

分析・診断医工学による予防早期医療の創成

実施予定期間：平成 18 年度～平成 27 年度

総括責任者：平野 眞一（名古屋大学総長）

協働機関：名古屋大学、日本ガイシ(株)、富士通(株)、
オリンパス(株)、伊藤忠商事(株)

I. 概要

高齢化社会における医療の主体は治療ではなく予防である。本提案では、生体材料の分子情報を迅速に分析し、個人の多様性に基づいた“個の発症予防と疾患の早期発見”を目指す次世代先端医療を確立する。具体的には、産学、医工の研究者が有機的に協働する医工連携研究拠点を形成し、個の特徴を迅速に検出し解析できる高性能細胞情報検出システム、仮想化内視鏡を利用した低侵襲性・高感度・高精度に生体組織の採取と治療が可能な高度内視鏡診断手術支援システム、1細胞操作に基づく精密細胞分析システム、予防早期医療を担う医療システムのあり方等を開発する。技術的なブレークスルーだけでなく、医学・工学の知の集中による医工学の素養に習熟した優秀な研究者・技術者の育成も目指す。

1. 機関の現状

提案機関である名古屋大学は、現在、13 件（うち医学系研究科と工学系研究科で合わせて 6 件）の 21 世紀 COE プログラムが採択されており、世界をリードする創造的な人材育成を図り、国際競争力のある個性輝く大学づくりを推進している。医学では遺伝子治療、再生医療などの高度先進医療に数多く取り組んでおり、名古屋大学附属病院を核として近隣に 80 以上の関連病院を抱え、独自の臨床研修制度は 35 年間の実績がある。なおその制度を基に国の臨床研修制度がつけられ、本年度も約 500 名の研修医が名古屋大学関連病院で研修を行っている。このような基盤の上に医学部は臨床研究ならびに先進治療の分野でトップクラスの高い水準を誇っている。工学では医療情報工学、材料工学、マイクロシステム工学の分野で優れた研究者が多く、総合大学としてのメリットを最大限に生かし、工学系研究科主体で医工連携研究を活発に進めている。医学系研究科では、遺伝子治療・再生医療・人工生体材料・画像解析など最先端医療を世界に向けて発信している。工学系研究科ではマイクロデバイスなどの機械工学、表面微細加

工などの材料工学、遺伝子発現解析などの生物情報処理、情報科学研究科では医療用画像処理で優れた研究を進めている。

すでに医学系研究科と工学研究科で人材交流も進んでおり、工学研究科から教員および研究員として 4 名が医学系研究科に異動し、講義等を通じた学生の交流も活発に行っている。医工連携セミナーを 3 年前から行っており、研究内容の相互理解はずいぶん深まっている。その成果として現在まで 30 件を超える医工連携研究が進んでいる。内容も、遺伝子情報解析、画像処理、内視鏡、再生医療、医用材料、がん治療など多岐にわたっており、それら共同研究の成果として、過去 3 年間で国内外の科学論文誌に学術論文 16 報が掲載になっている。特殊なセンターをのぞき、純粋な医学系研究科と工学系研究科の研究者が対等にマッチングして、これだけの成果を得ている研究機関はほとんどない。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

高齢者が糖尿病や骨粗しょう症などの多因子疾患を発症すると、社会生活に大きな支障をきたし生活の質が非常に低下する。極端な場合には自立した生活が困難となり、介護支援の対象となる。団塊の世代の高齢化にともなって 60 歳以上が 1/4 を占める超高齢化社会の到来を目前に控え、発症予防と健康な高齢者の割合を高めることは、重要かつ最大の国策である。現在の医療は、診断が確定された疾患を対象とした治療が主体である。本プロジェクトでは従来型医療の限界を越え、疾患の早期発見・早期治療を目指す新しい医療の概念として“個の予防早期医療”を提唱する。ここで提唱する“予防早期医療”とは、疾患発症前ならびに発症早期に、一見健康なヒトを将来の疾患の発症進行から回避させることを目的としたものであり、そのための個人の処方箋を提供することである。本プロジェクトでは、血清タンパク質や生体材料などから正確な分子レベルの個人生体情報を得ることで、現行の予防医療よりももっと積極的に発症の予防ならびに早期発見に介入できる検査診断法の開発を目指す。さらに、社会的に十分なコンセンサスが得られた暁には、疾患発症前の患者予備軍の診断分析にも適用できる技術的に成熟した安全確実な診療システムへの発展も視野に入れている。生体内での軽微な病理学的変化が、様々なサイトカインや腫瘍マーカーの血清中の増加として捕らえられることがあり、多くの疾患に

においても未知の血清中のタンパク質が変化していると想定される。本プロジェクトは血清中のタンパク質の動態を、ペプチドアレイを用いて解析することにより、また疾患関連タンパク質などの特定生体分子を無標識で高感度迅速検出できるデバイスを開発することにより、疾患発症の予防ならびに早期発見を行うものであり、得られる生体の情報は最終的には国民生活の質の向上に重要な意義を持つものと考えられる。

患者一人一人の解剖学的構造は非常に多様であり、現代の治療、特に手術は、経験豊富な熟練技能者である医師の手腕にかかっている。また、近年の内視鏡技術の高度化により、適応可能症例は拡大したが、一方で安全性については社会問題化している。これらの治療法に工学的なメスを入れ、熟練医師の判断を再現できる支援システムを構築し、もっと正確・迅速・安全に行える内視鏡・カテーテルシステムを構築する。低侵襲で生体内の各組織に正確にアクセスできる手法の確立は、正確な生体情報を安全に得る上で極めて重要である。生体に負荷をかけ組織生検をすることなく、内視鏡的に病気の種類や組織の病理的構造を診断できる内視鏡技術、出血を伴わず個々の細胞を取り出すことのできる技術は、生体組織を on site で迅速に分析し計算科学的手法で解析することで健康な個人の疾患発症予防に介入できる新しい個の医学医療領域へと展開できる。このパラダイムシフトは医師や医学、医療の分野の研究者だけでは非常に困難であり、工学分野の技術を有機的に導入することが必須である。このため、医学と工学の研究者ならびに医療現場の医師が日常的に接触できる環境（研究室とセミナーオフィス）を整備し、予防早期医療に特化した医工連携の研究拠点を形成することでパラダイムシフトの実現を目指す。

