

シリーズ 「薬づくりの新しい R&D モデルを探る-2014」
第3回 「社会に開かれた薬づくり」 2014年9月9日 追加発表資料

医療のデジタル化と精密化とビッグデータ：失望から期待へ
神沼二眞、サイバー絆研究所

はじめに

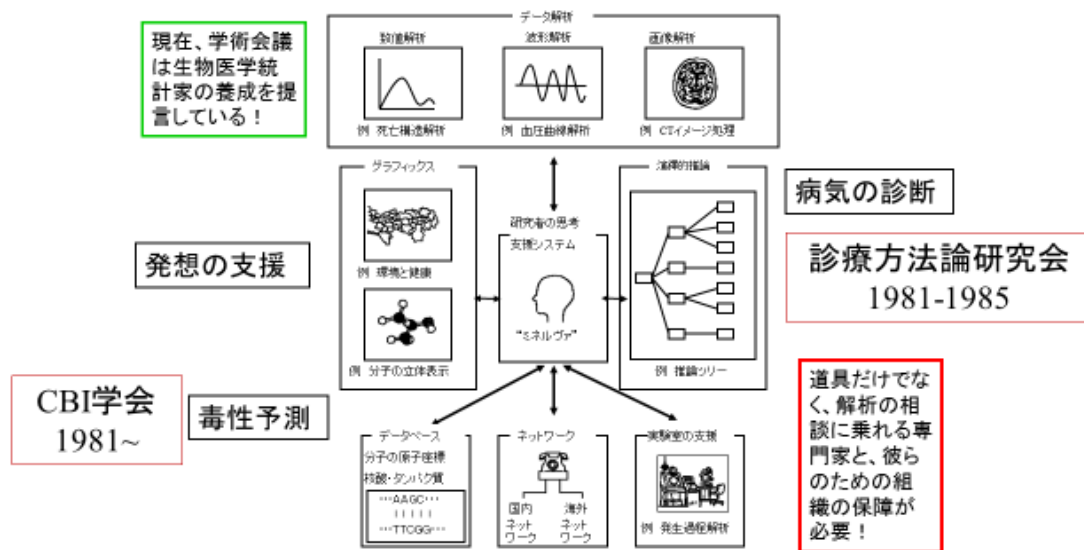
一部の経済学者によって指摘されていることだが、薬を含めた健康医療サービスは、市場における情報の非対称性が際立っている商品である。一方で、サービスの受け手である患者、市民、一般の生活者たちは、医療機関や（とくに大衆薬の場合）薬の選択、治療法の選択など、非常に難しい選択を、あまり頼りになる知識なしで行わなければならない場面に遭遇することが少なくなかった。ここでは **Informed Consent** が受け入れられているというよい面と、サービスの受け手に対する教育の機会が乏しいという、遅れている面とが、せめぎあっている。

「薬づくりの R&D の新しいモデルを探る」このセミナーの第3回は、サービスの受け手となる多数の患者や一般の生活者に、研究に参加してもらわねばならないという、大変難しく経費も掛かる研究についての現状と問題点を理解して、討議することを目的としている。そこにはもちろん科学や技術的な課題が沢山あり、それらについては講師である第一線で活躍されている研究者たちによって紹介されると考えている。しかし、ここにはもっと社会的な問題や科学技術政策や資金の調達、人材の養成や職に関わる問題もある。これらの問題は研究者の世界ではあまり議論がなされていないような印象を受けている。

これについて、とくに ICT を活用した未来型医療である **Digital Medicine** や **Precision Medicine** の視点から、自分の経験を通して考えたことを以下簡単に披露したい。

1975年~1985年 : Digital/Precision Medicine の黎明期

私は 1975 年に開設された東京都臨床医学総合研究所において医用工学研究室の室長として、この研究室と疫学研究室の2つを束ねたグループの研究マネージャーとして 10 年ほど仕事をした。この研究チームの構成員は、皆若くポストドクは一人もいなかった（博士研究員がまだ珍しい時代だった）。この合同チームの目標は、「医学で遭遇するあらゆるデータを扱える計算環境を整備し、それを活用できる専門家を育てる」、というものだった。後にチームの名称としては、**Medical Informatics**（医療情報学）、**Bioinformatics**（生命情報工学）、臨床疫学など、より実態にあったものとした。



