

Science & Technology Trends

科学技術動向

3
2009
No.96



レポート

p2.10 iPS細胞に関する研究動向と課題

p3.20 子どもの健康と環境に関する世界の研究動向

トピックス

ライフサイエンス分野

p4 タミフル®耐性インフルエンザウイルスの世界的な広がり

環境分野

p6 国内最大のPCB汚染土壌浄化施設が実用化

フロンティア分野

p8 静止衛星を利用する深海探査機の遠隔制御システム

情報通信分野

p5 米国の地上デジタル放送の完全移行が延期

ナノテク・材料分野

p7 グラフェンの電子デバイスへの応用技術で大きな進展

その他の分野

p9 ベトナムにおいてHigh-tech法が成立

今月も「科学技術動向」をお届けします。

科学技術動向研究センターは、約 2000 名の産学官から成る科学技術人材のネットワークを持ち、科学技術政策において重要な情報あるいは意見の収集を行い、また科学技術予測に関する活動も続けております。

月刊「科学技術動向」は、科学技術動向研究センターの情報発信手段の一つとして、2001 年 4 月以来、毎月、編集・発行を行っています。意識レベルの高い科学技術関係者の方々、すなわち、科学技術全般に関して広く興味を示し、また科学技術政策にも関心をお持ちの方々に読んでいただけるものを目指しております。「トピックス」では最近の科学技術および政策から注目される話題をとりあげ、また、「レポート」では各国の動向や今後の方向性などを加えてさらに詳しく論じています。これらは、科学技術動向研究センターの多くの分野のスタッフが学際的な討議を重ねた上で執筆しています。「レポート」については、季刊の英語版の形で海外への情報発信も行っています。

今後とも、科学技術動向研究センターの活動に有効なご意見を読者の皆様からお寄せいただけることを期待しております。

文部科学省科学技術政策研究所
科学技術動向研究センター センター長
奥和田 久美

このレポートについてのご意見、お問い合わせは、下記のメールアドレスまたは電話番号までお願いいたします。

なお、科学技術動向のバックナンバーは、下記の URL にアクセスいただき「科学技術動向・月報一覧」でご覧いただけます。

文部科学省科学技術政策研究所 科学技術動向研究センター

【連絡先】 〒100-0013

東京都千代田区霞が関 3-2-2 中央合同庁舎第 7 号館東館 16 F

【電話】 03-3581-0605 【FAX】 03-3503-3996

【URL】 <http://www.nistep.go.jp>

【E-mail】 stfc@nistep.go.jp

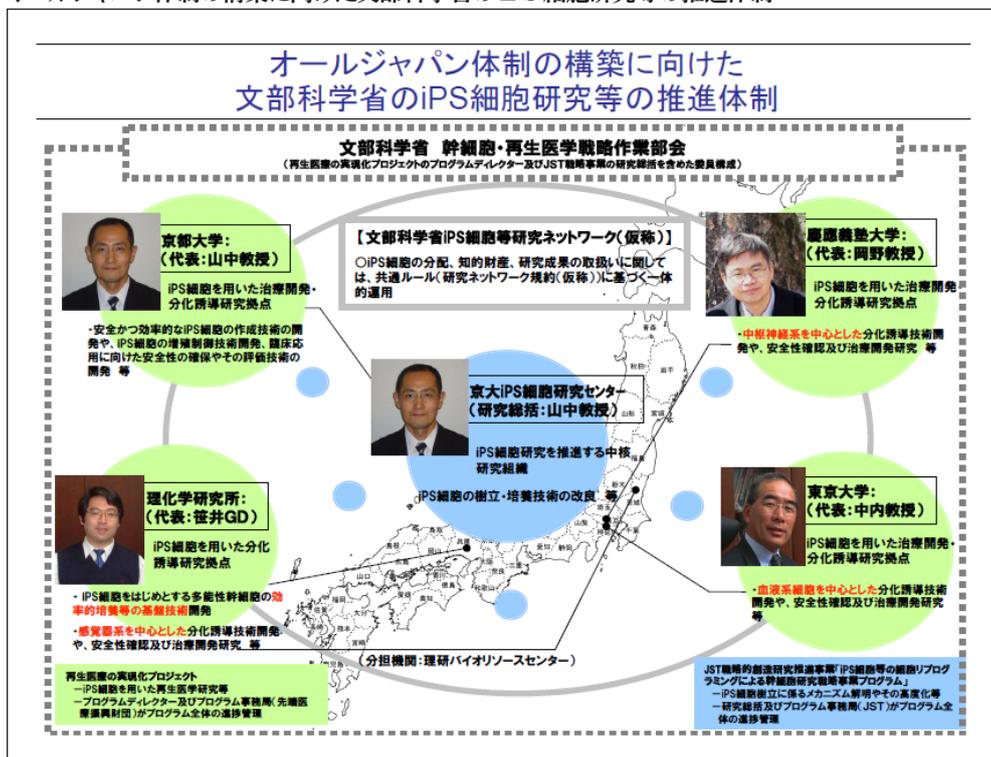
iPS 細胞に関する研究動向と課題

2006年8月、京都大学の山中伸弥教授が、分化した成熟細胞に4種類の遺伝子を導入することによって、万能分化能を有する細胞をマウスで作成することに成功し、この細胞は人工多能性幹細胞；iPS細胞（induced pluripotent stem cells）と命名された。このことは、分化した細胞から分化能を有する幹細胞を作成できるという新現象のみならず、細胞の分化は一方通行ではなく可逆的な現象であるという生物学における大きな発見であった。

2007年11月、マウスに於けるiPS細胞の発見の1年後、山中教授によりヒト細胞でもiPS細胞の作成が実証された。必要に応じて適切な細胞を用いてiPS細胞を作成することが出来るようになるので、再生医療をはじめとする細胞医療への応用や、ヒト細胞による医薬品候補化合物の評価などへの応用に大きな期待が寄せられている。さらにiPS細胞を用いた治療により、これまで困難であった難病の治療も可能となると考えられる。一方で、iPS細胞の応用には、分化誘導方法の確立や、安定性や安全性に関する情報の蓄積、安全を担保する仕組みの確立、産業化普及のための知的財産権の確立など多くの努力を要する。

iPS細胞はわずか2年前に日本で発見された非常に大きな新規科学概念であり、iPS細胞はその作成のシンプルさと分化能の多様性故に大きなイノベーションを起こし、多くの医学的恩恵をもたらすと期待される。その将来的インパクトを勘案するとともに、iPS細胞は何を我々にもたらしどのように我々の社会を変えていくのかについて俯瞰予測しつつ、その実現のためには今何が課題なのかについて考察する。

オールジャパン体制の構築に向けた文部科学省のiPS細胞研究等の推進体制



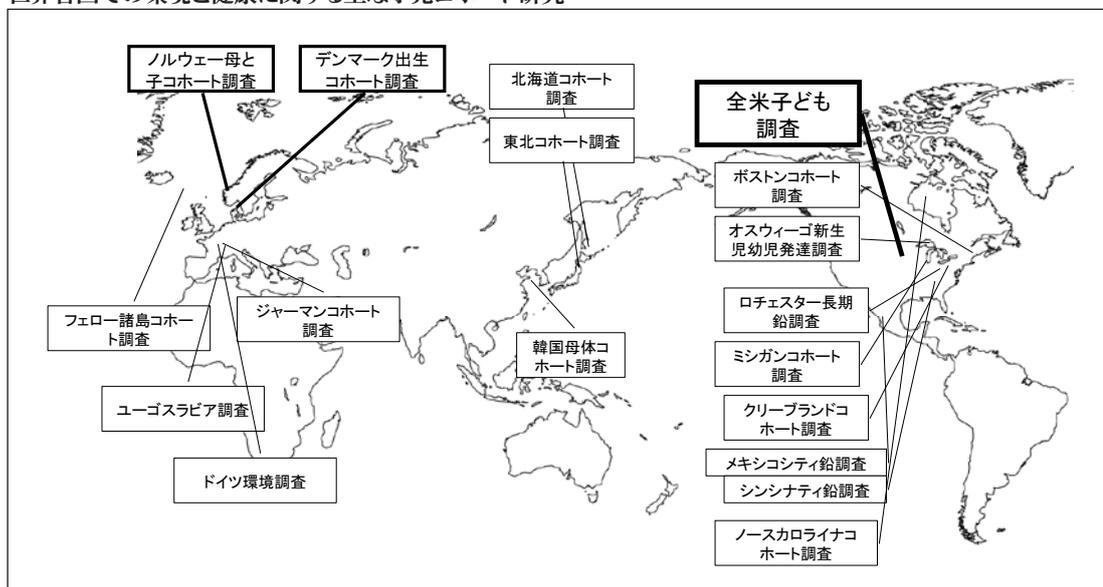
出典：参考文献²⁰⁾

子どもの健康と環境に関する世界の研究動向

近年、環境の変化に対する子どもの脆弱性に世界的関心が高まっており、各国で環境と子どもの健康との関連性を解明し、子どもの健康を守るための調査研究が開始されている。成長過程や環境変化に対する感受性は成長時期によって異なるため、調査研究は胎児期から青年期に至るまでの長い時間軸での環境の影響を把握することが非常に重要である。

特に、米国では1997年に「環境中の健康と安全リスクからの小児の保護」という大統領令を発令し、省庁連携で小児の環境保健と疾病予防に関する研究プロジェクトを立ち上げている。さらに2000年には小児保健法（Children's Health Act）を制定し、国立小児保健発達研究所に全米子ども調査を実施する権限を与えて、調査実行のための準備を進めてきた。さらに、2009年1月から、年間約100億円を越える予算を投入する大規模疫学研究が開始された。我が国でも環境省は小児の環境保健に関する検討を行ってきたが、2010年度から全国規模で約6万人を目標として、妊娠から出生後12歳までの追跡調査を実施する予定である。このほか、厚生労働省の21世紀出生児縦断調査など、我が国にもいくつかの調査研究があるが、それぞれ個別に計画・実施されており、米国のように全ての要素を取りこみ、包括した国家プロジェクトとして実施する取り組みとは国家戦略という意味では隔たりがある。コホート研究実施の困難さや子どもの健康、成長発達には多種多様な要因が相互に関わることを考慮すれば、共通の基盤の上で、各分野における目的、仮説を検証するための方策を探ることが調査の科学的合理性や効率性の面から必要である。

世界各国での環境と健康に関する主な小児コホート研究



参考文献³⁾を基に科学技術動向研究センターにて一部修正

冬季に流行するヒトの季節性インフルエンザ治療薬、Oseltamivir（商品名；タミフル）が効かない耐性インフルエンザウイルスの出現が世界的な問題になっている。世界保健機構（WHO）や米国疾病管理予防センター（CDC）では、世界的なタミフル耐性 A ソ連型ウイルス（A/H1N1）の拡がりを報告しており、我が国でも国立感染症研究所をはじめとする調査チームの報告によると、A ソ連型タミフル耐性株の発生頻度は、2008 年は 3% 未満であったが、2009 年 1 月 30 日時点では検出された株のほぼ全数と急増している。我が国のタミフル耐性ウイルス分離株に対しては、Zanamivir（商品名；リレンザ）が有効であることから、今後は流行株の情報を基に、株に応じたいずれかの薬剤の選択が必要とされる。

トピックス / タミフル® 耐性インフルエンザウイルスの世界的な広がり

冬季に流行するヒトの季節性インフルエンザの治療薬として、Oseltamivir（オセルタミビル、商品名；タミフル、以下、商品名を記す）が汎用されている。しかし、この薬が効かない耐性インフルエンザウイルスの出現が世界的に危惧されており、世界保健機構（WHO）では Global Influenza Surveillance Network（FluNet）を通じて、耐性ウイルスの調査を強化している。その報告によると、タミフル耐性ウイルスはインフルエンザウイルスの A/H1N1（A ソ連型）^{注1, 2)} で高頻度にみられ、2008 年 4～10 月時点での世界全体の出現頻度は 39%、2007 年後半～2008 年 3 月までの 16% を大きく上回り、世界的に耐性ウイルスが拡がり始めていることが明らかになった。

タミフルは、インフルエンザウイルスの外皮蛋白ノイラミニダーゼ（NA）の阻害剤である。NA は細胞表面の糖を分解する酵素であり、細胞内で増えたウイルスの細胞外への放出を促す。タミフルを投与することにより、ウイルスの細胞間での伝播が阻止され、結果として感染の拡大を防ぐ。

インフルエンザウイルスがタミフル耐性になるのは、NA の中に同剤が作用できなくなる変異（アミノ酸置換）が起こることによる。その変異の原因は、ウイルスの複製エラーによる自然発生的なものに加え、NA 阻害剤の多用による場合もあるとされている。同ウイルスがタミフル耐性となっているかどうかは、NA の遺伝子塩基配列上の特定の変異を指標として解析することが可能である。

WHO および米国疾病管理予防センター（CDC）の

報告によると、2008 年から 2009 年に検出された全ての A ソ連型に占めるタミフル耐性ウイルス株の割合は、アフリカ諸国全体とオーストラリアが 80% 台、米国で 97%、EU 諸国で平均 95%、韓国と台湾では 94%～100% であった。

一方、我が国における A ソ連型タミフル耐性株の発生頻度も、国立感染症研究所をはじめとする調査チームの報告によると、2007 年が 0.3%、2008 年は 3% 未満であったが、2009 年 1 月 30 日報告時点では検出された株のほぼ全数（73 株中 72 株）と急増している。同耐性株が全国で分離されていること、インフルエンザウイルスの総分離株の約半分を占めていることから、季節性インフルエンザの流行に伴い、今後もタミフル耐性 A ソ連型ウイルスが高頻度に検出され続ける可能性があると考えられている。

我が国でこれまで分離された A ソ連型タミフル耐性株に対しては、Zanamivir（ザナミビル、商品名；リレンザ）^{注3)} が有効である。このことから、今後はウイルス株の調査の強化と、それで得られる流行ウイルス株の情報を基に、株に応じて両薬剤のいずれかを選択することが必要とされる。

注1：インフルエンザウイルスは、粒子内の核蛋白複合体の抗原性の違いから A・B・C 型に分けられ、A・B 型は外皮蛋白ヘマグルチニン（HA）と NA の違いによって幾つかの亜型に分類されている。HA はウイルスの呼吸器細胞表面への結合を担う血球凝集素である。

