

アジア太平洋ネットワークと東京ゲノムベイ ゲノム情報からオーダーメイドのゲノム医療まで

東京大学医科学研究所長・東京都臨床医学総合研究所顧問
新井賢一

1. 生命科学の要素と生化学
2. 分子免疫学とシグナルネットワーク
3. ゲノム情報体系と医科学のパラダイムシフト
4. ゲノム医科学の構成要素とプラットフォーム
5. 実験医学の流れと開発医療の課題
6. 東京ゲノムベイ：BT、IT、NTの融合による新産業の創成

1. 生命科学の要素と生化学

生命科学の諸要素

物質
エネルギー
情報（線形、高次）

生化学の展開

中間代謝	個別代謝酵素	有機化学	直列
分子遺伝	共通複写装置	核酸鋳型	線形情報
シグナル伝達	蛋白ネットワーク	分子識別	高次情報

酵素化学と分子生物学における個人的体験

1969

Kaziro Laboratory at IMSUT
Roles of GTP in Protein Synthesis
General Principle of Energy and
Signal Conversion

医科研



阪大蛋白研

1977

Stanford University School of Medicine
Arthur Kornberg Laboratory
DNA Replication System
Genetic Engineering

スタンフォード



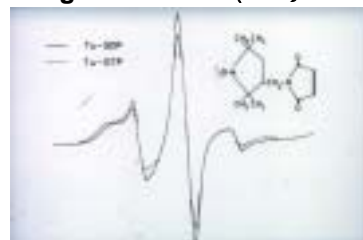
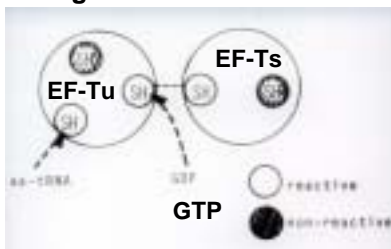
アシロマー

酵素の精製表

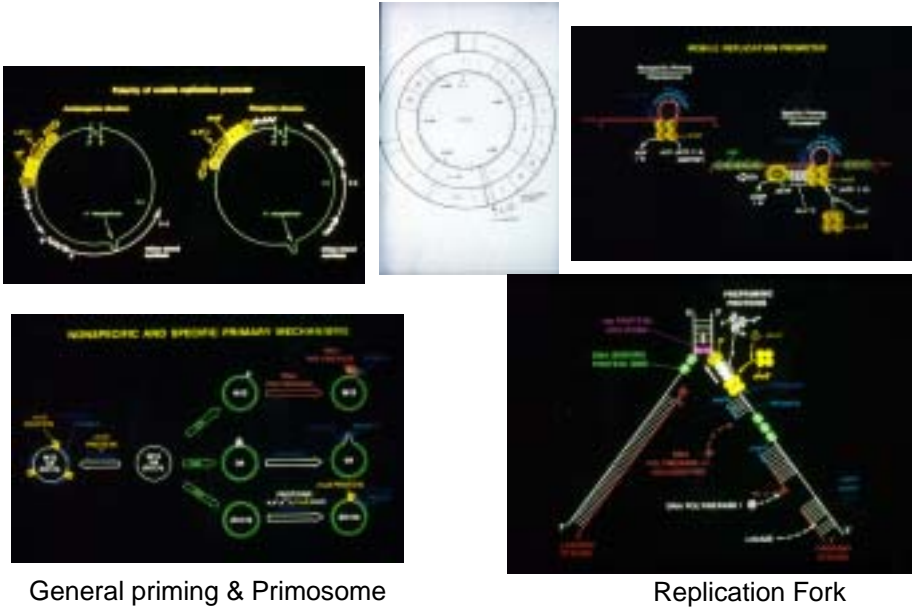
Don't waste your time with dirty enzyme, Don't waste your enzyme with dirty substrate

Steps	Vol ml	Protein		Activity		Specific Activity units/mg	Yield %
		Conc mg/ml	Vol mg	Conc units/ml	Vol units		
Crude Extract							100
Step I							
Step II							
Step III							

Ligand-Induced Conformation Change of EF-Tu (1972)



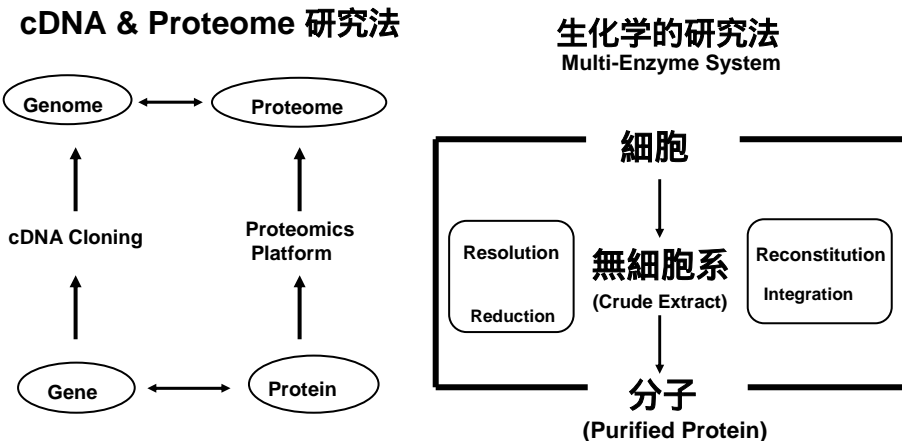
純化した蛋白質による反応の再構成
 φx174 Replication and Polarity of Primosome (1980)



General priming & Primosome

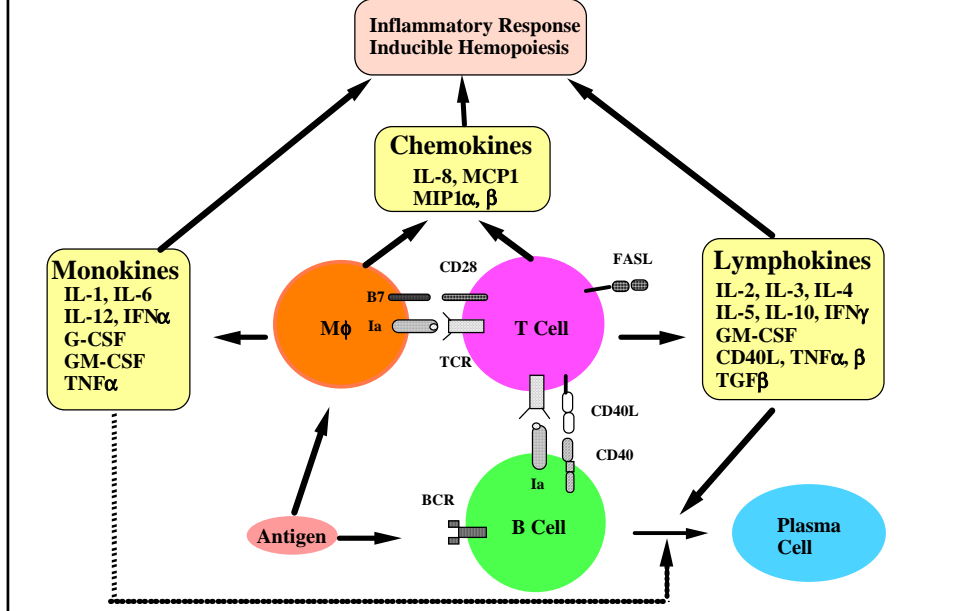
Replication Fork

研究法
 cDNA-プロテオーム vs 古典酵素化学



2. 分子免疫学とシグナルネットワークの研究

T Cell Cytokine Network



cDNA アプローチ

Molecular & Cellular Immunology, DNAX, Palo Alto, California

1981-1990

DNAX & Stanford

Collaboration of Molecular Biology,
Immunology & Cell Biology
Multifunctional Cytokines & Cytokine Network
Overlapping Intracellular Signal Pathway
Replication and Cell Cycle Control