1985年頃:医学のための明日の計算センター (東京都臨床研)

約 10 年後、その研究環境は、上の図のようなものに成長した。ここでは記述、数値、波形、(3 次元および時間軸を入れた 3 次元の連続撮像である 4 次元の) 画像データが扱えるデータ解析環境があり、絵画病跡学的な研究や、疫学的なデータの地域的な表示にも対応できた。さらに分子グラフィックスや計算化学、細胞のグラフィックス、DNA の配列データ解析、線虫の発生の追尾や寒天上の運動解析、臨床医の診断支援システムなど、多岐にわたるシステムの開発も行われていた。また、データ解析と解析への希望への対応ができる専門家が育っていた。ここでは、おそらく日本で始めてと思われる医学統計パッケージ SPMS も開発されていた。ただ臨床医学診断と治療への計算機応用は、その前に在籍していた日立製作所の研究所時代の仕事である。また 1981 年には CBI 研究会と診療方法論研究会という 2 つの姉妹研究会が、この研究グループを基盤として発足した。後の研究会は 5 年で解散している。しかしその後の数年で、この研究チームも実質的に解散せざるをえなくなった。これには、研究所がプロジェクト制を標榜しており、5 年ごとにテーマとチームの見直すことを前提としていた影響もあった。

それから約 40 年が経過しているが、私たちの構築した情報計算環境は、概念的にそれほど古くなっていない。新しい要素としては Genome の配列決定が著しく進歩したこと、ゲノムから経路網 Pathway/Network を介して疾患の機序や治療標的を同定する研究手法が認知されたことである。経路網については 80 年代から重要性を指摘していたが、次の仕事場 (国立衛研) で、ちょうどインターネットの WWW の技術が登場した時、この技術と線虫研究のために開発されたデータベースである ACEDB を組み合わせた CSNDB という Web 対応のヒトの Pathway に関する知識システムを 1995 年ごろ開発した。このシステムはすぐ後で、ある製薬会社と医薬品開発への応用の共同研究が行われている。経路網の知識整備に関心が集まったのは、私の退職が迫っていたその数年後であった。それからすでに 20 年が過ぎている。

- ・ 神沼二真、医療革新とコンピュータ、岩波書店、1988
- ・ 神沼二真、鈴木勇、分子を描く、啓学出版、1988

温故知新

古い話をしたのは、お洒落でも研究でも、流行は繰り返すということを言いたかったからだ。もちろん研究でもお洒落でも、道具や素材や表現技法は進歩しいから過去がそのまま繰り返されているわけではなく、状況はスパイラル状に発展しているといえる。しかし古い問題がそのまま解決されないで残っている可能性もある。それらの問題の中には、進歩に本質的な障害となる要素が含まれている可能性がある。

現在、医学のビッグデータに期待が集まっているが、その発展を阻害する可能性のある要素を明示しておくのも、無意味ではないと考える。まず認識しておきたいのは、現在ビッグデータへの期待が高まっている大きな理由が、データを集める手間が省けてきたことにあることだ。ネットの普及で、個人が使っている Palm Computer（掌（たなごころ） 計算機、つまりはスマートフォン）のデータをクラウドで集約できるようになったからだ。しかも、使い手は気づかされていないが、そこで集められたデータが解析されて、売り上げを増大させる様々な手が打たれている。これがビッグデータの標準的なビジネス・モデルのようだ。

そうしたビッグデータは、医学や医療においても注目される時代がやってきた。ここでも期待は高まっている。商業的な視点から言えばヒトの健康や医療関連情報から、その人が何を欲しているか、必要としているかなどを割り出して、商品やサービスの販売につなげるというようなビジネス・モデルが考えられる。しかし、ここではそのような応用は他に譲り、健康医療サービスに違いをもたらされるか否かだけを考えてみたい。

簡単に言えば、データ解析とは、集めたデータ（事実）から何らかの法則（知識）を導くことである。これは帰納という思考パターンに対応する。診断や治療に役立つような規則を導き出すとか、疾患に関連した遺伝子を見つけるとか、疾病や治療の薬を使うことで動く経路網を発見することや、薬の標的（候補）を見つけるとか、その効果を計るバイオマーカーを見つけるなどが、考えられる。

