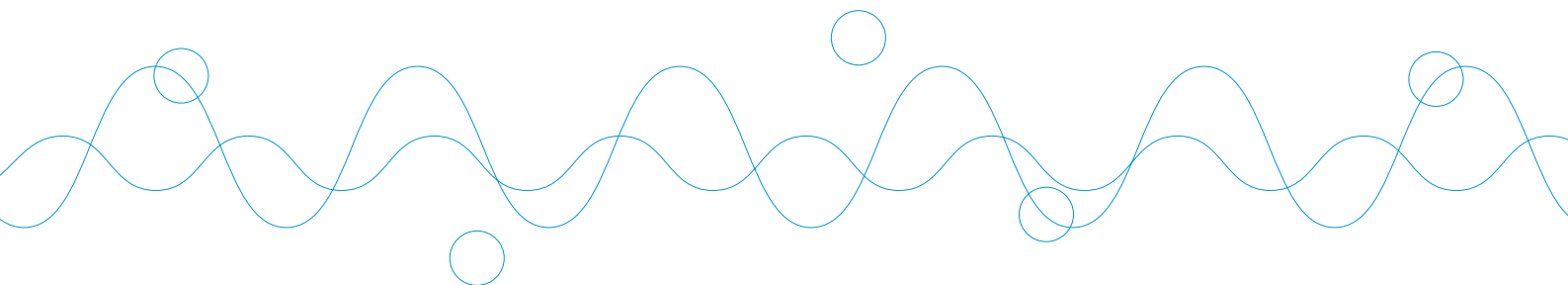


ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTA ACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTA ACT CTCAGACC

医工融合によるイノベーションの推進

ー 医工融合研究のグランドデザイン ー

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



Executive Summary

我が国の臨床医学には長い伝統があり、国際的にも高い医療水準が維持されている。一方で、ライフサイエンスによる生命の理解に対して、膨大な研究資金が投入され研究成果としての知識が蓄積し、その統合的理解も進みつつある。しかしながら、臨床医学が基礎研究の成果を取り入れることを可能にするしくみが弱体であるために、ライフサイエンス研究の進歩が臨床研究、実際の診断・治療に効果的に結びついていない。そのため、高いポテンシャルを有するにもかかわらず、医療技術のイノベーションが、充分展開されていない。一方、我が国の製造業を支えてきた工学における技術的蓄積とその現実的課題解決のポテンシャルは世界的にみて非常に高い。

本戦略イニシアティブで提案する医工融合によるイノベーションは、この臨床医学とライフサイエンスにおける科学的蓄積を、工学を媒介として接続・融合し、三者の相互作用とそれぞれの発展を促進し、その本来有する高いポテンシャルから、臨床における社会ニーズを満たす新臨床技術としての社会的・経済的意義を引き出すことである。

医工融合によって開発される最先端医療技術は、細胞・分子レベルまでのミクロな診断と治療を可能にし、また、工学的な定量性と再現性に基づいてエビデンスベースの医療を可能にする。これにより、診断・治療の正確性と有効性、そして安全性は従来技術に比べて格段に進歩する。また、低侵襲・非侵襲の診断・治療が可能となり、それに伴う苦痛が極端に軽減される。さらにその技術は疾患の超早期発見を可能ならしめ、予防医学にも大きな貢献が見込まれる。その結果、多くの国民が健康で長寿な生活を享受できるようになる。

この分野への研究開発投資は巨額になるが、国民が現在より快適で質の高い生活を送ることが可能となり、社会的価値の向上につながる。またこの分野では技術革新が起こる確率は高く、日本が臨床研究、審査・認可制度を欧米並みに改善することと相まって、現在内視鏡や一部の医療デバイス以外では世界のトップに列する事が出来る企業がない状況を覆し、我が国の強みを生かした世界レベルの新たな医療産業が勃興する可能性が高い。

本プロポーザルでは、具体的な研究開発課題の構想を組みたてるにあたり、臨床医療技術の研究開発において社会・経済的価値を創造する顕著な成果を生み出すと同時に、ライフサイエンスや工学にも分野融合研究によって大きなイノベーションを誘発できるように設計した。

CONTENTS

1	医工融合によるイノベーションとは ……………	5
2	医工融合イノベーションを推進する意義 ……	7
3	具体的な研究開発課題 ……………	8
4	研究開発推進方法 ……………	13
5	科学技術上の効果 ……………	15
6	社会・経済的効果 ……………	16
7	時間軸に関する考察 ……………	18
8	検討の経緯 ……………	19
9	詳細な研究開発課題 ……………	23

付 録

医工融合による
イノベーションとは

推進する意義

具体的な
研究開発課題

研究開発推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

APPENDIX

1. 医工融合によるイノベーションとは

「医工融合によるイノベーション」とは、それぞれ単独の研究開発分野として高いレベルを維持してきた臨床医学および工学を、近年のライフサイエンス研究の成果を取り入れながら融合し、臨床でのニーズを充足する新医療技術を創り出すことである。

従来の医工連携は、工学分野において生み出される新たな技術シーズを臨床医学のニーズと結びつける「応用研究」を意味する場合が多かった。しかし、本プロポーザル「医工融合によるイノベーション」においては、次に挙げる3つのイノベーションが同時に進行する。

まず、第一に、疾病の予防・診断・治療を実現する臨床医学と生命の理解をめざすライフサイエンスの間に広がる未開拓な領域に、定量性・再現性を属性とする工学的アプローチを積極的に導入し、臨床でのニーズを満足させる新技術を生み出すこと。

第二に、ライフサイエンスに定量的な計測・制御を可能とする新しい工学的ツールを提供して、ライフサイエンスによる生命の統合的理解の発展に貢献し、このことを通じて新しい臨床技術へつながる基礎研究分野からのイノベーションの萌芽を準備すること。

第三に、臨床における具体的課題への挑戦により、工学諸技術の融合が必然的に生じ、それと同時に工学分野の研究が進展し、新しい医工融合研究のイノベーションを生み出すこと。

医工融合をめぐる臨床医学とライフサイエンスと工学のこのような関係は、近年におけるライフサイエンスの飛躍的な

進歩、マイクロ・ナノテクノロジー、情報技術、ロボット工学、材料工学などの急速な進歩による相互の研究領域の接近によるものである。

本プロポーザルの具体的な研究開発課題の構想にあたっては、臨床医療技術の研究開発において顕著な成果を生み出すと同時に、ライフサイエンスや工学にも分野融合研究によって大きなイノベーションを誘発できるように設計した。

イノベーション推進のために必要となる研究開発領域を、「生命の階層構造」と「医療操作における生体への働きかけの程度」によって展開すると、次頁の図のように示すことができる。この図には、これまで医工連携によって技術開発が進められてきた重要技術も重ね合わせて示した。これまで生み出されてきた医療技術の多くは、工学的シーズの応用研究の範囲にとどまる傾向が強いため、このマップ上では比較的狭い領域に入る。

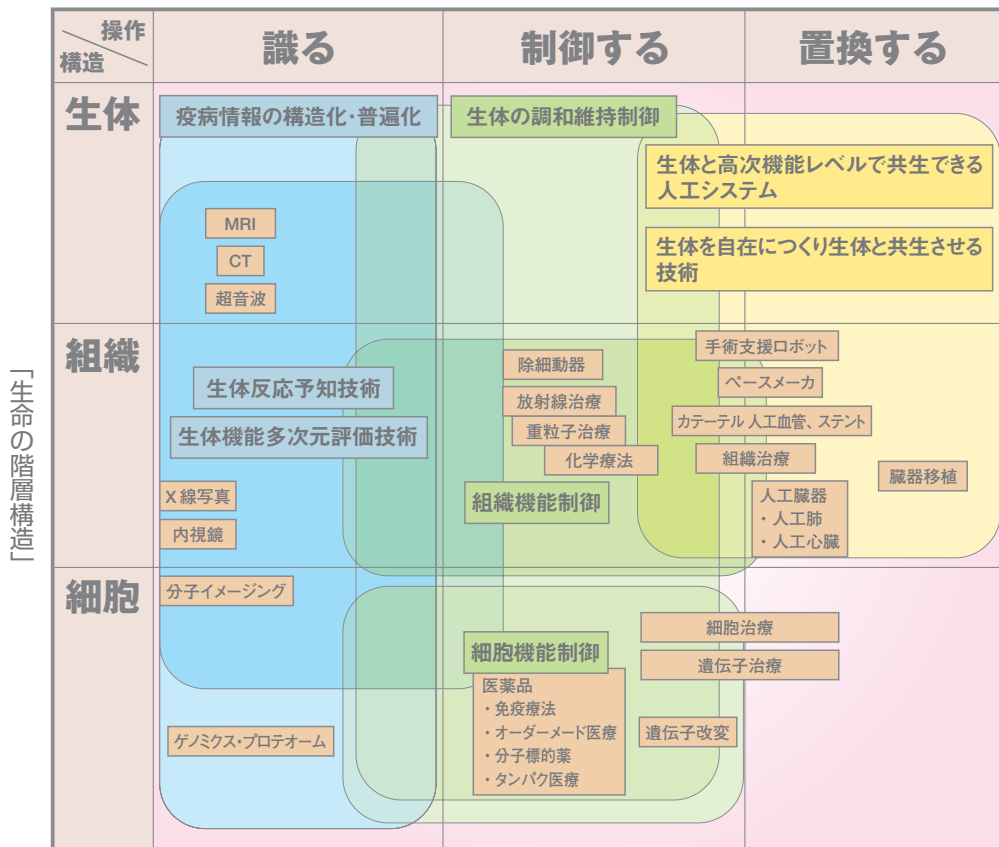
この戦略イニシアティブで提案する「具体的な研究開発課題」は単一の操作技術や生命の階層構造だけに限られるものではなく、「識る」操作技術を基盤として、工学的アプローチと生命の理解を融合し、操作技術および生体構造の観点からも広い視野で研究を行うべきことを示している。例えば、人工心臓の場合、すでに高い技術が蓄積されてきているが、図に示すように、現状では「組織レベルの置換」技術であり、生きている組織への「制御」や「相互作用」まで視野に入れた技術には未だに到達していない。また、例えば、「高次機能レベルでの生体一人工システムインターフェイス技術」(p.11)

では、組織レベルのみならず、生体レベルまで踏み込んで、「制御する」技術まで視野に入れた技術体系の構築を目指すことを提案する。このような臨床技術体系の構築には、ライフサイエンスの成果を活用しながら、臨床医療技術に工学的解決をもたらすイノベーションが必要となる。

以上述べたように、本イニシアティブは医工融合の研究分野を鳥瞰的、系統的に俯瞰したものであって、今後の医工融合の研究戦略を策定するときにも大いに役立つものと考えられる。そのため、あえて医工連携のグランドデザインと副題をつけた。

医工融合研究開発課題

「医療操作における生体への働きかけの程度」



JST研究開発戦略センター CRDS

横軸には「医療操作における生体への働きかけの度合い」、縦軸には、「生命の階層構造」をとってある。縦軸の「知る」とは、生体機能についての情報を時間空間的に取得・記録・解析し、その情報を医療において活用できるように提示する(構造化、予知などを含む)ことを指し、臨床技術としては、予防、診断に相当する。「制御する」とは、細胞、組織、生体のそれぞれのレベルにおいて人為的に積極的な刺激を与え、生命の調和維持機能などの生体反応を機能制御を行うことを指し、医療技術としては主として治療に相当する。「置換する」とは、もはや生体としての機能を果たし得ない生体部分を取り除き、他のもので置き換えることを指し、治療、またはリハビリテーションなども含む。

2. 医工融合イノベーションを推進する意義

疾患の診断と治療、予防、健康・福祉を実現する我が国の臨床医学には長い伝統があり、国際的にも高い医療水準が維持されている。一方、ライフサイエンスによる生命の理解に対して、膨大な研究資金が投入され研究成果が知識として蓄積し、その統合的理解も進みつつある。

しかしながら、臨床医学が基礎研究の成果を取り入れることを可能にするしくみが弱体であるために、ライフサイエンス研究の進歩が臨床研究、実際の診断・治療技術の発展に効果的に結びつかず、医療技術を実現するイノベーションが、充分展開されていないのが現状である。一方、我が国の製造業を支えてきた工学における技術的蓄積とその現実的課題解決のポテンシャルは世界的に見て非常に高い。本戦略イニシアティブで提案する研究投資の意義は、この臨床医学とライフサイエンスにおける科学的蓄積を、工学を媒介として接続・融合し、三者の相互作用とそれぞれの発展を促進し、その本来有する高いポテンシャルから、臨床における社会ニーズを満たす新臨床技術という社会的・経済的意義を引き出すことである。

医工融合によって開発される最先端医療技術は、分子・細胞レベルまでのマイクロな診断と治療を可能にし、エビデンスベースの医療を可能にする。従って診断・治療の正確性と有効性、そして安全性は従来技術に比べて格段に進歩する。また、低侵襲・非侵襲の診断・治療が可能となり、それに伴う苦痛が極端に軽減される。さらに疾患の超早期発見を可能ならしめ、予防医学にも大きな貢献

が見込まれる。その結果、多くの国民が健康で長寿な生活を享受できるようになる。

この分野への研究開発投資は巨額になるが、国民が現在より快適で質の高い生活を送ることが可能となり、社会的価値の向上につながる。また、この分野では技術革新が起こる確率は高く、日本が臨床研究、審査・認可制度を欧米並みに改善することと相まって、現在内視鏡や一部の医療デバイス以外では世界のトップに列する企業がない状況を覆し、我が国の強みを生かした世界レベルの新たな医療産業が勃興する可能性が高い。