3. 拠点化構想の内容

個の予防早期医療は、まず個の識別が重要である。このため、本提案では、個の予防早期医療につながる3つのサブテーマ、すなわち、IT (Informational Technology、生物情報工学)、DST (Diagnosis and Surgical Technology、診断手術支援工学)、MT (Microdevice Technology、マイクロシステム工学) の各技術を活用した研究テーマを中心として、先端的研究を展開する。提案の全体図と各グループごとの詳細を次に示す。

a. IT グループ

まず、IT 技術を使い、生体や組織の個性につながる遺伝子発現データや遺伝子多型データの網羅的解析を行う。ここでは、多因子疾患（糖尿病や骨粗しょう症など）の発症に関わる個体側の分子素因と環境因子を明確にし、発症の可能性を予知し、回避する個別のプロトコルを提示する。このため、遺伝子発現データと遺伝子多型データを詳細に解析し、発症のリスクファクターを明示的に取り出す（マ

イニング）必要がある。しかし、個性は非常に多様で遺伝子発現データは5万以上あり、生活習慣も食事生活、運動、喫煙、生活環境、社会的ストレスなど多岐に及ぶため、情報は発散していることから高速で高次元データ処理手法を確立する必要がある。

実際のがん患者のDNAマイクロアレイ解析からは、5万種類以上ある遺伝子発現データが得られるにもかかわらず、コスト的な制約から解析される患者数はせいぜい100名程度である。これでは説明変数過多であり、癌の予後を正確に推定するモデルを構築する段階で、たまたま説明しやすい遺伝子が選択され、精度の高いモデルが構築される危険性がある。汎化性の低いモデルであり、新規のデータ（ブラインドデータ）が正しく推定できない汎化性の低いモデルが構築される。この問題を解決するために名古屋大学工学研究科では射影適応共鳴理論（PART）やブースト化ファジィ分類器手法（BFCS）という新しい解析法を開発した。実際のがん患者のサブタイプ分類や予後解析に適用し、少ない患者数で従来法よりも高い推定精度が得られるモデルの構築に成功している。PART は分類すべきクラスごとのデータの類似度を評価して、説明変数として適さない遺伝子を除去できる手法である。さらに、離散データとして得られる遺伝子多型（SNP）データの組み合わせ解析用として、解析対象のSNPデータのすべてを網羅的に組み合わせる二項検定法（BRP法）や発症機序の違いを推定するためデータの相関係数の高いもの同士をサブグループ化する新手法も開発している。いずれの手法も、生物情報だけでなく、喫煙や食事などの生活習慣や、血中コレステロール値や糖濃度などの生理情報も解析に加えられる手法であり、多因子疾患の複合因子解析に適している。

そこで、本グループでは、まず、精密な遺伝子発現情報を取得・解析し、当初3年間で肺がんや乳がんなど患者数の多い癌の診断に関連のある遺伝子の探索を行う。また、高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病に関しても、4000名程度を対象に、生活習慣とSNPの間の関係をデータベース化し、がんあるいは生活習慣病の診断に関する安価なカスタムアレイの開発を行う。同時に、これらの新規解析手法を組み合わせ、医師が使いやすいツールとして商品化する。推定精度の向上には医療及び医学専門家としての医師のもつ知見、すなわちすでにリスクファクターとして報告のある遺伝子のリストや、環境因子の重要性などの情報の活用が重要である。そこで、これらの知見に基づいて、因子重要度というバイアスをかけて、因果関係のモデリングを行う手法を開発する。医師のノウハウが組み込めるような、対話型のインターフェイスの構築も目指す。SNPデータの解析にも同様の開発を行う。また、この手法で培った技術を使い、糖尿病、骨粗しょう症、関節リウマチ、心筋梗塞、アレルギー、癌などの他の多因子疾患の診断解析用のカスタムアレイ、SNP解析用アレイの開発を行う。

さらに、10年後にはDSTグループ、MTグループと連携して、ヒトの組織サンプルから細胞を生きたまま分離し、マイクロデバイスで迅速に生体内分子を分析する。これを、IT技術で解析し、診断する統合システムの開発を目指す。対象としては、悪性疾患早期発見患者の正常組織と異常組織の比較による悪性度や進行度の診断を目指す。将来的には他の多因子疾患の予防早期医療にも使えるシステムの開発を念頭に置く。

b. DST グループ

DSTグループは、高速画像処理を用いた診断手術支援工学技術を発展させ、内視鏡治療術と融合することで新しい治療術の確立を目指す。腹腔内の内視鏡治療や血管内のカテーテル治療は低侵襲治療として定着しつつあるが、患者の人体組織の位置や形は個性により異なり、術者に on site、on time での高度な技能と判断能力が要求される。そのため、医師であれば誰でも施術可能な汎用的な技術とは言えず、これを工学的な仕組みを用いて支援する手段の開発が急務である。名古屋大学では世界に類のない独創的技術として、内視鏡治療をナビゲーションする高度画像処理システムの開発を進めている。また、MRI、CTなどといった3次元医用画像から仮想的な内視鏡画像を生成する手法の開発も世界に先駆けて行ってきた。現時点では、リアルタイムでの仮想化画像と実際の内視鏡画像との融合、コンピュータ上に格納された人体解剖学的構造情報(人体アトラス)とのマッチング、光学的に得られる3次元精密センシングデータと仮想化内視鏡画像との融合ができていないため、DSTグループでは、3年間でこれらの課題を克服し次世代内視鏡術支援システムを開発する。さらにMRI、CTやPETなどの断層静止画像から3次元超精密人体画像を再構築し、治療前に治療のシミュレーションができるシステムを構築し、内視鏡治療だけでなくカテーテル治療においても適応拡大と汎用化につなげる。内視鏡検査は光学画像から電子画像に変化して急速に進歩した。拡大内視鏡検査では粘膜表面約 $8.0\mu\text{m}$ の解析が可能であり、共焦点内視鏡や接触型光学顕微鏡を搭載した内視鏡は約1,000倍の解像度を有する。さらに、現在は標本にしか適用できないが μm オーダーの解像度を有すマイクロCTなどにより非侵襲的に超高解像度人体医用画像が撮影可能となれば、内視鏡から光学的に得られる超解像度画像とを高度画像処理技術を用いて融合させることも可能となる。さらに、微細磁気粒子により標識されるMRI像も細胞レベルでの活動を捉える有力な情報となりえる。内視鏡により撮影される生体内画像上に生理機能を表現、あるいは、癌などの腫瘍の発現を、画像処理の技術を用いて表すことができれば、機能や形態異常を簡単に検出できる。このような細胞レベルでの変化と臓器形態レベルとの変化を、あらかじめ撮影される人体画像との高速マッチングを行い対応づけることで、異常に関する理解が深まる。複合型生体内

画像を開発できれば、機能異常を伴った疾患の治療や内視鏡的切除や内鏡視下手術を行う上でも非常に有用である。このような次世代複合機能型内視鏡プローブ技術と内視鏡画像処理技術を組み合わせ、7年後までに、これらの手法を安全安心な検査法として定着させ、外来で処置可能な直接観察可能な発症前診断術として定着させることで、予防早期医療の重要な手法として確立することが可能となる。

