◎	→	疾患の克服など社会への貢献が明確な分野で企業活動と一体化した実現化への力強い研究活動や、民間ファンド中心の罹患患者数が多い疾患群の病態解明・新規治療原理開発を推進。背景に民間寄付を後押しする税制システムや、社会への情報公開や社会貢献への広報が大きく貢献していると思われる。
欧州	研究水準	◎	↗	伝統的に、ヒトの認知・行動に関する心理学的および臨床神経心理学的研究に圧倒的な強み。独自の視点から生まれた成果を基盤に新たな分野を展開することにより、米国とは異なった得意分野を持つ。各国の連携も徐々に進められており、更なる力を発揮する可能性が認められる。
	技術開発水準	○	→	ユニークな先端技術に依拠した先進的技術開発（遺伝子関連技術、大規模なヒト脳非侵襲機能画像施設など）に米国に見られない強みがあるが、全体としては米国の後塵を拝する。イギリス・スイス・ドイツでは大手の製薬企業の合併により、研究開発に多額の投資をすることが可能となり、今後の動向が注目される
	産業技術力	○	→	米国型（産業界主導）の新薬の臨床開発とは一線を画し、新薬の臨床効果を検証した研究成果などが出されている。脳画像や解析機器などの技術はデザインに優れ、使いやすいパッケージとして展開されている。しかし欧州域内での差異は大きく、旧東欧諸国はいずれも一般的に水準は低い。
中国	研究水準	△	↗	質も量も不十分であるが、「国家中長期科学技術発展規画綱要（2006～2020年）」による研究推進が始まっており、70以上の研究プロジェクトを設立。英国などとの国際共同研究を進め、部分的に発展の可能性が認められるため、今後の動向には注意を向ける必要あり。特に臨床研究における大規模なサンプル収集力は、今後注目すべきである
	技術開発水準	×	→	製薬企業の数では世界一を誇り、欧米の技術を輸入して生産を図る努力がなされているものと思われるが、独自の技術開発は明確ではない。
	産業技術力	×	→	特筆すべき事項はない一方、産業実用レベルにおいて、欧米諸国企業の社会実装の試用の場となっている可能性は否定できない。

（註1）現状 [◎：非常に進んでいる， ○：進んでいる， △：遅れている， ×：非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

（註2）トレンド [↗：上昇傾向， →：現状維持， ↘：下降傾向]

# 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ③（発生・再生分野）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	→	ES細胞、組織幹細胞の培養法と解析をはじめ、万能細胞の作出に成功するなど、発生・再生分野では米国を凌ぐ領域は少なくなく、この分野の研究水準は欧州先進諸国に勝るとも決して後れておらず、米国と近接する高水準を維持している。しかし、現時点では米国や欧州に見られるような長期的戦略がなく、将来が憂慮される。
	技術開発水準	○	↗	米国に比べて明かに後れをとってはいるが、近年ES細胞、万能細胞の培養や解析の技術（京大、理研等）や、1分子イメージング、胚発生のリアルタイムイメージング（大阪大等）などの研究技術開発が急速に進捗しつつあり、発生・再生分野全体としては、欧州と同程度あるいはむしろやや進んでいると判断できる。
	産業技術力	○	→	倫理、社会的コンセンサスの確立が未だ為されず、そのためになお規制のハードルが非常に高い。これらの条件が大学等の研究機関の研究者と企業との連携や企業のコミットメントを阻害しており、産業技術力は米国に大きく離されている。
米国	研究水準	◎	→	発生・再生分野全体を通じ、世界のトップレベルを維持している。この分野は長期的取り組みが不可欠であるが、米国ではポストゲノムとしてのENCODE計画、幹細胞分化のケミカルバイオロジー等のプロジェクトや異分野横断的なAHEAD (Alliance for the Human Epigenome and Disease) などの長期的計画が進められており、これらの計画や伝統的な世界各国からの人材確保が高い研究水準の不断の維持を支えていると思料される。
	技術開発水準	◎	→	大学等の研究者と企業研究者相互間ではもとより、研究者の交流環境が整っており、この分野のどの領域を見ても異分野間の融合的共同研究が盛んに展開されている。これらの条件がケミカルバイオロジーの情報の蓄積やシステムバイオロジーなどの新しい展開あるいは、大学における新しい学部等の開設を促し、高い技術開発水準の維持とその向上に結びついている。
	産業技術力	◎	→	生殖補助医療は欧州に後れをとっているものの、規制のハードルが低く社会的コンセンサスもそれなりに確立されていることで、企業の積極的コミットメントが得易く、また大学等の研究者と企業との連携もよく分野全体として世界のトップレベルを維持している。
欧州	研究水準	◎	→	多様な生物種を用いた発生プログラム研究、英国、ドイツの幹細胞研究、網羅的ノックアウトマウスの作出、世界初の体細胞クローン動物の作出など世界をリードする領域は少なくない。米国、日本と共に、分野全体としては高水準を維持している。また、未だ日本には見られない長期的な計画マウスリバースジェネティクスやEpigenome Network of Excellence (NoE) が欧州諸国共同で展開されていることも注目される。
	技術開発水準	○	↗	ドイツ、英国、スイスにおける顕微鏡による発生現象解析技術、企業との共同による生殖細胞の発生プログラミング因子探索技術、ドイツにおける組織工学用デバイス開発、遺伝子組換えクローンヒツジによるアンチトリプシンタンパク製剤の開発など見るべき成果もあるが、発生・再生分野全体としては、米国はもとより、日本と比べてもいづらか後れをとっている。
	産業技術力	○	→	生殖補助医療の実施率は世界のトップレベルであり、大規模臨床試験の実施力は日本より勝っているが、ベンチャー企業はなお育っておらず、分野全体としては進んでいるものの米国とはなお距離があり、日本と比べてもやや後れている。
中国	研究水準	△	↗	幹細胞研究やヤギ、ウシ、ブタ等家畜の体細胞クローン動物の作出等、注目すべき成果も挙げつつあるが、分野全体としてはなお後れている。とはいえ、米国、欧州から帰国した研究者が各領域でリーダーシップを発揮しつつあり研究水準は急速に向上すると思われる。
	技術開発水準	△	↗	世界初の体細胞クローン水牛の作出に成功してはいるが、分野全体としては現在なお特筆すべき技術開発は見られない。しかし、今後、基礎研究のレベルアップと相俟って、ことに生薬からの創薬技術、家畜、魚類の品種改良技術等の開発が見込まれる。
	産業技術力	△	↗	分野全体としては、なお全体的に後れている。しかし、組換えウシ由来ヒトラクトフェリンや組換えカイコ由来のGU-CSFがそれぞれ前臨床試験、第Ⅱ相試験に入っており、今後、政府の施策と米国、欧州の留学から帰国した研究者のリードにより、畜産及び農水産分野や創薬領域で急速な技術力の向上が予想される。

(註1) 現状 [◎：非常に進んでいる, ○：進んでいる, △：遅れている, ×：非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) トレンド [↗：上昇傾向, →：現状維持, ↘：下降傾向]



# 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ④（免疫分野）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	基礎免疫学の水準は高く多くの重要な成果を発信。特にサイトカイン研究、自然免疫研究、制御性T細胞研究では世界の最先端。リンパ球の分化やシグナル伝達研究においても重要な知見を発表。一方、応用研究に向かうために重要なヒトの免疫学研究は遅れを取っており、臨床医等との連携も含めた研究体制の整備が急がれる。
	技術開発水準	○	↗	日本発の免疫抑制剤の開発、抗体医薬の上市等、一定の成果。しかしながら、基礎免疫学の水準と比較すると企業の技術開発はやや立ち後れ。トランスレーショナルリサーチへの投資やベンチャー企業の育成などによる基礎研究の成果を切れ目なく展開していく仕組みが必要と思われる。
	産業技術力	○	↗	生物製剤の製造技術では欧米に水を開けられているものの、抗体医薬の効果を格段に向上させる技術やマウスを活用したヒト抗体製造技術など、独自の技術が生まれつつある。
米国	研究水準	◎	↗	基礎研究の水準は極めて高く、また人材層も厚い。Th17の発見やリンパ球の運命決定に重要な複数の転写因子の発見等重要な成果が発信されている。
	技術開発水準	◎	↗	欧州比肩する開発研究力。重要な基礎研究の成果を小回りの効くベンチャー企業を介して速やかに開発研究へ持ってゆく体制が有効に機能。ヒトの免疫学に強いことも開発研究への道筋を支えている。
	産業技術力	◎	↗	抗体医薬品の製造技術に関して多くの特許を保有する圧倒的な競争力。ワクチン製造に関しても国が積極的に投資、今後も高い競争力を維持すると思われる。
欧州	研究水準	○	↗	古典的なテーマから新しいテーマまで独自のスタイルで着実に研究を推進。米国に比して人材層は薄いですが、共同研究の推進により全体として高い成果を挙げている。
	技術開発水準	◎	→	近年の企業再編により主要国ごとに世界を代表する製薬企業が誕生。各企業とも得意分野への集中投資により成長を続けているが、ノバルティスやロシュなどが免疫抑制剤の開発で競争力を持つ。ワイスなどはTNFをターゲットにした新しいタイプのリウマチ薬を開発している。
	産業技術力	◎	↗	ロンザ社(スイス)など、動物細胞を用いた抗体医薬の製造に関して高い技術を有する企業が多い。動物個体を利用したバイオ医薬品の製造技術など、低コスト化に資するあらゆる技術開発に寛容である。
中国	研究水準	△	↗	米国や欧州で力をつけた研究者が相当数帰国して研究を開始。政府としても相応の予算を免疫分野に充当しており、今後水準が飛躍的に高まることが予測される。
	技術開発水準	△	↗	国際企業が中国において開発研究を進めることにより全体の水準の向上。しかしながら、これらを自国のものとするには相応の時間が必要と思われる。
	産業技術力	△	↗	低分子化合物や抗生物質などの受託生産を行っている企業は多いが、独自の技術で免疫抑制剤や抗体医薬品等を上市した例はない。

(註1) 現状 [◎：非常に進んでいる, ○：進んでいる, △：遅れている, ×：非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2) トレンド [↗：上昇傾向, →：現状維持, ↘：下降傾向]

# 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ⑤（がん分野）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	基礎研究は高水準で世界をリードし、独創的研究成果も発表する一方、量的には欧米に遅れ。がんの原因の多様性、治療法への多角的なアプローチを考慮した支援の拡大が必要。がん幹細胞、EMTや小胞体ストレスといった重要分野の研究の一部に立ち後れがあり、今後の底上げが必要である。
	技術開発水準	○	→	新技術の開発は米国や欧州に遅れ。産学連携の活性化、特許の取得の増加などは進展。研究成果の実用化の成功例は限定。がん領域を重点に置く国内大手の製薬企業が強力な研究開発パイプラインを有する米国バイオ製薬企業や医薬品メーカーを買収したことより、技術開発水準の向上が期待される。
	産業技術力	○	→	米国や欧州に遅れ。国内の薬剤開発については、いくつかの制度上の問題（国際共同治験への参加が少ない、新薬の承認審査期間が欧米や中国に比べて長い、など）が緊急に解決すべき課題。ベンチャー企業の設立も奨励されたが、研究者を市場とするものが多く、黒字化したものは少ない。
米国	研究水準	◎	↗	質・量ともに世界をリード。シーズを生み出す基礎研究など、研究水準の高さは特筆すべきものがある。またNIH/National Cancer institute (NCI) が中心となって種々のプロジェクトを有機的に連動して進めていることも米国が世界をリードし続けている大きな要因と考えられる。
	技術開発水準	◎	↗	質・量ともに世界をリード。シーズを速やかに実用化する技術力が高い。ベンチャー企業がさまざまな分野で活躍・成功していることも特徴である。
	産業技術力	◎	↗	新薬開発では世界の最先端。医師主導の臨床試験プログラムの活発な実施。臨床開発期間圧縮のために、通常の第 I 相臨床試験よりも早い Micro-dosing の指針がアメリカ食品医薬品局 (FDA) より発表され、開発候補物質の早期評価および選択が図られている。
欧州	研究水準	◎	↗	EUを中心に欧州の共同研究体制が整備されつつあり、今後もさらに大きな伸びが見られ、分野においては米国と並ぶ成果も数多く出てくるものと予想される。
	技術開発水準	◎	↗	最近のベンチャーやメガファーマの活躍は特筆すべきものがある。欧州では大手の製薬企業の合併により、メガファーマが多数誕生しており、研究開発に多額の投資をすることが可能となっている。
	産業技術力	◎	↗	新薬の臨床開発で米国を追い上げ。Micro-dosing の指針が欧州医薬品庁 (EMA) より発表され、治験の効率化が図られている。
中国	研究水準	△	↗	現時点では欧米や日本から大きな隔たり。しかし、科学技術人材の呼び戻し政策により優秀な研究者が多数帰国しており、国家戦略による大型研究費支援もあって、今後は国際競争力が飛躍的に発展すると考えられる。
	技術開発水準	△	↗	全般的には技術開発水準は高くないが、欧米で訓練された研究者が関与する企業が多くなっており、技術開発水準が上がっている分野も見られる。
	産業技術力	△	↗	顕在化したものは少ないが、国家戦略によりバイオテック企業が増加しており、産業化に重要な臨床開発能力は上昇している。

(註1) 現状 [◎：非常に進んでいる, ○：進んでいる, △：遅れている, ×：非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2)トレンド [↗：上昇傾向, →：現状維持, ↘：下降傾向]

# 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ⑥（植物分野）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	◎	↗	シロイヌナズナ、イネ、さらには、最近のミヤコグサ、ヒメツリガネゴケのゲノム解読を基盤として、ポストゲノム解析が進展。植物ホルモンの網羅的解析等メタボロームの充実とともに、イネのQTL解析とゲノム情報の組み合わせによるゲノム育種（遺伝子機能のピラミディング）が実証され、作物育種に新たな展望をもたらしている。
	技術開発水準	△	→	種苗メーカーや食品企業等、潜在的技術開発力は高い。一方、組換え植物の圃場試験が極めて実施困難であることから、企業の技術開発は大きく停滞している。
	産業技術力	△	→	青いバラが2009年度販売される予定。それ以外の国産の組換え植物の販売の予定はない。分析機器メーカー等の強力な産業技術力が活かされていない。植物工場を用いた遺伝子組換え作物の育成の取り組みが一つの起爆剤となる可能性はある。
米国	研究水準	◎	↗	アラビドプシス2010と平行して、実用作物を対象としたゲノム解読と応用研究が進展。DOE Joint Genome Instituteにおいて広範囲な植物ゲノムの解析が行われている。これらのゲノム情報は比較ゲノムによる植物機能解析のプラットフォームとして有用であり、高い研究水準をさらに発展させる基盤の構築が継続されている。
	技術開発水準	◎	↗	広範囲なゲノム情報の収集と農学的に有用な量的形質に関する遺伝学の知見を活用し、ベンチャーからメジャー企業に至るまで植物機能の開発が切れ目なく推進されている。また、バイオ燃料に対しても、政府の強力な支援のもと、大規模な研究開発が進められている。
	産業技術力	◎	↗	モンサントをはじめとしたメジャー企業が、強力なバイオテクノロジーの基盤を活用し、生産性の向上に資する多くの組換え作物を開発。ダイズやワタなどの実用作物は市場を席巻しており、収量増加に大きく寄与している。また、化学メーカーにおける技術導入の動きが加速されているように感じられることから、さらなる生産性の向上も期待される。
欧州	研究水準	◎	↗	欧州における植物科学の研究レベルは高く、研究成果も多い。中心課題に関わる地道で長期的な研究内容が多い。質的に高いインパクトを持つ論文が多い。
	技術開発水準	◎	↗	Syngenta, Bayer, BASFなどの巨大化学企業における植物関連事業は好調。EUの農業政策と相まって、域内のデンブン化学メーカーから遺伝子組換えジャガイモ（Amflora）の利用への期待大。遺伝子組換え作物の栽培はスペイン以外、限定的ではあるが、RR2ダイズの輸入が許可されるなど、受け入れに向けての体制が進みつつある。
	産業技術力	◎	↗	遺伝子組換え作物の大規模な栽培等による環境調査等には実績積み重ねがあり、潜在的な産業技術力は高い。また、バイオ燃料に関しても、2007年に作成されたRenewable Energy Road Map に従って、2020年までにエネルギー消費の10%をバイオ燃料化するべく、バイオディーゼルの生産を中心にした取り組みがなされている。
中国	研究水準	○	↗	アメリカに次いで、第2の論文数に躍進し研究水準が急上昇。一方、帰国組の貢献が大きくレベルにばらつきがあることも事実。研究者人口の大きさと圃場レベルでの大規模栽培試験が可能なることから、今後も上昇が予想される。
	技術開発水準	○	↗	積極的な遺伝子組み換え作物の栽培と研究が展開。過度の応用への期待から、必ずしも規制が十分ではないことへの懸念がある。試薬の供給不足等も伝えられている。今後の発展の可能性は大きい、これらの社会的要素にも注意すべきである。
	産業技術力	○	↗	ワタの栽培において耕作地の約2/3がBTに置き換わるとともに、周辺の作物に対する防虫効果等、総合的な生産性向上が報告されている。ワタ以外では、ポプラ、パパイヤの栽培にとどまっているが、イネに関しても実用化の直前にある。

（註1）現状 [◎：非常に進んでいる， ○：進んでいる， △：遅れている， ×：非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

（註2）トレンド [↗：上昇傾向， →：現状維持， ↘：下降傾向]

# 我が国のライフサイエンス研究の国際的位置づけ⑦（融合研究分野）

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	○	↗	システム生物学、構成生物学、脳科学、イメージング、構造生物学の研究は高水準。脳科学、イメージング、構造生物学は分野融合が進展。バイオインフォマティクスは高水準にあるが継続的な投資の不足からレベルダウンの懸念。他分野の知識や技術、ツールを活用する基盤形成が遅れており、Spring8、GLOBAL COEなどが分野融合の拠点としても機能することが期待される。
	技術開発水準	◎	→	構成生物学（ミニマルゲノムなど）、脳科学（ブレインマシン・インターフェイスなど）、イメージング（光源、顕微鏡、光検出器など）、構造生物学（X線回折、電子顕微鏡など）では最先端の技術開発、特に要素技術は高水準。しかし、製薬企業やベンチャーの取組が薄く、バイオインフォマティクスでは中心的企業が撤退し水準の低下が懸念される。
	産業技術力	○	→	光学顕微鏡、電子顕微鏡、MRI、X線回折計などの要素部品や機器開発において東芝、日立、日本電子、リガクなどの大手企業が高い技術力を保持。国際的競争力強化のため新規分野での産学連携の強化は技術開発、人材育成の両面で急務である。
米国	研究水準	◎	↗	分野融合研究プログラム（NIHのGlue Grant、NSFの分野融合COEプログラムなど）の新設、分野融合研究所（ジャネリアファーム）の設置などが進展。大学における専門外の知識の保管が可能な人材育成プログラムを早くから充実させていることもあり、一般的に高い水準を保っている。
	技術開発水準	◎	↗	大学発のベンチャー設立と大企業によるベンチャー育成がシステムとして機能し、新規分野での技術開発の水準及びその速度ともに圧倒的な強み。バイオシミュレーション、超高速シーケンサー、合成ゲノム、BMI、イメージング用プローブなどの水準の高さが顕著である。
	産業技術力	◎	↗	DNAチップ、DNAシーケンサー、MRIなどの分野では米国のリードが大きい。システム生物学、構成生物学、脳神経分野からの製品化はこれからであるが、ベンチャーによる先行開発、大手企業による事業化の組合せがうまくいけば他の例同様、圧倒的な強さを見せるであろう。
欧州	研究水準	○	↗	FP6、FP7におけるファンディングや欧州ライフサイエンス情報基盤計画コンソーシアム（ELIXIR）の整備など分野融合促進策を推進。また、フランスの大型放射光施設（ESRF）、中性子線施設（ILL）を中核とした欧州研究拠点整備や英国、スイス、ドイツのCOE支援など拠点形成も進捗。脳科学、イメージング、BMI、超解像光学顕微鏡、造影剤研究、MRI装置開発の水準が高い。
	技術開発水準	◎	→	Novo（デンマーク）、Astra Zeneca（英国）、TNO（オランダ）などのシステム生物学の取組が進展。バイオインフォマティクス分野のベンチャーは下火に。NMR（ドイツ）、電子顕微鏡（オランダ）、2次元像検出器（ドイツ）分野は世界をリード。多額の投資に支えられ製薬企業の創薬に向けたタンパク等の構造解析分野の水準は高い。
	産業技術力	○	↗	システム生物学、バイオインフォマティクス、構成生物学（合成生物学）、脳科学分野は萌芽的な分野でもあり、大企業発の製品はこれから。製品やサービスを提供するベンチャーでは事業化が進展。イメージング、構造生物学分野ではライカ、ツァイスなどが高水準で、最新技術を導入した顕微鏡装置等の製品化に優れている。また、英国、ドイツのMRI、PET関係の水準も高い。
中国	研究水準	×	→	イメージング分野の研究開発が活発化しているが、それ以外は目立った活動は認められない。しかしながら、帰国研究者や海外在住の研究者の研究水準は高く、潜在的な競争力はある。
	技術開発水準	×	→	国主導でヒトゲノムやヒトメタボロームなどの大型解析が進行中。関連したバイオインフォマティクスの技術開発が進められているが、開発力は未知数。イメージングの特許増加や生体観察用低温電子顕微鏡（FEI）の積極導入など投資が進められているが、技術開発力が高まるのはこれから。
	産業技術力	×	→	DNA合成を低価格で請け負う企業やレーザーで既製技術にもとづく製品化が進んでいるが、目立った活動はない。

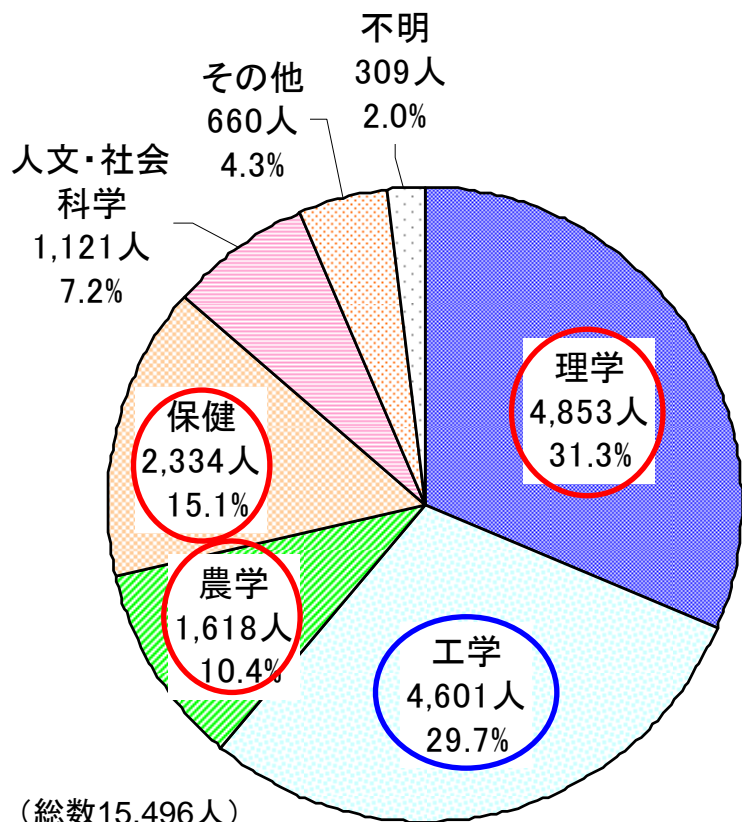
（註1）現状 [◎：非常に進んでいる， ○：進んでいる， △：遅れている， ×：非常に遅れている] ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

（註2）トレンド [↗：上昇傾向， →：現状維持， ↘：下降傾向]

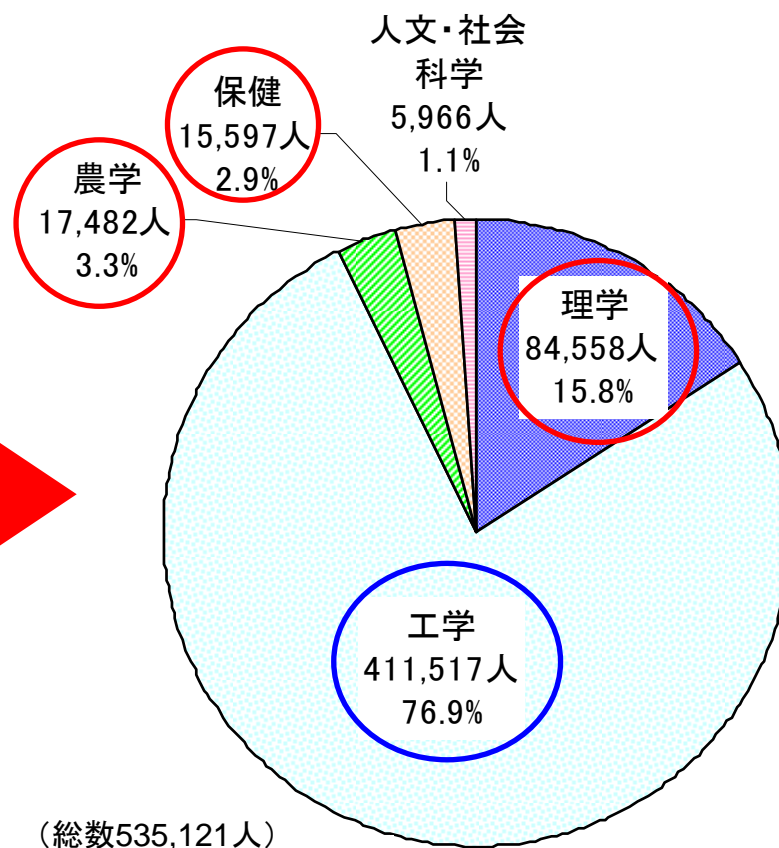
# ライフサイエンス人材①（研究者の専門別構成比）

○我が国のポストドクター等の専門別構成は、企業等の研究者の専門別構成と比べ、工学の比率が小さい一方で、理学、農学、保健等の比率が大きい。

＜我が国のポストドクター等の専門別構成比 平成17年＞



＜我が国の企業等研究者の専門別構成比 平成20年＞



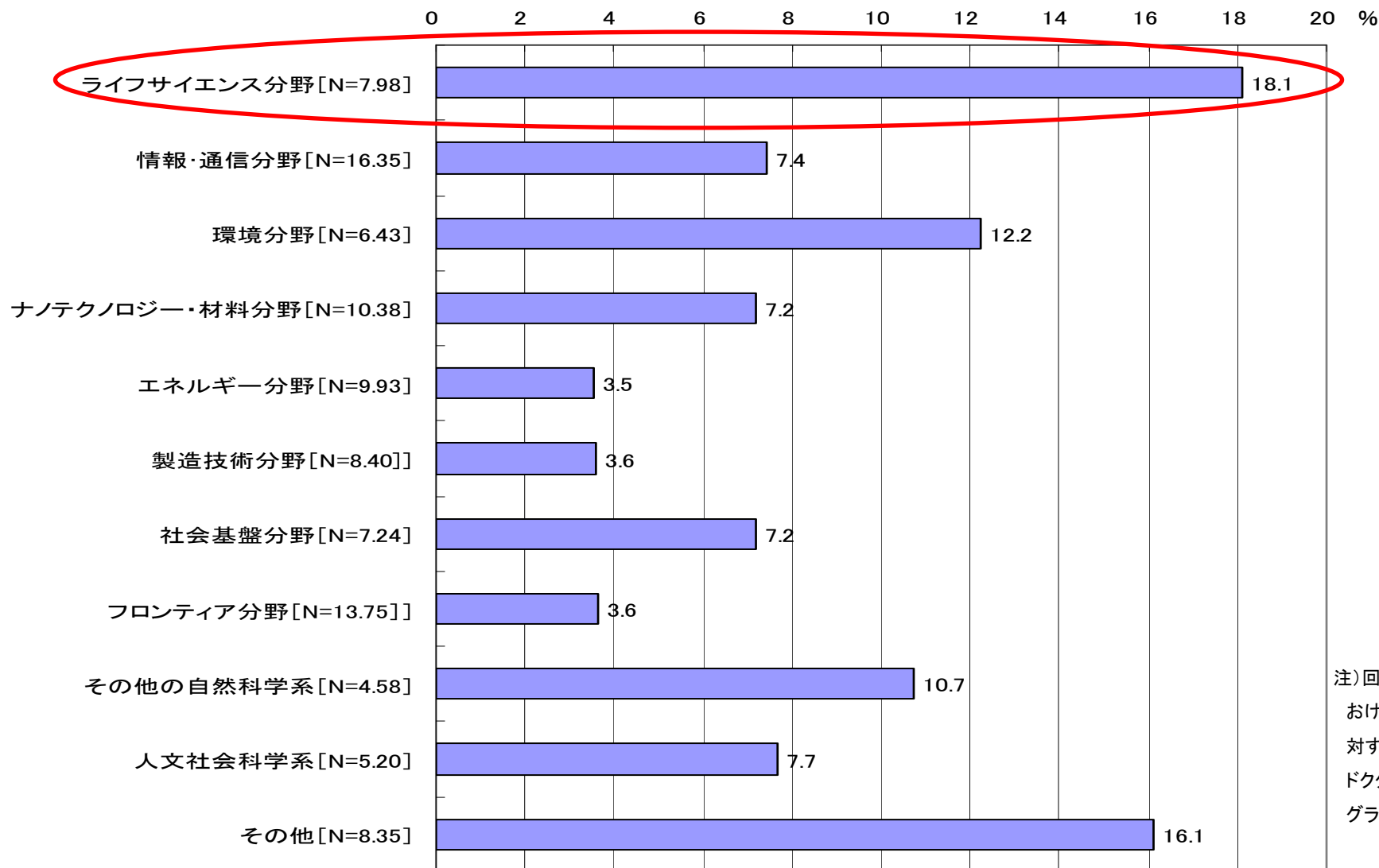
出典：大学・公的研究機関等におけるポストドクター等の雇用状況調査

出典：科学技術研究調査報告（総務省統計局）

## ライフサイエンス人材②（研究室に占めるポストドクター等の割合）

○ライフサイエンス分野においては、研究室に占めるポストドクター等の割合が比較的高い。

### ＜研究室の研究者に占めるポストドクター等の割合 平成17年＞



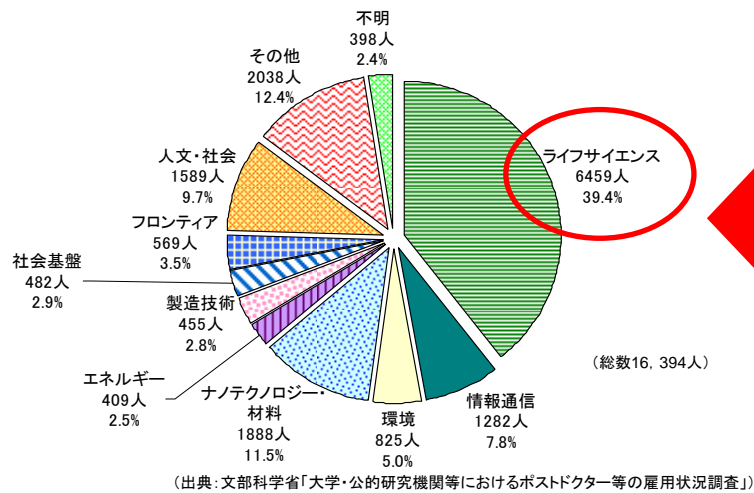
注) 回答者の所属する研究室における研究者の平均人数[N]に対する、各分野におけるポストドクター等の平均人数の比率をグラフ化したもの。

# ライフサイエンス人材③（ポスドク・企業等研究者の構成比 日米比較）

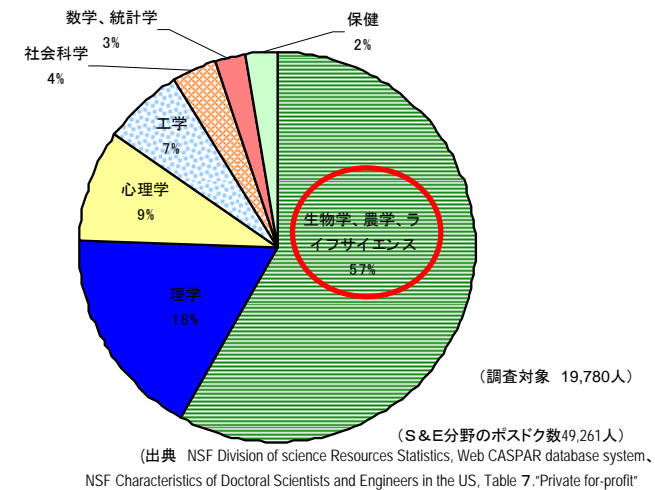
- 我が国のポストドクター等の構成について、ライフサイエンス分野が全体の約4割を占めているが、米国のポストドクター等の構成においては、ライフサイエンス等の分野の比率がより高く、全体の約6割を占めている。
- 米国の産業界では、ライフサイエンス分野の人材の受け皿がある。

## 1. 日米のポストドクター等の分野別構成

＜我が国のポストドクター等の分野別構成比 平成18年＞

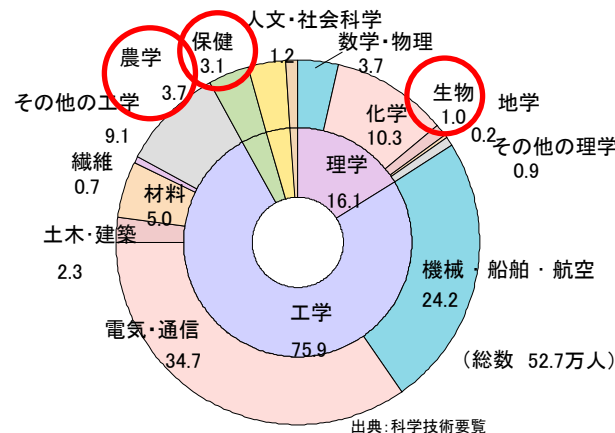


＜米国のポストドクター等の分野別構成比 平成15年＞

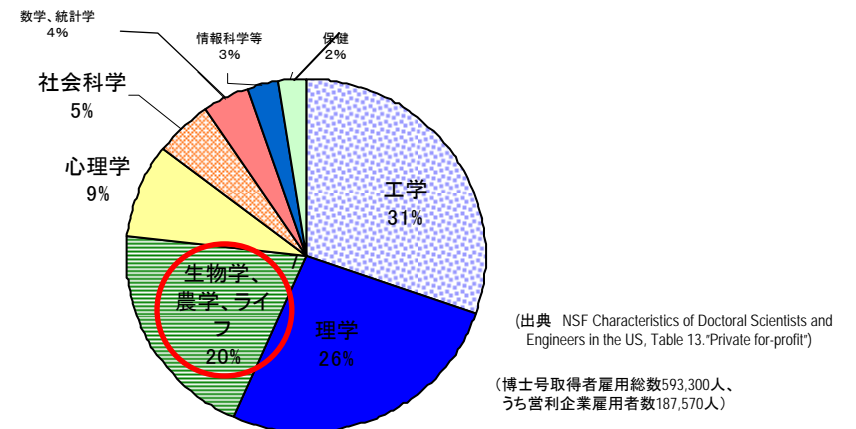


## 2. 日米の企業等研究者の専門別構成

＜我が国の企業等の研究者の専門別構成比 平成19年＞



＜米国の営利企業に雇用されている博士号取得者の専門別構成比 平成15年＞



# 世界最高水準のバイオリソースの整備①

○生物遺伝資源（バイオリソース）は、ライフサイエンス研究の実施に必要な不可欠な研究材料。文部科学省では「ナショナルバイオリソースプロジェクト」（NBRP）として、国が戦略的に整備することが重要なバイオリソース（27種）について、体系的な収集・保存・提供等を行うための体制を整備。

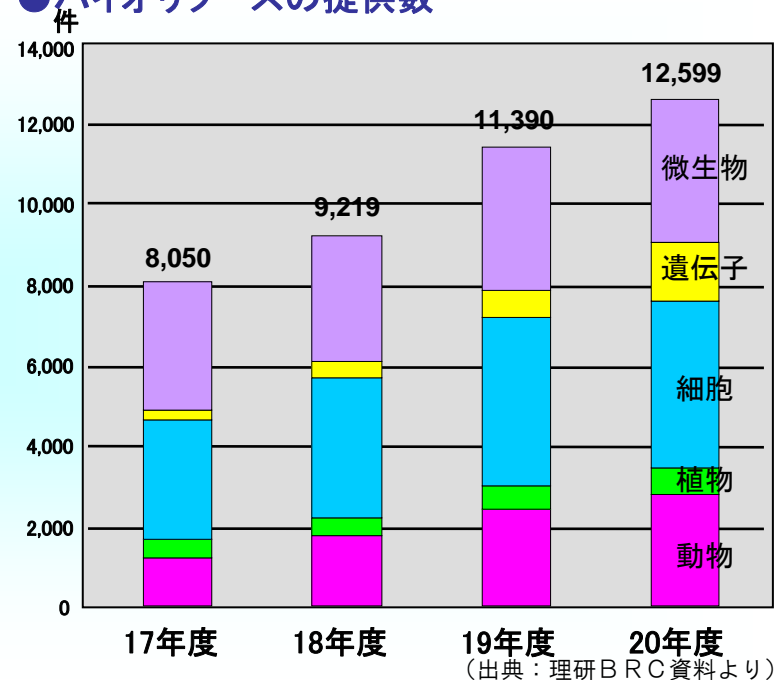
## <NBRP27種のバイオリソース>



### ●世界三大拠点としての地位確立

バイオリソース	保存数 (累計)	提供 件数	提供先機関数 (累計)	
			国内	国外
実験動物 (世界第2位) マウス (個体・胚・精子)	3,885系統	2,771	240	258
実験植物 (世界3大拠点) シロイヌナズナ種子, cDNA等	570,399株	664	218	562
ヒト・動物細胞 (世界最大) ヒト癌細胞株, 動物細胞株, iPS細胞等	5,558株	4,148	2,203	891
遺伝子材料 (世界3大拠点) cDNAセット, ライブラリー, クローン等	3,284,668 クローン	1,454	476	332
微生物 (新種登録株数世界第2位) 細菌, 古細菌, 糸状菌等	18,816株	3,562	1,564	483
合計		12,599	4,701	2,526

### ●バイオリソースの提供数





# 世界最高水準のバイオリソースの整備②

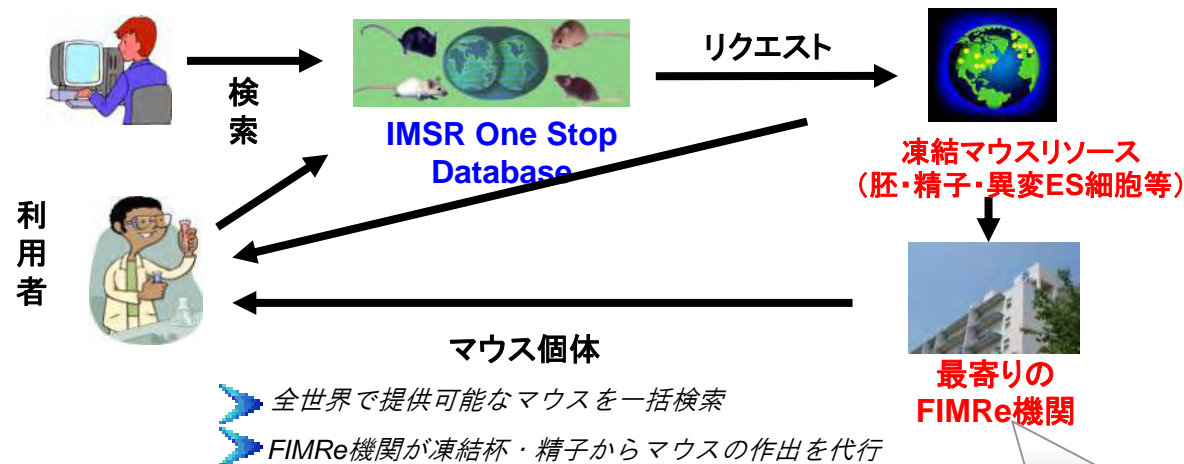
- 我が国は、世界最高水準のバイオリソースの保存・提供数を誇り、量・質の両面において国内外の評価は極めて高い。
- 欧米等のバイオリソース提供機関との連携が進展している。

