

“p-Medicine”の主役は進取の気性に富んだ専門家である生活者

P4+ Medicine の時代

ゲノムの塩基配列解析のスピードアップは、止まるところを知らず、次世代シーケンサー（Next Generation Sequencer、NGS）は、Next-Next-Next・・・と発展している。さらに随伴する多様なオミックス Omics の進歩もますます加速される趣がある。それらは生物学と医学の双方に影響を与えている。そうした新しい医療を、ゲノム医療、ネットワーク医療、システム医療と呼ぶ提案もなされているが、それらは「手段を表す」言葉であり、研究開発の視点からの見方であって、医療サービスの視点は欠けている。つまりサービスの受け手からすれば、どうでもよいことである。

一方で、サービスの仕組みそのものを革新（Innovation）しなければならないという認識が欧米の先進的な研究者の間では広がっている。その一つが predictive, preventive, personalized, participatory (P4) Medicine である。それには proactive, psycho-cognitive, political など（のいずれか）を加えた P5 Medicine というバリエーションもある。それらを p-Medicine と包括的に呼ぶこともある。そうした医療を実際に臨床の場で展開するための議論もなされている（例えば、Bousquet¹¹）。NIH の Roadmap の提唱者である先の長官だった E. Zerhuni や、Systems Biology の旗振り役をしている L. Hood も、P4 の提唱者である。

・ J. Bousquet et al., Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases, Genome Medicine 2011, 3:43.

この P4/P5 Medicine において、最も議論がなされているのが、Personalized Medicine への道である。その根底にあるのは、次のような問題意識である：

（1）個人のゲノムの全塩基配列の決定が当たり前になってわかったことは、個人ごとの配列の違いが、予想以上の大きかったことであり、それらを incidental（偶然、取るに足らない事象）と片付けてよいか、そうでないのかが議論されるようになった、

（2）GWASなどを駆使したゲノム解読による疾患関連遺伝子探索が広範囲に行われるようになったが、個々の遺伝子や SNP の寄与（オッズ比）は、2にも届かないほどだった。このことは、「Genotype と Phenotype との関係を解明する」という、遺伝学の大命題を、「(Genotype と Environment) と Phenotype との関係を解明する」というものに変えつつ

ある。ただし、ここでいう環境 **Environment** には、食事や運動などの生活様式（習慣）も含まれる。

（３）果たして臨床医は、そうした患者の膨大な遺伝データの意義を、正しく理解し、患者に解説できるか？米国では、**9割**の臨床医が自信がないと言っている。

（４）患者あるいは医療サービスの受け手も、自分たちが受けているサービスの基盤となる生物医学知識を理解していなければならない。

（５）そうなると、結局、健康サービスの受け手や医療サービスの受け手（患者）も、自らの医療行為に参加することになる。つまり **Personalized Medicine** は、必然的に **Participatory Medicine** とならざるをえない。

力をつけた生活者 **Empowered Consumer** への期待

研究者の視点から見た **Genome/Network/Systems Medicine** などは、すべてデジタル・メディシン **Digital Medicine** と言ってよいであろう。現在の医療の課題は、この **Digital Medicine** を、サービス革命につながる **P4/5 Medicine** に結びつけることである。これは極めて重要な、満たされていない社会的な需要 “**Un-met social need**” と言ってよいだろう。

E. トポル博士は、今年出した「医療の創造的な破壊」という本の中で、医学界や医療の世界は保守的だから、このイノベーションの推進できるのは、**Empowered Consumer** だろうと言っている（**Topol12**）。

では、**Empowered Consumer** とは、どのような人たちだろう。私はこの問題について、関心を示してくれた仲間とともに、昨年の夏より一年ほど、調査し、考察を重ねてきた。その結論は、**Empowered Consumer** とは、次のことで、特徴づけられる健康医療介護サービスの受け手（以下では、単に生活者と呼ぶ）だと考えるに至った：

（１）ネット上開放されている最新の生物医学知識を入手し、それを自分たちの活動に役立てることができる、

（２）いわゆる **SNS (Social Networking Service)** のようなサービスを活用して、自分たちのコミュニティを簡単に立ち上げられる、

（３）スマートフォンやタブレット **PC**、クラウドなど、これもインターネットの利用を前提にした装置やサービスを駆使できる、

（４）携帯することができる (**Movable**)、あるいは体に付けられ (**Wearable**)、計測結果を無線で遠隔地に伝送できる、簡便な生体センサー (**Biosensors**) を使うことができる、

