

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）平成22年度フォローアップに係るヒアリング
（未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発）

1. 日時 平成23年9月30日（金）10:00～10:32

2. 場所 中央合同庁舎4号館10階 共用1015会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

本庶 佑 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究
開発支援プログラム担当）

4. 説明者

永井 良三 東京大学大学院医学系研究科教授（中心研究者）

橋本 誠一 東京大学大学院医学系研究科特任講師（研究支援統括者）

久田 俊明 東京大学大学院新領域創成科学研究科教授

5. 議事

【川本参事官】

それでは、これより研究課題「未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発」の平成22年度フォローアップに係るヒアリングを始めさせていただきますと思います。

総合科学技術会議側の本日の出席者は、お手元の座席表のとおりであります。青木議員が急遽来られなくなったというご連絡がありましたので、ご了解いただきたいと思います。

このヒアリングは非公開で行います。

また、関係者がフォローアップを通じて知り得た情報については、フォローアップの目的のみに使用させていただきます。ただし、後日、今後の研究発表あるいは知的財産権等に支障が生じないということを確認させていただいた上で、議事については概要を公開させていただきますと思います。

時間の配分につきましては、あらかじめご連絡しておりますが、研究課題側からのご説明を10分、その後質疑応答20分、合計30分ということで、時間厳守ということでよろしく申し上げます。

説明にあたりましては、終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間がきましたら、質疑応答を優先するというので、説明が途中であっても、そこで一たん中断をお願いしたいと思います。質疑応答につきましては、終了3分前に予鈴を鳴らさせていただきます。

それでは、説明のほうをよろしく願いいたします。

【説明者】

中心研究者の永井です。

私たちは、がんと心臓病を標的としています。基本的な考え方は、医療の受領者である社会から課題を選び、研究室で病態の解明と開発を行う。次に実験的実装から社会的実装に展開し、最終的には社会の中で検証する。この循環を形成するように、病態形成のメカニズムを明らかにするとともに、新しい診断・治療法を開発し、臨床研究を推進するITシステムを開発するというのが基本的な考え方です。

4つのチームをつくりました。病態解明と診断・治療法開発は、分子生物学によるウエット系と数理科学によるドライ系のチームが置かれています。ウエット系は永井が中心ですが、遺伝子改変ヘルペスウイルスによるがんの治療法の開発は藤堂教授が担当します。ドライ系は心臓シミュレーターを久田教授、杉浦教授が進めています。さらに、患者集団で診断・治療法を検証し、同時にアンメットニーズを明らかにする医療情報システムの開発を大江教授が進めております。

これが研究の進め方の基本的な概念図です。研究室から患者へ、そして集団へと展開します。研究室から患者へは2つのルート、すなわちドライ系とウエット系があります。ドライ系は久田教授、杉浦教授による心臓シミュレーター、ウエット系のメカニズム研究は永井、藤堂教授、小川准教授、濡木教授が参加しています。集団からの診療情報データベース構築は、大江教授と橋本教授の担当です。

12月6日には評価・推進会議を開いて外部の先生方のご意見を伺う予定です。

研究支援体制のスライドです。東京大学及び大学病院、新領域創成科学研究科から手厚い支援をいただいております。

知財につきましても、産学連携本部、(株)東京大学TLOと協調して進めております。研究成果の発信については、随時、ホームページで公開しております。

主な成果について説明いたします。ウエット系のメカニズム研究では、慢性炎症をキーワードとして進めています。最近、The Journal of Clinical Investigationに掲載され、朝日新聞で報道された研究を紹介します。腎臓の集合管上皮細胞でKLF5という転写因子が慢性炎症を制御していることがわかりました。KLF5はS100というサイトカインを分泌して、これが慢性炎症を引き起こす、あるいは臓器の線維化を促します。さらに、腎臓のKLF5は、心臓の線維化や血管の炎症にも関係していることが明らかになりました。なぜ腎臓病患者では心臓病を合併しやすいのか、そのメカニズムの一端が明らかになったと考えています。