## <諸外国のリソースバンクについて>



## <バイオリソースの国際連携>

### — Federation of International Mouse Resources (FIMRe) —



## <バイオリソース保存数の国際比較>

### ■ 動物(マウス)

	保存数
Jackson Laboratory【米】	約2,950系統
Mutant Mouse Regional Resource Centers (MMRRC)【米】	約540系統
European Mouse Mutant Archive (EMMA)【欧】	約680系統
理研BRC	3,885系統

EMMA: EMMA資料より文部科学省作成  
 Jackson研究所、MMRRC: 「ナショナルバイオリソース分野における研究動向調査業務」(平成18年3月三菱総合研究所)

### ■ 植物(シロイヌナズナ)

	保存数
Arabidopsis Biological Resource Center (ABRC)【米】	約98,900系統・セット
Nottingham Arabidopsis Stock Centre (NASC)【欧】	約550,000系統
理研BRC	570,399系統

資料: ABRC: ABRCホームページより文部科学省作成  
 NASC: 理化学研究所資料より文部科学省作成

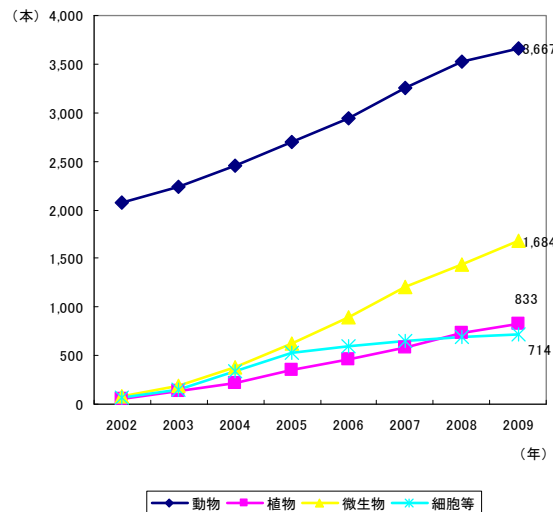
### ■ 微生物

	保存数
American Type Culture Collection (ATCC)【米】	18,000株以上
Health Protection Agency Culture Collection (HPA Culture Collection) - National Collection of Type Cultures (NCTC)【欧】	細菌 5,000株以上 ヒト病原性ウイルス 400株以上 菌類 約2500株
理研BRC	18,816株

注: 海外のリソースセンターについては保存数が明確に整理されていないものが多いため、一概に比較はできない。

資料: ATCC、HPA Culture collectionのHPより文部科学省作成

## <NBRPリソースを利用した論文数>



注) NBRP27リソースを対象とする。

資料: NBRP情報センター調査より文部科学省作成

# ライフサイエンスデータベース（DB）の整備について

- ライフサイエンス研究により、DNA、タンパク質等の膨大なデータが蓄積。現在、データベース（DB）は国内に散在しており、DBの統合化と恒久的な整備体制を実施・検討中。
- 国際的には、米国、欧州ではDBの恒久的な整備体制を図り、これらのDBから大規模解析時代のデータベース活用研究（バイオインフォマティクス研究）へシフト。今後は、データ駆動型、モデル駆動型研究による数理システム生物研究の推進が重要。

## 1. 我が国の主なライフサイエンスデータベース

代表的なデータベース	PDBj (Protein Data Bank Japan)	DDBJ (DNA Data Bank of Japan)	KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)
運営機関	大阪大学蛋白質研究所	情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所	京都大学化学研究所
予算 (H21年度)	約1.4億円 (注：教員人件費を除く)	約12億円	約9億円
人員	27名(教員13名他)	58名(教員10名他)	40名(教員7名他)
DBの内容・規模等	タンパク質の立体構造データ(累計60,756件/H21年10月現在) 【日米欧全体の28%に相当】	DNA塩基配列データ(累計15,298,998件/H21年9月現在) 【日米欧全体の14%に相当】	分子間相互作用情報(Pathway)等を登録(1,182種の生物種毎に最大337種類のPathway図を登録、累計96,525件/H21年10月現在)【世界中のデータほぼ全て網羅】
特徴	・タンパク質・核酸等の生体高分子立体構造データベースを構築 ・日米欧三極連携(wwPDB)の日本拠点 ・タンパク3000, ターゲットタンパクの成果を蓄積	・塩基配列バンクを構築 ・日米欧三極連携(DDBJ/EMBL/GenBank)の3極:「国際塩基配列データベース」の日本拠点	・研究者の手作業による知識集約・編集、分類したDBを構築 ・NCBI、EBIの関係DBとはデータの相互リンクを実現

## 2. 諸外国の主なライフサイエンスデータベース

GenBank	EMBL-Bank
NCBI (米国国立生物工学情報センター)	EBI (欧州バイオインフォマティクス研究所)
約80億円	約45億円
約400名	約300名
DNA塩基配列データ(累計75,013,904件/H21年9月現在) 【日米欧全体の64%に相当】	DNA塩基配列データ(累計7,381,800件/H21年9月現在) 【日米欧全体の6%に相当】
・塩基配列バンク(GenBank)の他、文献情報と配列等の分子情報の提供や統合サービス等も提供 ・法律に基づきNLM(米国国立医学図書館)予算で運営	・塩基配列バンク(EMBL-Bank)の他、タンパク配列を基礎とした機能情報、ゲノム情報の統合サービス等も提供 ・EMBL(欧州分子生物学研究所)が半分負担、残りは外部資金(欧州委員会20%、Wellcome Trust財団17%、米国NIH8%等)で運営

## 3. 諸外国の主な科学情報整備・統合化の動向

【米 国】	<ul style="list-style-type: none"> <li>●学術情報基盤整備を目的に、NSF内に"Office of Cyberinfrastructure" (OCI)を設置(2005年)</li> <li>●NSFとNIHがCI関連プロジェクトに資金提供し、OCIが全体の管理・調整を実施               <ul style="list-style-type: none"> <li>・(NSF) The BIRN Project (ヒトやモデル生物の神経解剖学研究基盤): 14億円/年</li> <li>・(NIH) The caBIG Project (がん研究関連のDBやツールの統合等の構築・整備): 20億円/年</li> </ul> </li> </ul>	【欧 州】	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ELIXIR (European Life sciences Infrastructure for Biological Information) を組織し、欧州のライフサイエンスDBの共通プラットフォームを構築・運用</li> <li>●現在、EMBL-EBI中心とする13カ国32機関のコンソーシアム体制(2007-2009年: €4.5Million、2011-2018年: €470Million) を組んでいる。</li> </ul>	【中 国】	<ul style="list-style-type: none"> <li>●中国内に在る自然科学データリソースを共有・統合するためのDB整備を目的に、National Scientific Data Sharing Project 立ち上げ(2003年)</li> <li>●中華人民共和国科学技術部による予算: 1.6億元(2006年)</li> </ul>
----------	---	----------	--	----------	--






(出典) 「ライフサイエンス委員会(第49回)資料5」、「ライフサイエンス委員会(第51回)資料2」等から文部科学省作成

# 最先端計測・分析設備基盤の整備・開発

- 近年、次世代シーケンサーなどに代表される計測・分析技術の進展は目覚ましく、最先端のライフサイエンス研究を実施する上で国として保持すべき基盤。
- 今後とも、最先端の計測・分析設備の開発・整備を行い、これらを効果的に活用していく技術基盤を整備していく必要。

※以下の表は、ライフサイエンス研究に活用される主な計測・分析設備を挙げており、網羅的なものではない。ほかに、クライオ電子顕微鏡法、1分子計測技術、マルチカラーイメージング法などの計測技術等もある。

## ＜主な最先端計測・分析設備の整備・開発＞

	計測設備 (実験: 定量計測)				分析設備 (解析: シミュレーション)
	放射光施設	NMR ( Nuclear Magnetic Resonance ) 核磁気共鳴法	次世代シーケンサー	fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) 機能的磁気共鳴イメージング法	次世代スーパーコンピューター (開発中)
主な整備状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 理化学研究所 (播磨研究所) に世界最高性能のSPRING-8を整備。高輝度ビームラインにより高精度のデータを得ることが可能。</li> <li>・ 高エネルギー加速器研究機構に Photon Factory を整備。低エネルギービームラインにより重原子ラベルが不可能でも解析が可能。</li> <li>・ とともに、外部開放事業を展開</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 理化学研究所 (横浜研究所) に35台の高磁場・高感度NMR装置 (最高900MHz) を備えた世界最大の大規模NMR拠点を整備。</li> <li>・ NMR解析試料の調製から、NMRデータ測定、タンパク質の立体構造の決定までを一貫して行う世界に類を見ない高度な解析法を開発・整備。</li> <li>・ それらをいかした支援事業を実施し、外部開放事業を展開</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 理化学研究所 (横浜研究所) に1日で約10億塩基を解読できる超高速シーケンサー拠点を整備。</li> <li>・ また、情報・システム研究機構にシーケンサーからの大量データを処理する解析拠点を整備。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高水準の画像化が可能な3テスラfMRIは研究機関、大学病院等に整備され、平成19年に国内稼働台数が100台を越えた (全世界での稼働台数は平成20年6月時点で約1000台)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 理化学研究所が次世代スーパーコンピューター (10ペタFLOPS級) を開発整備中 (平成22年度末一部稼働。平成24年完成予定)。</li> </ul>
ライフサイエンス研究への活用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 放射光 (X線) 解析は、高分解能で静止したタンパク質の様子をとらえるのに適する。</li> <li>・ 平成21年ノーベル化学賞受賞者 yonath 教授は、長年 Photon Factory を利用しリボソームを解析。次世代の抗生物質の開発等ライフサイエンス分野に広く貢献。</li> </ul>  <p>生命の統合的理解、創薬開発に貢献</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ NMR解析は、低分子量タンパク質やある程度構造の揺らぐタンパク質等の研究に適する。</li> <li>・ がん疾患関連タンパク質の作用機序の解明や食品中の添加物の分析など、医薬品開発や食品衛生分野等ライフサイエンス分野に広く貢献。</li> </ul>  <p>生命の統合的理解、創薬開発に貢献</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ シーケンス技術 (DNA、RNAの塩基の並びを、端から順番に解析していくこと) の飛躍的向上により、DNAを増幅することなく1分子シーケンスが可能に。</li> <li>・ 次世代シーケンサーの開発と要素技術 (CAGE法等) の組み合わせにより、RNA発現制御ネットワーク及び細胞機能の全容解明への道が開けた。</li> </ul>  <p>生命の統合的理解、創薬開発に貢献</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳神経細胞の活動を脳血流量・脳酸素代謝率の変化を非侵襲の方法で解析し、心と知性の基盤となる高次脳機能等を解明。</li> <li>・ 画像解析技術の高度化による分子レベルでの動態解析が可能になり、前臨床研究段階における創薬プロセスを短縮。</li> </ul>  <p>生命機能の理解、創薬開発等に貢献</p>	<p>&lt;ゲノム解析&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スーパーコンピューターを用いてゲノム解析。数日かかっていたゲノム情報復元が1時間で可能に。</li> <li>&lt;タンパク質挙動解析&gt;</li> <li>・ タンパク質の機能等のシミュレーション。数100万原子でのシミュレーションが可能に。</li> </ul>  <p>創薬・疾患治療法開発に貢献</p>
今後の開発整備	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現在、マイクロビームビームラインとその試料調整技術等を開発中 (約50μm→5μm以下の結晶の構造解析を目指す)。これにより、膜タンパク質や巨大な複合体等これまで結晶化が困難だった重要で難解析タンパク質の構造や相互作用を解析することが可能に。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 更なる高磁場・高感度NMR装置 (世界最高の1GHz超) 及び新たな解析法の技術開発により、高分子量で複雑な重要タンパク質の構造・相互作用及び機能を動的に高解像度でとらえることが可能に。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ シーケンサーの解析能力は毎年10倍ずつ進化。</li> <li>・ 最先端のシーケンサーを整備することで、シーケンサーから産出される大量データから、網羅的情報ネットワーク解析技術の開発を進めることが必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 7テスラ超fMRIの実現により、3テスラfMRIと比べて空間分解能や時間分解能等が向上し、神経細胞や抗がん剤の代謝がリアルタイムに把握可能となり、情動等の高次脳機能の更なる解明や創薬開発への貢献が可能に。</li> </ul>	

# 創薬・医療技術支援基盤の整備①

- これまでのライフサイエンス研究により、化合物ライブラリーをはじめとする研究基盤が蓄積。
- これらの研究基盤は、創薬プロセスや医療の現場で活用可能な技術等が多く含まれている。このようなポテンシャルを有効に活用し、我が国全体としての創薬・医療技術支援体制を構築し、外部供用していく仕組みを整備していくことが今後重要。

➡ 創薬・医療技術シーズを着実かつ迅速に医薬品に結び付ける革新的創薬プロセスを実現

創薬プロセスでの活用

医療現場での活用



# 創薬・医療技術支援基盤の整備②（活用例）

- 生体イメージング技術は、診断技術を高度化するだけでなく、動物やヒトに対する創薬候補物質の効果を早期に確認することが可能であり、創薬プロセスの革新につながる。
- バイオバンクとSNP解析技術を組み合わせることにより、疾患関連遺伝子や薬剤応答に関する遺伝子を特定することが可能であり、個人の遺伝情報に応じたオーダーメイド医療の実現につながる。

創薬プロセスでの活用

医療の現場での活用



### 分子イメージング技術

健常者      認知症患者

A 入る      B 入らない

イメージングデータと症状との相関関係を解析し、異常分子の集積部位、経時的变化を観察

薬物の動態がその場で判明 (Bの薬剤は脳に移行しないので候補から除外)

- ・早期診断法の確立
- ・様々な薬剤を投与し病態を解明
- 診断・治療への応用

- ・新規医薬品のスクリーニングを迅速化
- ・安全性・有効性の確認にも活用
- 創薬プロセスへの応用

### バイオバンク+SNP解析

#### 心筋梗塞の遺伝的危険因子数と相対危険

(危険因子の数とオッズ比)

肥満や糖尿病を避けるようなライフスタイルの指導

危険因子の数	相対危険
0	1.00
1	1.44
2	1.88
3	2.32
4	2.76
5	2.98
6	N/A

糖尿病や心筋梗塞などの発症リスクと関連するSNPを解析

個人個人の薬に対する副作用の有無や適切な投与量を決定するSNPを解析

- ・ハイリスクと診断された人への積極的な予防策を講じることが可能
- 予防への活用

- ・副作用のリスク低減や無駄な投薬の回避が可能
- より安全で適切な治療の実現



# 大学、大学共同利用機関法人、理化学研究所等における連携体制（例）

○世界のライフサイエンス研究は熾烈な競争を繰り広げており、我が国は、グローバルな視点で国際競争力のある研究推進体制を構築する必要。

➡ 大学、大学共同利用機関及び理化学研究所等との間で、様々なレベル（研究者間・組織間、ネットワーク型、拠点型など）での有機的な研究連携を構築する必要。

## <拠点の形成の取組例（WPIプログラム）>

世界の第一線の研究者が結集する、優れた研究環境と高い研究水準を誇る「目に見える拠点」を形成するため平成19年度に公募により5件を選定。

## 世界トップレベル研究拠点プログラム(WPIプログラム)採択拠点一覧

### 5拠点の概要

#### 京都大学 物質-細胞統合システム拠点

メソスケール(10-100ナノメートル)での予測不可能で経験知の働かない現象を理解する科学分野を創造し、幹細胞を基礎とする細胞科学と統合した学際領域を創出する。これにより、省エネルギーで環境汚染の無い化学、人工光合成、体内での薬物合成と解毒技術、世界でもっとも進んだ再生医療などの実現を目指す。

#### 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

体の外から体内の免疫細胞の動きや細胞間の情報交換を直接目で見ることのできるイメージング(画像化)技術等を開発し、体内での動的な免疫システムの全貌を明らかにするとともに、免疫疾患(感染症、自己免疫疾患、アレルギーなど)や癌の診断・治療の飛躍的発展を目指す。

#### 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構

材料科学、物理学、化学等の分野における東北大学の基礎研究力を結集し、原子及び分子を思いのままに操作する手法を用いることなどにより、ナノ金属ガラス磁性材料、エコ型発光材料など、今までにない優れた機能を発現する革新的新物質・新材料などを創製することを目指す。

#### 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクニクス研究拠点

ナノアーキテクニクス、すなわち個々のナノスケールユニットを意図した構造に配置させる新技術体系を導入し、材料開発に新パラダイムを開き、それによって持続的な発展に資する新材料、たとえば革新的な新規伝導材料、脳型情報処理のための新材料、新たな光電変換デバイスのための新材料などの開発を目指す。

#### 東京大学 数物連携宇宙研究機構

現代基礎物理学の最重要課題である暗黒エネルギー、暗黒物質、ニュートリノ、統一理論(超弦理論や量子重力)等の研究を数学、物理学、天文学の英知を結集して進め、素粒子に働く力や重力の起源を時空構造との関係を明らかにし、宇宙の起源と進化の解明を目指す。

## <大学間の取組の例（東京女子医大・早稲田大）>

東京女子医科大学と早稲田大学は、2008年、医工融合研究教育拠点である「東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設(TWIns)」をオープン。



## <ネットワークの形成の取組例（iPS細胞等研究ネットワーク）>

2008年、文部科学省および独立行政法人科学技術振興機構が支援するiPS細胞研究等に係る事業の研究機関・研究者を包含したネットワークを構築。研究情報や成果有体物などを共有し、iPS細胞研究等を推進。



## <理化学研究所における連携大学院の取組の例>

独立行政法人理化学研究所は、1989年に我が国初の連携大学院を埼玉大学と連携し開設。

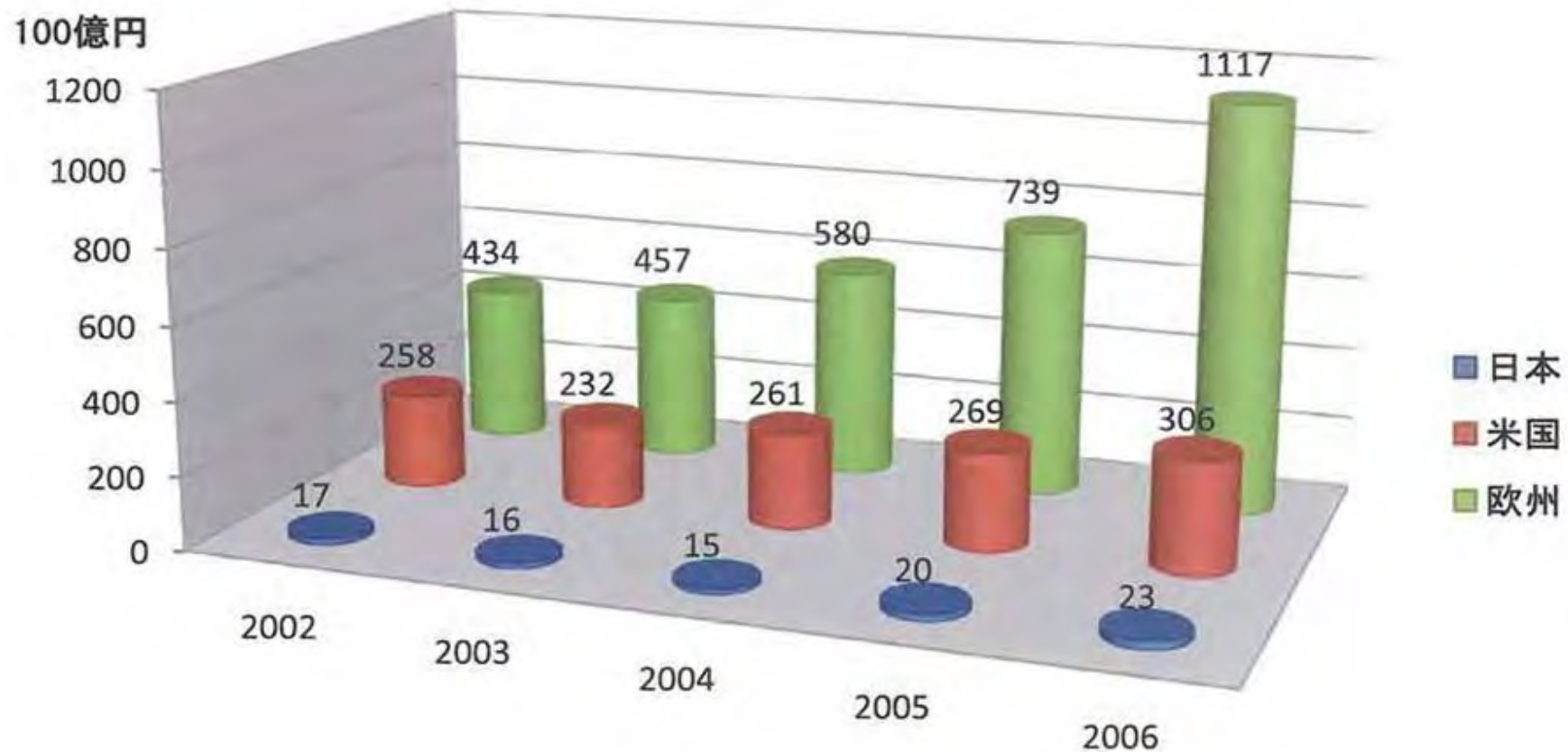
現在、30大学との間で連携大学院の協力を実施。



# ベンチャーキャピタルの投資比較

○我が国のベンチャーキャピタルの投資額は少なく、投資環境の改善を含めたベンチャー企業への支援体制の強化が求められる状況。

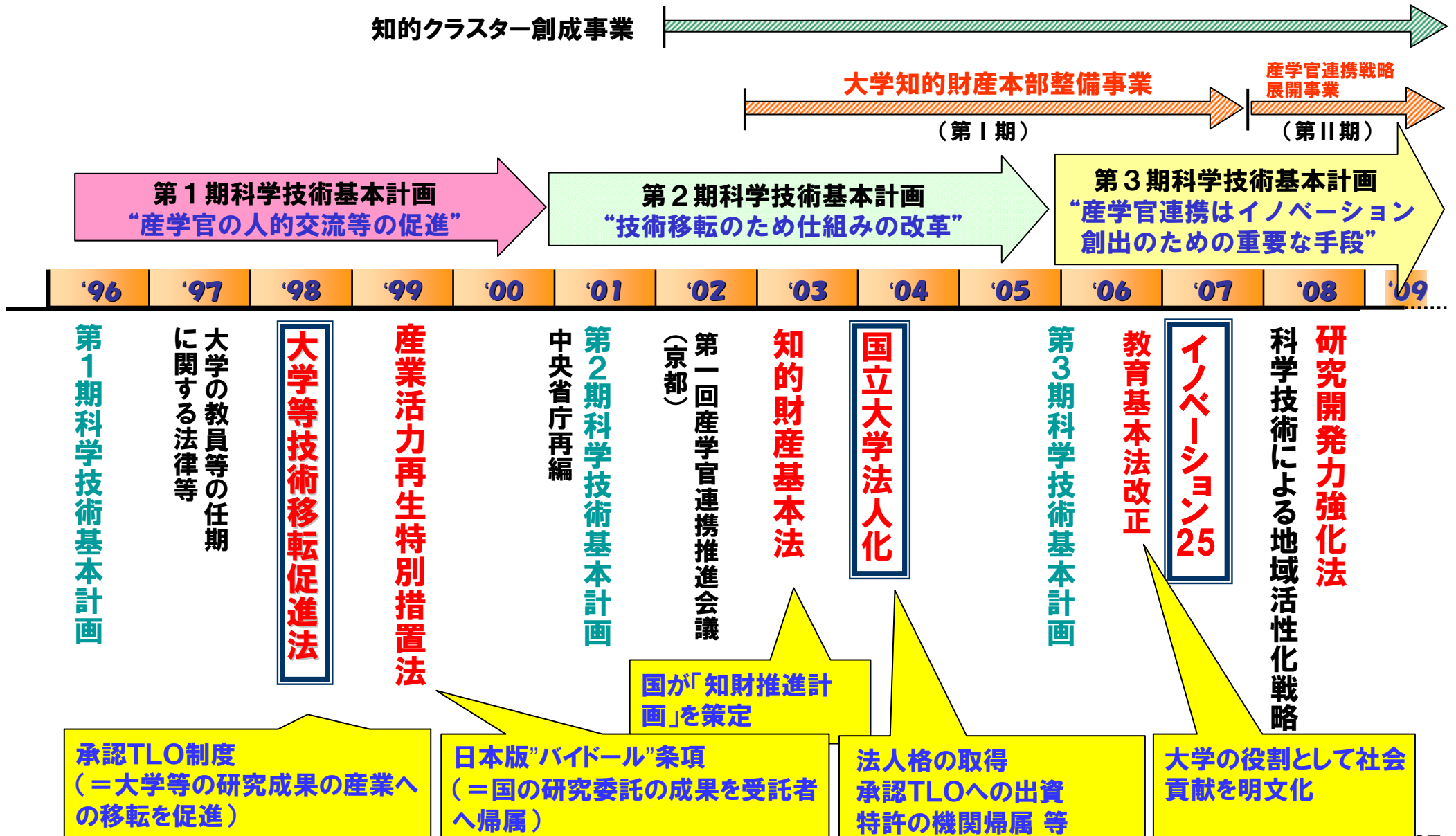
## ＜日米欧のベンチャーキャピタル投資＞



出典：健康研究推進戦略（健康研究推進会議, 2009年7月）,  
平成18年度ベンチャーキャピタル等投資動向調査報告（財団法人ベンチャーエンタープライズセンター, 2007年2月）

# 知財・産学官連携に関する大学等への支援（体制・環境整備）

○第1期科学技術基本計画の期間から現在まで、大学における知的財産管理体制整備・産学連携体制整備のための各種支援を実施。





# パテントプール・パテントコモンズ

- 知的財産を獲得した技術が多数存在し相互に関連する中、各者の有する知的財産を束ねて、それぞれの権利をパッケージとして使うための仕組みが必要。
- 研究者同士のリサーチツール特許の活用促進（パテントプール、パテントコモンズの形成促進）を進めるべき。

## 【パテントプール】

特許等を所有する複数の権利者が、それぞれの所有する特許等のライセンスをする権限を特定の組織に集約し、当該組織を通じて各権利者が必要なライセンスを受けるシステム。

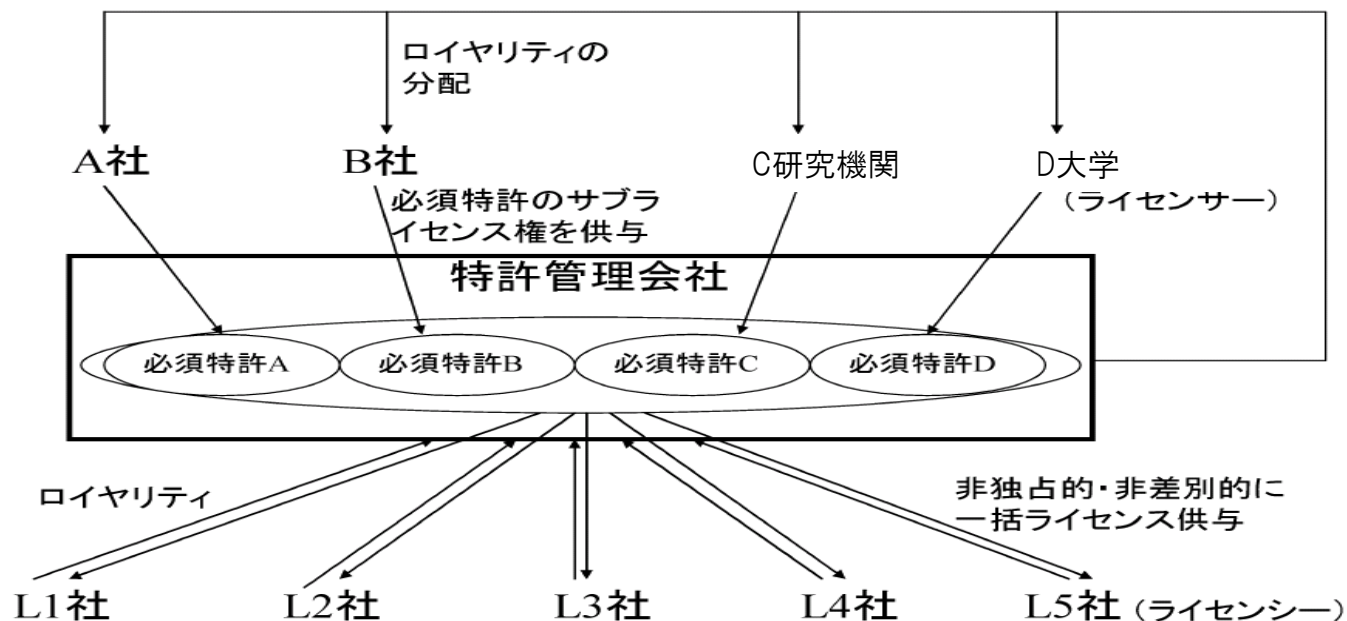
※知的財産推進計画2006（知的財産本部、2006年6月）より抜粋

## 【パテントコモンズ】

個々の権利者が知財権を所有しつつ、一定の条件下でコミュニティによる自由な使用を認める（一定の条件下で特許権等の権利の不行使を宣言する）仕組み。

※知的財産推進計画2009（知的財産本部、2009年6月）より抜粋

## ＜パテントプールの概念図＞

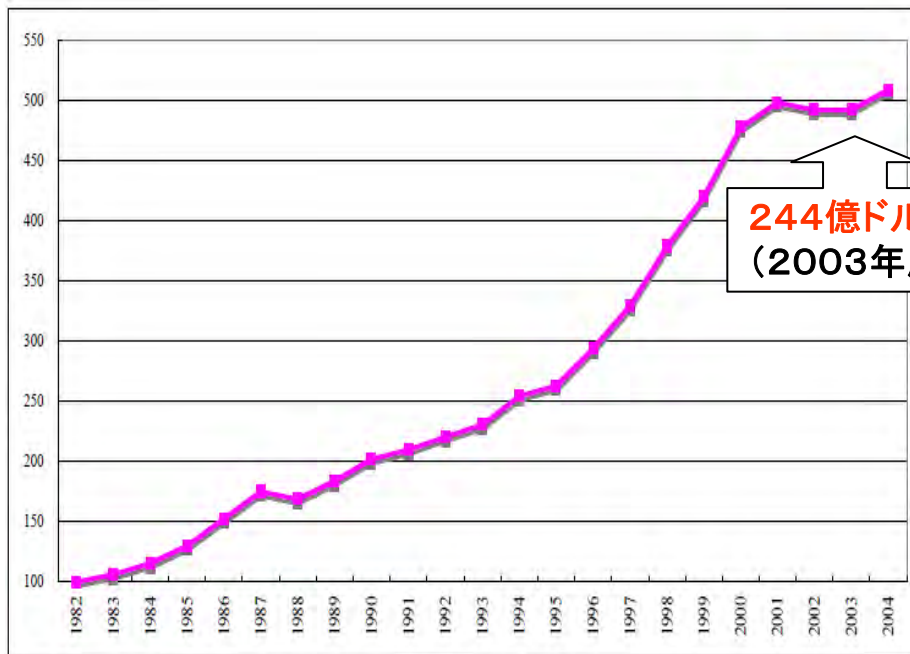


出典：共同研究における特許の取り扱いに関する調査研究報告書（特許庁,2008年）一部改変

# 寄付金収入について

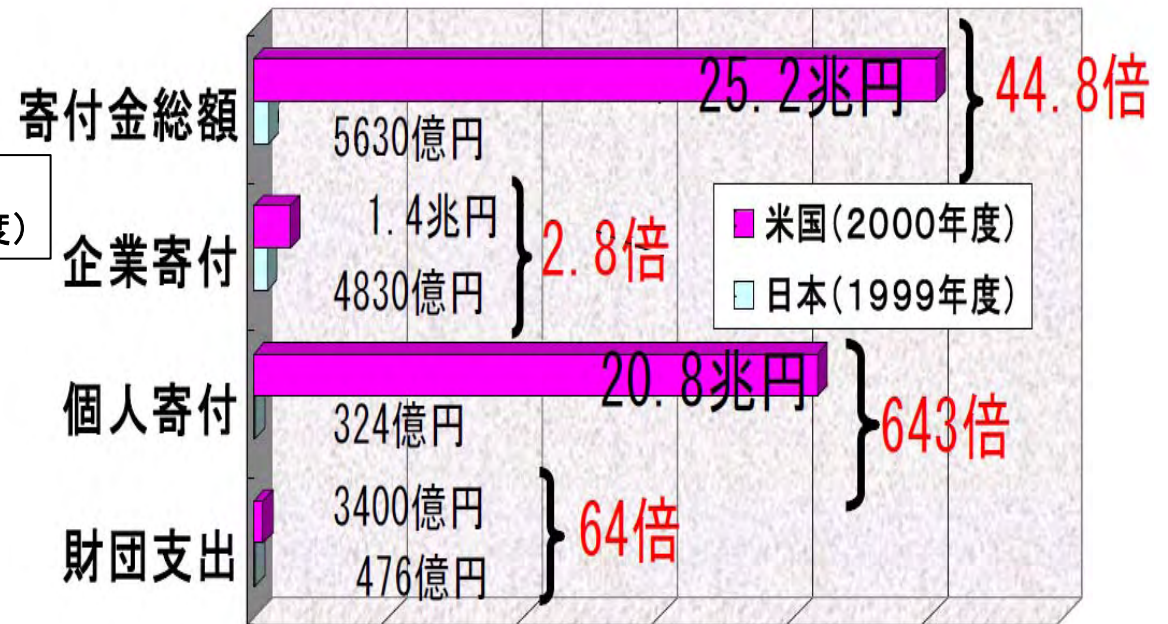
○米国における大学の寄付金収入は1988年以降拡大を続け、2000年以降は安定してきているが、2003年度の総計は244億ドルに達する。

## <米国大学の寄付金収入の推移 (1982年=100)>



出典：科学技術政策研究所 (2007年3月)

## <NPOの寄付金収入の日米比較>



出典：Global Innovation Ecosystem 2007 シンポジウム  
科学技術振興機構講演資料 (2007年6月)

# 第3期科学技術基本計画期間中における 文部科学省ライフサイエンス分野の 主な成果集

本資料は、関係機関の御協力のもと、第3期科学技術基本計画の期間中(平成18年度から5ヶ年)に文部科学省が支出する研究資金等を用いて得られた主な研究成果をまとめたものである。

## 目次

幹細胞・再生医学研究の加速	・・・ 1
革新的医薬品・医療器機の創出に向けた研究の推進	・・・12
脳科学研究の戦略的推進	・・・43
ライフサイエンス研究全体に資する基礎研究	・・・54
ライフサイエンス研究全体を支える体制整備等	・・・85

## ヒトiPS細胞を樹立 (induced pluripotent stem cell: 人工多能性幹細胞)

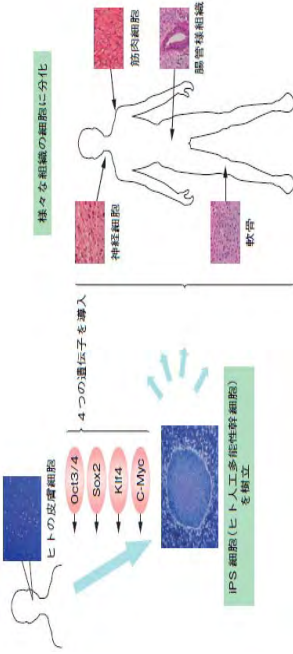
### 研究成果のポイント

平成19年11月、京都大学の山中伸弥教授らは、ヒトの皮膚細胞から神経・骨・内臓など様々な細胞・組織に分化する能力を持つ「iPS細胞(人工多能性幹細胞)」の樹立に成功した。これは、平成18年8月に発表されたマウスでの成功に次ぐ、世界で初めての成果である。

人体は、一つの受精卵が、神経、心筋、軟骨等の様々な組織の細胞に分化してできている。細胞が人体を構成する様々な細胞へと分化できる能力を多能性と呼び、一度、皮膚などの組織に分化した体細胞は、通常多能性を失いその組織以外の細胞にはならない。しかし、山中教授らは多能性を失ったヒトの皮膚細胞に、4つの遺伝子を導入して多能性を回復させることに成功した。

従来、再生医学研究においてはES細胞(胚性幹細胞)が知られていたが、ES細胞は人の生命の萌芽である受精卵を滅失して樹立されるため、倫理上の問題があった。また他人の遺伝情報を含む細胞から組織を作るので、移植をした際に拒絶反応が起こる可能性もあった。一方、iPS細胞は患者の体細胞から樹立されるため、これらの問題を避けることができ、再生医療の実現への貢献が期待されている。

本研究は、文部科学省の「再生医療の実現化プロジェクト」及び科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(GREST)」並びに医薬基盤研究所の「保健医療分野における基礎研究推進事業」の成果であり、山中伸弥(京都大学教授)や高橋和利(京都大学助教)らによって行われた。



### 期待される効果、今後の展開

今後、研究が進むと、患者の細胞から、神経や筋肉など様々な組織の細胞を複製することが可能となる。得られた組織は皮膚損傷、脊髄損傷、若年型糖尿病、心筋梗塞、白血病、骨粗鬆症等の疾病を治療する再生医療(細胞移植療法)に用いることができる。

また、iPS細胞から分化して得られた細胞に対して、毒性・薬効性試験等を実施することにより、医薬品候補物質の評価を行うことも可能となる。これは、新薬開発に非常に有効な手段と期待されている。

文部科学省 作成

## ヒトiPS細胞を用いてマウス脊髄損傷の症状を改善

### 研究成果のポイント

### 再生医療の実現化プロジェクト

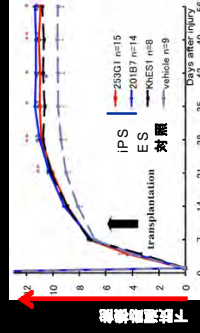
平成21年2月、慶應義塾大学大学院医学研究科 生理学教室の岡野栄之教授は、京都大学より供与を受けたヒトiPS細胞から作成した神経幹細胞を、脊髄損傷のマウスモデルに移植し、症状を改善させることに成功した。ヒトiPS細胞を使って治療効果が確認されたのは世界で初めてである。

脊髄損傷は、背骨(脊椎)の中を走る中枢神経(脊髄)が傷つき、手脚などの運動・感覚機能が失われる疾患であり、一度事故などで中枢神経が切断されると回復しない。これまでマウスのiPS細胞を使って、脊髄損傷マウスの治療は成功していたが、ヒトの細胞を移植すると免疫拒絶反応を受け、治療は難しかった。

岡野栄之教授らは、免疫機能を失ったマウス(NOD-SCIDマウス)を用いて脊髄損傷のマウスモデルを作成し、ヒトiPS細胞から分化誘導した神経幹細胞(神経幹・前駆細胞)を移植した。細胞移植後8週間で経過を観察したところ、細胞を移植しなかったマウス群と比べて、iPS細胞を移植したマウス群では、良好な下肢運動機能の改善が得られた。iPS細胞を使った再生医療では、移植した細胞のがん化が課題とされるが、腫瘍は発生していない。

本研究は、「再生医療の実現化プロジェクト」の成果であり、同大学の岡野栄之教授を中心とした研究グループが行った。

## ヒトES細胞、iPS細胞由来神経前駆細胞移植 によるマウス脊髄損傷の運動機能回復



### ヒトiPS細胞由来細胞を用いた治療効果を初めて証明

### 期待される効果、今後の展開

今後、サル等の大型動物で本治療方法の安全性(腫瘍の形成等)・有効性等に関して実験を重ね、効果が確認されれば、交通事故等で脊髄を損傷した人の治療に道を開く成果として注目される。