（５）医師の処方が必要としない、大衆薬 (**OTC Drug**) やさまざまな薬でない介入法 (**Non-Drug Intervention**) を実践できる、

（６）自分の生活記録 **Life Log** や健康状態の計測記録、さらには診療記録を、自ら管理しているか、あるいはそうする意志をもっている。

これらは、「ゲノムとそれに随伴したオミックスが産生する新しい生物医学知識とインターネットの第2革命を先導している Mobile/Ubiquitous/Cloud 技術を活用できる、進取の気性に富んだ、行動力のある人々」というイメージである。このうちのいくつかの条件を満たしている生活者は、我が国でも増えているが、米国には、すでに（5）や（6）の条件をも満たしている Empowered Consumer が存在している（Swan09/12, Smarr12）。

・ E.Topol, "The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care", Basic Books, 2012.

・ M. Swan, Emerging Patient-Driven Health Care Models: An Examination of Health Social Networks: International Journal of Environmental Research and Public Health, 6: 492-525, 2009.

・ M. Swan, Crowdsourced Health Research Studies: An Important Emerging Complement to Clinical Trials in the Public Health Research Ecosystem, 14(2): on-line, (<http://www.jmir.org/2012/2/e46/>)

・ Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012,

予防、予兆での介在とヘルスメトリック

P5 Medicine は、予防することと、できるだけ早期に疾患の予兆を捉えることをめざしている。ゆえに健康の維持や予防のための対策（介在、Interventions）が重視される。具体的には食事、運動、睡眠、その他さまざまな生活上の工夫に加えて、サプリメントが試みられている。こうした介在法の実践は、生活者の判断でなされるが、その意思決定は、体温測定のような簡単な指標以外は、個人の感覚や主観に依存している。

一方で、スマートフォンに代表される MUC 技術と Wearable/Wireless な生体計測装置の進歩は、より多様で精密な計測とそれを遠隔施設に伝送することを容易にしておき、健康食品のためのバイオマーカーや生活者が活用できる健康状態指標（ヘルスメトリック Healthmetric）の探索研究と、その成果を活用する「デジタル健康術」の実践が期待される。

こうした行動は、すべて自己責任に帰せられているが、知識なしには判断できない選択もある。例えば、前立腺がんのための PSA 検査や、乳がんのための Mammography 検査を受けるべきかどうかは、それらの検査のリスクを知り、損益をどう判断するかに依存している。これらの検査については、専門家の間でも意見が異なるので、一般の生活者には、判断が難しい選択になる。

また、将来ゲノムの全配列決定が安価になされるようになれば、そうしたデータをどの

ように活用すべきかが、一般の生活者にも問われるようになる。そうすると、健康に不安を感じていない人たちも、健康や病気について学ばなければならないということになる。

結局、生活者が予防や予兆に適切に対処するためには、日頃から健康や医学知識について、学んでおかねばならないことになる。そうした知識として広く役立つと思われるのが、遺伝的な素因と関係した薬への応答特性である。これは PGx (Pharmacogenomics) と呼ばれる。同様なことは、食品についても言える。食べ物アレルギーは、幼児期から顕著になるが、あまり顕著ではない特性もある。これは NGx (Nutrigenomics) の問題である。

・ L. H. Kushi, American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity, CA CANCER J CLIN, 62:30–67, 2012.

・ The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012), European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092.

・ M. S. Sabatine et al, Evaluation of Multiple Biomarkers of Cardiovascular Stress for Risk Prediction and Guiding Medical Therapy in Patients With Stable Coronary Disease, Circulation. 125:233-240, 2012.

・ S. Izuchi et al., Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach, Diabetes Care 35: 1364-1379, 2012.

・ M. Kussmann, P. J. Blanderen, The extended nutrigenomics – understanding the interplay between the genomes of foods, gut microbes, and human host, Frontiers in Genetics Nutrigenomics, 2(Article 21), May 2011.

・ T. Thomas, A. H. Pfeiffer, Foods for the prevention of diabetes: how they work? Diabetes Meta. Res. Rev., 28 : 25-49, 2012.

・ P. Artero et al., Fish Oil Metabolites: Translating Promising Findings from Bench to bedside to Reduce Cardiovascular Disease Calderon, J. Glycom. Lipidom., 2:1, 2012.

