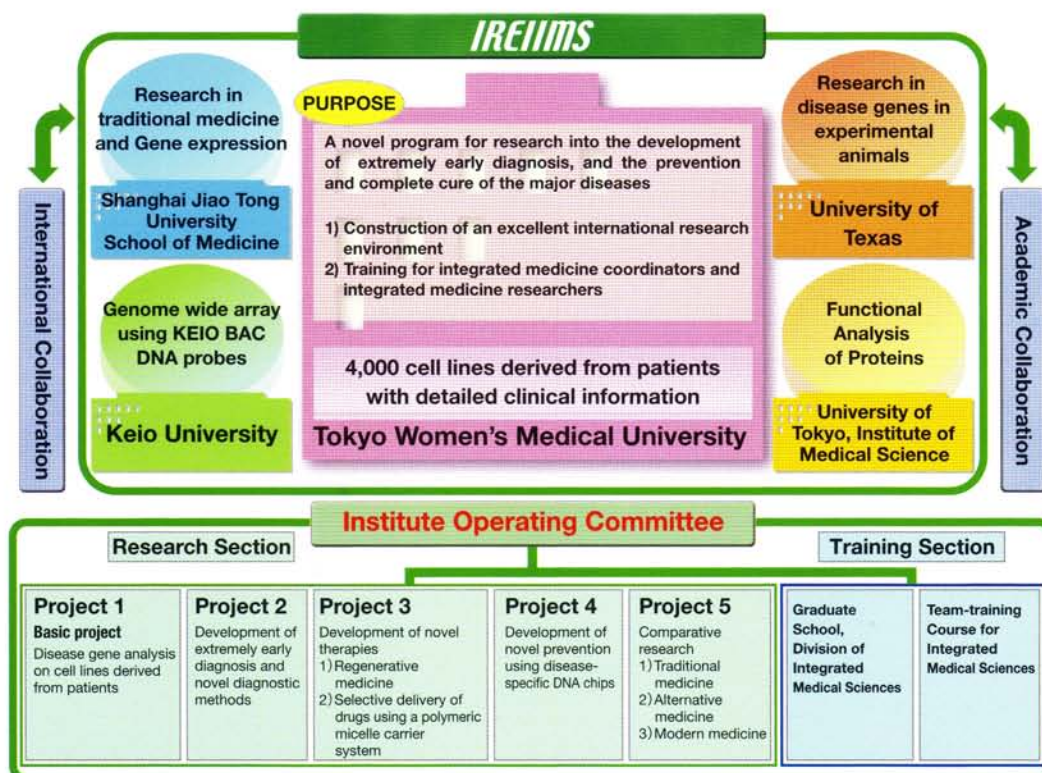


### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Outline

#### Research System of Integrated Medical Sciences



The research system at our Institute is implemented as described below. This system is premised on the notion of efficiently conducting research through international and academic tie-ups with four other universities. Tokyo Women's Medical University has 4,000 cell lines derived from patients and detailed clinical information which is related to these lines. The other participating universities include Keio University, which is renowned throughout the world for its technology used in the complete sequencing of the human genome, the University of Tokyo, Institute of Medical Science, which excels in comprehensive protein analysis, the University of Texas, which is renowned for its research into disease genes in animals, and Shanghai Jiao Tong University School of Medicine which is a leader in the area of traditional medicine.

A research system is being constructed through feedback of the results obtained into the clinical setting and by creating ties between the research and clinical fields. This research system aims at finding new treatments, prevention and radical cures for disease. The Research Section oversees the five projects. The Training Section is setting up a graduate school of integrated medicine as a new field in the Department of Advanced Biomedical Engineering and Science. In addition, a Training Course for Team Integrated

Medicine shall be set up as part of the curriculum that medical personnel can participate in as they go about their normal work schedule.

The research plan which shall be implemented by our research facility is made up of the following five projects. These projects are:

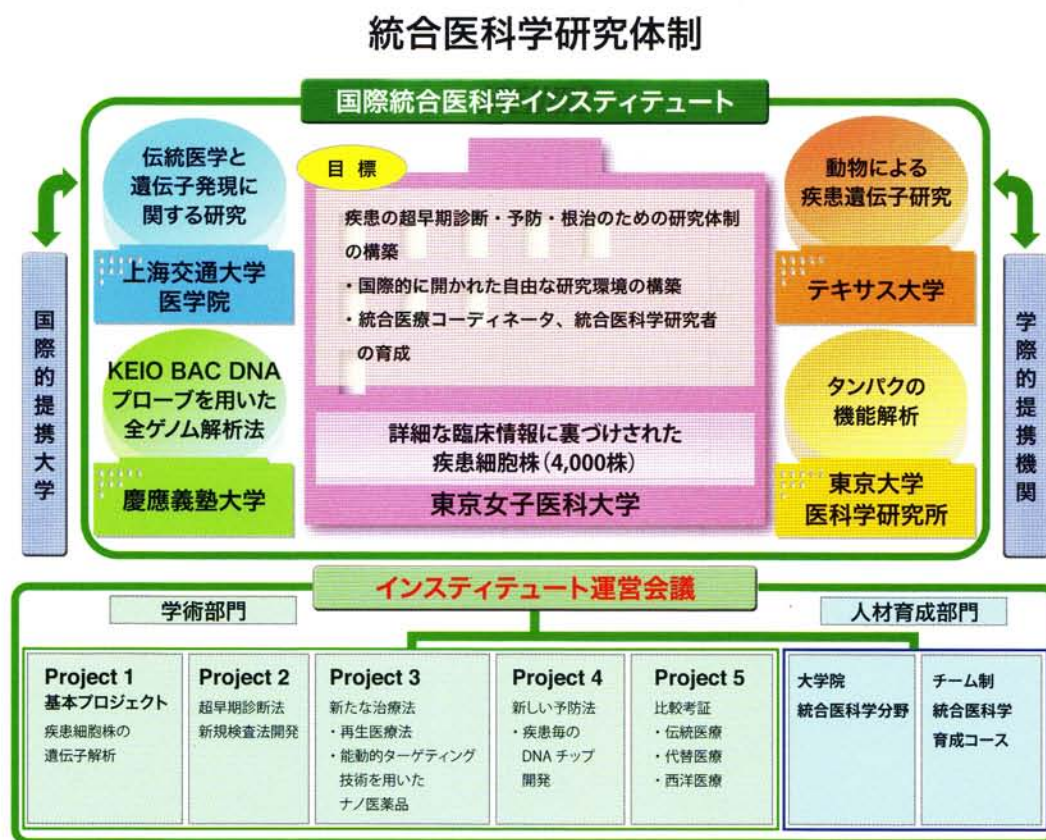
- (1) research on genetic analysis of diseases
- (2) research which aims to improve the precision of diagnostic imaging
- (3) development of new therapeutic methods and research related to regenerative medicine with the objective of recovering organ function
- (4) research into genetic analysis and diagnostic methods
- (5) scientific verification of traditional and alternative treatments

The objectives and research methods differ among the five projects, and as an overall research plan, research has been conducted and basic policies have been formulated under our integrated research system with the aim of promoting human health and preserving life in all its vigor. These aims shall be achieved through prevention, early treatment and enhanced cure rates based on extremely early disease detection.



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・概要



インスティテュートにおける研究目標の具体的な研究体制は、以下のとおりで行われます。プロジェクトへの参加4大学との協力を中心に国際的・学際的提携で、研究を効率良く推進します。東京女子医科大学は、詳細な臨床情報を伴う4,000の疾患細胞株を所有しています。参加4大学のうち、慶應義塾大学は網羅的ゲノム解析技術で世界的に有名であり、東京大学医科学研究所は優れた網羅的タンパク解析技術を有しています。また、テキサス大学は動物による疾患遺伝子研究で秀でており、上海交通大学医学院は伝統医学をリードしています。研究成果を臨床にフィードバックさせることにより、臨床と研究が包括的に結びつけられ、新しい治療・予防・根治に関する研究システムを構築します。学術部門では、5つのプロジェクトを行います。人材育成部門では、大学院先端生命医科学研究所における新分野として、大学院統合医科学分野を新設します。また、医療従事者を対象に、通常の勤務と平行して行えるカリキュラムであるチーム制統合医科学育成コースを新設し、統合医科学を実施、推進する中心となる人材の育成を行います。

この研究機構で行う研究計画は5つのプロジェクトから成っています。

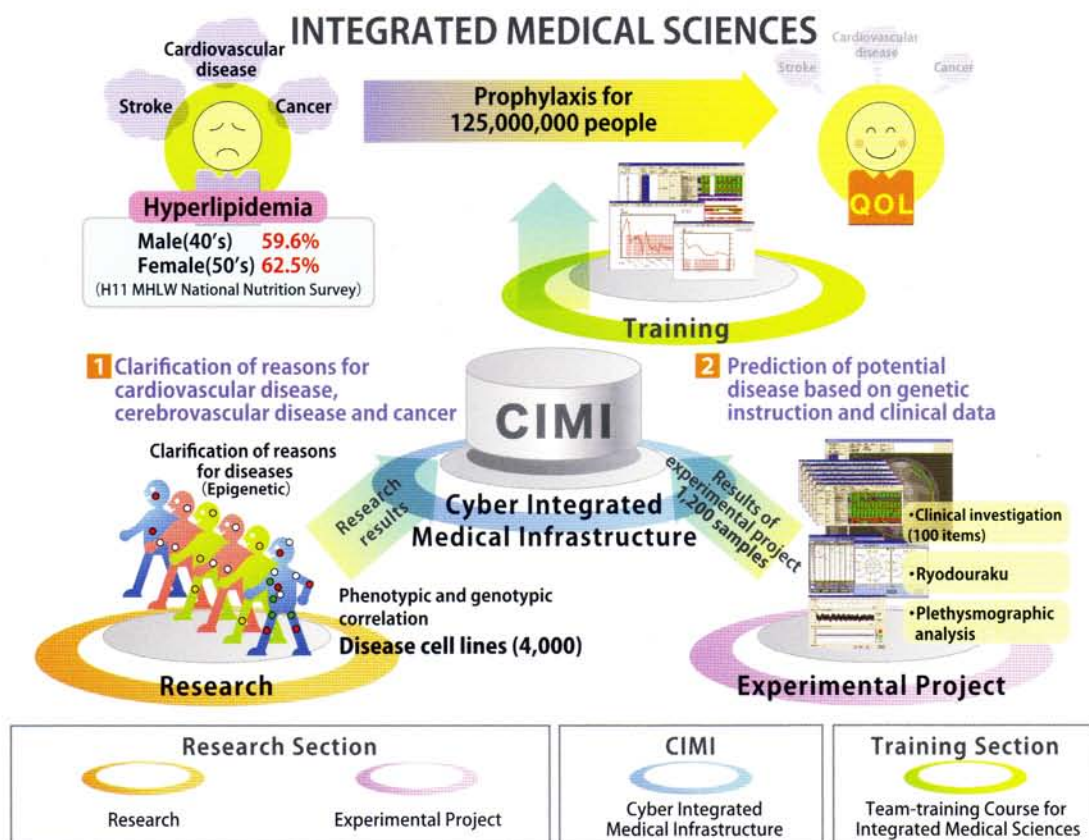
- (1) 疾患の遺伝子解析の研究
- (2) 画像診断法の精度の向上を目指す研究
- (3) 新しい治療法の開発と臓器機能の回復を目指す再生医療に関する研究
- (4) 遺伝子解析診断法の研究
- (5) 伝統的医療、代替医療の科学的検証

5つのプロジェクトは、それぞれ目的と研究方法が異なっていますが、研究計画全体として、病気の超早期発見による予防、早期治療、根治率の向上、さらに侵された臓器機能の回復によって、人の健康を増進し、活動力のある生活を守るという目的に向かって、統合的研究体制の下で研究を行う基本方針を確立しています。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Outline (continued)



A major characteristic of integrated medical sciences is to create a paradigm shift in medical science from the conventional post-onset model of medical treatment to one in which the prevention of disease prior to its onset is emphasized. Many of the leaders of this change are being trained at IREIIMS. These individuals are striving to improve the physical constitution of clients as linked to the overall living environment through comprehensive counseling and care. This will be implemented based on the monitoring of the latent disease factors carried by a client and his or her general state of health overall based on an all-encompassing approach which dynamically melds basic medical research and clinical medical care. Our system can be characterized as one in which medical care information is being provided to healthy individuals for the prevention of disease before its onset and complete support is given that enables those individuals to take charge of the management of their own health. The voluntary health management that is being promoted herein is health management involving a program aimed at bolstering a person's physical constitution based on comprehensive genetic-based medical care. This medical care includes the development of prevention and treatment based on the latest molecular medical research findings, such as those of molecular genetics, molecular cell biology and

immunology, diagnosis prior to the onset of disease and early detection. A cycle will be created at IREIIMS designed to promote voluntary health management. In this cycle, medical care information and knowledge will be aggressively conveyed and at the same time, an environment conducive to learning will be provided which will result in a deeper understanding of advanced physical and comprehensive counseling and improvement in an individual's basic physical constitution which are needed to maintain a good quality of life. The latest medical care information which is provided to IREIIMS patients is directed toward learning about the cause and effect relationship between the health status of the individual and his or her living environment based on the latest findings. This should motivate our patients to monitor changes in their own personal health and promote health through a deeper understanding of the counseling process and the information provided.

The Cyber Integrated Medical Infrastructure (CIMI) has been created to serve as a repository for the massive amount of research and medical care information and to support reasoning and learning. The CIMI will serve as a research environment that strategically and effectively promotes the projects of the Institute and will play a central role at IREIIMS.



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・概要 (つづき)



本拠点構想の目的を達成するための戦略は、学術部門、人材育成部門を CIMI によって統合することが必要です。研究内容としては、統合医科学研究概要をご覧ください。

IREIIMS が中心となって実践する統合医科学は、従来型の治療である発症後の治療のみならず、発症前の病気の予防という観点から実施される医療にパラダイムシフトさせるための医科学であるところに大きな特徴があります。基礎医学研究と臨床医療とを有機的に連携した包括的な考え方にもとづいて、個人の持つ潜在的な病因と、詳細で全体的な健康状態を把握した上で実施される包括的なカウンセリングと診療によって、体質改善につながる生活環境全体の改善指導を、IREIIMS で育てられた人材により行います。

発症前の病気を予防するために、健康状態にある人々に対しても積極的に医療情報の開示を推し進め、自らの健康管理を行うための環境を、全面的にサポートする体制を特徴としています。ここで推し進める自発的健康管理とは、分子遺伝学、分子細胞学、免疫学などの最新の分子医学的研究知見にもとづいた予防法・治療法の開発、発症前診断や早期診断を行う包括的遺伝子医療に

よって培われる体質改善のためのプログラムを実施する健康管理です。

自発的健康管理を促進するために、IREIIMS では、医療情報・知識を積極的に開示し、同時にその学習環境を提供することによって、高度の人間ドックや包括的カウンセリングの内容を自らの知識として理解を深め、QOLを維持するために、体質改善を行うサイクルをもつことを特徴としています。

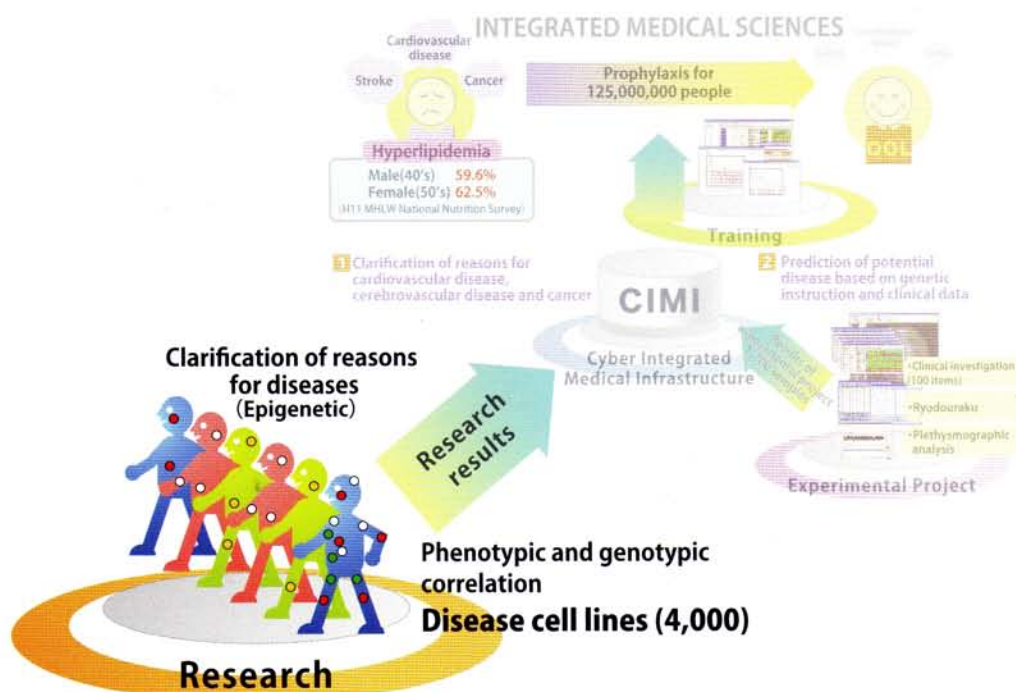
IREIIMS が利用者に提供する最新医療情報は、健康状態や生活環境との因果関係を最新の知見にもとづいて学習するための情報であり、利用者が自らの健康状態の推移を把握して、カウンセリングの意味をより深く理解することは、健康に向かわせる動機となります。それは、生活環境全体を包み込むような医療の実施に密接につながった最新医療情報および提供される学習環境によって、自発的な健康管理を行うサイクルを生み出す医療です。

戦略的・効率的にプロジェクトを進め得る研究環境として、膨大な研究・医療情報の蓄積と推論学習を支援し、IREIIMS 構想の中心的な役割を果たす統合医科学情報基盤 (Cyber Integrated Medical Infrastructure : CIMI) を構築します。



### 3 Research and Education at IREILMS

#### • Research Section



Medical research, which provides support for advanced medical care, is increasing the amount of specialized knowledge and the advancement of associated technology. Many diseases span multiple diagnostic and treatment fields which makes cooperation necessary among the various areas of medical care to ensure that patients reap the benefits of this advanced medicine. Thus, the time has come for a restructuring of medical care.

In addition, the human genome has been unlocked and we have entered the post-genomic era. Medical research has entered the age of the proteome and metabolome. These are methods in which expressed proteins are studied with the focus on protein molecules. Comprehensive analyses are being conducted extending from function at the molecular level to that at the cellular, tissue, organ and overall organism levels. This approach is the reverse of the approach whereby the functions of single molecules are deduced from the functions of the original organism. This type of method may be effective in analyzing the pathology of multiple diseases. The research which underpins medical care for integrated medical sciences does not fundamentally differ from that of conventional medical research. However, high-throughput screening technology and IT technology are required to efficiently and rapidly process the information which points out molecular markers and to clarify the interrelationships among them.

However, extremely early diagnosis is becoming possible using these molecular markers due to the steady accumulation of the results of conventional basic research. We still need to study the function and structure of unknown organisms. Nothing new will emerge as long as they remain unclear. This point is the same for both conventional physiological or cellular biology research. However, the results of unlocking the human genome can be used. This technology can be used to completely and rapidly identify many protein molecules. The following type of research can be embarked upon based on these results in order to achieve extremely early detection of disease.