文部科学省 作成

## ヒトiPS細胞から出血を止める働きのある血小板の作製に成功

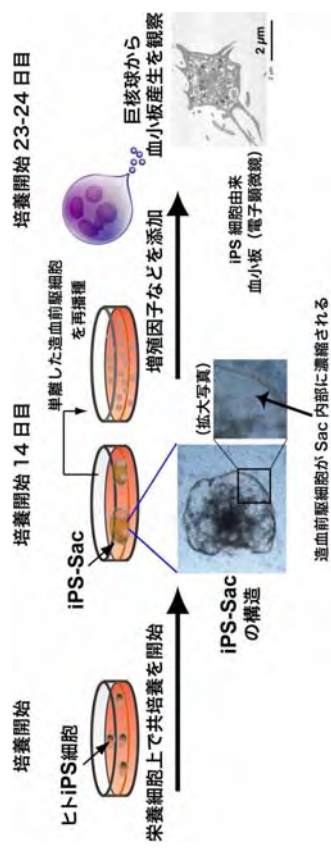
### 研究成果のポイント

平成21年3月、東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞治療部門の中内啓光教授らの研究チームは、ヒトiPS細胞から出血を止める働きのある血小板の作製に成功した。

血小板は、血液に含まれる細胞成分の一種であり、血管が損傷した時にその傷口をふさぎ、出血を止める作用を持つ。血小板は、がん治療中の患者の血小板生成の減少を補う目的等で輸血されるが、現在は献血で賄われ、さらに有効期間が4日と短く、供給量の確保が課題になっている。また、他人の血小板を輸血すると免疫拒絶反応が起きる場合もあり、患者由来のiPS細胞からの血小板作製が期待されていた。

中内啓光教授らは、ヒトiPS細胞を増殖を助ける細胞とともに14日間培養し、袋状の構造物(iPS-sac)を生成、その中に血液の成分の元となる造血前駆細胞が存在することを確認した。さらに、造血前駆細胞へ分化誘導を促すタンパク質を加え、24日目に血小板を含んだ巨核球という血液細胞を作製した。

本研究は、「再生医療の実現化プロジェクト」の成果であり、同研究所の中内 啓光教授を中心とした研究グループが行った。



### 期待される効果、今後の展開

今後、血小板の安全性(腫瘍の形成等)・有効性等に関して実験を重ね、また大量生産できる技術等が研究開発されれば、輸血に頼ることなく、自分の細胞から免疫拒絶反応の危険性がない血小板を作製できる可能性が期待できる。

文部科学省 作成

## ES細胞から層構造を持った大脳皮質組織の分化誘導に成功

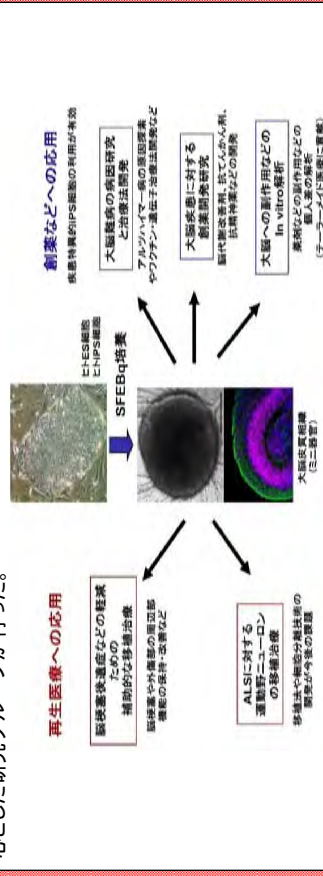
### 研究成果のポイント

平成20年11月、独立行政法人理化学研究所は、マウスおよびヒトES細胞から脳の高次機能をつかさどる大脳皮質組織を、生体に近い立体構造で産生し、特有の神経活動の一部を再現することに世界で初めて成功した。

研究グループは、これまでマウスおよびヒトES細胞から多様な中枢神経系の神経細胞などを試験管内で分化させる研究してきた。しかし、これまでの研究では、個々の神経細胞の分化を制御することが主で、多くの神経細胞などが整然と集まって機能する「神経組織」の形成は困難であった。

今回、研究グループは、ES細胞からの大脳分化のための無血清浮遊培養法を改良し(SFEBq法)、従来の倍以上となる70%の効率で大脳皮質前駆細胞の分化誘導を可能とした。この大脳皮質前駆細胞を立体的に浮遊培養し続け、大脳皮質に特有の層構造を持った立体組織の形成に成功した。特にヒトES細胞から分化させたものでは、ヒト胎児の大脳皮質とよく似た4層の組織構造(成人の皮質は6層)を作製することができた。また、この方法で形成した大脳皮質組織は、一定の神経ネットワークを形成し、大脳に特有の同期した神経活動を自発的に行うことから、誘導した大脳皮質組織が生体組織に似た神経活動の一部を示すことも分かった。さらに、異なる誘導因子を加えることで、大脳皮質の中でも運動野周辺の領域、視覚野周辺の領域、嗅覚の中継をする嗅脳、記憶をつかさどる海馬周辺領域の4つの特徴を持った神経組織を、選択的に分化誘導することも成功した。

本研究的に「再生医療の実現化プロジェクト」の成果であり、発生・再生科学総合研究センター細胞分化・器官発生研究グループの世井芳樹グループ・テイレクター、永楽元次研究員を中心とした研究グループが行った。



### 期待される効果、今後の展開

この研究成果は、組織を用いた次世代の再生医療や創薬研究などに貢献することが期待される。また、試験管内での神経組織の自己組織化を明らかにした点でも大きな意義がある。

文部科学省 作成

## 母性核小体が哺乳類の初期発生に必須であることを解明

### 研究成果のポイント

#### 理化学研究所運営費交付金事業

平成20年2月、独立行政法人理化学研究所発生・再生科学総合研究センター哺乳類生殖細胞研究チーム(斎藤通紀チームリーダー、大串素雅子研究員ら)は、国立大学法人神戸大学、チエコ共和国 Institute of Animal Scienceなどとの共同で、卵母細胞の核小体が、全能性をもつ受精卵の構築や初期胚発生に必須であることを明らかにした。また、受精卵に見られる核小体は卵子のみによって供給される母性因子であることを示した。

核小体はタンパク質を合成する細胞内小器官、リボソームを構築する場だが、成熟した卵母細胞や卵子ではリボソームRNA(リボソームの構成成分)の合成は全く起こらないため、これらの細胞に見られる核小体は積極的な機能を持たないのでは、と考えられてきた。

今回、近年発達が著しいマイクロマニピュレーションと呼ばれる顕微鏡操作技術を駆使し、哺乳類の卵母細胞から核小体のみを抽出する方法を開発し、この手法を用いて、ブタやマウスから採取した卵母細胞を用い、核小体のみを取り除いた際に何が起きるのかを詳細に追った。

その結果、これまで機能をもちないと考えられてきた卵母細胞の核小体が、受精卵の全能性の獲得と正常な初期発生の進行という、極めて重要なステップに寄与していたことが発見した。

また、受精卵に存在する核小体が卵子のみに由来していることが示され、片親からもたらされる細胞内構造体として、1974年のミトコンドリア(卵子由来)、1976年の中心小体(精子由来)に継ぐ、歴史的価値の高い発見となった。(Science誌、平成20年1月)



卵母細胞から核小体を除去する様子

### 期待される効果、今後の展開

核小体の構成因子や機能はまだほとんど分かっていないため、これらを一ひとつ明らかにしていくことで全能性獲得機序の解明に繋がることが期待される。

また全能性獲得のメカニズムが解明されることで、医学分野で進むES細胞からの卵子の作出、オータメイト医療を目標としたクローンES細胞の作出といった研究に対して、大幅な進展に寄与すると期待される。

#### 理化学研究所 作成

## 人工飼育環境下でのヌタウナギ胚の発生と観察に成功 — 脊椎動物の進化および起源の解明に大きなヒント —

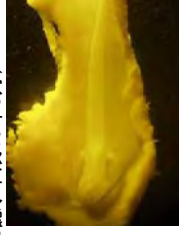
### 研究成果のポイント

#### 理化学研究所運営費交付金事業

平成19年3月、独立行政法人理化学研究所発生・再生科学総合研究センター形態進化研究グループ(倉谷滋グループディレクター、太田 欽也研究員、工業 樹洋研究員ら)は、世界で初めてヌタウナギを人工飼育し、卵を産ませて、胚発生を行わせることに成功した。この胚を使った解析で、脊椎動物に特徴的な「神経堤細胞」を確認したことにより、謎だらけだったヌタウナギが、ヒトを含めた顎口類や円口類のヤツメウナギ類と同じような発生プログラムを備えていることを明らかにし、「ヌタウナギは脊椎動物ではない」という説に対しても、決着をつけることができた。

ヌタウナギは現在生存が確認されている円口類の一種であり、脊椎動物の起源とその後の進化の過程を明らかにするために学術的に非常に重要な位置づけにある。しかし、ヌタウナギは生態がよく知られていないためにこれまで研究が十分に行われていなかった。

今回、人工飼育環境下でヌタウナギを発生させることに世界で初めて成功し、得られた胚の発生過程について組織および遺伝子レベルでの観察を行った。とりわけ脊椎動物に特徴的な神経堤細胞の形成過程を詳細に観察したところ、原始的な外骨のヌタウナギ類にも、我々人間を含めた他の脊椎動物とほぼ同様の神経堤細胞の存在が確認できた。この成果は、脊椎動物の初期進化過程を理解するための重要な要素であり、脊椎動物の体を形作るための基本的な仕組みが非常に古い起源を持っていることを明らかにしたことになる。(Science誌、平成19年3月)



ヌタウナギの胚



実験室で飼育されたヌタウナギ(成体)

### 期待される効果、今後の展開

今後、ヌタウナギの発生の過程をさらに詳細に解析し、同じ円口類であるヤツメウナギや、ヒトをはじめその他の脊椎動物と比較することにより、脊椎動物の進化過程の解明や進化的に重要な遺伝子の特定につながるものが期待される。

また、成体のヌタウナギは韓国を中心に食用されており、近年その漁獲量が減少していることから、養殖技術開発への期待が高まっている。今回の成果には学術的な価値とともに、産業への貢献の可能性も見出すことにもなった。

#### 理化学研究所 作成

## ヒトES細胞から視細胞へ

一 既知の因子のみを用いた分化誘導に世界で初めて成功一

### 研究成果のポイント

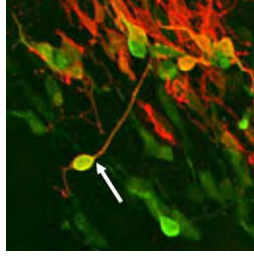
#### 再生医療の実現化プロジェクト 等

平成20年2月、独立行政法人理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの網膜再生医療研究チーム(高橋政代チームリーダー、小坂田文隆研究員、池田華子客員技師)と細胞分化・器官発生研究グループ(笹井芳樹グループディレクター)は、国立大学法人京都大学と共同で、光を感じる神経細胞である「視細胞」をヒトES細胞から20~30%という高効率で分化させることに、世界で初めて成功した。

視細胞や網膜色素上皮細胞の変性は、多くの網膜疾患や失明の原因となっている。これらに対する治療の可能性として、変性網膜に視細胞を移植する網膜再生が注目されているが、入手困難な胎児網膜を使うため、胎児網膜に代わる移植細胞源が求められていた。そこで研究グループは、試験管内で培養し大量に増やすことができるES細胞から、視細胞や網膜色素上皮細胞を分化誘導し、移植細胞源とする方法の確立を試みた。これまでにマウスのES細胞から網膜前駆細胞へ分化する方法は明らかになっていたが、既知の成分だけで試験管内で視細胞を得られないという問題を根本的に解決することができた。特に、ヒトに応用することを考えた場合、感染や拒絶反応などの原因の可能性がある血清や細胞を用いない分化誘導方法の開発が求められていた。

今回、胎児網膜中に含まれる分化誘導因子に着目し、視細胞を誘導する因子を探索した結果、ヒトES細胞から既知組成の培養条件で杆体(かんたい)視細胞や錐体(すいたい)視細胞から網膜色素上皮細胞を大量に得る手法を確立し、同時に、ヒトES細胞から網膜色素上皮細胞を分化誘導することにも成功した。

(Nature Biotechnology誌、平成20年2月)



ヒトES細胞から分化した視細胞

### 期待される効果、今後の展開

本研究の成果により、ヒトES細胞から分化させた網膜細胞が胎児網膜に代わる移植細胞源として活用することが可能となり、これまでの網膜移植の根本的な問題を解決することができると期待される。

今後、この方法から得られる視細胞を、ヒトの疾患治療に活かすためには、モデル動物を使ってその視機能の確に評価する方法の開発や、有効性や安全性などを詳細に調べるのが不可欠となるため、研究チームでは、引き続きこれらの問題の解決に取り組んでいる。

理化学研究所 作成

## ヒトES細胞の画期的培養法開発

一 大量培養や大脳神経細胞産生が可能に一

### 研究成果のポイント

#### 再生医療の実現化プロジェクト 等

平成19年5月、独立行政法人理化学研究所細胞分化・器官発生研究グループ(笹井芳樹グループディレクター、渡辺毅一研究員)は、国立長寿医療センター病院との共同研究で、ヒトES細胞の培養効率を、簡単な薬剤処理を行うことで飛躍的に向上させる培養法を世界に先駆けて開発した。

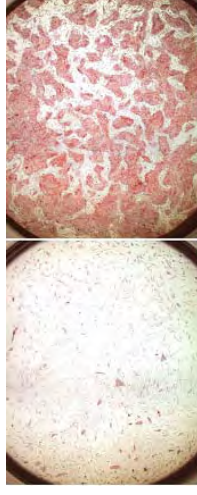
これまで、マウス由来のES細胞に比べ、ヒトES細胞の培養には高度な技術的課題を伴い、それが研究開発を遅らせる要因となっていた。特に、ヒトES細胞は、培養過程で必要な様々な操作を行うと容易に細胞死を起こし、細胞数を著しく損なうことは、未解決の技術的な障壁となっていた。

今回、ヒトES細胞を1つずつバラバラにしてから培養する際に必ず起こる細胞死の引き金が、Rho キナーゼ(ROCK)という細胞内のリン酸化酵素の活性化によることを発見し、その働きを阻害すると細胞死が抑制できることを明らかにした。

ヒトES細胞はストレスに非常に弱く、その培養過程で容易に細胞死を起すため、細胞数が著しく損なわれるという実用面での根本的問題を抱えていたが、この発見により、ヒトES細胞の大量培養への道が拓かれた。

さらに、これまで難しかったヒトES細胞への遺伝子導入や、分散浮遊培養による大脳細胞分化が可能になるなど、複数の技術的ブレイクスルーをもたらすとともに、ヒトES細胞から大脳皮質細胞を高効率に産生することにも成功した。

(Nature Biotechnology誌、平成19年5月)



ROCK阻害剤添加によるヒトES細胞生存率の劇的な上昇。分散培養後、ROCK阻害剤無しでは約99%の細胞が死滅する(左)のに対し、ROCK阻害剤を培養液に添加すると、細胞死は強く抑制され、単一細胞由来のコロニーが多数生じた(右)。

### 期待される効果、今後の展開

今回開発した手法を基盤にして、今後、ヒトES細胞の医学利用の実現化に向けた開発がさらに加速されていくことが期待される。具体的には、臨床応用に使えるより高い品質のヒトES細胞を大量に培養するプロセス技術開発などが考えられる。

また今回産生が可能となったヒト由来の大脳神経細胞を用いて、脳梗塞やハンチントン病への細胞治療法の開発や、アルツハイマー病などへの新薬の開発研究を支援することが可能となる。基礎研究面では、なぜヒトES細胞だけが高頻度に細胞死を起こすのか、なぜヒトES細胞では一般的な細胞死因子とは異なるROCKが機能しているのかなどの解明も進むことが期待される。

理化学研究所 作成



## 細胞間接着装置の構造・機能の解明

### 研究成果のポイント

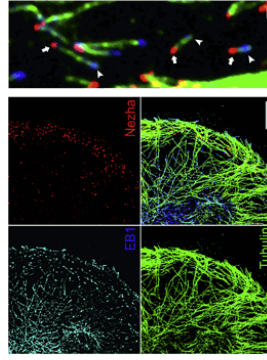
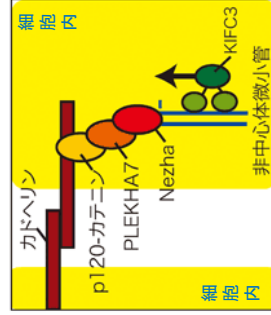
#### 理化学研究所運営費交付金事業

平成20年11月、独立行政法人理化学研究所発生・再生科学総合研究センター-高次構造形成研究グループ(竹市雅俊グループ/デイレクター、孟文韜研究員ら)は、細胞同士の接着と認識機構において中心的な役割を果たす細胞間接着装置が、細胞骨格タンパク質である微小管と相互作用し、細胞の形態維持等に重要な役割を担っていることを明らかにした。

これまで細胞間接着装置として、カドヘリンと細胞質側でつながるアクチンフィラメントとの結合部分が最もよく知られてきた。近年、アクチンフィラメントと同じく細胞骨格タンパク質である微小管もまた、細胞間接着と深く関与しているらしいことが解ってきたが、詳細なメカニズムについては不明の点が多かった。

今回、この微小管と細胞間接着装置との相互作用について解析を行った結果、細胞間接着装置として新たに複数のタンパク質(p120-カテニン、PLEKHA7、Nezha)が関与し、微小管との相互作用を通じ、細胞の形態維持、細胞移動、細胞内での物質輸送等で機能的に重要な役割を担っていることがわかった。またこれらタンパク質のうち、Nezhaが結合する微小管は、中心体から伸びる微小管ネットワークとは別の「非中心体微小管」であることも解明した。さらにKIFC3と呼ばれるタンパク質は、PLEKHA7、Nezhaに依存して非中心体微小管を介し、カドヘリンを含む細胞間接着装置の維持に關与していることも発見した。

(Cell誌、平成20年11月)



### 期待される効果、今後の展開

細胞形態や細胞間接着の安定性は、がん細胞の異常な増殖や浸潤に深く関与することが知られていることから、今後、がん細胞の増殖・浸潤に関する制御機構の解明にさらなる展開がみられることが期待される。

また、この分野の研究が盛んに実施され、成果が蓄積されることで、がん細胞の増殖・浸潤原の理解に基づき新たな治療法の開発といった医学応用への貢献も期待される。

#### 理化学研究所 作成

## ウイルスを用いずに人工多能性幹細胞(iPS細胞)樹立に成功

### 研究成果のポイント

#### 戦略的創造研究推進事業

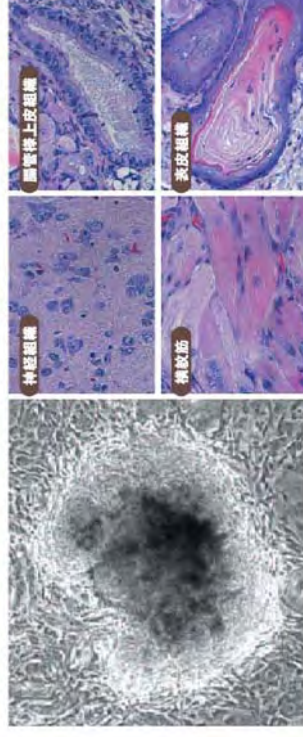
#### 山中iPS細胞特別プロジェクト 等

平成20年10月、京都大学 物質-細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター/再生医科学研究所の山中伸弥教授らの研究グループは、ウイルスベクターを用いずに人工多能性幹細胞(iPS細胞)を樹立することに成功しました。

従来、iPS細胞は、体細胞に外来遺伝子である4因子(Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc)を、それぞれレトロウイルスやレンチウイルスなどのウイルスベクターを用い、細胞内に導入することにより樹立されてきました。しかし、ウイルスベクターは細胞のゲノムを改造するため、再生医療への応用に際して、ゲノム改造に起因する腫瘍形成が危惧されていました。またウイルスベクターは実験のたびに厳密に管理された実験室で作成する必要があり、iPS細胞利用技術の普及の障害となっています。

研究グループは、今回、マウス胎仔線維芽細胞に、3因子(Oct3/4、Klf4、Sox2)をこの順で搭載したプラスミド<sup>注1</sup>と、c-Mycのみを搭載したプラスミドを同時に導入し、iPS細胞を樹立しました。この新しい方法で誘導されたiPS細胞は従来通り分化多能性を持ちますが、今回、調べたところでは外来遺伝子挿入によるゲノム改造は認められませんでした。この成果は、iPS細胞を、難治性疾患に対する細胞移植治療へ応用する際の安全性向上につながるものと期待されます。  
注)プラスミド:細胞質内に存在するDNA分子の一種。一般的に環状の構造を持つ。

### プラスミドで作製したマウスiPS細胞とその多様性 写真/京都大学教授・山中伸弥



### 期待される効果、今後の展開

今回の成果により、ウイルスベクターを用いなくともマウスiPS細胞の樹立ができることが分かった。プラスミドで導入した外来遺伝子は、今回の解析では、ゲノムに挿入されていなかったため、今後、細胞移植治療に用いる理想的な細胞の創出へ向けた大きな前進であると考えられる。しかし、この方法のiPS細胞樹立効率は、レトロウイルスの場合よりも低い。そのため、樹立効率向上をめざすとともに、成体マウスやヒト体細胞でも検討し、細胞移植治療への応用に向けたiPS細胞樹立方法の標準化を鋭意、進めていく。

#### 科学技術振興機構 作成



## 脳腫瘍に対するウイルス療法の開発

—国内初の遺伝子組換えヘルペスウイルスの臨床応用—

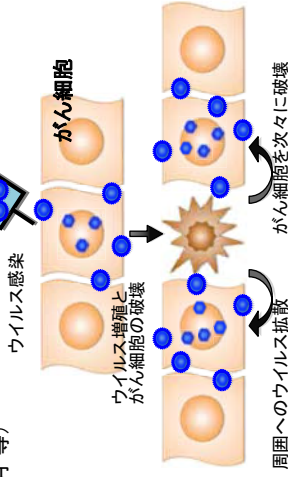
### 研究成果のポイント

平成21年に、東京大学医学部附属病院 藤堂具紀 特任教授らの研究グループでは、がん細胞だけでなく増殖できるように人工的に造ったウイルスにより、がん細胞だけを壊滅させる最新型のがん治療用ウイルス(G47Δ(デルタ))を開発し、その臨床応用を実現した。

がんはウイルスを感染させてがんを治癒させるウイルス療法は、革新的な治療法として期待されている。ウイルスの遺伝子組換えを行って、がん細胞だけで増殖できるように人工的に造ったウイルスを用いることで、投与したウイルスががんの中だけで増殖しながら攻撃し、やがてがん細胞を壊滅させるという仕組みである。

東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター 藤堂具紀 特任教授らの研究グループは、単細胞ヘルペスウイルス1型(口唇ヘルペスのウイルス)に人工的な三重変異を施した最新型のがん治療用ウイルス(G47Δ(デルタ))を開発し、再発した膠芽腫(こうがしゆ)(悪性脳腫瘍の一種)を対象に臨床応用を開始した。

厚生労働省の承認を得て実施する国内で初めての増殖型遺伝子組換えウイルスの臨床試験である。  
(The Lancet Oncology誌、平成17年12月 等)



※この研究は、文部科学省「革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進(がんトランスレーショナルリサーチ事業)」(平成16年～20年度)の研究課題として開発が行われ、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」(平成19年度～)により支援を受けている。

### 期待される効果、今後の展開

今後、安全性と効果の検証を行い、医療としての展開を目指す。これにより、国民の死亡原因の第一位を占めるがんに対する革新的な治療法を提供し、がんの克服に貢献することができると期待される。

また、基礎研究成果を臨床に応用し、医療としての実現を目指すという橋渡し研究の成功例としても重要となる。本研究をモデルケースとすることで、他の橋渡し研究の更なる加速が見込まれ、我が国の有望な基礎研究成果を、国民生活に還元する体制の確立につながる。

文部科学省 作成

## 革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進

—トランスレーショナルリサーチ事業の推進—

### 研究成果のポイント

平成16年度～平成20年度に、文部科学省は、がん免疫療法・分子標的療法に係る基礎研究の優れた成果を次世代の革新的な診断・治療法の開発につなげるための橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)を推進し、新薬等の開発につなげる成果を創出した。

「革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進」において、これまでに優れた成果が現れているがん免疫療法や分子標的療法に係る基礎研究成果を臨床に応用する取組を進めており、平成20年度の事業終了までに実施した6課題すべてについて、前臨床試験を終了し、臨床試験実施計画書を作成した。さらに、5課題については人に投与する臨床試験(治験)を実施するなど、トランスレーショナルリサーチ事業としての目標を想定以上に達成した。また、本事業の重要な課題であった免疫療法パラメータに関するデータ収集はすべて終了し、免疫療法パラメータ評価の標準化の基礎ができた。

研究代表者名	課題名	TRの出口	進捗と成果
目加田 英輔 (大阪大学)	CRM197 (弱毒シフト7毒株) HRM-EGF分子標的療法	治験	医師主導治験進行中(POC取得済み)
珠玖 洋 (三重大学)	多価性糖タンパク質CHP-NY-ESO-1 ワクチン療法	治験	PMDA対面助言実施、製剤でエンドトキシン再検出され除去法の検討中
中山 俊憲 (千葉大学)	NKT細胞免疫療法	先進医療	平成21年 先進医療申請
浅 長博 (京大大学)	結核菌抗原類似体を利用した γδ型T細胞免疫療法	高度医療	高度医療 事前相談実施、倫理委員会への委員追加の指示がおり対応
田原 英晃 (東京大学)	新規癌抗原エpitep-ハブが ワクチン療法	POC 取得	複数のP11試験が終了し、試験物はライゼンスタット 現在副次エンドポイントの解析中
藤堂 具紀 (東京大学)	遺伝子組換え単細胞ヘルペスウイルス を用いたウイルス療法	POC 取得	製剤作成プロセスと臨床ロットを完成、がん遺伝子治療 臨床研究作業委員会です承

### 期待される効果、今後の展開

これらのシーズ開発は制度的・法的ハードルが極めて高く、リスクが大きくなるため企業がほとんど手をだせないものであったが、がんTR事業で開発の道筋がほぼできた。今後、本事業の中から新たなシーズが出てくることが、TRの活性化、強力な推進という点で展望が開ける。

文部科学省 作成

## PET基盤技術開発研究および支援体制の整備：高比放射能 —世界最高レベルの高比放射能分子プローブを提供—

### 研究成果のポイント

#### 分子イメージング研究プログラム

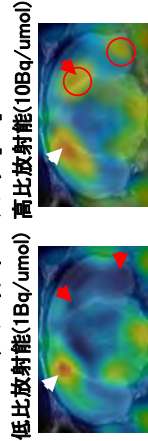
平成17年度より、(独)放射線医学総合研究所(以下、放医研)では、PET計測のための分子プローブの高品質化に向けた研究開発を行い、高比放射能分子プローブの開発技術として、他施設が達成した比放射能値と比較して10倍から100倍の比放射能の分子プローブを通常のPET計測に提供できる体制を構築できた。このような超高比放射能プローブを用いることにより、ごく微量な分子の挙動を高感度で画像化することが可能になった。

その一例として、アルツハイマー病患者の脳内のβアミロイドに結合するPIBが、高比放射能化したPIBを用いたことにより、遺伝子改変マウスで初めて検出し(下図)、遺伝子改変マウスで発現するアミロイドとアルツハイマー病で発現するアミロイドの分子構造に違いがあることを明らかにした。さらにこのアミロイドのN末端の変異がアルツハイマー病の発症に重要な役割を果たしていることが確認されるなど、超高比放射能分子プローブを用いたモデル動物での実験結果を人間の病気の発症メカニズムの類推にまでつなげることが可能となった。

### 高比放射能イメージング

アミロイドイメージング [<sup>11</sup>C]PIB

比較射能の比較 (GBq/μmol)	
他施設平均値	100~400
他施設達成値	1200
放医研達成値	9700



低比放射能(1Bq/μmol) 高比放射能(10Bq/μmol)  
これまで検出不能だった極微量の集積を可視化

### 期待される効果、今後の展開

超高比放射能プローブを使用することにより、アミロイドに限らず疾患に関連した異常分子の存在や微量分子の挙動を超高感度に検出できるようになったことを意味する。このことにより、薬が作用する分子の分子構造の違いを明らかにしたり、これまで生体で存在を確認することができなかった分子を画像化することで、疾患のより詳細な病態研究や、治療薬の開発、イメージングバイオマーカーを介した疾患の超早期診断の実現が可能になる。

また、遺伝子改変マウスをはじめとした小動物のPET研究には、体重あたりの投与分子の量を極限まで減らせる高比放射能技術は必須の技術であり、この技術があつて初めて小動物PETは人間と同じ条件で計測が可能になったといえる。

文部科学省 作成

## PET基盤技術開発研究および支援体制の整備：豊富なライブラリー —世界最大規模の臨床用分子プローブライブラリー—

### 研究成果のポイント

#### 分子イメージング研究プログラム

平成17年度より、(独)放射線医学総合研究所(以下、放医研)では、世界でも類を数ない50種類以上(他施設では5種類以下)の臨床用分子プローブライブラリーを構築し、多種類の分子プローブを高頻度(5回/日、4日/週、他施設では平均1回/日以下)で提供可能となっている。

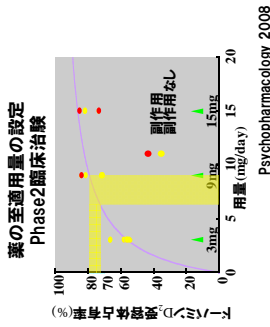
「分子イメージング研究プログラム」により、放医研オリジナルの分子プローブも含め70種類近くの新規分子プローブライブラリーが構築された。これまでに放医研が30年以上にわたり開発してきた100種類以上の分子プローブと合わせると170種類もの分子プローブライブラリーとなり、世界でも最大規模である。豊富なライブラリーを活用することで、抗精神病薬でドーパミンD2受容体占有率を求め、抗精神病薬の至適用量を設定するなど、多様な薬剤の開発段階でその標的受容体やトランスポーターにおける占有率を指標にした薬効・薬理評価が可能となった。実際の治療薬あるいは開発薬を用いて、新たにノルアドレナリントランスポーターやNK1受容体の占有率評価を進めている。

### ドーパミンD2受容体イメージング

抗精神病薬による占有率測定



未服薬状態の脳内ドーパミンD2受容体による  
抗精神病薬による



Psychopharmacology 2008

### 期待される効果、今後の展開

脳イメージング研究としては、神経変性疾患で脳に集積するタウやシヌクレイン等の異常たんばくに結合するプローブや、多くの精神疾患への関与が予想されているグルタミン酸やGABA等のアミノ酸神経伝達物質の受容体に結合するプローブのイメージングが検討されている。また、がんのPETイメージング研究では、トレーサー集積部位に高線量を集中、あるいは細胞障害性の強い粒子線治療を行う等の放射線治療法(Image Guided Radiation Therapy)による治療効果の検証が期待されている。

さらに、放医研オリジナル核酸代謝マーカー-<sup>11</sup>C]チオチオチミンの臨床利用に向けた準備が進んでいる。世界的に頻用されている核酸代謝プローブはFLTであるが、動物実験ではチオチミンはFLTに優る可能性が得られており、FLTによる腫瘍増殖能評価との臨床例での比較検討が期待できる。

なお、構築した分子プローブライブラリーはウェブ上で公開される予定である。

文部科学省 作成

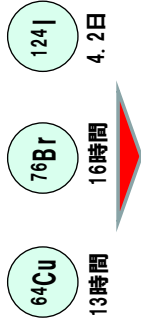
## PET基盤技術開発研究および支援体制の整備：中半減期核種 —抗体など生体高分子化合物への標識による分子標的治療の効率化—

### 研究成果のポイント

平成17年度より、(独)放射線医学総合研究所(以下、放医研)では、抗体など生体高分子化合物を中半減期核種で標識することにより、分子標的治療の効率化を可能にした。

中半減期核種による分子プローブの開発は、生体内集積に半日以上を要する抗体やペプチドといった<sup>11</sup>C(20分)や<sup>18</sup>F(110分)の短半減期核種ではカバーすることが難しい中～高分子量のプローブのPET応用に必須である。<sup>64</sup>Cu(13時間)、<sup>76</sup>Br(16時間)、<sup>124</sup>I(4.2日)といった中半減期PET核種で抗体やペプチドを標識することにより、標的への集積・バッキンググラウンドの低下を待つPETイメーシングを行うことが可能となる。抗腫瘍抗体のPETイメーシングでは、がん組織内の分子標的発現を定量画像化することが可能であり、分子標的治療の効果がある患者を選択するのに役立つと期待されている。<sup>[<sup>64</sup>Cu]-Fab</sup>ではコントロール腫瘍に比べて抗原発現腫瘍が高コントラストでイメーシングされることが示された(下図)。

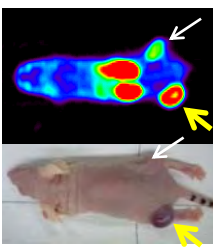
### 中半減期PET核種



集積に時間を要する抗体などの生体  
高分子プローブの標識に不可欠

### 抗腫瘍抗体PETイメーシング

<sup>64</sup>Cu-Fab投与6時間後のPET画像



抗原発現腫瘍をコントラスト良く検出  
コントロール腫瘍への集積は低い

### 期待される効果、今後の展開

抗体をPET計測することにより、がん組織内の分子標的発現を定量画像化可能であり、分子標的治療の効果がある患者を選択するのに役立つと期待されている。

また、抗体への標識核種をβ線放出核種などに変更することで、内部照射治療用プローブの開発にもつながる。

さらに、中半減期核種および標識プローブの外部機関への供給が可能となり、さまざまな疾病の診断及び治療の高度化に資することが期待される。

文部科学省 作成

## 創薬プロセスの革新を目指した「高速C-メチル化反応」の 開発に成功

### 分子イメーシング研究プログラム

#### 研究成果のポイント

平成18年度から平成21年度にかけて、独立行政法人理化学研究所、分子イメーシング科学研究所、分子イメーシング創薬化学研究チーム(鈴木正昭チームリーダー)と分子イメーシング標識化学研究チーム(土居久志チームリーダー)は、ほとんどの創薬候補物質(低分子化合物)に放射核種を用いて標識することが可能な化学反応の開発に成功した。

ほとんどの創薬候補物質にはC(炭素)が含まれている。そこで、放射核種(<sup>11</sup>Cや<sup>18</sup>F)を用いてCに安定的な標識化(ラベル化)を行えば、ほとんどの創薬候補物質の薬物動態解析、薬効評価が可能となる。

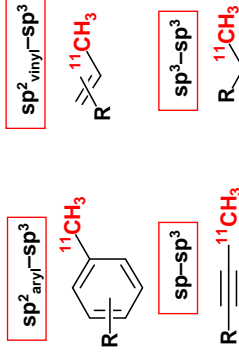
ところが、<sup>11</sup>Cの場合は、半減期がわずか20分であるため、標識反応と分離精製の二つの作業を40分以内(半減期の2倍以内)に行うことが要求される。この制限時間から分離精製時間を差し引くと標識反応は5分程度で行わなければならない。

本研究では、通常、数時間から数十時間かかる化学反応を、わずか5分で、かつ化学的・代謝的に安定な形で導入する技術を開発した。

この技術により、PET研究基盤を刷新する高機能分子プローブの創製が可能となった。

本研究は、文部科学省の「分子イメーシング研究プログラム」の成果である。

4型式の高速メチル化



### 期待される効果、今後の展開

ほとんどの創薬候補物質の動態解析、薬効評価を生体内で捉えることが可能となった。これは新薬の開発期間の短縮・開発費削減を図り、創薬プロセスに革新をもたらす非常に有効な手段と期待されている。

文部科学省 作成

## 複数分子同時イメージング法の開発

### 研究成果のポイント

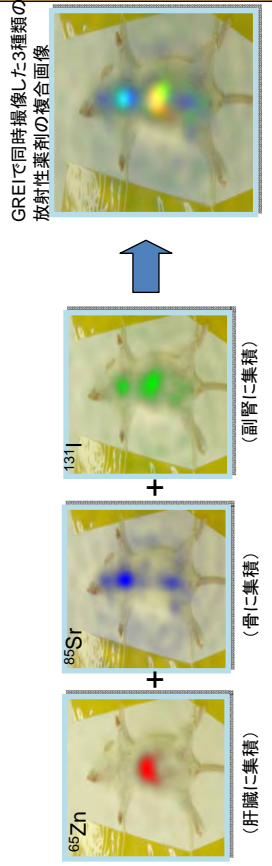
平成20年7月に、独立行政法人理化学研究所、分子イメージング科学センターメタロミクスイメージング研究ユニット(榎本秀一ユニットリーダー、本村信治研究員ら)は、核医学における次世代の分子イメージング技術として、半導体コンプトンカメラを用いたイメージング装置を開発し、マウス体内に投与した複数の放射性薬剤が、それぞれ異なる場所で動く様子を同時に撮像することに、世界で初めて成功した。

がんや生活習慣病などの疾病には、複数の要因が複合的に関与していることが明らかになっており、複数の生体関連分子の情報を同時に分析することで、より高度で正確な診断が可能となる。

しかし、PETを用いた分子イメージングでは、その原理上、二つ以上の分子の動きを同時追跡することは不可能であった。

そこで、複数核種のガンマ線を計測可能な理研オリジナルの「GREI(Gamma-Ray Emission Imaging)装置」の開発により実現し、世界初の複数分子同時イメージング画像を得ることに成功した。

本研究は文部科学省の「分子イメージング研究プログラム」及び厚生労働省科学研費補助金の「種々のγ線放出核を用いた早期疾患診断プログラム」開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング」及び「UNEDO研究助成金の「半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング機器の研究開発に係る先導研究」による研究成果である。



### 期待される効果、今後の展開

今後、研究が進むと、がん等の診断精度の向上、早期診断(例えば、がん、潰瘍、炎症の判別等)や再生医療への適用(例えば、移植細胞の機能評価等)に用いることができ、今後の展開が期待される。

文部科学省 作成

## 認知症の病因・病態研究

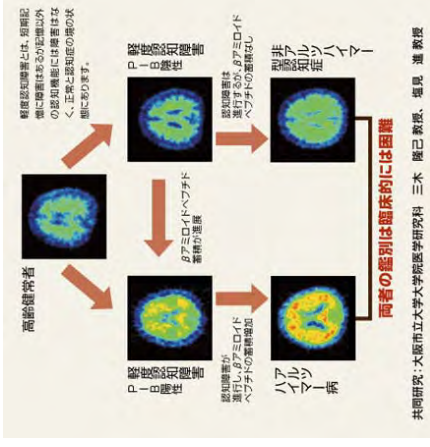
### 研究成果のポイント

平成20年度に、独立行政法人理化学研究所、分子イメージング科学センター分子プローブ動態応用研究チーム(渡辺恭良チームリーダー)は、従来、アルツハイマー病の原因分子と考えられていたβアミロイドの蓄積が陰性である、非アルツハイマー型認知症を新たに確認した。

アルツハイマー病はβアミロイドが脳内に蓄積し認知機能障害が起こると考えられている。これまでアルツハイマー病の最終診断は、死後脳からβアミロイドの蓄積を確認していたが、分子イメージング技術により、生前診断が可能となった。

βアミロイド蓄積陰性)であってもアルツハイマー病と診断される患者が存在する等の新たな知見を得た。一方、2年間の追跡研究の結果、当初軽度認知障害と診断され、その後認知症へ移行した患者群の3分の2にβアミロイドの蓄積を確認した。

