

2 Research and Education at IREIIMS

Project 1 (Basic Project)

Disease Gene Analysis of Cell Lines from Patients

The Book of Life

The book of life is written with 3 billion characters (bases) made up of various combinations of 4 main characters (bases), which are comprised of A (adenine), C (cytosine), G (guanine) and T (thymine). These characters constitute 24 volumes, called chromosomes, of which 22 volumes are classified as autosomes and 2 volumes (X and Y) as sex chromosomes. At present, about 95% of the 3 billion characters are thought to be made up of meaningless sentences (junk DNA), and the remaining 5% contain about 23,000 important sentences (genes). Misprints (mutations) in the meaningless sentences (junk DNA) may cause no particular problem, but misprints (mutations) in the important sentences (gene regions) would make it difficult for the human body to respond to its normal needs. Depending on the site and type of the misprint (mutation), individual (predisposition, personality, etc.) differences may occur or diseases may be induced. The diseases that are inherited by children from their parents are known to occur in over 4,500 pages (sites of genes). However, in only slightly over 1,200 of these diseases, sentences (genes) carrying misprints (mutations) have been identified. When the remaining misprints (mutations) have been identified, we will be able to further understand the meaning (functions) of the sentences (genes), and be able to comprehend how our bodies develop. Such understanding will contribute not only to the treatment but also the prevention of diseases, hence improving the quality of life (QOL).

Approach of Project 1

Our goals are to contribute to the treatment and prevention of diseases and to improve QOL by discovering the causes of diseases, using a collection of 4,000 patient-derived disease related cell lines at Tokyo Women's Medical University (Fig. 1). The causes are being investigated from three approaches. The first approach is to analyze the clinical presentation of patients in detail and to narrow down

the candidate genes for the diseases on the basis of information obtained from animal models and other studies. Thus, by analysis of these candidate genes, we can correlate them with the disease states. The second approach is to search for abnormalities comprehensively at the chromosome level. The third approach is to analyze the causes of diseases comprehensively at the protein level. The candidate disease genes identified in the latter two analyses will be fed back to the first analysis.

The disease-related cell lines accumulated at Tokyo Women's Medical University are mostly composed of cell lines derived from cardiac diseases. The heart being the first organ formed by our body, it ranks fifth in the number of genes expressed in the body, following the brain, white blood cells, liver and male reproductive organs (Fig. 2). Thus the heart is a very important organ.

In addition, of the 4,000 patient-derived cell lines, more than 1,000 are derived from syndromes/multi-organ diseases that cause multiple organ abnormalities. If the causes of these diseases are identified and if the genetic pathway is clarified with the identification of downstream genes, the disease gene of each phenotype may be identified more easily (Fig. 3).

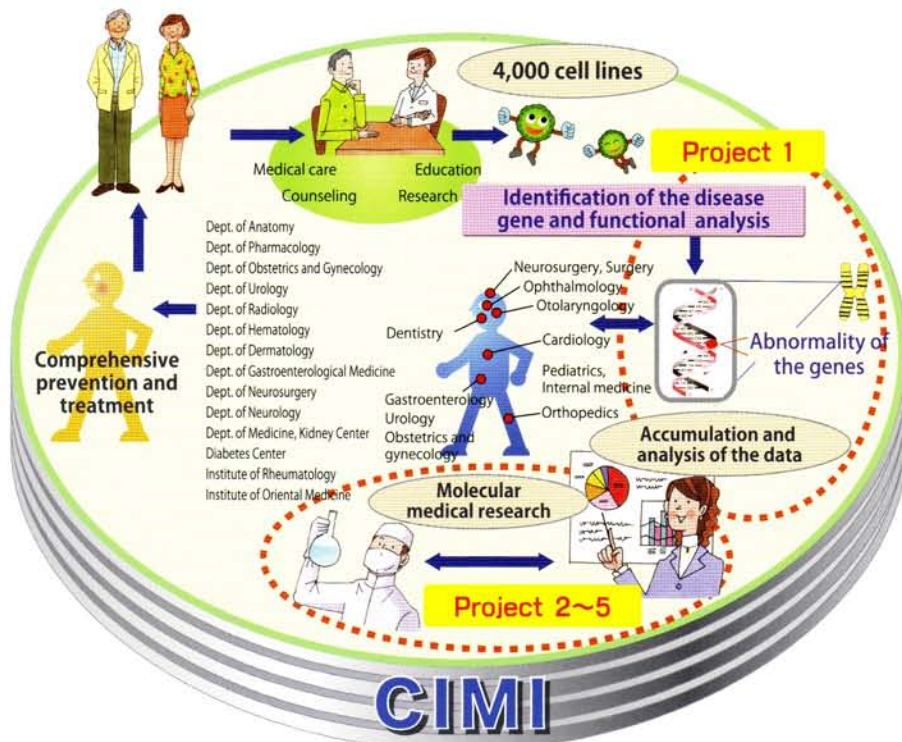


Fig. 1 Identification of disease genes and feedback to the patients

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

プロジェクト1(基本プロジェクト)

疾患細胞株の遺伝子解析

「いのち」の設計図

我々の「いのち」の設計図はA(アデニン)、C(シトシン)、G(グアニン)、T(チミン)というわずか4種類の文字(塩基)の組み合わせで30億文字(塩基)にわたって描かれています。それらは24種類の染色体という「本」に描かれており、22種類(1~22)の常染色体と2種類(X、Y)の性染色体に分類されています。30億文字のうちの約95%は今のところ意味を持たないといわれてきました。残りの約5%に約23,000個の重要な文章(遺伝子)が存在しています。意味を持たない駄文(ジャンクDNA)の部分に誤植(変異)があっても特に問題はないかもしれませんが、重要な文章(遺伝子領域)に誤植(変異)があっては我々の命・身体を作り上げることはできません。誤植(変異)の場所・種類によっては個人差(体質・性格など)を生み出すことになるでしょうし、病気を引き起こすことにもなるでしょう。遺伝的に親から子へと伝わる病気は一つの遺伝子を1ページで表すとして4,500ページくらいが知られており、どの文章(遺伝子)に誤植(変異)があるのかが特定されているのはその中のわずか1,200ページあまりです。残りの誤植(変異)を特定し、さらに文章(遺伝子)の意味(機能)をしっかりと理解することで我々の身体がどのように作られているのかが理解されることとなります。我々の身体がどのように作られている

かがわかると疾患の治療と予防に役立てることができるだけでなく、QOL(生活の質)を向上させることができると考えられます。

Although gene therapists have run into snags, scientists trying to map the human genome are making rapid progress. A genetic atlas published last week shows the number of distinct genes active in various parts of the body. The more complex the organ or tissue, the more genes are required.



TIME Diagram by Joe Lertola Source: (出典) Nature

Fig. 2 Gene expression in human organs
図2 臓器別遺伝子発現

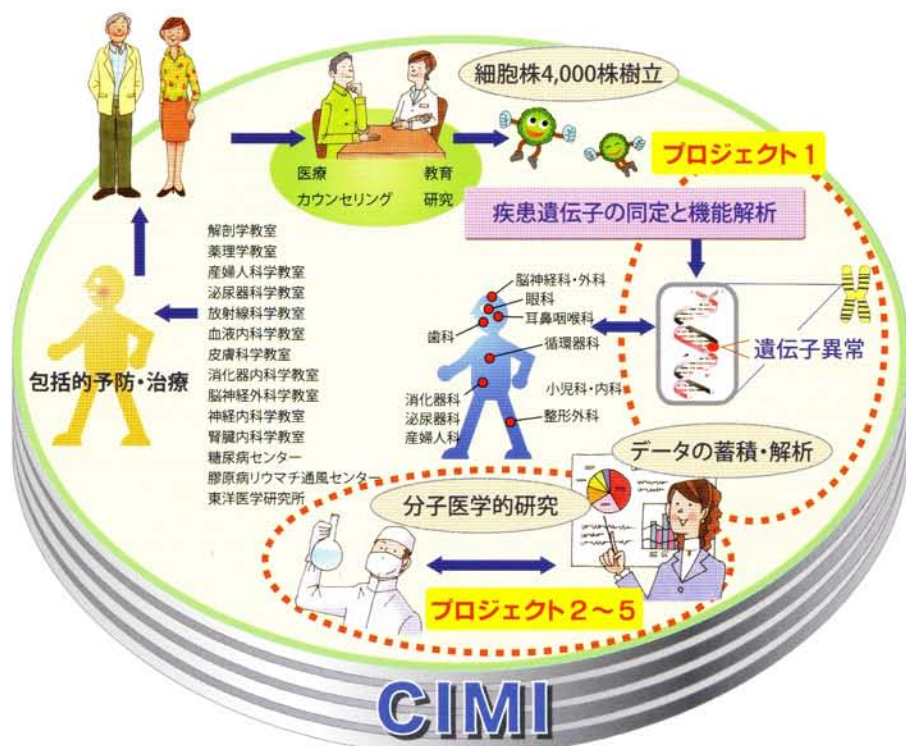


図1 疾患遺伝子同定と患者へのフィードバック

2 Research and Education at IREIIMS

Project 1 (Basic Project) (continued)

Progress Status of Project 1

In Project 1, more than 30 types of diseases at the gene and chromosome levels have been studied (Table 1). To date, 1,500 specimens, accounting for about 40% of the 4,000 strains of the disease-related cell lines, have been analyzed. By analyzing known disease genes as well as disease gene candidates estimated from the phenotypes of animal models and the genetic pathway, we have succeeded not only in detecting mutations in known genes but also in identifying eight novel disease genes. The reason that we could obtain such good results within 1.5 years is because; 1) The phenotype of our disease-related cell lines had been precisely identified. 2) When IREIIMS was established, it was our top priority to formulate a precise and efficient system of gene analysis. With this system, we were able to proceed quickly and efficiently with our gene analysis and discovery of novel disease genes. Mutations in known disease genes and novel disease genes are examined by functional analysis according to the characteristics of each gene. If the gene product is a transcription factor, we analyze whether the mutation affects the transcription activity of its downstream gene, whether the product localizes in the nucleus, and whether it can be bound to DNA. For signal transduction genes, we analyze their upstream or downstream signaling pathways, such as phosphorylation.

Analysis at the protein level is also progressing, as well as at the gene and chromosome levels. Currently, we are attempting to identify partners that form complexes by interacting with the proteins of nine genes, including

disease genes, which are important for the morphogenesis of the heart. If protein "B" and protein "C", which both interact with the disease protein "A" that causes the disease are identified, then the possibility that the involvement of these proteins with the disease genes can be pursued (Fig. 4).

In the near future, we will perform functional analysis of the mutations identified, and continue the analysis for known disease genes and novel disease gene candidates, using the remaining 60% of the cell lines. Through these analyses, we intend to contribute to the treatment and prevention of diseases and also to an improvement in the quality of life (QOL) of the patients.

Table 1 A list of diseases that are currently being analyzed

del22q11.2 syndrome	Hypertrophic cardiomyopathy
DiGeorge syndrome	Dilated cardiomyopathy
Conotruncal anomaly face syndrome	Idiopathic pulmonary arterial hypertension
Williams syndrome	Moyamoya disease
Alagille syndrome	Idiopathic epilepsy
Marfan syndrome	Congenital hypomyelinating neuropathy
Noonan syndrome	van der Knaap disease
LEOPARD syndrome	Prader-Willi syndrome
Holt-Oram syndrome	Wolf-Hirschhorn syndrome
Long QT syndrome	Neurofibromatosis
Brugada syndrome	Tuberous sclerosis
Heterotaxy	Pancreatic cancer
Atrial septal defect	Cerebral aneurysm
Ventricular septal defect	Cerebral stroke
Endocardial cushion defect	Rheumatic disease
Interrupted aortic arch	Others

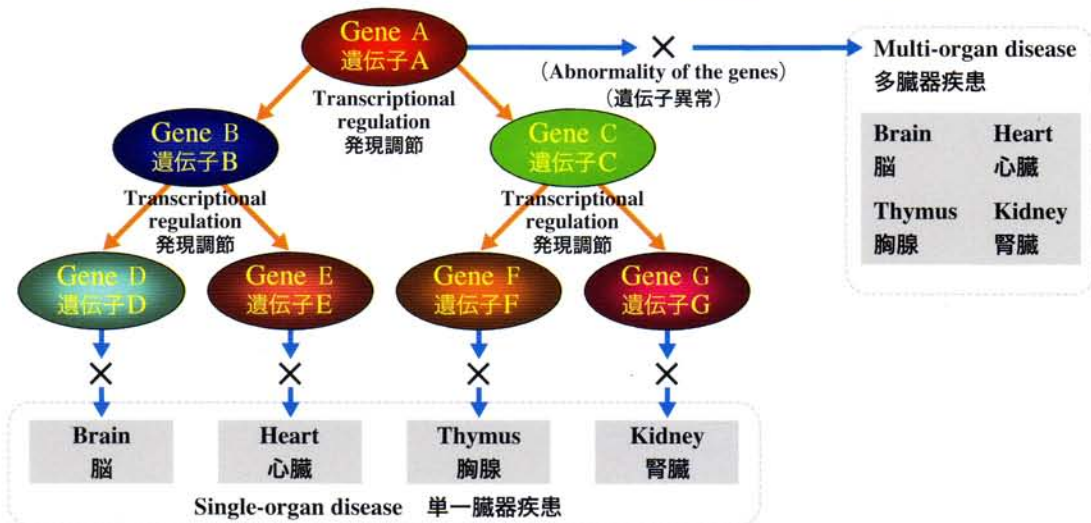


Fig. 3 Genomic level analysis for disease-causing genes

図3 遺伝子レベルからのアプローチ

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

プロジェクト1(基本プロジェクト) (つづき)

プロジェクト1のアプローチ

我々は東京女子医科大学に集積された4,000株の疾患関連細胞株(図1)を用いて疾患の原因を探り、治療と予防に役立てQOL(生活の質)を向上させることを目標にしています。原因の探索は三つの角度の解析法により行っています。一つめの解析法は、患者の臨床像を詳細に分析し、モデル動物やその他の情報により疾患候補遺伝子を絞り込み解析し、疾患遺伝子として同定する方法です。二つめの解析方法は、染色体レベルでの異常を網羅的に探索する方法です。三つめの解析方法は、タンパクレベルの異常を網羅的に疾患の原因を解析する方法です。後者二つの解析法により同定された染色体領域、タンパクおよびそれらから推測される疾患候補遺伝子は一つめの解析方法へとフィードバックされることになります。

東京女子医科大学に集積された疾患関連細胞株の多くは心疾患の患者さん由来の細胞株です。心臓は我々の身体を形作る過程で最初に作られる臓器であり、我々の身体を形作っている臓器の中で脳・白血球・肝臓・男性生殖器官に次いで5番目に多くの遺伝子が発現していることが知られており、非常に重要な臓器です(図2)。

