

理研 分子イメージング科学研究センター (CMIS)

CMIS アドバイザリー委員会 2011年5月10日～13日 (神戸)

CMIS AC 2011 委員：佐治英郎教授、定藤規弘教授、湯元昇博士、Joanna Fowler 博士、Mats Bergström 博士、田中紘一教授、Bengt Långström 教授 (委員長)

背景：5月10日、分子イメージング科学研究センター・アドバイザリー委員会 (AC) は、野依良治理事長によって掲げられた理念及び前回 AC 以降の理研の運営について川合眞紀理事により説明を受けた。AC は、準備されたプログラムについて検討し、多少の修正を入れ、その改正版を適用した。

RAC に対する野依理事長からの付託事項は下記の通りである。

1. 第8回 RAC 会議は、第7回 RAC 提言 (「創造的発展のための基盤づくり」) に対する理研の対応を評価する。
2. 理研は第3期計画において、現在の使命の達成に加えて、自然科学の総合研究所として「人類の存続に貢献する知の創出」を目指す。第8回 RAC は理研経営陣に対して、そのためのガバナンスと新たな戦略、研究体制、運営方策を提言する。
3. 第8回 RAC は理研センター横断型研究活動及び国内外の大学・産業界等外部機関との連携活動について評価する。さらに、理研が総合力を最大限に発揮するために取り組むべき方策について、経営陣に提言する。

野依理事長から AC への付託事項は下記の通りである。

- ・CMISは科学的に大きな意義のある業績及び社会的に波及効果の大きな業績を挙げているか？
- ・CMISの運営にかかわるPlan-Do-Check-Action (PDCA) サイクルは機能しているか？とくにCMISのあるべき姿にむけて、研究室の改廃メカニズムは実効的に機能しているか？
- ・国際水準の研究センターとして、人事のあり方 (採用、処遇) は適切かどうか？野依理事長は研究者の質の保証、多様性の担保について懸念している。
- ・理研内外におけるCMISの連携活動の評価及び国際化を含めた連携推進に関することを評価する。

5月11日～13日にわたる会議は、渡辺センター長からの概況説明により開始された。また、前回のCMIS ACにおける提言に対する回答及びCMISのこれまでとった措置についても渡辺センター長が説明し、いくつかの対応に対し議論がなされた。

渡辺センター長による概況説明後、各ラボヘッドによるプレゼンテーションが行われた。ACは、ラボヘッドによる発表を含め、事前配布したホワイトペーパーや昨年度までに発行された全論文集等の資料すべてに満足した。

また、ACは、小人数でのグループセッションで若手研究者のプレゼンテーションを聴き、また、彼らと今後の展望についても議論することが出来、満足した。こういった情報のおかげで、ACは、前回のCMIS ACから2年半の間のCMISの業績についてコメントするのに十分な情報を得ることができた。

CMIS AC委員の内部審議の要約

我々（AC）は、SWOT分析の手法に基づき評価し、今後のセンターの活動指針について提案することを決定した。

強み (Strengths)

CMISは、優れた機能をもつ機器装置類を整備し、国際的にも高い評価を得た経験豊かなラボヘッドや熟練したスタッフを備えている。

無麻酔の動物モデルを利用できることは、分子イメージング研究のための大きな財産であり、CMISは、国際的に卓越した設備や組織をつくり上げた。麻酔と無麻酔の霊長類・齧歯類動物を利用することで、長時間動物をキープすることができ、結果的に同じ個体により、例えば、短いインターバルであっても反復的な検査を伴う長期的な研究を推進することを可能としている。この点は、CMISの今後の研究プログラムにおいて、特に脳生理学に関しての行動を包含する研究は興味深い分野であるが、CMISの強みと存在感をさらに強化することにつながるであろう。

さらに、遺伝学、プロテオミクス、その他のオミクスなどの情報が今後融合されることによって、上記に挙げた強みがより価値あるものとして見なされるであろう。

CMISの中核的な分野である合成化学や放射標識に関しては、現在、確立途上である。短期間での大量の放射性トレーサーの確立は、目覚ましい業績である。新たな標識技術やテクニックの興味深い開発がいくつか存在するが、今後大切なものとなる可能性が高い。

CMISは、外部との素晴らしい連携、薬物標識のためのすぐれた化学、さらに、前臨床動物のイメージングへのアクセスに基づいた薬物動態研究の強力な基盤を確立している。さらには、病院の外部協力者に対して化学合成技術を移転させることで、ヒトを対