現在、アルツハイマー病の根治治療として、βアミロイドを溶かす抗アミロイド治療の研究を進めており、早期診断・治療適応の判断には分子イメージングが重要な位置を占めている。



### 期待される効果、今後の展開

分子イメージングで病気の進行を把握することができ、早期診断・早期治療が可能となる。さらには、今後、研究が進むと、病気になる前の予知診断が可能となり、医療コストの削減にも寄与すると期待されている。

理化学研究所 作成

## 分子イメージング技術の再生医療への応用

### 研究成果のポイント

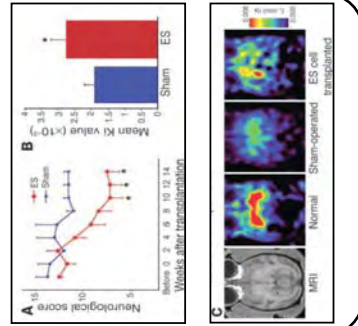
#### 理化学研究所運営費交付金事業

平成20年度に、独立行政法人理化学研究所、分子イメージング科学研究中心分子プロテオーム機能評価研究チーム(尾上浩隆チームリーダー)、尾上浩隆チームリーダー)は、再生医療の高精度診断の基となる移植細胞の機能評価法を開発した。

再生医療技術の有効な方法論を構築するためには、移植・導入する細胞や再生素材の最適化、標的組織への生着、拒絶反応からの回避、未分化細胞の腫瘍化の防止などが重要である。そこで、主に霊長類のモデル動物を使って、リハビリテーションによる機能回復過程の有効な経時的モニタリング技術や、移植神経細胞の生着率や機能評価法を開発した。

### 移植細胞生着と機能

<sup>11</sup>C] CFTや新規 PETトレーサーによる移植神経細胞の生着と機能評価



パーキンソン病モデルサル的大脑内に、ES細胞を移植(A図・赤線)すると、移植2週間後から、明らかにパーキンソン病の症状が抑えられている。この時点の脳内のイメージング画像(C図:右端)を見ると、移植されたES細胞からドーパミンを放出していることが分かる。

### 期待される効果、今後の展開

再生医療における移植細胞生着と機能評価、腫瘍化、免疫拒絶等の問題点を分子イメージングによりモニタリングすることで、再生医療の成功率をあげることが可能となる。今後、研究が進むと、国内全体の再生医療技術の発展に貢献することが期待される。

理化学研究所 作成

## 血糖調節に関わる細胞内タンパク質の発見

### 研究成果のポイント

#### 理化学研究所運営費交付金事業

平成20年度、独立行政法人理化学研究所、分子イメージング科学研究中心分子プロテオーム機能評価研究チーム(尾上浩隆チームリーダー、池本隆昭研究員)および分子イメージング創薬化学研究チーム(鈴木正昭チームリーダー)らは、血糖調節に関わる新規薬物受容体を世界に先駆けて発見した。

骨格筋細胞の糖取り込みが、血糖値の調節に重要である事は広く知られている。すなわち、骨格筋の糖取り込み機構を解明する事は、高齢化社会を迎え、早期に克服する事が望まれる糖尿病の発症メカニズムの解明やその予防、治療薬の開発等に重要である。そこで、糖取り込みを抑制するダントロレン(Dan)の化学構造を利用して、新規分子プロテオームを開発し、活用した(図1)。その結果、運動(収縮)によって変化する4型グルコース輸送体(GLUT4)の機能調節に関与する細胞内タンパク質NSP11の存在が見出された(図1, 2)。NSP11は、細胞内で薬物(Dan)受容体として機能するとともに、GLUT4を介した生理的な血糖調節にも関与する(図3)(Diabetes誌、平成21年9月)。

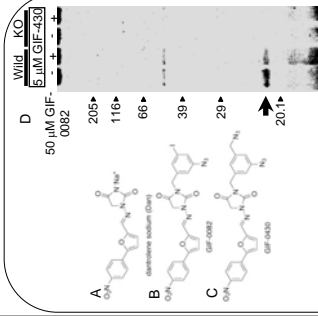


図1. ダントロレン受容体・NSP11の発見  
正常骨格筋において光反応性ダントロレン誘導体(A, B, C)は分子量約23 kDaのタンパク質を標識する(D, Wild, →)。NSP11を欠損した細胞では標識が見られない(WD, KO)。

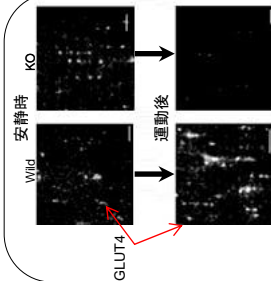


図2. NSP11が関与するGLUT4 translocationのイメージング  
正常骨格筋(Wild)では、運動後、細胞膜上のGLUT4が著明に増加する(exercise-induced GLUT4 translocation, Wild)。一方、NSP11を欠損した筋細胞(KO)では、全く増加しない。

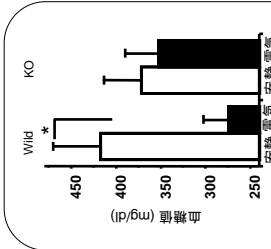


図3. 血糖値変化とNSP11の関与  
正常マウスではグルコース投与で上昇した血糖値が骨格筋の収縮(電気刺激)により低下する(Wild)。NSP11欠損マウスではGLUT4 translocationの増加が起こらない(KO)で、血糖値低下は見られない。

### 期待される効果、今後の展開

血糖調節に関わる新しい細胞内因子が発見されたことで、複雑なメカニズムにより発症しその病状が進行する事が想定されている糖尿病(特に2型)の予防、治療に関する新情報の集積が期待される。さらに、NSP11が薬物受容体として発見されたという事実は、このタンパク質自身が糖尿病治療薬開発の新ターゲットとなる可能性もある。今後、当研究所のイメージング技術を活用し、NSP11と糖代謝の変化をさらに解析する事で、これらの研究が飛躍的に進むことが期待できる。

理化学研究所 作成

## 世界最大規模の約30万症例バイオバンクの構築

### 研究成果のポイント

平成15年度～平成19年度に、東京大学医科学研究所が中心となり、12の協力医療機関・6病院による体系的な診療情報と血液サンプル(DNA・血清)の収集システムの確立、それらを保管するバイオバンクを確立し、平成19年度末までに約30万症例のDNA・血清試料を収集・保管した世界最大規模のバイオバンクを構築した。

本プロジェクトは、バイオバンクを整備し大規模にヒト試料を収集して、SNP解析を行い、疾患関連遺伝子研究を進めるとい我が国では初めての取組であったが、困難なバイオバンク構築を達成したことは大きな成果であり、「オーダーメイド医療」の実現に向けた基盤を構築した。具体的には、平成15年度より、個人情報保護の観点に留意したバイオバンクのシステム(試料保存とデータ管理)を東京大学医科学研究所内に構築するとともに、メデikal・コーディネーターの養成システムを確立した。養成した約2千人のメデikal・コーディネーターは66病院において、477の対象疾患の患者約23万5千人に対し、インフォームド・コンセンストを実施し、約20万1千人から同意を得てDNA・血清試料及び臨床情報を収集してきた。

これらの取組により、平成19年度末には約30万症例の試料等を集めた。また、収集した試料については、試料等配布審査会の審査に基づき、DNA8,900サンプル、血清3,221サンプルを配布し、オーダーメイド医療実現化に資する研究を実施する15の外部研究機関に配布するなどの実績を得ている。

バイオバンク (東京大学医科学研究所)



### 期待される効果、今後の展開

今後、外部機関等も含め、構築した「バイオバンク」を活用した疾患関連遺伝子研究の進展等により、オーダーメイド医療の実現に向けた成果の創出が期待される。

文部科学省 作成

## 日本人の標準的SNP頻度情報を公開

### 研究成果のポイント

### 個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト

平成19年10月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究所センターは日本人一般集団934人のゲノム上における50万カ所以上のSNP頻度情報を公開した。

病気や薬の副作用と遺伝子の関係を調べるためには、病気や薬の副作用を持つ集団(患者集団)と持たない集団(対照集団)について遺伝子上のマーカであるSNPを測定し、その頻度の比較を行う。しかし、一般人集団のDNAサンプルを集めることが難しく、これまでの研究では少数例の対照集団や他の病気にかかっている人を対照とすることが多かったため、再現性のある結果を得ることが困難であった。文部科学省委託事業「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」の中核機関である東大医科研究及び理化学研究所は、ゲノム全体を網羅するSNP解析により、心筋梗塞や変形性関節症、関節リウマチ等の疾患と関連する遺伝子を数多く特定してきた。近年、海外でも同手法による疾患関連遺伝子探索が行われ、国際競争が激しくなる中で、ゲノム全体を網羅した日本人の標準的SNP頻度情報の必要性が高まった。

本プロジェクトでは、東大医科研究が、研究目的や研究方法など事前に十分な説明をして了解を得る「インフォームド・コンセンスト」を取得し、同研究所および理研横浜の倫理委員会審査・承認された日本人ボランティアの協力を得て、日本人一般集団934人のDNAサンプルを収集し、理研ゲノム医科学研究所(旧「遺伝子多型研究センター」)にて解析し、取得した日本人一般集団における全ゲノム上の50万カ所を超えるSNPの頻度情報を、JSTが東大と共同で管理運営しているSNPデータベースを通じて国内外の研究者に広く公開した。公開データは、全ゲノム上の5%以上の頻度を有するSNPの91%をカバーしている。最終的に常染色体上の515,286カ所のSNPの頻度情報を公開している。国内外の研究者は必要とする遺伝子上のSNP頻度情報をデータベースより取得し、研究者自身が解析した患者のSNPデータと比較することにより、容易に遺伝子と病気の関係を推測することが可能となる。しかも、共通の標準的SNP頻度情報を対照集団のデータとして用いることにより、同様の研究を行っている他の研究者との連携が容易に可能になる。



### 期待される効果、今後の展開

このことにより病気や薬の副作用と関係する遺伝子の解明が進み、オーダーメイド医療も実現化に向けて前進すると考えられる。

また、公開されるSNP頻度情報は日本人一般集団のデータであるため、これを海外の集団におけるSNP頻度情報と比較することにより、アジア諸国との遺伝的類似性や日本人の遺伝的ルーツを探る研究にも応用が可能となる。

文部科学省 作成



## がんや心臓疾患、脳障害など35疾患の SNP頻度情報を公開

### 研究成果のポイント

平成20年6月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは、がんや心筋梗塞、脳障害など35疾患のSNP頻度情報を公開した。

個人の遺伝情報と疾患の罹り易さや薬の有効性や副作用との関連を調べるには、患者集団と対照集団の遺伝子上のマーカーであるSNPの頻度解析を行う。この全ゲノム解析手法を用いて、研究センターは、世界で初めて心筋梗塞関連遺伝子を同定し、それ以来多くの疾患関連遺伝子を同定してきた。しかし、近年、欧米を中心に同手法を用いて大規模な疾患関連遺伝子探索が行われるようになってきており、我が国においても、日本人にとって重要な疾患の関連遺伝子探索を早急に進める必要が生じている。文部科学省委託事業「個人の遺伝情報に対応した医療の実現プロジェクト」で構築された、バイオバンクジャパン（東大医科研内）に収集された42疾患30万症例のDNAサンプルを用いて研究センターが解析を行い、平成20年6月、35疾患分の日本人患者集団それぞれ191～195人分のSNP頻度情報を公開した。

対象の35疾患は以下のとおり。

#### 【悪性腫瘍】

肺がん、胃がん、大腸、直腸がん、前立腺がん

#### 【心血管系疾患】

心不全、心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症、不整脈、閉塞性動脈硬化症

#### 【脳血管障害】

脳梗塞、脳動脈瘤

#### 【呼吸器疾患】

間質性肺炎、肺繊維症、肺気腫、気管支喘息

#### 【慢性肝疾患】

C型慢性肝炎、肝硬変

#### 【眼疾患】

白内障、緑内障

#### 【その他の疾患】

てんかん、糖尿病、尿路結石症、ネフローゼ症候群、子宮内腫瘍、子宮内腫症、骨粗鬆症、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症、花粉症、アトピー性皮膚炎、過敏性症候群（薬疹）、高脂血症、糖尿病、糖尿尿病、ハセドウ病



### 研究成果のポイント

平成20年9月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは1人あたり約14万箇所のSNP情報を用いて日本人の集団構造を解明した。

個人の遺伝情報と病気の罹り易さ、薬の副作用の有無などの関係を調べる場合、病気や薬の副作用を持つ集団（患者集団：ケース）と持たない集団（対照集団：コントロール）について、遺伝子上のSNP（塩基多型）を測定して、その頻度を比較する手法が一般的に用いられる。この手法はケース・コントロール解析と呼ばれ、この解析からわかるSNPの頻度情報は、個人に合った投薬や治療を行う、オーダーメイド医療を目的とした研究の基盤情報として非常に有用である。しかし、対象にした集団に分集団構造があり、ケースとコントロールのサンプルの仕方に偏りがある場合、偽陽性の結果を検出する率が上昇する。今後のゲノムワイドなケース・コントロール解析のより良いデザインのためにも、ゲノム全体を網羅するSNPを用いて、日本人の集団構造を調べることが大変重要である。

研究グループは、日本人7,001人と中国人45人のサンプルについて、1人あたり約14万箇所のSNPの遺伝子型データを用いた主成分分析を行った。その結果、日本人の大部分が本土クラスタと琉球クラスタに大別できることを明らかにした。さらに、本土の中でも遺伝的な地域差があることが明確となった。

「The American Journal of Human Genetics」Volume 83, 25 September 2008

※文部科学省「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト（オーダーメイド医療実現化プロジェクト）」の一環として行われた。理研ゲノム医科学研究センター（中村祐輔センター長）統計解析 技術開発グループの鎌倉直之グループディレクター、加畑（山口）由美研究員らによる研究成果。



### 期待される効果、今後の展開

35疾患の日本人患者集団のSNP頻度情報を公開により、同データベースを通じて既に公開している日本人一般集団における標準的SNP頻度情報との比較が可能となり、我が国における疾患関連遺伝子研究が加速することが期待される。

文部科学省 作成

## 1人あたり約14万箇所のDNA塩基多型を用いて日本人の 集団構造を解明

### 個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト

### 期待される効果、今後の展開

集団構造の理解や分集団間の違いを理解することからケース・コントロール解析の精度が上がるため、疾患関連遺伝子同定の精度の向上が期待され、より確かなオーダーメイド医療の実現につながることを考えられる。また、今後さらに多くのアジアの近隣諸国の人のSNPと共に解析することによって、集団間の違い、民族の歴史、人の移動の程度を含めた詳細な集団構造の理解などが可能になると期待できる。

文部科学省 作成

## アジア人種の慢性B型肝炎と関連するHLA-DP遺伝子座のバリエーションを発見

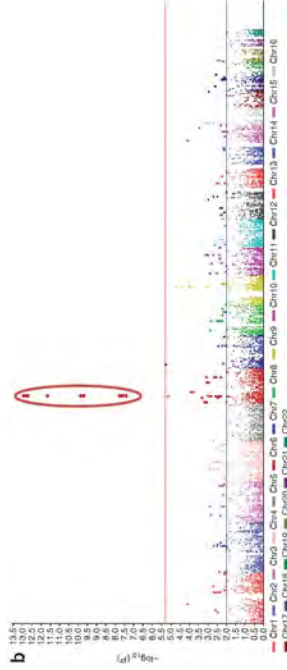
### 研究成果のポイント

平成21年4月、東京大学医学研究所と独立行政法人理化学研究所、広島大学、虎の門病院、タイNational Institute of Health、同Mahidol大学の研究グループは、アジア人種の慢性B型肝炎と関連するHLA-DP遺伝子座のバリエーションを発見した。

B型肝炎ウイルス(HBV)に感染すると、免疫機能が未熟な小児や免疫機能不全の成人の場合、HBVは排除されず6か月以上にわたって肝細胞内で増殖を続けることがある。これをHBVの持続感染と言い、このような状態にある感染者をHBVキャリアという。大部分のキャリアは自覚症状も肝機能異常もないが、約10%のキャリアは慢性肝炎に移行し、その内の20%程度が肝硬変になる。日本におけるキャリアは100万人以上、世界では3.5~4億人と言われている。また、慢性B型肝炎の有病率は、日本、米国、西欧で0.1~2%、インド、ロシア、中東では2~8%、東アジアからサハラ以南のアフリカでは8%を超えている。

研究グループは、日本人とタイ人を対象に、慢性B型肝炎の患者集団2,103人と対照者集団4,300人の遺伝子上のマーカーであるSNPを比較して行う、全ゲノム関連研究により、慢性肝炎とHLA-DPA1及びHLA-DPB1領域にある変異(SNP)との関連を明らかにした。また、HLA-DPA1及びHLA-DPB1の2つのハプロタイプが慢性B型肝炎に対する防御作用と関連していることを発見した。(詳細はNature Genetics誌電子版に、2009年4月7日に掲載された。)

※東京大学医学研究所と理化学研究所、広島大学、虎の門病院、タイNational Institute of Health、同Mahidol大学の研究グループによる共同研究の成果



### 期待される効果、今後の展開

HBVを排除する働きを持つHLA-DPを持たない人は、HBVキャリアとなりやすい。このメカニズムを解明できれば、HBV感染の新しい治療法の開発に繋がる。

文部科学省 作成

## 310万個以上のSNPを含む第2世代のヒトハプロタイプマップ

### 研究成果のポイント

個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト

平成19年10月、国際HapMap Consortiumは、ヒトの310万個以上の一塩基多型(SNP)の情報をもとめた第2段階のHapMapを報告した。

このマップは、4つの異なる地域に住む民270人の試料を解析したもので、これらの集団に存在すると推定されるアレレル頻度の比較的高いSNPの25~35%を網羅している。このマップは、集団によって異なるが、平均の最大r2が0.9から0.96の関係にある、解析をしないないありふれた多型の情報をとらえていると推定される。本論文では、最大r2の関係で与えられるSNPに関して、現在商業利用されているゲノム規模のSNP分析キットで、アフリカ系集団ではこの第2段階報告されているありふれたSNPによって構成される80%のLDブロック、非アフリカ系集団では95%のLDブロックをとらえていることを明らかにし、インピュテーションによって関連解析の威力が増す可能性があることを実証した。

また今回のデータから、連鎖不平衡の構造の新しい側面も明らかになった。同一集団に属する2個体についてみると、その10~30%が、近い祖先から生じた遺伝的同一性のある領域を少なくとも1カ所共有することがわかり、また、ある程度頻度の高い多型であっても、その1%以下のSNPでは、組み換えの非常に多い領域内にあることが主な原因で、タグ付けが不可能なものがあることも判明した。遺伝子組み換えは、遺伝子周辺や、また異なる機能がもつ遺伝子の間で起こっているが、それぞれの部位によってその頻度には違いがあることが明らかになった。さらに、集団間での自然選択の強度や影響の違いが原因で、同義のSNPに比べて非同義SNPで人種間での差が大ききことも判明した。

Nature 449, 913-918 (18 October 2007)

※文部科学省委託事業「個人の遺伝情報に応じた医療の実現化プロジェクト」における東京大学医学研究所、独立行政法人理化学研究所ゲノム医学研究センターの成果



### A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs

The International HapMap Consortium

### 期待される効果、今後の展開

国際ハップマッププロジェクトの目標は、ヒトゲノムDNA配列中ににおける多型の一般集団におけるパターンを特定し、この研究基盤情報を研究者が自由に利用できるようにすることである。国際ハップマップ Consortium は、アフリカ、アジアとヨーロッパの集団からDNAサンプルを収集し、100万種類以上の塩基配列多型の遺伝子型、頻度、多型相互の関連性の程度を解明し、ゲノム全体にわたるハプロタイプ地図を作成している。このマップ完成により、生活習慣病(common diseases)に関連するSNPを発見できるようになる。

文部科学省 作成

## 世界で初めて日本人をはじめとした東アジア人の強力な2型糖尿病関連遺伝子「KCNQ1」を発見

### 理化学研究所運営費交付金事業

#### 研究成果のポイント

平成20年8月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは世界で初めて日本人をはじめとした東アジア人の強力な2型糖尿病関連遺伝子「KCNQ1」を発見した。

わが国の糖尿病患者数は740万人、予備軍を合わせると1,620万人に達し、40歳以上では4人に1人が糖尿病あるいはその予備軍といわれている。また、世界全体で、成人で発症する2型糖尿病は糖尿病の85-95%を占めている。遺伝的要素には人種差があり、これまでに欧米人の2型糖尿病の有力な関連遺伝子TCF7L2などは報告されているが、日本人をはじめとした東アジア人の2型糖尿病の強力な関連遺伝子は知られていなかった。

研究センターは、5,149人の2型糖尿病患者と4,176人の一般対照者を用いてケース・コントロール相関解析を行い、KCNQ1遺伝子内のわずかな違い（一塩基多型:SNP（スニップ））が2型糖尿病と関係していることを突き止めた。

・KCNQ1遺伝子が、これまでにない強力な日本人の2型糖尿病関連遺伝子であることを発見。  
 ・世界で初めてKCNQ1遺伝子が日本人をはじめとした東アジア人における強力な2型糖尿病関連遺伝子であることも発見。（シンガポール、デンマークの2型糖尿病患者と一般対象集団で検証。）

欧米人の糖尿病では肥満が著しく東アジア人では肥満の程度は軽いことから、人種によって糖尿病の発症の仕組みが違っている。欧米人の場合、血糖値を下げるホルモンであるインスリンが効きにくくなる「インスリン抵抗性」が主な原因とされているが、東アジア人の場合、インスリンそのものの分泌が悪くなる「インスリン分泌低下」が主な原因と考えられている。検討の段階ではあるが、今回発見したKCNQ1遺伝子は、このインスリンの分泌にかかわっていることが強く示唆されている。

『Nature Genetics』オンライン版  
 (2008年8月17日付け:日本時間8月18日)

※理研ゲノム医科学研究センター（中村祐輔センター長）内分泌代謝疾患研究チーム（前田土郎チームリーダー）による研究成果

年齢層	男		女	
	糖尿病が強く 疑われる人 いない人	糖尿病の可能 性を否定でき ない人	糖尿病が強く 疑われる人 いない人	糖尿病の可能 性を否定でき ない人
20-29	0%(0.0%)	2.1%(0.4%)	0.8%(0.9%)	0.4%(1.4%)
30-39	0.8%(1.6%)	2.7%(4.1%)	0.9%(1.6%)	4.4%(4.2%)
40-49	4.4%(5.4%)	3.4%(6.8%)	3.6%(5.3%)	8.3%(7.7%)
50-59	14.0%(14.2%)	10.7%(10.1%)	4.8%(7.1%)	10.7%(10.4%)
60-69	17.9%(17.8%)	13.4%(10.3%)	11.5%(10.6%)	16.0%(8.8%)
70-	21.3%(11.8%)	16.1%(11.5%)	11.6%(15.9%)	16.7%(12.4%)

表1 日本人成人における糖尿病患者の割合  
 厚生労働省平成14年度糖尿病調査報告による、2002年調査における糖尿病が強く疑われる人および糖尿病の可能性を否定できない人の集団に對する割合。括弧内は1997年調査結果。

#### 期待される効果、今後の展開

インスリンの分泌にかかわっていることが強く示唆されていることから、この遺伝子は新しい糖尿病治療薬の標的になり得ると考えられる。また、今回発見した強力な関連遺伝子を組み合わせて、糖尿病になりやすいハイリスクの人を診断することが可能となる。積極的な予防対策をハイリスクの人の方に講じることで、より効率的な糖尿病予防が可能になると考えられる。

理化学研究所 作成

## 椎間板ヘルニアの新たな原因遺伝子「THBS2」と「MMP9」を発見

### 理化学研究所運営費交付金事業

#### 研究成果のポイント

平成20年5月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは椎間板ヘルニアの新たな原因遺伝子「THBS2」と「MMP9」を発見した。

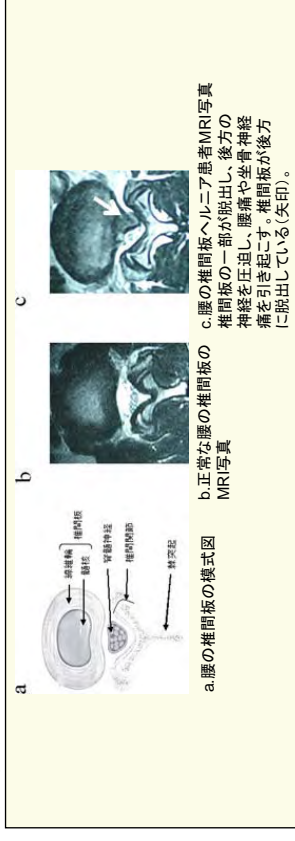
腰椎椎間板ヘルニアは、椎間板の変性によって生じる疾患で、青壮年層の腰痛や坐骨神経痛の最大の原因となっている。椎間板ヘルニアの発症には、遺伝的要因が関与することが示唆され、これまでにいくつかの原因遺伝子（疾患感受性遺伝子）が報告されてきたが、その機能がはっきりと証明されているものはほとんどなかった。

研究グループは、これまでに椎間板ヘルニア感受性遺伝子「CILP」や「COL11A1」を世界に先駆けて発見しているが、今回、慶應義塾大学整形外科らの臨床研究機関と協力し、遺伝子多型を用いた相関解析という手法で、腰椎椎間板ヘルニアの原因の1つが、THBS2遺伝子とMMP9遺伝子の1つの塩基の変異であることを突き止めた。

『American Journal of Human Genetics』(2008年5月9日号)

- ・「THBS2」の遺伝子多型により、腰椎椎間板ヘルニアの発症のリスクが約1.4倍に
- ・発見した「THBS2」遺伝子多型は、細胞外基質分解酵素の「MMP」との結合に影響
- ・「THBS2」と「MMP9」の遺伝子多型を合わせ持つと、発症のリスクが約3.0倍に

※理研ゲノム医科学研究センター（中村祐輔センター長）骨関節疾患研究チームの池川志郎チームリーダー、広瀬裕一郎研究者らの研究グループによる成果



#### 期待される効果、今後の展開

今後、椎間板の変性による腰痛や椎間板ヘルニアの画期的な治療法、およびその治療薬の開発へと発展させていきたい。また、これまで知られていない感受性遺伝子の情報を組み合わせて、椎間板ヘルニアにどの程度なりやすいかを事前に予測するリスク診断が可能になると期待される。

理化学研究所 作成

## 関節リウマチの新たな原因遺伝子「CD244」を発見

理化学研究所運営費交付金事業

### 研究成果のポイント

平成20年9月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは関節リウマチの新たな原因遺伝子「CD244」を発見した。

関節リウマチは、関節の滑膜に起こる炎症により腫れや痛みを生じ、進行すると関節が変形する病気であり、自己免疫疾患と呼ばれる病気の1つである。関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の発病には、遺伝子素因が関わっていることが知られている。

研究チームは、ゲノムワイド・ケースコントロール相関解析を行い、CD244遺伝子が関節リウマチの原因遺伝子の1つであることを発見した。また、CD244遺伝子にあるSNPのうち、関節リウマチに関与する2つのSNPが、CD244遺伝子自体の発現量にかかわっていることを突き止めた。さらに、このSNPを2つとも持つ人は、持たない人に比べ、約1.5倍も関節リウマチになりやすいことを明らかにした。また、別の自己免疫疾患の1つである、全身性エリテマトーデスでも同様の相関があることを発見した。『Nature Genetics』 40, 1224-1229 (14 September 2008)

(成果のポイント)

- ・関節リウマチの発症リスク、CD244遺伝子のSNPで約1.5倍に
- ・全身性エリテマトーデスのかかりやすさにも関与
- ・免疫細胞のNK細胞に発現、さまざまな免疫反応の重要な役割担う

※理研ゲノム医科学研究センター(中村祐輔センター長)疾患関連遺伝子研究グループ、自己免疫疾患研究チームの山本一彦チームリーダー、鈴木亜香里上級研究員、高地雄太研究員、山田亮吾研究員らの研究グループと東京大学大学院医学系研究科アレルギークリウマチ内科との共同研究による成果



図 手、手指に発現した典型的な関節リウマチの症状

RAのケースコントロール相関解析			
rs2662654	RAのケースコントロール	自己免疫疾患アレル相関	自己免疫疾患アレル相関
1+2 (5/2987)	1+2 (5/2987)	1+2 (5/2987)	1+2 (5/2987)
OR	OR	OR	OR
1.58 (1.15-2.15)	1.58 (1.15-2.15)	1.58 (1.15-2.15)	1.58 (1.15-2.15)
1.29 (1.13-1.46)	1.29 (1.13-1.46)	1.29 (1.13-1.46)	1.29 (1.13-1.46)
1.31 (1.19-1.44)	1.31 (1.19-1.44)	1.31 (1.19-1.44)	1.31 (1.19-1.44)
p 値	p 値	p 値	p 値
0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000

### 期待される効果、今後の展開

CD244遺伝子は、主にNK細胞で発現しており、さまざまな免疫反応において、重要な役割を持つと考えられている。今回の発見をもとに、CD244遺伝子が自己免疫疾患の発症にどのようなかかわっているのか、また、NK細胞におけるCD244遺伝子の機能が、CD244遺伝子による自己免疫疾患への関与を明らかにすることで、自己免疫疾患の新規治療法、画期的な治療薬の開発につながることが期待される。

理化学研究所 作成

## 心筋梗塞の発症リスクとなる新たな遺伝的多型を発見

理化学研究所運営費交付金事業

### 研究成果のポイント

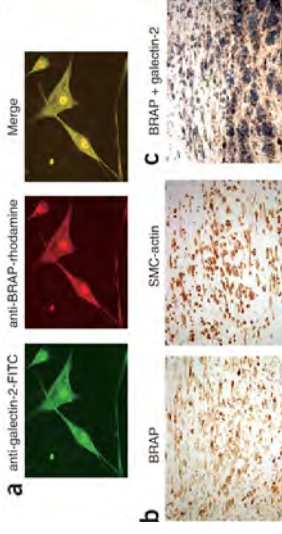
平成21年2月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは心筋梗塞の発症リスクとなる新たな遺伝的多型を発見した。

心筋梗塞は、心臓に栄養を与える血管(冠動脈)が炎症等により突然閉塞し、心臓組織が壊死(えし)に陥り、心不全、不整脈、さらには突然死の危険のある疾患である。

これまでに、心筋梗塞に関わる因子として、炎症関連分子であるリンフォトキシンα(LTA)、ガレクチン-2およびプロテアソームサブユニットアルファ6(PSMA6)を同定していたが、今回の研究では、ガレクチン-2結合分子として同定したBRAPタンパク質をコードする遺伝子が、心筋梗塞の発症にかかわっていることを発見した。BRAP遺伝子内の心筋梗塞と関連の認められた一塩基多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)は、BRAPの発現量を変化させる働きがあり、BRAPの働きを抑えると、炎症作用が抑制される傾向のあることも突き止めた。『Nature Genetics』 41, 329-333 (8 February 2009)

- ・心筋梗塞感受性分子のガレクチン-2にBRAPタンパク質が結合
- ・BRAP遺伝子内の一塩基多型(SNP)が、心筋梗塞の発症に強く関与

※理研ゲノム医科学研究センター(中村祐輔センター長)循環器疾患研究チームの田中敏博チームリーダー、尾崎浩一上級研究員、大阪大学大学院情報科学の堀正二教授らと、高雄医科大学(台湾)との共同研究による成果



アテローム性動脈硬化ヒト冠動脈平滑筋細胞(HCASMC)におけるgalactin-2とBRAPの共局在

### 期待される効果、今後の展開

今回の研究では、ガレクチン-2結合タンパク質をコードするBRAP遺伝子の多型が心筋梗塞の発症、進展に強く関連することを示した。研究チームでは、BRAPの機能を修飾する分子を解析し、新たな心筋梗塞感受性分子の発見を進めている。また、これまでに同定した心筋梗塞の遺伝的危険因子とBRAPを組み合わせ、より高い精度の疾患発症リスク予測の実現に取り組む。

理化学研究所 作成

## 遺伝子型に基づいたHIV治療薬ネビラピンの副作用の予測を可能に

理化学研究所運営費交付金事業

### 研究成果のポイント

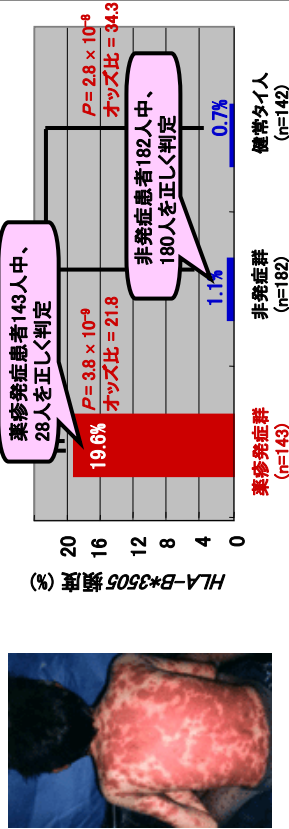
平成21年2月、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターはHLA-B\*3505という遺伝子型を調べること、HIV治療薬ネビラピンの副作用(薬疹)の発症を高い確率で予測できることを明らかにした。

HIV治療薬ネビラピンは、ヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus: HIV)の増殖を抑制する作用があり、HIV患者に対する多剤併用療法において世界中で広く使用されている。すでに100万人以上がHIVに感染しているタイ国では、コストが安いこともあり、ネビラピンがHIV治療薬における第一選択薬となっている。ネビラピンの副作用としては、皮膚疹(発疹などの皮膚症状)があり、その一部はステロイド・免疫抑制剤(免疫抑制剤)などの重篤な致死的な副作用を起こるケースもある。

研究グループは、共同研究により、タイ国におけるHIV患者のうち、皮膚の発症した患者及び発症しなかった患者について、ケース・コントロール関連研究を行ったところ、ネビラピンによる皮膚疹が見られた患者では、HLA-B\*3505という型を持つ患者の割合が有意に高く、発症しなかった患者はこの型を持つ人がほとんどいないことを見出した。

『Pharmacogenetics and genomics』19(2), 139-146, 2009

※理研ゲノム医科学研究センター(中村祐輔センター長)遺伝情報解析チームの蓮田泰誠チームリーダーとタイ国マヒドン大学との共同研究による成果



### 期待される効果、今後の展開

その後の研究において、HLA-B\*3505だけでなく、新たに発見した他のSNPを組み合わせたことで、ネビラピンによる皮膚疹の発症を阻止するシステムを構築し、143名中37.8%の54名を正しく判定できることが確認された。現在、前向き臨床研究を進めて検証を進めている。治療を開始する前にネビラピンの副作用を予測することができれば、リスクが高いと判断された場合は別の薬を用いる等、より安全で適切なオナーメイト投薬が実現する。

理化学研究所 作成

## 血糖調節に関わる細胞内タンパク質の発見

理化学研究所運営費交付金事業

### 研究成果のポイント

平成20年度、独立行政法人理化学研究所、分子イメージング科学センター分子プローブ機能評価チーム(尾上浩隆チームリーダー)、池本隆昭(研究員)および分子イメージング創薬化学研究チーム(鈴木正昭チームリーダー)らは、血糖調節に関わる新規薬物受容体を世界に先駆けて発見した。

骨格筋細胞の糖取り込みが、血糖値の調節に重要である事は広く知られている。すなわち、骨格筋の糖取り込み機構を解明する事は、高齢化社会を迎え、早期に克服する事が望まれる糖尿病の発症メカニズムの解明やその予防、治療薬の開発等に重要である。そこで、糖取り込みを抑制するダントロレン(Dan)の化学構造を利用して、新規分子プローブを開発し、活用した(図1)。その結果、運動(収縮)によって変化する4型グルコース輸送体(GLUT4)の機能調節に関与する細胞内タンパク質NSP11の存在が見出された(図1, 2)。NSP11は、細胞内で薬物(Dan)受容体として機能するとともに、GLUT4を介した生理的な血糖調節にも関与する(図3)

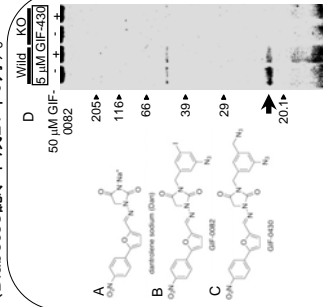


図1. ダントロレン受容体・NSP11の発見  
正常骨格筋において光反応性ダントロレン誘導体(A, B, C)は分子量約23 kDaのタンパク質を構築する(D, Wild, →)。NSP11を欠損した細胞では糖取り込みが見られない(KO)。

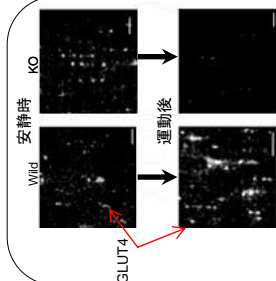


図2. NSP11が関与するGLUT4 translocationのイメージング  
正常骨格筋(Wild)では、運動後、細胞膜上のGLUT4が著明に増加する(exercise-induced GLUT4 translocation, Wild)。一方、NSP11を欠損した筋細胞(KO)では、全く増加しない。

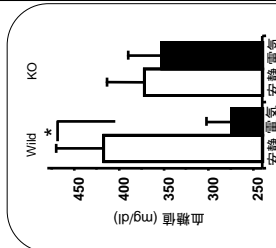


図3. 血糖値変化とNSP11の関与  
正常マウスではグルコース投与で上昇した血糖値が骨格筋の収縮(電気刺激)により低下する(Wild)。NSP11欠損マウスではGLUT4 translocationの増加が起こらない(KO)で、血糖値低下は見られない(KO)。

### 期待される効果、今後の展開

血糖調節に関わる新しい細胞内因子が発見されたことで、複雑なメカニズムにより発症しその病状が進行する事が想定されている糖尿病(特に2型)の予防、治療に関する新情報の集積が期待される。さらに、NSP11が薬物受容体として発見されたという事実は、このタンパク質自身が糖尿病治療薬開発の新ターゲットとなる可能性もある。今後、当研究所のイメージング技術を活用し、NSP11と糖代謝の変化をさらに解析する事で、これらの研究が飛躍的に進むことが期待できる。

理化学研究所 作成

## 新興・再興感染症研究拠点の形成

—アジア・アフリカの8カ国に12の海外研究拠点によるネットワークを構築—

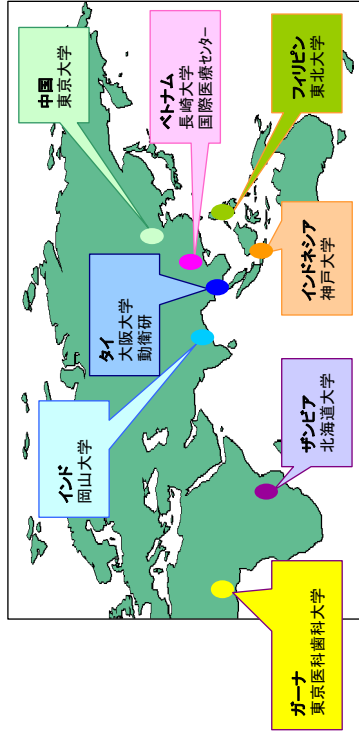
### 研究成果のポイント

平成17年度より、文部科学省は、アジア・アフリカにおける新興・再興感染症の発生国あるいは発生が想定される国に、現地研究機関との協力の下、海外研究拠点を設置して共同研究を進めるとともに、相手国の公衆衛生面等への貢献を勘案した研究を実施することで、感染症に関する知見の集積や国際的な人材育成への貢献等が図られてきた。

「新興・再興感染症研究拠点形成プログラム」において、平成20年度までにアジア・アフリカの8カ国に12の海外研究拠点を形成した。広い領域の専門家が一体となり、感染症の発生する現場に常駐して、現地研究者・専門家と共に研究を進めるといふ、かつてない研究体制を構築し、海外の各研究拠点においては、地理的意義、拠点機関の専門性、国際貢献・共存共栄の観点からの相手国の公衆衛生面等への貢献等を勘案した研究が実施され、新興・再興感染症に関する知見・情報の蓄積や、国際的な人材育成への貢献が図られたことは、科学技術外交のお手本とも言える成果である。

