

生命医薬情報学連合大会 併設ワークショップ (16日 13:30-15:00) 背景資料

バイオマーカーとヘルスメトリックス：P5 医療へのロードマップ

文責 神沼二眞 (サイバー絆研究所) kaminuma@cbi-society.org

おことわり

この文書は、表記のワークショップの世話人の一人が、当日の資料配布ができないために用意したものである。あくまでも、参加者の便宜のために、ごく短時間にまとめたもので、十分な推敲や、事実確認を行っておらず、他の世話人との協議もできていない。したがって、引用文献としての扱いは、されないことを前提としている。

1. はじめに

医学や生命科学の成果は、華々しくマスメディアに取り上げられている。そうした報道に接していると、私たちは画期的な新薬やこれまで考えられなかったような体の一部を再生するような治療の恩恵に浴することが今にもできそうな期待に胸が膨らむ。一方で、設備のよい病院の待ち時間の長さ、医師と会話できる時間の短さは相変わらずであり、国の医療費の高騰は、先進国を悩ませている。とくに少子化と高齢化が急速に進んでいる日本では、病院や介護施設で対応してきた患者や介護対象者を、自宅に引き取らせる方向に急激に舵を切っている。ここに見られるのは、基礎研究の進歩から類推した夢の成果と、我々が受けられる現実の医療や介護サービスの質の乖離である。

今、この乖離を国家的な努力で解消しようという動きが、欧米では活発になってきている。その契機となったのは、ヒトの遺伝的な情報が載っている DNA の塩基配列を決定するヒトゲノム解読計画の成功である。2001 年から 2003 年頃に完了が宣言されたヒトゲノム解読計画には、大きな公的資金が投じられた。それから約 10 年が経過し、その成果をどのように国民（納税者）に還元すべきかが、先進的な医療行政や研究リーダーたちの間で議論されるようになってきた。

そこから Personalized Medicine、NIH Roadmap、Translational Research (from bench to bedside)、Precompetitive Research Collaboration、Open Innovation、P4/P5 Medicine、Personal Health Record (PHR)、Mobile Health Care などの言葉を冠した、さまざまな Vision が提示されている。いずれもイノベーションと呼んでよい構想である。ただし、その革新性は、科学や技術そのものの革新と言うより、研究開発のやり方や、サービスにある。我が国でも健康や医療とイノベーションを組み合わせた事業は、いくつもあるが、英

語では Consumer (消費者)、我々の言葉では生活者と呼ぶ、サービスを受ける視点からのイノベーションの構想は、ほとんど提示されていない。

私たちは、ゲノム解読とそれに随伴する技術と ICT に先導された生物医学革命が、どのような健康、医療、介護のサービスにつながるかを考察した時、現在構想されているさまざまな健康に関わるイノベーションを生活者の視点で考え、生活者が先導する実践に結び付けられないかと考えた。私たちは、この構想 Vision を、私たちが関わった東京医科歯科大学の人材養成講座の受講生やその縁の方々と検討を続け、それを私たちが立ち上げたサイバー絆研究所の一つの事業、HII Cloud 事業として展開しつつある (HII Cloud は、Health Innovation Initiative with Cloud Technology の意味)。このワーキンググループによる約一年間の調査と検討による結論は、「生活者が先導する健康イノベーションなくして、いわゆる Personalized Medicine あるいは、P4/P5 Medicine は実現しない」、ということである。

たまたま私たちは、医療情報学 Medical Informatics や医薬品の研究開発への情報計算技法 (例えば、CBI 学会) に関わってきた。そこで、このような経験や人的なつながりを、現在関心をもっている「生活者が先導する健康イノベーション (HII Cloud 事業、<http://join-ica.org/hiipub/project/cloud.html>)」にどうつなげるかを考え、バイオマーカーとヘルスメトリックス Biomarkers & Healthmetrix に関わる研究領域を介するのが、最も自然だと考えた。このワークショップは、私たちの外の世界への働きかけの嚆矢となる活動である。

2. ゲノム解読から P5 医療へという新しい波

ヒトゲノム解読計画が成功裡に完了した頃、米国の公的な健康医学研究機関を束ねる NIH (National Institute of Health) は、基礎研究の成果を医療サービスが実践されている臨床の場に移行する (from bench to bedside) 研究、すなわちトランスレーショナルリサーチ Translational Research を強力に推進する方策を “Roadmap” という名の下に発表し、着実な取り組みを始めた。この動きに呼応するように、欧州では EU が中心となって、英国、ドイツ、フランスなどの大学や研究機関や製薬企業が連携して同じような目標を掲げた努力を始めている。

・ B. J. Cullinton, Extracting Knowledge From Science: A Conversation With Elias Zerhouni, Health Affairs, 9 March 2006. On-line.

・ E. A. Zerhouni, Translational Research: Moving Discovery to Practice, Public Policy, 81(1): 126-128, 2007.

