

2013年1月10日 鈴鹿医療科学大学における講演資料

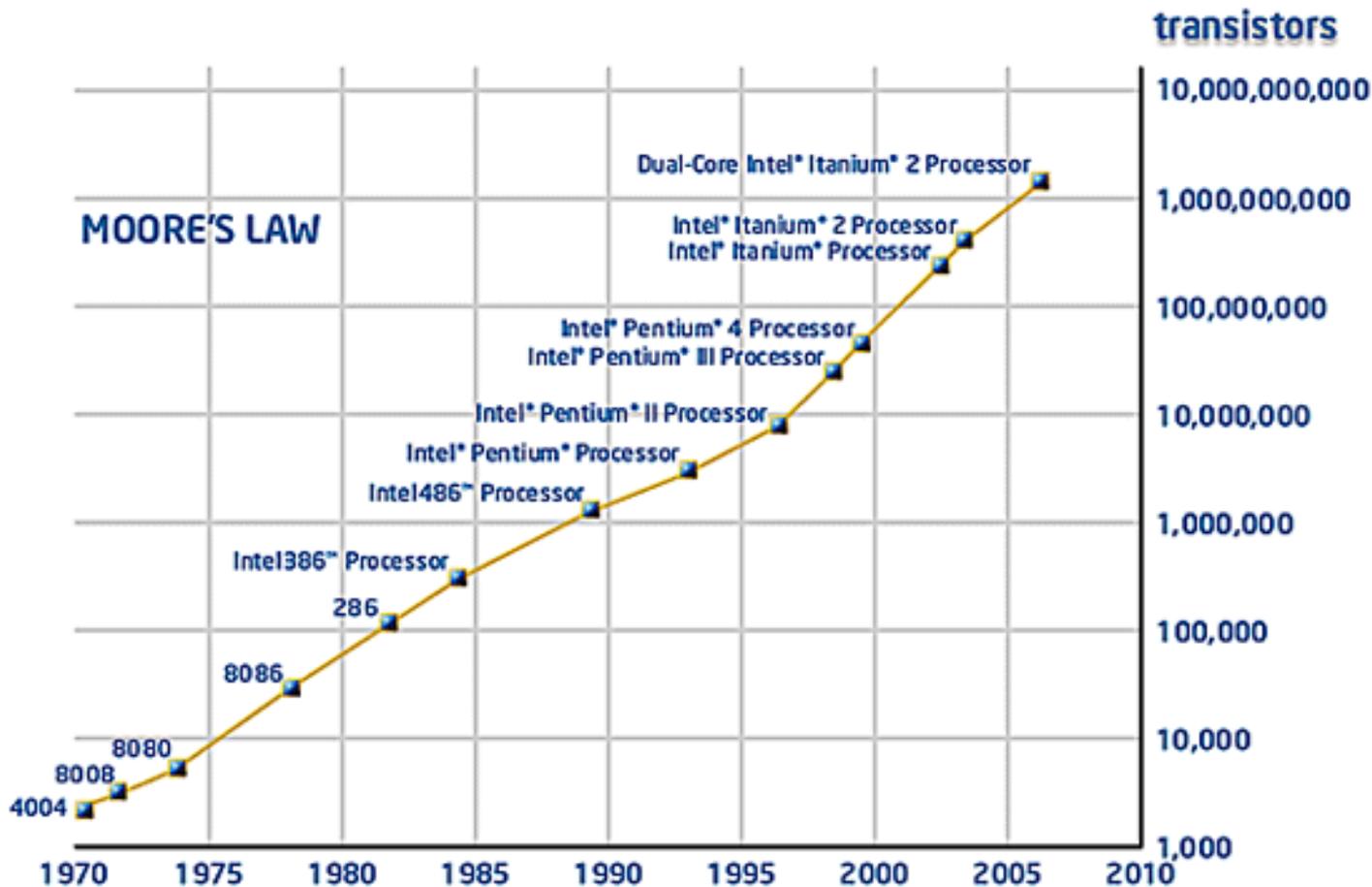
p-Medicine への道
ゲノムとネット第2革命と健康イノベーション

神沼二真(かみぬまつぐちか)

Kaminuma@join-ica.org

サイバー絆研究所

The Institute for Cyber Associates



(<http://web.sfc.keio.ac.jp/~rdv/keio/sfc/teaching/system-software/system-software-2009-prod/lec01.html>)

ムーアの法則 (Gordon Moore's Law) : 半導体の集積密度は18~24ヶ月で2倍となる (1965年) ⇒ 計算機の性能は、18ヶ月 (1.5年) で2倍となる。 ⇒ 15年で約1000倍

アナログからデジタルへ

情報 ⇔ 数で表現 ⇔ 2進数で表現

符号化 vs 再生化 : Coding vs Decoding

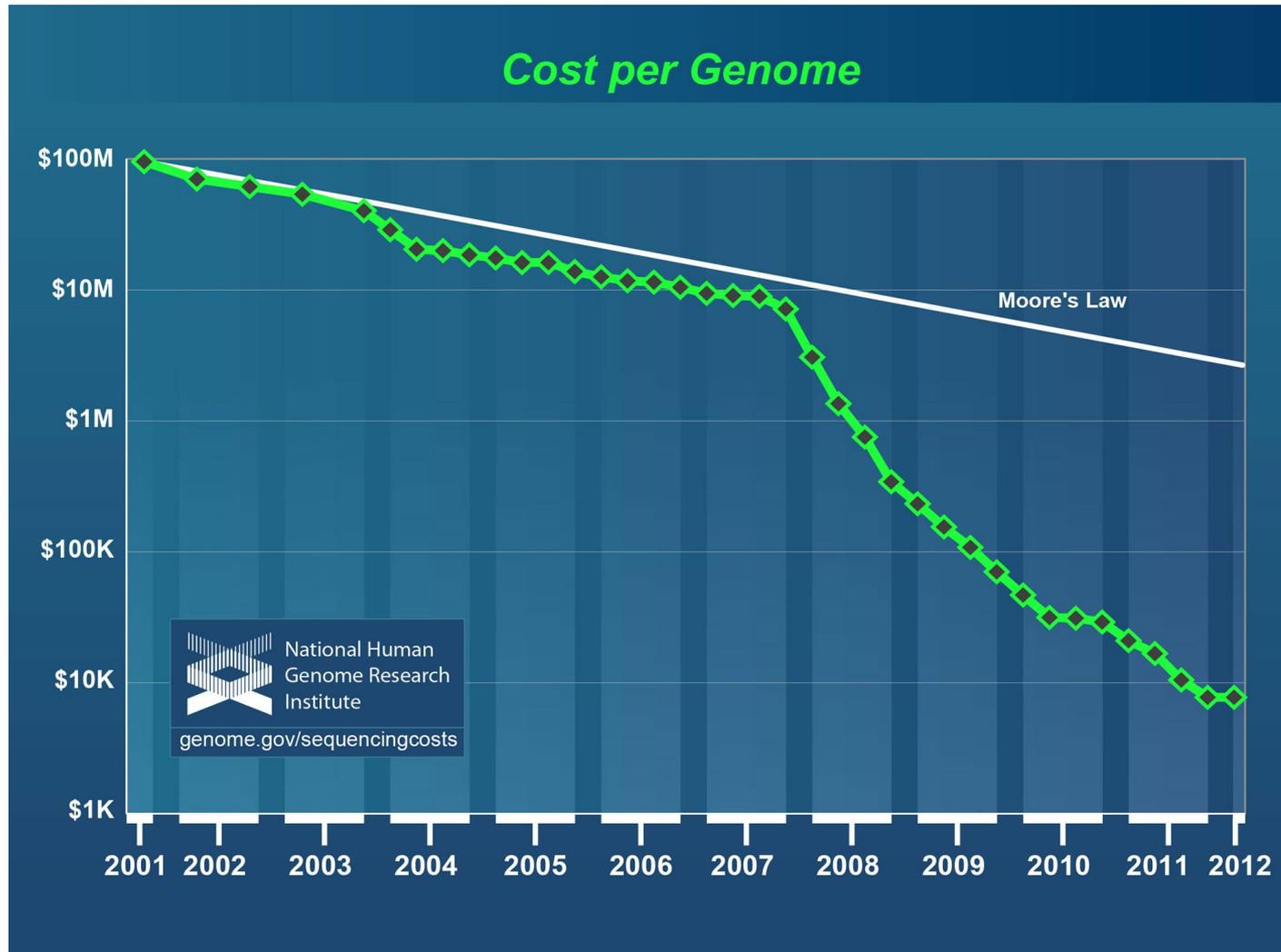
.....

情報処理 ⇔ 計算 ⇔ 論理操作、論理演算 ⇔ 論理回路

アナログとデジタル処理の双方を往来できることを保障するのが、シャノンの標本化(サンプリング)定理である。

帯域制限のあるアナログ波形は、最大周波数の2倍の頻度でサンプリングしてデジタル化すれば、忠実にアナログ量として再現できる。

ゲノム(配列決定)機器の進歩は、計算機のムーアの法則を越えている！



千ドル
ゲノム

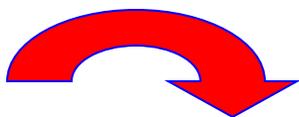
DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

NGS の進歩
Genome

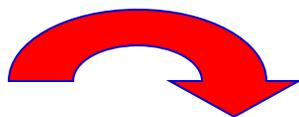


ヒトゲノム解読計画の成功により生物医学の進歩が加速され、Genome-Omics-Pathway/Network (GOP/N) が研究の基軸となった。

Omics
Transcriptomis
Proteomics
Metabon/lomics
Protein-Protein

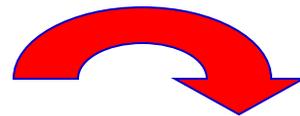


Pathway
Network



Development
Disease
Toxicity

現実の世界を変える



従来型の研究
個別事象の解明



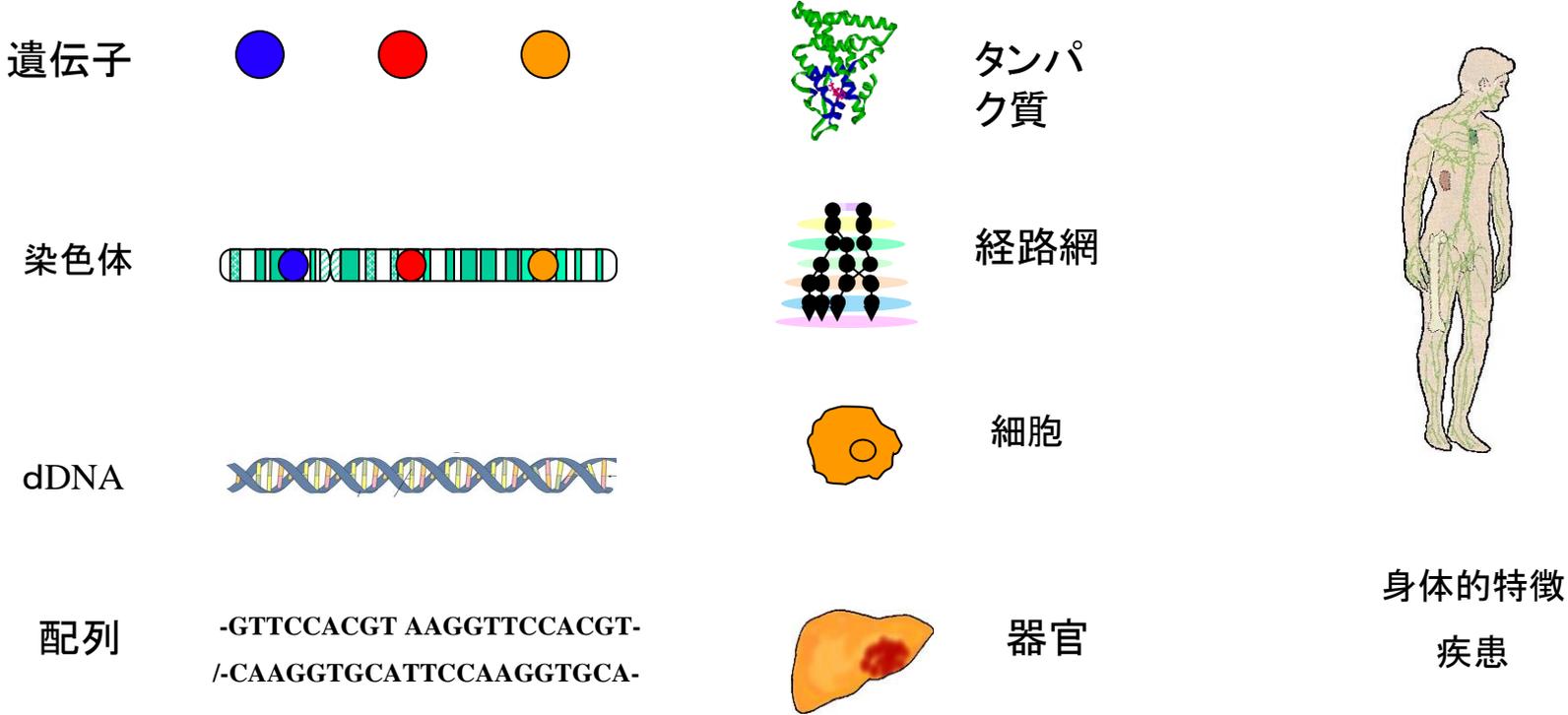
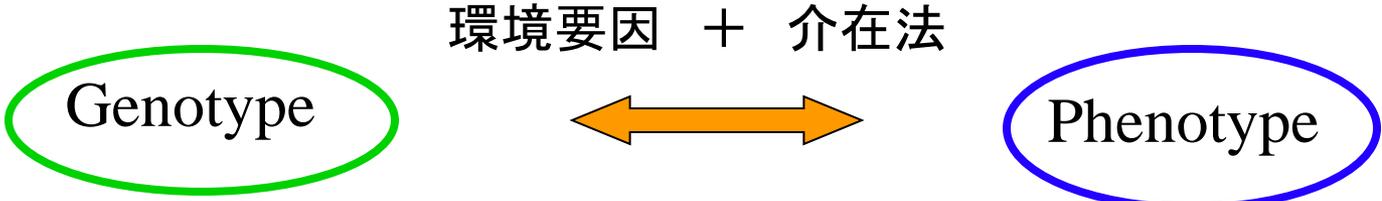
薬の開発・毒性
新生物合成
ゲノム医療
ゲノム栄養学
健康法

Genome/Network/Systems Medicine
Network/ Systems Pharmacology

生物医学と医療はどう変わるか？

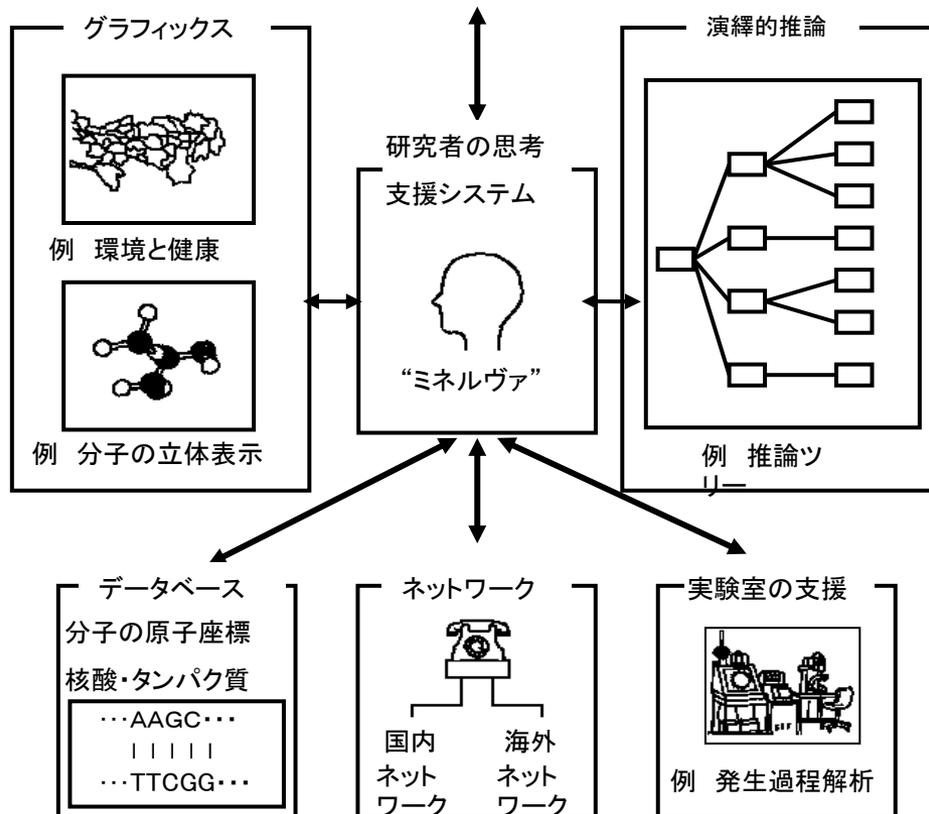
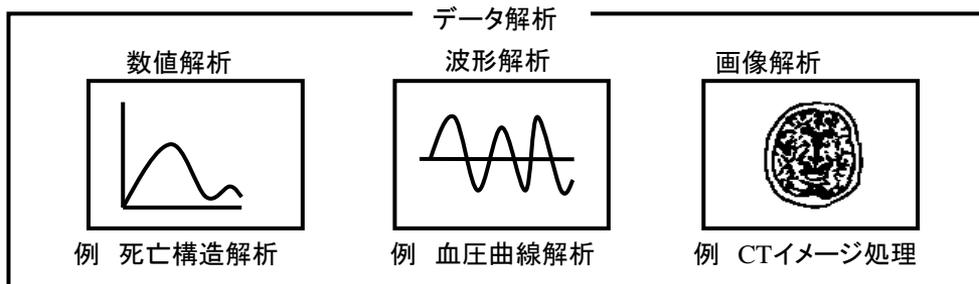
- 進歩が加速度的になる
- 大量データの産生、情報計算技法と専門家に依存
- • ヒト遺伝学が医学の中核知識基盤になる
- 酵母、線虫、ハエなどのモデル生物を材料とする、比較(進化)ゲノム学が盛んになる
- 疾病概念：臓器ごとから遺伝子と経路網を基礎に
-
- 個別的な医療が求められる
- 予兆的段階での対策、予防的な対策への対応
- 医療の提供者と利用者との情報知識の共有が進む