象とした研究へ展開している点も強みである。GMPの必須条件に適合するための準備も順調に進んでいる。

マイクロドージングの概念は、早期・探索的臨床試験を促進している。この点（マイクロドージング）において、CMISは、薬剤開発分野の一部として生体内分布研究を推進しているとともに学術的薬剤発見を支援する製薬会社にとって、魅力的なパートナーとなるべきである。

CMISが理研に所属していることは重要な強みとなっている。なぜならば、分子イメージング研究が、合成化学、核化学、生物化学、応用物理学、分子生物学、細胞生理学、薬学、臨床医学、機械工学、電子工学、そしてコンピューター工学といった様々な研究分野を融合させた学際的な分野であるからである。

理研内において、発生・再生科学総合研究センター、脳科学総合研究センター、SPRING-8、バイオリソースセンター、生命分子システム基盤研究領域、免疫・アレルギー科学総合研究センターのような、先端的な研究機関との連携も進行中であり、重要な強みである。

理研は、臨床医学以外の分野のほとんどを網羅している。しかし、CMISは神戸医療クラスター（神戸市医療産業都市構想）に位置し、臨床医学との密接な相互連携が可能となっている。トランスレーショナルリサーチに関する先端医療振興財団（IBRI）との連携が一つの例である。神戸の医療クラスターとのつながりにより、CMISは理研の他のセンターの中でもユニークな存在となっている。

CMISは、日本の分子イメージングコミュニティの中で、重要な役割を担っており、多数の客員研究員の受け入れに実証されるように、日本の他のセンターと良好で密接な連携体制を確立している。

科学的レベルの高さ

上記に挙げた強み、また熱心な研究者たちの揃う研究所であるという事実に基づき、ACは、CMISが国際的なレベルにおいて、高水準の科学的な業績を達成することを期待している。細胞特異的分子イメージングにおいて世界的にハイレベルなハブとしての基盤を確立するための有望なプロジェクトも存在している。

CMISは、PET科学アカデミーやまたオープンハウスなどによる外部コミュニティへのアウトリーチ活動を行いながら、分子イメージング分野へ将来の科学者たちをひきつけるべく責任を負うように思われる。

弱み (Weaknesses)

ACは、ヒトでの第0～1相の臨床試験へより強力に結び付くことなくトランスレーショナル・リサーチを完了することは、ヒトレベルでの状況の改善に向けた知の創出の主要な要素の欠如につながってしまうと考える。我々は、CMIS内に直に臨床施設が設置されることを願っているが、しかし、このような企てにおいて、組織的にもまた科学的にも難題を（CMISに）課することも理解している。

CMISは、薬剤開発の特に投薬やスケジューリングを最適化するためのPDマーカーとしてのイメージングの経験がまだ浅い。さらに、患者選定のための仕組みもいまだ初期段階で、それゆえ現時点でCMISの薬剤開発における役割はわずかなものである。現場で行われた薬物動態の優れた研究事例は、ある意味では、弱点をも包含している。なぜならば、このような研究は、製薬会社によってのみ限定的に依頼されることがほとんどであるからである。

計画されたミッションを実現するための研究資源が不足している（あるいは、限られた資源でCMISの知名度を上げることに焦点を絞る必要がある。）

CMISは科学的に高水準の研究所であるが、その割には、国際的な連携や国際機関からの助成金が少ないのも現実である。

新たな化合物や既存の薬剤の標識や、生体内動態研究に焦点をあててきたため、CMISは*in vivo*分布における複雑な生物学的プロセスの探究や徹底した検証を怠ることがある。

*In vivo*における標識化合物の分布や反応速度に影響を及ぼす生物学的なプロセスの理解や特徴分析により力を入れることが必要である。有望な標識化合物をヒトに投与する際、特に注意深い検証がより一層重要である。また、メカニズム解明に向かう前臨床研究へフィードバックすること（back-translation）も必要である。

機会 (Opportunities)

PK/PD評価に関連する薬剤開発の分野において新しい知識を得るため、化学、放射化学、動物モデルのCMISの強みを十分に利用すべき。

すでに前臨床動物研究に組み入れられているPK/PDモデルを取り入れるならば、ヒトにおける第0～1相の臨床研究のモデリングに向けて模範的なトランスレーショナルの方向性が確立されるだろう。計算生物学との連携もすばらしい機会である。