また、4,000株の中の1,000株以上は心疾患だけでなく複数の臓器に異常を持つ症候群・多臓器疾患細胞株です。これらの原因が同定され、その遺伝子経路が明らかになり下流の遺伝子が特定されれば、それぞれの表現型の疾患遺伝子を同定することが容易になると考えられます(図3)。

表1 現在解析進行中の疾患

22q11.2欠失症候群	肥大型心筋症
DiGeorge症候群	拡張型心筋症
円錐動脈幹異常顔貌症候群	特発性肺動脈性高血圧症
Williams症候群	モヤモヤ病
Allagile症候群	特発性てんかん
Marfan症候群	先天性髄鞘形成不全症
Noonan症候群	van der Knaap病
LEOPARD症候群	Prader-Willi症候群
Holt-Oram症候群	Wolf-Hirschhorn症候群
QT延長症候群	神経繊維腫症
Brugada症候群	結節性硬化症
内臓錯位	膵臓癌
心房中隔欠損	脳動脈瘤
心室中隔欠損	脳卒中
心内膜床欠損	リウマチ性疾患
大動脈弓離断	その他

Protein complex containing protein A causes disease A

疾患Aの疾患タンパクAを含む複合体

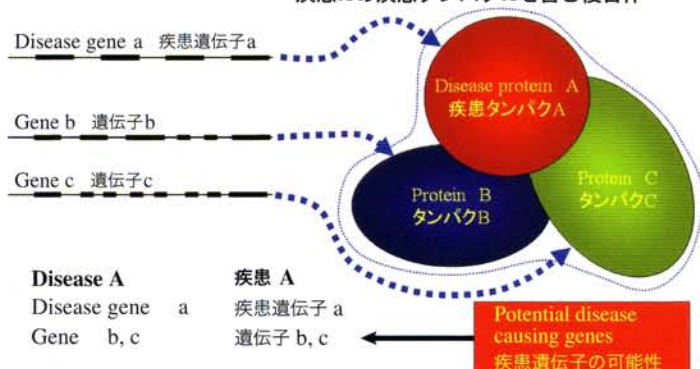


Fig. 4 The approach to discovering novel disease genes

図4 タンパクレベルからのアプローチ

プロジェクト1の進捗状況

プロジェクト1では、これまでに遺伝子レベル、染色体レベルで30種類以上の疾患が対象とされ(表1)、疾患関連細胞株4,000株の約40%、1,500検体の解析が進みました。既知の疾患遺伝子の解析、モデル動物の表現型や遺伝子経路から推測した疾患候補遺伝子の解析により、既知遺伝子の変異を見つけるだけでなく、新規疾患遺伝子を8個同定することに成功しました。この1年半という短い期間でこれまでの研究成果を得た背景には、我々の疾患関連細胞株が詳細に臨床症状が検討されている患者さん由来であること(世界有数)とIREIIMS開所以来迅速かつ正確に遺伝子解析が行えるシステムを確立したことがあります。

現在、同定された既知疾患遺伝子・新規疾患遺伝子の変異はその遺伝子の特徴に合わせた形で機能解析が行われています。転写因子であれば下流遺伝子の転写の活性化に影響が出るかどうか、核に移行できるかどうか、DNAに結合できるかどうかなどを解析しています。シグナル伝達系の遺伝子であれば下流遺伝子にリン酸化などのシグナルを伝えることができるかどうかなどを調べています。

タンパクレベルでの解析も遺伝子・染色体レベル同様に進められています。現在疾患遺伝子を含む心臓の形態形成に重要な9個の遺伝子について、そのタンパクに結合し、複合体を作っている仲間の同定を試みています。疾患Aの疾患タンパクAと結合するタンパクB、Cが明らかになれば、タンパクB、Cの遺伝子が疾患Aの疾患遺伝子である可能性を追求することができます(図4)。

今後、同定した変異の機能解析を行うとともに、残された60%の細胞株について既知疾患遺伝子ならびに新規疾患候補遺伝子の解析を進めます。これらの解析により、疾患の治療と予防、そしてQOL(生活の質)を向上させることを目指したいと考えています。

2 Research and Education at IREIIMS

Project 2 Development of an Extremely Early Diagnosis and Novel Diagnostic Methods Development of a New Diagnostic and Management System Based on the Properties of Magnetic Resonance Imaging

The aims of Project 2 are to improve methods for extremely early diagnosis of diseases, to discover safe and comprehensive therapeutic method by using data obtained before during and after surgery and to develop an integrated technology of diagnosis and treatment to increase the patient's quality of life (QOL).

Medical treatment in the 20th century was mainly based on intuition and practical experience which was, in general, sufficient for work in a constantly changing environment and was able to provide acceptable results. In modern times, however, practical medicine requires the preemptive estimation and management of various risks, which can only be attained by integrated analyses of the various medical data. This is the basic concept of "information-guided management", which specifically requires a high level of objectivity and reproducibility of the obtained data. The objective of IREIIMS Project 2 is the development of new integrated diagnostic and management systems, mainly based on the properties of magnetic resonance imaging (MRI), and their incorporation into the algorithm of information-guided treatment of various human diseases.

Project 2 consists of two main parts. The first one is the development of the whole body MR coil. For early and extremely early diagnosis of metastatic cancer, visualization of the sentinel lymph nodes is extremely important. State-of-the-art radioisotope tracers are used for this purpose. Radioscintigraphy, however, can be substituted by the recently developed whole body MR-based diffusion-weighted imaging (DWI), which is currently awaiting approval for clinical testing. Moreover, paramagnetic particles can accumulate in the sentinel lymph nodes, which constitute a theoretical basis for the possible use of MRI for evaluation of their spatial and temporal distribu-

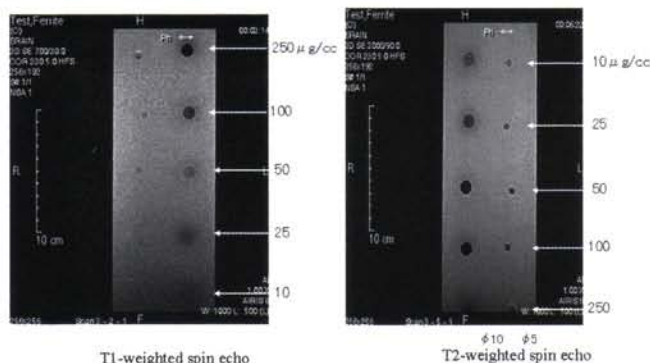


Fig.1 MRI examination of magnetic particle distribution

図1 磁性粒子分布のMRI試験

tion as well as quantitative and qualitative assessment in various parts of the body (Fig. 1).

Additional efforts are being directed to the development of a combined system for magnetic resonance angiography and ultrasound-based neuronavigation (Fig.2), which permits simultaneous evaluation of the cerebral blood flow and positional control of the investigated area.



Fig.2 Synchronization of ultrasonogram and MRA (magnetic resonance angiography) navigation

図2 超音波像とMRA (磁気共鳴血管画像) ナビゲーションの連動

The second part of Project 2 is devoted to non-invasive metabolic evaluation of parenchymal brain lesions by means of positron-emission tomography (PET) and proton magnetic resonance spectroscopy (MRS), particularly for monitoring the tumor response after chemotherapy or radiotherapy. Serial proton MRS investigations can disclose a predominantly pathophysiological reaction occurring after treatment, and can potentially detect the recurrence of a neoplasm before development of measurable volumetric changes. Metabolic imaging is extremely useful for differentiation of radiation necrosis after radiosurgical or radiotherapeutic management of an intracranial tumor and its recurrence, which cannot be distinguished with structural neuroimaging alone. Finally, non-invasive metabolic imaging permits non-invasive determination of the tumor type, grade, and proliferative activity, which can be used for advanced neuronavigation, particularly during stereotactic biopsy of intracranial gliomas (Fig. 3).

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

プロジェクト2 超早期診断法・新規検査法開発 磁場を応用した診断・治療システムの構築

本プロジェクト2では、病気の超早期診断法の向上とともに、その結果をもとに手術前・中・後の治療を安全で確実にを行い、QOL（生活の質）を高めることができる総合的な診断・治療法の開発を目指す研究を展開します。

特に磁場・磁力を応用して診断治療システムを構築することを目指しています。情報誘導治療（診断情報を基礎に行う治療）の目的は、客観性とその再現性にあります。20世紀の医療は、時々刻々変わる手術環境・状況において適切に対処するために、直感や手術経験が生き、「神の手」と形容される職人芸の世界が最高で、ファインプレーが賞賛される世界でした。しかし、21世紀の医療は、医療の安全性と確実性、治療の質を優先し、リスク管理のもと、リスクを評価しながら医療を遂行する先行予測制御型医療で、客観的な情報に基づく治療です。当然、戦略的には神の手に代表される治療技術や微細操作技術（マニピュレータ手術・ロボット手術）、標的治療技術、精密治療技術が必須であることはいまでもありません。事実を先入観もしくは経験で判断する医療から、原子力界でよく使われている確率論的安全性評価手法に代表される、知識（科学・根拠・データベース）に基づき決断し、実行する（知識があればリスクのある決断もできる）医療への転換です。医療のプロセスの管理を考え、対象とする治療・診断システムや機器の提供するものが、正確で安心して利用できる医療の信頼性を実現することです。

具体的には、二つの手法で進めています。

(1) 全身ボディコイルシステムを用いた超早期診断と診断即治療の研究

(1)–1. センチネルリンパ節（がん細胞がリンパ流に乗って最初に到達するリンパ節のこと）同定のための基礎実験

がんの転移においてセンチネルリンパ節の同定は、治療成績を左右する重要な因子です。従来は、ラジオアイソトープなどが使用されていましたが、MRI全身拡散強調画像でのセンチネルリンパ節同定法が開発され、臨床応用への研究が進められています。また、センチネルリンパ節に特異的に、磁性粒子（陰性造影剤）が蓄積することが知られています。その磁性粒子を描出するためのシーケンスと磁性粒子の濃度分布による描出能については、いまだ研究段階です。現在、基礎実験を行っている段階です。磁性粒子分布MR撮像試験を行い、磁性粒子（ ϕ 100nm）の集積度の定量評価を試み、結果としてMRIを用い磁性粒子濃度に応じた画像の画素値変化を撮像することができました（図1）。

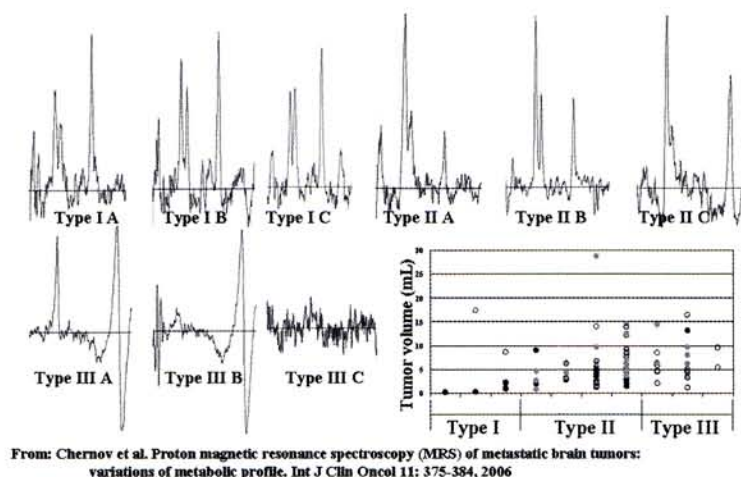
(1)–2. MRA-超音波プローブ融合ナビゲーションシステム

従来開発してきたナビゲーションシステムと超音波プローブのpower doppler（強力な超音波）機能を組み合わせ、Drug Delivery System（DDS；薬物輸送システム）を想定した血流と位置制御のためのMRA-超音波ナビゲーションシステムの検証を行い、その有用性を確認しました（図2）。

将来構想している、DDSへの磁気誘導のモニタリングや集積した磁気粒子への収束超音波による診断・治療システムへの基礎実験です。

(2) MRSでの脳腫瘍診断の精密化と定量的生検術による確定病理診断システムの研究

MRSによる非侵襲での生理的腫瘍診断法と、MRS誘導下定量的生検術による低侵襲な脳腫瘍確定病理診断のためのナビゲーション手法確立のための基礎臨床試験を行っています（図3）。



From: Chernov et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) of metastatic brain tumors: variations of metabolic profile. *Int J Clin Oncol* 11: 375-384, 2006

Fig.3 Metabolic imaging: Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)

図3 代謝画像：核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS；血中、組織中の化学物質の濃度や変化の状態を、磁気波を使って調べる検査法）

2 Research and Education at IREIIMS

Project 3 Development of Novel Therapies

Research into the Development of New Therapies Aimed at 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 patient. A major objective of this study is to develop a novel therapy for the repair and recovery of end stage heart failure utilizing cardiac stem cells.

It has been reported in the U.S. that cardiac stem cells expressing c-Kit in adult rat heart differentiate into functioning cardiomyocytes when implanted *in vivo* (*Cell*, **114**, 2003). The objective of our study is to explore the cardiac stem cells or progenitor cells which recover cardiac function when injected into a damaged area of the heart (Fig.1) in an experimental study.

At present, we have established cardiac stem cells by isolating c-Kit positive cells of rats. We also obtained over 14 kinds of cells, which had been subcultured to more than 60 generations, and established cloned cells from them. Some of these cloned cells grow as cell clusters called cardiospheres (Fig.1). We are analyzing the characteristics of the cells to clarify what conditions are required to express cardiac-specific proteins and are also developing an ideal method for transplantation. Furthermore, analysis

Adult rat heart 成体ラットの心臓

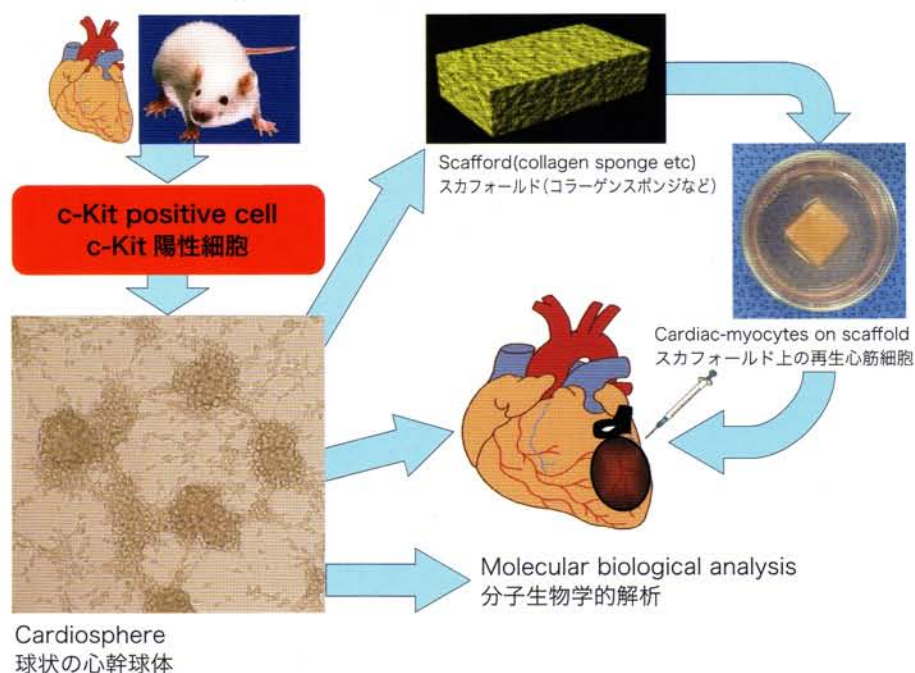


Fig.1 Regenerating cardiomyocyte with cardiac stem cells

図1 心臓由来幹細胞を用いた心筋の再生

of the molecules which are associated with cell differentiation into cardiomyocytes would enable us to develop novel therapies for regenerating stem cells as cardiac myocytes.

