

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:田中 真二

所属・職:東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 主任研究員

調査研究題目: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—腫瘍外科学分野におけるゲノム研究の新たな潮流と展開—

キーワード:ゲノム医療、liquid biopsy、レトロエレメント、マイクロバイオーーム

ゲノム解析技術の急速な発展に伴い、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が進み、がんゲノム医療へ臨床応用されている。本邦では、累計4万人以上のがん遺伝子パネル検査が行われ、国立がん研究センターC-CAT データベースに集積されている。C-CAT では独自の知識データベース CKDB を配備し、変異遺伝子群の意義付けに加えて 適合した国内臨床試験を探索し調査結果として提供されている。その結果、41.7%の症例で遺伝子変異に適合した薬剤が推奨されたが、実際に投薬された症例は 7.8%に留まっている。薬剤適用を促進するシステムの開発や、オンライン診療による臨床試験など抜本的な対策が必要である。さらに 世界最大規模の liquid biopsy 解析が本邦より報告され、術後再発リスクを予測できる可能性が示されており、個別化医療への応用が期待されている。分子標的治療・免疫療法後の conversion surgery 等も進められており、分子サブタイプによる precision medicine への展開について、今後の動向を注視すべきである。

全ゲノムシーケンス解析によって、ヒトゲノムの 40%以上はレトロウイルスに由来する配列(レトロエレメント)で占められることが明らかとなった。腫瘍におけるレトロエレメント異常が見出され、腫瘍免疫やドライバー遺伝子再編成との関連が報告されている。一方、レトロエレメントによる多能性維持や感染症制御など重要な生物学的意義についても報告が相次いでおり、進化過程におけるポジティブな役割の解明が期待される。このようなゲノム解析技術は、がんゲノム医療へと臨床応用されただけではなく、メタゲノム解析として腸内細菌を含むマイクロバイオーームの新たな研究分野を切り拓いており、がん免疫療法、臓器間ネットワーク、セノリティクスなど多面的な学術振興方策の重要性がますます高まっている。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:大場 雄介

所属・職:北海道大学大学院医学研究院・教授

区分:医歯薬学専門調査班 主任研究員

調査研究題目:医歯薬学分野に関する学術研究動向及び学術振興方策-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-

キーワード:新型コロナウイルス、学際研究、科研費種目、URA

R2 年度および R3 年度の調査研究では、いわゆるコロナ禍を経験したことで、医学研究者自らの学問に対する意識がどのように変容したかについて分析を行った。その結果、「人文社会科学系の研究者との連携を通じて自らの研究価値を高めたい」という意識や「チームサイエンス(TS)に対する関心」が有意に向上していることが判明した。さらに「世界的研究成果の創出」をめざす研究者ほど、その傾向が強くなっていることも明らかとなった。そこで今年度は、科研費助成事業データベースの公開情報をもとに、医学研究者が実際に人文社会科学系の研究者との連携や TS をどの程度実現させているかについて分析した。新型コロナ感染症発生後(2021 年・2022 年)とその直前(2019 年・2020 年)の採択題目のうち「学際研究」「異分野融合研究」「異分野連携研究」「文理融合研究」「文理連携研究」のキーワードでヒットしたものに着目し、採択件数、チーム構成(ここでは、研究代表者と研究分担者の所属部局の構成)等について分析を行った。

その結果、2019 年～2022 年の採択件数は、188、145、100、49 件と年々減少している一方、新型コロナ感染症発生「前」の TS は全体の 55.6%であったが、「後」では 62.4%と増加していた。TS のうち、他部局の研究分担者を含む割合は、「前」では 50.0%であったのに対し「後」では 55.9%と 1 割程度増加していた。このうち、医学系部局の研究者を含む学際研究は、「前」では合計 24 件(全体の 7.2%)であったのに対し、「後」では合計 15 件(10.1%)と 3 割程度増加していた。人社系研究者との学際研究については、審査区分 G、H、I で採択された課題が占める割合は、「前」が 20.7%、「後」が 24.2%、さらにこの中で TS の占める割合も「前」から「後」で 43.5%から 50.0%へと増加していることが判明した。この中で「後」に採択されたもののうち、人社系との TS は挑戦的研究(萌芽)の 1 件にとどまったが、今後、対面での研究打ち合わせがよりしやすい環境に変わっていくことで、増加していくことも考えられる。詳細は、長期的な分析が必要となる。

人社系との連携や TS をより多く実現するため、研究者は自身の学術的探求を進める一方で、支援職である URA は、TS のマネジメントや出口戦略を探索する能力を身につける必要がある。BioJapan2022 への 59 ものアカデミアの出席は、その端緒と言えるであろう。研究者と URA の連携を有機的なものとする中で、我が国の基礎科学が世界を牽引していくものになると考えられる。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:大石 由美子

所属・職:日本医科大学大学院医学研究科・大学院教授

区分:医歯薬学専門調査班 主任研究員

調査研究題目:「医歯薬学分野に関する学術研究動向及び学術振興方策」-免疫代謝研究
および再生医療の新たな展開-

キーワード:免疫学、代謝学、バイオインフォマティクス

近年、生活習慣病をはじめとした加齢関連疾患を紐解くキーワードとして、慢性炎症が注目されている。一方、免疫学の領域では、種々の免疫細胞機能が細胞代謝の変動によって調節されることが明らかになった。このように、従来、異なる学問領域として研究されてきた代謝学と免疫学は、密接に連携していることが明らかとなり、最近では新しい学問領域「免疫代謝 (immunometabolism)」として世界的な潮流となっている。さらに、免疫代謝は、加齢関連疾患の発症のみならず、傷害を受けた組織の再生・修復プロセスを制御することも明らかとなり、再生医療の新たな標的となる可能性も指摘されている。そこで当該年度においては、免疫代謝研究および再生研究領域におけるトレンドや最新の研究例を調査した。また、当該領域において、第一線で活躍する国内外の研究者からの情報収集を行った。

糖・脂質(脂肪酸・ステロール)・アミノ酸をはじめとした代謝物が、T リンパ球やマクロファージをはじめとした免疫細胞の機能を調節するメカニズムの解明や、代謝物センサー分子の同定が進んでいることが明らかとなった。さらに、免疫代謝による細胞機能の調節の異常や破綻は、組織の傷害応答の変調をもたらし、肥満・糖尿病をはじめとした生活習慣病、サルコペニア・フレイルなどの加齢関連疾患のみならず、癌の発症/進展、神経変性疾患などの病態にも関連していることが、複数の研究から証明された。