10年後にはMTグループ、ITグループと連携して、目的とする部位までを画像処理の技術を用いて能動的に誘導し、ヒトの微小な組織サンプルを安全迅速に取り出し、そこに含まれる細胞を生きたまま分離し、マイクロデバイスで迅速に生体内分子の解析を行うことで診断する新しい形の統合システムの開発を目指す。

c. MT グループ

MT技術を用いて細胞操作技術を充実させ高度なEvidence Based Medicine (EBM)を確立する。予防早期医療では、従来の侵襲的な手術によって深部の組織から生検サンプルを採取することが困難である。分析チップや解析ソフトがあっても実際の生検サンプルを解析することができない。上記のように、極低侵襲で内視鏡術やカテーテル術が検査として行えるように汎用化し定着すれば、発症早期に(可能なら発症前に)対象部位の微小な生検サンプルを的確に採取することができる。このサンプルは非常に貴重である。これまで遺伝子発現データは比較的量の多いサンプルからmRNAを調製し、各遺伝子の発現レベルは組織中の平均値として測定された。しかし、生体内の組織は高度に機能分化しており、平均値では個体の個性がノイズに埋もれて正確に解明できない。そこで、MT技術を駆使して、採取した微小なサンプルから個々の細胞を一つ一つ分離するハンドリング技術を開発する。細胞表面のマーカー分子であれば非破壊のフローサイトメーターで解析可能であるが、細胞内の生物情報の解析は難しい。そのため、細胞ハンドリングによる破壊検査法を確立する必要がある。組織内の生検サンプルはヘテロな細胞集団であるので、3年度を目標に、特定の細胞を標的化でき、回収できる細胞認識分子付きナノ微粒子を開発し、マイクロ流路等を用いた組織サンプルの迅速分離法を開発する。細胞分離に関しては、溶液交換技術、マイクロフィルター構造、細胞トラップ構造、細胞に対する外部力の評価技術などの確立を目指す。細胞内分子の解析に関しては、微小領域の正確な温度制御、温度管理、マイクロ混合技術、対象分子の分離・固定、などの要素技術の確立をめざし、これらの要素技術を組み合わせて、特定の1細胞からのDNAやmRNAの分離、遺伝子発現などの種々の生物情報を正確に取り出す方法を確立する。7年目以降はさらにこの方法に、磁性ナノ微粒子を用いた特定細胞のマニピュレーション、マイクロデバイスセンサーによる細胞機能の高感度検出なども開発

する。遺伝子発現解析を組み合わせて、1細胞レベルの情報を迅速に検出する高性能分析装置の開発を目指す。この方法が確立すれば、これまで集団でしか観察できなかった生物機能を1細胞で観察できるため、最終的に集団としての振る舞いを解明することができ、SN比の高いシグナルがEvidenceとして得られる。予防早期医療のための個の情報を正確に知り得ることができ、高度なEBMが展開できる。

また、1細胞操作技術と組み合わせることができる生体内物質分析用小型装置の実現をめざす。分析・診断医学による予防早期医療の創成を実現するためには、網羅的な解析による疾患関連マーカー物質の発見・特定と同時に、医療現場や家庭で当該マーカーを簡便かつ迅速に測定する手段を実現しておくことが欠かせない。そこで、電気化学的マイクロセンサーを開発し、応答再現性の向上、高感度化、試料交換等の測定プロセスの迅速化の実現を目指す。そこで、マイクロデバイス技術をセンサーシステム開発と複合化するための研究を行う。マイクロデバイス内への金電極の組み込み、電気化学的な反応の制御、センサー特性へのマイクロデバイスコンフィギュレーションの影響の評価・改良などを進め、3年後にセンサーのマイクロデバイス組込技術開発を完成させる。4年目以降、デバイス改良と計測システム開発を本格化させ、疾患関連マーカー検出の試行と適用研究を進める。疾患マーカー等の微細な変化を早期に検出する技術や予防法を評価する技術の開発をめざす。

また、このグループでは、機能性ペプチドの探索・設計研究を行う。ペプチドは生体内の機能性分子として注目されている。細胞に対する刺激因子、シグナル因子として多数のペプチドが知られており、最近では食品添加物や医薬品のリード化合物としても利用されており、ナノマテリアル材料としても期待されている。ペプチドは、たとえば6-merのペプチドでも6400万種類、抗原性に関与する8-merのペプチドでは208 = 256億種類が存在し、その膨大な多様性から、ファージディスプレイ法やコンビナトリアル合成など、100万種類以上のオーダーでの合成と探索が行われている。しかし、網羅性の保証がなく、ポジティブスクリーニングであるため、スクリーニングに計画性がなく、All or Noneの探索に終始している。広大なペプチドワールドから新規の機能性ペプチドを探索できる手法が確立できれば、新規医薬品開発や医療材料の開発を中心に、医療福祉を中心に社会に与えるインパクトは極めて大きい。ペプチドアレイは、ネガティブ（効果のないペプチド）とポジティブ（効果のあるペプチド）が識別できるため、効果に関係するペプチドの配列の特徴を計算科学的に推論することも可能である。そこで本サブグループでは、アレルギーや自己免疫疾患を対象に、これら免疫関連疾患の早期治療、予防医療を目指して、免疫系の応答を調節で

きる新規ペプチドの探索を目指し、マイクロデバイス作製技術を軸に、スライドガラス型高集密ペプチドアレイの作製と細胞特異的ペプチドの探索、さらに光学系検出システムとの融合による網羅的顕微検出システムの構築を目指す。得られるデータの情報処理による解析と機能性ペプチドの配列ルールの探索も視野にいれ、目的志向性のあるペプチドデザインツールの開発も行い、アレルギー関連早期治療用ペプチドの発見とデザインを目指す（3年後）。また、作成したペプチドアレイをタンパク質小型分析システムや細胞分離解析システムに組み込み、生体分子の高感度微量分析装置の開発を目指す（7年後）。

最終的に、10年後には、DSTグループ、ITグループと連携して、ヒトの微小な組織サンプルを安全迅速に取り出し、細胞を生きたまま分離し、マイクロデバイスで迅速に生体内分子の解析を行い、診断する統合システムの開発を目指す、その細胞認識素子あるいは分子認識素子としてペプチドアレイを活用するとともに、具体的な予防医療の治療手段としてのペプチドの活用も視野に入れる。

それぞれの研究開発グループは企業－医学系研究者－工学系研究者の3者が必ず加わる体制とし、緊密な連携を図る。拠点化研究者以外に、主に医学系研究科から協力研究員を多数任用し、専門家としての意見を聴取し研究開発の意思決定の参考にする。