次に、基礎研究で同定したあるサイトカインの臨床的意義をデータベースで検証しました。冠動脈狭窄のある人とない人の間で、血清中のこのサイトカインのレベルに差が認められます。このように臨床情報データベースは、基礎研究の成果を臨床の現場で評価するうえで有用なシステムとなります。

また、慢性炎症はランゲルハンス島の β 細胞でもみられます。血中の遊離脂肪酸の主要成分であるパルミチン酸は β 細胞を刺激してMCP-1などのサイトカインを分泌します。これがマクロファージを活性化して炎症を惹起し、インスリン分泌低下の原因となることも明らかにしています。

次に濡木教授の共同研究成果です。オートタキシンという酵素があります。リゾホスファチジルコリン(LPC)と複合体をつくって、炎症や細胞増殖を促すリゾホスファチジン酸(LPA)を生成しますが、濡木教授はその立体構造を決定いたしました。東京大学薬学系研究科の長野教授のケミカルライブラリーの中に、2つの化合物がこのポケットの活性化部位の阻害剤になるということを見出し、現在、製薬企業と共同開発を始めました。

バイオマーカーについては質量分析計を用いた開発研究が進んでいます。心臓から血液に分泌されるペプチドを免疫沈降後にペプチドの長さを質量分析法により解析しています。このペプチドの断片化は、一種の酸化ストレスをあらわしていると考えており、それが動脈硬化症の有無によって異なるのではないかと想定しました。測定系を確立し、臨床データベースを分析すると両群で差が見られ、新しい診断法として開発を進めています。

ドライ系の数理科学的なアプローチにより個別化医療を推進するには、システム生物学の考え方が必要です。

これは久田教授、杉浦教授が開発した心臓シミュレーターです。CT、心エコーあるいは心

電図などを基にして、これらをすべて統合するものです。これによって心電図の電位分布や心臓の動きがどのようになっているか理解することができます。

例えば、これは心筋梗塞の患者でありますけれども、白く抜けている部分が電位の脱落している部分です。これが体表面電位などの心臓の様々な生理検査をいかに説明できるかを検討しています。

既に個別医療への検討を開始しています。ある患者の心臓の変化を2008年から11年までの間フォローしています。例えば2008年ですと、この左の上にあるような電位分布、すなわち体表面電位を示し、それが心電図によくマッチしています。2009年にこの患者の心臓シミュレーターを用いて心臓同期療法を行うと、うまく説明できるような波形が得られました。

ところが、2011年の7月になると、波形がずれてきました。これは、恐らく2008年に比べて梗塞が少し広がったのだらうと考え、改めてシミュレーターを作り直しました。それを基にバーチャルなエコー検査を行いますと、実際の心エコーによくマッチし、心臓の状態が変化していたということが裏付けられました。

そういうことで心臓のシミュレーターを使って今、患者の診断や予後の推測ができるようになってきました。

次に、がんに対するウイルス療法を説明します。すでに脳腫瘍の臨床研究が進んでいます。いずれも今回の研究費以前に開発した第三世代のウイルスです。FIRSTではさらに抗がん免疫能力を強化したインターロイキン12を発現するヘルペスウイルスを作成し、新しいがんの治療法として応用します。

既にマウスとヒト用の株の作成が終わっています。他のがんについても、新しいタイプのウイルスを静脈注射で使用できます。局所に注入しなくても静脈注射で使えます。既にウイルスゲノムのシークエンスの確認を完了して、現在、安全性の確認等を行っています。

最後に、患者集団から医療情報を集積し、データベースを構築するプロジェクトです。そのためにはいろいろなIT基盤技術やミドルウェアが必要で、これらの製作を進めています。いくつかのソフトは最終的にクラウド化し、多くの病院で患者の情報を整理しつつ統合したデータベースにする予定で、こちらも作業が進んでおります。