また、臨床ニーズにもとづいて開発された診断機器を開発・導入することは、例えば、定量性・再現性をもつデータの蓄積を可能とする。このことは臨床におけるデータの共有と整理を可能にし、医療技術の評価、効果の予測、個別的医療の基盤構築などの臨床的価値を生み出す。また、同時に、ライフサイエンスがめざす生命の統合的理解のための貴重なツールやデータを提供することになる。このように、臨床における新しい医工融合技術を生み出すことは、臨床ニーズに応じた新臨床技術という社会的価値を生み出すことだけにとどまらず、臨床医学、ライフサイエンス、諸工学のそれぞれにおいて新しい学術的な価値をも同時に生み出す。

3. 具体的な研究開発課題

ここに提案する研究開発課題は、臨床医療技術開発において最もイノベーションが起りやすいと考えられるものを設定した。ただし、以下に挙げる課題を単独に研究開発するのではなく、臨床におけるテーマを取り上げて、これらの課題を統合的・融合的に研究開発することが重要である。

複雑な生命現象を包括的に理解することは現在においてもきわめて困難な課題であるが、特定の疾患をモデルとして、生命現象の理解に基づき、疾患の治療を実現する具体的なテーマを中心に、限定的な形で医工融合研究を進展させることは可能である。そのため、特定の疾患を指定して、ここに述べる研究開発課題を組み合わせた分野横断的なプロジェクトを発足させることが有効である。特定の疾患としては、がん、生活習慣病、認知症などが候補となる。

以下の技術はこうしたアプローチのために必要となる主要な技術課題であり、以下各項において述べるように、関連する技術課題と融合しながら医療技術の研究開発を推進することが特に重要である。

3.1 「識る」技術

細胞レベルから生体レベルまでの広い範囲で、生体の機能・動作メカニズムを理解する技術。単なる計測ではなく、多次元の計測情報を統合化し、組み立てて、生体応答のメカニズム、計測結果と疾患との関連モデルまで構築する技術を含む。3.2 「制御する」技術、3.3 「置換する」技術の研究開発の基盤をなすもの

である。疾病の予防・診断に最も関連が深く、「制御する」技術・「置換する」技術による治療技術と融合させて研究開発することが特に重要である。

3.1.1 疾患情報の体系化

細胞や実験動物による研究では得られない、臨床から得られるヒトの疾患情報を標準化して収集し、再利用可能な形に情報を整理・分類し、扱いやすいインターフェイスを用意して実際の臨床現場で使用できるようにするための技術。

病態の推移と治療に対する応答などの時系列変化を含み、日常の診療で得られる知見と疾病についてのゲノム・たんぱく質情報との接続を可能にする。高機能電子診療録や、その情報を使ったデータマイニング、生体反応・疾病状態のシミュレーション技術などが重要。特定の医療技術を臨床医療に導入した場合の評価をシミュレーションする技術も含まれる。

萌芽的な技術の安全性・効果の確認を目的とした定量的・合理的手法の研究も重要で、以下に述べる全ての医療技術の評価の基盤技術としても非常に重要である。データ共有を可能とし、新しい医療技術による成果を取り込めるような標準化を意識した研究開発や技術の拡張が必要となる。

海外では、米国、英国、韓国などが国家レベルでの電子診療録の整備を進めつつある。日本では一部で研究レベルでの取り組みが行われているが、日本人に関する疾病情報が蓄積されることによるイノベーションへのインパクトは非常に大

きい。

3.1.2 生体機能モデル化技術

生体モデルを使った治療効果の予測を行う技術。分子レベルの機能の統合体として細胞機能をモデル化する理論と技術、医薬品の作用メカニズムを合理的に説明するモデル、細胞を組織として構築し、器官としていかなる機能を示すかをモデル化する技術が含まれる。

「3.1.3 生体機能多次元評価技術」による生体の挙動計測結果を用いたモデルの妥当性評価、「3.2.1 細胞機能制御」や「3.2.2 組織機能制御」による制御技術を用いた実際の生体の挙動評価に基づくシミュレーション結果の妥当性評価など、実験研究とシミュレーション研究を融合して行うことが非常に重要である。

また、疾患の治療戦略の決定や、治療の誘導などといった、臨床での利用を考慮したヒューマンインターフェースの研究が重要である。このインターフェースが、実験系との融合を進め、新しい発想を生む源泉になりうる。

国内外とも、個別的な研究は行われている。しかし、シミュレーション系研究と実験系研究との融合がまだ十分ではなく、医工融合による今後の臨床技術としての発展が非常に期待される。

3.1.3 生体機能多次元評価技術

生命現象を先端計測技術によって計測可能な信号に変換する物理的・化学的・生物学的手法。生体環境中で、その場で細胞組織の機能を計測することにより、細胞ネットワーク内で起きている多様な現象の時間的空間的關係を明らかにし、細胞ネットワーク間の制御システム

の構造、挙動の研究を可能にする。生体細胞・組織を対外に取り出したり臓器から分離するとその環境条件が変化するため、その性質は大きく変化してしまう。このため、この計測は生体内で、細胞群、組織、器官、個体のレベルで適切な時間・空間分解能で実行できなければならない。

これらの情報を統合するためには、「3.1.2 生体機能モデル化技術」で開発される予知技術・生体モデリングを活用することが不可欠である。実際には測定し得ないパラメータの挙動をモデルにより推定することで、異なる測定値間の隠された関係がみえてくる。

光、MR、超音波、PET、他の計測技術とともに、マルチモーダル情報の統合技術が必要である。プローブ薬の開発、イメージング機器の開発が重要な要素となる。これに加えて、生体の動的な挙動を知るには、画像誘導下で局所に定量性や再現性を持って生体に介入できる「3.2.1 細胞制御機能」や「3.2.2 組織制御機能」の技術との融合が重要である。また、画像情報と局所の計測情報の統合も不可欠である。

海外では、米国 NIH において大規模に取り組まれている。日本においてもいくつかの拠点等で研究が進められている。しかし、PET と MRI にモダリティーが限られており、臨床応用については未開拓な領域が多い。

3.2 「制御する」技術

生体が本来もっている応答メカニズム（自己修復、分化、死滅など）を巧みに利用して、人工的な刺激により治療に有効な生体応答を引き出す技術。また、人工的手法を用いて生体には本来ない機能を付与する技術（遺伝子導入など）。

医療技術としては、治療技術に最も関連する。ここから生まれる新技術を臨床応用するためには、「識る」技術の研究成果を踏まえて、安全性・効果を保証できるまでの技術の総合が必要となる。

3.2.1 細胞機能制御

積極的な人為的刺激を加えてその応答を観測しつつ細胞の機能を制御する技術。以下のような技術がこれに含まれる。

- 遺伝子発現制御技術：細胞に対する物理的・化学的刺激や細胞内におけるRNA干渉や遺伝子組み換えなどにより特定の遺伝子あるいは遺伝子群の発現を制御することで細胞機能を操作する技術。
- 幹細胞操作技術：幹細胞に対して適切な物理化学刺激を加えることで目的とする分化を誘導・制御する技術。
- 遺伝子導入技術：生体がもともと持っていない遺伝子を導入し、かつ適切な刺激を加えることで目的とする機能を発現させる技術。

これらを実現するためには、種々の刺激に対する応答が生体内でどのように起こっているかを知る技術（「3.1.3.生体機能多次元評価技術」）や応答制御手法を論理的に組み立てるための技術（「3.1.2.生体機能モデル化技術」）との融合が不可欠になる。

国内外において研究は盛んに行われているが、臨床研究や医療機器開発との融合はこれからが期待される段階である。

3.2.2 組織機能制御

上記「3.2.1.細胞機能制御」を行っても、その上位にある集合体としての組織に、望ましい機能を実現できるとは限ら

ない。そこで、細胞群に対して、位置を定めて、各種刺激を適切なタイミングで与えることにより、組織としての機能をその応答を観測しつつ制御する技術が必要である。例えば、制御しやすく生体内へ深達する物理エネルギーを体外から生体に加え、それと相互作用する作用粒子を予め生体内に分布させ、限局された空間に適切な強さを持ち、高度に限局されたエネルギーモードの作用を与えることによる病巣の治癒あるいは死滅の誘導、薬剤機能の自在な制御、PDT、また、局所遺伝子治療による血管新生などが例として挙げられる。

これらを実現するためには、種々の刺激に対する応答が生体内でどのように起こっているかを知る技術（「3.1.3.生体機能多次元評価技術」）や応答制御手法を論理的に組み立てるための技術（「3.1.2.生体機能モデル化技術」）との融合が不可欠になる。

国内外において研究は盛んに行われているが、臨床研究や機器開発との融合はこれからが期待される段階である。

3.2.3 生体の調和維持制御

生体は多様な細胞・組織で構成される高度なシステムであり、構成要素の調和の乱れがさまざまな疾病をもたらす。疾病の発症と進展を、各臓器におけるシステムの多面的な破綻として捉え、システムとしての故障の実態と相互の関連を明らかにする（「3.1.2.生体機能モデル化技術」、「3.1.3.生体機能多次元評価技術」）ことにより、システムの制御破綻を断ち切る適切な人工的刺激（例えば、自律神経刺激や両心室同期ペーシング）を加えることで生体の恒常性・自己回復力を人工的に調節して疾病を治療する技術。生体に内在する恒常性維持力や自己

修復力を人工的に調節して調和を取り戻し、最小限の介入で疾病を治療する技術を開発する。

例えば、電気刺激による左右心室の協調性回復による心不全治療、脳深部刺激による神経疾患の治療、味覚機能の回復や神経回路網の再構築を促進するようなりハビリテーション機器・システムの開発、などがある。臨床経験として知られてはいるが、そのメカニズムが不明であることが多く、「3.1.2.生体機能モデル化技術」、「3.1.3.生体機能多次元評価技術」の技術と融合することによって科学的理解に基づいたアプローチによる手法として確立し、工学的手法により臨床応用可能なシステムとして実現することが重要である。

3.3 「置換する」技術

疾病により失われた生体機能を人工システム、人工システムと生体システムのハイブリッド、人工的に作った生体システムなどで機能回復する技術。

この技術では人工システムや人工的に作られた生体システムが、生体に埋め込まれるため、臨床応用のためには、「識る」・「制御する」技術の研究成果を踏まえて、安全性・効果を保証できるまでの技術の総合が必要となる。

3.3.1 生体を自在につくり生体と共生させる技術

生体における発生や再生は時空間的な秩序に基づいて、様々な因子が各々の役割を果たしながら生体や組織を構築していくダイナミックな生命現象である。生体内で起こっている現象を解析・理解し、それを模倣することにより、生体を自在につくる技術。現状では、皮膚、角膜な

どの薄い組織について一部臨床研究が開始されている。

これをさらに発展させるためには、まず発生や組織再生の過程で起きる現象を「3.1.2.生体機能モデル化技術」、「3.1.3.生体機能多次元評価技術」を駆使して解析することが有効である。脈管系を含む体積のある組織や生体としての高度な機能を持つ組織の培養技術の確立を目指して、「3.2.1.細胞制御機能」、「3.2.2.組織制御機能」の技術や人工材料の技術を駆使した組織培養技術の開発を行わなければならない。

また、培養した組織を生体内に安全に移植し生着させ、宿主との機能的な接続を再構築するための技術が必要である。

3.3.2 高次機能レベルでの生体－人工システムインターフェイス技術

脳神経システム高次機能の理解に基づいて、生体から出るシグナルと人工的な制御システムをつなぎ、人工システムと生体が相互に作用することを可能にする技術。例えば、生体の神経系と人工システムの双方向神経系接続による知覚・認知機能支援、感覚能力の支援・強化、作業能力の支援・強化、などが例として挙げられる。BMI、生体－人工物インターフェイス技術、ロボティクス技術などが重要となる。

生体システムと人工システムの接続のためには、「3.2.1.細胞制御機能」、「3.2.2.組織制御機能」、「3.3.1.生体を自在につくり生体と共生させる技術」との融合が必要である。また、脳神経系における情報処理機構の分析が適切なインターフェイス設計のために重要であるがそのためには「3.1.2.生体機能モデル化技術」、「3.1.3.生体機能多次元評価技術」で開発される技術を積極的に応用しなけ

ればならない。

米国において研究・応用とも進んでいる。日本においては、動物実験による研究は行われているが、未知・未解明の領域が多い。ただ、人工内耳のように確立された技術になっている領域も存在する。

4. 研究開発推進方法

4.1 医工融合研究を推進するための場の整備

4.1.1 病院を中心とした研究体制の構築

医工融合によるイノベーションの推進に関して最も重要な点は、臨床医学研究の現場である病院を中心に研究体制を構築することである。

医療技術の開発においては、技術そのものの開発とともに、それを臨床において実用するための技術開発も重要である。そのため、プロトタイプの開発段階も含めて、高度な技能と経験を有する臨床医が、研究開発へ早期の段階から参画することが不可欠である。すぐれた臨床医の評価を経ることにより、臨床応用を目的とした技術の改良や他の技術との融合が促進され、新技術の臨床研究への移行がスムーズになる。すぐれた臨床医の関与は、臨床研究における患者権利の尊重、安全性の確保の観点からも重要である。

また、ライフサイエンス研究において動物実験を用いて明らかになった知見を、人間の疾患の診断治療に展開することは容易ではない。一方これまでの経験論を中心とする臨床医学のアプローチによる新たなイノベーションの創出にも限界があり、異分野融合による工学的手法を始めとする新たな手法の導入が不可欠である。このような状況に鑑みて、特定の疾患をモデルとして種々の異分野にまたがる基礎科学研究・技術開発・臨床研究・実用化研究を相互に乗り入れながら効果的に実施する体制を病院内に構築することが重要である。