注2：現在、世界共通にヒトで流行しているのは、A 型の H3N2（香港型）と H1N1（ソ連型）、B 型の 3 種。

注3：HA 阻害剤。HA との結合様式が、タミフルと異なる。

参 考

- 1) World Health Organization. Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008 influenza season, southern hemisphere. 14 October 2008 : <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1200801013.pdf>
- 2) CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008-09 influenza season. Health Alert Network. December 19, 2008.
- 3) 地方衛生研究所別オセルタミビル耐性株（A/H1N1）検出情報（感染研受領・解析）、国立感染症研究所感染症情報センター Infectious Agents Surveillance Report (IASR) : <http://idsc.nih.go.jp/iasr/graph/tamifl2.gif> (2009 年 1 月 30 日更新)

米国連邦通信委員会は、2009年2月17日に予定されていたアナログ・テレビ放送の停止を、6月12日まで延期すると発表した。米商務省傘下の電気通信情報局は、非対応のテレビでもデジタル放送を見ることができるコンバータを購入するための40ドルクーポンを1世帯あたり2枚を限度に配布してきた。しかし、米国世帯の5.7%がデジタル化に対応できておらず、オバマ新大統領の要請を受けて提出されていた延期法案が2月4日に下院で可決された。

トピックス 2 米国の地上デジタル放送の完全移行が延期

米国連邦通信委員会(FCC)は、2009年2月17日に予定していたアナログ・テレビ放送の停止を2009年6月12日まで延期すると発表した¹⁾。オバマ新大統領の政権移行チームは、デジタル放送への完全移行日の延期を検討するように連邦議会に要請し、これを受けて法案「DTV Delay Act」²⁾が1月に上院を通過し、2月4日に下院で可決された。翌5日に、FCCより、デジタル放送への移行延期が正式発表された。ただし、新しい法律では、FCCの許可を受ければ、6月12日以前にアナログ放送を停止することもできる。全米約1800のテレビ局のうち368のテレビ局はFCCの許可を受けて2月17日にアナログ放送を終了したが、ABC・CBS・Fox・NBCの大手キー局は6月12日までアナログ放送を続ける予定である。

米商務省傘下の電気通信情報局は、2008年1月より「Digital-to-Analog Converter Box Coupon Program」³⁾を開始し、非対応のテレビでもデジタル放送を見ることができるコンバータを1台購入できる40ドルクーポンを、必要な世帯に対して2枚を限度に配布してきた。廉価なコンバータは、50～70ドルで販売されており、クーポンの使用により、差額を払えば購入できる。クーポンには個別番号が付けられており、小売店のPOS端末を通じて電気通信情報局にデータが送られ、クーポンの利用状況が確認されている。

2008年12月3日時点で、3,600万枚余りが配布され1,700万枚の使用が確認されているが、1,200万枚近くが90日の有効期限が切れて無効となった。プログラムの当初の予算15億ドルを使い終えても、まだクーポンを希望する人が100万人以上残されており、新たに6億5千万ドルの予算を追加した。また、2009年1月18日の調査によれば、米国全世帯の5.7%がデジ

タル化に未対応であり、特にアフリカ系米国人やヒスパニック系の世帯では約1割が未対応となっている⁴⁾。

ノースカロライナ州のウィルミントン(Wilmington)など一部の都市では、全米に先行してデジタル移行したが、コンバータの接続方法やアンテナあるいはチャンネル設定に関する問い合わせが多数寄せられた。また、コンバータの購入が最後の数日間に集中したため、品切れとなる地元の電気店もあり、大きな混乱を生じた。さらに、特定局のデジタル放送が受信できないという苦情も発生しており、これは、電波の到達範囲やデジタル信号の特性の影響を受けているものと考えられる。

従来の地上アナログ放送はVHF帯とUHF帯を使用していたが、デジタル放送ではUHF帯のみの使用となる。UHF帯の電波は波長が短いため指向性が強く、山やビルなどの高い建物の影響を受けやすい。アナログ放送で信号が弱い場合には、雑音やちらつきや歪みが生じるものの一応の画像が見えるが、デジタル信号の場合には、受信信号が弱いと画像が見えないか静止画像しか映らない。

また、デジタル化によって空きチャンネルとなる700MHz帯(UHF帯52から69チャンネルに相当)は周波数毎に競売にかけられ、AT&T モビリティ(ATTM)やベライゾン・ワイヤレス(VZW)の大手通信企業を中心に総落札価格195億9,200万ドルですでに売却された。購入した企業は、短期間の延期については柔軟な対応を示しているが、再度の延期は許されない状況である。

日本でも2011年7月24日にアナログテレビ放送の停止をひかえて様々な準備がなされており、低所得者層への支援なども検討にのぼっている。

参 考

- 1) 米国連邦通信委員会(FCC) Public Notice : http://hraunfoss.fcc.gov/edocs_public/attachmatch/FCC-09-6A1.pdf
- 2) 「DTV Delay act」 : http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=111_cong_bills&docid=f:s352es.txt.pdf
- 3) TV Converter Box Coupon Program Website; <http://www.dtv2009.gov>
- 4) Nielsen Media Research 発表 : <http://www.nielsenmedia.com/nc/portal/site/Public/menuitem.55dc65b4a7d5adff3f65936147a062a0/?vgnnextoid=0e14122c53ffe110VgnVCM100000ac0a260aRCRD>

2009年2月2日、(株)ジオスチームは福岡県北九州市で、国内最大となる年間処理能力 11,000 トンの PCB 汚染土壌処理施設の本格的な実用運転を開始した。この浄化技術は、汚染土壌を加熱して PCB を揮発・抽出して土壌を浄化する間接熱脱着工程と、抽出された PCB を加熱し、処理土壌由来の水蒸気と反応させて分解する水蒸気分解工程から成る。危険な溶剤や薬品を使用せず、土壌の浄化から PCB の分解まで一連の処理が可能な浄化技術である。環境省などの実証実験によりその浄化性能や安全性が確認されており、浄化された土壌は土木原料などとしてリサイクルできる。

トピックス 3 国内最大の PCB 汚染土壌浄化施設が実用化

我が国では、浄化を要するポリ塩素化ビフェニール (PCB) 汚染土壌は 100 万トンと推定され、欧米各国に比べ厳格な日本の環境基準に適合し、安全で浄化能力に優れた土壌浄化技術が求められている。PCB 汚染土壌の浄化技術としては、焼却、熔融、溶剤洗浄、化学処理などの実証試験が行われているが、いずれも本格的な浄化施設として実用には至っていなかった。

2009年2月2日、(株)ジオスチームは福岡県北九州市若松区で、国内最大となる年間処理能力 11,000 トンの PCB 汚染土壌処理施設の本格的な実用運転を開始した¹⁾。同社は、(株)東芝、(株)テルム、(株)鴻池組が出資し、PCB 汚染土壌浄化事業を目的に設立された。

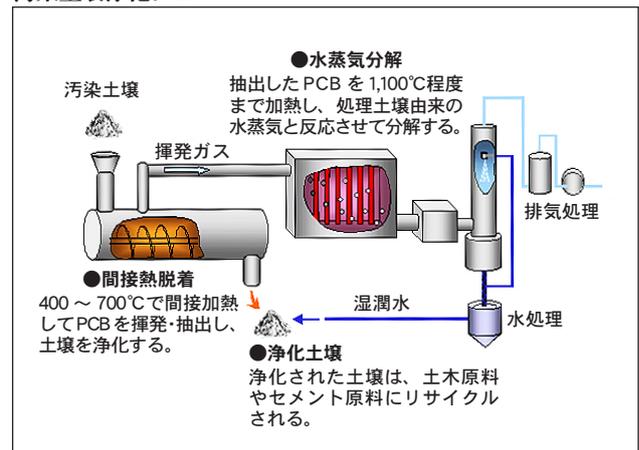
この施設で用いられる浄化技術は、2001年に東芝が開発した高温水蒸気で PCB を分解するジオスチーム法に、2004年から鴻池組が開発した間接熱脱着法を組合せ実用化を進めてきたものである。浄化システムは大別して、PCB 汚染土壌を 400～700℃で間接加熱して PCB を揮発・抽出し、土壌を浄化する間接熱脱着工程と、抽出された PCB を 1,100℃程度まで加熱し、処理土壌由来の水蒸気と反応させて二酸化炭素・水素・塩化水素などに分解する水蒸気分解工程から成る (図表)。この技術は、危険な溶剤や薬品を使用せず、土壌の浄化から PCB の分解まで一連の処理が可能な浄化技術である²⁾。なお、浄化された土壌は、土木原料・セメント原料としてリサイクルできる。

この技術は、環境省「平成 17 年度低コスト・低負荷型土壌汚染調査対策技術検討調査およびダイオ

キシン類汚染土壌浄化技術等確立調査³⁾、国土交通省「底質ダイオキシン類無害化処理技術」および「鶴見川多目的遊水地土壌無害化処理」などの実証試験を通じて、PCB 濃度 14,000mg/kg の汚染土壌に対しても、その浄化性能 (浄化後 PCB 濃度 0.1mg/kg 未満) や安全性 (排ガス、排水、周辺環境等) が確認された。2007年8月より小規模施設 (年間処理能力 1,700 トン) での実用運転を開始した後、2008年10月からスケールアップした実証試験 (年間処理量 11,000 トン、時間最大処理量 2 トン) を行い、浄化性能と安全性を確認して試験を完了し、今回の大規模施設の実用化となった。

我が国では、PCB の他にも、有機化合物や重金属などの土壌汚染が報告されており、それらに対する処理技術の開発を鋭意進め、それらの速やかな浄化処理体制を整備することが求められている。

汚染土壌浄化フロー



参考文献²⁾を基に科学技術動向研究センターで作成

参 考

- 1) 東芝プレスリリース：http://www.toshiba.co.jp/about/press/2009_02/pr_j0201.htm
- 2) 佐藤ほか、東芝レビュー、Vol63, No5, pp19 (2008)
- 3) 環境省プレスリリース：http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=9218&hou_id=8090

1原子厚さの炭素原子シートであるグラフェンは、特異かつ優れた性質からフレキシブルな電子回路やテラヘルツ帯で動作するトランジスタなどを実現する材料として研究が進められている。2008年12月、米国IBM社の研究グループは、ギガヘルツ帯で動作するグラフェンベースのトランジスタでこれまでの最高速動作を確認した。また、2009年2月、韓国成均館大学(ソングンガン大学)とサムスン総合技術院社の研究グループは、10mm角超のグラフェン膜を作製し、特性を劣化させずに別の基板上への移送に成功した。

トピックス 4 グラフェンの電子デバイスへの応用技術で大きな進展

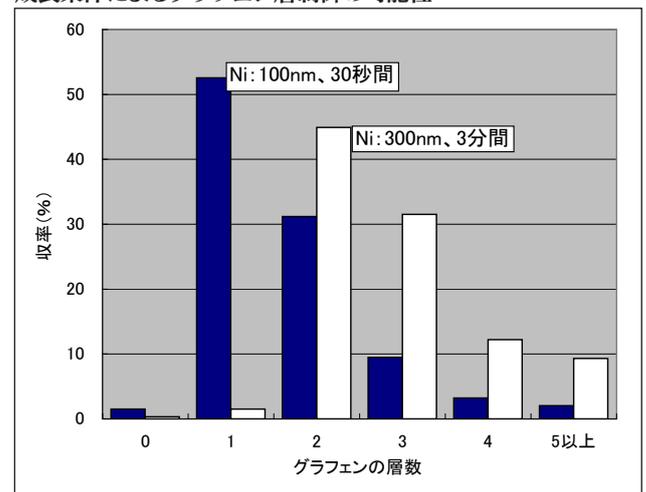
グラフェンは、1原子厚さの炭素原子のシートで、炭素原子が六角形の格子状に並んでいる。カーボンナノチューブは、このグラフェンを筒状にしたものと考えることができる。グラフェンは、カーボンナノチューブと同等かそれ以上の電子移動度が期待されること、機械的強度や熱伝導率が高いことなどの特徴に加え、マイクロメートルオーダーの距離を電子が無散乱で運動することができるなどの特異な性質を持つ。デバイスを作製するうえで、筒状のカーボンナノチューブと違って整列させたりする必要がなく、プレーナ技術との相性が良いため、フレキシブルな電子回路やテラヘルツ帯で動作するトランジスタなどを実現する材料として期待されている。研究は2005年頃から盛んに行われるようになって来ている¹⁾。最近、このグラフェンに関し、その高速性の実証と、パターンニングされた大面積グラフェン膜の作製と別の基板上への移送に成功したとの二つの成果報告があった。

2008年12月、米国IBM社ワトソン研究所のグループは、トップゲート構造のグラフェントランジスタを作製し、グラフェンを使ったものではこれまでの最高速の動作を確認したと発表した^{2, 3)}。遮断周波数がゲート長の2乗に反比例することを初めて確認し、ゲート長150nmで26GHzを得た。研究グループでは、ゲート長をさらに短くすることで、テラヘルツトランジスタも可能と期待している。

また、2009年2月、韓国成均館大学(ソングンガン大学)とサムスン総合技術院社の研究グループは、10mm角を越える大きさのパターンニングされたグラフェン膜をニッケル(Ni)薄膜上で合成し、

それを別の基板上に特性を劣化させずに移送する技術を開発したと報告した⁴⁾。Niなどの上に炭化水素をCVDで堆積させ厚いグラファイト膜を形成する方法は以前から良く知られていたが、この研究グループは、下地となるNiの厚さを300nm以下とし、さらに1000°Cで原料ガスを流して成膜後、基板を毎秒-10°Cと急速に室温まで冷却することで、単層から数層のグラフェン膜を合成した。Ni薄膜の厚さと成長時間を変えることで、合成されるグラフェンの層数を制御できる可能性も示された(図表参照)。作製されたグラフェン膜の光学特性や電気特性は、従来と同等以上であった。また、グラフェン膜をポリエチレンテレフタレート基板の上に移し、折り曲げ試験を実施した結果、0.8mmの曲げ半径の折り曲げ後も、電気抵抗は元の値に戻った。

成長条件によるグラフェン層制御の可能性



参考文献⁴⁾を基に科学技術動向研究センターで作成

参 考

- 1) 科学技術動向 No.75, 2007年6月号 p.7
- 2) IBM社プレスリリース: <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/26302.wss>
- 3) Lin, Y. M. et al., "Operation of Graphene Transistors at Gigahertz Frequencies" Nano Lett. Vol.9, 422-426(2009)
- 4) Kim, K. S. et al., "Large-scale pattern growth of graphene films for stretchable transparent electrodes" Nature, Vol.457, 706-710(2009)