As a part of basic research into disease, studies are being conducted on the physiological mechanisms of various organisms and the pathophysiology of related diseases, and a search launched for new disease biomarkers. Targeted diseases will be selected and disease genes will be determined from cell lines which have been collected from patients. Searches will be launched for possible biomarkers by comparing these results with the clinical symptoms of the patients. The genetic and epigenetic regions related to the onset of disease will be examined in the course of this research. The resulting information will be added to databases and utilized in the clinical research division.



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・学術部門



先端医療を支える医学研究は専門化し知識量も増え、その技術も高度化しています。疾病も各診療科にわたることが多く、患者がその先端医学の恩恵を受けるためには、医療各領域の協力が必要であり、医療は再編成の時期にきています。

またヒトゲノム解読以来、ポストゲノムの時代に入り、医学研究もプロテオーム、メタボロームの時代に入りました。発現した蛋白質を網羅的に調べ、蛋白質分子に注目し、それらの分子の機能から細胞、組織、器官、生体全体の機能を解析する方法です。従来の生体の機能を知って、それをひとつの分子の機能に演繹する方法とは逆になります。複雑な疾病の病態を解析するにはこのような方法の方がよいのかも知れません。統合医科学の医療を支える研究は、基本的には従来の医学研究と変わりませんが、多くの指標の示す情報やそれらの間の相互関係を明らかにするために、情報を効率的にかつ迅速に処理をすることが可能な情報技術を必要とします。

しかしこのような分子指標などを用いて超早期診断が可能になりつつあるのは、従来の地道な基礎的研究の積み重ねの結果です。我々はまだ知られていない生体の機能や構造を研究する必要があります。これを明らかにし

ない限り新しいものは出てきません。この点では、従来の生理的あるいは細胞生物学的研究と変わりません。ただヒト遺伝子解読の結果を利用することはできます。さらに、多くの蛋白質分子を網羅的に迅速に同定できる技術を用いることができます。これらの有利な条件のもとに、疾患の超早期発見のために、以下のような研究を展開することができます。

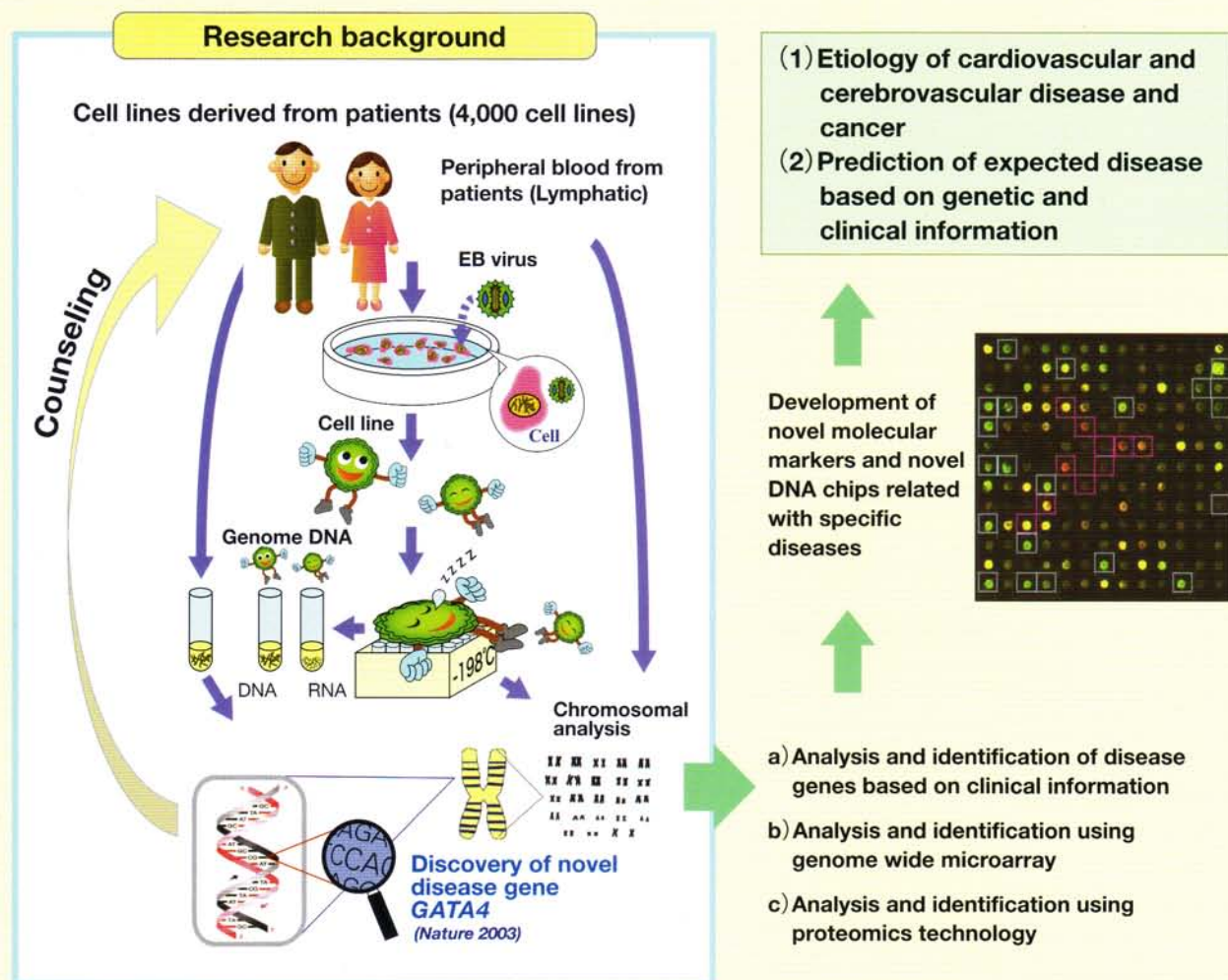
疾患の基礎的研究、それぞれの生体の生理的機構や関連疾患の病態生理的機構を研究し、疾患の新しいバイオマーカーを探します。次に、対象とする疾患を選びます。患者から採取した細胞株から疾患関連遺伝子をあきらかにします。その結果を患者の臨床症状と対比させながらバイオマーカーとなるものを探します。この研究の過程で、疾患の発症に関するジェネティックな部分とエピジェネティックな部分を探ります。これらの情報をデータベースにのせて臨床研究部門で活用します。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Outline of Project 1

#### PROJECT 1 (BASIC PROJECT)



Project 1 serves as the foundation for all subsequent projects. Tokyo Women's Medical University has 4,000 disease cell lines with detailed patient data representing the largest collection in the world. These cell lines will be used in the analysis of disease genes and proteins employing the three methods listed below. The information obtained will then be used in the treatment and prevention of disease.

1. The first method will focus on genes from the patients, based on a detailed study of patient characteristics and analysis and identification of the disease genes. The results will not only be used in research, but will also be fed back to the patient in question and used as a reference in their treatment. This process will enable us to obtain detailed information about the patients.

2. The second analysis method is based on comprehensive research employing the genome research system.
3. The third analysis method is based on comprehensive research employing the protein analysis system.

These three methods are expected to lead to the development of medical care technology which will open the door to extremely early detection, prevention and radical cures based on the research results, and the resulting information will then be added to the CIMI.

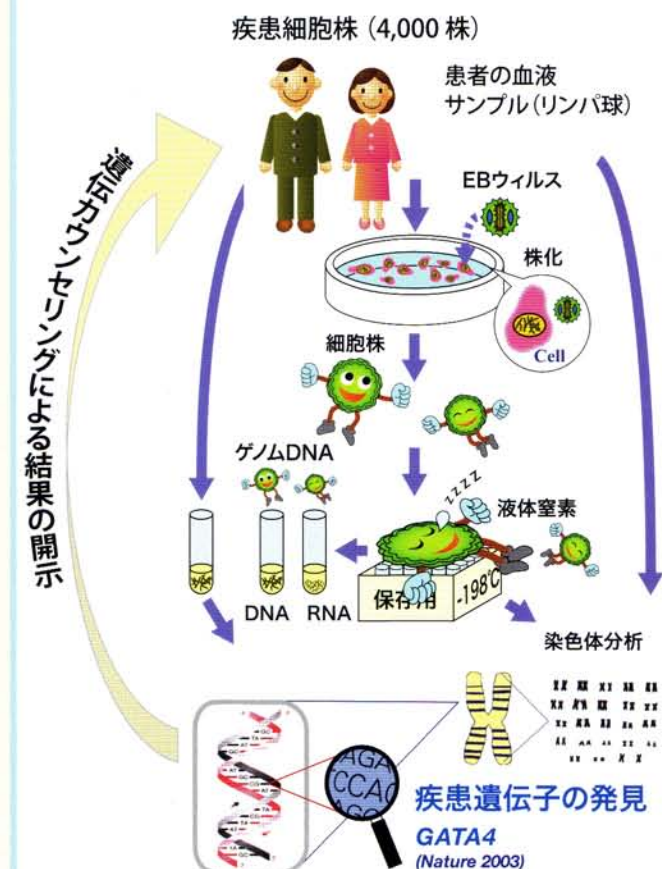


### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト 1 概要

#### プロジェクト1(基本プロジェクト)

##### 統合医科学研究の背景(基礎)

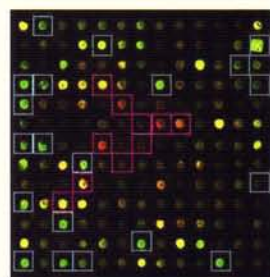


(1) がん、心疾患、脳血管疾患の成因解明

(2) 個人の遺伝子情報と臨床データにより  
発病前に、将来の疾患を予測

※ 個人情報の保護に留意

疾患関連  
新規分子マーカー  
新規DNAチップ開発



- a) 臨床情報より疾患遺伝子を解析・同定
- b) ゲノム研究システムによる網羅的研究
- c) タンパク解析システムによる網羅的研究

プロジェクト1は基本プロジェクトであり、本学では詳細な患者データに裏づけされた世界の最高水準である4,000株の疾患細胞株を保存しており、これを用い、疾患の治療と予防に役立てるために、疾患遺伝子・タンパクの解析を3つの方法で迅速に行います。

1) 1つ目の解析方法は、患者の特徴の詳細な分析により、疾患遺伝子を絞り込み、疾患遺伝子の解析・同定を行います。その結果を研究に使用するだけでなく、患者本人にフィードバックして治療にも反映することで、さらに詳細な情報を得られるようになります。

2) 2つ目の解析方法は、ゲノム研究システムによる網羅的研究です。

3) 3つ目の解析方法は、タンパク解析システムによる網羅的研究です。

これら3つの解析方法による研究成果をもとに超早期診断・予防・根治を可能にする医療技術の開発を行い、逐次その情報をCIMI(統合医科学情報基盤)に加えていきます。

### 3 Research and Education at IREIIMS

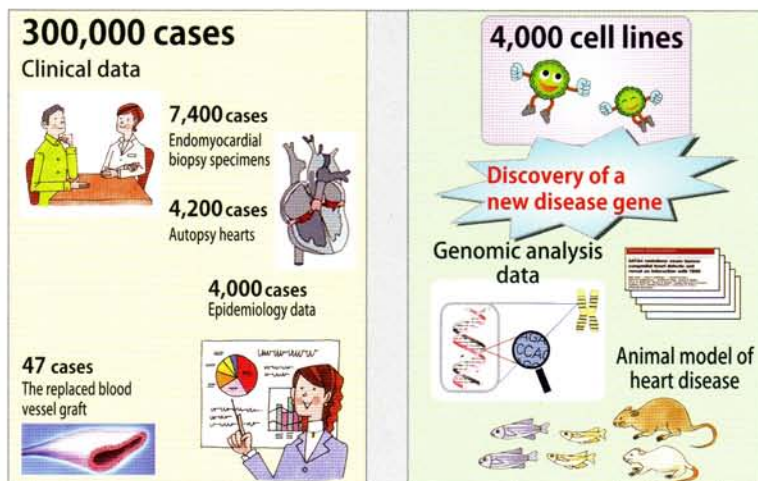
#### • Project 1 - 1

#### Analysis and Identification of Disease Genes Based on Clinical Information

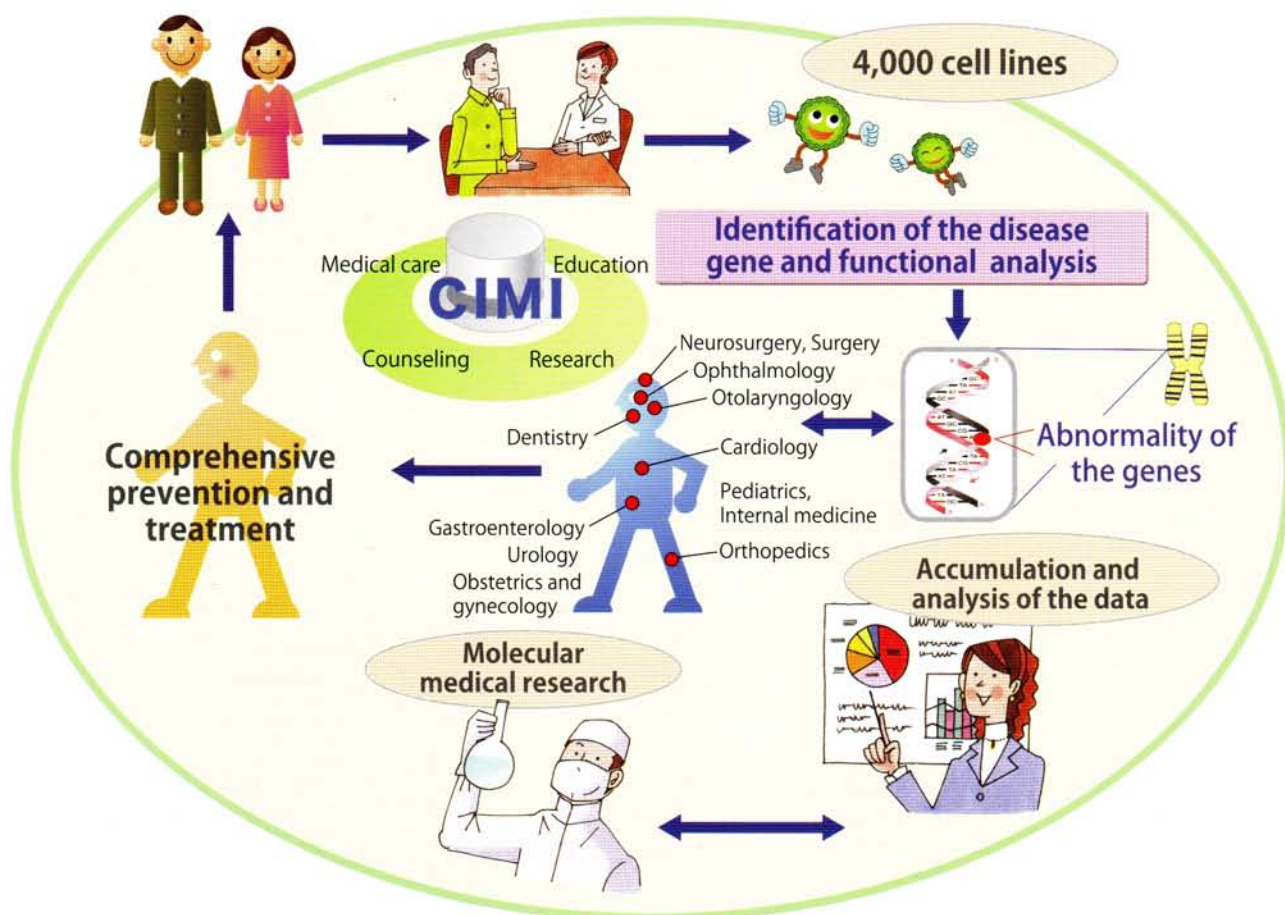
The aim of this project is to use individual genetic information and clinical data to predict a future disease before its onset. To achieve this objective, a large amount of valuable clinical information and the results of basic research which have been accumulated over the years will be systemized to allow for efficient analysis. Comparisons will be made with genetic analysis focusing on disease genes, primarily in the area of cardiovascular disease where the etiology is unclear in approximately 85% of the cases.

In this project, comprehensive genetic cell research will be conducted related to disease, primarily cardiovascular disease, the large amount of information obtained will be assembled into a database, and the disease etiology will be systematized, comprehensively analyzed, and used in

#### Background: Current status of medical care and research



diagnosis, treatment and prevention. Using our knowledge and experience in clinical genetics, a feedback system will be set up to efficiently incorporate the results of our research projects. After completion of the genetic analysis, the patient will be provided with the results and genetic counseling.





### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト 1 - 1

#### 臨床情報より疾患遺伝子を 解析・同定

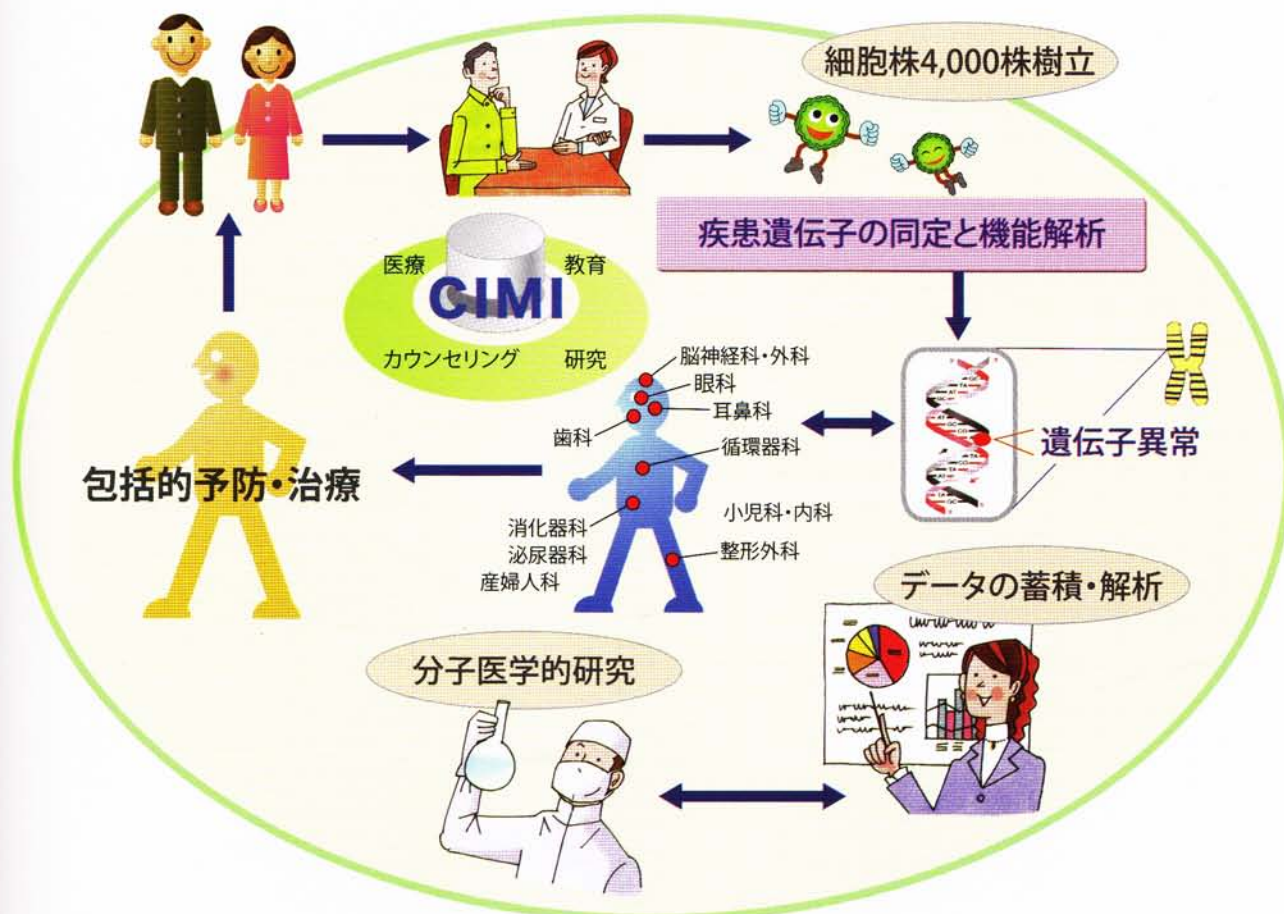
本プロジェクトの目標は“個人の遺伝子情報と臨床データにより発病前に将来の疾患を予測する”ことです。このために、長年集積された貴重かつ膨大な臨床情報と基礎研究成果の蓄積を、より体系化し、さらに約 85% を占める成  
因不明の心血管疾患を中心とする疾患の疾患遺伝子を絞り込むことで、効率的に分析し、遺伝子解析結果と照合し  
ます。

