



理化学研究所 医科学イノベーションハブ推進プログラム 桜田 一洋 小安 重夫



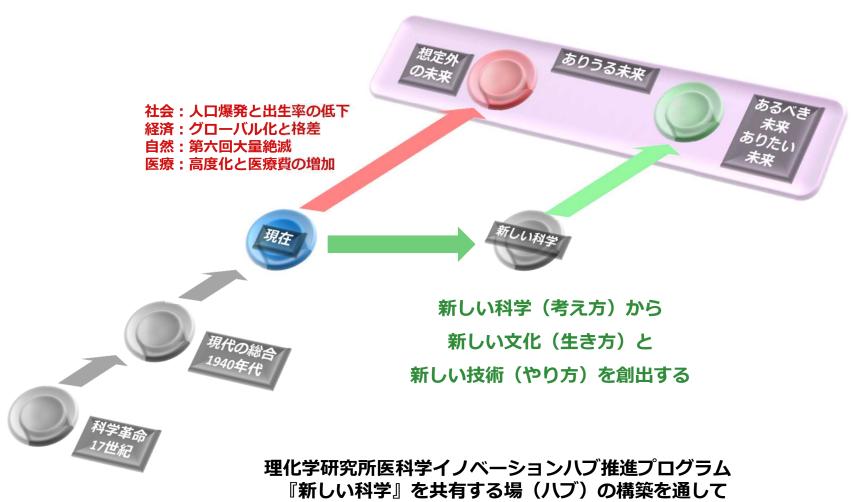
高精度の予測に基づく 予防医療の実現に向けた 疾患ビッグデータ主導型 イノベーションハブ

平成31年4月24日



### 理化学研究所の未来戦略

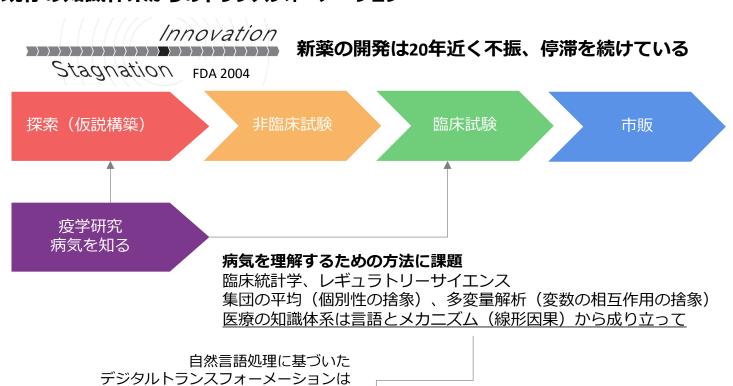
新しい科学が未来の可能性を広げる。自然科学の研究拠点としての新たな役割



埋化字研究所医科字イノベーションハフ推進プログラム 『新しい科学』を共有する場(ハブ)の構築を通して 『新しい技術』や『新しい文化』を創出し 『あるべき未来・ありたい未来』を創出する

### 医療イノベーションの類型1

パイプライン型ビジネス(製薬企業) 既存の知識体系からのトランスフォーメーション



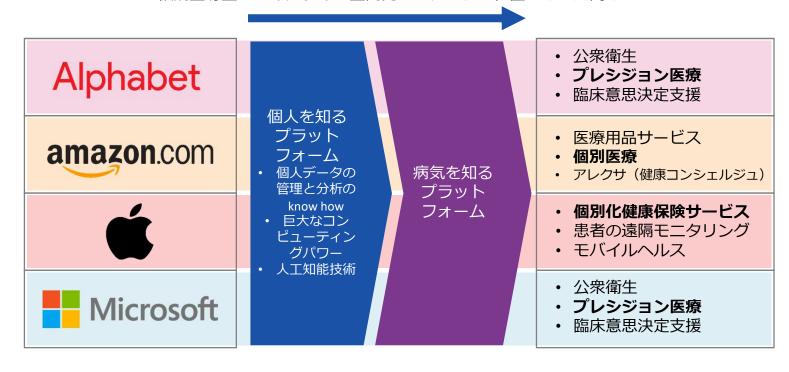
2018年8月 WSJ誌 『IBM「ワトソン」、行き詰まる医療診断への応用』
IBMが2012年に発表したリリース文のなかで「ワトソンは医師にとって患者の治療結果を向上させる画期的な技術になる可能性がある」と述べた、米コロンビア大学のハーバート・チェース教授(生物医学情報学)は、その後「それから6年の歳月と数十億ドルの資金が費やされたが、ワトソンによる診断の見通しは芳しくない」と語っている。

成功していない

### 医療イノベーションの類型2

プラットフォーム型ビジネス (AAAM): テック企業が主導するヘルスケア ネットを通した個人情報からのトランスフォーメーション

仮説主導型のパイプライン型開発とはデータの位置づけが逆向け

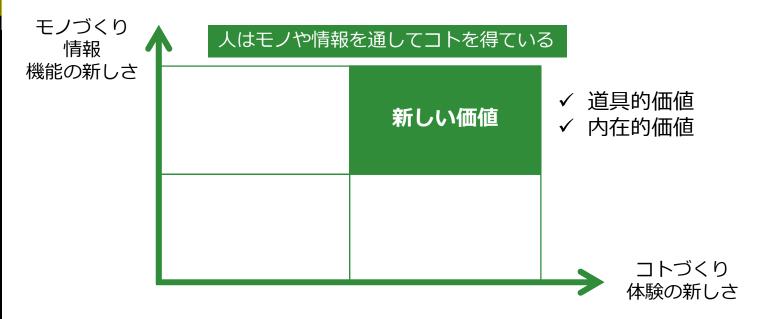


#### 病気を個別に理解するための方法に課題

個人データに基づき商品、書籍、音楽、映画の推薦には成功してきた。 この技術だけでは心や身体の特性を捉え、予測と予防のサービスは実現できない。 何を測り、どのように推論するのか? オントロジーモデルの確立と標準化がカギ