以上のような観点から、病院を中心とした研究体制の構築が必須である。また、具体的な診断・治療技術の開発、あるいは特定疾患生命科学研究の推進のためには、単独の大学など単一の研究機関内で最適な研究組織を構築することは困難である。複数の研究機関研究者と対象とする疾患を専門とする臨床医を、プロジェクトを中心に結集し一定期間共同研究させる研究体制を構築する。

4.1.2 萌芽的融合研究支援体制の構築

萌芽的な研究は、自由な発想から生じることから、必ずしも上述4.1.1のように病院に集約されるような拠点においてのみ生まれるとは限らない。そのため、臨床医学者と他分野研究者の共同による臨床応用を目指したスタートアップ研究に対する支援も重要である。特に医学・生物系組織に所属しない研究者が、医学的な研究を実施する場合には、動物実験の実施の段階からきわめて高いハードルが存在する。有望な萌芽的研究を抽出し、動物実験研究等を容易に実施可能とするような支援体制を拠点化して整備する。

4.1.3 産学連携による迅速な医療技術への展開

医療機器としての審査・認可を想定した臨床研究計画支援体制の充実が重要である。産学で連携して開発したプロトタイプを用いる臨床研究の支援と実施が欠かせない。

4.2 医工融合研究を支援する体制の構築

臨床開発における患者権利の尊重と保護、安全性の担保など、臨床研究に係わる者の責任の明確化、医工融合研究を進めるために不可欠な科学研究以外の側面を支援する制度整備・研究支援体制の整備が重要である。また、研究者のみならず、臨床における医工融合研究を、審査、規制、政策などの側面から支援する専門家を育成し、必要とされるキャリアを誘導する政策が必要である。

4.3 医工融合によって開発される医療技術の評価の導入

医療機器・医療デバイスの場合、医薬品と異なり、臨床開発の途上において絶えず段階的改良が必要とされること、医師による関与による効果の違いが存在すること、などのため、医薬品を中心とした評価尺度とは異なる医療技術の評価手法が必要となる。また、同じアウトプットを生み出す医療機器であっても、その操作の容易さ、普遍性などの観点のほか、医療システム全体としての評価などが重要となる。医工融合研究開発を効果的に推進するためには、このような医療技術評価の観点を医療機器の審査制度に導入する必要がある。

5. 科学技術上の効果

5.1 医工融合による臨床医学の新たな展開

ライフサイエンスが対象とする生命現象は極めて複雑である。これを完全に理解することは現実的には困難であり、臨床医学の立場からは疾患の合理的な予防、診断、治療に結びつくレベルでの理解が求められている。一方、ライフサイエンス分野で得られた知識を、臨床的課題の解決に結びつけるための総合を行う研究開発分野が十分に発達していないのが現状である。

臨床医学を核とし、ライフサイエンス分野で得られた知識を総合し、新たな臨床技術を生み出すためには、臨床ニーズに応じた科学的知見と技術を総合できる工学的アプローチを導入することが有効である。工学的アプローチは、定量的把握、定量性・再現性を実現するため、この特性を通じて臨床医学とライフサイエンス研究との橋渡しを円滑になるとともに、新たな臨床技術を生み出すことにより臨床医学に新たな展開が拓かれる。

5.2 ライフサイエンス研究への波及効果

生命現象を対象とする定量的・再現性のある計測・操作手法の開発、疾患情報の体系化などが医工融合によって進むことで、新たな研究のツールや情報を提供することにつながり、ライフサイエンス分野の研究にも進歩をもたらすと期待される。

5.3 工学研究への波及効果

これまでの工学技術の多くは物理学・化学を基本原理として人工システムを構築してきたが、医療技術の研究開発を通して、生物に学ぶ新しい工学技術開発の展開が期待される。例えばバイオインスパイアド・ロボティクス、生物学の知見を活用した最適化アルゴリズムの研究のほか、ブレインマシンインターフェイスがITに変革を引き起こす可能性、生物に学び生物を超える人工システムの実現なども工学側での新たな展開として考えられる。また、工学諸分野どうしの融合的な新たな展開も、医療技術開発を核として、効果的に進み、波及効果の高い重要要素技術の開発が同時に進むものと考えられる。

6. 社会・経済的効果

6.1 臨床技術のイノベーション

6.1.1 疾病を予防する

社会ニーズとして最も重要なのは、健康であるうちに病気になることを防ぐことである。「識る」技術、例えば、「生体機能モデル化技術」や「生体機能多次元評価技術」、などは、疾病による生体反応の予知などにより、個人の特性に応じた疾病予防に貢献する。これらの技術による予知には、「疾病情報体系化」により、疾病情報の蓄積と体系化が非常に重要な役割をもつ。

6.1.2 エビデンスに基づいた迅速で正確な診断の支援

「識る」技術に基づく診療支援技術により定量的で再現性のある診断が可能となる。また、医療機器を使用することによりヒトに関する医療情報が蓄積され、その情報の共有と活用が可能となり、高度な判断を必要とする正確な診断への支援ができる。

6.1.3 低侵襲で生命の治癒力を最大限生かす治療

「細胞機能制御」、「組織機能制御」、「生体の調和維持制御」などの「制御する」技術群は、最も少ない侵襲によって医療を実現する、あるいは、本来生命が有する治癒力を最大限に生かす治療技術の開発につながる。これによって治療におけるQOLの向上、さらに、疾病が引き起こ

す経済活動へのダメージ・コストの軽減が期待できる。

また、やむを得ず生体機能の一部を失った場合、その補償を行うための「置換する」技術として、「生体を自在に作り生体と共生させる技術」、また、神経・ニューロエンジニアリングがある。また、リハビリテーションにより失われた機能を回復し、活力ある生活を支援するためのロボティクス、ニューロリハビリテーション技術などは今後社会的ニーズに応えるために重要となる。

6.2 そのほかの波及効果

6.2.1 わが国の医療水準の維持・発展

世界の医療技術は、医工融合を大きな駆動力として今後も発展し続けるであろう。新しい医療技術に支えられた医療の質を我が国において維持・向上するためには、わが国が、自ら新しい医療技術を生み出す医工融合研究を高水準に保つ必要がある。

6.2.2 わが国の医療機器開発競争力の維持と発展

世界の医療技術の発展から立ち後れることは、我が国の医療現場に最適な医療技術を提供し続けていくために大きな経済的犠牲を払うことにつながる。医工融合研究を高度に保つことは、医療機器分野において日本の競争力を維持・発展させる効果をもつ。これからの高齢化社会において、社会ニーズとしての重要性を

増す健康の維持と疾病の予防にかかわる分野の産業の基盤として医工融合は重要となる。

6.2.3 臨床研究成果の迅速な社会的価値への転換への貢献

医工融合研究を進めることにより、臨床現場におけるアイデアやライフサイエンスの成果を工学的に実現していくイノベーションの条件が整っていくと期待される。これは、安全で有効性の高い医療技術を迅速に社会的価値に転換することを可能にする環境の整備が進むことにつながる。

疾患病情報の構造化や生体反応予知技術が発展すると、研究開発中の医療技術の性能・確実性を可能な限り早く予測することが期待される。これにより動物モデルを用いた試験を少なくすることができる。

7. 時間軸に関する考察

本戦略イニシアティブで提案する医工融合は、下記のような観点から、速やかに着手されることが望ましく、かつ中長期的な取り組みを必要とする。

7.1 社会からの要請による時間軸

人口の高齢化に伴い、がん、生活習慣病、認知症など加齢に伴って発生しやすくなる疾病への対応が大きな社会的課題となっている。このような課題に応えるためには、現状での医工融合研究開発体制では不十分であり、医工融合を効果的に進めるための研究開発体制の整備が必要となる。このため、医工融合研究において科学技術イノベーションを創出できる環境が整うまでには、少なくとも数年が必要であり、速やかな着手が必要である。

7.2 技術進歩の時間軸

近年のライフサイエンスの飛躍的な進歩、マイクロ・ナノテクノロジー、情報技術、ロボット工学、材料工学などの急

速な進歩は、医工融合によるイノベーションの可能性を高めてきた。本戦略イニシアティブで提案する研究開発課題は、この技術進歩に鑑みて、最もイノベーションが起ころしやすいと考えられるものを選択・設定した。本提案でとりあげた研究開発課題は、これからの研究開発によって豊富な成果が期待される分野であり、速やかな着手が適当である。

7.3 研究推進体制の整備・研究開発人材を確保するための時間軸

医工融合に携わる研究開発者の人材育成の時間軸も考慮しなければならない。本格的な医工融合を推し進めるためには、単発的・短期的なプロジェクトだけに頼る研究開発では、人材育成と人材の活用が停滞し、医工融合によるイノベーションが継続的に成り立たなくなる。人材育成の観点も入れた科学技術イノベーションを継続的に生み出していくには、評価まで含めて少なくとも10年以上の中長期的視野をもって研究開発を推進すべきである。

8. 検討の経緯

科学技術振興機構研究開発戦略センターは、「次世代医療を実現するための異分野融合ワークショップ(第1回:2005.9.21.)、(第2回:2006.5.30.)」を開催し、その議論の成果にもとづき、ワークショップコーディネータ、佐久間一郎東京大学教授を中心とした専門家と討論しながら、研究開発戦略センターにおいて本戦略プロポーザルをとりまとめた。ワークショップとその後の議論に参加協力いただいた専門家の方々は以下のとおりである(五十音順)。

荒井 恒憲	慶應義塾大学 理工学部
生田 幸士	名古屋大学 大学院工学研究科
伊関 洋	東京女子医科大学 大学院医学研究科
梅津 光生	早稲田大学 理工学部
梶谷 文彦	岡山大学・川崎学園
桐野 高明	国立国際医療センター 研究所
公文 裕巳	岡山大学 医歯薬学総合研究科
児玉 逸雄	名古屋大学 環境医学研究所
佐久間一郎	東京大学 大学院工学系研究科
澤 芳樹	大阪大学 大学院医学系研究科
神保 泰彦	東京大学 大学院新領域創成科学研究科
末松 誠	慶應義塾大学 医学部
長野 哲雄	東京大学 大学院薬学系研究科
南部恭二郎	東芝メディカルシステムズ(株) 研究開発センター
橋爪 誠	九州大学 大学院医学研究院
林 同文	東京大学 大学院医学系研究科
久田 俊明	東京大学 大学院新領域創成科学研究科
平岡 真寛	京都大学 大学院医学研究科
松本 健郎	名古屋工業大学 大学院工学研究科
大和 雅之	東京女子医科大学 大学院医学研究科
渡部 滋	(株)日立製作所 医療事業統括本部

医工融合による
イノベーションとは

推進する意義

具体的な
研究開発課題

研究開発推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的効果

時間軸に関する考察

検討の経緯

APPENDIX

付 録

APPENDIX

9. 詳細な研究開発課題

9.1. 「識る」技術		
9.1.1. 疾患情報の体系化	林 同文	東京大学
9.1.2. 生体機能モデル化技術	久田 俊明	東京大学
9.1.3. 生体機能多次元評価技術	平岡 真寛	京都大学
9.2. 「制御する」技術		
9.2.1. 細胞機能制御	大和 雅之	東京女子医科大学
9.2.2. 組織機能制御	荒井 恒憲	慶應義塾大学
9.2.3. 生体の調和維持制御	児玉 逸雄	名古屋大学
9.3. 「置換する」技術		
9.3.1. 生体を自在につくり生体と共生させる技術	澤 芳樹	大阪大学
9.3.2. 高次機能レベルでの生体-人工システム インターフェイス	神保 泰彦	東京大学

9.1 「識る」技術

9.1.1 疾患情報の体系化

■ 生命情報科学から疾病を識る技術。細胞や実験動物等の基礎研究では得られない、実際のヒトの疾病情報を整理し、構造化・普遍化を行い、疾病または疾病群に起こる現象を理解し、医療現場での診療判断を支援可能な、臨床医学とのコミュニケーションを実現する情報科学技術。

■ 機能

生命情報は医療現場において診療録として記録されるが、近年、医療のIT化の名目のもと、レセプトオンライン化と診療録の電子化が推進されてきた。しかしながら、前者は医療事務業務のIT化であり、また、現存する電子カルテは一般診療情報の電子記録にとどまるもので、膨大な生命情報資源の利活用を実現できるものではない。近年、医療・医学のパラダイム・チェンジが起こりつつあり、EBMの普及、生活環境や日常生活管理も以前より重要視されており、生活・生体情報を標準化して、下記に挙げる機能を有する医療情報マルチエージェントシステムを開発し、ネットワーク基盤を整備して導入する。これにより、生命複雑系の理解や解明につながる情報を創出し、最終的には、想定範囲外の非定型的解析も自律的に適応可能、人工知能的な診療情報コミュニケーションシステムを目指す。

- 生命情報収集技術：診療録情報（表現型：あらゆる生物学的・生理学的・医学的情報）の収集システムとデータベース化、ネットワーク化
- 情報管理・セキュリティ技術：個人情報

- およびネットワークセキュリティ管理
- 情報解析・生物学的計算科学技術：検索エンジン、データマイニングおよびルールマイニングとアルゴリズム
- 知識インターフェイス開発（情報可視化）技術：医学的見地からの情報ビジュアル化
- 疾病管理・治療の診療判断支援技術：臨床医学的および臨床疫学的分析
- 疾病の状態（治癒または増悪）推定シミュレーション技術：生体反応（副作用、寿命、癌・心筋梗塞などの発生率等）シミュレーションのための進化的計算（evolutionary computation）アルゴリズム等
- 疾病管理・治療とコスト相関推定シミュレーション技術：効果効率を推定する計算科学