本研究領域では、近年、シングルセルトランスクリプトーム解析をはじめとした大規模データを用いた解析が頻繁に用いられるようになった。わが国では諸外国に比し、インフォマティクス解析を実践できる研究者が絶対的に不足しているほか、各大学や研究機関における共同利用体制が十分とはいえない。今後の本領域を含む医歯薬学領域の研究振興には、コアファシリティシステムの充実、バイオインフォマティクスの育成など、個々の研究者が最新のバイオインフォマティクス技術を利用して研究を展開できる環境の整備が重要と考えられた。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:青木 洋子

所属・職:東北大学大学院医学系研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 主任研究員

調査研究題目:医歯薬学分野に関する学術研究動向及び学術振興方策ー小児医学とその関連分野における疾患病態解析における新たな潮流と展開ー

キーワード:ヒト発生、シグナル伝達、ゲノム

近年、ゲノム解析研究の飛躍的な進歩に伴い、体細胞、生殖細胞系列、あるいはモザイクにおけるゲノムの変化が同定されるようになってきた。2010年に次世代シーケンサーを用いて初めての単一遺伝病の原因遺伝子が同定されて以来、全エクソーム解析が解析プラットフォームとして使われてきたが、最近はがんや希少性疾患に全ゲノム解析が導入されるようになってきた。次世代シーケンサーから排出される生データを解析するプラットフォームや、バリエントの解釈に用いられる正常人/疾患のバリエントデータベース、バリエントの機能を予測する *in silico* 解析ツールについても開発が進んできた。疾患ゲノム解析研究の進展には、罹患者の臨床診断を行う臨床医、分子遺伝学的研究を行う研究者やバイオインフォマティクス研究者などを含めた共同研究が必須と考えられる。

ゲノム解析研究が発展する一方で、同定されたバリエントの解釈や、原因となる分子の生体内の役割を明らかにするための基礎研究はまだ十分とは言えない。近年はタンパク質構造計算ツール(AlphaFold2など)によりタンパク質の構造と機能の推定が可能になってきているが、病的なバリエントを持つ変異タンパク質の機能の解明には、*in silico* の解析だけでなく、*in vitro* での解析や細胞培養・モデル生物を用いた分子生物学的研究が必要になる。さらに小児の疾患の特性としてヒト発生のメカニズムは細胞内シグナル伝達や転写ネットワーク、クロマチンリモデリングなど様々な生物学的なパスウェイの変化が原因となる。全エクソーム解析による疾患原因同定率が約40~50%と上昇してきているが、今後はまだ原因が同定されていない疾患の新規原因検索と共に、その病態を明らかにするためのタンパク質の機能解明、原因遺伝子の発現やエピゲノム修飾、モデル生物における病態解析など疾患研究と基礎研究との融合が重要であると考えられる。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:中島 裕史

所属・職:千葉大学大学院医学研究院・教授

区分:医歯薬学専門調査班 主任研究員

調査研究題目:医歯薬学分野に関する学術研究動向及び学術振興方策—基礎と臨床の相互理解による新たな潮流と展開

キーワード:若手研究者支援、ヒト免疫学、新型コロナウイルス、新たな研究分野・トレンド

免疫学は遺伝子改変マウス技術とフローサイトメーターをはじめとする解析技術の進歩によりこの30年で大きく進歩した。アレルギー疾患や自己免疫疾患の免疫学的病態もマウスモデルを用いた解析によりその理解が進み、サイトカインを標的とした抗体医薬として臨床の場に還元されている。マウスモデルを用いた基礎研究は各種免疫疾患の病態解明に大きく貢献したが、一方で、ヒト免疫疾患にみられる、誘因、重症度、治療反応性などの広範な多様性に関する理解は進んでいない。多様性の一部は、遺伝的背景と環境要因に起因する炎症のエンドタイプによると推察されるが、その理解は未だ不十分である。そのため、免疫疾患の治療では病名と重症度など最小限の表現型に基づく“one-size-fits-all approach”がとられてきた。エンドタイプに関する免疫学的情報と分子標的治療の臨床情報を総合解析し、バイオマーカーを用いたエンドタイプごとの治療戦略“precision medicine”への進化を目指しているがまだ道半ばである。

ヒト免疫学に関しても全ゲノムシーケンスの技術改革により単一遺伝子疾患を中心に大きな進歩を遂げている。新型コロナウイルス感染症は人類に大きな試練を課したが、人類は1年足らずで mRNA 型ワクチンを開発し、その被害を最小限に留めた。さらに科学者は人類が初めて遭遇するウイルスに対する免疫応答、mRNA 型ワクチンに対する免疫応答の解析を通じて、ヒト免疫学の理解を深めた。さらにシングルセル解析や Visium、Xenium を始めとする空間トランスクリプトーム解析を含む解析技術の進歩は、細胞間相互作用や疾患特異的な免疫病態の解析を可能にし、ヒト免疫学の理解に大きく貢献した。今後もマルチオミクス技術や人工知能を用いた解析により、マウスモデルで得られた基礎的知見とヒト疾患に関する臨床的知見が相補的に機能し、病態の理解が更に深化することが期待される。ヒト免疫学研究では欧米諸国に遅れをとった本邦だが、基礎免疫研究の基盤やマルチオミクス技術を活かし、ヒト免疫学研究においても存在感を増しており、今後の動向を注視すべきである。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名: 桑原 聡

所属・職: 千葉大学大学院医学研究院・教授

区分: 医歯薬学専門調査班 専門研究員

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

キーワード: 神経免疫疾患、補体標的治療、遺伝性神経疾患、核酸医薬、遺伝子治療、若手研究者養成

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核酸医薬・遺伝子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。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、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、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。

令和4年度(2022年度)の臨床神経学・神経科学関連の国際学会は全てウェブ開催であり(米国神経学会:4月、国際末梢神経学会:7月、世界神経学会:10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、臨床神経生理学会:12月)。限られた範囲であったが、これらにおいて可能な限り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・コーチングスキル研修が年々増加しており、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4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名: 齋藤 伸治

所属・職: 名古屋市立大学大学院医学研究科・教授

区分: 医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: 小児科分野に関する学術研究動向ー小児科学と遺伝学を中心とした基礎科学との境界領域における新たな展開ー

キーワード: 網羅的遺伝子解析、バイオインフォマティクス、オンライン会議

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。

網羅的遺伝子解析の発展によりエキソーム解析に代表される解析は小児医療においても基盤的な技術として定着している。しかし、解析技術は日々進歩し、網羅的遺伝子解析はゲノム解析からロングリード解析へと移行している。更に、マルチオミクス解析が加わり、ゲノム解析のみならず、メチローム、トランスクリプトーム、プロテオーム解析の融合が行われている。これらの解釈のためには、これまで以上にバイオインフォマティクスの理解が必要であり、小児医療においてもバイオインフォマティクス教育の位置づけが重要である。また、遺伝性疾患に対するアンチセンス核酸療法や遺伝子治療の技術は急速に進んでおり、既に実際に臨床に使用されるようになった。遺伝性疾患はもはや治療可能性を考えなければならない疾患である。そのために、これまで以上に適切な診断システムの構築が望まれる。