## 社会的価値(生き方)の類型

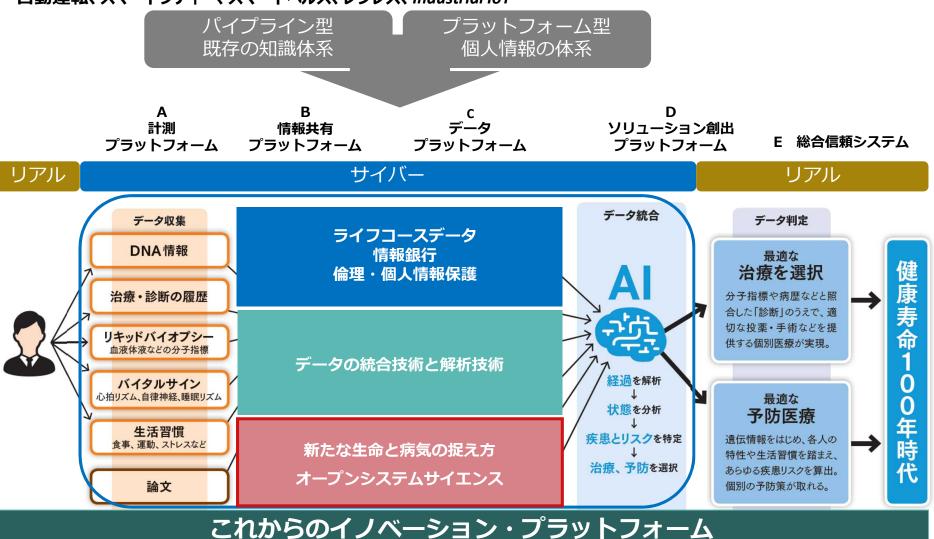
高度医療に置き換わる新しい顧客価値をどのように創出するか?

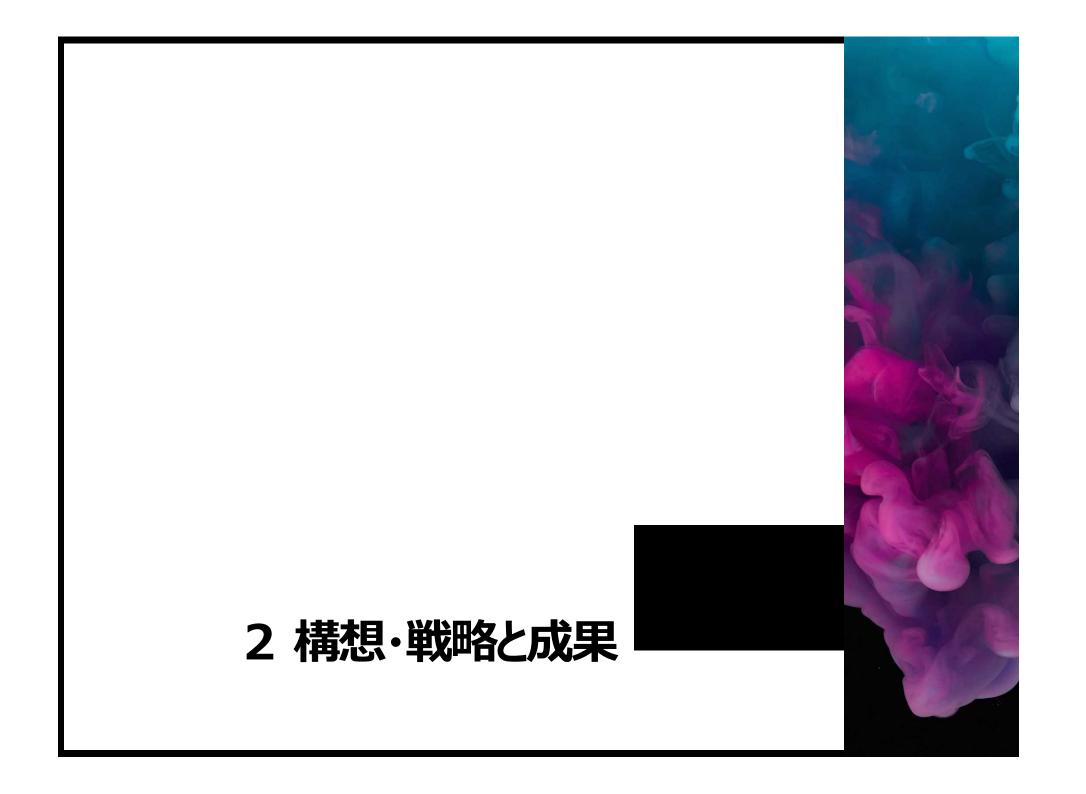


- これまでの医療は『異常』を克服するために『道具的』な機能を求めた。
  - アスピリン(モノ)によって熱や痛みを取り除く(コト)
- 『病気の危険を予知して避ける』ためには道具的な手法は有効ではない。
  - 予防とは操作ではなく内在的に実現されるものだからだ
  - 内在的な価値をモノに組み込まなければならない