・ T. M. van Himbergen et al., Biomarkers for Insulin Resistance and Inflammation and the Risk for All-Cause Dementia and Alzheimer Disease, Arch. Neurol. 69(5): 594-600. 2012.

個別化された慢性疾患対策と患者のコミュニティ

エマニュエルは、Science 誌の疾病予防特集号の巻頭で、予防には、健康な人が病気になるのをワクチン接種などで予防すること、疾患になりそうな人を発見して対策をこうずること、すでに病気になっている人たちを悪くしないことの 3 段階があるが、医療経済の視

点から言えば、もっとも力を入れるべきは、最後の予防法だと述べている (Emanuel12)。米国の統計では、50%の人は、ほとんど何の医療費のやっかひにもなっていないが、わずかに10%の人が、医療費の3分の2を消費している、という。それらの人というのは、心臓病、糖尿病、がんなどの疾患のうちの一つ、あるいは複数の疾患の患者である。

このような患者の多くは、通常の生活をしながら、時々通院している。病気への対処法は、通っている病院の医師や看護師や薬剤師の説明や注意情報に左右されているが、利用している医療機関以外の支援は、得られないのが一般である。しかしネット上から得られる良質な情報は急激に増大しており、患者同士のネットワークや、医療関係者と患者とその他の支援者(機関)を含むネットワークの構築も技術とコスト的には、簡単にできるようになった。また患者の状態を家庭で計測して、そのデータを利用して送る病院に送ることも、可能になってきた。

こうしたシステムを利用すれば、通院、対面ではなくとも、患者への助言を行うことも、容易になってきている。残る問題は、医療機関が、そのような進歩を取りいえるか、それを医療費の公的な補助の仕組みが容認するかである。このようなサービスが実現することはほとんど確実だと言えるが、問題は、それをどう加速するかである。

ひとつの解決策は、こうしたサービスが現在の保健制度に組み込まれるまでは、患者と専門家の双方が参加した非営利組織が、このようなサービスを社会的な実験として実践してみることであろう。

・ E. Emanuel, *Prevention and Cost Control, Science*, 337: 1433, 2012.

薬づくりとバイオマーカー

P5 Medicineのうちでも **predictive, personalized medicine** の典型は、がんの治療薬に象徴される精密な診断と選択的な薬物治療である。バイオマーカーは、そのための基盤技術として関心を高めている。このバイオマーカー探索への期待を担っているのがオミックスであるが、探索された多くの候補を絞る過程は簡単ではなく、欧米では国、製薬企業、アカデミアなどが参加した **Consortium** 方式による取り組みがなされており、その成功例としては **Adiponectin** を対象とする共同研究が挙げられている。

いずれにしても、こうした技術の進歩があれば、開発段階にある医薬品の臨床試験の対象者を絞る **Stratification** が行えるし、医療機関で行われている通常の治療においても、患者を層別化しての治療 **Stratifies Therapy** が行えることになる。ある薬に対して、それが適切に使われうる患者を選別するための検査診断は、**コンパニオン・ダイアグノスティック Companion Diagnostic** と呼ばれる。

層別化治療やコンパニオン・ダイアグノスティックは、がん治療において広がりを見せているが、そうした動きは、**Personalized Medicine** の序幕というべき現象であり、他の疾

患領域にも、拡大されていくであろう。

- ・ C. L. Sawyer, The cancer biomarker problem, *Nature*, 452(3): 548-552, 2008.
- ・ J. D. Brooks, Translational genomics: The challenge of developing cancer biomarkers, *Genome Research*, 22: 183-187, 2012.
- ・ G. J. Kelloff and C. C. Sigman, Cancer biomarkers: selecting the right drug for the right patient, *Nature Reviews Drug Discovery*, 11: 201-214, 2012.
- ・ H. Mischak et al., Implementation of proteomic biomarkers: making it work *European Journal of Clinical Investigation*, 42: 1027-1036, 2012.
- ・ A. Wagner et al., The Biomarkers Consortium: Practice and Pitfalls of Open-Source Precompetitive Collaboration *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 87(5): 539-542, 2010
- ・ J. A. Wagner, Open mind, open collaboration, *Biomarkers Med.*, 5(6), 701-703, 2011.
- ・ J. A. Wagner et al., Utility of adiponectin as a biomarker predictive of glycemic efficacy is demonstrated by collaborative pooling of data from clinical trials conducted by multiple sponsors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 86(6): 619-625, 2009.
- ・ J. K. Aronson, An agenda for UK clinical pharmacology - Research priorities in biomarker and surrogate end-points, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73:6 :900-907, 2012.