1981



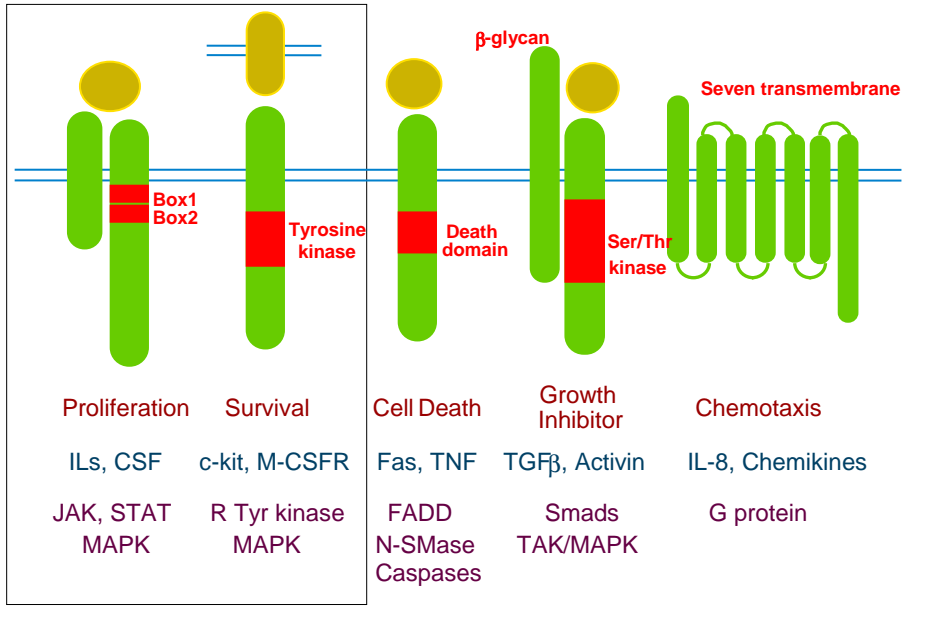
1989



1985

チロシンキナーゼに連結したリセプターの二つの型

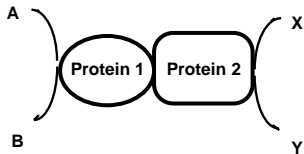
二重制御: 誘導的応答 vs 構成的応答



アロステリックな蛋白質ネットワークとしてのシグナル伝達系

シグナルネットワーク

アロステリック蛋白質ネットワーク



Molecular Recognition
Protein Interaction
Allostery
A B chemically related
XY chemically related
AB and XY Chemically unrelated
chaos or or order
Plasticity of the Network
Memory

Multigene Family
Ligands
Receptors
Signal Cascade
Cross Talks
Cytoplasm-Nuclear
Interaction
Target molecule
Target DNA

蛋白質ネットワークの研究

In Silico
Genome Database
3D Protein Structure
In Vitro
Immunoprecipitation
Yeast Two Hybrid

3. ゲノム情報体系と医科学のパラダイムシフト

19世紀の生命科学と医学

クロードベルナールの実験医学
ウィルヒョウの細胞病理学
メンデルの遺伝学
パスツールの微生物学
コッホの細菌学

20世紀の生命科学と医学

分子遺伝学
生化学
分子生物学

生化学と分子遺伝学を融合して分子生物学を築き、国(WC)、産(NY)、学(SV)の連携によりBTとバイオ産業を展開したのはアメリカであった。

21世紀の生命科学と技術

BT、IT、NT、ETの融合による新領域の形成と新産業の創成

東京圏における官(霞が関)、公(新宿)、産(丸の内)、学(研究所ネットワーク)を結集して、ゲノムを柱に新領域と新産業を創成するのが東京ゲノム・ベイ計画である

知価・産業創造のフロンティア競争

有限の資源をめぐる
フロンティア競争

重商主義
植民地主義
帝国主義
西部フロンティア開拓



無限の価値創造をめぐる
フロンティア競争

科学技術
発見・発明と
トランスレーション
共生のネットワーク

太平洋戦争の前後でフロンティア競争の性格が変化した

科学は果てのないフロンティアである
必要が発明の母ではなく、真の発明が必要を生む
バネーボア・ブッシュ
アーサー・コンバーグ

NIHグラントに政策化され、発明が新たな市場を作る知の国際競技場となった。
現在の米国のバイオ産業の隆盛は、50年の政策に基づいている。

科学は社会が栄養を与えて育てる生きた樹木である。私は科学の樹を育てるために日本に来たが、日本人は私にその成果である果物だけを求めた。 エルウィン・ベルツ 1901

