

EAJ 報告書

医療の高度化と医療制度の
サステナビリティの両立に向けて



平成 30 年（2018 年 3 月 22 日）

公益社団法人日本工学アカデミー

バイオ・医療プロジェクト

本報告は、公益社団法人日本工学アカデミー『バイオ・医療』プロジェクトの調査研究結果を取りまとめ公表するものである。

公益社団法人日本工学アカデミー『バイオ・医療』プロジェクト		
リーダー	片岡 一則	正会員、(公財)川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授・東京大学名誉教授
P0	中西 友子	正会員、東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授
委員	東 隆	東京大学大学院工学研究科 バイオエンジニアリング専攻教授
	安西 智宏	東京大学トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ 特任准教授
	上坂 充	正会員、東京大学大学院工学系研究科教授
	酒井 康行	東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻教授
	高木 周	東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻教授
	西山 伸宏	東京工業大学科学技術創成研究院教授

〈用語の説明〉

#	用語	解説
1.	UHC(Universal Health Coverage)	「すべての人が、適切な健康増進、予防、治療、機能回復に関するサービスを、支払い可能な費用で受けられる」ことを意味し、すべての人が経済的な困難を伴うことなく保健医療サービスを楽しむことを目指す概念。
2.	AMED（日本医療研究開発機構）	健康・医療戦略推進法、国立研究開発法人日本医療研究開発機構法に基づき平成27年4月1日に発足。医療の分野における基礎から実用化までの研究開発が切れ目なく行われ、その成果が円滑に実用化されるよう、大学や研究機関などが行う研究を支援し、研究開発やそのための環境の整備を行なう。
3.	PMDA（医薬品医療機器総合機構）	独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づき平成16年4月1日に発足。医薬品の副作用や生物由来製剤を介した感染等による健康被害に対して、迅速な救済を図り（健康被害救済）、医薬品や医療機器などの品質、有効性および安全性について、治験前から承認までを一貫した体制で指導・審査し（承認審査）、市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を行う（安全対策）ことを通じて、国民保健の向上に貢献することを目的とする。
4.	バイオ医薬品	有効成分がタンパク質由来（成長ホルモン、インスリン、抗体など）、生物由来の物質（細胞、ウイルス、バクテリアなど）により産生される医薬品。これらは化学合成の低分子医薬品に比べて分子が大きく、構造が複雑であり、その特性や性質は一般に製造工程そのものに依存する。
5.	ゲノム医療	個人のゲノム情報に基づき、個々人の体質や病状に適した、より効果的・効率的な疾患の診断、治療、予防を可能とする医療。
6.	精密医療	遺伝子情報、生活環境やライフスタイルにおける個々人の違いを考慮して疾病予防や治療を行うという新しい医療の考え方で2015年1月20日に行われたオバマ米大統領の一般教書演説において、“Precision Medicine Initiative”として提唱された。
7.	医工連携	「医学分野」と「工学分野」が連携し、新しい医療技術の研究開発・実用化を行うこと。
8.	シーズ	企業や大学等がもつ新技術のこと。

9. 未来投資会議 日本経済再生本部の下、第4次産業革命をはじめとする将来の成長に資する分野における大胆な投資を官民連携して進め、「未来への投資」の拡大に向けた成長戦略と構造改革の加速化を図るため、産業競争力会議及び未来投資に向けた官民対話を発展的に統合した成長戦略の司令塔。
10. Society5.0 日本政府による科学技術政策の基本指針のひとつで、狩猟社会、農耕社会、工業社会、情報社会に続く5番目の社会として位置づけられ、サイバー空間と現実空間を高度に融合させたシステムにより経済発展と社会課題解決の両立が実現される豊かで持続可能な社会。超スマート社会として説明されることもある。
11. SDGs (Sustainable Development Goals) 2015年9月の国連サミットで採択されたもので、国連加盟193か国が2016年～2030年の15年間で、持続可能な社会を創るために世界が一致して取り組むべきビジョンや課題として17の目標と169のターゲットを網羅したもの。持続可能な開発目標の略称。
12. アジア健康構想 アジアにおいて、急速に進む高齢化に対応したUHCと健康長寿社会を実現し、持続可能な経済成長が可能な新たなアジアを創るため、アジア地域への地域包括ケアシステムの構築や日本の民間事業者等の進出促進等の相互互恵的なアプローチによる取り組みを進めるという概念。
13. データヘルス 医療保険者が電子的に保有された健康医療情報を活用した分析を行った上で行う、加入者の健康状態に即したより効果的・効率的な保健事業のこと。
14. NAE (National Academy of Engineering) 米国工学アカデミー。NAE会員に選出されるのは、工学文献を含めた工学研究・実務・教育への多大な貢献者及び、新規・新興技術分野のパイオニア、工学分野を大きく進歩させた研究者、工学教育における革新的アプローチを開発・導入した教育者などで、同会員に選出されることは工学研究者にとって最高栄誉の一つである。
15. 超分子ナノ構造体 分子が多数集まって形成される特定の形状や機能を有する構造体。ウイルスは脂質やタンパク質などの分子の超分子ナノ構造体とみなすことができる。
16. 薬物・遺伝子デリバリー 運搬体を用いて、標的の組織や細胞に薬物や遺伝子を送達する概念。治療の有効性や安全性を飛躍的に高めることができる。
17. ビッグデータ インターネットの普及とIT技術の進化により生まれ

た、大容量のデジタルデータ。クラウド・コンピューティングの広がり、SNS(Social Networking Service)の普及、センサーネットワークやスマートフォンの普及などを背景に、デジタルデータが爆発的に増加している。こうした多様かつ大量のデータを効率的に効果的に利活用していくことが期待されている。

- 18. KPI(Key Performance Indicator) 重要業績評価指標。目標達成のために行ったキーとなる行動を評価するための基準。
- 19. 個別化医療 患者の個別診断と、治療に影響を及ぼす環境要因を考慮に入れた上で、多くの医療資源の中から個々人に対応した治療法を抽出し提供する医療。近年は精密医療（6参照）に包含される概念と解釈されることもある。
- 20. 寛解 病気の症状が一時的に軽くなったり、消えたりした状態。再発しないで、完全に治る場合、再発する場合の双方の可能性がある状態。
- 21. QOL (Quality of Life) 生活の質のこと。精神的、社会的活動を含めた総合的な活力、生きがい、満足度を尺度として捉える概念。
- 22. 新興感染症 最近新しく認知され、局地的にあるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症。
- 23. iPS 細胞 (induced-Pluripotent Stem Cell) (人工多能性幹細胞) 受精卵で高い発現が見られる転写因子を複数同時に導入するなどの操作を体細胞に施すことにより、胚性幹細胞様の全能性と自己複製能が人工的に付与された細胞。特定の個人の免疫学的特性を保持した胚性幹細胞を倫理的な問題がなく作成できるため、免疫拒絶反応のない再生医療における細胞ソースとして高く期待されている。一方、その全能性ゆえの無秩序な組織形成のリスクや人工的遺伝子改変による発がんのリスクが懸念されている。
- 24. ES 細胞 (Embryonic Stem Cell) (胚性幹細胞) 受精卵が発達した胚盤胞の中にある全能性と自己複製能を持った内部凝集塊の細胞を取り出し、生体外で培養したもの。作成には受精卵が必要で、通常は不妊治療における余剰受精卵が使用される。正常な細胞であり、固有の免疫型を保持しているため、免疫拒絶反応のない再生医療に用いるためには、多様な免疫型を持った ES 細胞をバンク化しておく必要がある。また、その全能性ゆえの無秩序な組織形成のリスクが懸念されている。
- 25. 幹細胞 自己複製能と下流にある全ての娘細胞を生産する能力を併せ持った細胞。特定臓器または細胞群のみを生み出す幹細胞は、冒頭にそれらの名称を付ける。例えば血球系

の全ての細胞を生み出す骨髄幹細胞や、神経細胞を生み出す神経幹細胞などである。

26. ダイレクトプログラミング

iPS 細胞作成の知見に基づき、狙った臓器で高く発現している転写因子を複数同時に、別の組織の体細胞に導入するなどの操作にて、未分化状態を経由せずに、直接目的臓器細部を得ること。多数の臓器での報告例があるが、その増殖能が不十分であり、また iPS 細胞や ES 細胞から誘導された臓器細胞と同様に、高度な成熟化の達成が現状では困難である。

27. 流加・透析培養

細胞を培養するバイオリアクターにキーとなる栄養素を適宜添加しつつ（流加培養）、一方で透析操作によって、細胞の増殖分化に必要な因子（通常は中高分子）をリアクター内に保持しながら、細胞増殖を阻害する低分子を取り除く培養手法。高密度化における有用性は古くから知られているが、一方で装置やその操作が複雑となる。抗体産生のための培養では、使用する組換え細胞自体の生産能が著しく高まったために、これらの操作は通常は行われませんが、再生医療等のための細胞生産においては、細胞自身が生産物となるため、また培養液が高価であることから、導入の価値があると考えられている。