■ 実現に必要な要素技術

複雑かつ動的環境下における生体データの標準化・電子化が必須となり、各診療録データの合目的な相互関係を考慮しながらのデータベース構築が必要。不特定多数・不定形のデータ（診療録情報、検査値、画像等）を意味ある形にまとめ（正規化し）、適切な形でデータベースに格納するようなネットワーク構築も必須となる。さらに集積されるデータを有機的・有効的に結合するためのデータ収集システムおよびアルゴリズムを開発し、治療効果の推定や副作用発現、生命予後などの推定シミュレーションを実現するアプリケーション開発を行う。また、データは動的に更新されるため、リレーション及び解析結果が即時に反映される演算機器及び実行アプリケーションも必要となる。ハードウェア・ソフトウェアの両面で高速な演算処理（並列処理）を実現するためのシステム設計を行う。データベースは正規化の上、あらゆるデータが

集積されることが望ましいが、非定型データも解析可能となるよう開発を行う。

蓄積されたデータ群を適切に分類し、フィードバックするためには、情報の羅列ではなく視覚的に理解できる形で構成される必要がある。システム開発等で用いられる様な、状態のモデリング手法を応用し、データの可視化・論理変換を行うことの出来るアルゴリズムを開発する。また、多元的にデータを解析した結果を包括的に状態表示するためのグラフィカルツールの開発、すなわち、知識インターフェイス開発(情報可視化)も行う。このシステムにより、医療現場における意思決定、合意形成、創意発想などを支援することが可能となる。

地域及び広域のネットワークを有機的に連結し、効果的なデータの収集と、集積されたデータを望ましい形で発信できる、ネットワークプロトコルを開発する。拠点(施設)間の接続は専用線・広域VPN等の既存の技術を利用する他、各デバイスとの連携を考慮してユビキタスネットワーク(IPv6)、広域ワイヤレスネットワーク等の技術を積極的に取り入れる。

集積されるデータは個人情報も含まれるため、十分なセキュリティの配慮を行う必要がある。そのためには、強固なセキュリティを導入できるネットワークプロトコル、またはセキュリティ対応のためのアプライアンスを開発し、データの保全を図る。ただし、セキュリティを強固にしすぎることによって利便性が損なわれることのないよう、バランスを十分に考慮する。また、複数のネットワークを相互的に連携することも考えられるため、ネットワークの標準化・統一規格の導入などを検討する。

データを有効活用する手法を確立するため、高速な検索エンジン、さまざまなキーワードを元に解析を実行するデータ

マイニングと解析結果を元にさらに次のステップを導き出すルールマイニング、検索及び解析を高速で行うためのアルゴリズムの構築を行う。

上記技術を活用し、臨床現場における迅速な意思決定(診療)を支援するアプリケーションの開発を目指す。実地で活用されることから、インターフェースは平易かつユーザーフレンドリーなものであることが必須である。本システムの目的は、集積されたデータを効果的に臨床現場にフィードバックすることであるため、的確かつ無駄な情報を排除したシステムでなければならない。

従来は医師の経験や裁量によって左右されてきた診断方法は、正しく継承されるとは限らない(医師個人の能力に左右される)。この偏りを標準化すべく、局所的な疾患のデータから全体を俯瞰し連鎖的に相互作用を類推するような人工知能的ルールエンジンを開発し、自律適応型生体システムの開発を実現する。

上記技術によって導き出された治療法に対し、さらに費用対効果を考慮したコストの概念をパラメータとして導入し、真の意味で適切な医療を提供する手法(アルゴリズム)を確立する。

■ 国内外の状況・比較

米国では、2004年の大統領一般教書演説で、10年以内に全国民のEHR(Electronic Health Record:生涯電子診療録)の実現を宣言し、国家医療担当官を任命し、毎年年間100億円以上の予算を計上して(2007年度は200億円予定)国家的医療情報ネットワーク(NHII)を推進している。

カナダでは、2001年に非営利会社“INFORWAY”を政府が設立し、医療情報の基礎構造研究、診療情報登録、検査値情報、公衆衛生等の9分野におけるシス

テムを医療現場への導入し、2009年までに国民の50%のERR実現を目標として活動している。

イギリスでは、総予算1.2兆円をかけてNpflT (National Programme for IT) を始動させている。これは全国民診療データベース「NHS Care Records Service」の構築を2006年に開始し、2010年までに全国民に導入することを目標としている。これらITシステムがスムーズに稼働するためのインフラ整備をも同時に行っていくものである。

韓国では、2005年にNational e-Health Committee 設立し、2010年までに公共セクターで利用可能なEHRの導入を推進している。

これらの先進国においても、医療・診療情報の管理とその二次活用は国家的基盤政策に位置づけられていることが理解できるが、現状では主導権を握られるような各国のシステム開発は進んでいない。むしろ、我が国は、医療アクセスがたやすい観点から日常診療データを定期的に追跡する診療情報資源の利活用(二次活用を含めて)が実現できる、最も適した国といえる。この状況下、海外のデータベース大企業も我が国の医療制度環境に目をつけ、同様のシステム開発を企画し、その外挿を目論んでいる。

上記した海外諸国と我が国の医療保険制度は根本的に異なり、特に米国では所得格差による医療アクセスの差を活用して被験者への医療サービスの提供をもとに、多数の医療データを獲得して臨床研

究を推進させてきた。しかし、日本のフリーアクセス・国民皆保険制度下においてはこの手法は通用せず臨床研究では遅れを取ったが、現医療制度を持つ我が国が診療情報収集・管理・解析システムを開発し導入環境を基盤整備することで、世界の主導権を握る可能性を持つ領域である。

■ その他

ゲノム科学研究では、現在ほぼ全ての病態や疾患が研究対象となり、ゲノム解読のスケールや精度が上がっていくと、これまでの臨床現場で行っているカルテ記録(診断、生活歴、検査データ等)の精度や項目の正確な管理がこれまで以上に要求されている。ゲノム研究の停滞はこうした臨床情報管理の不備がその原因とも考えられ、こうした研究への応用にも活用が可能となる。

Translational Researchとして、基礎研究から臨床応用へという概念で研究がなされてきたが、臨床情報からデータ創出を行い、逆に分子生物学的またはゲノム科学的、臨床疫学的手法により、その臨床的現象の根拠を導き出すことも可能となる。

また、重要な点として、システム開発研究の次のステップとして、複数施設へのシステム基盤整備が必須となる。すなわち、各医療機関へ導入するための基盤整備事業費用を同時に考えておかなばならない。

林 同文(東京大学)

9.1.2 生体機能モデル化技術

■ 「心臓を中心とした循環器系の高精度生体反応予知技術」について述べる。

■ 機能

■ 薬物、遺伝子導入などの効果についての in silico 実験が可能な細胞モデル

生体分子の構造、機能に関する最新の知見を統合した細胞モデルを構築する。

- a. 単なる知識の整理にとどまらず要素還元主義的な実験では解明できない複雑なクロストークに基づく現象の解析を可能とすることによって薬物、遺伝子導入などの効果を細胞レベルで予測する。
- b. 微細構造の忠実な再現、多様な物理、化学現象のモデル化(マルチフィジックスシミュレーション)を行うことにより電気化学ポテンシャル、能動輸送、浸透圧などに基づく細胞内でのイオンを含む物質分布、タンパクを取り巻く微小領域の環境、mechanotransductionを初めとする信号伝達などについて現在の実験手法では“見えない領域”までの予測を行い実験科学へフィードバックしていく。こうした計算科学と実験の融合により生命科学の推進に寄与でき、更には医療への画期的応用も可能になると考える。研究は心筋細胞を対象として行うがそこで確立された技法は容易に他の細胞へも応用可能である。

■ 細胞モデルに基づく臓器モデル

前述の細胞モデルを体内の組織構造に従って正確に配列することによって臓器(心臓)を構築し、ミクロからマクロまでの現象を統合した臓器モデルを構築する。冠循環、刺激伝導系、弁、大血管な

どもモデル化される。さらに流体構造連成解析によって心臓の収縮・弛緩に伴う血流も忠実に再現し臨床で問題となる現象の全てを解析できるようにする。このモデルにおいては対象となる現象(情報)への双方向性(マクロ⇄ミクロ)のアプローチが可能であるため以下のような応用が考えられる。

- a. 臓器内の特定の細胞における機能分子の変化によって起こるマルチフィジックス現象(生体電気、磁気、熱、代謝の変化による物質の蓄積、枯渇 etc.)がマクロの現象としてどのように表現されるかを予測できる→新しい診断技術、生体機能イメージングの開発
- b. 臓器内の特定の細胞もしくは細胞内の物質にのみ影響を与えるような物理・化学刺激(電場、磁場、収束超音波、熱 etc.)をシミュレーションで探索することにより新たな治療法を開発する
- c. このシミュレーションにおいては個々の細胞の機能(ミクロ)が臓器全体(マクロ)の機能を決定し逆に臓器の状態は個々の細胞の環境を規定する。このような特徴を活かし、さらに生体内細胞計測技術と互いに補完しあうことにより、細胞が実際の生体内でどのような環境にあり、そこでどのように機能しているかという問題について実験の限界を超えた確度の高い予測を行うことができる。
- d. 細胞(分子)の変化をモデル化することにより疾患臓器モデルを作成することができる。逆にその臓器(マクロ)モデルから得られる個々の細胞を取り巻く環境に関する情報を細胞モデルにフィードバックするというマクロ⇄ミクロのモデル

化の操作を繰り返していけば臓器レベルでの病変の進行を予測することができる(長い時間軸を持ったシミュレーション)。遺伝子導入による治療効果についても同様の手法が有効と考える。

- e. 心臓血管手術によって改善されるのは形態、血行動態などの即時効果だけではなく病的負荷の軽減による組織・細胞の変化も含まれる。本手法では血流の変化は当然評価できるが、前項に記述した技法により長期の効果そして長期予後の予測までも含んだ最適手術計画を行うことができる。人工心臓、人工血管などの人工臓器との結合シミュレーションも当然可能である。

以上の手法は心臓で確立した後他の臓器系へ応用される。

■ 実現に必要な要素技術

■ モデル化に必要な物理定数を計測する分子・細胞実験

細胞内での物質の分布および微細構造を十分な(0.1ミクロン以下)解像度で三次元的に明らかにすること、細胞の構成要素の力学的特性を直接測定することが詳細な数理モデル作成のために必要となる。現在の細胞内の構造観察は固定細胞における蛍光抗体によるもの、細胞で蛍光タンパクとの融合タンパクを発現し観察する方法が主であるが、いずれも解像度が不足している。一方電子顕微鏡は解像度は高いが生きた細胞での観察はできず、さらに観察された微小領域の像から全体像を推定することは困難である。また力学計測については細胞については極く少数の報告があるのみで今後のデータ蓄積は必須である。分子の物性について

は複数の分子による構造体としての物性、分子間の相互作用についてさらなる検討が必要である。

■ シミュレーションの精度検証のための臓器レベルでの形態、血流、および電気・力学現象の測定

- a. 形態についてはMDCTおよびMRIにより現状でもかなり満足できる情報が得られているが今後は拍動心における心筋線維の走行の変化など組織レベルの情報を得ることが望まれる。
- b. 血流についてはエコーのマッピングも行われているが三次元的な情報でないため、MRIによる測定が簡便にできるようになることが期待される。
- c. 電気現象についてはCARTOシステムなどのマッピングが臨床で広く行われるようになってきているが心内膜表面に沿った興奮伝搬の測定である。心室壁の内部の情報が臨床で得られる検査法が望まれる。
- d. 壁内の応力分布を測定する方法は動物実験においても可能ではない。シミュレーションの結果が唯一の解となっているのが現状である。

■ シミュレーション技術

a. 非線形有限要素法

生体モデリングのための中核となるシミュレーション技術は連続体力学に基づく非線形有限要素法である。有限要素法は線形問題についてはほぼ完成の域に達しているが、非線形有限要素法はなお研究が続けられている。最先端の非線形解析に関しては本邦の技術は欧米に比肩するものとなっており、特に流体構造連成解析技術に関しては筆者らのグル

ープが欧米を引き離している。この技術により心室収縮による血液の拍出を模擬する必要のある心臓シミュレータは東京大学が大きくリードしている。

b. マルチフィジックス解析

生体の各種現象のおおもとは生化学反応であり、その結果電氣的・力学的現象を生じる。これらの電気・化学・力学現象は連成しているため、一つのマルチフィジックス問題として解析する手法が必要となる。三相理論 (Tri-phasic Theory) はこれに応えられる理論の一つであり、筆者らのグループが世界で初めて本理論を非線形有限要素法の枠組に従って体系化した。これにより精密な心筋細胞のモデリングも可能となり現在開発が進められている。

c. マルチスケール解析

ミクロ現象からマクロ現象への力学的橋渡しを行う代表的手法として均質化法 (homogenization method) が挙げられる。生体におけるミクロ構造は比較的周期性を有すると看做せるものが多く、周期性を前提とする均質化法はマルチスケールシミュレーションの有力な手法であると考えられる。均質化法は有限要素法と共に用いられることが多いが、非線形問題に対する均質化法に関する研究は余り進んでおらず膨大な計算時間を克服する方法を見出す必要がある。筆者らは独自の数理的手法を考案している。

d. 分子動力学

分子動力学は原子の運動を経験的ポテンシャルに基づき Newton の運動方程式で近似してシミュレートする研究であるが、最近では第一原理に基づく量子力学的手法からシミュ

レートする研究も行われている。タンパク分子の振る舞いも原理的には予測可能であるが、理想化された条件化で極めて僅かな範囲のミクロ挙動を調べる基礎研究に留まっており、細胞スケールでのシミュレーションを行える水準には到達していない。本研究で使用するとしても限定的な範囲に留まる。

