

イノベーションハブ構築支援事業 ノウハウレポート

「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」

国立研究開発法人 理化学研究所

小安 重夫

桜田 一洋

2019 年(令和元年) 9 月

目次

はじめに

1. イノベーションハブ構築の背景	1
1. 1 解決すべき問題の本質	1
1. 2 イノベーションの類型化からイノベーションの方向を考える	3
2. イノベーションハブプログラムの構想と戦略.....	5
2. 1 個別化された予防医療のプラットフォーム	5
2. 2 構築するハブの概念	7
2. 3 計測プラットフォーム	9
2. 4 情報共有プラットフォーム.....	10
2. 5 データプラットフォーム	12
2. 5. 1 新しいオントロジーの開発	12
2. 5. 2 幾何学的な意味付け.....	13
2. 5. 3 時系列解析ツール	14
2. 6 ソリューション創出プラットフォーム.....	16
2. 6. 1 非線形振動子の同期.....	16
2. 6. 2 多階層問題	17
2. 6. 3 リバーストランスレーション研究.....	19
2. 7 総合信頼システム	21
2. 8 開発する技術のまとめ	22
3. イノベーションハブ構築のノウハウ	23
3. 1 ハブを構築するときに考えたこと	23
3. 2 ビジョンを描く ～科学を進めるには健全な自己批判精神が不可欠～	23
3. 3 ハブ構築のスタート（実施体制の整備）	24
3. 4 人を惹きつけるハブのマネージメント.....	26
3. 5 我々の戦略に共感してくれる機関と連携する	29
3. 6 「場」の構築によりビジョンを実現する.....	30
3. 7 越境した研究者を育てる	30
3. 8 組織をまとめる.....	31
4. 理化学研究所におけるイノベーションハブの位置づけ（まとめに代えて）	33
Appendix 研究開発成果ハイライト	35

はじめに

理化学研究所の「医科学イノベーションハブ推進プログラム」は、保健・医療ドメインにおいてデータ主導型の社会価値を創出するためのプラットフォームに供する基盤技術を開発するため 2016 年 4 月に活動を開始した。これまで仮説を主導に進められてきた診断や治療の開発は、分類では統計処理によって多様性を捨象する方法が、介入ではメカニズムを用いた説明が採用されてきた。この枠組みをデータ主導型に転換し、個別化された予防医療を実現するには新たな問題解決の考え方や解析手法が必要である。その鍵を握るのがディープ・フェノタイピングである。

本プログラムでは、個々人の人生の記録である「ライフコースデータ」の情報幾何学による分類と、自己組織化の原理を反映させた「オープンシステムサイエンス」による介入という 2 つを柱におき、『ディープ・フェノタイピングによる個別化された予防医療のプラットフォーム』を開発することを目指してイノベーションハブの構築と研究活動を実施してきた。大きな構想の実現に向けて、科学技術振興機構（JST）の「イノベーションハブ構築支援事業」（2016 年～2020 年）の予算に加えて、文部科学省の「データプラットフォーム拠点形成事業」（2017 年～2022 年）ならびに「Society5.0 実現化研究拠点支援事業」（2018 年～2023 年）の予算と一体となって活動を行っている。

本レポートでは、個別化された予防医療の実現に向けて、新たなパラダイム（考え方）をどのように構想・体系化し、それに関わる組織や人をマネジメントしたかについて説明する。

第 1 章では、現在の保健・医療ドメインが抱える問題の本質と、イノベーションの類型化から、我々が目指すべきイノベーションの方向を論じ、イノベーションハブ構築に至った背景を説明する。

第 2 章では、『ディープ・フェノタイピングによる個別化された予防医療のプラットフォーム』を構成する 5 つの基盤技術（サブプラットフォーム）について説明し、桜田一洋が構想・体系化した理論を説明する。

第 3 章では、そのような大きな構想の実現に向けた具体的な手法とノウハウとして、何を考え、どんな人を集め、どんな組織を作り、それらどのようにマネジメントしてきたかについて説明する。

第 4 章では、まとめに代えて、理化学研究所における医科学イノベーションハブ推進プログラムの位置づけについて説明する。

執筆は、第 1 章から第 3 章までは桜田一洋が行い、第 4 章は小安重夫が行った。

本レポートが既存の生命医科学の手法に限界を感じ、新たな課題や方法を模索している研究者の参考になれば幸いである。

1. イノベーションハブ構築の背景

1. 1 解決すべき問題の本質

イノベーションとは新しい技術を発明することではなく、新しい考え方にに基づき社会の問題を解決し、社会の在り方や人の生き方に大きな変革をもたらすことである。そのために、社会が抱える問題の本質を捉え、解決すべき目標を明確にする必要がある。

日本の社会保険制度は危機的な状況にある。2017 年の医療費は 42 兆 2 千億円で、2025 年には今よりも 20 兆円増加し、2040 年には医療費の総額は 90 兆円に達すると予測されている。消費税を 1%増やすことで 2 兆円しか税収が増えないので、この医療費を賄おうとしたら、消費税は 2025 年には 20%、2040 年には 35%にしなければならない。もちろん、これは不可能である。

医療費の増加原因の一つは「社会の高齢化」にある。国内の 65 歳以上の高齢者の割合は、21 世紀に入ってから世界第一位を続けている。高齢者の割合は 2017 年が 27.7%、2018 年が 28.1%であり、2040 年までには 35%を超えると予想されている。これに加えて「医療の高度化」が医療費を増加させている。医療技術の進歩により、現在、高額療養費制度によって月額何千万円という高額な高度医療を 10 万円程度の自己負担で受けることができる。一人当たりの医療費は加齢とともに増加するので、医療の高度化と社会の高齢化が重なることによって、医療費は著しく増加してしまう。

この危機的な状況を打破するためには、高度化した医療を制限するのではなく、高度な医療を用いなくても健康と病気の問題解決が可能となるような新たな道を開拓することが必要である。これが我々の考えるイノベーションである。

医療の高度化とは、『対症的』に問題を解決することであり、現在の生命医学のパラダイム（考え方）から生まれたものだ。それは生命医学をはじめ自然科学の知識体系が「実験科学という事後の分析と説明」から構築されてきたことと深く関係する。

しかし、限られた資源のなかで、持続可能な医療を実現するためには、『予防的』に問題を解決する必要がある。『予防的』とは「病気のトラブルが発生する前に、その芽を摘みおくこと」である。しかし現在行われている予防医療では医療費の削減効果がほとんどないことが報告されている（N Engl J Med. 2008 Feb 14;358(7):661-3）。これは、予防が無効なのではなく、現在の生命医学が意味のある予防方法を創出できていないことを示している。また、生命医学分野の論文に目を向けると、論文の再現性に疑問を投げかける記事が Nature 誌や Lancet 誌で近年取り上げられている。

このように、現在の生命医学の知識体系が現実の問題解決に十分役立っていないという批判が 21 世紀に入ってから高まってきたのは、「人を機械になぞらえた分類や説明」が「現実」と乖離しているからだ。この問題を解決するには、実世界のデータを使い機械になぞらえない考え方で病気をはじめ社会の問題を理解する必要がある。この動向は一般に「仮説主導型からデータ主導型への知識形成の転換」と呼ばれる。

ただし、データがあればすぐさま病気が正しく理解できるわけではない。データを機械になぞらえないで解析するには、問題（保健医療の場合は人の身体や心）を統一した形式で表現するための「オントロジー（存在論）」が不可欠である。オントロジーとは情報科学では「対象を表現するときの形式的・明示的な仕様」とされる。

生物学では分子生物学が勃興するまでは、分類学が中心的な研究課題であった。このときは「形態（空間特性）やプロセス（時間特性）のパターン化」というオントロジーが用いられた。これに対して 20 世紀の生命医科学では「メカニズム」という機械になぞらえたオントロジーを採用した。しかし非線形のオープンシステムである人間を「メカニズム」という線形近似では十分に表現できない。仮説主導型からデータ主導型への転換が掲げられたにも関わらず大きな成果が上がっていないのは、線形科学から非線形科学への「オントロジー」の転換が行われてこなかったからだ。

医療の高度化に代わる新しい予防の仕組みを創出し、社会の在り方、人の生き方を大きく変革するには、「メカニズム」に代わる新しいオントロジーを基盤とした新しい生命医科学のパラダイム（考え方）を創出する必要がある。その基盤となるのがフェノタイプ※の類似性からの分類とフェノタイプ間関係による説明の二つからなるディープ・フェノタイピングである。

※フェノタイプ

生物の持つ顕在化した特徴は形質（Phenotype）と呼ばれ、病気の特徴は疾患形質（Disease phenotype）と称される。本レポートでは、疾患形質をフェノタイプと称する。

1. 2 イノベーションの類型化からイノベーションの方向を考える

保健医療分野のイノベーションには「パイプライン型」と「プラットフォーム型」の二つの類型がある。

「パイプライン型」のイノベーションを推進してきたのは製薬企業やバイオテック企業である。医療の有効性の認証を「proof of concept」と呼ばれるように、パイプライン型イノベーションは仮説主導型のイノベーションである。この開発では企業から医師・患者に向かって設計（仮説構築）、製造、非臨床試験、臨床試験、承認、販売といった工程を経て、一方向的な価値が創出されてきた。そのために企業の論理によってイノベーションが主導される傾向にある。

21 世紀に入り米国ではシリコンバレーのバイオベンチャーが非臨床試験までを担当し、その後のプロセスを製薬企業が担うという役割分担が強化されてきた。しかし製薬会社単独であれバイオベンチャーとの共同開発であれ、21 世紀はじめ頃から保健・医療分野ではパイプライン型のソリューション開発は停滞が続いている。

これに対して、「プラットフォーム型のイノベーション」を主導しているのは、Alphabet (Google), Amazon, Apple, Microsoft の 4 社である。個人データの管理・分析に関する know-how、巨大なコンピューティングパワー、人工知能技術をベースとして、データをとおして病気を再定義することで、公衆衛生、プレジジョン医療、個別医療、遠隔医療、モバイルヘルス、臨床意思決定支援、個別化健康保険サービスなどの新しいソリューションの開発が目指されている。このやり方は、データ主導型のイノベーションに分類される。

現時点では大きな市場が形成されているわけではないが、モルガン・スタンレーは、Apple 社が開発しているヘルスケアサービスの市場規模が 2027 年までに最大 3130 億ドル（約 34 兆 8600 億円）規模になると予測している。

「パイプライン型」の製薬・バイオテック企業はデジタルトランスフォーメーションによる病院のサイバー化によって突破口を開こうとしている。一方で、「プラットフォーム型」企業はサイバーからリアルへの転換によって保健医療イノベーションのフロンティアを開拓しようとしている。

しかし、どちらのアプローチにも課題がある。

「パイプライン型」の企業は自然言語処理を使って既存の医学知識のデジタルトランスフォーメーションを行ってきたが、この方法に限界があることは医学雑誌の最高峰であるランセット誌による「基礎生命科学が新しい医療の開発に十分に役立っていない (what is the purpose of medical research?)」という指摘からも明らかにである (Lancet 381:347, 2013)。病気を理解するために用いられてきた、臨床統計学やレギュラトリーサイエンスが、「集団の平均に基づいて発見された因果によって病気を説明する」というメカニズムの「オントロジー」を採用しているからだ。そもそも『対症的』に構築された知識体系を『予防的』な問題解決に応用するのには無理がある。

「プラットフォーム型」企業は個人の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が、この技術だけでは心や身体の特性を捉えて、予測と予防のサービスを実現することはできない。それは商品の推薦に用いる「オントロジー」では心や身体の状態を予測できない。

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

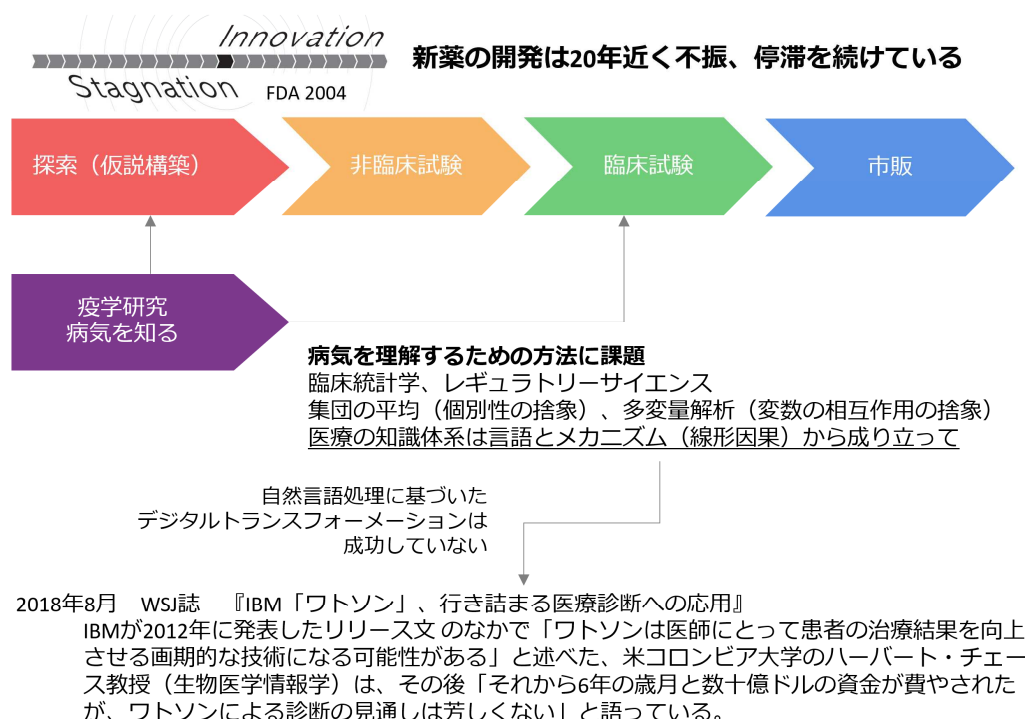
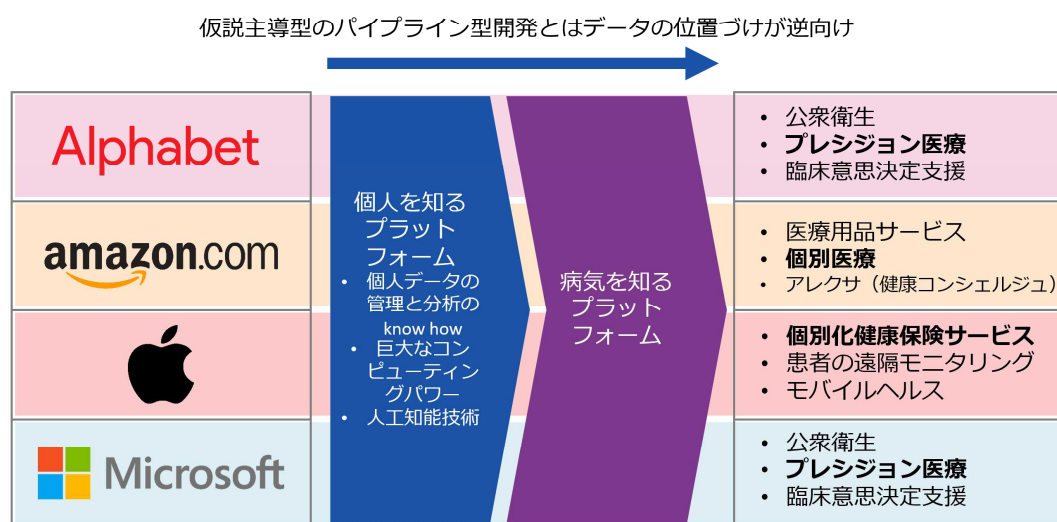