CMISが薬剤開発の分野で貢献できることの一つとして、特異性と生体有効性の評価を可能とし、PETが強みをもつ薬剤開発の初期段階において、開発決定プロセスをさらに短縮することが挙げられる。製薬会社への正しい導きとさらなる連携によって、CMISは薬剤開発プロセスにおいてインパクトを与えることが期待される。

上記の点は、CMIS内で構築されてきた標識化学、動物モデルやPETイメージングシステムを組み合わせることで達成できる。これらの研究資源のすべてのポテンシャルは、ヒト研究に向けた今後のインフラ開発によって実現されるであろう。

製薬会社との共同研究を通して得られる知識や様々な分子動態情報や、臨床ネットワークの確立は、CMISにとって有益である。

国内外の研究機関との連携体制も構築されており、それは今後も重要なものとなる。

理研/CMISは、正式には教育上の責任を持たないが、安全性やリスク・ベネフィット分析に関わる審査機関や学会機関と、今後のミッションの話し合いを進めていく必要がある。また、分子イメージングを進める上での障害やメリットについて、新世代の医療サービス研究者への教育にも力を入れていくべきであろう。このようなことは、今後の分子イメージング分野にとっても重要であり、社会へもプラスの効果をもたらすであろう。このミッションは、国際的な責任という観点からも遂行したほうがよい。

CMISはヒト生理学の分野に精通し、臨床的必要性についての重要な課題を指摘したり、認識の違いについて理解できる人材を採用すべき。この点は重要であり、新たな分子の最初のヒトでの実証研究のニーズと密接に結びついている。

標識化学とPETイメージングシステムを組み合わせることは、特に様々な実験デザインに適用する際、生理学と病態生理学を研究するための強力な科学的ツールになる。この分野は、CMISと周りの協力者たちが新たな知見獲得に重要な貢献のできる分野である。社会的に大きな影響をもたらすことのできる優れた研究対象に取り組むことも重要である。その例として、慢性疲労症候群があるが、渡辺センター長たちによる継続的な研究が行われており、この事例は、分子イメージングの領域に適合する多くの難解な要素を含んでいるため、注目を集める分野である。

多大な影響力を与える論文発表によって知名度と認知度を得るためにCMISの強みを利用すべき。

新しく設立された生命システム研究センター（QBiC）との連携の可能性も、有益なものとなる。

臨床研究を推進するためのネットワークの確立は、今後非常に強力な連携に発展する可能性があり、この必要性も十分に認識されるべきである。

脅威 (Threats)

製薬会社との連携においては、CMIS側に製薬企業独自の階層体制やコンプライアンスを知り理解することが求められるが、この点は、研究指向の機関が見過ごしがちなことであり、またひとつの研究体制の中に適切に統合することも難しいかもしれない。

製薬企業に対するCMIS特有の得意分野や貢献すべき、また貢献できる分野が明確化できていない。

製薬企業に対して、研究資源・人材不足により、CMISはサービス機関とならざるをえない立場に追い込まれる恐れがある。

CMISの学際的機能のゆえに、研究の方向性をCMIS内外の研究者に対して十分伝える機会が得られていない（例えば、学会が様々であること）。

定例的な自己評価を継続的に行っていない。

センターの存続・発展ため次世代のリーダーたちを育成していくことが必須である。

CMIS ACは、渡辺センター長に以下の点に対して返答した。

- ・理研の次期中期計画（2013年4月から2018年3月までの第3期5年計画）において、CMISの今後の研究方針及び研究を推進する上でのチーム編成など運営体制についての提言。
- ・ラボヘッドの評価（創薬化学基盤ユニットリーダー及び創薬・医療技術イメージング基盤ユニットリーダーは除く。）

ACは、CMISロードマップ、新たな組織計画、特に、疲労や痛みに焦点を当てた健康科学を重視した戦略に同意する。将来計画に沿ったロードマップの再編成によって、研究戦略が明確なものになる。

新たな放射性トレーサーのfirst-in-human評価のための分子イメージング連携研究センターの開発と建設における資金調達プランが提案されている。ACは、この構想を強く支持する。というのも、直接ヒトにおいてターゲット分子を定量化するための動態モデリング戦略の開発をも含んだ、有望な新たなトレーサーの評価をヒトで行うことがで

