

令和2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)

医歯薬学の分野に関する学術研究動向及び学術振興 方策 —外科学研究分野におけるがんゲノム医療 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)

難治性癌を対象とした「遺伝子パネル検査」の普及により、外科学研究分野におけるがんゲノム医療の重要性は高まっている。近年、組織検体を用いたゲノム解析に加え、血中循環腫瘍 DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)などを用いたゲノム解析(リキッドバイオプシー)の重要性が報告されており、2021年3月、リキッドバイオプシーを用いたがん遺伝子パネル検査も本邦で承認された。感度(腫瘍量、局在など)や特異度(加齢によるクローン性造血の遺伝子変化など)等に課題を認めるものの、治療中の経時的解析による耐性化機序解明への展開などが期待される。

がんの分子異常を標的とした分子標的剤に加え、免疫チェックポイント阻害剤の開発によって、難治性癌でも様々な治療法が選択できるようになり、シーケンシャル治療の時代を迎えている。その結果、切除不能進行癌のダウンステージにより切除可能となる症例が増えており、一般に“conversion surgery”と呼称されている。診断時から切除が可能であるが予後の延長をめざして行うneoadjuvant chemotherapy(NAC)とは異なった概念であり、外科領域における新しい取り組みとして重要性が高い。

臓器再生の研究領域では、オルガノイドを用いた解析が活発であり、腸管、肝臓、膵臓、肺、脳などの研究が進んでいる。現在、オルガノイドとエピゲノムを融合した新たな研究が生まれつつあり、例えば心臓発生を制御するエピゲノム因子を多面的に解析するため、心組織の細胞外基質と成長因子に基づいた自己組織化により心臓発生を再現させ、心室・心房構造を持つ機能的な心臓オルガノイドの作成に成功したことが報告された。このような融合研究の発展により、先天性疾患の発生メカニズム解明や、新規治療薬のスクリーニングへの応用等が期待されており、今後の動向を注視すべきである。

医歯薬学分野(とくに基礎医学)に関する学術研究 動向及び学術振興方策

—基礎医学研究が社会にもたらす多様な価値—

大場 雄介(北海道大学大学院医学研究院・教授)

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。2020年度はCovid-19による影響のためウェブアンケートにて調査を実施した。さらにこの調査において、基礎医学研究者(有効回答数812)が自身の研究テーマや研究分野にどのような意識を抱いているか、いわゆる「コロナ禍」が与えた影響などを中心に分析した。また、市民に対してもウェブアンケート調査を行い(有効回答数3,000)、基礎医学研究に対してどのようなイメージや期待を抱いているのかを中心に分析した。

コロナ禍前後での基礎医学研究者の意識変容に着目したところ、「人文社会科学系との連携により研究価値を高めたい」、「企業および自治体との連携により研究価値を高めたい」、「臨床応用等の社会実装を目指すべき」等との回答がコロナ禍以後に有意に増加していた($p < 0.01$)。さらに「科学者の行動規範」(日本学術会議)やEconomic and societal impact(英国Economic and Social Research Council)に掲げられているほぼすべての事項について、コロナ禍後、より「意識する」方向へと有意差をもって転じていることが判明した。

一方、市民の側は「健康」には大きな関心があり(選択肢12中1位)、科学全般の中でも特に「再生医療技術」「がんの新しい治療法」「新興感染症のワクチン」等に期待を寄せていることがわかった(15項目中、それぞれ1~3位)。しかし、基礎医学には「基礎科学」よりも親しみ等を感じていないことも明らかになった。またコロナ禍後には基礎医学研究者の「社会との対話」に期待を寄せる傾向がみられた。

今後さらに分析を深め有効な学術振興施策について考察を行う。

令和2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)

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2(2020)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月に保険適応になり、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。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で保険収載された。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。

二つ目として、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。また、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た。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。

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解析により、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、深層学習(end-to-end 1D convolutional neural network等)を組み合わせたモデルにより性能の向上が示され主流となりつつあるほか、より新しいAIモデルについても続々と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喉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

令和2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)

ルス感染症の拡大の影響で、当初予定していた海外の学会に参加することができなかったが、国内の学会に参加し、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にその主眼が置かれる潮流があることが判明した。

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。

循環器内科学、代謝および内分泌学分野に関する学術研究動向—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 循環器内科学・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ストラテジーとしては、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 細胞など免疫系の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。一方、老化細胞が組織の修復に重要であるという知見も集積しつつあり、生理的に重要な老化細胞と病的な形質に関与する老化細胞の相違など、その多様性に注目が集まっている。今年度はコロナウイルス感染症の流行のため、その循環器疾患に対する影響についての報告が多

数あった。特に、コロナウイルス感染症に伴う血管内皮障害とそれに伴う血栓塞栓症の発症や、サイトカインストームに伴う炎症・血管透過性の亢進が、COVID-19 の病態において大変重要であることが明らかとなった。それに対する治療方法として、ステロイドやタンパク分解酵素阻害薬、JAK 阻害薬、IL-1/IL-6 に対する抗体医薬、TLR4 阻害薬、間葉系幹細胞移植などの有効性が検証されている。

社会医学、特に法医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)

日本 DNA 多型学会は社会医学法医人類遺伝学領域に係る DNA 多型を基軸とした多種多彩な複合的横断的な学術研究分野をフォローアップして、その学術研究を主導している。そこで、日本 DNA 多型学会が主催する全国学術集会における研究発表、シンポジウム等の変遷状況から DNA 多型医学に関する学術研究動向について調査した。そのうち変遷において、特徴的な主だった事項は下記である。