### あるべき未来のやり方 サイバーとリアルの融合

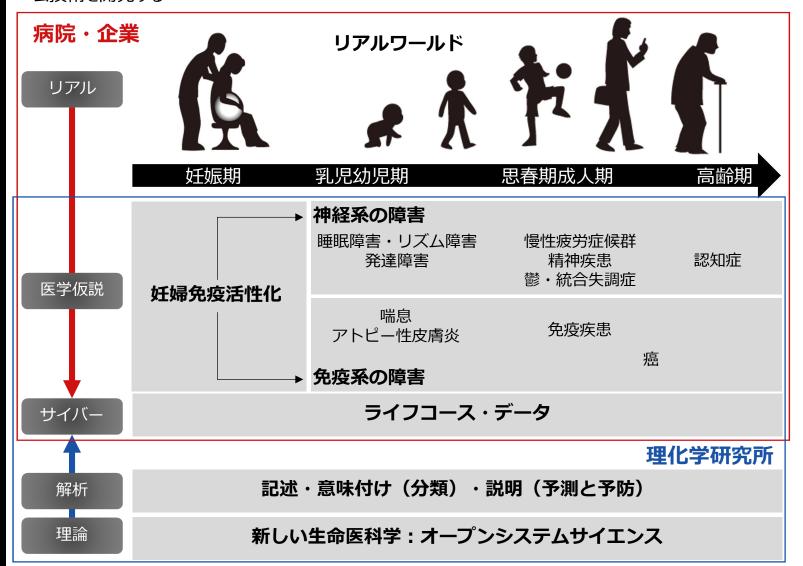
自動運転、スマートシティー、スマートヘルス、レジレス、Industrial IoT





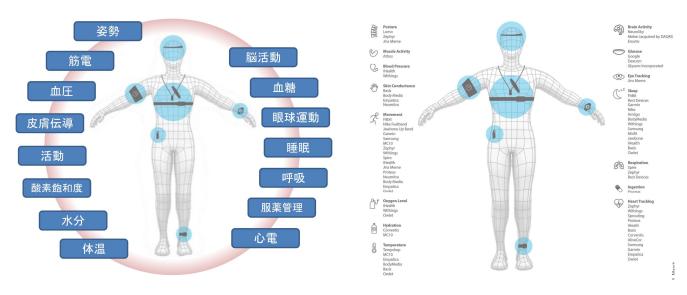
### 成果1 予測・予防・個別化の考え方ややり方を共有する場としてのハブの構築

全国の大学病院や企業と連携してデータを取得し、理化学研究所で構造化・解析を行いプラットフォーム技術を開発する



## 2-1 計測プラットフォーム

✓ 既存の計測装置



Defining digital medicine. Nat Biotechnol. 33:456-61 (2015).

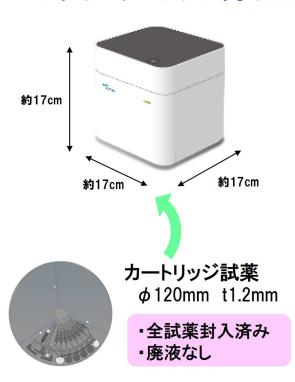
- ✓ 予測と予防を実現するために必要な計測装置
  - これまでの『予防』のための計測装置は物理パラメーターが中心
  - 血中のバイオマーカーを測るための計測プラットフォームが必要
    - 少量の血液で高精度の計測が可能な装置が必要

## 成果 2 新しい計測プラットフォームのプロトタイプの完成

コンパクト免疫測定プラットフォーム



#### プライマリーケアに向けたコンパクトな免疫測定プラットフォーム



- ➤ HISCL試薬の活用による高感度・迅速測定 (20分以内)
- > コンパクトな装置でクリニックにも設置可能
- ➤ loT機能
- > スマートフォンなどのITデバイスによる簡単操作



Copyright by Sysmex Corporation

33

**Sysmex Corporation** 

## 2-2 データプラットフォーム

リアルとデータ(サイバー)を結びつける考え方

- 病院や企業からどれだけデータを集めて、それだけでは価値を生み出すことはできない。
- データをとおして、多様な健康や病気の意味をこれまでとは異なる深さや正確さで理解できるようにすることが、データプラットフォームの役割である。

メカニズム(機械論)

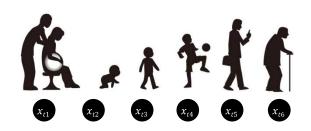
オーガニズム (有機体論)

- 生物は構成要素に分けられる
- 要素を理解すれば全体の振舞いが予測できる
- 線形の因果で閉鎖系として現象を近似する
- 生物はシステムとして理解しなければならない
- 要素の性質からは予測できない全体の振舞いが生じる
- 非平衡開放系・非線形で自己組織化する

## 新しいオントロジーモデルによるリアルとデータの融合

メカニズムと複雑系の科学に代わる新しい考え方

■ 経時変化を離散的に表現





ピッチ:1分あたりの歩数(心肺機能への負担)

Central Pattern Generator

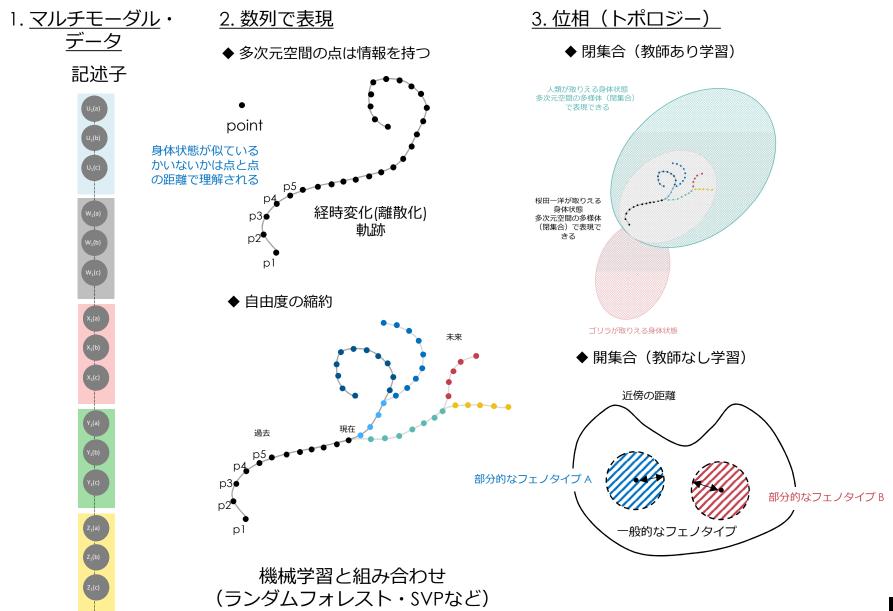
ストライド:歩幅(筋肉や関節への負担):