Drug Targeting with Polymeric Micelle Carriers

Drug targeting is defined as selective drug delivery to therapeutic sites where a drug's pharmacological activities are required. Owing to an increase in delivery to the therapeutic sites and a reduction in delivery to unwanted sites, an improved therapeutic index can be obtained. Drug targeting is achieved by attachment or incorporation of a drug to/into carriers that possess targeting ability.

We utilize polymeric micelles as the targeting carrier. A polymeric micelle is a macromolecular assembly composed of a spherical inner core and an outer shell, typically formed from block copolymers as shown in Fig.2. Polymeric micelles possess the following strong advantages.

(1) Targeting to solid tumor sites

The vascular permeability of tumor tissues is enhanced for nano-sized carriers. This is the enhanced permeability and retention effect (the EPR effect). Due to this effect, nano-sized carriers smaller than 200 nm in diameter can be targeted to tumors. Polymeric micelles are excellent carriers for this targeting because such small diameters can

be easily obtained for polymeric micelles.

(2) Applications to many drugs

Presently, four clinical trials of anticancer drug targeting including one on paclitaxel-incorporated polymeric micelles are ongoing. In this project, camptothecin and its derivatives are targeted to solid tumors with the most updated polymer technology. Furthermore, we are studying targeting of retinoids that can act as a novel type of anticancer drug. As shown by these examples, applicability of the polymeric micelle system to various types of drug molecules is one of the strongest advantages of this system.

臓器機能の回復を目指す 新しい治療法の開発を行う研究

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、侵襲の少ない方法で治療を行い、疾患の治癒率を高める研究を行うことは、統合医科学の重要な課題の一つです。本研究は、心臓由来幹細胞を用いて、不全心に対する新たな治療方法を開発することを目的としています。

成体ラット心臓にある幹細胞（c-Kit陽性細胞）を心筋梗塞巣に移植すると、心筋細胞に分化して心筋細胞の機能を獲得することが、米国の研究者たちによって報告されました（*Cell*, **114**, 2003）。我々は、このような幹細胞、あるいは心筋前駆細胞を分離して、心筋梗塞モデルラットの心筋梗塞巣、およびその境界領域に細胞を移植した際、どのような性質を有する細胞が、心機能を回復させるか探求する研究を進めています（図1）。

現在、60代以上継代培養した細胞を14種類以上得て、クローニングにも成功しました。その中には、cardiosphereと呼ばれる細胞塊として増殖するものも存在します（図1）。今後は、これらの細胞を用いて、心機能を回復させる最も有効な移植細胞の同定と移植方法を確立したいと考えています。さらに、幹細胞から心筋細胞への分化に関係する分子を解析して、もともと心臓に存在する幹細胞あるいは心筋前駆細胞を心筋に再生させるような、新たな心不全に対する治療法の開発を行いたいと考えています。

高分子ミセルを用いた薬物ターゲティング

薬物ターゲティングとは「患部に選択的に薬物を送達

させ働かせること」です。患部での薬物濃度が上がるために、目的の薬理作用が増強される一方、他の部位への送達量が減少することで副作用を軽減します。ターゲティングの達成には、薬物をキャリアーに結合あるいは封入します。本プロジェクトでは、このキャリアーに高分子ミセルを用いることが大きな特徴です。

高分子ミセルは図2に示すように、2種類の高分子鎖が直列につながった形態のブロックコポリマーが多数集まったものです。この高分子ミセルは水となじむ性質の外殻と、水に溶けない性質の内核からなっています。薬物は内核に封入されて、血液を通して患部に運搬されます。

キャリアーとしての高分子ミセルには次の二つの大きな特徴があります。

(1) 固形がんにもターゲティングできること

固形がん組織の血管は生来的に高分子物質を透過させやすい性質があります。この性質をEPR効果(Enhanced Permeability and Retention effect)といい、ターゲティング原理として用いられています。EPR効果実現にはキャリアーの大きさは直径200nmより小さいことが必要ですが、高分子ミセルはこのような超微粒子径が容易に達成できるとともに、薬物を安定に封入できます。

(2) 多彩な薬物が封入できる

アドリアマイシンやパクリタキセルなどの抗がん剤封入高分子ミセルの臨床試験が行われています。本研究では、新たにカンプトテシン系の抗がん剤ターゲティングを推進します。さらに、従来の抗がん剤とは働き方が異なるレンチノイドをターゲティングする研究を推進しています。

このように、高分子ミセルキャリアーシステムは、多彩な薬物のターゲティングを通して統合医科学に貢献します。

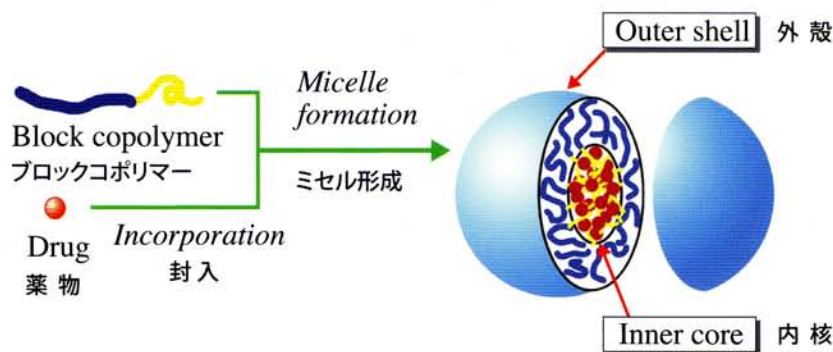


Fig. 2 Polymeric micelle drug targeting system
図2 高分子ミセル薬物ターゲティングシステム

2 Research and Education at IREIIMS

Project 4 Development of Novel Prevention Research into Gene Analysis and Diagnostic Methods

Project 4 promotes research through cooperation between academia and industry into developing devices and systems to efficiently detect the genes responsible for diseases and the qualitative or quantitative changes of proteins based on the research results of gene analysis, protein analysis, etc. achieved by IREIIMS. The aim of this project is to effectively prevent and more appropriately treat diseases by quick and accurate pre- and post-onset diagnosis using the devices or systems developed like this. This will help reduce useless medical care, lighten the mental, physical and economic burdens on patients, as well as lower health care costs.

At first, we started developing a system as a device to effectively analyze mutations of the responsible genes by using a DNA chip with arrhythmia as the target disease. Arrhythmia occurs mainly due to the mutations of three genes, and causes cardiac accidents such as syncopal attack and sudden death. Moreover, because the severity and inducing factors of these diseases are different depending on the gene type, and the locus of mutation even on the same gene, resulting in different methods of prevention and treatment, it is very important to quickly and accurately make a genetic diagnosis for appropriate prevention and treatment.

In the present study, we are working on two large research projects. One is analysis of the current status of genetic mutations which can be observed in Japanese patients who have arrhythmia. We are analyzing the nucleotide sequences of the genes responsible for arrhythmia using lymphocytes from the 4,000 established cell lines at IREIIMS. The other is establishment of methods of analyses and systems for gene mutations using DNA chips. Firstly, we designed probes in collaboration with Combi-Matrix Corporation, based on the data of mutations related to the genes responsible for arrhythmia, and analyzed genetic mutations by the “Hyb & Seq” method using a constructed DNA chip (first generation) for analysis of these genes (Fig.1). As a result, favorable data was obtained in some gene regions, but practical application was found to be troublesome because of unclear differences in fluorescent signal intensity among the four nucleotides present at a single base (A, C, G and T) and many errors in the determined sequences. It was suggested that the cause was related with the secondary structure of DNA.

While improving the “Hyb & Seq” method, we devised some alternative methods and performed a preliminary

study on some of them for a site among the responsible genes related to arrhythmia. Fig.2 shows the best result. In this method, very clear signals were obtained at a single base, and the nucleotide sequence speculated from these signals was identical to the one determined using the DNA sequencer. In the Fig.2 a) shows the data of genomic DNA from healthy subjects, and b) shows that obtained from patients with arrhythmia. While the fourth nucleotide of the genes related to arrhythmia is T in healthy subjects, the result showing a mixture of both T and A was obtained in patients with arrhythmia (marked with an arrow). Healthy subjects have T/T, with isoleucine (I) as the amino acid in this locus. However, because of T/A in patients with arrhythmia, proteins with isoleucine or asparagines (N) are mixed and they cannot function properly. This is considered to be the cause of arrhythmia.

As mentioned above, the newly devised method showed extremely good results in the preliminary study. In consideration of the production cost, however, because this method requires four spots to determine one base, it needs further improvement. In addition to the above-mentioned method, we are presently promoting the trial production of DNA chips to examine a total of four methods including one that requires one spot to determine one base, and will evaluate them as soon as they are completed. We will then develop a DNA chip for analyzing the genes responsible for arrhythmia using the best method.

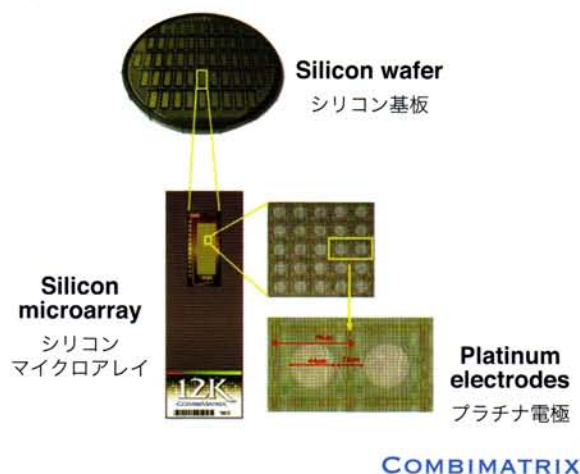


Fig. 1 Microarray (DNA chip made from silicon)

図 1 マイクロアレイ (シリコンを基板とするDNAチップ)

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

プロジェクト4 新しい予防法 遺伝子解析診断法の研究

プロジェクト4では、IREIIMSで得られた疾患の遺伝子解析やタンパク解析などの研究成果をもとに、疾患の原因となる遺伝子の変異やタンパクの質あるいは量的変化を効率的に検出できるデバイス(素子)やシステムの研究・開発を、産学協同で行っています。目的は、このようにして開発したデバイスあるいはシステムを用いることによって疾患の発症前あるいは後の診断を迅速かつ確に行い、より効果的な予防や適切な治療を行うことです。その結果、無駄な医療を行うことが少なくなり、患者の精神的、肉体的、そして経済的負担が軽減し、さらに医療費の低減にも役立つと考えています。

最初に、「不整脈」を対象疾患とし、その原因遺伝子の変異を効率的に解析するためのデバイスとして、DNAチップを用いたシステムの開発に着手しました。ある特定の不整脈は、主に三つの遺伝子の変異に起因して起こり、失神発作や突然死などの心事故を生じます。そして、その重症度や誘発要因は、遺伝子の種類や、また同じ遺伝子中でも変異の位置によって異なります。その結果予防法や治療法も違ってきますので、迅速かつ正確に遺伝子診断を行うことが適切な予防や治療を行ううえで大変重要です。

現在、二つの大きな研究を行っています。一つは、日本の不整脈患者にみられる遺伝子変異の実態を把握するために、IREIIMS所有の4,000のリンパ球の樹立細胞株の中から、不整脈の原因遺伝子について塩基配列の解析を行っています。そして、もう一つはDNAチップを用いた遺伝子の変異を解析する方法・システムを確立することで、最初に手がけたのは不整脈の原因遺伝子に関する変異のデータをもとに、CombiMatrix社と協同でプローブを設計(図1)し、作製した不整脈の原因遺伝子解析用の(第一世代)DNAチップを用いて、「Hyb & Seq」法にて遺伝子変異の解析を行いました。結果、良好なデータが得られた遺伝子の領域もありましたが、1塩基ごとに

示される四つの塩基(A、C、G、T)間の蛍光シグナル強度の差が明確ではなく、決定した配列の間違ひが多く、実用化という面で問題があることが明らかになりました。その原因として、DNAの二次構造との関連が示唆されました。

そこで、「Hyb & Seq」法の改良を行いつつ、これに代わりうるいくつかの方法を考案し、不整脈に関わる原因遺伝子中のある部位について予備検討を行いました。図2に、最も優れた結果を示します。この方法では、1塩基ごとに非常に明確なシグナルが得られ、これらのシグナルから推測される塩基配列はDNAシーケンサーを用いて決定した塩基配列と完全に一致しました。図中、a)は健康人のゲノムDNA、b)はある不整脈の患者のゲノムDNAを用いて行ったデータです。健康人の不整脈に関わる遺伝子の4塩基目はTですが、不整脈患者の場合、TとAの両方が混合した結果として得られました(矢印)。健康人ではT/Tで、この部位のアミノ酸はイソロイシン(I)です。ところが、この不整脈患者ではT/Aとなることによって、イソロイシンあるいはアスパラギン(N)を持ったタンパクが混合した状態となっており、タンパク本来の機能を果たすことができず不整脈の原因となっていると考えられます。

以上のように、新たに考案した方法は予備検討の段階で極めて優れた結果を示しました。ところが、この方法では1塩基を決定するのに四つのスポットが必要であり製造コストを考慮すると、さらに改良が必要と考えています。そこで、現在、前述の方法に加え1スポットで1塩基を決定する方法をはじめ、全部で四つの方法について検討を行うためのDNAチップの試作を進めており、でき次第評価を行います。そして、最も優れた方法を用いて「不整脈の原因遺伝子解析」のためのDNAチップを開発する予定です。

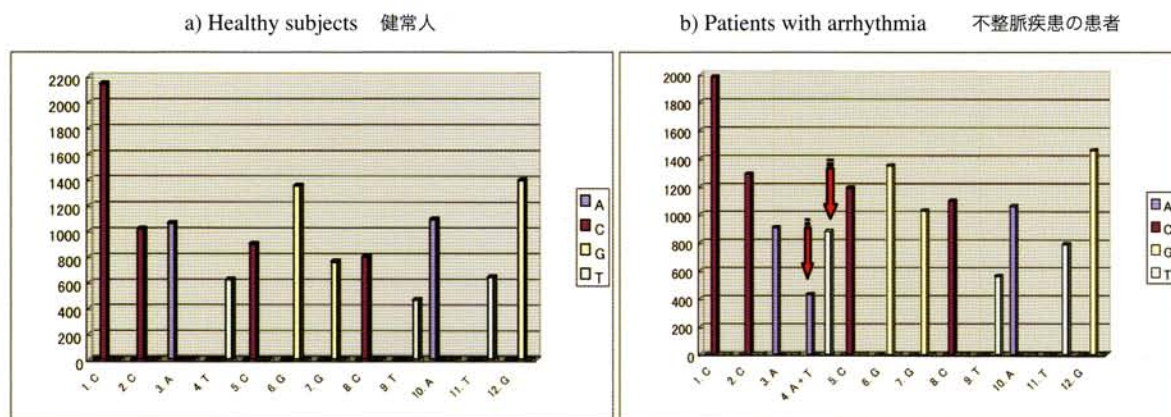


Fig. 2 Results of the preliminary study performed using the newly devised method
図2 新しい考案法を用いて行った予備検討の結果

2 Research and Education at IREIIMS

Project 5 Scientific Verification of Traditional and Alternative Treatments

There is a growing trend worldwide to reexamine Oriental medicine centering around traditional Chinese medicine, and yet there is also a movement to scientifically verify the safety and efficacy of so-called dietary supplements which are used globally. Both of them aim to forestall diseases in living individuals including those with “Mibyoun”, which is an illness that cannot be diagnosed. In both of these fields, it is essential to understand the physiology and pathology of living individuals as a reaction of the whole body. This viewpoint tends to be neglected by the latest, most advanced medicine. Project 5 aims to analyze the viewpoints of Oriental medicine concerning the physiological and pathophysiological reaction of an individual from Western medical viewpoints, and suggest how we can interpret Oriental medical methods into modern medicine, and incorporate them into current medicine, that is, how we can contribute through a new approach of integrated medicine (Fig.1).