本プロジェクトは先端融合研究境域であり、学問的な体系化がいまだなされていない。そこで、以上3つのグループに加え、医療従事者、研究者、技術者の教育と人材育成のプログラムを確立し、研究の推進を支えることができる人材の育成に努める。また、10年間の研究開発を支えるだけの確固とした体制作りのため、開発技術の受け皿である病院の受け入れ基盤を整備し、医療情報の効率的な利用と次世代医療システムの確立を目指した研究グループ（医療システム（MS）グループ）をつくり、検討する。

d. MSグループ

日本の医療技術は世界トップクラスであり、さらに医療保障制度は、個人負担を低くして全国民が享受できる裾野の広い優れた制度として各国から注目されている。しかし、今日、日本の医療は、国家予算の減少によりかつてない医療費削減と医療の効率化が要求されている。医療を取り巻く社会の目も厳しく、医療成績の向上や医療過誤、院内感染などの防止が求められている。近年、病院機能の評価、Evidence-based medicineによる臨床研究に基づいた治療の再評価、クリニカルパス、リスクマネージメントなどによる自助努力などによって医療の改善が行われている。しかし、医療保険の基準の切り下げ、混合診療の導入、自由診療の拡大、包括医療制度の導入など従来型の医療経営は悪化の一途であり、赤字病院は珍しくなく、病院の倒産や廃業をもたらしている。このままではわが国の医療保険制度の崩壊をもたらしかねない。このため、患者サービス

を決して低下させることなく、医療システムの徹底的な見直しを図り、IT 技術を取り入れた効率的な医療システムを目指すことが求められている。そこで、本グループでは、分析診断装置の開発グループとは別に、開発した技術の受け皿である病院、特に先進医療が導入できる大学付属病院を例に、クリニカルパスと包括医療、病院機能評価、医療の効率化、高齢者医療のあり方等を調査研究し、診療情報を有効に活用できるための情報共有化データベースを構築する。本データベースを医療施設が活用できる医療情報システム、つまりデータベースが仮想病院として機能するような医療モデル提案する。特にデータベース構築にあたっては施設横断的に共有化すべき患者情報、病院情報および医薬品・医療材料の情報など、医療従事者および患者が求める情報のデータベース化を実現する。(3年目の目標)。さらにデータベースシステムを拡大し、施設の状況に応じた医療システムモデルを実地で検証する(7年目の目標)。次の段階では、世界の医療制度についても調査し、実施した医療システムモデルの経験に基づいて、医療データベースの拡大と効率的な個人医療システム、予防医療システムのあり方を提言する(10年目の目標)。

4. 具体的な達成目標

(1) 3年目における具体的な目標

発症予防と疾患早期発見のための次世代先端医療を目指した医学・情報工学的研究を行う。具体的には、①個の予防医療・早期診断を目的とした高度遺伝子発現解析を行い、肺がん、乳がんなどの患者数の多い癌の予後に関連した遺伝子や高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病の発症に関連する遺伝子の探索と、安価なカスタムアレイの開発および情報処理アルゴリズムによる癌診断ツールも搭載した解析システムの市販を目指す。また、高度画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡治療の確立、すなわちリアルタイムでのバーチャル画像と実際の内視鏡画像との融合、コンピュータ上に格納された人体解剖学的構造情報(人体アトラス)とのマッチング、光学的に得られる3次元精密センシングデータとバーチャル内視鏡画像との融合による新しい内視鏡治療を開発する。さらに、マイクロデバイス工学の技術と精密表面加工を組み合わせ、1細胞解析に向けた細胞分離用ナノ微粒子の開発を行う。特任教授を含めた特任教員2名以上、特任研究員10名以上を雇用し、研究開発および人材育成にあたる。自己点検評価システムを運用し、企業—医学系研究者—工学系研究者からなるTRIセミナーや研究組織の運営体制を確立する。

(2) 7年目における具体的な目標

工学的シーズの具体化と臨床医学的検証を目指す。このため、環境因子との組み合わせ解析も可能な多因子疾患診断用遺伝子解析カスタムアレイの作成、静止画像へのマッピングを組み合わせた高度内視鏡組織採取術の確立、細胞ハンドリング用マイクロデバイス、タンパク質分析用マイクロデバイス、および新規機能性ペプチドの探索を目指した10K程度のスポットを持つスライドガラス型高集積ペプチドアレイの開発などを行い、10年後の予防医療用診断治療統合システムの確立に向けて基礎的な研究開発を行う。このため、引き続き、特任教員5名以上、特任研究員5名以上を雇用し、研究開発および人材育成にあたる。

(3) 実施期間終了後における具体的な目標

予防医療用診断治療統合システムの確立を目指す。具体的には、高機能マイクロデバイスを応用した1細胞レベルの多因子疾患診断チップを開発し、リスクファクターの解明と予防医療・早期医療を提案する。得られた成果の事業化を念頭に、さらに5名程度の研究員を雇用し、事業化を図る。

