



**Ambassade de France au Japon
Service pour la Science et la Technologie**

Note

Objet : Lignes de force et principaux acteurs académiques de la recherche biomédicale au Japon.

Le Japon est un des pôles moteurs en recherche biologique et médicale à l'échelle internationale. Il occupe actuellement le 3^{ème} rang mondial en termes de production scientifique dans ce secteur, derrière les Etats-Unis et la Chine¹. Les lignes de force japonaises se situent historiquement dans le domaine de la cancérologie (2^{ème} producteur scientifique), ainsi qu'en immunologie et en neurosciences (4^{ème} producteur). En termes d'impact, selon un récent classement établi par Thomson Reuters², le Japon occupe le 4^{ème} rang mondial en immunologie, le 5^{ème} en biologie et biochimie, et le 6^{ème} en pharmacologie, toxicologie et en génétique.

Le Japon se distingue particulièrement dans le domaine de la recherche sur les cellules souches iPS, découvertes par le Pr Yamanaka, prix Nobel de médecine en 2012. Il occupe la 2^{ème} place mondiale en nombre de publications sur ces cellules³ et le gouvernement japonais finance des projets d'envergure afin d'accélérer leurs applications pour un usage en médecine régénérative. Un autre secteur prioritaire pour le gouvernement japonais est celui lié au vieillissement, la population japonaise étant la plus âgée au monde. Les programmes ciblent à la fois le volet santé avec notamment la recherche sur les maladies neurodégénératives, et l'approche technologique avec l'apport de la robotique et des TIC. Les nouvelles technologies thérapeutiques et de diagnostic font aussi l'objet d'une attention toute particulière, dans l'objectif de développer le secteur de la médecine personnalisée. Enfin, le Japon continue d'attribuer d'importants moyens aux recherches sur le cancer, les maladies infectieuses et dans le domaine de l'imagerie biomédicale.

Une grande partie de la recherche académique biomédicale est effectuée dans les **universités** japonaises, notamment au sein de quelques grandes universités nationales. Un autre acteur incontournable dans ce domaine est le **RIKEN**, organisme de recherche indépendant sous tutelle du ministère chargé de la recherche. Enfin, des **centres** ou **instituts nationaux**, en général indépendants ou rattachés au ministère de la santé, jouent également un rôle majeur dans des domaines de pointe de la recherche biomédicale japonaise.

¹ Données de l'Observatoire des Sciences et des Techniques, 2012.

² Nombre de publications figurant parmi le top 1 % des articles les plus cités au monde, 2014.

<http://thomsonreuters.com/press-releases/042014/Japan-Top-Research-2014>.

³ Etude Stem Cell Research, Elsevier, 2013.

I) Les universités japonaises et la recherche biomédicale

Les universités japonaises constituent le principal acteur de la recherche scientifique au Japon. Étant pluridisciplinaires et généralistes par nature, on peut trouver, dans chaque université, des équipes travaillant sur la plupart des thématiques de la recherche biomédicale.

Avec un budget global annuel de l'ordre de 220 milliards de yens (1,6 Mrd€), **l'Université de Tokyo** se situe au premier rang des universités japonaises pour la plupart des critères. C'est également le premier acteur de la recherche japonaise en nombre de publications à fort impact, d'après l'étude Thomson Reuters de 2014. **L'Institute of Medical Science of the University of Tokyo (IMSUT)**, avec un budget annuel d'environ 9 milliards de yens (64 M€) et plus de 700 chercheurs et techniciens, est le principal centre de recherche biomédicale au sein de cette université. Créé en 1892 et anciennement connu comme *Institute of Infectious Diseases*, ce centre possède une forte expertise en **immunologie**, ainsi qu'en **oncologie**. La faculté de médecine de l'Université de Tokyo, avec en particulier le *Center for Disease Biology and Integrative Medicine (CDBIM)*, est le deuxième pôle de recherche biomédicale au sein de l'université. Une autre faculté, la *Graduate School of Frontier Sciences*, est également très active dans ce domaine, notamment en génomique et en biologie computationnelle. Notons également que l'Université de Tokyo comprend deux grands hôpitaux universitaires, qui constituent un cadre idéal pour la recherche translationnelle : le plus ancien et le plus grand est le *University Hospital*, un hôpital généraliste d'une capacité de 1210 lits, tandis que *l'Institute of Medical Science* possède son propre hôpital de 135 lits, spécialisé dans les thérapies innovantes pour les maladies infectieuses, les maladies auto-immunes et le cancer.