言葉、文化、生活など各国との様々な壁があるにもかかわらず、相当な努力により各国の事情や各大学等の特色ある取組に基づき、海外研究拠点が設置・運営され、基礎研究による知見の蓄積や、国内外の研究者交流及び人材育成が順調に進捗している。

わが国の研究者が拠点国に常駐し、現地スタッフと協力して研究を進め、人材育成を図っており、それぞれの拠点が育成されたポストドクが拠点国内やわが国で職を得るなど、一定の成果をあげている。



### 期待される効果、今後の展開

最近でも、世界中で新型コロナウイルスが猛威を振るうなど、新興・再興感染症に対する社会不安は払拭されていない状況であることから、引き続き各海外研究拠点を活用し、新興・再興感染症の基礎的知見の集積につとめ、国民の暮らしの安心・安全の確保に向けて、感染症研究を強力に推進していくことが期待される。

文部科学省 作成

## 病原微生物自動同定システム(RAPID)の開発

—理研の解析技術と大阪大学の病原体ゲノムデータベースの融合—

### 研究成果のポイント

平成20年度に、大阪大学微生物研究所(微研)堀井俊宏教授を中心としたグループと、理学研究所(理研)ゲノム科学総合センターとが共同で、微研の病原体ゲノムデータベースと理研の高速シーケンサーによる解析技術を結合した、原因病原体不明試料からの病原微生物自動同定システム(RAPID: Robotics Assisted Pathogen Identification)を開発し、ザンビアの新興感染症と思われる発生事例に応用された。

感染症は多種多様な病原体によって引き起こされるが、アウトブレイクが発生した場合、その拡大を最小限に抑えるためには、迅速に病原体を同定することで、アウトブレイクの拡大の防止等、それに即した対策を実施することが可能となる。本研究は、このような技術の実用化にむけた第一歩として、高く評価される。



### 期待される効果、今後の展開

SARS流行時、原因ウイルスを特定するまで数ヶ月を要した。今でもアジアやアフリカを中心に、毎年数回以上の原因不明感染症の流行(アウトブレイク)が発生して特定すること、社会的インパクトも少なくない。こういった不明疾患の原因を世界に先駆けて特定することは、社会的インパクトが大きいだけでなく、WHO等国際機関と情報を共有することにより対策への大きな貢献となる。また、インド等開発途上国では、原因不明の下痢症が多いこともわかってきており、アウトブレイク時に限らず、平時においても病因を正確に特定することにより、より効果的な治療法の提案が可能となる面でも有用である。

文部科学省 作成

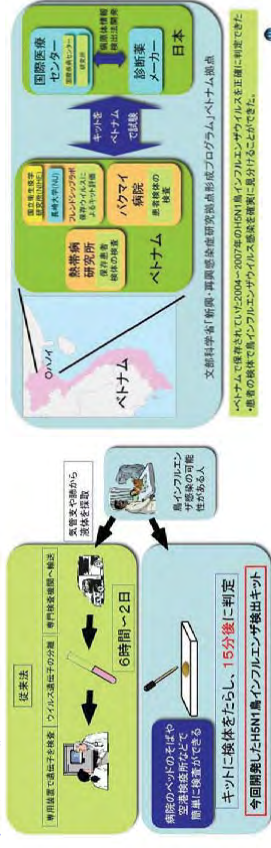
## 高病原性鳥インフルエンザH5N1ヒト感染の迅速診断法を開発 — ベッドサイドや検疫所などで迅速(15分)かつ簡便に診断できるキット —

### 研究成果のポイント

平成20年度に、国立国際医療センターを中心とする研究グループがイグノクロマトグラフィー法を用いて、高病原性鳥インフルエンザH5N1のヒト感染を迅速に(15分)しかもベッドサイドや検疫所などで簡便に診断できるキットを開発し、その有用性の高さが事後評価委員会で評価された。すでに、ベトナム拠点に保存されているウイルス検体、臨床検体及び患者検体でキットが有効であることの確認を終えている。

H5N1ウイルスについては、新型インフルエンザウイルス株へ変異し、パンデミックに繋がるのではないかという重大な懸念がますます増大してきている現在、本研究はその対策を通じて医療保健、経済にとどまらず国際的な貢献となるものである。

### 今回開発したH5N1 鳥インフルエンザキットと従来法の比較



### 迅速診断キットの典型的な結果

### 期待される効果、今後の展開

国立国際医療センターは、バクマイ病院を中心として、ヒトH5N1症例について、その感染様式や病態を詳細に解明し、さらにH5N1については新型インフルエンザの発症予防と新規治療法の開発、ならびに臨床研究の総合的な展開を図っている。その中で、H5N1ウイルス迅速診断キットについては、最終試作品の量産体制を整え、同ウイルスが新型インフルエンザウイルスとなった場合の早期診断法として、その有用性の検証が期待されている。

文部科学省 作成

## 「切らずに治す」重粒子線がん治療

— 世界一の臨床データを蓄積しがんの克服に向けて着実に前進 —

### 研究成果のポイント

放射線医学総合研究所運営費交付金事業 等

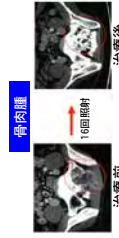
平成6年6月より、(独)放射線医学総合研究所(以下、放医研)重粒子医学センター(鎮正七センター長)は、世界初の医用重粒子加速器(HIMAC)によるがん治療を進めている。照射回数(治療期間)の短縮化の取組等により、治療患者数は平成21年度に5,000名を突破する見込みである。また、難治性疾患への治療等で高い成績を残すなど、治療実績においても国内外で高い評価を得ている。

粒子線治療は、放射線治療の中でも特に線量の集中度に優れ、周辺の正常組織への影響が低く副作用も少ないので、外科手術や化学療法に比べて体の負担が少なく、術後のQOL(生活の質)が高い。特に、炭素イオンを使用した重粒子線はエックス線やガンマ線よりも高い生物効果をもつことから治療効果が大きく、革新的ながん医療技術としてその有効性が注目されている。

放医研において、世界初の医用重粒子加速器である重粒子線がん治療装置(HIMAC)の開発を行い、平成6年6月に重粒子線治療の臨床試験が開始された。平成15年10月に厚生労働省による高度先進医療(現在は先進医療)に承認され、放医研における治療患者数は平成18年11月には延べ3,000名に到達し、平成19年度末には3,800名、平成20年度末には4,500名を突破した。

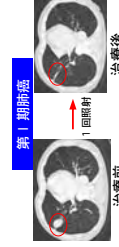
治療患者の増加には、肺がんや肝臓がん等の疾患に対する照射回数(治療期間)の短縮化の取組が大きく貢献している。また、難治性の骨軟部肉腫や、手術が不可能な頭頸部がんの治療等で高い成績を残すなど、治療実績においても国内外での高い評価を得ている。

### 難治性がんの治療例



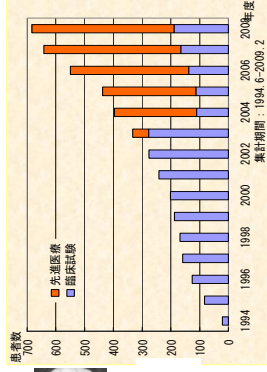
外科手術では難たきりや、良くて重粒子線生活にすることが想定されたような重篤なもので、重粒子線治療により数年後に骨が形成され立に癒り、通常の生活が送れるようになったケースもある

### 照射回数短縮の例



初期の肺がんを1回の照射で治療するプロトコルが実現。日帰り治療も可能に

### 放医研における治療実績



### 期待される効果、今後の展開

今後の臨床研究の継続により、より良い国民のQOLの向上に向け、様々な疾患に対する照射回数の短縮や、臓器等の難治がんに対するより良い治療法の確立が期待される。また、治療の高度化や装置の小形化に関する技術開発及び治療のための画像診断・生物学的研究等を併せて推進することにより、一層安全で確実な重粒子線治療が確立・普及し、国民の死亡原因の第一位を占めるがんの克服に貢献することができると期待されている。

放射線医学総合研究所 作成

## 次世代重粒子線治療の実現に向けた取組

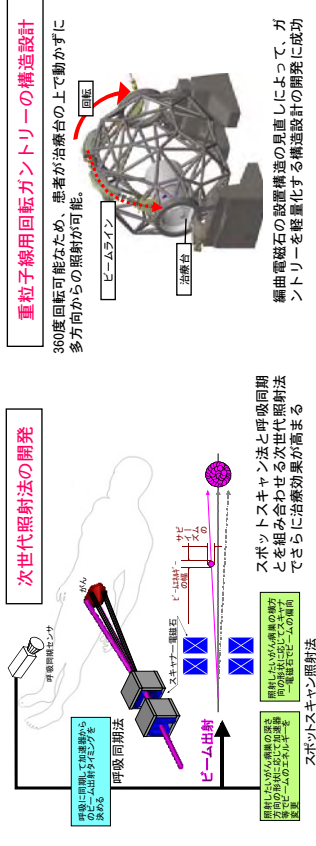
—より正確、より優しい世界最高品質の治療を可能にする装置開発を推進—

### 研究成果のポイント

#### 放射線医学総合研究所運営費交付金事業 等

平成20年度に、(独)放射線医学総合研究所、重粒子科学センター(鎌田正センター長)は、重粒子線治療の一層の高度化を図り、患者のQOLを高めるために、スポットスキヤン照射法と呼吸同期照射法を組み合わせた次世代照射法を開発し、この技術を用いた治療を平成22年度末から開始する予定である。

粒子線治療は、放射線治療の中でも特に線量の集中性に優れ、周辺の正常組織への影響が低く副作用も少ないので、外科手術や化学療法に比べて体の負担が少なく、術後のQOL(生活の質)が高い。特に、炭素イオンを使用した重粒子線はエックス線やガンマ線よりも高い生物効果をもつことから治療効果が大きく、革新的ながん医療技術としてその有効性が注目されている。平成20年度に、スポットスキヤン照射法と呼吸同期照射法を組み合わせた次世代照射法の開発を行った。呼吸性移動臓器に対しても、従来のように患者個々人のがんの形に合わせてビームを形成する型を用いるのではなく、細く絞られたビームを三次元的に走査し、よりきめ細やかながん病巣に線量を集中させる照射法を確立した。さらに、重粒子線治療を簡便にし、患者への負担を少なくする重粒子線回転ガントリーについて、システムの最適化による軽量化構造の設計にも成功した。



### 期待される効果、今後の展開

次世代照射法の実現により、様々ながんの形に合わせてビームを形成する機器が不要になるため治療コストを削減でき、全部位に対してがんの位置・形状の日々の変化や呼吸による移動に合わせた精密な照射が可能になるため正常臓器の被ばくを低減することができ、また、回転ガントリーが実用化されると、照射位置決めが容易化により治療室の占有時間が短縮され、日帰り治療も可能となる。さらに照射方向を自由に選択できることによる重要臓器への線量の低減、治療の傾斜が不要になることによる患者負担の軽減が実現する。

#### 放射線医学総合研究所 作成

## 「他人の不幸は蜜の味」～妬みや他人の不幸を喜ぶ感情を可視化— —脳機能イメージングにより心の問題の客観的な評価が可能に—

### 研究成果のポイント

#### 放射線医学総合研究所運営費交付金事業 等

平成21年2月に、(独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究グループ(菅野巖センター長、須原哲也グループリーダー)は、fMRI(※1)を活用して妬みや他人の不幸を喜ぶ感情をもたらす脳内メカニズムを解明し、脳研究のプレイクラスとして国内外から高い注目を集めた。

神経伝達物質ドーパミンの神経伝達異常は、統合失調症やパーキンソン病などの意思決定やそれに基づく行動障害に関する疾患における中核的変化として知られている。放医研では、平成19～20年度に、PET(※2)研究により認知機能がドーパミン神経伝達と関わること報告した。本研究では、PETとfMRIの融合的活用により、妬みや他人の不幸を喜ぶ感情(認知機能の一つ)には、大脳中部の線条体と呼ばれるドーパミンの受容体が高密度に存在する部位の活動が関与することを明らかにした。この成果は、分子イメージング技術が、疾患だけでなく、感情を科学的に追跡できる可能性を示すものである。さらに、新規PETプローブを用いて線条体のドーパミン放出を鋭敏に検出する技術開発に成功したことより、脳機能と障害の基盤となる神経伝達のしくみが目に見える形で解析可能となった。これら一連の研究により、PETとfMRIの融合的活用による脳機能と病態や精神状態の解明という新たな研究パラダイムを確立した。(Science誌、平成21年2月) ※1 fMRI: functional (機能的) Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴画像)。fMRIによる脳活動の画像化手法 ※2 PET: 陽電子放出断層画像法



### 期待される効果、今後の展開

fMRIとPETの融合的活用によって、ドーパミンのような神経伝達物質が感情や脳活動においてどのような役割を担っているかを明らかにすることによって、ストレスや情動・認知障害に対して力ウンセリングや介護と薬物を統合した科学的治療法が可能になる。このような治療的手法の開発のみならず、心の問題の客観的な評価として心理、司法や教育に関連する分野への応用も期待できる。さらに融合的脳機能イメージングは、線条体ドーパミン神経伝達に限らず様々な神経伝達系が脳活動やその障害にどのように関与するのかを調べるのに活用できるため、最終的にはあらゆる神経機能を分子レベルで解明するのに寄与する。

#### 放射線医学総合研究所 作成



## 抗がん剤の可視化に成功

— DDSや治療効果がリアルタイムで見える —

### 研究成果のポイント

平成21年1月に、(独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター先端生体計測研究グループ(菅野巖センター長、青木伊知男子ムリーダー)は、脳腫瘍の治療に利用可能な造影・抗がん剤複合剤スレニューの開発に成功し、抗がん剤が脳内に運ばれる様子を観察することを可能としたことを報告した。この成果により、抗がん剤の治療効果を予測することへの期待が高まっている。

放医研では、PET(※1)で得られるデータを補完するために、高磁場MRI、光イメージングなど複数の手法で観察可能な複合プロローブの開発に取り組み、これまでに以下の成果を得た。

- 1) 量子ドット技術を用いて蛍光イメージングとMRI(※2)の両方に対応可能な複合プロローブの開発を行い、平成20年度には腫瘍への集積に成功。
- 2) 細胞活性を反映するマンガン増感MRIの開発とグリオシスへの適用。
- 3) がん遺伝子治療の様子を可視化できる世界初のMRIと蛍光・複合プロローブの開発。

これらの要素技術を用いて、平成20年度には、脳腫瘍の治療に利用可能なMRI用の造影・抗がん剤複合剤スレニューを開発した。

複合剤スレニューは、脳腫瘍治療に用いられる抗がん剤の信号上昇をもたらし、造影剤を、それぞれの特徴を失うことなく、結合させたものである(左図)。脳腫瘍治療の際に妨げとなる脳血液関門を容易に通過し、その分布がMRIで連続的に追跡可能である事が、動物実験により示された(右図)。加えて、腫瘍の発生時や治療時に変化するレドックス(酸化還元反応)の撮像も可能であるため、抗腫瘍効果の早期判定に繋がると考えられる。

(Chemical Communications誌、平成21年1月)  
※1 PET・陽電子放出断層画像法 ※2 MRI・磁気共鳴画像

抗がん剤と造影剤を複合化

CC1(C)C(C)N(C)C1C(=O)N(C)C(R)

**造影剤** + **抗がん剤**

脳に到達する性質を維持したまま2つの薬剤を結合

投与前

20 秒後

40 秒後

60 秒後

マウス脳の連続MRI冠状断像

抗がん剤が、脳のどこにも、どれだけ届いたか、リアルタイムに観察できる。(ワテスラ高磁場MRIによる造影断像)

### 期待される効果、今後の展開

本研究によって開発された造影抗がん剤は脳腫瘍への治療効果や毒性などの安全性を詳細に解析することによって、医療現場で利用可能となることが期待される。また、レドックスの量的変化に応じて信号強度が変化する性質を併せ持つため、放射線治療や化学治療の効果によりがん細胞が死滅するとき起こるレドックスの変化とらえることができるため、治療効果の判定も可能となる。

さらに、これら複合プロローブの開発は、近年活発な成長を示す薬剤送達技術(DDS)やナノ技術を用いて進められており、画像を確認しながら治療する「イメージガイド治療」をはじめとした全く新しい治療法や評価法の創出が期待される。

放射線医学総合研究所 作成

## 光るがん細胞を持つメダカの開発に成功

— 日本発の新しい動物モデルで幅広いがん研究に貢献 —

### 研究成果のポイント

平成20年度から21年度にかけて、(独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子病理イメージング研究グループ(菅野巖センター長、佐賀恒夫グループリーダー)らは、光るメダカがん細胞を用いて、生体内でのがん細胞動態を一つ一つの細胞レベルで観察することができると新しい動物モデルを開発した。

メダカは皮膚が比較的透明であるため、蛍光遺伝子を導入すれば、生体内でのがん細胞一つ一つの動態を、がん細胞をもった個体が生きているままの状態、詳細に観察することができる。この特長は、現在用いられているマウスモデルの課題を克服するものであり、がんの動態解明や新しい治療法の開発に大きく貢献すると期待される。

放医研では、メダカがん細胞に緑色蛍光遺伝子を導入し、恒常的に蛍光を発するがん細胞を複製した。その「光るがん細胞」をメダカの腹腔内や皮下に移植して約2ヶ月間の観察を行い、病変部位を高倍率で観察することで、一個一個のがん細胞の形態とその増殖する様子を捉えることができた。一部では転移しているがん細胞や休止しているがん細胞も観察された。

さらに、大量のX線を照射したメダカに「光るがん細胞」を移植すると、がん増殖およびがん転移の促進が認められるなど、放射線生物学的な見地からも興味深い現象が観察された。

なお、本研究成功の背景となったメダカがん細胞や近交系メダカの作製は、いずれも放医研が開発した要素技術である。

(米国科学アカデミー紀要、平成21年8月)

光るメダカがん細胞

移植13日目

移植27日目

移植41日目

メダカ生体内でのがん細胞増殖の様子

エックス線大量照射によるがん転移促進

転移部位

生体内で一個一個のがん細胞が見えている

### 期待される効果、今後の展開

生体内で増殖・転移するがん細胞の動態を簡単、リアルタイム、かつ直接的に観察できる動物モデルが完成した。がん細胞の本態解明などの基礎的研究のみならず、このモデルを使って重粒子線治療をはじめとする放射線療法や、抗がん剤治療の効果を調べることが可能である。また、X線や他の放射線が生体内がん細胞の動態にどのような影響を与えるか、といった研究にも有用であると考えられ、今後、幅広いがん研究の分野に貢献することが期待される。

放射線医学総合研究所 作成

## 脳から知覚映像を読み出す 一ヒトの脳活動パターンからの見ている画像の再構成に成功—

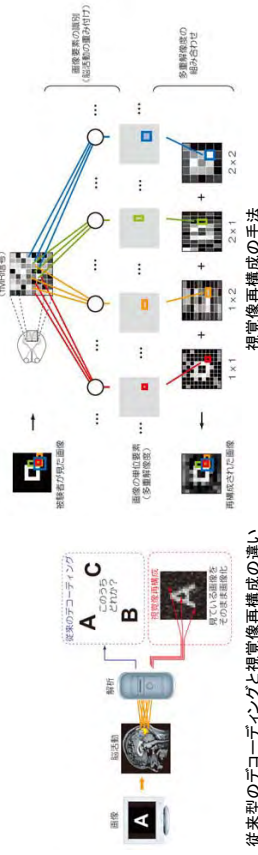
### 研究成果のポイント

### 脳科学研究戦略推進プログラム 等

平成20年12月、株式会社国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所・神谷之康室長らは、見ている映像をその人の脳活動から再構成することに成功した。複雑な知覚内容を脳からそのままの形で取り出せることを世界で初めて示したこの成果は、掲載誌 (NEURON) 誌) で数か月にわたり、「Most read article」の一位に選ばれるなど、非常に高い関心を集めている。

従来の脳研究では、画像を見たときに生じる脳活動を調べることが行われてきた。本研究では、従来の研究とは逆に、脳活動から見ている画像を予測するということを試みた。今回開発した、脳活動パターンから見ている図形を画像として再構成する方法では、まず、視野を複数個の解像度で小領域に分割し、それぞれのコントラストを機能的磁気共鳴画像 (fMRI) で計測される脳活動パターンから予測する。そして、それらの予測を組み合わせることによって画像全体の再構成を行う。この手法を用いて、脳活動パターンの学習に用いていない図形や文字を再構成すること、一億通り以上の候補の中から正しい画像を同定することに成功した。さらに、二秒毎に得られるfMRIを解析することで、見ているものを動画として再構成することも成功した。

本研究は、文部科学省の「脳科学研究戦略推進プログラム」や総務省の「戦略的情報通信研究開発推進制度」、情報通信研究機構、日産科学振興財団の支援により、情報通信研究機構、奈良先端科学技術大学院大学、生理学研究所との共同で行われた。



### 期待される効果、今後の展開

従来のように、予め学習しておいた図形のうちのどの図形を見ているのかを判別するのではなく、見ている画像をそのまま画像化する技術は、ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) など脳を直接介した情報通信技術の新たな可能性を切り拓くものであり、今後の展開が期待される。

また、この技術の応用により、夢や心的イメージなどの主観的な知覚映像の画像化も可能であると考えられ、医療分野における心理状態のモニタリングや、脳の指令を読みとって自在に操作できる車いすの実現等に貢献することが期待される。

文部科学省 作成

## 経験が脳の生後の発達を促す新たなメカニズムを発見

### 研究成果のポイント

### ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム等

平成20年8月、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター神経回路発達研究チームヘンジュ貴雄チームリーダー、杉山清佳訪問研究員らは、胎生期に脳を作る遺伝子Otx2が、個々の経験に応じて脳を発達させる働きを持つことを世界で初めて発見した。

幼年期の脳は、周りの環境から得た体験・経験に適応するように、脳の神経回路を機能的に作り変えながら発達していく。個々の経験により集中的に神経回路を作り変える特別な時期を「臨界期」と呼び、発達初期に特化していく。マウスを生後から暗所で飼育して視覚経験を遮断してしまうと、視力の向上が遅れると同時に、臨界期も遅れることがわかっている。つまり個々の「見る」経験が、視覚能力を発達させ、臨界期を促すと考えられ、そのために、個々の異なる経験量をはかる「秤 (はかり)」が脳内に存在すると推測される。

研究チームは、世界で初めて、胎生期に脳を作る遺伝子Otx2が、幼年期にも経験量をはかる「秤」として働くことを発見した。このOtx2によって作られるOtx2ホモオタンパク質は、視覚経験によって網膜から大脳の視覚野へと運ばれ、視覚野の「介入細胞」の中に蓄積される。Otx2ホモオタンパク質は、介入細胞の中でもParvalbumin (パルブアルブミン) タンパク質 (PV) を持つ特定の介入細胞の機能を成熟させる役割を持ち、視覚野の臨界期を促すことがわかっていく。すなわち、視覚経験を積み、Otx2ホモオタンパク質が大脳に移動して初めて、大脳は正常に臨界期を迎え、発達するといえる。さらに、Otx2ホモオタンパク質の量を外部から操作し、マウスの臨界期を人為的に制御することに成功した。



### 期待される効果、今後の展開

Otx2ホモオタンパク質の新しい作用機構の発見は、神経疾患 (弱視など) の症状を軽くするための新治療法の開発に貢献する。Otx2ホモオタンパク質は、直接的に介入細胞の発達を制御することが可能で、介入細胞の異常が原因と考えられる病変 (自閉症、統合失調症、アルコール依存症など) を治療する方法を開発する新たな材料になると期待される。

理化学研究所 作成

## 「速い」／「遅い」変化を処理する機能構造を ヒト第一次視覚野で発見

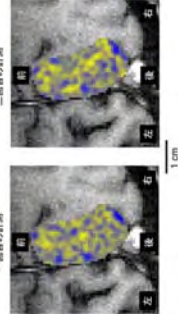
### 研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業

平成19年10月、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター認知機能表現研究チームの程康副チームリーダー、孫沛研究員、田中啓治チームリーダーは、脳内の第一次視覚野で、スピードが異なる動画に対応して機能する部位が、「コラム構造」を構成することを発見した。

この発見は、ヒトの第一次視覚野に変化が遅い動きと速い動きをキャッチし、選択的に応答する領域が空間的に分かれていることを、高解像度の機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) でとらえたもので、眼で見えた変化する動画のスピードを脳が把握する(時間周波数)機能構造を見いだしたのは、世界で最初である。

眼がとらえる視覚情報は、視覚情報処理の初期の段階で、各種の視覚的特徴が区別され、脳の視覚野の選択的な機能領域にそれぞれ表現されている。いくつかの動物種の脳では、単純な静止画像を見ると、第一次視覚野に方位(線の傾き)とパターンの複雑さ(空間周波数)に応じて選択的に機能する部位が地図のように表現されることが明らかとなっている。しかし、動きのある複雑な画像を脳内で処理イメージを獲得するための、時間周波数特性をとらえることも重要と指摘されていたが、時間周波数に選択的に機能する地図の存在は不明だった。このため、高磁場(4テスラ)MRI装置を使って、大脳皮質コラムレベル以下の解像度(0.5mm)でヒトの脳活動をマッピングする技術を開発。この手法を用いて低い時間周波数と高い時間周波数に選択的に応答する空間的に分かれた2種類の領域を見だし、ヒトの第一次視覚野にマッピングすることに成功した。この発見は、遅い動きと速い動きなど異なる時間周波数が、ヒトの第一次視覚野内に空間的に分かれた領域で選択的に処理されるという生理学的な証拠となった。また、ヒトの脳でまったく未知の機能構造を発見することにもなり、生体を傷つけないことなく非侵襲で脳活動領域をイメージングし、機能を明らかにする研究に大きなブレークスルーをもたらすことになった。



### 期待される効果、今後の展開

ヒトの第一次視覚野皮質の中に、異なる皮質内処理を反映する新しい機能構造を見いだしたことは、ヒトの大脳からコラムレベルの小さな機能単位の神経集団活動を、まったく生体を傷つけないことなく非侵襲で計測できることを実証したもので、神経集団活動を知る上で大きな前進となる。同様な高解像度イメージング法を用いることで、側頭葉、頭頂葉および前頭葉の連合皮質にあると考えられているコラム構造を調べることができると期待される。

理化学研究所 作成

## 躁うつ病(双極性障害)にミトコンドリア機能障害が 関連していることを解明

### 研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業

平成18年4月、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームの笠原和起研究員、加藤忠史チームリーダーと名古屋大学は、躁うつ病によく似た行動異常を引き起こすモデル動物を作り、ミトコンドリア機能障害が躁うつ病に関係していることを明らかにした。

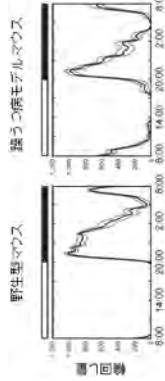
これまでの研究から、「躁うつ病の患者ではミトコンドリア機能障害が見られること」、「ミトコンドリア病には躁うつ病を伴うことがあること」が知られていたが、研究チームではこれらの点に着目し、異常なミトコンドリアDNAを合成する酵素の遺伝子を導入し、脳にミトコンドリア機能障害を誘発するモデルマウスを作製した。

行動を詳細に解析した結果、このマウスはいくつかの異常行動を示すことが明らかになった。例えば、マウスは夜行性の動物だが、このモデルマウスは、明るくなくてもしばらく動き続け、暗くなる前に動き始めるという行動異常を示した。これは躁うつ病患者に見られる不眠の症状とよく似ている。また、普通のマウスでは見られない、性周期に伴った顕著な行動量の変化も見られた。これは躁うつ病患者に見られる「躁」状態および「うつ」状態といった気分の変化によく似ている。これらの行動異常は、リチウムの投与により改善し、また躁うつ病患者に投薬すると症状が悪化する三環系抗うつ薬によって顕著になった。

これらの研究成果は、ミトコンドリア機能障害と躁うつ病が関連していることを強く示唆するものであり、このマウスは躁うつ病のモデル動物となる可能性があり、躁うつ病の原因究明につながるばかりではなく、躁うつ病の新薬開発に寄与することも期待される。



輪回しをする躁うつ病モデルマウス



躁うつ病モデルマウス(オス)における日内リズムの変化  
↑ 昼にもかかわらず輪回しを続ける

### 期待される効果、今後の展開

これまでの長い研究の歴史の中で示唆されてきた、躁うつ病のミトコンドリア仮説が強く支持されたといえる。躁うつ病の原因としてミトコンドリアDNAの異常は必須なものではないが、今回の結果が多くの研究者に認められれば、このマウスは、初めての躁うつ病のモデル動物となり、躁うつ病の発症メカニズムの解明や治療薬の開発に寄与すると考えられる。

理化学研究所 作成

## 脳の右と左の構造の違いを生み出す分子メカニズムを解明

### 研究成果のポイント

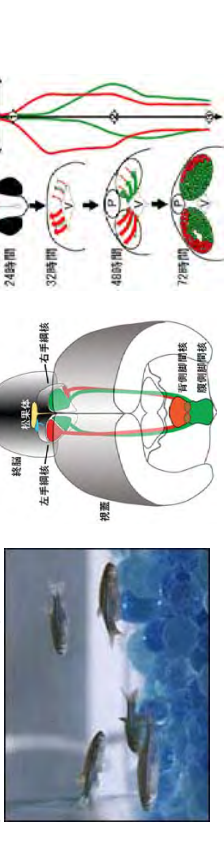
### 理化学研究所運営費交付金事業

平成19年1月、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター発生遺伝子制御研究チームの岡本仁チムリーダー、相澤秀紀研究員らは、発生生物学や遺伝学の分野でモデル動物として注目されるモデル動物、ゼブラフィッシュを用いて、脳の右側と左側の構造の違いを生む発生メカニズムを分子レベルで解明した。

脳が左右非対称であることは、脊椎動物神経系の基本的特徴の一つで、特定の脳機能を片側に割り当て、反対側には別な脳機能を割り当て、この様なメカニズムは、情報処理を効率的に行うための仕組みと考えられている。脳の右側と左側に構造的な違いがあることは、哺乳動物、特にヒトで詳しく調べられており、脳の左右非対称の構造と機能には、密接な関係があることが知られているが、左右の構造的な違いがどのように生み出されるかについては、これまで、まったく不明だった。

研究チームでは、モデル動物であるゼブラフィッシュを用い、情動と深く関わる「手綱核(たづなかく)」と呼ばれる脳の部位に注目し、これまで謎とされてきた脳の右側と左側の構造的な違いが、発生時期の異なる2種類の神経細胞の誕生により生み出されることを発見した。さらに、その分子メカニズムを探り、個体が発生する早い時期に出る信号が、非対称な神経細胞の誕生を制御していることを世界で初めて突き止めた。

本研究成果は、進化的過程で、脳の左右がどのようにして異なった機能を持つようになったかをつかむ新たな知見である。さらに、脳の左右非対称性は、機能分担により情報処理を効率化する一方、非対称性の方向(右利きや左利き)や非対称の程度(どの程度左右差があるのか)を通じて、社会行動にみられる協調性を制御しているともされ、このような研究をすすめる上で有力な手がかりになる。



### 期待される効果、今後の展開

今回の研究成果は、神経細胞の誕生が発生段階を通じて左右非対称に調節されることにより、脳の右と左の構造の違いを生み出すというメカニズムを明らかにするものである。左か右かというデジタルな決定機構に対し、今回明らかになった神経細胞誕生を調節するメカニズムは、どの程度左右の差を形成するかのアナログ式に制御する機構と考えられる。今後、ゼブラフィッシュのよなモデル動物での分子レベルの解析により、脳の左右非対称性による適応行動の制御メカニズムが解明されると期待される。

### 理化学研究所 作成

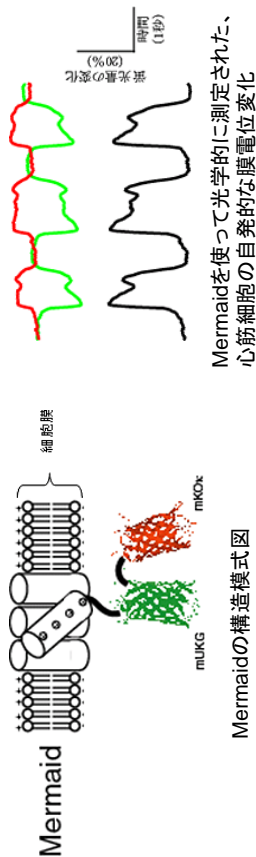
## 新奇蛍光タンパク質を組み入れて膜電位感受性プロローブの感度向上

### 研究成果のポイント

### 理化学研究所運営費交付金事業

平成20年7月、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター細胞機能探索技術開発チームの宮脇敦史チムリーダーと筒井秀和研究員と自然科学研究機構・生理学研究所の岡村康司教授と有限会社アマルガムからは、サンゴ由来の蛍光タンパク質とホヤ由来の膜電位センサーとを組み合わせて、純タンパク質性の膜電位感受性蛍光プロローブの感度を著しく向上させ、神経細胞や筋肉細胞の興奮現象を可視化することに成功した。

研究チームは、ホヤの膜酵素タンパク質から取り出した膜電位センサーに、沖繩で採集したサンゴを材料に開発した2種類の蛍光タンパク質を組み入れて、蛍光性膜電位感受性プロローブを開発した。膜電位センサーも蛍光タンパク質も共に日本で行われた研究の成果で、開発したプロローブを「Mermaid(マーメイド)」と命名した。Mermaidを遺伝的に発現させることで、脳や心臓など、興奮性の細胞から構成される器官、組織における電気活動の光学画像を取得することができると期待される。また、動物個体への適用を通して、脳神経系などにおける速い電気活動のパターンを高精細に観察する蛍光イメージング技術が達成されることが期待される。



Mermaidを使って光学的に測定された、心筋細胞の自発的な膜電位変化

### 期待される効果、今後の展開

高感度の蛍光性膜電位プロローブが、心臓の筋肉細胞での発現することができれば、心臓の電気生理の研究に役立つツールとして活躍する。ほかにも、非興奮性の細胞種でも発現することができれば、これまで明らかにならなかった生理的な膜電位変化を解析することができる。実際、CVSPは非興奮性の細胞種にも発現が検出されており、そうした存在の意義に迫ることができると期待される。

### 理化学研究所 作成

## 前頭連合野の中の領域ごとに異なる機能を発見

### 研究成果のポイント

#### 理化学研究所運営費交付金事業

平成21年7月、独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター認知機能表現研究チームの田中啓治チームリーダーらは、脳の前部に位置する前頭連合野の外側部、腹側部、内側部などの領域における機能の違いを、世界で初めて明らかにした。

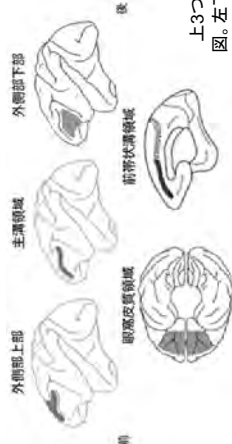
動物の中枢として機能する脳には、運動や感覚情報を統合し、行動を制御するなどの働きをする部位が存在する。特に脳の前部に位置する前頭連合野という部位は、ヒトやサルの高長類で発達し、人たる行動を制御すると考えられている。前頭連合野には、主溝領域(外側部)、眼窩皮質領域(腹側部)、前帯状溝領域(内側部)などの領域がある。これらの領域は、ほかの脳の部位と結合の仕方が違うことが知られているが、これまで前頭連合野の領域ごとの、機能の違いはほとんど分かっていなかった。

脳科学総合研究センター認知機能表現研究チームは、英国・オックスフォード大学の研究者と協力し、これらの諸領域がそれぞれ独自の機能を持っていることを発見した。研究チームは、脳損傷患者の臨床現場でよく使われている「ウイスコンシンカード分類テスト」を単純化した行動課題を考案してサルを訓練し、領域を選択的に破壊して機能の違いを調べた。

その結果、主溝領域が状況に基づき規則に最も適合した行動規則を作業記憶に保持することや、眼窩皮質領域が報酬経験に基づき規則の主観的価値を素早く高めるなど、それぞれの領域が異なる機能を発揮して、課題の遂行を行っていることが分かった。

この結果は、一見分解不可能に見える行動の高次制御のメカニズムや、高長類特有の賢く柔軟な行動の成り立ちの解明へとつながることが期待される。

(Science誌、平成21年7月)



上3つは大脳を左側から見た図。左下は大脳を下から見た図。右下は大脳を内側から見た図。破壊の範囲を灰色で示す。

図：5種類の 大脳皮質破壊領域

### 期待される効果、今後の展開

これらの実験動物での研究を、ヒトの神経心理学的研究、非侵襲計測法による脳活動計測法の研究と組み合わせてさらに展開していくと、主に前頭連合野の機能障害により起こると考えられている、精神疾患の疾病メカニズム解明につながるものが期待される。

#### 理化学研究所 作成

## 記憶を正確に保存する神経細胞の仕組みを解明 — 記憶の正確さに関わる精神疾患の治療やリハビリテーション・シミュレーション効率の改善に期待 —

### 研究成果のポイント

#### 戦略的創造研究推進事業 CREST

平成21年5月、三菱化学学生命科学研究所の井ノ口 馨 グループリーダーらは、ラットを使った研究で、記憶関連たんぱく質が神経細胞のスイッチ素子(シナプス)へ正しく配達されるメカニズムを突き止め、記憶が正確に保たれて保存される仕組みを発見した。

神経細胞では、1細胞当たり数万個存在するシナプスが他の神経細胞と情報のやり取りをしている。一つの神経細胞は多くの記憶に関わっているが、記憶ごとに異なるシナプスを使い分けることで、個々の記憶を混同せず正しく正確に保存していると考えられている。長期間保存される記憶では、その記憶に対応する特定のシナプスに細胞体から記憶関連たんぱく質が配達されることでそのシナプスの働きの変化が持続し、記憶が正しく長期間保存されると考えられ、特定のシナプスのみに記憶関連たんぱく質を配達し、働かせる仕組みとしてシナプスタグ仮説が提唱されていた。しかし、タグの実体が不明で、仮説の妥当性も実証されていなかった。

本研究グループは、Ves1-1Sという記憶関連たんぱく質に緑色蛍光たんぱく質(GFP)3を融合させることで、神経細胞内における記憶関連たんぱく質の局在を可視化して、この分子の挙動を解析することにより、記憶関連たんぱく質は細胞内全てに配達された後、その時に使用されていたシナプスだけに取り込まれることを明らかにした。これにより、シナプスタグ仮説が正しいことを実証した。さらに、シナプスタグの実体が、シナプス後部のスパインの入り口にあるゲートの開閉であることを発見した。

本研究は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業 CRESTの成果である。



シナプスタグの実体

細胞体で合成された記憶関連たんぱく質(黒丸)は樹状突起に運ばれるが、使用されていないシナプス部位のスパインには入れない(水色の閉じたドア)。一方、シナプスの伝達効率が変わる刺激(稲妻型矢印)を受けたシナプス部位のスパインではこのドアが開き(赤)、輸送されてきたたんぱく質がスパインの中に入るので、シナプスに到着して機能できる。

### 期待される効果、今後の展開

脳の情報処理の正確さを保証する根幹の仕組みと考えられるシナプスタグ機構を実証するとともに、シナプスタグの実態を解明したことで、記憶の形成のみならず、脳機能を根本的に理解するための研究に大きく貢献することが期待される。

また、心的外傷後ストレス障害(PTSD)治療法の開発や、連合記憶に問題がある精神疾患の治療法の開発、脳卒中などの後のリハビリテーション・シミュレーション効率の改善、さらには、脳型記憶素子の開発など多くの応用研究が発展するものと期待される。

