

FATSプロジェクトについて

「FATSとFATS++が創出する医工界」
— 医工融合 another EBM (Engineering Based Medicine) —

東京女子医科大学 先端生命医学科学研究所
村垣善浩、伊関洋、鈴木孝司、吉光喜太郎、生田聡子、田村学、Mikhail Chernov

はじめに

FATSは2010年4月新たな門出を迎えた。レギュラトリーサイエンス (RS) を中心課題とした早稲田大学との共同大学院がスタートし、FATSと共同大学院 (FATS++) とで開発と実用化という上市に必須な2部門を学問できる体制となった。本年度はFATS4名、FATS++5名の新入大学院生が入学し、和歌山県立医科大学脳神経外科より田村学助教、Dana-Farber Cancer Institute David Pellmannのラボより新田雅之助教 (脳神経外科との兼任) が新たなメンバーとして加わった。

現在の研究目標は、これまで外科医の新しい目と脳を構築する研究を継続すると共に、外科医の新しい手すなわち新たな治療機器を実用化することが中心である。日本発の治療機器と薬剤を組み合わせた複合機器 (combination product) 開発に焦点を絞り、脳腫瘍やがんの新規局所治療を実現するための研究に主眼を置いている。具体的には、NEDOのRSプロジェクトでもモデルケースとして取り上げた薬剤と集束超音波の組み合わせで実質臓器がんを制御する音響力学療法と、現在進行中であり日本初の医療機器が関係する医師主導治験となった薬剤とレーザーの組み合わせで脳腫瘍を制御する光線力学療法である。

前者は先端医療特区 (スーパー特区: 東京大学永井良三先生) と最先端・次世代検研究開発支援プログラム (FIRST: 東京大学片岡一則先生) のグラントで行うとともに、NEDOの戦略的国際標準化推進事業を予定

「FATSとFATS++が創出する医工界」

している。これらにより、薬事にたる基礎研究を行うとともに高性能なオリジナル照射法が可能な集束超音波治療実機試作を行い、未だ草案すらない薬剤併用集束超音波治療の国際標準化を提案する。後者の医師主導治験はすでに20例の登録を完了しており、予定症例数の追跡完了次第薬事承認を目指す。これらの経験を元に、FATSとFATS++共同で医療機器、特に治療機器のclinical trial center (CTC) を構築していく。

外科医の新しい目と脳として2000年に構築したインテリジェント手術室は870例の臨床症例を行ってきた。NEDOインテリジェント手術機器事業で開発した戦略デスクは実用的であり、また手術工程解析により新たな知見を得た。今後は次世代インテリジェント手術室を設計しFATSの悲願としてこの先10年、世界をリードする手術室を実現したい。そこには以前開発しているHi-Vision顕微鏡システムやレーザーアブレーションシステムあるいは内視鏡操作ロボットを投入する。

また脳神経外科との共同研究として、兼任の丸山隆志講師と田中雅彦助教と様々な悪性脳腫瘍の臨床研究を継続していく。その集大成として現在JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）で26施設での多施設ランダム化研究を提案しており、本年度中にプロトコール承認を目指している。また現在注目を浴びている言語を含めた高次脳機能について脳腫瘍患者を対象に産業技術総合研究所（熊田研）、東京大学（酒井研）との共同研究を進める。脳腫瘍を含めたがん腫瘍学と神経科学を縦糸に、国産治療機器開発と上市を横糸にFATSとFATS++は車の両輪として生き残るために進んでいきたい。

**東京女子医科大学・早稲田大学
共同大学院共同先端生命医科学専攻**

2010年4月にTWInsに開講した早稲田大学との共同大学院は、医療における科学としてのレギュラトリーサイエンスを体系化することを目指している。

FYI (<http://www.jointbiomed.sci.waseda.ac.jp/>)

医療レギュラトリーサイエンスの必要性と到達目標

- ・医療技術の急激な進歩、社会構造、価値体系の変化のもと行政による新たな規制と調整（最適化）が求められている。
- ・医療にかかわる先端科学技術が、人・社会へ真の利益をもたらすための予測・評価・決断科学である。
- ・新医療技術のリスクベネフィットコストの評価及び社会と関連する諸問題を科学的根拠に基づいて解決するために、自然科学と人文社会科学を網羅する極めて学際的な領域が必要であるにもかかわらず未だ学問体系は確立されていない。