2008年12月10日、(独)海洋研究開発機構は、静止衛星を利用する深海探査機の遠隔制御システムを開発し、実証実験に成功したことを発表した。基本的な構成は、陸上の基地局・静止衛星・洋上局である小型船舶・小型深海探査機から成り、基地局で海中映像を見ながら深海探査機を操作できる。新システムは、人工衛星「きく8号」利用によって、携帯電話程度の端末でも直接通信が可能になり、大型支援母船が不用になり、小型支援母船の利用が可能になった。新システムにより、地域・季節・昼夜で変動する生物群に合わせた柔軟な運用時間での研究が可能になった。

トピックス 5 静止衛星を利用する深海探査機の遠隔制御システム

2008年12月10日、(独)海洋研究開発機構は、静止衛星を利用する深海探査機の遠隔制御システムを開発し、実証実験に成功したことを発表した¹⁾。陸上の基地局で、高画質の海中映像を見ながら、深海探査機を操作することが可能となった。

基本的なシステム構成は、陸上の基地局・静止衛星・洋上局である小型船舶・小型深海探査機から成る。小型深海探査機は、2004年に開発し、1000mまで潜行可能で、全長1.4m、空中重量100kgと小型軽量なため船舶から海中への揚げ降ろしも容易である。この小型深海探査機に、ハイビジョンカメラを搭載し、衛星遠隔制御を可能とする改良を施した。

従来の遠隔制御型の深海探査機は母船と結ぶ電源供給などのケーブルが太く長いこと大きな巻取り装置を装備する支援母船を用意する必要があったが、動力源にリチウムイオン電池を内蔵し、母船との通信用に外径0.9ミリメートルの光ファイバーを採用したため大きな巻取り装置は不要となった。

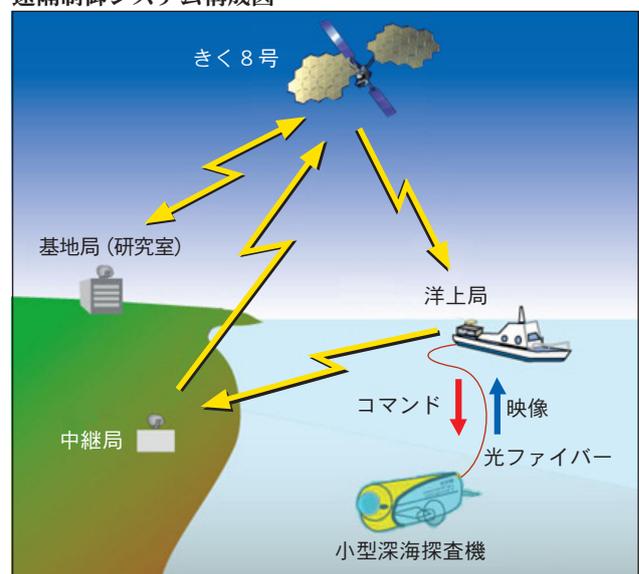
このシステムの通信に利用した人工衛星は、技術試験衛星Ⅷ型「きく8号」²⁾である。「きく8号」は、2006年12月18日にH-IIAロケット11号機により打ち上げられた世界最大級の静止衛星で通信容量は最大1.5Mbpsである。受信用と送信用のテニスコート大の2つの大型展開アンテナが搭載されており、携帯電話程度の端末からでも衛星との直接通信が可能である。この特長を最大限に生かし、20cm角程度に小型化したアンテナと追尾装置などの洋上局の通信装置も開発した。

従来の静止衛星を利用する同様のシステムでは、衛星と通信するために、口径の大きなパラボラアンテナと、それを衛星に固定する追尾装置を必要とす

るため、動揺の小さい大型の専用母船を必要としたが、それらが全て不用になった。支援母船を小型化しても、研究室からでも深海探査機の操作が可能となったことで、より多くの研究者が調査に参加できるようになった。水深200m～1,000mの深海では、プランクトンが食物連鎖によって活発な鉛直移動を行っており、海洋における炭素循環を研究する上で重要な場所である。大型の支援船を必要とする従来の調査では、地域・季節・昼夜で変動する生物群に合わせた柔軟な運用ができなかった。新システムでは、運用時間という点でも柔軟性が増した。

今回のシステム開発は宇宙技術と海洋技術の連携により成しえたものである。

遠隔制御システム構成図



出典：参考文献¹⁾

参考

- 1) (独)海洋研究開発機構プレスリリース：http://www.jamstec.go.jp/j/about/press_release/20081210/index.html
- 2) (独)宇宙航空研究開発機構ホームページ：http://www.jaxa.jp/projects/sat/ets8/index_j.html

2008年12月5日、ベトナムの大統領府は「High-tech法」(High-tech Law)の成立を発表した。同法は、今後のベトナム経済にハイテク(ここでは情報技術、バイオテクノロジー、新材料技術、自動化技術)が不可欠という認識のもとに、ベトナム国内におけるこれらの分野の研究開発の促進を目的とする。主務官庁であるベトナム科学技術省は、ベトナム経済の発展や国家の安全に資するこれらの分野の開発優先投資を計画・実施するとともに、これに定められた技術の開発を行う組織や個人に対し、税制面における優遇処置や科学技術関連予算の助成を行う。同法は、海外定住のベトナム人や、ベトナムにおいてハイテク事業に携わる外国の組織や個人にも適用される。

トピックス 6 ベトナムにおいて High-tech 法が成立

ベトナムにおいて、「High-tech法」(High-tech Law)が成立した。同法は、2008年11月にベトナム議会を通過したあと、2008年12月5日にベトナム大統領府から発表された。2009年7月から施行される予定である。

同法では、今後のベトナムにとって欠かせないハイテク技術の優先順位付けや、それらを実施する組織に対する優遇処置、ハイテク産業を担う人材の育成などが示されている。ベトナムは、限られたリソースの中で徹底した優先順位付けを行う必要があり、さらにこの中からどれだけ付加価値の高い製品を生み出せるかが最重要課題となっている。そこで同法ではまず、ハイテクとして以下の4つの技術を上げている、

- a) 情報技術
- b) バイオテクノロジー
- c) 新材料技術
- d) 自動化技術

さらにこれらの中でも、優先的な開発投資を受けるためには、その技術目標が世界的な需要に見合ったもので、かつベトナムの優位性や国内における実現可能性を満足するものでなければならない。また、これに加えて、

- ① 経済社会や国家安全保障に強い影響を及ぼすもの
- ② 既存の産業やサービスの近代化に寄与するもの
- ③ 新しい産業やサービスを創出するもの

のいずれかを満たすものである必要がある。同法の中では、同法施行の主務官庁であるベトナム科学技術省(Ministry of Science and Technology)が、これらの条件を満たす技術の開発投資優先リストの計画立案、実施、発行、改正などを行うことが規定されている。

開発投資優先リストに定められた技術の開発を行う組織あるいは個人は、他の法律により規定される不動産税や企業収入税、付加価値税、輸出入税の最高優

遇を受けることができる。また、別途、科学技術省が定める国家ハイテク開発プログラムや他の科学技術予算による助成金を受けることができる。さらに、自己資金で独自にこれらの技術を研究開発し、上述した経済社会や国家の安全、環境保全などに成果をもたらした場合、当該費用の一部あるいは全部の助成が検討される。

人材に関しては、ハイテクに従事する優秀なベトナム人の多くは国外に渡っており、彼らは現地において要職につき活躍しているという認識を示しており、同法は、彼らをベトナム国内に戻す狙いもある。そのために政府は、給与や職場環境、所得税の優遇や重要ポストの確保などを用意することが規定されている。また、国際連携として、外国人の招致にも力を入れている。国内の優秀な学生や研究者の国外養成計画が作成され、優先的な予算処置が行われる。

同法は、ベトナムの組織や個人のみならず、海外に定住するベトナム人や、ベトナムにおいてハイテク事業に携わる外国の組織や個人にも適用される。

このように High-tech 法は、ベトナム国内におけるハイテク分野の研究開発政策を規定するもので、今後のベトナム経済の発展にとってハイテク分野の研究開発は欠かせないものであるという考えのもとに成り立っている。ハイテク分野に対するあらゆる資金源の動員を検討するとともに、税制なども考慮し、ベトナム国内におけるハイテク研究およびその応用を促進することを目的としている。

ベトナムにおける近年の科学技術関連の法律としては、2001年1月に施行された「科学技術法」(Law on Science and Technology)、2007年7月に施行された「技術移転に関する法律」(Law on Technology Transfer)がある。このように法律面を整備することで科学技術の促進を図る姿勢は、東南アジア地域の中では珍しく、同域の他国でもこれを追隨する動きが見られる。なお、ベトナム科学技術省は、2011年より科学技術10カ年計画の策定も目指している。

iPS 細胞に関する研究動向と課題

鷲見 芳彦
客員研究官

1 iPS 細胞の発見

1-1

iPS 細胞とは

我々の体内は、受精後の限られた期間の過程に於いて各種臓器・器官へ分化し、その分化は不可逆的なものと長らく考えられてきた。

しかしながら、細胞分化に関する研究の進展に伴い、初期胚を培養して作製された胚性幹細胞 (ES 細胞; embryonic stem cell) や、我々の体内に多分化能を有する間葉系幹細胞 (MSC; mesenchymal stem cell) が発見され、個体形成後も多分化能 (multi-potency) を有する細胞 (stem cell) が存在することが明らかとなった。このような多分化能を有する細胞を探索し、手申にする研究努力が続けられてきた。

2006年8月、京都大学の山中伸弥教授が、マウスの成熟細胞の1つである皮膚細胞に、わずか4種類の遺伝子 (Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc) を導入することによって、万能分化能を有する細胞をマウスで作成することに成功し、人工多能性幹細胞; iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) と命名された¹⁾。このことは、すでに分化・成熟した細胞も再度多分化能を獲得することができるというまったく新たな事実であり、分化は受精

後の一方方向に進展する現象ではなく可逆的な現象であるという、今までの既成概念を覆す発見であった。この多分化能獲得に必要な4種の遺伝子は、山中ファクター (Yamanaka factors) と呼ばれている。さらにマウス iPS 細胞の発見より1年後の2007年11月20日、山中教授らはヒト細胞でも iPS 細胞が作成できることを実証した論文を発表した²⁾。これは、言い換えれば、「患者と同じ遺伝子を持った分化細胞をいつでも大量に用意できる」ということである。

ヒト iPS 細胞の作成方法は、マウスのおときと同様の4種の遺伝子 (Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc) を導入することにより、多分化能を獲得するというシンプルな方法であり、特殊な装置や手技を要するものではなく非常に汎用性の高いものであった。さらに、iPS 細胞樹立に必要な遺伝子は3種 (Oct3/4, Klf4, Sox2) でも可能であることが山中教授によって報告されており³⁾、発癌に関連する遺伝子 (c-Myc) が不要となり、より安全な方法となっている。また、当初は、発癌が懸念されるレトロウイルスベクター (retro virus vector; 遺伝子導入の際、遺伝子 を載せる運び役としてレトロウイルスを用いたもの) を使用していたが、発癌の懸念の少ないプラスミ

ドベクター (plasmid vector; 遺伝子導入の際、遺伝子 を載せる乗り物としてウイルスではない環状 DNA を用いたもの) を用いる改良方法も見出された⁴⁾。プラスミドベクターは、レトロウイルスと異なり、細胞の染色体を傷つけることなく遺伝子を細胞内に入れるので、発癌の危険性がより一層少ない安全な方法であると考えられる。さらに最近になって、ドイツ・マックスプランク分子医学研究所は、化学物質の助けを借りることにより Oct4 の1遺伝子のみでマウス iPS 細胞作成に成功している⁵⁾。

1-2

科学、医療への期待

iPS 細胞の発見の注目すべき点は、先に述べたように、種々の組織へ分化する能力は受精後の受精卵のみが有する能力ではなく、分化した細胞に遺伝子を導入することにより多分化能を再度獲得できるということを示したことにある。即ち、分化した細胞も、多分化能を受精卵の初期胚とほぼ同じ状態にリセットできるという新概念を実証したことにある。言い換えれば、今までのように多分化を有する細胞を「探し出す」のではなく「創

り出す」という考え方への変革であり、「必要とする時にいつでも準備できる」利便性、「個人個人の遺伝的形質を保持した多分化能細胞」を作り得るという意味でも、従来の考え方を一変させる新技術である。

最適な細胞を用いて必要な時点でiPS細胞を作成することができるようになるので、研究はもとより、医療や創薬など応用面での有用性

に大きな期待が高まってきている。特に、①医薬品候補化合物の安全性・有効性等を評価する際に、従来用いていた動物組織や動物細胞に代わって、ヒトiPS細胞から分化させて作製したヒト細胞や組織を用いるという創薬への応用、②疾患等によって失われた組織・機能の修復や再生を必要とする患者へ、患者本人のiPS細胞を作製して本人

の組織・臓器を再生・移植させて治療する再生医療への応用、③ヒトiPS細胞の種々のタイプをコレクションしたiPS細胞バンクを設立し、いつでも多くの患者に幅広く適応できるように準備する、④先天性疾患、難病を治療する、などの実用化への期待が大きい^{6, 7)}。

2 iPS細胞が引金となる科学技術革新

2-1

創薬への応用

iPS細胞の実用化について、最も早期に行なわれると期待されているのは、新たな薬を開発する、創薬の研究開発に於いての活用である。

多くの医薬品候補化合物を評価する場合、薬効の安全性・有効性をヒトで評価することが最良の方法であるが、実際のヒトで評価するには危険が伴い、また今まではヒトの細胞やヒト疾患モデル細胞などの入手も限られていたため、多くはマウスなどの動物細胞や疾患モデル動物において評価されてきた。しかしながら、動物細胞で認められていた薬効がヒトではみられない、或いは動物では認められなかった毒性がヒトに於いては発現するなど、種間の有効性の差異がしばしばあるため開発に時間がかかる、上市後に副作用が確認されるなど、評価系に課題があった。

今後、疾患患者由来のiPS細胞から分化させたヒトの疾患モデル細胞を用いるなど、iPS細胞を用いることによって、評価の初期からヒトにおける効果を確認することができ、脳神経や心筋など通常では採取不可能な部位の細胞も評価に利用できる。iPS細胞の利用

により、創薬のスピードが速まるとともにヒト細胞における精度の高い評価が可能となり、副作用などの情報も得られると予想される。

(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託事業として、iPS細胞から作製したヒト心筋細胞を用いた毒性の評価ツールの開発研究が2008年10月よりスタートした。これは、現行のNEDOプロジェクトで開発した心筋細胞の拍動を測定する技術を応用し、iPS細胞を用いた初期心毒性評価技術確立を目指すものである⁸⁾。ヒトの心筋細胞の入手は困難であったため、創薬評価の目的にはマウスなどの動物モデル細胞を使わざるを得なかった。しかし、iPS細胞技術によって作成されたヒト心筋細胞の入手が可能となり、薬剤候補化合物の有効性や副作用の直接観察評価が可能となり、将来的にはより有効性に優れ副作用の少ない医薬品を開発することが可能となる。さらに、動物細胞での評価などを省略することができるので、開発期間の短縮、開発費用の低減効果も期待されている。