28. バイオプリンティング

3次元プリンターを使って、生きた細胞を積み上げ、培養組織を構築する技術。通常は細胞をハイドロゲルと共にプリントして、ハイドロゲルの硬化によって形を作る。また、細胞を一旦凝集体に組織化し、その凝集体を剣山のような等間隔の針を使ってお互いに接触させながら空間に三次元的に固定し、凝集体同士を生物学的に接着させることで、ハイドロゲルを用いずに細胞のみからなる組織を形成するという手法もある。バイオプリンティングは生体外での究極の臓器再構築手法であるが、他の三次元組織構築法と比較して、未発達の段階にある。

29. ハイドロゲル

高分子の網目構造内に多量の水を含んだゲル。移植部位の大きさや形状に合わせた組織をその場で作成できることから、再生医療のために細胞の固定化材料として注目されている。ゲルとしての強度や安定性、細胞や周辺組織との親和性や架橋によるゲル化の原理や速度などが再生医療で重要な特性となる。

30. レシピエント

移植において、移植を受ける患者のこと。臓器を提供する側はドナーと呼ぶ。日本における臓器移植については

- 日本臓器移植ネットワークによって、ドナーが発生した場合、臓器ごとに定められた選択基準に基づきコンピュータがレシピエント候補者を選ぶ。
31. ISO (International Organization for Standardization) 国際標準化機構 (ISO) は、スイスのジュネーブに本部を置く非政府機関で、製品やサービスに関する国際規格 (ISO 規格) の制定が主な活動。実際の規格作成作業は専門委員会 (technical committee, TC) や小委員会 (Subcommittee, SC) にて行われる。再生医療に関するものとしては、TC 276 「バイオテクノロジー」が主なものであり、再生医療関連の企業等の団体である (一社) 再生医療イノベーションフォーラムが国内での審議団体となっている。そのほかにも TC 150 「外科用体内埋没材」の SC 7 “Tissue-engineered medical products や TC 194 「医用・歯科用材料及び機器の生物学的評価」の SC 1 “Tissue product safety “、TC 198 「ヘルスケア製品の滅菌」の作業部会 (Working group)” Aseptic processing” などが、再生医療に関連する。
32. シンチグラフィー検査 シンチグラフィー検査は、放射性同位元素 (ラジオアイソトープ) で標識された薬剤を体内に投与後、放出される放射線を画像化することによって薬剤の分布を調べる検査。薬剤の種類によってどの臓器に分布し、どの様な機能を反映するかが決まり、検査の種類が異なる。
33. ユースポイント 病院等の診断薬の利用場所。
34. NPT (核拡散防止条約) 核兵器の製造・譲渡・取得などを禁ずる条約。
35. PET (Positron Emission Tomography) 放射性同位元素で標識された診断薬を体内に投与し、その診断薬の臓器や疾患への分布、または集積の程度を画像化することにより、それらの機能や性質 (糖代謝、アミノ酸代謝、血流量や酸素消費量など) を調べる検査法。
36. FP 類 ウランの核分裂反応に伴って生成する多種類の放射性核種。
37. Fission 法 ウランの核分裂反応を利用する方法。
38. 電子線形加速器 (ライナック) 電子を電界・磁界の作用で直線的に加速する装置。
39. CT (Computed Tomography) X 線を利用して人体の輪切り像を得る検査。
40. MRI (Magnetic

- Resonance Imaging) 撮像する検査。
41. スマート造影剤 微小環境や刺激に応答して信号強度が変化するなどのスマート機能を賦与した造影剤。
42. ナノマシン造影剤 超分子ナノ構造体(用語集 15)を基盤とするスマート造影剤。
43. in situ 病理診断 穿刺を伴う生検を使用せず、イメージング等を利用した非侵襲的な病理診断。
44. ケミカルサージェリー メスなどの侵襲的手法を使用せず、光や超音波などの物理エネルギーを利用することによる超低侵襲な外科的切除術。
45. 集束超音波(HIFU)照射システム 超音波を焦点領域に集束させて、熱エネルギー等の作用により組織を壊死させる治療を行うための超音波照射システム。
46. ホウ素中性子捕捉治療(BNCT) 中性子とそれに増感効果のあるホウ素との反応を利用して、正常細胞にあまり損傷を与えず、腫瘍細胞のみを選択的に破壊する治療法
47. データサイエンス ビッグデータを活用し、情報や知識を取得するような科学全般。
48. テーラーメイド医療 個人ごとの体質や身体的特性に合わせた医療。
49. 超音波 医療用の超音波は、100KHz～20MHz ぐらいの周波数帯域で、診断や治療に用いられる。
50. ボクセルデータ 二次元画像データにおけるピクセルの概念を三次元データに拡張したものがボクセル。三次元空間を直方体の要素(ボクセル)に分割し、各要素には輝度値や臓器の情報などのデータが与えられている。
51. スーパーコンピュータ(スパコン) その時代の最高クラスの性能を持つ大型計算機全般を指す。
52. 数値人体ファントムモデル コンピュータシミュレーション用の人体のモデルのこと。
53. マルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション ナノメートルスケールの現象からメートルスケールの現象まで、様々なサイズ及び物理が考慮に入れられたコンピュータシミュレーションのこと。
54. パーソナルゲノム 個人ごとのゲノム情報のこと。

要 旨

1. 作成の背景

医療技術の高度化に関する進歩は著しく、多くの人々の期待を集めている。一方で日本の国民医療費は年々増加し続け、昭和51年の総額7.4兆円に対し、2015年では42兆円超と5倍以上の増加であり、同期間におけるGDP（国内総生産）増加の3倍に対して、大きく伸展している。医療費増大の要因の半分程度は高齢化や人口変動に伴うものだが、それ以外の部分は医療が高度化したことによる寄与が大きいと指摘されている。医療の高度化に伴うコストの上昇は、国民皆保険制度を基盤とした我が国の医療制度のサステナビリティそのものを脅かす可能性がある。その一方、国民の健康増進の観点からは医療の質の向上が常に求められる上、産業振興の観点からは企業によるイノベーティブな製品開発に対して十分な経済的インセンティブを設定していく必要も出てくる。

そこで、日本工学アカデミーは『バイオ・医療』プロジェクトを立ち上げ、高度な医療技術を日本の医療制度のサステナビリティを担保した上で国民の健康に資するものとするために、工学の立場からどのような寄与ができるかを検討することとした。

2. 現状及び問題点

現在、我が国は世界に先駆けて超高齢社会に突入し、世界最先端の医療技術の開発推進とその成果を利用した医療による健康寿命の延伸とUHC（Universal Health Coverage）を前提とした医療制度の持続性の確保が焦眉の課題となっている。

そこで政府は健康・医療戦略を定め、日本医療研究開発機構（AMED）設立による医療分野の研究開発促進、日本の優れた医療技術の国際貢献のみならず戦略産業としての海外展開、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の発足による医薬品・医療機器の承認制度の最適化等に積極的に取り組んでいる。しかしながら放射性医薬品を始めとした医薬品や医療機器の輸入超過が続いており、国民の健康維持や安全保障上の観点からの懸念材料となっている。

一方で、再生医療製品やバイオ医薬品に代表されるように医療に関する新しい技術（医療機器、医薬品その他）が実用化されているが、これらの新技術の価格は概ね高額となっており、国民医療費の上昇要因となっている。またゲノム医療に代表される精密医療が普及しつつあるが、その費用対効果は検証中という状況である。

本プロジェクトでは、海外からも着目される日本の工学研究者の観点や技術を医療機器や医薬品等の開発に入れることにより、焦眉の課題である世界最先端の医療技術の開発推進とその成果を利用した医療による健康寿命の延

伸と、UHC を前提とした医療制度の持続性の確保の両立に向けた成果が得られると考える。そしてこれらの成果は 2015 年の国連サミットで採択された「持続可能な開発のための 2030 アジェンダ」における 2016 年から 2030 年までの国際目標 (Sustainable Development Goals: SDGs) の目標 3 「全ての人に健康と福祉を」、目標 8 「働きがいも経済成長も」、目標 9 「産業と技術革新の基盤をつくろう」、目標 11 「住み続けられるまちづくりを」の達成にも貢献すると考える。