こういった背景のなかで今世紀において、急速に進歩する医学、理工学、薬学等の自然科学と、複雑化、多様化する人文社会科学を融合した新たなサイエンスとして新たな分野を創造することを到達目標とする。

何故レギュラトリーサイエンスか

新規医療技術には未知の危険が存在する。未知の危険については、厚生労働省も専門家も判断できない。このような問題があることを社会は認めるべきである。これについては

技術的にも医学的にも想定できるリスクに対する合理的な対策を立てる必要がある。合理的な対策とは何か？答えは、リスクとベネフィットのバランス（レギュラトリーサイエンス）だと世界的には考えられている。絶対医療安全を実現するためには医療経済上許されないようなコストがかかる場合がある。安全とは許容できるリスクのみにすることであり、事故の確率を0にすることではない。結果として得られるベネフィットとリスクの兼ね合いで安全レベルを考える。経済性を加味した社会との調和科学による医療機器の評価系を明確化にすることができるレギュラトリーサイエンスの視点が重要である。

共同大学院は4月10日にオリエンテーションを行ない、生物統計学特論を皮切りに生命・医療倫理特論が講義され、引き続き医薬品医療器機総合機構（PMDA）理事長近藤達也氏の記念講演「世界を軸とするPMDA」でスタートした。所属教員は8名で、12名のD1大学院生は全員社会人大学院生である。授業は、毎週土曜日の午前9時からスタートし、終日行われる。講義担当教員以外の教員もすべての授業を受けることが求められ、関係者全員が一丸となって共同大学院の主旨全容を把握することに取り組んでいる。7月16日現在までに生物統計学特論、生命・医療倫理特論、臨床研究特論、医療レギュラトリーサイエンス特論の4コースを終え前期を終了した。大学院生共々、特に感銘を受けた授業は、国立がん研究センター柴田大朗先生の「がん領域における新規薬剤・治療開発の現状と問題点」であった。今後の予定としては、教員・大学院生全員で8月20日～21日の共同大学院合宿（鴨川セミナーハウス）

と10月2日（土）にホテルオークラ東京で共同大学院シンポジウムを予定している。他に特筆すべき本大学院のユニークさは、大学院生全員が東京女子医科大学と早稲田大学の学生証を持っていることと、博士（生命医科学）の学位記は早稲田大学総長と東京女子医科大学学長の併記であることである。まだまだ、前人未到の未知（道）をたどっていく毎日であるが、常にワクワク感で進んでいる。番外編として、梁山泊の会がある。幹事の言によると、「この会は今年4月に開講いたしました東京女子医科大学と早稲田大学の共同大学院の学生により運営されている課外授業的な組織です。日本にまだ学問体系が確立されていない医療のレギュラトリーサイエンスの議論を深めていくため、講義の場だけでなく本分野に大きな影響を与えて行くであろう方々にお話を伺い、そして学生という立場で『雑多に学んでいく』体験を通して双方向の知見を広めていくことを目的としております。また、ここでの議論をTWInsだけの話で終わらせないためにも、私達が何を目指そうとしているのか、試験的にU-stream放送を通じその後のインパクト形成にも寄与しようとしています」。

来年4月からの2期生にも期待をしている。未知な時間は3期生まで共有できると考えている。「僕の前に道はない、僕の後ろに道はできる。：高村光太郎」。是非、ニューフロンティアへ。

研究開発と FATS activityの紹介

現在FATS並びにFATS++に在籍する大

「FATSとFATS++が創出する医工界」

大学院生は、その全員が社会人である。職種は医師、看護師、放射線技師、獣医師、医療機器メーカー、製薬メーカー、製造業等多岐に渡っており、各大学院生がそれぞれの領域の専門家として互いに協力しながら新しい時代の医療を創造している。以下に大学院生による研究の一部を紹介する。