L'Université de Kyoto est la deuxième université japonaise, en termes de budget, de nombre d'étudiants et d'impact de ces activités de recherche. Elle s'est illustrée récemment grâce au prix Nobel de physiologie ou médecine pour la découverte des cellules-souches iPS par le professeur Yamanaka, directeur du **Center for iPS cell Research and Application (CiRA)**. Ce centre, créé en 2010, est dédié à la recherche et aux applications des **cellules souches iPS**, avec un budget annuel de près de 4 milliards de yens (28 M€), et plus de 200 chercheurs et techniciens. **L'Institute for Integrated Cell-Material Science (iCeMS)**, dont dépend le CiRA, a été l'un des cinq instituts japonais sélectionnés par le programme *World Premier International Research Center Initiative (WPI)* de la *Japan Science Promotion Society (JSPS)* en 2007, assorti d'un financement annuel de 3,4 milliards de yens (24 M€). Cet institut, dont l'objectif est de promouvoir la recherche sur les interactions entre cellules et matériaux, emploie environ 400 chercheurs et techniciens répartis dans une vingtaine de laboratoires. Mentionnons également le *Human Brain Research Center*, un pôle d'expertise dynamique au sein de l'université, avec une cinquantaine de chercheurs spécialisés dans les mécanismes cognitifs et les techniques d'**imagerie du cerveau**. L'université dispose enfin d'un hôpital de 1180 lits.

L'Université d'Osaka se distingue également dans le domaine de la recherche biomédicale, en particulier dans le domaine de **l'immunologie**, où l'université est classée première nationale en termes de publications : elle comprend ainsi le **Immunology Frontier Research Center (IFReC)**, l'un des cinq WPI de 2007, avec un financement annuel de 3,5 milliards de yens (25 M€). *L'Institute for*

Protein Research regroupe également une soixantaine d'experts en **biologie moléculaire**. Par ailleurs, le *Center for Twin Research* de l'Université d'Osaka, est le premier centre mondial de recherche sur les **jumeaux**. L'Université dispose également d'un pôle d'expertise en **médecine** et en **imagerie nucléaire**.

Deux autres universités ont également été sélectionnées pour le programme d'excellence WPI en 2012 par la JSPS. La première est l'**Université de Tsukuba** avec son *International Institute for Integrative Sleep Medicine* (IIIS) et ses recherches sur les **mécanismes du sommeil**. La deuxième est l'**Université de Nagoya** avec l'*Institute of Transformative Bio-Molecules* (ITbM), centre d'expertise en **biologie moléculaire**.

On peut également citer l'**Université de Tohoku**, particulièrement compétente sur la thématique du **vieillessement** notamment grâce aux recherches menées au sein du *Smart Ageing International Research Center* (SAIRC). Les universités de **Kyushu** et de **Hokkaido** sont également bien classées et ont des pôles de recherche biomédicale importants.

Enfin, les deux principales universités privées japonaises se distinguent aussi dans ce domaine. D'une part, l'**Université Keio** dispose de deux centres de recherche biomédicale, le *Center for Integrative Medical Research* et l'*Institute for Advanced Biosciences*, avec une expertise forte dans le domaine de la **biologie systémique**. D'autre part, l'**Université Waseda** et la **Tokyo Women's Medical University** ont créé en 2008 l'*Institute for Advanced Biomedical Sciences* ou **TWIns**, un centre de recherche conjoint en **ingénierie tissulaire** et **nouvelles stratégies thérapeutiques**.