3. 本報告書の内容

本報告書では下記について述べる。

- (1) 医療の高度化と医療のサステナビリティに関する産官学の取り組み、現状、課題の整理。
- (2) 工学的観点から見た医療の高度化と医療のサステナビリティに寄与すると考えられる代表的技術としてのナノ技術について説明。①再生医療用細胞製造、②小型加速器による放射性モリブデン (^{99}Mo) 国産化と輸出、③低侵襲治療・イメージング、④医用画像ビッグデータシミュレーションによる診断・治療支援を具体的な技術として紹介。
- (3) 2018 年 2 月 24 日に開催した医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に向けた招待制ワークショップの内容を紹介。
- (4) 上記 (1) ～ (3) に基づいた本プロジェクトからの提言。具体的には下記①～③としてとりまとめ。
 - ① 我が国は、国民皆保険制度を通じて世界最高レベルの平均寿命と保健医療水準を実現している。今後とも現行の社会保険方式による国民皆保険を堅持し、国民の安全・安心な暮らしを保障していくこと。
 - ② 世界に先駆けた超高齢社会に突入した中で、国民の健康寿命を延伸するためには医療の高度化は避けられないが、医療の高度化と我が国の医療制度のサステナビリティの両立を進めること。新規医療技術の社会的導入に当たっては、従来の効果と安全性評価に加え、費用対効果の評価を取り入れること。
 - ③ 医療の高度化と我が国の医療制度のサステナビリティの両立に向けて、工学的観点や技術を医療機器や医薬品等の開発に取り入れること。特に医療機器や再生医療については、我が国の優れた生産技術を品質を維持しつつ格段のコストダウンに結び付けるべく活用すること。またそのための医工連携を推進すること。特に基礎的分野における医工連携は重要である。

目 次

1	はじめに	1
2	医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に向けて	3
	(1) 経緯	3
	(2) 課題の整理	3
3	代表的な技術	6
	(1) 国民のための再生医療を目指して：ベネフィット／コストの格段の向上 と次世代産業の育成	6
	(2) 小型加速器による $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化及び輸出	9
	(3) 低侵襲治療・イメージング	11
	(4) 医用画像ビッグデータシミュレーションによる診断・治療支援	13
4	ワークショップで得られた成果	16
5	提言	16
	<参考文献>	19
	<参考資料1>活動経過	20
	<参考資料2>ワークショップ開催	21
	<参考資料3>ワークショップで得られた主な意見	22

1 はじめに

日本の国民医療費は年々増加し続け、昭和 51 年の国民医療費総額 7.4 兆円に対し、2015 年では 42 兆円超と 5 倍以上の増加であり、同期間における GDP 増加の 3 倍に対して、大きく伸展している。医療費増大の要因の半分程度は高齢化を含む人口構造変動に伴うものだが、それ以外の部分では医療の高度化が要因の一つと言われている。国民の立場からも医療の高度化や質の向上は重要なことであるが、それにより財政負担が過度になり、我が国の医療のサステナビリティが損なわれることも極めて大きな問題である。

医療の高度化と医療制度のサステナビリティを両立していくには幾つかの社会的課題がある。この社会的課題の解決には、コストを抑えながら医療技術の高度化を実現し、その成果を社会実装していく必要があり、そのためには工学的な基礎研究基盤の蓄積と医工連携による成果の早期実用化が鍵となる。

また我が国の今後の成長戦略の要となる未来投資戦略 2017 が 2017 年 6 月に閣議決定されたが、この中で重要な試みとして「必要なモノ・サービスを、必要な人に、必要な時に、必要なだけ提供する」Society5.0 の推進が掲げられている。これは IoT 技術なしには推進不可能な試みである。さらに Society5.0 の注力分野の一つとして医療分野があげられている。AMED が支援を進めている、治療の現場において IoT を活用して各種医療機器を連携・接続させることで、手術の進行や患者状況等の情報を瞬時に整理統合し、医師やスタッフ間で共有できる「スマート治療室」はその代表例であるが、医学と工学の連携なしには成立しないものである。

そして国際社会においては 2015 年の国連サミットで採択された「持続可能な開発のための 2030 アジェンダ」における 2016 年から 2030 年までの国際目標 (Sustainable Development Goals: SDGs) について、日本政府は 2016 年 12 月に持続可能な開発目標 (SDGs) 実施指針をとりまとめた。この中で、SDGs の目標 3 (保健分野) に紐づく具体的施策として、「健康・長寿の推進」を取り上げ、がん対策の推進、感染症対策、アジア健康構想の推進等、臨床分野のみならず工学分野の知識・技術が必要となる具体的施策を推進することとしている。さらに「SDGs アクションプラン 2018」では、「データヘルス改革の推進」として、国民の健康確保に向けた健康・医療・介護のビッグデータ連携・活用や最先端技術の導入、また医療拠点の輸出を通じた新興国への医療の貢献を進めていくとしている。

一方、第 5 期科学技術基本計画においては、第 4 期より導入した「課題解決型アプローチ」に加え「未来創生型アプローチ」の考えを導入しており、特にナノテクノロジー・材料科学は、超スマート社会を支える「重要な基盤技術」として位置付けられている。また平成 29 年 7 月、文部科学省は科学技術・学術審議会

研究計画・評価分科会、第9期ナノテクノロジー・材料科学技術委員会、ナノテクノロジー・材料分野の研究開発戦略検討作業部会の合同会合において、ナノレベルでの理論・解析・制御を徹底的に追求し、革新的機能を持つ材料を絶えず創製することが、次世代の産業競争力の生命線としており、ナノ技術の健康・医療分野への応用に期待を寄せている。

本報告書では医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に向けた課題の整理、医工連携に向けた制度上の障壁、そして医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に資する工学技術、特にナノ技術を用いた事例を紹介する。

2 医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に向けて

(1) 経緯

我が国の平均寿命や医療レベルは世界最高水準となっている。しかしながら医療技術の発展に伴う医療の高度化は国民医療費の上昇要因ともなっており、効率性や費用対効果を無視した一方的な医療技術の高度化は社会からの理解が得られにくい状況になりつつある。

このような中、医療の高度化と国民皆保険制度を基盤とした我が国の医療制度のサステナビリティとを両立させるため、工学分野として寄与すべきことはないか、との問題意識に基づき、日本工学アカデミーでは 2016 年度に『バイオ・医療プロジェクト』を立ち上げて議論を開始した。

2017 年 4 月にはその議論の結果を EAJ メッセージ「ナノ技術による高付加価値かつサステナブルな医療の実現」として公開している。ここでは新たなイノベーション創出と医療のサステナビリティを両立していくためには、最先端技術の信頼できる評価法を確立しつつ、治療効果とコストの両面からイノベーションを推進していくことの重要性を、今後有望なナノ技術を用いた最先端事例と共に提示した。

このメッセージに対して産業界や医療界等から寄せられた意見等も含め、医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に必要な課題を整理した。さらにバイオ・医療プロジェクトは、この課題を基に 2018 年 2 月 24 日に招待制ワークショップ「医療の高度化とサステナビリティの両立に向けて」を開催し、産官学医の実務者との意見交換を実施した。

(2) 課題の整理

2017 年に一部改定された「医療分野研究開発推進計画」において、健康・医療戦略推進本部は、「我が国は既に世界に先駆けて超高齢社会を迎えた。我が国の基礎科学研究を展開して世界最先端の医療技術の開発を推進し、その成果を活用した医療による健康寿命の延伸を実現すると共に、医療制度の持続性を確保することが、焦眉の課題」と医療制度のサステナビリティと高齢化との関係について問題提起している。

これに先立ち、厚生労働省は 2016 年に「医療費の伸びの要因分解」として、2014 年から 2015 年における医療費の伸びは 3.8%、うち人口及び報酬改定の影響を除いた医療費の伸びが 2.7%と示した。この 2.7%には医療の高度化、患者負担の見直し等が含まれている。また同期間の外来薬剤費の増加が 2%近くあり、その要因を相対的に高価格帯品の寄与が大きいと分析している。高価格帯品には抗ウイルス剤や抗がん剤が多く含まれる、入院外一診療行為別の推

計からは、在宅医療、検査等の伸び率が大きい等から、医療の高度化と医療費の増加との間には密接な関連性があると考えうる。

また2017年に一部改定された「健康・医療戦略」においては、医療機器の輸出、日本の医療技術・サービスが獲得する海外市場規模拡大、海外における日本の医療拠点創設をKPI（Key Performance Indicator）として、医療の国際展開を積極的に推進している。しかし薬事工業生産動態統計によると医療機器、医薬品ともに輸入超過の傾向は変わらず、2015年度において医薬品は約3.4兆円、医療機器は0.8兆円の輸入超過となっている。金額ベースでは医薬品においては約6割、医療機器においては約7割の自給率となっている。但し、JPMA News Letter No.154(2013/03)において、日本製薬工業協会は医薬品については日本企業も海外企業も近年では日本国内での製造よりも海外での製造を選択しており、医薬品の輸入超過はこのような国内製薬産業の事業構造の変化を映しているに過ぎず、国内製薬産業の国際競争力と直接的な関係はないとの見解を示している。同様のことは医療機器においても言える可能性はある。とはいうものの一部の医薬品や治療機器等、輸入に大きく依存している品目もある。これは医療機器・医薬品の産業論のみならず、医療の安全保障からも問題視すべき現状である。