While Oriental medicine grasps the physiological and pathophysiological phenomena of an individual as a whole, modern medicine classifies them into a wide range of fields and analyzes the factors of each field. For example, Oriental medicine grasps a disease by the concept of “a constitution susceptible to a disease”, whereas Western medicine makes a judgment by measuring the level of a substance in the blood. Therefore, in terms of Western medicine, results obtained by Oriental medicine remain ambiguous, possibly attributable to other factors. Fundamentally, the nervous and circulatory systems are not independent from, but are related to each other. Thus, it is a problem of how to interpret the evaluation criteria of Oriental medicine for biological reaction in terms of modern medicine. In the project of this year, we performed chaos analysis of the

longitudinal data of finger plethysmogram and showed that it is possible to narrow the range of subjects for clinical examination by combining it with constitution data (Fig.2). We also planned for the future a comparative study between the Western and Oriental validation approaches through an epidemiological survey, etc. We also suggested methods to examine the criteria for effects of dietary supplements taken to improve the constitution.

On the other hand, it is often said that even if an attempt is made to isolate and purify an active component from a herbal medicine, it becomes ineffective during the process of purification. The herbal medicine may have acted on multiple systems, as expressed in analytical sciences. In this project, we analyzed an active component of *Agaricus*, which is considered to be effective, by using cellular- and genetic-level methods, and suggested the existence of estrogen-like substances. Further examination is ongoing in consideration of the existence of other substances and the activities of multiple systems.

Because a substance considered to be the active component of *Anemarrhenae Rhizoma*, which is a traditional Chinese medicine, was isolated in Shanghai Jiao Tong University, we will examine its pharmacological action by using cellular- and genetic-level methods. This is an example where a component of a herbal medicine isolated and purified by the Western medical method showed the same result as in experiments in which the herbal medicine was administered as a whole drug. From the results of these studies, we are investigating how to integrate traditional Oriental medical methods with analytical Western medical methods to construct a new integrated medical concept.

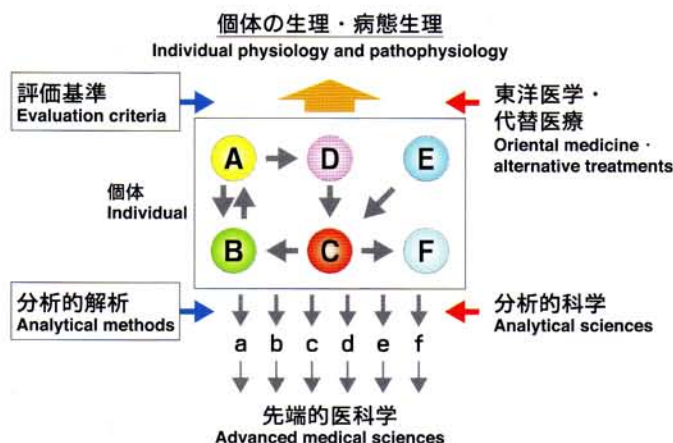


Fig. 1 Integrated medical sciences in Project 5

図 1 Project 5 における統合医科学

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

プロジェクト5 伝統・代替医療の科学的検証

現在、伝統的中国医薬を中心とした東洋医学を見直す動きが世界的にあります。一方で、健康保持の目的で使用されている、いわゆるサプリメントの安全性と有用性を科学的に検証しようとする動きがあります。いずれも病気とはいえない「未病」の生体も対象とし、病気を未然に防ぐことを目的としています。これらの領域では、いずれも生体の生理・病態を個体全身の反応としてとらえることを基本としています。この見方は発達した最近の先端の医科学では見逃す傾向にあります。プロジェクト5では、例えば「だるい」、「体が冷える」といったような個体の生理・病態生理反応の東洋医学的見方を現代の西洋医学的な見方で評価し、東洋医学的方法をどのようにして現代医学的に解釈し、現代医学の中に採り入れるか、すなわち新しい統合医科学のアプローチとしてどのような貢献ができるかを検討していくのが目的です（図1）。

東洋医学では個体の生理・病態生理現象を総体としてとらえますが、現代医学ではこれを細分化しそれぞれの分野の因子について分析をするという方法を採用します。例えば東洋医学ではある病気にかかりやすいという体質という概念で疾病を考えますが、西洋医学では血中のある物質の測定値で判断しています。したがって、西洋医学からみると、東洋医学的方法による結果には多因子に起因すると思われるあいまいさが残ることが問題です。もともと神経系や循環器系などの系はそれぞれ独立したのではなく、互いに関連しています。したがって、東洋医学が生体反応に対して設定している評価基準を、現代

医学の判断基準でどう読み取るかが問題となります。本プロジェクトでは指尖容積脈波時系列データからカオス解析を行い、体質と組み合わせることにより、臨床検査対象が絞れる可能性を指摘しました（図2）。さらに、体質改善の目的で摂取されるサプリメントの効果判定基準の検討方法の提案を行いました。また、今後の計画として疫学的調査における西洋医学と東洋医学的検証法の比較研究などがあります。

一方、生薬の有効成分の単離精製を試みても、精製の途中で効力がなくなってしまうということをよく聞きます。その生薬が分析科学のいう複数の系に作用しているのかもしれない。本プロジェクトでは有効と思われるアガリクスについて、細胞レベル、遺伝子レベルの手法を用いて有効成分の解析を行い、エストロゲン関連物質が関係していることを示唆するデータが得られましたが、それ以外の物質の存在、複数の系が作動することを視野に入れ、さらに検討中です。

中国伝統医薬の一つであるチモの有効成分と思われる物質が上海交通大学で単離されたので、その薬理作用を細胞レベル、遺伝子レベルの手法で検討する予定です。これは西洋医学的方法で単離精製された成分が生薬全体を投与した実験と同じ結果を示した例です。

これらの研究の結果から、伝統的東洋医学的方法と分析的西洋医学的方法をいかにして統合し新しい統合医科学的概念を構築していくかを検討します。

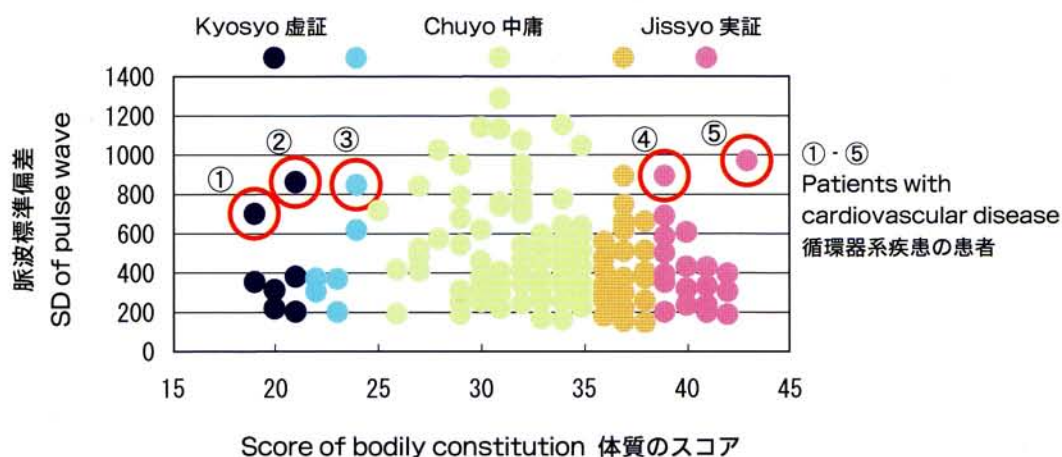


Fig. 2 SD of pulse wave and score of bodily constitution

図2 脈波標準偏差分布と体質スコアの関係

2 Research and Education at IREIIMS Experimental Project

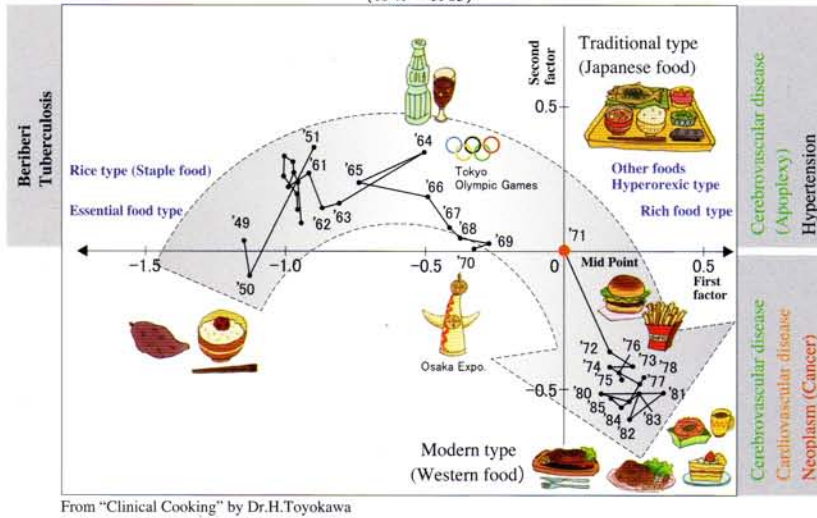
Background of the Experimental Project

Research at IREIIMS is based on many years of clinical experience in congenital and hereditary diseases at Tokyo Women's Medical University. Highly advanced medical treatments, including surgical procedures, are being employed for the care of patients. However, in many cases, there are limits to treatment by the use of modern medicine alone. We need to pay attention not only to the patients, but also to all their family members, since they share the same lifestyle. However, if we consider the relationship between lifestyle and the epidemiology of diseases, we can observe a turning point which took place at the time of the Osaka Expo in 1970. Fast foods and snack foods came to Japan,

Health level 健康度	Health condition 健康状態	Distribution 分布 (%)
I	Excellent 理想的な健康状態です。	0
II	Good ほぼ健康です。	10
III	Fair 日常生活の改善が必要です。	60
IV	Needs an improvement in lifestyle 検診, 日常生活の改善が不可欠です。	25
V	Needs a precise examination and therapy 精検, 治療が必要です。	5

Fig. 2 Classification of health condition
図2 健康度の分類

Changes in caloric intake after the World War II (1949~1985)



Annual change in mortality (per million people per year)

Data from Dept. Statistics and Information, the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

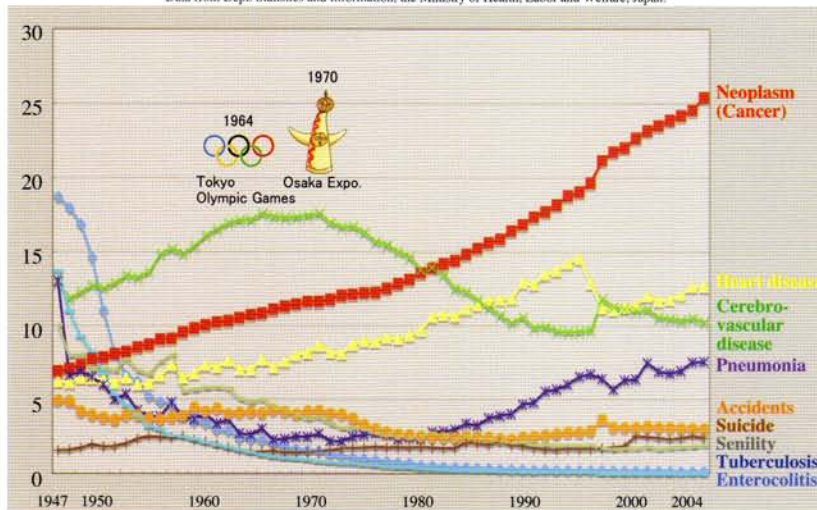


Fig.1 Change of diet and death rate in Japanese after the World War II

and food habits changed in that many people adopted the Western diet, which would have led to an increase in the incidence of lifestyle diseases, and the lethality of cancer (Fig.1). Integrated medical sciences, which stress improvement of lifestyle and advocate supplementation, are very useful for the public and should be promoted by our project.

Meaning of Extremely Early Diagnosis

Accordingly, the aim of this project is to promote the use of supplements, traditional medicine, and alternative therapy. Assessment of the health level in each person is very important to improve his or her lifestyle. However, the present health check system usually used in the workplace has only 14 items, and cannot show a significant increase in abnormality. Furthermore, the usual health check system often cannot reveal a disease in its very early state (predisease condition). Our system has as many as 130 lists of convenient and detailed laboratory tests, which can classify the health level into 8 continuous levels ascending from health to disease and can identify significant change (Fig.2, 3).