2022年度には新型コロナウイルス感染症によりオンライン形式であった学会・学術集会が現地開催に戻りつつある。3年ぶりに直接、国内外の学会に参加する機会が増えた。コロナ禍でのオンライン学会と直接参加を比較することで、それぞれのメリット、デメリットが整理できたことは収穫であったと思われる。今後は、これらの使い分けが重要であり、コロナ禍で図らずもオンラインの環境が進んだことを学術研究に活かしていくことが必要であると考え。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:竹下 治男

所属・職:島根大学医学部法医学講座・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

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

キーワード:社会医学、法医学人類遺伝学分野、日本 DNA 多型学会、法医学会

本年度は、最終年度に当たり、これまでの傾向などを参考にして、総合的な評価を行うものとし、社会医学分野、特に法医学人類遺伝学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、2022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。加えて法医学中毒学分野の融合に関する取り組み状況なども調べた。ここ数年、演題内容は極めて多彩多様性を呈すようになり、様々な分野からの発表が増えている。次世代シーケンサーに関する演題発表が増えており、関連の特別講演などもされていたことが特徴にあげられる。DNA 多型解析を実際に親子鑑定や個人個体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、実際の検査や鑑定に活用できるような高い効率、感度、再現性および簡便性を有す方法論の改良・開発も DNA 多型の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、この数年顕著に漸増しており、その重要性が反映されているものと考えられる。本学会では、優秀な発表に優秀研究賞および若手研究賞が設けられており、上記動向が、賞への影響にも及ぼしていることが言われているが、本年度は、遺伝的多様性や進化学的解析のような、実務に偏らない生命の本質に迫る演題の受賞も多くなっている傾向があり、演題発表内容の多様性がここにも認められていた。今回まで、法医学中毒学分野の融合に関連する演題などは認められなかったが、今回の調査から、今後はさらに中毒代謝遺伝子など環境問題へのアプローチや複合的解析などを行った幅広い多様性のある研究内容も期待されると思料される。社会医学、特に法医学人類遺伝学分野は今後医歯薬学分野にとどまらず、理学工学法学などなど幅広く生物学を網羅する分野や社会複合的な研究分野を持つものに進化発展していく学問分野であろうと考えられる。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:新田 淳美

所属・職:国立大学法人富山大学薬学部薬学・和漢系・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:医療薬学関連分野に関する学術研究動向—薬学領域研究における精神疾患・依存症治療への貢献—

キーワード:医療系薬学、臨床薬学、covid-19、教育手法、薬物乱用、精神疾患

前年度に引き続き、コロナ禍の中で、教育・研究活動を行った。令和4年度は、マイナンバーカードが保険医療に活用されるようになり、令和5年1月に開始された電子処方箋が運用されるようになった。今まで、処方箋を紙媒体で受け取ることによって、調剤が開始され、顔と顔をあわせて服薬指導し、患者さんから身体症状や検査値も聞き取りを行い、医師に対しては、電話で疑義照会をするという、一連の業務について、大きく変化する未来が見えるようになってきたといっても過言ではない。また、電子処方箋とマイナンバーカードを活用することで、当該患者が、どの医療機関から、どのような医薬品を処方されているか、限られた範囲であるが検査値なども情報共有できるシステムが構築された。これらのことから、医療において、何十年にも渡ってなされてきた事柄に対して、大きな変革点となったと振り返られるであろう。疑義照会は、システムの中で一定の基準までは、可能となり、服薬指導もオンラインでなされることが普通となり、加えて、調剤マシーンも完備されてくると、医療薬学分野での教育内容も大きく変わることが予想される。これらのEx化によって、薬剤師の医療での立ち位置がどのように変化するかを注視する必要がある。

精神疾患の発症メカニズムの研究については、以下の研究成果を得た。

私たちが見出した新規精神疾患関連因子である Shati/Nat8l がマウス海馬で加齢とともに減少していることを見出した。そのマウスにアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、Shati/Nat8l を増加させると加齢による記憶・認知機能障害が回復した。Shati/Nat8l が老化による記憶・認知障害のkey分子であることを明らかとした。

大麻中に含まれ、幻覚を引き起こすと考えられている成分であるテトラヒドロカンナビノールの受容体のうち脳に存在するカンナビノイド受容体1のアゴニストを投与したマウスでは、場所嗜好性や不安作用の増強が観察される。それらに加えて、我々は、脳波に異常があり、睡眠障害を起していることを見出した。大麻乱用が睡眠へ影響を与えることを明らかにした。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:正木 治恵

所属・職:千葉大学大学院看護学研究院・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:臨床看護学分野に関する学術研究動向ー介護ロボットの活用と課題

キーワード:介護ロボット、ヘルスケア×テクノロジー、AI/DX を活用したケアシステム

2020年WHO(世界保健機関)はデジタルヘルスに関するグローバル戦略としてすべての人に健康を実現するためのロードマップを示し、世界レベルで社会課題解決型の「デジタルヘルス介入」が本格化している。デジタル化の遅れが指摘されている日本において、研究的取り組みがその推進力になることが期待される。臨床看護領域における介護ロボットやIoT機器類の研究はここ数年で急増している。これらの研究は看護学分野にとどまらず、工学系や情報システム系の研究者との共同研究が多く、まさに学際的にチームを構成しなければ成し遂げられない研究領域となっている。

看護主導型のAIを活用したケアシステムは、社会的課題に対し科学的ソリューションを生み出す可能性を有するが、この研究分野は開拓されたばかりで、若手研究者にとって学習機会が得られにくい現状である。よって、看護学領域における次世代の研究者が、テクノロジー活用という新領域に触れ、看護学の知を活かした学際研究に挑戦し国際研究力を発揮する素養を育成する環境を整えることが求められる。

産業界同様、ヘルスケア領域においてもDX(デジタルトランスフォーメーション)を推進していくことが求められている。しかし、人間に介入していく看護・介護の領域では、相互の関係性を含む倫理的課題や技術的課題が存在する。AIが台頭する中、身体性を有するケア提供を専門とする臨床看護領域でイノベーションを創発するには、明確なケア理念の基、ハードとソフトの両面を含む総合的な研究開発が重要であるといえよう。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:松岡 雅雄