Holy Grail of Genetics: 遺伝学の究極の目標



Genome/Network/Systems Biology/Medicine

1985年頃



発想の支援

病気の診断

道具だけでなく、解析の相談に乗れる専門家と、彼らのための組織の保障が必要！

Asclepius Project: 医学で出会うあらゆるデータを解析、解釈する基盤構築

東京都臨床医学総合研究所

CBI学会(1981年～)の関心領域

- 分子計算(Molecular Computing)
- 分子認識(Molecular Recognition)
- 分子構造決定と解析(Molecular Structure)
- 化学におけるデータ解析技法 QSAR, ...
- 分子生物学における情報計算技術
(Bioinformatics and Bio Computing)
- ゲノムワイドな実験データの解析
(Genome Wide Experimental Data Analyses)
- 医薬品研究と**毒性研究**支援システム(Information and Computing Infrastructure for Drug Design and Toxicology)
- 疾病メカニズムと制御モデル
(Disease Mechanism and Control Model)
- Marginal Area: Mathematical Modeling & Simulation
-
- その他:新しい技術(New Emerging Technology)

CBI学会の07-10年の重点課題

Pathway/Network to Disease & Drug Discovery

Genome-Omics-Pathway/Network



Disease 疾患の理解



Drug Discovery 創薬

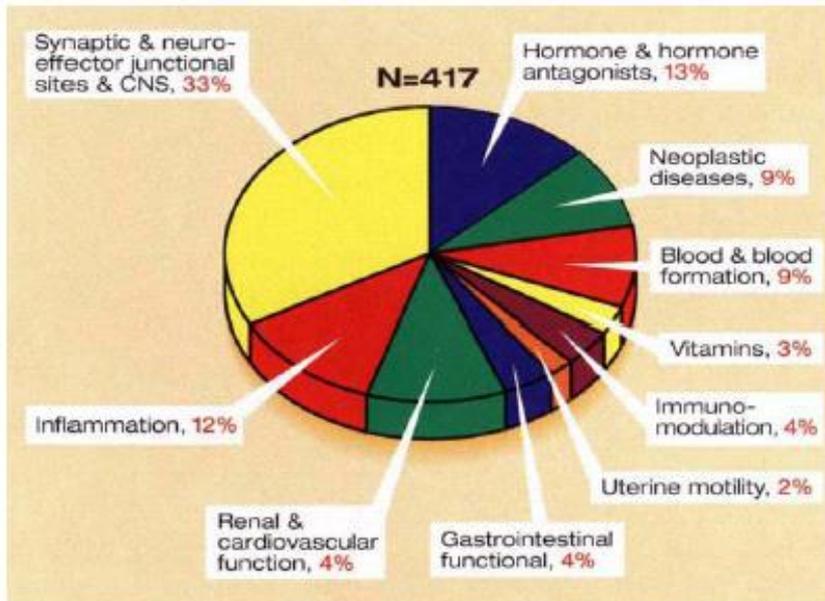
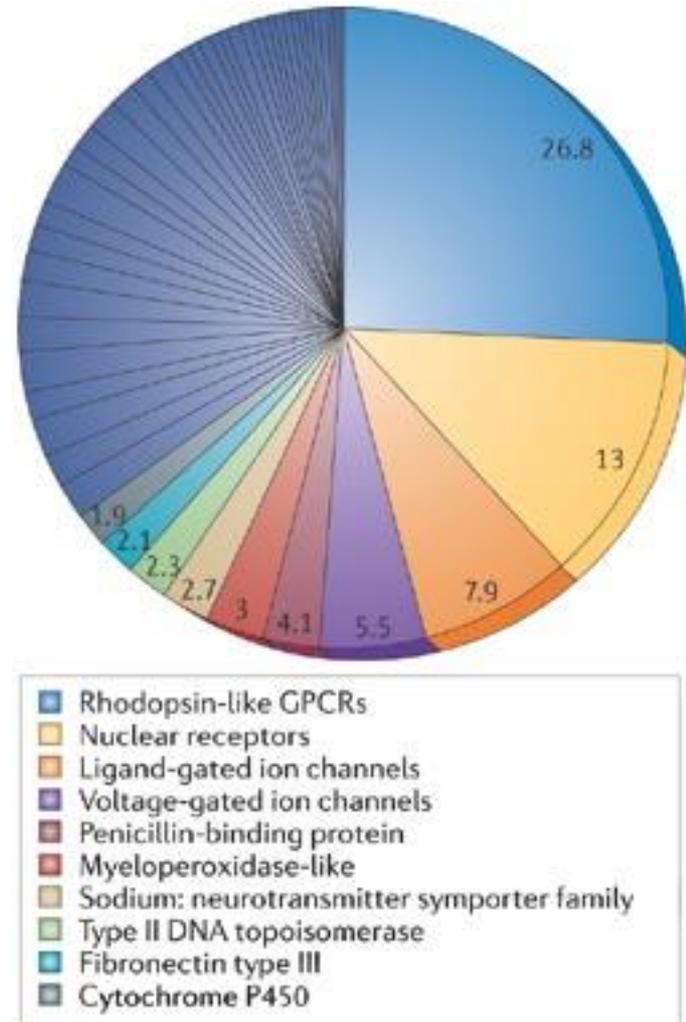


Figure 1. Drug therapy targets. There are 417 receptors, enzymes, ion channels, and other targets in the human body for which the pharmaceutical industry has produced molecules that alleviate disease.

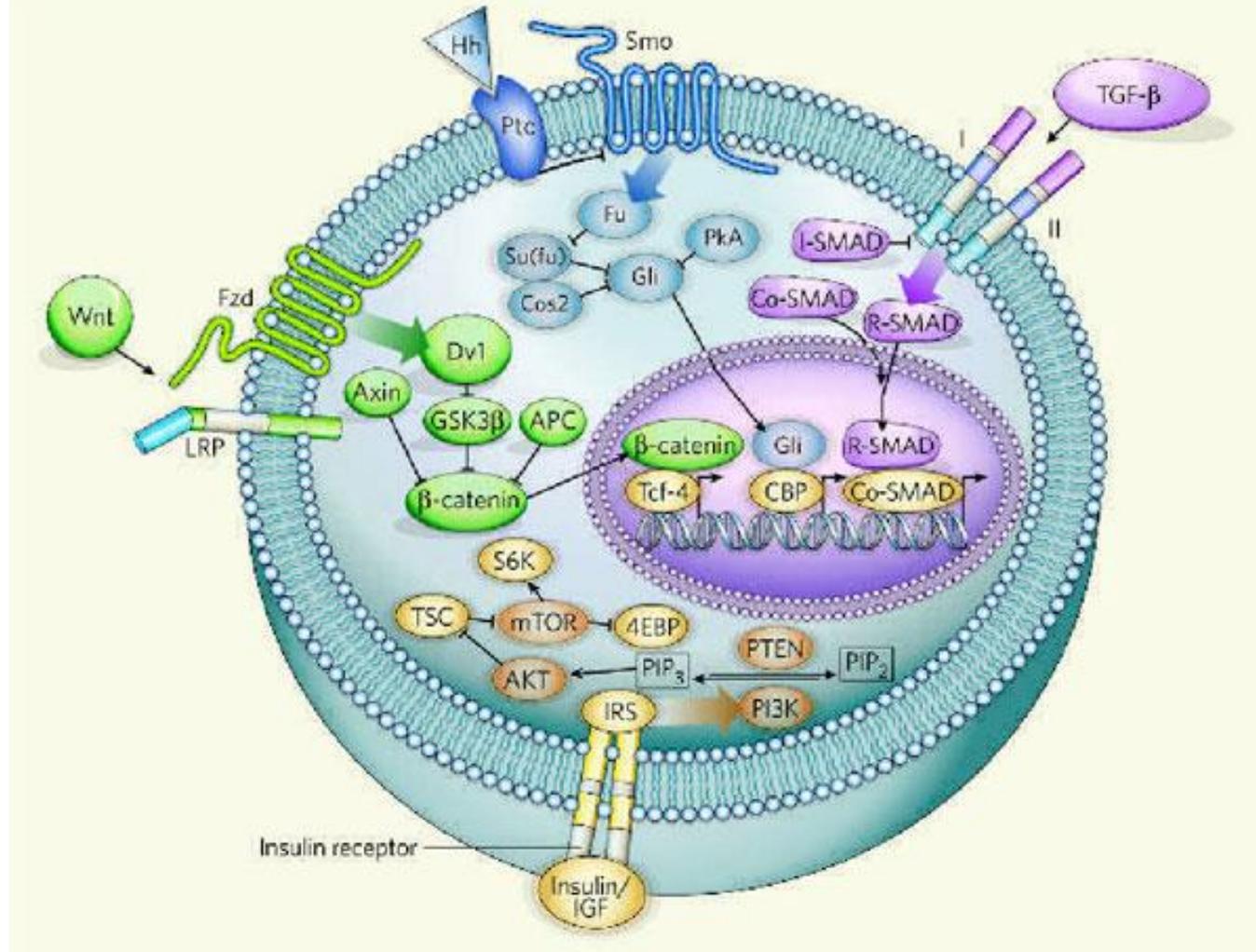
J. Drews, Genomic sciences and the medicine of tomorrow, *Nature Biotechnology*, 14, 1516 – 1518, 1996.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

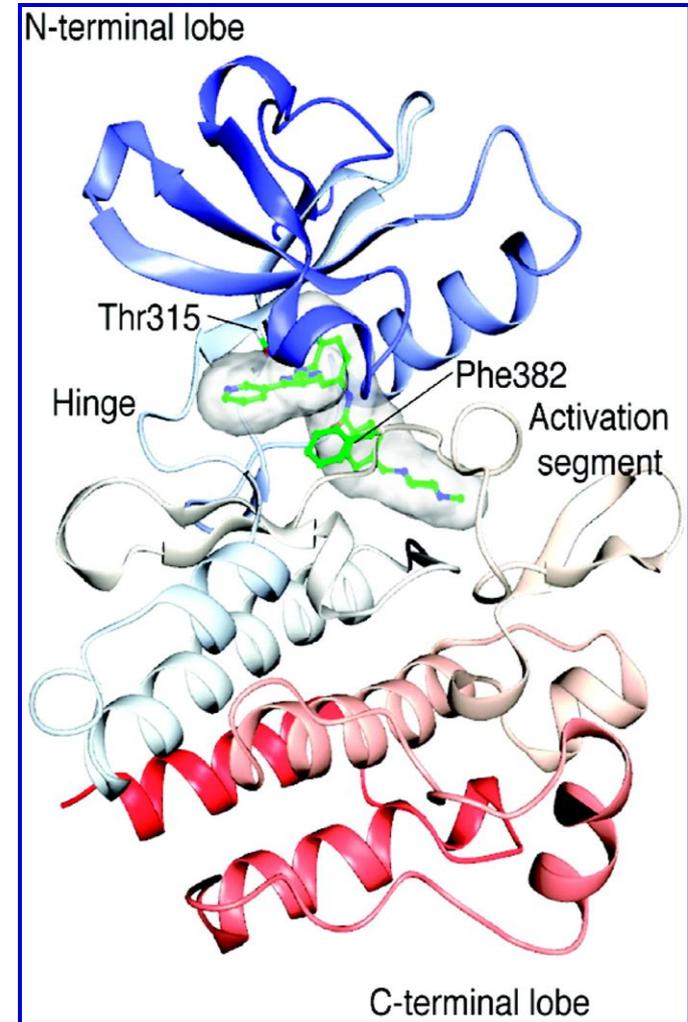
Overington *et al.* *Nature Reviews Drug Discovery* 5: 993–996, 2006

医薬品の開発：標的遺伝子から標的Pathwayへ



Pathway/Networkを制御する薬

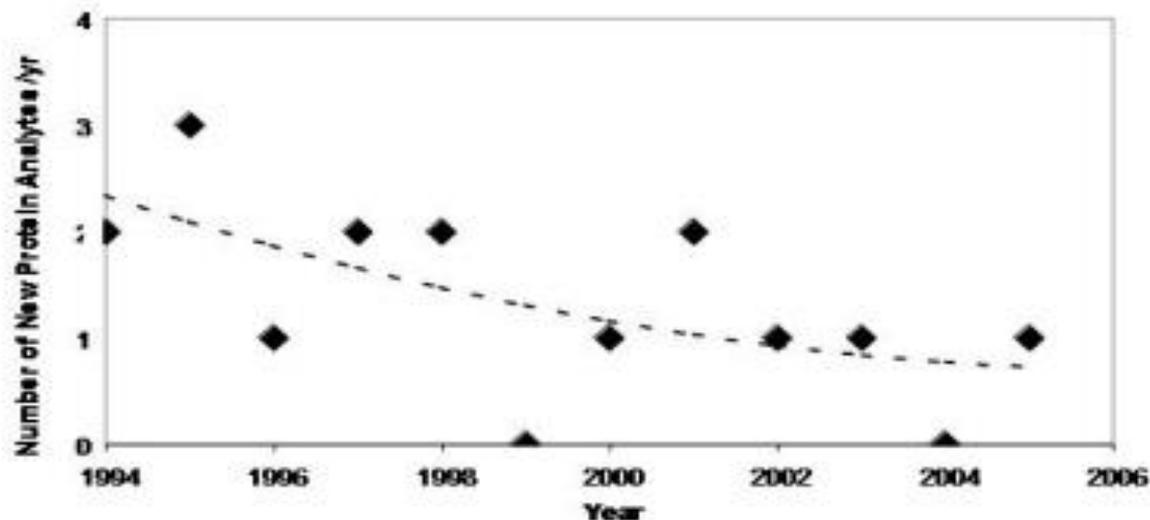
- 最初の分子標的薬: Gleevec (imatinib mesylate)
- Novartis
- Abl (Abelson leukemia virus) Kinase阻害剤
- 競合構造約 500
- 慢性骨髄性白血病薬CML, 2001年5月承認
-
- EGFR tyrosine kinase阻害剤
- Iressa, Tarceva



Genome—Omicsの成果はまだ見えていない！

ゲノム時代になっても新規化合物 New Chemical Entity (NCE)、
新薬 New Drug Application (NDA) の登録は、横ばいである

Development of New FDA-Approved (CLIA) Diagnostic
Protein Tests in Plasma Declined for the Last Decade



1. Khanna, I. *Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends*, *Drug Discovery Today*, 17(19/20): 1088-1072, 2012.



I. Khanna, Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends, *Drug Discovery Today*, 17(19/20): 1088-1072, 2012.

医薬品研究開発の新しいモデル

Pre-competitive Research Collaboration
Open Innovation

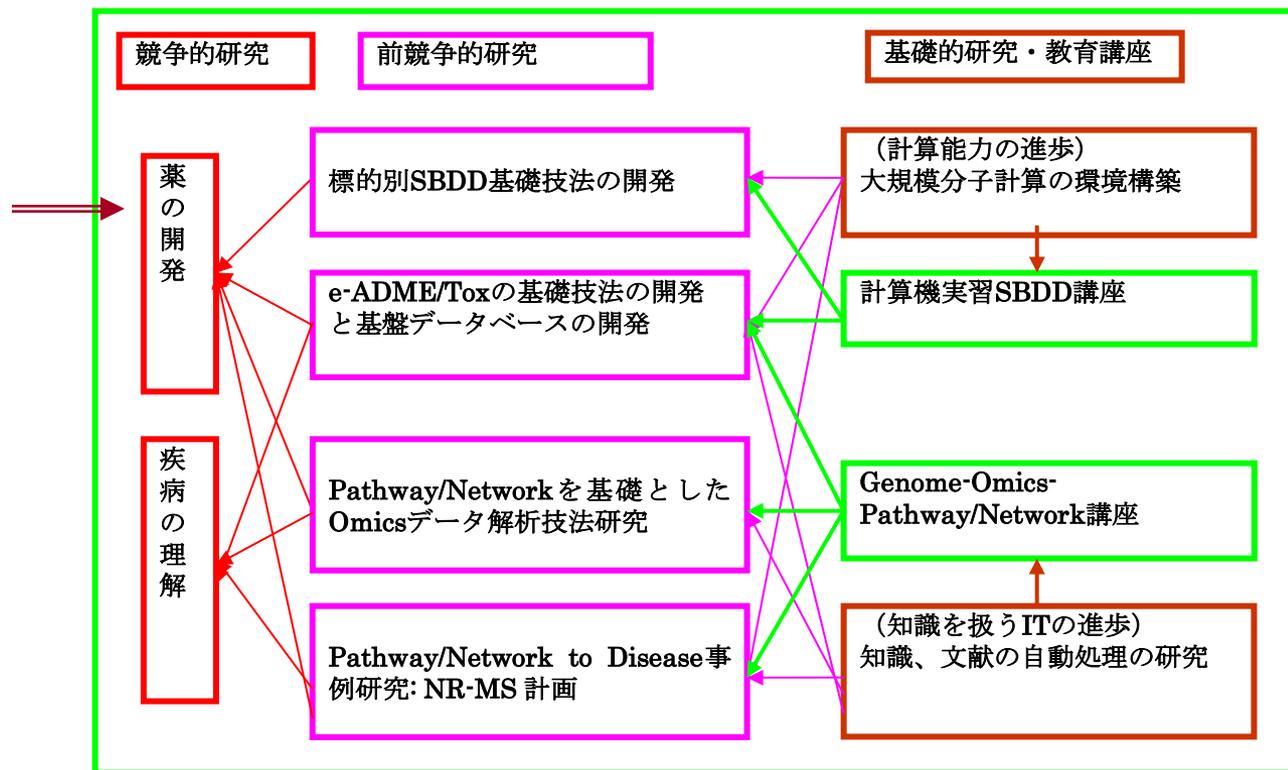
.....