近年、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 に関する研究はここ 20 年間の間、ほぼ約 1 割の学会発表数を維持しており、従来の STR 多型による DNA 鑑定方法では対応しがたい諸問題を解決するものとして、目立ってきている。加えて 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には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。それゆえ、実際の検査・鑑定に活用できるよう高い効率、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。これらに関する研究発表も最近 20 年間では、継続的に約 1 割程度の発表数を維持しており、その重要性が反映されているものと考えられる。さらに加えて、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

令和2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)

に関する研究も微増しつつある。余談ではあるが、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窺いしれる。もっとも最近では、生物多様性の分子論的基盤の解明やその保全の取り組みへのDNA多型の積極的導入が進められたことを端緒に、社会医学、特に法医人類遺伝学分野に関する学術研究動向は医学分野にとどまらず、広く生物学を網羅するものに進化発展してきているのが現状である。

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—

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、特に、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。近年、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では、コロナ禍の影響によりWEB開催で行われたが、昨年引き続き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、腫瘍免疫療法のもう1つのトピックスである「CAR-T療法」に関するセッションなども多く組まれていた。また、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、これら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開催で行われた米国癌学会年会においても、がん免疫に関する新規の基礎・臨床研究一色という様相で、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多数のシンポジウムや演題が見られた。このように、国際的に益々注目されているがん免疫研究のさらなる拡大が改めて感じられた。

医歯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)

令和2年度は、誰もが予想していなかったコロナ禍で、研究現場・教育現場でもオンラインを取り入れた。このような状況下で、医療系薬学に關係する人々のミッションが問い直される場面が多くあった。今まで、対面で実施していた服薬指導がオンラインでも可能となり、また、処方箋の原本が届かなくとも、保険薬局での調剤が可能となった。このように、一挙に、医療系薬学分野でのIT化が進んだ1年であった。一方で、病院内および地域の薬薬連携も本格的にスタートし、2021年8月に実施される医薬品医療機器等法の改正に伴い、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。特に、薬剤師業務へのオンライン化の法整備がなされた。このような状況下では、飲酒、喫煙による依存性も強くなり、加えて、ゲームやギャンブルにはまる嗜癖性も問題である。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、同じように見えて、異なる、これらの問題に今後取り組んで行かねばならない。

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が認知機能に影響をしていること(Haddar et al., Behav Brain Res, 2021)を見出し、未治療(投薬前)重度のうつ病患者のDNAでは、SHATI/NAT8Lのプロモーター部位のメチル化が増加していることを見出している。精神疾患患者は、発症して、医師の診断を受けた直後から投薬を受けることが大部分であり、

令和2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)

国立精神・神経医療研究センターとの共同研究によって、未治療患者のDNAを使用でき、非常に有意義な研究である。アディクションの中に依存と嗜癖が含まれるようになり、薬物依存だけでなく、ゲーム・ギャンブル嗜癖なども注目されるようになった。今後、変容した社会様式が継続される中、アディクション問題が表在化することが強く予想される。

精神疾患患者の中でも双極性障害のモデルを作成するという研究をコロナ禍の中で許容される範囲で行ってきた。世界で初めての双極性障害モデルの作成に今後も尽力したいと考えている。

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・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、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は得にくくなったが、参会の機会は増加し国際協調はむしろ促進されている。我が国においても通信環境等をさらに充実・安定させ、新様式に速やかに適応する必要がある。国際的ながん研究動向としては、がんゲノム医療で先行する北米等においても、ゲノム情報を用いて治療介入に至る患者割合は20%未満と低値にとどまり、variant of unknown significance (VUS)の解消と有効な創薬が求められる現状は長期的に継続すると見込まれた。

国内学会等では、遺伝子パネル検査の普及動向や、AI技術の病理画像・オミックスデータへの適用に関する最新知見を収集した。疾患モデルでAIが注目した画像領域を可視化しても、形態学的には解釈不能である場合が多く、病理形態学とAIが協働してゲノム情報を予測可能である様な新しい病理診断学を創出するためには、解決すべき多くの課題があることがわかった。第1回の分子病理専門医試験が、2020年12月に実施されたことは画期的である。新規に認定された分子病理専門医が、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やゲノム研究の推進に貢献していくことが期待できる。

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。

その結果、ヒト臓器創出に関する研究領域の基盤となる移植(organ transplantation) 幹細胞(stem cell)・オルガノイド(organoid)に関する論文報告数は、世界的に顕著な増加傾向を示していることが明らかとなった。幹細胞研究について、ES細胞とiPS細胞の両方において顕著な増加傾向が確認されたが、ES細胞研究については2012年をピークとして増加傾向が鈍化しており、一方、iPS細胞研

令和2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)

究については増加傾向が続いていることが明らかとなった。ヒト臓器創出研究の前段階であるオルガノイド研究については、2014年以降、「爆発的な増加傾向」を明らかに示しており、世界的な研究開発競争が激化していることが判明した。世界的競争に関する動向を明らかにする目的で、国別の動向調査を実施した結果、幹細胞・オルガノイドに関する研究論文数は、特に中国・日本・イギリスが多く、これらの国においてヒト臓器創出に関する研究に力を入れていることが示唆された。幹細胞研究について、ES細胞研究に関する大部分の論文発表は中国1ヶ国に極めて限定されており、世界的に研究が活発化している動向は認められなかった。一方、iPS細胞およびオルガノイド研究については、中国と日本が熾烈な研究開発競争を繰り広げていることが明らかであり、それをイギリスが追う展開となっている。すなわち、本研究領域における我が国の世界的優位性が明確に示されている。しかしながら、最新動向(2020年度)では中国が大きく論文発表数を伸ばしていることから、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。