図1 パイプライン型イノベーション

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

ネットを通じた個人情報からのトランスフォーメーション



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

図2 プラットフォーム型イノベーション

社会的な価値は道具性と内在性に類型化できる。20 世紀型の社会には道具的な価値観が深く組み込まれていた。『対症的』な医療の問題解決もこの類型に組み込まれる。アスピリンを服用すれば熱や痛みが取れるという道具的な形式で、製品（モノ）は顧客体験（コト）を生み出してきた。しかしこのような形式では『予防的』な製品は開発できない。なぜなら予防は体験できないからだ。つまり道具的な形式では予防的なサービスをデザインできない。

WHO 憲章の前文には、「健康とは、病気でないとか、弱っていないということではなく、肉体的にも、精神的にも、そして社会的にも、すべてが満たされた状態にあることをいう」と述べられている。イギリスの理論物理学者スティーヴン・ホーキングは 21 歳で筋萎縮性側索硬化症と診断され余命 2 年と宣告されたが 76 歳で亡くなるまで研究者として活躍した。ホーキング博士には深刻な障害はあったが心身がともに健康であったから長生きをした。

予防というサービスはこれまでの医療のように異常を健常に変えることではなく、「人と自然」、「人と社会」、「心と身体」の協応(coordination)を支援することである。これは道具的な因果に代わる、新しい説明原理が『予防的』なサービスの実現には必要であることを示している。それが自己組織化を指標とした内在的な価値の創出である。

『医療の高度化に代わる新しい予防の仕組みを創出し、社会の在り方、人の生き方を大きく変革する』には、「プラットフォーム型イノベーター」によるサイバーからリアルへの転換や「パイプライン型イノベーター」によるデジタルトランスフォーメーションを単に後追いつけるのではなく、この二つのイノベーターが利用可能な『新たなプラットフォーム』を構築することが有効である。それは『新しいオントロジー/生命医科学』に基づき、『オープンイノベーション』によってサイバーとフィジカルの融合を実現できるものでなければならぬ。これを『個別化された予防医療のプラットフォーム』と称することにする。

2. イノベーションハブプログラムの構想と戦略

2. 1 個別化された予防医療のプラットフォーム

本イノベーションハブの目標は、『ディープ・フェノタイピングによる個別化された予防医療のプラットフォーム』を構築することである。このプラットフォームは、「A. 計測プラットフォーム」、「B. 情報共有プラットフォーム」、「C. データプラットフォーム」、「D. ソリューション創出プラットフォーム」と、「E. 総合信頼性システム」の 5 つの基盤技術（サブプラットフォーム）から構成される。

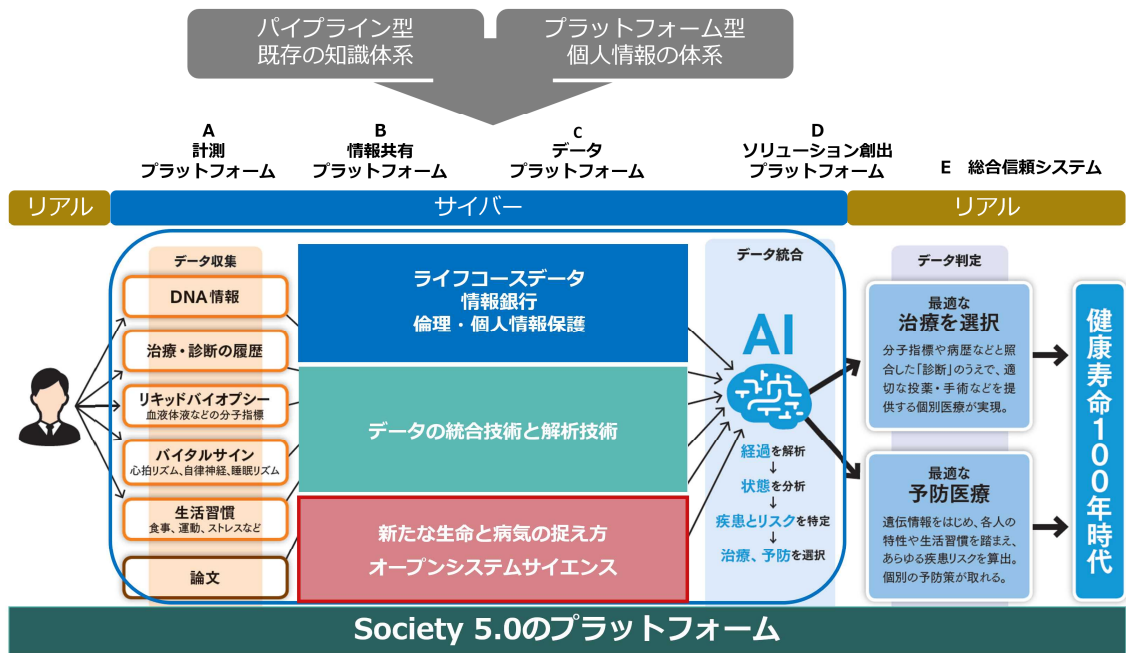


図3 個別化された予防医療のプラットフォームの要件

保健・医療サービスを個別化された予防医療へと転換するには、リアルワールドとサイバーワールドを連携させるプラットフォームが必要である。このプラットフォームはA～Eの5つの基盤技術（サブプラットフォーム）から構成される。

これまで、多種多様な計測システムが開発されてきたが、ディープ・フェノタイピングに広く利用可能な小型・高速の計測機器の開発が遅れており、「A. 計測プラットフォーム」は、この領域に焦点を当てた。

データ主導型の社会価値を創出するにはデータを共有するシステムも不可欠であり、個人情報の保護や人権に配慮する仕組みが必要となる。これを「B. 情報共有プラットフォーム」と呼ぶ。その一つの方法が、総務省を中心に検討されている情報を個人に帰属させて情報銀行に信託させる方法である。

「C. データプラットフォーム」の基盤は、非線形のオープンシステムである人の身体や心を集団の平均ではなく個別に計算可能な形式で分類することであり、これまでに捨象されてきた経時変化を定量的に分類する技術を含む。「B. 情報共有プラットフォーム」と「C. データプラットフォーム」の2つの技術は「パイプライン型イノベーター」によるデジタルトランスフォーメーションならびに「プラットフォーム型イノベーター」によるサイバーからデジタルへの融合を支援することができる。

「D. ソリューション創出プラットフォーム」は、因果モデルに代わる新しい説明原理を使ってソリューションを開発する基盤である。データプラットフォームが、健康と病気の多様性を適切に識別する役割があるのに対して、ソリューション創出プラットフォームは多様性に基づき問題を解決する役割を担う。多様な対象を適切に割り振ることで「メカニズム」によって開発されたソリューションを有効に活用させられるので、ソリューション創出プラットフォームは因果を用いない新しいソリューションを生み出すだけでなく、「パイプライン型イノベーター」の蓄積した因果の知識の有用性を高める役割もある。

この4つのプラットフォームを下支えする『推論の信頼性を担保する仕組み』として「E.

総合信頼システム」も社会実装において不可欠である。統計的な真理とは異なり、個別の問題解決では「正しい推論」というものは全数解析が終了するまでは確定しない。しかし全数解析から手順を開発することはコスト的にも現実的ではなく、限られたサンプルのデータから開発された個別化の手順を社会実装する必要がある。この場合開発した手順にあてはまらない患者が現れ、問題が発生する可能性がある。このような情報を統合して常に手順を改良していく合意形成の仕組みが必要となる。

2. 2 構築するハブの概念

5つの基盤技術は、現実の人のデータを用いて開発する必要があり、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に応用するという研究構想をまず策定した。

個別化された予防医療を実現するには人間のライフコースのデータを取得・保存し解析するシステムが必要となる。限られた研究開発期間のなかで、ライフコースデータを取り扱うための know-how を取得するために、免疫疾患（アトピー性皮膚炎、リウマチ、SLE、血管炎）、癌（癌免疫）、発達障害（妊婦免疫活性化）の3つの病気のセグメントを選択した。

生活習慣病の予防医療で最も注目されているのは「発生と発達の起源説」と、「炎症起源説」である。『妊婦が感染症や免疫疾患あるいは強い心的ストレスで免疫が活性化したり、栄養不足であったりすると、胎児の中樞神経系と免疫系に障害が生じ、出生後自然や社会との協応が難しくなり慢性炎症を発症し、生活習慣病や精神障害を引き起こす』というのが、この2つの病因説の概要である。

免疫疾患では免疫状態の多様性に加えて疾患の背景の多様性を明らかにし、癌では癌免疫と癌細胞の多様性を明らかにすることで、データに基づいて病気の理解を深めることを目指した。一方で発達障害のほうは、『非線形振動子の同期』という新しい説明原理によって障害を説明するために、リズムやリズム障害の多様性に注目してデータに基づいて障害を理解することを目指した。

これらの考察からハブを構築するための『構造』が明らかになった。図4に示したように、病院を通じた患者の『現実（リアル）』の把握、『医学仮説』に基づいた「ライフコースデータ」の取得という『リアルからサイバーへの流れ（赤色の矢印）』と、『新しい生命医科学/オントロジー』に基づいた、『新たな病気の分類と説明方法』の開発という『理論からサイバー（ライフコースデータ）への流れ（青色の矢印）』である。

我々が目指すハブとは、この両方の流れを有機的に結びつける場を構築することによって『個別化された予防医療のプラットフォーム』を実現することと考えた。

次節以降では5つの基盤技術について詳しく説明する。

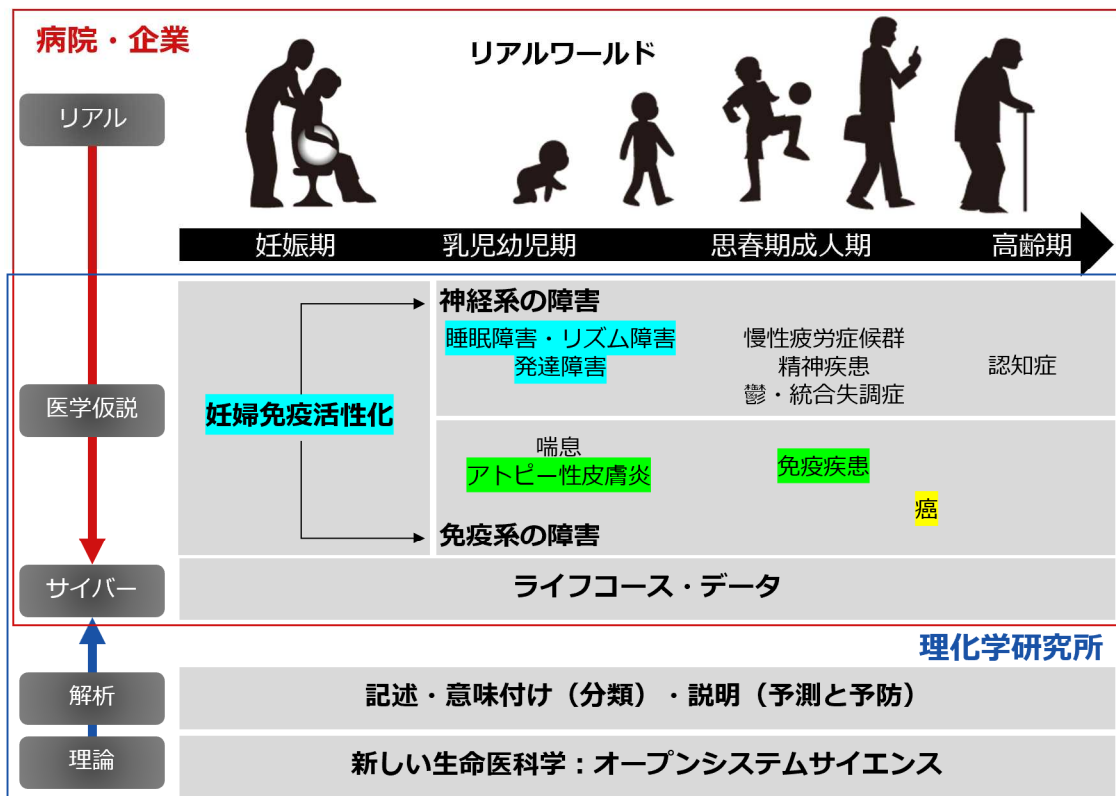


図4 ハブの概念

リアルワールドとサイバーワールドを連携させるプラットフォームの基盤技術を開発するために、本ハブでは病院（リアルワールド）と理化学研究所（サイバーワールド）をつなぐ研究体制を構築した。研究は赤矢印で示したリアルからサイバーへの流れと、青矢印で示した理論からサイバーへの流れに大きく分けることができる。

2. 3 計測プラットフォーム

ディープ・フェノタイピングのために様々な計測装置が開発されている。姿勢、筋電、心電、血圧、皮膚伝導、活動、酸素飽和度、水分、体温、脳の活動、血糖、眼球運動、睡眠、呼吸、服薬などがウェアラブル・センサーやモバイルアプリで計測されている。しかし、健康から病気まで幅広く利用でき、かつ精度や信頼性から最も有用なのは「バイオマーカー」である。バイオマーカーとは血液や尿などの体液や組織に含まれる、タンパク質や遺伝子などの生体内の物質で、病気の発症や変化、治療に対する反応に相関し、指標となるものを指す。

しかし、バイオマーカーの計測には、血液の採取、計測センターへの輸送など手軽には行えないという課題がある。少量の血液を使って、その場で高い精度の計測ができると、バイオマーカーの応用領域は飛躍的に拡大する。

そこで本プログラムでは、医療検査機器等の開発で世界的なシェアを持つシスメックス社と共同研究をしている。シスメックス社は全自動免疫測定装置の試薬を活用した高感度、迅速測定可能なコンパクトな検査装置を開発している。この装置は極めて少量の血液を使って高い精度での計測が可能であり、IoTの機能を持っていて、スマートフォンやタブレットを使って操作することができる。このような優れた機能を持っていることから、本イノベーションハブの計測プラットフォームシステムとして採用することを目指している。