また治療データを集積すれば、薬の副作用の発生を抑えながら治療効果をあげるための適切な薬の使い方や、経費を抑えながら効果を挙げられる抗がん剤の使い方を探索することもできるだろう。米国の臨床腫瘍学会 CancerLinQ や IBM と New York Genome Center の Glioblastoma に関する研究などがその例である。Mayo Clinic では薬物治療において、PGx の概念をさらに拡張して適切な患者に、適切な薬を、適切なタイミングで、適切な量使うための臨床医の判断を支援する学習システムを研究している。ヒトゲノム解読レースで一方の雄であったベンター G. Venter の健康寿命プロジェクトには、F. Och という機械学習の専門家がハントされ Google から転職してきた。その Google では、Google X による Baseline と呼ばれるやはり健康に関わる尺度を発見しようというプロジェクトを立ち上げた。こちらでは A. Conrad の下で、ディューク大学やスタンフォード大学の医学部が協力するという。

医師の判断を支援するシステムは、私や米国の医学人工知能学派 Artificial Intelligence in Medicine (AIM) を自称した、当時若かった研究者たちの夢でもあった。彼らは今では米国医学人工知能学会の長老格になっている。その一人であるソロビッツ P. Szolovits は、現在でも「医師の判断を助けるような判断支援システムを実用化するのは難しい」と、最近のインタビューで語っている。臨床医学の実際の

課題解決に取り組んだ経験のある者なら、「大量のデータと機械学習を組み合わせれば、多くの医学や医療の実用的な課題も解決できる」、という考えは楽観的過ぎるように思われる。一方で、昔挑戦して果たせなかった夢が、今再び実現の可能性がでてきたという思いはある。臨床医学や医薬品開発における根拠 Evidence をうる仕事には忍耐のいる長い年月にわたる研究が必要なことには変わりはないが、新しい道具を活用する道も開けてきたと思われるからだ。

医学や医療でデータ解析が普及してこなかったのは、データ解析技法の活用が難しかったからではなく、解析するためのデータを揃えるのが難しかったからだ。したがってデータが自動的かあるいは、人手を掛けずに収集できるなら、データ解析は楽になる。そこで問題は、どう血液検査のようなルーティン検査以外の情報を集めるかにある。

私たちの昔の環境で言えば、実際の臨床におけるカルテデータを使った研究は、非常に難しく、最初はず、不可能だった。臨床記録つまりカルテ情報は、そのままでは研究材料にならない。例えば本人が、「自分のところには、世界でも誇れる沢山の症例がある」、と自負していたとしてもである。臨床症例を研究に生かすためには、症例の記載を目的の研究に合わせて整理編集し直すか、新しくフォーマット化されたカルテで症例を積み上げていく必要がある。

それに対して波形や画像のデータ解析やそれと関連した研究は、すぐに結果が出せる。個人のゲノム配列データは、いまや簡単にうることができる。スタンフォードの Snyder らがやったように、お金は掛かるがオミックスデータについても、経時的なデータ収集は可能だ (Chen12)。バイオバンクの資料を分析したデータも同様だろう。

・ R. Chen et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. Cell 148:1293-1307, 2012.

だが、そのような個人がどのような生活を送り、健康や疾患に影響を与えるような因子と遭遇しているかを記録するのは、非常に難しい。臨床医に、彼が必要と考えている以上の患者についての情報やデータを記載あるいは入力してもらえると期待するのは、非現実的だろう。だから GET 解析の困難さはいまや G ではなく、適切な E のデータを揃えるところにある。同じくスーパーコンピュータを駆使して医学研究をする難しさは、計算機活用技術よりは扱える、あるいは扱って意味のあるデータをどのように揃えるかにある。

それができるのは、計算技法の本質を理解していて医師や臨床研究者と深い対話ができる情報計算技法の専門家であり、カルテに記載されている医学用語の読解できる素養のある情報処理の実務にも通じた研究者あるいは研究支援者である。

