

講演録

医療イノベーション推進センター（TRI）  
退任記念講義（Zoom Webinar）

2040年問題のリアル —TRIの役割と責務—

福島 雅典

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター（TRI）センター長  
京都大学名誉教授

（2020年6月25日㈭ 14:00～ 於：公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター）

The real status of Japan's "2040 issue": The role and mission of TRI

Masanori Fukushima

Director, Translational Research Center for Medical Innovation (TRI),  
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe  
Professor Emeritus, Kyoto University

(Thursday, June 25, 2020, 14:00～ Translational Research Center for Medical Innovation,  
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe, Japan)

**Abstract**

Currently, Japan is facing unprecedented difficulties. The year 2040 is getting closer day by day. The second generation of baby boomers will reach the age of 65 years at that time; this is known as the "2040 issue". Population aging is an inevitable human challenge that has been never experienced. Our fellow Japanese citizens are now facing this crisis for the first time. Here, the author addresses this national crisis. Can we Japanese overcome this challenge or arrive at rational solutions to guide our nation toward a happy, healthy, and active new Era of Equilibrium?

Fortunately, we are living through an age of scientific and technological revolution within a changing society that is being led by this revolution. It is important to consider the question of how one should manage these difficult decades. It is our generation's responsibility to find a solution for building a new society with an aging population.

There is no question that the solution for this issue will require 0 bed-redden elderly patients and a total reduction in the care-needed population. This lecture aims to discuss possible approaches for realizing such a goal. If we integrate the medical revolutions started by our academicians and scientists—that is, regenerative medicines (particularly in neurology and orthopedics)—it is possible to achieve this goal.

Digital health innovations can also help to prolong healthy life spans. This is a learning health system that drives the PDCA cycle of health promotion and care outcome improvement. Therefore, our goal is to implement a system for building a learning health society.

The lecture includes 6 topics:

1. Great doctors treat the country;
2. The "2040 issue";
3. Designing a learning health society;
4. The reality of the medical innovations achieved by the Japan ARO (academic research organization);
5. Regenerative medicine—a medical revolution by ARO; and
6. Toward the next decade: Paving the road to total disease control.

**Key words**

2040 issue, Learning Health System, regenerative medicine reality, Leaning Health Society, healthy life span extension

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2021 ; 48 Suppl XXXVII : 7-39.

お世話になりました先生方、皆様、

六甲に時鳥鳴き渡る候、皆様にはご清祥の趣きお慶び申し上げます。  
ご無沙汰重ねる間にとうとう、TRI退職のご挨拶をする時がきました。  
功遂身退天之道、  
後進に道を託す時が来ました。

突然唐突の事と思われるやも知れませんが私事、京都大学は還暦60歳にして定年を待たずこの地に來たのでありました。以来12年経ちました。  
本来であれば古希70歳を期に退くことを考えておりました。ですから、「疾病征圧への道」と題して、半生の間に書き認めたものを纏めて出版し先生、皆様方にお配りしました。我が終活の始まりです。また、AMEDのPD、POについても70歳定年制を敷くようにAMEDができた当初からAMED理事長末松誠先生には強く申し上げてきましたし、実際、私自身、難病POは70歳で他のPO仲間の先生方とともに退いたのであります。

しかしながら、ことTRIに関しては当時の状況はそれを許すものではありませんでした。漸く神経再生が承認申請に漕ぎ着けたところであり、鼓膜再生に関しては承認申請準備に入ったところで全く手が抜けない状態でした。

軟骨再生については、化血研問題で暗礁に乗り上げており、そして角膜再生については漸く治験開始にたどり着いたところでした。血管再生については治験準備中。

年々歳々花相似たり、歳々年々境同じからず、そんな自身の心境を見つめておったわけです。

幸にして、一昨年の神経再生承認に続いて昨年には鼓膜再生が承認、市販され、角膜再生は本年3月に総括報告書を提出し、現在順調に承認申請準備中です。

2018年度に厚労省から先駆け審査指定を受けている、偽関節に対する骨再生は患者登録終了、同じく血管再生は順調に治験中です。それらを纏めて「再生医療原論」として本年早春に全国の先生方にお配りする事が出来ました。再生医学のバイオニアの先生方と共に再生医療を世界に先駆けて実医療化して医学・医療革命を起こすことができたことは我が人生無上の喜びとするところです。

2020年が明けてみると、コロナウイルスの蔓延で異常な危機が刻々迫っていました。全面テレワーク体制への移行を3月初めに指示しました。実際どのようなことになるか、私自身もlet's see what happensと見つめておりました。我がTRI職員は見事にこれを実現し、アンケートをとってみるとほぼ90%の人がもう元の勤務体制には戻れないと言う回答をしました、業務は滞りなく遂行されております。これは劇的であります。時は今、

新しい体制にふさわしい新しい組織構築と経営、これは私に続く次のジェネレーションのマインドセット、すなわち、新たなる創業に絶好のタイミングであります。今、日本は大変な難局に突入しつつあります。他でもない、2040年問題です。この未曾有の深刻な国難に、科学・技術革命、すなわち、再生医療とデジタルヘルスイノベーションによって果敢に挑む。次の世代で断固この問題を解決する。目指すは要介護率の激減です。これは可能です。いかにしてそれを実現するか？ラーニングヘルスシステムの社会実装、ラーニングヘルスソサエティの実現。それがソリューションです。すでに提言として出版しております。今や実行あるのみです。

そこで、TRIは私に続く次の世代によって新たな門出をします。わが国のデジタルヘルスイノベーションを牽引すべく、TRIよりヘルスデータサイエンスセンターを立ち上げ、トランスレーショナルリサーチ推進機能は引き続きメディカルイノベーションセンターとしてアカデミア発シーズの開発支援に特化して事業を進めます。前者は河野健一博士に、後者は川本篤彦博士に担当していただきます。新しい人類の時代を拓き、新しい社会の構築に向けて力を合わせて邁進する。次のジェネレーションの者たちはそれを見事にやってのけるであろうと確信しております。私自身は一步下がって、彼等の活躍を見守りつつ、必要な手助けをしていく所存です。

これまで先生、皆様方には大変お世話になりました。数々のご厚情ご協力に心より感謝しております。今後ともに変わらぬご支援ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

令和2年6月吉日<sup>\*1</sup>

過ぎし日の思ひや何処 光陰の還ることなき 行く末思ふ



福島 雅典

---

<sup>\*1</sup> 退任時挨拶状より転載。

## 1. 2040年問題の解決

今、日本は大変な難局に突入しつつあります。他でもありません。2040年問題です。私たちは第一次ベビーブーマーですが、私たちの次の世代である子供たちは第二次ベビーブーマーで、彼ら彼女らが65歳を超える段階になったときに表面化するのが“2040年問題”です。これは人類全体の問題であり、日本は課題先進国ですから、この未曾有の深刻な国難に対する課題解決先進国になれるかどうかということが問われています。一方で今、我々人類は、科学・技術革命、そしてそれが導く社会・経済革命の真っただ中、文明の分岐点にあるわけですが、その革命をどのようにこの問題に適用して乗り切るかということが重要になるのです。

次の世代で、断固、この困難な人類の遭遇する未曾有の課題に挑み、解決する。目指す目標ははっきりしています。要介護率の激減です。これは可能です。いかにしてそれを実現するか？再生医療とデジタルヘルスイノベーション、これによって果敢に挑むことができます。そしてラーニングヘルスソサエティの実現、つまり、ラーニングヘルスシステムの社会実装、これがソリューションということになります。既に提言としてまとめ、内閣にも提案し、論文として出版しました（臨床評価. 2019; 47 Supple XXXVI）。今や実行あるのみです。

今日の講義はそのための一つのマインドセットでもあり、キックオフでもあるのです。ラーニングヘルスソサエティを実現しましょう！という呼びかけのつもりでお話しします。

## 2. 華岡青洲の功績

2000年4月、私が京都大学に着任して、まず、本庶佑先生や中西重忠先生、田中紘一先生から、トランスレーショナルリサーチ（Translational Research : TR）に取り組むようにと言われました。そしてすぐ思い起こしたのが、華岡青洲先生です。ご承知のように青洲先生は1804年、医学史上初めて全身麻酔下に乳がんの腫瘍摘出術（くりぬき術：Lumpectomy）を行いました。ウィリアム・モートン（William Morton, 1819-1868）によってエーテル麻酔が開発されたのが、青洲先生の乳がん手術の後50年たってようやくのことですから、非常に先進的な手術であったといえます。青洲先生がその手術の際に全身麻酔として使った薬が麻沸散（まふつさん）です。

古く200年代、魏（ぎ）蜀（しょく）呉（ご）の三国志の時代に、魏の国の曹操の侍医・典医を務めた華佗（かだ）という人がいました。彼は反骨の精神が旺盛だったものだから官僚から嫌われて、出世もできず、ある時、妻が病気だからと言って出仕しなかったことで調査されて、曹操に殺されてしまいました。家族は災いを恐れて本を全部焼き捨ててしまいました。彼は、“神医”と呼ばれるほどの卓越した技能（art）を持つ医師であり、この華佗が開発したのが麻沸散なのです。

その“伝説”を京都で聞いて、青洲先生はそれを再現したいと考えました。青洲先生は、現在の和歌山県紀の川市の出身で、春林軒という住居兼病院・医学校を経営し、2,000人に達する外科医を育てました。私が京都大学に多分世界で初めてトランスレーショナルリサーチセンターを作ったときに、学生たちを復元された春林軒、つまり青洲先生の住居兼病院・医学校であった場所に連れて行きました。青洲先生は、そこを卒業する学生たちに、次の言葉を遺しています。

竹屋蕭然鳥雀喧（ちくおくしょうぜんとしてうじゃくかまびすし）

風光自適臥寒村（ふうこうおのづから かんそんにがすにてきす）



医療イノベーション推進センター (TRI) における退任講義

唯思起死回生術 (ただおもうきしかいせいのじゅつ)

何望輕裘肥馬門 (なんぞのぞまん けいきゅうひばのもん)

少し難しいですね。“起死回生術”というのはいいと思うのですが，“輕裘肥馬門”というのは辞書を引かないと分からぬかもしれません。軽裘は、軽い絹の上等な衣服、肥馬は、今で言えば高級外車のような、肥えた立派な馬。つまり青洲先生は、常に起死回生の術、どうやって患者さんを治そうかということだけを考え続けて、贅沢な生活は一切望まない、金も要らない、名譽も要らないという生活を送り、その中で2,000人の学生を育てたのです。

青洲先生は、日本のトランスレーショナルリサーチの祖と言えると思います。青洲先生が動物での実験を何年も繰り返す間に、居所の周辺は、野良犬、野良猫、ウサギなどの動物がいなくなってしまったと伝えられています。青洲先生は患者さんを可能な限り治しました。華佗も可能な限り治しました。華佗は麻沸散によって全身麻酔の下に開腹術を行い、開頭術までしたと言っています。嘘か真か、曹操が頭痛持ちであることに対して、開頭して手術しなければいけないと言って、曹操から怒りをかったという言い伝えが残っているくらいです。

その曹操の時代から200年ぐらい後に、陳延之先生は、『小品方 (しょうほんぽう)』という医書を著しました。「上医は国を医 (いや) し、中医は民を医し、下医は病を医す」と、さらにそれから200年後、孫思模先生が『千金方 (せんきんぽう)』を記します。こちらは非常に有名な中国の古典的な医書ですが、今読んでも非常にためになると私は思います。「上医は未病を医し、中医は病まんとする病を医し、下医は已病 (いびょう) を医す」と言っています。私がなぜそんなことを言うのか? 国を、民を医すとはどういうことか、よくよく考えて頂くために申し上げたのです。

### 3. TRIのミッション

TRI (Translational Research Center for Medical Innovation : 医療イノベーション推進センター) は、最先端の医療情報を日本の皆さんに伝えるということもミッションの一つとして活動しています。COVID-19がまさに、まん延しつつあった2020年2月に、このCOVID-19に関する情報を周知するための特設ページ (<https://www.tri-kobe.org/pickup/detail/id=361>) の開設を思い立ち、中国や台湾の診療ガイドラインを翻訳し、加えて二つの論文<sup>\*2,3</sup>を発信しました。台湾では、私の友人でもある陳建仁 (Chen Chien-Jen) 先生 (第14代副総統) がCOVID-19を見事に封じ込めたということが報道されていますが、まだ日本は中国や台湾の診療ガイドラインに追いつくものを持っていません。何が本質的に重要なのかを分かっていないのではないか。私はそういう意味で非常に心配です。ただそんな心配をしているだけでは仕方ないので、だったらTRIとしてできることはないか、それを考え、中国から依頼されたワクチンの開発を日本でもやろうということになり、準備を始めました。