③コンパクト免疫測定プラットフォーム

NEW



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

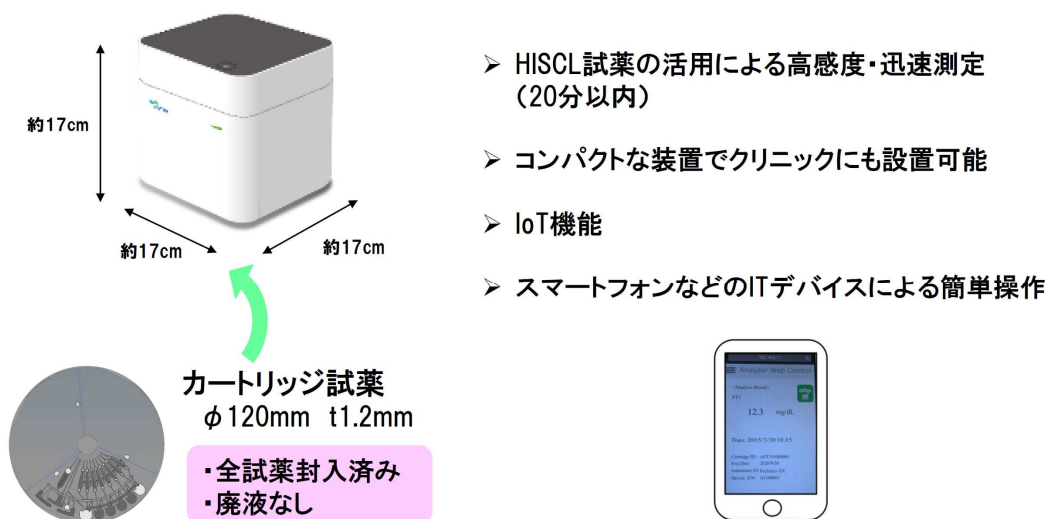


図5 シスメックス社のコンパクト免疫測定プラットフォーム

シスメックス社 第14回技術説明会資料より引用。マイクロ流路技術を応用して少量の血液から大型の診断機器並みの感度と精度を実現している。

2. 4 情報共有プラットフォーム

データ主導型のイノベーションを実現するには、データを利活用するための社会システムが必要となる。データの利活用には 2 つの種類がある。一次利用とは、特定の個人のデータを個人のサービスのために利用することを意味する。それに対して二次利用とは、不特定多数の個人のデータを集めて研究開発に利用することである。

現在の医療ドメインの知識体系が完成されたものであると考えれば、データの利活用は一次利用に限定されるが、医療ドメインの知識体系は予測と予防の個別化された保健と医療に不十分なものであり、二次利用によって問題ごとに新たに個別化の手順を開発することが必要となる。従って当面の課題は、一次利用ではなく二次利用となる。

個人データを利活用するにあたり個人情報保護という人間の基本的な権利を守ることが不可欠である。その鍵を握るのが、(1) データ利活用における自己決定権、(2) データ漏洩の保護の 2 点である。

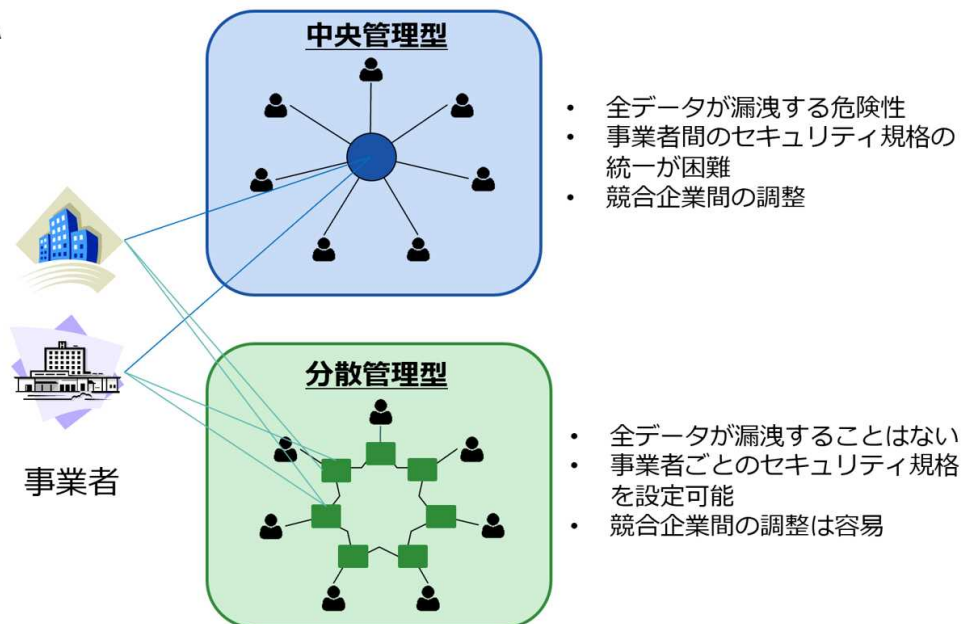
データの管理方式には、特定の事業者が個人のデータを集める中央管理方式と、個人がデータを保存する分散管理方式がある。情報漏洩という観点に立つと、中央管理の場合は大きな費用が必要なうえに深刻なデータの漏洩が生じる危険性がある。これに対して分散管理の場合は、全データが漏洩するということはありませんし、中央管理に伴う大きなコストも必要ではない。

二次利用で中央管理方式を採用する場合、セキュリティ規準、データ活用の許諾等の差違や事業上の競合により共有は簡単ではなく、実現するには全事業者を包摂する大規模な仕掛けが必要となる。

これに対して分散管理方式の場合は、本人が一次利用、二次利用の判断を行うので、「データ利活用における自己決定権」を担保することが可能であり、ブロックチェーンなどを用いて個人データを暗号化して利活用する事業者だけに解読のための鍵を提供すれば、データの窃盗や改ざんを防ぐことが可能であり、二次利用の場合は本人の特定につながる情報を消去するなどの仕組みを導入することも可能となる。

個人のデータを保存する場所としては、スマートフォンやパソコンなどのエッジ・コンピュータの場合と、信託銀行などのシステムを利用する場合が考えられる。いずれの場合も、標準化されたオントロジーによるデータ連携・サービス連携が必須であり、現実の意味を理解しない AI でそれを自動化するのは不可能であり、本プロジェクトで構築する情報共有プラットフォーム技術はデータ利活用の鍵を握るテクノロジーとなる。

A



B

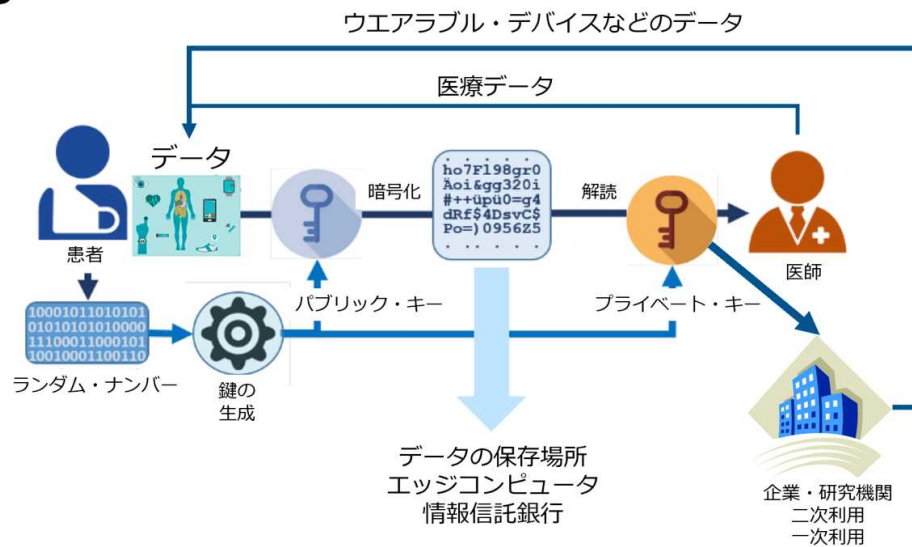


図6 情報共有プラットフォームの概念

A 情報共有における中央管理型と分散管理型の違い

B ブロックチェーンを用いた医療データの共有 Axel Schumacher Blockchain & Healthcare - 2017
Strategy Guide の図を引用し改変

2. 5 データプラットフォーム

2. 5. 1 新しいオントロジーの開発

病院や企業からどれだけデータを集めても、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。理解するというのは、過去の経験に基づき、目の前の問題という「見えないものを見る」すなわち予測を行うことである。そのために、人間は過去の経験をなんらかの概念で区別し、目の前の課題にその概念を適用することで予測という意味付けを行う。

これまでの保健・医療のデータベースは問題ごとに別々の形式が用いられてきたために、多様な疾患を横断する理解には利用できないでいた。人間の多様なフェノタイプを共通の形式で意味付けを行うには、従来用いられてきたメカニズムあるいは複雑系のどちらのオントロジーも有用ではない。メカニズムでは履歴現象に代表される時間のダイナミクスを表現できず、ミクロからマクロへと立ち上げる複雑系の科学の手法では、人間という複雑で複合的なシステムを実用可能な形で表現できないからだ。



図7 生命医科学のデータ解析の障害となるオントロジーの問題

非線形システムである生物を線形システムとして近似することが適切な推論を阻害している。

この問題を解決するために、経時的な心身の状態変化を『離散化』して、関連する測定値を多次元のベクトルとして記述する方法を採用した。この方法によってはじめて、メカニズムや複雑系のオントロジーでは扱えない実世界のデータを統一した形式で記述し解析することができるようになる。

■ 経時変化を離散的に表現

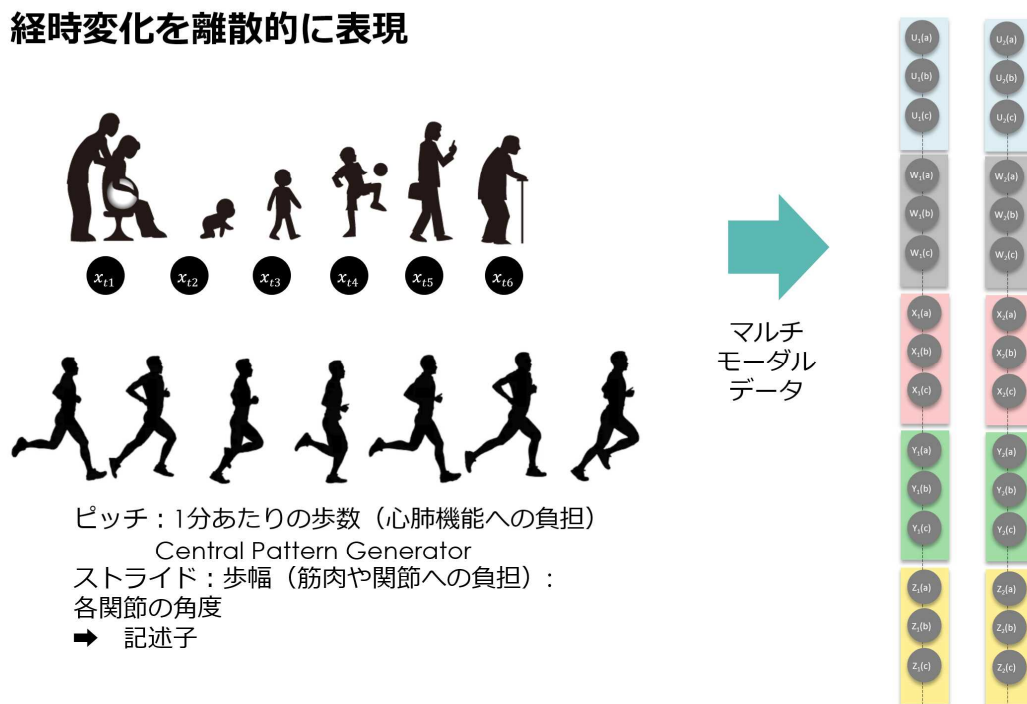


図8 ディープ・フェノタイピングのための新しいオントロジー

連続性を持つとされる時空間の変化を離散化することで、因果モデルを用いずに非線形システムを類似性によって分類することが可能となる。

2. 5. 2 幾何学的な意味付け

ある身体状態を多次元ベクトルとして表現した場合、ある状態と別の状態が似ているかどうかは、診断における問いの中核である。この問いは、多次元ベクトルによって示される多次元空間の点と点の距離の問題になる。さらに、似た身体状態は点の集合として位相によって表現されることになる。つまり多次元ベクトルで表現された身体状態は、情報幾何学という数理モデルによって解析されることになる。

集合には閉集合と開集合の2つの異なる定義がある。閉集合では最初に境界を設定されるが、開集合の場合には、ある点からのどのような距離を近いと考えるかで多様な境界が設定される。閉集合は教師あり学習に有効であり、開集合は教師なし学習に適用可能である。

先行する経験を生かすという観点からは「名医」の経験を閉集合によって表現することが目標となる。しかし「教師あり学習」では、名医の経験を超越する新しい発見はない。

「教師あり学習」の限界を克服するために、適切な問題設定を行い、これまでにない新しい概念で健康と病期の状態を割り振る「教師なし学習」も解析エンジンとして開発すべき重要な課題である。このとき鍵を握るのが開集合の考え方である。

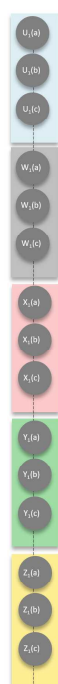
具体的にはランダムフォレスト法で患者同士の類似度を計算した後に、多次元尺度法で患者の多次元空間における分布を二次元空間にプロットするという方法によって開集合をデータ解析に応用することが一般に可能となる。

教師あり学習であれ、教師なし学習であれ、限られたデータから正しい集合を演繹することはできない。用いる特徴量や粒度によっても集合の意味は異なるものになる。正しい集合は、社会のなかで実際に運用することで改良を続けることで発見する必要がある。総合信頼

システムが社会実装に不可欠なのにはこのような背景がある。

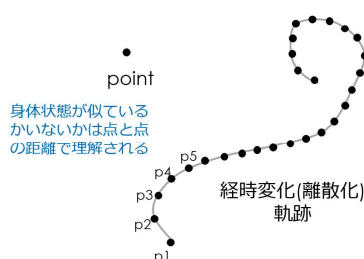
1. マルチモーダル・データ

記述子

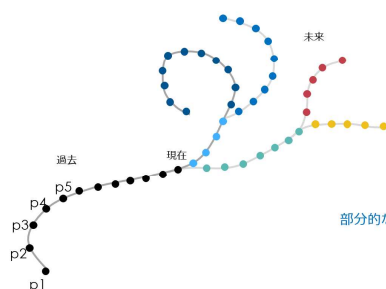


2. 数列で表現

◆ 多次元空間の点は情報を持つ



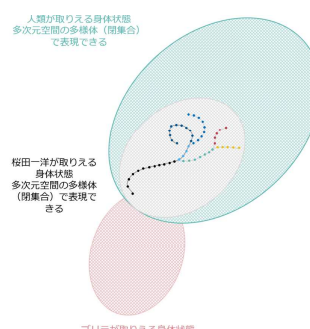
◆ 自由度の縮約



機械学習と組み合わせ
(ランダムフォレスト・SVPなど)

3. 位相 (トポロジー)

◆ 閉集合 (教師あり学習)



◆ 開集合 (教師なし学習)

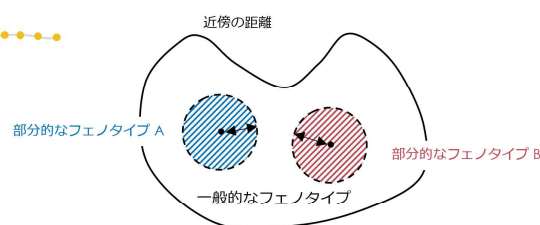


図9 幾何学的手法を用いた記述方法

多次元ベクトルとして記述されたマルチモーダルデータは数列や位相という観点から特徴づけられる

2. 5. 3 時系列解析ツール

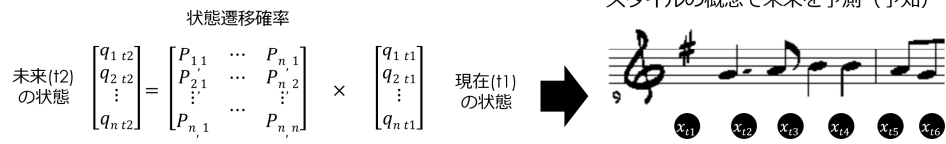
適切な指標によって心身の状態変化を離散化することができれば、心身の状態変化は状態遷移確率によって定量的に表現できるようになる。状態遷移確率という概念を導入することで、これまでプログラムという遺伝子決定論で行われてきた生物の予測問題を、スタイルという自由度の縮約に基づく特徴付けに変更することができる。