そして昨今、医療の方向性はゲノム情報等に基づく個別化医療を含む精密医療の方向へとシフトしている。精密医療の実践にはデータ収集や治療に先立つ検査等にも多くのプロセスとコストがかかる。また治療に要する医薬品の製造は多品種・小ロットとならざるを得ず、ここもコスト高の要因となる可能性が高い。精密医療の本格導入においては、このような付随的なコストも踏まえて費用対効果を十分に検証する必要がある。一方、QALY（治療の質調整生存年）への効果のみならず、治癒・寛解後の患者の復職による労働生産性への貢献や看病にあたる家族等の生産活動、患者のQOL（Quality of Life）向上や社会的な波及効果等も含めて検討していく必要がある。また医薬品・医療機器等の製造コストや検査コストについても最適化が重要になってくる。さらに、精密医療を限られた患者のみに適用するのではなく、幅広い患者や健常人にも対象者を広げていくことによって、医療経済的な効果も高まる上、産業的インパクトも大きくなる。このような医療技術のアクセス拡大には、例えば医薬品の保存性向上、より簡便で簡素な検査手法の開発等が寄与すると考えられ、これは熱帯病や新興感染症に苦しむ地域に対する国際貢献にも直結する。

このように、我が国の医療の高度化と医療制度のサステナビリティを両立していくには、①医療のアクセス拡大とコスト削減、②費用対効果を考慮した医療の精密化、③医療の国際展開と安全保障、という3つの視点が浮かび上がってくる。これらの課題を解決するためには、医工連携や産学連携チームによる製品開発や実用化といった短期的な成果を追求する動きだけでなく、基礎的な研究領域への支援も含めた中長期的な展望を持った医工連携の推進が不可

欠である。

医工連携を推進して社会課題の解決に当たるには、特に研究力の強化と人材育成が必要である。このような融合分野での人材育成に関しては、既存の学理にとらわれない柔軟な教育体系の整備が必要である。例えば、大学教育において工学側人材が医学について学び、医療現場や医療者の価値観を知り、そして医学側人材が機器等の開発理念や工学の基礎を知ることにより相互理解を深めることを意図した教育プログラムが挙げられる。さらに、異分野チームによるワークショップや実際の製品開発、ビジネスプランの策定等の実践的な連携経験を積むことで、課題解決に寄与できる医工連携人材が育成できると考えられる。それには大学での融合人材教育プログラムのような時限の制度に加え、大学の教育制度の見直しも含めた中長期的な取り組みが必要となる。例えば、医学部や工学部といった複数学部間での単位交換制度、バイオエンジニアリングといった融合学部・学科の新設、クロスアポイントメント等による教員・研究者人材の育成とキャリアパス確立、医学物理士のような医療現場で活躍できるパスの拡大など、多面的な取り組みが不可欠である。さらに医工連携が長期的に医療的、産業的な価値を創出していくためには、修士・博士人材の卒後キャリアパスとしての医療機器・製薬企業等での採用枠の拡大、医療従事者に対するマネジメント教育や起業支援、レギュレーションを理解した人材の育成に代表される産官学医のセクター間連携に向けた粘り強い取り組みも極めて重要である。

また研究力の強化については、AMED や政府による継続的な基礎研究強化支援が必定である。日本の医療研究予算の6割（2018年度予算）がAMEDに集約され、さらにそれが9つの統合プロジェクトに振り分けられている。これらのプロジェクトとは適合しない基盤的なテーマや臨床応用には時間がかかる基礎的なテーマ、融合研究に関するテーマに関しても将来の医療技術の革新やコスト削減、アクセス拡大にも有用なものがありうる。従って基礎的なテーマに関してもAMED、あるいは関連省庁からの長期的な支援の枠組みを求めると共に、アカデミアにおける医工だけでなく医工薬理連携といった分野横断的な共同研究の促進、産学双方によるオープンイノベーションの推進等の具体的な仕掛けを推進していく必要がある。一方で、工学研究者においても、研究の出口として医療を想定する場合、医療現場のニーズや課題の把握、産業化する企業等のベネフィット等も考慮する必要がある。

3 代表的な技術

(1) 国民のための再生医療を目指して：ベネフィット／コストの格段の向上と次世代産業の育成

再生医療は、機能維持・救命のための臓器移植に代わる最終手段として高く期待されているが、医療のサステナビリティ確保のためには、安全性を担保しつつも移植用組織作成の大幅なコストダウンが必須となる。

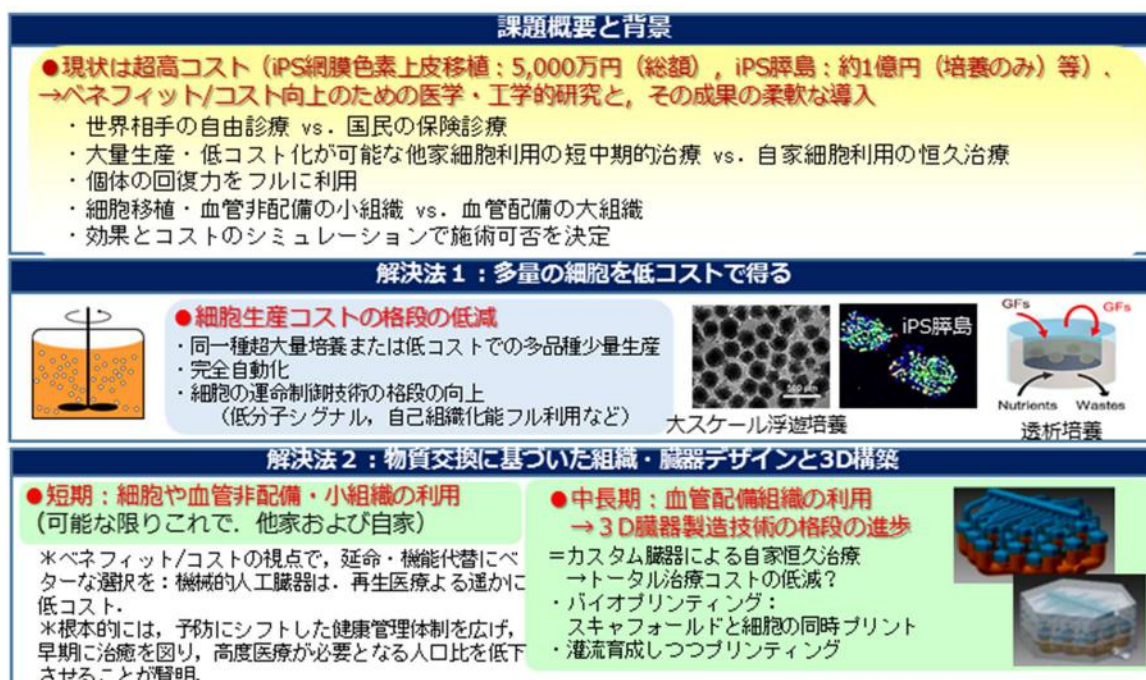


図1 次世代産業としての再生医療

(出典) AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム平成 28 年度報告書および Biofabrication 誌 (Pang et al., 2017) に基づきバイオ・医療プロジェクトが作成

iPS (人工多能性幹細胞) /ES 細胞 (胚性幹細胞) 等の幹細胞を細胞源とした再生医療製品の製造プロセスを想定してみると、まず、未分化の iPS 細胞を様々な臓器に分化できる多分化能を保持したまま大量に増幅し、次に目的の臓器・組織細胞へと分化させることとなる。その後、未分化細胞を取り除くための分離精製を行い、移植に適した組織化の後、実際に移植をする。特に 10^9 - 10^{10} 個の細胞を幹細胞から目的の臓器細胞へ誘導し、それらを移植用に三次元組織化するためには、透析を加えた大スケール・高密度の新たな培養システムや、物質交換に基づいた臓器のデザインと三次元の構築が必須となる (図 1)。これらに加え、細胞や作り上げた組織・臓器の保存・輸送、品質評価といった課題も、産業化には極めて重要である。以上の個別のステップ及び全体プロセスについて、格段のコストダウンを

実現するためには、産業界とアカデミア、基礎工学分野との密な連携が必須である（図1）。

① 幹細胞の増殖分化の低コスト化

iPS細胞の増殖や分化に関する生物医学研究の材料は専らマウスであり、その成果をヒトに適用するためには2,000倍のスケールアップを行う必要がある。現在、未分化状態のiPS細胞をそのまま増幅させるだけでなく、さほどの困難はない。問題はその後の分化誘導プロセスであり、多くの臓器で未熟な細胞を得る段階までが限界であること、分化誘導に多大なコストがかかることが問題である。iPS細胞からの臓器細胞への分化誘導プロセスは、受精卵の発生過程を模倣したもので、未分化細胞が周囲から受ける生物学的シグナル群を時間と共に変化させるものである。

具体的には、細胞にシグナルを与える複数種の増殖因子群を含む培養液を次々に数段階に変えていくという手法で、多様かつ高濃度の増殖因子を使用することとなり、結果としてコストを大幅に増大させてしまうこととなる。例えば肝臓細胞や、膵臓の中の膵島と呼ばれる血糖値調整ホルモンを分泌する組織への分化について、標準的なプロトコルを例に試算を行ってみた。すると、前者で、初のヒト臨床として想定されている先天的遺伝子疾患（肝臓の代謝回路の異常をきたす）の治療に必要な細胞数＝最低でヒト全肝の1%程度の細胞（ 10^9 個オーダー）、をiPS細胞から分化誘導するためには、培養液のみで約500万円かかり、もし全肝の多様な機能の総括的な代替を目指すとする、30%程度の細胞（ 10^{10} 個オーダー）で約1億5,000万円がかかってしまうことになる。後者の膵島の場合は、ヒト個体と同数の細胞（ 10^9 個オーダー）を得るために約1億円がかかる計算になる。現状でも、コストを度外視すれば必要細胞数を得ることは可能であるが現実的でない。

