

CREST 研究領域「免疫難病・感染症等の先進医療技術」 追跡評価報告書

総合所見

CREST 研究領域「免疫難病・感染症等の先進医療技術」は 2001～2008 年度に実施されており、「研究総括の卓越したリーダーシップ、非凡な先見性」により「期待に応える十分な成果を生んだと評価できる」とされている。その上で、本研究領域終了後一定期間を経過した後、研究成果の発展状況及び活用状況並びに研究の波及効果等を明らかにすることが今回の評価の目的である。

本研究領域の研究代表者は、日本だけでなく国際的に一流の研究者へと成長し、14 名の研究代表者の中から 3 人の紫綬褒章受章者、3 人の米国科学アカデミー会員、さらには 1 人のノーベル生理学・医学賞受賞をはじめ幾多の荣誉に輝く複数の研究者が輩出されたことは特筆に値し、本研究領域は非常に成功した研究領域であることが明らかとなった。

本研究領域の研究期間中に、(1)ヒト iPS 細胞の樹立（山中チーム）、(2)ウイルス病原性発現機構の解明（河岡チーム）、(3)制御性 T 細胞（坂口チーム）や(4)腸管 M 細胞（清野チーム）を標的にした新しい免疫・ワクチン療法の基盤確立、など国際的に評価の高い研究成果が生み出された。本研究領域終了後も引き続き研究が推進されており、大きな成果に繋がっている。山中らの iPS 細胞を用いた再生医療への応用では、加齢黄斑変性に対する iPS 細胞を用いた細胞移植療法が、はやくも 2014 年 9 月 12 日に最初の患者へ手術が実施された。また、河岡らの研究成果は、高病原性トリインフルエンザウイルスパンデミックに対する方策を策定する上で WHO などの公衆衛生行政機関からも注目され、新聞などで数多く取り上げられており社会の関心の高さがうかがわれる。

一方で、本追跡評価から明らかになったことではあるが、研究期間中は国内外へ多数の特許が出願されたにもかかわらず、本研究領域終了後一部の研究を除いて特許登録数はもとより出願数そのものが大きく減少した。本研究領域の戦略目標が「基盤技術の探索・創出」とはいえ、幾つかの研究課題については、特許出願により速やかに実用化に繋がったのではないと思われる。

本研究領域が期待以上のすばらしい展開を見せたのは、研究領域事後評価報告書にもあるように、研究総括の先見性と優れた洞察力による研究者の選考が挙げられる。「真髄をついた基礎研究は必ず応用に繋がる」という研究総括の信念に基づき、研究総括は当時の若手研究者が有望であることを見抜き、採択し、指導し、そこから最高の成果を導き出したことに対して最大級の賛辞を贈りたい。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域終了後の競争的資金獲得状況において、科研費基盤研究 (S)、科研費基盤研究 (A)、科研費新学術領域や CREST、ERATO、などの大型予算を獲得している研究者が多く、順調に研究が展開・推進されていることが明らかである。これに呼応して、研究期間中から終了後に発表論文数が減少することなく、順調に推移している。以上から、本研究領域のほとんどの研究代表者が非常に高い活動性を持ち続けて研究を継続発展させているといえる。また、本研究領域の研究期間中に発表された論文のうち、2013 年 10 月時点での被引用件数が 500 件を超えるものが 17 報あ

り、本研究領域の研究成果が依然として世界的に注目されていることが示唆される。山中のノーベル生理学・医学賞受賞は、本研究領域の成果が歴史に刻まれたという意味で、特筆すべき偉業である。一方、研究から研究機関の管理運営への関わりが強くなり、立場が変化したため研究論文数、特許出願数などが低下した研究者も見受けられた。