所属・職:熊本大学大学院生命科学研究部・教授

区分:医歯薬専門調査班 専門研究員

調査研究題目: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

キーワード:ウイルス発がん、HTLV-1, リンパ系腫瘍、抗腫瘍免疫

免疫チェックポイント阻害薬、CAR-T 細胞治療などの導入によりがん治療は大きな変貌を遂げつつあり、免疫機構の解明・理解とその応用の重要性は益々増している。成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) という外来性因子によって引き起こされる腫瘍であり、その発がん機構は HTLV-1 に依存している。このため宿主免疫応答に大きな影響を受け、その治療には宿主の免疫機構が深く関わる。血液腫瘍の治療における免疫機構の関与に関しては、細胞傷害性 T リンパ球の免疫疲弊機構の研究が進んでおり、免疫疲弊の回避により免疫療法の活性化・強化が期待できる。特に 古典的 Wnt 経路の関与が明らかになってきている。ATL の治療においてもウイルスに対する免疫応答とその活性化がキーポイントになると考える。HTLV-1 と同様にピロリ菌も胃がんの原因となっているが、ピロリ菌の発がん機構で重要な役割を担う CagA 遺伝子と BRCA1 の関連が明らかになっていた。最近、BRCA1 の病的バリエントがピロリ菌による胃がん発症を劇的に高めることが報告された。このように病原体による発がん過程では、病原体因子が標的とする宿主因子が極めて重要である。HTLV-1 においても HBZ 遺伝子が標的とする分子・パスウェイが発がんにおいて重要であることが明らかになっており、ウイルス遺伝子産物の標的の同定と解析は、ウイルス発がんを解明する上で極めて有用である。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:岡村 康司

所属・職:大阪大学大学院医学系研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: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-

キーワード:新たな研究分野・トレンド、異分野融合、AI・DX による研究の変革

イオンチャネルや受容体を始めとする膜機能素子は、高血圧、てんかん、統合失調症、疼痛などを制御する創薬の対象であり、これらは、最近の構造生物学の発展により分子構造や制御機構についての深い理解がされてきたが、一方で分子の詳細な情報から個体機能の理解に繋げる新たな戦略が必要となってきた。分子構造に関する知見とともに、個体機能や病態の理解へ繋げる新たな戦略について展望を探ることを試みた。国内外の重要性の高い学術集会や研究会に参加するとともに、当該分野の海外研究者とのインタビューを行った。

これまで膜タンパク質の構造情報が豊富に得られてきたが、特に Cryo-EM による解析が詳細に進んだことを背景として、異なる状態での構造、リガンド分子との結合状態の構造、他のタンパク分子との複合体の構造が明らかにされるようになってきた。また同じ発現系で合成した場合に、サブユニット間の組み合わせの違いで異なる分子集団が得られ、cryo-EM のメリットを活かした研究もなされつつあり、これまで生理計測で示されてきた分子種の多様性が構造情報として得られつつある。

単体の分子の構造情報を細胞中の *in situ* の構造と結びつける試みも進みつつある。電子線トモグラフィーによる画像情報に、単体の分子構造の情報をあてはめる研究例が多く見られるようになった(例えば精子での Ca^{2+} 流入に至る際のチャネル分子間の協働性などの可能性が見出された)。また高速原子間力顕微鏡を用いたリアルタイム計測法で、分子の *state* 依存的な大きな構造変化が報告された。構造を基にした計算化学的手法については重要な知見が得られつつあるが、結合定数や状態変化の速度定数などの絶対値が得られる段階には達していない。今後、計測実験(wet 実験)に新たな実験デザインを提案するレベルに達することが望まれる。

神経系の膜機能分子については、*in vivo* ゲノム編集など、遺伝学的手法が成熟し、小規模の細胞生物学の研究室レベルで、*in vivo* imaging 技術などとの組み合わせが可能になりつつある。またヒトのゲノム情報の蓄積を背景に遺伝性てんかんなど、欧米の研究を中心に、病態の理解が分子レベル、生物物理レベルで進みつつある。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:小川 毅彦

所属・職:横浜市立大学大学院医学研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:動物実験の代替法に関する学術研究動向

キーワード:動物実験、代替法、体外精子形成

生命科学において動物実験が果たしてきた役割は大きく、動物実験なしに生命科学の進展はありえない。しかし、動物愛護および倫理的観点から、動物実験に対する見直しがなされている。その動向は海外、特にヨーロッパにおいて顕著であり、EU では 2013 年から化粧品に関わる動物実験は完全に禁止した。また、EU は世界的にも動物実験を全面禁止とする規制を呼びかけており、2023 年での実現を目指している。この動向は確実なものであり、医学を含む生命科学は動物実験の代替法を真剣に模索する必要がある。

動物実験を毒性試験に限定した場合、その代替法を開発する研究は、大学や公的研究機関のみならず、製薬企業等の企業の研究所の研究者が積極的に取り組んでいる。それ故、その成果と進展は、必ずしも論文発表という形になっていないこともあり得ると思われた。私の研究テーマである体外精子形成の開発は、精巣毒性試験を実験動物を用いずに行える代替法になり得る可能性を秘めている。しかし、その為にはまだ多くの乗り越えなければならない技術的な課題が多い。一つにはヒト精子形成も含めて体外での精子形成法を完成させる必要がある。また一方で、精子形成の重要な過程を部分的に体外で再現する簡易型のアッセイ系の開発は、簡便かつ安価に多数の試験物質をスクリーニングするために必要である。これらの実験系の開発には、Organ-on-a chip (MicroPhysiological System)、オミックス解析、バイオインフォマティクス、などの総合的な技術開発とそれらの融合が必要であり、そこから得られる大量のデータの活かすためには AI の活用も必須かと考える。ただし、いずれの科学領域もその進展は急激であり、精巣毒性試験において動物実験を禁止し、非動物実験で代替することはそれほど遠くない将来に可能であると推測する。しかしながら、行動変容等の個体としての行動に影響を及ぼすような毒性物質を非動物実験で検出することは依然として難しいだろう。また、毒性実験ではなく、アカデミアで行われている基礎研究においては、そもそも目的が限定されているわけではなく、その実験内容は広範囲にわたるであろうことから、動物実験の必要性は変わらないだろうと私は考える。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:金井 弥栄

所属・職:慶應義塾大学医学部・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: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-

キーワード:病理, がん, オミックス解析, 人工知能

近年、ゲノム・エピ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。Ethical, legal and social issues (ELSI)に配慮しつつ、がんゲノム医療の現場で蓄積したビッグデータを研究利用すべきである。人工知能 (AI)が医療分野に革新をもたらすことも、今日大いに期待される。これらの諸点を勘案し、American Association for Cancer Research、日本病理学会総会、日本臨床細胞学会総会、日本癌学会総会等に web ならびに現地で出席し、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。

世界的ながんゲノム医療の普及・進展のなかで、リキッドバイオプシ検体を臨床シーケンスに用いる傾向が顕著になった。他方では、病変の現場である病理組織検体等において信頼度を検証しないままリキッドバイオプシが普及することが危惧された。COVID-19 パンデミック後、webでの国際会議参加の機会は増加し、医学研究における国際協調はむしろ促進されていると考えられた。