切り花サイエンスから抜け出し、科学技術知に基づく価値と市場を形成することが日本とアジアの課題

発見・発明からバイオベンチャーへ・シリコンバレーの教訓

東海岸

Washington BethesdaのNIH, FDA, CDC等の国家組織
 国の研究資金のIntramuralな消費とExtramuralな全国配分

New York New Jerseyの製薬企業の研究開発拠点

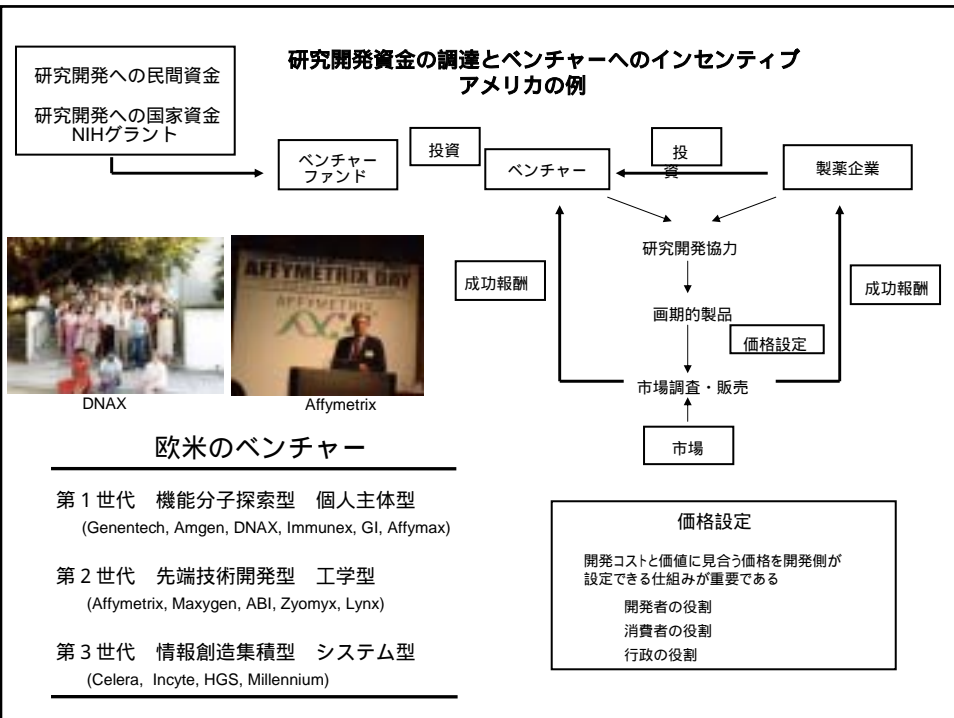
西海岸

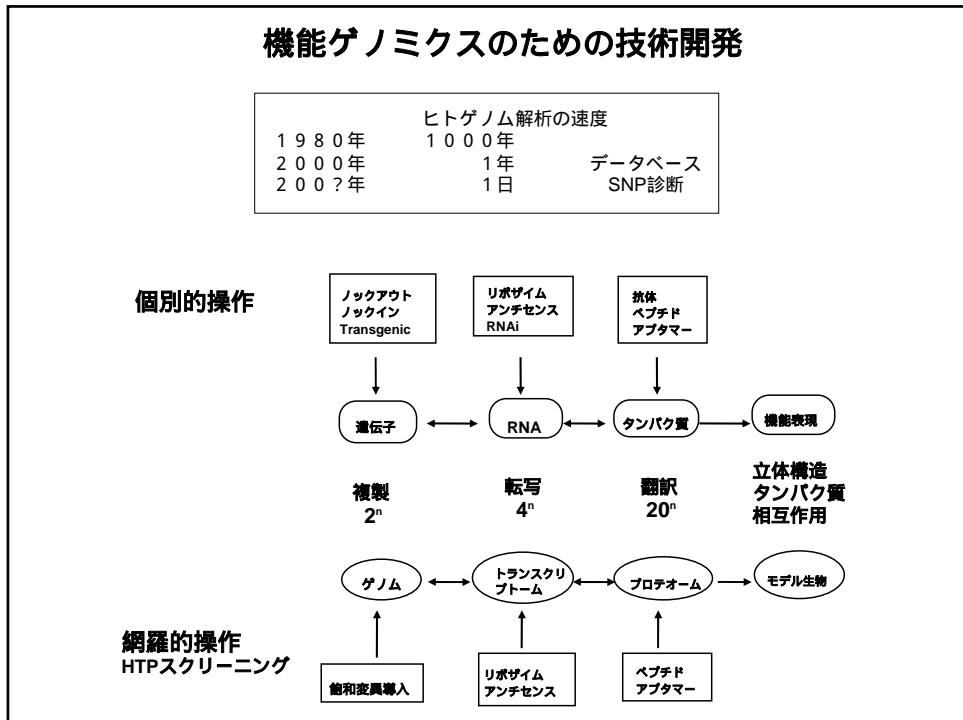
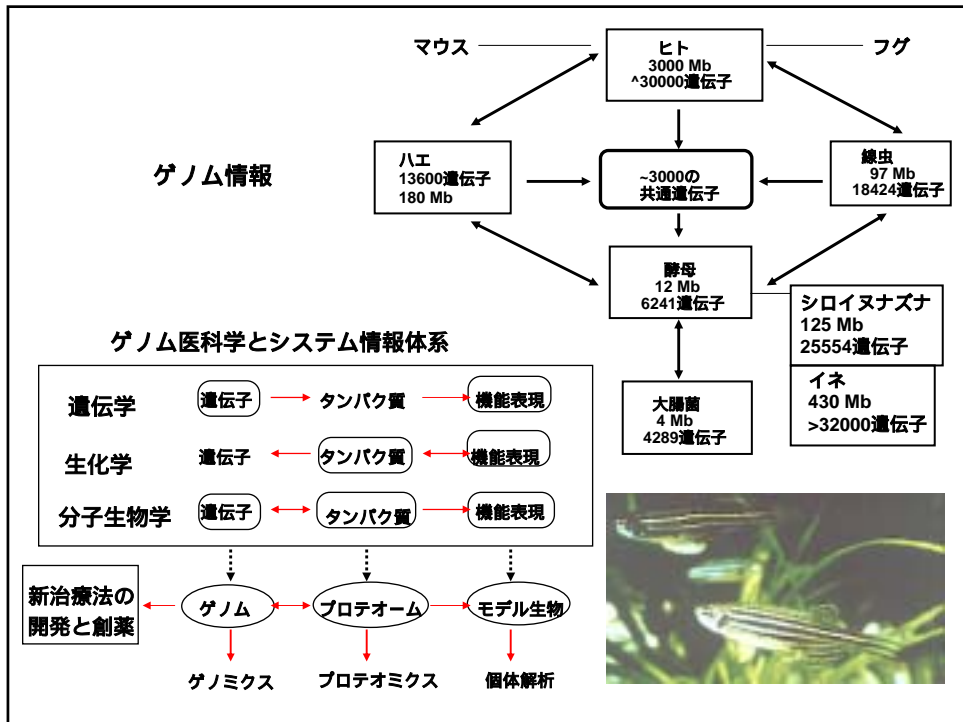
San Francisco Stanfordの生命科学とバイオテクノロジー研究
 シリコンバレーのベンチャーキャピタル



Alejandro Zaffaroni博士のベンチャーの3原則

国際的頭脳を集めるひらかれた国際的な大学
 国際空港から30分以内での交通
 住んで楽しい環境





生命・医学におけるパラダイムシフト

ゲノム情報に基づくゲノム診断と病気の予防への展望

分子生物学からシステム生物学へ
 演繹（予測）と帰納（実証）的方法の併用
 構造ゲノミクスから機能ゲノミクスへ
 線形情報（Digital）から高次情報（Analog）へ
 ゲノム医学体系の成立へ
 トランスレーショナル・リサーチの推進
 知的な創薬プラットフォーム

