

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

医歯薬学に関する学術研究動向及び学術振興方策 —心身医学とその周辺の境界領域における新たな潮流と展開—

福土 審(東北大学大学院医学系研究科・教授)

心身医学の動向を以下のように調査した。

International Meeting of the Federation of Neurogastroenterology and Motility (Adelaide, Australia)に web 参加し、研究成果を講演するとともに、神経と消化器の関係(脳腸相関)についての最新情報を得た。機能性消化管障害の Rome 委員会に web 参加した。新規診断基準である Rome V の内臓痛セクションの副委員長に就任し、国際疫学研究の会合にて同研究を進め、国際リエゾン委員会では脳腸相関の疾患群の研究活性化を図った。第 62 回日本心身医学会総会(高松)に参加し、米国 Thomas Ritz 教授による呼吸深度と呼気中二酸化炭素濃度の関係を聴取した。うつ病の認知機能障害の講演の座長により、症状改善後も認知機能障害が遺残する情報を得た。心身医学ニューロサイエンスシンポジウム・内受容感覚のセッションにて内臓感覚の重要性を確認した。腸内細菌と精神疾患の教育講演を司会し、最近の医学潮流を把握した。2021 年 10 月に大会長として第 25 回日本心療内科学会(仙台)を web 開催した。米国 North Carolina 大学 Douglas A. Drossman 教授、Duke 大学 Redford B. Williams Jr 教授、ドイツ Tübingen 大学 Paul Enck 教授、Ruhr 大学 Sigrid Elsenbruch 教授の講演から世界的傾向を把握した。日本心療内科学会・日本学術振興会合同シンポジウムでは日本学術振興会里見進理事長、日本心療内科学会久保千春理事長の座長で「日本の学術の更なる発展を目指して：生物系を中心に」と題し、東京大学塚谷裕一教授、早稲田大学竹山春子教授、東京医科歯科大学田中真二教授、北海道大学大場雄介教授の講演により、研究動向と学術発展の提言を実施した。心身医学を通じてわが国の医歯薬学が世界を先導し得る学術領域の方向を示した。

医歯薬学の分野に関する学術研究動向及び学術振興方策 —腫瘍学分野におけるゲノム医療の新たな潮流と展開—

田中 真二(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授)

難治性癌の組織検体(tissue biopsy)および血液中の腫瘍 DNA(liquid biopsy)を用いた「遺伝子パネル検査」の普及により、ゲノム医療が進んでいる。変異遺伝子産物を標的とする分子標的治療の開発と両輪となっており、コンパニオン診断としての重要性も高い。一般に、腫瘍変異負荷(tumor mutation burden; TMB)は腫瘍抗原性と相関し、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を示すバイオマーカーとなることが知られているが、TMB が高い腫瘍においても、特異的な癌遺伝子シグナル活性化によって免疫治療抵抗性となる可能性が報告された。このような癌遺伝子シグナルによって樹状細胞が不活化され、非炎症性腫瘍、いわゆる cold tumor を誘導するメカニズムが認められ(免疫排除; immune exclusion)、癌遺伝子シグナル阻害剤併用による複合免疫療法の開発が期待されている。

一方、炎症性腫瘍、いわゆる hot tumor は免疫チェックポイント阻害剤の感受性が高いことが知られているが、糖尿病や脂質異常症などメタボリック症候群に合併する非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)を背景とした代謝関連肝癌では、免疫治療の有効性が乏しい可能性が報告された。腫瘍免疫微小環境における代謝異常の研究が活発となっており、エフェクター T 細胞を抑制する制御性 T 細胞では、解糖系の副産物である乳酸代謝経路が亢進すること、乳酸の取り込みが腫瘍内制御性 T 細胞の機能維持に必要であることが見出された。さらに腫瘍関連マクロファージでは、乳酸由来のラクチル基の共有結合であるラクチル化によりヒストンが修飾され、遺伝子発現が活性化されるエピゲノム機序が明らかとなり、ワールブルグ効果の新規メカニズムとして注目されている。腫瘍学分野において、ゲノム、エピゲノム、免疫、代謝などの研究分野を含む多様な領域との融合が重要であり、今後の動向を注視すべきである。

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

医歯薬学分野に関する学術研究動向及び学術振興方針-いわゆるコロナ禍がもたらした基礎医学研究の変容についての考察-

大場 雄介(北海道大学大学院医学研究院・教授)

新型コロナウイルス関係

本調査の目的は、最先端の基礎医学研究が社会に対しどのような価値を提供し課題解決を行うことができるか、また、社会はそれらをどのように捉えているのかを、国内外の学術動向調査を通じて明らかにすることである。今年度は、令和2年度に実施した基礎医学研究者(設問数最大20、有効回答数812)および市民(設問数最大20、有効回答数3000)を対象としたウェブアンケート調査結果のさらなる分析を行った。特に今年度は、それぞれの意識や価値観の間に相関が存在するか否か、さらにその相関はコロナ禍前後で変化がみられるかについて、因子分析を行うことにより検証した。基礎医学研究者においては、「科学コミュニケーション志向」「社会性重視」「レギュレーション重視」「模範的研究者」「自然科学系協働志向」「産官学・人社系協働志向」の6因子が抽出された。コロナ禍後に、SDGsへの貢献など「社会性重視」因子は「産官学・人社系協働志向」因子と、また「科学コミュニケーション志向」は世界的研究成果の創出や優秀な人材の育成をめざす「模範的研究者」因子と、それぞれより強い相関を示すように変化していた(それぞれ、相関係数が0.37から0.41へ、0.34から0.40に変化)。また、昨年度の結果より、コロナ禍後の市民の基礎科学や基礎医学に対する全般的な期待は有意に高まっていることが見出されたものの、因子分析により因子間相関を調べたところ、おおまかな傾向として市民は2つのタイプに分類されることが示唆された。すなわち、サイエンス全般にポジティブな感情を抱く市民は、分野を問わず基礎科学や基礎医学に興味を抱いており、情報収集にも熱心である。しかし一方で、これらに不安感や苦手意識をもつ市民ほど、科学雑誌や専門家などからの情報収集は行っていない可能性が考えられた。

以上の結果より、コロナ禍後、基礎医学研究者が社会に提供できる可能性のある価値として、①社会実装志向の向上に伴う革新的な医薬品の開発等、②市民と研究者とのよ

り良い対話、の2点が考えられた。しかし、②についてはどちらのタイプの市民に向けてコミュニケーションを行うのかにより、手法等を慎重に考える必要がある。研究広報の専門家を巻き込んだアウトリーチ施策の立案や運用も期待される。また今回の調査は、依然コロナ禍が続く状況の中で行われたものであるため、実際の意識変化よりも「コロナ禍後にこうありたい」という自意識を反映したものである可能性も高い。そのため今後も継続した調査を実施し、意識と実態がどの程度一致していくのかを分析する必要があると考える。