バイオインフォマティクス研究者と共同で、病理画像とオミックス情報を AI で統合した疾患モデル構築を継続している。2022 年度には、転移学習の手法を改良して、モデルの強化を図った。Gradient-weighted class activation mapping により AI が注目した画像領域を可視化しても、形態学的にはしばしば解釈不能で、分子病理専門医の観察した顕微鏡像からオミックス情報を予測するといった病理形態学の革新のために、AI と協働するためには未だ多くの課題があることが明確になった。

本専門研究員は、日本病理学会ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程策定委員会委員長として、ゲノム等オミックス解析に適した病理組織検体の取扱い方法を標準化し、『日本病理学会ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程』を策定して、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構築等のゴールデンスタンダードを提供してきた。2022 年度には、種々の条件や方法で病理組織検体を保管し、また標本作製したのち、実証的に最新のプロテオーム・メタボローム・グライコプロテオーム解析等を行った。取得した実証データに基づいて、最新の解析手技に対応するように病理組織検体の取扱い規程を改訂する予定で、適切な情報発信によりデータ駆動型研究推進に継続して貢献したい。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:久保田 聡

所属・職:岡山大学学術研究院医歯薬学域・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:口腔科学関連分野に関する学術研究動向ー医学生命科学と口腔科学における研究潮流の相互作用がもたらす結果と新たな展開への方策

キーワード:老化、イメージング、バイオ DX、相分離、口腔機能

口腔科学を含む医学生命科学の現在から近未来を表象するキーワードとして「老化」「イメージング」「相分離」が挙げられる。これを経年的に分析してみると「相分離」と「イメージング」が連続して注目度を上げていることとは対照的に、「老化」に着目したセッションは減少している。超高齢化時代を迎えて久しく、すでに広く浸透した「老化」は、もはやキーワードとしてインパクトに乏しいのかも知れない。イメージングは本年度特に注目されたが、これは微細な空間に含まれる、限られた分子のイメージングやラベリング新技術の開発による。他方オミクスに代表されるような、生命現象の全体性を担保する手法も強く意識され、両者を結びつけるデジタルトランスフォーメーション (DX) は今や不可欠となった。また本年度は免疫学関連のトピックスも目立った。このうち口腔科学分野では特に「イメージング」「老化」の潮流に乗った研究が進んでいる。特に老化については「口腔機能の個体老化における重要性」を核に独自の研究潮流を形成しつつ、フレイル研究が活発化しており、栄養摂取の観点から口腔機能研究が広がることが期待される。また「相分離」については残念ながら意識の外におかれているが、「バイオ DX」については問題意識の共有が進んでいる。免疫学的研究でも口腔科学領域の独自性を保ちつつ新たな展開を見せ、SARS-CoV2 の侵入門戸、リザーバー、免疫応答の場としての口腔の重要性を再認識し、臨床応用につなげようとする研究などが注目されていた。とりわけ経口投与で粘膜免疫応答を誘発しようとする試みは口腔科学に新たな展開をもたらす可能性がある。また全身疾患との関連研究も関節リウマチなどへも広がりを見せており、医歯薬学の他分野との交流が口腔科学の新たな潮流を生むことを如実に示している。

口腔科学の研究者が、医学生命科学に生まれた新たな潮流に触れ、研究に新たな展開を生むことに積極的である一方、他の研究分野の研究者にとって口腔科学の注目度は高くない。今後は成果をより広く発信し「研究のケミストリー」を誘発して行く必要がある。また「相分離生物学」の口腔科学への浸透も、別の課題として残された。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:杉浦 真弓

所属・職:名古屋市立大学大学院医学研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: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

キーワード:不育症、不妊症、生殖医療、着床前遺伝学的検査

・欧州生殖医学会学術集会における調査報告

着床前診断 Preimplantation genetic diagnosis は、目的がわかるように着床前遺伝学的検査 preimplantation genetic testing for monogenic defect (PGT-M)、着床前染色体構造異常検査 PGT-for structural rearrangement (PGT-SR)、着床前染色体異数性検査 PGT-for aneuploidy (PGT-A)とよばれ、倫理的な理由から日本産科婦人科学会は PGT-A を禁止してきたが、高齢妊娠女性からのニーズが高まったため、2022年1月に見解を改訂し、実質的に実施可能となった。欧米では、非侵襲的着床前検査 non-invasive PGT の発表が増加していた。侵襲的検査との一致率は50-60%程度であり、まだその効果は賛否があるようだ。

体細胞と異なり、ヒトの初期胚には染色体分配エラーが起こりやすく、real-time imaging による分配エラーの可視化が発表された。モザイク胚移植により、染色体正常児の出産可能なことはわかってきたが、一方、羊水検査などによる染色体異数性の頻度も一定の割合であることも明らかになってきた。

出産可能な良好胚選択のために胚の動画撮影 time lapse が実臨床に取り入れられている。この解析に人工知能の導入が試みられてきたが、医師もしくは胚培養士が Gardner 分類に基づいて選択するレベルと同程度であった。今回の発表では、エキスパートのレベルに到達したことが発表された。さらに染色体正常と異数性を分ける技術も発表された。これによってようやく生殖医療の領域において人的資源節約のために AI を用いることの意義が明確となった。

生殖領域においても菌叢解析がトレンドになっているが、コンタミの問題、その結果をどのように治療するのかと言った臨床的課題について議論が行われていた。

ウクライナ戦争下において、凍結杯をいかに守るかというウクライナの医師による発表や cross border reproductive care (CBRC)と言った概念が報告された。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:谷口 英樹

所属・職: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

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: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-

キーワード:再生医学、幹細胞、オルガノイド

本調査研究では、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。本年度は、研究進展が顕著である多能性幹細胞を用いたヒトオルガノイド研究を対象としたトレンド分析を行った。

トップジャーナルに掲載されたヒト iPS 細胞 (hiPSC) 研究を分析したところ、報告数第1位の米国と第2位以下の国(ドイツ、英国、日本など)では解離が認められた。すなわち、各国の報告元施設数を比較すると、米国は6施設であり、一方、日本(3施設)や中国(1施設)は限定された施設からの報告であった。この傾向からは、米国は複数の研究機関においてヒト iPSC 研究が展開され研究層に厚みがあること、日本は比較的限られた研究機関で限定的にヒト iPSC 研究が展開されているという状況が推測された。トップジャーナルに掲載された hiPSC オルガノイド研究を分析したところ、論文報告数は米国(12報)、オランダ(9報)、スイス(7報)、日本(3報)、オーストリア(2報)、中国(1報)の順であり、オランダ・スイス・日本が米国に肉薄しつつある状況が確認された。日本も第4位とトップグループに位置しており、本研究領域における我が国の世界的優位性が示唆された。また、研究内容の分析より、細胞分化誘導などの基礎分野の研究報告数に次いで、再生医学や移植医療における分野の研究報告数が多いことが確認された。