いずれにしても、2040年問題を前に、医者だからベッドサイドの患者を診ればよい、科学者・研究者だから薬を開発すればよい、というような言い訳では済ません。

まず2040年問題のリアリティとはどのようなものか。それから医療イノベーションによってこれを克服するにはどうしたらよいか。TRIはそこでどのようなポジションにあるべきか。これらを今からお話しします。

### 4. 課題の認識と解決に向けて

2040年の時点での想定される人口ピラミッドは、もはやピラミッド型とは言えなくて、壺型という感じです (Fig. 1)。さらに年が進むと、いわゆる棺おけ型になっていきます。2040年時点で、先ほど申し上げました第二次ベビーブーマーが高齢者仲間に入り、65歳以上の高齢者がトータル4,000万人に達するわけです。4,000万人の高齢者ですよ。

それに引き換え、生産年代、20歳から64歳までは5,000万人 (Fig. 2)。これでは、社会が維持できない、と言って厚生労働省 (以下、厚労省) が焦るのも無理はありません。

その現実がどのようなものかというと、75歳全体の介護の認定率が30%、85歳以上になると60%を超えるという超高齢・介護社会です。私自身が今回もう職を退くべきだと思った理由の一つがここにあります。72歳というのはギリギリ健康寿命にいます。しかしながら健康寿命期間の後は“不”健康寿命期間になり、わが国の平均寿命を82歳とすると、今後10年間は不健康寿命期間を生きることになるかもしれません。

その健康寿命と平均寿命の差を狭めるということが、これから課題ということになります。介護が必要になるとお金が掛かる、経済を圧迫する、国の財政を破綻させかねない、早急に、果敢に取り組まなければならない重大な課題です。

要介護の原因として、認知症、脳血管障害、関節障害、骨折、転倒などが上位にあり、これだけで原因

<sup>\*2</sup> 福島雅典. 特別寄稿：新型コロナウイルス関連肺炎に罹らないために～一人一人が気を付けるべきこと、新しい社会の建設に向けて～. 臨床評価. 2020; 48(1): 145-50.  
[http://cont.o.oo7.jp/48\\_1/p145-50.pdf](http://cont.o.oo7.jp/48_1/p145-50.pdf)

<sup>\*3</sup> 福島雅典、川本篤彦、周 玲. 特別寄稿：新型コロナウイルス関連肺炎重症化への対処について. 臨床評価. 2020; 48(1): 151-6.  
[http://cont.o.oo7.jp/48\\_1/p151-6.pdf](http://cont.o.oo7.jp/48_1/p151-6.pdf)

の約70%を占めているという現状認識せねばなりません (Fig. 3)。でもこれらは防止も克服もできます。例えば骨折を例に挙げてみても、後述のとおり神戸大学の黒田良祐先生の偽関節に対する再生医療でうまくいくし、治癒を早めることも期待できます。さらにこの介護認定率には、典型的に運動の行動割合との負の相関が見られます。これはデータからはっきりしています。

現状認識すべき問題は要介護についてだけではありません (Table 1)。日本は様々な問題を抱え、社会

Fig. 1 2040年(20年後)のわが国の人口比率予測

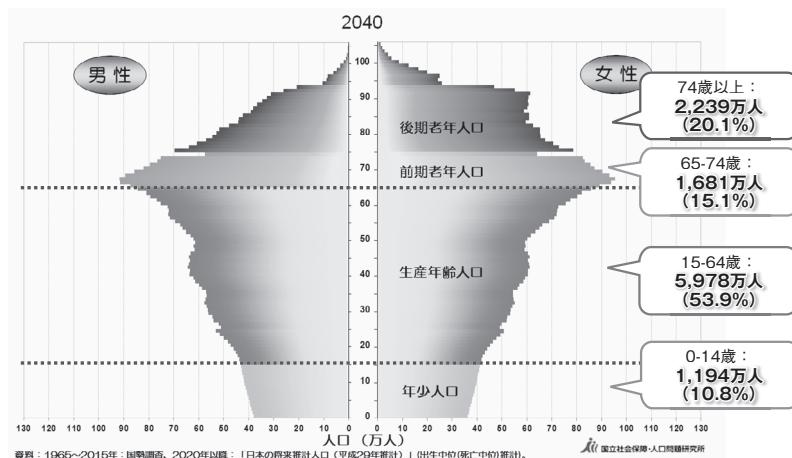


Fig. 2 2040年問題

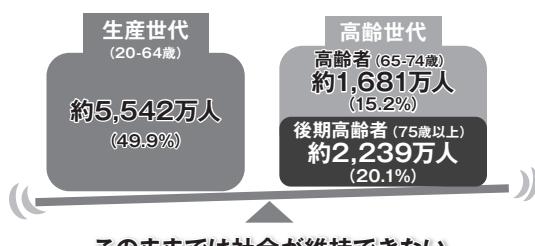


Fig. 3 Facts—現状認識-1 要介護の原因

### 1. 要介護の原因

- ・認知症 18.7%
  - ・脳血管障害 15.1%
  - ・関節障害、骨折、転倒 10.2+12.5%
- 全体の66.5%

### 2. 要介護認定率と負の相関

- ・スポーツ行動割合 75歳以上 -0.841  
64歳以上 -0.835

Table 1 Facts—現状認識-2 日本の多重苦

- 1. 日本国の財政は既に破綻している**
  - ・公債残高は900兆円 (GDPの約2倍)
  - ・一般会計歳出の57%が国債費と社会保障費
  - ・国債の46.3%を日銀が購入
- 2. 人口の高齢化は止まらない**

10年後の2030年には

  - ・75歳以上 2,280万人 (要介護率 32.2%)
  - ・85歳以上 831万人 (要介護率 60.1%)
- 3. 少子化、人口減少が進む**

20年後の2040年には全人口は1億1,091万人に減少
- 4. 社会インフラが老朽化する**

2019年からの30年間の維持管理・更新費の合計は、176.5～194.6兆円程度

は既に多重苦の状態にあります。もう国の財政は破綻しています。公債の残高900兆円、既にGDPの2倍になっているのです。そして人口の高齢化が止まらないのは前述のとおりです。少子化、人口減少はどんどん進みます。2020年2月の時点で約1億2,600万人の人口は、2040年には約1億1,000万人に減少する予測が出ています。生産人口は減っているから、外国からの労働者や女性の雇用を促進しなければならない。それに高齢者も元気に活躍できるようにしないといけない。働き方改革という話になるのです。そして、社会インフラがどんどん老朽化して、これが今後表出すれば、どのように経済に影響があるか想像に難くありません。

ですから、これらの問題解決に向けて、即効性のある社会的な仕組みに今から変えていかなければなりません。医療や経済、社会生活の大きな負担となる要介護率を激減させないといけないのです。これには、全ての研究を統合した戦略マネジメントが必要です。

## 5. 新たな社会システム創出の条件

そこで7つの条件を設定しました。「具体性」。第一に明快なコンセプト。キーワードは“ラーニングヘルスシステム”です。先ほど申し上げましたラーニングヘルスソサエティを作る。これです。政策間に矛盾があつてはいけませんし（「整合性」）、すぐ着手可能でなければいけません（「即効性」）。誰が何をどうするかということも明確でなければいけません（「実効性」）。アウトカムが数値として算出されて、次の世代にフィードバックし、次の世代で必ず健康寿命が延びる、そして活力が上がる、そういうことにならぬといけません（「有効性」）。前年や他の取り組みの結果を反映できないといけません（「発展性」）。それから、今申し上げたようにお金はないのだから、巨大な投資をする必要はないし、してはなりません（「経済性」）。私は巨大な投資をしては駄目だと思います。知恵が出ません。立派な盆栽も水ばかりやれば腐ってしまうのです。同じことで研究者も研究資金を与えるだけでは腐ってしまいます。

## 6. 先進自治体の取り組み

要介護激減に向けた先進自治体の取り組みをこのように見ることができます（Table 2）。2016年度の健康寿命県のランキングです。男性は山梨県がトップで73.21歳。全国平均は72歳で1歳の差があります。女性においても、トップの愛知県と全国平均では1.5歳の差があります。さらに最下位とは2歳丸々差がありました。

地図で分布を見てみると、分布に特別な特徴があるわけではありません（Fig. 4）。この結果を洞察するのは難しいです。ビッグデータで分析すると何か分かってくるかもしれません。

先ほどの健康寿命ランキングで男女ともにトップ10に入った、山梨県、愛知県、岐阜県、富山県、茨城県。この頃は滋賀県も頑張っていると聞きますが、このような自治体がどのような取り組みをしているかと言うと、やはりきちんとしたプランを持ってやっているのです（Table 3）。長期的なプランを策定し、特に県民が参加しやすい、生活に取り入れやすいイベントや企画を打ち出している。おそらく神戸市もやっていますが、こういう所がお互いに連絡会を作つて情報を交換したり、カタログ化するなどして良いものを即座に取り入れたりと、即効的なことをすぐに実行に移すとよいと思います。「うちはこういうやり方でやります」などと言って我流や思い込みでやっていて結果が出なければ、駄目なのです。

このように多くの自治体が取り組んで成果を挙げています。だから先達世代のアウトカム、つまり介護認定のデータなどを次の世代にフィードバックする仕組みを作る、これが直近のマイルストンなのです。

Table 2 要介護激減に向けた先進自治体の取り組み、行政的介入-1

都道府県別・男女別健康寿命の比較 (2016年度)

男性			女性		
順位	都道府県	健康寿命(歳)	順位	都道府県	健康寿命(歳)
1	山梨	<b>73.21</b>	1	愛知	<b>76.32</b>
2	埼玉	73.1	2	三重	76.3
3	愛知	<b>73.06</b>	3	山梨	<b>76.22</b>
4	岐阜	<b>72.89</b>	4	富山	<b>75.77</b>
5	石川	72.67	5	島根	75.74
6	静岡	72.63	6	栃木	75.73
7	山形	72.61	7	岐阜	<b>75.65</b>
8	富山	<b>72.58</b>	8	茨城	<b>75.52</b>
9	茨城	<b>72.5</b>	9	鹿児島	75.51
10	福井	72.45	10	沖縄	75.46
	全国平均	<b>72.14</b>		全国平均	<b>74.79</b>

(厚生労働省「第11回健康日本21(第二次)推進専門委員会資料」より)

Fig. 4 男女別都道府県別健康寿命分布 (2016年度)

(厚生労働省 第11回健康日本21(第二次)推進専門委員会資料1-2より)  
(2016年度は熊本地震により熊本県は調査対象外)

高品質のデータの収集と科学的解析・評価、介入プランの策定・実施。それにはデータ活用地域拠点が必要です。私はこれを特定機能病院の責務にしたらよいと思います。法律をそのように改正したらよいのです。そこで幹細胞療法やBMI治療、ロボットスーツHAL®等のニューロリハビリテーションを実施し、要介護の進行防止等に有効であるかを検証するのです。

## 7. ラーニングヘルスソサエティ

フィードバックの概念を表すと、ラーニングヘルスソサエティ (Learning Health Society) のあり方が見

Table 3 要介護激減に向けた先進自治体の取り組み、行政的介入-2

男女ともに健康寿命TOP10に入った5自治体の取り組み

自治体	担当課	健康増進計画	主な取り組み
山梨県	福地保健部 健康増進課 健康企画担当	健やか山梨21（第2次） (山梨県健康増進計画) ( <a href="https://www.pref.yamanashi.jp/kenko-zsn/72343926645.html">https://www.pref.yamanashi.jp/kenko-zsn/72343926645.html</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>2013年度から2022年度の10年計画</li> <li>80の数値目標を設定し、生活習慣病の発症・重症化予防を中心に、市町村や関係団体と協働で健康づくり施策を推進（やまなししほルトメニュー等）</li> </ul>
愛知県	保健医療局 健康医務部 健康対策課	健康日本21あいち新計画 ( <a href="https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenkotaisaku/0000059629.html">https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenkotaisaku/0000059629.html</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>2013年度から2022年度の10年計画</li> <li>健康寿命の延伸・健康格差の縮小を基本目標に、「あいち健康チャレンジ」、「あいち健康マイレージ事業」などの取り組みを実施</li> </ul>
岐阜県	健康福祉部 保健医療課	第3次ヘルスプランぎふ21 (岐阜県健康増進計画) ( <a href="https://www.pref.gifu.lg.jp/kodomo/kenko/seikatsu-shukan/11223/3-herusupuran.html">https://www.pref.gifu.lg.jp/kodomo/kenko/seikatsu-shukan/11223/3-herusupuran.html</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>2018年度から2023年度の6年計画</li> <li>健康寿命の延伸を目的として、生活習慣病の発症予防と重症化予防を重点において食生活（「野菜ファーストプロジェクト」）や運動改善などを提案</li> </ul>
富山県	厚生部 健康課	富山県健康増進計画（第2次） ( <a href="http://www.pref.toyama.jp/cms_cat/104020/kj00013023.html">http://www.pref.toyama.jp/cms_cat/104020/kj00013023.html</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>2013年度から2022年度の10年計画</li> <li>ライフステージに応じて健やかで心豊かに生活できる活力ある社会の実現を目指し、「とやま健康ラボ」を中心に健康情報発信やイベント開催を企画</li> </ul>
茨城県	保健福祉部 健康・地域 ケア推進課 健康増進	第3次健康いばらき21プラン ( <a href="https://www.pref.ibaraki.jp/hoken/fukushi/yobo/zukuri/kennkouibaraki_21pulan.html">https://www.pref.ibaraki.jp/hoken/fukushi/yobo/zukuri/kennkouibaraki_21pulan.html</a> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>2018年度から2023年度の6年計画</li> <li>県民の健康保持・増進のため、県公式健康アプリ「元気アップ！りいばらき」を活用したいばらきヘルスケアポイント事業等健康づくり事業を拡充</li> </ul>