そのためには、いろいろな用語の整理、体系化、自然言語処理、標準化したデータコード化、患者の同意情報、電子カルテのデータ管理、これらを進めていって、最終的にネットワークの中で大量の医療情報を集積しデータベース化する予定です。

以上です。

【川本参事官】

どうもありがとうございました。

それでは、質疑応答に移りたいと思います。ここからの進行につきましては、本席先生、よろしく願いいたします。

【本席議員】

それでは、先生のテーマの特色は非常に広いと言いますか、心臓からがん、ITまでと広く、それぞれにおいて第一線の研究であることは我々も理解できます。ただ、全体として、これからあと数年で、最終的に我々が期待しているのは世界でナンバーワンであるという成果が出ることで、そういうことを国民としても期待しているし、当然そういう方向で先生もやっていたと思っています。そこで、このままこれだけの幅広いことをやっていくと、中にはそこまできかないサブテーマもありはしないか、という懸念を少し持っているんです。

その辺、もう一遍、中間段階で少し精査していただいて、世界ナンバーワンの成果として、5年間では、例えば薬が出ることまで求めているわけではありませんが、そういうシーズが出るとか、これこそナンバーワンであるというものを整理していただけると、より良いのではないかなというのが第一点です。

第二点は少しスペシフィックな質問ですけれども、インターロイキン12のがんの治療について、時間の関係で詳しくお聞きできなかったのですが、この特異性ですね。ウイルスが感染する細胞の特異性、それから、遺伝子挿入というか、インテグレーションして、ミュータジェネシスの危険性がないとか、その辺のことを少し補足していただけないでしょうか。

【説明者】

まず、後半のご質問ですけれども、今、第三世代のウイルスで行っております。これを脳の局所に注入しまして、正常部位に広がったり変異を生じている様子はございません。非常に腫瘍特異的にウイルスが増殖して壊死に陥らせているようです。毒性については問題ないのではないかと思います。これからは、いかに効率的に腫瘍細胞への感染を広げるかが課題です。離散した病変にも導入できるかが課題ですので、今後IL12発現型ウイルスを使うのがよいだろうと考えております。

第一の点について、全体の構想は非常に大きなテーマですけれども、それぞれの研究者はか

なりフォーカスしたテーマに絞り込んでいます。心臓シミュレーター、医療情報、それから、ウェット系の研究もそれぞれの研究者はフォーカスを絞りつつ進めておりますので、2年間でそれぞれのゴールは達成できるのではないかと考えております。

手を広げすぎないように気をつけて進めたいと思います。

【相澤議員】

サブテーマの3つがうまく連携するイメージということは分かりますが、サブテーマの中で医療情報ということで、明確なところは心臓のシミュレーターのところではないかと思うんです。先ほどのドライと言われていたところだと思います。心臓のシミュレーターはどちらかという、物理的計測の指標を画像を含めて展開されている。このプロジェクト全体に、医療情報という立場から考えたときに、ウェット系のバイオマーカーと医療情報を統合的に、しかも臓器レベルで展開していくということが基本におありだったのではないかという理解もしていましたが。

【説明者】

実際にそのように使っております。

医療情報からデータを集めてきて、患者コホートをつくり、新しいバイオマーカーの意味を、他の検査値、処方内容、患者のいろいろな病態を示す情報などと対比します。それらの情報と保管した血清を用いて、ウェット系の研究に使っております。

【相澤議員】

私が今申し上げたのは、臓器レベルにおける全体のシミュレーションが、心臓であると臓器のレベルでのシミュレーションができますが、コホートといった医療情報の展開ではなく、それぞれの臓器として、あるいは、臓器連関といった面での医療情報の全体システムのシミュレーション、そうしたところの展開はどうかをお伺いしたかったわけです。

【説明者】

例えば腎臓が悪いと心臓に異常がでます。どういう患者が問題なのか、課題の抽出と検証にこの医療情報が必要です。いわゆるメカニスティックなところまでにはすぐに入り込めませんが、新たな仮説が生まれたときに、それを検証する患者集団が必要です。心臓シミュレ