人工知能を用いた自動作曲の世界では、音楽のスタイルを状態遷移確率として表現して、新たなフレーズが作曲されてきた。同じように、一人ひとりの人間の心身状態の推移をスタイルで表現することで、未来を予測することが可能になる。

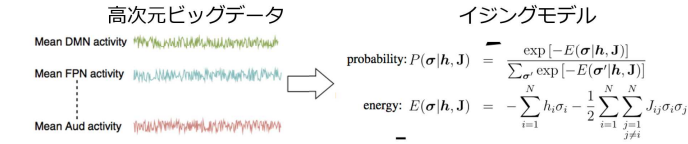
一方で複数の患者の離散的な時系列データがあったとき、そのデータからモデル化せずに状態割り振りを行い経時変化を表現できるツールは、時系列の記述と解析の大きな武器となる。この手法としてエネルギーランドスケープモデルを身体状態の予測に用いる方法を開発した。

深層学習の再帰型ニューラルネットワークも時系列解析に有用であり開発を実施している。

1. マルコフの制約による特徴づけ

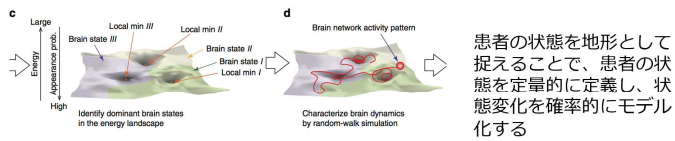


2. エネルギーランドスケープモデル



3. 再帰型ニューラルネットワーク

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

図 10 時系列変化の解析方法

マルチモーダルの時系列データを類似性から分類する方法として（１）マルコフの制約、（２）エネルギーランドスケープモデル、（３）再帰型ニューラルネットワークがある。

2. 6 ソリューション創出プラットフォーム

2. 6. 1 非線形振動子の同期

生物学の説明原理は遺伝子のオン・オフ制御という力学モデル（メカニズム）しかなく、遺伝子発現を操作することで異常を健常にするという考え方で予防法や治療法が開発されてきた。しかし特定の異常を除くという発想では、有効な予防法を見つけることはできない。生物は多数の要素が相互に依存しあっているため、一つの異常を操作しても全体として病気の状態が単純に改善されるわけではない。この問題を克服するために、非線形科学の説明原理を導入する必要がある。自然は自己組織化という力を潜めている。自己組織化からは自律的なパターン（形態）やリズム（周期運動）が生じる。マクロレベルで観察される複雑な時空間パターンは、構成要素間が互いに同期したり、それを破ったりすることで編成される。このような自発運動を示すシステムを非線形振動子、同期現象を非線形振動子の同期と呼ぶ。（興味のあるかたは「同期現象の科学（位相記述によるアプローチ） 蔵本由紀・河村洋史著 京都大学学術出版会」あるいは、「"Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences" Arkady Pikovsky, Michael Rosenblum, Jürgen Kurths "Cambridge Nonlinear Science Series Book 12"」を参照。）

非線形振動子の同期は発達障害を説明するための最も有効な方法である。実際、発達障害の子供では睡眠障害をはじめ心拍リズムの異常、インスリン分泌リズムの異常などのリズム障害や、感覚過敏や協調運動障害に代表されるようなリズムの同期の不全が観察されており、睡眠リズムを改善することで発達障害の症状が良くなることも報告されている（図11）。

・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

frontiers in
PEDIATRICS

REVIEW ARTICLE
published: 23 February 2016
doi: 10.3389/fped.2016.00001

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

Sylvie Tordjman^{1,2*}, Katherine S. Davlantis³, Nicolas Georgieff⁴, Marie-Maude Geoffroy⁵, Mario Speranza⁶,
George M. Anderson⁷, Jean Xavier⁸, Michel Botbol⁹, Cécile Oriol¹⁰, Eric Bellissant¹¹,
Julie Vennay-Leconte¹², Claire Fougerou¹³, Anne Hespet¹⁴, Aude Tavenard¹⁵, David Cohen¹⁶,
Solenn Kermarrec¹⁷, Nathalie Coulon¹⁸, Olivier Bonnot¹ and Geraldine Dawson¹

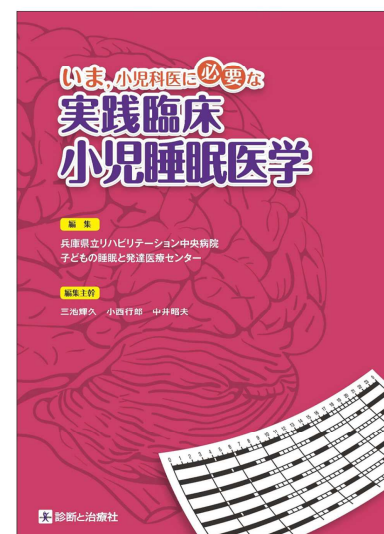


図11 発達障害児の持つリズム障害、感覚統合障害、知覚・運動統合障害、予期・予測・制御の困難を非線形振動子の同期で説明する

脳には橋結合腕傍核や脊髄中枢パターン生成器などのリズム生成器があり、認知、知覚、運動に重要な役割を担っている（図 1 2）。脳の活動はデルタ、シータ、アルファ、ベータ、ガンマなどの異なる周波数の脳波として捉えることができる。休息中や睡眠中ではアルファ波やデルタ波などの脳波が自発的に生じる。このような脳の働きはこれまでの計算機になぞらえたこれまでの神経科学のモデルは説明できない。自己組織化と非線形振動子の同期は脳の働きを説明する第一原理（現象を説明する最も根本となる基本法則）として有用である。

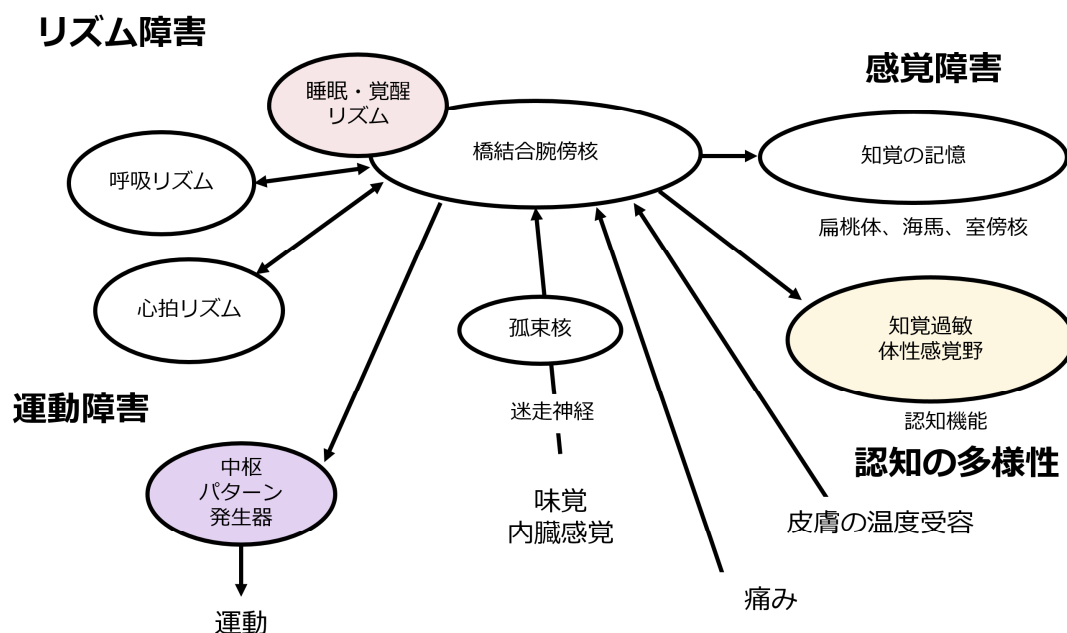


図 1 2 脳内の振動子とリズム障害、運動障害、感覚障害、認知の多様性の解剖学的関係
睡眠・覚醒、呼吸、心拍だけではなく運動、知覚、認知などの高次の脳機能も自律振動とその同期によって自己組織化されている。

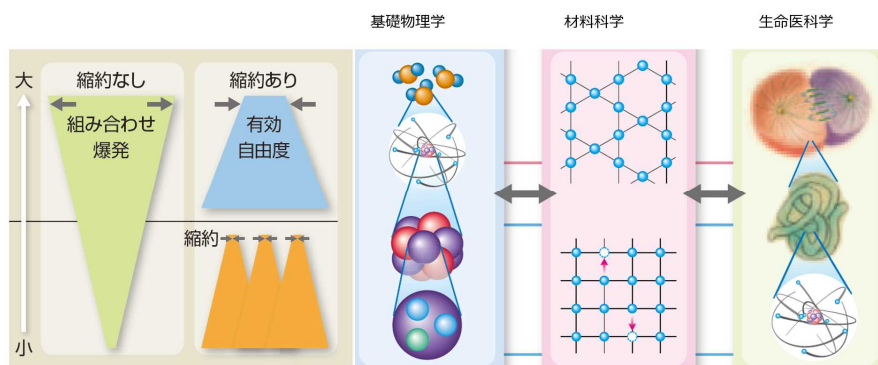
2. 6. 2 多階層問題

21 世紀の分野を超えた自然科学の課題に多階層問題がある。基礎物理学では「宇宙における物質の階層構造」、物質科学では「強相関電子系の多彩な構造」、生命医科学では「分子、細胞、個体、社会の階層構造」がこれからの自然科学のフロンティアである。

あらゆる自然現象の多階層問題では、階層をあげるごとに、現象の可能性、有効自由度が下がる「縮約」が観察される。「縮約」の原理を明らかにすることが、自然現象を理解するための鍵となる。

「個別化された予防医療のプラットフォーム」の役割は社会の問題を解決することだけではなく、次世代の自然科学へ貢献することでもある。生命医科学で利用可能な階層縮約の原理として「非線形振動子（リミットサイクル）の同期現象」がある。

これまでの遺伝子のオン・オフという線形の力学モデルでは多階層問題は解けない。「弱い相互作用をしている自発振動システムの同期」や、「結合していない自発振動がノイズによって同期する現象」などを、様々な生命の多階層問題を説明するための第一原理として利用することは、本イノベーションハブの重要な目標の一つである。



非線形振動子の同期

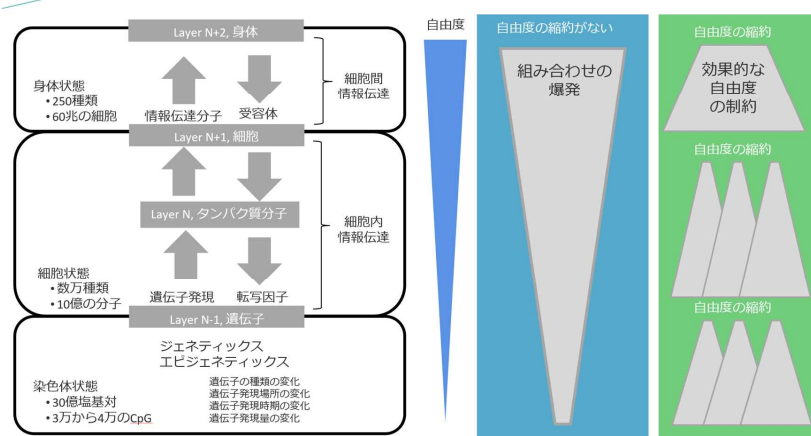


図 1 3 多階層問題の概要

これまで階層間の関係は因果によって説明されてきた。これを自由度の縮約という異なる視点で説明することにより、因果モデルで見落とされる階層間の関係が明らかになる。

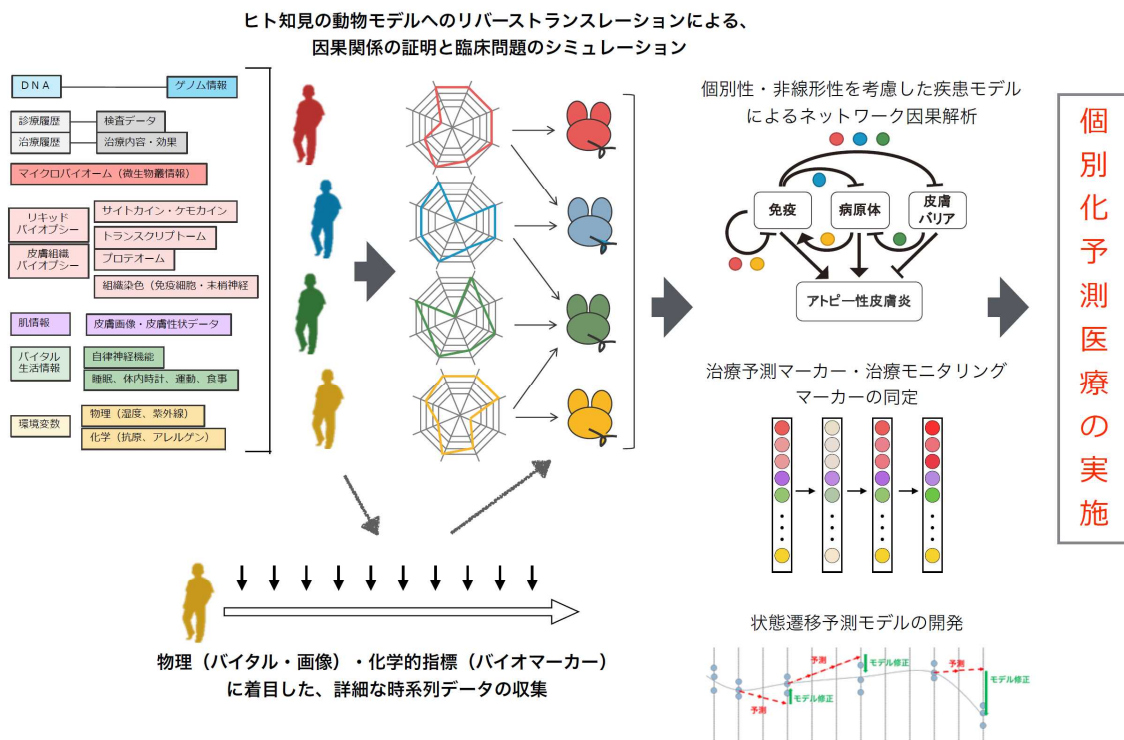
2. 6. 3 リバーストランスレーション研究

病気の発症や進展を予防するために本格的な介入方法を開発する場合、臨床データで得られた知見を動物モデルに翻訳し、動物の解析をとおして病気の理解を深め、それに基づき新しい治療法や介入法を開発する必要がある。