以上の様に、hiPSC オルガノイド研究は、再生医学や移植治療領域で活発な国際競争が行われており、米国・オランダ・スイスとの研究競争が熾烈な状況にあることが強く示唆された。我が国の世界的な競争優位性を維持するためには、本研究領域への継続的支援が必須であると考える。本研究領域への支援の在り方としては、研究開発トレンドが初期フェーズにあり、かつ、国際競争が激化していることから、学術変革領域研究などによるヒト iPS 研究の均てん化支援を早期に実施し、本領域に関与するコア研究者の絶対数を一定レベルで増加させることが最も実効性が高い施策であると考える。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:綿田 裕孝

所属・職:順天堂大学大学院医学研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:内分泌代謝糖尿病内科に関する学術研究動向

キーワード:糖尿病 内分泌 基礎研究

以前より、内科分野の研究者には、他の臨床系の研究分野に比べて、臨床を行いながら、基礎研究を行う Physician Scientist が多いことが知られていた。とくに、内分泌代謝糖尿病領域の研究者からは数々の選りすぐりの基礎研究業績が出ていた。しかし、近年の動向として、臨床研修が必修化となり、専門医制度の抜本的改革により、内科医師が基礎研究を行う場と時間が削られてきて、基礎研究離れの傾向があると考えられているが、その実態は明らかではない。そこで、糖尿病、内分泌分野に関する国内外の学術集会の開催状況、学会参加者の推移、学会のテーマやセッション等の構成の変化、基礎研究、臨床研究の割合等に特に着目しながら、日本と海外の内分泌糖尿病分野の学術研究動向を調べた。

令和4年度、日本糖尿病学会年次学術集会、日本内分泌学会ともに現地開催で行われ、一部オンライン参加も可能という形で行われた。また、American diabetes association scientific sessions も現地開催で一部オンライン参加という形で行われた。ハイブリッド開催のメリットは参加しやすさという点で明確であるが、日本の学会に関しては、外国人スピーカーの多くが遠隔地から参加し、来日しなかったという点は交流ということを考えるとデメリットと考えられた。

2022年開催された第65回日本糖尿病学会年次学術集会の動向をオンデマンドとして開催された第64回の学術集会と比較した。医師の参加者が2021年の6595名に比して7220名と増加し、医学研究者の参加も103名から131名と増加した。2022年一般演題1401例中、基礎研究の割合はヒトを用いた基礎研究が81題で全体の5.7%であり、培養細胞・動物を対象とした基礎研究が191題で全体の13.6%あった。これは2021年の5.0%、および13%から微増の傾向を認めた。基礎研究分野の活性化であるのか現地開催のため研究者との交流を図るため、演題申し込みが増えたのかは明確ではないが、今後も本領域における研究動向を見守る必要がある。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:五十嵐 和彦

所属・職:東北大学大学院医学系研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:医化学関連分野に関する学術研究動向 -生物情報科学との融合研究の動向

キーワード:医化学、トランスクリプトーム、情報科学技術、研究インフラストラクチャー

基礎医学領域では、情報科学技術を活用した研究が急速に発展しつつある。本調査研究では、医化学関連分野を中心に生物情報科学との融合研究の動向を国内外にて調査し、注目すべき研究例について、研究体制や研究インフラストラクチャー、工夫などを調査することを目的とした。

文献調査により、諸技術が統合して研究が進みつつあり、異分野融合も進んでいると考えられた研究領域の例として、鉄依存性細胞死フェロトーシスを取り上げることとした。Cold Spring Harbor Asia 主宰の研究会「Iron, Reactive Oxygen Species & Ferroptosis in Life, Death & Disease」に参加し、研究手法、研究者へのインタビュー調査を実施した。研究手法としてはトランスクリプトーム解析とメタボローム解析を統合するアプローチが有用と思われ、特にトランスクリプトーム変化とメタボローム変化の時系列解析に取り組む研究者らが興味深い成果を報告していた。これら俯瞰的アプローチにさらに CRISPR/Cas9 ノックアウトスクリーニングを組み合わせることで、フェロトーシス実行や防御に関わる新規遺伝子群とその作用を解明する流れも始まっていた。並行して、クロマチン制御の領域についても国外研究者へのインタビュー調査を進めた。こちらでも、トランスクリプトームとメタボロームを統合する研究戦略の有効性が認められた。特に、遺伝子発現と代謝が双方向性に制御しあう現象とそのメカニズムに注目が集まりつつあることが印象に残った。

研究体制としては、欧米の主流は主研究者 PI のもとに情報科学も含めて各技術を有する博士研究員が集まり融合的研究チームを構築することをベースとして、このような研究チームが所属機関内、さらに機関を越えて共同研究を進める例が多く観察された。共同研究にあたっては、研究チームに特徴的な研究試料や技術が、チーム間をつなぐ引力となっていることがうかがえた。台湾やインドの研究チームは、大学院修了者を欧米の共同研究先に博士研究員等として送り出すことで共同研究を強化している事例が複数観察された。大型装置等は所属機関のコアファシリティを活用する例が多く認められた。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:大高 章

所属・職:徳島大学大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:中分子ペプチド医薬分野に関する学術研究動向

キーワード:ペプチド医薬品、中分子、DDS、ペプチド修飾、ゲノムマイニング

ペプチドは、低分子そして高分子医薬品のはざまを埋める中分子医薬品モダリティとして注目を集めている。しかし、実用的な医薬品としての展開には、次のような事項の検討が不可欠である。

① ペプチド分子安定性向上に資する方法論の開発 ② 作用部位に適切に送達する技術の開発 ③ 新たな医薬品シードとなるペプチド分子の創出に関する研究 などがある。学術動向調査を通じて、これらいずれの研究領域も大変活発に研究が進められており、今後上記の各領域に新たな研究手法が導入されるとともに、領域横断的な融合研究がさらに活発になるとの感触を得た。①については精密有機化学を基盤とする修飾反応、特に水中反応が可能なラジカル反応の修飾への展開などがトレンドとなるものと考えられる。②については、生物薬剤学的研究に加え、物理化学、有機化学的視点からの DDS 研究の重要性が増すものと思われる。③の創薬シードペプチドの発見についてはゲノムマイニングを基盤とする Ribosomally synthesized post-translationally modified peptide (RiPPs)の発見が相次いでおり、これらペプチド類の創薬展開もペプチド創薬の学問動向を知るうえで重要になるものと考えられる。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:大塚 稔久

所属・職:山梨大学大学院総合研究部医学域生化学講座第一教室・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:神経科学一般関連分野に関する学術研究動向