Evidence-Based Medicine の難しさ

先日、薬ではなく食や運動によって健康を維持する活動を進めようという、国と地方自治体の立ち上げの会合に出席したが、行政側の関係者が、異口同音に”Evidence を確立して大いに輸出する（産業として育成する）”と威勢よく発言していることに驚いた。なぜなら、そのような Non Pharmacological Intervention の安全性を確認することは難しくないにしても、効果を実証するのは、とくに食の場合は

医薬品より難しいのではないかとと思われるからだ。

治療法の効果を確認するには時に、長い年月が必要だ。例えば、コレステロールの高い心筋梗塞を起こすリスクの患者に、抗コレステロール薬を投与したら発症のリスクを下げられるということ、プラセボを使った2重盲検法で初めて示したのが1984年にJAMAに発表された有名な論文である

(JAMA84)。その研究には大規模なヒトの集団と長い年月が掛かっている。だが、コレステロールの値をどのくらいに保つべきかについては、今でも専門家の間でさえ、大きな論争の種になっている。高血圧の治療についても同様だ。

・ The Lipid Research Clinical Coronary Primary Prevention Results, JAMA, 251: 351-364, 1984.

新薬開発における第3相試験でも、機序が未知な疾患の標的候補を探すことも、治療効果を適切に把握するためのバイオマーカーを探すことも、大きな集団による時間が掛かる追跡が必要である。その時必要なのは、研究に参加してくれる人のマネジメントであろう。それには薬づくりの必要性とその妥当な方法について、開かれた議論がなされていなければならないだろう。科学的な視点に立てば健康食材についても、実は同じような開かれた議論が必要ではなかろうか。

食と腸内細菌は、臨床試験における患者の層別化に影響するほど重要な因子だと認識されてきている。とくに高齢者を対象とした長期にわたる研究の場合、その影響は少なくないと思われるが、食のデータをどのように記録していくかは、難しい問題だろう。

これに対処する新しい方法の一つは、スマートフォンのような装置で、個人が自分でデータを収集する方法だ。ネット第2革命が進行している現在では、データの収集も、従来型の健康医療サービスの提供者側の計算環境を利用するのではなく、サービスの受け手の情報通信機器を活用することを併用する必要がある。つまり被験者参加型の集団研究である。そのような方向への努力もすでに数多く始まっている (Swan12/12, Edwards14)。

・ Melanie Swan, Crowdsourced Health Research Studies: An Important Emerging Complement to Clinical Trials in the Public Health Research Ecosystem, Journal of Medical Internet Research, 14(2), 2012.

・ M. Swan, Scaling crowdsourced health studies: the emergence of a new form of contract research organization, Personalized Medicine, 9(2), 223-234, 2012.

・ C. Edwards, Using Patient Data for Personalized Cancer Treatments, Communications of the ACM, 57(4):13-15, 2014.

本当のイノベーション

医学におけるビッグデータの流れが健全に発展するためには、

- (1) データ収集において医師の負担を増やさない
- (2) データ収集を含めて研究計画とデータの管理ができる情報計算の専門家がいる
- (3) データの管理と解析の実務を担える広い意味での技術的専門家がいる

(4) 参加者に医学的な知識とデータの収集管理に関する基本技能を学習してもらう

(5) 信頼のおけるチームを研究が終わるまで安定的に維持する

必要があるだろう。

ICT の視点でみると、医師や他の医療関係者と深い対話ができ、データを扱う実務の専門家たちをまとめられる人材がいなければならない。こうした人材が生まれるためには、実際の課題で経験を積むことが必要である。ところが、そのような実習の機会は、なかなかない。とくに大規模な研究では、経験を積む機会を見つけるのは大変難しいであろう。結局、前例のないような大規模な、新しい目的をもったヒトの集団を対象にした研究では、それにふさわしい研究者がおのずから育つような環境を構築して進めていくことが必要になろう。

このイノベーションを遂行するためには、そのような人材を育て、働いてもらえる職（ポスト）を用意する必要がある。そのための財務的な措置も必要になる。これは現状の改革を伴う。だからむしろ体制の改革を伴う **Renovation** と呼ぶべきかもしれない。