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

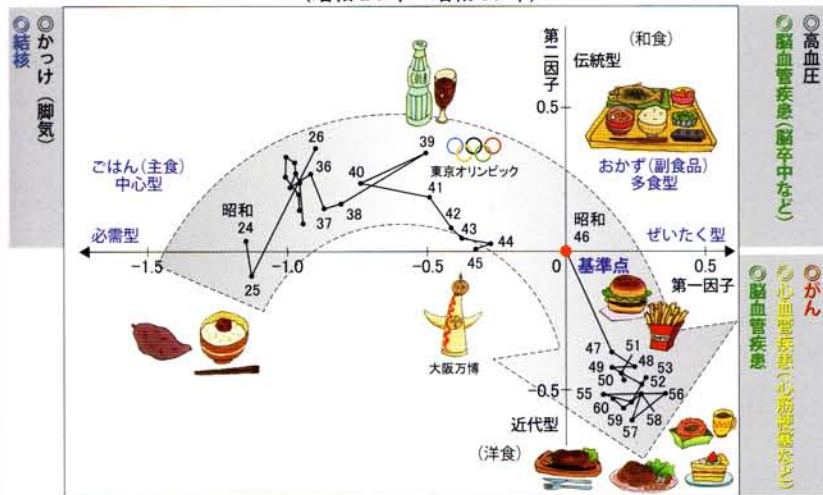
実証実験

実証実験が生まれる背景

IREIIMSは、東京女子医科大学における長年にわたる先天性疾患の患者さんの診療経験が基礎となっています。先天性疾患においては、これまでの先進医療を駆使してもなお治癒を得ることができず、さまざまな方法を用いてケアしていくしかない場合があります。そして、一人

の患者さんのケアのためには、生活習慣を共有する家族全員を対象として対応しなければ効果が得られないことが多々経験されます。一方で、日本人の食生活スタイルと病気との関係の歴史を考えると、昭和45年の大阪万博のころから、ファーストフードやスナック菓子が定着し、食習慣が欧米化しました。このような食生活の変化が生活習慣病の増加に影響を与えたとみられ、がんによる死亡率が急増しています(図1)。食事を中心とする生活習慣の改善やサプリメント療法などを行うことは、多くの一般の人々にも非常に有益であり、さらに普及させようというねらいから始まりました。これまでの経験をもとに、サプリメントの使用方法や、伝統医療、代替医療の正しい使い方を一般の人たちに広く普及させていくことを目標としています。

～戦後の食事摂取パターンの変遷～
(昭和24年～昭和60年)



豊川裕之ら 臨床調理学より引用、一部改変

～死亡率の年次推移～

厚生労働省データベースより

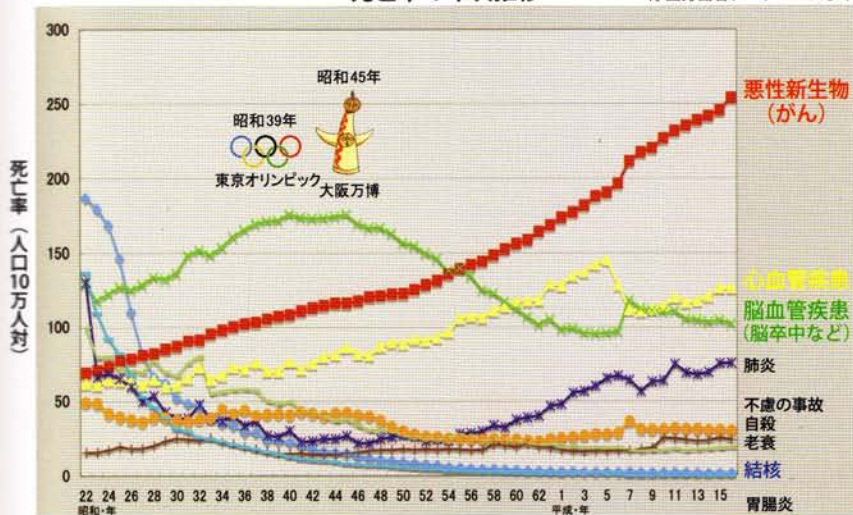


図1 戦後の食事摂取パターンの変遷と死亡率の年次推移

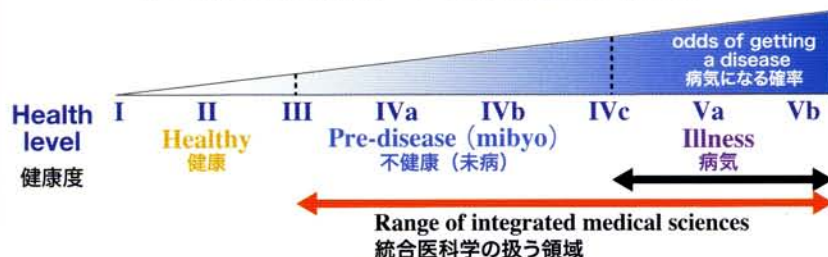


Fig.3 Range of integrated medical sciences

図3 統合医科学の扱う領域

超早期診断の意味

ある人が現段階でどの程度の健康状態にあるかを予測することは、生活習慣の改善のためには重要な目安となります。しかし、現在職場などで行われている14項目の健康診断では本当に病気の状態であっても有意差をもって異常値が示されないこともあるため、十分な効果が得られていません。また、多くの人間ドックはどれも発見の時期を少しでも早くすることが目的であり、その人がどの程度病気になりやすいかを予測することはできません。実証実験では現在約130項目の簡便でありながら詳細な検査結果に基づいて健康度(病気にならないように自発的に健康管理するために使われる指標)を8段階に分類しています。それにより、従来の検査法に比べ、より効果的に健康状態の把握が可能となっています(図2)。結果に基づくカウンセリングを行い、食生活などの生活習慣を改善し、実際に病気が発見されるまでの間に介入することにより、いわゆる「未病」の段階で発症を食い止めよう、健康に戻そう、ということを目指し、必要に応じて食事療法や正しいサプリメントの使用方法や伝統医療、代替医療を提供しています(図3)。

2 Research and Education at IREIIMS Experimental Project (continued)

Experimental project

Counseling based on the results of an individual's detailed examinations and which can improve his or her lifestyle includes guidance on diet therapy, supplementation, traditional therapy and alternative therapy, and will prevent further development of the disease from the level of pre-disease, which is so-called "Mibyō" in the field of traditional medicine. Also "Ryodoraku" (Fig. 4 left) and plethysmography (Fig. 4 right), can reveal the condition of the autonomic nervous system and the presence of atherosclerosis, respectively. To guide the individual is making healthy lifestyle changes on a particular individual life-threatening diseases, detailed examinations and sophisticated counseling have been carried out in more than 2,100 cases. The results revealed that the modern Japanese are in a state of hypernutrition, which then leads to diabetes mellitus and hyperlipidemia (Fig.5).

According to the results of the experimental project,

individuals who participate in our experimental project are sent to the appropriate department at Tokyo Women's Medical University (TWMU) Hospital through the outpatient clinic of medical genetics (outpatient clinic, Integrated Medical Sciences). This promotes cooperation between IREIIMS and TWMU Hospital (Fig. 6).

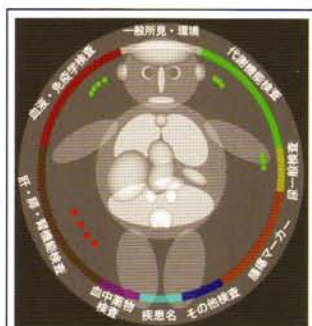
Future of the Experimental Project

The results of the ongoing experimental project have been accumulated in the database of CIMI, which is explained in detail in another section, and will be applied to the prediction of health in the future. In addition, the data is fed back to the patients through counseling. Thus, through the experimental project, we have gained valuable experience for the establishment and development of integrated medical sciences. To help establish a research center for integrated medical sciences including a clinical division, we will continue to develop our research.

Mass medical examination (14 items)

集団検診(14項目)

- : High 異常高値
- : Middle high 高値傾向
- : Normal range 正常値
- : Middle low 低値傾向
- : Low 異常低値



Health level 健康度	Health condition 健康状態
I	Excellent 理想的な健康状態です。
II	Good ほぼ健康です。
III	Fair 日常生活の改善が必要です。
IV	Needs an improvement in lifestyle 検診、日常生活の改善が不可欠です。
V	Needs a precise examination and therapy 精検、治療が必要です。

Difference in diagnosis by test items
検査項目を増やすことにより
診断・健康度が異なる

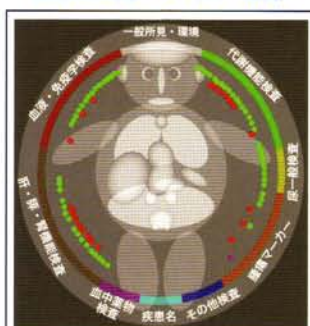
検査項目を増やすことにより
診断・健康度が異なる



・ Hepatic insufficiency
肝機能障害

Detailed medical examination (130 items)

高度の人間ドック(130項目)



Health level 健康度	Health condition 健康状態
I	Excellent 理想的な健康状態です。
II	Good ほぼ健康です。
III	Fair 日常生活の改善が必要です。
IV	Needs an improvement in lifestyle 検診、日常生活の改善が不可欠です。
V	Needs a precise examination and therapy 精検、治療が必要です。

・ Autoimmune hepatitis
自己免疫性肝炎
・ Suspected gastric cancer
胃がんの疑い
・ H. pylori infection
H.ピロリ感染症
・ Familial hypercholesterolemia
家族性高脂血症

"Genkide Hataraku" supporting services 「元気で働く」支援サービス



Fig. 5 A model system of advanced physical checkups

図5 高度の人間ドックモデル

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

実証実験 (つづき)

実証実験の実際

これまでの経験に基づき、検体検査として炎症性マーカーや腫瘍マーカーを多く組み合わせ、さらに自律神経の状態を把握するための良導絡や、動脈硬化を判定するための生理検査としての脈波検査(図4)を行い、現段階の健康度を判定することを目指し実施してきました。詳しい検査ときめの細かいカウンセリングを行い、生活習慣を変えることにより、がん、心血管疾患、脳血管疾患の三大疾病の発生を未然に防ぐことを目標とし、すでにのべ2,100件の臨床検査とカウンセリングを実践してきました。その結果明らかになってきたことは、現代人の多くは富栄養状態にあり、前糖尿病状態や高脂血症の状態にあります。実証実験では多くの検査項目を組み合わせることにより、その健康のレベルを詳細に把握することが可能であることが実証されつつあります(図5)。

受診者は必要に応じて東京女子医科大学病院の外来を通じて各科に実証実験の結果をもとに紹介されており、IREIIMSと東京女子医科大学病院との連携が進行しています(図6)。

実証実験の将来

現在行われている実証実験の結果は、別の項に詳しく

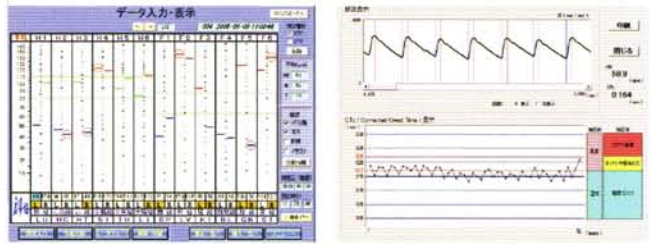
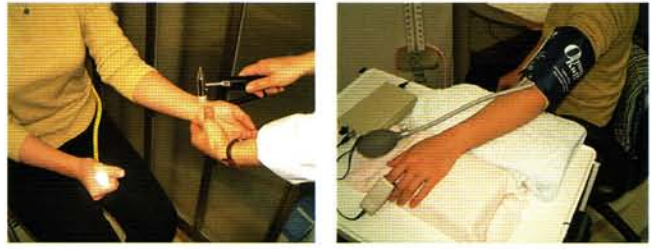


Fig.4 Ryodoraku(left), Plethysmographic analysis (right)
図4 良導絡(左)と指尖脈波(右)

説明されているCIMIにデータベースとして蓄積され、将来の健康予測などに活用されていくことになります。また、受診者へのカウンセリングを行う際に、参照データとして活用しており、統合医科学の確立・発展のための貴重な経験となっています。クリニックを有する統合医科学研究所の設立に向け、さらに発展させていきます。

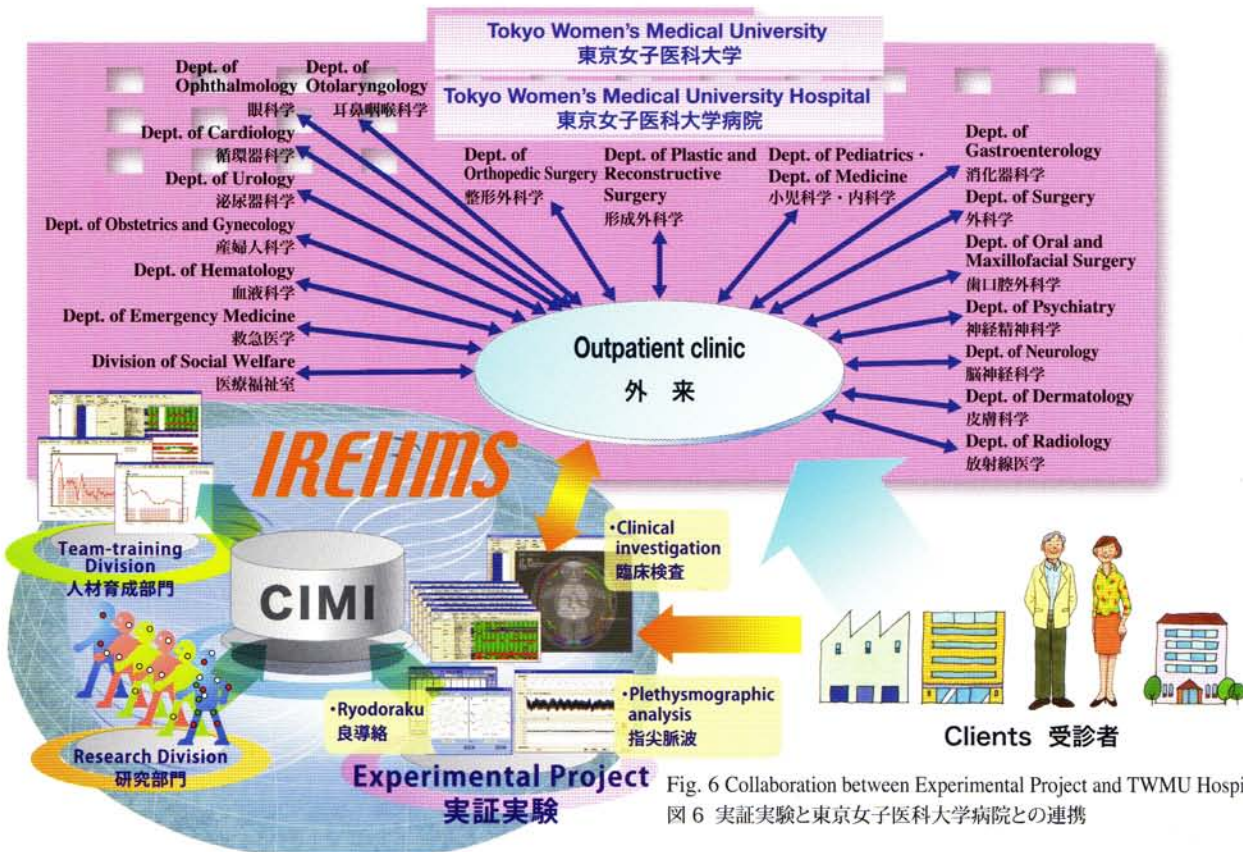


Fig. 6 Collaboration between Experimental Project and TWMU Hospital
図6 実証実験と東京女子医科大学病院との連携

2 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 allowing for the management of a database for integrated medical data on computer networks. In the framework, medical information (clinical data) from individuals is analyzed in order to find the present health condition and to predict all possible diseases (Fig.1).