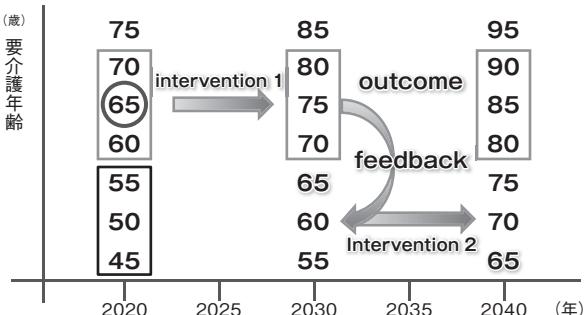
えています（Fig. 5）。現在60～70歳の世代を階層化、コホート化して、インターベンションする。次の10年後にどうなっているかを見て、そしてそのアウトカムをフィードバックする。これは10年という単位だけれども、3年ずつ、5年ずつなど短いスパンでも実施できるわけです。この仕組みを効率的に実施する必要があります。それがラーニングヘルスシステムの構築につながるでしょう。実際、神戸大学の永井洋士先生とTRIの小島伸介先生が中心になって、神戸市で18万人のデータを解析して、簡単にそれができることを示しました<sup>\*4</sup>。

神戸市では、65歳に達した住民に「介護予防のためのチェックリスト」（平成27年度の介護保険改正以降、平成29年4月からは「神戸市基本チェックリスト」として介護予防・日常生活支援総合事業で利用）が配布されてきましたが、このアンケート調査によって、ベースラインデータを取ることができます。要介護認定をアウトカムとして突合すれば、様々な解析が可能で、簡単にリスク評価ができます。この調査は神戸市の介護認定の取り組みを利用したもので、費用はほとんどかかりていません。費用を抑え、

Fig. 5 健康寿命延伸・要介護者数激減のために

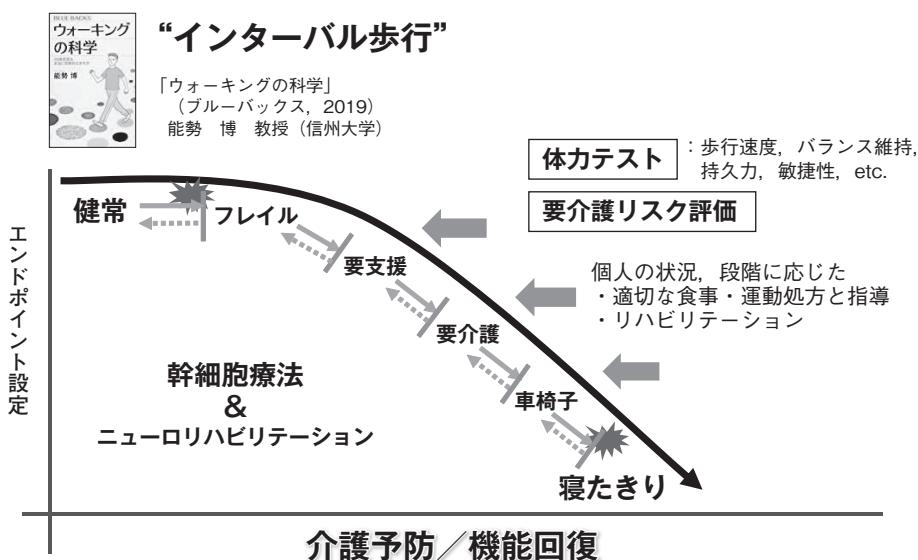
先達世代のアウトカムデータを次世代にフィードバック

## → Learning Health Society



\*4 Kojima S, Murotani K, Zhou B, Kothari KU, Fukushima M, Nagai Y. Assessing long-term care risk in older individuals with possible cognitive decline: A large population-based study using the Kihon Checklist. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Jul ; 19(7) : 598-603.

Fig. 6 要介護激減の向けた全方位・統合戦略的アプローチ



知恵を出して成果を出せた好例です。

もう少し具体的に考えていくと、要介護激減には、全方位・統合戦略的なアプローチが必要になります。要介護に至るまでは、健常な状態からフレイルになり、要支援になり、要介護、車椅子、寝たきりと、お決まりのコースをたどります (Fig. 6)。フレイルから要支援になるまで10年ぐらい、要支援から要介護になって亡くなるまで大体10年から15年です。がんでない限り、大体そのタームで同じようなパターンで進みます。

ですから、やはり健常な状態の時にきちんと体力テスト等をして、そしてリスクを評価して気を付けるようにしないといけません。フレイルになってしまってから健康状態に戻すのは本当に大変です。その中で幹細胞療法やニューロリハビリテーションという新しいイノベーションがどのように位置付けられるか、これを考えてみましょう。

## 8. フレイルになる前に

私が京都大学にいた頃に、長野でもトランスレーショナルリサーチの拠点を作りたいということで、信州大学の病院長や学部長が訪ねてきました。そのご縁で2回程講演を行ったのですが、そのとき、能勢博先生とおっしゃる方がウォーキングの研究をしていると話してくれました。「先生、スポーツ医学ですか」と尋ねると、「いや、そんなようなものだけれども、どういうウォーキングがいいのかを研究している」とお答えになり、私は雷に打たれたような思いがしました。その能勢先生がようやくその全研究をまとめて本にしたのです (能勢博. ウォーキングの科学 (ブルーバックス). 東京: 講談社; 2019)。これは1時間程で気軽に読める本です。1日に1万歩歩いても駄目ですと先生は言っている。それよりも、インターバル歩行というのをやってごらんなさいと言います。インターバル歩行とは、大股でかかとを着けるように歩くと同時に、手を振り子のように後ろ側に振る。3分ずつ、すこしきついと思う速歩きとゆっくり歩きを1セットとして、5回繰り返すと30分、それを週4回以上実施すれば効果があるというわけです。5

カ月間で体力が最大20%向上するというデータも示されています。このウォーキングを健常の段階でやるのがポイントになります。我流や思い込みでやるよりも、能勢先生がきちんとしたデータをとって効果を証明しているのだから、これを手本に取り組めばよいのです。

そのフレイルになる前に手を打つには、今どのような状態にあるのかチェックして、評価を得なければなりません。「J-Chs基準」とは、Linda P. Friedの提唱するクライテリアに日本独自の基本チェックリストの項目を入れたもので（Fig. 7），ほぼ同じ5つの診断基準でフレイルを定義しています。

- 1) 体重の減少。これはサルコペニアに繋がります。
- 2) 疲労感。疲労感だけではなくて、やる気がなくなる。これは注意のサインです。新しいことに取り組みなさい、と言うのは簡単ですが、やる気が無ければそれはいかない。そこで負のサイクルに突入します。
- 3) 歩行スピードの低下。これは一番重要な指標です。そして4)筋力（握力）の低下。体重減少も、歩行スピードの低下も筋力に集約することができます。それから5)身体活動量。日ごろから継続的に運動をしなければ、運動すること自体が億劫になり、段々と歩行スピードが遅くなるし、すぐに疲れるようになるわけです。ここがポイントです。ですから、フレイルの研究どうのこうのと言う前に、歩行スピードが低下している人に対してどのように指導するか。これが鍵です。

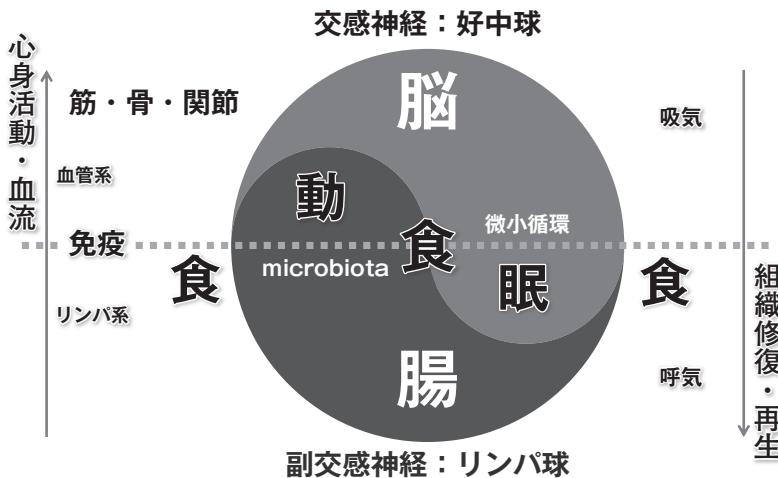
次にアウトカム評価をしないといけません（Fig. 8）。フレイルの診断をして、要介護のリスクスコアを付ける。要支援、要介護の割合など評価対象はたくさんあります。それらの評価が一つ一つのエンドポイントになって、これらを総合的に実施することで、日常生活機能の回復につなげていくのです。

But how? それほど難しい話ではありません。

心身は相互依存、共役、不可分の相関関係にあります（Fig. 9）。分子生物学的な生命像から脱却して、もっと自分自身の生活や人の全体を見る必要があります。人の全体のリズムは自律神経系に支配されていて、それらはホメオスタシスに深く関わっています。ですから、先ほど華佗の話もしましたし、華岡青洲先生の話もましたが、中国の医学、いわゆる漢方薬にも注目しています。“中薬”というのが正しいのだそうですが、中薬の極意は免疫機能の調節正調化にあります。免疫機能というのは、月の運行、天体の運行とも関係しているというのですから、この話をとてみても、ある症状がたった一つの原因で説明できるものではないということが分かるでしょう。

結局、免疫機能は、microbiotaと微小循環、脳と腸、つまり認知機能と運動機能そして栄養状態を切り

Fig. 9 心身一如 食・動・眠・心の在り方(心態)  
認知機能と運動機能 - coupling



離して議論しては駄目で、認知機能と運動機能はカップリングしていることを忘れてはいけません。国立長寿医療研究センターの島田裕之先生、鈴木隆雄先生らが開発したコグニサイズ (<https://www.ncgg.go.jp/kenshu/kenshu/27-4.html>) の効果をみても、体と心の両方でやらないといけないということが分かりました。サプリメントや薬で改善しようとしても、運動の役割を放ったらかしにしていると駄目なのです。だから例えば糖尿病の患者さんに薬だけ投与して放っておいたら駄目で、きちんと食事療法と運動療法を併用してやれば、薬などは要らないということが、だんだんとはっきりしてきています。

食・動・眠、食事・運動・睡眠、心のあり方(心態)これが全てなのです。このリズムを崩さないことが重要です。だからCOVID-19に対しても、まず3密を避ける。3密だけでは不十分ですが、とにかく密を避けるという行動としては良いです。けれども、さらに自分自身の免疫力を落とさないようにするという食・動・眠の管理が大事です、ということを、私からのメッセージとして伝えたいと思います\*<sup>2,3</sup>。

## 9. ラーニングヘルスソサエティの実現に向けて

名古屋市だけでなく、各自治体でも似たようなものが発行されていると思いますが、私も敬老パスを利用しています(Fig. 10)。名古屋市ではこれでどこへでも自由自在に行くことができます。これがソリューションになっているのです。

これで何ができるか?ここに全部データが集まります(Fig. 11, 12)。つまり、移動記録が蓄積されるわけです。敬老パスを交付する時点で、自動的に行政にはその利用者情報が登録されます。この利用者が敬老パスを使う度に、移動記録、つまり

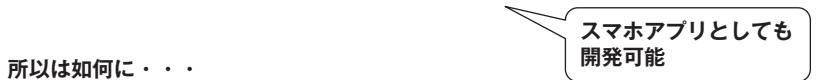
Fig. 10 答えは、敬老パスにあり  
-母子手帳に倣う敬老手帳の配布と活用

<名古屋市の例>



\*名古屋市ウェブサイト (<http://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000009582.html>) より