情報計算技法の専門家の職の拡大

P4 あるいは P5 Medicine を支えるのは、膨大なデータの産生とその処理作業である。それらの処理は、ルーティン化されるであろうが、全部がそうなるわけではないと予測される。その理由は、技術の進歩が激しく、知識も増大しているから、新しいデータ、新しい処理や解析技法が常に生まれてくるからである。さらに、ゲノム解読で分ってきたことであるが、ゲノムデータの個人差は、予想以上であるから、患者者が違えば、新しいデータに対処し、新しい知見を産生しなければならないことになる。

こうした状況は、製薬企業、アカデミア、国にとって新しい課題になっているだけでなく、統計学やデータ解析、さらに計算化学や **Bioinformatics** や **Biomedical Informatics** 領域の専門家にとっても新しい仕事の可能性を開くものであり、連係して取り組むべき課題になっている。

下の図のように、このような知識とデータを扱う専門家は、健康医療の研究機関とサービス機関、医薬品や健康食品企業、大学、その他、上記の機関と連係した独立の組織に働くことになるだろう。こうした人材をどう育成したらよいかは、焦眉の急と言うべき課題である。

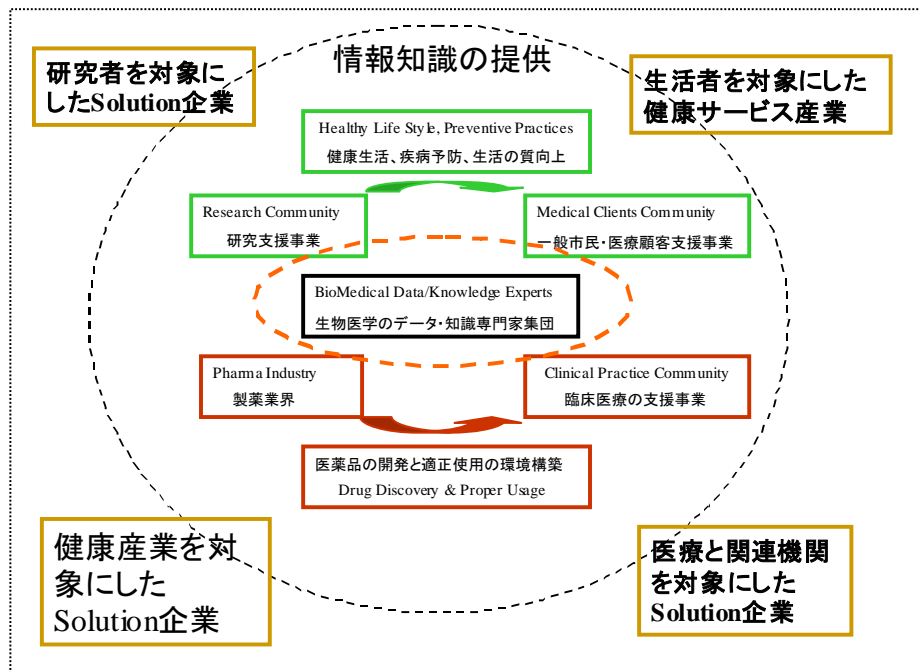


図 健康医療領域における情報計算技法の専門家の仕事の広がり

- ・ C. Baumgartner et al., Bionformatics-driven search for metabolic biomarkers in disease, *Journal of Clinical Bioinformatics*, 1(2): 2011.
- ・ M. Jenkins et al., A statistician's perspective on biomarkers in drug development. *Pharm Stat* 10: 494-507, 2011.
- ・ C. A. Kulikowski et al., AMIA Board white paper: definition of biomedical informatics and specification of core competencies for graduate education in the discipline, *J Am Med Inform Assoc*, 2012. (doi:10.1136/amiajnl-2012-001053)

誰が口火を切るか？ Proactive Professional Consumers への期待

計算機あるいは ICT の進歩は、ゲノム解読を可能にした「縁の下の力もち」であったが、それは今も続いている。一方で、ゲノム解読を先導する配列解析装置 Sequence の進歩は、ICT の進歩の源泉である半導体集積回路の進歩 (Moor's Law) を上回るスピードである。いずれの進歩も指数関数的であり、生物医学の進歩の勢いも衰えないであろうし、医療サービスも、P4 あるいは P5 に向かっていくのは、確実と思われる。