#### 科学技術振興機構 作成

## 英語の文法処理・文章理解と密接に関係する脳部位を特定

### 研究成果のポイント

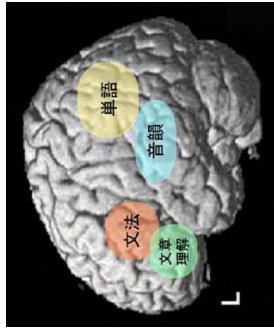
戦略的創造研究推進事業 CREST

平成20年11月、東京大学の酒井邦嘉准教授らは、機能的磁気共鳴映像法 (fMRI) を用いて、外国語としての英語の文法処理および文章理解と密接に関係する脳部位(「文法中枢」と「文章理解の中枢」)を特定することに成功し、英語力がこれら2つの言語中枢の複合的な機能変化によって担われていることを明らかにした。さらに小学1年から英語を学んだ中高生では、中学から学び始めた生徒に比べて、英語の文法問題を解いている最中の脳の「文法中枢」の活動が節約されているという結果を得た。

研究グループはこれまで、言語の文法処理に選択的に関わる「文法中枢」と呼ばれる領域が左脳の前頭葉にあること、英語を習い始めた頃は成績に相関してこの領域の活動が高まること、次いで中学・高校と英語の勉強をしてきた大学生では、英語の習熟度が高くなるほど「文法中枢」の活動が節約されることを世界で初めて明らかにした。

これまでの結果と今回の結果を総合的に考えると、外国語としての英語の習得において、6年以上にわたり英語に触れつづけることの重要性が強く示唆される。

本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)」の成果であり、酒井邦嘉(東京大学)や佐佐典昭(宮城学院女子大学)らによって行われた。



人間の左脳の言語中枢

前頭葉に「文法中枢」と「文章理解の中枢」、側頭葉から頭頂葉にかけての領域に、「音韻(アクセント)」と「単語」の中枢がある。



第二言語の習得時間

### 期待される効果、今後の展開

英語の文法力をfMRIで客観的に計測できることが示されたため、語学教育の効果も科学的に調べる調査などに今後役立つことが期待される。英語などの外国語の習得では、大人より子供の方が上達が早いことが経験的に知られており、英語学習の開始時期や習得期間に多くの関心が寄せられている。本研究が一つの突破口となり、今後研究が進展することで効率的な語学学習法の提案につながることを期待される。さらに言語障害の機能回復過程において言語関連脳部位をモニターすることで、リハビリテーションに役立つ新しい知見をもたらす可能性がある。

科学技術振興機構 作成

## 脳梗塞における病態進行の仕組みを解明 (脳梗塞の治療に新たな道を)

### 研究成果のポイント

戦略的創造研究推進事業 CREST

平成21年8月、慶應義塾大学 医学部の吉村 昭彦 教授らは、脳梗塞の病態を決定する新たな免疫機構を解明した。

脳梗塞はきわめて発症頻度が高く、日本人の死因の中でも上位を占める疾患である。現在のところ治療法は発症早期に始めなければならないものに限られており、発症後時間が経過した後の治療方法は確立していなかったが、これは発症後に梗塞領域が拡大する仕組みが不明であったためである。

本研究グループは、この仕組みをマウスモデルで調べ、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)が梗塞領域の拡大に重要な役割を果たしていることを突き止めた。梗塞直後は、まずマクロファージが脳内に浸潤してインターロイキン23(IL-23)を産生する。続いて脳梗塞後、数日以内に感染防御などに関与するγδT細胞が脳内に浸潤してIL-23の刺激を受けてインターロイキン17(IL-17)を産生することにより、さらに炎症を促進し神経細胞死を加速していることを発見した。また、T細胞の浸潤抑制やγδT細胞の除去によって梗塞領域の拡大を防止することも明らかになった。

本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)」の成果である。

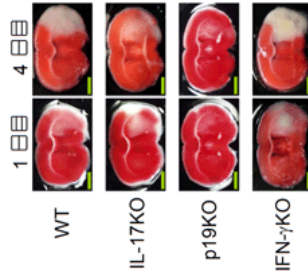


図 IL-17、IL-23遺伝子欠損マウスは脳虚血による組織障害が減弱する

実験的に脳梗塞を作成したマウスを用いてIL-17、IL-23、IFN-γの作用を検討した。脳梗塞巣は白い部分で示されている。

IL-17遺伝子欠損(KO)マウスでは発症4日目に、IL-23p19遺伝子欠損(KO)マウスでは発症1日目から、野生型(WT)マウスよりも顕著な脳梗塞体積の減少が認められた。(IFN-γ遺伝子欠損(KO)マウスではそれほど著明な梗塞体積の変化は認められなかった。)

### 期待される効果、今後の展開

脳梗塞はできるだけ早期の治療開始が原則だが、未だに脳梗塞の治療法は少なく、治療の開始が間に合わなかったり、適切な治療を開始しても神経症状が悪化したたりすることがある。本研究により、脳梗塞後の亜急性炎症におけるT細胞とその作用に関連するサイトカインの重要性を明確に証明したことから、これらを治療に反映することができれば、治療の選択幅が増えるだけでなく、脳保護治療を行える時間帯をさらに広げることができると考えられる。さらに、炎症性サイトカインによる神経細胞の損傷のメカニズムについても理解が進むことが期待される。

科学技術振興機構 作成

## 遺伝子改変霊長類の作出に成功 (霊長類を用いたパーキンソン病などの難病研究が可能に)

### 研究成果のポイント

平成21年5月、財団法人実験動物中央研究所の佐々木 えりか 室長と慶應義塾大学 医学部の岡野 栄之 教授らは、霊長類であるコモンマーモセットで遺伝子改変動物を作り出すことに成功した。遺伝子が導入された第一世代だけでなく、第二世代でも導入遺伝子の発現が認められており、次世代まで導入遺伝子が受け継がれた霊長類の作出は世界で初めてである。

今回の遺伝子改変霊長類では、マーモセットの体外で、マーモセット胚に、ウイルスベクターを用いて外来遺伝子である緑色蛍光たんぱく質(GFP)をコードする遺伝子を導入した。その胚を仮親マーモセットの胎内へ戻して妊娠を成立させたところ、4匹の仮親から5匹の子が産出に至り、全てが遺伝子改変マーモセットであった。しかもこの5匹のうち2匹の生殖細胞に導入遺伝子が組み込まれていることが確認され、この1匹から第二世代のGFPが組み込まれたマーモセットが得られた。

本研究は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業 発展研究(SORST)の成果である。



図 生まれた5匹の遺伝子改変マーモセット

UV光の元で観察すると足の裏などの皮膚が緑色に発光していることが分かる。  
(各写真内のボックスの左足は野生型のマーモセットのもの)

### 期待される効果、今後の展開

遺伝子改変霊長類を用いてパーキンソン病やALSといった難病の治療法開発研究などへの貢献が期待される。また、今回作出した遺伝子改変マーモセットはGFPを発現しているため、さまざまな細胞、臓器移植研究にも役立てられる。

この技術を応用することにより、これまで解剖しなければならなかった実験でも非侵襲的に動物を傷つけることなく行うことが可能になり、このことから実験に必要な動物数も減少させることも期待される技術である。

科学技術振興機構 作成

## 3000種類以上のタンパク質の基本構造を解析 ー我が国のタンパク質構造解析基盤を底上げー

### 研究成果のポイント

### タンパク3000プロジェクト

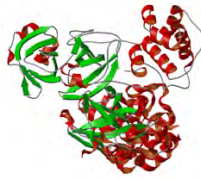
○3000種類以上のタンパク質の基本構造を解析  
○我が国のタンパク質構造解析の研究基盤を著しく強化

3000種類以上のタンパク質の基本構造を解析することを目標に掲げた「タンパク3000プロジェクト」(平成14年度～平成18年度)において、4517※(基本構造として4187※)のタンパク質の構造解析に成功し、当初の目標を大きく上回る成果をあげることができた。

また、タンパク質の生産・結晶化やX線・NMR解析に係る多数の技術が開発され、こうした技術により、これまでタンパク質の構造解析を行ったことがなかった研究者でも、比較的容易に結晶構造解析を行えるようになった。

さらに、全国の研究機関に設置されているNMR装置99台、X線回折計2226台を活用される体制が整備されるとともに、高エネルギー加速器研究機構のフォトンファクトリーと理化学研究所のSPRING-8のビームラインの整備も進められ、我が国のタンパク質構造解析の研究基盤が著しく強化された。

※平成19年3月時点の数値



SARSウイルスのタンパク質の構造を解明



理化学研究所横浜研究所の大規模NMR施設 全景



全自動結晶化・観察ロボット(TERA)

### 期待される効果、今後の展開

構築した基盤やタンパク質構造情報を活用することにより、大学等におけるタンパク質研究のみならず、医薬品産業、食品産業等の産業界への貢献が予想される。

また、これまでに得られた成果や基盤(機器・設備、人材、構造データベース等)を活用しつつ、学術研究や産業振興に重要な高難度タンパク質を対象としたターゲットタンパク質研究プログラムを実施している。

文部科学省 作成

## RNAが正常に機能するために必要な 折りたたみ構造へと導く基本メカニズムを解明

### 研究成果のポイント

平成18年4月、独立行政法人理化学研究所生命分子システム基盤研究領域の横山茂之領域長らは、RNAの形を変えさせるRNAヘリケースというタンパク質の立体構造を決定し、このタンパク質がRNAの形と機能を巧みに制御する仕組みを解明した。

RNAは、全ての生物において重要な役割を果たしている分子である。近年になって、タンパク質をコードしないRNAが機能を担っている例が多く報告され、これまで考えられてきた以上に多彩な役割をRNAが果たしていることが明らかになりつつある。

細胞内のRNAは、塩基対を形成することで様々な形に折りたたまれて存在し、それがRNA本来の機能を果たすために必要とされている。RNAヘリケースは、このようなRNAの塩基対の一部を解離させることでその高次構造を変え、RNAが関与する反応を適切に進めるタンパク質である。こうしたRNAヘリケースの働きにより、RNAは適切な折りたたみと、その機能を発揮できるようになる。ヒトを含む多くの生物には多くのRNAヘリケースが存在し、RNAが関与する様々な生命現象を制御するという重要な役割を担っている。

今回、RNAヘリケースのVasa (ヴァーサ) タンパク質とRNAとの複合体の立体構造を決定した。複合体の立体構造中で、タンパク質はRNAと密接に相互作用し、その結果として結合したRNAが鋭く曲げられていることを明らかにした。すなわち、RNAヘリケースは塩基対を形成したRNAに結合して曲がった形をとらせ、それにより付近の塩基対を壊しているという仕組みが明らかとなった。この結果より、RNAヘリケースはRNAの維持すべき折りたたみには影響を与え、ことなく、解離するべき塩基対だけを巧妙に選んで作用していると考えられる。

本研究は、文部科学省の「タンパク3000プロジェクト」の成果で、横山茂之領域長(理研生命分子システム基盤研究領域、仙石徹(東京大学)ら)の研究成果である。



Vasa・RNA複合体  
の立体構造

本研究で提唱した、RNAヘリケースがRNAの形を変えさせる仕組み  
α-ヘリックス(濃青色)の立体構造によりRNAが曲げられている。

### 期待される効果、今後の展開

RNAが生体内で果たしている多彩な機能については、生物学の中心的なテーマのひとつとなっている。最近、注目されているRNA干渉や多数発見されているタンパク質をコードしないRNAの働きにおいても、動的に形成される塩基対が本質的な役割を果たしている。そのような動的なRNA立体構造を制御する共通のメカニズムが本研究によって解明されたことにより、この分野での研究が一気に加速すると予想されている。さらに、Vasaは、ヒトを含む多くの動物で生殖細胞の分化に関与しているタンパク質であるため、様々な発生分化、細胞の増殖とがん化などRNAの関与する多様な生命現象のメカニズムの解明にもつながると期待される。

理化学研究所 作成

## 世界で初めて遺伝子の新しい文字「人工塩基対」の開発に成功

### タンパク3000プロジェクト 等

### 研究成果のポイント

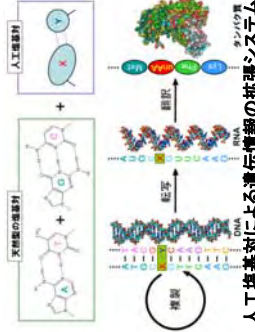
平成18年8月、独立行政法人理化学研究所生命分子システム基盤研究領域の横山茂之領域長らは、遺伝子の新しい文字情報となる「人工塩基対」Ds-Pa(ディーエス・ピーエー)を開発した。自然界に存在する塩基対と同じように、遺伝的複製と転写が可能な新しいペアをつくることに世界で初めて成功した。

地球上のすべての生物は、DNA上に並ぶアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)という4種類の塩基を文字とした遺伝情報を持っており、2本のDNA間においてA-TとG-Cが対をとり、DNAは全体として二重らせん構造をとっている。これら2種類の天然型の塩基対に人工的な塩基対を加えることができれば、従来の遺伝子組換え技術では不可能であった「遺伝情報に新たな文字を組み込むこと」ができ、人工の構成成分を含む新機能のDNA・RNA・タンパク質を作り出すことが可能になる。この次世代のテクノロジーを実現するためには、天然型のA-TとG-Cの塩基対と同様に、複製や転写で相補的に機能する人工塩基対を開発する必要がある。

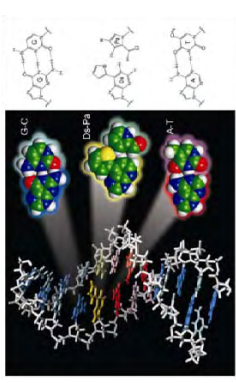
今回、この技術を産実化するために不可欠な、複製においても機能する新たな人工塩基対の開発に世界で初めて成功した。この人工塩基対を組み込んだDNAは、PCR装置を用いた人工的な複製により増幅でき、さらに、RNAにも転写できることから、DNAやRNA中に種々の機能性の構成成分を組み込むことが可能となった。

この成果により、ウイルスや毒物など特定の標的物質に対する検出・診断試薬や、医療に役立つ数多くの新規機能性バイオポリマーを作ることができるようになるなど、新たなバイオテクノロジーの創製につながるものと期待されている。

本研究は、文部科学省の「タンパク3000プロジェクト」の成果であり、また、横山茂之領域長(理研生命分子システム基盤研究領域)、平尾一郎(チームリーダー)らの研究成果である。



人工塩基対による遺伝情報の拡張システム



人工塩基対を組み込んだDNA二重らせん構造モデル

### 期待される効果、今後の展開

本成果によって、人工塩基対を介した複製や転写の過程を通して、種々の機能性の構成成分をDNAやRNA中の特定部位に組み込むことが可能になり、従来の構成成分の組換えのみに限定されていた遺伝子操作技術に代わる新たなバイオテクノロジー創製への道が開ける。今後、ウイルスや毒物など特定の標的物質に対する検出・診断試薬や、特定のタンパク質の阻害剤などの治療薬として医療に役立つ数多くの新規機能性バイオポリマーが、本技術を用いて作られると期待される。

理化学研究所 作成



## 細胞外から細胞内へ分子を取り込む細胞膜陥入機構を解明

### 研究成果のポイント

### タンパク3000プロジェクト 等

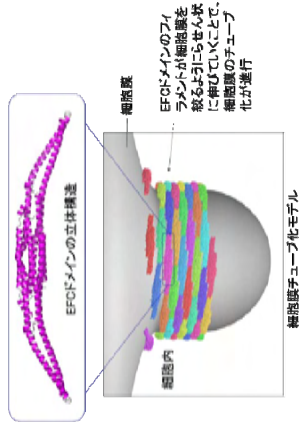
平成19年5月、独立行政法人理化学研究所生命分子システム基盤研究領域の横山茂之領域長らは、細胞が外部から分子を細胞内へ取り込む過程(エンドサイトーシス)において細胞膜を陥入させる機能を持つ「EFCDメイン」の立体構造を世界で初めて解明し、その細胞膜陥入機構を明らかにした。

エンドサイトーシスは、真核生物が活動するために欠かせない様々な基本生命現象において重要な働きをしており、動植物の体をつくっている真核細胞が外部から物質を取り込む仕組みのうち、最も基本的な現象の一つである。

エンドサイトーシスの過程では、まず細胞膜が分子を認識した情報をもとに細胞表面からくぼみ、分子を包み込むように細胞内に陥入する。これまでこの陥入ステップの詳細な分子機構は不明であったが、今回研究グループは、ヒトFBP17とトコP4タンパク質のEFCDメインの立体構造を決定し、EFCDメインが脂質膜に巻き付くようにらせん状の繊維を形成することで、生体膜を陥入させることを明らかにした。またFBP17がこの機構に基づいてクラスリン依存性のエンドサイトーシスの膜陥入ステップに関与していることを、細胞生物学的な手法を用いて突き止めた。

この成果は、未解明の問題の多いエンドサイトーシスの機構の理解に大きく貢献し、医学的応用の観点からも重要であると考えられる。

本研究は、文部科学省の「タンパク3000プロジェクト」及びJST戦略的創造研究推進事業個人型研究(さががけタイプ)「生命分子システムの動作原理と基盤技術」研究領域における研究テーマ「細胞膜形態決定の動作原理の解明」(研究者:末次志郎)の一環として行なわれた。



### 期待される効果、今後の展開

エンドサイトーシスは細胞外から物質を取り込むための生体の仕組みとして古くから知られ、研究されてきた基本生命現象であるが、そのメカニズムには多くの不明な点が残されていた。今回、エンドサイトーシスにおける生体膜陥入機構が明らかになった。これを手がかりとしてさらに詳細なエンドサイトーシスの機構の研究が進展すると期待される。

エンドサイトーシスによる細胞外受容体の内在化の過程は、細胞のがん化と密接に関連している。またエンドサイトーシスは、糖尿病、筋疾患、神経疾患、免疫性疾患、赤痢菌などの病原体、ウイルスの細胞内への侵入などの疾患とも関連している。そのため、今回の成果はこれら疾患解明の基礎となる知見を与えると考えられる。

理化学研究所 作成

## 「マイクロRNA」によるタンパク質合成阻害の仕組みを解明

### 研究成果のポイント

### タンパク3000プロジェクト

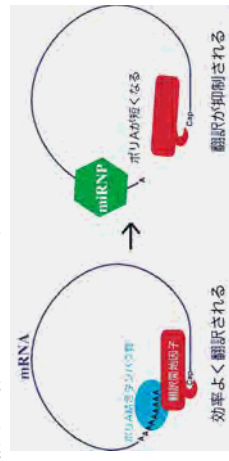
平成19年8月、独立行政法人理化学研究所生命分子システム基盤研究領域の横山茂之領域長らは、塩基の数がわずかに21~22個と小さな「マイクロRNA」が、タンパク質の合成を阻害する過程を試験管内で再現し、その仕組みを解明することに成功した。

タンパク質は、メッセンジャーRNA(mRNA)の情報をもとにリボソームによって合成されている。近年、マイクロRNAと呼ばれる短いRNAが、様々なタンパク質の合成を翻訳段階で阻害することが明らかになってきた。マイクロRNAは、複数のタンパク質とともにmiRNPという複合体を形成し、マイクロRNAの配列と部分的に相補的な配列を含む標的mRNAに作用して、翻訳を抑制すると考えられている。しかし、翻訳抑制機構の詳細は不明で、翻訳の開始段階の阻害、途中段階の阻害、あるいは合成されたタンパク質の急速な分解等の相対立するモデルが考えられていた。

今回、マイクロRNAとともに機能することが知られている複数のタンパク質を発現させた哺乳類培養細胞から細胞抽出液を調製し、これを用いてマイクロRNAが標的mRNAの翻訳を抑制する過程を試験管内で再現することに成功した。解析の結果、マイクロRNAを含む複合体miRNPは、標的mRNAの末端のポリAテールを短くし、先端のキャップ構造に依存する翻訳を抑制することを示していた。これらの結果は、マイクロRNAが翻訳の開始段階を阻害することを示している。

本研究で開発した方法は、マイクロRNAの研究を飛躍的に進めると期待される。また、マイクロRNAが関与するがんの発症や記憶の形成機構等の解明にもつながる。

この研究成果は、わが国が推進した「タンパク3000プロジェクト」の一環として行ったものであり、これは、横山茂之領域長(理研生命分子システム基盤研究領域)、脳科学上級研究員らの研究グループによる成果である。



**マイクロRNAによって翻訳が阻害される仕組み**  
マイクロRNAを含むmiRNPがmRNAに結合することによって、ポリAテールの短縮化がおこり、翻訳が抑制される様子(モデル)。

### 期待される効果、今後の展開

マイクロRNAによる翻訳抑制を再現する試験管内実験系の確立に成功により、マイクロRNAによる翻訳抑制機構の生化学的解析が初めて可能となった。そして、マイクロRNAが翻訳の開始段階を阻害することを示すという結果が得られた。本研究で開発した方法を用いることで、マイクロRNAを含むmiRNP複合体の機能解析がさらに大きく進展するとともに、初期発生やがんの発症、記憶の形成機構などの解明にもつながり、マイクロRNAの研究に飛躍的な進歩をもたらす可能性があら

理化学研究所 作成

## 日本初の大規模公的ライブラリー構築

### ターゲットタンパク質研究プログラム

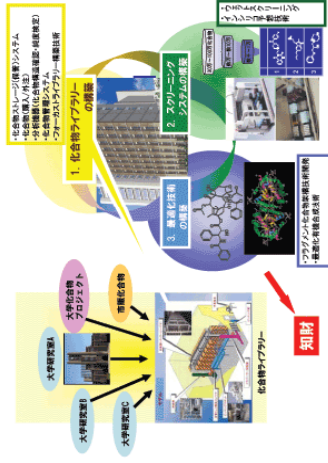
#### 研究成果のポイント

- 十数万種の化合物からなる日本初の大規模公的化合物ライブラリーを東京大学に構築。
- 平成21年4月より、民間企業を含む一般研究者に対して化合物ライブラリー基盤を公開。

タンパク質の活性を制御する機能をもつ低分子化合物(制御化合物)を発見あるいは創製することは、タンパク質の機能を明らかにする道具となるとともに、さらに疾病の治療や発症予防に効果のある新薬の種の発見につながる可能性がある。

この制御化合物を効率的に探索するには大規模な化合物ライブラリーが必要であるが、これまで我が国においては、十萬種を超える化合物を集積した公的化合物ライブラリーはなかった。そのため、「ターゲットタンパク質研究プログラム」において、制御化合物探索の基盤となる化合物ライブラリーを東京大学に構築した。

これまでプログラム内での化合物ライブラリーの活用を進めてきた結果、得られた制御化合物が新薬の種として特許出願されるなど、当初の想定を上回る画期的な成果を生み出している。さらに、本化合物ライブラリーの利用を積極的に進め、我が国のライフサイエンス研究や創薬基礎研究の起爆剤とするために、平成21年4月より、民間企業を含む研究者に広く一般公開を開始した。



#### 期待される効果、今後の展開

化合物ライブラリーの機能を明らかにする道具として活用されるとともに、疾病の治療や発症予防に効果のある新薬の種の発見につながることを期待される。医学、生化学、化学、構造生物学、薬学、薬理学、農学など様々な分野の研究者が化合物を中心に融合し、学際的な共同研究が数多く開始されることが予想される。制御化合物の評価データを機構に集約・蓄積することにより、質の高い化合物ライブラリーの構築を進める。さらに、知的財産の確保に配慮した上で研究成果を公開し、我が国全体で成果の活用を進めるなど、我が国のライフサイエンス研究における重要な拠点として運営していく。

文部科学省 作成

## 細胞内の巨大で複雑なタンパク質分解装置“プロテアソーム”が形成される仕組みを解明

### 研究成果のポイント

#### ターゲットタンパク質研究プログラム

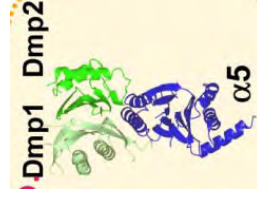
平成20年3月、東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所の田中啓二所長代行らは、生命科学史上最も巨大で複雑なタンパク質分解装置、“プロテアソーム”の構築を担うシャペロン分子の構造解析に成功し、その構築メカニズムを明らかにした。

プロテアソームは約100個の構成分子が緻密に配置されることにより、高度なタンパク質分解機能を獲得している。プロテアソームの構築過程では、シャペロンというタンパク質が構成分子の集合を制御している。

田中所長代行らは、酵母プロテアソームの構成分子の一つであるαサブユニットの集合に必要な専用シャペロンDmp1/Dmp2複合体、及びDmp1/Dmp2複合体にα5サブユニットが結合した状態の立体構造を詳細に解析した。さらに、解析されたこれらの立体構造を基にDmp1/Dmp2複合体とα5サブユニットの機能を解析することにより、αサブユニットの分子集合メカニズムを明らかにした。(Nature Structural and Molecular Biology誌、平成20年3月)

また、他の研究結果も併せて、プロテアソームが形成される仕組みについて「逐次的多段階分子集合モデル」を提唱し、その分子集合モデルが抽象化され掲載号の表紙を飾った。(Nature Reviews Molecular Cell Biology誌、平成21年2月)

プロテアソームのサブユニットα5、及び専用シャペロンDmp1/Dmp2複合体の立体構造



Nature Reviews Molecular Cell Biology誌の表紙を飾った「逐次的多段階分子集合モデル」



#### 期待される効果、今後の展開

近年、がん、自己免疫疾患、神経変性疾患などの難治性疾患の発症にプロテアソームが関与するといった研究結果が増加してきている。既に、プロテアソームを標的とした医薬品が多発性骨髄腫の治療薬として世界中で使用されており、プロテアソームの構造や分子集合機構の解明がこれら疾患の創薬等につながることを期待される。今後は、プロテアソーム立体構造の全容解明、及び立体構造情報に基づいた、シャペロン依存的な分子集合機構の全容解明を目指した研究を展開する。

文部科学省 作成

## トリパノーマ症の病原体“トリパノーマ原虫”の生育を特異的に阻害するジヒドロオロト酸脱水素酵素阻害剤の分子設計

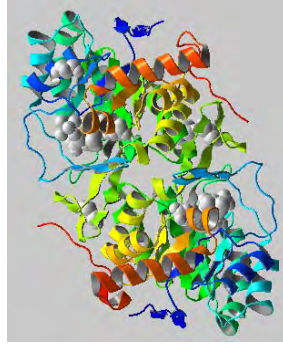
### 研究成果のポイント

#### ターゲットタンパク質研究プログラム

平成20年10月、東京大学大学院医学系研究科の北澤教授らは、中南米のトリパノーマ症の病原体である *Trypanosoma cruzi* (トリパノーマ原虫) の生存に必須な核酸生合成酵素の1つであるジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHOD) に特異的に結合し、トリパノーマ原虫の生育を阻害するオロト酸誘導体を新しく設計・合成し、その共結晶構造を明らかにした。

北教授らは、これらの共結晶構造から、微量 ( $\mu\text{M}$ 以下) で酵素活性を阻害する化合物を創製する可能性を見いだし、コンピュータを活用して創薬の基となる化合物を探索する *in silico* スクリーニングを経て、酵素活性のみならずトリパノーマ原虫の生育を阻害する化合物を取得した。本化合物は、ヒトのDHODの酵素活性に影響を及ぼさず、トリパノーマ原虫のDHODのみに特異的に結合するオロト酸誘導体であるため、抗トリパノーマ薬の開発に貢献することが期待される。(Biochemistry誌、平成20年10月)

さらに、合成した化合物の中には、これまで知られている阻害剤より優れた効果をもつ化合物がいくつか見だされており、DHODの構造がこれらの新しい阻害剤によって大きく変化している様子が観測されている。



*Trypanosoma cruzi* ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHOD)・ジヒドロオロト酸複合体の結晶構造

### 期待される効果、今後の展開

世界保健機関 (WHO) は、制圧すべき感染症の1つにトリパノーマ症をあげており、その治療法の開発が急務となっている。北教授らの成果は、トリパノーマ原虫の生育を特異的に阻害する医薬品の開発に貢献することが期待される。

今後、本プロジェクト内の連携によって得られた新たな研究成果を新薬候補物の設計にいかすことで、より低濃度でトリパノーマ原虫を殺滅する活性を示す、革新的な医薬品の候補化合物が見出されることが期待される。

文部科学省 作成

## ジベレリン受容体の構造が明らかになり植物の自在な生長調節を可能にする「第2の緑の革命」の起爆剤～

### 研究成果のポイント

#### ターゲットタンパク質研究プログラム

平成20年11月、名古屋大学生物機能開発利用研究センターの松岡信教授らは、植物生長ホルモン、“ジベレリン”の受容体の立体構造を決定し、イネのジベレリン受容体がどのようにジベレリンと結合するのかを解明した。さらに、イネとシダのジベレリン受容体の立体構造を比較することによって、ジベレリン受容体が生長ホルモンであるジベレリンに鋭敏に反応する能力を獲得してきたという進化の一端を解明した。

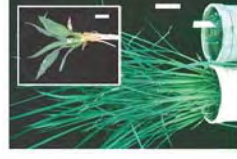
高等植物は、様々なメカニズムによりその生長を制御しているが、その中でもジベレリンによる生長制御作用は、極めて顕著であることから古くから注目されてきた。

松岡教授らは、平成17年に世界に先駆けてジベレリン受容体の同定に成功し、本プログラムに参加により、構造生物学的手法をジベレリン受容体に関する研究に取り入れた。

今回、理化学研究所(播磨研究所)の放射光施設“Spring-8”のタンパク質結晶構造解析ビームラインを用いて、ジベレリンとイネのジベレリン受容体の複合体構造を解析し、ジベレリンを認識するメカニズムを解明した。さらに、イネとシダのジベレリン受容体の立体構造を比較することにより、両植物種間でのジベレリン反応性の違いをもたらしている理由が明らかになった。これらの成果から、植物は進化的過程でジベレリン受容体を改良して、より巧妙に生長をコントロールする仕組みを身につけてきたことが考えられる。(Nature誌、平成20年11月)

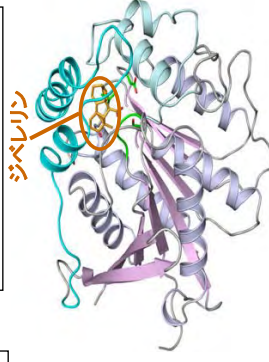
また、これらの知見を基に、ジベレリン反応性が変化し受容体の作出にも成功している。

ジベレリン受容体の欠損によるイネの矮小化



野生株 受容体欠損株

ジベレリンと受容体の共結晶構造



### 期待される効果、今後の展開

目的に応じて植物の生長を制御することは、食料増産や効率的なバイオマス植物の生産に必要である。「緑の革命」をもたらした植物ホルモン、ジベレリン受容体の立体構造の解明は、植物の生長を制御するメカニズムの解明を大きく前進させる成果。

本知見は、自在に植物の生長(草丈)を制御する技術の開発につながり、環境ストレスを回避する栽培技術や目的に応じた生長特性を持つ作物の開発が期待される。

文部科学省 作成

## インシュレータータンパクの発見

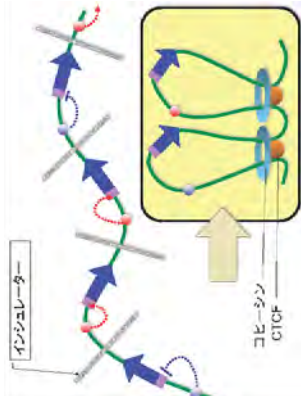
### ゲノムネットワークプロジェクト

#### 研究成果のポイント

平成20年、国立大学法人東京工業大学の白髭克彦教授らは、転写ネットワークの分子実態を網羅的に解明すべく開発してきた、ヒトゲノム上のタンパク質の動きを網羅的に解析するゲノム学的方法(ChIP-chip法)を用いて、染色体分配の時に働く「コヒーシオン」というタンパク質のヒトゲノム上での結合部位を決定したところ、ヒトの全ゲノム上の約8,000万所の領域に結合し、インシュレーターとして働いていることを突きとめたという研究成果を発表した。

コヒーシオンはこれ以上分裂する必要がない心臓、脳を含めたありとあらゆる臓器で発現しており、また、その変異がコルネリア・チ・ランゲン症候群(CdLs)等の遺伝病(重度の四肢、神経の発達障害が伴う)を引き起こすことが知られていたが、この発見により、コヒーシオンがインシュレーター(遺伝子を仕切る区切り壁)として、その分配における機能とは独立に転写制御に機能していることが示され、転写制御異常によりCdLsが引き起こされることが強く示された。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature』(Nature 451: 796-801, 2008)に掲載された。



#### 期待される効果、今後の展開

インシュレーターの位置が同定されたことで、ゲノムを発現ブロックに区切って理解することが可能となり、複雑な転写ネットワークを解き明かす上で必須である遺伝子発現構造の基本設計図を手に入れることができるようになった。

文部科学省 作成

## Tecファミリーチロシンキナーゼによる破骨細胞分化制御機構の解明

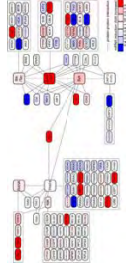
### ゲノムネットワークプロジェクト

#### 研究成果のポイント

平成20年、国立大学法人東京医科歯科大学の高柳広教授らは、ゲノムワイドな発現情報をもとに破骨細胞分化に必須なチロシンキナーゼとしてTec/Btkを同定し、破骨細胞分化のマスター転写因子NFATc1の活性制御に関わっていること、またTec/Btk-SLPアダプタータンパク-PLC $\gamma$ 複合体を同定するなど、破骨細胞分化に必須なシグナルネットワークを解明したという研究成果を発表した。

破細胞前駆細胞におけるチロシンキナーゼ(酵素の一種)のmRNA量をジーンチップにより解析を行ったところ、TecファミリーチロシンキナーゼBtkおよびTecの発現が高いことが判明し、Tec/Btkダブルノックアウトマウスを用いた解析によりこれらのキナーゼが破骨細胞に必須であることを見出した。また、これらのキナーゼがPLC $\gamma$ -カルシウムシグナル-NFATc1経路の活性化に必須であることが明らかとなった。さらに、ゲノムネットワークプロジェクトで公開されているタンパク質-タンパク質間相互作用(PI)情報と経時的な遺伝子発現情報を融合させた動的PIネットワークを構築、解析を行った結果、Tec/BtkはSLPアダプタータンパクやPLC $\gamma$ と複合体を形成することが示唆された。実際に、in vitroの解析より、Tec/BtkはSLPアダプタータンパクと結合することを示し、さらにSLPアダプタータンパクの破骨細胞分化における必須性を明らかにした。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Cell』(Cell 132: 794-806, 2008)に掲載された。



(図: RANK-Btk/Tecを中心とした破骨細胞分化段階の動的PIネットワーク)

#### 期待される効果、今後の展開

ゲノムワイドな解析により破骨細胞分化の新たな分子制御機構を解明し、運動器疾患の新たな治療基盤を確立した。

文部科学省 作成

## ゲノムワイドなアプローチによるペルオキシソーム プロセッシング酵素Tysnd11の発見

### 研究成果のポイント

#### ゲノムネットワークプロジェクト

平成19年、学校法人埼玉医科大学の岡崎康司教授らは、今までに機能が不明であったタンパク質「Tysnd11」が、脂肪酸の代謝に重要な役割を果たす新しい酵素であることを、ゲノムワイドな解析を行う事によって明らかにしたという研究成果を発表した。

一般にDNA上の各遺伝子の各領域には、様々な転写因子がその遺伝子の転写活性を調節するための認識配列を有することが知られており、脂質代謝に極めて重要な働きを持つPPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)ファミリーはPPRE (PPAR response element)と呼ばれる配列を認識する事が指摘されている。研究グループでは、ハイオインフォマティクスの解析技術を用いて、DNA上流域にPPREを持つ遺伝子を網羅的に抽出し、その中のいくつかについては、実際にPPARファミリーによって、その遺伝子の転写活性が調節されるかどうかの検証実験を行った。その結果、超長鎖脂肪酸代謝を担う細胞内小器官であるペルオキシソームでは、長い鎖長の脂肪酸燃焼に関わる主要な酵素が「プロセッシング」という切断を受けることで活性化することが報告されていたが、Tysnd11がそのプロセッシングを担う「ペルオキシソームプロセッシング酵素(PPP)」であることが初めて発見された。

本研究成果は、欧州の科学雑誌でネイチャーの姉妹紙である『EMBO Journal』(EMBO J 26: 835-845, 2007)に掲載された。

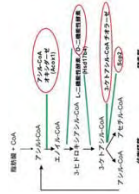


図1 脂肪酸のβ-酸化経路とTysnd11がプロセッシングを行う酵素

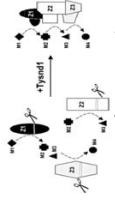


図2 Tysnd11によるプロセッシングを受けて、酵素が成熟し、会合することにより脂肪酸代謝効率をあげる仮説

### 期待される効果、今後の展開

この発見は、脂肪酸代謝に関する疾患、例えば、肥満、脂肪肝、高脂血症の治療や創薬につながる大きな手がかりとなると期待されている。本研究成果は、ゲノムワイドなアプローチから実際に脂質代謝を担う酵素を予測したものであり、ゲノムネットワーク解析の有効性を実証した好例と言える。

文部科学省 作成

## 生体においてステロイドホルモンが担う ゲノムネットワークの解明

### 研究成果のポイント

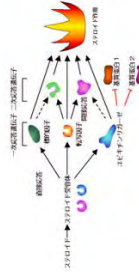
#### ゲノムネットワークプロジェクト

平成17年から平成19年にかけて、国立大学法人東京大学の井上聡特任教授らは、下記研究成果を発表した。

アンドロゲン(ステロイドホルモン)受容体(AR)のゲノムネットワークを明らかにするため、機軸研究(東京工業大学、東京大学)との共同研究により、前立腺癌細胞を用いてAR結合部位のChIP-chip解析を行った。ヒトゲノム全体の約1%にあたる領域のマイクロアレイを用いて解析し、AR結合部位を10箇所同定し、その近傍にステロイド代謝や薬物解毒に関わるUGT1Aや細胞接着分子CDH2を含む8個の応答遺伝子を見出した(Oncogene, 2007)。

一方、染色体レベル、全ゲノム上でのアンドロゲン結合部位に関しては、増殖や転写、シグナル伝達などに関わる有望な新規応答遺伝子近傍に結合部位を見出し、複数の新しいホルモン標的遺伝子を得ており、その制御と機能が注目されている。エストロゲン応答遺伝子について、独自の手法で同定したTRIM遺伝子であるEfp1に関し、その発現が乳癌の予後を予測できることを示し(Clin Cancer Res, 2005)、タンパク質間相互作用解析からEfp1の新基質RIG-1を得て、この修飾機構が感染防御機構に不可欠な自己免疫に関わる新規メカニズムであることを明らかにした(Nature, 2007)。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature』等に掲載された。



(図:ステロイドホルモンと癌の関連)

### 期待される効果、今後の展開

アンドロゲンは前立腺の発生・機能維持に必須であり、老化に従い激増する前立腺癌と前立腺肥大の増殖を促す。一方エストロゲンは、乳癌の発症と診断・治療に深く関わる。これらステロイドホルモンは転写因子である受容体を介したゲノムネットワークを構成する。そこで、当ネットワーク、標的遺伝子を探索することにより、前立腺癌や乳癌の発症・進展メカニズムが明らかになれば、それを分子標的とした新規診断・治療・予防法へ応用できることが期待されている。