本イノベーションハブでは、アトピー性皮膚炎と発達障害（妊婦免疫活性化）の二つの領域でリバーストランスレーション研究を実施している。

<アトピー性皮膚炎のリバーストランスレーション研究>

アトピー性皮膚炎様の皮膚炎を発症する動物モデルは多数知られているが、各モデル間で皮膚炎発症に関わる病態が大きく異なるため、明らかにしたいヒト疾患病態を体現するモデルを適切に選択して使用する必要がある。臨床マルチモーダルデータをもとにアトピー性皮膚炎患者の病態を層別化し、患者病態を反映する動物モデルにより疾患に関連する因子の意義を理解し臨床問題のシミュレーションを行う。動物モデルを用いた因果の検証と、動物モデルから得られた情報をヒト臨床にフィードバックすることを繰り返し、モデルを最適化する。このようにヒト臨床データの経時的な収集と統合解析、動物モデルデータとのシームレスな融合解析を基盤として、患者個々の病態変化をリアルタイムに計測・予測し、



それをもとに個別化予測医療を実現する新しい診療システムの構築を目指している。

図 1 4 アトピー性皮膚炎のリバーストランスレーション研究
ディープ・フェノタイピングによってアトピー性皮膚炎を再定義する

<発達障害のリバーストランスレーション研究>

疫学研究から妊婦の炎症が発達障害の重要な要因であることが明らかになっていることから、本ハブでは IL-17 トランスジェニックマウスを作成し、妊婦免疫活性化モデルを構

築した。またリズム障害という観点から妊娠マウスにバルプロ酸投与し、胎児心拍などへの影響を解析している。これらの研究から、妊婦の身体状態から胎児脳の障害の関係、胎児脳の障害と出生後の発達障害の関係を明らかにし、臨床では見出させなかった発達障害の予防と治療法を発見しようとしている。

このアプローチは様々な疾患に応用可能であり、臨床データと動物データを統合する普遍的なツールへと発展させたい。

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

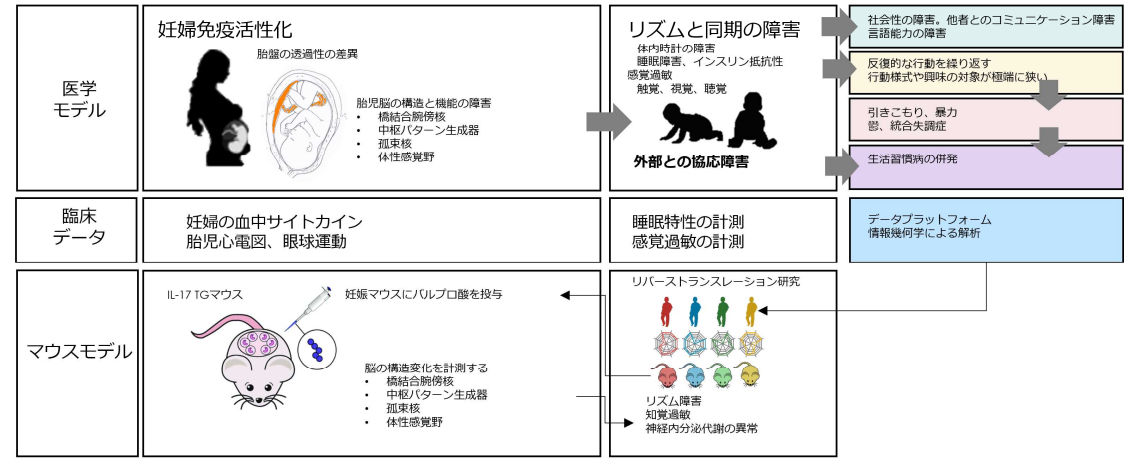


図 1 5 発達障害のリバーストランスレーション研究

医学モデル、非線形科学に基づいた臨床データの解析、マウスモデルの知識を統合することで疾病を再定義する。

2. 7 総合信頼システム

これまで議論してきたように多様な対象を分けることには正解はなく、社会の問題という文脈のなかで適切な概念をみつけ、病気を意味付けする必要がある、データ主導型の個別ソリューションを社会実装するためには、計測や推論の信頼性を保証するシステムが必要である。

信頼性保証システムは 2 つのコア要素からなっている。1 つはサンプルを用いて開発された個別化の手順を社会で運用しながら問題や齟齬が生じたら、ただちに新たな手順に置き換えるプロセスの標準化である。2 つ目は、個別化の手順をステークホルダー間で合意し、その記録を残すプロセスの標準化である（図 1 5）。

このような信頼システムは、生命をはじめ機械とは異なるオープンシステムに広く応用が可能であることから、JST/CREST のプロジェクトで、所眞理雄らは、この課題を「OSD：オープンシステムディペンダビリティ（Open Systems Dependability）」と呼び、OSD を実現するための知識・技術を体系化したものとして DEOS (Dependability Engineering for Open Systems)を開発した。DEOS は 2018 年、国際標準として認証された。予測と予防の個別化した保健と医療を社会実装するには DEOS をシステムに組み込む必用がある。

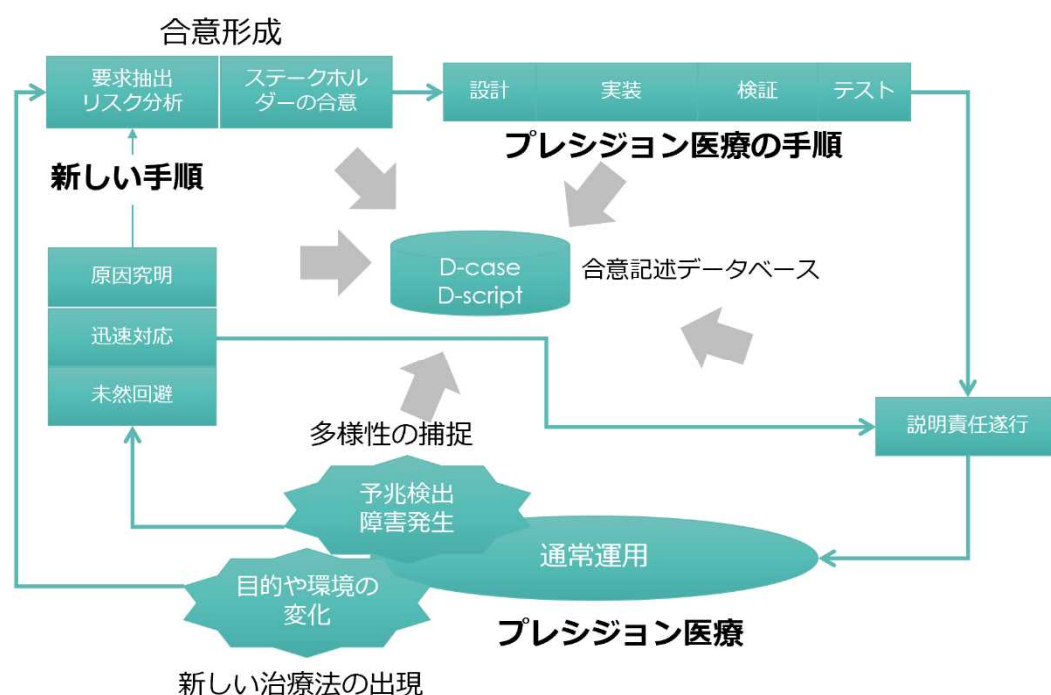


図 1 6 総合信頼システム

総合信頼システムを保健・医療分野に応用した場合のスキーム

2. 8 開発する技術のまとめ

『個別化された予防医療のプラットフォーム』とは、「リアルとサイバーをつなぐ技術を開発することで Society 5.0 時代のイノベーションと 21 世紀の生命医科学をけん引すること」と言い換えることができる。

リアルとサイバーをつなぐ基盤はライフコースデータである。これに対して本プログラムではシスメックス社と協力し『計測プラットフォーム』を構築し（JST イノベーションハブ）、大阪大学ならびに NEC と協力して『情報共有プラットフォーム』の構築を開始した（Society 5.0 プロジェクト）。

しかし、いくらライフコースデータを集めても解析手法が存在しなければ社会的価値も科学的価値も生み出さない。Society 5.0 とは実世界の様々な人間の状態や出来事を計算可能な形式で表現して問題を解決することであり、このときに有効なのはディープ・フェノタイピングである。本ハブでは『オープンシステムサイエンス』を基盤としてディープ・フェノタイピングに取り組んできた。

ディープ・フェノタイピングは情報幾何学、深層学習、時系列解析手法を組み合わせた類似性に基づく分類のための『データプラットフォーム』と、自己組織化と非線形振動子同期に基づく説明のための『ソリューション創出プラットフォーム』からなる（JST イノベーションハブ、データプラットフォーム事業）。

また社会実装における信頼性を保証するシステムとして、保健・医療用の総合信頼システムの開発に着手している（Society 5.0 プロジェクト）。

『データプラットフォーム』と『ソリューション創出プラットフォーム』で新たに開発する考え方（科学）や手法（技術）は、『21 世紀の分野を超えた自然科学の課題』である多階層問題解決にも貢献させる。

3 イノベーションハブ構築のノウハウ

3. 1 ハブを構築するときに考えたこと

理化学研究所イノベーションハブプログラムのフィージビリティスタディを行っているチームから、桜田一洋が相談を受けたのは2015年11月のことであった。自然科学の総合研究所というポジションにある理化学研究所ならではの問題設定と研究開発課題の抽出に苦戦しているようであった。

限られた医療費のなかで持続可能な医療を実現するには、医療の高度化に代わる予防医療のパラダイムが必要である。しかし、予防医療による医療費削減効果には限界があり、長期的には医療費を増加させてしまうという議論が2015年夏頃からマスコミでも紹介されるようになってきた。つまりこれまでの予防医療はそもそも人の健康増進に寄与していない。これが事実なら従来の研究開発のパラダイムに基づいて、予測と予防の個別化医療を目指した新しいプロジェクトをスタートさせることは、屋上屋を架すことになってしまう。

予防医療がこれまで効果を上げてこなかったのは、メカニズムという生命医科学の枠組みのなかで「予防」を考えた結果である。機械とは設計されたものであり、「正常」という正解がある。しかし生物の秩序は設計されたものではなく、自己組織化によって発見されたものであり、DNA情報はプログラム（設計）ではなく、自己組織化の自由度を縮約する役割を担っている。生物の持つ発見的秩序形成の仕組みに沿ったオントロジーと推論基盤を確立しない限り、「データを集める」ことでも「データを共有する仕組みを作る」ことでも予防医療を実現することはできない。

このような背景から、桜田はイノベーションハブプログラムのなかで実データを用いて、新しいオントロジーと推論基盤を検証するというプログラムの核となる目標を設定した。

3. 2 ビジョンを描く ～科学を進めるには健全な自己批判精神が不可欠～

ウォールストリートジャーナルは2018年8月15日に、IBMワトソンの医療診断への応用が行き詰っていることを報道した。これはワトソンに問題があるのではなく、これまでの医学ドメインの知識体系が新たな発見を起こすには十分ではないことを示している。基礎生命医科学の論文は基本的に因果律の発見であり、そこには病気の多様性という reality が捨象されている。さらに問題なのは、基礎生命医科学の論文の多くが再現しないという問題を抱えていることだ。

もし本プログラムが、既存の医療情報と生命医科学のデータを集め、それを統合することを目指していたならば、ワトソンと同じ行き詰まりを見せていただろう。

本プログラムがワトソンとは異なり、従来の臨床医が知らない、新しい診断法を発見するような革新的な突破口が開けたのは、既存生命医科学と医療の問題に目を背けるのではなく、「オープンシステムサイエンス」という自然科学の新しい理論基盤に基づき問題を克服しようとしたからだ。

元ソニーの近藤哲二郎は技術開発について次のように語っている。

「技術というものは、一朝一夕に出来ないと言うことでしょう。では技術の高さとは何か

たとえば、年輪と同じで何回自分を否定したかです。だから（一番）やってはいけないのは、新しい技術を開発したら、それを守ろうとすることです。世の中は進化しています。守ろうとした時点で、（その技術は）終わりなんです。」

科学を進めるには健全な自己批判精神が不可欠である。

ソニーのファウンダー井深大は、1992年1月24日に開催されたマネージメント会場で、パラダイムシフトについて語った。井深はモノを中心とした科学が万能だと考えるパラダイムが世界に広がったのは、デカルトとニュートンが築き上げた「科学的」という言葉に世界の人々がみんな騙されてきたからだと指摘した。これまでの「科学的」な考えの誤りは「モノと心」を分けたことにあり、現代社会のパラダイムを打ち破るには、「モノと心」を一体化させた新しい科学が必要であると論じた。

本プログラムのビジョンは、「既存の生命医科学の知識体系」という既存のパラダイムに対する批判精神によって創出されたものである。

3. 3 ハブ構築のスタート（実施体制の整備）

2016年春にハブをスタートするにあたり、解析に用いる「データ取得」のためにまず大学病院との連携を構築した。続いて「計測プラットフォーム」を構築するためのシスメックス社との連携、「データプラットフォーム」の推論解析法を開発するチームの構築の2つのプロジェクトを開始した。

前述したように、「データプラットフォーム」ならびに「ソリューション創出プラットフォーム」の構築には、免疫疾患、癌（癌免疫）、発達障害（妊婦免疫活性化）の3つの疾患領域の問題解決に取り組んでいる大学病院との連携が必要である。

JST イノベーションハブの予算が当初の1/3であったことから、まず免疫疾患に焦点をあてた。古関明彦のネットワークから、慶應義塾大学病院皮膚科（天谷教授）とアトピー性皮膚炎、大阪大学病院呼吸器免疫内科（熊ノ郷教授）とリュウマチ、東京大学病院アレルギー・リュウマチ内科（藤尾教授）と関節炎および全身性エリテマトーデス（SLE）、慈恵会医科大学産婦人科（岡本教授）と卵巣がんにおいて連携を構築した。

慶應義塾大学病院皮膚科からは川崎洋医師が研究員として参加し、臨床サンプルの取得とリバーストランスクリプションリサーチを主導した。また慶應義塾大学病院皮膚科ならびに病院情報システム部と連携し、芦崎晃一、角田達彦と川崎は医療データを研究目的に使用できるように自動抽出するシステムの開発に着手した。また川崎はマネージャーの三木一郎らの支援を受けて、アトピー性皮膚炎のモバイルヘルスアプリ「肌日記」の開発をスタートした。川崎の率いるアトピー性皮膚炎のプロジェクトに関心を持った企業3社がプログラムに参加した。

JST イノベーションハブ構築支援事業では、慶應義塾大学病院皮膚科が中心となり「データの取得」ならびに「ソリューション創出プラットフォーム」の構築が行われてきた。

「計測プラットフォーム」はシスメックス社との連携で開発を進めた。シスメックス社は小型で少量の血液から高速で診断を行える免疫診断プラットフォームを開発中で、このプラットフォームを応用できるプライマリーケアの領域を探していたことから、共同研究がスタートした。加えて、連携する大学病院から提供される患者の血液サンプル等からバイオ

マーカーを計測することを小原収が主導した。

「データプラットフォーム」の基盤となる推論は、まず川上英良が中心に数理的な解析方法を開発し、慈恵医大産婦人科との共同研究から、早期卵巣がんと診断された患者を通常の血液検査のデータ解析だけから、再発する群としない群を分ける方法を開発した。

その後参加した石川哲朗の提案により、Energy Land Scape モデルによる時系列解析法の開発が進められた。

川上は高校時代に数学オリンピックに出た経験があり、その後大学では医学部に進学した。石川は大学時代、量子力学を修めたあと、大学院で脳科学を研究した。川上ユニットには、大学と大学院で数学を修めた後に医学部に再入学した学生が集まってきている。