各関節の角度

→ 記述子

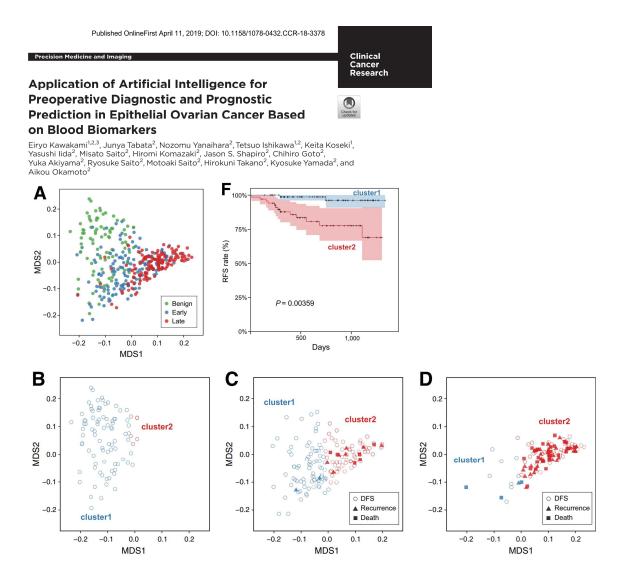


### 成果3 情報幾何学に基づいて心と身体の状態を記述する技術の確立



## 幾何学的手法の有効性を実証(成果3の価値を実証)

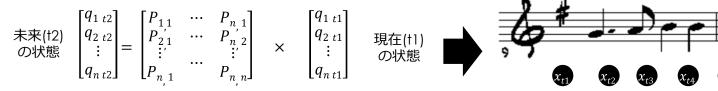
川上英良ユニットリーダー 慈恵医大の共同研究の成果 4月12日オンラインで出版



## 成果4 時系列の解析ツールの開発

#### 1. マルコフの制約による特徴づけ

状態遷移確率



#### 2. エネルギーランドスケープモデル

高次元ビッグデータ イジングモデル Mean DMN activity modulation probability:  $P(\boldsymbol{\sigma}|\boldsymbol{h},\mathbf{J}) = \frac{\exp\left[-E(\boldsymbol{\sigma}|\boldsymbol{h},\mathbf{J})\right]}{\sum_{\boldsymbol{\sigma}'}\exp\left[-E(\boldsymbol{\sigma}'|\boldsymbol{h},\mathbf{J})\right]}$  energy:  $E(\boldsymbol{\sigma}|\boldsymbol{h},\mathbf{J}) = -\sum_{i=1}^{N}h_{i}\sigma_{i} - \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{N}\sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N}J_{ij}\sigma_{i}\sigma_{i}$ 

# Large | Local min || Brain state || Brain network activity pattern

患者の状態を地形として 捉えることで、患者の状態を定量的に定義し、状態変化を確率的にモデル 化する

スタイルの概念で未来を予測(予知)



隠れ層に戻り値がある

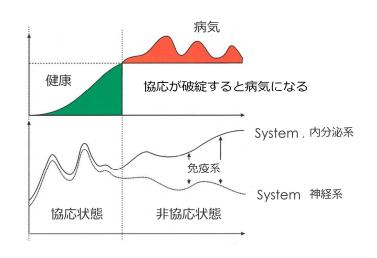
音声の波形、動画、文章などの時系列データ を取り扱うニューラルネットワーク

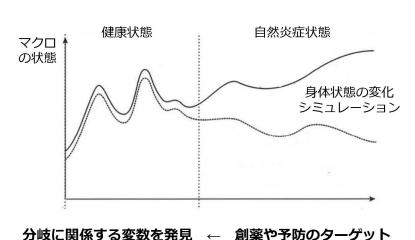
Adapted from Watanabe & Rees (2017) Nature Communications

## 2-3 ソリューション創出プラットフォーム

- 遺伝子のオン・オフから予防法や治療法を考える
  - 生物学の説明原理は遺伝子のオン・オフ制御という<mark>線形的</mark>なモデルが中心で、特定の遺伝子 (発現)の異常を正常に戻すという考え方で予防法や治療法が開発されてきた
  - 生物は多数の要素が相互に依存しあっているので(非線形)、一つの異常を操作しても全体 として病気の状態が必ずしも改善されるわけではない。
- 自己組織化から予防法を発見する
  - 自然は普遍的に自己組織化の力を潜めているが、そのことに関する私たちの理解は限定したものにすぎない
  - 自然のなかで自発性が生じるとき、原初的に表れるのが周期運動である
  - 自然の複雑な時空パターンは非線形振動子が互いに同期したり、それを破ったりすることで 生じる。

参考文献「同期現象の科学」蔵本由紀、河村洋史 京都大学出版





## 発達障害は非線形振動子の同期モデルでの説明が必要

## ・身体感覚の困難

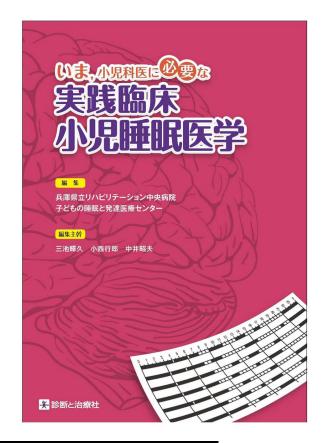
- ・リズム障害
  - 睡眠障害、心拍リズムの異常、インスリン分泌の異常
  - 自発性
- ・感覚統合の障害(知覚過敏、低反応・鈍麻)
  - 視覚過敏
  - 触覚過敏、食の困難
- ・知覚・運動統合の障害
  - 体育・スポーツの困難、身体の動きにくさ
- ・予期・予測・制御の困難