本研究では、心血管疾患を中心とする疾患に関する包括的遺伝子細胞研究を行い、得られた膨大な情報をデータベース化して、疾患の成因を体系化し、包括的に解明し、診断、治療、予防に役立てます。臨床遺伝学の知識と経

#### 背景：本学の医療・研究の現状

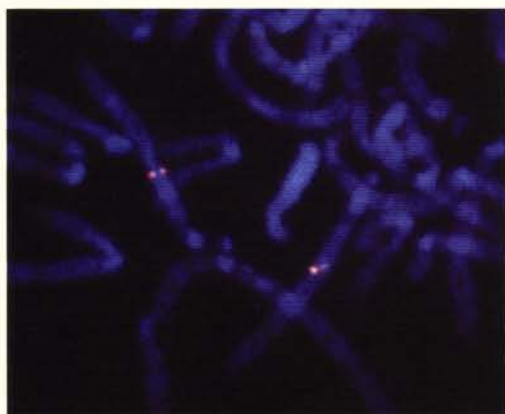


験を生かし、本研究プロジェクトの成果を臨床へ効率よくフィードバックするシステムを構築します。また、遺伝解析終了後は、その結果を開示し、遺伝カウンセリングを行います。

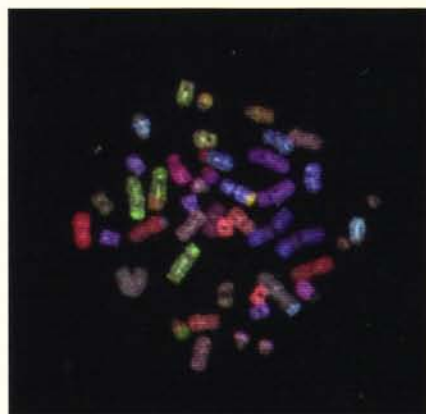


### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 1 - 2



Mapping by fluorescence *in situ* hybridization (FISH)



Multiplex fluorescence *in situ* hybridization



Fine genomic analysis by fiber-FISH



#### Analysis of Large-scale Genomic Imbalance in Congenital Cardiovascular Diseases

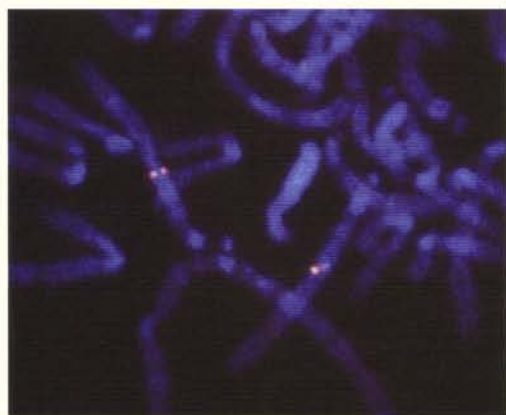
Most of the large-scale genomic imbalances, such as chromosomal abnormalities, are associated with congenital cardiovascular diseases (CCVD). However, little is known about the actual percentage of CCVD patients with this genomic imbalance. This prompted us to conduct a precise chromosomal analysis as a primary genetic diagnosis for patients with CCVD. Conventional cytogenetic diagnosis has already been carried out on a number of lymphoblastoid cell lines established mainly from patients with CCVD and their family members. As for complex chromosomal rearrangements, multiplex fluorescence *in situ* hybridization (M-FISH) will be performed to identify individual chromosomes. After the detection of translocations and inversions, positional cloning by FISH will be conducted to determine

breakpoints using contiguous clones that reside in the region of interest as probes. Fiber-FISH techniques will be used to visualize large-scale genomic alterations, such as segmental duplications and deletions. These genomic alterations are often associated with a particular genomic structure containing repeated sequences. For instance, low copy repeats (LCRs) are abundant in the human genome. The LCR-richest regions, such as 7q11.23 and 22q11.2, are prone to unequal recombination at meiosis, resulting in chromosomal microdeletion or duplication. Therefore, analysis of the localization of LCRs in the genome and the biological significance of such repeated sequences will enable us to identify novel abnormalities caused by such potentially existing microdeletions. This may provide us with significant information not only about CCVD in particular, but also about genetic diseases in general.

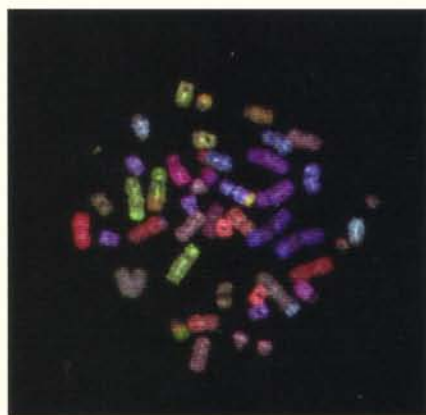


### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト1 - 2



蛍光 *in situ* hybridization (FISH) 法によるゲノム解析



多色 FISH による染色体転座の検出



ファイバー FISH による精細なゲノム解析



#### 先天性心血管疾患における 大規模ゲノム変化の解析

染色体異常をはじめとする大規模なゲノム不均衡は、さまざまな先天性異常をもたらします。先天性心血管疾患 (congenital cardiovascular diseases, CCVD) についても、大規模なゲノム不均衡 (染色体転座、染色体微細欠失、重複など) が原因となることが知られていますが、その正確な出現頻度についてはまだ明らかではありません。本インスティテュートには、ウィリアムズ症候群ならびに 22q11.2 欠失症候群を中心に、多数の疾患患者由来の樹立細胞・DNA が保管されています。

そこで CCVD に関する遺伝診断の第一段階として、詳細に染色体解析を実施します。複雑な染色体再配列については、多色蛍光 *in situ* hybridization (M-FISH) 法を応用します。再配列部位が特定できたら、その領域の DNA クローンを用いた詳細な位置決め (positional cloning)

をおこない、責任遺伝子・ゲノム領域を絞り込みます。シーケンシング法では困難な大規模ゲノム変化 (ゲノム重複や欠失) の検出を可能にする技法であるファイバー FISH 法も応用します。このような大規模ゲノム変化には、しばしば反復配列が介在する特殊なゲノム構造をとまっています。

たとえば、LCR (low copy repeat) はヒトゲノム中に豊富に存在しますが、この LCR の密度が高いゲノム領域は生殖細胞での不等交叉などを通して欠失、重複を生じやすいと考えられています。7 番染色体 (7q11.23) や 22 番染色体 (22q11.2) などがその例です。従ってゲノム上の多数の LCR 領域についても解析することは、原因が特定されていない先天異常におけるゲノム異常を発見する可能性があります。これは先天性心血管疾患のみならず、他の遺伝病の原因究明に有効な情報をもたらすと考えています。

### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 1 - 2 (continued)

#### Mutation Analysis of Cardiovascular Heart Disease Using a BAC Microarray

Williams syndrome and DiGeorge syndrome have been studied extensively for their chromosomal loci and pathogenic genes which cause some of the symptoms, but there are many other inherited diseases with heart defects for which no causative genes have been identified. These diseases are often associated with deletion or amplification of specific DNA segments, so that the recently developed DNA microarray technique is suitable for such analysis.

We constructed a human BAC library in 1994 and since then we have been utilizing it for genomic DNA sequenc-

ing of human chromosomes 22, 21 and 8. Using the BAC library and the most up-to-date human sequence data (Build35), we prepared a 7.7K-BAC microarray on which 7,700 BAC-clone DNAs were spotted.

In this study, we will employ the 7.7K-BAC microarray to analyze segmental DNA changes in the cell lines established from patients at Tokyo Women's Medical University. We will focus on cell lines within which no mutations have been found in the known disease-causing genes, to detect chromosomal deletions from which new genes associated with heart disease should be identifiable.

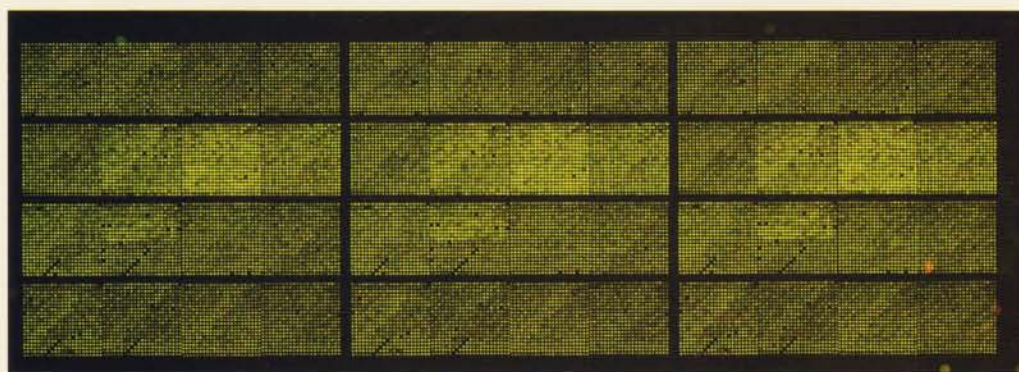


Fig. 1 7.7K-BAC microarray : 7,700 BAC-clone DNAs were spotted in triplicate on a slide.

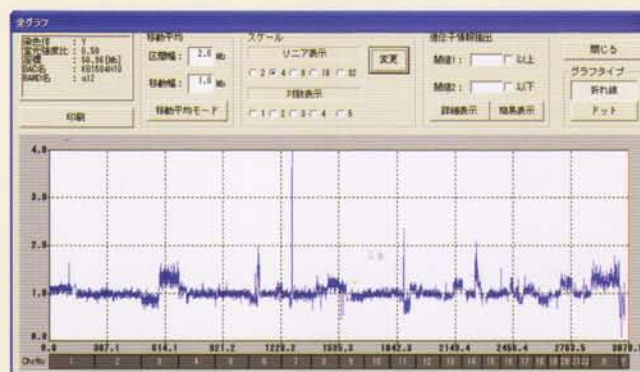


Fig. 2 An example of data analysis.



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト1 - 2 (つづき)

#### BAC マイクロアレイを用いた心奇形等を 伴う先天性疾患の変異解析

心血管奇形等を伴う先天性疾患は多数知られています。中でも、ウィリアムズ症候群やディジョージ症候群は関連する染色体領域が特定されており、一部の症状に対応する遺伝子も同定されています。しかし、全く未解明の心疾患も多くあります。いずれもゲノム特定領域の欠失や増幅に起因するものが多いと考えられるため、最近のDNA マイクロアレイ技術を用いて網羅的な解析を行うことが有効と思われます。

慶應グループは1994年にヒトBACライブラリーを構築し、それらを活用してヒト22番、21番、8番染色体などのゲノムDNAシーケンシングを推進してきました。2004年、ヒトゲノム解読の成果をまとめたデータ

Build35の公開と同時に、慶應グループはBACクローンのシステムティックな整列化を開始し、現在までに、ヒトゲノムを均等にカバーする7,700個のBAC-クローンDNAを整列化した7.7K-BACマイクロアレイを作製しました。

本研究では、この7.7K-BACマイクロアレイを用いて、東京女子医科大学に保存されている心奇形等を伴う先天性疾患患者由来の細胞株を対象に、ゲノムDNA断片の増減に関する網羅的検索を行います。特に、既知の疾患原因遺伝子や、候補遺伝子に関する変異探索では変異が見いだされなかった細胞株に対して、7.7K-BACマイクロアレイを用いたCGH解析を行い、ゲノムの欠失や増幅を検出し、その領域に含まれる遺伝子を同定します。さらに解析を進めて、最終的には新規の心疾患原因遺伝子を同定します。

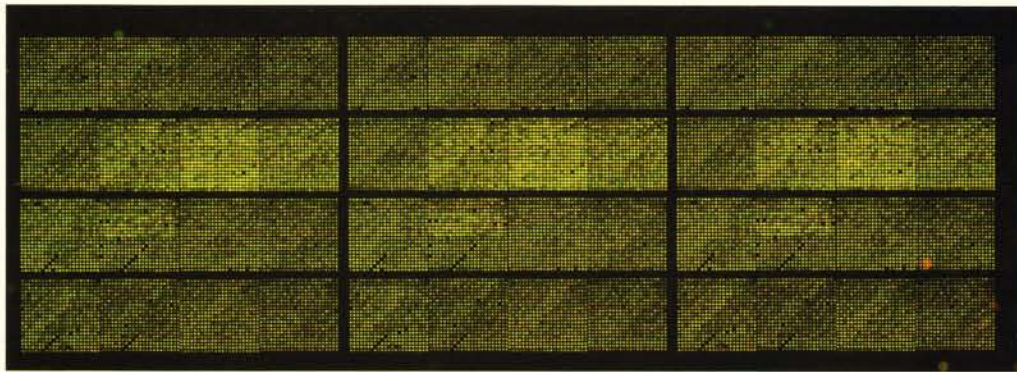


図1 7.7K-BACマイクロアレイ:7,700個のBAC-クローンDNAを一枚のスライドガラス上に3カ所ずつスポットしてある。

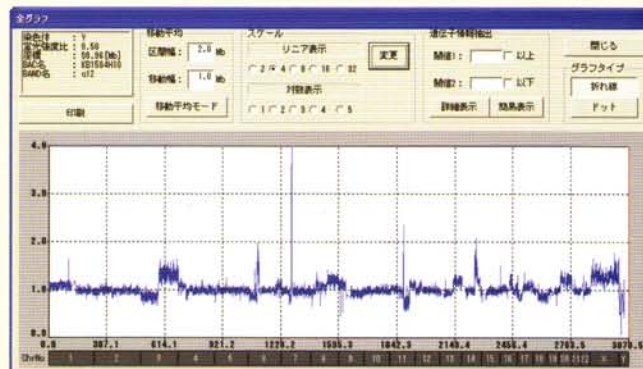


図2 データ解析の一例



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 1 - 3

#### Application of Proteomic Technology to the Study of Diseases in Men

Although genomics provides information about which proteins could potentially exist in a cell, the biological activity of a protein is often controlled by protein modifications or interaction with other proteins. Examples include proteolysis, phosphorylation, or formation of large protein complexes. These events in the lifetime of a protein can only be determined through a proteomic approach, as they cannot be predicted from genomic data alone. Recent advances in proteomic technology have enabled us to utilize this emerging method to analyze proteins in their expressed forms. The aim of this project is to incorporate this powerful technology to aid in understanding the etiology of disease.

Proteomic technology can be applied to the screening of our cell lines, which are B-lymphocytes transformed by the Epstein-Barr (EB) virus. Proteins considered for the investigation include those of the immune system as well as those involved in mitochondrial function.

There are 518 protein kinase genes in the human genome, of which more than 100 have been shown to be involved in the development of various disorders. Dr. Hattori (IREIIMS associate, and Division of Cellular Proteomics, Institute of Medical Science, Tokyo University) and his group have been working to identify the substrates of such kinases. In 2004, they reported for the first time that two-dimensional gel electrophoresis combined with phosphoprotein purification can accurately identify the substrates of p38 MAP kinase in HeLa cells. Their data was shown on the cover of the Journal of Biological Chemistry (see Fig. 1). Their system identified the substrate of ERK, a key regulator of cell growth which when deregulated results in the development of cancer. More than 30 ERK substrates have been identified with about half of them already reported, indicating the efficacy of this system. Dr. Hattori and his group are currently evaluating the physiological function of phosphorylation of these substrates.

Proteomic technology can also be applied to the study of protein complexes. In chromosome 22 deletion



Fig.1 Data on global identification of p38 MAP kinase substrates adopted for the cover page of the Journal of Biological Chemistry.

Global identification of p38 MAP kinase was carried out using 2-D DIGE, and the data were adopted as the cover page of the Journal of Biological Chemistry. Red spots possibly indicate p38 MAP kinase substrates.

syndrome, many transcription factors are found among the genes putatively responsible for the disease. Consequently, it is of great importance to globally analyze the molecular structures of these complexes by proteomic approaches, which are expected to reveal their involvement in the disease development (see Fig. 2).

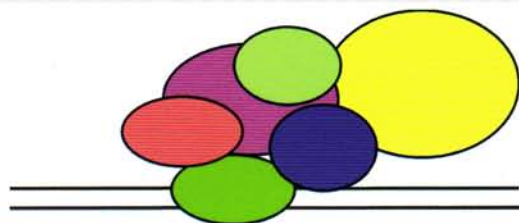


Fig.2 Analysis of a transcriptional complex by proteomic technology.

Many transcription factors are shown to be involved in the development of human diseases. The factors associated with these transcription factors may also be responsible for the diseases. Thus, identification of these factors by liquid chromatography-mass spectrometry should shed light on unidentified disease genes.



