

第4章

医療応用の横断的連携

《予防医療・診断技術開発プログラム》

21世紀の理化学研究所は、ミレニアムセンター群の設立により、人員・予算などでライフサイエンスの占める割合が著しく高くなった。これらの研究成果を社会へ還元する戦略を考えたとき、医療は欠かすことのできない分野である。そこでまず、2010（平成22）年4月より「創薬・医療技術基盤プログラム（DMP）」が開始された（前章）。次のテーマとして2013年からスタートしたのが「予防医療・診断技術開発プログラム（Preventive Medicine & Diagnosis Innovation Program：PMI）」である。ここでは検査法やバイオマーカーの開発にとどまらず、医療技術全般に、オミックス技術等のあらゆる理研の技術を応用することを狙っている。なお2017年4月の組織改正により、このDMPとPMIは科学技術ハブ推進本部の中に組み込まれた。

第1節 プログラム発足の背景と活動

オミックス科学を医療に

2010（平成22）年ごろ、次の第3期中期計画に向け、さらに一歩踏み込んだ医療応用研究の戦略を立てるため、医療全般に焦点を当てた理研横断型プログラムについて理事会で議論されるようになった。検討委員会も立ち上がり、当時の土肥義治理事の下、種々の分野での専門家の意見を聞いて、多面的な検討が進められた。外部研究者の意見も聞くため、2010年12月には理事長ファンドワークショップ、2011年10月には創薬・医療技術リトリートが開かれた。

新構想の医療技術というテーマは、最初は創薬プログラムの医療版と考えていたが、実際に企画を始めると、「創薬と同じスキームは使えない」ことが徐々に明らかとなってきた。医療の場合は、バイオマーカー、診断試薬、イメージング技術、医療機器といった多様な側面を持ち、開発プロセスも創薬のように手順が確定されていない。つまり、研究開発の定石や王道というものがなく、この分野の推進には多分野におよぶ知識が必要であると考えられた。

また、当時、オミックス科学を医療に応用する強い社会的要請があり、それらの新技術の普及のために実用化を目指さねばならず、企業との連携が非常に重要であった。さらに、診断や治療法など医療技術全般にさまざまな理研の最先端技術を駆使した競争力ある企画が新プログラムには要求される。したがって、新プログラムのリーダーには、理研の研究について幅広い知識と理解、新しいプログラムの企画力が必要となる。これらの状況を背景に、2013年4月から始まる第3期中期計画の内容を詰める作業が2012年1月にスタートした際に、研究担当の川合眞紀理事（当時）は、オミックス基盤研究領域（OSC：Omics Science

Center) の領域長であった林崎良英に新プログラムのリーダーになる話を持ちかけた。

林崎は、1995年に理研ゲノムプロジェクトのプロジェクト・ディレクターに着任以来、18年間にわたってゲノム科学の分野で、FANTOM活動をはじめとするオミックス科学の展開に貢献していた。この活動により、世界的なレベルで、機能性非タンパクコードRNAや細胞コンバージョン、さらに、バイオマーカー開発などの非常に大きな分野が一気に開けてきたところであった。特に、バイオマーカー開発は、新プログラムにぴったりのテーマであり、これまでのゲノムセンターと切り離れた新たな活動が必要であった。さらに、元々医師であった林崎は、オミックス科学の臨床応用の必要性を認識しており、FANTOM活動により若手研究者がどんどん成長を見せていたこともあり、オミックス研究領域を後進に託し、自らはこの新プログラムを推進することを決断した。

2011年秋、新プログラムの検討のため、「健康から疾患までの過程（未病状態を含む）へのバイオマーカー探索とそれによる先制医療推進プログラムの醸成」というテーマ名で、理事長ファンドにより実現可能性を判定するための調査検討が始まり、翌年からのプログラム立ち上げ準備が推進された。

病院とまるごと取り組む——順天堂との連携

病院を持たない理研が医療応用研究を進めるためには、外部の病院と密接な連携を組むことが必須である。さらに、全診療科横断的なゲノム科学やオミックス科学の概念を医療に取り入れるためには、診療科別に異なる多数の病院と連携を組むより、一つの総合病院の全診療科と取り組む方が病院全体のシステムを最先端化するためには好都合である。さらに、医療分野でも、治療対象となる臓器別診療科縦割り体制から、疾病の分子病因論をもとに診療科を分類する医療へと医療全体を変革する必要性が、全世界的にも認識されるようになっていた。