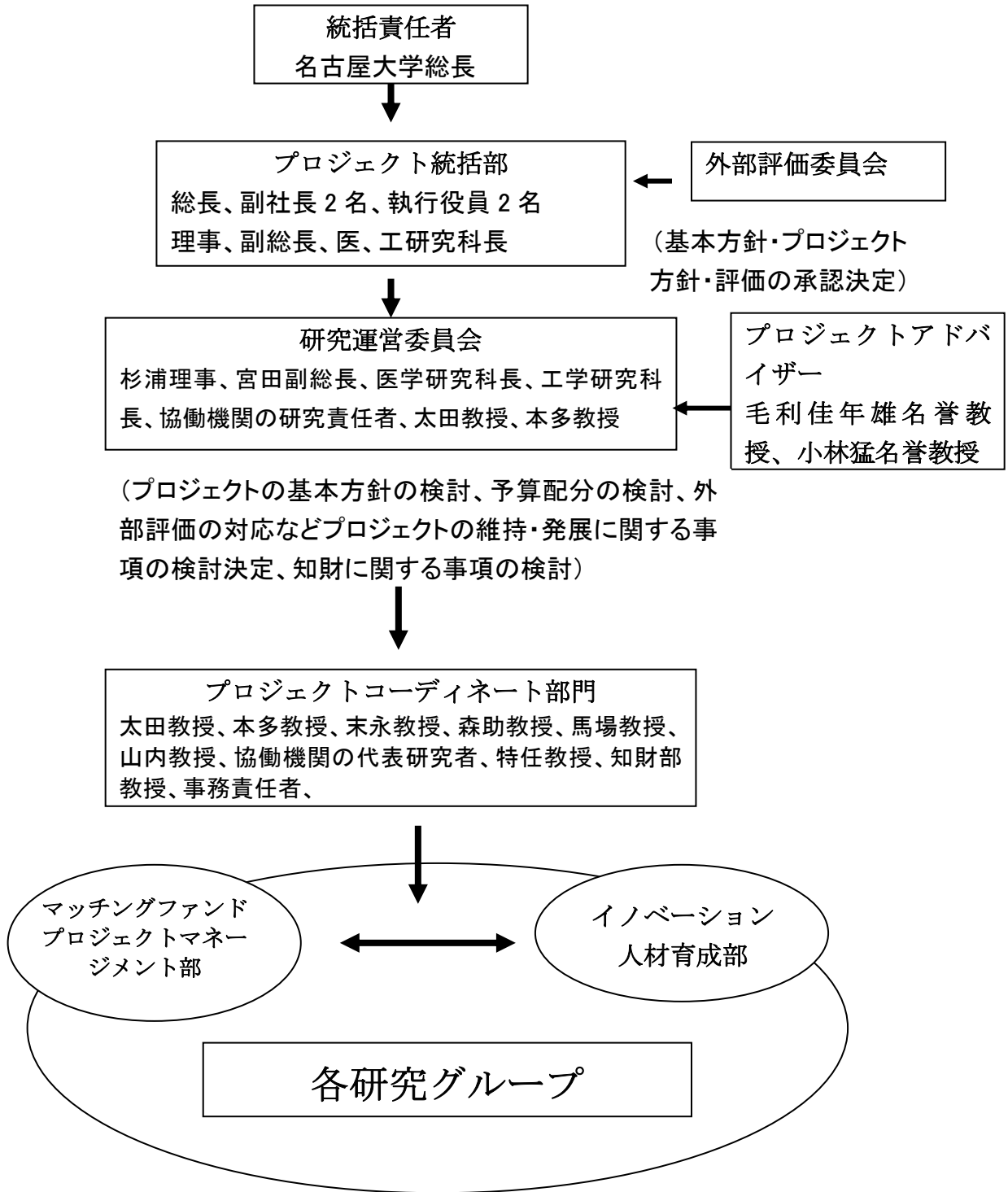
5. 実施期間終了後の取組

本拠点研究で得られた成果を実施する実施施設として、また育成された人材を活用した新たな医工連携研究の研究拠点として、自立した研究開発組織としての体制を整える。具体的には、名古屋大学大幸キャンパス20000m²の活用を計画する。医学部保健学科の教育研究施設で実際の診療業務も行える大幸医療センターを新たな拠点として整備し、研究シーズの実施および研究開発拠点とし、プロジェクトで得られる成果を資金源として、プロジェクトを公募し、医工連携の研究開発拠点として活動する。さらに、MSグループにより作成されたデータベースシステムは、患者データを扱うという観点から研究終了時点以降も拡大運用できる体制を検討する。

6. 期待される波及効果

企業—医学系研究者—工学系研究者の3者が対等な立場で研究開発議論をするTRIセミナーは、医工連携研究の実際のあがるユニークな組織として関連する研究組織のモデルとなる。人材育成も医学・工学の両方を足場とする特任助教授、特任研究員による少人数教育は魅力的であり、先端融合領域を支える人材育成のあり方として注目される。

7. 実施体制



氏名	所属部局・職名	当該構想における役割
◎平野 眞一	名古屋大学総長	総括
○末永 康仁	大学院情報科学研究科教授	内視鏡のインテリジェント化
森 健策	大学院情報科学研究科教授	内視鏡のインテリジェント化
○本多 裕之	大学院工学研究科教授	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
大河内 美奈	大学院工学研究科講師	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
佐藤 一雄	大学院工学研究科教授	MD 応用分析装置の開発
式田 光宏	エコトピア科学研究所教授	MD 応用分析装置の開発
○馬場 嘉信	大学院工学研究科教授	MD 応用分析装置の開発
渡慶次 学	大学院工学研究科助教授	MD 応用分析装置の開発
太田 美智男	大学院医学研究科教授	予防診断法、分析装置および、医療システムの確立
直江 知樹	大学院医学研究科教授	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
後藤 秀実	大学院医学研究科教授	次世代内視鏡術および MD 応用分析装置の開発
児玉 逸雄	環境医学研究所所長	予防診断方法の開発
大野 欽司	大学院医学研究科教授	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
小寺 泰弘	大学院医学研究科講師	次世代内視鏡治療術の確立
浦野 健	大学院医学系研究科助教授	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
長谷川 好規	医学部附属病院講師	次世代内視鏡治療術の確立
杉浦 伸一	医学部附属病院講師	情報共有化システム構築と医療モデルの起案
川部 勤	医学部保健学科助手	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
川村 久美子	医学部保健学科助手	MD 応用分析装置の開発
加地 範匡	大学院工学研究科助手	MD 応用分析装置の開発
浜口 道成	大学院医学研究科教授	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
高松 純樹	大学院医学研究科教授	情報共有化システム構築と医療モデルの起案
吉田 茂	医学部附属病院助教授	情報共有化システム構築と医療モデルの起案
川瀬 三雄	日本ガイシ(株)ライフサイエンス 担当部長	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
吉田 安子	日本ガイシ(株)商品開発センター GS プロジェクトマネージャー	MD 応用分析装置および予防診断方法の開発
鈴木 明	オリンパスメディカルシステムズ(株)部長	内視鏡のインテリジェント化
浅野 武夫	オリンパス(株)グループリーダー	内視鏡のインテリジェント化
藤田 省三	富士通(株)ヘルスケア事業本部	MD 応用分析装置の開発
伊地知 拓	伊藤忠商事(株)開発戦略室	情報共有化システム構築と医療モデルの起案
米田 光宏	伊藤忠商事(株)企画開発室	情報共有化システム構築と医療モデルの起案
渡辺 健一	伊藤忠商事(株)メディカルソリューション部部長	情報共有化システム構築と医療モデルの起案
小林 猛	中部大学応用生物学部教授	プロジェクトの外部評価
毛利 佳年雄	アイチ・マイクロ・インテリジェント(株)取締役	プロジェクトの外部評価