研究領域終了後の特許出願件数は、国内での出願数こそ漸減したものの、海外出願が本研究領域期間中の34件から60件と倍増しており全体としては大きく増加した。これは、「我が国の社会的・経済的ニーズの実現に向けた戦略目標に対して設定され、インパクトの大きなイノベーションを創出する」というCRESTの目標に合致した結果であり、高く評価できる。一方で、研究領域終了後の特許出願数が増加したのは、主に山中、河岡、清野ら3研究者のチームによるものであり、その他の研究者による特許出願は国内外とも大きく減少している。科学研究成果の国際化・ボーダレス化が一層進んでいる近年の状況から、日本発の知的財産の有効活用を促す積極的な海外特許出願は非常に望ましいことであり、インフルエンザ治療剤（河岡チーム）やiPS細胞関連の海外特許出願・登録（山中チーム）に見られる姿勢は他の研究者にも望まれる。

2. 研究成果から生み出された科学技術のおよび社会・経済への波及効果

2.1 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究領域からは研究期間中に、(1)ヒトiPS細胞の樹立（山中チーム）、(2)ウイルス病原性発現機構の解明（河岡チーム）、(3)制御性T細胞（坂口チーム）や(4)腸管M細胞（清野チーム）を標的にした新しい免疫・ワクチン療法の基盤確立、など国際的に評価の高い研究成果が生み出された。本研究領域終了後も引き続き研究が推進されており、大きな成果に繋がっている。以下に個々の研究について述べる。

- (1)新規初期化因子によるヒトiPS細胞の癌化率抑制およびiPS細胞の作製効率上昇、iPS細胞の分化能・分化抵抗性を予測するためのエピゲノム修飾の同定など山中チームの研究の世界トップの座は揺るがず、本研究領域終了後も継続して科学技術の進歩に大きく貢献し続けている。
- (2)新型インフルエンザ(H1N1型)のパンデミック発生時における新型インフルエンザウイルスの性状および薬剤耐性などの解析、インフルエンザウイルスのゲノム-ウイルス蛋白質複合体の立体構造解明をおこなっている河岡チームの研究は世界の最先端にある。さらに、2014年のエボラ出血熱の世界的流行は、河岡が継続して発展させてきたエボラウイルスの病原性メカニズムの解明に、改めて注目が集まる状況を生み出している。
- (3)坂口チームの研究は本研究領域の研究期間中は制御性T細胞の性状解析など基礎研究として大きな成果を上げてきたが、本研究領域終了後は基礎研究も継続しつつ、制御性T細胞の臨床応用研究にシフトし、制御性T細胞を生体内で安定的に維持する方法の開発で成果を挙げつつある。制御性T細胞の生体内量を調節する薬剤の開発は世界中で熾烈な競争となっており、坂口が創出した制御性T細胞の研究は、自己免疫疾患や移植拒絶などの疾患治療研究のための新たな研究分野として発展している。
- (4)新規M細胞特異的分子の同定、M細胞が特定の細菌群を取り込む分子機構の解明に取り組んできた清野チームでは、M細胞を標的としたワクチン開発へと繋げ、粘膜ワクチン、粘膜アジュバント、粘膜免疫療法の開発に関する研究が多面的に展開されており、Muco Riceの栽培技術

も確立された。

(5)その他に、瀬谷は、新しいアジュバント dsRNAX の開発に成功し、がん治療の医師主導治験を計画している。小安は本研究領域終了後に NH 細胞という新たな免疫細胞を発見し、innate lymphoid cell という新たな免疫細胞群の概念確立の一翼を担った。また、阪口チームは高親和性抗体産生機構における GANP の新たな作用の解明などを通じて、GANP 発現制御による高親和性モノクローナル抗体作成技術を確立し、実用化に繋げ、Nature Communications 誌の「注目論文」に選定された。