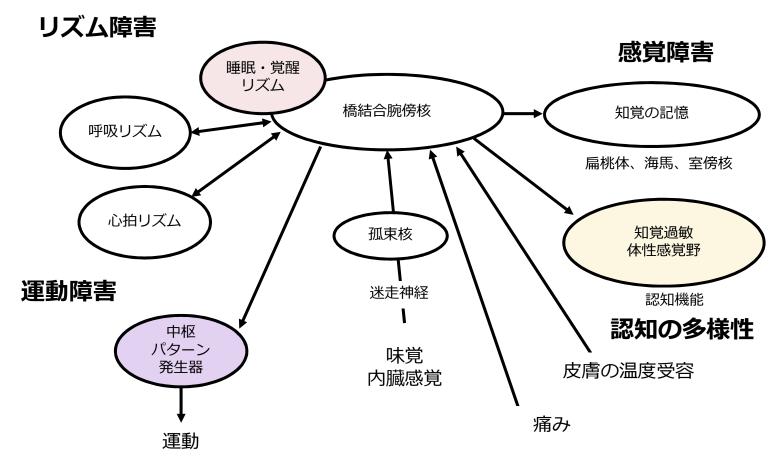
Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: toward new therapeutic perspectives

Sylvie Tordjman<sup>1,2</sup>\*, Katherine S. Davlantis<sup>3</sup>, Nicolas Georgieff<sup>4</sup>, Marie-Maude Geoffray<sup>4</sup>, Mario Speranza<sup>5</sup>, George M. Anderson<sup>6</sup>, Jean Xavier<sup>7</sup>, Michel Botbol<sup>1,8</sup>, Cécile Oriol<sup>2</sup>, Eric Bellissant<sup>8,10</sup>, Julie Vernay-Leconte<sup>11</sup>, Claire Fougerou<sup>8,10</sup>, Ande Hayenard<sup>9,10</sup>, David Cohen<sup>7</sup>, Solenn Kermarrec<sup>1,2</sup>, Nathalie Coulon<sup>1</sup>, Olivier Bonnot<sup>1</sup> and Geraldine Dawson<sup>3</sup>



### 心の多様性をリズムの生成と同期の多様性で表現

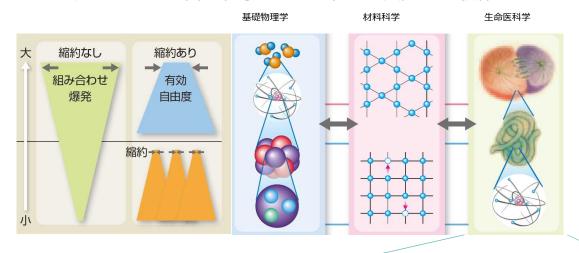
リズムとリズムの同期の異常という観点でヒトの発達障害の データを取得し問題解決の方法を具体的に発見する