免疫学、感染症、アレルギー分野に関する学術研究動向-免疫学を基盤とした学際研究の新たな潮流-

石井 直人(東北大学大学院医学界研究科・教授)

新型コロナウイルス関係

免疫学、膠原病およびアレルギー内科学関連分野においては、新型コロナウイルスの出現によってヒト免疫学の大きな発展が認められた。例えば、ウイルス感染やワクチン接種後の質的量的な抗体の変化と抗体産生機構の解明や感染症重症化防止におけるT細胞免疫の重要性など、従来の動物実験では解明できなかった知見が次々と明らかになっている。アレルギー研究においては、マウスで発見された2型自然リンパ球のヒトアレルギー疾患での役割が明らかにされつつあり、マウスを用いた基礎研究から得られた知見がヒト疾患の診断治療に還元されようとしている。このように、新型コロナウイルスの出現によりヒトを対象した研究の重要性が再認識され、世界の医学・生命科学研究の潮流がヒトを対象とした研究へと急激にシフトしつつある。我が国においてはヒトを対象とした研究を遂行しやすい制度と環境の整備が急務である。

in silicoでの薬剤の検索・設計技術の活用により、COVID-19に対する有効なウイルス薬が開発されるなどウイルス学や薬学の分野においても新たな発展がみられた。また、分子修飾 mRNA 技術が、新型コロナウイルス mRNA ワクチンとして2020年に実用化されたが、その技術を応用し生体内のT細胞やマクロファージに直接的に特定の遺伝子

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

を発現させ免疫細胞の性質を生体内で変更することで、がん免疫の誘導や膠原病およびアレルギー疾患を治療する技術が実用化されつつある。

新型コロナウイルスを対象とした研究の成果が様々な研究分野に大きなインパクトを与えている。

常態系口腔科学関連（形態形成）分野に関する学術研究動向 -常態系口腔科学（頭蓋顎顔面形態形成）関連分野に関する学術研究動向-形態形成の分子メカニズムに関連した力学的要因と定量化についての新たな研究展開-

井関 祥子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授）

形態形成研究は、細胞集団によって組織が3次元的に構築される過程であり、近年は、この過程、および形態形成終了後の構造を定量的に解析して、正常と異常、系統間の差などを理解する研究が導入され、研究領域の活性化につながっていると考えられる。

ここ数年でシングルセル遺伝子発現解析が盛んに行われるようになり、遺伝子発現解析による細胞の分類、や新規細胞種の同定、また、組織形成過程における組織中における細胞の刺激や発生に伴う細胞状態遷移の理解が可能となった。

頭蓋冠形成においては、骨を連結する縫合部での解析が行われ、多種類の細胞が縫合部を構成していること、頭蓋冠骨を挟む骨膜と硬膜の性質の違いなどが明らかとなり、今後縫合部における幹細胞の動態などの解析が進められることが期待される。

この解析は直接形態形成の理解に直結することはないが、理論的にはそれぞれの細胞の組織中での存在場所が確認でき、これら細胞の性質と細胞外基質の産生などを組織上にマッピングして細胞分裂の方向などを組み合わせることによって形態形成現象と関連させることが可能となるため、形態形成研究の飛躍につながることが期待される。

形態の3次元解析については、CT画像などを用いた3

次元解析が進み、定量化が進んでいる。解析方法の標準化がゆっくりではあるが、進んでいると考えられ、国際的に統一された標準化を期待される。

形態形成の重要な要素として、細胞外基質などによる組織内の機械的刺激がどのように細胞機能や細胞内シグナルに影響を与えて形態形成に効果を表すかを検討する研究がトレンドになりつつある。この組織内の機械的刺激については、創傷治癒（瘢痕形成）への臨床応用研究が行われ、皮膚組織にかかる張力が瘢痕形成に強く関連し、特定の線維芽細胞への分化および機械的刺激に關与する分子動態の結果であることも示された。創傷治癒そのものが形態形成研究に直結するわけではないが、このような研究方法を参考として、それぞれの組織の形態形成と機械的刺激および遺伝子発現の關与についての研究がさらに活発になると考えられる。

耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学とその関連分野に関する学術研究動向

大森 孝一（京都大学大学院医学研究科・教授）

令和3（2021）年度、学術研究動向調査により、大きな潮流を認めた。一つ目として、頭頸部癌治療の大変革で、2017年本邦に登場した免疫チェックポイント阻害薬抗PD-1薬 Nivolumab に続いて、抗PD-1薬 Pembrolizumab が2019年12月に保険適用になり、再発または遠隔転移を有する頭頸部癌の一次治療として使用可能となった。近年では、Nivolumab や Pembrolizumab 使用後に病状が進行（PD）した際の救済化学療法奏率が比較的高いことがわかってきており、免疫チェックポイント阻害薬の効果は、その後の救済化学療法の成績とあわせて考える必要があるという意見が出てきている。光免疫療法はセツキシマブと近赤外色素の複合体を静脈注射し、近赤外線照射で薬剤が化学反応を起こしがん細胞を破壊するもので、国際共同第3相臨床試験が進行中であるが、2020年11月に先駆け審査指定制度により本邦で世界に先駆けて保険収載された。がん遺伝子パネル検査により、がん関連遺伝子の網羅的遺伝子変異解析検査が可能となった。唾液腺癌、甲状腺癌など

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

従来、薬物療法抵抗性とされていた悪性腫瘍に対する新たな分子標的薬が保険適用となり期待されている。

二つ目として、喉頭・気管領域における進歩として、気道再建に使用できる医療機器として、ポリプロピレンとコラーゲンからなる生体内組織再生誘導型人工気管が開発された。有効性と安全性を確認するための医師主導治験が行われ、医薬品医療機器総合機構で先駆け審査指定制度の対象に指定されている。喉頭・気管再生の基礎的な研究としては、足場材料として脱細胞化組織や3Dプリンター、iPS細胞などを利用した組織再生技術が開発されている。声帯粘膜の瘢痕化抑制を目的として、線維芽細胞やマクロファージの動態をコントロールする薬剤を用いた研究が実施されている。また、DPCデータやレジストリデータなどのビッグデータを用いた研究も行われるようになり、咽頭・喉頭・気管狭窄症については後ろ向きの全国調査が行われ、更に前向きに質の担保されたデータを集積すべくレジストリ構築研究が開始され、現在全国規模で症例が集積されている。