2017 年 4 月から JST イノベーションハブ構築支援事業に加えて、データプラットフォーム拠点形成事業の予算を取得したことから、臨床データの取得は、癌と発達障害の 2 つを拡げた。癌は東京大学の垣見和弘教授に、発達障害は同志社大学赤ちゃん学研究センターの小西行郎センター長兼教授にリーダーを依頼した。2 人とも全国に連携できる臨床医のネットワークがあり、データ取得を行えるからだ。

垣見はこのとき、癌免疫の多様性を明示するイムノグラムという手法を開発しており、癌医療の個別化のための道筋を明確に持っていた。

小西は三池輝久らとともに、早くから発達障害が睡眠障害に代表されるリズム障害を原因としていることに気づき、別々のメカニズムで説明されてきた自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害、協調運動障害、学習障害を、感覚やリズムの同期障害として再定義する研究を行ってきた。このアプローチは「ソリューション創出プラットフォーム」の基盤となる研究と言える。

データプラットフォーム拠点形成事業にプロジェクトが拡張されたことで、シスメックス社の「計測プラットフォーム」の共同研究は発達障害領域に拡張した。

「データプラットフォーム」の基盤となる推論分野では清田純がスタンフォード大学医学部から移籍し、データの標準化や深層学習を用いたデータ解析技術開発への取り組みを開発した。清田の参加により、「データプラットフォーム」の推論開発は、「数理モデルと機械学習は川上」、「深層学習は清田」という体制が形成できた。

2018 年 10 月、大阪大学と共同で提案を行った「Society5.0 実現化研究拠点支援事業」に採択され、医療・健康情報および日常生活の活動データを蓄積・活用する仕組みを作るプロジェクトがスタートした。このプロジェクトをとおり、プラットフォーム型イノベーションに必要な国内の「情報共有プラットフォーム」構築に関与することが可能となり、パイプライン型イノベーションのデジタルトランスフォーメーションに必要な「計測プラットフォーム」と合わせて、2 つの社会実装のインフラに関与することが可能となった。「総合信頼システム」は「情報共有プラットフォーム」に組み込むという形で開発を進めることとした。

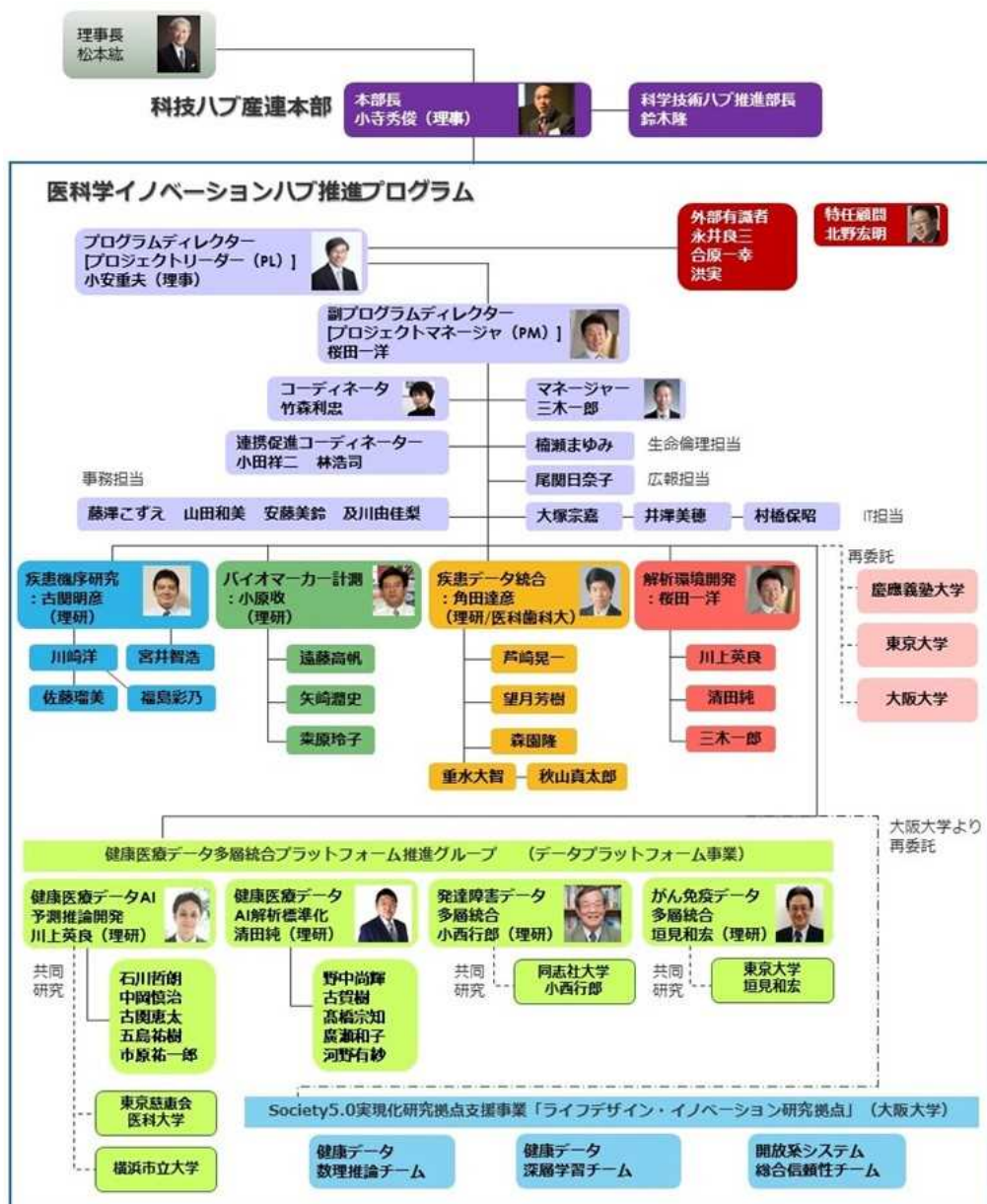


図 1 7 理化学研究所医科学イノベーションハブ推進プログラムの組織図

3. 4 人を惹きつけるハブのマネジメント

本プログラムの戦略は、アメリカ国立科学財団 (NSF) が提案した三層構造によって図 1 8 のように整理される。

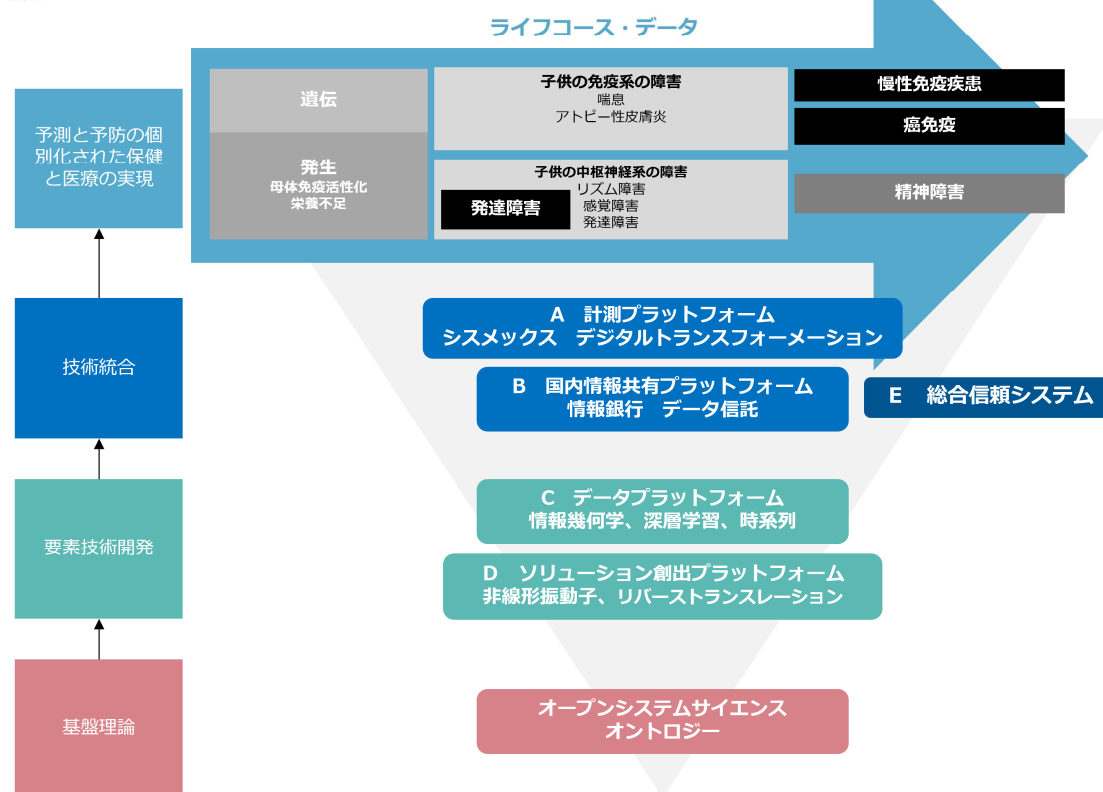


図18 イノベーションハブ推進プログラムの研究開発マネジメント

基礎理論としてオープンシステムサイエンスを位置づけ、要素技術としてデータプラットフォーム関連技術（C）、ソリューション創出プラットフォーム関連技術（D）を開発した。計測プラットフォーム（A）、情報共有プラットフォーム（B）、総合信頼システム（E）は社会への普及を目指した Society 5.0 プロジェクトのなかで解決していく。

しかし、この構図が開始時期にすべてが整っていたわけではない。『個別化された予防医療のプラットフォーム』を構築するという目的と、「従来の機械論（メカニズム）に基づいた生命医科学の課題を「非線形科学であるオープンシステムサイエンス」によって克服する」という理論基盤は明確であったが、そのための要素技術やデータプラットフォームの様式は、プロジェクトを動かしながら精査した。

目的と基盤理論が明確であれば、要素技術と技術統合は研究者とともに発見していくことができる。幸い、優れた研究者が集まったことで、成果という縛りで研究者をマネージするのではなく、研究者の裁量を重視し、研究の過程に焦点を当ててマネージすることで、様々なブレークスルーが生まれた。

このようなマネージメントがうまく進んだのは、三木一郎の貢献が大きい。三木は製薬企業で新薬の研究開発とそのマネージメントに携わり、生命医科学の「常識」を熟知しているうえで、「常識」の限界と問題点に気付いていた。その結果、本プログラムの意味を深く理解し、研究者を適切に評価しマネージすることができた。

三木による適切なマネージメントと研究者による独自の裁量で研究が進展したことで、

桜田は「非線形科学（オープンシステムサイエンス）」の理論を深めるのに専心することができた。

人はしばしば目標達成に向けてプロジェクトメンバーを操作し支配することがマネジメントだと誤解する。しかし、このようなマイクロマネジメントからイノベーションは生まれない。目標が最初から細部まで「設計」できているのなら、それは誰にでもできる改善であってイノベーションではない。目標は、研究を進める中で「発見」されるものだ。「発見」は「設計」とは異なり、個々の研究員の尊厳と裁量が配慮されていなければ生じない。つまり、研究者を惹きつけるような尊厳と裁量が認められる自律的な研究環境を構築することが、大きなビジョンを描くことと合わせて必要である。

各研究者の自発性から新たなものを創出するにあたって、マイクロマネジメントが無効であることをマネジメントのメンバーで共有したことは、人を惹きつけ、ビジョンを実現し、人を育てる上での鍵を握った。それが可能であったのは、三木と桜田が過去に研究開発のマネジメントを十分経験していたからだ。

三木一郎



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
2013年10月 独立行政法人科学技術振興機構出向
センターオブイノベーションプログラム ビジョンリーリーダー補佐
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



桜田一洋



協和発酵

1988-2000 東京研究所 研究員
1991-92 京都大学医学部研究員
1993 大阪大学から理学博士
1997-98 米国Salk研究所 客員研究員
2000-04 東京研究所 再生医療 G 主任研究員



2004-2006 ベルリン本社SVP再生医療
本部長 SVP 日本法人執行役員
神戸リサーチセンター長



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

2006-2007 ベルリン本社SVP再生医療本部長 SVP
日本法人執行役員 神戸リサーチセンター長



2008 最高科学責任者
シリコンバレー

SONY



Sony CSL

2008～2018 シニアリサーチャー
予防医療 人工知能 IoT 情報幾何学

- ◆ 経済産業省 バイオタスクフォース委員会 委員 (2009年度)
- ◆ 経済産業省 NEDO 創業診断戦略調査委員会委員(2009年度)
- ◆ 経済産業省 NEDO 再生医療戦略調査委員会委員長 (2010年度)
- ◆ JST CRDS 免疫、がん、発生・再生分野統合分科会委員 (2010年度)
- ◆ JST CRDS 恒常性維持機構の解明研究委員 (2010年度)
- ◆ 理化学研究所 特別顧問 研究戦略会議委員(2011年から)
- ◆ JST CRDS 特任フェロー 再生医療担当 (2013年から2014年3月末まで)
- ◆ 文部科学省 革新的イノベーション創出プログラム 神戸トライアル拠点 拠点長 (2013年から2015年3月まで)



理化学研究所 2016年～
医科学イノベーションハブ推進プログラム
副プログラムディレクター

図19 三木一郎と桜田一洋の経歴

ハブ成功のもう一つの鍵は、理化学研究所内部チームによる技術的な水平統合と、プロジェクトごとの垂直統合という二次元のマネジメントがうまく機能したからだ。プロジェクトを分けないオープンサイエンスでは、各組織が機密を守るために結果的にオープンな議論が進まず、ハブが機能しなくなる。この問題を水平統合と垂直統合によって解決した。

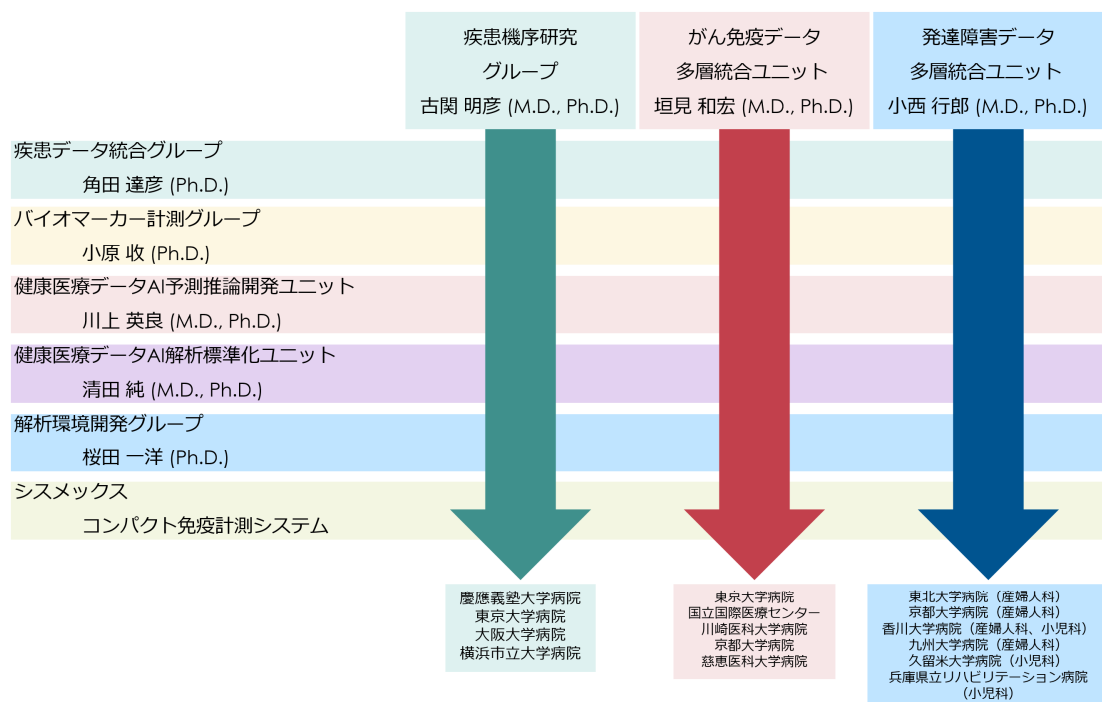


図20 ハブのマネージメント構造
技術的水平統合と課題ごとの垂直統合

3. 5 我々の戦略に共感してくれる機関と連携する

外部機関との連携関係の構築にあたっては、我々の戦略に共感し、「Win-Win の関係」が構築できる機関と連携を行った。

データ取得を行う大学病院とは、理研は解析技術を有しているがデータを自分達では取れない、大学病院は臨床データを日々蓄積しているが目の前の患者さんの診療に追われて解析する時間が取れない、ということから大学病院が理研にデータを提供することについて Win-Win の関係を構築することができた。単純に理研から大学病院にデータの提供を依頼しても、大学病院側からは忙しいからと相手にされなかったであろう。