私がCBI学会に提案してきた構想

CBI Work Plaza から CADU Platform へ

Computer-**A**ided **D**rug **D**iscovery, **D**evelopment, and **U**sage

(計算)創薬のための新しい仕組み(産学連携)づくり



2008年頃からの提案

CBI Grand Challenge の課題と教育講座との関連

計算創薬のアカデミアへの開放: Goal

- ・ “薬づくり”への理解を深めながら、本当の医薬品開発につながる**計算創薬研究**を大学で可能にする
- ・ 製薬企業での医薬品開発と同じレベルの**Docking**と**Virtual Screening**の実習を可能にする教材と教程Courseを開発する

Collaboration with Drug Companies

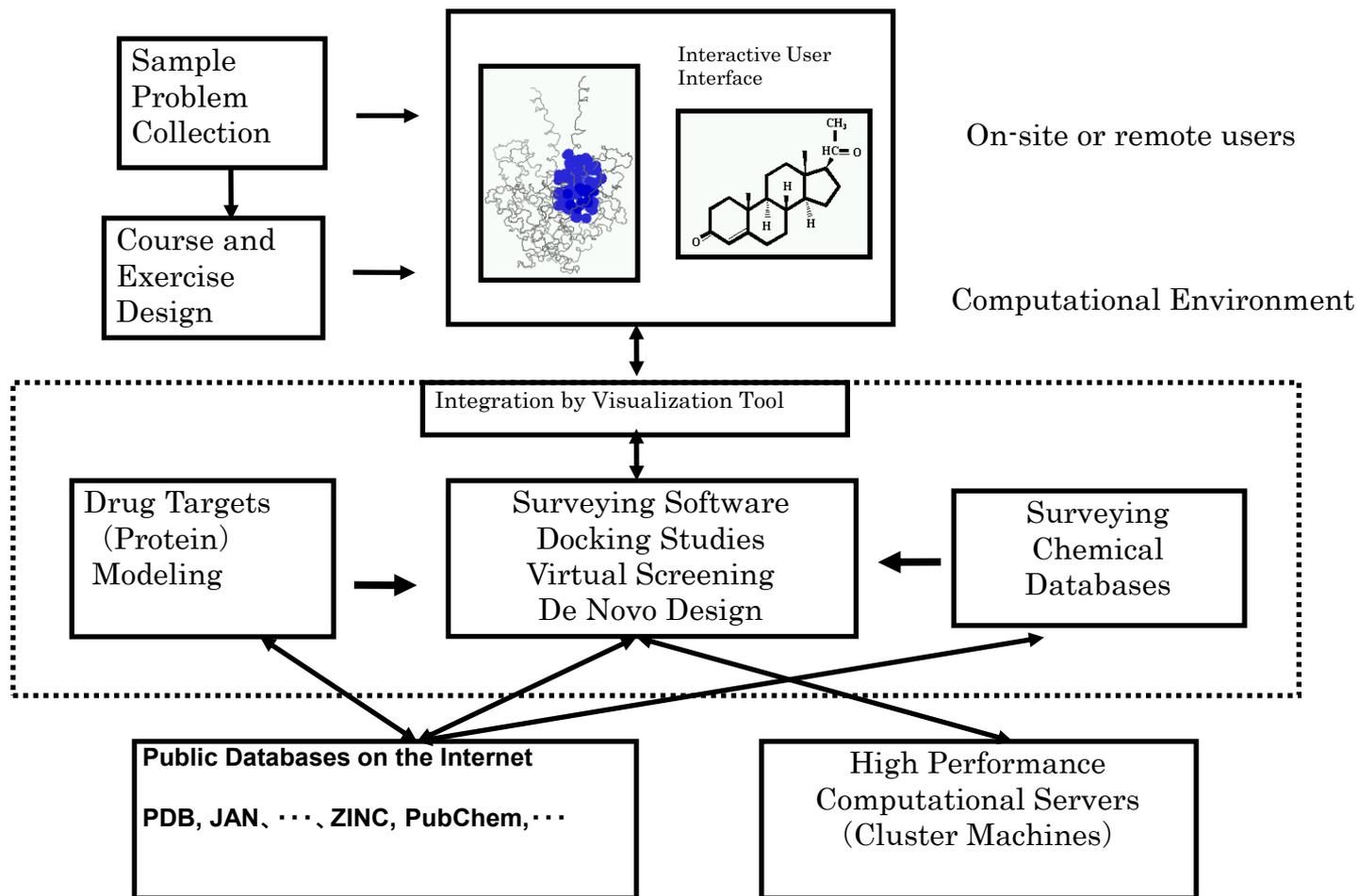


Image of the Workbench for Drug Discovery in Academia
広島大学相田美砂子研究室、科研費(2006-2007)

医薬品開発の現状－1

- 薬は製薬企業で開発される！ Academiaではない！
- 薬が独力で開発できるのは、米、英、仏、独、日ぐらい
- 総医療費：医療技術費：薬剤費（兆円）36：30：6
- 医療用医薬品とOver The Counter (OTC) 薬
- Personalized Medicineは、薬剤を低減、診断薬を増大
- 1品目の開発費：日本900億円、欧米1900億円
- ジェネリック：特許切れの後発薬、これから増大
- Block Buster：年間1000億円以上の売り上げ
- 候補物質：研究：前期開発：上市 200：100：50：10
- 毎年、200個の新規化合物候補研究を立てる（米国）

医薬品開発の現状－2

- 研究開発の規模拡大⇒合併路線
- Mid Risk ⇒Mid Return 路線へ
- 米国の大手企業では、探索研究だけで2000名程度のPh.Dがいる
- Medicinal Chemistは研究開発の各部門にいる
- 米国企業のMedicinal Chemistry部門はインドに委託
- 日本では韓国企業などとの提携が進んでいる
- 製薬産業は規制産業
- 我が国の製薬企業は規制に守られている
- 臨床試験が国内を嫌って海外に出されている

医療サービスに違いをもたらす Translational Research への体制づくり

- NIH Roadmap “from bench to bedside”; E. A. Zerhouni
- NCATS(the National Center for Advancing Translational Sciences): F. Collins
- ECはIMI (the Innovative Medicine Initiative)を設立
- Public-private partnerships (PPP)
- Pre-competitive Research Collaboration
- Consortia: 大学 Academia, 製薬会社など Industry、国の研究機関 National Institutes
- Open Innovation

Pre-competitive Research Collaboration、Open Innovation文献

- H. W. Chesborough, Open Innovation: the New Imperative for Creating and Profiting from Technology 1–272 (Harvard Business School, Boston, Massachusetts, 2003).
- D. Tapscott, & A. D. Williams, Wikinomics: How Mass Collaboration Changes Everything 1–320 (Portfolio, New York, 2006).
- B. Munos, Can open-source R&D reinvigorate drug research? Nature Rev. Drug Discov. 5, 723–729 (2006).
- L. Huston, & N. Sakkab, Connect and Develop: Inside Procter & Gamble’s new model for innovation. Harv. Bus. Rev. 84, 58–66 (2006)
- O. Alexy, et al. Does IP strategy have to cripple open innovation? MIT Sloane Management Rev. 51, 73–77 (2009).
- Anonymous, Harnessing open innovation, 8: 344–345, 2009.
- Cathy J. Tralau-Stewart et al., Drug discovery: new models for industry–academic partnerships, Drug Discovery Today, 14(1–2): 95–101, 2009.
- M. R. Barnes, et al. Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery. Nature Rev. Drug Discov. 8, 701–708 (2009).
-
- Paul Branthwaite, The shrinking of the knowledge base – what is the impact of this on the speed and security of drug development? , Drug Discovery Today, 15(1–2): 1–2, 2010
- **Christopher J. Barden and Donald F. Weaver, The rise of micropharma, Drug Discovery Today, 15(3–4): 84–87, 2010**
- Jackie Hunter, Susie Stephens, Is open innovation the way forward for big pharma?, Nature Rev. Drug Discov. 9: 87–88. 2010.
- Steven M. Paul et al., How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge, Nature Rev. Drug Discov. 9, 203–214 (2010).
- S. Ekins, A. Williams, Precompetitive preclinical ADME/Tox data: set it free on the web to facilitate computational model building and assist drug development, Lab Chip, 10: 13 – 22, 2010.

日本と欧米のR&D戦略の違い(仮説！)

- 欧米は、国が先導して、仕組みづくり、基盤研究に注力；例、バイオマーカーの探索や検証
- 日本には、NIHのような司令塔(戦略頭脳)がない
- 日本では、国のTraslational Researchの機関がない(アカデミアの基礎研究のIP保護の動きはある)
- 厚生省が弱く、文科省、経産省が強い
- 日本の「アカデミア創薬」は、大学の中にミニ製薬企業を設置する試み；規模は大きいが理研も似ている
- 日本企業のオープンイノベーションは、製薬企業がアイデアや共同研究を募集するもの

GWAS: Genome Wide Association Study

Genomics	Omics	Pathway/Net.	Physiology	Disease	Diagnosis/Therapy
Genes	Transcriptome	Signal Transd.	Development	Cancer	Med. Informatics
	Proteome	Gene Regulation	Patho-Physiology	Metabolic	
	Metabolome	Metabolic Pathway	Toxicology	Neuronal	
		Protein-Protein	Immune Response	Immune	

Genetic Modification/Synthetic Biology

Biomarker 探索

**Rational Diagnosis
Optimal Therapy**

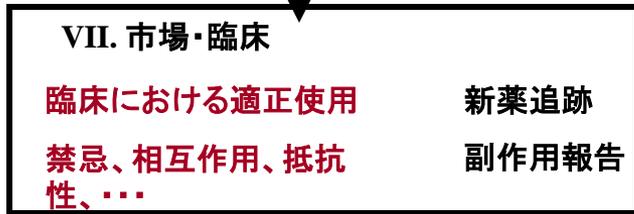
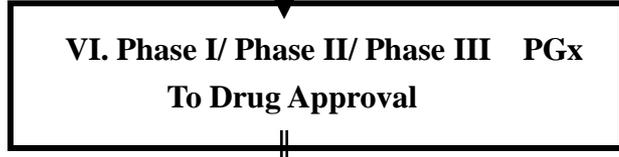
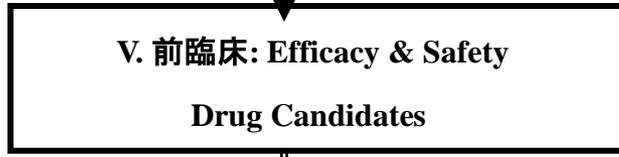
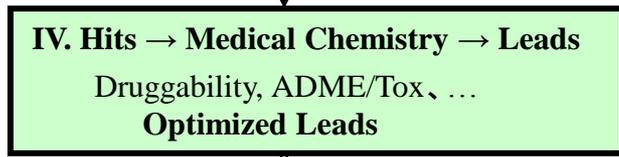
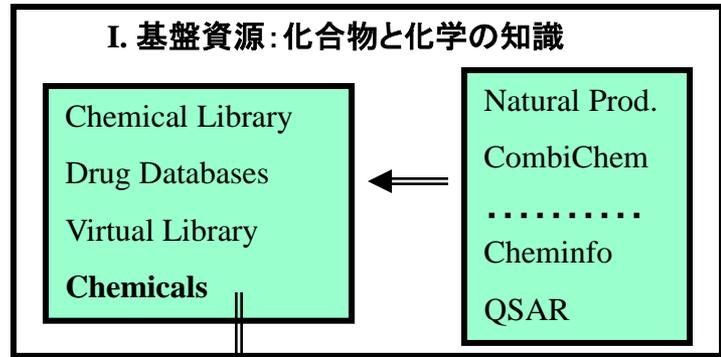
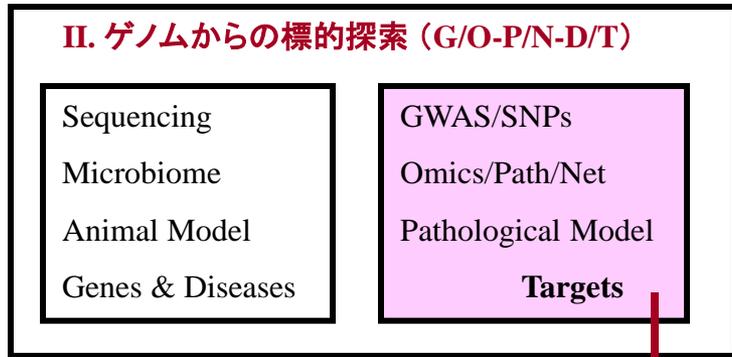
Drug Discovery

Personalized Medicine: PGx

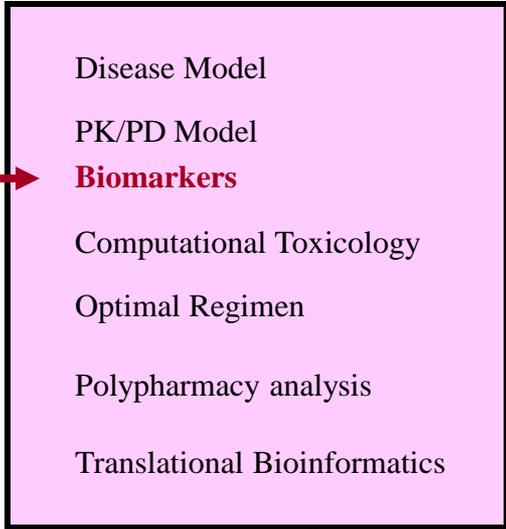
**Post Genome (Pathway/Network to Disease and Drug
Discovery) 時代の Bioinformatics 基盤**

東京医科歯科大田中博研人材養成(2006-09年度)

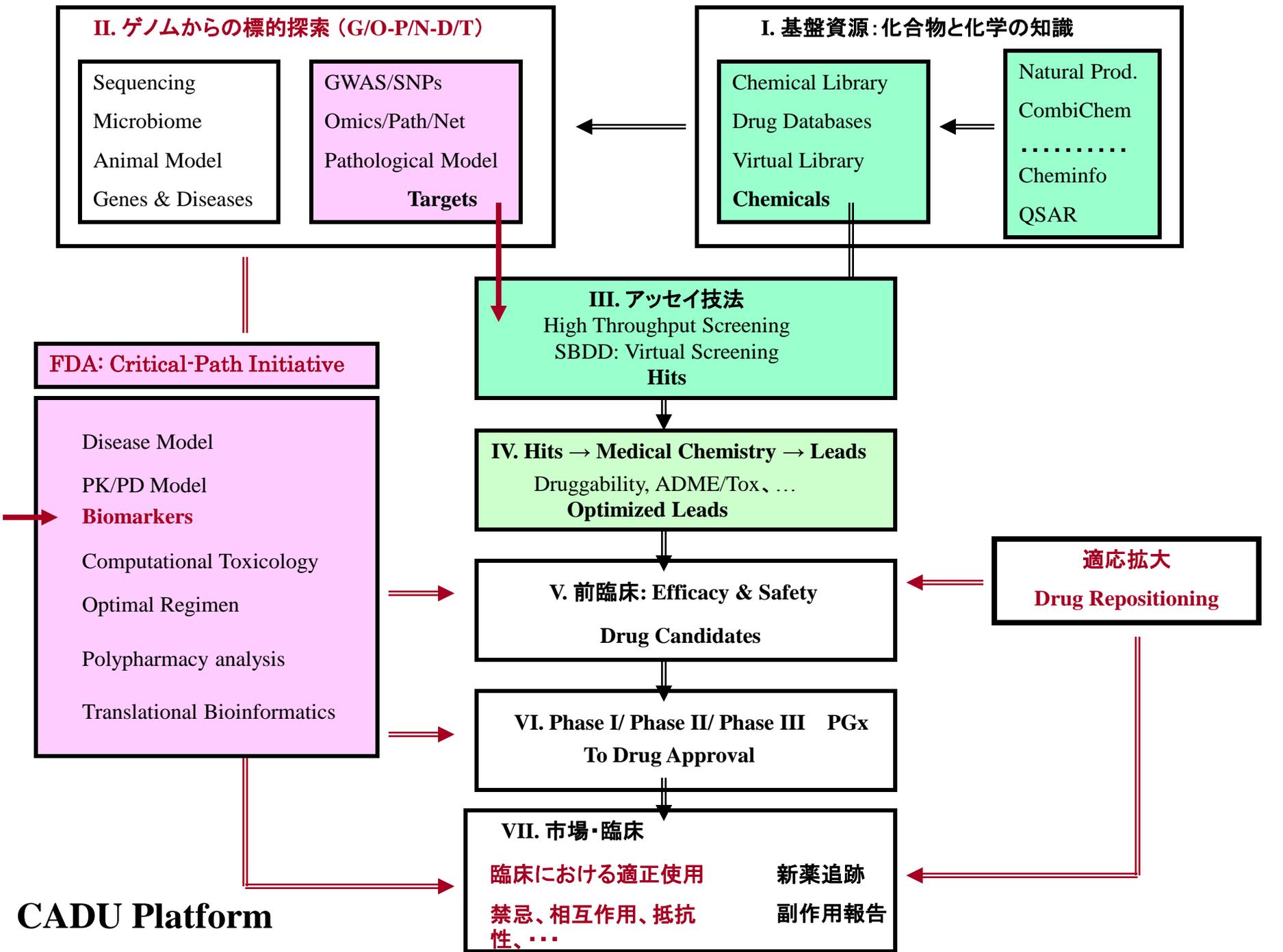
究極の目標
!