オミックス‘Omics’の時代

Genomics, Rnomics, Proteomics, Cellomics
 共通性と多様性
 システム生物学

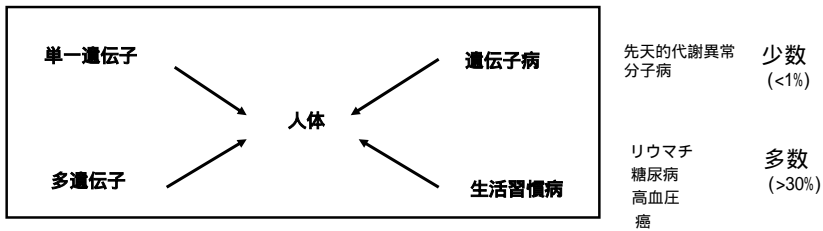
生命科学における二つの異なる情報



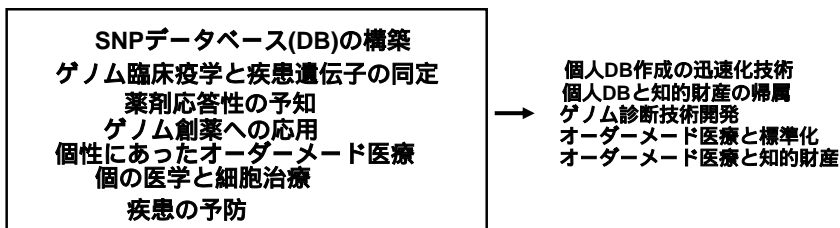
4. ゲノム医学の構成要素とプラットフォーム

遺伝子疾患の概念の変化

単一遺伝子病から多遺伝子疾患へ



多遺伝子疾患の解析



プロテオーム研究施設

Culture Room



Clean Room



Peptide Synthesis



General Instrument

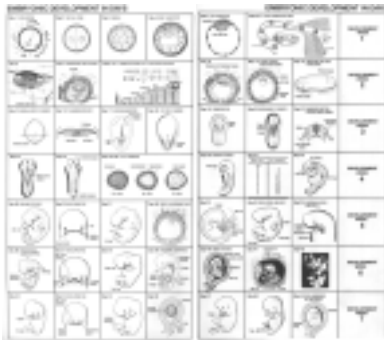


Mass Spectrometry Room



医科研・蛋白質コアラボラトリー・大海助教授・福田博士作成

ヒトの初期発生

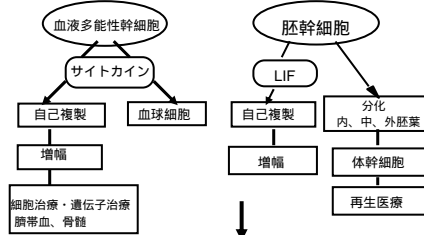


臍帯血・細胞バンク



医科研・細胞プロセッシング研究部 高橋教授

幹細胞複製・再生医療



課題

幹細胞の忠実な複製と分化抑制
幹細胞の分化方向の制御
特定の幹細胞の除去

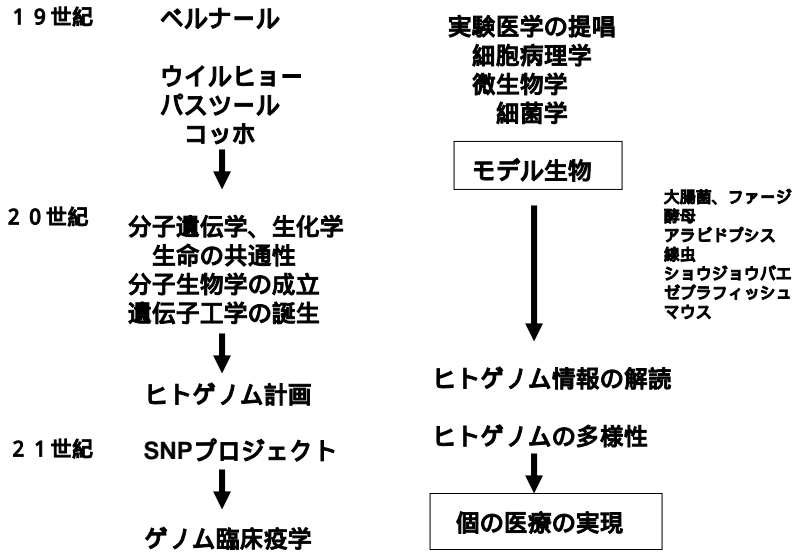
関連技術

幹細胞の個体での局在の制御
幹細胞での相同組換え法の開発
幹細胞（群）からの組織・器官形成

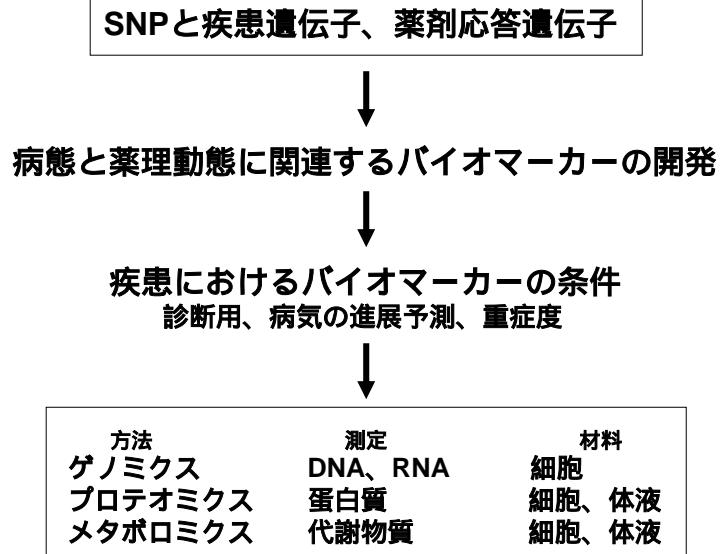
幹細胞と知的財産
幹細胞操作技術と特許
細胞・試薬のownership
細胞治療と特許
細胞バンクと細胞提供
安全性、倫理