順天堂大学の理事を務める佐藤信紘が、林崎を第16回東京肝臓シンポジウムの特別講演に招聘したことがきっかけとなり、順天堂大学と理研との連携の話が持ち上がった。また、野依良治理研理事長と小川秀興順天堂大学理事長の間で深い

親交があったことから、理研と順天堂の間で包括的基本協定が、2012年4月26日に締結された（図1）。「病院とまるごと取り組む」体制ができあがり、共同研究の実施に当たり、順天堂大学側の代表となった新井一学長（当時、医学部長）と理研側の代表となった林崎の間で、具体的なプランを作る連絡会が発足した。

新プログラムのプログラムディレクター就任が決まり、林崎はまず医療現場のニーズ調査を開始した。病院のあ



図1 理研と順天堂の間で包括的基本協定を締結（2012年4月26日）

らゆる診療科を一つずつ訪問し、医師と会ってそこから医療現場のニーズをくみ上げるといった地道な活動であった。これまで、基礎研究者と現場医師の間には、立場や考え方にギャップがあり、それが研究から医療への展開がうまくいかない理由の一つとされていた。時として、基礎研究者からは、医師は科学への理解が不足しているように見え、逆に医師からは、基礎研究者は医療の現実を無視した独りよがりの研究をしているように見えるという現実があった。このギャップをなくすためには、現場の医師のところへ足を運び、毎日の診療で何が必要とされているかを知ることから始めることが最善策であった。この作業では、林崎をはじめとして医療現場での経験があるスタッフがプログラム内にいることが大きなアドバンテージになった。

第2節 高感度核酸迅速検査システムとバイオマーカー

PMIのスタート

2013年4月、「予防医療・診断技術開発プログラム（PMI）」が正式にスタートした。林崎プログラムディレクターの下、医療資源、医療情報、医事、薬事、特許の担当を設置、それぞれに専門知識と経験を持った人員を配置した。そのミッションは、7P医療の実現化を目標とし、理研の技術を活用し、センター横断的プロジェクトとして推進することとされた。ちなみに7P医療とは、個別化（personalized）、予測（predictive）、予防（preventive）、参加型（participative）、先制（preemptive）、精密（precision）の各医療に、臨床現場即時検査（point of care）を加えたものである。

明確な出口戦略を持った研究開発を企画し、理研の技術を産業や医療の現場で活用できるところまで育て、確実に世の中に還元することがPMIの目的となった。PMIは、理研の各研究センターで行われている基礎研究から見いだされる技術シーズと、医療現場のニーズに基づき、①早期診断を可能とするインフルエンザ遺伝子診断システムの開発、②疾患を発症前または早期段階において、あるいは再発前に計測・検出・予測可能とする新規バイオマーカーの開発を、主たるプロジェクトと定めて活動を開始した。

インフルエンザの迅速核酸診断システム

インフルエンザの迅速核酸診断システムは、理研と、理研ベンチャーである（株）ダナフォームが共同研究開発した「等温で核酸を増幅するSmartAmp法」と「Eprimer・Eprobe」という、二つの技術をもとに開発された。

従来、最もよく知られた核酸増幅法はPCR法であるが、この方法は、温度変化のサイクルを利用するため、正確な温度調節機能を持つ装置が必要であり、装置の小型化や反応時間の短縮化という技術的な課題がある。さらに、その増幅反応そのものも標的配列を1塩基レベルで識別するものではない。これらの課題を

解決することを目的とし、SmartAmp法が開発された。この技術は、ターゲット配列をもつ核酸のみを、一塩基レベルで識別し高感度で増幅するため、DNAの増幅そのものをシグナルとして一塩基変異も検出できる。さらに、SmartAmp法は、増幅反応が温度変化させる必要がなく等温で進行するため、装置の小型化、ポータブル化が可能となった。

エキシトン色素は、理研の岡本晃充（基幹研究所岡本核酸化学研究室）によって開発された蛍光色素である。岡本らは、OSCと共同で、エキシトン色素をプライマーにもちいてSmartAmpの増幅産物を検出するという手法の開発を行い、最初の実験で従来品と比べ、100倍のS/N比を実現した。岡本らが開発した色素の名称“Exciton dye”をとって、これを結合した核酸プライマーやプローブはEprimer、Eprobeと名付けられた。Eprimer-Eprobeは、エキシトン効果を用いて単体時に積極的に消光し、ハイブリダイゼーションした時に初めて蛍光を発光するため、S/N比を飛躍的に向上させることに成功した。これらの理研の技術シーズをもとに、PMIでは実用化を担う企業と密接な連携の下、臨床検体の前処理技術開発、検出デバイスの開発を行い、簡便でポータブルなインフルエンザ遺伝子診断システムを開発、多施設による臨床研究を主導して、2016年にはインフルエンザの迅速核酸診断システムを企業へ導出することを完了した。