こうした構想 Vision において最も期待されているのが画期的な薬の開発と、新しい医療サービスの提供である。薬の開発に関しては、ヒトゲノム解読の進展は、画期的な新薬が世に出る期待を高めたが、この 10 年ほど市場にだされた薬は、むしろ減少し、世界的な製薬企業はいずれも厳しい状況に陥ってしまった。しかし欧米では、このことが医薬品の研究開発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を広げ、新しい取り組みが模索されている。それが、国が積極的に関与した、製薬企業や大学、その他の団体が参加した前競争的 Precompetitive でかつ開かれた Open な、コンソシアムである。

一方、実践医療サービスにおいては予防や病気になる前の予兆的な段階を捉えて対策を打つことや、個人の特性に配慮した精度の高い医療を提供しようという目標が語られるようになった。これらは、predictive, preventive, personalized, participatory (P4) Medicine と呼ばれる。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。P4 か、P5 か、最後の P として何を選ぶかは、議論のあるところであるが、そのような医療を実現していくことは、イノベーション Innovation に他ならない。しかもこのイノベーションの核心は、新しい科学的な発見や技術革新をめざすわけではなく、「新しい (健康、医療、介護) サービスの仕組み」を実現させることにある。

・ 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.

・ L. Hood, and S. H. Friend, Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine, Nature Reviews Clinical Oncology, 8: 184-187, 2011.

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

現在、そうしたイノベーションをどう進めていくかについて活発な議論が展開されているが、このイノベーションの推進エンジンは、ゲノムとそれに随伴したオミックスの活用と、インターネットの第 2 革命を先導している Mobile/Ubiquitous/Cloud 技術の活用であり、知識と行動力のある生活者 Empowered Consumer の参加である。このうちの最初の 2 つは、生物医学の革命的な進歩と ICT の革命的な進歩に関係しているが、最後の要素は、生活者という、これまではイノベーションとはあまり縁のなかった社会的な存在である。この点が、このイノベーションの真に革新的 Innovative な性格である (Topol12)。

・ E.Topol, "The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will

Create Better Health Care”、Basic Books, 2012.

我々は、次にバイオマーカーやヘルスメトリックスの研究がこのイノベーションとどう関わるかを説明し、我々が考えている取り組みについて説明してみたい。だが、その前に、バイオマーカーとヘルスメトリックスについて、簡単に説明しておく。

3. バイオマーカー

3. 1 薬づくりとバイオマーカー

今日よく使われるようになった「バイオマーカーBiomakers」という言葉は、医薬品の研究開発の世界で、薬の効果を計るために考え出された“Surrogate Endpoints”という用語から派生した。つまりは製薬業界、薬の研究開発者の間の専門用語である。医薬品会社にとって、慢性疾患の治療薬は、利益を上げられる（可能性のある）商品である。これまでなら、高血圧、高脂血症、関節リウマチ、アルツハイマー疾患などの慢性疾患では、患者は薬を飲み続けなければならない。

ところがそうした薬は、研究開発過程で効果を判定することが極めて難しいという事情がある。なぜなら、効果は持続しなければならず、時間が掛かるからである。それでも高血圧や高脂血症なら、血圧とか血中のコレステロール値を測ることができるが、関節リウマチや認知症となると、参加者や期間が制限されている薬の試験で、効果を判定することは、極めて難しいことになる。また効果の目安となる計測が不可能ではないまでも、極めて困難で高コストな場合、生物化学的な計測値によって代替しようとする試みがなされる。それが“Surrogate Endpoints (サロゲートエンドポイント)”である。エンドポイントという言葉も、医薬品開発や毒性試験の専門家が使う、独特の用語である (Bartfai06)。

・ T. Bartfai & G. V. Lees, Drug Discovery: from Bedside to Wall Street, Academic Press/Elsevier, 2006、pp. 122-124. (日本語訳、神沼二眞、堀内正、多田幸雄、「薬づくりの真実」、CBI学会、2008)

エンドポイントは、もちろん終点という意味だが、「薬の効果が確認できる現象、あるいは計測項目」を意味する。それは、「望ましい結果 Desired Outcome」と言い換えてもよい。こうした項目 Surrogate Endpoints (代替エンドポイント) は、サロゲートマーカー “Surrogate Markers” と呼ばれた (endpoints は end points と表記される)。

(薬の「科学」には、独特の表現がある。ついでに言えば、薬が体内に吸収され、いろいろな部位に運搬され、代謝され、排泄される (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)、ADME (アドメ) という言葉も、基礎生物学の研究者には馴染みのない、製

薬や毒性研究者たちの独特の用語である。)

エンドポイントにも、臨床エンドポイント **clinical endpoints**、**hard endpoints** などの呼び方あり、その意味するところは、使い手によって多少の違いがあった。そこで、**Biological Markers** という意味での **Biomarkers** バイオマーカーという言葉も使われるようになり、**biomarkers** と **endpoints**、**surrogate endpoints** などの言葉を整理することが米国 NIH の **Definition Working Group** で行われた (**Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 69: 89–95, 2001**)。以下がそれである；

- (1) **biomarker**—a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic intervention;
- (2) **clinical end point**—a characteristic or variable that reflects how a patient feels, functions, or survives; and
- (3) **surrogate end point**—a biomarker intended to substitute for a clinical end point. A surrogate end point should predict clinical benefit (or harm, or lack of benefit or harm) on the basis of epidemiological, therapeutic, pathophysiological, or other scientific evidence.