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト1 - 3

#### プロテオミクス技術による 疾患原因解明へのアプローチ

ゲノム解析や遺伝子診断では、タンパクの設計情報が把握できますが、実際の生物活性を発現する過程の多くでは、タンパクが変化を受けます。タンパクの翻訳後の切断、リン酸化、複合体形成等の例は多数知られています。従って、実際の発現産物を解析することにより、はじめて病態を把握できる場合も少なくありません。近年プロテオミクス技術は飛躍的に進歩し、疾患の原因解明に、このような側面をも加味できるので、幅広く応用されるようになってきています。そこで、本プロジェクトでは、タンパク解析システムにより、網羅的に疾患原因解明ができないか、及び、疾患関与遺伝子の発病メカニズムを解明できないかの二方向で検討しています。

本プロジェクトの保有する患者様由来の不死化細胞株は、EB ウイルスを用いたBリンパ球で、ゲノム DNA の供給源として作られています。しかしながら、免疫系の発現解析や細胞にエネルギーを供給するミトコンドリアの解析に利用できないか検討中です。

他方、服部グループ（東大医科研、IREIIMS 参加）では、今まで、細胞内シグナル伝達系の研究から疾患の原因に迫るべく研究を行ってきています。ヒトゲノムには 518 のタンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）が存在し、すでに 100 を越えるキナーゼの疾患への関与が示され、この数は現在も増加しています。また抗がん剤としてイレッサ、グリベック等のキナーゼを標的とした医薬品も上市されており、従って、細胞のリン酸化をモニターし、疾患に関連するタンパク質リン酸化を解析することは重要な課題と考えております。

服部グループは、2004 年にリン酸化タンパク質精製を組み合わせた 2 次元ゲル電気泳動法により細胞内リン酸化パターンを解析するシステムを世界に先駆けて開発し、HeLa 細胞における p38 MAP キナーゼ基質の網羅的解析を行いました。この研究は高い評価を受け、Journal of Biological Chemistry 誌の表紙として採用されました（図 1）。

このシステムを応用し、細胞の増殖をコントロールし、その異常が発がんや密接に関与するキナーゼ ERK についてその基質の網羅的検索を行ったところ、現在までに 30 を越える基質候補タンパク質が決定でき、約半数が既知の ERK 基質で、同定効率の良いシステムであること

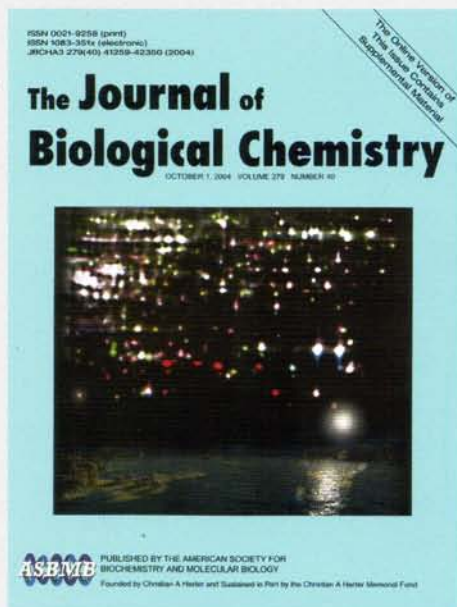


図 1 Journal of Biological Chemistry誌の表紙に採用されたp38 MAPキナーゼ基質解析のデータ

2次元ゲル電気泳動でp38 MAPキナーゼ基質の網羅的検索を行った際のデータの一部分がJournal of Biological Chemistry誌の表紙として採用された。図の赤いスポットは、キナーゼ基質候補を示している。

を示しています。さらに残りの新規基質についてリン酸化の生理的意義を研究しています。

プロテオミクス技術は、また、転写因子複合体などタンパク質複合体成分の同定にも極めて有効です。染色体 22 番欠失症候群の原因遺伝子として示唆される遺伝子群には、転写因子遺伝子が数多く含まれ、これら転写因子を調節する因子もまた発症に関与する可能性が高いと考えられます。こうした転写因子複合体を免疫沈降法で回収し、複合体構成成分を質量分析器で網羅的に解析することにより、あらたな疾患関連遺伝子を同定することができます（図 2）。この点についても研究を進めています。

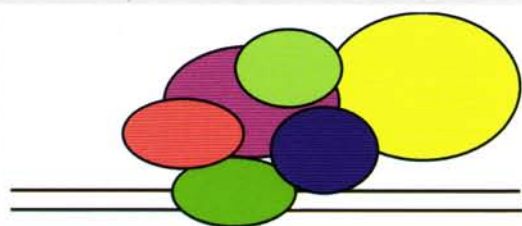


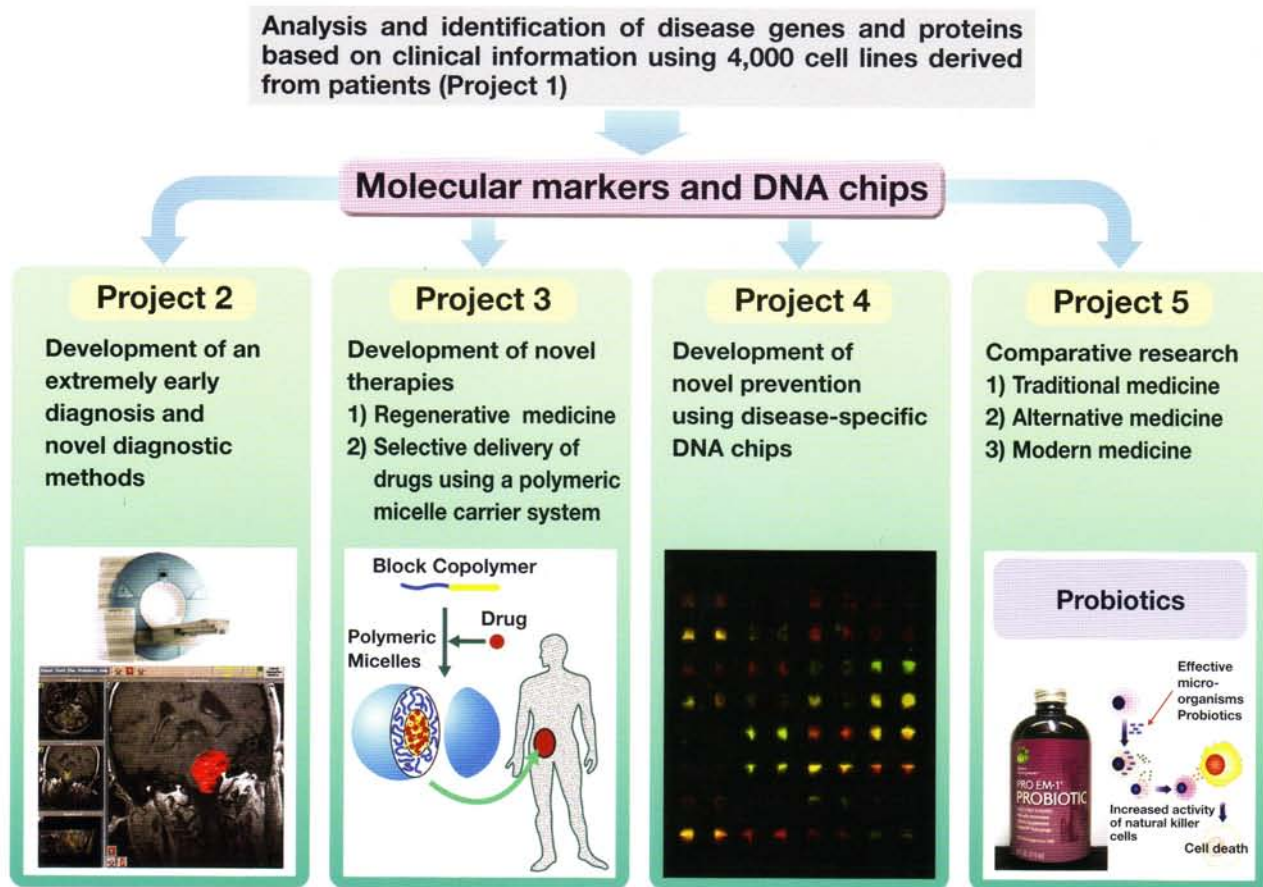
図 2 プロテオミクス技術による転写因子複合体の解析

疾患の原因として転写因子異常が多数知られており、これらの転写因子の制御にかかわる因子を高速液体クロマトー質量分析器直結系で網羅的に同定することで、疾患発症の要因とあらたな関連遺伝子をさぐることができる。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Outline of Project 2 ~ Project 5



Projects 2 to 5 will use the results of Project 1 which will provide the foundation for all subsequent projects. These projects should be useful in (1) the determination of the etiology of cancer, cardiovascular disease and cerebrovascular disease, based on individual genetic information and clinical data, (2) the prediction and prevention of future diseases prior to their onset based on the development of DNA chips and new molecular markers related to these diseases.

**Project 2:** The development of molecular markers with the objective of developing molecular imaging test equipment and its practical application. This equipment will facilitate the extremely early diagnosis of disease.

**Project 3:** The development of methods for effective regenerative medicine using molecular markers, such as analyzed genes and the development of medical care products and therapies using targeting technology.

**Project 4:** The construction of a system which facilitates extremely early diagnosis of disease and pre-onset diagnosis and prevention of disease based on the development of a DNA chip for each disease using the analyzed genome as a new prevention method.

**Project 5:** Conducting comparative research in the areas of traditional medicine, alternative medicine and modern medicine and the evaluation and development of products such as food for specified health use based on scientific methods such as genetic and proteomic analysis.



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト2 ～ プロジェクト5概要

疾患患者由来の4,000細胞株を用いたヒト疾患遺伝子と疾患タンパクの同定に関する研究(プロジェクト1)の成果

#### 分子マーカー、DNAチップ

##### プロジェクト 2

超早期診断法、  
新規検査法開発

分子イメージング  
検査機構の開発



##### プロジェクト 3

新たな治療法の開発

再生医学の研究  
能動的ターゲティング  
技術の開発



##### プロジェクト 4

新しい予防法開発

疾患別DNAチップによる  
発症前診断法の開発



##### プロジェクト 5

特定保険用食品、  
栄養機能食品、  
漢方薬などの科学的  
検証による有効性・  
信頼性評価

##### 共生物質 (プロバイオティクス)



プロジェクト 2 ～ 5 では、基本プロジェクトであるプロジェクト1の成果を用い、疾患に関連した新しい分子マーカーやDNAチップを開発することにより、がん、心疾患、脳血管疾患等の成因解明と、個人の遺伝子情報と臨床データを用いることにより、発病前に、将来の疾患の発病を予測・予防することに役立てます。

##### プロジェクト 2

疾患の超早期診断を可能にする、分子イメージングの検査機器などに関わる検査方法の開発と実用化を行います。

##### プロジェクト 3

解析した遺伝子などの分子マーカーを用いた効果的な再生医療の開発や能動的ターゲティング技術を用いたナノ医療品と治療法を開発します。

##### プロジェクト 4

新しい予防法の開発として、解析したゲノムを用いた疾患ごとのDNAチップ開発による超早期疾患診断・発症前診断・予防システムの構築を行います。

##### プロジェクト 5

伝統医療・代替医療と西洋医療の比較検証を行い、特定保健用食品などを、遺伝子・タンパク解析の科学的手法にもとづいて、評価、開発を行います。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 2

#### Project Aimed at Improving the Precision of Diagnostic Imaging Methods

At present, tests such as X ray, CT, and MRI are used daily in the morphological imaging of disease. Along with these methods for detecting morphological abnormalities, there are methods such as functional magnetic resonance imaging (f-MRI) and positron emission CT (PET) which have come into widespread use and are employed to precisely examine the patient's condition from biochemical or physiological changes in their lesions. In this project, we will strive to improve the precision of these molecular imaging testing methods through research and development into enhancing clinical diagnosis, including methods such as ultrasound testing and laser testing in order to improve the precision of these molecular imaging testing methods.

#### Development of a System for Extremely Early Diagnosis and Treatment Using DWMRI

We have been able to obtain functional images using various physiological and chemical markers with the objective of extremely early detection of various diseases based on diagnostic imaging. Diagnostic imaging, including simple X-ray visualization and X-ray CTs, is now able to provide more subtle functional diagnoses through the introduction of advanced functional diagnostic imaging technology, such as MRI and PET.

CT and MR devices have come into widespread use in recent years, and related technological progress has also been striking. Diffusion weighted imaging (DWI) is an imaging method that has recently attracted considerable attention. This technology, whereby the images are created through molecular diffusion, is a method in which PET-type images are obtained using MR. Diffusion weighted imaging has come into daily use in the examination of the central nervous system for the diagnosis of acute cerebral infarctions, but problems are encountered in the areas of the chest and abdomen due to the presence of gases in the trunk, lungs and intestines. However, MRI offers advantages over PET from the standpoint of number of units, costs and radiation exposure. If MRI could be made more useful in systemic diagnosis, this would represent major progress, in terms of the economics of medical care, as an easy to use and reliable advanced extremely early detection method.

We have introduced a mid-field permanent magnet MRI (AIRISII, Hitachi Medical Corporation) into the operating room and are engaged in the development of technology and equipment designed to achieve precision-guided surgery based on high quality imaging through the real-time intraoperative use of MRI. In particular, we have succeeded in the visualization of diffusion weighted imaging and fMRI for the first time in the world, based on mid-field intraoperative MRI through optimization of the visualization protocol and newly developed coils, and achieved accurate imaging of white matter fibers and functional navigation. This project will focus on research and development into the systemic diffusion weighted imaging visualization methods based on the present demand for systemic diffusion weighted imaging and the technological seeds which we have planted.

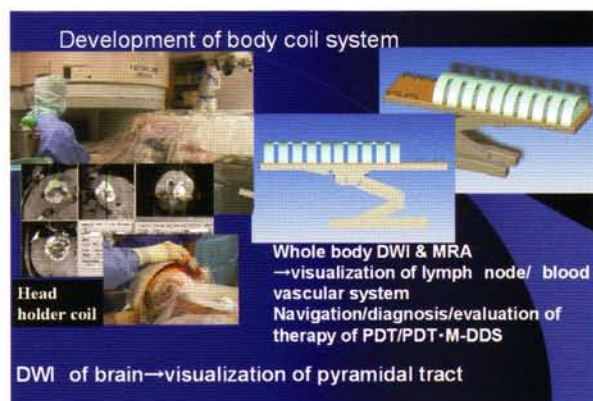


Fig. 1 Whole-body DWI system for extremely early diagnosis and treatment



Fig. 2 Pyramidal Tract Navigation based on intraoperative DW



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成 ・プロジェクト2

#### 画像診断法の精度の向上を目指す研究

現在、疾患の形態学的診断法には、X線CT、MRI等の検査法が日常的に用いられています。形態の異常を検査する方法と並んで、病変の生化学的、または生理学的変化から、病態を正しく検査する方法として、機能的MRI (fMRI) や PET (Positron emission CT) 等が広く用いられるようになってきています。

本プロジェクトでは、これらの分子イメージング検査法の精度を向上するため、超音波検査法、レーザー検査法も含め、臨床的診断価値を高めるための薬剤の開発研究を推進します。

#### DWMRIを用いた超早期診断と診断即治療のためのシステム開発

疾患の画像診断による超早期診断のためには、様々な生理的・化学的指標を用いた機能画像の取得が有効です。単純X線透視やX線CTに始まった画像診断は、MRI・PETといった高機能画像診断技術の登場によりさらに精緻で機能的な診断を可能にしました。

近年CT・MR装置は広範に普及し、またその技術的進歩は目覚ましいものがあります。MRを用いてPET様画像を得る方法として近年、分子拡散を画像化する拡散強調画像 (Diffusion Weighted Imaging, DWI) が注目されています。拡散強調画像は、超急性期の脳梗塞の診断などで中枢神経系では日常化していますが、胸腹部では体動・肺や腸管のガスなどの問題があり、中枢神経系に対するほどは普及していないのが現状です。

しかし、MRIは普及台数・費用・被曝の点でPETより有利であり、全身診断における有用性がより確立されれば、簡便で確実な高度超早期診断法として、医療経済を含めて大きな進歩となりうるでしょう。

我々はこれまで、中磁場永久磁石型MRI (AIRISII、日立メディコ社製) を手術室に導入し、術中MRIのリアルタイムで、高品位な画像を基にした精密誘導手術を実

現するための技術・機器開発を行ってきました。特に、撮像プロトコルの最適化と新開発コイルにより世界で始めて中磁場術中MRIによる拡散強調画像・機能MRI (fMRI) の撮像に成功し、正確な白室神経線維の画像化と機能ナビゲーションの実現を果たしていました。本プロジェクトでは、昨今の全身拡散強調画像のニーズと我々がこれまでに獲得した技術シーズのもとに、全身拡散強調画像撮像法の開発について研究開発を行っております。



図1 全身ボディーコイルシステムを用いた超早期診断と診断即治療



図2 術中MRIによる錐体路ナビゲーション

### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 3 - 1

#### Research into Regenerative Medical Care Aimed at the Development of New Therapies and the Recovery of Organ Function

One of the most important aspects of integrated medical sciences is to study how to improve the complete cure rate of illness with treatment that is the least harmful for the patients. Early detection of the disease, including at the gene level, before symptoms develop is needed. Therefore a major objective of this project is to utilize cardiac stem cells and develop a novel therapy for repair and recovery of organ function in diseases such as myocardial infarction, heart failure and cardiomyopathy.

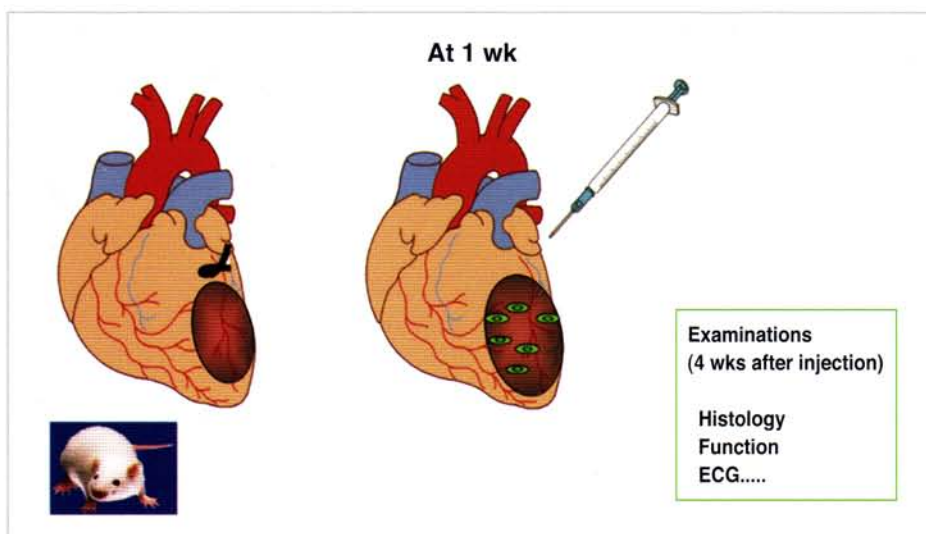
Specifically, our research is focusing on the two following approaches:

1. Utilizing stem cells in the heart. It has been reported in the U.S. that cardiac stem cells exist in the heart, and differentiate into functional cardiomyocytes when explanted in vivo (Cell, 114, 763-776, 2003). Cardiac stem cells, isolated as c-Kit positive cells, have been reported to differentiate into functioning cardiomyocytes when cultured in a differentiation medium (Cell, 114, 763-776, 2003). Cardiac stem cells or cardiac progenitors differentiated from stem cells are transplanted into an infarct area or the surrounding area in a myocardial infarction model animal, in which the anterior descending branch of the left coronary artery is occluded. Cardiac function is evaluated 0, 10 and 20 days after the transplantation. The animals are sacrificed and the transplanted area examined histologically. Cardiac ultrasound is conducted to examine the cardiac function. Histology tests are conducted through staining for cardiac-specific proteins such as the cardiac myosin heavy chain and cardiac actin to evaluate differentiation of the transplanted cells into cardiomyocytes, and recovery of the infarct organ. We plan to develop effective transplantation materials

and methods using cardiac stem cells.

2. Utilizing bone marrow cells, which are relatively easy to obtain, as a source for transplantation, we plan to develop modified bone marrow cells and suitable transplant techniques using molecular biological methods, such as gene transfection, to differentiate them into cardiomyocytes. A report from a group in the U.S. showed that when the Akt gene was transfected into bone marrow interstitial cells, they differentiated into cardiac myocytes in a transplanted heart. (Nature Medicine 9: 1195-1201, 2003). We are going to evaluate cell differentiation as described above, and establish effective transplant materials and methods.

We consider that these two methods are not independent and can complement each other. If we obtain the molecular information from the study of stem cell differentiation and transplantation, we can use bone marrow cells as a source for transplantation, and it will be possible to establish an original methodology. At present, we are transfecting the GATA4 gene into cultured bone marrow cells, which are considered to be involved in cardiac cell differentiation and migration of heart cells. However, further investigation of the molecules related to differentiation of the stem cells into cardiomyocytes, using molecular biological techniques, is expected to lead to the development of more effective gene transfection. Our goal is the clinical application of these techniques. Thus, this research could become the first step leading to a novel therapy of repair and recovery of organ function at the early stage. In the future, this novel therapy may replace heart transplantation.