■ 計算機ハードウェア

近年のパソコンのクロック性能の向上は目覚しく、いわゆる PC クラスタードメインフレームに匹敵する性能を出すことが出来るようになって来た。並列計算のためのライブラリである MPI も普及しプログラミングも身近なものになったが、有限要素法ではデータ通信がボトルネックになりがちで、真の高速化には高度な技術を要する。筆者らの研究室では百数十台の Pentium 4 プロセッサを並列化した心臓シミュレータの計算でスーパーコンピュータを凌ぐ性能を達成している。同様にスーパーコンピュータもベクトル型からスカラー型へ移行し、IBM BlueGene などがベンチマークでは優位に立っている。いずれにせよ或る程度の問題規模の生体シミュレータを実用化するに当たってのハードウェア環境は整ってきたと言える。

■ 国内外の状況・比較

ポストゲノムのプロジェクトの大きな柱であるフィジオームにおいてモデリングは重要な課題とされており欧米でも計画が進んでいる。University of Auckland (New Zealand) の Peter Hunter 教授率いるバイオエンジニアリンググループは心臓のフィジオーム研究を長年行っており、力学的、電氣的、生化学的観点から心臓の数理モデルを開発している。同じく UC

Sandiego (USA) の Andrew D. McCulloch 教授もシステムバイオロジーの観点から心臓や心筋細胞の力学的、電気的数理モデルの研究を行っている。Johns Hopkins University (USA) の Raimond L. Winslow 教授は心筋細胞の数理モデルや電気現象のシミュレーションに関する研究を、同じく Tulane University (USA) の Natalia Trayanova 教授も心臓不整脈のコンピュータシミュレーションの研究を行っている。細胞電気生理学の分野では Washington University in St Louis (USA) の Yoram Rudy 教授や Oxford University (UK) の Denis Noble 教授、京都大学の野間昭典教授らが心筋細胞数理モデルを長年研究している。心臓以外では、慶應義塾大学の富田勝教授はシステムバイオロジーの観点から大規模細胞内代謝モデル (E-cell) を提唱している。同じく慶應

義塾大学の末松誠教授を代表とする文部科学省リーディングプロジェクト・細胞生体機能シミュレーションプロジェクトが進行しており、網羅的代謝解析技術を駆使した代謝モデルの精緻化を推進する一方、実測実験値を実装・勘案した血小板血栓シミュレーション開発による抗血小板薬の差別化や副作用予測などへの応用を行っている。東京大学においては久田俊明・杉浦清了らのグループが JST・CREST のプロジェクト研究として心臓シミュレータを開発中である。図 1, 2 に示されるようなマルチフィジックス心筋数値細胞モデルならびに電気的興奮・心筋収縮を経て血液拍出に至るマルチフィジックス心臓シミュレータはすでに稼働し、各種病態の再現も可能となっており、欧米の研究グループを引き離している。なおこれらの数値細胞モデルと心臓モデ

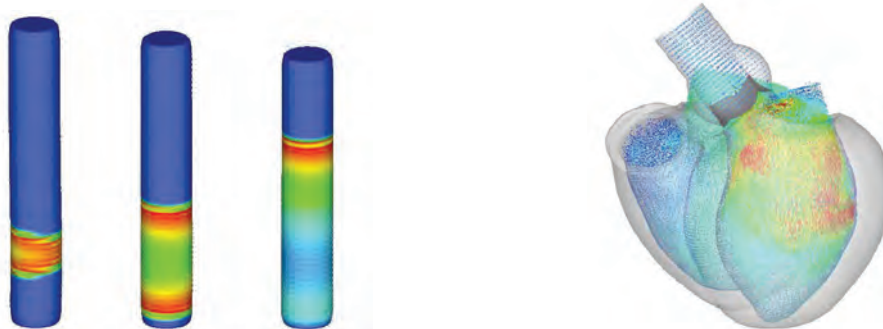


図 1 東京大学で開発中の数値細胞と心臓シミュレータ



図 2 東大心臓シミュレータによる致死性不整脈と心室細動の再現

ルを独自の数的手法で連成させたマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータもプロジェクト期間内に完成の予定であり、我が国が世界をリードする研究領域に発展しつつある。

■ その他

■ 動物実験の代替、新薬開発

動物実験を出来る限り削減することは世界の流れである。モデルを完全なものとするためには実験は必須であるがモデルの発展に従って動物実験の有る部分は代替できるようになると考えられる。さらに人体モデルの開発が進めば臨床試験に多額の費用と膨大な時間がかかることが問題となっている新薬の開発にも応用されていくと期待される。

■ 京速コンピュータ開発との関連

現在世界最高速のスーパーコンピュータであるIBMのBlueGeneの性能を上回るペタフロップス級の速度を有するスーパーコンピュータ(いわゆる京速コンピュータ)の開発が我が国で開始された。このハードウェアの存在価値を示すアプリケーションソフトウェアが求められているが、従来の計算機では現実的な演算時間で解を得ることが不可能であった大規模マルチスケール・マルチフィジックス現象を取り扱わねばならない生体シミュレータは京速コンピュータの代表的なアプリケーションソフトウェアになると考えられる。また逆に生体シミュレータ

のアルゴリズム開発は京速コンピュータの基本設計に役立つと考えられる。研究推進方法としては両プロジェクトをリンクさせることが望ましい。

■ 汎用生体シミュレータ

心臓については計算科学シミュレーションを行うのに可能な程度に生理学的数理モデルが研究されており、先ずその利点を生かしてマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータを体系的に構成すれば、そのプラットフォームは他の臓器、器官、全身に及ぶシミュレータ開発の雛形となると考えられる。現在の各種工業分野で計算力学シミュレータが必要不可欠のツールとなっているのと同様に、近い将来、生体シミュレータは診断、治療、新薬開発などにおいて必須のツールになると考えられる。

■ 国産科学技術ソフト

汎用科学技術ソフトウェアは米国の商業ソフトが世界を席捲している状況にあり、これを覆すことはもはや困難な状況に至っている。しかし或る機能に特化したソフトウェアで欧米をリードすることは可能であり、そのようなピークソフトとして可能性の残されているものに生体シミュレータが挙げられる。東京大学の心臓シミュレータは欧米を大きく引き離している。

久田 俊明(東京大学)

9.1.3 生体機能多次元評価技術

■ 「分子イメージング」の観点から述べる。

■ 機能

分子イメージングは、生体の中で起きている遺伝子発現から細胞機能、組織の代謝情報といった重要な生命現象を体外から細胞レベル／分子レベルでとらえて画像化(可視化)する技術である。

分子イメージングには、イメージングしたい標的に特異的に反応し、それを対外的に検出するシグナルを発する分子プローブとそのシグナルを検出して画像化するイメージング機器の2つがあって始めて可能となる。

分子イメージングはポストゲノム時代におけるライフサイエンス研究あるいは医療の基盤技術であり、下記に示した数多くのイノベーションが期待できる。

- 検診データの蓄積による各種疾患の予防、発症前診断。
- 難治性がんの超早期発見による生存率の飛躍的な向上。
- 患者毎の詳細な生体情報に基づくテーラメイド医療の実現。
- 治療技術の融合によるナビゲーション手術、画像誘導放射線治療等の先端治療の実現。
- 再生医療、遺伝子治療などの革新的治療の実用化の推進。
- 生命科学研究(脳、発生、免疫など)、疾患の病態解明(がん、神経・精神疾患、アレルギー、感染症など)への導入による科学の発展、難病の原因解明の進展。
- 創薬あるいは創薬支援による革新的な医薬品の開発。

■ 実現に必要な要素技術

■ 分子プローブ

1) 標的となる分子(バイオマーカー)の探索技術

可視化の対象とする遺伝子、蛋白あるいは環境因子に特異的な分子(バイオマーカー)の探索が分子プローブ開発の第一段階である。現在はこれまでに経験的に見出されている分子を対象として標的となるバイオマーカーが選択されている。しかし、今後さらに有効な新しいバイオマーカーを探索していくには、遺伝子解析のデータを基に探索する方法やケミカルバイオロジーの手法を用いて化合物ライブラリーにある多数の化合物を細胞や生体に作用させて生じる変化に基づき探索する方法などの系統的な探索方法を用いることが有効と考えられる。そのための技術開発は分子プローブ開発の今後の大きな課題である。

2) 光プローブ技術

量子効率(蛍光または発光の効率)の向上、インビボでのS/N比の向上、深達度の向上による高感度化(高速化)が重要である。そのためには新たな蛍光・発光機構の開発とそれに基づく光材料の開発が望まれる。

3) MR プローブ技術

新規ナノ磁性体粒子の開発、デンドリマーやリボゾームなどの新材料との複合化による感度の飛躍的向上、効率の良い標的部位ターゲッティング技術の開拓などがMRによる分子イメージングにとって重要な要素技術である。また、マクロファージ、ミクログリア、T細胞などの細胞の効率良い標識法と標識細胞を追跡する技術も開発が必要な重要な要素技術である。

4) PET/SPECT プローブ技術

イメージング対象分子特異的結合プローブの分子設計、機能変化に対応した効率良い標的部位ターゲティング技術の開発、高収率で再現性の高い標識反応の開拓、高比放射能体合成法の開発、 ^{99m}Tc 標識機能性低分子の設計・開発、小型で再現性の高いPET自動合成装置の開発などが今後開発すべき重要な要素技術である。

5) 超音波プローブ技術

音響インピーダンスの大きく異なる気泡などの物質を効率よく放出する、ナノ粒子をベースとした新しい分子標識造影剤の開発が重要である。

6) 多機能プローブ技術

光-PET、光-MR など複数のイメージングモダリティで検出できるプローブは、複数の機能の同時イメージング、また個々のイメージング技術の欠点を補完する上で有用である。そのために、それぞれのイメージングモダリティの特徴を有効に活かすことによって有効な融合画像を得るために適した分子プローブの開発が重要である。

■ イメージング機器

1) 光イメージング

生体は光の強い散乱体、吸収体であるため、深部になるほど感度と解像力が著しく低下する。このため、最大の課題は、生体透過性に優れた近赤外領域での光源の高輝度化と光検出系(検出器および光学系)の高感度化である。内視鏡を用いたイメージングの場合はフレキシブルな光ファイバの細径化が必要となる。また、生体での光拡散を考慮し、定量性を有した3次元画像再構成法の開発も重要である。

2) MR イメージング

MR の弱点は、その検出感度の低さにある。したがって、この弱点の克服をめざすMRの計測感度向上には、信号強度の増強のために共鳴周波数を高めるマグネットの高磁場化(ボルツマン分布則)、検出器の高感度化と雑音抑制が重要である。7 テスラの臨床用高磁場MRIシステムの開発も望まれる。また、拡散強調イメージングを応用し、躯幹部の腫瘍スクリーニングを行う撮像シーケンス(Body Diffusion)などのアプリケーションソフトウェアの高度化や、MR スペクトロスコピーの高速化といったプローブレスの分子イメージングの実現も重要である。

3) PET/SPECT イメージング

高感度特性を生かしつつ高解像度を実現する検出器の開発が最も重要な課題である。PETでは、感度と解像度を両立させるDOI(Depth of Interaction)技術、S/N比を大幅に向上させるTOF(Time of Flight 時間差情報)技術が注目され、3次元放射線検出器(DOI検出器)や、ガンマ線検出用シンチレータや高集積電子回路の高速化が重要となる。また、PET及びSPECTの幅広い核種を画像化できる高感度なコンプトンカメラの開発も望まれる。シンチレータを用いない直接変換方式の半導体検出器では、低価格化やサブミリメートル・イメージングが今後の大きな開発目標である。

4) 超音波イメージング

深達度と空間分解能はトレードオフの関係になるが、超音波造影剤(マイクロバブル)を利用することでマイクロオーダーの血流情報が得られる。マ

マイクロバブルから放射される高調波成分を利用したハーモニックイメージングは、その高度化による分子イメージングへの応用が期待される。

5) 多機能イメージングモダリティ

PET/SPECT、MRI、光イメージング装置にはそれぞれ固有の制約があり、現時点では分子イメージングで要求される全ての情報を単独のモダリティで取得することはできない。複数のモダリティを融合したマルチモダリティにより、形態と機能、空間解像度とコントラストなど相補的な情報の取得が可能にある。また、感度と特異性の向上や検査スループットの向上も期待できる。基本的には、X線装置、CT、核医学装置、MR、超音波、光イメージング装置の全ての組み合わせが候補となり、PETとSPECT、生物発光と蛍光など同種のモダリティ間の融合も候補となる。新規マルチモダリティとしては、核医学とMRIの融合が進んでおり、この開発が望まれる。また、小動物バイオ分子イメージングの標準モダリティとなっている光を、体内深部の分子情報を可視化する核医学装置やMR等と結びつけるための光融合モダリティは重要であり、特に、そのマルチモーダル分子プローブの発展に繋がると考えられる。

合わせて、多機能イメージングモダリティの精度、機能向上を高めるべく各種の画像融合技術の開発が重要である。

■ 国内外の状況・比較

米国においては、ゲノムプロジェクトが、完了した2000年頃から、国家政策として推進している。世界最大の医学系研究所である国立衛生研究所(NIH)の所長に画像医学の専門家である Elias A. Zerhouni 教授を迎え、また同研究所の最

も新しい研究所として、国立バイオメディカル・イメージング/バイオエンジニアリング研究所(NIBIB)を設立して、Intramuralの拠点とした。また、国立がん研究所から全国7つの研究機関に大型の研究費を拠出し、「生体内がん分子イメージング・センター」(In vivo Cancer Molecular Imaging Centers:ICMICs)をIntramuralの拠点として形成した。エネルギー省、国防総省、全米科学財団などでも分子イメージング研究支援が行われ、分子イメージングに関する研究費は年を追って増加し、2005年には300億円を超えている。

