

第2部「p-Medicine時代の薬づくり」 背景資料

p-Medicine とは

現在、生物医学は、猛烈に進歩している。それを牽引しているのは、DNAの解析、すなわち Genomics と、それに随伴する他のオミックス Omics（転写物の網羅的解析、プロテオミックス、メタボロミックス）と ICT である。ICTの加速度的な進歩は半導体微細加工技術の進歩に関するムーアの法則 **Moor's Law** として知られている。これは素子の性能が、約1年半ないし2年ほどで、2倍になるという法則である。現在、DNA配列読み取り装置 DNA sequencer の性能は、それを上回るペースを向上していると言われている。こうした驚異的な基礎生物医学の進歩を、現実の医療（臨床）サービスの向上につなげようというのが、**Translational Research** である。

ヒトゲノム解読計画で、先導的な役割を果たした米国の NIH は、**Translational Research** においても、やはり先導的な計画を打ち出した。それが **NIH Roadmap for Medical Research** である。その骨子は、複雑な生命系の解明を進めること、既存の研究の間の連係をうまくすること、基礎と臨床とその間の **Translational** な研究をうまく繋ぐ仕組みをつくることの3つの政策だった。そして、このような革新的な取り組みの先にあるのは、「**predictive, personalized, preemptive, participatory** という4つのPで特徴づけられる医療だ」、とする目標を立てた。その後、**preemptive** が **preventive** に置き換わり、今では **P4 Medicine** やもうひとつ **p** を加えた **P5 Medicine** あるいは単に **p-Medicine** と呼ばれるようになった。この最後の **p** は、**political, proactive, psycho-cognitive** などいろいろに使われている。いずれにしても、先進的な研究者や医療政策者の間では、こうした新し概念が次の医療のあるべき姿を示唆しているという考えが広がっている。

ここで **predictive** とは、**biomarker** などの同定による精密な検査で起こりうる変化を予測し、できるだけ早期に、できれば予兆の段階で、介入することを意味する。また、**personalized** とは、個々の生活者（患者）の違いを考慮した対応をするという意味である。これを **individualized** と表現すべきだという専門家（E. Topol）もいる。また、**preemptive** あるいは **preventive** は、**predictive** なデータ収集に対応して、先んじて介入することを意味する。**Participatory** とは、こうしたサービスに、顧客である利用者あるいは患者たちが、こうした仕組みを信頼し、自ら積極的に参画することが期待される、という意味である。

・ Zerhouni E. **Translational and clinical science-time for a new vision**. *N Engl J Med* 2005;353:1621-3.

・ E.A. Zerhouni and B. M. Alving, **Clinical and Translational Science Awards: a framework for a national research agenda**, *Translational Research*, 148(1), 4-5. 2006.

Hood と EU の p-Medicine

新しい医療の概念としての **p-Medicine** の内容は、専門家の間でも合意されているものではなく、先読みをする研究者たち **Visionary Scientists** が、それぞれの立場から、未来の医療に抱く革新的かつ理想的なイメージを語る便利が用語だという見方もできる。その典型が **L. Hood** のいう **P4 Medicine** である (**Hood11**)。医師である **Hood** は、ゲノム解読技術の進歩を踏まえて、チップによる分析技術の進歩を未来に投影すれば、ヒトの体を細胞レベルから個体に至る様々なシステムと捉え、これまで経験的だった診断や治療手段の選択を、限りなく理論的にできるという旗を振っている。

この思想をさらに進めているのが **EU** の **Virtual Physiological Human (VPH) initiative** である。**VPH** は、簡単に言えばヒトの生理学的な現象を計算機モデルを作成することをめざしたプロジェクトである (**Samson**)。そうした試みの初期の例は、心臓の簡単なモデルであるが、今や、より計算力を必要とする複雑なモデルが数多く提唱されている。それらを、臨床研究に役立てようという長期プロジェクト (**2012-2015**) が、**EU** を基盤に始まっている。そうした研究の対象になるのは、もちろん、多くの研究費が投じられているがんである (**Maria11**)。

VPH 計画は、理想論であるが、基礎研究はともなく現実の臨床を変えるまでには、まだ、時間が掛かると思われる。

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

・ **C.Sansom, M.Mendes, P.V.Coveney, Modelling the virtual physiological human. BioTechnologia, 92:225–229. 2011.**

・ **P. Hunter et al., A vision and strategy for the virtual physiological human: 2012 update, Interface Focus 6 April 2013 vol. 3 no. 2.**

K. Maria, et al. Clinically driven design of multi-scale cancer models: the ContraCancrum project paradigm. Interface Focus, 1:450–461, 2011.