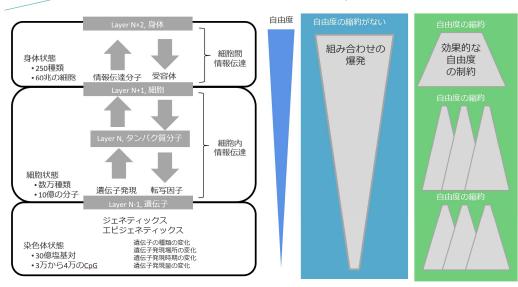
データプラットフォーム 発達障害ユニットによってデータ取得

## 21世紀の分野を超えた自然科学の課題:多階層問題

データプラットフォームには自然科学のフロンティアへの貢献という役割もある



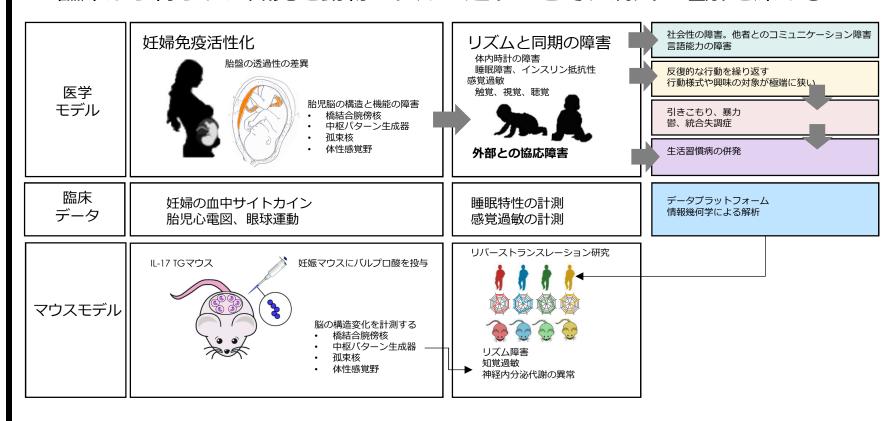
#### 非線形振動子の同期



## 成果 5 リバーストランスレーション研究の方法論確立

発達障害ユニットの例

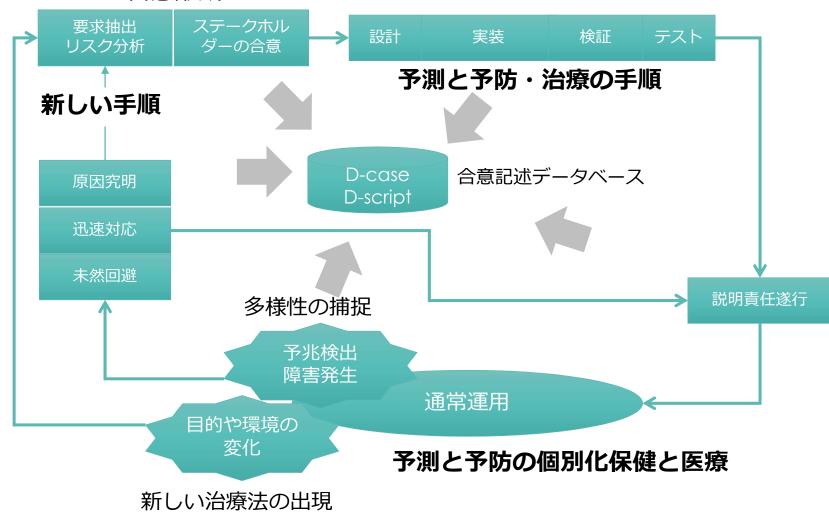
臨床から得られた知見を動物モデルに返すことで、病気の理解を深める



■ アトピー性皮膚炎でも実施

## 2-4 総合信頼システム

#### 合意形成



### まとめ:健康・医療ドメインでのサイバーとフィジカルの融合

Society 5.0時代のイノベーションと新しい生命医科学をけん引する



C データプラットフォーム 情報幾何学、深層学習、時系列 従来の生命医科学・医療に収まらない多 様なデータの統合と解析

D ソリューション創出 プラットフォーム 非線形振動子 リバーストランスレーション

E 総合信頼システム

人の体験 コト **ライフコースデータ** 医薬品等 モノ

オープンシステムサイエンス

B 国内情報共有プラットフォーム 情報銀行 プラットフォーム型 イノベーション Google Amazon Apple Microsoft

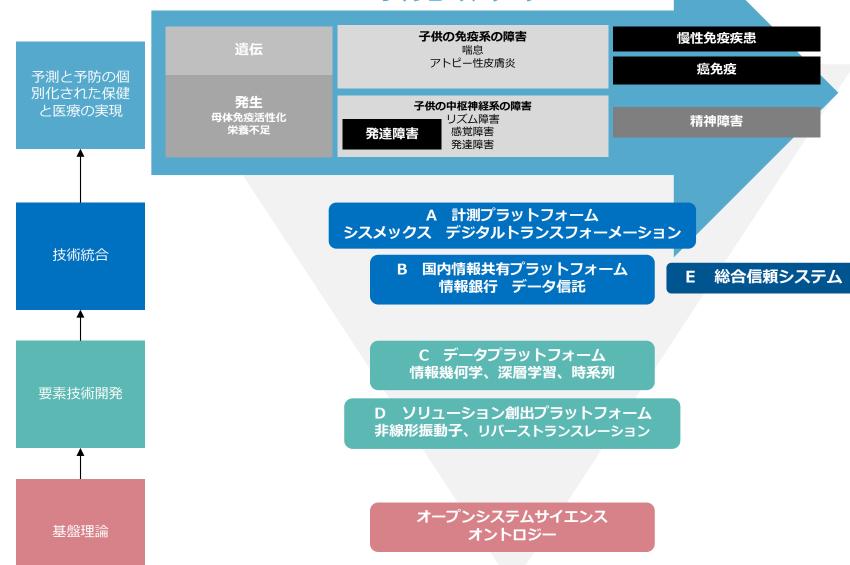
F 21世紀の分野を超 えた自然科学の課題 多階層問題への貢献 新しい 生命医科学





## Founded in 2016 医科学イノベーションハブ推進プログラム

ライフコース・データ



### 理化学研究所の中長期ビジョンへの組み込み

## 🔐 理化学研究所

情報システム本部

#### 科技八ブ産連本部 -

開拓研究本部

革新知能統合研究センター

#### 生命医科学研究センター

生命機能科学研究センター

脳神経科学研究センター

環境資源科学研究センター

創発物性科学研究センター

#### 光量子工学研究センター

仁科加速器科学研究センター

計算科学研究センター

放射光科学研究センター

バイオリソース研究センター

数理創造プログラム

#### 科学技術ハブ推進室

- 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム

#### 医科学イノベーションハブ推進プログラム

- 創薬・医療技術基盤プログラム

- 予防医療・診断技術開発プログラム

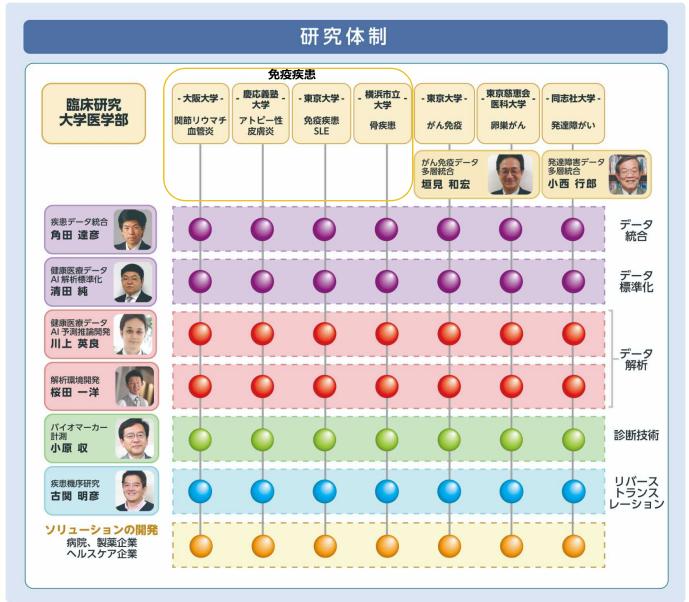
#### JSTと理研の連携





落合 幸徳 JSTイノベーション拠点推進本部 推進PO(プログラムオフィサー)

## 独自の研究体制(ハブ)を構築



#### 研究開発成果



三木マネージャー

アトピー性皮膚炎モバイルヘルスアプリ

臨床マルチモーダルデータ 収集管理システムの開発

GAN (胸部レントゲン画像)