(1) 組織付着の少ない電気メス開発

脳神経外科において電気メス（バイポーラ撮子）への組織の焦げ付きは一つの問題である。組織が焦げ付くと、看護師が焦げ付きを拭き取り、電気メスの先端を掃除する必要があり、リズムよく手術を進めたい執刀医にとって手術の妨げとなる。電気メス先端の材料を工夫やコーティング等の方法が取られてきたが、この問題に対して電気メス先端の温度を調節することで、劇的に焦げ付きを減らすことに成功した。この成果は医療機器メーカーから製品として市場に送り出される予定である。

(2) MRIを用いた組織特性解析

東京女子医科大学病院のインテリジェント手術室では手術室内に設置されたMRI装置を用いて術中に最新の解剖学的情報を取得し、ナビゲーション下で手術を行うことで、より高品質な治療の実現を目指している。これに加えてMRIの画像を構成する信号を解析することにより、腫瘍の特性を決定づけるような情報が得られる。その部分の基礎研究を進めており、情報を解析するソフトウェアの開発を進めている。開発したソフトウェアは社会貢献の一環として一般公開する予定である。

(3) 脳腫瘍悪性度自動診断装置の開発

脳腫瘍にはいくつかの悪性度があり、その悪性度によって治療方針を決定したり、予後に影響を与えたりする。現在は手術の際に摘出した腫瘍組織を病理専門医が観察して悪性度の判定を行っているが、経験が必要であること、時間を要すること、主観が含まれる場合があること、などの問題があった。それに対して、腫瘍組織を細かく分割し、特定の細胞の含有率を計測することで腫瘍の悪性度を知る指標となることがこれまでに判ってきた。簡便迅速に客観的データが得られるメリットは非常に大きく、この成果も医療機器メーカーから市場に送り出される予定である。

(4) 集束超音波治療器の治療用パラメータ最適化・ターゲティングシステムの開発

皮膚を切らない治療法として、集束超音波治療が脚光を浴びている。体外から照射する超音波のエネルギーを集束させることで、強いエネルギーを体内の腫瘍組織に照射して病変部位に対して治療する。現在腫瘍周辺の正常組織に傷をつけないように、また最大限の治療効果が得られるように焼灼パラメータの最適化検討をしている。そしてピンポイントの治療を行うため術前・術中画像を用いた治療計画およびターゲティングを行うシステムの開発を進めている。

(5) 磁気誘導ドラッグデリバリーシステムの研究

上記の集束超音波治療を行う際にあらかじめ治療部位に薬を打ち込んでおくと、治療効果が高まることが知られている。また一般的な投薬治療でも治療部位に効率よく薬剤を届

ける技術が求められている。そこで磁石に引き付けられる薬剤を用い、治療部位近くに磁石を置くことで、適切なタイミング・濃度で患部に薬剤を届けることが可能となる。共同研究機関で開発された非常に強力な磁石を用いて、薬剤の集積状況などの基礎的な検討を行っている。将来的にはヒト臨床への応用を目指している。

FATSスタッフの研究

(1) インテリジェント手術室の構築

東京女子医科大学病院インテリジェント手術室は、2000年に構築されて以来毎年100症例を越える悪性脳腫瘍摘出手術を実施しており、日本一の症例数を誇る。当手術室には術中MRIを始め、リアルタイムアップデートナビゲーションシステムなど、最先端技術を駆使して開発された手術支援機器が導入されている。また、手術中に取得された情報や、手術室内に設置された19台のCCDカメラが捕捉する映像は、手術スタッフが手術室内大画面モニターで共有できるだけでなく、同時に手術室外にいるスーパーバイザーの元にネットワーク配信されており、執刀医へ指示を送り、意思決定を支援することができる。この「戦略デスク」と称されるシステムの有用性はこれまでに多岐にわたって報告されている。また当手術室では常に最先端の研究が行われており、現在も東京大学和泉准教授との共同研究により手術中のスタッフの行動履歴を記録し、手術工程解析を行っている。無駄なく効率のよい手術の実現を目指した試みである。同時に新たに次世代型インテリジェント手術