キーワード:大規模研究、digital brain、ポストコロナ、若手研究者支援、

2013年にスタートした米国の brain initiative と EU の Human Brain project(HBP)が10年目を迎え、世界の神経科学研究は次の段階に進んでいる。例えば、後者の HBP は昨年度で終了したが、digital brain という概念を旗印に、引き続き EU 内で数理、AI 技術と神経科学の融合を目指している。米国では脳の各領域の cell census を明らかにする研究がさらに推進される予定で、神経科学分野においてもビッグデータをあつかう大規模研究が少なくない分野で主流になりつつある。当然我が国でもそのような傾向はあるが、こと通常の科研費ではあくまでも個人研究が重視されており、その点で科研費の規模を、すなわちボトムアップ型の個別研究を増やせるような抜本的な改革(予算増等)が必須と思われる。我が国においては大規模研究と個別の個人研究のバランスを上手く取りながら、次世代の研究者の発掘と育成に取り組む必要があると思われる。

今年度に入ってから、ハイブリッドによる研究会や学会の開催が目立つようになってきた。オンライン参加では、スライドが見やすいとか移動の手間がかからない(時間と予算の節約)などのメリットも多いが、やはり対面での交流やディスカッションは、オンラインでは得られないものがあると研究者の多くは考えているようである。ポストコロナの社会では、DX を最大限に利活用しながら、全てのプログラムではなくとも、一部をオンラインにするなどの部分的なハイブリッド開催の研究会や学会も増えてくるとと思われる。

現在、JSPS をはじめ多くの funding で若手研究者支援のための枠が設けられている。これは、若手研究者に、予算面を気にすることなく、安心して、斬新なアイデアで研究を推進してもらうことを目的としており、ここ数年でかなり充実してきたと実感する。一方で、多くの若手研究者は自身のポストや将来について多くの不安を抱えていることも事実である。ポジションや若手研究者のキャリアパスについても制度設計をすすめ、多様なキャリアパスを選択できるような環境整備を図る必要がある。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名: 宿南 知佐

所属・職: 広島大学大学院医系科学研究科・教授

区分: 医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: 口腔科学分野に関する学術研究動向-口腔科学研究の新たな潮流と展開-

キーワード: 口腔科学、ゲノム編集技術、シングルセル遺伝子発現解析、空間的遺伝子発現解析、CRISPR スクリーニング

口腔科学およびその関連分野において、先進的な研究を推進するためには、シングルセル解析やゲノム編集などの先端技術の導入が重要であると考えられる。本研究では、口腔科学とその関連分野の疾患や形態形成・再生の分子機序に関する研究におけるこれらの先端技術の導入状況と今後の課題について、国内外の研究動向を中心に調査した。シングルセル遺伝子発現解析では、歯周靭帯、軟骨・骨・歯由来の細胞で解析が行われ、新たな細胞の特性や多様性が明らかにされつつあるが、硬組織の場合、酵素消化によって全ての細胞を効率良く分離することが難しいという点が問題となっている。組織切片上で細胞の位置情報を保ったまま解析を行うことの出来る空間的遺伝子発現解析に関しても、軟組織とは異なり、硬組織切片での解析が困難であるため進んでいないが、技術の改良が進めば、局在する部位によって異なる細胞の特性が明らかになると期待される。米国などと比較すると、日本では、シングルセルレベルでの解析を効率的に行うシステムの構築が遅れており、研究機関のコアファシリティの充実が、今後の課題であると考えられる。ゲノム編集の分野では、標的の DNA 配列を切らずに 1 塩基を置換する塩基編集や標的の DNA 配列の 1 本だけを切り、思い通りの配列を挿入するプライム編集などが遺伝子治療のツールとして有望視されている。ゲノム編集ツールのデリバリー的手段としては、アデノ随伴ウイルスが有用であるが、搭載できるゲノムサイズに制限があるなど、改善すべき問題点もある。口腔科学およびその関連分野では、ゲノム編集技術は、疾患モデル動物・細胞の作製に用いられているが、将来的には、歯周組織の再生や口腔癌の治療法の開発にも寄与すると考えられる。シングルセルレベルでの CRISPR スクリーニングは、口腔科学とその関連分野でも遺伝子機能の新たな解析方法として活用が期待される。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:西田 幸二

所属・職:大阪大学大学院医学系研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:「眼科学関連分野に関する学術研究動向」-分野横断的アプローチによる眼疾患克服の動向と展望-

キーワード:再生医学、感覚器障害、超早期発見、非侵襲光技術

2022年度の主たる研究動向調査として、第126回日本眼科学会総会を総会長として運営した経験から、主要な研究トピックについて集計した。同学会は8,400名以上の眼科医、パラメディカル、医学研究者の参加(うち、2,600名以上の現地参加)を得て、眼科領域の最新の研究例や注目に値する研究についての発表および討議が行われた。特に重要と思われる研究として、275題に上る主要演題から、digital ophthalmology、ゲノム医療、機械学習を用いた治療効果予測、iPS細胞研究と医療応用、遺伝子治療、炎症制御機構、予防と治療をつなぐ Society 5.0時代のヘルスケア、リプログラミング研究、老化研究、デジタル手術解析、AIを用いたイメージング、オミクス解析、メタボエイジング研究、長期疾患管理、アバター技術、神経免疫代謝連環、多臓器創生、遺伝学的診断から治療導入、朝廷視力者の評価と補助、網膜・神経疾患創薬、医療におけるダイバーシティ、眼光学、近視進行抑制、次世代脳磁図システム、光遺伝学を利用した神経回路操作、診療報酬改定における眼科診療、医療AI・ビッグデータ活用、感染症克服に向けた数理モデル、網羅的PCR診断、AIナノポアを用いた1分子検出診断法、研究における個人情報、倫理・法律・社会問題への配慮と対応などの研究動向が挙げられた。非侵襲光技術を用いたイメージングに関して、光干渉断層イメージングを用いた血管描出技術 OCT-angiography 関連論文は年間1292編に及ぶ新規研究が報告されており、97篇のシステムティックレビュー・メタ解析も報告されており、大きな注目を受ける診断モダリティとなっていることが示唆された。COVID-19感染拡大の影響は眼科研究においても影響を及ぼしており、Bressler NM. JAMA Ophthalmology—The Year in Review, 2021: Fact and Opinion. JAMA Ophthalmology 2022;140(5):455-457によれば、JAMA Ophthalmology誌において最も引用された研究論文はCOVID-19による外出自粛により小児の近視が増加した可能性を示した論文であったことが報告されていた。以上、予防、診断、治療、再生医療、医療制度、社会医学的側面からの眼科研究動向について報告した。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名:藤城 光弘

所属・職:東京大学大学院医学系研究科・教授

区分:医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目:消化器内科学分野に関する学術研究動向—消化器内視鏡を用いた学際的研究の新しい潮流