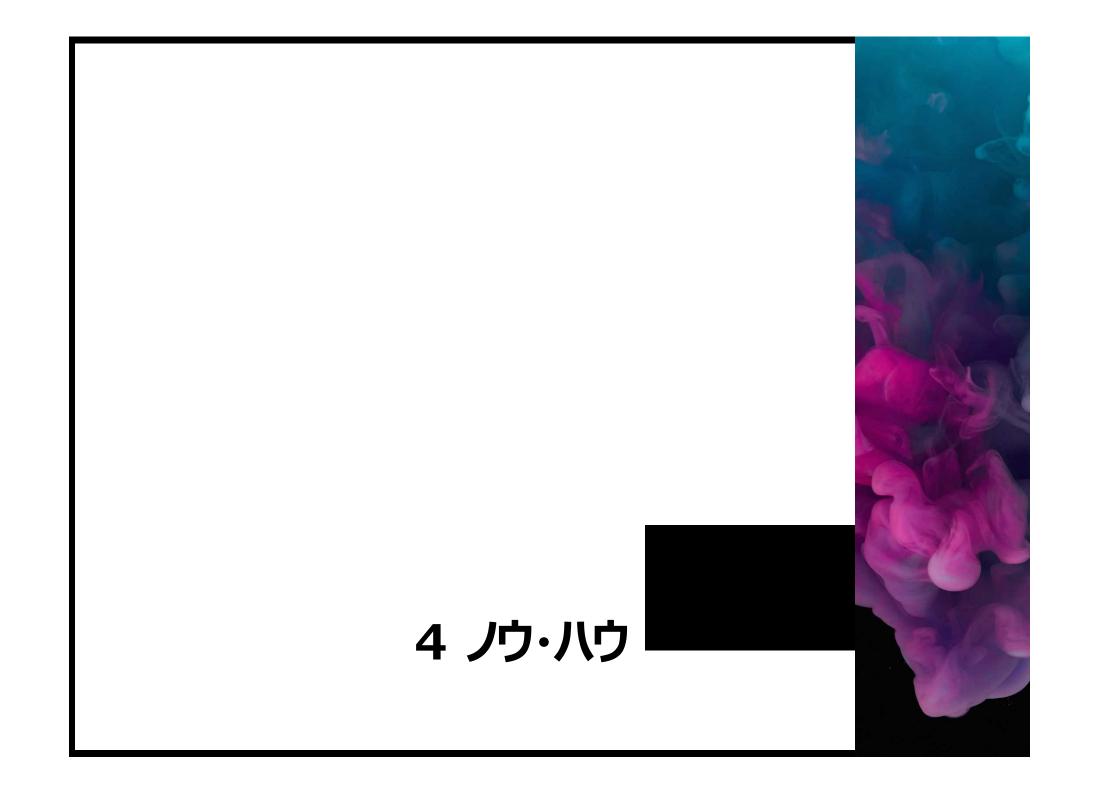
卵巣がん新規診断法 時系列解析

オープンシステムサイエンス 情報幾何学、時系列解析

バイオマーカー計測

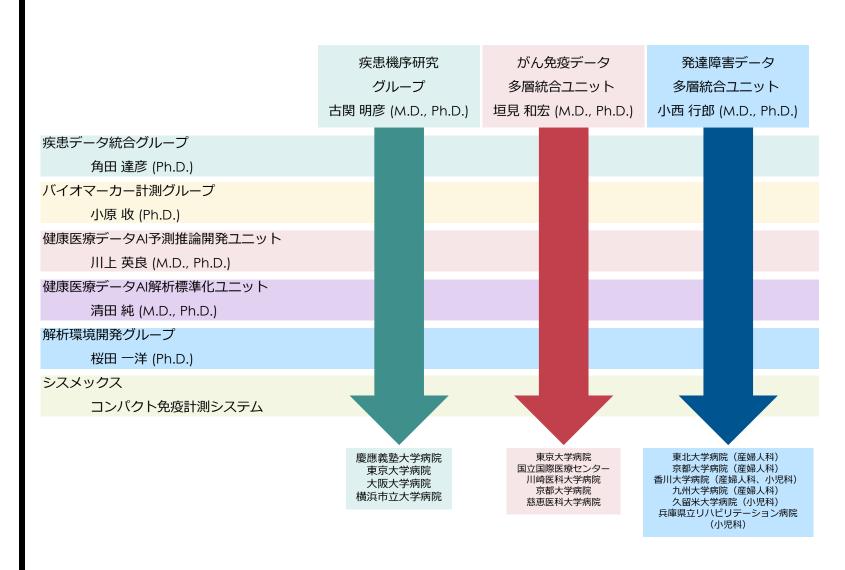
免疫疾患統括 リバーストランスレーション アトピー性皮膚炎

シスメックス 計測プラットフォーム



## 成功したハブのマネージメント構造

疾患別・課題別垂直統合(外部共同研究者)と技術的横断(理化学研究所内部)



## 成功した推論システム構築の枠組み



桜田一洋 オントロジーモデル (オープンシステムサイエンス) 計算情報幾何学



川上英良 数理モデルを用いた臨床データ解析 新しい時系列解析技術の開発



**清田純** 深層学習(RNN, GAN) データの標準化プラットフォーム

## 臨床ネットワーク構築成功の鍵 三人のM.D. PH.D.



古関 明彦 (M.D., Ph.D.)



垣見 和宏 (M.D., Ph.D.)



小西 行郎 (M.D., Ph.D.)