室に導入が期待される新規技術の開発も行っている。新しい外科医の目となり立体的であり鮮明な映像を提供することによって治療効率の向上を目的としたHi-Vision顕微鏡、手の代わりとなり、治療の精密さの向上を目的としたレーザーアブレーション、正確な術野の提供を目的とした内視鏡操作ロボット、そして脳となる人の直感的な動作を元にシステムを操作するための、直感操作型フルシステム対応インターフェースの開発は、まだ見ぬ超ハイテク化された次世代インテリジェント手術室の実現を想像し、半ばワクワクしながら個々の作業を進めている。

(2) レギュラトリーサイエンスの構築

村垣・伊関らは2007年からのNEDO基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術研究事業のRSとして「疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」に取り組んだ。病気になったペット(イヌやネコ)に対して新規治療機器を用いる試験研究倫理的基盤を構築し、動物実験よりヒト治験に近い環境を提供し、ヒト治験症例数のダウンサイジングの可能性を広げた。また正確な



図1 インテリジェント動物手術室

「FATSとFATS++が創出する医工界」

評価のため治療中MRI、超音波診断装置、内視鏡、ナビゲーション等最新医療機器が使用できるインテリジェント動物手術室を構築した(図1)。

(3) 集束超音波照射システム試作開発

FATSでは集束超音波技術を有する東北大学梅村晋一郎教授、日立製作所、手術支援ナビゲーション技術を有する日立メディコとともに、集束超音波治療装置と照射を精密誘導するナビゲーション装置(図2)の機能試作を行っている。東京女子医科大学TWIns内に設置したインテリジェント動物手術室に備えられたオープン型MRI・超音波装置を用いて、描出された治療病変部位に対する集束超音波照射と効果判定の実験を行った。期待できる実験結果(腫瘍増殖速度が75~80%減少)を得ると同時に、実験の経験から得られたユーザビリティ・ユーザインタフェースに関する知見を反映し、治験に応用可能な試作機の完成を目指している。

(4) 国際標準化提案

これまでに強力集束超音波治療機器の個別

安全IEC規格を提案し、審議を進めてきた。該規格に関する測定方法には他国の提案と競合しているため、現在の日本の提案が、RSに基づき今後の国際規格策定の模範とすべき内容であることを各国委員に認識させていく活動を行っている。

(5) 医師主導治験

自らが脳神経外科医である伊関・村垣と臨床薬剤師生田を中心に治験統括組織(治験調整事務局)を立ち上げ、2009年3月より悪性脳腫瘍患者を対象にPDTレーザを用いた医師主導型治験を実施している。この治験は2003年、厚生労働省が国内治験の推進を目的として開始した治験活性化計画のなかの医療技術実用化総合研究事業の支援を受けている。医師主導型で医療機器を含んだものとしては国内初となった本治験は、単に医薬品・医療器機の薬事承認を目指すだけでなく、治験立案から承認申請に至るまでの問題点を抽出し対応案を考察していくことも研究の一環として求められている。

医師主導治験は、高い利潤を望める医薬品・器機と多数の症例を持つ疾患を主な対象とし

て、巨額の費用と長い年月をかけて行われる企業治験の別案として期待された医師主導型治験は、作業の効率化・低コスト化・承認までの迅速化を目指すために2003年から開始された新たな制度であった。しかし医師