そのような専門家を直接雇用するのは、医療機関か、大学の医学部か、大学病院の新しい部署か、サービスを提供するソリューション企業か、あるいはそれらのすべてなのか。今は判然としない。しかし高齢少子化と医療介護関連の国の予算が膨らんでいる現状を変えるには、ゲノムと ICT の加速度的な進歩を、問題解決に活用していかざるをえないだろう。そこでは高齢者に区分される医療や介護サービスの受け手も参加型の事業を考える必要がある。

イノベーションは、こうしたサービスの受け手の参加とゲノムと ICT の活用にあるが、ICT の活用には新しい人材を緊急に育成し、専門職を用意する必要がある。それは現在の医療の先にある **Digital Medicine** と **Precision Medicine** 実現の踏み台だといえよう。

おわりに：もっと議論を！

臨床試験 **Clinical Trial** は、製薬会社にとってもっとも費用が掛り、失敗するリスクも高い開発過程である。またすでに承認されている薬でも、効果や安全性や他の適応を探るための大規模な臨床研究がなされる必要性は高くなっている。なぜなら、ゲノム解読技術の進歩もあり、「一種類の薬で全部の患者に対応する」のは、最早不可能な時代になってきたからだ。承認されている薬だからといって誰にでも効くという保証はない。**Precision Medicine** の時代には、その見直しが行われるべきではないか。医薬品開発の基礎になる生物医学研究や薬づくりの **Early Stage** における研究技法の長足の進歩に較べると、規制の規範となる考え方は古色蒼然という感がある。毒性評価法なども半世紀以上変わらない定番 **Gold Standard** だ。

その仕組みを見直すべきだという議論が、最近とくに米国で活発になってきた。超党派で下院の委員会で議論している **21st Cure** 構想もその一つだ。こうした議論は、薬づくりの新しい **R&D** モデルを探る動きと、軌を一にしているようにも見える。その議論の機会に乏しい我が国では、臨床試験やコホート研を如何に進めるべきかという議論自体があまり活発になされていないようだ。もっともリスク高く、コストもかかる臨床試験を外注するというビジネス・モデルにも疑問がある。**G x ICT = Innovation** という前提で考えた時、臨床試験にはイノベーションの大きな可能性があるからだ。そのイノベーションの実行には、実は現在の健康医療サービスのシステムの、人材に関する組み換え(リフォーム)が必要なの

ではないか、というのがこの小文の骨子である。これはもちろん結論ではなく、セミナー参加者に考えていただくための題材の一つである。関心を持っていただければ幸いである。

参考文献

Digital Medicine と Precision Medicine については、以下の 3 文献が参考になる。とくに Huber のレポートは、FDA の改革を提案しており興味深い。

- ・ National Research Council, *Toward Precision Medicine*, National Academies Press, 2011.
- ・ The President's Council of Advisors on Science and Technology, *REPORT TO THE PRESIDENT ON PROPELLING INNOVATION IN DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT, AND EVALUATION*, 2012.
- ・ P. Huber, *The Digital Future of Molecular Medicine: Rethinking FDA Regulation*, Manhattan Institute, 2013. (http://www.manhattan-institute.org/pdf/fda_06.pdf)

ICA Visionary Seminar: 薬づくりの新しいR&Dモデルを探る - 2014

2014年9月9日 第3回: 社会に開かれた薬づくり

医療のデジタル化と精密化とビッグデータ

神沼二真(かみぬまつぐちか)