(独)医薬基盤研究所は、種々の疾患患者からiPS細胞を作製し、薬剤候補化合物の毒性、代謝等の評価に必要な肝臓細胞などへと分化させる計画を立てている。これは、種々の性別、年齢、細胞種、遺伝的背景

のiPS細胞およびiPS細胞由来の分化細胞を準備しておき、創薬応用へ向けた技術開発を行うものである。特に、医薬品候補化合物のスクリーニング時点で詳細な毒性評価が可能となり、医薬品の安全性向上への寄与が期待される⁹⁾。

このような一般創薬への応用のみならず、将来的には個々の患者由来のiPS細胞を分化させ、患者毎の体質を鑑みた薬剤の効果や毒性を投与前にチェックすることができるので、個人別投薬管理などきめ細かい個の治療へも応用され、投与量の最適化、副作用の事前回避なども可能となると考えられる。

2-2

再生医療・細胞医療への応用 (自己細胞治療)

将来の夢として、iPS細胞への期待の中で、再生医療への応用は大きい。その1つの理由は、その多分化能にある。治療用の細胞の入手が困難であり細胞治療としての再生医療が思うように進んでいないという現実があったが、皮膚から多分化能を有する細胞を作製することができるiPS細胞が登場したので、再生医療のためにiPS細胞を作製し、必要とする細胞・

組織へ分化させ、移植治療へ適応できるという期待がふくらんでいる(図表1)。

特に、iPS細胞の登場に期待が寄せられているのは、患者自身の細胞を用いて治療する自己細胞治療においてである。即ち、患者自身の皮膚細胞からiPS細胞を作製して、治療に必要な細胞・組織に分化・培養し、提供者である患者自身の治療に用いる方法である。この場合、元の細胞は患者自身のものであるので、異物としては認識されず、免疫拒絶が起こらない。

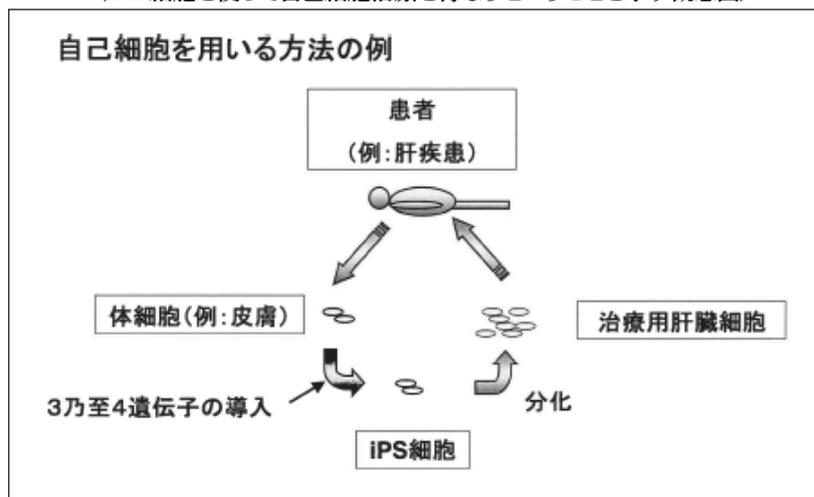
iPS細胞を作製するのに数週間以上必要なので、救急的な状況下では間に合わない。しかし、予め発症が予測されるような場合、例えば心筋梗塞の可能性が高い場合など、前もって本人のiPS細胞を作り心筋細胞を準備しておくなど、今までには考えられなかった、「救命対応医療」「予防医療」などの新しい医療の将来像が見えてくる。

東京大学の中内啓光教授らの研究チームは、ヒト皮膚細胞から作成したiPS細胞をもとに、増殖因子添加、骨髄細胞との共培養で、巨核球を経て血小板へ分化させることに成功している。この知見を基にすれば、白血球や赤血球等の血液系細胞作製も期待され、輸血の概念も変わると思われる。

2009年1月、米国食品医薬品局(FDA)は、米国ベンチャーGeron社(Geron Corporation)による、ヒトES細胞による対麻痺(paraplegia:両下肢のみの麻痺、下半身不随)患者8~10人への臨床試験を始めて承認した¹⁰⁾。これは、ヒトES細胞による世界初めての臨床試験であり、この領域においてもやはり米国が主導的イニシアチブを取って進められると考えられる。

今後、iPS細胞の安全性が検証され、iPS細胞由来の安全な分化細胞が確立されれば、iPS細胞も再生医療への応用が早く実現する

図表1 自己細胞治療の概念図
(iPS細胞を使って自己細胞治療を行なうということを示す概念図)



参考文献⁹⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

と思われる。

2-3

細胞バンクの利用 (同種細胞治療)

iPS細胞を利用した細胞治療のもう1つのアプローチは、細胞バンクを構築することによる汎用化である。

これは、自己のiPS細胞を本人の治療にのみ使う自己細胞治療ではなく、万人の細胞治療へ応用しようとするもので、同種細胞治療(ヒトからヒトへ、他者の細胞を使う治療)と呼ばれる。

ヒトの細胞表層には、個人を表現する様々な組織適合性抗原(HLA)の型があり、この型を合わせないと異物として認識され免疫的に拒絶され排除される。京都大学医科学研究所の中辻啓光教授らの計算によると、この免疫拒絶の原因となる型の不適合をなくすため、型が異なるiPS細胞を約170種類用意すると、このうちのどれかは日本人の8割に適合させることができると考えられている^{11, 12)}。これは、細胞バンクとして多数のHLAタイプの異なる細胞を準備することにより、

他人の細胞から作られたiPS細胞を用いたとしても拒絶される可能性を最低限に抑えて、再生医療としての移植治療を可能にしようとするものである。

この細胞バンクを利用した疾患治療は、岡野栄之・慶應義塾大教授によって提唱されている。救急救命の細胞治療、例えば脊髄損傷の治療のように、神経細胞を移植するのは損傷から9日目ごろが最適とされるような場合、自分のiPS細胞を作成していると間に合わない。したがって、このような場合には、細胞バンクの中から免疫拒絶をされないiPS細胞のバンクの構築、さらには脊髄損傷治療用のiPS細胞由来の神経細胞バンクを予め構築しておくことが適当と考えられる¹³⁾。

現状の進展の一例として、(独)産業技術総合研究所の大串始主幹研究員は、抜歯した「親知らず」に含まれる間葉系幹細胞からiPS細胞を作成することに成功している。「親知らず」は従来捨てられていたので、iPS細胞バンクを作成するための細胞資源として有望と考えられている¹⁴⁾。

以上のようなiPS細胞バンクおよびiPS細胞から分化させた治療用細胞バンクの考え方は、同種細胞治療から異種細胞治療へ細胞治療の範囲を拡大させ、比較的頻繁

に起こりうる救急救命治療への適応が期待される。

2-4

先天性疾患、難病の治療

iPS細胞は先天性疾患や根治療法の無い難病の治療分野へも新たな扉を開くものと期待される。即ち、先天性疾患患者、遺伝的難病の細胞からiPS細胞を構築し、患者が持つ遺伝子損傷部位をDNAレベルで正常に修復した後に分化させ、体内へ戻すことにより正常に機能する組織・臓器を再生させる方法、あるいは難治性疾患部位にiPS細胞由来の正常細胞を移植して治療する方法である。血友病、先天性免疫不全症、パーキンソン病などが対象と考えられている。

すでに、米国ハーバード大学などの研究チームは、筋ジストロフィー、ダウン症、糖尿病、パーキンソン病をはじめ10種類の疾患患者の皮膚或いは骨髄細胞を利用し、iPS細胞を構築したと報告した^{15, 16)}。これとは別のハーバード大の研究チームは、筋萎縮性側

索硬化症(ALS)の高齢患者から、同様の目的でiPS細胞の構築を報告している¹⁷⁾。この領域でのiPS細胞の利用に関しては、現在のところ米国が圧倒的なスピードで主導権を取ろうとしているように思われる。

我が国では、京都大学と慶應義塾大学との共同研究で、ヒトiPS細胞から分化させた神経細胞を脊髄損傷後9日目のマウスに移植すると、損傷後無処置のマウスに比べて運動能力の有意な回復が認められたと2009年2月4日慶應義塾大学シンポジウムで報告された。これは、マウスにおける予備的実験ではあるが、疾患動物モデルでiPS細胞の有効性が初めて示された例である。

大阪大学では、京都大学・東京女子医科大学との共同研究で、マウス繊維芽細胞由来のiPS細胞を分化させて心筋細胞を作成し、これをシート状にして心筋シートを構築した。マウス左前下行枝を結紮して人工的に作った心筋梗塞モデルの梗塞部位へ、この心筋シートを移植したところ、心機能障害の改善および心臓左室拡大の抑制が認められたことが報告された¹⁸⁾。

2-5

臓器の修復

後天的理由で機能不全になっている臓器・組織を持つ患者からiPS細胞を作製し、体内に於いて再分化を起こさせることにより、正常な臓器・組織を再構築させるというチャレンジングな取り組みも開始された。

東京大学医科学研究所の中内啓光教授らは、膵臓の形成に必要な遺伝子を欠損したマウスを用いて、このマウスの受精卵を培養し胚盤胞まで育て、正常なマウスから作製したiPS細胞を注入した。その胚盤胞を代理母マウスの子宮に入れ誕生したマウスを調べると、正常に機能する膵臓が形成されていた。この方法で腎臓を形成させることにも成功しており、ブタなどの大型動物での取り組みが期待されている¹⁹⁾。もし、この方法がブタで成功すれば、重度腎機能不全患者のiPS細胞をブタの胚盤胞に入れることにより患者由来のiPS細胞から分化形成した腎臓を患者へ戻すことも夢ではなくなるかもしれない。

3 研究体制

3-1

国内研究協力体制

これまでに述べてきたように、iPS細胞は創薬をはじめ種々の研究資源となるのみならず、先端的な疾患治療のツールとして大いに期待されている。さらに本発見が世界に先駆けて京都大学山中伸弥教授により発見されたため、これらの基礎研究および産業への利用を主導的に推進するべく、いわゆ

る「オールジャパン体制」の研究体制が構築されてきている(図表2)。

「再生医療の実現化プロジェクト」のうち、ヒトiPS細胞を用いた研究を強力に実施するための拠点として、京都大学(代表：山中伸弥教授)、慶應義塾大学(代表：岡野栄之教授)、東京大学(代表：中内啓光教授)、(独)理化学研究所(代表：笹井芳樹グループディレクター)の4機関が選定され、この4機関を中心としてiPS細胞等研究ネットワークを形成し、鋭意ヒトiPS細胞の研究を責任持って

推進することとなる(図表3)。

この4機関とともに、iPS細胞研究を推進する我が国における中核組織として、iPS細胞研究センター(CiRA：研究統括：山中伸弥教授)を2008年1月京都大学に設置した。CiRAでは、安全かつ効率的なiPS細胞の作成技術の開発、iPS細胞の増殖制御技術開発、臨床応用に向けた安全性の確保やその技術の開発を担当する。具体的には、図表3に示す8個の目標を掲げ、iPS細胞の本質、安全な分化誘導技術等の基礎研究を受け持つ。

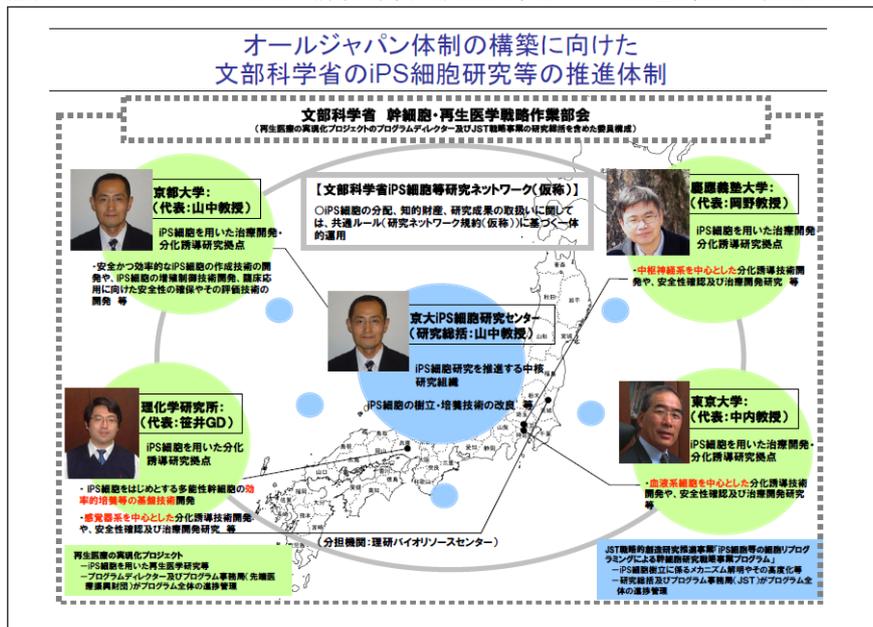
慶應義塾大学では、iPS細胞の再生医療実現化を目指した研究拠点として、ES細胞、体性幹細胞など、iPS細胞が見出される以前に培われてきた幹細胞利用の研究成果をiPS細胞の利用へ活用する使命を受け持っている。さらに図表3に記載の疾患への適応へ向け、霊長類モデルを含めた再生医療の前臨床研究の推進、その安全性と有効性を確認し、再生医療実現化を目指す。特に、中枢神経系を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認および治療開発技術研究に注力しようとしている。中枢神経系、造血系、心血管系、感覚器系の疾患を当面の標的として、多くのHLAタイプのヒトiPS細胞を樹立(目標200株)してiPS細胞バンクを構築するアプローチも視野に入っている。

東京大学では、医科学研究所の幹細胞治療研究センターを中心に、血液系細胞を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認および治療開発技術研究等を担当する。また、図表3に記載の特定疾患領域への応用の検討をおこなう。

(独)理化学研究所では、iPS細胞の効率的培養技術等の基盤技術開発、および感覚器系を中心とした細胞の分化誘導技術開発や、安全性確認および治療開発技術研究等を担当する。

図表3に記載の4機関以外にもいくつかの大学・研究機関でiPS細胞を用いた研究が開始されている(図表4)。その多くは、先天性疾患、遺伝的難病などの治療へ向けたアプローチである。