FDA: Critical-Path Initiative



CADU Platform

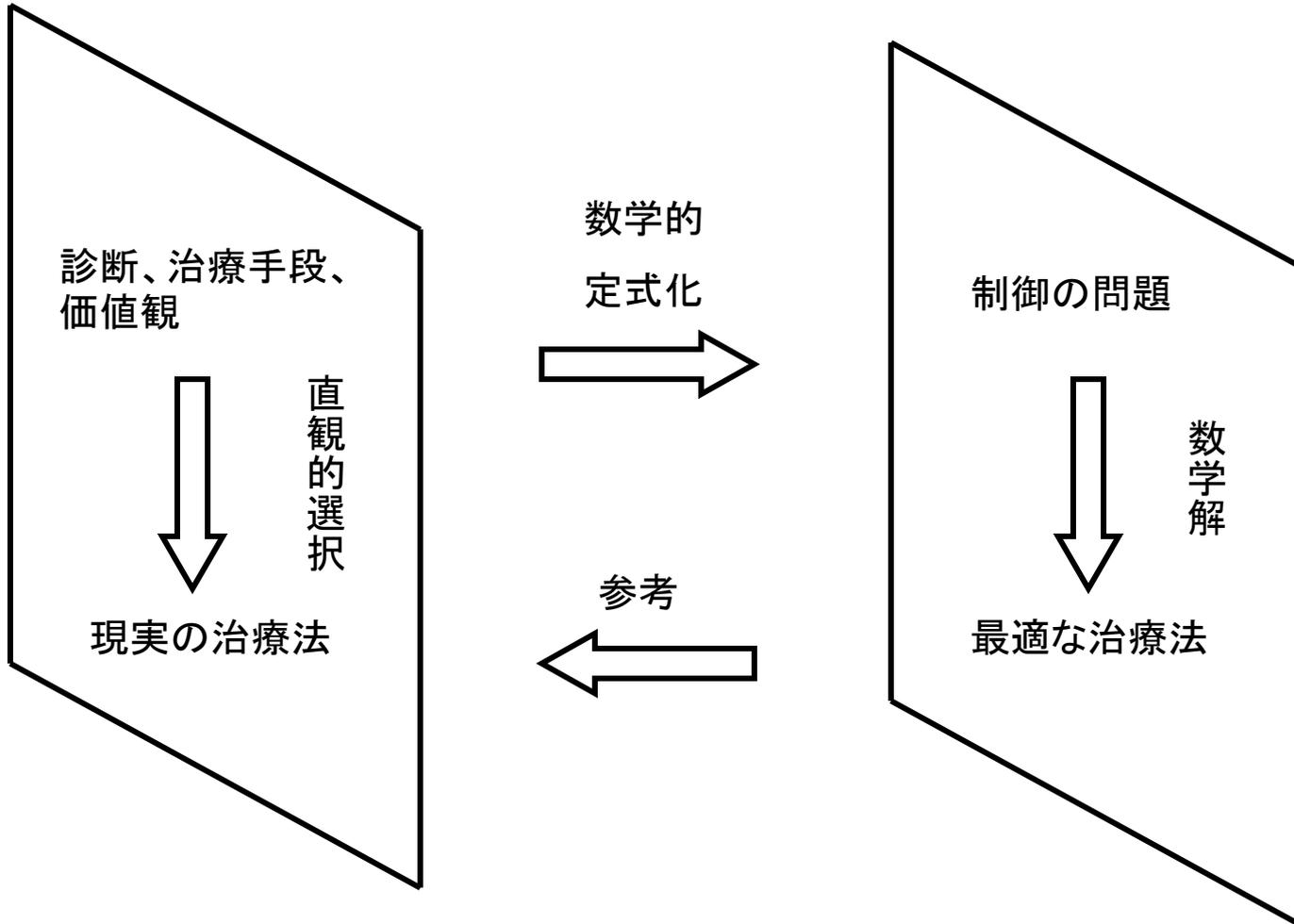


All medicine is control theory!

- 1972年 R. Bellmanの来日講演での言葉
- Dynamic Programming 動的計画法の開発者
- Control Theory = 制御工学
エンジンの燃焼やロケットの姿勢制御など

経験の世界

理性の世界



Cybernetics: 航海術の考え方の治療への応用

痛風治療の数学モデル

痛風は、血液中の尿酸の濃度を目安に、コントロールする： 今 y_0 を尿酸の制御目標値、 $y(t)$ を時刻 t の尿酸値、 x をある治療薬の血中濃度として

$$\frac{dx}{dt} = -a(y - y_0) - bx + c$$



- ・ 神沼二眞、制御理論の治療への応用（日本医師会編、ライフサイエンスの進歩 第5集、春秋社、1978年）、pp.26-46

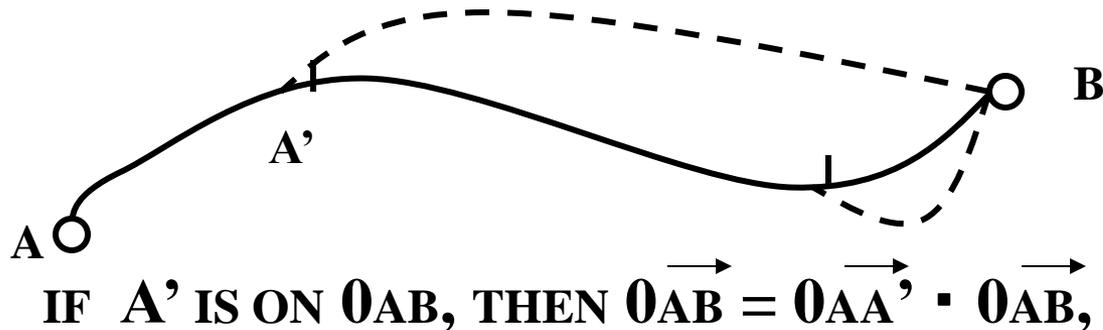
動的計画法の治療への応用

最適治療の定式化

前提	因果律	$\frac{dy_i}{dt} = f_i(y_i, x_i)$
	初期条件	$y_i(0) = c_i$
	評価関数	$J(x_j) = \int_0^T \{(y - y_0)^2 + \lambda x^2\} dt$
求めるもの	$x_j(t), t \in [0, T]$ の中で $J(x_j)$ を最小にするもの	

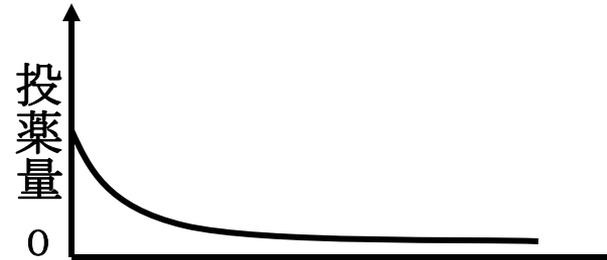
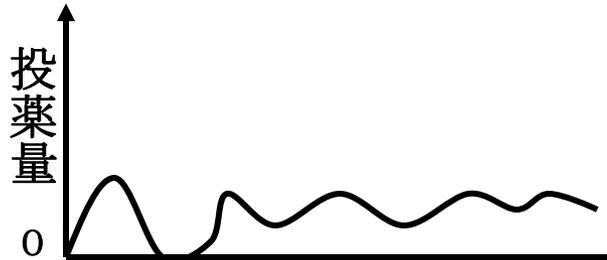
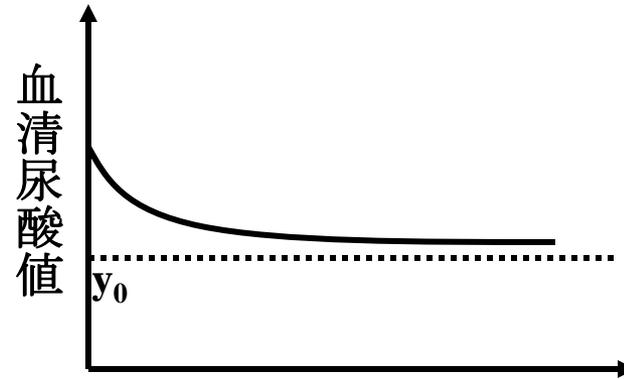
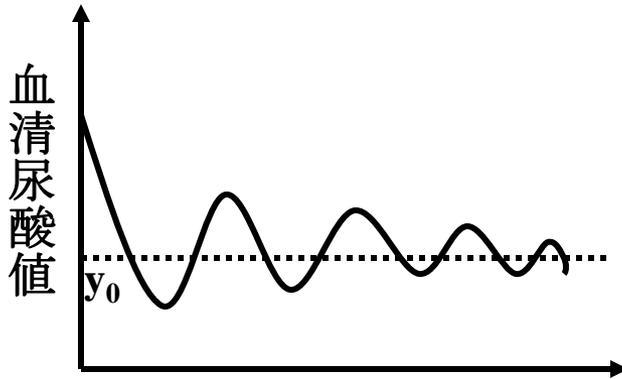
動的計画法の基礎となる政策の原理

Principle of Optimality. An optimal policy has the property that whatever the initial state and initial decision are, the remaining decisions must constitute an optimal policy with regard to the state resulting from the first decision. (R. Bellman)



微分型制御と最適制御との比較

$$\frac{dx}{dt} = D(y - y_0) \quad \min_x \int_0^T \{(y - y_0)^2 + \lambda x^2\} dt$$



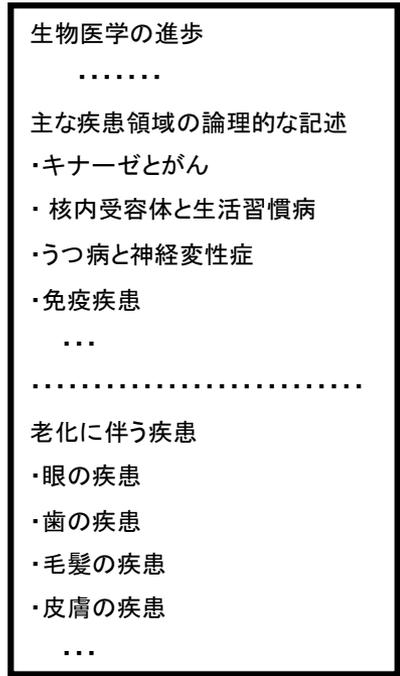
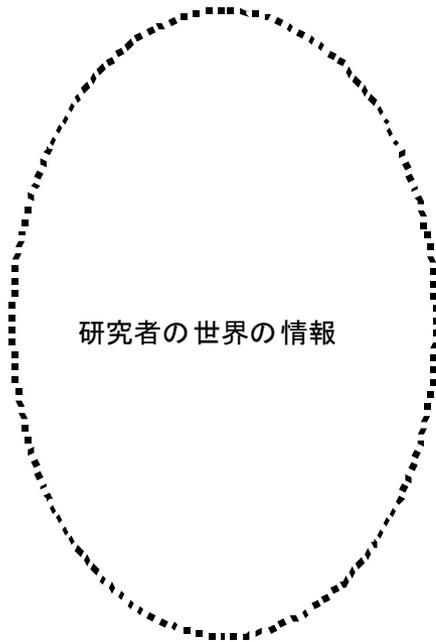
バランス型治療の例

疾患	被制御変数 (y)	制御変数 (x)
心不全	心拍動数	強心配糖体
痛風	尿酸値	尿酸排泄促進剤・ 合成抑制剤
糖尿病	血糖値	インスリン
高血圧	血 圧	降圧剤
関節リウマチ	自覚・他覚症状	抗炎症剤・金製剤・ ステロイド

最適制御条件
$$\min_x J(x) = \min_x \int_0^T \{(y - y_0)^2 + \lambda x^2\} dt$$

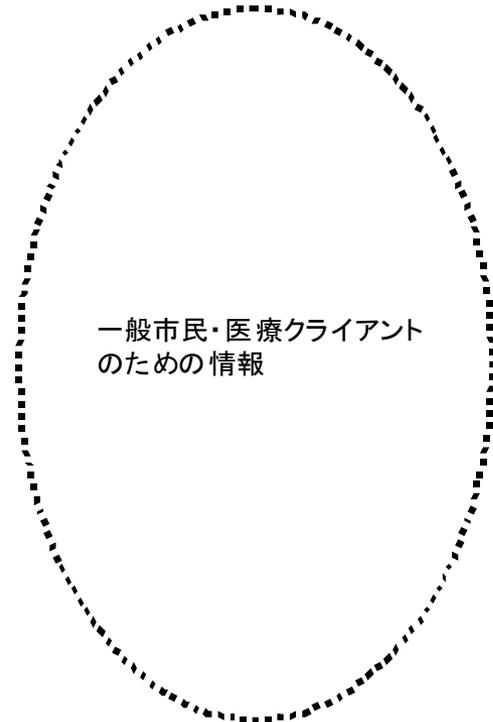
CBI学会+他の学会

組織の研究者



Innovation 研究会+...

Freelance か組織外活動



Innovation研究会: 東京医科歯科大(田中博研)人材養成受講生
サイバー絆研究所(ICA)につながる発想 2009年頃

P4/P5 Medicine とは？

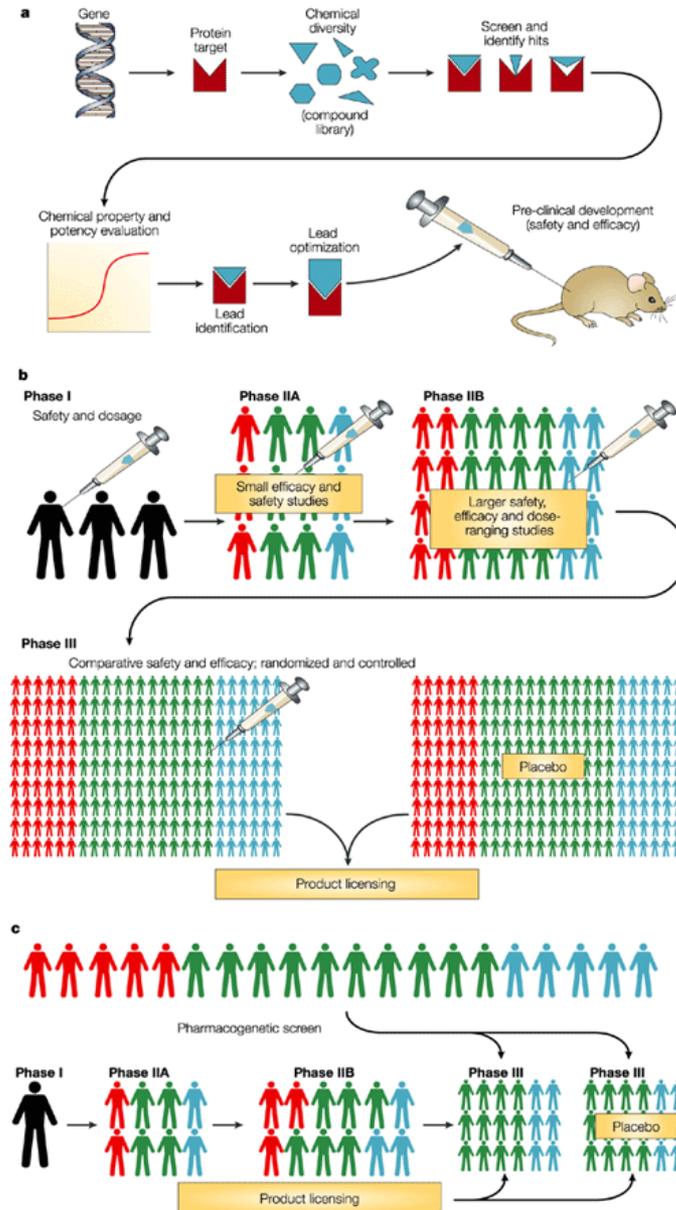
- Predictive … 予測的
- Preventive … 予防的
- Personalized … 個別的
- Participatory … 参加型
- Additional P: Political, Psycho-Cognitive, Proactive,...
- Q. Tian and P & L. Hood, Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine, *Journal of Internal Medicine*, 271: 111-121, 2012.
- J. Bousquet et al., Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases, *Genome Medicine* 2011, 3:43.
- EUの4年間の実験プロジェクト [p-medicine \(p-medicine.eu/\)](http://p-medicine.eu/)

個別医療 Personalized Medicine

- ゲノム(配列)の個人差は、平均で、1000-2000万塩基対
- Incidental Findings: 想定外(研究目的外)の発見にどう対処するか？
- 実際の個人差: ゲノム Genome x 環境 Environment = 特徴 Trait
 - ゲノムの違い: SNPs, CNV, ..., Common Diseaseの原因遺伝子？
 - 環境の違い: 腸内細菌叢のDNA量は、ヒトゲノムの10倍
 - 食事や運動、生活様式も環境因子となる
- 個別医療の実践
 - がん治療
 - 薬物応答の個人差 PGx (Pharmacogenomics)
- US 2006, Genomics and Personalized Medicine Act (B. Obama)