つまり、バイオマーカーは、生体の正常な状態、病態の進行、治療薬への反応を客観的に計量できるような指標であり、臨床エンドポイントは、患者の応答状態の指標であり、代替エンドポイントは **clinical endpoints** の代用になるようなバイオマーカーのことである。

3. 2 より精密な診断をめざして

バイオマーカーの研究、とくに探索研究が注目されるようになったのは、2001年以降、最近の10年ほどのことである。その誘因となったのは、ゲノム解読とそれに随伴するオミックスの進歩である。こうした技術は、これまで医学の診断の常道であった生理学的な検査や血液検査に加えて、遺伝子とその働き、タンパク質、(核酸やタンパク質以外の) 2次代謝物の網羅的な計測を可能にし、バイオマーカーの候補物を何千倍にも拡大した。

さらに、薬の使い方を、「誰でも効く」から、「効く人を選別して使う」という方向に向けさせている。これは **Personalized Medicine** 個別化医療とも言われる傾向であるが、それを可能にするのが、「効く人を見分けるための診断薬 **Companion Drugs**」である。「ある薬が効く状態にあると言えるか?」、を判定する薬の探索は、バイオマーカーの探索と表裏の関係にある。

現在、バイオマーカーの探索がもっとも注目されているのは、がんの診断と治療の領域においてである。その理由は、がんという疾患の多様性が理解されてきたことによる。疾病としてのがんの特徴を論じた Hanahan と Weinberg のよく知られた 2000 年に発表された総説は、昨年大幅に書き改められた改版がでた (Hanahan11)。この間の進歩は、「がん」と単一名称で呼ばれる疾患の複雑性と多様性が、改めて認識されたことである。例えば、がんは、細胞が変異する病気であるが、一つのがん(腫瘍)組織を構成する細胞には、変異を異にする細胞が複数含まれており、それらと周囲にある細胞(Microenvironment)とは、複雑な相互作用をしているということが分ってきた。現在の臨床的な課題は、治療したがんが転移し、治療が困難になることである。こうした予後 Prognosis の違いを判定、予測することができるバイオマーカーの探索も行われている。

・ D. Hanahan and R. A. Weinberg, Hallmark of Cancer: The Next Generation, Cell, 144: 646-674, 2011.

・ 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.

3. 3 Personalized Medicine と Companion Diagnostics

このように、性質が微妙に異なるため、薬剤への応答も、患者によって異なるがん治療においては、ある薬を使うことが適切かどうかを判断することが求められる。そうすると薬は、その薬を使うことの是非を判断する(別な薬による)診断が必要になる。これが Companion Diagnostics と呼ばれる診断である。その典型的な例が、ハーセプチン Herceptin という薬を使うための診断である。現在、米国の薬の規制機関である FDA は、そうした診断薬の承認基準に関する考え方を公開し、意見を求めている。

Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, In Vitro Companion Diagnostic Devices, DRAFT GUIDANCE, 14 July, 2011.

(<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>)

このように個人に合った治療を行おうとすれば、その適切さを改めて評価することが、要求されるようになってきている。これが、コンパニオン診断の考え方である。そのような考えが一番進んでいるのが、がん治療の分野であるが、同じような「薬の処方、個人個人の特性を判定して行う」、という個別医療 Personalized Medicine は、他の分野でも現

実的な目標となってきた。

3. 4 予防、予兆、医療機関での診療、予後

高齢化が進む先進各国における医療費問題の中核にあるのが、がんとそれ以外の肥満、糖尿病、高血圧、循環器疾患（心臓病）、関節リウマチ、多発性硬化症、うつ病、認知症など、非感染症 **Non Communicable Diseases (NCD)**と総称される慢性疾患群への対処である。

公衆衛生学の視点から見れば、こうした疾患を病院で治療するために資金を投ずるよりは、予防に資金を投じた方が効果が高いという考えがすでに広く受け入れられている。とくに効果的なのは、予兆段階での対応である。これらについては、予防対策、予兆での介入、病院での治療、予後対策など、病気の進行状態（**Stages**）を判定する必要があるが、ここでも適切なバイオマーカーが求められている。

すなわち、こうした疾患では、日頃の生活様式による予防対策、定期的な健康診断、予兆を感じての医療機関の利用、診療所や病院における対処、施設や家での予後対策やリハビリテーションというような段階が考えられる。それらは全体として、段階的な構造になっているが、病院における診断と治療も、段階的に進む。そこで、それぞれの段階ごとに、状態推定する指標としてのバイオマーカーを探索することが期待される。

この様に、いまやバイオマーカーは家庭における予防の段階から、診療機関やリハビリテーション施設、介護施設に至るまで、介入（対処法）の選択と妥当さの判定に常に必要とされる計測指標になってきている。そのようなバイオマーカーは、当然、研究が進み計測装置が進歩するほど、多様で精密なっていくと予想される。

このワークショップで、発表される味の素の血液中のアミノ酸のプロファイルによるがんや心臓病の予測的診断法は、バイオマーカー応用の事例として注目される。

- ・ Yohei Miyagi et al, Plasma Free Amino Acid Profiling of Five Types of Cancer Patients and Its Application for Early Detection, PLoS ONE, 6(9): 2011. On-line.
- ・ M. Yamakado et al., Plasma amino acid profile is associated with visceral fat accumulation in obese Japanese subjects, clinical obesity 2, 29–40, 2012.
- ・ Naoyuki Okamoto, Use of “AminoIndex Technology” for cancer screening, Ningen Dock, 26, 911-922, 2012.