#### 新しい治療法の開発と臓器機能の回復を 目指す再生医療に関する研究

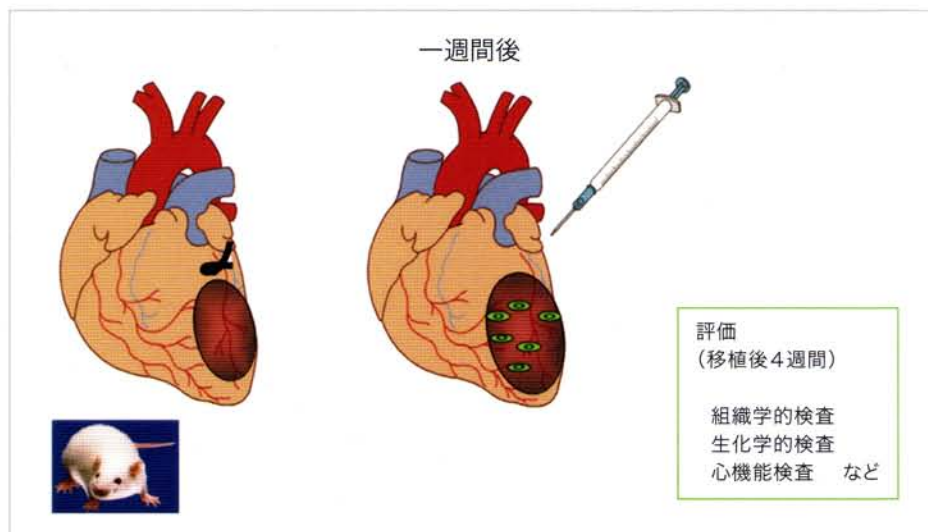
疾患の症状が進行する前に、病態について遺伝子レベルを含め、詳細に把握し、浸襲の少ない方法で治療を行い、疾患の根治率を高める研究は、統合医科学の重要な課題の一つであります。本プロジェクトは、心筋梗塞、心不全、心筋症などの病気に対して、幹細胞を利用する新たな治療方法を開発して臓器機能の修復、回復をめざすことを目的としております。

具体的には、以下の2つの方法を中心に進めております。

一つは、心臓にある幹細胞を利用する方法であり、これを生体内に移植すると心筋細胞に分化して、心筋の機能をもつことが、米国の研究者たちによって報告されております (Cell, 114, 763-776, 2003)。心筋の幹細胞は c-kit positive cell を分離して得ます。これらの細胞は分化誘導を起こさせる培養液に入れると心筋に分化することがわかっています。幹細胞あるいは、ある程度心筋細胞に分化させた心筋前駆細胞 (progenitor cell) を、予め左冠動脈前下行枝を閉塞して作成した心筋梗塞モデルの心筋梗塞巣およびその境界領域に移植します。動物を生存させ、移植後、10日、20日目にそれぞれ心機能評価施行後に動物を犠牲死させ、移植部位の組織学的検討を行います。心機能検査としては、心超音波検査を行い、組織学的検査としては、移植された細胞が心筋型ミオシン重鎖や心筋型アクチン等心筋特異的なタンパクを発現しているかを検討して、心筋への分化を確認し、臓器回復の評価を行います。こうした評価をもとに、有効な移植材料と移植方法を確立していくことをめざします。

もう一つは、比較的採取が容易な骨髄細胞に、遺伝子導入などの分子生物学的手法を用いて心筋細胞に分化できるような細胞系を移植する方法の開発です。既に Akt 遺伝子を培養骨髄間質細胞に導入することで心筋の再生が可能であったとの報告が、米国の研究者たちによってされております (Nature Medicine 9:1195-1201, 2003)。上記と同様な評価を行い、有効な移植材料と移植方法を確立していくことをめざします。

以上の方法は、独立したものではなく、相補するものであると考えられます。心臓の幹細胞の移植の研究において得られる、心筋細胞への分化に関する分子の情報は、より効果的な骨髄細胞の利用を可能にするものであり、我々独自の方法の確立も可能にするものであります。すなわち、現在は、心筋細胞分化誘導および心筋細胞の遊走に関与している GATA4 遺伝子を培養骨髄細胞に導入することを行っておりますが、幹細胞から心筋細胞への分化に関する分子を、我々が有する分子生物学的手法により、さらに解析することによって、より効果がある遺伝子導入が可能であると期待されます。またこれらの最終目標は、臨床応用であり、症状が進行する前の診断と治療を可能とし、将来心移植に変わる新たな治療法を開発する研究の第一歩となるものです。



#### Targeting of Anti-cancer Drugs to Solid Tumors

One theme of our research is enhancement of the efficacy of localized treatments using targeting. This targeting selectively delivers anti-cancer agents to malignant tissue as a part of cancer treatment. Research is moving forward on the localized treatment of cancer through the use of micelles. Micelles are created using a special polymer and loaded with an anticancer agent. Study is also moving forward into incorporating agents which enhance sensitivity to radiation. Research is ongoing into bolstering this type of therapeutic action for use as localized treatment during surgery, and research is also progressing in the areas of local laser and ultrasound treatment of cancer.

On the other hand, we are moving away from treatments, such as the current surgical or radiation therapies, which may be able to control cancer but subsequently can give rise to organ damage.

A polymeric micelle is a macromolecular assembly that is formed from block copolymers. It has a spherical hydrophobic inner core and a hydrophilic outer shell, as shown in Figure 1, in which an AB-type block copolymer, a micellar structure, forms and incorporates hydrophobic drug molecules in its inner core. Polymeric micelles are formed typically in a diameter range of 10 to 100 nm, with a substantially narrow distribution. This size range is considered ideal for drug targeting to solid tumor tissues that possess nano-sized pores in their vascular endothelial cell layers.

This year, we targeted the water-insoluble anti-cancer agent, camptothecin, to murine solid tumors by

optimizing the block copolymer structure. With the use of poly(ethylene glycol)-b-poly(aspartate ester) with a 70% benzyl group substitution at the aspartic acid side chain, we achieved stable incorporation of the drug inside the micelle inner core. Biodistribution of this polymeric micelle was analyzed using C26 tumor-transplanted mice. As shown in Fig. 2, the polymeric micelle carrier achieved selective delivery to the C26 tumors with a 6-fold enhancement in comparison with the conventional CPT formulation, while the amounts of the micelles distributed to normal organs were almost the same as those of the conventional formulation. This illustrates successful targeting of the drug using the optimized block copolymer.

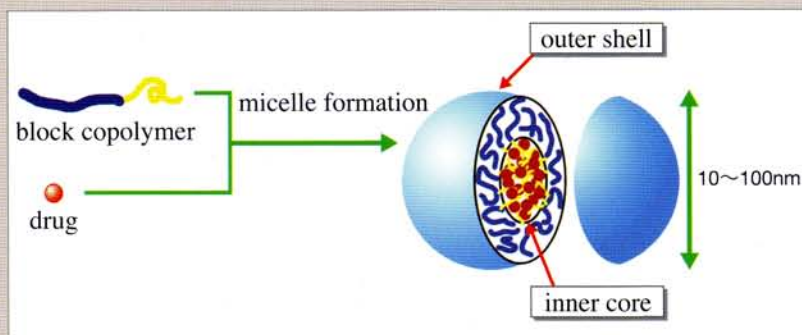


Fig. 1 Polymeric micelle drug carrier system

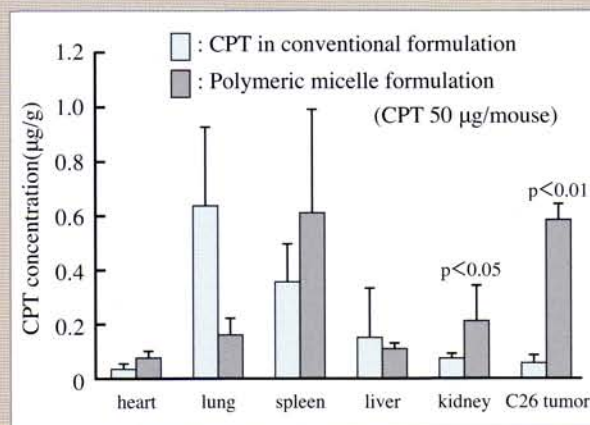


Fig. 2 Biodistribution of camptothecin(CPT)-incorporated polymeric micelle (24h after i.v.injection)



#### 高分子ミセルによる抗がん剤の ターゲティング

癌の治療を目的とする癌組織に制癌剤を特異的に取り込ませるターゲティング技術を用いて、局所治療の効果を高める研究は、その一つのテーマです。特殊のポリマーを用いて、微粒子（ミセル）を作製し、その中に制癌剤を入れて癌の局所に集中させる研究を進めています。さらに放射線感受性を高める薬剤を組み入れること等も検討しています。このような治療効果を増強する研究を手術中の局所治療に応用し、癌の局所のレーザー治療や超音波治療法の局所治療効果増強の研究を進めています。

一方、現在の外科的または放射線学的治療法では疾患を制御しても、その後に起こる臓器機能の障害に対する治療は軽視されています。

高分子ミセルとは、図1に示すように、2つの高分子鎖が直列につながった形の合成高分子（数百分子）を会合させて、その疎水性の内核に同じ疎水性を持った薬物を封入します。高分子ミセルは10から100nmの直径という超微粒子サイズを有するので、固形がんの血管に特有のナノサイズの透過経路を通して、固形がん組織に選択的に運搬（ターゲティング）することが可能となります。

2005年度は、非水溶性の抗がん活性物質カンプトテシンを高分子ミセル薬物キャリアーに内封し、マウス固形がんにてターゲティングすることをテーマとして、そのためのブロックコポリマーの化学構造、薬物の内封量を最適化するとともに、薬物動態を解析しました。PEG-ポリ（アスパラギン酸）ブロックコポリマーの側鎖

にベンジルエステルを70 mol%導入したブロックコポリマーを用いて、抗がん活性物質をマウス固形がんにてターゲティングすることを目指しています。皮下にC26がんを移植したマウスの静脈内に注入し、24時間後の体内分布を測定し、従来型のエマルジョン投与と比較しました。図2に示すように心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、C26固形がんでの分布量を比較すると、ミセルでの投与で有意に分布量が多いのは腎臓とC26固形がんであり、特に、C26固形がんではミセルは従来法の6倍の量が分布していました。以上より、カンプトテシンの固形がんへのターゲティングが達成されました。

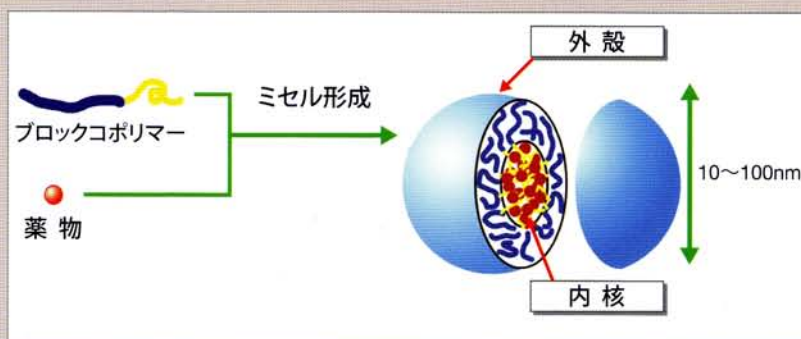


図1 高分子ミセル薬物キャリアーシステム

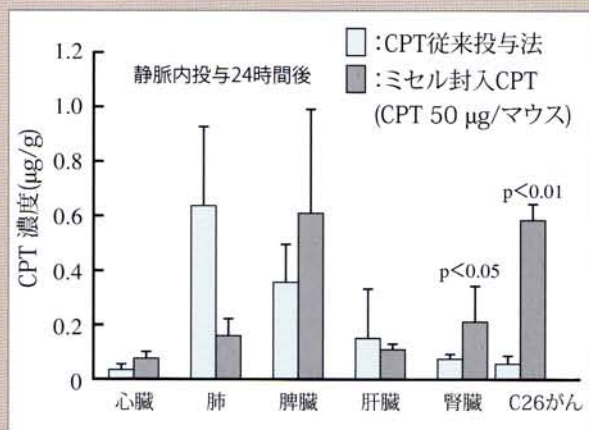
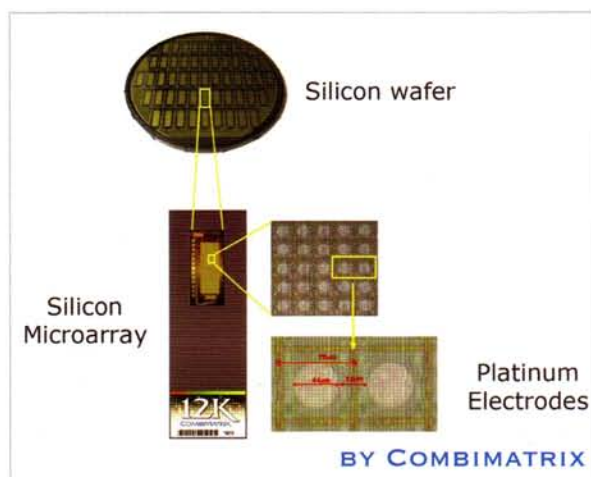


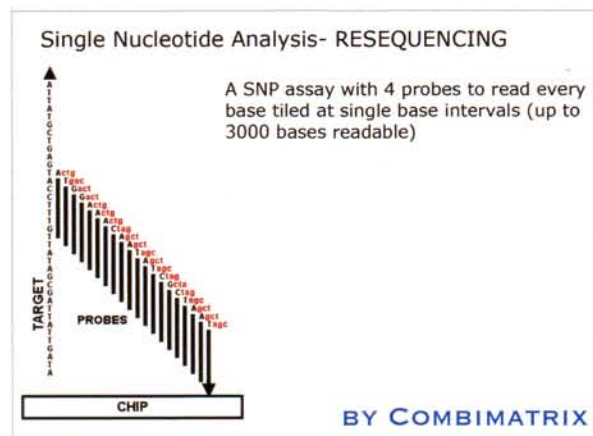
図2 カンプトテシン封入高分子ミセルの体内分布

This project will promote research through cooperation between academia and industry into testing methods which will be useful in the pre-onset diagnosis of disease. These objectives will be achieved through measures such as the development of disease DNA chips based on research in areas including genetic analysis of disease and protein analysis.

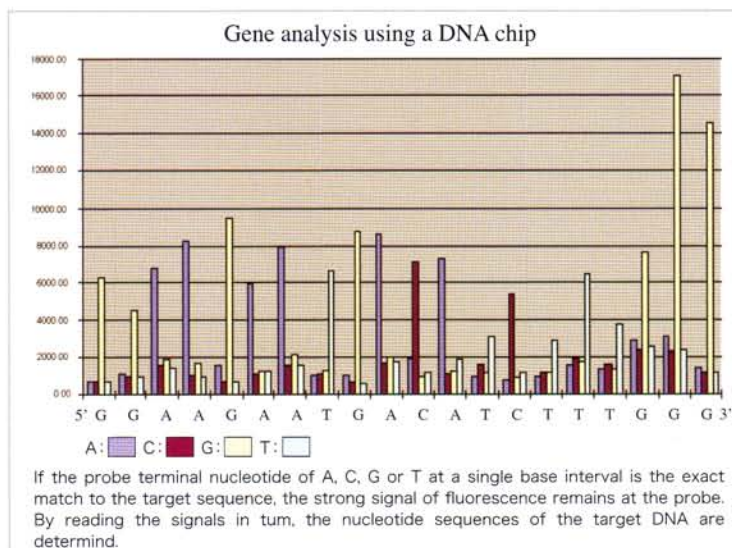


The research in project 4 is centered around the development of new testing methods using nucleic acids and antibodies through the practical application of research results achieved by IREIIMS. However, I believe that a little explanation into the background would be helpful. Up to now, genetic diseases were thought to be solely the result of a specific family lineage while lifestyle diseases (such as hypertension, ischemic heart disease, arteriosclerosis and diabetes), allergies, malignant tumors, psychological disorders and low resistance to infection have been treated as acquired diseases. However, advances in molecular genetics have revealed that many of these latter diseases are congenital or hereditary in nature, thus determining that genes are involved in various medical care and health problems. Therefore, this project will focus on genetic analysis of lymphocytes from the 4,000 cell lines which have been transformed by the EB virus and on the large amount of clinical and basic research information which has been

collected over the years at Tokyo Women's Medical University. The ultimate objective is to create a microarray (DNA chip) based on these results which will facilitate the simple and speedy analysis of disease genes.



The aim of this project is to construct a system of extremely early disease detection, pre-onset disease diagnosis and prevention based on the development of DNA chips as new prevention methods. These chips will be developed employing the analyzed genomic data for diseases, such as heart disease and hereditary arrhythmia which can lead to sudden death. At present, the DNA sequence being analyzed is related to the disease gene for arrhythmia with the objective of using the information for testing and diagnosis in pediatric populations.





### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成 ・プロジェクト4

#### 遺伝子解析診断法の研究

疾患の遺伝子解析、タンパク解析等の研究を基盤にして、疾患の DNA チップの開発等、疾患の発症前診断に役立つような検査法を産学協同の研究で進めるプロジェクトです。

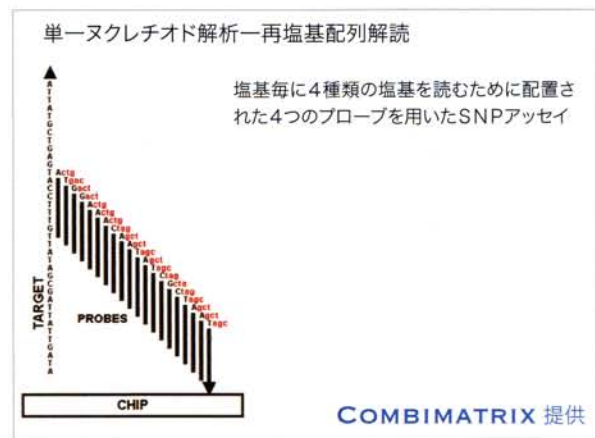
プロジェクト4の研究は、IREIIMS での研究成果を実用化することで、核酸、抗体を用いた新たな検査法の開発をすることです。



それではその背景について少し説明します。これまで遺伝病は特定の家系にのみ発症すると考えられていましたが、現在では生活習慣病（高血圧、虚血心疾患、動脈硬化、糖尿病）やアレルギー疾患、悪性腫瘍、精神疾患、感染症に対する抵抗性など、今まで後天性疾患として扱われてきた疾患の多くが分子遺伝学の進歩により、先天性または遺伝性であることが証明されるようになってきています。このように遺伝子は、医療や健康のあらゆる問題に関与することが明らかとなりました。

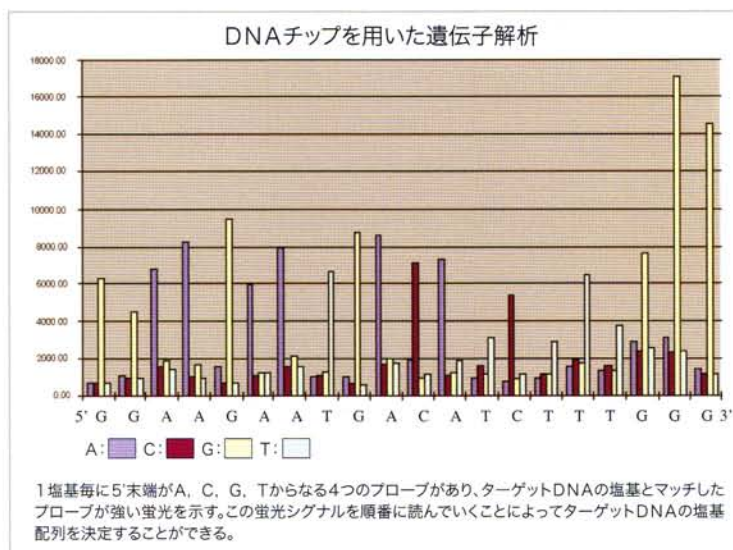
本プロジェクトでは、本大学の研究室で長年集積された貴重かつ膨大な臨床情報と基礎研究の情報をもとに、EB ウイルスでトランスフォームし

た 4,000 株のリンパ球について遺伝子解析をおこなって、その解析結果からマイクロアレイ（DNA チップ）を作成し、疾患遺伝子を簡便かつスピーディに解析することを目的とします。



本プロジェクトは、新しい予防法の開発として解析したゲノムデータを用いた突然死に至る遺伝性不整脈、心筋症などの DNA チップ開発による超早期疾患診断・発症前診断・予防システムの構築を行います。

当面、小児の集団検診等に利用することを目標に 4,000 株のリンパ球の中から不整脈の疾患遺伝子に関する DNA 配列の解析を行っています。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 5

#### The Present Status of Integrated Medicine in Japan

The history of integrated medicine in Japan is exceptionally long, dating back to the 17th century. The integration of traditional and Western medicine (which came to Japan mainly from the Netherlands) already produced successful results in the middle of the Edo era (the mid-18th century). For example, Dr. Seishu Hanaoka excised breast cancer using general anesthesia for the first time in the world. He used surgical devices and equipment from Western countries together with Kampo herbal medicine as the anesthetic.