免疫疾患 慶應義塾大学病院 天谷教授 東京大学病院 藤尾教授 大阪大学病院 熊ノ郷教授 癌 東京大学病院 国立国際医療センター 川崎医科大学病院 京都大学病院 慈恵医科大学病院 発達障害 東北大学病院(産婦人科) 京都大学病院(産婦人科) 香川大学病院(産婦人科、小児科) 九州大学病院(産婦人科) 久留米大学病院(小児科) 兵庫県立リハビリテーション病院 (小児科)

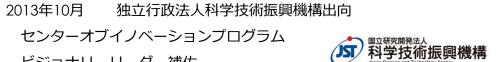
### 三木一郎 マネージャー



1985年4月 協和発酵工業(株)入社 低分子の探索、低分子および抗体医薬の薬理研究 2007年1月 探索研究所 所長 低分子医薬の探索

センターオブイノベーションプログラム

ビジョナリーリーダー補佐



2016年7月 理化学研究所 科学技術ハブ推進本部、 医科学イノベーションハブ推進プログラム マネージャー



## ありがとうございます

桜田 一洋



## MIHのマネージメント

国立研究開発法人理化学研究所 科技ハブ産連本部 医科学イノベーションハブ推進プログラム

マネージャー、調査役

三木 一郎



## イメージ戦略

国立研究開発法人理化学研究所 科技ハブ産連本部 医科学イノベーションハブ推進プログラム

「高精度の予測に基づく予防医療の実現に向けた疾患ビッグデータ主導型イノベーションハブ」





## まずロゴから!

m

i 🚶

h

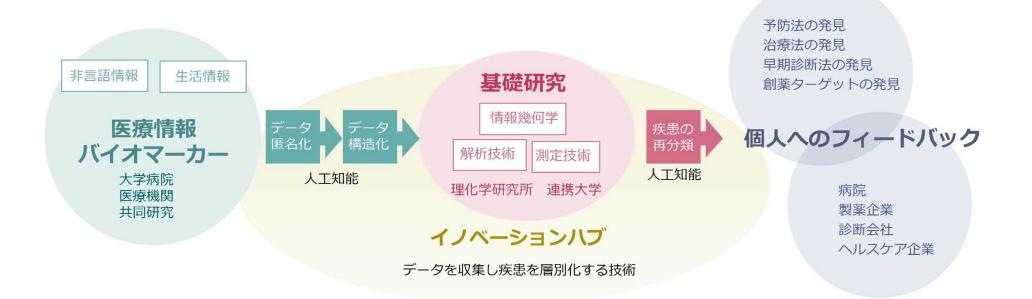
MIHub

× MIH 登録商標

OMIHub 登録商標

## 全体の研究の場を構築



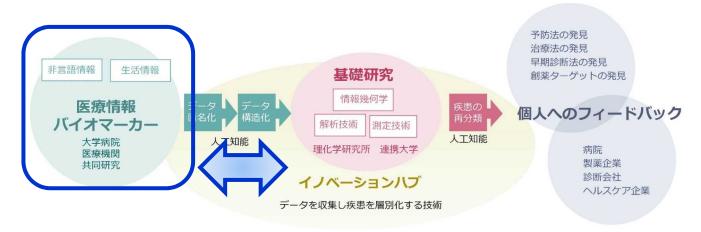


外部機関との連携

研究に専念できる環境

手伝ってくれる本気の会社、個人





## 良好な関係を作る

Win-Winの関係

大学病院: データを取得しても解析に時間が取れない

理研: データを自分では取れない

お互いに共同研究をするメリット!



## 対面での会合 半年に1回定例の会合

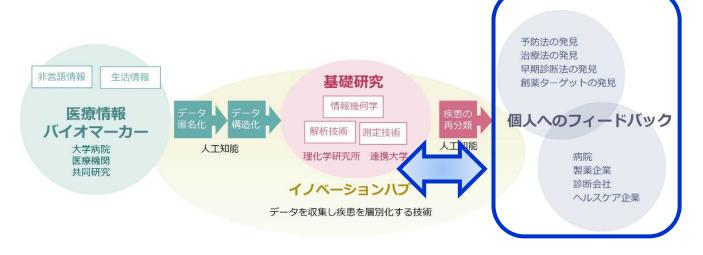
## 人材交流

慶應病院、慈恵医大では理研の研究者が相手の職員の身分を兼務して、ふところに飛び込んで解析 サンプルやデータの授受に専任の担当者を置く

## 具体例

慈恵医大では卵巣がんの色々なデータを持っていたが解析する時間とノウハウが無かった。理研の研究者が解析して悪性度の予測に成功。共著で論文、理研にはアルゴリズムが資産。





## 社会的価値を作る

## Win-Winの関係

理研:データの活用研究(科学の進歩)

企業:理研の技術を活用した新ビジネス

個人:自分の情報を自分に還元

## お互いに共同研究をするメリット!



社会的価値を作る

病院での課題解決につなげる 患者さんを正確に分類出来たら治療方法へ応用可能 (慶應、阪大)

企業の価値を高める

アプリの共同開発(ORSO社) 迅速診断装置の共同開発(シスメックス社) 皮膚画像からケア方法の提案(コーセー社) 皮膚のケア支援プログラムの共同開発(花王)

個人への価値を高める個別化予防、個別化医療

## 内部の活性化





働きやすい環境を作る

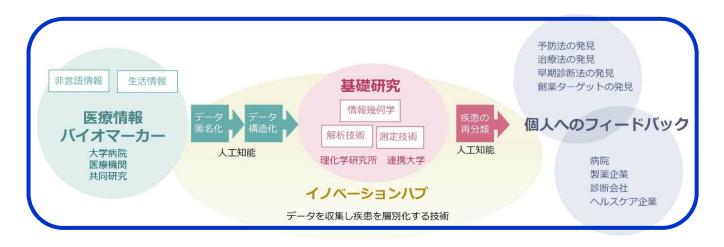
研究者:研究に専念できる環境

支援者:支援をすることで成果を共有

分担を可視化してやるべきことを共有 お互いに支援をするメリット!

## 破壊的イノベーションを生む組織





新しいことは予測できない

過去の経験は阻害要因になりうる

若い人のじゃまをしない 目指す方向性の共有 倫理観の共有



## 研究開発法人としての人材育成

研究室主催者: 研究に専念できる環境を最大限に活用

若手研究者: 最先端の研究に取り組める環境

インターン: 境界領域の学生を積極的に採用し育成

生物学一数学、医学一物理学、アート

サポート部門: 仕事の幅を拡張、より研究者へ寄り添う