三つ目として、中年期の難聴が認知症発症の危険因子であることが示され、難聴者における認知機能評価法の確立と補聴器装用による認知機能障害者への介入の課題があげられている。加齢性難聴は進行すると様々な程度の後迷路障害を合併し語音明瞭度の低下や雑音下での聴取能の悪化をきたす。これらの症状には、近年概念が提唱された有毛細胞と聴神経とのシナプスの消失の関与が考えられている。内耳発生については、単一細胞レベルでの網羅的遺伝子発現解析・エピジェネティック解析、組織内の位置情報を伴った質量分析により、多種の細胞を新たな定義づけをしてグループ分けすることが可能となりつつある。

四つ目として、耳鼻咽喉科領域においても人工知能(AI)を用いた研究と応用が広がりつつある。音声言語領域では音声障害の重症度診断や疾患の判別において、すでに主流となったend-to-end 1D convolutional neural network等の深層学習モデルに加え、他領域のモデルを組み合わせることでさらなる性能の向上に向け研究が進められている。また音声の他にも鼓膜画像を用いた中耳炎診断、音声認識技術を用いた発話明瞭度評価、内視鏡画像を用いた咽頭表在癌診断など応用される分野も拡大しつつある。

免疫学分野に関する学術研究動向—免疫学と他分野との融合による新たな潮流と展開—

竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科・教授)

分子生物学的手法を駆使し20世紀後半に発展した免疫学は、免疫関連分子の作用機序を明らかにすることに伴い、これら分子群の生体恒常性維持およびその異常による疾患発症との関わりも明らかにしてきた。即ち、分子・細胞レベルでの解析から遺伝子改変マウスなどを用いた個体レベルの解析にその標的が移り、さらに近年はヒトを対象とした研究にも主眼が置かれるようになってきている。このような中、近年の免疫学は、異分野の研究領域と融合することにより、ヒトも含めた個体レベルの研究が進んでいる。例えば、ライブイメージング技術を駆使した免疫細胞動態の可視化による免疫反応の実態の理解、ケミカルバイオロジー分野との融合による免疫細胞・分子の活性状態の測定、細菌学分野との融合による腸管粘膜免疫系の分子機構の理解の進展、さらにはバイオインフォマティクス研究分野との協働によるヒト疾患群の発症機序の新たな理解など、様々な分野との融合による新たな研究領域の創生が行われてきている。

このように、免疫学は、これからも異分野研究領域との融合により、個体レベルの免疫システムの理解、さらにはヒト疾患との関わりを明らかにしていくことが可能になるものと考えられる。

そこで、免疫学分野のみならずその周辺分野における研究の潮流をとらえるための活動を行った。新型コロナウイルス感染症の拡大の影響で、今年度も当初予定していた海外の学会に参加することや、国際合同ミーティングを開催することができなかったが、国内外の学会にオンラインで参加し、情報を収集した。

その結果、免疫学分野およびその周辺の研究領域では、これまでマウスを用いた研究から得られた成果を実際にヒトの疾患へ応用するため、ヒトを対象とした研究の重要性がますます高まっていることが明らかになった。ヒトを対象とした研究では、シングルセル解析によるビッグデー

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

タ取得、そのインフォマティクス解析の重要性が高まっていることが認識された。また、新型コロナウイルス感染症の国際的流行に伴い、新興感染症における生体防御システムとしての免疫学研究の重要性が再認識されていることが確認された。

薬系分析および物理化学関連分野に関する学術研究動向

濱瀬 健司(九州大学大学院薬学研究院・教授)

医歯薬学領域における「薬系分析および物理化学関連分野」を中心として、物理系薬学周辺分野における2021年度のトレンド、研究分野、研究内容、重要性の変遷などを各種学会への参加、当該領域を始めとする第一線で活躍する研究者への情報収集を通して調査した。また、分析化学と医療薬学との融合、最先端の分離分析技術などにおける国内外の最新の研究例や注目すべき研究例などを調査した。

具体的には、当該領域をカバーする国内外の学会として日本薬学会第142年会(2022年3月25日~28日、オンライン)、31st International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2021)(2021年8月29日~9月1日、京都市)に参加し、研究動向の調査を行った。薬系分析・物理系薬学としては分析化学と医療薬学の融合、分子認識基材・環境応答性基材の分離分析への利用が着目される。また、最先端の研究成果調査では分離分析科学に特化した国内外の学会として、第32回クロマトグラフィー科学会議(2021年11月25日~27日、野田市)、The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pac Chem2021)(2021年12月16日~21日、オンライン)、クロマトグラフィー次世代技術セミナー2021(CSPT2021)(2021年10月28日~29日、石垣市)に参加し、世界の最先端の研究成果、今後注目すべき研究などについて調査を行った。分離分析分野においては分離・反応解析における微小分離場の利用、新規分離モードとして π 相互作用の利用、多次元液相分離などが最先端を牽引しており、臨床分析への社会実装などがトレンドとし

て展開されていると考えられた。

若手研究者の育成、キャリアパスなどに関する実態・動向を調査するため、また将来の日本の研究活動を活性化するため、国内外の大学、研究機関などを訪問してヒアリングを行った。具体的には金沢大学、名古屋大学、富山大学、京都大学、北里大学、国立国際医療研究センター、産業技術総合研究所、マラヤ大学(マレーシア(オンライン))、マヒドン大学(タイ(オンライン))を訪問し、意見交換を行うと共に情報収集を行った。その結果、分離分析技術の進歩が医療領域のブレイクスルーにつながることで、創薬、機能性食品のデザイン、診断技術のイノベーションにつながることで強く期待された。また、若手研究者の育成についてはコロナ禍の影響が強く、特に国際学会への参加、短期留学などが困難な状況が続いており、一日も早い社会の正常化が切望された。

循環器内科学、代謝および内分泌学分野に係る学術研究動向-老化制御から紐解く循環器・代謝疾患の新たな研究展開-

南野 徹(順天堂大学大学院医学研究科・教授)

老化細胞除去(Senolysis)に関する研究がさらに活発化している。以前より加齢や疾患に伴い組織に蓄積する老化細胞が病的老化形質の発現や加齢関連疾患の発症・進展に関与することが示唆されていたが、直接老化シグナルを阻害することはがん化を促進する可能性があり、臨床応用が困難であると考えられてきた。これに対して最近複数の研究グループが、老化細胞を除去できるように設計された遺伝子改変マウスモデルを開発し、Senolysisによって早老症モデルマウスや高齢マウスの病的老化形質を改善できることが示されている。それらに加えて、様々な加齢関連疾患、すなわちアルツハイマー病やサルコペニア、変形性関節症などにおいてもその効果が確認されている。これまで老化細胞除去の戦略としては、老化細胞の抗アポトーシスシグナルの亢進を標的とした老化細胞除去薬(Senolytics)の開発が主流であったが、CAR-T細胞や老化抗原を標的とした老化細胞除去ワクチンなど免疫系の