3. 5 国が音頭をとった共同研究が必要

このように期待が高まっているバイオマーカーなので、関連文献の数も、急増している。しかし、実際に検証（**validation**）がなされ、バイオマーカーと認められることは、容易で

はない。とくに、医薬品開発と関連したバイオマーカーは、医薬品の承認を仕切っている FDA の認定を必要とする。この意味では、バイオマーカーというには、規制機関の認証が必要になる。その意味では、バイオマーカーは、科学の産物とは言えず、裁量権を有する行政機関の認可物である。

しかし、薬の承認行為とは異なり、医師は患者にどのような薬を使うかの裁量権を有している。同じように、患者の予防、予兆、診断、予後判定などを、(FDA などに承認されているか否かに関わらず) どのようなバイオマーカーを使って判定すべきかは、医師たちの専門知識や判断能力に委ねられている。バイオマーカーという指標には、それだけの自由度がある。

もちろん、バイオマーカーが研究から実用に至るためには、計測が被験者への負担が少なく、計測者の熟練を必要とせず、迅速簡便で、経費が掛からないことが望ましい。オミックス、とくに有望視されている質量分析装置によるプロテオミックスなどの場合、精度の高さと機器の価格は反比例するのが普通である。これは普及に関わる問題である。

このようにバイオマーカーは、**Personalized Medicine** の時代に突入するためには、必須の計測技術である。それはまた、基礎研究の成果を、サービスに違いをもたらす臨床の実務に結び付ける **Translational Research** のために、欠かせない技術でもある。このことを認識している米国や欧州の専門家たちは、バイオマーカー開発の困難を乗り越える方策として、国の研究機関、製薬企業、アカデミア（大学など）の研究者や研究機関が参加した共同研究組織 **Consortium** によって、開発を進める戦略をとっている。これは一種の **Open Collaboration** であるが、その成果も上がっている (Wagner09/10/11)。

残念ながら、我が国では、基礎技術は優れているものの、それを実用にむすびつける戦略思考に乏しく、欧米型の連係組織は、まだ結成されていない。

・ 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.

4. ヘルスメトリックス

4. 1 言葉の定義

ヘルスメトリックス (Healthmetrics/Healthmetrix、健康計量学) とは、健康度あるいは健康指標を計る技法、あるいはその活用術を意味する。健康度の計り方は、何をもって健康と定義するかによって違って来る。それは、各自の価値観に依存している。健康は、私たち人間の状態に関わっているが、そもそも人間の状態を正確に把握することは、難しく、ほとんど不可能である。私たちができるのは、目的に対応した部分的な計測に過ぎない。しかし科学と技術の進歩によって、その範囲は広がっている。

4. 2 目的

ヘルスメトリックスは、それを扱う人間の目的や価値観に左右される。この意味では客観的ではない要素が含まれている。人に関わる何かを計測する場合、何を選択するかは、計測者の目的に左右される。なぜなら、計りうるすべてを計ることは、事実上不可能だからだ。それは健康状態についても同様で、「完全に記述する」ことは、現実問題として不可能である。ただ、健康状態については、医学の進歩で何を計るか、計れるかの範囲は拡大している。

4. 3 客観的な数値で表せること

メトリックとは、数値で表せる量を意味する。現代は、音や映像がデジタル化されるが、例えば人の写真から、関心の対象を抽出して、背の高さを読み取れば、メトリックとして使える。だが、関心の対象を数値化できなければ、メトリックにはならない。「気分がすぐれない」、「爽快だ」というような状態は、そのままでは、数値とはならない。さらに、ここでの数値化は、客観的に行える必要がある。

つまり、「背の高さ」に着目するのは、主観的な動機によるかもしれないが、一度、「身長を測る」となれば、(できるだけ) その計測者に依存しないように計測を実施して、数値が得られることが望ましい。この意味で、ヘルスメトリックスとしては客観的な指標を選択する必要がある。客観的な数字で表現されうる事象は、科学の対象にできる可能性がある。このことは、バイオマーカーと同じである。

4. 4 健康度・健康指標の例

(1) 医学診断項目：所見 Findings や検査結果 (問診、理学検査、画像診断、・・・)

病気である状態は、健康度を下げる状態であるから、病気の状態指標は、(言うなれば負の) ヘルスメトリックスの例となる。ただし、所見のうち記述的な部分は、大小を比較できる数字に変換できなければ、計測値 metric にはならない。心療内科や精神科の所見の多くは、数値化が難しい。

(2) 健康診断：一般に、医学診断は、サービスの受け手が、体の不調を感じて訪問することによって行われるが、健康診断は、病気を仮定していない。したがって検査の項目も、想定される病気の発見、診断をめざす診療所や病院と違って、基礎体力や運動機能などが多く含まれている。その多くは、健康指標と考えられる。

(3) バイオマーカー Biomarkers

すでに述べたように、バイオマーカーという概念は、医薬品の効能を研究開発過程で、客観的に把握するために考え出された計測項目である。それまでの医学診断との違いは、ヒトの健康状態（あるいは病態）を、より精緻に把握するための指標だといえる。ゲノム医学を支える DNA や RNA の配列解析やオミックス omics と呼ばれる網羅的な計測技術の進歩は、膨大な数のバイオマーカーの候補を提供してくれているが、病気の（進行）状態を正確に判定でき、かつコストなどの点で実用になりうるような計測指標は、まだ多くはない。