新規バイオマーカーの開発

CAGE解析を利用した新規バイオマーカー開発においては、2012年8月より、順天堂大学と診療科横断的な（呼吸器外科、呼吸器内科、乳腺外科、産婦人科、血液内科、下部消化器外科、形成外科など）がんバイオマーカー探索研究を実施し、着実な成果を上げつつある。

一つの例として、呼吸器外科（高持一矢准教授）との共同研究による肺がんの鑑別マーカー開発がある。最近の抗がん剤の発達により、扁平上皮がんと腺がんでは抗がん剤の処方やその他の治療方針が全く異なるにもかかわらず、未分化型の扁平上皮がんと腺がんでは病理検査による鑑別が困難である。この二つのがん種を鑑別するマーカーが臨床現場で必要とされていた。

理研PMIの川路英哉博士、伊藤昌可博士が中心となり、CAGE法により凍結がん病巣組織の遺伝子発現プロファイルを解析し、それぞれのがん種に対応したマーカー候補としてST6GALNAC2とSPATS2を同定した。これらマーカー候補は免疫染色により、その有効性が確認され、従来のマーカーとの組み合わせによりさらなる鑑別精度の向上が認められ、2013年には特許出願、論文化が行われた。これにより、抗がん剤適用の最適化を目指し、がん種により異なる抗がん剤最適処方を進めることが可能になった。

別の例としては、産婦人科の寺尾泰久准教授と共同で行った、子宮体がんのリンパ節転移予測マーカーの開発がある。初期の子宮体がんでは、ほとんどリンパ節転移が見られないにもかかわらず、一部のリンパ節転移を示す初期がんとの見分けがつかないため、現在は、安全のために全例でリンパ節郭清術が施されている。しかし、このリンパ節郭清術はしばしばリンパ浮腫などの副作用を引き起

し、リンパ節転移の有無を郭清なしに診断できれば、患者の術後の負担を大きく低減できるだけでなく、郭清術による時間も不要になる。

PMIでは伊藤、川路らにより、凍結がん病巣組織の遺伝子発現プロファイルをCAGE法により解析し、リンパ節ではなくがん組織そのものに見出される二つの相補的なバイオマーカー、SEMA3DとTACC2（新規転写開始点を含む）を選別した。また、qRT-PCRによってこれらのマーカーの評価を実施し、2013年と2015年に特許出願、2017年論文化された。これらのマーカーの組み合わせがリンパ節転移と高度に相関していることが実証され、以降、大規模な評価と、術中診断に適した測定法の開発の計画策定に入った。リンパ節郭清が不要な全子宮がんの70%以上を見分けることにより、術後のリンパ浮腫による著しいQOLの低下を防ぐ道筋ができた。

第3節 病院の最先端化と病院のアップグレードシステム

“病院まるごと”の付き合いを開始した順天堂大学とPMIは、最先端技術を積極的に臨床に取り入れることにより、病院を最先端化することを目指した。そのための活動として、新規バイオマーカー開発に代表されるような特定の疾患に関する個別研究のほか、病院全体の基盤を最先端化する研究や最先端システムの構築・実装として、次のような活動を進めた。

サンプルセンターと診療データセンター

大学病院全体の臨床研究の促進のため、これまで各々の診療科が独自に管理・保存していた患者検体やその診療情報を、病院全体で一括管理するシステム構築を目指した。システムの構築には、検体保存方法や診療情報の規格化、データベースの構築、倫理的観点から見た枠組み作り、各種ガイドライン等との整合性の検討、利用規則の検討など、ソフト、ハードの双方で多くの開発・検討課題があり、PMIと順天堂大学が協力して取り組むためのワーキンググループが設置された。