欧州連合(EU)でも、欧州委員会が企画・実施しているEUの研究開発推進枠組み「第6期枠組みプログラム」(Sixth Framework Programmes:FP6)におけるネットワーク・オブ・エクセレンスとして、「欧州分子イメージング・ラボラトリーズ」(European Molecular Imaging Laboratories:EMIL)や「診断用分子イメージング」(Diagnostic Molecular Imaging:DiMI)といった大プロジェクトが推進されている。

GE, Siemens, Phillipsといった大手医療機器メーカーに加えて、アマシャム(2004年にGEが買収)、シェーリングと言った製薬、診断薬の大手企業が本格的にこの分野に参入している。

国際学会としては、2002年に、臨床PETのInstitute for Clinical PETを母体にしたAcademy of Molecular Imagingと、MGHのグループが中心となったSociety for Molecular Imagingが相次いで創設され、活発な学術活動を行っている。2007年に両者は統合される予定である。

日本においては、欧米に遅れを取っていたが、2005年、文科省はPETによる分子イメージング拠点(疾患診断・創薬)を2カ所選定し、また厚労省、経産省で

はがんの早期診断に焦点を当てたマッチングプロジェクトが開始された。2006年には、日本分子イメージング学会が発足し、学術的な基盤が整備されつつある。一部の日本企業が医療機器(特にPET)を中心に開発に参入し始めた。分子プローブについては目立った動きが無いのが現状である。

■ その他

- 学際的研究分野であり、人材が集い、機器が整備されている拠点(共同作業の場)が必要である。その中で、分子生物学者、薬学者、医師(放射線科医、疾患の専門医)、医用工学者(機器開発、材料開発)が結集するとともに、新たな人材育成が極めて重要である。そのためには、大学内での部局横断的な研究体制の構築(医薬工連携)、研究機関間の連携、産学連携が重要である。
- 他のライフサイエンス、医療技術のほとんどに関係する基盤技術であり、米国がポストゲノムプロジェクトの中核に据えているのが象徴的である。グローバルな競争が厳しく、継続した強力な研究支援が必要である。
- 分子プローブに対する企業化が遅れており、バイオベンチャーを含め新たな産業振興が望まれる。

平岡 真寛(京都大学)

9.2「制御する」技術

9.2.1 細胞機能制御

■ 細胞機能制御 (積極的に物理・化学的・生物学的刺激を加えて細胞の機能を制御する)について述べる。

■ 機能

細胞のふるまいは、情報伝達ネットワークの遷移状態とこれに対応する遺伝子発現、タンパク質発現、タンパク質の翻訳後修飾等の生合成・分解系によって規定されている。細胞に物理・化学的・生物学的刺激を加えて、これらを制御することにより細胞のふるまいと機能を制御する体系的技術の開発が、基礎研究的にも臨床的にも求められている。

■ 生命現象の非還元的理解と制御

1980年代以降、驚くべきスピードで様々な新しいタンパク質とその遺伝子が同定され、免疫や炎症といった種々の生命現象の分子的理解が確立されると共に、多くの遺伝病の原因因子として様々な遺伝子の変異が同定された。生命現象のこのような分子生物学的理解は従来の診断・治療技術を大きく変革し、分子標的医薬の開発や遺伝子診断、遺伝子治療といった成果をもたらした。しかし、このような還元的理解とは異なる生命の理解、言わば生命現象の非還元的理解も同時に希求されている。たとえば、ビデオディスクレコーダー (VDR) とは何かを理解しようとする時、すべての部品へと分解し、部品の特性や部品の内部で働く物理学と化学を明らかにして、そのつながりをもって理解と呼ぶことは可能である (還元主義的理解)。しかし、逆に次のような理解もあるのではないかと

考えることもまた可能である。すなわち、部品の内部で働く物理や化学を完全に理解することがなくとも部品をある種のブラックボックスと見なし、調達した部品をアSEMBLすることによって一つの機械を作製し、これがVDRとして動作するのであれば、この作業をおこなった技術者はVDRを理解していると言えるのではないか。実際、開発の現場で起きているのは、多かれ少なかれこのような事態ではないだろうか。このような立場に立つとき、生命の非還元的理解とでも呼ぶべき理解の仕方が存在し、これが超複雑系である細胞のふるまいの理解と制御に重要な視点を提供する。また、生命現象の非還元的理解は、病気や疾患の原因の理解ではなく、これらの治療という立場に立つ時、必然的に求められる。生命現象の還元的理解に裏付けられた非還元的理解 (統合的理解) を推し進めることを可能にする細胞機能制御技術の体系的追求が求められている。対症療法ではなく、根治治療を実現する次世代治療を可能とするには、従来にないまったく新しい戦略的研究開発が必要である。

■ 機能 (最終アウトプット)

本プラットフォームの最終アウトプットは以下の3つの観点から追求されるべきである。ただし、これらは互いに排他的なものではなく、温度に応じて薬物の放出速度を大きく変化させる温度応答性ドラッグキャリアーに代表されるように、複数の観点から同時に追求されるべき課題も大いにあり得る。

- 細胞機能の物理学的制御
物理学的刺激は臨床の場においてこ

れまでも多数用いられている。たとえばガンの温熱療法やリハビリテーションで多用される赤外線療法、指圧や按摩、ホメオパシー、電気療法、光線療法、ストレッチングなどである。しかし、その作用について十分な科学的根拠が明らかになっているものは多くはなく、定性的な説明が与えられているだけのものも少なくない。一方、基礎生命科学的には、筋細胞に対するストレッチングにより筋力を発生する細胞骨格の組織化と整列化が生じることが知られており、その分子機構が徐々に明らかになりつつある。今後、生命現象の基礎理解においても、超高齢化社会を迎える我が国の新規治療技術の開発においても、物理的刺激を活用する細胞機能制御に大きな期待が寄せられている。このような研究開発においては、物理学に長けた工学者と細胞および生命現象を理解する医学者および基礎生命科学社の共同が必須である。

●細胞機能の化学的制御

現在主流の治療技術である薬物治療は、多くの場合、対症療法的なものに留まっており、分子生物学的知見を最大限活用するようなものとはなり得ていない。たとえば、ヒスタミン受容体に結合しヒスタミンとの結合を阻害する薬剤は、花粉症の症状を一過的に和らげるものの、花粉症という疾患を根治するものではあり得ない。このような背景のもと、種々の疾病を根治することを目的とした細胞機能の新しい化学的制御の追求が必要である。不健康になってしまった細胞（あるいは組織）を不健康なままだましまし使って、健康をかうじて維持するのではなく、細胞自身の健康化を導く新規治療戦略が必要である。この文脈で、遺伝子治

療は大きな可能性を秘めている。また、全身性の投与の場合に、対象組織中の対象とすべき細胞にのみ薬剤をとどける薬物送達技術（ドラッグデリバリーシステム）の開発もあわせて必要である。

●細胞機能の生物学的制御

我々の体の中は少なくとも220種以上の細胞からできている。地球上の生命進化の過程で多細胞生物が出現するまでに最初の生命が誕生してから25億年近くを要したことから、多細胞生物という原理がきわめて複雑な仕組みで実現されていることが想像できる。情報伝達と情報の修飾をおこなう神経細胞が健全に機能するためにはそれ自身は直接情報処理には関与しないグリア細胞の存在が必須であり、実際、脳の中には神経細胞の50倍もの数のグリア細胞が存在している。また、幹細胞の性質維持に必須の微小環境（ニッチ）には間質細胞と呼ばれる別の細胞の存在が必須である。このように、我々多細胞生物が示す高度に柔軟かつ洗練された機能の発現には、複数種の細胞の協調を欠かすことができない。多細胞生物としてのヒトが示す生命現象の理解と、疾病の診断と治療において、このような細胞社会学的な観点が必須であると考えられるものの、その複雑性からか、十分な基礎研究さえ存在しないと言わざるを得ない。複雑系としての多細胞生物を理解し、制御するために、複雑系としての細胞社会学的理解とその制御技術の開発が必要である。

■機能：目標値（再現性と歩留まり）

再現性と歩留まりに関しては、基礎生命科学研究、診断、治療の3つの

ステップに分けて検討すべきである。基礎生命科学研究においては100万回に1回の成功率でも現実的であると考えるべき場合がありうるが、治療の場においてはこのような技術を臨床応用に供することはできない。

臨床の場において、副作用等のリスクが無視できるほどに小さくない場合には、絶対の信頼性が必要である。患部に存在する100万個の制御すべき細胞に対して、そのすべてを確実に制御すべきなのか(ガン治療ではそのように考えられる)、その一部の細胞においてのみ制御が成功すれば良いか(多くの疾患の場合でこちらに対応する)でも戦略は大きく異なる。前者の場合、制御の対象となる細胞以外の対象とすべきでない細胞に対する侵襲性も検討すべき課題となる。

診断の場においても高度の信頼性が求められることに変わりはないが、複数のモダリティを並行して検討できる場合が少なくないことから、疑陽性・疑陰性を許容できる場合も少なくない。むしろ侵襲性の低い相補的な複数のモダリティを用意し、体系的に診断を下す技術が必要である。

遺伝子治療や再生医療等の最先端技術では、研究用の装置・機器を用いた臨床から始まらざるを得ない性格を有しているが、本来であれば臨床用に再設計された機器が必要である。

■ 国内外の状況・比較

■ 基礎生命科学研究

すでに随所で指摘されているとおり、我が国の基礎生命科学研究のレベルは決して低くない。この分野での主要一流誌への論文発表は、アメリカにはかなわないもののヨーロッパとは互角以上である。ただし、PCRや

DNAアレイ、共焦点レーザー走査顕微鏡など、産業にまで発展するような発明や研究は、基礎分野においてさえ強くないことは指摘すべきである。

■ 診断・臨床

再生医療、薬物送達技術などを特殊な例外として、国際競争力は極めて低い。日本では移植に供する臓器のドナー数が依然として低いままであり、様々な努力にもかかわらず移植医療は母から子への部分生体肝移植を例外として未発展なままである。そのためか、日本の再生医療研究は国際的にもきわめて高いレベルにあり、臨床研究も海外に遅れをとっていない。また、日本発の薬物・遺伝子送達技術である高分子ミセル型キャリアーは、すでに複数の薬物で試験が進行中であり、世界をリードしている。

■ 科学技術上の効果

(中長期的展望に立った体系的研 究開発のモデルとしての役割)

今後、早急に日本が迎えることとなる超高齢化社会に対処すべく、対症療法ではなく、根治治療を実現する次世代型治療の実現のための研究開発は国家的急務であり、戦略的な取り組みが必要である。しかし、臨床応用を明確に一つの出口としてとらえるこのような研究は、必然的に短期的なものではあり得ず、中長期的な展望に立った体系的取り組みが不可欠であろう。日本の研究開発の歴史において、とかく欧米の先行する研究を先例とする追いつき追い越せ的研究の成功が目立ち、このような中長期的展望に立った体系的研 究開発は成功例に乏しいと指摘せざるを得ない。基礎生命科学研究に立脚し、臨床応用を明確に一つの出口としてとらえる細胞機能制御技術の体系

的な研究を日本固有の中長期的展望に立った体系的な研究開発のモデルとして強く認識しその成功体験をもつことは、他の分野においても成功のモデルとして大きなインパクトをもちうるものと期待される。

■ 研究開発の推進方法

(中長期的展望に立った真の医工連携の実践と追求)

20世紀初頭には動物細胞の培養が始まり、1953年にはDNAの二重らせん構造が発見された。ヒトゲノムプロジェクトに連なるその後の爆発的な生命科学の発展で、できそうなことはほとんど手が付けられているというのが現状であるように思われる。しかしその一方、手が付けられないまま放置されている大きな領域も依然として残っているというのも否定できない事実である。企業はもちろん大学や研究所においても、短期的成果が求められる昨今、このような領域に果敢に取り組む研究は見送られざるを得ないという悲しい現実がある。従来にはない方法で細胞の機能制御を実現し、新しい生物学的理解の達成や、新しい治療技術の開発を求めるのであれば、このような研究は必然的に中長期的なものとならざるを得ず、このような展望に立った研究環境及び研究体制の構築が不可欠である。従来にはないブレイクスルー、イノベーションを期待するのであれば、確立した学問分野に固執することなく、分野横断型の研究体制の構築が必要である。この意味で、真の医工連携の実践と追求が求められており、エンジニアと基礎生命科学研究者および医学系研究者が一同に介し、研究開発を実践する研究環境の構築が必要である。

大和 雅之 (東京女子医科大学)

9.2.2 組織機能制御

■ 制御しやすく生体内へ深達する物理エネルギーを体外から生体に与え(例えば電磁波)、それと相互作用する作用粒子(例えば薬剤)を予め生体内に分布させ、限局された空間に適切な強さを持つ、高度に限局されたエネルギーモードの作用を与えて、組織の機能を生体外より制御する。

■ 機能

■ 機能追求によって学問発展と応用領域啓開を両立

本技術の目的は、組織の機能を生体外より制御する、ことにある。

この機能を達成するために、新たな学問が必要となる。これは現象を統合的に理解し、制御するという事であり、この事によって学問の発展と応用領域の啓開とを両立できる。

制御の為にモニター方法、制御方法の開発、相互作用機構の解明が必要となる。

学問として確立できれば、その成果として、治療医学、健康医学、スポーツ医学に展開して、低侵襲で患者のQuality of Lifeが確保できる、新規治療法、また、簡単な処置で学問に立脚した健康医学医療を完成させることができる。

■ 最終応用アウトプット

本プラットフォームの最終応用アウトプットは以下ようになる。

- 患者が心地よく安心して病気を治せる、低侵襲な治療医学
- 日常の短時間で手軽に施行できevidenceに立脚した健康医学
- 医療コストを劇的に低下させる低コスト高度医療