In the Meiji era (early 20th century), it was essential for a medical doctor to pass the national license examination, which contained Western medical subjects only. Doctors of traditional medicine were also required to pass the same national examination. In Japan, a doctor can decide to switch treatment from Western to traditional medicine and vice versa, which is a rare practice in other Asian countries in which Western and traditional medicine are usually practiced separately. Today, almost 70% of all physicians in Japan apply traditional medicine, including Kampo herbal medicine, and they can decide to use both Western and traditional medicine in the usual clinical setting. Currently, there are around 7,000 doctors specializing only in traditional medicine in Japan. More than 90 % of Kampo is used together with Western medicine with a complementary relationship.

Kampo medicine involves a unique concept called “mibyou”, which means a presymptomatic disease condition, and this can be treated by changes in lifestyle and mild herbal medicine. The integration of traditional and modern medicine is the basis of a valuable system of sophisticated therapeutics which has already been established in Japan.

In the near future, folk remedies, complementary and alternative medicine (CAM), and gene therapy should continue to be included in modern medicine when their safety and

efficacy are confirmed. This could form a flexible medical model which could be used throughout the world. It should therefore be transmitted to the international medical world as a medical model from Japan.

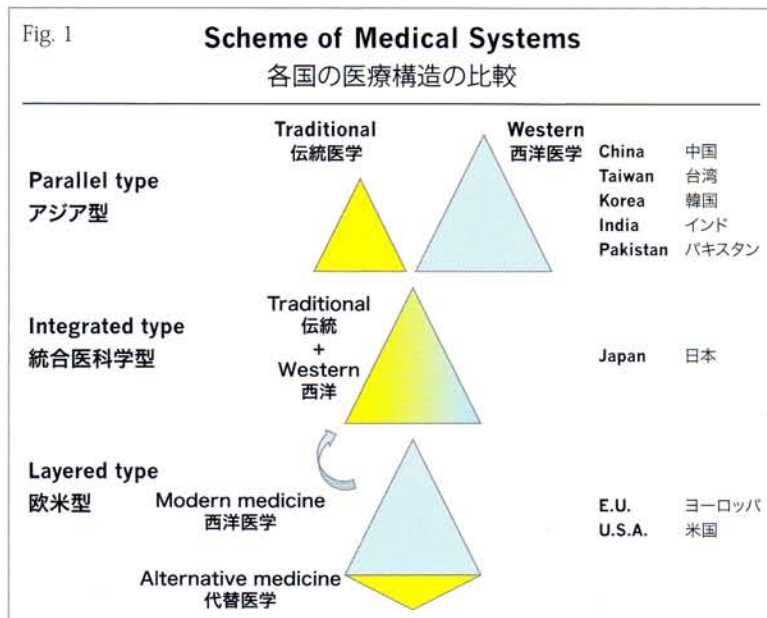
IREIIMS, at Tokyo Women’s Medical University, has proposed formulating a system to evaluate CAM scientifically and clinically as one of the purposes of integrated medical sciences. Primary care and “mibyou” will be stressed, as well as the development of new medicines and treatment methods.

#### Scientific Verification of Traditional and Alternative Treatments

The objective of this research is to accurately and scientifically evaluate the true efficacy of traditional and alternative treatments such as health foods, Kampo, nutritional functional foods and aromatherapy, which are widely available in today's market.

Current medical practice in modern medicine is premised on the notion of diagnosis and treatment after the disease pathology has become apparent, and then the focus tends to be on the disease alone with little attention given to the importance of the patient's emotional state.

Fig. 1





### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成 ・プロジェクト5

#### 伝統医療の活用と統合医科学

日本は、世界的にもまれな長い統合医療の歴史をもっています。すでに江戸時代の中頃には漢方医学と西洋医学（主にオランダ系医学）との融合で大きな成果を挙げていました。たとえば華岡青洲は世界で初の全身麻酔による乳癌の摘出手術を成功させました。彼の使用した手術器具は西洋からのものであり麻酔薬は漢方薬でした。

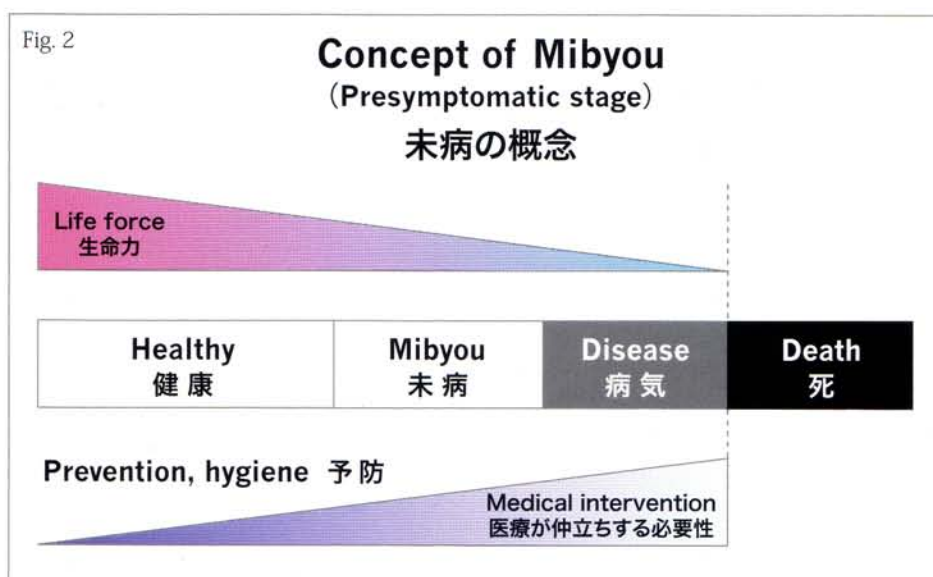
明治時代にはいち早く西洋医学の課目のみによる医師国家試験制度を発足させ、漢方を行なう場合にも西洋医師免許の取得を義務付けました。日本のように医師の判断で伝統医学と西洋医学の両方の治療を選択出来るのはアジア諸国の中ではまれな制度です。（Fig. 1）現在、日本の臨床医の70%近くが漢方薬を含め伝統的医療を日常臨床に応用しており、学会が認定する漢方専門医も7,000人に達しています。漢方薬の90%以上が西洋薬を併用し、両者は補完する関係となっています。この他、漢方医学には漢方薬だけでなく未病のうちに生活指導して発病を防ぐという優れた考え方とノウハウがあります。（Fig. 2）現在、伝統医学教育は医科大学では必修となっています。

日本の医療は、伝統医療と現代医学が統合することにより、より優れた治療学を確立することが可能であることを示した貴重な例です。今後も民間療法、代替・相補医療（Complementary and Alternative Medicine : CAM）さらには先端医療も安全性と有効性を確認されれば現代医療に包括され、さらに発展できる柔軟性をもつ医療モデルです。これこそ長寿国である日本の医療の特徴として世界に発信すべきものです。

東京女子医科大学のIREIIMSの目的の一つにCAMを科学的、臨床的に評価するシステムの構築を挙げています。特に疾病の予防から未病の治療に重点をおき、幅広い領域を統合して食事、生活指導から治療薬までを含めた多様なハードウェアとソフトウェアの開発を目指しています。

#### 伝統的医療、代替医療の科学的検証

現在市場に出回っているさまざまな健康食品、漢方薬、栄養機能食品、またアロマセラピーなど、伝統的、また代替医療の真の有効性を科学的に正しく評価することを目的とした研究です。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Project 5 (continued)

In the United States and Europe, many people use traditional and alternative treatments. Approximately 50% of the population in Germany and France and more than 10 million in the United States are said to avail themselves of traditional and alternative treatments. Sixty percent of medical schools in the U.S.A. offer lectures on traditional and alternative treatments and natural treatments are becoming a required part of medical school education. At present, the market is literally awash with health foods and nutritional foods. However, almost no proof exists that scientifically measures the effectiveness of these products in Japan. The situation is almost the same in the West, and large research funds have been spent on the scientific evaluation of traditional and alternative treatments, primarily from the 1990s by the NIH in the U.S.A. Preparations are used in traditional medicine such as Kampo which have been literally used for hundreds of years based on experience accumulated over time. In addition, various treatment methods are available, such as therapies which are expected to promote emotional and autonomic nervous system stability and foster enhanced health. Qi gong, which is a practice originating in ancient China, is said to generate and manipulate a life energy force called "Qi" from within the body by adjusting posture and special breathing techniques. However, what this "Qi" is still remains unclear.

We will not be able to evaluate all of the Kampo preparations and nutritional foods which are available in Japan in this project. However, we shall conduct a statistical analysis with the objective of scientifically verifying whether or not the selected products serve to sustain human health and contribute to the prevention and treatment of disease. We feel that if useful therapies can be identified, they then can contribute to the bolstering of health.

#### ■ Purpose

Our aim is to estimate the efficacy and safety of alternative medicine; especially, to evaluate the effect of so-called useful health foods based on scientific investigation such as gene or protein analysis.

#### ■ Study Plan and Methods

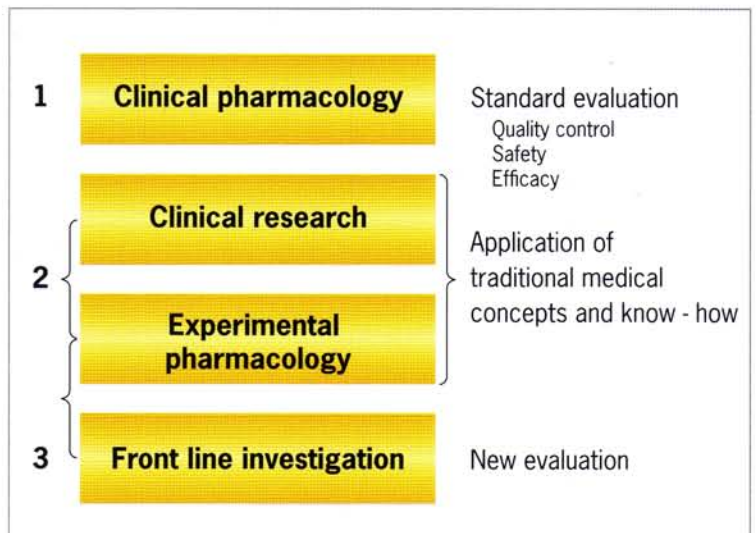
1. Clinical trials to evaluate the safety and efficacy of dietary supplements. The safety and efficacy of dietary supplements are not being systematically investigated in Japan. We should evaluate a dietary supplement scientifically and aim to establish a clinical pharmacological protocol. Therefore, we will utilize the traditional medical knowledge which has been developed in Japan.
2. Clinical evaluation of the efficiency and safety of effective microorganisms (EM).
3. To evaluate the efficiency and the mechanism of action of *Agaricus brasiliensis*.

#### ■ Expected Results

Scientific evaluation of traditional and alternative medicine.

Development of new supplements based on new scientific evidence.

Making available accurate information about the safety of alternative medicine to consumers and medical staff.





### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・プロジェクト5 (つづき)

現在の医療は、基本的に西洋医学で病気の病態の解明から、診断、治療が行われており、病気ばかりを見つめて、患者の心の重要性は軽視されがちな傾向があります。米国、ヨーロッパでも、伝統的、または代替医療を利用する人は多い。ドイツ、フランスでは人口の約 2 分の 1、米国では 1,000 万人以上の人々が、伝統的、代替医療を利用しているといわれています。米国では医科大学の 60% で伝統・代替医療の講義が行われており、ドイツでは、植物医療が医学教育の中で必須科目になっていると伝えられています。現在、健康食品や栄養食品は市場に広く氾濫しています。しかし、その有効性について科学的に明らかにされているものは、ほとんど無いのが実情です。欧米でも同様の傾向があり、したがって米国では 1990 年代から、伝統・代替医療の科学的評価を行う研究が、NIH を中心に多額の研究費を投じて開始されています。伝統医療には漢方薬のように、歴史的な経験に基づいて、永年用いられている薬剤があります。一方では気功とかヨガのような精神的、または自律神経系の安定をもたらして、健康増進に役立てようとする療法等、さまざまな治療法があります。気功は、中国古来の健康法で、姿勢の矯正や特殊な呼吸法等により、生命のエネルギーである「気」を体の内部から作りあげ、鍛えていくとするものですが、気とは何かとなるときわめて不明確です。本プロジェクトでは、今日、日本で使用されている漢方薬や栄養食品の全てを評価することはできませんが、その中から選択して、それが人間の健康を維持したり、疾患の予防、治療に貢献しているかどうかを統計学的な解析を行って、科学的に検証することを目的としています。それらの中から価値ある医療を取りあげることができれば、健康増進に寄与すると考えています。

#### ■ 目標

いわゆる健康食品など、従来、代替医療と言われてきたものの安全性と有効性を評価し、さらに遺伝子・タンパク解析などの科学的手法に基づいて効能を検証します。

#### ■ 研究方法とテーマ

##### テーマ 1

サプリメントの安全性と有効性に関するヒト試験  
サプリメントの安全性と有効性は、断片的にしか検討されていません。食経験のあるものについては、ヒトにおいて早急に科学的に検討すべきです。我々はオリジナルな低コストの臨床薬理試験プロトコルの確立をめざしています。そのために、日本で発達した伝統医学的ノウハウも活用し、少数例でも有意差の検定ができる方法を検討しています。

##### テーマ 2

有効微生物の人体への安全性と効果の評価

##### テーマ 3

アガリクスの人体への効果の評価

#### ■ 波及効果

新しい科学的根拠のあるサプリメントの開発  
伝統医療、代替医療などの科学的評価の確立と、健康食品関連産業の健全育成  
医療消費者及び医療関係者へのサプリメントに関する正しい安全情報の発信。

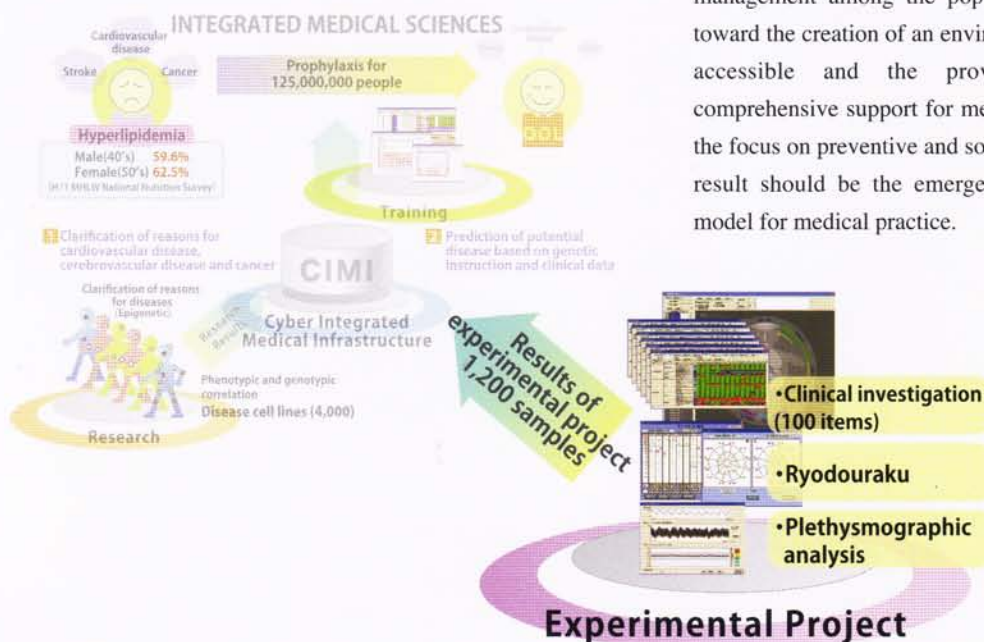


### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Experimental Project

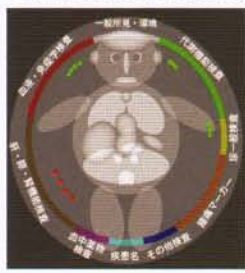
IREIIMS aims to enhance disease prevention and the overall quality of life for all through incorporating the latest medical care information and knowledge and a chance to

study it into a system of advanced physical checkups, diagnosis and care and comprehensive counseling. These activities should result in the establishment of a social environment that promotes voluntary self-care health management among the populace. Efforts shall be aimed toward the creation of an environment that makes health care accessible and the provision of integrated and comprehensive support for medical care activities which put the focus on preventive and social welfare medicine. The end result should be the emergence of a new social welfare model for medical practice.