治験の流れ: A. Roses 04

臨床試験を実施する場合、効果があると思われる患者群を最初から選択する。



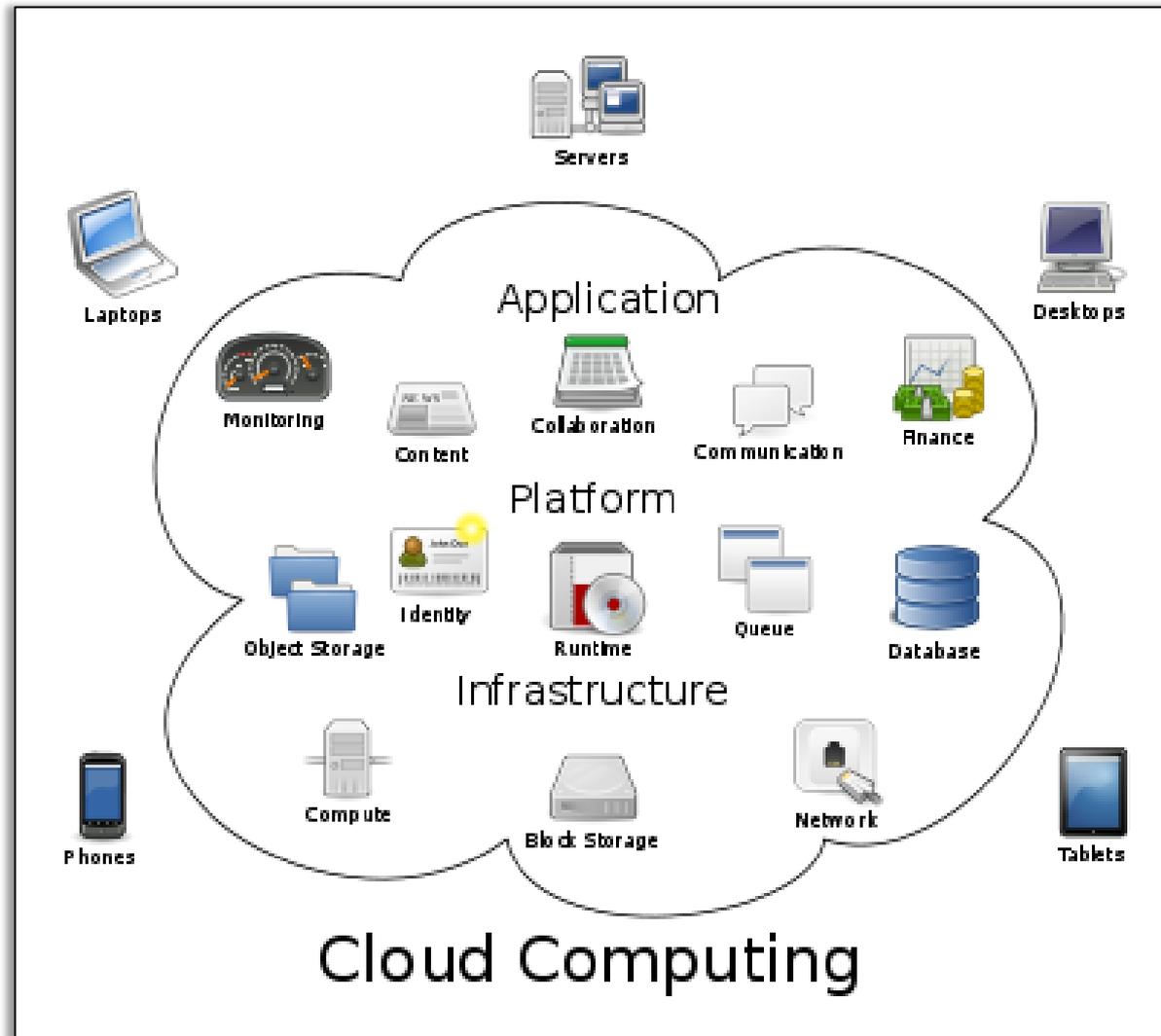
参加型医療 Participatory Medicine

- 個人差があれば層別化と類推には限界がある
- 被験者から共同研究者へ:
- 被験者の自覚と教育が必要となる
- とくに遺伝学の基礎知識の教育が問題になる
-
- “Participatory Research” の概念
- “Participatory Health Care” の概念
- “Patient-Centered Outcome Research” の概念

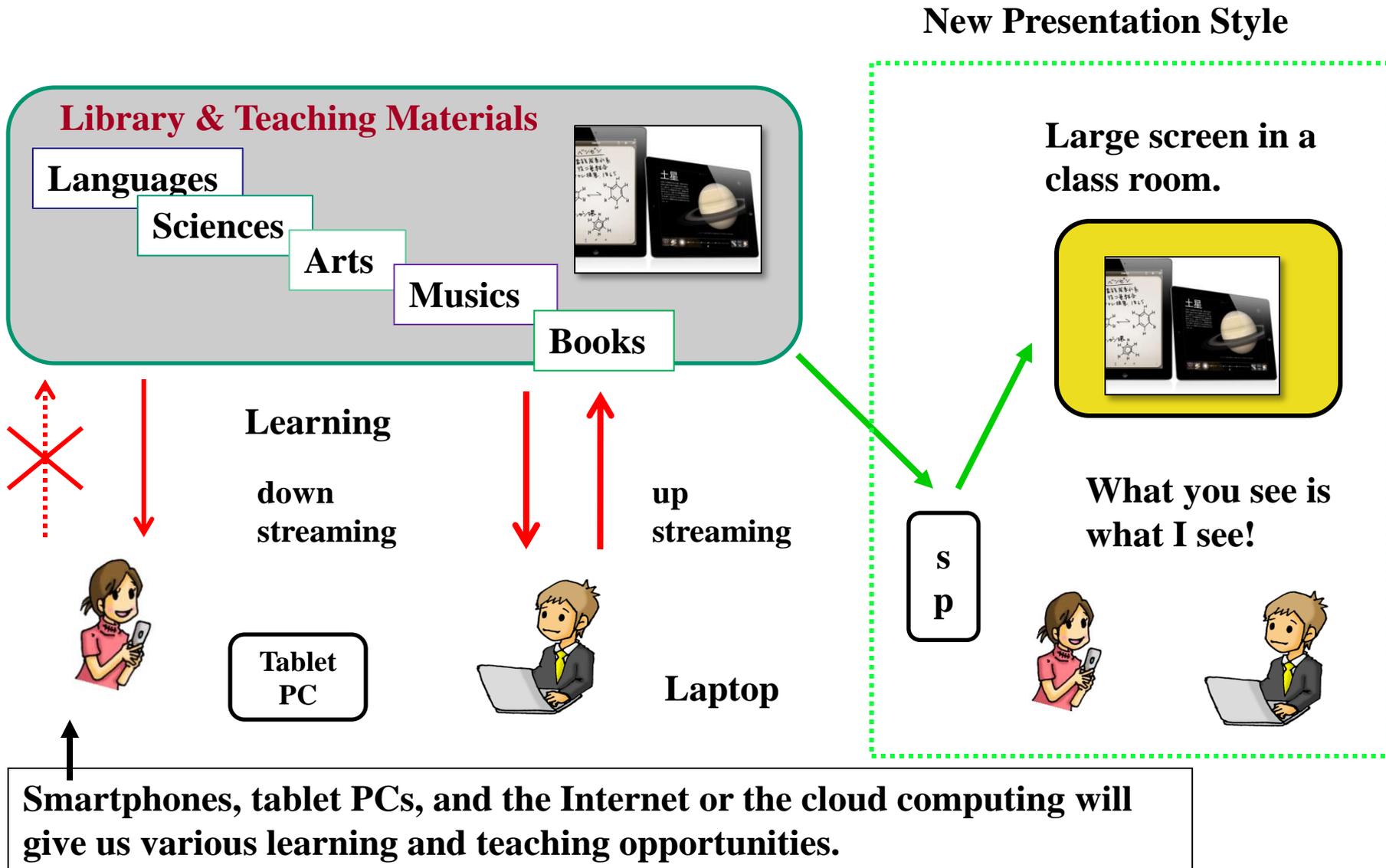
ネットの第2革命

- 神沼二真、第三の開国 — インターネットの衝撃、紀伊国屋書店、1994.
- 第一の革命は、インターネットへの開放
- 第二革命を牽引する技術と環境
 - 大容量通信網：光ファイバーと無線
 - スマートフォン、タブレットPC、クラウド
 - Mobile/Ubiquitous/Cloud “MUC”
- 第二革命を牽引するのは、若者や若い母親たち
- 情報を知識が一般大衆に開放された！

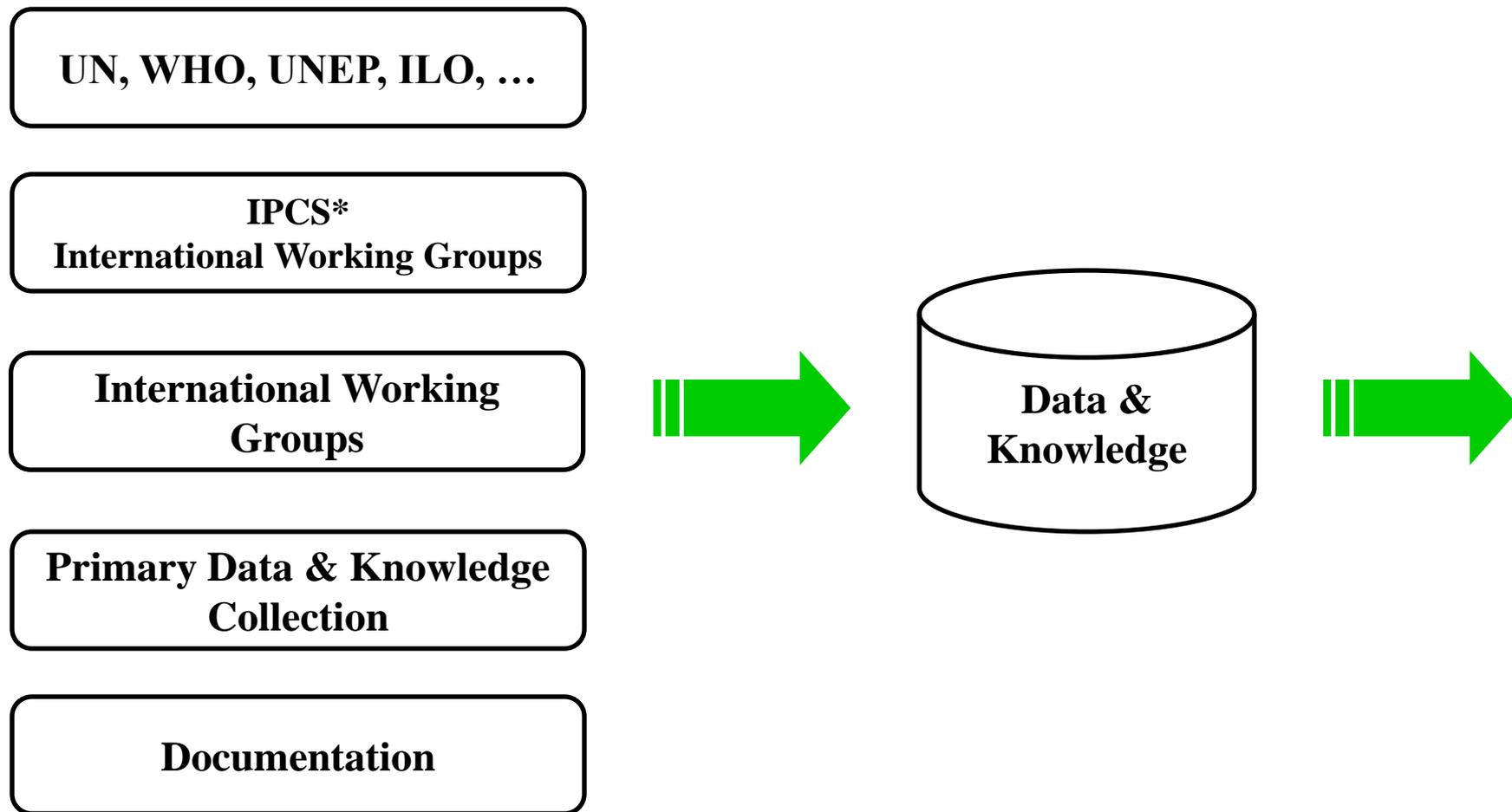
Dissemination of Information by the Internet



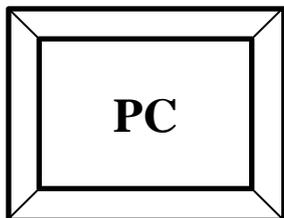
Learning & Teaching



Case Study: ICSC (International Chemical Safety Cards)

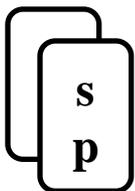


IPCS: International Program for Chemical Safety



Printed Matter

Book (in Japanese)



For iPhone



PC:English



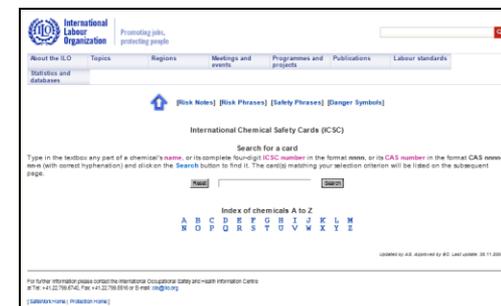
PC:Japanese

国際化学物質安全性カード

国立医薬品食品衛生研究所 Web Site

国際化学物質安全性カード

国立医薬品食品衛生研究所
(化学工業日報)



Chemicals

Search By Name or Number

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
Acenaphthene	CAS#: 83-32-9 RTECS#: AB1000000																									
Acephate	CAS#: 30560-19-1 RTECS#: TB4760000																									
Acetal	CAS#: 105-57-7 RTECS#: AB2800000																									
Acetaldehyde	CAS#: 75-07-0 RTECS#: AB1925000																									
P - Acetaldehyde	CAS#: 123-63-7 RTECS#: YK0525000																									

History ICSC #1070

ACETAL

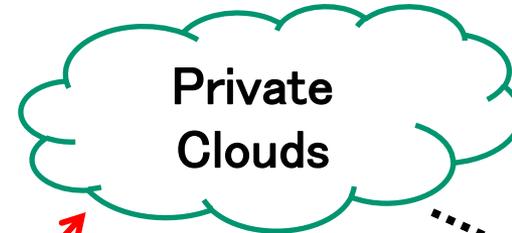
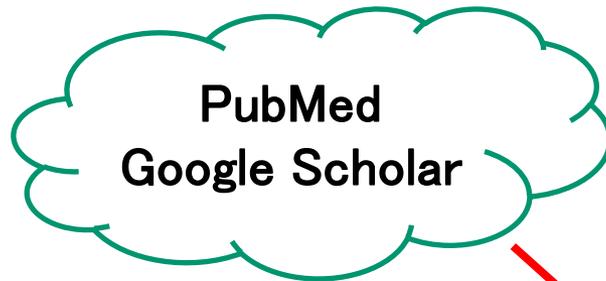
1,1-Diethoxyethane
Ethylidene diethyl ether
Diethylacetal
Acetaldehyde diethyl acetal
C6H14O2
Molecular mass: 118.20

ICSC # 1070
CAS # 105-57-7
RTECS # AB2800000
UN # 1088
EC # 605-015-00-1
November 25, 2003 Validated

Types of Hazard/Exposure	Acute Hazards/Symptoms	Prevention	First Aid
	Highly	NO open	Powder, Fire Fighti

Knowledge Editor for Clouds

DropBox, Sooner Workplace,
SugarSync, iStorage, iCloud



Community

Knowledge
Streaming to
SP/Tablet

Knowledge
streaming by
PC/laptop

Knowledge editing by tablet PCs



Tablet
PC



Right now there is a good software for reading such as GoodReader but no powerful software for editing for what you have read, nor up loading software for what you have edited.