The five levels in "health condition" for clients and eight for researchers are diagnosed by medical doctors and are referred to as a comprehensive index in terms of CIMI. CIMI aims at precisely, hierarchically, and comprehensively representing the relationship between the health levels and a huge set of clinical data. CIMI can automatically find a general tendency from the huge integrated medical database using a computer learning method and thus can predict health levels and possible diseases with accuracy. It can also give an explanation for rare cases of disease that cannot be found from general tendencies and

predict incomplete and missing data. We are developing a comprehensive human interface to enable doctors to use integrated medical treatment to enhance disease prevention and improve their patients' health condition. Therefore, CIMI will share the information with researchers at IREIIMS and worldwide.

Genetic and protein analyses are also being made through international and academic tie-ups. These analyses are being performed using 4,000 disease cell lines and 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 for disease and the resulting information will be 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.

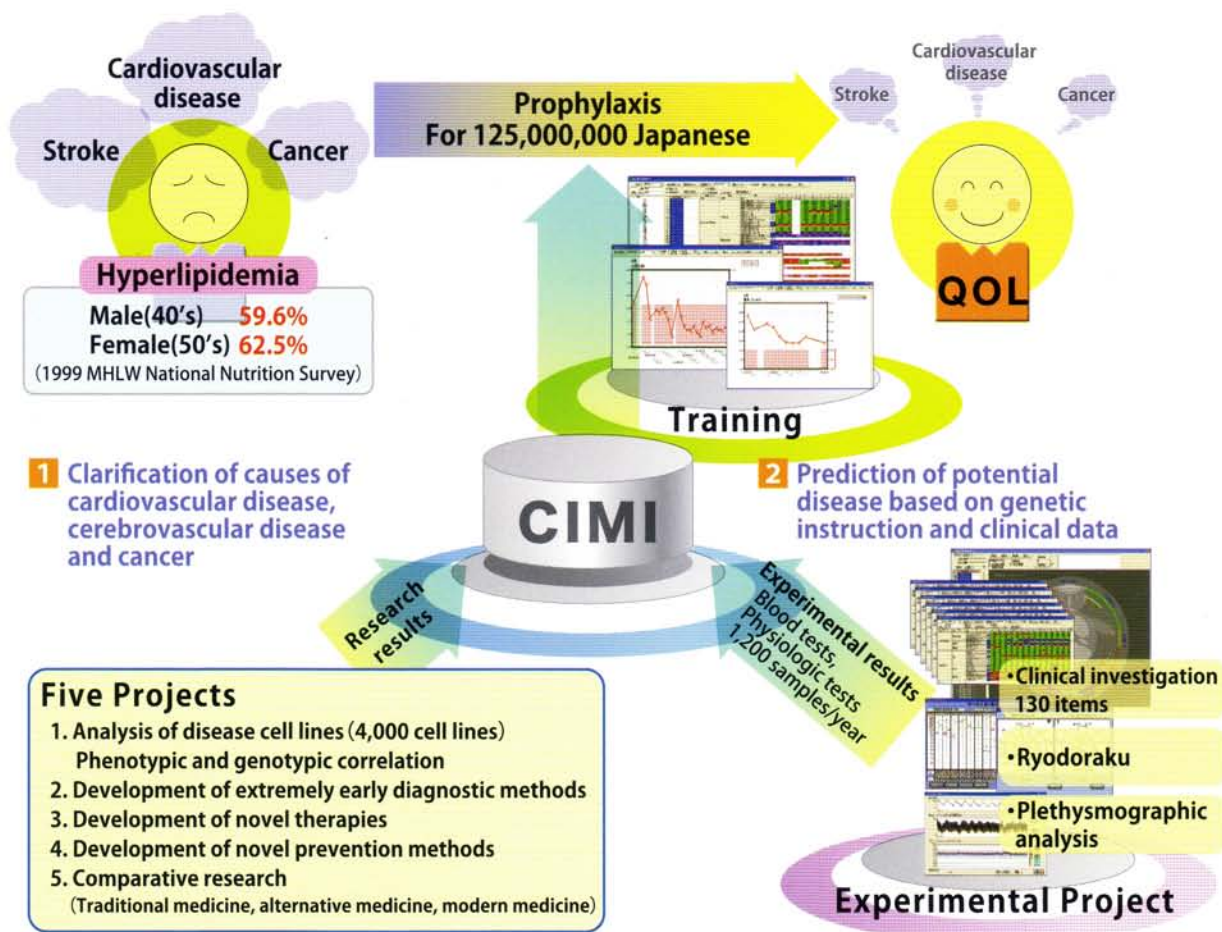


Fig. 1 Integrated medical sciences

2 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、受診者が信頼して医療を受けられることです。個人差や薬の違いやいろいろな条件を考慮して医師は診断を下す必要がありますが、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研究が今後ますます重要になってきます。日進月歩で増え続ける医療情報を統合医科学という視点から統合・解析し、受診者、医療関係者にも「データでこれだけちゃんとした結果が出ていますから、この判断は間違いないです」とい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し、このデータベースを利用して科学的検証ができるようにするための基盤です。サイバーとはコンピュータ・ネットワークのことです。大量の医療情報（臨床検査データなど）

と医師の診断結果を、CIMIが解析するという情報基盤ができて、はじめて、自発的健康管理のための健康度（病気にならないように自発的に健康管理するために使われる指標）や将来かかりそうな病気を予測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。実証実験部門から得られた成果も逐次CIMIに加えられます。さまざまな分野の専門家が、同じ問題に対して成因解明の議論を進めるに当たって、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することによって統合医科学的知識として集積し、必要に応じて検索と更新を続けます。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を活用しつつ運用することで、最先端の統合医科学的知識が活用できるようになります（図1）。

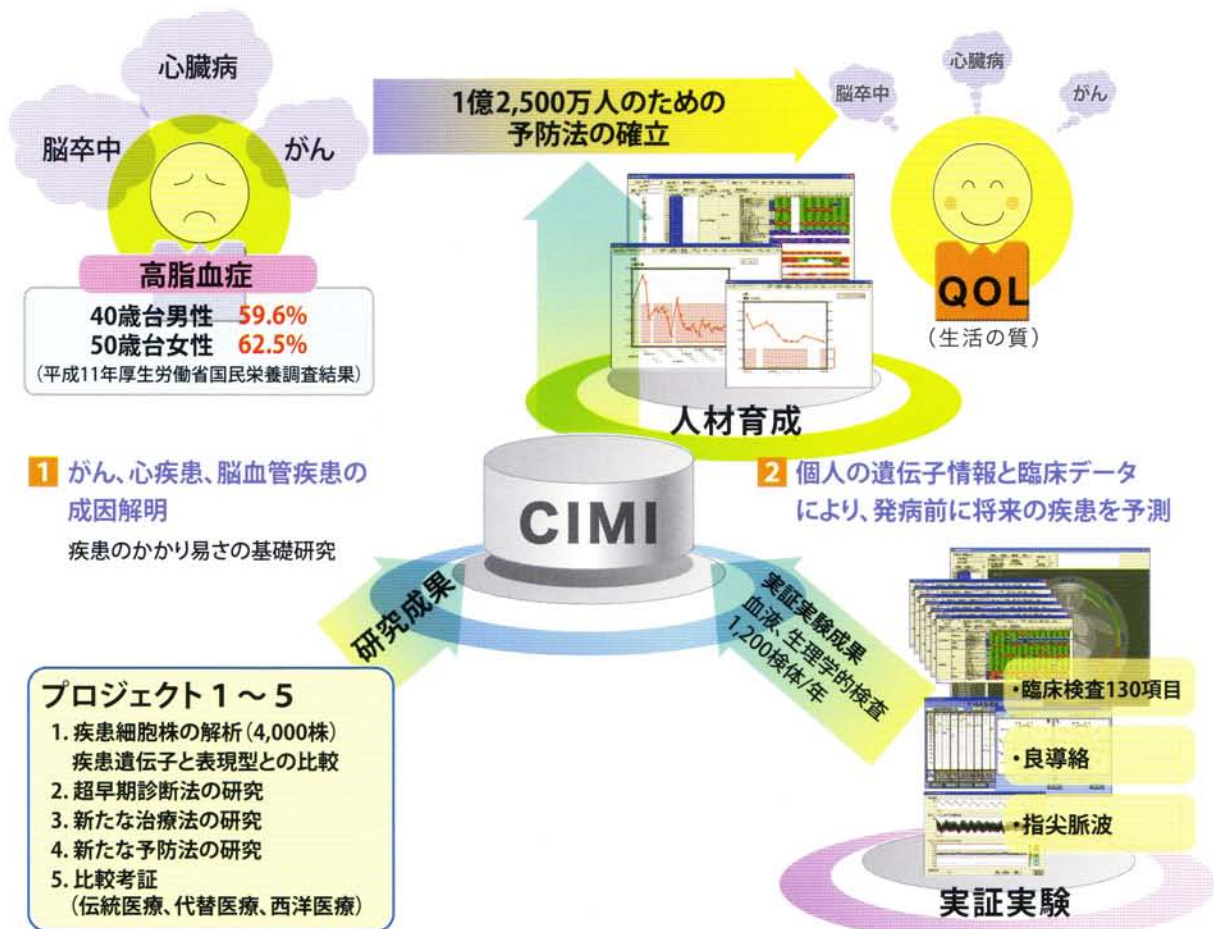


図1 CIMIの開発と運用

2 Research and Education at IREIIMS

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

A computer network based on an experimental system in the CIMI has already been developed for analyzing collected data. We collected clinical data from over 1,200 clients and more than 130 clinical items, such as investigative data of the liver, pancreas, and kidney, metabolic function, general urine investigation, blood immunity blood and urine tests. A database which includes missing data would have an adverse affect on predicting health levels and all possible diseases. Therefore, an integrated medical data base without any data missing from the clinical data of over 1,200 clients was constructed. Figures 2 and 3 show a conceptual example of decision trees for predicting health levels. When the client data is put into the analysis system, several predominant items in the data are checked in each "branch" and drop into either a health level (called "leaf") or the next decision tree (DT_2) in the first tree (DT_1). This procedure is made over multi-stage decision trees, DT_1, \dots, DT_k until the item drops into a leaf. This decision tree reflects the general tendency of a large amount of clinical data. Decision trees consisting of

predominant clinical items were made from the database using our computer learning engines. They can explain the relationship between predominant clinical items and eight health levels for 1,200 clients. We are developing a easy-to-retrieve human interface for linking the decision trees with a huge data base.

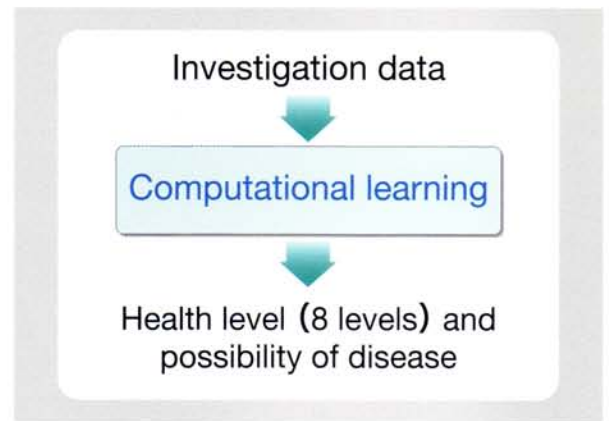


Fig. 3 Computer procedure

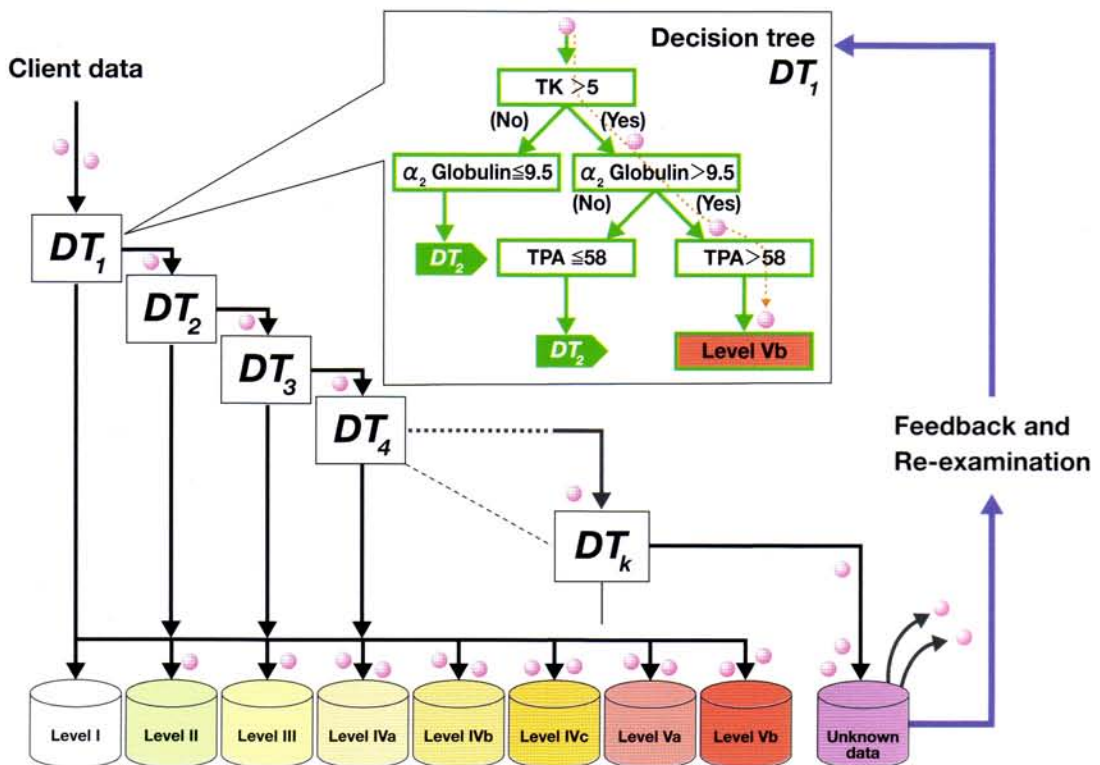


Fig. 2 Inference of health level and the possibilities of diseases

2 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)

CIMI構築に向けて、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。これまでに、血液検査、尿検査などの臨床検査データ、問診データ、良導絡、指尖脈波などを施行したうち、のべ1,200検体のデータを収集しました。検体・疫学項目には、肝・膵・腎機能検査、代替機能検査、尿一般検査、血液・免疫学検査、腫瘍マーカー、問診など130項目以上のデータが含まれています。これだけ多くの項目から受診者の将来のあらゆる疾患を予測することは医師といえども大変難しいことです。そこで、まず、このデータベースを処理するための実験システムを構築しました。大量のデータから疾患や健康状態を予測するには、誤りや抜けのないデータベースを作る必要があります。また、健康度や病気にかかる可能性の結果もデータに追加する必要があります。誤りや抜けのあるデータベースを作ってしまうと、将来の予測に悪影響を与えてしまいます。そこで、1,200検体について、誤りや抜けのない、正しいデータベースを構築しました。