クリニカルシーケンスシステム

アメリカを中心として急速に普及が進むクリニカルシーケンス（網羅的な遺伝子検査）を、順天堂大学が導入することに協力した。林崎らはもともとゲノム科学の専門家であり、シーケンスの最先端技術やノウハウ、データの取り扱いを熟知している。順天堂が院内にシーケンスシステムを立ち上げるためのアドバイスや協力をした。2016年に順天堂大学に完成した新棟（B棟）の7階に「難病の診断と治療研究センター」として設置された。

診療支援システム

医師の薬剤処方時に個人ゲノムデータを基礎に投薬指標とアラートを示すシステムを、順天堂大学、(株)ダナフォームと共同で開発した。これは、副作用の回避、投与量の適正化などを通じて医療の安全性を向上させることを目的としており、順天堂大学において、日常使われている電子カルテに直接実装し、臨床研究が開始された。

オミックス科学から見た医師教育の充実

病院の最先端化を目指すためには、さまざまな最先端医療機器の開発や、新規バイオマーカーの開発、新規医薬品の創薬活動などにより医療の質を向上させる新しい技術を提供することは重要であるが、それとともに、実際の医療の現場でそれらの新技術を使いこなす知識と経験を持った医師の存在は、必要不可欠である。特に、医療現場の調査活動で、臨床現場で働く多くの医師が新しく開発される医療技術の知識に追いついていないケースが数多くあり、現場の医師や、臨床研究活動を目指す学生への教育に貢献することが大事である。

PMIでは、病院を最先端化させるプロジェクトのためのパイロット病院として順天堂をモデルに、オミックス臨床科学の医師教育や、医療シミュレーションセンターの設立企画などの活動を開始した。オミックス科学は、最近の7P医療を推進する大きな原動力になっており、医学部学生、現場の臨床医や大学の教官などにオミックス科学の知識の充実が求められている。研究と臨床の結びつきを強め、最先端科学の医療応用を促進するため、理研-順天堂連携大学院が企画された。

オミックス科学が要望される臨床大学院講座から1コマずつ計八つの時間枠を割いて、全理研から優れた研究者を講師陣に迎え、各講座に必要なオミックス臨床科学の講義シリーズを2017年10月より開始した（臨床オミックス研究コース）。各臨床医学から一つずつの時間枠を当講座に割り当てるというマトリックスになったプログラムを作成し、多様な分野の医師や医科学専攻の学生の教育に貢献することを目指している。

第4節 国際連携

PMIでは、理研内外との連携プロジェクトを数多く進めており、国際連携も大きな柱の一つである。海外を見渡せば、アメリカ、イギリスなどを中心に、欧米各国の大学や研究機関が中東やアジアへの進出を進め、国際的な発展と同時に研究資金の獲得に成功している。理研には世界に誇る研究資源があり、これを海外に展開し、理研ブランドの国際的評価を確立するための活動を促進することが重要である。

理研は、最近、任期制職員の無期化の制度をスタートしているものの、今までは、研究者の循環を目的にその大半を任期制雇用としてきたため、どうしても優

秀な頭脳の流出は免れなかった。海外でも同様の雇用形態を採用する研究機関は多いが、よく調べてみると、欧米の一流の大学などは、研究者を含む研究活動ができる組織そのものを、大学丸ごと、学部丸ごと輸出し、その流出を防いでいる例が見られる。研究者単位で引き抜かれると単なる頭脳流出でしかないが、研究組織として輸出すれば、収益につながり、特別な関係を持つ姉妹校ができるというメリットがある。PMIでは、このような組織ぐるみで海外機関と連携していくことを目標として、国際連携の仕方をさぐっている。

ロシア・カザン連邦大学と連携

ロシアのカザン連邦大学（KFU）とは、野依前理事長とガフロフ（Ilshat Gafurov）総長との間に交流があり、タユルスキー（Dmitry Tayursky）副総長の努力下、河野公俊主任研究員が主宰する低温物理や田中克典准主任研究員が主宰する合成化学の分野での連携が始まっていた。そこにライフサイエンス分野、特にオミックス医療などの医療分野における連携相手を日本に探していたキアゾフ（Andrey Kiyasov）KFU医学部長が林崎にアプローチしてきた。