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

制御による老化細胞除去治療の開発も行われるようになった。さらに、老化細胞では、ライソゾーム機能不全によって細胞質が酸性となることを防ぐ代謝経路が活発化しているが、その経路を遮断することで老化細胞除去に働くことも示されており、今後さらに新たな治療ストラテジーの開発が期待される。さらに、山中4因子によって老化細胞をリプログラミングすると、老化形質が改善することも示されていることから、老化細胞除去だけではなくリプログラミングによる抗老化治療の開発も期待される。これらの技術を用いたスタートアップ企業の設立が米国を中心に活発に行われており、多くの資金が投入されていることから、今後、社会実装への期待が高まっている。

医化学分野に関する学術研究動向—脂質生物学研究の新たな潮流—

横溝 岳彦(順天堂大学大学院医学研究科・教授)

脂質は生体のエネルギー源、細胞膜の主要な構成成分、ホルモン様の作用を有する脂質メディエーターなど、生体内において多彩な役割を有している重要な分子群である。一方で、疎水性が高く、遺伝子に直接コードされていないなど、タンパク質や核酸とは異なる研究手法が必要とされることから、多くの生命科学研究者にとって疎まれる研究対象でもあった。

日本の脂質生化学者は、古くから解析が困難な脂質研究に取り組み、世界をリードする研究成果をあげてきた。特に、1980~2000年の脂質メディエーター代謝に関わる酵素や受容体の分子同定、遺伝子欠損マウスの解析における日本人研究者の貢献は大きく、脂質メディエーターの生体内の役割が続々と解明された。

一方、脂質分子そのものの同定や定量解析には限られた手法しか用いることができなかったが、2010年頃から質量分析計の高感度化と、高速液体クロマトグラフィーとの組み合わせによって、多数の脂質分子を単一サンプルから定量解析する手法(リピドミクス解析)が大きな進歩を見せた。2021年の段階ではリン脂質、中性脂質、糖脂質、脂肪酸ならびに脂肪酸由来するメディエーターなど、一検体

から数千~1万以上の脂質分子種の同定が可能となっている。これまで質量分析計での測定が困難であった、ステロイド由来するホルモンの定量も、試料中のステロイドの誘導体化を行うことで可能になってきている。

一方で、脂質の局在を可視化することは長い間不可能とされてきたが、こうした研究においても威力を発揮したのは質量分析計であった。有機溶媒での洗浄が不要の凍結切片を対象とし、スライドガラスに貼り付けた臓器をピクセル化し、ピクセル単位で質量分析を行うことで、脂質のイメージングが可能になりつつある。現段階では、数10 μ m単位のピクセル単位の解像度が限界であり、組織レベルの解析が限界であるが、今後、質量分析計の感度上昇に伴ってピクセルの大きさを小さくすることが可能になれば、細胞レベル、細胞内小器官レベルで脂質の局在を可視化することが可能になると期待される。

2019-2021年の間はCOVID-19のため、多くの国内・国際学会が延期もしくはWEB開催となり、脂質研究者の間でのネットワーク形成に障害が生じたが、2022年春以降は多くの学会がリアル開催を目指して準備しており、コロナ以前の活発な研究活動が復活することが期待される。

脳神経内科学分野に関する学術研究動向—神経内科学・神経科学の新たな潮流と展開

桑原 聡(千葉大学大学院医学研究院・教授)

令和3年度の臨床神経学関連の国際学会はウェブ開催であり(米国神経学会:4月、国際末梢神経学会:6月、世界神経学会:9月)、国内学会のほとんどはウェブと会場のハイブリッドで開催された(日本神経学会:5月、神経治療学会:11月、臨床神経生理学学会:12月)。やや限られた範囲であったが、これらにおいて学術動向に関する情報を収集した。特別講演・シンポジウムは例年通りに企画されており特に米国では若手指導を行う中堅の研究者・臨床医を対象としたリーダーシップ研修・コーチングスキルングスキル研修が年々かなりの勢いで増えており、中堅が若手を指導する際のスキル向上を目的とした企画が重視されてきていると思われる。

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

学術面では責任遺伝子異常が明らかになっている遺伝性神経疾患における遺伝子・核酸治療において次々に新規治療技術が開発されてトレンドとなっている。アンチセンス核酸や RNA 干渉、一部の疾患においては欠失遺伝子をベクターを用いて直接補充することにより細胞生存に必要な蛋白量を増加させて、神経細胞死を抑制する画期的治療の方向性は国際的に飛躍的に拡大していた。デュシャン型筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸によるエクソスキッピング、遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける変異 TTR 遺伝子に対する RNA 干渉は疾患の進行を阻止することに成功しており、今後の遺伝性神経疾患研究の中核となると思われる。

また神経免疫疾患に対するサイトカイン・補体を標的とする新たな免疫調節治療の進歩も著しいものと思われた。補体は抗体介在性神経疾患における組織障害の最終エフェクターであることが認識され、補体 C5 に対するモノクローナル抗体製剤が重症筋無力症、視神経脊髄炎に対してすでに承認され、著明な臨床効果をもたらしている。IL-6 は B 細胞から自己抗体を賛成する形質芽細胞への分化を促進するため、IL-6 に対する抗体療法が開発された。このように疾患の病態カスケードに分子標的で介入する治療法開発が免疫性疾患において大きなトレンドになっている。

小児科学分野に関する学術研究動向

齋藤 伸治 (名古屋市立大学大学院医学研究科・教授)

新型コロナウイルス関係

小児科領域における学術研究動向について国内外の学会・学術集会への参加および、各分野の専門家のセミナーを通して解析、検討を行った。

我が国での 2021 年に発表された研究でも危急的新生児を対象としたエキソーム解析の陽性率は 48%に及び、さらにそのうち 49%は治療方針に直接影響する。このように、危急的な小児医療の場面において迅速なエキソーム解析は極めて重要である。既に欧米では企業により 48 時間以内に結果を返す試みも行われている。我が国におけるエキソーム解析に代表される網羅的遺伝子解析・ゲノム解析は

がんゲノムの一部のみしか臨床実装されていない。研究における有用性が明らかだけに、臨床実装への努力が重要である。

新型コロナウイルス感染症により小児医療は大きく変貌した。他の感染症の減少による医療供給の問題、発達期にある小児の心の健康問題など解決しなければならない課題は多い。しかし、全国の大学小児科教授に対する調査では、どこでも十分に変化に対応できていないことが明らかになった。新型コロナウイルス感染症を重要な機会として、これからの小児医療の持続可能性を考えていくことが重要である。

社会医学、特に法医学人類遺伝学分野および法医中毒学分野の融合に関する学術研究動向調査研究

竹下 治男 (島根大学医学部法医学講座・教授)