コンピュータによる推論学習エンジンを用いて、未知の受診者の健康度や病気にかかる可能性などを予測する研究では、1,200検体の検査データと健康度との関係を記述する判定木を作りました。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、離散値双方が扱え、健康度と病気にかかる可能性を学習する方法を研究しています。

例えば、健康度（8段階）を予測する判定方法の例を示します（図2、3）。このような判定が可能になると、自発的健康管理の視点から、従来の集団検診や人間ドックではわからなかった健康の状況を詳しく分析・予測することが可能になります。特に、一般的傾向から外れる特定受診者（希少データ）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、判定が可能になります。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、医師や受診者にとって、みやすい形で表示する方法についても研究しています。これらがそろって、医師と受診者の両方に役立つ統合医科学の情報基盤ができたといえるでしょう。



図3 コンピュータによる処理の流れ

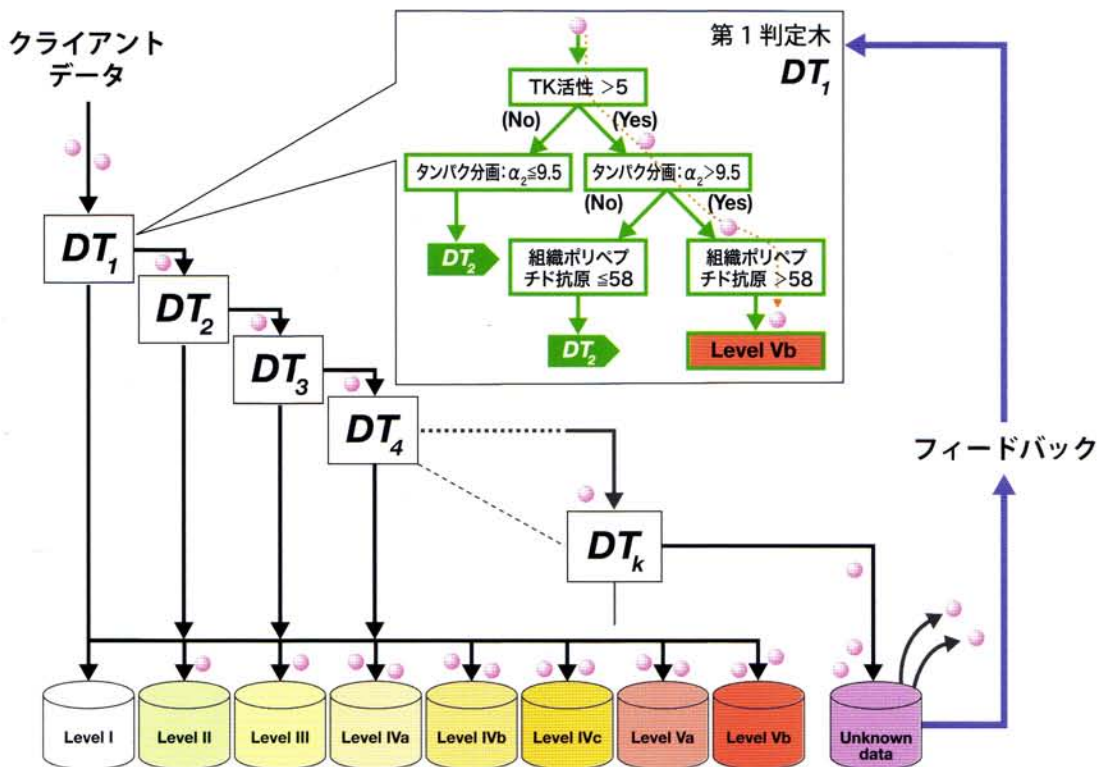


図2 健康度と病気にかかる可能性の推論

2 Research and Education at IREIMS

Training Section

Present status and perspective of Team-training Course for Integrated Medical Sciences

During the last decade, major developments in the technology of genetics and in diagnostic equipment has been of great use in the clarification of the mechanisms of diseases and the introduction of innovative therapies. However, medical practice has become excessively specialized so that instead of the patient being regarded as a whole being, only the specific organ that is diseased is treated.

New information may not always be applied effectively when treating a patient because of a lack of knowledge of subjects outside each speciality. Thus, there is an urgent need for medical practitioners who can understand the concept and methods of integrated medical sciences and who can treat the patient as a whole being. To solve this problem, IREIMS has set up a team-training course for integrated medical sciences to train medical staff and university, hospital and laboratory researchers. In this course, by participating in discussions with medical doctors, teachers, counselors and researchers about the causes of disease, participants should improve their ability to analyze diseases from a wider perspective (Fig. 1).

The team-training course consists of tutorials using Cyber Integrated Medical Infrastructure(CIMI). The participants study a case of a disease once a week for 6 months and are asked to analyze the cause, pathophysiology and treatment of the disease, solve problems which they find by discussing them with other participants. Furthermore, issues discussed during the course should lead to new ideas for early diagnosis, new therapy and preventive strategies for various diseases. The clinical cases studied in this course are all unique and also for integrated medical sciences, and are closely related to five

research projects currently ongoing at IREIMS. Besides the clinical case studies, trainees receive regular lectures given by specialists in various fields with subsequent discussion periods. The lecture subjects include not only scientific and clinical medicine but also the systems of medical service, medical economics and hospital management (Fig.2).

9am	10am	11am	12am	1pm	2pm	3pm	4pm
Self-study *Analyze data *Speculate mechanisms *Find out the issues		Short review (1)	Lunch	Self-study *Retrieval on Internet *Analysis of data based on references		Presentation discussion	Short review (2)

Fig. 2 Daily schedule of Team-training course

For overseas participants, the database is in both Japanese and English, and discussions are held in both languages. By the end of the third term, the almost 50 trainees were taking the course, including seven from overseas. The number of participants is expected to be about 200 by the end of the fifth year (Fig. 3).

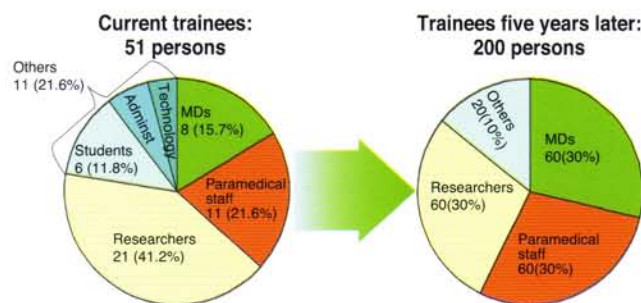


Fig. 3 Ratio and numbers of trainees by occupation

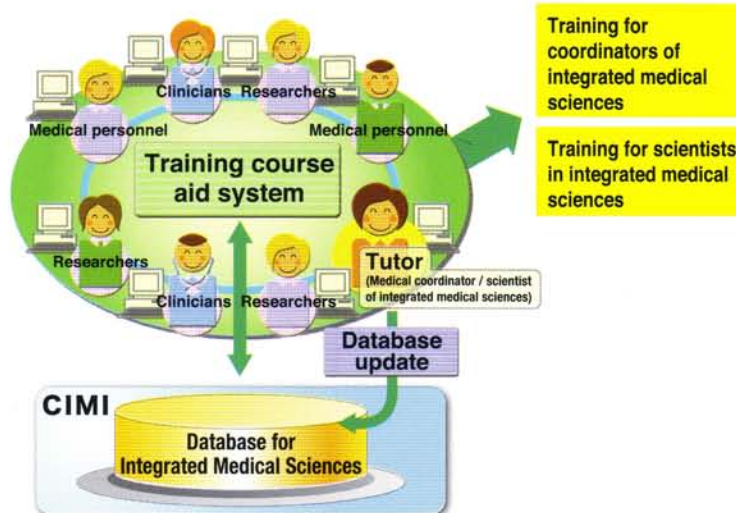
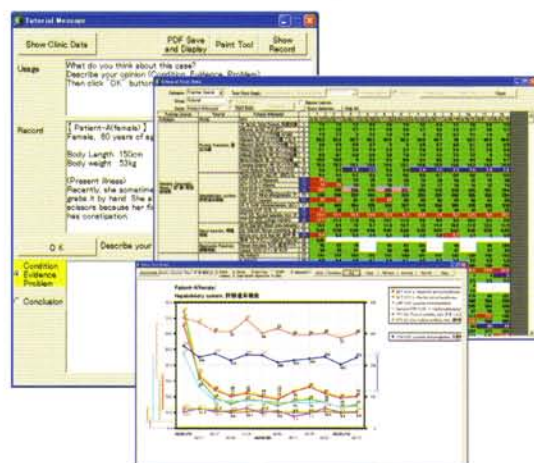


Fig. 1 Tutorial system of Team-training course

2 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人材育成コースの現状と展望

遺伝子工学の発達、診断機器の発明を含め、医学の進歩は近年目覚ましいものがあります。しかし、一方で高度に専門化し過ぎた現在の医療体制では、患者さんを全人的に診るといった基本的な姿勢がおろそか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の知識の不足や、相互のコミュニケーションの欠如により、最新の情報を得る機会が失われ、患者さんにとって最適な治療を提供できないという危険性が存在します。その意味で、これからの医療においては患者の視点に立った、医療を統合的に考えることのできる人材が望まれます。

この問題の解決に向けて、IREIIMS人材育成部門では大学・医療機関・研究所などの医療従事者・研究者および他職種の人材を対象としたチーム制統合医科学人材育成コースを開講し、統合医科学の普及に努めてきました。本コースにおいては、医師、看護師、薬剤師、検査技師、栄養士などの医療従事者、研究者、また他職種の人々が参加し、課題症例を通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り、包括的に疾患をとらえるための考え方が養えます。

チーム制統合医科学人材育成コースはCIMIを利用した週1回のチュートリアル学習を6か月間行います。チュートリアル学習は、受講者が主体的にテーマの問題点を探し、自らの力で解決を図る学習法であり、チュータはあくまで全体のサポート役として機能します。ここでは、毎回症例の簡単なプロフィールと血液検査データをもとに、疾患について学ぶのみでなく、その疾患の原因、病態、治療法について自ら問題点を提起し、さらに解決法を考え相互に討論することにより、統合医科学が修得できるように工夫されています(図1)。

また、ここで討論されたことがきっかけとなり、疾患の超早期診断・治療・予防の基礎・臨床研究などを進め

るアイデアと結びつくことが期待されます。人材育成コースで学ぶ症例は、先天性疾患、悪性腫瘍、生活習慣病、伝統医療・代替医療に関係した症例を中心とし、学術部門の五つのプロジェクトとも直結しています。チーム制統合医科学人材育成コースでは症例の学習に加え、さまざまな分野の専門家による講演会と講師を交えての討論の機会を定期的に設けています。そこでは疾病のみでなく、医療制度、医療経済、病院管理など幅広いテーマを扱い、自然科学だけでなく人文科学的な医療の側面を学ぶこともできます(図2)。

9時	10時	11時	12時	1時	2時	3時	4時
自習	課題症例に関して ・検査結果の分析 ・病態の推測 ・問題の発見	まとめ(1) 課題症例の紹介	昼食	自習	発見した問題に関して ・最新知見の検索 ・問題点の考察	プレゼンテーション 討論	まとめ(2)

図2 人材育成コースの一日のスケジュール

現在、外国からの受講者のために、データベースは日本語と英語の2言語で表記し、討論も2カ国語で行っています。現在までのところ受講者は外国人7名を含め総数約50名を数えています。5年終了時には約200名の受講者の修了が予定されています(図3)。

当コースでの最大の目標は、医療従事者、医科学研究者をはじめ受講者が将来統合医科学の実践者、推進者として各分野で活躍することです。

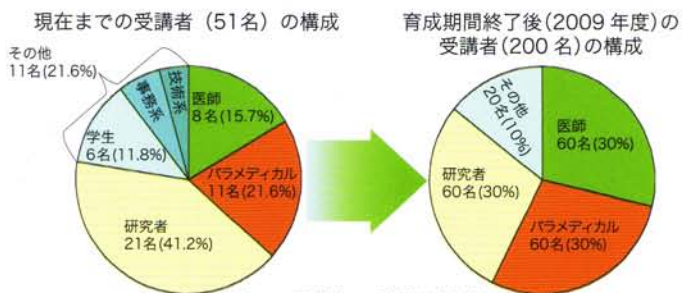


図3 受講生の職業別比率

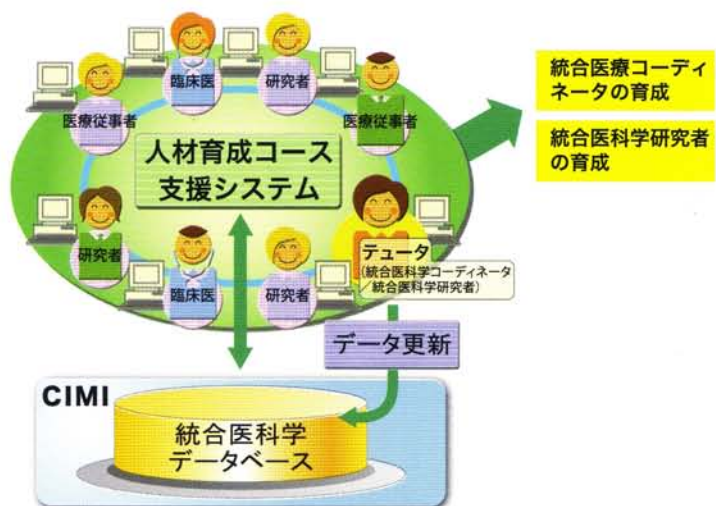
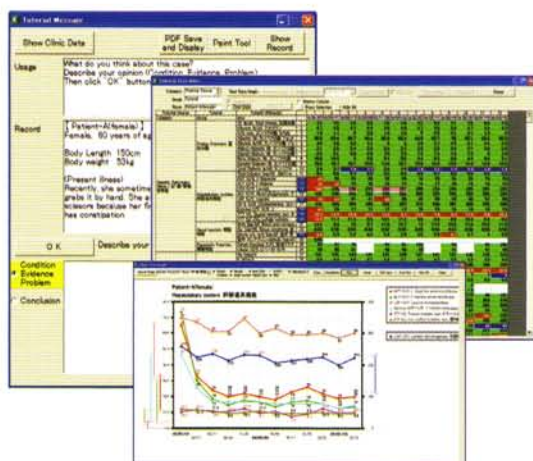


図1 人材育成コースの構成

2 Research and Education at IREIIMS

Training Section (continued)

The main purpose of this training course is to enable the participants, including medical staff and scientists, to take an active role in the promotion and performances of integrated medical sciences. Thus, there is a need for health counselors and medical coordinators who have knowledge and experience of integrated medical sciences. Faced with an aging society, trainees who complete this course are expected to play important roles in team-based medical practice. Considering the social demand for health counselors and coordinators, our training course is planning to improve the programs so that the trainees who complete this course can be accredited by academic societies and other such organizations. This course is also applicable for the ongoing education of medical practitioners by providing details of the latest advances in biological sciences and medicine (Fig. 4, 5, 6).