kaminuma@join-ica.org

サイバー絆研究所

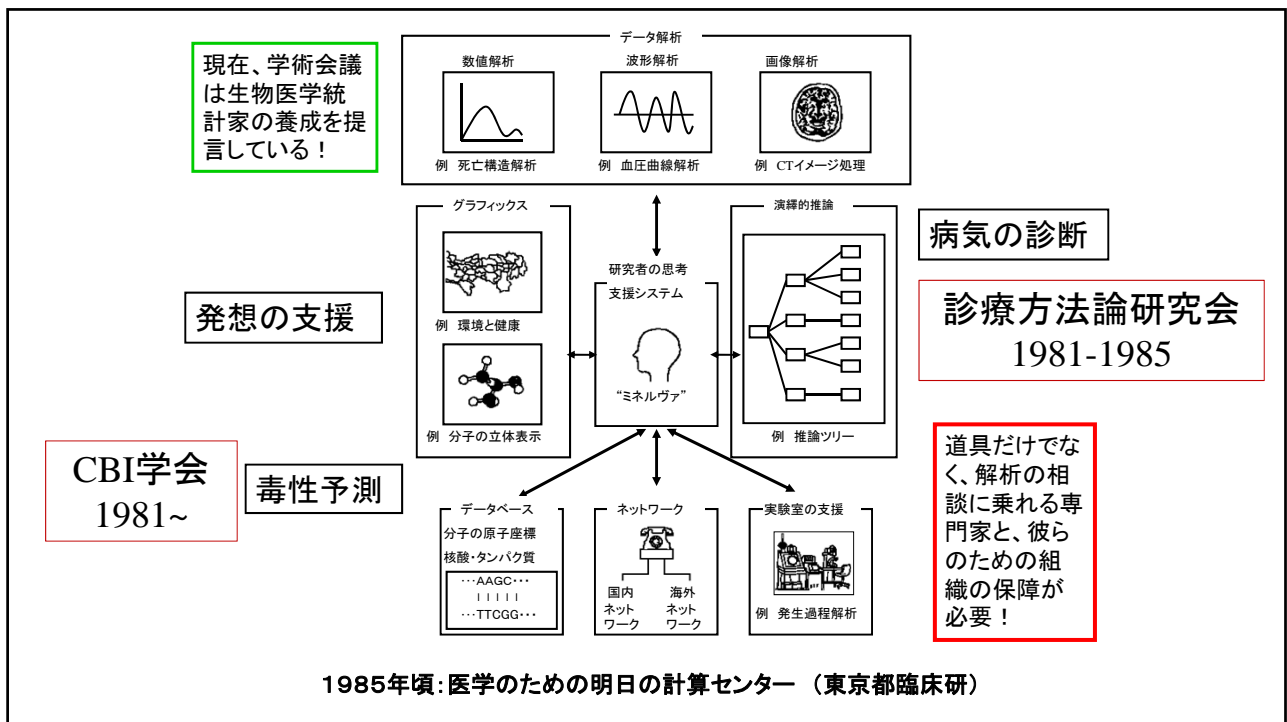
The Institute for Cyber Associates



東京都臨床医学総合研究所 1975年～1985年 医学データの解析

- ・医学で出会うあらゆるデータに対応する
- ・計算環境の整備 + 開発と活用の専門家づくり

Medical Informatics/ChemBio Informatics



人工知能AI: 専門知識Expertによる判断

- 1971年、日立製作所情報システム研究所、神沼ら
- → システム開発研究所
- 心疾患の鑑別診断(三井記念病院 町井潔医師)
- 先天性心疾患+後天性弁膜症
- 疾患ごとの症例が少なく統計的手法は無理
- 医師の経験知識を論理(規則)として記述する
- 複数の検査結果を組み合わせる

米国のArtificial Intelligence in Medicine AIM Group

- E. H. Shortliffe, MYCINE (文光堂から翻訳)
- C. A. Kulikowski, Expert System, Glaucoma 緑内障
- P. Szolovits, MIT, Digitalis 投与法
-
- AI, Expert System, Knowledge Engineering, 推論マシン、
- 第5世代コンピュータ; Prolog, List,