その後、2014年10月27日に理研PMI・KFU・タタールスタンがんセンターの3者共同研究協定覚書（図2、http://www.riken.jp/pr/topics/2014/20141029_2/）、さらに、2015年10月5日、ミニハノフ（Rustam Minnikhanov）タタールスタン共和国大統領の理研と順天堂大への来訪を機に（図3）、2015年10月7日理研PMI・順天堂大学医学部・KFU基礎医学生物学研究所の3者協力覚書調印（http://www.riken.jp/pr/topics/2015/20151021_2/）へと発展した（図4）。また、これらの協定をきっかけに、PMIとKFUの間で共同研究の計画が進み、2016年1月、KFU側にKFU-RIKEN Joint Laboratory “Functional and Applied Genomics” が設置され、ロシア中のオミックス解析の基幹システムの一つとして機能している。さらに、同年8月、理研とKFUの連携研究室として、ゲゼフ（Oleg Gusev）博士を長とする理研-KFU応用



図2 理研・KFU・タタールスタンがんセンターの3者共同研究協定覚書（2014年10月27日）

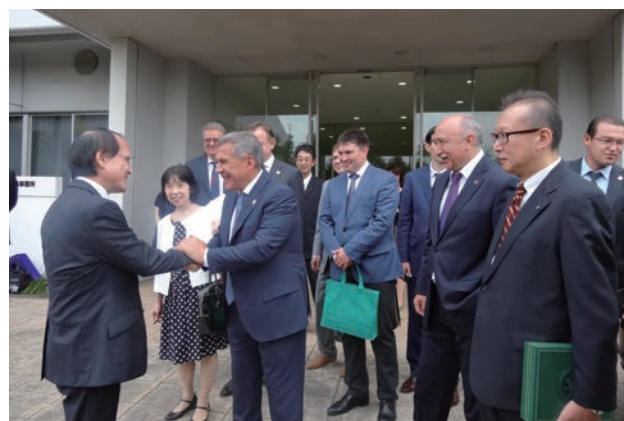


図3 ミニハノフ・タタールスタン共和国大統領の理研来訪（2015年10月5日）



図4 理研PMI・順天堂大学医学部・KFU基礎医学生物学研究所の3者協力覚書調印（2015年10月7日）

ゲノム特別ユニットが理研側に設立された。

理研側の連携研究の運営費は、KFU側が資金拠出する形となっている。これは、理研で開発されたCAGE法などの技術移転と、その技術を用いたバイオマーカー開発などの臨床応用を念頭に入れたKFU側の技術向上を目指しているため、ロシアの医療技術の向上につながる事が期待されている。さらに、両国においては、臨床研究を進めることにより、民族間の違いに関する医学的研究を進める絶好の機会を得たことになる。

EIDOS-Medicine社・DNAFORM社との三者連携

KFUと理研がロシアと日本両国のつながりを開始したことがきっかけとなって、カザン市にある医療関連機器メーカー（医療シミュレーターメーカー）のEIDOS-Medicine社が、それまで理研と（株）ダナフォームの間で行ってきた高感度迅速核酸診断システムに興味を持ち始め、3者で携帯型核酸診断システムを開発することになった。この共同開発プロジェクトは、安倍首相とプーチン大統領が進める日露協力プラン30項目の一つに選ばれた。

カタールHamad Medical Corporationとカタール大学との連携

中東のカタールは一人当たりの国民総所得が世界一の国であり、豊かな資金力を背景に、自国の科学技術振興を積極的に進めている。林崎は理研とカタール間の国際共同研究について検討を開始し、2014年4月24日のカタール王国モザ妃の理研来訪をきっかけに、2016年よりカタール最大の医療機関であるHamad

Medical Corporation (HMC) とPMIの間で共同プロジェクトを立ち上げた。

HMCがんセンター長のクヌース (Alexander Knuth) 博士が研究しているカタールの民族特異的な血液疾患などに焦点を当て、2016年8月、カタール側が研究費を理研に提供し、村川泰裕ユニットリーダーを長とする理研-HMC臨床オミックス特別ユニットが理研イノベーション推進センター内に設置された (図5)。



図5 カタールのゲノムシンポジウムで林崎が講演 (2016年4月18日)

一方、2014年に設立されたカタール大学医学部にはまだPhDコースがなく、その準備が進められている。これに関連して、理研PMIは二つの形で支援をしている。一つはHMCスタッフへのPhD教育に関して、HMCからの要請で理研IPA (国際プログラム・アソシエイト) 制度を通じて一人を日本に受け入れている。もう一つ、カタール大学医学部 (PhDコースの準備) への理研職員の参加要請を受けて、2017年6月、まだ医学部段階の決定ではあるが村川客員教授が承認されている。