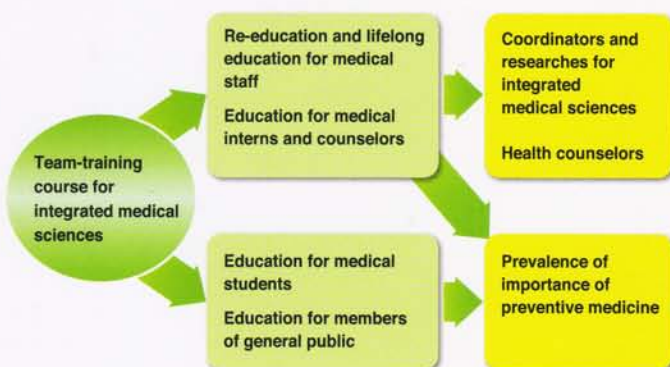


Fig. 6 Goal of trainees of Team-training course

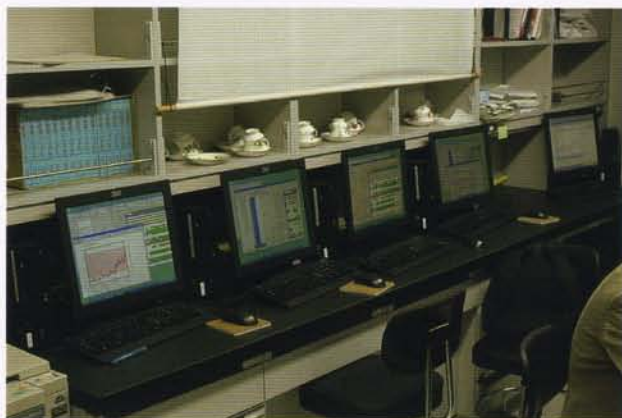


Fig. 4 Scenes from Team-training course

図4 チーム制統合医科学人材育成コースの様子

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

人材育成部門 (つづき)

その意味で、患者さんにとって正確で最良な医療情報が提供できるような、統合医科学的知識と経験を積んだ健康カウンセラーや医療コーディネータの育成は社会にとっても有用なことと考えます。高齢社会に向かい、チーム医療の最前線で当コースの修了者がそれぞれの役割が発揮できるものと期待されます。その高い社会的必要性を考慮し、今後、受講者が学会などの組織による資格認定取得ができるように、内容を一層充実させていく予定です。本コースはまた、常に最新の科学や医療の進歩に関する情報を更新し提供していくことで、医療従事者の再教育の場としても生かしていく予定です(図4、5、6)。



図6 人材育成コース受講者の目標

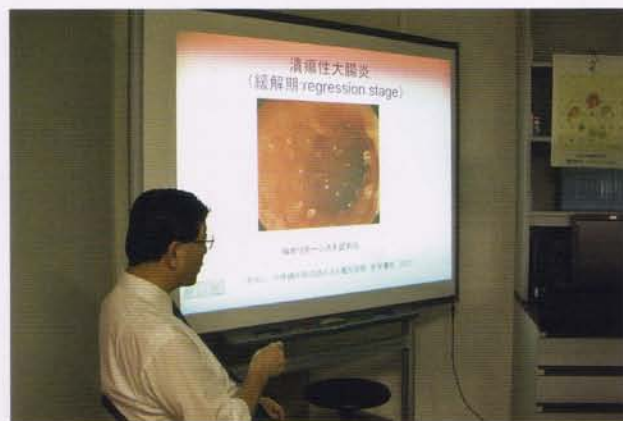


Fig. 5 Scenes from Team-training course

図5 チーム制統合医科学人材育成コースの様子

2 Research and Education at IREIIMS

The Future of IREIIMS

In modern Japan, diseases such as diabetes mellitus, hyperlipidemia and arteriosclerosis are handled separately by respective specialists. With this system, it is difficult to examine the underlying causes beyond the area of each speciality. This is the reason why “integrated medical sciences” are required. Employing integrated medical sciences, we have conducted an experimental project, the aim of which is the prevention of lifestyle diseases by extremely early detection of the pre-disease (“Mibyō”). We plan to establish this system as a new health care system in the future which will be accessible by the public. The data of this project will be accumulated into CIMI, and used for future counseling in health care systems.

Integration of the data obtained from a wide range of research, from clinical to fundamental basic research, including embryology of the human being and the metabolism of cells, is also an important issue for IREIIMS (Fig. 1, 2).

To maintain a higher quality of life, we need to use traditional medicine, alternative medicine, diet therapy and supplementation as well as conventional medicine. For individuals who cannot lead a normal life because of their disease, even with such support, a “welfare system” should be established (Fig. 3).

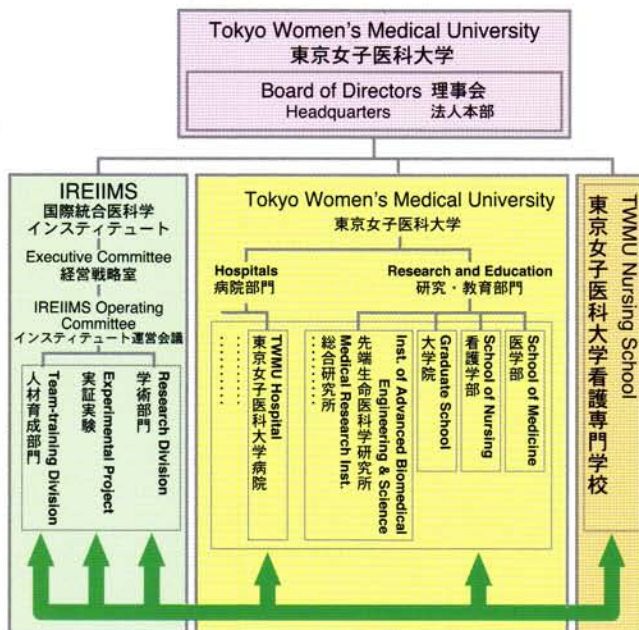


Fig. 2 Future of IREIIMS and TWMMU collaboration
図 2 IREIIMSと東京女子医科大学との将来の連携

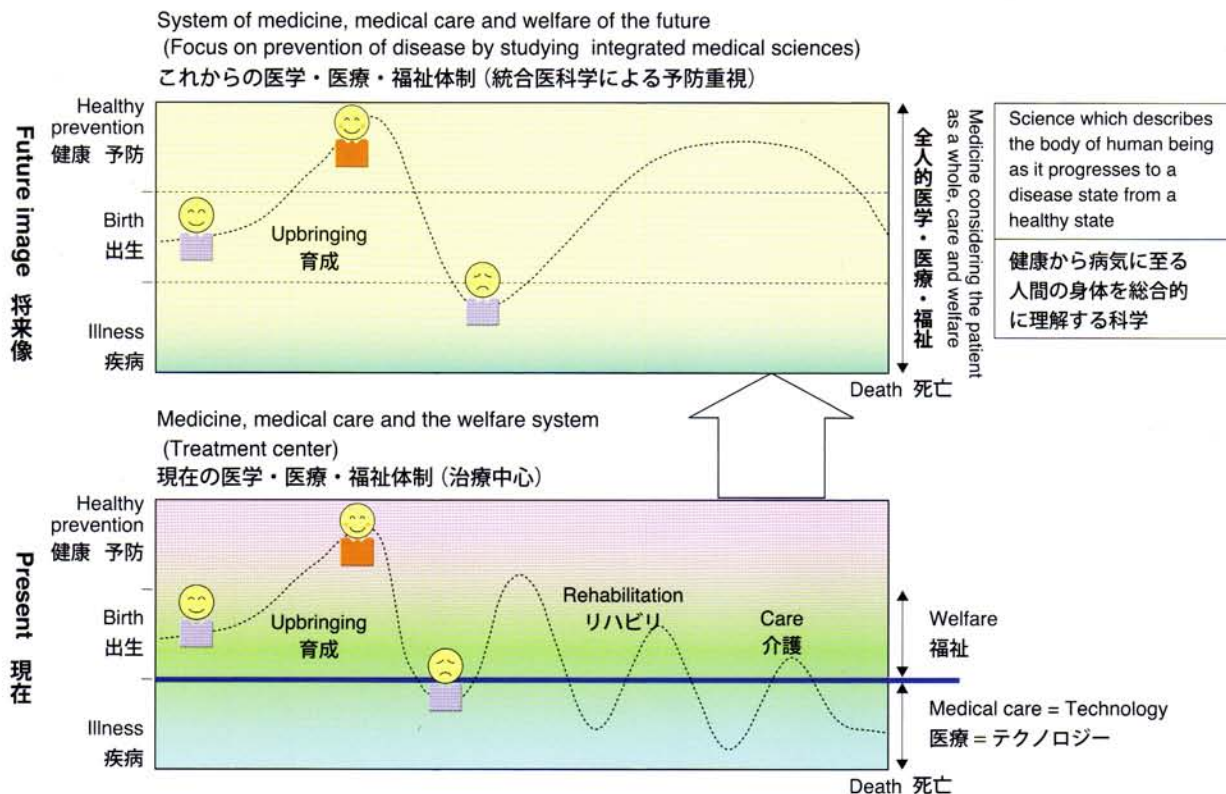


Fig. 1 Total health support
図 1 全人的サポート

2 IREIIMSにおける研究・人材育成

IREIIMSの将来

現在の日本の医療のあり方は、糖尿病は糖尿病専門医が、高脂血症は代謝専門医が、動脈硬化は循環器専門医が別々に対応しているのが実情です。このような専門的に細分化された体制においては、一人の患者の根本原因に対して、専門の枠を超えて対応することは困難です。そこで求められるのが“統合医科学”なのです。その実践を目指して超早期診断による疾病予防を目的とした実証実験を行っており、将来は健診システムとして確立させ、さらに多くの人々を対象として普及させる計画です。そして実証実験のデータはCIMIに集約され、カウンセリングに生かされます。

IREIIMSにおいては、人の発生や細胞レベルでの代謝などの基礎研究から、ベッドサイドの臨床研究まで、学

術研究の統合も重要な課題に位置づけています。

IREIIMSの究極の目標は、細分化された医学教育・臨床現場の体制を見直し、東京女子医科大学においてもIREIIMSを教育・臨床研究の一つの柱とすることにより、従来の診療科の枠を越え、誰もが与えられた命を最大限生かすことができるよう全人的にサポートすることにあります(図1、2)。将来、現代医学だけでは十分な恩恵が得られない人々には伝統医療や代替医療、そして食事療法やサプリメントの正しい使い方を提示し、少しでもQOL(生活の質)の高い生活をサポートする必要があります。また、社会生活が難しい場合は、「福祉」の面からもサポートしていく必要があります(図3)。

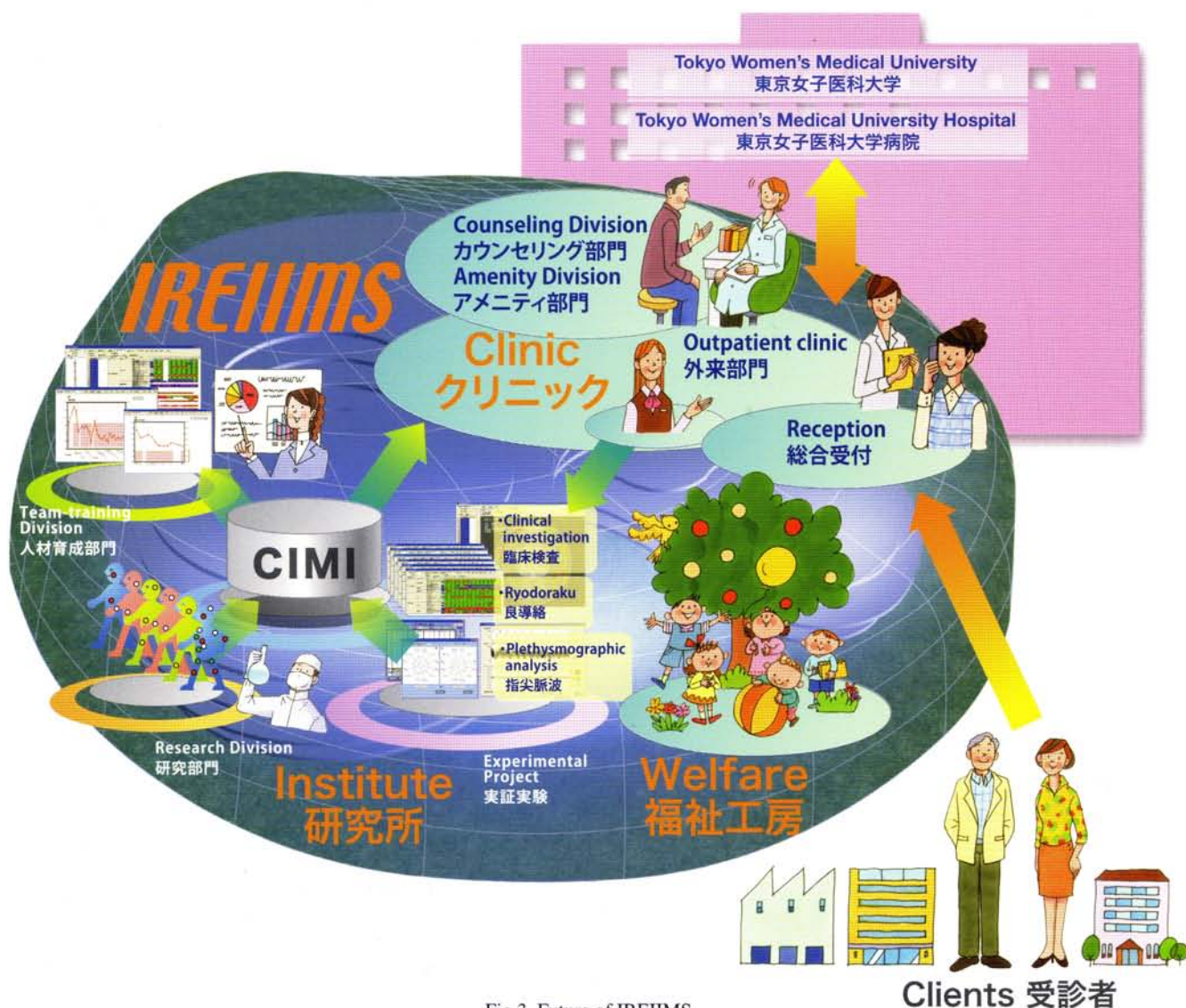


Fig.3 Future of IREIIMS
図3 IREIIMSの将来