培養液のコスト削減のためには、例えば、増殖因子の生産コストの低減、安価な低分子化合物の使用、ダイレクトリプログラミング等が考えられるが、培養工学的なアプローチも極めて重要である。この有力な答えは、iPS細胞の凝集体を“浮遊状態で高密度培養”しつつ、“流加・透析培養”するプロセスである。iPSからの心筋培養については、最近、初の報告が我が国のグループからなされた[1]。非常に高細胞密度となっている人体では、血液によって栄養素の供給や老廃物の除去が、細胞に合わせて非常にタイムリーに行われている。これを人工的に模倣したのが、“流加・透析培養”である。このような高密度培養は、内因性の自己組織化因子の濃度を高めることができ、結果的に高コストの原因である外因性の増殖因子の使用量を低減できると期待される。

② 物質交換に基づいた移植用組織の設計と構築

目的とする細胞を得た後は、それらを移植に適した形で組織化し、最終的に期待される効果を実現する必要がある。生体内のほとんどの細胞は最寄りの血管から 200 μm 以内に存在するといわれているが、それは、単純に定常状態における円管（血管）周りの組織中への酸素の拡散と消費とによって概ね決まっている。しかし、生体外では依然として毛細血管網の配備が困難であり、現在の再生医療では、最大の治療効果発揮の大前提となる細胞への酸素・栄養素の供給は、移植後の血管新生に依拠せざるを得ない[2]。この限界を超える総体積の組織を構築・移植しようとするれば、何らかの血管様構造を予め設けておき、臓器移植と同じく移植時に速やかに血流を導入する必要がある。このための方法論はいずれも工学を基礎とするもので、各種微細造形技術を用いるもの、脱細胞化担体を用いるもの、いわゆるバイオプリンティングを用いるもの等に期待が集まる。

現状で可能な移植片の基礎形態は、球状・シート状・ファイバー状等、酸素が拡散によってのみ供給される場合でも内部の細胞が短時間に死に至らないものに限られる。この基礎形態で十分な治療効果が望める場合には、まずこれを進めるべきである。また、特に iPS 細胞においては、当面はハイドロゲルや半透膜を介した細胞隔離移植が適切な場合も想定され、これらを合わせた酸素供給の確保を考えなければならない。

工学者は、移植後からフル機能の発揮までを一貫したプロセスととらえ、最終的な治療効果獲得を目的関数として、必要な技術を融合的に利用し、再構築型の組織の設計と治療計画を設計すべきである。すなわち、これらのプロセスが数理モデルにて記述され、レシピエントの状態と移植組織の質と量とから、治療効果の時間推移を予測できるようになることが望ましい。このような予測は、ベネフィットを最大化すると同時にコストダウンにも結びつく。

③ 我が国はどうすべきか？

基礎研究での効果を維持しつつ、より安価な再生医療製品を生産するためには、高い生産技術を持つ産業界とそれに学術的基礎を提供する工学の密接な連携が必要である。さらに臨床知見を産業界と工学の連携に適切にフィードバックすることも必須である。以上のコスト試算は培養液のみについてであり、実際に生産から管理までを適切に行い製品として供給するためには、おおよそこの 5-10 倍程度のコストがかかると想定される。再生医療は当面は高額医療にならざるを得ないため、米国は元より欧州等でもいわゆる自由診療や民間保険等、公的な社会保障制度の枠外で処方されている。我が国においても、コストダウンが実現されるまでは安全性や補償を担保しつつ自由診療を部分的には導入すべきであろう。

我が国は、iPS 細胞技術・基礎生物学的研究に優れており、世界に先駆けて臨床研究が実施されていること、再生医療新法にて早期の導入手順が

世界に先駆けて整備されていること、再生医療を支える優れた生産技術を持っていること等から、欧米に先んじてコストダウンに焦点を当てた生産のための研究開発を進めるべきである。

また、我が国の再生医療のための基礎技術は他国に先んじていることから、国民だけでなく広く海外からも患者が集まり、安全性の十分な確保を前提としつつ最先端の治療が迅速に行われるような体制の構築を進めていくことは、医療産業の格段の技術向上とその国際展開発展にも繋がるはずである。

このように、高度な医療を世界に先駆けて安価に提供できるようになり、併せて再生医療製品製造に関して ISO (International Organization for Standardization) 等の国際標準化を推進しておくことが、再生医療のアジア圏への広がりを見込める上でも中長期的に我が国の強みとなりうる。

(2) 小型加速器による $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化及び輸出

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ は他の検査では分からない臓器の血流や機能情報等からがんや脳疾患、心疾患等の診断を行うシンチグラフィ検査に不可欠な化合物である。この国産化は我が国におけるシンチグラフィ検査を安定的に実施できる体制整備に寄与するもので、短寿命診断薬のユースポイント近くでの製造を可能にするため医療のアクセス拡大・緻密化とコスト削減などの医療の安全保障上、さらに ^{99}Mo 製造用原料として濃縮ウランから天然 Mo に替えることができるため核軍縮や NPT (核拡散防止条約) の観点で「核」の安全保障上から重要な意味を持つ。またこの手法は新興国へ展開できる技術でもある。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、がんや内臓疾患等の診断に適した放射線放出特性 (E_{γ} 141keV, 半減期 6 時間) を有し、PET (陽電子放出断層撮影法) 等と補完的に診断利用されており、1 年間に日本では 90 万件、全世界では 3,000 万件超の核医学診断に使われ、その需要は世界的に年々増大している。我が国はその原料 (親核種) である ^{99}Mo を世界製造量 (約 50 万 Ci/年) の約 8% 必要としているが、国内製造していないため、その全量を海外に依存し、 ^{99}Mo の半減期が 66 時間と短いため年間を通して毎週大量に輸入している。

^{99}Mo は、濃縮ウランを原料として原子炉内で中性子照射して核分裂反応 $^{235}\text{U}(n, \text{fission})\text{FP}$ を起こさせ、その核分裂生成物 (FP) から分離抽出し製造されている。従来その原料として高濃縮ウラン (HEU; ^{235}U 濃縮度 90% 以上) が使われてきたが、核軍縮及び NPT の観点で、現状では低濃縮ウラン (LEU; ^{235}U 濃縮度 20% 以下) が使われるようになってきた。

しかし、濃縮度の低いウランを原料とするため、プルトニウム (Pu) を含む

核分裂精製物（FP 類）の生成蓄積の問題を抱え、しかも近年 Fission-⁹⁹Mo 製造を担ってきた海外原子炉（ヨーロッパ、南アフリカ等）の老朽化が進行し、原子炉のトラブル等による ⁹⁹Mo 製造供給が停止する事態が度重なっているため、ウランを原料とする原子炉照射に頼る ⁹⁹Mo 製造法自体を見直す必要がある。

我が国の ^{99m}Tc 製薬メーカーや医療関係者は、海外からの ⁹⁹Mo 供給トラブルが度重なっているため、⁹⁹Mo の国内製造を希望しており、10 年ほど前から ⁹⁹Mo 国産化（自国製造・供給）が真剣に検討され始めた。しかし、核不拡散条約や核廃棄物の観点から、我が国ではウランを原料とする Fission 法による ⁹⁹Mo 製造は困難であるため、モリブデン（Mo）化合物を原料とする放射化法が ⁹⁹Mo 国産化の最も現実的な方法となる。

Mo を原料とする ⁹⁹Mo 製造法としては、原子炉照射 ⁹⁸Mo(n, γ) 法ならびに加速器照射 ¹⁰⁰Mo(γ , n) 法の 2 つの方法がある。⁹⁹Mo は 1 年を通して毎週休みなく安定して製造する必要があるため、福島第一原子力発電所の事故等の影響もあり、照射用原子炉の安定運転に対する制約の多い我が国では原子炉照射法の採用は難しい。原子炉を使うリスクを回避するには、電子線形加速器（ライナック）を使う ⁹⁹Mo 製造法が望ましい。Mo を原料として製造される ⁹⁹Mo は、ウランを原料とする場合に比べ、核分裂生成物（FP）等廃棄物がほとんど生成しないため、クリーンで低コストな理想的製造法と言われてきた。しかし、その比放射能はウラン法の約 1 万分の 1（0.5~1Ci/g-Mo）と極めて低く、この点が理由で実用化することができなかった。この低比放射能（LSA）⁹⁹Mo の問題を解決できる開発が近年飛躍的に進み、LSA-⁹⁹Mo を原料として従来の Fission 法と製造量と品質の面で同等レベルの ^{99m}Tc 製剤を抽出できるようになった。この Mo を原料とする ⁹⁹Mo/^{99m}Tc 製造スキームを図 2 に示す。