また、本プログラムの目標である『個別化された予防医療のプラットフォーム』を開発し、社会の問題を解決するには、開発するデータプラットフォーム技術（経時変化のデータベースと解析エンジン）を、データ主導型の保健と医療サービスに携わる幅広いステークホルダーに利用してもらうことが重要である。しかし、それはただちに早期から多数の企業にこのハブに参加してもらえばいいことを意味しない。「常識を集める」のであれば、データプラットフォームの意味は自明であり、企業への説明も企業の判断も容易である。しかし、本プログラムのように「常識を打ち破る」挑戦を行う場合、意味が理解されなかったり、実現性への疑義を呈されたりするという問題が生じる。

イノベーションを実現するには、夢や目標を共有し、我々と一緒に新たなものを創り出そ

うという気概のある企業と協業する必要がある。

具体的には、理研はデータを活用した研究ができ、成果を世の中に還元できるというメリットがあり、企業は理研の技術を活用した新ビジネスができるというメリットで Win-Win の関係を構築した。実際に、ORSO 社はアトピー性皮膚炎のモバイルヘルスアプリ「肌日記」の開発、シスメックス社は小型迅速診断装置の開発、コーセー社は皮膚画像からケア方法の提案、花王社は皮膚のケア支援プログラムの開発を行っている。

データプラットフォーム拠点形成事業によって対象疾患の領域が拡大したことや、情報幾何学による推論が一流誌に掲載されたことから、共同研究を希望する一流企業が増えている。

3. 6 「場」の構築によりビジョンを実現する

既存の生命医科学の知識体系に対する批判精神からなるビジョンを大きく掲げることは、既存の枠組みで研究する科学者の心証を悪くする。イノベーションには常に既存の価値とのコンフリクトという問題がある。

この問題は、既存の枠組みで研究する科学者を含めて、すべてのステークホルダーが使って良かったと思い、さらに使うことで新しい発見ができるような「ツールを開発する」という現実的な目標を掲げることで克服できる。

組織の壁を超えるための鍵を握るのは「新しいフィロソフィーの提示」ではなく、異なる考えや目標を持った研究者が集うことができる「新しいテクノロジーを活用できる場の構築」である。本イノベーションハブではこのような「場」が構築できたことで、全国の大学病院との連携を実現することができた。

さらに、大きな組織の壁を超えるためには、データ利活用の基盤を開発できるインフラ構築企業との協業は当面の重要な課題である。具体的にはツールのプロトタイプを各企業に提供し、多くの研究者が簡単に使えるように仕上げる必要がある。

3. 7 越境した研究者を育てる

既存の生命医科学の知識体系の問題を克服するのは、その知識体系だけでは知らない研究者や科学者では実現できない。生命医科学から数学や量子力学へ、数学や量子力学から生命医科学へと自然科学の領域を越境した研究者を集め、問題の本質をシェアし、研究者独自の問題解決法を生み出せる研究環境を構築することが重要である。具体的には「人を惹きつける場」を運営し続けることで可能になる。そのことが、この新しいデータプラットフォームに基づいた予測と予防の個別化された保健と医療が社会に広がることにつながると考える。

本プログラムでは、若手の登用を積極的に行っている。医学と情報処理の両方がわかる研究者 2 名（川上英良、清田純）を新規に PI として登用している。研究員も、医学と生物を理解可能な経験を積んだ者を積極的に雇用している。

健康医療データ AI 予測推論開発	研究室	健康医療データ AI 解析標準化
川上英良 MD, Ph.D 医師（東大） 数学・人工知能	PI	清田純 MD, Ph.D 外科医（筑波大） 数学・人工知能
石川哲朗 Ph.D 素粒子物理学 認知神経科学	研究員	野中尚輝 Ph.D 分子生物学 深層学習 齋藤奈美 Ph.D 原子核物理学 重粒子線がん治療 機械学習
古関恵太 横浜市立大学 医学部医学科 4 年生 名古屋大学大学院 情報科学修士課程修了 五島祐樹 筑波大学 医学群医学類 6 年生 東京大学大学院 数学科修士課程修了 市原祐一郎 横浜市立大学 医学部医学科 5 年生 東京大学理科 I 類中退 荻野智大 千葉大学 医学部医学科 5 年生 佐野恭平 千葉大学 医学部医学科 5 年生	研究パートタイマー （学部生）	古賀樹 東京大学 理学部情報学科 4 年生 高橋宗知 東京大学 医学部医学科 3 年生 ケンブリッジ大学 コンピュータサイエンス学部 1 年生 河野有紗 東京大学 医学部健康総合科学科 4 年生 山梨貴士 早稲田大学 先進理工学部 電気・情報生命工学科 3 年生

2019 年 8 月現在

図 2 1 越境した若手研究者の集積と育成

3. 8 組織をまとめる

意思決定は、医科学イノベーションハブ推進プログラム（MIH）のプログラムディレクター、副プログラムディレクター2名、科学技術ハブ推進部長、グループディレクター1名がメンバーとなる運営会議で行っている。医科学イノベーションハブ推進プログラムのマネージャーおよび理化学研究所科技ハブ産連本部科学技術ハブ推進課の医科学イノベーショ

ンハブ推進プログラム担当メンバーが、意思決定をサポートしている。

既存の組織の中で新しいテーマを実施するのではなく新規に目的志向の組織を作って実施するには、新設する仕組みと既存の仕組みをうまく融合する必要がある。まず、MIH で独自に構築する組織については、基礎研究志向の研究者に社会の課題を解決する目的を持って研究するように意識を向けてもらうことを標榜した研究支援部門が必要とされる。手法としては、明確なビジョン提示、業務分担の明文化、実施項目の共有、定期的な意見交換等が重要である。全員を対象とした、フラットな場でのミーティングを2週間に1回、個別のテーマについては、連携大学を含めた担当者が集まって協議をする場を年2回開催している。

MIH は、始まって以来、既存のサイエンスにとらわれないデータ主導型のライフサイエンスを目指してきている。多少時間はかかったが、やっと一流紙に評価を受ける段階となった。

MIH は出口志向を目指しているので、研究だけでは成果とみなしていない。そのため、実際に社会システムの中に組み込むことを前提とした研究を行っている。競合もあり、また、目的も明確になっているので、逆算してマイルストンの設定を行っている。研究員は、それぞれの立場から最先端の研究を行い、マネジメント組織が企業や関連機関との連携を行う分担をしている。

4 理化学研究所におけるイノベーションハブの位置づけ（まとめに代えて）

2015 年 3 月に統合生命医科学研究センター（IMS）から提案した本事業が FS 採択となり、本採択へ向けたフィージビリティスタディの遂行中に、当時ソニーコンピュータサイエンス研究所の桜田と議論する中から現在の研究開発の方向性が定められ、本採択に至った。その後の研究開発の経緯や成果はここに述べられているとおりである。

IMS は、個別化医療・予防医療の実現に向けた取組を加速するため、「ゲノム医科学研究センター（CGM）」と「免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）」とを統合して、2013（平成 25 年）年 4 月に発足したセンターであり、免疫学研究で世界をリードする機関の一つであるとともに、「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」の中核機関としての役割を担っていた。従って、本事業の提案が IMS からなされたことは自然であった。

本事業提案直後の 2015 年 4 月に理化学研究所の新たな理事長として松本紘が就任した。松本新理事長の下、世界最高水準の成果を生み出すための経営方針として『理研 科学力展開プラン』が策定され、我が国がイノベーションにより、地球と共生し、人類の進歩に貢献し、世界トップクラスの経済力と存在感を維持するため、理研が総合研究所として研究開発のポテンシャルを高め、至高の科学力を以って国の科学技術戦略の担い手となることを宣言した。『理研 科学力展開プラン』では、特に全国の大学と一体となって科学力の充実を図り、これを、国内外の研究機関や大学・産業界と形成する「科学技術ハブ」機能をとおして展開してイノベーションを生み出すとしており、本事業は、この「科学技術ハブ」機能を生命医科学分野で形成するとともに、最先端の研究開発成果の創出、現場である研究センターと本部の新たな協働体制構築等の研究運営システムの開拓、実効的なクロスアポイントメント制度の創出による研究人材育成等を進め理研の科学力で人類社会に貢献しようとするものである。研究現場と本部の協働体制構築の観点から、平成 29 年度予算より本部が各センターやプログラムの年度計画をヒアリングし、予算を査定することでそれまでの部分最適から全体最適の実現へと舵を切っている。この中で本事業においても IMS をはじめとする関係センターとの連携に関して本部からの必要な支援がスムーズに行えるようになっている。クロスアポイントメントに関しては既に複数の科技ハブ拠点においてクロスアポイントメントを活用した理研と大学の教育・研究における連携が実現しているところである。本プログラムにおいても川上がクロスアポイントメントにより千葉大学医学部教授に就任し、千葉大学病院との連携を強化しているところである。

IMS を本事業の中核としたフィージビリティスタディの遂行中、理研は同年 10 月に「科学技術ハブ」の推進に関する計画立案、運営体制の検討等必要な準備業務を行うための組織として、「科学技術ハブ推進準備室」を設置して必要な検討を行い、その検討を基に「科学技術ハブ推進室」を設置した。さらに本事業の推進体制を検討した結果、データサイエンスや人工知能の活用が中心になる本プログラムは実験科学が中心の IMS とは独立の組織として「医科学イノベーション推進プログラム（MIH）」を新たに設置することとし、桜田を副プログラムディレクターに任命することとした。また、本事業を推進するためには医療機関や製薬企業等との連携を担う産業連携本部、集積したビッグデータの安全を担う情報基盤センター、ヒトデータの取扱いに係る倫理審査を担う安全管理室等の研究開発支援機能が重要であることが認識され、理研全体の関係部署と機能的に連携した研究開発支援体制を構築することを決定した。医療情報という個人情報の扱いに関しては、同様の問題を抱える革新知能統合研究センターと共同でワーキンググループを立ち上げ、さらに関係する理研内の研究者の参加も得て情報の取り扱いに関する指針を検討し、現在理研全体の指針

とすべく情報システム本部においてとりまとめが行われている。

本採択後も引き続き「科学技術ハブ推進室」が、多くの共同研究先との共同研究契約の締結を支援するなど、全面的に支援する体制を整え、これまでの研究開発活動が行われてきた。一方で、予算が当初の計画の三分の一程度であったことから、経営企画部と連携して概算要求を行い、文部科学省のデータプラットフォーム事業として 2017 年春からは運営費交付金を用いて研究開発を強化することとした。2018 年 4 月に理研は第 4 期中長期計画を開始したが、その際にオミックス研究領域を組み込んで改組した生命医科学研究センター（IMS）を設置し、IMS が MIH と協力してリバーストランスレーション研究を推進する体制を構築し、支援体制を充実させた。また、2018 年 10 月からは桜田を常勤研究者として理研に迎え入れ、更に体制を強化しているところである。

理研は、本事業終了後の社会実装に向けた事業化に向けた取組に関しても、ベンチャーの立ち上げを含め、支援する予定である。この件に関しては、本年 1 月に施行された研究開発力強化法の改正である「科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律」に基づき、理化学研究所は自ら出資してイノベーション支援法人（仮称）を設立することとしており、新しい枠組みの中で企業活動に寄り添った支援が可能になると思料している。

以上

Appendix 研究開発成果ハイライト

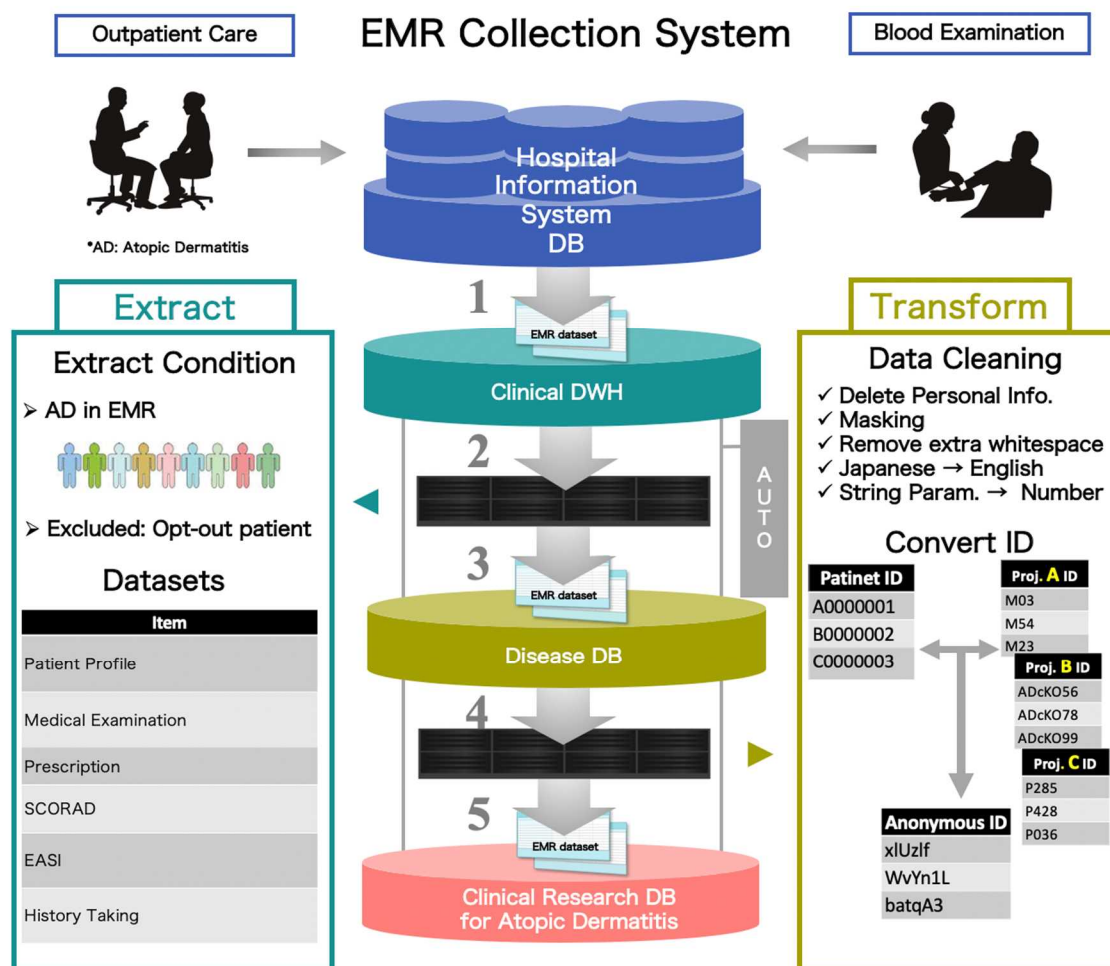
- アトピー性皮膚炎のデータ駆動型研究を推進する電子カルテデータ収集システムの構築
- アトピー性皮膚炎患者のライフログ・治療ログを診療に応用するための肌日記アプリ
- 術前血液検査データに基づく卵巣がんの層別化と予測
- エネルギーランドスケープによる 2 型糖尿病の発症予測