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 18 年度

・計画

IT グループ：

高度遺伝子発現解析システムの開発（1 年目）

- ・癌の予後や生活習慣病の発症に関連のある遺伝子の探索
- ・複合因子新規解析手法の開発
- ・生活習慣病のデータベースの構築

DST グループ：

高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発（1 年目）

- ・各種医用画像の認識理解技術の検討
- ・内視鏡画像分析手法の検討と実現
- ・実験用画像収集

MT グループ：

生体分子分析用マイクロデバイスの開発（1 年目）

・特定の細胞の標識化とマイクロ流路を使った細胞分離装置の開発

- ・マイクロデバイス技術とマイクロセンサーの複合化

分析診断用ペプチドアレイの開発（1 年目）

- ・微小ペプチドアレイ探索技術の開発

MS グループ：

診療情報を有効活用するための情報共有化システムと医療モデルの構築（1 年目）

・現在の医療システムの問題点抽出のための体制整備・問題点抽出

- ・組織横断的に共有すべき医療情報の調査
- ・医療の質と安全性向上のための情報システム／データベースの構築

・実績

IT グループ：

高度遺伝子発現解析システムの開発（1 年目）

- ・複合因子新規解析手法の開発

・癌の予後や生活習慣病の発症に関連のある遺伝子の探索
これまでに、遺伝子発現データのような膨大なデータ群から疾患の発症や診断に関係する遺伝子を抽出し、それらの組み合わせ解析ができる手法として、射影適応共鳴理論（PART）などの遺伝子抽出手法やブースト化ファジィ分類器手法（BFCS）などの遺伝子組み合わせ解析によるモデリング手法を開発してきた。しかし、遺伝子発現データでは数百～数千というような大規模なデータは取得困難であり、数十～百程度の限られた患者遺伝子発現データから、疾患関連遺伝子を抽出する改良法の開発が重要であった。本年度は、この点に注目し、さらにロバスト性高く重要な遺伝子を抽出するため、限られた学習データから学習器をいくつも作るバギングという手法を組み合わせる重要な遺伝子を抽出する Bag-PART の開発に成功した（この成果はその後論文投稿し掲載が決まった。Kawamura et al.,

Proposal of newly gene filtering method, Bag RART, for gene expression analysis with small samples, Journal of Bioscience and Bioengineering, 105(1) in press (2008)）。本手法を使って公知のデータベース (<http://genome-www5.stanford.edu>) から大腸癌および前立腺癌のデータをダウンロードして予後解析を試みたところ、PART 法で解析した場合と比較して、ブラインドデータ（モデリングに全く使用していないデータ）に対する正答率は最大で 5%上昇し、大腸癌で 74%、前立腺癌で 83%の正答率に達した。また、本手法によりそれぞれ 100 個の重要な遺伝子が選択できた。大腸癌では MYH, COL11A2, GTF3A, IL8, PPA1 などの遺伝子、前立腺癌では HPN, AKR1B1, DF, HSPD1 などの遺伝子が選択されており、これらは他の文献で重要性が指摘されていた遺伝子であることから、本手法の有用性が示唆できた。

また遺伝子多型の解析に関しては、疾患発症の原因が複数あることを想定して、リスクファクターを同一とする小規模リスクグループ分類法（Criterion for detecting personal group, CDPG）という新規手法を開発した。心筋梗塞のリスクファクター診断に応用したところ、3 個以上のリスクグループに属する場合患者の割合が有意に高くなり、心筋梗塞患者の推定精度も 75%に達した（Tomita et al., Classification method for predicting the development of myocardial infarction by using the interaction between genetic and environmental factors, IPSJ Transactions on Bioinformatics, 2, 691-709 (2006)）。またもっとも重要な遺伝子として、男性では APOCIII C-482T が、女性では MMP3 5A-1171/6A が選択された。また同様の手法で統合失調症の原因遺伝子の特定に関する研究も行い、1552 名（患者 845 名、健常者 707 名）の Apolipoprotein L の遺伝子上の SNP を解析したところ SNP IV-1、SNP V-2 で発症しにくい SNP の組み合わせがあることが始めて明らかになった（この成果はその後論文投稿し掲載が決まった。Tomita et al., Association study between apolipoprotein L and schizophrenia by using exhaustive and rule-based analysis method for the identification of multilocus interactions, Journal of Bioscience and Bioengineering, 103(4), 303-310 (2007)）。これ以外にもリスクファクターを探索するために必要なサンプル数を規定する解析法も開発し（この成果もその後論文投稿し掲載が決まった。Tomita et al., Investigation of the relationship between sample size and risk factors for complex diseases based a simulation study, Chemical-Bioinformatics Journal, 7(1), 1-11 (2007)）、SNP の解析ツールをそろえることができた。

生活習慣病のデータベースの構築

研究の推進に付き名古屋大学倫理委員会の承認を受け、日

本ガイシ社員 3600 名から同意を得た。DNA 抽出および生化学検査用に血液サンプルを採取し、生化学データとしてレジスチン濃度の測定を行った。血液サンプルからの DNA 抽出に成功し、主要 5SNP のタイピングも終了した。また当該社員のカルテ情報を匿名化し、予定通りデータベースの構築を終えた。メタボリックシンドロームの発症に関係する SNP200 種類の選択も終了した。

DST グループ：

高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発（1 年目）

各種医用画像の認識理解技術の検討

低侵襲内視鏡システムの開発において、画像中に含まれる各種情報（臓器、疾病等）を自動認識することは、カーナビにおける「地図」情報の作成に相当する重要な技術である。本年度は、肺の構造認識、腹部の複数臓器認識、大腸構造解析について検討した。

肺の構造認識では、肺を肺葉と呼ばれる 5 つの部位ごとに認識する手法を確立した。また、肺葉情報を基に気管支樹を肺葉単位に分類することも試みた。この成果は学術論文（中田 有一他、`3 次元胸部 CT 像から抽出された肺野領域の葉分割手法とその気管支葉分類手法への適用、' MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY (日本医用画像工学会 JAMIT), Vol. 25, No. 2, pp. 111-120 (2007)) に掲載されている。

これにより、病変等の位置を計算機が部位名で認識可能となった。医師は病変位置を座標で表現することは無く、大抵は部位名で覚えるため、気管支内視鏡検査支援システムのユーザインタフェースの向上にも寄与する成果と考える。

腹部の複数臓器の認識では、血管造影剤を注入して異なる時刻で 4 回撮影した画像組から、肝臓や脾臓、腎臓、大動脈、大静脈といった主要臓器を同時に認識する手法を開発した。まず、4 つの時相の画像の位置合わせを行い、濃度値のジョイントヒストグラムを作成する。臓器ごとに造影タイミングが異なるため、このヒストグラム上には各臓器に対応するクラスタが形成される。提案手法ではこのクラスタを EM アルゴリズムを利用して推定することで複数臓器の同時認識を実現している。腹部 CT 像 7 組に対する実験の結果、肝臓、脾臓、腎臓、大動脈は再現率 99%、適合率 98% と高い認識性能を得た。しかし、脾臓と大静脈に対しては、2 例において 10% 以下と極端に低くなるがあった。