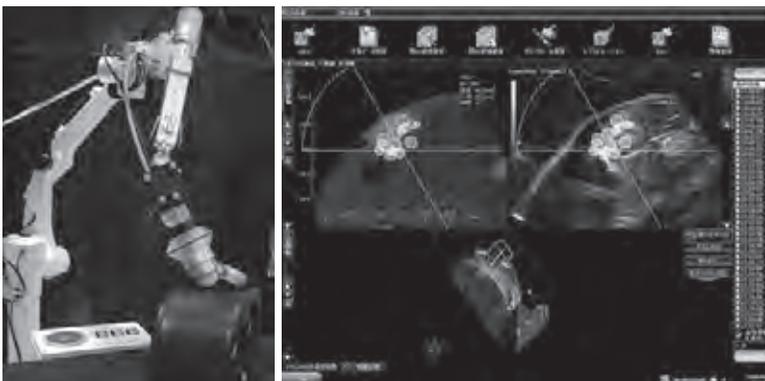


図2 集束超音波システムと複合ナビゲーションシステム

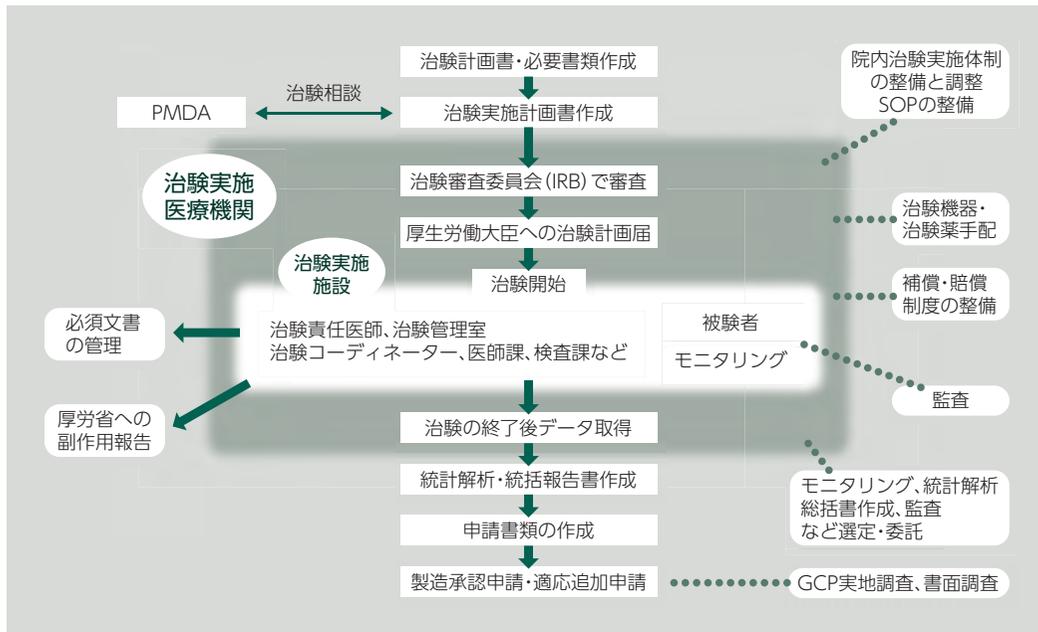


図3 医師主導治験の流れ

主導治験においても、通常の企業治験では企業主体で行う治験内容の立案から治験計画書の作成、PMDAとの協議、補償・賠償制度の整備、治験実施機関の体制整備、必須文書の作成と管理、情報の伝達などほとんどの医師が経験したことがない実務を医師自らが遂行していかなければならない。さらに治験開始後は被験者の安全を常にモニターし、また外部委員とともに定期的に治験の効果安全性の客観的評価を行うシステムも自ら構築してきた（図3）。

一定水準の評価方法が確立されている医薬品と異なり、医療器機が薬事承認に至るまでには、評価方法やコスト面など多様で複合的な問題を抱えており、臨床への導入までに様々な難関があることをこれまでに学んできた。研究開発された医療器機を、医師主導治験をはじめ効率のいい方法で臨床へ導入でき

ることを目指し、そのノウハウを確立すべく日々研鑽している。

（6）多施設共同研究

安全で効果のある治療方法を1日も早く確立するために、多施設が一体となって共通プロトコールに沿った臨床研究・治験を実施している。脳神経外科との共同研究では、一般治験のみならず、現在全国26施設からなるJCOG脳腫瘍グループによる1）初発膠芽腫の新規治療法の検討（第Ⅱ相試験）2）転移性脳腫瘍の定位放射線治療法の効果判定（第Ⅲ相試験）等の臨床研究に参加し、脳腫瘍患者の治療方法を模索している。またJCOGにおいて新たな多施設ランダム化研究を提案しており、本年度中にプロトコール承認を目指している。