II) Le RIKEN

L'**institut RIKEN** est une institution de recherche pluridisciplinaire qui existe depuis 1917 et est devenue indépendante en 2003, tout en restant sous tutelle – et en grande partie subventionnée par – le ministère japonais en charge de la recherche (MEXT). Avec un budget annuel de 85 milliards de yens (607 M€) en 2014 et rassemblant plus de 3300 chercheurs, il s'agit d'un acteur majeur dans le paysage de la recherche japonaise. Le RIKEN dispose d'une quinzaine de centres de recherche en sciences de la vie, dont la plupart sont situés dans la région de Tokyo et du Kansai.

Le **Brain Science Institute** (BSI) à Wako est une structure entièrement dédiée aux **neurosciences**. Avec un budget de 6,4 milliards de yens (46 M€) en 2014, il regroupe une cinquantaine de laboratoires et près de 500 chercheurs et techniciens, dont 20 % d'origine étrangère. C'est le principal centre japonais de recherche sur le cerveau, avec une approche interdisciplinaire depuis la biologie cellulaire et moléculaire jusqu'aux neurosciences cognitives et computationnelle.

Le **Center for Integrative Medical Sciences** (IMS) à Yokohama est né en 2013 de la fusion du *Research Center for Allergy and Immunology* (RCAI) et du *Center for Genomic Medicine* (CGM). Disposant d'une quarantaine de laboratoires et d'un budget de 4 milliards de yens (28 M€) en 2014, ce centre

rassemble environ 400 chercheurs dont les principaux domaines d'expertise sont l'**immunologie** et la **génomique**.

Les trois centres : *Systems and Structural Biology Center*, *Omics Science Center* et *Center for Molecular Imaging Science* ont également fusionné en 2013 pour créer le **Center for Life Science Technologies** (CLST). Avec des laboratoires repartis sur deux sites, à Kobe et à Yokohama, et un budget de 2,7 milliards de yens (19 M€) en 2014, ce centre rassemble des chercheurs travaillant sur de nombreux domaines des sciences de la vie. Il se distingue en particulier dans les domaines de la **biologie structurale** et **synthétique**, la **génomique**, la **bio imagerie** et la **pharmacologie**.

Le **Center for Developmental Biology** (CDB) à Kobe est quant à lui spécialisé dans les thématiques du **développement** et de la **régénération**, au niveau cellulaire, tissulaire, jusqu'aux organes. Il dispose d'une vingtaine de laboratoires soit 200 chercheurs travaillant sur ces thématiques avec un budget de 3 milliards de yens (21 M€). Il pilote actuellement le premier essai clinique chez l'homme pour la régénération de la rétine à partir de cellules iPS. Le centre est actuellement en cours de restructuration suite à l'incident récent sur les cellules souches STAPS, dont il a été le cadre.

Utilisant le réseau d'ordinateurs à haute performance du Japon (**HPCI**), le centre dénommé **SuperComputational Life Science** (SCLS) à Kobe est le principal centre du RIKEN en **bioinformatique** et **modélisation**. Actuellement, ses thématiques principales sont la simulation de molécules en environnement cellulaire en vue d'applications pharmacologiques, et l'analyse de données à grande échelle, notamment dans le domaine du cancer. On peut également citer le **Quantitative Biology Center** (QBiC) à Osaka, qui se distingue par ses compétences en **biologie computationnelle**, en **modélisation cellulaire** et en **biologie synthétique**.

Enfin, le RIKEN compte plusieurs centres de recherche généralistes en sciences de la vie, ayant des compétences en biologie moléculaire et cellulaire, bioingénierie, pharmacologie et génétique, entre autres : la **RIKEN Sendai Facility**, la **RIKEN Nagoya Facility**, et les **Chief Scientist Laboratories** à Wako.

On peut également mentionner le **Bioresource Center** à Tsukuba, dont la spécialité est la préparation de matériel biologique (cellules, tissus, animaux...) pour les autres laboratoires.