2.2 研究成果の応用に向けての発展状況

「免疫難病・感染症等の先進医療技術」という本研究領域に違わない研究成果の応用が生まれている。

(1)山中らの iPS 細胞を用いた再生医療への応用では、2013 年 8 月 1 日に臨床研究がスタートした理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの高橋政代らによる加齢黄斑変性に対する iPS 細胞を用いた細胞移植が、はやくも 2014 年 9 月 12 日に最初の患者へ実施された。さらには、パーキンソン病、脊髄損傷、臓器移植のための臓器作製など様々な疾患に対する新たな治療法が日本国内の先端研究を行う大学・研究所で進行している。さらに、創薬面では、①iPS 細胞を用いた毒性試験方法の開発、②創薬スクリーニングへの iPS 細胞利用、③患者細胞由来 iPS 細胞を用いた新規創薬ターゲットの探索、などに応用され始めている。また、動物モデル等でしか行うことができなかった上記の試験が iPS 細胞由来のヒト細胞で可能になったことは新薬開発を行う製薬企業に大きな恩恵をもたらす。また、その需要に答えるために、iPS 細胞を利用した創薬支援を行う複数のベンチャー企業が国内外で設立された。以上のように、山中らの iPS 細胞の樹立とその応用研究の波及効果の大きさは計り知れない。

(2)河岡らは、①インフルエンザウイルスに対する新規抗インフルエンザ薬の開発、②新規多価ワクチンの開発、③ワクチン製造の新技术の開発、を製薬企業を中心とした様々な民間企業と共同で進めており、研究成果の応用が着実に進んでいる。また、その研究成果は、高病原性トリインフルエンザウイルスパンデミックに対する方策を策定する上で、WHO などの公衆衛生行政機関からも重要視されている。これらの研究成果は新聞などで数多く取り上げられており、社会の関心の高さがうかがわれる。さらに、河岡はエボラウイルスの感染増殖機構の研究も行っており、2014 年のエボラ出血熱の流行によって、改めてその成果が注目されている。このように、河岡の研究成果の社会的インパクトは極めて大きい。

(3)坂口らはヒト制御性 T 細胞の解析へと研究を進めており、免疫応答が低下する担癌状態における制御性 T 細胞の生体内での除去の方法について、抗 CCR4 抗体の有効性を示すなど、実用化に向けた研究を加速させている。

(4)清野らの研究成果からは、M 細胞をターゲットとした「経口（食用）」粘膜ワクチンの技術開発がなされた。この技術は、新興国・発展途上国におけるワクチンの普及を推しすすめるのみならず、家畜用ワクチンへの利用も検討されており社会的な波及効果は国内のみならず国際的に広がっている。

2.3 その他の特筆すべき波及効果

最大のインパクトは、山中のノーベル生理学・医学賞受賞である。CRESTの目標である「我が国の社会的・経済的ニーズの実現に向けた戦略目標に対して設定され、インパクトの大きなイノベーションシーズを創出する」をまさに具現化した偉業である。実際に、iPS細胞を用いた再生医療の実現に向けた研究は国を挙げて推進されており、本年9月には加齢黄斑変性の細胞移植治療が世界に先駆けて実施された。「免疫難病・感染症等の先進医療技術」領域の一研究が、今や、国民からも政府からも最重要視される研究分野に発展し、ノーベル賞受賞にまで至ったことは、科学技術イノベーションへの貢献の点でも新しい分野間の融合の点でも国内外の研究者とのネットワーク形成の点でも、その波及効果は非常に大きいと言える。

河岡チームのインフルエンザウイルス研究では、研究推進の途中に実際にパンデミックが発生し、それに即応して原因となったウイルスの解析等のために、東南アジアやカナダとの国際的な共同研究が迅速に進められたことも特筆される。

3. その他

山中らを本研究領域の研究代表者に採択するに当たっての研究総括の選考方針「目先の『役に立つ』は考えず、『真髄をついた基礎研究は必ず応用に繋がる』」ことこそが本研究領域を大成功させた最大の要因であり、地道な基礎研究の重要性をあらためて強く印象づけた。大きな成果を生み出した本研究領域は、科学技術大国・日本を發展させるためのプログラムとしてCRESTが有効であることの直接的な証明である。我が国が科学技術に依存した国家發展を目標とするのであれば、基礎研究の重要性を再認識し過度に応用研究へ偏らないことが望まれる。

以上