個人差

ゲノム解析の進歩が明らかにした新しい事実は、ヒトにおける (DNA の塩基) 配列の違いが、予想より大きかったことである。血縁関係がないような個人間の配列の違いは、偶然 **incidental** に支配されることが多い。このことから、(近) 未来医療では、**individualized medicine** を志向することは、必然的に **participatory** を志向することになる。こうした認識が広がるにつれ、ゲノム研究者は、DNA 検査対象者たちを、単なる被験者だけでなく、自分たちの研究のパートナーであると考えべきだという提案もなされるようになった。それが、両者の信頼関係づくりを促し、研究を促進することになるというわけである。

もちろん、完全な個別化医療も一つの理想であり、未来医療の聖 (杯 **Holly Grail**) であるが、現実には、なかなか実現できにくい。**Individual Medicine** の数歩前にあるのが、層

別化医療 **Stratified Medicine** である。これは例えば、同じような特徴をもった患者集団をひとまとめにして対応するという思想である。例えば、ある種の抗がん剤は、それが効果あるか否かを判定する **Companion Drug** で診断してから、使うことになってきている。また、薬の候補の臨床試験において、あらかじめある特徴をもって患者のみを対象として、その効果を判定する、というようなやり方である。

医療および健康のイノベーション

生物学と ICT が相乗した進歩からは、新しい健康や医療や介護のサービスが生まれるだろうと期待するのは、自然である。しかし、**Digital Medicine** も **p-Medicine** も、現時点では、未来に対する期待であり、起きている現実の、未来への楽観的な投影であって、約束された未来ではない。例えば、個人のゲノム解読は、数年先には、1000 ドル以下でできるようになると思われるが、そのことが医療のサービスを革新するという保証はない。科学研究としての成果と、日常のサービスの革新とは、一体ではない。既得権益が守られる現状を維持とする抵抗は、いつでもある。

とくに我が国では、産業の育成には、熱心であるが、消費者の側に立った便利さを追求することを使命とする省庁は存在しない。したがって生物学が進歩しても、それだけでサービスが革新するという保障はない。米国の循環器医であり、ゲノムの研究者でもあり、**Translational Research** の研究者でもある E.トポルは、医療のイノベーションを論じた本の中で、医師たちはどうしても保守的だから、イノベーションは、サービスの受け手に期待せざるをえないと言っている (Topol12)。

・ Eric Topol, *The Creative Destruction of Medicine*, Basic Books, 2012

鍵を握るのは”賢い生活者 Empowered Consumer”

Topol だけでなく、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るのが、消費者 **consumer**、市民 **citizen**、国民 **people**、納税者 **taxpayer** などである。以下では、そうした人々を総称して生活者 (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 (Schmidt13)。

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 (Mobile/Ubiquitous/Cloud) 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。

・ E. Schmidt and J. Cohen, *The New Digital Age*, John Murray, 2013.

ハイクラウド計画

ICA 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、力をつけた賢い生活者をまず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生まれないと考えている。NPO 法人サイバー絆研究所 (Institute for Cyber Associates, ICA) は、こうした健康イノベーションを、クラウドで象徴されるネットの第2革命の道具によって、推進することを構想している。これはクラウド技術による健康イノベーションの実践という意味で、ハイクラウド (HII Cloud) 計画 (あるいは事業) と呼んでいる。

もちろん、こうした実践は、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は、そうした経験と (内外の) 専門家の人脈を踏まえて展開しようとするところに特徴がある。米国には、すでに我々が手本とするような実践例が多数ある (Swan09/12, Smarr12)。

・ 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,

GET Conference の試み

遺伝学の基本命題は、Genotype と Phenotype の間の関係を明らかにすることであった。しかし、こうした問題設定は現在、修正を迫られている。新しい課題は、Genotype と Phenotype の関係をしらべる時に、その個体の置かれた環境の影響が無視できないという

視点に立っている。これを端的に表現したのが、**Genome x Environment = Trait** という図式である（ここでは **Genes x Environment = Traits** という表現もある）。この関係を GET と略すことがある。

ヒトの場合、**Environment** にあたるのは、食事、運動、その他の（生物学的な）生活様式 **Biological Lifestyle**、生活環境因子などである。G と比較すれば E は、明らかに標準化しにくい要因であり、その個人差は、大きい。さらに **Traits** には、疾患や身体的な特徴も含まれるが、その記述も難しい。なぜなら、例えば変化するにしても、DNA は一意的に決まっているが、**Phenotype** や **Traits** は、何に注目するか依存しているからである。

したがって GET 研究には、多数の生活者の協力が必要である。そのために、研究の発表には、研究に積極的に協力してくれる生活者の参加も歓迎しなければならない。米国の GET Conference も、最初はゲノム解読の専門家の会合という色彩が強かったが、次第に社会の中でゲノム科学をどう受け入れていくかに関わる発想をもった専門家 (**Visionary People**) の参加が多くなっている。

こうした視点に立った研究では、**Phenotype** あるいは **Trait** だけでなく、生活や環境の記述も、非常に重要であり、これはヒトを対象にした従来の遺伝学研究やこれまでのゲノム研究が余り踏み込んでいなかったところである。

・ GET Conference については、(<http://www.getconference.org/>) を参照、

p-Medicine 時代の薬づくり

経営学者として我が国でも人気のある P. Drucker の言葉を借りれば、近未来医療である p-Medicine 時代は、「すでに起きている現実」と言える。しかしまだそうした認識は一般的ではない。この講演会の第 2 部では、その一端を紹介することを目的としている。P-Medicine 時代の薬づくりに関係した文献はまだ多くないようであるが、ここでは一つだけ挙げておく (Shublaq13)。

・ N. Shublaq, C. Sansom and P. V. Coveney, Patient-Specific Modelling in Drug Design, bDevelopment and Selection Including its Role in Clinical Decision-Making, Chem Biol Drug Des, 81: 5-12, 2013.

(文責 神沼二眞、田中博)