Fig. 11 活用コンセプト



- 行政サービスによる、登録、エンドポイントのデータ収集が既に行われている。

→ この仕組みを標準化、進化させればよい。

Kojima S, Murotani K, Zhou B, Kothari KU, Fukushima M, Nagai Y.  
Assessing long-term care risk in older individuals with possible cognitive decline:  
A large population-based study using the Kihon Checklist.  
Geriatr. Gerontol. Int. 2019;1-6. <https://doi.org/10.1111/ggi.13677>

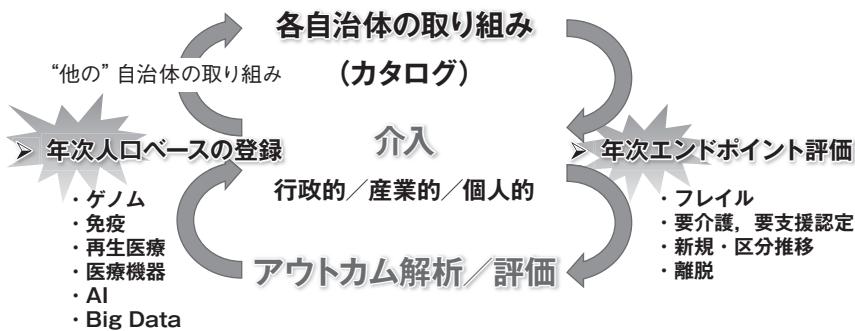
- エクササイズ・大学等での学習活動を単位としてカウント

→ インセンティブとして、税控除、自己負担率軽減等の措置

敬老バスの発行	→ コホートへの登録、ベースラインデータ入力
医師による入力	→ 検査データ、介入データ
敬老バス利用記録（運動や学習履歴）	→ 介入データ
要支援、要介護認定	→ エンドポイント

Fig. 12 国家枢軸事業としてのラーニングヘルスシステムの社会実装

全国民レベルの予後向上セントラルドグマ社会実装



り運動記録としてデータが記録されることになり、つまりこの仕組みを標準化、進化させねばよいのです。コホートへの登録、ベースラインデータが入力できれば、さらにホームドクター、すなわち健康管理医なども登録して診察・検査や介入のデータを入力できるようにすればよい。エンドポイントは要支援・要介護の認定です。このようなものは自動的にできるから費用はかかりません。このように行政がやっていることを上手に利用して、自動的にクオリティの高いデータが取れる仕組みを作ればよいのです。そこに大学病院、特定機能病院が協力する体制を作ればよい。それには法的根拠がありますので後から示します。個人には、税控除や自己負担額の軽減などのインセンティブを付与すれば、行動変容にもつながります。介入については全て評価し、これをサイクルとしてやっていけば、ラーニングヘルスソサエティの実現が見えてきます。

このように、介護の負担を減らすために、既に法や制度は整備されているといってよいのです。ラーニングヘルスシステムは、登録、データ集積、評価、フィードバックのサイクルを機能的にまわしていく仕組みです。そのためには、まず共通の、最大公約数のプロトコルを作る必要があります。自治体の保有するデータをきちんと解析する体制を整えることです。自治体の取り組みをカタログ化し、誰もが参考にし

て実践できるように提供するとともに、統合的なデータベースを構築して、登録されたデータを評価できるようにすればよいでしょう。ただし、厳重に言っておきたいことは、お金をかけなければ何とかなるというものではないということです。知恵を結集して、今ある資産を活用して取り組むことが重要で、このためにわざわざ研究費や資金を出さなければならないのであれば、この社会負担を減らすための対策として本末転倒です。

健康管理についても、根本的に教育を強化したほうがよいと思います。“健康管理責任医師”“健康長寿管理医師”などの認定制度を作り、医師や研修医、認定医、指導医などが、個人の健康プランの策定と管理を行うような仕組みもあればよいでしょう。今は何でも検定になっています。色彩検定、京都検定などと同様に、気軽に受けられる検定として、文部科学省（以下、「文科省」）が後援している健康管理能力検定（<https://kentei.healthcare/>）などにも関心が集まると思います。そして、特定機能病院にデータセンターを整備する必要があります。もう既に幾つかの特定機能病院はきちんとデータセンターを保有しています。あとは再生医療の提供基盤を作ることです。

## 10. 医療イノベーションによる克服

医療イノベーションの克服、医療イノベーションによってどのようにアプローチできるかが次のテーマになります。

今は、人類始まって以来の重大な科学・技術革命期であって、大きなパラダイム変化が社会・経済に起きています。1)ゲノム・免疫医学革命、2)幹細胞・エクソーム医学革命、3)サイバニクス・BMI/BCI革命、4)ナノテクノロジー・センシング革命、5)AGIに繋がるIT革命。シンギュラリティはもう刻々と近づいていると言われています。この中で、今特に重要なのは、幹細胞とサイバニクス、これらは日本のアカデミアで開発された革命的な医学、医療技術です。

日本国憲法の25条に、“すべて国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する”，国は“公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない”，こう明記されていて、国、厚労省はそのようにやってきました。さらに医療法16条3に、特定機能病院は“高度の医療技術の開発及び評価を行うこと”とあり、これを根拠に文科省は橋渡し研究プログラム（[https://wwwAMED.go.jp/program/list/16/01/001\\_mext-tr.html](https://wwwAMED.go.jp/program/list/16/01/001_mext-tr.html)）を継続して、そして、厚労省と連携して、大学にARO（Academic Research Organization）を作ることができたわけです。今は両省の事業を統合し、革新的医療技術創出拠点プロジェクト（<https://wwwAMED.go.jp/program/list/16/01/001.html>）として、毎年多くの医療イノベーションを創出しています。そして薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法））には、“医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする”とあります。“保健衛生の向上を図ることを目的とする”，つまり、医薬品、医療機器、再生医療等製品の研究開発は、利益優先ではないということなのです。

先ほど冒頭に、華岡青洲先生の漢詩、“何望輕裘肥馬門”というのを記しましたが、医学教育の父と言われるWilliam Osler先生もジョンズ・ホプキンス大学でたくさん立派な内科医を育てました。彼は、先ほどの千何百年前の陳延之先生と同じようなことを言っています。“The good doctor to treat disease, best doctor to treat patients with a disease.” ほぼ同じ時期、森鷗外（鷗外）が陸軍軍医総監で、海軍軍医総監は東京慈恵会医科大学創設者の高木兼寛先生でした。高木先生は、“病気を診ずして、病人を診よ”と箴めました。結局、皆、昔から同じことを言っているのです。Osler先生は、“Medical is an experience, not

a deal. It is a mission and not a business.”と言っています。医学というのはミッションである、使命であると。医者はミッションとして行うのだと。金も受け取らない、“not a business”と明確に言っています。孟子は言いました。「不為也、非不能也」(なさざるなり、あたわざるにあらざるなり)ということです。できないのではない、やらないのです。私は、長年橋渡し研究プログラムのPD(プログラムディレクター)を務められた猿田享男先生と、同じことを橋渡し研究プログラムで拠点大学の先生方に言ってきました。

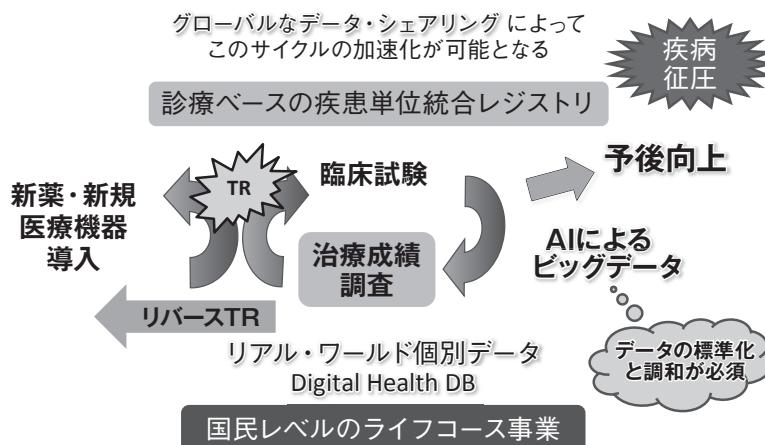
## 11. 臨床科学のセントラルドグマ

どのようにして治療成績を向上させるか。これがそのセントラルドグマです (Fig. 13)。よく大学の研究者は、市販後調査などに協力しても面白くない、サイエンスではない、と言います。では、あなた方の考えているサイエンスとは一体何でしょう。臨床試験をやっただけでは、本当の効果は分からない。“イデアル”ワールドと“リアル”ワールドの違いです。市販後の結果はリアルワールドなのです。臨床試験と市販後調査の結果を両方みて初めて、臨床試験すごく効いたけれども実際の治療では全然駄目だった、ということになるかもしれません。

事実、そのような例があります。先入観にとらわれて、HDLを上げないといけないといって、HDLを上げる薬を作るのだとビッグファーマが次々やっては全て失敗しました。ついに先日論文として出しましたが、HDLが下がってもプロブコールを飲んだほうが、有意差こそありませんでしたが、イベントの数は少ないので。日本・韓国・中国と今合同解析をしていますが、ほぼ有意差と同じレベルまで差があることが分かりました。だからHDLを下げては駄目だ、善玉コレステロールを下げては駄目だというのは嘘です。きちんとその機能を確保しておけばよいのです。プロブコールという日本発の動脈硬化薬の意義が確立しました。こういうことなのです。そんな古い薬は意味がないということにはなりません。このようにして、トランスレーショナルリサーチが終わって新しい知見が得られると、リバースTRということになります。これは先駆け審査制度の承認第一号のチタンブリッジでも、世界初の神経再生医療である自己骨髓由来間葉系幹細胞製剤のステミラック注でもそうです。新しい事実が次々と生まれています。

このセントラルドグマが示すように、基礎研究から臨床試験をやって、製品が世に出れば、改めて治療成績を調査し、その結果をrTR(リバーストランスレーショナルリサーチ)としてまた基礎研究や開発に

Fig. 13 疾病征圧に向けて—臨床科学のセントラルドグマ—



つなげる。このサイクルでやっていけば、疾病征圧に確実に歩みを進めることができます。この概念のもとに私は文科省に進言して、現在、厚労省の国際部の審議官から関東の局長に転出している池田千絵子先生のご尽力のもと、ついに平成19年度（2007年度）から、文科省で橋渡し研究支援推進プログラムが始まりました。その当時はまだ薬機法ではなく薬事法でしたが、薬事法に基づく試験物製造のような橋渡し研究、つまりトランスレーショナルリサーチの支援を行う機関を重点的に整備する、と募集要項に明記し、TRIがサポート機関として、アカデミア拠点大学の基盤形成と、ネットワークの形成の支援を担うことになったのです。

## 12. 医療イノベーションのパイプライン確立

このプログラムでは、製薬企業と同じレベルで治験届を出せるように、“5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行することを目指す”と募集要項で明確に目標を示しました。製薬企業の機能、それからCROの機能、SMOの機能を、三位一体で日本のアカデミア拠点を作るということを目標に掲げたのです。そのためにはデータセンターの機能を整備し、そして橋渡し研究支援を行うための人材を確保・育成するために、統計家を教授で雇用してください、それから薬事の専門家を任用してください、そして知財の専門家も教授クラスで入れてくださいということを各拠点の学長ないし学部長、病院長にずっと言ってきたわけです。

この文科省の橋渡し研究プログラムの第1期を進めている同時期に、厚労省の難病事業の方でも、なかなか成果が出ていないから困っているという相談がありました。ここでも、橋渡し研究プログラムの経験から、「研究費を出すなら、研究を自由にやらせるだけではだめで、目標を明確に設定させるように」とはっきり伝えました。そして、同じく募集要項で、研究対象を明確にし、各研究ステージの目標として、医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験、製造、GMP、GLPに即したデータを出すように求めました。何よりも、医師主導の治験の実施が最終目標になります。このように目標を明確にして予算を出して成果に繋げる仕組みを作ったのです。これでうまくいかなかったら頭を丸める覚悟はしていましたが、うまくいきました。

2007年から始まって2016年までの10年間各大学拠点の先生方皆本当によくがんばって、この間に日本はアカデミア拠点に膨大なR&Dパイプラインを作り、AROとしての機能を完成させました。この成果を持って平成27年（2015年）にAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）が発足して、さらに同年、臨床研究中核病院が医療法上に位置付けられたわけです。

## 13. 研究開発エコサイクルの確立

AMEDが推進する革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果を見れば、この10年で医師主導治験届の数が飛躍的に増加したことが分かります（Fig. 14）。前述のように、最初は治験届を出すことをマストにしました。「そんな、治験届など無理でしょう、企業でもあるまいし」と揶揄する人もいました。それが今、治験届は当たり前になっている。毎年平均して30件程の治験届が出ています。次は製造販売承認です。治験届を大学で出して医師主導治験をやって承認する、これが当たり前になったのです。