本年度は、前々年度および前年度からの小括およびそれを基にして、社会医学分野、特に法医学人類遺伝分野に関する学術研究動向調査として、その代表的学会である、日本 DNA 多型学会についての学術研究動向の調査研究を継続実施し、2021 年度開催された新たな本学会でのデータなどを追記し分析した。2021 年は日本 DNA 多型学会は広島で開催され、完全なオンライン学術集会として遂行された。一方日本法医学会はコロナの影響で中止となり、1 年空いたので、これまでの日本法医学会でのデータを対照にもした。本年度も、残念ながらコロナ禍の影響が続き、実際に予定していた法医中毒学分野の融合に関する取り組みへの学術研究動向予定計画を遅延させてしまっていることをお詫申し上げます。

ここ数年、陳旧性の法医学的試料からの DNA 分析に活用できるミトコンドリア多型やハイスループットな新規解析法の開発に伴い、個人識別検査などへの活用が図られている SNP に関する研究は約 1 割を切る程度での学会発表数でやや縮小している。一方、DNA 多型解析を実際に親子鑑定や個人識別などの法医学実務に活用するための統計数理科学的解析結果の解釈を適切に行われなければならないような、実際の検査・鑑定に活用できるような高い

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

効率、感度、再現性を有す方法論の改良・開発も DNA 多型の法医学実務への応用には必須であるが、これらに関する研究発表のうち、特に統計学的な研究や考察を加えた発表は、約 1 割以上程度の発表数として漸増しており、その重要性が反映されているものと考えられる。そのほか、個人識別検査では、検査試料がヒトに由来するか否かを検証する人獣鑑別技術が必須であり、流布する非ヒト種に関する DNA 配列情報の膨大な蓄積を受け、DNA 配列の相違によって種別判定をするという方法論に関する研究も昨年は微増しつつあったが、今年はそれほど増えてはいなかった。

日本 DNA 多型学会は、最初のころは、法医学者を中心として、会の運営が行われていたが、すっかりここ数年では、法医学者の数は減り、逆に医学分野にとどまらず、医学分野以外の薬学理学工学法学などなど広く生物学を網羅する分野や社会的な研究分野を持つものに進化発展してきているのがさらに顕著になっていると認識できる。

医療薬学関連分野に関する学術研究動向

-薬学領域における精神疾患・依存症治療への貢献-

新田 淳美(富山大学学術研究部薬学・和漢系 教授)

新型コロナウイルス関係

前年度に引き続いてのコロナ化で、研究現場・教育現場でもオンラインを取り入れた。その中で、オンラインでの服薬指導が、コロナ禍後も認められるようになり、電子処方箋の導入の審議が開始され、禁煙指導や睡眠障害治療などの Dx 医薬品の承認も進み、一挙に、医療系薬学分野での Dx 化が進んだ 1 年であった。一方で、病院内および地域の薬業連携も本格的にスタートし、地域連携薬局・専門医療機関連携薬局が誕生することとなり、医療系薬学の教育範囲も非常に広がり、それらに伴う研究内容も発生した。

一方で、断続的な stay home 状況が継続され、そのため、精神疾患の患者数が増加し、飲酒、喫煙の頻度も増え、加えて、ゲームやギャンブル等の嗜癖性も問題となっている。依存と嗜癖を合わせて、アディクションというようになり、特に後者については、科学的に分っていないことが多く、今後、これらの問題の解決に向けた研究をしなければ

ならない。

一方、薬物依存関係の業績としては、薬物依存を抑制する分子の 1 つである Shati/Nat81 がストレス感受性に関係していること Miyanishi et al., *Neuropsychopharmacology*, 2021) を見出した。また、禁煙治療についても、禁煙に成功しない患者が多いのは、ニコチンへの渴望があると考えられる。しかし、それぞれの患者が、どの程度の渴望状態にあるのかについて、客観的に測定する手段はない。そこで、喫煙患者の DNA を用いて、Shati/Nat81 のプロモーター配列の遺伝子修飾の変化について、検討を行った。喫煙者と非喫煙者の間に差異があれば、禁煙療法時のニコチンへの渴望への尺度となる可能性があり、今後、さらに、研究を深めたいと考えている。

以上のように、医療薬学領域の研究は、コロナ禍で、大きな転換期を迎えることになった。社会的要請に応じて、研究を進めていきたいと考えている。

臨床看護学分野に関する学術研究動向—IoT と人工知能 (AI) の活用と課題

正木 治恵(千葉大学大学院看護学研究院・教授)

第 6 期科学技術基本計画において、Society5.0 の前提となるデジタル化については、あらゆる分野で IT 化を進めていたものの、既存の業務の効率性の向上を目指す取組が中心となり、諸外国のようなデータ連携・活用による新たなビジネスモデルの創出などは十分に行えず、ICT の持つ本来の力を十分に生かし切れていなかったことが指摘されている。諸外国や日本においても、ケア実践領域では IoT の活用が進み、ケア改善に活かせることが実証されている。一方で次のような課題も明らかになっている。医療職と IT 職の専門文化・専門言語の違いの相互認識、テクノロジーの安定性や機能、使いやすさなどを考慮した機器の選択、導入前の職員への教育、機器の管理マニュアルの作成と対象者および周囲の人への説明と協力、導入に伴う業務の見直しと新しい役割の開発、さらに導入に伴う法的・倫理的課題である。これらの課題の解決につながる研究成果や蓄積されたデータを活用できる人工知能 (AI) の

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

開発が待たれるところである。

デジタル化の進展だけでは人間性を低下させ、格差や社会の分断を招きかねない。元来臨床看護領域で大事にしている生活の質(Well-being)・安寧や人とのつながりを重視した、心を汲み取り寄り添うケアを、多領域の専門家との共同によりデジタル化時代の新たなケアモデルとして開発していくことが望まれる。

血液腫瘍内科学, 発がんウイルス関連分野に関する学術研究動向-発がん機構の新たな潮流-

松岡 雅雄(熊本大学大学院生命科学研究部・教授)

血液腫瘍の治療法は大きく進歩し治療成績も著しく向上している。特にCAR-T細胞療法、Bispecific抗体などの免疫を基盤とする治療法の発展が著しい。また、造血幹細胞移植に関してもハプロ移植が広く普及して治療成績が向上している。しかし、何故、ハプロ移植が有効かという問いに明確な答えは出していない。HTLV-1による発がん機構に関してはゲノム解析が進み多くのドライバー変異が同定された。その変異が制御性Tリンパ球を増加させるように作用していることも報告された。これはウイルス遺伝子の作用を強めるように変異が蓄積されていることを示している。このようにウイルス遺伝子による作用とゲノム変異の効果が密接に関連することが明らかになりつつある。今後の治療法開発ではウイルスに対する免疫応答とその意義を明らかにして治療法へ応用することがキーポイントになると考えられその調査を進めている。