5. 実験医学の流れと開発医療の課題

実験医学と個の医療の流れ



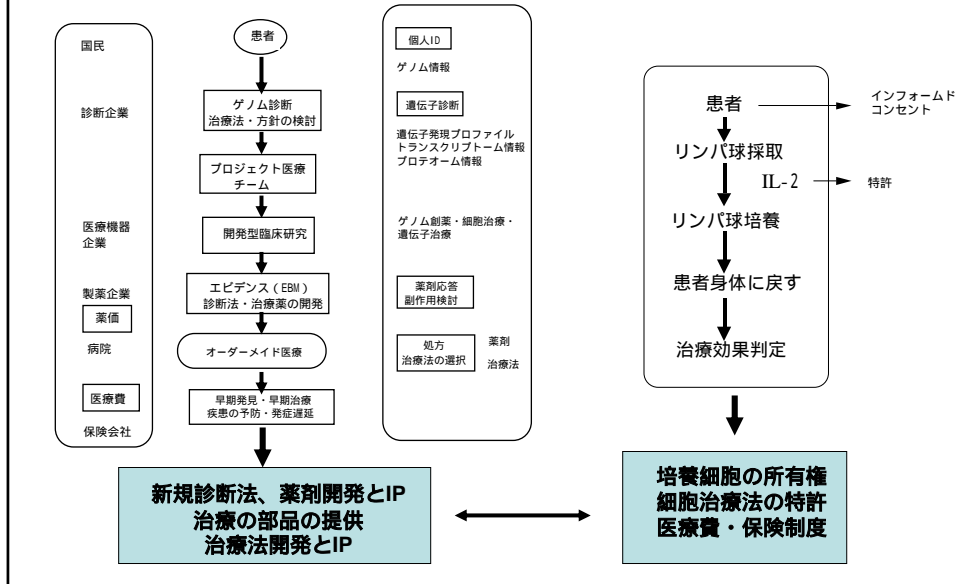
Pharmacogenomicsとオーダーメイド医療



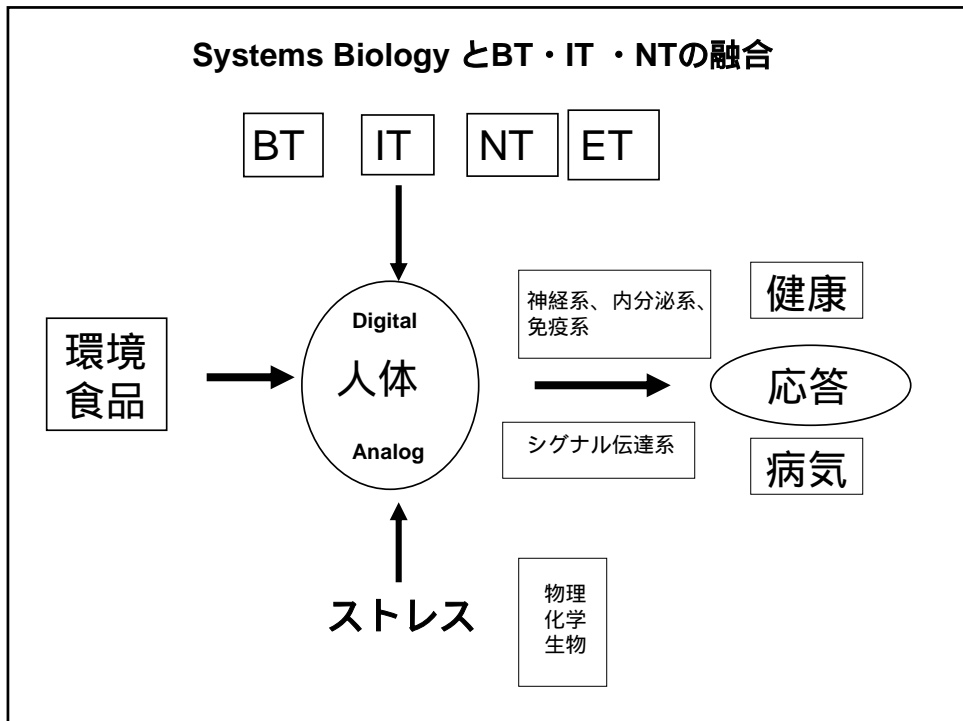
ゲノム情報・細胞治療に基づくオーダーメイド医療と知的財産

オーダーメイド医療の流れ

免疫細胞療法(LAK)

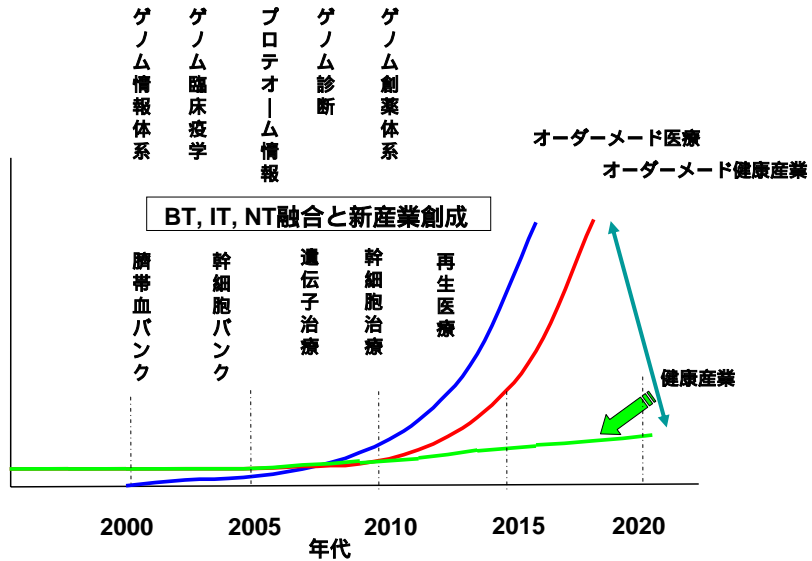


Systems Biology とBT・IT・NTの融合

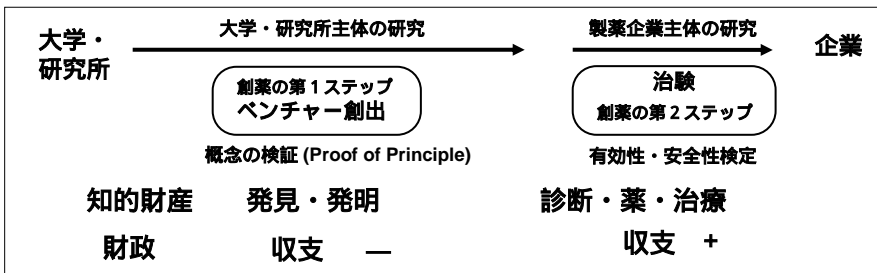
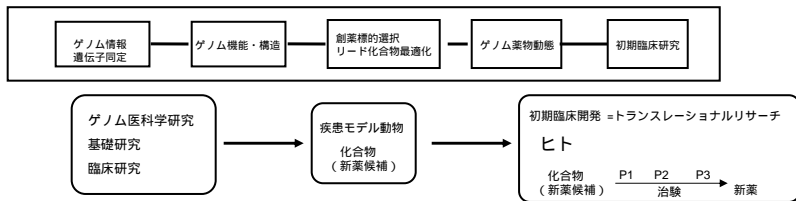


6. 東京ゲノムベイ：BT、IT、NTの融合による新産業の創成

オーダーメイドのゲノム医療・創薬・健康産業の予測



日本は、1) 現産業を活性化すると共に、2) 汎用・付加価値の高い新産業（先端医療・ナノバイオなど）を起こさねばならない。1) 2) は相互に関連するが、その存立条件は異なる。1) の主体は現在の産業界であり、製品を市場に提供しつつ、新製品と新市場を開拓する。2) の主体は、大学・研究所の研究者であり、市場に提供できる製品はまだない。米国では国の資金とともにベンチャーファンドや大企業からのリスクマネーが2)を支えた。日本は1) 2)を同時に進めるために、ベンチャーが大学の研究成果を活用し、事業概念を検証（Proof of Principle）する仕組みを整える。企業・ベンチャーは、自己の責任で研究開発を行い、市場原理にもとづき製品価格を設定する。



様々なタイプの臨床研究

カテゴリー 1

構造改革特区 2

企業主導型
臨床研究（治験）

企業自らが選定した医師に依頼して行う市販品としての完成を目的として行う臨床研究。
その遂行は企業 CRO によって厳しく監督され、担当医師には結果に責任を持つ。目的によって、**Ⅰ相**、**Ⅱ相**、**Ⅲ相** および **Ⅳ相** に分類される。
費用は企業が負担。

カテゴリー 2

構造改革特区 1

研究者主導型
臨床研究（TR）

アカデミアの研究者自らが臨床研究者と組んで行う臨床研究。
すべてが **Ⅰ相**、**Ⅱ相**、**Ⅲ相**、**Ⅳ相** に分類される。研究者と臨床研究者の科学的ならびに倫理的妥当性についての判断ならびに解析能力が厳しく問われる。
費用は研究者または国が負担。