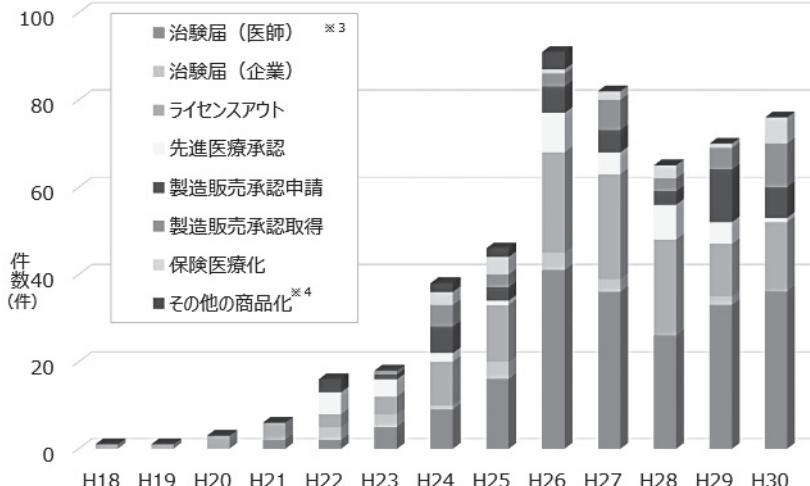
前述のとおり、平成27年（2015年）に臨床研究中核病院の承認要件が決まり、そして医療法に位置付けられました（Fig. 15）。承認を得るのはかなり高いハードルです。日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発推進が責務であり、医師主導治験を常態的にやらないといけない。特定臨床研究に関する論文が45

Fig. 14 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績

(「橋渡し研究支援総合戦略」令和元年8月 橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会)

**革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績<sup>\*1, 2</sup>**

(H31年3月31日現在、年度別実績件数の推移)



\*1 本事業による新規薬の導入にかかるまで、橋渡し研究支援拠点が取り組み、日拠点にバイオラインとして登録されているものをレコードにて算計。  
 \*2 生涯的医療技術創出拠点（文科省の橋渡し研究支援拠点、厚生省の厚生・医療的試験拠点及び医療研究中核病院の検討）として実績していることを指す。  
 \*3 同一シリーズで複数登録するものについては重複計上している。  
 \*4 医薬品医療機器法の運営を許さない社製薬/機器の医療化。

Fig. 15 臨床研究中核病院 承認要件

医政第0331第26号  
令和2年3月31日

各〔都道府県知事  
保健医療市長  
特別区長〕様

厚生労働省医政局長  
(公印省略)

「医療法の一部改正(臨床研究中核病院関係)の施行等について」の改正について

今般、臨床研究中核病院制度の運用状況等を踏まえ、「医療法の一部改正(臨床研究中核病院関係)の施行等について」(平成27年3月31日医政第0331第69号。以下「通知」という。)について、下記のとおり改正し、令和2年4月1日から適用することといたしました。

貴様におかれましては、御了知いただきとともに、管下の医療機関や関係団体等に周知をお願いいたします。

なお、本通知は、地方自治法(昭和22年法律第67号)第245条の4第1項の規定に基づく技術的助言であることを申し添えます。

記

通知の本文並びに様式第1から様式第10まで及び別添1から別添3までを別紙のとおりとします。

**「医療法」での位置付け (平成27年4月施行, 令和2年3月改正)**

- ・日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発推進
- ・国際水準の臨床研究等を担う中心的な役割
- ・特定領域の臨床研究を主として実施する機関としての役割

**<承認要件見直し後の概要 (主たるもの抜粋) >**

<b>能力要件 実施体制</b>	不適正事案防止のための管理体制の整備 ・国民への普及・啓発及び患者・研究対象者への相談体制	
<b>能力要件 実績 (過去3年間)</b>	<b>自ら実施した</b> ・医師主導治験 <b>8件</b> または ・医師主導治験 <b>4件</b> かつ臨床研究 <b>40件</b>	<b>多施設共同研究を主導した</b> ・医師主導治験 <b>2件</b> または ・臨床研究 <b>20件</b> (※特定領域も同数)
	・特定臨床研究に関する論文 <b>45報以上</b> ・プロトコル論文 <b>6報</b> 等	
	他の医療機関が行う特定臨床研究への支援 <b>15件以上</b>	
<b>施設要件</b>	・診療科(10以上) ・病床数(400以上) ・外部評価を受けた臨床検査室	
<b>人員要件</b>	・医師・歯科医師(各5名) ・薬剤師(5名) ・看護師(10名) ・臨床研究の実施支援者 専従(24名) ・データマネジャー 専従(3名) ・生物統計家 専任(2名)	

Fig. 16 研究開発のEco Cycleの確立



報以上という要件に対して、私は100報にしてもよいと思っていますが、45報でもまだハードルが高いと難色を示している人もいるのです。

しかし、もしこういう要件で開発を進めていけば、常態的にR&Dパイプラインを育成することができます。それらは自機関から生まれたシーズですから、その中で自らがきちんと知財を管理すれば、この基礎研究、開発・治験、市販、そしてその知財収入を自機関の基礎研究に投資して研究を促進支援する、という研究開発のエコサイクルが回るわけです (Fig. 16)。つまり、イノベーションとマーケティングを大学自らが主導すればいいのです。ところが大学には、残念ながらずっと当事者能力がありませんでした。当事者能力がないとはっきり申し上げていいでしょう。研究戦略イコール知財戦略です。大学の研究者の先生方は、特許を取るために研究をしているのではないと言います。けれど、研究で論文を書いて安心していても、既に特許が全部カバーされていれば、それ以上の開発が困難になるのは目に見えています。

#### 14. 破壊的イノベーションと経営戦略

だから大学の中核である経営執行部が科学をどのように経営するかというビジョンを持ってなければいけません。AMEDの初代理事長であった慶應義塾大学の末松誠先生にも、「AMEDは研究開発法人なのだから、科学経営学 (Management Science for Science) を研究し実践する場だし、そのようなリソースがたくさんあるのだから機能的に使わなければいけない」と最初に申し上げました。

研究戦略は、イコール知財戦略です。知財管理経営が肝だから、専任の教授が必要だと言ったけれども、なかなか専任・専従の教授が増えません。これはもう当事者能力のないことの最たるものです。まずはその知財管理下でパイプラインを形成し、強力な研究開発マネジメントのもとで、企業にライセンシングする。日本の企業は弱いから、グローバル展開も医師が明確なビジョンのもとに主導してやらなくては駄目でしょう。

次はdisruptive innovation. 橋渡し研究プログラムの初期に座長だった今は亡き北島政樹先生が、その当時の会議で、「治験2件はマストですよ、しっかりやってくださいよ」と言ってくださった。北島先生がこの目標を後押ししてくださって、本当にうれしかったですね。それからプログラム第2期になったとき、

今度は北島先生から「もうシーズの量はいい、パイプラインはできた。次はdisruptive innovationだ。これをやれるかね、君」と聞かれたのです。私は、「先生、やれますよ」と言って、disruptive innovationに繋がる候補シーズのリストをすぐに提出しました。

ロボットスーツHALとステミラック注による神経再生は、まさしくdisruptive innovationです。この2つによって自然治癒力の本体をどのように利用したらいいかが明らかになったのです。まだ多くの研究者、医師は認識理解できていません。まだ分子生物学で頭が占有されていますから。

## 15. 新たな疾患概念と開発事例

再生医療は全く新しい疾病概念なのです (Fig. 17)。多くの疾患を再生修復ホメオスタシスの障害ととらえる。コペルニクス的な転回なのです。フレミングは、自然界が共生系で成り立っているというところに目を付けて、ペニシリンを見いだしました。けれども、実際、それ以後の創薬はこれほどのインパクトはなかった。組織細胞のculture (培養) は、ノーベル賞を受賞したAlexis Carrelが確立した技術ですが、今、ようやくそれがどんどん発展して、今は非常に簡単に、自由自在にやることができるようになりました。培養細胞の移植は新しい技術であり、さらにそこから新しい創薬概念が生まれてきます。

### ①神経・鼓膜・血管・骨・角膜・軟骨の再生

我々 TRIが支援してきた案件を紹介します (Fig. 18)。神経再生（「ステミラック注」：<https://www.pmda.go.jp/files/000228333.pdf>）は2018年12月28日に承認されました。鼓膜再生（「リティンパ®」：[https://nobelpark.jp/product/pdf/retympa\\_pr.pdf](https://nobelpark.jp/product/pdf/retympa_pr.pdf)）も2019年9月20日に承認されました。そして骨の再生（CD34陽性末梢血幹細胞）は症例登録を終えて、今フォローアップ中です。さらに角膜再生（口腔粘膜細胞シート）が承認申請準備中です。

神経再生、鼓膜再生、角膜再生、骨再生、血管再生はTRIがinitiativeをとって支援してきました。軟骨再生は基本的には企業に任せていますが、神戸大学の黒田良祐先生がスーパーバイズして、弘前大学の石橋恭之先生がPIになって実施中です。全てが順調にいっています。Nature誌がこのような実績に非常に高い関心を持ってくれて、エレガントな特集、“Natute OUTLINE” (<https://advances.tri-kobe.org/en/collaborations>) を作ってくれました。さらにTRIではNatureと共同で研究成果の紹介のウェブサイトを製

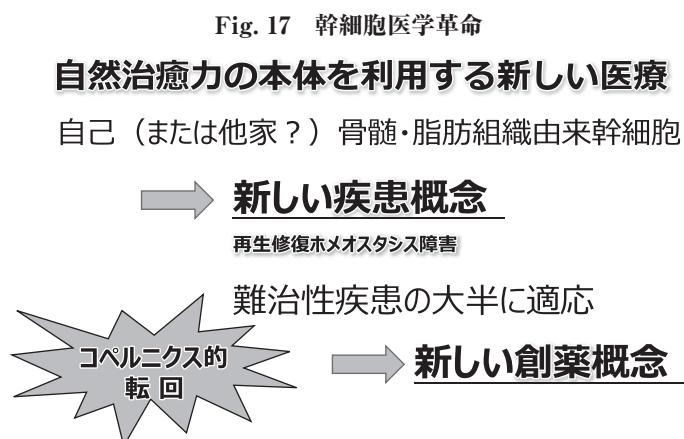


Fig. 18 神經再生、脊髄損傷

	案件名	対象疾患	PI	先駆け審査指定
<b>承認</b> 2018年 12月20日	<b>神経再生</b> (自己骨髓由来CD105陽性間葉系幹細胞)	脊髄損傷  Vol. 562 No. 7764, supp   December 16, 2017 Spinal-cord injury: sprouting growth <a href="https://www.nature.com/collections/s/ctdkppqnx/videos">https://www.nature.com/collections/s/ctdkppqnx/videos</a>	本望修先生 (札幌医科大学)	★ 2016年2月
<b>承認</b> 2019年 9月20日	<b>鼓膜再生</b> (bFGF/ゼラチンスponジ)	鼓膜穿孔  Vol. 546 No. 7609, supp   June 22, 2017 Eardrum regeneration: membrane repair <a href="http://www.nature.com/collections/rzfrydkgfpl/videos">http://www.nature.com/collections/rzfrydkgfpl/videos</a>	金丸眞一先生 (北野病院)	
治験中	<b>血管再生</b> (CD 34陽性末梢血幹細胞)	重症下肢虚血  Vol. 548 No. 7604, supp   August 24, 2017 Critical limb ischaemia <a href="http://www.nature.com/collections/vmxkcnxvwg/videos">www.nature.com/collections/vmxkcnxvwg/videos</a>	川本篤彦先生 (TRI)	★ 2018年3月
<b>症例登録 終了</b>	<b>骨再生</b> (CD34/アテロコラーゲン)	難治性骨折  Vol. 548 No. 7604, October 26, 2017 Nonunion bone fracture: a quicker fix <a href="https://www.nature.com/collections/gmpthxknbn/videos">https://www.nature.com/collections/gmpthxknbn/videos</a>	黒田良祐先生 (神戸大学)	★ 2018年3月
<b>承認申請 準備中</b>	<b>角膜再生</b> (口腔粘膜細胞シート)	角膜幹細胞疲弊症  Vol. 546 No. 7609, Aug. 1st, April 26, 2017 Corneal repair <a href="http://www.nature.com/collections/pdfrjrsvnz/videos">http://www.nature.com/collections/pdfrjrsvnz/videos</a>	外園千恵先生 (京都府立医科大学)	
治験中	<b>軟骨再生</b> (軟骨細胞/コラーゲン)	軟骨損傷	石橋恭之先生 (弘前大学)	