III) Les autres centres et instituts nationaux en recherche biomédicale

Outre les centres de recherche des universités et du RIKEN, le Japon dispose d'une vingtaine de centres et d'instituts nationaux hébergeant des recherches de pointe dans différents domaines des sciences de la vie. Ces centres sont pour la plupart financés ou directement affiliés au ministère japonais de la santé, ou bien sous la tutelle d'autres ministères ou groupes d'université.

Six centres nationaux pour la médecine avancée et spécialisée ont été fondés entre 1962 et 2004, et sont devenus des organismes indépendants même s'ils continuent à être financés majoritairement

par le ministère de la santé. Ces organismes comprennent à la fois des structures hospitalières et des centres de recherche de pointe dans leur domaine, ce qui constitue un cadre idéal pour des **projets de recherche translationnelle**, où les découvertes des laboratoires peuvent rapidement être adaptées au service des patients. Ces six centres sont, dans l'ordre de création :

- le **National Cancer Center** (NCC), créé à Tokyo en 1962, qui est le principal centre de traitement et de recherche sur le cancer au Japon. Il dispose pour cela de deux hôpitaux de 600 lits chacun et d'un institut de recherche regroupant 500 chercheurs. Son budget global de recherche en 2014 est de 8,5 milliards de yens (60 M€).
- le **National Cerebral and Cardiovascular Center** (NCVC), créé en 1974 à Osaka, regroupant un hôpital de 640 lits et un centre de recherche dédié aux maladies cardiovasculaires employant 240 chercheurs. Son budget global de recherche en 2014 est de 3,7 milliards de yens (26 M€).
- le **National Center for Neurology and Psychiatry** (NCNP), à Tokyo, qui dispose d'un budget global de recherche en 2014 de 4,4 milliards de yens (32 M€).
- le **National Center for Global Health and Medicine** (NCGM), à Tokyo, qui regroupe deux hôpitaux généralistes, pour un total de 1400 lits, et un institut de recherche principalement axé sur les maladies infectieuses et les maladies auto-immunes. Le centre est également compétent sur les questions de coopération médicale internationale ; il dispose d'un budget global de recherche en 2014 de 3,7 milliards de yens (26 M€)
- le **National Center for Child Health and Development** (NCCHD), à Tokyo, qui traite des problèmes médicaux de la conception jusqu'à l'adolescence.
- le **National Center for Geriatrics and Gerontology** (NCGG), à Nagoya, centré sur les maladies et les enjeux liés au vieillissement.

Deux instituts de recherche spécialisés en sciences de la vie sont directement affiliés au ministère de la Santé. Le **National Institute of Infectious Diseases** (NIID) est un important centre de recherche sur les maladies infectieuses. Il est également en charge de la libération des lots et du développement de nouveaux vaccins et antibiotiques. D'autre part, le **National Institute of Health Sciences** (NIHS) est en charge des recherches et des études sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques, des aliments et de nombreux produits chimiques.

Plusieurs autres instituts nationaux non affiliés au ministère de la Santé sont également spécialisés en sciences de la vie. Le **National Institute of Radiological Science** (NIRS) est un centre d'expertise en ce qui concerne les radiations, leurs effets sur la santé et leurs applications en médecine. Il possède par ailleurs un leadership mondial dans le domaine de l'hadronthérapie. Le **National Institute of Genetics** (NIG), à Shizuoka, est un important centre de compétence en génétique et en séquençage.

Le **National Institute for Basic Biology** (NIBB) est un institut de recherche généraliste en sciences de la vie, qui favorise les recherches plus fondamentales. Enfin, le **National Institute of Biomedical Innovation** (NIBIO) a été créé en 2005 pour contribuer à la mise au point de médicaments innovants.

On peut enfin mentionner deux grands instituts nationaux de recherche scientifique et technologique non spécialisés dans les sciences de la vie mais qui disposent d'un pôle d'expertise ou d'application dans ce domaine. Le **National Institute for Materials Science** (NIMS) comporte en particulier un pôle d'excellence en **nanobiotechnologie**. D'autre part, le **National Institute of Advanced Industrial Science and Technology** (AIST) consacre une grande part de son activité aux **biotechnologies** et à des recherches appliquées dans tous les domaines des sciences de la vie.