これまでの開発により、電子線形ライナックにより ⁹⁹Mo 国内需要量（10~20 TBq/週）の製造が可能であり、製造される LSA-⁹⁹Mo を原料として診断薬 ^{99m}Tc を 1 回に 1~10TBq 抽出できる TcMM 法（^{99m}Tc マスターミルク：活性炭とアルミナの組合せ、^{99m}Tc 製造能力 1 バッチ max. 500 Ci）及び高い Mo 吸着能を有するアルミナ（NAC）カラムを内蔵する小型 ^{99m}Tc ジェネレータ（GBq レベル）に必要となる ^{99m}Tc 抽出技術・システム・機能材料は、実用レベルに開発されている。

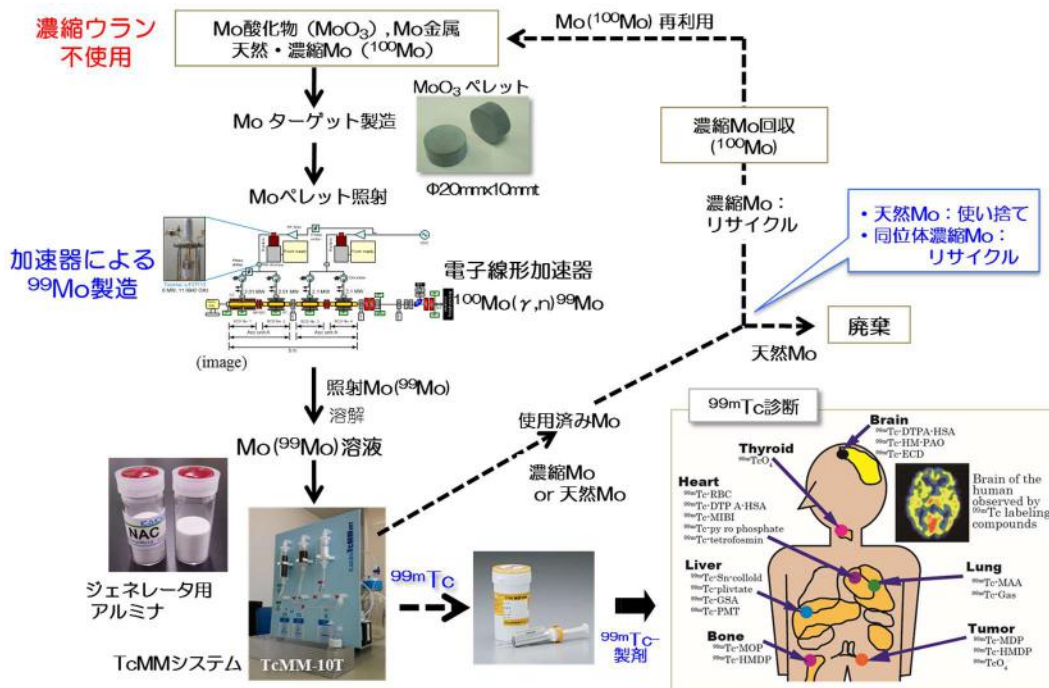


図2 ウランを使わない Mo を原料とする Mo-^{99m}Tc 製造法
 (出典) バイオ・医療プロジェクトが作成

本提案は、我が国の ⁹⁹Mo 国産化を実現できることは勿論のこと、世界的に偏在している ⁹⁹Mo 製造・供給体制を改善して ⁹⁹Mo-^{99m}Tc の分散型製造を可能とし、医療先進国のみならず医療途上国にも普及することが可能で、世界中で安定した核医学診断が可能な医療体制の構築に貢献できるものである。

なお、上記 ⁹⁹Mo 製造以外に、電子線形加速器で発生させる制動放射線を利用する検討を行っており、国内外で使用される可能性のある医療用放射性核種として、⁶⁷Cu, ⁶⁸Ga, ⁹⁰Y, ¹⁰⁵Rh, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁸Re 等も上記システムで製造可能と見込み、このシステムを普及し社会的に整備することは、医療費削減の一助ともなり、医療制度のサステナビリティと医療の高度化の両立を可能とする。

(3) 低侵襲治療・イメージング

国民の健康寿命の延伸には、疾患の早期発見と治療が重要である。早期発見には、血液等の検体による体外診断に加えて、CTやMRI等のイメージングによる画像診断が広く利用されているが、現在の診断技術は疾患やその前兆の検出には必ずしも十分とは言えない。一方、外科的治療(手術)は、医師個人の技量に依存する部分が大きく、術後QOL、正常組織への侵襲性、患部の取りこぼし等の課題も存在する。そこで近年、高品質の医療を安定に提供することを目的として、工学技術を駆使したナビゲーション技術や精密治療技術が医療現場に導入されつつある。これらの診断、治療のどちらの場合において

も、医療機器の進化が大きな鍵となるが、最先端の診断・治療機器は高額になることもあり、アクセスも限定されがちである。また、産業面では、医療機器の輸入超過の拡大が大きな課題である。

これらの課題に対して、ナノ技術による低侵襲治療・イメージングは解決をもたらす。特にイメージングにおいては、医療機器と比較して造影剤の開発が遅れており、ナノ技術によるスマート造影剤の開発が重要である。例えば、がん組織では正常組織とは異なるグルコース代謝によって水素イオン指数(pH)が低下していることが知られている。低 pH 環境で信号強度が増大するように設計されたスマート MRI 造影剤(ナノマシン造影剤)によって臨床で使用されている MRI 造影剤の 5 倍以上のがん組織特異的な信号強度の増大が達成され、肝臓への微小な転移の検出が可能となることが示されている[3]。また、ナノマシン造影剤は、悪性度の高いがん細胞が存在し、患者の予後との相関が報告されている腫瘍内低酸素領域を MRI により可視化することができ、臨床で広く利用されている生検と比べて極めて低侵襲的な *in situ* 病理診断が可能となることが明らかにされた[3]。このようなナノマシン造影剤は、がんの早期診断に留まらず、がんの薬物治療における効果の予測や迅速判定にも応用でき、手遅れのない確実性の高いがん治療として国民の健康寿命の延伸に貢献することが期待される。加えて、上記のナノマシン造影剤は、高価で導入台数の少ない高磁場 MRI を使用する必要がなく、国内に広く普及している低磁場 MRI と組み合わせて使用できることから、「いつでも、どこでも、だれでも」利用することができる。以上のように、ナノ技術によるスマート造影剤を開発することによって、病変部位の検出の高感度化と診断情報の高度化を実現でき、疾患やその前兆の早期診断が可能となるだけでなく、高額な診断機器に頼らないために、コストの削減、アクセスの拡大も達成できるものと考えられる。

一方、低侵襲治療に関しては、手術のナビゲーションシステムに加えて、光、超音波、熱中性子線等の物理エネルギーを利用した切らない手術(ケミカルサージェリー)が導入され、国産の集束超音波(HIFU)照射システムや超小型加速器が開発されている。これらの治療においても鍵となるのは、物理エネルギーに反応して治療効果を示す増感剤を患部特異的に送達するナノ技術(ナノマシン)である。例えば、HIFU 治療は、超音波の皮膚での屈折や骨での反射によって正常組織の損傷が問題となるが、超音波増感作用を有する薬剤(エピルビシン)を搭載し、固形がんを選択的に集積するナノマシンと組み合わせることによって、現行の HIFU と比較して照射エネルギーを 1/10 に低減でき、正常組織の損傷を回避できることが明らかにされている[4]。このナノマシンと HIFU を融合した治療は、疾患犬の治療における安全性・有効性の実証を経て、膵臓がん患者の臨床試験が進められている。また、ホウ素中性子捕捉治療(BNCT)は、1968 年に世界で初めて脳腫瘍の治療に成功して以来、日

本が世界をリードし、臨床研究では世界トップの症例数を有している。BNCTは、中性子線源として原子炉を使用しなくてはならないことが課題であったが、近年、国産の超小型加速器が国立がん研究センターや南東北病院等に導入され、臨床試験が始まっており、低侵襲性に優れた画期的ながん治療技術としてだけでなく、日本から海外への国際展開も期待されている。これらの臨床試験では、ホウ素薬剤としてボロノフェニルアラニン(BPA)が使用されているが、BPAは腫瘍内滞留性に改善の余地があり、ホウ素薬剤の腫瘍滞留性を高めるナノマシンの開発によってBNCTの安全性・有効性の飛躍的向上が期待されている。これらのナノマシンと一体化した医療機器の開発は、患者のQOL向上と迅速な社会復帰の実現だけでなく、高品質かつ均質な医療の普及をもたらし、国際展開によって国内医薬品・医療機器産業の活性化にも繋がることも期待できる。