作し、全世界に向けて最新の医療研究成果を発信しています (TRI Advances, <https://advances.tri-kobe.org/en/collaborations>). 是非一度ご覧になってみてください。

## ②脊髄損傷治療

脊髄損傷治療について詳しくご紹介したいと思います。

開発者は札幌医科大学の本望修教授です。患者さん本人の骨髓由来間葉系幹細胞を採取して培養し、静注で患者に投与します。

製造販売承認が公表されると、論文が出ていないじゃないか、と批判がありました。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) から報告された平成30年11月21日発出の承認審査概要 (新医薬品承認審査概要, SBA : Summary Basis of Approval) には、通常論文には書かないことまで詳しく記載されています (Table 4)。脊髄損傷の評価尺度となるASIAスコアのAというのは、首から下が麻痺で寝たきりの状態です。こういう患者さんがB, Cに改善するのです。1例を除く全例で顕著な改善がありました。除かれた1名でも、運動機能自体は良くなっています。これまでの治療ではこれだけの効果はありません。患者集団をどのように区切っても、これはこのシリーズで全部効果があります。

CCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) のガイドラインによれば、ASIAスコアAがB, C, Dになるのは17.2%です (Table 5)。BがC, Dになるのが49.4%, CがDになるのは71.3%。これを見れば明らかなように、Aだけを見れば、その効果が明白です。

さらにこれを統計的に検証するために京都府立医科大学の手良向聰先生に解析をお願いしたところ、きれいで証明されました。ペイズ流でアプローチすればいいということです。つまりこのような少数例でラ

Table 4 ステミラック注 PMDA平成30年11月21日発出 審議結果報告書

表 14 被験者毎の有効性データ

症例番号	投与直前AIS <sup>a</sup>	受傷後220日AIS	AISの変化			ISCSCI-92				SCIM-III					
						受傷後220日における投与直前からの変化量				受傷後220日合計得点	受傷後220日における投与直前からの合計変化量		受傷後220日		
			不变	1段階改善	2段階改善	運動機能	表在触覚	ピン痛覚	合計		合計得点	セルフケア(小計)	呼吸と排泄管理(小計)	移動(小計)	
STR0103-03	A	C	—	—	●	18	23	26	67	120	4	14	1	10	3
STR0103-04		C	—	—	●	13	44	47	104	149	9	11	0	10	1
STR0103-14		B	—	●	—	0	16	10	26	54	2	4	0	4	0
STR0103-15		B	—	●	—	3	19	11	33	61	2	4	0	4	0
STR0103-16		B	—	●	—	5	20	13	38	66	3	5	0	4	1
STR0103-17		A	●	—	—	0	8	6	14	24	0	0	0	0	0
STR0103-07		C	—	●	—	7	1	4	12	183	17	21	2	10	9
STR0103-12		D	—	—	●	57	48	47	152	277	2	12	0	10	2
STR0103-05		D	—	●	—	56	21	10	87	252	76	86	15	34	37
STR0103-06		D	—	●	—	51	6	4	61	220	24	34	2	21	11
STR0103-09		D	—	●	—	47	0	0	47	219	65	77	17	33	27
STR0103-10		D	—	●	—	36	38	36	110	286	67	77	14	36	27
STR0103-11		D	—	●	—	39	6	6	51	224	82	92	18	36	38

a : 二次症例登録前で治験製品の投与前7日以内に評価された。

[http://www.pmda.go.jp/regenerative\\_medicines/2019/R20190125001/530100000\\_23000FZX00001\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190125001/530100000_23000FZX00001_A100_1.pdf)

Table 5 ASIA score transition in spinal cord injury - from Guideline of ICCP in US (issued 2007)

cervical	2day	week 4	week 8	week 16	week 26	week 52	From w4 (d28) to w52 (1y)
ASIA A	O	252	221	202	202	188	ASIA A ⇒ B/C/D 17.2 %
ASIA B		29	39	43	47	33	
ASIA C		13	21	20	27	25	
ASIA D			4	13	17	19	
ASIA E							
total		294	285	278	293	265	
cervical	2day	week 4	week 8	week 16	week 26	week 52	
ASIA A		9	8	6	7	5	ASIA B ⇒ C/D/E
ASIA B	O	49	34	28	25	23	49.4 %
ASIA C		28	25	19	20	11	
ASIA D		9	25	37	41	44	
ASIA E		1	1	3	6	6	
total		96	93	93	99	89	
cervical	week 4	week 8	week 16	week 26	week 52		
ASIA A			1				
ASIA B							ASIA C ⇒ D
ASIA C	O	22	12	8	6		71.3 %
ASIA D		17	28	32	32		
ASIA E		0					
total		40	40	40	38		

Ref: Guideline of ICCP (International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis)

Fawcett JW, Curt A, et al. . Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord. (2007) 45:190–205. PMID: 17179973

ンダマイズせずにやる場合でも、ペイズ流で、そしてきちんとしたリファレンスさえあれば検証できるということです（尾前薫、山本健策、手良向聰、福島雅典. 再生医療製品におけるレギュラトリーサイエンスの要諦. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2019; 50(12): 770-8.）。

今、自己骨髓間葉系の幹細胞については、次々と適応拡大が進められています。認知症、脳損傷の慢性期、それから脳卒中の慢性期、そして脊髄損傷の慢性期、さらに筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対しても、もう治験が始まっています。ですから、非常にたくさんの適応拡大が期待されます。この適応拡大の治験を早くやって結果を見ることが科学、医学上最も重要です。自己骨髓間葉系幹細胞は静脈投与です。髄注ではありません。我々が支援してきた現武田総合病院救急医療センター長の中谷壽男先生、北野病院鈴木義久先生らのトライアルは髄注でした。今、TRIの支援でベトナムでも試験が実施されていて、同じ方法で脊髄損傷の患者さん、既に20例に投与されています。

本望先生のステミラック注は、承認されてから既に20例を超える患者さんが治療を受けていると聞いています。このように適格基準に合う急性期の患者さんの予後は改善できる可能性が極めて高いのです。

### ③重症下肢虚血に対する再生医療

次にご紹介する我々 TRIの川本篤彦先生がやってきたのが、重症下肢虚血に対する再生医療で、患者さん個人の末梢血幹細胞であるCD34陽性細胞を用います。これはCliniMAXという機器で細胞を分離して、CD34陽性細胞を純化したものを患者さんに筋注投与します（Fig. 19）。重症下肢虚血の患者さんは、放つておけば、このまま足を切断しないといけなくなってしまうけれども、こういう患者さんにこのCD34陽性細胞を投与すると、Fontaine分類という先ほどのASIAスコアと同じような重症度分類の中で一番重症の人がずっと良くなってくる、という結果が出ています。そうなれば大体半年で重症下肢虚血から離脱で

Fig. 19 CLI : CD34+ 細胞治療



Kinoshita et al. Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia. Atherosclerosis. 2012;224(2):440-5.

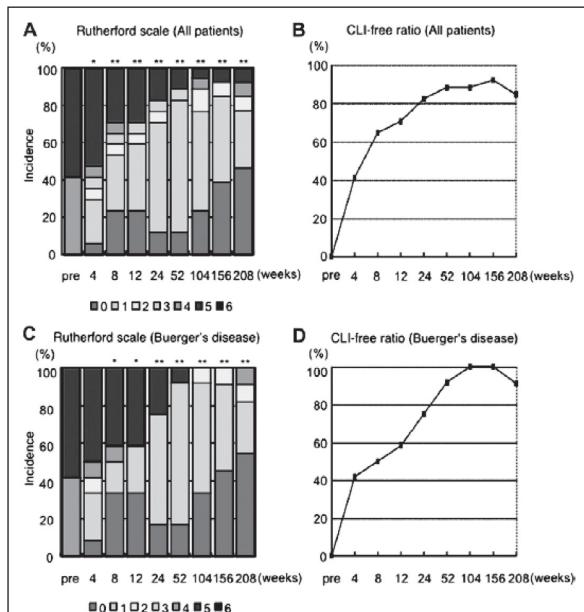


Fig. 1. Serial changes in the proportion of Rutherford scale (A, C) and CLI-free ratio following CD34+ cell transplantation in all patients (n = 37 at week 0–104, n = 13 at 156–208) (A, B) and patients with Buerger's disease (n = 12 at week 0–104, n = 11 at week 156–208) (C, D). \* $p < 0.05$  versus baseline; \*\* $p < 0.01$  versus baseline.

きます。次の世代として、bFGFとアテロコラーゲンがあります。もともとは京都大学の田畠泰彦教授がbFGFとゼラチンハイドロゲルの研究をされていました。コラーゲンを架橋にしたものでやっておられたのですが、私が京都大学に出向いて相談を受け、支援することになりました。しかしながらゼラチンハイドロゲルのGMP製造段階で行き詰まっていました。ところがアテロコラーゲンと混ぜたらうまくいくのです。両方とも市販されていますから複合製品として使うことができます。同じように半年で痛みが消えました(Fig. 20)。

CD34陽性末梢血幹細胞の投与によって、80%の患者さんが重症下肢虚血から離脱できました。下肢切断のような要介護のリスクはこの治療によって防止できることは間違ひありません。そして、次のbFGF+アテロコラーゲンで治験がうまくいって承認を取れば、外来で簡単に治療できるようになります。次にお話しするように骨折や関節の障害からの回復には適切な整形外科的リハビリテーションが必須になるので、地域に高度なフットケアセンターを作れば、足腰の機能改善や強化に力を入れることができます。ひいては要介護や寝たきりの状態を予防することができるようになるでしょう。

#### ④難治性骨折の治療

次は難治性骨折（偽関節：non-union）です。骨折した後、骨が癒合しないことで骨折が完全に治らなくなってしまう人が3%から数パーセントいます。神戸大学の黒田良祐先生は、アテロコラーゲンとCD34陽性細胞を混ぜて局所投与することにより、良い結果を得ました。実は神戸の先端医療センター病院があった頃、私の恩人のお孫さんが複雑骨折で親指ぐらいの骨を欠損してしまうという事故に遭いました。北千里の救急病院で事故後の治療をして、足からは一生懶パイプが抜けないと言わされたそうです。それでお祖

Fig. 20 CLI : bFGF+アテロコラーゲン（治験準備中）



Due to the recent rise in the number of diabetic patients, as a result of the aging of the general population worldwide, the prevalence of critical limb ischemia (CLI) among patients with NIDDM or Rutherford classification categories 4, 5 and 6 has also been increasing. Although medical and surgical treatments, including percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and bypass surgery, have been effective for the initial treatment of CLI, many patients are forced to undergo amputation of the lower limbs because of arteriosclerosis obliterans (ASO) and/or thromboangiitis obliterans (TAO). In spite of the remarkable progress in the treatment of CLI, therapeutic outcomes remain far from satisfactory, however, and amputations are still required.<sup>1-3</sup> Therefore, new therapeutic approaches are needed for the effective management of CLI.

No effective alternatives to percutaneous or surgical revascularization presently exist for the treatment of CLI.

Ono K et al., First-in-Man Clinical Pilot Study Showing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Basic Fibroblast Growth Factor With Atelocollagen Solution for Critical Limb Ischemia, Circulation Journal, 2018, doi:10.1253/circj.CJ-18-0815

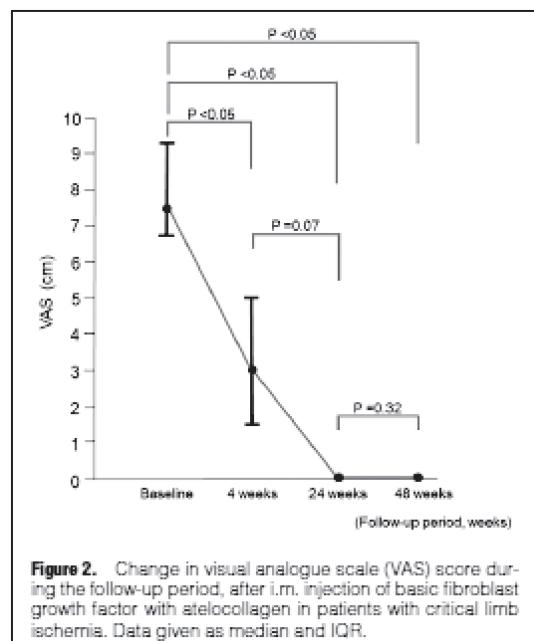


Figure 2. Change in visual analogue scale (VAS) score during the follow-up period, after i.m. injection of basic fibroblast growth factor with atelocollagen in patients with critical limb ischemia. Data given as median and IQR.