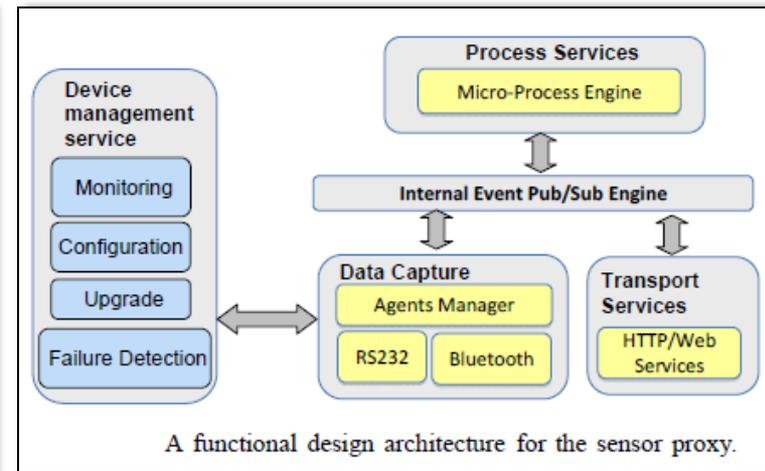
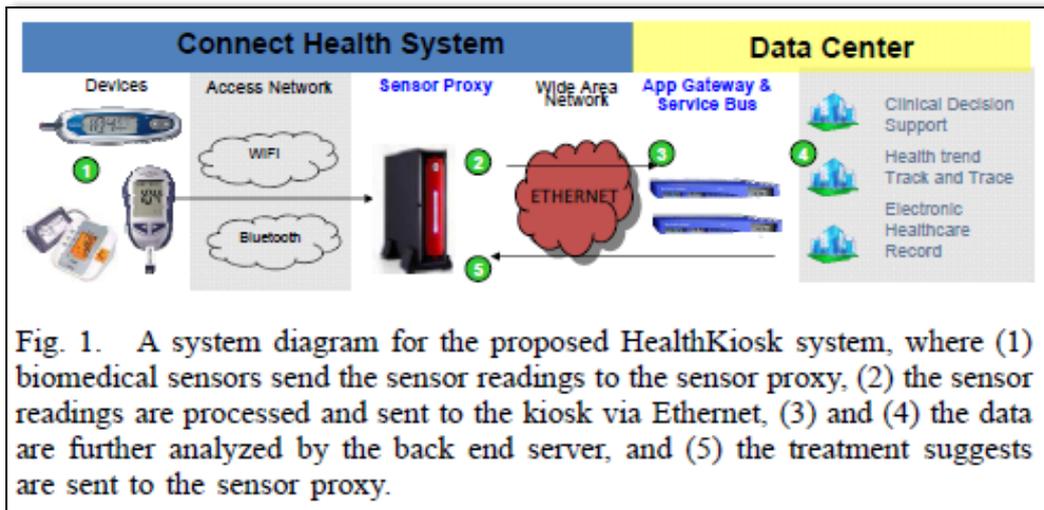
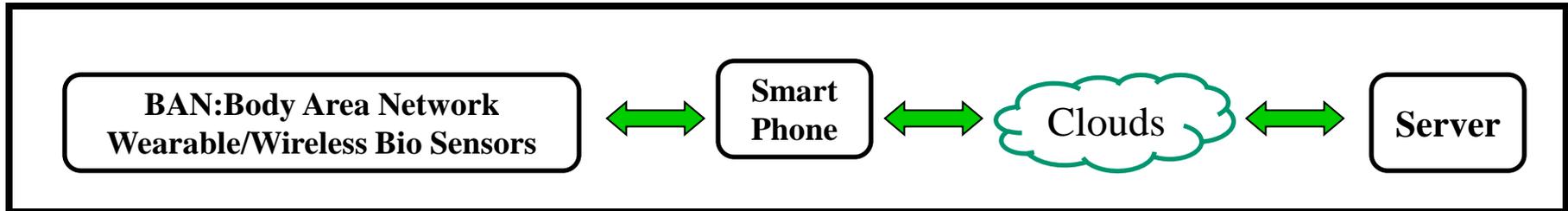
Tablet
PC

小型簡便無線対応生体計測機器

Wearable/Wireless Sensors

- Annalisa Bonfiglio, Danilo De Rossi, Wearable Monitoring System, Springer,2010.
- Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980–991, 2012.
-
- 基本項目:体重、体脂肪、体温、血压、心拍、心電図、・・・ ～60項目
- Nutrition: Fitbit, Calorie Counter, USDA Nutrition database ,
- Exercise : Omron, Fitbit 3D accelerometer, BodyMedia
- Sleep: Zeo, Lark, Fitbit, BodyMedia
- Stress: Meditation Oasis Apps, StressEraser,
-

糖尿病患者とスマートフォン、クラウド



Experiment in Beijing (北京) by IBM Research-China: C. H. Liu et al., Health Kiosk: A Family-Based Connected Healthcare System for Long-Term Monitoring, IEEE 2011 Workshop on M2MCN, : 241-246, 2011.
[http://domino.research.ibm.com/library/cyberdig.nsf/papers/A8960961E265203C852578260050C406/\\$File/rc25096.pdf](http://domino.research.ibm.com/library/cyberdig.nsf/papers/A8960961E265203C852578260050C406/$File/rc25096.pdf)

薬の販売と薬局・薬剤師の役割変化

- ・ 米国の医師/MR (70/10万人); MR激減?
- ・ 医師の半数が **Epocrates apps**を参考に処方
- ・ 患者コミュニティ
 - PatienLikeMe、NPO **ディペックス・ジャパン**
 - The Ashveille Project (10の都市での糖尿病の管理)**
- ・ 身体計測メーカーがクラウドにデータ転送
- ・ ネット上の無料の診療記録保管サービス
- ・ **Google health、Microsoft HealthVault**
- ・ Primary Careを担う薬局と薬剤師: 狭間研至氏
「糖尿病診断アクセス革命」サイト : 矢作直也氏

行動計画—作業仮説(仮の目標)

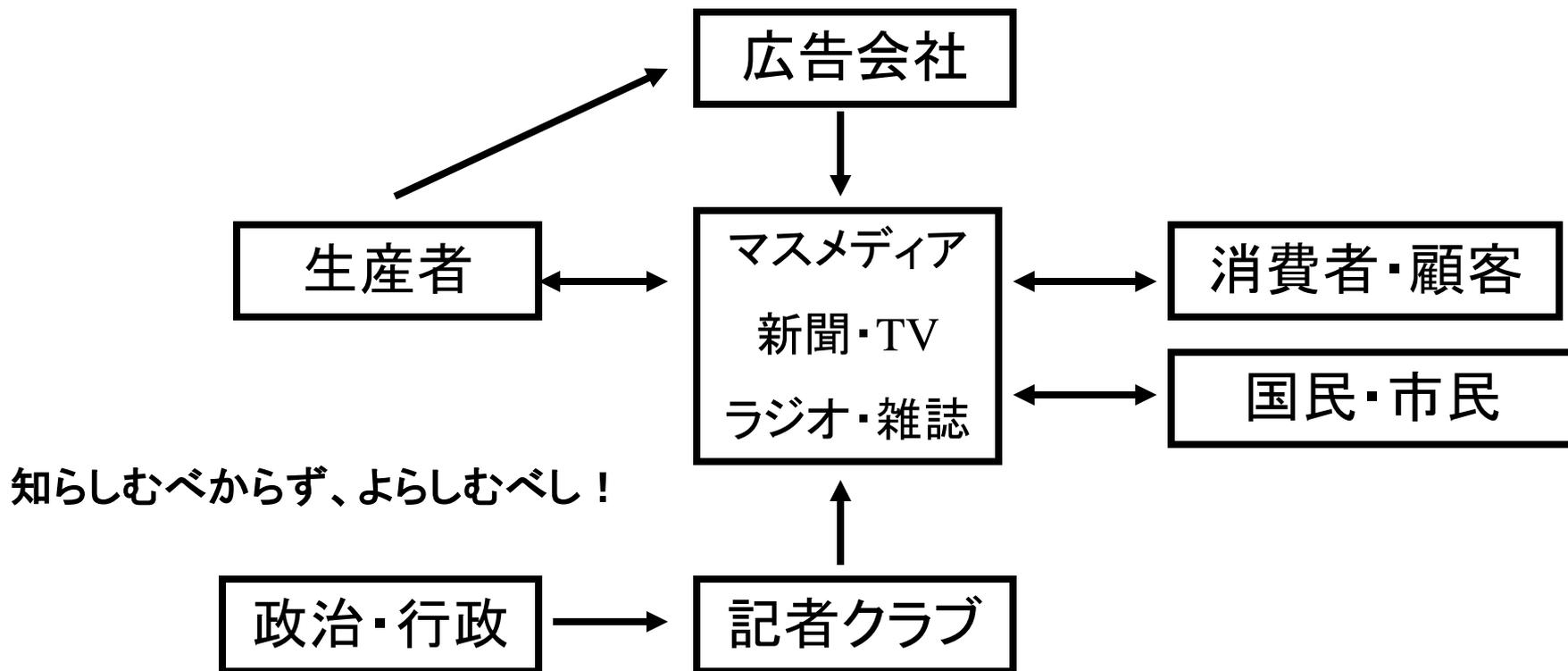
- 健康と医学に関わる最新の情報と知識を生活者に伝達する効果的な仕組みづくり
- 生活者あるいは患者が参加した健康や診療記録の自主的な管理に関する事業
- 先端的な健康法に関する情報交換と実践活動
- 上記に関係した先端的なICTと関連技術の活用法、とくにWearable/Wireless Sensor とMUC技術を組み合わせた、新しいサービス（注：ここでいうMUCとは、Mobile/Ubiquitous/Cloudの略で、スマートフォン、タブレットPC,クラウドなどの融合技術を意味する）。
- HII Computing Forumと連携し、健康計量学研究会の立上げに協力する

目標1. Middle Media

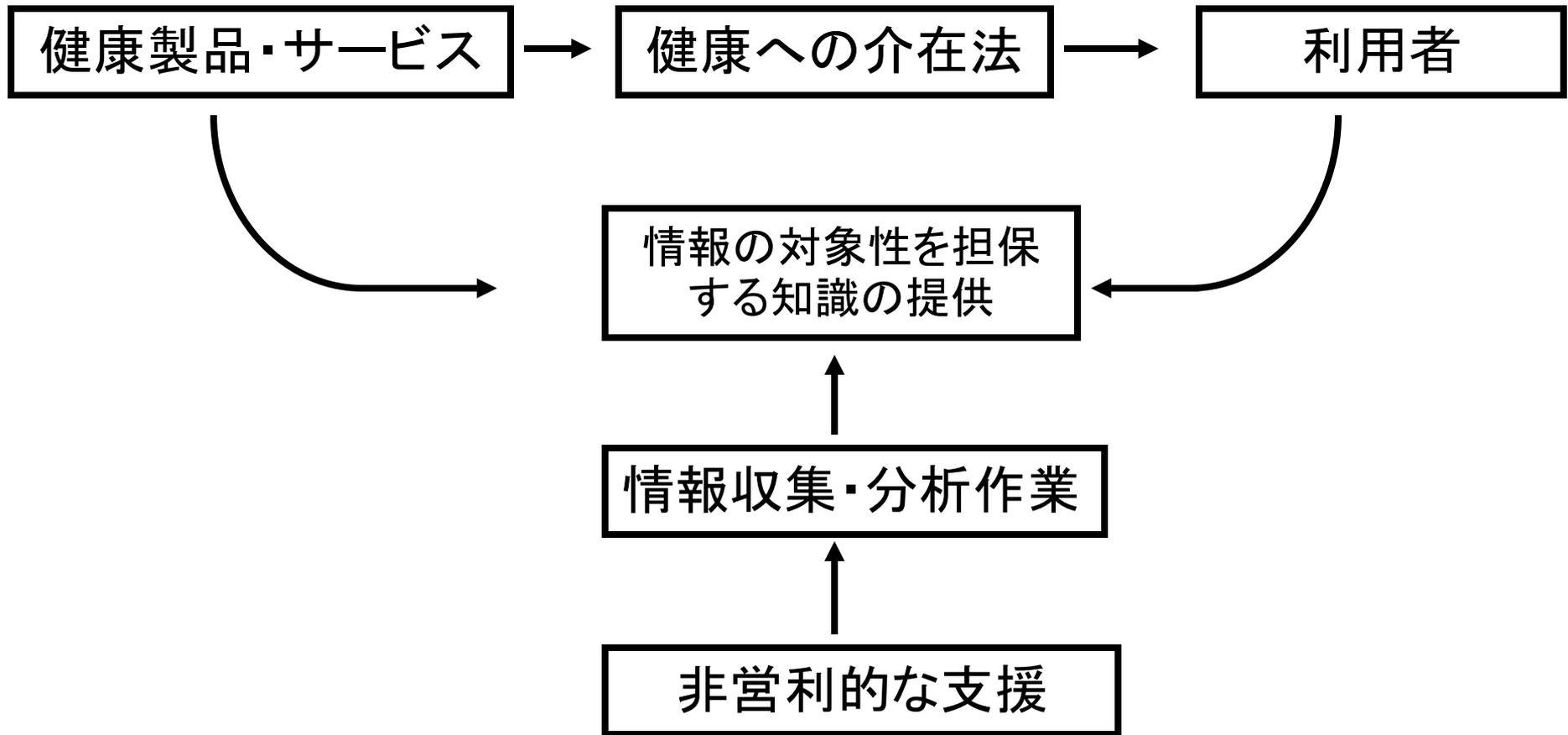
健康と医学に関わる最新の情報と知識を生活者に伝達する効果的な仕組みづくり



- 日本と日本語の壁を越える
- NIH
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC , 2007.
- www.mercola.com/



従来モデル：情報の非対称社会



新しいモデル: 情報対称社会

生活者に求められる意思決定

- 負担対利益: がん検診(検査)を受けるべきか?
胃カメラ、造影剤検査、乳がん検診、PSA、...
- どの病院(医師)、医療機関を選択すべきか?
- 後発薬の選択
- セカンドオピニオンを誰に求めたらよか?
- 重要な選択肢を求められたら
- 介護施設でのイロウ処置、終末期の延命努力、
- 慢性疾患における薬 vs 生活習慣+サプリメント
- 自分と家族の遺伝的な特性、体質
-

巨額の罰金を支払った米国の製薬企業トップ10

製薬企業	罰金額 \$	対象薬剤例	解決年
GlaxoSmithKline	30億	Paxil (paroxetine), Wellbutrin (bupriopion);	2012
Pfizer	23億	Geodon (ziprasidone), Bextra (valdecoxib)	2009
Johnson & Johnson	15~20億	Risperdal (risperidone), Invega (paliperidone);	Pending
Abbott	15億	Depakote (valproic acid)	2012
Eli Lilly	14億	Zyprexa (olanzapine)	2009
Merck	9.5億	Vioxx (rofecoxib)	2011
Amgen	7.6億	Aranesp (darbepoetin alfa) , Epogen (epoetin alfa)	Pending
Purdue Pharma	6.34億	Oxycontin (time-released oxycodone)	2007
AstraZeneca	5.2億	Seroquel (quetiapine)	2010
Bristol Myers Squibb	5.15億	Abilify (aripiprazole); Serzone (nefazadone)	2007

指摘された不正事項: 適応外使用の宣伝、安全性の説明不十分、不正な処方誘導、キックバック、...

2011 Rank	Drug Name	Primary Use	2011 sales \$B
1	Lipitor	Cholesterol	7.7
2	Plavix	Heart disease	6.8
3	Nexium	Heartburn/GERD	6.2
4	Abilify	Depression/ Bipolar disorder/ Schizophrenia	5.2
5	Advair Diskus	Asthma	4.6
6	Seroquel	Depression/ Bipolar disorder/ Schizophrenia	4.6
7	Singular	Asthma	4.6
8	Crestor	Cholesterol	4.4
9	Cymbalta	Depression/ Anxiety	3.7
10	Humira	Rheumatoid arthritis	3.5

最もよく売れている薬: Top 10 Drug Company Settlementsより

<http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2012/10/04/10-drug-company-settlements.aspx>

目標2. Personal Health Record

生活者あるいは患者が参加した健康
や診療記録の自主的な管理に関する
事業



- Google health、Microsoft HealthVault
- PatientLikeMe
- 英国のDIPE_x; 特定非営利活動法人「健康と病いの語りディペックス・ジャパン」
- Alzheimer Research Forum

目標3. Do It Yourself

先端的な健康法に関する情報交換と実践活動



- Calorie Restriction Society
- 野菜を食べよう Five a day
- Women's Health Initiative Investigators
- National Osteoporosis Foundation
- 子供の「早寝、早起き、朝ご飯」をすすめる会
- 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.
- Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012,

目標4. Business Partners

Wearable/Wireless Sensor と MUC技術を組み合わせた、新しいサービスを探索する。

MUC: スマートフォン, タブレット PC, クラウドなどの複合技術。

Eric TopolのTEDの講演サイト: The wireless future of medicine (<http://www.youtube.com/watch?v=pTZM9X3JfTk>)
 HII Cloud Site (<http://join-ica.org/hiipub/project/cloud.html>) から引用

主要な疾患	米国の患者数(M:百万人)	検査項目
Alzheimer's	5M	Vital Signs, location, activity, balance
Asthma	23M	RR, FEV1, Air quality, oximetry, pollen count
Breast Cancer	3M	Ultrasound self-exam → Web
COPD	10M	RR, FEV1, Air quality, oximetry
Depression	21M	Med Compliance, Activity, Communication
Diabetes	24M	Glucose
Heart Failure	5M	Cardiac Pressure, weight, BP, fluid status
Hypertension	74M	Continuous BP, Med compliance
Obesity	80M	Smart scale, Glucose, Calorie in/out, Activity
Sleep Disorder	40M	Sleep phases, quality, apnea, vital signs

COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disorder 慢性閉塞性肺疾患

RR: respiratory rate

目標5.