診断の経験知識の同等な論理表現
1980年代: エキスパートシステム、知識工学、人工知能

$$D_1 = S_1 \wedge (S_2 \vee S_3)$$

$$D_2 = S_1 \wedge \neg S_3$$

$$D_3 = \neg S_1$$

図1. プール代数による疾患の表現

	S ₁	S ₂	S ₃
D ₁	1	1	
	1		1
D ₂	1		0
D ₃	0		

図2. 論理表による疾患の表現

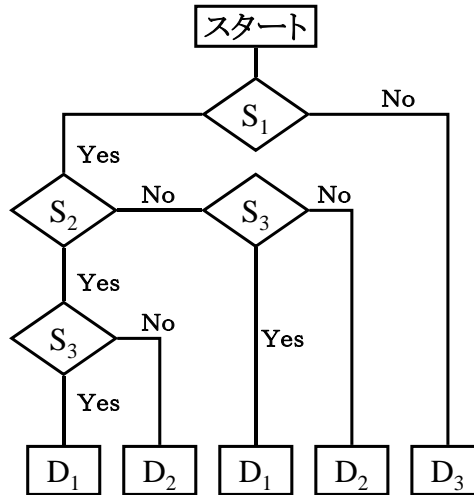
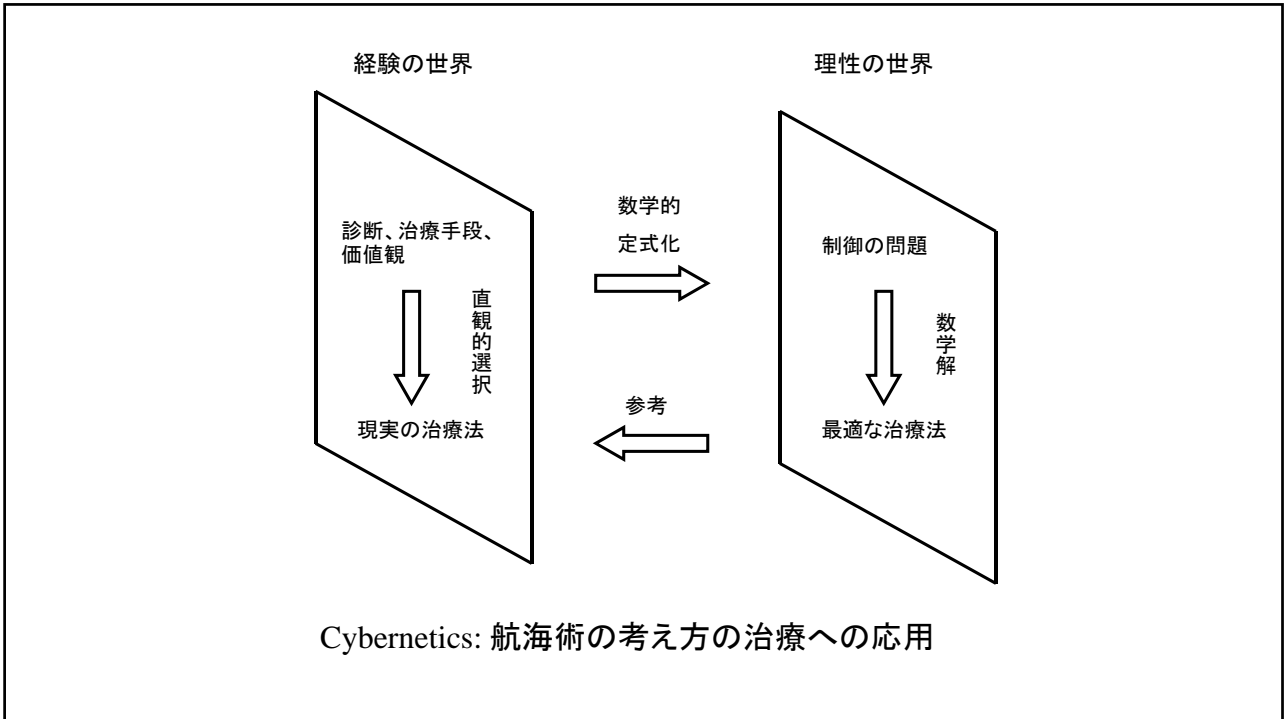