問題は、基礎研究の成果を現実の医療サービスの改善に結びつけるイノベーションをどう推進していくかである。一部の先端的な研究者、例えば E. Topol は、それを Empowered

Consumer に期待している。そして米国では、実際にそうした Consumer たちが活動している。我が国では、Empowered Consumer となりつつある生活者は増えている。とくに期待したいのは、我々が期待しているのは、我々がムック MUC と呼んでいる、スマートフォン、タブレット PC、クラウドなどと、家庭に普及しつつある簡便な生体センサーの進歩であり、それらを組み合わせた個人の健康医療記録 Personal Health Record (PHR) の自己管理である。

しかし、こうした技術やシステムが威力を発揮するためには、その使い手が最新の生物医学知識をもっていることである。幸いなことに、米国や英国では、すでに国が支援した生物医学の成果をインターネットから無償でダウンロードできるようにする政策を採用している。したがって英語であれば、生物医学知識は、誰にでも入手できる情報になっている。それでも、一般の生活者がそうした情報を入手して活用することは、そう易しくないであろう。

この障壁を乗り越える一つの方法は、生物医学の知識を有する退職した研究者や専門家、あるいは ICT の研究者や専門家で、生物医学の知識獲得に興味をもっているような人が、Empowered Consumers の役を果たしてくれることである。我々は、このような人を、進取の気性に富んだ専門家である生活者、Proactive Professional Consumers. と呼ぶ。私たちは、MUC 技術を活用した、生活者が先導する健康イノベーション (Health Innovation Initiative, HII) 活動を、HII Cloud 計画と呼んでいるが、その主要な担い手は、こうした Proactive Professional Consumers だと考えている。

神沼二眞

「生活者が先導する健康イノベーションへの取り組み」
ハイクラウド (HII Cloud) 計画について (改訂3版)

イノベーション (創造的破壊) 期にある医療

高度成長期が過ぎ、異例なスピードで少子化と高齢化が進んでいる我が国では、医療費高騰だけでなく、予防や介護の点でも、多くの難題を抱えており、状況は急激に厳しくなっている。

健康医療介護に関わるいずれのサービスにおいても、基盤となるのは生物医学の知識であるが、それが今、爆発的に増大している。その原動力となっているのが、今世紀の初めに完了が宣言されたヒトゲノム解読計画に象徴される、ゲノム解読 (DNA の塩基配列決定) とそれに随伴するオミクス omics と総称される網羅的技術の長足の進歩である。

一方、ICT (情報通信技術) の進歩は、ゲノム解読計画にも多大の寄与をしたが、我々の生活全体に大きな影響を及ぼしている基盤的技術に成長している。その ICT の世界で、最近注目されているのが、スマートフォンやタブレット PC やクラウドなどの技術である。我々は、これをムック MUC (Mobile/Ubiquitous/Cloud) と呼んでいる、

現在、科学と技術にまたがるこの2大潮流を基礎として、明日の医療を予見する試みが盛んに行われるようになった。その中で注目されているのが予測的 predictive、予防的 preventive、個別的 personalized、参加型 participatory を意味する P4 Medicine と呼ばれる新しい医療を志向する潮流である。いまや最先端の医学研究に関わっている研究者や明日の医療に関心をもっている専門家たち、さらには進取の気性に富んだ生活者たちは、その具体的なイメージを議論し、未来を先取りした実践に挑戦し始めている。そうした試みに立ちほだかっているのが、これまでの価値観や、風土、政治の壁であるから、政治的な働きかけ politics も必要だという意味で P5 医療という言葉も使われている (5番目の P を、proactive あるいは psycho-cognitive を冠する一派もいる)。

鍵を握るのは”賢い生活者 Empowered Consumer”

次なる時代へのビジョンをもち、実験的な試みを展開している米国や欧州の専門家が、注目しているのが、サービスの受け手 client の役割である (それと同義語のように使われているのが消費者 consumer、市民 citizen、国民 people、納税者 taxpayer などである)。私たちは、そうした人々を代表して生活者 (英語では consumer) と呼ぶことにする。

現在のインターネット、とくにいわゆるツイッター twitter やフェイスブック facebook に代表されるソーシャルメディア SNS を駆使する生活者が、時の権力に対して破壊的な力を発揮できることは、アラブの春や我が国の原発反対デモの急拡大で実証されているが、