健康計量学研究会の立げに協力する。

- ・ 健康の実践活動には、健康計量学の研究が随伴しなければならない！
- ・ 臨床医学への計量的な思考の導入と健康計量学の形成は、結びついている。
- ・ 我が国では、この分野の専門家の育成システムが未成熟である。

生活者が先導した健康、医療、介護のイノベーション

予防	予兆 コミュニティ対応	医療機関利用	リハビリテーション コミュニティ対応	自宅介護
健康に不安がない 他動的検査受診				
健康を意識した生活 ヘルスメトリック 健康クラブ()	病気の兆候を感じる 相談、受診の検討	一過性の診断と治療 Biomarker	専門施設でのリハビリ テーション Biomarker	個人、家族での対応 訪問サービスの利用
病気を意識した生活 ヘルスメトリック 健康クラブ(スパ)	検査 Biomarker 病気との共存 Biomarker	医療機関の定期的利用 長期の診療記録 Biomarker	専門施設でのリハビリ テーション Biomarker 特定疾患 Social Media	個人、家族での対応 訪問サービスの利用
疾患予防生活 ヘルスメトリック 健康クラブ(スパ)	検査 Biomarker 複数疾患との共存 Biomarker	医療機関の定期的利用 長期の診療記録 Biomarker	専門施設でのリハビリ テーション Biomarker 複数疾患 Social Media	個人、家族での対応 訪問サービスの利用
ヘルスメトリック 個人の健康対策	ヘルスメトリック コミュニティ対応	既存のサービスの革新 患者中心の医療	ヘルスメトリック コミュニティ対応	ヘルスメトリック 介護のイノベーション

事業目標	I. “患者中心の思想”による既存の医療サービスの革新	II. “生活者が先導した”、新しい健康対応のための“実践の組織づくり”	III. 生体計測技術とICTを組み合わせたSelf-Health-Care商品市場の開拓
特徴	国の関与が大きい 皆保険制度が基盤 規制が厳しい	生活者-専門家コミュニティ 高い専門性と自主規制 新しい実験的なサービス	消費者の自己責任での対応 気軽かつ自由闊達な市場 自由な競争
主導者	国の医療行政 医療サービス従事者	非営利学術組織 社会起業的な団体	マスメディアの広告 企業と生活者
既存のサービス・市場	病院・診療所 検査サービス機関	PatitensLikeMe, 23andMe, Genomera, DIYgenomics	健康食品 各種の介在法ビジネス

従来の検査と医療機関中心の健康、医療、介護

予防	予兆 コミュニティ対応	医療機関利用	リハビリテーション コミュニティ対応	自宅介護
健康に不安がない 他動的検査受診				
健康を意識した生活 ヘルスメトリック 健康クラブ(スパ)	病気の兆候を感じる 相談、受診の検討	一過性の診断と治療 Biomarker	専門施設でのリハビリ テーション Biomarker	個人、家族での対応 訪問サービスの利用
病気を意識した生活 ヘルスメトリック 健康クラブ(スパ)	検査 Biomarker 病気との共存 Biomarker	医療機関の定期的利用 長期の診療記録 Biomarker	専門施設でのリハビリ テーション 特定疾患 Social Media	個人、家族での対応 訪問サービスの利用
疾患予防生活 ヘルスメトリック 健康クラブ(スパ)	検査 Biomarker 複数疾患との共存 Biomarker	医療機関の定期的利用 長期の診療記録 Biomarker	専門施設でのリハビリ テーション 複数疾患 Social Media	個人、家族での対応 訪問サービスの利用
ヘルスメトリック 個人の健康対策	ヘルスメトリック コミュニティ対応	既存のサービスの革新 患者中心の医療	ヘルスメトリック コミュニティ対応	ヘルスメトリック 介護のイノベーション

実践－その1：Wellness Club

- ・ 対象：病気の予兆や自覚症状のない中高年者
- ・ 基本は、遊び心
- ・ 自由な集まり、楽しんでやる(クラブのような)雰囲気づくり
- ・ 新しい知見に基づく介入法の探索と実験。
- ・ スマートフォンなどを利用したライフログ式のPHRの実践
- ・ クラウドを介した計測データの集中管理、解析の実験
- ・ 心的なストレス対応法の実践
- ・ 女性のデジタル健康術と健康美に関する集い
- ・
- ・ 医師、コメディカル、医療情報、バイオインフォマティクスなど、専門家の協力をうる
- ・ 健康や医療に関わる最新の情報知識を収集、分析する
- ・ ICTと生体計測機器メーカーの協力をうる

ゲノム医療の疾病観

化学的環境

空気

水

食物

喫煙

麻薬

薬

汚染物質

生活労働環境: Stress

物理的環境

温度

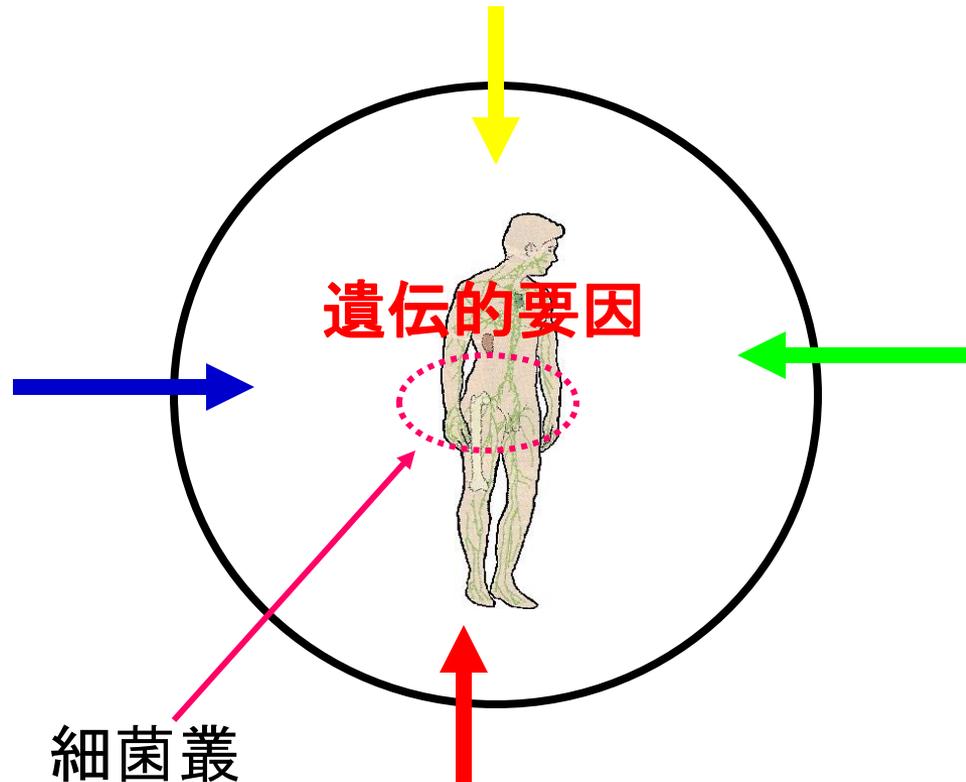
光、電磁気

放射線

圧力

物体

損傷、破壊
...



遺伝的要因

細菌叢

生物的な接触

病原体Pathogen

地球環境、進化、共生

文明、文化、Life Style

健康計量学研究会(学会)

生体計測技術と状態指標

Biomarker/Healthmetric 研究の推進

計測機器
データ解析技法

個人遺伝特性
の計測と解析

共生菌叢等
の計測と解析

症状判定
目標設定
実施計画

介在の実施
Monitoring

データ収集
データ解析
効果の判定

Data
Base

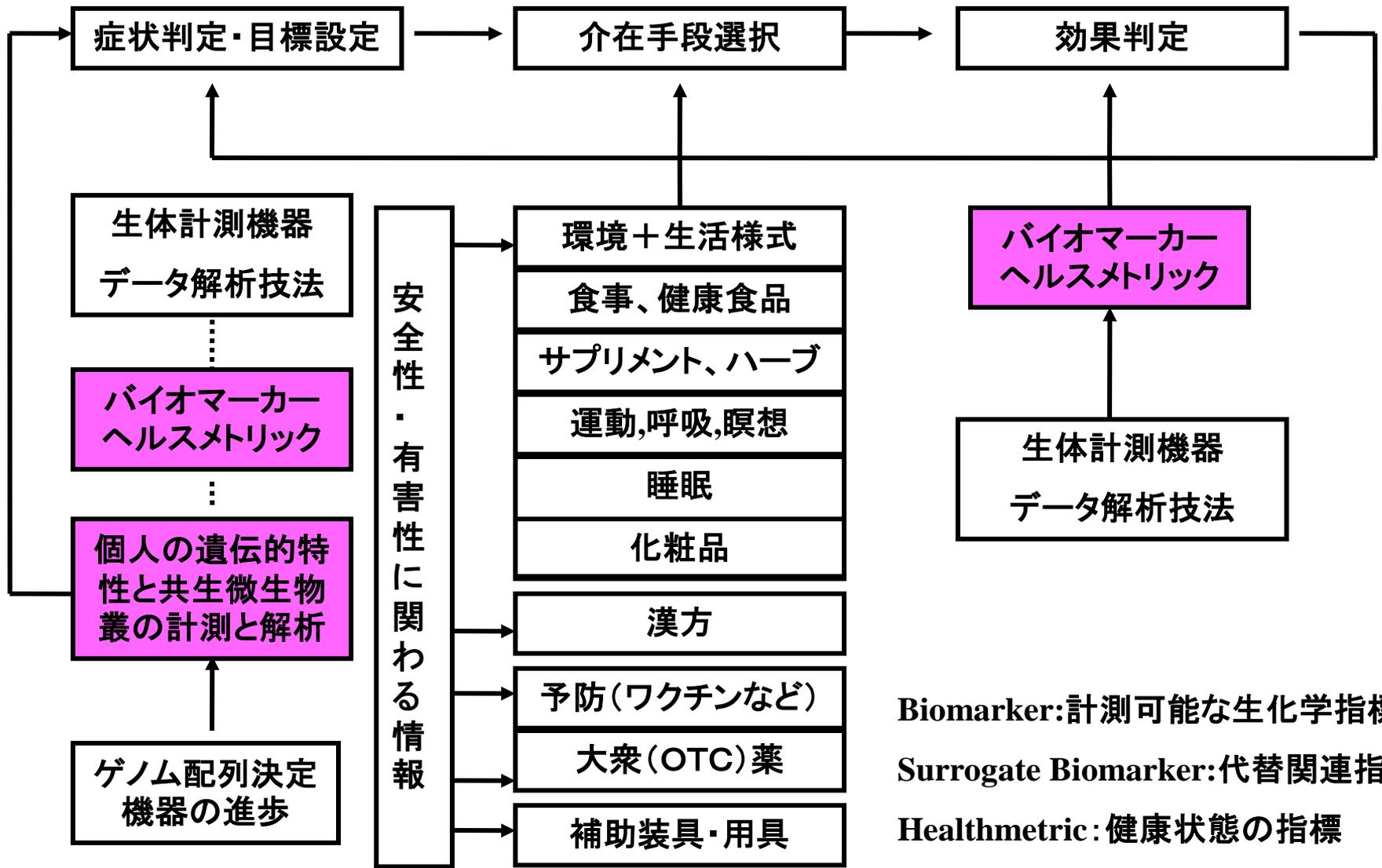
介在手段
の選択

HII Community → 予防健康法実践情報協会

介在のための素材、道具、生体計測装置などの供給:

介在法の開発: 生活様式、食、サプリメント、運動、呼吸、瞑想、睡眠、化粧品、...

客観的な効果判定の計測指標: バイオマーカーとヘルスマーカー



Biomarker: 計測可能な生化学指標
 Surrogate Biomarker: 代替関連指標
 Healthmetric: 健康状態の指標

実践—その2: 疾患の予後、悪化対策

- ・ がん治療および治療後 Cancer Survivors への継続支援
 - 欧米では、ネットの活用の試みがある
- ・ Metabolic Syndrome代謝性疾患の予防と改善支援
 - 糖尿病患者の悪化防止策
 - 透析利用者にならないためのNMRメタボロミックス検査
- ・ 循環器疾患
 - 急性心不全の防止策: 簡易計測装置などの活用
 - 動脈硬化予防大衆薬(エバテール、持田)などの使い方
- ・ うつ病患者の薬からの離脱への支援策
- ・ 心的ストレスからPTSDへの移行の阻止
- ・ 認知症の予防、悪化防止対策

実践－その3：複合的な研究の応援

- ・ XenoRCC: Xenobiotic responsive circuits and control
- ・ 基盤となる研究領域
 - ADME/Tox : 計算毒性学、培養 (iPS) 細胞、
 - 薬と毒の容量依存的関係 Hormesisの
 - 薬の適正使用の研究
 - 生体におけるものとエネルギー代謝機構の研究
 - 化学的な防御系としての自然免疫系の研究
- ・ (非感染症) 主要疾患の遺伝子、経路、標的の探索
- ・ 老化と寿命の経路網の研究
- ・ 老化の生物学と老化に伴う疾患治療標的の探索

健康科学の課題

- 健康計量学 Healthmetrics
- EBM (Evidence-based Med.)

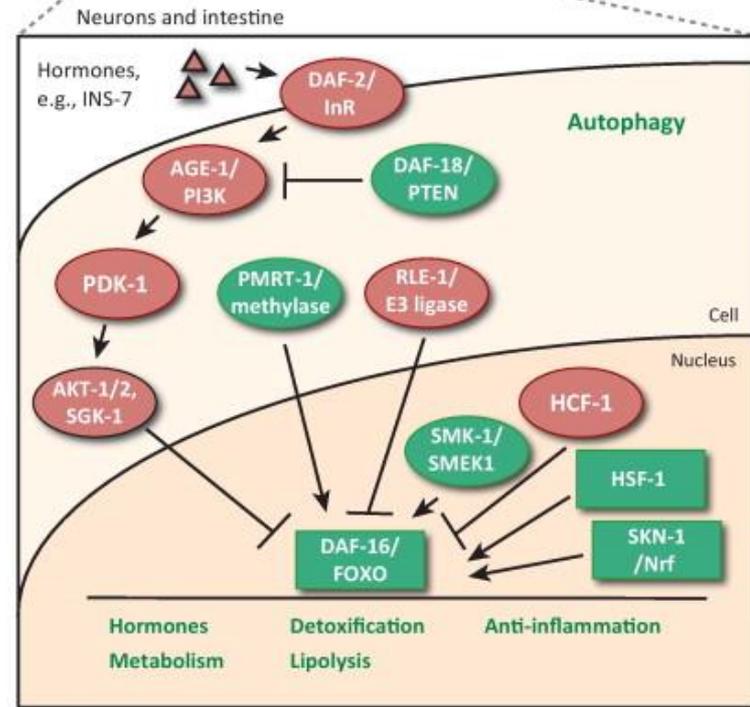
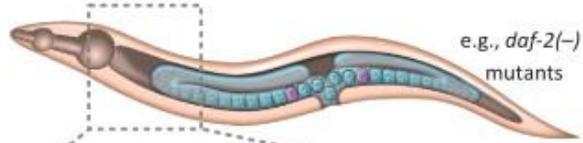
からMechanism-basedへ

統計学的な根拠からの分子的な機序の解明が求められている

研究の要点

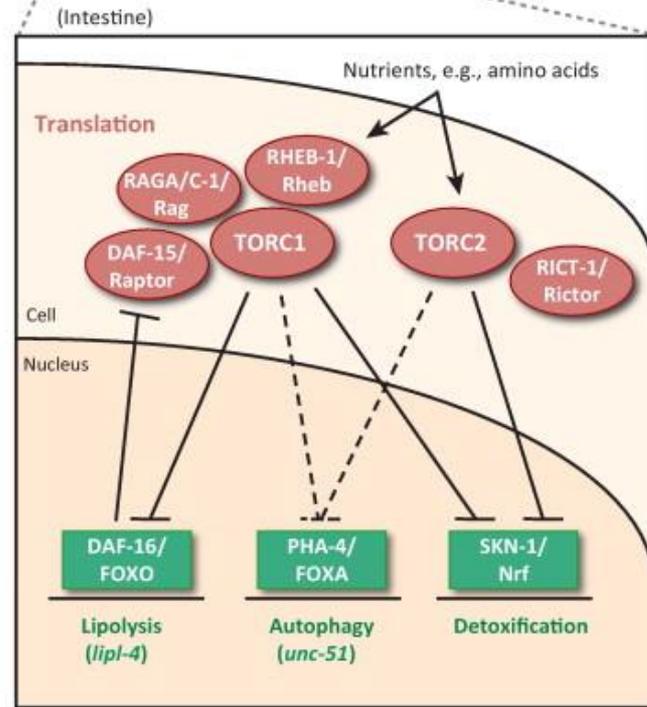
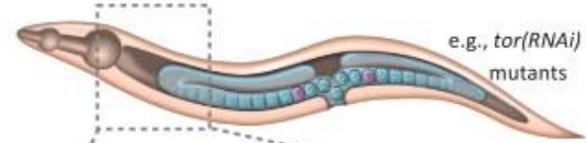
- 健康、寿命の分子機序研究は、ヒトだけでは難しく、マウス以外に、酵母、線虫、ハエ、などの簡便なモデル生物が有用である。
- 抗酸化の分子経路： keap1/Nrf2 (SKN1)/ARE
- 寿命 (CR実験からの) 経路
 - IIS, DAF16/FOXO
 - mTOR, FOXA
 - Sirtuin
- 介在法 : sulforaphane, resveratrol, rapamycin, metformin, …、多様な天然物、…
- 抗加齢薬は、老化に伴う疾患を改善する？