母様に黒田先生を紹介して、お孫さんに先端医療センター病院に来てもらって治療を開始しました。今はもうパイプも取れて、骨も元通りです。驚くほどの治療効果です。

CD34陽性細胞＋アテロコラーゲンの組織工学的治療法で難治性骨折の治癒は可能です。今は弘前大学の石橋恭之教授が軟骨再生の治験を進めていますので、登録が終了して承認申請されれば、要介護の原因となる骨折、関節障害の克服が可能になります。

## 16. 幹細胞療法と組織工学的治療：再生医療の原理

こういうことから、再生医療はStem Cell Therapy（幹細胞療法）と、Tissue Engineering（組織工学的治療法）の2つに分けて議論することができます（Table 6）。今日は京都府立医科大学の外園千恵先生（角膜再生）、北野病院の金丸眞一先生（鼓膜再生）、岐阜市民病院の湊口信也先生と東北大学の出澤真理先生（心筋再生）のお話はしませんでしたが、今まさにこの2つの治療法を用いて、驚異的な勢いで治験が進んでいます。

それらをまとめて、「The Principles of Regenerative Medicine (再生医療原論)」と題する論文集を出版

Table 6 幹細胞療法と組織工学的治療

序 Preface	総論 Theory: An overview of regenerative medicine: its principles and the scope of the current revolution		
幹細胞療法 Stem Cell Therapy	1	本望 修先生 (札幌医科大学)	神経再生
	2	濱口信也先生 (岐阜市民病院)	心筋再生
	3	川本篤彦先生 (TRI)	血管再生
組織工学的治療法 Tissue Engineering	4	黒田良祐先生 (神戸大学)	骨再生
	5	外園千恵先生 (京都府立医科大学)	角膜再生
	6	金丸眞一先生 (北野病院)	鼓膜再生

**Fig. 21** The Principles of Regenerative Medicine

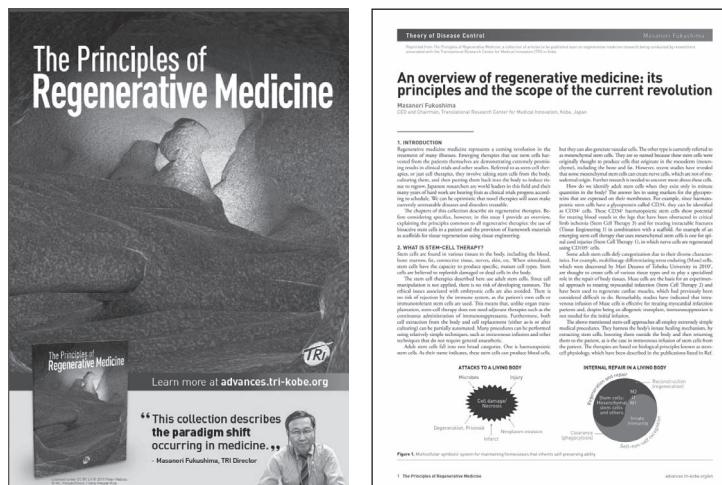
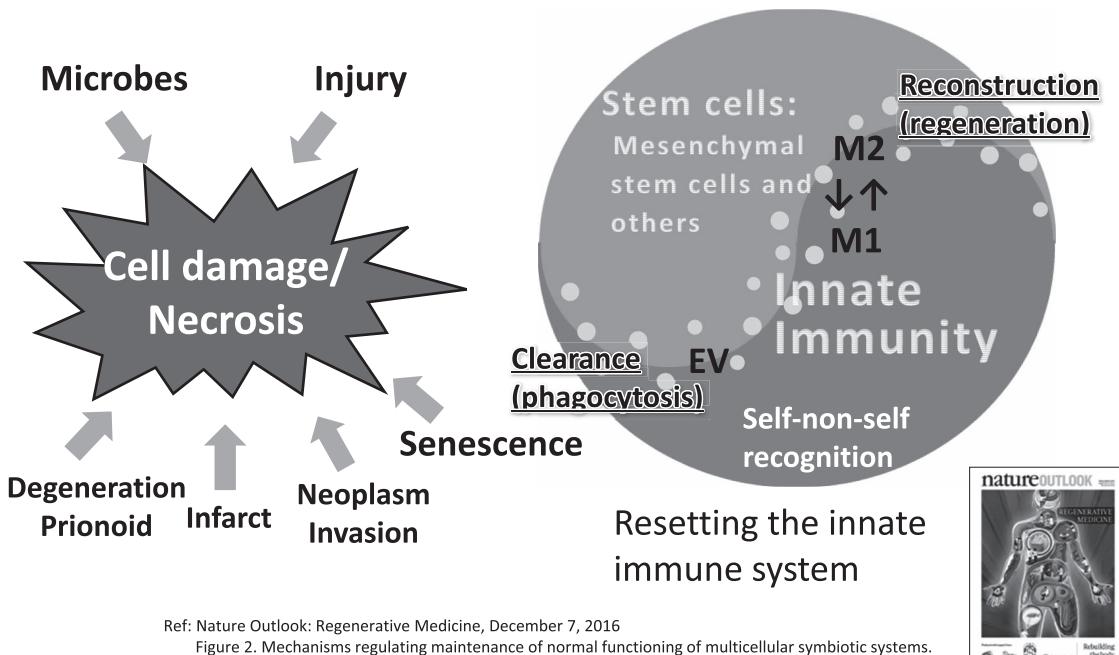


Fig. 22 Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits self-preserving ability



Ref: Nature Outlook: Regenerative Medicine, December 7, 2016

Figure 2. Mechanisms regulating maintenance of normal functioning of multicellular symbiotic systems.

しました (Fig. 21).

私は理論的な面から説明しています。細胞は常にダメージ、障害を受けています (Fig. 22)。老化もこのダメージによって引き起こされるわけです。Stem cellは、このregeneration, restoring, reconstructionの再生の部分を担い、免疫細胞 (immunity) は中心とした掃除の部分を担っています。この2つがカップリングしているのです。ですから再生だけをやろうとしても駄目です。掃除もしないといけませんから、多くの間葉系の幹細胞は両方を担うようになります。ですから必ずしも純化しないといけないというわけではないのです。そこがまだ分かっていません。

これらの細胞が実は酸素を枯渇させる、グルコース濃度を低下することによって、実に、この中のMSCと呼ばれている細胞集団からSSEA-3陽性の細胞が出てくるのです。驚くべきことです。これは国立病院機構新潟病院院長の中島孝先生から相談を受けて、新潟大学の金澤雅人先生、岐阜大学の下畠享良先生を支援するようになったことから分かってきたことです。

この相闘の境に水玉を入れました。このfigureを描いた当初はまだ知らなかったことが段々と明らかになつたことをfigureに加えて、最新の情報を伝えしようとしています。EVと示している水玉はExtracellular Vesicle, exosomeで、M1↔M2変換、このコンバージョンが再生↔炎症のスイッチです。これもstem cell研究の中で解明されたことの一部です。まだまだ我々の知らないことがたくさんあるのです。

## 17. 再生医療の現状認識と展望

再生医療研究開発における第1ラウンド、つまり組織再生に係る生物原理、細胞過程の解明とその利用

の確立は、我々日本の研究者の手によって、すっかり完了してしまったと言つていいと思います。ですから、再生医療に関して分子生物学的な知識はほぼゼロでよいのです。ところが今、これをさらに次の、より効率的な良いものを開発しようとしたら、この細胞を操作することになる分子基盤の解明が必要になってきます。ここでは分子生物学やゲノムの知識が大きく意味を持つことになります。

すでに continuous innovation を創出しなければならない段階に来ています。Disruptive innovation のフェーズは終わって、continuous innovation のフェーズに入りました。まさに Cell Free, CPC free, One Step の技術開発であり、さらに幹細胞の能力をもっと上げることも可能になります。我々は今、まさにこれらの開発を進めています。

再生医療は、前述したように continuous innovation のフェーズに入りました。次はマーケティングです (Fig. 23)。日本の企業に任せきりではマーケティングはできやしないから、開発した医師やそれを支援する我々の手で成し遂げたいと思っています。そして次に海外に展開し、広く普及させなければなりません。再生医療によって、人々が要介護、寝たきりに移行するどこかの段階で止めることができるようになるはずです。それには、国を挙げての戦略的投資による再生医療提供インフラの整備が必要になります。

今後5年のうちに、理論的には脊髄損傷による車椅子生活や寝たきり生活の患者さんはゼロにすることができるはずです (Fig. 24)。脳梗塞による寝たきりもゼロに近づけることができます。重症下肢虚血による下肢切断もゼロにすることができます。Much moreです。要介護になる人が少なくなれば、それによって社会的な負担を軽減できることは間違ひありません。どのくらいの期間で実現させるか目標を明確にし、

Fig. 23 再生医療における現状認識と展望

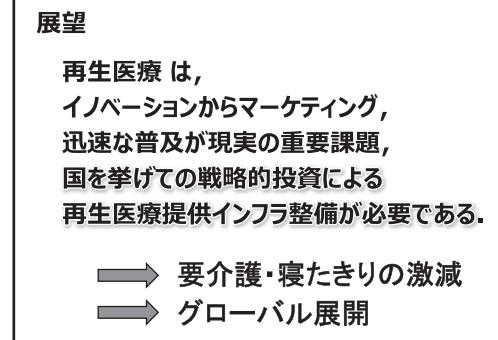


Fig. 24 今後5年以内に実現可能なこと

## 日本再興戦略

二. 戦略市場創造プラン .....	57
テーマ1：国民の「健康寿命」の延伸.....	59
①効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会	
②医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会	
③病気やけがをしても、良質な医療・介護へのアクセスにより、早く社会に復帰できる社会	

- ✓ 脊損による車椅子生活、寝たきり生活を  
限りなく「0」に近づけること

- ✓ 脳梗塞による寝たきり生活、要介護状態を  
限りなく「0」に近づけること

- ✓ 重症下肢虚血による下肢切断を  
限りなく「0」に近づけること

- ✓ その他 Much more…



但し、適切な医療政策と適切な投資によって

そして、企業任せにせずに、きちんと行政や国と一体となってアカデミア、医師がイニシアチブをとること。但し、適切な医療政策と適切な投資のもとで実施しなければなりません。この国には時間もお金の余裕も無いのです。

## 18. グローバル展開のグランドデザイン

TRIは、欧州の非営利政府間組織ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network：欧州臨床試験基盤ネットワーク) によるデータセンターの認証プログラム (ECRIN Data Centre Certification Programme) に基づく監査を受け、2019年にヨーロッパ以外では初めてその認証を取得しました。このグローバル展開のグランドデザインが示すように、今、このデータセンター認証をアジア全体に広めようとしています。韓国トップのソウル大学校 (SNU: Seoul National University) がこの認証を受ける段階になってきて、このようにアジアで高品質のデータセンターのネットワークを作りヨーロッパと連携できるようになってきています。

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) についても、我々 TRIがいち早く医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の前理事長の近藤達也先生に話をしたことから、PMDAはFDA (アメリカ食品医薬品局: Food and Drug Administration) より先にCDISCスタンダードを導入しました。今ではこのCDISCスタンダードでの臨床試験実施が必須要件になり、大学でもこれを当然に実施しています。あとはグローバルでdisease-specificなネットワークを作り上げれば、予後向上、疾病征圧に繋がります。国立がん研究センターの理事長特任補佐西田俊朗先生は、アジアでGIST (Gastrointestinal Stromal Tumor: 消化管間質腫瘍) の世界的なdisease-specific registryを作り上げています。そのようなことが可能になるのです。

## 19. TRIの役割と責務

このような医療イノベーションの革命期にあって、我々 TRIが担う役割と責務とは何か。

TRIは「疾病征圧」と「健康寿命の延伸」を目指して、多くの実績を積み上げてきました。このリンゴを成果に見立てたスライドはこれまでに何度も紹介しています (Fig. 25).