図表2 オールジャパン体制の構築に向けた文部科学省のiPS細胞研究等の推進体制



出典：参考文献²⁰⁾

図表3 ヒトiPS細胞等研究拠点整備事業に選定された4機関とその事業内容の概要

課題名			
代表研究機関	研究代表者	概要	
京都大学 iPS細胞研究統合推進拠点			
京都大学	山中 伸弥	萌芽期にあるヒトiPS細胞研究を再生医療として正しくかつ迅速に成熟させるため、iPS細胞研究センター(CiRA)を中心として、再生医科学研究所、医学部附属病院および物質・細胞統合システム拠点との、また、大阪大学や、それ以外の学外機関との強固な連携により、学内外の研究人材を柔軟に活かしつつ、本邦にとどまらず世界に貢献することを目的とする。 達成目標：①iPS細胞の本態の解明、②安全かつ効率的なiPS細胞作成技術の開発、③iPS細胞の増殖制御および分化誘導技術開発、④疾患指向型プロジェクトによる分化細胞を用いた治療技術開発、⑤臨床応用における安全性の確保およびその評価技術の開発、⑥iPS細胞に関する知的財産の管理・運営体制の構築、⑦iPS細胞に特化した医療倫理の基盤形成、⑧iPS細胞技術の普及活動。そして、学外の関連機関との強固な連携や、研究人材の積極活用、および情報の共有化により、本邦におけるiPS細胞研究を強力に推進する。	
再生医療実現化を目指したヒトiPS細胞・ES細胞・体性幹細胞研究拠点			
慶應義塾大学	岡野 栄之	ヒトiPS細胞・ES細胞・体性幹細胞に関する自己複製、分化、エピジェネティックな制御機構や培養技術に関する基本的な理解を深める。これらの細胞を用いて、中枢神経系、造血系、心血管系、感覚器系の疾患を標的として、霊長類モデルを含めた再生医療の世界トップレベルの前臨床研究の推進を行い、その安全性と有効性を確認し、再生医療実現化を目指す。また、多くのHLAタイプのヒトiPS細胞の樹立とセルプロセッシングを行い、ヒトiPS細胞に関する研究基盤を強固なものとする。	
iPS細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞治療法の開発			
東京大学	中内 啓光	医科学研究所の幹細胞治療研究センターを中心に、医学系研究科・医学部附属病院、分子細胞生物学研究所、総合文化研究科の4部局による研究協力体制を整え、前臨床試験を前提とした研究を強力に推進する。安全面と倫理面に十分配慮しつつ、患者から高品質ヒトiPS細胞を樹立するシステムを確立するとともに、血液、血管、骨・軟骨、骨格筋・心筋、肝臓、膵臓、神経などの多臓器をiPS細胞等を用いて再構築する系を開発する。また、iPS細胞の特性を生かし、血友病や先天性免疫不全症等に対する遺伝子修復療法の開発など、新しい治療法の開発にも挑む。再生医療における人材育成に貢献する。	
ヒト多能性幹細胞の分化誘導・移植の技術開発と技術支援のための総合拠点			
(独)理化学研究所	笹井 芳樹	ヒトES細胞・iPS細胞を用いた神経系・感覚器系・血液系細胞の高効率の分化誘導技術開発を実施する。同時に、その安全性を向上させる培養技術開発や、産生された有用細胞の純化技術の基盤確立を行う。さらに、動物での移植研究を通じ、そのin vivoでの機能性を解析し、細胞治療などの医学応用への基盤を確立する。特に、網膜細胞(色素上皮細胞等)の移植については、ヒトiPS細胞の利用を念頭に置いた前臨床研究を、中型動物のレベルで強力に推進し、加齢黄斑変性や網膜色素変性の治療に臨床応用可能な技術的確立を行う。 主拠点(発生・再生科学総合研究センター)と副拠点(バイオリソースセンター)の連携・協力により、iPS細胞等のヒト幹細胞を幅広く本邦の再生医学研究に応用できるように、国内研究者への技術講習・移転、有用細胞株の作成・バンク・分配、プロトコール整備などを行う支援拠点として技術・材料・情報インフラ整備に貢献する。	

参考文献²¹⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

3-2

国際研究協力

国際的な研究協力関係構築は、まだ端緒についたばかりである。後で述べるが、知財権取得で国際的な競

図表 4 4 機関以外の主たる iPS 細胞研究機関とその研究テーマ

研究機関	研究テーマ
東北大学	iPS 細胞を用いた自家角膜再生治療法の開発
名古屋大学	iPS 細胞由来血管前駆細胞を用いた新規血管再生医療の展開研究
名古屋市立大学	脳室周囲白質軟化症の幹細胞治療の実現化
大阪大学	iPS 細胞から誘導した心筋細胞を用いた拡張型心筋症等の心臓疾患治療
九州大学	ヒト iPS ならびに ES 細胞を用いた安全かつ高効率な造血幹細胞分化法の開発
熊本大学	iPS 細胞から膵 β 細胞への分化制御と糖尿病再生医療の基盤開発
国立精神・神経センター	筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発
(独) 医薬基盤研究所	iPS 細胞を活用した薬効、副作用等の評価データベースの構築
(独) 産業技術総合研究所	重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発

参考文献^{22~24)}を基に科学技術動向研究センターにて作成

争がある中での国際協力関係を良好に構築することは、現時点では多くの障壁があると思われる。

このような状況の中で、京都大学 iPS 細胞研究センター (CiRA) は、2008 年 9 月、米国企業ノボセル社 (Novocell, Inc.) と iPS 細胞をヒトの膵臓細胞へ分化させる研究で提携した。これは同センターが海外の企業と提携する最初のケースである。すでにノボセル社は ES 細胞を用いた膵臓細胞作製には実績があり、iPS 細胞を分化させて膵臓細胞作成に挑戦する。糖尿病の根本治療へ向けた試みであり、大きなニーズのある領域への第一歩となる²⁵⁾。

さらに、CiRA は、2008 年 10 月、カナダ・トロント大学 (University of Toronto) と研究協力覚書に署名した。これは、患者の細胞から作成する疾患特異的 iPS 細胞を使った難治性疾患の病態解明や新しい治療法の開発研究のための、iPS 細胞の誘導、維持、分化の技術に関する情報交換に関するものである²⁶⁾。

(独) 科学技術振興機構 (JST) は、2008 年 11 月に米国カリフォルニア再生医療機構 (CIRM; California Institute for Regenerative Medicine) との間で幹細胞に関する研究促進に係る協力協定を締結した。今後本協定に基づき、セミナーの開催や研究者の交流、国際シンポジウム等の開催による様々な国際協力研究活動の支援を行なう。

また、iPS 細胞等研究を担う若手研究者の研究合宿の開催や、iPS 細胞研究の情報共有・発信などを通じて、研究交流を行う環境の整備を推進する予定である²⁷⁾。

3-3

知的財産戦略の重要性

これまで述べてきたように、iPS 細胞は、医薬品創成や新規医療への応用が期待されているが、産業化のために iPS 細胞を直接的あるいは間接的に使用した場合には、その知的財産権、即ち特許の使用が不可避であり、特許権所有者への使用料が発生する。iPS 細胞とその関連技術は京都大学で初めて見出された知見であり、特許化されるべき多くの技術内容については京都大学が有利な状況にあると考えられる。しかし、現在までの米国をはじめとする各国での多くの研究の報告、そのスピードの速さを見ると、相当数の特許がこれらの研究機関、企業からも当然出されていると見るべきである。

現在までに公開された特許情報では、京都大学からのマウス iPS 細胞作成の最初の特許出願日が 2005 年 12 月 13 日 (日本出願)、同ヒト iPS 細胞作成方法を含めた国際出願日 (前出の日本出願日を優先日とする) が 2006 年 12 月 6 日である。これに対

し、他者からの最初の出願は、米国ウイスコンシン大学 (Wisconsin University) が 2007 年 3 月 23 日、米国マサチューセッツ工科大学 (MIT) Whitehead Institute for Biomedical Research が 2007 年 4 月 7 日、米国ハーバード大学 (Harvard University) が 2007 年 5 月 30 日、ドイツ・バイエル社 (Bayer AG) が 2007 年 6 月 15 日となっており、出願日で見ると京都大学が出した内容は他者特許に対し有利なポジションにある。事実、2008 年 9 月 12 日、iPS 細胞の作製方法に関する京都大学出願の最初の特許が日本で成立した²⁸⁾。何が権利として成立するのか、本特許が諸外国においても成立するかどうか、およびその後に出願された特許の成立可否等は、出願特許に記述された権利請求内容、および各国の特許の考え方等による。したがって、真に必要な内容が権利化されたのか、今後の推移に注目する必要がある。

京都大学は、2008 年 4 月に産官学連携センター内に iPS 細胞研究知財支援特別分野を設置し、その後 2008 年 8 月に iPS 細胞研究センター (CiRA) の研究戦略本部内に知的財産管理室を設置して、iPS 細胞に特化した知財管理に取り組み始めた²⁹⁾。

一方、日本製薬工業協会 (製薬協) は、2008 年 4 月に開催された経済産業省・文部科学省・厚生労働省の 3 大臣との官民対話の席で、iPS

細胞関連の研究成果の知財戦略についても、産業界の知財能力を組み込んだオールジャパンの支援体制を構築する必要があるとの提言を行っている^{30,31)}。しかしながら、現時点ではこのコンソーシアムは実現していない。製薬協は、常任理事会会社13社からの拠出金により1年間の時限的な対応として、iPS細胞関連の研究成果について

の知財戦略、特に米国における権利化を中心とした分析とアドバイス活動を行うこととし、そのための組織として本知財支援プロジェクトを2008年11月に立ち上げ、独自の活動を開始した^{32~34)}。

京都大学で取得するiPS細胞の作成方法に関する特許の知的財産を管理し、これを用いて医療・医薬の開発とその事業化を目指す企

業に対して特許発明等を実施する権利を許諾する目的で、iPSアカデミアジャパン(株)が2008年6月に設立された³⁵⁾。大学等の非営利機関には非独占のライセンスを原則として無償で、企業等の営利機関に対しては非独占ライセンスを有償で供与する方針である。現在(2009年2月時点)までに10社以上の企業とその交渉に入っている。

4 今後の課題

4-1

iPS細胞の標準化

まだ、iPS細胞形成についての基礎知見を得ている段階であり、何をもちいてiPS細胞とするのか、iPS細胞の定義はまだ曖昧である。実用化のためには、どのような基準を充たす細胞をiPS細胞と呼ぶのかという標準化と、その標準化のための技術開発が急務である。特に、iPS細胞を作成する際に分化能力の異なるクローンが得られるが、このクローン間の差異(クローン間変化)を検証できること、1クローンの中から培養・継代で起こる変化(クローン内変化)をコントロールすることなど、基礎的検証が必要である。

今後、世界各国でiPS細胞が使われることが予想され、世界共通仕様の標準化を日本の研究チームが世界をリードすることが望まれる。

治療方法の開発に集中するべきであると考えられる。特に、今まで治療法が無かった遺伝的疾患や難病治療へ向けた先進的取り組みへ積極的なアプローチが必要である。さらに、大きなニーズが予想される再生医療への適応の取り組みが急がれる。この分野については2-5で述べたように、米国がこれまでに培ってきたES細胞研究成果のバックグラウンドを活かして、すでに先行しているように思われる。

iPS細胞の発見の、人類に対する最も大きな貢献の1つは、難病、先天性疾患患者へ大きな治療への期待と希望を与えている点であろう。したがって、今早急に対応すべきこととして、難病、先天性疾患について、我が国が注力すべき対象疾患を選定すること、そして各々の注力疾患毎に、開発研究者と臨床医のチームを編成する必要がある。

の基準では、ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針³⁶⁾が適応可能と考えられるが、iPS細胞に特化した形での、有効性(ベネフィット)と安全性(リスク)のバランスを十分に評価した上で、適正かつ速やかに成果が利用されるように、基礎から応用へ導くための積極的指針を整備することが肝要である。そのためには、研究機関、監督省庁、産業界の相互交流を持ち、各々の意見が素直に指針へ反映されるようきめ細やかでかつ活発な議論が不可欠である。

既に米国FDAはGeron社のES細胞を用いた臨床試験を承認している。加えて、2009年3月、米国のオバマ大統領はES細胞研究への連邦政府の助成を解禁する大統領令に署名した。ES細胞で得られる知見は、iPS細胞へ応用されるので、米国でのiPS細胞の臨床応用は今後さらに加速されると予想される。

過去の例として、再生医療のための日本の指針が厳格に過ぎ、科学的、技術的進歩に伴う指針の更新も遅れたことにより、再生医療の患者への適応が欧米に対し明らかに遅れをとっている現状がある。iPS細胞の臨床応用の指針についても、早急な設定が望まれる。もし、それがあまりにも保守的過ぎれば、日本のiPS細胞医療は育たず、先進医療技術が切磋琢磨できる米国

4-3

臨床応用の指針の設定

再生医療や疾患治療などの臨床への大きな期待があり、そのためには基礎研究から応用研究へのシームレスな流れを構築しておく必要がある。現在のところ、日本

4-2

ヒトの疾患治療

iPS細胞を用いなければできないことへの取り組みとして、ヒトの疾患治療への可能性の見極めと

医療およびそのサポーターの一人勝ちという最悪の結果も招きかねない。

4-4

知的財産戦略

本稿で述べた iPS 細胞の実用化例の中では、創薬への応用が最も早く、その次に疾患への細胞医療へ利用されると考えられる。特に難病への適応は、米国において基礎研究から約 10 年で臨床へ応用されようとしている ES 細胞に続き、米国でまず臨床応用されると考えられる。その市場の大きさ、実用化スピードの速さを考慮すると、日本における特許取得もさることながら、米国特許を確保することは重要である。

現在 iPS 細胞を作る方法の日本

特許は成立したが、作製方法によらない大きな概念での iPS 細胞そのものの特許化、難病治療のための各種患者から作成した iPS 細胞とその分化細胞に関わる特許などは基本中の基本と言わねばならない。さらには、日本においては医療方法の特許は認められないが米国においては特許として成立するので、米国特許を念頭においた出願戦略の立案が肝要である。また、欧州・日本は先出願主義であるので特許の出願日が重要で、同じ内容の特許ならば一日でも早く出願したものが権利を得るが、先発主義の米国では発明された日が重要でそれを証明する実験ノートがその証拠となる。したがって、iPS 細胞の全研究者のノート管理が、米国特許を取得するための基本となる。日本製薬工業協会、バイオインダストリー協会主催のライフサイエンス知財フォーラム(2009