(a) Insulin/IGF-1 signaling



Longevity

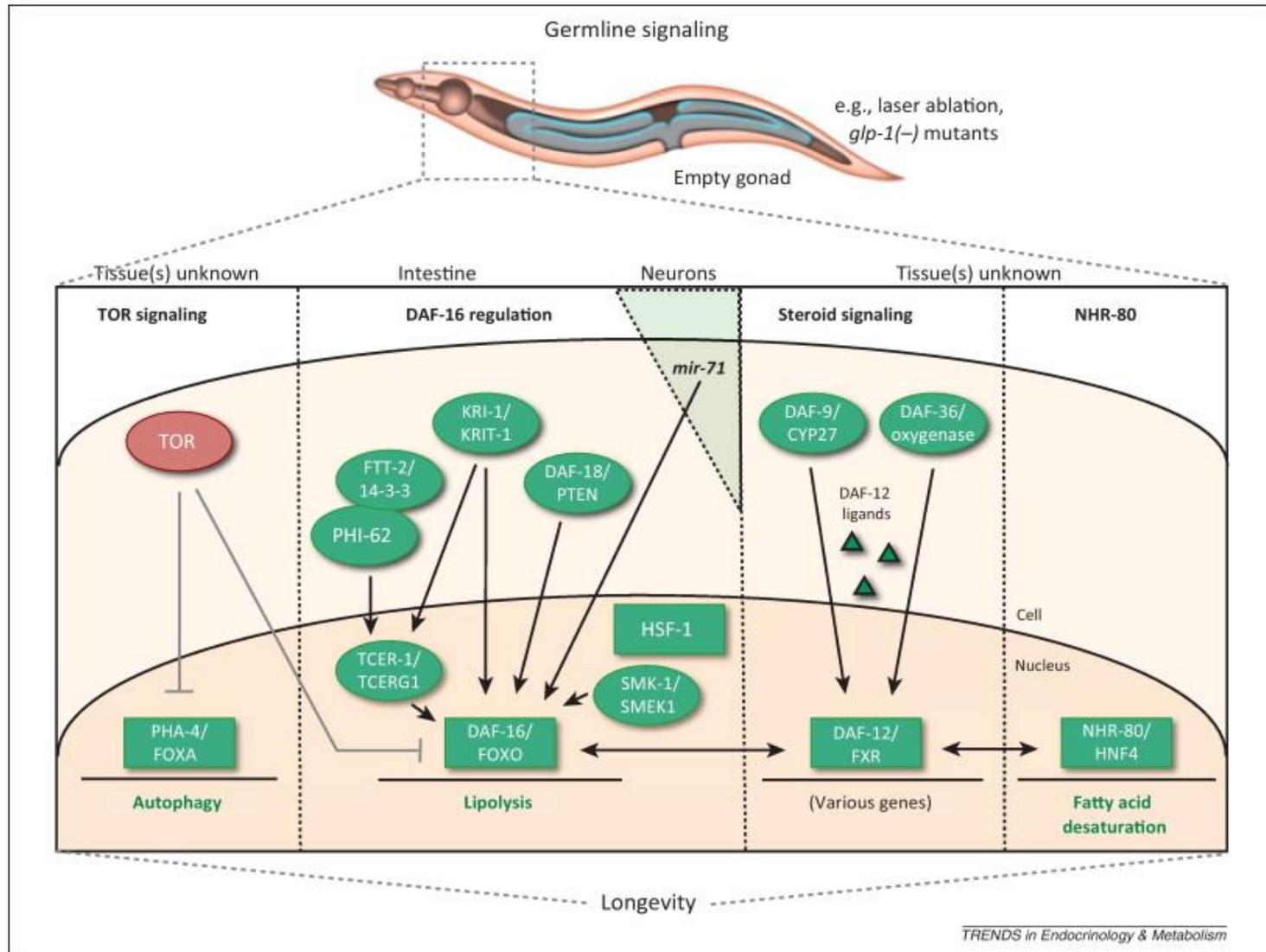
(b) TOR signaling

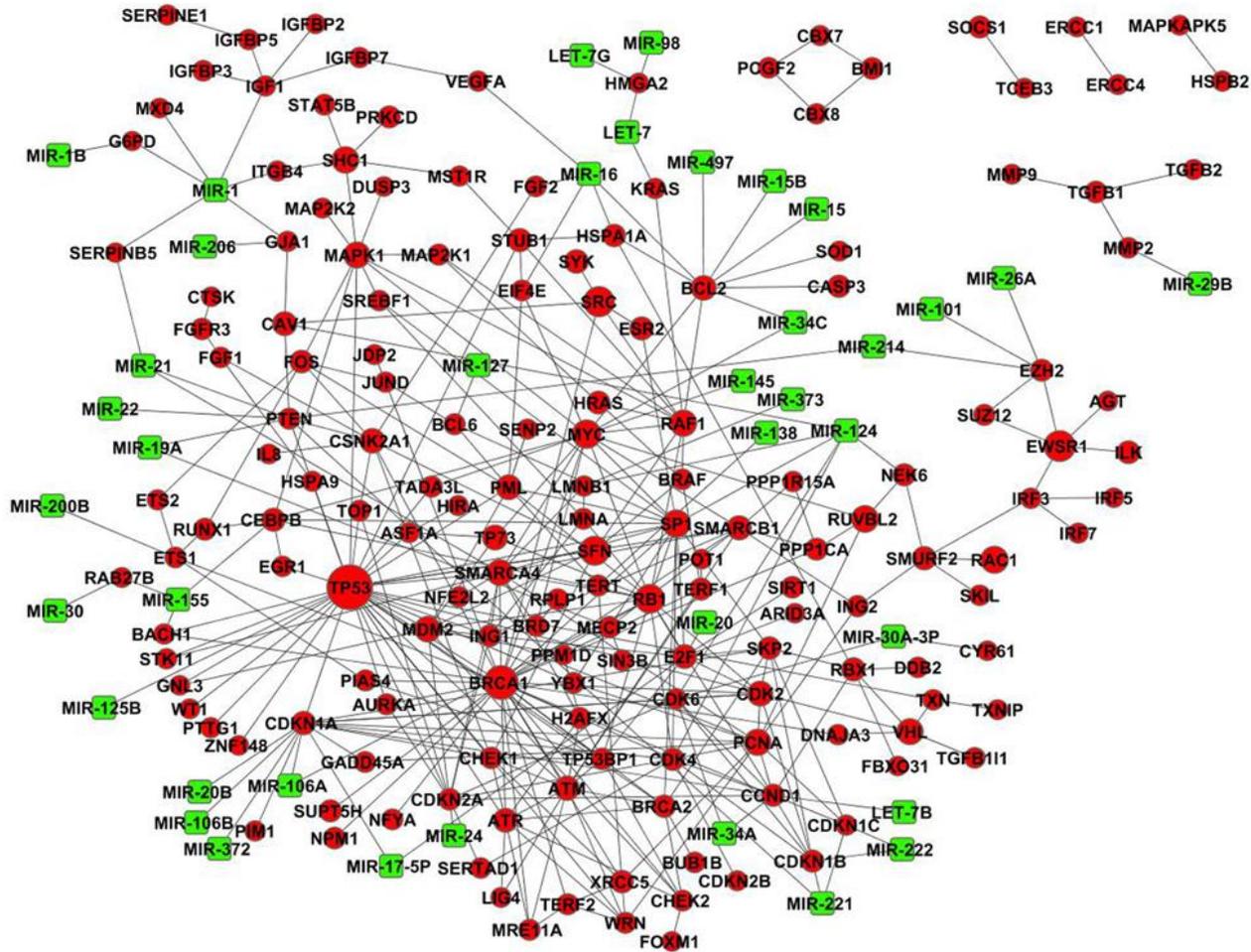


Longevity

L. R. Lapierre, M. Hansen Lessons from *C. elegans*: signaling pathways for longevity, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(12): 637-644,2012

Figure 1. Overview of insulin/IGF-1 and TOR signaling in *Caenorhabditis elegans* aging. (a) In *daf-2/InR* insulin-receptor mutants, insulin-like peptides (e.g., INS-7) secreted from neurons reach intestinal cells and trigger the canonical insulin-signaling pathway, which prevents DAF-16/FOXO from entering the nucleus. Other mechanisms of DAF-16/FOXO regulation include ubiquitination (RLE-1/E3 ligase) and arginine methylation (PMRT-1/methylase). Nuclear-localized DAF-16/FOXO activity is enhanced by the action of SMK-1/SMEK and HSF-1, and is inhibited by HCF-1. The transcription factor SKN-1/Nrf is also required for longevity in *daf-2/InR* mutants. Collectively, these factors transcriptionally regulate multiple output processes as noted. Autophagy is another cellular process required for *daf-2/InR* mutants to live long. It is not yet known whether autophagy is a transcriptionally regulated process in *daf-2/InR* mutants. (b) TOR responds to nutrients and functions in two different complexes, TORC1 and TORC2. By analogy with mammalian studies, TORC1 is thought to interact with DAF-15/Raptor as well as Rag GTPases such as RAGA-1, RAGC-1, and RHEB-1/Rheb. TORC1 and TORC2 specifically impair the activity of DAF-16/FOXO and SKN-1/Nrf, whereas it is not yet clear which of the two TOR complexes regulates PHA-4/FOXA (indicated by broken lines). By using these transcription factors, TOR inhibits the expression of at least particular lipolysis-, autophagy-, and detoxification-associated genes. Listed as a cytoplasmic process, TOR signaling probably also modulates aging through a general suppression of translation. Although the intestine has been linked to the longevity mediated by TORC1, the specific tissue requirements for TOR-dependent effects on aging have not yet been systematically investigated. Factors with longevity-promoting effects are in green and those with lifespan-limiting effects are in red. Transcription factors are in boxes. See text for details.





R. Tacutu et al., Molecular links between cellular senescence, longevity and age-related diseases - a systems biology perspective, *AGING*, 3(12), 2011.
 Figure 2. MicroRNA-regulated cellular senescence PPI network. Genes are depicted as red circles and miRNAs as green squares

L. R. Lapierre, M. Hansen Lessons from *C. elegans*: signaling pathways for longevity, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(12): 637-644, 2012

Figure 2. Overview of germline signaling in *Caenorhabditis elegans* aging. Lifespan extension via germline removal, for example by mutation of *glp-1*/Notch, depends on at least four signaling mechanisms: reduced TOR signaling (likely to regulate autophagy), DAF-16/FOXO regulation, increased steroid signaling via the DAF-36/DAF-9/DAF-12 pathway (which regulates various genes), and increased NHR-80/HNF-4 signaling (which enhances fatty-acid desaturation). Of these mechanisms, the most-studied mechanism is DAF-16/FOXO regulation. Germline-less animals require specific cofactors (not required in *daf-2*/InR mutants) for activation of DAF-16/FOXO in the nucleus of intestinal cells. DAF-12/FXR, TCER-1/TCERG1, KRI-1/KRIT-1, and PHI-62 all function specifically in germline-less animals, whereas DAF-18/PTEN, SMK-1/SMEK, and HSF-1 are common between the insulin/IGF-1 and germline signaling pathways. Cell-nonautonomous regulation of DAF-16/FOXO is also mediated through a microRNA, *mir-71*, which is produced in neurons. Factors with longevity-promoting effects are in green and those with lifespan-limiting effects are in red. TOR effects are listed in grey to indicate that these links are presently inferred. Transcription factors are in boxes.

教育の需要にどう対処したらよいか？

需要

- 臨床医の遺伝学知識のレベルアップ
- 地域のがん専門病院のレベルアップ
- PGx (Pharmacogenomics) : 薬剤応答の個人
- NGx (Nutrigenomics) 食の個人差
- 一般生活者への医学知識教育
-
- ネットを活用
- Not for profit organizationによる講義、教材の整備
- 共同利用として、大学などとの関係

情報知識の提供

研究者を対象にした
Solution企業

生活者を対象にした
健康サービス産業

Healthy Life Style, Preventive Practices
健康生活、疾病予防、生活の質向上

Research Community
研究支援事業

Medical Clients Community
一般市民・医療顧客支援事業

BioMedical Data/Knowledge Experts
生物医学のデータ・知識専門家集団

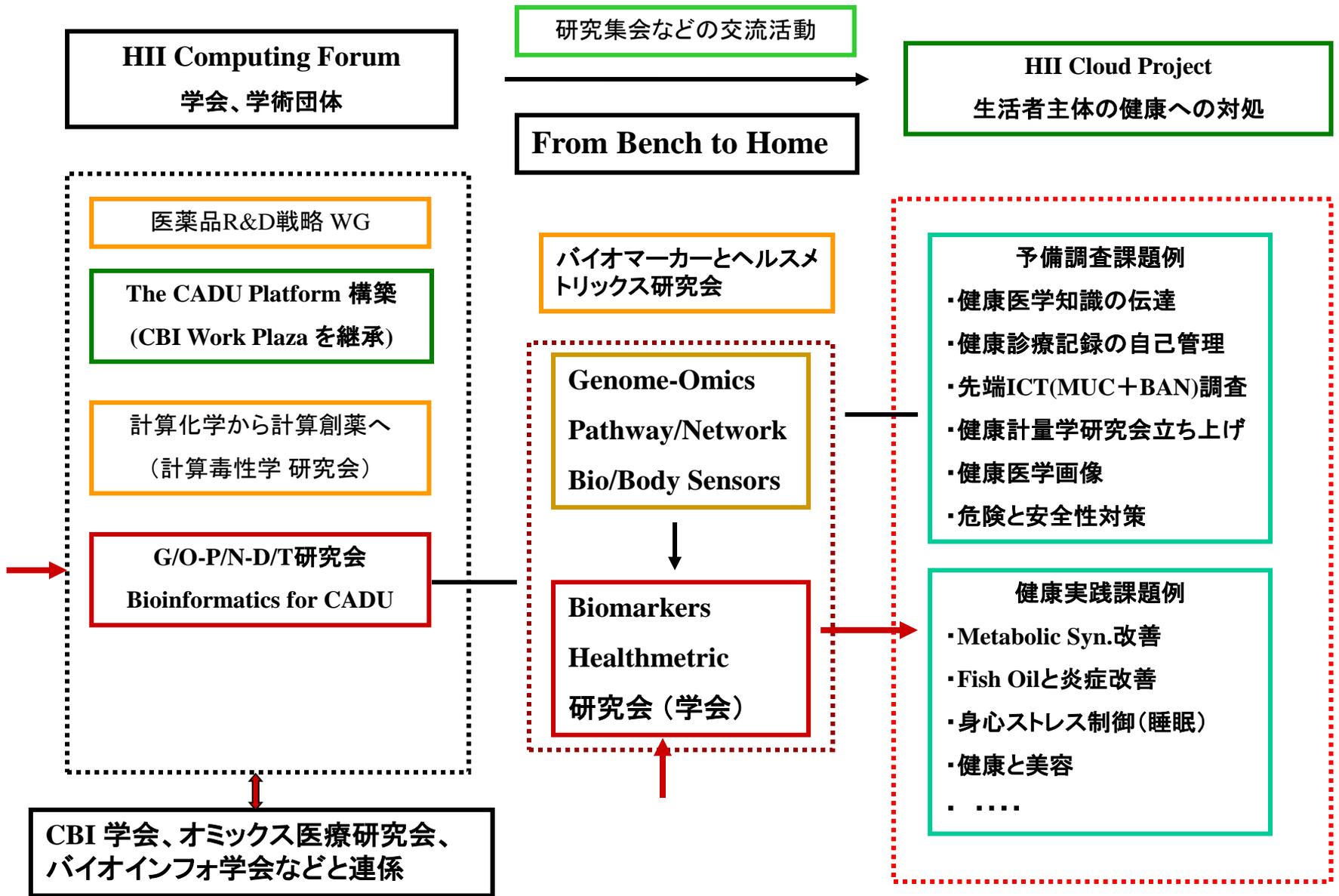
Pharma Industry
製薬業界

Clinical Practice Community
臨床医療の支援事業

医薬品の開発と適正使用の環境構築
Drug Discovery & Proper Usage

健康産業を対
象にした
Solution企業

医療と関連機関
を対象にした
Solution企業



目標は、「基礎研究の成果を家庭や臨床へ！」

鍵は統合 Omics から Biomarker や Healthmetrics への橋渡し研究と事業にあり！

何がイノベーションなのか？

- 科学技術の革新ではなく、**社会のサービスの仕組み**を革新する
- 生活者（消費者、市民、サービスの受け手、・・・）が、積極的に関与する
- 新しい領域、専門集団を組み合わせる
- 進取の気性に富んだ専門家が、サービスの受け手 Consumers の立場で、行動する
- 退職世代の知識労働者に呼びかける

HII Cloud事業へ参加を！

.....

健康イノベーションの鍵を握っている

“Empowered Wise Consumers”

+

研究者、専門家、医療関係者、...

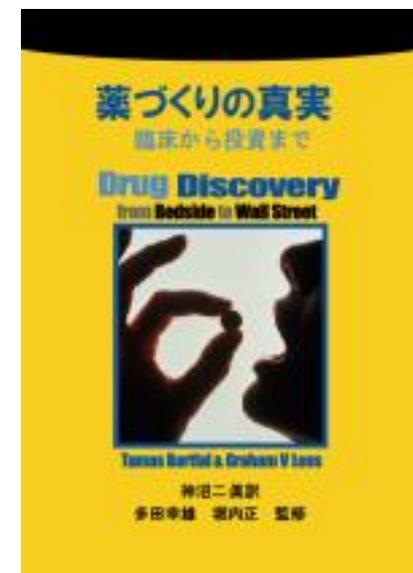
“Proactive Professional Consumers”

参考文献

- HII Cloud 事業 (<http://join-ica.org/hiipub/project/cloud.html>)
- Eric Topol, *The Creative Destruction of Medicine*, Basic Books, 2012
- L. Hood, R. Balling and C. Auffray, Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches, *Biotechnol. J.* 7, 992–1001, 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,

薬づくり、とくに大手製薬企業の行動原理を解説した本。

T. Bartfai & G. V. Lees, *Drug Discovery: from Bedside to Wall Street*, Academic Press/Elsevier, 2006 (神沼二真ら訳、薬づくりの真実、CBI学会、2008年) → CBI学会のHPから注文。



化学に馴染みのない情報系の研究者のために

- ・ 山本郁男他、わかりやすい 化合物命名法、廣川書店、2009.
- ・ Allan M. Jordan and Stephen D. Roughly, Drug discovery chemistry: a primer for the non-specialist *Drug Discovery Today*, Volume 14,(Issues 15-16): 731-744, 2009.

共同研究者としての情報系の研究者がとまどうような、Medicinal Chemistry で使われる用語を解説した論文。