(4) 疾病予防対策に関わる指標

今日、研究が進んでいる、がん、肥満、(2 型)糖尿病、高血圧、心臓病（循環器疾患）、脳血管疾患など、非感染性の主要な疾患に関しては、それぞれの学会などが、予防指針を作成して公表しています。我が国でも、そうした試みはなされているが、米国のがんや心臓病などの学会が提供している情報の方が質量ともに圧倒的に優れているように思われる。同様な試みは、欧州でも行われている。そうした指針の中では、例えば、BMI (Body Mass Index) ,や、血圧、コレステロール (LDL, HDL) などが予防行動の指標になっている。こうした計測項目、あるいはそれらの関数 (例、BMI = 体重 (kg) / [身長 (m) x 身長 (m)]) は、そのまま健康指標とも考えられる。

(5) 危険の回避

病気にならない対策の一つは、病気になる危険な状況を回避することである。これはリスク低減 Risk Reduction と言われる行動である。この場合のリスクとは、病気になる確率を意味する。ここで回避すべきは、感染病原体への接触、カビなどへの暴露、環境汚染物質への暴露、(携帯電話などの)電磁波への暴露、喫煙、飲酒、放射線への暴露などである。リスク低減の視点から言えば、リスク因子への暴露が、潜在的な健康被害の尺度になる。したがってリスク因子に暴露されている状態は、客観的な数値にできるが、ヘルスメトリックスそのものではない。

(6) 健康志向した活動の指標

総合健診システム（健康状態を総合的に調べるサービス）としては、米国の保健プランの Kaiser が知られているが、我が国では 1970 年代から大手コンピュータメーカーなどが

先導して類似の施設（総合健診センター）がつくられてきた。またより積極的に「健康をつくる」ことを目標とする健康増進センターも、厚生省によって提唱され、公的な資金でいくつか建設された。また、その民間版としては、サウナやダンスなど娯楽性を加味したスポーツクラブやスパ **Spa** がビジネスとなっている。こうした施設では、健康を客観的に計測するためのさまざまな検査が可能になっている。

（7）介入法の評価尺度

健康を維持あるいは向上させるための方策としては、食事、運動、瞑想、・・・など多くの方法がある。これらの方法を一般に介入法 **Intervention** と呼ぶ。その効果は、人によって異なるが、およそどんな効果が期待できるかという情報は、流されている。それは医薬品の場合の効用 **Efficacy** に相当する。

医薬品と対比すれば、薬の効果を計る（サロゲート）バイオマーカーに当たる計測技法が、ヘルスメトリックスである。厳密な言い方をすれば、この場合の計測量を、ヘルスマーカーと呼ぶべきであろう。そうした変数を探索することは、バイオマーカー探索と科学的には同種の努力である。そのため、健康食品でも、医学と同じように、**Evidence-based** という言葉が使われるようになってきている。

最近、EPA や DHA など、健康食品としてよく知られている（ ω -3 の）魚油 **Fish Oil** が、炎症を改善することで、心臓病の予防を示すという報告がなされているが（**Artero12**）こうした報告では、適切な **Biomarker** を定めることの重要性が指摘されている。

・C. P. Artero et al, **Fish Oil Metabolisms: Translating Promising Findings from Bench to Bedside to Reduce Cardiovascular Disease, Glycomics & Lipidomics, 2:1, 2012. On-line.**

4. 5 根拠提示への努力

残念ながら、上記の **Fish Oil** のような報告は、まだ例外的であり、一般のいわゆる健康食品や健康機器では、医薬品に較べて根拠が明示されているものが極めて少ない。また提出される証拠も、医薬品にくらべると一般に脆弱である。

しかし、こうした状況を改善する試みも、行われている。例えば、今年のスパサミットでは、スパ業界で宣伝されている様々な介入法に関する科学的な根拠を提供するサイトが構築されたという発表がなされた。下記がそれである。

SPAEvidence (<http://www.spaevidence.com/spaevidence>)

SpaEvidence is the world's first portal designed to help people explore the medical evidence that exists for spa and wellness therapies.

With THOUSANDS of studies evaluating the benefits of approaches like massage and

meditation, we've made it easy to search the most relevant, authoritative sources of "evidence-based medicine."

We hope this free resource will EMPOWER people — and medical, spa and wellness professionals — to investigate the HARD SCIENCE BEHIND SPA.

このサイトは、まだ発展途上だが、有意義な試みだと思われる。こうした方向への努力がなされるようになれば、さまざまな介入法の科学的な根拠に関する研究も、より活発になされるようになってくることが期待される。

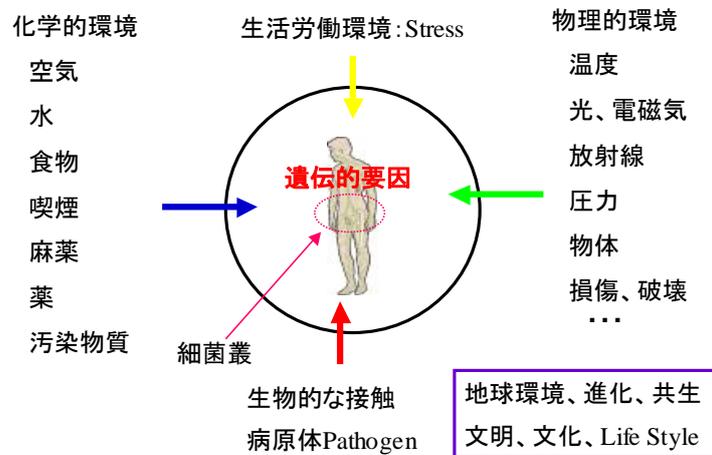
5. デジタル健康術としてのヘルスメトリックスの時代

すでに述べたように、ヘルスメトリックス (Healthmetrics/Healthmetrix、健康計量学) とは、健康度あるいは健康指標を計る技法、あるいはその活用術を意味する。後者の「活用術」とは、「数値に基づいて自分が健康であるように努力しよう」、という行動様式であるから、これを「デジタル健康術」と呼ぶことにする。この意味でのヘルスメトリックスは、サイバネティクス **Cybernetics** の一種ということができる。