年 1 月 28 日開催)では、iPS 細胞関連研究の競争の熾烈化に伴い、特許出願と学会発表の間隔が短くなってきており、米国の仮出願制度を活用する等の出願方法の見直しについて議論されている。

このように、知財戦略において米国特許の位置づけを重要なものと認識すれば、米国および国際特許取得において多くの経験を持つ民間企業の協力は必須である。また、研究活動から発明が成されると同時に特許を一刻も早く出願する必要がある、その意味においても、研究活動と知財活動は同時進行させるべきものである。したがって、本稿で紹介した製薬協の「iPS 細胞知財戦略コンソーシアム」のような仕組みは傾聴に値するものと考えられる。

日々新たな研究成果が出ている中で、知財戦略の体制作りは最も緊急の課題である。

参考文献

- 1) Takahashi K and Yamanaka S, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, Cell 126, 663-676 (2006)
- 2) Takahashi K et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, Cell 131, 861-872 (2007)
- 3) Nakagawa M., Koyanagi M., et al., Generation of Induced Pluripotent Stem Cells without Myc from Mouse and Human Fibroblasts, Nat. Biotechnol. 26(1), 101-106 (2008)
- 4) Okita et al., Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors, Science 322(5903), 949-953, (2008)
- 5) Kim JB et al., Oct4-Induced Pluripotency in Adult Neural Stem Cells, Cell 136, 411-419, (2009)
- 6) 特別シンポジウム、「多能性幹細胞研究のインパクトー iPS 細胞研究の今後ー」、平成 19 年 12 月 25 日開催、報告書(独)科学技術振興機構ホームページ：
http://www.jst.go.jp/report/2007/071225_ips_sympo_report.pdf
- 7) 世界の幹細胞研究者により iPS 細胞の課題が討論された、科学技術動向、No.87、2008 年 6 月号、トピックス：
<http://www.nistep.go.jp/achiev/results02.html>
- 8) iPS 細胞研究に対する支援策について、経済産業省資料：
<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/ips/haihu1/siryu7.pdf>
- 9) iPS 細胞の実用化に向けた共同研究の開始および研究体制の整備について、(独)医薬基盤研究所ホームページ：
<http://www.nibio.go.jp/cgi-bin/new/view.cgi?no=404>
- 10) Geron Receives FDA Clearance to Begin World's First Human Clinical Trial of Embryonic Stem Cell-based Therapy, Geron 社ホームページ：
<http://www.geron.com/grnopc1clearance/grnopc1-pr.html>

- 11) Nakajima F., Tokunaga K. and Nakatsuji N., Human Leukocyte Antigen Matching Estimations in a Hypothetical Bank of Human Embryonic Stem Cell Lines in the Japanese Population for Use in Cell Transplantation Therapy, *Stem Cells* 25, 983-985, (2007)
- 12) ヒト iPS 細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞療法の開発、文部科学省ライフサイエンスの広場、ホームページ：
<http://www.lifescience.mext.go.jp/download/sr2/sr2-4.pdf>
- 13) 2008年5月11日開催の国際シンポジウム「iPS細胞研究が切り拓く未来」(独)科学技術振興機構ホームページ：
<http://www.jst.go.jp/pr/jst-news/2008/2008-06/page05.html>
- 14) 歯(親知らず)から iPS 細胞を樹立、(独)産業技術総合研究所ホームページ：
http://www.aist.go.jp/aist_j/new_research/nr20080825/nr20080825.html
- 15) Park, I.-H., et al., Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells, *Cell* 134, 877-886 (2008)
- 16) 難病患者細胞からの iPS 細胞の作成、科学技術動向、No.91、2008年10月号、トピックス：
<http://www.nistep.go.jp/achiev/results02.html>
- 17) Dimos JT, et al., Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Patients with ALS Can Be Differentiated into Motor Neurons, *Science* 321, 1218 - 1221 (2008)：
http://www.cumc.columbia.edu/news/press_releases/stemcell-als-henderson.html
- 18) 三木健嗣 他、導多能性幹(iPS)細胞由来心筋細胞シートによる心筋再生治療法の検討、再生医療 8, Suppl, 254 (2009)
- 19) 中内啓光、細胞治療から実質臓器の再生医療へ、再生医療 7, Suppl, 74 (2008)
- 20) (独)科学技術振興機構ホームページ：<http://www.jst.go.jp/keytech/h20-1sanko.pdf>
- 21) 再生医療の実現化プロジェクト、ヒト iPS 細胞等研究拠点整備事業実施機関、(独)科学技術振興機構ホームページ：
<http://www.jst.go.jp/keytech/h20-1besshi.html>
- 22) 再生医療の実現化プロジェクト、文部科学省ホームページ：
<http://www.stemcellproject.mext.go.jp/gaiyo/index.html>
- 23) iPS 細胞使い心筋シート研究 京大と共同で、大阪大学ホームページ：<http://handaiweb.com/mygate-588-0.html>
- 24) 次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト、資料(独)医薬基盤研究所ホームページ：
<http://www.nibio.go.jp/SuperTokku/Outline.html>
- 25) iPS 細胞からの胚分化誘導研究に関するノボセル社との提携について、2008年12月10日、京都大学ホームページ：
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news7/2008/081210_1.htm
- 26) CiRA とトロント大学が研究協力覚書に署名、CiRA ニュースリリース、2008年10月16日：
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/doc/081016_utoronto_J.pdf
- 27) JST とカリフォルニア再生医療機構(CIRM)との間の幹細胞研究に関する協力の覚書の締結について、(独)科学技術振興機構ホームページ：
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20081118-2/index.html>
- 28) 人工多機能幹細胞の作成方法に関する特許が成立(日本)、CiRA ニュースリリース：
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/doc/080911_iPS_Patent_J.pdf
- 29) iPS 細胞研究センター(CiRA)ホームページ：
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/j/cira_orga_stra.html
- 30) JPMA News Letter, 126, 10-12 (2008)：<http://www.meteo-intergate.com/news/letter/126/004.pdf>
- 31) 医薬品産業政策に関する意見－5ヵ年戦略への提言を中心として－、日本製薬工業協会資料、(独)福祉医療機構ホームページ：
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/0/040978efe06d50d64925749b0024aa98/\\$FILE/20080804_7shiryu2-2-1~2.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/0/040978efe06d50d64925749b0024aa98/$FILE/20080804_7shiryu2-2-1~2.pdf)
- 32) 知財戦略本部会議資料－ヘルスケア産業の知財戦略－、首相官邸ホームページ：
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/dai21/siryu7.pdf>
- 33) 日本製薬工業協会が大学の iPS 細胞関連技術の知財戦略を支援、日経BP社ホームページ：
<http://chizai.nikkeibp.co.jp/chizai/etc/20081224.html>
- 34) 製薬協知財支援プロジェクトの活動について、JPMA News Letter, 130, 6-8 (2009)：
http://www.jpma-newsletter.net/PDF/2009_130_03.pdf

- 35) iPS アカデミアジャパン (株) ホームページ : <http://ips-cell.net/index.php>
- 36) ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針、平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省、厚生労働省ホームページ : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei01/pdf/01.pdf>

執筆者プロフィール



すみ
鷺見 芳彦

客員研究官
帝人株式会社 新事業開発グループ 研究企画推進部 先端バイオ企画担当部長
<http://www.teijin.co.jp>

医学博士。
血液の生化学、神経細胞の再生研究、創薬基盤研究などを経て、現在、バイオテクノロジーを利用した新しい研究開発と事業化の企画に携わる。iPS 細胞のような先端医療分野は、日本が世界をリードできる分野の 1 つ。不景気を吹き飛ばす旋風にもなれるはず。

子どもの健康と環境に関する 世界の研究動向

新田 裕史
客員研究官

1 はじめに

世界各国で環境汚染による健康被害の問題が生じた際に、大人に比べて胎児や小児がより深刻な被害を受けたと考えられる事例が報告されている。子どもの成長過程において、ある種の汚染物質に対して感受性の高い時期があることも知られている。胎児・小児の身体・精神が発達・成長する過程では、さまざまな器官によってそれらが成熟していく時期が異なり、そのため感受性の高いと考えられる時期に違いが生ずる。また、胎児期に低栄養状態にあったことが成人になってから心血管系疾患などの

生活習慣病と関係するという、いわゆる Barker 仮説を支持する知見も存在する。さらには、医療・福祉の向上にも関わらず、アレルギー疾患のように、前世代よりも現世代の方が発症率・有病率が増加していると考えられる疾病も存在する。

さらに、子どもは環境汚染物質の曝露に関して成人に増して受動的である。子ども特有の行動や体重当たりの食物摂取量が成人よりも多いことや、環境汚染物質の体内動態の特性から、子どもは環境汚染物質の曝露を成人よりも多く

受けるという特徴を持っている。

近年、環境の変化に対する子どもの脆弱性に関する関心が世界的に高まっており、米国をはじめとして世界各国で、環境と子どもの健康との関連性を解明し、子どもの健康を守るための方策を見出し、予防・治療に役立てようとする調査研究が開始されている。ここでは、それらの世界の研究動向、特に最も大規模な調査を計画している米国の試みを詳しく紹介し、今後の我が国における研究の方向性を示したい。

2 背景

環境汚染の子どもに対する影響をより重視しようという考え方が国際的な動きとして初めて明確に示されたのは、1997年の子どもの環境保健に関する8カ国環境大臣会合における「マイアミ宣言」である。この宣言において、子どもの環境保健は環境問題の最優先事項であり、環境大臣の権限において、子どもの健康と環境との関連性に関する研究を推進し、子どもに注

目したリスク評価の実施や基準設定等にその結果を反映させることなどが示された。

米国においては、1993年に米国科学アカデミーが小児の食事中の殺虫剤の健康リスクに関する報告書“Pesticides in the diet of infant and children”を発表して、小児の脆弱性を考慮することを提言した。これを受けて、環境保護庁は1995年に小児の健康リスクを考慮した

新しい政策を発表するとともに、1996年には食品保護法を改正して、小児の脆弱性を考慮して殺虫剤や残留性汚染物質の基準設定を行うことを定めた。

1997年には当時のクリントン大統領が「環境中の健康と安全リスクからの小児の保護」という大統領令を発令して、子どもの環境保護と安全に関する作業部会を組織した。環境保護庁や国立環境衛生科

学研究所は小児の環境保健と疾病予防に関する研究プロジェクトを立ち上げた。これが、後述する全米子ども調査(National Children's Study)に繋がって行くことになった。また、米国における種々の環境基準が、子どもに特有なリスクを考慮していることを確実に示すことを要求した。その結果として、環境基準設定の科学的根拠を評価した全ての文書には、子どもに関するリスク評価が必ず盛り込まれることとなった。

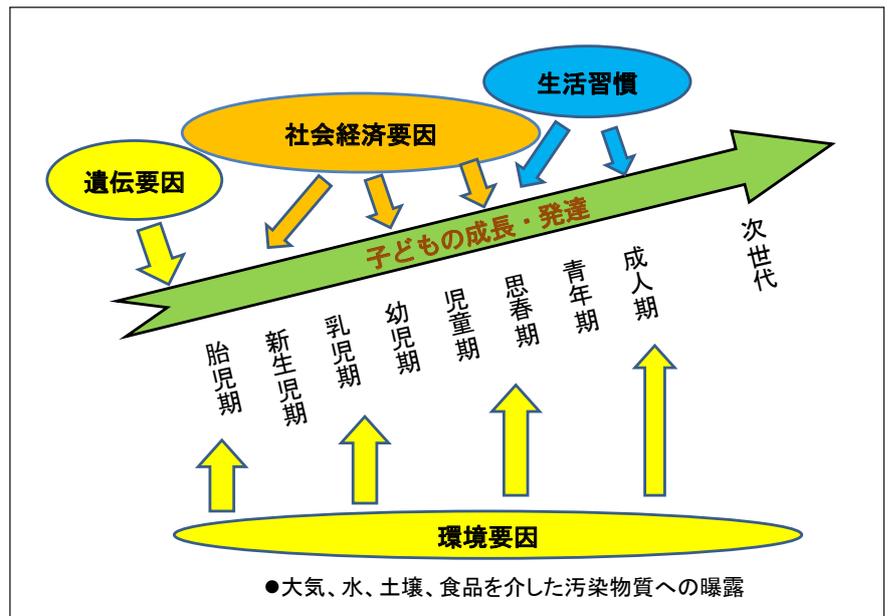
一方、欧州では1999年の「第3回環境と健康に関する大臣会合」において、欧州における小児の健康保護に関する環境政策の方針が定められた。2004年に開催された第4回大臣会合では、欧州の小児環境・健康アクションプランが採択され、関係各国が2007年までに自国の小児環境・健康アクションプランを策定することが示された。このような検討を踏まえて、デンマークやノルウェーでは国家プロジェクトとして、子どもの健康に関する疫学研究が開始されている。

我が国においても環境省は2005年から小児の環境保健に関する検討会等を組織して、取り組むべき課題の検討や海外の調査研究動向の調査を行ってきた。2010年からは全国調査を開始する予定で、2008年度からパイロット調査を開始した。

世界各国でコホート研究と呼ばれる同一対象者を長期間追跡する調査が計画されていることは、疫学研究における疾病の原因究明においてコホート研究が最も優れているためである。さらに、子どもに関する調査の場合には胎児期から青年期に至るまでの成長発達過程の時間軸全体に対する影響を評価するためには継続した観察が必須である。成人の健康は、生活習慣病やがんの危険因子の探索や予防などの観点から多くの大規模コホート研究が世界各国で実施されてきた。特に、子どもの健康に関する調査研究の場合には、胎児から出生後の成長過程の時期によっ

て環境との関わり合い方が異なる、言い換えれば環境変化に対する感受性が時期によって異なることが特徴である。このような感受性は身体のさまざまな器官の構造や機能によっても異なることが知られている。そのため、成長発達過程に沿ったコホート研究の重要性は成人の場合よりむしろ大きい。さらに、世界各国でこのような調査研究が計画され、実施されている背景には、子どもの成長発達には遺伝的背景や社会経済的、および文化的要因が大きく関わるために、独自の調査研究が必要であるとの認識がある(図表1)。

図表1 子どもの成長・発達と環境要因およびその他の要因



参考文献³⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

3 米国の大規模疫学研究

現在、計画でないし進行中の調査研究の中で、世界で最も大規模なものは全米子ども調査である。2000年に制定された小児保健法において、国立小児保健発達研究所に全米調査を実施する権限が与えられた。政権交代のために予算獲得が困難となり、本格調査の開始は遅れたが、パイロット調査の実施、調査計画立