病態医化学、内科学一般関連分野に関する学術研究動向 -細胞のシグナル伝達とその異常による病態と新規治療法への応用-

的崎 尚(神戸大学大学院医学研究科・教授)

本年度の病態医化学、内科学一般の研究動向の調査においては、昨年度に引き続き、がん生物学やそれに関連する生化学、細胞生物学、免疫学などの研究の動向につき報告

する。がん細胞の周囲にはそれを取り巻く免疫細胞を中心として形成される「がん微小環境」が存在し、がん細胞はこれを能動的に制御することにより、がん細胞の生存に有利な環境を作り出すことが明らかにされつつある。特に、がん細胞を攻撃する細胞傷害性T細胞の機能を抑制する分子であるPD-1のリガンド分子PD-L1をがん細胞が高度に発現することで、がん細胞がT細胞からの免疫監視を逃れることが示され、これらの機構に着目したPD-1の阻害抗体が、がんの治療薬として有効性が確認されつつある。さらに、最近では自然免疫細胞であるマクロファージや樹状細胞とがん細胞の相互作用の重要性も注目されている。本年度の日本癌学会学術総会は、コロナ禍の影響により現地とWEBとのハイブリッド開催で行われたが、やはり注目のPD-1抗体など免疫チェックポイント阻害剤の基礎・臨床に関するシンポジウムや演題、さらには、腫瘍免疫療法である「CAR-T療法」に関するセッションなども多く組まれていた。特に、様々なタイプの腫瘍毎でのがん免疫療法の応用に関する最先端の取り組みを報告する演題が多く見られた。現在、施行されているがんゲノム医療から得られる情報を、新たながん免疫療法にどのように活かすかを討議するセッションなども注目された。WEB開催で行われた日本癌学会と米国癌学会の合同会議においても、がん幹細胞、がんゲノム医療、がん免疫に関する新規の基礎・臨床研究の最前線が討議され、これらの研究領域の一層の進展が感じられた。このように、国際的に益々注目されているがん研究のさらなる拡大が改めて感じられた。

生理学関連分野に関する学術研究動向 -膜タンパク質分子構造の解明からの新展開-

岡村 康司(大阪大学大学院医学系研究科・教授)

創薬上の重要な対象であるイオンチャネルや受容体を始めとする膜機能素子は、分子構造について深い理解がされる一方、個体機能や病態の理解に繋げるための戦略が模索されている。分子構造に関する最新の動向および、臓器の仕組みや病態の理解に繋げる戦略について展望を探った。昨年度同様コロナ禍で参加できる学会数は限られたも

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

のオンライン開催の学会に積極的に参加して動向を調査するとともに、学術雑誌からの調査を実施した。新たな展開として、AI をベースとした立体構造予測計算手法が大きく発展し (AlphaFold など)、構造が実験的に解かれていないヒトのタンパク質の構造予測データベースが作られた。低温電子顕微鏡の単粒子解析についても AI をベースとした技術の向上により、強制発現系での構造だけでなく、組織中のネイティブなタンパク質の構造が明らかになったり、電子線トモグラフィと組み合わせ組織中での分子の集積分布状態 (中枢神経回路の興奮性シナプスと抑制性シナプスの受容体の分布など) を高分解能で解析する研究が発表された。更に、組織中のタンパク質に結合する新規の副サブユニットや脂質分子が構造複合体の一部として明確になる例も増えており、従来の膜タンパク質分子単独の情報から、細胞機能に連関する情報が得られる方向へと研究が進展している。膜タンパク質分子から臓器レベルへの理解という観点では、網羅的に、シングルセル RNA 解析とパッチクランプ計測と形態トレースの3つを組み合わせマウスの中枢神経系の介在ニューロンの網羅的分類を行ったデータベース構築の解析、てんかん患者由来の脳組織や、iPS 細胞を用いてラットにヒト由来ニューロンによる神経回路をキメラとして動物個体レベルで研究するモデルなどの新展開が見られた。また昨年度に引き続き過去30年間に Nature 誌に発表された論文計 601 編を対象に分析したところ、30年前には研究手法が電気生理のみの論文が7割以上を占めていたが、最近では複数の研究手法を用いた論文が圧倒的に多く、マルチディシプリナリーな研究へ推移した状況が明確となった。国別では欧米が相変わらず多くの論文を発表している一方、日本からの発表数が低下傾向にあり、ここ10年の中国の躍進が明確である。

生殖再生医学分野に関する学術研究動向

小川 毅彦 (横浜市立大学大学院医学研究科・教授)

生殖細胞研究における最も注目すべき最近の研究成果は、ES/iPS 細胞から生殖細胞への分化誘導の成功である (Hayashi K. et al., Cell 2011, Nakaki F. et al., Natu-

re 2013, Ishikura Y, et al., Cell Stem Cell 2021)。さらに昨年度には、生殖細胞のみならず、生殖腺 (卵巣) の体細胞も ES/iPS 細胞から誘導し、それらから凝集塊を作って卵巣オルガノイドを作り、その中で卵産生、さらには顕微授精して産仔という過程がすべて *in vitro* において達成された (Yoshino T. et al., Science 2021)。これらの成果は、現在はマウスでの研究が行われているだけであるが、ヒト iPS 細胞での研究に発展し、数年単位で劇的に進展する可能性を秘めている。驚異的なのは、これらの研究成果のほとんどが日本人研究者らによってなされていることである。

日本の研究者の論文数が減少しており、海外との比較においてもその低下が顕著であると言われている。しかし、上述したような生殖細胞に関する専門研究領域においては、日本人研究者の活躍は目覚ましく、世界をリードしているというのが現状である。よって、生殖学、発生学、再生医学といった関連領域における近年の日本人研究者の貢献は非常に大きく、論文数も海外との比較の上で減少してはいないだろうと私は期待していた。今回、Web of Science Core Collection database から Developmental Biology と Reproductive Biology 領域の論文数を過去20年間において検索してみたところ、私の期待は裏切られていることが判明した。驚異的なのは、中国からの論文数の急上昇である。それに対し、米国を含めヨーロッパの国々からの論文数は漸減している。日本からの論文の減少は目立つが、イギリスやドイツもほぼ同じように減少している。これらのデータを無視したり、否定したりするものではないが、そもそも論文数が実際の研究実績・研究力をどれほど正確に反映しているかは大いに疑問のあるところである。科学技術の発展には、それを正しく評価できる目利きの存在が欠かせない。論文数やインパクトファクターに頼った評価法から脱却し、より正確な研究成果の評価法の開発が重要であると考えられる。一方で、例えば AI を活用して、研究業績や研究者の評価がより正確に実態に即してなされるようになると、それが正確であればあるほど、評価される研究者には辛いものでもあると思う。研究者の独自性、研究対象や方法・目的の自由が、現在よりもさらに制約される社会になりそうで不安でもある。