サイバネティクスは、ノーバート・ウィナー **N. Wiener** が、1940年代末に提唱した学問領域で、キベルネティクスが、語源だという。それは、ギリシア語の「航海術」だそうである。昔の航海では、波や風、天候などに注意しつつ、帆や舵を操って、目的地にうまく到達する。天候や波や風は、航海者には操作できない、与えられた条件 (変数) である。

これを健康に当てはめてみよう。図のように、人間は、環境の中で生活し、職場や家庭の人間関係の中で生きており、食事をとり、嗜好品や薬を飲み、動く。他の生物、とくに膨大な微生物に接触している。その一部は、腸や口腔や鼻腔や皮膚などに棲んでいる。この中で体を構成する細胞の中の **DNA** という遺伝因子は、我々に操作できない所与の条件である。また周囲の環境も外部要因である。ただし、周囲の環境は、移動できれば変えることができる。汚染されている環境から移動すれば、病気のリスクを低減できる。体に共生している細菌叢も、洗浄したり、抗生物質を投与すれば、死滅させたり除去することができる。したがって、航海術での所与の条件に当たる部分と、操作可能な変数の境は、状況によってかなり違ってくる。しかし、ある状況、条件の下では、周囲のように変えられない条件 (変数) と、薬、食事、運動など、自分の意志で操作可能な変数を動かしながら、目標とする健康な状態に近づいていくことは、できる。ここで状態や努力 (操作行為) を数で表して、より良い方法を探索していくことが、デジタル健康術である。

病気(疾患)の原因



ここで、多少の注意が必要である。それは、最新の生物医学の立場から言えば、病気も健康状態も遺伝学でいう表現型 **Phenotype** になるが、それと対応するのが、遺伝型 **Genotype** と呼ばれる遺伝的素因である。そして遺伝的素因以外の要素は、すなわち、食事や運動、さらに自然環境、生活労働環境などは、すべて環境 **Environment** としてひとまとめにされる。さらに、一昔(10年)前の遺伝学の基本課題は、遺伝型と表現型との関係を明らかにすることであったが、現在は、遺伝的素因 **Genotype** と環境 **Environment** との相互作用 (**G x E**) と、表現型との関係を調べるのが、基本課題になってきている。

この変化は、ヒトの健康も、遺伝的な素因だけでなく、生活環境、食事、運動などに大きく左右されるという考えが、基礎生物医学の中でも認められてきたことである。とくに食については関心が高くなり、”**You are what you eat** “、つまりは、貴方は食事の産物！という考えも大袈裟な表現ではなくなっている。

ところで医薬品開発で、重要なポイントとなるのが、薬で望ましい効果が得られるかどうかを証明することであるが、「望ましい効果 **Desired Outcome**」としての結果である現象 **Endpoint** は、すでに述べたように、なかなか把握できない。そこで適当なバイオマーカーでその代役をさせるという考えがあること、そうしたバイオマーカーを **Surrogate Endpoint** と呼ぶことを紹介した。同じようなことは、健康に関わる介入法の効果についても考えられる。すなわち、望ましい健康状態を把握する代替となる計測項目が考えられるとしたら、それは健康を計る目安としての **Surrogate Endpoint** と考えることができる。これをバイオマーカーと同じような意味でのヘルスメトリックスが考えられる。つまり、ヘルスメトリックスは、健康食品やサプリメント、その他さまざまな健康法の効果を評価するための **Surrogate Endpoint** とも考えることができる。すなわち、「薬 → 介入法」、

「Surrogate Endpoint としてのバイオマーカー → ヘルスメトリックス」、と対比させることである。

それでは、介入法の評価の目安としてのバイオマーカーとヘルスマトリックスとは、どのような関係になるのか、下記の表によって考えてみる。一般に、ヒトと病気との関係は、ダイナミックに変化する。病気になって医療機関を利用した場合は、医学的な診療行為の決定権は、実質的に医師に委ねることになる。それに対する支払いには、公的負担がなされているので、国の規制がある。それに対して、予防、予兆、回復後は、生活者（消費者、Consumer）個人あるいは、その家族が、意志決定者となる。病気の予兆が感じられるようになると、個人は難しい判断に遭遇することがある。

デジタル医療時代の健康、医療、介護のサービス

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 ヘルスマトリック 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 ヘルスマトリック 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 ヘルスマトリック 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
ヘルスマトリック 個人の健康対策	ヘルスマトリック 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	ヘルスマトリック コミュニティ対応	ヘルスマトリック 介護のイノベーション