大腸の画像処理に関しては、大腸内視鏡ナビゲーションに必要な大腸構造解析手法の検討を行った。ここでは、CT 像からの大腸ポリープ検出、大腸ひだ検出、大腸結腸ひもの検出手法の開発を進めた。大腸ポリープ検出については、大腸壁の濃淡局所構造の分類によるポリープ検出手法を開発した。濃淡構造の分類には、ヘッセ行列の固有値解析を利用し、凸状の領域をポリープとして検出した。腹部

CT 像 23 例に対する実験の結果、約 90% の検出率を達成した。大腸ひだ検出については約 76% であったものの、結腸ひもでは約 55% の検出率にとどまっている。これらのは、大腸内部に残っている便、消化液によるものであり、今後の更なる検討が必要である。

内視鏡画像分析手法の検討と実現

これまでの研究によって、当初、約 20 秒/画像かかっていた内視鏡の動き追跡処理が約 1 秒/画像で実行されるまでに至った。しかしながら追跡可能時間は最大で 30 秒程度であった。内視鏡動き追跡は、実内視鏡像と最も類似する仮想内視鏡像を生成するカメラ位置と姿勢を探索することで行われるが、これまではカルマン予測で得られた候補点一つから勾配法を用いて最も類似する場所を探索していたため、局所解へ陥りやすく追跡精度は高くなかった。そこでカルマン予測で得られた候補点の周囲 8 点を新たに探索の開始点とすることで局所解へ陥ることを防ぐ方法を考案した。実験の結果、1 分以上の追跡が可能となり、患者の咳などで画像が大きく変形するような場合や泡が発生する場合を除いて良好に追跡できた。探索候補点からの類似画像探索は並列実行可能であり、計算コストを増加させること無く高精度に追跡が可能となった。また、これらの処理は、特に仮想内視鏡画像の生成において複数の CPU を利用している。

また、超小型磁気式位置センサを用いて気管支内視鏡を追跡することで気管支内視鏡画像を分析可能な手法を開発した。ここでは、CT 像から抽出された気管支芯線と超小型磁気式位置センサを対応付けることで超小型磁気式位置センサの出力を補正しながら、気管支内視鏡先端位置を追跡する手法を実現した。この手法とその関連手法は以下の論文に発表した。

K. Mori, K. Ishitani, D. Daisuke, T. Kitasaka, Y. Suenaga, H. Takabatake, M. Mori, H. Natori, ``Compensation of Electromagnetic tracking system using an optical tracker and its application to bronchoscopy navigation system,' Proc. of SPIE, Vol. 6509 (2007/02)

K. Ishitani, D. Daisuke, T. Kitasaka, K. Mori, Y. Suenaga, H. Takabatake, M. Mori, H. Natori, ``Easy and stable bronchoscope camera calibration technique for bronchoscope navigation system,' Proc. of SPIE Vol. 6509, pp. 11-1~11-12 (2007/02)

D. Deguchi, K. Ishitani, T. Kitasaka, K. Mori, Y. Suenaga, H. Takabatake, M. Mori, H. Natori, ``A method for bronchoscope tracking using position sensor without fiducial markers,' Proc. of SPIE Vol. 6511, pp. 0N-1~0N-12 (2007/02)

実験用画像収集

気管支内視鏡ナビゲーション装置開発に必要な実験用画像収集を進めた。本学医学系研究科の倫理委員会の承認を得、気管支内視鏡像とCT像のデータ収集作業を進めた。

MT グループ：

生体分子分析用マイクロデバイスの開発（1年目）

特定の細胞の標識化とマイクロ流路を使った細胞分離装置の開発

3次元超微細加工技術を用いてマイクロデバイス上にマイクロ流路を作製し、新規溶液交換・操作技術、細胞トラップ構造・マイクロフィルター構造を確立した。さらに、マイクロ流路とレーザー細胞トラップ技術を融合させることにより細胞の大きさにより特定細胞を分離する技術を構築した。また、細胞の分裂増殖能力を識別できるラベリ化法を構築し、開発したマイクロデバイスにより増殖能力を有する細胞の分離技術を確立した。これらの研究により計画通り研究を進め、目標を達成した。

・マイクロデバイス技術とマイクロセンサーの複合化

生体高分子検出センサー確立のため、小型計測器の原型機ならびに電気化学的なシグナルトランスデューサの動作制御が可能なマイクロ流体部を開発し、DNA アプタマーを用いて本原型機が有効に機能することを検証した。これを受けて原型機の改良設計による機能統合を進め、評価用計測器の試作をほぼ完了した。これと並行して、生体高分子認識アプタマー開発に向け必要な原料合成を進めた。さらに、検出センサーの応答再現性の向上と高感度化と測定プロセス迅速化を目指して、マイクロデバイス上に有効なマイクロフルイディクスを実現するためのナノ構造構築技術を開発した。これらの技術により短時間で有効に生体分子を分離・検出するためのマイクロデバイスを開発した。これらの研究により計画通り研究を進め、目標を達成した。

分析診断用ペプチドアレイの開発（1年目）

・微小ペプチドアレイ探索技術の開発

ミルクアレルギーに絞って研究を進めた。候補ペプチド600種類を合成し、活性化ガラス基板を比較検討した後、針状ノズルスポットティング法およびピエゾ素子微小液滴固定化法の2方法でペプチドアレイを作製に着手した。スポットティング法で、患者血清でペプチドや抗原タンパク質への結合およびバックグラウンドを抑える方法について検討した。また液滴固定化法ではスポットティングするためのペプチド溶液の開発を行った。また患者血清に関しては、小児科の協力が得られることが決まった。

MS グループ：

診療情報を有効活用するための情報共有化システムと医療モデルの構築（1年目）

・現在の医療システムの問題点抽出のための体制整備・問題点抽出

・組織横断的に共有すべき医療情報の調査

・医療の質と安全性向上のための情報システム/データベース

の構築

現在の医療システムの問題点抽出のための体制整備・問題点抽出

診療情報を有効活用するための情報共有化システムと医療モデルの構築を行うために、現在の医療システムの問題点の抽出を終了した。その結果、既存の医療データベースでは、病院情報の正確性に関する不備が多いことが判明した。さらに、社会保険庁関係のデータを調査したところ、一ヶ月で100件以上の施設情報の変更があることが判明した。

組織横断的に共有すべき医療情報の調査

我々は、組織横断的に共有すべき医療情報を調査した結果、インプラント医療に関する患者情報の不備を明確にした。具体的には、ペースメーカーや、心臓のバルブでは同一患者に移植されていても登録情報の保存先が異なるために、検査や再手術に必要な情報へのアクセスに時間が必要であることが判明した。

医療の質と安全性向上のための情報システム/データベースの構築

ペースメーカーを対象とした、患者情報共有化データベースの基本登録システムを構築した。本システムは、患者に移植されたペースメーカーの機種と医療機器からの干渉について医療機関に限定されずに検索できるデータベースを構築した。