図3 低侵襲治療・イメージングのためのナノマシン開発

(出典) バイオ・医療プロジェクトが作成

(4) 医用画像ビッグデータシミュレーションによる診断・治療支援

MRI、CT、超音波などにより取得された診断画像を基にしたシミュレーション技術の開発には、医療の高度化とサステナビリティの両方の意味で、医療現場からの大きな期待がある。画像データから直接、医師が目で判断するだけでなく、シミュレーション結果も利用することにより、大幅なコスト増なしに、より高精度で低侵襲な治療が可能となる。また、定期健診等で取得される画像データを利用したシミュレーションを実施することにより、従来は見落とされてきた疾患の予兆などを、より早い段階で発見することも可能となる。特に、

日本人の主たる死因にもなっているがん、心疾患、脳血管疾患をなるべく早く予測し、体に負担の少ない治療を検討・支援するためのシミュレーションツールの開発が期待されている。

医用画像を基にしたシミュレーション技術には、AI (Artificial intelligence) の技術を駆使し、大量の画像データに対して深層学習などの手法を用いた解析を行い、患者個々の画像データと疾患を結びつけるデータサイエンス的アプローチと、患者個々の画像データを基に、生体力学シミュレーションを実施し、病態の予測や手術の計画、術後の経過予測などを行う物理・化学的アプローチの2つのアプローチに大きく分けることができる。また、それらを互いに有効に活用し、過去に取得された大量のデータを基に、データサイエンス的アプローチで物理・化学モデルを再構築し、十分な知識が得られていない生体内の複雑な生化学現象を補填する形で、生体力学シミュレーションを実施するアプローチなどもある。これらのアプローチにより、各人の特性に合わせたテーラーメイド医療を低コストで実現できる可能性がある。すなわち、MRI、CT、超音波などから得られた医用画像データ(臨床データ)に基づくシミュレーションに基づき、疾患の予防・早期発見、病態の予測、手術の計画、術後の経過予測などを可能にする。

ここでは、医用画像を基にして、人体に関する生体力学シミュレーションを通して病態の予測と治療の支援を行う次世代型の予測医療に向けたシミュレーション技術について説明する。

生体力学に関するシミュレーションは、筋骨格系・臓器の変形から血流まで、生体の力学に関わる動的挙動を再現し、そのメカニズムを解明すること、さらに、その結果を医療分野に応用する部分までをシミュレーションの対象としている。この際、生体力学シミュレーションに特有かつ重要となるのが、MRI、CT、超音波などの医用画像データを基にした解析である。多くの場合に、医用画像データより得られた静的な画像データに対し、その動的挙動を表す支配方程式(質量保存式と運動量保存式など)を解くことにより、動的挙動を予測する。

PMDA より承認を受け、生体力学シミュレーションが医療現場で用いられている実例として、心臓の CT データを基に流体力学シミュレーションを実施し、冠動脈疾患の疑いがある患者の診断に用いるハートフロー社の「ハートフロー FFRCT」[5]等がある。「ハートフロー FFRCT」は、冠血流予備量比 (FFR) を冠動脈コンピュータ断層血管造影 (cCTA) データから解析した結果を提供することにより、機能性虚血の評価を支援するものである。医療機関より、米国ハートフロー社に cCTA データを送り、同社にて解析した結果が医療機関に返却される。

我が国では、東大の久田らが開発してきた UT-Heart[6]など、世界屈指の優れたものが存在するが、ハートフロー FFRCT は、大量の医用画像データから時間をかけずに、診断に利用できる値を提供している点が商品としての特徴であ

ろう。

さて、このように考えると、医療現場で広く利用されるようになるシミュレーション技術は、医用画像データからいかに早く手間をかけずにかつ低コストで、診断や治療に利用できるものを提供できるかが重要となる。これまで開発されてきた多くのシミュレーション技術は、画像データから計算に利用するための計算格子を生成するために、多くの労力と時間を費やすものであったが、この部分をいかに自動化できるかが勝負となる（図4参照）。すなわち、画像データから計算格子の生成プロセスなしに直接計算を行うため、ボクセルデータに適した計算手法の開発[7]と、その実装が重要な課題である。

国民全体の健康寿命の延伸に向けて：
低コスト・低侵襲に疾患の早期予測・早期治療



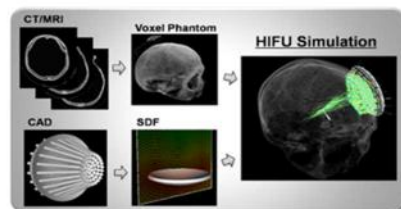
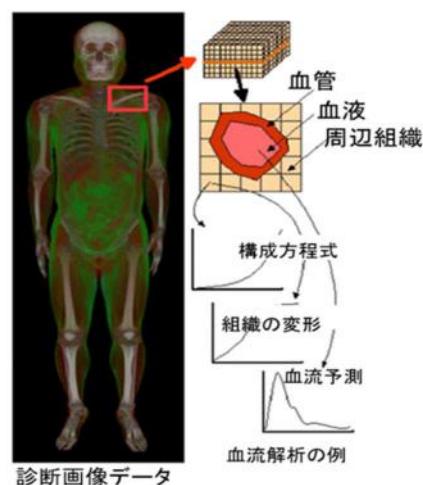
MRI, CT, 超音波診断画像を用いた生体力学シミュレーションによる病態予測, 治療法の検討

従来の標準的手法の問題点：

医用画像データから生体力学シミュレーション用の計算データ（計算メッシュ）作成まで、人の手による作業が必要。→ 大量の画像データを用いた**ビッグデータ解析に不向き**

提案する方法：

- ・ 医用画像データからメッシュ生成なしに生体力学シミュレーションを実施。
- ・ シミュレーション事例の蓄積とAI技術の利用による類似事例の探査と高速診断・術後予測の達成。



医用画像データと医用機器CADデータを用いた診断・治療シミュレーション(例: 超音波診断・治療)

図4 医用画像ビッグデータシミュレーションによる診断・治療支援
(出典) バイオ・医療プロジェクトが作成

画像データを用いた生体力学シミュレーションに関しては、病態の予測と治療に利用するだけでなく、新たな医療機器の開発・設計にも寄与する。例えば、自動車業界では、新車開発の初期段階で、空力性能や衝突時の車体の破損の評価、あるいは車内のエアコン使用時の空気の流れの評価などにスーパーコンピュータ（スパコン）によるシミュレーションを利用し、開発コストと時間の削減を達成している。一方、医療機器設計を目的とした、スパコンによる大規模数値計算は、まだほとんど行われていない。現時点における生命科学分野の大規模数値計算は、手術支援や予後予測、病態の再現とメカニズム解明、薬効の評価と創薬を目指したものが中心である。しかし、放射線や超音波による診断や治療を考えた場合には、支配方程式は異なるが、いずれも人体内を通り過ぎ

るある種のエネルギーの伝播を解析する必要があり、空間解像度も考慮するとパソコンによるシミュレーションが、機器の設計や治療の計画に大いに役立つと考えられる。特に、超音波を用いた診断技術に関しては、MRI や CT の画像データを用いたものに比べ、現状、画質が劣るなどの欠点は伴うが、圧倒的に低コストで簡易的な計測が可能であり、データサイエンス的アプローチと生体力学シミュレーションを併用することにより、画質改善のみでなく、超音波を用いた新たな診断・治療一体型システムとして大きな可能性を秘めている。

また、この分野の進展により、家庭でも簡単に取得できる超音波画像データを基にした、健康管理システムの構築が達成できれば、超高齢社会における医療費削減に向けた多大な貢献が期待できる。

治療器の実用化の観点から考えると、ヒトの数値人体ファントムモデルを用いたシミュレーションは、動物実験の回数を減らし、動物の犠牲を減らすのに加え、開発時間とコストの大幅短縮に繋がる。例えば、HIFU を用いた治療技術で考えると、超音波のように骨と軟組織が混在している体内で複雑な伝播特性を示すものに関しては、動物実験に入る前にヒトの数値人体ファントムモデルによるシミュレーションを利用しておくことが非常に有効となる。特に、実機の設計の際には、どのようなサイズの超音波発生素子を何枚、どのような配置で設置するかが、治療の精度に大きな影響を与えることになり、この部分の初期評価をシミュレーションで行うことにより、開発コスト・時間の大幅な短縮を期待できる。

以上は、医療現場でのニーズに応え、短期的に求められている基盤技術に関する説明であるが、もう少し先を考えた場合には、疾患メカニズムの解明や再生医工学への応用などとも関連し、タンパク質・細胞レベルのダイナミクスを考慮に入れた、生体の持つ階層性を重視したマルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション [6] が重要となる。さらに将来的には、パーソナルゲノムの情報を基に、タンパク質レベルから細胞の機能の違いを再現し、細胞の集合体としての組織・器官、さらには、その集合体として生体まで、統合的に解析できる手法の開発が望まれる。このようなシミュレーションのすべてを分子レベルから再現するのは不可能なため、様々な階層を統合した階層統合シミュレーションの技術開発が必要となり、これが達成されるとヒトに関して遺伝子をロックアウトさせたヒト遺伝子疾患モデルの数値人体ファントムモデルを構築することができ、多くの疾患の解明と治療法の検討へと繋がる。