例えば、前立腺がんのバイオマーカーとしての PSA の検査を受けるべきか否かが、その一例である。現在、米国では、この検査に否定的な意見が多くなっている。それは、利益を上回るリスクが存在するという説が公表されてきたからである。いわゆるセカンドオピニオンについても、同様である。専門家の間でも、意見が異なる場合に遭遇すると、サービスの受け手は、どう判断すべきか、迷うことになる

すなわち、生活者は、極めて健康だと自覚し、元気に行動している時は、定期健診を受けるかどうかの判断を含めて、自分の価値観に基づいて意志決定をしている。しかし、だんだん健康に不安を感じてくると、専門家の意見を求めるようになる。しかし、もし健康

時の測定項目であるヘルスメトリックスと、医薬品の使用や診療のためのバイオマーカーとが、科学的視点で連続したものになるなら、医療サービスも、現在よりは、遥かに効果的に利用されるようになるだろう。それは、医療従事者の負担も減らし、結果として医療費の無駄を削減することにつながるだろう。

これを健康産業の視点から見れば、根拠の薄弱な、宣伝力にものをいわせた製品から、生活者の立場に立った健康状態の把握や、それに基づいた介入法の選択を助ける製品やサービスに市場が変わっていく可能性が示唆されていることになる。もし、そうなるならば、そうした市場は海外でも開拓されうるし、結果として我が国の健康産業全体を底あげすることになるだろう。

6. HII Cloud 事業について

最後に、NPO 法人である、サイバー絆研究所の HII Cloud 事業について、簡単に紹介したい。上記の表で示した、ゲノムや ICT 革命は、Digital Medicine とでも呼ぶべき新しい医療の世界を開きつつある。そうした流れを先導している専門家たちは、P4 あるは P5 Medicine というようなイメージ Vision を提示している。その中で、私たちは、「そのような新しい医療の実現 (Innovation) の鍵を握っているのは ICT を駆使し、ICT によって開放された膨大かつ最新の生物医学知識を活用する生活者である」、という考えの下に、実践を試みようとしている。

「デジタル医療の未来の扉を開けるのは、行動する賢い生活者である」、という考えは、今年米国で出版されて話題を呼んでいる E. Topol 氏の”The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will Create Better Health Care”と題する本でも、端的に紹介されている。彼は、現在の状況を打破するためには、力をつけた賢い生活者 (Empowered Consumer) がまず増えなければならないと述べている。

我々は、昨年10月以来、東京医科歯科大学の田中博研究室ゆかりの有志とともに同研究室の支援を受けて、調査と検討を重ねてきた。この計画については、サイバー絆研究所のサイトの一部 (<http://join-ica.org/hiipub/project/index.html>) に、最初の構想を掲げていたが、期待されるような生活者は実践によってしか生まれないと考え、仲間を増やしながら、そうした実践を試みるための活動を開始した。それがハイクラウド (HII Cloud) 事業である。その過程で米国では、すでにそうした先進的な実践者がいることに気が付いた。それが、M. Swan 氏や L. Smarr 氏である (Swan09/12, Smarr12)。さらに、そうした Do It Yourself のユーザーを想定した計測カタログも知られている (例えば、Quantified Self <http://quantifiedself.com/guide/tools>)。

・ E.Topol、”The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will

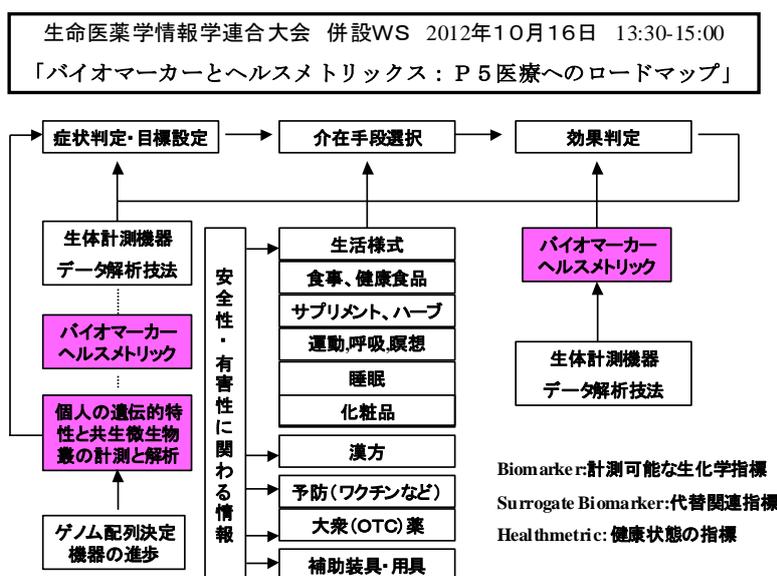
Create Better Health Care”、Basic Books, 2012.