図3. 枝分かれの流れによる疾患の表現

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
- 薬を最適(効果的かつ経済的)に使う



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

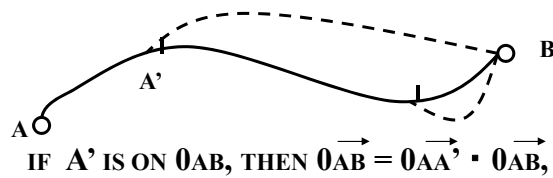
動的計画法の治療への応用

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

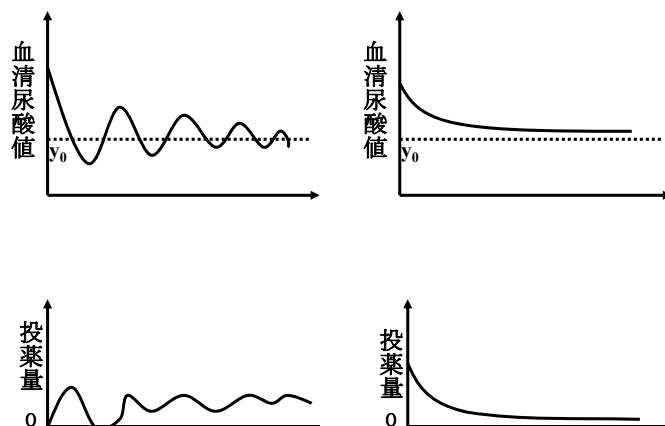
動的計画法の基礎となる政策の原理

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	インシュリン
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 $\min_x J(x) = \min_x \int_0^T \{(y - y_0)^2 + \lambda x^2\} dt$

目標を達成する計画の数学

- ・ N. WienerのCyberneticsの思想 (N. Wiener, Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine, MIT Press, 1948).
 - 変えられない変数: システムの特性
 - 変えられる変数: 制御手段、打ち手
 - 状況: 状態、時間で変わる
- ・ Operations Research (OR):
 - 第2次世界大戦の英米の計量的な作戦技法 (T. L. Saaty, Mathematical Methods of Operations Research, McGraw-Hill, 1959)
- ・ 数理計画法
 - 線型計画法 Linear Programming
 - 2次計画法 Quadratic Programming
 - 動的計画法 Dynamic Programming

それから40年 …… 疾患関連遺伝子の発見
Genomics-Omics to Path/Net to Diseases and Targets

痛風の病理：
血清中の尿酸
SUAのバラン
スの機序

図はセミナーの発表時に掲載する

H. Matso et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload, Scientific Reports, 4: 3755, 2014.

Big Data の時代 ?

Big Data = Genome x EMR

EMR = Electric Medical Record

医療機関管理の診療記録

PHR = Personal Health Record

個人管理の健康医療記録

発見への寄与：年月と労力と忍耐

- 因果関係の気づきと検証
 - 疾病あるいは症状の原因の同定
 - 症例を多く集める：数千から数万人の患者
 - 追跡に長い年月が必要
- 制御法、介入法の有効性の検証
 - 薬の臨床試験、環境要因の有効性と有害性の検証
- 医療サービスシステムの適切なデザイン

目標：最適の対策を最小の費用で！

Mayo Clinic : PGx + DS

CancerLinQ : 米国臨床がん学会

IBM “Watson” Supercomputer
NY Genome Center
Brain Cancer: Glioblastoma

Big Data + AI 成功の条件: 進化学習機能

- Oh, cool、格好いい！ 認められ就職できる！
- Super Computer, Brain Computer, ...
- AI, Neural Computer, Big Data
- パターン認識、機械学習、データマイニング、ビッグデータ、
•
- Tiresome, Bothersome, しんどい、成果になり難い！ 求職に不利！
用語と表記の統一
- データ集めと入力 + データの維持・管理・保護
- Privacy & Security

Regulatory Research: 科学・技術と価値観

- | | |
|-------------|-------------|
| • 真理の探究 | • 課題解決 |
| • 自然認識 | • 対象の理解 |
| • 知的好奇心 | • 正義感、愛、志 |
| • 没価値 | • 価値追求 |
| • 基礎的な方法論 | • 応用的な方法論？ |
| • | • |
| • 夢がある | • 人のためになる |
| • 貢献が派手 | • 貢献が地味 |
| • 研究費申請に有利？ | • 研究費申請に不利？ |

科学技術を有効に活用するための科学と技術の重要さに目覚めていない。

人材の涵養とポストの設置

米国医療人工知能学会 AMIA の白書

C. A. Kulikowski, E. H. Shortliffe, M. A. Musen 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)

NIHでBig Data対応ポストを設置

L. Ohno-Machdo, NIH's Big Data to Knowledge initiative and the advancement of biomedical informatics, JAMA, 21(2), 2014.

安全なサービスを提供するための Regulatory Sciences:
その理解と受容度は国の成熟度を表す？



お疲れさま