4 ワークショップで得られた成果

2018年2月24日、本プロジェクトは「医療の高度化とサステナビリティの両立に向けて」と題した招待制のワークショップを開催した。産官学医の実務者等が33名出席し、本プロジェクトの医療の高度化とサステナビリティの両立

に向けた考え方について議論した。その結果、下記の結論が得られた。

- (1) 医療の高度化と医療費の低減の両立こそが医療のサステナビリティの根幹。
- (2) 医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立に向けて、①モノ・製造コスト削減（アクセス拡大）、②医療の精密化に伴う費用対効果の向上、③医療の国際展開と安全保障、が重要な課題。
- (3) これらの解決の鍵は医工連携であるが、連携による技術・製品開発には融合人材の育成や基礎研究や基盤技術開発の強化等の長期的視点での支援が不可欠。工学的観点から見た医療の高度化と医療のサステナビリティの両立に寄与すると考えられる代表的技術として、ナノ技術が上げられる。具体的には①再生医療用細胞製造、②小型加速器による⁹⁹MO国産化と輸出、③低侵襲治療・イメージング、④医用画像ビッグデータシミュレーションによる診断・治療支援等である。
- (4) ナノ技術の医療への応用は、SDGsの目標3、目標8、目標9、目標11の達成にも貢献する。すなわち「すべての人に健康と福祉を、働きがいも経済成長も、産業と技術革新の基盤をつくり、住み続けられるまちづくりを」を実現するものである。

5 提言

これまでの内容を踏まえ、本プロジェクトでは下記に提言をまとめる。

- (1) 我が国は、国民皆保険制度を通じて世界最高レベルの平均寿命と保健医療水準を実現している。今後とも現行の社会保険方式による国民皆保険を堅持し、国民の安全・安心な暮らしを保障していくこと。
- (2) 世界に先駆けた超高齢社会に突入した中で、国民の健康寿命を延伸するためには医療の高度化は避けられないが、医療の高度化と我が国の医療制度のサステナビリティの両立を進めること。新規医療技術の社会的導入に当たっては、従来の効果と安全性評価に加え、費用対効果の評価を取り入れること。
- (3) 医療の高度化と我が国の医療制度のサステナビリティの両立に向けて、工学的観点や技術を医療機器や医薬品等の開発に取り入れること。特に医療機器や再生医療については、我が国の優れた生産技術を品質を維持しつつ格段のコストダウンに結び付けるべく活用すること。またそのための医工連携を推進すること。特に基礎的分野における医工連携は重要である。

なお医工連携を推進するためには、大学における医工連携人材の育成及び同

人材のキャリアパスの充実を図ることが必要である。具体的には医学部・工学部の単位交換制度や融合学科の新設、教員や研究者の育成やキャリアパス確立、医療現場と製薬・医療機器企業等の産業界、官公庁との間での人事交流の促進が重要である。さらに基礎分野における医工連携推進に向けて、AMED や政府において、基盤的なテーマや臨床応用には時間がかかる基礎的なテーマや融合研究に関するテーマに関しても長期的な支援の枠組み、アカデミアにおける医工だけでなく医工薬理連携といった分野横断的な共同研究の促進、産学双方によるオープンイノベーションの促進等の具体的な仕掛け作りも必要であると考えられる。

<参考文献>

- [1] Nath, SC et al. (2017) Culture medium refinement by dialysis for the expansion of human induced pluripotent stem cells in suspension culture. *Bioprocess Biosystem Engineering*, 40 : 123-131.
- [2] Sakai, Y et al. (2010) Toward engineering of vascularized three-dimensional liver tissue equivalents possessing a clinically-significant mass, *Biochemical Engineering Journal*, 48 : 348-361.
- [3] P. Mi, D. Kokuryo, H. Cabral, H. Wu, Y. Terada, T. Saga, I. Aoki, N. Nishiyama, K. Kataoka, (2016) A pH-activatable nanoparticle with signal-amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy. *Nat. Nanotech.* 11 (8) 724-730 (DOI: 10.1038/nnano.2016.72)
- [4] M. Maeda, Y. Muragaki, J. Okamoto, S. Yoshizawa, N. Abe, H. Nakamoto, H. Ishii, K. Kawabata, S. Umemura, N. Nishiyama, K. Kataoka, H. Iseki (2017) Sonodynamic therapy based on combined use of low dose administration of epirubicin-incorporating drug delivery system and focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 43 (10) 2295-2301 (DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.003)
- [5] <https://www.heartflow.com/>
- [6] http://www.fc.u-tokyo.ac.jp/resident/about_utheart/、
youtube、ut-heart で検索
- [7] Sugiyama, K. et al. (2011). A full Eulerian finite difference approach for solving fluid-structure coupling problems. *Journal of Computational Physics*, 230(3), 596-627

＜参考資料 1＞活動経過

2017年12月11日 政策提言小委員会にて、報告書骨子及びワークショップ開催について説明

2017年12月28日 プロジェクト全体会合にて、政策提言小委員会指摘事項に基づく報告書ワークショップの開催について見直し

2018年2月24日 ワorkshop開催（参考資料2，3参照）

2018年3月22日 政策提言小委員会、報告書案提出、査読開始

2018年4月11日 政策提言小委員会にて、査読への対応を含めて、審議

2018年5月15日 理事会、報告書承認

<参考資料 2>ワークショップ開催

日時：2018年2月24日（土）13:00-15:30

場所：上野イーストタワー

開催趣旨：

行政、臨床、産業、アカデミア関係者等マルチステークホルダーが一同に会し、医療の高度化及び医療制度のサステナビリティの担保に向けた現状に関する状況を共有し、これらの両立に向けたあり方について議論する。

出席者：33名

次第：下記の通り

1 開会挨拶 13:00-13:05

中西 友子 氏 日本工学アカデミー 副会長、バイオ・医療プロジェクト プログラムオフィサー（東京大学大学院農学生命科学研究科 特任教授・東京大学名誉教授）

2 特別講演 「医療現場からの問題提起」 13:05-13:30

澤 芳樹 氏 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 心臓血管外科 教授

3 基調講演「ナノ技術による高付加価値かつサステナブルな医療の実現」13:30-13:50

片岡 一則 氏 日本工学アカデミー バイオ・医療プロジェクト プロジェクトリーダー（公益財団法人川崎市産業振興財団副理事長、ナノ医療イノベーションセンター センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授・東京大学名誉教授）

4 講演 1 「医工連携に向けた東京大学での取り組み事例」 13:50-14:05

安西 智宏 氏 日本工学アカデミー バイオ・医療プロジェクト プロジェクトメンバー（東京大学トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ 特任准教授）

5 講演 2 「新規技術と規制について」14:05-14:20

加藤 くみ子 氏 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第四室 室長

6 講演 3 「FIRMの活動について」14:20-14:35

大友 純 氏 一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 運営副委員長 兼 サポートインダストリー部会副会長

7 講演 4 「キングスカイフロントの取組について」14:35-14:50

三浦 淳 氏 川崎市 副市長

8 フリーディスカッション 14:50-15:25

9 総括及び閉会挨拶 15:25-15:30

片岡 一則 氏 日本工学アカデミー バイオ・医療プロジェクト プロジェクトリーダー

<参考資料 3> ワークショップで得られた主な意見

医療の高度化と医療制度のサステナビリティの両立	<ul style="list-style-type: none"> ● 技術の高度化はコスト増につながる。コスト低減は予防、重症化予防等、別の働きかけが必要
医工連携推進 (臨床研究推進)	<ul style="list-style-type: none"> ● 橋渡し研究拠点を中心に推進中 ● 医師が多忙すぎて研究時間の確保困難 ● IoT、AI 分野との連携 ● 臨床研究に関する規制が多すぎる
人材育成	<ul style="list-style-type: none"> ● 技術の目利き人材不足 ● 医工連携人材のキャリアパス、キャリアモデル不足 ● 人材流動性が低い ● 基礎研究人材の育成は次の重要課題 ● ポスドク問題
産業化への課題	<ul style="list-style-type: none"> ● 企業のオープンイノベーションマインド不足 ● ベンチャーへの投資不足 ● 治験の遅れ ● ブレークスルーとなる技術の不足 ● 市場価値と実用化コスト等のインバランス
工学への期待等	<ul style="list-style-type: none"> ● 医療ニーズの把握 (患者、医療者) ● マーケット意識 (コスト/ベネフィット) ● 企業の実用化意欲
その他	<ul style="list-style-type: none"> ● シーズの枯渇への危機感 ● イノベーションを妨げない規制、制度設計 ● 標準化・規格化戦略

本資料の内容の転載を希望される場合は、(公社) 日本工学アカデミー事務局までご相談ください。

編集発行

(公社) 日本工学アカデミー

〒108-0014 東京都港区芝 5-26-20 建築会館 4F

TEL : 03-5442-0481 FAX : 03-5442-0485

E-mail : academy@ej.or.jp

URL : <http://www.ej.or.jp/>