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

人体病理学・腫瘍生物学分野に関する学術研究動向 -病理組織検体等臨床試料のオミックス解析と人工 知能(AI)による、がんの本態解明ならびにゲノム医 療開発-

金井 弥栄(慶應義塾大学医学部・教授)

近年、ゲノム等オミックス解析技術を病理組織検体等臨床試料に適用して、がんの本態解明・バイオマーカー開発・創薬標的の同定を目指す、データ駆動型研究が隆盛を見ている。クリニカルシーケンスにより得られる情報量は加速度的に増加しているため、蓄積したビッグデータの研究利用を推進すべきである。これらの諸点を勘案し、人体病理学・腫瘍生物学分野に関する動向調査を行なった。

国際学会・国際コンソーシアム会議等はweb開催となり、若手研究者らにとって実践的なプレゼンテーション技術の向上の機会が得にくくなった。感染収束が見られた場合、遅滞なく国際交流支援を強化することが望まれる。国際的ながん研究動向として免疫腫瘍学の展開が最大のトピックとなっているが、他方で免疫チェックポイント治療の限界も明らかになってきた。国内学会等で、ゲノム情報を反映して諸臓器がんの組織型分類を再構築し、病理形態像からゲノム情報を推定する、ゲノム病理診断学の流れが着実に緒に着いたことが認識できた。

本研究担当者が主体的に策定した『日本病理学会ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程』は、ヒト試料を用いてゲノム研究を行うためのバイオバンクを我が国で構築するためのゴールデンスターダートとなっている。本年度は自らバンキングした研究用の病理組織検体の抜き取り調査として、トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボローム解析を行い、この規程の実用性を証明した。さらに、第2回の分子病理専門医試験が2021年12月に実施され、病理専門医の20%以上が分子病理専門医資格を取得したことになる。病理専門医が診療におけるゲノム情報活用の重要性に急速に開眼したことは、極めて喜ばしい。分子病理専門医が、今後エキスパートパネルを主導してがんゲノム医療に貢献するとともに、診療機関併設型バイオバンク

の充実ならびにゲノム研究の推進に貢献していくことが期待できる。

口腔科学関連分野に関する学術研究動向—生命科学 にパラダイムシフトをもたらしつつある研究潮流の 硬組織生物学、口腔科学への浸透の現状と将来展望 久保田 聡(岡山大学学術研究院医歯薬学域・教授)

新型コロナウイルス関係

医学生命科学における学術研究の動向を採った前年度の調査・分析では、老化、イメージングと相分離がキーワードとして抽出された。そこで本年度はこれらの注目度を前年度と比較し、当該研究潮流の動向を追った。その結果、これら3つは2021年においても複数のセッションで取り上げられており安定して研究者を引きつけていた。中でも老化関連セッションが減少し、イメージング関連が横ばいであるのに対し、相分離関連が増加している点が目立ち、医学生命科学における新たな展開を予感させる。また昨年度同様、歯科基礎医学会では10のキーワードが抽出されたが、そこに上記3キーワードは含まれない。しかし老化、イメージング関連演題は其々6題、9題あり両トピックスは新潮流としてはピークアウトを迎えたようである。一方昨年度無視されていた相分離も2021年はシンポジウムで取り上げられた。また口腔科学で重要性が広く認められつつある研究の中では、COVID-19が複数のセッションで取り上げられ、口腔科学で重点的に取り扱うべき研究対象として認識されたようである。その一方で、新たな研究領域の開拓に向けて研究者を刺激するような講演の企画が目立った。極限環境生物と地球外生命体に関する特別講演がその一例である。

さらに注目する「相分離」研究が浸透する速度を推定する目的で、関連研究出版論文数を経年的に比較した。対照雑誌は昨年調査対象としたもののうち、参考までに分析対象に含めた2雑誌を除外し5誌とし、2019-2021年間の変動を比較解析した。その結果関連論文数は、Cell誌、PNAS誌、Sci Rep誌ではいずれも2020年にピークを迎え、医学生命科学では重要な研究分野として定着している。ところ

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

が JDR 誌、AOB 誌にはこの3年間でひとつも論文がなく、浸透度も浸透速度もゼロと言わざるを得ない。口腔科学研究の水準を担保し、新たな研究分野を開拓して行くためには、「相分離」研究の浸透を推進する積極的な方策が必要と思われる。

そして口腔科学研究にブレイクスルーをもたらす必要性を現場の研究者も痛感していることが、歯科基礎医学会での分野外から発表状況の分析で明らかになった。とりわけ特別講演には、分野外のインパクトの強い研究で参加者を活性化しようとする強い意志が現れていた。今後もこのような試みが必要であろう。

産婦人科分野に関する学術研究動向～～少子化問題に貢献する生殖医学の展望

杉浦 真弓(名古屋市立大学大学院医学研究科・教授)

1990年にデュシェンネ型筋ジストロフィーを予防する目的で報告された着床前診断 preimplantation genetic diagnosis (PGD)は、高齢不育症、不妊症の染色体異数性に対する着床前スクリーニング PGS が始まって以来、爆発的に広がった。PGS は増加の一途をたどり、対照のない論文が、あたかも出産率を改善するかのようなメッセージを添えて報告された。2007年に不妊症を対照とした RCT が初めて N Engl J Med に発表され、PGS が出産率をむしろ低下させることが示された。この理由は、割球採取による妊娠率低下、診断エラー、モザイクによることが後に明らかになった。2011年には欧州生殖医学会、米国生殖医学会が PGS を臨床的に実施しないように勧告し、一時的に PGS 症例数が減少に転じた。その後、胚盤胞の栄養外胚葉細胞生検を用いると妊娠率低下をきたさないこと、マイクロアレイ、次世代シーケンサーを用いる新たな診断技術が発表され、PGD は、遺伝性疾患を予防する preimplantation testing for monogenic disease (PGT-M)、染色体構造異常を調べて流産を予防する PGT-SR、異数性を調べて流産を予防する PGT-A と目的によって名称を変え、網羅的を意味する PGS という用語を使用しなくなった。PGS が報告されて約20年を経てようやく比較試験がいくつか発表され、新たな

技術を用いても患者あたりの出産率改善に貢献できないことが明らかになってきた。2021年欧州生殖医学会 ESHRE PGT コンソーシアムでは、2018年までの database をまとめ、PGT 症例が減少し、PGT-A に対して PGT-M の割合が有意となったことが示された。