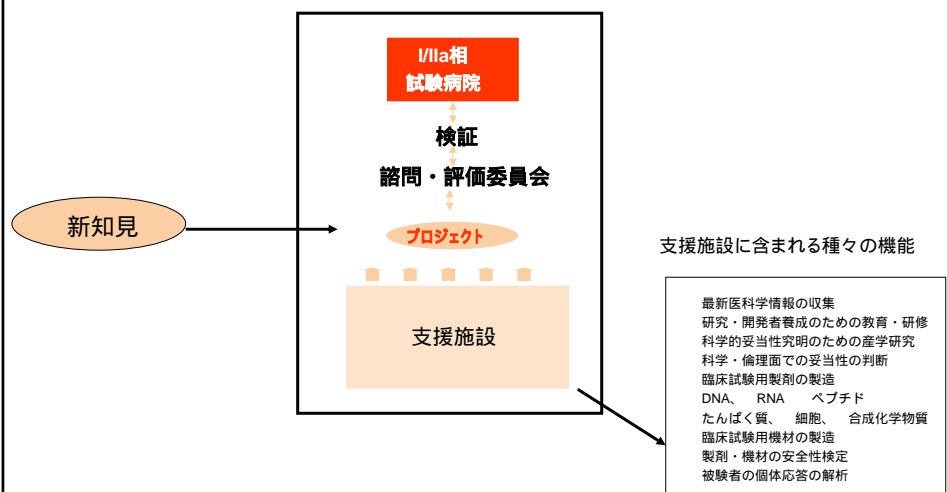
カテゴリー 3

患者・医師主導型
臨床研究

患者の同意と受け持ち医師の裁量権に基づいて行われる承認薬の適応外使用。
費用は診療科の長と患者自らが負担。

医科研浅野病院長の原図を改変

トランスレーショナル・リサーチセンター



医科研浅野病院長の原図を改変



2003年元旦の医科研の風景



病院棟の建設状況



病院検査部からゲノム診療部へ 東大医科研病院ゲノム診療部 佐藤典治助教授

これまでの経過

医科研病院のゲノム診断は検査部が中心となり、主に入院患者を対象に行ってきた。すなわち、白血病の確定診断、移植後の微量残存細胞（MRD）の検出、白血病再発の早期発見を中心としたゲノム診断を行っている。佐藤助教授がゲノム診療部に移りこれらは検査部が行うことになった。

現在進行中の研究

ゲノム診療部では、当院を受診している症例から得られる貴重なデータを生かすゲノム診断を行う努力をしている。現在まで、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、幹細胞移植後の患者のGVHDとGVL（臍帯血移植も含む）を対象に、サイトカイン、サイトカインレセプター、アポトーシスなどのcandidate geneのSNPsを解析し、発病、薬剤感受性、病勢、予後などに影響がある遺伝子を検索中である。新しいSNPsが見つければ、直ちに臨床へ還元できる。

実現しやすい研究

オーダーメイド医療の第一歩として、医科研病院で使用している薬剤の代謝に結む酵素群のSNPsを調べ臨床に還元する計画である。主に抗癌剤、免疫抑制剤、抗生物質の代謝に関連する遺伝子を調べ、患者に合わせた投与量の推定、副作用の回避を目指す。

ゲノムカルテについて

～できること、できつつあること、できないこと～

東大医科研ゲノム情報応用診断部門 井ノ上 逸朗助教授

個人のゲノム情報と臨床情報、生活習慣を統合して、個人差医療（オーダーメイド医療）へ結び付けるシステムを開発する。そこに新たな産業の育成が期待できるが、ただちにできること、できつつあること、できないこと、に分ける。

1) 電子カルテシステム、個人情報保護の方法

既存の手法を医療へ移管させることでそれほど問題なくシステム化できる。できることである。

2) 遺伝子情報と疾患、および薬剤感受性との関連

現状ではデータがあまりにも少なすぎる。ただし研究手法はほぼ確立しているので、今後のデータ蓄積が期待できる。できつつあることである。

3) オーダーメイド医療に重要な個人診断

SNPと疾患の関連、また従来の疫学研究成果はすべて集団での違いを検討している。得られたデータから個人を診断する手法は確立されていない。個人それぞれ、遺伝子情報、生活習慣、臨床データが異なり、疾患への罹りやすさも当然異なるが、個人の罹患性、健康度を予測することはできない。ベイズ理論を用いることによりある程度は可能でも、複雑系に対応できるものではない。複雑系（アナログ）をデジタルデータで理解する手法、実際に学問体系といえるもの、の開発が必要である。これはいまできないことである。

集団でのデータを個人に利用するために

「デジタルデータでアナログ現象を理解する手法確立」が必要である。

医科学研究所附属病院での構想例

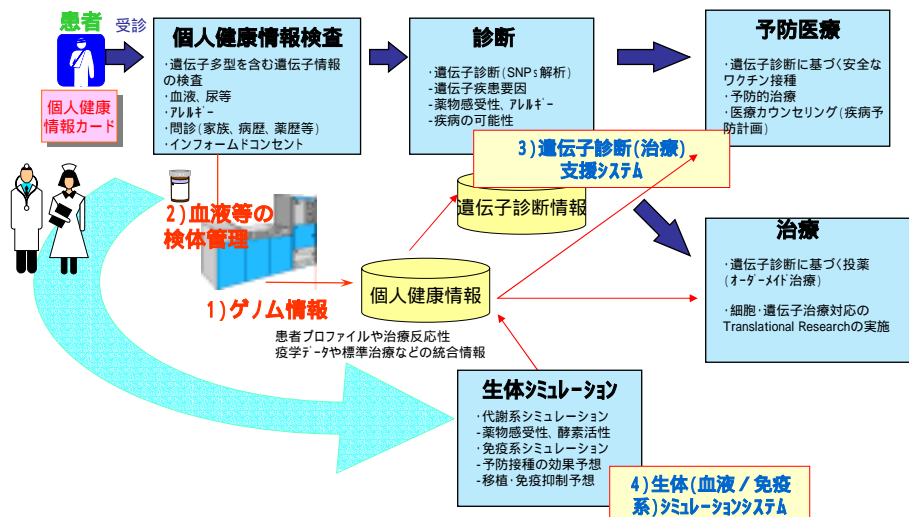
東大医科研ゲノム医療情報ネットワーク 清水哲男教授

トランスレーショナルリサーチのためのゲノム医科学臨床応用推進
ゲノム医科学の臨床応用と安全性確保の手段

- ・ ゲノム医科学による新しい医療情報システムのイメージ
- ・ ゲノム医療のための細胞病理知識ベース
- ・ E - therapy の考えかた
- ・ 細胞病理解析のためのPathway Simulation

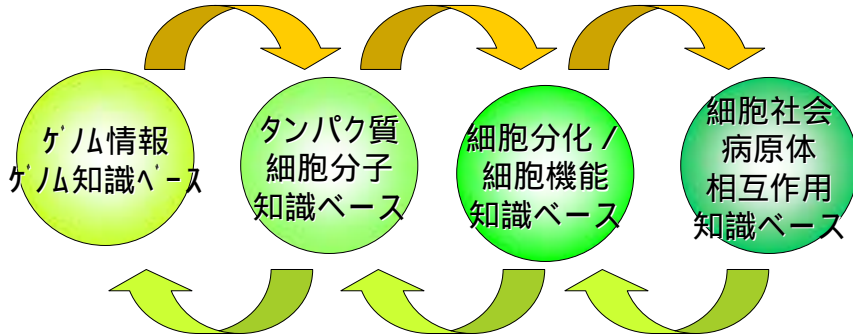
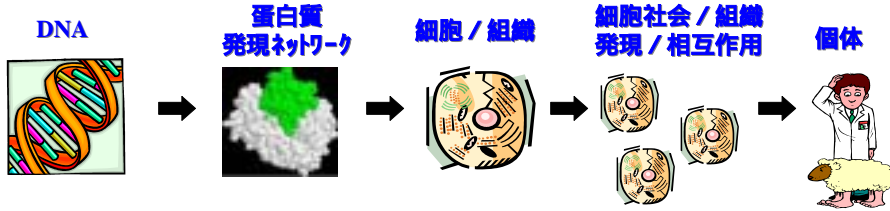
医科研病院におけるゲノムカルテは、ゲノム医科学の臨床応用、いわゆるトランスレーショナルリサーチの安全性の確保の手段として重要である。ゲノムカルテのコンテンツとして「ゲノム医科学による新しい医療情報システム」のイメージを示し、その基本となる「ゲノム医療のための病理知識データベース」構築を試みている。こうした知識ベースに基づく「e-therapyの考えかた」を提案し、その中心となる「病理解析のためのPathway Simulationの例」を紹介する。