ーターを基にして、医療情報のデータベースの中から患者やデータを選んでバーチャルな疫学研究を行う、あるいは、ある患者についてはシミュレーター上で負荷テストを行ってみて、その患者がどうなったかを医療情報から検証するなどの使い方があります。結局最後は疫学に戻らなければ、数理科学的なアプローチも検証できないわけです。

【相澤議員】

それは分かりますが、心臓の場合は、心臓という臓器のシミュレーションができるので、非常に分かりやすいんですね。そのシミュレーションを、精度を高めるために疫学的なデータがバックアップとなってシミュレーションできる、という理解ですが。

【説明者】

そして、検証もそちらですと。

【相澤議員】

そうですね。

ですから、これは明確にそういうことが見えますが、今まで臨床検査で使われているウェット系の情報が、臓器におけるシミュレーションというレベルに展開できるという視野は、この研究での位置づけがあるのかなのかということをお伺いしたいと思います。

【説明者】

血管系でそれを考えております。つまり、コレステロールが高い人でも動脈硬化になる人とならない人がいるわけです。それを冠動脈のシミュレーションを行いまして、どのような形態や流体力学を示す患者が、同じコレステロールでも動脈硬化になりやすいかどうかを明らかにする。このような研究をこのプロジェクトで進めております。

既にシミュレーターには代謝系の要素が含まれておりまして、生化学反応の結果として力学現象があらわれるというところがすべてつながっております。これまでの基礎検討から、心臓に負荷が加わったときに生ずる新しい代謝系の変化もわかってきましたので、これもシミュレーターに組み込む予定です。

【相澤議員】

そうですか。そういう臓器レベルと病態との関連がシミュレートできていくと、これは本当に新しい方法であろうと私は理解し、期待しているところです。

【説明者】

血管はひとつのモデルになると思います。今までただ狭いかどうか、平面的に解析してしましたけれども、流体の力学、それから立体的な構造の中で、ストレスがかかる部位とかからない部位があるはずで、このような解析は今まで全く行われていません。そこにもう一つの軸足を置いています。

もう一つは、例えばこういう血管モデルで、虚血が起こったときにどういうふうに心臓の動きが変わっていくか、心臓の機能がどういうふうに変わるかというところまで計算できるようになっておりますので、こうしたアプローチも今後一人ひとりの患者さんについて使えるのではないかと思います。つまり、冠動脈を随時に狭窄させることができますので、それをうまくシミュレートして負荷テストを行ってみることも可能です。

【奥村議員】

研究支援担当機関の方に、特許のことをお伺いします。

どこで抜けたのか分かりませんが、特許に関する記述のページがないんです。実際は2件あるのであれば、後で修正して事務局へ提出をお願いします。

ちょっと気になるのは、記述の中に、発明があった場合に審査をするような対応のように書かれていますが、特許というものはある意味ではつくるものですよね。もちろん新しい知見がないとだめですけども。したがって、研究支援担当機関としては、研究者からの特許申請を待って、それに対応するだけでは不十分です。世界でも競争しているでしょうし、研究者サイドに特許出願を促すような活動もしていくことが求められます。

特許というのは、研究者にとってみると大変うっとうしい作業で、単に出願をするだけでも、実施例というものをつくらないといけないので、研究の本来目的からするとある意味で脇道の労力が要ります。したがって、研究者はあまりやりたくない仕事なはずで。

したがって、特許の作成に関しては、明確なポリシーを持っていただかないと、発明が出てきたら特許にする、というような考え方では特許は取りにくいと思われま。発明の申請があれば対応します、といったことが書かれていますが、お考えがあればご説明いただきたいと思

【説明者】

特許出願は2件あります。研究体制として各サブテーマに協力機関、企業が入っておりますので、サブテーマリーダーと企業との間で特許出願について検討しておりますが、研究が特許出願の段階に至っていないので、既に知財化した研究シーズを、実際に企業との共同研究に結びつける活動に注力しております。