文部科学省 作成

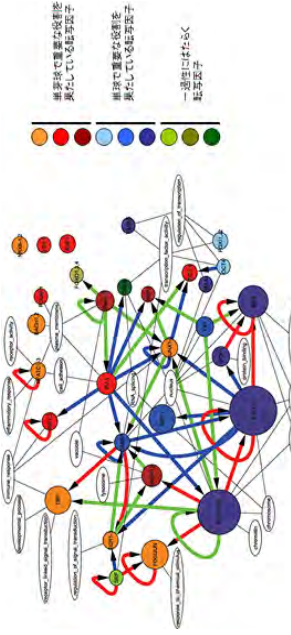
## 細胞の分化などの状態を支配する分子ネットワークを解明

研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業 等

平成24年4月、独立行政法人理化学研究所オミックス基盤研究領域（OSC）林崎良英領域長らが主催する「国際FANTOMコンソーシアム」はゲノムネットワークプロジェクトとの連携により、大規模データ解析により細胞の分化状態を支配している一群の転写因子と、その制御関係を解明し、細胞の分化状態をつかさどる分子ネットワークを解明するに、「どのようなたデータを集め、どのように処理・解析すればよいか」という、解析のパイプラインの基礎の構築に成功した。これは、平成18年に開始したFANTOM4とゲノムネットワークプロジェクトの活動の成果である。

研究グループでは白血病由来のヒト免疫細胞株が分化する過程を、時間を追ってゲノムワイドなデータで収集した。特に、OSCが独自に開発した技術と次世代シーケンサーを組み合わせ、転写因子の発現データを収集し、汎用的な方程式を構築し、コンピュータで解析した。その結果、解析した約200種類の転写因子の中で、単芽球から単球への分化の過程を支配している30種類、転写因子を抽出し、それらのネットワークを明らかにした。本成果は、既存の情報を用いることなく、実験データのみに基づいて分子ネットワークの全体像を解明した初めての例である。また、特定の細胞で重要なキー転写因子を同定することが可能になった。このような情報は、iPS細胞など多分化能を持つ細胞を任意の細胞へ分化させるために非常に重要であり、再生医療への貢献が期待される。



今回の研究で解明された、単芽球から単球への分化を支配する転写因子ネットワーク

期待される効果、今後の展開

今回構築した分子ネットワーク解読のパイプラインは、細胞について分子レベルで理解する基礎となることから、研究分野に不可欠の研究基盤になると期待される。  
今後、ある分化状態にある細胞を規定する重要な一群の遺伝子を抽出し、その遺伝子を細胞に導入することにより、目的とする状態に分化させる技術への展開が期待できる。例えば現在、iPS細胞により、病気で機能を失った細胞を再生する研究が進められているが、分子ネットワークの情報から得られると、効率よく、iPS細胞を目的とする細胞に誘導することが可能になる。  
今回の成果をもとに、iPS細胞や皮膚の細胞を、目的とする細胞に分化させる技術の開発に着手することにより、日本の研究開発力を世界にアピールすることができる。

理化学研究所 作成

## 血液一滴から30分で薬の効き目を診断 —新規遺伝子診断技術「SmartAmp法」を開発—

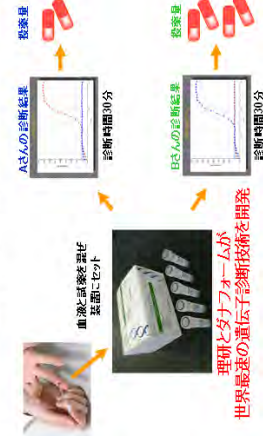
研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業 等

平成19年2月、独立行政法人理化学研究所ゲノム科学総合研究センター—遺伝子構造・機能研究グループ林崎良英グループディレクター（現：オミックス基盤研究領域領域長）らと、理研ベンチャーの株式会社ダナファームを中心とする共同研究グループは血液からDNAを抽出・精製する必要がなく、血液を採取後30分でSNP\*を診断する世界最速の方法「SmartAmp法」を開発した。現在、株式会社ダナファームより5種類の研究用試薬を販売している。

また、この技術により、理化学研究所、横浜市立大学及び株式会社ダナファームが、肺がんの術中診断を可能にする抗がん剤感受性診断試薬の開発にも成功しており、平成19年3月より横浜市立大学先端医学研究センターや群馬大学医学部にて臨床応用を開始している。さらに、コンピュータシミュレーション法の開発により、検出試薬開発期間の短縮も行なわれている。

医療現場における遺伝子診断の流れ



\* SNPとは、人の体は約30億個の塩基対で構成された遺伝情報に基づき構成され、個人ごとに塩基配列が異なる。この塩基配列の違いを「遺伝子多型」と呼び、一つの塩基の違いを「SNP」という。この違いによって、病気のかりやすさや薬の効き方が個人差となって現れる。SNPを臨床の現場で調べることができると、患者の体質に見合った治療を行うことが可能となる。

期待される効果、今後の展開

将来的には個人診断用の携帯電話接続型マイクロカード作成などによる超小型化、さらに、検査結果データの通信をかねて携帯電話接続型も可能となる。したがって、大病院のみならず、小さな診療所などでも手軽に行うことができる。また、診断時間が短いため、がん手術中にがんの転移の有無や抗がん剤（ゲフィチニブ）の感受性などの診断結果の提供、外来患者の短い診察時間において薬の効き目や副作用の可能性を迅速に判定できるなど、幅広い利用が期待される。また、病院だけでなく、遺伝子組み換え食品、食品水質安全検査、個人同定・法医学・科学捜査用途、個人による体質診断、さらにはSNP診断のみならず、バクテリアやウイルスなどの感染症診断などさまざまな用途が考えられる。

今後、この日本独自の迅速遺伝子診断技術が世界に広まることにより、医療応用に寄与すると期待される。

理化学研究所 作成

## 細菌が薬剤を排出する巧妙な仕組み —なぜ抗生物質が効かなくなるか—

戦略的創造研究推進事業 CREST、さががけ

研究成果のポイント

平成18年8月、大阪大学産業科学研究所の山口明人教授および村上聡准教授（現、東京工業大学教授）は、これまで未解明だった細菌の多剤排出トランスポーターの立体構造を明らかにし、細菌の持つ非常に巧みな薬剤排出メカニズムの存在を明らかにした。

外界とイオンや水溶性分子のやり取りをすすめるトランスポーターと呼ばれるタンパク質のうち、分子を細胞内から外へ運び出すものは「排出型トランスポーター」と総称される。山口教授らは、大腸菌の多剤排出トランスポーターのうち、もっとも多くの物質を排出するAcrBに着目した。図では、3つのタンパク質ユニットが、役割ごとに微妙に構造を変えて、結合型ユニット（青）は内部に薬剤を取り込んでおり、その出入り口を排出型ユニット（赤）の一部であるらせん構造がふさいでいる様子（右の図）が示されている。その後、エネルギー源であるプロトン（H<sup>+</sup>）が供給されると、それらの構造が変化してポケットの出口が開き、薬剤が排出され、このメカニズムではプロトンが大きな役割を果たしていること、結合ポケットにある多種類の芳香族アミノ酸を組み合わせて使うことにより、様々な薬剤を認識していることが判明した。本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業（CREST及びさががけ）」の成果である。

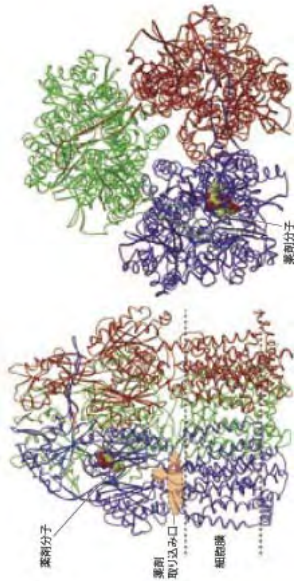


図 三量体からなるAcrBの立体構造（左図：縦断面、右図：上から見た図）

期待される効果、今後の展開

今回の成果により、細菌が薬剤耐性化する大きな原因が分かったことで、薬剤耐性化しにくい抗生物質や薬剤の排出を妨げる新薬の設計が期待される。  
また、今まで困難だったトランスポーターなどの膜たんぱく質の解析に成功したことから、今回の成果は今後、AcrB以外の排出型トランスポーターの構造や機能の解明のヒントにもなり、がん細胞をはじめとする高等動物のトランスポーターの構造解析に適用が期待される。

科学技術振興機構 作成

## 遺伝情報破壊を抑制する内在性小分子RNAを世界で初めて発見 —ショウジョウバエ内在性esRNAの発見と解析—

戦略的創造研究推進事業 CREST

研究成果のポイント

平成18年5月、慶應義塾大学医学部の塩見美喜子准教授らは、ショウジョウバエ体内で発見し、病気の原因にもなる動く遺伝子「レトロトランスポゾン」の抑制に関わる20塩基程度の小さなRNA、esiRNAを世界で初めて発見しました。

細胞は、体内に侵入したウイルスのRNAを、小さなRNA分子siRNAによって分解し、タンパク質の合成を抑える「RNA干渉」という仕組みによってウイルス感染から身を守ります。その「RNA干渉」で重要な役割をするタンパク質Argonaute (AGO)はsiRNAに直接結合し、選択的にウイルスRNAを分解します。しかし、「RNA干渉」のしくみとして、細胞内で生成されるsiRNAとは一体どういったRNAなのか等の重要課題は解明されていませんでした。

今回、ショウジョウバエの細胞からAGOを精製し、AGOに結合したところ、21塩基長のRNAを発見いたしました。

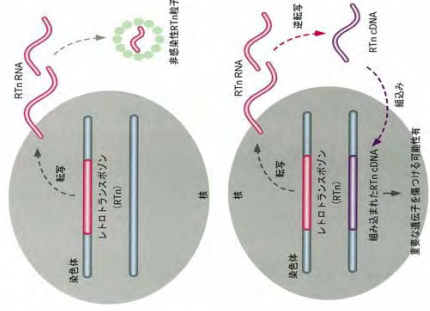
さらに、それらの多くが「レトロトランスポゾン」遺伝子から作られたRNAを由来とすることがわかりました。この内在性RNAを、endogenous siRNA (esiRNA)と名付けました。

本研究によって、ウイルスに感染していない通常の状態の細胞においてもesiRNAを介してRNA干渉が効率よく起こっていることが判明しました。

本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）」の成果である。

【図】レトロトランスポゾンと遺伝子治療の原理

上：レトロトランスポゾン（RTn）から転写されたRNAは、非転移性粒子（蛋白質やRNA分子）に取り込むことにより、再び、染色体へ戻ることを阻止し、治癒に繋がります。下：阻止するものがなければ、再び、変化したレトロトランスポゾンとして、染色体DNAに組み込まれる。その場合、遺伝子に変異が起こっている場合があります。促進の原因になります。



期待される効果、今後の展開

「RNA干渉」は、すでに、臨床試験も行われ、注目されている新しい遺伝子治療法です。しかし、RNA干渉機構分子動態はまだ未解決の部分が多く、大量のsiRNAを組織に導入している状況です。本研究によって、このしくみをうまく利用すれば、少量のsiRNAで、効率良く、「RNA干渉」を生じさせることができるものと期待されます。また、siRNA導入の効率が非常に悪い、あるいは不可能である組織においてもesiRNAによって効率良くRNA干渉を生じさせる事が出来、インフルエンザなどのウイルス感染の治療、予防などに期待されます。

科学技術振興機構 作成

## 小さなRNAによる遺伝子発現調節のしくみを解明

### 研究成果のポイント

### 戦略的創造研究推進事業 さきがけ 等

平成20年5月、東京大学 分子細胞生物学研究所の泊 幸秀講師らは、「小さなRNAによる遺伝子発現調節のしくみ」の解明に成功し、平成21年3月、Molecular Cell誌に発表した。

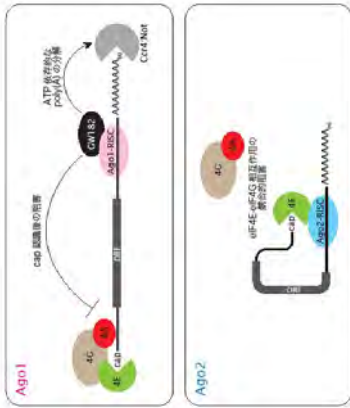
小さなRNAに属するmicroRNA (miRNA)は、自分自身の塩基配列と対合できる標的的部位をもつ様々な遺伝子の翻訳を抑制する働きがあり、これによって、生物の発生のタイミングや形態形成、細胞の増殖やがん化など、非常に重要な生物の機能を緻密に制御していることが知られてきた。しかし、「miRNAが実際にどのようなしくみで働くのか」ということに関しては、これまでに様々な仮説があり、全く整理ができていなかった。

miRNAは単独では働かず、タンパク質と結合した場合に初めて働きをあらわす。このmiRNAにタンパク質が結びついた複合体をRISCと呼ぶ。RISCで重要な役割を果たすのが、miRNAと直接結合するArgonaute (Ago)というタンパク質である。研究対象としたシウウジョウバエにはAgo1とAgo2という二つのAgoタンパク質がある。

miRNAが結合するAgoタンパク質の種類によって、その翻訳抑制のしくみが違うのではないかと、という仮説を立て、すでに確立していた「小さな RNAの振り分け機構」と試験管内で動く翻訳系を組み合わせた。

その結果、初めてAgo1-RISCとAgo2-RISCによる作用を個別に評価することができ、Ago1-RISCとAgo2-RISCの働き方には大きな違いがあるということを示した。

図 Ago1 と Ago2



1. Ago1-RISCは標的mRNAのpoly(A)を分解するが、Ago2-RISCはしない
2. Ago1-RISCは(poly(A)分解と独立して)cap認識後の段階を阻害するが、Ago2-RISCはcapを認識するeIF4EとeIF4Gとの相互作用を特異的に阻害する
3. Ago1-RISCの働きにはP-body構成要素であるGW182が必要であるが、Ago2-RISCには必要ではない

### 期待される効果、今後の展開

近年、がんをはじめとする様々な疾患とmiRNAとの関連性が強く指摘されている。これまで疾患の原因の主役であると考えられてきたタンパク質ではなく、それらタンパク質の発現を緻密に制御するmiRNAこそが、疾患の「真の支配者」であるとすると新概念も生まれている。実際、miRNAの働きを適切に制御することによって、臨床応用を目指す動きが近年急速に高まっている。今回の研究で、謎の多かったmiRNAの翻訳抑制のしくみの一端が明らかになったことにより、miRNAが関わる疾患のしくみの解明や、その治療に向けた研究がさらに進むことが期待される。

科学技術振興機構 作成

## 「スギ花粉症の予防・治療用ワクチン」橋渡し研究がスタート

### 研究成果のポイント

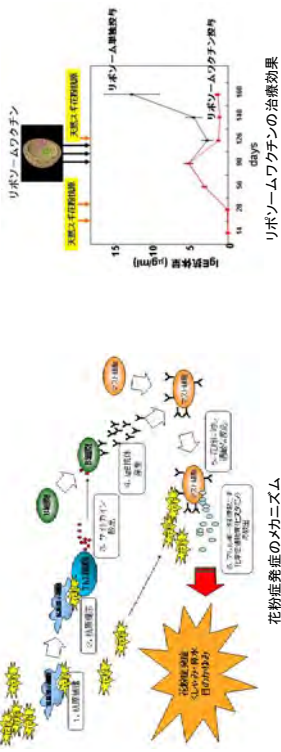
### 理化学研究所運営費交付金事業 等

平成20年6月、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターの谷口 克セ ンター長らは、2種類のスギ花粉主要抗原を遺伝子工学的手法等を用いて開発したスギ花粉症ワクチンについて、理化学研究所における橋渡し研究(トランスレーションショナルリサーチ、TR)第1号として臨床応用へ向け、TRを開始した。

このスギ花粉症ワクチンは、免疫・アレルギー科学総合研究センターが、独自に開発した根本予防治療薬で、動物実験で顕著な効果を認め、しかもアナフィラキシーショックの危険性が少ないため、新しい治療薬として国民から大きな期待が寄せられている。

スギ花粉症は日本で最も多い花粉症で、国民の13~16%が罹患し(平成17年度版鼻アレルギー診療ガイドライン)、有病率は都市部ほど多いとされている。患者数は今なお増加傾向にあり、社会問題となっている。鼻水、くしゃみ、眼のかゆみなどの花粉症の症状を抑えるためには、抗ヒスタミン剤の投与など、症状を緩和する対症療法しか現在のところない。

同センターは、作用メカニズムが明確で、予防治療効果が高く、アナフィラキシーショックの危険性が少ないワクチン開発を、設立当初の平成13年7月から始め、マウスなどの動物実験できわめて有効な成果を出すワクチンの開発に成功。このワクチンは、2種類のスギ花粉主要抗原を遺伝子工学的手法で合成し、さらに、アナフィラキシーショックの誘発を防ぐためにPEG(ポリエチレングリコール)修飾を施す。理研は、この開発したワクチンをもとに臨床応用研究を展開するため、ヒトへの投与基準を満たしたGMPレベルでのワクチンの製造・毒性試験の開始を決定し、社会問題であるスギ花粉症の患者を救うため、臨床応用を見据えた橋渡し研究に着手。ヒトを対象とした臨床試験開始までにまだ準備期間が必要であるが、免疫システムを刺激して発症するスギ花粉症を、ワクチンで根本的に予防する治療法としては初めての試みとなる。



### 期待される効果、今後の展開

このワクチンの実用化のために、厚生労働省が定める患者への投与基準を満たしたワクチンの製造・毒性試験を開始し、さらには臨床試験まで見据えた橋渡し研究に着手。

具体的には、今後、医薬品や医薬部外品の製造管理と品質管理の基準を満たすワクチンの製造(GMPタンパク質の製造)を行い、毒性試験などのTR非臨床研究を終了させる予定。そして理研と7大 学、相模原病院などで構成するアレルギー臨床ネットワークを介して、患者を対象としたTR臨床研究を進める計画。これによりスギ花粉ワクチンの研究成果の社会還元を進め、スギ花粉症の撲滅を目指す。

理化学研究所 作成



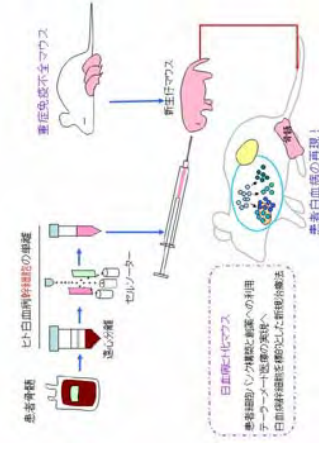
## 免疫系ヒト化マウス開発によりヒト白血病再発の原因が明らかに

研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業 等

平成18年3月、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(谷口 克七(谷口一虎)免疫発生研究ユニットの石川文彦ユニット)は、マウスの体内にヒトの免疫系を再現した「免疫系ヒト化マウス」の作製に成功。さらに、この技術を開発させ、平成19年10月、理研RCAI、九州大学、米国ジャクソン研究所、かずさDNA研究所、虎ノ門病院、Carl Zeiss社及びBecton Dickinson社との共同研究の成果により、ヒト急性白血病の幹細胞を用いてマウスに病態を再現することに成功。細胞周期のゆっくりにした白血病幹細胞が白血病を形成し、この幹細胞の抗がん剤耐性が白血病再発の原因となることを突き止めた。

これまで白血病やがんは、非常に速い速度で無秩序に細胞分裂を繰り返し増殖するがん細胞が、病気の原因と考えられてきた。しかし、近年、急性骨髄性白血病には、ごくわずかの白血病幹細胞が含まれ、この白血病幹細胞がもとになって、ほとんどの白血病細胞を作り出しているということがわかってきた。研究チームは、急性骨髄性白血病の患者から、白血病幹細胞を採取し、生きたばばかりの免疫能力のないマウスの血管に入れることで、患者の白血病状態を再現する「白血病ヒト化マウス」を作製した。このマウスを使って白血病幹細胞の性質を調べたところ、幹細胞は骨髄の両端の骨皮質と接する場所に存在し、ゆっくりにした細胞周期で増殖していた。この白血病幹細胞は、増殖や分裂の早い腫瘍細胞を殺す目的で開発されてきた抗がん剤に抵抗性を示すことから、白血病再発の主要な原因であることがわかった。



(図)患者白血病を再現する白血病ヒト化マウスの作製方法

白血病細胞の中でも、ごく一部の白血病幹細胞を殺すことこそが、今後の白血病治療をより完全なものにすると考えられる。この白血病ヒト化マウスを利用すると、患者の白血病細胞に、どの抗がん剤がどの程度効くかを実験的に調べることが可能。また、マウスの中で患者の白血病細胞を増やし、創薬に利用するなどの応用が期待できる。

本研究成果は、米国の科学雑誌「Nature Biotechnology」(2007年10月号)に掲載された。

## 期待される効果、今後の展開

患者の病態を再現する白血病ヒト化マウスを利用すると、患者の白血病細胞にどの抗がん剤がどの程度効くかを実験的に証明する、いわゆるテーラーメイド医療のプロトタイプが成立する。また、マウスの中で患者の白血病細胞を増やし、それらの患者の細胞バンクを作り、白血病幹細胞を標的とした新しい創薬に利用する、などの応用が期待できる。

研究チームは、白血病幹細胞を有効に死滅させる治療法の確立に向けて、さらなる研究を進める予定。

理化学研究所 作成

## 造血分化経路の新しいモデルを発見:教科書を書き換える新学説

研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業 等

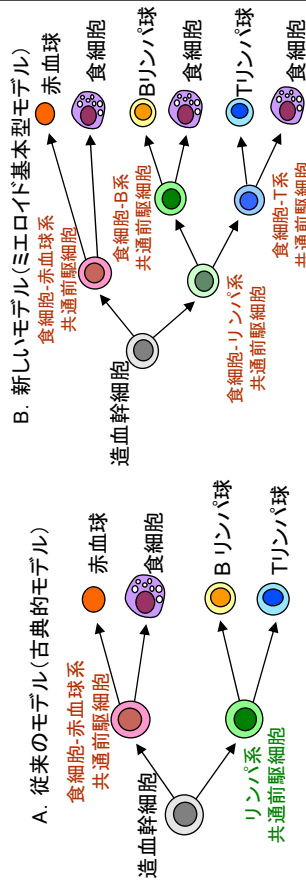
平成20年4月、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(谷口 克七(谷口一虎)免疫発生研究チームの河本宏チーム)は、血液細胞のつくられる過程について、従来の学説を覆し、Tリンパ球がBリンパ球よりマクロファージ(大食細胞)と近縁な兄弟関係であることを見いだした。

リンパ球は、大きくTリンパ球とBリンパ球に分けられるが、両者は長らく特別に近縁な細胞であると想定されていた。そのため、血液細胞の分化経路としては、最初にT/Bリンパ球共通前駆細胞とそれ以外の系列の共通前駆細胞に分岐するというモデルが信じられてきた。理研免疫・アレルギー科学総合研究センターの研究チームは、以前からの従来のモデルが間違っていることを指摘し、それに代わる「ミエロイド基本型モデル」を提唱してきた。ミエロイド基本型モデルとは、Tリンパ球、Bリンパ球、赤血球への分化は、「ミエロイド系細胞」と呼ばれる異物を貪食する能力を持つ食細胞をつくる能力を保持したまま進行する、というモデルである。

研究チームは、胸腺内の前駆細胞1個ずつの分化能力を測定することにより、Tリンパ球のもとになる前駆細胞は、Bリンパ球をつくる能力を失った後も、ミエロイド系細胞の一種であるマクロファージをつくる能力を保持していることを明らかにした。これは、従来のモデルが間違っている決定的な証拠を提出し、ミエロイド基本型モデルが正しいことを示す。

造血過程の正しい理解が、血液・免疫細胞の分化研究を進展させ、ひいては細胞分化研究全体を先導し牽引することに貢献できると期待される。また、医学・生物学の教科書で長年使われてきた血液細胞の分化経路図は、書き換えを迫られることになる。

本研究成果は、英国の科学雑誌「Nature」(2008年4月10日号)に掲載された。



## 期待される効果、今後の展開

本研究の成果は、細胞分化研究だけでなく、比較免疫学や血液免疫細胞の進化の研究にも大きく影響をもたらすと考えられる。例えば、白血病の病態生理学的な理解、すなわち、あるタイプの白血球がどの分化段階の細胞に由来するかを解明するのに役立つ。さらに、本研究で得られた「前駆細胞の持つ分化能に関する情報や、1個の細胞からいろいろな細胞を分化誘導する培養技術は、Tリンパ球を体外でつくって体に戻すという再生医療の研究に不可欠である。

実際に、研究チームは、これらの技術を利用して臨床応用に向けた血液細胞再生医療の研究を開始している。

理化学研究所 作成

## 1分子顕微鏡の開発により免疫応答の開始点を発見

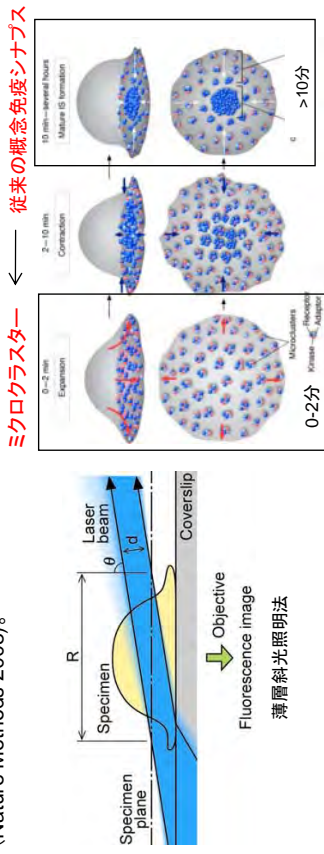
### 研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業等

平成20年1月、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(谷口克センター長)が、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(谷口克センター長)は、開発中の「人工リンパ節」の移植によって、免疫能力の低下したマウスに免疫機能を30日以上という長期間にわたって誘導できることを確認した。また、この人工リンパ節が自然のリンパ節と同様に機能するのみならず、自然のリンパ節よりも免疫グロブリンの生産量が10倍から100倍という強力な二次免疫応答を誘導できることを確認した。

全反射照明蛍光顕微鏡技術を用い、生きた細胞表面の1分子を鮮明に見られる1分子顕微鏡を開発。この顕微鏡を用いてT細胞が免疫応答を開始する際の分子の動きを観察したところ、従来考えられていた「免疫シナプス」形成よりも早い時期に「ミクロクラスター」という抗原受容体と活性化分子の集まりを形成、免疫応答を開始すること、このミクロクラスターこそが免疫応答の開始点であることを発見した(Current Opin Immunol 2006)。さらに、ミクロクラスターに免疫応答に重要なシグナル分子を引き寄せ、免疫応答の維持も制御していることを突き止めた(Immunity 2008)。

さらに、この顕微鏡技術を進展させ、生きた細胞の中の1分子を鮮明に観察できる「薄層斜光照明法(HILO microscopy)」を開発。これまでは異なった屈折法を用い、非常に薄い層状(7~10ミクロン程度)の光をスポット照明することで、細胞内や核内の分子解析が可能となった(Nature Methods 2008)。



### 期待される効果、今後の展開

新照明法HILOにより、生きた細胞の中の生体分子や細胞の中で生体分子がどこにあるかの3次元像を、鮮明に描き出すことが可能となった。これにより細胞の中で分子がどこに何個あるか、どのくらいの強さで動き合っているかを明らかにでき、生きた細胞から、生体分子の3次元空間における位置と分子数情報に、時間的な変化と、多種分子の動きを加えた5次元の数値情報として得ることが可能に。今後はシステムズバイオロジー研究と結びついて、多くの分子の動きを全体として明らかにする、まったく新しい分子システム生物学の分野を切り拓くことが期待される。

理化学研究所 作成

## 世界初の人工リンパ装置による免疫応答誘導の機構を解析

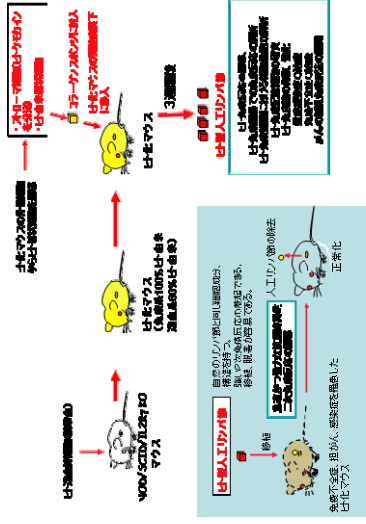
### 研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業等

平成19年3月、独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターの谷口克センター長は、開発中の「人工リンパ節」の移植によって、免疫能力の低下したマウスに免疫機能を30日以上という長期間にわたって誘導できることを確認した。また、この人工リンパ節が自然のリンパ節と同様に機能するのみならず、自然のリンパ節よりも免疫グロブリンの生産量が10倍から100倍という強力な二次免疫応答を誘導できることを確認した。

これまでに、人工の免疫装置を造ることを目指し、人工の生体適合材料であるコラーゲンスポンジと臓器の再生に必要なストローム細胞や樹状細胞とを組み合わせて、マウスの体内に人工リンパ節を作製し、人工リンパ節が自然のリンパ節に類似した構造と正常な免疫能を持っていてることを確認してきた。この人工リンパ節を免疫能力の低下したマウス、あるいは正常マウスに移植し、移植を受けたマウスの人工リンパ節が強い免疫応答を惹起(じやつき)することを発見した。

特に免疫能力が低下している個体ほど、移植した人工リンパ節は強い免疫応答を誘導することがあった。さらに人工リンパ節は、一度抗原刺激を受けたことを記憶している「免疫記憶細胞」を濃縮、蓄積しており、2度目の抗原刺激を受けると速やかに強い二次免疫応答を誘導し、免疫機能が少なくとも30日間以上という長期間にわたって維持していることを確認した。人工リンパ節の移植によって免疫不全マウスに強力な免疫応答を誘導し、免疫能力を回復させることができていることを示した。本研究は、重症感染症、がん、免疫不全症など様々な難病への臨床応用の可能性を示唆するものである。本研究成果は、米国の科学雑誌『The Journal of Clinical Investigation』(2007年4月号)に掲載。



### 期待される効果、今後の展開

免疫能力の低下したマウスに人工リンパ節を移植すると、免疫能力が大幅に回復することを確認した。今回の成果は、将来、免疫不全症、重症感染症、エイズなどの難治性感染症、あるいはがんの免疫療法に人工リンパ節を応用できる可能性を示している。今後、免疫系ヒト化マウスを用いたヒト型人工リンパ節・リンパ組織の構築が期待される。

また、人工リンパ節を用いることによって、免疫応答を3次的に解析することも可能となった。リンパ組織の分化、構築の機構、免疫記憶、免疫抑制、免疫監視機構などの研究に、人工リンパ節が役立つようになっていくことになる。

理化学研究所 作成

## 白血球の一種「好中球」が感染源に向けて動く際の 基本原理を解明 — 炎症性疾患の治療応用に期待 —

### 研究成果のポイント

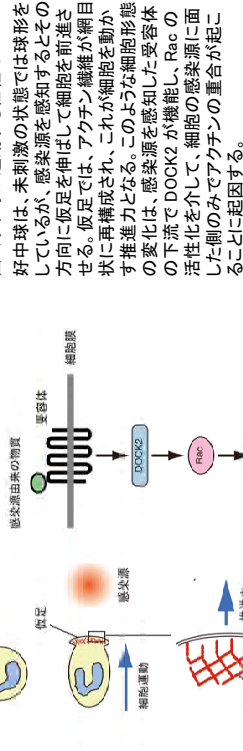
戦略的創造研究推進事業 CREST

平成20年3月、九州大学生体防御医学研究所の福井 宣弼 教授らは、白血球の一種、好中球が細菌などの感染源に向かって動く際、2種類のリン脂質を使って DOCK2 と呼ばれるたんぱく質の細胞内での位置を制御し、細胞の形態を変化させ、効率よく運動できるようにしていることを突き止めた。

細胞が動く際には、進行方向に向かって仮足を伸ばすことが知られている。福井教授らは以前、DOCK2 が Rac という細胞内シグナル伝達因子を活性化し、好中球の仮足形成に重要な役割を演じることを明らかにしていた。しかし、DOCK2 の細胞内局在を制御するメカニズムは不明であった。このメカニズムについて、研究グループは、緑色蛍光たんぱく質 (GFP) を融合することによって DOCK2 の細胞内での動きを可視化できるようにした。好中球を用いて解析し、ホスファチジルイノシトール三リン酸 (PIP3) というリン脂質が産生されると DOCK2 が細胞膜に引き寄せられ、続いてホスファチジン酸 (PA) という別のリン脂質を介して DOCK2 が局所に集積するという、2段階の制御機構が働いていることを世界で初めて明らかにした。

本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)」の成果である。

図 好中球が運動する仕組み



### 期待される効果、今後の展開

好中球は生体防御において重要な役割を演じるが、一方で自己免疫疾患やアレルギー一疾患の発症・増悪にも関わっている。今回の成果は、このような炎症性疾患の新しい治療法の開発に役立つものと期待される。また細胞運動は、免疫応答以外にも器官形成や創傷治癒、がんの転移と深く関わっていることから、このような生理的あるいは病的現象の理解にも貢献する可能性がある。

科学技術振興機構 作成

## インフルエンザウイルスの感染と病原性発揮の メカニズムの解明とその応用

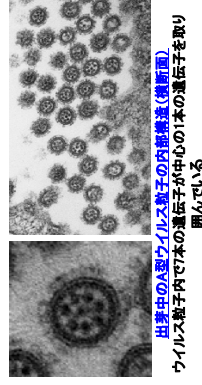
### 研究成果のポイント

戦略的創造研究推進事業 CREST

平成13年度から平成18年度にかけて行ってきた戦略的創造研究推進事業CRESTの中で、東京大学の河岡義裕は、独自に持つDNA(デオキシリボ核酸)のプラスミドを使って、人工的にインフルエンザウイルスをつくる技術(リバーシ・ジェネティクス法)等を駆使して、インフルエンザウイルスの感染過程や病原性発揮のメカニズムの解明など、新興感染症に関する多くの発見と開発を行った。

具体的には

- ・高病原性H5N1鳥インフルエンザ、スペイン風邪、エボラ出血熱に関するウイルスの感染過程や、病原性発揮のメカニズム解明を通じ、パンデミック(世界的流行)の対策・抑制に寄与する情報を提供。
  - ・インフルエンザの増殖過程においては、8つのRNAがワンセットでウイルス粒子に入ることの解明(左図)
  - ・強毒型H5N1ウイルスをリバーシ・ジェネティクス法で弱毒性に変異させることに成功し、それを基にワクチンの開発に成功(右図)
  - ・キメラウイルスの作製により、A型と干渉しないB型インフルエンザウイルスワクチンの開発に成功
  - ・作製した組換えウイルスをもとに複数の異なるウイルス感染症に有効な多価ワクチンを開発等が挙げられる。
- 本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)」の成果であり、河岡義裕(東京大学教授)らによって行われた。



インフルエンザウイルスの人工合成(概念図)  
(HAの開裂部位のアミノ酸配列をえて弱毒性に変異)

### 期待される効果、今後の展開

現在、インフルエンザの大流行(パンデミック)の危機が叫ばれている。本研究で得られた過去のパンデミックの感染過程の検証や、ワクチン開発等により、パンデミックの被害を最小限に留めることが可能になる。

科学技術振興機構 作成

## 植物の枝分かれを制御する新しいホルモンを発見 — 農業などへの応用に期待 —

理化学研究所運営費交付金事業 等

### 研究成果のポイント

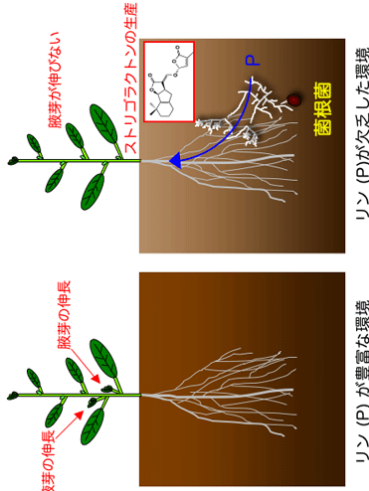
平成20年8月、独立行政法人理化学研究所植物科学研究中心—促進制御研究チーム(山口信次郎子—チームリーダー)と国内の共同研究チームによって、植物の枝分かれを制御する新しいホルモンが、発見された。

植物の枝は少な過ぎると収穫が減り、多過ぎると品質が低下するなど、農作物の実り具合や園芸植物の觀賞価値、栽培作業の効率化などに深くかかわっている。植物の枝分かれを調節するホルモンとして、「オーキシン」と「サイトカイニン」という二つの植物ホルモンが古くから知られている。ところが1990年代半ば以降、枝分かれが過剰なイネなどの研究から、枝分かれに関係する第三のホルモンの存在が示唆されていたが、その正体は謎であった。

今回、研究チームは枝分かれが異常に多く、背丈が小さくなるイネの変異体に注目して解析した。その結果、「ストリゴラクトン」と呼ばれる物質が、枝分かれを抑えるホルモンであることを突き止めた。この変異体ではストリゴラクトンがほとんど作られず、ストリゴラクトンを与えることで枝分かれが減少した。ストリゴラクトンは未知の物質ではなく、農作物の根に寄生して養分や水分を奪い成長を妨げる植物(根寄生(おきせい)雑草)の発芽を誘導する物質として、すでに知られていた。

さらに研究チームは、ストリゴラクトンを体内では合成できず枝分かれが過剰になる突然変異体の周辺で、根寄生雑草が発芽しないことを、実験レベルで示した。

根寄生雑草による被害は現在、世界各地に広がっており、特にアフリカでの被害は日本の耕地面積をはるかに超えている。今回の発見は、作物の収穫に直結する植物の枝分かれの制御技術に加え、成長を横取りする寄生植物の防除法の開発につながると期待されている。



### 期待される効果、今後の展開

この化学物質「ストリゴラクトン」は、植物の根から分泌される。植物の栄養吸収などを助ける共生菌と呼び寄せる効果がある一方、アフリカでは、日本の農耕地の約500万ヘクタールをはるかに超える、数1000万ヘクタールに被害をもたらす厄介な根寄生植物の種子の発芽を誘引するとも知られている。研究チームは、ストリゴラクトンの生合成遺伝子を欠損させた枝分かれ過剰突然変異体が、この被害を低減させるのに有効であることも明らかになった。作物の実りを確かにし、根寄生雑草の防除への応用に期待される。

理化学研究所 作成

## イネの収量ホルモンを活性化する遺伝子を発見 — 作物の生産性向上に期待 —

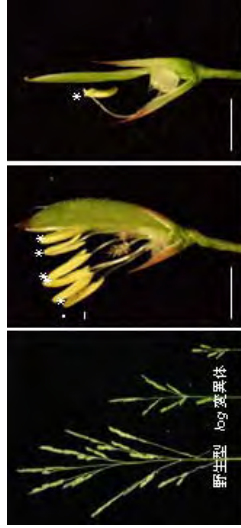
理化学研究所運営費交付金事業 等

### 研究成果のポイント

平成19年2月、独立行政法人理化学研究所植物科学研究中心—生産制御研究チームと東京大学大学院農学生命科学研究科の研究グループは、穂や花の形成が異常になるイネのlog変異体の原因遺伝子「LOG」が、サイトカイニンの活性化反応を担う酵素をコードすることを突き止めた。

たわわに実った稲穂の正体は、イネの「花芽(はなめ)」が成長したものである。イネの花芽がたくさん作られ、確実に実ると、イネの収量が増えることになる。そしてこの花芽の形成に重要な働きをしているのが植物ホルモンの一つである「サイトカイニン」である。植物ホルモンはとも低い濃度でその能力を発揮するため、通常は前駆体として合成された後、活性化のステップを経て機能する。これまでサイトカイニン前駆体の合成に関わる遺伝子はわかっていなかったが、一番大切な活性化ステップに動く遺伝子の正体は知られていなかった。本研究で発見したLOG遺伝子を利用すれば植物体内のサイトカイニン活性を直接コントロールすることが可能になる。今後、さまざまな作物でLOG遺伝子の機能を人為的に変えることで、生産性の向上に大きく貢献するものと期待される。

地球規模の人口増加問題に対処するための「第二の緑の革命」が、また一歩前進したといえる。



(図) log 変異体の表現型  
野生型のイネの花のおしべは6本(中)、log 変異体の花のおしべは1本(右)。

### 期待される効果、今後の展開

これまでサイトカイニンの分解のステップをコントロールすることしかできなかったが、本研究で発見した遺伝子を利用によりサイトカイニンの活性化を直接コントロールできるので、さらなる生産性向上が可能になると期待される。