創造的な手段としての効用は未知である。

新しい健康医療介護の仕組みをつくるためには、現状の（よい意味での）創造的な破壊（すなわちイノベーション Innovation）が必要である。しかし健康医療介護のイノベーションは、基盤となる知識と道具なくしては推進できない。その知識とは生物医学の知識であり、道具とは MUC 技術が組み込まれた多様な機器である。それらは文字通り、日進月歩で変化し、発展している。そこで生活者が如何にそうした進歩を吸収し、活用するかが課題となる。そのような知識と道具を使いこなす生活者は、英語では、“力をつけた生活者 Empowered Consumer” と呼ばれているが、我々は敢えて”賢い生活者 wise consume 呼びたいと考えている。

生活者が先導する健康の維持、患者主体の医療

私たちは、以上のような認識の下に、健康医療介護に係わる現在の状況を打破するためには、まず力をつけた賢い生活者が増えなければならないと考えている。また、もちろん例外はあるが、そうした生活者は実践によってしか育ってこないと考えている。仲間を増やしながら、そうした実践を試みて見ようというのが、このハイクラウド（HII Cloud）事業である（HII は、Health Innovation Initiative の略）。この事業を主宰するのは、我々が運営している NPO 法人サイバー絆研究所（Institute for Cyber Associates, ICA）である。

もちろん、こう実践は、さまざまな組織によって行われうるし、すでに行われていると想像される。この点におけるハイクラウド事業の特徴は、その推進に関与する者たちが、ICT を医療、医学、医薬品開発、化学物質の安全性など、幅の広い領域に活用する仕事に長く関わってきたことである。したがって ICA が主宰するハイクラウド事業の特徴は、そうした経験と、(内外の) 専門家の人脈にある。

最初の目標

これまで有志によって話し合いがなされてきたが、現時点では、以下のような活動を立ち上げるべく具体的な活動を開始している。

- (1) 健康サービス構築の基盤となる生物医学知識の収集とその活用にかかわる活動
 - ・健康と医学に関わる最新の情報と知識の収集と配布
 - ・健康への介入法の収集と配布：食事、サプリメント、運動、OTC 薬、・・・
 - ・健康計量学研究会（バイオマーカーとヘルスメトリックス研究会）の立ち上げ
- (2) 生物医学研究の成果と ICT サービスを混合した新しいサービスの可能性の調査
 - ・体に付けるセンサーとスマートフォンとクラウドの組み合わせ
 - ・PHR(Personal Health Record)の普及と解析

- ・個人の健康医療介護情報の受託管理
- (3) 生活者が先導する健康維持活動の実践
 - ・PHR: 生活者が参加した健康の実践活動記録の自主管理
 - ・生活者が相談する専門家と利用するサービスの仕組みづくり
 - ・サービスに関わる規制への対応、危険と安全対策（個人情報保護など）

参加の呼びかけ

この事業は、NPO 法人であるサイバー絆研究所（Institute for Cyber Associates, ICA）の事業の一つである。ICA は、”Platform の Platform”を指向しており、HII Cloud 事業は、それ自身がいろいろな事業を生み出す Platform 事業と考えている。この事業はまだ立ち上げを準備している段階であるが、関心のある方々に参加を呼びかけているところである。

事務局と連絡

この事業に関心のある方は、暫定的な連絡先は、mail@join-ica.org、あるいは ICA の入会登録フォーム (<http://join-ica.org/form/membership/captmail.cgi>) をお使いください（カテゴリーを⑤の情報を受ける「無料」にしてください）。

参考情報

ICA のサイト；

- (1) サイバー絆研究所の主サイト (<http://join-ica.org/ica/index.html>)
- (2) HII Computing Forum (<http://join-ica.org/hiicomp/>)
- (3) HII Public Forum (<http://join-ica.org/hiipub/index.html>)
- (4) HII Cloud 事業 (<http://join-ica.org/hiipub/project/cloud.html>)

参考文献

- ・ L. Hood, and S. H. Friend, Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8: 184-187, 2011.
- ・ Eric Topol, *The Creative Destruction of Medicine*, Basic Books, 2012
- ・ M. Swan, Emerging Patient-Driven Health Care Models: An Examination of Health Social Networks: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6: 492-525, 2009.
- ・ M. Swan, Scaling crowdsourced health studies: the emergence of a new form of contract research organization, *Personalized Medicine*, 9(2): 223-234, 2012.
- ・ Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, *Biotechnology Journal*, 7, 980-991, 2012,