また、クリニカルパスや臨床ガイドラインのデータベース化を行い、愛知県下の病院との医療情報の共通管理のための基本システムを構築した。

さらに、Geographic information system (GIS) を利用し、愛知県下の病院および診療所情報の GIS データベースシステムを構築した。その結果、愛知県下の医療機関が、診療機能によって地図上に配備する仕組みを完成させた。

b. 平成 19 年度

・計画

IT グループ：

高度遺伝子発現解析システムの開発（2年目）

・開発ツールのパッケージング化

・生活習慣病のデータベースの拡充とリスクファクターの発見

・カスタムアレイの開発

DST グループ：

高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発（2年目）

・各種医用画像の認識理解技術の検討

・臓器静態・動態モデリング手法の検討

・人体アトラス構築に関する検討

静止画像へのマッピングを組み合わせた内視鏡組織採取術の確立（1年目）

・新しい内視鏡と医用画像融合手法に関する検討

・人体アトラス構築に関する検討

MT グループ：

生体分子分析用マイクロデバイスの開発（2年目）

・溶液交換技術、マイクロフィルター構造など細胞分離装置の開発

・マイクロセンサーの応答再現性の向上および高感度化・迅速化

分析診断用ペプチドアレイの開発（2年目）

・免疫疾患に関係するペプチドの探索

MS グループ：

診療情報を有効活用するための情報共有化システムと医療モデルの構築（2年目）

・現在の医療システムの問題点抽出

・情報保護を念頭に置いた医療情報データベースの活用システムの構築

・医療の質と安全向上のための情報システム／データベースの拡充

・医療情報データベースの運営についての検討

c. 平成 20 年度

・計画

IT グループ：

高度遺伝子発現解析システムの開発（3年目）

・手術サンプルを用いた腫瘍診断アレイの活用

・対話型インターフェイスの構築

・生活習慣病に関するボランティアへの介入治療

DST グループ：

高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発（3年目）

・各種医用画像の認識理解技術の検討

・臓器静態・動態モデリング手法の検討

・人体アトラスと内視鏡画像とのマッピング手法の検討

・内視鏡術と高度医用画像処理技術との融合に関する検討
静止画像へのマッピングを組み合わせた内視鏡組織採取術の確立（2年目）

・人体アトラス実現

・人体アトラスと内視鏡画像とのマッピング手法の検討

MT グループ：

生体分子分析用マイクロデバイスの開発（3年目）

・特定の1細胞からのDNAやmRNAの分離方法の開発

・マイクロセンサーのマイクロデバイス組込技術開発の完成
分析診断用ペプチドアレイの開発（3年目）

・アレルギー関連診断用ペプチドの発見

MS グループ：

診療情報を有効活用するための情報共有化システムと医療モデルの構築（3年目）

・構築した情報システム／データベースの適用方法・検証体制の研究

・医療の質と安全性向上のための情報システム／データベースの拡充

・医療情報の配信と共有化システムの検討

d. 平成 21～24 年度

・計画

DST グループ：

高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発

・各種医用画像の認識理解技術の検討

・内視鏡画像と人体アトラスとのリアルタイムマッピング手法の実現

・内視鏡術と高度医用画像処理技術との融合システムの開発

DST グループ&MT グループ：

内視鏡術とマイクロデバイス生体分子診断技術の融合

・細胞ピンポイント誘導型内視鏡ナビゲーション技術の開発

IT グループ&MT グループ：

情報処理システムを組み込んだ生体分子の高感度微量分析装置の開発

情報処理ツールを組み込んだタンパク質小型分析システムや細胞分離解析システムの開発

バイオフィオマティクス技術を使ったペプチド機能解析装置の開発

ペプチドアレイ解析装置とタンパク質小型分析システムや細胞分離解析システムとの融合

MS グループ：

新しい情報システムを使った医療モデルの検証（4～7年目）

構築した情報システム／データベースの市中病院実地検証とシステムの修正

医療の質と安全向上のための情報システム／データベースの拡充

e. 平成 25～27 年度

・計画

IT グループ&DST グループ&MT グループ

バイオフィオマティクスと細胞分離診断技術の融合

実際にヒトの微小な組織サンプルを安全迅速に内視鏡採取し、細胞を生きたまま分離するシステムの開発と実用化
生体内分子の解析・診断統合システムの開発と実用化

IT グループ&DST グループ&MT グループ&MS グループ：

個の高度な診断治療を目指した次世代治療システムの構築

細胞分離診断情報のデータベース化と共有化システムへの統合

統合予防医療システムの広域化

統合予防医療システムとビジネスモデルの海外展開

9. 年次計画

項目	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
●拠点化構想	← 高度遺伝子発現解析システムの開発 →				
	← 高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発 →				
	← 静止画像へのマッピングを組み合わせた内視鏡組織採取術の確立 →				
	← 生体分子分析用マイクロデバイスの開発 →				
	← 分析診断用ペプチドアレイの開発 →				
	← 診療情報を有効活用するための情報共有化システムと医療モデルの構築 →				
●調整費充当計画					
総計	448百万円				
うち調整費分	248百万円				

項目	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度
●拠点化構想	← 高度医用画像処理技術を援用した低侵襲内視鏡システムの開発 →				
	← 内視鏡術とマイクロデバイス生体分子診断技術の融合 →				
	← 情報処理システムを組み込んだ生体分子の高感度微量分析装置の開発 →				
	← 新しい情報システムを使った医療モデルの検証 →				
			バイオインフォマティクスと細胞分離診断技術の融合		
			← 個の高度な診断治療を目指した次世代治療システムの構築 →		

10. 諮問委員会

委員	所属	備考
(研究実施者) ○ 平野 眞一 杉浦 康夫 宮田 隆司 濱口 道成 澤木 宣彦 太田 美智男 末永 康仁 本多 裕之 馬場 嘉信 山内 一信	名古屋大学 総長 名古屋大学 理事 名古屋大学 副総長 名古屋大学 大学院医学系研究科 研究科長 名古屋大学 大学院工学研究科 研究科長 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授 名古屋大学 大学院情報科学研究科 教授 名古屋大学 大学院工学研究科 教授 名古屋大学 大学院工学研究科 教授 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授	代表者 研究運営委員会議長 研究運営委員会委員 研究運営委員会委員 研究運営委員会委員 研究運営委員会委員 グループリーダー グループリーダー グループリーダー グループリーダー
(外部有識者) 小笠原 直毅 小畑 秀文 加藤 延夫 郷 道子 山本 尚	奈良先端科学技術大学院大学 教授 東京農工大学 学長 愛知医科大学 理事長、元名古屋大学総長 お茶の水女子大学 学長 シカゴ大学 教授	