ゲノム医科学を応用した新たな医療情報システムイメージ



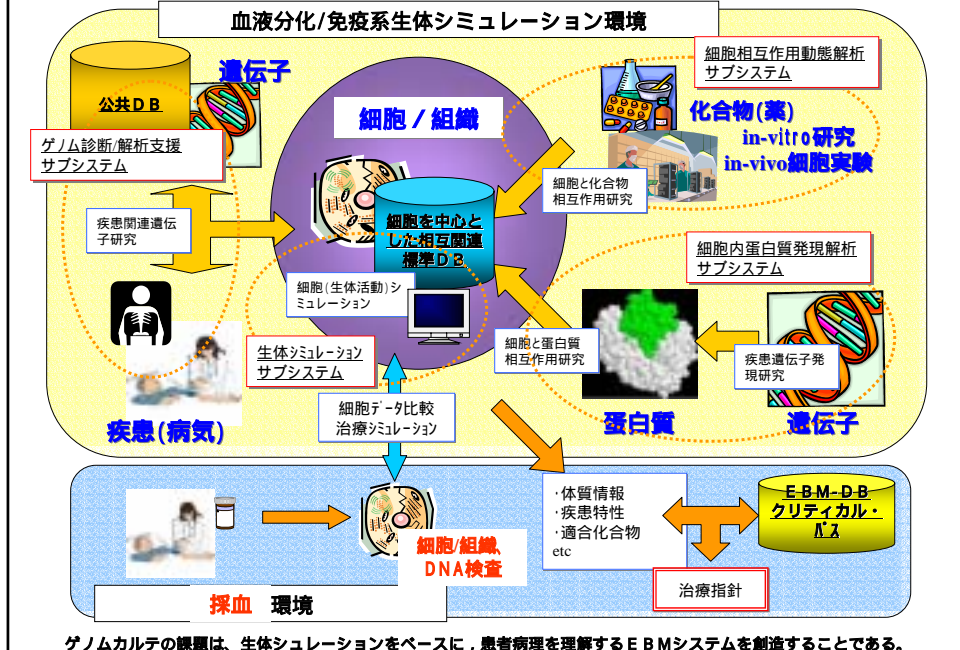
医科学情報システムに要求される課題。1) 個人のゲノム情報の管理、2) 個人から由来する血液等、多くの検体の管理、3) ゲノム情報から病気の原因を推定する方法(ゲノムによる病理診断法)の確立、4) ゲノム異常やタンパク質異常に由来する細胞の病因を克服する細胞単位の治療法の確立。個人のゲノム情報の管理は、既存の電子カルテの延長上に考えることができる。

臨床応用のための生理 / 病理知識ベースの構築

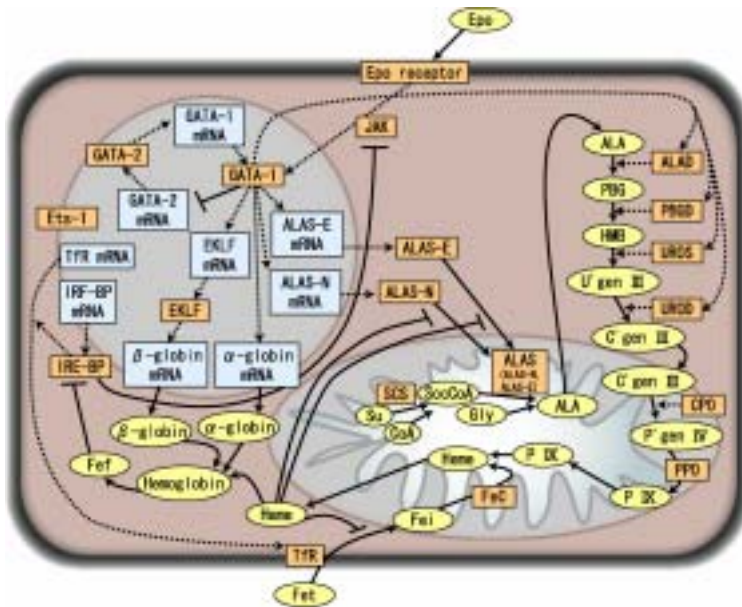


病気は遺伝子の異常「だけ」ではなく環境との相互作用によって起こる。したがって、単なる遺伝子異常の検出にとどまっていたら、必ずしも臨床応用可能な病気の診断方法にはならない

医科研病院でのE-therapyシステムの考えかた



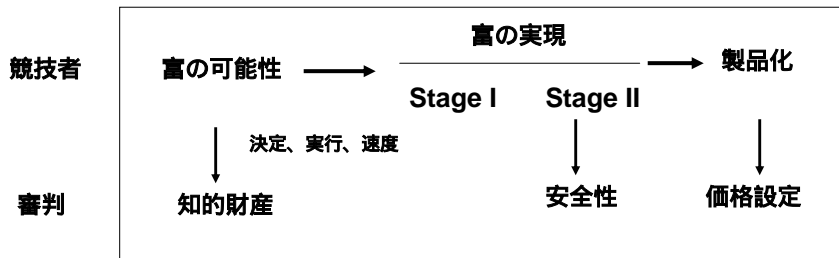
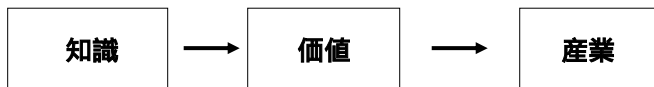
細胞病理 / Pathway Simulation



医科研で開発したGenome Object Net (GON)を使った細胞病理シミュレーションの例

知のフロンティアへの挑戦とトランスレーション

価値形成の国際競技場と価値形成の諸要素



知識 > 資金 > 資源

6. ゲノム医療とBT、IT、NTの融合による新産業の創成

バイオベンチャーの発展ステージ

第1段階：起業

> 10人 (研究開発)、
経費年2億円 (給与、研究費各1億円)
5年経費：10億円、大学研究室と連携 (1000 m²)

TRCプラットフォーム

事業概念の検証

VC

第2段階：展開

> 100人 (研究開発)
設備投資 > 10億円、経費年10億円 (給与、研究開発費各5億円)
5年経費：> 60億円、独自施設 (2000 m²)

IPO

大企業との連携・合併

第3段階：開発

> 500人 (研究開発200、生産>300)
設備投資 > 50億円、年60億円 (給与、研究開発費各30億円)
5年経費：> 350億円、独自の研究生産施設 (5000 m²)