理化学研究所 作成

## 「陸上最大のバイオマス」の生産を制御する遺伝子を発見 —転写因子「SND1」が繊維細胞の二次細胞壁成分の生合成を調節—

### 研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業 等

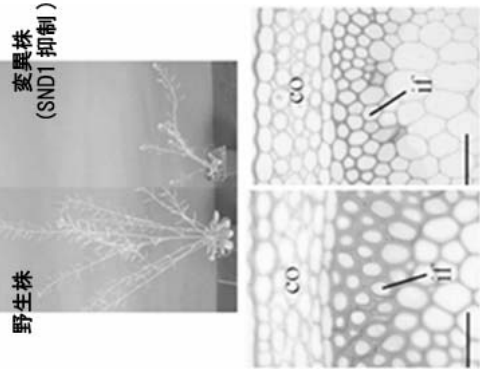
平成18年12月、独立行政法人理化学研究所植物科学研究中心形態制御研究チームは、木質細胞(もくつつさいぼう)が持つ二次細胞壁の生産を制御する遺伝子として「SND1」という遺伝子を同定した。さらに、2種類の道管の分化を制御するマスター転写因子VND6・VND7とよく似た転写因子SND1が、繊維細胞の二次細胞壁形成を制御する鍵を握ることを突き止めた。

バイオマスとは食料や資材、燃料など、太陽エネルギーを蓄えた生物を原料とする資源のことだが、陸上のおよそ30%にあたる35億ヘクタールは森林に覆われていて、この森林の樹木が蓄えているバイオマスは1.2~2.4兆トンにもおおよぶ。この量は人間が1年間に消費するエネルギーの約100倍に相当する。

この陸上バイオマスの由来となっている細胞が「木質細胞」である。木質細胞には、植物体の支持として働く「繊維細胞」、水の通り道として働く「道管」、植物体の支持と水の通り道として働く「仮道管」があるが、いずれの細胞も二次細胞壁と呼ばれる非常に厚い細胞壁を持ち、二次細胞壁にバイオマスエネルギーが蓄えられている。したがつて「陸上最大のバイオマス」の本体は、木質細胞の二次細胞壁であるといえる。

今回、二次細胞壁の生産を制御する遺伝子として「SND1」という遺伝子を同定した。SND1を抑制すると細胞壁が薄くなり植物体はへなへなになってしまう。同研究チームは、すでに2種類の道管の分化を制御するマスター転写因子として「VND6」と「VND7」を同定しているが、今回の研究でVND6・VND7とよく似た転写因子SND1が、繊維細胞の二次細胞壁形成を抑制する鍵を握ることを突き止めた。

(イメージ図) SND1 を抑制による表現型の変化



### 期待される効果、今後の展開

今回の研究で発見したSND1とこれまでに発見しているVND6とVND7が実際の陸上バイオマス生産の場である樹木の木質細胞でどのような役割を持つかを解明し、その働きを調節することによって、より生産性が高く、バイオエネルギーに転換しやすいなどの優れた品質を持ったスーパー樹木を生み出すことが可能になると期待される。

理化学研究所 作成

## がん予防成分をアブラナ科野菜に作らせる新規遺伝子を発見 —健康機能性の高い野菜の開発に新たな道—

### 研究成果のポイント

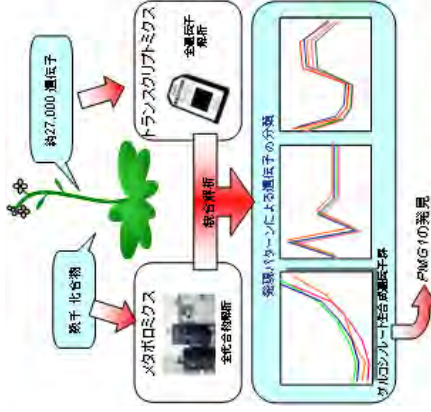
理化学研究所運営費交付金事業 等

平成19年4月、独立行政法人理化学研究所植物科学研究中心代謝システム解析ユニットは、かずさDNA研究所との共同研究によって、アブラナ科の仲間であるシロイヌナズナから、カラシ油配糖体(グルコシノレート)の生合成を調節するキーとなる遺伝子を発見した。

ブロッコリー、キャベツ、大根、わさび、カラシナなどのアブラナ科野菜は、すりおろしたりかんだりすると辛味成分が生まれる。この辛味成分は、「カラシ油配糖体(グルコシノレート)」が変化した物質で、発がん物質を解毒する酵素の働きを高める「がん予防成分」である。このがん予防成分を必要な量だけ作らせることが出来れば、食べながらがん予防ができる野菜で食卓が賑わうことになる。

本研究では、この「健康機能性の高い野菜」の開発に新たな道を見つけた。アブラナ科の仲間であるシロイヌナズナから、グルコシノレートの生合成を調節するキーとなる遺伝子を発見した。

今後、キー遺伝子の発現量と栽培条件との関係を明らかにすることで、グルコシノレートの生産をコントロールできるようになり、健康機能の高い野菜を作ったり、植物細胞を培養タンクで育ててがん予防成分を大量に作らせたりすることも期待できる。



(図) シロイヌナズナの全遺伝子と全化合物を分析し、グルコシノレートの生合成のキーとなる遺伝子PMG1を発見。

### 期待される効果、今後の展開

PMG1の発現は、シロイヌナズナを栽培する時に与える栄養分の量により変化するという結果が得られている。栽培条件とPMG1発現量との関係を明らかにすることで、グルコシノレートの生産をコントロールできるようになる。またPMG1遺伝子を導入した培養細胞を用いてグルコシノレートのタンク生産も可能である。

さらに、今回シロイヌナズナで解明した仕組みは、同じアブラナ科植物に広くあてはまる可能性が高く、グルコシノレートの種類を遺伝子でコントロール生産することは、スルフォラファン量の多い機能性野菜の開発につながる。

理化学研究所 作成

## 低カロリー天然甘味成分を合成する酵素遺伝子を発見 — 甘味効果が砂糖の150倍の「グリチルリチン」大量生産へ第1歩 —

研究成果のポイント

理化学研究所運営費交付金事業 等

平成20年9月、独立行政法人理化学研究所植物科学研究中心「多様性代謝研究チーム」らは、天然甘味成分であるグリチルリチンの生合成の鍵となる酵素遺伝子「CYP88D6」の同定に成功した。さらに、この遺伝子の産物が、植物の二次代謝産物の生合成で重要な働きをするチトクロームP450と呼ばれる一群の酸化酵素の1つであることを突き止めた。

マメ科の多年草のカンゾウ(甘草)は、地下部の肥大根や地下茎を甘草根と呼び、その抽出成分(カンゾウエキス)の主要成分「グリチルリチン」は、砂糖の150~300倍の甘さを持つ。低カロリーの天然甘味料として人気が高く、数多くの食品に添加されているほか、肝機能補強機能や抗ウイルス作用などの薬理効果から医薬品原料としても大きな需要があり、世界市場の甘草根の年間輸出額は4,200万ドルにも上る。最近では、メタボリック症候群の予防や、ガン予防に効果的な食品としても注目されている。

しかし、栽培されたカンゾウでは、グリチルリチンの蓄積量が低いため、大きな需要に対して、供給は野生のカンゾウの採取に依存しているのが現状である。近年では、野生のカンゾウの乱獲や、それによる環境破壊、種の絶滅が深刻な問題となっている。良質の甘草根およびその成分を安定かつ持続的に供給するため、栽培条件の最適化や品種改良など、生産技術の確立が必要となっているが、今回の研究成果は栽培に適したカンゾウ植物の品種改良や栽培条件の最適化に大きく寄与すると言



カンゾウ植物



図 カンゾウ植物(左下)と生薬として用いられる甘草根とざみ(甘草根を刻んだもの)右上

期待される効果、今後の展開

この遺伝子の配列情報をもとに、栽培に適したカンゾウへの品種改良や栽培条件の最適化の研究が可能となり、乱獲防止や生態系の保全に役立つと期待される。さらに、ほかの植物や酵母を使って、天然甘味成分の工業生産の実現も期待できる。

理化学研究所 作成

## 遺伝子改変(転写因子Dof1の導入)による代謝の活性化 — 農作物の収穫量増大に道筋 —

研究成果のポイント

戦略的創造研究推進事業 CREST

戦略的創造研究推進事業CRESTにおいて平成17年から実施している、東京大学の柳澤修一准教授らは、転写因子Dof1を発現させ、適切な生育条件を選ぶことにより、利用可能な光エネルギー量が拡大して、植物が体外から取り入れた無機物を有用物質に変化させる代謝経路が活性化して、それにより炭素、窒素、硫黄の同化量が增大して有用物質の貯蔵器官の肥大が見られることを示し、遺伝子操作により農作物の収穫量を増大させる具体的ストラテジーを示してきた。

シロイヌナズナにおいて、転写因子Dof1による代謝バランスの改変は、窒素と硫黄の同化産物の含量を増大させるのみではなく、強い光を照射されたときのクロロフィル含量の低下を防止することが確認された。よって、この改変は環境適応能力にも大きな影響を及ぼして、同調的に炭素、窒素、硫黄の同化量を増大させたと考えられる。このように複数の同化システムが同調的に活性化された結果、Dof1形質転換体ではスターチとタンパク質の含量が増大した。さらに、ジャガイモを用いて、遺伝子操作による炭素、窒素、硫黄同化システムの同調的な活性化が収量に及ぼす効果を評価した。Dof1形質転換ジャガイモではスターチの生合成に関する酵素の活性が増大し、また、塊茎数、その重量ともに増加していた(図参照)。

本研究は、科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)」の成果である。

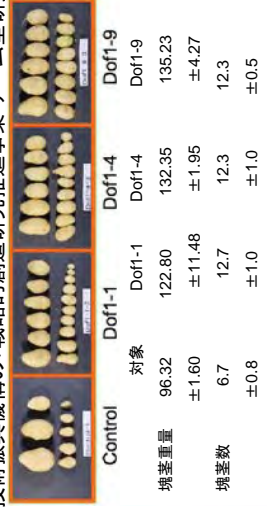


図 Dof1形質転換ジャガイモの収量調査結果。

期待される効果、今後の展開

今後、光合成の光化学系の高い利用を導いた代謝改変の解明と、硫黄同化の活性化因子の同定を予定している。また、プロテオーム解析により栄養応答関連調節因子であることが示唆されたタンパク質の機能解析も実施する。研究が進むと、農作物の遺伝子操作による収量増はじめ、CO2固定に代表されるような環境科学など広範囲な分野へ影響を与える成果が期待される。

科学技術振興機構 作成

## NBRP「ラット」リソースを使った研究成果

### ナショナルバイオリソースプロジェクト

#### 研究成果のポイント

実験用ラット(学名 *Rattus norvegicus*、和名 ドブネズミ)は、遺伝と環境の両面で厳密な制御が可能であることに加え、その適度な大きさと高い適応能力から、生体機能モデルや疾患モデルとして利用できる重要な哺乳動物。

NBRP「ラット」リソースから、以下の系統を利用した研究成果が発表されているほか、その事業成果及び関連研究が『Nature Genetics』(平成20年5月 ラット特集号)で紹介された。

#### SEER (Spontaneously Epileptic Rat)

SEERラットは、けいれん等を発症するヒトてんかんのモデル動物。2007年7月31日に承認された抗てんかん薬「トピラマート」J、現在試験中の「レベチラセタム」Jの薬効試験(Kanda *et al.*, 1996, Ji-qun *et al.*, 2005)等に利用されている。

#### DON、IS/Kyo、WKY、WTC 等

ヒトおよびラットの糸球体腎炎の原因として、Fcγ3遺伝子のコピー数減少が報告された(Aitman *et al.*, 2006)。NBRP-Ratから提供した上記4系統がハプロタイプ解析に利用され、病態への関与の証拠となった。

#### LE/FX/LEリコンビナント (RI) 近交系群

世界最多の36系統からなる本組換え体 (RI) 系統群は、PNU誘発Tリンパ腫等のQTL解析(Quantitative trait Locus: 複数の遺伝子座の効果を考慮した解析)に利用された(Lu *et al.*, 1999, Tachibana *et al.*, 2006)。ラットフェノームプロジェクト、SSLPおよび約2万個以上のSNPによる遺伝子型プロファイル(SDP)、F344、LE系統のBACライブラリー作製の基盤整備がなされ、多因子疾患のQTL解析にますます利用しやすくなっている。

本NBRP「ラット」リソースは、京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設を中核機関として整備が進められている。



ラット

#### 期待される効果、今後の展開

本プロジェクトにより特性情報や遺伝情報が付加されたラット系統は、ユーザーフレンドリーなデータベースに公開されている。研究者は自分の研究にあったラット系統を選択して利用することができる。この事業を通して、ライフサイエンスへのラットの貢献の促進を目指す。

文部科学省 作成

## NBRP「ミヤコグサ・ダイズ」リソースを使った研究成果

### ナショナルバイオリソースプロジェクト

#### 研究成果のポイント

マメ科作物は、熱帯から温帯地域において重要なタンパク質資源栽培・利用されており、二次代謝産物の蓄積や微生物との共生などの研究材料としても重要である。

ミヤコグサ (*Lotus japonicus*; Japanese trefoil) はマメ科、マメ亜科に属する多年生のマメ科植物で、世界中の亜熱帯から亜寒帯地域に150種以上が生息しており、飼料・食料・薬用のほか観賞用としても利用されている。ミヤコグサは、2倍体で染色体数が  $2n=12$  でありゲノムサイズが小さく(442 - 472 Mbp)、自殖性であり世代期間が短く(2 - 4ヶ月)、形質転換が比較的容易であることから、イネやシロイヌナズナと同様にモデル植物としての地位を築き上げてきた。

ダイズ (*Glycine max*) は、種子に豊富なタンパク質や油脂を含み、さらには、機能性物質として知られるイソフラボンやサボニンなどの二次代謝産物に富む栄養価の優れた重要作物。ダイズは東アジア原産の野生種であるツルマメ (*Glycine soja*) から起源したと考えられ、日本を含む東アジアには栽培から野生にかけて豊かな遺伝的変異が存在する。

また、総合科学技術会議では平成19年度の重点課題として、「良質な国産ダイズの供給の安定化・拡大」を挙げ、ダイズゲノムプロジェクトを発足させている。

現在、最も利用されているリソースは表に示したミヤコグサ実験系統の「Gifu B-129」と「Miyakojima MG-20」であり、主に、植物と微生物との共生関係にある根粒および固根形成に関わる研究で利用され、いくつかの重要な遺伝子も単離されている。

本NBRP「ミヤコグサ・ダイズ」リソースは、宮崎大学フロンティア科学実験総合センターを中核機関として整備が進められている。



系統名	特徴	用途
Gifu B-129	高タンパク質、高油脂	飼料・食料
Miyakojima MG-20	固根形成能力	共生関係研究
...	...	...

#### 期待される効果、今後の展開

付加価値を向上させ、得られた情報をデータベース化するとともに、さらなるリソースの向上を目指す。さらに、国内外の関連研究機関との連携を強化し、当該リソースおよびその情報を発信するためのグローバルネットワークとしての拠点を構築し、当該リソースの特徴である「モデル植物から作物への展開」のモデルケースとしての体制を築き上げることを目指す。

文部科学省 作成

## NBRP「ヒト細胞・動物細胞」リソースを使った研究成果

### ナショナルバイオリソースプロジェクト

#### 研究成果のポイント

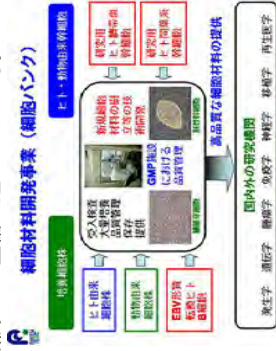
広範な生命科学分野において細胞材料は必須の研究材料であり、医学分野・創薬分野等の人類の福祉向上に資するトランスレーショナル・リサーチ領域研究をはじめ、豊富なヒト細胞材料の供給体制の整備が喫緊の課題となっている。また、iPS細胞技術の出現に後押しされた再生医学研究分野でも、その発展のために「幹細胞バンク」の整備・充実が重要課題となっている。

理化学研究所バイオリソースセンターでは、様々な培養細胞を中心として収集に努め、現在では1,000種類を超える培養細胞を、即時提供可能な細胞材料として整備している。2003年度からは、ヒト由来の正常細胞(幹細胞等)に関してもバンク業務を拡張し、発生学・移植学・再生医学等の関連分野の研究に資することを目指している(図1)。

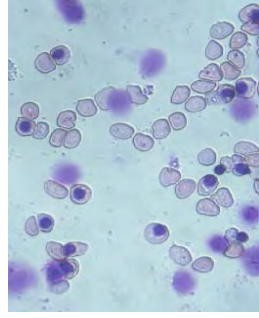
細胞を用いた研究成果は既に膨大な数に達している(図1)。

具体的な研究成果の例として、ヒト臍帯血中の血液幹細胞を用いて、試験管内で赤血球を大量生産する技術の開発に成功している。この方法を用いると、他の細胞(栄養細胞)を使用することなく、1個の血液幹細胞から100万個近い赤血球の生産が可能であり、かつ、産生された赤血球のほとんどが脱核赤血球となる(図2)。

本NBRP「ヒト細胞・動物細胞」リソースは、理化学研究所バイオリソースセンターを中核機関として整備が進められている。



(図1)



(図2)

#### 期待される効果、今後の展開

細胞材料のバンク業務のみならず、新しい細胞材料やその付随情報等に関する開発研究、さらには、それらの利用技術の普及にも力が注がれている。最近の開発業務としては、従来の開発業務に加えて、胚性幹細胞株・高次機能維持細胞株・ヒト由来栄養細胞などの取得・樹立・維持培養・保存等に関する技術開発も取り組みられており、日本の生物学や医学研究の基盤整備、臨床研究、産業創出等の推進に貢献することを旨とする。

文部科学省 作成

## NBRP「シロイヌナズナ」リソースを使った研究成果

### ナショナルバイオリソースプロジェクト

#### 研究成果のポイント

シロイヌナズナはヨーロッパ原産のアブラナ科植物であり、実験室内で栽培可能な小型の植物であること、生活環が短いこと、形質転換が容易であることなど、モデル実験植物に必要なさまざまな特徴を備えている。2000年12月には高等植物で初めて全ゲノム塩基配列の解読が完了するとともに遺伝子破壊株や完全長cDNAなど研究基盤となるリソースの整備が進んでおり、研究材料として際立った優位性を持つに至っている。

理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)の植物リソースは国内外の1,000を超える研究室に提供され、多種多様な研究に利用されている。例えば理化学研究所植物科学センターでは、シロイヌナズナ完全長cDNAクロームを活用してシロイヌナズナの物質代謝に関する研究を進めている。最近の成果としては、活性酸素の除去などの機能をもちポリフェノールの1種であるフラボノイドが合成される過程で働く重要な酵素遺伝子の同定に成功し、2007年にその成果がJournal of Biological Chemistry誌に掲載された。

本NBRP「シロイヌナズナ」リソースは、理化学研究所バイオリソースセンターを中核機関として整備が進められている。



シロイヌナズナ

#### 期待される効果、今後の展開

我が国の研究基盤整備を進め、植物研究を促進して食料生産、地球環境保全、有用物質の生産など重要課題の解決に貢献することを目標とする。

文部科学省 作成



## ライフサイエンス分野のデータベース整備、 統合化の成果を試行サービスにて実施

### 研究成果のポイント

大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター(センター長 高木利久)を中心として、平成18年9月より生命科学系データベースの基盤整備に着手し、所在情報等のカタログや横断検索等のサービスを提供するウェブサイト「統合ホームページ」(<http://lifesciencedb.jp/>)を平成20年6月に試験的に公開した。

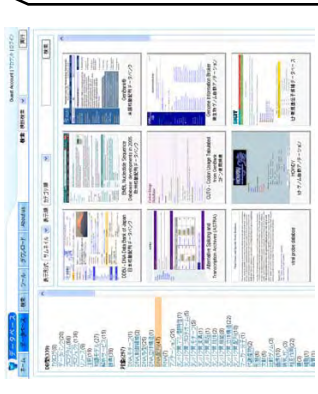
学術論文の総誌誌や特許など日本語で書かれた文献情報、ならびに遺伝子やタンパク質データ等の生命科学系データベースを横断的に検索したり、異なる種類のデータベースを共通に利用できるための基盤システムの提供等の実現は初めてであり、世界最高水準のレベルを指すものである。

なお、医薬品・医学関係のデータベースの整備では、京都大学(五斗進准教授)、東京医科大学(代表者:田中博教授)、東京大学グループ(代表者:徳永勝士教授)が分担している。さらに個別分野のデータベースの整備では、理化学研究所(豊田哲郎前門長)、国立遺伝学研究所(五條堀孝教授)、産業技術総合研究所糖鎖工学研究センター(成松久センター長)、九州工業大学(血井明倫教授)が参画し、オールジャパン体制を進めている。

【統合ホームページ: <http://lifesciencedb.jp/>】

#### 【生命科学系データベースカタログ】

- ・注釈及びメタデータ付き
- ・DBサイトのトップページをサムネイル表示
- ・DBの稼働状況をモニター
- ・表示利用者からのコメント受け機能
- ・登録DB数: 400件(H20.05 現在)



### 統合データベースプロジェクト

## ゲノム解読の最先端リソース KEGG に 病気と医薬品の情報を統合

### 研究成果のポイント

#### 科学技術振興機構

#### バイオインフォマティクス推進センター事業 等

国立大学法人京都大学化学研究所・金久實教授は平成18年4月より科学技術振興機構バイオインフォマティクス推進センター事業の支援を受け、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)におけるパスウェイデータベース等のさらなる高度化を行うとともに、医療と創薬への応用を開拓している。

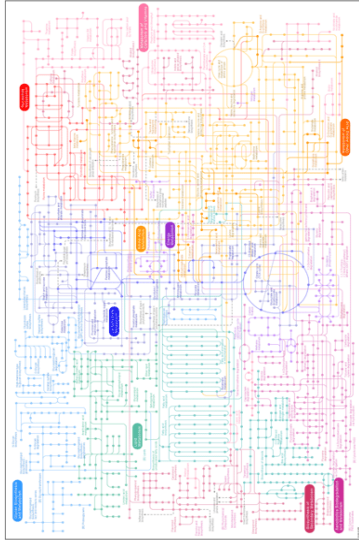
KEGGとはヒトゲノムの本格的なシークエンシングが始まる以前に、ゲノムと生命システムをつなぐリソースを世界に先駆けて開発することを目的として、京都大学化学研究所の金久研究室で誕生したデータベースプロジェクトである。その後は東京大学医科学研究所の金久研究室でも開発を担当し、コンピュータ化が遅れている高次の知識をパスウェイマップやオートロジーとして集約し、ゲノムをはじめとした大量データのマッピングを可能としたことで、ゲノム解読の最先端リソースとして国際的に広く利用されている。

今回は特に、がんをはじめとした病気のパスウェイマップを充実させ、NCBI-BioSystemsデータベースの開発に協力して、KEGGとNCBIの連携体制を強化した。また日米欧の医薬品情報を化学構造をもとに一元的に集積し、KEGGの他のリソースと統合した。日本の医薬品ではさらに製品の添付文書情報も統合し、研究者だけでなく医療関係者や一般の人々にも広く利用されるようになった。KEGGを中心としたゲノムネットワークのウェブサイト([www.genome.jp/](http://www.genome.jp/))には1ヶ月あたり20万人の異なる利用者から1億件のアクセスがあり、その85%は海外からである。

#### KEGGとNCBIの連携体制

KEGG	NCBI
PATHWAY	BioSystems
DISEASE	(同上 予定)
DRUG	PubChem
COMPOUND	PubChem
GENES	RefSeq (Gene)

両者のデータベース間には相互に400万件のリンクがつけられている



高度な知識集約作業に基づく代謝グローバルマップ

### 期待される効果、今後の展開

ライフサイエンス分野の統合データベースとしてすでに米NCBIが存在し、またGoogle等のウェブ検索サービスが学術分野でも大きな影響力をもちつつある現状の下で、両者にはない要素、すなわち人手で構築した精度の高い知識ベースを、高度な情報処理技術と融合することで、我が国の知的財産権と国際競争力を確保することができると期待される。同時に医療・創薬・環境安全に特化した開発を行うことで、経済の発展と社会の福祉に貢献する。

### 期待される効果、今後の展開

これまでの研究成果の蓄積を網羅的・安定的に利用できるようになり、ライフサイエンス研究の発展に不可欠な基盤となる。また用法や様式をまたいだ検索機能の開発等による既存データの新たな活用や、産業界・医学関係者などによる応用利用を通して新たな知見が得られる。

## DNAの3次元構造が生物進化に影響する — 超高速シーケンサーとバイオインフォマティクスによる科学的発見 —

**研究成果のポイント**  
**科学技術振興機構**  
**バイオインフォマティクス推進センター 事業 等**

平成20年12月、国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科・森下 真一 教授らは、科学技術振興機構バイオインフォマティクス推進センター 事業の一環として、DNAの3次元構造（ヌクレオソーム構造）がDNAの変異に相関するという性質を、メダカのDNA全体の情報を分析することによって明らかにした。これはDNA進化の新たな原理を示す基本的な成果である。

これまでに芽酵母を用いてDNAの3次元構造（ヌクレオソーム構造）がDNAの変異に影響を与える可能性を示唆する実験結果が報告されていたが、自然における進化の過程でも同様に、DNAの変異する率が3次元構造の位置で異なってくるのかはわかっていなかった。

DNA配列の高次構造や遺伝子の転写メカニズムは多くの生物種にわたって共通する基本的なものであることから、本研究は生命の遺伝的多様性が生まれる過程の一端を明らかにしたとも言える。

本研究は、スタンフォード大学のアンドリュー・ファイヤー教授、東京大学の武田 洋幸教授、松島 綱治教授、橋本 真一 博士、菅野 純夫教授、鈴木 權 准教授、国立遺伝学研究所の小原 雄治 教授らと共同で行われた。

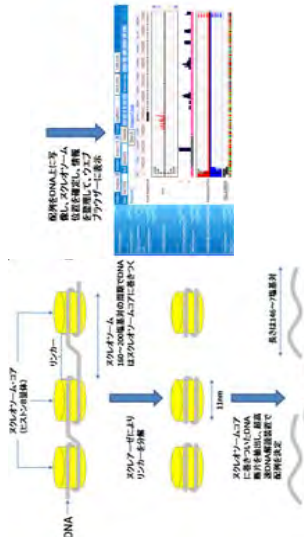


図1 DNAのヌクレオソーム構造と解析手順

### 期待される効果、今後の展開

超高速DNA解読装置を用いた最近の研究により、動物だけでなく植物や酵母のゲノム解析でもヌクレオソーム構造が遺伝子の転写や発現制御に関わる重要な因子であることが分かってきており、今後の研究の進展が期待されている。また、2007年のメダカDNA解読以降メダカを用いた発生学・遺伝学からの研究は飛躍的に発展しつつあり、本研究もそのような例の1つです。これ以外にもメダカの研究から基礎生命科学的な発見につながる研究が生まれ、期待される。

科学技術振興機構 作成

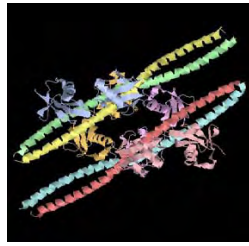
## 蛋白質立体構造データベースにおける国際貢献

**研究成果のポイント**  
**科学技術振興機構**  
**バイオインフォマティクス推進センター 事業**

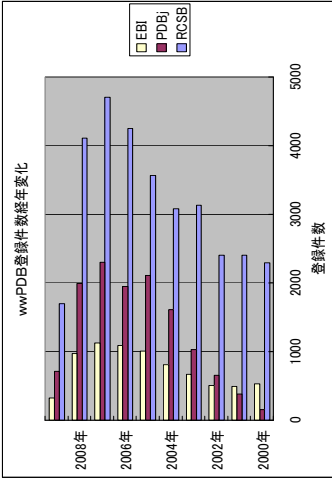
国立大学法人大阪大学蛋白質研究所・中村春木教授らは平成18年度より科学技術振興機構バイオインフォマティクス推進センター 事業の支援(第2期)を受けて、中村教授らが組織する日本蛋白質構造データベース(PDBJ; Protein Data Bank Japan)と米国・欧州の協力で設立されたWorld Wide Protein Data Bank(wwPDB)において、国際協力による蛋白質立体構造データベースの維持・管理とサーバー・システムの開発を進め、国際的に高い評価を得ている。

ほとんどのタンパク質は、ある特定の形(立体構造)にならないと機能しないため、蛋白質の立体構造データベースを知ることはその働きを知る上でも重要である。

現在、世界の蛋白質立体構造データベースは日本(PDBJ)、アメリカ(RCSB; Research Collaboratory for Structural Bioinformatics)、欧州(EBI; European Bioinformatics Institute)の三極の体制で行われている。PDBJはアジア、オセアニア地区の蛋白質構造データの登録を担当しており、その件数は世界全体の約30%までに至っている。また、PDBJは蛋白質立体構造データベースの維持だけでなく、IV:Graphic Viewerをはじめとする蛋白質立体構造に関するソフトウェアの開発等も行っており、蛋白質立体構造分野に多大な貢献をしている。



NEMO 蛋白質とポリリユキチン鎖  
 ターゲットタンパク質研究プログラム  
 高エネ研 若槻社市教授らのグループ



wwPDB登録件数(2009年5月8日現在)

### 期待される効果、今後の展開

PDBの蛋白質構造データは、国内外の多くの製薬メーカーにて、蛋白質への薬物ドッキング・シミュレーションの基本データとして利用されており、創薬への貢献が期待される。

科学技術振興機構 作成

## 世界最高水準の顕微授精技術を確立

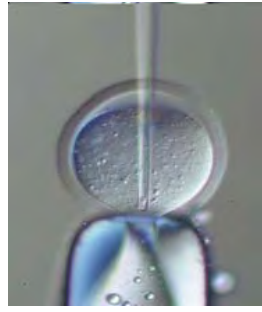
理化学研究所運営費交付金事業 等

### 研究成果のポイント

独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンター遺伝工学基礎技術室は、世界最高水準の「顕微鏡を用いた人工授精技術」を開発し、実験動物における世界最高水準の顕微授精技術を開発した。

実験動物の精子を凍結保存する場合、液化窒素のような超低温（ $-196^{\circ}\text{C}$ ）で安定的に保存し、かつ、保護剤等を添加して、凍結・融解時における損壊を防ぐ必要があるとされていた。しかし、マウスを個体のまま、市販の冷凍庫にて $-20^{\circ}\text{C}$ 程度という極めて高い温度で15年間保存していたマウスから精子を取り出し、顕微授精技術を駆使することにより、正常なマウス産子を得ることに成功した（平成18年8月）。

また、動物実験において、遺伝的均一性は実験の再現性を決定する重要な品質の一つであり、均一性を得るためには、少なくとも12世代のかけ合わせを行う必要がある。しかし、自然交配では一世代あたり2~3ヶ月も必要で、年々競争が激化するライフサイエンス研究においてボトルネックとなっていた。しかし、成熟前の雄から採取した未熟な生殖細胞に対して顕微授精技術を駆使することにより、世代交代にかかる期間を半分に短縮し、遺伝的均一化、即ち品質管理を大幅に効率化することに成功した（平成21年3月）。



顕微授精の様子。卵子に精子を人工的に注入する。



右上図の未熟精子(円形精子細胞)を用いて生まれた正常なマウス個体(左下図)。

### 期待される効果、今後の展開

顕微授精技術の発展により、医学・生物学研究者が待望する実験動物の品質管理技術が飛躍的に効率化するだけでなく、これまで、自然交配という長い年月を必要とする家畜の品種改良、永久凍土から発掘されたマンモスの復元などへの応用も期待される。

理化学研究所 作成

## バイオリソースに関わる国際活動の戦略的推進

理化学研究所運営費交付金事業

### 研究成果のポイント

生物遺伝資源(バイオリソース)はライフサイエンスの重要な基盤であると各国が認識し、その確保は激しい国際競争が存在する。一方、人類共通の課題である健康・食料・環境の問題を解決するためには、また激増する生物遺伝資源へのニーズに対応するためには、整備は一国一機関だけではできず、各国の関係機関の分担と連携が必要である。独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンター(理研BRC)は、このような国際競争と国際協力の両面が存在するバイオリソース整備について、戦略的な国際活動を行い、実績を上げている。

#### ◎国際活動の体系的な取組

- 理研BRCがリソースを提供した海外機関数は、平成17年度から20年度までの間に倍増した。高品質なリソースを提供することで、我が国の科学水準の高さを発信するとともに、目に見える国際貢献を行った。
  - 理研BRCはOECD Global Resource Centres Network に参画し、Best Practice作成を共同で行った(平成19年12月)。
  - 世界中のマウスリソースを世界中で有効利用するため、理研BRCは、世界的なマウス機関とともにFIMRe (Federation of International Mouse Resources)を設立し、品質管理技術の共有、ワンストップDBの構築、マウス凍結胚の個体化サービス等を実現した(平成18年5月〜)。
- ◎アジア諸国との協力
- 理研BRCは、アジア諸国との連携協力を進め、アジア圏においてイニシアチブを発揮した。アジア圏におけるマウスリソースの整備のため、平成18年11月にAsian Mouse Mutagenesis and Resource Associationを設立するとともに、韓国KRIBB(平成19年11月)、台湾国立陽明大学(平成20年12月)等と機関間協力協定を締結した。先方機関のスタッフを受け入れたの長期研修、また、理研BRCのスタッフを派遣しての指導等を精力的に実施した。



17機関とともにFIMReを設立。世界中のマウスリソースが一つのODD(FIMSR)だけで検索できるようになった。



韓国KRIBB生物評価センター及び微生物ゲノム研究センターとMoUを取交わした。

### 期待される効果、今後の展開

バイオリソース確保の国際競争に打ち勝ち我が国優位性を確保するとともに、連携が進むことにより、人類の課題解決のためのライフサイエンス研究が推進される。加えて、アジア圏の連携を指導することにより、アジア圏の研究レベルの底上げとアジア圏でのイニシアチブ確立が実現する。

理化学研究所 作成

## 生きているヒトの人体データをを用いた 医療支援シミュレーションの構築

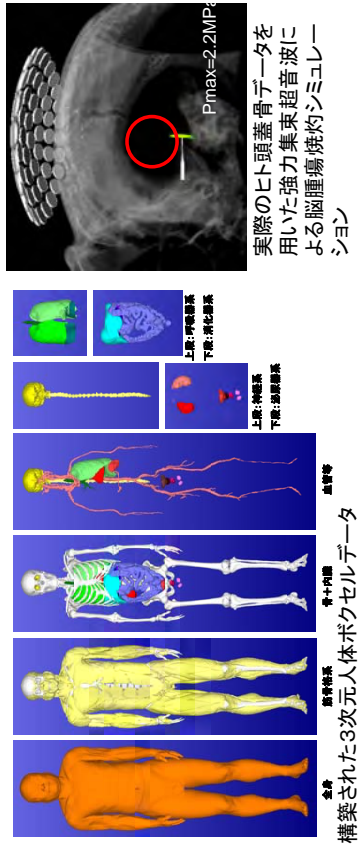
### 研究成果のポイント

次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発

高木理化学研究所・臓器全身スケール研究開発チームリーダーらはMRI・CT・超音波により取得された医療画像データをもとに、次世代スーパーコンピュータ上で生きている人間のシミュレーションを達成するための、3次元人体ボクセルデータの作成に成功した。この成果は、各個人の人体の特性を考慮にいれた病態・損傷の予測や治療法を提案する次世代型医療の実現に寄与することが期待できる。

この人体データに対して、分子レベル・細胞レベルの現象と関連づけながら構築された連続体モデルに基づいて、病態予測や治療支援を行う次世代スーパーコンピュータ用シミュレーションツールを開発している。心臓・肺から抹消血管まで含めた全身のマルチスケール循環器系シミュレーションによる各種循環器系疾患の再現と薬効予測・手術方法の検討、超音波や重粒子線による低侵襲治療支援シミュレーションなど、将来的にはシミュレーションのリアルタイム臨床応用も期待される。

本研究は、文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」の成果であり、高木周(理化学研究所・臓器全身スケール研究開発チームリーダー)、横田秀夫(理化学研究所・細胞スケール研究開発チームリーダー)、松本洋一郎(京大大学・教授)らによって行われた。



### 期待される効果、今後の展開

各個人の人体データを直接利用することにより、次世代型医療の実現に向け、個人の骨格・体質などの特性の違いなどを考慮した治療法の提案が可能となる。例えば、癌の放射線治療の場合には、シミュレーション結果を利用することにより線量を極力抑えた治療法の検討などへの利用が考えられる。現時点では、次世代スーパーコンピュータ用のソフトウェアであるが、コンピュータの性能向上を考えると将来的には、市販のPCで十分利用可能とすることが想定され、各医療機関にて治療方針の検討の際に利用されることが期待される。

文部科学省 作成

## 量子化学、分子動力学、粗視化モデルを用いた 多階層生体分子シミュレーションの構築

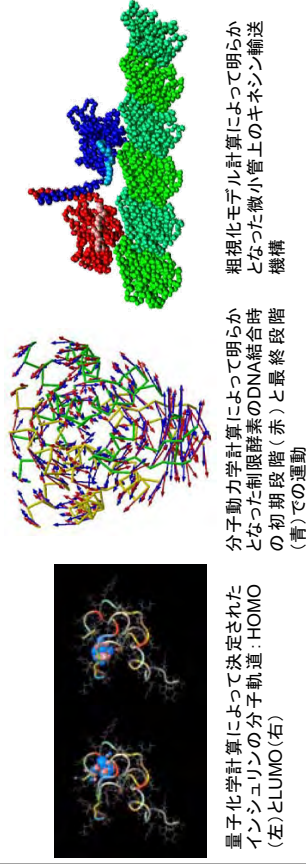
### 研究成果のポイント

次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発

木寺理化学研究所・分子スケール研究開発チームリーダーらは生命機能の基盤である生体分子(タンパク質、核酸、脂質など)の、機能発現の現場を計算機中に構築しシミュレーションすることによって生命機能の解明、予測を行うことを目的として、量子化学(QM)、分子動力学(MM)、粗視化モデル(CG)という3階層の方法を用いた多階層生体分子シミュレーションを構築した。

生体分子には、酵素反応のような化学反応に始まり、生体分子の動き・会合、さらには細胞環境下での大きな動きまでの多階層の機能発現過程があり、それらを統合的にシミュレーションすることが必要とされている。そのため、QM、MM、CGそれぞれの階層での高速なシミュレーションが必要となる。我々は、これら3階層に対応する高速なシミュレーションを開発し、酵素反応、タンパク質の機能的運動、生体分子の細胞レベルの運動などのシミュレーションを行っている。さらに、これらの階層を接続する方法(QM/MM、MM/CG)を開発し、次世代スーパーコンピュータを用いて、生体分子の機能発現過程をすべての階層で同時にシミュレーションを行うことで、統合的な知見を得ることを目指している。

本研究は、文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」の成果であり、木寺詔紀(理化学研究所・分子スケール研究開発チームリーダー)、佐藤文俊(京大大学・教授)、池口満徳(横浜市立大学・准教授)、高田彰二(京大大学・准教授)らによって行われた。



### 期待される効果、今後の展開

生体分子の機能発現過程は、化学反応という極めて微視的なレベルの現象が、細胞スケールの大きな動きまでも引き起こす。このような現象を多階層生体分子シミュレーションでシミュレートすることが可能とすれば、様々な病理に関わる分子過程において、その病理をもたず原因を幅広い階層にわたって探索することが可能となるものと期待される。さらには、その病気を治療するための薬剤開発の有力なツールともなり得る。次世代スーパーコンピュータの利用によって、これまで到達できなかったこのような多階層生体分子シミュレーションが可能となる。

文部科学省 作成