当時、先端医療振興財団（現 神戸医療産業都市推進機構）の理事長であった井村裕夫先生（現 同機構名誉理事長）から、「福島君、ここにTRのハブを作ってくれ」と言われて2003年に文科省と神戸市によって設立されたTRIは、一昨年に15周年、今年17年目になります。この17年間に、“声の再生”，“脳神経・脊髄の再生”，“鼓膜の再生”のそれぞれのリンゴは、我々の支援によって赤く成熟し、無事に収穫（製造販売承認取得）することができました。そして今も黄色いリンゴで示した“血管の再生”，“骨の再生”，“軟骨の再生”，“角膜の再生”的実が熟して収穫に向かっています（治験中、承認申請見込み）。20周年を迎える2023年にはこれらを全部収穫して、そしてまた次に新たな果実が実るだろうと思っています。既に大腸がんや前立腺がんはもう克服できるフェーズに入っていると思いますし、動脈硬化や認知症もそれに続くでしょう。

これらを実現するための組織体制として現在TRIにある2つのディビジョン、ヘルスデータサイエンスディビジョンとメディカルイノベーションディビジョンは、2021年度にそれぞれが独立した2つのセンターとして新たに羽ばたきます。この革命を担うために、時代に沿った世界に冠たる研究所にすべく、これらのセンターを現在のディビジョンの事業統括である川本篤彦先生と河野健一先生に、それぞれを牽引して

Fig. 25 TRIの支援実績例 — 疾病征圧のあゆみ —

## TRIが目指すのは、疾病征圧と健康寿命延伸です。

これまでの活動により、幾つかの疾患、とりわけ要介護の原因となる

主要な疾患は、克服の目途がたつところまできました。

今後、デジタルヘルスイノベーションを強力に推進し、健康寿命延伸に貢献します。



もらいたいと思っています。

次の10年中に実質的な健康寿命延伸ができるかどうか、我々の科学力が試されます。

結局、鍵は血管なのです。Microvascularity (微小血管網) と、今回はあまり触れませんでしたが、microbiota (腸内細菌叢) が、がん、さらに他の免疫疾患においても決定的なことが分かっています。Microbiotaは一つの臓器であり、免疫系はこことの緊密な連携で維持されています。そのhomeostasis (恒常性) の謎に今から挑んでいかなければなりません。ですが、我々はまずmicrovascularityについて焦点を合わせて、ここで再生医療の新技術をどんどん開発していくなければなりません。今、川本篤彦先生の支援のもとで田口明彦先生らが日々とデータを積み重ねてきた慢性期の脳卒中に対するCD34陽性細胞による治療をスタートさせようとしています。この前臨床のデータは見事なもので、ここで明確になったことは細胞療法と運動とカップリングさせないと機能回復はしないということです。運動なしに薬で病気が治るということはもはやあり得ません。糖尿病でも高脂血症でも、それから動脈硬化もそうです。

## 20. 行動変容を促すデジタルヘルスイノベーション

私も自分自身で経験しました。2年前に4-5の椎間板ヘルニアになって痛くて1週間動けませんでした。医者には痛み止めを飲んで寝ているしかないと言われましたが、その後理学療法士さんからリハビリの方法を教えてもらって非常によい勉強になりました。リハビリの重要性を知らずに運動をおろそかにすれば、そのまま不自由な身体になってしまうこともあります。この時に、合わせてベッド上でできる体操を教えてもらい、今もリハビリの一環で毎朝運動しています。そうしたら、検診の結果をみるとHDLは上がり、LDLが下がって、内臓脂肪も減りました。それまでLDLは毎年上がっていました。それがス

トンと下がりました。運動にはそれほどの効果があります。だからおそらく、能勢博先生が言うインテバアル歩行というのは、データに出ているとおり、実際に効果があるのです。適切な運動には微小循環の再構築だけではなく抗線維化に対しても効果があるのです。ではCD34陽性細胞が本命なのか、MSC:CD105陽性細胞が本命なのか、あるいはMUSE細胞のSSEA-3陽性細胞が本命なのか、これがこれからの競争と課題として面白いところです。しかもSSEA-3陽性でない細胞が酸素枯渇とグルコース濃度低下によって細胞変換して出てくる、これも新しい知見です。本当に見事な細胞の七変化の姿を垣間見ることができます。

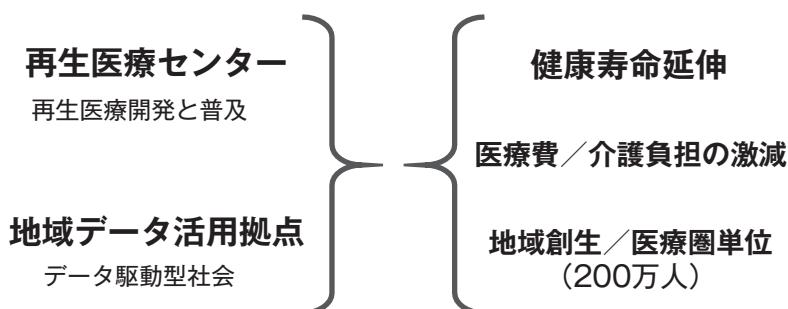
あとは個人の行動変容ですが、健康寿命延伸には、治療から予防へのシフトが鍵になります。行動変容と言って促すだけでは駄目で、きちんと理を説いて実践に導かなければなりません(Fig. 6)。一度フレイ儿になったら後戻りは大変で、要介護になったら後戻りはもっと大変、ということを皆に知らせて、歯を磨くのと同様、体を動かす習慣をつけるだけでそれが避けられますよ、いつまでも元気で働けたほうがいいですよね、と自ら選んでその行動に繋げられるような動機付けが必要だと思います。

これについてはデジタルヘルスイノベーションの活用が鍵です。データ駆動、再生医療の開発と普及、この2つを機動的に用いていく必要があります。

## 21. 再生医療と地域創生

もう再生医療開発は次のフェーズに入りました(Fig. 26)。これによって健康寿命を延伸して医療費、介護負担を激減します。そのためには地域再生です。地域創生です。弘前大学で軟骨再生の治験を開始するときに、いろいろな先生から、「神戸大学の黒田良祐先生がPIでやるべきではないのか」と言わされました。「何で弘前なのか」と言うから、私は「いや、これは地域創生なのですよ」と答えたのです。弘前では、大学を卒業すると皆東京に行ってしまいます。あれだけ風光明媚(めいび)な良いところなのに、毎年何万人も東京に出て行っています。地元で手広くドラッグストアをしていた株式会社町田アンド町田商会の社長が何とかしたいとおっしゃったので、「再生医療センターを作ったら、再生医療の開発と普及を掲げて、研究の一大拠点ができ、雇用も生まれる、それを是非やりましょう」と言ったのです。だから世界初の装着型サイボーグ理論によるロボットスーツHAL(<https://www.cyberdyne.jp/products/HAL/index.html>)についても、弘前大学にできたリハビリテーション部で使えるようになりました。だからこれは地域創生の一つのポイントになります。今、高齢化を迎えて過疎で大変な県がたくさんあると思います。そういうところでも、負のリソースではなく正のリソースに転換し、地域の活性化につなげることができます。

Fig. 26 2040年問題の解決に向けて—再生医療とデジタルヘルスのシナジーカップリング—



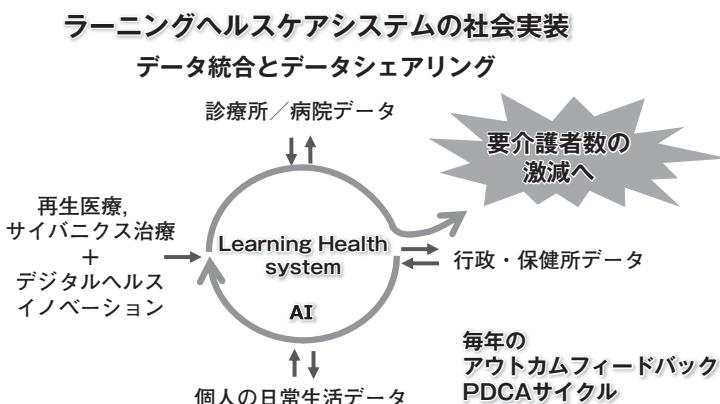
## 22. ラーニングヘルスケアシステムを社会実装

全体の構想としては、ラーニングヘルスケアシステムを社会実装するということです (Fig. 27)。つまり目指すところ、それはラーニングヘルスソサエティの建設です。それをどのように実現するか。先ほど示したように、健康寿命トップ10の県は、皆、きちんと計画をたてて必死になってやっているわけです。実際自分自身のこととして真剣にならないといけません。思い込みや我流は通用しません。ラーニングヘルスソサエティの建設、要介護者の激減には、ビジョンを明確にしなければなりません。何でもかんでもAIを導入すればなんとかなるというようなものではありません。IBMは、MDアンダーソンがんセンターと組んで、もう一つマサチューセッツ工科大学 (MIT) とハーバード大学とが共同運営する研究施設であるBroad Instituteと組んで実施したけれど、残念ながら失敗しました。生データをそのまま入力してもダメなのです。きれいにスタンダライズされたデータであれば、ノイズを拾わずにAIは答えを出すかもしれません。ただ個人の日常データはすごくヘテロなのです。

いずれにしても今からスタートです。向う20年以内に要介護者を激減させなくてはならない。そのためには知恵を結集しなくてはなりません。橋渡し研究プログラムが始まった時に、「日本には素晴らしい基礎研究がある。だからそれを適切にマネジメントすればもっと成果が出る」と各拠点大学に言いました。今はJST (国立研究開発法人科学技術振興機構) の研究支援もしていますが、そこにも良い研究がたくさん進んでいるのに、結局AMEDもJSTも採択期間終了後はフォローができていない。それに、それぞれの機関がぞれぞれの支援をして連携ができていない。今私が実施しているJST研究支援のミッションは、JST支援の成果から、良いものをAMEDの医療につなげることです。

いずれにしてもシナジー効果が出るように強力なプロジェクトマネジメントをしなくてはならない。これは自由を制限するということではなく、研究者が成果を期待するのであればそれに最も適した方法と一緒に皆で考え実行することです。特許を取るまでは秘密にしておきたいこともあるかもしれないが、可能であればその分野に明るい専門家の知恵を借りて、研究開発を加速することを考えたほうが良い。ひとたび新しいトランスレーショナルリサーチができればリバースTRもできるし、新しい技術を組み合わせれば、世界中が追いつくことができない成果が生まれる。日本は今、そういうポジションにある。現在

Fig. 27 科学・技術革命の成果の統合



は中国、台湾、韓国も日本のことを学び、熱い視線でもって教えを乞うていますが、彼らにそれらを教えると、あっという間に日本を追い抜くでしょう。医学研究を科学事業として捉えなければなりません。

### 23. 疾病の征圧と予後向上に向けて

科学経営が必要であることを強調して、「疾病征圧への道」と題して出版しました（福島雅典。疾病征圧への道（上・下）。東京：創英社／三省堂書店；2019、電子書籍 2020）。「人類の悲願を胸に歩むなり地平は近し疾病征圧」、もう疾病征圧の地平は見えている。拙い歌ですが、これを皆さんに伝えたいと思います。

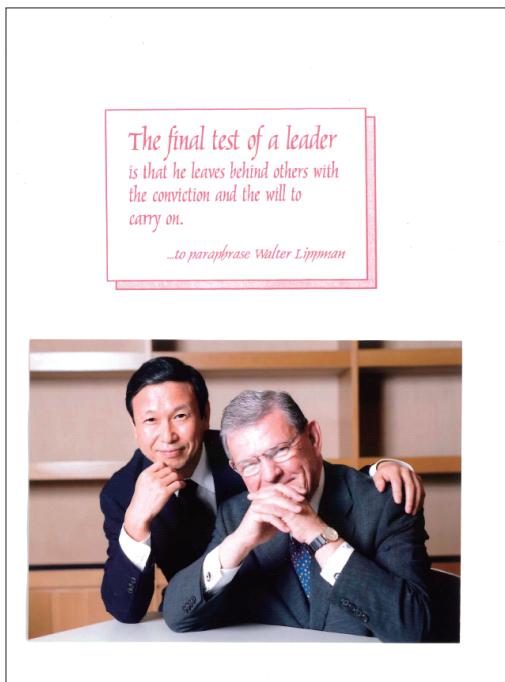
そして重要なメッセージとして、Charles A. Coltman先生のretirement ceremonyで配られたカードをご紹介します（Fig. 28）。

Coltman先生は、アメリカ国立がん研究所（NCI：National Cancer Institute）が支援する臨床試験協力グループの一つであるSWOG（Southwest Oncology Group）を四半世紀率いた、現代のアメリカの臨床科学の父ともいえる臨床家でした。約1,000名が集まり、私が冒頭で挨拶しました。

カードには “The Final test of a leader is that he leaves behind others with the conviction and the will to carry on” と書かれています。皆さん、“Carry on”です。イノベーションの仕組みを断固守って世界をリードする、そして人類が今抱えている大問題、高齢化、少子化に対して、日本はその課題解決先進国にならなくてはならない。これは次のジェネレーションの課題です。今現在、私も、健康寿命に到達し、残りは不健康寿命となり、自分自身が実体験しながら、これをどう乗り切るか、ということを次のジェネレーションに伝えたいと考えています。

2003年にこの地に来て18年、本当にありがとうございました。

Fig. 28 With Charles A. Coltman Jr.



**Carry on !**

**Thank you  
for 18 years  
from June 2003 to June 2020 !**

Charles A. Coltman Jr. M.D.  
SWOG Chairman (March 1981-April 2005)

### 謝 辞

TRI退任にあたって最終講義の機会を賜り、TRI職員の皆様のご尽力に心より感謝いたします。

また、本稿をまとめるにあたって栗田加奈子さんの協力にも感謝します。



\*

\*

\*