案、調査地域、調査実施機関の選定作業など調査実行のための準備を進めてきた。2009年1月から正式に本格調査が開始された¹⁾。

3-1

全米子ども調査の特徴

全米子ども調査は多数の人々を対象とした国家プロジェクトとしての調査研究のあり方について、ひとつのモデルを提示していると考えられる。この調査は疫学の用語で言えば、前向きコホート研究に分類されるものであるが、医学、特に社会医学の中での疫学研究の枠を遙かに超えて、実社会におけ

る人々の生活と環境に関わる全ての要素を取りこみ、それらの要因と胎児・子どもの成長・健康・安全との関連性を明らかにしようとするものである。全米子ども調査で対象とする環境は、物理的・化学的環境に限ったものではなく、遺伝要因、社会経済要因、ライフスタイルなども幅広く含む。一方、このような多くの要因と、それによって引き起こされる可能性のある全ての健康影響との関係解明を研究課題とすることは不可能である。そのため、調査研究の立案段階で100を越える研究仮説について検討した結果、現在では以下のような中心仮説を研究課題としてとりあげることになった(図表2)。仮説設定は連邦諮問委員会の研究計画作業部会によって検討されて、中心仮説が提案された。中心仮説は大きく分けて、妊娠・出産・生殖、子どもの身体・精神発達、喘息、肥満、障害などと環境汚染物質曝露、家族、地域、社会的要因との関係、さらにそれらの要因と遺伝要因との相互作用に関する仮説などである。言い換えると、全米子ども調査の研究課題は、我が国の行政システムで言えば、環境省のみ、また厚生労働省のみ、文部科学省のみの各行政課題に限定されるような狭いものではない。まさに本格調査が開始されようとしている全米子ども調査は、10万人という対象者の規模や20年を越える調査期間の長さ自体は、種々の大規模コホート研究の中で突出したものではない。しかしながら、調査の裏付けとなる法律を新たに制定するなど、まさしく国家プロジェクトとしての疫学研究となっている。

3-2

全米子ども調査の組織 および・予算規模

図表2 全米子ども調査における中心仮説

<p>【妊娠、出産】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 母親の糖代謝異常と先天異常 2. 炎症のメディエーターへの子宮内曝露による早産リスク 3. 生殖補助医療により出生した子どもの成長阻害、早産、先天異常、および発育障害 4. 母親の亜臨床的な甲状腺機能低下症と神経発達障害妊娠異常 <p>【神経発達と行動】</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. 非残留性農薬と神経行動学的認知機能低下 6. 出生前感染と神経発達異常 7. 遺伝-環境相互作用と行動 8. 出生前および周産期感染と統合失調症 <p>【子どもの健康・発達と環境】</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. 子どもの健康、発達に対する家族の影響 10. 子どもの健康に対する地域コミュニティの影響 11. 子どもの健康、発達に対するメディア(テレビ、インターネット、ゲーム等)への曝露の影響 12. 社会的機関(教育、宗教機関)と子どもの健康、発達との関係 13. 健康な成長発達の要因 <p>【喘息】</p> <ol style="list-style-type: none"> 14. 子どもの喘息における出生前の母親のストレスおよび遺伝の働き 15. 室内空気および大気汚染、空気アレルギーへの曝露と喘息 16. 食品中の抗酸化物質と喘息 17. 喘息に対する社会環境の影響 18. 微生物構成成分、生成物への早い時期の曝露と喘息リスクの低減 19. 子どもの喘息、喘鳴リスク上昇における環境曝露と遺伝との相互作用 <p>【肥満と成長】</p> <ol style="list-style-type: none"> 20. 母親の糖代謝異常と肥満、インシュリン抵抗性 21. 子宮内成長阻害と肥満、インシュリン抵抗性 22. 母乳と肥満、インシュリン抵抗性出現率の低下 23. 食物繊維、全粒粉、高グリセミックインデックス食品と肥満、インシュリン抵抗性 24. 遺伝および環境曝露と1型糖尿病 <p>【傷害】</p> <ol style="list-style-type: none"> 25. 反復的軽度脳障害と神経認知発達 26. 環境の生物学的、身体的、心理的要因およびそれらの遺伝との相互作用と小児期、思春期の攻撃性 27. 先天的要因と精神的外傷 <p>【生殖】</p> <ol style="list-style-type: none"> 28. 内分泌攪乱物質と生殖機能の発達

参考文献²⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

全米子ども調査の組織は図表3に示すように国立衛生研究所(NIH)の下部機関である国立小児保健発達研究所にその中枢がおかれているが、同様にNIHの下部機関である国立環境衛生科学研究所、環境保護庁、疾病対策防疫センターが参加する省庁間連絡会議によって、省庁間の協力体制と政策課題

との関連に関する調整を行っている。全米子ども調査の調査実施の主体となるのはプログラムオフィスと呼ばれる組織であり、ワシントン郊外にある。ここでは疫学・医学・統計学・社会学などさまざまな分野の出身の専任スタッフ23名が、総務・会計、プロトコル策定、環境測定、分析・試料保管、情報

3-3

全米子ども調査の調査項目と手段

全米子ども調査における調査項

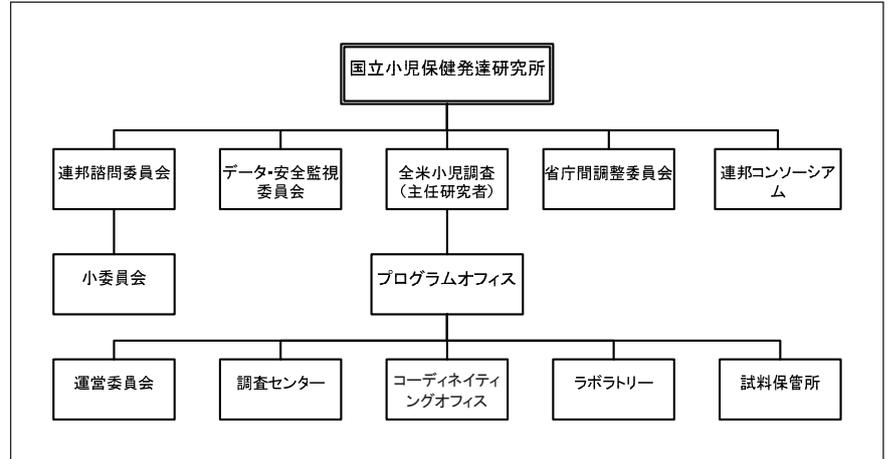
目は、健康影響に関するものと環境曝露に関するものに大別できる(図表5)。情報収集の手段としては、家庭訪問もしくは電話による質問票調査、臍帯血・血液・母乳等の生体試料の収集とそれらの試料中の各種曝露指標、影響指標、

技術、データ管理・セキュリティ、広報・地域調整に関する部署に配置されている。さらに、コーディネイティングオフィスと呼ばれる受託契約を結んだ民間機関が、日常的な調整・支援業務を行っている。コーディネイティングオフィスでもプログラムオフィスにおける専門職種にほぼ対応する専門家とその補助者が働き、全米各地にある調査センターとの連絡調整等の業務を行っている。

全米子ども調査では、全米で約10万人が参加することを目標として、層別確率抽出により全米を代表するように105の調査サイトが選ばれた。各調査サイト内の特定の地区の近隣世帯から妊娠可能な年齢の女性に調査に参加するように協力を求めるという方式が採られている。調査は出生児が21歳になるまで追跡調査が継続される計画である。ひとつもしくは複数の調査サイトを統括する調査センターは全米から公募によって50程度選ばれる予定となっている。2008年末時点で27の調査センターが決定している。また、この他に2005年から予備調査を実施してきた7つの先行調査センターも、引き続き調査センターの役割を担うこととなっている。調査センターの多くは各地の大学が中心となり、近隣の大学や医療機関と共同調査研究組織を構成している。これらの調査センターがプログラムオフィスならびにコーディネイティングオフィスの下で現地調査を担うことになる。

全米子ども調査の年度毎の予算規模は図表4に示す通りである。計画段階ですでに約50億円が費やされ、2008年度には年間約100億円に達している。

図表3 全米子ども調査の組織図



科学技術動向研究センターにて作成

図表4 全米子ども調査の予算規模の変遷(単位:百万ドル)

年度	計画段階							調査準備段階	
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
予算額	1.0	3.2	6.1	10.6	10.6	11.0	12.1	69.0	110.9

科学技術動向研究センターにて作成

図表5 全米子ども調査の調査項目の概要

質問票 (母、父)		家族構成、人口統計学的変数、健康状態、既往歴、収入、食事、生活時間行動、家屋特性、ペット、家庭用品使用、職業、趣味、他
生体試料	臍帯血	内分泌攪乱物質、ホルモン、感染・炎症・免疫・アレルギーマーカー、グルコース代謝、化学物質(金属、有機フッ素化合物、他)、遺伝子マーカー
	血液 (母、父)	内分泌攪乱物質、ホルモン、感染・炎症・免疫・アレルギーマーカー、グルコース代謝、化学物質(金属、有機フッ素化合物、他)、遺伝子マーカー
	母乳	抗酸化物質、植物エストロゲン、化学物質
	尿 (母、父、子ども)	ドラッグ、化学物質、コチニン、他
	膣スワブ	細菌感染、抗体、サイトカイン
	胎盤、臍帯、胎便	抗体、サイトカイン、化学物質、他
	毛髪、爪、唾液 (母、父、子ども)	コチニン、水銀、コルチゾル
環境試料	室内空気	粒子状物質、揮発性有機化合物、アルデヒド類、窒素酸化物、オゾン、一酸化炭素、他
	ハウスダスト	アレルゲン、エンドトキシン、金属、殺虫剤類
	飲料水	消毒副生成物、揮発性有機化合物、金属類、殺虫剤類、大腸菌、他
	土壌	金属、殺虫剤類、
	騒音	
医学的検査	体格 (母、父、子ども)	身長、体重、腹囲、皮厚、他
	血压	
	超音波検査	
	臨床検査 (妊娠、新生児)	
	精神身体発達	

()内は調査実施対象

科学技術動向研究センターにて作成

遺伝子マーカーの分析、対象者世帯の室内空気、飲料水等の環境試料の収集と試料中の化学物質等の分析、医療機関での臨床検査データや各種医学的検査による精神身体発達検査など多岐にわたって

る。先に示した仮説の根幹には遺伝-環境相互作用があり、調査項目にもそれが反映されている。調査は妊娠前・妊娠中各期・新生児期・乳児期・少年期・青年期などそれぞれの時期で実施することが

予定されている。それぞれの時期によって調査項目も異なり、対象者は母と子だけでなく、父も含まれている。

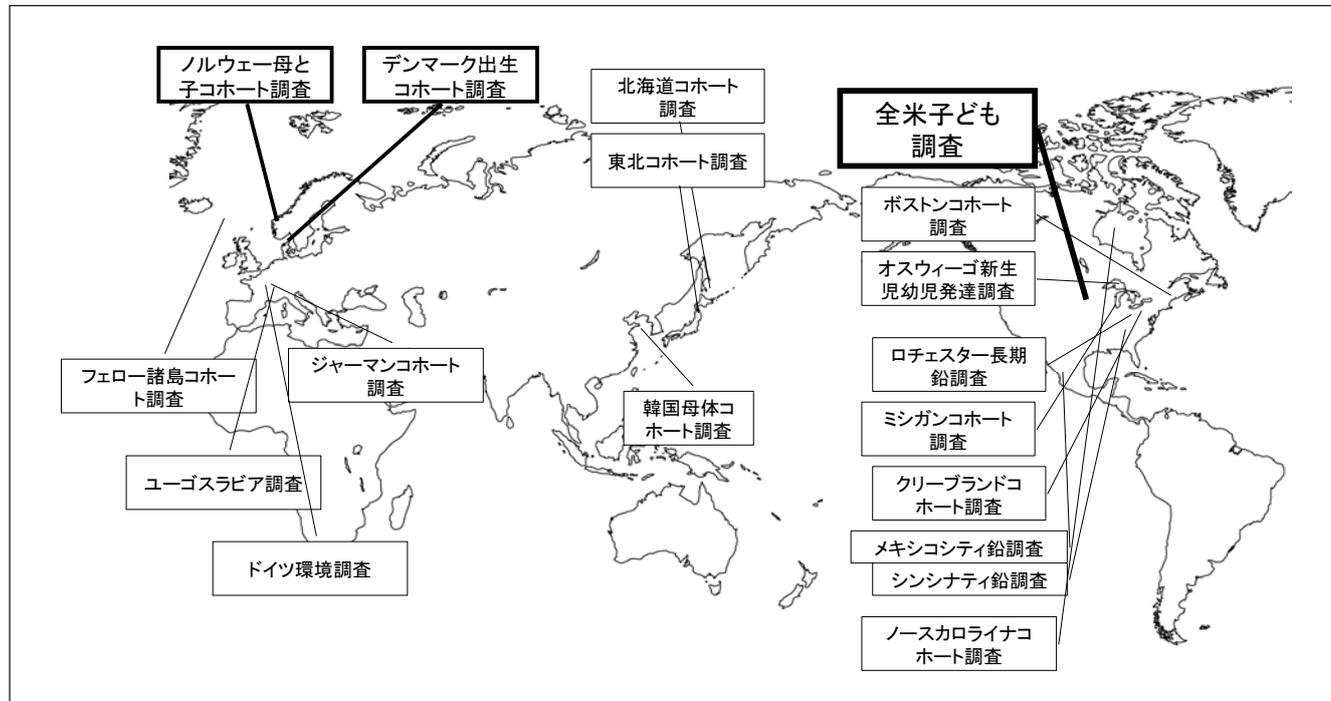
4 欧州等の各国での調査研究

世界各国での環境と健康に関する主な小児コホート研究を図表6に示した。米国以外で国家プロジェクトとして大規模出生コホート研究を実施しているのはノルウェーとデンマークの北欧2か国である。ノルウェーでは1999年から開始されて、順次、妊婦が登録され、2007年までに約9万人が調査に参加している。追跡は6歳まで行うこととなっている。デンマークでは1997年から開始されて2002

年までに約10万人が参加している。追跡の期限は特に設けられていない。両国での調査項目は妊娠、出産、子どもの発達、喘息等の疾患である。全米子ども調査とは異なり、仮説を設定して調査を実施するのではなく、できる限り多くの情報を収集することを目的としている。両国ともに出産や医療に関する各種登録制度が整備されていることが、この調査実施のための基盤として機能している。