#### DETAILED BLOOD TESTS

##### Mass medical examination (14 items)



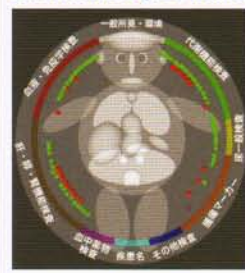
• Hepatic insufficiency

##### Thorough medical examination (39 items)



• Hepatic insufficiency

##### Detailed medical examination (100 items)



• Autoimmune hepatitis  
• Suspected gastric cancer  
• H. pylori infection  
• Familial hypercholesterolemia

#### Difference in diagnosis by test items

Health level	Health condition	(%)
I	Excellent	0
II	Good	10
III	Fair	60
IV	Needs improvement in lifestyle	25
V	Needs precise examination and therapy	5

Health level	Health condition	(%)
I	Excellent	0
II	Good	10
III	Fair	60
IV	Needs improvement in lifestyle	25
V	Needs precise examination and therapy	5

Health level	Health condition	(%)
I	Excellent	0
II	Good	10
III	Fair	60
IV	Needs improvement in lifestyle	25
V	Needs precise examination and therapy	5



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・実証実験

IREIIMS は、自発的健康管理を支援するための環境として、高度の人間ドック・診療・包括的カウンセリングのサイクルに、最新の医療情報・知識の開示と、学習環境

の提供を行うことによって、人々の疾病予防と生活全体の改善をめざします。新しい医療福祉社会モデルを実現するために、人々の生活環境全体を包み込むように支援し、予防医学的・福祉医学的な医療活動を総合的・包括的に支援いたします。



#### 高度の人間ドックの血液スクリーニング



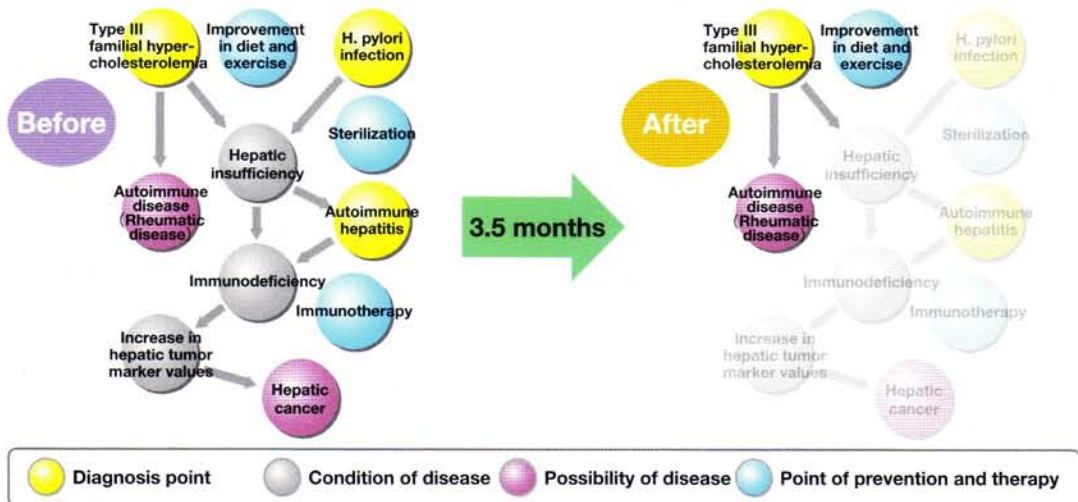
健康度	健康状態	分布 (%)
I	理想的な健康状態です。	0
II	ほぼ健康です。	10
III	日常生活の改善が必要です。	60
IV	検診、日常生活の改善が不可欠です。	25
V	精検、治療が必要です。	5

健康度	健康状態	分布 (%)
I	理想的な健康状態です。	0
II	ほぼ健康です。	10
III	日常生活の改善が必要です。	60
IV	検診、日常生活の改善が不可欠です。	25
V	精検、治療が必要です。	5

健康度	健康状態	分布 (%)
I	理想的な健康状態です。	0
II	ほぼ健康です。	10
III	日常生活の改善が必要です。	60
IV	検診、日常生活の改善が不可欠です。	25
V	精検、治療が必要です。	5

### 3 Research and Education at IREIIMS

#### Experimental Project (continued)



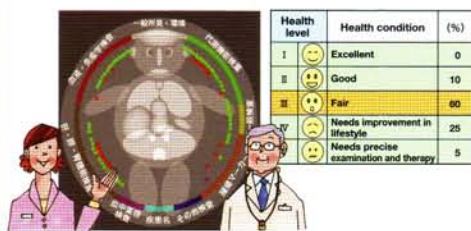
Health level	Health condition	(%)
I	Excellent	0
II	Good	10
III	Fair	60
IV	Needs improvement in lifestyle	25
V	Needs precise examination and therapy	5

Health level	Health condition	(%)
I	Excellent	0
II	Good	10
III	Fair	60
IV	Needs improvement in lifestyle	25
V	Needs precise examination and therapy	5

#### MODEL OF "GENKIDE HATARAKU" PROJECT

##### 1 Blood screening tests for an extremely early diagnosis

Detailed clinical tests and analyses indicate the health condition



##### 2 Holistic counseling

- 1) Simple explanation of present state of health
- 2) Simple explanation of the patient's disease
- 3) Simple explanation of the treatment of the disease



##### 3 "Genkide Hataraku" supporting services



Foods and recipes



Exercise



Proper usage of supplements



Change of environment :  
(e.g. spa, health resort)



3 IREIIMSにおける研究・人材育成

・実証実験 (つづき)



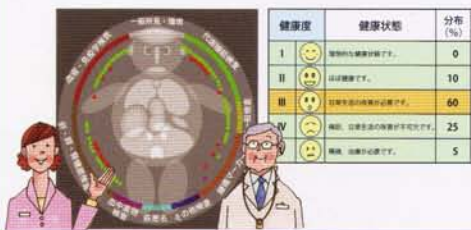
健康度	健康状態	(%)
I	理想的な健康状態です。	0
II	ほぼ健康です。	10
III	日常生活の改善が必要です。	60
IV	検診、日常生活の改善が不可欠です。	25
V	精検、治療が必要です。	5

健康度	健康状態	(%)
I	理想的な健康状態です。	0
II	ほぼ健康です。	10
III	日常生活の改善が必要です。	60
IV	検診、日常生活の改善が不可欠です。	25
V	精検、治療が必要です。	5

「元気で働くプロジェクト」のモデル

1 高度の人間ドックの  
血液スクリーニング

全身の状態を反映する超精密な臨床検査と分析



2 包括的カウンセリング

- 1) わかりやすい現状の説明
- 2) かかりやすい病気の指摘
- 3) わかりやすい対応方法



3 「元気で働く」支援サービス



食材・料理方法のサポート



適切な運動療法のサポート



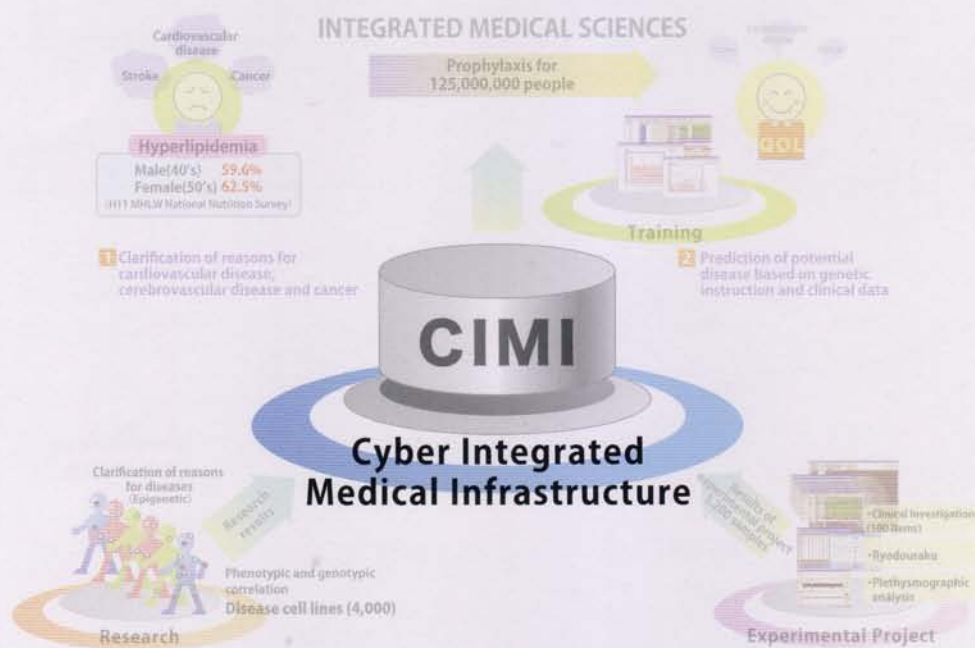
正しいサプリメントの用法と紹介



転地療養の紹介

### 3 Research and Education at IREIIMS

#### Development of Cyber Integrated Medical Infrastructure (CIMI)



CIMI is an abbreviation of cyber integrated medical infrastructure. “Cyber” means computer networks. CIMI is a framework of an integrative management of clinical data on computer networks. In the CIMI framework, medical information (clinical data, etc.) from individuals is analyzed in order to predict all possible diseases. A computer shows present health levels (Fig.1) and the possibility of future disease by analyzing a huge set of data obtained from blood and urine tests and complete clinical data. The specimen/ epidemiology data include more than 100 items, such as investigative data of the liver, pancreas, and kidney, metabolic function, general urine investigation, blood immunity and tumor markers, and clinical data. Both continuous and discrete values are obtained, so that even for doctors, it is rather difficult to predict all the possible symptoms and diseases. Therefore, we have applied a learning method that can deal with both continuous and discrete data in order to predict possible diseases. Thus, we can automatically obtain results as shown in Figs. 2 and 3. We plan to develop learning methods to analyze rare cases that cannot be explained by general tendencies and also supplemental learning methods to analyze incomplete data. We currently have a problem in presenting our results as in their present form they are even difficult for doctors or patients to understand. Therefore, we also plan to develop

communicable interfaces for doctors and patients (Fig. 4). By integration of the above research results, an information infrastructure for integrated medical treatment can be achieved. With this infrastructure, doctors and patients can cooperate to overcome serious diseases.

Health level		Health condition	(%)
I	😊	Excellent	0
II	🙂	Good	10
III	😐	Fair	60
IV	😞	Needs an improvement in lifestyle	25
V	😫	Needs a precise examination and therapy	5

Fig. 1 Health level (five levels)



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・統合医科学情報基盤 (CIMI) の開発



これからの医療で重要な点は、患者が信頼して医療を受けられることです。そのために、医療側も、個人差や薬の違いやいろいろな条件を考慮して診断を下す必要があるわけですが、まだ、わからないところを手探りでやっている部分も多く見受けられます。そこで、何が本当に効果的かを調べるために、統計的分析法や推論学習法などの情報処理技術を用いて科学的に検証するアプローチが非常に重要になってきます。すなわち、日進月歩で増え続ける医療情報を統合・解析し、患者にも医療関係者にも「データでこれだけちゃんとした結果ができていますから、この判断は間違いありません」と言えるようにする医療情報データベースを作ることが重要になります。

統合医科学情報基盤 (Cyber Integrated Medical Infrastructure: CIMI) とは、統合医科学データベースを構築するための仕組みを総称したものです。サイバーとはコンピュータ・ネットワークのことで、大量の医療情報 (臨床データ等) はネットワーク経由で安心安全に送受信され、CIMI がそれらを解析するという仕組み (インフラストラクチャ) ができて、初めて、将来罹りそうな病気を予測することや、それらを予防することが可能になります。この仕組みを作るために、大量の疾患データや臨床検査データを利用することが不可欠です。

本学は、詳細な臨床情報により疾患遺伝子を解析できる 4,000 疾患細胞株を保有しており、これを用いて、国際的、学際的連携によるゲノム、タンパクレベルの解析や、

その成果を基にした超早期診断・予防・根治を可能にする医療技術を開発する体制が整っています。これらの成果は逐次 CIMI に加えられます。様々な分野の専門家が、同じ問題に対して成因解明の議論を進めるにあたって、それぞれの専門領域を媒介として知識交流を促進します。

CIMI は IREIIMS で議論され研究される内容を構造化した知識として集積し、必要に応じて検索と更新を繰り返しながら成長し続けます。このシステムは、多様な分野の専門知識の定義と相互の関連性によって構造化した知識を集積します。このシステムを遺伝子やタンパクなどの最新知見を蓄積している既存のデータベースとネットワークを介して協調的に運用することで、最先端の知識を活用できるようになります。

健康度		健康状態	(%)
I	😊	理想的な健康状態です。	0
II	🙂	ほぼ健康です。	10
III	😐	日常生活の改善が必要です。	60
IV	😞	検診、日常生活の改善が不可欠です。	25
V	😫	精検、治療が必要です。	5

図1 健康度(5段階)

### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Development of Cyber Integrated Medical Infrastructure (CIMI) (continued)

As part of IREIIMS activities, analyses are being conducted at the genetic and protein analysis levels through international and academic tie-ups. These analyses are being performed using 4,000 disease cell lines which can be analyzed for disease genes together with detailed clinical data. The results of these activities will be used in the development of medical care technology which should pave the way to extremely early detection, prevention and radical cures, and the resulting information will be then added to the CIMI. Specialists from many fields are discussing the same problems we are grappling with, and we shall serve as a medium for promoting the exchange of knowledge and information among these various fields. CIMI is being built up by gathering knowledge based on the structuring of information obtained through discussions and research conducted at IREIIMS. CIMI can then not only be accessed as necessary, but also it will continue to grow dynamically through continuous updating. This system will gather and structure information

based on the definition of specialized knowledge and interconnection among a wide range of fields. Moreover, through CIMI the most up-to-date structured knowledge can be used via existing databases and networks which contain the latest findings in the fields of genetic and protein analysis.

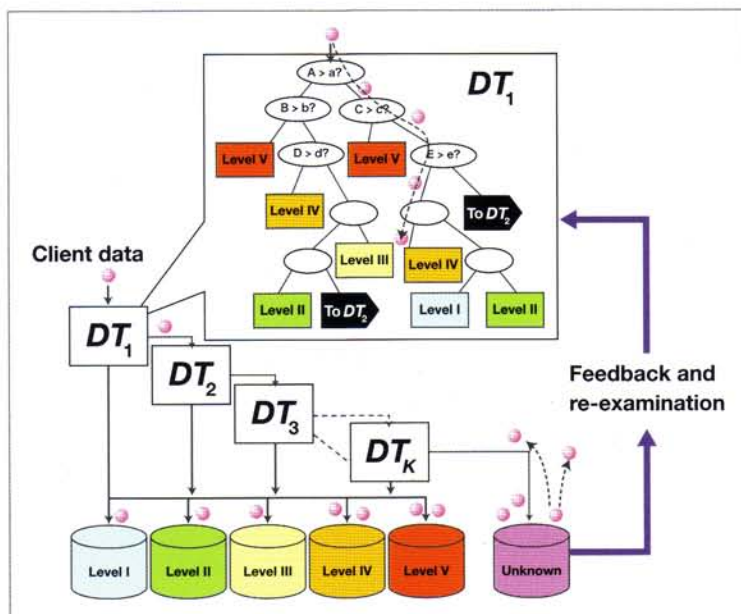


Fig. 2 Interface of health level and the possibilities of diseases

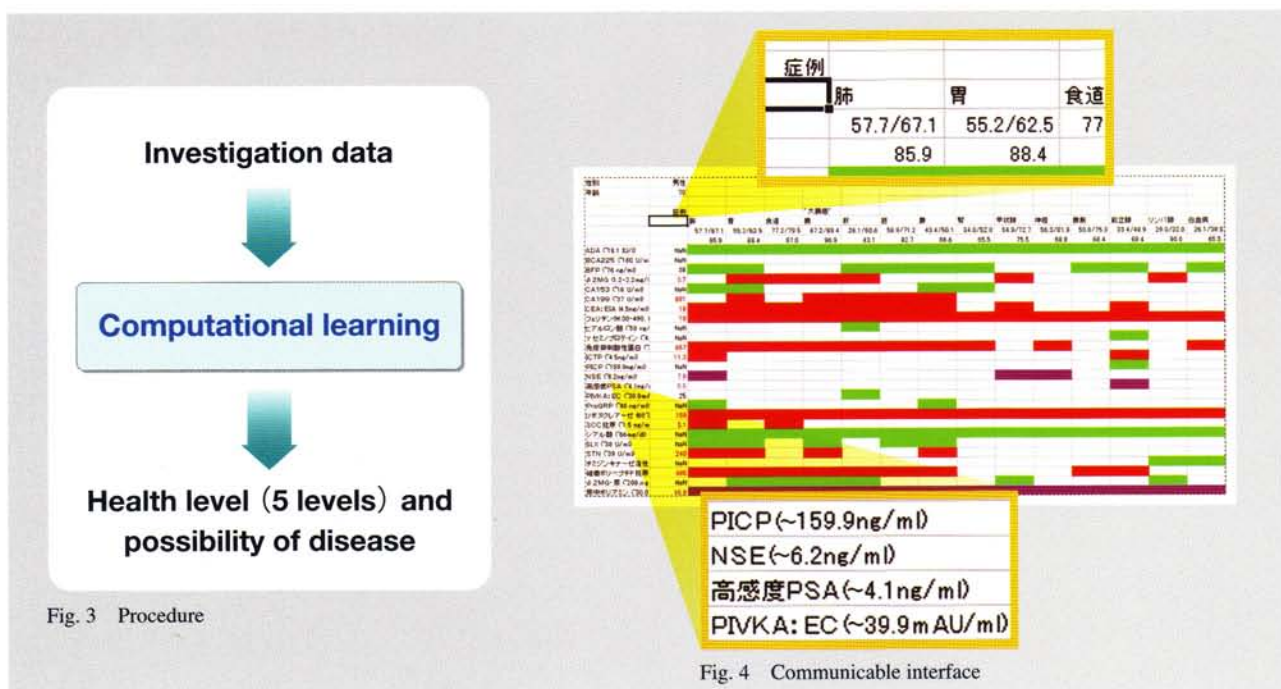


Fig. 4 Communicable interface



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・統合医科学情報基盤 (CIMI) の開発 (つづき)

この CIMI 構築に向けて、本研究では、まず、個人の遺伝子情報と臨床データにより、発病前に将来の疾患を予測する方法を研究しています。血液検査、尿検査、問診等から得られた大量の検体・疫学データから、健康度、病気に罹る可能性などをコンピュータが予測します。検体・疫学項目には、肝・腎・腎機能検査、代謝機能検査、尿一般検査、血液・免疫学検査、腫瘍マーカー、問診など 100 項目以上のデータが含まれるために、医師といえどもあらゆる場合を予測することが大変難しくなっています。また、これらは重さや濃度のように連続値のものもあれば、「+」、「-」のように離散値のものもあるために、連続値、離散値双方を扱え、健康度と病気に罹る可能性を学習する方法を新たに考案することを研究しています。たとえば、健康度を予測する判定方法の例を示します (図 1)。このような判定を自動的に得る方法を研究しています (図 2、3)。この方法が確立すれば、今後大量にデータが増えても推論ができるようになります。特に、一般的傾向から外れる特定患者 (稀少データ) についての予測や検査項目に抜けがある欠損データ

がある場合でも、可能なかぎり学習することが可能になります。しかし、大量の検査項目からの判定結果は相当複雑な分岐になるので、医師や患者にとって、見やすい形で表示する方法についても研究しています (図 4)。これらが揃って、医師と患者の皆さんが一緒になって利用できる統合医科学の情報基盤 (情報を扱う仕組み) ができたといえるでしょう。