【奥村議員】

大学発のシーズがあつて、企業とそういう活動をしているなら、特許で保護しないと、企業は勝手に使ってしまうかもしれない。特許の管理体制が見えにくいと思います。

【説明者】

昨年で終了しましたJSTのプロジェクトで、この心臓シミュレーターは昨年だけで5件出しております。今年も数件出る予定でございまして、富士通株式会社と東京大学の共同で国際特許まで申請しております。

【奥村議員】

そういう実績はありますが、特許を自然発生的に待つという考え方を続けるのか、もう少し積極的に研究支援担当機関として介入して取り組むのかというところは、ポイントになります。やはり、特許というのはつくるものです。

【説明者】

今度メンバーを1人増やしまして2人体制で、1人が事務的なことを、1人は渉外活動なり知財活動ということで、10月から1人メンバーが増えます。

【奥村議員】

来年は中間フォローアップになりますので、そのときにはぜひポジティブな状況をご報告いただけるように、期待したいと思います。

【説明者】

支援室としてちょっとマンパワーが足りなかったもので、手が届いていない部分がありました。来月からは、研究者サイドに特許出願を促すよう努めたいと思います。

【本席議員】

例えば、私が最初に申し上げたことで、先生の報告書の中でステントの記述があります。ステントは既に各国からいろいろとたくさん出ていますが、ここでは1行しか書いてないので、本当に新規性、特許性があるような展望があるのか、どうでしょうか。

【説明者】

確かに薬剤が先行しておりましたので、これはこれで今進めておりますけれども、もう一つは、新規金属のベアメタルステントというのがございます。これは全く新しいものです。それを物質・材料研究機構と一緒に開発しまして、知財を得る方向で今検討しています。これはかなり大きなインパクトになると考えています。

【本席議員】

そうですね。では、むしろそっちのほうですね。徐放性とか何とか、それはたくさん出ているので。

【説明者】

そうですね。次第にそちらが追いついてきましたので。

【説明者】

昨年度出願した1件が、その新規金属のステントに関する特許出願です。

【相澤議員】

先ほどの本席議員の最初の質問と同じような点ですが、この時点で絞り込むというよりは、むしろどこまでをターゲットとされるか、そこがかなり見えてきたのではないかと思います。ただ、その辺について各サブテーマと、トータルとして、全体の行き着くところが具体的にどういうところにあらわれてくるのかが、やや見にくいので、現時点における行き着くところをお聞かせいただければと思います。

【説明者】

この研究は臨床医学研究のシステム化を目指していますが、要素技術は当然ながら非常に重要です。シミュレーターについてはプルーフ・オブ・コンセプト、これが本当に臨床で意味があるということを示すことが非常に重要です。臨床例で使ってみて、将来の経過を予測ができるということを臨床の現場で確認するということが大事です。新しいウイルス療法が今のものよりも有効であることを示す必要があります。それから、今のウイルスについてもほかのがんで使えるというプルーフ・オブ・コンセプトをつくろうとしています。これらの要素技術が非常に重要です。

先ほどのオートタキシンや関連の分子の構造決定から、ケミカルバンクを使ってリード化合物を同定する要素技術も十分成果が上がると期待しています。また、診療情報につきましても、全国で使える基盤ITのソフトウェアをそろえる予定です。心臓カテーテル患者のデータベースシステムについてはクラウド化する予定です。これは来年度中に可能ということで、これも重要な要素技術となります。

これが与えるインパクトですが、まず臨床医学の研究の進め方が変わってきます。つまり開発研究、実験的・実装的にはドライ系とウェット系の研究の進め方、特に社会的実装された医療技術がどういうふうに検証されて、次の課題を選ぶかというモデルを作ることができます。

【川本参事官】

それでは、これでヒアリングを終了させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

【説明者】

どうもありがとうございました。