・ 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,

遅ればせではあるが、我々も、一方で研究者を対象としたバイオマーカーやヘルスメトリックスに関する研究会や学会を設立する準備として、また他方では、生活者を主体にした実践として、下記のような実験ができないか検討している。ただし、実践には、健康医療介護に関する具体的な問題領域を設定する必要がある。また、下記の図の中の、具体的な計測装置とサービスの現状や介入法についての情報や知識を収集しなければならない。

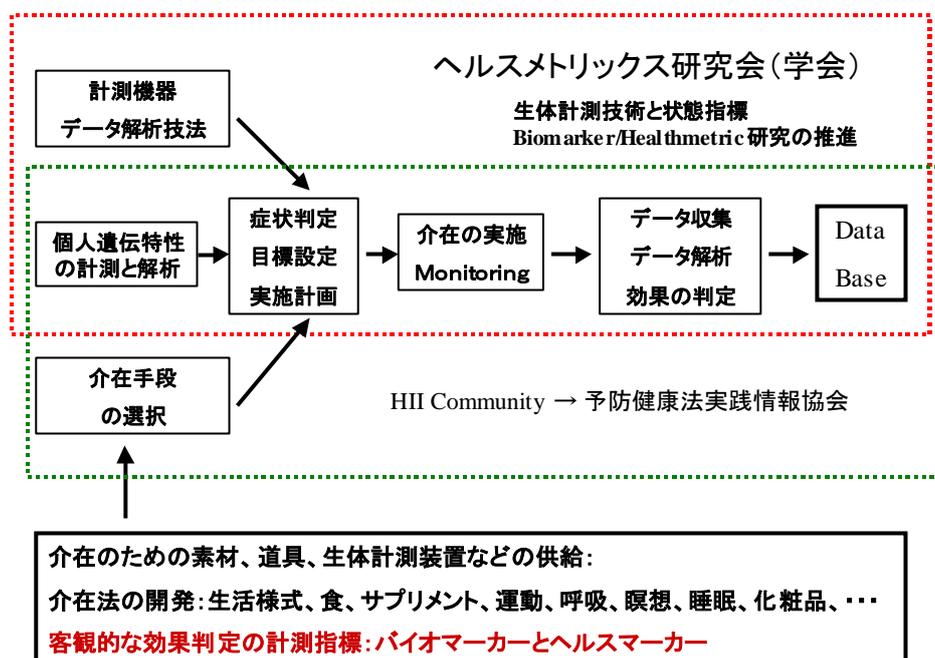


現在、そうした調査をしているが、このような活動は、医薬品の研究開発と健康食品機器研究との橋渡しをする道を開くことになると考えている。

7. 関連した情報計算技法と新しい職の可能性

バイオマーカーとヘルスメトリックスの進歩を牽引するのは、生体の計測装置である。現在、進歩が著しいのは、次世代シーケンサー (Next Generation Sequence、NGS)、遺

伝子発現 (mRNA) を調べるマイクロアレイ、質量分析器、NMR、抗体試験、各種の撮像装置である。もうひとつの分野は、生体装着型のいわゆる **Wearable/Wireless Sensor** であり、それらの装置からの信号 (生体データ) を、スマートフォンやタブレットと PC 経由でクラウドに転送し、最終的にクラウドで蓄積、編集、分析、解析、解釈、保存するサービスが始まっている。いずれの場合も、ハードウェアの進歩と整備だけでなく、データ解析とソフトウェアの対応が非常に重要な要素になってくる。



バイオマーカーの探索で、統計学やデータ解析技法が重要な役割を果たしていることは、よく知られている。とくに、単一の計測項目がよいバイオマーカーとならなくとも、多数の変数の相関的な動きを解析して、新しい変化の目安とする (BMI は、その簡単な例) 方法も、有用である。手法としては、一般に多変量解析と呼ばれている。いずれにしても、オミックスのような膨大なデータが産生される技法では、ソフトウェアの占める相対的な重要性が急上昇する。このことは、生物医学に関わる情報計算技法の専門家に新しい職の可能性が開けつつあることを意味している。このような専門家の **Core Competence** と職の可能性については、我が国では、あまりそうした議論がなされていないようであるが、米国では、学会単位で議論すべき課題として認識されている (Kulikowski12)。

・ 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)

8. おわりに

この小文では、バイオマーカーとヘルスメトリックスについて、我々の理解と期待について述べた。現在まで、バイオマーカーは、製薬の世界で注目されてきた概念であるが、がんの治療に象徴されるような、「使う薬によって、使うべき患者を厳しく制限する」という、個別医療 **Personalized Medicine** への関心の高まりと、それを可能にする研究の進歩によって、急激に関心をもたれてきた領域である。

ゲノム解読とそれに随伴する技術の進歩は、現在の医療を、P4 医療、すなわち **predictive, preventive, personalized, participatory Medicine**、あるいはそれに **proactive, psycho-cognitive, political** などのいずれか P を加えた **P5 Medicine** に変貌させようとしている。こうした動きは、まさにイノベーションであるが、その核心は、ゲノムとそれに随伴したオミックスの活用と、インターネットの第 2 革命を先導している **Mobile/Ubiquitous/Cloud** 技術の活用であり、知識と行動力のある生活者 **Empowered Consumer** の参加である。そこでとくに議論されているのが、基礎科学や技術の進歩だけではなく、社会の中の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である。米国では、すでに盛んにそうした生活者 **Consumer** による実践がなされている。

ハイクラウド **HII Cloud** 事業も、そうした実践を指向している。問題は、その主役となる **Empowered Consumer** は誰かである。この大会に集った研究者たちこそ、そうした **Consumer** として相応しいというのが、私たちの作業仮説である。このワークショップの内容、とくに **HII Cloud** 事業の実践に関心をもった方は、ぜひ mail@join-ica.org にご連絡いただきたい。

参考情報

現在、ICA のサイトは以下にあるが、まだ構築中である。

- (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>)