アトピー性皮膚炎のデータ駆動型研究を推進する 電子カルテデータ収集システムの構築



芦崎晃一



Before

- ・ 手作業によるヒューマンエラーの発生リスク
- ・ 医師・システム部の負担が大きい
- ・ シームレスに自動抽出する仕組みがない
- ・ 再現性の低いデータセット

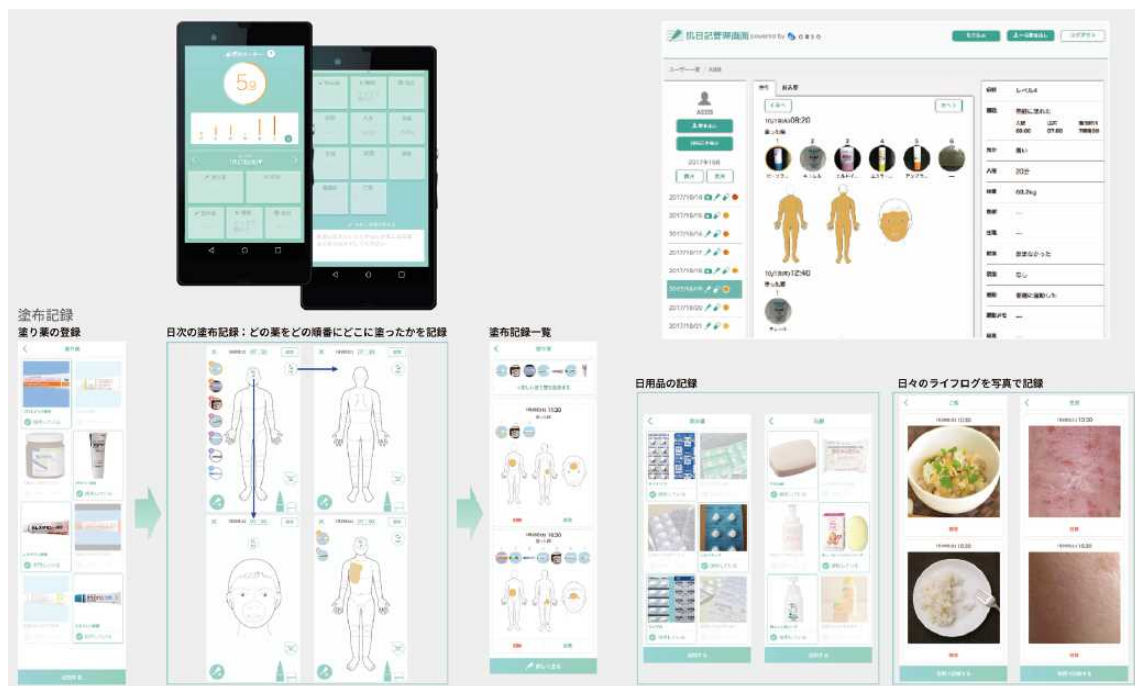
After

- ✓ マニュアル抽出・転記によるデータ生成からの解放
- ✓ 医師・システム部の負担の大幅軽減
- ✓ 大量のデータ抽出・加工・匿名化の自動化
- ✓ 再現性のあるデータ収集

慶應義塾大学病院皮膚科ならびに病院情報システム部と連携し、電子カルテデータを研究目的に使用できるように自動収集するシステムを構築した。日々の診察や検査を通じて収集された電子カルテ情報から、院内ネットワークを通じて疾患研究に必要な情報を抽出（図中フロー“2”）し、データ解析に用いる形式への変換と匿名化（図中フロー“4”）を自動で行う。これにより、これまで手作業で行われていたデータ収集を、正確、迅速かつ安全に行うことが可能になり、データ駆動型研究を強力に推進できる。今後は、皮膚科だけではなく広く他の診療科や疾患にも応用できるシステムの提案につなげていく。

アトピー性皮膚炎患者のライフログ・治療ログを診療に 応用するための肌日記アプリ

川崎洋



アトピー性皮膚炎は多因子疾患であり、環境や生活習慣上に悪化因子が存在するため、自宅において症状が変動する可能性が指摘されている。そのため診療において、自宅での症状と生活上の悪化因子を把握し、症状の程度に応じた適切な外用指導と生活習慣に関する患者教育を実施することが重要である。今回、アトピー性皮膚炎患者を対象に、スマートフォンへの組み込み可能なライフログ・治療ログ記録用モバイルアプリ（“肌日記”）を作成した。そして、102名のアトピー性皮膚炎患者に使用し、その有用性と将来への診療および研究への使用の可能性を検証した。その結果、本モバイルアプリは医師側、患者側双方の間のコミュニケーションツールとして有用であり、患者入力データをもとに患者教育や診療方針の立案に応用できる可能性が見出された。また、患者からは自身の症状把握や治療意欲の向上につながるという意見が多数得られた。今後は本アプリを発展させる形で、ライフログ情報と医療情報を連携して診療や研究に応用するシステムの構築を進め、社会実装を目指していく。

術前血液検査データに基づく卵巣がんの層別化と予測



Eiryo Kawakami^{1,2,3,†}, Junya Tabata^{2,†}, Nozomu Yanaiharu^{2,*}, Tetsuo Ishikawa^{1,2}, Keita Koseki¹, Yasushi Iida², Misato Saito², Hiromi Komazaki², Jason S. Shapiro², Chihiro Goto², Yuka Akiyama², Ryosuke Saito², Motoaki Saito², Hirokuni Takano², Kyosuke Yamada², and Aikou Okamoto²

¹Medical Sciences Innovation Hub Program, RIKEN, Yokohama, Kanagawa, Japan.

²Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Minato-ku, Tokyo, Japan.

³Artificial Intelligence Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.

*Corresponding Author

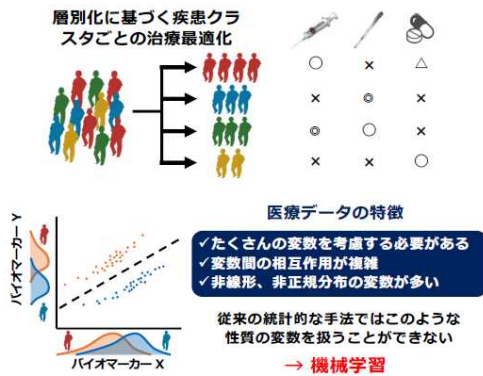
†Contributed equally

Abstract

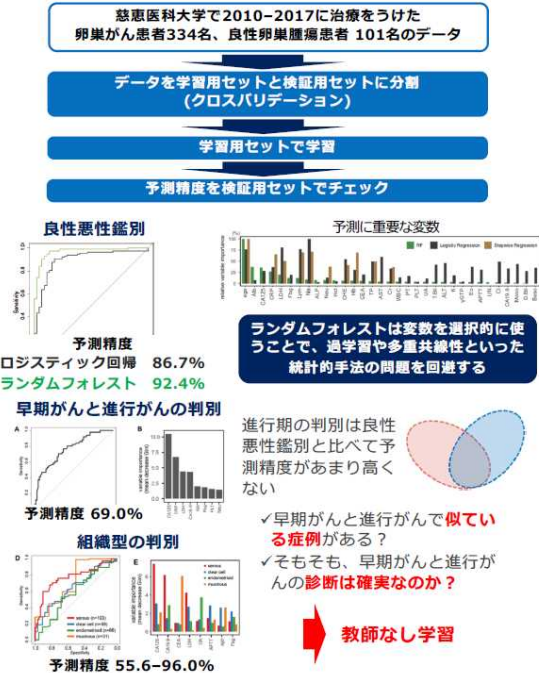
卵巣がんは女性の生殖器腫瘍の中で最も予後が悪いものの一つで、近年卵巣がんによる死亡者数は増加している。治療としては手術による腫瘍の切除が行われるが、手術の前後に化学療法を行うことが一般的である。化学療法を有効に行うために、術前に進行期や組織型を予測し、患者ごとに適切な治療戦略を決定することが強く望まれている。

今回、私たちは、卵巣腫瘍患者（悪性卵巣腫瘍334名、良性卵巣腫瘍101名）の年齢および術前血液検査データ32項目に基づいて、「教師あり機械学習」を用いることで悪性腫瘍と良性腫瘍を非常に精度良く予測する手法を開発した。そして、同じデータに基づき、がんの進行期や組織型といった特性を予測することも示した。さらに、このデータ32項目に基づいて「教師なし機械学習」を行った結果、早期がんの中に「良性腫瘍に似た血液検査データパターンを示す症例（クラスタ1）」と「進行がんに似た血液検査データパターンを示す症例（クラスタ2）」が存在していることを見いだした。クラスタ1は再発がほとんどなかったのに対して、クラスタ2は再発率と死亡率が高いという、予後との強い関連を示した。このように、術前の検査データから予後と関連する新しい疾患分類を見いだせたことで、本研究成果は今後の予測・個別化医療に向けたがんの術前診断に貢献すると期待できる。

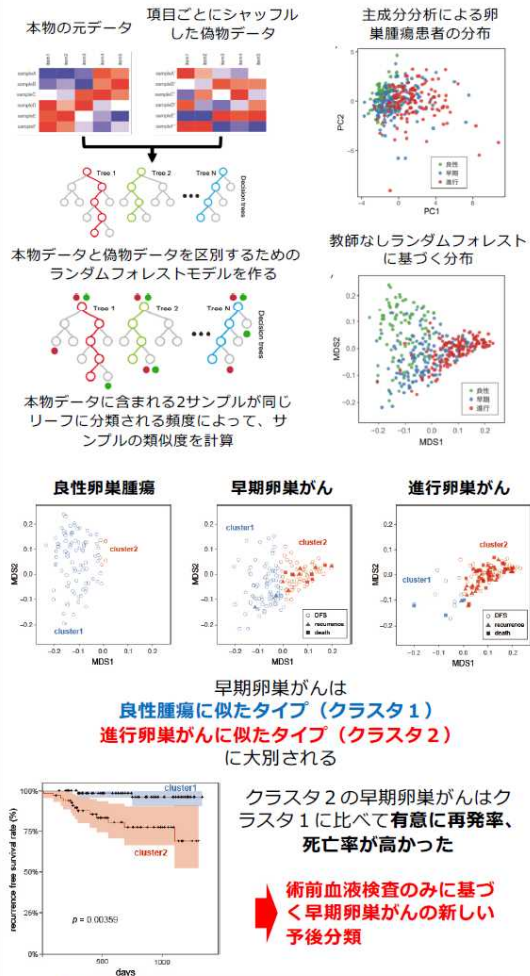
個別化医療に向けた機械学習による層別化



術前血液検査のみに基づく卵巣腫瘍の性質予測



教師なし学習で卵巣がんの新しい分類を発見

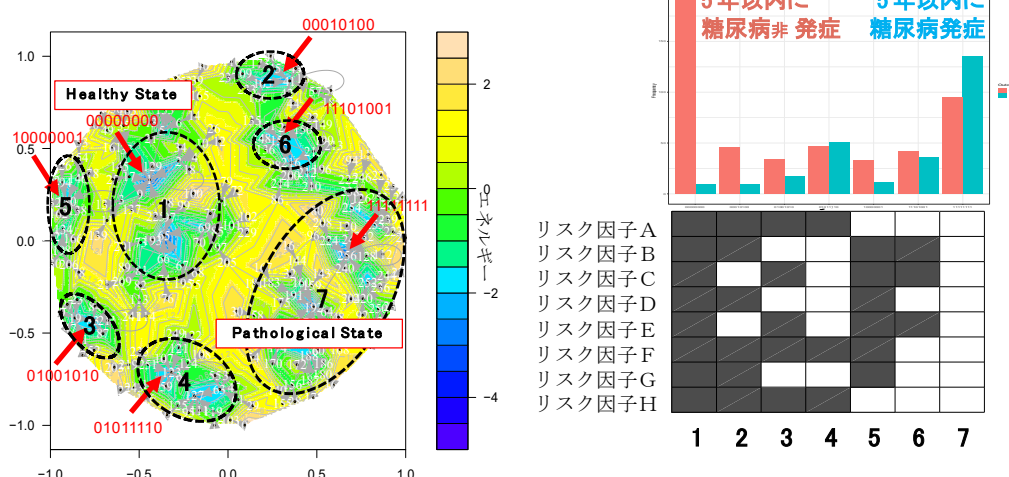


機械学習は精度の高い予測を行うだけでなく、今まで臨床医も気づかなかったパターンを発見することに使うことができる。

エネルギーランドスケープによる 2 型糖尿病の発症予測

石川哲朗、川上英良

糖尿病のリスクコホートデータ：
発症に関連するとされる8リスク因子



エネルギーランドスケープモデルを2型糖尿病コホート研究に適用して発症予測モデルを構築した。ここで用いた糖尿病リスクコホートデータは、2型糖尿病の発症と関連するとされている8種類のリスク因子と5年以内の発症有無からなる。8リスク因子をそれぞれ高低に分類した上で、それらの組み合わせとして表現される状態のエネルギーランドスケープ解析により、エネルギー極小となる7つの安定状態を有するランドスケープが見出された（図左）。安定状態を表す7つの谷底それぞれはその周囲に力学系の吸引領域を持つ。この吸引領域に基づき、すべての取り得る状態を7つの安定状態のいずれに属するかによって分類できる（図右）。安定状態1、2、3、5に属する領域にいた人は5年以内の発症率が低い。一方、安定状態6に属する領域にいた人は検査時点で糖尿病の重要なリスク要因とされる因子Bが低レベルにあったにも関わらず半数近くが5年以内に発症しており、糖尿病予備軍であったことが分かる。このようにエネルギーランドスケープ解析を用いると、個別のリスク因子だけでなくそれらの組み合わせによって状態进行分类することで、未病の状態を発見できる可能性が示唆された。エネルギーランドスケープ解析は状態を離散化して分類するのに利用できるもので、これをクラスタリング手法として用いることで患者を層別化することができる。今後は臨床転帰、ゲノム情報や臨床背景情報などと結びつけることで、エネルギーランドスケープモデルによって得られた状態間遷移のモデル化を通じて、臨床データに適用した場合には発症／予後予測や治療・介入効果予測など、ヘルスケアデータに適用した場合には健康増進のために応用することなどへの発展が見込まれる。