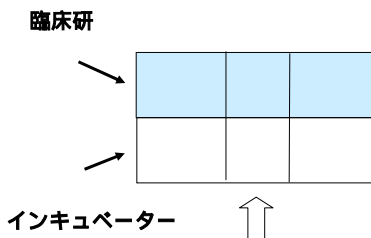
製品化

ベンチャーインキュベーション施設

東京都臨床医学総合研究所

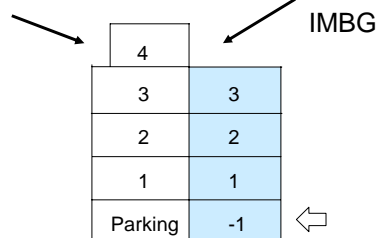


Golden Helix



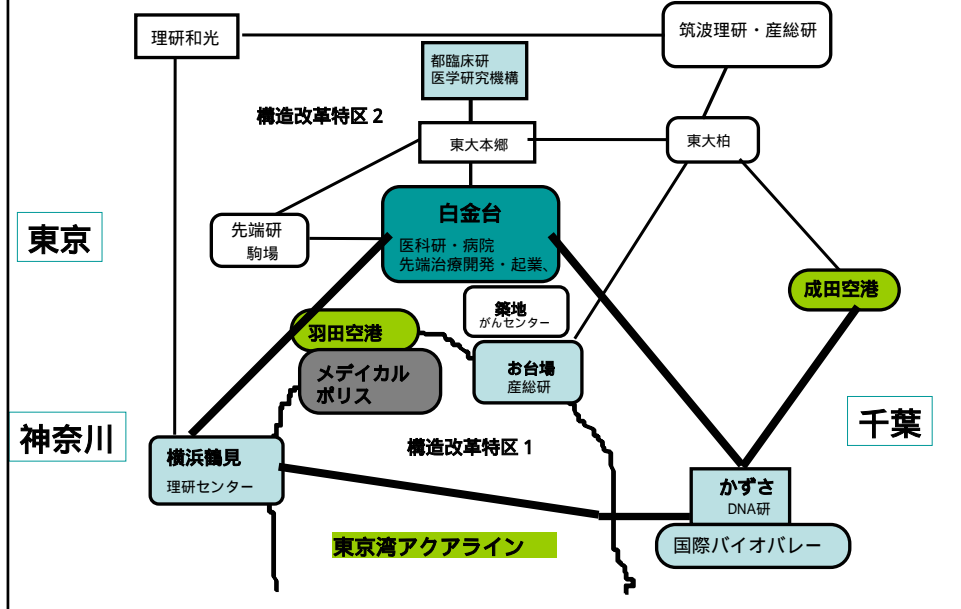
Top view

Golden Helix ソウル大学
分子生物遺伝学研究所



Side view

東京ゲノム・ベイ計画とゲノム医療特区 構造改革・規制緩和の都市型シリコンバレー



ゲノム医療モデル事業とオーダーメイド医療の確立にむけて

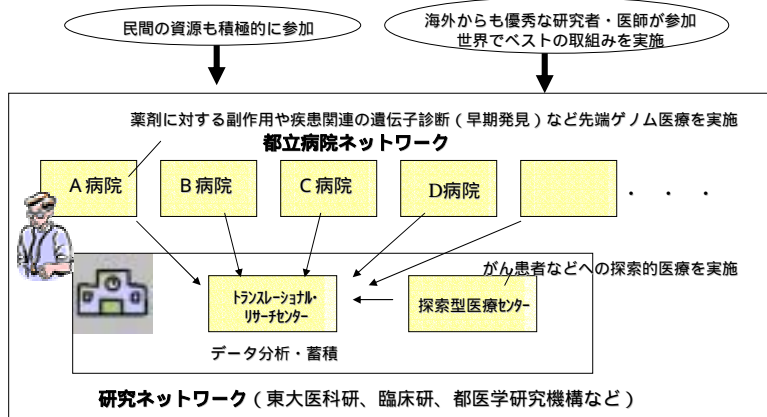
この事業に協力・参加すると、ゲノム情報というエビデンスに基づき、現在及び将来のご自分やお子さん一人ひとりの...

病気の予防や早期発見：病気に関連するゲノム情報を活用して、病気にならない、あるいは病気になっても早期に発見する。病気のタイプの診断・治療：病気のタイプに応じた適切な治療法を行う。例えば非転移性大腸癌ならば人工肛門は不要となる。自分に合う薬の診断・選択：どの薬が自分に効くのか判定する。副作用の強い抗癌剤などの選択に有効。ゲノム新薬の開発：ゲノム情報を活用して実施。

などにつながります

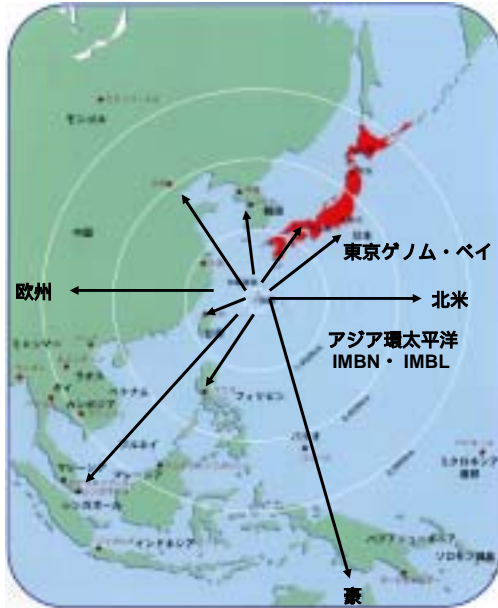


協力・参加



三菱総研 古井博士より改変

沖縄国際大学院大学構想 The Best in the World



特徴

Integrative Biology including core discipline such as Biology, Information Science, Physics, Chemistry, Engineering, Mathematics
 Networking with key institutes
 English as common Language
 Industry Collaboration
 Special Law

研究者 200人、技術員 300人、
 大学院生 500人、PDF 300人

2005年 研究所開始
 2007年 大学院開始

世界の頭脳を集める
 日本を変える推進力
 沖縄振興と琉球大学との協力
 東京ゲノム・ベイとの連携
 シンガポール・北米との連携
 EMBO・EMBL, Asia-Pacific IMBNとの連携

BioPolis 2003年完成予定

知的産業と先端医療開発にけるシンガポール



シリコンバレー型の都市国家

英語圏
 高い教育・技術水準
 国の強力なリーダーシップ (A*STAR, EDB, NSTB, BMRC)
 英米加豪での大学院・ポストドク人材育成ネットワーク
 欧米との強い人脈
 中国、マレー、インド、英国系の複合的構成
 中国・インドへの掛け橋

FTAによる日星連携の成立

日星豪連携によるアジア環太平洋型研究開発のハブ
 バイオポリスの構築とインキュベーターの整備

国際的互換性とアジア・太平洋地域との連携

生命・医学に基づく新産業と市場を開拓し、欧米・アジアと共生する。アジア・フロンティア・プログラムを創設し、国を越えた頭脳交流を進めるために同地域の研究者を対象とするトレーニングコース・ワークショップ、共同研究プログラム(ゲノム・プロテオーム、感染免疫、癌、加齢、脳科学、環境等)を推進する。沖縄国際大学院大学と連携し、アジア・太平洋地域の共有財産としてアジア生命科学研究所を設置する。

アジア生命科学ハイウェイ

沖縄国際大学院大学・アジア共同研究所と内外拠点の連携