「FATSとFATS++が創出する医工界」

(7) 高次脳機能障害に関する症例研究

脳の手術の場合には、術後に何らかの後遺症状が残ってしまう可能性があり、それは判断能力や思考能力、性格の変化にも及ぶ場合もある。このような能力の低下が脳の手術後に生じた場合、高次脳機能障害が強く疑われる。こうした障害の有無は外見では判断できないために、周囲の理解を得られにくいことが特徴的である。FATSでは脳神経外科とともに、言語を含めた高次脳機能について脳腫瘍患者を対象に産業技術総合研究所（熊田研）、東京大学（酒井研）との共同研究を進めている。国内外を概観してもこれまでに脳腫瘍と患者の人格特徴や性格との関連を述べた研究は少ない。脳腫瘍摘出といった脳機能への侵襲的な治療を受ける患者の特異性と、女子医大のもつ症例数の優位性がリードできる、将来性のある分野として研究を続けている。

(8) MRIを用いた脳科学

主に脳機能画像と正常脳解剖に関する研究を行っている。

脳機能画像解析 単に画像のみを撮影する

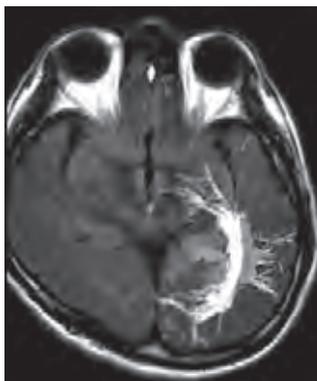


図4



図5

のではなく、MRI撮像を質診断として利用することに努めている。脳皮質からの投射繊維走行に関する分析は、手術前後における機能予後を予測できる可能性があり、研究を継続中である。図4は、MRIを用いて描出した視野に関する神経の描出例である。

正常脳解剖解析 脳腫瘍や形成異常の解析のためには正常脳の解析が重要であると考え、MRI撮影した正常脳データを用いた解析を行っている。ソフト開発者と綿密な意見交換を行いながら、独特の研究デザインを構築している。図5は、MRI画像から構築された脳回と脳溝の立体表示像例である。

(9) 画像診断

海外特別研究員としてFATSで研究活動を行っているミハエル・チェルノフ特任助教は神経膠腫における3テスラMRI画像を用いた評価および病理・予後予測に関する検討を行っている。頭部MRI撮影時に用いる造影剤の投与量を通常の3倍にし、3テスラの高磁場環境下でMRIを撮影し、不均一な悪性脳腫瘍の中で、より悪性な部分を同定するための手法について検討を行っている。

(10) グローバルCOE

またグローバルCOEプロジェクトへ先端医療実現に向けての拠点作りの底上げをするためFATSスタッフも尽力している。現在の医療産業において決して満足することなく、常にもっといいものや先駆けとなるよ

うな先端医療を目標とするグローバルCOEの取り組みは、岡野光夫教授や大和雅之教授に代表される再生医療分野で大きな実績を積み上げている。

おわりに

先端医療はただの医療目的や立派な工学だけではなしえない部分が多くあり、お互いの活発な議論が非常に重要である。具体例を挙げると、脳腫瘍の治療も、摘出する人間の手にだけに頼る時代ではなくなっている。どうしたらより正確に、確実に、合併症を少なく、予後も良い結果に結びつくかを考える時代である。そのための精密な顕微鏡、術中のMRI検査、化学療法（術中・術後）、放射線治療（局所・定位）は医療機器と医薬品と密接に関わる。医療機器を用いて本当に正確に治療できているかどうかの適正な評価、医薬品が予想

される効果を本当に発揮できているかどうかの評価も含め、対象が人間であるから故に厳密な評価基準と臨床研究が必要なことは明らかである。こうした最も重要な要素に人員と時間をかけ、自由かつ活発で、時には厳しい意見を交流させて個々の研究の自己評価をしている。RSという人間との関係を重視した科学の研究や開発における姿勢として、日本生体医工学会医療機器レギュラトリーサイエンス専門別研究会の第一回研究会（会長 伊関洋）を開催し、所信表明している。

こうした我々の姿勢は、グローバルCOE拠点形成に向けての先端医療研究の全てに活かされていると言える。国際交流や共同研究を重要視しており、脳腫瘍の集学的治療、多施設共同治験、高磁場MRIを用いた脳機能評価、手術ロボット、医療環境支援システム、ガンマナイフなど全ての研究テーマは日々FATSスタッフそして社会人大学院生さらには企業人たちと交流の上練り上げられている。