韓国においても、環境省が主体となって、ソウルなどの3都市において、5歳まで追跡調査を実施する予定で調査が2006年から開始されている。調査項目は血液、尿中のバイオマーカー等の測定や身体・精神発達、アレルギーや喘息などであり、環境中からの曝露が母親と子どもの健康に及ぼす影響を調べることを目的としている。

図表6 世界各国での環境と健康に関する主な小児コホート研究



参考文献³⁾を基に科学技術動向研究センターにて一部修正

5 日本の動向

5-1

従来の調査研究

我が国では北海道大学が中心となって実施されている北海道コホート研究が最も大規模なものである⁴⁾。この調査は北海道全域で2002年から2005年までの間に約2万人の妊婦の登録を目標として調査が開始された。出生後5～6歳まで追跡調査を実施する計画となっており、現在進行中である。この調査は先天異常と内分泌攪乱物質に対する感受性の解明を目的としている。研究項目としては、母体血、臍帯血、母乳中の種々の内分泌攪乱物質の測定とともに遺伝子解析も行っている。

また、独立行政法人科学技術振興機構の計画型研究開発「日本における子どもの認知・行動発達に影響を与える要因の解明」(2004～2008年度)、いわゆる「すくすくコホート」が2004年から開始された。この研究は、社会・生活環境が心身や言葉の発達に与える影響やそのメカニズム、特に社会能力の神経基盤および発達期における獲得過程について、乳幼児を対象としたコホート研究により解明することを目的として計画された。しかしながら、2006年7月の中間評価において、長期研究の意義は認められたものの、統合的な研究計画や重要な細部の設計が進んでいないことなどの理由から、長期研究を実行に移すことは妥当ではないという評価を受けて、このコホート研究は2008年度で中止されることになった⁵⁾。

厚生労働省は2001年1月10日～17日の間および7月10日～17日の間に出生した全国の子ども

約5万人を対象として、対象者を長期間追跡調査する「21世紀出生児縦断調査」を実施している⁶⁾。この調査は21世紀の初年に出生した子どもの実態および経年変化の状況を継続的に観察することにより、少子化対策など、厚生労働行政施策の企画立案および実施等のための基礎資料を得ることを目的としている。調査項目は保育者、同居者、就業状況、労働時間、父母の家事・育児分担状況、住居の状況、子育てで意識していること、子どもをもってよかったと思うこと、子どもをもって負担に思うこと、子育ての不安や悩みの有無、授乳の状況、収入の状況、子どもの食事、健康、生活、遊びなどであり、質問票を用いて、毎年繰り返し調査を実施している。この調査は厚生労働省統計情報部が担当し、承認統計として実施されている。この調査項目の中には、子どもの成育環境と父母の子育て意識など、全米子ども調査の仮説にもある内容が含まれている。誕生日が限定されているものの(2001年出生数の約4.6%)、全国民が対象となっており、第1回調査票回収

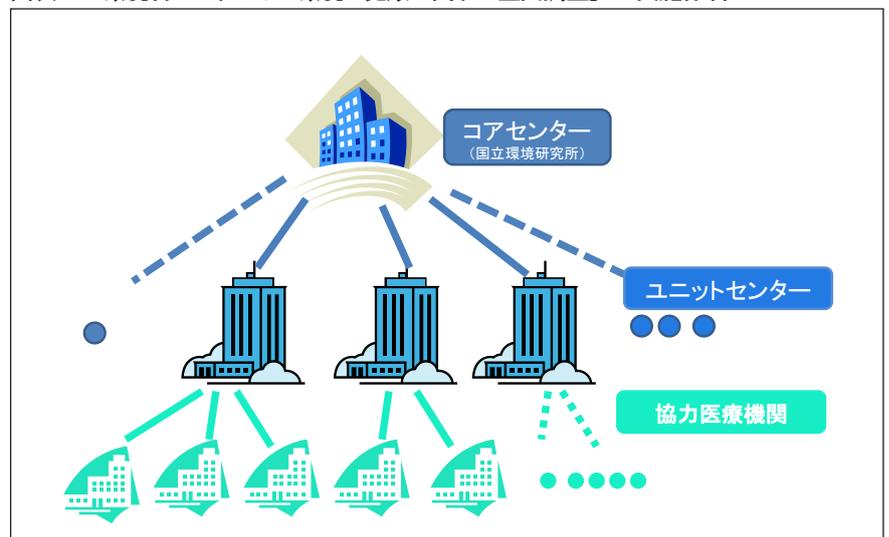
率は87.7%とかなり高率である。各年度の回収率も90%を越えており、第6回の2007年で約3万9千人の調査票が回収されている。非常に高い追跡率は国の統計調査として実施していることによる要因が大きいと考えられる。一方、調査手法は郵送法によるものであり、調査項目は自己記入式質問票に限定されている。

5-2

環境省の環境保健に関する新たな動き

環境省では、2003年から小児等の環境保健に関する国際シンポジウムの開催や小児環境保健に関する調査研究を開始している。2006年には「小児の環境保健に関する懇談会」の提言をうけて、小児環境保健に関する重点プロジェクト研究を開始して、大規模疫学研究の必要性について検討をはじめた。これらの検討結果に基づいて、2008年度から「子どもの環境と健康に関する全国調査」のパイ

図表7 環境省の「子どもの環境と健康に関する全国調査」の実施体制



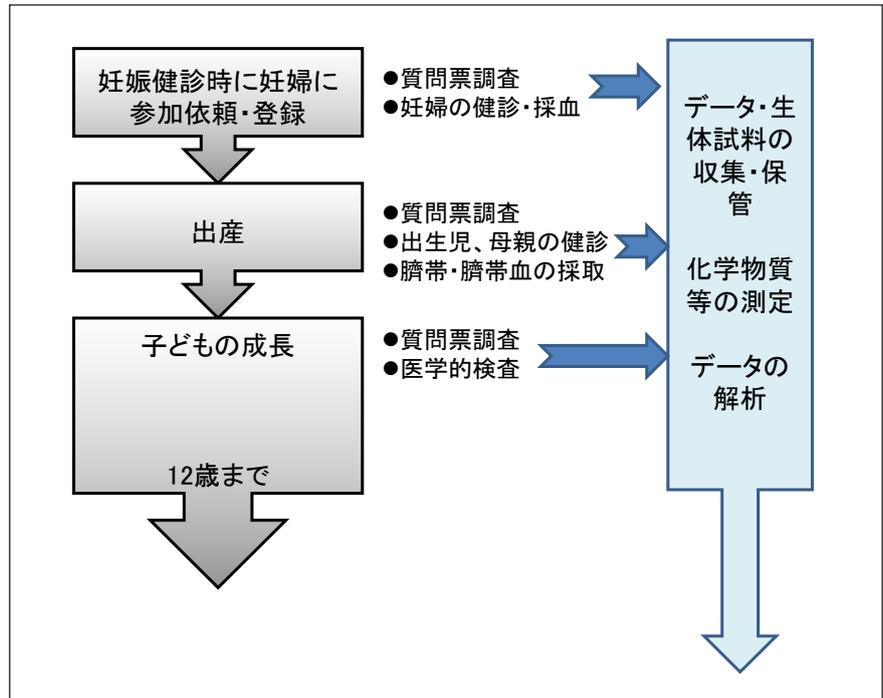
参考文献⁷⁾を基に科学技術動向研究センターにて一部修正

ロット調査を開始した。2010年度から本格調査に移行して、全国規模で約6万人を目標として、12歳までの追跡調査を実施する予定となっている。まず、ユニットセンターと呼ばれる大学・研究機関の社会医学、産婦人科、小児科等で構成される組織が全国で10カ所程度選定される。これらのユニットセンターが地域の医療機関の協力のもとで妊婦の登録・生体試料の採取等、対象者との接する場の調査を担うこととなっている。また、独立行政法人国立環境研究所にコアセンターを置き、調査全体の企画・調整、生体試料の保管、データ情報管理などを行うこととなっている(図表7)。調査項目は、各種化学物質への曝露と身体・精神発達、先天異常、アレルギー、代謝・内分泌系異常との関連性、ならびにそれらの関連要因など、全米子ども調査と類似した項目が検討されている(図表8)。これらの調査

項目は、仮説の公募等の検討プロセスを経て、最終的に決められる予定となっている。また、調査期間は対象者が12歳までの予定で

開始されるが、調査期間の延長に関する妥当性や生体試料の保存期間などの再評価が調査終了予定時期までに行われるものと思われる。

図表8 環境省の「子どもの環境と健康に関する全国調査」の概要



参考文献⁷⁾を基に科学技術動向研究センターにて一部修正

6 今後の課題と展望

近年、他の分野においても世界各国で国が主導した大規模な「人」を対象とした調査研究が見られる。このような調査研究は「人」に関する多種多様な情報を国家戦略として収集し、将来の国民の健康と医療に関わる知的財産を蓄積しようとする意図が働いているものと考えられる。例えば、英国では生活習慣、環境および遺伝の影響を調べるために成人50万人を目標とした調査が実施されている⁸⁾。我が国でも「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」では遺伝子解析のために2003年から2007年までの5年間で約200億円の予算を投じて、約20万人の血液試料を収集した。同様の研究は米国でも実施されており、科学技術分野の国家戦略として、調査研究が企画、

実行されている。全米子ども調査についてもこのような位置づけをすることもできる。

一方、喫煙と肺がんの関係性を明らかにした英国の疫学研究や我が国のがん発症の関連因子についての知見を明らかにしてきている厚生労働省多目的コホート研究など、国際的にも成人を対象とした多くの大規模疫学研究はあるものの、胎児・子どもを対象とした大規模疫学研究はこれまで多くはなかった。子どもの健康と環境に調査研究が各国で推進されるようになったのは、1997年のG8環境大臣会議での「マイアミ宣言」などにみられるように子どもの脆弱性に対する関心が国際的に高まったことが背景にあるが、それとともに国民の健康と医療に関わる知的財産を

蓄積しようとする国家戦略があると考えられる。

厚生労働省の「21世紀出生児縦断調査」、厚生科学研究費補助金で実施されている我が国における先駆的な研究である北海道コホート研究、(独)科学技術振興機構の事業で実施された「すくすくコホート」研究、環境省が計画している「子どもの環境と健康に関する全国調査」など、行政および学術の両方面において子どもの成育環境に対する関心が高まっている。それぞれの調査研究は固有の目的があって計画されたものである。また、個々の調査の目的、課題は全米子ども調査の種々の仮説と類似している。しかし、それらを包括して国家プロジェクトとして実施しようとしている米国の取り組みとは国家戦

略という意味では隔たりがある。コホート研究実施の困難さや、子どもの健康および成長発達には多種多様な要因が相互に関わることを考慮すれば、共通の基盤の上で、各分野における目的や仮説を検証するための方策を探ることが、調査研究の科学的合理性や効率の面から必要である。

子どもの健康と環境に関する世界中の多くの調査で共通していることは長期コホート研究として計画されていることである。このことはすでに述べたように、胎児から成人に至るまでの成長発達過程の全体における健康とそれに関わる多面的な要因に関する評価のためにコホート研究が必要であるということが認識されていることに因る。一方、我が国ではすすすくコホート研究では長期コホート研究の重要性については研究評価者も認めていたにもかかわらず、研

究遂行のための体制が整っていないなどの理由で長期コホート研究の実施を否定する結果となった。このことは、長期的な予算の確保や専門家の不足、および公的な支援システムの欠除など、多数の人々が生活する場そのものを長期間にわたって調査研究の対象とするコホート研究実施の我が国での困難さを象徴している。

また、全米子ども調査では長期間にわたって調査対象者の協力を継続して得るために、さまざまな手法を調査に組み込んでいる。対象者本人とのコミュニケーションを重視することは当然のことであるが、さまざまなレベルの地域組織・機関・関係団体との協力関係を構築し、それを維持するための専門家を各地域の調査センターと中枢部門に配置している。全米子ども調査ではこの部門をコミュニティ・アウトリーチと呼んでいる。

「すすすくコホート」の例をはじめとして従来の日本の疫学研究でも、「根回し」に相当するコミュニティ・アウトリーチの重要性を研究担当者は認識していたと考えられる。しかしながら、それは研究遂行のために配慮すべき観点として考えられていたにとどまり、調査組織や研究要素として組み込まれたものになっていなかった。

個人情報保護に対する関心の高まりなど、調査実施主体と被調査者との関係は大きく変化している。国民の健康と医療に関わる知的財産を蓄積しようとする国家的な大規模調査のいずれにも当てはまることではあるが、調査成果が個人と公衆の健康・福祉の向上、および環境保全などにどのように活かされるのかを被調査者に正確に、かつわかりやすく伝えていくことを、組織的に実行する必要がある。

参考文献

- 1) NIH News, National Children's Study Begins Recruiting Volunteers, 2009年1月13日：
<http://www.nichd.nih.gov/news/releases/jan12-09-NCS-Recruiting.cfm>
- 2) The National Children's Study Research Plan, September 17, 2007. :
<http://www.nationalchildrensstudy.gov/research/studydesign/researchplan/Pages/ResearchPlan.pdf>
- 3) 環境省環境保健部、小児環境保健疫学調査に関する検討会報告書、平成20年3月、2008. :
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h20-02.pdf>
- 4) 水上尚典、厚生労働科学研究費補助金報告書「前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明」、2007.
- 5) 科学技術振興機構社会技術開発センター評価委員会、「脳科学と社会」研究開発領域、同領域研究開発プログラム「脳科学と教育(タイプII)」、同プログラム研究開発プロジェクト中間評価、同領域計画型研究開発「日本における子どもの認知・行動発達に影響を与える要因の解明」年次評価 評価報告書、2007. :
<http://www.ristex.jp/examin/brain/plan/pdf/ind04.pdf>
- 6) 厚生労働省大臣官房統計情報部、第6回21世紀出生児縦断調査(平成18年度)、2008. :
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/27-6.html>
- 7) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査ホームページ」：
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>
- 8) UK biobank : <http://www.ukbiobank.ac.uk/>

執筆者プロフィール



新田 裕史

客員研究官

独立行政法人 国立環境研究所 環境健康研究領域 環境疫学研究室 室長

<http://www.nies.go.jp/>

専門は環境疫学。大気汚染物質の健康影響に関する疫学研究で、小学生など一般住民を対象とした調査や屋内・屋外の空気中汚染物質への曝露量評価などに従事してきた。中央環境審議会臨時委員。

Science & Technology Trends

科学技術動向 3/2009



2009年3月号 第9巻第3号/毎月26日発行 通巻96号 ISSN 1349-3663



文部科学省 科学技術政策研究所
科学技術動向研究センター