きるからである。この構想は、新たな知見を生み出し、社会の広域に渡って影響を及ぼす。

ヒトでのイメージングプログラムの開発を促進するために、ACは、CMISの各グループ間を超えて研究できる臨床医科学者の採用を推奨する。そうすることで、本プログラムを強化し、また様々なプロジェクトを融合することにつながるからである。この件と共に、ACは、First-in-man研究を取り扱う *Human Studies* という名称のカテゴリー（放射性トレーサーの定量化、被曝量計測法、放射線防護、プロトコル開発、倫理委員会承認、被験者のケアと安全性、ドキュメンテーション、医事記録など）を渡辺センター長が今後のビジョンとして追加することを推奨する。

AC委員は、ディスカッションのため、少人数形式で若手研究者と交流したことを喜ばしく思っている。これらの交流会は、非常に刺激的であった。これは、CMISが刺激のある科学的な環境を作り上げたことを物語っている。AC委員は、この点においては非常に心強いことだと思っているが、英語を理解し話す面において進歩しているとはいえ、今後改善の余地があるとコメントする。ACは、CMISが手配できるものならば、CMIS内で専門的に英語のトレーニング講座のようなものを設け、英語に慣れる環境を作っていくことを望んでいる。

言語に関するコメントとして、AC委員長は、理研協力者によって開催された武田科学振興財団生命科学シンポジウムに初めて出席したが、シンポジウムは全て英語にて行われたことも認識している。

前回のACで議論された他の議題は、CMISのジェンダーについてであった。示された結果をみると、特に変化はない。しかし、土居博士は、化学の研究室においては、男女比は、ほぼ同等（50:50）であると言及している。

GREI

新しいイメージング機器の業績（Gamma-ray Emission Imaging装置）は、科学的なレベルにおいて非常に卓越している。複数分子同時イメージング技術の開発は、この分野において解決されるべき重要な課題であるが、複数分子イメージング研究チームのCMISに対する貢献度は、いまのところ限定的なものである。例えば、研究の方向性に関して言えば、GREIカメラとトレーサーの開発を融合することがラボ（ヘッド）にとってどのようなメリットを生じるのかが明確にされていない。別組織での活動の方が良いかもしれない。CMIS全体の予算に対してのGREIのシステム開発の費用は、また別の懸念でもある。複数トレーサーイメージングの科学的・臨床的なメリットや、複数ト

レーザー技術が効果的に適用される生物学的な課題は、開発費用との関係において、明確にされるべきである。

CMIS 内での今後の開発について、優れた動物モデルの使用は、ヒトを対象に研究する際、生物学的な知見を適用できる点で重要な役割を果たすだろう。ヒト生物学や生理学において共通する特徴は、内因性化合物とその放射標識であり、*in vivo*での作用因子分布の評価は、現在に至るまで過小評価されているのが現状である。化学の能力を今後発展させていくには、基礎的な放射化学研究を実施し、必要な（適切な）技術開発のための時間を確保するため、サイクロトロン使用時間やホットラボスペースを確保する必要がある。これらの点は、CMIS が臨床コンソーシアムの推進委員会を形成するにあたりリーダーシップを発揮する際、極めて重要なことかもしれない。

推進委員会と併せて臨床コンソーシアムの存在は、トランスレーショナルな分子イメージングの様々な観点において、また、外部の資金獲得のための資源を考える上でも重要であろう。

提案／答申：

- ・ 国際的な共同プログラムファンドを獲得することで予算を増額する。
- ・ 大学や外部のパートナーとの連携をさらに促進する。

“ライブサイエンス”分野を拡大していくための神経学-免疫学-内分泌学を融合させて研究する体制において、CMISの長期的な研究目標の一つとしては、認知症や難治性がんのような病気の病態生理学のPOCを取得することが挙げられる。

CMISは、実体に近いイメージングが可能な無麻酔動物モデルを利用できる点と共に、合成化学や放射標識の領域において強力なバックグラウンドを持っている。これらの強みは、上記の目標を達成するために必須である。しかし、医学分野のバックグラウンドを持ったラボヘッドや若手研究者の人手は不可欠にもかかわらず、いまだ少ないのが現状である。

目標達成のため、AC委員はCMISに以下のことを期待する。

- (1) イメージングの専門性を持ち、病態生理学関連領域に位置し、病気に興味を持っており、かつ医学研究分野にてMD/PhDを取得しているラボヘッドの採用。
- (2) 連携大学院システムを採用している医学部からのMD/PhD課程の学生の受け入れ。