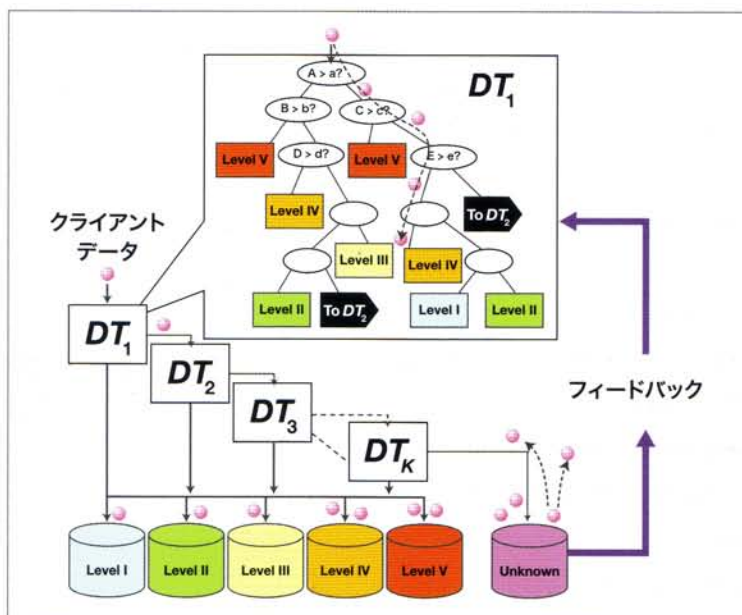


図2 健康度と病気に罹る可能性を推論する

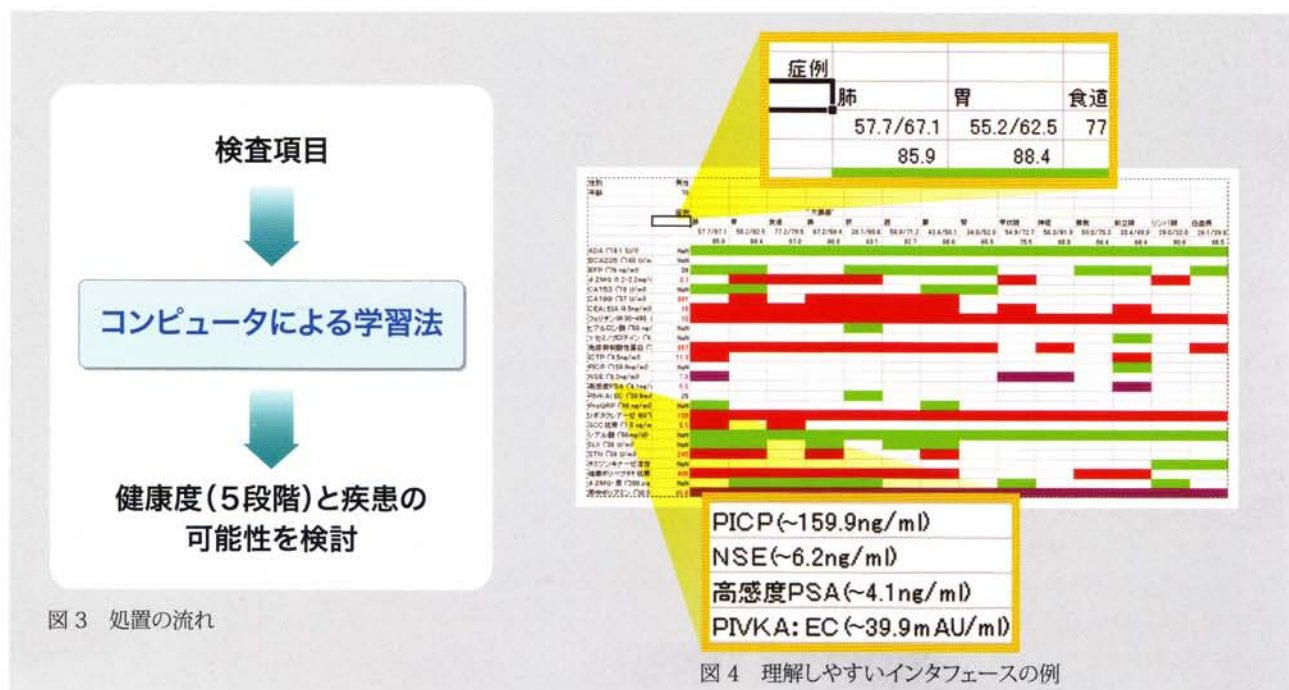


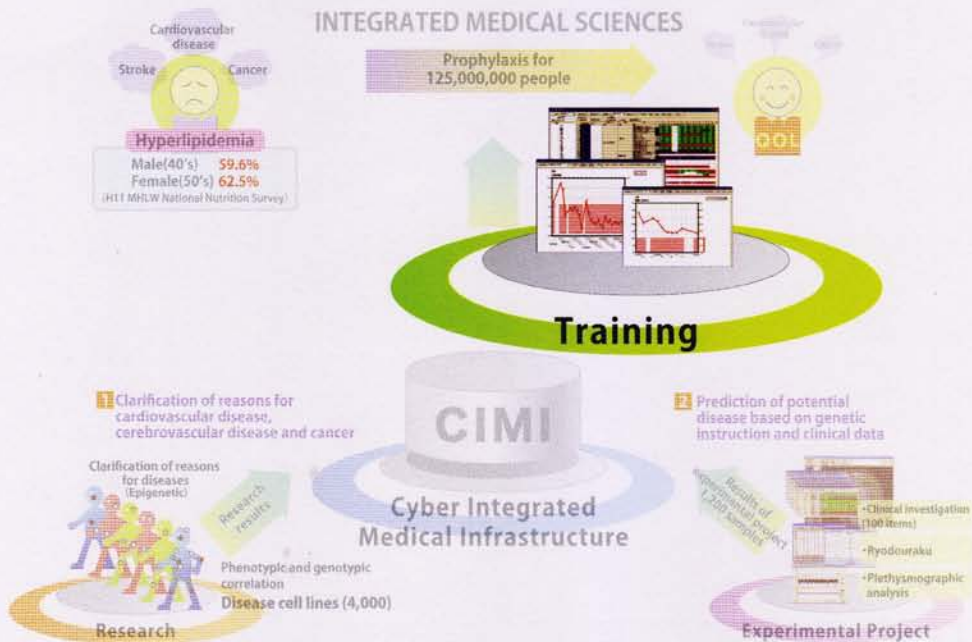
図3 処置の流れ

図4 理解しやすいインターフェースの例



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Training Section



#### Object of the Team-training Course for Integrated Medical Sciences.

In this decade, development of the technology of genetics and diagnostic equipment is superb and very useful for clarifying the mechanism of diseases and for the development of innovative therapies. However, recently, as a result of excessively specialized medical care according to the organ of the related disease, an effort to take care of the patient as a whole human being is sometimes not made. It may happen that new information is not applied effectively to patient care because of a lack of knowledge of subjects outside of each specialty. To solve these problems, IREIIMS aims to train medical staff and university, hospital and laboratory researchers to understand the concept of and methods of integrated medical sciences. By joining in discussions among medical doctors, teachers, counselors and researchers about the causes of disease, participants should improve their ability to analyze diseases from a wide viewpoint. IREIIMS is producing software for a sophisticated and efficient tutorial by using CIMI. Using this software, IREIIMS hopes to contribute to a good quality of life by preventing diseases, and also by developing technologies to diagnose diseases at an early phase and to cure them

completely.

Tokyo Women's Medical University, in cooperation with IREIIMS, is setting up a course of integrated medical sciences at the postgraduate school. At IREIIMS, a team-training course for integrated medical sciences has been established to produce talented personnel who can promote integrated medical sciences. People who have received this educational training, thus having broader knowledge and experience, are expected to become internationally valuable researchers and coordinators for integrated medical sciences by communicating with people from other laboratories and enterprises.





### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・人材育成部門



#### チーム制統合医科学育成コースの意義と目的

医学の進歩は遺伝子工学の発達、診断機器の発明など近年目覚ましいものがあります。一方で、高度に専門化し過ぎた現在の医療の体制の結果として、患者さんを全人的に診るという基本的な姿勢が忘れられがちになるという弊害が生じています。

また、専門以外の分野については知識の不足、コミュニケーションの欠如により最新の情報さえも閉ざされ、最も患者さんにふさわしい治療を提供できないという危険性もあります。

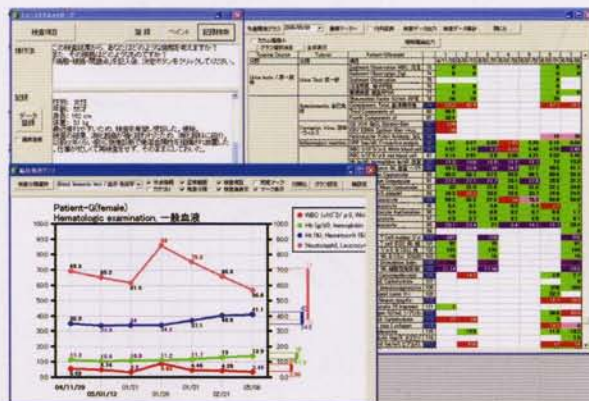
IREIIMS は、この問題の解決のために、大学・医療機関・研究所等の医療従事者・研究者が On Job Training によって、人材の育成・研修を行う機能も持っています。IREIIMS で行う疾患の成因解明のための話し合いには、多様な臨床医師、カウンセラー、教育者、研究者が参加し、協調的に互いの専門領域へも踏み込んだ総合的な討論を行うことによって、包括的に疾患を捉えるための考え方を養えるようにしています。

IREIIMS では、教育内容の高度化・効率化を図るために、前述した CIMI を活用して、トレーニング用のソフトを作成します。ここで作成したソフトを用い、将来は全国的にこの方式を広め、予防医学を中心として病気の超早

期発見から根治治療を行うことにより、高い QOL を持つ健康で活力のある質の高い人生の実現に寄与します。

具体的には大学院に設けられた統合医科学分野と連携を図るとともに、IREIIMS にチーム制統合医科学育成コースを設立して、統合医科学の実施・推進の中心となる人材を育成しています。

このような研究環境で育てられた人材は、他の研究機関、企業とも積極的に交流することにより、広い視野と経験に裏打ちされた人材として、国際的に統合医科学を先導する研究者や統合医科学コーディネータとなることが期待されています。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Training Section (continued)

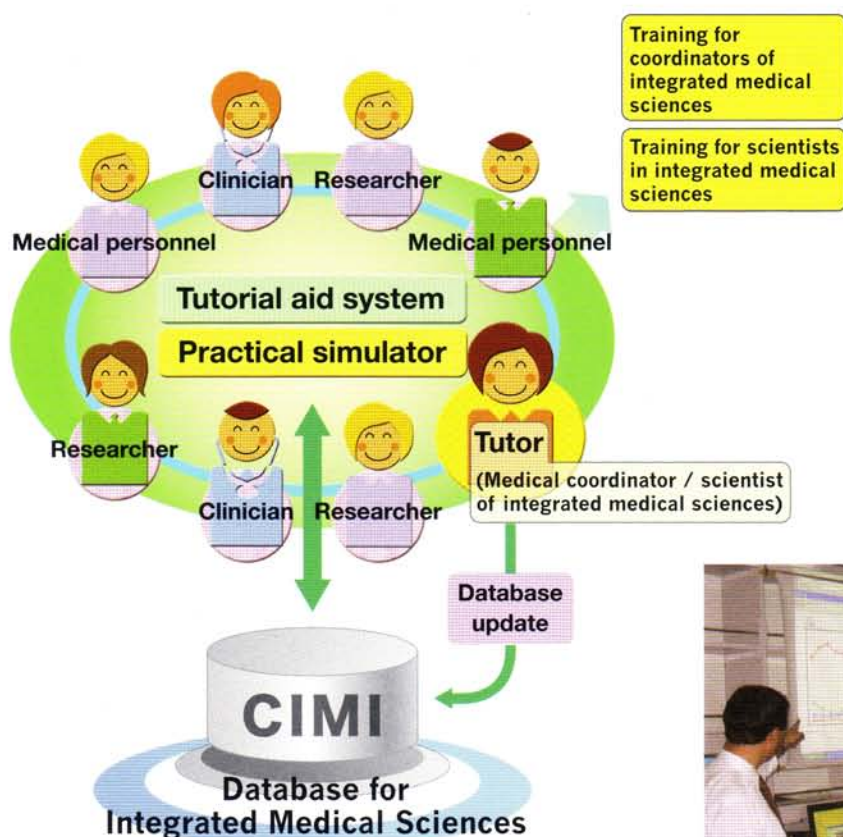
#### Methods of Team-training Course for Integrated Medical Sciences

Medical doctors, paramedical staff (including nurses), pharmacists, medical researchers and others who are interested in integrated medical sciences can participate in this course. Classes will be held once a week for 6 months. Participants will study a clinical case indicated by cyber integrated medical infrastructure (CIMI), following principally a problem-based learning (PBL) method. They will be trained to find problems which may relate to the diagnosis, mechanism and therapy of the disease, while considering advice given by their tutors, and to obtain and integrate the solutions to the problems.

Four categories will be studied in 24 patients:

- (1) Congenital diseases
- (2) Malignant diseases
- (3) Lifestyle-related diseases
- (4) Traditional medicine including alternative medicine

During the course, participants will be requested to examine new information on problems which they choose and have an opportunity to present and discuss them, including with specialists, if possible.





### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・人材育成部門 (つづき)

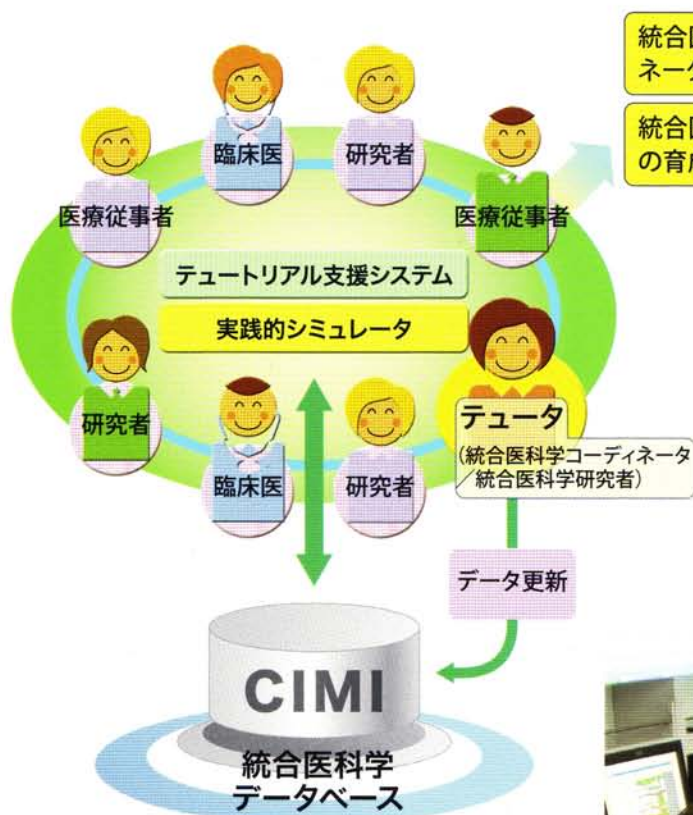
#### 統合医科学を实践するチーム制統合医科学育成コースの内容

チーム制統合医科学コースは臨床医師・看護師・薬剤師などの医療関係者、医科学研究者、及び他分野の統合医科学に興味ある人を対象に、Cyber Integrated Medical Infrastructure (CIMI、統合医科学情報基盤) システムを利用したチュートリアル学習から成り立っています。CIMI システムには毎回 1 症例の簡単な病歴、経時的血液検査データが提示され、受講者はチュータのアドバイスを参考にして疾患の原因、病態、治療法につき問題点を自ら提起し、さらにその解決法を考え、統合医科学を習得します。

疾患を通して学習するテーマは主に 4 つに分類されます。

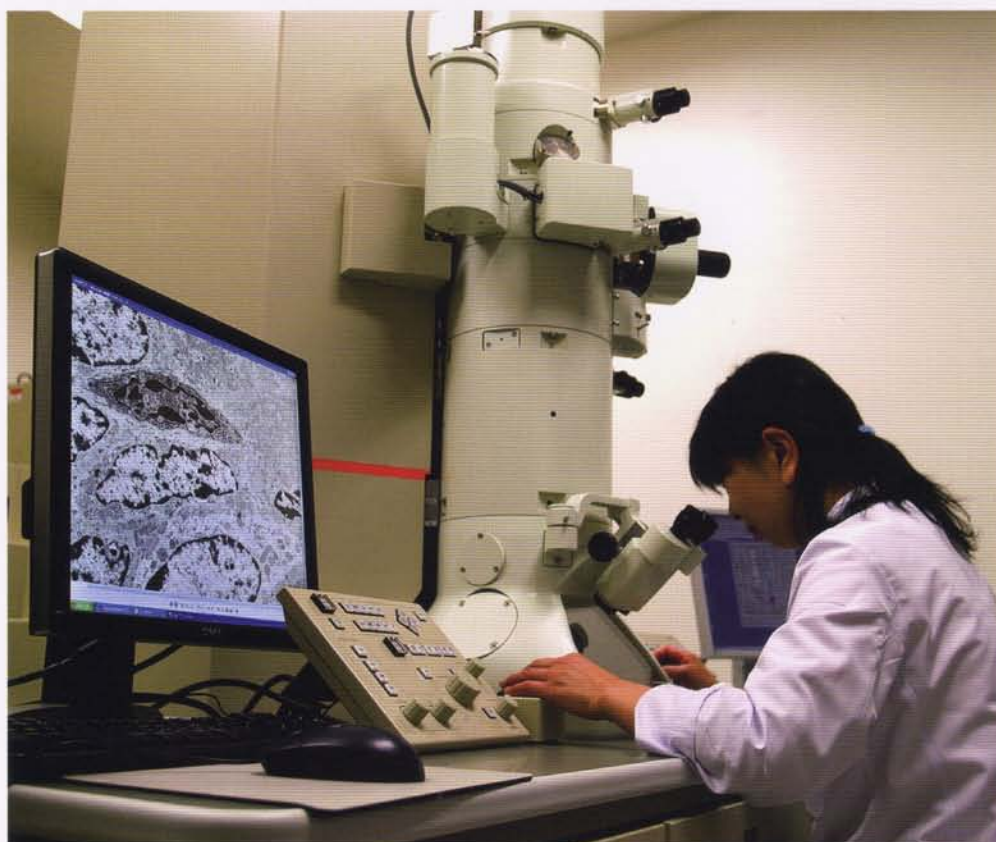
- (1) 先天性疾患の疫学、発現機序、病態、カウンセリングを含めた対処法についての理解と応用
- (2) 悪性腫瘍の疫学、発生機序、病態、早期診断に有用な検査法、治療法、生活指導の重要性についての理解と応用
- (3) 生活習慣病と全身疾患発症との関連性と予防のための生活指導の重要性についての理解と応用
- (4) 伝統医療・代替医療の有用性と危険性についての理解と応用：科学的実証性の検討

毎回、自分で見つけたその症例に関するテーマについては最新のデータを検索し、ラウンドテーブルディスカッションで発表を行います。症例により、その疾患の専門家も交えて検討します。



### 3 Research and Education at IREIIMS

#### • Facilities and Equipment



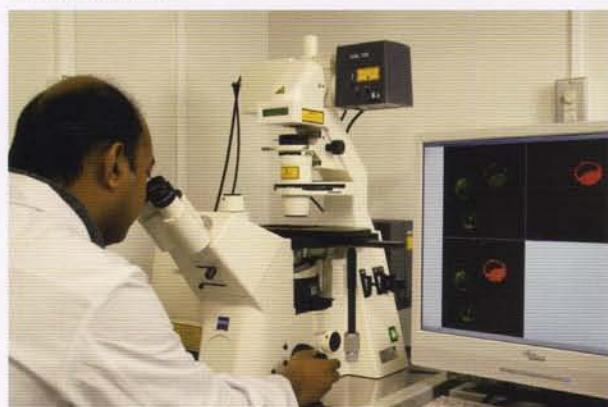
Electron Microscope  
電子顕微鏡



DNA Sequencer  
DNA 配列分析装置



Safety Cabinet  
安全キャビネット



Laser Scanning Confocal Microscope  
共焦点レーザ顕微鏡



Gene Amplification PCR System  
核酸増幅装置



### 3 IREIIMSにおける研究・人材育成

#### ・施設・設備



Real-time PCR System  
リアルタイム核酸増幅装置



Bio-imaging Analyzer  
バイオイメージングアナライザー



Ultracentrifuge  
超遠心機



MALDI TOF/TOF MASS  
(Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization-Time-of-Flight Mass Analyzer)  
マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析装置



High Performance/High Capacity Centrifuge  
高速冷却遠心機