■ 目標値

- 従来の治療をしのぐ低侵襲化と作用領域の飛躍的拡大を両立

具体的な目標は下記のごとくである。

運用形態……非接触で体外より、または、軟性内視鏡下

加療形態……外来、ないしは日帰り治療

物理エネルギー作用深さ

表面より……………0 cm

管腔臓器表面より……3 cm

作用深度制御……………±1 mm

作用表面保存……………可能

悪性疾患に対する選択作用

……………10倍以上(周囲健常部の)

悪性疾患に対する副作用発生率

……………2%以内

悪性疾患に対する効奏率(CR+PR)

……………80%以上

生体に用いた場合のコスト

健康維持に対して…5000円/回 以下

悪性重大疾患に対して

……………100万円/回 以下

■ 実現に必要な要素技術

■ 作用技術

1) エネルギー源

- 高度に制御性のあるエネルギー源の選択

エネルギー源の選定：深達性(penetration)、作用量(deposited energy)、空間分解能・収束性、生体安全性、作用粒子との相互作用強さ、などの要件を満たす必要がある。

波動エネルギーである、電磁波(マイクロ波、光)、超音波は安全性が高く、強度や深度を制御しやすい。

- 医用エネルギー源の開発

従来は、利用できるエネルギー源を医学用に転用している例が多く、

必ずしも生体相互作用に最適なエネルギー源が開発されている訳ではない。必要に応じて医用エネルギー源の開発も視野に入れる。

2) 作用機序

● 高度選択性エネルギー作用機序の利用

内部エネルギー注入による最終的な産物は熱である。組織温度の上昇(または下降)による様々な効果が検討されてきた。(例えば、癌温熱療法)熱エネルギーの有効性は疑う余地が無いが、限局された治療空間、治療空間制御性、特定の組織(例えば腫瘍組織)に対する選択性、などを考えるとき、十分な性能を発揮できない。したがって、より高度のエネルギー形態での作用を希求する必要が出てくる。これは例えば、作用粒子としても物理エネルギーを吸収し熱化するものではなく、熱化に到る途中の過程で意味を有する、すなわち物質の励起レベル化学反応の利用が考えられる。

● 非線形相互作用領域を含めた作用の徹底解明

適切な作用を生じさせるためには、物理エネルギーと作用粒子の相互作用を十分に解明しておく必要がある。一般に物理エネルギーの作用粒子・生体分子に対する作用は、一部のエネルギー範囲しか調査されていないが、高強度エネルギーとの作用(非線形相互作用領域)を含めて徹底解明する必要がある。

3) 作用粒子

- 高度作用性を持つ作用粒子の選択
作用粒子には色々バリエーションがある。

最も簡単なのは生体物質そのものを使う事であり、エネルギー的に大きい作用は期待できないが、代謝過程のトリガ・抑制などの効果は発揮しうる。

一般的なのは、化合物(薬剤)であろう。特定の波動に対する複素特性インピーダンスの虚部(光では吸収に相当)を設計することで、作用の大きさを決められる。特に、小信号特性(小入力強度吸収)しか従来は検討されていないが、入力強度が強い領域での作用性能にも注目すべきであろう。これらの物質の内部エネルギー励起状態の化学反応を利用すると、制御性の良い限局された反応を惹起できる。波長よりも小さい構造を持つ物体の振る舞いは、必ずしも物体構成物質には関係しない。最近作成方法が確立してきた、ナノ構造体あるいは、Quantum dotsを相互作用粒子として使用する考えもあろう。光領域の吸収特性を自由に設計できる利点がある。その際、物理エネルギーのレセプターとしての役割を担わせ、このエネルギーを適切な物質に伝達し作用を生じせしめる必要がある。

作用粒子として、構造体を成した物体粒子(例えば、Liposome、Micelle)なども考えられる。構造粒子構造をもつメリットを活かす必然性を満足しないとイケない。

■ 相互作用の解明

1) 生体内励起状態化学の解明

生体内の物理エネルギー作用は、熱作用に関してはかなり解明されているものの、その他の作用、特に励起状態の化学反応(例:光化学反応)に関してはほとんど解明されていない。これは、物質が少

含有量で多種類、しかも、状態が常温・液相であって相互作用が強く、スペクトルが重なっているからである。非線形相互作用を利用して、例えばラマン分光を利用して検討しようとする、励起光に比較的生体吸収の小さい近赤外光を使っても十分な信号強度が得られるわけではない。

そういった中で、励起状態の化学を解明する鍵は、化学物質においては寿命が長く、他の物質準位と相互作用が強い、励起三重項状態の解明、具体的にはリン光の計測が重要と思われる。

2) 生体内動的变化を考慮した相互作用解明

生体内で作用が起こると、その作用によって生体組織の物理的、生理的な状況が動的に変化し、それに伴って生体作用も動的に変化する。この結果、ex vivoでは予想ができない効果が起こることもしばしばである。実験的、計算的な手法でこのような動的变化も含めた作用解明を行う。

■ 制御系

1) 制御システム

- モニタシステム

作用を実時間モニタする必要がある。モニタの手法は、物質内部エネルギーを用いる方式では、過程において放出される光子の計測となる。

- 制御ロジック

生体内の作用を制御するために、制御ロジックが必要で、制御ロジックを確立するためには、上記の相互作用の統一的な解明が必要である。

2) 制御対象

- 細胞機能制御（組織機能制御を目的としている）

レセプタータンパクの制御

細胞膜の透過性の

細胞膜の流動性の制御

細胞質代謝活性の制御

- 組織機能制御

組織血流の制御

組織リンパ流の制御

毛細血管透過性の制御

リンパ節免疫系の制御

- 作用粒子機能制御

■ 国内外の状況・比較

■ 統一的学問体系の不整備

簡単なものでは、すでに幾つか出現している。これらは、

- 低侵襲治療、あるいは特定の治療法の完成を目的とした研究である。
- 相互作用の中で一番特異性と制御性の低い、熱(温度)を利用したものである。

などの特徴がある。

すなわち、作用検討が断片的に行われて、統一的な学問となっていない。

- 例：温熱療法における現状

温熱療法は、熱作用という一番低位の限局性の低い作用を使っている点が本提案と異なるが、物理エネルギーを作用粒子に作用させ作用を制御している点は参考になる。学問的に完成の域まで進んだが、残念ながらその効果は限定的であった。しかし、この学問の知見は、本提案のようにより高度な作用を主体とする場合に、組織温度上昇の効果知見として有益である。

- 例：Photodynamic Therapy における現状

Photodynamic Therapy (PDT) は、光感受性物質を光励起し、光化学反応によって組織作用を惹起する点で、本提案と同じ線上にある。PDT の場

合はさらに周囲因子である溶存酸素にも影響を受けるので、作用機序は非常に複雑で、臨床応用が進みつつある現在でも全容は解明されていない。またこのために応用領域の開拓が進んでいない。現在の世界の光医学の1/3-1/2の研究をPDTが占めており、今後の低侵襲医療の決め手として注目されている。我が国は光源技術を含めて欧米と比肩する水準の技術・学問レベルにある。

- 例：物理エネルギーをトリガにする局所 Drug Delivery System

超音波やレーザーを照射し、そのエネルギーで薬剤の細胞内取り込みを促進させたり、活性化させたりする Drug Delivery System (DDS) が種々検討されてきている。この DDS は本提案の一部、すなわち物理エネルギーの投与と作用粒子の作用という点で合致している。しかし多くの場合、最終的な作用に熱作用を使うなど、高度限局されたエネルギーモードの作用を使うわけではない。

- 例：低エネルギー光の生体活性賦活作用

単に低エネルギー光を照射するだけで、創傷治癒促進、免疫作用賦活、疼痛の軽減などのさまざまな作用が報告されている。現象が複雑で作用粒子、機序ともに明らかになっていない。一説には代謝の呼吸鎖にトリガ作用を持つとため考えられている。作用機序が明確になれば、上記の作用の制御や、さらには健康的に過ごすための日常環境光研究などに発展する可能性もある。

■ その他

- 科学技術上の効果(産業を含めた)

- 医工学領域研究からの技術発信

医学応用を目的とした科学技術、例えば、レーザー装置、光検出器などの新規開発、製造技術などの進歩が期待される。従来医学へは、他の分野、例えば通信分野などの用途に開発した技術を転用・応用する立場で進められてきた。しかし、医療応用を目的とした機器開発が進めば、医工学領域研究の成果を一般産業にフィードバックするという従来と逆の技術の流れができる。

■ 社会・経済効果

- 医療費の抑制

健康医学に用いれば、病気になりにくい日常生活をおくれる。また、発症しても低侵襲で通院加療、日帰り手術、あるいは短期入院加療、が可能であることから、医療費の抑制に効果がある。この提案の様な高度な医療へ繋がる学問追求をすることで、医療費を抑制と医療の質の向上を同時に達成することができる。

- 経済活動の活発化

人が健康であり、活動期間が長くなること、また、気持ち良く過ごす事は、それ自体、経済活動の活発化に繋がり、社会を活性化することができる。

■ 研究開発の推進方法

- 応用まで視野に入れた学問ベース研究の展開

本稿で述べた成果を治療に応用した場合、低侵襲で Quality of Life が確保された治療になる。従来の研究は、低侵襲で Quality of Life が確保される治療の完成が目的であったため、統合的な研究推進と現象の理解が進まなかったきらいがある。これは、学問の完成前に、応用を指向し

た研究目的設定が原因であると思われる。本プラットフォーム施行の際は、学問的な充足を一義的な目的とし、その先に応用としての治療法完成を図るべきであろう。

荒井 恒憲（慶應義塾大学）

9.2.3. 生体の調和維持制御

■ 生体は多様な細胞・組織で構成される高度なシステムであり、構成要素の調和の乱れがさまざまな疾病をもたらす。このシステムに内在する恒常性維持力や自己修復力を人工的に調節して調和を取り戻し、最小限度の侵襲で疾病を治療する技術を開発する。

■ 機能

- 臓器が固有の働きを正常に行うための必要条件を、多様な細胞群と細胞間基質で形成される三次元構築、構成要素間の情報ネットワーク、血管による栄養補給と老廃物除去、神経・内分泌系による調節機構などの面から統合的に理解して、生命システムの設計図として把握する。
- 疾病の発症と進展を、各臓器におけるシステムの多面的な破綻として捉え、設計図上における故障の実態と相互の関連を明らかにする。例えば、心臓ポンプ機能の低下(心不全)では、重症化すると伝導障害による心室収縮の同期不全、タンパク発現の変化、冠血流低下によるエネルギー効率の低下、交感神経の過度の緊張、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の活性化による組織の線維化(リモデリング)などがつぎつぎと起こって悪循環を形成し、病態の進展を促進する。したがって、左右心室のペーシングや適切な自律神経刺激を行って、それらの悪循環を遮断することが重要な治療戦略となる。
- 臓器に内在する恒常性維持力、自己修復力を人工的に調節して疾病の治療を図る手法を開発する。実例としては、重症心不全に対して心室の複数箇所から電気刺激(ペーシング)を

加えて収縮のタイミングを調節し、心臓興奮の協調性を回復させる心室再同期療法(Cardiac Resynchronization Therapy, CRT)や、迷走神経電気刺激による心不全治療の試み、心臓渦巻き(スパイラル)興奮制御による致死性不整脈の防止技術、脳の特定部位に電気刺激を加えて機能回復を図る技術(深部脳刺激装置)などが挙げられる。

■ 実現に必要な要素

- 臓器レベルの実験研究を支援する高分解能計測・解析技術：神経組織や心臓における細胞電気興奮の伝播や細胞内イオン動態の可視化技術(マッピング、イメージング)など。
- さまざまな病態を臓器レベルで再現できる実験動物モデルの作成技術。
- 物理エネルギー(電気、光、温度、放射線など)を最適な場所に最適な時間で印加することで臓器の調和を回復する制御技術。
- 薬物や遺伝子・蛋白を病巣部位へ選択的に導入する標的化技術。
- 物理エネルギーと薬物の適切な組み合わせによる調和回復技術。
- 多階層情報を組み込んだ臓器シミュレータ：イオンチャネル動態、収縮蛋白反応、細胞電気興奮、細胞間結合、心筋組織の立体構築、冠状動静脈を含むマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータなど。
- 臓器の形態・機能異常の個別定量評価(心電図、超音波画像、CT・MRI画像などの臨床データ)と臓器シミュレータへの組み込みによる解析。実例としては、体表面心電図とCTによる胸郭および心臓形状計測を組み合わせ心臓内の電位分布をコンピュータ計算で再現する手法(ECG イメー

ジング)や、CT・MRI画像データを活用した次世代CRTの設計などが挙げられる。

■ 国内外の状況

- 心臓突然死の主要な原因である心室頻拍・細動(VT/VF)に対する最も有効な治療は現時点では植え込み型除細動器(ICD)であり、その使用は過去数年で爆発的に増加している。ICDはVF発生から数秒後に強い電流(ショック)を与えて心臓興奮の調和を取り戻す治療法であるが、生活の質(QOL)の低下や心筋細胞傷害などの問題点がある。これらの問題を解決するためにVT/VFの発生源である心室スパイラル興奮を比較的弱い電気刺激を与えて早期に停止させるさまざまな方式が、主に仮想心筋モデルを用いて検討されているが、いずれも動物実験で有用性を示すレベルにまで至っていない。
- 難治性の心不全にたいする治療選択のひとつであるCRTは、近年多くの大規模臨床試験で有用性が確認され、我が国でも急速に普及しつつある。しかし、現在のCRTは左室リードの位置が冠静脈の走行によって限局されるため画一的であり、心臓システム制御の理解に基づく合理的治療とは言えない。したがって、治療に反応しない症例も少なくない。この問題を解決するには、心不全患者一人一人の心室収縮異常の特徴を超音波、MRI、CTなどの画像データやECGイメージングで解析し、それを踏まえた最適刺激モードを設計する必要がある(心臓シミュレータを用いた機能修復設計)。それとともに、新たな電極装着技術も開発する必要がある。
- 脳・神経系疾患に対する体内式植え込