キーワード:消化器疾患、消化器内視鏡、トランスレーショナル研究、医工連携研究

経時的なヒト消化器内外の観察、内容液や組織の採取、また、各種物質投与に加え、各種機器の留置・除去・交換を可能としている消化器内視鏡(超音波内視鏡を含む)を用いた学際的研究の一つとして、人間情報学、人間医工学などの医工連携研究が盛んに行われている。その特性から消化器疾患の新たな診断・治療を目指した研究だけにとどまらず、診療に伴い付随的に得られた生体情報や試料を用いた、生命現象・疾患病態の解明研究もみられている。

以上の背景から、消化器内視鏡に纏わる研究成果の動向を調査したところ、数々の新知見が2022年度に開催された国内外の消化器関連学会合および学術専門雑誌で報告されていた。なかでも、患者由来の消化器内視鏡下採取検体を用いて膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の培養モデルを独自に構築し、先進的なゲノム・エピゲノム解析を統合駆使することで、IPMNからの腫瘍発生及び悪性化のプロセスの一部を解明した研究(Kato H, et al. Gastroenterology. 2022;162:1272-1287)、CADe デバイスを併用した大腸内視鏡検査で有意に腺腫発見率が向上することを第 III 相試験で検証した研究(Shaukat A, et al. Gastroenterology. 2022;163:732-741)、カプセル内視鏡と同じ医療素材で作成された vibrating capsule (Vibrant®, Vibrant Ltd, Israel) を内服することで慢性便秘患者の便秘を有意に解消することを第 III 相試験で検証した研究(Rao SSC, et al. Gastroenterology. 2022;162:S-124)、内視鏡的縫合器(Overstitch®, Apollo Endosurgery Ltd, USA)を用いた内視鏡的スリーブ状胃形成術を行うことで高度肥満患者(BMI30 から 40)の体重を有意に減少させることを第 III 相試験で検証した研究(Abu Dayyeh BK, et al. Lancet. 2022;400(10350):441-451)、などは注目に値する。

上記の代表例が示すように、消化器内視鏡を用いた消化器内科学の学際的研究に関する内外の学術研究動向に関する調査研究を様々な角度から実施することにより、本分野においてわが国が進むべき学術領域の方向を示すことが可能になるものと考えている。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名: 森 康子

所属・職: 神戸大学大学院医学研究科・教授

区分: 医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: ウイルス学および免疫学分野に関する学術研究動向-ウイルスの病原性発現機構と制御法開発への応用

キーワード: 新型コロナウイルス、ワクチン、若手研究者育成、国際交流

感染症研究の動向につき報告する。本年度の日本ウイルス学会学術集会や日本ワクチン学会学術集会においては、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に関する研究がトピックであった。日本ワクチン学会学術集会では、SARS-CoV-2に対する新規ワクチン開発に関する研究成果が報告されていた。ウイルス粒子を用いた不活化ワクチン、不活化全粒子ワクチンの経鼻投与方法、温度感受性変異株を用いた弱毒生ワクチン、ナノ粒子ワクチン、ウイルスベクターを用いた弱毒生ワクチン、組換えタンパク質ワクチンなどの開発研究とその効果が示された。また、現行の mRNA ワクチン接種後の免疫応答、すなわち中和抗体獲得や細胞性免疫獲得に関する報告も多くみられた。mRNA ワクチンの有効性や安全性を評価することが可能なデータベース基盤が開発されたことも示された。さらに、mRNA ワクチン接種者における変異株に対する中和抗体の解析、COVID-19 がワクチン行政に与えたインパクト、COVID-19 流行下における他の感染症の発生動向や新型コロナワクチン、治療対応と緊急承認制度の創設などについても新型コロナウイルスセッションとしてシンポジウムが組み立てられており、討論が行われた。また、粘膜ワクチンの効果としての分泌型 IgA 多量体形成の意義と機構に関して発表があった。

日本ウイルス学会学術集会では、SARS-CoV-2 関連において、変異株に関する解析、SARS-CoV-2 の細胞への侵入に必須であるスパイクタンパク質の分子生物学的および構造学的解析、ウイルスの性状解析や宿主細胞との相互作用に関する解析、ワクチン、抗ウイルス剤や抗体薬に関する解析や宿主免疫応答に関する解析など、昨年の本学会に比較すると飛躍的に多くの成果が発表されていた。

SARS-CoV-2 関連のみならず、これらの学会において注目すべき多くの発表があり、基礎・臨床研究の最前線が討議され、感染症研究領域の重要性を改めて感じた。

令和4(2022)年度調査研究実績報告書

研究担当者名: 茂呂 和世

所属・職: 大阪大学大学院医学系研究科・教授

区分: 医歯薬学専門調査班 専門研究員

調査研究題目: アレルギー学分野に関する学術研究動向-急速に選択肢が増えた治療薬の作用機序から紐解く病態研究の潮流と展開-

キーワード: アレルギー性疾患、生物学的製剤、再燃

本邦におけるアレルギー性疾患罹患率は増加の一途をたどり、2人に1人が罹患する国民病となっている。アレルギー疾患対策基本法が公布され、急増する原因の解明、悪化機構、繰り返し起こる原因の解明、複合的発症要因の同定、予防法・新規治療法の解明を目指した疾患対策が始まっている。近年、抗IgE抗体、抗IL-5抗体、抗IL-5受容体抗体、抗IL-4/IL-13受容体抗体、抗TSLP抗体など生物学的製剤のアレルギー性疾患への適応が急速に増え著しい成果をあげており、抗体製剤に関する以下の点が議論されている。

①生物学的製剤の作用機序: 劇的な効果を示す生物学的製剤であるが、その作用機序が明らかになっていないものも多く、これを明らかにするための基礎研究が活発に始まっている。当初予想していなかった細胞が標的になっていることもあり、今後の発展が期待される。

②生物学的製剤の選択基準: 臨床医が最も活発に議論しているのは、どのような患者にどの生物学的製剤を用いるべきかである。現状ではIgEや好酸球数を指標に選択し、効果が見られなければ次の製剤を試みるという方法がとられているが、よりの確なバイオマーカーが見つければ良好な個別化医療が実現できると期待されている。

③症状が類似する患者でも生物学的製剤の治療効果が異なる理由: 同じような症状を示すアレルギー患者に対し同じ製剤を用いても、個々の患者で効果が異なることが分かってきた。どの生物学的製剤をどのような患者に適用すべきか、その選択基準についてのエビデンスが確立しておらず、生物学的製剤の作用機序を亜型ごとに解明する研究が求められている。

④生物学的製剤の中断による症状の再燃: 生物学的製剤は効果が高い一方で、アレルギーを根治するには至っていない。高額な医療であることから継続できないケースも増えており、製剤によって症状を鎮火させた後にどのように再燃を防ぐかが課題となっている。

⑤診療科を超えた連携の必要性: アレルギーは発症部位により異なる診療科が診察するという現状から、診療科を超えた包括的な理解や研究には遅れが見られる。