一方、特定の疾患ではなく、全エクソームを用いた着床前保因者検査 preconception expanded carrier test (PCT) が報告された。疾患を持たない個人が、何らかの遺伝性疾患の保因者である頻度は1/100であり、疾患の発症を予防する新たな PGT である。

近年、国際バイオバンクを用いたゲノムワイド関連解析は症例数が巨大となり、多数の病的 variants を用いた病気予測が行われるようになった。IQ を予測する Polygenic Score for Intelligence や心血管系疾患、炎症性腸疾患、乳がんの予測が報告され、リスク低減のための受精卵選択、リスクを除外するための受精卵選択の計算式と統合失調症、クローン病のシミュレーションが報告された。これらを PGT に応用する designer babies が現実に近いっており、本邦でも倫理的議論を早急に行う必要を感じた。

外科学一般および小児外科学分野に関する学術研究動向-移植外科と再生医学の境界領域における新たな潮流と展開-

谷口 英樹(東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野・教授)

本調査研究では、外科学一般および小児外科学領域における重要課題である「移植医療」に関する世界的な研究開発に関する動向調査を実施している。特に、将来的に移植医療を大きく発展させる可能性が示唆されている、ES細胞やiPS細胞等の多能性幹細胞を用いた移植用の「ヒト臓器の創出を目指した研究」について、公表論文等の客観データを基盤とした研究動向のトレンド分析を試みた。調査の方法は、実際の国際的な研究に携わる東京大学大学院新領域創成科学研究科大学院生を調査員として雇用し、公的データベース:PubMedに登録された最新論文に関する客観データを基盤とした研究動向のトレンド分析を実施した。

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

その結果、再生医学領域の論文報告数は、世界的に増加傾向を示すことが確認され、再生医学領域の研究においては「移植」「バイオエンジニアリング」「疾患モデル」に関連する論文が高い増加傾向にあることが明らかとなった(分析結果)。また、再生医学研究にけるオルガノイドを用いた研究の動向を解析した。その結果、再生医学を指向したオルガノイド研究においては、肝臓・脳領域の研究が活発であることが明らかとなった。再生医学領域におけるオルガノイド研究は、論文の絶対数は少数であるものの、2015年以降、急激な増加傾向を示すことが明らかとなった。これらの結果は、ヒト臓器創出研究を目指したオルガノイド研究の重要性を示しており、素早い研究支援を強化する必要があると考える。

また、近年の研究動向を深掘りするため、2007年以降、目覚ましい論文報告が行われているiPS細胞研究について、再生医学領域の研究における活用について解析した。その結果、ヒトiPS細胞を対象とする研究報告は安定的に増加していることが確認された。ヒトiPS細胞を用いた研究の医療応用の状況を調査するため、再生医療研究においてiPS細胞を用いた研究に関する論文報告数を解析したところ、多少のバラツキはあるものの増加傾向にあることが明らかとなり、iPS細胞の移植医療への応用が進みつつある状況が確認された。我が国の世界的な競争優位性を維持するためには、本研究領域への緊急的支援が必須であることが明らかである。論文発表の絶対数はまだ少ないことから、研究開発トレンドは現時点においては初期フェーズにあることが推測される。したがって、本研究領域における緊急的支援を実施することにより、実効性の高い研究動向の政策的な方向付けが実現化できると思われる。

代謝の基礎と臨床：オートファジーと糖尿病に関する学術研究動向

綿田 裕孝(順天堂大学大学院医学研究科・教授)

3) 糖尿病に関する一般的な学術動向

相変わらず、COVID-19パンデミックが続くオンラインでの学術集会は開催されないことが多く、オンラインでの学会

が継続している。参加者はオンラインでの会議に慣れてきた。ただ、研究者間の交流の機会は圧倒的に減った。そのため、論文からの情報、学会発表情報以外の情報入手は極めて困難であり、とくに海外からの情報入手は困難になっている。この状況は、日本の研究の低迷を招くと考えられる。今後はなるべく早く、研究者が海外へ渡航し、直接研究者と会話する機会を持てることが望まれる。

2021年はインスリン発見100周年の記念すべき年にあたり、アメリカ糖尿病学会でも日本糖尿病学会でもこれにちなんだシンポジウムが開催され、今改めて、「糖尿病がどういう病気であるか?」という問いかけが行われた。SGLT2阻害薬というインスリン作用に依存せず高血糖を改善する薬剤により、糖尿病の病態や合併症の多くが改善するという事実があるなかで、糖尿病の病態の本体であるインスリン作用不足に介入する意味は何であるのか、その病態に対する介入が糖尿病の予後を最も改善させる方法であるのかに関して考えるセッション構成となり、糖尿病学を再考する良い機会であった。

そのような中、下記に示す研究は本分野のトピックスと考えられた。

- ・1型糖尿病の根治治療としてiPS細胞から膵島を作成し移植する方法が考えられる。iPSから膵島を作成すること自体は今や、問題はないが、実際の臨床に用いる場合に必要な膵島量を確保すること、有効な免疫抑制法の確立が必要とされている。

- ・糖尿病を改善する食事方法として空腹時間を長くする方法が提唱され、このメカニズム、効果的な方法の確立に関する研究が進んでいる。

- ・糖尿病診療において、糖尿病に特異的な血管合併症の発症、進展を抑制するとともに、併存症の発症、進展予防の重要性が強調され、特にHFpEF、NAFLDに関してはそれぞれ、循環器、肝疾患であるが、糖尿病が大きなリスク因子であるため、これらの疾患の制御法に関してさまざまなdiscussionが展開されている。

4) オートファジーと糖尿病に関する学術研究動向

2型糖尿病の膵β細胞では、オートファジーフラックスの低下が起こっていることを示唆するデータが蓄積されてきているが、実際にどの過程でオートファジーフラックス

令和3年度学術研究動向等に関する調査研究 報告概要(医歯薬学専門調査班)

の低下が起きているかに関して、さまざまな検討が行われ、リソゾーム障害が共通して認められることを示唆するデータが蓄積されている。このような背景をもとに、膵β細胞のリソゾーム障害の詳細な特徴を解明すること、さらには、ヒトの膵島を用いてリソゾーム障害を改善させ、糖尿病で低下した膵β細胞機能を回復させる薬剤の開発が進んでいる。

また、一般的なオートファジーの研究として、マクロオートファジーの調節機構に留まらず、シャペロン介在性オートファジー機構やマイクロオートファジーの分子機構が明らかにされ、さらには基質特異的オートファージである mitophagy や ER phagy のメカニズムが改善されつつある。これらの機構が各細胞や臓器で必ずしも同一でない可能性もあり、糖尿病関連臓器でのこれらの機構と細胞恒常性に関する検討も今後必要と考えられる。