み医療装置(ニューロモジュレータ)としては、脳の特定部位に電極を留置する深部脳刺激装置が実用化されており、パーキンソン病や薬物抵抗性の重度うつ病への適用が始まっている(米国)。脊髄に刺激電極を植え込んで慢性の痛みを治療する装置も開発されている。これらの装置は、今後適用範囲が大幅に広がる可能性がある。しかし長期使用の安全性や有用性については未知の部分も多く、手術の侵襲や装置が極めて高額である点も問題である。

■ その他

- 臓器を遺伝子・タンパク・細胞から組織全体にまでわたる多階層構造を持ち、環境に応じてダイナミックに変容するシステムとして理解し、その応用(新規医療技術の開発)を進めることで、生物医学(基礎・応用)、臨床医学(診断・治療)、制御工学、計算科学の連携・融合が強化される。これによって各研究領域が単独では越えられなかった限界を打破し、ライフサイエンスと工学の両面に新たな学術的展望をもたらすことが期待できる。
- 生体の臓器には強い自己修復力があり、疾病により機能が大きく低下したり完全に破綻したようにみえても、適切な人工的介入を行うことでシステムとしての調和が戻り、相当な機能回復が得られることが多い。これは、障害のある臓器全体の機能を他の個体の臓器や人工的な装置で置き換える治療(移植治療、人工臓器)を考える前に取るべき選択肢である。

児玉 逸雄(名古屋大学)

9.3. 「置換する」技術

9.3.1 生体を自在につくり生体と共生させる技術

■ 機能

発生や再生は、時空間的な秩序に基づいて様々な因子が、各々の役割を果たしながら生体や組織を構築していく、ダイナミックな生命現象である

この技術では、生体の発生・再生で起きている現象を解析・理解し、それを模倣することにより、「生体を自在につくる技術」を開発する。

■ 生体に学ぶ

発生や組織再生の過程でおこる、遺伝子の発現やエピゲノム変異、制御因子の分泌パターン変化や、体性幹細胞システムを支えるニッチを明らかにする。また、これに伴って生じる細胞の移動や力学場の変化を定量化する。

■ 生体を再現する

発生・再生期におきる遺伝子発現や制御因子分泌のパターン、応力・ひずみ場、体性幹細胞ニッチシステムなどを、ナノテクノロジー、微細加工、DDS、遺伝子導入、局所的力学刺激法などの技術を応用して、時間的、空間的にコントロールすることで、生体の組織構築を再現する。

■ 生体をつくる

遺伝子発現や制御因子分泌のパターン、応力・ひずみ場、体性幹細胞ニッチシステムなどをコントロールできるような3次元培養システムを構築する。さらに、生体の修復機構を巧みに利用することで、生体内をバイオリアクターとして用い、新たな組織を構築する技術を開発する。

■ 実現に必要な要素技術

■ 発生・再生過程におこる遺伝子発現の解析技術

胚発生や、組織再生過程でおこる遺伝子発現変化やエピゲノム変異などを、レーザーマイクロダイセクションやDNAマイクロアレイなどを用いて統合的に解析するシステムの構築

■ 生体組織内部の力学動態を細胞レベルで解析する技術

胚発生や組織形成過程における細胞の移動や組織内部の残留応力分布の変化を、各種イメージング手法や組織のシリアルセクションとマイクロ押込試験などを組み合わせ、計算機を援用することにより細胞レベル(分解能数 μm)で3次元的に明らかにする技術の構築

■ 制御因子をデリバリーするシステム

目的の場所で最適な濃度の制御因子を正確に、徐放もしくはデリバリーするシステム

■ 遺伝子発現をコントロールする技術

遺伝子の発現を時間的、空間的にコントロールする、遺伝子発現の制御と遺伝子導入技術

■ 幹細胞ニッチを再現するような微細加工・組立技術

制御因子や遺伝子などを精密に配置することにより、幹細胞ニッチを再現するための微細加工・組立技術の開発

■ 3次元組織培養システム

上記開発要素を組み込み、適切な物理刺激を与えつつ、体外で組織を構築できるような、3次元組織培養システム技術

■ 生体内組織構築技術

上記開発要素を、生体本来が持つ修復

機構にフィードバックすることで、生体内をバイオクターとしてとらえ、新たな組織を生体内で構築する技術

■ 構築した組織を評価解析する技術

構築した組織の機能、活性、安定性などを3次的に評価・解析する技術

■ 国内外の状況・比較

「生体をつくる」という概念は、1993年 Science 誌に、M.I.T.の Langer, R.と Harvard の Vacanti, J.P.によって、ティシュー・エンジニアリング(組織工学)という概念として提唱され、現在も世界中で盛んに研究が進められている。しかし、臨床応用にまで至っている組織は、皮膚や角膜などの薄い組織にとどまり、心臓、肝臓、すい臓といった大きく複雑な機能を有する組織の再生は、困難を極めているのが現状である。生体組織を修復する目的で、心筋梗塞への骨髄単核球や骨格筋芽細胞移植、糖尿病に対する膵島移植治療なども行われてはいるが、あくまで生体機能の修復・代替である。

一方、東京女子医科大学の岡野らが開発した、温度応答性培養皿を用いた細胞シート作製技術は、培養細胞を組織構造を保持したまま回収することが可能な技術であり、日本発の技術として注目を集めている。

■ その他

重要な要素技術である、細胞・組織を培養・加工し新たな組織を構築するというプロセスに対して、既存の法律やガイドラインなど捕らわれないような、新たな法律の枠組みが必要となるであろう。

特に、倫理的、社会的にも許容され、早期実現が可能な、自己細胞を培養・加工し、新たな組織を構築し、それを移植するといったプロセスに対しては、より

適切な法律の整備を進めることによって、本技術の利用がより加速されることになるだろう。

澤 芳樹 (大阪大学)

9.3.3 高次機能レベルでの生体－人工システムインターフェイス

「運動能力は筋肉を鍛えることにより向上する」というのが従来の常識であった。最近、運動指令システムの活性化により、さらに効果をもたらすことがわかってきた。リハビリテーションの世界も同様、運動指令の中枢である脳神経系に備わっている「可塑性」を積極的に利用する「ニューロリハビリテーション」が今後大きな役割を果たす可能性がある。その実現のために、脳神経系からの信号取得、人工システムによるその制御、そして両者の双方向接続が必要になる。最終的にはこれらの機能を非侵襲的なシステムとして統合することを目指す。ここで実現される機能、要素技術は脳神経系に限定されることなく、多くの生体システムへの適用が期待できる。

■ 機能

■ 脳神経系からの信号取得

脳神経系では情報処理の手段として電気信号と化学信号が使われている。前者は活動電位とシナプス電位であり、後者は神経伝達物質、神経調節物質である。これらの要素に関する情報を必要十分な時間・空間分解能をもって抽出する。

■ 人工システムによる脳神経活動の制御

脳神経系の活動を物理的、化学的手段で制御する。前者は電気刺激、磁気刺激、後者はDDSを含む薬剤投与である。感覚や運動制御を司る神経核を構成する細胞集団を意識したマイクロなレベルで活動制御を行う。

■ 脳神経系と人工システムの双方向接続

神経インターフェイスと呼ばれる機能である。生体システムはイオンをキャリ

アとする水溶液の世界であり、人工物の主体は電子をキャリアとする半導体や金属である。個々の細胞を対象とするマイクロの世界で、この異種材料接合を生体適合性を確保した条件で実現する。

■ 実現に必要な要素技術

■ 脳神経系からの信号取得

脳神経系の信号は、ms、 μm の世界である。現状、その取得技術は脳システム全体を対象とする手法と1つの細胞を対象とする手法に二極分化している。前者は脳波、MEG、PET、fMRIなどであり、現時点ではms、 μm の世界を対象とするレベルには達していない。後者はガラス微小電極を用いる手法が主体であり、侵襲性が大きいため適用範囲が限られている。両者の中間、個々の細胞を可視化しつつ集団としての機能を計測する技術が鍵となるが、現状確立された手法はない。化学信号計測はさらに難しい。電気化学的手法により高感度検出を可能にする試みはあるが、化学増幅過程に要する時間の短縮が大きな課題である。これらの課題に対して、以下の要素技術が必要となる。

- 多数の微小電極の集積化
- 電極と信号処理回路を集積化した素子の開発
- 3次元構造を有する素子の開発
- 化学システム・流体回路との集積化
- 高速・高感度電気化学計測システムの開発
- 多チャンネル・リアルタイム信号処理システムの開発
- 長時間・大容量データ収集システムの開発

■ 人工システムによる脳神経活動の制御
AEDをはじめとして臨床的にも一部

実用化されている電気刺激技術であるが、最小限の負担で最大の刺激効果を得るためには、細胞や組織の特性、電極と生体組織界面の現象を理解した上で空間的な電極配置、時間的な刺激信号パターンを精密に制御する必要がある。磁気刺激は TMS として試みられている例があるが、細胞レベルでのミクロな制御は実現されていない。これら実時間で作用する物理的な手法と、代謝系への作用を含む長時間の効果を想定した薬物徐放技術の両者を確立する必要がある。個別の要素技術は以下のとおりである。

- ms、 μ m の分解能を有する多チャンネル電気刺激システムの開発
- 固体／電解質溶液界面現象補償システムの小型化と集積化
- 多チャンネル・リアルタイム電気刺激制御システムの開発
- ms、 μ m の分解能を有する多チャンネル磁気刺激システムの開発
- 多チャンネル・リアルタイム磁気刺激制御システムの開発
- 集積化薬物徐放システムの開発
- 物理・化学刺激統合制御システムの開発

■ 脳神経系と人工システムの双方向接続
神経インターフェイスと呼ばれる機能である。既に実用化されている人工内耳、現在最も精力的に研究開発が進められている人工網膜、さらに、主として運動機能の障害を補う観点から研究が進められている BMI (Brain-Machine Interface) 等における要素技術を基礎とし、人工物／生体組織界面現象の理解という物性面からの検討を加えて、最終的には非侵襲なシステムとして実現することを目標に技術開発を進める必要がある。

- 人工物／生体組織界面現象の理解
- 単一細胞マニピュレーション技術
- 細胞間接続の人為的制御技術
- 人工物／生体物質ハイブリッドシステムの開発
- 材料の生体適合性
- 埋め込み型信号送受信システムの開発
- 非侵襲エネルギー供給方式の開発

■ 国内外の状況・比較

生体組織と人工物のインターフェイスとしては、人工内耳が既に実用化されている。

例えば <http://www.cochlear.co.jp/>

ただし、ヒトの聴覚が周波数領域の情報を数万の経路を使って伝達するのに対して、現在の人工デバイスは数 10 の経路による伝達にとどまっている。このような治療機器に関しては海外での研究が進んでおり、最近では聴覚からの空間情報抽出の可能性に向けた研究も始まっている。

例えば Ear & Hearing 27, pp. 43-59, 2006

ヒトの感覚情報の中で最も重要な視覚に関しても欧米のグループが最先端技術を有する。日本でもプロジェクトが現在進行中である。

例えば

<http://www.usc.edu/about/research/humayun.html> (米国)

<http://www.bostonretinalimplant.org/> (米国)

<http://www.eye-chip.com/> (ドイツ)

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/artificial/index.html>

(日本)

BMI も米国での研究が最も盛んであり、サルを使った脳からの情報抽出の試みの他、最近になってヒトに対する電極埋め込み実験も報告された。

例えば J. Neurosci. 11, pp. 4681-4693 (2005), Nature 442, pp. 164-171 (2006) 多チャンネル生体信号記録・刺激に関しては、ドイツの積極的な取り組みが目立つ。2006年7月に開かれたこの

分野の国際会議 (5th Int. Conf. Substrate Integrated MEA, Reutlingen, Germany) における発表者の内訳は下表に示すとおりである。

表 第5回MEA国際会議 (2006.7 ドイツ) における各国の分野別発表件数

	ドイツ	米国	スイス	イタリア	イスラエル	フランス	オランダ	英国	韓国	ポーランド	日本	合計
神経系	8	4	1	2	2	1	1	1	1		2	23
心臓系	4				1				1			6
視覚系	8	1				1			1			11
細胞センサ	6	2										8
薬物スクリーニング	7	3	1	1								12
ソフトウェア技術	2	1		1		1	2	1				8
ハードウェア技術	6	13	4	1	2	1		1		2		30
合計	41	24	6	5	5	4	3	3	3	2	2	98

■ その他

目標の明確化、技術課題の顕在化のため、ニューロリハビリテーションを想定して記述したが、生体／人工物界面現象の理解、その接続・情報抽出・制御という枠組みはあらゆる生体組織に共通であ

る。「人工物」の概念は近い将来再生生体組織も含むことが予想され、それらも視野に入れた要素技術の開発・応用展開が必要である。

神保 泰彦 (東京大学)

戦略イニシアティブ

医工融合によるイノベーションの推進

－ 医工融合研究のグランドデザイン －

CRDS-FY2006-SP-14

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

制作担当 生駒グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7481

ファクス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

2007年3月

© 2007 CRDS/JST

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC

CT CTCGCC AATTAATA

TAA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTCGCC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTCGCC AATTAATA

ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA CCT

GA CCTAACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101

